



DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2014.04.005

<http://xbyx.xysm.net/xbwk/fileup/PDF/201404349.pdf>

## 不同剂量的胡椒碱对去甲替林在小鼠脑血分布中的影响

蔡立婧<sup>1,2</sup>, 刘家稳<sup>1</sup>, 李兰林<sup>3</sup>, 杨少林<sup>1</sup>, 阳剑<sup>1</sup>, 张啟智<sup>1</sup>, 彭文兴<sup>1</sup>

(1. 中南大学湘雅二医院药学部, 长沙 410011; 2. 江西省人民医院药剂科, 南昌 330006;  
3. 衡阳市中心医院, 湖南 衡阳 421001)

**[摘要]目的:** 研究胡椒碱对小鼠体内去甲替林药代动力学及脑血分布的影响, 为胡椒碱对P-糖蛋白(P-gp)调节作用的研究提供依据。**方法:** 216只小鼠随机分为4组, 分别连续服用生理盐水、维拉帕米或不同剂量胡椒碱8 d, 并于第8天给予以上药物1 h后腹腔注射去甲替林, 于给药后5, 15, 30 min和1, 2, 4, 6, 8, 12 h采集血及脑组织, 并采用LC-MS/MS法测定去甲替林的浓度, 计算血、脑中主要药代动力学参数和脑血浓度比值。**结果:** 与生理盐水组相比, 胡椒碱组血和脑组织中去甲替林浓度变化很小, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。低剂量胡椒碱能够使去甲替林的脑血浓度比值及药物浓度-时间曲线下面积( $AUC_{0-12h}$ )减小, 高浓度胡椒碱则无此影响。**结论:** 低剂量胡椒碱可能可以诱导血脑屏障上P-gp的活性, 而高剂量胡椒碱对血脑屏障上P-gp无此作用。

**[关键词]** 胡椒碱; 去甲替林; P-糖蛋白; 血脑屏障; 药代动力学

## Effect of piperine on metabolism and distribution of nortriptyline in mice

CAI Lijing<sup>1,2</sup>, LIU Jiawen<sup>1</sup>, LI Lanlin<sup>3</sup>, YANG Shaolin<sup>1</sup>, YANG Jian<sup>1</sup>, ZHANG Qizhi<sup>1</sup>, PENG Wenxing<sup>1</sup>

(1. Clinical Pharmaceutical Research Institute, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011;  
2. Department of Pharmacy, Jiangxi Provincial People's Hospital, Nanchang 330006;  
3. Central Hospital of Hengyang City, Hengyang 421001, China)

### ABSTRACT

**Objective:** To study the pharmacokinetics and brain/plasma concentration ratio of nortriptyline at multiple doses in mice which were pre-treated with physiological saline, piperine and verapamil.

**Methods:** A total of 216 male Kun Ming mice [(25±3) g] were equally divided into 4 groups randomly. Each group was intragastrically administered physiological saline (B), piperine (170 μg/kg), piperine (5 mg/kg) and verapamil (5 mg/kg) for 8 days. On the 8th day, 1 h after giving the above drugs, each mice was intraperitoneally injected nortriptyline (13 mg/kg). The mice were sacrificed by picking off eyeballs at the time intervals of 5, 15, 30 min, and 1, 2, 4, 6, 8 and 12 h, and

收稿日期(Date of reception): 2014-02-19

作者简介(Biography): 蔡立婧, 硕士, 主要从事药代动力学与药物相互作用的研究。

通信作者(Corresponding author): 刘家稳, Email: 4604430@qq.com

基金项目(Foundation item): 国家自然科学基金(30873114)。This work was supported by National Natural Science Foundation (30873114).

the cerebra were collected and weighted. Nortriptyline in mouse plasma and brain was determined by HPLC-MS/MS. The pharmacokinetic properties of the plasma, brain and brain/plasma were calculated.

**Results:** The  $AUC_{0-12h}$  of brain/plasma concentration ratio in the 170  $\mu\text{g}/\text{kg}$  piperine group was significantly lower than that in the other groups ( $P < 0.05$ ), while the  $AUC_{0-12h}$  of brain/plasma concentration ratios in the 5  $\text{mg}/\text{kg}$  piperine group and the verapamil group were not significantly different from those of untreated mice.

**Conclusion:** Piperine (170  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) may induce P-glycoprotein expression in the blood-brain barrier, while piperines at 5  $\text{mg}/\text{kg}$  has no influence on P-glycoprotein expression in the blood-brain barrier.

## KEY WORDS

piperine; nortriptyline; P-glycoprotein; blood-brain barrier; pharmacokinetics

胡椒碱(piperine)属于桂皮酰胺类生物碱。胡椒碱在自然界中广泛存在于胡椒和辣椒等植物中,其在商品黑胡椒和白胡椒中含量为5%~9%,有时高达11%<sup>[1-2]</sup>。在人体中,每天食入胡椒碱的量为60~110  $\mu\text{mol}$ 。

胡椒碱具有提高多种药物的生物利用度的作用。其增加生物利用度的机制尚未明了,可能有以下几方面:1)增加膜的流动性<sup>[3]</sup>,改变酶动力学<sup>[4]</sup>;2)抑制药物的II相代谢酶<sup>[4]</sup>;3)调节细胞色素P450 3A4 (CYP 3A4)<sup>[1]</sup>,抑制药物代谢<sup>[4]</sup>;4)对P-糖蛋白(P-gp)的调节作用<sup>[1,5]</sup>,而P-gp对药物的吸收、分布、代谢与排泄起至关重要的作用;5)调节胃肠液分泌<sup>[6]</sup>;6)延缓胃排空<sup>[7]</sup>;7)增加胆汁分泌等<sup>[8]</sup>。研究<sup>[5]</sup>报道:连续14 d给予大鼠112  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 的胡椒碱后,增加了回肠P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)的水平,然而,却下调了肝组织中P-gp的水平,未见肾组织中P-gp水平的改变;可见胡椒碱对体内P-gp的表达具有组织特异性。胡椒碱对血脑屏障上P-gp的作用尚不清楚,同时胡椒碱具有抗抑郁、抗癫痫的药理作用,临床上胡椒碱与抗抑郁药物有合用的可能,且日常食入量胡椒碱亦可能产生药物相互作用。本研究选取三环类抗抑郁药去甲替林作为探针药物,探讨不同剂量的胡椒碱连续灌胃给药后小鼠血及脑中 去甲替林浓度的改变,并初步探讨其作用机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 仪器与试剂

超高效液相色谱-串联质谱检测器(UPLC-MS/MS, Waters, USA); 盐酸去甲替林对照品( $\geq 98\%$ , Pcode: 100943503, Sigma, USA); 盐

酸氯米帕明(1S)对照品(内标,中国药品生物制品检定所,供含量测定用,批号:100843-200501); 盐酸维拉帕米(Sigma Chemical Co, USA)。胡椒碱对照品购自中国药品生物制品检定所(批号:0775-200203,供含量测定用)。乙腈、甲醇、甲酸和醋酸铵均为色谱纯。

### 1.2 动物

清洁级昆明种雄性小鼠,体质量为(25 $\pm$ 3) g,购买于上海斯莱克动物研究中心。在中南大学湘雅二医院动物实验中心饲养,室温(23 $\pm$ 2) $^{\circ}\text{C}$ ,相对湿度50%~60%,昼夜节律光照。

### 1.3 方法

#### 1.3.1 溶液配制

称取胡椒碱适量,用生理盐水配成浓度为10.63  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及312.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的溶液;称取盐酸去甲替林适量溶于100 mL生理盐水中,配成浓度为937.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的溶液(盐酸去甲替林22.8 mg相当于去甲替林20 mg);称取适量维拉帕米(98%)溶于100 mL生理盐水中,配成浓度为312.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的溶液。

#### 1.3.2 实验分组与给药方法

小鼠购回后饲养1周以适应新环境。实验前将小鼠称重,按完全随机设计分组,分为4组,每组54只(6只/亚组 $\times$ 9个时间点):低剂量胡椒碱组(L组),高剂量胡椒碱组(H组),维拉帕米组(V组),生理盐水组(B组)。其中维拉帕米组为阳性对照组,生理盐水组为阴性对照组。4组分别给予低剂量胡椒碱(170  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )、高剂量胡椒碱(5  $\text{mg}/\text{kg}$ )、维拉帕米(5  $\text{mg}/\text{kg}$ )及生理盐水0.4 mL连续7 d灌胃。第8天0点前禁食不禁水12 h后,继续给予以

上药物灌胃, 1 h后腹腔注射去甲替林(13 mg/kg) 0.4 mL, 分别于5, 15, 30 min和1, 2, 4, 6, 8, 12 h摘除眼球采血, 每个时间点每组6只。血液置于肝素抗凝EP管内, 15 000 r/min离心制备血浆。小鼠处死后快速取出小鼠脑组织, 脑组织用生理盐水洗净, 滤纸吸干表面水分, 称重。血浆及脑组织样品均于-70 °C冰箱保存待测。

### 1.3.3 色谱条件

色谱柱为Halo C18柱(2.1 mm×100 mm, 2.7 μm, USA, Part No: 92812-602), 柱温40 °C, 流动相为: 10 mmol/L醋酸铵溶液(含0.06 %甲酸): 乙腈(*v/v*, 65:35)为流动相, 流速0.25 mL/min, 进样量2 μL。

### 1.3.4 质谱条件

采用电喷雾离子源正离子模式(ESI<sup>+</sup>), 多重反应离子监测(MRM)方式进行扫描, 毛细管电压为1.5 kV, 离子源温度120 °C, 去溶剂氮气(N<sub>2</sub>)的温度为300 °C, 流速为750 L/h, 锥孔气体氮气流速为50 L/h。碰撞器为氩气。各离子监测情况: 氯米帕明, 质荷比(*m/z*) 315.3→242.2; 去甲替林, *m/z* 264.2→233.2。锥孔电压分别为28, 29 V, 碰撞电压分别为26, 18 eV。

### 1.3.5 生物样品处理

血浆样品室温解冻后旋涡振摇后低温离心机15 000 r/min×5 min高速离心, 取100 μL于1.5 mL的EP管中, 加入300 μL的内标沉淀液(含0.06 % 甲酸的乙腈), 立即旋涡振摇1 min后于低温高速离心机15 000 r/min×5 min高速离心。上清液取100 μL于进样瓶中, 2 μL进样测定。

小鼠脑组织解冻后, 精确称重, 每1 g脑组织加4 mL蒸馏水, 冰浴中匀浆。取100 μL匀浆液于1.5 mL的EP管中, 加入300 μL的内标沉淀液, 立即旋涡振摇1 min后于低温高速离心机以18 000 r/min×5 min高速离心。上清液取100 μL于进样瓶中, 2 μL进样测定。测定后浓度乘以4即得该样品的浓度。绘制血浆药物浓度-时间曲线, 计算相应时间段的曲线下面积(AUC)。

## 1.4 统计学处理

AUC<sub>0-12h</sub>和AUC<sub>0-∞</sub>用梯形面积法计算, C<sub>max</sub>为实测值, t<sub>1/2</sub>=0.693/λ, λ为末端消除速率常数, 由最后四点计算而来。采用SPSS 13.0统计软件进行药动学参数分析, 动力学参数均采用均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示, 各组AUC, C<sub>max</sub>之间采用随机样本设计单因素方差分析(One-Way ANOVA), 两两比较采用SNK-*q*检验。t<sub>1/2</sub>采用多个独立样本非参数检

验, *P*<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 方法学考察

去甲替林和内标氯米帕明的保留时间分别为1.62 min和1.43 min, 脑组织及血浆中去甲替林和内标均与血中其它组分色谱峰分离良好。去甲替林峰和内标峰无干扰。

脑组织及血浆中标准曲线的线性范围为5.00~5 000.00 ng/mL, 在此范围内线性良好。最低定量限均为5.00 ng/mL。去甲替林的萃取回收率大于74.58 %, 平均回收率在95.69%~104.07%之间, 日内日间精密度RSD均小于9.30%。

4次冻融稳定性试验和30 d长期放置稳定性试验显示去甲替林血浆样品的稳定性良好, 实测浓度的RSD均小于9.27%。

以上表明: 去甲替林在以上各条件下均稳定, 且该方法适合于去甲替林血药浓度的测定, 可用于本实验。

### 2.2 小鼠血浆药物浓度的变化

各组小鼠经过不同剂量胡椒碱、生理盐水、维拉帕米处理1周后平均去甲替林血药浓度-时间曲线如图1。主要药动学参数见表1。

图1及表1显示: 虽然低剂量胡椒碱组和高剂量组的AUC和C<sub>max</sub>均较生理盐水组有所增加, 但差异无统计学意义(*P*>0.05)。维拉帕米组AUC和C<sub>max</sub>与其余3组比较, 差异具有统计学意义(*P*<0.05), 能够提高去甲替林在血中的暴露量。t<sub>1/2</sub>四组之间差异均无统计学意义(*P*>0.05)。

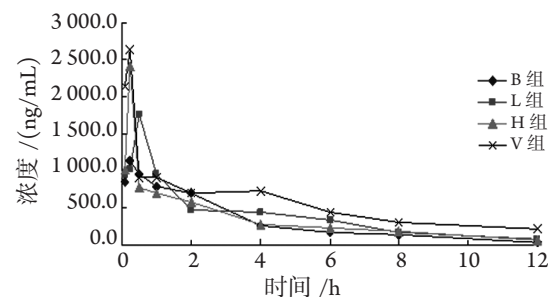


图1 各组血浆中去甲替林药物浓度-时间曲线图

Figure 1 Plasma concentration versus time profile after intraperitoneal injection of nortriptyline in each group

表 1 各组血浆中去甲替林的药代动力学参数

Table 1 Pharmacokinetic parameters of nortriptyline in plasma of each group

组别	$C_{0h}/(\text{ng/mL})$	$AUC_{0-12h}/(\text{ng}\cdot\text{h/mL})$	$AUC_{0-\infty}/(\text{ng}\cdot\text{h/mL})$	$t_{1/2}/\text{h}$	$C_{\max}/(\text{ng/mL})$
B 组	844.4	$3\ 645.77 \pm 778.60$	$3\ 042.05 \pm 765.31$	$2.62 \pm 1.36$	$1\ 379.00 \pm 244.66$
L 组	964.1	$4\ 527.37 \pm 938.29$	$3\ 825.07 \pm 1\ 090.70$	$2.75 \pm 1.22$	$1\ 887.70 \pm 1\ 025.54$
H 组	1016.5	$3\ 989.90 \pm 307.15$	$3\ 185.37 \pm 922.61$	$3.37 \pm 1.62$	$2\ 165.42 \pm 1\ 175.74$
V 组	2140.7	$6\ 338.88 \pm 974.80^*$	$5\ 155.18 \pm 1\ 205.12^*$	$3.78 \pm 2.44$	$2\ 810.15 \pm 1\ 623.16^*$

与 B 组比较,  $^*P < 0.05$ 。0 h 的浓度未进行统计分析

### 2.3 小鼠脑组织中药物浓度的变化

各组小鼠经过不同剂量胡椒碱、生理盐水、维拉帕米处理后1周, 去甲替林脑组织药物浓度-时间曲线如图2。本实验所使用的脑组织药物浓度的表示方法为每克脑组织所含有的去甲替林的量, 按照1 g脑组织用4 mL生理盐水研磨, 故所测浓度需乘以4即为所得数据。主要脑组织药代动力学参数见表2。

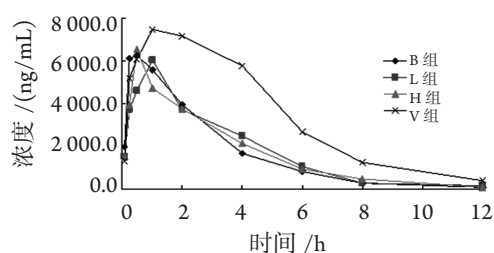


图2 各组脑组织中去甲替林药物浓度-时间曲线图

Figure 2 Brain concentration versus time profile after intraperitoneal injection of nortriptyline in each group

表 2 各组脑组织中去甲替林的药代动力学参数

Table 2 Pharmacokinetic parameters of nortriptyline in brain tissues of each group

组别	$C_{0h}/(\text{ng/g})$	$AUC_{0-12h}/(\text{ng}\cdot\text{h/g})$	$AUC_{0-\infty}/(\text{ng}\cdot\text{h/g})$	$t_{1/2}/\text{h}$	$C_{\max}/(\text{ng/g})$
B 组	1963.2	$19\ 750.33 \pm 2\ 281.08$	$19\ 219.22 \pm 2\ 471.23$	$1.83 \pm 0.37$	$7\ 172.47 \pm 1\ 343.00$
L 组	1504.3	$22\ 353.33 \pm 2\ 751.84$	$20\ 919.67 \pm 3\ 485.21$	$2.32 \pm 1.14$	$6\ 436.13 \pm 900.87$
H 组	1510.3	$20\ 200.07 \pm 2\ 838.54$	$19\ 660.18 \pm 2\ 843.12$	$1.77 \pm 0.40$	$6\ 878.27 \pm 1\ 988.04$
V 组	1327.9	$41\ 162.40 \pm 7\ 836.38^*$	$37\ 458.47 \pm 10\ 339.38^*$	$2.33 \pm 1.06$	$8\ 592.60 \pm 1\ 304.01$

与 B 组比较,  $^*P < 0.05$

图2和表2显示: 低剂量胡椒碱组和高剂量胡椒碱组的AUC和 $C_{\max}$ 均较生理盐水组有所增加, 但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。维拉帕米组AUC与其余3组比较, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 能够提高去甲替林在脑组织中的浓度。 $t_{1/2}$ 四组之间差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 2.4 小鼠去甲替林脑血浓度比值的变化

各组小鼠经过不同剂量胡椒碱、生理盐水、维拉帕米处理后1周, 去甲替林脑血浓度比值-时间曲线如图3。脑血浓度比值药代动力学参数见表3。

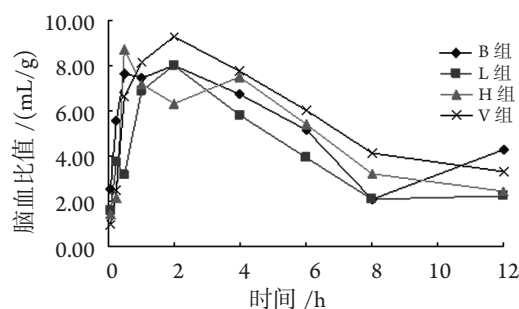


图3 各组去甲替林脑血浓度比值-时间曲线图

Figure 3 Brain-plasma concentration ratio versus time profile after intraperitoneal injection of nortriptyline in each group

表3 各组去甲替林脑血浓度比值药代动力学参数

Table 3 Pharmacokinetic parameters of nortriptyline for brain-plasma concentration ratio in each group

组别	AUC <sub>0-12h</sub> /(mL·h/g)	C <sub>max</sub> /(mL/g)
B组	59.61 ± 9.93	9.68 ± 0.73
L组	42.35 ± 5.48 <sup>*</sup>	9.20 ± 1.73
H组	59.03 ± 6.99	10.34 ± 0.84
V组	67.47 ± 10.10	9.59 ± 0.91

与B组比较, <sup>\*</sup>P<0.05

图3及表3显示:高剂量胡椒碱组、生理盐水组和维拉帕米组之间脑血浓度比值与时间的AUC差异无统计学意义( $P>0.05$ ),而低剂量胡椒碱组AUC<sub>0-12h</sub>和生理盐水组,高剂量胡椒碱组,维拉帕米组之间差异有统计学意义( $P<0.05$ ),但胡椒碱并没有增加去甲替林在脑组织中的分布;相反,其使其脑血分布比值降低。

### 3 讨论

本研究发现:小鼠连续灌胃胡椒碱后,去甲替林在低剂量胡椒碱组和高剂量胡椒碱组较生理盐水组AUC和C<sub>max</sub>有所提高,胡椒碱发挥了其生物利用度增强剂的功能,但与生理盐水组比较差异无统计学意义。低剂量胡椒碱组和高剂量胡椒碱组的 $t_{1/2}$ 较生理盐水组有所增加,但差异无统计学意义,可能与代谢酶有关。去甲替林除主要受CYP2D6代谢外,还受CYP3A4的影响,但对CYP3A4亲和力相对较小<sup>[9]</sup>,胡椒碱对CYP3A4具有抑制作用,未见胡椒碱对CYP2D6起作用。

小鼠与人类存在种属差异,与人体相比,小鼠体内的代谢酶的活性较高。研究<sup>[10]</sup>发现:在小鼠体内胡椒碱对姜黄素的影响较其在人体内对姜黄素的影响小,此可能是导致2组差异无统计学意义的原因,亦可能是由于断点进行小鼠采血,不能排除小鼠的个体差异情况,AUC等参数的可比性不如消除个体差异后的好。

从脑内药物浓度结果可知,小鼠连续给予胡椒碱灌胃后,低剂量胡椒碱组和高剂量胡椒碱组去甲替林浓度有所增加,但差异并无统计学意义,也就是说,胡椒碱并不能使去甲替林脑组织中药物浓度增加,但抑制剂维拉帕米使得脑组织中药物浓度-时间曲线下面积大大增加。这可能是维拉帕米抑制了血脑屏障上的P-gp,从而使去甲替林的分布增加。

存在于血脑屏障上的P-gp等转运体对阻止或减少外源性物质进入中枢发挥了十分重要的自

身保护作用。由于机体组织药物浓度的分布往往受到血浆药物浓度的影响,为了研究血脑屏障对脑组织药物分布的影响,往往采用脑血浓度的比值作为一个评价的重要指标。通过比较后发现,胡椒碱高剂量组、生理盐水组和维拉帕米组之间脑血比值与时间曲线下面积并没有统计学意义,而低剂量胡椒碱组和生理盐水组、高剂量胡椒碱组、维拉帕米组之间差异有统计学意义,但其并没有增加去甲替林在脑组织中分布;相反,低剂量胡椒碱组使其脑血比值降低,不排除低剂量胡椒碱诱导血脑屏障上P-gp的活性的可能。

本试验结果可以看出胡椒碱在低浓度时可能诱导P-gp而导致去甲替林的脑血比值减小,而高剂量的胡椒碱却对去甲替林的脑血比值没有影响。从图中看出,生理盐水组最后1个时间点明显反跳,笔者去除最后1个时间点的浓度,计算后进行统计学分析,结果发现低剂量胡椒碱组脑血比值与其余3组比较差异仍具有统计学意义。故可以认为此差异不是因为生理盐水组最后1个时间点的明显反跳导致的。出现这种现象可能是P-gp磷酸化的作用导致。榭皮素Mitsunaga等<sup>[11]</sup>在榭皮素细胞试验中也有相似的发现:低浓度榭皮素能够诱导P-gp使长春新碱的浓度降低,而高浓度榭皮素却能够抑制P-gp使长春新碱的浓度升高,他们认为,榭皮素介导的P-gp的磷酸化与长春新碱的跨膜转运有密切的关系,榭皮素高浓度不能引起P-gp的磷酸化,而低浓度却可以引起P-gp的磷酸化;高浓度的榭皮素可能不能激活蛋白激酶C,而低浓度的榭皮素可以激活蛋白激酶C。胡椒碱产生此种现象的原因可能和榭皮素相似,但需通过实验进行验证。另外,最近的研究发现高浓度的胡椒碱可通过PXR诱导CYP3A4和MRP而改变地尔硫卓的药动学<sup>[12-13]</sup>。因此,胡椒碱高剂量时也可能由于对代谢酶及转运体的诱导,抵消其促进吸收的作用。

### 参考文献

- Bhardwaj RK, Glaeser H, Becquemont L, et al. Piperine, a major constituent of black pepper, inhibits human P-glycoprotein and CYP3A4 [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 302(2): 645-650.
- Kindell SS. Studies on selected genotoxic and toxic properties of piperine [D]. Philadelphia, PA: Drexel University, 1984.
- Khajuria A, Thusu N, Zutshi U. Piperine modulates permeability characteristics of intestine by inducing alterations in membrane dynamics: influence on brush border membrane fluidity, ultrastructure and enzyme kinetics [J]. *Phytomedicine*, 2002, 9(3): 224-231.

4. Atal CK, Dubey RK, Singh J. Biochemical basis of enhanced drug bioavailability by piperine: evidence that piperine is a potent inhibitor of drug metabolism [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1985, 232(1): 258-262.
5. Han Y, Chin Tan TM, Lim LY. In vitro and in vivo evaluation of the effects of piperine on P-gp function and expression [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2008, 230(3): 283-289.
6. Ononiwu IM, Ibeneme CE, Ebong OO. Effects of piperine on gastric acid secretion in albino rats [J]. *Afr J Med Med Sci*, 2002, 31(4): 293-295.
7. Bajad S, Bedi KL, Singla AK, et al. Piperine inhibits gastric emptying and gastrointestinal transit in rats and mice [J]. *Planta Med*, 2001, 67(2): 176-179.
8. Ganesh Bhat B, Chandrasekhara N. Effect of black pepper and piperine on bile secretion and composition in rats [J]. *Nahrung*, 1987, 31(9): 913-916.
9. Venkatakrisnan K, von Moltke LL, Greenblatt DJ. Nortriptyline E-10-hydroxylation in vitro is mediated by human CYP2D6 (high affinity) and CYP3A4 (low affinity): implications for interactions with enzyme-inducing drugs [J]. *J Clin Pharmacol*, 1999, 39(6): 567-577.
10. Pattanaik S, Hota D, Prabhakar S, et al. Effect of piperine on the steady-state pharmacokinetics of phenytoin in patients with epilepsy [J]. *Phytother Res*, 2006, 20(8): 683-686.
11. Mitsunaga Y, Takanaga H, Matsuo H, et al. Effect of bioflavonoids on vincristine transport across blood-brain barrier [J]. *Eur J Pharmacol*, 2000, 395(3): 193-201.
12. Wang YM, Lin W, Chai SC, et al. Piperine activates human pregnane X receptor to induce the expression of cytochrome P450 3A4 and multidrug resistance protein 1 [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, 272(1): 96-107.
13. Qiang F, Kang KW, Han HK. Repeated dosing of piperine induced gene expression of P-glycoprotein via stimulated pregnane-X-receptor activity and altered pharmacokinetics of diltiazem in rats [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2012, 33(8): 446-454.

(本文编辑 彭敏宁)

**本文引用:** 蔡立婧, 刘家稳, 李兰林, 杨少林, 阳剑, 张啟智, 彭文兴. 不同剂量的胡椒碱对去甲替林在小鼠脑血分布中的影响[J]. 中南大学学报: 医学版, 2014, 39(4): 349-354. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2014.04.005

**Cite this article as:** CAI Lijing, LIU Jiawen, LI Lanlin, YANG Shaolin, YANG Jian, ZHANG Qizhi, PENG Wenxing. Effect of piperine on metabolism and distribution of nortriptyline in mice[J]. *Journal of Central South University. Medical Science*, 2014, 39(4): 349-354. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2014.04.005