

· 实验研究 ·

UPLC-MS/MS 研究抗肿瘤化合物 HK-7 在不同种属肝微粒体中的代谢稳定性和代谢酶表型

夏媛媛^{1,2} 杨沮勤^{1,2} 朱伊婷^{1,2} 陈英杰^{1,2} 汤明海² 万 丽¹

(1 成都中医药大学药学院, 成都 611137; 2 四川大学华西医院生物治疗国家重点实验室, 成都 610041)

[摘要] 目的: 应用体外肝微粒体孵育体系, 研究抗肿瘤化合物 HK-7 在人、SD 大鼠、昆明种小鼠、恒河猴和比格犬的肝微粒体中的代谢稳定性, 确定 HK-7 在人肝微粒体中的代谢表型。方法: 通过 UPLC-MS/MS 检测方法, 测定在各个种属中孵育后的 HK-7 剩余浓度, 考察它们的代谢稳定性及体外代谢动力学参数。采用化学抑制剂法预测 HK-7 在人肝微粒体中的代谢表型。结果: 在人、SD 大鼠、昆明种小鼠、恒河猴和比格犬的肝微粒体中, HK-7 的体外代谢半衰期 $t_{1/2}$ 分别为 44.91、83.42、72.70、48.93 和 66.21 min; 体外固有清除率 CL_{int} 分别为 0.031、0.016、0.019、0.028 和 0.021 mL·min⁻¹·mg⁻¹; 在人肝微粒体中 HK-7 主要被细胞色素 CYP2C9、CYP2E1 和 CYP3A4 催化代谢。结论: HK-7 在肝微粒体中的代谢存在种属差异, 人肝微粒体中参与 HK-7 代谢的酶可能有 CYP2C9、CYP2E1 和 CYP3A4, 其中 CYP2E1 贡献最大。

[关键词] HK-7; 代谢稳定性; 肝微粒体; 代谢表型

[中图分类号] R979.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2018)02-0178-06

Investigation of metabolic stability and metabolic enzyme phenotypes of anti-tumor compound HK-7 in different species of liver microsomes by UPLC-MS/MS

XIA Yuan-yuan^{1,2}, YANG Ju-qin^{1,2}, ZHU Yi-ting^{1,2}, CHEN Ying-jie^{1,2}, TANG Ming-hai², WAN Li¹

(1 School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China; 2 State Key Laboratory of Biotherapy, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the metabolic stability of HK-7 in liver microsomes of human, SD rats, Kunming mice, Rhesus monkeys and Beagle dogs, and identify the main enzymes involved in HK-7 metabolism in human liver microsomes. **Methods:** After being incubated with different species of liver microsomes, HK-7 was quantified by UPLC-MS/MS method to evaluate its stability and metabolic kinetic parameters *in vitro*. The CYP450 phenotype of HK-7 was identified by specific inhibitors of isoforms in human microsomal incubation system. **Results:** The *in vitro* half-lives ($t_{1/2}$) of HK-7 in liver microsomes of human, SD rats, Kunming mice, Rhesus monkeys and Beagle dogs were 44.91, 83.42, 72.70, 48.93, and 66.21 min respectively. Their intrinsic clearance rates (CL_{int}) were 0.031, 0.016, 0.019, 0.028, and 0.021 mL·min⁻¹·mg⁻¹, respectively. CYP2C9, CYP2E1, and CYP3A4 were found to be the major CYP isoforms involved in HK-7 metabolism. **Conclusion:** There is significant difference in the metabolic rate of HK-7 between different species. The metabolism of HK-7 in human liver microsomes may be CYP2C9, CYP2E1 and CYP3A4, and CYP2E1 has the greatest contribution to its metabolism.

[Key words] HK-7; metabolic stability; liver microsomes; metabolic phenotyping

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81673653)

[作者简介] 夏媛媛,女,硕士研究生,研究方向为药物代谢。联系电话:(028)61800231,E-mail:764675297@qq.com。

[通讯作者] 万丽,女,教授,主要从事中药化学成分和质量标准研究。联系电话:(028)61800231,E-mail:wanni@163.com。



厚朴为木兰科植物厚朴 *Magnolia officinalis* Rehd. et Wils. 或凹叶厚朴 *Magnolia officinalis* Rehd. et Wils. var. *biloba* Rehd. et Wils. 的干燥干皮、枝皮及根皮^[1]。研究表明,厚朴酚与和厚朴酚作为厚朴主要的活性成分,不仅药理作用广泛,且高效低毒,在体内外均能有效抑制肿瘤及新生血管的生长,具有开发分子药物的潜力^[2-3]。HK-7 是本实验室基于和厚朴酚 (honokiol, HK) 合成的抗肿瘤化合物,结构式见图 1。该化合物是由和厚朴酚经过一系列反应得到中间体 3',5-二烯丙基-3-(4-异丙基哌嗪-1-基)甲基-[1,1'-联苯]-2,4'-二醇溶解于 2 mL 二氯甲烷中,然后在冰浴条件下滴加 2 mL 三氟乙酸,反应结束后,旋去多余的二氯甲烷和三氟乙酸,用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH=6,用乙酸乙酯萃取,旋干过柱(二氯甲烷-甲醇=100:1~10:1),即得到淡黄色粉末状固体。实验前期通过药理学体外细胞筛选,表明该化合物对人肺癌 CH27 细胞、结肠癌 RKO 细胞等均呈现良好的抗肿瘤效果,有进一步开发的潜力^[4-5]。与体内代谢研究相比,体外代谢因其制备简易、重现性好、检测多样化,适用于新药的早期代谢评价^[6]。为了给后续药物研发提供支撑,全面了解 HK-7 在不同种属肝微粒体中的代谢差异,本课题旨在研究 HK-7 在人、大鼠、小鼠、猴、犬的肝微粒体中的代谢稳定性,并用选择性化学抑制剂法预测 HK-7 的代谢表型。

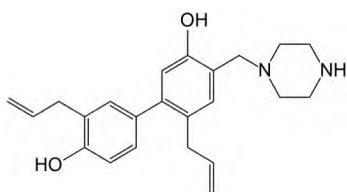


图 1 HK-7 的化学结构

材料和方法

1 仪器

超高效液相色谱系统: SIL-30AC autosampler, LC-30AD chromatograph, CBM-20A communications bus module, CTO-20AC prominence column oven(日本岛津公司); AB SCIEX QTRAP5500 三重四级杆质谱仪(美国 AB 公司); AL204 电子天平(上海梅特勒-托利多仪器有限公司); Thermo Heraeus Fresco 17 高速离心机(Thermo Scientific 公司); S0200-230V

涡旋混合仪(上海迪奥生物科技有限公司); Milli Q 超纯水系统(美国 Merck Millipore 公司)。

2 试剂

HK-7(四川大学生物治疗国家重点实验室提供,纯度>99%); SAHA(批号:00502A,大连美仑生物技术有限公司); 人肝微粒体(批号: M10001, 2015001)、SD 大鼠肝微粒体(批号: M10011, 2016003)、昆明种小鼠肝微粒体(批号: M10017, 2016003)、比格犬肝微粒体(批号: M10007, 2016003)、恒河猴肝微粒体(批号: M10005, 2016003)和 NADPH 发生系统(A 液、B 液)均购自武汉普莱特生物医药技术有限公司; α -萘黄酮(ANF, 东京化成工业株式会社); 毛果芸香碱(pilocarpine, 中国食品药品检定研究院)、盐酸噻氯匹定(TCP, 中国食品药品检定研究院); 奎尼丁(QND, TCI 上海化成工业发展有限公司); 二乙基二硫代氨基甲酸钠(DDTC)、酮康唑(KCZ, 德国 Dr Ehrenstorfer 公司); 磺胺苯吡唑(sulphaphenazole, SUP, Sigma 公司); 甲醇、乙腈为色谱纯(Fisher scientific); 水为纯化水; 其余试剂为分析纯。

3 溶液的配制

3.1 HK-7 溶液的配制 HK-7 以甲醇溶解,先配制成质量浓度为 $1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ HK-7 贮备液,保存于 4°C 备用。工作时,使用甲醇稀释贮备液制成不同浓度的工作液,分别用于方法学验证和肝微粒体孵育试验。

3.2 内标溶液的配制 SAHA 以甲醇溶解,先配制成质量浓度为 $1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ SAHA 贮备液,保存于 4°C 备用。工作时,使用乙腈稀释为 $50 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的溶液。

4 LC-MS/MS 条件

4.1 色谱条件 Waters Acquity UPLC™ BEH C_{18} 色谱柱($2.1 \text{ mm} \times 50 \text{ mm}, 1.7 \mu\text{m}$),流动相 A 为含 0.1% 甲酸水,流动相 B 为甲醇,梯度洗脱:0~2.5 min, 70%~80% B,流速 $0.3 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,进样量 $5 \mu\text{L}$,柱温 30°C 。

4.2 质谱条件 电喷雾离子源(ESI),离子喷雾电压 5.5 kV ,离子源温度 500°C ,雾化气 20 psi。正离子多反应监测(MRM)模式监测 HK-7 和内标 SAHA,监测离子对分别为 $365.2 \rightarrow 279.1$ 和 $265.2 \rightarrow 232.2$,碰撞能量(CE)分别为 35 V 和 18 V ,去簇电压(DP)为 130 V ,离子束聚焦电压(EP)为 10 V ,碰撞池出口电压(CXP)为 10 V ,驻留时间为 0.20 s 。

5 HK-7 在肝微粒体体外代谢孵育模型中的代谢稳定性

孵育体系总体积为 200 μL , 包括 188 μL 0.1 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ PBS 缓冲液 (pH 7.4), 12 μL NADPH 发生系统 (10 μL 的 Solution A 和 2 μL 的 Solution B)。冰浴上将 2 μL 浓度为 36.4 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 的 HK-7 加入孵育体系中, 于 37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴预孵育 5 min; 然后分别加入 5 μL 不同种属的肝微粒体酶, 混匀 0 时对照点立即加入 500 μL 内标终止液, 其余置 37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴中孵育 2.5, 10, 15, 20, 30, 45, 60 和 90 min, 加入 500 μL 内标终止液, 涡旋 3 min, 13 000 $\times\text{g}$ 离心 10 min (4 $^{\circ}\text{C}$), 取上清液 5 μL , 进样检测 HK-7 的剩余量。平行实验 3 次, 考察 HK-7 化合物的代谢稳定性。

6 HK-7 在 CYP450 酶中的代谢表型研究

首先根据“5”项下确定 HK-7 成线性代谢的孵育时间、肝微粒体蛋白质量浓度和底物浓度。采用化学抑制剂法: 用人肝微粒体与各 CYP450 同工酶特异性抑制剂和 HK-7 共孵育, 通过测定各抑制剂对 HK-7 代谢的影响, 考察参与 HK-7 代谢的主要 CYP 酶。

在上述 200 μL 孵育体系中, 加入 1 μL 浓度为 36.4 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的 HK-7 和 1 μL 各特异性抑制剂: α -萘黄酮 (CYP1A2 抑制剂, 1 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)、果芸香碱 (CYP2A6 抑制剂, 25 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)、盐酸噻氯匹定 TCP (CYP2C19 抑制剂, 25 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)、奎尼丁 (CYP2D6 抑制剂, 10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)、二乙基二硫代氨基甲酸钠 (CYP2E1 抑制剂, 50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)、酮康唑 (CYP3A4 抑制剂, 1 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 以及磺胺苯吡唑 (CYP2C9 抑制剂, 20 $\mu\text{M}\cdot\text{L}^{-1}$)^[7-8] 在 37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴中预孵育 5 min 后, 加入 5 μL 人肝微粒体, 混匀, 继续孵育 45 min 后, 立即加入 500 μL 内标终止液。同时设置未发生反应的阴性对照组 (不加 NADPH 和抑制剂) 和完全反应的阳性对照组 (不加抑制剂) 同法孵育。每组平行 3 份。

7 数据处理

7.1 代谢稳定性数据分析 将 HK-7 的零时浓度作为 100%, 各时间点浓度与之相比得底物剩余百分量, 再将各时间点的剩余百分量的自然对数与孵育时间作线性回归, 求得斜率 k , 由公式求得体外半衰期 $t_{1/2} = -0.693/k$ 和肝微粒体中的清除率 ($\text{CL}_{\text{int}} \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{mg}^{-1}$) = 0.693 \times 孵育液 (mL) / [$t_{1/2}$ (min) \times 肝微粒体 (mg)]^[9]。

7.2 代谢表型数据分析 以待测物消除速率表示药物在肝微粒体中的代谢速率, 抑制率 = (1 - 实验组代谢速率 / 阳性对照组样品代谢速率) \times 100% = [1 - (阴性对照组浓度 - 实验组样品剩余浓度) / (阴性对照组浓度 - 阳性对照组剩余浓度)] \times 100%, 并用 Office Excel 软件进行数据处理和制图; 用 SPSS Statistics 19.0 软件对结果进行单因素方差分析。

8 方法学验证^[10]

8.1 专属性 按“5”项下条件, 将所需的肝微粒体高温灭活, 分别制备空白液样品、加 HK-7 标准液样品和内标以及实验肝微粒体孵育液样品, 进行 LC-MS 分析, 考察该方法的专属性。

8.2 线性与范围 在孵育体系中加入灭活肝微粒体及系列浓度 HK-7 标准溶液, 制得 HK-7 理论质量浓度分别为 7.81, 15.63, 31.25, 62.5, 125, 250 和 500 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的肝微粒体系列样品, 进行 LC-MS 分析测定。将 HK-7 与内标的峰面积比与加入药物终浓度做线性回归。

8.3 准确度与精密度 按照“8.2”项下方法, 制得质量浓度为 15.63, 62.5 和 400 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的低、中、高质控样品进行准确度、精密度实验, 同法处理后进样分析, 每组样品均平行操作 5 份, 计算各浓度质控样品的回收率与日内、日间精密度。

8.4 基质效应 按照上述方法, 制得 15.63, 62.5 和 400 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的 HK-7 质控样品及 HK-7 对照品溶液, 进行 LC-MS 分析测得的峰面积分别为 A 和 B。基质效应 = $A/B \times 100\%$; 基质抑制率 = $(1 - A/B) \times 100\%$ 。

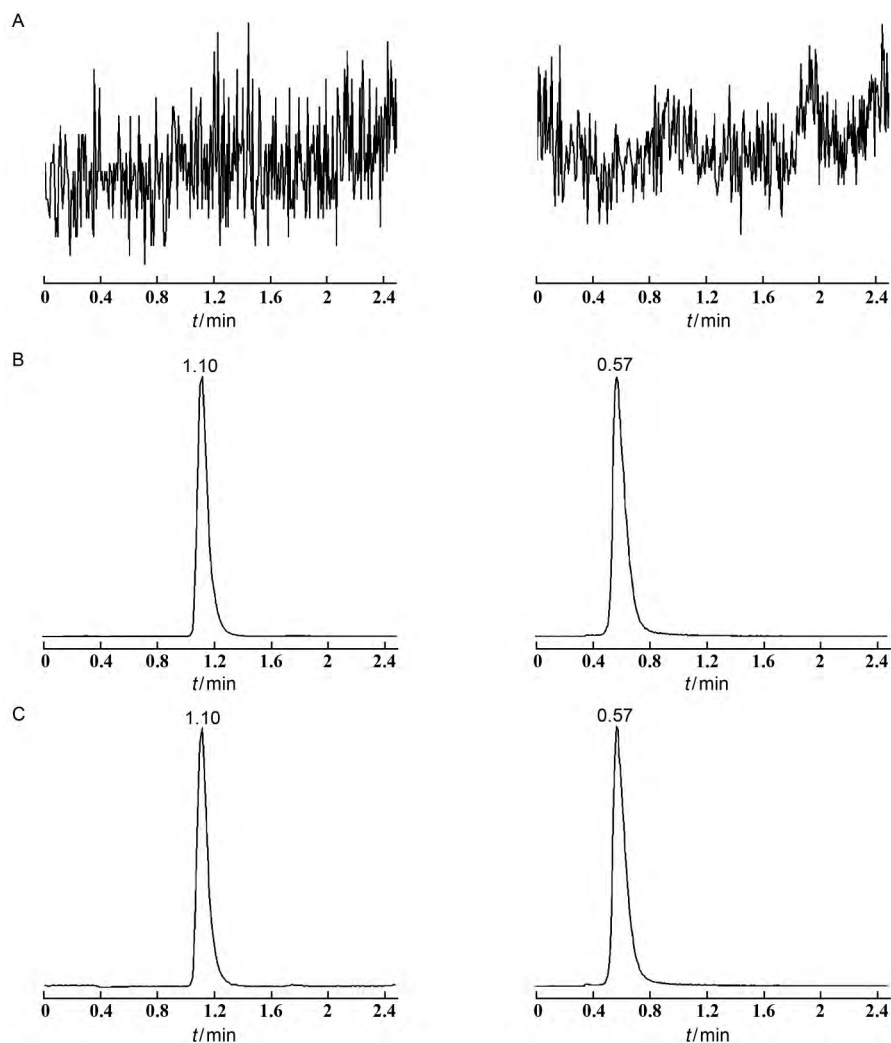
结 果

1 方法学验证

由图 2 可知, HK-7 和内标的保留时间分别为 1.10 和 0.57 min, 达到基线分离, 且峰形良好, 没有受到空白基质的干扰, 具有较高的专属性。分别以待测物 HK-7 的浓度为横坐标, 样品与内标的峰面积比为纵坐标, 采用加权最小二乘法, 求得直线回归方程: $y = 0.0216x + 0.0172$, $R^2 = 0.9978$, 其线性范围为 7.81 ~ 500 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。低、中、高质控样品的测定值与真实值偏差均小于 15%, 回收率分别为 (107.98 \pm 3.29)%, (102.06 \pm 2.24)% 和 (97.03 \pm 2.86)%。表明该浓度范围内准确度符合要求, 回收率较高, 测定结果准确、可信。日内、日间精密度

的 RSD 都小于 4% ,符合要求。基质抑制率小于 15% 基本不会对测定产生影响。方法学验证的结

果表明 ,该方法特异性、准确度、精密度和基质效应等均符合本实验的要求 结果见表 1。



A: 空白对照样品; B: 加入 HK-7 及 SAHA 的标准对照样品; C: 实验温孵液样品

图 2 HK-7 及内标 SAHA 的色谱图

表 1 HK-7 的准确度、精密度和基质效应测定

$n = 5$

质量浓度 /ng·mL ⁻¹	准确度 /%	精密度 RSD /%		基质效应 /%
		日内	日间	
15.63	107.98 ± 3.29	2.64	2.76	13.16 ± 0.48
62.5	102.06 ± 2.24	1.97	3.66	12.64 ± 1.09
400	97.03 ± 2.86	2.47	2.22	11.97 ± 0.54

2 HK-7 在不同种属肝微粒体中的代谢稳定性

由 HK-7 在人、大鼠、小鼠、猴、犬肝微粒体中孵育时间和底物剩余百分数曲线 (见图 3) 可知 ,HK-7 在 5 个种属肝微粒体中均有明显代谢 ,且孵育时间越长 剩余底物的量变化越小 趋于稳定。

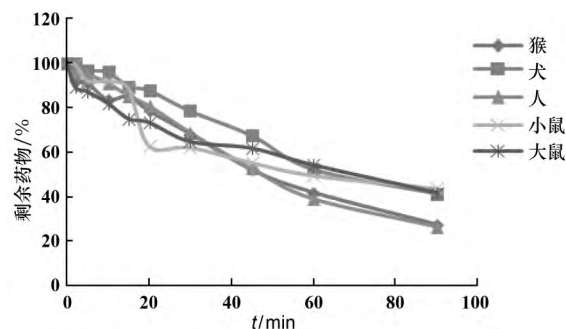


图 3 HK-7 在人、大鼠、小鼠、猴、犬肝微粒体中的孵育曲线

3 体外半衰期与固有清除率

在人、大鼠、小鼠、猴、犬肝微粒体中,以底物剩余百分比的自然对数与孵育时间作线性回归,人肝微粒体中的线性回归方程为 $y = -0.0154x + 4.6519$, $R^2 = 0.9918$; 大鼠肝微粒体中的线性回归方程为 $y = -0.0083x + 4.4771$, $R^2 = 0.9844$; 小鼠肝微粒体中的线性回归方程为 $y = -0.0095x + 4.5909$, $R^2 = 0.8345$; 猴肝微粒体中的线性回归方程为 $y = -0.0141x + 4.6006$, $R^2 = 0.9915$; 犬肝微粒体中的线性回归方程为 $y = -0.0105x + 4.6506$, $R^2 = 0.9878$ 。由各线性回归方程的斜率计算体外代谢半衰期与固有清除率,结果见表2。

表2 HK-7 在人、大鼠、小鼠、猴、犬肝微粒体中的体外代谢半衰期与固有清除率 $\bar{x} \pm s$

种属	$t_{1/2} / \text{min}$	$CL_{\text{int}} / \text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$
人	44.91 ± 0.44	0.031 ± 0.0003
大鼠	83.42 ± 0.81	0.016 ± 0.0012
小鼠	72.70 ± 1.16	0.019 ± 0.0003
猴	48.93 ± 5.56	0.028 ± 0.0005
犬	66.21 ± 0.37	0.021 ± 0.0001

4 HK-7 在人肝微粒体中的代谢表型

HK-7 的 CYP 代谢是由多酶介导的,抑制剂磺胺苯吡唑(CYP2C9 特异性抑制剂)、二乙基二硫代氨基甲酸钠(CYP2E1)和康唑酮(CYP3A4 特异性抑制剂)是参与其代谢的主要同工酶,代谢抑制率分别是 57.31%、88.74% 和 33.80%。与阳性对照组相比,代谢酶活性均有显著性差异($P < 0.01$),可见 CYP2E1 的抑制作用最强,并与 CYP2C9 和 CYP3A 共同参与代谢 HK-7,结果见表3。各选择性 CYP450 酶抑制剂对 HK-7 在人肝微粒体中代谢的影响见图4。

表3 各抑制剂对人肝微粒体中 HK-7 代谢的影响

抑制剂(CYP 亚型)	HK-7 平均质量浓度/ $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	RSD		抑制率
		1%	1%	1%
α 萘黄酮 CYP1A2	72.52 ± 1.65	2.27	9.30	
毛果芸香碱 CYP2A6	70.80 ± 1.25	1.76	6.67	
盐酸噻氯匹定 CYP2C19	80.85 ± 1.32	1.63	22.06	
奎尼丁 CYP2D6	68.19 ± 1.45	2.13	2.67	
二乙基二硫代氨基甲酸钠 CYP2E1	124.37 ± 2.41	1.94	88.74	
康唑酮 CYP3A4	88.51 ± 1.66	1.87	33.80	
磺胺苯吡唑 CYP2C9	103.85 ± 0.33	0.32	57.31	
阴性对照组	131.72 ± 6.05	4.59	—	
阳性对照组	66.45 ± 3.23	4.86	0.00	

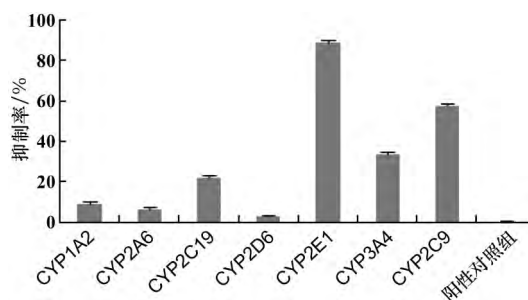


图4 各种抑制剂对 HK-7 在人肝微粒体中代谢的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

讨论

本研究建立了新木脂素类抗肿瘤化合物 HK-7 的 UPLC-MS/MS 测定方法,其专属性、线性、准确度与精密度及基质效应均符合生物样品的测定要求。加入的药物体积始终控制在孵育体系总体积的 1% 以内,目的是防止溶解药物的有机试剂对肝微粒体有灭活的作用。肝微粒体蛋白质量浓度是根据实际情况进行调整的,若所选药物代谢转化率极高,蛋白浓度可适当降低,反之则提高蛋白浓度。该实验中,加入到孵育体系的肝微粒体终浓度为 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时较为合适。从 HK-7 在不同种属肝微粒体的体外代谢半衰期 $t_{1/2}$ 可以推测 HK-7 在人($t_{1/2} = 44.91 \text{ min}$)和恒河猴肝微粒体($t_{1/2} = 48.93 \text{ min}$)中代谢速率相近,而在 SD 大鼠、昆明种小鼠、比格犬肝微粒体中代谢速率较慢,表明其代谢速率存在明显的种属差异。代谢稳定性好意味着化合物体内生物利用度高、作用时间长,在一定时间内能被适当的代谢^[11]。因此,本实验的结果有助于药物开发人员后续的研究。由化学抑制剂法结果可知,在人肝微粒体中代谢 HK-7 的酶可能有 CYP2C9、CYP2E1 和 CYP3A4,其中 CYP2E1 对其代谢的贡献最大;而 CYP1A2、CYP2A6 和 CYP2D6 对 HK-7 没有明显的代谢作用。HK-7 由多种酶代谢,这将减少因体内某一种酶被诱导或抑制而导致的严重不良反应。

[参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 2015 年版一部. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 251.
- [2] 张淑洁, 钟凌云. 厚朴化学成分及其现代药理研究进展[J]. 中药材, 2013, 36(5): 838-841.
- [3] 林晓辉, 张雪原, 朱吉士, 等. HPLC 法测定脾约丸中厚朴酚

- 与厚朴酚的含量[J]. 今日药学, 2015, 25(2): 114 - 115, 119.
- [4] LI Z, LIU Y, ZHAO X, *et al.* Honokiol, a natural therapeutic candidate, induces apoptosis and inhibits angiogenesis of ovarian tumor cells[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2008, 140(1): 95 - 102.
- [5] LUO Y, XU Y, CHEN L, *et al.* Preparative purification of anti-tumor derivatives of honokiol by high-speed counter-current chromatography[J]. *J Chromatogr A*, 2008, 1178(1-2): 160 - 165.
- [6] 吴慧, 彭英, 孙建国, 等. 体外代谢在新药早期评价中的应用与发展[J]. 药学学报, 2013, 48(7): 1071 - 1079.
- [7] WANG P, ZHAO Y, ZHU Y, *et al.* Metabolism of dictamine in liver microsomes from mouse, rat, dog, monkey, and human [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2016, 119: 166 - 174.
- [8] TANG X, DI X, ZHONG Z, *et al.* *In vitro* metabolism of L-corydalmine, a potent analgesic drug, in human, cynomolgus monkey, beagle dog, rat and mouse liver microsome [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2016, 128: 98 - 105.
- [9] 袁春平, 侯惠民, 曾杉. 丹酚酸 B 及二甲酯在人肝微粒体中代谢稳定性研究及代谢产物鉴定[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(13): 1543 - 1549.
- [10] 张剑萍, 郭澄. 生物样品分析中的方法学验证[J]. 中国药房, 2008, 19(31): 2469.
- [11] 杨然, 马晓慧, 郭嘉华, 等. 药物代谢酶的特性[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(7): 741 - 758.

编辑: 罗娟/接受日期: 2017 - 08 - 13

