

复方五仁醇胶囊对他克莫司大鼠体内药动学的影响

窦志华¹, 张 劭², 蔡卫华^{1*}, 张 琳¹, 王建新¹, 卢朝德¹, 吴建军¹, 肖 旭¹

1. 南通大学附属南通第三医院, 江苏 南通 226006

2. 苏州市中医医院, 江苏 苏州 215009

摘要: 目的 比较复方五仁醇胶囊(CWC)和五酯胶囊(WZC)及 CWC 单次和长期给药对他克莫司(FK506)在大鼠体内药动学的影响。方法 24 只大鼠随机分成 FK506 组、CWC+FK506 组、WZC+FK506 组和 CWC7d+FK506 组, 每组 6 只。FK506 组、CWC+FK506 组和 WZC+FK506 组分别一次性 ig 给予 FK506、CWC+FK506、WZC+FK506, CWC7d+FK506 组前 6 d 连续 ig 给予 CWC, 第 7 天 ig 给予 CWC 和 FK506。各组大鼠于给药前和给药后不同时间点(CWC7d+FK506 组为末次给药前后)眼眶取血, 测定 FK506 血药浓度, 计算 FK506 主要药动学参数。结果 与 FK506 组比较, WZC+FK506 组和 CWC+FK506 组大鼠 FK506 血药浓度峰值(C_{max})明显提高($P<0.05$ 、 0.01), 药-时曲线下面积(AUC_{0-t})显著增加($P<0.01$), 体内滞留时间(MRT_{0-t})明显延长($P<0.05$ 、 0.01), 表观分布容积(V/F)及药物消除率(CL/F)显著减少($P<0.01$); 与 WZC+FK506 组比较, CWC+FK506 组大鼠 FK506 AUC_{0-t} 显著增加($P<0.01$), CL/F 明显减少($P<0.05$)。与 CWC+FK506 组比较, CWC7d+FK506 组大鼠 FK506 C_{max} 显著提高($P<0.01$), 血药浓度达峰时间(t_{max})明显缩短($P<0.05$), AUC_{0-t} 明显增加($P<0.05$), CL/F 明显减少($P<0.05$)。结论 CWC 和 WZC 均可提高 FK506 C_{max} , 增加 AUC_{0-t} , 延长 MRT_{0-t} , 减小 V/F 和 CL/F ; 在增加 FK506 AUC_{0-t} 、减少 CL/F 方面, CWC 优于 WZC; 在提高 C_{max} 、增加 AUC_{0-t} 、缩短 t_{max} 方面, CWC 长期给药优于单次给药。

关键词: 复方五仁醇胶囊; 五酯胶囊; 他克莫司; 血药浓度; 药动学; 药物相互作用

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)21-5161-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.21.030

Effect of Compound Wurechun Capsule on pharmacokinetics of tacrolimus in rats

DOU Zhi-hua¹, ZHANG Mai², CAI Wei-hua¹, ZHANG Lin¹, WANG Jian-xin¹, LU Chao-de¹, WU Jian-jun¹, XIAO Xu¹

1. Nantong Third Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226006, China

2. Suzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Suzhou 215009, China

Abstract: Objective To compare the effect of Compound Wurechun Capsule (CWC) and Wuzhi Capsule (WZC), CWC single and long-term administration on the pharmacokinetics of tacrolimus (FK506). **Methods** Twenty-four rats were randomly divided into FK506, CWC + FK506, WZC + FK506 and CWC7d + FK506 groups, with six rats in each group. Rats in FK506, CWC + FK506, and WZC + FK506 groups were given a single gavage with FK506, CWC + FK506, and WZC + FK506 respectively. Rats in CWC7d + FK506 group was given a multiple gavage regimen of daily CWC gavage for 6 d, CWC and FK506 on day 7. Blood sample from orbit before and after gavage at different time points (CWC7d + FK506 group before and after the last administration) were tested for FK506 blood concentration and the pharmacokinetic parameters were calculated. **Results** Compared with FK506 group, peak blood concentration (C_{max}) and area under the curve (AUC_{0-t}) of FK506 increased significantly ($P<0.05$, 0.01), body retention time (MRT_{0-t}) of FK506 prolonged significantly ($P<0.05$, 0.01), the apparent volume of distribution (V/F) and the drug elimination rate (CL/F) of FK506 decreased significantly ($P<0.01$) in WZC + FK506 and CWC + FK506 groups. Compared with WZC + FK506 group, AUC_{0-t}

收稿日期: 2018-01-20

基金项目: 南通市关键技术研究项目 (MS22015086); 江苏省药学会 Shire 生物药理学基金课题 (S201608); 南通市科技计划项目 (YYZ16017); 南通市卫生计生委青年医学人才科研基金项目 (WQ2016017)

作者简介: 窦志华 (1966—), 男, 博士, 主任中医师, 副教授, 硕士生导师, 主要从事中药药效物质及质量评价研究。

Tel: (0513)85116018 E-mail: zhihuadou@163.com

*通信作者 蔡卫华, 主任医师, 硕士生导师. Tel: (0513)85116000 E-mail: ntcty@sina.com

of FK506 increased significantly ($P < 0.01$), CL/F of FK506 decreased significantly ($P < 0.01$) in CWC + FK506 group. Compared with CWC + FK506 group, $C_{\max}$ of FK506 increased significantly ($P < 0.01$), time to peak blood concentration ($t_{\max}$) of FK506 shortened significantly ($P < 0.05$), AUC_{0-t} of FK506 increased significantly ($P < 0.05$), CL/F of FK506 decreased significantly ($P < 0.05$) in CWC7d + FK506 group. **Conclusion** Both CWC and WZC can increase $C_{\max}$ and AUC_{0-t} , prolong MRT_{0-t} , reduce V/F and CL/F of FK506. CWC is better than WZC in increasing AUC_{0-t} and inhibiting CL/F of FK506. CWC long-term administration is better than single-dose in improving $C_{\max}$, AUC_{0-t} and reducing $t_{\max}$ of FK506.

Key words: Compound Wurechun Capsule; Wuzhi Capsule; tacrolimus; blood concentration; pharmacokinetics; drug-drug interaction

他克莫司 (FK506) 是一种器官移植受者术后一线免疫抑制剂^[1], 但 FK506 的生物利用度低 (仅为 25%^[2])、价格昂贵, 导致需终身免疫抑制治疗的器官移植受者及医疗保险机构经济负担沉重^[3]。因此, 在维持疗效的前提下如何减少 FK506 用药剂量是当前急需解决的问题^[3]。

临床研究发现, 南五味子乙醇提取物制成的五酯胶囊 (WZC)、五酯片和 FK506 联合用药能提高志愿者和器官移植受者的 FK506 生物利用度^[1,4], 发挥作用的是该类制剂所含的五味子类木脂素^[5]。药物代谢酶细胞色素 P4503A 亚家族 (CYP3A) 对已吸收药物的代谢和 P-糖蛋白 (P-gp) 对已吸收药物的外排是影响口服药血药浓度和生物利用度的主要因素^[6]。FK506 大部分被 CYP3A (主要是 CYP3A4 和 CYP3A5) 代谢^[7]。五味子类木脂素能抑制 CYP3A 的活性^[8], 同时也是 P-gp 抑制剂^[9], 因此, 该类成分与 FK506 联合使用, 能同时通过抑制代谢和外排提高 FK506 的生物利用度。

联苯环辛烯类木脂素是五味子科植物的特征性成分^[10-11], 该科植物华中五味子和五味子的果实分别作为“南五味子”和“五味子”被《中国药典》2015 年版收载, 两者所含主要联苯环辛烯类木脂素不尽相同, 前者代表性成分为五味子甲素和五味子酯甲^[12], 后者为五味子醇甲、五味子醇乙和五味子

乙素^[13]。联苯环辛烯类木脂素抑制 CYP3A 和 P-gp 的活性具有构-效关系^[8,14-15]和时-效关系^[15-16]。

复方五仁醇胶囊 (CWC) 是 1 种以五味子乙醇提取物为主, 配伍三七、叶下珠、柴胡制成的保肝制剂^[17]。本研究 CWC 与 FK506 联合使用对 FK506 血药浓度、药动学的影响, 并比较了 CWC 与 WZC 的作用效果。

1 材料

1.1 实验动物

SD 大鼠, 清洁级, 雄性, 体质量 (238.5 ± 11.3) g, 南通大学动物实验中心提供, 动物使用许可证号 SYXK (苏) 2012-0030。

1.2 药物

FK506 (日本安斯泰来制药有限公司, 批号 IE210A); WZC (四川禾正制药有限责任公司, 批号 150103); CWC (南通市第三人民医院制剂室, 批准文号苏药制字 Z04001984, 批号 150512)。实验前采用 HPLC 法测定了 WZC 和 CWC 中主要联苯环辛烯类木脂素成分含量 (表 1)。

1.3 仪器与试剂

ARCHITECT i2000sr 全自动免疫分析仪、ARCHITECT 普乐可复测定试剂盒 (美国 Abbott 公司)。羧甲基纤维素钠 (CMC-Na) 购自国药集团化学试剂有限公司。

表 1 CWC 和 WZC 中主要联苯环辛烯类木脂素含量

Table 1 Content of main dibenzocyclooctadiene lignans in CWC and WZC

药物	质量分数/(mg·g ⁻¹)							
	五味子醇甲	五味子酯戊	戈米辛 D	戈米辛 J	五味子醇乙	当归酰戈米辛 H	戈米辛 G	五味子酯甲
CWC	6.385 3	—	0.374 0	0.357 0	0.946 1	1.019 7	0.209 8	0.183 1
WZC	0.038 4	0.168 9	0.007 2	0.133 4	0.023 1	0.433 3	0.079 7	6.754 8

药物	质量分数/(mg·g ⁻¹)						
	五味子酯乙	五味子酚	安五脂素	五味子甲素	五味子乙素	五味子丙素	合计
CWC	0.799 5	0.142 2	—	0.824 4	2.899 6	0.322 5	14.463 3
WZC	2.075 3	1.034 7	5.877 2	11.405 2	0.069 8	0.206 1	28.307 1

2 方法

2.1 动物分组及处理

24 只大鼠随机分成 FK506 组、WZC+FK506 组、CWC+FK506 组和 CWC7d+FK506 组, 每组 6 只。给药前大鼠禁食 8 h (自由饮水), FK506 组大鼠 ig 给予 FK506 1.2 mg/kg (混悬于 0.5% CMC-Na 溶液), WZC+FK506 组大鼠 ig 给予 WZC 和 FK506 (WZC 0.05 g/kg, FK506 1.2 mg/kg, 两药混悬于 0.5% CMC-Na 溶液), CWC+FK506 组大鼠 ig 给予 CWC 和 FK506 (两药混悬于 0.5% CMC-Na 溶液, CWC 0.1 g/kg, FK506 1.2 mg/kg), 以上各组给药 1 d。CWC7d+FK506 组大鼠先连续 ig 给予 CWC 6 d (0.1 g/kg), 第 7 天 ig 给予 CWC 和 FK506 (剂量同 CWC+FK506 组)。各组大鼠每天给药 1 次。FK506 组、CWC+FK506 组和 WZC+FK506 组大鼠给药前及给药后 5.0、10.0、15.0、30.0 min 及 1.0、2.0、4.0、8.0、12.0、24.0 h 眼眶后静脉丛取血, 置于 EDTA 抗凝管, CWC7d+FK506 组大鼠第 7 天给药前后同法取血。

2.2 血药浓度测定

ARCHITECT i2000sr 全自动免疫分析仪测定 FK506 血药浓度^[18-19]。

2.3 数据处理

采用 DAS 3.2.8 软件对血药浓度测定结果进行处理, 计算非房室模型统计矩参数, 计算结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS 20.0 软件对药动学参数进行统计分析, 2 组数据比较采用两组独立样本 t 检验, 3 组数据比较采用单因素方差分析和 LSD 检验。

3 结果

3.1 CWC 和 WZC 对大鼠 FK506 药动学的影响

根据血药浓度测定结果, 以时间为横坐标, 血

药浓度为纵坐标, 绘制单次给药各组大鼠 FK506 药-时曲线, 见图 1, 单次给药各组大鼠 FK506 药动学参数计算和统计学分析结果见表 2。

结果显示, 与 FK506 组比较, WZC+FK506 组和 CWC+FK506 组大鼠 FK506 血药浓度峰值 (C_{max}) 明显提高 ($P < 0.05$ 、 0.01), 药时曲线下面积 (AUC_{0-t}) 显著增加 ($P < 0.01$), 体内滞留时间 (MRT_{0-t}) 明显延长 ($P < 0.05$ 、 0.01), 表观分布容积 (V/F) 及药物消除率 (CL/F) 显著减少 ($P < 0.01$); 与 WZC+FK506 组比较, CWC+FK506 组大鼠 FK506 AUC_{0-t} 显著增加 ($P < 0.01$), CL/F 明显减少 ($P < 0.05$)。提示 CWC 和 WZC 均可提高 FK506 C_{max} , 增加 AUC_{0-t} , 延长 MRT_{0-t} , 减小 FK506 V/F 和 CL/F , 但 CWC 增加 FK506 AUC_{0-t} 、减少 CL/F 的效果优于 WZC。

3.2 CWC 单次和长期给药对大鼠 FK506 药动学的影响

根据血药浓度测定结果, 以时间为横坐标, 以

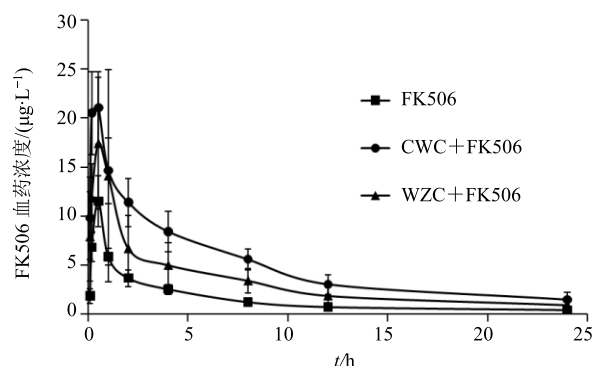


图 1 FK506、WZC+FK506 和 CWC+FK506 组大鼠 FK506 血药浓度-时间曲线 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Fig. 1 Blood concentration-time curve of FK506 in rats of FK506, WZC + FK506, and CWC + FK506 groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

表 2 FK506、WZC+FK506 和 CWC+FK506 组大鼠 FK506 药动学参数 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Table 2 Pharmacokinetic parameters of FK506 in rats of FK506, WZC + FK506, and CWC + FK506 groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

药动学参数	单位	FK506	WZC+FK506	CWC+FK506
C_{max}	$\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	11.53 ± 2.58	18.23 ± 8.30*	23.02 ± 1.67**
t_{max}	h	0.50 ± 0.00	0.53 ± 0.27	0.39 ± 0.17
AUC_{0-t}	$\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$	36.87 ± 5.58	80.39 ± 32.61**	122.82 ± 26.39***
MRT_{0-t}	h	5.82 ± 0.44	6.50 ± 0.36*	6.72 ± 0.63**
$t_{1/2}$	h	9.64 ± 4.42	7.42 ± 2.60	6.88 ± 2.32
V_z/F	$\text{L} \cdot \text{kg}^{-1}$	398.73 ± 170.81	157.98 ± 57.02**	89.60 ± 30.08**
CL_z/F	$\text{L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$	29.11 ± 4.46	15.68 ± 6.82**	9.35 ± 2.28***

与 FK506 组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与 WZC+FK506 组比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs FK506 group; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ vs WZC+FK506 group

血药浓度为纵坐标, 绘制 CWC 单次给药和给药 7 d 后再 ig 给予 FK506 的大鼠体内 FK506 药-时曲线, 见图 2。药动学参数计算和统计学分析结果见表 3。

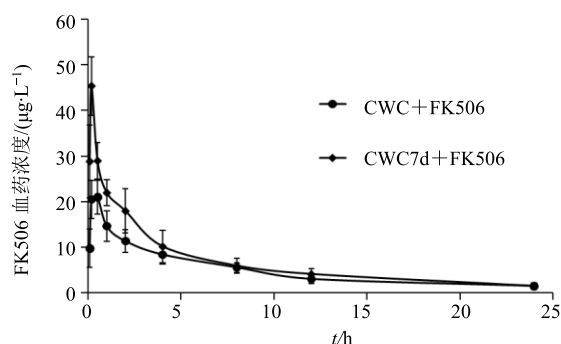


图 2 CWC+FK506 和 CWC7d+FK506 组大鼠 FK506 血药浓度-时间曲线 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Fig. 2 Blood concentration-time curve of FK506 in rats of CWC+FK506 and CWC7d + FK506 group ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

表 3 CWC+FK506 和 CWC7d+FK506 组大鼠 FK506 药动学参数 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Table 3 Pharmacokinetic parameters of FK506 in rats of CWC + FK506 and CWC7d + FK506 group ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

参数	单位	CWC+FK506	CWC7d+FK506
C_{max}	$\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	23.02 ± 1.67	$45.32 \pm 6.37^{**}$
t_{max}	h	0.39 ± 0.17	$0.17 \pm 0.00^*$
AUC_{0-t}	$\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$	122.82 ± 26.39	$163.42 \pm 35.75^*$
MRT_{0-t}	h	6.72 ± 0.63	6.06 ± 0.43
$t_{1/2}$	h	6.88 ± 2.32	8.23 ± 2.12
V_z/F	$\text{L} \cdot \text{kg}^{-1}$	89.60 ± 30.08	81.29 ± 28.27
CL_z/F	$\text{L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$	9.35 ± 2.28	$6.85 \pm 1.24^*$

与 CWC+FK506 组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs CWC+FK506 group

结果显示, 与 CWC+FK506 组比较, CWC7d+FK506 组大鼠 FK506 C_{max} 显著提高 ($P < 0.01$), t_{max} 明显缩短 ($P < 0.05$), AUC_{0-t} 明显增加 ($P < 0.05$), CL/F 明显减少 ($P < 0.05$)。提示 CWC 长期给药提高 FK506 C_{max} 、缩短 t_{max} 、增加 AUC_{0-t} 、减少 CL/F 的效果优于单次用药。

4 讨论

FK506 用于肝、肾移植抗排斥的推荐剂量分别为 $0.10 \sim 0.30 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 和 $0.05 \sim 0.25 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ^[20-21], 折算成大鼠等效剂量为 $0.63 \sim 1.89 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 和 $0.315 \sim 1.575 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 故实验中 FK506 的剂量设定为 $1.2 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。临床上 WZC 与 FK506 联合应用的剂量一般为每日 2 次, 每次 1 粒^[22], 换算成大鼠等效剂量约为 $0.05 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 由表 1 可知, WZC

和 CWC 中联苯环辛烯类木脂素成分含量比约为 2:1, 故实验中 CWC 和 WZC 的剂量分别设定为 0.1 、 $0.05 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 折算成木脂素类成分的剂量相等。

实验结果显示, 在木脂素类成分给药剂量相等情况下, CWC 在提高血药浓度、增加 FK506 AUC_{0-t} 、减少 CL/F 方面优于 WZC。其原因可能为: 第一、联苯环辛烯类木脂素对 CYP450 的活性影响有构效关系^[8,14-15], 由表 1 可知, CWC 和 WZC 中所含主要木脂素类成分种类有差异, 前者五味子醇甲、五味子乙素和五味子醇乙等含量较高, 后者五味子甲素、五味子酯甲和安五脂素等含量较高。有研究表明, 五味子甲素、五味子乙素、五味子丙素、五味子醇甲、五味子醇乙、五味子酯甲 6 个成分中五味子醇乙提高 FK506 血药浓度和生物利用度的活性最强^[23], 该成分在 CWC 中的含量为 0.946 mg/g , 而在 WZC 中仅为 0.023 mg/g 。其次, CWC 中三七含有的三七总皂苷具有明显的 P-gp 底物转运特性及抑制 P-gp 底物外排作用^[24], 并对大鼠肝脏 CYP3A 的活性有明显抑制作用^[25], 该类物质可能对五味子提高 FK506 血药浓度发挥了协同作用。

实验结果同时显示, 在提高 FK506 血药浓度和 C_{max} 、增加 AUC_{0-t} 、缩短 t_{max} 方面, CWC 长期给药优于单次给药, 提示器官移植受者在器官移植后就开始服用保肝制剂 CWC, 一方面可以提高联合用药的效果, 另一方面也可以预防 FK506 本身的肝脏毒性^[26]。但 Wang 等^[27]的研究则相反, 采用五味子乙醇提取物单次给药和给药 7 d 后再给予 FK506, 结果发现, 两者均能提高大鼠 FK506 血药浓度和 C_{max} , 但给药 7 d 的效果不如单次给药。位华^[28]对 WZC 的研究发现, WZC 单次给药和给药 12 d 后再给予 FK506, 均能提高 FK506 的 C_{max} 和 AUC_{0-t} , 但 WZC 单次给药的效果明显好于长期给药。造成以上结果的原因也可能是由于 CWC 中三七皂苷的协同作用, 有待深入研究。

有研究表明, 五味子类木脂素在雌雄大鼠体内代谢存在明显差异^[29], 男性和女性对 FK506 的代谢能力也不一样, 故本实验参照位华^[27]的设计, 研究中均使用雄性大鼠。

参考文献

- [1] Zhang H, Bu F, Li L, *et al.* Prediction of drug-drug interaction between tacrolimus and principal ingredients of Wuzhi Capsule in Chinese healthy volunteers using physiologically-based pharmacokinetic modelling [J].

- Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2018, 122(3): 331-340.
- [2] 张月丽, 明英姿, 周宏灏, 等. 他克莫司: 药代动力学, 药效动力学和药物基因组学 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2014, 19(9): 1042-1050.
- [3] Li J, Chen S, Qin X, *et al.* Wuzhi Tablet (*Schisandra sphenanthera* extract) is a promising tacrolimus-sparing agent for renal transplant recipients who are CYP3A5 expressers: A two-phase prospective study [J]. *Drug Metab Dispos*, 2017, 45(11): 1114-1119.
- [4] 蒋进发, 魏思东, 陈国勇. 五酯胶囊对肝移植受者他克莫司浓度的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2012, 28(6): 411-413.
- [5] Qin X L, Chen X, Zhong G P, *et al.* Effect of tacrolimus on the pharmacokinetics of bioactive lignans of Wuzhi tablet (*Schisandra sphenanthera* extract) and the potential roles of CYP3A and P-gp [J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(5): 766-772.
- [6] 王 崇, 刘克辛. 外排型转运体与 CYP450 酶所介导的药物相互作用 [J]. 药学学报, 2014, 49(5): 590-595.
- [7] Zaltzman A S, Glick L A, Zaltzman J S, *et al.* The role of CYP3A5 polymorphism and dose adjustments following conversion of twice-daily to once-daily tacrolimus in renal transplant recipients [J]. *Transplant Res*, 2016, 28(5): 2-6.
- [8] Zhao J, Sun T, Wu J J, *et al.* Inhibition of human CYP3A4 and CYP3A5 enzymes by gomisin C and gomisin G, two lignan analogs derived from *Schisandra chinensis* [J]. *Fitoterapia*, 2017, doi: 10.1016/j.fitote.2017.03.010.
- [9] Li L, Pan Q, Sun M, *et al.* Dibenzocyclooctadiene lignans: A class of novel inhibitors of multidrug resistance-associated protein 1 [J]. *Life Sci*, 2007, 80(8): 741-748.
- [10] 安莉萍. 五味子质量控制及血清药化学研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- [11] 史 琳, 王志成, 冯叙桥. 五味子化学成分及药理作用的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2011, 34(3): 208-212.
- [12] Liu H, Zhang J, Li X, *et al.* Chemical analysis of twelve lignans in the fruit of *Schisandra sphenanthera* by HPLC-PAD-MS [J]. *Phytomedicine*, 2012, 19(13): 1234-1241.
- [13] Liu H, Lai H, Jia X, *et al.* Comprehensive chemical analysis of *Schisandra chinensis* by HPLC-DAD-MS combined with chemometrics [J]. *Phytomedicine*, 2013, 20(12): 1135-1143.
- [14] Slanina J, Pachnikova G, Camecka M, *et al.* Identification of key structural characteristics of *Schisandra chinensis* lignans involved in P-glycoprotein inhibition [J]. *J Nat Prod*, 2014, 77(10): 2255-2263.
- [15] 翟健秀, 刘志惠, 韩 娜, 等. 五味子对 CYP450 活性的影响及其机制探讨 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2015, 17(1): 52-55.
- [16] Zhai J, Zhang F, Gao S, *et al.* Time-and NADPH-dependent inhibition on CYP3A by gomisin A and the pharmacokinetic interactions between gomisin A and cyclophosphamide in rats [J]. *Molecules*, 2017, doi: 10.3390/molecules22081298.
- [17] 陈 刚, 窦志华, 蔡卫华, 等. HPLC-DAD 法同时测定复方五仁醇胶囊中 12 个木脂素类成分 [J]. 中医药导报, 2017, 23(2): 60-63.
- [18] 金 瑛, 蒋娟娟, 段 兵, 等. 在中国心脏移植患者中高液相色谱串联质谱法和化学发光微粒子免疫分析法测定他克莫司血药浓度的比较 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(15): 1902-1904.
- [19] 赵 瑞, 李鹏飞, 杜 萍, 等. 高效液相色谱串联质谱法和化学发光微粒子免疫分析法测定人全血中他克莫司浓度的一致性评价 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(15): 1469-1471.
- [20] 中华医学会器官移植学分会. 他克莫司在临床肝移植中的应用指南 [J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(9): 1372-1374.
- [21] 中华医学会器官移植学分会, 中国医师协会器官移植医师分会. 中国肾移植受者免疫抑制治疗指南 (2016 版) [J]. 器官移植, 2016, 7(5): 327-331.
- [22] 辛华雯, 杨 燕. 孕烷 X 受体基因多态性与五酯胶囊对他克莫司增效作用的相关性研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2017, 22(10): 1138-1144.
- [23] Qin X L, Chen X, Wang Y, *et al.* *In vivo* to *in vitro* effects of six bioactive lignans of Wuzhi tablet (*Schisandra sphenanthera* extract) on the CYP3A/P-glycoprotein-mediated absorption and metabolism of tacrolimus [J]. *Drug Metab Dispos*, 2014, 42(1): 193-199.
- [24] 萨础拉, 吕 航, 姜艳艳, 等. 三七皂苷在大鼠外翻肠囊中的吸收及与 P-糖蛋白相互作用研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2011, 34(12): 836-842.
- [25] 杨子明, 杨秀芬. 三七总皂苷对大鼠肝组织内药物代谢酶 CYP3A 的抑制作用及其动力学分析 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(22): 3486-3489.
- [26] Ferjani H, El Arem A, Bouraoui A, *et al.* Protective effect of mycophenolate mofetil against nephrotoxicity and hepatotoxicity induced by tacrolimus in Wistar rats [J]. *J Physiol Biochem*, 2016, 72: 133-144.
- [27] Wang B, Yang S, Hu J, *et al.* Multifaceted interaction of the traditional Chinese medicinal herb *Schisandra chinensis* with cytochrome P450-mediated drug metabolism in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 155(3): 1473-1482.
- [28] 位 华. 五酯胶囊的药代动力学及与他克莫司相互作用研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2010.
- [29] Li H L, Ji D, Mao C Q, *et al.* Gender-dependent pharmacokinetics study of the total lignans of *Schisandra chinensis* in rats by liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Lat Am J Pharm*, 2014, 33(2): 315-325.