

瑞舒伐他汀对格列喹酮在 2 型糖尿病大鼠体内药动学参数的影响

夏荣平, 朱恩泽, 张华斌, 洪宗元*

皖南医学院 药理教研室, 安徽 芜湖 241003

摘要:目的 探究瑞舒伐他汀对格列喹酮在 2 型糖尿病大鼠体内药动学参数的影响。方法 采用高糖高脂饲料喂养与 ip 低剂量链脲佐菌素 (40 mg/kg) 相结合的方法制备 SD 大鼠 2 型糖尿病模型。2 型糖尿病大鼠先 ig 瑞舒伐他汀 (10 mg/kg), 0.5 h 后再 ig 格列喹酮 (15 mg/kg), 于给药后 0.5、1.5、2、2.5、4、6、8 h 颈动脉取血。采用高效液相色谱法测定大鼠血浆中格列喹酮的浓度, 绘制血药浓度-时间曲线, 计算药动学参数。结果 在 2 型糖尿病大鼠中, 与格列喹酮单用相比, 与瑞舒伐他汀联用之后, 格列喹酮的 $t_{1/2}$ 明显延长 ($P < 0.01$), 血浆清除率 (CL) 明显降低 ($P < 0.01$), 达峰浓度 (C_{max})、药-时曲线下面积 (AUC) 明显增加 ($P < 0.01$)。结论 瑞舒伐他汀和格列喹酮联用后, 可明显改变格列喹酮在 2 型糖尿病大鼠体内的药动学参数, 提高其血药浓度。因此, 当两药联用时, 应特别注意潜在的药物相互作用和格列喹酮的使用剂量。

关键词: 格列喹酮; 瑞舒伐他汀; 2 型糖尿病; 药动学; 高效液相色谱

中图分类号: R286.02 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)05-0970-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.05.007

Effects of rosuvastatin on pharmacokinetics parameters of gliquidone in type 2 diabetic rats

XIA Rong-ping, ZHU En-ze, ZHANG Hua-bin, HONG Zong-yuan

Department of Pharmacology, Wannan Medical College, Wuhu 241003, China

Abstract: Objective To investigate the effects of rosuvastatin on the pharmacokinetics parameters of gliquidone in type 2 diabetic rats. **Methods** Type 2 diabetic models were made in SD rats by feeding high-sugar/high-fat food and ip administered with streptozotocin (40 mg/kg). Type 2 diabetic rats were ig administered with rosuvastatin (10 mg/kg), and then gliquidone (15 mg/kg) 0.5 h later. The carotid blood samples were taken at 0.5, 1.5, 2, 2.5, 4, 6, and 8 h after administration, respectively. The concentration of gliquidone in plasma was determined by HPLC method. The concentration-time curve and main pharmacokinetic parameters of gliquidone in plasma were calculated. **Results** In type 2 diabetic rats, compared with gliquidone alone, the $t_{1/2}$ of gliquidone combined with rosuvastatin was significantly prolonged ($P < 0.05$), the plasma clearance (CL) was significantly decreased ($P < 0.01$), and the peak concentration (C_{max}) and the area under the curve (AUC) were significantly increased ($P < 0.01$). **Conclusion** Rosuvastatin combined with gliquidone can significantly change the pharmacokinetic parameters of gliquidone in type 2 diabetic rats and increase its plasma concentration. Therefore, when the two drugs are used together, special attention should be paid to the potential drug interaction and the dosage of gliquidone.

Key words: gliquidone; rosuvastatin; type 2 diabetic; pharmacokinetics; HPLC

血脂异常是 2 型糖尿病患者主要并发症^[1], 其不仅在 2 型糖尿病的发病机制中起关键作用, 还是导致糖尿病患者出现心血管风险的重要因素^[2]。与健康个体相比, 血脂异常的糖尿病患者发病率和死亡率都明显上升^[3]。为了预防和延缓糖尿病血脂异

常患者的发病或死亡, 单一药物的治疗方法逐渐被淘汰, 药物联合治疗成为了目前最好的策略。格列喹酮是第 2 代磺脲类降糖药物, 属于促胰岛素分泌剂, 口服吸收快, 作用温和, 适用于单纯饮食治疗不能理想控制的 2 型糖尿病患者, 是治疗糖尿病、

收稿日期: 2022-03-07

基金项目: 安徽省科技攻关计划项目 (1501041157)

作者简介: 夏荣平 (1996—), 男, 初级药师, 硕士, 研究方向为定量药理学。E-mail: 849629058@qq.com

*通信作者: 洪宗元, 男, 教授, 博士, 研究方向为定量药理学。E-mail: zyhong@wnmc.edu.cn

糖尿病肾病的一线药物^[4]。瑞舒伐他汀是亲水性他汀类调血脂药，可有效降低患者的低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）水平，并增加高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）水平，临床上主要用于治疗高胆固醇血症、高脂血症、混合性血脂异常、高甘油三酯血症等^[5]。格列喹酮和瑞舒伐他汀在临床上常用于治疗 2 型糖尿病及其并发症^[6]。瑞舒伐他汀对格列喹酮药动学参数的影响尚未阐明。本研究考察了瑞舒伐他汀对格列喹酮在 2 型糖尿病大鼠体内血浆药物浓度的影响，观察了联用瑞舒伐他汀后格列喹酮的主要药动学参数的变化，为瑞舒伐他汀和格列喹酮两药临床联用治疗 2 型糖尿病血脂异常提供药动学方面的实验依据。

1 仪器与材料

Waters Acquity Arc 高效液相色谱仪（美国 Waters 公司）；CR22GII 高速冷冻离心机（日本日立）；微型涡旋混合仪（上海沪西分析仪器厂）；超纯水制备机（科尔顿有限公司）；PR0200 电动匀浆器（美国 PRO Scientific 公司）。

格列喹酮对照品（北京普天同创生物科技有限公司，批号 ML200816-02，质量分数 $\geq 99\%$ ）；格列喹酮片（北京万辉双鹤药业有限责任公司，规格 30 mg/片，批号 1201297）；瑞舒伐他汀片（阿斯利康药业有限公司，规格 10 mg/片，批号 500858）；链脲佐菌素（STZ，美国 Sigma 公司，批号 102359359）；糖化血红蛋白（GHb）试剂盒、空腹胰岛素（FINS）酶联免疫试剂盒（上海酶联生物科技有限公司，批

号 07/2021、07/2021）；乙腈、甲醇溶液（默克股份有限公司，批号 20181231、20191130）；总胆固醇（TC）、三酰甘油（TG）、HDL-C、LDL-C 试剂盒（南京建成生物工程研究所，批号 20210826、20210826、20210825、20210825）。

SD 大鼠 30 只，SPF 级，雄性，4~6 周龄，体质量 200~220 g，由济南朋悦实验动物繁育有限公司提供，生产许可证号 SCXK（鲁）2019-0003。饲养条件：室温（25 \pm 2） $^{\circ}$ C，自由饮水，保持 12 h 明暗循环，实验开始前适应性喂养 7 d。

2 方法与结果

2.1 2 型糖尿病大鼠模型的制备

2.1.1 造模 大鼠给予高糖高脂饲料喂养（饲料中胆固醇、猪油、蛋黄粉、蔗糖、基础饲料配比为 1：8：5：10：76），持续喂养 4 周。在第 4 周末，对大鼠一次性 ip STZ（40 mg/kg）诱发 2 型糖尿病。于注射后第 7 天测量造模大鼠的空腹血糖（FBG）值，连续 3 d 所测的 FBG 值 ≥ 11.1 mmol/L 则表明造模成功^[7]。

2.1.2 口服葡萄糖耐量实验（OGTT） 将大鼠禁食不禁水 12 h 后 ig 50% 葡萄糖溶液（2 g/kg），尾静脉取血，ig 后 0、30、60、120 min 测定对照组和模型组大鼠的血糖水平，计算血糖曲线下面积（AUC），结果见表 1。

$$\text{AUC (mmol/L} \times \text{min)} = 1/2 (\text{BG}_{0 \text{ min}} + \text{BG}_{30 \text{ min}}) \times 30 \text{ min} + 1/2 (\text{BG}_{30 \text{ min}} + \text{BG}_{60 \text{ min}}) \times 30 \text{ min} + 1/2 (\text{BG}_{60 \text{ min}} + \text{BG}_{120 \text{ min}}) \times 60 \text{ min}$$

表 1 对照组和模型组大鼠 OGTT 和 AUC 比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 1 Comparison on OGTT and AUC of rats in normal and model groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	血糖/(mmol·L ⁻¹)				AUC
		0 min	30 min	60 min	120 min	
对照	6	4.23 \pm 0.42	7.42 \pm 0.82	5.45 \pm 1.05	4.35 \pm 0.24	661.75 \pm 83.40
模型	6	20.43 \pm 3.11**	26.53 \pm 2.02**	22.57 \pm 2.15**	20.58 \pm 1.72**	2 735.50 \pm 226.77**

与对照组比较：** $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs normal group

结果表明经过 STZ 注射后，高糖高脂饮食喂养的 2 型糖尿病模型组大鼠的葡萄糖负荷功能出现损伤，葡萄糖耐量降低，符合 2 型糖尿病的病理生理特征。

2.1.3 血浆生化指标的测定 将大鼠禁食不禁水 12 h 后，腹主动脉取血并置于 1.5 mL EP 管（内含

肝素）中，4 000 r/min 离心 10 min，收集上层血浆，测定大鼠血浆中 FBG、GHb、FINS、TG、TC、LDL-C 和 HDL-C 水平，并根据 FINS 水平评估胰岛素抵抗指数（HOMA-IR， $\text{HOMA-IR} = \text{FBG} \times \text{FINS} / 22.5$ ），结果见表 2、3。结果表明模型组大鼠的血浆生化指标水平符合 2 型糖尿病病理生理特征。

表 2 对照和模型组大鼠 FBG、GHb、FINS 和 HOMA-IR 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on FBG, GHb, FINS, and HOMA-IR levels of rats in normal and model groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	FBG/(mmol·L ⁻¹)	GHb/(ng·mL ⁻¹)	FINS/(mIU·L ⁻¹)	HOMA-IR
对照	6	4.45±0.38	242.93±9.59	19.03±3.19	4.23±1.04
模型	6	18.52±1.40**	294.38±2.24**	29.95±0.71**	27.60±3.32**

与对照组比较: **P<0.01

**P<0.01 vs control group

表 3 对照和模型组大鼠 TC、TG、LDL-C 和 HDL-C 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on TC, TG, LDL-C, and HDL-C levels of rats in normal and model groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	TC/(mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)	LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	HDL-C/(mmol·L ⁻¹)
对照	6	1.97±0.39	0.52±0.13	0.67±0.06	1.05±0.20
模型	6	5.54±0.76**	2.32±0.39**	6.27±0.44**	0.34±0.09**

与对照组比较: **P<0.01

**P<0.01 vs control group

2.2 分组和给药

将造模成功后的大鼠随机分为格列喹酮组、和瑞舒伐他汀联用组, 每组各 6 只。将所有大鼠禁食不禁水 12 h 后, 格列喹酮组大鼠 ig 格列喹酮混悬液 15 mg/kg^[8], 联用组先 ig 瑞舒伐他汀混悬液 10 mg/kg^[9], 0.5 h 后再 ig 格列喹酮混悬液 15 mg/kg, 于给药后 0.5、1.5、2、2.5、4、6、8 h 经大鼠颈动脉取血 0.5 mL, 置于 1.5 mL EP 管 (内含肝素) 中, 4 000 r/min 离心 10 min, 然后收集上层血浆, 并储存在-20 °C 冰箱。

2.3 血浆样品处理

精密吸取血浆 100 μL, 于 1.5 mL EP 管中, 加

入 300 μL 乙腈溶液, 涡旋震荡 2 min, 12 000 r/min 离心 10 min, 取上清液 200 μL, 即得。

2.4 色谱条件

Ultimate XB-C₁₈ 色谱柱 (150 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈-0.02 mol/L 磷酸二氢钾 (磷酸调 pH 2.5) (220:780); 检测波长: 275 nm; 柱温: 30 °C; 体积流量: 0.5 mL/min; 进样量: 10 μL。

2.5 专属性试验

分别取大鼠空白血浆、格列喹酮对照品和大鼠给药后的血浆样品, 处理后进样测定, 结果见图 1。结果表明, 格列喹酮峰形良好, 血浆中内源峰杂质互不干扰, 其保留时间为 3.208 min。

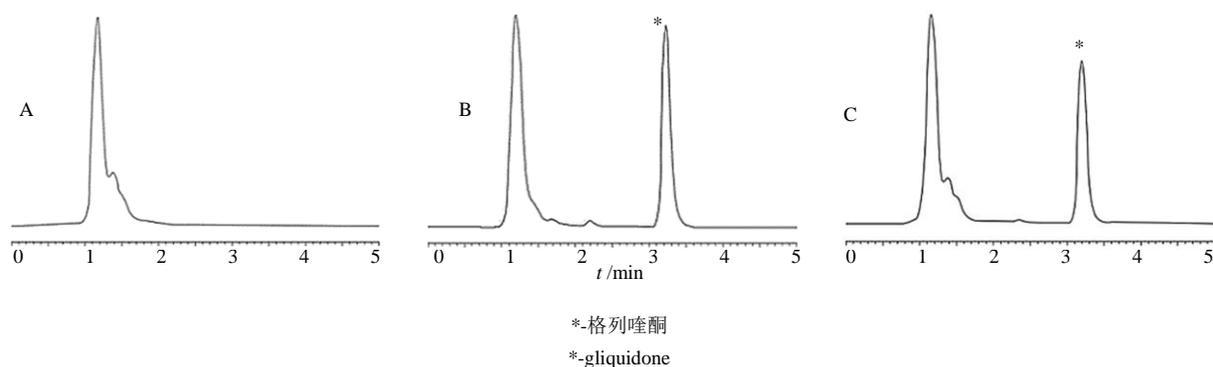


图 1 空白血浆 (A)、格列喹酮+空白血浆 (B) 和血浆样品 (C) 的 HPLC 图谱

Fig. 1 HPLC Chromatograms of blank plasma (A), blank plasma + gliquidone (B), and samples (C)

2.6 标准曲线的制备

精密称取格列喹酮对照品 10 mg, 溶解在 10 mL 甲醇中, 得到 1 mg/mL 的母液。将配好的格列喹酮母液以大鼠空白血浆为稀释溶液稀释成含格列喹

酮 0.1、0.5、1.0、2.0、5.0 μg/mL 的血浆样品, 进行处理, 进样测定, 记录峰面积。以所测得血浆中格列喹酮的质量浓度为横坐标, 格列喹酮与内标峰面积比值为纵坐标, 计算得格列喹酮回归方程为 $Y=$

$4.0 \times 10^6 X + 57809$ ($r=0.9997$), 线性范围为 $0.1 \sim 5.0 \mu\text{g/mL}$ 。

2.7 稳定性试验

配制质量浓度分别为 0.5 、 1.0 、 $5.0 \mu\text{g/mL}$ 的格列喹酮血浆样品, 进行处理, 每个质量浓度平行操作 6 份, 考察其在室温 (25°C) 放置 24 h、冻融 ($-20 \sim 25^\circ\text{C}$) 循环 3 次和 4°C 存放 24 h 的稳定性。结果显示, 3 种质量浓度血浆样品在上述条件下峰面积的 RSD 值均小于 9.82% , 表明血浆样品在上述条件下稳定。

2.8 准确度试验

配制质量浓度分别为 0.5 、 1.0 、 $5.0 \mu\text{g/mL}$ 的格列喹酮血浆样品, 进行处理, 每个质量浓度平行操作 6 份, 测定格列喹酮峰面积, 按照标准曲线法计算质量浓度和准确度, 结果见表 4。结果表明 3 种质量浓度样品的准确度在 $98.43\% \sim 100.01\%$, RSD 值均小于 5% 。

表 4 准确度试验结果 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 4 Results of accuracy test ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

质量浓度/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	测定值/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)		准确度/%	RSD/%
	测定值/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	准确度/%		
0.5	0.49 ± 0.02	98.43 ± 0.04	3.93	
1.0	0.99 ± 0.03	98.51 ± 0.03	2.67	
5.0	5.00 ± 0.18	100.01 ± 0.04	3.67	

2.9 精密度试验

配制 0.5 、 1.0 、 $5.0 \mu\text{g/mL}$ 格列喹酮血浆样品, 每个质量浓度平行操作 6 份, 进行处理并测定药物浓度, 连续测定 5 d, 计算日内和日间精密度的 RSD 值, 结果见表 5。结果表明 3 种质量浓度样品的日内精密度 RSD 值均小于 5% , 日间精密度 RSD 值均小于 10% 。

表 5 精密度试验结果 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 5 Results of precision test ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

质量浓度/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	日内精密度		日间精密度	
	测定值/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	RSD/%	测定值/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	RSD/%
0.5	0.49 ± 0.02	3.93	0.49 ± 0.03	5.86
1.0	0.99 ± 0.03	2.67	1.01 ± 0.05	4.73
5.0	5.00 ± 0.18	3.67	4.88 ± 0.25	5.2

2.10 回收率试验

取大鼠空白血浆, 配制质量浓度分别为 0.5 、

1.0 、 $5.0 \mu\text{g/mL}$ 格列喹酮血浆样品, 每个质量浓度 6 个样品, 进行处理并测定药物质量浓度。以测定的血浆样品质量浓度除以配制的样品质量浓度, 计算回收率, 结果见表 6。结果表明 3 种质量浓度格列喹酮样品的回收率在 $98.76\% \sim 102.26\%$, RSD 值均小于 10% 。

表 6 回收率试验结果 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 6 Results of recovery test ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

质量浓度/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	实测浓度/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	回收率/%	RSD/%
0.5	0.49 ± 0.03	98.76	5.21
1.0	1.02 ± 0.07	102.26	7.28
5.0	4.92 ± 0.16	98.34	3.23

2.11 药动学参数

将所采集的大鼠血浆进行处理, 进样测定。以所测定的格列喹酮的质量浓度为纵坐标, 以采血的时间点为横坐标, 绘制格列喹酮、格列喹酮联用瑞舒伐他汀在 2 型糖尿病大鼠体内的血药浓度-时间曲线, 结果见图 2。

采用药动学软件 DAS 2.0 对不同时间点的格列喹酮血药浓度数据进行一室模型分析, 使用 SPSS 24.0 软件通过单因素方差分析 (ANOVA) 在不同组之间进行统计比较。所有数据显示为 $\bar{x} \pm s$, 结果见表 7。

结果表明, 在 2 型糖尿病大鼠中, 与格列喹酮单用相比, 和瑞舒伐他汀联用之后, 格列喹酮的 $t_{1/2}$ 明显延长 ($P < 0.01$), 血浆清除率 (CL) 明显降低 ($P < 0.01$), 达峰浓度 (C_{max}) 和药-时曲线下面积 (AUC) 明显增加 ($P < 0.01$)。

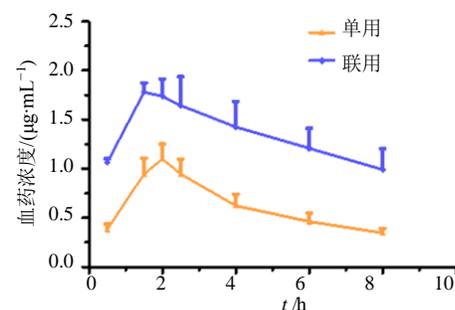


图 2 格列喹酮单用和联用瑞舒伐他汀的糖尿病大鼠体内格列喹酮的血药浓度-时间曲线 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 2 Plasma concentration-time curve of gliquidone alone and in combination with rosuvastatin in diabetes mellitus rats ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

表 7 大鼠体内格列喹酮的主要药动学参数 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 7 Main pharmacokinetic parameters of gliquidone in rats ($\bar{x} \pm s, n=6$)

参数	单位	格列喹酮组	联合组
$t_{1/2}$	h	3.30 ± 0.19	5.77 ± 0.57**
t_{max}	h	2.00 ± 0.32	1.67 ± 0.41
C_{max}	mg·L ⁻¹	1.15 ± 0.35	2.00 ± 0.59**
CL	L·h ⁻¹ ·kg ⁻¹	2.61 ± 0.94	0.88 ± 0.22**
AUC _{0~8}	mg·L ⁻¹ ·h ⁻¹	4.94 ± 1.81	10.76 ± 3.92**

与格列喹酮组比较: ** $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs gliquidone group

3 讨论

近年来,对于 2 型糖尿病患者的治疗,临床医生常将降糖药和降脂药搭配使用,从而降低 2 型糖尿病患者发生心血管疾病的风险^[10]。然而联合用药需要密切关注的一个方面是如何在低剂量下实现药物-药物的协同作用以发挥更大的疗效和减少药物联用后可能产生的不良反应。药动学可在药物的疗效评价、给药间隔等方面发挥关键作用,是阐明联合用药时药物作用机制的有效手段^[11]。本研究旨在从药动学方面考察瑞舒伐他汀(10 mg/kg)对格列喹酮(15 mg/kg)在 STZ 诱导的 2 型糖尿病大鼠体内主要药动学参数的影响,为后期临床治疗血脂异常的 2 型糖尿病患者提供药动学方面指导。

高糖高脂饮食可致大鼠胰岛素分泌功能逐渐减退,机体糖耐量降低^[12]。STZ 可以选择性损伤大鼠胰腺 β 细胞,导致胰岛素分泌减少,形成胰岛素抵抗^[13]。本研究先通过高糖高脂饮食喂养诱导大鼠产生胰岛素抵抗,然后注射低剂量 STZ(40 mg/kg)引起 β 细胞轻度功能障碍的方法成功诱导了 2 型糖尿病大鼠模型。与对照组大鼠相比,模型组大鼠的 FBG、GHb 水平均明显升高($P < 0.01$),表明造模后大鼠的血糖已经无法控制。与对照组大鼠相比,模型组的 FINS、HOMA-IR 水平明显上升($P < 0.01$),表明大鼠的胰岛功能出现损伤,机体对胰岛素的抵抗较为明显。由于 β 细胞功能的受损和持续的高血糖,模型组大鼠的脂质代谢也随之紊乱,从而引起了机体相关血脂指标的变化,具体表现为 TG、TC 和 LDL-C 等血脂水平的明显上升, HDL-C 水平的明显下降($P < 0.01$)。

格列喹酮在体内吸收较快,经口服后 2~2.5 h 即可在体内达到最高血药浓度,作用温和,代谢迅速,血浆半衰期为 1.5 h,在体内经过肝药酶 CYP2C9

代谢^[14]。在 2 型糖尿病大鼠中,与瑞舒伐他汀联用之后,明显延长格列喹酮的 $t_{1/2}$,增加 C_{max} 和 AUC,显著降低了其 CL,差异均有统计学意义($P < 0.01$),可能是由于瑞舒伐他汀和格列喹酮在大鼠体内经过肝药酶 CYP2C9 代谢,两者产生了相互竞争,导致格列喹酮在肝脏中的代谢时间相应延长,药动学参数发生了改变,这与 Zhang 等^[15]、Holstein 等^[16]的研究结果一致。

综上所述,当格列喹酮和瑞舒伐他汀联用时,瑞舒伐他汀可明显增加格列喹酮的血药浓度,改变其药动学参数。建议临床上联合使用格列喹酮和瑞舒伐他汀时,需适当调整格列喹酮的使用剂量,避免不良反应的发生。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Kaze A D, Santhanam P, Musani S K, et al. Metabolic dyslipidemia and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes mellitus: Findings from the look AHEAD study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(7): e016947.
- [2] Artha I M J R, Bhargah A, Dharmawan N K, et al. High level of individual lipid profile and lipid ratio as a predictive marker of poor glycemic control in type-2 diabetes mellitus [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2019, 15: 149-157.
- [3] Lu Y, Wang Y, Zou L, et al. Serum lipids in association with type 2 diabetes risk and prevalence in a Chinese population [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(2): 671-680.
- [4] Liu S Y, Tian H M, Liao D Q, et al. The effect of gliquidone on KATP channels in pancreatic β-cells, cardiomyocytes, and vascular smooth muscle cells [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015, 109(2): 334-339.
- [5] Xu H R, Yang Q, Xiang S Y, et al. Rosuvastatin enhances alveolar fluid clearance in lipopolysaccharide-induced acute lung injury by activating the expression of sodium channel and Na,K-ATPase via the PI3K/AKT/Nedd4-2 pathway [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 1537-1549.
- [6] Werida R, Khairat I, Khedr N F. Effect of atorvastatin versus rosuvastatin on inflammatory biomarkers and LV function in type 2 diabetic patients with dyslipidemia [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 135: 111179.
- [7] Cui X, Qian D W, Jiang S, et al. *Scutellariae Radix* and *Coptidis Rhizoma* improve glucose and lipid metabolism in T2DM rats via regulation of the metabolic profiling and MAPK/PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 3634-3656.

- [8] 李梦颖, 张瑞, 杨晔, 等. 丹参注射液对格列喹酮在糖尿病大鼠体内药物代谢动力学参数和肠吸收特性的影响 [J]. 安徽中医药大学学报, 2019, 38(5): 67-70.
- [9] Mondol D, Islam M N, Biswas S, *et al.* Investigation of the synergistic effect of glimepiride and rosuvastatin on alloxan- induced diabetic rat [J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2020, 19(2):1415-1422.
- [10] Khavandi M, Duarte F, Ginsberg H N, *et al.* Treatment of dyslipidemias to prevent cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2017, 19(1): 7-23.
- [11] Benet L Z, Bowman C M, Koleske M L, *et al.* Understanding drug-drug interaction and pharmacogenomic changes in pharmacokinetics for metabolized drugs [J]. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 2019, 46(2): 155-163.
- [12] 高雪, 安至超, 何其英, 等. 高脂饲料喂养时间对 2 型糖尿病肾病大鼠模型的影响 [J]. 中国实验动物学报, 2018, 26(1): 114-119.
- [13] 曾顺, 熊悦, 买文菊, 等. 链脲佐菌素诱导 2 型糖尿病大鼠年龄和剂量的相关性 [J]. 西部医学, 2021, 33(5): 665-669.
- [14] Yu M, Zhang L, Sun S, *et al.* Gliquidone improves retinal injury to relieve diabetic retinopathy via regulation of SIRT1/Notch1 pathway [J]. *BMC Ophthalmol*, 2021, 21(1): 451-462.
- [15] Zhang F, Wei Y, Zhou Y, *et al.* Pharmacokinetics and hepatic uptake of gliquidone affected by Huangqi injection [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2014, 39(4): 255-261.
- [16] Holstein A, Hahn M, Patzer O, *et al.* Impact of clinical factors and CYP2C9 variants for the risk of severe sulfonylurea-induced hypoglycemia [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2011, 67(5): 471-476.

【责任编辑 解学星】