

【药动学评价】

桔梗总皂苷对左氧氟沙星在小鼠体内的药动学及组织分布的影响

程丹丹¹, 常念伟¹, 白 钢², 侯媛媛^{2*}

1. 天津中医药大学, 天津 301600

2. 南开大学药学院, 天津 300353

摘要: 目的 采用高效液相色谱 (HPLC) 法测定小鼠血浆及组织中左氧氟沙星含量, 研究桔梗总皂苷对其药动学规律及组织分布的影响。方法 180 只昆明小鼠随机分为两组, 组I为单独ig左氧氟沙星 78 mg/kg, 组II为同时ig桔梗总皂苷 65 mg/kg 与左氧氟沙星 78 mg/kg, 采用HPLC法测定给药5、15、30、45 min及1、1.5、2、4、8 h后的血浆及肝、肺、肾组织样品中的左氧氟沙星浓度。结果 血浆中内源性物质对待测物无干扰; 血浆及各组织在检测浓度范围内呈良好线性关系 ($r^2 > 0.999$); 方法日内和日间精密度、稳定性及提取回收率均符合生物样品检测标准; 组IAUC_{0-t}为 (143.593±16.56), 组II AUC_{0-t}为 (120.339±15.542), 与组I比较, 组II的AUC明显减小, $T_{1/2z}$ 显著缩短, T_{max} 明显延长, CL_z/F 显著增加, C_{max} 及 V_z/F 无显著性差异; 肝、肺、肾组织中左氧氟沙星浓度均迅速提高并快速消除, 肺组织中消除速度最快, 肺中AUC减少最为明显。结论 合用时, 桔梗总皂苷使左氧氟沙星在小鼠体内消除速率明显加快, 肺组织中尤为明显, 故左氧氟沙星在联合含有桔梗成分的中药治疗肺部疾病时, 建议分开服用。

关键词: 桔梗总皂苷; 左氧氟沙星; 高效液相色谱; 药动学; 组织分布

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2019) 10-1962-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.10.008

Effects of total saponins of *Platycodon grandiflorum* on pharmacokinetics and tissue distribution of levofloxacin in mice

CHENG Dandan¹, CHANG Nianwei¹, BAI Gang², HOU Yuanuan²

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301600, China

2. College of Pharmacy, Nankai University, Tianjin 300353, China

Abstract: Objective To determine the content of levofloxacin in plasma and tissues of mice by high performance liquid chromatography (HPLC), and to study the pharmacokinetics and tissue distribution characteristics after combined with total saponins of *Platycodon grandiflorum*. **Methods** 180 Kunming mice were randomly divided into two groups. Group I was ig levofloxacin 78 mg/kg alone, group II was ig platycodon total saponin 65 mg/kg and levofloxacin 78 mg/kg. The concentrations of levofloxacin in plasma and liver, lung and kidney tissues after 5 min, 15 min, 30 min, 45 min, 1 h, 1.5 h, 2 h, 4 h, 8 h were determined by HPLC. **Results** The endogenous substances in plasma have no interference with the test substance. Plasma and tissues have a good linear relationship within the detection concentration range ($r^2 > 0.999$). The intra- and inter-day precision, stability and extraction recovery rate are consistent with biological sample detection standard. Group I AUC_{0-t} was (143.593 ± 16.56), group II AUC_{0-t} was (120.339 ± 15.542), compared with group I, group II's AUC is significantly reduced, $T_{1/2z}$ was significantly shortened, T_{max} was significantly prolonged, CL_z/F was significantly increased, and there was no significant difference between C_{max} and V_z/F . The concentration of levofloxacin in liver, lung and kidney tissues increased rapidly and fast eliminated. Eliminates the fastest in lung tissue and AUC reduction is most obvious in lung tissue. **Conclusion** When taken simultaneously, the total saponin of *Platycodon grandiflorum* significantly accelerated the elimination rate of levofloxacin in mice. Levofloxacin is recommended to be taken separately in

收稿日期: 2019-02-14

基金项目: 国家自然科学基金国际合作与交流项目(81761168039)

第一作者: 程丹丹(1992—), 女, 满族, 内蒙古人, 医学硕士, 研究方向为非临床药代动力学、体内药物分析。Tel: 13602198261 E-mail: 15540697703@163.com

*通信作者: 侯媛媛, 女, 博士, 副教授, 主要从事复方药物与系统生物学研究。Tel: (022)23506930 E-mail: houyy@nankai.edu.cn

combination with traditional Chinese medicine containing *Platycodon grandiflorum* for the treatment of lung diseases.

Key words: total saponins of *Platycodon grandiflorum*; levofloxacin; HPLC; pharmacokinetics; tissue distribution

桔梗是临床上常用的中药,其性味苦、辛、平,归肺经,具有治疗肺系疾病的作用^[1]。近年来从桔梗中已经分离得到了皂苷类、黄酮类、酚酸类、多烯类和固醇类等百余种化合物,其中桔梗皂苷被认为是其主要活性成分和特征性成分^[2-3]。现代药理研究表明,桔梗皂苷具有抗炎、神经保护、抗肿瘤、降低血脂血糖和抗病毒等作用^[4-11]。左氧氟沙星(levofloxacin, LVF)是应用广泛的抗生素,临床上常与其他药物合用治疗老年支气管肺炎、慢性阻塞性肺气肿、乙型肝炎、急性肾盂肾炎等疾病^[15-20],在与含有桔梗总皂苷成分的中药方剂联用治疗肺部感染等疾病时均有显著的疗效^[21-24]。但目前中药方剂与西药抗生素联合用药时多数并未阐明中药成分是否会对西药代谢及组织分布产生影响。本课题研究桔梗总皂苷与左氧氟沙星联用后在小鼠体内的药动学变化及体内组织的分布情况,为联合用药提供参考。

1 材料

1.1 仪器

高效液相色谱仪(岛津 LC-20A):配自动进样器(SIL 20A)、荧光检测器(RF 20A)、柱温箱(CO-IV)、LC solution 工作站(日本岛津公司);ME-T 型电子分析天平(瑞士梅特勒-托利多公司);MIKRO 220R 型高速台式冷冻离心机(德国 HETTICH 公司);QL-866 型涡旋混匀器(海门市其林贝尔仪器制造有限公司);T18 型组织匀浆机(德国 IKA 公司);Ymnl-DYC-24G 型氮吹仪(南京以马内利仪器);Mill-Q system 纯水仪(美国 MILLIPORE 公司)。

1.2 试剂与试剂

桔梗提取物(西安天瑞技术有限公司);盐酸左氧氟沙星片(黑龙江哈药三精诺捷有限公司);左氧氟沙星标准品,质量分数 98.5%(大连美仑生物);盐酸特拉唑嗪,质量分数 98.0%(上海 adamas 试剂公司)。

色谱乙腈、甲醇(天津康科德医药化工公司);三乙胺、磷酸、乙醇均为分析纯(天津康科德医药化工公司);磷酸二氢钾,质量分数 99.0%(天津光复科技有限公司);AB-8 大孔吸附树脂(北京索莱宝科技有限公司)。

1.3 实验动物

SPF 级雄性昆明小鼠,体质量 20~25 g,购于中国食品药品检定研究所,生产单位许可证编号

SCXK(京)2014-0013。

1.4 桔梗总皂苷的制备

称取 600 g 桔梗提取物溶于 600 mL 蒸馏水中,超声使其溶解后加入无水乙醇至乙醇含量为 70%,搅匀,静置 24 h 后取上清。上清液经真空浓缩除去乙醇,所得浸膏经蒸馏水稀释至固体含量约为 1%,得到上样液。上样液利用大孔吸附树脂进行分离,分别用蒸馏水、30% 乙醇和 70% 乙醇依次进行洗脱,收集 70% 乙醇部分,旋转蒸发除去乙醇,残余液体冷冻干燥,得到 5.14 g 桔梗总皂苷粉末,置于 4℃ 冰箱中保存。

1.5 溶液的配制

内标溶液的配制:精密称取盐酸特拉唑嗪标准品适量,加甲醇溶解稀释后,制成质量浓度为 50 μg/mL 的内标溶液。

对照品溶液的配制:精密称取左氧氟沙星标准品适量,加甲醇溶解稀释后,制成质量浓度为 110.7 μg/mL 的对照品储备液。

2 方法

2.1 色谱条件

色谱柱为 phenomenex luna C₁₈(150 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相为 10 mmol/L 磷酸盐缓冲液(含 0.01% 三乙胺, pH=3)-乙腈(82:18);体积流量 1 mL/min;激发波长 295 nm,发射波长 490 nm;柱温 35℃;进样量 20 μL。

2.2 动物给药方案及样本采集

SPF 级雄性昆明小鼠 180 只随机分为两组,每组 90 只。组 I 为单独 ig 左氧氟沙星,组 II 为联合 ig 桔梗总皂苷与左氧氟沙星,分别于给药 5、15、30、45 min 及 1、1.5、2、4、8 h 后眼眶取血(n=10),置于 1.5 mL 肝素钠管中,3 000 r/min 离心 10 min,取上清,-80℃ 冻存待测。

组织样品的采集:取血后立即对小鼠进行心脏灌流,灌流完成后分别取小鼠的肝、肺、肾组织,生理盐水冲洗干净,滤纸吸干水分后称质量,加入 3 倍质量生理盐水匀浆,3 000 r/min 离心 10 min,取上清,-80℃ 冻存待测。

2.3 血浆及组织匀浆液的处理

取待测血浆及组织匀浆液 100 μL,加入 100 μL 内标溶液和 200 μL 甲醇。涡旋震荡 2 min 后,10 000 r/min 离心 15 min,取上清液 320 μL,氮气吹干,残渣加入 100 μL 甲醇复溶,10 000 r/min 离心 15 min,取上清

液进样测定。

2.4 模拟血浆样品制备及处理方法

精密量取左氧氟沙星标准溶液 20 μL 加入到 100 μL 空白血浆中, 再加入 100 μL 内标溶液及 180 μL 甲醇溶液。涡旋震荡 2 min 后, 10 000 r/min 离心 15 min, 取上清液 320 μL , 氮气吹干, 残渣加入 100 μL 甲醇复溶, 10 000 r/min 离心 15 min, 取上清液进样测定。

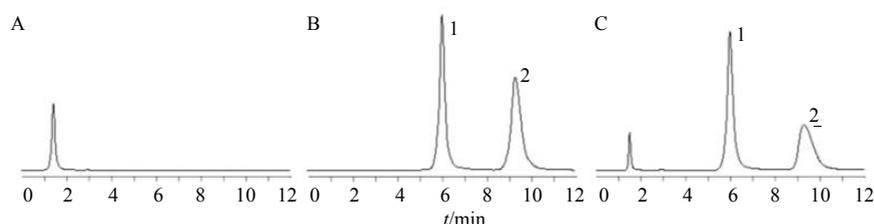
3 结果

3.1 方法学考察

3.1.1 专属性 分别取小鼠空白血浆, 左氧氟沙星和内标混合溶液以及给药 10 min 后血浆, 按 2.3 项

下方法进行样品处理, 按 2.1 项下色谱条件测定, HPLC 测定结果见图 1, 色谱峰峰型良好, 无杂峰干扰测定, 样品中内源性物质未对检测结果形成干扰。

3.1.2 标准曲线及线性范围 将对照品储备液用甲醇逐步稀释, 配制成质量浓度为 110.7、55.35、27.65、13.84、6.92、3.36、1.73、0.87、0.43、0.22 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的系列标准溶液, 按 2.4 项下方法进行样品制备及处理, 按 2.1 项下色谱条件进行测定。以左氧氟沙星对照品浓度为横坐标, 各待测化合物与内标峰面积比值为纵坐标, 进行线性回归分析, 结果见表 1。



A-空白血浆; B-左氧氟沙星与盐酸特拉唑嗪(内标)混合标准品溶液; C-给药后血浆样品; 1-左氧氟沙星; 2-盐酸特拉唑嗪
A- blank plasma; B- levofloxacin mixed with terazosin hydrochloride (internal standard) standard solution; C- plasma sample after administration;
1-levofloxacin; 2-terazosin hydrochloride

图1 血浆中左氧氟沙星及盐酸特拉唑嗪(内标)HPLC 色谱图

Fig. 1 HPLC chromatogram of levofloxacin and terazosin hydrochloride (internal standard) in plasma

表1 左氧氟沙星在血浆及各组织中含量测定的线性关系考察
Table 1 Investigation of linear relationship of levofloxacin in plasma and various tissues

样本	回归方程	相关系数	线性范围/ $(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$
血浆	$Y=0.5351X-0.0438$	0.9997	0.138~17.712
肝	$Y=0.5401X-0.0336$	0.9992	0.138~17.712
肺	$Y=3.1331X+0.0173$	0.9991	0.035~4.428
肾	$Y=1.1618X+0.0161$	0.9999	0.035~4.428

3.1.3 精密度与准确度 取空白血浆 100 μL , 加入左氧氟沙星对照品溶液, 按 2.4 项下方法配制成质量浓度为 0.276、2.214、8.856 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的模拟血浆样

本, 按 2.1 项下色谱条件进行测定, 计算准确度及相对标准偏差(RSD), 考察日内精密度。按日内精密度考察方法制备样品, 连续测定 3 d, 考察日间精密度, 结果见表 2, 考察结果符合生物样品检测标准。

3.1.4 回收率试验 取空白血浆 100 μL , 加入左氧氟沙星对照品溶液, 按 2.4 项下方法配制成质量浓度为 0.276、2.214、8.856 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的模拟血浆样品, 按 2.1 项下色谱条件进行测定, 记录峰面积 A_1 , 另配制质量浓度为 0.276、2.214、8.856 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的左氧氟沙星标准品溶液样品, 按 2.1 项下色谱条件进行测定, 记录峰面积 A_2 , 以 A_1/A_2 计算回收率, 低中高浓度样品的回收率分别为 $(89.82\pm 1.52)\%$ 、 $(88.42\pm 3.14)\%$ 、 $(90.76\pm 0.84)\%$, 考察结果符合生物样品检测标准。

表2 日内、日间精密度试验结果($\bar{x}\pm s, n=10$)

Table 2 Results of intra and inter-day precision test ($\bar{x}\pm s, n=10$)

质量浓度/ $(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	日内精密度		日间精密度	
	RSD/%	准确度/%	RSD/%	准确度/%
0.276	6.94	102.96 \pm 9.77	10.13	96.40 \pm 7.15
2.214	4.66	91.01 \pm 5.56	6.09	89.72 \pm 4.24
8.856	0.92	90.77 \pm 4.99	5.54	90.14 \pm 0.84

3.1.5 稳定性试验 取空白血浆 100 μL , 加入左氧氟沙星对照品溶液, 按 2.4 项下方法配制成质量浓度为 0.276、2.214、8.856 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的模拟血浆样品, 分别于室温放置 8 h、 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 冻融 3 次(冷冻 12 h 后取

出室温解冻, 反复 3 次)、 $-80\text{ }^\circ\text{C}$ 放置 1 个月后, 按 2.4 项下方法处理模拟血浆样品, 按 2.1 项下色谱条件进行测定, 考察结果符合生物样品检测标准, 见表 3。

表 3 稳定性试验结果 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Results of stability test ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

浓度/ $(\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$	室温 8 h		$-20\text{ }^\circ\text{C}$ 冻融 3 次		$-80\text{ }^\circ\text{C}$ 冻存 1 个月	
	回收率/%	RSD/%	回收率/%	RSD/%	回收率/%	RSD/%
0.276	90.55 \pm 2.85	3.15	85.78 \pm 1.82	2.12	88.76 \pm 4.98	5.61
2.214	104.88 \pm 1.85	0.35	106.66 \pm 0.67	0.62	102.59 \pm 2.51	1.92
8.856	100.22 \pm 0.37	1.85	91.12 \pm 0.49	0.54	99.16 \pm 2.00	2.01

3.2 药动学实验

SPF 级雄性昆明小鼠按 2.2 项下方法进行动物血浆样本采集, HPLC 测定血药浓度, 采用 Graphpad prism 5 进行数据处理, 血药浓度时间关系对比见图 2。利用 DAS 2.0 软件计算药动学参数, 并以 SPSS 17.0 软件统计两组主要药动学参数差异, 结果见表 4。组 I AUC_{0-t} 为 143.593 \pm 16.56, 组 II AUC_{0-t} 为 120.339 \pm 15.542, 与组 I 对比, 组 II 的 $T_{1/2z}$ 显著缩短, T_{max} 明显延长, CLz/F 显著增加 ($P < 0.05, 0.01$), C_{max} 及 Vz/F 无显著性差异。

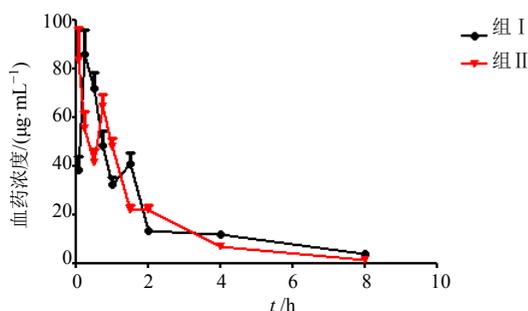
3.3 组织分布实验

SPF 级雄性昆明小鼠按 2.2 项下方法进行动物组织样本采集, HPLC 测定血药浓度, 采用 Graphpad prism 5 进行数据处理, 组织浓度时间关系及 AUC 对比见图 3。所有组织的组 II 与组 I 对比, 药物浓度均迅速提高后快速消除, 肝、肾中可维持到 4 h 后基本消除完毕, 肺中 2 h 之后基本消除完毕且 AUC 减少明显。

4 讨论

本文旨在探究桔梗总皂苷对左氧氟沙星在小鼠体内药动学及组织分布的影响, 对于左氧氟沙星的测定方法已经有很多文献报道, 根据实验条件和检测需要, 本研究对流动相成分的配比和 pH 条件进行了筛选, 发现在流动相 pH=3 时重现性最好。对比了环丙沙星和盐酸特拉唑嗪两个内标物后, 决定选取盐酸特拉唑嗪为定量内标物, 与左氧氟沙星的保留时间接近并可以完全分开。在样品处理过程中, 选用了甲醇和乙腈两种溶剂进行沉淀蛋白处理, 发现采用甲醇沉淀蛋白的回收率比乙腈高 20%, 提取效果良好。本实验进行了药典中规定的较为完整的生物样品方法学考察实验, 实验结果均符合药典规定。

在药动学研究中, 前期预实验设计了 12 个采血点, 考察了 24 h 内的血药浓度, 因发现在给药桔梗



组 I: 单独 ig 左氧氟沙星; 组 II: 联合同时 ig 桔梗总皂苷及左氧氟沙星
Group I: ig levofloxacin alone; group II: combined with ig platycodon grandiflorum and levofloxacin

图 2 左氧氟沙星在小鼠体内的药时曲线 ($n=10$)

Fig.2 Plasma concentration-time curves of levofloxacin in mice ($n=10$)

表 4 左氧氟沙星在小鼠体内的药动学参数 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 4 Pharmacokinetic parameters of levofloxacin in mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	$\text{AUC}_{0-t}/(\text{mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h})$	$C_{\text{max}}/(\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$	$T_{1/2z}/\text{h}$	T_{max}/h	$\text{Vz}/F/(\text{L} \cdot \text{kg}^{-1})$	$\text{CLz}/F/(\text{L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1})$
组 I	143.59 \pm 16.56	90.60 \pm 29.57	2.05 \pm 0.58	0.40 \pm 0.18	1.50 \pm 0.39	0.52 \pm 0.07
组 II	120.34 \pm 15.54**	71.25 \pm 15.05	1.26 \pm 0.32**	0.60 \pm 0.24*	1.19 \pm 0.363	0.65 \pm 0.09**

与组 I 比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs group I

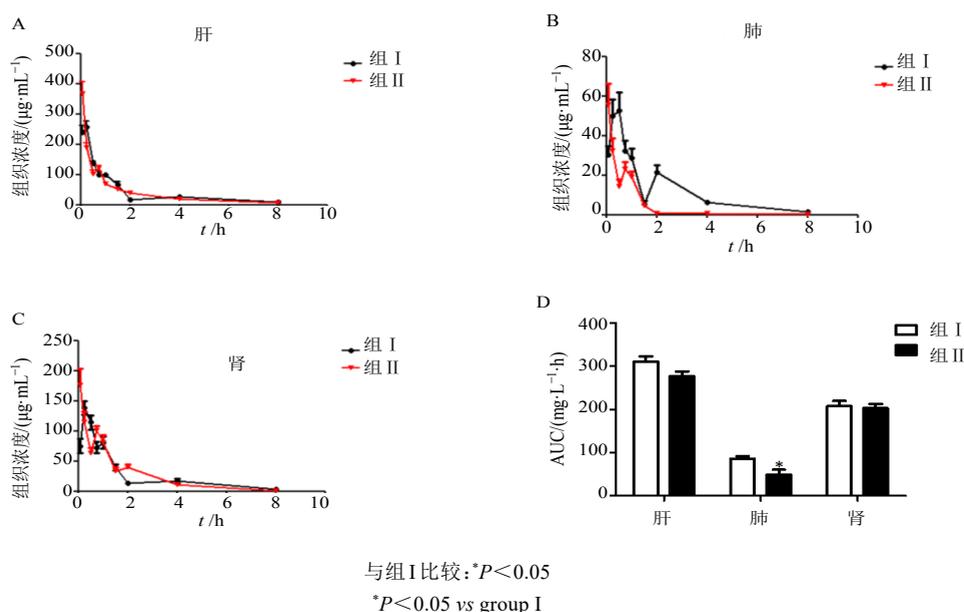


图3 左氧氟沙星在各组织中的药时曲线(A~C)及各组织AUC对比(D)($n=10$)

Fig.3 Concentration-time curves (A-C) and AUC comparison of levofloxacin in tissues (D) ($n=10$)

总皂苷后,左氧氟沙星在体内短时间内迅速消除,故最终确定给药时长为8 h,9个采血点,并将2 h内的采血点设置的较为密集。左氧氟沙星在联合ig桔梗总皂苷后短时间内血药浓度迅速升高,半衰期缩短,消除速率加快。

组织分布结果说明桔梗总皂苷可以改变左氧氟沙星在小鼠体内的分布。左氧氟沙星是具有广谱抗菌作用的抗生素,常与其他药物联用治疗呼吸系统、胃肠道、泌尿系统等部位感染。2 h内血及肺组织中药物浓度,无论单独应用还是联合应用均出现了药物浓度降低到一定程度随着时间的延后又升高的现象,推测可能是药物的肝脏代谢产物在胃肠道内受酶和细菌的作用分解为原型药物,脂溶性增大,被肠道重新吸收进入门静脉,随后进入全身血液循环,引起药物浓度升高,但由于升高程度较弱,可能不会对药物整体疗效产生很大影响。联合给药组的左氧氟沙星AUC在肝、肾组织中较单独给药组无显著性差异,在肺组织中明显减小,可证明桔梗总皂苷对于肺部的作用较其他组织存在差异,推测可能是桔梗总皂苷作为一种可以改变细胞膜通透性的皂苷类成分以形成一种“孔洞”^[25]的形式选择性的打开肺部细胞膜通道,影响了组织分布和消除。故在联合使用左氧氟沙星和含有桔梗成分的中药制剂治疗肺部疾病时,为避免药物消除太快的影响,建议分开服用。

参考文献

- [1] 王凯,张伯礼,崔远武,等.桔梗"载药上行"探寻与评议[J].中医杂志,2018,59(4):271-275.
- [2] Zhang L, Wang Y L, Yang D W, et al. Platycodon grandiflorus - An Ethnopharmacological, phytochemical and pharmacological review [J]. J Ethnopharmacol, 2015, 164: 147-161.
- [3] Lee J, Ji S, Kim G, et al. Global profiling of various metabolites in platycodon grandiflorum by UPLC-QTOF/MS [J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(11): 26786-26796.
- [4] Wu J T, Yang G W, Qi C H, et al. Anti-inflammatory activity of platycodin d on alcohol-induced fatty liver rats via tlr4-myd88-nf- [J]. Afr J Tradit Complement Altern Med, 2016, 13(4): 176-183.
- [5] Wang B T, Gao Y, Zheng G X, et al. Platycodin D inhibits interleukin-13-induced the expression of inflammatory cytokines and mucus in nasal epithelial cells [J]. Biomed Pharmacother, 2016, 84: 1108-1112.
- [6] Nyakudya E, Jeong J H, Lee N K, et al. Platycosides from the roots of platycodon grandiflorum and their health benefits [J]. Prev Nutr Food Sci, 2014, 19(2): 59-68.
- [7] Chun J, Ha I, Kim Y. Antiproliferative and apoptotic activities of triterpenoid saponins from the roots of platycodon grandiflorum and their structure-activity relationships [J]. Planta Med, 2013, 79(8): 639-645.
- [8] Khan M, Maryam A, Zhang H, et al. Killing cancer with platycodin D through multiple mechanisms [J]. J Cell Mol Med, 2016, 20(3): 389-402.

- [9] Yim N, Hwang Y, Liang C, et al. A platycoside-rich fraction from the root of *Platycodon grandiflorum* enhances cell death in A549 human lung carcinoma cells via mainly AMPK/mTOR/AKT signal-mediated autophagy induction [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 194: 1060-1068.
- [10] Kim Y J, Choi J Y, Ryu R, et al. *Platycodon grandiflorus* root extract attenuates body fat mass, hepatic steatosis and insulin resistance through the interplay between the liver and adipose tissue [J]. *Nutrients*, 2016, 8(9): 10.
- [11] Choi J H, Jin S W, Choi C Y, et al. Saponins from the roots of *Platycodon grandiflorum* ameliorate high fat diet-induced non-alcoholic steatohepatitis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 86: 205-212.
- [12] Lorent J H, Quetin-Leclercq J, Mingeot-Leclercq M. The amphiphilic nature of saponins and their effects on artificial and biological membranes and potential consequences for red blood and cancer cells [J]. *Org Biomol Chem*, 2014, 12(44): 8803-8822.
- [13] Walker B W, Manhanke N, Stine K J. Comparison of the interaction of tomatine with mixed monolayers containing phospholipid, egg sphingomyelin, and sterols [J]. *Biochim Et Biophys Acta BBA - Biomembr*, 2008, 1778(10): 2244-2257.
- [15] 周淑华, 徐秀萍, 毛芝芳, 等. 左氧氟沙星与氨溴索联合治疗对慢性阻塞性肺疾病合并肺部感染老年患者的疗效研究 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28(6): 848-851.
- [16] 王富霞. 氨茶碱联合左氧氟沙星对慢性阻塞性肺气肿患者动脉血气指标改善及肺功能的影响 [J]. *现代诊断与治疗*, 2018, 29(2): 236-238.
- [17] 宁博. 左氧氟沙星联合头孢哌酮舒巴坦钠治疗肺炎感染的效果观察 [J]. *中国医药指南*, 2018, 16(2): 55.
- [18] 武艳. 左氧氟沙星联合哌拉西林他唑巴坦治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期疗效及细菌清除率观察 [J]. *中国民康医学*, 2017, 29(15): 42-43.
- [19] 张蕴秀. 左氧氟沙星治疗慢性乙型肝炎合并肺结核的效果及安全性分析 [J]. *大医生*, 2018(Z1): 27-28.
- [20] 刘明昌. 联用清化益肾汤与左氧氟沙星治疗急性肾盂肾炎的效果分析 [J]. *当代医药论丛*, 2017, 15(1): 79-81.
- [21] 方青山, 罗光伟. 肺咳停合剂联合来立信治疗社区获得性肺炎39例随机对照研究 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018, 18(24): 181-182.
- [22] 陈昭玲, 宋天云. 加味清金化痰汤联合左氧氟沙星治疗老年人社区获得性肺炎29例 [J]. *江西中医药*, 2017, 48(9): 46-47.
- [23] 赵东. 清金化痰汤联合左氧氟沙星治疗克雷伯杆菌肺炎的临床效果分析 [J]. *中国疗养医学*, 2016, 25(8): 852-854.
- [24] 王华新, 林家钟. 清金化痰汤联合左氧氟沙星治疗克雷伯杆菌肺炎100例的临床观察 [J]. *海峡药学*, 2014, 26(1): 120-121.
- [25] Bangham A D, Horne R W. Action of saponin on biological cell membranes [J]. *Nature*, 1962, 196(4858): 952-953.