

艾托格列净对索拉非尼和多纳非尼在大鼠体内药动学的影响及机制研究^Δ

邓艳茹^{1,2,3*}, 王智^{1,3}, 曹格溪^{1,2,3}, 闫彬^{1,2,3}, 李颖^{1,3}, 董占军^{1,2,3#}(1. 河北省人民医院药学部, 石家庄 050051; 2. 河北医科大学药学院, 石家庄 050017; 3. 河北省临床药学重点实验室, 石家庄 050051)

中图分类号 R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)07-0826-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.07.10



摘要 目的 研究艾托格列净对索拉非尼和多纳非尼在大鼠体内药动学的影响,并探究相关机制。方法 将24只雄性SD大鼠随机分成4组,每组6只。A、B组大鼠连续7 d分别灌胃0.5%羧甲基纤维素钠和艾托格列净(1.5 mg/kg),第7天给药后均灌胃索拉非尼(100 mg/kg);C、D组大鼠前7 d灌胃处理分别与A、B组一致,在第7天给药后均灌胃多纳非尼(40 mg/kg)。各组大鼠于索拉非尼或多纳非尼给药前和给药后不同时间点采集血样,采用超高效液相色谱-串联质谱法分别测定A、B组大鼠血浆中索拉非尼质量浓度和C、D组大鼠血浆中多纳非尼质量浓度,利用DAS 2.1.1软件计算药动学参数。另取6只大鼠随机分为空白对照组和艾托格列净给药组,每组3只。空白对照组大鼠灌胃0.5%羧甲基纤维素钠,艾托格列净给药组大鼠灌胃艾托格列净(1.5 mg/kg),每天1次,连续7 d。末次给药后,检测大鼠肝脏和小肠组织中尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶1A7(UGT1A7)、乳腺癌耐药蛋白(BCRP)和P-糖蛋白(P-gp)mRNA表达水平。结果 与A组比较,B组大鼠血浆中索拉非尼的药-时曲线下面积(AUC_{0-t})、AUC_{0-∞}、峰浓度(c_{max})、达峰时间(t_{max})、平均滞留时间(MRT_{0-t})、MRT_{0-∞}均显著降低(P<0.05),清除率(CL)和表观分布容积(V)均显著升高(P<0.05);与C组比较,D组大鼠血浆中多纳非尼的AUC_{0-t}、AUC_{0-∞}、c_{max}、t_{max}、MRT_{0-t}均显著降低(P<0.05),V和CL均显著升高(P<0.05)。连续7 d灌胃艾托格列净对大鼠肝脏和小肠组织中UGT1A7、P-gp、BCRP mRNA的表达无显著影响。结论 艾托格列净可影响索拉非尼和多纳非尼在大鼠体内的药动学过程,减少两者的体内暴露量,但其作用机制可能并非是通过调控相关代谢酶和转运体;临床联合用药时应警惕药物治疗效果不佳可能导致的疾病进展。

关键词 艾托格列净;索拉非尼;多纳非尼;药动学;超高效液相色谱-串联质谱法

Effect and mechanism of ertugliflozin on pharmacokinetic of sorafenib and donafenib in rats

DENG Yanru^{1,2,3}, WANG Zhi^{1,3}, CAO Gexi^{1,2,3}, YAN Bin^{1,2,3}, LI Ying^{1,3}, DONG Zhanjun^{1,2,3} (1. Dept. of Pharmacy, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China; 2. School of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, China; 3. Hebei Key Laboratory of Clinical Pharmacy, Shijiazhuang 050051, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To investigate the effects of ertugliflozin on pharmacokinetic of sorafenib and donafenib in rats and explore the mechanism. **METHODS** Twenty-four male SD rats were randomly divided into four groups, with 6 rats in each group. Groups A and B were respectively gavaged with 0.5% sodium carboxymethyl cellulose solution and ertugliflozin (1.5 mg/kg) for 7 consecutive days, and both were given sorafenib (100 mg/kg) on the 7th day. Groups C and D were administered intragastrically in the same way as those in Groups A and B, respectively, for the first 7 days; after the drug administration on the 7th day, all rats in Groups C and D were further gavaged with donafenib (40 mg/kg). Blood samples were collected at different time points before and after administration of sorafenib or donafenib, the concentrations of sorafenib in plasma of rats in groups A and B and donafenib in groups C and D were determined by UPLC-MS/MS method. The pharmacokinetic parameters were calculated by DAS 2.1.1 software. Six additional rats were randomly divided into blank control group and ertugliflozin group, with three rats in each group. Blank control group was given 0.5% sodium carboxymethyl cellulose intragastrically, while rats in ertugliflozin group were given ertugliflozin (1.5 mg/kg) once a day for 7 consecutive days. After the last administration, the mRNA expression levels of uridine diphosphate glucuronosyl transferase 1A7 (UGT1A7), breast cancer resistance protein (BCRP), and P-glycoprotein (P-gp) in the liver and small intestine tissues of the rats were detected. **RESULTS** Compared with group A, the AUC_{0-t}, AUC_{0-∞}, c_{max}, t_{max}, MRT_{0-t} and MRT_{0-∞} of sorafenib in group B were decreased significantly, while CL and V were increased significantly. Compared with group C, the AUC_{0-t}, AUC_{0-∞}, t_{max}, c_{max} and MRT_{0-t} of donafenib in group D were decreased significantly, while V and CL were increased significantly (P<0.05). mRNA expression of UGT1A7, P-gp and BCRP in the liver tissue and small intestine of rats were not significantly affected after intragastric administration of ertugliflozin for 7 consecutive

Δ 基金项目 河北省自然科学基金项目(No.H2022307063);河北省医学科学研究课题(No.20250297)

* 第一作者 主管药师,硕士研究生。研究方向:临床药学。
E-mail:869420224@qq.com

通信作者 主任药师,硕士。研究方向:医院药学。E-mail:
13313213656@126.com

days. **CONCLUSIONS** Ertugliflozin can affect the pharmacokinetics of sorafenib and donafenib in rats and decrease the plasma exposure of them significantly. However, its mechanism of action may not be through the regulation of related metabolic enzymes and transporters. When using drugs in combination clinically, one should be vigilant about the potential for disease progression due to poor therapeutic effects.

KEYWORDS ertugliflozin; sorafenib; donafenib; pharmacokinetics; UPLC-MS/MS

2022年我国原发性肝癌发病人数为36.77万,在各种恶性肿瘤发病率中位列第5,死亡人数高达31.65万^[1]。分子靶向药能够针对肿瘤发生、发展的关键靶点进行有效干预,是晚期肝癌的主要治疗手段之一^[2]。多靶点激酶抑制剂索拉非尼于2008年6月被我国国家药品监督管理局批准用于治疗不能手术切除的肝癌,其对晚期肝癌患者具有生存获益,是目前临床上肝癌治疗的一线药物^[1,3]。多纳非尼是将索拉非尼结构中的1个甲基取代为三氟代甲基所形成的氘代衍生物,其可延长晚期肝癌患者的总生存期且安全性明显优于索拉非尼^[4]。索拉非尼在体内主要经肝脏细胞色素P450酶3A4(CYP3A4)代谢,此外尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(uridine diphosphate glucuronosyl transferase, UGT)1A9 II相代谢也是其重要代谢途径之一^[5],而多纳非尼同样是CYP3A4和UGT1A9代谢酶的底物^[6]。

2型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)是一种代谢性疾病,研究发现T2DM患者发生肝癌的风险较非糖尿病患者增加2~3倍^[7],另外,T2DM也是肝癌患者的常见合并症^[8]。艾托格列净是新一代钠-葡萄糖共转运蛋白2(sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, SGLT2)抑制剂,口服吸收迅速,主要经UGT酶代谢,并有多种转运体参与其体内过程^[9]。艾托格列净在T2DM尤其合并动脉粥样硬化性心血管疾病或肥胖的患者中降糖效果确切,临床应用广泛,常与索拉非尼或多纳非尼联合用于治疗T2DM合并肝癌患者^[10-11]。上述3种药物同为UGT酶的底物,目前尚无明确的研究数据表明艾托格列净与索拉非尼或多纳非尼联用时对药动学的具体影响。基于此,本研究拟考察艾托格列净对索拉非尼和多纳非尼在大鼠体内药动学参数的影响,并初步探讨其作用机制,旨在为临床合理用药提供参考。

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公司)、Sorvall ST 16型高速冷冻离心机(美国Thermo Fisher Scientific公司)、VM-03U型迷你涡旋混匀器(美国CTI公司)、Multiskan Mk3型酶标仪(芬兰Labsystems公司)、SLAN-96S型全自动荧光定量聚合酶链式反应(PCR)仪(上海宏石医疗科技有限公司)等。

1.2 主要药品与试剂

索拉非尼对照品(批号C15090388,纯度98%)购自

上海麦克林生化科技股份有限公司;多纳非尼对照品(批号ZZS-20-X261-A1,纯度99.57%,同位素纯度99.91%)购自上海甄准生物科技有限公司;甲苯磺酸多纳非尼片(批号01221105,规格0.1 g)购自苏州泽璟生物制药股份有限公司;艾托格列净片(批号W010399,规格5 mg)购自默沙东(中国)投资有限公司;肝素钠溶液(批号F201240402,规格2 mL:1.25万单位)购自河北常山生化药业股份有限公司;二甲基亚砜(DMSO)购自北京索莱宝科技有限公司;总RNA提取试剂(批号Y2222)购自北京天根生化科技有限公司。尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶1A7(UGT1A7)、乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP)和P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)的引物购自武汉塞维尔生物科技有限公司,引物序列及扩增产物长度见表1。

表1 引物序列与扩增产物长度

基因	正向引物(5'→3')	反向引物(5'→3')	扩增产物长度/bp
UGT1A7	AGTGTCCGTTTGGTTGTT	TCCATCGTTTCTTCTC	214
P-gp	TCTGGTATGGGACTTCCTTGGT	TCCTTGTAITGTTGCGGGTTTG	230
BCRP	TGAAGAGTGGCTTCTAGTCCG	TTGAAATTGGCAGTTGAGGTG	208
NADPH	GCCTCCGTGTTCTTACC	GCCTGCTTCCACCTTC	101

1.3 实验动物

本研究所用动物为SPF级雄性SD大鼠,共30只,体重(250±20)g,购自北京华阜康生物科技股份有限公司,实验动物生产许可证号为SCXK(京)2019-0008。大鼠在温度(23±2)℃、相对湿度(50±10)%环境中饲养7d,自由摄食和饮水。实验前12h禁止大鼠摄食,允许自由饮水。本研究通过河北省人民医院医学伦理委员会批准(批件号为202322),符合相关规定及要求。

2 方法与结果

2.1 色谱与质谱条件

2.1.1 色谱条件

以菲罗门Titank C₁₈(100 mm×2.1 mm, 3 μm)为色谱柱,以水(A)-乙腈(B)为流动相进行梯度洗脱(0~3 min, 90%B);流速为0.3 mL/min;进样量为1 μL。

2.1.2 质谱条件

采用电喷雾离子源,多反应监测模式正离子扫描;离子源温度为500℃;气帘气压力为20 psi、碰撞气体压力为8 kPa、喷射电压为5 500 V;Gas1、Gas2均为60 psi;索拉非尼的定量分析离子对为质荷比(*m/z*)465.2→270.3(去簇电压为100 V,碰撞能量为45 eV),多纳非尼的定量分析离子对为*m/z* 468.3→255.3(去簇电压为100 V,碰撞能量为40 eV)。

2.2 溶液的配制

精密称取索拉非尼和多纳非尼对照品适量,分别加入1 mL DMSO 溶解,配制成质量浓度均为1 mg/mL 的储备液。取上述各成分储备液适量,均用50%乙腈溶液逐级稀释,分别制得质量浓度均为50、100、500、2 000、8 000、20 000、40 000、50 000 ng/mL 的索拉非尼和多纳非尼标准曲线工作溶液。同法配制质量浓度均为150、15 000、37 500 ng/mL 的索拉非尼和多纳非尼质控工作溶液。

多纳非尼(索拉非尼-D3)与索拉非尼互为内标,分别用50%乙腈溶液稀释得到2 000 ng/mL 的索拉非尼内标工作溶液和1 500 ng/mL 的多纳非尼内标工作溶液。分析前,储备液与工作溶液均置于-20 °C 冰箱中保存。

2.3 血浆样品的处理

索拉非尼和多纳非尼的血浆样品均采用液液萃取法进行处理。取大鼠血浆样品50 μ L,加入对应内标溶液5 μ L 和甲基叔丁基醚300 μ L,涡旋混匀3 min 后于4 °C 条件下以12 000 r/min 离心10 min;取上清液150 μ L,于室温下以氮气吹干,用300 μ L 50%乙腈溶液复溶,随后立即涡旋混匀1 min,待测。

2.4 方法学考察

2.4.1 专属性考察

按“2.3”项下方法分别处理大鼠空白血浆、空白血浆+定量下限工作溶液(索拉非尼、多纳非尼质量浓度均为5 ng/mL)、大鼠给药后血浆样品(索拉非尼、多纳非尼分别为给药后8 h 和3 h 样品),其中处理空白血浆不加内标溶液。按“2.1”项下方法进行样分析,记录色谱图。结果显示,空白血浆中的内源性物质均不干扰索拉非尼及多纳非尼的定量测定,表明本方法专属性良好,结果见图1。

2.4.2 标准曲线及定量下限考察

分别取“2.2”项下索拉非尼系列工作溶液5 μ L,均加入45 μ L 大鼠空白血浆,涡旋混合得到索拉非尼质量浓度分别为5、10、50、200、800、2 000、4 000、5 000 ng/mL 的标准血浆溶液;同法制得多纳非尼相同系列质量浓度的标准血浆溶液。上述样品均按“2.3”项下方法处理后进行样分析。以分析物质量浓度为横坐标(x),分析物与内标的峰面积比值为纵坐标(y),采用加权最小二乘法进行回归分析,得索拉非尼的回归方程为 $y=0.009\ 90\ x+$

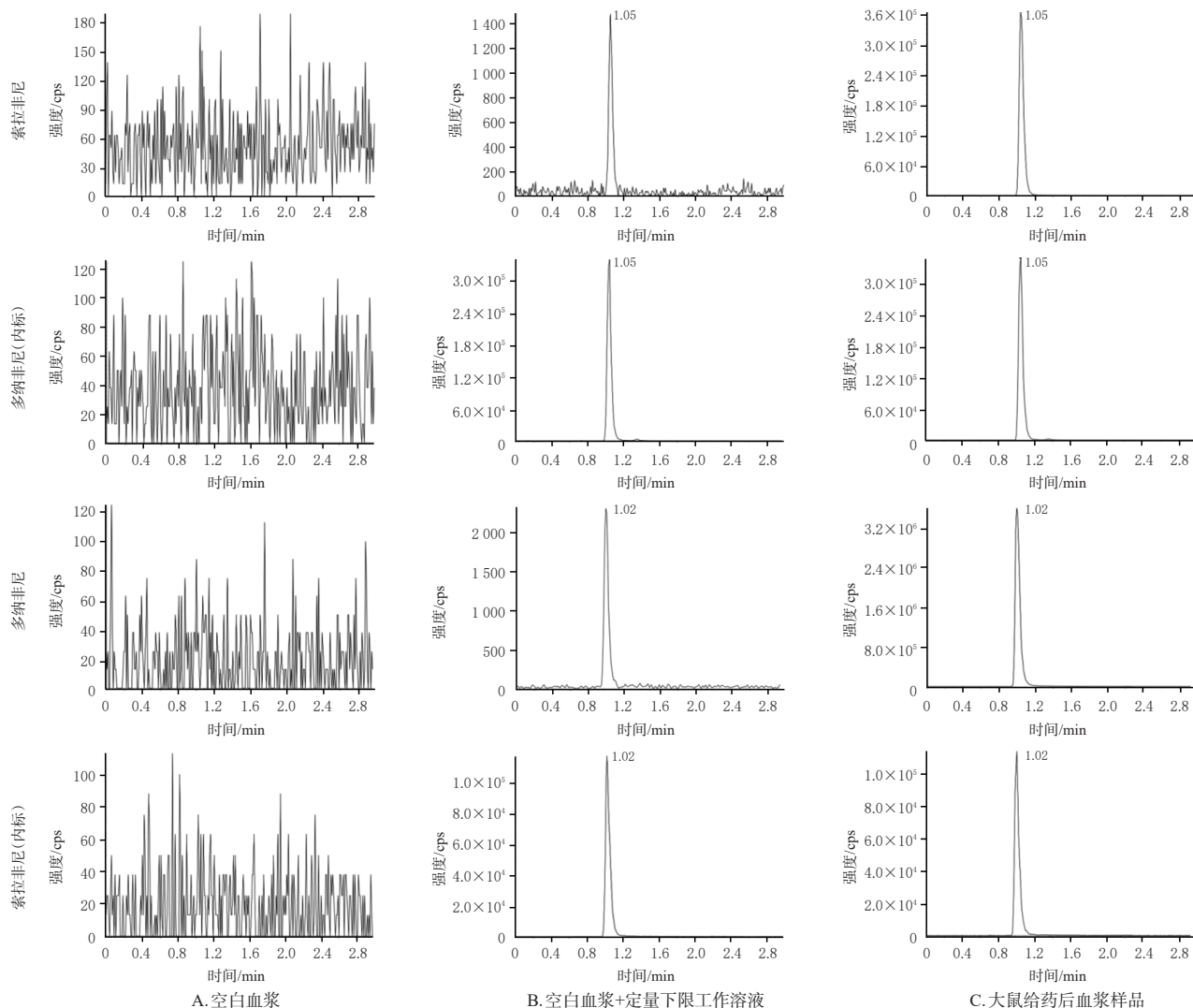


图1 血浆中索拉非尼和多纳非尼的超高效液相串联质谱色谱图

0.008 59 ($r=0.999\ 0$), 多纳非尼的回归方程为 $y=0.003\ 11x+0.020\ 10$ ($r=0.996\ 5$), 表明索拉非尼和多纳非尼在 5~5 000 ng/mL 质量浓度范围内均具有良好的线性关系, 定量下限均为 5 ng/mL。

2.4.3 精密度及准确度考察

按“2.3”项下方法分别配制索拉非尼和多纳非尼质量浓度为 5、15、1 500、3 750 ng/mL 的定量下限及低、中、高质量浓度的质控血浆样品各 6 份, 连续 3 d 内测定, 每天均用随行标准曲线回归方程定量索拉非尼及多纳非尼的实际质量浓度, 考察日内及日间精密度; 以实际质量浓度与理论质量浓度的相对误差 (relative error, RE) 考察准确度, 结果见表 2。由表 2 可知, 索拉非尼日内、日间 RSD 均不超过 4.80%, RE 为 -1.93%~1.84%; 多纳非尼日内、日间 RSD 均不超过 7.09%, RE 为 -2.30%~2.65%; RSD 和 RE 均满足生物样本定量分析的要求, 本方法具有较好的重现性。

表 2 大鼠血浆中索拉非尼、多纳非尼的精密度与准确度结果

分析物	理论质量浓度/(ng/mL)	日内(n=6)			日间(n=3)		
		实测质量浓度($\bar{x}\pm s$)/(ng/mL)	RSD/%	RE/%	实测质量浓度($\bar{x}\pm s$)/(ng/mL)	RSD/%	RE/%
索拉非尼	5	5.08±0.15	2.97	1.67	5.09±0.19	3.63	1.84
	15	14.95±0.40	2.67	-0.33	14.71±0.71	4.80	-1.93
	1 500	1 483.33±18.62	1.26	-1.11	1 476.67±52.69	3.57	-1.56
	3 750	3 733.33±21.60	0.58	-0.44	3 791.11±66.23	1.75	1.10
多纳非尼	5	5.00±0.19	3.86	-0.07	5.02±0.34	6.68	0.39
	15	14.95±1.06	7.09	-0.33	14.66±0.78	5.34	-2.30
	1 500	1 513.33±39.83	2.63	0.89	1 525.56±34.34	2.25	1.70
	3 750	3 790.00±218.72	5.77	1.07	3 849.44±170.17	4.42	2.65

2.4.4 提取回收率及基质效应考察

按“2.4.3”项下方法分别配制低、中、高质量浓度的索拉非尼、多纳非尼质控血浆样品, 每个浓度各 6 份, 按“2.3”项下方法处理后, 再按“2.1”项下方法进样分析, 记录分析物与内标的峰面积比值为 A 。同法处理空白血浆 (不加内标), 取上清液得到空白基质, 然后加入内标溶液和不同质量浓度的质控工作溶液, 进样分析测得分析物与内标的峰面积比值为 B 。分析物质控纯溶液与内标的峰面积比值为 C 。按照公式 [提取回收率 (%) = $A/B \times 100\%$ 、基质效应 (%) = $B/C \times 100\%$] 进行计算, 结果见表 3。由表 3 可知, 索拉非尼和多纳非尼的提取回收率分别为 96.18%~104.12%、95.68%~100.40%, 均符合定量分析要求。索拉非尼和多纳非尼质控样品的基质效应分别为 98.00%~107.51%、98.93%~103.96%, 表明基质的存在均不干扰两药的测定。

2.4.5 稳定性考察

按“2.4.3”项下方法分别配制低、中、高质量浓度的索拉非尼和多纳非尼质控血浆样品, 每个浓度各 6 份, 分别置于室温下 8 h、自动进样器中 12 h、-80 °C 至室温反复冻融 3 次及 -80 °C 条件下放置 1 个月, 考察不同条件

表 3 大鼠血浆中索拉非尼、多纳非尼的提取回收率与基质效应结果 ($\bar{x}\pm s, n=6$)

分析物	理论质量浓度/(ng/mL)	提取回收率/%		基质效应/%	
		$\bar{x}\pm s$	RSD	$\bar{x}\pm s$	RSD
索拉非尼	15	104.12±3.40	3.26	98.00±2.00	2.37
	1 500	98.62±5.79	5.88	102.84±3.03	2.95
	3 750	96.18±2.90	3.01	107.51±2.21	2.06
多纳非尼	15	95.68±2.47	2.58	98.93±3.01	3.05
	1 500	100.40±2.25	2.24	103.96±2.06	1.98
	3 750	99.99±1.48	1.48	102.41±1.21	1.18

下样品的稳定性。结果显示, 4 种条件下索拉非尼和多纳非尼峰面积的 RSD 分别不超过 5.33% 和 6.02%, RE 分别在 -2.33%~4.00% 和 -4.11%~6.80% 范围内, 具有较好的稳定性。

2.4.6 稀释可靠性考察

按“2.2”项下方法分别配制 4 倍于定量上限质量浓度即 20 μg/mL 的多纳非尼溶液, 将该溶液用大鼠空白血浆分别稀释 5 倍和 10 倍, 每个稀释倍数下各浓度样品平行制备 6 份, 再按“2.3”项下方法处理后进样分析, 结果见表 4。由表 4 可知, 多纳非尼血浆样品在不同的稀释倍数下, RSD 均不超过 2.49%, 表明在血浆药物浓度高于定量上限时, 多纳非尼可采用空白血浆稀释法进行准确定量 (因索拉非尼在大鼠体内的药物浓度均未超过定量上限, 所以方法学部分无需考察其稀释可靠性)。

表 4 大鼠血浆中多纳非尼的稀释可靠性结果 ($\bar{x}\pm s, n=6$)

稀释倍数	理论质量浓度/(ng/mL)	实测质量浓度/(ng/mL)	RSD/%	RE/%
1:10	2 000	2 088.33±51.93	2.49	4.42
1:5	4 000	4 245.00±61.56	1.45	6.13

2.5 大鼠体内药动力学研究

2.5.1 艾托格列净对索拉非尼药动力学参数影响实验

将 12 只雄性 SD 大鼠随机分为 A、B 两组, 每组 6 只。A、B 组大鼠分别连续 7 d 灌胃 0.5% 羧甲基纤维素钠 (CMC-Na) 溶液 4 mL/kg 和艾托格列净 (用 0.5% CMC-Na 溶液溶解, 下同) 1.5 mg/kg (剂量根据临床等效剂量换算, 下同), 第 7 天在给药 1 min 后均灌胃索拉非尼 (用含 5% DMSO 的 0.5% CMC-Na 溶液溶解) 100 mg/kg (剂量根据文献 [12—14] 设置)。分别于索拉非尼给药前及给药后 0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、10、12、14、16、24、36、48、72、96 h 从大鼠眼内眦静脉丛取血, 每个采血点取血量约 100 μL。血浆置于肝素化离心管中, 于 4 °C 条件下以 3 500 r/min 离心 10 min, 取上层血浆保存至 -80 °C 冰箱中待分析。

2.5.2 艾托格列净对多纳非尼药动力学参数影响实验

将 12 只雄性 SD 大鼠随机分为 C、D 两组, 每组 6 只。C、D 组大鼠分别连续 7 d 灌胃 0.5% CMC-Na 4 mL/kg 和艾托格列净 1.5 mg/kg, 第 7 天给药 1 min 后均灌胃多纳非尼 [用 0.5% 羟丙基甲基纤维素溶液和纯净水按 4:1 (V/V) 配制成溶剂溶解] 40 mg/kg (剂量根据临床等效剂

量换算)。分别于多纳非尼给药前及给药后0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、10、12、24、48、72、96 h从大鼠眼内眦静脉丛取血,其余操作同“2.5.1”。

2.5.3 数据处理与分析

将“2.5.1”“2.5.2”项下血浆样品按“2.3”项下方法处理,再按“2.1”项下方法进样分析,记录峰面积,分别根据随行回归方程计算不同采血点大鼠血浆中索拉非尼(A、B组)或多纳非尼(C、D组)的质量浓度。采用GraphPad Prism 8.0软件绘制药-时曲线,结果见图2。应用DAS 2.1.1软件(非房室模型)计算索拉非尼、多纳非尼药动学参数,结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,详见表5。使用SPSS 25.0软件进行统计分析,以独立样本 t 检验(正态分布)或Mann-Whitney U 秩和检验(非正态分布)进行组间比较,检验水准 $\alpha=0.05$ 。由表5可知,与A组比较,B组大鼠血浆中索拉非尼的药-时曲线下面积(AUC_{0-t})、 $AUC_{0-\infty}$ 、峰浓度(c_{max})、达峰时间(t_{max})、平均滞留时间(MRT_{0-t})和 $MRT_{0-\infty}$ 均显著降低,清除率(CL)和表观分布容积(V)均显著升高($P<0.05$);与C组比较,D组大鼠血浆中多纳非尼的 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 t_{max} 、 c_{max} 、 MRT_{0-t} 均显著降低, V 和CL均显著升高($P<0.05$)。

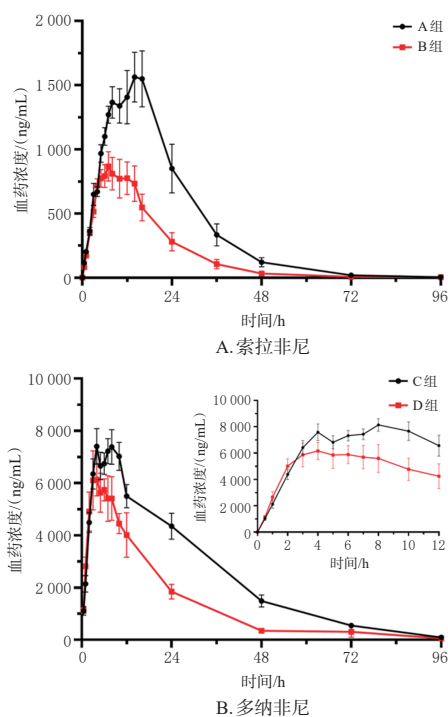


图2 大鼠血浆中索拉非尼和多纳非尼的药-时曲线($\bar{x} \pm s, n=6$)

2.6 艾托格列净对大鼠肝脏和小肠组织中UGT1A7、P-gp、BCRP mRNA表达的影响

2.6.1 大鼠肝脏及小肠组织的采集

将6只雄性SD大鼠随机分为空白对照组和艾托格列净给药组,每组3只。空白对照组大鼠灌胃0.5%CMC-Na(4 mL/kg),艾托格列净给药组大鼠灌胃艾托格列净(1.5 mg/kg),每天1次,连续7 d。末次给药结

表5 大鼠血浆中索拉非尼和多纳非尼的药动学参数比较($\bar{x} \pm s, n=6$)

参数	A组	B组	C组	D组
$AUC_{0-t}/(\mu\text{g}\cdot\text{h/L})$	38 781.05 ± 13 539.85	17 555.70 ± 7 671.45 ^a	236 065.11 ± 52 026.55	133 825.12 ± 17 577.86 ^b
$AUC_{0-\infty}/(\mu\text{g}\cdot\text{h/L})$	38 820.40 ± 13 568.84	17 581.71 ± 7 683.38 ^a	237 561.61 ± 50 732.83	135 792.28 ± 18 030.16 ^b
$c_{max}/(\text{ng/mL})$	1 721.67 ± 380.08	903.83 ± 295.28 ^a	8 256.67 ± 1 662.46	6 470.00 ± 763.13 ^b
t_{max}/h	12.17 ± 3.25	7.50 ± 2.07 ^a	7.33 ± 1.97	3.67 ± 0.82 ^b
$t_{1/2}/\text{h}$	8.99 ± 0.87	10.34 ± 2.87	19.45 ± 7.63	28.78 ± 14.96
CL[L/(h·kg)]	2.88 ± 1.12	6.52 ± 2.31 ^a	0.18 ± 0.04	0.30 ± 0.04 ^b
V[L/kg]	37.19 ± 13.67	96.66 ± 45.07 ^a	5.31 ± 3.47	12.42 ± 7.22 ^b
MRT_{0-t}/h	18.89 ± 2.50	15.58 ± 1.89 ^a	24.90 ± 2.00	20.60 ± 1.63 ^b
$MRT_{0-\infty}/\text{h}$	18.97 ± 2.52	15.72 ± 1.90 ^a	26.12 ± 2.34	23.23 ± 4.05

a:与A组比较, $P<0.05$;b:与C组比较, $P<0.05$ 。

束后,腹腔注射2%戊巴比妥麻醉大鼠,迅速取出大鼠的肝脏及小肠组织;用预冷的生理盐水冲洗组织并用滤纸吸干表面水分,将组织转移至包埋盒中,于液氮中速冻后置于 -80°C 冰箱保存。

2.6.2 大鼠肝脏和小肠组织中UGT1A7、P-gp、BCRP mRNA表达水平检测

取各组大鼠肝脏和小肠组织适量,采用RNA快速抽提试剂盒提取其中总RNA,分析RNA纯度后,将其反转录成cDNA。然后以cDNA为模板进行PCR。PCR反应条件为:95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性15 min;95 $^{\circ}\text{C}$ 变性10 s,60 $^{\circ}\text{C}$ 退火32 s,共40个循环。以NADPH为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算UGT1A7、P-gp、BCRP mRNA的表达水平。由图3可知,与空白对照组比较,艾托格列净给药组大鼠肝脏和小肠组织中UGT1A7、P-gp、BCRP mRNA表达水平差异均无统计学意义($P>0.05$),结果见图3。

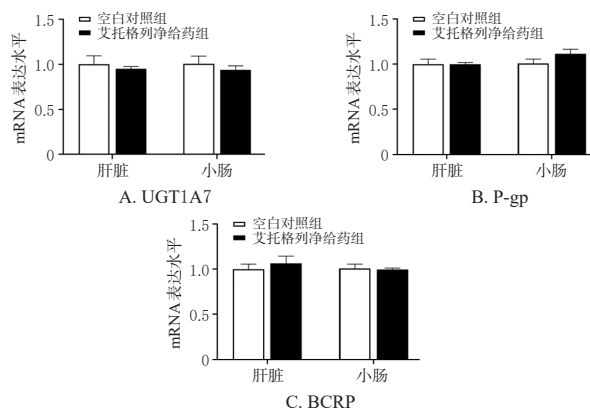


图3 各组大鼠肝脏和小肠组织中UGT1A7、P-gp、BCRP mRNA表达水平比较($\bar{x} \pm s, n=3$)

3 讨论

肿瘤患者罹患共病情况较为常见,多重用药现象十分普遍,导致药物相互作用(drug-drug interaction, DDI)发生的风险显著增加^[15-16],有研究表明,肿瘤患者中DDI发生率高达88.1%^[17]。索拉非尼和多纳非尼作为一线抗肿瘤药物,在中、晚期肝癌治疗中发挥着重要作用,临床上常与其他药物联合使用^[1]。T2DM是肝细胞癌的独立危险因素之一^[7],艾托格列净为T2DM尤其是伴肥胖患者的优选降糖药物,但艾托格列净是否影响索拉非尼和

多纳非尼的药动学过程尚不明确。本研究结果显示,艾托格列净可使索拉非尼的 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 和 c_{max} 分别下降54.7%、54.7%和47.5%,使多纳非尼的 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 和 c_{max} 分别下降43.3%、42.8%和21.6%。此外,艾托格列净可使索拉非尼和多纳非尼的CL均显著增加(分别增加126.4%和66.7%), t_{max} 均显著缩短(分别下降38.4%和49.9%)。这表明联用艾托格列净后,索拉非尼和多纳非尼在大鼠体内的排泄量增加、暴露量减少。由于暴露量下降可能使药物治疗效果不佳,因此,建议临床上艾托格列净与索拉非尼或多纳非尼联合用药时,应予以重点关注。

本研究结果表明,艾托格列净对大鼠肝脏和小肠组织中UGT1A7 mRNA的表达无明显影响,这提示艾托格列净对索拉非尼和多纳非尼代谢的影响可能不依赖于其对UGT酶的作用。索拉非尼是P-gp、BCRP外排转运体的底物^[18-19],为进一步探究潜在的机制,本研究还考察了艾托格列净对上述转运体mRNA表达的影响,结果显示,艾托格列净对P-gp、BCRP mRNA的表达无明显作用。索拉非尼、多纳非尼与艾托格列净均为高蛋白结合率药物^[5-6,11],笔者推测可能是由于联用时药物会竞争相同的蛋白结合位点,使索拉非尼或多纳非尼的游离药物浓度增加、清除加快,从而导致索拉非尼或多纳非尼的暴露量减少。

综上所述,艾托格列净可影响索拉非尼和多纳非尼在大鼠体内的药动学过程,减少两者的体内暴露量,但其作用机制可能并非是通过调控相关代谢酶和转运体;建议临床联合用药时应警惕药物治疗效果不佳可能导致的疾病进展。

参考文献

[1] 国家卫生健康委员会. 原发性肝癌诊疗指南:2024年版[J]. 临床肝胆病杂志,2024,40(5):893-918.

[2] 邹瑜斌,杨灵,肖池金. 卡瑞利珠单抗联合索拉非尼治疗晚期肝癌的临床观察[J]. 中国药房,2024,35(12):1522-1526.

[3] 李时,石亚飞,贾贝,等. 基于OpenVigil对索拉非尼和瑞戈非尼不良事件的信号挖掘与分析[J]. 肿瘤药学,2024,14(3):350-359.

[4] 秦叔逵,沈锋,周俭. 多纳非尼治疗肝细胞癌临床应用专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志,2022,27(8):749-757.

[5] PEER C J, SISSUNG T M, KIM A, et al. Sorafenib is an inhibitor of UGT1A1 but is metabolized by UGT1A9: implications of genetic variants on pharmacokinetics and hyperbilirubinemia[J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(7):2099-2107.

[6] KEAM S J, DUGGAN S. Donafenib: first approval[J]. Drugs, 2021, 81(16):1915-1920.

[7] LI X, WANG X C, GAO P J. Diabetes mellitus and risk of

hepatocellular carcinoma[J]. Biomed Res Int, 2017, 2017:5202684.

[8] SIMON T G, KING L Y, CHONG D Q, et al. Diabetes, metabolic comorbidities, and risk of hepatocellular carcinoma: results from two prospective cohort studies[J]. Hepatology, 2018, 67(5):1797-1806.

[9] GU N, PARK S I, CHUNG H, et al. Possibility of pharmacokinetic drug interaction between a DPP-4 inhibitor and a SGLT2 inhibitor[J]. Transl Clin Pharmacol, 2020, 28(1):17-33.

[10] 程钱,邹舒鹏,孙明辉. 新一代钠-葡萄糖共转运体-2抑制剂艾托格列净在糖尿病及特殊人群中的治疗价值[J]. 中国新药杂志,2023,32(11):1099-1107.

[11] 国家老年医学中心,中华医学会老年医学分会,中国老年保健协会糖尿病专业委员会. 中国老年糖尿病诊疗指南:2024版[J]. 协和医学杂志,2024,15(4):771-800.

[12] 刘洪涛,张磊,黄志云,等. 水飞蓟宾对索拉非尼在大鼠体内药动学的影响及机制研究[J]. 中草药,2023,54(21):7104-7110.

[13] KARBOWNIK A, MIEDZIASZCZYK M, GRABOWSKI T, et al. *In vivo* assessment of potential for UGT-inhibition-based drug-drug interaction between sorafenib and tapentadol[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 130:110530.

[14] KARBOWNIK A, SZKUTNIK-FIEDLER D, GRABOWSKI T, et al. Pharmacokinetic drug interaction study of sorafenib and morphine in rats[J]. Pharmaceutics, 2021, 13(12):2172.

[15] LEBLANC T W, MCNEIL M J, KAMAL A H, et al. Polypharmacy in patients with advanced cancer and the role of medication discontinuation[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(7):e333-41.

[16] CHENG J J, AZIZODDIN A M, MARANZANO M J, et al. Polypharmacy in oncology[J]. Clin Geriatr Med, 2022, 38(4):705-714.

[17] KONI A A, NAZZAL M A, SUWAN B A, et al. A comprehensive evaluation of potentially significant drug-drug, drug-herb, and drug-food interactions among cancer patients receiving anticancer drugs[J]. BMC Cancer, 2022, 22(1):547.

[18] VASILYEVA A, DURMUS S, LI L, et al. Hepatocellular shuttling and recirculation of sorafenib-glucuronide is dependent on Abcc2, Abcc3, and Oatp1a/1b[J]. Cancer Res, 2015, 75(13):2729-2736.

[19] CHEN M Q, NEUL C, SCHAEFFELER E, et al. Sorafenib activity and disposition in liver cancer does not depend on organic cation transporter 1[J]. Clin Pharmacol Ther, 2020, 107(1):227-237.

(收稿日期:2024-11-07 修回日期:2025-02-11)

(编辑:唐晓莲)