

基于 CYP3A4 酶探讨灯盏花素对洛伐他汀的药动学的影响及机制

李秋红, 时爽, 鞠爱霞, 郭艳丽, 刘维丽(黑龙江中医药大学药学院, 哈尔滨 150040)

摘要: 目的 探究灯盏花素与洛伐他汀联用对大鼠体内药动学的影响, 从代谢酶的角度揭示灯盏花素对洛伐他汀药动学产生影响的机制。方法 采用探针药物法及 HPLC 测定咪达唑仑在肝微粒体孵育体系中的浓度, 评价灯盏花素与洛伐他汀联用对 CYP3A4 酶活性的影响。通过 RT-PCR 反应来检测 CYP3A4 酶 mRNA 基因表达, 采用 Western blotting, 从蛋白翻译水平上分析灯盏花素与洛伐他汀联用对大鼠肝脏 CYP3A4 蛋白表达的影响。结果 洛伐他汀与灯盏花素联合用药后, 洛伐他汀在大鼠体内的血药浓度显著升高, 从 $0.39 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 升到 $1.08 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, 清除率从 $3.36 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ 降低到 $1.86 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$, 药物半衰期从 5.0 h 延长到 6.3 h, 联合给药后洛伐他汀的 AUC 从 $2.43 \text{ mg}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$ 上升到 $4.22 \text{ mg}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$ 。与空白组比较, 洛伐他汀组的 CYP3A4 酶活性没有明显变化; 灯盏花素组及灯盏花素+洛伐他汀组与空白组比较发现均明显抑制 CYP3A4 酶活性; 灯盏花素与灯盏花素+洛伐他汀组 CYP3A4 酶 mRNA 表达量均较空白组显著降低; CYP3A4 酶蛋白含量结果表明, 洛伐他汀组、灯盏花素+洛伐他汀组与空白组比较 CYP3A4 酶蛋白含量均没有明显变化。结论 洛伐他汀与灯盏花素联用, 灯盏花素通过抑制其基因转录水平抑制 CYP3A4 的活性, 使大鼠体内药动学过程发生变化, 使洛伐他汀药物的代谢减慢。

关键词: 灯盏花素; 洛伐他汀; 药动学; CYP3A4; RT-PCR

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2019)24-3023-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.24.004

引用本文: 李秋红, 时爽, 鞠爱霞, 等. 基于 CYP3A4 酶探讨灯盏花素对洛伐他汀的药动学影响及机制[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(24): 3023-3027.

Effects of Breviscapine on Pharmacokinetics of Lovastatin Based on CYP3A4 Enzyme and It's Mechanism

LI QiuHong, SHI Shuang, JI Aixia, GUO Yanli, LIU Weili(School of Pharmacy, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the effect of the breviscapine combined with lovastatin on the pharmacokinetics of rats *in vivo* and to reveal the mechanism of the effect of breviscapine on the pharmacokinetics of lovastatin from the perspective of metabolic enzyme. **METHODS** The concentration of midazolam in liver microsome incubation system was determined by probe drug and HPLC. The effect of breviscapine combined with lovastatin on the activity of CYP3A4 was evaluated. The mRNA expression of CYP3A4 was detected by RT-PCR. And the effect of breviscapine combined with lovastatin on the expression of CYP3A4 protein in rat liver was analyzed at the level of protein translation by Western blotting. **RESULTS** After the treatment of combination of lovastatin and breviscapine, the plasma concentration of lovastatin in rats increased significantly from $0.39 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ to $1.08 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, clearance decreased from $3.36 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ to $1.86 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$, the drug half-life was extended from 5.0 h to 6.3 h, the AUC of lovastatin after combined administration was $2.43 \text{ mg}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$ rose to $4.22 \text{ mg}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$. Compared with the blank group, activity of CYP3A4 did not change significantly in the lovastatin group. Breviscapine group and breviscapine combined with lovastatin group significantly inhibited CYP3A4 activity compared with the blank group; Breviscapine group and breviscapine combined with lovastatin group decreased CYP3A4 enzyme expression significantly compared with the blank group. CYP3A4 enzyme protein content showed that, compared with the blank group, there was no significant change in CYP3A4 enzyme protein content in lovastatin group and breviscapine combined with lovastatin group. **CONCLUSION** After the combination of lovastatin and breviscapine, breviscapine inhibite CYP3A4 activity by inhibiting the gene transcription level of the enzyme. The combination change the pharmacokinetic process in rats and slow down the metabolism of lovastatin.

KEYWORDS: breviscapine; lovastatin; pharmacokinetic; CYP3A4; RT-PCR

我国心脑血管疾病的患病率一直呈现上升的趋势, 因此对于心脑血管疾病的预防和治疗也是迫在眉睫。中西药联用治疗心脑血管疾病已有大

量报道^[1-3]。中西药联合治疗心脑血管疾病的研究可从临床观察^[4-5]和代谢酶、基因的表达^[6-7]2个方面开展。

基金项目: 黑龙江中医药管理局基金项目(ZHY18-020); 黑龙江省自然科学基金项目(LH2019H107)

作者简介: 李秋红, 女, 博士, 教授 Tel: (0451)87266902 E-mail: liqiuHong64@163.com

肝脏中有多种代谢酶系,其中以 CYP450 酶系统最为重要,药物相互作用与代谢酶有密切关系。其中 CYP3A4 酶在体内分布广泛,约占成人肝脏中 CYP450 酶总量的 1/4,其含量及活性有显著的个体差异^[8]。临床上应用他汀类药物与灯盏花素注射液治疗心脑血管疾病十分普遍。

灯盏花素临床应用广泛,如在治疗缺血性脑血管疾病等心脑血管疾病方面,灯盏花素可改善微循环^[9],降低脑血管阻力等,临床上常与其他活血药物联用^[10-11],在心脑血管疾病中使用广泛且疗效显著^[12-13]。洛伐他汀主要在肝脏产生作用,可提高对动脉粥样硬化和冠心病的防治效果。洛伐他汀经由 CYP3A4 酶代谢^[14-15],其降脂作用与药物浓度直接相关。相关文献报道,灯盏花素可明显抑制大鼠体内 CYP3A4 酶的活性^[16],而洛伐他汀为 CYP3A4 的底物,因此联用可能产生 CYP3A4 酶介导的相互作用。本研究通过探究联用后灯盏花素对洛伐他汀药动学的影响及联合用药对大鼠体内 CYP3A4 酶活性的影响,从分子生物学水平上阐明联合用药后 CYP3A4 酶蛋白含量和基因表达量的变化,探究灯盏花素对洛伐他汀药动学影响的机制,为两药联合增效提供切实可行的理论支持,建立完善的中西药联合增效研究体系,使临床应用更加安全有效。

1 材料与方法

1.1 动物

清洁级 SD 大鼠,♂,24 只,体质量 180~250 g,由青岛派特福德白鼠养殖公司提供,实验动物许可证号:SCXK(鲁)2014-004,实验前适应性喂养 1 周。

1.2 药品与试剂

灯盏花素(石药银湖制药,批号:1011604262);洛伐他汀片(齐鲁制药,批号:5060091KH);咪达唑仑注射液(江苏恩华药业,批号:20140711);地西洋原料药(郑州安诚医药有限公司,批号:20140118ACSW;含量>99%);甲醇,乙腈(色谱级,TEDIA,批号:17955009);动物总 RNA 快速抽提试剂盒(上海生工生物工程,批号:D301KA4963);BCA 试剂盒(批号:03415)、Quant One Step RT-PCR 试剂盒(批号:P4808)、GeneGreen 核酸染料(批号:P5214)均购自北京天根生化科技;D2000 DNA Ladder(批号:62116423)、CYP3A4 一抗(批号:AA10263659)均购自 Biotopped;β-actin 一抗(批号:17AV0303)、辣根酶标记山羊抗兔 IgG(H+L)(批号:

129256)均购自 ZSGB-BIO;PageRuler Prestained Protein Ladder(Thermo,批号:26616)。

1.3 仪器

LC-2010AHT 高效液相色谱仪(日本岛津公司);VERAMAX 型全波长酶标仪(美国 Molecular Devices 公司);ALLegra64R 型 BECKMANAL 低温高速离心机(美国贝克曼库尔特有限公司);Mini-PRO TEAN[®] Tetra Cell 型电泳仪及电泳槽、Universal Hood III 型成像系统、Trans-Blot[®] SD Cell 型半干转印槽均来自美国 Bio-Rad 公司;AlphaEaseFC4.0 紫外凝胶成像系统(美国 Alpha Innotech 公司);GIS2010 型凝胶图像处理设备(上海天能科技有限公司);QT-3 多功能摇床(上海琪特分析仪器有限公司)。

1.4 动物分组及给药

24 只 SD 大鼠随机分为空白组、灯盏花素组、洛伐他汀组、灯盏花素联合洛伐他汀组,每组 6 只。灯盏花素注射液按 20 mg·kg⁻¹ 经尾静脉注射给药;洛伐他汀按 10 mg·kg⁻¹ 灌胃给药。连续给药 7 d,每天 1 次,空白组给予生理盐水。

1.5 血浆样品采集

取连续给药 7 d 的健康大鼠♂,禁食不禁水 12 h,每组大鼠分别于 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 h 经眼静脉丛采集血液样品 500 μL,每次取血后补充等量生理盐水,将所采集的血液样品立即于 3 500 r·min⁻¹ 离心 10 min,分离得血浆,于 -20 °C 冷冻保存待分析。

1.6 HPLC 条件

Topsil[™] C₁₈ 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:甲醇-磷酸氢二铵缓冲溶液(51:49);检测波长:230 nm;柱温:35 °C;流速:0.8 mL·min⁻¹;进样量:20 μL。

1.7 血浆样品的处理与测定

精密吸取血浆样品 100 μL、1.0 mg·mL⁻¹ 辛伐他汀 50 μL(内标)置于离心管中,涡旋 30 s 使其充分混匀,加入 1 mL 萃取液(正己烷-二氯甲烷-异丙醇 2:1:0.1),涡旋混合 5 min,于 12 000 r·min⁻¹ 低温离心 10 min,取上清液 800 μL;向离心管中加入 1 mL 萃取液,重复之前操作,保留上清液 800 μL,弃去中间变性蛋白层,合并 2 次上清液,40 °C 氮气吹干,用 100 μL 流动相进行复溶,于 12 000 r·min⁻¹ 离心 5 min,取 20 μL 进样。

1.8 肝微粒体的制备

将大鼠连续 7 d 给药后断头处死,取适量肝脏

称重,按 1:4(W:V)比例匀浆。15 000 r·min⁻¹,离心 20 min,取上清液。加入 88 mmol·L⁻¹的 CaCl₂溶液,冰浴 5 min,15 000 r·min⁻¹离心 20 min,在沉淀中加入 1 mL 0.1 mol·L⁻¹ Tris-HCl 缓冲液,涡旋混匀,再次 15 000 r·min⁻¹低温离心 20 min,弃去上清液,加入 1 mL 0.01 mol·L⁻¹ Tris-HCl 缓冲液,即得肝微粒体悬液。

1.9 肝微粒体中 CYP3A4 酶活性的测定

测得无活性组咪达唑仑浓度作为总底物浓度,将测出的咪达唑仑与地西洋的峰面积的比值代入标准曲线中,计算出咪达唑仑样品中的浓度为剩余底物的浓度,根据公式计算出相对酶活性:相对酶活性=(总底物浓度-剩余底物浓度)/总底物浓度×100%。

1.10 RT-PCR 技术测定大鼠肝脏 mRNA 的表达

通过逆转录聚合酶链式反应来量化肝脏中 CYP3A4 酶基因的表达。使用动物总 RNA 快速抽提试剂盒提取肝脏组织中的总 RNA。本实验中 RNA 样本 A₂₆₀/A₂₈₀ 值为 1.8~1.9。提取的 RNA 样品凝胶电泳后,经紫外凝胶成像系统观察后,可见明显的 5, 18, 28 s 条带,说明提取的 RNA 样品具有完整的结构。将模板 RNA, 引物, 与 Quant 一步法 RT-PCR 试剂盒中的试剂取出融化,短暂离心后置于冰浴上,将反应管放入温度已上升至 50 °C 的 PCR 仪器中,设置 PCR 反应条件,将 PCR 产物进行琼脂糖凝胶电泳检测分析,在凝胶成像系统中对各个条带亮度进行测定,计算 CYP3A4 和 β-actin 扩增条带表达量像素灰度值比值。

1.11 Western blotting 测定大鼠肝脏 CYP3A4 蛋白表达量的影响

取少量样本裂解,匀浆,12 000 r·min⁻¹离心 10 min,取上清液。采用 Direct Detect™ Spectrometer-Sample Measuring 检测仪直接检测,得到组织总蛋白浓度,进行电泳、转膜、杂交等步骤,测量各组蛋白条带的 IOD 值。

1.12 数据处理

采用 DAS 2.0 软件计算药动学参数。实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 Image pro plus6.0 软件计算胶片上条带的灰度值,进行半定量分析;同时采用 SPSS 20.0 统计软件对实验数据进行方差齐性检验,以 $P < 0.05$ 认为有统计学差异。

2 结果

2.1 灯盏花素对他汀药物在大鼠体内药动学的影响

2.1.1 HPLC 测定洛伐他汀 通过空白生物样品

图谱与给药后血浆样品的图谱进行对比可以看出,血浆中的内源性物质和内标物质不干扰洛伐他汀的测定,待测药品洛伐他汀与内标辛伐他汀峰型尖锐,分离较好,保留时间分别为 10.3, 14.5 min。结果见图 1。

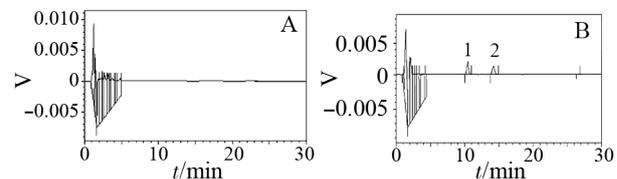


图 1 洛伐他汀及内标物辛伐他汀生物样品色谱图

A-空白血浆; B-给药后血浆样品; 1-洛伐他汀; 2-辛伐他汀。

Fig. 1 Chromatograms of lovastatin and simvastatin

A-blank plasma; B-plasma sample after administration; 1-lovastatin; 2-simvastatin.

用噪比法计算,确定 0.02 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 为定量限。

洛伐他汀血浆标准曲线:以待测药物与内标的峰面积比值为纵坐标 Y,以待测药物的浓度为横坐标 X,在 0.02~5.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内制作标准曲线。 $Y=3.943\ 6X-0.186\ 4$, $R^2=0.999$ 。

2.1.2 洛伐他汀平均血药浓度-时间曲线及在大鼠体内的药动学参数

洛伐他汀与灯盏花素联合用药后洛伐他汀在大鼠体内半衰期($t_{1/2}$)显著延长,清除率(CL)显著降低($P < 0.01$),大鼠体内最大血药浓度(C_{max})和达峰时间(T_{max})显著增加($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),AUC 显著高于洛伐他汀组($P < 0.01$)。比较二者药动学参数和药-时曲线的差异,并分析产生差异的原因。结果显示,灯盏花素的确可以改变洛伐他汀的血药浓度,使其药动学过程产生显著的变化。同时影响其药动学过程的机制也更值得去深入探究。结果见图 2 和表 1。

2.2 灯盏花素与洛伐他汀联合对大鼠肝脏 CYP3A4 酶活性的影响

2.2.1 方法专属性 通过 HPLC 分析空白血浆样品与含探针药物的肝微粒体样品和单独探针药物与内标药物的色谱图。结果表明内源性物质对探针药物和内标的测定不会产生干扰,峰形较尖锐,分离完全。结果见图 3。

2.2.2 牛血清白蛋白和探针药物标准曲线 牛血清白蛋白标准曲线:以波长 562 nm 处的 OD 值为纵坐标,以牛血清白蛋白浓度为横坐标,在 0.025~0.5 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内制作标准曲线为 $Y=0.800\ 1X+0.104\ 3$, $R^2=0.991\ 2$ 。

探针药物标准曲线:对探针药物咪达唑仑的

储备液进行稀释,浓度分别为 0.312 5, 0.625, 1.25, 2.5, 5, 6.25, 7.5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 进行肝微粒体孵育, 将孵育完成的样品, 滴加甲醇终止液 500 μL (4 $^{\circ}\text{C}$ 冷却, 含 8 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的内标地西洋), 进行蛋白沉淀, 涡旋混匀后 12 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 15 min, 取上清液 20 μL 进样分析, 以探针药物与内标峰面积比值为纵坐标(Y), 探针药物浓度为横坐标(X), 绘制标准曲线 $Y=0.119 5X-0.001 6$, $R^2=0.997 8$ 。

2.2.3 对大鼠肝脏 CYP3A4 酶活性的影响 与空白组比较, 灯盏花素组与灯盏花素+洛伐他汀组中 CYP3A4 酶活性明显下降($P<0.05$), 而洛伐他汀组中 CYP3A4 酶活性无明显变化, 说明灯盏花素与灯盏花素+洛伐他汀组对 CYP3A4 酶活性有抑制作用, 并有显著性差异。结果见表 2。

2.3 对大鼠肝脏 CYP3A4 基因表达量的影响

灯盏花素组与灯盏花素+洛伐他汀组大鼠肝脏 CYP3A4 基因表达量均明显低于空白组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 洛伐他汀组肝脏 CYP3A4 酶的 mRNA 表达量略低于空白组, 但无统计学差异。从 CYP3A4 酶的 mRNA PCR 扩增图看出, 各组 CYP3A4 和 β -actin 均有表达, 且灯盏花素+洛伐他汀组与灯盏花素组表达水平有所差异, 但差

异无统计学意义。结果见表 2, 图 4。

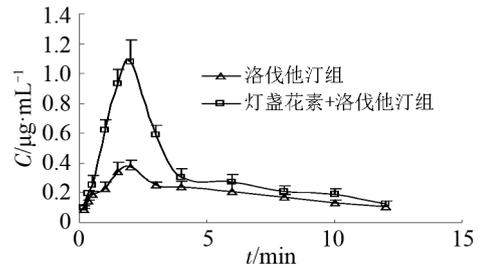


图 2 洛伐他汀与灯盏花素联合洛伐他汀在大鼠体内的血浆药-时曲线比较图($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

Fig. 2 Comparison of plasma drug time curves of lovastatin and breviscapine combined with lovastatin in rats($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

表 1 洛伐他汀与灯盏花素联合洛伐他汀在大鼠体内的药动学参数($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

Tab. 1 Pharmacokinetics parameters of lovastatin and breviscapine combined with lovastatin in rats($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

| 药动学参数 | 洛伐他汀组 | 洛伐他汀+灯盏花素组 |
|---|----------------|---------------------|
| $t_{1/2}/\text{h}$ | 5.02 ± 0.27 | $6.30\pm 0.33^{2)}$ |
| T_{max}/h | 1.80 ± 0.27 | $2.60\pm 0.55^{1)}$ |
| $C_{\text{max}}/\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ | 0.39 ± 0.05 | $1.08\pm 0.15^{2)}$ |
| $AUC_{0-\infty}/\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}$ | 2.43 ± 0.16 | $4.22\pm 0.07^{2)}$ |
| $CL/F_s/\text{L}\cdot\text{h}^{-1}$ | 3.36 ± 0.33 | $1.86\pm 0.05^{2)}$ |

注: 与洛伐他汀组比较, $^{1)}P<0.05$, $^{2)}P<0.01$ 。

Note: Compared with lovastatin group, $^{1)}P<0.05$, $^{2)}P<0.01$.

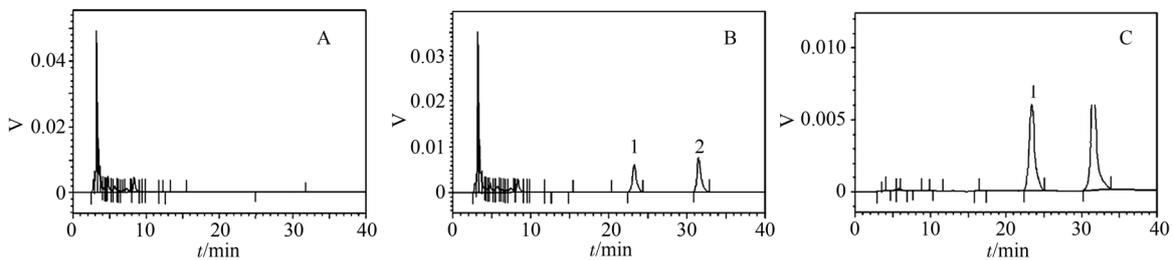


图 3 肝微粒体样本色谱图

A-空白肝微粒体; B-空白肝微粒体+探针药物+内标溶液; C-探针药物+内标溶液; 1-咪达唑仑; 2-地西洋。

Fig. 3 Chromatograms of liver microsome sample

A-blank liver microsome sample; B-blank liver microsome sample+standards of probe drugs+internal standard; C-standards of probe drugs+internal standard; 1-midazolam; 2-diazepam.

表 2 各组对 CYP3A4 酶体外肝微粒体活性及基因表达量和蛋白表达量的影响($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

Tab. 2 Effects of each group on the activity of CYP3A4 enzyme *in vitro* liver microsomes, gene expression and protein expression ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

| 组别 | CYP3A4 | | |
|------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | 酶活性值 | 基因表达量 | 蛋白表达量 |
| 空白组 | $0.158 0\pm 0.030 5$ | $0.959 0\pm 0.142 5$ | $1.034 2\pm 0.154 5$ |
| 灯盏花素组 | $0.106 5\pm 0.020 5^{1)}$ | $0.751 8\pm 0.101 7^{1)}$ | $0.799 7\pm 0.129 4^{1)}$ |
| 洛伐他汀组 | $0.166 0\pm 0.024 1$ | $0.904 9\pm 0.055 8$ | $0.926 2\pm 0.120 1$ |
| 灯盏花素+洛伐他汀组 | $0.116 0\pm 0.0153 2^{1)}$ | $0.748 0\pm 0.048 3^{1)}$ | $0.883 5\pm 0.134 7$ |

注: 与空白组比较, $^{1)}P<0.05$ 。

Note: Compared with blank group, $^{1)}P<0.05$.

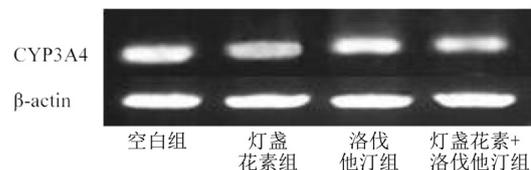


图 4 CYP3A4 mRNA PCR 扩增图

Fig. 4 CYP3A4 mRNA PCR amplification figure

2.4 灯盏花素与洛伐他汀联合对大鼠肝脏 CYP3A4 蛋白表达量的影响

洛伐他汀组大鼠肝脏 CYP3A4 蛋白表达量与空白组相比, 无统计学差异, 灯盏花素组显著低于空白组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 洛伐他汀+灯盏

花素组大鼠 CYP3A4 蛋白表达量与空白组相比有所降低, 但无统计学差异。结果见表 2、图 5。

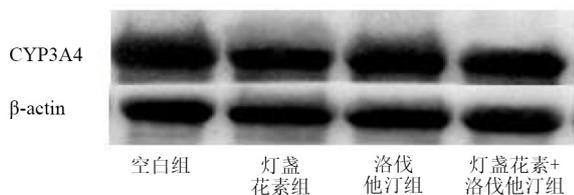


图 5 大鼠肝组织 CYP3A4 酶蛋白的表达

Fig. 5 Groups of CYP3A4 protein expression in rat liver tissue

3 讨论

本课题首先做了两药联用后灯盏花素对洛伐他汀在大鼠体内药动学的影响, 随后从酶活性、酶基因表达与酶蛋白含量 3 个方面探讨灯盏花素与洛伐他汀联用产生药动学影响的作用机制。酶活性结果表明, 灯盏花素及其联用洛伐他汀对酶活性有显著抑制作用, 证明产生了代谢性相互作用; 基因表达结果显示灯盏花素组与灯盏花素+洛伐他汀组基因表达显著抑制, 与酶活性结果一致, 说明灯盏花素对 CYP3A4 酶活性的抑制作用可能与抑制酶基因表达能力有关。Western blotting 试验结果表明, 灯盏花素与洛伐他汀联用对酶蛋白含量影响较小, 与基因表达结果不一致, 推断是由于蛋白调控具有多变性, 从基因到蛋白发挥功能有可能存在各种调控机制, 包括且不限于 DNA 修饰、组蛋白修饰、转录元件调控、RNA 修饰、RNA 编辑、蛋白翻译后修饰等。对 CYP3A4 的酶活性和 mRNA 基因表达有抑制作用, 但对 CYP3A4 的蛋白表达无显著影响, 这很可能反映了灯盏花素与洛伐他汀联用时, 灯盏花素对 CYP3A4 酶的翻译后水平的蛋白稳定性调节。所以灯盏花素在与以 CYP3A4 酶为底物的药物联用时, 可能影响这些药物的代谢。

本实验首次研究了灯盏花素与洛伐他汀联用在基因层面上的机制。从药物代谢酶的角度研究中西药联用, 评价药物的代谢性相互作用, 是新药创制和药物监管最重要的工作, 可以衡量药物的安全性。中西医结合对人类来说是一个巨大的进展, 虽然二者无论是辨症还是治疗手段都有很大的区别, 但是正因如此才能使结合后达到显著的成效, 从药动学与代谢酶为切入点研究两药的联用。因此本实验从酶活性、酶基因表达与酶蛋

白含量 3 个方面探讨两药联用对药动学的影响, 为将来实现临床个体化给药提供理论依据。

REFERENCES

- [1] 焦艳, 王东丽. 基于心脑血管疾病患者中西医联用的合理性分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2015, 3(35): 171-174.
- [2] 陆卫东. 心脑血管疾病联合用药情况分析[J]. 临床合理用药, 2013, 6(3): 33-34.
- [3] LANG Y X, QIADUO Z M, ZHANG X H, et al. Exploration on integrated chinese and western medicine in treating cardiovascular diseases [J]. Word Chin Med(世界中医药), 2014, 9(4): 534-536.
- [4] WANG C X. Therapeutic effect of breviscapine injection combined with valsartan on early diabetic nephropathy [J]. China Foreign Med Treat(中外医疗), 2018, 37(25): 1-3.
- [5] GONG X Y, YU B, WANG J H. Clinical observation of breviscapine injection combined with aspirin in treatment of acute ischemic cerebral infarction [J]. Drug Eva Res(药物评价研究), 2016, 39(3): 429-432.
- [6] KONG W M, CHIK Z, RAMACHANDRA M, et al. Evaluation of the effects of *Mitragyna speciosa* alkaloid extract on cytochrome P450 enzymes using a high throughput Assay [J]. Molecules, 2011, 16(9): 7344-7456.
- [7] PIUS S, FASINU, PATRICK J, et al. An overview of the evidence and mechanisms of herb-drug interactions [J]. Front Pharmacol, 2012(3): 69. Doi: 10.3389/fphar.2012.00069.
- [8] GAO S, TANG X Q. Research progress on the influence of traditional Chinese medicine on CYP450 enzyme activity [J]. Pract Pharm Clin Rem(实用药物与临床), 2016, 19(12): 1563-1568.
- [9] DONG J Y, REN L, TAO Z M, et al. Role of breviscapine on renal interstitial and vascular active matter in rats with obstructive nephropathy [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2012, 29(2): 109-112.
- [10] ZHANG W D, CHEN W S, WANG Y H, et al. Studies on the flavone glycosides from the extract of *Erigeron breviscapus* [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2000, 31(8): 565-566.
- [11] 杨国堂, 李辉, 吴俊珠. 灯盏花素的药动学研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2012, 21(1): 61-64.
- [12] CHEN L F. Clinical effect observation of breviscapine injection on the treatment of coronary heart disease angina pectoris [J]. Chin J Evidence-Based Cardiovascul Med(中国循证心血管医学杂志), 2016, 8(4): 500-502.
- [13] 范娅丹, 韩江全. 灯盏花乙素的药理作用及临床应用进展[J]. 海南医学, 2017, 28(4): 627-629.
- [14] KYRKLUND C, BACKMAN J T, KIVISTÖ K T, et al. Rifampin greatly reduces plasma simvastatin and simvastatin acid concentrations [J]. Clin Pharmacol Therapeut, 2000, 68(6): 592-597.
- [15] MURPHY M J, DOMINICZAK M H. Efficacy of statin therapy: possible effect of phenytoin [J]. Postgrad Med J, 1999, 75(884):359-60.
- [16] QIN M N, LIU R, LIU G F, et al. Effects of breviscapines injections on CYP activities in rat liver microsomes *in vitro* [J]. China Pharm(中国药师), 2012, 15(2): 147-150.

收稿日期: 2018-12-21

(本文责编: 蔡珊珊)