

痰热清注射液联用左氧氟沙星(ig/iv)后小鼠肺组织中左氧氟沙星的分布比较

邢 蓉^{1*},何雄伟^{2#}(1.重庆市东南医院药剂科,重庆 400050;2.重庆市第九人民医院药剂科,重庆 400700)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)07-0923-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.07.18

摘 要 目的:比较痰热清注射液联用左氧氟沙星(ig/iv)后小鼠肺组织中左氧氟沙星的分布。方法:选用144只小鼠,随机分为对照组和实验组,每组72只。所有实验小鼠均行iv痰热清注射液(0.8 ml/kg),1 h后,对照组小鼠iv左氧氟沙星注射液,实验组小鼠ig左氧氟沙星片溶液,剂量均为80 mg/kg。分别于给药后0.05、0.083、0.17、0.5、1.0、2.0、4.0、8.0、12.0 h和0.083、0.17、0.33、0.5、1.0、2.0、4.0、8.0、12.0 h采集肺组织,每个时间点取8只小鼠。以环丙沙星为内标,采用高效液相色谱法测定肺组织中左氧氟沙星的含量,3p97软件计算药动学参数。结果:实验组和对照组小鼠肺组织中左氧氟沙星的药-时曲线均符合二室模型, $t_{1/2\beta}$ 分别为(4.17±0.84)、(4.10±0.55) h,CL分别为(0.66±0.049)、(0.71±0.21) L/h,AUC_{0- t} 分别为(109.48±12.34)、(113.04±29.43) mg·h/kg, $c_{\max}$ 分别为(38.76±1.62)、(42.28±2.03) mg/kg,组间差异无统计学意义($P>0.05$)。实验组小鼠ig左氧氟沙星的绝对生物利用度为(96.85±17.39)%。结论:iv痰热清注射液后iv或ig左氧氟沙星,左氧氟沙星在小鼠肺组织中的分布相似。
关键词 左氧氟沙星;痰热清注射液;小鼠;灌胃;静脉注射

Distribution of Levofloxacin in Lung Tissue of Mice after Intragastric and Intravenous Administration of Tanreqing Injection Combined with Levofloxacin

XING Rong¹, HE Xiongwei² (1. Dept. of Pharmacy, Chongqing Southeast Hospital, Chongqing 400050, China; 2. Dept. of Pharmacy, Chongqing Ninth People's Hospital, Chongqing 400700, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To compare the distribution of levofloxacin in lung of mice after intragastric and intravenous administration of Tanreqing injection combined with levofloxacin. **METHODS:** 144 mice were randomly divided into experimental group and control group, with 72 mice in each group. Both groups were given Tanreqing injection (0.8 ml/kg). 1 h later, control group was given Levofloxacin injection (80 mg/kg) intravenously, and experimental group Levofloxacin tablet solution (80 mg/kg) intragastrically; every 8 mice were sacrificed for lung tissue collection at the time points of 0.05, 0.083, 0.17, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 8.0, 12.0 h and 0.083, 0.17, 0.33, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 8.0, 12.0 h, respectively. Using ciprofloxacin as internal standard, the content of levofloxacin in lung tissue was determined by HPLC, and pharmacokinetic parameters were calculated by 3p97 program. **RESULTS:** The concentration-time curves of levofloxacin in lung tissue were in line with two-compartment model in 2 groups. The main pharmacokinetics of experimental group and control group were as follows as $t_{1/2\beta}$ of (4.17±0.84) h and (4.10±0.55) h; CL of (0.66±0.049) L/h and (0.71±0.21) L/h; AUC_{0- t} of (109.48±12.34) mg·h/kg and (113.04±29.43) mg·h/kg; $c_{\max}$ of (38.76±1.62) mg/kg and (42.28±2.03) mg/kg, respectively. There was no statistical significance ($P>0.05$). Absolute bioavailability of levofloxacin was (96.85±17.39)% in experimental group with intragastric administration. **CONCLUSIONS:** After intravenous injection of Tanreqing injection, the distribution of levofloxacin in lung tissue of mice are similar between intragastric administration and intravenous administration.

KEYWORDS Levofloxacin; Tanreqing injection; Mice; Intragastric administration; Intravenous injection

痰热清注射液具有抗菌、抗病毒、退热、祛痰作用,在临床已被广泛应用,疗效确切。随着痰热清注射液的广泛应用,其不良反应也逐渐增多。痰热清注射液常同左氧氟沙星联用治疗肺部感染,取得了明显的临床疗效^[1-2]。有文献报道,两者连续滴注时在输液管中出现沉淀^[3-4],并已有多篇文献报道痰热清注射液与喹诺酮类存在配伍连续滴注的禁忌^[5-6]。文献[7]指出,如确需这两种药物联合应用,应在两种药物之间输注0.9%氯化钠注射液冲净输液管后,或更换输液器再输入第二种药物,可避免不良反应发生。为了避免两者均行静滴输注发生不良反应,笔者研究了痰热清注射液是否对小鼠ig左氧氟沙星在肺组织中的分布有影响,特选用小鼠iv痰热清注射液后ig

左氧氟沙星,观察左氧氟沙星在小鼠肺组织中的分布,并与iv痰热清注射液后iv左氧氟沙星的小鼠肺组织中左氧氟沙星的分布相比较,现报道如下,供临床医师参考。

1 材料

1.1 仪器

LC-20梯度高效液相色谱仪系统,包括泵系统、可调波长紫外检测器、自动进样系统和Labsolution工作站(日本岛津公司)。

1.2 药品与试剂

痰热清注射液(上海凯宝药业股份有限公司,棕黑色液体溶液,西林瓶灭菌封装,批号:1205209,规格:每瓶20 ml);乳酸左氧氟沙星注射液(批号:140346,规格:每瓶100 ml)、乳酸左氧氟沙星片(批号:080313,规格:每片0.2 g)均购自浙江医药股份有限公司新昌制药厂;左氧氟沙星对照品(中国食品药品检定研究院,批号:130455-200604,纯度:97.3%);环丙沙星对

* 副主任药师。研究方向:医院药学。电话:023-68965028。
E-mail:543679909@qq.com
通信作者:副主任药师。研究方向:药理学。E-mail:1462683447@qq.com

照品(重庆药友制药有限公司,批号:060402,纯度:98.16%);
甲醇、二氯甲烷为色谱纯,其余试剂均为分析纯,水为双蒸水。

1.3 动物

健康合格昆明种小鼠144只,SPF级,体质量18~21 g,♀
♂各半,由重庆医科大学实验动物中心提供,动物使用合格证
号:SCXK(渝)2012-0002。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱:Amethyst C₁₈-II(100 mm×4.6 mm,5 μm);流动
相^[6]:甲醇-0.008 mol/L 磷酸盐缓冲液-0.5 mol/L 四丁基溴化铵
(25:75:4),流速:0.4 ml/min;紫外检测波长:290 nm;柱温:
40 ℃;进样量:10 μl。

2.2 肺组织的收集

144只小鼠随机分为对照组和实验组,每组72只;再分别
分为9个小组,每小组8只。实验前,对照组和实验组小鼠均iv
痰热清注射液0.8 ml/kg(痰热清注射液用5%葡萄糖注射液按
1:3稀释后),给药后1 h,对照组小鼠iv乳酸左氧氟沙星注射
液,实验组小鼠ig左氧氟沙星片溶液,剂量均为80 mg/kg。分
别于给药后0.05、0.083、0.17、0.5、1、2、4、8、12 h和0.083、0.17、
0.33、0.5、1、2、4、8、12 h各处死1个小组的小鼠,收集肺组织,
称质量后制备成匀浆,均置于-20 ℃低温冰箱中保存待测。
实验所述药品给药剂量均按临床常用剂量换算。

2.3 样品处理

取0.5 ml肺组织匀浆与10 μl环丙沙星对照品溶液
(33.616 μg/ml)和3 ml二氯甲烷,混合振荡1 min,以离心半径
3 cm、3 000 r/min离心2 min,取二氯甲烷层于5 ml离心管中,
40 ℃水浴中氮气吹干,用0.1 ml流动相复溶,自动进样10 μl。

2.4 专属性考察

取左氧氟沙星对照品溶液、空白组织匀浆、空白组织匀
浆+左氧氟沙星和给药后2 h的组织匀浆样品,除空白组织匀
浆不加环丙沙星外其余按“2.3”项下方法处理后,按“2.1”项下
色谱条件进样测定,记录色谱。结果表明,在该色谱条件下,
组织匀浆中左氧氟沙星的出峰时间为7 min左右,内标环丙沙
星的出峰时间为10 min左右,二者峰形良好,且不受组织匀浆
中内源性物质的干扰。色谱图见图1。

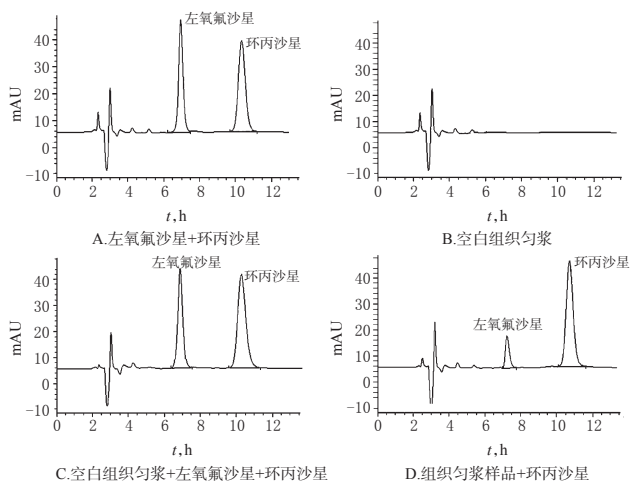


图1 高效液相色谱图

Fig 1 HPLC chromatograms

2.5 线性关系与定量下限考察

在空白组织匀浆中分别添加左氧氟沙星使其质量浓度为
0.076 5、0.153、0.306、0.612、1.224、2.448、4.896、9.792 μg/ml,按
“2.3”项下方法处理后,按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录
峰面积。以左氧氟沙星与环丙沙星峰面积之比(y)与左氧氟沙
星的质量浓度(x)进行回归,得标准曲线方程:y=4.050 1x-
0.179 2(r=0.999 8,n=5)。结果表明,左氧氟沙星在0.076 5~
9.792 μg/ml质量浓度范围内线性关系良好,定量下限为0.076 5
μg/ml。

2.6 准确度试验

取高、中、低3种质量浓度(9.792、1.224、0.153 μg/ml)的组
织匀浆质控样品,每个质量浓度5份,处理后进样测定;另取相
应质量浓度的左氧氟沙星对照品溶液,氮气吹干后,流动相复
溶,进样测定。按质控样品的测定量和加入量之比计算方法
回收率,按质控样品的测定量和相应对照品溶液的测定量之
比计算提取回收率^[8]。结果,高、中、低质量浓度质控样品的方法回收率分别为(98.99±2.28)%、(99.54±4.16)%、(101.02±
4.96)%,RSD分别为1.25%、1.82%、2.74%(n=5);提取回收
率分别为(91.99±2.18)%、(92.54±3.16)%、(95.02±1.96)%,
RSD分别为3.25%、2.82%、2.74%(n=5)。

2.7 精密度试验

取高、中、低3种质量浓度(9.792、1.224、0.153 μg/ml)的组
织匀浆质控样品,每个质量浓度5份。同日内测定5次以考察
日内精密度;每日测定1次,连续测定5 d以考察日间精密度。
精密度试验结果见表1。

表1 精密度试验结果(n=5)

Tab 1 Results of precision test(n=5)

质量浓度, μg/ml	日内		日间	
	测得质量浓度, μg/ml	RSD, %	测得质量浓度, μg/ml	RSD, %
9.792	9.712±0.291	3.00	9.748±0.306	3.14
1.224	1.204±0.019	1.58	1.212±0.042	3.46
0.153	0.155±0.007	4.52	0.148±0.011	7.43

2.8 稳定性考察

取高、中、低3种质量浓度(9.792、1.224、0.153 mg/kg)的
组织匀浆质控样品,每个浓度5份。于室温25 ℃左右放置24
h测定含量,3种质量浓度质控样品的含量分别为(9.712±
0.38)、(1.221±0.059)、(0.152±0.008)mg/kg,RSD分别为
3.91%、4.83%、5.26%(n=5);4 ℃下放置10 d测定含量,3种
质量浓度质控样品的含量分别为(9.872±0.22)、(1.194±
0.078)、(0.152±0.007)mg/kg,RSD分别为2.23%、6.53%、
4.60%(n=5);-20 ℃下反复冷冻、融化3次测定含量,3种质
量浓度质控样品的含量分别为(9.694±0.268)、(1.225±
0.057)、(0.153±0.012)mg/kg,RSD分别为2.76%、4.65%、
7.84%(n=5)。结果表明,上述条件下组织匀浆中左氧氟沙星
的稳定性均良好。

2.9 药动学参数

实验组与对照组小鼠体内左氧氟沙星的药-时曲线见图2。
药-时数据经3p97软件自动拟合,两组均符合二室模型,
药动学参数见表2。

由表2可知,两组小鼠肺组织中左氧氟沙星的t_{1/2β}、CL、
AUC₀₋₇和AUC_{0-∞}经t检验差异均无统计学意义(P>0.05)。ig
左氧氟沙星的绝对生物利用度为(96.85±17.39)%。

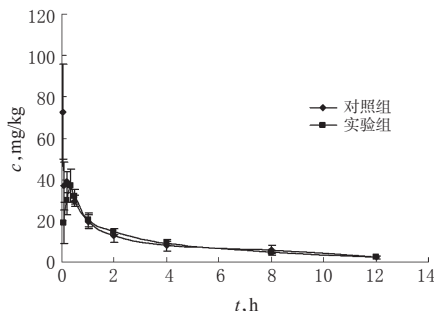


图2 两组小鼠肺组织中左氧氟沙星的药-时曲线($\bar{x} \pm s, n=8$)

Fig 2 Drug concentration-time curves of levofloxacin in lung tissue of mice in two groups($\bar{x} \pm s, n=8$)

表2 两组小鼠肺组织中左氧氟沙星的药动学参数($\bar{x} \pm s, n=8$)

Tab 2 Pharmacokinetic parameters of levofloxacin in lung tissue of mice in two groups($\bar{x} \pm s, n=8$)

参数	实验组	对照组
$t_{1/2\beta}, h$	4.71 ± 0.84	4.10 ± 0.55
CL, L/h	0.66 ± 0.049	0.71 ± 0.21
$AUC_{0-12}, mg \cdot h/kg$	109.48 ± 12.34	113.04 ± 29.43
$AUC_{0-\infty}, mg \cdot h/kg$	124.91 ± 11.92	126.26 ± 14.21
$c_{max}, mg/kg$	38.76 ± 1.62	42.28 ± 2.03

3 讨论

呼吸系统疾病是常见病、多发病,多数与细菌感染有关。但由于目前病原体的变异和抗生素的滥用导致细菌耐药现象日趋严重,给临床治疗带来困难^[9]。近年用于治疗呼吸道感染较多的是左氧氟沙星^[10]。文献报道,痰热清注射液联合左氧氟沙星治疗呼吸系统疾病临床症状显著改善、效果明显、治愈率显著提高,较单用左氧氟沙星有明显差异^[11]。但已有多篇文献报道,痰热清注射液与左氧氟沙星配伍连续 iv 会产生豆渣样沉淀^[3-4];且不分先后连续 iv,均会在墨菲式滴管处接触出现混浊物或絮状物,甚至有沉淀物发生,属配伍禁忌^[12]。其原因与溶液 pH 有关,如果 $pH < 4$ 或 > 9 ,左氧氟沙星不溶性微粒增多^[13]。文献[8]报道,痰热清注射液与左氧氟沙星分别 iv,痰热清注射液可提高左氧氟沙星在肺组织中的药物浓度,因此临床效果较单用左氧氟沙星临床效果好;但二者配伍用药稍有不慎,则会产生严重不良反应或事故。为避免不良反应发生并提高疗效,本研究选用小鼠对痰热清注射液和左氧氟沙星分别行 iv 和 ig,实验结果表明,2种途径给药后在肺组织中的左氧氟沙星分布相似,如图2所示。痰热清注射液同左氧氟沙星均行 iv 后其肺组织中左氧氟沙星的 AUC_{0-12} 为 $(113.04 \pm 29.43) \text{ mg} \cdot \text{h/kg}$,而分别经 iv 痰热清注射液和 ig 左氧氟沙星后肺组织中左氧氟沙星 AUC_{0-12} 为 $(109.48 \pm 12.34) \text{ mg} \cdot \text{h/kg}$,二者差异无统计学意义 ($P > 0.05$);ig 左氧氟沙星的绝对生物利用度为 $(96.85 \pm 17.39) \%$ 。这表明临床痰热清注射液同左氧

沙星可配伍使用,但需分别通过 iv 和 ig,而且不会影响左氧氟沙星在肺组织中的分布。已有文献研究表明,左氧氟沙星片剂的绝对生物利用度和生物利用度分别为 $97.72\% \sim 118.25\%$ 和 $96.03\% \sim 100\%$,表明左氧氟沙星片剂 ig 吸收可达到与 iv 相同的效果^[14-15]。

综合以上研究证实,iv 痰热清注射液后 iv 或 ig 左氧氟沙星,左氧氟沙星在小鼠肺组织中的分布相似。

参考文献

- [1] 路宏扬,占忠.痰热清联合左氧氟沙星治疗肺炎的临床疗效观察[J].当代医学,2012,18(8):159.
- [2] 何力敏,陈于革,李斌恺.痰热清联合左氧氟沙星注射液治疗下呼吸道感染 67 例疗效分析[J].现代医院,2012,12(5):72.
- [3] 张志刚,赵淑珍,高素珍.痰热清注射液与临床常用药物的配伍[J].中国药物与临床,2009,9(9):897.
- [4] 马静,向丽云.中药制剂痰热清的配伍[J].中国护理杂志,2008,6(2):22.
- [5] 栗玲.痰热清临床应用常见配伍禁忌[J].临床肺科杂志,2010,15(11):1 672.
- [6] 王媛媛.痰热清与乳酸环丙沙星存在注射液配伍禁忌[J].护理学报,2008,15(6):34.
- [7] 刘胜珍,王洪旗.痰热清与盐酸左氧氟沙星注射液连续滴注存在配伍禁忌[J].淮海医药,2009,27(6):549.
- [8] 罗成,孔令希,何海霞,等.痰热清注射液对左氧氟沙星在大鼠血液和肺组织中分布的影响[J].中国抗生素杂志,2014,39(4):93.
- [9] 廖冰,魏茂刚,罗林城,等.左氧氟沙星联合痰热清治疗细菌性肺炎疗效观察[J].西部医学,2011,23(11):2 158.
- [10] 周德华.痰热清联合左氧氟沙星治疗老年性肺炎 50 例临床疗效观察[J].中国民族民间医药,2014,23(1):67.
- [11] 刘智艳.痰热清联合左氧氟沙星治疗老年性肺炎 80 例临床疗效观察[J].中国医药指南,2012,10(28):249.
- [12] 艾玲,王辉.痰热清注射液与乳酸左氧氟沙星氧化钠注射液存在配伍禁忌[J].甘肃科技,2011,27(20):173.
- [13] 冯祖俊.痰热清注射液与儿科常用十种抗生素配伍的安全性分析[J].中国医药指南,2013,11(14):664.
- [14] 曹国英,张箐,郁继诚,等.左氧氟沙星片剂绝对生物利用度研究[J].中国抗生素杂志,2010,35(1):49.
- [15] 邹泽,李飞,黄晓宏,等.家兔静脉注射左氧氟沙星后的眼内组织分布及其药动学研究[J].中国药房,2013,24(1):40.

(收稿日期:2015-03-10 修回日期:2015-09-29)

(编辑:邹丽娟)

《中国药房》杂志——《化学文摘》(CA)收录期刊,欢迎投稿、订阅