

· 论 著 ·

甲氰菊酯对大鼠格列喹酮口服吸收及肠道紧密连接蛋白表达的影响

徐 莉¹, 刘 扬¹, 杨 晔^{1,2,3}, 芮雪琳¹, 李嘉诚¹, 尹登科^{1,2,3}

(1. 安徽中医药大学药学院, 安徽 合肥 230012; 2. 新安医学教育部重点实验室, 安徽 合肥 230012; 3. 药物制剂技术与应用安徽省重点实验室, 安徽 合肥 230012)

摘要: 目的 探讨甲氰菊酯(Fen)对大鼠格列喹酮(Gli)口服吸收及小肠组织紧密连接蛋白表达的影响。方法 将 15 只 SD 大鼠随机分为玉米油组、Gli 组和 Fen+Gli 组。Fen+Gli 组和 Gli 组分别连续 ig 给予 Fen 3 mg·kg⁻¹ 或等体积玉米油 14 d 后, ig 给予 Gli 15 mg·kg⁻¹, 给 Gli 15 min 后不同时间点经眼眶静脉丛取血, 采用高效液相色谱法检测 Gli 血药浓度。玉米油组仅 ig 给予等体积玉米油。采用 DAS 2.0 药动学软件拟合 Gli 药动学参数, HE 染色法观察大鼠小肠组织形态, 免疫组化及免疫荧光法检测小肠组织紧密连接蛋白(密封蛋白 1、闭合蛋白和闭锁小带蛋白 1)表达。结果 与 Gli 组相比, Fen+Gli 组药时曲线下面积(AUC₀₋₄和 AUC_{0-∞})、吸收速率常数(*K_a*)和峰浓度(*C_{max}*)显著增加(*P*<0.05), 达峰时间(*T_{max}*)显著缩短(*P*<0.05); 小肠绒毛顶端损伤, 固有层与肠上皮细胞分离, 杯状细胞减少, 小肠组织紧密连接蛋白表达降低(*P*<0.05)。Gli 组与玉米油组比较无显著差异。结论 Fen 显著促进 Gli 的吸收, 这可能与其对小肠组织的损伤及减少紧密连接蛋白表达有关。

关键词: 甲氰菊酯; 格列喹酮; 药动学; 紧密连接蛋白

中图分类号: R996, R969.2

文献标志码: A

文章编号: 1000-3002-(2022)01-0048-06

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2022.01.007

甲氰菊酯(fenpropathrin, Fen)是一类具有光稳定性的拟除虫菊酯类农药, 其杀虫谱广, 持效期长, 防治效果好, 适合在害虫、害螨并发时使用, 被广泛应用于蔬菜水果等农作物及中药材中防治鳞翅目、同翅目、半翅目、鞘翅目等害虫及螨虫^[1], 因此农产品及中药材上的农药残留可能使人类长期处于低剂量暴露状态。格列喹酮(gliquidone, Gli), 商品名糖适平, 是第二代磺酰脲类口服降血糖药物, 与第一代相比, 其与磺脲类受体结合力更强, 可促进胰腺 β 细胞释放内源性胰岛素, 有效降低血糖^[2-3]。Gli 肠道吸收快, 绝大部分经胆汁排泄, 尤其适用于肾功能不全的患者^[4]。Gli 治疗应用的时间较长, 具有所需剂量小、不良反应少的优点, 因此在临床使用中仍较为稳定和广泛^[5]。临床使用 Gli 的主要不良反应是低血糖, 产生这种不良反应的原因难以直接判断, 而糖尿病患者血糖变化与 Gli 血药浓度密切相关^[6], 所以药物的相互作用及其他原因

造成的 Gli 血药浓度增加或蓄积通常被认为是其诱发低血糖的因素之一^[3,7-8]。患者在长期使用治疗药物时, 除同时使用的其他临床药物, 机体内蓄积的环境污染物引起的机体变化也可能导致药物吸收异常^[9]。Fen 的急性毒性已有明确记录^[10-11], 而 Fen 长期低剂量暴露对 Gli 的吸收是否产生影响尚不清楚。根据联合国粮食及农业组织和世界卫生组织规定, Fen 的日容许摄入量(allowable daily intake, ADI)为 0.03 mg·kg⁻¹, 根据公式 ADI=无可见有害作用水平(no observed adverse effect level, NOAEL)/安全系数, 通常取安全系数为 100, 换算出 Fen 的 NOAEL 为 3 mg·kg⁻¹^[12-13]。根据成人每日临床剂量(2.5 mg·kg⁻¹)以及人与大鼠间的剂量换算, 确定 Gli 剂量为 15 mg·kg⁻¹。本研究观察 Fen 3 mg·kg⁻¹ 对 Gli 15 mg·kg⁻¹ 在大鼠体内药动学参数及肠道紧密连接蛋白表达的影响, 为 Fen 暴露对药物吸收影响提供实验依据。

基金项目: 国家自然科学基金(81874348); 新安医学教育部重点实验室开放课题(2020xayx11); 安徽中医药大学探索基金(2017HXTS42)

作者简介: 徐 莉, 硕士研究生, 主要从事生物药剂学研究, E-mail: 3210419400@qq.com

通讯作者: 尹登科, E-mail: yindengke@sina.com

1 材料与方法

1.1 药品、试剂和主要仪器

Gli 标准品(含量≥98%, 批号 0830A02)和羧甲基纤维素钠(carboxymethylcellulose sodium, CMC-Na)(批

号 116Q022), 北京索莱宝科技有限公司; Fen 标准品 (含量 $\geq 98\%$, 批号 20200317), 北京中科质检生物技术有限公司; Gli (批号 D07F6J1), 上海源叶生物技术有限公司。肝素钠注射液 (批号 152007040A), 常州千红生化制药股份有限公司; 二氯甲烷 (批号 20200619), 国药集团化学试剂有限公司; 甲醇 (批号 20110508G103, 色谱纯) 和乙腈 (批号 20100628G104, 色谱纯), 瑞典 Oceanpak 公司; 兔抗大鼠密封蛋白 1 (claudin-1) 抗体 (批号 JJ1210)、兔抗大鼠闭合蛋白 (occludin) 抗体 (批号 JJ1210) 和 Cy3-山羊抗兔 IgG 抗体 (批号 KK0406), 成都正能生物技术有限责任公司; 兔抗大鼠闭锁小带蛋白 1 (zonula occludens protein-1, ZO-1) 抗体 (批号 BJ07087592), 北京博奥森生物技术有限公司; 辣根过氧化物酶标记山羊抗兔 IgG 抗体 (批号 2117D0107) 和 DAB 显色试剂盒 (批号 2060A0824), 北京中杉金桥生物技术有限公司。

Ultimate 3000 高效液相色谱, 美国赛默飞世尔科技有限公司; Hypersil BDS C18 色谱柱, 大连依利特公司; 220-A 型数显电热恒温干燥箱, 上海阳光实验仪器有限公司; KQ2200 型超声波清洗器, 昆山市超声仪器有限公司; TG16-WS 台式高速离心机, 长沙湘仪离心机仪器有限公司; ZXZ-Z 型循环水式真空泵, 河南一恒仪器有限公司。

1.2 动物

健康 SD 大鼠 15 只, 雌雄不限, SPF 级, 体重 230~270 g, 由安徽医科大学实验动物中心提供, 动物许可证号 SCXK(皖)2017-001。饲养环境温度为 18~26℃, 光照 12 h, 黑暗 12 h, 自由饮水及饮食。本研究通过安徽中医药大学实验动物伦理委员会审批, 动物伦理编号为 AHUCM-rats-2021043。

1.3 血浆样品处理及分析

大鼠眼眶静脉丛取血, 分离血浆 200 μL , 加入二氯甲烷 1 mL, 涡旋混匀 3 min, 1600 $\times g$ 离心 10 min, 吸取有机层, 50℃ 氮气吹干后用 100 μL 流动相复溶, 14 000 $\times g$ 离心 15 min, 取 20 μL 上清进样进行高效液相色谱分析。色谱条件为: Hypersil BDS C18 色谱柱 (4.6 mm $\times$ 200 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈-水 (65:35, V:V); 柱温: 25℃; 波长: 310 nm; 进样量: 20 μL ; 进样时间: 10 min; 流速: 1 mL $\cdot\text{min}^{-1}$ 。

1.4 样品分析方法验证

1.4.1 专属性

空白大鼠眼眶静脉丛取血得空白血浆, 空白血浆内加入 0.25 mg $\cdot\text{L}^{-1}$ Gli 标准品, 得含药标准血浆样品, 大鼠 ig 给予 Gli 15 mg $\cdot\text{kg}^{-1}$ 30 min 后眼眶取

血得给药后样品, 将空白血浆、含药标准血浆样品、大鼠给药后血浆样品以 1.3 方法处理进样, 考察血浆内源性物质是否干扰 Gli 检测。

1.4.2 残留效应

配置 Gli 高浓度 (10 mg $\cdot\text{L}^{-1}$) 以及定量下限 (0.25 mg $\cdot\text{L}^{-1}$) 标准血浆样品。进样高浓度样品检测后, 进空白样品及定量下限样品。空白样品中 Gli 的测定信号与定量下限样品测定信号的比值应 $\leq 20\%$ 。

1.4.3 标准曲线

配制含标准品 Gli 0.25, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0 和 10.0 mg $\cdot\text{L}^{-1}$ 的标准血浆样品, 经 1.3 方法处理进样。以峰面积为 y , 药物浓度为 x , 绘制标准曲线。

1.4.4 精密度和准确度

空白血浆加 Gli 标准品溶液, 配制成质量浓度 0.5, 2.5 和 10.0 mg $\cdot\text{L}^{-1}$ 的标准血浆样品, 每浓度设 5 个平行样。按 1.3 方法处理进样。计算各浓度平行样品测定结果的日内相对标准差 (relative standard deviation, RSD)。样品重复测定 3 d, 计算测定结果的日间 RSD, 代表精密度。根据峰面积代入标准曲线计算 Gli 的浓度, 测得浓度与实际浓度之比计算准确度。

1.4.5 稳定性

空白血浆加入 Gli 标准品溶液, 配制成 0.5, 2.5 和 10.0 mg $\cdot\text{L}^{-1}$ 标准血浆样品, 每浓度 5 个样品。室温放置 24 h 和 -20℃ 放置 1 周后, 按 1.3 方法处理进样, 测定各样品的实测浓度, 计算测定结果的 RSD 和相对误差 (relative error, RE)。

1.5 药动学测定

取 15 只 SD 大鼠随机分为玉米油组、Gli 组和 Fen+Gli 组, 每组 5 只。Gli 用 1% CMC-Na 配制为 1.5 g $\cdot\text{L}^{-1}$ 混悬液, Fen 用玉米油溶解配制为 3 g $\cdot\text{L}^{-1}$ 溶液。大鼠适应性喂养 1 周后, Gli 组 ig 给予玉米油 1 mL $\cdot\text{kg}^{-1}$, 14 d 后 ig 给予 Gli 混悬液 10 mL $\cdot\text{kg}^{-1}$; Fen+Gli 组 ig 给予 Fen 玉米油溶液 14 d 后, ig 给予 Gli 混悬液 10 mL $\cdot\text{kg}^{-1}$ 。玉米油组仅 ig 给予等体积玉米油。大鼠在 ig 给予 Gli 前禁食 12 h, 自由饮水, ig 给予 Gli 后, 分别于 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0 和 8.0 h 经眼眶静脉丛取血 0.5 mL 置肝素抗凝管中, 离心 10 min (900 $\times g$) 取上清, 按 1.3 方法处理, 检测 Gli 血药浓度, 绘制血药浓度-时间曲线图, 并采用 DAS 2.0 软件计算药时曲线下面积 (area under the curve, AUC)、清除率 (clearance rate, CL)、消除速率常数 (elimination rate constant, K_e)、吸收速率常数 (absorption rate constant, K_a)、半衰期 (eliminate half life, $t_{1/2}$)、达峰时间 (peak

time, $T_{\max}$) 和峰浓度 (maximum plasma concentration, $C_{\max}$) 等药动学参数。

1.6 HE 染色法观察大鼠小肠组织形态

1.5 中 Gli 组、Fen+Gli 组和玉米油组大鼠取血结束后立即处死,取小肠组织用 4% 多聚甲醛固定、包埋、切片,切片用染液染色,显微镜下观察大鼠小肠组织形态。

1.7 免疫组化和免疫荧光法检测大鼠小肠组织中紧密连接蛋白的表达

取 1.6 中 Gli 组、Fen+Gli 组和玉米油组大鼠小肠组织切片,二甲苯脱蜡,梯度乙醇水化,枸橼酸缓冲液抗原修复后 PBS 溶液冲洗,加内源性过氧化物酶阻断剂,孵育 20 min, PBS 溶液冲洗。山羊血清封闭 1 h, 甩去血清后,滴加兔抗大鼠紧密蛋白 1 抗体 (1:200), 4℃ 孵育过夜, TBST 溶液冲洗。滴加适量辣根过氧化物酶标记山羊抗兔 IgG 抗体, 室温孵育 20 min, TBST 溶液冲洗。滴加适量配制好的 DAB 显色剂, 显色 10 s。自来水冲洗, 苏木精复染 10 s, 1% 盐酸分化, 温水返蓝。梯度乙醇脱水、二甲苯透明、封片, 倒置显微镜下观察, 采集图片, 棕黄色为阳性表达区域。同样取小肠组织切片, 脱蜡水化, 抗原修复后, 用 0.2% TritonX-100 通透 20 min, 过氧化物酶阻断, 山羊血清孵育, 滴加兔抗大鼠紧密蛋白和闭锁小带蛋白 1 抗体 (1:200), 4℃ 下孵育过夜, PBST 漂洗, 滴加 Cy3-山羊抗兔 IgG 抗体 (二抗) (1:300), 37℃ 避光孵育 1 h, PBST 漂洗, 滴加 DAPI 染细胞核, 室温避光孵育 5 min, PBST 漂洗, 50% 甘油封片, 荧光显微镜下观察, 红色荧光为

阳性表达区域。采用 Image J 图像分析系统分析各组织积分吸光度值定量待测蛋白表达水平。

1.8 统计学分析

实验结果数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS 16.0 软件处理。组间比较采用两个独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 方法学验证

2.1.1 专属性

大鼠空白血浆、标准血浆样品、大鼠给药后样品的色谱见图 1。Gli 的保留时间为 8.7 min, 血浆内源性物质不干扰 Gli 的检测。

2.1.2 残留

高浓度标准品血浆样品 ($10 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$) 进样后, 在空白样品中的残留为定量下限的 16.72% ($< 20\%$), 符合要求。

2.1.3 标准曲线

以 Gli 的峰面积为 y , 药物浓度为 x , 绘制的标准曲线方程为 $y = 0.1311x + 0.0038$, $R^2 = 0.9989$, 表明 Gli 在 $0.25 \sim 10.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 范围内线性良好, 定量下限为 $0.25 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

2.1.4 精密度和准确度

Gli 定量下限 ($0.25 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$) 及质量浓度 (0.5, 2.5 和 $10.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$) 标准血浆样品的精密度和准确度见表 1。RSD 均 $< 15\%$, 准确度 85%~115%, 满足生物样品分析要求。

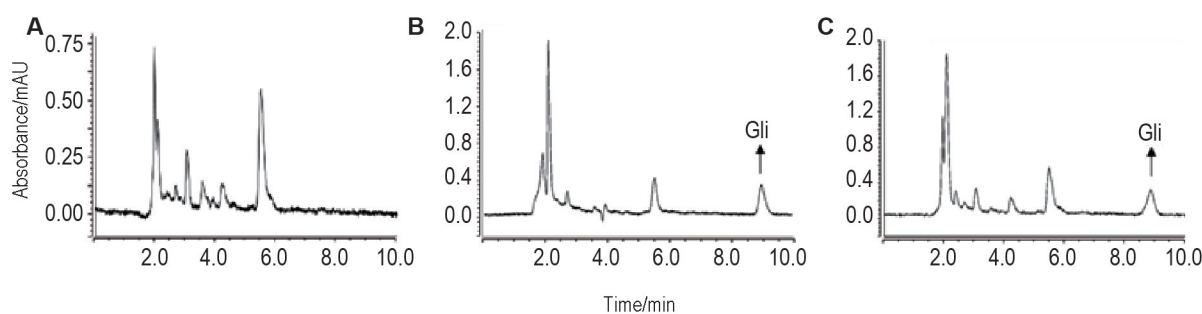


Fig.1 Chromatograms of gliquidone (Gli) in rat plasma. A: blank plasma; B: standard plasma sample containing Gli $0.25 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$; C: plasma sample acquired 30 min after being given Gli $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$.

Tab.1 Precision and accuracy of analysis method for determination gliquidone

Gli/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	Intra-day ($n=3$)			Inter-day ($n=5$)		
	Measured/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	RSD/%	Accuracy/%	Measured/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	RSD/%	Accuracy/%
0.25	0.24 ± 0.04	14.94	94 ± 14	0.28 ± 0.03	11.26	110 ± 13
0.5	0.60 ± 0.09	14.07	113 ± 8	0.56 ± 0.05	9.65	113 ± 11
2.5	2.35 ± 0.31	13.02	94 ± 12	2.26 ± 0.22	9.76	90 ± 9
10.0	9.78 ± 1.04	11.01	98 ± 11	9.74 ± 1.08	11.14	97 ± 11

Relative standard deviation (RSD) % = (standard deviation/mean) $\times 100\%$; Accuracy % = (measured concentration/nominal concentration) $\times 100\%$.

2.1.5 稳定性

Gli 高、中、低质量浓度(0.5, 2.5, 10 mg·L⁻¹)的标准血浆样品的稳定性见表 2。RSD 均<15%, RE 为-15%~15%, 表明 Gli 在储存和分析过程中稳定性良好。

2.2 Fen 对大鼠灌胃 Gli 药动学的影响

大鼠 ig 给予 Gli 后的药时曲线见图 2, 相关药动学参数见表 3。结果表明, 与 Gli 组大鼠相比, ig 给予 Fen 14 d 后, Fen+Gli 组 AUC_{0-t} 由 4.0 mg·L⁻¹·h 增加

到 8.3 mg·L⁻¹·h ($P<0.05$), K_a 由 1.0 h⁻¹ 增加到 14.6 h⁻¹ ($P<0.05$), C_{max} 由 1.3 mg·L⁻¹ 增加到 3.8 mg·L⁻¹ ($P<0.05$), T_{max} 由 2.80 h 缩短到 0.90 h ($P<0.05$)。2 组 K_e 和半衰期均无显著性差异。

2.3 Fen 对大鼠小肠组织形态的影响

HE 染色结果(图 3)表明, 与 Gli 组比较, Fen+Gli 组小肠绒毛顶端出现损伤, 固有层与肠上皮细胞分离, 杯状细胞减少; Gli 组与玉米油组比较无明显差异。

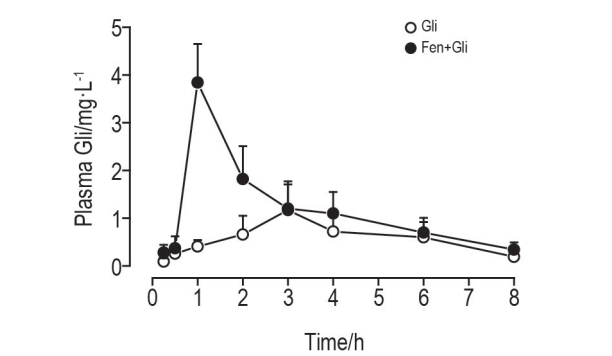


Fig.2 Mean plasma concentration-time curve of gliquidone in rat plasma. The SD rats were randomly divided into corn oil control group (ig given corn oil only), Gil group and Fen+ Gli group. The Fen+Gli group and the Gli group were ig given 3 mg·kg⁻¹ of Fen or an equal volume of corn oil for 14 d, then ig given Gli 15 mg·kg⁻¹ and blood was taken from the orbital venous plexus at different time points after administration. The plasma concentration of Gli was detected by high performance liquid chromatography. $\bar{x}\pm s$, $n=5$.

Tab.3 Effect of fenpropathrin on pharmacokinetic parameters of gliquidone

Parameter	Gli	Fen+Gli
$AUC_{(0-t)}/mg\cdot L^{-1}\cdot h$	4.0±0.7	8.3±1.5*
$AUC_{(0-\infty)}/mg\cdot L^{-1}\cdot h$	5.6±1.2	9.8±2.0*
$CL/L\cdot h^{-1}\cdot kg^{-1}$	2.8±0.7	1.8±0.4
K_e/h^{-1}	0.58±0.19	0.6±0.4
K_a/h^{-1}	1.0±0.4	14.6±13.6*
$t_{1/2}/h$	1.3±0.4	1.5±0.9
$C_{max}/mg\cdot L^{-1}$	1.3±0.4	3.8±0.9*
T_{max}/h	2.80±0.45	0.90±0.22*

See Fig.2 for the rat treatment. $\bar{x}\pm s$, $n=5$, * $P<0.05$, compared with the Gli group.

Tab.2 Stability of gliquidone in rat standard plasma samples

Gli/mg·L ⁻¹	Room temperature for 24 h($n=5$)			-20℃ for 7 d($n=5$)		
	Measured/mg·L ⁻¹	RSD/%	RE/%	Measured/mg·L ⁻¹	RSD/%	RE/%
0.5	0.48±0.07	12.62	-6.3±2.6	0.54±0.07	13.74	4.9±2.7
2.5	1.92±0.27	14.17	-3.9±4.3	1.92±0.28	14.75	-3.1±4.0
10.0	9.79±1.13	11.54	-2.5±2.3	9.96±1.11	11.12	-1.9±8.9

Relative error (RE)%=(measured concentration-nominal concentration)/nominal concentration×100%.

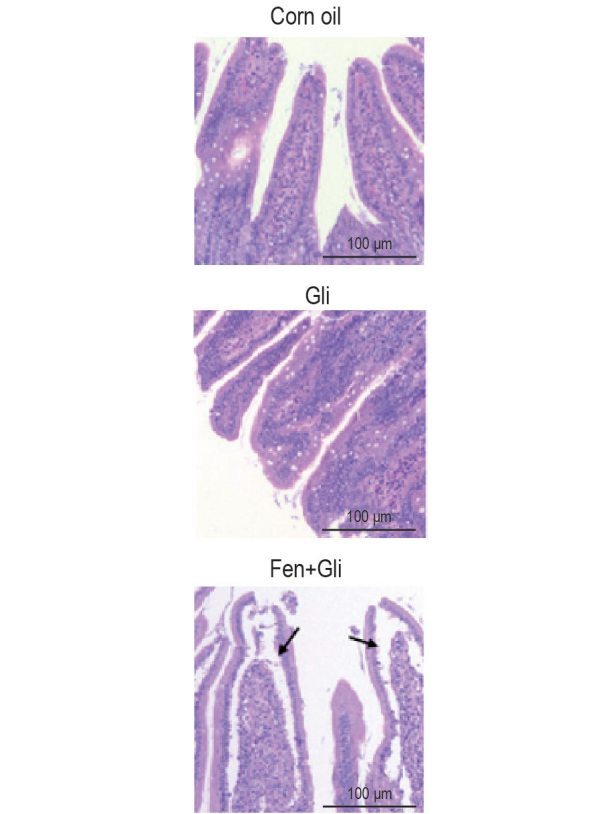


Fig.3 Effect of fenpropathrin on intestinal morphology and structure by HE staining. See Fig.2 for the rat treatment. Arrows indicate structural damage.

2.4 Fen 对大鼠小肠组织紧密连接蛋白表达的影响

大鼠小肠组织紧密连接蛋白表达检测结果(图 4)显示, Fen+Gli 组大鼠小肠组织中密封蛋白 1、闭合蛋白和闭锁小带蛋白 1 表达水平较 Gli 组均显著下降 ($P<0.05$), Gli 组与玉米油组比较无显著差异。

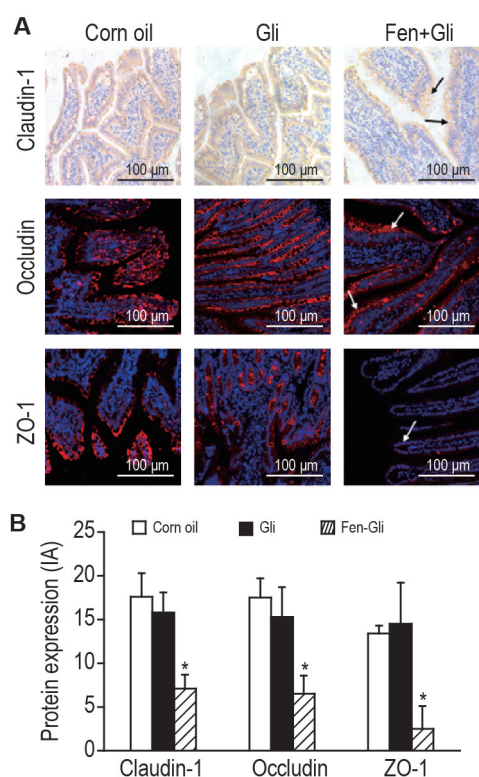


Fig.4 Effect of Fen on protein expressions of claudin-1, occludin and zonula occludens protein-1 (ZO-1) in rat intestine by immunohistochemistry. See Fig.2 for the rat treatment. Arrows indicate positive expression. B was the semi-quantitative result of A. $\bar{x} \pm s$, $n=5$. * $P<0.05$, compared with Gli group.

3 讨论

本研究结果表明, Fen $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 长期暴露可影响 Gli 药动学参数, 增加 Gli 的 AUC_{0-t} , $\text{AUC}_{0-\infty}$, K_a , $C_{\max}$ 和 $T_{\max}$, 而未影响 Gli 的 K_e 和 $t_{1/2}$ 。由此推测, 2 组结果的差异可能主要是由于 Fen 影响 Gli 的吸收所致。Fen+Gli 组中 Gli 的 $C_{\max}$ 增加到 $3.8 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 相当于 ig 给予大鼠 Gli $120 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时的血药浓度, 远超临床安全剂量 $180 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 换算的大鼠剂量 ($16 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)^[14]。有研究表明, 溴氰菊酯暴露诱发了担尼鱼(斑马鱼)肠壁黏膜组织细胞病理改变^[15], Adeyemi 等^[16]得到了相似结果, 即氯氰菊酯暴露引起鱼的组织结构改变, 如黏膜层严重糜烂, 固有层退化, 肌肉层解体。本研究结果表明, Fen 一定程度上损伤了肠道组织屏障, 并降低密封蛋白 1、闭合蛋白和闭锁小带蛋白 1 这 3 种紧密连接蛋白的表达, 提示 Fen 对肠道的损伤可能是导致 Gli 吸收增加的原因。拟除虫菊酯类农药的毒性有众多文献报道, 其对机体造成损伤的一个重要原因是可诱导机体氧化应激导致神经系统、肝和肾等器官的氧化损伤^[17]。同时, 氧化应激也会导致肠道线粒体功能障

碍, 细胞间紧密连接破坏和肠细胞凋亡, 大规模肠细胞凋亡和细胞间紧密连接中断也是肠道屏障功能障碍的主要机制。Fen 对肠道屏障的损伤作用是否与 Fen 诱导的氧化应激有关, 尚需进一步实验验证。

综上所述, Fen 长期暴露增加了 Gli 的生物利用度和吸收速率, 且达峰时间显著提前, 这可能是由于其促进 Gli 的相关吸收途径的作用所致, 提示 Gli 口服吸收的个体差异可能与农药暴露有关。因此, 需注意其临床使用时的饮食和环境安全性, 以规避可能导致的低血糖及其他不良反应。

参考文献:

- [1] 张静静. 甲氰菊酯对泥鳅的毒性效应[D]. 延安: 延安大学, 2017.
- [2] Liu SY, Tian HM, Liao DQ, *et al.* The effect of gliquidone on KATP channels in pancreatic β -cells, cardiomyocytes, and vascular smooth muscle cells[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015, 109(2): 334-339.
- [3] 叶林虎, 贺梅, 赵欣黔, 等. 磺脲类降糖药的潜在药物相互作用研究进展[J]. 中国医院药学杂志(*Chinese Journal of Hospital Pharmacy*), 2018, 38(12): 1333-1337.
- [4] Tian H, Yang J, Xie Z, *et al.* Gliquidone alleviates diabetic nephropathy by inhibiting Notch/Snail signaling pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(5): 2085-2097.
- [5] 伦新强. 2006-2008 年我院口服降糖药物的应用分析[J]. 中国药物应用与监测(*Chinese Journal of Drug Application and Monitoring*), 2009, 6(5): 288-291.
- [6] Confederat L, Constantin S, Lupașcu F, *et al.* Hypoglycemia induced by antidiabetic sulfonylureas[J]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 2015, 119(2): 579-584.
- [7] 谢雅君, 关笑婵, 李晓晔, 等. 与磺脲类药物相关的药物相互作用[J]. 药品评价(*Drug Evaluation*), 2015, 12(17): 18-20+33.
- [8] 李慧芳, 林惠芳, 陈基运. 小剂量糖适平引起低血糖 2 例报告[J]. 右江民族医学院学报(*Journal of Youjiang Medical University for Nationalities*), 2001, 23(3): 373.
- [9] Cem KY, Kubilay O, Ozlem E, *et al.* Effect of repeated low-dose organophosphorothionate pesticide exposure on digoxin pharmacokinetics in rats; a possible interaction involving p-glycoprotein[J]. *Toxicol Mech Methods*, 2007, 17(8): 459-466.
- [10] 李斌, 贾思超, 卢淑伟, 等. 甲氰菊酯对斑马鱼的毒性效应[J]. 农药科学与管理(*Pesticide Science and Administration*), 2011, 32(5): 32-38.
- [11] 杨通枝, 詹会祥, 姚俊杰, 等. 五种农药对昆明裂腹鱼

- 幼鱼的急性毒性试验[J]. 山地农业生物学报(*Journal of Mountain Agriculture and Biology*), 2019, 38(2): 32-36, 79.
- [12] 黄芮, 陈子慧. 食品安全风险评估——危害特征描述[J]. 华南预防医学(*South China Journal of Preventive Medicine*), 2013, 39(3): 90-92.
- [13] 贾旭东. 健康指导值在食品安全风险评估中的应用[J]. 中国食品卫生杂志(*Chinese Journal of Food Hygiene*), 2011, 23(1): 22-25.
- [14] 张帆, 魏玉辉, 赵雪茹, 等. 格列喹酮在正常大鼠和糖尿病大鼠体内的药物代谢动力学差异[C] //中国药学会医院药学专业委员会. 2012年全国医院药学会学术年会暨第72届世界药学会大会卫星会论文集. 2012: 253-257.
- [15] 刘洪翠. 斑马鱼模型评价溴氰菊酯的潜在健康风险[D]. 杭州: 浙江大学, 2020.
- [16] Adeyemi JA, Olise CC, Bamidele OS, *et al.* Effects of ultraviolet photooxidation of cypermethrin on the activities of phosphatases and digestive enzymes, and intestinal histopathology in African catfish, *Clarias gariepinus* (Burchell, 1822) [J]. *J Exp Zool A Ecol Integr Physiol*, 2020, 333(8): 543-549.
- [17] Qiu LL, Wang C, Yao S, *et al.* Fenvalerate induces oxidative hepatic lesions through an overload of intracellular calcium triggered by the ERK/IKK/NF- κ B pathway[J]. *FASEB J*, 2019, 33(2): 2782-2795.

Effect of fenpropathrin on oral absorption of gliquidone and protein expressions of tight junction proteins in rat intestines

XU Li¹, LIU Yang¹, YANG Ye^{1,2,3}, RUI Xue-lin¹, LI Jia-cheng¹, YIN Deng-ke^{1,2,3}

(1. School of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China; 2. Key Laboratory of Xin'an Medicine, Ministry of Education, Hefei 230012, China; 3. Anhui Provincial Key Laboratory of Pharmaceutical Preparation Technology and Application, Hefei 230012, China)

Abstract: OBJECTIVE To study the effect of fenpropathrin (Fen) on oral absorption of gliquidone (Gli) and the expressions of tight junction proteins claudin 1, occludin and zonula occludens protein-1. **METHODS** SD rats were randomly divided into corn oil group, Gli group and Fen+Gli group. The Fen+Gli group and the Gli group were ig given Fen 3 mg·kg⁻¹ or an equal volume of corn oil for 14 d before being ig given Gli 15 mg·kg⁻¹. Blood was taken from the orbital venous plexus at different time points 15 min after administration. The plasma concentration of Gli at different time points was determined by high performance liquid chromatography, and the pharmacokinetic parameters of Gli were fitted with DAS 2.0 pharmacokinetic software. The corn oil group was only ig given corn oil. HE staining was used to observe the morphology of rat intestinal tissue. The immunofluorescence method was used to detect the expressions of tight junction proteins—claudin-1, occludin and zonula occludens protein-1. **RESULTS** Compared with the Gli group, the AUC_{0-t}, AUC_{0-∞}, K_a and C_{max} were increased significantly ($P<0.05$), while T_{max} was advanced significantly after 14 d of exposure to Fen ($P<0.05$); the tip of the intestinal villi was damaged, the intestinal epithelial cells were separated from the lamina propria, the goblet cells decreased, and the expressions of tight junction proteins were significantly decreased in the Fen+Gli group ($P<0.05$). There was no significant difference between the Gli group and corn oil group. **CONCLUSION** Fen can significantly promote the absorption of Gli, which may be related to the damage of Fen to the intestine and the decrease of tight junction protein expressions.

Key words: fenpropathrin; gliquidone; pharmacokinetics; tight junction proteins

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (81874348); Open Project of State Key Laboratory of Xin'an Medicine, Ministry of Education (2020xayx11); and Anhui University of Chinese Medicine Exploration Fund (2017HXTS42)

Corresponding author: YIN Deng-ke, E-mail: yindengke@sina.com

(收稿日期: 2021-06-21 接受日期: 2021-09-26)

(本文编辑: 魏霞)