维普资讯 http://www.cqvip.com

临床研究 文章编号:0253-3626(2007)12-1311-03

野马追对小鼠气管冲洗液中左氧氟沙星浓度的影响

张斯汉,周远大,何海霞

(重庆医科大学附属第一医院临床药理研究室,重庆 400016)

【摘 要】目的:探讨野马追对小鼠气管冲洗液中左氧氟沙星浓度的影响。方法:50 只小鼠随机分为空白、氯化铵、野马追大、中、小剂量组,每组 10 只,分别给予生理盐水 30ml/kg、氯化铵 1.00g/kg、野马追大剂量 64.45g(生药)/kg、中剂量 32.73g(生药)/kg、小剂量 16.36g(生药)/kg 后 1h,各组动物腹腔注射左氧氟沙星 0.07g/kg,2h 后处死动物,收集小鼠气管冲洗液,高效液相色谱检测其中左氧氟沙星浓度。结果:野马追大、中、小剂量组小鼠气管冲洗液中的左氧氟沙星浓度分别约为空白组小鼠的 4.58、3.18、1.86 倍。结论:野马追能提高小鼠气管冲洗液中左氧氟沙星的浓度。

【关键词】野马追;左氧氟沙星;小鼠;气管;浓度

【中国图书分类法分类号】R969.2 【文献标识码】B 【收稿日期】2007-04-20

The effect of yemazhui on concentration of levofloxacin in rinse solution of mice tracheae

ZHANG Sihan et,al

(*Clinical Pharmacology Laboratory,the First Affiliated Hospital,Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*:To study the effect of yemazhui on concentration of levofloxacin in rinse solution of mice tracheae. *Methods*:50 mice were randomly divided into blank group、amchlor group、yemazhui large-dose group、yemazhui middle-dose group、yemazhui low-dose group,each group had 10 mice. After administration of liquor natrii chloridi isotonicus (NS) 30 ml/10kg、amchlor1.00g/kg、yemazhui large dose 64.45g (curde drug)/kg、yemazhui middle dose 32.73g (curde drug)/kg、yemazhui low dose16.36g(curde drug)/kg, mice were intraperitoneal injected levofloxacin at dosage of 0.07g/kg 2hours after administration. The concentration of levofloxacin in excretion of mice tracheae was detected by HPLC. *Results*:Comparion with blank group, concentration of levofloxacin in excretion of mice tracheae of yemazhui large-dose group、yemazhui middle-dose group、yemazhui low-dose group was 4.58 times、3.18 times、1.86 times the amout of that. *Conclusion*:Yemazhui can enhance concentration of levofloxacin in rinse solution of mice tracheae.

【Key words】 Yemazhu;Levofloxacin;Mice;Tunica mucosa tracheae;Concentration

野马追是菊科泽兰属植物轮叶泽兰 Eupatorium lindleyanum DC 的全草,多年生草本植物,分布于华东、华南、华北、东北及台湾等地,具有清热解毒、祛痰定喘、降血压的功效,用于治疗慢性气管炎、支气管炎、高血压病。野马追所含的有效成分包括:黄酮类(Flavonoids),挥发油(Aetherolea),生物碱(Alkaloid)等[1]。左氧氟沙星是氟喹诺酮类广谱抗生素,主要用于呼吸系统和泌尿生殖系统感染,其抗菌活性具有浓度依赖性[2],本实验旨在探讨野马追是否能提高左氧氟沙星在小鼠气管粘膜表面的浓度,从而对左氧氟沙星抑制气道感染有无促进作用。

作者介绍:张斯汉(1976-),男,在读硕士,
主要研究方向:临床药理学。

1 材料和方法

1.1 仪 器

高效液相色谱,C-R7A PLUS 型,SHIMADZU 公司生产。色谱柱,GEMINI-C_{18} 柱 (250mm × 4.6mm,50μm)。酸度计 PHS-3C,上海精密科学仪器有限公司。快速混合器 VXH-3 型, 上海跃进医疗器械厂。离心机,B160A 型医用低速离心机,河北省安新县白洋离心机厂。电子天平,BP61 型,德国 Sartorius 公司。

1.2 受试药物和试剂

野马追浓缩液,江苏安格集团提供,批号,20050320,经重庆市中药研究所重新提取后使用。左氧氟沙星,结晶粉末,上海友盛化工科技有限公司生产,批号 990408。加替沙星,河南康泰制药集团, 批号 040925。二氯甲烷和甲醇为色谱

维普资讯 http://www.cqvip.com

纯，其余试剂均为分析纯。纯化水由重庆医科大学附属医院制剂室提供。

1.3 动 物

健康合格一级昆明种小鼠 60 只，18~22g，雌雄各半，由重庆医科大学动物实验中心提供，合格证号 SCXK（渝）20020001。禁水不禁食 12h 备用。

1.4 色谱条件

色谱柱 GEMINI-C_{18} 柱，250mm × 46mm，50 μm。流动相[3]为 0.01mol/ml 磷酸二氢钾 - 甲醇 - 三乙胺(65:34.8:0.2)，用磷酸调 pH 值到 3.0，体积流量 1.2ml /min。检测波长 292mm。柱温 30℃，进样量 50 μl。

1.5 样品制备

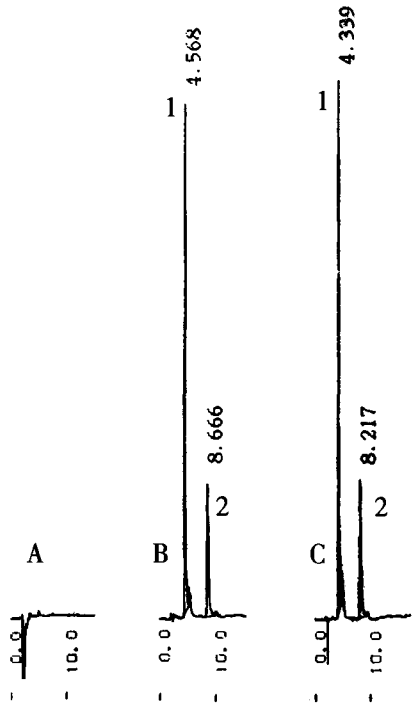
18~22g 昆明种小鼠 60 只，随机分 5 组，每组 10 只(剩余 10 只制备空白灌洗液)。参照文献[4]，生理盐水组，氯化胺组，野马追大、中、小剂量组分别 ig 生理盐水 30ml/kg，氯化铵 1.00g/kg，野马追浓缩液 65.45g/kg、32.73g/kg、16.36g/kg(为其 LD_{50} 的 1/5、1/10、1/20)。根据相关文献[2]，各组在给药 1h 后 ip 0.365%的左氧氟沙星溶液 0.073g/kg，2h 后处死小鼠。剪取气管，用 1ml 蒸馏水冲洗，收集冲洗液并加二氯甲烷 4ml 萃取，同时加内标加替沙星 100 μl（5 μg/ml），快速混匀 1min，然后置 3500r/min 离心 5min，静置分层。取二氯甲烷层清液，50℃水浴中氮气吹干，流动相复溶 100 μl 备用。

1.6 方法学考察

1.6.1 色谱行为 见图 1。

1.6.2 标准曲线制备 精密称取左氧氟沙星标准对照品若干，加甲醇制成浓度分别为 1.56、3.13、6.25、12.50、25.00、50.00 μg/ml 的溶液，各进样 50 μl。按上述色谱条件测定峰面积，以所取左氧氟沙星溶液浓度为横坐标，以左氧氟沙星和内标（加替沙星）峰面积之比为纵坐标，求得标准曲线：Y=0.482 ,1X-0.1461，r=0.9998，表明左氧氟沙星在 0.16~50.00 μg/ml 范围内有良好的线性关系。

1.6.3 精密度和回收率 精密称取左氧氟沙星标准品若干，加入空白气管冲洗液，按 1.5 项下相关操作，配成高、中、低 3 个浓度，每个浓度各进 5 针。测定其日间、日内差见精密度及回收率见表 1。



1- 左氧氟沙星 2- 加替沙星

A- 空白灌洗液 B- 左氧氟沙星 + 加替沙星(水中) C- 实验组

图 1 野马追对小鼠气管冲洗液中左氧氟沙星浓度的影响(色谱图)

2 结 果

按上述方法所测得的左氧氟沙星在小鼠气管冲洗液中的浓度见表 2。

表 1 精密度和回收率(n=5)

加入量(μg/ml)	测得量(μg/ml)		RSD		回收率
	日内	日间	日内	日间	
50.00	48.97 ± 1.14	48.52 ± 1.67	2.52%	3.44%	95.45%
12.50	12.06 ± 0.44	12.28 ± 0.53	3.89%	4.36%	93.66%
3.13	3.15 ± 0.08	3.08 ± 0.11	2.47%	3.61%	100.20%

表 2 左氧氟沙星在小鼠气管冲洗液中的浓度

组别	动物(只)	给药剂量(g/kg)	峰面积对内标的比值	浓度(μg/ml)
生理盐水	10	------	2.99 ± 0.61	1.30 ± 0.15
氯化铵	10	1.00	3.13 ± 0.19	1.37 ± 0.05*
野马追小剂量	10	16.36g/kg	5.33 ± 0.47	2.42 ± 0.08**
野马追中剂量	10	32.73g/kg	8.87 ± 1.36	4.13 ± 0.51**
野马追大剂量	10	65.45g/kg	12.64 ± 2.73	5.95 ± 1.17**

维普资讯 http://www.cqvip.com

与生理盐水组比较，$^{*}P<0.05$ ，$^{**}P<0.01$。野马追大、中、小剂量组小鼠气管中的左氧氟沙星浓度分别约为空白组小鼠的 4.58、3.18、1.86 倍。野马追大、中、小剂量组之间也有显著性差异。

3 讨 论

近年来，随着野马追产品在临床的广泛使用，人们对其各方面展开了全面和深入的研究，但较多的是在药效学方面。有文献研究了野马追镇咳、祛痰、平喘、抗炎、抗菌的作用[4]；研究了其一般药理学作用[5]；有文献指出野马追对豚鼠离体平滑肌有松弛作用[6]。但在野马追和其它药物的相互作用方面研究较少，本实验探讨野马追对临床常用抗生素左氧氟沙星代谢的作用，主要研究了野马追对左氧氟沙星在小鼠气管分布的影响。左氧氟沙星是氧氟沙星的左旋体，具有广谱抗菌活性，对革兰氏阳性和阴性菌及其它微生物都有作用，能同时抑制细菌的 DNA 解螺旋酶和拓扑异构酶而抑制细菌繁殖[2]，在呼吸系统疾病中有广泛的用途。根据实验结果，野马追能显著提高小鼠气管冲洗液中左氧氟沙星的浓度，且有量效关系；其作用明显强于氯化铵。据相关文献[4]，两者在促进小鼠气管酚红分泌的实验中，氯化铵的效果要强于野马追，故可能两者促进左氧氟沙星在小鼠气管中的分布和促进酚红分泌的机制是不同的。原因可能是因为氯化铵促进酚红在小鼠气管的分泌是通过增强腺体的分泌，酚红在体内主要与白蛋白结合，通过此种方式分泌到气管中；而左氧氟沙星是小分子物质，且蛋白结合率低，透过生物膜的方式主要是自由扩散，在气管粘膜的分布主要依赖局部血流。野马追可能通过扩张气管局部血管，促进左氧氟沙星向气管粘膜顺浓度梯度扩散. 野马追促进左氧氟沙星在小鼠气管中分布的机制研究还有待进一步探讨。

参 考 文 献

[1] 江苏新医学院.《中药学大辞典》(下册)[M]. 上海：上海科学技术出版社，1999.2130(4365).

[2] Katherine F, Croom, Caren L. Goa. Levofloxacin-A review of Its Use in the Treatment of Bacterier Infections in the United States[J]. Drugs, 2003;63(24):2769-2862.

[3] 张先洲，陈晓莉，韩世平.RP-HPLC 法测定加替沙星浓度[J]. 中国药师，2002;7(9):715-716.

[4] 周远大，吴 妍，朱深银.野马追抗菌、止咳、平喘作用[J]. 中国药房，2001;12(12):716-718.

[5] 周远大，陈 康，何海霞.野马追一般药理作用实验研究[J]. 中国药房，2005;16(2):94-96.

[6] 唐春萍，江 涛，陈志燕.野马追对豚鼠离体气管平滑肌收缩功能的影响[J]. 中药药理与临床，2002;18(6):30-32.

(上接第 1255 页)

intravitreal triamcinolone acetonide iniection for cystoid macular edema[J]. Am J Ophthalmol, 2004;138(3):489-492.

[5] Raja N, Jeanie KM, Cristina K, et al. Toxicity of Triamcinolon Acetonide on Retinal Neurosensory and Pigment Epithelial Cells[J]. Investigative Ophthalmology and Visual Science, 2006;47(2):722-728.

[6] Ozkiris A, Erkilic K. Complication of intravitreal injection of triamcinolone acetonide[J]. Can J Ophthalmol, 2005;40(1):63-68.

[7] Hernaez-ortega MC, Soto-Pedre E. A sample and rapid method for purification of triamcinolone acetonide suspension for intravitreal iniection. Ophthalmic Surg Lasers Imaging;2004;35(4):350-351.

[8] Antcliff RJ, Splalton DJ, Stanford MR, et al. Intravitreal triamcinolone for uveitic cystoid macular edema:an optical coherence tomography study[J]. Ophthalmology, 2001;108(4):765-772.

[9] Hida T, Chandler D, Arena JE, et al.Experimental and clinicalobservations of the intraocular toxicity of commercial corticosteroid preparations[J]. Am J Ophthalmol, 1986;101(2):190-195.

[10] Gillies M, Simpson JM, Billson FA, et al. Safety of an intravitreal injection of triamcinolone .results from a randomized clinical trial[J]. Arch Ophthalmol, 2004;22(3):336-340.

[11] 赵明威，胡庆军，黎晓新.玻璃体内注射曲安奈德治疗黄斑水肿临床研究的现状分析[J]. 中华眼底病杂志，2005;21(4):220-223.

[12] Dustin D, Bo Lei, Keqing Zhang et al. Electroretinographic Effects of an Intravitreal Injection of Triamcinolone in Rabbit Retina [J]. Arch Ophthalmol, 2005;123(11):1563-1569.