

阿德福韦衍生物灌胃给药后的代谢产物阿德福韦在大鼠体内的药动学研究^Δ

肖涛^{1,2*}, 杨洋^{1,2}, 李韬^{1,2}, 李静^{1,2}, 傅晓钟^{2#}, 吴帝容², 王洋², 肖红²(1.贵州医科大学贵州省药物制剂重点实验室, 贵阳 550004; 2.贵州医科大学药学院/民族药与中药开发应用教育部工程研究中心, 贵阳 550004)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)09-1173-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.09.05

摘要 目的:建立阿德福韦(PMEA)的含量测定方法,并研究阿德福韦衍生物[阿德福韦前药,阿德福韦-熊去氧胆酸-3-丙基酯, L-亮氨酸-3-丙基酯(PMEA-1c)]灌胃给药后的代谢产物PMEA在大鼠体内的药动学。方法:采用高效液相色谱-串联质谱(HPLC-MS/MS)法。色谱柱为BEH C₁₈,流动相为0.1%甲酸乙腈-0.1%甲酸水(梯度洗脱),流速为0.25 mL/min,柱温为30 ℃,进样量为1 μL;检测离子对为PMEA质荷比(*m/z*)274.1→162.1,葛根素(内标)*m/z* 417.1→267.1。12只大鼠随机分为阿德福韦酯(ADV)组(阳性对照,90 mg/kg)、PMEA-1c组(160 mg/kg),每组6只,分别灌胃给予相应药物1次,于给药后0.083、0.25、0.5、0.75、1、2、4、6、8、10、12、24 h尾静脉取血测定PMEA血药浓度;利用DAS 2.0软件计算相关药动学参数。结果:PMEA检测质量浓度线性范围为6.1~440.0 ng/mL($r=0.998\ 5$),日内、日间精密度和稳定性试验的RSD均<10%($n=3、5、6$),准确度为82.16%~97.33%(RSD≤6.4%, $n=5$),基质效应为95.96%~106.35%(RSD≤4.9%, $n=5$);ADV组和PMEA-1c组大鼠血浆中PMEA的 $t_{1/2}$ 分别为(1.762±0.117)、(2.548±0.174) h, AUC_{0-24 h}分别为(2 170.059±146.091)、(4 704.257±176.792) μg·h/L, c_{max} 分别为(613.092±9.504)、(697.295±15.275) μg/L;与ADV组比较,PMEA-1c组大鼠 $t_{1/2}$ 、AUC_{0-24 h}、AUC_{0-∞}、 c_{max} 均显著增加($P<0.01$ 或 $P<0.001$)。结论:建立的方法准确可靠,本实验结果表明PMEA-1c代谢为单室模型,其可作为阿德福韦前药的潜力药物,为阿德福韦前药的继续研究奠定了基础。

关键词 阿德福韦;阿德福韦衍生物;高效液相色谱-串联质谱;药动学

Study on Pharmacokinetics of Metabolites of Adefovir in Rats after Intragastric Administration of Adefovir Derivatives

XIAO Tao^{1,2}, YANG Yang^{1,2}, LI Tao^{1,2}, LI Jing^{1,2}, FU Xiaozhong², WU Dirong², WANG Yang², XIAO Hong²(1.Key Lab of Pharmaceutics of Guizhou Province, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China; 2. Engineering Research Center for the Development and Application of Ethnic Medicine and TCM, School of Pharmacy, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for the determination of adefovir (PMEA) and study the pharmacokinetics of metabolites PMEA in rats after intragastric administration of PMEA derivatives [PMEA prodrug, adefovir-ursodeoxycholic acid-3-propyl ester, L-leucine-3-propyl ester (PMEA-1c)] in rats. METHODS: HPLC-MS/MS method was adopted. The determination was performed on BEH C₁₈ column with mobile phase consisted of 0.1% formic acid acetonitrile-0.1% formic acid water (gradient elution) at the flow rate of 0.25 mL/min. The column temperature was 30 ℃, and sample size was 1 μL. The quantitative ions were PMEA *m/z* 274.1→162.1, puerarin (internal standard) *m/z* 417.1→267.1. 12 rats were randomly divided into adefovir dipivoxil (ADV) group (positive control, 90 mg/kg) and PMEA-1c group (160 mg/kg), with 6 rats in each group. They were given relevant medicine once intragastrically, and the blood samples were collected from tail vein 0.083, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24 h after administration to determine the plasma concentration of PMEA. Relevant pharmacokinetic parameters were calculated by using DAS 2.0 software. RESULTS: The linear range of PMEA was 6.1-440.0 ng/mL ($r=0.998\ 5$). RSDs of intra and inter day of precision and stability tests were all less than 10% ($n=3, 5, 6$), and the accuracy was 82.16%-97.33% (RSD≤6.4%, $n=5$). Matrix effects ranged from 95.96%-106.35% (RSD≤4.9%, $n=5$). The pharmacokinetic parameters of PMEA in ADV group and PMEA-1c group were as follows as $t_{1/2}$ were (1.762±0.117) and (2.548±0.174) h; AUC_{0-24 h} were (2 170.059±146.091) and (4 704.257±176.792) μg·h/L; c_{max} were (613.092±9.504) and (697.295±15.275) μg/L, respectively. Compared with ADV group, $t_{1/2}$, AUC_{0-24 h}, AUC_{0-∞} and c_{max} of rats in PMEA-1c group were

Δ 基金项目:国家自然科学基金地区科学基金资助项目 (No.81460523)

* 硕士研究生。研究方向:药物化学、药理学。E-mail: 643904784@qq.com

通信作者:教授,硕士生导师,博士。研究方向:药物化学。E-mail:2660860532@qq.com

increased significantly ($P < 0.01$ or $P < 0.001$). CONCLUSIONS: Established method is accurate and reliable. The trial indicates that PME-1c metabolism is single compartment model, show that can be used as a potential prodrug for adefovir, which lay a foundation for the further study of adefovir prodrug.

KEYWORDS Adefovir; Adefovir derivative; HPLC-MS/MS; Pharmacokinetics

阿德福韦酯(Adefovir dipivoxil, ADV)是美国FDA在2002年批准上市的由Gilead Science公司研制的第一个非环核苷酸酯类抗乙型肝炎病毒(HBV)药物,是阿德福韦(PMEA)的亲脂性口服前药,口服后在非特异性酯酶水解作用下迅速转化为活性PMEA而发挥药效,ADV具有较好的抗HBV活性,并且对拉米夫定、替比夫定、恩替卡韦、泛昔洛韦以及恩曲他滨等核苷类似物产生耐药的变异HBV也能产生较好的抑制效果^[1-5],但是ADV在临床应用中发现其存在剂量依赖性和肾毒性,引起肾性糖尿及蛋白尿等^[6-7]。

为了寻找更优的PMEA前药,贵州医科大学药学院药物化学课题组前期通过在PMEA结构中引入L-氨基酸和胆酸结构合成了一系列PMEA单L-氨基酸酯及单胆酸酯衍生物,利用内源性的胆汁酸和L-氨基酸增加主动转运提高药物吸收,实现药物的肝靶向富集,提高抗病毒活性,同时降低PMEA前药的毒副作用^[8-9]。抗病毒活性研究和原代肝细胞摄取研究结果表明^[10],PMEA单L-氨基酸酯及单胆酸酯衍生物对HBV-DNA复制的抑制效果和大鼠原代肝细胞摄取能力显著提高,其中阿德福韦-熊去氧胆酸-3-丙基酯,L-亮氨酸-3-丙基酯(PMEA-1c)的抗病毒活性较强。因此,笔者在前期实验结果的基础上,对PMEA-1c在大鼠体内的药动学进行研究,以期PMEA衍生物的后续研究及临床应用提供实验基础。PMEA-1c结构式见图1。

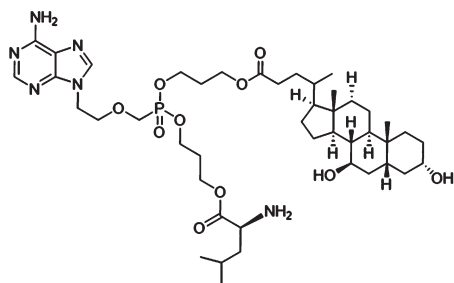


图1 PME-1c的化学结构

Fig 1 The chemical structure of PME-1c

1 材料

1.1 仪器

QTRAP-5500 高效液相色谱-串联质谱仪(美国AB SCIEX公司); Allegra 64R 台式冷冻离心机(美国贝克曼库尔特有限公司); AE240 万分之一电子天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司]; HT-8000 高纯氮气机(上海奥突斯工贸有限公司)

1.2 药品与试剂

PMEA-1c(贵州医科大学药学院傅晓钟课题组合成,批号:201804,纯度:≥98%);PMEA对照品(批号:FG260083,纯度:≥98%);阿德福韦酯对照品(批号:CC310105,纯度:≥98%)均购自萨恩化学技术有限公司;葛根素对照品(内标,中国食品药品检定研究院,批号:0752-9605,纯度:≥98%),甲醇、甲酸、乙腈均为色谱纯。

1.3 动物

健康SD大鼠,♂,体质量180~220 g,SPF级,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,实验动物生产许可证号为SCXK(黔)2018-0001。动物于(22±2)℃饲养,饲养管理均严格按照实验动物的要求及规则,实验前饲养1周适应环境。本实验经贵州医科大学实验动物伦理委员会批准,批准编号为1801220,实验前12 h禁食,自由饮水。

2 方法与结果

2.1 PME-1c血药浓度测定

2.1.1 色谱与质谱条件

(1)色谱条件。色谱柱:BEH C₁₈(50 mm×2.1 mm, 1.7 μm);柱温:30℃;流动相:0.1%甲酸乙腈(A)-0.1%甲酸水(B),梯度洗脱(0~1 min,5% A;1~7 min,5%→95% A;7~8 min,95% A,8~9 min,95%→5% A);流速:0.25 mL/min;进样量:1 μL。

(2)质谱条件。采用电喷雾电离源(ESI),检测方式为多反应离子监测(MRM),扫描模式为正离子模式;PMEA检测离子对质荷比(m/z)为274.1→162.1,碰撞电压为35 V;葛根素 m/z 为417.1→267.1,碰撞电压为46 V;毛细管电离电压为5 500 V,去溶剂温度为550℃,气体流速为9 L/min,气体压强为40 psi。

2.1.2 溶液的制备

(1)PMEA对照品溶液的制备。精密称定2.26 mg PME-1c对照品于10 mL量瓶中,甲醇溶解定容,混匀,得质量浓度为226.00 μg/mL的PMEA对照品贮备液。取390 μL贮备液于2 mL量瓶,甲醇定容,即得质量浓度为44 μg/mL的PMEA对照品溶液。

(2)葛根素溶液的制备。精密称定2.5 mg葛根素对照品于25 mL量瓶,甲醇溶解定容,混匀,得质量浓度为0.1 mg/mL的葛根素贮备液。取适量贮备液于量瓶,甲醇定容,即得质量浓度为10.00 ng/mL葛根素溶液。

2.1.3 血浆样品的处理方法

取血浆样品100 μL于1.5 mL离心管中,加入400 μL含内标甲醇溶液,涡旋1 min,超声(功率:250 W,频

率:80 kHz,下同)5 min,10 000 r/min离心10 min,取上清液用氮气吹干。100 μ L初始流动相复溶,涡旋1 min,超声5 min,10 000 r/min离心10 min,取适量上清液,按“2.1.1”项下色谱与质谱条件进样测定。

2.1.4 方法学考察

(1)专属性的考察。取空白血浆(不加内标)、PMEA对照品溶液、空白血浆+PMEA、灌胃给药2 h后的大鼠血浆样品,按“2.1.3”项下方法处理后,按“2.1.1”项下色谱与质谱条件进样测定,记录色谱图。结果,PMEA和内标能被同时检测,互不干扰,峰形良好,且血浆中内源性物质不干扰其测定,基线平稳,保留时间分别为1.06、5.61 min。样品总离子流图见图2。

(2)线性关系及定量下限考察。取“2.1.2”项下PMEA对照品溶液适量,稀释成质量浓度为440.0、220.0、110.0、36.6、12.2、6.1 ng/mL的系列溶液。取大鼠空白血浆100 μ L,加入上述系列溶液100 μ L,按“2.1.3”项下血浆样品处理方法操作后,按“2.1.1”项下色谱与质谱条件进样测定。以PMEA峰面积与内标峰面积之比为纵坐标(y),PMEA质量浓度为横坐标(x)进行线性回归,得到PMEA的回归方程为 $y=0.0006x-0.0105$ ($r=0.9985$),检测质量浓度线性范围为6.1~440.0 ng/mL,定量下限为6.1 ng/mL。

(3)精密度的试验。取大鼠空白血浆100 μ L,加入“2.1.4(2)”项下高(440.0 ng/mL)、中(36.6 ng/mL)、低(6.1 ng/mL)3个质量浓度的PMEA溶液100 μ L,按“2.1.3”项下血浆样品处理方法操作,每个浓度平行6份,按“2.1.1”项下色谱与质谱条件进样测定。3个质量浓度样品同日内连续进样6次,考察日内精密度;另外连续进样测定3 d,考察日间精密度。结果,PMEA日内RSD均 $\leq 6.8\%$ ($n=6$),日间RSD均 $\leq 9.9\%$ ($n=3$),表明仪器精密度良好。

(4)稳定性试验。取大鼠空白血浆100 μ L,加入“2.1.4(2)”项下高(440.0 ng/mL)、中(36.6 ng/mL)、低(6.1 ng/mL)3个质量浓度的PMEA溶液100 μ L,每个浓度平行5份,按“2.1.3”项下血浆样品处理后室温放置6 h后,按“2.1.1”项下色谱与质谱条件进样测定,以考察血浆样品中PMEA室温下放置6 h的稳定性;再同法制备低、中、高3个质量浓度血浆样品,每个浓度平行3份,于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下反复冻融3次,按“2.1.1”项下色谱与质谱条件进样测定,以考察血浆样品中PMEA在反复冻融条件下的稳定性。结果,血浆样品中PMEA于室温下放置6 h后PMEA峰面积的RSD均 $\leq 6.3\%$ ($n=5$);经 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下反复冻融3次后PMEA峰面积RSD均 $\leq 7.0\%$ ($n=3$)。

(5)准确度及基质效应考察。取大鼠空白血浆100 μ L,按“2.1.3”项下血浆样品处理方法操作后,加入“2.1.4(2)”项下高(440.0 ng/mL)、中(36.6 ng/mL)、低(6.1 ng/mL)3个质量浓度的PMEA溶液100 μ L,每个浓度平行5份,按“2.1.3”项下血浆样品处理方法得A样品,按

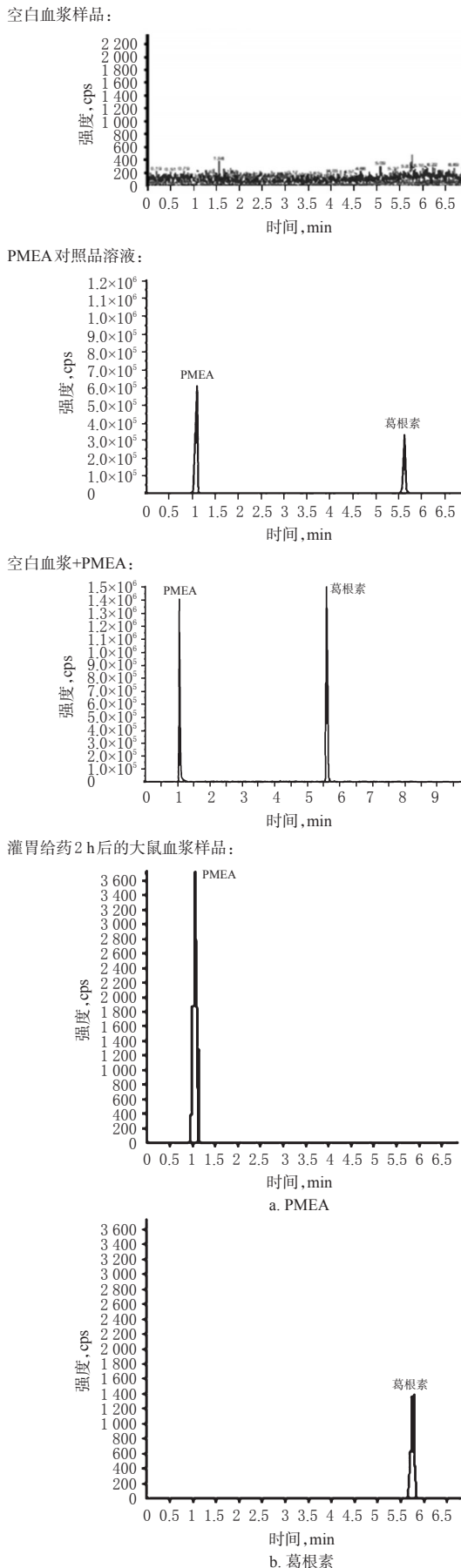


图2 样品总离子流图

Fig 2 TIC diagram of samples

“2.1.1”项下色谱与质谱条件进样测定,记录峰面积A;另取空白血浆100 μL,除不加内标外,按“2.1.3”项下血浆样品处理方法处理,再向获得的上清液中加入高(440.00 ng/mL)、中(36.60 ng/mL)、低(6.10 ng/mL)3个质量浓度的混合PMEA溶液和内标溶液100 μL,氮气吹干,残留物以150 μL初始流动相溶解得B样品,按“2.1.1”项下色谱与质谱条件进样测定,记录峰面积B;另取上述高(440.0 ng/mL)、中(36.6 ng/mL)、低(6.1 ng/mL)3个质量浓度的混合PMEA溶液与内标100 μL,氮气吹干,残留物以150 μL初始流动相溶解得C样品,按“2.1.1”项下色谱与质谱条件进样测定,记录峰面积C。准确度计算方法为峰面积B与峰面积A之比,基质效应计算方法为峰面积B与峰面积C之比。结果,准确度为82.16%~97.33% (RSD≤6.4%, n=5);基质效应为95.96%~106.35% (RSD≤4.9%, n=5)。

2.2 药动学研究

取大鼠12只,随机分为ADV组(阳性对照,90 mg/kg)、PMEA-1c组(160 mg/kg),2组给药剂量均根据0.183 mmol/kg PMEA换算而得,每组6只,每日灌胃给药1次。分别于给药后0.083、0.25、0.5、0.75、1、2、4、6、8、10、12、24 h尾静脉采集约0.3 mL血液置于涂有肝素的EP管中,6 000 r/min离心10 min,收集上清液。取血浆样品100 μL于1.5 mL离心管中,按“2.1.3”项下血浆样品处理方法处理,按“2.1.1”项下色谱与质谱条件下进样测定,计算血浆中PMEA血药浓度,再利用DAS 2.0软件拟合计算相关药动学参数,结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。ADV和PMEA-1c灌胃给药后PMEA药-时曲线见图3,主要药动学参数见表1。

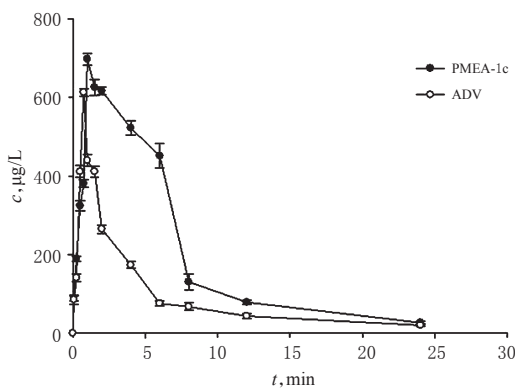


图3 各组大鼠体内PMEA的药-时曲线

Fig 3 Plasma concentration-time curves of PMEA in rats of each group *in vitro*

结果表明,PMEA-1c灌胃给药后释放的PMEA的药-时曲线特征符合血管外给药单室模型。与ADV组比较,PMEA-1c组 $t_{1/2}$ 、 AUC_{0-24h} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 c_{max} 均显著增加($P < 0.01$ 或 $P < 0.001$), VRT_{0-24h} 、 CLz/F 显著减少($P < 0.001$);提示PMEA-1c较ADV在大鼠体内生物利用度存在一定优势。

表1 各组大鼠给药后PMEA的药动学参数($\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab 1 Pharmacokinetic parameters of PMEA in rats of each group after medication ($\bar{x} \pm s, n=6$)

药动学参数	ADV组	PMEA-1c组
$t_{1/2}, h$	1.762 ± 0.117	2.548 ± 0.174*
$t_{1/2z}, h$	8.309 ± 1.446	6.298 ± 1.335
$AUC_{0-24h}, \mu g \cdot h/L$	2 170.059 ± 146.091	4 704.257 ± 176.792**
$AUC_{0-\infty}, \mu g \cdot h/L$	2 383.834 ± 244.136	4 946.412 ± 166.777**
MRT_{0-24h}, h	5.676 ± 0.195	5.651 ± 0.058
$MRT_{0-\infty}, h$	8.370 ± 1.345	7.003 ± 0.201
VRT_{0-24h}, h^2	35.081 ± 1.522	23.891 ± 0.760**
$VRT_{0-\infty}, h^2$	120.951 ± 41.753	62.572 ± 9.550
t_{max}, h	0.750	1.000
$CLz/F, L/(h \cdot kg)$	42.241 ± 4.288	20.232 ± 0.696**
$c_{max}, \mu g/L$	613.092 ± 9.504	697.295 ± 15.275*

注:与ADV组比较,* $P < 0.01$,** $P < 0.001$

Note: vs. ADV group,* $P < 0.01$,** $P < 0.001$

3 讨论

本研究建立了高效液相色谱串联质谱法检测大鼠血浆中PMEA的血药浓度。由于检测时PMEA与葛根素的响应度较为接近,葛根素在整个检测过程中性质稳定,因此选用葛根素作为内标^[11-13]。在该方法下,PMEA与内标葛根素具有良好的分离度,血浆内源性物质对样品的测定没有干扰,表明该方法专属性强、灵敏度高、稳定性好,符合生物样品的检测要求。

本实验药动学参数利用DAS 2.0软件计算分析,对比拟合的单室、二室、三室模型的AIC(赤池信息判据最小原则,衡量统计模型拟合优良性的标准),其中单室模型AIC最小,因此初步判断PMEA-1c的代谢为单室模型。ADV、PMEA-1c经大鼠灌胃后的 t_{max} 分别为0.750、1.000 h,表明这两种PMEA前药均可以在较短时间内释放出PMEA从而发挥药效。相关研究发现,ADV单剂量口服在大鼠、小鼠、猴以及狗中,均能迅速释放原药PMEA^[14-15],由于PMEA-1c含有相对复杂的结构,在大鼠体内释放PMEA较慢,这可能是PMEA-1c的 t_{max} 较长的原因之一。PMEA-1c组的 c_{max} 较大, AUC_{0-24h} 存在明显优势,可能是因为PMEA-1c结构中的内源性胆酸被胆酸转运蛋白(NTCP)特异性识别,主动转运提高了药物的吸收,也可能正是因为这个原因,使得PMEA-1c在肝富集,PMEA-1c组的 $t_{1/2z}$ [(6.298 ± 1.335) h]比ADV组的 $t_{1/2z}$ [(8.309 ± 1.446) h]短,消除更快。

综上所述,本研究建立的方法准确可靠,实验结果提示PMEA-1c较ADV在大鼠体内生物利用度存在一定优势,可作为PMEA前药的潜力药物,为PMEA前药的继续研究奠定了基础,但是关于PMEA-1c在动物体内的组织分布以及是否存在肾毒性等还需进一步研究证实。

参考文献

[1] 常彩芳,范敬静,王浩.拉米夫定联合阿德福韦酯治疗拉米夫定耐药慢性乙型肝炎患者的疗效及其与HBV基因

降糖活性物6-苄氧基-9-(4-氯甲苯酰基)-四氢化吡啶-3-羧酸在人工胃肠液中的稳定性研究及降解产物分析^Δ

张吉泉^{1,2*}, 郝阳³, 陈瑞², 王丽丽², 汤磊²(1.贵州医科大学药学院, 贵阳 550004; 2.贵州医科大学/贵州省化学合成药物研发利用工程技术研究中心, 贵阳 550004; 3.贵阳市妇幼保健院药剂科, 贵阳 550003)

中图分类号 R927 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)09-1177-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.09.06

摘要 目的:考察降糖活性物6-苄氧基-9-(4-氯甲苯酰基)-四氢化吡啶-3-羧酸(简称“Zg02”)在人工胃肠液中的稳定性,并分析其降解产物。方法:采用高效液相色谱法,以吡啶美辛为内标,检测Zg02在空白人工胃液(pH 1.3,不含酶)、空白人工肠液(pH 6.8,不含酶)、人工胃液(pH 1.3,含胃蛋白酶)和人工肠液(pH 6.8,含胰蛋白酶)中孵育6 h的含量变化,计算Zg02剩余百分比;利用超高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱(UPLC-Q-TOF/MS)技术分析对照样品(Zg02对照品溶液)、空白样品(未加入Zg02的孵育溶液)、孵育样品(稳定性试验中Zg02浓度变化最明显的孵育体系)的总离子流图,比较差异峰,通过MS图推测降解产物。结果:Zg02在空白人工肠液和人工肠液中孵育不同时间的剩余百分比均在90%~110%范围内;Zg02在酸性(pH 1.3)条件中不稳定,在孵育3 h时剩余百分比约为50%,继续孵育剩余百分比无明显变化,人工胃液(含酶)中的剩余百分比低于空白人工胃液(不含酶)的剩余百分比,但相差不明显。孵育样品与对照样品、空白样品的差异体现在负模式扫描下保留时间为5.23 min时,该时间点色谱峰的MS显示,低能量扫描通道存在 m/z 320.127 2[M-H]⁻的准分子离子峰,高能量通道可见碎片离子峰230.081 5、276.138 2,推测Zg02在酸性(pH 1.3)条件下可能发生酰胺键断裂生成6-苄氧基-四氢化吡啶-3-羧酸。结论:Zg02在人工肠液中稳定性良好;在酸性(pH 1.3)条件下不稳定,基本上不受胃蛋白酶的影响,降解产物可能为6-苄氧基-四氢化吡啶-3-羧酸。

关键词 降糖活性物;6-苄氧基-9-(4-氯甲苯酰基)-四氢化吡啶-3-羧酸;人工胃肠液;稳定性;降解产物

- 型的相关性[J].中国药房,2017,28(29):4037-4041.
- [2] 王云.阿德福韦酯的药理作用与临床评价[J].中国药房,2010,21(34):3245-3246.
- [3] 王贵强,王福生,成军,等.中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J].中华实验和临床感染病杂志,2015,9(5):570-589.
- [4] RANEY AK, HAMATAKE PK, HONG Z. Agents in clinical development for the treatment of chronic hepatitis B[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2003, 12(8):1281-1295.
- [5] SEGOVIA MC, CHACRA W, GORDON SC. Adefovir dipivoxil in chronic hepatitis B: history and current uses[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2012, 13(2):245-254.
- [6] LAW ST, LI KK, HO YY. Acquired fanconi syndrome associated with prolonged adefovir dipivoxil therapy in a chronic hepatitis B patient[J]. *Am J Ther*, 2013, 20(6):713-716.
- [7] TAN JN, TAN JK, KAM B, et al. Adefovir nephrotoxicity: possible role of mitochondria DNA depletion[J]. *Hum Pathol*, 2001, 32(7):734-740.
- [8] BALAKRISHNAN A, POLLI JE. Apical sodium dependent bile acid transporter (ASBT, SLC10A2): a potential prodrug target[J]. *Mol Pharm*, 2006, 3(3):223-230.
- [9] SCHAAP FG, TRAUNER M, JANSEN PLM. Bile acid receptors as targets for drug development[J]. *Nat Rev Gastro Hepat*, 2014, 11(1):55-67.
- [10] 苏航,陈雅,傅晓钟,等.阿德福韦单L-氨基酸酯及单胆酸酯衍生物的合成、抗病毒活性及原代肝细胞摄取研究[J].中国医药工业杂志,2016,47(3):264-268.
- [11] 蒋晔,徐智儒,张晓青.阿德福韦酯药理学研究进展[J].中国药理学杂志,2005,40(1):6-9.
- [12] 杜晓琳,黄娟,刘小娟,等.内标在LC-MS法生物样品分析中的相关问题探讨[J].中国新药杂志,2018,27(2):138-140.
- [13] 吴磊,居文政,戴国梁,等.芪雪浸膏剂中大黄素、大黄酸和毛蕊异黄酮在大鼠体内的药动学研究[J].中国药房,2018,29(21):2935-2938.
- [14] 徐智儒,蒋晔,张晓青.阿德福韦酯在大鼠体内的药代动力学和组织分布特性研究[J].中国现代应用药学杂志,2005,22(7):617-620.
- [15] 谢庆元,孟志云,窦桂芳.新型抗病毒药物西多福韦和阿德福韦的药代动力学[J].国外医学药学分册,2003,30(6):351-354.

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81703356);贵州省科技计划项目(No.黔科合[2016]支撑2819,黔科合[2016]平台人才5402);贵阳市科技计划项目(No.筑科合同[2017]30-28号);贵州省大学生创新创业训练计划项目(No.2018520355)

* 副教授,博士。研究方向:药物化学。电话:0851-86908318。E-mail:zjqgmc@163.com

(收稿日期:2018-11-09 修回日期:2019-02-11)

(编辑:唐晓莲)