

# 复方芍药胶囊治疗糖尿病周围神经病变作用机制的研究进展<sup>△</sup>

周金晶\*, 杨婉花#, 崔恒菁(上海交通大学医学院附属瑞金医院药剂科, 上海 200025)

中图分类号 R961.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)14-2009-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.14.39

**摘要** 目的:探讨复方芍药胶囊对糖尿病周围神经病变(DPN)可能的作用机制。方法:查阅近年来国内外相关文献,就DPN的发病机制和复方芍药胶囊中主要组分对DPN可能的作用机制进行归纳和总结。结果:DPN发病机制与氧化应激、神经发生促炎性变化等密切相关。复方芍药胶囊治疗DPN可能涉及多重机制,川芎、赤芍通过调控超氧化物歧化酶(SOD)水平、一氧化氮合酶(NOS)蛋白活性表达,清除氧自由基,抑制氧化应激;黄精、地骨皮和海藻等调节血糖,抑制微血管功能障碍导致的神经功能受损与退化,主要机制可能与降低血清一氧化氮(NO)和NOS水平相关;桑枝通过影响丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/细胞外调节蛋白激酶(ERK)信号途径p-ERK的蛋白表达,抑制诱导型NOS(iNOS)、环氧合酶(COX)-2等靶基因及蛋白表达发挥抗炎作用。结论:复方芍药胶囊主要通过抑制机体氧化应激治疗DPN,其他作用机制还包括控制血糖和抗炎,具体作用靶点与调控SOD水平、NOS活性以及MAPK信号通路密切相关。

**关键词** 糖尿病周围神经病变;复方芍药胶囊;氧化应激;超氧化物歧化酶;一氧化氮合酶;作用机制

糖尿病周围神经病变(DPN)是常见的糖尿病慢性并发症之一,约60%~90%的糖尿病患者存在不同程度的DPN<sup>[1]</sup>。DPN的疾病进展主要与多元醇通路、晚期糖基化终末产物蓄积、蛋白激酶C通路和己糖胺通路等4种通路相关<sup>[2]</sup>。氧化应激被认为是上述通路共同的上游机制,并诱导了周围神经的损伤<sup>[3]</sup>。临床针对DPN发病机制的药物治疗效果并不理想,暂以严格控制饮食和血糖为基本原则,辅以对因治疗,包括改善微循环(前列腺素E<sub>2</sub>)、改善代谢紊乱(依帕司他)、营养神经(单唾液酸神经节苷脂)、修复神经(甲钴胺)、抗氧化应激( $\alpha$ -硫辛酸)等。近年来,中医药治疗DPN取得了较大进展,中医理论将DPN归属“消渴痹症”范畴,病起消渴日久,血行瘀滞,脉络阻滞。我院制剂复方芍药胶囊(批准文号:沪药制字Z04100601)的组分包括川芎、赤芍、黄精、地骨皮、桑枝、海藻等,可一定程度地缓解DPN症状,但其作用机制尚未明确。笔者查阅近年来国内外相关文献,就复方芍药胶囊组分对DPN可能的作用机制进行归纳和总结,以期为其作用机制的深入研究提供参考。

## 1 DPN的发病机制

DPN的发病机制尚未完全阐明,主要与代谢紊乱所致的氧化应激、血管性缺血缺氧、神经生长因子(NGF)缺乏等相关。早期的研究发现,高血糖所致的各种细胞损伤均存在活性氧(ROS)过度表达的共同特征<sup>[4]</sup>。一氧化氮(NO)是ROS三种游离基形式之一,当氧游离基超

过人体抗氧化能力时,即产生氧化应激,这种不平衡状态会诱导并促进ROS的生成。糖尿病患者的氧化应激与ROS过度表达、抗氧化剂活性大幅下降有关,抗氧化剂可考虑作为预防与治疗DPN的方法之一<sup>[5]</sup>。Kasznicki J等<sup>[6]</sup>的研究显示,氧化应激标志物通常选择超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽(GSH)、过氧化物酶(GPX)等抗氧化剂。DPN患者(2型糖尿病)红细胞中的SOD和GPX活性以及血清中总抗氧化物(TAS)活性水平均较健康人群显著降低。

糖尿病患者神经组织发生促炎性变化,从而呈现DPN的症状与疾病进展。一氧化氮合酶(NOS)是NO的重要合成酶,NO参与调节神经的血液供给与微血管病变,导致后继损伤,NOS和环氧合酶2(COX-2)等均受核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)调控,这些炎症标志物的蛋白水平在DPN患者中均呈降低趋势<sup>[6]</sup>。

## 2 复方芍药胶囊组分的作用机制

### 2.1 川芎、赤芍

复方芍药胶囊组方中的君药为川芎和赤芍。川芎有活血行气、止痛之功,为活血化瘀之要药,常用于血瘀诸证、风湿痹痛和肢体麻木;赤芍有祛瘀、止痛之功,为血瘀阻滞之良药<sup>[7]</sup>。中医药理论认为,血瘀为DPN的主要病理机制,脉络阻滞,肌肤、四末失于荣养,从而导致肢体麻木、发凉和酸痛。川芎的主要生物碱单体为川芎嗪<sup>[7]</sup>,川芎嗪治疗DPN(2型糖尿病)疗效较好,患者经治

药理学与治疗学,2010,15(10):1143-1147.

<sup>△</sup> 基金项目:上海市科研计划项目(No.12401903000);上海市临床药学重点专科建设项目

\* 药师。研究方向:中药学。电话:021-64370045。E-mail: maxineta@163.com

# 通信作者:主任药师,硕士生导师,硕士。研究方向:医院药学。电话:021-64674478。E-mail: yangwanhuaxy@163.com

[27] Suonsyrjä T, Hannila-Handelberg T, Fodstad H, *et al*. Renin-angiotensin system and alpha-adducin gene polymorphisms and their relation to responses to antihypertensive drugs: results from the GENRES study[J]. *Am J Hypertens*, 2009, 22(2): 169-175.

(收稿日期:2016-06-15 修回日期:2017-03-20)

(编辑:陶婷婷)

疗后运动神经和感觉神经传导速度均有提高,且肢体麻木、静息痛等症状可得到显著改善<sup>[8-9]</sup>。临床研究显示,川芎嗪可提高患者血清SOD水平<sup>[10-12]</sup>。SOD为机体主要的自由基清除酶之一,DPN(2型糖尿病)患者红细胞中的SOD活性明显低于健康人群。川芎提取物通过抑制细胞内ROS的产生来抑制氧化应激<sup>[13]</sup>,同时抑制NOS表达及神经细胞凋亡<sup>[14-15]</sup>,减少NO产生,影响兴奋性氨基酸N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体作用通路中的NOS、NO通路<sup>[16]</sup>。赤芍则通过下调NOS表达对缺血性神经元损伤起保护作用<sup>[17]</sup>。

因此,以川芎和赤芍为君药的复方芎芍胶囊治疗DPN的作用机制可能与抑制氧化应激、改善长期高血糖状态下微循环和神经损伤相关。川芎及其提取物广泛应用于多系统疾病的治疗,其机制与治疗DPN类似,主要为抑制体内氧自由基的过度生成。川芎嗪可抑制脂多糖诱导的NO、ROS水平改变所引起的细胞凋亡<sup>[18]</sup>,改善糖尿病患者的肝功能<sup>[19]</sup>,保护心血管内皮细胞的损伤。阮琴<sup>[20]</sup>的研究显示,川芎生物碱可提高脑缺血-再灌注/脑损伤大鼠血清及脑组织中SOD的含量,其对脑梗死患者脑损伤亦有较好的保护作用<sup>[21-22]</sup>。

## 2.2 黄精、地骨皮

复方芎芍胶囊组方中的臣药为黄精和地骨皮。黄精滋阴止渴,治阴液不足之消渴症;地骨皮生津止渴,清热滋阴,可用于治疗内热消渴症<sup>[23]</sup>。现代药理学研究认为,黄精与地骨皮的多糖提取物均具有降低血糖的作用,严格控制高血糖并保持血糖稳定是预防和治疗DPN最重要的措施<sup>[23]</sup>。高血糖导致ROS蓄积,促使DNA损伤及后续的凋亡通路活化,如NF- $\kappa$ B、p38丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)基因表达改变,凋亡通路、细胞因子产生及微血管功能障碍导致神经功能受损和退化,最终导致DPN。黄精提取物黄精多糖可明显降低外源性葡萄糖、肾上腺素和四氧嘧啶诱导的高血糖小鼠的血糖水平,对正常小鼠血糖水平无明显作用<sup>[23-24]</sup>。地骨皮提取物可降低NO的细胞毒性,增强SOD活性,并通过降低肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(IL)-6的血清水平,减轻炎症反应,保护小剂量链脲佐菌素(STZ)加高脂饮食诱导的2型糖尿病肥胖大鼠的血管内皮功能,防治血管并发症,但其确切机制尚不明确,抗氧化可能是其主要的的作用机制<sup>[25]</sup>。黄精的降糖作用可能也与其降低血清NO和NOS水平、促进机体抗氧化能力恢复相关<sup>[26]</sup>。黄精多糖的抗氧化作用还体现在抑制大强度耐力训练大鼠骨骼肌NOS的过量表达,使正常小鼠肌肉组织SOD活力升高<sup>[27]</sup>,还可有效提高衰老小鼠血清及海马组织的谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)和SOD活性,具有明显抗衰老的作用<sup>[28]</sup>。

## 2.3 桑枝、海藻

复方芎芍胶囊中的佐药为桑枝、海藻等。桑枝具有祛风湿、利关节、行水气之功效,适用于风寒湿痹之病

症,临床多用于治疗关节肿痛、手足麻木、瘫痪等<sup>[29]</sup>。研究显示,桑枝总黄酮具有抗炎活性,其抗炎作用通过抑制MAPK/细胞外调节蛋白激酶(ERK)信号途径中p-ERK的蛋白表达,从而抑制诱导型NOS(iNOS)、COX-2靶基因及蛋白的表达,进而控制NO产量和氧化应激反应,抑制致炎细胞因子表达的同时提高抗炎介质血红素氧合酶1(HO-1)表达而发挥抗炎作用<sup>[29]</sup>。因此,桑枝在复方芎芍胶囊中的作用机制很可能与桑枝总黄酮的抗炎活性密切相关。海藻软坚消痰,清热利水,其提取物在小鼠实验中显示出降血糖和清除氧自由基的作用。于竹芹等<sup>[30]</sup>研究发现,经四氧嘧啶诱导的糖尿病模型大鼠喂食海藻提取物后,其血清SOD活性增强,血糖降低,提示海藻提取物可能通过增强机体的抗氧化作用,促进胰岛细胞分泌功能恢复而发挥降血糖作用。邢冬杰等<sup>[31]</sup>的研究发现,喂食桑枝提取物的糖尿病模型大鼠血糖水平下降,血清SOD水平有较大幅度升高。

复方芎芍胶囊中,桑枝和海藻治疗DPN的作用机制可能与抗炎作用相关,其他可能的机制还包括抗氧化和降低血糖<sup>[31]</sup>。海藻酸对氧化应激致内皮细胞功能障碍后引起动脉粥样硬化(AS)也显示出一定的疗效。赵东生等<sup>[32]</sup>的研究发现,海藻酸可有效促进SOD和NOS编码基因的表达,增加SOD和NOS活性,其作用机制与海藻提取物类似。

## 3 复方芎芍胶囊的临床应用

我院临床使用复方芎芍胶囊的数据显示,年龄大(40~70岁)、病程长、DPN症状严重的患者,给予复方芎芍胶囊治疗后,其临床症状出现明显改善,肢痛、麻木症状的改善较为显著,肌力提高,肢体运动神经传导速度明显加快。

## 4 结语

复方芎芍胶囊组方以《医林改错》补阳还五汤为基础进行药味加减。补阳还五汤能有效降低DPN大鼠的氧化应激反应<sup>[33]</sup>,改善气虚血瘀型DPN患者的症状和体征、多伦多临床评分系统评分和神经传导速度。现代药理学研究表明,补阳还五汤可改善微循环,提高组织耐氧能力,修复神经损伤,促进周围神经再生和修复<sup>[34]</sup>。复方芎芍胶囊以川芎、赤芍为君药,黄精、地骨皮为臣药,佐以桑枝、海藻等多味中药,全方主次有序,具有养阴降糖,活血化瘀,通络开痹之效,用以治疗消渴症引起的阴虚血瘀,脉络阻痹。复方芎芍胶囊治疗DPN的作用机制可能涉及多个靶点和多重机制。川芎和赤芍的有效成分参与调控SOD等氧化应激标志物活性水平,调节NOS表达来抑制DPN发病的上游机制氧化应激,从而改善长期高血糖状态下微循环和神经损伤;黄精、地骨皮和海藻调节血糖的主要机制可能同样与降低血清NO和NOS水平,恢复机体正常的抗氧化能力相关;桑枝通过抑制MAPK/ERK信号途径中p-ERK的蛋白表达,抑制iNOS、COX-2等靶基因及蛋白表达,控制NO产

量和氧化应激,并抑制致炎细胞因子达到抗炎效果。因此,复方芍药胶囊治疗DPN的机制探讨和后续研究可针对SOD、NOS和MAPK信号通路开展,以为其更好地应用于临床提供依据。

## 参考文献

- [1] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 糖尿病周围神经病变诊疗规范[J]. 中国糖尿病杂志, 2009, 17(8): 638-640.
- [2] Shakeel M. Recent advances in understanding the role of oxidative stress in diabetic neuropathy[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2015, 9(4): 373-378.
- [3] Obrosova IG, Ilnytska O, Lyzogubov VV, et al. High-fat diet induced neuropathy of pre-diabetes and obesity: effects of "healthy" diet and aldose reductase inhibition[J]. *Diabetes*, 2007, 56(10): 2598-2608.
- [4] Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage[J]. *Nature*, 2000, 404(6779): 787-790.
- [5] Babizhayev MA, Stokov IA, Nosikov VV, et al. The role of oxidative stress in diabetic neuropathy: generation of free radical species in the glycation reaction and gene polymorphisms encoding antioxidant enzymes to genetic susceptibility to diabetic neuropathy in population of type I diabetic patients[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 71(3): 1425-1443.
- [6] Kasznicki J, Kosmowski M, Sliwinska A, et al. Evaluation of oxidative stress markers in pathogenesis of diabetic neuropathy[J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(9): 8669-8678.
- [7] Yang QH, Liang Y, Xu Q, et al. Protective effect of tetramethylpyrazine isolated from *Ligusticum chuanxiong* on nephropathy in rats with streptozotocin-induced diabetes[J]. *Phytomedicine*, 2011, 18(13): 1148-1152.
- [8] 陈应军. 大剂量川芎嗪治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 中国实用医药, 2013, 8(32): 178-179.
- [9] 刘惠双, 侯卫东, 任巧, 等. 恩再适联合川芎嗪治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(4): 84-85.
- [10] 王梅娇, 罗利飞. 川芎嗪注射液对妊娠高血压疾病患者氧化应激反应和母婴结局的影响[J]. 中国中医急症, 2011, 20(5): 703-704.
- [11] 李凤仙, 徐世元, 皇甫秀萍, 等. 川芎嗪对幕上肿瘤切除术患者血清S100 $\beta$ 蛋白、神经元特异性烯醇化酶、超氧化物歧化酶、丙二醇含量及氧供需与能量代谢的影响[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2012, 33(9): 587-591.
- [12] 刘四喜, 李长钢, 代冬伶, 等. 川芎嗪对血红蛋白H病患者红细胞膜MDA、SOD和T-AOC的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2010, 9(11): 804-807.
- [13] 李文明, 刘洪涛, 李秀英, 等. 川芎嗪对脂多糖诱导的血管内皮细胞损伤的影响[J]. 中国药理学通报, 2009, 25(11): 1516-1521.
- [14] 郑俊奕, 王勇, 马武华. 川芎嗪预给药对缺氧/复氧胎鼠海马神经元SOD、MDA及LDH表达和凋亡的影响[J]. 广东医学, 2013, 34(20): 3111-3114.
- [15] 唐泽耀, 王世龙, 林原, 等. 川芎嗪在神经系统的药代动力学及临床药效学应用研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2010, 26(7): 535-539.
- [16] 邱芬, 刘勇, 马波, 等. 川芎嗪对脑缺血后不同脑区神经元型NO合酶表达的影响[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2009, 30(5): 540-545.
- [17] 郑关毅, 陈晓春, 杜健, 等. 赤芍801可能通过下调nNOS及iNOS的表达抑制缺血性神经元凋亡[J]. 中国药理学通报, 2006, 22(8): 992-997.
- [18] Liu HT, Du YG, He JL, et al. Tetramethylpyrazine inhibits production of nitric oxide and inducible nitric oxide synthase in lipopolysaccharide-induced N9 microglial cells through blockade of MAPK and PI3K/Akt signaling pathways, and suppression of intracellular reactive oxygen species[J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 129(3): 335-343.
- [19] 宋春红, 李莉, 张永欢, 等. 川芎嗪与氨基胍联合治疗对新生链脉佐菌素糖尿病大鼠肝功能的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2013, 29(7): 1322-1326.
- [20] 阮琴. 川芎挥发油川芎嗪对小鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 浙江中医杂志, 2009, 44(9): 642-643.
- [21] 孙威, 张隽, 解鸿君, 等. 川芎嗪对脑挫伤大鼠脑组织MDA、SOD、NO及含水量影响的研究[J]. 中华神经医学杂志, 2007, 6(7): 679-681.
- [22] 李卉, 魏白太. 川芎嗪注射液对脑梗死患者脑损伤的保护作用[J]. 中国中医急症, 2012, 21(10): 1681-1681.
- [23] 陈兴荣, 赖泳, 王成军, 等. 滇黄精对诱导性高血糖小鼠血糖影响的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(12): 3163-3164.
- [24] 徐茂红, 李卫平, 公惠玲. 黄精多糖对四氧嘧啶糖尿病模型小鼠糖脂代谢的影响[J]. 安徽医药, 2009, 13(3): 263-265.
- [25] 张天柱, 张景龙, 郝彬彬, 等. 地骨皮水提液对脂多糖诱导小鼠急性肺损伤的保护作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(22): 147-150.
- [26] 李超彦, 周媛媛, 王福青, 等. 黄精多糖对顺铂致肝损害大鼠肝功能的保护及抗氧化指标的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(16): 229-231.
- [27] 卢焕俊, 刘思源, 李香兰. 黄精提取液对正常小鼠抗疲劳能力的影响及机制探讨[J]. 山东医药, 2014, 54(27): 39-40.
- [28] 马凤巧, 王爱梅, 欧阳静萍. 黄精对衰老大鼠海马组织SOD活性及MDA含量影响的研究[J]. 中国现代药物应用, 2010, 4(2): 149-151.
- [29] 章丹丹, 凌瑶, 张洪平, 等. 桑枝总黄酮体外抗炎活性及机制研究[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(11): 2787-2789.
- [30] 于竹芹, 李晓丹, 徐新颖, 等. 海带在四氧嘧啶糖尿病大鼠模型中的降糖作用[J]. 中国药理学通报, 2011, 27(5): 651-655.
- [31] 邢冬杰, 李广元, 孙永庆, 等. 桑枝提取物对糖尿病大鼠的作用研究[J]. 中国实用医药, 2010, 5(9): 29-31.
- [32] 赵东生, 应辰骏, 赵文元. 海藻酸抗动脉粥样硬化实验研

# 麦考酚酸制剂体内药动学参数、临床疗效及不良反应影响因素的研究进展

傅彦妍<sup>1,2\*</sup>, 丁伶俐<sup>1,2</sup>, 宋洪涛<sup>1#</sup>(1. 解放军南京军区福州总医院药学科, 福州 350025; 2. 沈阳药科大学生命科学与生物制药学院, 沈阳 110016)

中图分类号 R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)14-2012-05  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.14.40

**摘要** 目的:了解麦考酚酸(MPA)制剂体内药动学参数、临床疗效及不良反应影响因素的研究进展,为临床合理用药提供循证依据。方法:查阅近年来国内外文献,从基因多态性、患者机体因素和药物因素等方面对MPA的体内药动学参数、临床疗效和不良反应的影响进行归纳和总结。结果与结论:吗替麦考酚酯(MMF)和麦考酚钠(EC-MPS)为MPA的2种常用制剂。MMF为器官和组织移植术后抗免疫排斥反应的一线用药,其体内药动学参数、临床疗效和不良反应发生率受基因多态性、患者机体因素(种族、血清白蛋白水平、术后时间和并发症等)和药物因素(联合用药、药物剂型和给药剂量)等影响。  
**关键词** 麦考酚酸;吗替麦考酚酯;麦考酚钠;药动学参数;临床疗效;不良反应;影响因素

麦考酚酸(MPA)是器官移植中常用的免疫抑制剂,包括2种制剂,吗替麦考酚酯(MMF)为4-乙基酯类前体药物制剂,麦考酚钠(EC-MPS)为肠溶包衣缓释制剂。MPA是非竞争性、选择性、可逆性的次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶(IMPDH)强效抑制剂,通过抑制鸟嘌呤合成途径,减少黄苷酸(XMP)、鸟苷三磷酸(GTP)和脱氧鸟苷三磷酸(dGTP)的生成,从而抑制DNA和RNA的生物合成,减少T细胞、B细胞、癌细胞增殖和病毒复制。MMF口服给药后可被血清酯酶迅速、完全转化为活性代谢产物MPA,并在52 min~2 h内达到MPA的第1个血药浓度高峰。MPA主要在肝脏由尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UGT)介导代谢为无药理活性的7-O-葡醛酸苷(MPAG)和少量的微小产物,包括具有潜在药理活性的酰基-葡醛酸苷(AcMPAG)、酚-7-O-葡醛酸苷(MPA Gls)。MPAG能与MPA竞争蛋白结合位点,导致MPA蛋白结合率下降,血浆中MPAG浓度较MPA高20~100倍。MPA的半衰期为9~17 h,清除率为8.6 L/h, >60%以MPAG的形式随尿液排出,约3%以原型在尿液中出现;约37%的MPAG在胆汁中通过肠道菌群的葡糖醛酸酶分解重新生成MPA,然后经肝肠循环在结肠处被再次吸收,给药6~8 h后可测出MPA的第2个血药浓度高峰<sup>[1-2]</sup>。MPA的体内药动学参数受多种因素影响,导致其临床疗效及不良反应发生率的个体差异。笔者查阅近年来国内外文献,从基因多态性、患者机体因素和

药物因素等方面对MPA的体内药动学参数、临床疗效和不良反应的影响进行归纳和总结,以期为其临床应用提供循证依据。

## 1 基因多态性的影响

MPA的葡萄糖醛酸化和主动胆汁分泌均受基因调控,故MPA的药动学在一定程度上受基因多态性的影响。

### 1.1 UGT1A9基因多态性

UGT1A9基因的表达主要在肝、肾和肠道。UGT1A9对MPAG的生成率有影响,其在肝、肾和肠道黏膜的生成率分别为55%、75%、50%<sup>[3]</sup>。Mazidi T等<sup>[4]</sup>的研究纳入40例移植患者,结果显示UGT1A9-275 T>A突变基因携带者的MPA AUC<sub>0-12h</sub>和c<sub>max</sub>明显低于非携带者,但两组患者的MPA AUC<sub>6-12h</sub>和谷浓度(c<sub>0</sub>)的差异无统计学意义(P>0.05)。但是,Kuypers DR等<sup>[5]</sup>的研究提出这种关联只在MPA剂量为2 g/d时可见。还有研究指出,UGT1A9-275 T>A和UGT1A9-2152 C>T突变基因携带者发生MPA相关胃肠道症状和急性排斥反应的可能性高于非携带者<sup>[6-7]</sup>。Guo D等<sup>[8]</sup>的研究显示,UGT1A9 C1339T和UGT1A9-118(dT)9/10突变纯合子携带者的MPAG血浆浓度高于其野生型和突变杂合子携带者,且UGT1A9-440T C/T和UGT1A9-440T T/T携带者的MPA暴露率高于UGT1A9-440T C/C型携带者。Prausa SE等<sup>[9]</sup>的研究显示,UGT1A9-331 T>C突

究[J].中国中医药信息杂志,2011,18(10):32-34.  
[33] 贾莹,张风华,梁文杰,等.不同黄芪剂量补阳还五汤对糖

\* 硕士。研究方向:临床药学。电话:0591-22859972。E-mail: urnightsky@hotmail.com

# 通信作者:主任药师,博士生导师,博士。研究方向:药剂学、临床药学。电话:0591-22859459。E-mail:sohoto@vip.163.com

尿病大鼠周围神经功能及氧化应激的作用[J].中成药, 2015,37(1):199-202.

[34] 姬同超.补阳还五汤加味治疗糖尿病周围神经病变临床观察[J].中医临床研究,2014,6(13):74-75.

(收稿日期:2016-07-10 修回日期:2016-10-05)  
(编辑:陶婷婷)