

临床常见疾病对中药药代动力学的影响

王利娜¹, 林晓^{1,2*}, 沈岚^{1,2}, 冯怡²

(1. 上海中医药大学 中药学院, 上海 201203;

2. 上海中医药大学 中药现代制剂技术教育部工程研究中心, 上海 201203)

[摘要] 机体所摄取的药物必须在特定部位达到一定浓度后才发挥药效作用,而药物在作用部位的浓度不仅与给药剂量相关,更是与药物在机体内的吸收、分布、代谢和排泄过程密切相关。由于在病理状态下机体组织器官发生不同程度的病变,生理功能有别于正常组织器官,因此病变机体的药物体内行为可能发生显著改变,故研究机体病理状态下的药代动力学,对于临床合理设计给药方案具有重要意义。通过分析一些临床常见疾病因素对中药药物吸收、分布、代谢和排泄各环节的影响,探讨不同的机体病变及其交互作用对中药体内代谢过程的影响,为中药及其相关制剂的临床合理用药提供一定参考。

[关键词] 疾病; 吸收; 分布; 代谢; 排泄

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)18-0206-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015180206

Effect of Common Clinical Diseases on Pharmacokinetics of Traditional Chinese Medicine WANG Li-na¹, LIN Xiao^{1,2*}, SHEN Lan^{1,2}, FENG Yi² (1. School of Pharmacy, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Shanghai 201203, China; 2. Engineering Research Center of Modern Preparation Technology of TCM Under Ministry of Education, Shanghai University of TCM, Shanghai 201203, China)

[Abstract] Drugs can play its efficacy only when their concentration accumulates to a certain degree at target sites. The accumulated concentration is not only related to the drug dosage, but also closely correlated with the processes of absorption, distribution, metabolism, and excretion in organisms. Since the pharmacokinetic behaviors of drugs may significantly change in pathological conditions, it is of great significance to study drug pharmacokinetics in disease conditions and rationally design clinical dosage regimens. Therefore, to provide certain reference of rational clinical drug administration of traditional Chinese medicines (TCMs) and their preparations, efforts shall be made to analyze the impacts of some clinical common diseases on the absorption, distribution, metabolism, and excretion of TCMs and the impacts of different lesions and their interactions on the metabolic process of TCMs.

[Key words] disease; absorption; distribution; metabolism; excretion

药物的体内过程包括吸收、分布、代谢和排泄,其受到很多因素的影响。一般认为种属、遗传、年龄、性别、体质、环境、给药方式^[1]以及疾病等因素都能影响药物在体内的药代动力学过程,其中各种疾病引起的生理功能紊乱是影响药物代谢动力学过程的重要因素。中药药代动力学作为中药研发与新药创制过程中不可或缺的环节,是中草药与临床接轨的重要手段,目前在中药药代动力学的研究方面,单组分的药代动力学研究方法比较成熟,主流的方法是药物浓度法及生物效应法^[2],同时,对于多组分中药药代动力学的研究,近年来

发展形成了具有中医药特色的研究方法,如中药多效应成分整合药代动力学、中药指纹药代动力学、中药新剂型药代动力学、中药多糖药代动力学等^[3],但是,对于病变机体及伴有多种并发症患者的药代动力学行为,尚无比较全面的研究分析与评价。鉴于药物主要用于病理状态机体,故机体病理状态下的药代动力学参数研究较正常状态下更有意义,通过深入研究各病理状态下药代动力学的改变及其变化规律,笔者可以为临床制定合理的给药剂量及给药间隔,根据不同病变患者的身体素质辨证论治,保证患者临床用药安全有效。

[收稿日期] 20141219(005)

[基金项目] 国家教育部“新世纪优秀人才支持计划”项目(NCET-13-0906)

[第一作者] 王利娜,硕士,从事中药学研究,Tel:021-51322685,E-mail:lucky_nana067@126.com

[通讯作者] *林晓,教授,博士生导师,从事生物药剂学研究,Tel:021-51322211,E-mail:shutemlx@163.com

1 心脑血管疾病对药代动力学的影响

心脑血管疾病一直是发病率和死亡率最高的疾病之一,通常由于血管血栓形成或者血管痉挛而引起。药物通过血液循环运送到组织脏器,由于血管疾病引起血流动力学的改变可引起机体循环功能的障碍,并且进而导致其他一系列的功能和代谢改变^[4],影响药代动力学过程。高慧敏等^[5]比较研究了灯盏花素在正常和角叉菜胶致血栓形成大鼠体内药代动力学的差异,结果表明,若从半衰期来看,正常大鼠体内灯盏乙素的消除较慢;但从药时曲线和药时曲线下面积(AUC)分析,模型大鼠体内药物利用更充分,从而证明正常和模型大鼠体内灯盏乙素的药代动力学参数有显著性差异。

1.1 心肌缺血对药代动力学的影响 组织器官局部的缺血将导致实质器官的损伤,其损害程度与缺血时间长短及残存血流量多少密切相关,短期不完全性缺血将引起可逆性损害,而长时间或严重缺血将引起组织坏死,甚至危及生命^[6]。心脏的泵血功能使得药物通过血液循环分布于各组织脏器,在缺血期,细胞供氧不足,导致细胞功能障碍及结构损伤,故心功能受损引起血流动力学的变化和病理变化都可导致药物血浆药动学和组织分布的改变,影响药物的体内过程。肝脏血流量对于主要经肝脏代谢药物的代谢速率具有决定性作用,在心肌缺血最后发展为充血性心力衰竭时,肝血流灌注量减少,亦影响了主要经肝脏代谢的药物的消除。

心肌缺血时的病理变化如缺血区血管内皮细胞膜的通透性异常升高^[7],使得药物透过受损血管更多地分布于缺血区,同时,由于缺血区血流减少,使得透过药物在缺血区的滞留时间延长。这种由缺血引起的心肌分布的变化称为透过增强与滞留效应,即 EPR 效应(enhanced permeability and retention effect),是目前普遍认同的心肌缺血区被动靶向的主要机制^[8]。林晓等^[9]研究了麦冬多糖在正常和心肌缺血大鼠心脏的分布,结果发现麦冬多糖在缺血大鼠心脏的分布大于正常大鼠,表明缺血所导致的 EPR 效应要强于心肌缺血血流减少对药物分布所带来的负面影响。孙桂兰等^[10]研究结果发现 20 kDa 和 40 kDa 相对分子质量的单甲氧基聚乙二醇(mPEG-NH₂)在缺血心肌组织的分布分别是其在正常小鼠的 1.5、1.9 倍,说明缺血区存在 EPR 效应以及 PEG 修饰剂的粒径对于药物心肌缺血分布存在影响,这为药物合理设计提供了参考。

周佳等^[11]研究了急性心肌缺血对丹参素在大鼠体内甲基化代谢的影响,发现在给药后 10、25 min 时,急性心肌缺血大鼠心脏中的丹参素单氧甲基化代谢物的浓度显著下降,45 min 时急性心肌缺血大鼠体内几乎所有组织甲基化代谢物的浓度显著高于正常大鼠中的相应值。前者推测可能源于缺血机体心脏中丹参素浓度降低,后者可能是缺血引起组织血流灌注量减少,从而减慢了代谢物的消除所致。关于丹参中结构最为简单的原儿茶醛,曹婉雯等^[12]学者研究了其在急性心肌缺血大鼠体内的药代动力学行为,发现正常状态相比,急性缺血状态下原儿茶醛的 AUC 显著增大,证明原儿茶醛在体内的药代动力学行为确实受到了缺血状态的影响,

究其原因,则可能与缺血机体所导致代谢物的消除减慢和儿茶酚氧位甲基化转移酶活性改变有关。

1.2 脑缺血对药代动力学的影响 脑缺血可造成脑功能严重受损,主要原因为脑部血液循环障碍,造成细胞能量代谢衰竭^[13]。脑缺血时,肝脏的抗氧化能力降低,脂质过氧化物堆积,肝脏的药物代谢酶发生了不同程度的改变^[14],而且较大面积的脑缺血可继发心肌损伤,虽然脑缺血后再灌注可明显保护脑组织,但可加重继发性心肌损伤(心肌炎性细胞浸润、心内膜炎、肌纤维变性、灶性坏死、大面积心肌坏死)^[15]。有研究者对比研究了赤芍提取物在正常和脑缺血再灌注大鼠的血浆药代动力学过程,结果显示病理状态下芍药苷 AUC 值显著性增大,药物清除率(CL)显著性降低,芍药苷的消除半衰期($t_{1/2}$)显著性延长,表明脑缺血再灌注病理状态对于芍药苷的体内药代动力学过程有很大的影响^[16]。

刘宏伟等^[17]比较研究了磷酸川芎嗪鼻用 pH 敏感型原位凝胶在正常和急性脑缺血大鼠脑部药代动力学的异同,结果表明模型组药物的脑部分布量(AUC)为正常组的 1.22 倍,且模型组的半衰期 $t_{1/2}$ 和平均滞留时间 MRT 均大于正常组。此结果表明在脑缺血病理状态下药物在脑部的消除减慢,生物利用度增加,有利于药物在病灶部位发挥疗效。

炎彬等^[18]研究发现脑缺血再灌注大鼠体内葛根素血药浓度高于正常大鼠, $t_{1/2}$ 明显延长,表明在脑缺血病理状态下机体代谢速率降低。艾进超等^[19]研究比较了丹参素在正常及局灶性脑缺血大鼠体内药代动力学,发现与正常组相比,丹参素在脑缺血大鼠体内的 CL 均明显降低($P < 0.01$),分布相生物 $t_{1/2\alpha}$ 也显著延长($P < 0.01$),并且丹参素在给药 12 h 后,正常大鼠体内已检测不到含量,而模型大鼠体内该点的药物能被测到,说明丹参素在正常和病理状态下的药代动力学过程存在一定差异。还有学者^[20]研究比较了大黄 5 种蒽醌在正常大鼠及脑血栓致脑缺血大鼠模型中的药代动力学行为,发现脑缺血模型与正常大鼠相比, C_{max} 、 $t_{1/2}$ 及 $AUC_{0-\infty}$ 均接近于正常鼠的 2 倍,然而清除率 CL 却显著下降,提示大黄蒽醌的体内药代动力学行为具有明显差异。

2 消化系统疾病对药代动力学的影响

人体消化系统由消化道、肝脏、胰腺和胆道系统组成,在维持人体正常生命活动中发挥着重要作用,其基本生理功能的是摄取、转运、消化食物、吸收营养和排泄废物,这些生理功能的完成有赖于整个消化道的神经支配、体液调节及肌肉结构和功能的正常。而经口服给药的药物必须通过消化系统的吸收进入血液循环才能发挥药理作用,故消化系统功能障碍可能会影响药物吸收过程。

2.1 胆囊切除后相关疾病对药物吸收和代谢的影响 胆囊的主要功能为浓缩并储存胆汁,排泄某些药物及其代谢产物,由于机体存在肝肠循环,当药物经肠道代谢或排泄时,胆道排泄对药物的动力学有特殊的影响,当某些化合物经肝脏提取被胆道排泄时,胆汁在药物的消除中起着重要作用^[21]。胆囊切除后胆汁不能浓缩,肝细胞分泌的胆汁不断自由进入肠道,导致肠道中胆酸含量显著增加,从而构成结肠肿瘤的

基础^[22],并且现代医学胆囊切除手术中多使用 CO₂ 气腹,可引起腹腔内高血压和高碳酸血症,影响人体呼吸系统、神经系统及内分泌系统的正常生理功能^[23],由此可见胆囊切除后易引起机体多种生理功能紊乱,可能对机体药物代谢造成不同程度影响。有报道称^[24],胆囊切除后,肠道对脂肪类营养物质的吸收发生障碍,导致脂溶性药物吸收减少,而且胆囊切除后,胆汁持续进入肠道甚至反流入胃,导致胃内 pH 升高,将显著影响某些弱酸性药物的吸收效率;若手术后发生胆总管结石,将限制主要经胆汁排泄药物的排泄,同时可显著减少药物经肠肝循环重吸收。

2.2 肠道功能障碍对药物吸收的影响 早期人们对肠道功能的认识仅限于其对食物的消化与吸收,现代医学看来,肠道除了消化吸收功能之外,亦有肠黏膜屏障功能和分泌激素的功能。肠黏膜屏障受损易导致肠道菌群易位^[25],由肠道菌群易位所引发的菌群失调则会改变药物的体内代谢行为。有研究表明^[26],用林可霉素制造大鼠菌群紊乱模型后,其人参皂苷 Rb-1 的 AUC, C_{max} 均低于正常组,推断可能由于肠道菌群微生态环境的改变会使菌群所表达的糖苷酶活性改变,降低肠内容物中短链脂肪酸含量,引起肠道菌群对人参皂苷 Rb 及其代谢产物的处置出现差异,进而影响药物的吸收代谢,导致药代动力学行为发生改变。此外,肠功能障碍时,表现最为明显的是消化、吸收及屏障功能同时发生障碍,但有时可表现为消化、吸收功能障碍,屏障功能正常,如短肠综合征。短肠综合征多表现为早期的腹泻和后期的严重营养不良,并且几乎所有依赖全肠外营养生存的短肠综合征病人最终会有肝功能障碍^[27],影响机体代谢功能。在各组织器官相互影响下,伴随某些疾病而产生的肠道功能障碍,也有可能改变肠道中蛋白的表达,影响肠道屏障功能,如在糖尿病病理条件下,肠道糖蛋白 P-gp 表达下调,会使得黄连中小檗碱型生物碱吸收增大^[28]。

2.3 肝功能障碍对药代动力学的影响 肝脏是人体药物代谢的主要器官,亦是多数药物的解毒器官,同时还作为消化、内分泌、造血和排泄器官而发挥作用。它不仅能通过肝微粒体酶系代谢药物,而且还能将药物分泌至胆汁中,其对药物的清除速率主要取决于蛋白结合、代谢酶活性及肝血流量^[29]。从胃肠道吸收的药物经门静脉首先进入肝脏,然后才进入体循环。当肝功能障碍时,常见机体功能障碍主要为糖、脂类、蛋白质代谢障碍,易引发低血糖、脂肪泻、脂肪肝、血浆胆固醇升高、低蛋白血症、肝性水肿、高氨血症及中枢神经系统功能的紊乱;其次,肝功能障碍时机体吞噬及解毒功能障碍,可导致肠道菌群异常增殖、肠源性内毒素血症,并且由于机体生物转化作用减弱,使来自肠道的毒性代谢产物如氨、胺类、酚类等在内蓄积而产生毒性反应,同时,因对药物代谢障碍易导致药物蓄积中毒;另外,肝功能障碍时,机体胆汁分泌和排泄功能障碍、凝血功能障碍、电解质及酸碱平衡紊乱,易引发内毒素血症、自发性出血、低钠血症和乳酸酸中毒等;此外,肝脏功能严重障碍时,由于各器官组织间的代偿作用,将累及心、脑、肾等器官系统,引发肝性脑病、肝肾综

合征、黄疸等。

有文献报道,急性肝损伤将通过调节 CYP3A5 酶的活性而降低肝脏对药物的代谢速率^[30]。李娜等^[31]研究发现急性 CCl₄ 肝损伤时大鼠芍药苷药代动力学有明显改变,表现为 t_{1/2}, MRT 均延长, AUC 增大, CL 减小,由于芍药苷的生物转化主要发生在肠道内,药代动力学参数改变的原因可能是 CCl₄ 所致的大鼠急性肝损伤减少了芍药苷的外排,限制了它的消除。刘恩荔等^[32]研究了白芍的有效部位白芍总苷在正常和 CCl₄ 所致的大鼠急性肝损伤的药动学,发现主要成分芍药苷和芍药内酯苷在模型组大鼠的 t_{max} 缩短, t_{1/2} 延长, AUC_{0-t} 增大,说明 CCl₄ 所致的急性肝损伤模型大鼠对白芍总苷吸收速度加快,消除速度减慢,在体内滞留时间延长。张玲非等^[33]比较研究了白芍总苷在免疫性肝损伤大鼠和正常大鼠的药代动力学特点,发现模型大鼠 t_{max} 提前, C_{max} 增大, t_{1/2} 延长, AUC_{0-t} 增大,说明免疫性肝损伤大鼠对白芍总苷吸收速度较正常大鼠快,消除速度减慢,吸收量增大。

如前所述,不同的肝损伤机制对机体的代谢活性具有不同的调节水平。武润生等^[34]比较研究了免疫性肝损伤和酒精性肝损伤中 CYP2E1 (在肝脏表达的细胞色素 P450 重要的亚型之一,与肿瘤和化学肝毒性损伤密切相关)代谢活性的差异性变化,发现免疫性肝损伤可致 CYP2E1 代谢活性降低,酒精性肝损伤可致 CYP2E1 代谢活性增强。

3 肾脏疾病对药物体内过程的影响

肾脏是机体重要的排泄和内分泌器官,在维持人体水、电解质、渗透压,酸碱平衡和机体内环境稳定中发挥着至关重要的作用,作为仅次于肝脏的代谢器官,其每克组织中肾脏的细胞色素-P450 (CYP 450) 活性估计为肝脏中 CYP450 活性的 20%^[35]。除部分经机体肝胆系统消除的药物外,绝大多数药物以原形或代谢物的形式经肾脏排泄,药物经肾脏的排泄是肾单位的滤过、分泌和重吸收的综合结果^[8]。

肾功能不全对主要经肾脏清除的药物的药代动力学有较大的改变,表现为 AUC 不同程度的增加,药物的 t_{1/2} 延长, CL 下降。研究表明,肾功能不全时,机体胃肠功能紊乱、植物神经病变、肝功能减退等可导致药物吸收减少,生物利用度降低;经肾脏代谢的药物出现生物转化障碍,药物还原、水解反应减慢,某些肝细胞酶系的活性降低,药物的排泄和灭活能力降低^[29],药物及其代谢产物蓄积,吸收速度减慢;由于药物及其活性代谢产物在体内的蓄积及血药浓度的升高,导致药物的毒副作用发生率上升,影响药物的体内动力学过程,而药物的超负荷将使肾功能进一步恶化,最终形成恶性循环^[36]。

慢性肾功能衰竭对药物的代谢、转运和排泄,包括在肝脏、肾脏和肠道的过程都有影响,对治疗窗较窄的药物影响更甚。肾功能衰竭可引起低蛋白血症,改变药物的吸收、蛋白结合率及代谢转化过程,加重药物毒副作用。随着肾脏损害的加重,肾脏分泌的阳离子和阴离子转运蛋白也下降,而这些转运蛋白与药物的分布和排泄有关^[37]。另外,药物代谢产物的蓄积可能干扰药物与蛋白的结合,药物蛋白结合率

下降,使得游离性药物增加,而游离性药物才具有药理活性,过度的游离性药物使得药物剂量超过治疗窗,对于安全系数低的药物能引起毒副作用。并且,由于各组织器官之间的相互作用,慢性肾功能衰竭患者发生脑血管疾病的风险增加,影响中风患者愈后^[38]。

对于尿毒症患者,机体可通过改变血浆结合蛋白和肝脏的代谢,造成多器官功能的紊乱,改变药物的体内代谢过程;终末期肾病及肾移植患者,不仅可引发代谢综合征,并且由于代谢改变及移植术后长期服用环孢霉素 A 等免疫抑制剂的影响,还可增加胆囊病变的危险^[39],加之肾功能损伤本身还可导致经肝脏代谢药物的体内代谢途径改变,因此肝脏、肾脏与胆囊的共同病变将直接影响药物的体内代谢过程;心血管疾病是影响慢性肾病患者预后的重要因素,而终末期肾脏病又是发生心血管疾病的高危因素^[40],因此,各病变间的代偿作用及其交互作用将进一步加重对体内药物代谢动力学过程的影响。

4 糖尿病对药物体内过程的影响

糖尿病是由遗传和环境因素互相作用引起的一组以糖代谢紊乱为主要表现的代谢性疾病。主要表现为机体糖耐量过低,血糖升高,严重者将引起微血管及大血管病变,造成系统损伤,伤及眼、肾、心血管等组织^[41],引起一系列并发症,现已发展成为继肿瘤、心血管病变之后第三大严重威胁人类健康的慢性非传染性疾病。在糖尿病病理状态下,机体的很多酶、功能蛋白活性及基因表达发生了改变,其中与药物代谢和药物转运有关的许多代谢酶和转运蛋白变化很大,这极可能影响药物的体内过程,并且在糖尿病条件下,机体清除自由基的能力降低,氧化应激增强,而氧化应激又可损害胰岛功能,进一步加剧糖尿病恶化。此外,糖尿病的各种并发症,如糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变、糖尿病合并高血压、糖尿病合并冠心病及糖尿病合并缺血性心脑血管疾病等的交互作用,将进一步影响机体功能,改变药物在机体内的药代动力学行为。

邓远雄等^[42]研究了黄连解毒汤中黄芩苷和汉黄芩苷在正常和糖尿病大鼠体内的药代动力学过程,发现在糖尿病病理状态下黄芩苷和汉黄芩苷的 AUC 显著增加,而且黄芩苷在糖尿病大鼠中的 $t_{1/2}$ 显著延长,并且粪便温孵的结果表明,黄芩苷在糖尿病大鼠粪便中降解加快,原因可能由于黄芩苷在糖尿病大鼠肠道代谢加快。刘晓等^[43]通过腹腔注射链脲霉素制造糖尿病模型,研究比较了芦丁在正常及糖尿病肾病大鼠体内药代动力学差异,发现与正常大鼠比较,糖尿病肾病大鼠给予芦丁后体内 AUC_(0,4) 明显增加,体内平均滞留时间显著延长、血浆消除半衰期显著增大、血浆清除率显著减小。除此之外,关于中药知母的主要成分芒果苷,有学者^[44]对其在糖尿病病理状态下药代动力学行为的改变做了研究比较,发现四氧嘧啶诱导的糖尿病大鼠与正常大鼠比较,血药峰浓度 C_{max} 和药时曲线下面积 AUC₀₋₂₄ 明显降低。以上实验均证明在糖尿病病理条件下,药物在机体内的动力学行为会发生不同程度的改变。

5 讨论

药物的吸收、分布、代谢和排泄受诸多因素影响,若决定药物体内过程的组织器官发生病变,则药物的体内代谢行为可能发生显著改变。除胃肠道疾病主要影响药物吸收,心血管疾病主要影响药物分布,肝脏疾病主要影响药物代谢,肾脏疾病主要影响药物排泄之外,机体各组织器官之间的代偿作用对药物的体内行为也有不容忽视的影响。因此,在病理状态下的药动学行为研究比在正常机体的研究更有意义。然而,在文献资料的查阅过程中笔者发现,肾脏疾病对药物体内动力学行为的研究以西药为主,极少涉及到中药。由于肾脏在经肾排泄药物,甚至非肾排泄药物的消除过程中发挥着极其重要的作用,故应加强中药在这方面的研究。最终,通过充分考虑不同生理病理状态对体内药物动力学行为的影响,选择适宜病人体征且简便易行的治疗方案,以达到提高疗效、降低毒副作用、保证临床用药安全的目的。

[参考文献]

- [1] 向铮,蔡小军,曾苏.基于复杂网络与代谢组学的中药药代动力学研究思考与探索[J].药学学报,2012,47(5):558-564.
- [2] 余健,辛艳飞,宣尧仙.中药药代动力学研究进展[J].中华中医药学刊,2014,32(6):1337-1340.
- [3] 吕莉,孙慧君,韩国柱.中药药代动力学的研究进展[J].药学学报,2013,48(6):824-833.
- [4] 王迪浔,金惠铭.人体病理生理学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2002.
- [5] 高慧敏,王智民,田娟.灯盏花素在正常和模型大鼠中的药代动力学及代谢物研究[J].药学学报,2005,40(11):1024-1027.
- [6] 卢建,余应年,吴其夏.新编病理生理学[M].3版.北京:中国协和医科大学出版社,2011.
- [7] Dauber I M, VanBenthuyzen K M, McMurtry I F, et al. Functional coronary microvascular injury evident as increased permeability due to brief ischemia and reperfusion [J]. Circul Res, 1990,66(4):986-998.
- [8] 孙桂兰,林晓.心肌缺血区靶向机制及策略探讨[J].药学学报,2010,45(7):827-832.
- [9] 林晓,卢智玲,徐德生,等.麦冬多糖在正常和缺血大鼠心脏分布的比较研究[J].中国中药杂志,2009,34(2):230-233.
- [10] Sun G L, Lin X, Hong Y L, et al. PEGylation for drug delivery to ischemic myocardium: pharmacokinetics and cardiac distribution of poly(ethylene glycol)s in mice with normal and ischemic myocardium [J]. Eur J Pharm Sci, 2012, 46(5):545-552.
- [11] 周佳,张建兵,曹彦光,等.急性心肌缺血对丹参素在大鼠体内甲基化代谢的影响[J].中国药科大学学报,2009,40(1):72-76.
- [12] 曹婉雯,曹媛,张琳,等.急性心肌缺血对原儿茶醛

- 在大鼠体内药动学的影响[J]. 中国药科大学学报, 2010,41(2):156-159.
- [13] 刁勇, 梁振生, 李玉东, 等. 黄芪防治脑缺血损伤的研究进展[J]. 中国药理学杂志, 2010, 45(3): 161-165.
- [14] 屈文. 急性脑缺血状态下肝脏的生化改变特征[D]. 武汉: 武汉大学, 2004.
- [15] 王吉文, 丘宇茹, 符少萍, 等. 大鼠脑缺血/再灌注致心肌损伤中心肌内皮素和去甲肾上腺素的表达[J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2008, 29(6): 695-700.
- [16] He X H, Xing D M, Ding Y, et al. Effects of cerebral ischemia-reperfusion on pharmacokinetic fate of paeoniflorin after intravenous administration of *Paoniae Radix* extract in rats[J]. *J Ethnopharm*, 2004, 94(2): 339-344.
- [17] 刘宏伟, 晏亦林, 周莉玲. 磷酸川芎嗪鼻用 pH 敏感型原位凝胶在正常大鼠和模型大鼠的脑部药动学比较研究[J]. 药学学报, 2012, 47(5): 677-679.
- [18] 炎彬, 孙虹, 何希辉, 等. 葛根黄酮及其葛根素在正常和脑缺血再灌注大鼠体内药动学比较[J]. 中国药理学杂志, 2004, 39(3): 208-211.
- [19] 艾进超, 周惠芬, 舒明春, 等. 丹参素在局灶性脑缺血大鼠体内药动学—药效学相关性研究[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(14): 2751-2755.
- [20] Feng S X, Li J S, Qu L B, et al. Comparative pharmacokinetics of five rhubarb anthraquinones in normal and thrombotic focal cerebral ischemia-induced rats [J]. *Phytother Res*, 2013, 27(10): 1489-1494.
- [21] 朱家璧. 现代生物药剂学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- [22] 罗涟. 结肠癌发病与胆囊切除胆囊结石关系的探讨[J]. 浙江临床医学, 2007, 9(2): 169-170.
- [23] 李锋, 黄顺荣. 腹腔镜二氧化碳气腹对呼吸循环功能的影响[J]. 现代医药卫生, 2007, 23(21): 3237-3238.
- [24] 党国宏, 刘治军. 疾病对药物体内代谢过程的影响[J]. 临床药物治疗杂志, 2011, 9(5): 36-43.
- [25] 黎介寿. 肠衰竭—概念、营养支持与肠黏膜屏障维护[J]. 肠外与肠内营养, 2004, 11(2): 65-67.
- [26] 张圣洁. 肠道菌群失调下的人参皂苷 R_b_1 代谢处置差异表征及机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- [27] 任建安, 黎介寿. 短肠综合征代谢并发症的防治[J]. 中国实用外科杂志, 2005, 25(11): 653-655.
- [28] 张艺竹, 安霏, 袁瑾, 等. 基于药代动力学参数分析比较葛根芩连汤的不同配伍肠吸收特征[J]. 药学学报, 2013, 48(10): 1611-1617.
- [29] Anderson G D, Hakimian S. Pharmacokinetic of antiepileptic drugs in patients with hepatic or renal impairment [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2014, 53(1): 29-49.
- [30] Kirwan C J, MacPhee I A, Lee T, et al. Acute kidney injury reduces the hepatic metabolism of midazolam in critically ill patients [J]. *Intensive Care Med*, 2012, 38(1): 76-84.
- [31] 李娜, 吴磊, 苏云明, 等. 急性 CCl_4 肝损伤对大鼠芍药苷药代动力学的影响[J]. 中国药科大学学报, 2009, 40(1): 77-79.
- [32] 刘恩荔, 谢敏, 王玉峰, 等. 白芍总苷在急性 CCl_4 肝损伤大鼠与正常大鼠体内的药代动力学比较研究[J]. 中国药理学杂志, 2012, 47(7): 534-538.
- [33] 张玲非, 刘敏彦, 潘会敏, 等. 白芍总苷在免疫性肝损伤大鼠体内的药代动力学研究[J]. 中国药理学通报, 2011, 27(10): 1462-1466.
- [34] 武润生, 薛永志, 康晓琳, 等. 免疫性肝损伤和酒精性肝损伤中 CYP2E1 代谢活力的差异性变化[J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(16): 1347-1350.
- [35] Leblond F A, Petrucci M, Dubé P, et al. Downregulation of intestinal cytochrome P450 in chronic renal failure [J]. *J Am Soc Nephrol: JASN*, 2002, 13(6): 1579-1585.
- [36] 刘延锦, 张胜军, 韩娜, 等. 肾功能不全对人体药物代谢动力学的影响[J]. 河南医学研究, 2011, 20(3): 360-363.
- [37] Koepsell H, Gorboulev V, Arndt P. Molecular pharmacology of organic cation transporters in kidney [J]. *J Memb Bio*, 1999, 167(2): 103-117.
- [38] Toyoda K, Ninomiya T. Stroke and cerebrovascular diseases in patients with chronic kidney disease [J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(8): 823-833.
- [39] 成柯, 黄祖发, 张懋祖, 等. 终末期肾病及肾移植患者胆囊病变的外科治疗[J]. 中国普通外科杂志, 2004, 13(7): 495-498.
- [40] 谢迪. 慢性肾脏病及其并发症的治疗[D]. 广州: 南方医科大学, 2010.
- [41] 黄湘萍. 糖尿病的现状研究及分期治疗[J]. 中国医药科学, 2011, 1(11): 148-149.
- [42] 邓远雄, 杨昌华, 牟玲丽. 黄连解毒汤中黄芩苷和汉黄芩苷在糖尿病大鼠体内的药动学[J]. 中草药, 2008, 39(2): 227-231.
- [43] 刘晓, 汤道权, 印晓星, 等. 芦丁在正常及糖尿病肾病大鼠体内药代动力学研究[J]. 徐州医学院学报, 2009, 29(11): 708-712.
- [44] 韩美娜. 芒果苷在正常大鼠及四氧嘧啶诱导糖尿病大鼠体内的药代动力学研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2013.

[责任编辑 邹晓翠]