

· 肝脏肿瘤 ·

DOI: 10.12449/JCH250921

恩格列净联合多纳非尼或仑伐替尼在大鼠体内的药代动力学相互作用分析

李颖, 刘子涵, 杜文雨, 安静, 丁琮洋, 赵越, 任炳楠, 于泽芳, 李亚静, 董占军

河北省人民医院药学部, 河北省临床药学重点实验室, 石家庄 050017

通信作者: 董占军, 13313213656@126.com (ORCID: 0000-0001-5349-4970)

摘要: 目的 探究恩格列净与多纳非尼、仑伐替尼联合用药对各药物药代动力学(简称药动学)参数的影响,为临床联合用药提供参考。方法 健康雄性SD大鼠48只,分为8组:恩格列净单用1组和2组、多纳非尼单用组、仑伐替尼单用组、多纳非尼预处理+恩格列净组、仑伐替尼预处理+恩格列净组、恩格列净预处理+多纳非尼组、恩格列净预处理+仑伐替尼组,每组6只。恩格列净给药剂量为2.5 mg/kg,多纳非尼给药剂量为40 mg/kg,仑伐替尼给药剂量为1.2 mg/kg。单用组连续7 d灌胃空白溶剂,第7天给予空白溶剂后分别给予单次恩格列净、单次多纳非尼和单次仑伐替尼;预处理组连续7 d灌胃给予预处理药物,第7天给予预处理药物后给予单次合用药物。于不同时间点采集血样,分离血浆测定各药物浓度。多纳非尼、仑伐替尼和恩格列净的血浆浓度采用经过验证的超高效液相色谱-串联质谱法测定,采用非房室模型计算药物的药动学参数[药-时曲线下面积(AUC)、达峰时间(T_{max})、峰浓度(C_{max})、消除半衰期($t_{1/2}$)]。正态分布的计量资料两组间比较采用成组 t 检验,非正态分布的计量资料两组间比较采用Mann-Whitney U 检验。结果 与恩格列净单用组相比,多纳非尼预处理+恩格列净组恩格列净的 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 均增加(P 值分别为0.011、0.008);与恩格列净单用组相比,仑伐替尼预处理+恩格列净组恩格列净的AUC无显著变化, T_{max} 略有提前($P=0.019$)。与多纳非尼单用组相比,恩格列净预处理+多纳非尼组多纳非尼的 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 均增加(P 值分别为0.027、0.025), C_{max} 也显著增加($P=0.015$), CL_z/F 和 V_z/F 显著降低(P 值分别为0.005、0.004);与仑伐替尼单用组相比,恩格列净预处理+仑伐替尼组仑伐替尼的 $t_{1/2}$ 缩短约5 h($P=0.002$), AUC_{0-t} 呈降低趋势,但差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 恩格列净与多纳非尼联合使用可影响彼此药动学参数,使两种药物暴露量明显增加,两药合用时应注意监测疗效与不良反应;而恩格列净与仑伐替尼联合使用时,两者暴露量均无明显改变。

关键词: 恩格列净; 多纳非尼; 仑伐替尼; 药代动力学; 药物相互作用**基金项目:** 河北省自然科学基金(H2022307063); 河北省医学科学研究课题(20250297)

Pharmacokinetic interactions between empagliflozin and donafenib/lenvatinib in rats

LI Ying, LIU Zihan, DU Wenyu, AN Jing, DING Congyang, ZHAO Yue, REN Bingnan, YU Zefang, LI Yajing, DONG Zhanjun

Department of Pharmacy, Hebei Key Laboratory of Clinical Pharmacy, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050017, China

Corresponding author: DONG Zhanjun, 13313213656@126.com (ORCID: 0000-0001-5349-4970)

Abstract: Objective To investigate the influence of empagliflozin combined with donafenib or lenvatinib on the pharmacokinetic parameters of each drug, and to provide a reference for combined medication in clinical practice. **Methods** A total of 48 healthy male Sprague-Dawley rats were divided into 8 groups: empagliflozin group 1 and 2, donafenib group, lenvatinib group, donafenib pretreatment+empagliflozin group, lenvatinib pretreatment + empagliflozin group, empagliflozin pretreatment+donafenib group, and empagliflozin pretreatment+lenvatinib group, with 6 rats in each group. The doses of empagliflozin, donafenib, and lenvatinib were 2.5 mg/kg, 40 mg/kg, and 1.2 mg/kg, respectively. The rats in the empagliflozin group, donafenib group, and lenvatinib group were given a blank solvent by gavage for 7 consecutive days, followed by a single dose of empagliflozin, donafenib, or lenvatinib on day 7 after the administration of the blank solvent; the rats in the pretreatment groups were given the pretreatment

drug by gavage for 7 consecutive days, followed by a single dose of drug combination on day 7 after administration of the pretreatment drug. Blood samples were collected at different time points, and plasma was separated to measure the concentration of each drug. A validated ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method was used to measure the plasma concentrations of donafenib, lenvatinib, and empagliflozin, and a non-compartmental model was used to calculate the main pharmacokinetic parameters of each drug (area under the plasma concentration-time curve [AUC], time to peak [T_{max}], peak concentration [C_{max}], and half-life time [$t_{1/2}$]). The independent-samples t test was used for comparison of normally distributed continuous data between two groups, and the Mann-Whitney U test was used for comparison of non-normally distributed continuous data between two groups. **Results** Compared with the empagliflozin group, the donafenib pretreatment+empagliflozin group had significant increases in the AUC_{0-t} and $AUC_{0-\infty}$ of empagliflozin ($P=0.011$ and 0.008), while the lenvatinib pretreatment+empagliflozin group had no significant change in the AUC of empagliflozin, with a slightly shorter T_{max} ($P=0.019$). Compared with the donafenib group, the empagliflozin pretreatment+donafenib group had significant increases in the AUC_{0-t} and $AUC_{0-\infty}$ of donafenib ($P=0.027$ and 0.025), as well as a significant increase in C_{max} ($P=0.015$) and significant reductions in CL_z/F and V_z/F ($P=0.005$ and 0.004); compared with the lenvatinib group, the empagliflozin pretreatment+lenvatinib group had a reduction in the $t_{1/2}$ of lenvatinib by approximately 5 hours ($P=0.002$), with a trend of reduction in AUC_{0-t} ($P>0.05$). **Conclusion** Empagliflozin combined with donafenib may alter the pharmacokinetic parameters of both drugs, leading to a significant increase in the exposure levels of both drugs, and efficacy and adverse reactions should be monitored during co-administration. There are no significant changes in the exposure levels of empagliflozin and lenvatinib during co-administration.

Key words: Empagliflozin; Donafenib; Lenvatinib; Pharmacokinetics; Drug Interactions

Research funding: Natural Science Foundation of Hebei Province (H2022307063); Medical Science Research Project of Hebei (20250297)

多纳非尼和仑伐替尼属于口服酪氨酸激酶抑制剂,主要用于晚期肝细胞癌等疾病的治疗。仑伐替尼在体内主要由细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450) 3A4 (CYP3A4) 代谢,是 P 糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 和乳腺癌耐药蛋白 (breast cancer resistance protein, BCRP) 的底物^[1-2]。多纳非尼主要由 CYP3A4 和尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 (uridine diphosphate glucuronosyl transferase family, UGT) 1A9 代谢,是一种有效的 UGT1A9 抑制剂^[3]。恩格列净是一种有效且耐受性良好的钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂,可以有效降低糖尿病患者的血糖^[4-5]。恩格列净在人体主要通过 UGT1A3、UGT1A8、UGT1A9 和 UGT2B7 代谢,是 P-gp、BCRP 等转运蛋白的底物^[6]。多纳非尼、仑伐替尼与恩格列净联用时可能会由于代谢酶和/或转运蛋白的竞争和/或抑制而存在药代动力学(简称药动学)相互作用,但目前相关报道较少。因此,本研究在大鼠体内开展了多纳非尼、仑伐替尼与恩格列净的药动学相互作用研究,以期为临床肝细胞癌合并 2 型糖尿病患者的安全合理用药提供参考。

1 材料与方法

1.1 试剂与仪器

1.1.1 药品与试剂 仑伐替尼(纯度 98%,批号 Q75191201) 购自石药集团;²H₃-仑伐替尼(纯度 99.5%,批号 ZZS-20-

624-A9) 购自上海甄准生物科技有限公司;多纳非尼(纯度 99.9%,批号 ZZS-20-X261-A1)、索拉非尼(纯度 99.5%,批号 ZZS-20-638-G3) 均购自上海甄准生物科技有限公司;达格列净(纯度 ≥99%,批号 K1704045) 购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司;恩格列净(纯度 ≥98%,批号 J19HS174525) 购自上海源叶生物科技有限公司;甲磺酸多纳非尼片(0.1 g/片,批号 01210701) 购自苏州泽璟生物制药股份有限公司;二甲基亚砜购自北京索莱宝科技有限公司;乙腈、甲酸、乙酸铵、乙酸乙酯和甲基叔丁基醚均为色谱纯;超纯水购自杭州娃哈哈集团有限公司。

1.1.2 主要仪器 超高效液相色谱仪(LC-30A,日本岛津公司);AB Sciex 5500 型三重四极杆串联质谱仪,配有 Turbo VTM 型电喷雾离子化源(美国 AB Sciex 公司);高速冷冻离心机(ST 16R,美国 Thermo Fisher Scientific 公司);-80 °C 超低温冰箱(美国 Thermo Fisher Scientific 公司)。

1.2 实验动物 雄性 SD 大鼠 48 只,体质量 220 ~ 250 g,许可证号:SCXK(京)2024-0003,购自北京华阜康生物科技股份有限公司。所有动物均适应标准实验室条件 1 周(12 h 昼夜循环,温度 23 °C ± 2 °C,相对湿度 50% ± 10%,可自由获得食物和水)。正式实验前 12 h 禁食,自由饮水。

1.3 大鼠血浆中恩格列净、多纳非尼和仑伐替尼浓度的测定方法

大鼠血浆中多纳非尼和仑伐替尼的浓度测定采用团队已经建立并经过验证的超高效液相色谱-串联质谱 (ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, UPLC-MS/MS) 法,多纳非尼的线性范围为 5~5 000 ng/mL,仑伐替尼的线性范围为 0.2~1 000 ng/mL^[3,7]。本研究仅建立并验证大鼠血浆中恩格列净浓度测定的 UPLC-MS/MS 方法。

1.3.1 色谱条件 色谱柱为 Welch Boltimate (2.1 mm×100 mm, 2.7 μm),柱温 40 °C。流动相 A 相为 5 mmol/L 乙酸铵 (含 0.1% 甲酸),B 相为乙腈,梯度洗脱程序为 0~1 min, 55%B; 1~2 min, 55%~95%B; 2~3.5 min, 95%B; 3.5~3.6 min, 95%~55%B; 3.6~4.1 min, 55%B。流速为 0.3 mL/min,进样量为 6 μL,自动进样器温度设置为 15 °C。

1.3.2 质谱条件 电喷雾离子源,正离子检测模式,多反应监测扫描。恩格列净和内标达格列净定量离子对分别为 m/z 451.2→70.9 和 m/z 426.1→167.2,去簇电压分别为 70 V 和 80 V,碰撞能量分别为 22 V 和 30 V;离子源温度 500 °C,源喷射电压 5 500 V,雾化气和加热气分别为 60 psi 和 50 psi,气帘气压力为 20 psi。

1.3.3 储备液和工作溶液配制 精密称取达格列净和恩格列净适量,溶于二甲基亚砜中分别制成 2 mg/mL 和 1 mg/mL 的储备液。取上述恩格列净储备液,用 50% 乙腈水稀释,制成终浓度为 50、100、500、2 000、5 000、10 000 和 20 000 ng/mL 的系列标准曲线工作溶液,同法制备浓度为 150、8 000、15 000 ng/mL 的低、中、高浓度质控工作溶液。取上述达格列净储备液,用 50% 乙腈水稀释,制成浓度为 1 000 ng/mL 的内标工作溶液。

1.3.4 标准曲线和质控样品制备 取 45 μL 空白大鼠血浆,分别加入 5 μL 系列标准曲线工作溶液,得到恩格列净浓度为 5、10、50、200、500、1 000、2 000 ng/mL 的系列标准血浆样品。同法配制定量下限 (5 ng/mL) 以及低、中、高浓度 (15、800 和 1 500 ng/mL) 的质控血浆样品。

1.3.5 血浆样品处理 取血浆样品 25 μL,加入内标工作溶液 2.5 μL,加入 150 μL 乙酸乙酯,涡旋混合 1 min,12 000 r/min (离心半径 9.8 cm) 离心 10 min。取上清液氮气吹干后,以 100 μL 50% 乙腈水复溶,待分析。

1.4 方法学验证

根据《中华人民共和国药典》2020 年版四部通则“生物样品定量分析方法验证指导原则”的相关要求,对建立的大鼠血浆中恩格列净 UPLC-MS/MS 检测方法进行验证,考察范围包括选择性、标准曲线和定量下限、准确

度与精密度、基质效应及稳定性^[8]。

1.4.1 选择性 取定量下限的血浆样品,按照“1.3.5 血浆样品处理”项下方法处理,同时设置不加内标同法处理的 6 份不同来源的空白大鼠血浆作为对照,进样分析获得样品色谱图,考察方法的选择性。如有干扰组分,则其响应应低于恩格列净定量下限响应的 20%,并低于内标响应的 5%。

1.4.2 标准曲线和定量下限 取标准血浆样品,按照“1.3.5 血浆样品处理”项下方法处理后进样分析,以恩格列净浓度为横坐标,恩格列净与内标的峰面积比为纵坐标,采用加权最小二乘法 (权重因子为 $1/\chi^2$) 进行线性回归,得到回归方程,标准曲线最低点即为定量下限。

1.4.3 精密度和准确度 取定量下限、低、中、高浓度质控血浆样品 (每浓度 6 份),按“1.3.5 血浆样品处理”项下方法处理后进样分析,连续测定 3 d。根据当日随行标准曲线计算浓度,计算日内、日间精密度 [相对标准偏差 (relative standard deviation, RSD)] 和准确度,低、中、高浓度质控血浆样品浓度应在标示浓度 ±15% 以内,定量下限处应在 ±20% 以内。

1.4.4 基质效应 取 6 份空白血浆,按“1.3.5 血浆样品处理”项下方法处理 (不加内标),取上清液即为空白基质溶液,向空白基质溶液加入低、中、高浓度的恩格列净质控工作溶液和内标溶液适量 (使其浓度与恩格列净低、中、高质控样品浓度相同),每个质量浓度平行 6 个样本,测得峰面积记为 A;以 50% 乙腈水代替空白基质溶液,其余操作同上,测得峰面积记为 B,以 $A/B \times 100\%$ 分别计算恩格列净和内标的基质效应因子,再计算归一化的基质效应因子,归一化的基质因子变异系数不得 >15%。

1.4.5 稳定性 配制低、中、高浓度质控样品,分别考察以下 4 种条件下的稳定性: (1) 处理后样品在自动进样器 (15 °C) 放置 6 h, (2) 含药血浆在室温 (25 °C ± 2 °C) 下放置 4 h, (3) -80 °C 放置 30 d, (4) -80 °C 至室温冻融 3 次。

1.5 大鼠体内药动学相互作用研究 采用随机数字表法将 48 只 SD 大鼠分为恩格列净单用组 (2.5 mg/kg, 分为 1 组和 2 组)、多纳非尼单用组 (40 mg/kg)、仑伐替尼单用组 (1.2 mg/kg)、多纳非尼 (40 mg/kg) 预处理+恩格列净组、仑伐替尼 (1.2 mg/kg) 预处理+恩格列净组、恩格列净 (2.5 mg/kg) 预处理+多纳非尼组、恩格列净 (2.5 mg/kg) 预处理+仑伐替尼组,每组 6 只。恩格列净和仑伐替尼以 0.5% 羧甲基纤维素钠混悬;多纳非尼以水和 0.5% 羧甲基纤维素钠体积比为 1:4 混悬。单用组连续 7 d 灌胃空白溶剂,第 7 天给予空白溶剂后分别给予单次恩格列净、单次多纳非尼和单次仑伐替尼;联合用药组连续 7 d 灌胃给予

预处理药物,第7天给予预处理药物后给予单次联用药物。在不同时间点于眼内眦静脉丛采集0.2 mL血样置于肝素化抗凝管中,恩格列净采血时间点为0、0.083、0.167、0.25、0.333、0.5、0.75、1、2、4、6、8、12 h;多纳非尼采血时间点为0、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、10、12、24、48、72 h;仑伐替尼采血时间点为0、0.25、0.5、1、2、3、4、6、8、10、12、24、48 h,3 500 r/min (离心半径9.8 cm)离心10 min,收集血浆保存于-80 °C。

1.6 统计学方法 应用DAS 2.1.1软件采用非房室模型计算各药物的主要药动学参数。采用SPSS 25.0统计学软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用成组 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}\sim P_{75})$ 表示,两组间比较采用Mann-Whitney U 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 方法学验证

2.1.1 选择性 恩格列净及其内标达格列净的保留时间分别为0.96 min和1.07 min,空白血浆在分析物保留

时间处无干扰峰出现,方法的选择性良好(图1)。

2.1.2 标准曲线和定量下限 恩格列净在血浆浓度5~2 000 ng/mL范围内与峰面积呈良好的线性关系,标准曲线方程为 $Y=0.001\ 29X+0.000\ 603$ ($r>0.999$),定量下限为5 ng/mL。

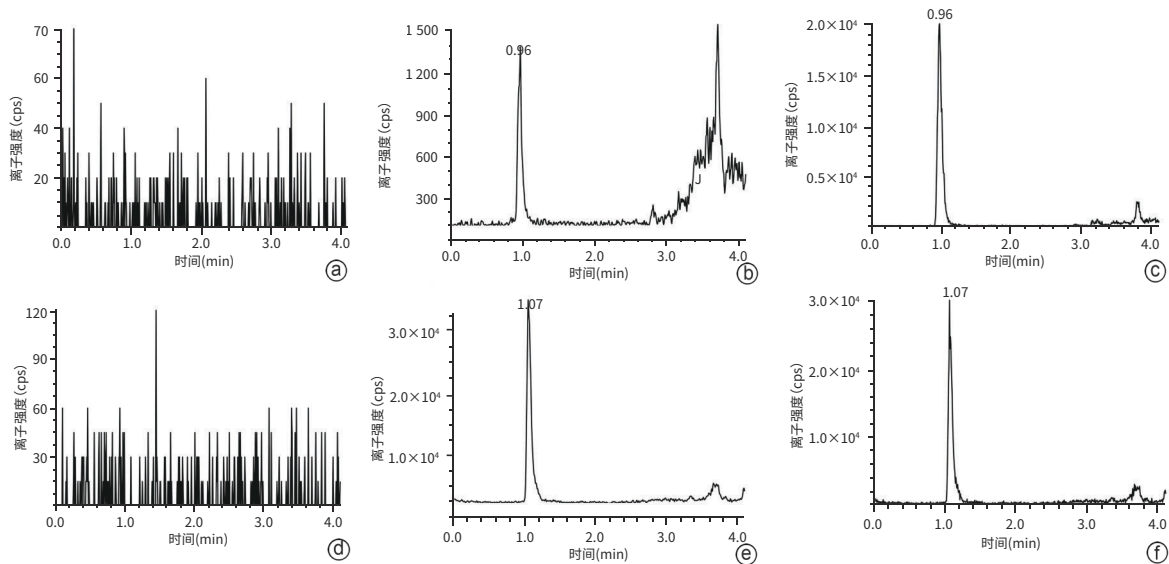
2.1.3 精密度和准确度 恩格列净日内、日间准确度为97.3%~103.1%,RSD在2.6%~6.6%,均满足要求(表1)。

2.1.4 基质效应 恩格列净内标归一化基质效应范围为95.91%~110.78%,RSD<15%,结果表明基质的存在不干扰恩格列净的测定(表2)。

2.1.5 稳定性 处理后样品在自动进样器(15 °C)放置6 h,室温(25 °C \pm 2 °C)放置4 h,-80 °C下保存30 d,以及经过3个冻融循环(-80 °C至室温)后,含药血浆稳定性未受到影响,准确度在98.2%~107.3%,RSD均<15%(表3)。

2.2 大鼠体内药动学相互作用分析

2.2.1 多纳非尼、仑伐替尼对恩格列净在大鼠体内药动学的影响 合用多纳非尼和仑伐替尼后恩格列净在大鼠体内的主要药动学参数分别见表4和表5,平均药-时



注:a、b、c分别为大鼠空白血浆样本、定量下限样本及灌胃恩格列净后大鼠血浆样本中恩格列净色谱图;d、e、f分别为大鼠空白血浆样本、定量下限样本及灌胃恩格列净后大鼠血浆样本中达格列净色谱图。

图1 血浆中恩格列净和内标达格列净的色谱图

Figure 1 Typical chromatogram of empagliflozin and dapagliflozin

表1 UPLC-MS/MS测定大鼠血浆中恩格列净浓度的精密度与准确度

Table 1 Precision and accuracy of empagliflozin in rat plasma was determined by UPLC-MS/MS

理论质量浓度 (ng/mL)	日内(n=6)			日间(n=18)		
	实测质量浓度(ng/mL)	RSD(%)	准确度(%)	实测质量浓度(ng/mL)	RSD(%)	准确度(%)
5	4.86 \pm 0.17	3.5	97.3	5.03 \pm 0.31	6.1	100.6
15	15.03 \pm 0.56	3.7	100.6	15.03 \pm 1.00	6.6	100.2
800	819.33 \pm 21.13	2.6	102.4	825.06 \pm 40.87	5.0	103.1
1 500	1 486.67 \pm 96.47	6.5	99.1	1 503.00 \pm 97.80	6.5	100.2

曲线见图2。与恩格列净单用1组相比,多次给予多纳非尼后,恩格列净的药-时曲线下面积(AUC)_{0-t}增加57.5%,AUC_{0-∞}增加58.5%,CL_z/F减少39.9%,其余药动学参数无明显改变。仑伐替尼仅使恩格列净T_{max}略有缩短,对恩格列净其他药动学参数无明显影响。

2.2.2 恩格列净对多纳非尼、仑伐替尼在大鼠体内药动学的影响 与多纳非尼单用组相比,联合恩格列净使多纳非尼药物暴露量增加,AUC_{0-t}、AUC_{0-∞}和C_{max}分别增加

表2 UPLC-MS/MS法测定大鼠血浆中恩格列净的基质效应

Table 2 Matrix effect of empagliflozin in rat plasma was determined by UPLC-MS/MS

理论质量浓度(ng/mL)	内标归一化基质效应	
	均值(%)	RSD(%)
15	106.62±4.66	4.4
800	110.78±2.0	1.8
1 500	95.91±2.39	2.5

表3 不同条件下恩格列净在大鼠血浆中的稳定性

Table 3 Stability of empagliflozin in rat plasma under different conditions

理论质量浓度(ng/mL)	实际测量质量浓度(ng/mL)	RSD(%)	准确度(%)
处理后样品在自动进样器(15 °C)放置6 h			
15	15.17±1.07	7.1	101.1
800	830.00±40.65	4.9	103.8
1 500	1 478.33±93.06	6.6	98.6
室温(25 °C±2 °C)下放置4 h			
15	15.83±0.94	5.9	105.6
800	844.17±29.67	3.5	105.5
1 500	1 473.33±95.64	6.5	98.2
-80 °C放置30 d			
15	14.88±0.77	5.2	99.2
800	848.67±37.74	4.5	106.1
1 500	1 521.67±113.74	7.8	101.4
-80 °C至室温冻融3次			
15	16.10±0.47	2.9	107.3
800	833.17±38.43	4.6	104.2
1 500	1 535.00±105.59	6.9	102.3

表4 恩格列净单用和联合多纳非尼在大鼠体内的药动学参数

Table 4 Pharmacokinetic parameters of empagliflozin in rats after oral administration alone and combined multiple doses of donafenib

参数	恩格列净单用1组(n=6)	多纳非尼预处理+恩格列净组(n=6)	统计值	P值
AUC _{0-t} (μg·h/L)	363.34±100.12	572.29±132.02	t=-3.089	0.011
AUC _{0-∞} (μg·h/L)	381.56±108.86	604.92±125.62	t=-3.291	0.008
C _{max} (μg/L)	208.00(134.50 ~ 266.75)	223.50(218.00 ~ 312.25)	Z=-1.123	0.261
T _{max} (h)	0.38(0.25 ~ 0.56)	0.33(0.25 ~ 0.33)	Z=-0.509	0.611
t _{1/2} (h)	3.24±1.10	4.51±3.34	t=-0.880	0.399
CL _z /F (L·h ⁻¹ ·kg ⁻¹)	7.12±2.47	4.28±0.84	t=2.669	0.024
V _z /F (L/kg)	31.57±10.71	28.63±21.35	t=0.302	0.769

注:AUC,药-时曲线下面积;C_{max},最大血药浓度;T_{max},达峰时间;t_{1/2},消除半衰期;CL_z/F,清除率与生物利用度比值;V_z/F,表观分布容积与生物利用度比值。

1.1倍、1.2倍和1.2倍,CL_z/F和V_z/F分别减小48.6%和46.6%(表6,图3);恩格列净与仑伐替尼联合使用时,使仑伐替尼的t_{1/2}缩短约5 h,药物暴露量呈现降低趋势(AUC_{0-t}和AUC_{0-∞}分别减少18.7%和21.4%),但均无统计学意义(P值均>0.05)(表7,图4)。结果表明,两药物合用时,恩格列净明显增加多纳非尼的药物暴露量,但不影响仑伐替尼的药物暴露量。

3 讨论

本研究旨在探讨多剂量恩格列净与多纳非尼或仑伐替尼的联合用药方案对各药物药动学的影响。鉴于药物对代谢酶和转运蛋白的充分干预通常需达到稳态,因此前期给药采用多次给药方式。相关研究报道,恩格列净在人体内的t_{1/2}为13 h,暴露量的增加与剂量成比例,并且谷浓度在第6天后保持恒定,表明已达到稳定状

表5 恩格列净单用和联合仑伐替尼在大鼠体内的药动学参数

Table 5 Pharmacokinetic parameters of empagliflozin in rats after oral administration alone and combined multiple doses of donafenib

参数	恩格列净单用2组(n=6)	仑伐替尼预处理+恩格列净组(n=6)	统计值	P值
AUC _{0-t} (μg·h/L)	440.13±68.38	383.47±89.98	t=1.242	0.242
AUC _{0-∞} (μg·h/L)	458.15±78.27	397.31±99.18	t=1.180	0.265
C _{max} (μg/L)	237.17±45.16	204.50±30.59	t=1.146	0.173
T _{max} (h)	0.50(0.50 ~ 0.50)	0.33(0.33 ~ 0.50)	Z=-2.345	0.019
t _{1/2} (h)	3.21±1.65	2.77±0.88	t=0.587	0.570
CLz/F(L·h ⁻¹ ·kg ⁻¹)	5.60±1.02	6.67±1.85	t=-1.242	0.243
Vz/F(L/kg)	24.51±9.56	26.34±11.00	t=-0.309	0.764

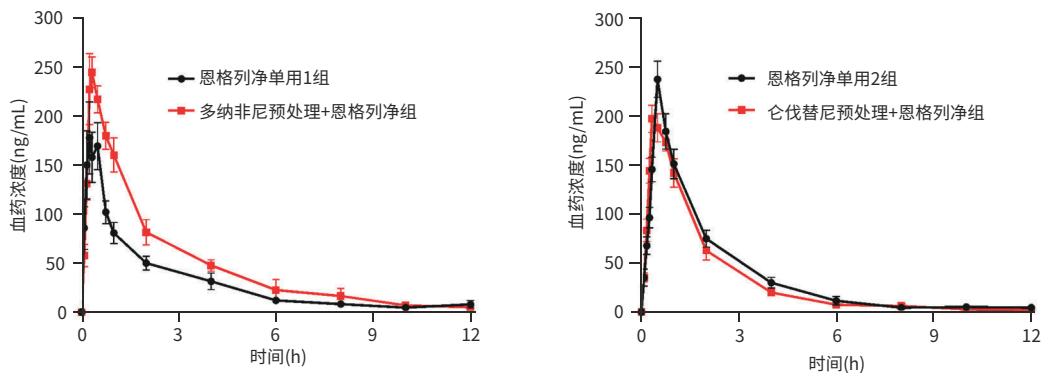


图2 单独灌胃恩格列净和联合多纳非尼或仑伐替尼后恩格列净在大鼠体内的平均药-时曲线(n=6)

Figure 2 Mean plasma concentration-time curves of empagliflozin after oral empagliflozin alone and combined with multiple doses of donafenib or lenvatinib in rats(n=6)

表6 多纳非尼单用和联合恩格列净在大鼠体内的药动学参数

Table 6 Pharmacokinetic parameters of donafenib in rats after oral administration alone and combined multiple doses of empagliflozin

参数	多纳非尼单用组(n=6)	恩格列净预处理+多纳非尼组(n=6)	t值	P值
AUC _{0-t} (μg·h/L)	56 710.73±17 771.00	120 252.80±50 815.76	-2.891	0.027
AUC _{0-∞} (μg·h/L)	59 308.43±19 974.03	125 442.30±51 787.97	-2.918	0.025
C _{max} (μg/L)	2 558.33±319.28	5 640.00±2 086.32	-3.576	0.015
T _{max} (h)	6.17±1.72	7.00±0.63	-1.112	0.306
t _{1/2} (h)	15.32±2.38	15.85±2.63	-0.366	0.722
CLz/F(L·h ⁻¹ ·kg ⁻¹)	0.74±0.22	0.36±0.12	3.609	0.005
Vz/F(L/kg)	15.72±3.22	8.38±3.53	3.764	0.004

表7 仑伐替尼单用和联合恩格列净在大鼠体内的药动学参数

Table 7 Pharmacokinetic parameters of lenvatinib in rats after oral administration alone and combined multiple doses of empagliflozin

参数	仑伐替尼单用组(n=6)	恩格列净预处理+仑伐替尼组(n=6)	统计值	P值
AUC _{0-t} (μg·h/L)	11 727.32±1487.50	9 536.09±2396.86	t=1.903	0.092
AUC _{0-∞} (μg·h/L)	12 250.02±1687.97	9 627.33±2399.64	t=2.190	0.053
C _{max} (μg/L)	1 039.50±171.30	955.67±211.38	t=0.755	0.468
T _{max} (h)	2.00(0.88 ~ 2.00)	1.50(0.50 ~ 2.50)	Z=-0.259	0.796
t _{1/2} (h)	12.58±2.74	7.14±1.82	t=4.069	0.002
CLz/F(L·h ⁻¹ ·kg ⁻¹)	0.10±0.02	0.13±0.03	t=-2.166	0.068
Vz/F(L/kg)	1.68(1.63 ~ 1.92)	1.20(0.96 ~ 1.79)	Z=-1.922	0.055

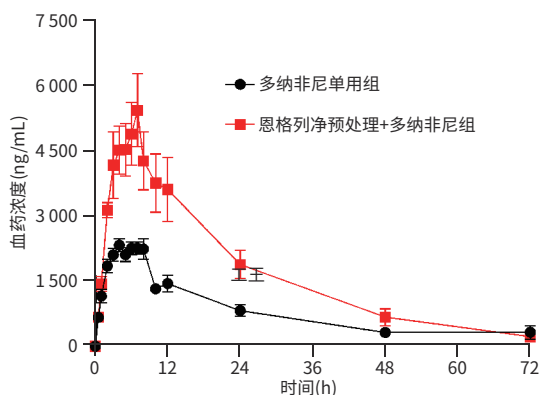


图3 单独灌胃多纳非尼和联合恩格列净后多纳非尼在大鼠体内的平均药-时曲线($n=6$)

Figure 3 Mean plasma concentration-time curves of donafenib after oral donafenib alone and combined with multiple doses of empagliflozin in rats ($n=6$)

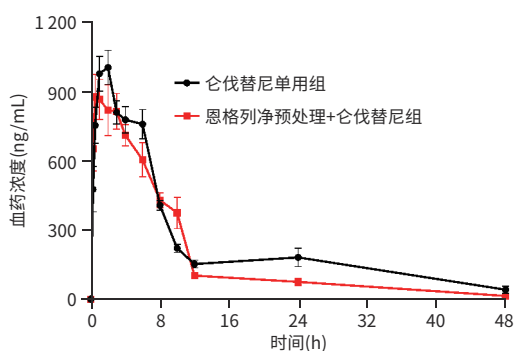


图4 单独灌胃仑伐替尼和联合恩格列净后仑伐替尼在大鼠体内的平均药-时曲线($n=6$)

Figure 4 Mean plasma concentration-time curves of lenvatinib after oral lenvatinib alone and combined with multiple doses of empagliflozin in rats ($n=6$)

态^[9-10]。多纳非尼在人血浆中 $t_{1/2}$ 为21~28 h,达稳态需6~7 d^[11];仑伐替尼的终末 $t_{1/2}$ 为28 h,达稳态需6~7 d^[1]。为确保恩格列净、多纳非尼以及仑伐替尼均能达到稳态,并最大程度地减少个体差异对实验结果的干扰,本研究将恩格列净与多纳非尼、仑伐替尼的给药周期设定为7 d。恩格列净在临床应用中的最高给药剂量为每日25 mg,基于体表面积法,将临床推荐剂量换算至大鼠口服灌胃给药量,最终确定为2.5 mg/kg^[12];多纳非尼在临床治疗时,采用每日2次的给药方案,每次给药剂量为200~300 mg,依据体表面积法进行折算,本研究将其剂量设定为40 mg/kg。仑伐替尼的临床给药剂量为每日8~12 mg,经体表面积法换算后,大鼠给药量确定为1.2 mg/kg。

恩格列净为UGT底物,研究显示其与丙磺舒(一种UGT抑制剂)联用时,药物暴露量增加^[13]。本研究结果显

示,连续7 d给予多纳非尼可增加恩格列净的暴露量。研究团队曾对多纳非尼与达格列净、卡格列净、艾托格列净的药代动力学相互作用进行研究,结果显示,多纳非尼可能通过抑制大鼠小肠和肝脏UGT1A7的mRNA表达,使达格列净、卡格列净和艾托格列净药物暴露量增加^[3,14]。本研究结果与既往研究结果一致,即多剂量多纳非尼可增加大鼠体内恩格列净的药物暴露量。此外,索拉非尼是P-gp抑制剂,多纳非尼是索拉非尼的氘代衍生物,推测多纳非尼可能具有类似的抑制作用,可能通过影响P-gp使恩格列净药物暴露量增加^[15]。恩格列净血药浓度升高可能具有较好的临床疗效,但同时也会增加药物不良反应,尤其是尿路感染。当两种药物联合使用时,应实时监测患者状态,防止不良反应发生。多剂量仑伐替尼对恩格列净的药物暴露量影响无统计学意义($P>0.05$),与本研究假设不一致。恩格列净主要通过UGT1A3、1A8、1A9和2B7同工酶代谢,是P-gp、BCRP等转运蛋白的底物^[6]。尽管恩格列净与仑伐替尼均为P-gp和BCRP的底物,两者在理论上可能竞争P-gp和BCRP,但该竞争并未对恩格列净的暴露量产生明显影响,可能是由于恩格列净还通过其他转运蛋白转运。

连续7 d给予恩格列净可增加多纳非尼的暴露量,减少多纳非尼的 CL_z/F 和 V_z/F 。恩格列净和多纳非尼均可通过UGT1A9代谢,既往研究结果显示,达格列净、卡格列净可通过竞争UGT1A9增加多纳非尼的体内暴露量,作为同类药物,推测恩格列净可能具有类似的作用,进而增加多纳非尼的暴露量^[3]。多纳非尼暴露量增加,可能导致患者肝毒性、腹泻等不良反应增加,提示临床在多纳非尼和恩格列净联合使用时,需严格遵循个体化用药原则,并通过密切监测肝功能以平衡疗效与安全性。不同于对多纳非尼的影响,多剂量恩格列净可使仑伐替尼的 $t_{1/2}$ 缩短,药物暴露量呈现降低趋势(无统计学意义)。体外数据显示,CYP3A4对仑伐替尼的代谢有80%以上的贡献,但在体内非CYP450介导的通路贡献仑伐替尼总体代谢的大部分,CYP3A4抑制剂和诱导剂对仑伐替尼的暴露量影响甚微,恩格列净通过影响CYP3A4导致仑伐替尼 $t_{1/2}$ 缩短的可能性极低^[16-18]。恩格列净和仑伐替尼均为P-gp和BCRP的底物,两者竞争转运蛋白可能会导致仑伐替尼暴露量增加,转运蛋白竞争不能解释仑伐替尼药物暴露量小幅下降。对于恩格列净使仑伐替尼药物暴露量降低的机制尚不清楚。本研究中合用恩格列净使仑伐替尼的 $t_{1/2}$ 缩短,药物暴露量呈现降低趋势,可能导致药物治疗效果欠佳,但不能排除药物不

不良反应增加的风险,后续课题组将继续从不良反应角度开展药物相互作用的研究,以期为临床合理用药提供参考。

综上,恩格列净与多纳非尼联合使用可影响彼此药代动力学参数,使两药物暴露量明显增加,两药合用时应注意监测各自疗效与不良反应,避免因药物暴露水平改变带来的影响;恩格列净与仑伐替尼联合使用可影响仑伐替尼 $t_{1/2}$,虽对仑伐替尼暴露水平无显著影响,但已经使仑伐替尼暴露量呈现降低趋势,两药物合用应注意监测仑伐替尼疗效。

伦理学声明: 本研究方案于2022年4月15日经由河北省人民医院动物伦理委员会批准,批号:No.202216,符合实验室动物管理与使用准则。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 李颖、刘子涵、杜文雨、安静负责课题设计,方法学建立及验证,动物实验操作,数据统计分析及撰写论文;丁琮洋参与方法学验证及动物实验操作;赵越、任炳楠、于泽芳、李亚静负责文献查阅,参与课题设计,数据分析及统计;董占军负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] SCOTT LJ. Lenvatinib: First global approval[J]. *Drugs*, 2015, 75(5): 553-560. DOI: 10.1007/s40265-015-0383-0.
- [2] GUPTA A, JARZAB B, CAPDEVILA J, et al. Population pharmacokinetic analysis of lenvatinib in healthy subjects and patients with cancer[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 81(6): 1124-1133. DOI: 10.1111/bcp.12907.
- [3] HE XR, LI Y, LI YJ, et al. In vivo assessment of the pharmacokinetic interactions between donafenib and dapagliflozin, donafenib and canagliflozin in rats[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 162: 114663. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114663.
- [4] MIRARCHI L, AMODEO S, CITARRELLA R, et al. SGLT2 inhibitors as the most promising influencers on the outcome of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7): 3668. DOI: 10.3390/ijms23073668.
- [5] LIU ZH, DU WY, GUO CH, et al. Research progress of empagliflozin in the treatment of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular and renal benefits[J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther*, 2025, 30(3): 412-418. DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501.2025.03.015.
刘子涵, 杜文雨, 郭彩会, 等. 恩格列净治疗2型糖尿病和心肾获益的研究进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2025, 30(3): 412-418. DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501.2025.03.015.
- [6] STÖLLBERGER C, FINSTERER J, SCHNEIDER B. Adverse events and drug-drug interactions of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in patients treated for heart failure[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2023, 21(11): 803-816. DOI: 10.1080/14779072.2023.2273900.
- [7] CUI YJ, LI Y, FAN LJ, et al. UPLC-MS/MS method for the determination of Lenvatinib in rat plasma and its application to drug-drug interaction studies[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2021, 206: 114360. DOI: 10.1016/j.jpba.2021.114360.
- [8] Chinese Pharmacopoeia Committee. Pharmacopoeia of People's Republic of China (PRC)-part IV (2020 edition) [M]. Beijing: China Medical Science Press, 2020.
国家药典委员会. 中华人民共和国药典-四部(2020年版) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [9] SCHEEN AJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of empagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2014, 53(3): 213-225. DOI: 10.1007/s40262-013-0126-x.
- [10] GARCIA-ROPERO A, BADIMON JJ, SANTOS-GALLEGO CG. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of SGLT2 inhibitors for type 2 diabetes mellitus: The latest developments[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2018, 14(12): 1287-1302. DOI: 10.1080/17425255.2018.1551877.
- [11] KEAM SJ, DUGGAN S. Donafenib: First approval[J]. *Drugs*, 2021, 81(16): 1915-1920. DOI: 10.1007/s40265-021-01603-0.
- [12] REAGAN-SHAW S, NIHAL M, AHMAD N. Dose translation from animal to human studies revisited[J]. *FASEB J*, 2008, 22(3): 659-661. DOI: 10.1096/fj.07-9574LSF.
- [13] MACHA S, KOENEN R, SENNEWALD R, et al. Effect of gemfibrozil, rifampicin, or probenecid on the pharmacokinetics of the SGLT2 inhibitor empagliflozin in healthy volunteers[J]. *Clin Ther*, 2014, 36(2): 280-290. e1. DOI: 10.1016/j.clinthera.2014.01.003.
- [14] DENG YR, CAO GX, YAN B, et al. Effect of sorafenib and donafenib on the pharmacokinetics of ertugliflozin in rats[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(1): 92-98. DOI: 10.12449/JCH250114.
邓艳茹, 曹格溪, 闫彬, 等. 索拉非尼和多纳非尼对大鼠体内艾托格列净药代动力学的影响[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(1): 92-98. DOI: 10.12449/JCH250114.
- [15] WANG XM, ZHANG X, HUANG XH, et al. The drug-drug interaction of sorafenib mediated by P-glycoprotein and CYP3A4[J]. *Xenobiotica*, 2016, 46(7): 651-658. DOI: 10.3109/00498254.2015.1109160.
- [16] LI JM, WANG XQ, NING C, et al. Influences of ABC transporter and CYP3A4/5 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of lenvatinib in Chinese healthy subjects[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2020, 76(8): 1125-1133. DOI: 10.1007/s00228-020-02879-z.
- [17] SHUMAKER R, ALURI J, FAN J, et al. Effects of ketoconazole on the pharmacokinetics of lenvatinib (E7080) in healthy participants[J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2015, 4(2): 155-160. DOI: 10.1002/cpdd.140.
- [18] SHUMAKER RC, ALURI J, FAN J, et al. Effect of rifampicin on the pharmacokinetics of lenvatinib in healthy adults[J]. *Clin Drug Investig*, 2014, 34(9): 651-659. DOI: 10.1007/s40261-014-0217-y.

收稿日期: 2025-03-11; 录用日期: 2025-05-15

本文编辑: 林姣

引证本文: LI Y, LIU ZH, DU WY, et al. Pharmacokinetic interactions between empagliflozin and donafenib/lenvatinib in rats[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(9): 1853-1860.
李颖, 刘子涵, 杜文雨, 等. 恩格列净联合多纳非尼或仑伐替尼在大鼠体内的药代动力学相互作用分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(9): 1853-1860.