

# 雷公藤多苷片与呋塞米联用治疗肾病综合征大鼠的药动学/药效学研究

杜 犀, 潘桂湘, 李自强, 刘 蓉, 吕春晓, 刘 佳, 王婧媛, 黄宇虹\*

天津中医药大学第二附属医院, 天津 300250

**摘要:** **目的** 研究肾病综合征 (nephrotic syndrome, NS) 大鼠体内雷公藤多苷片 (Tripterygium Glycosides Tablets, GTW) 和袢利尿剂呋塞米 (furosemide, FSM) 单独及合用后的药动学变化特征, 为临床合理用药提供参考。**方法** 采用尾 iv 多柔比星诱导 NS 模型大鼠, 单独及联合 ig GTW 和 FSM, 进行血药浓度测定, 绘制药时曲线并计算药动学参数; 并观察单独及联合 ig GTW 和 FSM 对 NS 模型大鼠肝肾功能、血脂、肾脏病理学及肾脏有机阴离子转运蛋白 (organic anion transporters, OATs) 的影响。**结果** 与对照组比较, NS 大鼠体内 GTW 生物碱类成分暴露升高, FSM 暴露降低; 肌酐、白蛋白、血脂差异显著 ( $P < 0.05$ ), OATs 表达下降, 肾脏病理学显示组织受损。经过 GTW 及 FSM 治疗后, 生化指标血肌酐明显好转, OATs 表达有所恢复, 合用后 FSM 的体内暴露有所回升, GTW 成分体内暴露的降低。**结论** 药动学/药效学结果证明了 2 药正常剂量合用对 NS 的治疗效果, 其总体安全性较好。建议临床实践中, 关注患者的肝肾功能, 把控 GTW 的使用剂量和频率, 对症使用 FSM, 促进 2 药合理联用。

**关键词:** 肾病综合征; 雷公藤多苷片; 呋塞米; 药物联用; 药动学; 药效学; UPLC-MS/MS; 有机阴离子转运体

**中图分类号:** R285.61 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)06-1857-09

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.06.008

## Pharmacokinetics/pharmacodynamic study of Tripterygium Glycosides Tablets combined with furosemide in nephrotic syndrome rats

DU Xi, PAN Guixiang, LI Ziqiang, LIU Rong, LYU Chunxiao, LIU Jia, WANG Jingyuan, HUANG Yuhong

Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300250, China

**Abstract: Objective** To study the pharmacokinetics of Tripterygium Glycosides Tablets (雷公藤多苷片, GTW) and furosemide (FSM) alone and in combination in rats with nephrotic syndrome (NS), and the therapeutic effect of GTW, so as to provide references for clinical rational drug use. **Methods** NS model rats were induced by intravenous injection of doxorubicin, rats were individual and combined ig GTW and FSM. Blood drug concentration was determined, the concentration-time curves and pharmacokinetic parameters were calculated. The effects of ig GTW and FSM alone and in combination on liver and kidney function, blood lipids, renal pathology and organic anion transporters (OATs) in NS model rats were observed. **Results** Compared with control group, exposure of GTW alkaloids was increased and exposure of FSM was decreased in NS rats. Plasma creatinine, plasma albumin and lipid levels were significantly different ( $P < 0.05$ ) between two groups. OATs expression was decreased, renal pathology showed tissue damage. After GTW and FSM treatment, biochemical indexes such as creatinine and the expressions of OATs were improved, and the exposure of FSM was also increased, the exposure of GTW components was decreased. **Conclusion** The pharmacokinetic/pharmacodynamic results have demonstrated the therapeutic effect of the combination of two drugs at normal doses on NS had overall good safety. It is recommended to pay attention to the liver and kidney function of patients in clinical practice, control the dosage and frequency of GTW use, use FSM symptomatically, and promote the rational combination of the two drugs.

**Key words:** nephrotic syndrome; Tripterygium Glycosides Tablets; furosemide; drug combination; pharmacokinetics; pharmacodynamic; UPLC-MS/MS; organic anion transporters

收稿日期: 2023-10-18

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (81703861)

作者简介: 杜 犀 (1986—), 女, 博士, 副研究员, 研究方向为中西药相互作用。E-mail: duxijob@aliyun.com

\*通信作者: 黄宇虹 (1976—), 女, 博士, 研究员, 研究方向为中药新药临床评价。E-mail: hyh101@126.com

肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)是临床常见的一组肾脏疾病综合征,以大量蛋白尿、低白蛋白血症以及不同程度的水肿、高脂血症为主要特征,并伴随肾小管、肾小球等肾实质器官的损伤<sup>[1-2]</sup>。若不能及时控制改善 NS 症状,其最终将会发展为慢性肾脏疾病进而造成肾衰竭<sup>[3]</sup>。在我国临床治疗 NS 中,常使用雷公藤多苷片缓解大量蛋白尿症状<sup>[4-5]</sup>。由于 NS 常伴随水肿,临床上常使用袪利尿剂对症治疗。故在实际应用中,雷公藤多苷片与袪利尿剂常会发生合用,但相关研究却不足,多凭临床经验处理,相对缺乏数据支持。

雷公藤多苷片主要由二萜类、三萜类及生物碱类活性成分组成,其中二萜类成分雷公藤甲素及生物碱类主要经肾脏消除,尿液排出<sup>[6]</sup>。肾有机阴离子转运体底物袪利尿剂呋塞米,具有加速经肾消除的药物排泄的作用<sup>[7]</sup>。NS 条件下肾脏功能受损、内环境紊乱,可能会影响从肾脏消除药物的药动学行为。因此 NS 状态下,2 药的药动学与健康状态相比可能发生变化并出现相互作用。课题组前期已建立血浆中雷公藤多苷片及呋塞米可靠的检测方法,本研究采用多柔比星诱导的 NS 模型大鼠<sup>[8]</sup>,探索雷公藤多苷片与呋塞米在健康或疾病状态下单用及合用后的药动学及药效学特点,为临床合理用药提供参考。

## 1 材料

### 1.1 动物

SPF 级雄性 SD 大鼠,体质量(250~270) g,购自北京华阜康生物科技股份有限公司,许可证号 SCXK(京)2019-0008。动物饲养于动物屏障 SPF 环境系统,温度 20~26 °C,相对湿度 40%~70%,通风次数为 15 次/h 全新风,光照为 12 h 明/暗。动物实验经易生源基因科技(天津)有限公司实验动物伦理委员会批准(批准号 YSY-DWLL-2021167)。

### 1.2 药品与试剂

雷公藤多苷片(批号 20180603)购自湖南千金协力药业;呋塞米片(批号 1910069)购自天津力生制药;注射用盐酸多柔比星(批号 1907E2)购自深圳万乐药业;对照品呋塞米(批号 100544-201503,质量分数为 99.3%)、托拉塞米(批号 100605-201402,质量分数为 100.0%)购自中国食品药品检定研究院;雷公藤新碱(批号 CFS201901)、雷公藤晋碱(批号 CFS201902)、雷公藤次碱(批号 CFS201902)、雷公藤定碱(批号 CFS201902)、雷公藤春碱(批号 CFS201902)购自武汉中标科技有

限公司,质量分数均为 98%;内标多潘立酮(批号 1-JTN-136-1,质量分数为 99.72%)购自加拿大 Toronto Research Chemicals 公司;色谱级乙腈、甲醇购自美国 Thermo Fisher Scientific 公司;甲酸购自美国 ROE 公司;醋酸乙酯购自天津渤化化学试剂有限公司;尿蛋白定量测试盒(批号 20201222)购自南京建成生物工程研究所;丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、总蛋白(total protein, TP)、白蛋白(albumin, ALB)、尿素氮(urea nitrogen, BUN)、肌酐(creatinine, CRE)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglycerides, TG)试剂盒(批号均为 140320110)均购自深圳迈瑞动物医疗科技有限公司;甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)抗体(批号 21612)、羊抗兔 IgG 二抗(批号 L3012-2)购自美国 Signalway Antibody 公司;有机阴离子转运蛋白 1(organic anion transporter 1, OAT1)抗体(批号 Ab131087)购自英国 Abcam 公司;OAT3 抗体(批号 83500)购自北京博奥森生物技术有限公司。

### 1.3 仪器

Waters Acquity UPLC 超高效液相色谱(美国 Waters 公司)串接 AB Triple Quad 5500 三重四极杆质谱(美国 AB 公司);BS-240VET 型动物专用全自动生化仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司);XS205DU 型电子分析天平(瑞士梅特勒公司);Champchemi 610 plus 型全自动化学/荧光/凝胶成像分析系统(北京赛智创业科技有限公司);HistoCore MULTICUT 型病理切片机(德国 Leica 公司);CKX43-LP 型显微镜(日本 Olympus 公司)。

## 2 方法

### 2.1 动物造模、分组及给药

110 只雄性 SD 大鼠适应性喂养 7 d,置代谢笼,收集 24 h 尿液,检测尿蛋白呈阴性,符合标准。大鼠尾 iv 盐酸多柔比星 4 mg/kg,隔 1 周再次注射 2 mg/kg 造模,对照组注射生理盐水。21 d 后代谢笼收集 24 h 尿液,测定尿蛋白含量,与对照组相比具有显著性差异,认为造模成功。

取正常大鼠,设置对照组(C)、雷公藤多苷片单次给药组(C-GTW)、呋塞米单次给药组(C-FSM)、5 倍雷公藤多苷片单次给药组(C-5GTW)、雷公藤多苷片联合呋塞米单次合用组(C-GTW+

FMS)、5 倍剂量雷公藤多苷片联合呋塞米单次合用组 (C-5GTW+FMS)、累积服用雷公藤多苷片联合呋塞米 2 周组 (C-GTW+FMS-2W)、累积服用 5 倍雷公藤多苷片联合呋塞米 2 周组 (C-5GTW+FMS-2W), 每组 6 只。

造模大鼠随机分为模型组 (NS)、雷公藤多苷片单次给药组 (NS-GTW)、呋塞米单次给药组 (NS-FSM)、5 倍雷公藤多苷片单次给药组 (NS-5GTW)、累积服用雷公藤多苷片联合呋塞米 2 周组 (NS-GTW+FSM-2W)、累积服用 5 倍雷公藤多苷片联合呋塞米 2 周组 (NS-5GTW+FSM-2W)、累积服用雷公藤多苷片 2 周组 (NS-GTW-2W)、累积服用 5 倍雷公藤多苷片 2 周组 (NS-5GTW-2W), 每组 6 只。

雷公藤多苷片以体表面积法折算给药剂量为 10 mg/(kg·d), 5 倍给药剂量为 50 mg/(kg·d)。呋塞米给药剂量为 6 mg/(kg·d), 各给药组 ig 相应药物, 对照组和模型组 ig 等体积生理盐水。

## 2.2 取材

**2.2.1 血液采集** 于给药前 (0 h), 后 10、30 min 和 1、1.5、2、3、4、6、8、24、30 h, 大鼠内眦取血至肝素化的离心管中, 取血后 1 h 内以 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血浆, 置于-80 °C 冰箱中保存, 用于药动学研究。生化指标检测所用血浆, 仅采集对照组、模型组及各累积 2 周服用给药组, 在实施药动学研究采血前 1 d 采集。

**2.2.2 尿液采集** 大鼠至代谢笼中, 留取 24 h 的尿液, 进行尿蛋白定量分析。在实施药动学研究采血前 1 d 采集。

**2.2.3 肾组织采集** 实验结束后, 取大鼠左肾组织, 浸泡在 10% 中性福尔马林缓冲液中进行固定用于病理切片检查; 取右肾组织, 于液氮中快速冷冻后分管储存在-80 °C, 用于肾脏的 Western blotting 检测。

## 2.3 药动学研究

**2.3.1 样品前处理** 取 100  $\mu$ L 大鼠样品血浆, 加入 10  $\mu$ L 内标 (多潘立酮/托拉塞米 10 ng/mL)、1 mL 醋酸乙酯, 涡旋 3 min, 10 000 r/min 离心 10 min, 取上清转移入干净 EP 管中, 氮气吹干。残渣以 100  $\mu$ L 20% 乙腈水溶液 (含 0.1% 甲酸) 复溶, 进样。

**2.3.2 标准曲线和质控样品制备** 取 90  $\mu$ L 大鼠空白血浆, 加入 10  $\mu$ L 标准曲线/质控工作液, 分别制备成质量浓度为含雷公藤多苷片各成分 0.1、0.5、1、5、10、100、400、500 ng/mL 的标准样品, 及 3、

60、375 ng/mL 的质控样本; 含呋塞米为 0.5、1、5、10、50、400、500 ng/mL 的标准样品, 及 1.5、75、375 ng/mL 质控样品。

### 2.3.3 雷公藤多苷片色谱及质谱条件

(1) 色谱条件: 流动相为含 0.1% 甲酸的 5 mmol/L 乙酸铵水溶液 (A)-含 0.1% 甲酸的乙腈溶液 (B), 梯度洗脱: 0~2.0 min, 80% A; 2.0~2.2 min, 80%~45% A; 2.2~5.8 min, 45% A; 5.8~6.0 min, 45%~10% A; 6.0~8.5 min, 10% A; 8.5~9.0 min, 10%~80% A; 9.0~13.0 min, 80% A。体积流量 0.3 mL/min; 进样器温度 4 °C; 柱温 30 °C; 进样量 5  $\mu$ L。

(2) 质谱条件: ESI 离子源, 正离子分析模式, MRM 扫描。参数设置: 气帘气压力 241.325 kPa, 碰撞气压力 48.262 kPa, 离子喷雾电压 5 500.00 V, 离子源温度 450.00 °C, 辅助气压力 344.75 kPa。其他参数见表 1。

表 1 雷公藤多苷片质谱参数

Table 1 Mass spectrometry parameters of Tripterygium Glycosides Tablets

| 成分    | <i>m/z</i>  | 去簇电压/<br>V | 碰撞电压/<br>V | 碰撞室射<br>出电压/V |
|-------|-------------|------------|------------|---------------|
| 雷公藤次碱 | 868.3→206.2 | 70         | 45         | 11            |
| 雷公藤定碱 | 884.3→856.4 | 75         | 34         | 18            |
| 雷公藤晋碱 | 858.1→206.2 | 85         | 45         | 12            |
| 雷公藤春碱 | 875.2→847.4 | 65         | 32         | 17            |
| 雷公藤新碱 | 806.3→206.1 | 120        | 47         | 13            |
| 多潘立酮  | 426.2→175.1 | 100        | 35         | 12            |

### 2.3.4 呋塞米色谱及质谱条件

(1) 色谱条件: 流动相、体积流量、进样器温度及柱温均同“2.3.3”项。梯度洗脱: 0~0.6 min, 70% A; 0.6~0.8 min, 70%~35% A; 0.8~1.9 min, 35% A; 1.9~2.0 min, 35%~5% A; 2.0~2.5 min, 5% A; 2.5~2.6 min, 5%~70% A; 2.6~5.0 min, 70% A。进样量 5  $\mu$ L。

(2) 质谱条件: ESI 离子源, 负离子分析模式, 离子参数设置: 离子喷雾电压-4 500.00 V, 其余设置同“2.3.3”项。其他参数见表 2。

表 2 呋塞米质谱参数

Table 2 Mass spectrometry parameters of furosemide

| 成分   | <i>m/z</i>  | 去簇电压/<br>V | 碰撞电压/<br>V | 碰撞室射<br>出电压/V |
|------|-------------|------------|------------|---------------|
| 呋塞米  | 329.0→285.0 | -100       | -23        | -12           |
| 托拉塞米 | 347.0→262.0 | -110       | -15        | -12           |

## 2.4 大鼠一般情况及生化指标检测

观察大鼠的皮毛光滑度、记录体质量、活动状态及进食情况等。使用尿蛋白试剂盒定量分析大鼠 24 h 尿蛋白。全自动生化仪检测血浆 ALT、AST、ALP 活性及 TP、ALB、TC、TG、BUN、CRE 水平。

## 2.5 肾组织苏木素-伊红 (HE) 染色

取大鼠新鲜肾脏经 4% 多聚甲醛固定, 梯度乙醇逐级脱水, 依次透明、浸蜡、石蜡包埋、修整、切片、烤片, 石蜡切片脱蜡至水, 苏木素染细胞核, 伊红染细胞质, 脱水封片后于显微镜下观察并拍照。

## 2.6 Western blotting 检测肾脏 OAT1 和 OAT3 蛋白表达

取大鼠肾脏 50 mg, 剪碎研磨、冰上裂解, 混匀后 4 °C 离心, 取上清测定蛋白含量。加入上样缓冲液, 95 °C 加热 10 min 使蛋白变性。蛋白样品经十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳, 转至 PVDF 膜, 封闭后分别加入 GAPDH 抗体(1:5 000)、OAT1

抗体(1:600)、OAT3 抗体(1:1 000), 4 °C 孵育过夜, 洗膜。加入二抗(1:5 000), 室温避光孵育 60 min, 洗膜。曝光洗片, 采用 Image J 软件分析条带灰度值。

## 2.7 药动学参数计算及统计学分析

药动学参数计算采用 WinNonlin 8.1 软件计算分析,  $T_{\max}$  以中位数表示, 其余参数以  $\bar{x} \pm s$  表示, 缺失值以“—”表示, 对  $C_{\max}$  和  $AUC_{0 \sim t}$  进行对数转化后再进行组间差异比较; 结果使用 SPSS 25 软件进行统计, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 两两组间比较采用独立  $t$  检验, 多组间比较采用单因素方差分析。

## 3 结果

### 3.1 药动学研究

对大鼠血中的雷公藤多苷片成分雷公藤次碱、雷公藤定碱、雷公藤晋碱、雷公藤春碱、雷公藤新碱以及呋塞米进行检测, 计算药动学参数并进行组间比较(表 3~5), 绘制各成分药-时曲线(图 1)。

表 3 单倍剂量雷公藤多苷片给药的大鼠药动学参数 ( $n = 6$ )

Table 3 Pharmacokinetic parameters of rats after single dose administration of Tripterygium Glycosides Tablets ( $n = 6$ )

| 成分    | 组别              | $T_{\max}/h$ | $C_{\max}/(ng \cdot mL^{-1})$ | $AUC_{0 \sim t}/(h \cdot ng \cdot mL^{-1})$ | $AUC_{0 \sim \infty}/(h \cdot ng \cdot mL^{-1})$ | $\ln C_{\max}$             | $\ln AUC_{0 \sim t}$      |
|-------|-----------------|--------------|-------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------|
| 雷公藤次碱 | C-GTW           | 8.00         | 52.48 ± 16.83 <sup>△</sup>    | 760.56 ± 178.06                             | 895.14 ± 188.08                                  | 3.92 ± 0.33 <sup>△</sup>   | 6.61 ± 0.23 <sup>△</sup>  |
|       | C-GTW + FMS     | 6.00         | 22.13 ± 6.65 <sup>*#</sup>    | 257.94 ± 105.03 <sup>*#</sup>               | 281.11 ± 131.68 <sup>*#</sup>                    | 3.06 ± 0.29 <sup>*#</sup>  | 5.50 ± 0.36 <sup>*#</sup> |
|       | C-GTW + FMS-2W  | 6.00         | 27.57 ± 12.95 <sup>*#</sup>   | 385.43 ± 164.81 <sup>*</sup>                | 505.03 ± 165.21 <sup>*</sup>                     | 3.21 ± 0.53 <sup>*#</sup>  | 5.84 ± 0.47 <sup>*</sup>  |
|       | NS-GTW          | 6.00         | 65.01 ± 7.66 <sup>△</sup>     | 604.65 ± 117.28                             | 780.48 ± 139.09                                  | 4.17 ± 0.11 <sup>△</sup>   | 6.39 ± 0.21 <sup>△</sup>  |
|       | NS-GTW-2W       | 2.00         | 77.40 ± 8.14 <sup>△</sup>     | 637.35 ± 205.31                             | 868.50 ± 155.83                                  | 4.34 ± 0.11 <sup>△</sup>   | 6.40 ± 0.39 <sup>△</sup>  |
| 雷公藤定碱 | NS-GTW + FSM-2W | 6.00         | 58.70 ± 15.65 <sup>△</sup>    | 446.37 ± 213.22 <sup>*</sup>                | 549.39 ± 216.08 <sup>*</sup>                     | 4.04 ± 0.31 <sup>△</sup>   | 6.04 ± 0.42               |
|       | C-GTW           | 8.00         | 38.53 ± 18.03 <sup>#△</sup>   | 541.75 ± 129.26 <sup>△</sup>                | 663.96 ± 108.13 <sup>△</sup>                     | 3.55 ± 0.57 <sup>#△</sup>  | 6.27 ± 0.25 <sup>△</sup>  |
|       | C-GTW + FMS     | 4.00         | 14.33 ± 2.98 <sup>*#</sup>    | 172.47 ± 51.93 <sup>*#</sup>                | 174.43 ± 53.75 <sup>*#</sup>                     | 2.65 ± 0.21 <sup>*#</sup>  | 5.12 ± 0.29 <sup>*#</sup> |
|       | C-GTW + FMS-2W  | 3.00         | 15.46 ± 7.39 <sup>*#</sup>    | 185.10 ± 70.01 <sup>*#</sup>                | 221.11 ± 60.46 <sup>*#</sup>                     | 2.63 ± 0.52 <sup>*#</sup>  | 5.16 ± 0.39 <sup>*#</sup> |
|       | NS-GTW          | 4.00         | 89.50 ± 16.33 <sup>*△</sup>   | 665.01 ± 135.20 <sup>△</sup>                | 692.46 ± 138.55 <sup>△</sup>                     | 4.48 ± 0.19 <sup>*△</sup>  | 6.48 ± 0.22 <sup>△</sup>  |
| 雷公藤晋碱 | NS-GTW-2W       | 3.00         | 146.50 ± 26.16 <sup>*#△</sup> | 929.20 ± 217.09 <sup>*△</sup>               | 965.64 ± 223.31 <sup>*△</sup>                    | 4.98 ± 0.18 <sup>*#△</sup> | 6.80 ± 0.30 <sup>*△</sup> |
|       | NS-GTW + FSM-2W | 4.00         | 43.40 ± 15.71 <sup>#△</sup>   | 399.12 ± 117.95 <sup>*#△</sup>              | 428.13 ± 124.80 <sup>*#△</sup>                   | 3.72 ± 0.39 <sup>#△</sup>  | 5.96 ± 0.27 <sup>△</sup>  |
|       | C-GTW           | 4.00         | 0.41 ± 0.26 <sup>#</sup>      | 1.21 ± 0.89 <sup>#</sup>                    | 2.03 ± 0.81 <sup>#</sup>                         | -1.22 ± 1.14 <sup>#</sup>  | -0.27 ± 1.40 <sup>△</sup> |
|       | C-GTW + FMS     | 0.50         | 0.24 ± 0.09 <sup>#</sup>      | 0.22 ± 0.19 <sup>*#</sup>                   | —                                                | -1.50 ± 0.41 <sup>#</sup>  | -1.70 ± 0.69 <sup>#</sup> |
|       | C-GTW + FMS-2W  | 1.50         | 0.27 ± 0.14 <sup>#</sup>      | 0.95 ± 0.30 <sup>#△</sup>                   | —                                                | -1.39 ± 0.50 <sup>#</sup>  | -0.70 ± 1.55 <sup>#</sup> |
| 雷公藤春碱 | NS-GTW          | 1.50         | 1.88 ± 0.27 <sup>*△</sup>     | 3.46 ± 0.45 <sup>*△</sup>                   | 4.30 ± 0.77 <sup>*</sup>                         | 0.63 ± 0.14 <sup>*△</sup>  | 1.21 ± 0.32 <sup>△</sup>  |
|       | NS-GTW-2W       | 0.17         | 1.90 ± 0.13 <sup>*△</sup>     | 3.74 ± 0.33 <sup>*△</sup>                   | 4.54 ± 0.82 <sup>*</sup>                         | 0.64 ± 0.07 <sup>*△</sup>  | 1.32 ± 0.09 <sup>△</sup>  |
|       | NS-GTW + FSM-2W | 4.00         | 0.21 ± 0.11 <sup>#</sup>      | 0.44 ± 0.62 <sup>#</sup>                    | —                                                | -1.65 ± 0.47 <sup>#</sup>  | -1.46 ± 1.41 <sup>#</sup> |
|       | C-GTW           | 0.50         | 1.36 ± 0.45 <sup>#△</sup>     | 5.61 ± 1.78 <sup>#△</sup>                   | 5.05 ± 1.20 <sup>#</sup>                         | 0.25 ± 0.42 <sup>#△</sup>  | 1.69 ± 0.29 <sup>#△</sup> |
|       | C-GTW + FMS     | 4.00         | 0.49 ± 0.33 <sup>*#</sup>     | 1.77 ± 1.12 <sup>*#</sup>                   | 4.73 ± 1.08 <sup>#</sup>                         | -0.91 ± 0.71 <sup>*#</sup> | 0.44 ± 0.58 <sup>*#</sup> |
| 雷公藤新碱 | C-GTW + FMS-2W  | 1.50         | 0.81 ± 0.59 <sup>#</sup>      | 2.58 ± 2.01 <sup>#</sup>                    | 3.95 ± 1.26 <sup>#</sup>                         | -0.52 ± 0.95 <sup>#</sup>  | 0.65 ± 0.89 <sup>#</sup>  |
|       | NS-GTW          | 0.50         | 5.33 ± 1.08 <sup>*△</sup>     | 11.42 ± 2.55 <sup>*△</sup>                  | 12.61 ± 1.78 <sup>*△</sup>                       | 1.66 ± 0.20 <sup>*△</sup>  | 2.42 ± 0.21 <sup>*△</sup> |
|       | NS-GTW-2W       | 0.50         | 6.82 ± 1.63 <sup>*△</sup>     | 13.50 ± 0.10 <sup>*△</sup>                  | 13.91 ± 0.35 <sup>*△</sup>                       | 1.90 ± 0.24 <sup>*△</sup>  | 2.60 ± 0.02 <sup>*△</sup> |
|       | NS-GTW + FSM-2W | 1.50         | 0.89 ± 0.27 <sup>#</sup>      | 4.12 ± 1.84 <sup>#</sup>                    | 33.19 ± 39.24                                    | -0.15 ± 0.32 <sup>#</sup>  | 1.33 ± 0.47 <sup>#</sup>  |
|       | C-GTW           | 1.50         | 3.35 ± 1.02 <sup>#△</sup>     | 15.82 ± 7.66 <sup>#△</sup>                  | 19.44 ± 16.30 <sup>#</sup>                       | 1.17 ± 0.35 <sup>#△</sup>  | 2.66 ± 0.54 <sup>#△</sup> |
| 雷公藤新碱 | C-GTW + FMS     | 4.00         | 1.77 ± 0.72 <sup>*#</sup>     | 4.30 ± 2.00 <sup>*#</sup>                   | 8.89 ± 3.05 <sup>#</sup>                         | -0.02 ± 0.70 <sup>*#</sup> | 1.37 ± 0.49 <sup>*#</sup> |
|       | C-GTW + FMS-2W  | 2.00         | 1.41 ± 1.04 <sup>*#</sup>     | 5.35 ± 3.50 <sup>*#</sup>                   | 7.32 ± 2.98 <sup>#</sup>                         | 0.04 ± 0.94 <sup>#</sup>   | 1.47 ± 0.76 <sup>*#</sup> |
|       | NS-GTW          | 1.00         | 14.58 ± 5.43 <sup>*△</sup>    | 38.02 ± 4.51 <sup>*△</sup>                  | 48.23 ± 7.04 <sup>*△</sup>                       | 2.62 ± 0.43 <sup>*△</sup>  | 3.63 ± 0.16 <sup>*△</sup> |
|       | NS-GTW-2W       | 1.00         | 22.55 ± 7.00 <sup>*△</sup>    | 56.42 ± 1.25 <sup>*#△</sup>                 | 56.56 ± 1.35 <sup>*△</sup>                       | 3.08 ± 0.32 <sup>*△</sup>  | 4.03 ± 0.03 <sup>*△</sup> |
|       | NS-GTW + FSM-2W | 1.00         | 3.79 ± 1.71 <sup>#</sup>      | 18.25 ± 6.15 <sup>#△</sup>                  | 127.69 ± 103.77 <sup>*△</sup>                    | 1.25 ± 0.47 <sup>#△</sup>  | 2.86 ± 0.34 <sup>#△</sup> |

与 C-GTW 比较: \* $P < 0.05$ ; 与 NS-GTW 比较: # $P < 0.05$ ; 与 C-GTW + FSM 比较:  $\Delta P < 0.05$ ; “—”表示由于浓度过低未能计算得出结果。

\* $P < 0.05$  vs C-GTW; # $P < 0.05$  vs NS-GTW;  $\Delta P < 0.05$  vs C-GTW + FSM; “—” indicates that the result could not be calculated due to low concentration.

表 4 5 倍剂量雷公藤多苷片给药的大鼠药动学参数 (n = 6)

Table 4 Pharmacokinetic parameters of rats after five-fold doses administration of Tripterygium Glycosides Tablets (n = 6)

| 成分  | 组别             | $T_{\max}/h$ | $C_{\max}/(ng \cdot mL^{-1})$ | $AUC_{0 \sim t}/(h \cdot ng \cdot mL^{-1})$ | $AUC_{0 \sim \infty}/(h \cdot ng \cdot mL^{-1})$ | $\ln C_{\max}$           | $\ln AUC_{0 \sim t}$    |
|-----|----------------|--------------|-------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------|
| 雷公藤 | C-5GTW         | 6.00         | 388.50±164.33 <sup>△</sup>    | 6 153.15±1 684.70 <sup>△</sup>              | 7 313.85±1 751.27 <sup>△</sup>                   | 5.90±0.42 <sup>△</sup>   | 8.70±0.28 <sup>△</sup>  |
| 次碱  | C-5GTW+FMS     | 8.00         | 167.67±57.20 <sup>*#</sup>    | 2 641.92±530.64 <sup>*#</sup>               | 3 254.78±745.68 <sup>*</sup>                     | 5.08±0.37 <sup>*</sup>   | 7.86±0.21 <sup>*</sup>  |
|     | C-5GTW+FMS-2W  | 6.00         | 210.60±45.48 <sup>*#</sup>    | 3 083.86±715.62 <sup>*#</sup>               | 3 353.63±743.11 <sup>*</sup>                     | 5.33±0.22 <sup>*</sup>   | 8.01±0.25 <sup>*#</sup> |
|     | NS-5GTW        | 2.00         | 305.00±168.77 <sup>△</sup>    | 6 152.60±2 403.91 <sup>△</sup>              | 6 242.71±2 467.82                                | 5.57±0.73                | 8.68±0.40               |
|     | NS-5GTW-2W     | 3.00         | 508.67±177.55 <sup>△</sup>    | 5 348.01±2 918.11 <sup>△</sup>              | 6 699.87±1 436.09 <sup>△</sup>                   | 6.19±0.33 <sup>△</sup>   | 8.44±0.72               |
|     | NS-5GTW+FSM-2W | 2.00         | 302.00±189.23                 | 4 792.55±2 354.50                           | 5 926.60±1 904.78 <sup>△</sup>                   | 5.57±0.67                | 8.39±0.51               |
| 雷公藤 | C-5GTW         | 6.00         | 346.00±142.89 <sup>△</sup>    | 4 895.94±1 667.68 <sup>#△</sup>             | 5 051.54±1 661.94 <sup>#△</sup>                  | 5.77±0.45 <sup>△</sup>   | 8.45±0.37 <sup>△</sup>  |
| 定碱  | C-5GTW+FMS     | 8.00         | 116.93±37.15 <sup>*#</sup>    | 1 746.49±458.94 <sup>*#</sup>               | 2 171.00±463.50 <sup>*#</sup>                    | 4.72±0.36 <sup>*#</sup>  | 7.44±0.28 <sup>*#</sup> |
|     | C-5GTW+FMS-2W  | 6.00         | 110.08±19.56 <sup>*#</sup>    | 1 458.91±334.78 <sup>*#</sup>               | 1 486.52±340.18 <sup>*#</sup>                    | 4.69±0.19 <sup>*</sup>   | 7.26±0.26 <sup>*#</sup> |
|     | NS-5GTW        | 2.00         | 548.00±298.22 <sup>△</sup>    | 8 112.42±3 443.05 <sup>*△</sup>             | 9 509.73±1 294.94 <sup>*△</sup>                  | 6.16±0.72 <sup>△</sup>   | 8.92±0.51               |
|     | NS-5GTW-2W     | 1.50         | 933.00±281.56 <sup>*#△</sup>  | 8 580.30±3 419.93 <sup>*△</sup>             | 9 370.26±3 360.66 <sup>*△</sup>                  | 6.81±0.29 <sup>*△</sup>  | 8.99±0.46 <sup>△</sup>  |
|     | NS-5GTW+FSM-2W | 4.00         | 180.60±98.53 <sup>*#</sup>    | 2 615.21±1 343.14 <sup>*#</sup>             | 2 724.09±1 351.29 <sup>#</sup>                   | 5.09±0.59 <sup>*#△</sup> | 7.78±0.52               |
| 雷公藤 | C-5GTW         | 6.00         | 7.61±5.09 <sup>#△</sup>       | 36.56±18.79 <sup>#△</sup>                   | 39.28±19.08 <sup>#△</sup>                        | 1.89±0.59 <sup>△</sup>   | 3.50±0.53 <sup>△</sup>  |
| 晋碱  | C-5GTW+FMS     | 6.00         | 1.23±0.52 <sup>*#</sup>       | 5.70±3.00 <sup>*#</sup>                     | 11.08±8.66 <sup>*#</sup>                         | 0.15±0.39 <sup>*</sup>   | 1.64±0.55 <sup>*#</sup> |
|     | C-5GTW+FMS-2W  | 6.00         | 1.98±1.39 <sup>*#</sup>       | 9.79±6.86 <sup>*#</sup>                     | 13.54±16.40 <sup>#</sup>                         | 0.53±0.58 <sup>*</sup>   | 2.09±0.69 <sup>*#</sup> |
|     | NS-5GTW        | 2.00         | 32.54±26.70 <sup>*△</sup>     | 272.21±213.94 <sup>*△</sup>                 | 273.40±212.56 <sup>*△</sup>                      | 2.79±1.86                | 5.08±1.55 <sup>△</sup>  |
|     | NS-5GTW-2W     | 1.50         | 17.75±13.40 <sup>△</sup>      | 60.72±42.01 <sup>*△</sup>                   | 77.20±27.79 <sup>*#△</sup>                       | 2.57±1.08 <sup>△</sup>   | 3.93±0.75 <sup>△</sup>  |
|     | NS-5GTW+FSM-2W | 2.00         | 2.32±2.43 <sup>#</sup>        | 24.72±31.72                                 | 25.37±31.24                                      | 0.41±1.18                | 2.43±1.65               |
| 雷公藤 | C-5GTW         | 3.00         | 17.53±5.78 <sup>△</sup>       | 177.62±56.63 <sup>△</sup>                   | 136.49±31.82 <sup>#△</sup>                       | 2.82±0.32 <sup>△</sup>   | 5.14±0.33 <sup>△</sup>  |
| 春碱  | C-5GTW+FMS     | 6.00         | 2.98±1.28 <sup>*#</sup>       | 16.42±8.02 <sup>*</sup>                     | 25.89±6.02 <sup>*#</sup>                         | 1.01±0.52 <sup>*#</sup>  | 2.69±0.61 <sup>*#</sup> |
|     | C-5GTW+FMS-2W  | 1.00         | 6.48±3.46 <sup>*#</sup>       | 28.52±13.65 <sup>*</sup>                    | 37.30±8.87 <sup>*#</sup>                         | 1.70±0.73 <sup>*#</sup>  | 3.23±0.59 <sup>*#</sup> |
|     | NS-5GTW        | 2.00         | 68.93±52.35 <sup>*△</sup>     | 576.83±407.84 <sup>△</sup>                  | 577.53±406.84 <sup>*△</sup>                      | 3.83±1.30 <sup>△</sup>   | 6.05±1.11 <sup>△</sup>  |
|     | NS-5GTW-2W     | 1.00         | 61.07±21.73 <sup>*△</sup>     | 217.27±93.78 <sup>△</sup>                   | 224.48±85.54 <sup>△</sup>                        | 4.07±0.43 <sup>*△</sup>  | 5.32±0.42 <sup>△</sup>  |
|     | NS-5GTW+FSM-2W | 0.50         | 7.59±4.40 <sup>#</sup>        | 30.91±21.07 <sup>#</sup>                    | 32.88±7.00 <sup>*#</sup>                         | 1.88±0.72                | 3.28±0.67 <sup>#</sup>  |
| 雷公藤 | C-5GTW         | 6.00         | 50.88±20.23 <sup>△</sup>      | 615.96±205.27 <sup>△</sup>                  | 654.82±207.63 <sup>△</sup>                       | 3.86±0.43 <sup>△</sup>   | 6.38±0.36 <sup>△</sup>  |
| 新碱  | C-5GTW+FMS     | 6.00         | 11.08±4.38 <sup>*#</sup>      | 64.81±27.46 <sup>*#</sup>                   | 105.88±22.40 <sup>*#</sup>                       | 2.34±0.47 <sup>*#</sup>  | 4.09±0.51 <sup>*#</sup> |
|     | C-5GTW+FMS-2W  | 2.00         | 16.66±6.38 <sup>*#</sup>      | 117.54±50.48 <sup>*#</sup>                  | 144.28±27.20 <sup>*#</sup>                       | 2.74±0.46 <sup>*#</sup>  | 4.67±0.53 <sup>*#</sup> |
|     | NS-5GTW        | 3.00         | 143.03±112.02 <sup>△</sup>    | 1 373.56±883.64 <sup>△</sup>                | 1 374.84±882.33 <sup>△</sup>                     | 4.69±0.97 <sup>△</sup>   | 7.05±0.78 <sup>△</sup>  |
|     | NS-5GTW-2W     | 1.50         | 148.33±32.02 <sup>*△</sup>    | 759.75±216.21 <sup>△</sup>                  | 779.35±197.66 <sup>△</sup>                       | 4.98±0.22 <sup>*△</sup>  | 6.61±0.27 <sup>△</sup>  |
|     | NS-5GTW+FSM-2W | 0.50         | 25.70±10.74 <sup>*#</sup>     | 231.46±182.76 <sup>*#△</sup>                | 269.36±140.01 <sup>*#</sup>                      | 3.17±0.50                | 5.20±0.90               |

与 C-5GTW 比较: \* $P < 0.05$ ; 与 NS-5GTW 比较: # $P < 0.05$ ; 与 C-5GTW+FSM 比较: <sup>△</sup> $P < 0.05$ 。

\* $P < 0.05$  vs C-5GTW; # $P < 0.05$  vs NS-5GTW; <sup>△</sup> $P < 0.05$  vs C-5GTW + FSM.

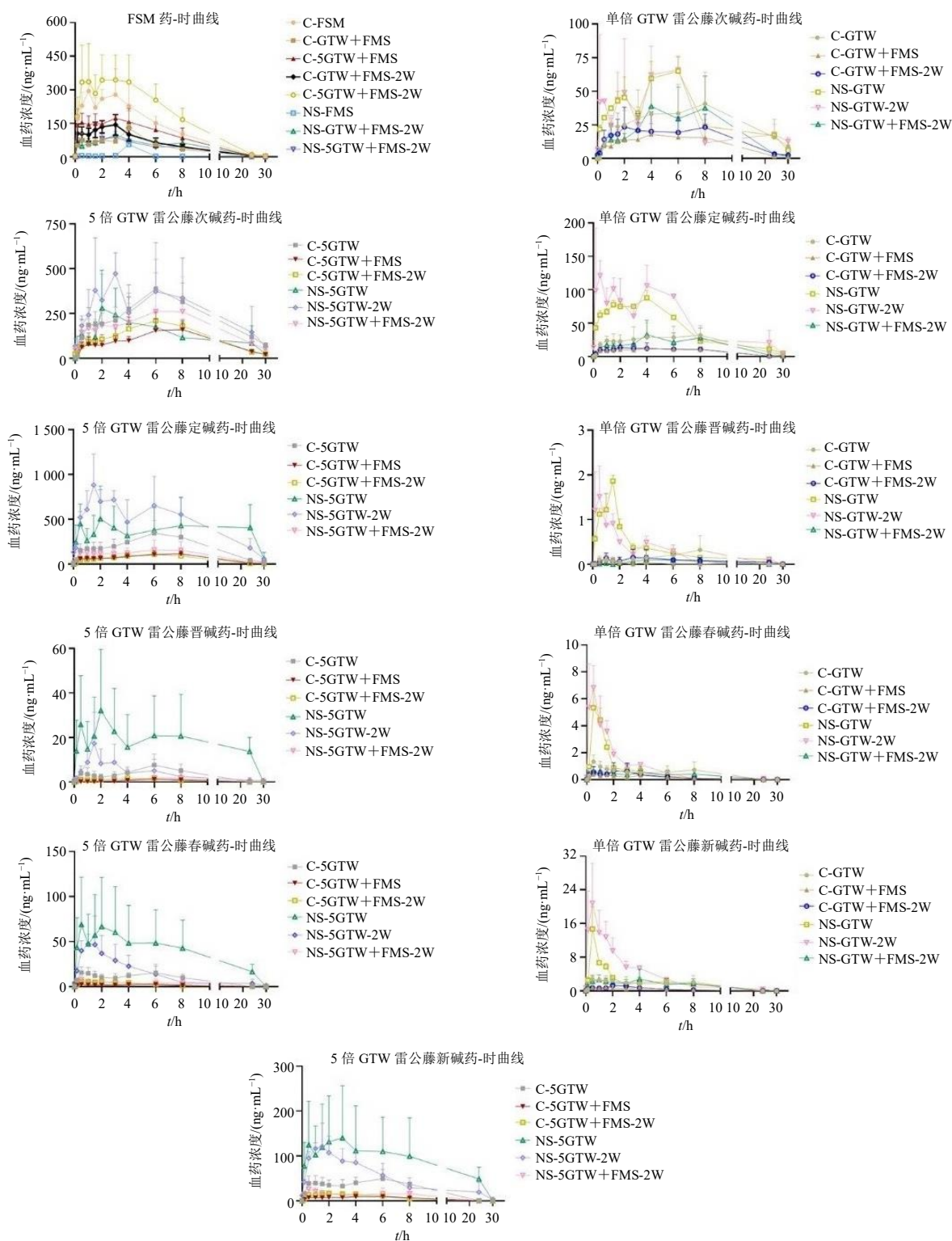
表 5 呋塞米给药的大鼠药动学参数 (n = 6)

Table 5 Pharmacokinetic parameters of rats after administration of furosemide (n = 6)

| 成分  | 组别             | $T_{\max}/h$ | $C_{\max}/(ng \cdot mL^{-1})$ | $AUC_{0 \sim t}/(h \cdot ng \cdot mL^{-1})$ | $AUC_{0 \sim \infty}/(h \cdot ng \cdot mL^{-1})$ | $\ln C_{\max}$          | $\ln AUC_{0 \sim t}$    |
|-----|----------------|--------------|-------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 呋塞米 | C-FSM          | 1.50         | 326.50±83.23 <sup>#△</sup>    | 2 535.60±445.82 <sup>#△</sup>               | 2 551.50±446.46 <sup>#△</sup>                    | 5.77±0.24 <sup>#△</sup> | 7.83±0.18 <sup>#△</sup> |
|     | C-GTW+FMS      | 4.00         | 130.53±74.88 <sup>*</sup>     | 890.73±242.82 <sup>*#</sup>                 | 925.28±287.73 <sup>*#</sup>                      | 4.73±0.62 <sup>*</sup>  | 6.76±0.28 <sup>*#</sup> |
|     | C-5GTW+FMS     | 3.00         | 186.33±35.56 <sup>*</sup>     | 1 815.04±618.91 <sup>*#△</sup>              | 1 825.30±615.50 <sup>*#△</sup>                   | 5.22±0.19 <sup>*</sup>  | 7.47±0.33 <sup>#△</sup> |
|     | C-GTW+FMS-2W   | 1.50         | 162.67±25.82 <sup>*</sup>     | 1 165.65±270.12 <sup>*#</sup>               | 1 179.46±268.85 <sup>*#</sup>                    | 5.08±0.15 <sup>*</sup>  | 7.04±0.22 <sup>*#</sup> |
|     | C-5GTW+FMS-2W  | 1.00         | 386.80±140.66 <sup>#△</sup>   | 3 750.11±1 098.10 <sup>*#△</sup>            | 3 788.62±1 085.05 <sup>*#△</sup>                 | 5.90±0.40 <sup>#△</sup> | 8.20±0.29 <sup>#△</sup> |
|     | NS-FSM         | 4.00         | 105.10±62.08 <sup>*</sup>     | 184.53±107.23 <sup>*△</sup>                 | 221.59±105.08 <sup>*△</sup>                      | 4.51±0.62 <sup>*</sup>  | 5.11±0.53 <sup>*△</sup> |
|     | NS-GTW+FSM-2W  | 3.00         | 113.70±33.95 <sup>*</sup>     | 1 133.83±337.19 <sup>*#</sup>               | 1 169.52±352.99 <sup>*#</sup>                    | 4.70±0.31 <sup>*</sup>  | 7.00±0.31 <sup>*#</sup> |
|     | NS-5GTW+FSM-2W | 3.00         | 88.20±25.80 <sup>*</sup>      | 888.38±149.38 <sup>*#</sup>                 | 902.54±151.76 <sup>*#</sup>                      | 4.45±0.28 <sup>*</sup>  | 6.78±0.17 <sup>*#</sup> |

与 C-FSM 比较: \* $P < 0.05$ ; 与 NS-FSM 比较: # $P < 0.05$ ; 与 C-GTW+FSM 比较: <sup>△</sup> $P < 0.05$ 。

\* $P < 0.05$  vs C-FSM; # $P < 0.05$  vs NS-FSM; <sup>△</sup> $P < 0.05$  vs C-GTW + FSM.

图 1 呋塞米及雷公藤多苷片在不同组别大鼠体内的药-时曲线 ( $n=6$ )Fig. 1 Plasma concentration-time curves of furosemide and Tripterygium Glycosides Tablets in different groups of rats ( $n=6$ )

单因素方差分析显示,雷公藤多苷片的  $C_{\max}$  和 AUC 在同一剂量组间均存在显著性差异,取对数后,除雷公藤次碱外其余成分均存在显著性差异。

呋塞米组间差异显著。雷公藤多苷片生物碱类成分药动学呈现相似趋势,NS 下暴露明显增加。在 2 个剂量间,无论是对照组还是模型组,5 倍雷公藤多



昔片单次给药组的  $C_{\max}$  和 AUC 值均显著高于雷公藤多苷片单次给药组的 5 倍。与呋塞米合用，因其促排泄作用，雷公藤多苷片各成分暴露均显著下降。NS 下呋塞米的暴露显著降低，合用雷公藤多苷片可使呋塞米暴露部分回升。

### 3.2 大鼠一般情况及生化指标检测结果

如表 6 所示，与对照组比较，模型组大鼠体质量显著下降 ( $P < 0.05$ )，伴随精神不振、进食不佳、毛色晦暗等特征，尿蛋白含量显著升高 ( $P < 0.05$ )。经雷公藤多苷片治疗后，大鼠体质量有所回升，状态也有所恢复，尿蛋白含量有所好转但仍与对照组

差异显著。合用呋塞米的组别尿蛋白含量高于未合用组，可能由于呋塞米的促排尿作用，使大鼠尿总量提升造成结果偏高。NS 大鼠肾功能下降，经给药治疗后肾功能有所改善，CRE 恢复明显。对照组在连续合并用药 2 周后，肝功能指标升高，说明健康状态下连续合并用药或存在肝损风险，而疾病状态下用药则符合“有故无殒”理论。

### 3.3 各组大鼠肾脏病理变化

如图 2 所示，对照组、C-GTW+FMS-2W 组、C-5GTW+FMS-2W 组表现相似，肾脏组织结构正常，肾小球、肾小囊大小正常，肾小管结构正常，

表 6 大鼠一般情况及生化指标检测结果 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Table 6 General condition and biochemical results of rats ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

| 组别             | 体质量/g                    | 尿蛋白/mg                      | ALT/(U·L <sup>-1</sup> )    | AST/(U·L <sup>-1</sup> )   | ALP/(U·L <sup>-1</sup> )   | TP/(g·L <sup>-1</sup> ) |
|----------------|--------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------|
| C              | 337.2±6.6                | 9.3±3.0                     | 59.2±9.4                    | 98.6±9.4                   | 214.5±11.1                 | 63.2±5.2                |
| C-GTW+FMS-2W   | 336.7±20.5 <sup>#</sup>  | N/A                         | 69.7±11.1 <sup>#</sup>      | 121.3±9.9 <sup>#</sup>     | 292.0±73.9 <sup>*</sup>    | 74.0±4.1 <sup>*</sup>   |
| C-5GTW+FMS-2W  | 340.2±31.3 <sup>#</sup>  | N/A                         | 66.6±4.1 <sup>#</sup>       | 111.2±12.0 <sup>#</sup>    | 237.6±53.9                 | 73.5±2.6 <sup>*</sup>   |
| NS             | 306.5±18.6 <sup>*</sup>  | 38.0±14.1 <sup>*</sup>      | 54.6±4.4                    | 83.2±23.5                  | 284.6±205.5                | 69.2±14.2               |
| NS-GTW-2W      | 348.8±20.0 <sup>#</sup>  | 26.2±10.2 <sup>*</sup>      | 67.8±23.2                   | 54.1±14.0 <sup>*#</sup>    | 152.9±66.4                 | 72.0±22.7               |
| NS-5GTW-2W     | 339.6±24.6               | 23.7±4.8 <sup>*</sup>       | 65.3±14.4                   | 78.3±18.0                  | 189.1±45.2                 | 70.2±16.3               |
| NS-GTW+FMS-2W  | 335.8±17.3               | 30.9±15.4 <sup>*</sup>      | 58.4±8.7                    | 58.0±15.7 <sup>*#</sup>    | 198.2±95.3                 | 60.9±4.7                |
| NS-5GTW+FMS-2W | 333.0±50.8               | 34.4±17.6 <sup>*</sup>      | 68.7±12.6 <sup>#</sup>      | 88.9±62.7                  | 259.3±286.5                | 75.0±4.5 <sup>*</sup>   |
| 组别             | ALB/(g·L <sup>-1</sup> ) | CRE/(μmol·L <sup>-1</sup> ) | BUN/(mmol·L <sup>-1</sup> ) | TC/(mmol·L <sup>-1</sup> ) | TG/(mmol·L <sup>-1</sup> ) |                         |
| C              | 32.7±1.8                 | 33.8±4.3                    | 4.81±0.50                   | 1.66±0.19                  | 0.71±0.16                  |                         |
| C-GTW+FMS-2W   | 34.0±1.0 <sup>#</sup>    | 35.5±4.8 <sup>#</sup>       | 4.68±0.65                   | 1.67±0.22 <sup>#</sup>     | 0.91±0.31 <sup>#</sup>     |                         |
| C-5GTW+FMS-2W  | 33.8±1.2 <sup>#</sup>    | 34.5±2.9 <sup>#</sup>       | 4.26±0.69                   | 1.83±0.14 <sup>#</sup>     | 1.27±0.54 <sup>#</sup>     |                         |
| NS             | 28.0±2.0 <sup>*</sup>    | 59.3±7.8 <sup>*</sup>       | 5.70±1.50                   | 4.49±1.99 <sup>*</sup>     | 3.78±1.47 <sup>*</sup>     |                         |
| NS-GTW-2W      | 29.8±4.3                 | 40.9±7.9 <sup>#</sup>       | 5.08±1.26                   | 6.30±2.73 <sup>*</sup>     | 4.09±1.69 <sup>*</sup>     |                         |
| NS-5GTW-2W     | 28.6±2.7                 | 42.3±5.2 <sup>*#</sup>      | 5.48±1.30                   | 5.07±1.23 <sup>*</sup>     | 3.22±0.65 <sup>*</sup>     |                         |
| NS-GTW+FMS-2W  | 27.8±2.8 <sup>*</sup>    | 45.8±4.0 <sup>*#</sup>      | 7.32±3.16                   | 4.45±1.75 <sup>*</sup>     | 3.29±0.82 <sup>*</sup>     |                         |
| NS-5GTW+FMS-2W | 30.3±3.4                 | 44.4±4.8 <sup>*#</sup>      | 5.93±2.81                   | 5.39±1.15 <sup>*</sup>     | 3.74±1.55 <sup>*</sup>     |                         |

与对照组 (C) 比较: <sup>\*</sup> $P < 0.05$ ; 与模型组 (NS) 比较: <sup>#</sup> $P < 0.05$ ; N/A 表示未测定, 不适用。

<sup>\*</sup> $P < 0.05$  vs control group (C); <sup>#</sup> $P < 0.05$  vs model group (NS); N/A indicates that it has not been measured and is not applicable.

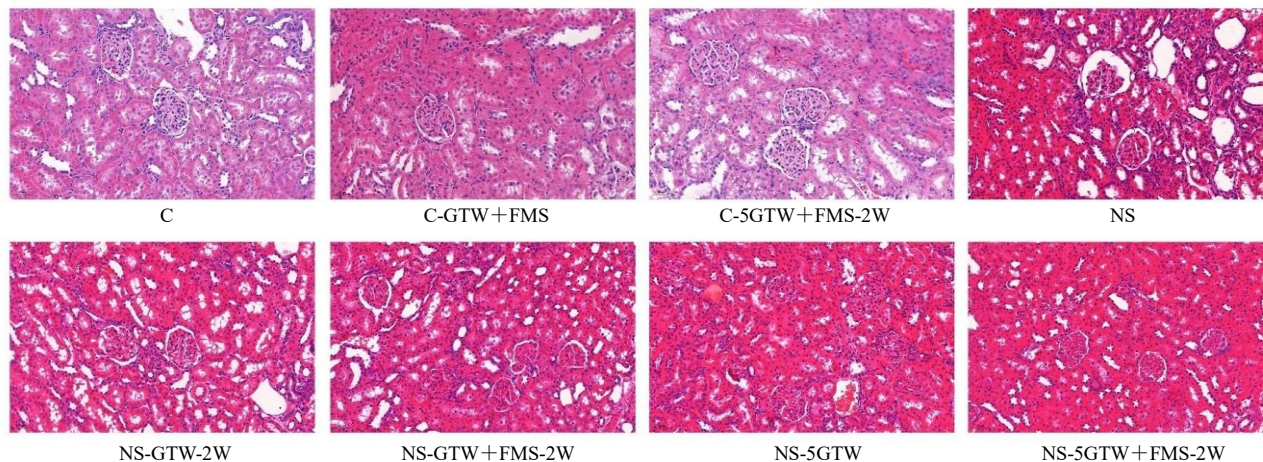


图 2 各组大鼠肾脏病理变化 (HE, ×200)

Fig. 2 Pathological changes in kidney of rats in each group (HE, ×200)

未见萎缩、扩张、变性坏死、管型。模型组大鼠肾脏组织结构大致正常，肾小球轻度萎缩，肾小囊轻度扩张，肾小管可见轻度萎缩、变性，未见坏死及管型，间质可见轻度纤维化、少量炎细胞浸润。NS-GTW-2W 组、NS-GTW+FSM-2W 组、NS-5GTW-2W 组及 NS-5GTW+FSM-2W 组表现类似，肾脏组织结构大致正常，偶见肾小球轻度萎缩，未见纤维化、变性，偶见肾小囊轻度扩张，肾小管结构正常，

未见间质纤维化，偶见淋巴细胞浸润。病理结果一定程度揭示了 2 药合用对 NS 的疗效。

### 3.4 各组大鼠肾脏 OAT1 和 OAT3 蛋白表达

如图 3 所示，与对照组比较，NS-5GTW+FSM-2W 组大鼠肾脏 OAT1 蛋白表达水平显著降低 ( $P<0.05$ )，NS-GTW+FSM-2W 组和 NS-5GTW+FSM-2W 组 OAT3 蛋白表达水平均显著降低 ( $P<0.05$ )。

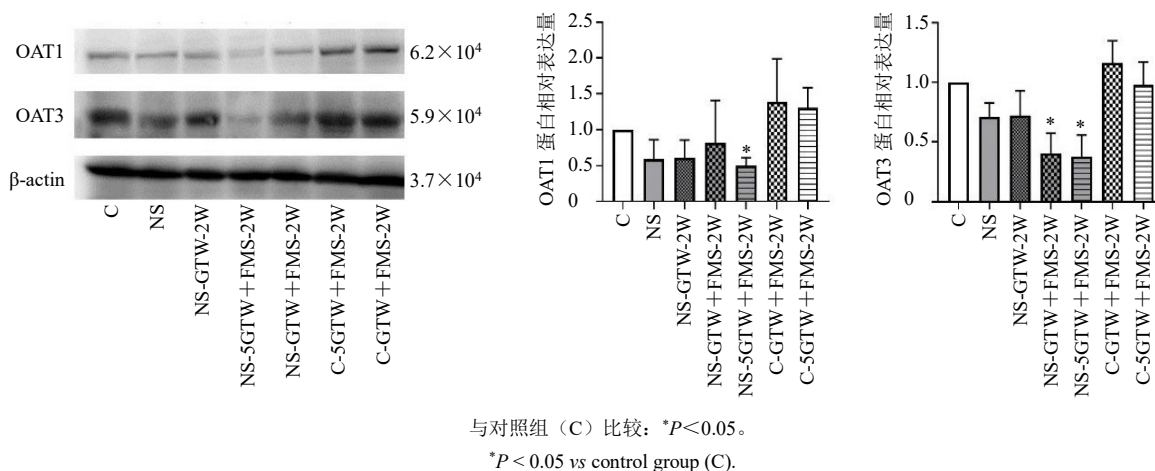


图 3 各组大鼠肾脏 OAT1 和 OAT3 蛋白表达 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Fig. 3 OAT1 and OAT3 protein expressions in kidney of rats in each group ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

## 4 讨论

临床上使用雷公藤多苷片治疗慢性肾脏病已有超过 40 年历史<sup>[9]</sup>，因其疗效及毒性关系，许多团队关注其药动学及药物合用问题。Wu 等<sup>[10]</sup>对 NS 大鼠雷公藤多苷片药动学进行了分析，其关于雷公藤次碱、雷公藤晋碱、雷公藤定碱和雷公藤春碱结果与本研究吻合，证实雷公藤多苷片对 NS 的疗效，且出现一定程度肝损伤。本研究明确提示 NS 状态下 CRE、尿蛋白的升高，结合病理结果，可一定程度反映肾小球的损伤及滤过率的降低，参考其他研究中药物因患者肾小球滤过率降低而发生蓄积的现象，雷公藤多苷片成分血浆暴露升高也可能由肾小球滤过率的降低引起<sup>[11]</sup>。对于肝损伤本研究中在对照组中合用雷公藤多苷片和呋塞米，肝功能指标 AST 和 ALP 的活性呈现一定水平的升高，提示肝损风险，而 NS 合用组未显示肝功能异常，提示 NS 下合用呋塞米可一定程度保护雷公藤多苷片对肝脏损伤。雷公藤多苷片暴露与剂量呈非线性，可能由于给药频率为 1 次/d，瞬时浓度过高，远超机体代谢能力所致<sup>[12]</sup>。

呋塞米是 OATs 的特异性底物<sup>[13]</sup>，肾脏中 OAT1/3

富集，肾损伤时会导致 OATs 表达显著下降<sup>[14]</sup>；呋塞米药品说明书提示 NS 状态下，由于肠壁水肿，口服吸收率会下降，这些均可能影响呋塞米药动学行为。本研究中观察到 NS 组中呋塞米暴露显著降低，经雷公藤多苷片治疗后有所回升，从药动学角度分析 2 药合用治疗 NS，对于呋塞米有一定程度的恢复作用。既往研究表明对健康大鼠饲喂极大剂量雷公藤后表现出肾脏 OAT1/3 的抑制作用<sup>[15]</sup>。但本研究应用临床治疗剂量的雷公藤多苷片干预 NS 大鼠可一定程度恢复其肾脏 OATs 的表达，但使用高剂量并合用呋塞米后，则会明显降低 OATs 蛋白表达，增加肾脏负担，提示可能存在一定风险。

综上，NS 下肾功能受损，OATs 表达下降，雷公藤多苷片成分暴露升高，呋塞米暴露降低。经正常剂量的雷公藤多苷片治疗后，OATs 表达有所恢复，CRE 水平降低，证明雷公藤多苷片对 NS 的疗效，合用呋塞米可降低雷公藤多苷片过高暴露引起的肝损风险，2 药正常剂量合用安全性较好。临床实践中，需要关注病人肝、肾脏功能变化情况，恰当把控雷公藤多苷片的给药剂量和频度，并对症合用呋塞米，促进 2 药合理联用。



**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 李学旺. 中国医师协会专科医师培训参考教材: 成人原发性肾病综合征治疗专家共识 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 1.
- [2] 韩娜, 刘琛, 王令, 等. 低分子右旋糖酐联合呋塞米治疗儿童肾病综合征水肿程度效果分析 [J]. 中国药物滥用防治杂志, 2023, 29(9): 1603-1607.
- [3] Navaneethan S D, Zoungas S, Caramori M L, *et al.* Diabetes management in chronic kidney disease: Synopsis of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline update [J]. *Ann Intern Med*, 2023, 176(3):381-387.
- [4] 魏若君, 蔡雨孜, 黄为钧, 等. 雷公藤多苷片联合糖皮质激素治疗难治性肾病综合征的 Meta 分析 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2022, 23(12): 1100-1104.
- [5] 李洁, 安光伟, 李亚, 等. 雷公藤多苷片联合氯沙坦钾治疗特发性膜性肾病的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2022, 37(11): 2583-2587.
- [6] 秦春雨, 周滔, 宫雯雯, 等. UPLC-MS/MS 法测定大鼠血浆中雷公藤内酯醇及其药代动力学 [J]. 首都医科大学学报, 2015, 36(1): 121-126.
- [7] Luo B, Li J, Yang T, *et al.* Evaluation of renal excretion and pharmacokinetics of furosemide in rats after acute exposure to high altitude at 4300 m [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2018, 39(8):378-387.
- [8] 李爱平, 张王宁, 秦雪梅. 多柔比星肾病大鼠模型的优化 [J]. 中草药, 2018, 49(1): 151-159.
- [9] Shao M, Ye C, Bayliss G, *et al.* New insights into the effects of individual Chinese herbal medicines on chronic kidney disease [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 774414.
- [10] Wu W, Cheng R, Boucetta H, *et al.* Differences in multicomponent pharmacokinetics, tissue distribution, and excretion of Tripterygium Glycosides Tablets in normal and adriamycin-induced nephrotic syndrome rat models and correlations with efficacy and hepatotoxicity [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 910923.
- [11] 徐涛, 朱素燕, 邱相君, 等. 肾功能不全患者人群中替考拉宁群体药代动力学模型的建立与验证 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2022, 27(9): 977-983.
- [12] 覃小玲, 段文海, 薛新平, 等. CYP3A 探针底物咪达唑仑在大鼠体内的非线性药动学过程及剂量优化 [J]. 药学报, 2016, 51(5): 834-838.
- [13] Britz H, Hanke N, Taub M E, *et al.* Physiologically based pharmacokinetic models of probenecid and furosemide to predict transporter mediated drug-drug interactions [J]. *Pharm Res*, 2020, 37(12): 250.
- [14] 孔繁迪. 肾功能不全对 OATs 转运体底物药动学的影响机制研究 [D]. 上海: 中国科学院大学 (中国科学院上海药物研究所), 2018.
- [15] Shen Q Q, Wang J J, Roy D, *et al.* Organic anion transporter 1 and 3 contribute to traditional Chinese medicine-induced nephrotoxicity [J]. *Chin J Nat Med*, 2020, 18(3): 196-205.

[责任编辑 李亚楠]