

- 与人体间的等效剂量换算[J]. 中国临床药理学与治疗学 2004 9(9): 1069-1072.
- [9] LUNDY E F, SOLIK B S, FRANK R S, et al. Morphometric evaluation of brain infarcts in rats and gerbils [J]. J Pharmacol Methods, 1986, 16(3): 201-214.
- [10] 陈念, 王立平. 脑梗死缺血-再灌注损伤机制的研究进展 [J]. 临床进展 2014 30(12): 18-19.
- [11] 陶录岭, 刘轲. 中药单体对脑缺血-再灌注损伤保护的实验研究进展 [J]. 时珍国医国药 2012 23(12): 3107-3109.
- [12] 张静, 郭虹, 刘洋. 灯盏细辛的脑保护作用研究进展 [J]. 长春中医药大学学报 2011 27(5): 871-873.
- [13] IKEDA Y, LONG D M. The molecular basis of brain injury and brain edema the role of oxygen free radicals [J]. Neurosurgery, 1990 27(1): 1-11.
- [14] 谭海波, 于灵芝, 边雯, 等. 脑缺血-再灌注后大鼠氧化水平和神经功能损伤及丙泊酚的影响 [J]. 山东大学学报, 2010 48(1): 41-44.
- [15] 袁恒洁, 陈宇华, 任耘, 等. 丹参素钠对大鼠脑缺血-再灌注损伤耐缺氧作用研究 [J]. 中国医院药学杂志 2010 30(18): 1545-1549.

## 五酯胶囊对心脏移植受者全血他克莫司浓度的影响<sup>\*</sup>

周红<sup>1</sup> 张菁<sup>2</sup> 伍三兰<sup>1</sup> 黄怡菲<sup>1</sup> 师少军<sup>1</sup> 张玉<sup>1</sup> 韩勇<sup>1</sup>

(华中科技大学同济医学院附属协和医院 1. 药剂科; 2. 心血管外科, 武汉 430022)

**摘要** 目的 探讨心脏移植术后五酯胶囊对他克莫司血浓度的影响, 为临床他克莫司个体化剂量调整提供依据。方法 回顾性收集心脏移植术后联合使用五酯胶囊受者 40 例, 比较用药前后他克莫司血浓度变化, 同时分析受者 CYP3A4\* 1G 和 CYP3A5\* 3 基因多态性, 阐明五酯胶囊发挥作用是否与基因型相关。结果 心脏移植受者服用五酯胶囊后他克莫司剂量校正浓度显著增加至 2.02 倍 ( $P < 0.01$ ), 其作用结果与 CYP3A4\* 1G 和 CYP3A5\* 3 基因型无直接相关性。五酯胶囊与他克莫司联用可显著降低总胆红素 ( $P < 0.01$ ), 对其他肝、肾指标无影响。结论 五酯胶囊能明显升高心脏移植受者全血他克莫司浓度, 不增加他克莫司的肝肾毒性, 是一种安全、有效的升高他克莫司血浓度的辅助用药。

**关键词** 五酯胶囊; 他克莫司; 移植; 心脏; 血药浓度

中图分类号 R286; R979.5

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2017)02-0158-05

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.02.010

## Effects of Wuzhi Capsules on Tacrolimus Trough Concentration in Heart Transplant Recipients

ZHOU Hong<sup>1</sup>, ZHANG Jing<sup>2</sup>, WU Sanlan<sup>1</sup>, HUANG Yifei<sup>1</sup>, SHI Shaojun<sup>1</sup>, ZHANG Yu<sup>1</sup>, HAN Yong<sup>1</sup>  
(1. Department of Pharmacy; 2. Department of Cardiovascular Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China)

**ABSTRACT Objective** To investigate the effects of Wuzhi capsules on tacrolimus concentration in heart transplant recipients and provide evidence for individualized dose optimization of tacrolimus. **Methods** Forty heart transplant recipients receiving Wuzhi capsules were enrolled in this study. Tacrolimus trough concentration was compared before and after coadministration of Wuzhi capsules. Furthermore, polymorphisms of CYP3A4\* 1G and CYP3A5\* 3 were also detected to clarify correlations between genotypes and effects of Wuzhi capsule. **Results** Dose-normalized concentration of tacrolimus after coadministration with Wuzhi capsules was 2.02-fold higher than before, the results of which was not associated with CYP3A4\* 1G and CYP3A5\* 3 genotypes. Wuzhi capsule could significantly decrease the total bilirubin (T-Bil), but not other hepatic and renal function. **Conclusion** Dose-normalized concentration of tacrolimus in heart transplant recipients is remarkably increased by Wuzhi capsule. The elevated trough levels rarely result in hepatic and renal toxicity. Wuzhi capsule is a safe, effective, and stable drug to increase the trough concentration of tacrolimus.

**KEY WORDS** Wuzhi capsules; Tacrolimus; Transplant, heart; Plasma concentration

他克莫司(tacrolimus)属钙调磷酸酶类免疫抑制药,是从土壤真菌发酵液中提取出来的一种二十三元大环内酯类化合物,目前广泛用于肾脏、肝脏、心脏等

器官移植受者的抗排斥治疗<sup>[1]</sup>。该药具有治疗窗窄、药动学个体差异大等作用特点,严重影响临床治疗效果<sup>[2]</sup>。若器官移植术后血药浓度不能达到并维持在

有效的范围,可能增加急性排斥反应发生的风险<sup>[3]</sup>;相反,若浓度过高则可引起严重不良反应的发生<sup>[4]</sup>。因此,为获得最佳效果、减少不良反应,常常需要进行治疗药物浓度监测(therapeutic drug monitoring, TDM)。五酯胶囊是从华中五味子中提取脂溶性活性部位而制成的一种中成药,是一种肝细胞损伤拮抗药,广泛用于各种类型肝损伤,对肝功能异常以及无明显诱因的胆红素升高有改善作用<sup>[5-6]</sup>。目前,已有研究报道五酯胶囊可显著提高健康受试者<sup>[7-8]</sup>、肾移植受者<sup>[9-11]</sup>、肝移植受者<sup>[12-13]</sup>的他克莫司血药浓度,但笔者尚未见有关于五酯胶囊对心脏移植受者他克莫司血药浓度影响的报道。同时,不同器官移植术后受者机体情况差异巨大导致他克莫司反应性也存在较大差异。因此,研究五酯胶囊对心移植术后全血他克莫司浓度的影响具有重要临床意义。为此,笔者收集 40 例心脏移植术后服用大剂量他克莫司但血药浓度仍偏低的患者,分析其合并使用五酯胶囊前后他克莫司血药浓度变化,为心脏移植受者合并用药后他克莫司剂量调整提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 2014 年 1 月—2016 年 3 月在华中科技大学同济医学院附属协和医院行同种异体原位心脏移植受者共 203 例,符合本研究患者 40 例。本研究所有受者符合以下标准:①年龄>18 周岁的原位心脏移植受者;②移植术后免疫抑制治疗过程中合并使用五酯胶囊;③合并使用五酯胶囊前后他克莫司剂量和谷浓度可获得;④患者其他临床资料完整。排除标准:①服药不规律,依从性差,存在他克莫司或五酯胶囊过量服用或漏服等情况;②服用五酯胶囊期间同时服用 CYP3A4、CYP3A5 酶抑制剂和/(或)地尔硫草、伊曲康唑、氟康唑等对他克莫司血药浓度有显著影响的药物;③其他临床资料不全者。共纳入心脏移植受者 40 例,男 36 例,女 4 例,年龄 20~70 岁,平均(50.0±13.6)岁,体质量 44~95 kg,平均(70.2±12.2)kg。移植前扩张型心肌病者 26 例,冠状动脉粥样硬化性心脏病者 7 例,肥厚型非梗阻性心肌病者 2 例,心脏肿瘤患者 3

例,其他心脏疾病 2 例。

**1.2 免疫抑制药物治疗方案** 心脏移植术后采用他克莫司+吗替麦考酚酯+醋酸泼尼松三联免疫抑制方案,他克莫司(商品名:普乐可复,日本安斯泰来制药有限公司,进口药品注册证号:H20090692,规格:每粒 0.5,1 mg)按患者体质量给药,根据血药浓度调整剂量。移植术后 1 个月他克莫司血药浓度谷值维持在 10~15 ng·mL<sup>-1</sup>。吗替麦考酚酯(商品名:骁悉,上海罗氏制药有限公司,进口药品注册证号:H20040552,规格:每粒 0.25 g)剂量为 500 或 750 mg,每 12 h 给药一次。醋酸泼尼松(浙江仙琚制药股份有限公司,批准文号:国药准字 H33021207,规格:每片 5 mg)维持剂量在 10~15 mg·d<sup>-1</sup>。移植受者 2 周内血药浓度不能达靶浓度范围或他克莫司剂量达极量(每日不超过 8 mg)浓度仍不达标者,合用五酯胶囊(四川禾正制药有限责任公司,批准文号:国药准字 Z10983013,规格:每粒含五味子甲素 11.25 mg),每日 2 次,每次 1 粒。

**1.3 他克莫司浓度监测** 于测定日清晨服药前空腹采集静脉血 2 mL,乙二胺四醋酸(EDTA)抗凝,采用 Viva-E 药物浓度分析仪(德国 Siemens 公司)监测全血谷浓度( $C_0$ )。通常一周监测 2 或 3 次,若他克莫司剂量调整或联用五酯胶囊 2~3 d 后监测。本文中的剂量为体质量校正剂量,浓度采用剂量校正浓度( $C_0/D$ )<sup>[14]</sup>。

**1.4 CYP3A4 和 CYP3A5 基因分型** 采患者静脉血 2 mL 置于 EDTA 抗凝管中,取全血 200 μL,依照 Magen 核酸提取试剂盒(广州美基生物技术有限公司)说明书提取患者基因组 DNA,置于 -80℃ 冰箱保存。CYP3A4\*1G(rs2242480,G20230A)采用适当引物扩增,焦磷酸测序(德国 QIAGEN 公司 PyroMark Q24 焦磷酸测序仪),CYP3A5\*3(rs776746,A6986G)检测由武汉友芝友生物技术有限公司采用 Sanger 法测序(美国 AB 公司 ABI3730xl 测序仪)。本研究中基因检测已获本院伦理委员会批准,且由患者本人或家属自愿签署知情同意书。

**1.5 统计学方法** 采用 SPSS 18.0 版统计软件进行统计学处理,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间均数比较进行配对  $t$  检验,计数资料以率表示,采用  $\chi^2$  检验进行 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 五酯胶囊对他克莫司血浓度的影响** 40 例心脏移植术后受者服用他克莫司 1~2 周,谷浓度仍偏低,加服五酯胶囊前后他克莫司体质量校正剂量和剂量校正浓度的变化见表 1。加服五酯胶囊 3 d 后他克莫司

收稿日期 2016-09-01 修回日期 2016-10-15

基金项目 \* 华中科技大学自主创新研究基金重点专项 (2015ZHYX014)

作者简介 周红(1989-),女,湖北武汉人,药师,研究方向:临床药理学,治疗药物浓度监测。电话:027-85351703, E-mail: flyaway1989zh@163.com。

通信作者 韩勇(1978-),男,湖北武汉人,副主任药师,硕士,研究方向:临床药学与药剂学。电话:027-85723983, E-mail: xhhanyong@hotmail.com。

剂量校正浓度升高至 2.02 倍 ( $P < 0.01$ ) ,15 例受者 (37.5%) 他克莫司达靶浓度范围 ( $10 \sim 15 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) , 15 例受者 (37.5%) 浓度低于靶浓度范围 ,其余 10 例高于靶浓度范围 ,但未达危急值 ( $20 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) 。对未达标患者 ,基于浓度监测结果进行他克莫司剂量调整 ,所有患者均可在加服五酯胶囊 2 周后达靶浓度范围。

表 1 心脏移植受者联用五酯胶囊前后他克莫司剂量校正浓度变化

Tab. 1 Variation of the corrected concentration of tacrolimus before or after the treatment of Wuzhi capsules in heart transplant recipients  $\bar{x} \pm s \quad n = 40$

时间	体质量校正剂量 / ( $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )	剂量校正浓度 ( $C_0/D$ ) / [( $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) / ( $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) ]
联用前	$0.072 \pm 0.007$	$72.07 \pm 36.56$
联用后 3 d	$0.078 \pm 0.007$	$145.72 \pm 51.39^{*1}$
联用后浓度达标时	$0.082 \pm 0.010$	$55.99 \pm 41.59^{*1}$

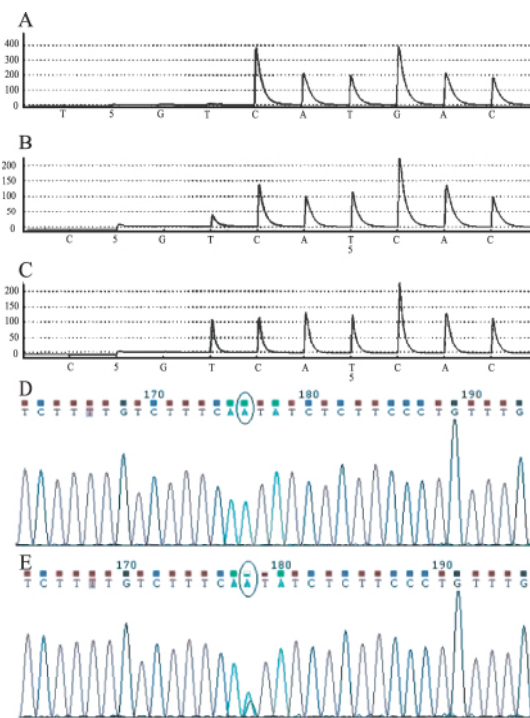
与联用前比较 , $^{*1}P < 0.01$

Compared with the data before treatment , $^{*1}P < 0.01$

2.2 不同 CYP3A4 和 CYP3A5 基因型患者服用五酯胶囊前后他克莫司血浓度的变化 分析 40 例受者的 CYP3A4\* 1G 和 CYP3A5\* 3 基因位点(结果见图 1) ,经 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验 ,发现 CYP3A4\* 1G 符合遗传平衡( $P > 0.05$ ) ,而 CYP3A5\* 3( $P < 0.01$ ) 不符合遗传平衡。不同基因型对应服用五酯胶囊前后剂量校正浓度变化见表 2 ,五酯胶囊均能显著提高不同 CYP3A4 和 CYP3A5 基因型受者他克莫司浓度 ,平均提高约 2 倍 ,但不同基因型之间差异无统计学意义。

### 2.3 心脏移植受者加服五酯胶囊前后肝肾功能变化

40 例心脏移植受者加服五酯胶囊前后肝肾功能指标变化见表 3。受者加服五酯胶囊 1 周后丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、血尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)等与加服前比较差异无统计学意义 ,服用五酯胶囊后可显著降低移植受者总胆红素含量( $P < 0.01$ )。



A. CYP3A4 \* 1/\* 1; B. CYP3A4 \* 1/\* 1G; C. CYP3A4 \* 1G/\* 1G; D. CYP3A5\* 1/\* 1; E. CYP3A5\* 1/\* 3

图 1 CYP3A4\* 1G 和 CYP3A5\* 3 测序图

Fig.1 Sequencing profile of CYP3A4\* 1G and CYP3A5\* 3

表 2 40 例患者联用五酯胶囊前后不同 CYP3A4 和 CYP3A5 基因型受者他克莫司血药浓度变化

Tab.2 Variation of the tacrolimus concentration in blood of the recipients with different genotype of CYP3A4 and CYP3A5 before or after the treatment of Wuzhi capsules  $\bar{x} \pm s$

基因型	例数	$C_0/D/[ ( \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} / ( \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} ) ) ]$		服药前后	$P$
		联用前	联用 3 d 后	$C_0/D$ 变化/倍	
CYP3A4					0.691
* 1/* 1	11	60.47 ± 20.91	132.16 ± 43.60	2.19	
* 1/* 1G	25	77.79 ± 39.95	154.92 ± 47.90	1.99	
* 1G/* 1G	4	68.21 ± 48.62	125.46 ± 87.81	1.84	
CYP3A5					0.360
* 1/* 1	8	55.15 ± 21.62	116.66 ± 49.78	2.12	
* 1/* 3	32	76.30 ± 38.52	152.98 ± 49.90	2.00	

表 3 心脏移植受者加服五酯胶囊前后肝肾功能变化

Tab.3 Changes of hepatic and renal function before and after administration of Wuzhi capsules in heart transplant recipients

时间	ALT	AST	T-Bil/	BUN/	SCr/
	(U·L <sup>-1</sup> )		( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	( $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )
联用前	$53.35 \pm 33.36$	$23.6 \pm 10.54$	$17.46 \pm 7.99$	$9.37 \pm 3.86$	$69.37 \pm 22.42$
联用 1 周后	$46.93 \pm 25.86$	$21.13 \pm 10.33$	$13.80 \pm 6.43$	$10.16 \pm 9.47$	$70.04 \pm 26.11$
$t$	1.362	1.623	4.538	0.590	0.220
$P$	0.181	0.113	<0.001	0.559	0.827

### 3 讨论

异体心脏移植术后,受者必须终生服用免疫抑制药预防排斥反应的发生。由于环孢素的肾毒性和肝毒性明显,现已逐渐被他克莫司所取代。不同国家、不同移植中心采用的他克莫司稳态谷浓度范围不同<sup>[15-16]</sup>,我院心脏移植中心主要参考国际心肺移植协会指南<sup>[17]</sup>,推荐心脏移植术后 2 个月他克莫司谷浓度维持在  $10 \sim 15 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 3~6 个月维持在  $8 \sim 12 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 半年后浓度维持在  $5 \sim 10 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 2 年后浓度维持在  $6 \sim 8 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。但临床有部分患者虽每天服用大剂量他克莫司( $8 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ),仍无法获得满意的血药浓度,大大提升急性排斥反应发生的风险。

近年来,关于五酯胶囊对他克莫司血药浓度影响已展开广泛研究,研究表明健康受试者合用五酯胶囊前后他克莫司  $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$  和  $C_{\text{max}}$  分别增加 164.2% 和 227.1%<sup>[7-8]</sup>。对肾移植受者,服用五酯胶囊前后他克莫司谷浓度增加 262%<sup>[9-11]</sup>;对肝移植受者,五酯胶囊也能显著增加他克莫司血药浓度<sup>[12-13]</sup>。由于心脏移植在全国范围内开展的数量远远低于肝、肾移植,临床上五酯胶囊对心脏移植术后他克莫司血药浓度的影响笔者未见报道。近年来,我院心脏移植手术年平均超过 100 例,位居全国前列。自 2014 年开始,我院临床药师与心外科医生合作,从 203 例在我院接受心脏移植的患者中,收集 40 例心脏移植术后使用大剂量他克莫司浓度仍无法达标的受者资料,发现合并使用五酯胶囊后类心脏移植受者他克莫司剂量校正浓度显著提高约 2 倍,同时对受者肝肾功能不产生显著影响,提示五酯胶囊是一种安全、有效的升高心脏移植受者他克莫司血药浓度的辅助用药。本研究报道心脏移植受者联用五酯胶囊时他克莫司血药浓度的变化,并明确五酯胶囊具体升高他克莫司浓度的倍数,为五酯胶囊在临床合理使用提供参考。

另外,因五酯胶囊升高他克莫司血药浓度主要与其抑制 CYP3A4/5 酶活性,从而减慢他克莫司代谢有关<sup>[18]</sup>。为进一步明确五酯胶囊对他克莫司的作用是否与 CYP3A4/5 基因型有关,笔者分析了目前已知的亚洲人群中突变频率最高的两个位点 CYP3A4\*1G 和 CYP3A5\*3。本研究未检测到 CYP3A5 慢代谢型(\*3/\*3)患者服用五酯胶囊,可能因该类型患者他克莫司较容易达靶浓度范围,一般无需联用五酯胶囊。笔者在本研究发现五酯胶囊对 CYP3A4 三种基因型和 CYP3A5\*1/\*1,\*1/\*3 两种基因型受者他克莫司血药浓度均有显著提高作用,提示心脏移植术后当血药浓度不达标时,辅助使用五酯胶囊是有效方案。另

外,笔者对 CYP3A4\*1G 和 CYP3A5\*3 的基因型频率及等位基因频率分布进行 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验,发现 CYP3A4\*1G 符合遗传平衡( $P > 0.05$ ),而 CYP3A5\*3 不符合遗传平衡。出现该现象的原因可能为本研究为回顾性研究,不干预临床用药,难以获得 CYP3A5 慢代谢型患者联用五酯胶囊的数据。同时,受客观病例数的限制,本研究的结论尚需在将来通过前瞻性随机对照研究,在更多的心脏移植受者病例中进一步加以证实。

### 参考文献

- [1] STAATZ C E, TETT S E. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation [J]. Clin Pharmacokinet, 2004, 43(10): 623-653.
- [2] HESSELINK D A, BOUAMAR R, ELENS L, et al. The role of pharmacogenetics in the disposition of and response to tacrolimus in solid organ transplantation [J]. Clin Pharmacokinet, 2014, 53(2): 123-139.
- [3] RICHARDS K R, HAGER D, MUTH B, et al. Tacrolimus trough level at discharge predicts acute rejection in moderately sensitized renal transplant recipients [J]. Transplantation, 2014, 97(10): 986-991.
- [4] SIKMA M A, VAN MAARSEVEEN E M, VAN DE GRAAF E A, et al. Pharmacokinetics and toxicity of tacrolimus early after heart and lung transplantation [J]. Am J Transplant, 2015, 15(9): 2301-2313.
- [5] 朱冰. 五酯胶囊及其成分药理研究[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 1996, 10(4): 260-266.
- [6] 陈翠环, 龙辉. 五酯胶囊治疗病毒性肝炎及脂肪肝的疗效观察[J]. 国际医药卫生导报, 2008, 14(17): 107-109.
- [7] 吴笑春, 辛华雯, 李馨, 等. 五酯胶囊对健康受试者他克莫司药动学的影响[J]. 中国新药杂志, 2007, 16(8): 674-650.
- [8] XIN H W, WU X C, LI Q, et al. Effects of schisandra sphenanthera extract on the pharmacokinetics of tacrolimus in healthy volunteers [J]. Br J Clin Pharmacol, 2007, 64(4): 469-475.
- [9] 李馨, 辛华雯, 吴笑春, 等. 五酯胶囊对肾移植受者他克莫司血浓度影响的临床研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2009, 14(7): 804-807.
- [10] 傅尚希, 王立明, 朱有华, 等. 五酯胶囊对肾移植受者他克莫司血浓度的影响[J]. 药学服务与研究, 2009, 9(4): 275-277.
- [11] 郭晓伟, 陈刚, 朱兰, 等. 五酯胶囊对肾移植受者他克莫司血浓度的影响[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2011, 40(1): 95-97.

- [12] 蒋进发,魏思东,陈国勇. 五酯胶囊对肝移植受者他克莫司血浓度的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2012,28(6):411-413.
- [13] 张晓君,王正昕,郭闻渊,等. 五酯胶囊在肝移植术后的临床应用[J]. 肝胆外科杂志,2010,18(2):100-102.
- [14] GIJSEN V, MITAL S, VAN SCHAIK R H, et al. Age and CYP3A5 genotype affect tacrolimus dosing requirements after transplant in pediatric heart recipients [J]. J Heart Lung Transplant, 2011, 30(12): 1352-1359.
- [15] SODERLUND C, RADEGRAN G. Immunosuppressive therapies after heart transplantation – the balance between under- and over-immunosuppression [J]. Transplant Rev (Orlando), 2015, 29(3): 181-189.
- [16] URBANOWICZ T, STRABURZYNSKA-MIGAJ E, KLOTZKA A, et al. Induction therapy, tacrolimus plasma concentration, and duration of intensive care unit stay are risk factors for peripheral leucopenia following heart transplantation [J]. Ann Transplant, 2014, 19: 494-498.
- [17] COSTANZO M R, DIPCHAND A, STARLING R, et al. The international society of heart and lung transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients [J]. J Heart Lung Transplant, 2010, 29(8): 914-956.
- [18] QIN X L, CHEN X, WANG Y, et al. *In vivo* to *in vitro* effects of six bioactive lignans of *Wuzhi* tablet (Schisandra sphenanthera extract) on the CYP3A/P-glycoprotein-mediated absorption and metabolism of tacrolimus [J]. Drug Metab Dispos, 2014, 42(1): 193-199.

## 五味子甲素对 P-糖蛋白抑制作用的体内外研究\*

李维亮<sup>1</sup>, 宋建军<sup>2</sup>, 辛华雯<sup>1</sup>

(广州军区武汉总医院 1. 临床药理科; 2. 放射科, 武汉 430070)

**摘要** 目的 研究五味子甲素对 P-糖蛋白(P-gp)的影响。方法 选用 Caco-2 细胞模型体外研究 P-gp 对不同浓度五味子甲素(20、40、80  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )转运的影响,同时测定五味子甲素(20~160  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )对 P-gp 底物——罗丹明 123 和环孢素 A 表观渗透系数( $P_{\text{app}}$ )的影响。40 只雄性 SD 大鼠随机分为 5 组:空白对照组、维拉帕米组、五味子甲素小、中、大剂量组。五味子甲素小、中、大剂量组每日分别灌胃给予五味子甲素 8、16、32  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,维拉帕米组给予维拉帕米 4  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,空白对照组给予等体积纯化水。连续给药 3 d,每日 1 次。最后一次给药 30 min 后立即灌胃给予 5  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  的罗丹明 123,测定罗丹明 123 药动学特征,体内评价五味子甲素对 P-gp 的效应。结果 P-gp 对 20、40、80  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  五味子甲素的双向转运无选择差异;五味子甲素(20~160  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )可显著抑制罗丹明 123 和环孢素 A 在 Caco-2 细胞模型中基底面→顶面(BL→AP)定向转运速率( $P < 0.05$ ),且呈剂量相关性;五味子甲素(8~32  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ )可剂量依赖性降低大鼠血浆罗丹明 123 峰浓度( $C_{\text{max}}$ )和血浆浓度-时间曲线下的面积( $\text{AUC}_{0-4}$ )。结论 五味子甲素在体内外均可显著抑制 P-gp,但不是 P-gp 底物。

**关键词** 五味子甲素; P-糖蛋白; Caco-2 细胞模型; 药动学; 罗丹明 123; 环孢素 A

中图分类号 R965 文献标识码 A 文章编号 1004-0781(2017)02-0162-05

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.02.011

### Inhibitory Effects of Deoxyschizandrin on P-glycoprotein *in Vitro* and *in Vivo*

LI Weiliang<sup>1</sup>, SONG Jianjun<sup>2</sup>, XIN Huawen<sup>1</sup> (1. Department of Clinical Pharmacology; 2. Department of Radiology, Wuhan General Hospital of Guangzhou Command, Wuhan 430070, China)

**ABSTRACT Objective** To investigate the influence of deoxyschizandrin (Deo) on P-glycoprotein (P-gp). **Methods** The effect of P-gp on Deo (20, 40, 80  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) was studied in the Caco-2 cell model *in vitro*, and the apparent permeability coefficient ( $P_{\text{app}}$ ) of Deo (20-160  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) on a P-gp substrate, rhodamine123 or cyclosporine A, was calculated. Healthy male Sprague-Dawley rats were randomly divided into five groups: blank control group, verapamil group, low-, medium- and high-dose Deo group (8 rats in each group). Rats in the low-, medium- and high-dose Deo group were intragastrically administered once daily with Deo at 8, 16 and 32  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  for 3 consecutive days, while rats similarly received gavage with verapamil (4  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) in the verapamil group and equal volume of purified water in the blank control group. Thirty minutes after the rats were treated with their respective drugs, rhodamine123 (5  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) was orally administrated. Then the pharmacokinetic profiles of rhodamine 123 were analyzed to evaluate the inhibitory ability of Deo on P-gp *in vivo*. **Results** The bidirectional transport rates of Deo (20, 40, 80  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) were similar, with non-selectivity. Deo (20-160  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) significantly inhibited the basolateral→apical (BL→AP) directional transports of rhodamine 123 and cyclosporine A in Caco-2