

3 讨论

中医学认为,急性软组织损伤属“筋伤”范畴,多因外来暴力作用而引起筋肉、脉络损伤,血脉外溢所致,主要病理机理是气滞血瘀、脉络不通。故《素问·阴阳应象大论》有“气伤痛、形伤肿”之说^[4]。《普济方·折伤门》亦曰:“若因伤折,内动筋络,血行之道不得宣通,瘀结不散,则为肿为痛,治宜除去恶瘀,使气血流通,则可原也”。说明了疼痛和肿胀是急性软组织损伤的主要表现,同时也强调了活血化瘀、消肿通络、行气止痛的原则。其病理基础是局部皮肤、皮下及深部肌肉组织损伤,较严重的还出现肌纤维的断裂,小血管破裂,血管壁的通透性增加,血管内液体外渗,致组织肿胀,生物活性物质如组织胺、5-羟色胺、缓激肽等激活,从而产生大量的炎性细胞浸润,致组织坏死,同时刺激周围末梢神经引起疼痛^[5]。

威驰搽剂是我院制剂室综合多种经典配方,按照现代制剂要求研制加工制成的纯中药制剂,经多年临床应用表明其在治疗急性软组织损伤方面疗效显著。如方中红花、川芎、当归、乳香、没药、血竭等都具有活血散瘀之功;血竭还兼有敛疮生肌之效^[6];栀子有泻火清热,凉血解毒,消肿止痛功效^[7];冰片有抗菌消炎的作用。方中还有其它行气活血、通络止痛、清热解毒的相关药材,诸药合用,具有活血化瘀,通络舒筋,消肿止痛,祛风除湿,强壮筋骨之功效。

临床上我们发现,按常规方法治疗严重的急性扭伤时,通常在扭伤24 h内采用冷敷处理,24 h后内服外用一些活血化瘀的中西药进行治疗,患者通常表现为伤处皮下青紫,用药后3~5 d才开始变红和消肿。而扭伤之后迅速使用威驰搽剂,每次20 mL,边涂边按摩,一次大约治疗30 min,扭伤部位始终不出现青紫瘀斑,而是呈现微微发红的现象,疼痛

和水肿程度也很轻,并且,痊愈时间大约缩短3~5 d。对于就诊较晚的已经形成青紫瘀斑的患者,使用威驰搽剂治疗也能在1~2 d内使青紫色瘀斑较快地变红和消退。这种现象与本实验结果较为一致。威驰搽剂既具有减轻创伤早期出血及炎性渗出的作用,又具有改善血液循环,促进瘀血和渗出物吸收,从而减轻创伤性炎性反应及炎性介质与毒性产物对组织的损伤,促进损伤软组织的再修复。

本实验比较了威驰搽剂、红花油、生理盐水治疗家兔大腿急性软组织损伤后的肿胀程度、组织淤血、痛阈作用及组织形态学检查的改变,结果表明威驰搽剂、红花油疗效明显优于生理盐水对照组,而威驰搽剂在减轻急性软组织肿胀、镇痛方面要好于红花油。从而证实了威驰搽剂具有良好抗炎、消肿和解痉、镇痛作用,是治疗临床上急性软组织损伤的理想药物。但其如何从分子生物学上解释参与调控局部炎症反应、细胞增殖分化和促进组织修复等过程尚有待进一步探讨。

参考文献:

- [1] 邱桐,朱焕平,练维娟,等. 踝舒对急性软组织损伤PGE-2影响的实验研究[J]. 中医正骨, 2004, 1:17.
- [2] 杜小正,秦晓光,尹少兰,等. 传统“热补”针法对实验性关节炎兔痛阈及脊髓SP含量的影响[J]. 中医研究, 2006, 1(19):12.
- [3] 冯芳军,杨毓华,苏荣梅. 消瘀止痛治疗大鼠软组织损伤的实验研究[J]. 中医正骨, 2002, 3(14):3.
- [4] 丰哲,卢敏,姚共和. 中医药外治法治疗急性软组织损伤研究进展[J]. 湖南中医药导报, 2002, 8(12):736.
- [5] 张乐之,孟德胜,温宝书,等. 祛瘀宁痛贴治疗急性软组织损伤的实验研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2004, 1:35.
- [6] 康军. 当归化学成分及其药理作用研究进展[J]. 医药产业资讯, 2005, 23:122.
- [7] 那莎,郭国田,王宗殿. 栀子及其有效成分药理研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2005, 1:93.

收稿日期:2006-05-29

注射用复方氨苄西林钠药代动力学研究

王佩贤^{1,2},曹永孝²,杨孝江³,姚鸿萍²,王秀芹⁴(1. 广州安健实业发展有限公司,广东广州510420;2. 西安交通大学医学院,陕西西安710061;3. 深圳康哲药业股份有限公司,广东深圳518029;4. 广州市药品检验所,广东广州510400)

摘要 目的:考察注射用复方氨苄西林钠的药代动力学特征。方法:HPLC法检测注射家兔后不同时间血浆的氨苄西林与丙磺舒药代动力学参数。结果:以氨苄西林钠计,注射用复方氨苄西林钠300 mg/kg组能够显著地增加氨苄西林半衰期,由(23±10) min增至(31±15) min, AUC由(8.5±0.9) mg/(h·mL)增至(6.2±0.8) mg/(h·mL),注射用复方氨苄西林钠120 mg/kg组氨苄

作者简介:王佩贤(1979-),女,硕士研究生, Tel:(020)34074915, E-mail:lesmine@126.com.

西林 AUC 由 (2.8 ± 0.9) mg/(h·mL) 增至 (5.7 ± 1.0) mg/(h·mL), 注射用复方氨苄西林钠 50 mg/kg 组氨苄西林 AUC 由 (0.7 ± 0.2) mg/(h·mL) 增至 (1.5 ± 0.3) mg/(h·mL) ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论: 注射用复方氨苄西林钠具有增强注射用氨苄西林钠活性的作用。

关键词 复方氨苄西林钠; 氨苄西林钠; 丙磺舒; 药代动力学

中图分类号: R969.1

文献标识码: A

文章编号: 1006-0111(2007)01-0015-04

Studies of the pharmacokinetics of compound ampicillin sodium for injection

WANG Pei-xian^{1,2}, CAO Yong-xiao², YANG Xiao-jiang³, YAO Hong-ping², WANG Xiu-qin⁴ (1. Guangzhou Anjian Industrial Development Co., Ltd., Guangzhou 510420, China; 2. Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China; 3. Shenzhen Kangzhe Pharmaceutical Co., Ltd., Shenzhen 518029, China; 4. Guangzhou Institute for Drug Control, Guangzhou 510400, China)

ABSTRACT Objective: To observe the characteristics of the pharmacokinetics of compound ampicillin sodium for injection. **Methods**: The pharmacokinetics of ampicillin and probenecid in six rabbits after injection were measured by HPLC. **Results**: On calculation of quantity of ampicillin sodium, 300 mg/kg compound ampicillin sodium increased the half life of ampicillin from (23 ± 10) to (31 ± 15) min and the value of AUC from (8.5 ± 0.9) to (6.2 ± 0.8) mg/(h·mL), 120 mg/kg compound ampicillin sodium increased the value of AUC from (2.8 ± 0.9) to (5.7 ± 1.0) mg/(h·mL), 50 mg/kg compound ampicillin sodium increased the value of AUC from (0.7 ± 0.2) to (1.5 ± 0.3) mg/(h·mL). **Conclusion**: Compound ampicillin sodium for injection can increase the activity of ampicillin sodium.

KEY WORDS compound ampicillin sodium; ampicillin sodium; probenecid; pharmacokinetics

氨苄西林, 临床主要用于革兰阳性菌引起的全身或严重的局部感染。其半衰期短(0.5~1 h), 每日须多次给药, 影响其临床应用。20 世纪 50 年代初, Boger 等发现丙磺舒与青霉素联合应用时, 可提高后者的血药浓度。Kampmann, Gibaldi 等人^[1-3] 发现丙磺舒具有延长氨苄西林在机体内半衰期的作用。我室目前所研究的注射用复方氨苄西林钠是以氨苄西林和丙磺舒为组方, 拟延长氨苄西林钠的体内作用时间, 加大作用强度。本试验为临床开发此复方制剂提供理论基础。

1 材料和方法

1.1 动物和药品 家兔 2.5~3.0 kg, 雌雄各半, 合格证号陕动证字第 08-018 号, 由西安交通大学实验动物中心提供。氨苄西林三水合物对照品, 批号: 410-9402, 含量 86.2%, 中国药品生物制品检定所提供; 丙磺舒精制品, 批号: 030507, 含量 98.0%, 陕西省香菊制药厂提供; 注射用氨苄西林钠, 批号: B03013423, 哈尔滨制药二厂; 注射用复方氨苄西林钠, 自制。

1.2 氨苄西林和丙磺舒标准贮备液的制备 分别精密称取丙磺舒精制品和氨苄西林钠对照品适量, 用乙腈-离子对缓冲液(无水磷酸二氢钠 6.00 g, 十二烷基硫酸钠 5.78 g, 冰醋酸 10 mL, 加水至 1 000 mL, 磷酸调 pH 至 2.5)(45:55, v/v) 得 1.4 mg/mL 丙磺舒溶液和 5.0 mg/mL 氨苄西林钠溶液。

1.3 HPLC 外标法峰面积定量^[4-6] 色谱柱: Hy-

persil ODS 柱(5 μm, 4.6 mm × 250 mm); 流动相: 乙腈-离子对缓冲液; 流速: 1.0 mL/min; 检测波长: 230 nm, 进样量为 20 μL。

1.4 血样采集及处理^[7] 麻醉家兔, 分离颈总动脉并插管。待清醒状态取血, 取空白, 放入肝素化离心管、离心、过滤、取上清液, 备用。家兔静脉推注后依表 2 所界定的时间取血、离心、取上清液、加 2 倍体积的乙腈、振荡、离心、过滤、进样。

1.5 数据处理 测得的数据用 3p87 软件处理, 血药浓度及药代动力学参数用平均值 ± 方差表示, 显著性差异统计采用方差分析, 计算的 F 值与 $F = 0.95/0.99$ 水平比较。

2 结果

2.1 色谱分离 在前述的色谱条件下, 氨苄西林和丙磺舒与血浆杂质得到良好的分离, 氨苄西林和丙磺舒的保留时间分别为 5.8 min 和 8.5 min, 理论塔板数分别为 4 977 和 6 916, 分离度 1.5。空白对测定无干扰, 结果见图 1。

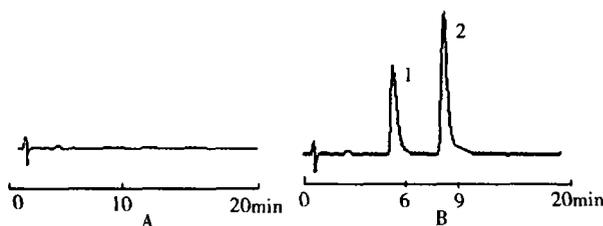


图 1 空白溶液(A)和注射用复方氨苄西林钠(B) HPLC 图谱
1-氨苄西林; 2-丙磺舒

2.2 标准曲线 向含有 200 μL 空白血浆的 14 个离心管中加入氨苄西林钠和丙磺舒标准贮备液,氨苄西林钠的浓度分别为 0.05、1.0、2.0、4.0、8.0、16.0、32.0、64.0 $\mu\text{g/mL}$, 丙磺舒的浓度分别为 0.01、0.05、1.0、2.0、4.0、8.0、16.0 $\mu\text{g/mL}$ 。按外标法测定各浓度。以样品峰面积 (Y) 为纵坐标, 样品浓度 (C) 为横坐标作标准曲线, 其回归曲线分别为 $Y=7.6 \times 10^6 X + 8.1 \times 10^4$, $r=0.9998$; $Y=3.4 \times 10^6 X - 7.2 \times 10^4$, $r=0.9996$ 。

2.3 回收率试验 将氨苄西林和丙磺舒标准贮备液加入空白血浆中, 使得氨苄西林浓度分别为 64、

8.0 和 1.0 $\mu\text{g/mL}$ 和丙磺舒浓度分别为 16.0、4.0 和 1.0 $\mu\text{g/mL}$ 。按每个浓度分别测定 5 次, 结果见表 1。

2.4 稳定性和精密度 将 2.3 项下的各浓度取样 5 份, 日内测定共 8 h, 后 4 d 内每个浓度每天测定 1 次, 氨苄西林和丙磺舒的日内及日间精密度结果见表 1。

2.5 最低检测限和定量限 按信噪比 3:1 计, 氨苄西林和丙磺舒的检测限分别为 4.0 ng 和 2.4 ng; 按信噪比 10:1 计, 其定量限为 14.8 ng 和 8.8 ng。

表 1 氨苄西林和丙磺舒回收率、日内/间精密度 ($n=5$)

项目	氨苄西林 (g/mL)			丙磺舒 (g/mL)		
	64	8.0	1.0	16.0	4.0	1.0
回收率 (%)	90.5 ± 1.5	89.5 ± 2.5	87.5 ± 2.9	92.3 ± 2.5	89.7 ± 2.9	85.9 ± 3.9
日内精密度 (%)	2.0 ± 0.9	2.3 ± 1.0	4.1 ± 1.0	1.3 ± 0.5	2.9 ± 0.6	4.5 ± 0.6
日间精密度 (%)	5.8 ± 2.6	6.5 ± 1.5	8.9 ± 2.6	3.2 ± 1.0	4.7 ± 1.6	5.3 ± 1.9

2.6 药代动力学研究结果 家兔共分 6 组, 每个剂量组 3 只。①~③组为复方氨苄西林钠 300、120 和 50 mg/kg 组 (以氨苄西林钠计, 下同); ④~⑥组为注射用氨苄西林钠 300、120 和 50 mg/kg 组。注射后, 依表 2, 于不同时间取血并处理, 检测血浆中的氨苄西林和丙磺舒浓度。以上各剂量组家兔 1 周后均作自身对照, 即 ①组家兔处理过后, 饲养 7 d 后, 给予 ④组的处理方法, 原 ④组家兔处理

过后, 饲养 7 d, 再给予 ①组家兔处理方法, 其余各组依此类推。氨苄西林浓度结果见表 2。其药代动力学参数见表 3, 丙磺舒浓度见图 2, 其药代动力学参数见表 4。从表 2、3 的结果显示, 注射用复方氨苄西林钠可增加氨苄西林钠的血药浓度 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 延长氨苄西林钠的注射半衰期 ($P < 0.05$), 增加氨苄西林的 AUC ($P < 0.01$)。

表 2 两药物组家兔静注后不同时间点复方氨苄西林钠氨苄西林血浆浓度 ($n=6, \bar{x} \pm s, \mu\text{g/mL}$)

时间 (min)	氨苄西林血浆浓度					
	氨苄西林钠组 (mg/kg)			复方氨苄西林钠组 (mg/kg)		
	300	120	50	300	120	50
1	381 ± 130	175 ± 30	68 ± 24	403 ± 26	248 ± 125	88 ± 18
5	250 ± 201	127 ± 34	46 ± 17	286 ± 57	134 ± 98	51 ± 12
10	159 ± 100	81 ± 16	29 ± 11	192 ± 44	98 ± 37	39 ± 12 ¹⁾
20	60 ± 46	30 ± 9	12 ± 6	154 ± 13 ²⁾	73 ± 50	26 ± 8 ²⁾
30	35 ± 10	16 ± 10	8 ± 4	135 ± 32 ²⁾	61 ± 12 ²⁾	20 ± 17
60	13 ± 27	9 ± 9	4 ± 3	90 ± 40 ²⁾	35 ± 11 ²⁾	9 ± 6
90	6 ± 10	5 ± 5	2 ± 3	65 ± 46 ²⁾	23 ± 16 ²⁾	4 ± 2
120	5 ± 26	4 ± 4	- ³⁾	54 ± 45 ²⁾	16 ± 9 ²⁾	3 ± 3 ²⁾
180	2 ± 56	4 ± 3	- ³⁾	29 ± 25	9 ± 6	0.4 ± 2.7 ²⁾
240	1 ± 13	- ³⁾	- ³⁾	10 ± 13	5 ± 4 ²⁾	0.2 ± 2
300	1 ± 3	- ³⁾	- ³⁾	3 ± 7	2 ± 4 ²⁾	- ³⁾

¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$, 与注射用氨苄西林钠组相比, ³⁾ 低于检测限。

表 3 两药物不同剂量组家兔静注后氨苄西林药代动力学参数 ($n=6$)

参数	氨苄西林血浆浓度					
	氨苄西林钠组 (mg/kg)			复方氨苄西林钠组 (mg/kg)		
	300	120	50	300	120	50
$t_{1/2}$ (min)	23 ± 10	20 ± 3	18 ± 6	31 ± 15 ¹⁾	26 ± 18	23 ± 10
AUC (mg/h · mL)	6.2 ± 0.8	2.8 ± 0.9	0.7 ± 0.2	8.5 ± 0.9 ²⁾	5.7 ± 1.0 ²⁾	1.5 ± 0.3 ²⁾

¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ 。与注射用氨苄西林钠组相比。

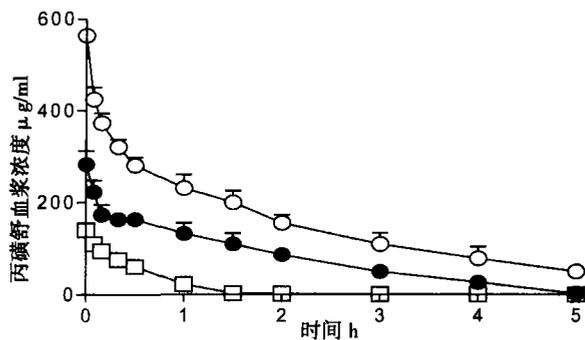


图2 家兔静注复方氨苄西林钠各组丙磺舒平均血浆浓度-时间曲线图 ($n=6$)

注射用复方氨苄西林钠

○ - 300 mg/kg 组 ● - 120 mg/kg 组 □ - 50 mg/kg 组

表4 家兔静注复方氨苄西林钠的丙磺舒药代动力学参数 ($n=6$)

复方氨苄西林钠剂量 (mg/kg)	$t_{1/2}$ (min)	AUC (mg/h·mL)
300	90 ± 38	51 ± 8
120	92 ± 42	28 ± 7
50	30 ± 15	5 ± 6

3 讨论与结论

氨苄西林经肾小管分泌排泄,丙磺舒亦从肾小管分泌排泄,两者合用时,丙磺舒可竞争性抑制肾小管对氨苄西林的转运,使其滞留并再分布,从而增大

氨苄西林血药浓度。本试验中注射用复方氨苄西林钠大、中、小剂量组均可增强氨苄西林血药浓度,增大氨苄西林 AUC,例如:120 mg/kg 的注射用复方氨苄西林血药浓度从 $(0 \pm 0) \sim (175 \pm 30) \mu\text{g/mL}$ 增加到 $(2 \pm 4) \sim (248 \pm 125) \mu\text{g/mL}$ ($P < 0.01$);注射用复方氨苄西林钠 300 mg/kg 组 AUC 从 $(8.5 \pm 0.9) \text{mg}/(\text{h} \cdot \text{mL})$ 增加到 $(6.2 \pm 0.8) \text{mg}/(\text{h} \cdot \text{mL})$ 。从以上结果可以得出:注射用复方氨苄西林钠确有增强注射用氨苄西林的作用。

参考文献:

- [1] Kampann J. Effect of probenecid on the excretion of ampicillin in human bile[J]. Br J Pharmacol, 1973, 47: 782.
- [2] Whyatt PL, Dann RE, Slywka GW, et al. Bioavailability of 17 ampicillin products[J]. J Pharm Sci, 1976, 65: 652.
- [3] 孔小东,蔡玉珉. 丙磺舒对氨苄西林药动力学影响[J]. 中国医院药学杂志, 1987, 7(1): 3.
- [4] 中国药典 2005 年版[S]. 二部. 附录 2005:28.
- [5] 宋燕玲,席志芳,杨晓莉,等. HPLC 法测定复方氨苄西林/丙磺舒胶囊溶出度[J]. 抗生素杂志, 2003, 28(11): 656.
- [6] 绳金房,宋燕玲,杨欣. HPLC 法测定复方氨苄西林丙磺舒胶囊中氨苄西林和丙磺舒的含量[J]. 药物分析杂志, 2004, 24(4): 441.
- [7] 王占庆,阎继业. 丙磺舒对阿莫西林在猪体内药代动力学影响[J]. 动物学进展, 2003, 24(1): 118.

收稿日期:2005-11-11

甾体激素的紫外光谱褶合变换可视化指纹谱鉴别研究

袁丽霞¹, 张中湖¹, 陆峰² (1. 山东省济宁市药检所, 山东 济宁 272000; 2. 第二军医大学药学院药物分析教研室, 上海 200433)

摘要 目的:建立一种基于紫外光谱法的甾体激素鉴别新方法。方法:运用褶合变换挖掘紫外光谱的特征信息并通过科学计算可视化技术获取相应指纹谱的表征,并利用夹角余弦法计算指纹谱之间的相似系数,考察方法的效能指标并对地塞米松等 23 种结构相近甾体激素进行鉴别。结果:本方法的精密度、耐用性均较好。不同类的甾体激素之间相似系数有较大差异,同类激素的烯键不同对相似系数的影响较大,不同侧链或者酯键对相似系数的影响较小。结论:褶合变换与科学计算可视化技术相结合可以拓展紫外光谱法在药物定性鉴别中的应用。

关键词 褶合变换;可视化;紫外光谱;甾体激素

中图分类号:R927

文献标识码:A

文章编号:1006-0111(2007)01-0018-04

Study on convolution transform and visualization of ultraviolet spectroscopic information of steroid hormones

作者简介:袁丽霞(1958-),女,主管药师。Tel: (0537)3155881; E-mail: ylx58@163.com.

YUAN Li-xia ZHANG Zhong-hu¹, LU-feng² (Jining Institute of Drug control, Jining 272000, China; 2. Department of Pharmaceutical Anal-