

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.24.023

## 脂质饮食对 Beagle 犬体内左氧氟沙星药动学的影响

张成志<sup>1</sup>,刘富春<sup>2#</sup>,宋航<sup>3△</sup>(1. 重庆医科大学附属第一医院药学部,重庆 400016;2. 中国人民解放军第三二四医院药剂科,重庆 400020;  
3. 中国人民解放军第三二四医院,重庆 400020)

**摘要:**目的 探讨脂质饮食对 Beagle 犬体内左氧氟沙星(Lfox)药动学的影响。方法 6 只 Beagle 犬分别在空腹或进食脂质状态下灌服 Lfox 胶囊 10 mg/kg,2 周后交叉给药;采用高效液相色谱法测定不同时间(48 h 内)血药浓度,用 3p97 软件计算二者的药动学参数并进行比较。结果 Beagle 犬空腹组和进食脂质组的药-时曲线均符合二室模型;空腹组和进食脂质组 Lfox 主要药动学参数  $t_{1/2\beta}$  分别为(11.07±8.46)、(21.79±4.59)h, $t_{max}$  分别为(3.42±0.41)、(2.00±0.32)h, $C_{max}$  分别为(2.71±0.60)、(2.52±0.38) $\mu\text{g}/\text{mL}$ , $\text{AUC}_{0\rightarrow t}$  分别为(36.51±8.66)、(37.19±8.21) $\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{mL}^{-1}$ ;除  $K_a$ 、 $t_{1/2K_a}$ 、 $\text{CL}(\text{F})$ 、 $t_{max}$  参数两组比较差异均有统计学意义( $P<0.01$  或  $<0.05$ )外,其他参数比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 脂质饮食可使 Beagle 犬体内 Lfox 的吸收加快, $t_{max}$  提前到达,而  $t_{1/2\beta}/\text{h}$  延长,排出减慢,有益于 Lfox 在体内的储备。

关键词:进食脂质;左氧氟沙星;药动学;Beagle 犬

中图分类号:R969.1

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)24-3184-03

## Effect of lipid diet on the pharmacokinetics of levofloxacin in Beagle dogs

Zhang Chengzhi<sup>1</sup>,Liu Fuchun<sup>2#</sup>,Song Hang<sup>3△</sup>(1. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University,Chongqing 400016,China;  
2. Department of Pharmacy,324th Hospital of Chinese People's Liberation Army,Chongqing 400020,China;  
3. 324th Hospital of Chinese People's Liberation Army,Chongqing 400020,China)

**Abstract: Objective** To study the effect of lipid diet on pharmacokinetics of levofloxacin(Lfox) in beagle dogs. **Methods** In randomized cross over experiment,6 Beagle dogs were given Lfox 10 mg/kg at the condition of empty stomach or with lipid diet for 2 week. Plasma concentration of Lfox was determined by HPLC at different time(during 48 h). The pharmacokinetic parameters were calculated by 3p97 software. **Results** The plasma concentration-time curves were two compartment model at the condition of empty stomach or lipid diet. Main pharmacokinetic parameters were as follows:  $t_{1/2\beta}$ : (11.07±8.46) and (21.79±4.59) h;  $t_{max}$ : (3.42±0.41) and (2.00±0.32) h;  $C_{max}$ : (2.71±0.60) and (2.52±0.38)  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ;  $\text{AUC}_{0\rightarrow t}$ : (36.51±8.66) and (37.19±8.21)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{mL}^{-1}$ , respectively. There were significant differences in pharmacokinetic parameters of  $t_{max}$  ( $P<0.01$ ) except for  $t_{1/2\beta}$ ,  $C_{max}$  and  $\text{AUC}_{0\rightarrow t}$ . **Conclusion** Lipid diet can quicken  $t_{max}$ , has no effect on the absorption of Lfox.

Key words: lipid diet; levofloxacin; pharmacokinetics; Beagle dog

左氧氟沙星(levofloxacin,Lfox)是目前临床上抗菌活性较高的一种广谱抗菌药物,在治疗各种敏感菌引起的感染中是更为有效、更安全、治疗时间较短、费用相对较低、适宜广泛使用的药物。目前,在眼科、妇科、消化科、肺科等临床科室用于治疗常见病和多发病<sup>[1-8]</sup>。随着人们生活水平的提高,食物中脂质比例的增加是否影响 Lfox 的吸收呢?有文献报道,脂质可影响莫西沙星的体内药代动力学,但也有文献认为进食不影响 Lfox 的体内药动学<sup>[9-11]</sup>。因此,作者选用 Beagle 犬作为研究对象,探讨了进食脂质对 Lfox 药动学的影响,现报道如下。

## 1 材料与方

## 1.1 材料

**1.1.1 试药** Lfox 标准对照品(纯度:97.3%,批号:130455-200604,中国药品生物制品检定出品)。试验药乳酸 Lfox 片剂(规格:100 mg/片,10 片×1 板/盒,包装:铝塑包装,由浙江医药股份有限公司提供;批号:091004)。环丙沙星(CF)(内标;纯度:98.16%,批号:060402,重庆药友制药有限公司提供)。其余试剂均为分析纯,水为双蒸水;进食脂质为半肥瘦猪肉末。

**1.1.2 动物** 健康合格 Beagle 犬 6 只,雌雄各半,体质量 9~10 kg,由四川养麝研究所提供。实验动物合格证号:川实动管

质第 63 号;环境设施合格证号:川实动管第 64 号。

**1.1.3 仪器** 1100 系列高效液相色谱(HPLC)仪,包括 1100 泵系统、1100 可调波长紫外检测器和 1100 工作站(美国 Agilent 公司)。

**1.2 方法** Beagle 犬 6 只,分为空腹组和进食脂质组,每组 3 只,交叉进行试验。Beagle 犬于实验前禁食 12 h,实验时脂质组给予脂质(半肥瘦猪肉末),每只 150 g,同时给予 Lfox 10 mg/kg(根据人体临床常用剂量与动物剂量换算)<sup>[12]</sup>。空腹组给予 Lfox 10 mg/kg 和自来水每只 100 mL,服药后送回笼中。8 h 后统一进食。各组犬于给药后 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、48 h 经大隐静脉采血 3 mL,肝素抗凝,分离血浆,-20℃保存,待测。2 周后两组犬只交叉实验,取血量及取血时间均同前。

**1.3 统计学处理** 采用中国药理数理学会编制的 3p97 计算机软件,计算各个体的药动学参数。计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

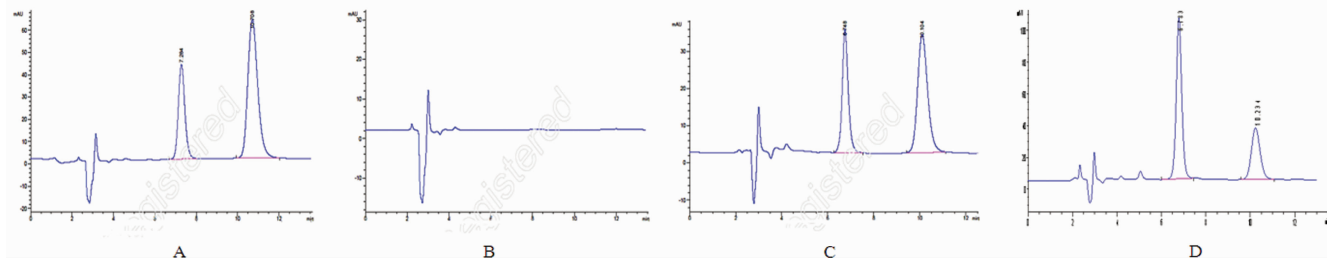
## 2 结果

## 2.1 血药浓度测定

**2.1.1 色谱条件** Phenomenex Gemini C<sub>18</sub> 色谱柱(250 mm×4.6 nm,5  $\mu\text{m}$ ),柱温为 35℃,流动相为甲醇:0.008 mol/L 磷

酸盐缓冲液：0.5 mol/L 四丁基溴化铵 = 25 : 75 : 4, 流速 1.2 mL/min, 检测波长为 290 nm, 固定进样环 100  $\mu$ L。内标(IS): CF。

**2.1.2 样品处理** 参照文献[13], 取 0.5 mL 犬血浆 + IS 50  $\mu$ L (CF: 33.6  $\mu$ g/mL) + 4 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 旋摇 1 min, 3 000 r/min 离心 2 min, 取 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 层于 5 mL 离心管内, 置于 40  $^{\circ}$ C 水浴中, 氮气吹干。加入 0.1 mL 流动相复融, 进样 40  $\mu$ L。



A: 对照品溶液; B: 空白血浆; C: 空白血浆 + Lfox + CF; D: 犬灌药后 1 h 血浆样品 + CF。

图 1 高效液相色谱图

**2.1.4 标准曲线、线性关系与最低定量浓度** 在空白血浆中分别添加 Lfox 使血药浓度相当于 9.760、4.880、2.440、1.220、0.610、0.305、0.0976  $\mu$ g/mL, 按样品处理方法操作, 将所得 Lfox 峰面积/CF 峰面积比(Y)与 Lfox 浓度(X)数据进行回归, 得标准曲线方程  $Y = 2.0833X - 0.1421$ ; 在 9.760% ~ 0.0976  $\mu$ g/mL 范围内线性关系良好,  $r = 0.99996 (n = 5)$ ; 最低定量浓度为 0.0976  $\mu$ g/mL (RSD = 9.50%,  $n = 5$ )。

**2.1.5 精密度和重复性** 取高、中、低 3 种质控样本 (4.880、1.220、0.305  $\mu$ g/mL), 每个浓度 5 份, 考察批内和批间变异。批内误差 (每个浓度同日内测定 5 次)、日内变异性结果及批间误差 (每个浓度 2 周内测定 5 次) 日间变异性结果见表 1。

表 1 精密度及重复性试验结果

血浆浓度 ( $\mu$ g/mL)	日内		日间	
	测得浓度 ( $\bar{x} \pm s, \mu$ g/mL)	RSD (%)	测得浓度 ( $\bar{x} \pm s, \mu$ g/mL)	RSD (%)
4.880	4.765 $\pm$ 0.212	4.44	4.868 $\pm$ 0.31	6.57
1.220	1.257 $\pm$ 0.042	3.34	1.201 $\pm$ 0.051	4.25
0.305	0.306 $\pm$ 0.015	4.90	0.284 $\pm$ 0.016	5.63

**2.1.6 回收率** 取高、中、低 3 种浓度的血浆质控样本 (4.880、1.220、0.305  $\mu$ g/mL), 每个浓度 5 份, 按规定方法评价本法的回收率。结果, 高、中、低浓度的回收率分别为 (98.25  $\pm$  2.86)%、(100.16  $\pm$  4.28)%、(102.85  $\pm$  5.70)%。

表 2 血浆中 Lfox 的稳定性试验测定结果 (n = 5)

处理条件	加入浓度 ( $\mu$ g/mL)	实测浓度 ( $\bar{x} \pm s$ )	RSD (%)
室温	4.880	4.824 $\pm$ 0.240	4.98
	1.220	1.232 $\pm$ 0.096	7.79
	0.305	0.298 $\pm$ 0.028	9.18
冷藏	4.880	4.882 $\pm$ 0.210	4.30
	1.220	1.196 $\pm$ 0.082	6.86
	0.305	0.310 $\pm$ 0.026	8.39
反复冻融	4.880	4.848 $\pm$ 0.220	4.54
	1.220	1.228 $\pm$ 0.600	4.88
	0.305	0.307 $\pm$ 0.024	7.82

**2.1.3 色谱行为** 取对照品溶液 (含 Lfox/CF 为 0.305/1.68  $\mu$ g/mL 甲醇溶液) 直接进样; 分别取空白血浆、空白血浆 + Lfox + CF (含 Lfox/CF 为 0.488/1.68  $\mu$ g/mL) 和犬灌药后 1 h 血浆 + CF, 按样品处理方法操作, 记录色谱图。在本实验所采用的色谱条件下, 血浆中 Lfox 的  $t_R$  为 7 min 左右, CF 的  $t_R$  为 10 min 左右, 二者峰形良好, 且不受血浆内源性物质的干扰, 色谱详见图 1。

**2.1.7 稳定性考察** 取高、中、低 3 种血浆质控样本 (4.880、1.220、0.305  $\mu$ g/mL), 每个浓度 3 份, 按样品处理方法操作并测定。室温 25  $^{\circ}$ C 左右, 放置 24 h 测定 5 次; 冷藏 (4  $^{\circ}$ C 冰箱), 10 d 内测定 5 次; 低温 (-20  $^{\circ}$ C 冰箱), 反复冷冻、融化, 3 周内测定 5 次。结果表明, 在室温、冷藏、反复冻融条件下, 血浆中 Lfox 的稳定性均良好, 见表 2。

**2.2 血药浓度-时间曲线** 空腹组与进食脂质组 Lfox 的平均血药浓度-时间曲线见图 2。药时数据经 3p97 软件自动拟合, 二组均数均符合二室模型。

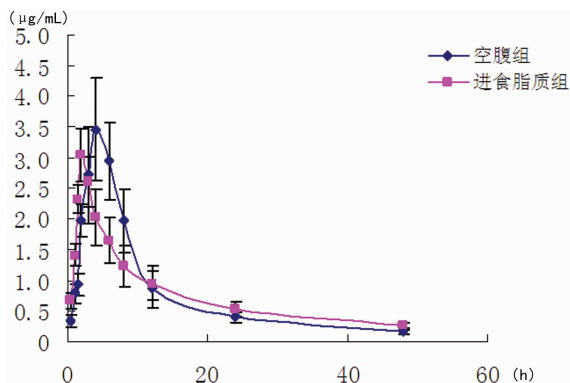


图 2 两组犬只平均血药浓度-时间曲线 (n = 6)

表 3 两组犬只药动学参数比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

参数	空腹组	进食脂质组
Ka(h)	0.410 $\pm$ 0.074	0.730 $\pm$ 0.071 $\Delta$
$\beta$ (h)	0.990 $\pm$ 0.072	0.033 $\pm$ 0.006
lag time(h)	0.430 $\pm$ 0.059	0.360 $\pm$ 0.067
$t_{1/2Ka}$ (h)	1.730 $\pm$ 0.340	0.960 $\pm$ 0.087 $\Delta$
$t_{1/2\beta}$ (h)	11.070 $\pm$ 8.460	21.790 $\pm$ 4.590
V/F(c)(L)	1.930 $\pm$ 0.560	1.990 $\pm$ 0.290
Cl/F(s)(L/h)	0.310 $\pm$ 0.039	0.240 $\pm$ 0.055*
$t_{max}$ (h)	3.420 $\pm$ 0.410	2.000 $\pm$ 0.320 $\Delta$
$C_{max}$ ( $\mu$ g $\cdot$ mL $^{-1}$ )	2.710 $\pm$ 0.600	2.520 $\pm$ 0.380
AUC <sub>0-<math>t</math></sub> ( $\mu$ g $\cdot$ h $^{-1}$ $\cdot$ mL $^{-1}$ )	36.510 $\pm$ 8.660	37.190 $\pm$ 8.210

\* :  $P < 0.05$ ;  $\Delta$  :  $P < 0.01$ , 与空腹组比较。

**2.3 药动学参数** 每例受试犬血药浓度-时间数据采用计算机 3p97 程序自动拟合,结果表明空腹和进食脂质状态下 Lfox 的药-时数据均符合二室药动学模型。求得有关药动学参数见表 3。由图 1、表 2 可见,  $t_{max}$  加快,但对  $t_{1/2\beta}$ 、 $C_{max}$  和  $AUC_{0\rightarrow t}$  均无影响。

### 3 讨论

国内外早期对 Lfox 血药浓度测定采用微生物法,由于专属性不强,误差大。采用 L/MS/MS 价高,一般医院难于承受;采用 HPLC 测定较为准确,但 HPLC 法在配制流动相中,配方各有不同。本文参考文献[14],采用甲醇、磷酸盐缓冲液和离子极化剂四丁基溴化铵,其比例为 25:75:4,结果 Lfox 和 CF 分离良好,准确性高,其检测范围为 9.760 0~0.097 6  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,结果较为满意,符合实验要求。

文献报道,空腹或进食对口服 Lfox 药动学无影响<sup>[11]</sup>。而本研究结果显示,进食脂质较空腹  $K_a$ 、 $t_{1/2K_a}$ 、 $t_{max}$ 、 $t_{1/2\beta}$  和  $Cl/F$  (s) 明显改变,且 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。脂质使药物吸收速度加快,达峰时间提前,消除延长,其原因可能是药物在脂质的作用下,吸收迅速,达峰时间加快,更易达到组织,使药物更快地到达血和周围组织,如文献报道<sup>[15-16]</sup>。Lfox 相对分子质量相对较小,脂溶性高,血浆蛋白结合率低,在结构上具有促进水溶性的恶嗪环与具有适度脂溶性的 N-甲基哌嗪,使其穿透性增高,吸收不易受到食物的干扰,脂质反而促进了 Lfox 的吸收。就其  $t_{1/2\beta}$  参数而言,与空腹组间虽无显著差异,但明显延长,也符合 Lfox 广泛分布于组织中,被动转移消除延缓。

总之,脂质饮食同 Lfox 同时服用,可加快 Lfox 的吸收,而消除减慢。提示脂质饮食对 Lfox 的吸收和消除有一定的帮助,有益于 Lfox 在体内的储留,与文献[11]有不同的见解。

### 参考文献:

- [1] 邵蔚,张芳玲.左氧氟沙星滴眼液治疗儿童急性结膜炎 172 例疗效观察[J].内蒙古中医药,2013,32(5):87-88.
- [2] 曹小川.左氧氟沙星滴眼液治疗细菌性角膜炎的临床观察[J].中国医学创新,2013,10(24):111-112.
- [3] 周春霞.盐酸左氧氟沙星治疗盆腔炎的临床效果及其安

全性分析[J].海峡医学,2013,25(8):131-133.

- [4] 肖玉凤,李雪鹏,孙宝华,等.左氧氟沙星联合甲硝唑辅助妇科治疗仪治疗慢性盆腔炎 71 例[J].中国药业,2013,22(19):106-107.
- [5] 范金花,王义国,刘长虹,等.左氧氟沙星三联疗法治疗幽门螺杆菌感染的临床研究[J].中华消化病与影像杂志:电子版,2013,3(3):26-29.
- [6] 肖清平,黄丽芳,刘辉英,等.左氧氟沙星治疗幽门螺杆菌感染的应用研究[J].临床探讨,2013,51(31):157-158.
- [7] 梁一娟.加替沙星和左氧氟沙星治疗下呼吸道感染疗效分析[J].中国药物与临床,2013,13(7):915-916.
- [8] 杨国华.左氧氟沙星治疗下呼吸道感染 86 例疗效观察[J].中国现代药物应用,2013,7(16):109-110.
- [9] 陈力,唐玲,沈正泽,等.脂质饮食对犬体内莫西沙星药代动力学的影响[J].中国药房,2010,21(41):3875-3876.
- [10] 岳建农,李飞,罗斌,等.高蛋白饮食对犬体内左氧氟沙星药动学的影响研究[J].中国药房,2013,24(5):410-412.
- [11] 赵秀丽,王淑民,李嘉静,等.进食对口服甲磺酸左氧氟沙星片药动学的影响[J].中国药房,2006,17(2):119-121.
- [12] 徐叔云,卞如廉,陈修,等.药理实验方法学[M].北京:人民卫生出版社,1982:404.
- [13] 曾洋,肖明朝,周远大,等.特拉唑嗪对左氧氟沙星治疗前列腺炎药动学的影响[J].中国抗生素杂志,2010,35(12):941-944.
- [14] 孔令希,李秀英,杨辉,等.氨溴索对左氧氟沙星在大鼠血浆、肺组织、支气管液中分布的影响[J].中国新药与临床杂志,2013,32(10):789-793.
- [15] 唐建国.氟喹诺酮药物左氧氟沙星[J].国外医药:抗生素分册,1996,17(5):380-387.
- [16] Wimer SM, Schoonover L, Garrison MW. Levofloxacin: a therapeutic review [J]. Clin Ther, 1998, 20(6): 1049-1070.

(收稿日期:2014-02-05 修回日期:2014-04-02)

(上接第 3183 页)

国外的研究结果相符<sup>[7-8]</sup>。

结合作者的前期研究,本研究从人离体细胞培养和临床研究两个层面对糖尿病血糖控制水平、白细胞 G6PD 活性及呼吸爆发功能三者的内在联系进行了初步探讨。然而,高糖是否单纯通过抑制 G6PD 活性来抑制白细胞呼吸爆发功能?是否还通过其他机制来抑制白细胞呼吸爆发呢?高糖导致 G6PD 活性降低的机制是什么?有待进一步的研究。

### 参考文献:

- [1] Fedosova NF, Alisievich SV, Lyadov KV, et al. Mechanisms underlying diquertin-mediated regulation of neutrophil function in patients with non-insulin-diabetes mellitus[J]. Bull Exp Biol Med, 2004, 137(2): 143-146.
- [2] McManus LM, Bloodworth RC, Prihoda TJ, et al. Agonist-dependent failure of neutrophil function in diabetes correlates with extent of hyperglycemia[J]. J Leukoc Biol, 2001, 70(3): 395-404.
- [3] 曾慧妍,曹瑛,薛耀明,等.糖尿病患者外周血白细胞 PPP

途径代谢与呼吸爆发关系的初步研究[J].广东医学,2012,33(8):1136-1138.

- [4] Cheadle WG. Risk factors for surgical site infection[J]. Surg Infect(Larchmt), 2006, 7(Suppl 1): S7-11.
- [5] Metha R, Petrova A. Neutrophil function in neonates born to gestational diabetic mothers [J]. J Perinatol, 2005, 25(3): 178-181.
- [6] Peleg AY, Weerarathna T, McCarthy JS, et al. Common infections in diabetes; pathogenesis, management and relationship to glycaemic control [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2007, 23(1): 3-13.
- [7] Alba-Loureiro TC, Hirabara SM, Mendonca JR, et al. Diabetes causes marked changes in function and metabolism of rat neutrophils [J]. J Endocrinol, 2006, 188: 295-303.
- [8] Moutschen M. Alterations in natural immunity and risk of infection in patients with diabetes mellitus [J]. Rev Med Liege, 2005, 60(5-6): 541-544.

(收稿日期:2014-01-08 修回日期:2014-03-22)