

高原急性缺氧对大鼠药物转运体 PEPT1 及阿莫西林药代动力学的影响

罗冰峰^{1,3}, 张俊¹, 杨涛², 张娟红¹, 李文斌¹, 王昌¹,
张明霞^{1,3}, 王荣^{1,3*}

(1. 兰州军区兰州总医院全军高原损伤防治重点实验室, 甘肃 兰州 730050; 2. 甘肃省妇幼保健院药剂科, 甘肃 兰州 730050; 3. 兰州大学药学院, 甘肃 兰州 730000)

摘要: 寡肽转运体 1 (PEPT1) 与药物疗效、疾病的关联性越来越受到重视, 成为提高药物生物利用度很有前途的一种策略, 也是临床合理化给药的重要出发点。本研究考察了急进高原缺氧对大鼠 PEPT1 的表达及其底物药物阿莫西林药代动力学的影响。结果显示, 在小肠、肾脏, 高原组中 PEPT1 的 mRNA、蛋白表达显著上升 36.87%、216.21%、577.8%、535.9%; 在肝脏, PEPT1 的 mRNA 表达和蛋白却下降 43.90% 和 84.7%。与平原组相比, 高原组阿莫西林的 AUC、 t_{\max} 、 C_{\max} 、MRT、 $t_{1/2}$ 显著性增加 312.17%、63.04%、110.93%、67.11%、16.96%, V_d 明显降低 74.51%。急进高原缺氧后, 大鼠药物转运体 PEPT1 表达会发生明显的变化, 从而影响底物阿莫西林的药代动力学。

关键词: 急进高原缺氧; 寡肽转运体; 表达变化; 阿莫西林; 药代动力学

中图分类号: R963

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2017) 11-1715-07

Effect of amoxicillin on the expression of PEPT1 and pharmacokinetics upon acute hypoxia at high altitude in rat

LUO Bing-feng^{1,3}, ZHANG Jun¹, YANG Tao², ZHANG Juan-hong¹, LI Wen-bin¹,
WANG Chang¹, ZHANG Ming-xia^{1,3}, WANG Rong^{1,3*}

(1. PLA Key Laboratory of the Plateau of the Environmental Damage Control, Lanzhou General Hospital, Lanzhou Command, Lanzhou 730050, China; 2. Department of Pharmacy, Gansu Provincial Maternity and Child Care Hospital, Lanzhou 730050, China; 3. School of Pharmacy, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

Abstract: The relationship between PEPT1 (peptide transporter) and drug efficacy has drawn more and more attention in the treatment of disease. PEPT1 represents a promising strategy for improvement of drug bioavailability and an important starting point for clinical rationalization of drug selection. The effect of PEPT1 on transport and pharmacokinetics of amoxicillin was investigated under hypoxia condition at high altitude in rat. The mRNA and protein expressions of PEPT1 were increased by 36.87%, 216.21%, 577.8% and 535.9% respectively in the hypoxia group in the small intestine and kidney of rats. However, the mRNA and protein expressions of PEPT1 were reduced by 43.90% and 84.7% in the liver. Compared with the control group, the AUC, t_{\max} , C_{\max} , MRT and $t_{1/2}$ of amoxicillin were significantly enhanced by 312.17%, 63.04%, 110.93%, 67.11% and 16.96% respectively in the hypoxia group, while the CL was significantly decreased by 74.51%.

收稿日期: 2017-06-11; 修回日期: 2017-08-31.

基金项目: 国家科技重大专项 (2008ZXJ09014-010); 国家自然科学基金资助项目 (81403004, 81401552, 81673508); 全军后勤科研“十二五”重大项目 (AWS14L0005); 全军医学科研“十二五”重点项目 (BWS12J012).

*通讯作者 Tel: 86-931-8994675, E-mail: wangrong-69@163.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2017-0562

After acute exposure to high altitude, the expressions of drug transporter PEPT1 were distinctly changed in rat tissues, which can affect the pharmacokinetics of amoxicillin.

Key words: acute hypoxia at high altitude; peptide transporter; expression change; amoxicillin; pharmacokinetics

在急性或长期暴露于高原缺氧环境后, 常规药物如碳酸酐酶抑制剂乙酰唑胺^[1]、解热镇痛剂乙酰水杨酸^[1]、皮质类固醇泼尼松龙^[2]、利尿剂呋塞米^[3]、抗菌剂磺胺甲噁唑^[4]、抗生素庆大霉素^[1]的药代动力学会发生明显变化, 从而影响药物的治疗效果, 并可能伴随不良反应的发生, 而目前高原缺氧对药物体内处置过程影响的研究主要集中在 CYP450 酶^[5]。但众所周知, 口服给药是最受患者欢迎, 也是临床最常见的给药途径, 药物发挥作用的关键在于吸收, 当药物经细胞转运途径吸收时, 摄取型药物转运体成为一个重要的传递系统^[6]。该类转运体底物广泛, 在多个正常组织都有分布, 比如小肠、肝脏、肾脏, 这就暗示着它们在药物体内动态过程中发挥着举足轻重的作用。寡肽转运体 1 (PEPT1) 是目前摄取型转运体中最受关注、研究最深入也是应用最广泛的一种转运载体^[7], 它丰富表达于小肠上皮细胞顶膜^[8], 同时在肾脏近曲小管上皮细胞、肝外胆管细胞、血液-房水、血液-视网膜屏障等都有分布^[9]。其对体内二肽、三肽等营养成分、肽类及拟肽类药物, 如 β -内酰胺类抗生素、肾素抑制剂、抗肿瘤药物、血管紧张素转化酶抑制剂、多巴胺受体拮抗剂和凝血酶抑制剂的胞内摄取起着重要的作用^[10]。但目前有关高原缺氧条件下 PEPT1 的表达、底物吸收及药代动力学参数变化的研究鲜有报道。

本实验通过急进高原 4 300 m 缺氧, 研究大鼠小肠、肝脏、肾脏组织中 PEPT1 的表达及底物阿莫西林药代动力学的变化规律, 期望能为今后高原低氧低压环境中药理学及药效学的研究提供一些新的策略和出发点, 从而为高原地区合理化用药提供一定的临床指导作用。

材料与方法

材料 健康 Wistar 雄性大鼠 (上海 SLAC 实验动物有限公司, 合格证编号为 2007000557139), 阿莫西林胶囊 (哈药集团制药总厂, 批号: A130335827, 规格 0.25 g), 阿莫西林对照品 (中国药品生物制品检定院, 批号: A100423092, 纯度: 99.0%)。

仪器 API3200 三重四极杆串联质谱仪 (美国 Applied Biosystems 公司), UFLC-20A 高效液相色谱

仪 (日本岛津公司), SpectraMax i3 酶标仪 (美国 Molecular Devices 有限公司), ViiATM 7 DX 实时定量荧光 PCR 仪 (美国 Applied Biosystems 有限公司), ABI 9700 型 PCR 仪 (美国 Applied Biosystems 有限公司), Western Blot 印迹转移电泳仪 (美国 Bio-Rad 公司), ChemiDoc-It2610 化学发光成像系统 (美国 UVP 公司), M398419 自动切片机、EG1150H 自动包埋机、ASP-200S 自动脱水机 (德国 Leica 有限公司) 等。

试剂 Anti-PEPT1 抗体 (美国 Santa Cruz Biotechnology 公司), Anti- β -actin 抗体 (英国 Abcam 公司); 山羊抗小鼠二抗、山羊抗兔二抗 (北京中杉金桥公司), BCA 蛋白浓度测定试剂盒 (北京索莱宝公司科技有限公司), ProteoExtract[®] Transmembrane Protein Extraction Kit (德国 Novagen 公司), TRIzol[®] Reagent (TaKaRa, Japan), PrimeScriptTM RT Master Mix (TaKaRa, Japan), SYBR[®] Premix Ex TaqTM II (TaKaRa, Japan), 引物合成 (TaKaRa, Japan), 乙腈 (色谱级, 德国 Merck 公司), 甲酸 (色谱级, 美国 Dima 公司), 其他试剂均为国产分析纯。

动物分组与处理 SPF 级健康雄性 Wistar 大鼠, 体质量 200 ± 20 g, 随机分为平原组和高原组, 每组 6 只。平原组: 于上海第二军医大学药学院动物实验室中饲养; 高原组: 航空运输急进到兰州, 立即改用恒温箱式货车将大鼠转运到青海省玛多县花石峡镇, 途中给予纯净水, 标准饲养, 整个急进过程于 12 h 内完成。

大鼠血气指标测定 平原组和高原组大鼠以腹腔注射 10% 水合氯醛溶液 0.8 mL 进行麻醉, 解剖后使用含少量肝素钠湿润管壁的一次性 1 mL 注射器采集腹主动脉血 0.5 mL, 按照 Lee 等^[11]报道的方法立即用动物电解质与血气分析仪进行血气分析。测定指标: 血清碳酸氢盐浓度 (HCO_3^-)、缓冲碱 (BB)、标准碳酸氢盐 (SBC)、碱剩余 (BE)、动脉血氧饱和度 (SaO_2)、动脉二氧化碳分压 (PaCO_2)、动脉氧分压 (PaO_2)。

大鼠组织病理切片观察 大鼠麻醉解剖后, 小心摘取小肠、肝脏、肾脏组织, 避免机械性损伤及挤压, 充分固定在 10% 甲醛溶液中。之后, 洗涤与脱水, 二甲苯透明处理, 浸蜡、包埋, 然后用苏木精-伊红染色、脱水, 中性树脂封片, 最后在光学显微镜下观察

病理变化。

Real-Time PCR 法测定大鼠各组织中 PEPT1 mRNA 水平 各组动物预处理完后, 腹腔注射 10% 水合氯醛溶液 0.8 mL, 摘取小肠、肝脏、肾脏组织, 用预冷的 0.9% 氯化钠注射液冲洗组织, 滤纸吸干后放进组织收集盒中, 并于 -80 °C 冰箱冻存。采用 Trizol 等试剂提取小肠、肝脏、肾脏组织总 RNA 后, 按逆转录试剂盒 (PrimeScript™ RT Master Mix) 操作步骤在 ABI 9700 型 PCR 仪进行 RT 反应: 37 °C 15 min, 85 °C 15 s, 4 °C。根据 PEPT1 及内参 β -actin 的基因全长序列分别设计引物, PEPT1 引物: 上游 5'-GATGGCTGCCTGGAAGTGAA-3', 下游 5'-CCACGGTTAGAGCCATCCTG-3', 长度 193 bp; β -actin 引物: 上游 5'-GAGATTACTGCCCTGGCTCCTA-3', 下游 5'-ACTCATCGTACTCCTGCTTGCTG-3', 长度 150 bp。按照说明, 使用 SYBR® Premix Ex Taq™ II 试剂盒, 以 2 μ L 的 cDNA 为模板, 在 ViiA™ 7 DX 实时定量荧光 PCR 仪上进行 PCR 扩增反应。反应条件为: 95 °C 预变性 30 s; 95 °C 反应 5 s, 60 °C 退火 31 s, 运行 40 个循环, 熔解曲线生成的反应程序为: 95 °C 15 s, 60 °C 1 min, 95 °C 15 s。采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法比较各样本中 PEPT1 转运体 mRNA 表达的差异。

Western blot 检测大鼠各组织中 PEPT1 的表达 根据 Transient Membrane Protein Extraction Kit 说明书操作提取膜蛋白, 蛋白浓度使用 BCA 试剂盒测定。通过 10% 聚丙烯酰胺凝胶 (SDS-PAGE) 分离蛋白质样品, 并在恒定电流 300 mA 下转移至聚偏二氟乙烯膜 (PVDF)。5% 脱脂奶粉封闭 2 h, 4 °C 过夜孵育一抗 anti-PEPT1 antibody, anti- β -actin antibody。接着用 TBST 冲洗 4 次 (每次 8 min) 后, 将膜与合适稀释浓度的二抗在室温摇床上孵育 2 h。之后, 弃去抗体溶液, 用 TBST 洗涤 4 次 (每次 8 min)。使用 ECL Plus Western 印迹检测试剂进行化学发光检测, 随后使用 ChemiDoc™ XRS 成像系统进行成像。所得图像用 Image J 1.46 软件检测每个泳道条带的相对光密度。以 β -actin 作为内参, 计算 PEPT1 蛋白的相对表达量。

阿莫西林药代动力学测定 各组大鼠禁食 12 h 后, 给予阿莫西林 (给药剂量: 48 mg·kg⁻¹) 灌胃, 并在给药前 0、0.3、0.6、1、1.5、2、3、4、6、8、12 和 24 h 时间点从大鼠眼眶后静脉丛取血 0.3 mL, 迅速加入预先肝素润湿的离心管中, 4 000 r·min⁻¹ 离心 5 min, 取上清液于 -20 °C 冰箱中保存备用。准确吸取 30 μ L 血浆, 加入乙腈 75 μ L, 涡旋振荡 1 min, 13 000 r·min⁻¹ 高速离心 5 min 后取上清液, 进样量 10 μ L。

采用高效液相色谱-串联质谱法 (HPLC-MS/MS) 测定阿莫西林血药浓度。

统计学处理 采用 SPSS 16.0 统计软件进行统计学分析。结果以平均值 \pm 标准偏差 ($\bar{x} \pm s$) 的形式表示, 两组之间比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为有显著性差异。

结果

1 血气指标分析

血气指标结果如表 1 所示。与平原组相比, 高原组中大鼠 HCO₃⁻、SBC、BB、BE、PaCO₂、PaO₂ 和 SaO₂ 分别显著降低 1.48%、28.02%、13.50%、362.03%、473.24%、35.69%、45.26% 和 8.20%, 在统计学上都具有意义 ($P < 0.01$)。

Table 1 Analysis of blood gas indicators. $n = 6$, $\bar{x} \pm s$. ** $P < 0.01$ vs plain group. HCO₃⁻: Concentration of HCO₃⁻ in serum; SBC: Standard bicarbonate; BB: Buffer base solution; BE: Buffer excess; PaCO₂, PaO₂: Partial pressure of CO₂, O₂ in artery; SaO₂: Saturation of O₂ in artery

| Blood gas indicator | Plain group | High altitude group |
|---|-------------------|---------------------|
| HCO ₃ ⁻ /mmol·L ⁻¹ | 26.20 \pm 1.53 | 18.86 \pm 0.84** |
| SBC/mmole·L ⁻¹ | 25.63 \pm 0.82 | 22.17 \pm 0.51** |
| BB/mmole·L ⁻¹ | 1.58 \pm 0.57 | -2.86 \pm 1.19** |
| BE/mmole·L ⁻¹ | 1.42 \pm 0.73 | -5.30 \pm 1.15** |
| PaCO ₂ /mmHg | 41.83 \pm 2.39 | 26.90 \pm 1.40** |
| PaO ₂ /mmHg | 102.13 \pm 2.62 | 55.91 \pm 4.77** |
| SaO ₂ /% | 98.30 \pm 0.54 | 90.24 \pm 2.08** |

2 急进高原缺氧大鼠各组织病理变化

急进高原缺氧后大鼠小肠、肝脏、肾脏 3 个处置器官病理变化如图 1 所示。平原组大鼠小肠、肝脏、肾脏结构正常、清晰、完整, 没有明显病变, 而高原组大鼠小肠损伤严重, 绒毛上皮脱落, 固有层、黏膜肌层、黏膜下层厚度增加, 炎症细胞浸润严重; 肝小叶中央静脉有炎症细胞浸润, 周围血管出现轻微充血; 肾组织中肾小球系膜细胞、间质细胞增生, 肾小囊腔变窄。

3 急进高原缺氧对大鼠各组织中 PEPT1mRNA 表达的影响

平原组与高原组大鼠 PEPT1 的 mRNA 表达水平测定结果见表 2。从结果可以看到, 与平原组比, 急进高原缺氧组中药物转运体 PEPT1 mRNA 表达在不同组织中变化趋势不一样。在小肠, 高原组中 PEPT1 的 mRNA 表达显著性增加 36.87% ($P < 0.01$); 在肝脏, PEPT1 的 mRNA 表达降低了 43.9% ($P < 0.01$); 在肾脏, PEPT1 在高原缺氧后 mRNA 表达明显升高 216.21% ($P < 0.01$)。

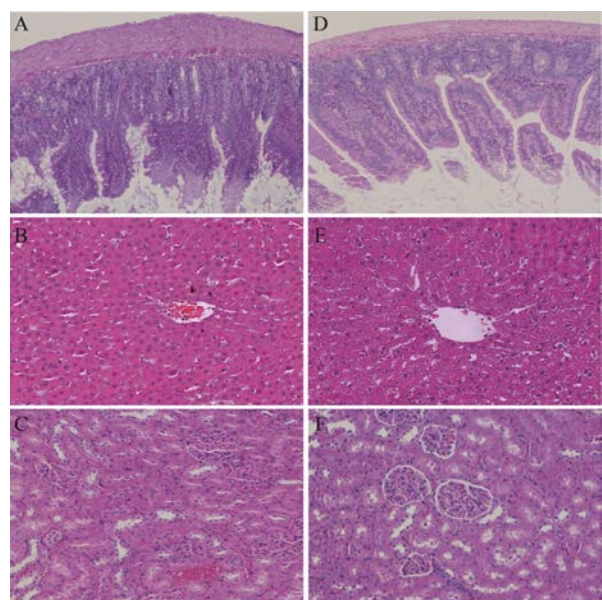


Figure 1 Histopathological changes in rat small intestine (HE, $\times 100$, A and D), liver (HE, $\times 200$, B and E), and kidney (HE, $\times 200$, C and F) after acute hypoxia at high altitude. A, E, F: Plain group; B, C, D: High altitude group

Table 2 mRNA expression levels of peptide transporter 1 (PEPT1) after acute hypoxia at high altitude. $n = 6$, $\bar{x} \pm s$. ** $P < 0.01$ vs plain group

| Organ | Plain group | High altitude group |
|-----------------|------------------|-----------------------|
| Small intestine | 0.952 ± 0.10 | $1.303 \pm 0.07^{**}$ |
| Liver | 0.994 ± 0.11 | $0.558 \pm 0.05^{**}$ |
| Kidney | 0.975 ± 0.04 | $3.083 \pm 0.27^{**}$ |

4 缺氧对大鼠各组织中 PEPT1 蛋白表达的影响

通过蛋白质印迹分析来评估小肠、肝脏、肾脏中 PEPT1 的蛋白表达水平。平原组、急进高原缺氧组大鼠小肠、肝脏、肾脏组织 PEPT1 蛋白表达水平结果见图 2。从结果可以看到，与平原组相比，高原组小肠和肾脏组织中 PEPT1 的蛋白表达显著升高，分别是平原组的 (6.78 ± 0.17) 、 (6.36 ± 0.08) 倍 ($P < 0.01$)；然而，急性暴露于高原后，PEPT1 在肝脏中的蛋白表达与平原组相比显著降低 84.7% ($P < 0.01$)，这些结果与 mRNA 表达水平的变化一致。

5 缺氧对 PEPT1 底物阿莫西林药代动力学变化的影响

口服给药后阿莫西林具体药代动力学参数变化如图 3 所示，急进高原缺氧后，阿莫西林 AUC、 t_{max} 、 C_{max} 在高原组中显著性增加 312.17%、63.04% 和 110.93% ($P < 0.05$)，与平原组相比，高原组阿莫西林的 MRT、 $t_{1/2}$ 明显升高 67.11%、16.96% ($P < 0.05$)。急进高原缺氧后，阿莫西林 CL 显著降低 74.51% ($P < 0.05$)。

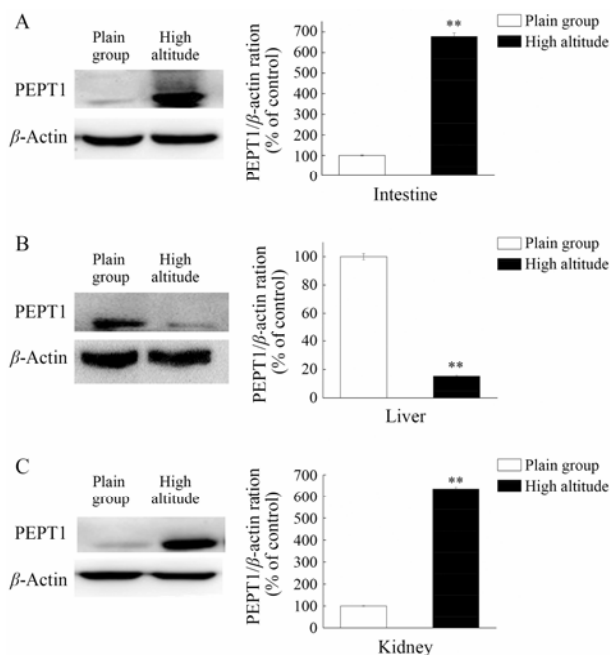


Figure 2 Protein expression of PEPT1 in rat intestine (A), liver (B) and kidney (C) after acute hypoxia at high altitude. $n = 6$, $\bar{x} \pm s$. ** $P < 0.01$ vs plain group

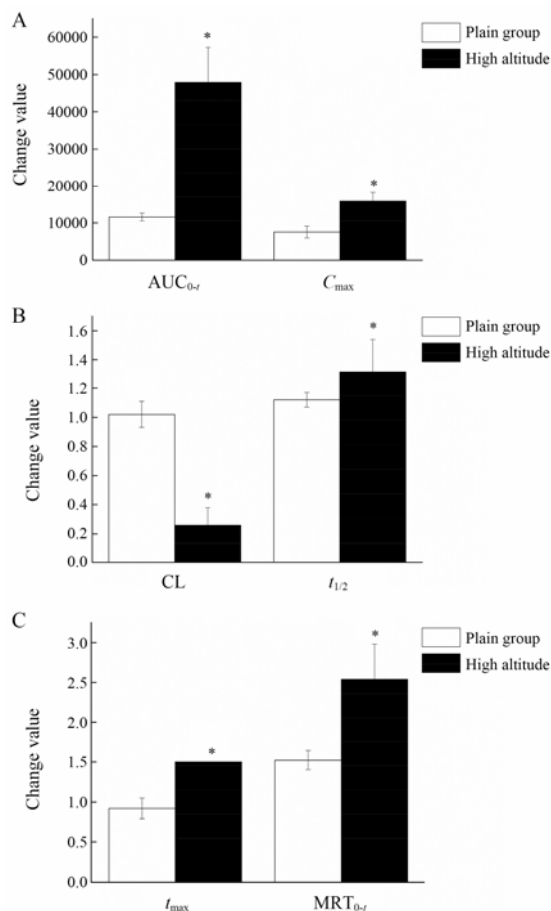


Figure 3 Pharmacokinetic parameters (A–C) after oral administration of amoxicillin ($48 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$). $n = 6$, $\bar{x} \pm s$. * $P < 0.05$ vs plain group

讨论

本实验首先对大鼠在急进高原缺氧后生理病理参数进行了研究。由血气结果分析可知,与平原组相比,高原组大鼠 PaO_2 、 SaO_2 显著性下降,表明急进高原环境后,空气中的氧分压低,呼吸进入机体的氧也相应减少,不能完全满足机体需要,出现缺氧性低氧血症。 PaCO_2 、 HCO_3^- 、SBC、BB、BE 都明显降低,表明急进高原后,大鼠出现代偿性呼吸性碱中毒并代谢性酸中毒的代谢障碍,为维持能量代谢,机体进行无氧呼吸,在短时间内乳酸在体内堆积,血液 pH 值降低,其结果与 Mitra 等^[12]研究发现一致。血气分析是医学上常用于判断机体是否存在酸碱平衡失调以及缺氧和缺氧程度等的检验手段。本研究结果表明,急性暴露高原后,大鼠确实出现缺氧症状,同时体内酸碱失衡,代谢出现障碍。病理结果显示,急进高原缺氧后,大鼠小肠、肝脏、肾脏均出现一定程度的损伤,这与相关文献报道一致^[13-16]。这些变化可能会对不同组织器官中药物转运体的合成、表达产生一定的影响,从而影响药物在体内的药代动力学。

作为介导药物胞内摄取的药物转运体 PEPT1,是目前研究最深入、最先得到应用的一种转运体,参与内源性分子和许多药物的吸收,是目前药物主动靶向传递系统中非常有前景的靶点,是提高药物生物利用度的很有前途的策略,也是处方前研究和临床合理化给药的重要出发点。有文献报道,缺氧可致 PEPT1 的表达下调,如 CoCl_2 所致结肠癌 T84 细胞化学性缺氧后,PEPT1 mRNA 水平下降^[17],缺氧/再氧化 Caco-2 特异性损伤细胞模型中,PEPT1 的表达降低^[18]。但也有研究表明在一些其他缺氧环境中,PEPT1 的表达出现升高的趋势。如 Gonzalez 等^[19]发现两个人类胰腺癌细胞系 AsPc-1 和 Capan-2 中 PEPT1 呈现高表达。Viennois 等^[20]通过将小鼠小肠长皮细胞中 PEPT1 过表达或敲除,用氧化偶氮甲烷/葡聚糖硫酸钠诱导结肠直肠癌 (CAC) 模型,评估 PEPT1 在 CAC 的作用,发现肿瘤大小与 PEPT1 的过表达有关。有趣的是,一些病理状况如结肠炎等炎症微环境可以诱导缺氧信号,一般又将这种现象描述为“炎性缺氧”。越来越多的研究表明在小肠慢性炎症疾病,如炎症性肠病 (IBD) 和短肠综合征,PEPT1 表达上调^[21, 22]。PEPT1 表达是决定药物是否得到有效吸收,是否会产生不良作用的主要原因。然而目前研究多为化学、肿瘤微缺氧或病理性缺氧模型,关于高原缺氧对 PEPT1 转录水平还是翻译水平的表达调

节都鲜有报道。本实验通过急进高原缺氧环境,观察大鼠小肠、肝脏、肾脏 3 个组织中 PEPT1 的表达变化,结果发现 PEPT1 的表达具有一定的组织差异性。PEPT1 丰富表达于小肠绒毛顶部细胞,介导药物从腔道侧到血液侧跨上皮细胞吸收的过程,在肾脏,PEPT1 分布在近曲小管 S1 段上皮细胞,为药物在肾脏的有效重吸收提供了物质基础。本研究发现,大鼠急进高原缺氧后,小肠、肾脏组织中 PEPT1 的 mRNA 表达及蛋白表达都上调,可能会促进 PEPT1 的特异性底物向细胞内转运,造成在组织器官内蓄积,从而增加药物的不良反应,而肝脏中 PEPT1 的表达降低又会导致一些肝脏靶标药物的吸收及分布减少,降低疗效。

阿莫西林,一种口服半合成青霉素类,属于广谱 β -内酰胺类抗生素,对革兰阳性菌(溶血性链球菌、肺炎链球菌等)和革兰阴性菌(沙门菌属、大肠埃希菌等)具有良好的抗菌活性^[23, 24]。常用于敏感菌所致的上、下呼吸道、泌尿生殖道、消化道感染及伤寒等^[25]。阿莫西林属于 PEPT1 的经典底物,PEPT1 的表达变化在阿莫西林吸收等体内过程、疗效和毒性方面起着至关重要的作用。本研究发现阿莫西林的药代动力学在平原组和高原组之间具有明显的差异。高原组中阿莫西林 AUC、 C_{\max} 、MRT、 $t_{1/2}$ 、 t_{\max} 显著增加,CL 明显降低。表明急进高原缺氧后,阿莫西林的吸收及吸收速率增加,排泄减慢,血浆浓度与平原组相比显著性升高,这与上述小肠、肾脏中 PEPT1 表达升高的结果一致。PEPT1 作为重要的摄取型转运体,主要在小肠上皮细胞刷状缘膜基顶侧,同时在肾脏近曲小管上皮细胞、肝外胆管细胞都有分布,负责药物的胞内摄取。由于底物药物阿莫西林胃肠道吸收率达 90% 以上,因此在肝脏中 PEPT1 表达的降低对其体内吸收影响较小,而小肠、肾脏组织表达的上调导致 PEPT1 的特异性底物阿莫西林吸收增加,同时引发不良反应。因此,在高原环境中,如其他处置过程不变,阿莫西林的药效就有可能增加,但同时也增加了不良反应的发生几率,因此需调整用法用量,以确保药物的安全性和有效性。本研究结果对于高原合理用药具有一定的指导意义。在缺氧环境中,为了避免由于 PEPT1 介导的吸收增加而导致严重的不良反应,药物单独使用需要注意其是否为 PEPT1 的底物,特别是治疗窗窄的药物。同时,PEPT1 相关底物联合用药时,要考虑药物是否会诱导或抑制 PEPT1 的表达,避免由于吸收增加或减少,导致药物的治疗效果降低或不良反应增加,如硝苯地平、喷他佐辛 (PEPT1

促进剂) 联合应用头孢类抗生素^[26, 27], JPB485 联合应用 Gly-sar 等^[28]。

综上所述, 本研究从药物转运体角度阐述了急进高原缺氧后阿莫西林药代动力学发生改变的原因, 为 PEPT1 的相关底物药物在高原地区的合理应用提供了一定理论依据和指导作用。

References

- [1] Vij AG, Kishore K, Dey J. Effect of intermittent hypobaric hypoxia on efficacy & clearance of drugs [J]. *Indian J Med Res*, 2012, 135: 211–216.
- [2] Arancibia A, Gai MN, Chavez J, et al. Pharmacokinetics of prednisolone in man during acute and chronic exposure to high altitude [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2005, 43: 85–91.
- [3] Arancibia A, Nella Gai M, Paulos C, et al. Effects of high altitude exposure on the pharmacokinetics of furosemide in healthy volunteers [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2004, 42: 314–320.
- [4] Li XY, Gao F, Li ZQ, et al. Comparison of the pharmacokinetics of sulfamethoxazole in male chinese volunteers at low altitude and acute exposure to high altitude *versus* subjects living chronically at high altitude: an open-label, controlled, prospective study [J]. *Clin Ther*, 2009, 31: 2744–2754.
- [5] Zhang JL, Li XY. A review of drug metabolism under hypoxia environment at high altitude [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2015, 50: 1073–1079.
- [6] Lin L, Yee SW, Kim RB, et al. SLC transporters as therapeutic targets: emerging opportunities [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14: 543–560.
- [7] Mooij MG, Koning BE, Lindenbergh-Kortleve DJ, et al. Human intestinal PEPT1 transporter expression and localization in preterm and term infants [J]. *Drug Metab Dispos*, 2016, 44: 1014–1019.
- [8] Groneberg DA, Doring F, Eynott PR, et al. Intestinal peptide transport: ex vivo uptake studies and localization of peptide carrier PEPT1 [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2001, 281: G697–704.
- [9] Liu C, Wei G, Lu WY. Transport mechanism of oligopeptide transporter PepT1 and drug absorption mediated by PepT1 [J]. *Chin J Pharm (中国医药工业杂志)*, 2013, 44: 618–624.
- [10] Brandsch M. Drug transport *via* the intestinal peptide transporter Pept1 [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2013, 13: 881–887.
- [11] Lee EJ, Woodske ME, Zou B, et al. Dynamic arterial blood gas analysis in conscious, unrestrained C57BL/6J mice during exposure to intermittent hypoxia [J]. *J Appl Physiol (1985)*, 2009, 107: 290–294.
- [12] Mitra A, Kesisoglou F. Impaired drug absorption due to high stomach pH: a review of strategies for mitigation of such effect to enable pharmaceutical product development [J]. *Mol Pharm*, 2013, 10: 3970–3979.
- [13] Adak A, Ghosh, Mondal KC. Modulation of small intestinal homeostasis along with its microflora during acclimatization at simulated hypobaric hypoxia [J]. *Indian J Exp Biol*, 2014, 52: 1098–1105.
- [14] Wang C, Wang R, Xie H, et al. Effect of aminophylline on physiological and pathological changes in acute exposure to high altitude in rats [J]. *J Cent South Univ Med Sci (中南大学学报医学版)*, 2015, 40: 39–45.
- [15] Li R, Zeng WZ, Wu XL. High-altitude hypoxia and liver injury [J]. *World Chin J Dig (世界华人消化杂志)*, 2009, 17: 2171–2178.
- [16] Aretegui AH, Fuquay R, Sirota J, et al. High altitude renal syndrome (HARS) [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22: 1963–1968.
- [17] Wojtal KA, Cee A, Lang S, et al. Downregulation of duodenal SLC transporters and activation of proinflammatory signaling constitute the early response to high altitude in humans [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2014, 307: G673–688.
- [18] Sun BW, Zhao XC, Wang GJ, et al. Hormonal regulation of dipeptide transporter (Pept1) in Caco-2 cells with normal and anoxia/reoxygenation management [J]. *World J Gastroenterol*, 2003, 9: 808–812.
- [19] Gonzalez DE, Covitz KM, Sadee W, et al. An oligopeptide transporter is expressed at high levels in the pancreatic carcinoma cell lines AsPc-1 and Capan-2 [J]. *Cancer Res*, 1998, 58: 519–525.
- [20] Viennois E, Ingersoll SA, Ayyadurai S, et al. Critical role of Pept1 in promoting colitis-associated cancer and therapeutic benefits of the anti-inflammatory Pept1-mediated tripeptide KPV in a murine model [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2016, 2: 340–357.
- [21] Ingersoll SA, Ayyadurai S, Charania MA, et al. The role and pathophysiological relevance of membrane transporter PepT1 in intestinal inflammation and inflammatory bowel disease [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 302: G484–492.
- [22] Ziegler TR, Fernández-Estivariz C, Gu LH, et al. Distribution of the H⁺/peptide transporter Pept1 in human intestine: up-regulated expression in the colonic mucosa of patients with short-bowel syndrome [J]. *Am J Clin Nutr*, 2002, 75: 922–930.
- [23] Yang D, Zeng ZL, Yang YH, et al. Pharmacokinetics-phar-

- macodynamics relationship of amoxicillin against *Staphylococcus aureus* [J]. *Vet Sci China* (中国兽医科学), 2008, 38: 438–442.
- [24] Zhang J, Wang Y, Xie H, et al. Pharmacokinetics study of amoxycillin and clavulanic acid (8:1) – a new combination in healthy Chinese adult male volunteers using the LC-MS/MS method [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2013, 65: 363–372.
- [25] Wen AD, Zhao L, Zhang SQ, et al. Comparative study on adverse reactions of amoxicillin versus amoxicillin/clavulanate potassium [J]. *J Fourth Mid Med Univ* (第四军医大学学报), 2001, 22: 1805–1808.
- [26] Wenzel U, Kuntz S, Diestel S, et al. PEPT1-mediated cefixime uptake into human intestinal epithelial cells is increased by Ca^{2+} channel blockers [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, 46: 1375–1380.
- [27] Fujita T, Majikawa Y, Umehisa S, et al. sigma Receptor ligand-induced up-regulation of the H^+ /peptide transporter PEPT1 in the human intestinal cell line Caco-2 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 261: 242–246.
- [28] Liu Z, Wang C, Liu Q, et al. Uptake, transport and regulation of JBP485 by PEPT1 *in vitro* and *in vivo* [J]. *Peptides*, 2011, 32: 747–754.

欢迎订阅 2018 年《药学报》

《药学报》(CN: 11-2163/R, ISSN: 0513-4870) 是由中国药学会和中国医学科学院药物研究所主办、国内外公开发行的药学综合性学术期刊。辟有栏目: 专家论坛、述评和综述、研究论文、研究简报、学术动态等。本刊自 1953 年创刊以来, 一直报道药学领域原始性、创新性科研成果, 旨在促进国内外学术交流。刊登论文内容包括药理学、合成药物化学、天然药物化学、药物分析学、药剂学、生药学等。

《药学报》为我国自然科学核心期刊, 据中国科学引文数据库的数据库的统计数据, 在中国科技核心期刊排行榜中, 《药学报》名列前茅, 在药学类期刊中居首位; 本刊已被世界主要检索系统收录, 为我国药学界高水平的学术刊物, 在国际上享有一定知名度。本刊 1999 年荣获首届“国家期刊奖”, 2001 年入选中国期刊方阵“双高”(高知名度、高学术水平) 期刊; 2002 年被评为第二届“国家期刊奖百种重点科技期刊”, 并荣获第三届“中国科技优秀期刊奖”二等奖; 2003~2015 年连续 13 届荣获“百种中国杰出学术期刊”称号; 2008~2010 年获得中国科协精品科技期刊工程项目资助(B 类); 2011 年荣获第二届中国出版政府奖期刊奖提名奖; 2013 年入选全国“百强科技期刊”; 2012~2014 年荣获中国科协精品科技期刊工程项目——期刊学术质量提升、出版人才培育项目资助; 2015 年荣获中国科协精品科技期刊工程项目——精品科技期刊 TOP50 项目资助。

本刊为 160 页, 月刊, 大 16 开本。每期定价 40 元, 全年定价 480 元。国内邮发代码: 2-233, 国外代码: M105。欢迎广大作者踊跃投稿, 欢迎广大读者订阅。可采用的订阅方式如下:

- 通过当地邮局;
- 通过 E-mail (yxxb@imm.ac.cn) 或从网上 (www.yxxb.com.cn) 下载订阅单, 填好后返回编辑部;
- 通过本刊编辑部, 联系人: 张晓晔

电话: 86-10-63165208

编辑部地址: 北京市先农坛街 1 号《药学报》编辑部

邮编: 100050