

doi: 10.3969/j.issn.1005-3697.2018.02.009

◆ 论著 ◆

## 组蛋白去乙酰化酶抑制剂 S25 的代谢稳定性和表型研究

温琥玲<sup>1</sup>, 田瑞敏<sup>3</sup>, 文丹<sup>1</sup>, 胥正敏<sup>2</sup>

(1. 川北医学院附属医院核医学科; 2. 川北医学院药物研究所; 3. 川北医学院药学院 四川 南充 637000)

**【摘要】**目的: 探讨抗癌药物组蛋白去乙酰化酶抑制剂 S25 在不同种属中代谢稳定性差异并确定 S25 药物的代谢表型。方法: 将 S25 置于人、小鼠、大鼠、犬和猴的肝微粒体中孵育, 运用超高效液相色谱-质谱(UPLC-MS/MS)方法检测经过孵育代谢后 S25 剩余浓度, 分析其代谢稳定性并推导出其在体内的半衰期及清除率; 通过肝微粒体中细胞色素 P450 酶(CYP450)同工酶特异性抑制剂的化学抑制剂方法鉴定 S25 在小鼠肝微粒体中的代谢表型。结果: S25 在人、小鼠、大鼠、犬和猴 5 个种属肝微粒体中半衰期( $t_{1/2}$ ) 分别为 45.00、187.30、43.31、130.75、198.00 min; 肝微粒体中固有清除率  $CL_{int}$  分别为 30.8、7.4、32、10.6、7/mL·min<sup>-1</sup>·mg<sup>-1</sup>; 在人肝微粒体中 S25 主要通过 CYP2E1、CYP2C9、CYP2C19 催化代谢。结论: 在肝微粒体研究体系中, S25 通过多种酶催化而迅速代谢降解; 该药在人和小鼠的代谢动力学无差异, 小鼠肝微粒体代谢系统可用于 S25 在人体内发生不良反应的风险评估。

**【关键词】** S25; 肝微粒体; 超高效液相色谱-质谱(UPLC-MS/MS)

**【中图分类号】** R979.1<sup>+</sup>9 **【文献标志码】** A

## Investigation of metabolism of S25 in liver microsomes

WEN Hu-ling<sup>1</sup>, TIAN Rui-min<sup>3</sup>, WEN Dan<sup>1</sup>, XU Zheng-min<sup>2</sup>

(1. Department of Nuclear Medicine, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College; 2. Institute of Materia Medica; 3. School of Pharmacy, North Sichuan Medical College, Nanchong 63700, Sichuan, China)

**【Abstract】 Objective:** To investigate the metabolic stability of S25 in different species and to determine the metabolic phenotype of S25. **Methods:** S25 were incubated with liver microsomes from human, mouse, rat, beagle dog and monkey, respectively. Then the concentrations of S25 were measured by UPLC-MS/MS to evaluate the metabolic stability of S25, and derived the half-life period and scavenging rate in the body. The metabolic phenotyping of S25 was identified by specific inhibitors of isoforms of CYP450 in rat microsomal incubation system. **Results:** The corresponding half-life period ( $t_{1/2}$ ) were 45, 187.3, 43.31, 130.75 and 198min, intrinsic clearance ( $CL_{int}$ ) were 30.8, 7.4, 32, 10.6 and 7/mL·min<sup>-1</sup>·mg<sup>-1</sup> protein, respectively. In human liver microsomes, S25 was mainly metabolized by CYP2E1, CYP2C9 and CYP2C19. **Conclusion:** S25 are metabolized by several CYP450 isoforms rapidly in liver microsomes. There is no difference in metabolic kinetics between human and rat. The liver microsomal metabolic system of rat can be used for evaluation the adverse reactions of S25 in human.

**【Key words】** S25; Liver microsome; UPLC-MS/MS

近年来,组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylase inhibitor, HDACI)成为肿瘤靶向治疗研究领域的新热点。组蛋白去乙酰化酶通过去除组蛋白的乙酰基使DNA紧密的缠绕在组蛋白上,导致DNA不易被相应的基因转录因子接触;进而使受损细胞凋亡、周期阻滞、分化等相关的蛋白表达受到抑制,促进肿瘤的发生发展<sup>[1]</sup>。HDACI通过增加肿瘤细胞内组蛋白的乙酰化程度,改变细胞周期、细胞凋亡相关基因表达水平,诱导肿瘤细胞分化,抑制肿瘤增殖和(或)促进细胞凋亡,抑制肿瘤细胞侵袭、转

移和肿瘤血管生成等;发挥肿瘤治疗或预防的作用<sup>[2-5]</sup>。依据HDACI结构不同,分为四类:脂肪酸、氧膦酸盐、环肽和苯酰胺类,S25是本实验室新合成的苯酰胺类HDACI<sup>[6]</sup>。新合成的化合物的代谢性质关系到整个化合物是否能够成药,并真正的运用到临床的重要影响因素。肝微粒体是药物代谢的主要场所<sup>[7]</sup>。在本研究中,我们将通过体外构建的包括人在内的不同种属肝微粒体系统研究S25药物的代谢特征,为该药的进一步基础和临床研究奠定基础。

基金项目: 四川省教育厅项目(18ZA0202)

作者简介: 温琥玲(1982-), 硕士, 讲师。E-mail: wenhuling@163.com

通讯作者: 胥正敏 E-mail: xu.zhengmin@163.com

网络出版时间: 2018-5-7 13:50 网络出版地址: http://kns.cnki.net/kcms/detail/51.1254.R.20170507.1350.018.html

## 1 材料与方法

### 1.1 试剂与仪器

S25: 由本实验室合成; 大鼠肝微粒体 (RLM)、人肝微粒体 (HLM)、犬肝微粒体 (DLM)、猴肝微粒体 (MLM)、小鼠肝微粒体 (MouLM) 购自武汉普莱特生物医药技术有限公司, 于  $-80^{\circ}\text{C}$  冷冻保存; NADPH 发生系统: A 液、B 液, 购自武汉普莱特生物医药技术有限公司, 于  $-80^{\circ}\text{C}$  冷冻保存; 去离子水: Milli-Q 实验室自制; 甲醇: 色谱纯, 批号 166578, Fisher Scientific 公司; 乙腈: 色谱纯, 批号 155174, Fisher Scientific 公司; 甲酸: 色谱纯, 纯度 99%, ACROS ORGANICS。

超高效液相色谱 (UPLC) 系统: SIL-30AC autosampler, LC-30AD chromatograph, CBM-20A communications bus module, CTO-20AC prominence column oven, 购自 SHIMADZU 公司。三重四极杆质谱 (MS): AB SCIEX QTRAP5500 质谱仪。色谱柱: Waters Acquity UPLCTM BEH C18 column ( $2.1 \times 50 \text{ mm}$ ,  $1.7 \mu\text{m}$ ); Thermo Heraeus Fresco 17 低温冷冻离心机 (Thermo Scientific 公司); 230V-UK 涡旋混合器 (Labnet International 公司); 电子天平 (赛多利斯仪器 (北京) 有限公司); 移液枪 (德国 Eppendorf 公司) 恒温水浴锅: DF-101S, 购自北京市市长风仪器仪表公司。

### 1.2 方法

1.2.1 对照品溶液配制 精密称取一定量的 S25, 用甲醇溶解成  $1 \text{ mg/mL}$  的储备液  $4^{\circ}\text{C}$  保存, 待用。精密称取一定量的内标苯酰胺类 HDACI 辛二酰苯胺异羟肟酸 (Suberoylanilide Hydroxamic Acid, SAHA), 用甲醇溶解成  $1 \text{ mg/mL}$  的储备液  $4^{\circ}\text{C}$  保存, 待用。

1.2.2 UPLC-MS/MS 条件 (1) 色谱条件: 色谱柱 Waters Acquity UPLCTM BEH C18 column ( $2.1 \times 100 \text{ mm}$ ,  $1.7 \mu\text{m}$ ); 流速  $0.3 \text{ mL/min}$ ; 样品室温度  $15^{\circ}\text{C}$ ; 柱温  $30^{\circ}\text{C}$ ; 进样体积  $1 \mu\text{L}$ ; 流动相 A  $0.1\%$  甲酸水, B 甲醇, 梯度洗脱见表 1。(2) 质谱条件: 电喷雾离子化 (ESI) 方式, 检测离子为正离子, MRM 模式; 毛细管电压  $5 \text{ kV}$ , 离子源温度  $500^{\circ}\text{C}$ , 帘气  $20 \text{ L/h}$ , 去簇电压 (DP)  $120 \text{ V}$ 。S25 和内标化合物的 MRM 检测条件, 见表 2。

表 1 S25 流动相梯度洗脱条件

Time (min)	Flow (mL/min)	A (%)	B (%)	Curve
0	0.3	75	25	/
4	0.3	40	60	6

表 2 F18 和 SAHA 质谱参数优化

分析物	母离子	子离子	驻留时间	DP	CE
IS (SAHA)	265.13	232.13	0.20s	120 V	18ev
S25	492.10	284.10	0.20s	120V	28ev

1.2.3 S25 在不同种属肝微粒体中代谢稳定性 孵育体系总体积为  $100 \mu\text{L}$ , 体系包括  $0.1 \text{ M}$  pH 7.4 的 PBS  $94 \mu\text{L}$ , A 液  $5 \mu\text{L}$ , B 液  $1 \mu\text{L}$ ; 在冰浴上加入  $1 \mu\text{L}$  S25 溶液 (浓度  $100 \mu\text{M}$ )  $37^{\circ}\text{C}$  水浴预孵育  $5 \text{ min}$ , 分别加入  $2.5 \mu\text{L}$  各种属肝微粒体溶液, 继续温孵  $0, 5, 15, 30, 45, 60, 60 \text{ min}$  后加  $500 \mu\text{L}$  的含内标  $50 \text{ ng/mL}$  的冰乙腈终止反应, 涡旋混匀  $3 \text{ min}$ ,  $13\ 000 \text{ rpm}$  离心  $15 \text{ min}$  取上清液, 进样。上述每组样品均平行操作 3 份。

1.2.4 S25 体外代谢动力学参数分析 以各孵育时间点的浓度与孵育  $0 \text{ min}$  时间点 S25 的浓度相比得剩余百分量, 将各时间点的剩余百分量的自然对数对孵育时间作线性回归, 求得斜率  $k$ , 根据以下公式可以计算得到半衰期和清除率。其中人、大鼠、比格犬、猴、和小鼠的相关的理化参数如下: Liver (g) / BW (kg) 分别为 22、40、33、33 和 87.5; Microsomes (mg) / Liver (g) 为  $45^{[8]}$ 。

$$t_{1/2} = -0.693/k$$

$$CL_{\text{int}} = \frac{0.693 \text{ Microsomes Liver}}{T_{1/2} \text{ Liver BW}}$$

$$CL_{\text{int}} = \frac{0.693 \text{ Incubation mL Microsomes Liver mg}}{T_{1/2} \text{ Microsomes mg Liver mg b. w kg}}$$

1.2.5 S25 在大鼠肝微粒体中代谢表型 按上述稳定性实验孵育体系, 冰浴上加  $1 \mu\text{L}$  浓度为  $100 \mu\text{M}$  的 S25,  $1 \mu\text{L}$  各选择性化学抑制剂, 在  $37^{\circ}\text{C}$  水浴中预热  $5 \text{ min}$ , 然后冰浴上加入  $2.5 \mu\text{L}$  的肝微粒体酶, 轻轻混匀。  $37^{\circ}\text{C}$  水浴中孵育  $60 \text{ min}$ , 反应完毕之后加入  $500 \mu\text{L}$  含 SAHA 浓度为  $50 \text{ ng/mL}$  的乙腈溶液 ( $4^{\circ}\text{C}$ ) 终止反应。

另设定未发生反应样品为阴性对照组 (不加 NADPH 发生系统, 不加抑制剂, 只加入等量甲醇); 设定完全发生反应为阳性对照组 (加入 NADPH 发生系统, 但不加抑制剂, 只加入等量甲醇)。采用 UPLC-MS/MS 方法检测 S25 原形剩余含量, 考察不同选择性抑制剂对 S25 代谢的影响。用待测物的消除速率表示待测物在微粒体孵育体系中的代谢速率; 用 Excel、Graphpad prism 5.0 和 SPSS statistics 17.0 软件数据处理系统进行数据处理和制图。

$$\begin{aligned} \text{抑制率} (\%) &= \left(1 - \frac{\text{加入抑制剂的实验组的代谢速率}}{\text{不加抑制剂的对照组的代谢速率}}\right) \times 100\% \\ &= \left(1 - \frac{\text{阴性组浓度} - \text{实验组样品剩余浓度}}{\text{阴性组浓度} - \text{对照组样品剩余浓度}}\right) \times 100\% \end{aligned}$$

## 2 结果

### 2.1 专属性

按照“1.2.5”项条件,分别制备实验肝微粒体温孵液样品加内标,灭活肝微粒体空白液样品,再进行 LC-MS 分析该方法的专属性<sup>[9-10]</sup>。S25 和内标 SAHA 达到基线分离,分离度良好,二者的保留时间分别是 2.61 min 和 3.10 min,提示该方法专属性良好(图 1)。

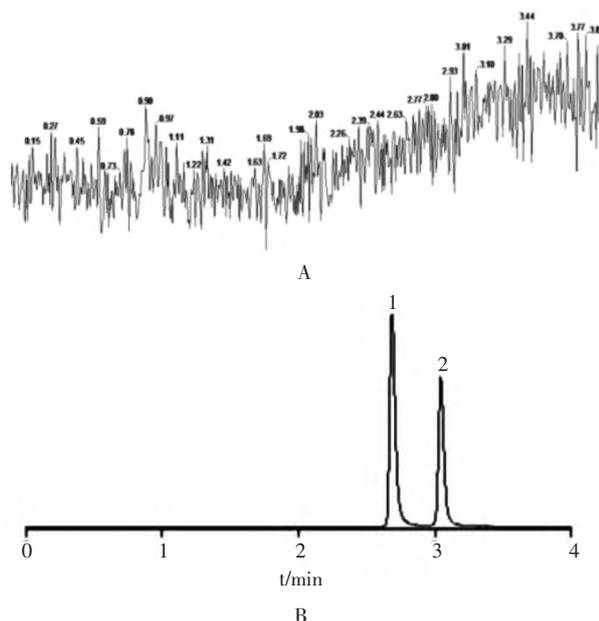


图 1 样品的 UPLC-MS/MS 色谱图

A.空白对照;B.孵育体系中 S25 的 MRM 图(1.S25;2.内标(IS))

### 2.2 准确度、精密度和基质效应测定

于灭活肝微粒体中加入 S25,分为低、中、高 3 个质量浓度标准液:31.25、125、400 ng/mL,每个质量浓度 5 个平行样品;分析计算各质量浓度样品回收率,表示准确度。同样方法制备系列质控样品,日内分别进 3 次,连续 3 d 各进样 1 次,计算日内、日渐精密度,用相对标准偏差(RSD%)表示。由表 3 可见,该药回收率 99.41%~106.42%,日内和日间精密度均小于 15%,表明该方法具有较好的精密度和准确度。同样用测定准确度和精密度的方法制得 S25 质控样品,同时配制相同质量浓度的 S25 对照品溶液,LC-MS 分析检测到峰面积分别为 A 和 B,抑制抑制率为  $(1 - A/B) \times 100\%$ ,基质效应表示为  $A/B \times 100\%$ 。其机制抑制率 1.09%~6.81%(表 3),小于 15%,提示该提取方法无基质效应。

### 2.3 S25 在不同种属肝微粒体中的代谢稳定性

由 S25 在人、大鼠、小鼠、犬和猴肝微粒体中孵育时间和底物剩余百分比作散点图可见,S25 在这 5 种属肝微粒体中均有明显代谢;并将 S25 剩余百分

数的自然对数和孵育时间用线性回归分析(图 2),S25 在各种属肝微粒体中 0~60 min 均呈现良好线性关系。其代谢动力学参数见表 4,S25 在人、小鼠两种属肝微粒体中代谢较快且较相近,半衰期  $T_{1/2}$  不足 1 h,分别在 45 min 和 43.31 min,在大鼠、猴和犬肝微粒体中代谢半衰期时间较长 2~4 h,与人肝微粒体中代谢时间相差较大;在人和小鼠两个种属中的代谢清除率也半衰期一样接近。

表 3 S25 的准确度、精密度和基质效应测定结果( $n=5$ )

标示浓度(ng/mL)	回收率(%)	精密度 RSD(%)		基质效应(%)
		日内	日间*	
31.25	99.67 ± 1.32	4.1	4.07	2.16
125	106.42 ± 4.56	2.79	3.21	1.09
400	99.41 ± 2.06	2.58	1.87	6.81

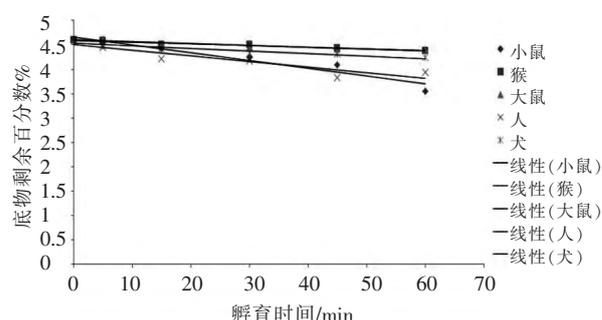


图 2 孵育时间与底物剩余情况分析

表 4 S25 在人、小鼠、大鼠、犬和猴肝微粒体中代谢稳定性测定结果

指标	人	大鼠	小鼠	犬	猴
$T_{1/2}$ /min	45.00	187.30	43.31	130.75	198.00
$CL_{int}/mL \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$	0.031	0.007	0.032	0.011	0.007

### 2.4 S25 在人肝微粒中代谢表型的确定

人肝微粒体中各选择性 P450 化学抑制剂对 S25 的代谢酶活性的影响见表 5 和图 3。二乙基二硫代氨基甲酸钠(CYP2E1 特异性抑制剂)、盐酸塞氯匹定(CYP2C19 特异性抑制剂)和抑制剂磺胺苯吡唑(CYP2C9 抑制剂)对人肝微粒体中 S25 的代谢酶活性抑制率分别是 99.99%、84.64% 和 81.43%,与不加化学抑制剂的阳性对照组相比,代谢酶活性差异均有统计学意义( $P < 0.01$ );其他抑制剂如  $\alpha$ -萘黄酮(CYP1A2)和毛果芸香碱(CYP2A6)对人肝微粒体中 S25 的代谢酶活性抑制与不加化学抑制剂的阳性对照相比代谢酶活性无统计学意义( $P > 0.05$ );表明 CYP2E1、CYP2C19 和 CYP2C9 可能是主要参与代谢 S25 的酶表型。

表 5 各抑制剂对人肝微粒中 S25 代谢的影响

抑制剂( CYP 亚型)	S25 的浓度( ng/mL)					Mean ± SD( ng/mL)	RSD( %)	抑制率( %)
	1#	2#	3#	4#	5#			
二乙基二硫代氨基甲酸钠( CYP2E1)	13.18	13.36	14.17	14.32	14.42	13.89 ± 0.52	4.40	99.99
盐酸塞氯匹定( CYP2C19)	11.95	10.82	12.55	11.53	11.48	11.67 ± 0.57	4.90	84.64
α-萘黄酮( CYP1A2)	11.19	11.00	10.84	10.97	11.44	11.09 ± 0.21	-1.90	-3.72
奎尼丁( CYP2D6)	10.42	11.79	12.04	11.02	11.95	11.44 ± 0.63	5.47	50.70
酮康唑( CYP3A4)	11.78	11.14	11.45	11.18	11.76	11.46 ± 0.27	2.38	53.34
毛果芸香碱( CYP2A6)	10.37	10.79	11.50	11.33	11.42	11.08 ± 0.43	-3.91	-4.37
磺胺苯吡唑( CYP2C9)	10.35	12.08	11.63	11.95	12.22	11.65 ± 0.68	5.81	81.43
阳性对照组	11.34	10.39	11.32	11.17	11.33	11.11 ± 0.37	3.30	-
阴性对照组	10.70	13.05	12.05	11.84	11.20	11.77 ± 0.80	6.77	-

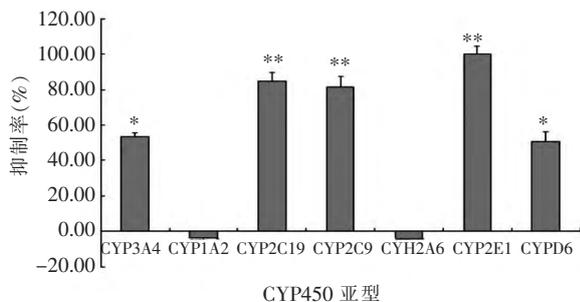


图 3 各种抑制剂对 S25 在人肝微粒体中代谢的影响 (平均值±SD, n=5)

\*P<0.05,\*\*P<0.01,与阳性对照组比较。

### 3 讨论

组蛋白乙酰化使染色体构型发生改变而变得疏松,有利于 DNA 与转录因子结合。正常状态下组蛋白乙酰化和去乙酰化转移酶处于相对平衡状态。当细胞发生转化后,去乙酰化酶活性增强,调控细胞周期和增殖凋亡的基因表达失控,从而使细胞发生异常增殖而恶变。HDACI 能使抑癌基因活化,重新调控细胞周期,诱导肿瘤细胞凋亡而具有潜在的临床意义<sup>[11]</sup>。目前,已有部分 HDACI 运用于临床治疗乳腺癌、肺癌等实体肿瘤,也有用于血液系统肿瘤如急性早幼粒细胞白血病( APL) 和急性髓性白血病( AML) 等<sup>[12]</sup>。由此可见组蛋白去乙酰化酶抑制剂是抗肿瘤药物研究的热点。

S25 系本实验室合成的新型组蛋白去乙酰化酶抑制剂,目前还没有其作为新药运用前的代谢动力学方面的研究。因此本实验建立了人肝微粒体中 S25 的 UPLC-MS/MS 检测方法,其线性、准确度、精密密度、基质效应和专属性均符合生物样品的测定标准。由本实验的代谢稳定性实验结果可见,S25 在人和小鼠中的代谢半衰期较短,而与其它 3 种种属

中代谢半衰期相比差异较大。由此可见,药物动物实验和临床前实验数据推测临床给药方案时,要注意种属或个体的代谢速率差异。

候选化合物在不同种属的肝微粒体中的代谢稳定性和代谢表型研究对于化合物体内的代谢性质有很好的预测作用,是药物开发前期评估候选化合物的有效手段<sup>[13]</sup>。代谢稳定性的结果提示小鼠与人的代谢性质比较接近,大鼠、犬和猴的代谢性质和人差异比较大,后期实验动物的选择可以通过这个结果来做出比较好的判断;代谢表型的实验结果表明肝微粒体中主要参与 S25 的代谢酶可能有: CYP2E1, CYP2C9, 和 CYP2C19; 而 CYP1A2 和 CYP2A6 对 S25 则没有明显的代谢作用。S25 有多种酶代谢,这将降低由于体内某种酶被特异性抑制或诱导而导致的严重不良反应的风险。本研究确定了该药物在人肝微粒体中的代谢稳定性以及该药物的代谢表型,为今后对该药物进行进一步的代谢机制方面的研究奠定了基础。

### 参考文献

- [1] Bereshchenko OR, Gu W, Dalla-Favera R. Acetylation inactivates the transcriptional repressor BCL6 [J]. *Nature Genetics*, 2002, 32(4): 606-613.
- [2] Smith BC, Denu JM. Chemical mechanisms of histone lysine and arginine modifications [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1789(1): 45-57.
- [3] Yoshida M, Kijima M, Akita M *et al.* Potent and specific inhibition of mammalian histone deacetylase both in vivo and in vitro by trichostatin A [J]. *J Biol Chem*, 1990, 265(28): 17174-17179.
- [4] Sanchez R, Zhou MM. The role of human bromodomains in chromatin biology and gene transcription [J]. *Curr Opin Drug Discov Dev*, 2009, 12(5): 659-665.

(下转第 191 页)

可作为优选治疗方案推广使用。

#### 参考文献

- [1] Benja R ,Mikkelsen RE ,Mihary D *et al.* A retrospective study on the incidence of chronic renal failure in the Department of Internal Medicine and Nephrology at University Hospital of Antananarivo ( the capital city of Madagascar) [J]. The Pan African medical journal 2016 2( 3) :141.
- [2] 刘丹,王宝安,袁素霞. 血液透析患者身心症状相关因素分析[J]. 四川精神卫生 2016 29(4) :348-351.
- [3] 张林芳,严宏莉,陈欣,等. 血液灌流联合血液透析对慢性肾衰竭患者炎症因子及 Hcy、PTH、 $\beta_2$ -MG 的影响[J]. 现代生物医学进展 2016 16(10) :1919-1921 1837.
- [4] 王文素,周建伟,张倩,等. 血液灌流对维持性血液透析患者肾性贫血和微炎症状态的影响[J]. 河北医科大学学报 2016 37(5) :585-588.
- [5] 胡煜琳,李超. 不同血液透析方式对慢性肾衰竭患者  $\beta_2$  微球蛋白、瘦素、血红蛋白水平的影响及安全性分析[J]. 重庆医学 2016 45(21) :2914-2916 2919.
- [6] 贺晓雯,刘晓涓,徐玉祥,等. 血液灌流联合血液透析对慢性肾衰竭患者炎症指标及同型半胱氨酸、甲状旁腺素、 $\beta_2$ -微球蛋白的影响研究[J]. 中国医药导报 2015 12(6) :11-13 17.
- [7] Dad T ,Tighiout H ,Joseph A *et al.* Aspirin Use and Incident Cardiovascular Disease Kidney Failure and Death in Stable Kidney Transplant Recipients: A Post Hoc Analysis of the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation ( FAVORIT) Trial [J]. American Journal of Kidney Diseases 2016 68(2) :277-286.
- [8] 潘振新. HDF 及 HP + HD 在 40 例慢性肾衰竭血液透析治疗中的应用效果 [J]. 世界最新医学信息文摘 ,2017 ,17(44) :65-66.
- [9] 叶丽珠. 血液灌流联合血液透析对慢性肾衰竭患者血清中同型半胱氨酸、甲状旁腺激素、晚期糖基化终末产物的清除作用分析[J]. 世界最新医学信息文摘 2015 15(54) :38.
- [10] 陈珍伦. 比较 3 种常用血液净化方法对维持性血液透析患者血清甲状旁腺素( PTH) 的清除效果[J]. 世界最新医学信息文摘 2015 15(60) :37.
- [11] 冯冰. 对比分析不同血液透析方法对慢性肾衰竭维持性血液透析患者钙磷代谢的影响[J]. 世界最新医学信息文摘 2017 ,17(2) :95.
- [12] 殷煜,李蕊,郝建荣. 血液灌流联合血液透析对慢性肾衰竭患者血清炎症因子、Hcy、PTH 及  $\beta_2$ -MG 的影响[J]. 海南医学院学报 2015 21(11) :1499-1501.
- [13] 蔡文利,苗书斋,邢利,等. 血液灌流联合血液透析在慢性肾衰竭患者药物性脑病中的应用[J]. 中华医院感染学杂志 2012 ,22(13) :2809-2811.
- [14] 董勤. 高通量血液透析联合血液灌流对老年慢性肾衰竭的疗效观察[J]. 世界最新医学信息文摘 2017 17(6) :32.
- [15] 庄洁. 血液透析联合血液灌流治疗维持性血液透析患者肾性营养不良的效果 [J]. 世界最新医学信息文摘 ,2017 ,17(33) :66-69.

(收稿日期:2017-10-07)

学术编辑:夏成云)

#### (上接第 180 页)

- [5] Gregoretti IV ,Lee YM ,Goodson HV. Molecular evolution of the histone deacetylase family: functional implications of phylogenetic analysis [J]. J Mol Biol 2004 338(1) :17-31.
- [6] WangH ,LimZY ,ZhouY ,*et al.* Acylurea connected straight chain hydroxamates as novel histone deacetylase inhibitors: Synthesis , SAR and in vivo antitumor activity [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2010 20(11) :3314-3321.
- [7] Jang Su Jeon ,Soo Jin Oh ,Ji-Yoon Lee *et al.* Metabolic characterization of meso-dihydroguaiaretic acid in liver microsomes and in mice [J]. Food and Chemical Toxicology 2015 76:94-102.
- [8] Yan Z ,Caldwell GW. Metabolism profiling and cytochrome P450 inhibition & induction in drug discovery [J]. Current topics in medicinal chemistry 2001 1(5) :403-425.
- [9] Chang LC ,Gerhauser C ,Song L *et al.* Activity-guided isolation of constituents of Tephrosia purpurea with the phase enzyme , quinone reductase [J]. J Nat Prod 1997 60(9) :869.
- [10] 张曼,孟志云,朱晓霞,等. 毛喉鞘蕊花提取物福司可林的体外代谢研 [J]. 药学学报 2013 48(3) :383-389.
- [11] Stephen S ,Andy IC ,Craig O *et al.* A phase I/II study of vorinostat ( SAHA) cladribine( 2-CdA) , and rituximab shows significant activity in previously untreated mantle cell lymphoma [J] ,Blood , 2011 118:441.
- [12] Prine HM ,George DJ ,Pamaik A ,*et al.* Phase study of oral LBH589 , a novel deacetylase( DAC) inhibitor in advanced solid tumors and Non-Hodgkin's lymphoma [J]. J Clin Oncol 2007 25 ( Suppl) :18s.
- [13] Tucker GT ,Houston JB ,Huang SM. Optimizing drug development: strategies to assess drug metabolism/transporter interaction potential-toward a consensus [J]. Pharm Res 2001 18(1) :107-117.

(收稿日期:2017-09-20)