

黄芩苷对大鼠体内硝苯地平的药动学的影响

张 静¹, 隋强君², 王 晨^{1*}

1. 天津医科大学肿瘤医院 国家肿瘤医学研究中心 天津市肿瘤防治重点实验室, 天津 300060

2. 天津市第三中心医院 检验科, 天津 300170

摘 要: 目的 研究黄芩苷对大鼠体内硝苯地平药动学以及大鼠肝微粒体 CYP3A 活性的影响。方法 雄性 Wistar 大鼠分别 ig 0.2、0.6 g/kg 黄芩苷和硝苯地平 10 mg/kg, 采用 LC-MS 法测定血浆中硝苯地平的质量浓度, 比较药动学参数。黄芩苷和硝苯地平经大鼠肝微粒体共孵育后, LC-MS 法测定孵育液中氧化硝苯地平的质量浓度, 比较 CYP3A 活性。结果 ig 0.6、0.2 g/kg 黄芩苷后, 硝苯地平质量浓度-时间曲线下面积 (AUC_{0-t}) 均显著增大, 表现为硝苯地平的生物利用度升高。黄芩苷 0.6 g/kg 组硝苯地平的达峰浓度 (C_{max}) 显著升高、药物清除率 (CL_z) 和表观分布容积 (V_z) 显著降低。黄芩苷 0.2 g/kg 组硝苯地平的上述药动学参数无显著变化。30、90 $\mu\text{g/mL}$ 黄芩苷可降低大鼠肝微粒体孵育体系中氧化硝苯地平的生成量, 抑制大鼠肝微粒体 CYP3A 活性。结论 黄芩苷可改变大鼠体内硝苯地平药动学特征, 提高生物利用度, 这与黄芩苷对 CYP3A 活性的抑制作用有关。

关键词: 黄芩苷; 硝苯地平; 氧化硝苯地平; 药动学; CYP3A

中图分类号: R969.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2015)10-1198-06

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2015.10.004

Effects of baicalin on pharmacokinetics of nifedipine in rats *in vivo*

ZHANG Jing¹, SUI Qiang-jun², WANG Chen¹

1. Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin 300060, China

2. Department of Clinical Laboratory, Tianjin Third Central Hospital, Tianjin 300170, China

Abstract: Objective To investigate effects of baicalin on the pharmacokinetics of nifedipine in rats *in vivo*, and evaluate the effect of baicalin on CYP3A activity. **Methods** Male Wistar rats were ig administered with baicalin (0.2 and 0.6 g/kg) and nifedipine (10 mg/kg), and concentrations of nifedipine in serum were determined by LC-MS method. Meanwhile pharmacokinetic parameters were compared. Nifedipine was incubated with or without baicalin in rat liver microsomes, and oxidized nifedipine in incubation solution was determined by LC/MS method. CYP3A activities were compared among baicalin group and control group. **Results** After ig administered with baicalin 0.2 and 0.6 g/kg, AUC_{0-t} of nifedipine were significantly increased which suggested that the bioavailability of nifedipine were obviously increased. C_{max} of rats in 0.6 g/kg baicalin group were significantly increased, but CL_z and V_z were significantly decreased. There were no significant changes of above index of rats in 0.2 g/kg baicalin group. Baicalin with concentrations of 30 and 90 $\mu\text{g/mL}$ could reduce amounts of oxidized nifedipine in incubation solution, inhibit the activities of CYP3A. **Conclusion** Baicalin can alter the pharmacokinetic characteristic, and increase bioavailability of nifedipine in rats, which may be related to inhibition of CYP3A-mediated metabolism in rat liver microsomes.

Key words: baicalin; nifedipine; oxidized nifedipine; pharmacokinetics; CYP3A

黄芩是唇形科植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 的干燥根, 性寒, 味苦, 具有清热燥湿、泻火解毒的功效。含有黄芩的传统中药制剂多达上千种。黄芩苷是黄芩中主要活性成分, 属于黄酮类化

合物, 具有抗病毒、抗炎、免疫调节等作用^[1-4]。《中国药典》2010 年版一部中收录了黄芩片、清开灵胶囊、双黄连注射液等多种含有黄芩苷的成品种。黄芩苷与多种药物存在相互作用^[5-7]。在心脑血管疾

收稿日期: 2015-08-05

作者简介: 张 静, 女, 硕士, 研究方向: 药学。Tel: 15202272347 E-mail: dszhangjing@163.com

*通信作者 王 晨, 女, 主任药师, 研究方向: 医院药学。Tel: (022)23340123-5104 E-mail: jieyi789@126.com

病的防治等方面,随着黄芩苷和硝苯地平合用的几率的增加,有必要研究黄芩苷对硝苯地平在体内过程的影响。细胞色素 P450 (CYP450) 酶是体内重要的药物代谢酶,是体内药物相互作用的重要组成部分。其中 CYP3A 是 CYP450 家族丰度最大的亚型,参与临床 60% 以上药物的代谢。硝苯地平经 CYP3A 代谢为氧化硝苯地平,可作为 CYP3A 探针底物用于研究药物相互作用以及药物代谢^[8]。本实验考察了黄芩苷对大鼠体内硝苯地平药动学以及肝微粒体中硝苯地平代谢影响,为黄芩苷的合理应用提供参考。

1 材料

1.1 药品与试剂

硝苯地平(批号 1000338-200502)、尼群地平(批号 100585-201003)对照品均购自中国食品药品检定研究院;氧化硝苯地平对照品(质量分数>95%)购自美国 Sigma 公司;黄芩苷原料药(质量分数>91%)由北京中新制药厂提供;硝苯地平原料药(质量分数>99%)由青岛格瑞药业有限公司提供;羧甲基纤维素钠(规格 300~800 Pa·s)购自中国医药上海化学试剂公司;乙腈、甲醇、甲酸、二氯甲烷均为色谱纯。混合雄性 Wistar 大鼠肝微粒体(蛋白含量 20 g/L)、NADPH 再生系统购自汇智泰康生物技术(北京)有限公司。

1.2 实验动物

24 只健康雄性 Wistar 大鼠,体质量(220±10)g,清洁级,合格证号 SCXK(鲁)20030004,购自山东大学实验动物中心。Wistar 大鼠饲养于清洁级动物房,实验鼠用配合饲料,由山东大学实验动物中心提供。大鼠自由进食饮水,人工照明,12 h/12 h 明暗交替,温度 18~22 °C,湿度(50±5)%。

1.3 主要仪器

Agilent 6410 Triple Quad LC/MS/MS、1150 Series HPLC、Hip-ALS SL 进样器(美国安捷伦科学技术公司);XW-80A 型旋涡混合器(上海精科实业有限公司);ABOTT 高速离心机(美国雅培公司);PK514BP 超声清洗器(德国 BANDEL);梅特勒-托利多 AX-155 Delta Range 电子天平(瑞士梅特勒公司);H97-A 恒温磁力搅拌器(上海梅颖浦仪器仪表制造有限公司)。

2 方法与结果

2.1 动物分组及给药

Wistar 大鼠适应性饲养一周后,按体质量随机

分为硝苯地平组和硝苯地平+黄芩苷组(0.2、0.6 g/kg)组,每组 6 只。硝苯地平+黄芩苷组分别为 ig 黄芩苷 0.2、0.6 g/kg,硝苯地平组给予等体积的 0.5%羧甲基纤维素钠溶液。大鼠给药前 12 h 禁食不禁水。30 min 后,ig 硝苯地平 10 mg/kg。灌胃给药时,黄芩苷和硝苯地平均采用 0.5%羧甲基纤维素钠溶液配制成混悬液,给药容积为 7.5 mL/kg。于硝苯地平给药前(0 h)和给药后 0.25、0.50、0.75、1.0、2.0、4.0、8.0、12.0、24 h 颈静脉取血 0.4 mL,肝素抗凝,4 000 r/min 离心 5 min,取血浆,-20 °C 保存备测。

2.2 样本处理

取血浆样品 200 μL,加入 2.0 μg/mL 内标溶液 20 μL,涡旋混匀,加入 2 mL 二氯甲烷,涡旋提取 2 min。5 000 r/min 离心 5 min,吸取上清,水浴 N₂ 吹干。残渣用 100 μL 流动相复溶,即得。

2.3 测定方法

2.3.1 色谱条件 Diamonsil C₁₈ 色谱柱(150 mm×4.6 mm, 5 μm),流动相为乙腈-5 mmol/L 乙酸铵(52:48),体积流量 1 mL/min,柱温 30 °C,进样量 5 μL。

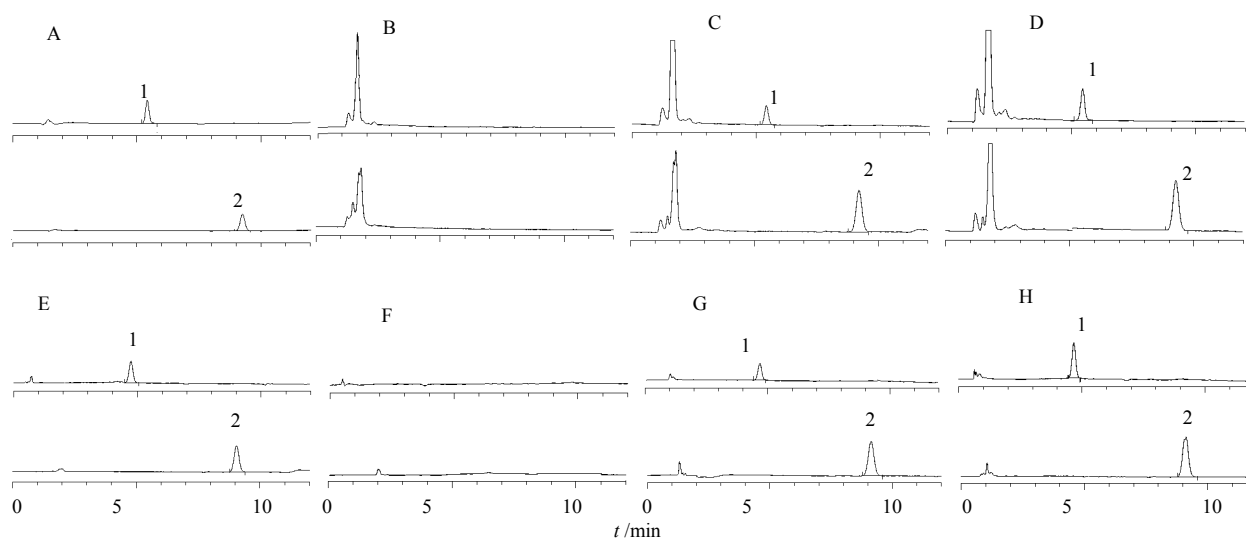
2.3.2 质谱条件 ESI 离子源,正离子模式,干燥气(N₂)压力 2.76 MPa,干燥气体积流量 10 L/min,干燥气温度为 350 °C,毛细管电压 4 000 V,碎片电压:硝苯地平 and 去甲硝苯地平为 110 V,尼群地平(内标)为 100 V;选择性离子检测(SIM),定量离子:硝苯地平 m/z 369.0、氧化硝苯地平 m/z 345.1、尼群地平 m/z 383.1。

2.3.3 专属性试验 硝苯地平、氧化硝苯地平 and 内标尼群地平对照品溶液、空白样本、空白样本外加对照品溶液、样品经预处理后,按上述测定方法测定,色谱图见图 1。结果表明,各色谱峰形良好,且样品中内源性物质不干扰测定,方法专属性较高。

2.3.4 标准曲线与最低定量限 取空白大鼠血浆,分别加入适量的硝苯地平对照品溶液,配制成 0.05、0.10、0.20、0.50、1.00、2.00、3.00 μg/mL 溶液,每一个质量浓度平行 5 份,经样品处理后进行测定。药物与内标峰面积比值对质量浓度进行线性回归,得硝苯地平方程 $Y=2.312 X+0.130 4$ ($r>0.99$),线性范围为 0.05~3.00 μg/mL。取灭活空白大鼠肝微粒体孵育液,分别加入适量的氧化硝苯地平对照品溶液,配制成 0.20、0.40、0.80、1.50、3.00、5.00 μg/mL 溶液,每一个质量浓度平行 5 份,经样品处理后进行测定。药物与内标峰面积比值对质量浓度

进行线性回归, 得氧化硝苯地平方程 $Y=1.712 X+0.0917$ ($r>0.99$), 线性范围 $0.20\sim 5.00\ \mu\text{g/mL}$ 。硝

苯地平、氧化硝苯地平的定量下限分别可达 0.05 、 $0.20\ \mu\text{g/mL}$ 。



A-硝苯地平 $0.10\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和内标溶液 B-空白血浆 C-空白血浆加硝苯地平 $0.05\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和内标溶液 D-硝苯地平+黄芩苷 $0.2\ \text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 给药后 $0.75\ \text{h}$ 血浆样品 E-氧化硝苯地平 $0.50\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和内标溶液 F-空白肝微粒体孵育液 G-灭活肝微粒体孵育液加氧化硝苯地平 $0.20\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和内标溶液 H-硝苯地平+黄芩苷 $0.6\ \text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 给药后 $0.75\ \text{h}$ 血浆样品 1-硝苯地平 2-内标尼群地平 3-氧化硝苯地平

A-nifedipine $0.10\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ and internal standard B-blank plasma C-blank plasma spiked with nifedipine $0.05\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ and internal standard D-plasma from rat $0.75\ \text{h}$ after ig administered with nifedipine and $0.2\ \text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ baicalin E- oxidized nifedipine $0.50\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ and internal standard F-blank rat microsomes G- inactivate rat microsomes spiked with oxidized nifedipine $0.20\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ and internal standard H- plasma from rat $0.75\ \text{h}$ after ig administered with nifedipine and $0.6\ \text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ baicalin 1-nifedipine 2-nimodipine 3-oxidized nifedipine

图1 含硝苯地平和氧化硝苯地平样品的色谱图

Fig. 1 HPLC chromatograms of samples containing nifedipine and oxidized nifedipine

2.3.5 精密度和准确度试验 0.10 、 0.50 、 $2.50\ \mu\text{g/mL}$ 血浆质控 (QC) 样本, 经处理后, 进行测定。每个质量浓度平行测定 5 个样本, 连续测定 3 d, 根据当日标准曲线计算质量浓度。结果见表 1。 0.40 、 $3.00\ \mu\text{g/mL}$ 氧化硝苯地平外加灭活肝微粒体孵育液样本经处理后进行测定, 质量浓度分别为 (0.38 ± 0.03) 、 $(3.12\pm 0.13)\ \mu\text{g/mL}$, RSD 分别为 7.5% 、 4.3% , RE 分别为 5.01% 、 3.02% 。

2.3.6 稳定性试验 0.10 、 0.50 、 $2.50\ \mu\text{g/mL}$ 血浆 QC 样品, 分别经提取后室温放置 $7\ \text{h}$ 、冻融 2 次以

及冷冻 $14\ \text{d}$ 后, 进行样品分析, 每个质量浓度平行 5 个样本, 见表 2。结果表明, 室温放置、冻融以及长期冷冻的稳定性良好。

2.3.7 提取回收率试验和基质效应 取空白大鼠血浆配制成 0.10 、 0.50 、 $2.50\ \mu\text{g/mL}$ QC 样本, 测得峰面积 (A_1); 以对照品溶液配制 0.20 、 1.00 、 $5.00\ \mu\text{g/mL}$ 对照品样本, 测得峰面积 (A_2); $200\ \mu\text{L}$ 空白血浆处理后, 分别采用 0.20 、 1.00 、 $5.00\ \mu\text{g/mL}$ 对照品溶液 $100\ \mu\text{L}$ 复溶, 测得峰面积 (A_3)。以 A_1/A_3 表示提取回收率, A_3/A_2 表示基质效应, 结果见表 3。

表1 精密度与准确度试验结果 ($\bar{x}\pm s$, $n=5$)

Table 1 Results of precision and accuracy tests ($\bar{x}\pm s$, $n=5$)

加入质量浓度/ $(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	日内精密度			日间精密度		
	测得质量浓度/ $(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	RSD/%	RE/%	测得质量浓度/ $(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	RSD/%	RE/%
0.10	0.098 ± 0.009	9.01	-2.25	0.096 ± 0.010	9.20	-4.23
0.50	0.506 ± 0.034	6.81	1.21	0.524 ± 0.026	4.86	4.87
2.50	2.566 ± 0.152	5.09	2.64	2.580 ± 0.078	3.02	3.15

表2 硝苯地平在不同条件下的稳定性试验 ($\bar{x} \pm s, n=5$)Table 2 Stability of nifedipine at various conditions ($\bar{x} \pm s, n=5$)

加入质量浓度/ $(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	冷冻前		室温放置 7 h		冻融 2 次		冷冻 14 d	
	测得质量浓度/ $(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	RSD/%	测得质量浓度/ $(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	RSD/%	测得质量浓度/ $(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	RSD/%	测得质量浓度/ $(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	RSD/%
0.10	0.093 ± 0.007	7.61	0.106 ± 0.006	5.74	0.104 ± 0.006	5.85	0.095 ± 0.007	7.41
0.50	0.514 ± 0.032	6.00	0.476 ± 0.028	5.88	0.484 ± 0.033	6.77	0.530 ± 0.033	6.14
2.50	2.440 ± 0.098	4.03	2.611 ± 0.101	3.87	2.35 ± 0.124	5.27	2.66 ± 0.138	5.17

表3 提取回收率与基质效应试验结果 ($\bar{x} \pm s, n=5$)Table 3 Results of recovery and matrix effect tests ($\bar{x} \pm s, n=5$)

加入质量浓度/ $(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	提取回收率试验		基质效应试验	
	数值/%	RSD/%	数值/%	RSD/%
0.10	78.6 ± 2.33	2.96	102.5 ± 7.09	6.92
0.50	85.5 ± 3.06	3.58	96.6 ± 5.31	7.58
2.50	84.1 ± 4.12	4.90	107.2 ± 5.52	5.15

2.4 药动学研究

采用药动学分析软件 DAS 2.0, 以非房室模型处理血浆浓度-时间数据, 获得药动学参数。实验结果以配对 t 检验进行分析, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

各组大鼠灌胃给药后, 硝苯地平血浓度均值-时间曲线见图 2, 主要药动学参数见表 4。结果表明, 与对照组比较, 硝苯地平、黄芩苷共同给药后, 药动学参数发生改变。其中同时 ig 0.6、0.2 g/kg 黄芩苷后, 硝苯地平质量浓度-时间曲线下面积 (AUC) 均显著增大, 表现为硝苯地平的生物利用度升高。黄芩苷 0.6 g/kg 组硝苯地平的达峰浓度 ($C_{\max}$) 显著升高、药物清除率 (CL_Z) 和表观分布容积 (V_z)

表4 大鼠 ig 黄芩苷后硝苯地平主要药动学参数

Table 4 Major pharmacokinetic parameters of nifedipine in rats after ig baicalin

参数	单位	硝苯地平组	硝苯地平+黄芩苷组	
			0.2 g/kg	0.6 g/kg
AUC _{0-t}	$\mu\text{g}\cdot\text{mL}\cdot\text{h}^{-1}$	8.15 ± 1.17	$9.47 \pm 1.91^*$	$10.37 \pm 2.92^{**}$
$t_{\max}$	h	0.95 ± 0.11	0.88 ± 0.13	$0.83 \pm 0.20^*$
$C_{\max}$	$\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	1.05 ± 0.29	1.19 ± 0.25	$1.40 \pm 0.19^{**}$
$t_{1/2z}$	h	4.82 ± 1.02	5.13 ± 2.23	5.53 ± 1.76
CL _Z /F	$\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$	1.20 ± 0.21	1.01 ± 0.10	$0.93 \pm 0.08^*$
V_z/F	$\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$	7.23 ± 0.36	7.02 ± 0.84	$6.84 \pm 0.47^*$

与硝苯地平组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group

显著降低。黄芩苷 0.2 g/kg 组硝苯地平的上述药动学参数无显著变化。0.6、0.2 g/kg 黄芩苷对硝苯地平的生物半衰期无明显的影响。

2.5 黄芩苷对 CYP3A 活性的影响

硝苯地平经 CYP3A 代谢为去氧硝苯地平, 本实验以大鼠肝微粒体孵育体系中去氧硝苯地平的生成量表示 CYP3A 的活性。

孵育体系 肝微粒体 0.25 mg/mL、MgCl₂ 溶液浓度 5 mmol/L、PBS (pH 7.4) 0.1 mol/L、硝苯地平 1.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、黄芩苷的质量浓度分别为 10、30、90 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 总反应体积 0.5 mL。混匀后, 37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴中预孵育 5 min 后, 加入 1 mmol/L NADPH 溶液继续振荡孵育 30 min 后, 立即取出加入冰醋酸乙酯

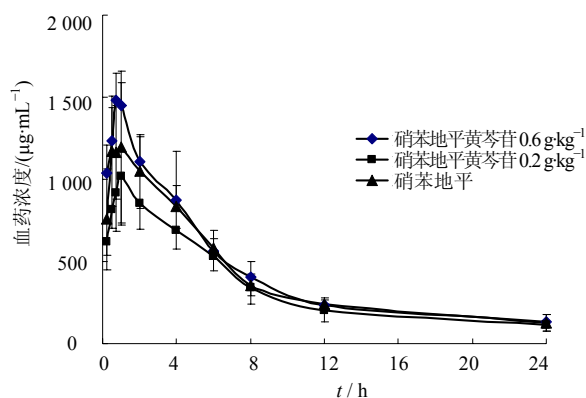


图2 大鼠硝苯地平血浓度均-时间曲线

Fig. 2 Mean plasma concentration - time curves of nifedipine in rats

1 mL 终止反应。

样品加入内标溶液 20 μL , 混匀, 5 000 r/min 低温离心 5 min, 吸取上层有机相, N_2 挥干有机溶剂后, 残渣用 200 μL 流动相复溶, 采用 LC-MS 法测定孵育液中氧化硝苯地平。对照组 CYP3A 的活性为 100%, 其他组与之比较。结果见表 5。结果表明黄芩苷可降低大鼠肝微粒体孵育体系中氧化硝苯地平的生成量, 因此, 黄芩苷可抑制大鼠肝微粒体 CYP3A 活性, 阻碍了硝苯地平氧化代谢途径。

表 5 黄芩苷对大鼠肝微粒体 CYP3A 活性影响 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Table 5 Inhibitory effect of baicalin on CYP3A activity ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

组别	质量浓度/ $(\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$	CYP3A 活性/%
对照	—	100.0 $\pm$ 13.04
黄芩苷	10	81.4 $\pm$ 10.14
	30	60.1 $\pm$ 18.04*
	90	34.6 $\pm$ 18.04**

与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs model group

3 讨论

黄芩苷是黄芩中有效成分之一, 具有多种药理活性, 在临床上的应用越来越广泛。研究黄芩苷与西药的相互作用有利于含黄芩苷制剂的开发和应用。联合使用的药物大多具有药效的协同作用, 同时也可能有相似代谢或转运途径, 表现为药动学特征的改变。黄芩苷在防治心脑血管疾病方面具有良好的功效, 硝苯地平是防治高血压等循环系统疾病的常用药物, 因此本研究探讨了黄芩苷对硝苯地平药动学方面的影响。动物实验的给药剂量是根据临床用药剂量, 按照体表面积进行换算所确定的。并且参考了相关文献^[9-11]。

CYP3A 酶系是体内重要的药物代谢酶, 参与了体内 60% 药物的代谢, 其代谢底物众多, 包括环孢素、HMG-CoA 还原酶抑制剂、苯二氮䓬类、钙通道阻滞剂、 H_1 受体拮抗剂等^[12]。硝苯地平主要经肝脏代谢, 代谢酶主要为 CYP3A 酶系^[13], 影响 CYP3A 酶系的活性或表达的药物均可影响硝苯地平的体内过程。硝苯地平经 CYP3A 酶系的特异性代谢产物为氧化硝苯地平, 因此硝苯地平可以作为 CYP3A 酶的探针药物, 用于研究药物代谢和药物的相互作用^[8, 14]。本实验建立的大鼠血浆硝苯地平和肝微粒体孵育体系中氧化硝苯地平的 HPLC-MS 测定方法灵敏度高, 重现性好, 适用于大鼠血浆中硝苯地平

浓度测定和药动学研究, 以及药物相互作用的研究。

大鼠体内研究发现, 0.6 g/kg 黄芩苷与硝苯地平合用, 对硝苯地平的药动学参数有明显的影响, AUC_{0-t} 、 C_{max} 明显增加, 生物利用度升高。口服药物生物利用度的主要影响因素是肠道细胞 CYP3A 的生物转化作用和 P-gp 对药物的主动外排作用。P-gp 是一种 ATP 依赖性膜转运体, 组织分布广泛, 在药物的吸收、分布、代谢、排泄方面的重要作用, 影响药物体内过程的重要因素^[15-17]。药物为 CYP3A 或 P-gp 的底物, 当其与 CYP3A 或 P-gp 的抑制剂同时服用后, 药物的口服生物利用度将可能升高。硝苯地平不仅是 CYP3A 的底物, 同时也是 P-gp 的底物^[14, 18]。本研究发现黄芩苷可抑制大鼠肝微粒体 CYP3A 活性, 阻碍了硝苯地平氧化代谢途径。有研究发现, 黄芩苷可抑制 P-gp 的活性, 使他莫昔芬、尼莫地平等药物的药动学特征发生改变^[19-21]。黄芩苷体外可增加肝癌细胞的孕烷 X 受体、组成性雄甾烷受体的活性, 上调 CYP3A4、MDR1 的表达^[22], 但是在体内黄芩苷是否具有此作用和药动学意义, 有待于进一步研究。

综上所述, 与含有黄芩苷的药物合用, 硝苯地平的体内消除延长, 生物利用度提高, 可能会导致硝苯地平体内蓄积, 使药理效应增强, 不良反应增加。黄芩苷与 CYP3A 底物合用时, 存在药物相互作用的风险。但由于可能存在的药物代谢酶的种属差异, 人体是否具有相似作用, 需进一步研究。

参考文献

- [1] 文 敏, 李 雪, 付守廷. 黄芩苷药理作用研究新进展 [J]. 沈阳药科大学学报, 2008, 25(2): 158-162.
- [2] Ciesielska E, Gwardys A, Metodiewa D. Anticancer, antiradical and antioxidative actions of novel Antoksyd S and its major components, baicalin and baicalein [J]. *Anticancer Res*, 2002, 22(5): 2885-2891.
- [3] Huang H C, Wang H R, Hsieh L M. Antiproliferative effect of baicalein, a flavonoid from a Chinese herb, on vascular smooth muscle cell [J]. *Eur J Pharmacol*, 1994, 251(1): 91-93.
- [4] 于宜平, 张 艳, 李 红, 等. 黄芩苷对角叉菜胶致热大鼠解热作用的 PK-PD 模型研究 [J]. 中草药, 2014, 45(4): 527-531
- [5] Taira Z, Yabe K, Hamaguchi Y, et al. Effects of Sho-saiko-to extract and its components, baicalin, baicalein, glycyrrhizin and glycyrrhetic acid, on pharmacokinetic behavior of salicylamide in carbon tetrachloride intoxicated

- rats [J]. *Food Chem Toxicol*, 2004, 42(5): 803-807.
- [6] Feng J, Xu W, Tao X, *et al.* Simultaneous determination of baicalin, baicalein, wogonin, berberine, palmatine and jatrorrhizine in rat plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry and application in pharmacokinetic studies after oral administration of traditional Chinese medicinal preparations containing scutellaria-coptis herb couple [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2010, 53(3): 591-598.
- [7] Fong S Y K, Wong Y C, Zuo Z. Development of a SPE-LC/MS/MS method for simultaneous quantification of baicalein, wogonin, oroxylin A and their glucuronides baicalin, wogonoside and oroxyloside in rats and its application to brain uptake and plasma pharmacokinetic studies [J]. *J Pharma Biomed Anal*, 2014, 97: 9-23.
- [8] Spaggiari D, Geiser L, Daali Y, *et al.* A cocktail approach for assessing the *in vitro* activity of human cytochrome P450s: An overview of current methodologies [J]. *J Pharma Biomed Anal*, 2014, 101: 221-237.
- [9] Xing J, Chen X, Zhong D. Absorption and enterohepatic circulation of baicalin in rats [J]. *Life Sci*, 2005, 78(2): 140-146.
- [10] Gao N, Zou D, Qiao H L. Concentration-dependent inhibitory effect of Baicalin on the plasma protein binding and metabolism of chlorzoxazone, a CYP2E1 probe substrate, in rats *in vitro* and *in vivo* [J]. *PloS One*, 2013, 8(1): e53038.
- [11] Cheng Z Y, Tian X, Gao J, *et al.* Contribution of baicalin on the plasma protein binding displacement and CYP3A activity inhibition to the pharmacokinetic changes of nifedipine in rats *in vivo* and *in vitro* [J]. *PloS One*, 2014, 9(1): e87234.
- [12] Lau W C, Gurbel P A. Antiplatelet drug resistance and drug-drug interactions: Role of cytochrome P450 3A4 [J]. *Pharm Res*, 2006, 23(12): 2691-2708.
- [13] Yamazaki H, Nakano M, Imai Y, *et al.* Roles of cytochrome b5 in the oxidation of testosterone and nifedipine by recombinant cytochrome P450 3A4 and by human liver microsomes [J]. *Arch Biochem Biophys*, 1996, 325(2): 174-182.
- [14] Lee C K, Choi J S, Choi D H. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on the pharmacokinetics of nifedipine in rats: Possible role of P-gp and CYP3A4 inhibition by HMG-CoA reductase inhibitors [J]. *Pharmacol Rep*, 2015, 67(1): 44-51.
- [15] Legrand O, Simonin G, Zittoun R, *et al.* Both P-gp and MRP contribute to drug resistance in AML [J]. *Leukemia*, 1998, 12(8): 1327-1328.
- [16] Lin J H. Drug-drug interaction mediated by inhibition and induction of P-glycoprotein [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2003, 55(1): 53-81.
- [17] Rautio J, Humphreys J E, Webster L O, *et al.* *In vitro* p-glycoprotein inhibition assays for assessment of clinical drug interaction potential of new drug candidates: a recommendation for probe substrates [J]. *Drug Metab Dispos*, 2006, 34(5): 786-792.
- [18] Choi J S, Choi J S, Choi D H. Effects of licochalcone A on the bioavailability and pharmacokinetics of nifedipine in rats: possible role of intestinal CYP3A4 and P-gp inhibition by licochalcone A [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2014, 35(7): 382-390.
- [19] Lee Y, Yeo H, Liu S H, *et al.* Increased anti-P-glycoprotein activity of baicalein by alkylation on the A ring [J]. *J Med Chem*, 2004, 47(22): 5555-5566.
- [20] Cho Y A, Choi J S, Burm J P. Effects of the antioxidant baicalein on the pharmacokinetics of nimodipine in rats: A possible role of P-glycoprotein and CYP3A4 inhibition by baicalein [J]. *Pharmacol Rep*, 2011, 63(4): 1066-1073.
- [21] Li C, Kim M, Choi H, *et al.* Effects of baicalein on the pharmacokinetics of tamoxifen and its main metabolite, 4-hydroxytamoxifen, in rats: Possible role of cytochrome p450 3A4 and P-glycoprotein inhibition by baicalein [J]. *Arch Pharm Res*, 2011, 34(11): 1965-1972.
- [22] Li Y, Wang Q, Yao X, *et al.* Induction of CYP3A4 and MDR1 gene expression by baicalin, baicalein, chlorogenic acid, and ginsenoside Rf through constitutive androstane receptor- and pregnane X receptor-mediated pathways [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 640(1-3): 46-54.