

# 糖尿病病理状态下肠道P-糖蛋白转运体的变化及其对药物体内过程的影响

周倩<sup>1\*</sup>, 杨阳<sup>2</sup>, 陈园生<sup>3#</sup>(1.白碱滩区中兴路街道第一社区卫生服务中心,新疆克拉玛依 834008;2.克拉玛依市食品药品监督管理局,新疆克拉玛依 834000;3.中国疾病预防控制中心,北京 100026)

中图分类号 R911;R587.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)02-0285-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.02.49

**摘要** 目的:综述在糖尿病病理状态下肠道P-糖蛋白的变化,以及影响其变化的各种因素及其对药物体内过程的影响。方法:查阅糖尿病与肠道P-糖蛋白的相关文献。结果:糖尿病病理状态下肠道P-糖蛋白转运体(P-gp)的表达和功能与葡萄糖、胰岛素、一氧化氮合成酶及炎症因子等因素有关,P-gp的改变可影响药物在体内的药效学、药动学。结论:深入了解糖尿病病理状态下肠道P-gp的变化,对防范临床联合用药的风险具有重要意义。

**关键词** P-糖蛋白;糖尿病;药物体内过程

我国糖尿病的发病率逐年上升,据2010年上海交通大学医学院随访调查统计结果显示,我国18岁及以上成人的糖尿病发病率为11.6%<sup>[1]</sup>。药物治疗仍然是糖尿病主要的治疗手段,如何有效地控制血糖已是关注度极高的公共卫生问题。当血糖值升高超过人体自我调节阈值时,体内的各项生化指标改变,传导通路发生变化,蛋白表达变化,将导致多种酶和转运体活性发生改变。这些改变可能会引起部分药物药效改变,特别是口服药物。药物在胃肠道中的吸收是决定其生物利用度的重要因素,肠道黏膜上分布着丰富的药物转运体,如ATP结合盒式(ABC)转运蛋白家族、摄入性的转运体等。P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)是目前研究最清楚的ABC家族转运体,临床上很多药物都是P-gp的底物、抑制剂或诱导剂。研究表明,大部分临床治疗糖尿病的药物是P-gp的底物<sup>[2-9]</sup>。因此,了解糖尿病疾病状态下肠道P-gp的变化及其临床意义对于糖尿病患者的合理用药具有指导价值。

## 1 糖尿病及其并发症

糖尿病有4种临床类型<sup>[10]</sup>,包括1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、其他特殊类型糖尿病。人体长期处于高血糖状态下,微血管会发生病变,易导致糖尿病严重的并发症,如糖尿病肾病<sup>[11]</sup>、心血管疾病<sup>[11]</sup>、糖尿病视网膜病变<sup>[12]</sup>、糖尿病足<sup>[13]</sup>、牙周炎<sup>[14]</sup>等。据美国糖尿病协会2010年统计数据显示,3年以上的糖尿病患者,出现并发症的几率超过46%;5年以上的糖尿病患者,出现并发症的几率超过61%;10年以上的糖尿病患者,出现并发症的几率高达98%。

## 2 P-gp

P-gp是ABC家族中的一员,也是目前研究最清楚的药物转运体之一,广泛分布于体内各组织,如肝脏、肾脏、小肠、胎盘和脑等,负责多种药物及外源性化学物质由细胞内向细胞外泵出。在口服给药途径中,肠道中的P-gp是药物进入体循环的第一个障碍,大量的报道称给予P-gp抑制剂或者使用基因敲除的小鼠可影响一些口服药物的血药浓度<sup>[15-16]</sup>。也有研究显示,在人体试验或者动物实验中,目标药物联合P-gp底物药物用时,目标药物的血药浓度也会发生改变<sup>[17-19]</sup>。P-gp表达和功能的改变会影响药物在体内的过程,而P-gp表达和功能的调节不仅受遗传因素,还受环境因素的影响,如药物、疾病等。有文献报道,在糖尿病病理状态肠道P-gp的表达和功能会发生改变<sup>[20-22]</sup>。

## 3 糖尿病病理状态下影响肠道P-gp改变的因素

糖尿病病理状态下肠道P-gp表达和功能改变的详细机制尚不明确,可能与以下几种因素有关。

### 3.1 葡萄糖

肠道P-gp在糖尿病病理状态下改变,最直接的原因可能是高于正常水平的血糖值。Zhang LL等<sup>[20]</sup>研究了链脲佐菌素(STZ)(直接破坏胰岛B细胞导致1型糖尿病)诱发糖尿病的小鼠肠道P-gp的表达和功能的变化。结果显示,STZ诱发糖尿病后5周和8周,小鼠小肠上P-gp的表达与对照组比较均显著下降( $P < 0.05$ )。也有研究显示,注射STZ后不同时间小鼠回肠上P-gp的表达和功能是不同的,注射STZ 3 d后,注射组与对照组P-gp的表达无明显差异;注射STZ 9 d后,注射组P-gp的表达显著低于对照组,但是两者转运罗丹明123(P-gp的底

1 702.

[30] Hedderson MM, Ferrara A, Williams MA, et al. Androgenicity of progestins in hormonal contraceptives and the risk

\* 硕士。研究方向:药物新剂型及药物转运体。电话:0990-6985638。E-mail:bluex1001@126.com

# 通信作者:副研究员,博士。研究方向:疾病控制与预防。E-mail:bluex1001@126.com

of gestational diabetes mellitus[J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(5):1 062.

[31] Otsuka SH. Severe hypoglycemia from helicobacter pylori triple-drug therapy and insulin detemir drug interaction [J]. *Pharmacotherapy*, 2013, 33(4): 45.

(收稿日期:2014-05-04 修回日期:2014-05-28)

(编辑:刘艺)

物)的能力与正常组比较均显著降低<sup>[21]</sup>。提示1型糖尿病小鼠肠道P-gp的改变是不稳定的,其主要的改变可能发生在糖尿病的前期。

2型糖尿病是比1型糖尿病更为复杂的疾病,其常与肥胖、高血压、高胆固醇,以及其他代谢综合征相关,很难把2型糖尿病肠道P-gp的改变只归结于葡萄糖水平的升高。日本的Nawa A等<sup>[22]</sup>在2011年研究了由谷氨酸钠导致肥胖(2型糖尿病)的小鼠小肠P-gp表达的变化,结果注射了谷氨酸钠的小鼠体质量、尿量、血液葡萄糖水平和血清葡萄糖水平与对照组相比均明显增加,此外小肠的十二指肠、空肠段上的P-gp水平表达显著升高,回肠段P-gp水平未发生明显变化,提示糖尿病病理状态下小肠上P-gp的表达可能因位置不同而不同。这与STZ所致1型糖尿病小鼠小肠上P-gp的表达的变化不一致。

### 3.2 胰岛素

胰岛素是机体内唯一降血糖的激素,同时促进糖原、脂肪、蛋白质合成。早在20世纪就有文献表明,胰岛素可以改变小鼠原代肝癌细胞上P-gp的表达<sup>[23]</sup>。近几年也有胰岛素对于血脑屏障上P-gp表达影响的研究,结果基本一致的显示胰岛素会使血脑屏障上P-gp的表达上升<sup>[24-25]</sup>。Zhang LL<sup>[20]</sup>和Nawa A等<sup>[21]</sup>的研究显示,在STZ诱导的糖尿病模型中,给予胰岛素注射治疗的小鼠与未治疗的小鼠相比,肠道P-gp的表达明显增加,恢复甚至超过正常水平。对于糖尿病小鼠给予胰岛素后其肠黏膜组织中罗丹明123的含量明显低于未给予胰岛素的糖尿病小鼠。

### 3.3 一氧化氮合成酶

一氧化氮合成酶(NOS)作为一种同工酶,在体内催化L-精氨酸生成一氧化氮(NO)。NOS分为构成型NOS(cNOS)和诱导性NOS(iNOS),cNOS包括神经型NOS(nNOS)和内皮型NOS(eNOS),二者分别位于神经系统和毛细血管内皮上,iNOS分布在各种组织中,如肝细胞、胃肠道上皮细胞以及神经胶质细胞等。有研究显示,糖尿病病理状态下iNOS表达增加。Powell LA等<sup>[26]</sup>研究了高浓度葡萄糖对于iNOS表达的影响,结果显示高浓度的葡萄糖增加了肠道上皮细胞上iNOS启动子的活性,从而上调iNOS基因的表达。Nawa A等<sup>[21]</sup>的研究也显示,由STZ诱导的糖尿病小鼠回肠段上NOS的活性与正常组相比明显上升。此外,他们还发现糖尿病病理状态的小鼠无论给予非选择性的iNOS抑制剂还是选择性的iNOS抑制剂,都会使在肠道表达减少的P-gp有所恢复。NOS影响肠道P-gp表达的机制可能是由于NOS产生的NO激活P-gp的调节分子蛋白激酶C(PKC)和核因子κB(NF-κB)使P-gp的表达增加。

### 3.4 炎症因子

慢性高血糖状态增加了炎症标志物的水平,如白细胞介素6(IL-6)<sup>[27]</sup>、肿瘤坏死因子α(TNF-α)<sup>[27]</sup>、干扰素(IFN-γ)<sup>[28]</sup>和C反应蛋白(CRP)。TNF-α和IL-6作为主要的炎症因子,启动炎症反应并且在急性反应期产生CRP。小鼠体内研究表明,促炎细胞因子TNF-α和IL-6对药物外排ABC转运体Mdr1a、Mdr1b(人体内参与多药耐药的P-gp基因为MDR1,而啮齿类体内为Mdr1a及Mdr1b)mRNA的表达具有普遍的下调作用<sup>[29]</sup>。炎症

相关因素调节转运体研究发现,炎症因子可能通过核受体调节蛋白的表达<sup>[30]</sup>。核受体途径外,炎症因子也可借助NF-κB、激活蛋白1(AP-1)、核因子IL-6等核转录因子途径调节转运体的表达<sup>[31]</sup>。

## 4 糖尿病病理状态下肠道P-gp的改变对药物体内过程的影响

治疗糖尿病的药物大致分为4类:(1)胰岛素促泌剂;(2)胰岛素增敏剂;(3)α-葡萄糖苷酶抑制剂;(4)胰岛素及其类似物。上述几类药物中很多药物都是P-gp的底物,例如胰岛素促泌剂:格列本脲<sup>[2]</sup>、瑞格列奈<sup>[3]</sup>;胰岛素增敏剂:罗格列酮<sup>[4]</sup>、二甲双胍<sup>[5]</sup>;一些二肽基肽酶-4的抑制剂,包括西格列汀<sup>[6]</sup>、维格列汀、沙格列汀<sup>[7-8]</sup>和利拉利汀<sup>[9]</sup>。目前,还未见糖尿病患者口服药联用出现药物相互作用的报道。但已有文献报道,在给予治疗糖尿病的药物同时给予抑制或者竞争肠道上P-gp的药物时,会影响这些药物的药效学、药动学。如,口服联合给予格列本脲和克拉霉素(P-gp抑制剂)时,前者的药-时曲线下面积(AUC)和血药浓度峰值( $c_{max}$ )都增大<sup>[32]</sup>。另外,Kajosaari LI等<sup>[33]</sup>的人体试验结果显示,联合给予环孢霉素A(P-gp的抑制剂)后,瑞格列奈的AUC和 $c_{max}$ 都增加。动物实验中<sup>[27]</sup>,瑞格列奈联合给予P-gp抑制剂依福地平,呈现与人体试验相同的结果。

综上所述,在糖尿病病理状态下肠道P-gp的表达和功能都发生了变化,此时口服给予治疗糖尿病或糖尿病相关疾病的药物可能会改变其在体内的药动学、药效学,从而改变药物治疗效果,甚至可能产生严重的药品不良反应。表1列举了P-gp的部分底物,当糖尿病患者使用这些药物应十分注意,特别是一些治疗窗窄的药物,如地高辛、洋地黄苷等。

表1 P-gp的底物

底物类型	药物
抗肿瘤药	紫杉醇、多柔比星、依托泊苷、伊马替尼、紫杉醇、替尼泊苷、长春新碱、长春碱
激素	甲泼尼龙
免疫抑制剂	环孢素、西罗莫司、他克莫司
HIV蛋白酶抑制剂	安泼那韦、茚地那韦、那非那韦、沙奎那韦、利托那韦
抗生素	红霉素、左氧氟沙星、氧氟沙星
β受体阻滞药	布尼洛尔、卡维地洛、塞利洛尔、他林洛尔
Ca <sup>2+</sup> 通道阻滞药	地尔硫卓、维拉帕米
强心药	地高辛、洋地黄苷、奎尼丁
HMG-CoA还原酶抑制剂	阿托伐他汀、洛伐他汀
H <sub>1</sub> 受体拮抗药	非索非那定、特非那定
止吐药	奥坦西隆
其他类	阿米替林、秋水仙碱、伊曲康唑、兰索拉唑、洛哌丁胺、氯沙坦、吗啡、苯妥英钠、利福平

此外,一些抗高血压的药物,如氯沙坦<sup>[34]</sup>、尼莫地平<sup>[35]</sup>等,也是P-gp的底物,且糖尿病患者高血压的患病率为非糖尿病患者的两倍,糖尿病患者高血压患病率的高峰比正常人提早10年出现,因此很多糖尿病患者需要服用抗高血压药物,而糖尿病患者服用抗高血压药物时,可能会因为肠道P-gp的改变而影响其体内药动学、药效学,导致血药浓度改变。

流行病学研究显示,糖尿病患者患癌症的风险会增加,包

括胰腺癌、肝癌、乳腺癌、结肠癌和子宫癌等<sup>[36-37]</sup>。与此同时,死亡率也会相应的增加。许多抗癌药物(如紫杉醇、长春新碱或者铂类药物等)都是P-gp的底物。因此,糖尿病患者在使用抗癌药物时,可能会改变抗癌药物在体内的药动学、药效学。有研究显示,STZ诱导的糖尿病大鼠,灌胃给予紫杉醇时,其AUC和 $c_{max}$ 与对照组相比都显著增加,但是静脉给予紫杉醇时,其AUC和 $c_{max}$ 与对照组相比无差异<sup>[38]</sup>。除了抗癌药物很多癌症患者需要使用镇痛药来缓解疼痛,如吗啡、芬太尼等。吗啡是P-gp的底物,P-gp缺乏小鼠给予吗啡后其镇痛效果显著增强<sup>[39]</sup>。因此,糖尿病患者口服吗啡镇痛时,可能会增加其在小肠的吸收,导致镇痛效果增加。有报道称芬太尼<sup>[40]</sup>、氧可酮<sup>[41]</sup>和多数阿片类<sup>[42]</sup>也是P-gp的底物,可以预测糖尿病患者口服阿片类药物时,镇痛效果可能会更加明显。

除了转运体介导的药物相互作用外,在糖尿病病理状态下,P-gp活性和表达的下降还会增加大量其他药物的毒副作用,不仅关系到糖尿病疾病的治疗,更关系到患者身体其他脏器的安全。

## 5 结语

综上所述,小肠上的药物转运体在口服药物中具有极其重要的作用。在糖尿病病理状态下动物小肠上P-gp的表达会发生变化,也有文献报道在糖尿病病理状态下肾脏、肝脏等组织中P-gp的表达也会发生改变<sup>[43]</sup>。值得注意的是,虽然是相同的病理状态,但在不同的病理分期,小肠上P-gp的表达改变可能是不同的。尽管目前还没有人体试验验证这一论点,也未见在糖尿病病理状态下药物发生相互作用的报道,但是随着药物转运体的不断研究,人们会更深入地了解小肠P-gp在糖尿病病理状态下的改变。

## 参考文献

[1] Xu Y, Wang L, He J, *et al.* Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. *JAMA*, 2013, 310(9):948.

[2] Cygalova LH, Hofman J, Ceckova M, *et al.* Transplacental pharmacokinetics of glyburide, rhodamine 123, and BODIPY FL prazosin: effect of drug efflux transporters and lipid solubility [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 331(3):1118.

[3] Li C, Choi DH, Choi JS. Effects of efonidipine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide: possible role of CYP3A4 and P-glycoprotein inhibition by efonidipine [J]. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn*, 2012, 39(1):99.

[4] Hemauer SJ, Patrikeeva SL, Nanovskaya TN, *et al.* Role of human placental apical membrane transporters in the efflux of glyburide, rosiglitazone, and metformin [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2010, 202(4):383.

[5] Choi YH, Lee DC, Lee I, *et al.* Changes in metformin pharmacokinetics after intravenous and oral administration to rats with short-term and long-term diabetes induced by streptozotocin [J]. *J Pharm Sci*, 2008, 97(12):5363.

[6] Chu XY, Bleasby K, Yabut J, *et al.* Transport of the dipeptidylpeptidase-4 inhibitor sitagliptin by human organic anion transporter3, organic anion transporting polypeptide 4C1, and multidrug resistance P-glycoprotein[J]. *Pharmacol Exp Ther*, 2007, 321(2):673.

[7] Scheen AJ. Pharmacokinetics of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2010, 12(8):648.

[8] Scheen AJ. Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors (gliptins): focus on drug-drug interactions [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2010, 49(9):573.

[9] Fuchs H, Runge F, Held HD. Excretion of the dipeptidylpeptidase-4 inhibitor linagliptin in rats is primarily by biliary excretion and Pgp-mediated efflux[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2013, 45(5):533.

[10] 张超. 浅谈糖尿病临床分类[J]. *中外健康文摘*, 2013(12):179.

[11] Chen SC, Tseng CH. Dyslipidemia, *et al.* Dyslipidemia, kidney disease, and cardiovascular disease in diabetic patients [J]. *Rev Diabet Stud*, 2013, 10(2/3):88.

[12] Luty GA. Effects of diabetes on the eye[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(14):81.

[13] Kim PJ, Steinberg JS. Complications of the diabetic foot [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2013, 42(4):833.

[14] Preshaw PM, Bissett SM. Periodontitis oral complication of diabetes[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2013, 42(4):849.

[15] Holmstock N, Mols R, Annaert P, *et al.* In situ intestinal perfusion in knockout mice demonstrates inhibition of intestinal P-glycoprotein by ritonavir causing increased darunavir absorption [J]. *Drug Metab Dispos*, 2010, 38(9):1407.

[16] Marchetti S, de Vries NA, Buckle T, *et al.* Effect of the ATP-binding cassette drug transporters ABCB1, ABCG2 and ABCC2 on erlotinib hydrochloride (Tarceva) disposition in in vitro and in vivo pharmacokinetic studies employing Bcrp1-/-/Mdr1a/1b-/- (triple-knockout) and wild-type mice [J]. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7(8):2280.

[17] Adkins CE, Mittapalli PK, Manda VK, *et al.* P-glycoprotein mediated efflux limits substrate and drug uptake in a preclinical brain metastases of breast cancer model [J]. *Front Pharmacol*, 2013, 4(4):136.

[18] Lee K, Chae SW, Xia Y, *et al.* Effect of coumarin derivative-mediated inhibition of P-glycoprotein on oral bioavailability and therapeutic efficacy of paclitaxel[J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, doi:10.1016/j.ejphar.2013.11.002.

[19] Lee K, Chae SW, Xia Y, *et al.* Effect of coumarin derivative-mediated inhibition of P-glycoprotein on oral bioavailability and therapeutic efficacy of paclitaxel [J]. *Eur*

- J Pharmacol*, 2014, doi:10.1016/j.ejphar.2013.11.002.
- [20] Zhang LL, Lu L, Jin S, *et al.* Tissue-specific alterations in expression and function of P-glycoprotein in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2011, 32(7):956.
- [21] Nawa A, Fujita Hamabe W, Tokuyama S. Inducible nitric oxide synthase-mediated decrease of intestinal P-glycoprotein expression under streptozotocin-induced diabetic conditions [J]. *Life Sci*, 2010, 86(11/12):402.
- [22] Nawa A, Fujita-Hamabe W, Tokuyama S. Altered intestinal P-glycoprotein expression levels in a monosodium glutamate-induced obese mouse model[J]. *Life Sci*, 2011, 89(23/24):834.
- [23] Zhou G, Kuo MT. NF-kappaB-mediated induction of mdr1b expression by insulin in rat hepatoma cells [J]. *J Bio Chem*, 1997, 272(24):15 174.
- [24] Liu H, Liu X, Jia L, *et al.* Insulin therapy restores impaired function and expression of P-glycoprotein in blood-brain barrier of experimental diabetes [J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 75(8):1 649.
- [25] Liu H, Yang H, Wang D, *et al.* Insulin regulates P-glycoprotein in rat brain microvessel endothelial cells via an insulin receptor-mediated PKC/NF-kappaB pathway but not a PI3K/Akt pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 602(2/3):277.
- [26] Powell LA, Warpeha KM, Xu W, *et al.* High glucose decreases intracellular glutathione concentrations and upregulates inducible nitric oxide synthase gene expression in intestinal epithelial cells[J]. *J Mo Endocrinol*, 2004, 33(3):797.
- [27] Mahalle N, Kulkarni MV, Naik SS, *et al.* Association of dietary factors with insulin resistance and inflammatory markers in subjects with diabetes mellitus and coronary artery disease in Indian population [J]. *J Diabetes Complications*, 2014, 28(4):536.
- [28] Al-Shukaili A, Al-Ghafri S, Al-Marhoobi S, *et al.* Analysis of inflammatory mediators in type 2 diabetes patients [J]. *Int J Endocrinol*, 2013, doi:10.1155/2013/976810.
- [29] Hartmann G, Kim H, Piquette-Miller M. Regulation of the hepatic multidrug gene expression by endotoxin and inflammatory cytokines in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2001, 1(2):189.
- [30] Urquhart BL, Tirona RG, Kim RB. Nuclear receptors and the regulation of drug-metabolizing enzymes and drug transporters: implication for interindividual variability in response to drugs [J]. *J Clin Pharmacol*, 2007, 47(5):566.
- [31] Bauer B, Hartz AM, Miller DS. Tumor necrosis factor alpha and endothelin-1 increase P-glycoprotein expression and transport activity at the blood-brain barrier [J]. *Molecular Pharmacology*, 2007, 71(3):667.
- [32] Lilja JJ, Niemi M, Fredrikson H, *et al.* Effects of clarithromycin and grapefruit juice on the pharmacokinetics of glibenclamide[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2007, 63(6):732.
- [33] Kajosaari LI, Niemi M, Neuvonen M, *et al.* Cyclosporine markedly raises the plasma concentrations of repaglinide [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2005, 78(4):388.
- [34] Spanalis M, Vizirianakis IS, Batzias G, *et al.* Pharmacokinetic interaction between Losartan and Rhodiola rosea in rabbits [J]. *Pharmacology*, 2013, 91(1/2):112.
- [35] Lee CK, Choi JS, Choi DH. Effects of pravastatin on the pharmacokinetic parameters of nimodipine after oral and intravenous administration in rats: Possible role of CYP3A4 inhibition by pravastatin[J]. *Indian J Pharmacol*, 2012, 44(5):624.
- [36] Komura T, Sakai Y, Honda M, *et al.* CD14<sup>+</sup> monocytes are vulnerable and functionally impaired under endoplasmic reticulum stress in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2010, 59(3):634.
- [37] Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, *et al.* Diabetes and cancer [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2009, 16(4):1 103.
- [38] Lee JH, Lee A, Oh JH, *et al.* Comparative pharmacokinetic study of paclitaxel and docetaxel in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2012, 33(8):474.
- [39] Zong J, Pollack GM. Morphine antinociception is enhanced in mdr1a gene-deficient mice[J]. *Pharm Res*, 2000, 17(6):749.
- [40] Elkiweri IA, Zhang YL, Christians U, *et al.* Competitive substrates for P-glycoprotein and organic anion protein transporters differentially reduce blood organ transport of fentanyl and loperamide: pharmacokinetics and pharmacodynamics in Sprague-Dawley rats[J]. *Anesth Analg*, 2009, 108(1):149.
- [41] Hassan HE, Myers AL, Lee IJ, *et al.* Oxycodone induces overexpression of P-glycoprotein (ABCB1) and affects paclitaxel's tissue distribution in Sprague Dawley rats [J]. *J Pharm Sci*, 2007, 96(9):2 494.
- [42] Dagenais C, Graff CL, Pollack GM. Variable modulation of opioid brain uptake by P-glycoprotein in mice [J]. *Biochem Pharmacol*, 2004, 67(2):269.
- [43] Yeh SY, Pan HJ, Lin CC, *et al.* Hyperglycemia induced down-regulation of renal P-glycoprotein expression [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 690(1/3):42.

(收稿日期:2014-03-11 修回日期:2014-06-06)

(编辑:刘 艺)