

## 头孢拉定对黄芩苷大鼠体内药动学的影响

车庆明, 陈颖, 彭金年

(北京大学药学院, 北京 100083)

**摘要:**目的 研究头孢拉定对黄芩苷在大鼠体内药动学的影响。方法 用 HPLC-ECD 方法测定头孢拉定和黄芩苷合并给药组与黄芩苷单独给药组黄芩苷在大鼠体内的血药浓度, 比较两者的药动学参数。结果 头孢拉定和黄芩苷合并给药组黄芩苷  $C_{max}$  为  $(782.63 \pm 469.37)$  ng/mL,  $AUC_{0-24h}$  为  $(8407.86 \pm 3476.14)$  ng/mL·h; 黄芩苷单独给药组黄芩苷  $C_{max}$  为  $(2645.62 \pm 601.42)$  ng/mL,  $AUC_{0-24h}$  为  $(28952.90 \pm 5731.42)$  ng/mL·h。结论 两者药动学参数存在显著性差异 ( $P < 0.05$ ), 口服头孢拉定严重降低了黄芩苷的血药浓度。提示临床应合理用药。

**关键词:** 黄芩苷; 头孢拉定; 药动学; 药物相互作用

中图分类号: R285.61

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2006)10-1530-03

### Effect of Cefradine on pharmacokinetics of baicalin in rats *in vivo*

CHE Qing-ming, CHEN Ying, PENG Jin-nian

(School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100083, China)

**Abstract: Objective** To study the effect of oral Cefradine on pharmacokinetics of baicalin in rats *in vivo*. **Methods** The rats were divided into two groups; one was supplied with baicalin individually and the other was supplied with the combination of Cefradine and baicalin. Plasma concentrations of two groups were detected by HPLC with electrochemical detection (ECD). The pharmacokinetic parameters were calculated by statistical analysis and compared. **Results** The pharmacokinetic parameters of combination administration group were  $C_{max}$   $(782.63 \pm 469.37)$  ng/mL,  $AUC_{0-24h}$   $(8407.86 \pm 3476.14)$  ng/mL·h; while the individual administration group of baicalin was  $C_{max}$   $(2645.62 \pm 601.42)$  ng/mL,  $AUC_{0-24h}$   $(28952.90 \pm 5731.42)$  ng/mL·h. **Conclusion** The main pharmacokinetic parameters show significant difference between the two groups ( $P < 0.05$ ). Taking Cefradine orally influences the plasma concentration of baicalin within an ideal range.

**Key words:** baicalin; Cefradine; pharmacokinetics; drug interaction

黄芩是唇形科植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 的干燥根, 有清热燥湿、泻火解毒等功能, 而作为黄芩的主要有效成分黄芩苷, 具有抗菌、抗炎、抗病毒、降血压等多种药效作用。据文献报道<sup>[1-3]</sup>, 黄芩苷口服后, 在肠内转化为其苷元黄芩素后被吸收, 在体内再与葡萄糖醛酸结合成黄芩苷, 因此在黄芩苷的体内吸收、代谢过程中, 肠内微生物扮演了一个非常重要的角色, 直接影响药效的发挥。

临床上, 含有黄芩苷的复方制剂大多具有抗菌、抗病毒的作用, 其与抗生素类药物合用的现象非常普遍, 由于抗生素类药物抑制细菌增殖, 能引起肠内菌群的变化, 因此与含有黄芩苷的制剂合用, 可能抑制黄芩苷药效的正常发挥。为了给临床用药提供更多科学依据, 本实验选取了临床用量较大的头孢类药物头孢拉定, 研究其对黄芩苷在大鼠体内药动学

的影响。

#### 1 材料与方法

1.1 主要药品、试剂与仪器: 头孢拉定胶囊, 0.25 g×24 粒, 批号 050121, 石药集团欧意药业有限公司生产。黄芩苷药品 (质量分数 > 95%), 批号 0302065, 承德中药集团雾灵药业有限责任公司生产。黄芩苷对照品 (质量分数 > 98%), 自制。甲醇, 色谱纯, 磷酸二氢钠、磷酸, 色谱纯, 去离子水。LC-10A 泵、Coulochem III 电化学检测器、5010A 型分析电极、5020 型保护电极 (美国惠泽公司)。依立特色谱工作站 (大连依立特公司)。QL-901 涡旋混合器 (海门市其林贝尔仪器制造有限公司)。BFX-80 型台式高速离心机 (白洋离心机厂)。

1.2 实验动物: 健康 SD 大鼠, 北京大学医学部动物中心提供, 雄性,  $(199.5 \pm 6.2)$  g。

收稿日期: 2006-02-09

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30171139)

作者简介: 车庆明 (1958-), 男, 教授, 主要从事中药化学及药物代谢研究。Tel: (010) 82802468 E-mail: cheqingming2003@sina.com

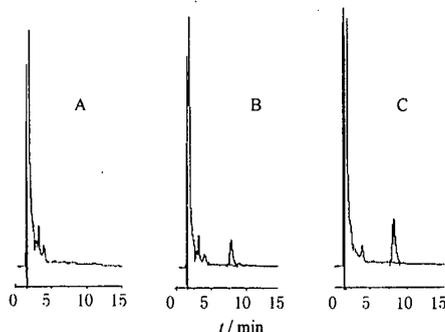
1.3 实验方案:12 只大鼠随机分为头孢拉定与黄芩苷合并给药组和黄芩苷单独给药组,每组 6 只。头孢拉定与黄芩苷合并给药组大鼠连续 3 d ig 头孢拉定 600 mg/kg,每日 2 次,自由饮食、饮水,第 4 天,于给药前禁食 12 h,ig 黄芩苷 34 mg/kg,合并 ig 头孢拉定 600 mg/kg;黄芩苷单独给药组大鼠于给药前禁食 12 h,自由饮水,ig 黄芩苷 34 mg/kg。两组大鼠于 ig 后 0.33、0.67、1、1.5、2、2.5、3、5、9、13、17、25 h 尾静脉取血 0.5 mL,收集于肝素化的离心管中,4 000 r/min 离心 10 min,分离上清血浆,于 -20 °C 冰箱避光保存。

1.4 黄芩苷药动学研究

1.4.1 色谱条件:色谱柱:Kromasil C<sub>18</sub> (150 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:甲醇-50 mmol/L 磷酸二氢钠缓冲液-四氢呋喃 (40:60:5,用磷酸调节 pH 2.6);体积流量:1.0 mL/min;分析电压 100 mV,保护电压 500 mV;进样量 20 μL。

1.4.2 血浆样品处理方法:精密量取血浆 200 μL,置 1 mL 离心管中,精密加入甲醇 400 μL,涡旋振荡 5 min,5 000 r/min 离心 15 min,上清液用 0.22 μm 滤膜滤过后,立即于 -20 °C 冰箱中保存,待分析用。

1.4.3 方法专属性试验:在本实验的色谱条件下测得的色谱图见图 1。血浆中黄芩苷对照品保留时间为 7.85 min,血浆样品中黄芩苷保留时间为 8.05 min,色谱图峰形良好,分离完全,无杂质峰干扰。



A-空白血浆 B-空白血浆+黄芩苷对照品 (436.0 ng/mL)  
C-大鼠 ig 黄芩苷 (34 mg/kg) 后的血浆样品  
A-blank plasma B-blank plasma+baicalin reference substance (436.0 ng/mL) C-rat plasma sample after ig baicalin (34 mg/kg)

图 1 大鼠血浆中黄芩苷的 HPLC 色谱图

Fig. 1 HPLC Chromatograms of baicalin in rat plasma

1.4.4 标准曲线的制备:精密量取黄芩苷对照品适量,加甲醇溶解配制成 100 μg/mL 的储备液,按“血

浆样品处理方法”,分别配成 43.6、83.2、174.4、249.2、348.8、436.0 ng/mL 和 258.0、323.0、645.0、1 290.0、2 580.0、3 230.0、6 450.0 ng/mL 低、高两系列标准溶液,记录色谱图、样品峰面积 (A)。得低质量浓度线性方程  $A=1.999 1 C-12.284$  ( $r=0.999 7$ ),高质量浓度线性方程  $A=0.794 C-180.17$  ( $r=0.998$ )。

1.4.5 方法质控试验:按“血浆样品处理方法”配制成 83.2、436.0、2 580.0 ng/mL 3 种不同质量浓度的黄芩苷血浆样品,测定样品回收率、日内与日间精密密度。经测定 3 个质控质量浓度的回收率在 80%~105%,符合要求。日内精密密度 RSD<2%,日间精密密度 RSD<5%,符合要求。

1.4.6 药动学参数的处理: $t_{max}$ 、 $C_{max}$ 采用实测值,其他药动学参数采用统计矩方法处理,得到如下参数:平均滞留时间 (MRT), $AUC_{0-1}$ 。

1.4.7 统计学分析:所得数据以 Excel 软件进行处理,结果以  $\bar{x} \pm s$  表示,用  $t$  检验进行统计学检验。

2 结果

2.1 黄芩苷单独给药组平均血药浓度-时间曲线:以时间为横坐标,相应时间上的黄芩苷单独给药组的血药浓度 (ng/mL) 为纵坐标,绘制血药浓度-时间曲线,见图 2。

2.2 头孢拉定与黄芩苷合并给药组平均血药浓度-时间曲线:以时间为横坐标,相应时间上的头孢拉定与黄芩苷合并给药组的血药浓度 (ng/mL) 为纵坐标,绘制血药浓度-时间曲线,见图 2。

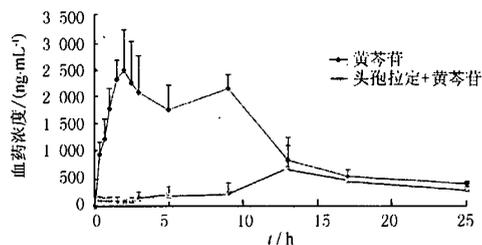


图 2 黄芩苷单独给药组和头孢拉定与黄芩苷合并给药组平均血药浓度-时间曲线 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Fig. 2 Mean blood concentration-time curve of individual administration group of baicalin and combination administration group of baicalin with Cefradine ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

2.3 药动学参数比较:结果见表 1。头孢拉定与黄芩苷合并后,黄芩苷  $C_{max}$ 降低, $t_{max}$ 延长,AUC 降低,表明头孢拉定明显影响黄芩苷在大鼠体内的药动学。

表 1 黄芩苷单独给药组和头孢拉定与黄芩苷合并给药组主要药动学参数比较 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Table 1 Comparison of pharmacokinetic parameters between individual administration group of baicalin and combination administration group of baicalin with Cefradine ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

参数	单位	黄芩苷单独给药组	头孢拉定与黄芩苷合并给药组
$C_{max}$	ng · mL <sup>-1</sup>	2 645.62 ± 601.42	782.63 ± 469.37*
$t_{max}$	h	3.16 ± 2.87	13.00 ± 2.83
$AUC_{0-24h}$	ng · mL <sup>-1</sup> · h	28 952.90 ± 731.42	8 407.86 ± 347.6.14*
$AUC_{0-\infty}$	ng · mL <sup>-1</sup> · h	28 956.74 ± 731.23	9 659.335 ± 631.9.87*
MRT	h	8.47 ± 0.19	14.32 ± 2.24

与黄芩苷单独给药组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs individual administration group of baicalin

### 3 讨论

本实验采用高灵敏度的 HPLC-ECD 方法测定了头孢拉定与黄芩苷合并给药组和黄芩苷单独给药组黄芩苷在大鼠体内的血药浓度。结果表明头孢拉定与黄芩苷合并给药时,黄芩苷在 13 h 达到血药浓度高峰,且其  $C_{max}$  明显低于黄芩苷单独给药组,没有由肝肠循环引起的第 2 个血药浓度高峰,说明抗生素抑制了微生物水解黄芩苷的活性,阻断了肝肠循环。从药动学参数中还可以看到,头孢拉定与黄芩苷合并给药组和黄芩苷单独给药组的  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  差异显著 ( $P < 0.05$ ),这充分说明头孢拉定对黄芩苷的体内吸收有明显的抑制作用,在临床上应尽量避免两种药物的合用。

像黄芩苷这样,药物有效成分的代谢与肠道菌群有着密切关系的药物,在中药中还有很多,如甘草甜素<sup>[4]</sup>、芍药苷<sup>[5]</sup>、人参皂苷<sup>[6]</sup>、番泻苷、芦荟苷<sup>[7,8]</sup>

等,它们大多数被肠道菌群代谢后,产生具有较强药理活性的代谢产物。尤其是具有水溶性的葡萄糖苷成分,这类化合物在肠道内一般难以吸收,生物利用度低,由于在肠内滞留时间较长而易受到肠道菌群的水解,是“天然前体药物”。在中药中含有大量的苷类化合物,这种“天然前体药物”的制剂与抗生素类药物在临床上并用,很有可能影响前体药物在体内的代谢,从而影响中药药效的正常发挥。临床应用上应引起注意。

### References:

- [1] Che Q M, Li Y M. Studies on metabolites of baicalin in human urine [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2001, 26(6): 768-769.
- [2] Zhou Y J, Chen Q M. Metabolites of baicalin in human urine [J]. *Pharmazie*, 2000, 55(8): 626-627.
- [3] Akao T, Kawabata K, Yanaginsawa E, et al. Baicalin, the predominant flavone glucuronide of *Scutellariae Radix*, is absorbed from the rat gastrointestinal tract as the aglycone and restored to its original form [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2000, 52(12): 1563-1568.
- [4] Kim D H, Jand I S, Lee S W, et al. Bacterioides J-37, a human intestinal bacterium, produces  $\alpha$ -glucuronidase [J]. *Biol Pharm Bull*, 1997, 20(8): 834-837.
- [5] Shu Y Z, Hattori M, Akao T, et al. Metabolism of paeoniflorin and related compounds by human intestinal bacteria III [J]. *Chem Pharm Bull*, 1987, 35(9): 3726-3733.
- [6] Hasegawa H, Sung J H, Matsumiya S, et al. Main ginseng saponin metabolites formed by intestinal bacteria [J]. *Plant Med*, 1996, 62(5): 453-457.
- [7] Yang L, Akao T, Kobashi K, et al. Purification and characterization of a novel sennoside-hydrolyzing beta-glucosidase from *Bifidobacterium* sp. Strain SEN, a human intestinal anaerobe [J]. *Biol Pharm Bull*, 1996, 19(5): 705-709.
- [8] Akao T, Che Q M, Kobashi K, et al. A puegative action of barbaloin is induced by *Eubacterium* sp. Strain BAR, a human intestinal anaerobe, capable of transforming barbaloin to aloe emoin anthron [J]. *Biol Pharm Bull*, 1996, 19(1): 136-138.

## 炒紫苏子醇提取物对过敏模型小鼠的抗过敏作用及机制

王钦富<sup>1,2</sup>,王永奇<sup>2\*</sup>,于超<sup>2</sup>,张巍峨<sup>2</sup>,蒋革<sup>2</sup>,冯宝民<sup>2</sup>,施广霞<sup>1</sup>

(1. 大连医科大学,辽宁大连 116023; 2. 大连大学生物工程学院,辽宁大连 116622)

**摘要:**目的 观察炒紫苏子醇提取物对过敏模型小鼠血清总 IgE 水平和特异 IgE 水平的影响。方法 采用 ELISA 法测定卵白蛋白 (OVA) 致敏小鼠血清总 IgE 水平;采用大鼠异种被动皮肤过敏反应测定特异 IgE 水平;采用小鼠主动皮肤过敏反应——耳肿胀试验和小鼠主动全身过敏反应研究炒紫苏子醇提取物的抗过敏作用。结果 炒紫苏子醇提取物 0.32、0.64、1.28 g/kg 各剂量组能明显降低小鼠血清总 IgE 水平 ( $P < 0.05$ 、 $0.01$ ),并呈剂量依赖关系,也明显降低小鼠特异 IgE 水平 ( $P < 0.05$ 、 $0.01$ ),1.28 g/kg 剂量抑制小鼠特异 IgE 水平好于阳性对照色苷酸钠 ( $P < 0.01$ );小鼠主动皮肤过敏反应结果表明,与木犀草素相同,炒紫苏子醇提取物各剂量明显抑制小鼠

收稿日期:2006-02-22

基金项目:国家自然科学基金资助项目 (30171140)

作者简介:王钦富(一),男,教授,大连医科大学病理生理专业博士,主要从事免疫药理学研究。E-mail: qinfuwang@126.com

\*通讯作者 王永奇 Tel: (0411) 87402310 Fax: (0411) 87403963