

海参提取物对免疫功能低下模型小鼠免疫功能的调节作用[△]

林明宝*, 白金叶, 丁亚思, 庄媛媛, 侯琦[#](中国医学科学院/北京协和医学院药物研究所, 北京 100050)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)04-0451-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.04.07

摘要 目的:研究海参提取物对免疫功能低下模型小鼠免疫功能的调节作用。方法:50只ICR小鼠随机均分为正常对照(等容生理氯化钠溶液)组、模型(等容生理氯化钠溶液)组、左旋咪唑(40 mg/kg)组与海参提取物高、低剂量[500、250 mg(生药)/kg]组,灌胃给药,每天1次,连续10 d。给药7 d后,腹腔注射环磷酰胺(40 mg/kg),每天1次,连续3 d以复制小鼠免疫功能低下模型。小鼠尾静脉注射0.5%刚果红溶液(0.1 ml/10 g),采血,分光光度计测定其光密度以评价单核巨噬细胞吞噬能力;细胞计数仪读取白细胞数;酶联免疫吸附(ELISA)法检测血清免疫球蛋白(Ig)G水平;称定小鼠胸腺、脾脏与体质量以计算免疫脏器指数;2-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-3-(4-硝基苯基)-5-(2,4-二磺酸苯)-2H-四唑单钠盐(CCK-8)法检测淋巴细胞增殖能力。结果:与正常对照组比较,模型组小鼠吞噬指数(κ),校正吞噬指数(α)差异无统计学意义($P>0.05$);白细胞数减少,血清IgG含量减少,胸腺指数、脾脏指数降低,脂多糖(LPS)刺激增殖率、刀豆蛋白A(ConA)刺激增殖率降低,差异均有统计学意义($P<0.01$)。与模型组比较,海参提取物高、低剂量组小鼠 α 升高,血清IgG含量增加;海参提取物高剂量组 κ 升高、白细胞数增加,差异均有统计学意义($P<0.01$ 或 $P<0.05$);海参提取物高、低剂量组胸腺指数、脾脏指数、LPS刺激增殖率、ConA刺激增殖率差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:海参提取物对化疗药物环磷酰胺所致小鼠免疫功能低下具有一定的调节改善作用。该研究为海参调节免疫功能的临床应用提供了实验依据。

关键词 海参提取物;免疫功能低下;环磷酰胺;小鼠

Regulative Effects of Sea Cucumber Extract on the Immune Functions in Immunocompromised Model Mice

LIN Ming-bao, BAI Jin-ye, DING Ya-si, ZHUANG Yuan-yuan, HOU Qi (Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Science & Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the regulative effects of sea cucumber extract on the immune functions of immunocompromised model mice. METHODS: 50 ICR mice were divided into normal control group (isovolumic sodium chloride physiological solution, ISPCS), model group (ISPCS), levamisole group (40 mg/kg) and sea cucumber high dose(HD) [500 mg(medicinal material)/kg] and low dose(LD) [250 mg(medicinal material)/kg] groups. They were given relevant medicine intragastrically once a day for 10 days. After 7 days of treatment, immunocompromised model mice was induced by intraperitoneal injection of cyclophosphamide (40 mg/kg) once a day for 3 days. 0.5% Congo red solution (0.1 ml/10 g) was injected on the caudal vein of mice. The phagocytic ability of mononuclear macrophage was evaluated by testing the absorbance, using collecting blood and spectrophotometer. The total number of peripheral blood leukocyte and the level of serum IgG were tested by cytometer and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) respectively. The mice thymus, spleen and body mass were used to calculate the index of immune organ. Lymphocyte proliferation was tested by 2-(2-methoxy-4-nitrophenyl)-3-(4-nitrophenyl)-5-(2,4-benzene disulfonic acid)-2H-tetrazolium monosodium salt (CCK-8). RESULTS: Compared with normal control group, the mice phagocytic (κ) and corrected phagocytic (α) index of model group hadn't changed. There was no significant difference ($P>0.05$). The total number of peripheral blood leukocyte, the level of serum IgG, the index of thymus and spleen and the stimulate appreciation rate of LPS and ConA had reduced. There were statistical significant differences ($P<0.01$). Compared with model group, the α of sea cucumber HD and LD group and the level of serum IgG had increased; in HD group, the κ and total number of peripheral blood leukocyte had increased. There were statistical significant differences ($P<0.01$ or $P<0.05$). There were no significant differences in the index of thymus and spleen and the stimulate appreciation rate of LPS and ConA ($P>0.05$). CONCLUSIONS: The results of this study indicates that the sea cucumber extract has significant regulatory effects of immunocompromised mice caused by chemotherapeutic drug-cyclophosphamide, and provides experimental basis for the application of sea cucumber in regulating the immunologic function in clinic.

KEYWORDS Sea cucumber extract; Immunocompromised; Cyclophosphamide; Mice

[△] 基金项目:国家自然科学基金面上项目(No.81473398);“重大新药创新”科技重大专项(No.2012ZX09301002001002)

* 助理研究员,博士。研究方向:抗炎免疫药理学、免疫毒理学。
E-mail: lk0595@tom.com

[#] 通信作者:研究员,博士。研究方向:抗炎免疫药理学。电话:
010-63165192。E-mail: qhou@imm.ac.cn

化学疗法是当前临床上治疗肿瘤的主要手段之一,然而,其所产生的不良反应,尤其是外周血中白细胞明显减少等机体免疫功能低下,对人体的正常组织器官及机体功能会产生巨大的损害。《素问·评热病论》指出:“邪气所凑,其气必虚”,肿瘤是因虚而发病,化疗则更加重患者气血损耗^[1]。近年来,中医药在肿瘤的临床治疗中取得了较大的发展,其肿瘤治疗

疗效虽不及放、化疗,但其以机体整体理论为指导,从调整机体免疫功能、控制癌症发展、延长生存期等方面进行整体综合治疗而凸显特色与优势。

海参是我国传统补益中药,《中医大辞典》记载海参具有“补肾益精,养血润燥”之功效,《本草纲目拾遗》还记载其具有“生百脉血,治休息痢”之功效。海参含有多种生物活性物质,如海参多糖、海参皂苷、多肽、各种氨基酸、海参神经节苷酯、活性肽、糖蛋白及活性钙等^[2]。现代药理学研究表明,海参药理活性十分广泛,具有抗凝血、抗血栓、抗肿瘤、免疫调节及促进纤维蛋白溶解等作用。其中,海参的免疫调节活性越来越受到关注。研究报道表明,海参酸性黏多糖可明显改善荷瘤或免疫功能低下小鼠的细胞免疫抑制状态,提高巨噬细胞吞噬功能^[3]。为此,本研究旨在探讨海参提取物对化疗药物环磷酰胺所致小鼠免疫功能低下的影响,为发现海参免疫调节的物质基础及开发新型药物提供基础实验依据。

1 材料

1.1 仪器

PowerWave XS2型酶标仪(美国Bio-Tek公司);CO₂细胞培养箱(美国Thermo公司);生物安全柜(美国ESCO公司);3K15型离心机(美国Sigma公司);IC1000型细胞计数仪(上海睿钰生物有限公司);BS224S型分析天平(美国Sartorius公司);COINC型倒置显微镜(重庆光电仪器有限公司)。

1.2 药品与试剂

海参提取物[由中国医学科学院/北京协和医学院药物研究所方起程教授提供,含量:1.36 g(生药)/ml];环磷酰胺(批号:C0768,含量:97%~103%)、盐酸左旋咪唑(批号:31742,含量:99.7%)、脂多糖(LPS,批号:L2630,含量:10 mg/100 μl)、刀豆蛋白A(ConA,批号:C5275,含量:1 mg/ml)、MTT(批号:M2128)均购自美国Sigma公司;1640基础培养基(北京钮因华信科技有限公司);胎牛血清(美国Gibco公司);小鼠免疫球蛋白(Ig)G酶联免疫印迹(ELISA)试剂盒(南京森贝伽生物科技有限公司);2-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-3-(4-硝基苯基)-5-(2,4-二磺酸苯)-2H-四唑单钠盐(CCK-8)溶液(北京钮因华信科技有限公司)。

1.3 动物

SPF级ICR小鼠50只,♂,体质量16~18 g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供[实验动物使用合格证号:SCXK(京)2012-0001]。

2 方法

2.1 复制模型与分组、给药

50只ICR小鼠随机均分为正常对照(等容生理氯化钠溶液)组、模型(等容生理氯化钠溶液)组、左旋咪唑(40 mg/kg,相当于临床用药剂量的10倍)组与海参提取物高、低剂量[500、250 mg(生药)/kg,相当于海参临床用药剂量的20、10倍]组,灌胃(ig)给药,每天1次,连续10 d。给药7 d后,腹腔注射(ip)环磷酰胺(40 mg/kg),每天1次,连续3 d以复制小鼠免疫功能低下模型^[4]。

2.2 检测指标

2.2.1 各组小鼠单核巨噬细胞吞噬能力的检测 小鼠末次给药1 h后,眼眶后静脉采血20 μl,立即放入2 ml蒸馏水中,作为对照管。采血后,小鼠尾静脉注射(iv)0.5%刚果红溶液(0.1 ml/10 g),分别于iv 30 s与5 min后,眼眶后静脉采血20 μl,放

入2 ml蒸馏水使溶血作为样品管。于分光光度计510 nm波长处测定样品管和对照管的光密度(OD),计算吞噬指数(κ)、吞噬系数(即校正吞噬指数, α): $\kappa = (\lg OD_{t_2} - \lg OD_{t_1}) / (t_2 - t_1)$; $\alpha = \text{体质量} / \text{肝脾合质量} \times \sqrt{\kappa}$;吞噬能力增强率(%)=(给药组 α -模型组 α)/模型组 $\alpha \times 100\%$ 。式中, $t_2=5 \text{ min}$, $t_1=30 \text{ s}$ 。

2.2.2 各组小鼠外周血白细胞数的检测 末次给药1 h后,小鼠眼眶静脉采血,肝素抗凝,白细胞计数液溶血,细胞计数仪读取白细胞数。

2.2.3 各组小鼠血清IgG含量的检测 末次给药1 h后,小鼠眼眶静脉采血,以离心半径为6.5 cm、3 000 r/min离心20 min,取血清。参照小鼠IgG的ELISA试剂盒说明书操作,于酶标仪450 nm处测定OD,并绘制标准曲线,计算小鼠血清IgG含量。

2.2.4 各组小鼠免疫脏器指数的计算 末次给药1 h后处死小鼠,剖取胸腺、脾脏,用电子分析天平称其湿质量,分别计算脏器指数(脏器质量/体质量)。

2.2.5 各组小鼠脾淋巴细胞增殖率的检测 末次给药1 h后处死小鼠,无菌取出脾脏,剪碎,用针栓研磨,以预冷的无血清培养液冲洗,过单细胞网筛,制备脾单细胞悬液,调整至适宜细胞密度,接种于96孔板中,5×10⁵/孔,每组设3个复孔;除正常对照组给予等体积溶剂外,其余各组分别加入LPS终质量浓度10 μg/ml或ConA终质量浓度5 μg/ml,于37℃、5% CO₂条件下培养48 h;于培养结束前4 h,每孔加入CCK-8溶液20 μl,继续培养4 h后,振荡混匀,于酶标仪450 nm处测定OD,计算淋巴细胞增殖率(%)。

2.3 统计学方法

采用SPSS18.0软件处理实验数据。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间单因素比较先用单因素分析其正态分布,后以LSD法进行统计。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 各组小鼠单核巨噬细胞吞噬能力的检测结果

与正常对照组比较,模型组小鼠 κ 、 α 差异无统计学意义($P > 0.05$)。与模型组比较,左旋咪唑组与海参提取物高剂量组小鼠 κ 升高,左旋咪唑组与海参提取物高、低剂量组小鼠 α 升高,差异有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。左旋咪唑组与海参提取物高、低剂量组小鼠单核巨噬细胞吞噬能力增强率分别为22.78%、25.46%、43.33%。各组小鼠单核巨噬细胞吞噬能力的检测结果见表1。

表1 各组小鼠单核巨噬细胞吞噬能力的检测结果($\bar{x} \pm s, n=10$)

Tab 1 Results of phagocytic ability of mononuclear macrophage of mice in each group ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量,mg/kg	κ	α	吞噬能力增强率, %
正常对照组		0.020±0.005	4.08±0.49	
模型组		0.018±0.009	4.04±0.91	
左旋咪唑组	40	0.029±0.008*	4.96±0.67*	22.78
海参提取物低剂量组	250	0.025±0.009	5.07±0.52*	25.46
海参提取物高剂量组	500	0.029±0.015*	5.79±1.28**	43.33

注:与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

Note:vs. model group,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

3.2 各组小鼠外周血白细胞数的检测结果

与正常对照组比较,模型组小鼠外周血白细胞数减少,差异有统计学意义($P < 0.01$)。与模型组比较,左旋咪唑组与海参提取物高剂量组小鼠外周血白细胞数增加,差异有统计学

意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。各组小鼠外周血白细胞数的检测结果见表2。

表2 各组小鼠外周血白细胞数的检测结果($\bar{x} \pm s, n=10$)
Tab 2 Results of the number of peripheral blood leukocytes of mice in each group($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量,mg/kg	白细胞数, $\times 10^9 L^{-1}$
正常对照组		9.02 ± 2.01
模型组		3.49 ± 0.84*
左旋咪唑组	40	4.68 ± 1.23*
海参提取物低剂量组	250	4.01 ± 0.99
海参提取物高剂量组	500	6.04 ± 1.69**

注:与正常对照组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较,** $P < 0.05$,*** $P < 0.01$

Note: vs. normal control group, * $P < 0.01$; vs. model group, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$

3.3 各组小鼠血清IgG含量的检测结果

与正常对照组比较,模型组小鼠血清IgG含量减少,差异有统计学意义($P < 0.01$)。与模型组比较,左旋咪唑组与海参提取物高、低剂量组小鼠血清IgG含量增加,差异有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。各组小鼠血清IgG含量的检测结果见表3。

表3 各组小鼠血清IgG含量的检测结果($\bar{x} \pm s, n=10$)
Tab 3 Results of the level of serum IgG of mice in each group($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量,mg/kg	IgG, $\mu g/ml$
正常对照组		2.10 ± 0.063
模型组		1.86 ± 0.068*
左旋咪唑组	40	1.96 ± 0.073*
海参提取物低剂量组	250	1.95 ± 0.058*
海参提取物高剂量组	500	2.06 ± 0.086**

注:与正常对照组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较,** $P < 0.05$,*** $P < 0.01$

Note: vs. normal control group, * $P < 0.01$; vs. model group, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$

3.4 各组小鼠免疫脏器指数的计算结果

与正常对照组比较,模型组小鼠胸腺指数、脾脏指数降低,差异有统计学意义($P < 0.01$)。与模型组比较,左旋咪唑组与海参提取物高、低剂量组小鼠胸腺指数、脾脏指数差异无统计学意义($P > 0.05$)。各组小鼠免疫脏器指数的计算结果见表4。

表4 各组小鼠免疫脏器指数的计算结果($\bar{x} \pm s, n=10$)
Tab 4 Results of the index of immune organs of mice in each group($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量,mg/kg	胸腺指数(g/kg)	脾脏指数(g/kg)
正常对照组		3.46 ± 1.21	5.72 ± 1.44
模型组		1.31 ± 0.22*	3.09 ± 0.45*
左旋咪唑组	40	1.63 ± 0.43	3.57 ± 0.52
海参提取物低剂量组	250	1.38 ± 0.40	3.24 ± 0.38
海参提取物高剂量组	500	1.62 ± 0.45	3.47 ± 0.72

注:与正常对照组比较,* $P < 0.01$

Note: vs. normal control group, * $P < 0.01$

3.5 各组小鼠脾淋巴细胞增殖率的检测结果

与正常对照组比较,模型组小鼠LPS刺激增殖率、ConA刺激增殖率降低,差异有统计学意义($P < 0.01$)。与模型组比较,左旋咪唑组与海参提取物高、低剂量组小鼠LPS刺激增殖率、ConA刺激增殖率差异无统计学意义($P > 0.05$)。各组小鼠

脾淋巴细胞增殖率的检测结果见表5。

表5 各组小鼠脾淋巴细胞增殖率的检测结果($\bar{x} \pm s, n=3$)
Tab 5 Results of the proliferation of spleen lymphocytes of mice in each group($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	剂量,mg/kg	LPS刺激增殖率,%	ConA刺激增殖率,%
正常对照组		23.1 ± 2.86	23.0 ± 1.76
模型组		12.8 ± 3.98*	14.5 ± 5.51*
左旋咪唑组	40	18.4 ± 4.00	15.8 ± 4.22
海参提取物低剂量组	250	17.4 ± 1.57	13.4 ± 7.75
海参提取物高剂量组	500	18.9 ± 2.81	14.6 ± 7.08

注:与正常对照组比较,* $P < 0.01$

Note: vs. normal control group, * $P < 0.01$

4 讨论

免疫系统损伤是临床化学疗法常见的毒副作用之一,易导致机体免疫功能缺陷或下降,引起骨髓抑制,主要表现为机体白细胞和血小板下降等;白细胞的减少在一定程度上也削弱了患者的免疫力^[5-6]。本研究采用烷化剂氮芥的衍生物环磷酰胺作为模型药物,构建化疗药物致小鼠免疫功能低下模型。研究表明,环磷酰胺可明显降低小鼠外周血白细胞数,而海参提取物可明显增加模型小鼠白细胞数,提示海参提取物具有改善环磷酰胺所致白细胞数减少的作用。

巨噬细胞是诱发细胞免疫应答的先决条件,参与机体固有免疫和适用性免疫,其吞噬功能状态直接影响免疫应答的强弱程度^[7]。本研究结果显示,海参提取物能明显提高模型小鼠巨噬细胞吞噬能力。

血清IgG是一组具有特殊化学结构和免疫功能的球蛋白,主要存在于体液内和淋巴细胞表面,是机体抗体的物质基础。IgG是抗菌、抗病毒、抗肿瘤等的主要免疫球蛋白,约占总量的70%~75%。IgG较其他免疫球蛋白更易扩散到血管外间隙,在结合补体、增强免疫细胞吞噬功能等方面发挥着重要作用^[8]。因此,血清IgG含量是检测体液免疫功能的重要指标。本研究结果显示,化疗药物环磷酰胺明显降低了小鼠血清IgG含量,降低机制免疫能力,而海参提取物则可明显增加模型小鼠血清IgG含量。

此外,本研究结果表明,环磷酰胺可明显降低小鼠胸腺和脾脏器官指数,抑制T、B淋巴细胞的增殖反应,而海参提取物对其具有一定的改善趋势,但与模型组比较差异无统计学意义。

综上所述,海参提取物对化疗药物环磷酰胺所致的小鼠免疫功能低下具有一定的调节改善作用,与其调节化疗药物所致的白细胞数下降、增强巨噬细胞吞噬功能以及提高血清IgG含量有关。本研究结果为海参调节免疫功能的临床应用提供了依据,并为其免疫调节物质基础的发现研究提供了基础实验依据。

参考文献

- [1] 黄朝忠,刘智,苏颖.中医药对肿瘤化疗免疫调节作用的研究[J].长春中医药大学学报,2014,30(2):256.
- [2] 黄日明,王宾,刘永宏.海参的化学成分及其生物活性的研究概况[J].中成药,2009,16(8):1263.
- [3] 聂卫,王士贤.海参的药理作用及临床研究进展[J].天津药学,2002,14(1):12.
- [4] 张霄翔,王艳苹,王玉凤,等.瓜蒌皮对环磷酰胺致免疫功能低下小鼠免疫功能的影响[J].中国药房,2009,20(9):648.

唐草片对依非韦伦在大鼠体内药动学的影响^Δ

张丽军^{1,2*}, 姚亚敏¹, 贾小芳¹, 尹林¹, 刘晓茜¹, 沈银忠¹, 卢洪洲¹, 程能能^{2#} (1.上海市公共卫生临床中心, 上海 201508; 2.复旦大学药学院, 上海 200032)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)04-0454-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.04.08

摘要 目的: 研究唐草片对依非韦伦(EFV)在大鼠体内药动学的影响。方法: 采用液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)法。色谱柱为Eclipse XDB-C₁₈, 流动相为0.1%甲酸水溶液-甲醇(20:80, V/V), 流速为0.5 ml/min, 柱温为30℃, 进样量为10 μl; 采用电喷雾电离(ESI), 用于定量分析的离子对依次为 m/z 515.2→276.2(内标: 替米沙坦), m/z 316.0→243.9(EFV)。18只SD大鼠随机均分为3组, 分别单独灌胃EFV(54 mg/kg, 即EFV组)、同时灌胃EFV和唐草片(54 mg/kg+864 mg/kg, 即EFV-0T组)、灌胃EFV 60 min后灌胃唐草片(54 mg/kg+864 mg/kg, 即EFV-60T组)。于大鼠灌胃给药前与末次给药后0.25、0.5、1.0、2.0、3.0、4.0、6.0、9.0、12.0、24.0 h于颈动脉取血, 测定不同时间血药浓度, 以DAS 2.0软件计算药动学参数。结果: EFV质量浓度在75.0~9 600.0 ng/ml范围内与其和内标物峰面积之比呈良好线性关系, 精密度试验的RSD均值均小于10%, 准确度为92.1%~102.0%, 提取回收率为88.6%~91.0%, 稳定性试验的RSD均小于10%。与EFV组比较, EFV-0T组AUC_{0-∞}、 $t_{1/2}$ 、MRT_{0-∞}降低, CL/F提高, 差异有统计学意义($P<0.01$ 或 $P<0.05$); EFV-60T组各指标差异无统计学意义($P>0.05$)。各组大鼠 t_{max} 、 c_{max} 、V/F差异无统计学意义。结论: EFV与唐草片同时服用会降低EFV血药浓度; 当两药合用时, 须在服用EFV 60 min后服用唐草片。

关键词 唐草片; 依非韦伦; 药动学; 液相色谱-串联质谱; 大鼠

Effects of Tangcao Tablets on the Pharmacokinetics of Efavirenz in Rats

ZHANG Li-jun^{1,2}, YAO Ya-min¹, JIA Xiao-fang¹, YIN Lin¹, LIU Xiao-qian¹, SHEN Yin-zhong¹, LU Hong-zhou¹, CHENG Neng-neng² (1. Shanghai Public Health Clinical Center, Shanghai 201508, China; 2. College of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 200032, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the effects of Tangcao tablets on the pharmacokinetics of efavirenz (EFV) in rats. METHODS: Liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) method was used with column of Eclipse XDB-C₁₈, the mobile phase of 0.1% formic acid-methanol (20:80, V/V), a flow rate of 0.5 ml/min, the column temperature of 30℃ and the injection volume of 10 μl. Electrospray ionization (ESI) was adopted, quantitative analysis of ion pairs were m/z 515.2→276.2 (internal standard: telmisartan), m/z 316.0→243.9 (EFV). 18 SD rats were divided into 3 groups randomly and evenly. Rats were given EFV alone (54 mg/kg, the EFV group), EFV combined with Tangcao tablets (54 mg/kg+864 mg/kg, the EFV-0T group) and Tangcao tablets after giving EFV 60 min (54 mg/kg+864 mg/kg, the EFV-60T group). Plasma concentration at different time were tested by carotid blood before intragastric administration and 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0, 9.0, 12.0, 24.0 h after the last administration. DAS 2.0 software was used to calculate the pharmacokinetic parameters. RESULTS: EFV concentration within 75.0-9 600.0 ng/ml and the ratio of EFV to internal standard peak area showed a good linear relationship. The RSD of precision test were less than 10%, accuracy were 92.1%-102.0% and the extraction recovery were 88.6%-91.0%. The RSD of stability test were less than 10%. Compared with EFV group, the AUC_{0-∞}, $t_{1/2}$, MRT_{0-∞} reduced and CL/F increased in EFV-0T group. There was significant difference ($P<0.01$ or $P<0.05$). There were no significant differences in the indicators of EFV-60T group ($P>0.05$). t_{max} , V/F and c_{max} had no significant difference among 3 groups. CONCLUSIONS: The plasma concentration of EFV can be reduced when it was co-administrated with Tangcao tablets simultaneously. It is necessary to take Tangcao tablets 60 min after EFV when they were co-administrated.

KEYWORDS Tangcao tablets; Efavirenz; Pharmacokinetics; LC-MS/MS; Rats

[5] 张鑫. 雷公藤制剂毒副作用及减毒方法研究进展[J]. 中国药学杂志, 2013, 48(22): 1 897.

Δ 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.81271834); 重大新药创制课题资助项目(No.2012ZX09303013); 传染病专项课题资助项目(No.2012ZX10001-003)

* 研究员。研究方向: 药动学和疾病蛋白质组学。电话: 021-37990333-5368。E-mail: zhanglijun1221@163.com

通信作者: 教授。研究方向: 药理学。E-mail: nncheng@gmail.com

[6] 李冬云, 于婷婷, 白桦, 等. 复方浙贝颗粒减轻难治性白血病化疗后骨髓抑制的临床研究[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(20): 3 155.

[7] 束平. 肿瘤相关性巨噬细胞在胃癌进展中的作用及相关机制研究[D]. 上海: 复旦大学, 2012.

[8] 张沛. TLR4受体介导的壳寡糖对巨噬细胞激活机制的研究[D]. 青岛: 中国海洋大学, 2013.

(收稿日期: 2014-03-17 修回日期: 2014-06-24)

(编辑: 张静)