

# 抗幽门螺杆菌药物在大鼠胃内的分布和雷贝拉唑的影响

郑海伦<sup>1,2,3</sup>, 胡咏梅<sup>2,3</sup>, 鲍峻峻<sup>2,3</sup>, 许建明<sup>2,3</sup>

**摘要** 目的 研究以雷贝拉唑、阿莫西林、左氧氟沙星组成的抗幽门螺杆菌(*H. pylori*)感染三联疗法中抗生素在大鼠胃内转运、分布特点及雷贝拉唑对其药动学和胃内转运的影响。方法 建立大鼠胃内抗生素转运模型,给予相应药物后按时间点分别收集血浆、胃液、胃黏膜组织样本,采用高效液相色谱法检测各样本中抗生素的浓度,计算药物分布转运的药代动力学参数。结果 大鼠血浆中阿莫西林半衰期( $T_{1/2}$ )约为1 h,雷贝拉唑对阿莫西林的药代动力学参数没有显著影响,但延长了左氧氟沙星的 $T_{1/2}$ 。阿莫西林在胃中的浓度显著低于血浆中的浓度,而左氧氟沙星在胃液中浓度比血浆中高。前胃黏膜中两种抗生素浓度低于腺胃黏膜中浓度,而抗生素在腺胃黏膜中不同区域浓度差异无统计学意义。结论 抗*H. pylori*抗生素阿莫西林和左氧氟沙星能够从血中跨胃黏膜转运到胃中,但胃内不同区域胃黏膜中的浓度存在差异;胃内可能具有左氧氟沙星主动转运机制。左氧氟沙星药动力学参数受到了雷贝拉唑的影响。

**关键词** 雷贝拉唑;阿莫西林;左氧氟沙星;幽门螺杆菌

中图分类号 R 573; R 969.1; R 453.2

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2014)07-0941-06

在多种上消化道疾病中,幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是其发生的主要环境因素或致病因子<sup>[1]</sup>。目前成功根除*H. pylori*仍是临床医师和患者面临的困境之一,成功根除*H. pylori*不仅与*H. pylori*耐药性有关,而且也取决于胃内局部抗生素的浓度。目前根除*H. pylori*疗法仍缺乏抗生素胃内转运分布特点的资料,新方案的提出依赖于临床经验,缺乏基础实验数据的支持。研究抗*H. pylori*抗生素在胃内转运分布的特点能为新治疗方案的提出提供支持。现以抗*H. pylori*三联疗法(左氧氟沙星、阿莫西林、雷贝拉唑)进行实验来研究抗生素阿莫西林、左氧氟沙星在大鼠胃内转运分布的特点,以

期为临床抗*H. pylori*治疗提供实验依据。

## 1 材料与方法

**1.1 实验动物和分组** Wistar大鼠,雄性,240只,清洁级,250~300 g,由南京医科大学实验动物中心提供。实验分组如下:总共5组,48只/组,即:①对照组(NS组):注射等体积生理盐水;②阿莫西林200 mg/kg组(Am组);③阿莫西林200 mg/kg+雷贝拉唑2 mg/kg组(Am+Ra组);④左氧氟沙星100 mg/kg组(Le组);⑤左氧氟沙星100 mg/kg+雷贝拉唑2 mg/kg组(Le+Ra组)。阿莫西林200 mg/kg、左氧氟沙星100 mg/kg、雷贝拉唑2 mg/kg分别由人体2 000、1 000、20 mg/d剂量换算而来。

**1.2 器材与试剂** 注射用雷贝拉唑粉针剂:南京奥赛康药业有限公司制备馈赠;阿莫西林粉剂:英国葛兰素史克公司馈赠;左氧氟沙星原料药(纯度>99.9%):北京双鹤药业股份公司馈赠;两种抗生素左氧氟沙星和阿莫西林对照标准品购于中国药品生物制品检定所。高效液相色谱仪515型、紫外检测器2487型:美国Waters公司;色谱柱Phenomenex Luna C18(250 mm×4.6 mm,5 μm):美国Phenomenex公司;乙腈、甲醇等生化试剂(均为H. PYLO-RILC级):美国Tedia公司。

**1.3 实验动物模型的建立**<sup>[2]</sup> 术前大鼠禁食不禁水24 h,采用水合氯醛腹腔麻醉方法,取腹部正中切口,在离幽门约2 cm处切开十二指肠,注意避开血管,以免血液污染胃液,经开口将软管送入胃腔。经软管用生理盐水反复清洗胃腔,直到抽出的胃内溶液清澈,然后取出软管,对十二指肠近端和远端分别用手术缝线结扎,并注意避开胆管,以防胃液损失和受污染。各组大鼠按体重经尾静脉注射相应药物(对照组为生理盐水)。随后分别在给药后以下时间点:15、30、45、60、75、90、105、120 min经腹部切口找到腹主动脉并采血。待大鼠死亡后迅速游离食管和胃并用NS清洗,用手术缝线结扎于近贲门处食道。利用移液器收集所有胃液并检测胃液体积。参考文献<sup>[2]</sup>胃黏膜下注射水泡分离胃黏膜方法,仔细分离胃内不同区域(前胃、胃窦、胃体)的胃黏膜组织,分离后用滤纸吸干表面水分,精确称重并记录后

2014-02-17 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81100269);安徽省教育厅自然科学基金研究项目(编号:KJ2012B103)

作者单位:<sup>1</sup>蚌埠医学院第一附属医院消化科,蚌埠 233000

<sup>2</sup>安徽医科大学第一附属医院消化科,合肥 230022

<sup>3</sup>安徽省消化系统疾病重点实验室,合肥 230032

作者简介:郑海伦,男,博士,主治医师;

许建明,男,教授,主任医师,博士生导师,责任作者,E-mail: xujm1017@163.com

利用研磨器制成胃黏膜均浆。经腹主动脉所取血样经低温离心机以 5 000 r/min 转速离心 5 min, 分离出血浆待测。胃液、胃黏膜匀浆经低温离心机 5 000 r/min 离心 10 min, 取上清液用于检测各样本中抗生素的浓度。

1.4 色谱条件

1.4.1 阿莫西林色谱条件 色谱柱: Phenomenex Luna C18(250 mm × 4.6 mm, 5 μm); 保护柱: SecurityGuard C18 (4 mm × 3 mm, 5 μm)。流动相成分为甲醇: 磷酸二氢钾溶液 = 50 : 950 (V : V), 其中磷酸二氢钾溶液: 含三乙胺 2 ‰, pH = 3.40, 浓度 20 mmol/L。流速: 1.0 ml/min。柱温: 30 °C; 检测波长: 230 nm。

1.4.2 左氧氟沙星色谱条件 色谱柱: Phenomenex Luna C18 (250 mm × 4.6 mm, 5 μm); 保护柱: SecurityGuard C18 (4 mm × 3 mm, 5 μm)。流动相组成: 乙腈: (50 mmol/L 柠檬酸, 10 mmol/L 醋酸铵) = 19 : 81 (V : V)。流速: 1.0 ml/min; 柱温: 50 °C; 检测波长: 295 nm。

1.5 血浆及胃中抗生素浓度分析方法

1.5.1 血浆抗生素浓度分析方法 药动学参数: 血药峰浓度 (maximum plasma concentration, C<sub>max</sub>)、半衰期 (elimination half life, T<sub>1/2</sub>)、药物浓度 - 时间曲线下面积 (area under the plasma concentration-time curve, AUC)、血浆清除率 (plasma clearance, CL), 分别利用药物统计软件 2.0 版 DAS (drug and statistics software)、采用统计矩参数统计分析。

1.5.2 胃中抗生素浓度分析方法 经高效液相色谱仪分析大鼠胃液和胃内不同区域胃黏膜中抗生素浓度, 绘制药物浓度 - 时间曲线。根据参考文献<sup>[2]</sup>分析评价药物胃清除率及其转运分数, 计算分析公式为:

$$\text{胃清除率} = \frac{\sum(\text{胃液体积} \times \text{胃液药物浓度})_{0-120 \text{ min}}}{\text{血 AUC}_{0-120 \text{ min}}}; \text{胃内转运分数}(\%) = \frac{\text{胃清除率}}{\text{CL}}$$

该计算公式的优点在于一方面能平衡不同实验条件所导致的实验误差, 另一方面也能消除个体血浆药物浓度差异, 能更客观地反映转运到胃中抗生

素的相对量<sup>[2]</sup>。

1.6 统计学处理 采用 SPSS 11.5 统计软件进行分析, 数据比较采用重复测量设计的方差分析, 检验水平 α = 0.05。利用二室模型和统计矩参数分析阿莫西林和左氧氟沙星的药代动力学参数, 并由药物统计软件 2.0 版 DAS 统计分析完成。

2 结果

2.1 阿莫西林和左氧氟沙星药动学参数及雷贝拉唑的影响 阿莫西林在大鼠血浆中的 T<sub>1/2</sub> 为 (1.16 ± 0.34) h, 雷贝拉唑与阿莫西林联用的 Am + Ra 组中阿莫西林血浆 T<sub>1/2</sub> 为 (1.25 ± 0.51) h, 两组间 T<sub>1/2</sub> 差异无统计学意义, 见表 1。在血药动力学参数方面, 雷贝拉唑没有显著改变阿莫西林的 AUC<sub>0-∞</sub> 和 C<sub>max</sub>, 但使阿莫西林的 AUC<sub>0-2h</sub> 显著降低, 见表 1。在实验周期内, 给药后在 45、60、75、90、105 min 时 Am + Ra 组中阿莫西林血浆浓度显著低于其在 Am 组中的浓度, 而在实验开始的两个点 (15、30 min) 和实验末期的 120 min 时两组血浆阿莫西林浓度差异无统计学意义。左氧氟沙星同雷贝拉唑联用后, Le + Ra 组的浓度均高于 Le 组; Le + Ra 组的 AUC<sub>0-2h</sub>、AUC<sub>0-∞</sub>、C<sub>max</sub> 均比 Le 组高, 且左氧氟沙星的半衰期从 (2.72 ± 0.57) h 延长到 (3.64 ± 0.65) h (P < 0.01), 见表 1。

2.2 阿莫西林和左氧氟沙星在大鼠胃液中的浓度及雷贝拉唑的影响 在实验期间, Am + Ra 组和 Am 组中胃液阿莫西林浓度都是在给药后随时间延长而下降, 胃液中阿莫西林浓度的最大值都是在 15 min 时, 见图 1A, 共检测的 8 个时间点的胃液阿莫西林浓度均远远低于其对应的血浆浓度。在与雷贝拉唑联用后即 Am + Ra 组胃液中阿莫西林浓度显著高于 Am 组中相同时间点胃液阿莫西林浓度, 但雷贝拉唑没有改变胃液中阿莫西林的最高浓度, 见表 2。Am + Ra 组与 Am 组胃液中阿莫西林转运分数与清除率的差异无统计学意义, 见表 2。Am 组中胃的阿莫西林转运分数为 (1.51 ± 0.14) %, Am + Ra 组中转运分数为 (1.43 ± 0.12) %, 两者差异无统计学意义,

表 1 大鼠血浆中抗 H. pylori 抗生素阿莫西林和左氧氟沙星的药动学参数和雷贝拉唑的影响 (n = 48,  $\bar{x} \pm s$ )

变量	Am 组	Am + Ra 组	Le 组	Le + Ra 组
AUC <sub>0-2h</sub> [mg/(L·h)]	724.67 ± 18.96	677.89 ± 15.25*	72.59 ± 18.84	87.71 ± 20.49#
AUC <sub>0-∞</sub> [mg/(L·h)]	1 076.36 ± 160.92	1 018.31 ± 187.72	114.21 ± 16.60	196.70 ± 16.74#
T <sub>1/2</sub> (h)	1.16 ± 0.34	1.25 ± 0.51	2.72 ± 0.57	3.64 ± 0.65#
C <sub>max</sub> (mg/L)	467.65 ± 16.43	484.10 ± 11.99	43.97 ± 4.84	49.09 ± 2.99#

与 Am 组比较: \* P < 0.05; 与 Le 组比较: # P < 0.05

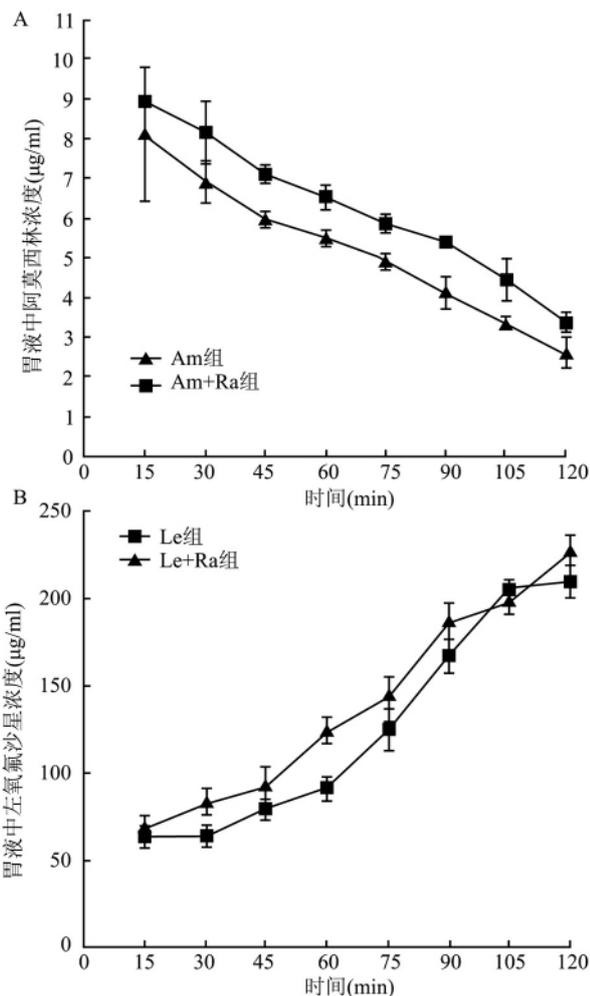


图1 大鼠胃液中阿莫西林和左氧氟沙星浓度及雷贝拉唑的影响 (n=48,  $\bar{x} \pm s$ )

见表2。

在实验期间, Le + Ra 组和 Le 组中胃液左氧氟沙星浓度都是在给药后随时间延长而升高, 胃液左氧氟沙星浓度最低点在 15 min 时间点, Le + Ra 组中胃液左氧氟沙星浓度总体趋势上比 Le 组高, 见图 1。Le 组和 Le + Ra 组中胃液左氧氟沙星浓度从 15 min 起就高于血浆中相应时间点的浓度, 最大差异出现在给药后 120 min, 胃液与血浆左氧氟沙星浓度比值为 8.21。Le 组中胃的左氧氟沙星转运分数为 (2.65 ± 0.26)%, Le + Ra 组中转运分数为 (2.58 ± 0.20)%, 两组胃液转运分数差异无统计学意义 (P > 0.05), 见表 2。

表2 阿莫西林和左氧氟沙星在大鼠胃中的转运及雷贝拉唑的影响 (n=48,  $\bar{x} \pm s$ )

项目	Am 组	Am + Ra 组	Le 组	Le + Ra 组
胃液 C <sub>max</sub> (mg/L)	8.10 ± 1.67	8.92 ± 0.86	209.84 ± 3.86	227.81 ± 8.58 <sup>##</sup>
胃的清除率 (L · kg/h)	0.048 ± 0.002	0.048 ± 0.004	1.693 ± 0.347	1.879 ± 0.268
胃的转运分数 (%)	1.51 ± 0.14	1.43 ± 0.12	2.65 ± 0.26	2.58 ± 0.20

与 Le 组比较: <sup>##</sup>P < 0.01

2.3 胃黏膜中阿莫西林的浓度 Am 组与 Am + Ra 组中相同时间点上大鼠腺胃不同黏膜区域即胃窦和胃体黏膜中的阿莫西林浓度总体上差异没有统计学意义, 前胃黏膜中阿莫西林浓度显著低于腺胃黏膜阿莫西林浓度, 见图 2。Am 组大鼠不同区域的胃黏膜中阿莫西林浓度与 Am + Ra 组中对应的胃黏膜区域中的阿莫西林浓度差异无统计学意义, 见图 2B。

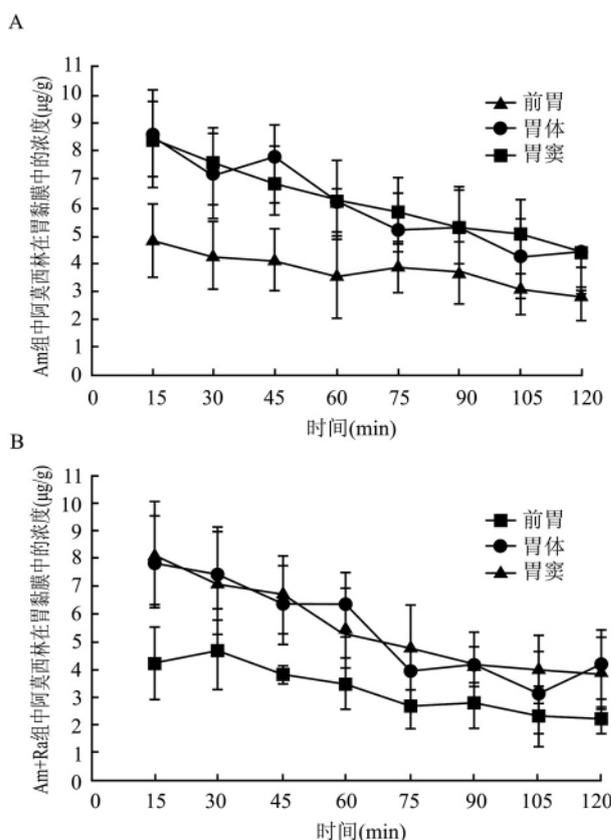


图2 阿莫西林在胃黏膜中的浓度 (n=48,  $\bar{x} \pm s$ )

2.4 胃黏膜中左氧氟沙星的浓度 在 Le 组与 Le + Ra 组中左氧氟沙星的浓度总体趋势上随着实验时间的延长成下降趋势, 见图 3。在同一组中相同时间点, 胃窦和胃体黏膜中左氧氟沙星浓度显著高于前胃黏膜, 差异有统计学意义 (P < 0.01); 胃窦和胃体黏膜中左氧氟沙星的浓度差异无统计学意义, 见图 3。Le 组中在实验前期 5 个时间点 15、30、45、60、75 min 不同区域胃黏膜中的左氧氟沙星浓度均较 Le + Ra 组相同时间点相应的胃黏膜区域中浓度低 (P < 0.01)。

### 3 讨论

目前抗 *H. pylori* 的标准三联根除方案根除率下降, 含左氧氟沙星、阿莫西林的方案已被推荐为根除

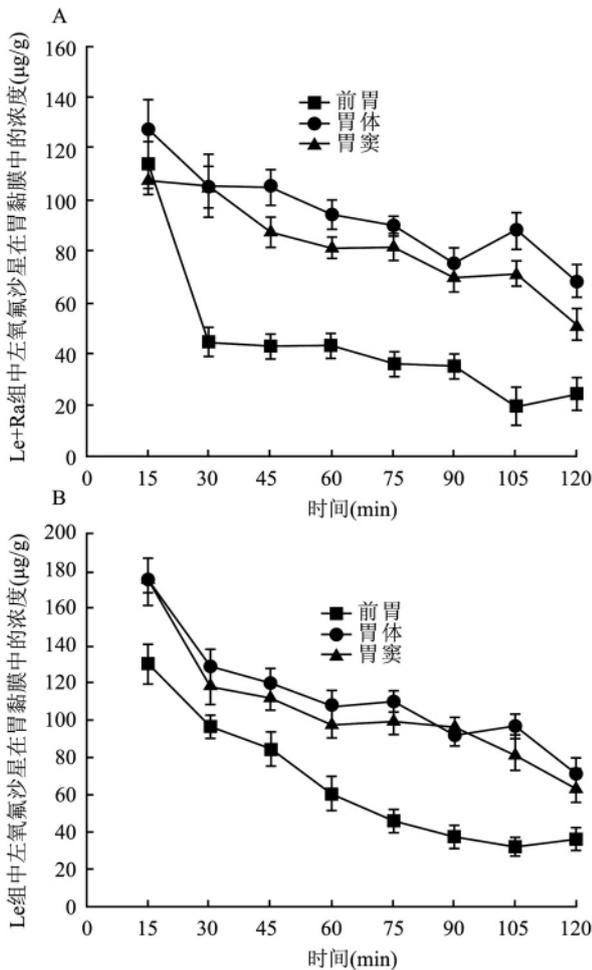


图3 胃黏膜中左氧氟沙星的浓度(  $\bar{x} \pm s, n = 48$  )

*H. pylori* 标准的一线方案或个体化治疗方案<sup>[3-4]</sup>。但这些疗法中药物的药代动力学的特征各不相同,理论上可能会影响治疗方案对 *H. pylori* 的根除率<sup>[5]</sup>。研究根除 *H. pylori* 的抗生素在胃中的分布,对临床根除 *H. pylori* 药物的选择具有重要的指导意义。新一代质子泵抑制剂(PPI)雷贝拉唑对比第一代PPI而言更能提高24 h胃内pH值,且发挥作用更迅速,其经不依赖于CYP2C19的非酶途径代谢,受CYP2C19基因多态性影响很小<sup>[6]</sup>,避免了药物发挥效应的基因个体差异和药物之间的不良相互作用,从而受到临床医师和患者的青睐。在抗*H. pylori*药物相互影响方面,目前未见文献报道雷贝拉唑对抗*H. pylori*药物胃内转运分布的影响。因此,本研究对抗*H. pylori*三联疗法中雷贝拉唑对抗生素胃内转运分布的影响进行研究。

研究结果显示雷贝拉唑对阿莫西林的  $T_{1/2}$ 、 $C_{max}$  及  $AUC_{0-\infty}$  均没有显著的影响,这说明阿莫西林血药动力学参数不受雷贝拉唑的影响。雷贝拉唑增加

了阿莫西林在胃液中的浓度,这可能与雷贝拉唑能升高胃液pH值并降低胃液分泌量有关<sup>[7]</sup>;雷贝拉唑升高胃内pH值能增加阿莫西林脂溶性,使其更容易渗透胃黏膜上皮进入胃内<sup>[8]</sup>。同时雷贝拉唑对阿莫西林胃中的转运分数与清除率的影响没有统计学意义。

据文献<sup>[9-10]</sup>报道抗*H. pylori*抗生素中阿莫西林的90%最小抑菌浓度(minimal inhibitory concentrations for 90%, MIC90)小于0.03 mg/L。而本研究中阿莫西林在胃液和胃黏膜中最高浓度超过和接近9 mg/L,最低浓度均高于2 mg/L,均远远超过抗*H. pylori*的MIC90值。这表明系统转运到胃内阿莫西林能够有效发挥抗*H. pylori*作用。本研究中使用的阿莫西林剂量由目前临床应用的人体抗*H. pylori*剂量换算得来,这可能从侧面证实因系统转运分布从人血转运到胃内的阿莫西林浓度能有效发挥抗*H. pylori*作用,这有待于在人体试验中进一步证实。受阿莫西林溶解、渗透性和胃动力影响口服阿莫西林在胃中的作用时间不长,分布不均,仅仅依靠这种局部分布很难发挥其抗*H. pylori*作用,因此阿莫西林从血系统转运分布到胃内对阿莫西林抗*H. pylori*起着相当关键的作用。阿莫西林从血液分布到胃内的机制尚不十分清楚,有待进一步研究。

本研究显示左氧氟沙星在胃液和胃黏膜中浓度高于血浆中的浓度,这说明左氧氟沙星很容易经系统性转运分布到胃中。这可能与左氧氟沙星药物化学结构性质有关,如高脂溶性<sup>[11]</sup>。与阿莫西林转运分布特点不同的是胃中左氧氟沙星的浓度显著高于血浆中的浓度,这与药物从高浓度向低浓度区域转运即被动转运相反,这说明胃内可能存在主动转运左氧氟沙星的机制。文献<sup>[12-13]</sup>报道在研究克拉霉素和甲硝唑在人体胃内主动转运特点时发现在胃液和血浆中最大浓度比值分别为2.5和3.6,这和本实验中左氧氟沙星浓度的比值为3.9相似。有学者在研究肠道内左氧氟沙星转运特点时发现肠道内存在P-糖蛋白(P-gp)、氢离子偶联寡肽转运体(PEPT1)等发挥主动转运作用的转运体,并介导了左氧氟沙星的主动转运<sup>[14]</sup>;同时胃中也存在P-gp、PEPT1转运体,胃中左氧氟沙星的转运分布是否会与这些转运体有关,有待以后更直接的研究来证实。另一方面新一代PPI雷贝拉唑能够有效抑制胃酸分泌提高胃内pH值、同时降低胃液体积和胃黏膜表面黏液稠度,从而也能增加左氧氟沙星在胃中的稳定性和浓度。文献报道在中国左氧氟沙星抗*H. py-*

lori 的最小抑菌浓度为 0.062 5 mg/L 至 8.00 mg/L 之间,而平均 MIC<sub>90</sub> 低于 2 mg/L<sup>[15]</sup>。本研究中左氧氟沙星在胃液和胃黏膜中的浓度均远远高于报道的 MIC。提示左氧氟沙星能够通过系统性分布进入胃内,并且在胃中的浓度高于血浆中的浓度,能够充分发挥抗 *H. pylori* 的作用。

### 参考文献

- [1] Armitano R I, Matteo M J, Goldman C, et al. *Helicobacter pylori* heterogeneity in patients with gastritis and peptic ulcer disease [J]. *Infect Genet Evol*, 2013, 16(6): 377-85.
- [2] Sherwood P V, Wibawa J I, Atherton J C, et al. Impact of acid secretion, gastritis, and mucus thickness on gastric transfer of antibiotics in rats [J]. *Gut*, 2002, 51(4): 490-5.
- [3] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C A, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report [J]. *Gut*, 2012, 61(5): 646-64.
- [4] 罗玲玲, 张磊, 许建明, 等. 左氧氟沙星三联 7 d 方案和标准三联 10 d 方案初次根除幽门螺杆菌的疗效观察 [J]. *安徽医科大学学报*, 2012, 47(7): 845-8.
- [5] Furuta T, Graham D Y. Pharmacologic aspects of eradication therapy for *Helicobacter pylori* Infection [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2010, 39(3): 465-80.
- [6] Shin J M, Kim N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors [J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2013, 19(1): 25-35.
- [7] Hayato S, Hasegawa S, Hojo S, et al. Dose-response relationships of rabeprazole 5, 10, 20, and 40 mg once daily on suppression of gastric acid secretion through the night in healthy Japanese individuals with different CYP2C19 genotypes [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012, 68(5): 579-88.
- [8] Hidaka S, Tokumura T, Tomono K, et al. Effect of beta-cyclodextrin on the degradation rate of amoxicillin in acidic solution [J]. *Yakugaku Zasshi*, 2010, 130(6): 889-93.
- [9] Selgrad M, Meile J, Bornschein J, et al. Antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori* in central Germany and its relationship with the number of eradication therapies [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 25(11): 1257-60.
- [10] Lang L, García F. Comparison of E-test and disk diffusion assay to evaluate resistance of *Helicobacter pylori* isolates to amoxicillin, clarithromycin, metronidazole and tetracycline in Costa Rica [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2004, 24(6): 572-7.
- [11] Bulitta J B, Kinzig M, Naber C K, et al. Population pharmacokinetics and penetration into prostatic, seminal, and vaginal fluid for ciprofloxacin, levofloxacin, and their combination [J]. *Chemotherapy*, 2011, 57(5): 402-16.
- [12] Goddard A F, Spiller R C. The effect of omeprazole on gastric juice viscosity, pH and bacterial counts [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 1996, 10(1): 105-9.
- [13] Gustavson L E, Kaiser J F, Edmonds A L, et al. Effect of omeprazole on concentrations of clarithromycin in plasma and gastric tissue at steady state [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1995, 39(9): 2078-83.
- [14] Polachek H, Holcberg G, Polachek J, et al. Carrier-mediated uptake of Levofloxacin by BeWo cells, a human trophoblast cell line [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2010, 281(5): 833-8.
- [15] 呼闻营, 柴晓哲, 周惠琴, 等. 氟喹诺酮类药物对幽门螺杆菌的防耐药变异浓度 [J]. *世界华人消化杂志*, 2010, 18(31): 3347-51.

## The transport of antibiotics used against *Helicobacter pylori* in rat stomach and the effects of rabeprazole

Zheng Hailun<sup>1,2,3</sup>, Hu Yongmei<sup>2,3</sup>, Bao Junjun<sup>2,3</sup>, et al

<sup>1</sup>Dept of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233000; <sup>2</sup>Dept of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022; <sup>3</sup>The Key Laboratory of Gastroenterology of Anhui Province, Hefei 230032)

**Abstract Objective** To explore the characteristic of amoxicillin and levofloxacin in the transport and distribution in rat stomach in the triple therapy including rabeprazole used against *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) and the effect of rabeprazole on their pharmacokinetics. **Methods** The model for exploring the antibiotics transport and distribution in rat stomach was prepared. The different sample in rat including blood, the different region gastric mucosa, and the total gastric juice were obtained in the different time point after administration. The antibiotic concentrations in the different sample were surveyed by high performance liquid chromatography (H. PYLORILC). The statistical analysis of the pharmacokinetics parameters of the drugs transport and distribution were carried out. **Results** The amoxicillin  $T_{1/2}$  in rat blood was 1 h or so. Rabeprazole did not significantly change the pharmacokinetic parameters of amoxicillin in the plasma, and lengthened the levofloxacin  $T_{1/2}$  in the plasma. Amoxicillin concentration in rat stomach was lower significantly than that in the plasma. Levofloxacin concentration in rat gastric juice was

# 梔子苷衍生物五乙酰梔子酸对人肝细胞损伤的保护作用

程 畅 黄 成 王雅蕊 张 磊 汤文建 李 俊

**摘要** 目的 探讨梔子苷衍生物五乙酰梔子酸对 L-O<sub>2</sub> 型肝细胞化学损伤的保护作用及其机制。方法 培养 L-O<sub>2</sub> 型肝细胞, 采用 CCl<sub>4</sub> 和 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 体外诱导 L-O<sub>2</sub>, 检测培养上清液中谷草转氨酶( AST)、谷丙转氨酶( ALT) 和乳酸脱氢酶( LDH) 的水平, 检测上清液中丙二醛( MDA) 的含量、过氧化物歧化酶( SOD) 的活力及谷胱甘肽过氧化物酶( GSH-Px) 的活性。结果 五乙酰梔子酸( 10、50、100 μg/ml) 不仅可明显降低由 CCl<sub>4</sub> 所致肝细胞培养上清液中 AST、ALT、LDH 水平及 MDA 含量的升高, 显著提高 SOD 的活力及 GSH-Px 的活性; 而且还可使 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 所致肝细胞培养上清液中升高的 AST、ALT、LDH 及 MDA 的含量明显降低, 提高 SOD 的活力及 GSH-Px 的活性。结论 梔子苷衍生物五乙酰梔子酸体外肝细胞损伤有显著的保护作用, 其作用机制可能与其抗氧化作用有关。

**关键词** 梔子苷; L-O<sub>2</sub> 型肝细胞; 保肝; 抗氧化作用

中图分类号 R 575.5; R 329.2; R 966

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2014)07-0946-04

梔子为茜草科植物梔子的干燥成熟果实, 性寒味苦, 归心、肺、三焦经, 内服具有清热利湿、利尿、除烦、凉血止血、散瘀之功效, 主要用于慢性肝炎、黄疸型肝炎、尿血、鼻血、牙龈出血、上消化道出血及局部出血、牙痛、目赤、丹毒。外治扭伤肿痛、足跟劳伤

等的治疗<sup>[1]</sup>。梔子果中含有一种环烯醚萜的葡萄糖苷—梔子苷, 在梔子的药用效果中起重要作用<sup>[2]</sup>。梔子苷对四氯化碳( CCl<sub>4</sub>) 和对乙酰氨基酚诱导的肝损伤有一定的保护作用<sup>[3]</sup>。但由于梔子苷极性大, 生物利用度低, 难以从梔子中有效分离而得, 极大地限制了其应用。研究<sup>[4]</sup>显示梔子苷元的半缩醛结构是抗肿瘤必需的活性基团, 而且 C-4 位的取代基对降低梔子苷的极性及其抗氧化活性有着非常重要的作用, 鉴于此, 本实验室设计并合成了 C-4 位取代的梔子苷衍生物, 见图 1。为探讨其作用及机制, 该研究采用体外培养 L-O<sub>2</sub> 型肝细胞, 用 CCl<sub>4</sub> 和 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 体外分别诱导肝细胞损伤模型, 观察梔子苷衍生物五乙酰梔子酸对体外肝细胞损伤的保护作用及其机制。

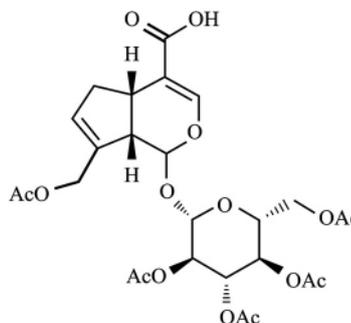


图 1 五乙酰梔子酸的化学结构  
分子式 C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>O<sub>15</sub>; 分子量 584

2014-03-20 接收

基金项目: 国家自然科学基金( 编号: 81072686、81273526)

作者单位: 安徽医科大学药学院, 安徽医科大学肝病研究所, 安徽天然药物活性研究省级实验室, 合肥 230032

作者简介: 程 畅, 女, 硕士研究生;

李 俊, 男, 博士, 教授, 博士生导师, 责任作者, E-mail: lijun@ahmu.edu.cn

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

higher than that in the plasma. The two antibiotics concentration in the forestomach mucosa was lower than that in the glandular stomach mucosa. The deviation of two antibiotics concentration in the different region of the glandular stomach mucosa was not statistical significance. **Conclusion** The antibiotic amoxicillin and levofloxacin used against *H. pylori* could penetrate the gastric mucosa into the stomach. The antibiotic concentration in gastric mucosa in the different regions is different. The active transport mechanism of the transporting levofloxacin could exist in the stomach. Rabeprazole could affect levofloxacin kinetic parameter in blood or gastric mucosa.

**Key words** rabeprazole; amoxicillin; levofloxacin; *Helicobacter pylori*