

士的宁的研究进展

屈艳格^{1,2,3},陈军^{1,2,3},蔡宝昌^{1,2,3,4*}

(1. 南京中医药大学药学院,南京 210046; 2. 南京中医药大学国家教育部中药炮制规范化及标准化工程研究中心,南京 210029; 3. 国家中医药管理局中药炮制标准重点实验室,南京 210029; 4. 南京海昌中药集团有限公司,南京 210061)

〔摘要〕 士的宁是中药马钱子的主要的有效成分之一,亦是主要的有毒成分,其发现距今已有 200 年。针对近年来国内外相关文献,归纳总结了士的宁的毒理、药理、药物动力学以及主要代谢产物等方面的研究进展,研究发现士的宁的中毒机制主要是因脊髓过度兴奋和缺氧而麻痹致死;对脊髓、延髓、大脑皮质等神经系统及消化系统有一定的药理作用;士的宁的药动学研究了其吸收及考察了在体内各组织的分布和代谢情况。建议加大士的宁的研发力度,使其在临床上发挥更大作用。

〔关键词〕 士的宁;毒理学;药理学;药动学

〔中图分类号〕 R285 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1005-9903(2011)24-0247-05

Advances on Studies of Strychnine

QU Yan-ge^{1,2,3},CHEN Jun^{1,2,3},CAI Bao-chang^{1,2,3,4*}

(1. College of Pharmacy,Nanjing University of Chinese Medicine,Nanjing 210046,China;
2. Engineering Center of State Ministry of Education for Standardization of Chinese Medicine Processing,
Nanjing 210029,China; 3. Key Laboratory of State Administration of Traditional Chinese Medicine for
Standardization of Chinese Medicine Processing,Nanjing 210029,China; 4. Nanjing Haichang
Chinese Medicine Group Corporation,Nanjing 210061,China)

〔收稿日期〕 20110727(008)

〔基金项目〕 国家自然科学基金项目(30701111)

〔第一作者〕 屈艳格,在读硕士,从事中药药剂学的研究,Tel: 025-86798281,E-mail:ztquyangegg@126.com

〔通讯作者〕 *蔡宝昌,博士,教授,从事中药学的研究,Tel: 025-85811112,E-mail: bccai@126.com

学实践杂志,2002,20(5):267.

[22] Vahidnia A, van der Straaten R J, Romijn F, et al. Arsenic metabolites affect expression of the neurofilament and taugenex: an in-vitro study into the mechanism of arsenic neurotoxicity [J]. Toxicol in Vitro, 2007, 21(6):1104.

[23] 李国明,李青,王鑫国. 雄黄对小鼠血和骨髓细胞形态学的影响[J]. 中药药理与临床,2000,16(5):25..

[24] Dixon H B F. The biochemical action of arsonic acids especially as phosphate analogues[J]. Adv Inorg Chem, 1997,44:191.

[25] Delnomdedieu M, Basti M M, Styblo M, et al. Complexation of arsenic species in rabbit erythrocytes [J]. Chem Pes Toxicol,1994,7(5):621.

[26] Winski S L, Carter D E. Arsenate toxicity in human erythrocytes: characterization of morphologic changes and determination of the mechanism of damage [J]. J Toxicol Environ Health A,1998,53(5):345.

[27] Charoensuk V, Gati W P, Weinfeld M, et al. Differential cytotoxic effects of arsenic compounds in human acute promyelocytic leukemia cells [J]. Toxicol Appl Pharmacol,2009,239(1):64.

[28] 安艳,高增林. 砷作用机制研究进展[J]. 国外医学:卫生学分册,2001,28(2):79.

〔责任编辑 何伟〕

• 247 •

[Abstract] Strychnine is one of the main active and toxic ingredients in a Chinese medicine, Semen Strychni, which was found nearly two hundred years ago. In this article, we summarized the progress on studies of the activities, toxicology, pharmacodynamics and main metabolites of strychnine. The strychnine poisoning is mainly due to paralysis because of spinal cord over-excitation and hypoxia. The strychnine has effects on nervous system such as the spinal cord, the medulla oblongata and digestive system. Pharmacokinetic studies reveal its absorption, tissue distribution and metabolism. the paper can provide reasonable theory basis for the in - depth study of the strychnine and clinical application.

[Key words] strychnine; activities; toxicity; pharmacokinetic

土的宁又名番木鳖碱,是一种弱碱性的吲哚类生物碱,分子式为 $C_{21}H_{22}N_2O_2$ ^[1],相对分子质量为 334.4,无色柱状晶体或白色粉末,无臭、味极苦;溶于沸水,不溶于乙醚,略溶于水 and 乙醇等有机溶剂。土的宁是中药马钱子最主要的有效成分同时也是毒性成分,其含量约占马钱子总生物碱的 50% 左右。

土的宁进入体内以后,首先兴奋脊髓的反射功能,其次兴奋延髓的呼吸中枢及血管运动中枢,并能提高大脑皮质的感觉中枢功能。已有研究报道静脉注射土的宁可穿透血脑屏障,对中枢系统产生作用^[2]。临床上常用于巴比妥类药物中毒、偏瘫、弱视、血液病以及链霉素的毒性反应的治疗。土的宁毒性较大,安全范围窄,过量或长期使用易发生中毒。本文对土的宁的毒理、药理、药物动力学以及主要代谢产物的研究进行了介绍。

1 毒理学研究

1.1 毒性研究

1.1.1 中毒症状 当前对土的宁毒性方面的研究已经有较多的报告。成人 1 次服用 5 ~ 10 mg 土的宁可致中毒,30 mg 可致死亡,口服 5 mg 可致幼儿死亡^[3]。动物实验发现土的宁的半数致死量 LD_{50} (小鼠)分别为 3.27 $mg \cdot kg^{-1}$ (灌胃)和 1.53 $mg \cdot kg^{-1}$ (腹腔注射)^[4]。体外毒性试验也证明了土的宁具有较大的毒性,有研究者选用 Hela 细胞测定土的宁的细胞毒性,发现土的宁 $IC_{50} = 0.241 \text{ } 1 \text{ } mg \cdot L^{-1}$,其对细胞具有增殖抑制作用,并且随着浓度的增加而加强^[5]。临床研究发现,土的宁中毒后,中毒者初期有嚼肌及颈部肌肉抽筋感,咽下困难,全身不安,然后出现强直性惊厥,继而发展为强制性惊厥,角弓反张等症状。严重惊厥反复发作 6 次以上者,常见呼吸麻痹、窒息或心力衰竭^[6]。

1.1.2 中毒机制 土的宁的作用机制为通过竞争性阻断脊髓前角内 Renshaw 细胞释放的突触后抑制递质甘氨酸,抑制前角运动神经元,通过解除抑制来起到兴奋作用^[7]。通过兴奋反射功能,引起感觉器官敏感,调节大脑皮层兴奋和抑制过程^[8]。土的宁中毒剂量时可破坏反射活动的正常过程,使兴奋在整个脊髓中扩散而呈现特有的强直性痉挛,严重者可因呼吸肌强直性收缩而引起窒息^[9-10]。杨蓉^[11]对硫磷、土的宁的药理机制进行了分析,发现土的宁可协同增强对硫磷

的毒性,导致体内乙酰胆碱大量堆积,神经肌肉接头突触后传导阻滞抑制解除,患者出现强直性惊厥,呼吸衰竭及昏迷,最终窒息死亡。此外,有报道称土的宁还有增强阻止胆碱脂酶破坏乙酰胆碱的作用,可使肠蠕动加强,从而导致腹痛、腹泻^[12]。

1.2 配伍减毒研究 有研究者对马钱子配伍甘草前后水煎液中土的宁的含量变化进行了系统研究,发现二者经配伍后土的宁的含量明显降低^[13-15]。将马钱子与肉桂配伍煎煮后,也发现土的宁的含量有所降低^[16]。甘草对马钱子的解毒作用主要是通过煮沸,甘草与马钱子毒性成分(主要为土的宁)发生沉淀反应而减毒。从细胞层面研究减毒机制以 Caco-2 单层细胞为模型,发现甘草苷可显著促进土的宁的吸收,从而有效降低土的宁从低浓度慢清除到较高浓度快清除所需时间。土的宁在血液中的消除速度与血药浓度密切相关。低浓度时消除较慢,会在体内蓄积到一定浓度后被快速清除^[17]。

2 药理学研究

2.1 神经系统药理作用 目前,对土的宁在神经系统方面的研究已相当深入,土的宁在枪乌贼轴突及青蛙的朗飞结处可阻断钾电流与钠电流,却阻断青蛙的神经节和海兔的神经元的钙电流^[18-19]。土的宁对整个中枢神经系统都有兴奋作用,首先兴奋脊髓的反射功能,其次兴奋延髓的呼吸中枢及血管运动中枢,并能提高大脑皮质的感觉中枢功能。

2.1.1 对脊髓的作用 脊髓对土的宁有高度的敏感性,动物注射硝酸土的宁后可见脊髓反射增强,剂量增加时可出现强直性惊厥。治疗剂量的土的宁使神经冲动在脊髓内容易传导,并能提高脊髓反射兴奋性,因此可缩短脊髓反射的时间,增强反射强度。钱铭净等^[20]在研究制马钱子减轻脊髓病理损伤时发现其作用机制为马钱子主要成分土的宁能选择性的提高脊髓兴奋功能,使神经冲动在脊髓内容易传导,缩短脊髓的反射时间,增强反射强度。有临床报道,急性脊髓炎患者转入恢复期时,神经的恢复非常缓慢,利用土的宁能兴奋脊髓的反射功能,提高大脑皮质感觉中枢(皮质分析器)的功能。对于急性脊髓炎患者加快恢复神经功能有明显的疗效^[21]。

2.1.2 对延髓的作用 土的宁能提高延髓内血管运动中

枢、呼吸中枢、咳嗽中枢的兴奋性,使血压升高,呼吸加深加快。土的宁还可兴奋迷走神经中枢,使心动徐缓。

2.1.3 对大脑皮层的作用 小剂量土的宁能加强皮质的兴奋过程,促使处于抑制状态的病人苏醒^[22]。接近中毒剂量的土的宁在短暂的提高兴奋过程后,即发生超限抑制现象,引起脊髓反射性兴奋的显著亢进和特殊的强直性痉挛。还能提高听觉、视觉、味觉和触觉等感觉器官的功能,大剂量土的宁在短暂的提高兴奋过程后即发生超限抑制现象^[23]。

2.2 消化系统的药理作用 土的宁强烈味苦,可刺激味觉感受器反射性增加胃液,促进消化和食欲。

2.3 抗肿瘤的药理作用 邓旭坤^[24]通过MTT法来检测马钱子中马钱子碱、土的宁、马钱子氮氧化物和异番木鳖碱这4种生物碱抑制人肝癌细胞(HepG2)的活性。结果土的宁也有强烈的抑制HepG2细胞增殖的活性。

3 药物动力学研究

3.1 吸收

3.1.1 口服吸收 土的宁可通过胃肠道被迅速的吸收,通过皮下以及鼻腔也能被很好的吸收^[12]。土的宁口服后很快被胃肠黏膜吸收,吸收后在体内迅速分布,可由循环而进入组织,服药后5 min至1 h即可出现土的宁的典型症状^[25]。对于土的宁在Caco-2单层细胞模型上的体外吸收机制,研究发现土的宁在Caco-2细胞中的转运主要为被动转运,吸收较好^[17]。另有研究显示土的宁不仅在Caco-2细胞中的转运主要机制为被动转运,而且部分有ATP酶的参与^[26]。许妍妍^[27]以大鼠离体肠囊为模型,对土的宁肠吸收情况进行了研究,结果表明土的宁容易透过肠壁屏障,其吸收具有明显的时间依赖性。土的宁大鼠空肠、回肠、十二指肠段均有吸收,但空肠为最佳吸收位置。P-糖蛋白抑制剂维拉帕米不能够显著增强土的宁吸收,表明它不是P-糖蛋白底物。彭拓华^[28]对九分散中土的宁的胃肠吸收进行了研究,结果土的宁在小鼠体内的胃肠吸收符合一室药动学模型。

3.1.2 透皮吸收 郭立玮^[29]通过V-C扩散池和HPLC检测法检测发现土的宁能较快地经皮吸收。吕佳^[30]以SD大鼠腹部离体皮肤为渗透屏障,采用Franz扩散池进行体外扩散试验,HPLC检测法检测土的宁的含量。结果显示土的宁可以透过大鼠腹部皮肤,稳态渗透速率 $J = 0.0153 \text{ mg} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$,时滞 $T_{\text{lag}} = 0.235 \text{ h}$,24 h累积透过率为48.2%。对于土的宁的促皮吸收方面,有研究发现7%草豆蔻油、5%草果油均能明显促进土的宁的经皮渗透^[31]。杨金丽^[32]研究不同透皮促进剂对土的宁透皮吸收的影响,其促进效果为5%氮酮>丙二醇>氮酮+丙二醇>冰片。李莲花等^[33]考察发现5%羌活挥发油对土的宁有明显的体外促透皮作用。此外,5%砂仁挥发油,5%藿香挥发油,1%苍术挥发油与3%氮酮对土的宁的有明显的促渗效果^[34]。

3.2 分布 给予不同风湿病患者口服通痹灵片,结果发现土的宁在人体内无毒性蓄积现象^[35]。土的宁吸收后在体内

分布均匀,可由循环迅速进入组织,在中枢神经系统中的浓度并不比其他器官高^[36]。张振秋等^[37]采用双波长紫外分光光度法对小白鼠灌胃(ig)和腹腔(iv)注射2种途径给予马钱子后,检测土的宁的含量。结果显示:ig组各组织器官中土的宁的分布,首位为心,其次依次为肾、肺、脑、肝、肌肉、脾,最后为血液。而ip的各组织器官中土的宁的分布首位依然为心,其次为肾、肺、肝、脑、肌肉、脾,最后为血液。采用GC法检测人体液和组织中的土的宁含量,也可以看出土的宁的分布^[38]:土的宁含量在血液中为 $3.32 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、尿中为 $3.35 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、胆汁中为 $11.4 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、肝脏中为 $98.6 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、肺中为 $12.3 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、脾中为 $11.8 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、脑中为 $2.42 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、骨骼肌中为 $2.32 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。蔡宝昌^[39]按 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的剂量给大鼠静脉注射马钱子总碱,结果表明土的宁在脑、脊髓、心、肝、脾、肺、肾、胃、小肠、骨骼肌、脂肪、睾丸、子宫和卵巢等组织中均有不同程度的分布。其中给药后5 min土的宁在肾中含量较高,30~180 min土的宁在脾中含量较高。陈乐等^[40]2 g·kg⁻¹剂量多次给大鼠灌服仁青芒觉丸后,土的宁在肝、脾、肺、肾、胃、十二指肠和结肠等组织中均有分布,尤其是在胃肠道和肝的含量较高。

3.3 代谢和排泄 土的宁在体内易被破坏,代谢主要在肝脏内进行,约有20%以原形经肾脏排出^[41]。高婷等^[42]采用反相高效液相色谱法测定马钱子砂烫炮制品中土的宁在大鼠体内的血药浓度,结果土的宁在大鼠体内代谢符合二室开放模型。郭继芬对服用过量马钱子致死者的尿样进行LC、MS分析,发现在部分土的宁在尿液中以原型排泄,部分进行代谢产物的形式排泄^[43]。张振秋^[37]将健康小鼠处死,立即取血,分离出肾、脑、肺器官,进行匀浆,加入马钱子混悬液,进行土的宁的体内代谢研究。血液中剩余土的宁量最少,说明其代谢最快,土的宁代谢主要在血液中消除,其次脑略大于肾代谢速度,而肝脏对土的宁的代谢速度最慢。有研究者给6只大鼠灌胃 $1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 土的宁后,土的宁血浆消除半衰期 $t_{1/2} = 1.88 \text{ h}$ 。

3.4 土的宁的主要代谢产物 (表1)

4 展望

土的宁是马钱子中的有毒成分,安全范围窄,过量或长期使用易发生中毒。长期服用土的宁是否在体内蓄积,还有待于进一步深入研究^[47]。笔者认为还需进一步研究以下几点:①毒物代谢动力学是药物动力学的一个分支,即毒性药物的药代动力学,简称毒代动力学;它是研究机体对毒物的吸收和消除的规律,是研究毒物在体内的量变规律的一门学科。毒代动力学是研究药物毒性的基础。虽然关于土的宁的中毒症状,中毒机制等都有较多的研究,但是关于土的宁的毒代动力学的实验研究还不是很多,这直接阻碍了对土的宁毒理学方面的进一步深入研究。②土的宁为马钱子的毒性成分,但有关土的宁体内吸收、分布、代谢、排泄(ADME)情况的报道以单成分给药研究为主,对于马钱子和含马钱子

表 1 士的宁不同代谢部位的主要代谢产物

代谢部位	代谢产物
兔子肝脏(体外) ^[44]	2-羟基士的宁、士的宁氮氧化物、21- α ,22- β -二羟基-22-羟基士的宁、21,22-环氧化物和 11,12-羟基氮氧化物
大鼠尿液和粪便 ^[45]	士的宁氮氧化物、21- α ,22- α -二羟基-22-羟基士的宁、21- α ,22- β -二羟基-22-羟基士的宁、2-羟基士的宁、士的宁 21,22-环氧化物(主要代谢产物)和 16-羟基士的宁
兔子肝脏 ^[46]	2-羟基士的宁(主要代谢产物)、士的宁氮氧化物、21,22-环氧化物 16-羟基士的宁、18-羟基士的宁
老鼠肝脏 ^[46]	2-羟基士的宁、士的宁氮氧化物、21,22-环氧化物 16-羟基士的宁(主要代谢产物)、18-羟基士的宁
狗肝脏 ^[46]	2-羟基士的宁、士的宁氮氧化物(主要代谢产物)、21,22-环氧化物 16-羟基士的宁、18-羟基士的宁
人尿液 ^[43]	葡萄糖苷结合物

制剂给药后体内过程研究目前还不是很多,应加强这方面的探索,尤其是配伍使用中对体内过程的影响,对于揭示中药复方给药的优势以及马钱子的临床安全用药具有非常重要的意义。③由于士的宁毒性很大,治疗窗窄,口服或注射均有可能引起毒性反应。临床上作为中枢兴奋药已经很少用。但是作为巴比妥类药物中毒、偏瘫、弱视、血液病以及链霉素的毒性反应的治疗。临床上应加大力度往这方面的研发,使士的宁药效作用发挥到最大。

[参考文献]

[1] 魏宁,张松伟. 马钱子的研究进展[J]. 航空军医, 2004, 32(3): 131.

[2] 蔡宝昌,徐晓月,潘扬. 马钱子生物碱在大鼠体内的组织分布[J]. 中国药理学通报,2004,20(4):421.

[3] 于智敏,王克林,李海玉,等. 常用有毒中药的毒性分析与配伍宜忌[M]. 北京:科学技术文献出版社, 2005: 59.

[4] 黄韶清,周玉淑,刘仁树. 现代急性中毒诊疗学[M]. 北京:人民军医出版社, 2002: 354.

[5] 张伟佶,唐竹萍. 马钱子生物碱类的细胞毒性试验[J]. 中药材, 1995, 18(9):468.

[6] 苗新荣,肖田. 马钱子的临床应用概况[J]. 新疆中医药,2000,18(2):61.

[7] 刘娟,余翔. 马钱子的炮制和毒理研究进展[J]. 现代医院,2006, 6(11): 52.

[8] Pesce M E, Acevedo X, Bustamantel D, et al. Progesterone and testosterone modulate the convulsant actions of pentylenetetrazol and strychnine inmice [J]. Pharmacol Toxicol, 2000, 8 (7): 116.

[9] 王建华. 5 种大毒中药的毒理浅析[J]. 长春中医学院学报,1996, 55(12):53.

[10] 徐红欣. 中药马钱子的毒性反应与防治[J]. 中医药信息,2005,22(5):87.

[11] 杨蓉,李寅珍. 口服风湿马钱片和对硫磷农药中毒一例报告及药理分析[J]. 中国全科医学,2010, 13

(3C):1020.

[12] Igor Makarovsky MSc1,Gal Markel MD PhD. Strychnine-a killer from the past[J]. Toxic Chemical Compounds, 2008,10:142.

[13] 闫静,朱海光,刘志强,等. 马钱子与甘草配伍前后生物碱成分的变化规律[J]. 分析化学研究简报,2007, 35(8):1218.

[14] 唐进法. 马钱子配伍甘草前后汤液中生物碱含量变化[J]. 航空航天医药,2010,21(8):1529.

[15] 闫雪生,朱建伟,江波,等. 马钱子与甘草配伍前后士的宁和马钱子碱的 HPLC 分析[J]. 亚太传统医药, 2009,5(10):18.

[16] 闫雪生,朱建伟,江波,等. 马钱子与肉桂配伍前后士的宁和马钱子碱的分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010,16(6):77.

[17] 王俊俊,廖晓欢,叶敏,等. Caco-2 单层细胞模型上士的宁的体外吸收机制及其与甘草苷的转运相互作用[J]. 药学报,2010,45 (9):1160.

[18] Shapiro B I. Effects of strychnine on the potassium conductance of the frog node of Ranvier [J]. J Gen Physia,1997,69:897.

[19] Oyama Y, Akaike N, Carpenter D O. Strychnine decrease the voltage 2-dependent Ca²⁺ current of both aplysia and frog ganglion neurons [J]. Cellmor Neurobiol, 1998, 8:307.

[20] 钱铭净,候群,裴君,等. 炙马钱子与高压氧联合治疗兔脊髓损伤的实验研究[J]. 中国中医药科技,2009, 16(3):182.

[21] 房丹,刘维,刘晓亚,等. 马钱子药理学研究进展[J]. 辽宁中医杂志,2007,34(7):1018.

[22] 方小华,李小珍. 浅谈马钱子在治疗急性脊髓炎的疗效[J]. 当代医学, 2008,14(24):165.

[23] 王琦玮,刘良,黄光照. 马钱子毒理学研究进展[J]. 法医学杂志, 2004, 20(3): 183.

- [24] Deng Xu-Kun, Yin Wu, Li Wei-dong, et al. The anti-tumor effects of alkaloids from the seeds of *Strychnos nux-vomica* on HepG2 cells and its possible mechanism[J]. *J Ethnopharmacol*, 2006, 106: 179.
- [25] 刘晓玲, 陈纪落, 唐洪梅. 类风湿病患者口服通痹灵片后土的宁血药浓度观察分析[J]. *广州中医药大学学报*, 1996, 13(3/4): 69.
- [26] Ma L, Yang X W, Xu W, et al. Intestinal permeability of antitumor alkaloids from the processed seeds of *Strychnos nux-vomica* in a Caco-2 cell model[J]. *Plant Med*, 2009, 75(6): 631.
- [27] 许妍妍. 基于配伍理论的痹祺胶囊药代动力学研究[D]. 天津: 天津大学, 2010.
- [28] 彭拓华. 九分散中土的宁的胃肠吸收动力学研究[J]. *中药材*, 1998, 21(12): 626.
- [29] 郭立玮, 王天山. 马钱子总碱涂抹剂透皮吸收研究[J]. *江苏药学与临床研究*, 1997, 7(3): 6.
- [30] 吕佳, 袁子民, 张振秋, 等. 伤科喷雾剂中土的宁的体外透皮吸收[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(8): 15.
- [31] 沈留英, 杨志远, 张毅, 等. 3种挥发油对小鼠土的宁经皮渗透的影响[J]. *华西药学杂志*, 2010, 25(1): 4.
- [32] 杨金丽, 李莹莹, 许贵军, 等. 不同促透剂对马钱子中土的宁透皮吸收的影响[J]. *哈尔滨商业大学学报: 自然科学版*, 2010, 26(6): 648.
- [33] 李莲华, 冯婧欢, 马云淑. 羌活油对土的宁体外促透皮作用研究[J]. *中药材*, 2009, 2(2): 273.
- [34] 蒋艳芳, 马云淑, 杨志远, 等. 砂仁、藿香、苍术挥发油对土的宁体外经皮渗透的影响[J]. *云南中医学院学报*, 2009, 32(3): 8.
- [35] 熊带水. 口服通痹灵后土的宁血药浓度的测定[J]. *湖南中医杂志*, 1997, 13(2): 95.
- [36] 林昌松, 刘晓玲, 柯雪红, 等. 564例服用通痹灵片风湿病患者土的宁血药浓度观察和分析[J]. *中药药理与临床*, 2008, 24(1): 69.
- [37] 张振秋. 马钱子中土的宁在体内分布和代谢的研究[J]. *辽宁中医杂志*, 1998, 25(9): 433.
- [38] Rosano T G, Hubbard J D, Meola J M, et al. Fatal strychnine poisoning: application of gas chromatography and tandem mass spectrometry[J]. *J Anal Toxicol*, 2000, 24(7): 642.
- [39] 蔡宝昌, 徐晓月, 潘扬. 马钱子生物碱在大鼠体内的组织分布[J]. *中国药理学通报*, 2004, 20(4): 421.
- [40] 陈乐, 华桦, 赵军宁, 等. LC-MS法测定仁青芒觉丸大鼠长期毒性试验血浆及组织中土的宁的含量[J]. *中药药理与临床*, 2010, 26(5): 130.
- [41] 徐晓月, 蔡宝昌, 潘扬, 等. 马钱子生物碱在大鼠体内的药代动力学研究[J]. *药学学报*, 2003, 38(6): 458.
- [42] 高婷, 潘家昕. 毒性中药材及其制剂的药动学研究概况[J]. *海峡药学*, 2006, 18(5): 101.
- [43] 郭继芬, 陈笑艳, 钟大放. 液相色谱-电喷雾离子阱质谱法检测液体中土的宁、马钱子碱及其主要代谢物[J]. *药物分析杂志*, 2001, 21(3): 167.
- [44] Mishima M, Tanimoto Y, Oguri Z, et al. Metabolism of strychnine *in vitro* [J]. *Drug Metab Dispos*, 1985, 13: 716.
- [45] Oguri K, Tanimoto Y, Mishima M, et al. Metabolic fate of strychnine in rats [J]. *Xenobiotica*, 1989, 19(2): 171.
- [46] Tanimoto Y, Ohkuma T, Oguri K. Species difference in metabolism of strychnine with liver microsomes of mice, rats, guinea pigs, rabbits and dogs[J]. *J Pharmacobiodyn*, 1990, 13(2): 136.
- [47] 张小军, 金日显, 陈燕军. 马钱子及其制剂的药动学研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2008, 14(1): 75.

[责任编辑 邹晓翠]