

DOI:10.3724/SP.J.1008.2014.00426

HPLC-TOF/MS 分析五味子中 3 个木脂素类成分在大鼠肝微粒体中的代谢速率及代谢产物

张 海^{1,2}, 周燕妮¹, 孙 森¹, 孙峰峰¹, 柴逸峰², 张国庆^{1*}

1. 第二军医大学东方肝胆外科医院药材科, 上海 200438

2. 第二军医大学药学院药物分析学教研室, 上海 200433

[摘要] **目的** 研究五味子中 3 个木脂素类成分五味子甲素、五味子醇乙、五味子酯甲在肝微粒体内的代谢速率, 鉴别这 3 个木脂素类成分在肝微粒体中的代谢产物。**方法** 体外培养大鼠肝微粒体代谢模型, 采用 HPLC-MS 法测定 3 个木脂素类成分的含量, 并计算代谢速率。液相条件采用 Agilent Zorbax SB-C₁₈ 色谱柱(3.0 mm×100 mm, 3.5 μm), 60%的乙腈和 40%的水等度洗脱, 进样量 5 μL, 流速 0.8 mL/min, 柱温 30℃, 运行时间 30 min。质谱 ESI 离子源选择离子监测, 正离子模式, 干燥气温度 350℃, 毛细管电压 4 000 V, 干燥气流速 9.0 L/min, 裂解气电压 90 eV。采用 HPLC-TOF/MS 分析鉴别木脂素类成分的代谢产物, 质谱参数与 HPLC-MS 的参数相同。**结果** 五味子甲素、五味子醇乙、五味子酯甲在 0.010 22~2.044、0.044 24~2.212、0.042 32~2.116 μg/mL 的线性范围内, 线性关系良好($r>0.999 0$); 方法学考察结果表明, 日内、日间精密度 RSD%均<5%, 基质效应>75%, 提取回收率>80%。3 个木脂素类成分在大鼠肝微粒体中代谢的半衰期分别为: 五味子甲素 0.721 0 min, 五味子醇乙 43.58 min, 五味子酯甲 86.63 min, 采用 HPLC-TOF/MS 分析鉴别出五味子甲素的 7 个代谢产物、五味子醇乙的 6 个代谢产物、五味子酯甲的 4 个代谢产物。**结论** 五味子木脂素类成分在肝微粒体中易发生代谢, 这将影响木脂素类成分的生物利用度及药效。

[关键词] 五味子; 木脂素类; 代谢速率; 代谢产物**[中图分类号]** R 285.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2014)04-0426-06

Metabolic rates and metabolites of three lignans in *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill in rat liver microsomes

ZHANG Hai^{1,2}, ZHOU Yan-ni¹, SUN Sen¹, SUN Feng-feng¹, CHAI Yi-feng², ZHANG Guo-qing^{1*}

1. Department of Pharmacy, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China

2. Department of Pharmaceutical Analysis, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To investigate the metabolic rates of three lignans (deoxyschizandrin, schizandrol B and schisantherin) of *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill in rat liver microsomes, and to identify their metabolites. **Methods** Using the *in vitro* rat liver microsomal model, the contents of the 3 lignans were determined by HPLC-MS and the metabolic rates were calculated. The analytical conditions were as follows: column, Agilent Zorbax SB-C₁₈ (3.0 mm×100 mm, 3.5 μm); mobile phase, acetonitrile/water (60 : 40 V/V), with isocratic elution; injection volume, 5 μL; flowing rate, 0.8 mL/min; temperature of column, 30℃; running time, 30 min; selective ion monitoring (SIM) in positive ion mode was used in mass spectrometry, with the drying gas temperature being 350℃, capillary voltage being 4 000 V, drying gas flowing rate being 9.0 L/min, and fragmentor voltage being 90 eV. Their metabolites were identified by HPLC-TOF/MS, whose mass parameters were the same as those of HPLC-MS. **Results** Deoxyschizandrin, schizandrol B and schisantherin were separated with good linearity ($r>0.999 0$) between 0.010 22-2.044, 0.044 24-2.212 and 0.042 32-2.116 μg/mL, respectively. The intra-day and inter-day precisions were less than 5%, the matrix effect was higher than 75%, and the extraction recovery rate was higher than 80%. The metabolic half-life values of the 3 lignans were as follows: deoxyschizandrin 0.721 0 min, schizandrol B 43.58 min, and schisantherin 86.63 min. HPLC-TOF/MS identified 7 metabolites in deoxyschizandrin, 6 in schizandrol B and 4 in schisantherin. **Conclusion** The lignans in *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill are easy to be metabolized in rat liver

[收稿日期] 2013-09-09 **[接受日期]** 2013-12-30**[基金项目]** 国家自然科学基金青年科学基金(81303192). Supported by National Natural Science Foundation of China for Young Scientists (81303192).**[作者简介]** 张 海, 博士生, 主管药师. E-mail: hai_zhang2008@126.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81875571, E-mail: zhangqq@smmu.edu.cn

microsomes, which will affect the bioavailability and pharmaceutical efficacy of lignans in *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill.

[Key words] *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill; lignans; metabolic rate; metabolites

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2014, 35(4): 426-431]

五味子为木兰科植物五味子的干燥成熟果实,习称“北五味子”,是一味常用中药。其味酸、甘,性温。有收敛固涩、益气生津、补肾宁心之功效。多用于久咳虚喘、梦遗滑精、久泻不止、遗尿尿频、自汗、盗汗、短气脉虚、津伤口渴、内热消渴等症状^[1-3]。药理学研究发现,五味子具有降低肝炎患者血清丙氨酸转氨酶,抗菌抗病毒、抗氧化、促进代谢等作用^[4]。现代研究证明,五味子主要生物活性成分是木脂素类成分^[5],具有抗肝脏损伤、抗氧化的作用,但木脂素类成分的代谢速率及代谢途径尚不明确。

药物吸收进入体内后的代谢由肝脏代谢酶来完成,肝脏是药物在体内的重要生物转化场所,肝微粒体中有着丰富的代谢酶,其中 CYP450 酶是主要的药物代谢酶,其对药物的代谢是药物从体内消除的限速步骤,可影响药物的半衰期、清除率等药代动力学参数^[6-7]。目前,体外肝微粒体孵育体系已经成为研究药物代谢的重要模型,根据待研究成分在肝微粒体中的代谢速率结果可对药物的成药性进行初步判定,从而降低药物研发的成本^[8-14]。

本研究借助大鼠肝微粒体体外孵育模型,分别采用高效液相色谱单重四级杆质谱联用技术(HPLC-MS)和高效液相色谱高分辨率飞行时间质谱联用技术(HPLC-TOF/MS)研究五味子木脂素类成分在肝微粒体中的代谢速率及代谢产物,为五味子木脂素类成分的药物代谢动力学及药效研究提供数据支持。

1 仪器和试剂

1.1 仪器 Agilent 1100 Series HPLC/MSD 系统(美国安捷伦公司),包括在线脱气机、四元泵、高性能自动进样器、柱温箱、二极管阵列检测器,G1969A 单重四极杆质谱仪,配有 ChemStation 色谱工作站;安捷伦 6210 高分辨飞行时间质谱仪,配有标准电喷雾离子源(ESI),及 MassHunter 工作站和 Analyst QS 质谱分析软件;pHS-3S 型 pH 计(上海精密科学仪器有限公司);高速离心机(美国 ABBOTT 公司);SK2200H 超声发生器(59 kHz, 220 V,上海科导超声仪器公司);METYLER AE240 型十万分之一电子天

平(梅特勒-托利多上海有限公司);上海淀久 DJ-04 药材粉碎机(上海淀久中药机械制造有限公司);DK-S12 型电热恒温水浴锅(上海华连医疗器械有限公司);XW-80A 型旋涡混合器(上海医科大学仪器厂)。

1.2 药品与试剂 五味子甲素(批号:20110706)、五味子醇乙(批号:20110608)和五味子酯甲(批号:30110904)对照品购于上海源叶生物科技有限公司(纯度>99.0%);阳性对照药睾酮(批号:80901)购于 Sigma-Aldrich 上海贸易有限公司(纯度>99.5%);SD 大鼠肝微粒体(批号:452501)购于上海碧迪医疗器械有限公司;烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(β -NADPH, N7505-100MG)购于美国 Sigma 公司;甲醇和乙腈均为色谱纯,购于美国 Burdick & Jackson 公司;纯净水为实验室自制;磷酸二氢钾、磷酸氢二钾、氯化钠均为分析纯。

2 方法和结果

2.1 溶液的配制

2.1.1 磷酸盐缓冲溶液(PBS,含 3.3 mmol/L $MgCl_2$)的配制 精密称取磷酸二氢钾 6.80 g,磷酸氢二钾 11.41 g, $MgCl_2$ 0.15 g,加入到 500 mL 容量瓶中,加水溶解并定容至刻度,即得。

2.1.2 木脂素类成分及对照药睾酮标准溶液的配制 分别精密称取五味子甲素、五味子醇乙、五味子酯甲及睾酮标准品 10.22、11.06、10.58、10.69 mg,分别置 25 mL 量瓶中,加甲醇超声溶解并稀释定容至刻度,摇匀,即得浓度分别为 408.8、442.4、423.2、427.6 $\mu g/mL$ 的标准品溶液。

分别精密吸取五味子甲素、五味子醇乙、五味子酯甲标准品溶液适量,加甲醇依次逐级稀释,制得如下浓度的系列标准溶液:五味子甲素 20.44、10.22、4.088、2.044、1.022、0.4088 $\mu g/mL$,五味子醇乙 22.12、11.06、4.424、2.212、1.106、0.4424 $\mu g/mL$,五味子酯甲 21.16、10.58、4.232、2.116、1.058、0.4232 $\mu g/mL$,睾酮 21.38、10.69、4.276、2.138、1.069、0.4276 $\mu g/mL$ 。

另分别精密称量五味子甲素、五味子醇乙、五味子酯甲标准品 10.32、10.12、10.72 mg,分别置 25

mL量瓶中,加甲醇超声溶解并稀释定容至刻度,摇匀,制得标准贮备液用于方法学评价中的质控研究。

2.1.3 内标五味子甲素、五味子醇乙标准溶液的配制 分别精密吸取浓度为408.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 五味子甲素和442.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 五味子醇乙标准品溶液适量,用乙腈稀释制得浓度为0.2044 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的五味子甲素溶液作为五味子醇乙和五味子酯甲的内标,制得浓度为0.2212 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的五味子醇乙溶液作为五味子甲素和五味子酯甲的内标。

2.1.4 β -NADPH溶液的配制 精密称取 β -NADPH适量,用PBS(含3.3 mmol/L MgCl_2)溶解,制得浓度为16.7 mg/mL的 β -NADPH溶液作为反应催化剂。

2.1.5 标准系列模拟肝微粒体样品溶液的制备 精密吸取系列标准溶液10 μL ,置于含有10 μL 肝微粒体的1.5 mL塑料EP管中,加入PBS(含3.3 mmol/L MgCl_2)380 μL ,涡旋30 s,分别制得浓度为2.0、1.0、0.4、0.2、0.1和0.04 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的标准系列模拟肝微粒体样品溶液,取标准系列模拟肝微粒体样品溶液30 μL 至1.5 mL塑料EP管中,加入90 μL 乙腈内标溶液30 s,沉淀蛋白后,1500 $\times g$ 离心5 min,取上清进样。

2.2 分析条件

2.2.1 液相色谱条件 色谱柱:Agilent Zorbax SB-C₁₈(3.0 mm \times 100 mm,3.5 μm);流动相:乙腈:水=60:40(体积分数);进样量:5 μL ;流速:0.8 mL/min;柱温:30 $^\circ\text{C}$;运行时间30 min。

2.2.2 单重四级杆质谱条件 采用ESI离子源,正离子模式下(ESI⁺):柱后分流比为2:1,选择离子监测(SIM),具体参数如下:五味子甲素[M+Na]⁺ m/z 439.1,五味子醇乙[M+Na]⁺ m/z 455.1,五味子酯甲[M+Na]⁺ m/z 559.1,内标五味子醇乙[M+Na]⁺ m/z 439.1,干燥气温度:350 $^\circ\text{C}$;毛细管电压:4000 V;干燥气流速:9.0 L/min;裂解气电压:90 eV。

2.2.3 高分辨率飞行时间质谱条件 采用ESI离子源,正离子模式下(ESI⁺):柱后分流比为2:1,具体质谱参数如下:毛细管电压4000 V,干燥气流速11 L/min,干燥气温度350 $^\circ\text{C}$;碎片电压150 eV;质量数扫描范围m/z 105~950。

2.3 线性关系的考察 取标准系列模拟肝微粒体

样品溶液,按2.1.5项下方法制备样品溶液,取上清进行色谱分析,以模拟肝微粒体样品中各成分浓度(C, $\mu\text{g}/\text{mL}$),对3种待测物峰面积与内标峰面积的比值(Y),用最小二乘法进行线性回归分析,得标准曲线方程及相关系数,结果呈良好的线性关系:五味子甲素 $Y = 25.66C - 0.09539$ (线性范围0.01022~2.044, $r = 0.9998$);五味子醇乙 $Y = 7.711C + 0.04900$ (线性范围0.04424~2.212, $r = 0.9999$);五味子酯甲 $Y = 13.34C + 0.02760$ (线性范围0.04232~2.116, $r = 0.9999$)。

2.4 方法学考察

2.4.1 基质效应与提取回收率 (1)用甲醇配制成五味子甲素1.022、0.2044、0.04088 $\mu\text{g}/\text{mL}$,五味子醇乙1.106、0.2212、0.04424 $\mu\text{g}/\text{mL}$,五味子酯甲1.058、0.2116、0.04232 $\mu\text{g}/\text{mL}$;(2)取空白血浆提取液,配制与(1)中相同浓度的3个成分的肝微粒体样品溶液;(3)按2.1.5项下操作,得与(1)中相同浓度的3个成分样品溶液,进样分析。(2)与(1)中样品进样后所得峰面积比为基质效应,按(3)中所得峰面积/[(2)中所得峰面积]计算提取回收率。五味子甲素、五味子醇乙、五味子酯甲的低、中、高浓度的绝对基质效应分别为78.68%、91.43%和90.95%,提取回收率分别为(83.52 \pm 1.62)%、(86.62 \pm 2.43)%和(90.75 \pm 2.78)%。

2.4.2 精密度与准确度 取2.1.5项下制备的低、中、高3个浓度的3个木脂素类成分的肝微粒体样品溶液,连续3 d每天进样3次和1 d内连续进样6次,根据所测化合物与内标峰面积的比值分别计算日间、日内精密度和准确度。结果3个木脂素类成分的日内、日间精密度RSD均 $<5\%$,准确度90%~110%,表明方法的精密度和准确度良好。

2.4.3 定量限与检测限考察 取3个木脂素类成分标准品溶液依次进行稀释,按照2.1.5项下模拟肝微粒体样品溶液的制备方法制备样品溶液,以信噪比10:1时,确定其最低定量限;以信噪比3:1时,确定其最低检测限。3个木脂素类成分的最低定量限分别为五味子甲素1.022 ng/mL、五味子醇乙1.106 ng/mL、五味子酯甲2.116 ng/mL,最低检测限分别为0.3066、0.3318、0.6348 ng/mL。

2.4.4 稳定性实验 取低、中、高3个浓度的3个木脂素类成分,按照2.1.5项下模拟肝微粒体样品

溶液的制备方法制备样品溶液,分别于0、2、4、6、8、12 h测定3个成分的浓度,考察其室温放置12 h内的稳定性。结果3个成分浓度的RSD分别为3.72%、3.55%、1.82%,表明3个木脂素类成分样品溶液在12 h内稳定,符合测定的要求。

2.5 木脂素类成分的肝微粒体代谢速率测定实验 向孵育体系中加入肝微粒体10 μL ,加入PBS(含3.3 mmol/L MgCl_2)360 μL ,分别加入

40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 五味子甲素、五味子醇乙、五味子酯甲及阳性对照药鞣酮10 μL ,涡旋混匀,从中取出95 μL 作为0时间点样品。向体系中加入15 μL $\beta\text{-NADPH}$ 溶液,涡旋混匀,立即放入37 $^\circ\text{C}$ 水浴中,分别于1、3、5、15、30、60 min时取样30 μL ,样品加入90 μL 内标乙腈溶液沉淀蛋白,1500 $\times g$ 离心5 min,取上清进样分析,计算各个时间点的浓度及各个木脂素类成分的代谢速率,结果见表1。

表1 3种木脂素类成分的代谢速率

Tab 1 Metabolic rates of 3 lignans in *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill

Compound	Reaction time t/min							$T_{1/2} t/\text{min}$
	0	1	3	5	15	30	60	
Deoxyschizandrin								
$C_{\rho\text{B}}/(\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$	0.984 4	0.332 4	0.052 80	0	0	0	0	0.721 0
$\ln(C)$	-0.015 72	-1.101	-2.941	-	-	-	-	
Schizandrol B								
$C_{\rho\text{B}}/(\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$	0.955 5	0.789 5	0.789 2	0.660 4	0.251 4	0.209 0	0.121 6	43.58
$\ln(C)$	-0.045 52	-0.236 4	-0.236 7	-0.414 9	-1.381	-1.566	-2.107	
Schisantherin								
$C_{\rho\text{B}}/(\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$	0.993 9	0.926 08	0.989 84	0.615 4	0.584 0	0.526 6	0.383 1	86.63
$\ln(C)$	-0.006 100	-0.076 79	-0.010 21	-0.485 5	-0.537 9	-0.641 4	-0.959 5	
Testosterone								
$C_{\rho\text{B}}/(\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$	0.981 4	0.452 8	0.032 62	0	0	0	0	0.597 4
$\ln(C)$	-0.018 78	-0.792 3	-3.423	-	-	-	-	

C: Concentration

2.6 3个木脂素类成分在肝微粒体中代谢产物的鉴别 向孵育体系中加入肝微粒体10 μL ,加入PBS(含3.3 mmol/L MgCl_2)360 μL ,向体系中加入400 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 五味子甲素、五味子醇乙、五味子酯甲各10 μL ,涡旋混匀,从中取出95 μL 作为0时间点样品,向体系中加入15 μL $\beta\text{-NADPH}$ 溶液,涡旋混匀,立即放入37 $^\circ\text{C}$ 水浴中,于60 min时取样100 μL ,向样品加入300 μL 内标乙腈溶液涡旋30 s,沉淀蛋白后,1500 $\times g$ 离心5 min,取上清进行HPLC-TOF/MS分析。通过将含木脂素类成分的肝微粒体样品与空白肝微粒体样品溶液的HPLC-TOF/MS图谱数据对比分析,可对3个木脂素类成分在肝微粒体中的代谢产物进行分析鉴别,结果共鉴别出五味子甲素的7个代谢产物、五味子醇乙的6个代谢产物、五味子酯甲的4个代谢产物(表2),推断代谢途径如图1~3所示。

表2 3个木脂素类成分在肝微粒体中的代谢产物

Tab 2 Metabolites of 3 lignans in rat liver microsomes

Compound	Metabolite No.	$[M+\text{Na}^+]$ m/z	Formula
Deoxyschizandrin	M0	439.206 7	$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_6$
	M1	471.197 3	$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_8$
	M2	457.181 7	$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_8$
	M3	441.188 8	$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_7$
	M4	471.194 7	$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_8$
	M5	441.188 8	$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_7$
	M6	455.204 2	$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_7$
Schizandrol B	M7	425.157 2	$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_6$
	M0	439.172 0	$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_7$
	M1	425.156 7	$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_7$
	M2	441.150 4	$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_8$
	M3	441.150 4	$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_8$
	M4	455.167 2	$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_8$
Schisantherin	M5	425.157 2	$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_7$
	M6	439.167 2	$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_7$
	M0	559.192 2	$\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{O}_9$
	M1	545.176 4	$\text{C}_{39}\text{H}_{30}\text{O}_9$
	M2	575.184 5	$\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{O}_{10}$
	M3	575.186 3	$\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{O}_{10}$
	M4	545.177 1	$\text{C}_{39}\text{H}_{30}\text{O}_9$

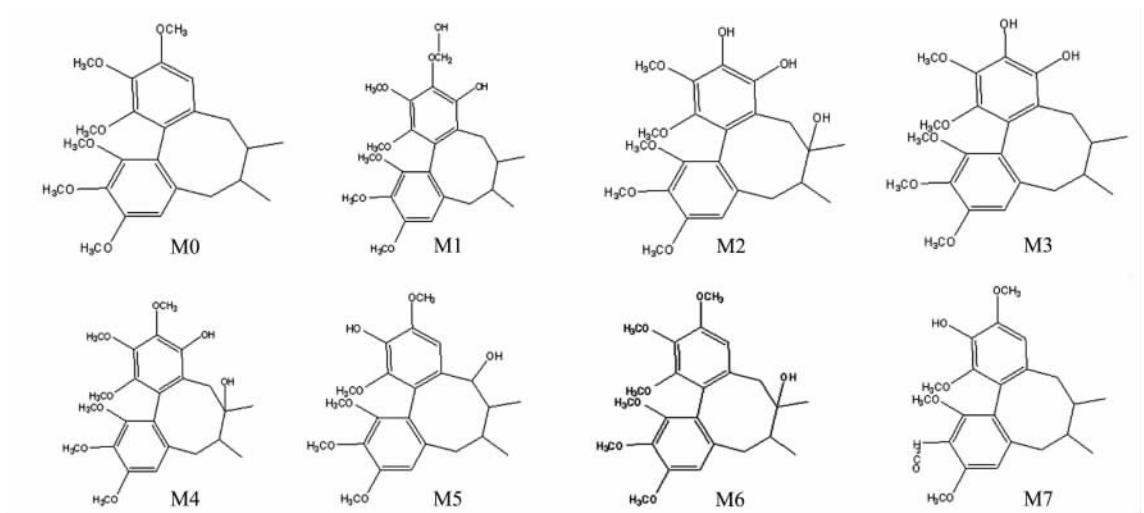


图 1 五味子甲素在肝微粒体中孵育后可能的代谢途径

Fig 1 Possible metabolic pathways of deoxyschizandrin in rat liver microsomes

M0-M7: The possible metabolites of deoxyschizandrin in rat liver microsomes

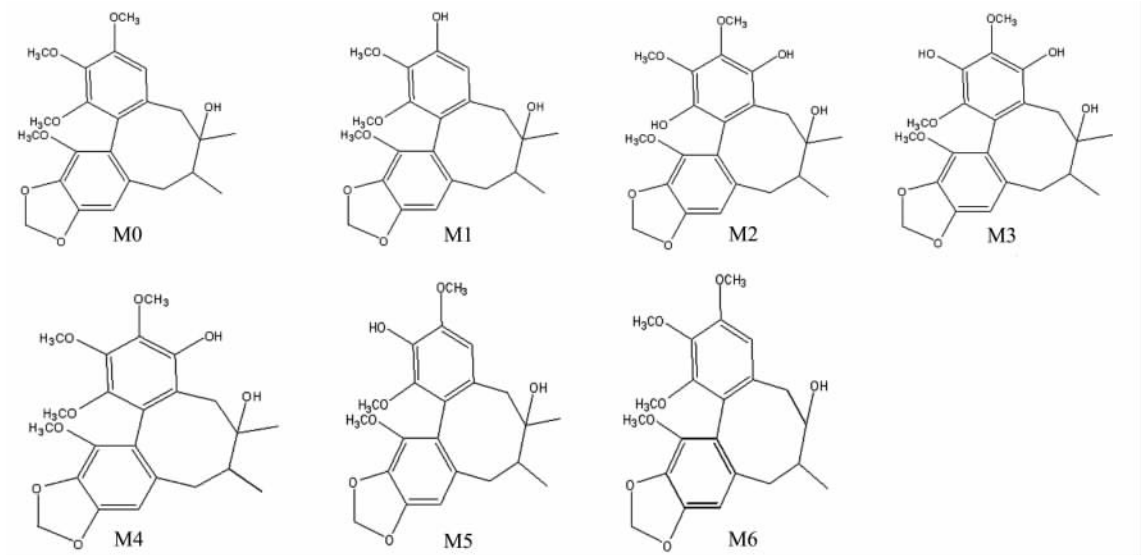


图 2 五味子醇乙在肝微粒体中孵育后可能的代谢途径

Fig 2 Possible metabolic pathways of schizandrol B in rat liver microsomes

M0-M6: The possible metabolites of schizandrol B in rat liver microsomes

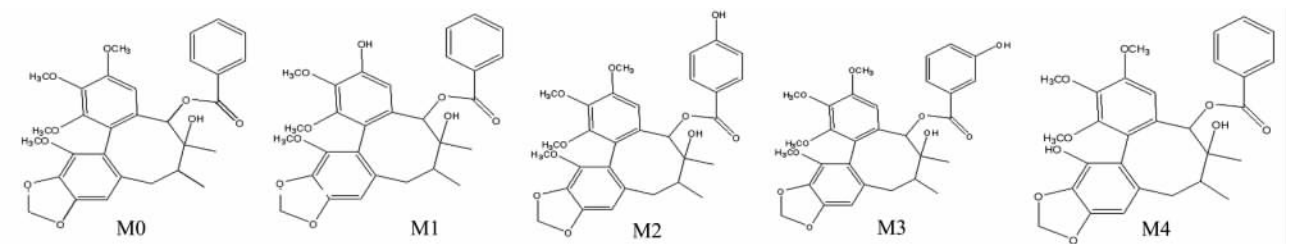


图 3 五味子酯甲在肝微粒体中孵育后可能的代谢途径

Fig 3 Possible metabolic pathways of schisantherin in rat liver microsomes

M0-M4: The possible metabolites of schisantherin in rat liver microsomes

3 讨论

本研究采用大鼠体外肝微粒体孵育模型对五味子木脂素类成分的代谢速率进行研究,五味子甲素、五味子醇乙和五味子酯甲在肝微粒体中的消除半衰期分别为0.721 0、43.58、86.63 min,根据肝微粒体孵育模型对药物代谢的要求,待测成分在肝微粒体中的消除半衰期应 >30 min才符合成药性的要求,所以,如作为口服药物,五味子甲素的体内代谢性质不能满足成药性的要求,五味子醇乙和五味子酯甲的代谢性质能够满足成药性的要求。由于3个成分均为木脂素类成分,在结构上具有相同的结构母核,从3个成分的化学结构上可以看出,木脂素类成分结构母核上12,13-位为甲氧基时,其代谢稳定性差,当12,13-位的甲氧基变成含氧五元环后,其代谢稳定性大大增强。

通过对3个木脂素类成分在肝微粒体中代谢产物的鉴别,共鉴别出五味子甲素的7个代谢产物、五味子醇乙的6个代谢产物、五味子酯甲的4个代谢产物,从其代谢产物可以看出木脂素类成分的主要代谢形式是羟基化和去甲基化,代谢部位主要发生在羟基取代基上,这些不稳定基团为后期对先导化合物进行结构修饰提供了依据和参考。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 刘仁俊. 五味子化学成分及药理作用研究[J]. 中国医药指南, 2011, 9: 169.
- [2] 李廷利, 高雁. 五味子有效成分的药理作用研究进展[J]. 中医学报, 2011, 39: 104-106.
- [3] 柳娟. 五味子药理作用研究进展[J]. 黑龙江科技信

息, 2011(35): 48.

- [4] 孔华丽, 闫亮, 段惠娟. 五味子醇提取物保肝作用成分分析[J]. 解放军药学学报, 2010, 26: 27-29.
- [5] 刘正文, 雷婷, 刘光明. 五味子木脂素类成分提取分离及抗肝炎作用[J]. 医学综述, 2009, 15: 3790-3791, 3803.
- [6] 刘树业, 段樱, 李娟. 代谢组学的进展及肝脏代谢组学[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2009, 1: 83-86.
- [7] 陈淑云, 陈激扬, 采云, 李鹏宇. 肝脏药物代谢功能与临床个体化用药[J]. 首都医药, 2012(2): 36-39.
- [8] 姚金成, 饶健, 曾令贵, 张陆勇, 江振洲, 何玲, 等. 雷公藤甲素在大鼠肝微粒体中代谢及酶促反应动力学研究[J]. 中国药房, 2010, 21: 577-580.
- [9] 温艳清, 孟志云, 陈淑珍, 朱晓霞, 窦桂芳. 力达霉素的体外代谢[J]. 药学学报, 2011, 46: 1132-1136.
- [10] 文红梅, 李伟, 池玉梅, 张正行. 环维黄杨星D在大鼠肝微粒体中的代谢转化研究[J]. 南京中医药大学学报, 2003, 19: 288-289.
- [11] 鞠美华, 李燕. 双环醇在大鼠和人肝微粒体的代谢[J]. 药理学报, 2005, 40: 111-116.
- [12] 陈磊, 肖红, 刘文英. 米氮平在鼠肝微粒体中的体外代谢研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2005, 10: 510-513.
- [13] 栾连军, 邵青, 曾苏. 高效液相色谱法分离测定大鼠肝微粒体中普萘洛尔葡醛酸化代谢产物[J]. 药理学报, 2001, 36: 921-924.
- [14] Liang Y, Hao H, Xie L, Kang A, Xie T, Zheng X, et al. Development of a systematic approach to identify metabolites for herbal homologs on liquid chromatography hybrid ion trap time-of-flight mass spectrometry: gender-related difference in metabolism of *Schisandra lignans* in rat[J]. Drug Metab Dispos, 2010, 38: 1747-1759.

[本文编辑] 尹茶