

· 临床论著 ·

盐酸小檗碱对心脏移植受者环孢素 A
药代动力学影响张振龙¹ 黄雪珊²

摘要 **目的** 观察联合应用盐酸小檗碱(黄连素, berberine hydrochloride, BBR)对心脏移植受者服用环孢素 A(Cyclosporine, CsA)药代动力学的影响。**方法** 选取心脏移植长期存活(>1 年)受者 15 例, 年龄 18~65 岁, 体重 45~78 kg, 无肝肾功能异常。受者在原有免疫抑制方案基础上服用 BBR 0.3 g/d(分 3 次服用), 在加药前 1 天和加药后第 14 天的不同时间点各检测全血 CsA 血药浓度。采血时间点分别为服药前(0 h)和服药后 0.25 h, 期函数 0.5、0.75、1.0、1.5、2.0、3.0、4.0、6.0、8.0、10.0、12.0(h)。观察合用 BBR 前后 CsA 浓度、药代动力学参数和生化指标[血清总胆红素(TBIL)、谷丙转氨酶(ALT)、血浆总蛋白(TP)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)]的变化。**结果** 在合用 BBR 后吸收相(0~0.75 h)及消除相(3~12 h)CsA 全血浓度均较合用前明显增高($P < 0.05$)。合用 BBR 后血药浓度-时间曲线下面积(AUC_{0-12h})平均增加(33.49 ± 20.72)%, 达峰时间(t_{max})延迟(均 $P < 0.05$)。合用 BBR 前后 TBIL、ALT、TP、BUN、Cr 比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 联合应用 BBR 与 CsA 后, 可以使 CsA 的达峰时间(t_{max})延迟, 半衰期($t_{1/2}$)延长, 清除率减少, AUC 增大, 生物利用度增加; 减少 CsA 的服用剂量, 且无明显不良反应。

关键词 盐酸小檗碱(黄连素); 心脏移植; 环孢素 A; 血药浓度

Effect of Berberine Hydrochloride on the Pharmacokinetics of Cyclosporine A in Heart Transplant Recipients ZHANG Zhen-long¹ and HUANG Xue-shan² 1 Department of Thoracic Surgery, Fujian Provincial Hospital, Fuzhou(350001); 2 Department of Cardiac Surgery, the Affiliated Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou(350001)

ABSTRACT **Objective** To observe the effect of berberine hydrochloride (BBR) on the pharmacokinetics of Cyclosporine A (CsA) in heart transplant recipients. **Methods** Totally 15 heart transplant recipients (more than 1 years) with long-term survival were recruited, they were aged between 18 to 65 years old, weighed 45 - 78 kg, without abnormal liver and kidney function. The recipients took BBR 0.3 g/d (3 times a day), based on the original immuno suppression program. The blood concentration of CsA were detected at different time points in 1 d before and 14 d after taking the medicine. The time points for blood sampling were before taking medicine (0 h) and 0.25 h after taking medicine, and the functions were 0.5, 0.75, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0, 10.0 and 12.0 (h). The CsA concentration, main pharmacokinetic parameters and biochemical indexes [total bilirubin (TBIL), alanine transaminase (ALT), total plasma protein (TP), blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr)] BBR were observed before and after applying. **Results** The total blood concentration of CsA was significantly higher than before applying BBR in the absorption phase (0 - 0.75 h) and the elimination phase (3 - 12 h) ($P < 0.05$). It was found that AUC_{0-12h} increased (33.49 ± 20.72)% and T_{max} delayed after applying BBR (all $P < 0.05$) in the pharmacokinetic parameters. There was no statistical difference in biochemical indexes (TBIL, ALT, TP, BUN, Cr) after applying BBR. **Conclusion** The combined application of BBR and CsA could delay the CsA T_{max} , prolong $t_{1/2}$, decrease the

基金项目: 福建省卫生厅青年基金资助项目 (No. 2012-01-19)

作者单位: 1. 福建省立医院胸外科 (福州 350001); 2. 福建医科大学附属协和医院心外科 (福州 350001)

通讯作者: 黄雪珊, Tel: 13665055983, E-mail: drhxs@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20171213.374

clearance rate, increase AUC and the bioavailability, reduce the dose of CsA, no obvious adverse reaction.

KEYWORDS berberine hydrochloride; heart transplantation; cyclosporin A; plasma concentration

当前心脏移植已经成为治疗终末期心脏病的有效方法,而长期存活的移植受者必须终身以钙调蛋白抑制剂(环孢素 A, Cyclosporine A, CsA 等)为基础联合用药以抗排斥治疗^[1-3]。CsA 治疗窗窄,价格不菲,而且药代动力学容易受遗传基因型、药物相互作用等多种因素影响。因此临床治疗的目标就是要在达到有效全血浓度治疗窗、减少排斥率的前提下,尽可能减少 CsA 的不良反^[4,5]。本中心曾报道 22 例同种异体心脏移植术后受者在应用 CsA 同时加服盐酸小檗碱(黄连素, berberine hydrochloride, BBR), 观察用药前后 CsA 血药浓度的变化,发现合用 BBR 可升高心脏移植受者 CsA 血药浓度,减少 CsA 的服用剂量,而且无明显不良反应^[6]。本研究在已有临床实践的基础上,在临床心脏移植受者中合用盐酸小檗碱以研究其对受者 CsA 药代动力学相关参数的影响,并探讨其作用机制,为临床心脏移植免疫抑制的个体化治疗提供理论支持和实践依据。

资料与方法

1 诊断标准 参照《国际心肺移植协会心脏移植受者管理指南》^[7], 属心脏移植受者。

2 纳入标准 (1)符合诊断标准;(2)年龄 18 ~ 65 岁;(3)心脏移植术后长期存活的受者 ≥ 1 年;(4)所有入选者均事先签署知情同意书。

3 排除标准 有肝肾功能异常的受者。

4 一般资料 15 例患者均来自 2008—2016 年福建医科大学附属协和医院心脏外科的心脏移植受者,男性 11 例,女性 4 例;年龄 18 ~ 65 岁,平均(32 ± 18)岁,体重 45 ~ 78 kg,平均(52 ± 15) kg。所有受者移植术前心功能为纽约心脏协会(the New York Heart Association, NYHA) III ~ IV 级,且均需静脉应用正性肌力药物或利尿剂维持治疗^[8]。原发病:扩张型心肌病 9 例,缺血性心肌病 4 例,晚期瓣膜病 2 例。移植术后 1 ~ 5 年内合用 BBR 10 例,5 年以上加用 BBR 5 例。本研究通过福建医科大学附属协和医院伦理委员会认定(审批号:KY201220)。

5 治疗方法 所有心脏移植受者均采用以 CsA 为基础的新三联服药方案即 CsA + 吗替麦考酚酯(或硫唑嘌呤) + 泼尼松三联方案。根据全血 CsA 浓度来调整最适服药剂量,目标为谷浓度(C_0) 200 ~ 300 μg/L,服药后 2 h 血药浓度(C_2) 700 ~ 1 000 μg/L。CsA (25 mg/粒,德国诺华制药有限公司,生产批号:SK474)

服用剂量为 3 ~ 8 mg/(kg · d);吗替麦考酚酯(0.25 g/粒,上海罗氏制药有限公司,生产批号:SH1965)剂量为 2.0 g/d 或硫唑嘌呤片(50 mg/片,Aspen 公司,生产批号:008953) 100 mg/d;醋酸泼尼松片(50 mg/片,浙江仙琚制药有限公司,批号:110810)。根据体重、血液生化和临床表现对所有受者 CsA 服药剂量进行个体化调整。观察期间,受者在原有免疫抑制方案基础上服用 BBR(0.1 g/片,上海天平制药厂,生产批号:990801) 0.3 g/d(分 3 次服用),在加用 BBR 前 1 天和合用后第 14 天各测不同时间点的全血 CsA 血药浓度,受试期间禁烟酒。采血时间点分别为服药前(0 h)和服药后 0.25 h、期函数 0.5、0.75、1.0、1.5、2.0、3.0、4.0、6.0、8.0、10.0 和 12.0(h),研究开始和结束时分别测受者肝、肾功能等生化指标并进行比较。本组受者均在原免疫抑制治疗基础上连续合用 BBR 1 个月以上。

6 观察指标及检测方法

6.1 CsA 全血浓度测定 采用单克隆抗体荧光免疫偏振法(TDXFLX 法)检测 CsA 浓度,测试仪器为 TDX 血药浓度分析仪(美国雅培公司),试剂为配套进口试剂。

6.2 观察记录药代动力学参数 对比合用 BBR 前后 CsA 浓度的变化,记录主要药代动力学参数: A 、吸收速度常数(K_a)、消除速度常数(K_e)、吸收相半衰期 $t_{1/2}(k_a)$ 、消除相半衰期 $t_{1/2}(k_e)$ 、达峰时间(t_{max})、最大血药浓度(C_{max})、最大血药浓度(C_{min})、血药浓度-时间曲线下面积(AUC_{0-12h})、血管外给药经过生物利用度校正的清除率(CL/F)、表观分布容积(V/F)。

6.3 生化指标检测 包括血清总胆红素(total bilirubin, TBIL)、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、血浆总蛋白(total plasma protein, TP)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、肌酐(creatinine, Cr)采用 CX-7 型全自动生化分析仪(美国贝克曼公司)测定。

7 统计学方法 采用 DAS(Drug And Statistics)软件对各药动学参数进行方差分析和双单测 t 检验。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 受者合用 BBR 前后各时间点 CsA 全血浓度

(表 1) 在合用 BBR 后吸收相(0 ~ 0.75 h)及消除相(3 ~ 12 h) CsA 全血浓度均较合用前明显增高($P < 0.05$)。

表 1 心脏移植受者合用 BBR 前后各时间点 CsA 全血浓度 ($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)

时间(h)	合用 BBR 前	合用 BBR 后
0.00	210.02 $\pm$ 29.96	261.34 $\pm$ 41.89 *
0.25	232.71 $\pm$ 38.82	285.85 $\pm$ 60.47 *
0.50	418.23 $\pm$ 158.32	451.47 $\pm$ 183.41 *
0.75	624.47 $\pm$ 188.55	675.16 $\pm$ 243.27 *
1.00	836.56 $\pm$ 202.39	852.48 $\pm$ 254.67
1.50	941.04 $\pm$ 352.89	884.68 $\pm$ 317.20
2.00	870.38 $\pm$ 173.71	900.71 $\pm$ 328.66
3.00	656.46 $\pm$ 195.47	926.34 $\pm$ 337.34 *
4.00	439.87 $\pm$ 128.64	762.65 $\pm$ 261.58 *
6.00	287.45 $\pm$ 97.06	578.27 $\pm$ 101.33 *
8.00	230.97 $\pm$ 84.92	361.78 $\pm$ 97.76 *
10.00	181.27 $\pm$ 85.70	336.17 $\pm$ 76.17 *
12.00	168.82 $\pm$ 40.34	321.64 $\pm$ 69.82 *

注:与合用 BBR 前比较, * $P < 0.05$

2 受者合用 BBR 前后 CsA 药代动力学参数比较(表 2) 合用 BBR 前后 CsA 药代动力学符合一室模型。合用 BBR 后 AUC_{0-12h} 平均增加(33.49 $\pm$ 20.72)%, $t_{\max}$ 延迟, K_a 、 K_e 、 CL/F 减小, $t_{1/2}(k_a)$ 、 $t_{1/2}(k_e)$ 延长, $C_{\min}$ 增大, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。其他为保持心脏移植后 CsA 的目标浓度区间, 在观察期后将 CsA 服用剂量作以下调整:未改变 2 例, 减量 25、50、75 mg/d 分别为 2、4、7 例, 平均减量约 56.7 mg/d, 其 CsA 全血浓度及药代动力学参数与合用 BBR 前比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 心脏移植受者合用 BBR 前后 CsA 药动力学参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

参数	合用 BBR 前	合用 BBR 后
A ($\mu\text{g/L}$)	1 520.84 $\pm$ 405.23	1 561.06 $\pm$ 532.66
K_a (h^{-1})	3.28 $\pm$ 1.32	1.41 $\pm$ 0.90 *
K_e (h^{-1})	0.27 $\pm$ 0.07	0.17 $\pm$ 0.080 *
$t_{1/2}(k_a)$ (h)	0.25 $\pm$ 0.19	0.76 $\pm$ 0.72 *
$t_{1/2}(k_e)$ (h)	2.74 $\pm$ 0.89	5.27 $\pm$ 2.73 *
$t_{\max}$ (h)	1.39 $\pm$ 0.49	3.11 $\pm$ 1.24 *
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/L}$)	1 131.68 $\pm$ 302.18	989.68 $\pm$ 288.46
$C_{\min}$ ($\mu\text{g/L}$)	171.75 $\pm$ 76.69	326.92 $\pm$ 158.73 *
AUC_{0-12h} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/L}$)	4 167.87 $\pm$ 1 267.51	5 563.82 $\pm$ 1 566.42 *
CL/F (L/h)	36.00 $\pm$ 14.00	24.00 $\pm$ 12.00 *
V/F (L)	129.00 $\pm$ 52.00	140.00 $\pm$ 41.00

注:与合用 BBR 前比较, * $P < 0.05$

3 受者合用 BBR 前后生化指标比较(表 3) 合用 BBR 前后所有受者的生化指标经比较, 差异无统

计学意义($P > 0.05$)。

表 3 心脏移植受者合用 BBR 前后的生指标变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	合用 BBR 前($\mu\text{g/L}$)	合用 BBR 后($\mu\text{g/L}$)	P 值
TB ($\mu\text{mol/L}$)	25.38 $\pm$ 7.03	22.49 $\pm$ 9.75	0.21
ALT (U/L)	32.10 $\pm$ 12.88	30.50 $\pm$ 14.67	0.29
TP (g/L)	75.49 $\pm$ 6.68	75.13 $\pm$ 8.72	0.77
BUN (mmol/L)	11.23 $\pm$ 3.68	12.97 $\pm$ 3.59	0.38
Cr ($\mu\text{g/L}$)	113.62 $\pm$ 41.10	109.71 $\pm$ 22.33	0.32

讨 论

心脏移植受者术后常要终生服用 CsA 等高效免疫抑制剂以预防或治疗移植物排斥反应。而 CsA 有其不良反应, 如肾毒性、肝功能异常、血压升高等, 其不良反应具有明显剂量依赖性^[9,10]。目前很多体内或体外试验证明^[11-13], CsA 在与某些药物联用时其血药浓度可有不同程度升高。但这些药物多数存在其他不良反应和成本-效果比的劣势, 不宜常规或长期合用。盐酸小檗碱即 BBR, 是从黄连、黄柏等含小檗碱植物药中提取的生物碱, 亦可人工合成; 其为清热解毒的代表药物, 是种物美价廉的传统中成药, 最近研究发现可升高 CsA 血药浓度, 且无明显不良反应^[2,6,10]。

AUC 可以准确反映 CsA 在体内的整个药动学过程, 本试验观察到 15 例心脏移植受者在合用 BBR 以后 AUC_{0-12h} 均增加, 平均增加(33.49 $\pm$ 20.72)%, 这与本中心前期的临床试验结果是相符合的^[6]。而且, 本课题组观察到 15 例受者合用 BBR 后 $t_{\max}$ 均出现延后, 平均延长了 2.24 倍; K_a 则明显减小, $t_{1/2}(k_a)$ 延长了 3.04 倍, 这说明合用 BBR 后使 CsA 吸收过程变得缓而长, 说明 BBR 可能影响后者的吸收。而合用 BBR 后 CL/F 明显减少, 差异有统计学意义($P < 0.05$); K_e 亦减小, $t_{1/2}(k_e)$ 延长 1.92 倍, 则说明 CsA 清除过程也变缓。经过分析, 合用 BBR 后, 发现其对 CsA 的药代动力学起到了类似于缓释剂的作用, AUC 增大, $C_{\max}$ 降低, $C_{\min}$ 升高, 既可能影响 CsA 的吸收过程也可能影响其消除过程^[14]。而在对肾移植受者的研究中发现, BBR 与 CsA 合用时, BBR 可能通过与肠内产生吡啶、甲基吡啶等有害氨基酸的酶相拮抗, 抑制肠内容物的腐败发酵, 抑制肠的蠕动, 促进胆汁的生成, 从而增加 CsA 等脂溶性药物的吸收^[15,16]; 另外 BBR 可能影响 CsA 代谢和排泄有关的肝酶系统, 有多项研究表明 BBR 是 CYP3A 的弱抑制剂, 它可通过与 CsA 协同抑制 CYP3A 的活性而减少 CsA 在肝脏

和小肠的代谢,也可通过竞争抑制肠细胞膜上 P-gp 对 CsA 的转运功能而影响其在肠腔的吸收,从而影响血中 CsA 的浓度^[17-20]。

合用 BBR 后肝、肾功能及血脂指标在合用 BBR 前用无明显变化,表明 BBR 在升高 CsA 浓度的同时,并不增加其毒性。本组心脏移植受者在达到 CsA 目标的血药浓度后剂量未改变 2 例,减量 25、50、75 mg/d 分别为 2、4、7 例,平均减量约 56.7 mg/d,节省医药费用、减轻了其家庭的经济负担。因 CsA 的不良反应具有明显剂量依赖性,而在减少 CsA 的剂量后有 7 例受者 TBIL、ALT、BUN、Cr 出现不同程度降低,这表明合用 BBR 后,可使 CsA 浓度达到预计的有效治疗窗,而无需增加 CsA 的剂量,减少了不良反应的发生。因为本研究为罕见病的原因,故样本量较少;BBR 对 CsA 药代动力学影响的分子机制也还有待进一步研究。

总之,传统中成药盐酸小檗碱可明显升高 CsA 血浓度,从而可使心脏移植受者 CsA 服用量明显减少,减少其不良反应发生。在心脏移植受者中盐酸小檗碱与 CsA 合用是一种有效、安全的治疗方案。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] 陈良万, 陈道中, 黄雪珊, 等. 原位心脏移植 21 例近期疗效分析[J]. 中华外科杂志, 2006, 44(6): 398-400.
- [2] 黄雪珊, 张振龙. 盐酸小檗碱对心脏移植受者环孢素 A 血浓度的影响[A]. 2014 中国医师协会中西医结合医师大会论文集[C]. 北京: 中国医师协会, 2014.
- [3] Roig E, Almenar L, Crespo-Leiro, et al. Heart transplantation using allografts from older donors: Multicenter study results[J]. J Heart Lung Transplant, 2015, 34(6): 790-796.
- [4] 黄雪珊, 陈道中, 陈良万, 等. 心脏移植中远期急性排斥反应的临床观察[J]. 南方医科大学学报, 2009, 29(7): 1465-1467.
- [5] 魏国义, 石秀锦, 白玉国, 等. 心脏移植术后环孢素 A 血药浓度监测与临床疗效关系的研究[J]. 中国药理学杂志, 2012, 47(18): 1503-1508.
- [6] 黄雪珊, 杨国锋, 潘禹辰, 等. 盐酸小檗碱对心脏移植受者环孢素 A 血浓度的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(8): 702-704.
- [7] 苏文君, 黄洁, 郑哲. 《国际心肺移植协会心脏移植受者管理指南》解读——供心选择与获取[J]. 中华器官移植杂志(电子版), 2014, 8(2): 66-70.
- [8] 杨守国, 王春生, 陈昊, 等. 298 例原位心脏移植受者远期疗效分析[J]. 中华移植杂志, 2011, 5(2): 101-105.
- [9] Veenhof H, Koster RA, Alffenaar JC, et al. Clinical validation of simultaneous analysis of tacrolimus, cyclosporine a and creatinine in dried blood spots in kidney transplant patients[J]. Transplantation, 2017, 101(7): 1727-1733.
- [10] 唐霞, 辛华雯, 李维亮, 等. 黄连素对 HepG2 细胞 CYP3A4 和 P-gp 的影响和作用机制研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2015, 20(1): 7-13.
- [11] KoBBRM, Pohl K, Eferth T. Molecular mechanisms underlying St. John's wort drug interactions[J]. Curr Drug Metab, 2008, 9(10): 1027-1037.
- [12] Etheridge AS, Black SR, Patel PR, et al. An in vitro evaluation of cytochrome P450 inhibition and P-glycoprotein interaction with goldenseal, Ginkgo biloba, grape seed, milk thistle, and ginseng extracts and their constituents[J]. Planta Med, 2007, 73(8): 731-741.
- [13] Xin HW, Tang X, Ouyang M, et al. Effects of berberine on pharmacokinetics of midazolam and rhodamine 123 in rats *in vivo* [J]. Springerplus, 2016, 5: 380.
- [14] 倪兴华, 曾耀英, 狄静芳, 等. 孢素 A 与盐酸小檗碱联用预防大鼠心脏移植排斥反应[J]. 中华器官移植杂志, 2005, 26(1): 53-54.
- [15] Xin HW, Wu XC, Li Q, et al. The effects of berberine on the pharmacokinetics of cyclosporin A in healthy volunteers [J]. Methods Find Exp Clin Pharmacol, 2006, 28(1): 25-29.
- [16] 廖秀娟, 韦柳萍. 环孢素 A 的药动学及其影响因素研究进展[J]. 中国药房, 2015, 26(4): 558-561.
- [17] Wu X, Li Q, Xin H, et al. Effects of berberine on the blood concentration of cyclosporin A in renal transplanted recipients: clinical and pharmacokinetic study[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2005, 61(8): 567-572.
- [18] Yu W, Sheng M, Xu R. Berberine protects human renal proximal tubular cells from hypoxia/reoxygenation injury via inhibiting endoplasmic reticulum and mitochondrial stress pathways [J]. J Transl Med, 2013, 11: 24.
- [19] Chen C, Wu ZT, Ma LL, et al. Organic anion-transporting polypeptides contribute to the hepatic uptake of berberine[J]. Xenobiotica, 2015, 45(12): 1138-1146.
- [20] Qiu W, Jiang XH, Liu CX, et al. Effect of berberine on the pharmacokinetics of substrates of CYP3A and P-gp [J]. Phytother Res, 2009, 23(11): 1553-1558.

(收稿: 2016-12-11 在线: 2018-01-30)

责任编辑: 白霞