

HPLC-MS/MS法考察水黄皮素在SD大鼠体内的药代动力学特征

赵映淑¹, 王巨才^{1*}, 曹锋², 刘春¹, 陈叶兰¹ (1. 海南省药品检验所安全性评价研究中心, 海口 570216; 2. 海南药物研究所有限责任公司, 海口 571100)

摘要 目的: 建立大鼠血浆中水黄皮素的定量分析方法, 并对其药代动力学进行研究。方法: 通过灌胃给予SD大鼠水黄皮素 ($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), 血浆样品经蛋白沉淀法处理后进行HPLC-MS/MS定量分析, 以五味子醇甲为内标, 采用Agilent Poroshell 120 EC- C_{18} ($50 \text{ mm} \times 3.0 \text{ mm}$, $2.7 \mu\text{m}$) 色谱柱, 乙腈 (A)-0.1%甲酸溶液 (B) 为流动相, 流速 $0.3 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 梯度洗脱; 采用电喷雾离子源 (ESI), 正离子多反应监测模式 (MRM) 扫描, 水黄皮素 $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 293.1 \rightarrow 277.0, 五味子醇甲 $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 433.2 \rightarrow 384.2; 使用DAS软件计算相关药代动力学参数。结果: 在 $1.5625 \sim 1600 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 浓度范围内, 水黄皮素线性关系良好 ($r=0.9997$), 定量下限为 $1.5625 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 精密度RSD和准确度RE均小于20%; 低、中、高质控样品精密度RSD和准确度RE均小于15%, 提取回收率在91.70%~100.28%, 基质效应在88.35%~97.55%, 稳定性RSD均小于15%。水黄皮素在雌性SD大鼠体内 T_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 C_{max} 和 $\text{AUC}_{0 \rightarrow t}$ 分别为3 h、1.95 h、 $1214.85 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $11920.43 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$; 在雄性SD大鼠体内 T_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 C_{max} 和 $\text{AUC}_{0 \rightarrow t}$ 分别为3 h、1.19 h、 $1221.57 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $9983.40 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$ 。结论: 所建方法符合生物样品定量分析的基本要求, 可用于水黄皮素在大鼠血浆中的含量测定及其药代动力学评价; 水黄皮素在雌性SD大鼠体内的生物利用度更高。

关键词: 水黄皮素; 含量测定; 液质联用; SD大鼠; 血浆; 药代动力学

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2024)01-0082-07

doi:10.16153/j.1002-7777.2024.01.011

Investigate of Pharmacokinetics of Karanjin in SD Rats by HPLC-MS/MS

Zhao Yingshu¹, Wang Jucai^{1*}, Cao Feng², Liu Chun¹, Chen Yelan¹ (1. Center for Drug Safety Evaluation of Hainan Institute for Drug Control, Haikou 570216, China; 2. Hainan Institute of Medicine Co., Ltd., Haikou 571100, China)

Abstract Objective: To establish a quantitative analysis method for the determination of karanjin in rat plasma and study its pharmacokinetics. **Methods:** SD rats were intragastrically administered with karanjin ($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$). The plasma samples were pretreated by protein precipitation method and then detected quantitatively by HPLC-MS/MS. Schisandrin was employed as an internal standard. The separation was performed on an Agilent Poroshell 120 EC- C_{18} ($50 \text{ mm} \times 3.0 \text{ mm}$, $2.7 \mu\text{m}$) column with acetonitrile (A)-0.1% methanoic acid

基金项目: 海南省自然科学基金面上项目 (编号 819MS105)

作者简介: 赵映淑 Tel: (0898) 66832928; E-mail: hnzhaoysh@163.com

通信作者: 王巨才 Tel: (0898) 66832908; E-mail: wangjucai@126.com

solution (B) as mobile phase at a flow rate of $0.3 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$. Electrospray ionization (ESI) source and positive ion multiple reaction monitoring (MRM) mode were used for scanning, and the results showed that karanjin $[\text{M}+\text{H}]^+ m/z 293.1 \rightarrow 277.0$, schisandrin $[\text{M}+\text{H}]^+ m/z 433.2 \rightarrow 384.2$; the pharmacokinetic parameters were calculated by DAS software. **Results:** In the range of $1.5625\text{--}1600 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, karanjin showed a good liner relationship in plasma ($r=0.9997$), with a low limit of quantification of $1.5625 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, precision (RSD) and accuracy (RE) were less than 20%. The precision RSD and accuracy RE of low medium and high quality control samples were less than 15%. The T_{max} , $t_{1/2}$, C_{max} and $\text{AUC}_{0 \rightarrow t}$ of female SD rats were 3 h, 1.95 h, $1214.85 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ and $11920.43 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$ respectively, while that of male rats were 3 h, 1.19 h, $1221.57 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ and $9983.40 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$ respectively. **Conclusion:** The established method meets the basic requirements of quantitative analysis of biological samples, and can be used for the content determination and pharmacokinetic evaluation of karanjin in rat plasma. The bioavailability of karanjin in female SD rats is higher.

Keywords: karanjin; content determination; HPLC-MS/MS; SD rats; plasma; pharmacokinetics

水黄皮 *Pongamia pinnata* (Linn.) Pierre. 为豆科植物, 是我国民间传统用药, 其质量标准收录在《海南省中药材标准》^[1]中。水黄皮素 (Karanjin) 为水黄皮发挥药效作用的特征成分^[2], 属呋喃黄酮类化合物。大量研究^[3-14]证明, 水黄皮素具有抗炎、抗氧化、抗糖尿病、抗结肠炎、抗胃溃疡、抗阿尔茨海默症和帕金森病及抗癌等药理活性。为了考察水黄皮素在大鼠体内的安全性和有效性, 本文建立一种简便、高回收率和高灵敏度的高效液相色谱串联质谱 (High-performance Liquid Chromatography-Mass Spectrometry, HPLC-MS/MS) 法, 用于测定水黄皮素在大鼠血浆中的浓度。该方法经过验证并成功应用药代动力学研究, 同时比较了水黄皮素在不同性别大鼠体内的药代动力学特征。

1 材料

1.1 仪器

LCMS-8050超快速液相质谱联用仪 (岛津公司); XP6百万分之一分析天平 (梅特勒公司); 3K-15低温离心机 (Sigma公司); D-24UV超纯水机 (Merck Miuiopore公司); ZH-2BLENDER涡旋混合仪 (天津药典标准仪器厂制造)。

1.2 药品与试剂

水黄皮素对照品 (中国成都瑞芬思生物科技有限公司, 批号RFS-S12002012008, 含量99.976%); 五味子醇甲对照品 (中国食品药品检定研究院, 批号110857-201815, 纯度>99.7%); 水黄皮素样品 (中国成都瑞芬思生

物科技有限公司, 批号S-120-190927, 含量99.559%); CMC-Na (西陇科学股份有限公司, 批号2101110); 肝素钠 (上海易恩化学技术有限公司, 批号RH364023, 效价 $185 \text{ u} \cdot \text{mg}^{-1}$); 二甲基亚砜 (天津市科密欧化学试剂有限公司, 批号20200506); 乙腈 (Thermo Fisher公司, 色谱纯); 甲酸 (Thermo Fisher公司, 色谱级); 超纯水 (实验室自制)。

1.3 实验动物

SPF级Sprague-Dawley (SD) 大鼠12只, 雌雄各半, 体质量 $180 \sim 220 \text{ g}$, 由广东省医学实验动物中心提供, 许可证号SCXK (粤) 2022-0002, 质量合格证号44007200107674; 饲养于海南省药品检验所 (安全性评价研究中心) 屏障环境; 饲养条件: 温度 $20 \sim 26 \text{ }^\circ\text{C}$, 湿度 $40\% \sim 70\%$, 12 h光照循环, 自由摄食饮水, 实验前禁食12 h。本研究通过海南省药品检验所实验动物伦理委员会伦理审查批准。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

采用Agilent Poroshell 120 EC- C_{18} ($50 \text{ mm} \times 3.0 \text{ mm}$, $2.7 \mu\text{m}$) 色谱柱; 流动相为乙腈 (A) -0.1% 甲酸溶液 (B), 流速 $0.3 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 梯度洗脱 ($0 \sim 2.50 \text{ min}$, 65%A; $2.51 \sim 5.50 \text{ min}$, 95%A; $5.51 \sim 9.00 \text{ min}$, 65%A)。

2.2 质谱条件

采用电喷雾离子源 (Electron Spray Ionization, ESI), 正离子多重反应监测 (Multiple Reaction Monitoring, MRM) 扫描, 电喷雾电压 4500 V ,

离子源温度400 ℃。水黄皮素 $[M+H]^+$ m/z 293.1→277.0, 去簇电压100 V, 碰撞电压-31 V; 五味子醇甲 $[M+H]^+$ m/z 433.2→384.2, 去簇电压100 V, 碰撞电压-20 V。

2.3 溶液的制备

2.3.1 对照品储备液

精密称取水黄皮素对照品适量, 用二甲基亚砜制成含水黄皮素 $1\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的对照品储备液, 4 ℃保存备用。

2.3.2 标准曲线工作液

取对照品储备液, 用50%乙腈水溶液依次稀释成质量浓度为16000、8000、4000、2000、1000、500、250、125、62.5、31.25和15.625 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的标准曲线工作液。

2.3.3 定量下限工作液及质控工作液

取对照品储备液, 用50%乙腈水溶液稀释成质量浓度为15.625 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的定量下限工作液及31.25、800和12000 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的低、中、高质控工作液。

2.3.4 内标工作液

精密称取五味子醇甲对照品适量, 用二甲基亚砜制成含五味子醇甲 $1\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的内标储备液, 4 ℃保存备用。取内标储备液适量, 用乙腈稀释成质量浓度为40 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的内标工作液。

2.4 水黄皮素灌胃样品

精密称取水黄皮素样品50 mg置于研钵中, 加入约5 mL 0.5%CMC-Na溶解并研磨均匀, 再完全转移至50 mL量瓶中, 用0.5%CMC-Na稀释并定容, 得到质量浓度为 $1\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的水黄皮素灌胃样品。

2.5 动物试验及血浆样品采集

取健康SD大鼠12只, 雌雄各半, 体质量180~220 g, 给药前禁食12 h, 单次灌胃给予 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的水黄皮素。分别于给药前及给药后的0.25、0.5、1、2、3、4、6、8、10、12、24和48 h颈静脉采集血样约300 μL , 置于肝素化EP管中, $3000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心10 min, 分离血浆, 于-20 ℃保存。

2.6 血浆样品的处理

取大鼠血浆样品20 μL , 加入内标工作液($40\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$) 280 μL , $2000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 涡旋混匀至少2 min, 4 ℃条件下以 $12000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心10 min; 取上清液200 μL , 加入稀释液[20%乙腈-水(1:4), 含0.1%甲酸]200 μL , 涡旋混匀, 0.22 μm 滤膜过滤, 取5 μL 进样分析。

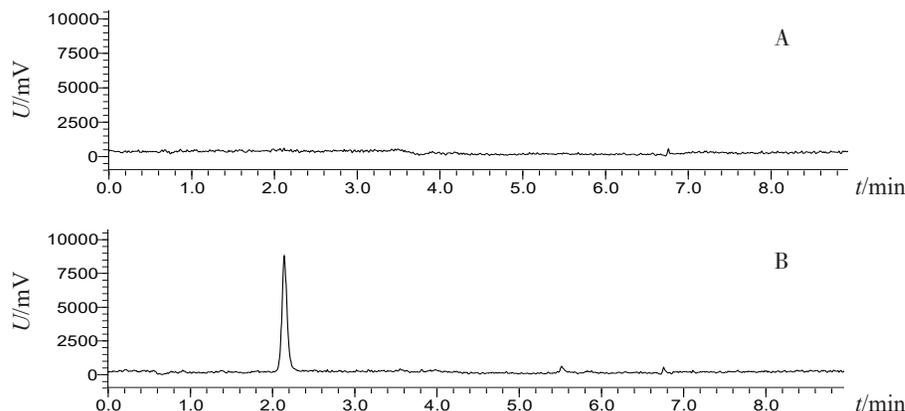
2.7 统计学处理

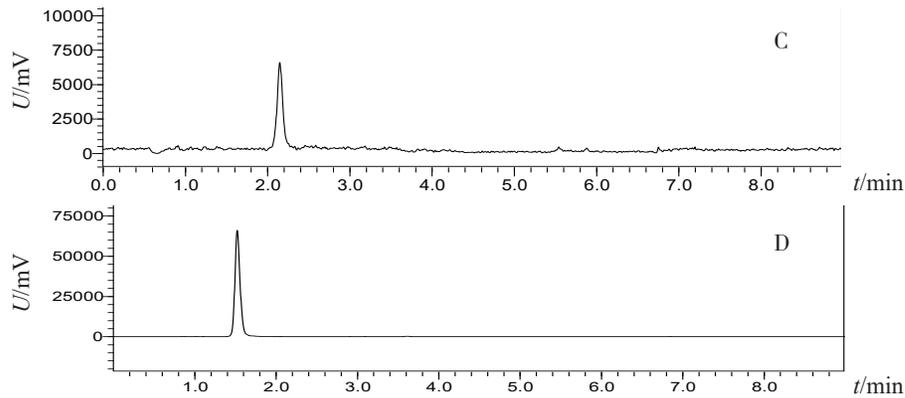
根据LabSolutions LCMS Ver.5.6数据处理软件计算各采集时间点血药浓度, 用DAS 2.1药动学软件包自动拟合数据, 计算相关药代动力学参数, 包括 C_{max} 、 T_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 $\text{AUC}_{0\rightarrow t}$ 和MRT等。

2.8 方法学验证

2.8.1 专属性试验

取给药前大鼠空白血浆、空白血浆添加水黄皮素($V_{\text{定量下限工作液}}:V_{\text{空白血浆}}=1:9$)及大鼠给药后0.5 h的血浆样品, 按“2.6”项下方法处理后进样分析, 考察内源性物质是否干扰色谱分析。结果表明, 水黄皮素保留时间为1.55 min, 内标保留时间为2.15 min, 血浆中内源性物质不干扰水黄皮素的测定, 该方法专属性良好。色谱图见图1。





A. 空白血浆; B. 空白血浆 + 水黄皮素; C. 含药血浆样品; D. 内标。

图1 水黄皮素大鼠血浆样品典型色谱图

2.8.2 线性关系考察

取“2.3.2”项下的标准曲线工作液各10 μL ，分别加至90 μL 大鼠空白血浆中，2000 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 涡旋混匀至少2 min，即得质量浓度为1.5625、3.125、6.25、12.5、25、50、100、200、400、800和1600 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的标准曲线样品。精密吸取各浓度标准曲线样品20 μL ，按“2.6”项下方法处理后进样分析，记录色谱峰，以峰面积 (A) 对质量浓度 (C , $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) 进行线性回归 (最小二乘法, 权重因子为 $1/x^2$)。结果表明水黄皮素质量浓度在1.5625 ~ 1600 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 范围内线性关系良好, 代表性方程式: $Y=0.725695X-0.000463566$ ($r=0.9997$)。

2.8.3 精密性与准确度考察

取“2.3.3”项下定量下限工作液和低、中、高质控工作液各10 μL ，分别加至90 μL 大鼠空白血浆中，2000 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 涡旋混匀至少2 min，即得质量浓度为1.5625 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的定量下限样品及3.125、80和1200 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的低、中、高质控样品，分别配制6个平行样，按“2.6”项下方法处理后进样分析，分别进行日内和日间精密性及准确度考察，通过计算各浓度待测物的相对标准偏差 (RSD) 考察精密性，通过测定浓度均值与理论浓度的偏差 (RE) 考察准确度。结果，定量下限样品的日内和日间精密性RSD、准确度RE均小于20%；低、中、高质控样品的日内和日间RSD和RE均小于15%，表明方法的精密性和准确度均符合生物样品测定相关要求^[15]。

表1 LC-MS/MS 测定大鼠血浆中水黄皮素浓度的精密性和准确度 ($\bar{X} \pm s$, $n=6$)

质量浓度 / ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	日内			日间		
	均值 \pm SD / ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	RSD/%	RE/%	均值 \pm SD / ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	RSD/%	RE/%
1.5625	1.55 \pm 0.23	15.12	-0.52	1.61 \pm 0.25	15.49	3.18
3.125	2.95 \pm 0.18	6.00	-5.72	3.10 \pm 0.28	9.09	-0.85
80	80.55 \pm 4.36	5.41	0.69	84.50 \pm 5.642	6.68	5.62
1200	1194.04 \pm 17.83	1.49	-0.50	1252.07 \pm 61.00	4.87	4.34

2.8.4 提取回收率和基质效应

按“2.8.3”项下方法分别配制质量浓度分别为3.125、80和1200 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的低、中、高质控样品，平行6份，按“2.6”项下方法处理后进样分析，得水黄皮素的峰面积 A 。取6份不同来源的大鼠空白血浆，以乙腈代替内标工作液，按“2.6”

项下方法处理，获得空白基质提取液；分别取质量浓度为25、50和100 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的水黄皮素对照品溶液16、21和160 μL ，各加入187 μL 内标工作液，再用空白基质提取液加至400 μL ，得到与低、中、高质控样品进样浓度一致的溶液，进样分析，记录色谱峰 B 。以50%乙腈水溶液代替空白血浆配

制低、中、高质控样品, 平行6份, 按“2.6”项下方法处理后进样分析, 记录色谱峰C。提取回收率= $A/B \times 100\%$, 基质效应= $B/C \times 100\%$ 。结果, 水黄

皮素提取回收率为91.70%~100.28%, RSD均小于15%; 基质效应为88.35%~97.55%, RSD均小于15%, 表明该方法无基质干扰, 且回收率高。

表2 水黄皮素在大鼠血浆中的提取回收率和基质效应 ($\bar{X} \pm s, n=6$)

质量浓度 / (ng · mL ⁻¹)	提取回收率		基质效应	
	均值 ± SD/%	RSD/%	均值 ± SD/%	RSD/%
3.125	96.49 ± 0.26	8.46	93.82 ± 0.18	6.00
80	100.28 ± 4.11	4.96	97.55 ± 4.36	5.41
1200	91.70 ± 31.03	2.50	88.35 ± 17.83	1.49

2.8.5 稳定性试验

考察精密度和准确度的低、中、高质控样品首次分析后于自动进样器放置72 h, 再次进样分析, 考察血浆样品处理后的稳定性; 按“2.8.3”项下方法制备水黄皮素低、中、高质控样品, 平行9份, 3份于室温下放置6 h, 3份进行3次-20 ℃保存条件下的冻融循环, 3份于-20 ℃冻存60 d, 分别按“2.6”项下方法处理后进样分析, 考察血浆样品的稳定性。结果, 4种保存条件下水黄皮素测定结果的RSD均小于15%, 准确度在90.33%~103.41%, 表明水黄皮素在血浆中的稳定性符合要求。

2.9 药代动力学研究

取“2.5”项下采集的给药前和给药后不同时间点大鼠血浆, 按“2.6”项下方法进行处理, 按“2.1”和“2.2”项下条件进样分析, 按“2.7”项下方法进行数据处理, 绘制血药浓度-时间曲线。结果, 雌雄SD大鼠水黄皮素血药浓度均在3 h时达到峰值, 具有明显的吸收消除行为。不同之处在于, 水黄皮素在雌性大鼠体内48 h内完全消除, 在雄性大鼠24 h内完全消除, 在雌性大鼠体内的半衰期 ($t_{1/2}$)、平均药时曲线下面积 (AUC_{0-4}) 和平均滞留时间 (MRT) 均大于雄性大鼠。药代动力学参数见表3, 平均血药浓度-时间曲线见图2。

表3 水黄皮素在SD大鼠体内的药代动力学参数 ($\bar{X} \pm s, n=6$)

药代动力学参数	结果	
	♀	♂
$C_{max}/(ng \cdot mL^{-1})$	1214.85 ± 216.68	1221.57 ± 264.67
T_{max}/h	3	3
$t_{1/2}/h$	1.95 ± 0.10	1.19 ± 0.67
$CL_z/F/(L \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1})$	0.89 ± 0.25	1.06 ± 0.26
$V_z/F/(L \cdot kg^{-1})$	2.52 ± 0.80	1.89 ± 1.34
$AUC_{0-4}/(ng \cdot mL^{-1} \cdot h)$	11920.43 ± 3103.55	9983.40 ± 2670.21
$AUC_{0-\infty}/(ng \cdot mL^{-1} \cdot h)$	11921.75 ± 3103.72	9983.41 ± 2670.21
MRT/h	6.89 ± 0.66	5.60 ± 0.59

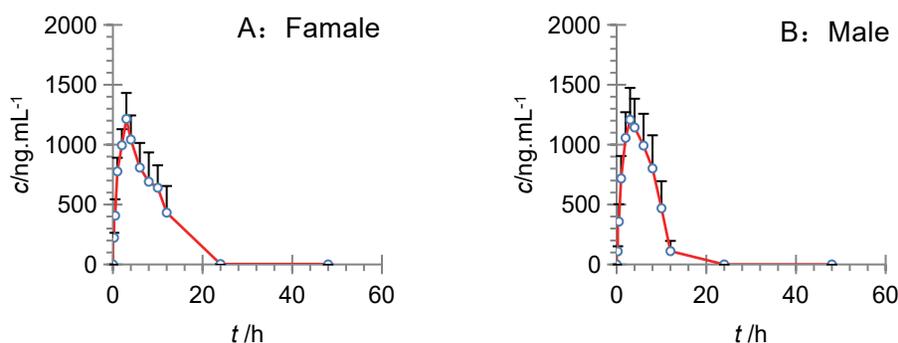


图 2 大鼠体内水黄皮素 ($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 的平均血药浓度 - 时间曲线 ($\bar{X} \pm s, n=6$)

3 讨论

在本文建立的 LC-MS/MS 分析条件下, 水黄皮素保留时间为 2.15 min, 内标保留时间仅为 1.55 min, 因等度洗脱存在基质残留影响, 为了最大程度消除残留对精密度和准确度的影响, 故采用梯度洗脱的方式进行分析, 尽可能去除基质残留对系统的影响。

采取适当的技术方法对生物样品进行前处理, 最大程度地消除内源性物质对分析物的影响, 被视为决定分析结果的步骤^[16]。有文献^[17]报道了大鼠血浆中水黄皮素的测定方法研究, 采用乙酸乙酯液-液萃取对血浆进行预处理, 该方法为达到平衡需要花费较长的时间, 且振摇有可能产生乳化现象, 引起药物损失, 导致较低的回收率 (89.5% ~ 93.8%); 另外, 萃取后还需氮吹复溶, 操作步骤较为繁杂耗时。本文经过多次方法优化, 最终选择蛋白沉淀法进行大鼠血浆样品的前处理, 该方法简单快速, 灵敏度高, 重复性好, 水黄皮素质量浓度在 $1.5625 \sim 1600 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 范围内呈良好的线性关系 ($r=0.9997$); 低、中、高质控样品日内和日间精密度的 RSD 以及准确度的 RE 均小于 15%, 且回收率在 91.70% ~ 100.28% 范围。

本文考察了水黄皮素在不同性别 SD 大鼠的体内药代动力学特征, 结果显示雌性大鼠 $AUC_{0 \rightarrow 1}$ 、 $t_{1/2}$ 和 $MRT_{0 \rightarrow 1}$ 均高于雄性大鼠, 说明雌性大鼠对水黄皮素的吸收程度更高, 消除更慢, 滞留时间更长。

参考文献:

[1] 海南省食品药品监督管理局. 海南省中药材标准[S]. 2011.

[2] Singh A, Bhatt G, Gujre N, et al. Karanjin[J]. *Phytochemistry*, 2021, 183: 112641.

[3] 马建, 吴学芹, 陈颖, 等. 水黄皮的化学成分和药理作用研究进展[J]. *现代药物与临床*, 2014, 29 (10): 1183-1189.

[4] Bose M, Chakraborty M, Bhattacharya S, et al. Prevention of Arthritis Markers in Experimental Animal and Inflammation Signalling in Macrophage by Karanjin Isolated from *Pongamia pinnata* Seed Extract[J]. *Phytother Res*, 2014, 28 (8): 1188-1195.

[5] Vismaya, Belagihally SM, Rajashekhar S, et al. Gastroprotective Properties of Karanjin from Karanja (*Pongamia pinnata*) Seeds; Role as Antioxidant and H,K-ATPase Inhibitor[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2011, 2011: 747246.

[6] Patel PP, Trivedi ND. Effect of Karanjin on 2,4,6-trinitrobenzenesulfonic Acid-induced Colitis in Balb/c Mice[J]. *Indian J Pharmacol*, 2017, 49 (2): 161-167.

[7] Tamrakar AK, Yadav PP, Tiwari P, et al. Identification of Pongamol and Karanjin as Lead Compounds with Antihyperglycemic Activity from *Pongamia pinnata* Fruits[J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 118 (3): 435-439.

[8] Patel PP, Trivedi ND. Karanjin Ameliorates DSS Induced Colitis in C57BL/6 Mice[J]. *Int J Pharm Sci. Res*, 2015, 6: 4866-4874.

[9] Saini P, Lakshmayya L, Bisht VS. Anti-Alzheimer Activity of Isolated Karanjin from *Pongamia pinnata* (L.) Pierre and Embelin from *Embelia ribes* Burm.f [J]. *Ayu*, 2017,

- 38 (1-2) : 76-81.
- [10] Gnanaraj C, Sekar M, Fuloria S, et al. In Silico Molecular Docking Analysis of Karanjin against Alzheimer's and Parkinson's Diseases as a Potential Natural Lead Molecule for New Drug Design, Development and Therapy[J]. *Molecules*, 2022, 27 (9) : 2834.
- [11] Zhang JY, Xie YD, Fan QL, et al. Effects of Karanjin on Dimethylhydrazine Induced Colon Carcinoma and Aberrant Crypt Foci are Facilitated by Alteration of the p53/Bcl2/BAX Pathway for Apoptosis[J]. *Biotech Histochem*, 2021, 96 (3) : 202-212.
- [12] Joshi P, Sonawane VR, Williams SI, et al. Identification of Karanjin Isolated from the Indian Beech Tree as a Potent CYP1 Enzyme Inhibitor with Cellular Efficacy *via* Screening of a Natural Product Repository[J]. *Medchemcomm*, 2018, 9 (2) : 371-382.
- [13] Michaelis M, Rothweiler F, Nerreter T, et al. Karanjin Interferes with ABCB1, ABCC1 and ABCG2[J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2014, 17 (1) : 92-105.
- [14] Jianru Guo, Qianqian Chen, Christopher Wai-Kei Lam, et al. Effects of Karanjin on Cell Cycle Arrest and Apoptosis in Human A549, HepG2 and HL-60 Cancer Cells[J]. *Biol Res*, 2015, 48 (1) : 40.
- [15] 中华人民共和国药典: 四部[S]. 2020: 466-468.
- [16] 张亚琛, 黄火强, 杜丽洁. 药物分析中的生物样品前处理概况[J]. *中国民族民间医药*, 2017, 26 (19) : 42-45.
- [17] Deliang Yi, Zhihua Wang, Longzhi Yi. Development and Validation of an LC-MS Method for Determination of Karanjin in Rat Plasma: Application to Preclinical Pharmacokinetics[J]. *J Chromatogr Sci*, 2015, 53 (4) : 456-461.

(收稿日期 2023年2月22日 编辑 郑丽娥)