

五味子甲素与西罗莫司在成人及儿童中的药物相互作用研究

孙予璇¹, 张艾琳¹, 左梅玲², 朱立勤^{1,3*}, 刘 薇^{4*}

1. 天津医科大学一中心临床学院, 天津 300010

2. 天津医科大学眼科医院、眼视光学院、眼科研究所, 国家眼耳鼻喉疾病临床医学研究中心天津市分中心, 天津市视网膜功能与疾病重点实验室, 天津 300384

3. 天津市第一中心医院 药学部, 天津 300192

4. 天津市儿童医院, 天津大学儿童医院, 天津 300047

摘要: 目的 基于构建生理药动学 (physiologically-based pharmacokinetics, PBPK) 模型的方法, 对五味子甲素与西罗莫司之间的药物-药物相互作用 (drug-drug interaction, DDI) 特征进行研究。方法 应用 PK-Sim[®] 软件, 建立西罗莫司、五味子甲素的 PBPK 模型, 经验证用于预测成人及儿童中的 DDI。结果 联用五味子甲素时, 成人中西罗莫司的最大血浆药物浓度 (maximum concentration, C_{max}) 和血药浓度-时间曲线下面积 (area under the plasma concentration-time curve, AUC) 分别升高至 1.0、1.3 倍。0~6 岁的儿童群体 DDI 较成人更加显著, C_{max} 和 AUC 的变化比率分别为 1.63 和 4.59, 且随着年龄逐渐增加, 最终与成人 DDI 程度持平。结论 五味子甲素可增加西罗莫司的疗效, 且与年龄有关。临床使用五味子甲素与西罗莫司的联用时, 应重视血药浓度监测并及时进行剂量调整, 尤其是在儿童群体中。

关键词: 五味子; 五味子甲素; 西罗莫司; 药物-药物相互作用; 儿科

中图分类号: R285.62 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)06-1849-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.06.007

Drug-drug interaction of schisandrin A and sirolimus in adults and children

SUN Yuxuan¹, ZHANG Ailin¹, ZUO Meiling², ZHU Liqin^{1,3}, LIU Wei⁴

1. The First Central Clinical College of Tianjin Medical University, Tianjin 300010, China

2. Tianjin Key Laboratory of Retinal Functions and Diseases, Tianjin Branch of National Clinical Research Center for Ocular Disease, Eye Institute and School of Optometry, Tianjin Medical University Eye Hospital, Tianjin 300384, China

3. Department of Pharmacy, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China

4. Tianjin Children's Hospital (Children's Hospital of Tianjin University), Tianjin 300047, China

Abstract: Objective To study the characteristics of drug-drug interaction (DDI) between schisandrin A (SIA) and sirolimus (SRL) using a physiologically based pharmacokinetics (PBPK) model. **Methods** The PBPK model of SIA and SRL was established by using PK-Sim[®] software, which was verified for predicting DDI in adults and children. **Results** When combined with SIA, maximum concentration (C_{max}) and area under the plasma concentration-time curve (AUC) of SRL in adults were increased to 1.0 and 1.3 times, respectively. The DDI of children aged 0—6 years was more significant than that of adults, and the change rates of C_{max} and AUC were 1.63 and 4.59, respectively. With age increasing gradually, the DDI degree was equal to that of adults. **Conclusion** SIA can increase the efficacy of SRL, and its effect is related to age. In the clinical use of SIA and SRL, blood concentration monitoring and dose adjustments should be taken into account, especially in children.

Key words: *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill.; schisandrin A; sirolimus; drug-drug interaction; paediatric department

收稿日期: 2023-10-07

基金项目: 天津市卫生健康行业高层次人才选拔培养工程 (TJSJMYXYC-D2-031)

作者简介: 孙予璇, 硕士研究生, 研究方向为临床药学。E-mail: xiaoyeyx1997@163.com

*通信作者: 朱立勤, 女, 主任药师, 硕士生导师, 从事临床药学研究。E-mail: yzx_lcyx2@126.com

刘 薇, 女, 主任医师, 院长, 博士生导师, 从事生物医学工程及人工智能在儿童危重症和罕见病的应用研究。

E-mail: lance1971@163.com

西罗莫司是一种疗效强、毒性低的新型免疫抑制药物，在临床上主要用于防治肾移植物的排异反应，也是肝癌患者肝移植术后理想的免疫抑制药物^[1-2]。但西罗莫司自身药动学的个体间差异较大，且对细胞色素 P450 3A (cytochrome P450 3A, CYP3A)、P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 有影响的药物均会对西罗莫司的肝-肠代谢等药动学行为造成影响^[3]，因此，西罗莫司与联用药物间的药物-药物相互作用 (drug-drug interaction, DDI) 就成为影响西罗莫司血药浓度的关键因素之一^[4]。因此，为保证西罗莫司治疗过程中的疗效及安全性，对西罗莫司的血药浓度进行治疗药物监测 (therapeutic drug monitoring, TDM) 尤为重要^[4]。目前在临床儿科患者中使用西罗莫司的血药浓度研究数据不足，且年龄越小各种药动学参数越不稳定^[5-6]，故对于西罗莫司在儿童人群的临床应用更需要引起重视。

五味子为木兰科植物五味子 *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. 的干燥成熟果实，木脂素为其主要有效成分之一^[7-8]，其主要成分可以抑制 CYP3A 和 (或) P-gp 的活性^[9-11]。五味子甲素是五味子木脂素中具有药理活性的重要单体，其药理作用广泛，具有保肝、抗溃疡性结肠炎、抗肿瘤、保护神经细胞等药理活性^[12]。目前中药与免疫抑制剂的相互作用已被广泛报道^[13-14]，钙调磷酸酶抑制剂已被临床批准与五味子联合给药治疗肝损伤，以降低肝毒性^[14-17]。五味子提取物可提高他克莫司治疗肾和肝移植受者的口服生物利用度，但对移植存活的影响很小或没有影响，由于他克莫司的肾毒性要比西罗莫司更大^[18-19]，为了减少肝肾毒性和排斥反应，西罗莫司将是更好的选择^[3]。此外，已有临床试验研究发现，在治疗肝移植受者时，联用五味子提取物的患者西罗莫司血药浓度偶尔会显著升高，从而增强免疫抑制作用并降低剂量^[3]。

生理药动学 (physiologically-based pharmacokinetics, PBPK) 是一种新型的建模技术，根据人体生理学与药物基本信息和研究设计，模拟药物在体内的药动学特征^[4,20]。目前主要应用于设计安全有效的临床试验、预测药物的药动学过程和 DDI，以及预测特殊人群中的药动学及不同种属间的外推^[20-23]。美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 自 20 世纪 90 年代就开始推荐使用 PBPK 模型代替动物实验和人体试验，但是目前在国内 PBPK 模型尚未被推广，尤其在中药的

研究中很少使用^[23-24]。本研究首次利用 PBPK 模型，对新型免疫抑制剂西罗莫司和临床常用中药五味子的主要成分五味子甲素之间的相互作用进行模拟预测，进一步研究其相互作用的特征，以期为临床成人及儿童的给药方案提供有效参考。

1 材料与方法

1.1 软件

PK-Sim[®] (版本 11.0)。

1.2 药物的理化特征参数和药动学参数的收集

西罗莫司、五味子甲素的理化参数、生化参数和药动学数据通过“PubMed”数据库，以“西罗莫司”“五味子甲素”“生化参数”“理化参数”为主题词进行检索，收集理化、生化参数以及物种体质量、给药剂量、给药途径及对应药时曲线数据。理化参数见表 1、2。

表 1 西罗莫司的 PBPK 模型主要参数

Table 1 Main parameters of PBPK model for sirolimus

药动学参数	单位	数值
相对分子质量	$\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$	914.2
油水分配系数	—	4.3
溶解度	$\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$	1.73×10^{-3}
肝脏清除率	—	—
CYP3A4	$\mu\text{L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{pmol}^{-1}$	9.33
CYP3A5	$\mu\text{L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{pmol}^{-1}$	3.96
CYP2C8	$\mu\text{L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{pmol}^{-1}$	0.25
肾脏清除率	$\text{L} \cdot \text{h}^{-1}$	0.018
胆道清除率	$\mu\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$	1×10^{-4}

表 2 五味子甲素的 PBPK 模型主要参数

Table 2 Main parameters of PBPK model for schizandrin A

药动学参数	单位	数值
相对分子质量	$\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$	432.5
油水分配系数	—	4.8
水溶性	$\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$	6.68×10^{-4}
肝脏清除率	—	—
CYP3A4	$\mu\text{L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$	170

1.3 药物 PBPK 模型的建立与评价

1.3.1 成人 PBPK 模型的建立与验证 将收集及预测的参数整合输入到 PK-Sim[®] 软件中，按照以下步骤展开模型的构建：

(1) 建立西罗莫司给药的 PBPK 模型：选择 20~43 岁成人 10、15 mg 的数据为建模数据，确定该人群的药时曲线及药动学参数：最大血浆药物浓度 (maximum concentration, $C_{\max}$) 和血药浓度-时间曲线下面积 (area under the plasma concentration-time curve, AUC)。

(2) 建立五味子甲素给药的 PBPK 模型：选择 23~24 岁成人 14.5 mg 的数据为建模数据，确定该人群的药时曲线及药动学参数。

(3) 模型评估标准：采用 2 种方法验证模型，第 1 种方法是通过对预测的浓度-时间数据与观测数据进行视觉比较来评估预测性能进行验证；第 2 种方法是通过计算 $C_{\max}$ 和 AUC 等药动学参数的平均折叠误差 ($R_{\text{predicted/observed}}$, $R_{\text{p/o}}$) 进行定量评估，以预测值与观测平均值之比表示。如果 $R_{\text{p/o}}$ 均在 0.5~2.0，提示模型拟合良好。

(4) 模型验证：选用验证集数据对上述 PBPK 模型进行验证。

1.3.2 儿童 PBPK 模型的建立 根据成人 PBPK 模型建立儿童 PBPK 模型。以 5~11、12~17 岁儿童西罗莫司给药 3、15 mg/m² 的数据为建模数据，确定该儿童人群的药时曲线及药动学参数。按照“1.3.1”项下步骤进行儿童模型的建立与验证。

1.4 DDI 的模拟

将已经验证完成的 PBPK 模型用于预测五味子甲素对西罗莫司的药动学的影响。PKsim 软件具备健康受试者的相关生理学参数，可用于建立虚拟的健康成人以及儿童受试者人群。利用 PKsim 软件，设定用于预测的虚拟成人人群为健康成人受试者，年龄为 18~60 岁，平均年龄 30 岁，男：女=1：1，共计 100 人。五味子甲素与西罗莫司的给药剂量和给药间隔均根据临床常规用药方案制定：五味子甲素口服 7.2 mg；西罗莫司单次口服给药 8 mg/m²，负荷剂量 6 mg，维持剂量 2 mg/d，持续给药 14 d。

用于预测的虚拟儿童人群为健康受试者，年龄分为 0~6、7~12、13~18 岁 3 组，每组 100 名健康儿童受试者，男：女=1：1。五味子甲素口服给药同成人；西罗莫司口服 2.5 mg/(m²·d)，持续给药 14 d。

1.5 敏感性分析

通过 PK-Sim[®] 中的敏感性分析工具，计算单个参数改变时 AUC 的相对变化，实现西罗莫司和五味子甲素之间的 DDI 对单个参数的敏感性分析。灵敏度分析中选择的参数应具备参与、与优化调整相关或对模型有较强影响 3 种特征之一。模拟 AUC 的相对变化与最终模型中使用的参数在其值周围的相对变化之比为参数的灵敏度 (S)。

$$S = \frac{\Delta \text{AUC}}{\text{AUC}} \cdot \frac{P}{\Delta P}$$

AUC 为初始 AUC 值； ΔAUC 为参数变化 1% 时 AUC 的变化量；P 为初始目标参数值； ΔP 为参数变化 1% 的变化量

2 结果

2.1 药物 PBPK 模型的建立与验证

将西罗莫司、五味子甲素的 PBPK 模型相关参数输入 PK-Sim[®] 软件中，模拟成人单次口服西罗莫司 10、15 mg 与儿童单次口服 3、15 mg/m² 的 PBPK 模型，以及成人单次口服五味子甲素 14.5 mg 的 PBPK 模型。模拟的西罗莫司成人、儿童及成人五味子甲素药时曲线图见图 1~3，软件模拟的西罗莫司、五味子甲素血药浓度-时间曲线与观测值基本拟合。选择验证数据对 PBPK 模型进行预测性评价。结果见表 3，预测的药动学参数与临床观测值均满足 0.5~2.0 倍的标准。

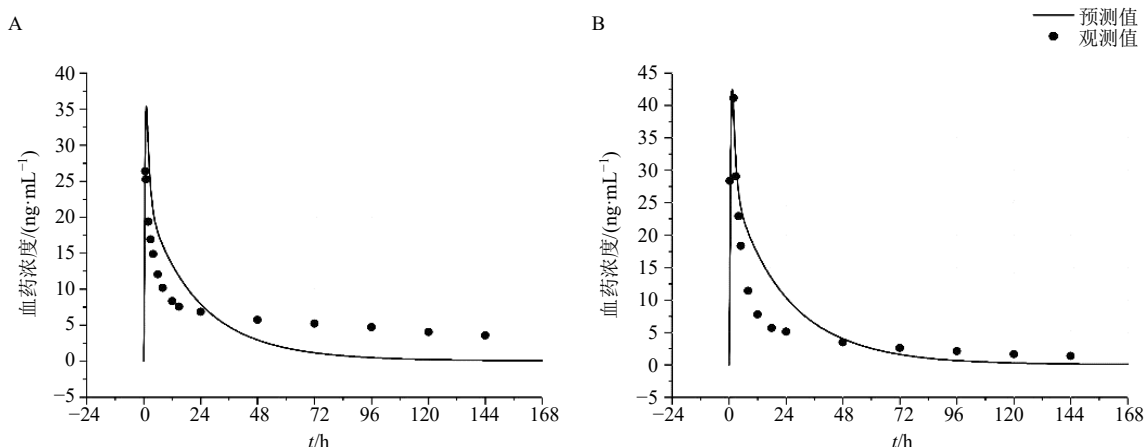


图 1 西罗莫司成人 10 (A)、15 mg (B) 的血药浓度-时间曲线

Fig. 1 Blood concentration-time curve in adults with 10 (A) and 15 mg (B) sirolimus

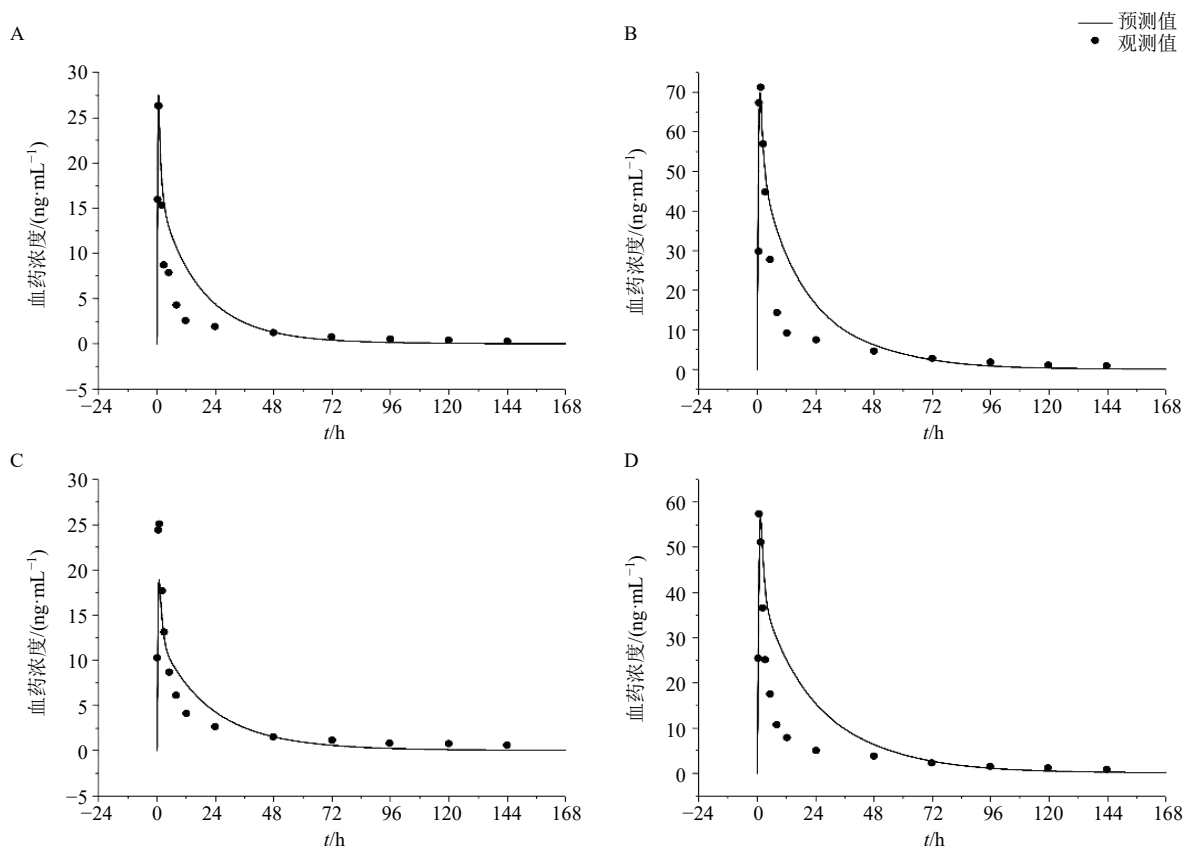


图 2 西罗莫司给予 5~11 岁儿童 3 (A)、15 mg·m⁻² (B) 和 12~18 岁儿童 3 (C)、15 mg·m⁻² (D) 的血药浓度-时间曲线
Fig. 2 Blood concentration-time curve in children aged 5—11 years old with 3 (A), 15 mg·m⁻² (B) and children aged 12—18 years old with 3 (C), 15 mg·m⁻² (D) of sirolimus

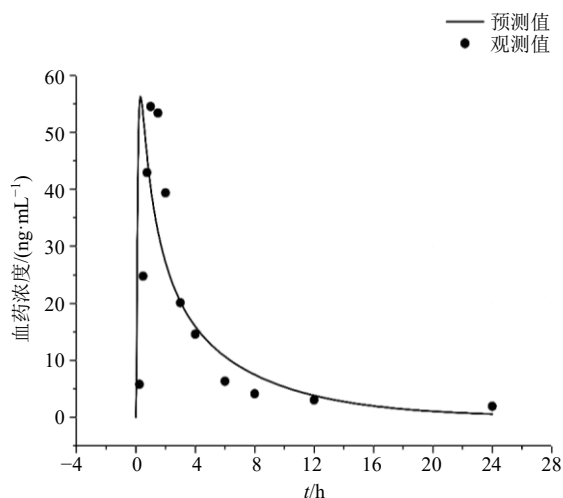


图 3 五味子甲素成人血药浓度-时间曲线

Fig. 3 Schizandrin A blood concentration-time curve in adults

2.2 西罗莫司和五味子甲素的 DDI 模拟结果

利用 PBPK 模型预测 2 种药物联合应用时的

DDI, 成人单次口服西罗莫司联用五味子甲素的预测结果见图 4-A, 药动学数据及变化比率见表 4; 儿童单次口服西罗莫司联用五味子甲素的预测结果如图 4-B~D, 药动学数据及变化比率见表 5。结果显示, 成人中, 单次五味子甲素联合西罗莫司进行临床治疗时, 西罗莫司的 $C_{\max}$ 和 AUC 是单独应用时的 1.05 倍和 1.06 倍; 多次给药联合应用时, 西罗莫司的 $C_{\max}$ 和 AUC 是单独应用时的 1.02 倍和 1.26 倍。当联用 14 d 时, 0~6 岁儿童组中, 五味子甲素联用将西罗莫司的 $C_{\max}$ 和 AUC 分别增加至单独给药时的 1.63 和 4.59 倍, 相互作用程度显著高于成人组, 随着年龄的逐渐增加, 五味子甲素对西罗莫司的影响程度与成人逐渐接近。

2.3 敏感性分析

在模拟治疗性单次口服给药方案的基础上进行敏感性分析, 评估单个参数改变对五味子甲素与西罗莫司联用时 DDI 的影响。敏感性分析 (图 5) 显示五味子甲素与西罗莫司联用时, DDI 对药物的

表 3 西罗莫司和五味子甲素的 PBPK 模型参数预测值和观测值的比较

Table 3 Comparison of predicted and observed parameters of PBPK model of sirolimus and schizandrin A

药物	研究	人群	给药剂量	$C_{\max}/(\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1})$		$R_{p/o}$	$AUC/(\text{ng}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1})$		$R_{p/o}$
				预测值	实际值		预测值	实际值	
西罗莫司	1 ^[25]	成人	口服 10 mg	35.35	67.00	0.53	562.33	736.00	0.76
	2 ^[26]	成人	口服 15 mg	42.51	67.40	0.63	724.02	768.00	0.94
	3 ^[27]	儿童	口服 3 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$	27.50	27.50	1.00	321.69	239.00	1.35
			口服 15 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$	69.85	81.20	0.86	1 167.64	843.00	1.39
			口服 3 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$	18.89	27.30	0.69	301.63	338.00	0.89
			口服 15 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$	56.52	104.00	0.54	1 078.85	971.00	1.11
五味子甲素	4 ^[28]	成人	口服 14.5 mg	56.27	63.21	0.89	209.04	294.95	0.71

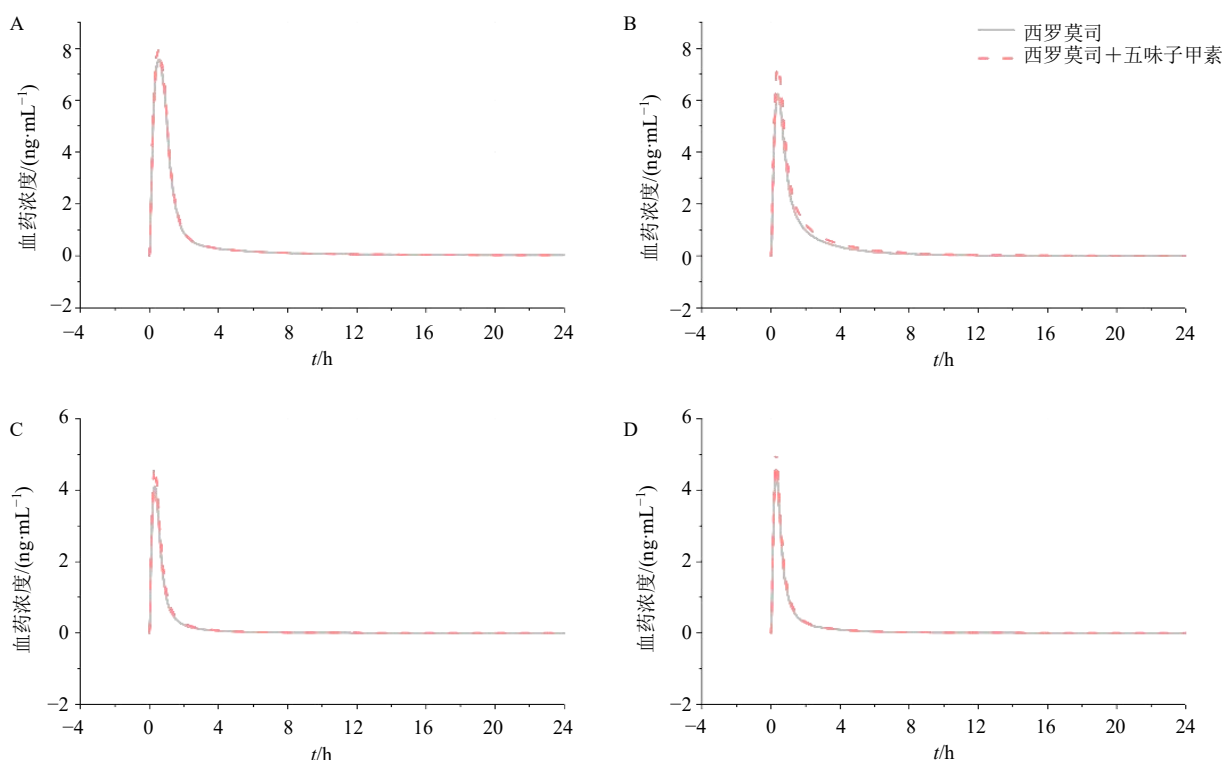


图 4 在成人 (A) 和 0~6 岁 (B)、7~12 岁 (C) 和 13~18 岁 (D) 儿童中西罗莫司和五味子甲素联用时的血药浓度-时间曲线

Fig. 4 Blood concentration-time curve of schizandrin A and sirolimus in adults (A), children aged 0—6 years old (B), 7—12 years old (C) and 13—18 years old (D)

表 4 在成人中西罗莫司联用五味子甲素后 1、14 d 的药动学参数变化

Table 4 Pharmacokinetics parameters of sirolimus after 1, 14 d of combination with schizandrin A in adults

人群	疗程/d	$C_{\max}/(\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1})$		变化比率	$AUC/(\text{ng}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1})$		变化比率
		单用西罗莫司	联用五味子		单用西罗莫司	联用五味子	
成人	1	7.57	7.96	1.05	11.25	11.75	1.06
	14	5.26	5.71	1.02	25.67	32.27	1.26

表 5 在儿童中西罗莫司联用五味子甲素后 14 d 的药动学参数变化

Table 5 Pharmacokinetics parameters of sirolimus after 14 d of combination with schizandrin A in child

人群	年龄/岁	$C_{\max}/(\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1})$		变化比率	$AUC/(\text{ng}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1})$		变化比率
		单用西罗莫司	联用五味子		单用西罗莫司	联用五味子	
儿童	0~6	6.23	10.19	1.63	111.73	513.36	4.59
	7~12	4.11	5.02	1.22	45.38	59.51	1.31
	13~18	4.57	5.34	1.17	49.83	61.49	1.23

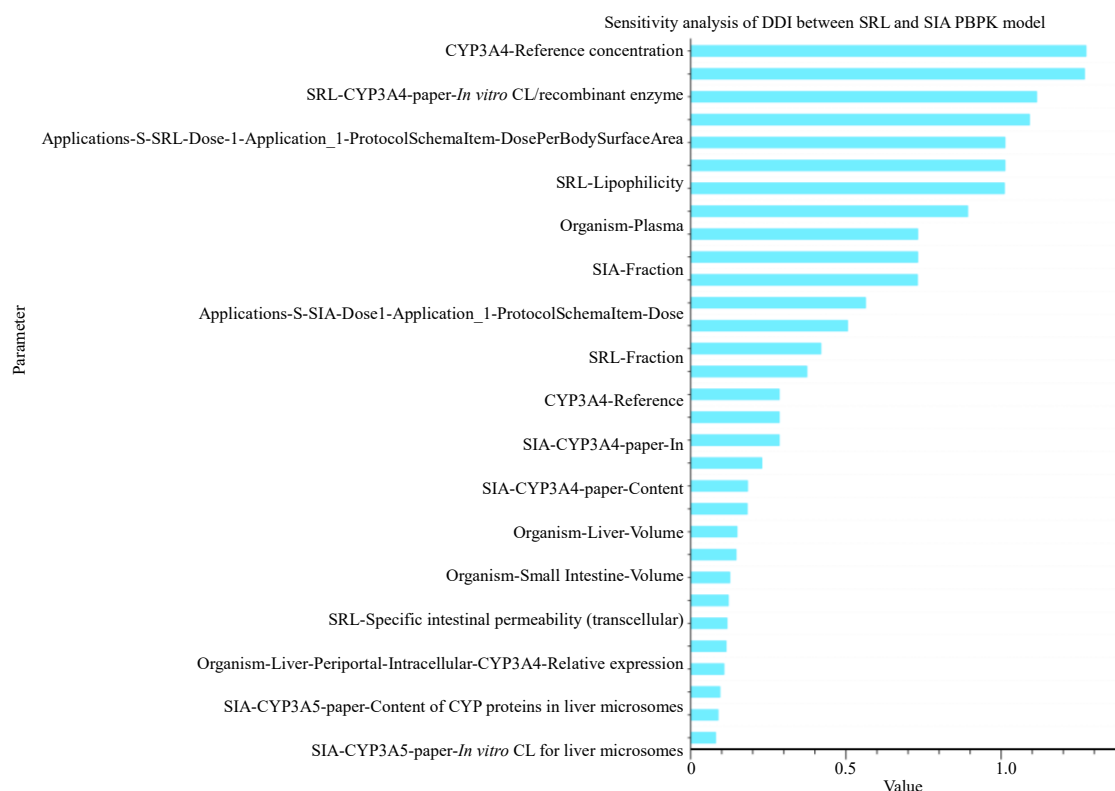


图 5 PBPK 模型中对五味子甲素与西罗莫司的 DDI 敏感性分析

Fig. 5 Sensitivity analysis of DDI between schizandrin A and sirolimus in PBPK model

CYP3A4 浓度以及西罗莫司的 CYP3A4 的清除率、剂量、油水分配系数以及五味子甲素的剂量敏感, 其中影响最大的参数是 CYP3A4 的浓度。

3 讨论

西罗莫司作为肾移植术后常用的免疫抑制剂, 因其具有无肾毒性、抗肿瘤、可降低巨细胞病毒感染发生率等优势, 受到临床关注并得到广泛应用, 但其药动学个体差异大、血药浓度易受多种因素影响, 考虑可能与 TDM 周期长、患者依从性不稳定、DDI 等因素有关^[29]。五味子提取物造成西罗莫司的药动学变异性可能是由于五味子通过调节 CYP3A 和 (或) P-gp 和 (或) 肠道酶而改变其活性或含量, 导致西罗莫司吸收增加, 肠道代谢降低, 生物利用度增加^[3-4,28]。已有研究证明, PBPK 模型可以很好地描述健康受试者的西罗莫司的药动学, 并可用于探索 CYP 酶介导的 DDI 对西罗莫司全身暴露的影响。

本研究建立的 PBPK 模型预测值与临床观测值高度接近, 说明模型性能良好, 可用于模拟预测五味子甲素与西罗莫司之间的 DDI。在成人人群中, 五味子甲素对西罗莫司影响程度并不显著, 可能的原因是该结果是由于五味子单个组分五味子甲素与西罗莫司的相互作用, 而不是五味子木脂素的组合,

因此, 相对于五味子木脂素组合, 本研究中的五味子甲素作为单组分, 对于西罗莫司的影响程度可能被减弱。五味子存在多种活性成分, 不同活性成分之间的药动学特征存在差异^[30], 本研究目前仅限于研究五味子甲素对于西罗莫司的干预作用, 结果证明所建立的 PBPK 模型性能良好, 可支持下一步深入研究, 后续将纳入五味子中其他有效物质进行进一步研究, 并比较不同物质与药物 DDI 间的程度及区别。此外, 西罗莫司的治疗窗较窄, 血药浓度是衡量安全性的主要因素之一, 与许多不良反应的发生有着密切的关系^[3,31], 联用五味子甲素后, 相对于 AUC、 C_{max} 升高不显著, 说明五味子甲素联用在提高了西罗莫司的疗效的同时, 对安全性的影响有限。敏感性分析结果表明 CYP3A4 的浓度是影响五味子甲素与西罗莫司联用时最显著的参数, 再次证明对于 CYP3A4 的抑制作用会显著影响 DDI 的程度, 与以往研究表明五味子甲素通过抑制 CYP3A4 酶的含量与活性来影响西罗莫司的药动学行为的观点相一致^[4,9-11]。

研究还表明, 在 0~6 岁儿童群体中, 五味子甲素与西罗莫司之间的 DDI 与成人相比更加显著。胎儿体内 CYP3A4 活性极弱或缺失, 出生后开始升高,

1 个月后可达到成人活性的 30%~40%^[32], 5~15 岁 CYP3A4 活性仅为成人中平均值的 25%^[33]。因此, 在儿童人群中的西罗莫司不易代谢, 容易在体内蓄积, 这有可能解释了在 0~6 岁儿童中无论单用还是联用的 $C_{\max}$ 、AUC 均比成人高。最新研究证明, 儿童年龄跨度较大, CYP3A 基因型或许不能准确解释西罗莫司浓度的差异^[34]。其他研究也证实 CYP3A 基因型不包括在西罗莫司儿童群体药动学中^[35-36], 另外, 中药的复杂成分使得传统的 DDI 静态模型在预测五味子 DDI 方面可靠性降低^[23]。因此, 进一步对于儿童体内西罗莫司药物代谢以及 DDI 的研究是有必要的。

本研究成功建立了西罗莫司、五味子甲素在成人及不同年龄的儿童体内的 PBPK 模型, 并以此预测了西罗莫司和五味子甲素在不同给药剂量下的 DDI。研究表明, 西罗莫司在一定程度上增加了西罗莫司的疗效, 同时也保证了西罗莫司自身的安全性, 且与年龄相关的 CYP3A4 的浓度是影响五味子甲素与西罗莫司之间 DDI 的最显著参数。因此, 在临床应用中, 五味子甲素与西罗莫司联用时需要实时进行 TDM, 更需要综合考虑监测结果以及患者的病生理发展, 制定更加适合患者的个体化用药方案, 特别是在儿童人群中, 制定的合理化给药方案在保证药物治疗效果和安全性同时, 最大程度提高患者的生命质量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王伟霞, 张翠欣, 唐霄. 西罗莫司临床应用及药物相互作用的研究进展 [J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(31): 173-177.
- [2] 谢培华, 宋洪涛. 西罗莫司血药浓度监测的研究进展 [J]. 中国药房, 2015, 26(32): 4604-4606.
- [3] Li R D, Guo W Y, Fu Z R, *et al.* A study about drug combination therapy of *Schisandra sphenanthera* extract and rapamycin in healthy subjects [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2012, 90(7): 941-945.
- [4] Emoto C, Fukuda T, Cox S, *et al.* Development of a physiologically-based pharmacokinetic model for sirolimus: Predicting bioavailability based on intestinal CYP3A content [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2013, 2(7): e59.
- [5] Goyal R K, Han K L, Wall D A, *et al.* Sirolimus pharmacokinetics in early postmyeloablative pediatric blood and marrow transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19(4): 569-575.
- [6] 李丹, 黄绍平. 拉莫三嗪血药浓度与剂量 合并用药和年龄关系研究 [J]. 中国实用儿科杂志, 2014, 29(10): 763-765.
- [7] Yuan R S, Tao X, Liang S, *et al.* Protective effect of acidic polysaccharide from *Schisandra chinensis* on acute ethanol-induced liver injury through reducing CYP2E1-dependent oxidative stress [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 99: 537-542.
- [8] 刘媛媛, 黄仕其, 李玉泽, 等. 五味子属植物木脂素类化学成分及其药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(6): 1903-1918.
- [9] Iwata H, Tezuka Y, Kadota S, *et al.* Identification and characterization of potent CYP3A4 inhibitors in *Schisandra* fruit extract [J]. *Drug Metab Dispos*, 2004, 32(12): 1351-1358.
- [10] Wan C K, Zhu G Y, Shen X L, *et al.* Gomisins A alters substrate interaction and reverses P-glycoprotein-mediated multidrug resistance in HepG2-DR cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2006, 72(7): 824-837.
- [11] Sun M, Xu X L, Lu Q H, *et al.* Schisandrin B: A dual inhibitor of P-glycoprotein and multidrug resistance-associated protein 1 [J]. *Cancer Lett*, 2007, 246(1/2): 300-307.
- [12] 石志强, 钟红, 王蛟龙, 等. 五味子甲素的体内药动学及药理活性研究进展 [J]. 中国药师, 2022, 25(2): 316-320.
- [13] Qin X L, Bi H C, Wang X D, *et al.* Mechanistic understanding of the different effects of Wuzhi Tablet (*Schisandra sphenanthera* extract) on the absorption and first-pass intestinal and hepatic metabolism of tacrolimus (FK506) [J]. *Int J Pharm*, 2010, 389(1/2): 114-121.
- [14] Jin J, Bi H C, Hu J Q, *et al.* Effect of Wuzhi Tablet (*Schisandra sphenanthera* extract) on the pharmacokinetics of paclitaxel in rats [J]. *Phytother Res*, 2011, 25(8): 1250-1253.
- [15] Wang X Q, Wang L, Tu Y C, *et al.* Traditional Chinese medicine for refractory nephrotic syndrome: Strategies and promising treatments [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 8746349.
- [16] Qin X L, Yu T, Li L J, *et al.* Effect of long-term co-administration of Wuzhi Tablet (*Schisandra sphenanthera* extract) and prednisone on the pharmacokinetics of tacrolimus [J]. *Phytomedicine*, 2013, 20(3/4): 375-379.
- [17] Zhang H Y, Bu F J, 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.

- [18] Xin H W, Wu X C, Li Q, *et al.* Effects of *Schisandra sphenanthera* extract on the pharmacokinetics of tacrolimus in healthy volunteers [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2007, 64(4): 469-475.
- [19] Khanna A K. Mechanism of the combination immunosuppressive effects of rapamycin with either cyclosporine or tacrolimus [J]. *Transplantation*, 2000, 70(4): 690-694.
- [20] 杨妍妍, 谢潘潘, 史爱欣. 基于生理药代动力学模型从体外及临床前数据对人体药代动力学预测及优化应用状况 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(20): 2853-2856.
- [21] 牛志广, 臧雪. 生理药代动力学模型及其在健康风险评估中的应用研究进展 [J]. 安全与环境学报, 2015, 15(6): 30-34.
- [22] Andersen M E. Toxicokinetic modeling and its applications in chemical risk assessment [J]. *Toxicol Lett*, 2003, 138(1/2): 9-27.
- [23] 姚莉, 李思泽, 李敏, 等. 生理药代动力学模型在天然药物药动学研究中的应用 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2020, 22(12): 4147-4153.
- [24] Sager J E, Yu J J, Ragueneau-Majlessi I, *et al.* Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling and simulation approaches: A systematic review of published models, applications, and model verification [J]. *Drug Metab Dispos*, 2015, 43(11): 1823-1837.
- [25] Böttiger Y, Säwe J, Brattström C, *et al.* Pharmacokinetic interaction between single oral doses of diltiazem and sirolimus in healthy volunteers [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2001, 69(1): 32-40.
- [26] Zimmerman J J, Ferron G M, Lim H K, *et al.* The effect of a high-fat meal on the oral bioavailability of the immunosuppressant sirolimus (rapamycin) [J]. *J Clin Pharmacol*, 1999, 39(11): 1155-1161.
- [27] Tejani A, Alexander S, Ettenger R, *et al.* Safety and pharmacokinetics of ascending single doses of sirolimus (Rapamune, rapamycin) in pediatric patients with stable chronic renal failure undergoing dialysis [J]. *Pediatr Transplant*, 2004, 8(2): 151-160.
- [28] Wei H, Miao H J, Yun Y L, *et al.* Validation of an LC-MS/MS method for quantitative analysis of the 5 bioactive components of Wuzhi Capsule in human plasma samples [J]. *Ther Drug Monit*, 2014, 36(6): 781-788.
- [29] 熊樱, 吴笑春, 李磐, 等. 肾移植术后患者全血西罗莫司浓度监测结果分析 [J]. 中国药师, 2011, 14(7): 941-944.
- [30] 矫增金, 张立, 王金侠, 等. 五味子木脂素药代动力学研究进展 [J]. 光明中医, 2022, 37(6): 1096-1099.
- [31] Zhang Z X, Li Y N, Zhang G Y, *et al.* Safety evaluation of oral sirolimus in the treatment of childhood diseases: A systematic review [J]. *Children*, 2022, 9(9): 1295.
- [32] Strolin Benedetti M, Baltes E L. Drug metabolism and disposition in children [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2003, 17(3): 281-299.
- [33] Stevens J C. New perspectives on the impact of cytochrome P450 3A expression for pediatric pharmacology [J]. *Drug Discov Today*, 2006, 11(9/10): 440-445.
- [34] Chen X, Wang D D, Zhu L, *et al.* Population pharmacokinetics and initial dose optimization of sirolimus improving drug blood level for seizure control in pediatric patients with tuberous sclerosis complex [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 647232.
- [35] Mizuno T, Fukuda T, Christians U, *et al.* Population pharmacokinetics of temsirolimus and sirolimus in children with recurrent solid tumours: A report from the Children's Oncology Group [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2017, 83(5): 1097-1107.
- [36] Mizuno T, Fukuda T, Emoto C, *et al.* Developmental pharmacokinetics of sirolimus: Implications for precision dosing in neonates and infants with complicated vascular anomalies [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2017, 64(8): e26470.

[责任编辑 李亚楠]