

临床科室应用 HSA 受患儿病种、医师经验、家庭经济等影响。本研究从总药品费用、总 HSA 费用进行了 HSA 费用分析。此外为提高准确性与可比性,按不同科室进行 HSA 费用统计。新生儿科室 HSA 费用占比偏低,分析原因主要是患儿同时应用其他血液制品(如 IVIG)、同时进行肠外营养。PICU 人均药品费用与 HSA 费用低,主要因为 PICU 是新增设病区,本次研究期间仅收治 1 例患儿,因“呼吸心跳骤停”入院,住院时间仅 1 d。

通过建立儿科 HSA 临床应用评价标准、分析不合理原因,帮助临床医师提高 HSA 应用的合理性。LIKERT 五分量表快速直观地获取受试者对某主题的认同程度并对其进行量化,操作性强、效度和信度高及分析性强^[2]。运用该法评分筛选并确定 HSA 临床应用评价指标,通过指标重要性评分可反映出专家组对该指标重要性的总体态度,但存在一定主观性。同时本研究存在点评样本量不足缺点。

参考文献:

- [1] 欧阳生珀, 童荣生. 人血白蛋白的合理应用概述[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(4): 425-429.
- [2] 韩广华, 樊博. 李克特式量表语义差异对科学测量的影响[J]. 科技进步与对策, 2017, 34(20): 1-6.
- [3] COSTA D N, PASSONI N M, LEYENDECKER J R, et al. Diagnostic utility of a likert scale versus qualitative descriptors and length of capsular contact for determining extraprostatic tumor extension at multiparametric prostate MRI [J]. Am J Roentgenol, 2018, 210(5): 1066-1072.
- [4] SHIN T, SMYTH TB, UKIMURA O, et al. Diagnostic accuracy of a five-point Likert scoring system for magnetic resonance imaging (MRI) evaluated according to results of MRI/ultrasonography image-fusion targeted biopsy of the prostate [J]. BJU Int, 2018, 121(1): 77-83.
- [5] 中华人民共和国卫生部. 处方管理办法[EB/OL]. (2007-02-14) [2018-08-30]. <http://www.nhc.gov.cn/fzs/s3576/201808/d71d4735f6c842158d2757fbaa553b80.shtml>.
- [6] 中华人民共和国卫生部. 医院处方点评管理规范(试行)[EB/OL]. (2010-02-10) [2013-06-05]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/ywfw/201306/094ebc83ddde47b5a4a63ebde7224615.shtml>.
- [7] 中国医师协会急诊医师分会. 国际严重脓毒症和脓毒症休克治疗指南[S]. 临床急诊杂志, 2018, 19(9): 567-588.
- [8] 中华医学儿科学会新生儿学组. 新生儿高胆红素血症诊断和治疗专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(10): 748.
- [9] 牛志宏. 2016 年美国生殖医学协会《中重度卵巢过度刺激综合征的预防和治疗的临床指南》解读[J]. 诊断学理论与实践, 2017, 16(3): 260-263.
- [10] 中华人民共和国卫生部. 北京市医疗机构处方专项点评指南(试行)[EB/OL]. (2012-12-26) [2012-12-26]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s3590/201212/93a34b9643bc47c5acf138228c69a60e.shtml>.
- [11] 荣春玲, 孟倩颖, 胡阳敏, 等. 人血白蛋白在烧伤休克复苏中的有效性和安全性研究[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(23): 2902-2906.
- [12] 宋智慧, 李荔, 王昕, 等. 人血白蛋白注射液临床应用现状及合理使用策略研究[J]. 中国药事, 2018, 32(5): 687-693.
- [13] 杨介梅, 曾嵘, 王模奎. 血清白蛋白在判断新生儿败血症预后中的临床意义[J]. 儿科药理学杂志, 2017, 23(5): 3-6.
- [14] 周红萍, 严俊, 陈晓瑾. 静注人免疫球蛋白和人血白蛋白冲管液体安全量的测定[J]. 中国临床药学杂志, 2015, 24(6): 363-366.
- [15] CAIRONI P, TOGNONI G, MASSON S, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock [J]. N Engl J Med, 2014, 370(15): 1412.
- [16] 中华医学会神经病学分会. 中国脑出血诊治指南(2019)[S]. 中华神经科杂志, 2019, 52(12): 994-1005.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2021-10-10 修回日期:2021-12-05)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.01.002

· 论 著 ·

环孢素在溃疡性结肠炎模型大鼠体内的药物代谢动力学研究

刘雄志¹, 叶勇峰² (1. 重庆医科大学附属儿童医院, 重庆 400014; 2. 中山大学附属第五医院, 广东珠海 519000)

[摘要]目的:探讨环孢素(CsA)在葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导溃疡性结肠炎(UC)模型大鼠体内的药物代谢动力学(药动学)特征。方法:将 12 只 SPF 级 SD 大鼠按随机数表法分为 UC 模型组和正常对照组各 6 只,UC 模型组大鼠给予 5% DSS 连续自由饮用 7 d 诱导建立 UC 模型,正常对照组大鼠正常饲养。第 8 天分别给予两组大鼠灌胃 CsA 15 mg/kg,并于给药前和给药后不同时间点采血,测定 CsA 的血药浓度,比较两组大鼠主要药动学参数。结果:与正常对照组相比,UC 模型组 CsA 的体内暴露强度增加,药时曲线下面积(AUC)增加 35.69%,半衰期延长 34.94%,体内滞留时间(MRT)延长 23.17%,体内清除率下降 28.00%(P 均 <0.05)。结论:CsA 在大鼠体内的药动学会受到 UC 状态的影响而导致 CsA 吸收增加,代谢减慢,CsA 体内的暴露强度增加,其具体作用机制还需要进一步研究。本研究结论可为 CsA 的安全用药研究提供参考。

[关键词]环孢素;溃疡性结肠炎;药代动力学;CYP3A;P 糖蛋白

[中图分类号]R969.1

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2023)01-0004-05

作者简介:刘雄志(1986.07-),男,大学本科,药师,主要从事医院药学及药学编辑工作,E-mail: 625057017@qq.com。

通讯作者:叶勇峰(1986.03-),男,大学本科,主管药师,主要从事医院药学、药理学工作,E-mail: gdyoha@163.com。

Pharmacokinetics of Cyclosporine in Rats with Dextran Sulfate Sodium Induced Ulcerative Colitis

Liu Xiongzi¹, Ye Yongfeng² (1. Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China; 2. The Fifth Affiliated Hospital Sun Yat-Sen University, Guangdong Zhuhai 519000, China)

[Abstract] Objective: To investigate the pharmacokinetics of cyclosporine (CsA) in rats with ulcerative colitis (UC) induced by sodium glucan sulfate (DSS). **Methods:** Twelve rats were randomly divided into two groups: the control group (normal feeding) and the UC group (5% DSS free drinking for 7 days to induce the UC model). On the 8th day, rats in both groups were given CsA 15 mg/kg by gavage. Blood collection was performed before and after the administration, the plasma concentration was detected and the main pharmacokinetic parameters were compared between groups. **Results:** Compared with the control group, the exposure intensity of CsA in the UC group was significantly increased, the area under the curve (AUC) was increased significantly by 35.69%, the half-life was extended by 34.94%, the retention time (MRT) was also extended by 23.17%, and the drug elimination rate was decrease significantly by 28.00% ($P<0.05$). **Conclusion:** The pharmacokinetics of CsA in rats can be changed by UC disease status. Metabolism decline, half-life extension, and increased exposure intensity, may be related to the increased CsA absorption. This study provides references for the safe use of CsA in clinical.

[Keywords] cyclosporine; ulcerative colitis; pharmacokinetic; CYP3A; P glycoprotein

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种病因尚未明确的结肠和直肠慢性非特异性炎症性疾病。它与克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 组成慢性炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 的两种主要形式。UC 主要症状包括血性腹泻、腹痛、里急后重和体质量减轻等, 由于其难治性, 在临床上被称为“不死的癌症”^[1]。尽管病因未明, 越来越多的研究表明基因、环境、免疫以及肠道菌群等因素在 UC 的发病中扮演着重要角色^[2-3]。流行病学调查^[4]显示, UC 发病率近十年来呈上升趋势, 尤其是在西方国家 (每年上升 0.5%)。目前的指南推荐根据疾病的严重程度, 选用不同的药物进行治疗, 包括柳氮磺吡啶、糖皮质激素、氨基水杨酸、硫嘌呤类药物、抗肿瘤坏死因子、钙调磷酸酶抑制剂等^[1,5]。环孢素 (cyclosporine, CsA) 是一种用于治疗激素依赖或耐药及重度 UC 的免疫抑制剂。临床研究表明, CsA 在激素抵抗型及重度 UC 治疗上具有良好的表现^[6-7], 但随之而来的毒副作用也引起了大家的担忧^[8]。CsA 主要在小肠吸收, 经肝脏代谢, 90% 经胆汁排出, 作为经 P 糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 和细胞色素 P450 3A (CYP3A) 代谢的药物, 许多因素通过影响 P-gp 和 CYP3A 的活性干扰 CsA 的吸收和代谢过程, 造成血药浓度波动, 导致其表现出口服生物利用度 (10%~60%) 低且个体差异大的特点^[9], 因而长期用药不良反应 (ADR) 发生率较高。临床使用时, 建议通过治疗药物监测 (TDM) 测定 CsA 谷浓度以及时调整剂量^[10]。近年来, 人体疾病发生和发展过程中药物的药物代谢动力学/药效动力学 (PK/PD) 被广泛研究^[11], 其主要通过影响药物代谢酶和转运体的异常表达而引起药效与毒性的改变^[12]。目前已有研究揭示, UC 可以通过改变 I、II 相代谢酶以及肠道菌群的活性来影响相关药物的代谢^[13-16]。那么 UC 状态下, 疾病对药物代谢酶的影响是否会对 CsA 的体内药动学产生影响, 尚无相关报道。本研究通过葡聚糖硫酸钠 (DSS) 诱导 SD 大鼠建立 UC 模型, 比较 CsA 在 UC 和正常状态下体内代谢的差异, 以评价药物在 UC 状态下的药

动学过程, 同时为临床个体化用药提供初步参考。

1 材料

SPF 级 SD 雄性大鼠 12 只, 体质量 (230±20) g, 购自广州中医药大学动物实验中心, 合格证号 SCXK (粤) 2018-0072。多通道荧光免疫定量分析仪 (D20, 北京丹大生物技术有限公司); NI-2RC 型涡旋仪 (美国热电仪器公司); 环孢素软胶囊 (杭州中美华东制药有限公司, 批号 191147); 环孢素荧光免疫层析法测定试剂盒 (北京丹大生物技术有限公司, 批号 20190414), 试剂盒包含测试卡、缓冲液 A (磷酸盐缓冲液 pH 7.2±0.2)、缓冲液 B (表面活性剂 1)、缓冲液 C (表面活性剂 2, 每管 80 μL)、缓冲液 D (荧光标记单克隆抗体) 和校准信息卡; 葡聚糖硫酸钠 (DSS, 相对分子量 36 000~40 000, 美国 Sigma-Aldrich 公司)。

2 方法

2.1 动物 UC 模型建立

将 12 只 SPF 级 SD 大鼠按随机数表法分为 UC 模型组和正常对照组各 6 只。开始造模前, 将所有大鼠适应性喂养 1 周, UC 模型组给予 5% DSS 连续自由饮用 7 d, 正常对照组给予正常饮水, 所有动物正常饮食, 在室温 (20±2)℃、湿度 (50±5)%、12 h 昼夜交替条件下饲养。

2.2 标本采集与血药浓度检测

造模 7 d 后, 禁食 1 晚 (12 h), 第 2 天给正常对照组和 UC 模型组大鼠灌胃 CsA 15 mg/kg (用生理盐水配制, 0.5 mg/mL), 分别于给药前和给药后 10 min、30 min、1 h、2 h、3 h、4 h、6 h、8 h、12 h、24 h 眼眶后静脉丛取血 0.25 mL, 置于 EDTA 抗凝管中。从抗凝管中吸取 0.2 mL 全血加入 100 μL 缓冲液 A 中, 再加入 400 μL 缓冲液 B, 立即涡旋混匀 10 s, 室温下 10 000 r/min 离心 5 min, 然后吸取 20 μL 上清液加入缓冲液 C 中, 充分混匀 10 s, 再加入 30 μL 缓冲液 D, 混匀 5~10 s, 静置 5 min, 取上清液 80 μL 加到检测卡的加样孔中, 水平静置 10 min, 上机

前先将试剂盒中的校准信息录入,随后将检测卡放入多通道荧光免疫定量分析仪中,读取结果。

2.3 统计学方法

全血中 CsA 的最大浓度($C_{\max}$)和清除时间($T_{\max}$)由实际检测结果得出,其他参数采用 DAS 3.2 软件对血药浓度测定结果进行处理,计算非房室模型统计矩参数,计算结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。应用 SPSS 25.0 软件,采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 DSS 诱导大鼠 UC 模型的建立

造模过程中,UC 模型组大鼠整体出现毛色灰暗、精神萎靡等现象,活动度、体质量和食量逐步下降,造模第 3 天开始出现腹泻,至造模结束时(第 7 天)普遍出现便血症状;从造模第 4 天开始,体质量较正常对照组出现明显下降(图 1A)。采用 UC 大鼠疾病活动指数(disease activity index, DAI)对造模后症状进行评分(表 1), $DAI \geq 2$ 分提示造模成功^[15]。造模结束时 UC 模型组和正常对照组的 DAI 分别为 (3.56 ± 0.29) 分和 0 分($P < 0.01$)。造模第 7 天,UC 模型组大鼠结肠重量/长度值较正常对照组明显增大(图 1B),HE 染色呈典型炎症性结肠炎的病理改变,如黏膜充血水肿、上皮细胞中等脱落坏死、间质可见明显炎症细胞浸润等(图 1C)。

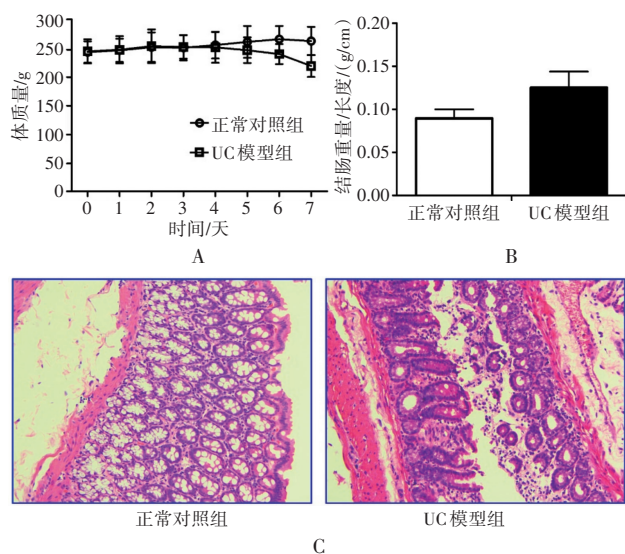


图 1 造模过程中大鼠体质量变化趋势、结肠重量/长度值和结肠病理观察

表 1 DAI 评分标准

评分	体质量下降	大便性状	便血
0 分	无	正常	无
1 分	1%~5%	-	-
2 分	6%~10%	松散	隐血
3 分	11%~20%	-	-
4 分	>20%	稀便	肉眼可见

注:DAI=(体质量下降分数+大便性状分数+便血分数)/3

3.2 UC 对 CsA 在大鼠体内的药动学影响

根据血药浓度测定结果,以时间为横坐标、血药浓

度为纵坐标,分别绘制 CsA 在正常和 UC 大鼠体内的药时曲线(图 2)。与正常对照组相比,UC 模型组 CsA 的体内暴露强度增加,AUC 增加 35.69%,半衰期($t_{1/2}$)延长 34.94%,体内滞留时间(MRT)延长 23.17%,体内的清除率(CL_z/F)下降 28.00%(P 均 <0.05)。提示 UC 状态下给予 CsA 时,其药物代谢动力学特征与正常个体不一致:药物吸收加快($AUC \uparrow$),药物进入血循环增多($C_{\max} \uparrow$),代谢变慢($t_{1/2} \uparrow$),清除排泄变慢($CL_z/F \downarrow$),MRT 延长(P 均 <0.05),见表 2。

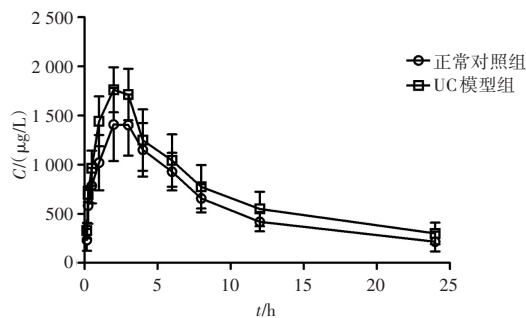


图 2 CsA 在正常大鼠和 UC 模型大鼠的药时曲线

表 2 CsA 在正常大鼠和 UC 模型大鼠体内的药动学参数

药动学参数	单位	正常对照组 (n=6)	UC 模型组 (n=6)	t	P
$C_{\max}$	μg/L	1 514.21±338.50	1 862.59±152.40	2.30	<0.05
$T_{\max}$	h	2.67±0.52	2.17±0.41	-1.85	>0.05
AUC_{0-t}	mg/(L·h)	14.22±3.26	17.81±3.67	1.80	>0.05
AUC	mg/(L·h)	15.75±3.44	21.37±4.99	2.67	<0.05
MRT	h	11.48±1.32	14.14±1.98	2.74	<0.05
$t_{1/2}$	h	6.84±1.24	9.23±2.20	2.32	<0.05
V_z/F	L/kg	9.81±2.81	9.57±2.37	-0.16	>0.05
CL_z/F	L/(h·kg)	1.00±0.25	0.72±0.15	-2.33	<0.05

4 讨论

药物对身体的作用在疾病与健康状态下的差异,是目前药理学领域重要的研究方向,越来越多的医学和药学研究开始关注不同疾病状态下体内代谢酶活性的改变及其对药物吸收、分布、代谢和排泄的影响^[17-20],这对于促进合理用药、减少不良反应具有现实意义。与健康身体相比,疾病状态下,体内环境稳态、新陈代谢程度、激素水平及组织器官结构和功能均有不同程度的损伤和改变。承担药物处置的转运蛋白和代谢酶受疾病状态影响,发生异常调控,导致平衡状态被打破,有可能改变药物的药动学行为而影响药物疗效,同时疾病本身可能加重或诱发严重的不良反应^[21-22]。

近年来已有一些研究开始关注 UC 对药物代谢行为的影响。胡楠等^[16]、Hu N 等^[23]考察 UC 疾病下奥美拉唑在体内和体外的代谢特征,结果显示,与正常大鼠相比,UC 大鼠奥美拉唑的血药浓度升高, AUC_{0-t} 增加,而清除率下降;体外实验证明,UC 大鼠肝和肠微粒体中的 CYP1A2、CYP3A1 以及 CYP2C19 活性下降,但两组大鼠 CYP2D1 蛋白水平相似。类似的研究^[24-26]也进一步证

实,DSS 诱导的 UC 大鼠模型肝脏中 CYP1A2、CYP3A2、CYP2C11 和 CYP2E1 酶活性较健康大鼠显著下降,并且作者通过以睾酮作为探针底物对 CYP1A1 和 CYP3A2 的活性进行了验证,同时进一步揭示了部分 CYP450 酶系的活性降低是因为经过 UC 诱导其蛋白表达和 mRNA 水平降低。UC 不仅影响 I 相代谢酶的活性,对于 II 相代谢酶^[13]和药物转运蛋白的表达及肠道菌群的功能^[14]也有显著的影响。此外,由于炎症导致肠黏膜损伤,肠黏膜屏障功能受到影响,使得肠道菌群的结构发生改变,影响激素分泌功能,从而改变药物在体内的代谢行为^[27-28]。CsA 作为临床针对激素耐药以及重度 UC 治疗药物,其临床应用和药理作用研究越来越多,但既往的研究往往关注其疗效和机制,而忽视了疾病本身对药物代谢的影响。已有研究团队发现另一种免疫抑制剂他克莫司(FK506)在经 DSS 诱导的 UC 模型大鼠肝微粒体中的代谢速率明显受到抑制,去甲基代谢产物生成量显著减少,其主要代谢酶 CYP3A1 的表达量较正常组显著下降^[29]。CsA 与 FK506 同样为 CYP3A 酶的底物,其体内外的药动学过程同样也可能因上述蛋白表达的变化而改变。

CsA 在 UC 模型大鼠中的体内暴露强度增加除与其主要代谢酶 CYP3A 的活性下调有关外,P-gp 的表达改变很可能也是其体内药动学行为改变的另一影响因素。现有研究^[30]已证明,CsA 既是 P-gp 的底物,又是其抑制剂,若该蛋白功能受到其他因素影响,经此蛋白转运的药物在体内吸收和分布发生改变。虽然本研究没有直接证明 UC 改变 P-gp 的表达而影响 CsA 体内过程,但是已有研究证明 P-gp 的表达在 UC 状态下显著下调^[16],且进一步表明调控 P-gp 的基因多态性与 UC 的发生有关联,即 C3435T 基因变异导致 P-gp 表达下降或缺失的人群更易发生 UC^[31]。由此推测,由于 UC 状态下 P-gp 的表达受到抑制,也可能是 CsA 血药浓度上升的因素之一,加之 UC 疾病本身对肠黏膜的损伤,影响肠黏膜的屏障功能,进一步促使体内的暴露强度增加。

另有研究^[32]显示,疾病严重程度可能对影响药物的代谢程度。胡楠等^[16]证明 UC 急性期奥美拉唑的代谢产物生成明显下降,而当疾病缓解时,代谢产物生成增多,这可能与代谢奥美拉唑的 CYP2C19 在 UC 不同阶段活性的差异有关。由于药物的治疗属性,在长期使用过程中药物代谢酶以及 P-gp 活性有可能随着疾病的缓解得到纠正,从而导致药物在不同治疗阶段其 PK 行为存在差异,提示药物疗效和不良反应的评估是一个动态过程,通过血药浓度监测及时调整药物剂量,能够更好地指导临床合理用药,降低药物不良反应风险。

本研究考察了 UC 状态对 CsA 在体内的药动学影响,结果显示疾病状态下 CsA 在体内的血药浓度显著高于正常组,暴露强度和体内的滞留时间明显增加,提示由于 UC 状态,包括 CsA 在内需经 P-gp 和 CYP3A 酶转运和代谢的药物均会受其影响,血药浓度可能显著异于正常对照组,其有可能超出治疗窗,导致不良反应的发

生,有必要对该类患者进行治疗药物监测。但其具体作用机制还需要进一步研究。

参考文献:

- [1] 吴开春,梁洁,冉志华,等.炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年·北京)[J].中国实用内科杂志,2018,38(9):796-813.
- [2] OLEN O, ERICHSEN R, SACHS M C, et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a Scandinavian population-based cohort study [J]. *Lancet*, 2020, 395(10218): 123-131.
- [3] DE SOUZA H S, FIOCCHI C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 13(1): 13-27.
- [4] PORTER C K, WELSH M, RIDDLE M S, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease among participants of the Millennium Cohort: incidence, deployment-related risk factors, and antecedent episodes of infectious gastroenteritis [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 45(8): 1115-1127.
- [5] DAMIÃO A O, AZEVEDO M F, CARLOS A S, et al. Conventional therapy for moderate to severe inflammatory bowel disease: a systematic literature review [J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(9): 1142-1157.
- [6] D'HAENS G, LEMMENS L, GEBOES K, et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis [J]. *Gastroenterology*, 2001, 120(6): 1323-1329.
- [7] FUKATA N, UCHIDA K, KUSUDA T, et al. The effective therapy of cyclosporine A with drug delivery system in experimental colitis [J]. *J Drug Target*, 2011, 19(6): 458-467.
- [8] 董宁宁,周艳华,何振,等.急性重度溃疡性结肠炎的治疗进展[J].临床和实验医学杂志,2017,16(24):2491-2494.
- [9] HEBERT M F. Contributions of hepatic and intestinal metabolism and P-glycoprotein to cyclosporine and tacrolimus oral drug delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 1997, 27(2-3): 201-214.
- [10] BARNARD J B, THEKKUDAN J, RICHARDSON S, et al. Cyclosporine profiling with C₂ and C₀ monitoring improves outcomes after heart trans plantation [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2006, 25(5): 564-568.
- [11] 张晓芳,周芳,王广基,等.疾病状态下的药物代谢处置变化及其机制研究[J].药物评价研究,2019,42(3):369-377.
- [12] ATILANO-ROQUE A, RODA G, FOGUERI U, et al. Effect of disease pathologies on transporter expression and function [J]. *J Clin Pharmacol*, 2016, 56(S7): S205-S221.
- [13] 梁志强,郑彤,高兴旺.黄芩素在溃疡性结肠炎模型大鼠肝、肠微粒体中酶促反应动力学研究[J].中南药学,2016,14(12):1302-1307.
- [14] 高雪姣,李婷,魏斌,等.肠道菌群介导溃疡性结肠炎大鼠肠 CYP3A 和 P-糖蛋白的变化及机制[J].药学学报,2017,52(1):34-43.
- [15] 李雪,李力,黎赛,等.黄芩素在正常及早期肝纤维化模型小鼠体外肝、肠微粒体中 II 相代谢差异[J].中南药学,2018,16(1):49-54.
- [16] 胡楠,燕茹.奥美拉唑在葡聚糖硫酸钠诱导的溃疡性结肠炎大鼠肝肾脏微粒体中的代谢研究[J].中国医院药学杂志,2017,37(8):682-686.

- [17] 蒋艳, 陈荣, 柳丽, 等. 环孢素在 1 型糖尿病大鼠体内的药代动力学[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(17): 1665-1667.
- [18] WANG J J, ZHAI T, CHEN Y. Effects of honokiol on CYP450 activity and transporter mRNA expression in type 2 diabetic rats [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(3): 815.
- [19] CHO S J, KIM S B, CHO H J, et al. Effects of nonalcoholic fatty liver disease on hepatic CYP2B1 and in vivo bupropion disposition in rats fed a high-fat or methionine/choline-deficient diet [J]. J Agric Food Chem, 2016, 64(27): 5598-5606.
- [20] 冯星, 邱细敏, 黄亚林, 等. 平江白术多糖对腺嘌呤致大鼠肾衰模型的保护作用[J]. 食品科学, 2010, 31(9): 276-278.
- [21] 周权, 徐翔, 曾苏. 疾病状态对人体药物代谢的影响[J]. 中国药理学杂志, 2005, 40(24): 1845-1848.
- [22] ATILANO R A, RODA G, FOGUERI U, et al. Effect of disease pathologies on transporter expression and function [J]. J Clin Pharmacol, 2016, 56(Suppl 7): S205-S221.
- [23] HU N, LING J, DONG L L, et al. Pharmacokinetics of omeprazole in rats with dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis [J]. Drug metabolism and pharmacokinetics, 2020, 35(3): 297-303.
- [24] MASUBUCHI Y, HORIE T. Endotoxin-mediated disturbance of hepatic cytochrome P450 function and development of endotoxin tolerance in the rat model of dextran sulfate sodium-induced experimental colitis [J]. Drug Metab Dispos, 2004, 32(4): 437-441.
- [25] HUANG Y, HU N, GAO X, et al. Alterations of testosterone metabolism in microsomes from rats with experimental colitis induced by dextran sulfate sodium [J]. Chem Biol Interact, 2015, 232(2): 38-48.
- [26] CHALUVADI M R, NYAGODE B A, KINLOCH R D, et al. TLR4-dependent and-independent regulation of hepatic cytochrome P450 in mice with chemically induced inflammatory bowel disease [J]. Biochem pharmacol, 2009, 77(3): 464-471.
- [27] BIEN J, PALAGANI V, BOZKO P. The intestinal microbiota dysbiosis and clostridium difficile infection; is there a relationship with inflammatory bowel disease? [J]. Therap Adv Gastroenterol, 2013, 6(1): 53-68.
- [28] 张圣洁. 肠道菌群失调下的人参皂苷 Rb1 代谢处置差异表征及机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- [29] 吴衡, 刘云娣, 李雪, 等. 他克莫司在溃疡性结肠炎模型大鼠肝微粒体中的代谢研究[J]. 中南药学, 2020, 18(9): 1494-1498.
- [30] 杜迪, 李维亮, 辛华雯. 环孢素 A 的药物基因组学研究进展[J]. 中国药师, 2018, 21(4): 695-700.
- [31] 马铭泽, 杨崇美. 多药耐药基因与溃疡性结肠炎的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(34): 3530-3533.
- [32] EDWARD T M, KERRY B G, MICHELINE P M, et al. Regulation of drug-metabolizing enzymes and transporters in infection, inflammation, and cancer [J]. Drug Metab Dispos, 2008, 36(2): 205-216.

(编辑: 杨丹)

(收稿日期: 2021-07-29 修回日期: 2021-10-14)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.01.003

· 论 著 ·

腹型过敏性紫癜住院患儿营养支持分析

张艳菊¹, 史强¹, 汪滢², 杨燕¹ (1. 国家儿童医学中心, 首都医科大学附属北京儿童医院, 北京 100045; 2. 南方医科大学第五附属医院, 广州 510900)

[摘要] 目的: 了解北京儿童医院腹型过敏性紫癜(HSP)患儿住院期间营养支持现状。方法: 收集 2018 年 6-10 月首都医科大学附属北京儿童医院中医科腹型 HSP 住院患儿共 30 例, 对患儿基本信息、住院期间饮食及营养元素的补充和调整方案进行分析。结果: 患儿采用的营养元素补充及饮食调整方案不一致, 主要根据医师临床经验获得。在钙制剂、维生素、氨基酸的使用方面, 大多不符合现有指南推荐或尚无指南共识, 具体表现为钙制剂没做到根据患儿年龄、激素使用情况进行个体化调整剂量, 维生素与核黄素重复用药, 氨基酸用量不足等。结论: 腹型 HSP 患儿营养支持现状混乱, 缺乏统一规范, 应引起相关部门的重视。

[关键词] 儿童; 腹型过敏性紫癜; 营养支持

[中图分类号] R725.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2023)01-0008-04

Status of Nutritional Support in Hospitalized Children with Abdominal Henoch-Schönlein Purpura

Zhang Yanju¹, Shi Qing¹, Wangying², Yang Yan¹ (1. National Center for Children's Health, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China; 2. The Fifth Affiliated Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510900, China)

基金项目: 北京市自然科学基金资助项目, 编号 7212169。

作者简介: 张艳菊 (1984.02-), 女, 硕士, 副主任药师, 主要从事儿科临床药学工作, E-mail: daisyreyes@sina.com。

通讯作者: 杨燕 (1965.06-), 女, 博士, 主任医师, 主要从事儿科临床工作, E-mail: yy2303@sina.com。