

大黄酸对大鼠灌胃高剂量对乙酰氨基酚的代谢和排泄的影响

卢千峰, 李佩瑾, 姜文娇, 裴雪, 孙乙琳, 郝琨*

中国药科大学 药物科学研究院 药物代谢动力学实验室, 江苏 南京 210009

摘要: **目的** 研究大黄酸对大鼠 ig 高剂量对乙酰氨基酚代谢、排泄的影响, 阐述大黄酸对药物性肝损伤的保护作用及其机制。**方法** 将 SD 大鼠随机分为对乙酰氨基酚组 (2.5 g/kg) 和对乙酰氨基酚 (2.5 g/kg) 联用大黄酸组 (125 mg/kg), 分别采集两组大鼠血浆、尿液和粪便样品, 测定对乙酰氨基酚的体内药物浓度, 比较对乙酰氨基酚单用组和联用大黄酸后对乙酰氨基酚的体内药物浓度差异。**结果** 对乙酰氨基酚联合大黄酸后对乙酰氨基酚的药动学行为较单用组有明显改变。与单用比较, 联用组对乙酰氨基酚的 AUC、 $C_{\max}$ 均有明显降低。尿粪排泄的结果显示对乙酰氨基酚主要以原型、葡萄糖醛酸结合物和硫酸结合物的形式从尿液排泄, 48 h 内联用组的原型、葡萄糖醛酸结合物和硫酸结合物的尿粪排泄量要高于单用组, 表明大黄酸能够促进对乙酰氨基酚的排泄速率。**结论** 大黄酸可以显著影响高剂量对乙酰氨基酚的药动学行为, 通过增加对乙酰氨基酚的排泄而降低对乙酰氨基酚在体内的暴露, 从药动学的角度阐释大黄酸对药物性肝损伤的保护作用。

关键词: 大黄酸; 对乙酰氨基酚; 药动学; 排泄

中图分类号: R969.2

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2017)03-0370-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.03.003

Effects of rhein on metabolism and excretion in rat ig high-dose paracetamol

LU Qian-feng, LI Pei-jin, JIANG Wen-jiao, PEI Xue, SUN Yi-lin, HAO Kun

Key Laboratory of Drug Metabolism & Pharmacokinetics, Institute of Pharmaceutical Sciences, China Pharmaceutical University, Nanjing, 210009, China

Abstract: **Objective** To study the effects of rhein on metabolism and excretion in rats ig high-dose acetaminophen, and to elucidate the protective mechanism of rhein on drug-induced liver injury. **Methods** SD rats were randomly divided into paracetamol group (2.5 g/kg) and combination of paracetamol (2.5 g/kg) with rhein (125 mg/kg) group. The plasma, urinary and excreta samples were collected to determine the concentrations of paracetamol. Then compare the difference of the concentration of paracetamol in the paracetamol alone and combination with rhein group. **Results** Pharmacokinetic parameters of paracetamol combined with rhein were significantly different with those in the single group. Compared with paracetamol alone, the AUC and $C_{\max}$ of paracetamol in combination group were significantly decreased. Urinary and fecal excretion results showed that paracetamol was mainly excreted in urine in the form of prototypes, glucuronide conjugates, and sulfuric acid conjugates. The urinary and fecal excretion of paracetamol prototypes, glucuronide conjugates, and sulfuric acid conjugates in the combination with rhein group were significantly higher than those in the single administration group in 48 h, indicating that the urinary and fecal excretion rate of acetaminophen was increased after administration of rhein. **Conclusion** Rhein can significantly affect the pharmacokinetics of paracetamol, and reduce the exposure of acetaminophen *in vivo* by increasing the excretion of paracetamol, elucidating its hepatoprotective role from pharmacokinetic perspective.

Key words: rhein; paracetamol; pharmacokinetics; excretion

药物经体内代谢生成的代谢物往往由于携带亲电基团而对组织器官产生氧化应激和脂质过氧化损伤。对乙酰氨基酚是乙酰苯胺类解热镇痛药, 是常用的解热镇痛药。其常规剂量用药安全可靠, 但在

大剂量误服情况下则可引起动物和人严重肝肾损伤, 甚至死亡^[1-2], 高剂量对乙酰氨基酚的肝毒性是造成急性肝衰竭的最频繁原因^[3]。其毒性机制是过量的对乙酰氨基酚激活了除主要代谢途径葡萄糖醛

收稿日期: 2016-11-14

基金项目: 国家自然科学基金青年项目资助 (81302839)

作者简介: 卢千峰, 男, 硕士研究生, 从事药物代谢动力学。Tel: (025)83271192 E-mail: cpulufeng@163.com

*通信作者 郝琨, 男, 副研究员, 从事药物代谢动力学和药动学-药效学结合模型, Tel: (025)83271170 E-mail: haokun@cpu.edu.cn

酸基转移酶二相代谢以外的 CYP2e1 和 CYP1a2 代谢^[4], 代谢为毒性物质 *N*-乙酰-对-苯醌亚胺(NAPQI), 产生的大量 NAPQI 可迅速与解毒物质谷胱甘肽结合并耗竭谷胱甘肽, 剩余的 NAPQI 与功能蛋白质巯基基团产生共价结合, 继而引起严重的氧化应激, 最终导致干细胞破裂坏死^[5]。而在常规剂量下, 对乙酰氨基酚主要经原型、葡萄糖醛酸结合物和硫酸结合物的形式在体内存在和排出, 不会产生毒性代谢产物 NAPQI。

蒽醌类成分是大黄中主要的有效部位, 大黄酸是大黄蒽醌中含量最高的成分。研究表明大黄酸具有抗炎和抗氧化活性, 可以有效地抑制内脏器官病变, 其主要机制是可剂量相关性地抑制炎症超氧阴离子的产生和趋化现象改善炎症浸润, 另一方面是作为众多单电子还原黄素酶的底物, 继而可以产生强大的抗氧化作用^[6]。Zhao等^[7]研究指出, 大黄酸可以降低由对乙酰氨基酚引起的药物性肝损伤丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)等肝功能指标升高, 同时还可以使对乙酰氨基酚诱导的活性氧、丙二醛和谷胱甘肽升高得以恢复至正常水平, 肝脏的组织病理损伤也得到了明显改善, 提示大黄酸可以作为临床潜在的解毒剂改善由对药物性肝损伤所引起的肝功能升高, 恢复正常的肝脏机能。本研究考察了对乙酰氨基酚与大黄酸合用的情况下的大鼠药动学行为的改变, 从药动学的角度诠释大黄酸对药物性肝损伤保护作用的机制。

1 材料

1.1 仪器

Shimadzu LC-2010C 高效液相色谱仪(日本岛津公司); XW-80A Vortex 涡旋混合器(上海青浦沪西仪器厂); 台式低速离心机(Eppendorf MixMate)。

1.2 试剂

甲醇(色谱纯)为 Merck 公司产品, 水为超纯水, 其余试剂均为市售分析纯。

1.3 动物

SD 大鼠 24 只, 体质量 200~220 g, 雌雄各半, 由上海西普尔-必凯实验动物有限公司提供, 动物生产许可证号 SCXK(沪)2013-0016。

1.4 试药

对乙酰氨基酚葡萄糖醛酸钠盐、对乙酰氨基酚硫酸钾盐对照品(Sigma-Aldrich, 质量分数>97%); 对乙酰氨基酚、茶碱(上海麦克林生化科技有限公

司, 质量分数≥99%); 大黄酸(江苏南通飞宇生物科技有限公司, 质量分数>97%)。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

2.1.1 血浆样品检测色谱条件 Agilent 3μC₁₈ 色谱柱(150 mm×2.00 mm, 3 μm); 流动相: 甲醇-水(0.01 mol/L 磷酸, 0.1%三乙胺)(12:88); 检测波长: 248 nm; 体积流量: 1 mL/min; 柱温: 30 ℃。

2.1.2 尿粪排泄样品检测色谱条件 Agilent 3μC₁₈ 色谱柱(150 mm×2.00 mm, 3 μm); 流动相: 甲醇-磷酸二氢钾缓冲盐溶液(6:94, 磷酸调节 pH 3.7); 检测波长 248 nm; 体积流量: 1 mL/min; 柱温: 30 ℃。

2.2 样品处理

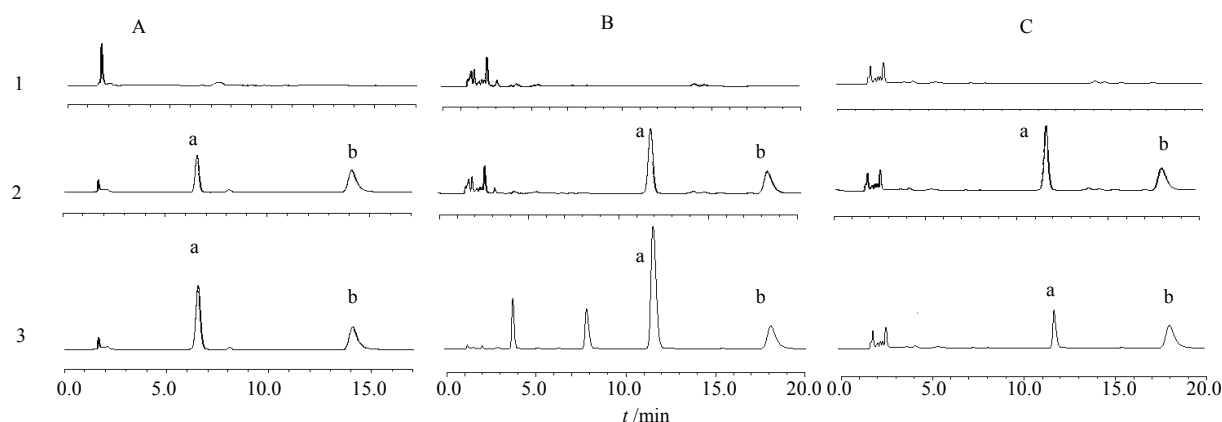
2.2.1 血浆样品处理 准确吸取血浆 50 μL, 加入 100 μg/mL 内标茶碱溶液 10 μL, 混合后加入醋酸乙酯 1 mL, 涡旋混合器震荡 3 min, 4 000 r/min 离心 10 min, 取上清液挥干后加入 100 μL 流动相复溶, 18 000 r/min 离心 10 min, 取 20 μL 直接进样, 测定对乙酰氨基酚质量浓度。

2.2.2 尿样样品处理 准确吸取大鼠尿液 10 μL, 加入 100 μg/mL 内标茶碱溶液 10 μL, 加入 980 μL 超纯水, 稀释 100 倍, 于涡旋液体混合器上震荡 1 min, 18 000 r/min 离心 10 min, 吸取上清液 200 μL 置于另一离心管中, 18 000 r/min 离心 10 min, 取上清 20 μL 进样, 测定对乙酰氨基酚、葡萄糖醛酸结合物和硫酸结合物质量浓度。

2.2.3 粪便样品处理 粪便样品称定质量、研磨, 按 1:5 比例加入超纯水研磨均匀, 取出 200 μL 粪便样品, 加入 100 μg/mL 内标茶碱溶液 10 μL, 加入 190 μL 超纯水, 稀释 2 倍, 于涡旋液体混合器上震荡 1 min, 18 000 r/min 离心 10 min, 吸取上清液 200 μL 置于另一离心管中, 18 000 r/min 离心 10 min, 取上清 20 μL 进样, 测定对乙酰氨基酚, 葡萄糖醛酸结合物和硫酸结合物的质量浓度。

2.3 专属性试验

血浆中对乙酰氨基酚和内标的保留时间分别为 6.3、13.7 min, 尿液中对乙酰氨基酚和内标的保留时间分别为 11.4、18.3 min, 粪便中对乙酰氨基酚和内标的保留时间分别为 11.3、18.2 min。血浆、尿液和粪便中内源性杂质均不干扰对乙酰氨基酚和内标的色谱峰, 方法专属性较高, 见图 1。



1-空白 2-空白样本+对照品+内标 3-大鼠给药后样品 A-大鼠血浆样品 B-大鼠尿液样品 C-大鼠粪便样品 a-对乙酰氨基酚 b-内标
1-blank samples 2-blank samples + reference substance + internal standard C-samples after administrations A-rat plasma B-rat urine C-rat feces
a-paracetamol b-internal standard

图 1 大鼠 ig 对乙酰氨基酚、大黄酸的 HPLC 图谱

Fig. 1 HPLC chromatograms of rats sample after ig paracetamol and rhein

2.4 标准曲线的制备

精密称取对乙酰氨基酚对照品 10 mg, 加甲醇至 0.5 mL, 配成 20 mg/mL 的储备液, 临用时稀释配制成相应质量浓度的工作液。精密称取茶碱对照品 10 mg, 加入甲醇至 10 mL, 配制成 1 mg/mL 内标储备液, 4 °C 保存, 临用时配制成相应质量浓度。精密吸取系列质量浓度的对乙酰氨基酚对照品工作液 10 μ L, 挥干后分别加入空白血浆 50 μ L, 制成终质量浓度分别为 0.5、2、10、50、100、200、500、1 000 μ g/mL 系列血浆样品。按样品处理项下方法进行处理后进样测定。精密吸取系列质量浓度的对乙酰氨基酚对照品工作液 10 μ L, 挥干后分别加入空白尿液 10 μ L, 制成终质量浓度分别为 50、100、200、500、1 000、2 000 μ g/mL 系列尿液样品。按样品处理项下方法进行处理后进样测定。精密吸取系列质量浓度的对乙酰氨基酚对照品工作液 10 μ L, 挥干后分别加入按 1:5 比例稀释后的空白粪便 200 μ L, 制成终质量浓度分别为 5、10、20、50、200、500、1 000 μ g/mL 系列粪便样品。按样品处理项下方法进行处理后进样测定。

以样品峰面积与内部峰面积比对样品的质量浓度以最小二乘法进行线性回归, 结果见表 1。结果表明, 对乙酰氨基酚在选定的浓度范围内线性良好。

2.5 样品冻融及储备液稳定性试验

考察对乙酰氨基酚储备液 (1 000 μ g/mL) 4 °C 放置 7 d 的稳定性, 以及血浆、尿液和粪便 5、50、500 μ g/mL 质控样品的冻融稳定性 (-20 °C、室温

25 °C), 见表 2。

表 1 对乙酰氨基酚在不同样本中的线性关系

Table 1 Linearity of paracetamol in various samples

样本	线性方程	r	线性范围/ (μ g·mL ⁻¹)
血浆	$Y=95.11 X-0.35$	0.998 8	0.5~1 000
尿液	$Y=2.37 \times 10^{-5} X-0.34$	0.999 1	5~200
粪便	$Y=2.72 \times 10^{-5} X-4.05$	0.998 2	5~1 000

表 2 储备液及血浆、尿液、粪便中对乙酰氨基酚的冻融稳定性试验结果 ($\bar{x} \pm s, n=5$)

Table 2 Results of freeze-thaw stability tests of paracetamol in standard solution, plasma, urine, and excreta samples ($\bar{x} \pm s, n=5$)

样品	质量浓度/ (μ g·mL ⁻¹)	冻融稳定性	
		实测值/%	RSD/%
储备液	1000	101.9 $\pm$ 3.1	3.01
血浆	5	94.8 $\pm$ 7.7	8.12
	50	101.5 $\pm$ 8.3	8.18
	500	100.7 $\pm$ 9.8	9.73
	5	107.4 $\pm$ 9.5	8.85
尿液	50	99.9 $\pm$ 8.0	8.01
	100	101.4 $\pm$ 7.9	7.79
粪便	5	97.9 $\pm$ 10.2	10.42
	50	99.1 $\pm$ 9.2	9.28
	500	102.7 $\pm$ 10.1	9.83

对乙酰氨基酚储备液在 4 ℃ 放置 7 d 后, 回收率均接近于 100%, 表明储备液在 4 ℃ 放置一周内稳定。血浆、尿液和粪便样品在-20 ℃、室温 25 ℃ 冻融后, 对乙酰氨基酚准确度均在 85%~115%, 表明对乙酰氨基酚在上述条件下稳定。

2.6 准确度和精密度试验

用甲醇稀释对乙酰氨基酚对照品储备液, 分别配制 5、50、500 μg/mL 的血浆、尿液、及粪便质控样品各 5 份, 分别按样品处理项下方法进行处理后进样测定, 计算准确度和精密度, 见表 3。

表 3 血浆、尿液以及粪便中对乙酰氨基酚的准确度和精密度试验结果 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Table 3 Results of accuracy and precision tests of paracetamol in plasma, urine, and excreta samples ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

样本	质量浓度/ (μg·mL ⁻¹)	日内			日间		
		实测值/(μg·mL ⁻¹)	回收率/%	RSD/%	实测值/(μg·mL ⁻¹)	回收率/%	RSD/%
血浆	5	5.3±0.6	106.00	11.32	5.9±0.4	110.00	7.27
	50	49.6±4.4	99.20	8.87	59.0±4.2	104.00	8.02
	500	515.4±28.7	103.08	5.57	487.4±37.7	97.48	7.73
尿液	5	5.3±0.7	106.00	13.21	4.8±0.5	96.00	10.42
	50	50.7±5.1	101.40	10.06	52.7±4.9	105.40	9.30
	100	99.8±9.3	99.80	9.32	110.8±10.2	110.80	9.21
粪便	5	4.7±0.5	94.00	10.64	4.9±0.6	98.00	12.24
	50	48.8±4.9	97.60	10.04	45.7±4.9	91.40	10.72
	500	501.6±39.3	100.32	7.83	507.8±50.5	101.56	9.94

结果表明 3 个质量浓度对乙酰氨基酚在血浆、尿液以及粪便中的准确度在 85%~115%, 精密度均小于 15%, 表明本法可以用于生物样品中对乙酰氨基酚的测定, 测定结果符合相关规定。

2.7 大鼠体内药动学研究

取健康 SD 大鼠 12 只, 体质量 200~220 g, 随机分为对乙酰氨基酚组和对乙酰氨基酚联用大黄酸组, 每组 6 只。于实验室饲养数日以适应环境, 实验前禁食一夜, 自由饮水。乙酰氨基酚组 ig 对乙酰氨基酚 2.5 g/kg。联用组 ig 对乙酰氨基酚溶液 2.5 g/kg, 10 min 后 ig 大黄酸 125 mg/kg。对乙酰氨基酚大鼠药动学研究所用剂量选择参考文献报道^[7], 大黄酸合用剂量依据前期非临床药理毒理给药剂量折算得到。给药后 0.25、0.5、1、2、3、4、6、8、12、24、48 h 大鼠眼眶采血 0.25 mL, 肝素抗凝、离心分离血浆, 冻存至-20 ℃。按样品处理项下方法进行处理后进样测定, 药时曲线见图 2。结果表明, 联用组与对乙酰氨基酚组的主要药动学参数差异均有显著性 ($P < 0.05$)。联用组的 AUC、 C_{max} 、 V/F 小于对乙酰氨基酚组, 而 CL/F 大于对乙酰氨基酚组。 t_{max} 、 $t_{1/2}$ 无明显变化, 可能是大黄酸加速了对乙酰氨基酚在大鼠体内的消除, 从而使对乙酰氨基酚在血液中的浓度降低, 导致其 AUC 明显减少。

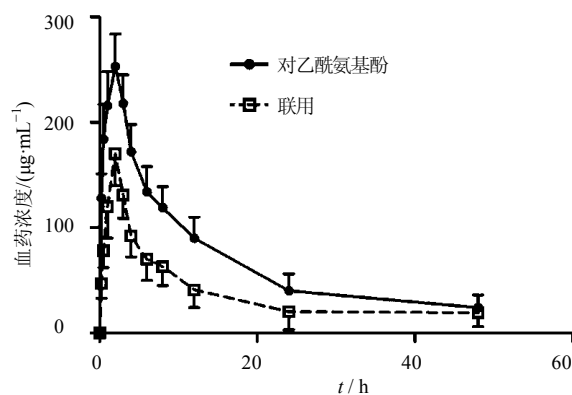


图 2 大鼠 ig 对乙酰氨基酚、大黄酸的药时曲线 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Fig. 2 Plasma concentration - time curves of rats after ig paracetamol and rhein ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

采用 Winnolin 药动学分析软件计算药动学参数, 并采用 SPSS 11.5 版统计学软件分析组间药动学参数。主要药动学参数结果见表 4。

2.8 大鼠体内代谢和排泄研究

取健康 SD 大鼠 12 只, 分成两组, 每组 6 只, 各饲养于标准代谢鼠笼中, 保持室温 (25±1) ℃, 相对湿度为 60%, 自由进食标准数量级及饮水, 并于实验前 12 h 禁食, 但自由饮水。给药方式同血浆药动学研究, 分别于给药后 24、48 h 收集大鼠尿液

表 4 大鼠 ig 对乙酰氨基酚、大黄酸后对乙酰氨基酚药动学参数 ($\bar{x} \pm s, n=5$)

Table 4 Pharmacokinetic parameters of paracetamol in rats after ig paracetamol and rhein ($\bar{x} \pm s, n=5$)

参数	单位	对乙酰氨基酚组	联用组
$t_{1/2}$	h	11.2±2.3	12.9±2.6
t_{max}	h	2.0±0.63	2.0±0.63
C_{max}	$\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	246.95±29.8	177.35±21.48*
$AUC_{0-\infty}$	$\text{h}\cdot\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	5 346.9±982.1	3 234.3±554.6*
V/F	$\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$	8.1±2.6	13.4±3.1*
Cl/F	$\text{mL}\cdot\text{h}\cdot\text{kg}^{-1}$	467.9±275.2	773.0±272.2*

与对乙酰氨基酚组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs paracetamol group

和粪便。尿粪样品中测得的对乙酰氨基酚、葡萄糖醛酸结合物和硫酸结合物,葡萄糖醛酸结合物和硫酸结合物的排泄量已经过物质的量质量校正转换为对乙酰氨基酚原型排泄量,见表 5。

结果表明尿液是对乙酰氨基酚原药和代谢物的主要排泄途径。对乙酰氨基酚组尿液中 48 h 内三者排泄量总和达到给药量的 62.6%,而粪便中总排泄量达到给药量的 2.3%。联用组尿液中 48 h 内三者排泄量总和达到给药量的 83.6%,而粪便中总排泄量达到给药量的 2.6%。对乙酰氨基酚联用大黄酸后 48 h 内对乙酰氨基酚、葡萄糖醛酸结合物和硫酸结合物三者的尿液的排泄量均要高于对乙酰氨基酚

表 5 大鼠 ig 对乙酰氨基酚、大黄酸后对乙酰氨基酚在尿液、粪便中的排泄量

Table 5 Urinary and fecal excretion amounts of paracetamol in rats after ig paracetamol and rhein

介质	组别	观察时间/h	对乙酰氨基酚排泄量/mg				
			原型	葡萄糖醛酸结合物	硫酸结合物	不同时间段排泄量	累积排泄量
尿液	对乙酰氨基酚	24	60.9	73.4	42.4	176.7	176.7
		48	44.1	53.8	38.5	136.4	313.1
	联用	24	85.9	98.1	65.1	249.1	249.1
		48	58.7	67.1	44.9	170.7	419.8
粪便	对乙酰氨基酚	24	2.5	3.1	1.6	7.2	7.2
		48	1.4	2.2	1.1	4.7	11.9
	联用	24	2.9	3.1	1.3	7.3	7.3
		48	2.1	2.6	1.0	5.7	13.0

组,提示大黄酸可以明显地促进对乙酰氨基酚及其代谢物的排泄,降低了对乙酰氨基酚在体内的暴露时间和程度,有效地降低了对乙酰氨基酚引起的药物性肝损伤的发生几率。

2.9 大黄酸对对乙酰氨基酚药物性肝损伤的保护作用

测定大鼠血浆中的 ALT、AST 水平以评估大黄酸对对乙酰氨基酚诱导的药物性肝损伤及大黄酸的肝损伤保护作用。实验通过贝克曼自动生化分析仪测定 ALT、AST,结果见表 6。

可见对乙酰氨基酚组 ALT、AST 水平显著高于假手术组和联用组。与对照组比较,对乙酰氨基酚组大鼠血浆中 ALT 水平上升近 11 倍,AST 水平上升近 4 倍。

大鼠肝脏样本在 4%中性福尔马林缓冲液中固定 24 h,石蜡包埋切为厚度为 5 μm 的切片,并用

苏木精-曙红(HE)染色,在光学显微镜下检查,肝脏组织学切片见图 3。可见对乙酰氨基酚组中的大鼠肝脏切片均显示比较严重的肝损伤,具有明显的中心坏死、出血和白细胞浸润。在对照组和联用组中,肝损伤参数如坏死和白细胞浸润均低于对乙酰氨基酚单用组。

表 6 大鼠 ig 对乙酰氨基酚、大黄酸后血浆 ALT、AST 水平测定结果 ($\bar{x} \pm s, n=5$)

Table 6 Determination of ALT and AST levels in rat serum after ig paracetamol and rhein ($\bar{x} \pm s, n=5$)

组别	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)
对照	67±17	140±34
对乙酰氨基酚	775±123	591±103
联用	258±44	208±41

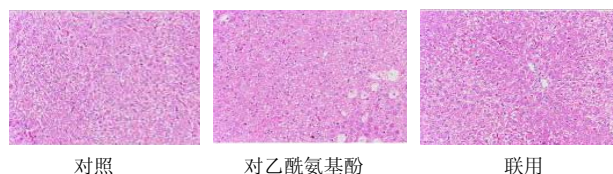


图3 大鼠ig对乙酰氨基酚、大黄酸的肝脏组织切片

Fig. 3 Liver biopsy pathology of rats after ig paracetamol and rhein

3 讨论

文献调研发现对乙酰氨基酚高剂量会造成大鼠的急性药物性肝损伤, 肝脏指标ALT和AST先上升, 后回归正常水平^[5]。大黄酸能够在一定程度上改善对乙酰氨基酚诱导的肝损伤, 这种肝保护作用主要是得益于大黄酸的抗氧化作用^[6-7]。

本研究从药代动力学相互作用的角度来探讨在大黄酸合用情况下对乙酰氨基酚药代动力学行为是否受到影响, 是否存在药动学的相互作用。血浆药动学试验结果表明单用对乙酰氨基酚组 AUC, C_{max} 明显高于大黄酸合用组。大黄酸的合用可以影响对乙酰氨基酚的药动学行为, 改变了对乙酰氨基酚在体内的暴露, 提示大黄酸有可能影响了对乙酰氨基酚的代谢和排泄消除过程。代谢排泄试验结果也证实对乙酰氨基酚主要从尿液排泄, 粪便排泄极少。48 h 内尿液中原型, 葡萄糖醛酸结合物和硫酸结合物 3 种形式总排泄量占到 60% 以上, 粪便不到 3%。同时从尿液中原型, 葡萄糖醛酸结合物和硫酸结合物三种形式的排泄速率分析 48 h 后尿液中的原型及两个代谢物仍然有排泄的趋势, 进一步证实原型、葡萄糖醛酸结合物和硫酸结合物 3 种形式均通过尿液排泄。试验结果表明, 对乙酰氨基酚单独给

药和与大黄酸联用给药后, 大黄酸显著地促进了对乙酰氨基酚及 II 相结合物从尿液排泄, 这种加速排泄的作用也说明了大黄酸对药物性肝损伤的保护作用不仅是由于大黄酸抗氧化的药效学作用, 还可以是由于药动学相互作用引起的。

参考文献

- [1] Manov I, Hirsh M, Iancu T C. Acetaminophen hepatotoxicity and mechanisms of its protection by *N*-acetylcysteine: a study of Hep3B cells [J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2002, 53(6): 489-500.
- [2] Jaeschke H, Williams C D, McGill M R, et al. Models of drug-induced liver injury for evaluation of phytotherapeutics and other natural products [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 55: 279-289.
- [3] Perkins J D. Acetaminophen sets records in the United States: number 1 analgesic and number 1 cause of acute liver failure [J]. *Liver Transpl*, 2006, 12(4): 682-686.
- [4] Zaher H, Buters J T, Ward J M, et al. Protection against acetaminophen toxicity in CYP1A2 and CYP2E1 double-null mice [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1998, 152(1): 193-199.
- [5] Jaeschke H, McGill M R, Ramachandran A. Oxidant stress, mitochondria, and cell death mechanisms in drug-induced liver injury: lessons learned from acetaminophen hepatotoxicity [J]. *Drug Metab Rev*, 2012, 44(1): 88-106.
- [6] Zhou Y X, Xia W, Yue W, et al. Rhein: a review of pharmacological activities [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015(1): 578107.
- [7] Zhao Y L, Zhou G D, Yang H B, et al. Rhein protects against acetaminophen-induced hepatic and renal toxicity [J]. *Food Chem Toxicol*, 2011, 49(8): 1705-1710.