



论文

桂枝的引药作用机制及其对环丙沙星在小鼠体内分布的影响

李荣生, 朱玲, 丁建美, 王吉, 王振兴, 徐晓玉, 付志锋*

发光与实时分析教育部重点实验室; 西南大学药学院, 重庆 400716

*通讯作者, E-mail: fuzf@swu.edu.cn

谨以本文祝贺西南大学药学院成立五周年

收稿日期: 2010-09-30; 接受日期: 2010-10-28

doi: 10.1360/032010-693

摘要 研究了桂枝和桂皮醛对环丙沙星在小鼠体内分布的影响, 并基于此探讨了桂枝作为引药使用的作用机制. 实验中将小鼠分为三组, 分别灌胃生理盐水、桂枝(50 g kg⁻¹)和桂皮醛(0.25 mL kg⁻¹), 然后对三组小鼠尾静脉注射环丙沙星(20 mg kg⁻¹), 并以荧光法测定不同时间点小鼠体内各组织中环丙沙星的浓度. 结果显示桂枝、桂皮醛均促进了环丙沙星在四肢的分布, 桂枝与桂皮醛组相对于生理盐水组可将环丙沙星在四肢的含量提高约 40%~200%, 证实了桂枝引药到达肢节的作用. 桂枝与桂皮醛组对环丙沙星分布情况的影响没有显著性差异, 说明桂皮醛很可能是发挥桂枝引药作用的主要物质.

关键词桂枝
桂皮醛
引药
环丙沙星
药物分布
荧光分光光度法

1 引言

桂枝为樟科常绿乔木植物肉桂 *Cinnamomum cassia* Presl 的干燥嫩枝, 主产于广西、广东及云南等地. 通常于春、夏季剪下嫩枝, 晒干或阴干, 切成薄片或小段后入药. 桂枝含挥发油 0.69%, 油中主要成分为桂皮醛(64.75%), 其他成分包括苯甲酸苄酯、乙酸肉桂酯、 β -萜烯、 β -蒎烯、 β -桉烯、香豆精等. 近年来药理学研究发现桂枝汤对体温有整合调节作用^[1]. 桂枝茯苓丸可明显提高下肢血液流量^[2], 减少血栓和粥样斑块的形成^[3,4]. 桂枝汤附汤可减小白细胞介素-8 的浓度, 阻断中性白细胞的迁移^[5]. 桂枝中以桂皮醛为代表的苯丙烯类化合物具有显著的解热镇痛抗炎作用, 其解热机制可能与影响下丘脑前列腺素 E₂ 含量有关^[6]; 此外桂皮醛也可减少大鼠脑微血管内皮细胞前列腺素 E₂ 的产生和瞬变感受器电位蛋白 V4 的表达^[7]. 一些学者对桂枝及桂皮醛在抗炎及血液循环中

所起的作用及其机理作了深入研究^[8-10].

引经理论是在中药归经理论的基础上, 通过长期临床实践总结出的用药经验, 是中医方剂组成中的一个重要部分. 传统中医认为某些引经中药能对其他中药直达病所起向导作用. 大量中药理论典籍中均记载桂枝具有引药到达肢节的作用. 例如《神农本草经疏》记载: “桂, 通血脉, 理疏不足, 宣导百药, 风痹骨节挛痛者, 桂枝之所治也”^[11]. 《本草撮要》记载: “桑枝, 功专祛风湿拘挛, 得桂枝治肩臂痹痛”^[12]. 《新修本草》记载: “桂, 主百疾, 养精神, 和颜色, 为诸药先娉通使”^[13]. 根据这些典籍中的记载可知桂枝可将其他药物靶向引导到达肢节, 但至今为止尚未见报道采用体内药物分布的数据验证桂枝的这一药理作用.

近年来中药化学成分体内分布法、药效观察法等方法在中药归经理论的研究得到了一些成功应用,

但极少用于探索引经药中发挥作用的化学成分. 本文中依据传统的引经理论, 并结合荧光分析技术, 研究了桂枝对环丙沙星在体内分布的影响. 环丙沙星可用于治疗由各种细菌引起的反应性关节炎^[14-16]. 它属浓度依赖性抗生素, 提高其在关节中的浓度不仅可以提高其抗菌活性和治疗反应性关节炎的能力, 还可以使其在组织中长时间高于其最低防变异浓度, 从而减少耐药菌株产生的概率^[17-19]. 我们根据环丙沙星体内分布广泛、化学结构明确、易于定量测定的特点, 通过观察桂枝与桂皮醛对环丙沙星在小鼠体内分布的影响, 对桂枝的引经到达肢节的作用机理及其物质基础进行探讨.

2 实验部分

2.1 实验动物

动物昆明种小鼠, 清洁级, 体重(20±2)g, 重庆医科大学实验动物中心提供, 生产许可证号: SCXK(渝)2007-0001, 渝动合格证号: 0000317, 实验动物使用许可证号: SCXK(渝)2009-0002.

2.2 试剂与仪器

桂枝为炮制的春季嫩枝(采自广西扶隆), 经本校中药学教研室邓君副教授鉴定; 桂皮醛标准品购自上海晶纯试剂有限公司(批号: 14721), 纯度为 99%; 盐酸环丙沙星标准品购自上海润成生物技术有限公司(批号: 2058C319); 其他试剂均为分析纯. F4500 型荧光分光光度计(日立, 日本)用于荧光测定. 实验用水为 18.2 mΩ 超纯水(Elga, 法国).

2.3 样品的处理与实验条件的选择

参考文献方法^[20-22], 通过空白(未用药小鼠各组织匀浆液)加环丙沙星标准品试验和小鼠尾静脉注射环丙沙星后采集样品试验, 确定样品的处理方法. 选择荧光激发波长为 330 nm, 发射波长为 440 nm, 发光增强剂为 0.05 mol L⁻¹ 的三氯化铝溶液, 介质为 pH 值 4.0 的枸橼酸盐缓冲液.

2.4 桂枝水提物的制备方法与质量控制

将切碎后的桂枝以 4 倍量蒸馏水浸泡 30 min 后加热回流 20 min, 纱布过滤, 滤渣再用 2 倍量蒸馏水加热回流 10 min, 合并滤液, 微火加热浓缩制成

100%的水煎液(即每毫升煎液相当于生药 1.2 g). 桂皮醛标准品用 2%的吐温-80 溶解, 配制好的浓度为 10 μL mL⁻¹.

2.5 标准曲线的制备

精密配制一系列环丙沙星对照品溶液, 浓度分别为 1.26, 2.53, 5.06, 10.13, 25.30, 50.65, 101.30, 126.50 μg mL⁻¹, 分别量取上述溶液 50 μL 加入至适量超纯水和组织匀浆中, 按“2.7”节下方法处理. 得浓度分别为 0, 10.12, 20.24, 40.48, 81.04, 202.4, 405.20, 810.40 ng mL⁻¹ 环丙沙星溶液. 于 λ_{ex} = 330 nm, λ_{em} = 440 nm 处测定 *F* 值, 样品 *F* 值减去同组织空白匀浆 *F* 值, 得 Δ*F* 值, 并以此 Δ*F* 值对浓度 *C*(ng mL⁻¹) 进行线性回归, 得各组织中环丙沙星的回归方程.

2.6 体外对照实验

为研究桂枝水提物和桂皮醛对环丙沙星荧光测定的影响, 分别配制 3 组环丙沙星溶液(将 50 μL 浓度为 25.30 μg mL⁻¹ 的环丙沙星溶液加入到 1.4 mL 枸橼酸盐缓冲溶液中), 在 a 组中加入 50 μL 生理盐水; b 组中加入 50 μL 按“2.4”节方法所得的桂枝水提物; c 组中加入 50 μL 配制好的桂皮醛溶液. 按照“2.7”节下方法处理测定荧光强度.

2.7 桂枝水提物与桂皮醛对小鼠体内环丙沙星分布的影响实验

小鼠购入环境适应一周后开始试验, 将 96 只小鼠随机分成三组, 每组 32 只, 雌雄各半, 给药前均禁食 12 h. A 组灌胃与药液相同量的生理盐水, B 组灌胃桂枝水提物(剂量为 50 g kg⁻¹), C 组灌胃桂皮醛溶液(剂量为 0.25 mL kg⁻¹), 各组均于灌胃 20 min 后尾静脉注射环丙沙星(20 mg kg⁻¹). 尾静脉注射环丙沙星后分别于 0.5、1.5、3.0、4.5 h 将小鼠脱臼处死, 单组每个时间点 8 只小鼠(雌雄各半), 取心、肝、脾、肺、肾、大脑、上肢与下肢关节处肌肉等组织, 生理盐水洗去表面血液, 去脂肪, 滤纸吸干, 于 -20 °C 冰箱中保存备用. 或直接取组织 0.1 g 进行匀浆(小于 0.1 g 的组织直接匀浆), 匀浆介质为 pH 4.0 枸橼酸盐缓冲液 1.5 mL, 匀浆完毕后加入 12%高氯酸 1 mL, 震荡, 混匀, 13000 r min⁻¹ 离心 10 min, 定量转移上清液 2 mL 于 5 mL 容量瓶中, 加入 1 mol L⁻¹ 氢氧化钠溶液调 pH 至中性, 加入 0.5 mol L⁻¹ 三氯化铝溶液 0.5 mL,

用 pH 4.0 枸橼酸盐缓冲液稀释至刻度, 混匀. 取 2.5 mL 按“2.5”节下波长进行荧光值测定.

取 36 只小鼠(雌雄各半), 禁食 12 h 后, 直接取 4 只脱臼处死, 剩下 32 只随机分为两组, I 组灌胃与 B 组相同剂量的桂枝水提液, II 组灌胃与 C 组剂量相同的桂皮醛溶液, 分别在 4 个对应时间点将小鼠脱臼处死. 每个时间点 4 只小鼠, 各组织进行相同处理后进行空白荧光值测定. 样品 F 值减去相应空白 F 值, 得 ΔF 值, 并以此 ΔF 值代入相应的线性回归方程, 得各组织中环丙沙星浓度.

2.8 样品提取方法精密度及回收率实验

取各组织匀浆适量按“2.5”节方法配置浓度为 10.12、202.40、404.80 ng mL⁻¹ 环丙沙星溶液, 于荧光分光光度计上测定 F 值, 室温放置 12 h, 每 2 h 测 1 次; 将样品放入冰箱内, 4 ℃ 放置 6 天, 每天测 1 次, 求得日内和日间 RSD 值.

取各组织匀浆适量, 按“2.5”节下方法配置浓度为 10.12、202.40、404.80 ng mL⁻¹ 环丙沙星溶液, 于荧光分光光度计上测定 $F_{\text{样品}}$ 值, 计算 $\Delta F_{\text{样品}}$ 值. 另取浓度分别为 1.01、20.24、40.48 μg mL⁻¹ 环丙沙星溶液 50 μL 于 5 mL 容量瓶中, 加入 0.5 mol L⁻¹ 三氯化铝溶液 0.5 mL, 用 pH 4.0 枸橼酸盐缓冲液稀释至刻度, 混匀后于荧光分光光度计上测定 $F_{\text{对照}}$ 值, 计算

$\Delta F_{\text{对照}}$ 值. 计算回收率($\Delta F_{\text{样品}}/\Delta F_{\text{对照}}$).

2.9 统计学处理

所测数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 数据的统计学处理用 SPSS 13.0 统计软件包, 两组间比较采用 t 检验.

3 结果与讨论

3.1 各组织标准曲线相关参数及回归方程

小鼠各组织中环丙沙星标准曲线相关参数及回归方程见表 1.

3.2 样品提取方法精密度及回收率

样品提取方法精密度见表 2, 回收率见表 3, 结果表明, RSD 均小于 14.0%, 各组织中环丙沙星的回收率均大于 70%, 符合生物样品测定要求.

3.3 桂枝水提物与桂皮醛对环丙沙星荧光强度的影响

从图 1 可以看出, 在体外对照实验中, 环丙沙星溶液中加入桂枝水提物或桂皮醛后, 与加入生理盐水的对照样品相比, 荧光信号变化极小(不超过 5%), 这说明桂枝水提物和桂皮醛对环丙沙星的浓度测定没有干扰.

表 1 各组织标准曲线相关参数

组织	线性方程	线性范围 (ng mL ⁻¹)	R^2	检测限(ng mL ⁻¹)
心	$C=0.430\ 1\Delta F-14.554$	10.12~405.20	0.999 2	2.00
肝	$C=0.474\ 6\Delta F-77.534$	20.24~405.20	0.994 3	10.00
脾	$C=0.377\ 6\Delta F-24.846$	10.12~405.20	0.994 5	5.00
肺	$C=0.467\ 8\Delta F-34.436$	10.12~405.20	0.993 5	5.00
肾	$C=0.427\ 9\Delta F-41.479$	10.12~405.20	0.997 4	5.00
脑	$C=0.408\ 9\Delta F-22.307$	10.12~405.20	0.999 6	2.00
上肢	$C=0.406\ 2\Delta F-20.088$	7.59~405.20	0.999 3	2.00
下肢	$C=0.389\ 5\Delta F-15.768$	7.59~405.20	0.999 5	2.00

表 2 不同组织中环丙沙星测定的精密度(%) ($n=5$)

放置时间	心	肝	脾	肺	肾	脑	上肢	下肢
日内	3.1	4.2	14.0	8.7	5.3	4.7	3.1	4.0
日间	8.7	5.5	9.0	12.0	7.5	6.4	5.6	7.1

表 3 不同组织中环丙沙星的回收率(%) ($n=5$)

加样浓度(ng mL ⁻¹)	心	肝	脾	肺	肾	脑	上肢	下肢
10.12	81.19±4.83	77.19±11.10	81.07±5.16	78.76±16.70	86.98±9.32	75.90±13.06	97.80±14.26	95.28±9.12
202.40	76.03±2.07	71.14±6.68	99.57±18.29	81.41±3.42	89.63±3.59	84.42±2.53	94.42±8.93	91.45±6.80
404.80	83.93±0.79	90.53±5.49	85.39±6.70	83.83±7.44	93.39±3.67	87.08±2.07	99.17±4.94	89.59±5.83

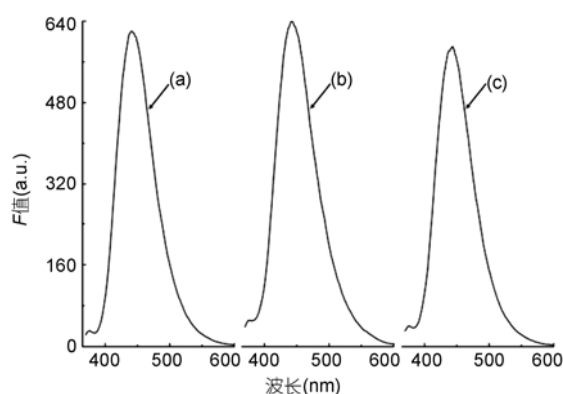


图 1 桂枝水提取物与桂皮醛对环丙沙星荧光强度的影响. (a) 加入生理盐水的环丙沙星荧光光谱图; (b) 加入桂枝水提取物的环丙沙星荧光光谱图; (c) 加入桂皮醛的环丙沙星荧光光谱图

3.4 分别灌胃生理盐水、桂枝及桂皮醛后环丙沙星的分布特征

由表 4、5 可知, 桂枝与桂皮醛组相对于空白对照组, 在各时间点可将上肢与下肢中环丙沙星的浓度提高约 40%~200%, 证实了中医传统理论中桂枝引

药到达肢节的作用. 通过统计学检验, 桂枝与桂皮醛组对环丙沙星分布量的影响没有显著性差异, 说明桂皮醛很可能是发挥桂枝引药作用的关键物质之一. 且经过统计学检验, 雌雄之间实验数据并无显著性差异. 在 0.5 h 上肢中桂枝组与空白对照组中环丙沙星的典型荧光光谱图如图 2 所示.

3.5 桂枝及桂皮醛引药至四肢的分析

根据表 4 可知, 在 0.5 h 用药与空白对照组相比, 在各组织中环丙沙星的含量均有明显的提高. 由于组织与血管的物质交换通常在毛细血管网中进行, 根据非脂溶性物质跨膜交换的一般原则, 可用 Fick 扩散定律表示:

$$J_s = -PS(C_i - C_o)$$

其中 J_s 是该物质的扩散量, P 是毛细血管对物质的通透性, S 是毛细血管的表面积, C_i 是该物质的毛细血管内浓度, C_o 是该物质毛细血管外浓度. 由于用药组与空白对照组所注射的环丙沙星的量相等, 所以可以

表 4 给药 0.5、1.5 h 后环丙沙星的分布情况($n=8$) ($\bar{x} \pm s$) ($\mu\text{g g}^{-1}$)

组织	0.5 h (空白)	0.5 h (用药)	0.5 h (用药)	1.5 h (空白)	1.5 h (用药)	1.5 h (用药)
	生理盐水+ 环丙沙星	桂枝+ 环丙沙星	桂皮醛+ 环丙沙星	生理盐水+ 环丙沙星	桂枝+ 环丙沙星	桂皮醛+ 环丙沙星
心	1.436±0.312	1.935±0.576*	2.209±0.278*	0.571±0.156	0.616±0.123	0.643±0.167
肝	1.769±0.541	2.281±0.491	2.206±0.329	1.427±0.450	0.985±0.316	1.109±0.223
脾	1.235±0.321	2.319±0.722**	2.500±0.481**	0.427±0.191	0.470±0.058	0.457±0.213
肺	1.665±0.479	3.556±0.268**	3.074±0.459**	0.619±0.196	0.950±0.230*	0.789±0.087
肾	2.670±0.492	5.120±2.482**	3.320±0.719*	1.343±0.587	1.206±0.131	0.932±0.137
脑	0.333±0.133	0.700±0.062**	0.366±0.120	0.201±0.097	0.073±0.031	0.100±0.024
上肢	1.287±0.413	2.525±0.720**	2.594±0.513**	0.489±0.116	0.864±0.344**	0.784±0.162**
下肢	1.325±0.360	2.820±0.634**	2.897±0.272**	0.682±0.136	1.101±0.279**	0.965±0.207*

与对照组比较* $P<0.05$, ** $P<0.01$

表 5 给药 3.0、4.5 h 后环丙沙星的分布情况($n=8$) ($\bar{x} \pm s$) ($\mu\text{g g}^{-1}$)

组织	3.0 h (空白)	3.0 h (用药)	3.0 h (用药)	4.5 h (空白)	4.5 h (用药)	4.5 h (用药)
	生理盐水+ 环丙沙星	桂枝+ 环丙沙星	桂皮醛+ 环丙沙星	生理盐水+ 环丙沙星	桂枝+ 环丙沙星	桂皮醛+ 环丙沙星
心	0.278±0.049	0.379±0.112*	0.287±0.065	0.213±0.108	0.191±0.0460	0.261±0.082*
肝	0.623±0.290	0.836±0.362	0.821±0.366	0.532±0.243	0.769±0.292*	0.522±0.204
脾	0.222±0.151	0.432±0.208**	0.417±0.224**	0.110±0.043	0.217±0.110*	0.383±0.097**
肺	0.319±0.134	0.613±0.216**	0.383±0.111	0.122±0.051	0.122±0.043	0.355±0.081**
肾	0.340±0.194	0.796±0.326**	0.470±0.210*	0.313±0.121	0.171±0.023	0.345±0.102
脑	—	—	—	—	—	—
上肢	0.123±0.045	0.373±0.125**	0.250±0.092**	0.068±0.023	0.119±0.045**	0.159±0.058**
下肢	0.270±0.074	0.547±0.195**	0.412±0.120*	0.067±0.017	0.147±0.042**	0.223±0.147**

与对照组比较* $P<0.05$, ** $P<0.01$. “—”表示低于检出范围

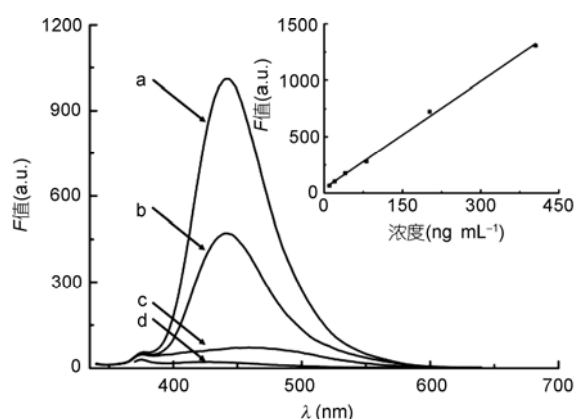


图2 (a) 0.5 h 桂枝组环丙沙星荧光光谱图; (b) 生理盐水空白对照组环丙沙星荧光光谱图; (c) 桂枝组空白荧光光谱图; (d) 生理盐水组空白荧光光谱图. 右上角插图为上肢中环丙沙星浓度标准曲线图

把浓度差($C_t - C_0$)看做稳定项, 而现代药理学实验表明, 桂枝具有发汗解肌、温经通脉^[23]等功效, 桂皮醛可剂量依赖性地舒张大鼠的胸主动脉^[24]、引起局部血流增加且与体温升高呈同步变化规律^[25]. 桂枝与桂皮醛极有可能通过扩张毛细血管增加毛细血管壁物质交换的面积 S , 也由于血管的扩张而间接提高了血管对物质的通透性 P ^[26]. 因而 P 、 S 的提高增加了药物的扩散量 J_s . 实验结果提示桂枝与桂皮醛不仅对主动脉有舒张作用, 很可能对毛细血管的物质交换也有一定促进作用.

随着时间推移至 1.5 h 及其以后, 桂枝和桂皮醛用药组与空白对照组相比, 心、肝、肺、肾等毛细血管较丰富的内脏器官中环丙沙星的含量差异明显减小. 这种现象可能是机体拮抗桂皮醛对毛细血管的作用引起的, Harada 等的研究也间接证实了这种拮抗机制, 他们发现静脉给予麻醉犬桂皮醛后, 其血浆中儿茶酚胺的含量明显升高^[27]. 这种现象的产生也可能是由于 0.5 h 时桂皮醛使用药组的器官中药物的含量提前达到了饱和及动态平衡, 而空白对照组在 0.5 h 未达到饱和及动态平衡, 所以在 0.5 h 时与用药组相比含量较低. 而在 1.5 h 及以后, 由于内脏器官中毛细血管丰富、内皮细胞很薄且含有很多小孔, 其毛细血管对物质的通透性 P 值很高, 所以空白对照 组内脏中环丙沙星的含量在 1.5 h 及以后也达到动态平衡, 此时用药组与空白对照组相比, 在心、肝、肺、肾等毛细血管较丰富、内皮细胞薄, 且含有较多小孔的器官中环丙沙星的含量的

差异减小. 而对于上肢与下肢关节处的肌肉等毛细血管网相对不丰富的组织, 空白对照组环丙沙星较难达到饱和及动态平衡. 而用药组中, 桂皮醛可能提高了 P 与 S 值, 进而促进这些部位的环丙沙星的量达到或接近动态平衡, 这可能是实验组中上肢与下肢中环丙沙星含量一直较高的原因. 相对其他组织, 肝脏不仅毛细血管丰富、内皮细胞较薄, 而且通过的血液流速较慢, 所以环丙沙星在肝脏中所达到动态平衡的时间可能小于 0.5 h, 这可能是试验组与对照组 0.5 h 在肝脏中浓度差异不显著的原因. 因为有部分环丙沙星在肝脏中代谢, 所以一部分环丙沙星会长时间停留在肝脏中, 这可能是肝脏中环丙沙星浓度一直较高的原因. 因为桂枝与桂皮醛对毛细血管物质交换的促进作用, 所以在 0.5 与 1.5 h 实验组与空白对照组相比, 环丙沙星在脑部的含量有所提高. 但是环丙沙星脂溶性较差, 其透过脑脊液的能力较弱, 脑毛细血管内皮细胞间连接紧密不留间隙, 其外尚有基底膜, 再外还有一层星型细胞包围, 使药物较难穿透, 所以在脑部环丙沙星的总量一直较低. 所以经过一段时间代谢后, 在 3.0 与 4.5 h 环丙沙星在脑部的含量低于线性良好范围.

3.6 桂枝引经作用的分析

在某些时间点桂枝对肺、脾、肾中环丙沙星的含量相对于空白对照组也有一定提升, 说明桂枝不仅对环丙沙星有四肢引经作用, 对肺、脾、肾也有一定的引经作用. 这与桂枝归肺、膀胱(与肾互为表里, 关系密切)经, 肉桂归肾经有一定的吻合度.

4 结论

桂枝与桂皮醛相对于空白对照组在各时间点均可将上肢与下肢关节处肌肉中环丙沙星的浓度提高约 40%~200%, 证实了中医传统理论中桂枝引药至肢节的作用. 桂枝组与桂皮醛组对环丙沙星的分布影响没有显著性差异, 说明桂皮醛可能是桂枝发挥引药作用的物质之一. 这种引药作用很可能是通过桂皮醛对毛细血管扩张的作用产生的. 桂皮醛通过改善骨关节部位的血液供应, 增强毛细血管网物质交换的能力, 提高了药物在这些组织的浓度. 这为桂枝在中医中作为引经药, 用以引导其他药物直达病所奠定了物质基础.

致谢 本工作得到了国家自然科学基金(21035005)和西南大学本科科技创新基金项目(0929001)资助, 在此表示感谢。

参考文献

- 周硕, 霍海如, 梁鸿, 郭建友, 蔡少青, 赵玉英. 桂枝汤对体温整合调节作用的活性成分研究. *中国中药杂志*, 2007, 32: 865–867
- Ushiroyama T, Ikeda A, Sakuma K, Ueki M. Comparing the effects of estrogen and an herbal medicine on peripheral blood flow in post-menopausal women with hot flashes: hormone replacement therapy and Gui-Zhi-Fu-Ling-Wan, a Kampo medicine. *Am J Chin Med*, 2005, 33: 259–267
- Park WH, Kim KS, Kim KH, Kim DS, Kim CH. The antiplatelet activity of Geiji-Bokryung-Hwan, Korean traditional formulation, is mediated through inhibition of phospholipase C and inhibition of Tx_B(2) synthetase activity. *Int J Immunopharm*, 2003, 3: 971–978
- Sekiya N, Kainuma M, Hikiami H, Nakagawa T, Kouta K, Shibahara N, Shimada Y, Terasawa K. Oren-gedoku-to and Keishi-bukuryo-gan-ryo inhibit the progression of atherosclerosis in diet-induced hypercholesterolemic rabbits. *Biol Pharm Bull*, 2005, 28: 294–298
- Satoh K, Takano S, Kobayashi T. Keishikajutsu (Guizhi-shu-fu-tang) treatment for refractory accumulation of synovial fluid in a patient with pustulotic arthro-osteitis. *Fukushima J Med Sci*, 2007, 53: 33–38
- 马悦颖. 桂枝汤苯丙烯酸类化合物解热构效关系及 PGE₂ 释放与 TRPV4 相关性研究. 硕士学位论文. 北京: 中国中医科学院中药研究所, 2007. 29–50
- Ma YY, Huo HR, Li CH, Zhao BS, Li LF, Sui F, Guo SY, Jiang TL. Effects of cinnamaldehyde on PGE(2) release and TRPV4 expression in mouse cerebral microvascular endothelial cells induced by interleukin-1 beta. *Biol Pharm Bull*, 2008, 31: 426–430
- Yang WZ, Ametaj BN, Benchaar C, He ML, Beauchemin KA. Cinnamaldehyde in feedlot cattle diets: Intake, growth performance, carcass characteristics, and blood metabolites. *J Anim Sci*, 2010, 88: 1082–1092
- Chao LK, Hua KF, Hsu HY, Cheng SS, Lin IF, Chen CJ, Chen ST, Chang ST. Cinnamaldehyde inhibits pro-inflammatory cytokines secretion from monocytes/macrophages through suppression of intracellular signaling. *Food Chem Toxicol*, 2008, 46: 220–231
- Youn HS, Lee JK, Choi YJ, Saitoh SI, Miyake K, Hwang DH, Lee JY. Cinnamaldehyde suppresses toll-like receptor 4 activation mediated through the inhibition of receptor oligomerization. *Biochem Pharmacol*, 2008, 75: 494–502
- 缪希雍. 神农本草经疏. 北京: 中国中医药出版社, 1997
- 陈惠亭. 本草撮要. 上海: 上海科学技术出版社, 1985
- 苏敬. 新修本草. 上海: 上海科学技术出版社, 1985
- Auli T, Paavo T. Reactive arthritis. *Best Pract Res Clin Rheum*, 2004, 18: 689–703
- Yli-Kerttula T, Luukkainen R, Yli-Kerttula U, Mottonen T, Hakola M, Korpela M, Sanila M, Uksila J, Toivanen A. Effect of a three month course of ciprofloxacin on the late prognosis of reactive arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62: 880–884
- Hoogkamp-Korstanje JAA, Moesker H, Bruyn GAW. Ciprofloxacin v placebo for treatment of Yersinia enterocolitica triggered reactive arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2000, 59: 914–917
- Pasquali F, Lucchi A, Manfreda G. Mutant prevention concentration of ciprofloxacin, enrofloxacin and nalidixic acid against *Campylobacter jejuni*. *Int J Antimicrob Agents*, 2008, 31: 500–502
- Pasquali F, Manfreda G. Mutant prevention concentration of ciprofloxacin and enrofloxacin against *Escherichia coli*, *Salmonella Typhimurium* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Vet Microbiol*, 2007, 119: 304–310
- Olofsson SK, Marcusson LL, Lindgren PK, Hughes D, Cars O. Selection of ciprofloxacin resistance in *Escherichia coli* in an *in vitro* kinetic model: Relation between drug exposure and mutant prevention concentration. *J Antimicrob Chemother*, 2006, 57: 1116–1121
- Zotou A, Miltiadou N. Sensitive LC determination of ciprofloxacin in pharmaceutical preparations and biological fluids with fluorescence detection. *J Pharm Biomed Anal*, 2002, 28: 559–568
- Wei LL, Li GR, Li HP. Study on the enhanced fluorescent spectrum of ciprofloxacin plus Al(III) plus La(III) plus cetyltrimethylammonium bromide system and its application. *Spectrochim Acta Part A*, 2010, 75: 1486–1491
- 王绍宁, 邓意辉, 陈咏, 李焕秋, 毕殿洲. 荧光法测定小鼠体内各组织中中环丙沙星的浓度. *药物分析杂志*, 2003, 23: 193–196
- 中华人民共和国药典 2010 年版(一部). 北京: 中国医药科技出版社, 2010
- 徐明, 余璐, 裴建明, 丁媛媛, 王跃民, 王四旺. 桂皮醛对麻醉大鼠降血压作用的实验研究. *心脏杂志*, 2006, 18: 272–275
- 李萍, 刘欣, 梁代英, 王芳, 盛巡. 肉桂提取物及桂皮醛对人体表微循环及局部温度相关变化的影响. *中国中药杂志*, 2006, 31: 262–264
- Corada M, Mariotti M, Thurston G, Smith K, Kunkel R, Brockhaus M, Lampugnani MG, Martin-Padura I, Stoppacciaro A, Ruco L,

McDonald DM, Ward PA, Dejana E. Vascular endothelial-cadherin is an important determinant of microvascular integrity *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96: 9815–9820

- 27 Harada M, Hirayama Y, Yamazaki R. Pharmacological studies on Chinese cinnamon. V. Catecholamine releasing effect of cinnamaldehyde in dogs. *J Pharmacobiodyn*, 1982, 5: 539–546

The drug-guide mechanism of Guizhi and its effect on the distribution of ciprofloxacin in mice

LI RongSheng, ZHU Ling, DING JianMei, WANG Ji, WANG ZhenXing, XU XiaoYu & FU ZhiFeng

Key Laboratory on Luminescence and Real-Time Analysis, Ministry of Education; College of Pharmaceutical Sciences, Southwest University, Chongqing 400716, China

Abstract: The drug-guide mechanism of Guizhi and its effect on the distribution of ciprofloxacin in mice were investigated in detail. Three groups of mice were administrated with physiological saline, Guizhi (50 g kg⁻¹) and cinnamaldehyde (0.25 mL kg⁻¹), respectively. Then ciprofloxacin was injected into tail intravenous of the mice. Afterward the concentrations of ciprofloxacin in the mice various tissues were determined by fluorospectrophotometry after different time. The results showed that Guizhi and cinnamaldehyde improved the concentrations of ciprofloxacin in the limbs. Compared to the “physiological saline” group, the levels of ciprofloxacin increased 40%~200% after administrating Guizhi or cinnamaldehyde. These results confirmed that Guizhi could deliver drug to limbs, and the performance of Guizhi and cinnamaldehyde was very similar. Therefore, it is concluded that cinnamaldehyde is the key substance for Guizhi as drug-guide.

Keywords: Guizhi, cinnamaldehyde, drug-guide, ciprofloxacin, drug distribution, fluorospectrophotometry