·论著·

多奈哌齐与莫西沙星联合用药的药物相互作用

孙雪梅[1],赵振营[1],王玉喜[2,3],陈佩佩[4,5],李紫璇[4],张敏[6],于飞[4]
(1. 南开大学第一附属医院,天津市人民医院药学部,天津 300121; 2. 南开大学药学院生药学系,天津 300071; 3. 天津国际生物医药联合研究院新药毒理评价平台,天津 300450; 4. 天津医科大学药学院临床药学系,天津市临床药物关键技术重点实验室,天津 300070; 5. 天津市结核病控制中心门诊部,天津 300041; 6. 天津中医药大学中医药研究院生物学部,现代中药创制全国重点实验室,现代中医药海河实验室,天津 301617)

摘要 目的 通过体外肝微粒体代谢与大鼠体内药代动力学特征变化,探讨盐酸多奈哌齐与盐酸莫西沙星联合用药时的药物相互作用。**方法** 构建并优化大鼠肝微粒体孵育体系,建立盐酸多奈哌齐的液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)分析方法和盐酸莫西沙星的高效液相色谱(HPLC)分析方法,比较体外大鼠肝微粒体和大鼠体内两药单用及联合用药的药代动力学代谢特征。**结果** 在体外肝微粒体系中,与盐酸多奈哌齐组相比,联合给药1组盐酸多奈哌齐半衰期($T_{1/2}$)延长了29.892%($P < 0.01$),内在清除率(CL_{int})降低了23.194%($P < 0.01$)。与盐酸莫西沙星组相比,联合给药2组盐酸莫西沙星的代谢参数比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。体内研究结果显示,与盐酸多奈哌齐组相比,联合给药1组盐酸多奈哌齐AUC_{0-t}和$AUC_{0-\infty}$分别升高了44.259%、44.496%,最大血药浓度(C_{max})升高了117.723%,$T_{1/2}$延长了98.063%,CL_{int}降低了35.293%,差异均有统计学意义(均$P < 0.05$),与体外研究结果一致。**结论** 盐酸莫西沙星与盐酸多奈哌齐联用存在药物相互作用。盐酸莫西沙星可促进盐酸多奈哌齐吸收,抑制其代谢,减缓其CL_{int},增加了多奈哌齐在体内的暴露。

关键词 多奈哌齐; 莫西沙星; 联合用药; 药物相互作用
中图分类号 R969 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2025)06-0517-06
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20250606.1519.028
DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2025.06.007

Drug interaction of donepezil combined with moxifloxacin

SUN Xuemei[1], ZHAO Zhenying[1], WANG Yuxi[2,3], CHEN Peipei[4,5], LI Zixuan[4], ZHANG Min[6], YU Fei[4]
(1. Department of Pharmacy, Tianjin People's Hospital, The First Affiliated Hospital of Nankai University, Tianjin 300121, China; 2. Department of Pharmacognosy, School of Pharmacy, Nankai University, Tianjin 300071, China; 3. New Drug Toxicological Evaluation Platform, Tianjin International Joint Academy of Biomedicine, Tianjin 300450, China; 4. Department of Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, Tianjin Medical University, Tianjin Key Laboratory on Technologies Enabling Development of Clinical Therapeutics and Diagnostics, Tianjin 300070, China; 5. Outpatient Department, Tianjin Center for Tuberculosis Control, Tianjin 300041, China; 6. Biological Sciences Division, Institute of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, State Key Laboratory of Chinese Medicine Modernization, Haihe Laboratory of Modern Chinese Medicine, Tianjin 301617, China)

Abstract Objective To investigate the drug-drug interaction between donepezil hydrochloride and moxifloxacin hydrochloride during combined administration through in vitro liver microsomal metabolism and changes in pharmacokinetic characteristics in rats. **Methods** A rat liver microsomal incubation system was constructed and optimized. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) analysis of donepezil hydrochloride and high-performance liquid chromatography (HPLC) analysis of moxifloxacin hydrochloride were performed. The pharmacokinetic and metabolic characteristics of the two drugs, alone and in combination, were compared in vitro using rat liver microsomes and in vivo using rats. **Results** In the liver microsomal system, the half-life ($T_{1/2}$) of donepezil hydrochloride in the combined administration 1 group was prolonged by 29.892% ($P < 0.01$) and the intrinsic clearance (CL_{int}) was reduced by 23.194% ($P < 0.01$) compared with the donepezil hydrochloride group. Conversely, the metabolic parameters of moxifloxacin hydrochloride in the combined administration 2 group did not differ significantly from that of the moxifloxacin hydrochloride group ($P > 0.05$). In the in vivo study, the AUC_{0-t} and $AUC_{0-\infty}$ of donepezil hydrochloride in the combined administration 1 group increased by 44.259% and 44.496%, respectively, maximum plasma concentration (C_{max}) increased by 117.723%, $T_{1/2}$ was prolonged by 98.063%, and CL_{int} was reduced by 35.293%, compared with that in the donepezil hydrochloride group. Moreover, the differences were all statistically significant

基金项目: 天津市教委科研计划项目(2019KJ178)
作者简介: 孙雪梅(1977-),女,主管药师,本科.
通信作者: 于飞,E-mail:feiyu@tmu.edu.cn
收稿日期: 2025-01-19
网络出版时间: 2025-06-09 11:44:25

($P < 0.05$). The in vivo study findings were consistent with the results of the in vitro study. **Conclusion** A drug-drug interaction occurs when moxifloxacin hydrochloride is used in combination with donepezil hydrochloride. Moxifloxacin hydrochloride promotes the absorption of donepezil hydrochloride, inhibits its metabolism, slows its CL_{int}, and increases donepezil exposure in the body.

Keywords donepezil; moxifloxacin; drug combination; drug interaction

药物相互作用是指患者服用多种药物时产生药效增强或减轻，甚至出现不良反应的现象[1]。老年人常常多病共存，不可避免地存在多重用药[2]。由于老年患者身体机能逐渐衰退，代谢能力减退[3]，多种药物联用时易发生药物相互作用，带来不可预知的安全隐患[4]。

盐酸多奈哌齐是治疗轻中度阿尔茨海默病的一线药物，盐酸莫西沙星是广谱抗菌药，合并呼吸系统感染的老年阿尔茨海默病患者通常采用盐酸多奈哌齐和盐酸莫西沙星联合治疗。目前，多奈哌齐与其他药物联合用药的临床疗效研究较多[5-12]，但药物相互作用研究鲜有报道。因此，本研究从体外肝微粒体与体内药物代谢方面，探讨盐酸多奈哌齐和盐酸莫西沙星联用的药物相互作用，旨在为临床合理用药提供参考。

1　材料与方法

1.1　主要试剂、药品和动物

盐酸多奈哌齐标准品和盐酸普萘洛尔标准品（内标）购自中国食品药品检定研究院。NADPH再生系统购自汇智泰康生物技术（北京）有限公司。雄性SD大鼠肝微粒体购自瑞德肝脏疾病研究（上海）有限公司。雄性SD大鼠24只，体重（220 ± 20）g，购自斯贝福（北京）生物技术有限公司。本研究获得天津市人民医院医学伦理委员会批准，批号为2024年快审第B164号。

1.2　主要仪器和溶液

Thermo Ultimate 3000高效液相色谱仪（美国Waltham公司），Shimadzu LC-20A高效液相色谱仪（日本Shimadzu公司），质谱检测系统为AB Sciex API 4000+三重四级杆质谱仪（美国Thermo Fisher Scientific公司）。溶液包括5 mmol·L^{-1}乙酸铵缓冲液（pH3.1）、0.01 mol/L磷酸二钠缓冲液（pH2.5）、0.1 mol/L磷酸氢二钾–磷酸二氢钾缓冲液（pH7.4）、0.9%生理盐水等。

1.3　分析方法

1.3.1　高效液相色谱（high-performance liquid chromatography，HPLC）分析：色谱柱Agela Venusil XBP C18（L）柱（4.6 mm × 250 mm，5 μm），柱温35 ℃。流动相0.01 mol/L磷酸二氢钠缓冲液（含有0.06%三氟乙酸）和甲醇（50 ∶ 50），流速1.0 mL·min^{-1}，进样体积20 μL，检测波长296 nm。

1.3.2　液相色谱–串联质谱（liquid chromatography-tandem mass spectrometry，LC-MS/MS）分析：色谱柱Agilent Eclipse Plus C18柱（4.6 mm × 100 mm，3.5 μm），自动进样器温度4 ℃，柱温30 ℃。流动相由5 mmol/L乙酸铵缓冲液（含有0.1%甲酸）和甲醇组成。肝微粒体体系流动相乙酸铵 ∶ 甲醇（V/V）为40 ∶ 60，大鼠血浆样品比例（V/V）为10 ∶ 90，流速0.6 mL·min^{-1}，进样体积5 μL。在正离子模式下采用电喷雾电离（electrospray ionization，ESI）源进行离子化，采集方式为多通道离子反应监测（multi-channel ion reaction monitoring，MRM），离子喷雾电压5 500 V，离子源温度500 ℃，碰撞气体压力6 psi，气帘气体压力10 psi，雾化气压力55 psi，辅助气压力55 psi，多奈哌齐和普萘洛尔的去簇电压分别80 eV和68 eV，碰撞能量分别60 eV和24 eV。用于定量分析的离子对分别为质荷比（m/z）380.2 → 91.3（多奈哌齐）和260.0 → 116.4（内标，普萘洛尔）。

1.4　肝微粒体体外代谢

1.4.1　孵育体系的建立与优化：反应体系共200 μL，冰浴条件下将10 μL肝微粒体、100 μL 0.1 mol·L^{-1}磷酸氢二钾–磷酸二氢钾缓冲液、58 μL纯水、10 μL NADPH再生系统A和2 μL NADPH再生系统B混合，涡旋振荡30 s，37 ℃水浴下孵育5 min，置于冰上加入20 μL待测药物，混匀后启动反应。参照文献[13]对该体系的孵育时间、蛋白浓度和底物浓度分别进行优化。

1.4.2　样品处理：孵育结束后立即加入200 μL反应终止液（冰浴），涡旋30 s使反应终止，2 500 r·min^{-1}涡旋混合2 min，12 000 r·min^{-1} 4 ℃离心15 min。测定盐酸多奈哌齐时，取上清100 μL，加入900 μL流动相，混匀后进行LC-MS/MS分析；测定盐酸莫西沙星时，

取上清20 μL进行HPLC分析。

1.4.3　肝微粒体体系中多奈哌齐和莫西沙星含量测定的方法学验证：参照文献[14]分别考察专属性、标准曲线（盐酸多奈哌齐浓度分别为0.05、0.1、0.2、0.5、1、2、5、10 μg·mL^{-1}，盐酸莫西沙星浓度分别为0.02、0.05、0.1、0.2、0.5、1、2.5 μg·mL^{-1}）与最低定量限、准确度和精密度、提取回收率和基质效应。

1.4.4　肝微粒体体系中多奈哌齐和莫西沙星含量测定：肝微粒体体系孵育后，各组分别向体系中加入待测药物，盐酸多奈哌齐组加入2 μg·mL^{-1}盐酸多奈哌齐20 μL；联合给药1组加入4 μg·mL^{-1}盐酸多奈哌齐、40 μg·mL^{-1}盐酸莫西沙星各10 μL；盐酸莫西沙星组加入40 μg·mL^{-1}盐酸莫西沙星20 μL；联合给药2组加入4 μg·mL^{-1}盐酸多奈哌齐、80 μg·mL^{-1}盐酸莫西沙星各10 μL。混匀后置于37 ℃水浴锅内继续孵育，分析盐酸多奈哌齐时于0、0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5 h终止反应，分析盐酸莫西沙星时于2、5、10、15、20、25 min终止反应，每个时间点平行处理6份。样品进行处理后分析测定，计算半衰期（half-life，$T_{1/2}$）和内在清除率（intrinsic clearance，CL_{int}）。以时间为横坐标，$LnCL_{int}$为纵坐标进行线性分析，计算斜率（k），$T_{1/2} = 0.693 \times k^{-1}$；$CL_{int} = 0.693 \times (T_{1/2} \times$ 蛋白浓度$)^{-1}$。

1.5　体内药代动力学

1.5.1　动物分组：将24只SD大鼠随机分为盐酸多奈哌齐组和联合给药1组、盐酸莫西沙星组和联合给药2组。盐酸多奈哌齐和盐酸莫西沙星的给药剂量分别为1 mg·kg^{-1}和36 mg·kg^{-1}，给药体积为10 mL·kg^{-1}。

1.5.2　血浆样品收集与处理：大鼠眼眶后静脉丛采血约0.5 mL，并与EP管中的肝素钠充分混合。血样于5 000 r·min^{-1}条件下离心10 min，分离血浆。于−20 ℃条件下保存待用。盐酸多奈哌齐的采血时间为给药前即刻，给药后10、20、30、45 min，1、2、4、6、8、12、24、30、48、72 h；盐酸莫西沙星的采血时间为给药前即刻，给药后5、15、30、45 min，1、1.25、1.5、3、6、12、24 h。

取100 μL盐酸多奈哌齐组大鼠血浆样品，加入10 μL 100 ng·mL^{-1}盐酸普萘洛尔溶液，10 μL流动相，混匀，然后加入1.0 mL乙酸乙酯，2 500 r·min^{-1}涡旋3 min，静置5 min，12 000 r·min^{-1}离心15 min，取上层900 μL，氮气吹干，以100 μL流动相复溶，取5 μL进行LC-MS/MS分析。取100 μL盐酸莫西沙星组大鼠血浆样品，加入10 μL 100 μg·mL^{-1}盐酸普萘洛尔溶液，10 μL流动相，混匀，然后加入1.0 mL二氯甲烷，2 500 r·min^{-1}涡旋3 min，静置5 min，12 000 r·min^{-1}离心15 min，取下层900 μL，氮气吹干，以100 μL流动相复溶，取20 μL进行HPLC分析。

1.5.3　大鼠血浆样品中盐酸多奈哌齐和盐酸莫西沙星含量测定的方法学验证：参照文献[13]方法分别测量血液中专属性、标准曲线（血浆样品中盐酸多奈哌齐浓度分别为0.1、0.2、0.5、1、2、5、10、20、50 ng·mL^{-1}，盐酸莫西沙星浓度分别为0.02、0.05、0.1、0.2、0.5、1、2、5、10 μg·mL^{-1}）与最低定量限、准确度和精密度、提取回收率和基质效应。

1.6　统计学分析

实验数据采用DAS 2.0软件计算药代动力学参数。采用SPSS 17.0软件进行数据处理，计量资料采用$\bar{x} \pm s$表示，2组间比较采用t检验。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　肝微粒体体系体外代谢结果

2.1.1　肝微粒体孵育体系的优化：结果显示，盐酸多奈哌齐在体系内最佳孵育时间为3.5 h，最佳蛋白浓度为1 mg·mL^{-1}，最佳底物浓度为0.2 μg·mL^{-1}，见图1。

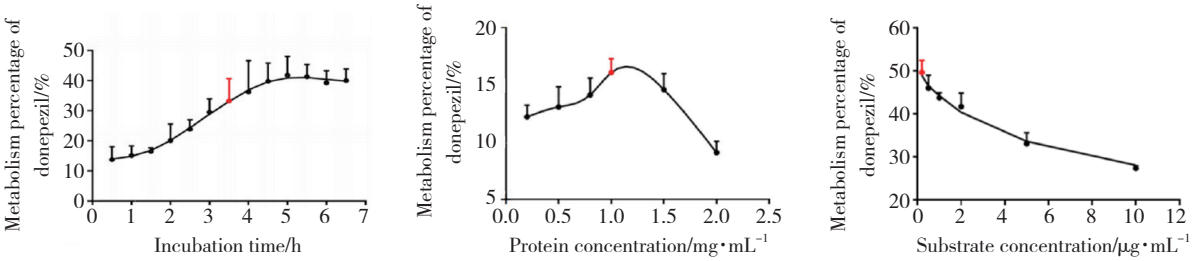


图1　盐酸多奈哌齐在肝微粒体体系内的孵育时间、蛋白浓度和底物浓度

Fig.1　Incubation time，protein concentration，and substrate concentration of donepezil hydrochloride in liver microsomal system

2.1.2　方法学验证结果：(1) 出峰位置无杂质干扰，峰形良好，专属性良好。(2)盐酸多奈哌齐浓度0.05~10 μg·mL^{-1}，线性关系良好，最低定量限为0.05 μg·mL^{-1}；盐酸莫西沙星浓度0.02~2.5 μg·mL^{-1}，线性关系良好，最低定量限为0.02 μg·mL^{-1}。(3) 盐酸多奈哌齐测定方法的日内准确度和日间准确度均为91.21%~101.94%，日内精密度和日间精密度均<5.23%；盐酸莫西沙星测定方法的日内准确度和日间准确度均为97.50%~102.61%，日内精密度和日间精密度均<4.20%。LC-MS/MS和HPLC的准确度和精密度均良好。(4) 盐酸多奈哌齐3个浓度质量控制(quality control，QC) 样品提取回收率为112.94%~117.98%，基质效应为104.26%~110.45%；盐酸莫西沙星3个浓度QC样品提取回收率为95.02%~97.49%。提取回收率结果比较稳定，体系基质对测定无影响。(5) 盐酸多奈哌齐和盐酸莫西沙星稳定性相对误差均≤10%，二者在实验条件下均稳定。

2.1.3　盐酸多奈哌齐和盐酸莫西沙星含量测定：盐酸多奈哌齐在单独给药和联合给药孵育时，随着孵育时间的增加，在肝微粒体体系中的浓度随时间增加而逐渐降低。与盐酸多奈哌齐组比较，联合给药1组$T_{1/2}$增长了29.892%；CL_{int}降低了23.194%，差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。见图2和表1。而盐酸莫西沙星在单独给药和联合给药孵育时，随着孵育时间的增加，其在肝微粒体体系中的浓度并无明显变化。

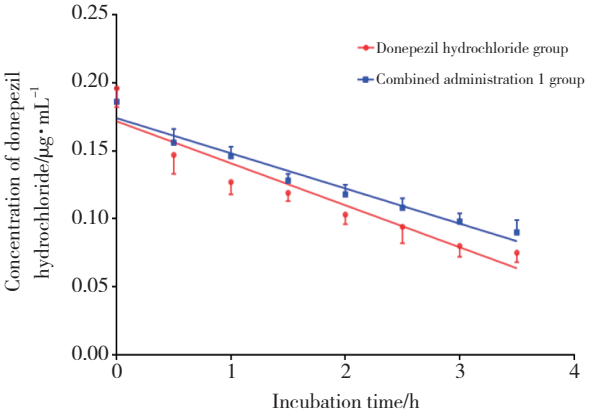


图2　肝微粒体体系中盐酸多奈哌齐单独及联合给药后的药物浓度-时间曲线 ($n = 6$)

Fig.2　Drug concentration-time profiles of donepezil hydrochloride after single and combined administration in liver microsomal system ($n = 6$)

表1　肝微粒体体系中盐酸多奈哌齐$T_{1/2}$与CL_{int}比较 ($n = 6$)

Tab.1　$T_{1/2}$ and CL_{int} of donepezil hydrochloride in liver microsomal system ($n = 6$)

Pharmacokinetic parameters	Donepezil hydrochloriole group	Combined administration 1 group
k	0.259 ± 0.021	0.199 ± 0.013[1)]
$T_{1/2}$ (h)	2.693 ± 0.231	3.498 ± 0.235[1)]
CL_{int} (μL·h^{-1}·mg^{-1})	258.900 ± 21.480	198.850 ± 12.772[1)]

1) $P < 0.01$ vs. donepezil hydrochloriole group.

2.2　体内药代动力学

2.2.1　方法学验证结果：(1) 出峰位置无杂质干扰，专属性良好。(2)盐酸多奈哌齐血浆样品浓度0.1~50 ng·mL^{-1}，线性关系良好，最低定量限为0.1 ng·mL^{-1}；盐酸莫西沙星血浆样品浓度0.02~10 μg·mL^{-1}，线性关系良好，最低定量限为0.02 μg·mL^{-1}。(3) 盐酸多奈哌齐血浆样品测定方法的日内准确度和日间准确度均为90.88%~97.44%，日内精密度和日间精密度均<7.99%；盐酸莫西沙星血浆样品测定方法的日内准确度和日间准确度均为95.67%~101.74%，日内精密度和日间精密度均<7.98%。LC-MS/MS和HPLC分析准确度和精密度良好。(4) 盐酸多奈哌齐3个浓度QC样品提取回收率为96.29%~102.07%，基质效应为89.58%~114.18%；盐酸莫西沙星3个浓度的QC样品提取回收率为87.73%~97.48%。提取回收率结果均较稳定，体系基质对测定无影响。(5) 盐酸多奈哌齐和盐酸莫西沙星3个浓度 (低、中、高) 的血浆样品室温放置4 h、样品处理后室温放置24 h、样品处理后进样器 (4 ℃) 放置24 h、样品反复冻融3次、-20 ℃冷冻保存15、30 d稳定性相对误差均≤10%。表明在上述条件下均稳定。

2.2.2　大鼠体内盐酸多奈哌齐和盐酸莫西沙星含量测定：与盐酸多奈哌齐组比较，联合给药1组$AUC_{0\sim t}$升高了44.259%，$AUC_{0\sim\infty}$升高了44.496%；$T_{1/2}$增长了

98.063%，CL_{int}降低了35.293%；C_{max}升高了117.723%，差异均有统计学意义（均$P < 0.05$），而盐酸莫西沙星组与联合给药2组比较各项药代动力学参数均无明显变化（均$P > 0.05$），见图3、图4和表2。

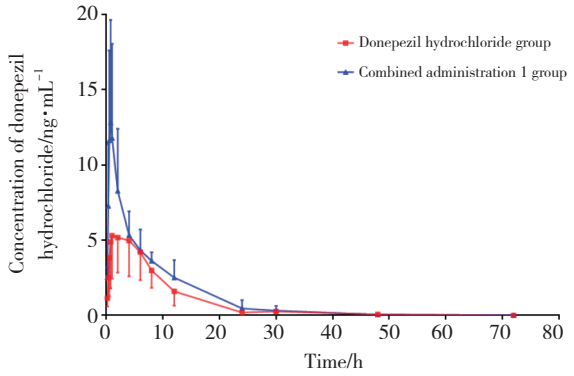


图3　SD大鼠盐酸多奈哌齐单独及联合给药后药物浓度-时间曲线（$n = 6$）

Fig.3　Drug concentration-time curve of donepezil hydrochloride in SD rats after single and combined administration ($n = 6$)

3　讨论

体外实验发现，两药联用时能够显著延长盐酸多奈哌齐的$T_{1/2}$，并显著降低肝固有CL_{int}。体内实验发现，两药联用时显著延长盐酸多奈哌齐的$T_{1/2}$并显著降低CL_{int}的同时，显著增加了药时曲线下面积和最大血药浓度，体内外结果一致，提示盐酸莫西沙星能够促进盐酸多奈哌齐的吸收并抑制其代谢过程，从而减缓药物在体内的消除，提高了盐酸多奈哌齐的体内暴露量。而盐酸多奈哌齐对盐酸莫西沙星的代谢影响不显著。

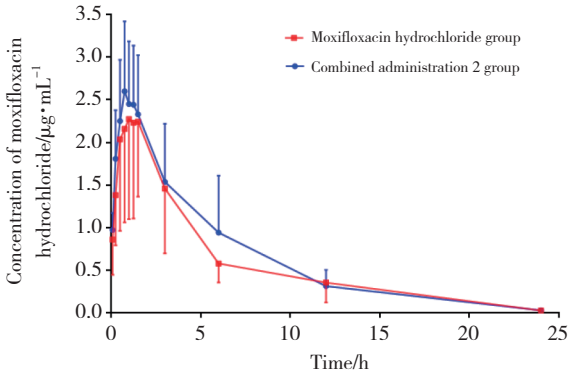


图4　SD大鼠盐酸莫西沙星单独及联合给药后药物浓度-时间曲线（$n = 6$）

Fig.4　Drug concentration-time curve of moxifloxacin hydrochloride in SD rats after single and combined administration ($n = 6$)

表2　盐酸多奈哌齐和盐酸莫西沙星单独及联合给药后SD大鼠主要药代动力学参数比较（$n = 6$）

Tab.2　Comparison of the main pharmacokinetic parameters of donepezil hydrochloride and moxifloxacin hydrochloride in SD rats after single and combined administration ($n = 6$)

Pharmacokinetic parameters	Donepezil hydrochloride		Moxifloxacin hydrochloride	
	Single administration	Combined administration	Single administration	Combined administration
AUC_{0-t}（μg·h·L^{-1}）	60.474 ± 19.626	87.239 ± 15.928[1)]	13.865 ± 5.350	15.745 ± 5.920
$AUC_{0-\infty}$（μg·h·L^{-1}）	60.480 ± 19.626	87.391 ± 16.167[1)]	14.057 ± 5.450	15.960 ± 5.914
$T_{1/2}$（h）	4.800 ± 1.263	9.507 ± 4.808[1)]	3.685 ± 1.023	3.946 ± 1.281
T_{max}（h）	1.625 ± 1.242	1.583 ± 2.166	1.083 ± 0.408	0.917 ± 0.303
V_d（L·kg^{-1}）	126.021 ± 60.472	157.440 ± 68.807	15.025 ± 5.421	17.092 ± 15.874
CL_{int}（L·h^{-1}·kg^{-1}）	18.165 ± 6.106	11.754 ± 2.035[1)]	3.046 ± 1.515	2.729 ± 1.661
C_{max}（μg·L^{-1}）	6.043 ± 2.821	13.157 ± 6.412[1)]	2.436 ± 1.099	2.697 ± 0.775

1）$P < 0.05$ vs. single administration. AUC_{0-t}, area under the curve from time 0 to time t; $AUC_{0-\infty}$, area under the curve from time 0 to infinity; T_{max}, maximum concentration time; V_d, volume of distribution; C_{max}, maximum plasma concentration.

肝脏是药物代谢的主要场所，肝体外代谢法是药物体外代谢研究的主要模型，其中肝微粒体体外温孵法的应用最为广泛[15]。已有研究显示，盐酸多奈哌齐主要通过细胞色素P450酶系中的CYP3A4与CYP2D6代谢[16]；盐酸莫西沙星在肝脏中通过硫酸盐和葡萄糖醛酸结合代谢[17]，不经过细胞色素P450酶代谢。本研究结果表明，加入盐酸莫西沙星能够抑制盐酸多奈哌齐在肝微粒体体系中的代谢；而加入盐酸多奈哌齐对盐酸莫西沙星代谢不产生影响。部分药物对代谢酶有抑制作用，使其他药物代谢速度减慢，$T_{1/2}$延长，血药浓度增加造成药物在体内蓄积。崔丽等[18]通过大鼠体内药代动力学研究多奈哌

齐和美金刚的药物相互作用，发现美金刚可以增加大鼠体内多奈哌齐的吸收，与本研究结果相似。

在肝微粒体体系和大鼠体内盐酸莫西沙星均能够显著延长盐酸多奈哌齐的$T_{1/2}$并显著降低肝固有CL_{int}；同时，大鼠体内显著提高了药时曲线下面积和最大血药浓度。研究[19-21]显示，患者服用盐酸多奈哌齐剂量过高时会出现精神紊乱、惊厥和关节疼痛等症状，而盐酸多奈哌齐与盐酸莫西沙星联用后，促进了盐酸多奈哌齐的吸收并抑制其代谢过程，从而减缓药物的CL_{int}，使其在人体内代谢速度减慢，血药浓度升高，也可能导致相关的药物不良反应。因此，临床上盐酸多奈哌齐和盐酸莫西沙星联用时要充分考虑二者的相互作用，保障用药安全。

综上所述，盐酸莫西沙星可促进盐酸多奈哌齐吸收，抑制其代谢，减缓其CL_{int}，增加其在体内的暴露。本研究存在一定局限性，未来将建立Caco-2细胞体外吸收模型，进一步对莫西沙星和多奈哌齐的药物相互作用机制进行深入研究。

参考文献：

[1] QIU Y，ZHANG Y，DENG YF，et al. A comprehensive review of computational methods for drug-drug interaction detection [J]. IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform，2022，19 (4)：1968-1985. DOI：10.1109/TCBB.2021.3081268.

[2] 李理，王媛，王垚，等. 老年人多重用药引起的不良药物相互作用三例[J]. 中华老年医学杂志，2021 (2)：247-249. DOI：10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2021.02.024.

[3] 王建春，赵勇，朱效娟，等. 老年合理用药评价与干预综合管理共识[J]. 老年医学研究，2023，4 (5)：1-5. DOI：10.3969/j.issn.2096-9058.2023.05.001.

[4] 高倩谊，曾运红. 老年患者衰弱及多重用药、潜在不合理用药的双向关系研究进展[J]. 中国疗养医学，2025，34 (4)：73-78. DOI：10.13517/j.cnki.ccm.2025.04.016.

[5] RONG X，JIANG LW，QU MJ，et al. Enhancing the therapeutic efficacy of donepezil using combined therapy：a comprehensive review [J]. Curr Pharm Des，2021，27 (3)：332-344. DOI：10.2174/1381612826666201023144836.

[6] WANG J，GUO XJ，LU WH，et al. Donepezil combined with DL-3-n-butylphthalide delayed cognitive decline in patients with mild to moderate Alzheimer's disease：a multicenter prospective cohort study [J]. J Alzheimers Dis，2021，80 (2)：673-681. DOI：10.3233/JAD-201381.

[7] FANG L，SHEN SY，LIU Q，et al. Combination of NSAIDs with donepezil as a multi-target directed ligand for the treatment of Alzheimer's disease [J]. Bioorg Med Chem Lett，2022，75：128976. DOI：10.1016/j.bmcl.2022.128976.

[8] DAN ZJ，LI HF，XIE J. Efficacy of donepezil plus hydrogen-oxygen mixture inhalation for treatment of patients with Alzheimer's disease：a retrospective study [J]. Medicine，2023，102 (30)：e34382. DOI：10.1097/MD.0000000000034382.

[9] YANG Q，LIU J，HUANG KL，et al. Systematic review of the efficacy of donepezil hydrochloride combined with nimodipine in the treatment of vascular dementia [J]. Medicine，2022，101 (31)：e29307. DOI：10.1097/MD.0000000000029307.

[10] LIU P，LIU X，CHEN J et al. Butylphthalide combined with donepezil for the treatment of vascular dementia：a meta-analysis [J]. J Int Med Res，2024，52 (3)：3000605231223081. DOI：10.1177/03000605231223081.

[11] 霍彦. 鼠神经生长因子联合多奈哌齐对老年痴呆患者的疗效[J]. 承德医学院学报，2021，38 (6)：471-475. DOI：10.15921/j.cnki.cyxb.2021.06.005.

[12] 宋裔裔，腾建民，张超，等. 多奈哌齐联合氯氮平对轻中度阿尔茨海默病精神行为与认知功能的影响[J]. 浙江实用医学，2022，27 (6)：459-462. DOI：10.16794/j.cnki.cn33-1207/r.2022.06.015.

[13] 周严严，顾欣如，李涛，等. 蒲地蓝消炎口服液活性成分在大鼠体内的药代动力学过程及对肝脏药物代谢酶的影响[J]. 中国中药杂志，2019，44 (22)：4932-4939. DOI：10.19540/j.cnki.cjcmm.20190509.501.

[14] 邓星，罗莉娅，苟立平，等. 采用UPLC-MS/MS法研究辣薄荷基厚朴酚在不同种属肝微粒体中的代谢特征[J]. 中国药房，2019，30 (2)：170-175. DOI：10.6039/j.issn.1001-0408.2019.02.06.

[15] 李兰，张丹参. 药物体外肝代谢研究方法[J]. 神经药理学报，2020，10 (4)：10-13，28.

[16] CHAMNANPHON M，WAINIPITAPONG S，WIWATTARANGKUL T，et al. CYP2D6 predicted plasma donepezil concentrations in a cohort of Thai patients with mild to moderate dementia [J]. Pharmgenomics Pers Med，2020，13：543-551. DOI：10.2147/PGPM.S276230.

[17] XU FY，HUANG JH，He YC，et al. Population pharmacokinetics of moxifloxacin and concentration-QT interval relationship modeling in healthy Chinese volunteers [J]. Acta Pharmacol Sin，2017，38 (11)：1580-1588. DOI：10.1038/aps.2017.76.

[18] 崔丽，刘茜，郑国艳，等. LC-MS/MS法同时测定大鼠血浆中多奈哌齐和美金刚的含量[J]. 沈阳药科大学学报，2017，34 (8)：654-659. DOI：10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2017.08.006.

[19] 王淑. 奥拉西坦与盐酸多奈哌齐不同方案治疗轻中度血管性痴呆的疗效和经济学评价[J]. 中国药物经济学，2021，16 (8)：29-31，40. DOI：10.12010/j.issn.1673-5846.2021.08.005.

[20] ZHANG XM，LIAN SH，ZHANG YS，et al. Efficacy and safety of donepezil for mild cognitive impairment：a systematic review and meta-analysis [J]. Clin Neurol Neurosurg，2022，213：107134. DOI：10.1016/j.clineuro.2022.107134.

[21] GUST C，PUGLIESE N，STERN G. Suspected donepezil toxicity：a case report [J]. Clin Case Rep，2020，8 (12)：2818-2823. DOI：10.1002/ccr3.3245.

（编辑　武玉欣）