

# 多剂量复方苦参注射液对吉西他滨在大鼠体内药物代谢动力学参数的影响

张 盛<sup>1,2,3</sup>, 彭代银<sup>1,2</sup>, 陈卫东<sup>1,2,3</sup>, 孟子路<sup>1,2,3,4</sup>, 刘 李<sup>1,2,3,5</sup>

(1. 安徽中医药大学药学院, 安徽 合肥 230012; 2. 安徽省中医药科学院, 安徽 合肥 230012; 3. 安徽中医药大学药物代谢研究所, 安徽 合肥 230012; 4. 马鞍山市人民医院, 安徽 马鞍山 243000; 5. 中国药科大学药学院, 江苏 南京 210009)

**[摘要]**目的 探讨多剂量复方苦参注射液与盐酸吉西他滨联合使用后对吉西他滨在大鼠体内药物代谢动力学参数的影响。方法 选取24只健康雄性SD大鼠,随机分为对照组和实验组(复方苦参高、中、低3个剂量组),实验组大鼠连续10 d尾静脉给予不同剂量的复方苦参注射液,对照组大鼠连续10 d尾静脉给予等量的生理盐水,于最后一天给药5 min后注射吉西他滨,分别于13个时间点眼底静脉丛采血,通过高效液相色谱法测定血样中吉西他滨的浓度,并采用DAS 2.0软件处理,得出吉西他滨药物代谢动力学参数。结果 各组大鼠体内吉西他滨药物代谢动力学过程符合二室模型拟合;与对照组比较,复方苦参高剂量组可以增加吉西他滨的药-时曲线下面积( $P < 0.05$ ),并延长平均滞留时间( $P < 0.05$ )。结论 多剂量复方苦参注射液对大鼠体内吉西他滨的药物代谢动力学行为有明显影响,在临床上应根据病情需要联合使用复方苦参注射液与吉西他滨。

**[关键词]**盐酸吉西他滨;复方苦参注射液;多剂量;药物代谢动力学

**[中图分类号]**R969.1 **[DOI]**10.3969/j.issn.2095-7246.2019.01.019

肺癌是目前威胁人类健康的主要癌症之一,其中大多数是非小细胞肺癌,其发病率为80%左右<sup>[1]</sup>,是临床常见的一种恶性肿瘤疾病。由于该病早期缺少特异性的症状,大部分患者确诊时已属晚期,无法采用根治性手术进行治疗。因此,临床上主要以减缓患者痛苦和延长患者生存期的化学治疗方式进行治疗<sup>[2]</sup>。吉西他滨是细胞内胞嘧啶的类似物,可以阻断肿瘤细胞DNA的合成,临床上用于治疗非小细胞肺癌,效果较佳,但是在化学治疗过程中会出现一些不良反应<sup>[3]</sup>。文献报道发现,复方苦参注射液可保护并提高机体免疫力进而提高化学治疗疗效<sup>[4]</sup>。而且,临床上复方苦参注射液和吉西他滨注射液联合使用后能减少患者不良反应和提高药物疗效<sup>[5]</sup>。目前,关于复方苦参注射液和注射用盐酸吉西他滨溶液联用减毒增效作用的内在原因尚未见报道。

在前期实验<sup>[6]</sup>基础上,本试验旨在研究多剂量复方苦参注射液对注射用盐酸吉西他滨在大鼠体内药物代谢动力学参数的影响,以初步解释临床联合使用复方苦参注射液和吉西他滨注射液治疗疾病的

减毒增效作用。

## 1 材料

1.1 实验动物 SPF级SD雄性大鼠由安徽医科大学实验中心[生产许可证号为SCXK(皖)2011-001]供给,自由饮食,循环光照12 h,适应性饲养至体质量(200±20)g,随后随机分为对照组和复方苦参注射液低、中、高剂量组。

1.2 主要试剂和仪器 注射用盐酸吉西他滨(批号H20030104,每支0.2 g):江苏豪森药业股份有限公司;吉西他滨对照品(批号100622-201202,纯度≥98.0%):北京中科质检生物技术有限公司;复方苦参注射液(批号20151131;5 mL×5支):山西振东制药股份有限公司;5-氟尿嘧啶(5-Fu,CAS号51-21-8,纯度≥99.0%):阿拉丁工业公司(中国上海);甲醇(色谱纯):上海星可高纯溶剂有限公司;岛津LC-15C高效液相色谱仪:日本岛津公司;氮吹浓缩仪(MTN-2800D):拜泰齐贸易上海有限公司;TG16-WS台式高速离心机:长沙湘仪离心机仪器有限公司;LC-4016型低速离心机:安徽中科中佳科学仪器有限公司;XW-80A微型涡旋混合仪:上海沪西分析仪器有限公司;KQ-300B型超声波清洗器:昆山市超声仪器有限公司;AB135-S型十万分之一电子天平:德国METTLER TOLEDO。

## 2 方法与结果

2.1 高效液相色谱(high performance liquid chro-

**基金项目:**安徽省科技专项资金项目(13Z04013);安徽省科技厅公益联动项目(1501Id04004);安徽道地中药材品质提升协同创新中心项目(皖教科[2013]2号)

**作者简介:**张盛(1993-),男,硕士研究生

**通信作者:**刘李(1981-),男,博士,教授,liulee@yeah.net

matography, HPLC)条件 色谱柱:Wondasil C<sub>18</sub>柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm);流动相:甲醇-水(3.5:96.5);流速:1.0 mL/min;检测波长:268 nm;柱温:30 ℃;进样量:20 μL。

## 2.2 溶液的制备

2.2.1 对照品溶液 精密称取盐酸吉西他滨标准品和内标 5-Fu 标准品适量,分别置于 10 mL 棕色容量瓶中,用超纯水定容至刻度,摇匀,分别得到 205 μg/mL 盐酸吉西他滨标准品溶液和 215 μg/mL 5-Fu 标准品溶液,作为对照品溶液,于 4 ℃ 冰箱避光保存。

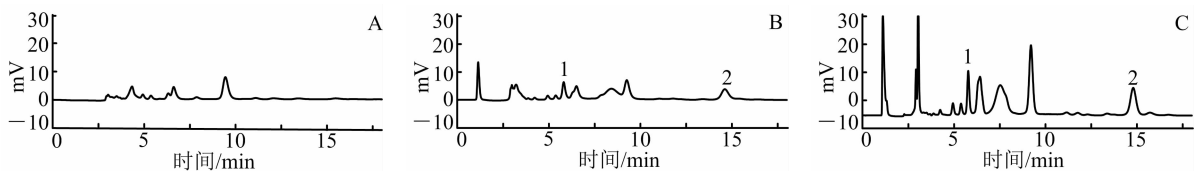
2.2.2 供试品溶液 根据注射用吉西他滨注射液说明书,取注射用吉西他滨粉末适量,用生理盐水溶解并定量稀释至每毫升约含吉西他滨 2 mg 的溶液,作为供试品溶液,用于大鼠尾静脉注射,现配现用。

2.3 血浆样品处理方法 将大鼠全血样品 250 μL 置于肝素化离心管中,以 3 000 r/min 离心 20 min 后,取上清液 100 μL,加入 10 μL 内标物,再加入 300 μL 甲醇进行蛋白沉淀,涡漩震荡 5 min 后,

3 000 r/min 离心 15 min,取上清液,40 ℃ 氮气吹干,加入 100 μL 超纯水复溶,涡漩震荡 2 min,15 000 r/min 离心 10 min,取 20 μL 上清液,HPLC 分析。

2.4 标准曲线和定量下限 取不同浓度吉西他滨对照品溶液 10 μL,分别加入空白血浆 90 μL 和浓度为 22 μg/mL 内标物 10 μL,按浓度高低依次稀释成浓度为 200、150、75、50、25、12.5、6.25、3.125、1.562 5、0.781 25 μg/mL 样品,按照“2.3”项下方法处置,以血浆中待测物药物浓度(X)及药物峰面积与内标峰面积之比(Y)进行线性回归,得回归方程  $Y=0.0174X-0.0095$  ( $r=0.999$ )。结果表明,在 0.781 25 ~ 200 μg/mL 范围内,回归方程呈良好的线性关系。

2.5 方法专属性 取大鼠空白血浆样品,含内标和吉西他滨的大鼠空白血浆样品,尾静脉注射盐酸吉西他滨的大鼠血浆样品后加内标,按“2.3”项下条件处置,按“2.1”项色谱条件依次进样,见图 1。结果表明,血浆中内源性物质不干扰吉西他滨及内标 5-Fu 的检测。



注:A. 空白血浆;B. 空白血浆+内标+吉西他滨标准品;C. 尾静脉注射盐酸吉西他滨后大鼠血浆+内标;1 为 5-Fu;2 为吉西他滨

图 1 3 种血浆样品的 HPLC 图

2.6 定量下限 按“2.3”项下方法处理配置成 0.781 25 μg/mL 的质控样品,按“2.1”项条件依次进样,以“2.4”项下标准曲线求得实际浓度,计算 RSD 为 6.17% ( $n=5$ )。

## 2.7 精密度试验

2.7.1 日间精密度 按“2.3”项下方法操作,按“2.1”项下条件依次进样分析经血浆样品处理后的高浓度(150 μg/mL)、中浓度(12.5 μg/mL)、低浓度(1.562 5 μg/mL)、定量下限(0.781 25 μg/mL) 4 个浓度的质控样品,以“2.4”项下标准曲线求得实际浓度,得出 RSD 分别为 8.62%、8.81%、5.0%、1.32% ( $n=5$ )。其准确度分别为 114.9%、96.0%、101.3%、104.7% ( $n=5$ )。

2.7.2 日内精密度 按“2.3”项下方法操作,按“2.1”项下条件依次进样分析,经血浆样品处理后的高、中、低、定量下限 4 个浓度的质控样品,以“2.4”项下标准曲线求得实际浓度,得出 RSD 分别为 10.52%、8.56%、7.35%、6.25% ( $n=5$ ),其准确度分别为 101.9%、99.3%、95.6%、103.3% ( $n=5$ )。

2.8 提取回收率 按“2.3”项下方法操作,配置高、中、低 3 个浓度的血浆样品,按“2.1”项下条件依次进样,记算吉西他滨与内标 5-Fu 峰面积比值( $A_i$ );配置 3 个相应浓度的吉西他滨和内标 5-Fu 的混合对照品溶液,按“2.1”项下条件用 HPLC 依次进样,记算吉西他滨与内标 5-Fu 峰面积比值( $A_0$ );按  $A_i/A_0$  计算提取回收率,高、中、低 3 个浓度得提取回收率分别为 95.05%、96.72.88%、98.26% ( $n=5$ )。

2.9 稳定性试验 按“2.3”项下方法操作,按“2.1”项依次进样分析经血浆样品处置后的高、低两个浓度的质控样品,依次观察血浆样品在室温 12 h 以及冻融 3 次的稳定性。以“2.4”项下标准曲线求得实际浓度,将测得浓度与标示浓度相比较,每一浓度的均值与标示浓度的 RSD 分别为 8.1%、9.3% ( $n=5$ )。观察置于 -20 ℃ 1 周情况下的长期稳定性,依次进样测定。每一浓度的均值与标示浓度的 RSD 分别为 6.0%、8.0% ( $n=5$ )。

2.10 药物代谢动力学参数 取上述适应性饲养的雄性 SD 大鼠 24 只,体质量为(200±20)g。随机分

为对照组和复方苦参注射液高、中、低3个剂量组,每组6只。对照组大鼠尾静脉连续注射生理盐水10 d,复方苦参各剂量组大鼠尾静脉连续注射复方苦参注射液10 d,对照组和复方苦参注射液各剂量组于最后一天给药后5 min,尾静脉注射吉西他滨溶液(溶媒为生理盐水),吉西他滨给药剂量为20 mg/kg,复方苦参注射液高、中、低剂量组给药剂量分别为3.6、1.8、0.9 mL/kg,给药前禁食不禁水12 h。于吉西他滨给药后1、3、5、10、15、30、60、120、240、360、480、600、720 min从大鼠眼底静脉丛取血,置于肝素化离心管,按“2.3”项下方法依次进样。对照组和复方苦参注射液低、中、高剂量组的药时曲线见图2;经DAS 2.0分析后得出其对应的药物代谢动力学参数,见表1。

使用统计学软件SPSS 23.0,采用单因素方差分析和非参数检验Nemenyi法进行统计学分析,在多剂量复方苦参注射液对吉西他滨在大鼠体内药物

代谢动力学参数影响中,与正常组比较,复方苦参注射液高剂量组 $AUC_{(0-t)}$ 和 $MRT_{(0-t)}$ 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),表明同时使用复方苦参注射液与吉西他滨注射液时,多剂量复方苦参注射液可以增加吉西他滨注射液的浓度,并延长其平均滞留时间。

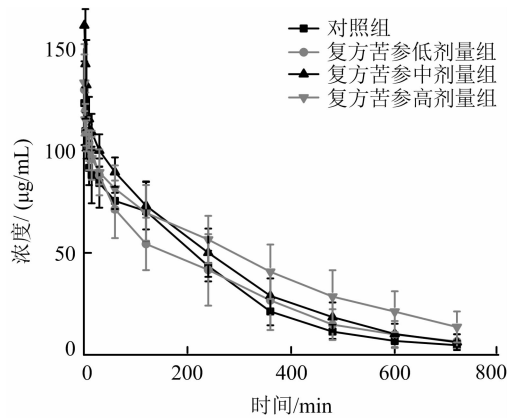


图2 多剂量复方苦参注射液对盐酸吉西他滨在大鼠体内平均血药浓度-时间曲线的影响

表1 多剂量复方苦参注射液对盐酸吉西他滨在大鼠体内药物代谢动力学参数的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	$t_{1/2\alpha}$ / min	$t_{1/2\beta}$ / min	CL/ L/(min·kg)	V/ (L/kg)	$AUC_{(0-t)}$ / [mg/(L·min)]	$MRT_{(0-t)}$ / min
对照	6	35.7±36.8	69.32±0.00	0.160±0.040	0.001±0.000	24 062.1±3 936.2	260.7±53.7
复方苦参低剂量	6	69.3±0.0	69.32±0.00	0.187±0.002	0.001±0.000	27 805.6±8 513.1	284.9±52.4
复方苦参中剂量	6	69.3±0.0	69.32±0.00	0.001±0.000	0.065±0.012	31 475.8±7 282.0	271.8±39.0
复方苦参高剂量	6	40.1±33.3	69.32±0.00	0.162±0.025	0.001±0.001	39 081.6±9 120.4 <sup>#</sup>	389.6±87.9 <sup>#</sup>

注:与对照组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ;  $t_{1/2\alpha}$  (distribution half-life): 分布半衰期;  $t_{1/2\beta}$  (elimination half-life): 消除半衰期; CL (clearance): 清除率; V (apparent volume of distribution): 表观分布容积;  $AUC$  (area under curve): 血药浓度-时间曲线下面积;  $MRT$  (mean residence time): 平均滞留时间

### 3 讨论

肺癌是目前常见的癌症之一,其中非小细胞肺癌约占80%,且发病率呈连续上升的趋势<sup>[7]</sup>,临床上首选个体化的化学治疗方式进行治疗。吉西他滨作为治疗非小细胞肺癌的一线药物,是新型的阿糖胞苷类似物,主要作用于S期细胞,从而达到抗肿瘤作用<sup>[8]</sup>,对晚期非小细胞肺癌化学治疗效果较好,但是在化学治疗的过程中,由于患者体质虚弱以及化学治疗药物具有一定的不良反应,如吉西他滨具有血液、淋巴、胃肠等不良反应<sup>[9]</sup>,因此,在临床上吉西他滨作为化学治疗药物治疗非小细胞肺癌受到了限制。复方苦参注射液是由苦参、山慈菇、灵芝、何首乌和土茯苓加工制成的纯中药制剂,实验证实,复方苦参注射液可通过增强机体的免疫功能和抑制相关肿瘤血管生成因子,诱导肿瘤细胞凋亡而起到抗肿瘤作用<sup>[10]</sup>,同时可以降低患者使用化学治疗药物产生的不良反应<sup>[11]</sup>。

本研究结果表明,多剂量复方苦参注射液可以影响吉西他滨在大鼠体内 $AUC_{(0-t)}$ 和 $MRT_{(0-t)}$ ,可以增加吉西他滨的作用时间和药物浓度,但不能确切说明与药效的关系,因为吉西他滨在体内起药效作用的是其代谢物<sup>[3]</sup>。根据药物代谢动力学参数之间的关系分析, $AUC_{(0-t)}$ 增加,半衰期延长,清除率和表观分布容积下降,但本次实验结果显示,分布半衰期、消除半衰期、清除率和表观分布容积都未有显著变化,这可能是因为吉西他滨注射到体内,不存在吸收过程,直接进入血液,因此 $AUC_{(0-t)}$ 和 $MRT_{(0-t)}$ 更直观表现出来;随后,吉西他滨分布到组织,随即由肝和肾在体内消除,分布半衰期和消除半衰期以及清除率是反映这个过程的参数,而这个过程受很多因素干预,如代谢酶、转运体。一方面吉西他滨是以被动易化转运的方式进入组织,转运过程中被载体的竞争性底物所抑制<sup>[12]</sup>。另一方面,吉西他滨在进入机体内后一部分由脱氧胞苷激酶代谢变成活性

的吉西他滨三磷酸盐而发挥抗肿瘤作用,进而经体内代谢酶代谢排出体外,另一部分直接由体内代谢酶代谢后排出体外。目前,关于复方苦参与吉西他滨联合使用与代谢酶的关系尚不明确,后期实验将开展代谢方面的研究。

在以往研究中,单剂量复方苦参注射液与吉西他滨联合使用后,吉西他滨在大鼠体内的药物代谢动力学参数并未见有显著改变<sup>[6]</sup>。但在本次研究中,多剂量复方苦参注射液与吉西他滨联合使用后,吉西他滨的药物代谢动力学参数发生了变化。与对照组相比,复方苦参高剂量组  $AUC_{(0-t)}$  和  $MRT_{(0-t)}$  显著升高和延长( $P < 0.05$ )。中西药的相互作用与代谢酶(尤其是 CYP450 酶)息息相关,有研究表明,复方苦参注射液可以改变细胞色素 P450 酶活性<sup>[13]</sup>。而按照复方苦参注射液临床治疗 1 个疗程的剂量及大鼠与人体剂量折算公式推算,多剂量试验中对大鼠连续给予复方苦参注射液 10 d,由于连续多次给予复方苦参注射液,使其在体内蓄积,当蓄积到一定程度时,其体内药物浓度增加,活性也相对增加,使机体物质发生改变,进而对吉西他滨药物代谢动力学参数  $AUC_{(0-t)}$  和  $MRT_{(0-t)}$  产生了影响。这可能是两者双重影响的结果。

本研究结果表明,多剂量复方苦参注射液与吉西他滨联合使用后,能够显著提高吉西他滨在大鼠体内的 AUC 和显著延长 MRT,提示两者联用使用可达到增效作用。此外,本试验以临床联合用药疗效为出发点,其结果为后期深入研究二者联合用药的增效减毒机制提供参考,也为今后探讨中药复方联合抗肿瘤药物治疗肿瘤,以及更深入地揭示肿瘤药物的作用机制、耐药机制奠定了基础,并有利于研发新的抗肿瘤药物。

#### 参考文献:

[1] 杜均祥,梁翠微,彭东旭,等. 晚期非小细胞肺癌应用吉西他滨维持治疗的疗效分析[J]. 肿瘤药学,2015,4(3): 515-516.

[2] 赵晓光,张艳珠. 吉西他滨单药治疗老年晚期非小细胞肺癌的临床疗效分析[J]. 中国现代医药杂志,2015,12(1):302-304.

[3] YILDIRIM F,BAHA A,YURDAKUL A S,et al. Comparison of single agent gemcitabine and docetaxel in second-line therapy for advanced stage non-small cell lung cancer in a university hospital in Turkey[J]. Asian Pac J Cancer Prev,2015,16(17):7859-7865.

[4] 苏瑞,李玲,徐宏彬,等. 复方苦参注射液对胃肠道恶性肿瘤辅助治疗的临床观察[J]. 中国医院药学杂志,2015,35(4):322-325.

[5] 张慧辉,张灵敏,张汉深. 复方苦参联合吉西他滨治疗晚期非小细胞肺癌疗效观察[J]. 陕西中医,2013,34(4): 387-388.

[6] 孟子路,张盛,陈卫东,等. 单剂量复方苦参注射液对吉西他滨在大鼠体内药物代谢动力学参数的影响[J]. 安徽中医药大学学报,2017,36(6):76-79.

[7] 成一星,夏国杰,沈芬,等. 贾建华应用中医药治疗肺癌经验[J]. 浙江中西医结合杂志,2016,26(5):406-408.

[8] 时洁,耿晓康. 盐酸吉西他滨对非小细胞肺癌患者骨髓 CD34<sup>+</sup> 造血细胞的毒性研究[J]. 实用癌症杂志,2017,32(11):1797-1800.

[9] 黄潇,黄敏,李筱瑜,等. 吉西他滨单药与联合顺铂化疗治疗中老年晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J]. 现代肿瘤医学,2017,25(19):3079-3081.

[10] 崔洪泉,赵俊峰,李保东,等. 复方苦参注射液对转移性肾癌患者免疫功能的影响[J]. 中医学报,2014,29(12):1710-1711.

[11] 刘安家. 复方苦参注射液联合放化疗治疗中晚期食管癌的临床观察[J]. 中国民间疗法,2014,22(10): 63-64.

[12] 陈东生,黄璞. 临床药物代谢动力学与药效动力学[M]. 4版. 北京:人民卫生出版社,2012:51.

[13] 蔡小军,黄凯,宋惠珠,等. 斑蝥酸钠维生素 B-6 和复方苦参注射液对人肝微粒体细胞色素 P450 酶活性的抑制作用[J]. 中国临床药理学杂志,2017,33(21):2150-2153.

(收稿日期:2017-12-19;编辑:曹健)

## Effect of Multiple-dose Compound Kushen Injection on Pharmacokinetic Parameters of Gemcitabine in Rats

ZHANG Sheng<sup>1,2,3</sup>, PENG Dai-yin<sup>1,2</sup>, CHEN Wei-dong<sup>1,2,3</sup>, MENG Zi-lu<sup>1,2,3,4</sup>, LIU Li<sup>1,2,3,5</sup>

(1. School of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Anhui Hefei 230012, China; 2. Anhui Academy of Chinese Medicine, Anhui Hefei 230012, China; 3. Institute of Drug Metabolism, Anhui University of Chinese Medicine, Anhui Hefei 230012, China; 4. Maanshan Municipal People's Hospital, Anhui Maanshan 243000, China; 5. College of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Jiangsu Nanjing 210009, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of multiple-dose Compound Kushen Injection (CKI) on the

## · 方药研究 ·

# “发汗”与非“发汗”丹参中 10 种活性成分含量测定及其质量的主成分分析

王 婷<sup>1,2,3</sup>, 于 凡<sup>1,2,3</sup>, 李国转<sup>1,2,3</sup>, 邱 镇<sup>1,2,3</sup>, 陈卫东<sup>1,2,3</sup>, 彭代银<sup>1,2,3</sup>, 俞年军<sup>1,2</sup>, 王国凯<sup>1,2</sup>

(1. 安徽中医药大学药学院, 安徽 合肥 230012; 2. 安徽道地中药材品质提升协同创新中心, 安徽 合肥 230012; 3. 安徽中医药大学药物代谢研究所, 安徽 合肥 230012)

**[摘要]**目的 考察“发汗”丹参与非“发汗”丹参中 10 种活性成分含量的差异,对“发汗”与非“发汗”两种加工方法进行综合评价。**方法** 将同一批次丹参鲜品随机分为两组,分别进行“发汗”与非“发汗”处理,对两组丹参中 10 种活性成分(丹参素、原儿茶酸、原儿茶醛、咖啡酸、异阿魏酸、迷迭香酸、丹酚酸 B、隐丹参酮、丹参酮 I、丹参酮 II A)进行含量测定并采用主成分分析法对两组丹参质量进行分析。**结果** “发汗”后丹参酚酸类成分和丹参酮 II A 含量上升,隐丹参酮和丹参酮 I 的含量略有下降;主成分分析结果表明,“发汗”处理后基于效应成分的综合评分更高。**结论** “发汗”丹参质量优于非“发汗”丹参。

**[关键词]**丹参;发汗;高效液相色谱法;含量比较;主成分分析

**[中图分类号]**R284.2 **[DOI]**10.3969/j.issn.2095-7246.2019.01.020

丹参又称赤参、红根、紫丹参,为唇形科植物丹参 *Salvia Miltiorrhiza* Bge. 的干燥根和根茎,具有活血祛瘀、通经止痛、清心除烦等功效<sup>[1]</sup>。“发汗”是一种常见的中药材产地初加工技术,即将新鲜药材

堆积起来,把水分散发到药材表面<sup>[2]</sup>。“发汗”不仅有利于药材的干燥,还可调节组织细胞中酶系统和微生物群落的活性<sup>[3]</sup>,对药材品质的形成有一定影响。丹参“发汗”后,药材条直,表面呈暗棕色,断面变紫<sup>[4]</sup>,被认为是质量上乘的表现。目前,四川中江一直沿用“发汗”的加工方法<sup>[5-6]</sup>,其他各产地常常忽略“发汗”环节,而市售丹参品质不一,与产地加工工艺密切相关<sup>[7]</sup>。本研究使用高效液相色谱法(high-performance liquid chromatography, HPLC)测定“发汗”与非“发汗”两种加工方法对丹参中 10 种成分含量的影响,为丹参产地加工方法的选择提供依据。

**基金项目:**安徽道地中药材品质提升协同创新中心项目(皖教科[2013]2号);中医药行业科研专项安徽种植基地建设项目(201207002);安徽省重点研究与开发计划项目(1704a0802145)

**作者简介:**王婷(1995-),女,硕士研究生

**通信作者:**陈卫东(1965-),男,博士,教授, [wdchen@ahtcm.edu.cn](mailto:wdchen@ahtcm.edu.cn)

pharmacokinetic parameters of gemcitabine in rats after the combined use of CKI and gemcitabine hydrochloride. **Methods** A total of 24 healthy male Sprague-Dawley rats were randomly divided into control group and experimental group, and the experimental group was further divided into high-, middle-, and low-dose CKI groups. The rats in the experimental group were given different doses of CKI via the caudal vein for 10 consecutive days, and those in the control group were given an equal volume of normal saline via the caudal vein for 10 consecutive days. Gemcitabine was injected at 5 minutes after administration on the last day. Blood samples were collected from the fundus venous plexus at 13 time points to measure the concentration of gemcitabine by high-performance liquid chromatography. DAS 2.0 software was used to obtain the pharmacokinetic parameters of gemcitabine. **Results** The pharmacokinetic process of gemcitabine in each group was consistent with the two-compartment model. Compared with the control group, the high-dose CKI group had a significant increase in the area under the plasma concentration-time curve of gemcitabine ( $P < 0.05$ ) and a significantly longer mean residence time of gemcitabine ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Multiple-dose CKI has a great impact on the pharmacokinetics of gemcitabine in rats, and the combination of CKI and gemcitabine should be used based on patient conditions in clinical practice.

**[Key words]** Gemcitabine; Compound Kushen Injection; Multiple dose; Pharmacokinetic