

去氢骆驼蓬碱及衍生物 H-2-104 大鼠体内毒代动力学研究

陈蓓^{1,2}, 许少全³, 王常州³, 赵宝玉³, 柴志高³, 巴依安·阿合勒别克³, 朱鹏羽³, 张莉⁴,
赵军^{1,2}, 马芹⁵, 高惠静^{1,2}

(1 新疆医科大学第一附属医院药学部, 乌鲁木齐 830054; 2 省部共建中亚高发病成因与防治国家重点实验室, 乌鲁木齐 830054; 3 新疆医科大学药学院, 乌鲁木齐 830054; 4 新疆医科大学附属肿瘤医院, 乌鲁木齐 830011; 5 新疆华世丹药业股份有限公司, 乌鲁木齐 830011)

[摘要] **目的:** 利用 HPLC 建立大鼠血样中去氢骆驼蓬碱(HM)及衍生物 9-丁基-1-甲基-N-(2-羟基)乙基-β-咔啉-3-甲酰胺(编号:H-2-104)的检测方法, 考察重复给药的毒代动力学特征。**方法:** 将 Wistar 大鼠随机分成 HM 低、中、高剂量组和 H-2-104 低、中、高剂量组(35, 70, 140 mg·kg⁻¹), 每组 8 只。开展重复给药毒性实验, 对首次给药至给药结束 28 d 后大鼠体内 HM, H-2-104 的毒代动力学特征进行研究, 计算动力学参数。**结果:** HM 及衍生物 H-2-104 均能检出, 其线性范围均为 66.67 ~ 500 ng·mL⁻¹, 出现良好的线性关系。该方法的专属性、准确度、精密性、提取回收率及稳定性均符合生物样本测定要求。研究发现给予 HM 后, 大鼠体内 C_{max} 与 AUC₀₋₁ 分别为 (301.78 ± 67.24) ng·mL⁻¹ 和 (234.18 ± 98.35) ng·mL⁻¹·h (低浓度), (478.65 ± 99.74) ng·mL⁻¹ 和 (710.03 ± 208.93) ng·mL⁻¹·h (中浓度), (721.51 ± 107.52) ng·mL⁻¹ 和 (819.61 ± 310.54) ng·mL⁻¹·h (高浓度); 给予 H-2-104 后, 大鼠体内 C_{max} 与 AUC₀₋₁ 分别为 (234.84 ± 102.03) 和 (198.67 ± 38.88) ng·mL⁻¹·h (低浓度), (298.73 ± 87.52) ng·mL⁻¹ 和 (676.55 ± 210.83) ng·mL⁻¹·h (中浓度), (411.81 ± 123.71) ng·mL⁻¹ 和 (1 004.86 ± 426.05) ng·mL⁻¹·h (高浓度); 给药后 2 个化合物的 T_{max} 较快, 并在 4 h 内消除。**结论:** HM 及衍生物 H-2-104 各剂量组首、末次 C_{max} 和 AUC₀₋₁ 均与剂量不成比例地增加, 与剂量呈正相关性, 呈非线性动力学特征。该研究所得结论初步阐明了 HM 及衍生物 H-2-104 在大鼠体内毒代动力学的行为, 实验结果为其后续研究提供支持和参考。

[关键词] 去氢骆驼蓬碱; 衍生物 H-2-104; HPLC 法; 毒代动力学; 重复给药

[中图分类号] R969.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)21-2178-06

In vivo toxicokinetics of harmine and derivatives H-2-104 in rats

CHEN Bei^{1,2}, XU Shao-quan³, WANG Chang-zhou³, ZHAO Bao-yu³, CHAI Zhi-gao³, Bayan. aheibk³,
ZHU Peng-yu³, ZHANG Li⁴, ZHAO Jun^{1,2}, MA Qin⁵, GAO Hui-jing^{1,2}

(1 Department of Pharmacy, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China; 2 State Key Laboratory of Pathogenesis, Prevention, Treatment of Central Asian High Incidence Diseases, Urumqi 830054, China; 3 College of Pharmaceutical Sciences, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China; 4 Department of Pharmacy, the Affiliated Tumor Hospital of Medical University, Urumqi 830011, China; 5 Xinjiang Huashidan Pharmaceutical Co., Ltd., Urumqi 830011, China)

[Abstract] **Objectives:** HPLC was used to establish the methods for the determination of harmaline (HM) and the derivative 9-butyl-1-methyl-N-(2-hydroxy) ethyl-β-carboline-3-formamide (No.: H-2-104) in rat blood samples in order to evaluate repeated dosing toxicokinetics (TK). **Methods:** The Wistar rats were randomly divided into HM low, medium, and high-dose groups and H-2-104 low, medium, and high-dose groups (35, 70, 140

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82260722); 省部共建中亚高发病成因与防治国家重点实验室开放课题资助项目(SKL-HIDCA-2022-26, SKL-HIDCA-2022-BC3); 新疆医科大学 2022 年 17 期大学生创新创业训练计划(202210760033)

[作者简介] 陈蓓, 女, 硕士研究生, 副主任药师, 研究方向: 抗包虫药物新制剂。E-mail: chenbei_lisa@163.com。

[通讯作者] 高惠静, 女, 副主任药师, 研究方向: 抗包虫药物新制剂。E-mail: gaohuijing1380@163.com。

mg·kg⁻¹) with eight rats in each group. Repeated dosing toxicity experiments were conducted to investigate the toxicokinetic profile of HM and H-2-104 in rats 28 days after the first dose to the end of administration and the kinetic parameters were calculated. **Results:** Both HM and derivative H-2-104 could be detected with good linearity in the range of 66.67 ~ 500 ng·mL⁻¹. The specialized properties, accuracy, precision, extraction recovery, and stability of the proposed method were in accordance with the requirements for the determination of biological samples. After the administration of HM, the C_{max} and AUC_{0-1} in rats were (301.78 ± 67.24) ng·mL⁻¹, (234.18 ± 98.35) ng·mL⁻¹ (low concentration); (478.65 ± 99.74) ng·mL⁻¹, (710.03 ± 208.93) ng·mL⁻¹ (medium concentration); (721.51 ± 107.52) ng·mL⁻¹, (819.61 ± 310.54) ng·mL⁻¹ (high concentration). After the administration of H-2-104, the C_{max} and AUC_{0-1} in rats were (234.84 ± 102.03) ng·mL⁻¹, (198.67 ± 38.88) ng·mL⁻¹ (low concentration); (298.73 ± 87.52), (676.55 ± 210.83) ng·mL⁻¹ (medium concentration); (411.81 ± 123.71), (1 004.86 ± 426.05) ng·mL⁻¹ (high concentration). After administration, T_{max} of the two compounds was shorter and both drugs were eliminated within 4 hours. **Conclusion:** The first and last C_{max} and AUC_{0-1} of HM and derivative H-2-104 at each dose increased disproportionately with dose and were positively correlated with dose, exhibiting nonlinear kinetics. This study provides preliminary elucidation of the *in vivo* toxicokinetic behavior of HM and derivative H-2-104 in rats, and the experimental results provide support and reference for their subsequent studies.

[Key words] harmaline; derivatives H-2-104; HPLC; toxicokinetics; repeated administration

骆驼蓬 (*Peganum harmala* L.) 为蒺藜科 (Zygophyllaceae) 骆驼蓬属 (*Peganum*) 多年生草本植物^[1]。去氢骆驼蓬碱 (harmine, HM) 是从骆驼蓬种子中提取分离出来的一种天然的 β-咔啉生物碱^[2], 广泛存在于植物、海洋生物、昆虫、哺乳动物、人体组织中^[3], 这种天然生物碱被认为是药用植物骆驼蓬发挥药理学作用的主要成分之一^[4], 其药理作用广泛, 具有抗肿瘤、抗菌、抗病毒、抗寄生虫、止痉挛和抗炎等活性^[5-10]。课题组一直致力于 HM 治疗包虫的研究, 但因其低选择性和毒性限制了作为抗包虫药物直接应用于临床。因而, 关于 HM 的构造优化和改革是目前研究的热点。根据本实验室前期研究发现, 其中衍生物 9-丁基-1-甲基-N-(2-羟基) 乙基-β-咔啉-3-甲酰胺 (编号: H-2-104) 具有良好的抗包虫活性及较小的毒性 (申请号: 202011613055.1), 但对于 H-2-104 的体内毒代动力学研究较少, 因而本研究建立了 HPLC 法, 测定重复给药毒性实验的首次给药至给药结束 28 d 后 HM 和 H-2-104 (见图 1) 毒代动力学特征研究, 评价其体内毒性, 为其后续研讨提供基础性数据。

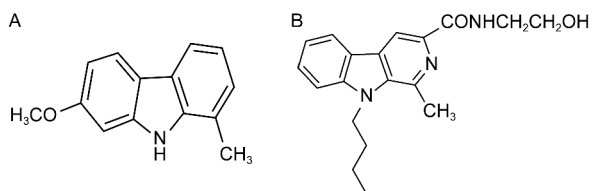


图 1 HM(A) 和 H-2-104(B) 的化学结构式

材料与方法

1 试药

H-2-104 (批号: 200928, 纯度 ≥ 98%)、HM (批号: 200928, 纯度 ≥ 98%) 均由新疆华世丹药业股份有限公司提供; 卡马西平 (中国药品生物制品检定所, 纯度 > 98%)、甲醇、乙腈 (色谱纯) 均购自美国 Fisher 试剂公司; 水为蒸馏水。

2 仪器

LC-20AD HPLC 色谱仪 (日本岛津公司); BP211D 型分析天平 (德国 Sartorius 公司), HC-3018R 高速冷冻离心机 (安徽中科中佳化学仪器有限公司); MS 3basic 型涡旋振荡器 (德国 IKA 公司)。

3 实验动物

SPF 级 Wistar 大鼠, 雌雄各半, 体重 180 ~ 220 g, 购自新疆医科大学实验动物中心, 生产许可证号: SYXK(新)2018-0002。饲养环境保持温度 20 °C ~ 26 °C, 湿度 40% ~ 60%, 大鼠自购入后进行 1 周的适应性喂养, 期间自由摄食和饮水。

4 色谱条件

色谱柱为 WondaSil C₁₈-WR (250 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相为甲醇: 水 (85% : 15%), 检测波长 254 nm, 流速 1.0 mL·min⁻¹, 柱温: 35 °C, 进样器温度: 10 °C, 进样量: 10 μL, 卡马西平为内标。

5 对照品溶液的配制

精密称定 HM、H-2-104、卡马西平 (内标), 用甲

醇分别配制成质量浓度为 $200 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 对照品溶液和 $200 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的内标储备液。取对照品溶液加甲醇配制成 $200, 400, 600, 800, 1\ 000, 1\ 500 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的一系列对照品溶液。内标溶液用甲醇稀释后,得到质量浓度为 $20 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内标溶液, $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中储存,备用。

标准曲线及质控样品配制:取 Wistar 大鼠空白血浆样品 $100 \mu\text{L}$, 分别加入 HM, H-2-104 系列标准溶液 $50 \mu\text{L}$, 配制成质量浓度分别为 $66.67, 133.33, 200, 266.67, 333.33, 500 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的系列标准含药血浆样品。同法配置成浓度为 $100, 200, 400 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的血浆低、中、高质控样品。

6 毒代动力学

48 只 Wistar 大鼠随机分成 6 组, 实验前禁食 12 h, 自由饮水。分别为 HM 低、中、高剂量组 ($35, 70, 140 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), H-2-104 低、中、高剂量组 ($35, 70, 140 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), 每组 8 只, 雌雄各半。每天灌胃 (ig) 给药一次, 连续给药 28 d, 采血时间为 d1 和 d28, 时间点为分别于给药前、给药后 $0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 \text{ h}$, 每个时间点在眼眶后静脉丛采血,

每次 $0.3 \sim 0.4 \text{ mL}$, 至肝素钠 (10 U) 抗凝的 EP 管中, 充分摇匀。 $3\ 500 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 15 min , 吸取上清液即血浆, 保存在 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱, 备用^[11]。

7 样品处理

精密移取血浆样品 $100 \mu\text{L}$, 加卡马西平内标溶液 $50 \mu\text{L}$, 涡旋 20 s , 再加色谱乙腈 $250 \mu\text{L}$, 涡旋 120 s , $12\ 000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 15 min 。吸取上清液 $200 \mu\text{L}$ 至内插管中, 进样分析。

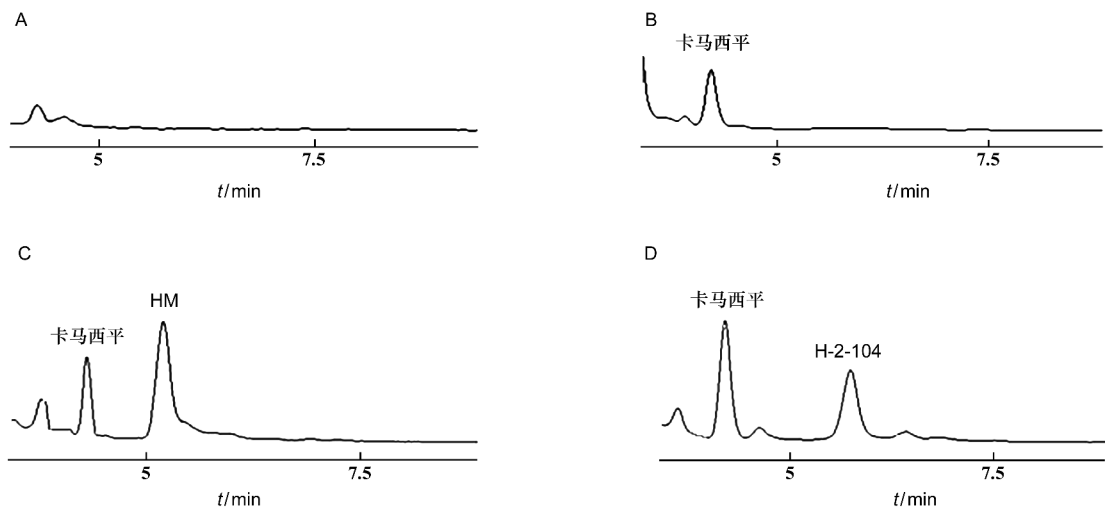
8 数据处理

实验结果数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用 Winnonlin 8.1 药动学软件非房室模型拟合毒代动力学参数, 同时利用 SPSS 19.0 统计学软件对动力学参数进行统计学分析。

结 果

1 方法学验证

分别将大鼠空白血浆、空白血浆加混合对照品及内标的血浆样品按上述色谱条件分析, 血浆中存在的内源性物质均不干扰 HM, H-2-104 以及内标的测定, 专属性高, 见图 2。



A: 大鼠空白血浆; B: 空白血浆混合内标卡马西平; C: 空白血浆混合卡马西平及 HM 标准品; D: 空白血浆混合卡马西平及 H-2-104 标准品

图 2 大鼠空白血浆及混合内标、标准品的色谱图

2 标准曲线和定量下限

标准含药血浆按色谱条件分析, 以对照品浓度为横坐标 (x), 对照品与卡马西平面积比值为纵坐标 (y) 进行线性回归, 得到回归方程。HM, H-2-104 均在 $66.67 \sim 500 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的浓度范围内有良好的线性, 定量下限为 $66.67 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, 见表 1。

表 1 标准曲线、线性范围及定量下限

样品	标准曲线	r	线性范围/ $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$
HM	$y = 0.0172x - 0.6502$	0.9993	66.67 ~ 500
H-2-104	$y = 0.0195x - 1.0458$	0.9992	66.67 ~ 500

3 精密度和准确度

取低、中、高 3 个浓度的质控样品,每个浓度平行测定 5 份,按上述色谱条件分析,分别在同一天和

连续 3 d 计算日内、日间的准确度(RSD)及精密度(RE)。由表 2 可见,批内、批间的精密度和准确度均符合生物样品分析要求。

表 2 大鼠血浆中的精密度和准确度

$n = 5$

样品	浓度/ $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	日内			日间		
		测量值/ $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	RSD/%	RE/%	测量值/ $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	RSD/%	RE/%
HM	100	108.34 ± 5.33	4.92	8.34	109.54 ± 4.76	4.35	9.54
	200	213.19 ± 12.87	6.04	6.60	208.54 ± 10.97	5.26	4.27
	400	441.43 ± 30.66	6.94	10.36	426.68 ± 32.74	7.67	6.67
H-2-104	100	110.29 ± 4.39	3.98	10.29	91.44 ± 5.42	5.93	8.56
	200	195.72 ± 9.01	4.60	2.14	205.22 ± 12.08	5.89	2.61
	400	416.64 ± 20.91	5.02	4.16	391.66 ± 19.26	4.92	2.08

4 提取回收率

取低、中、高 3 个浓度的质控样品,每个浓度平行 5 份,依上述按色谱条件分析,记录相应的峰面积 A_1 。另外,取空白血浆,依次在空白血浆中加入 HM, H-2-104 的低、中、高浓度标准溶液,进样分析测定,得峰面积 B , 计算提取回收率/ $\% = A/B \times 100\%$ [12], 结果见表 3, 符合测定要求。

表 3 样品提取回收率结果

$n = 5$

样品	浓度/ $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	提取回收率/%	RSD/%
HM	100	97.62 ± 1.94	1.98
	200	98.67 ± 3.32	3.36
	400	101.18 ± 3.05	3.01
104	100	100.44 ± 4.34	4.32
	200	99.25 ± 7.08	7.13
	400	104.46 ± 1.89	1.81

5 稳定性

取低、中、高 3 个浓度的质控样品,考察其在室温放置 8 h、-20 °C 重复冻融 3 次、-80 °C 冷冻保存 30 d 的稳定性。结果见表 4 和表 5, 可知 HM 和 H-2-104 的低、中、高 3 个质量浓度的质控样品,在考察实验的 3 种条件下测得的 RSD 值均 < 10%, 稳定性良好。

表 4 HM 血浆样品稳定性结果

$n = 5$

稳定性/%	浓度/ $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	测量值/ $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	RSD/%
室温	100	108.54 ± 7.88	7.26
	200	215.39 ± 12.21	5.67
	400	385.92 ± 17.18	4.45

稳定性/%	浓度/ $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	测量值/ $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	RSD/%
反复冻融	100	96.78 ± 8.31	8.59
	200	205.38 ± 19.81	9.64
	400	413.92 ± 36.33	8.78
长期低温	100	92.23 ± 8.06	8.73
	200	189.82 ± 10.57	5.57
	400	396.13 ± 21.73	5.39

表 5 H-2-104 血浆样品稳定性结果

$n = 5$

稳定性/%	浓度/ $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	测量值/ $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	RSD/%
室温	100	107.43 ± 8.25	7.68
	200	210.10 ± 10.71	5.10
	400	416.22 ± 31.24	7.51
反复冻融	100	92.04 ± 7.28	7.91
	200	212.62 ± 12.29	5.78
	400	385.77 ± 31.92	8.27
长期低温	100	102.72 ± 8.03	7.82
	200	196.21 ± 15.65	7.98
	400	403.16 ± 26.51	6.58

6 大鼠体内毒代动力学

采用 WinNonlin 软件计算主要毒代动力学参数,结果如图 3 及表 6、表 7 所示。大鼠首次及末次给药后,低、中、高剂量组 HM 达峰时间均约为 5 min, 同时在 4 h 内可以消除。H-2-104 达峰时间略有差别,首次给药后,低、中剂量组约为 5 min, 高剂量组约为 15 min。而末次给药后,各组动物达峰时间出现不同程度延迟,低剂量组约为 5 min, 中剂量组约为 15 min、高剂量组约为 30 min, 在 4 h 内可以消除。

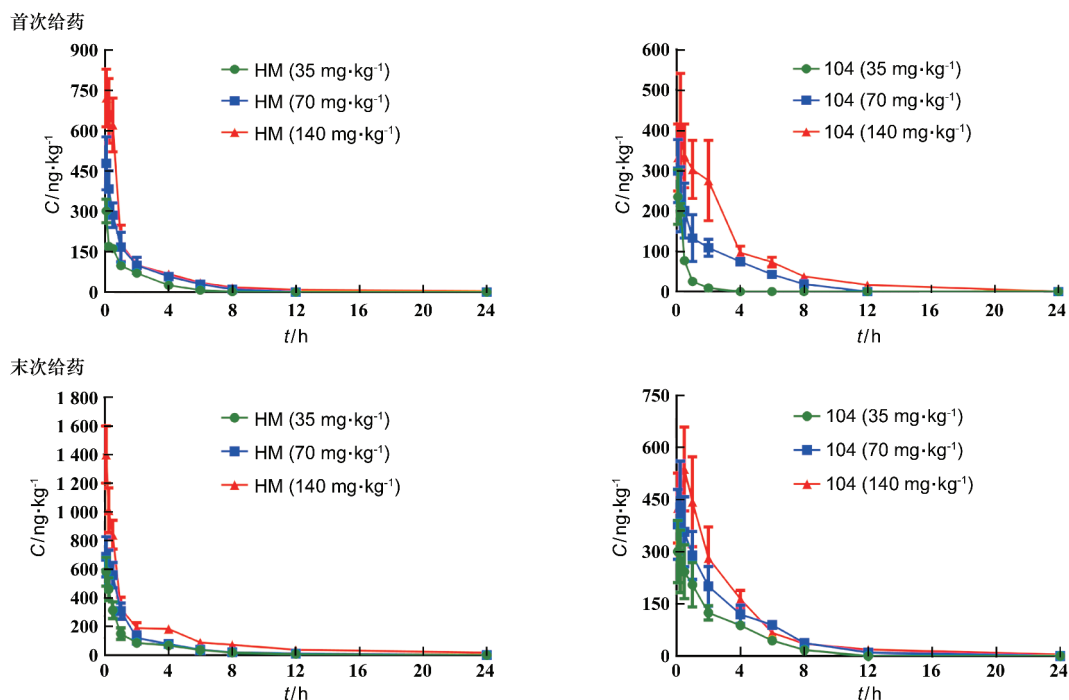


图3 大鼠经口首次给药及末次给药后 HM, H-2-104 的 C-t 曲线 (n = 8)

表6 大鼠灌胃首次和末次给予 HM 后的主要毒代动力学参数

n = 8

参数	35 mg·kg ⁻¹		70 mg·kg ⁻¹		140 mg·kg ⁻¹	
	首次	末次	首次	末次	首次	末次
t _{1/2} /h	1.32 ± 0.77	1.46 ± 0.78	1.87 ± 1.02	2.76 ± 1.21	2.27 ± 1.42	3.05 ± 1.36
T _{max} /h	0.08 ± 0.00	0.08 ± 0.00	0.08 ± 0.01	0.08 ± 0.01	0.08 ± 0.01	0.07 ± 0.02
C _{max} /ng·mL ⁻¹	301.78 ± 67.24	582.65 ± 125.76 ^a	478.65 ± 99.74	685.83 ± 367.94 ^a	721.51 ± 107.52	1400.63 ± 257.39 ^b
CL/L·kg ⁻¹ ·h ⁻¹	0.07 ± 0.04	0.07 ± 0.02	0.08 ± 0.04	0.08 ± 0.07	0.10 ± 0.04	0.10 ± 0.07
AUC _{0~t} /ng·mL ⁻¹ ·h ⁻¹	243.18 ± 98.35	606.60 ± 214.52 ^a	710.03 ± 208.93	1150.06 ± 632.93 ^b	819.61 ± 310.54	1686.71 ± 562.54 ^b
AUC _{0~∞} /ng·mL ⁻¹ ·h ⁻¹	377.17 ± 125.92	750.31 ± 246.62 ^a	739.55 ± 278.93	1193.59 ± 570.03 ^b	1043.94 ± 482.01	2076.39 ± 642.03 ^b

首次末次给药后相比, a: P < 0.05, b: P < 0.01

表7 大鼠灌胃首次和末次给予 H-2-104 后的主要毒代动力学参数

n = 8

参数	35 mg·kg ⁻¹		70 mg·kg ⁻¹		140 mg·kg ⁻¹	
	首次	末次	首次	末次	首次	末次
t _{1/2} /h	1.98 ± 1.24	2.27 ± 1.36	2.02 ± 0.46	1.94 ± 1.01	1.93 ± 0.98	1.90 ± 1.22
T _{max} /h	0.08 ± 0.00	0.08 ± 0.00	0.08 ± 0.03	0.25 ± 0.08	0.25 ± 0.09	0.50 ± 0.12
C _{max} /ng·mL ⁻¹	234.84 ± 102.03	300.75 ± 89.86	298.73 ± 87.52	427.83 ± 109.66 ^a	411.81 ± 123.71	538.30 ± 158.92 ^a
Cl/L·kg ⁻¹ ·h ⁻¹	0.05 ± 0.03	0.06 ± 0.03	0.07 ± 0.01	0.09 ± 0.02	0.08 ± 0.03	0.12 ± 0.08
AUC _{0~t} /ng·mL ⁻¹ ·h ⁻¹	198.67 ± 38.88	615.11 ± 176.57 ^b	676.55 ± 210.83	1343.82 ± 482.04 ^b	1004.86 ± 426.05	1485.15 ± 620.91 ^b
AUC _{0~∞} /ng·mL ⁻¹ ·h ⁻¹	219.75 ± 67.77	905.89 ± 239.08 ^b	731.96 ± 237.93	1372.44 ± 653.04 ^b	1273.60 ± 547.83	1670.06 ± 744.23 ^b
MRT _{0~∞} /h	0.98 ± 0.46	3.38 ± 1.22 ^a	3.20 ± 0.47	3.30 ± 1.01	2.63 ± 0.67	2.78 ± 1.02

首次末次给药后相比, a: P < 0.05, b: P < 0.01

大鼠首次给予 HM 后,低、中、高剂量给药组 C_{max} 及 AUC_{0~t} 参数之比分别为 1:1.58:2.39, 1:2.92:3.37, 末次给药 28 d 后,低、中、高剂量给药组 2 个参数之

比分别为 1:1.18:2.40, 1:1.89:2.78; 大鼠首次给予 H-2-104 后,低、中、高剂量给药组 C_{max} 及 AUC_{0~t} 参数之比分别为 1:1.27:1.75, 1:3.41:5.06, 末次

给药 28 d 后,低、中、高剂量给药组 2 个参数之比分别为 1:1.42:1.79,1:2.18:2.41;2 个化合物各剂量组首、末次 C_{\max} 及 AUC_{0-1} 均呈增高趋势,尤其是 H-2-104 各剂量组下 C_{\max} , AUC_{0-1} 增高趋势更显著,表明 HM 及 H-2-104 在动物体内均存在。

讨 论

药物安全性评估中的毒代动力学研究,主要关注的是药物在高剂量下的特殊代谢动力学过程^[13-14],目的是发现待测药物在实验中全身暴露与剂量和持续时间相联系的程度^[15]。

本实验建立了对 HM 及衍生物 H-2-104 的 HPLC 分析方法。该方法重现性较好、灵敏度高并且简单快速,用于大鼠血浆样本中去氢骆驼蓬碱及衍生物 H-2-104 毒代动力学研究,所测结果可靠。本研究发现, HM 首次给药和末次给药后,吸收均迅速,均能在 5 min 内完成吸收,这与 Guan 等^[16]的雄性 SD 大鼠口服 HM 的毒代动力学研究结果一致。3 个浓度半衰期末次给药均较首次给药有不同程度地延长,且首次及末次高剂量组与低剂量组对比,差异明显($P < 0.05$),分析其缘由,可能存在代谢饱和效应,即随着剂量的增大消除变慢。本课题组前期通过体内外实验已经证实 HM 具有一定的肝和神经毒性^[17-19]。另外, HM 末次给药后,在各组大鼠体内的暴露(C_{\max} , AUC_{0-1})显著增加($P < 0.05$)或呈倍数增高的趋势,提示 HM 在低剂量($35 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)时大鼠体内存在蓄积趋向。H-2-104 首次给药和末次给药后,吸收也较为迅速,低、中剂量在 15 min 内完成吸收,高剂量达峰时间在 30 min 左右,相较于 HM 吸收较慢。3 个剂量组的半衰期无显著差异($P > 0.05$),提示 H-2-104 不存在代谢饱和效应。对比 3 个剂量组首、末次在大鼠体内的暴露(C_{\max} , AUC_{0-1}),除低剂量组首次与末次 C_{\max} 无明显差异($P > 0.05$)外,中、高剂量组 C_{\max} , AUC_{0-1} 有显著性差异($P < 0.05$),提示去氢骆驼蓬碱衍生物 H-2-104 浓度高于 $70 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时,在大鼠体内会存在蓄积趋势。毒代动力学研究表明:大鼠口服给予低、中、高 3 个浓度的 HM 及衍生物 H-2-104 后, AUC_{0-1} , C_{\max} 均与剂量不成比例地增加,与剂量呈正相关。

本研究所得结论较系统地反映了 HM 及衍生物 H-2-104 在大鼠体内的毒代动力学行为,实验结果为后续研究提供了数据支持。

[参 考 文 献]

- [1] 陈蓓,高惠静,巩月红,等.去氢骆驼蓬碱对细粒棘球蚴感染小鼠外周血 Th1/Th2 细胞因子的影响[J].中国病原生物学杂志,2019,14(9):1038-1043,1049.
- [2] 茹则妮萨·阿卜杜拉,高惠静,衣来努尔·吐依洪,等.去氢骆驼蓬碱衍生物 DH-004 在不同介质中的平衡溶解度、油水分配系数及解离常数的测定[J].中国新药杂志,2020,29(14):1660-1665.
- [3] 吕杨.去氢骆驼蓬碱小鼠体内毒性研究[D].乌鲁木齐:新疆医科大学.
- [4] 唐磊.去氢骆驼蓬碱 N~9 位一肉桂酸衍生物的设计、合成与体外抗肿瘤活性研究[D].兰州:兰州大学.
- [5] ZHANG XF, SUN RQ, JIA YF, et al. Synthesis and mechanisms of action of novel harmine derivatives as potential antitumor agents[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 33204.
- [6] EL-GAMIL DS, AHMED NS, GARY BD, et al. Design of novel β -carboline derivatives with pendant 5-bromothieryl and their evaluation as phosphodiesterase-5 inhibitors[J]. *Arch Pharm (Weinheim)*, 2013, 346(1): 23-33.
- [7] FARZIN D, MANSOURI N. Antidepressant-like effect of harmine and other beta-carbolines in the mouse forced swim test[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2006, 16(5): 324-328.
- [8] REZAEI M, NASRI S, ROUGHANI M, et al. *Peganum harmala* L. extract reduces oxidative stress and improves symptoms in 6-hydroxydopamine-induced parkinson's disease in rats[J]. *Iran J Pharm Res*, 2016, 15(1): 275-281.
- [9] ZENG Y, ZHANG Y, WENG Q, et al. Cytotoxic and insecticidal activities of derivatives of harmine, a natural insecticidal component isolated from *Peganum harmala*[J]. *Molecules*, 2010, 15(11): 7775-7791.
- [10] CAO RH, PENG WL, WANG ZH, et al. Beta-Carboline alkaloids: biochemical and pharmacological functions[J]. *Curr Med Chem*, 2007, 14(4): 479-500.
- [11] 张晓蕾,袁艳娟,邵卿,等. HPLC-MS/MS 法对氘代沃替西汀氢溴酸盐及其代谢物的检测及大鼠血浆毒代动力学研究[J]. *药物分析杂志*, 2021, 41(2): 253-262.
- [12] 陈蓓,文丽梅,巩月红,等.基于 Ussing Chamber 技术评价阿茶达唑米晶体在大鼠不同肠段的吸收特性[J]. *中国医院药学杂志*, 2021, 41(12): 1192-1196.
- [13] BELLE DJ, CALLAGHAN JT, GORSKI JC, et al. The effects of an oral contraceptive containing ethinylloestradiol and norgestrel on CYP3A activity[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2002, 53(1): 67-74.
- [14] GODFREY KR, ARUNDEL PA, DONG Z, et al. Modelling the double peak phenomenon in pharmacokinetics[J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2011, 104(2): 62-69.
- [15] 汪祺,杨建波,王莹,等.大黄素-8-O- β -D-葡萄糖苷大鼠体内毒代动力学研究[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(15): 4214-4220.
- [16] GUAN Y, LOUIS ED, ZHENG W. Toxicokinetics of tremorogenic natural products, harmine and harmine, in male Sprague-Dawley rats[J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2001, 64(8): 645-660.
- [17] 陈蓓,马丽娟,李丽华,等.去氢骆驼蓬对 PC12 和 NCTC1469 细胞增殖与凋亡的影响[J]. *中国病原生物学杂志*, 2018, 13(1): 59-63, 67.
- [18] 高惠静,文丽梅,巩月红,等.去氢骆驼蓬碱衍生物 1-(2-氯)苯基-9-丁基- β -咪啉的体内外安全性评价[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(19): 2591-2595.
- [19] 茹则妮萨·阿卜杜拉,高惠静,巩月红,等.去氢骆驼蓬碱及其衍生物 DH-004 暴露对小鼠神经系统毒性作用研究[J]. *中国新药杂志*, 2021, 30(8): 740-746.

编辑:刘卓越/接受日期:2023-03-20