

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2022.02.08

# 川续断皂苷乙对氟苯尼考在大鼠体内的药动学影响

王斌,李思聪,梁歌,李金良,张敏,袁定胜,李旭廷\*

(动物遗传育种四川省重点实验室,四川省畜牧科学研究院,成都 610066)

[收稿日期] 2021-06-29 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280(2022)02-0053-07 [中图分类号] S859.796

**[摘要]** 研究川续断皂苷乙对氟苯尼考在大鼠体内药动学影响。将 24 只大鼠( $200 \pm 10$ )g 随机分成两组,每组 12 只。试验组连续 7 d 灌胃川续断皂苷乙(60 mg/kg, 1 次/d),对照组给予相同体积的生理盐水,第 8 天两组各 6 只大鼠灌服氟苯尼考(30 mg/kg)后按时间点连续采血,采用高效液相色谱法检测氟苯尼考血药浓度,数据采用 DAS2.0 进行分析。处死各组剩下的 6 只,解剖取肝脏和空肠,荧光定量 PCR 法和免疫印迹法分别检测组织中 CYP1A2、CYP2C11、CYP3A1、MDR1 的 mRNA 表达水平和蛋白表达水平。结果表明,试验组  $AUC_{0-\infty}$ 、 $MRT_{0-\infty}$ 、 $T_{1/2}$  和  $C_{max}$  与对照组相比显著增加( $P < 0.05$ ),  $CL$  与对照组相比显著降低( $P < 0.05$ );试验组 CYP1A2、CYP2C11 在肝脏的 mRNA 表达水平和 MDR1 在空肠的 mRNA 表达水平与对照组相比显著降低( $P < 0.05$ );试验组大鼠肝脏中 CYP1A2 和 CYP2C11 酶表达量以及空肠中 P-糖蛋白表达量与对照组相比显著降低( $P < 0.05$ )。川续断皂苷乙连续给药 7 d,增加了氟苯尼考在大鼠体内的吸收程度,同时延缓了代谢,可能与川续断皂苷抑制了 CYP1A2 酶和 CYP2C11 酶在肝脏的表达和 P-糖蛋白在空肠的表达有关。

**[关键词]** 川续断皂苷乙;氟苯尼考;大鼠;药动学;细胞色素 P450; P-糖蛋白

## Effect of Dipsacoside B on Pharmacokinetics of Florfenicol in Rats

WANG Bin, LI Si-cong, LIANG Ge, LI Jin-liang, ZHANG Min,

YUAN Ding-sheng, LI Xu-ting\*

(Sichuan Key Laboratory of Animal Genetics and Breeding, Sichuan Academy of Animal Sciences, Chengdu 610066, China)

Corresponding author: LI Xu-ting, E-mail: 676049640@qq.com

**Abstract:** This study investigated whether the pharmacokinetics of florfenicol in rats was affected when used in combination with dipsacoside B. Sprague-Dawley rats were given dipsacoside B (60 mg/kg BW) or normal saline by intragastric administration for 7 consecutive days, and then received florfenicol by intragastric administration (30 mg/kg BW) on the eighth day. Blood samples were collected at various times, and the plasma

**基金项目:** 四川省基本科研业务费项目(SASA2020A06);国家现代农业产业技术体系四川省兽药创新团队项目(SCCXTD-2020-18);四川省科技厅重点研发项目(2020YFN0033)

**作者简介:** 王斌,助理研究员,硕士,从事新兽药的开发与应用。

**通讯作者:** 李旭廷, E-mail: 676049640@qq.com

concentrations of florfenicol were estimated with ultra – high – performance liquid chromatography. The mRNA and protein expression levels of CYP1A2、CYP2C11、CYP3A1 and MDR1 in the liver and jejunum were analyzed with real – time polymerase chain reaction and western – blot, respectively. Results showed that the  $AUC_{(0-\infty)}$ ,  $MRT_{(0-\infty)}$ ,  $T_{1/2}$ , and  $C_{max}$  values of florfenicol were significantly increased, and the CL values of florfenicol were significantly decreased by dipsacoside B. Furthermore, The mRNA expression level of CYP1A2 and CYP2C11 in livers ( $P < 0.05$ ) and MDR1 ( $P < 0.05$ ) in jejunum were inhibited by dipsacoside B, while the protein expression of CYP1A2 and CYP2C11 in livers and P – gp in jejunum were inhibited by dipsacoside B. In conclusion, Dipsacoside B altered the pharmacokinetics of florfenicol, resulting in higher plasma concentrations of florfenicol. These effects were probably related to the levels of CYP1A2, CYP2C11, and MDR1 mRNA expression being decreased by Dipsacoside B.

**Key words:** dipsacoside B; florfenicol; rats; pharmacokinetics; CYP450; P – gp

氟苯尼考(Florfenicol, FFC)是畜禽专用的新型广谱抗菌药,本品通过抑制肽酰基转移酶活性而产生广谱抑菌作用,抗菌谱广,包括各种革兰氏阳性、阴性菌和支原体等<sup>[1]</sup>。本品口服吸收迅速,分布广泛,半衰期长,血药浓度高,血药维持时间长,在畜禽和水产动物的细菌性疾病防治中应用广泛<sup>[2]</sup>。川续断皂苷乙是一种重要的五环三萜齐墩果烷类皂苷化合物,具有很好的心血管保护、抗氧化、保肝、抗炎、抗肿瘤及免疫调节和抗骨质疏松等多种生物活性<sup>[3-4]</sup>,已从忍冬属植物山银花、灰毡毛忍冬、华南忍冬、水银花等发现该化合物的存在<sup>[5-6]</sup>。课题组开展了芍药苷、白头翁皂苷、甘草、黄芩苷等中兽药制剂及单体成分对氟苯尼考代谢的影响研究<sup>[7-9]</sup>,本文开展川续断皂苷乙在大鼠体内对氟苯尼考代谢的影响研究,进一步在基因和蛋白水平进行确证,探讨可能发生的药动学相互作用及其机制,从药物代谢酶角度为川续断皂苷乙的配伍规律提供实验依据,也为推动中西结合药动学发展提供实验数据。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 试验动物 健康清洁级 SD 雄性大鼠,体重(200 ± 20) g,由成都达硕实验动物有限公司提供,合格证号:SCXK(川)2013 – 24。整个试验期间,于室温 20 ~ 24 °C 下饲养,每天供给试验用 SD 大鼠专用饲料及纯化水,采血前 12 h 限饲。

1.1.2 主要试验仪器 UltiMate3000 高效液相色谱仪,美国戴安公司产品;ZGDCY – 48S 水浴氮吹仪,上海梓桂仪器有限公司产品;CQ250 超声洗涤器,上海超声仪器厂产品;800B 台式离心机,上海安亭科学仪器厂产品;WH – 3 微型旋涡混合仪,上海泸西分析仪器厂产品;MiniSpin Plus 个人型高速离心机,德国艾本德公司产品;StepOne 型荧光定量 PCR 仪,美国应用生物系统公司产品。

1.1.3 药品与试剂 川续断皂苷乙(CAS Number: 33289 – 85 – 9,含量 99.82%),中国食品药品检定研究院;氟苯尼考对照品(编号 K0301703,含量为 99.1%),中国兽医药品监察所产品;氯霉素标准品(批号 130555 – 201704),中国药品生物制品检定所产品;氟苯尼考原料药(批号 202012125,纯度为 98.9%),浙江康牧药业有限公司产品;甲醇、乙腈(色谱纯),艾万拓化工产品贸易(上海)有限公司产品;乙酸乙酯等其余试剂均为分析纯,成都科龙化工试剂厂产品。

### 1.2 方法

1.2.1 分组及给药方法 24 只健康大鼠随机分为 2 组,每组 12 只。试验组连续 7 d 每天灌服川续断皂苷乙,根据《中国药典》2015 年版山银花人的临床剂量,计算实验大鼠临床剂量约为 1.35 g/kg,根据药典规定山银花中川续断皂苷乙的含量 5% 计算试验大鼠川续断皂苷乙的用量约为 60 mg/kg, 1 次/d,空白组则给予相应体积的生理盐水,禁食

12 h 后于第 8 天, 氟苯尼考按剂量 30 mg/kg (氟苯尼考原粉溶于 10% PEG-400 配制成 1% 溶液) 分别灌服 2 个组的各 6 只大鼠, 并于给药后 0.25、0.5、0.75、1、2、4、6、8、10、12、24 h 断尾采集血液约 0.1 mL, EDTA 抗凝, 4000 r/min 离心 5 min, 分离血浆, 置 -20 °C 冰箱中保存待用。两个组剩余各 6 只大鼠于第 8 天乙醚麻醉后放血处死, 分离肝脏和空肠组织用冰生理盐水漂洗滤干后冻存。

1.2.2 样品的处理 精确取血浆 0.1 mL 于试管中, 加入 10 μL 氯霉素内标液 (500 μg/mL) 和 400 μL 乙酸乙酯, 涡动混合 2 min, 4000 r/min 离心 10 min, 吸取上层液于另一离心管中, 然后再加入乙酸乙酯 400 μL 重复提取 1 次, 合并两次提取液。在 40 °C 水浴中氮气吹干, 残渣加入 200 μL 流动相溶解, 涡动混合 2 min, 12000 r/min 离心 10 min, 将上清液转移至进样瓶, 取 20 μL 进样检测。

1.2.3 标准曲线的制备 取空白血浆 180 μL, 加入 20 μL 氟苯尼考系列标准溶液, 配制成 50、20、10、5.0、2.5、0.5、0.1、0.05 μg/mL 系列标准血浆样品, 按 1.2.2 项下方法处理样品, 以氟苯尼考与氯霉素峰面积的比值对相应氟苯尼考浓度作线性回归, 求回归方程和相关系数。

1.2.4 色谱条件 色谱柱: Agilen HC-C18 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈-水 (27:73, V/V); 流速 1.0 mL/min; 检测波长 223 nm; 柱温 40 °C; 进样量 20 μL。

1.2.5 分析方法质量控制 以血浆样品高、中、低 (0.1、2.5、20 μg/mL) 3 个浓度氟苯尼考考察方法的提取回收率和精密度, 每个样品做 5 个重复。

1.2.6 RT-PCR 检测大鼠肝脏 CYP1A2、CYP2C11、CYP3A1、MDR1 mRNA 表达量 取 100 mg 组织用组织破碎机进行破碎, 按照说明书用 Trizol 法提取组织总 RNA。测定样品 OD260 nm/OD280 nm 比值, 确定 RNA 浓度和纯度, 用琼脂糖凝胶电泳检测 RNA 完整性。用反转录试剂盒将 RNA 反转成 cDNA, 利用 premier5.0 软件设计大鼠 CYP1A2、CYP2C11、CYP3A1、MDR1 和看家基因 β-actin 引物序列 (由上海生工生物公司合成)。实时荧光定量 PCR 检测上述基因 mRNA 转录水平, PCR 反应体系 20 μL: cDNA 模板 2 μL; 上下游引物 (10 μmol/L) 各 0.4 μL; SybrGreen qPCR Master Mix 10 μL; ddH<sub>2</sub>O 7.2 μL。反应程序如下: 95 °C 预变性 3 min; 95 °C 变性 10 s, 55~61 °C 退火 15 s; 72 °C 延伸 20 s, 共 45 个循环; 60 °C 延伸 1 min。结果采用相对定量分析, 用 ΔCt 法计算基因的相对表达量。引物序列见表 1。

1.2.7 大鼠肝脏 CYP1A2、CYP2C11、CYP3A1 和 P-糖蛋白表达的测定 称取 0.1 g 肝脏组织, 加入 1 mL 组织蛋白抽提试剂, 研磨后冰上孵育 20 min, 于 10000 ×g 离心 15 min 提取蛋白, 用 BCA 法测定蛋白含量。每组蛋白上样量为 50 μg, 120 V 恒压电泳 90 min。采用半干电转, 450 mA, 100 min。用含 5% 脱脂奶粉和 1% BSA 的 TBST 封闭液, 4 °C 封闭过夜, 加入稀释后的 CYP1A2、CYP2C11、CYP3A1 和 P-糖蛋白一抗及 GAPDH 抗体 (1:500), 4 °C 过夜, 用 TBST 在室温下脱色摇床洗 3 次。洗膜后加入量稀释的二抗 (1:10000), 于室温孵育 50 min, 用 TBST 室温脱色摇床洗 3 次, 进行化学发光反应。

表 1 荧光定量 PCR 引物序列

Tab 1 Sequences of the forward and reverse primers used for real-time RT-PCR

Enzymes	Forward	Reverse
CYP1A2	GAATGTCACCTCAGGGAATGC	GACCCGCATTGTCTTTGTAGTT
CYP2C11	GAGGACCATTGAGGACCGTATT	GGAGCACAGCCCAGGATAAA
CYP3A1	TTCCATCTTATGCTCTTCACCG	ACCTCATGCCAATGCAGTTC
MDR1	TCCTATGCTGCTTGTTCGG	AGACTTTGGCCTTCGGTA
GAPDH	CAAGTTCAACGGCAGTCAA	CGCCAGTAGACTCCAGACA

1.2.8 数据分析处理 由 DAS2.0 软件以非房室模型分析方法计算药代动力学参数,所有数据以平均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,采用 SPSS11.0 统计软件对药动学参数进行  $t$  检验。

## 2 结果与分析

2.1 线性结果 以氟苯尼考与氯霉素峰面积的比值对相应氟苯尼考浓度作线性回归,得出氟苯尼考在质量浓度为 0.05 ~ 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的范围内线性关系良好,回归方程为  $y = 0.0309x + 0.0078$ , 相关系数  $R^2 = 0.999$ 。标准曲线见图 1。

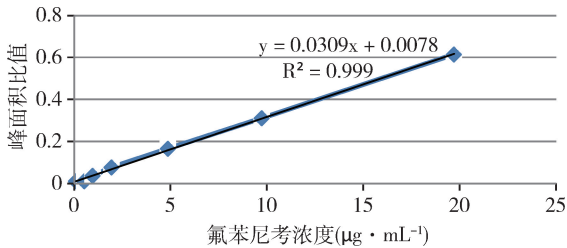


图 1 血浆药物浓度标准曲线

Fig 1 Standard curve of plasma florfenicol concentration

2.2 方法回收率和精密度 测得方法回收率分别为  $(83.2 \pm 1.6)\%$ 、 $(84.1 \pm 2.3)\%$  和  $(83.5 \pm 2.2)\%$ , 测得日内 RSD 分别为 4.6%、2.3% 和 6.1%, 测定日间 RSD 分别为 4.5%、2.1% 和 6.2%。按信噪比  $S/N=3$  计算,最低检测限为 0.02  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

2.3 药动学参数 试验组和对照组大鼠均按单剂量 (30  $\text{mg}/\text{kg}$ ) 给予氟苯尼考后,测定不同时间点的氟苯尼考血药浓度,其血药浓度 - 时间曲线见图 2 所示,药动学参数见表 2,结果表明,试验组  $AUC_{(0-\infty)}$  为  $34.468 \pm 3.346 \text{ mg}/\text{L} \cdot \text{h}$ , 与对照组  $25.764 \pm 3.967 \text{ mg}/\text{L} \cdot \text{h}$  相比显著增加 ( $P < 0.05$ ),平均驻留时间  $MRT_{0-\infty}$  为  $4.308 \pm 1.206 \text{ h}$ , 与对照组  $3.019 \pm 0.550$  相比显著增加 ( $P < 0.05$ ); 半衰期  $T_{1/2}$  为  $3.208 \pm 0.860 \text{ h}$ , 与对照组  $1.824 \pm 0.266 \text{ h}$  相比显著增加 ( $P < 0.05$ ),达峰浓度 ( $C_{\text{max}}$ ) 为  $10.144 \pm 1.538 \text{ mg}/\text{L}$ , 与对照组  $7.358 \pm 1.158 \text{ mg}/\text{L}$  相比显著增加 ( $P < 0.05$ ),对照组清除率  $CL$  为  $0.759 \pm 0.192 \text{ L}/\text{h} \cdot \text{kg}$ , 与对照组  $1.190 \pm 0.199 \text{ L}/\text{h} \cdot \text{kg}$  相比显著降低 ( $P < 0.05$ )。达峰时间  $T_{\text{max}}$  和表观分布容积 ( $V_d$ ),试验组和对照组之间差异不显著。

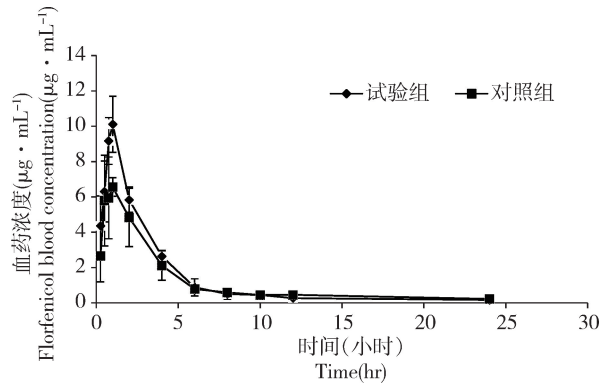


图 2 试验组和对照组在大鼠体内的氟苯尼考

(30  $\text{mg}/\text{kg}$ ) 的血药浓度 - 时间曲线 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Fig 2 Mean plasma concentration - time profiles of florfenicol in rats after oral administration of florfenicol (30  $\text{mg}/\text{kg}$  BW) with or without Dipsacoside B (60  $\text{mg}/\text{kg}$  BW for 7 days) pretreatment. ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

表 2 试验组和对照组在大鼠体内的氟苯尼考 (30  $\text{mg}/\text{kg}$ ) 药动学参数 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Tab 2 Pharmacokinetic parameters of florfenicol after administration (30  $\text{mg}/\text{kg}$ ) of Dipsacoside B group and control group in rats ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

参数	对照组	试验组
药时曲线下面积 $AUC_{0-\infty}$ ( $\text{mg}/\text{L} \cdot \text{h}$ )	$25.764 \pm 3.967$	$34.468 \pm 3.346^*$
平均驻留时间 $MRT_{0-\infty}$ (h)	$3.019 \pm 0.550$	$4.308 \pm 1.206^*$
半衰期 $T_{1/2}$ (h)	$1.824 \pm 0.266$	$3.208 \pm 0.860^*$
达峰时间 $T_{\text{max}}$ (h)	$0.800 \pm 0.209$	$0.950 \pm 0.112$
组织分布 $V_d$ ( $\text{L}/\text{kg}$ )	$3.141 \pm 0.702$	$4.018 \pm 2.082$
清除率 $CL$ ( $\text{L}/\text{h} \cdot \text{kg}$ )	$1.190 \pm 0.199$	$0.759 \pm 0.192^*$
最大浓度 $C_{\text{max}}$ ( $\text{mg}/\text{L}$ )	$7.358 \pm 1.158$	$10.144 \pm 1.538^*$

\* 表示差异显著 ( $P < 0.05$ ), 下同。 Note: \* mean significant difference ( $P < 0.05$ ).

2.4 川续断皂苷乙对大鼠肝脏 CYP1A2、CYP2C11、CYP3A1、MDR1 和空肠 CYP3A1、MDR1 的 mRNA 表达影响 如图 3(A) 可知,试验组肝脏 CYP1A2 和 CYP2C11 mRNA 表达水平与对照组相比,分别降低 68.8% 和 55.0% ( $P < 0.05$ ), CYP3A1 和 MDR1 与对照组相比差异不显著 ( $P > 0.05$ )。由图 3(B) 可知,试验组空肠 MDR1 mRNA 表达水平与对照组相比,降低 43.2% ( $P < 0.05$ ), CYP3A1 与对照组相比差异不显著 ( $P > 0.05$ )。

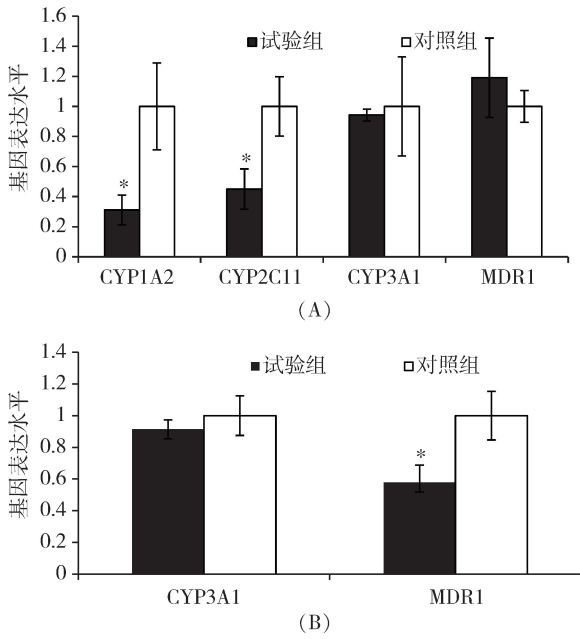


图 3 大鼠口服川续断皂苷乙对肝脏 (A) 中 CYP1A2、CYP2C11、CYP3A1、MDR1 和空肠 (B) 中 CYP3A1、MDR1 mRNA 表达的影响 (n = 6)

Fig 3 Effect of Dipsacoside B on mRNA expression of CYP1A2、CYP2C11、CYP3A1、MDR1 in liver (A) and CYP3A1、MDR1 in jejunum (B) (n = 6)

2.5 川续断皂苷乙对大鼠肝脏 CYP1A2、CYP2C11、CYP3A1、P-gp 和空肠 CYP3A1、P-gp 蛋白表达的影响 由图 4(A) 和图 4(B) 可知, 试验组肝脏中 CYP1A2 和 CYP2C11 蛋白表达量与对照组相比分别降低 38.71% 和 26.64% ( $P < 0.05$ ), CYP3A1、P-gp 差异不显著; 由图 5(A) 和图 5(B) 可知, 空肠中 P-gp 表达量与对照组相比下降 50.93% ( $P < 0.05$ ), CYP3A1 也降低, 但差异不显著 ( $P > 0.05$ )。

### 3 讨论

药物的相互作用 (drug - drug interaction, DDI) 指在一定时间内先后服用两种或两种以上药物后所产生的复合效应, 其中, 代谢性药物的药物相互作用发生率最高, 约占药代动力学相互作用的 40%, 可引起疗效增强甚至产生不良反应, 或疗效减弱甚至治疗失败<sup>[10]</sup>。本试验采用川续断皂苷乙 (60 mg/kg) 连续大鼠灌胃 7 d, 给予氟苯尼考, 试验

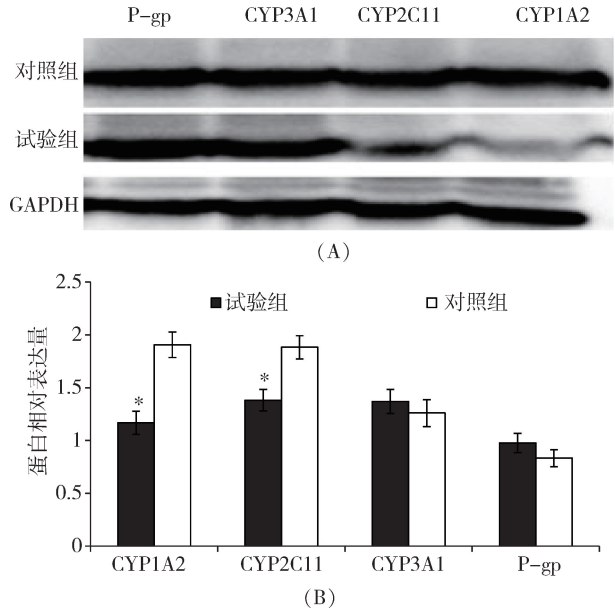


图 4 川续断皂苷乙对肝脏中 CYP1A2、CYP2C11、CYP3A1、P-gp 蛋白表达的影响 (n = 6)

Fig 4 Effect of Dipsacoside B on protein level expression of CYP1A2、CYP2C11、CYP3A1、MDR1 in liver (A, B) (n = 6)

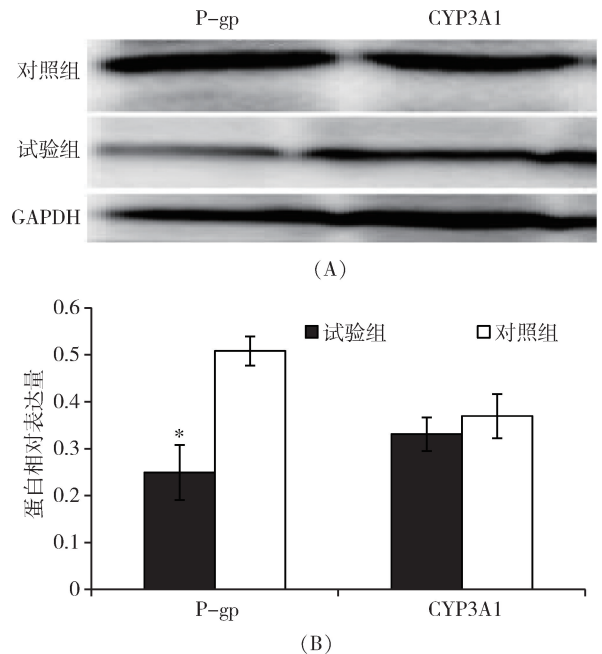


图 5 大鼠口服川续断皂苷乙对空肠中 CYP3A1 和 P-gp 蛋白表达的影响 (n = 6)

Fig 5 Effect of Dipsacoside B on protein level expression of CYP3A1、MDR1 in jejunum (n = 6)

组的联用后  $C_{max}$  值与对照组相比显著增加 ( $P < 0.05$ ),  $T_{max}$  与对照组之间差异不显著, 表明川续断皂苷乙增加了氟苯尼考在大鼠体内的吸收程度, 但对吸收速度无明显影响。同时, 药物代谢过程中也发生了相互作用, 川续断皂苷乙与氟苯尼考联用后,  $MRT_{0-\infty}$  和  $T_{1/2}$  与对照组相比显著增加,  $CL$  与对照组相比显著降低 ( $P < 0.05$ ), 表明川续断皂苷乙延缓了氟苯尼考在大鼠体内的代谢速度, 降低了氟苯尼考的清除速率,  $AUC_{0-\infty}$  显著增加, 是由于氟苯尼考的吸收程度增加, 代谢减慢共同导致。

P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 和细胞色素 P450 酶系介导的药物相互作用, 是中西药联用发生药动学相互作用最主要的因素, 也是最常见的原因。P-糖蛋白可把其底物药物从肠上皮细胞主动转运回肠腔, 使药物吸收减少, 生物利用度降低<sup>[11]</sup>。细胞色素 P450 酶系受到诱导或抑制, 会影响药物在动物体内的代谢, 造成药效学的改变<sup>[10]</sup>。川续断皂苷乙是一种重要的五环三萜齐墩果烷类皂苷化合物, 已有研究表明, 类似三萜结构的中药单体对人和动物的药物代谢酶和转运酶有不同程度的影响。如萨础拉等<sup>[12]</sup>采用大鼠外翻肠囊模型研究了三七皂苷有效组分中人参皂苷 Rg1、Rb1 和三七皂苷 R1, 发现其具有明显的 P-gp 底物转运特性并可竞争性抑制 P-gp 底物外排。Liu R<sup>[13]</sup>等研究发现, 三七总皂苷可下调 CYP1A2 蛋白的表达, 柴胡皂苷处理后的肝细胞, 能够明显诱导 CYP1A2 的 mRNA 表达和增强 CYP1A2 的活性<sup>[14]</sup>, 人参皂苷 Rc、Re、Rf 和 Rg1 可以诱导 CYP1A1 mRNA 与蛋白水平的表达<sup>[15]</sup>。本研究中发现, 川续断皂苷乙连续大鼠灌胃 7 d, 可抑制空肠中 MDR1 的 mRNA 表达量和 P-糖蛋白的表达量, 这可能是造成氟苯尼考药动学参数  $C_{max}$  增加, 引起氟苯尼考在肠道内的吸收程度增大的主要原因。同时, 肝脏中 CYP1A2 和 CYP2C11 的 mRNA 表达水平 ( $P < 0.05$ ) 和相应的蛋白表达水平降低, 可能是造成了氟苯尼考在大鼠体内的代谢减慢, 引起药动学参数  $MRT_{0-\infty}$  和  $T_{1/2}$  增加的主要原因。

绿原酸、灰毡毛忍冬皂苷乙和川续断皂苷乙是

山银花的主要成分, 绿原酸对 CYP450 酶活性和 P-gp 活性影响的研究已有报道<sup>[16-17]</sup>, 灰毡毛忍冬皂苷乙和川续断皂苷乙对 CYP450 酶及 P-gp 活性影响未见研究报道。山银花和金银花俗称银花, 生产实践中两者常常并用、混用, 很多兽用成方制剂, 如银黄口服液、双黄连口服液、银翘散等, 都含有银花成分, 在兽医临床上配合氟苯尼考等抗菌药物治疗畜禽感染性疾病, 取得较好的治疗效果。本试验开展川续断皂苷乙对氟苯尼考代谢的影响研究, 对拓展川续断皂苷乙及山银花在畜牧健康养殖中应用具有现实意义。

综上所述, 川续断皂苷乙连续灌胃一周对氟苯尼考在大鼠体内的吸收和代谢有一定的影响, 加快了氟苯尼考在大鼠体内的吸收程度和减缓了代谢, 提示临床上两者合用有潜在增效作用, 但兽医临床两者药物同时使用的药效学结果有待进一步加以确证。氟苯尼考药代学的改变可能与川续断皂苷乙抑制了大鼠肝脏中 CYP1A2 和 CYP2C11 的表达以及空肠中 P-gp 的表达有关。本研究为川续断皂苷乙的临床应用及川产道地药材山银花的进一步开发提供了基础研究数据。

## 参考文献:

- [1] 孙继超, 陈晨, 张东辉, 等. 氟苯尼考的研究进展[J]. 江苏农业科学, 2020, 48(20): 31-36.  
Sun J C, Chen C, Zhang D H, et al. Research progress of Florfenicol[J]. Jiangsu Agricultural Sciences, 2020, 48(20): 31-36.
- [2] El-Aty A, Goudah A, El-sooud K A, et al. Pharmacokinetics and bioavailability of florfenicol following intravenous, intramuscular and oral administrations in rabbits[J]. Veterinary Research Communications, 2004, 28(6): 515-524.
- [3] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志[M]. 北京: 科学出版社, 1988; 72, 143-236.  
Flora of China Editorial Committee of Chinese Academy of Sciences. The Flora of China[M]. Beijing: Science Press, 1988; 72, 143-236.
- [4] Liu F L, Wei H, Wang L, et al. Separation and purification of macranthoidin B and dipsacoside B from Flos Lonicerae by HP-20 and HP-SS macroporous resin[J]. Agricultural Science & Technology, 2016, 17(14): 765-768.

- [5] 谷筱玉,陈振鹏,陈乾平,等. HPLC - UV - ELSD 测定山银花中绿原酸、灰毡毛忍冬皂苷乙和川续断皂苷乙的含量[J]. 药物分析杂志,2011,31(5):884 - 886.
- Gu X Y, Chen Z P, Chen Q P, *et al.* HPLC with UV and ELSD simultaneous determination of chlorogenic acid, macranthoidin B and dipsacoidin B in *Flos Lonicerae* [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2011, 31(5):884 - 886.
- [6] 陆峥琳,覃冬杰,黄瑞松. 水银花中川续断皂苷乙和川续断皂苷乙含量测定方法[J]. 中国中医药信息杂志,2013,20(4):54 - 57.
- Lu Z L, Qin D J, Huang R S, *et al.* Establishment of Content Determination Method of Macranthoidin B and Dipsacoidin B in *Lonicerae dasystylae* Flos [J]. *Chinese Journal of Information on TCM*, 2013, 20(4):54 - 57.
- [7] 李旭廷,李思聪,王红宁,等. 黄芩素在大鼠体内对氟苯尼考药动学的影响研究[J]. 四川畜牧兽医,2019,06:22 - 24.
- Li X T, Li S C, Wang H L, *et al.* Effect of baicalein on pharmacokinetics of florfenicol in rats [J]. *Sichuan Animal & Veterinary Sciences*, 2019, 06:22 - 24.
- [8] 杨锐,李旭廷,李金良,等. 甘草提取物对氟苯尼考在鸡体内药动学和生物利用度的影响[J]. 中国兽医学报,2019,39(11):2222 - 2226.
- Yang R, Li X T, Li J L, *et al.* Effect of licorice extract on pharmacokinetics and bioavailability of florfenicol in chicken [J]. *Chin J Vet Sci*, 2019, 39(11):2222 - 2226.
- [9] Li S C, Li X T, Yuan D C, *et al.* Effects of paeoniflorin on the activities and mRNA expression of rat CYP1A2, CYP2C11 and CYP3A1 enzymes *in vivo* [J]. *Xenobiotica*, 2017:1 - 26.
- [10] 沙碧君,周素凤,王璐,等. 药物相互作用临床研究方法及进展[J]. 中国临床药理学与治疗学,2019,24(9):1037 - 1045.
- Sha B J, Zhou S F, Wang L, *et al.* Methods and progress of clinical research on drug - drug interactions [J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther*, 2019, 24(9):1037 - 1045.
- [11] 王静静,江振洲,张陆勇,等. 转运体介导中药与化学药相互作用研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2020,34(4):311 - 320.
- Wang J J, Jiang Z Z, Zhang L Y, *et al.* Research progress in roles of transporters in interactions between traditional Chinese medicines and chemical drugs [J]. *Chin J Pharmacol Toxicol*, 2020, 34(4):311 - 320.
- [12] 萨础拉,吕航,姜艳艳,等. 三七皂苷在大鼠外翻肠囊中的吸收及与 P - 糖蛋白相互作用研究[J]. 北京中医药大学学报,2011,34(12):836 - 842.
- Sha C L, Lv H, Jiang Y Y, *et al.* Absorption of panax notoginseng saponins in rat everted gut sac and interaction between it and P - glycoprotein [J]. *Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine*, 2011, 34(12):836 - 842.
- [13] Liu R, Qin M, Hang P, *et al.* Effects of Panax notoginseng saponins on the activities of CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 and CYP3A4 in rats *in vivo* [J]. *Phytother Res*. 2012 Aug;26(8):1113 - 8
- [14] Li H, Tang Y, Wang Y, *et al.* Effects of Saikosaponin D on CYP1A2 and CYP2D6 in HepaRG Cells [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 26(14):5251 - 5258.
- [15] 李晗,王宇光,马增春,等. 人参皂苷 Rc、Re、Rf 和 Rg1 对药物代谢酶 CYP1A1 活性诱导作用研究[J]. 中国药理学通报,2016,32(9):1217 - 1223.
- Li H, Wang Y G, Ma Z C, *et al.* Study on the induction of drug metabolizing enzyme CYP1A1 activity by Ginsenoside Rc, Re, Rf and Rg1 [J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2016, 32(9):1217 - 1223.
- [16] 徐文,孙术红,刘涛,等. 金银花提取物及主要成分对药物代谢酶 CYP3A4 的活性抑制作用研究[J]. 中国合理用药探索,2012,9(2):3 - 5.
- Xu W, Sun S H, Liu T, *et al.* Study on the Inhibition of Drug Metabolizing Enzyme (CYP3A4) Activity by Honeysuckle Extract and its Main Components [J]. *China Licensed Pharmacist*, 2012, 9(2):3 - 5.
- [17] Pang C, Sheng Y C, Jiang P, *et al.* Chlorogenic acid prevents acetaminophen - induced liver injury: The involvement of CYP450 metabolic enzymes and some antioxidant signals [J]. *Journal of Zhejiang University Science B*, 2015, 16(7):602 - 610.

(编辑:侯向辉)