

大鼠血胰屏障对加替沙星体内分布的影响

陈 锋¹, 王 燕², 王贵发²

(1. 浙江省新华医院药剂科, 杭州 310014; 2. 浙江省人民医院药剂科, 杭州 310014)

[摘要] 目的 研究大鼠血胰屏障对加替沙星体内分布的影响。方法 经大鼠尾静脉推注加替沙星 20 mg · kg⁻¹, 在规定的时点取样, 用高效液相色谱法(HPLC)测定胰腺组织和血清中药物含量。结果 在大鼠血清中加替沙星浓度在 5 min 时最高, 为 6.03 μg · mL⁻¹, 胰腺组织在 10 min 时最高, 为 18.67 μg · g⁻¹, 然后持续下降; 5 min 时胰腺组织的药物浓度开始高于血清, 240 min 后两者浓度接近。血胰屏障对药物的通透率(PR)在 5 min 时为 1.02, 然后处于上升趋势, 10 min 时最高达到 3.69, 然后下降, 240 min 后接近 1。结论 静脉推注加替沙星后, 血胰屏障对药物具有良好的通透性, 值得向临床推荐预防和治疗胰腺感染。

[关键词] 加替沙星; 血胰屏障; 通透率; 胰腺炎

[中图分类号] R978; R965

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2006)09-0858-03

Transference of Gatifloxacin Across the Blood-pancreas Barrier in Rats

CHEN Feng¹, WANG Yan², WANG Gui-fa² (1. Department of Pharmacy, Zhejiang Xinghua Hospital, Hangzhou 310014, China; 2. Department of Pharmacy, Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310014, China)

ABSTRACT Objective To investigate the penetration of gatifloxacin in blood-pancreatic barrier in rats. **Methods** Venous bolus injection of gatifloxacin (20 mg · kg⁻¹ body weight) was performed through caudal vein. At the given time points, the samples were picked up. The concentrations of gatifloxacin in the serum and pancreatic tissue were measured by high performance liquid chromatography. **Results** The peak concentration in serum was 6.03 μg · mL⁻¹ at 5 min, and that of the pancreatic tissue was 18.67 μg · g⁻¹ at 10 min. Then the concentrations decreased continuously in both of them. Concentrations in pancreatic tissue was higher than those in serum at 5 min. The penetration ratio (PR) in the blood-pancreatic barrier was 1.02 at 5 min and rose to 3.69 at 10 min, then lowered down to nearly 1 at 240 min. **Conclusion** Due to its antimicrobial spectrum and the good penetration in the blood-pancreatic barrier, gatifloxacin may be useful in preventing and treating pancreatic infection.

KEY WORDS Gatifloxacin ; Blood-pancreas barrier ; Penetration ration ; Pancreatitis

急性胰腺炎是临床急腹症, 发病率较高。急性胰腺炎患者死亡的原因 >80% 是由于急性胰腺炎继发性感染所致^[1]。胰腺组织具有脑组织结构相类似的血胰屏障, 对不同的抗微生物药物和其他药物有选择通透性^[2~4], 从而直接影响这些药物在胰腺中的分布。加替沙星是新型氟喹诺酮类抗菌药, 为氟喹诺酮的 C₇ 位用 3-甲基哌嗪基取代的衍生物。对革兰阳性菌和革兰阴性菌、厌氧菌、需氧菌及非典型性致病原均有较强活性, 而且没有潜在的光敏不良反应。笔者参考文献^[5], 采用高效液相色谱法(HPLC)测定加替沙星在大鼠胰腺中的分布, 以探讨其在治疗胰腺感染中的作用。

1 材料

1.1 药品与试剂 加替沙星对照品(含量 99.9%, 江苏恒瑞医药有限公司生产, 批号: 020312), 环丙沙星(含量 99.1%, 广州南新制药有限公司生产, 批号: 030322), 甲醇为色谱纯, 其余试剂为分析纯。

1.2 仪器 惠普 1100-HPLC 仪、G1313A 自动进样器、Hypersil ODS C₁₈ 色谱柱(4.0 mm × 250 mm, 5 μm)、DAD 检测器、化学工作站(惠普公司)。

1.3 实验动物 SD 健康大鼠 35 只, 浙江省医学科学院动物室提供, 雌雄不限, 体重 150 ~ 210 g, 随机分成 10 组, 每组 3 只, 另 5 只取血清作为空白对照用。实验前禁食 12 h, 不禁水。

2 方法与结果

2.1 给药方法 每一时间点随机取 1 组 SD 大鼠分别于尾静脉注射加替沙星 20 mg · kg⁻¹, 共设 10 个时间点, 即 0, 5, 10, 20, 30, 60, 90, 120, 180, 240 min, 在上述规定时间点分别摘大鼠眼球取血 2 mL 静置, 凝固后, 85 000 r · min⁻¹ 离心 10 min, 取血清密封、避光、冰冻保存; 剖腹, 取胰腺, 剔除主血管, 脱脂称重, 加 0.9% 氯化钠注射液匀浆密封, 避光, 冰冻保存。

2.2 标本处理 取 0.2 mL 血清, 加 pH 值为 7.0 的磷酸盐缓冲液 0.5 mL, 加 80 μg · mL⁻¹ 环丙沙星标准液 10.0 μL 作内标, 二氯甲烷 5.0 mL, 涡旋震荡 1.5 min, 35 000 r · min⁻¹ 离心 20 min, 取有机层, 40℃ 水浴用氮气吹干, 残渣用 1.0 mol · L⁻¹ 盐酸溶液 100 μL 溶解, 涡旋震荡 1 min, 取 20 μL 进样。组织匀浆取量为

[收稿日期] 2006-03-07

[作者简介] 陈 锋(1963 -), 女, 浙江杭州人, 副主任药师, 学士, 主要从事医院药学工作。电话: 0571 - 88077914, E-mail: chenfen@ xhos. com。

0.5 mL,不加磷酸盐缓冲液,其余操作同血清。

2.3 加替沙星的含量测定 采用 HPLC 法,流动相: 0.05 mol · L⁻¹ 磷酸盐缓冲液-甲醇-三乙胺 (55 : 44.7 : 0.3),流速 1.0 mL · min⁻¹,进样 20 μL,检测波长 292 nm,室温。惠普化学工作站自动收集数据,加替沙星和环丙沙星的出峰时间分别为 4.23,5.90 min。

2.4 标准曲线的绘制 将加替沙星对照品加入空白组大鼠血清中,使浓度分别为 0.25,0.5,1.0,2.5,5.0,10.0 μg · mL⁻¹的血清标准工作液;将加替沙星对照品加入空白组大鼠胰组织匀浆中,使浓度分别为 0.05,0.1,0.2,0.4,1.0,2.0,4.0 μg · mL⁻¹的组织标准工作液,按“2.2,2.3”项下操作,记录不同浓度标准液的 A_皿 和 A_环,计算 R = A_皿/A_环,以 R 值为纵坐标,浓度为横坐标,线性回归,分别得标准曲线方程为:R_皿 = 2.501 3C - 0.041 3, r = 0.999 5 ; R_组 = 2.765 8C - 0.010 2, r = 0.999 1。结果表明:加替沙星血清浓度在 0.25 ~ 10.0 μg · mL⁻¹ 范围内,胰组织浓度在 0.05 ~ 4.0 μg · mL⁻¹ 范围内,浓度与峰面积比有良好的线性关系。

2.5 精密度实验 分别取一定量血清和胰组织匀浆,加不同量的加替沙星对照品,使成为浓度为 0.25,2.5,10.0 μg · mL⁻¹ 的大鼠血清样品和浓度为 0.1,1.0,4.0 μg · mL⁻¹ 的胰组织匀浆样品,按“2.2,2.3”方法操作,同一天内分别于 0,1,2,3,4,5 h 进样,计算日内 RSD;连续 5 d 重新配制上述供试品,测定,计算日间 RSD。结果见表 1,2。

2.6 回收率实验 精密量取 3 种不同浓度的对照品溶液于空白组大鼠血清及胰组织匀浆中,按“2.2”和“2.3”项下操作,并计算其回收率。结果:回收率 100.45%,RSD = 1.80%。结果见表 1,2。

表 1 大鼠血清加替沙星回收率和精密度的测定结果

药物浓度/ (μg · mL ⁻¹)	测定浓度/ (μg · mL ⁻¹)	回收率/ %	RSD/%	
			日内	日间
0.25	0.251 ± 0.081	100.40 ± 1.80	3.7	4.1
2.5	2.492 ± 0.045	99.68 ± 4.50	2.5	5.2
10.0	10.056 ± 0.022	100.55 ± 2.30	1.8	3.7

表 2 大鼠胰组织加替沙星回收率和精密度的测定结果

药物浓度/ (μg · mL ⁻¹)	测定浓度/ (μg · mL ⁻¹)	回收率/ %	RSD/%	
			日内	日间
0.1	0.102 ± 0.045	100.2 ± 8.3	2.1	3.5
1.0	1.010 ± 0.064	101.0 ± 5.9	1.3	3.1
4.0	3.980 ± 0.047	99.5 ± 6.3	4.5	6.1

2.7 血清和胰组织中药物浓度及血胰屏障通透率

根据测量值计算 对血胰屏障的通透率 (penetration ratio, PR_胰 = C_胰/C_血, C_胰、C_血 分别为胰腺组织和血清药物的浓度)。用 Microsoft Excel 程序进行数据处理,计数资料用 χ² 检验,计量资料用 t 检验。结果见表 3。可见,血清浓度在尾静脉注射后 5 min 达到最高为 6.03 μg · mL⁻¹,胰腺组织的药物浓度在尾静脉注射后 10 min 达到最高为 18.67 μg · g⁻¹,PR_胰 在 5 min 后一直 >1。实验表明:大鼠尾静脉注射后,在胰腺组织的药物浓度与血清药物浓度比较,差异有极显著性 (P < 0.01)。

表 3 大鼠尾静脉注射加替沙星后血清和胰腺组织中药物浓度及通透率

时间/min	C _皿 /(μg · mL ⁻¹)	C _胰 /(μg · mL ⁻¹)	PR _胰 /%
5	6.03 ± 0.98	6.07 ± 3.21	1.02 ± 1.09
10	5.12 ± 1.22	18.67 ± 2.45	3.69 ± 1.21
20	4.21 ± 2.03	15.36 ± 5.33	3.64 ± 0.98
30	4.11 ± 1.76	13.41 ± 3.47	3.26 ± 0.65
60	2.65 ± 0.65	6.66 ± 2.66	2.56 ± 2.11
90	2.22 ± 1.43	5.76 ± 4.37	2.60 ± 1.24
120	2.06 ± 1.44	3.54 ± 3.43	1.87 ± 0.32
180	1.21 ± 2.70	1.43 ± 6.01	1.12 ± 0.43
240	1.32 ± 1.02	1.35 ± 3.75	1.05 ± 1.76

3 讨论

加替沙星与血浆蛋白结合率为 20%,在人体内分布广泛,肝、肾组织中可达较高的浓度。本实验显示加替沙星在大鼠胰腺组织中的浓度高于血清中的浓度,这与人基本一致。引起继发性胰腺感染的常见病原菌是以肠道菌群为主的革兰阴性细菌^[6,7],预防和治疗胰腺感染应选用对这些病原菌敏感,并能通过血胰屏障,在胰腺组织中的浓度达到治疗水平的抗菌素^[7]。加替沙星对大多数引起胰腺感染的病原菌有较强的杀灭作用^[8]。实验显示,加替沙星在胰腺组织中有较高的分布,对血胰屏障具有良好的通透性,能维持较长时间的有效杀菌浓度。本实验提示:胰腺组织对加替沙星具有较好的通透性,加替沙星可用于预防和治疗敏感菌引起的急性胰腺感染。

[参考文献]

[1] Kazantsev G B, Hecht D W, Rao R, et al. Plasmid labeling confirms bacterial translocation in pancreatitis [J]. *Am J Surg*, 1994, 167(2): 201 - 213.

[2] Spicak J, Martinek J, Zavada F, et al. Penetration of antibiotics into the pancreas in rats: an effect of acute necrotizing pancreatitis [J]. *Scand J Gastroenterol*, 1999, 34(1): 92 - 98.

[3] Widdison A L, Karanjia N D. Pancreatic infection complicating acute pancreatitis [J]. *Br J Surg*, 1993, 80(3):

148 - 153.

[4] 徐小微,李大魁,赵玉沛,等. 血胰屏障与急性胰腺炎继发感染者的抗微生物药物的选用[J]. 中国药学杂志,1997,32(10):579-583.

[5] 朱曼,王睿,方翼,等. 人体血浆及尿液中甲磺酸加替沙星浓度的 HPLC 测定法[J]. 药物分析杂志,2003,23(1):5233-5236.

[6] Gianotti L, Munda R, Alexcude J W, et al. Bacterial translocation; a potential source for infection in acute pancreatitis [J]. *Pancreas*, 1993, 8(5):551.

[7] Foxx O A, Orenstein R. Antibiotics and pancreatitis [J]. *Gastroenterology*, 1997, 5(2):157.

[8] 朱曼,王睿. 第4代氟喹酮类抗菌药——加替沙星[J]. 中国临床药理学与治疗学,2001,6(4):377-380.

淫羊藿总苷对缺血-再灌注损伤大鼠心肌的保护作用

蒋毅萍, 金宏, 徐江平

(南方医科大学药学院药理教研室, 广州 510515)

[摘要] 目的 探讨淫羊藿总苷对缺血-再灌注损伤大鼠心肌的保护作用及其机制。方法 通过结扎大鼠左冠状动脉前降支(LAD)后再灌注造成心肌缺血-再灌注损伤模型,从心肌梗死面积及血清酶学变化观察淫羊藿总苷的抗心肌缺血作用。结果 淫羊藿总苷能缩小急性心肌梗死大鼠心肌梗死面积,抑制血清中肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)的活性,提高心肌组织中超氧化物歧化酶(SOD)的活性,同时降低丙二醛(MDA)的含量。结论 淫羊藿总苷对缺血-再灌注损伤大鼠心肌具有保护作用,其作用机制与抗氧化自由基作用有关。

[关键词] 淫羊藿总苷;缺血-再灌注;心肌梗死;自由基

[中图分类号] R972;R282.71 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1004-0781(2006)09-0860-03

Protective Effects of Total Icarrin of Epimedium Against Ischemia/Reperfusion Injury in Rats

JIANG Yi-ping, JIN Hong, XU Jiang-ping (Department of Pharmacology, College of Pharmacy, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

ABSTRACT Objective To study the effect of total icarrin of epimedium against myocardial injury induced by ischemia and reperfusion in rats. **Methods** Models of myocardial ischemia were prepared by ligating the left anterior descending coronary artery of rats. The anti-myocardial ischemia action of total icarrin of epimedium was assessed by determining the changes in myocardial infarct size (MIS) and serokinases. **Results** Total icarrin of epimedium significantly decreased MIS in rats, and the lactic dehydrogenase (LDH) and creatine phosphokinase (CK) activity in serum, improved the activity of superoxide dismutase (SOD) and decreased the malondialdehyde (MDA) contents in myocardium. **Conclusion** Total icarrin of epimedium had protective effect on the acute myocardial injury induced by ischemia and reperfusion in rats. The mechanism may be related to its role against oxygen free radicals.

KEY WORDS Total icarrin of epimedium; Ischemia/Reperfusion; Myocardial infarction; Free radicals

淫羊藿是小檗科淫羊藿属 *Epimedium* L. 植物,始载于《神农本草经》,现代药理学研究表明,其具有多种很强的生理活性化学成分,主要包括黄酮类化合物、生物碱、多糖、木脂素及一些必需的微量元素等,具有增强机体免疫功能、加强性腺功能、延缓衰老等作用,对内分泌系统、心血管系统、蛋白质合成及核酸代谢的作用显著,尤其是淫羊藿中有效成分淫羊藿苷的心血

管方面活性,近年来得到中医药学的肯定和重视。蒋淑君等^[1]研究表明,淫羊藿总黄酮选择性阻断体外及体内动物心肌 β_1 受体,而对气管 β_2 受体和血管平滑肌 α 受体无阻断作用。此项研究结果为临床上淫羊藿治疗冠心病、心绞痛提供了理论依据。淫羊藿总苷有效活性部位由本科室提取,通过质量检测鉴定其所含淫羊藿总苷为 74.5%。笔者通过检测血清和心肌组织中各种酶活性来探讨淫羊藿总苷对缺血-再灌注损伤大鼠心肌的保护作用及其机制。

1 材料与方法

1.1 药物与试剂 淫羊藿总苷由本科室提取(批号:20020305;经检测总苷含量 74.5%);天保宁银杏叶片

[收稿日期] 2005-11-22 **[修回日期]** 2006-01-23

[作者简介] 蒋毅萍(1973-),女,广东广州人,实验师,硕士,主要从事新药评价研究。电话:020-61648236。

[通讯作者] 徐江平(1967-),男,教授,博士,主要从事基础神经药理和新药评价研究。电话:020-61648236, E-mail: jpx@fimmu.com。