

# 莲子心中三种主要生物碱在大鼠体内代谢产物的鉴定

贾楠\*, 蒋寒蕊\*, 孙悦, 王欣怡, 吕晶#

辽宁大学药学院, 辽宁 沈阳

收稿日期: 2024年4月11日; 录用日期: 2024年5月24日; 发布日期: 2024年5月31日

## 摘要

目的: 对莲子心中三种生物碱在大鼠体内代谢产物的鉴定。方法: 采用HPLC/Q-TOF MS法鉴定大鼠灌胃给药后不同时间尿液、粪便和脑脊液中莲子心三种生物碱的代谢产物。结果: 得到三种原型药物及13种代谢产物, 除了去甲基化代谢产物外, 其他化合物均为首次分析鉴定得到。结论: 羟基化, 去甲基化, 葡萄糖醛酸化及硫酸化是莲子心生物碱在大鼠体内主要的代谢途径。

## 关键词

莲心碱, 异莲心碱, 甲基莲心碱, HPLC/Q-TOF MS法, 代谢产物

# Identification of Metabolites of Three Main Alkaloids in Lotus Seed in Rats

Nan Jia\*, Hanrui Jiang\*, Yue Sun, Xinyi Wang, Jing Lyu#

College of Pharmacy, Liaoning University, Shenyang Liaoning

Received: Apr. 11<sup>th</sup>, 2024; accepted: May. 24<sup>th</sup>, 2024; published: May. 31<sup>st</sup>, 2024

## Abstract

**Objective:** Identification of metabolites of three alkaloids in lotus seed in rats. **Methods:** HPLC/Q-TOF MS method was used to collect the metabolites of three alkaloids in urine, feces and cerebrospinal fluid of rats at different times after inadministration. **Results:** Three prototype drugs and 13 metabolites were obtained. All compounds except demethylated metabolites were

\*共同一作。

#通讯作者。

文章引用: 贾楠, 蒋寒蕊, 孙悦, 王欣怡, 吕晶. 莲子心中三种主要生物碱在大鼠体内代谢产物的鉴定[J]. 自然科学, 2024, 12(3): 657-665. DOI: 10.12677/ojns.2024.123076

identified for the first time. Conclusion: Hydroxylation, demethylation, gluconaldehyde acidification and sulfation are the main metabolic pathways of lotus heart alkaloids in rats.

## Keywords

Lianxininine, Iso-Lianxininine, Methy-Lianxininine, HPLC/Q-TOF MS Method, Metabolites

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

莲子心是一种普遍易得的中药材,具有清热去火,降压降脂的功效[1]。甲基莲心碱,莲心碱和异莲心碱作为莲子心中双苄基异喹啉类生物碱的主要活性成分,在莲子心药效发挥中起到重要的药理学作用。目前,在国内的研究中,关于莲子心三种生物碱代谢产物鉴定的报道很少,黄颖等运用 HPLC/Q-TOF MS 法,鉴定甲基莲心碱在大鼠肝脏内的代谢产物,但受分析技术和分析方法的限制,只鉴定出原型药物和去甲基化产物[2]。观察甲基莲心碱报道的代谢产物的结构,可以看到莲子心中双苄基异喹啉类生物碱在大鼠肝脏中主要发生去甲基化代谢[2]。对大鼠灌胃给药后,于不同时间段收集大鼠的尿液和粪便,以及在不同时间段对同一批大鼠随机分组,进行脑积液的抽取,鉴定三种生物碱在大鼠体内代谢产物。检测方法为 HPLC/Q-TOF MS 法,并对三种莲子心生物碱在大鼠体内可能的代谢途径进行推测。

## 2. 实验材料

### 2.1. 实验试剂

莲子心三种生物碱为本实验室自制,纯度大于 95%;乙腈,甲醇(色谱级, Sigma, USA),超纯水(广州屈臣氏食品饮料有限公司),甲酸(色谱级,天津市科密欧化学试剂有限公司),微孔滤膜(津隆科技公司)。

### 2.2. 实验仪器

冷冻离心机(Thermo 科技有限公司);微量移液器(Eppendorf, 德国);旋涡混合器 WH-861 型(科尔德实验仪器厂);安捷伦 1260 高效液相色谱仪(美国安捷伦公司);AgilentB 飞行时间(HPLC/Q-TOF)液质联用仪(美国安捷伦公司);液相色谱柱为 AgilentSB-C 色谱柱(4.6 × 50 mm, 1.8 μm)。

### 2.3. 实验动物及给药方案

健康雄性 SD 大鼠,体重为 180~220 g,由本溪长生生物公司提供。在恒温 23℃ ± 2℃ 和正常光照条件下饲养,大鼠正常自由饮食和饮水,每天更换垫料,使大鼠适应实验室环境数周后,进行相关实验。给药后采用眼眶后静脉丛采血,并收集尿液、粪便和脑脊液。

## 3. 实验优化及鉴定

### 3.1. 实验方法的优化

#### HPLC/Q-TOF MS 条件优化

MS 条件: ESI 电离源,采用正离子模式采集,鞘气温度: 400℃,鞘气流速: 12 L/min,喷嘴电压:

300 v, 雾化气压力: 35 psi, 毛细管电压: 3500 v, 干燥气流速: 9 L/min, 锥孔电压: 65 v, 碎裂电压: 135 v。

HPLC 条件: 柱温: 25℃; 流速: 0.5 ml/min; 进样量: 2 μL。流动相: 二元梯度洗脱系统, A: 乙腈-0.1% FA, B 相: 水-0.1% FA; 梯度洗脱程序为: 0~10 min, A 相由 15% 升至 20%; 10~27 min, A 相由 20% 升至 23%; 27~34 min, A 相由 23% 升至 40%; 34~40 min, A 相由 40% 升至 60%; 40~50 min, A 相由 60%~99%; 50~60 min, A 相保持不变[3]-[9]。

### 3.2. 鉴定结果

#### 莲心碱, 异莲心碱和甲基莲心碱的裂解规律

通过将代谢产物的二级质谱结果与原型药物二级质谱裂解规律比较, 可以大致判断代谢产物的结构, 整个分析鉴定过程借助 Angilent Mass Hunter 来完成。以下分别是莲心碱、异莲心碱和甲基莲心碱的裂解规律[9] [10] [11] [12]。

**莲心碱的裂解规律(M0)** 莲心碱的准分子离子 $[M + H]^+$   $m/z$  611.3118 的二级产物离子碎片信息在表中列出。莲心碱准分子离子  $m/z$  611.3118, 失去一个 $-NH_2CH_3$ , 得到产物离子  $m/z$  580.6538; 产物离子  $m/z$  580.6538 失去一个 $-C_3^+$  得到  $m/z$  568.2694; 产物离子  $m/z$  568.2694 失去 $-OCH_3$  得到产物离子  $m/z$  537.2492; 产物离子  $m/z$  537.2492, 失去  $C_7H_7$  得到产物离子  $m/z$  446.1961; 产物离子  $m/z$  446.1961 失去 $-C_9H_{10}O$  得到产物离子  $m/z$  312.1226; 产物离子  $m/z$  312.1226 失去 $-C_6H_2O_2$  得到产物离子  $m/z$  206.1170; 产物离子  $m/z$  206.1170。原型药物准分子离子  $m/z$  611.3118, 失去 $-CH_2C_6H_4OH$ , 得到产物离子  $m/z$  503.2547; 产物离子  $m/z$  503.2547, 失去 $-CH_2$  得到产物离子  $m/z$  489.2375; 原型药物  $m/z$  611.3118 从 7' 断裂 C-O 键得到离子  $m/z$  283.1560, 主要裂解结果见表 1。

**Table 1.** Secondary fragment ions of liensinine, prototype compound and structure after cracking, deviation of fragment results from calculated results and unsaturation

**表 1.** 莲心碱的二级碎片离子、原型化合物及其裂解后的结构、碎片结果与计算结果的偏差以及不饱和度

Fragment Ions	Predicted formula	Calculated mass (Da)	Observed mass (Da)	Error (mDa)	Error (ppm)	DBE
$[M + H]^+$	$C_{37}H_{43}N_2O_6$	611.3116	611.3118	0.2	0.3	17.5
$[M + H-NH_2C_2H_3]^+$	$C_{35}H_{38}NO_6$	568.2694	568.2694	0	0	17.5
$[M + H-NH_2C_3H_6O]^+$	$C_{34}H_{35}NO_5$	537.2510	537.2492	-1.8	-3.4	19.0
$[M + H-NH_2C_{10}H_{13}O]^+$	$C_{27}H_{28}NO_5$	446.1962	446.1961	-0.1	-0.2	14.5
$[M + H-NH_2C_{19}H_{23}O_2]^+$	$C_{18}H_{18}NO_4$	312.1232	312.1226	-0.4	-1.3	10.5
$[M + H-NH_2C_{25}H_{25}O_4]^+$	$C_{12}H_{16}NO_2$	206.1176	206.1170	-0.6	-2.9	5.5
$[M + H-C_7H_7O]^+$	$C_{30}H_{35}N_2O_5$	503.2543	503.2547	0.7	1.4	14.5
$[M + H-C_9H_9O]^+$	$C_{29}H_{33}N_2O_5$	489.2384	489.2375	-0.9	-1.8	14.5
$[M + H-C_{19}H_{22}NO_4]^+$	$C_{18}H_{21}NO_2$	283.1567	283.1560	-0.7	-2.5	9.0

**异莲心碱的裂解规律(M1)** 异莲心碱的准分子离子为 $[M + H]^+$   $m/z$  611.3310 的二级产物离子碎片信息在表中列出。异莲心碱准分子离子  $m/z$  611.3310 失去一个 $[-NH_2C_2H_3]^+$  得到产物离子  $m/z$  568.2683; 产物离子  $m/z$  568.2683, 失去 $-OCH_3$  得到产物离子  $m/z$  537.2492; 产物离子  $m/z$  537.2492, 失去 $-C_8H_9$ , 得到产物离子  $m/z$  432.1798; 异莲心碱的准分子离子  $m/z$  611.3310, 失去 $-C_9H_{13}O$ , 得到产物离子  $m/z$  475.2219;

异莲心碱从 7'位断裂得到产物离子  $m/z$  297.1748; 异莲心碱从 1, 9 位的 C-C 键断裂得到产物离子  $m/z$  192.1010 和产物离子  $m/z$  417.2354, 异莲心碱的裂解规律, 以及产生的碎片离子见表 2。

**Table 2.** Isolynesinine secondary fragment ion, prototype compound and structure after fragment, fragment result, calculation deviation, and unsaturation.

**表 2.** 异莲心碱二级碎片离子、原型化合物及其裂解后的结构、碎片结果和计算偏差以及不饱和度

Fragment Ions	Predicted formula	Calculated mass (Da)	Observed mass (Da)	Error (mDa)	Error (ppm)	DBE
$[M + H]^+$	$C_{37}H_{43}N_2O_6$	611.3116	611.3110	-0.6	-1.0	17.5
$[M + H-NH_2C_2H_3]^+$	$C_{35}H_{38}NO_6$	568.2694	568.2683	-1.1	-1.9	17.5
$[M + H-NH_2C_3H_6O]^+$	$C_{34}H_{35}NO_5$	537.2510	537.2492	-1.8	-3.4	18.0
$[M + H-NH_2C_{11}H_{15}O]^+$	$C_{26}H_{26}NO_5$	432.1805	432.1798	-0.7	-1.6	14.5
$[M + H-C_9H_{13}O]^+$	$C_{28}H_{30}N_2O_5$	475.2227	475.2219	-0.8	-1.7	15.0
$[M + H-C_{18}H_{21}NO_4]^+$	$C_{19}H_{22}NO_2$	297.1732	297.1748	1.6	5.4	9.5
$[M + H-C_{26}H_{29}NO_4]^+$	$C_{11}H_{14}NO_2$	192.1019	192.1010	-0.9	-4.7	5.5

**甲基莲心碱的裂解规律(M2)** 甲基莲心碱的准分子离子为 $[M + H]^+$  $m/z$  625.3270 的二级产物离子碎片信息在表中列出。甲基莲心碱的准分子离子  $m/z$  625.3270 失去一个 $-CH_5N$  得到产物离子  $m/z$  594.6643; 产物离子  $m/z$  594.6643 失去一个 $-C_3$  得到产物离子  $m/z$  582.2842; 产物离子  $m/z$  582.2842 失去  $C_9H_{12}O$  得到产物离子  $m/z$  446.1972; 甲基莲心碱的准分子离子  $m/z$  625.3270, 失去  $C_8H_9O$  得到产物离子  $m/z$  503.4132; 产物离子  $m/z$  503.4132 失去 $-CH_2$  得到产物离子  $m/z$  489.2374; 甲基莲心碱从 7'位断裂得到产物离子  $m/z$  297.1733; 甲基莲心碱从 1, 9 位的 C-C 键断裂得到产物离子  $m/z$  206.1182 和产物离子  $m/z$  417.1563。甲基莲心碱二级碎片离子结果见表 3。

**Table 3.** Structure of secondary fragment ion, prototype compound and cracking, cleavage result, calculation deviation and unsaturation of methyl liensinine

**表 3.** 甲基莲心碱二级碎片离子、原型化合物及其裂解后的结构、裂解结果和计算偏差以及不饱和度

Fragment Ions	Predicted formula	Calculated mass (Da)	Observed mass (Da)	Error (mDa)	Error (ppm)	DBE
$[M + H]^+$	$C_{38}H_{44}N_2O_6$	625.3272	625.3270	-0.2	-0.3	18.0
$[M + H-C_2H_5N]^+$	$C_{36}H_{40}NO_6$	582.2850	582.2842	-0.8	-1.4	17.5
$[M + H-C_{11}H_{17}NO]^+$	$C_{27}H_{28}NO_5$	446.1962	446.1972	1	2.2	14.5
$[M + H-C_9H_{11}O]^+$	$C_{29}H_{33}N_2O_5$	489.2384	489.2374	-1	-2.0	14.5
$[M + H-C_{18}H_{22}NO_4]^+$	$C_{19}H_{22}NO_2$	297.1723	297.1733	1	3.4	9.5
$[M + H-C_{26}H_{29}NO_4]^+$	$C_{12}H_{16}NO_2$	206.1176	206.1182	0.6	2.9	5.5

## 4. 结果

采用 HPLC/Q-TOF MS 法, 分析及鉴定大鼠灌胃 50 mg/kg 莲子心三种生物碱后, 大鼠的血浆, 尿液, 粪便和脑脊液中原型药物和代谢产物[12]-[17], 将代谢产物分类如下:

### 原型药物(M0, M1, M2)

原型药物 M0 为莲心碱( $tR = 13.67$  min), M1 为异莲心碱( $tR = 18.03$ ), M2 为甲基莲心碱( $tR = 26.2$ )。通过比较 M0, M1, M2 与莲心碱, 异莲心碱和甲基莲心碱标准品质谱信息, 确定 M0, M1 和 M2 与三种生物碱标准品的保留时间以及质谱信息相同, 确定三者为相对应的三种生物碱[17]-[24]。

#### 葡萄糖醛酸化代谢产物(M3, M4, M5)

代谢产物 M3 ( $tR = 9.22$ )代谢产物 M4 ( $tR = 17.46$ )代谢产物 M5 ( $tR = 22.92$ )。代谢产物 M3 的准分子离子为  $m/z$  787.3437, 比原型药物的准分子离子  $m/z$  611.3116 多了  $176.0321\text{Da}(\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6)$ , 它的二级碎片中  $m/z$  503.2540,  $m/z$  206.1170,  $m/z$  611.3116 的离子丰度很高, 表明为莲心碱葡萄糖醛酸化代谢产物。同时根据产生的离子碎片  $m/z$  283.6582 可知葡萄糖醛酸化发生在莲心碱的 13' 位。代谢产物 M4 的准分子离子  $m/z$  787.3437, 比原型药物的准分子离子  $m/z$  611.3116 多了  $176.0321\text{Da}(\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6)$ , 在它的二级碎片中  $m/z$  498.2374,  $m/z$  297.1748,  $m/z$  192.1010 的离子丰度很高, 表明是异莲心碱发生了葡萄糖醛酸化代谢, 同时根据产生的离子碎片  $m/z$  368.8532 可知葡萄糖醛酸化发生在异莲心碱的 7 位。代谢产物 M5 的准分子离子为  $m/z$  801.3593, 比原型药物甲基莲心碱的准分子离子  $m/z$  625.3272 多了  $176.0321\text{Da}(\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6)$ , 它的二级碎片中  $m/z$  584.8944,  $m/z$  489.2384,  $m/z$  206.1182 的离子丰度很高, 表明是甲基莲心碱发生了葡萄糖醛酸化, 根据产生的离子碎片  $m/z$  297.1733 可知, 葡萄糖醛酸化发生在甲基莲心碱的 13 位。

#### 去甲基化代谢产物(M6, M7)

代谢产物 M6 ( $tR = 9.27$ )的准分子离子为  $m/z$  597.2959, 比原型药物少了  $14\text{Da}(\text{CH}_3)$ , 它的二级碎片中  $m/z$  192.1019,  $m/z$  283.1560,  $m/z$  489.2375 丰度很高, 表明该代谢产物为莲心碱去甲基化的结果, 同时根据碎片离子  $m/z$  489.2375, 可知去甲基化发生在 2, 6 或者 7 位上。代谢产物 M7 ( $tR = 15.729$ )的准分子离子为  $m/z$  597.2959, 同时根据其二级碎片中的  $m/z$  178.0835,  $m/z$  297.1748 可知该代谢产物为异莲心碱去甲基化的代谢产物, 同时根据  $m/z$  178 可知, 去甲基化发生在 2 或 6 位上。

#### 去甲基化, 葡萄糖醛酸化(M8, M9)

代谢产物 M8 ( $tR = 7.2$ )的准分子离子为  $m/z$  773.3280, 比原型药物莲心碱多了  $162\text{Da}$ , 它的二级碎片中  $m/z$  192.1019,  $m/z$  283.1560,  $m/z$  489.2375 的丰度很高, 说明 M8 为莲心碱代谢产物, 去甲基化发生在 2, 6 或 7 位上, 葡萄糖醛酸化发生在 13' 位。代谢产物 M9 ( $tR = 11.96$ ), 比原型药物异莲心碱多  $162\text{Da}$ , 根据 M9 的二级碎片  $m/z$  178.0835,  $m/z$  297.1748 可知 M9 为异莲心碱代谢产物, 同时根据其二级碎片  $m/z$  178.0835 可知去甲基化发生在 2 或 6 位上, 同时根据  $m/z$  368.4582 葡萄糖醛酸化发生在 7 或 8 位羟基。

#### 羟基化(M10)

代谢产物 M10 ( $tR = 21.51$ )的准分子离子为  $m/z$  641.3221, 比原型药物甲基莲心碱多了  $16\text{Da}$ , 它的二级碎片中  $m/z$  206.1176, 503.2574 离子丰度很高以及  $m/z$  313.1224 表明甲基莲心碱发生羟基化的位点分子量为 297 的异喹啉环连接的甲氧基苯环上。

#### 硫酸化(M11, M14, M15)

代谢产物 M11 ( $tR = 7.30$ )的准分子离子  $m/z$  691.2684, 比原型药物莲心碱多了  $80\text{Da}(\text{SO}_4\text{H})$ , 它的二级碎片中  $m/z$  206.1176, 283.1560, 538.2190 证明 M12 为莲心碱代谢产物, 根据其代谢产物的碎片  $m/z$  583.2803 可以判断其硫酸化发生在 13 位的羟基上。代谢产物 M14 ( $tR = 15.17$ )的准分子离子为  $m/z$  691.2684, 比原型药物异莲心碱分子量多  $80\text{Da}$ , 它的二级碎片中含有  $m/z$  192.1019,  $m/z$  297.1748 判断其为异莲心碱硫酸化代谢产物, 根据其碎片离子  $m/z$  569.1952 判断形成硫酸酯的位置发生在 13 位的羟基上。代谢产物的 M15 ( $tR = 20.65$ )的准分子离子  $m/z$  705.2840, 比原型药物甲基莲心碱多了  $80\text{Da}$ , 它的二级碎片中  $m/z$  206.1176,  $m/z$  297 证明其为甲基莲心碱代谢产物, 根据其碎片离子  $m/z$  583.2190 和碎片离子 297.1723, 判断硫酸化发生在 13 位的羟基上。

#### 去二甲基化(M12, M13)

代谢产物 M12 (tR = 8.03)的准分子离子  $m/z$  583.2803, 比原型药物莲心碱少了 28Da, 它的二级碎片中含有  $m/z$  178.0835,  $m/z$  283.1560,  $m/z$  475.2219 表明去脱两个甲基发生在含有两个甲氧基的异喹啉环上。代谢产物 M13 (tR = 8.64)的准分子离子  $m/z$  583.2803, 比原型药物异莲心碱少了 28Da, 其离子碎片中含有  $m/z$  178.0835,  $m/z$  283.1560 和  $m/z$  475.2219 表明脱去的两个甲基分别发生在 6 位和 6'位。

### 异构化

在尿液及粪便的代谢产物鉴定过程中, 莲心碱的峰面积明显高于异莲心碱的峰面积, 可能为异莲心碱异构为莲心碱, 或甲基莲心碱去脱去一个甲基成为莲心碱。三种生物碱原型药物及代谢产物相关信息见表 4, 三种生物碱代谢方式见图 1~3。各个原型药物与相关代谢产物在血浆, 尿液及粪便中的提取色谱图见图 4。

**Table 4.** The HPLC/Q-TOF MS method was used to identify the total alkaloid content in rat plasma, urine and feces, and to identify prototype drugs and their metabolites

**表 4.** 采用 HPLC/Q-TOF MS 方法鉴定大鼠血浆、尿液和粪便中总生物碱的含量, 并鉴定原型药物及其代谢物

NO	tR (min)	Calculated Mass (Da)	Fragment Ions (Da)	Location
M0	13.67	611.3116	489.2375, 283.1560, 206.1170	P, U, F
M1	18.03	611.3116	475.2219, 297.1748, 192.1019	P, U, F
M2	26.20	625.3272	489.2384, 297.1723, 206.1176	P, U, F
M3	9.220	787.3437	611.3116, 503.254, 206.1170	P, U
M4	17.46	787.3437	611.3116, 297.1748, 192.1019	P, U
M5	22.92	801.3593	489.2384, 297.1723, 206.1176	U
M6	9.270	597.2959	489.2375, 283.1560, 192.1019	P, U, F
M7	15.729	597.2959	297.1748, 178.0835	P, U, F
M8	7.20	773.3280	489.2375, 283.1560, 192.1019	U
M9	11.96	773.3280	297.1748, 178.0835	U
M10	21.51	641.3221	503.2547, 206.1176, 313.1224	F
M11	7.30	691.2684	283.1560, 206.1170, 583.2190	F
M12	8.030	583.2803	283.1560, 475.2219, 178.0835	F
M13	8.640	583.2803	283.1560, 475.2219, 178.0835	F
M14	15.17	691.2684	569.1952, 297.1748, 192.1019	F
M15	20.65	705.2840	297.1723, 206.1176, 583.2190	F

P: plasma; U: urine; F: feces.

## 5. 讨论

本研究采用 HPLC/Q-TOF MS 法, 利用 MassHunter 软件分析鉴定出血浆, 尿液和粪便中三种莲子心生物碱及其 13 种代谢产物。莲心碱、异莲心碱的代谢产物中均检出原型和它们的进一步去甲基产物, 与其体内、体外代谢产物研究报道一致[2] [24]。根据与文献中质谱信息的比对分析, 结果表明: 去甲基化、葡萄糖醛酸化成为莲心碱、异莲心碱在大鼠体内代谢的主要途径。林敏婷等研究发现莲子心生物碱在人结肠腺癌 Caco-2 细胞中主要代谢途径与上述结论一致[25]。此外, 本研究首次对莲心碱、异莲心碱和甲基莲心碱的代谢物进行了全面的分析鉴定, 根据代谢产物的结构, 推测出三种生物碱在大鼠体内的代谢

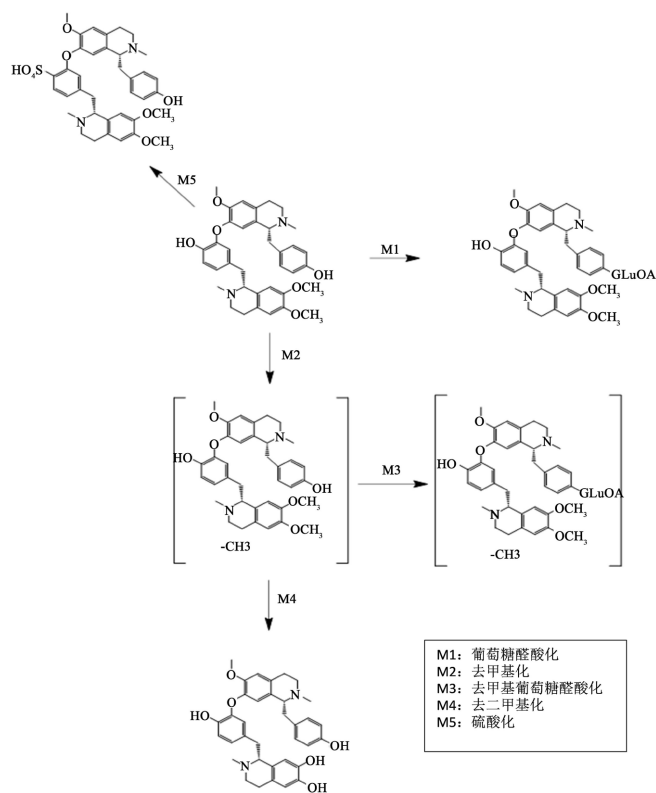


Figure 1. Metabolism of liensinine  
 图 1. 莲心碱的代谢方式

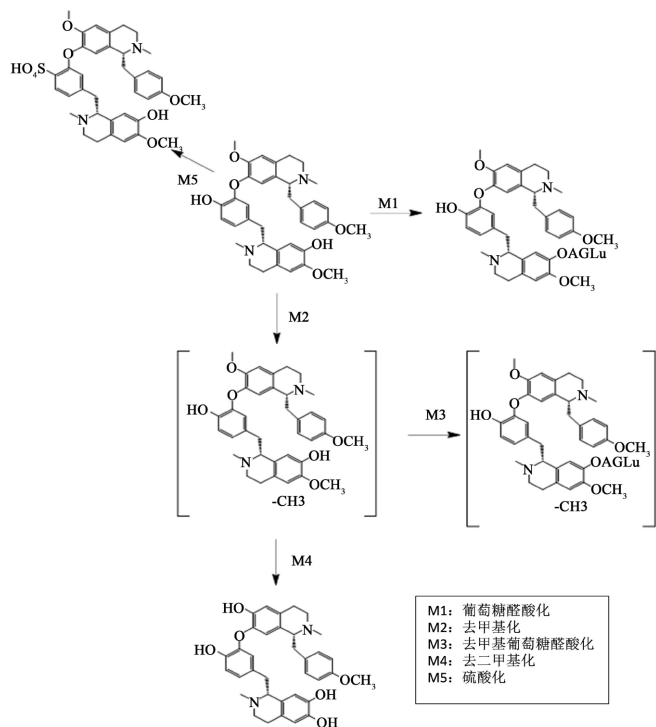


Figure 2. Metabolic pattern of iso-lianxinine  
 图 2. 异莲心碱的代谢方式

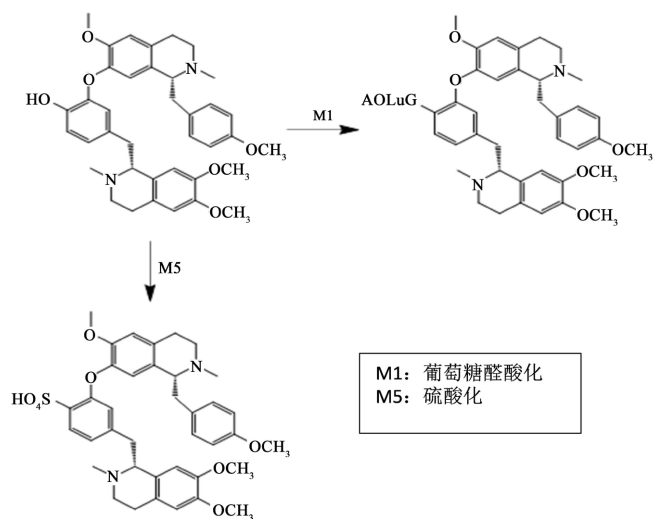


Figure 3. Metabolic pattern of methyl-lianxinine

图 3. 甲基莲心碱的代谢方式

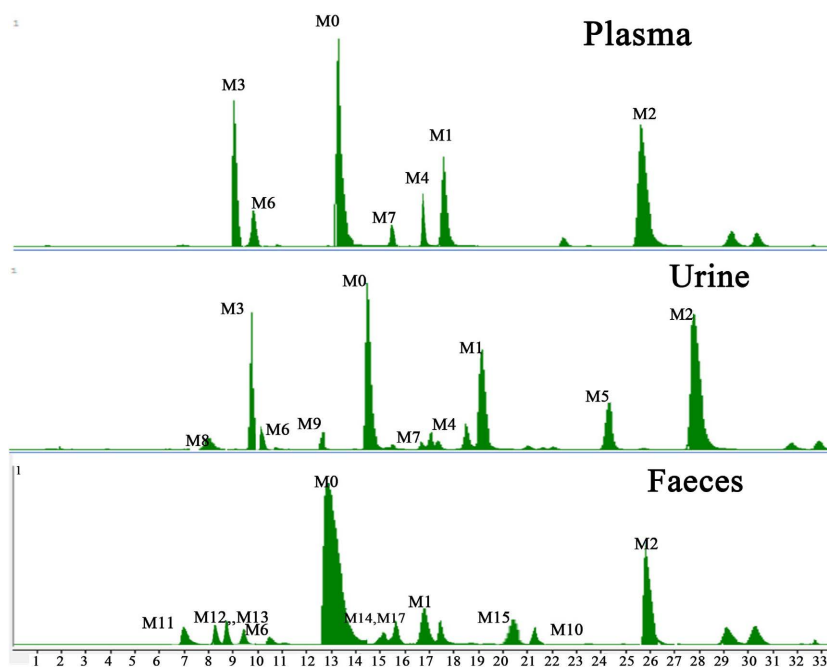


Figure 4. Extraction chromatogram of three alkaloids and their metabolites

图 4. 三种生物碱及其代谢物的提取色谱图

途径：发现除去甲基化、葡萄糖醛酸化以外，羟基化和硫酸化同样为莲子心生物碱在大鼠体内代谢的主要途径。结果表明，三种生物碱在大鼠体内主要可以发生的一相代谢有羟基化、去甲基化，及二相代谢有葡萄糖醛酸化和硫酸化，在血浆、尿液及粪便中，莲心碱与异莲心碱峰面积响应值此消彼长，不排除莲心碱与异莲心碱相互转化的可能性，也有可能甲基莲心碱去甲基代谢成莲心碱和异莲心碱。

### 基金项目

辽宁省教育厅青年科技人才“育苗”项目(项目编号: LQN202005)。



## 参考文献

- [1] 胡学民, 周本宏, 罗德顺, 等. 莲心碱注射液稳定性研究. 中国中药杂志, 1993, 18(3): 167.
- [2] 黄颖, 赵立波, 李帅, 等. 甲基莲心碱在大鼠肝脏中的代谢产物及其途径[J]. 药学学报, 2007, 42(10): 1034-1040.
- [3] 黄丹丹, 张飞, 肖凌, 等. 莲子心中 3 种生物碱类成分含量影响因素分析. 中国药师, 2021, 24(5): 867-875.
- [4] 王玲, 卓燊, 付学森, 等. 莲生物碱生物合成途径及相关基因研究进展[J]. 生物技术通报, 2023, 39(7): 56-66.
- [5] Chao, T.Y., Chou, Y.L. and Young, P.T. (1962) The Bisbenzylisoquinoline Alkaloids. *Scientia Sinica*, **11**, 321.
- [6] Tomita, M., Furukawa, H., Yang, T.H., *et al.* (1965) Studies on the Alkaloids of *Lotiembryo*. (1). Structure of Isoliensinine, a New Biscoclaurine Type Alkaloid. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **13**, 39-43. <https://doi.org/10.1248/cpb.13.39>
- [7] 杨超, 田文月, 陈国威, 等. 莲子心生物碱提取分离、活性评价及制剂的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(9): 142-144.
- [8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典一部: 2020 年版[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [9] 李文龙, 陈军辉, 殷月芬, 等. 加速溶剂萃取-高效液相色谱-电喷雾飞行时间质谱联用分析莲子心中生物碱[J]. 分析化学研究简报, 2008, 36(1): 79-82.
- [10] 郭鹏, 齐莉, 安茜, 等. HPLC 法测定莲子心提取物中莲心碱、异莲心碱和甲基莲心碱的含量[J]. 武警后勤学院学报(医学版), 2021, 30(2): 20-23.
- [11] Manogaran, P., Beeraka, N.M., Huang, C.Y., *et al.* (2019) Neferine and Isoliensinine Enhance “Intracellular Uptake of Cisplatin” and Induce “ROS-Mediated Apoptosis” in Colorectal Cancer Cells—A Comparative Study. *Food and Chemical Toxicology*, **132**, Article ID: 110625. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.110652>
- [12] Lin, Z.T., Yang, R.N. and Guan, Z. (2014) Ultra-Performance LC Separation and Quadrupole Time-of-Flight MS Identification of Major Alkaloids in *Plumula Nelumbinis*. *Phytochemical Analysis*, **25**, 485-494.
- [13] Sixto, A., Pérez-Parada, A., *et al.* (2019) GC-MS and LC-MS/MS Workflows for the Identification and Quantitation of Pyrrolizidine Alkaloids in Plant Extracts, a Case Study: *Echium plantagineum*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, **29**, 500-503. <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2019.04.010>
- [14] Plazas, E., Avila, M.M.C., *et al.* (2022) Natural Isoquinoline Alkaloids: Pharmacological Features and Multi-Target Potential for Complex Diseases. *Pharmacological Research*, **177**, Article ID: 106126. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106126>
- [15] 张翔. 莲心碱的药理作用研究进展[J]. 医学综述, 2016, 22(19): 2846-2849.
- [16] Wang, G.L., Sun, Y., *et al.* (2023) Liensinine, a Alkaloid from Lotus Plumule, Mitigates Lipopolysaccharide-Induced Sepsis-Associated Encephalopathy through Modulation of Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor-Mediated Inflammatory Biomarkers and Mitochondria Apoptosis. *Food and Chemical Toxicology*, **117**, Article ID: 113813. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2023.113813>
- [17] Zhang, W., Chen, H.Z., *et al.* (2023) Liensinine Pretreatment Reduces Inflammation, Oxidative Stress, Apoptosis, and Autophagy to Alleviate Sepsis Acute Kidney Injury. *International Immunopharmacology*, **122**, Article ID: 110563. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110563>
- [18] 吕晶, 韩栋年, 金磊, 等. 莲子心化学成分研究[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(73): 107-108.
- [19] 李泽友, 潘扬, 王光宁. HPLC 法同时测定莲子心中四种异喹啉生物碱的含量[J]. 中华实用中西医杂志, 2005, 18(1): 135-137.
- [20] 胡文淑, 郭莲军, 冯秀玲, 等. 甲基莲心碱降低血压及扩张血管作用的分析[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 1991, 5(2): 111-112.
- [21] 商娟, 李雪娇, 顾潇, 等. HPLC-MS/MS 法同时测定清心滋肾方中 27 种成分[J]. 中成药, 2023, 45(6): 1774-1780.
- [22] 程禄萍, 赵玥, 周康钰, 等. 甲基莲心碱治疗心血管疾病的药理作用及其机制研究进展[J]. 现代药物与临床, 2021, 36(9): 1983-1987.
- [23] Huang, Y., Bai, Y., Zhao, L.B., *et al.* (2007) Pharmacokinetics and Metabolism of Neferine in Rats after a Single Oral Administration. *Wiley InterScience*, **28**, 361-372. <https://doi.org/10.1002/bdd.556>
- [24] 陈维洲, 凌秀珍, 丁光生. 莲心碱及两种季胺盐的降压作用[J]. 药学学报, 1992, 9(5): 277.
- [25] 林敏婷, 张超, 唐思丽, 等. LC/MS/MS 鉴定莲子心生物碱在 Caco-2 细胞中的代谢产物[J]. 中药材, 2015, 38(12): 2531-2534.