

阿朴菲类生物碱的药代动力学研究进展

林晓婉¹, 王瑞琪¹, 谭银丰², 张小坡^{2*}

(1. 哈尔滨商业大学药物工程技术研究中心, 黑龙江 哈尔滨 150076; 2. 海南医学院药学院, 海南 海口 571199)

[摘要] 阿朴菲类生物碱属于异喹啉类生物碱, 是一类自然界中广泛存在的天然产物。现代药理学研究发现阿朴菲类生物碱具有抗氧化、抗肿瘤、抗风湿等多种药理活性, 因此, 阿朴菲类生物碱药代动力学的研究对其临床用药及新药物制剂开发有着重要的指导意义。简介几种常见的阿朴菲类生物碱的药代动力学研究进展, 以期为阿朴菲类生物碱的深入研究提供参考。

[关键词] 阿朴菲类生物碱; 药代动力学; 组织分布

[中图分类号] R969.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2020) 06-0451-08

Advances on Pharmacokinetic Researches on Aporphine Alkaloids

LIN Xiaowan¹, WANG Ruiqi¹, TAN Yinfeng², ZHANG Xiaopo²

(1. Research Center of Pharmaceutical Engineering Technology, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China;

2. School of Pharmaceutical Science, Hainan Medical University, Haikou 571199, China)

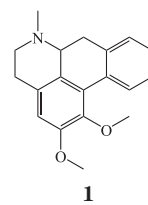
[Abstract] Aporphine alkaloids belonging to the isoquinoline alkaloid family is a natural product existing widely in nature. Modern pharmacological studies have found that aporphine alkaloids possess a lot of pharmacological activities such as anti-oxidation, anti-tumor and anti-rheumatis, therefore, the pharmacokinetic studies of aporphine alkaloids play a significant role in guiding the development of clinical drugs and new drug preparations. This paper summarizes the pharmacokinetic studies of several common aporphine alkaloids, with an aim to provide reference for further investigation of the pharmacokinetics of aporphine alkaloids.

[Key words] aporphine alkaloid; pharmacokinetics; distribution

阿朴菲类生物碱是天然生物碱的一个重要类型, 在自然界中广泛分布并具有重要生物活性。目前在自然界中已经分离得到的阿朴菲类生物碱有 500 多种, 包括荷叶碱、木兰花碱、塔斯品碱及波尔定碱等。阿朴菲类生物碱具有抗氧化、抗病毒以及抗肿瘤等多种药理作用。药代动力学 (简称药动学) 主要研究药物在体内吸收、分布、生物转化、代谢和排泄等的动态变化。通过检测个体内药物浓度随时间的变化关系、检测药物的组织分布, 了解其作用过程。阿朴菲类生物碱分布广泛且种类繁多, 因此近年来对其活性及其在体内的药动学过程日渐成为研究热点。本文旨在探讨荷叶碱、木兰花碱等 10 种常见阿朴菲类生物碱的体内药动学参数以及给药途径、给药剂量和给药时间对其药动学的影响, 以期为临床制定合理的给药方案提供参考。

1 荷叶碱

荷叶碱 (**1**) 的药理作用广泛, 具有降低血脂、降低脂肪酶活性、抗动脉粥样硬化、抑菌、抗病毒、抗氧化及抗肿瘤等药理作用^[1]。



Wang 等^[2] 对大鼠静脉注射荷叶碱 ($0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 和经口给药荷叶碱 ($10.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), 不同时间点眼静脉取血, 并在经口给予荷叶碱后的特定时间收集大鼠肝、肾、脑等组织, 采用液相二级质谱 (LC-MS/MS) 测定荷叶碱在血浆及组织中的分布; 实验结果表明, 荷叶碱在体内分布迅速, 体内吸收循环较差, 绝对生物利用度仅为 $(1.9 \pm 0.8) \%$, 经口给药与静脉注射相比, 药时曲线下面积 ($\text{AUC}_{0 \rightarrow t}$) 小, 清除率及表观分布容积大, 经口给药后荷叶碱在组织中的 $\text{AUC}_{0 \rightarrow 4h}$ 依次为肾 > 肺 > 脾 > 肝 > 脑 > 心

接受日期: 2019-08-12

项目资助: 国家自然科学基金 (No.81760628)

*** 通讯作者:** 张小坡, 教授;

研究方向: 南药黎药的研究与开发;

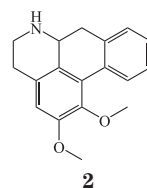
Tel: 0898-31350780; **E-mail:** z_xp1412@163.com

脏, 在没有肝脏代谢的情况下口服给药, 大部分的荷叶碱 (50.7%) 通过肾脏与母体药物荷叶碱一起排泄。Gu 等^[3]用 LC-MS/MS 含量测定方法研究 SD 大鼠经口给药不同剂量荷叶碱后其在血浆内的药动学特征, 以及单剂量静脉注射后其药动学及组织分布特征; 实验结果表明, 荷叶碱在体内的绝对生物利用度较低且与剂量无关, 静脉给药后荷叶碱在体内主要分布于肝脏和脂肪组织中, 脑组织中的荷叶碱浓度几乎与血浆中的浓度相等, 表明荷叶碱可以通过血脑屏障。刘虹等^[4]建立高效液相色谱-紫外检测法 (HPLC-UV), 检测 Wistar 大鼠灌胃给予不同剂量荷叶碱提取物后的血药浓度及相关药动学参数; 实验结果表明, 半衰期 ($t_{1/2}$)、达峰时间 (T_{max}) 等药动学参数随剂量增加无明显变化, 提示该药不具有剂量依赖性, 而峰浓度 (C_{max})、 $AUC_{0 \rightarrow t}$ 则与剂量呈正相关。王玉霞等^[5]研究 Beagle 犬经口给予不同剂量荷叶碱后, 荷叶碱在血浆中的药动学特征; 实验结果表明, 荷叶碱在 $0.515 \sim 2.06 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 质量浓度范围内具有良好的线性关系 ($r=0.9933$), 荷叶碱在体内符合一级药动学过程。王玉霞等^[6]在另一项研究中将荷叶碱与何首乌二苯乙烯苷部位配伍, 研究其在 Beagle 犬体内的药动学特征, 建立反向高效液相色谱 (RP-HPLC) 法测定荷叶碱在血浆中的浓度; 实验结果表明, 配伍前后荷叶碱的吸收半衰期、分布半衰期等无明显差异, 配伍何首乌二苯乙烯部位可能对荷叶碱在 Beagle 犬体内的吸收、分布过程无影响, 配伍后荷叶碱在体内的消除半衰期变短, 两药配伍可能加快荷叶碱在体内的消除。

2 N-去甲基荷叶碱

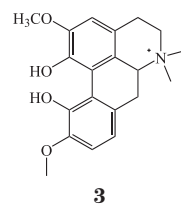
目前, 有关 N-去甲基荷叶碱 (2) 的研究相对较少。何晓曦^[7]建立了超高效液相色谱 (ultra performance liquid chromatography, UPLC) 检测方法, 观察分别经口给药及静脉注射给予荷叶碱总生物碱提取物后大鼠体内荷叶碱及 N-去甲基荷叶碱的药物浓度, 并计算其药动学参数。该实验数据显示, 经口给药后, N-去甲基荷叶碱的 T_{max} 为 1.65 h, $t_{1/2}$ 为 2.94 h, 吸收速率和消除速率均比荷叶碱慢; 静脉注射用药结果与经口给药药动学的情况一致; N-去甲

基荷叶碱的表观分布容积为 $(10.34 \pm 2.64) \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$, 较荷叶碱更高, 推测其在体内分布更广泛, 在体内的生物利用度高达 79.91%, 可更为充分地被机体吸收。



3 木兰花碱

木兰花碱 (3) 可从木兰花、青风藤及功劳木中提取。药理学研究表明, 木兰花可降低大鼠餐后血糖水平, 增加葡萄糖负荷大鼠的胰岛素分泌^[8]。孙玲等^[9]研究发现, 木兰花碱亦可对脂多糖 (LPS) 诱导的急性肺损伤起到较好的保护作用。

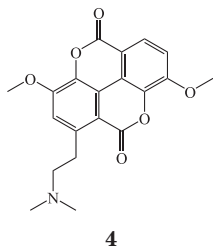


马全明等^[10]研究 Wistar 大鼠尾静脉给药 ($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 后不同时间点采血, 木兰花碱在大鼠血浆内的浓度及药动学过程; 实验结果表明, 木兰花碱在中央室消除很快, 自中央室向外周室分布也相对较快, 体内药动学过程符合二室模型。谢彤等^[11]建立 HPLC-MS/MS 测定方法检测 SD 大鼠灌胃给予 $10 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 青风藤提取物 (含木兰花碱) 后的药动学特征。实验结果表明, 木兰花碱在 $5.8 \sim 2960.0 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 质量浓度范围内具有良好的线性关系 ($R^2=0.9998$); 木兰花碱的半衰期约为 6 h, 表明木兰花碱在体内的消除较慢, 药效的维持时间较长, 若长期服用木兰花碱, 则可能在体内造成蓄积。曹慧坤等^[12]将 SD 大鼠灌胃给予功劳木提取物 (含木兰花碱) 后, 用 LC-MS/MS 分析方法研究木兰花碱在大鼠体内的药动学特征; 实验结果表明, 木兰花碱在体内 0.11 h 达到最高浓度, 表明木兰花碱在体内具有较快的吸收速率。Bao 等^[13]建立 UPLC-MS/MS 法, 测定木兰花碱在大鼠体内的药动学特征及组织分布; 实验结果显示, 木兰花碱经口给药的生物利用度为

22.6%, 根据其在血浆及各组织中的浓度时间曲线分析表明, 木兰花碱可以广泛、迅速地分布到各组织, 其中肝中的木兰花碱浓度最高, 其次是心脏、脾和肺, 脑内的木兰花碱浓度最低, 表明其难以穿过血脑屏障。

4 塔斯品碱

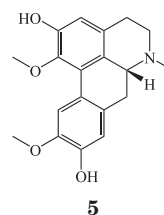
张彦民等^[14]研究发现, 塔斯品碱(4)可能通过降低瘤体组织内血管内皮生长因子(VEGF)、兔抗人单克隆抗体(Bax)等蛋白的表达, 从而抑制小鼠S180肉瘤的生长。该课题组另一研究发现, 塔斯品碱可抑制A549细胞中与血管生成密切相关的基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、MMP-9的表达, 或可用于肿瘤抗血管生成治疗^[15]。



李义平等^[16]建立RP-HPLC分析方法, 测定经口给予塔斯品碱后大鼠血浆中的浓度变化, 研究其药动学特征。该实验数据显示, 塔斯品碱在15.63~903.7 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 质量浓度范围内呈现良好的线性关系; 塔斯品碱在体内2.84 h可达到最高浓度, 消除半衰期为10.96 h, 表明经口方式给药, 塔斯品碱在大鼠体内的吸收较慢, 消除很慢。Lu等^[17]对大鼠静脉分别注射塔斯品碱溶液和塔斯品碱脂质体, 通过HPLC研究这2种剂型在大鼠体内的药动学及组织分布特征。该研究表明, 塔斯品碱脂质体溶液型药物的AUC高于塔斯品碱溶液型药物, 而表观分布容积、分布相和消除相半衰期等药动学参数则是塔斯品碱溶液型药物较高; 就组织分布而言, 2种剂型在肺中的AUC均高于其他器官, 溶液型在心脏和脑的AUC比脂质体型高, 在脾、肾和肝中的结果则反之。提示, 药物与脂质体融合后可能延长了塔斯品碱在体循环的保留时间, 增加了其向脾和肝的分布, 但减少了其向心脏和脑的分布。

5 波尔定碱

研究发现, 波尔定碱(5)具有抗氧化活性, 可抑制体外低密度脂蛋白的氧化和体内动脉粥样硬化的发生^[18-19]。药理学研究发现, 波尔定碱可通过促进胰岛素分泌、调节小肠转运体、增强对糖尿病动物模型的内皮保护作用等方式防治及缓解糖尿病的发展^[8]。

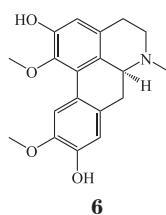


Cermanová等^[20]对LW-大鼠和TR-大鼠经口给药和静脉注射给药后药动力学研究实验结果显示, 经口给药和静脉注射给药波尔定碱在其血液中的浓度差异很大: LW-大鼠经口给药后, 血浆浓度迅速下降到检测限以下, 无法测定其药动力学参数; 静脉给药后, $\text{AUC}_{0 \rightarrow \infty}$ 为 $(0.05 \pm 0.01) \text{g} \cdot \text{min} \cdot \text{L}^{-1}$, $t_{1/2}$ 为 $(12.0 \pm 4.6) \text{min}$, 表明波尔定碱在体内迅速消除且生物利用度较低; 与LW-大鼠相比, 静脉注射波尔定碱后TR-大鼠的 C_{max} 增加, 消除期延长, 表明TR-大鼠所缺少的多药耐药相关蛋白2(Mrp2)能在波尔定碱的消除中发挥重要作用。Jiménez等^[21]采用HPLC检测方法研究Wistar大鼠经口给予不同剂量波尔定碱后其在体内的药动学及组织分布特征。该实验结果表明, 波尔定碱在体内迅速吸收, 并于给药后的15~30 min达到最大血浆浓度, 且其血药浓度与剂量呈正相关; 对其组织分布的研究数据表明, 30 min后波尔定碱在肝内达到最高浓度, 且其在肝中的分布呈剂量依赖性; 波尔定碱在肝中的浓度是在脑中分布浓度的3~4倍, 高于在心脏组织中浓度的10倍, 提示波尔定碱可能优先分布在肝中, 并且可能被肝保留。

6 异波尔定碱

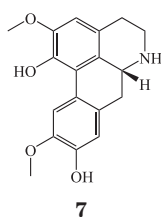
研究显示, 异波尔定碱(6)可清除活性氧(ROS)和自由基, 阻断次黄嘌呤-黄嘌呤氧化酶体系, 具有抗氧化活性^[22]。然而, 异波尔定碱的相关研究较少。

Li 等^[23]建立 LC-MS/MS 检测方法研究大鼠经口给药及静脉注射异波尔定碱后体内的药代动力学特征。该研究表明, 静脉注射后 $t_{1/2}$ 为 (16.4 ± 6.7) min, 清除速率 (CL) 为 (0.146 ± 0.024) L · min⁻¹ · kg⁻¹, 提示异波尔定碱在体内具有较快的吸收速率; 经口给药后, 异波尔定碱被迅速吸收, 但其血药浓度很低, 接近定量下限, 且在 2 h 后低于定量下限无法检测, 仅为 1.4%, 表明异波尔定碱口服生物利用度极差。



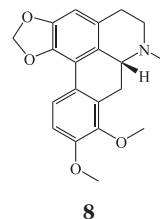
7 去甲异波尔定碱

Cao 等^[24]研究发现, 去甲异波尔定碱 (**7**) 可减少炎症细胞的浸润和滑膜增生, 能剂量依赖性地改善关节损伤, 具有抗风湿活性。陈建忠等^[25]研究了去甲异波尔定碱静脉注射和灌胃给药后, 其原型药物及其主要代谢物去甲异波尔定-9-O- α -葡萄糖醛酸苷在大鼠体内的药代动力学特征和生物利用度。该实验结果显示, 去甲异波尔定碱及其代谢物在大鼠体内的生物利用度分别为 2.77% 和 88.6%; 大鼠以静脉注射方式给药后, 去甲异波尔定碱及其代谢物的药代动力学参数 $t_{1/2}$ 分别为 (42.16 ± 36.56) 和 (375.26 ± 176.89) min, 消除速率常数 (k_e) 分别为 (0.0249 ± 0.0129) 和 (0.0037 ± 0.0024) min⁻¹; 大鼠经口给药后, 去甲异波尔定碱及其代谢物的药代动力学参数 T_{max} 分别为 (23.33 ± 13.29) 和 (45.00 ± 9.49) min, k_e 分别为 (0.0252 ± 0.0076) 和 (0.0027 ± 0.0010) min⁻¹。因此, 去甲异波尔定碱在体内生物转化迅速且生物利用度低, 而与原型药物相比, 其代谢物在体内的血药浓度较高且消除缓慢。



8 克班宁

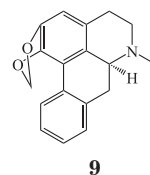
药理学研究表明, 克班宁 (**8**) 具有镇静、增强中枢抑制的作用、对于电及化学刺激引起的小鼠疼痛具有镇痛作用、具有一定的体外抗肿瘤活性^[26]; 也可对抗氯仿、氯化钡和乌头碱诱发的心律失常^[27]。



马云淑等^[28]建立高效液相法测定克班宁注射剂 (2.0 mg · kg⁻¹) 在雌、雄家兔体内的药代动力学过程; 结果显示, 克班宁注射剂在家兔体内的药代动力学过程符合二室模型, 根据药代动力学参数推测, 克班宁注射剂在家兔体内迅速广泛分布, 维持有效血药浓度的时间较短, 雌、雄家兔的药代动力学参数没有明显差异, 不具有统计学意义。商庆节^[29]用高效液相色谱仪测定克班宁注射剂在大鼠体内的血药浓度的实验结果显示, 克班宁注射剂在大鼠体内的药代动力学过程呈一室开放模型, 药物进入体内后快速向血液及各组织器官分布, 其生物半衰期 $t_{1/2}$ 为 (39.66 ± 3.92) min, 可见克班宁在大鼠体内可较快消除; 克班宁在体内各组织中的分布浓度由高到低依次为肺、脾、肾、肝、脑、心; 在大脑中检测出一定量克班宁, 提示该药物可能能够通过血脑屏障进入中枢神经系统。

9 莲碱

药理研究显示, 莲碱 (**9**) 具有强烈的有丝分裂作用, 从而具有较强的抑菌活性^[7]; Ma 等^[30]研究发现, 莲碱可增加脂肪细胞的葡萄糖消耗量, 可能具有降糖作用。



Liu 等^[31]研究发现, 大鼠静脉注射给药后, 莲碱的 CL 约为 (3.76 ± 0.63) L · h⁻¹ · kg⁻¹, 表明莲碱

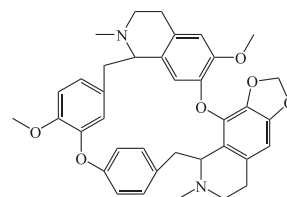
在体内迅速消除;口服给药后,莲碱迅速被吸收并在约 0.22 h 达到其峰值浓度,莲碱的药动学曲线显示出双峰特征,可能存在肝肠循环,且除肝脏外所有组织均在 20 min 达到峰值,给药 8 h 后,莲碱基本在各组织器官中均检测不到,莲碱在组织器官中的药动学与血浆中特点一致;组织分布显示,莲碱在肝和肺中的组织浓度最高,其次是肾、脾和心脏,表明肝和肺可能是其靶向器官;此外,大脑中亦可检测到莲碱,表明莲碱能够通过血脑屏障。

10 千金藤碱

研究显示,千金藤碱(10)可以辅助抗癌药物发挥协同作用,同时自身也能起到一定抗癌作用,可以作为热敏增剂诱导肿瘤细胞凋亡,可抑制艾滋病病毒,还具有清除自由基,治疗感染性休克等多种药理作用^[32]。

Deng 等^[33]采用 LC-MS/MS 法研究 SD 大鼠经

口服给药(10 mg·kg⁻¹)和静脉注射(1 mg·kg⁻¹)千金藤碱后其在体内的药动学特征:药动学参数显示,静脉注射后 C_{max} 为(153.17±16.18) μg·L⁻¹, t_{1/2} 为(6.76±1.21) h,表明千金藤碱不易被吸收;口服千金藤碱约 2.67 h 后吸收并达到最大浓度(46.89±5.25) μg·L⁻¹, t_{1/2} 为(11.02±1.32) h,口服千金藤的生物利用度为(5.65±0.35)%,生物利用度极差。



10

11 结语

上述阿朴菲类生物碱的药动学参数及代谢产物研究情况总结如表 1 和表 2 所示。

表 1 阿朴菲类生物碱的主要药动学参数

Table 1 Main pharmacokinetic parameters of aporphine alkaloids

成分	给药方式及剂量	血样采集时间	药动学参数	模型研究	参考文献
荷叶碱	iv, 0.2 mg·kg ⁻¹	给药后 0.03~24 h	t _{1/2} =(6.6±3.1) h	非房室模型	[2]
	po, 10 mg·kg ⁻¹	给药后 0.08~24 h	t _{1/2} =(6.5±2.1) h, T _{max} =(1.0±0.5) h, C _{max} =(45.3±19.1) μg·L ⁻¹ , F=(1.9±0.8)%	非房室模型	[2]
	iv, 0.2 mg·kg ⁻¹	给药后 0.083~24 h	t _{1/2} =(0.6±0.2) h	一室模型	[3]
	po, 2 mg·kg ⁻¹	给药后 0.033~24 h	t _{1/2} =(1.5±0.8) h, T _{max} =(0.9±0.4) h, C _{max} =(13.5±5.1) μg·L ⁻¹ , F=(3.8±1.4)%	一室模型	[3]
	po, 100 mg·kg ⁻¹	给药后 0.16~8 h	t _{1/2} =(0.56±0.06) h, T _{max} =(1.25±0.03) h, C _{max} =(0.496±0.047) μg·L ⁻¹	二室开放式模型	[5]
荷叶碱 (荷叶提取物)	po, 106.3 mg·kg ⁻¹	给药后 0~24 h	t _{1/2} =(4.18±2.5) h, T _{max} =(1.50±0.41) h, C _{max} =(278.75±38.98) μg·L ⁻¹	无	[4]
荷叶碱 (荷叶碱总提取物)	iv, 4.5 mg·kg ⁻¹	给药后 0.083~12 h	t _{1/2} =(2.09±0.64) h	非房室模型	[7]
	po, 22.5 mg·kg ⁻¹	给药后 0.083~12 h	t _{1/2} =(2.48±0.66) h, T _{max} =(0.9±0.72) h, C _{max} =(1705.62±450.92) μg·L ⁻¹ , F=57.13%	非房室模型	[7]
去甲基荷叶碱 (荷叶碱总提取物)	iv, 2 mg·kg ⁻¹	给药后 0.083~16 h	t _{1/2} =(2.09±0.64) h	非房室模型	[7]
	po, 10 mg·kg ⁻¹	给药后 0.083~12 h	t _{1/2} =(2.94±0.40) h, T _{max} =(1.65±0.78) h, C _{max} =(0.566±0.09) μg·L ⁻¹ , F=79.91%	非房室模型	[7]
木兰花碱	iv, 10 mg·kg ⁻¹	给药后 0.25~36 h	t _{1/2} =(3.148±0.143) h	二室模型	[10]
	iv, 5 mg·kg ⁻¹	给药后 0.083~24 h	t _{1/2} =(1.5±0.7) h, C _{max} =(2453.4±592.3) μg·L ⁻¹	非房室模型	[13]
	po, 15 mg·kg ⁻¹	给药后 0.083~24 h	t _{1/2} =(13.2±8.2) h, C _{max} =(181.5±14.5) μg·L ⁻¹ , F=22.6%	非房室模型	[13]
木兰花碱 (青风藤提取物)	po, 10 g·kg ⁻¹ (提取物)	给药后 0.16~12 h	t _{1/2} =6.08 h, T _{max} =0.96 h, C _{max} =0.99 μg·L ⁻¹	非房室模型	[11]

续表 1

成分	给药方式及剂量	血样采集时间	药动学参数	模型研究	参考文献
木兰花碱 (功劳木提取物)	po, 5 g·kg ⁻¹ (提取物)	给药后 0.033~24 h	$t_{1/2} = (4.79 \pm 4.26) \text{ h}$, $T_{\max} = (0.11 \pm 0.04) \text{ h}$	无	[12]
塔斯品碱	po, 20 mg·kg ⁻¹	给药后 0.5~12 h	$t_{1/2} = (10.96 \pm 3.92) \text{ h}$, $T_{\max} = (2.84 \pm 0.17) \text{ h}$, $C_{\max} = (64.15 \pm 4.23) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	一室模型	[16]
塔斯品碱溶液	iv, 12 mg·kg ⁻¹	给药后 0.05~24 h	$t_{1/2} = 5.63 \text{ h}$	二室模型	[17]
塔斯品碱脂质体	iv, 12 mg·kg ⁻¹	给药后 0.05~24 h	$t_{1/2} = 0.70 \text{ h}$	二室模型	[17]
波尔定碱	iv, 10 mg·kg ⁻¹	给药后 0.066~3 h	$t_{1/2} = (0.2 \pm 0.077) \text{ h}$, $C_{\max} = (11 \pm 0.6) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $F = 7\%$	一室模型	[20]
异波尔定碱	iv, 10 mg·kg ⁻¹	给药后 0.083~3 h	$t_{1/2} = (0.273 \pm 0.112) \text{ h}$	无	[23]
	po, 30 mg·kg ⁻¹	给药后 0.083~3 h	$t_{1/2} = (0.56 \pm 0.457) \text{ h}$, $T_{\max} = (0.313 \pm 0.458) \text{ h}$, $C_{\max} = (0.111 \pm 0.095) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $F = 1.4\%$	无	[23]
去甲异波尔定碱	iv, 10 mg·kg ⁻¹	给药后 0.083~24 h	$t_{1/2} = (0.703 \pm 0.609) \text{ h}$	非房室模型	[25]
	po, 60 mg·kg ⁻¹	给药后 0.083~24 h	$t_{1/2} = (0.503 \pm 0.184) \text{ h}$, $T_{\max} = (0.389 \pm 0.2215) \text{ h}$, $C_{\max} = (140 \pm 30) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $F = 2.77\%$	非房室模型	[25]
克班宁	iv, 2 mg·kg ⁻¹	给药后 0.083~1.84 h	$t_{1/2} = (0.575 \pm 0.097) \text{ h}$, $C_{\max} = (1385 \pm 68) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	二室模型	[27]
	iv, 5 mg·kg ⁻¹	给药后 0.083~2.5 h	$t_{1/2} = (0.661 \pm 0.0653) \text{ h}$, $C_{\max} = (6560 \pm 310) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	一室开放模型	[29]
莲碱	iv, 6 mg·kg ⁻¹	给药后 0.083~24 h	$t_{1/2} = (1.77 \pm 0.41) \text{ h}$, $C_{\max} = (1835 \pm 214) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	无	[31]
	po, 20 mg·kg ⁻¹	给药后 0.083~24 h	$t_{1/2} = (1.59 \pm 0.46) \text{ h}$, $T_{\max} = (0.22 \pm 0.084) \text{ h}$, $C_{\max} = (1358 \pm 154) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $F = 84\%$	无	[31]
千金藤碱	iv, 1 mg·kg ⁻¹	给药后 0.083~48 h	$t_{1/2} = (6.76 \pm 1.21) \text{ h}$, $C_{\max} = (153.7 \pm 16.18) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	非房室模型	[33]
	po, 10 mg·kg ⁻¹	给药后 0.083~48 h	$t_{1/2} = (11.02 \pm 1.32) \text{ h}$, $T_{\max} = (2.67 \pm 1.16) \text{ h}$, $C_{\max} = (46.89 \pm 5.25) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $F = (5.65 \pm 0.35)\%$	非房室模型	[33]

iv: 静脉注射; po: 经口给药; $t_{1/2}$: 半衰期; T_{\max} : 达峰时间; C_{\max} : 峰浓度; F : 生物利用度

表 2 阿朴菲类生物碱的代谢产物研究

Table 2 Metabolites of aporphine alkaloids

成分	给药方式与剂量	研究方法	血样采集时间	代谢产物	参考文献
异波尔定碱	po, 30 mg·kg ⁻¹	UPLC-MS/MS	给药后 0.083~3 h	去甲异波尔定-9-O- α -葡萄糖醛酸苷	[23]
	iv, 10 mg·kg ⁻¹	UPLC-MS/MS	给药后 0.083~3 h	去甲异波尔定-9-O- α -葡萄糖醛酸苷	[23]
去甲异波尔定碱	iv, 10 mg·kg ⁻¹	UPLC-MS	给药后 0.083~24 h	去甲异波尔定-9-O- α -葡萄糖醛酸苷	[25]
	po, 60 mg·kg ⁻¹	UPLC-MS	给药后 0.083~24 h	去甲异波尔定-9-O- α -葡萄糖醛酸苷	[25]

UPLC-MS/MS: 液相二级质谱; UPLC-MS: 超高效液相色谱-质谱联用

根据表 1 和表 2 中数据可知, 荷叶碱单体给药时生物利用度仅为 1.9%~3.8%^[2-3]; 荷叶中荷叶碱总提取物给药时荷叶碱和去甲基荷叶碱生物利用度分别达 58% 和 79%^[7], 表明提取物中有其他成分促进了荷叶碱的吸收。大鼠灌胃后木兰花碱单体的消除半衰期长达 13.2 h^[13], 而灌胃给予青风藤提取物、功劳木提取物测得木兰花碱的消除半衰期分别为 6 和

4 h^[11-12], 说明青风藤和功劳木提取物中的其他成分加速了木兰花碱在体内的消除速率。塔斯品碱在水中溶解性较差, 将塔斯品碱混悬于 0.5% 羧甲基纤维素钠中灌胃给药, 塔斯品碱在体内吸收消除均较慢; 而塔斯品碱脂质体具有更大的消除速率, 改变其剂型后改变了塔斯品碱在体内的药动学过程^[17]。静脉注射给药后波尔定碱、异波尔定碱的消除半衰期分

别为 12、16 min^[20, 23], 表明波尔定碱具有较大的消除速率, 而异波尔定碱的构型相较波尔定碱的构型有所改变, 但其在体内依然较快消除; 比较异波尔定碱与去甲异波尔定碱的药动学参数发现, 去甲异波尔定碱的 C_{\max} 高达 $(140 \pm 30) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 而异波尔定碱的 C_{\max} 仅为 $(0.111 \pm 0.095) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[23, 25], 这可能由于其给药剂量不同所致, $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的剂量可能使得其在血浆达到更高浓度。因此, 异波尔定碱和去甲异波尔定碱以灌胃及静脉注射给药后代谢产物相同, 均为去甲异波尔定-9-O- α -葡萄糖醛酸苷^[23, 25], 目前, 对于阿朴菲类生物碱的代谢产物研究较少, 后续可对阿朴菲类生物碱在体内的代谢产物方面进行研究。

综上所述, 由于阿朴菲类生物碱在药理及药动学方面取得了一定的研究成果, 展示了良好的应用前景。药动学具有较高的理论和使用价值, 其基本理论已经渗透到药物设计、药物制剂和药品质量控制等研究开发的各个环节中。对于具有药理活性的阿朴菲类生物碱的药动学研究对药物开发利用具有重要理论与实际意义。但目前阿朴菲类生物碱的药动学研究还仅限于动物实验阶段, 缺乏临床研究。阿朴菲类生物碱的安全性评价也鲜见有文献报道, 其不良反应尚不清楚。因此, 对于阿朴菲类生物碱的临床研究, 并开展其安全性评价具有重要的科学意义, 也是阿朴菲类生物碱今后的研究方向。

【参考文献】

- [1] 戴淳, 宋金春, 杨小青. 荷叶碱的药理作用研究进展 [J]. 中国药师, 2016, 19(5): 988-991.
- [2] Wang F G, Cao J, Hou X Q, et al. Pharmacokinetics, tissue distribution, bioavailability and excretion of nuciferine, an alkaloid from lotus, in rats by LC/MS/MS[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2018, 44(9): 1557-1562.
- [3] Gu S Y, Zhu G H, Wang Y Z, et al. A sensitive liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for pharmacokinetics and tissue distribution of nuciferine in rats[J]. *J Chromatogr B*, 2014, 961: 20-28.
- [4] 刘虹, 郝斌, 朱晓月, 等. HPLC 测定血浆中荷叶碱的浓度及其在大鼠体内的药代动力学研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(12): 165-168.
- [5] 王玉霞, 刘斌, 石任兵, 等. RP-HPLC 法测定 Beagle 犬血浆中荷叶碱的浓度及药动学研究 [J]. 药物分析杂志, 2008, 28(9): 1418-1421.
- [6] 王玉霞, 刘斌, 周在富. 配伍何首乌对荷叶碱在 Beagle 犬体内药代动力学的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(10): 3236-3238.
- [7] 何晓曦. 荷叶生物碱的分析及其体内药代动力学研究 [D]. 天津: 天津科技大学, 2013.
- [8] 刘欣, 孙洋, 窦利民, 等. 阿朴菲生物碱抗糖尿病生物活性研究进展 [J]. 药学进展, 2017, 41(9): 704-709.
- [9] 孙玲. 木兰花碱对 LPS 诱导的急性肺损伤的保护作用探讨 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(29): 100-101.
- [10] 马全明, 王荣, 王亚峰. 大鼠血浆中木兰花碱的 HPLC 法测定及药动学研究 [J]. 中国药房, 2011, 22(35): 3280-3282.
- [11] 谢彤, 程学芳. 基于 HPLC-MS/MS 的青风藤生物碱的药物代谢动力学研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2017, 22(9): 984-991.
- [12] 曹慧坤, 王瀚扬, 刘有平, 等. 功劳木提取物中三种生物碱类成分在大鼠体内的药动学研究 [J]. 沈阳药科大学学报, 2017, 34(12): 1060-1066.
- [13] Bao S H, Geng P W, Wang S H, et al. Pharmacokinetics in rats and tissue distribution in mouse of magnoflorine by ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(11): 20168-20177.
- [14] 张彦民, 贺浪冲, 王红英. 塔斯品碱对小鼠 S180 肉瘤的抑制作用及其机制探讨 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(10): 953-956.
- [15] 张彦民, 贺浪冲. 塔斯品碱诱导肺癌细胞 A549 凋亡的实验研究 [J]. 中药材, 2007, 30(4): 429-432.
- [16] 李义平, 强科, 贺浪冲. RP-HPLC 法研究塔斯品碱在大鼠体内的药代动力学 [J]. 药物分析杂志, 2005, 25(12): 1534-1536.
- [17] Lu W, He L C, Zeng X M. HPLC method for the pharmacokinetics and tissue distribution of taspine solution and taspine liposome after intravenous administrations to mice[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2008, 46(1): 170-176.
- [18] Nguyen K H, Ta T N, Pham T H, et al. Nuciferine stimulates

- insulin secretion from beta cells-an *in vitro* comparison with glibenclamide[J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 142(2): 488-495.
- [19] Santanam N, Penumetcha M, Speisky H, *et al*. A novel alkaloid antioxidant, boldine and synthetic antioxidant, reduced from of RU486, inhibit the oxidation of LDL *in-vitro* and atherosclerosis *in vivo* in LDLR(-/-) mice[J]. *Atherosclerosis*, 2004, 173(2): 203-210.
- [20] Cermanová J, Prašnická A, Doleželová E, *et al*. Pharmacokinetics of boldine in control and MRP2-deficient rats[J]. *Physiol Res*, 2016, 65(Suppl 4): S489-S497.
- [21] Jiménez I, Speisky H. Biological disposition of boldine: *in vitro* and *in vivo* studies[J]. *Phytother Res*, 2000, 14(4): 254-260.
- [22] 辛爱一, 柳军玺, 邱多隆. 阿朴菲类生物碱研究进展 [J]. *中草药*, 2018, 49(3): 712-724.
- [23] Li Y, Zeng R J, Chen J Z, *et al*. Pharmacokinetics and metabolism study of isoboldine, a major bioactive component from *Radix Linderae* in male rats by UPLC-MS/MS[J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 171: 154-160.
- [24] Cao Y, Xuan B F, Peng B, *et al*. The genus *Lindera*: a source of structurally diverse molecules having pharmacological significance[J]. *Phytochem Rev*, 2016, 15(5): 869-906.
- [25] 陈建忠, 俞桂新, 王长虹, 等. 去甲异波尔定及其代谢产物的药代动力学与生物利用度研究 [J]. *中国现代应用药学*, 2012, 29(6): 473-477.
- [26] 张壮丽, 马云淑. 克班宁的研究进展 [J]. *云南中医学院学报*, 2003, 26(4): 52-55, 58.
- [27] 汪红梅, 马云淑, 黄秋艳, 等. 克班宁灌胃给药抗心律失常作用的研究 [J]. *西北药学杂志*, 2017, 32(1): 51-54.
- [28] 马云淑, 商庆节, 白一岑, 等. 克班宁注射剂在家兔体内的药代动力学研究 [J]. *中国中药杂志*, 2007, 32(7): 630-632.
- [29] 商庆节. 克班宁注射剂的非临床药物动力学研究 [D]. 昆明: 云南中医学院, 2006.
- [30] Ma C, Wang J, Chu H, *et al*. Purification and characterization of aporphine alkaloids from leaves of *Nelumbo nucifera* Gaertn and their effects on glucose consumption in 3T3-L1 adipocytes[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(3): 3481-3494.
- [31] Liu Y Q, He G H, Li H L, *et al*. Plasma pharmacokinetics and tissue distribution study of roemerine in rats by liquid chromatography with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)[J]. *J Chromatogr B*, 2014, 969: 249-255.
- [32] 金桔. 千金藤碱对脂肪干细胞增殖及成骨分化的作用的研究 [D]. 广州: 广东药科大学, 2017.
- [33] Deng Y B, Wu W J, Ye S Z, *et al*. Determination of cepharanthine in rat plasma by LC-MS/MS and its application to a pharmacokinetic study[J]. *Pharm Biol*, 2017, 55(1): 1775-1779.



[专家介绍] 张小坡: 博士, 教授, 海南医学院药学院副院长。2005年毕业于大连大学, 获理学学士学位; 2010年毕业于沈阳药科大学, 获药物化学专业博士学位; 2014年于北京协和医学院博士后流动站出站。2014年晋升副教授, 2017年晋升教授。研究领域为天然药物化学, 研究方向为南药黎药活性成分的提取分离、结构测定、结构修饰、药效评价和作用机制研究, 并在此基础上开展新药研发工作。担任 *Natural Product Research*, *Chinese Herbal Medicine* 等学术期刊的审稿专家。主持承担国家自然科学基金地区基金 (No. 81560696)、国家自然科学基金青年基金 (No. 81202994)、中国博士后面项目 (No. 2012M510361) 等多项国家和省部级科研项目。在 *PLoS One*、*Journal of Nutritional Biochemistry*、*Journal of Natural Products*、*Planta Medica*、*Fitoterapia*、*Chem Pharm Bull*、*Nat Prod Res* 及《中国药学杂志》《中草药》等国内外刊物发表学术论文 50 余篇, 其中 SCI 源刊收录 20 余篇。参与撰写专著 3 部, 申请专利 3 项。