

文拉法辛联合长春西汀在大鼠体内的药代动力学研究

麦麦提艾力·色依提^{1*}, 孙钰淑², 孙玲², 李文芳¹, 刘茜^{2#}(1. 沈阳药科大学生命科学与生物制药学院, 沈阳 110016; 2. 沈阳药科大学药学院, 沈阳 110016)

中图分类号 R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)11-1361-07
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.11.14



摘要 目的 研究文拉法辛(VEN)联合长春西汀(VIN)在大鼠体内的药代动力学,以考察两者的相互作用。方法 将健康雄性SD大鼠随机分为VEN组(13.5 mg/kg)、VIN组(1.8 mg/kg)和VEN+VIN组(13.5 mg/kg VEN+1.8 mg/kg VIN),每组6只。给药前,各组大鼠禁食不禁水12 h,一次性灌胃给予相应药物。各组大鼠于给药后不同时间点经眼眶静脉丛采血。将血浆样品预处理后(以多潘立酮为内标),采用液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)法检测血浆中VEN、VEN活性代谢产物O-去甲文拉法辛(ODV)、VIN活性代谢产物阿朴长春胺酸(AVA)的浓度。采用DAS2.0软件计算VEN、ODV、AVA的药代动力学参数并进行组间比较。结果 与VEN组比较,VEN+VIN组大鼠血浆中VEN、ODV的药代动力学参数 c_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 MRT_{0-t} (VEN除外)、 $MRT_{0-\infty}$ (VEN除外)均显著增大,CL/F、 V_d/F 均显著减小($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。与VIN组比较,VEN+VIN组大鼠血浆中AVA的各项药代动力学参数差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论 VEN和VIN联用后,VIN可通过增大VEN、ODV吸收程度、减慢两者消除,影响VEN的代谢。

关键词 文拉法辛;长春西汀;药代动力学;药物相互作用;代谢;大鼠

Pharmacokinetic study of venlafaxine combined with vinpocetine in rats

Maimaitiaili · Seyiti¹, SUN Yushu², SUN Ling², LI Wenfang¹, LIU Qian² (1. School of Life Science and Biopharmaceutics, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To study the pharmacokinetics of venlafaxine (VEN) combined with vinpocetine (VIN) in rats, and to investigate the interaction between them. **METHODS** Healthy male SD rats were randomly divided into VEN group (13.5 mg/kg), VIN group (1.8 mg/kg) and VEN + VIN group (13.5 mg/kg VEN + 1.8 mg/kg VIN), with 6 rats in each group. Before administration, rats in each group fasted but didn't deprived of water for 12 hours, and were given corresponding drugs intragastrically at one time. Blood was collected from rats in each group through orbital venous plexus at different time points after administration. After plasma sample was pretreated (domperidone as internal standard), LC-MS/MS method was adopted to determine the concentration of VEN, active metabolite O-desmethylvenlafaxine of VEN (ODV) and active metabolite apovinblastic acid of VIN (AVA) in plasma. DAS2.0 software was used to calculate and compare the pharmacokinetic parameters of VEN, ODV and AVA. **RESULTS** Compared with VEN group, the pharmacokinetic parameters c_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, MRT_{0-t} (except for VEN), $MRT_{0-\infty}$ (except for VEN) of VEN and ODV in VEN+VIN group were increased significantly, while CL/F and V_d/F were decreased significantly ($P<0.05$ or $P<0.01$). Compared with VIN group, there was no statistical difference in the pharmacokinetic parameters of AVA in rat plasma of VEN+VIN group ($P>0.05$). **CONCLUSIONS** After the combination of VEN and VIN, VIN can affect the metabolism of VEN by increasing the absorption of VEN and ODV and slowing down their elimination.

KEYWORDS venlafaxine; vinpocetine; pharmacokinetics; drug interaction; metabolism; rat

抑郁症是一种由生理、心理以及社会环境因素等导致的临床常见复杂疾病。抑郁症患者情绪低落、悲观,生理上表现为思维迟缓、失眠、躯体不适,当抑郁症发展到严重阶段,甚至会产生自残自杀行为^[1]。抑郁症难以治愈,复发率高,29%~66%的抑郁症患者使用单一抗

抑郁药物进行治疗时不能完全恢复^[2-4]。

文拉法辛(venlafaxine, VEN)为第2代非三环苯乙胺类抗抑郁药,通过阻滞突触前膜的5-羟色胺、去甲肾上腺素以及部分多巴胺重摄取从而治疗抑郁症^[5]。VEN口服吸收速度快,不良反应小,是治疗抑郁症尤其是难治性抑郁症的首选药物之一^[6-7]。VEN体内主要代谢产物是N-去甲文拉法辛(N-desmethylvenlafaxine, NDV)和O-去甲文拉法辛(O-desmethylvenlafaxine, ODV),其中ODV由VEN通过细胞色素P₄₅₀(CYP₄₅₀)酶CYP2D6(89%)、CYP2C19(10%)和CYP2C9(1%)代谢生成,具

* 硕士研究生。研究方向:药代动力学、临床药理学。E-mail: ai-li2278106890@163.com

通信作者:副教授,硕士生导师,博士。研究方向:药代动力学、体内药物分析、临床药理学。电话:024-43520601。E-mail: liuqian@syphu.edu.cn

有抗抑郁活性,且作用效果与VEN类似^[8]。欧洲精神药理学会与神经精神药理学会发布的治疗药物监测指南中推荐对VEN及ODV的血药浓度进行监测^[9]。

长春西汀(vinpocetine, VIN)可抑制钙离子依赖性磷酸二酯酶的活性,增加环磷酸腺苷的含量,松弛血管平滑肌,增加脑灌注量,常用于治疗心血管疾病及抑郁症^[10]。VIN体内吸收快速,约75%被迅速水解为活性代谢物阿朴长春胺酸(apovincaminic acid, AVA),致使VIN在血浆中的浓度较低。VIN和AVA药理活性具有显著的相关性,检测AVA即可反映VIN的药代动力学行为^[11-12],因此本研究只测定AVA的血药浓度。

患者抑郁症发作时,进行VEN联合VIN治疗,可明显降低其汉密尔顿焦虑量表评分,且疗效较单用VEN明显提高^[13-14]。VEN代谢过程中涉及多种CYP₄₅₀同工酶,而VIN对其中CYP3A4、CYP2D6均有一定抑制作用,从而影响VEN的代谢^[15-16]。基于此,本研究采用液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)法测定大鼠血浆中VEN、ODV、AVA的浓度,进而研究VIN联用VEN的药代动力学,考察两者的相互作用,以期两者合理用药提供参考。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器有1100型高效液相色谱仪(美国Agilent公司)、API2000型三重四极杆质谱仪(美国ABSciex公司)、管式加热L-119A型氮吹仪[来亨科技(北京)有限公司]、DW-86W100型卧式超低温保存箱(青岛海尔特种电器有限公司)、BS 124S型电子天平[赛多利斯科学仪器(北京)有限公司]、KQ-50B型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司)、LG10-2.4A型高速离心机(北京雷勃尔离心机有限公司)。

1.2 主要药品与试剂

本研究所用主要药品与试剂有VIN对照品(广东健坤药业有限公司,含量100.2%,批号151221-41815003)、VEN、ODV对照品(上海麦克林生化科技有限公司,含量均大于99.5%,批号分别为M00118009、C10034477)、AVA对照品(国家标准物质资源平台,含量99.5%,批号101439-201901)、多潘立酮对照品(信阳市中检计量生物科技有限公司,含量99.8%,批号100304-201103);甲酸、甲醇、乙腈为色谱纯,甲基叔丁基醚、无水碳酸钠为分析纯,其余试剂为实验室常用规格,水为纯净水。

1.3 动物

本研究所用动物为SPF级雄性SD大鼠,体质量为180~200 g,购自沈阳药科大学实验动物中心,实验动物生产许可证号为SCXK(辽)2019-0058。

2 方法与结果

2.1 色谱与质谱条件

2.1.1 色谱条件 (1)色谱条件一(检测VEN、ODV):

色谱柱为Agilent TC-C₁₈(150 mm×4.6 mm, 5 μm),保护柱为Agilent-C₁₈(12.5 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相为甲醇-乙腈-0.5%甲酸溶液(50:45:5, V/V/V);流速为800 μL/min;柱温为40 ℃。(2)色谱条件二(检测AVA):色谱柱为Agilent TC-C₁₈(150 mm×4.6 mm, 5 μm),保护柱为Agilent-C₁₈(12.5 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相为甲醇-乙腈溶液(85:15, V/V);流速为800 μL/min;柱温为40 ℃。

2.1.2 质谱条件

采用电喷雾离子源,正离子检测,多反应监测扫描;离子源温度为450 ℃,离子源喷射电压为5.5 kV;气帘气压力为20 psi;喷雾气、辅助加热气压力均为70 psi;碰撞气体压力为7 psi;VEN、ODV、AVA及多潘立酮(内标)的去簇电压分别为22、23、100、55 eV,碰撞能量分别为30、34、33、37.2 eV;定量分析离子对分别为 m/z 278.1→ m/z 121.0(VEN)、 m/z 264.1→ m/z 107.0(ODV)、 m/z 323.2→ m/z 236.1(AVA)、 m/z 426.1→ m/z 175.1(内标)。VEN、ODV、AVA和多潘立酮的全扫描质谱图及化学结构见图1。

2.2 标准溶液的配制

精密称定VEN、ODV、AVA对照品各10 mg,分别置于100 mL量瓶中,以甲醇溶解定容,即得VEN、ODV、AVA质量浓度均为100 μg/mL的储备液。取上述各成分储备液适量,分别用甲醇稀释成质量浓度均为5、10、50、100、500、1 000、2 000、5 000 ng/mL的系列标准溶液。同法制备VEN、ODV、AVA质量浓度均分别为10、100、4 000 ng/mL的质控(QC)工作溶液。

2.3 标准血浆样品与QC样品的配制

取VEN、ODV、AVA相同质量浓度的系列标准溶液各50 μL于同一5 mL离心管中,共8份,加入500 μL空白血浆,配制成VEN、ODV、AVA质量浓度均分别为0.5、1、5、10、50、100、200、500 ng/mL的标准血浆样品,备用。另取VEN、ODV、AVA的QC工作溶液各50 μL,加入500 μL空白血浆,涡旋1 min,制备VEN、ODV、AVA质量浓度均分别为1、10、400 ng/mL的QC样品,备用。

2.4 血浆样品的预处理方法

2.4.1 VEN及ODV血浆样品的预处理

取100 μL大鼠血浆,加入200 ng/mL内标溶液10 μL,涡旋1 min;加入0.1 mol/L碳酸钠溶液100 μL,涡旋1 min,再加入甲基叔丁基醚3 mL,涡旋震荡20 min;以12 000 r/min离心10 min,取上清液,置于另一离心管,以37 ℃氮气吹干,残渣加100 μL甲醇-乙腈-0.5%甲酸溶液复溶,取20 μL进行LC-MS/MS分析。

2.4.2 AVA血浆样品的预处理

取100 μL大鼠血浆,加入200 ng/mL内标溶液10 μL,涡旋30 s;加入1 mol/L盐酸100 μL,涡旋30 s,再加入乙酸乙酯3 mL,涡旋1 min;以3 500 r/min离心10 min,取上清液,置于另一离心管,以37 ℃氮气吹干,残渣加100 μL甲醇-乙腈溶液复溶,取20 μL进行LC-MS/MS分析。

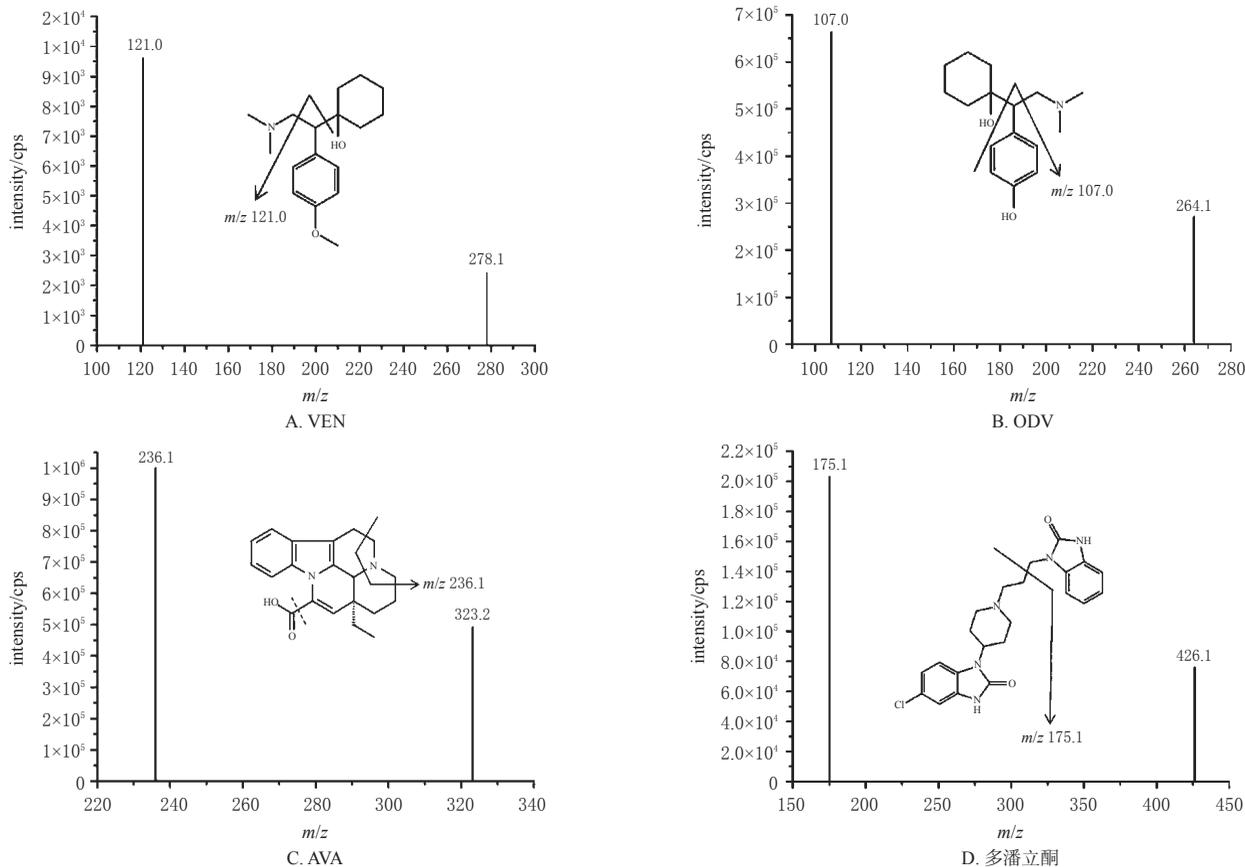


图1 VEN、ODV、AVA和多潘立酮的全扫描质谱图及化学结构

2.5 方法学考察

2.5.1 专属性考察 取大鼠空白血浆 100 μL , 除用 10 μL 甲醇替代内标外, 其余操作同“2.4”项下 2 种血浆样品的预处理方法分别处理后, 再按“2.1”项下条件进样分析。按“2.3”项下方法操作, 配制 VEN、ODV、AVA、内标质量浓度分别为 0.5、0.5、0.5、200 ng/mL 的标准血浆样品, 再按上述方法处理后进样分析。取“2.6”项下给药 0.25 h 后单只大鼠血浆样品, 再按上述方法处理后进样分析。结果显示, VEN、ODV、内标的保留时间分别为 1.85、1.85、1.86 min, AVA、内标的保留时间分别为 3.12、2.94 min (均以标准血浆样品计), 表明该法血浆中内源性物质不干扰目标分析物。结果见图 2、图 3。

2.5.2 线性关系与定量下限考察 取“2.3”项下配制的标准血浆样品, 按“2.4”项下 2 种血浆样品预处理方法操作, 再按“2.1”项下条件进样分析, 记录图谱。以 VEN、ODV、AVA 质量浓度为横坐标 (X), VEN、ODV、AVA 分别与内标的峰面积比值为纵坐标 (Y), 采用加权最小二乘法^[17]进行线性回归。结果显示, VEN、ODV、AVA 的回归方程分别为 $Y=9.98 \times 10^{-2}X-0.0612 \times 10^{-2}$ ($r=0.9998$)、 $Y=9.86 \times 10^{-2}X+3.81 \times 10^{-2}$ ($r=0.9981$)、 $Y=9.17 \times 10^{-2}X+3.27 \times 10^{-3}$ ($r=0.9957$), 线性范围均为 0.5~500 ng/mL, 定量下限均为 0.5 ng/mL。

2.5.3 准确度与精密度假考察 按“2.3”项下操作, 配制 0.5 ng/mL 的 VEN、ODV、AVA 定量下限样品, 取“2.3”项

下质量浓度分别为 1、10、400 ng/mL 的 QC 样品适量, 按“2.4”项下方法操作, 各质量浓度平行分析 6 样本, 连续 3 个分析批。根据所建标准曲线, 得各样品的实测质量浓度, 并考察日内、日间精密度假[以相对标准偏差 (RSD) 表示]和准确度假[以相对误差 (RE) 表示], 结果见表 1。

2.5.4 稳定性考察 取 VEN、ODV、AVA 质量浓度均为 1、400 ng/mL 的 QC 样品, 按“2.4”项下方法操作, 各质量浓度平行分析 3 样本, 分别考察血浆样品处理前室温放置 2 h 和处理后室温放置 0、4、8 h 的稳定性, 自动进样器放置稳定性, 3 次冷冻-解冻循环稳定性和长期稳定性 ($-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存 30 d)。结果显示, VEN、ODV、AVA 的不同 QC 样品在上述条件下, 实测质量浓度的 RSD 均小于 14% ($n=3$), 稳定性良好。

2.5.5 提取回收率考察 取“2.3”项下 VEN、ODV、AVA 质量浓度均为 1、10、400 ng/mL 的 QC 样品, 按“2.4”项下方法操作, 各质量浓度平行分析 6 样本, 得峰面积均值 A 。取 VEN、ODV、AVA 质量浓度均为 10、100、4 000 ng/mL 的 QC 工作液各 10 μL 于不同离心管中, 以氮气吹干; 另取大鼠空白血浆 100 μL , 除用 10 μL 甲醇替代内标外, 其余按“2.4”项下方法操作, 然后将上清液移至上述氮气吹干的离心管中, 涡旋使之充分溶解, 再以氮气吹干, 加 100 μL 甲醇复溶后进样分析, 各质量浓度平行分析 6 样本, 得峰面积均值 B 。内标同法操作。按公式计算提取回收率 (提取回收率 = $A/B \times 100\%$), 结果见表 2。

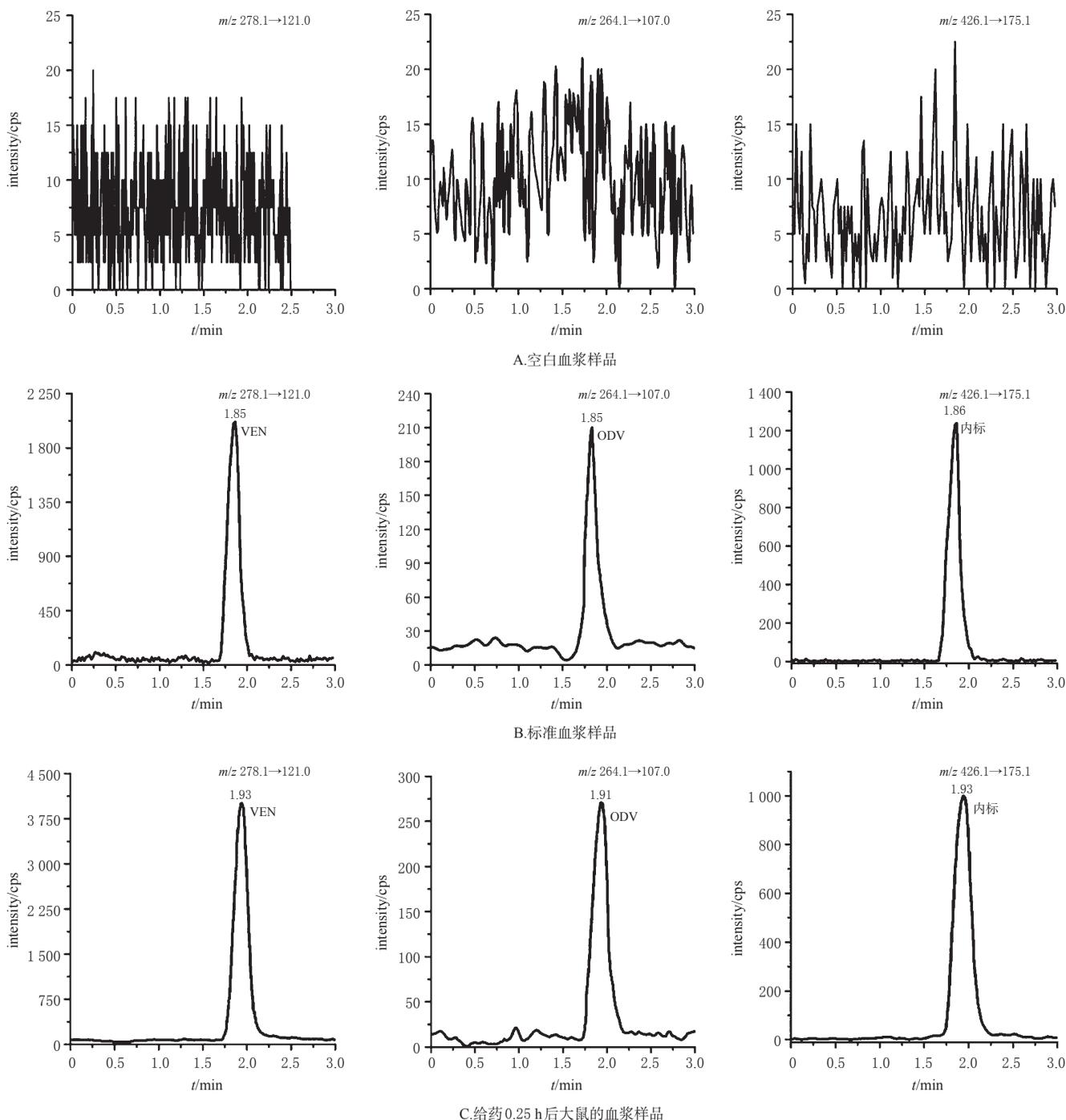


图2 VEN、ODV、内标的典型色谱图

2.5.6 基质效应考察 取VEN、ODV、AVA质量浓度分别为1、400 ng/mL的QC样品各10 μ L和内标10 μ L,以氮气吹干;取大鼠空白血浆100 μ L,除不加内标外,其余按“2.4”项下方法操作至取上清液,转移上清液至上述氮气吹干的离心管中,涡旋使之充分溶解,再以氮气吹干,加流动相100 μ L复溶,取20 μ L进样分析,各质量浓度平行分析6样本,得到峰面积均值 A_1 。另外,除用水代替大鼠空白血浆外,其余处理同上,得到峰面积 B_1 。以 A_1/B_1 计算得VEN、ODV、AVA和内标的基质因子,利用各成分和内标的基质因子计算经内标归一化的基质因子。

结果显示,VEN、ODV、AVA的1 ng/mL QC样品的基质因子变异系数分别为0.93%、0.98%、1.00%,400 ng/mL QC样品的基质因子变异系数分别为1.01%、0.96%、0.90%,符合生物样品测定要求。

2.6 药代动力学实验

将18只健康雄性SD大鼠,随机分为VEN组(13.5 mg/kg)、VIN组(1.8 mg/kg)和VEN+VIN组(13.5 mg/kg VEN+1.8 mg/kg VIN),每组6只,给药剂量参考文献[14]设置。给药前,各组大鼠禁食不禁水12 h,一次性灌胃给予相应药物。VIN组于给药前(0 h)和给药后0.333、

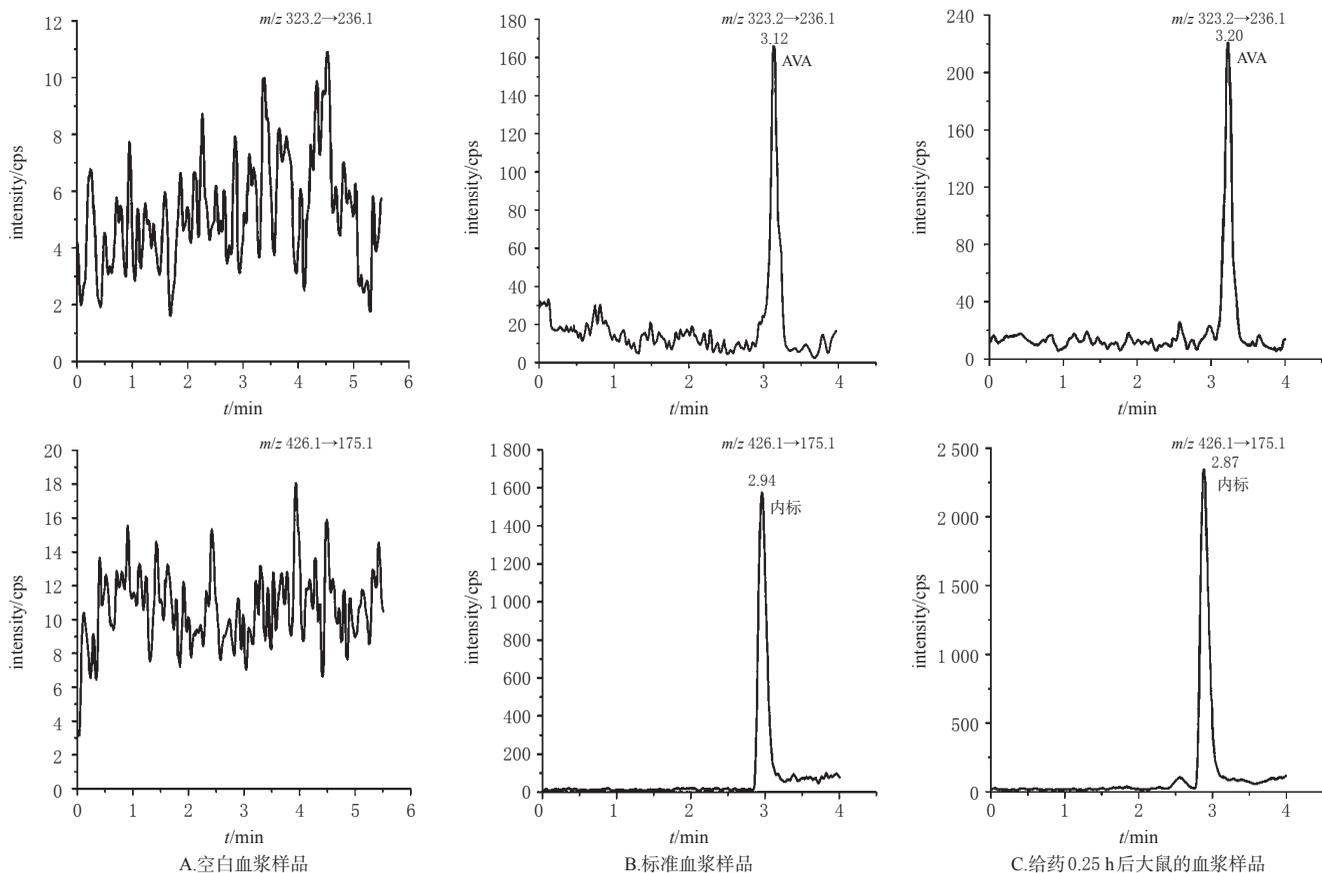


图3 AVA、内标的典型色谱图

表1 准确度与精密度的考察结果

成分	理论质量浓度/(ng/mL)	日内精密度(n=6)			日间精密度(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/%
VEN	0.5	0.50 ± 0.04	8.81	0	0.50 ± 0.05	10.00	-0.10
	1	0.96 ± 0.04	6.89	-1.00	0.96 ± 0.07	5.80	-4.22
	10	10.10 ± 0.77	8.44	0.75	10.10 ± 0.91	9.12	0.63
	400	400.00 ± 32.76	8.43	0.07	400.00 ± 35.30	7.46	0.10
ODV	0.5	0.50 ± 0.01	6.86	0.87	0.50 ± 0.04	4.42	-0.36
	1	1.01 ± 0.07	7.84	0.67	1.01 ± 0.08	1.24	0.89
	10	9.91 ± 0.48	5.30	-0.72	9.91 ± 0.67	12.10	-0.91
AVA	0.5	0.50 ± 0.03	6.82	-1.83	393.00 ± 31.30	12.10	-1.86
	1	1.00 ± 0.05	6.13	-0.11	0.50 ± 0.03	6.42	-0.52
	10	10.40 ± 0.61	5.99	-0.56	1.00 ± 0.07	11.60	-0.44
	400	407.00 ± 24.20	6.14	3.51	10.40 ± 0.66	5.36	3.54
			6.42	1.65	407.00 ± 26.70	4.08	1.65

0.583、0.75、1、1.25、2、4、6、8、12、24、36 h 采血；VEN组于给药前(0 h)和给药后0.083、0.333、0.583、0.75、1、1.25、2、4、8、12 h 采血；VIN+VEN组于给药前(0 h)和给药后0.083、0.333、0.583、0.75、1、1.25、2、4、6、8、12、24、36 h 采血。每只大鼠均从眼眶静脉丛采血约0.5 mL，并置于肝素处理过的离心管中。各组采集的血浆样品以4 000 r/min 离心10 min，取上清液，按“2.4”项下方法处理，按“2.1”项下条件进样分析，记录峰面积，代入当日建立的标准曲线中计算各样品中VEN、ODV、AVA的质量浓度，再用Origin 9.0软件绘制大鼠单独灌胃给予VEN、

表2 提取回收率的考察结果($\bar{x} \pm s, n=6$)

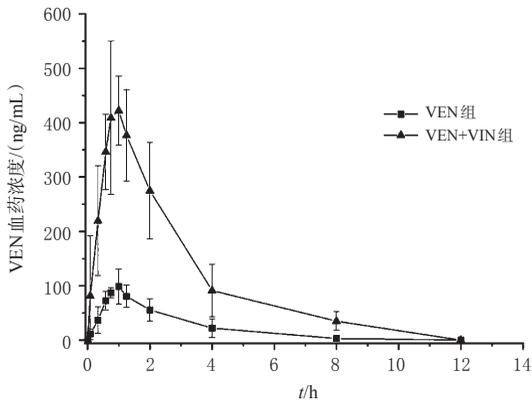
理论浓度/(ng/mL)	VEN		ODV		AVA	
	提取回收率($\bar{x} \pm s$)/%	RSD/%	提取回收率($\bar{x} \pm s$)/%	RSD/%	提取回收率($\bar{x} \pm s$)/%	RSD/%
1	79.60 ± 10.00	12.60	88.40 ± 8.50	9.60	76.30 ± 10.00	13.20
10	90.40 ± 5.90	6.50	79.70 ± 6.00	7.50	75.00 ± 6.78	9.00
400	80.30 ± 8.40	10.40	79.60 ± 9.22	11.60	78.70 ± 5.11	6.50

VIN及联合灌胃给予VEN和VIN后血浆中VEN、ODV、AVA的平均血药浓度-时间曲线。结果见图4。

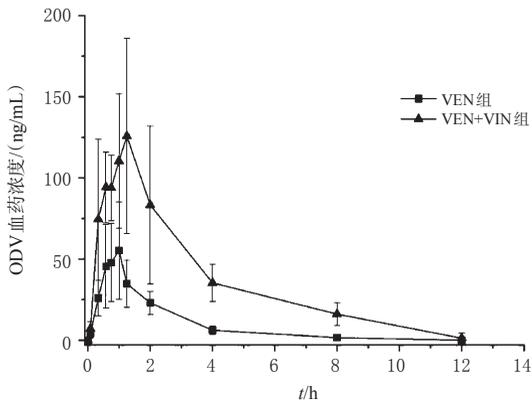
2.7 药代动力学评价

将经过方法学验证的分析方法用于本研究后，采用DAS2.0软件计算药代动力学参数，然后应用SPSS19.0软件对主要药代动力学参数即峰浓度(c_{max})、消除半衰期($t_{1/2}$)、药时曲线下面积(AUC)、平均驻留时间(MRT)、清除速率(CL/F)、表观分布容积(V_d/F)进行独立样本t检验分析，达峰时间(t_{max})采用非参数秩和检验，检验水准 $\alpha=0.05$ 。结果见表3~表5。

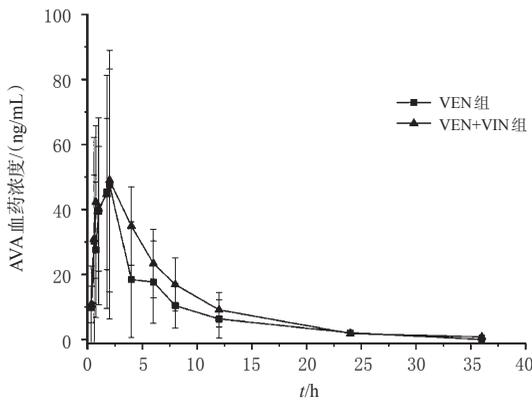
由表3~表5可见，与VEN组比较，VEN+VIN组大鼠血浆中VEN、ODV的药代动力学参数 c_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 MRT_{0-t} (VEN除外)、 $MRT_{0-\infty}$ (VEN除外)均显著增大， CL/F 、 V_d/F 均显著减小($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与VIN组比较，VEN+VIN组大鼠血浆中AVA的各项药代动力学参数差异均无统计学意义($P > 0.05$)。



A. VEN平均血药浓度-时间曲线



B. ODV平均血药浓度-时间曲线



C. AVA平均血药浓度-时间曲线

图4 大鼠血浆中VEN、ODV、AVA平均血药浓度-时间曲线

3 讨论

早期相关研究采用荧光法分析VEN及其代谢物^[18],但存在血浆样品取样量大、灵敏度不足、分析时间长的问题。鉴于生物样品成分的复杂性,本研究建立的LC-MS/MS法可减少干扰,具有专属、高效、灵敏的特点。为获得良好的峰形和较高的质谱响应,笔者考察了流动相甲醇、乙腈、水的组成比例,并在水相中加入甲酸来提高离子化程度。结果发现,当流动相为甲醇-乙腈-0.5%甲酸溶液(50:45:5, V/V/V)时,VEN、ODV、内标的响应较高、峰形良好,VEN、ODV的保留时间均在1.95 min内,较文献[19]中的保留时间更短;当流动相为甲醇-乙腈溶液(85:15, V/V)时,AVA的峰形良好、响应较高且保留时间适宜。

表3 各组大鼠血浆中VEN的药代动力学参数($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

参数	VEN组	VEN+VEN组
$c_{max}/(ng/mL)$	104.00 ± 23.00	488.00 ± 87.60 ^a
t_{max}/h	1.13 ± 0.44	0.96 ± 0.19
$t_{1/2}/h$	1.51 ± 0.28	1.77 ± 0.61
$AUC_{0-∞}/(ng·h/mL)$	257.00 ± 72.10	1 240.00 ± 231.00 ^a
$AUC_{0-8}/(ng·h/mL)$	265.00 ± 76.20	1 330.00 ± 288.00 ^a
$MRT_{0-∞}/h$	2.09 ± 0.47	2.30 ± 0.22
MRT_{0-8}/h	2.29 ± 0.53	2.93 ± 0.51
$CL/F/[L/(kg·h)]$	0.08 ± 0.02	0.02 ± 0.00 ^a
$V_z/F/(L/kg)$	0.17 ± 0.03	0.04 ± 0.01 ^a

a: 与VEN组比较, $P < 0.01$

表4 各组大鼠血浆中ODV的药代动力学参数($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

参数	VEN组	VEN+VEN组
$c_{max}/(ng/mL)$	52.20 ± 28.10	148.00 ± 57.90 ^a
t_{max}/h	0.99 ± 0.10	0.89 ± 0.32
$t_{1/2}/h$	1.37 ± 0.19	2.33 ± 1.05
$AUC_{0-∞}/(ng·h/mL)$	112.00 ± 31.80	415.00 ± 105.00 ^a
$AUC_{0-8}/(ng·h/mL)$	114.00 ± 31.20	455.00 ± 99.30 ^a
$MRT_{0-∞}/h$	1.99 ± 0.33	2.80 ± 0.58 ^b
MRT_{0-8}/h	2.26 ± 0.48	3.77 ± 1.07 ^a
$CL/F/[L/(kg·h)]$	0.18 ± 0.04	0.05 ± 0.01 ^a
$V_z/F/(L/kg)$	0.37 ± 0.11	0.15 ± 0.07 ^a

a: 与VEN组比较, $P < 0.01$; b: 与VEN组比较, $P < 0.05$

表5 各组大鼠血浆中AVA的药代动力学参数($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

参数	VIN组	VEN+VIN组
$c_{max}/(ng/mL)$	51.10 ± 41.10	63.00 ± 30.60
t_{max}/h	2.21 ± 1.91	1.50 ± 0.57
$t_{1/2}/h$	6.49 ± 2.59	6.21 ± 1.46
$AUC_{0-∞}/(ng·h/mL)$	279.00 ± 210.00	386.00 ± 168.00
$AUC_{0-8}/(ng·h/mL)$	297.00 ± 214.00	393.00 ± 172.00
$MRT_{0-∞}/h$	6.39 ± 1.31	7.09 ± 0.68
MRT_{0-8}/h	8.67 ± 2.62	7.80 ± 1.21
$CL/F/[L/(kg·h)]$	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00
$V_z/F/(L/kg)$	0.08 ± 0.06	0.05 ± 0.02

前期研究阶段,笔者考察了液液萃取法(萃取剂包括乙酸乙酯、甲基叔丁基醚)和蛋白沉淀法(沉淀剂包括甲醇、乙腈)对VEN、ODV血浆样品预处理的影响。结果发现,以乙酸乙酯萃取时,VEN、ODV的提取回收率较低;以甲醇和乙腈沉淀蛋白时,VEN、ODV的峰形变宽、柱效较低、重现性差,故采用甲基叔丁基醚作为萃取剂。另外,由于VEN、ODV偏碱性,故在样品处理时加入碳酸钠来提高两者的提取回收率。笔者同样也考察了液液萃取法(萃取剂包括乙酸乙酯、甲基叔丁基醚、乙酸乙酯-甲基叔丁基醚混合溶液)和蛋白沉淀法(沉淀剂包括甲醇、乙腈)对AVA血浆样品预处理的影响。结果发现,以甲基叔丁基醚、乙酸乙酯-甲基叔丁基醚混合溶液为萃取剂时,AVA的提取回收率较低;以甲醇和乙腈沉淀蛋白时,AVA的峰形变宽、柱效较低、重现性差,故采用乙酸乙酯作为萃取剂。另外,由于AVA偏酸性,故在样品处理时加入盐酸来提高AVA的提取回收率。

进一步的药代动力学实验结果显示,与VEN组比较,VEN+VIN组中VEN、ODV的药代动力学参数 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} 、 MRT_{0-t} (VEN除外)、 $MRT_{0-\infty}$ (VEN除外)均显著增大, CL/F 、 V_z/F 均显著减小, t_{max} 、 $t_{1/2}$ 差异无统计学意义,提示VIN对VEN、ODV在大鼠体内的药代动力学行为有影响。与VIN组比较,VEN+VIN组中AVA的药代动力学参数 c_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 V_z/F 、 CL/F 、 t_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 MRT_{0-t} 、 $MRT_{0-\infty}$ 差异无统计学意义,提示VEN对VIN在大鼠体内的药代动力学行为并无明显影响。由此可知,VIN可增大VEN、ODV的吸收程度,并使两者的消除减慢,但对两者的吸收速度无明显影响。究其原因可能是由于VEN和ODV是经CYP2D6酶代谢的,而VIN对CYP2D6酶有一定的抑制作用,从而减慢VEN、ODV的代谢,造成两者在体内蓄积。由于VIN的血管扩张作用可改善脑循环,并增强VEN在中枢神经系统的生物利用度^[14],基于本研究结果笔者推测,VIN可能会导致VEN的中枢神经浓度过高,进而产生不良反应。因此建议在临床应用过程中,应适当调整VIN和VEN联合用药的剂量和给药间隔,并密切关注两者联用期间患者的不良反应,以增加治疗安全性。

综上所述,VEN和VIN联用后,VIN可通过增大VEN、ODV在大鼠体内的吸收程度、减慢两者消除,影响VEN的代谢。

参考文献

[1] MA X, CAO J, ZHENG H L, et al. Peripheral body temperature rhythm is associated with suicide risk in major depressive disorder: a case-control study[J]. *Gen Psychiatr*, 2021, 34(1): e100219.

[2] HIRANYATHEB T, NAKAWIRO D, WONGPAKARAN T, et al. The impact of residual symptoms on relapse and quality of life among Thai depressive patients[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2016, 12: 3175-3181.

[3] LIU C H, MA X, SONG L P, et al. Alteration of spontaneous neuronal activity within the salience network in partially remitted depression[J]. *Brain Res*, 2015, 1599: 93-102.

[4] XIAO L, FENG L, ZHU X Q, et al. Comparison of residual depressive symptoms and functional impairment between fully and partially remitted patients with major depressive disorder: a multicenter study[J]. *Psychiatry Res*, 2018, 261: 547-553.

[5] AL-MOGHERAH A I, IBRAHIM M A, HASSAN M A. Optimization and evaluation of venlafaxine hydrochloride fast dissolving oral films[J]. *Saudi Pharm J*, 2020, 28(11): 1374-1382.

[6] RAJASEKHAR D, KUMAR I J, VENKATESWARLU P. Rapid high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for simultaneous measurement of venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine in human plasma and its application in comparative bioavailability

study[J]. *Biomed Chromatogr*, 2009, 23(12): 1300-1307.

- [7] KAMATH J, HANDRATTA V. Desvenlafaxine succinate for major depressive disorder: a critical review of the evidence[J]. *Expert Rev Neurother*, 2008, 8(12): 1787-1797.
- [8] TOZATTO E, BENZI J R D L, ROCHA A, et al. Nifedipine does not alter the pharmacokinetics of venlafaxine enantiomers in healthy subjects phenotyped for CYP2D6, CYP2C19, and CYP3A[J]. *J Clin Pharmacol*, 2021, 61(3): 319-327.
- [9] HIEMKE C, BERGEMANN N, CLEMENT H, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017[J]. *Pharmacopsychiatry*, 2018, 51(1/2): e1.
- [10] 谢璐超, 刘学源. 长春西汀治疗神经系统疾病的研究进展[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2015, 36(4): 124-127.
- [11] XIA H M, SU L N, GUO J W, et al. Determination of vinpocetine and its primary metabolite, apovincaminic acid, in rat plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2010, 878(22): 1959-1966.
- [12] CHEN J, CAI J, TAO W X, et al. Determination of apovincaminic acid in human plasma by high-performance liquid chromatography using solid-phase extraction and ultraviolet detection[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2006, 830(2): 201-206.
- [13] VANGU M D T, ESSER J D, BOYD I H, et al. Effects of electroconvulsive therapy on regional cerebral blood flow measured by ^{99m}technetium HMPAO SPECT[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2003, 27(1): 15-19.
- [14] 曹月梅, 徐惠霞. 长春西汀对抑郁症患者焦虑症状的增效作用[J]. *临床精神医学杂志*, 2011, 21(5): 298.
- [15] 朱雪松, 王志纲. 文拉法辛与其它药物的相互作用[J]. *亚太传统医药*, 2008, 4(10): 40-42.
- [16] MANDA V K, AVULA B, DALE O R, et al. Studies on pharmacokinetic drug interaction potential of vinpocetine[J]. *Medicines (Basel)*, 2015, 2(2): 93-105.
- [17] 钟大放. 以加权最小二乘法建立生物分析标准曲线的若干问题[J]. *药物分析杂志*, 1996, 16(5): 343-346.
- [18] MAGAIHÃES P, ALVES G, MÁRCIO R, et al. First MEPS/HPLC assay for the simultaneous determination of venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine in human plasma[J]. *Bioanalysis*, 2014, 6(22): 3025-3038.
- [19] QIN X Y, MENG J, LI X Y, et al. Determination of venlafaxine in human plasma by high-performance liquid chromatography using cloud-point extraction and spectrofluorimetric detection[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2008, 872(1/2): 38-42.

(收稿日期: 2021-12-31 修回日期: 2022-05-03)

(编辑: 唐晓莲)