

- way metabolic balance influences microglia activity: targeting kynurenine monooxygenase to dampen neuroinflammation [J]. Psychoneuroendocrinology, 2018 (94): 1-10.
- [4] Boros F A, Klivényi P, Toldi J, et al. Indoleamine 2, 3-dioxygenase as a novel therapeutic target for huntington's disease [J]. Expert Opin Ther Targets, 2019, 23 (1): 39-51.
- [5] Göttert R, Fidzinski P, Kraus L, et al. Lithium inhibits tryptophan catabolism via the inflammation-induced kynurenine pathway in human microglia [J]. Glia, 2022, 70 (3): 558-571.
- [6] Huang Y S, Ogbéchi J, Clanchy F I, et al. IDO and kynurenine metabolites in peripheral and CNS disorders [J]. Front Immunol, 2020 (11): 388.
- [7] Talarek S, Listos J, Barreca D, et al. Neuroprotective effects of honokiol: from chemistry to medicine [J]. Biofactors, 2017, 43 (6): 760-769.
- [8] Zhang B, Wang P P, Hu K L, et al. Antidepressant-like effect and mechanism of action of honokiol on the mouse lipopolysaccharide (LPS) depression model [J]. Molecules, 2019, 24 (11): 2035.
- [9] Ye J S, Chen L, Lu Y Y, et al. SIRT3 activator honokiol ameliorates surgery/anesthesia-induced cognitive decline in mice through anti-oxidative stress and anti-inflammatory in hippocampus [J]. CNS Neurosci Ther, 2019, 25 (3): 355-366.
- [10] Ye J S, Chen L, Lu Y Y, et al. Honokiol-mediated mitophagy ameliorates postoperative cognitive impairment induced by surgery/sevoflurane via inhibiting the activation of NLRP3 inflammasome in the hippocampus [J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 8639618.
- [11] Lin D, Zuo Z. Isoflurane induces hippocampal cell injury and cognitive impairments in adult rats [J]. Neuropharmacology, 2011, 61 (8): 1354-1359.
- [12] Hovens I B, Schoemaker R G, van der Zee E A, et al. Surgery-induced behavioral changes in aged rats [J]. Exp Gerontol, 2013, 48 (11): 1204-1211.
- [13] Qu C, Li Q P, Su Z R, et al. Nano-Honokiol ameliorates the cognitive deficits in TgCRND8 mice of Alzheimer's disease via inhibiting neuropathology and modulating gut microbiota [J]. J Adv Res, 2021 (35): 231-243.
- [14] Guo S, Xu J J, Wei N, et al. Honokiol attenuates the memory impairments, oxidative stress, neuroinflammation, and GSK-3 $\beta$  activation in vascular dementia rats [J]. J Alzheimers Dis, 2019, 71 (1): 97-108.
- [15] Lu S M, Gui B, Dong H Q, et al. Prophylactic lithium alleviates splenectomy-induced cognitive dysfunction possibly by inhibiting hippocampal TLR4 activation in aged rats [J]. Brain Res Bull, 2015 (114): 31-41.
- [16] Bettio L E B, Rajendran L, Gil-Mohapel J. The effects of aging in the hippocampus and cognitive decline [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2017 (79): 66-86.
- [17] Kotekar N, Shenkar A, Nagaraj R. Postoperative cognitive dysfunction-current preventive strategies [J]. Clin Interv Aging, 2018, 8 (13): 2267-2273.
- [18] Gao R, Kan M Q, Wang S G, et al. Disrupted tryptophan metabolism induced cognitive impairment in a mouse model of sepsis-associated encephalopathy [J]. Inflammation, 2016, 39 (2): 550-560.
- [19] Mor A, Tankiewicz-Kwedlo A, Krupa A, et al. Role of kynurenine pathway in oxidative stress during neurodegenerative disorders [J]. Cells, 2021, 10 (7): 1603.

## • 基础研究 •

# P 糖蛋白抑制剂维拉帕米对米诺环素在小鼠体内药动学与脑组织分布的影响

福建医科大学省立临床医学院 福建省立医院药学部 (福州 350001) 王存泽 方美琳 王 凌<sup>1</sup> 龚书榕<sup>2</sup>

**【摘要】** 目的 分析 P 糖蛋白抑制剂维拉帕米对米诺环素在小鼠血浆与脑组织的药物代谢动力学影响, 探讨 P 糖蛋白参与的米诺环素耐药与药物外排机制。方法 将 192 只小鼠随机分为对照组与维拉帕米组, 每组各 96 只, 按照米诺环素、维拉帕米临床剂量折算为小鼠实际给药量, 维拉帕米组小鼠在取材前 3 d 灌胃给予维拉帕米 1 mg/kg, 第 4 天两组小鼠灌胃给药 35 mg/kg 米诺环素。给药后每组小鼠按照药物代谢动力学预设时间点获取血浆、脑组织样本。运用高效液相色谱-三重四极杆质谱法测定米诺环素血浆、脑组织药物浓度, 绘制药物浓度-时间曲线, 同时采用非房室模型获得药代动力学参数并计算米诺环素脑分布系数, 最后对两组数据进行比较分析。结果 药代动力学分析结果显示, 相较于对照组, 维拉帕米组小鼠在脑组织中米诺环素药峰浓度 ( $C_{\max}$ ) ( $1\,266.3 \pm 248.7$ ) ng/mL 显著增大 ( $P < 0.001$ ), 平均驻留时间 (MRT) ( $16.3 \pm 1.5$ ) h 显著延长 ( $P < 0.05$ ), 药物浓度-时间曲线下面积 (AUC) ( $15\,053.8 \pm 1\,839.3$ ) (h · ng/mL) 显著增大 ( $P < 0.000\,1$ ), 表观清除率 (CL) 显著降低 ( $P < 0.05$ )。血浆中, 相比对照组维拉帕米小鼠 AUC ( $18\,872.7 \pm 1\,462.3$ ) (h · ng/mL)、 $C_{\max}$  ( $2\,593.6 \pm 362.2$ ) ng/mL 显著增加 ( $P < 0.001$ ), MRT ( $9.0 \pm 0.8$ ) h 也显著延长 ( $P < 0.05$ )。此外, 维拉帕米组的脑部米诺环素分布系数 ( $84.6 \pm 7.9$ )% 显著升高 ( $P < 0.05$ )。结论 P 糖蛋白抑制剂维拉帕米预给药能够增加小鼠米诺环素

基金项目: 福建省卫生健康科研人才培养项目 (2019-ZQN-12)

1 福建省立医院药学部; 2 通信作者, 福建省立医院重症医学三科

血、脑药物的暴露程度,延长驻留时间,降低清除率,提高米诺环素的生物利用度,提示米诺环素可能为 P 糖蛋白的潜在底物。

【关键词】 药物代谢动力学; P 糖蛋白; 米诺环素; 维拉帕米

【中图分类号】 R322 【文献标识码】 A 【文章编号】 1002-2600(2023)06-0115-05

## Impact of P-glycoprotein inhibitor verapamil on the pharmacokinetics and brain tissue distribution of minocycline in mice

WANG Cunze, FANG Meilin, WANG Ling, GONG Shurong. Department of Pharmacy, Fujian Provincial Hospital, Provincial Clinical Medical College of Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350001, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the impact of the P-glycoprotein inhibitor verapamil on the pharmacokinetics of minocycline in mouse plasma and brain tissue, with a focus on exploring the involvement of P-glycoprotein in minocycline resistance and drug efflux mechanisms. **Methods** A total of 192 mice were randomly divided into two groups: the control group and the verapamil group, with 96 mice in each group. Clinical doses of minocycline and verapamil were converted to appropriate dosages for mice. The verapamil group of mice received an oral administration of 1 mg/kg verapamil for three days before sample collection. On the fourth day, both groups of mice received oral administration of 35 mg/kg minocycline. The control group received oral minocycline without verapamil pretreatment. Blood plasma and brain tissue samples were collected at predetermined pharmacokinetic time points. High-performance liquid chromatography coupled with triple quadrupole mass spectrometry was employed to determine minocycline concentrations in blood plasma and brain tissue. Pharmacokinetic parameters were obtained using a non-compartmental model, and the minocycline brain distribution coefficient was calculated. Finally, a comparative analysis of the data from both groups was performed. **Results** In brain tissue, Pharmacokinetic analysis revealed significant increases in minocycline peak concentration ( $C_{max}$ ) ( $1\ 266.3 \pm 248.7$ ) ng/mL, mean residence time (MRT) ( $16.3 \pm 1.5$ ) h, and area under the curve (AUC) ( $15\ 053.8 \pm 1\ 839.3$ ) (h · ng/mL) in verapamil-treated mice compared to the control group ( $P < 0.05$ ). The apparent clearance rate (CL) was significantly reduced in the verapamil group ( $P < 0.05$ ). In plasma, verapamil-treated mice showed significant increases in AUC ( $18\ 872.7 \pm 1\ 462.3$ ) (h · ng/mL),  $C_{max}$  ( $2\ 593.6 \pm 362.2$ ) ng/mL ( $P < 0.001$ ), and prolonged MRT ( $9.0 \pm 0.8$ ) h ( $P < 0.05$ ). Furthermore, the verapamil group exhibited a significantly elevated minocycline brain distribution coefficient ( $84.6 \pm 7.9$ )% ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Pre-treatment with the P-glycoprotein inhibitor verapamil can increase minocycline exposure in mouse plasma and brain tissue, prolong residence time, decrease clearance and enhance minocycline's bioavailability, indicating that minocycline may be a potential substrate of P-glycoprotein.

**【Key words】** pharmacokinetics; P-glycoprotein; minocycline; verapamil

目前米诺环素在多种疾病的治疗中表现出良好的应用前景(尤其是鲍曼不动杆菌颅内感染),但不合理应用导致的耐药与颅内治疗浓度低仍然是一个待解决的医疗难题<sup>[1-3]</sup>。研究表明外排泵和抗生素靶位点的修饰或保护,都与米诺环素耐药有关<sup>[4]</sup>,其中外排泵假说得到了越来越多的重视。有研究表明 P 糖蛋白和其他 ATP 结合盒(ABC)转运蛋白[如多药耐药相关蛋白(MDR)]的活性与耐药性和治疗药物外排现象直接相关<sup>[5-6]</sup>。MDR1 编码的 P 糖蛋白在具有排泄功能的组织中广泛表达,包括肝脏、肾脏和大脑,作为能量依赖性外排转运蛋白参与血脑屏障功能<sup>[7]</sup>。在正常组织中, P 糖蛋白被认为参与保护细胞免受毒素或异生素的侵害<sup>[6]</sup>。在大脑中, P 糖蛋白主要位于形成血脑屏障的毛细血管内皮细胞膜上。P 糖蛋白在血脑屏障内皮细胞上的过表达会限制药物对大脑的渗透性并降低脑组织中的浓度<sup>[8]</sup>,这表明 P 糖蛋白可能参与米诺环素的耐药与药物外排机制。基于上述内容,作为探究米诺环素耐药性与颅内渗透低的一种可能策略,了解 P 糖蛋白对米诺环素在体内药物代谢动力学的影响具有重要意义,但目前鲜有此方面的文献报道。因此,本研究旨在通过药物代谢动力学研究 P 糖蛋白抑制剂维拉帕米预给药是否能够改变小鼠体内米诺环素血、脑药物的暴露速度和程度,阐明米诺环素体内转运和代谢转化相关的药-药相互作用潜能和机制,为帮助临床安全有效地治疗感染性疾病提供科学依据和数据支持。

## 1 材料与方法

**1.1 材料** 盐酸维拉帕米(批号: V111249)、米诺环素(批号: E347571)均购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司。选 6~8 周龄且体质量 20~25 g 的 ICR 小鼠,雌雄各半,购自福建吴氏实验动物中心。动物于室温( $24.0 \pm 1.0$ )℃、相对湿度( $55.0 \pm 5.0$ )%的动物中心饲养,12 h 明暗交替,定时通风换气。小鼠可自由摄食及饮水,饮用水每天更换。适应性喂养 7 d。所有程序都遵循动物福利与伦理准则和指南的相关规定。

## 1.2 方法

**1.2.1 仪器** LC-1290-QQQ6470 型超高效液相色谱-三重四极杆质谱联仪(美国安捷伦科技公司),Masslynx V4.1 化学工作站(美国 Waters 公司),千分之一天平(昆山安特计量设备有限公司),SN-LSC-40S 离心机(上海尚仪仪器设备有限公司),JXFSTPRP-II 全自动液氮低温研磨机(上海净信实业发展有限公司)。

**1.2.2 分组与给药** 将小鼠按照随机数表法随机分为对照组、维拉帕米组,每组 96 只,共 192 只。参照临床成人有效给药剂量,折算为小鼠维拉帕米与米诺环素的给药量,分别为 1.0 mg/kg、35.0 mg/kg。维拉帕米组小鼠于取材前 3 d 维拉帕米灌胃预给药,第 4 天每组小鼠灌胃给予米诺环素后于 0、0.08、0.5、1、2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、24、48、72 h(每个时间点 6 只小鼠)用 0.35 g/kg 的

剂量腹腔注射 10% 水合氯醛麻醉, 麻醉后通过眼球后静脉丛采血 0.35 mL 并断头剥离脑组织。血液采集至肝素化的 EP 管中, 离心。脑组织称重并剪碎, 加入 2 倍量的超纯水通过组织研磨机研磨成匀浆。血浆与脑组织匀浆均置 -80 °C 保存备用。

**1.2.3 生物样品预处理** 取 20  $\mu$ L 小鼠血清或脑匀浆样本加入 20  $\mu$ L 的超纯水, 涡旋混合 10 s 后加入甲醇: 乙腈 (1:3) -1% HCOOH 80  $\mu$ L, 将混合液涡流混合 1 min 并离心 (14 000 r/min, 10 min), 取上清液用 0.45  $\mu$ m 滤膜过滤, 最终血浆/脑匀浆样品制备完成。

**1.2.4 检测条件** 色谱条件: 采用 ZORBAX ECLIPSE PLUS C18 色谱柱 (2.1 mm $\times$ 50 mm, 1.8  $\mu$ m), 柱温为 35 °C, 流动相 A 为 0.1% 甲酸, 流动相 B 为乙腈-甲醇 (3:1) -0.1% 甲酸, 采用梯度洗脱 (0~1 min, 5% B; 4~5 min, 95% B), 流速为 0.4 mL/min, 检测波长为 280 nm, 进样量 20  $\mu$ L。质谱条件: 离子源为 AJS-ESI, 检测模式为正离子模式, 选择 MRM 模式进行二级质谱分析, 离子传输管温度 250 °C, 气化温度 300 °C, 喷嘴电压 500 V, 毛细管压 4.0 kV, 待测成分米诺环素的母离子信息为 458.2 m/z。

**1.3 统计学分析** 采用 GraphPad Prism 9.5.0 软件绘制药时曲线。计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示, 组间比较采用 *t* 检验; 计数资料采用例数 (百分比) [例 (%)] 表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。应用 Win Non Lin 8.0 软件 (美国 Certara 公司) 非房室模型计算各成分药代动力学参数, 计算米诺环素的主要药物代谢动力学参数。 $P<0.05$  为差异有

统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 维拉帕米对米诺环素血液中的药物代谢动力学影响

对照组和维拉帕米组在初始的吸收相 (0~0.08 h) 和消除相 (24~72 h) 的血药浓度十分接近。然而, 维拉帕米组的平均血药浓度在给药后的大部分时间段 (1~12 h) 均高于对照组 ( $P<0.05$ )。与对照组最高血药浓度 ( $C_{\max}$ ) (1 990.2 $\pm$ 491) ng/mL 相比, 维拉帕米组小鼠  $C_{\max}$  [2 593.6 $\pm$ 362.2 ng/mL] 显著增大 ( $P<0.001$ )。维拉帕米预处理后极大增加了小鼠米诺环素的全身暴露量, 呈现吸收增加、清除减少的特征, 一定时间内曲线下面积 (area under curve, AUC)  $AUC_{0\sim t}$  显著增大 ( $P<0.000 1$ ), 时间从 0 到无穷大时血药浓度-时间曲线下面积  $AUC_{0\sim\infty}$  显著增大 ( $P<0.001$ )。而且与对照组相比, 表观清除率 (clearance rate, CL) 明显减少 ( $P<0.05$ ), 平均滞留时间 (mean residence time, MRT) 显著延长 ( $P<0.001$ )。在达峰时间 ( $t_{\max}$ )、表观分布容积 ( $V_d$ ) 和半衰期 ( $t_{1/2}$ ) 上, 两组差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见表 1、图 1。

**2.2 维拉帕米对米诺环素脑组织药物代谢动力学影响** 经药物代谢动力学分析, 维拉帕米同样在脑组织内影响着米诺环素的分布、清除和代谢, 极大增加了米诺环素在小鼠脑组织中的暴露程度和积累水平, AUC 均显著增大 ( $P<0.000 1$ )。与对照组相比, 维拉帕米组小鼠脑组织中的米诺环素  $t_{\max}$  明显延后 ( $P<0.05$ ), MRT 显著延长 ( $P<0.001$ ), 且 CL 明显减少 ( $P<0.05$ )。两组在  $t_{1/2}$  与  $V_d$  上差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见表 2、图 2。

表 1 米诺环素血浆药动学参数 (n=96,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	$AUC_{0\sim t}/$ (h $\cdot$ ng/mL)	$AUC_{0\sim\infty}/$ (h $\cdot$ ng/mL)	MRT/h	$t_{\max}/h$	$C_{\max}/$ (ng/mL)	$t_{1/2}/h$	$V_d/mL$	CL/ (mL/h)
对照组	13 367.7 $\pm$ 1 246.2	14 533.3 $\pm$ 1 862.5	7.5 $\pm$ 0.6	1.2 $\pm$ 1.6	1 990.2 $\pm$ 491	40.7 $\pm$ 24.7	3 380.9 $\pm$ 1 756.3	61.0 $\pm$ 7.7
维拉帕米组	17 198.8 $\pm$ 940.3	18 872.7 $\pm$ 1 462.3	9.0 $\pm$ 0.8	1.0 $\pm$ 0.0	2 593.6 $\pm$ 362.2	62.8 $\pm$ 47.9	3 778.9 $\pm$ 3 114.3	46.6 $\pm$ 3.6
<i>t</i> 值	7.0	4.098	3.173	0.3165	5.526	0.927	0.249	3.773
<i>P</i> 值	<0.000 1	0.003 4	0.013	0.759	<0.001	0.378	0.81	0.005

注:  $AUC_{0\sim t}$  为一定时间内药物浓度-时间曲线下面积,  $AUC_{0\sim\infty}$  为时间从 0 到无穷大时药物浓度-时间曲线下面积, MRT 为平均驻留时间,  $t_{\max}$  为达峰时间,  $t_{1/2}$  为半衰期,  $V_d$  为表观分布容积, CL 为表观清除率。

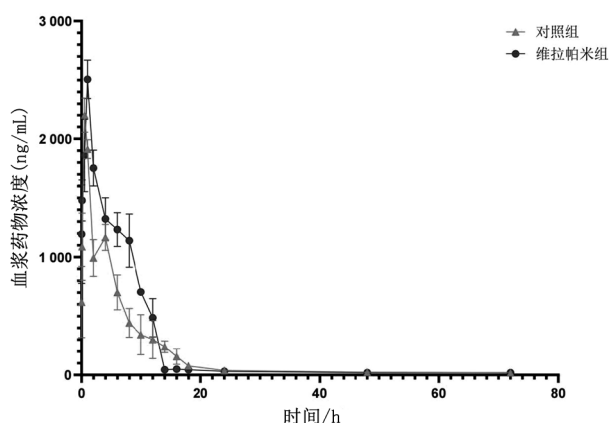


图 1 米诺环素在小鼠血浆药物浓度-时间曲线

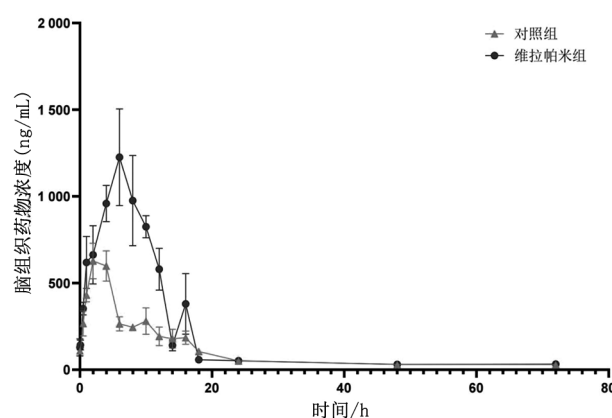


图 2 米诺环素在小鼠脑组织的药物浓度-时间曲线

表 2 米诺环素脑组织药动学参数 ( $n=96$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	$AUC_{0 \rightarrow t} /$ (h · ng/mL)	$AUC_{0 \rightarrow \infty} /$ (h · ng/mL)	MRT/h	$t_{max} / h$	$C_{max} /$ (ng/mL)	$t_{1/2} / h$	$V_d / mL$	CL/ (mL/h)
对照组	8 412.5 ± 1 420.7	9 897.9 ± 1 445.5	12.4 ± 0.5	2.5 ± 1.5	570.6 ± 168.6	28.9 ± 15.4	2 198.4 ± 1 099.8	105.6 ± 14.3
维拉帕米组	15 053.8 ± 1 839.3	17 247.7 ± 1 991.4	16.3 ± 1.5	6.0 ± 1.4	1 266.3 ± 248.7	27.0 ± 14.6	4 415.8 ± 2 659.5	58.0 ± 5.8
$t$ 值	7	7.316	5.652	3.796	5.178	0.201	1.723	3.726
$P$ 值	<0.000 1	<0.000 1	0.000 5	0.005	<0.001	0.846	0.123	0.005

注： $AUC_{0 \rightarrow t}$  为一定时间内药物浓度-时间曲线下面积， $AUC_{0 \rightarrow \infty}$  为时间从 0 到无穷大时药物浓度-时间曲线下面积，MRT 为平均驻留时间， $t_{max}$  为达峰时间， $t_{1/2}$  为半衰期， $V_d$  为表观分布容积，CL 为表观清除率。

**2.3 维拉帕米对米诺环素在血浆与脑组织分布的影响** 基于上述血浆与脑组织药动学  $AUC_{0 \rightarrow t}$  结果计算米诺环素药物分布系数，以脑 AUC/血 AUC 来表示，结果见表 3。数据表明，维拉帕米组相较于对照组，米诺环素在脑中的分布系数更大 ( $P < 0.05$ )，差异具有统计学意义。

表 3 小鼠米诺环素分布系数 ( $n=96$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	脑 AUC/ (h · ng/L)	血 AUC/ (h · ng/mL)	药物分布系数 (%)
对照组	8 412.5 ± 1 420.7	13 367.7 ± 1 246.2	62.1 ± 12.2
维拉帕米组	15 053.8 ± 1 839.3	17 198.8 ± 940.3	84.6 ± 7.9
$t$ 值	7	7	3.475
$P$ 值	<0.000 1	<0.000 1	0.008 4

注：脑 AUC 为一定时间内脑组织药物浓度-时间曲线下面积，血 AUC 为一定时间内血药浓度-时间曲线下面积，药物分布系数为脑 AUC/血 AUC。

### 3 讨论

P 糖蛋白被认为是一种混杂蛋白，具有识别、结合和运输多种底物的能力，这些底物在化学上、结构和药理上可能是无关的<sup>[9]</sup>。事实上，与 P 糖蛋白结合的底物在大小、结构和功能上都有很大的不同，从非常小的分子，如有机阳离子、碳水化合物、氨基酸和一些抗生素，到大分子，如多糖和蛋白质<sup>[10]</sup>。已有探究发现，具有完整结构的 P 糖蛋白可以识别和转运许多复杂化学结构的药物，其中药物的亲脂性和氢键数量可能是决定其对 P 糖蛋白亲和力的最重要参数<sup>[11]</sup>。鉴于 P 糖蛋白能够与多种化合物相互作用，它在多药耐药现象中起着重要作用，干扰药物的药代动力学<sup>[12]</sup>。为此，许多研究人员希望更详细地解释 P 糖蛋白的结构和与药物之间的相互作用。

尽管米诺环素与 P 糖蛋白相互作用的确切机制尚不清楚，但米诺环素属半合成四环素类，化学结构不仅含有具抗菌活性和药理特性的芳香环，还可提供大量氢键受体与供体，且有较高脂溶性，这表明米诺环素有利于 P 糖蛋白转运蛋白的形成。研究证实，当米诺环素和利鲁唑合用于 P 糖蛋白高表达的肌萎缩侧索硬化症时，利鲁唑在脑部的含量增加<sup>[13]</sup>。研究者利用 Caco-2 细胞还发现同为四环素类的土霉素为 P 糖蛋白的底物，它可以抑制 P 糖蛋白的典型底物罗丹明 123 和伊维菌素的外排<sup>[14]</sup>。由此可见，米诺环素很可能是 P 糖蛋白的底物，这意味着 P 糖蛋白的功能和(或)表达的变化，将会影响米诺环素的药动学参数从而调节米诺环素在体内的吸收、分布、代谢、排泄，但在体内合用其他

P 糖蛋白抑制剂或底物药物是否改变米诺环素的药动学特征未见报道。因此，本研究选用了维拉帕米为 P 糖蛋白抑制剂，旨在评估 P 糖蛋白对米诺环素在小鼠血、脑分布的药代动力学影响。

结合本文，维拉帕米组米诺环素的平均滞留时间要长于对照组，同时维拉帕米会增加米诺环素入血后的  $C_{max}$ 、AUC，降低 CL，这提示着预给予维拉帕米在外周表现出抑制 P 糖蛋白的作用，最大限度地减少了药物的清除，从而增加了米诺环素在体浓度和生物利用度。抑制或诱导 P 糖蛋白被认为是药物相互作用的原因。如果只关注药物血浆的药动学，P 糖蛋白介导的药物相互作用的潜在风险可能被大大低估<sup>[15]</sup>。动物研究表明，抑制或激活 P 糖蛋白对组织分布的影响总是比对比血浆浓度的影响大得多，这种影响在大脑中尤为显著<sup>[15-16]</sup>。本次研究证实米诺环素在维拉帕米预给药后在脑组织中的 AUC、MRT、 $C_{max}$  相较对照组分别提高了 44.1%、42.6%、55%，CL 显著降低，结合米诺环素的血浆药动学参数分析，米诺环素在脑内的  $C_{max}$  更高、MRT 更长、生物利用度更高的机制可能是来自血脑屏障更高度度的 P 糖蛋白表达抑制，以及由于血液生物利用度提高和血浆药物浓度增加而使米诺环素在脑组织中保持更长时间。维拉帕米组小鼠米诺环素在脑部的  $t_{max}$  相比对照组显著延后，这可能是由于维拉帕米抑制了脑部大量 P 糖蛋白的功能使血浆中更多的米诺环素进入脑内，而更多药物进入脑组织同样需要更长时间以到达  $C_{max}$ 。人类和动物模型研究表明，米诺环素的脑脊液 (CSF) 渗透较低 (仅大于 50% 的血清浓度)<sup>[4]</sup>。本次研究针对米诺环素血浆与脑部药物分布的结果进行分析，对照组的米诺环素脑平均分布系数为 62.1%，而维拉帕米组米诺环素在脑组织中的平均分布系数高达 84.6%，脑部药物浓度相较于对照组提升了 36.2%。这项结果提供了 P 糖蛋白参与米诺环素血脑屏障渗透的证据，也提示着米诺环素可能是 P 糖蛋白的底物，维拉帕米作为一种颅内感染的附加疗法使用时可改善米诺环素颅脑渗透低的问题。

综上所述，本文从 P 糖蛋白抑制前后米诺环素在血浆与脑组织的药动学变化，阐述了 P 糖蛋白与米诺环素的相互作用特征，为后期深入研究基于转运体的药动学相互作用和药物开发提供了实验室数据。未来仍需要新的研究来更好地了解 P 糖蛋白识别米诺环素所需的结构特征，这将有助于全面阐明米诺环素与 P 糖蛋白结合的分子作用机制，为临床使用米诺环素提供更全面的参考依据。



## 参考文献

- [1] Pallotto C, Fiorio M, D'Avolio A, et al. Cerebrospinal fluid penetration of tigecycline [J]. Scandinavian Journal of Infectious Diseases, 2014, 46 (1): 69-72.
- [2] Ray L, Levasseur K, Nicolau D P, et al. Cerebral spinal fluid penetration of tigecycline in a patient with acinetobacter baumannii cerebritis [J]. Annals of Pharmacotherapy, 2010, 44 (3): 582-586.
- [3] 梅昭, 李玉玲, 谭月晴, 等. 米诺环素的药动学、药效学及应用研究概述 [J]. 中国药师, 2022, 25 (4): 693-697.
- [4] Asadi A, Abdi M, Kouhsari E, et al. Minocycline, focus on mechanisms of resistance, antibacterial activity, and clinical effectiveness: Back to the future [J]. Journal of Global Antimicrobial Resistance, 2020: 161-174.
- [5] Loscher W, Potschka H. Role of drug efflux transporters in the brain for drug disposition and treatment of brain diseases [J]. Prog Neurobiol, 2005, 76 (1): 22-76.
- [6] Potschka H, Loscher W. Multidrug resistance-associated protein is involved in the regulation of extracellular levels of phenytoin in the brain [J]. Neuroreport, 2001, 12 (11): 2387-2389.
- [7] 袁斯远, 孙金, 刘金民.  $\alpha$  细辛醚对大鼠脑微血管内皮细胞 P 糖蛋白表达与功能的影响 [J]. 中国医学科学院学报, 2020, 42 (1): 1-6.
- [8] Thomas H, Coley H M. Overcoming multidrug resistance in cancer: an update on the clinical strategy of inhibiting P-glycoprotein [J]. Cancercontrol, 2003, 10 (2): 159-165.
- [9] Zhang J, Sun T, Liang L, et al. Drug promiscuity of P-glycoprotein and its mechanism of interaction with paclitaxel and doxorubicin [J]. Soft Matter, 2014, 10 (3): 438-445.
- [10] Zhou S F. Structure, function and regulation of P-glycoprotein and its clinical relevance in drug disposition [J]. Xenobiotica, 2008, 38 (7/8): 802-832.
- [11] 穆庆珂. 维拉帕米基于 P 糖蛋白影响芍药苷经皮吸收的研究 [D]. 大连: 大连理工大学, 2022.
- [12] Silva V, Gil-Martins E, Silva B, et al. Xanthones as P-glycoprotein modulators and their impact on drug bioavailability [J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2021, 17 (4): 441-482.
- [13] Milane A, Fernandez C, Vautier S, et al. Minocycline and riluzole brain disposition: interactions with P-glycoprotein at the blood-brain barrier [J]. J Neurochem, 2007, 103 (1): 164-173.
- [14] Schrickx J, Fink-Gremmels J. P-glycoprotein-mediated transport of oxytetracycline in the Caco-2 cell model [J]. J Vet Pharmacol Ther, 2007, 30 (1): 25-31.
- [15] Lin JH, Yamazaki M. Role of P-glycoprotein in pharmacokinetics: clinical implications [J]. Clinical Pharmacokinetics, 2003, 42 (1): 59-98.
- [16] 李晓晖, 白如冰, 王艳霞, 等. 脑缺血急性期神经元上 P 糖蛋白的过表达调控机制的研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39 (9): 1242-1246.

## • 基础研究 •

## 基于网络药理学探讨泽泻饮治疗“酒风”的作用机制

福建中医药大学 (福州 350001) 江若红 陈云丽 张亚敏<sup>1</sup> 林文津<sup>1,2</sup>

**【摘要】** 目的 通过网络药理学探讨泽泻饮治疗“酒风”的作用机制。方法 利用多个数据库收集泽泻饮治疗“酒风”的活性成分和交集靶点, 随后构建蛋白互作网络图、药物-活性成分-交集靶点网络图, 并进行富集分析和分子对接验证。结果 筛选出 6 个核心活性成分, 分别为山柰酚、槲皮素、泽泻醇 A、23-乙酰泽泻醇 B、泽泻醇 C、白术内酯 I, IL-1 $\beta$ 、TNF、AKT1、MAPK3 等 8 个关键靶点。通过 Metascape 数据库分析后得到 450 条 GO 生物过程及 192 条 KEGG 相关信号通路, 主要涉及癌症通路、TRP 通道的炎症介质调节、AMPK 信号通路等。核心活性成分与关键靶点的结合能力较好。结论 通过网络药理学和分子对接验证, 发现其可以通过山柰酚、槲皮素、泽泻醇 A、23-乙酰泽泻醇 B、泽泻醇 C、白术内酯 I 等成分作用于 IL-1 $\beta$ 、TNF、AKT1、MAPK3 等靶点发挥抗炎、免疫、调控细胞增殖凋亡等作用, 为今后进一步研究“酒风”提供依据。

**【关键词】** 泽泻饮; 网络药理学; “酒风”; 分子对接; 作用机制

**【中图分类号】** R963 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1002-2600(2023)06-0119-05

**Mechanism of Zexieyin in the treatment of “Jiufeng” based on network pharmacology** JIANG Ruohong, CHEN Yunli, ZHANG Yamin, LIN Wenjin. Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou, Fujian 350001, China

**【Abstract】** Objective To explore the mechanism of action of Zexieyin in the treatment of “Jiufeng” through network

基金项目: 福建省属公益科研院所基本专项 (2021R1012001); 福建省医学创新课题 (2021CXA038)

1 福建省医学科学研究院 福建省医学测试重点实验室; 2 通信作者, Email: Lwj680@139.com