

# 舒肝解郁胶囊对伏立康唑、利伐沙班和阿哌沙班在大鼠体内药代动力学的影响<sup>Δ</sup>

李颖<sup>1,2\*</sup>, 单春辉<sup>3</sup>, 宋怡臻<sup>4</sup>, 马银玲<sup>1</sup>, 王智<sup>1</sup>, 郭彩会<sup>1</sup>, 董占军<sup>1,2#</sup> (1. 河北省人民医院药学部, 石家庄 050051; 2. 河北省临床药学重点实验室, 石家庄 050051; 3. 河北省人民医院医学影像科, 石家庄 050051; 4. 河北医科大学药学院, 石家庄 050017)

中图分类号 R969.1;R969.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)12-1470-06  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.12.09



**摘要** **目的** 探究舒肝解郁胶囊多次给药对伏立康唑、利伐沙班、阿哌沙班在大鼠体内药代动力学的影响。**方法** 将雄性SD大鼠分为伏立康唑组(30 mg/kg)、利伐沙班组(2 mg/kg)、阿哌沙班组(0.5 mg/kg)、舒肝解郁胶囊+伏立康唑组(145 mg/kg+30 mg/kg)、舒肝解郁胶囊+利伐沙班组(145 mg/kg+2 mg/kg)和舒肝解郁胶囊+阿哌沙班组(145 mg/kg+0.5 mg/kg), 每组6只。各组大鼠连续灌胃溶剂(0.5%羧甲基纤维素钠溶液)或舒肝解郁胶囊8 d后, 再于第8天时分别灌胃伏立康唑、利伐沙班、阿哌沙班药液。于不同时间点(伏立康唑、利伐沙班单用及相应联用组的采血时间为给药前和给药后0.17、0.34、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、5、6、8、10、12 h, 阿哌沙班单用及相应联用组的采血时间为给药前和给药后0.08、0.17、0.25、0.34、0.5、0.75、1、3、5、7、10、12 h)采集血样, 采用超高效液相色谱-串联质谱法检测大鼠血浆中伏立康唑、利伐沙班、阿哌沙班的质量浓度, 通过非房室模型计算上述药物的主要药代动力学参数并进行组间比较。**结果** 与单用组相比, 多次给予舒肝解郁胶囊后, 伏立康唑的 $AUC_{0-12h}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $C_{max}$ 均显著降低,  $CL_r/F$ 显著增加,  $t_{max}$ 显著延长( $P<0.05$ ); 利伐沙班、阿哌沙班的 $t_{max}$ 均显著延长( $P<0.05$ ); 而其余药代动力学参数组间比较的差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 联用舒肝解郁胶囊可使口服伏立康唑的药物暴露减少、清除增加、达峰延迟; 该药虽不影响利伐沙班和阿哌沙班的暴露水平, 但会导致两药达峰延迟。

**关键词** 舒肝解郁胶囊; 伏立康唑; 利伐沙班; 阿哌沙班; 药物相互作用; 药代动力学

## Effects of Shugan jieyu capsules on the pharmacokinetics of voriconazole, rivaroxaban and apixaban in rats

LI Ying<sup>1,2</sup>, SHAN Chunhui<sup>3</sup>, SONG Yizhen<sup>4</sup>, MA Yinling<sup>1</sup>, WANG Zhi<sup>1</sup>, GUO Caihui<sup>1</sup>, DONG Zhanjun<sup>1,2</sup> (1. Dept. of Pharmacy, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China; 2. Hebei Key Laboratory of Clinical Pharmacy, Shijiazhuang 050051, China; 3. Dept. of Medical Imaging, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China; 4. School of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE** To investigate the effects of multiple doses of Shugan jieyu capsules on the pharmacokinetics of voriconazole, rivaroxaban and apixaban in rats. **METHODS** Male SD rats were randomly divided into voriconazole group (30 mg/kg), rivaroxaban group (2 mg/kg), apixaban group (0.5 mg/kg), Shugan jieyu capsules+voriconazole group (145 mg/kg+30 mg/kg), Shugan jieyu capsules+rivaroxaban group (145 mg/kg+2 mg/kg), Shugan jieyu capsules+apixaban group (145 mg/kg+0.5 mg/kg), with 6 rats in each group. After the rats in each group were consecutively administered solvent (0.5% sodium carboxymethyl cellulose solution) or Shugan jieyu capsules by intragastric gavage for 8 days, they were respectively given voriconazole, rivaroxaban and apixaban solution by intragastric gavage on the 8th day. Blood samples were then collected at different time points (in voriconazole group, rivaroxaban group and corresponding drug combination groups, blood was collected before administration and at 0.17, 0.34, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 and 12 hours post-administration; in apixaban group and corresponding drug combination group, blood was collected before administration and at 0.08, 0.17, 0.25, 0.34, 0.5,

0.75, 1, 3, 5, 7, 10 and 12 hours post-administration). Ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method was employed to determine the mass concentrations of voriconazole, rivaroxaban and apixaban in rat plasma. The main pharmacokinetic parameters of these

<sup>Δ</sup>基金项目 河北省自然科学基金项目(No.H2022307063)

\*第一作者 主管药师, 硕士。研究方向: 药物相互作用、药代动力学。电话: 0311-85988945。E-mail: lyaaoda@126.com

#通信作者 主任药师, 硕士。研究方向: 药物相互作用、医院药学。电话: 0311-85988604。E-mail: 13313213656@126.com

drugs were calculated using a non-compartmental model, and the comparisons were made between groups. **RESULTS** Compared with single drug group, after multiple administrations of Shugan jieyu capsules,  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  and  $c_{max}$  of voriconazole were significantly decreased, while  $CL/F$  was significantly increased, and  $t_{max}$  was also significantly prolonged ( $P<0.05$ ). For rivaroxaban and apixaban, their  $t_{max}$  values were both significantly prolonged ( $P<0.05$ ). However, there were no statistically significant differences in the other pharmacokinetic parameters between the two groups ( $P>0.05$ ). **CONCLUSIONS** The combination of Shugan jieyu capsules can decrease the exposure, increase the clearance, and delay the peak concentration of oral voriconazole. However, it does not affect the exposure levels of rivaroxaban and apixaban, but it does delay the time to reach peak concentration for both drugs.

**KEYWORDS** Shugan jieyu capsules; voriconazole; rivaroxaban; apixaban; drug-drug interaction; pharmacokinetics

舒肝解郁胶囊于2009年上市,是我国首个获批用于治疗轻中度抑郁障碍的中药新药<sup>[1]</sup>,现主要用于轻中度抑郁障碍、卒中后抑郁、失眠症伴发轻中度抑郁障碍、其他疾病伴发轻中度老年期抑郁障碍等疾病的临床治疗<sup>[2]</sup>。该药为临床广泛使用的中成药之一,由贯叶金丝桃和刺五加两味中药组成,其中贯叶金丝桃又名圣·约翰草,是肠道、肝脏代谢酶[如细胞色素P450(cytochrome P450, CYP)酶亚型3A4、2C9、2C19]和转运体[如P糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)]的诱导剂,可影响联用药物的药代动力学特征<sup>[3-5]</sup>。临床实践显示,舒肝解郁胶囊与其他药物的联合使用较为普遍<sup>[6-7]</sup>,但仅有李晓琳等<sup>[8]</sup>报道了联用该胶囊能显著降低喹硫平的血药浓度,但能否影响其他联用药物的药代动力学特征尚未可知。

伏立康唑是具有广谱抗真菌活性的第二代三唑类抗真菌药物,是侵袭性曲霉菌感染和克柔念珠菌感染的一线治疗用药。伏立康唑在体内主要经CYP2C19酶代谢,次要经CYP2C9、CYP3A4酶代谢,加之该药又是CYP3A4酶抑制剂,其药物相互作用是目前临床关注的重点之一。相关临床实践显示,某患者在服用伏立康唑期间联合舒肝解郁胶囊等药物后,其体内伏立康唑的谷浓度长期处于较低水平。本课题组通过综合分析并查阅相关文献<sup>[9]</sup>推测,舒肝解郁胶囊可能影响了伏立康唑的药代动力学行为,从而导致其谷浓度降低。为进一步探究具体原因,本研究以SD大鼠为对象,拟初步探讨舒肝解郁胶囊对伏立康唑药代动力学行为的影响;同时,结合本课题组前期舒肝解郁胶囊的用药调研结果和相关药物的代谢、转运特征,拟同步探讨该药对利伐沙班(CYP3A4酶底物和P-gp底物)、阿哌沙班(CYP3A4酶底物和P-gp底物)药代动力学行为的影响,以期舒肝解郁胶囊与其他药物的合理联用提供参考。

## 1 材料

### 1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器包括LC-30A型超高效液相色谱系统(日本Shimadzu公司)、AB Sciex 5500型三重四

极杆串联质谱仪(美国AB Sciex公司)、AB204-S型标准型分析天平(瑞士Mettler Toledo公司)、ST 16R型高速离心机(美国Thermo Fisher Scientific公司)等。

### 1.2 主要药品与试剂

舒肝解郁胶囊(每粒装0.36 g,批号230607)购自四川济生堂药业有限公司;伏立康唑对照品(纯度 $>98\%$ ,批号D2112189)购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司;伏立康唑- $d_3$ 对照品(内标,纯度 $\geq 99.9\%$ ,批号D13IB235173)、利伐沙班对照品(纯度 $\geq 99\%$ ,批号H25J9Z64216)均购自上海源叶生物科技有限公司;阿哌沙班对照品(纯度 $\geq 98\%$ ,批号C15069980)购自上海麦克林生物科技有限公司;利伐沙班- $d_4$ 对照品(内标,纯度 $>98\%$ ,批号21702)购自深圳振强生物技术有限公司;甲酸和乙腈均为色谱纯,其余试剂均为分析纯或实验室常用规格,水为纯净水。

### 1.3 实验动物

SPF级雄性SD大鼠,体重230~260 g,由北京华康康生物科技有限公司提供[生产许可证号SCXK(京)2024-0003]。所有大鼠均饲养于温度 $(23\pm 2)^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $(50\pm 10)\%$ 、每12 h昼夜循环的动物房内,自由摄食、饮水。本研究方案获得河北省人民医院医学伦理委员会批准(伦理审查编号2024-DW-094)。

## 2 方法与结果

### 2.1 大鼠血浆中伏立康唑、利伐沙班和阿哌沙班质量浓度测定方法的建立

对于大鼠血浆中利伐沙班和阿哌沙班的质量浓度测定,采用本课题组前期已建立并经过方法学验证的超高效液相色谱-串联质谱(UPLC-MS/MS)法(均以利伐沙班- $d_4$ 为内标),利伐沙班、阿哌沙班检测质量浓度的线性范围分别为5~2 000、1~1 000 ng/mL<sup>[10]</sup>。本研究仅建立并验证大鼠血浆中伏立康唑质量浓度测定的UPLC-MS/MS法。

### 2.1.1 储备液和相关工作溶液的配制

精密称取伏立康唑和内标(伏立康唑- $d_3$ )对照品适量,用50%乙腈溶解,制成质量浓度均为1 mg/mL的储备液。取上述伏立康唑储备液,用50%乙腈稀释,制成质量浓度分别为400、200、100、80、40、20、8、2  $\mu\text{g/mL}$ 的系列标准曲线工作溶液;同法配制质量浓度分别为300、50、4、2  $\mu\text{g/mL}$ 的质控工作溶液,备用。取上述内标储备液,用乙腈稀释,制成质量浓度为100 ng/mL的内标工作溶液,备用。

### 2.1.2 标准血浆样品和质控血浆样品的配制

取空白血浆(来自未经任何处理的健康SD大鼠,下同)45  $\mu\text{L}$ ,分别加入“2.1.1”项下系列标准曲线工作溶液5  $\mu\text{L}$ ,得到质量浓度分别为40、20、10、8、4、2、0.8、0.2  $\mu\text{g/mL}$ 的系列标准血浆样品,备用。取“2.1.1”项下各质控工作溶液,同法配制定量下限质量浓度(0.2  $\mu\text{g/mL}$ )以及低、中、高质量浓度(0.4、5、30  $\mu\text{g/mL}$ )的质控血浆样品,备用。

### 2.1.3 血浆样品处理

取血浆样品50  $\mu\text{L}$ ,加入内标工作溶液450  $\mu\text{L}$ ,涡旋混合1 min,以12 000 r/min离心10 min,取上清液50  $\mu\text{L}$ ,加入50%乙腈200  $\mu\text{L}$ ,涡旋混匀,备测。

### 2.1.4 色谱与质谱条件

以菲罗门Titank  $\text{C}_{18}$ (2.1 mm $\times$ 100 mm,3  $\mu\text{m}$ )为色谱柱,以水为流动相A、含0.1%甲酸的乙腈为流动相B进行梯度洗脱(0~1.0 min,50%B;1.0~1.5 min,50%B $\rightarrow$ 98%B;1.5~3.0 min,98%B;3.0~3.1 min,98%B $\rightarrow$ 50%B;3.1~4.0 min,50%B);流速为0.35 mL/min;柱温为40  $^{\circ}\text{C}$ ;自动进样器温度为15  $^{\circ}\text{C}$ ;进样量为1  $\mu\text{L}$ 。

采用电喷雾离子源,以多反应监测模式进行正离子检测;离子源喷射电压为5 500 V;离子源温度为500  $^{\circ}\text{C}$ ;雾化气、加热气、气帘气压力分别为60、50、20 psi;去簇电压为100 V;用于定量分析的伏立康唑、内标离子对分别为 $m/z$  350.1 $\rightarrow$ 281.1和 $m/z$  353.3 $\rightarrow$ 284.2,碰撞能量分别为40、25 V;质谱监测时间为2.8 min。

### 2.1.5 方法学考察

根据2020年版《中国药典》(四部)通则“生物样品定量分析方法验证指导原则”的相关要求,对所建大鼠血浆中伏立康唑质量浓度检测的UPLC-MS/MS法进行方法学考察。

(1)专属性:取不同来源的大鼠空白血浆、定量下限质量浓度的质控血浆样品、伏立康唑组某大鼠予伏立康唑1 h后的血浆样品,按照“2.1.3”项下方法处理(空白血浆不加内标)后,再按照“2.1.4”项下条件进样分析,记录色谱图。结果(图1)显示,伏立康唑及内标的保留时间约为1.4 min,血浆内源性物质不影响伏立康唑的检测,方法专属性良好。

(2)标准曲线和定量下限:取“2.1.2”项下各质量浓度的系列标准血浆样品,按照“2.1.3”项下方法处理后,再按照“2.1.4”项下条件进样分析,记录峰面积。以伏立康唑质量浓度为横坐标( $x$ )、伏立康唑与内标的峰面积比值( $y$ )为纵坐标,采用最小加权二乘法(权重因子为 $1/x^2$ )进行线性回归。结果显示,伏立康唑的回归方程为 $y=0.183x+0.001$ ( $r=0.999\ 8$ ),检测质量浓度的线性范围为0.2~40  $\mu\text{g/mL}$ ,定量下限为0.2  $\mu\text{g/mL}$ 。

(3)准确度和精密度:按照“2.1.2”项下方法制备定量下限和低、中、高质量浓度的质控血浆样品,每质量浓

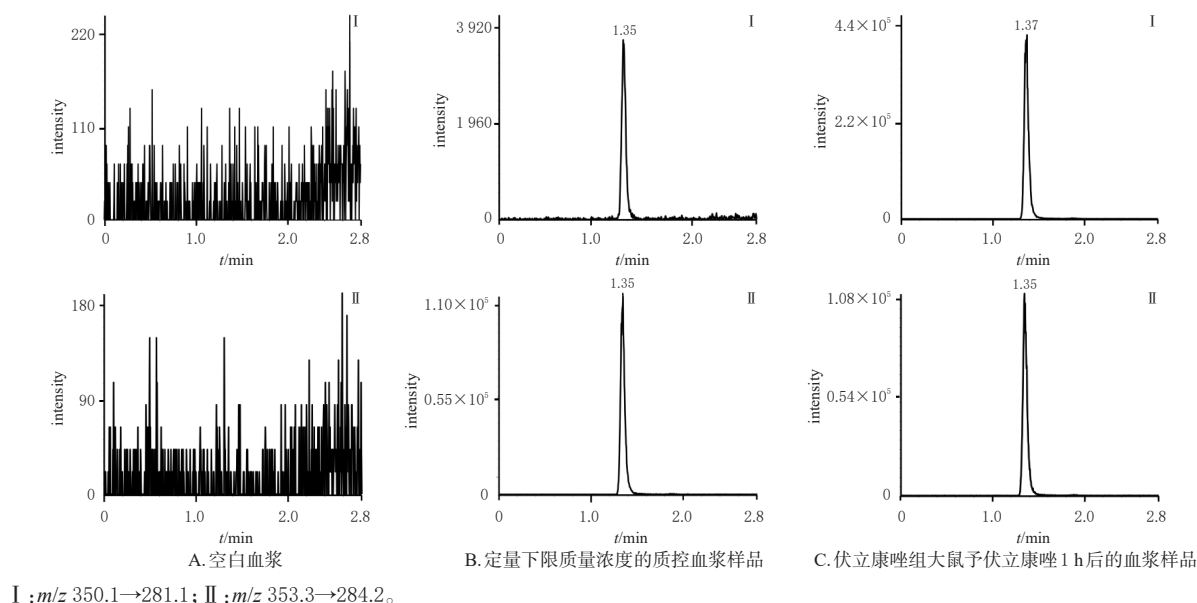


图1 血浆样品中伏立康唑定量分析的典型色谱图



度平行6份,按照“2.1.3”项下方法处理后,再按照“2.1.4”项下条件进样分析,考察日内精密度(以RSD表示);连续测定3 d,考察日间精密度(以RSD表示)。准确度以实测质量浓度与理论质量浓度的百分比表示。结果(表1)显示,伏立康唑日内、日间精密度的RSD为1.08%~5.51%( $n=6$ 或 $n=18$ ),准确度为95.43%~103.67%。

表1 方法的精密度、准确度试验结果

理论质量浓度/ ( $\mu\text{g/mL}$ )	日内( $n=6$ )			日间( $n=18$ )		
	实测质量浓度	精密度的	准确度/	实测质量浓度	精密度的	准确度/
	( $\bar{x}\pm s$ )/( $\mu\text{g/mL}$ )	RSD/%	%	( $\bar{x}\pm s$ )/( $\mu\text{g/mL}$ )	RSD/%	%
0.2	0.206 $\pm$ 0.008	3.89	103.12	0.194 $\pm$ 0.011	5.51	97.03
0.4	0.415 $\pm$ 0.005	1.11	103.67	0.410 $\pm$ 0.008	2.06	102.45
5	4.820 $\pm$ 0.052	1.08	96.43	4.771 $\pm$ 0.090	1.88	95.43
30	30.067 $\pm$ 0.871	2.90	100.22	30.094 $\pm$ 0.692	2.30	100.35

(4)基质效应:取6份不同来源的空白血浆各50  $\mu\text{L}$ ,按照“2.1.3”项下方法处理(不加内标),所得上清液即为空白基质;向空白基质加入低、高质量浓度的伏立康唑质控工作溶液和内标工作溶液适量(使伏立康唑最终质量浓度与其低、高质量浓度质控血浆样品相同),混匀,按照“2.1.4”项下条件进样测定,记录峰面积( $A$ )。以50%乙腈代替空白基质,其余操作同上,制备与前述质量浓度相同的待测溶液,按照“2.1.4”项下条件进样测定,记录峰面积( $B$ )。每质量浓度平行6份,以 $A$ 与 $B$ 的比值表示伏立康唑和内标的基质效应,再以伏立康唑的基质效应除以内标的基质效应计算内标归一化的基质效应因子。结果(表2)显示,伏立康唑的平均基质效应为1.104~1.110,其平均内标归一化基质效应因子为1.021~1.039,RSD均小于6%( $n=6$ )。

表2 方法的基质效应试验结果( $n=6$ )

理论质量浓度( $\mu\text{g/mL}$ )	伏立康唑基质效应		内标归一化基质效应因子	
	结果( $\bar{x}\pm s$ )	RSD/%	结果( $\bar{x}\pm s$ )	RSD/%
0.4	1.104 $\pm$ 0.045	4.92	1.021 $\pm$ 0.046	4.70
30	1.110 $\pm$ 0.049	5.46	1.039 $\pm$ 0.035	3.66

(5)稳定性:按照“2.1.2”项下方法配制低、高质量浓度的质控血浆样品,每质量浓度平行6份,分别考察其在室温下放置8 h、4  $^{\circ}\text{C}$ 下放置12 h、-80  $^{\circ}\text{C}$ 下放置7 d、反复冻融(-80  $^{\circ}\text{C}$ 至室温)3次、处理后在自动进样器(15  $^{\circ}\text{C}$ )中放置12 h的稳定性。结果显示,在上述条件下,低、高质量浓度质控血浆样品实测质量浓度的RSD均小于15%( $n=6$ ),准确度为90.25%~110.33%。

(6)残留效应:取线性范围上限质量浓度的标准血浆样品和空白血浆样品,按照“2.1.3”项下方法处理(处理空白血浆样品时,以同体积的乙腈代替内标工作溶液)后,再按照“2.1.4”项下条件依次进样分析,估计伏立康唑的残留效应(即在伏立康唑对应保留时间处,空白

血浆样品与定量下限质量浓度质控血浆样品中色谱峰面积的比值)。结果显示,伏立康唑残留效应符合2020年版《中国药典》(四部)的相关要求。

2.2 舒肝解郁胶囊对联用药物药代动力学的影响

2.2.1 分组、给药与样品采集

SD大鼠经适应性喂养7 d,并禁食、不禁水12 h后,被随机分为伏立康唑组(30  $\text{mg/kg}$ )、利伐沙班组(2  $\text{mg/kg}$ )、阿哌沙班组(0.5  $\text{mg/kg}$ )、舒肝解郁胶囊+伏立康唑组(145  $\text{mg/kg}$ +30  $\text{mg/kg}$ )、舒肝解郁胶囊+利伐沙班组(145  $\text{mg/kg}$ +2  $\text{mg/kg}$ )、舒肝解郁胶囊+阿哌沙班组(145  $\text{mg/kg}$ +0.5  $\text{mg/kg}$ ),每组6只。其中,舒肝解郁胶囊的临床日剂量为1 440  $\text{mg}$ ,根据体表面积法<sup>[11]</sup>换算得大鼠灌胃剂量为145  $\text{mg/kg}$ ;伏立康唑的日维持剂量为200~400  $\text{mg}$ ,按照上述方法换算后取中间剂量作为大鼠灌胃剂量,即30  $\text{mg/kg}$ ;利伐沙班、阿哌沙班的日维持剂量分别为10~20  $\text{mg}$ 和5  $\text{mg}$ ,按照上述方法折算,得大鼠灌胃剂量分别为2、0.5  $\text{mg/kg}$ 。所有药物均以0.5%羧甲基纤维素钠溶液为溶剂,混悬后灌胃。

各组大鼠连续灌胃溶剂或舒肝解郁胶囊药液8 d(每天1次)后,再于第8天时分别灌胃伏立康唑、利伐沙班和阿哌沙班药液,于不同时间点从眼底静脉丛采集血样0.2  $\text{mL}$ ,置于肝素化抗凝管中。结合前期预实验并参考相关文献,伏立康唑<sup>[12]</sup>、利伐沙班<sup>[10]</sup>单用及相应联用组的采血时间为给药前和给药后0.17、0.34、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、5、6、8、10、12 h,阿哌沙班<sup>[10]</sup>单用及相应联用组的采血时间为给药前和给药后0.08、0.17、0.25、0.34、0.5、0.75、1、3、5、7、10、12 h。血样以4 500  $\text{r/min}$ 离心10  $\text{min}$ ,分离上层血浆,按照“2.1.3”项下方法处理后,再按照“2.1.4”项下条件进样分析,记录峰面积,以随行标准曲线计算血浆中伏立康唑的质量浓度;按照本课题组前期所建UPLC-MS/MS法及随行标准曲线检测、计算血浆中利伐沙班、阿哌沙班的质量浓度。

2.2.2 数据处理与分析

应用DAS 2.1.1软件的非房室模型计算各药物的主要药代动力学参数,并采用SPSS 25.0软件进行统计分析。数据以 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,药时曲线下面积( $\text{AUC}_{0\rightarrow t}$ 、 $\text{AUC}_{0\rightarrow\infty}$ )和峰浓度( $c_{\text{max}}$ )经对数转换后进行 $t$ 检验,半衰期( $t_{1/2}$ )、经生物利用度校正的清除率( $\text{CL}_z/F$ )、经生物利用度校正的表观分布容积( $V_z/F$ )和达峰时间( $t_{\text{max}}$ )则直接进行 $t$ 检验(符合正态分布时)或Mann-Whitney  $U$ 检验(不符合正态分布时)。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

结果(图2、表3)显示,与伏立康唑组相比,多次给予舒肝解郁胶囊后,伏立康唑的 $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $C_{max}$ 分别下降了19.4%、22.2%、22.1%, $CL_r/F$ 增加了27.3%, $t_{max}$ 亦显著延长( $P<0.05$ );而其余药代动力学参数组间比较的差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。与利伐沙班、阿哌沙班组相比,多次给予舒肝解郁胶囊联用后,利伐沙班、阿哌沙班的中位 $t_{max}$ 分别由0.75、0.50 h延长至1.50、1.00 h( $P<0.05$ );而其余药代动力学参数组间比较的差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

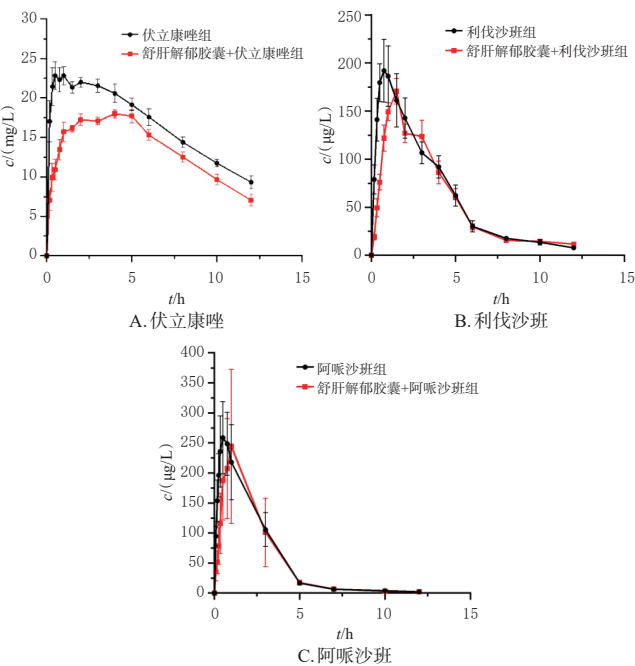


图2 伏立康唑、利伐沙班、阿哌沙班单用及联合舒肝解郁胶囊的平均药时曲线( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

3 讨论

3.1 分析物检测方法的建立

本研究结合相关文献<sup>[13-14]</sup>及待测药物性质建立了检测大鼠血浆中伏立康唑质量浓度的UPLC-MS/MS法。本法中的样本处理仅采用了简单的蛋白沉淀法,既操作简单又可很好地保护色谱柱;氘代内标为UPLC-MS/MS法的常用内标,因此本研究选择伏立康唑- $d_3$ 作为内标。为更好地覆盖药代动力学参数实测结果范围,根据预实验结果,本研究将伏立康唑的标准曲线范围设定为0.2~40  $\mu\text{g/mL}$ ,血浆样本无需稀释即可直接检测,

避免了稀释效应的影响。此外,考虑到伏立康唑治疗药物监测仅针对其原型药物,故本研究没有对伏立康唑的氮氧化产物进行定量分析。

3.2 药代动力学实验的设计

为充分了解舒肝解郁胶囊对代谢酶、转运体的影响,并同时确保其能在体内达到稳态,本研究采用了多次灌胃舒肝解郁胶囊的方式。贯叶金丝桃素被认为是贯叶金丝桃中影响代谢酶和转运体活性的主要成分,在人体内的清除半衰期为8.52~19.64 h<sup>[15]</sup>。本课题组据此推测,该成分达到稳态的时间约为60~140 h。基于此,本研究设定舒肝解郁胶囊给药周期为8 d,以保证药物可达稳态并避免实验时间过长。

3.3 舒肝解郁胶囊对伏立康唑药代动力学参数的影响

研究指出,连续15 d给予贯叶金丝桃(300 mg, tid)可使伏立康唑(单次口服400 mg)的药物暴露量降低59%<sup>[9]</sup>。本研究结果显示,舒肝解郁胶囊可使伏立康唑的 $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $C_{max}$ 分别下降19.4%、22.2%、22.1%,与上述文献结果相似。伏立康唑在体内主要经CYP2C19酶代谢,次要经CYP3A4、CYP2C9酶代谢,贯叶金丝桃可影响CYP2C19、CYP2C9、CYP3A4酶活性,而刺五加对CYP2C9酶活性无明显影响,对CYP3A4酶活性有一定的抑制作用<sup>[16-18]</sup>,故本研究初步推测舒肝解郁胶囊可能通过诱导CYP2C19酶(伏立康唑主要代谢酶)活性而使伏立康唑的暴露量减少。

3.4 舒肝解郁胶囊对利伐沙班和阿哌沙班药代动力学参数的影响

舒肝解郁胶囊与利伐沙班/阿哌沙班的联合使用在临床实践中并不罕见,但是用药风险尚未可知。有研究者对舒肝解郁胶囊的临床使用情况进行分析后发现,该药用于中老年患者且与其他药物联合使用的情况较多,其所含的贯叶金丝桃可能影响联合用药的安全性(如减少联用药物的体内暴露量)<sup>[7]</sup>。利伐沙班、阿哌沙班因具有服用方便、相互作用少(与华法林相比)、无需常规监测凝血指标等优势,现已成为临床广泛使用的口服抗凝药,但不应忽视联用药物对其安全性和有效性的影响,如抗肿瘤药物阿美替尼可使利伐沙班的药物暴露量增

表3 联用舒肝解郁胶囊对伏立康唑、利伐沙班、阿哌沙班主要药代动力学参数的影响[ $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75}), n=6$ ]							
组别	$AUC_{0-t}$	$AUC_{0-\infty}$	$C_{max}$	$t_{max}/h$	$t_{1/2}/h$	$CL_r/F/[L/(kg \cdot h)]$	$(V_z/F)/(L/kg)$
伏立康唑组	(201.75 ± 20.49)mg·h/L	(285.87 ± 27.81)mg·h/L	(24.70 ± 2.27)mg/L	0.75(0.5, 1.9)	6.27 ± 1.06	0.11 ± 0.01	0.95 ± 0.16
舒肝解郁胶囊+伏立康唑组	(162.58 ± 10.54)mg·h/L <sup>a</sup>	(222.45 ± 24.96)mg·h/L <sup>a</sup>	(19.23 ± 1.73)mg/L <sup>a</sup>	3.50(1.8, 5.3) <sup>b</sup>	5.50 ± 0.79	0.14 ± 0.02 <sup>b</sup>	1.07 ± 0.12
利伐沙班组	(754.88 ± 256.80)μg·h/L	(797.21 ± 262.33)μg·h/L	(209.33 ± 67.53)μg/L	0.75(0.5, 0.8)	3.45 ± 2.02	2.70 ± 0.72	10.39(7.3, 18.3)
舒肝解郁胶囊+利伐沙班组	(760.61 ± 124.82)μg·h/L	(773.57 ± 133.83)μg·h/L	(177.50 ± 27.44)μg/L	1.50(1.0, 1.9) <sup>b</sup>	4.54 ± 0.97	2.64 ± 0.38	16.28(14.2, 20.6)
阿哌沙班组	(700.84 ± 141.82)μg·h/L	(707.85 ± 143.73)μg·h/L	(264.83 ± 55.82)μg/L	0.50(0.5, 0.6)	2.34 ± 0.17	0.73 ± 0.14	2.46 ± 0.47
舒肝解郁胶囊+阿哌沙班组	(657.50 ± 300.17)μg·h/L	(667.40 ± 298.55)μg·h/L	(247.83 ± 125.66)μg/L	1.00(0.7, 1.0) <sup>b</sup>	3.15 ± 0.93	0.88 ± 0.36	3.98 ± 1.75

a: 与对应单用组相比,  $P<0.01$ ; b: 与对应单用组相比,  $P<0.05$ 。

加3倍以上<sup>[10]</sup>。

本课题组根据上述文献推测,联用舒肝解郁胶囊可能导致利伐沙班和阿哌沙班的药物暴露量减少,但本研究并未得到此结果。利伐沙班和阿哌沙班分别属于Ⅱ和Ⅰ类生物制剂,其生物利用度受小肠CYP3A4酶活性的影响可能大于其受转运体P-gp和乳腺癌耐药蛋白的影响<sup>[19-20]</sup>。舒肝解郁胶囊虽含有贯叶金丝桃(可诱导小肠CYP3A4酶和转运体P-gp),但还含有刺五加,后者对CYP3A4酶活性具有抑制作用<sup>[17-18]</sup>,从而可能抵消了贯叶金丝桃对CYP3A4酶活性的诱导作用,故而舒肝解郁胶囊对利伐沙班、阿哌沙班药代动力学参数未产生明显影响;此外,其他代谢酶对利伐沙班和阿哌沙班药代动力学参数的贡献有限<sup>[19-20]</sup>。这可能也是舒肝解郁胶囊对伏立康唑的影响与对利伐沙班/阿哌沙班的影响存在差异的原因之一。

综上所述,舒肝解郁胶囊可使口服伏立康唑的药物暴露减少、清除增加、达峰延迟;此外,该药虽不影响利伐沙班和阿哌沙班的暴露水平,但会导致两药达峰延迟。建议临床在联合使用舒肝解郁胶囊与伏立康唑时,应注意监测伏立康唑血药浓度以便及时调整给药方案,以防伏立康唑血药浓度偏低而导致治疗失败;临床可同时使用舒肝解郁胶囊与利伐沙班或阿哌沙班。本研究尚未考察舒肝解郁胶囊对静脉用伏立康唑药代动力学参数的影响,也没有探讨联用舒肝解郁胶囊对伏立康唑、利伐沙班、阿哌沙班有效性和安全性的影响,故尚待后续研究予以完善。

## 参考文献

- [1] 王超,余葱葱,柯潇,等.基于“脏虚为本,气郁为标”理论抗抑郁中药舒肝解郁胶囊临床应用及作用机理研究进展[J]. 中药药理与临床,2023,39(4):120-124.
- [2] 中华中医药学会心身医学分会专家组.舒肝解郁胶囊治疗轻中度抑郁障碍临床应用专家共识[J]. 北京中医药大学学报,2021,44(11):969-977.
- [3] SOLEYMANI S,BAHRAMSOLTANI R,RAHIMI R,et al. Clinical risks of St John's Wort (*Hypericum perforatum*) co-administration[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol,2017,13(10):1047-1062.
- [4] WANWIMOLRUK S,PRACHAYASITTIKUL V. Cytochrome P450 enzyme mediated herbal drug interactions: Part 1[J]. EXCLI J,2014,13:347-391.
- [5] 刘颖,刘芳,蔡峥,等.贯叶连翘的药物相互作用[J]. 首都食品与医药,2018,25(3):99-101.
- [6] 朱海斌,于佳竹.舒肝解郁胶囊在某院门/急诊使用情况分析及干预建议[J]. 中国合理用药探索,2023,20(10):89-95.

- [7] 曹艳花,张文,卢翠翠,等.某三级甲等医院2015—2018年舒肝解郁胶囊临床用药情况分析[J]. 山东医药,2019,59(26):85-87.
- [8] 李晓琳,刘舒静,肖桃,等.舒肝解郁胶囊对喹硫平血药浓度影响研究[J]. 中国临床药理学杂志,2021,37(22):3036-3038.
- [9] RENGELSHAUSEN J,BANFIELD M,RIEDEL K D,et al. Opposite effects of short-term and long-term St John's Wort intake on voriconazole pharmacokinetics[J]. Clin Pharmacol Ther,2005,78(1):25-33.
- [10] WANG Z,LI Y,HE X R,et al. In vivo evaluation of the pharmacokinetic interactions between almonertinib and rivaroxaban, almonertinib and apixaban[J]. Front Pharmacol,2023,14:1263975.
- [11] REAGAN-SHAW S,NIHAL M,AHMAD N. Dose translation from animal to human studies revisited[J]. FASEB J,2008,22(3):659-661.
- [12] LEE J S,KIM H S,JUNG Y S,et al. Pharmacokinetic drug interaction between tofacitinib and voriconazole in rats[J]. Pharmaceutics,2021,13(5):740.
- [13] 贺思洁,黄建耿,李丹,等. LC-MS/MS法测定大鼠血浆伏立康唑、伏立康唑氮-氧化物浓度及药动力学应用研究[J]. 中国药师,2022,25(9):1536-1541.
- [14] 张元元,刘维,周从亚,等. LC-MS/MS同时测定人血浆中伏立康唑和泊沙康唑的浓度[J]. 中国临床药理学杂志,2020,36(12):1697-1700.
- [15] WURGLICS M,SCHUBERT-ZSILAVECZ M. *Hypericum perforatum*: a “modern” herbal antidepressant: pharmacokinetics of active ingredients[J]. Clin Pharmacokinet, 2006,45(5):449-468.
- [16] 梁瑞峰. 中药对大鼠CYP3A、CYP2E1和CYP2C9的抑制作用[D]. 郑州:郑州大学,2009.
- [17] 曾超,刘艳,刘高峰,等. 刺五加注射液对大鼠肝微粒体四种CYP450亚型酶活性的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学,2012,17(2):164-170.
- [18] 梁瑞峰,田鑫,贾琳静,等. 刺五加注射液对大鼠肝CYP3A活性的影响[J]. 中国医院药学杂志,2012,32(2):120-123.
- [19] SODHI J K,LIU S B,BENET L Z. Intestinal efflux transporters P-gp and BCRP are not clinically relevant in apixaban disposition[J]. Pharm Res,2020,37(10):208.
- [20] KOU W,SODHI J K,WU X A,et al. Investigating intestinal transporter involvement in rivaroxaban disposition through examination of changes in absorption[J]. Pharm Res,2021,38(5):795-801.

(收稿日期:2024-12-06 修回日期:2025-04-28)

(编辑:张元媛)