

# 根除幽门螺旋杆菌四联疗法中奥美拉唑对比格犬铋吸收的影响

郝瑞家<sup>1</sup>, 刘有平<sup>1</sup>, 梁 宁<sup>2</sup>, 曾文琴<sup>1</sup>, 杨雪明<sup>1</sup>, 邸 欣<sup>1</sup>

(沈阳药科大学 1. 药物代谢与药物动力学实验室, 2. 环境化学教研室, 辽宁 沈阳 110016)

**摘要:** **目的** 探讨根除幽门螺旋杆菌四联疗法中奥美拉唑对比格犬体内铋吸收的影响。**方法** 采用双周期随机交叉试验设计, 6 只健康比格犬随机分为 2 组, 分别先后 *po* 给予胶体果胶铋 (B) 70 mg + 甲硝唑 (M) 250 mg + 四环素 (T) 250 mg [BMT] 或奥美拉唑 (Ome) 40 mg + BMT (70 + 250 + 250) mg (Ome + BMT), 并于给药前和给药后 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 和 14 h 采集血样并预处理, 建立火焰原子吸收光谱法并测定比格犬血浆中铋的浓度, 并计算其主要药动学参数。**结果** 成功建立了测定铋血药浓度的火焰原子吸收光谱法, 比格犬口服 BMT 和 Ome + BMT 后铋的  $c_{\max}$  分别为  $21.7 \pm 5.3$  和  $(37.5 \pm 5.4) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $\text{AUC}_{0-t}$  分别为  $116.3 \pm 27.4$  和  $(170.1 \pm 30.4) \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $t_{\max}$  分别为  $3.0 \pm 0.6$  和  $(3.0 \pm 0.6) \text{h}$ , (Ome + BMT) 组比 BMT 组的  $c_{\max}$ ,  $\text{AUC}_{0-t}$  显著升高 ( $P < 0.05$ )。**结论** 根除幽门螺旋杆菌四联疗法中奥美拉唑能显著增加比格犬体内铋的吸收。

**关键词:** 铋; 奥美拉唑; 原子吸收光谱法; 药代动力学; 药物相互作用

**中图分类号:** R969.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-3002(2013)02-0222-05

**DOI:** 10.3867/j.issn.1000-3002.2013.02.017

幽门螺旋杆菌 (*Helicobacter pylori*, Hp) 感染是慢性胃炎和消化性溃疡的主要病因, 由质子泵抑制剂联合两种抗生素组成的三联疗法一直被推荐作为根除 Hp 的一线治疗方案。但随着抗生素在临床上的广泛使用, Hp 耐药菌株不断增加, 三联疗法对 Hp 的根除率明显下降。研究表明, 以质子泵抑制剂和铋剂联合两种抗生素的四联疗法可显著提高 Hp 的根除率, 并在一定程度上克服 Hp 的原发耐药和避免继发耐药的产生<sup>[1-6]</sup>。2005 年由欧洲 Hp 研究小组制定的 Maastricht III 共识报告中将质子泵抑制剂 + 铋剂 + 甲硝唑 + 四环素的四联疗法推荐为根除 Hp 感染的一线替代方案<sup>[7]</sup>, 2007 年我国庐山共识报告中也将质子泵抑制剂合并铋剂的四联疗法作为一线治疗方案进行推荐<sup>[8]</sup>。值得注意的是, 四联疗法中质子泵抑制剂和铋剂虽都能有效抑制和杀灭 Hp, 但因铋的作用机制和体内吸收依赖于胃内的酸环境, 而质子泵抑制剂能抑制胃酸分泌, 因此, 二者合用时可能发生药物间的相互作用。据文献报道,

铋剂主要在局部发挥治疗作用, 吸收甚微, 一旦过多的铋进入生物体内, 将会引起肾和中枢神经系统的毒性反应<sup>[9]</sup>。

本研究拟采用火焰原子吸收光谱法对比格犬口服胶体果胶铋 (bismuth, B) + 甲硝唑 (metronidazole, M) + 四环素 (tetracycline, T) (BMT) 和奥美拉唑 (omeprazole, Ome) + BMT (Ome + BMT) 后铋的药代动力学进行比较, 旨在探讨根除 Hp 四联疗法中奥美拉唑对比格犬铋吸收的影响, 为四联疗法的临床合理应用提供参考依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 动物、药品、试剂和仪器

健康比格犬, 雌雄各半, 体质量 8 ~ 12 kg, 由沈阳康平实验动物研究所提供, 动物合格证号: 2009-0005。

胶体果胶铋胶囊, 规格: 每粒铋 35 mg; 甲硝唑片, 规格: 每片甲硝唑 125 mg; 盐酸四环素片, 规格: 每片四环素 125 mg 和奥美拉唑肠溶胶囊, 规格: 每粒奥美拉唑 20 mg, 购自山西安特生物制药股份有限公司。

高纯金属铋, 纯度  $\geq 99.99\%$ , 由中国标准物质研究中心提供; 盐酸, 优级纯, 购自沈阳经济技术开发区试剂厂; 硝酸, 优级纯, 购自北京化工厂; 高氯酸, 优级纯, 天津市鑫源化工有限公司; 纯净水, 购自

**基金项目:** 国家科技重大专项资助课题 (2009ZX09301-012)

**作者简介:** 郝瑞家 (1988 -), 男, 硕士研究生, 主要从事药物代谢与药物动力学研究。邸 欣 (1968 -), 女, 教授, 主要从事药物代谢与药物动力学研究。

**通讯作者:** 邸 欣, E-mail: dixin63@hotmail.com, Tel: (024)23986342, Fax: (024)23902539

杭州娃哈哈集团有限公司; 硼氢化钾, 分析纯, 购自中国医药集团上海化学试剂公司; 氢氧化钠, 分析纯, 购自天津市大茂化学试剂厂。

WFX-120A 型火焰原子吸收分光光度计, 北京瑞利分析仪器公司; WHG-103A 型流动注射氢化物发生器, 北京浩天晖科贸有限公司; 空心阴极铋灯, 北京真空电子技术研究所; WEA-3B 型数显精密加热板, 上海群尚仪器仪表有限公司。

## 1.2 给药与生物样本采集

结合临床人用药物剂量推算比格犬用药剂量, 参考所用药物制剂规格最终确定每只比格犬总给药量。采用双周期随机交叉试验设计, 将 6 只健康比格犬随机分为 2 组, 分别先后  $po$  给予胶体果胶铋胶囊 2 粒 (70 mg) + 盐酸四环素片 2 片 (250 mg) + 甲硝唑片 2 片 (250 mg) 或 奥美拉唑肠溶胶囊 2 粒 (40 mg) + 胶体果胶铋胶囊 2 粒 (70 mg) + 盐酸四环素片 2 片 (250 mg) + 甲硝唑片 2 片 (250 mg)。给药前禁食 12 h, 分别于给药前 (0 h) 和给药后 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 和 14 h 自犬前肢静脉取血约 3 ml, 立即移入经肝素处理的离心试管中,  $2109 \times g$  离心 10 min, 分离血浆, 于  $-20^{\circ}\text{C}$  冰箱中保存, 待测。

## 1.3 血浆样品预处理

取比格犬血浆样品 500  $\mu\text{l}$ , 置于聚四氟乙烯坩埚中, 加入消解液 (硝酸: 高氯酸 4:1,  $V:V$ ) 5 ml, 加盖静置过夜, 次日将坩埚置于沙浴电热板上, 加盖加热至  $120^{\circ}\text{C}$  并维持 0.5 h, 然后再将温度升高至  $180^{\circ}\text{C}$  并维持 2 h, 开盖待液体挥至近干, 加纯净水 1 ml, 将酸挥尽, 待液体再次近干后, 加入 20% 盐酸溶解残留物并转移至 10 ml 量瓶中, 用 20% 盐酸稀释至刻度, 摇匀, 迅速转移至塑料离心管中, 待测。按相同的处理方法制备不含铋的空白溶液。

## 1.4 建立火焰原子吸收光谱法测定血浆中铋浓度

### 1.4.1 火焰原子吸收光谱法条件

采用火焰原子吸收光谱法测定比格犬血浆中铋的浓度。采用高性能铋灯, 吸收线波长为 223.1 nm, 灯电流为 3 mA, 狭缝宽度为 0.4 nm, 电热吸收管工作电压为 160 V, 载气流量为  $200 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ , 峰高读数, 积分时间为 15 s。

### 1.4.2 标准曲线制备和定量下限的测定

取比格犬空白血浆 500  $\mu\text{l}$ , 分别加入一系列不同浓度的铋标准溶液, 配制相当于铋血浆浓度为 2.0, 4.0, 10.0, 20.0, 40.0 和  $80.0 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  的血浆样品, 按 1.3 项下方法操作, 每一浓度进行双样本分析。以待测物浓度为横坐标 ( $c$ ), 待测物扣除

空白的铋吸收值为纵坐标 ( $y$ ), 用加权最小二乘法进行线性回归运算。按上述方法配制铋血浆浓度为  $2.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  的样品, 进行 6 样本分析, 计算精密度和准确度。

### 1.4.3 准确度和精密度的测定

取比格犬空白血浆 500  $\mu\text{l}$ , 配制血浆浓度分别为 4.0, 20.0 和  $70.0 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  的质量控制样品, 每一浓度进行 6 样本分析, 连续测定 3 d。根据当日的标准曲线, 计算质控样品的测得浓度, 并计算准确度和精密度。

### 1.4.4 铋的稳定性考察

取空白血浆 500  $\mu\text{l}$ , 配制铋血浆浓度分别为 4.0 和  $70.0 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  的样品, 每一浓度进行 3 样本分析, 考察血浆样品于  $-20^{\circ}\text{C}$  放置 60 d、经历 3 次冷冻-解冻循环、室温放置 4 h 以及血浆样品经预后处理的血浆样品室温放置 48 h 的稳定性。

## 1.5 统计学分析

实验结果数据以  $\bar{x} \pm s$  表示。采用 DAS 2.0 软件按非房室模型法计算主要药动学参数, 其中  $c_{\text{max}}$  和  $t_{\text{max}}$  为实测值, 曲线下面积 ( $\text{AUC}$ ) $_{0-t}$  采用梯形法计算。采用 SPSS 16.0 软件进行统计分析, 其中  $c_{\text{max}}$ ,  $\text{AUC}_{0-t}$  经对数转换后进行配对  $t$  检验,  $t_{\text{max}}$  采用非参数法检验 (配对 Wilcoxon 法)。

## 2 结果

### 2.1 火焰原子吸收光谱法测定铋的方法学确证

#### 2.1.1 铋的标准曲线和定量限

铋的标准曲线回归方程为  $y = 1.238 \times 10^{-3}c + 1.314 \times 10^{-3}$ , 铋的线性范围为  $2.0 \sim 80.0 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。所建立的火焰原子吸收光谱法测定比格犬血浆中铋的定量下限可达  $2.0 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

#### 2.1.2 铋的准确度和精密度

铋浓度为 4.0, 20.0 和  $70.0 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  的质控样品 6 样本, 经预处理后测定铋的血药浓度, 并计算其精密度和准确度 (表 1)。

Tab. 1 Accuracy and precision of bismuth in plasma of Beagle dog by flame atomic absorption spectrometry

Bismuth/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	Accuracy/ %	Precision/%	
		Intra-day	Inter-day
4.0	-0.75	8.9	4.2
20.0	-0.20	7.3	4.1
70.0	-1.5	4.6	2.0

$\bar{x} \pm s, n=6$ .

### 2.1.3 铋的稳定性

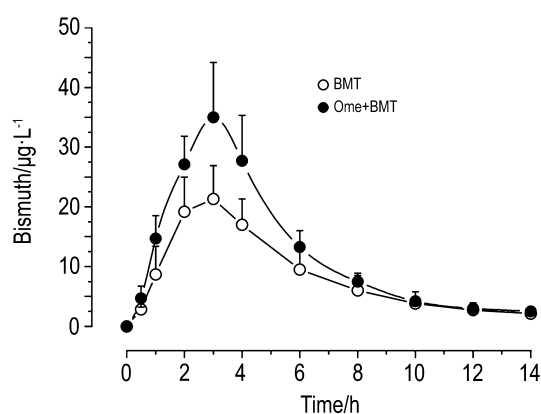
血浆样品在经过  $-20^{\circ}\text{C}$  放置 60 d, 3 次冷冻-解冻循环, 室温放置 4 h 和处理后室温放置 48 h 等处理后, 测得铋血药浓度的 RE 均在  $\pm 6.5\%$  之间, 提示铋比较稳定。

上述结果表明, 所建立的测定比格犬血浆中铋的分析方法符合实验要求, 可用于铋的药代动力学研究。

### 2.2 奥美拉唑对铋的药代动力学的影响

比格犬 *po* 给予 BMT (70 + 250 + 250) mg 和 Ome + BMT (40 + 70 + 250 + 250) mg 后铋的平均血药浓度-时间曲线 (图 1)。

比格犬口服 BMT 或 Ome + BMT 后, 血浆中铋的浓度约在 3 h 达峰浓度, 随后铋的浓度快速下降, 12 h 时铋的浓度已降至较低水平。口服 BMT 后铋的  $c_{\max}$  为  $(21.7 \pm 5.3) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $\text{AUC}_{0-t}$  为  $(116.3 \pm 27.4) \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ 。口服 Ome + BMT (40 + 70 + 250 + 250) mg 后铋的  $c_{\max}$  为  $(37.5 \pm 5.4) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $\text{AUC}_{0-t}$  为  $(170.1 \pm 30.4) \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ 。将  $c_{\max}$ ,  $\text{AUC}_{0-t}$  进行对数转换后进行配对  $t$  检验, 将  $t_{\max}$  进行非参数法 (配对 Wilcoxon 法) 检验, 结果表明, BMT 和 Ome + BMT 组的  $c_{\max}$ ,  $\text{AUC}_{0-t}$  具有显著性差异 ( $P < 0.05$ ),  $t_{\max}$  无显著性差异。比格犬口服 Ome + BMT 后铋的  $c_{\max}$  提高约 73%,  $\text{AUC}_{0-t}$  提高约 46%, 说明根除 Hp 四联疗法中, 奥美拉唑能显著增加比格犬体内铋的吸收。



**Fig. 1 Concentration-time curves of bismuth in plasma after *po* administration BMT and Ome + BMT to Beagle dogs.** Beagle dogs were *po* given BMT (bismuth 70 + metronidazole 250 + tetracycline 250) mg and omeprazole (40 mg) + BMT (bismuth 70 + metronidazole 250 + tetracycline 250) mg, blood samples were collected before administration and at 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 and 14 h after administration, bismuth concentrations were detected by flame atomic absorption spectrometry.  $\bar{x} \pm s$ ,  $n=6$ .

## 3 讨论

文献报道血浆中铋的测定方法主要有原子吸收光谱法、原子荧光光谱法、电化学法和电感耦合等离子体质谱法等<sup>[10-15]</sup>。但是电化学法操作与计算均比较复杂, 不能满足生物样品高通量分析的要求; 而原子荧光光谱法和电感耦合等离子体质谱法虽具有操作简单和灵敏度高的优点, 但实验仪器昂贵而且实验成本较高; 本文采用火焰原子吸收光谱法测定比格犬血浆中铋的浓度, 方法简便、快速和准确, 且实验成本低, 其检测灵敏度能够满足药代动力学研究要求。

本实验选择硝酸-高氯酸 (4:1, V:V) 为样品的消解液, 并采用  $120^{\circ}\text{C}$  下加热 0.5 h, 然后升温至  $180^{\circ}\text{C}$  下加热 2 h 的消解方法; 目的先在较低温度下使血浆和消解液充分反应, 然后升高温度将血浆中有机成分消解完全并将酸快速挥干。

铋剂必须在酸性环境中才能起作用, 而质子泵抑制剂能抑制胃酸, 因此, 二者合用时可能发生药物间的相互作用。Spénard 等<sup>[16]</sup>报道, 健康志愿者同时口服甲硝唑、四环素、枸橼酸铋钾三合一胶囊和奥美拉唑之后, 铋的吸收明显高于不服用奥美拉唑的对照组, AUC 提高了约 200%, 但因仅连续给药 10 d, 血浆中铋在  $100 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  的中毒阈值以下, 无铋中毒现象出现。四联疗法的一般服用时间不会超过 15 d, 因此并未见过四联疗法长期用药后导致铋中毒的报道。张澍田等<sup>[17]</sup>对大鼠单用胶体果胶铋和采用四联疗法 (兰索拉唑 + 胶体果胶铋 + 甲硝唑 + 阿莫西林) 14 d, 停药后, 铋在心、脑、肾和肝中的蓄积量, 结果表明, 四联疗法显著增加了铋在肾中的蓄积。张莉等<sup>[18]</sup>发现, 四联疗法 (奥美拉唑 + 胶体果胶铋 + 甲硝唑 + 阿莫西林) 中的奥美拉唑能增加铋在大鼠肾中的蓄积, 损伤肾小管细胞的功能。

本研究通过对比格犬口服 BMT 和 Ome + BMT 后铋的药代动力学行为的比较, 考察了四联疗法中奥美拉唑对比格犬体内铋吸收的影响。结果表明, BMT 和 Ome + BMT 组的  $t_{\max}$  无显著性差异, 但  $c_{\max}$ ,  $\text{AUC}_{0-t}$  具有显著性差异, 说明四联疗法中奥美拉唑能显著增加比格犬体内铋的吸收, 提示在临床应用四联疗法时应小心慎重, 注意观察是否有不良反应, 必要时进行铋血药浓度监测, 适时调整铋剂的给药量或者避免长期用药, 以减少不良反应。

在本研究中并未给出消除半衰期和 MRT 等参数, Benet 等<sup>[19]</sup>对健康志愿者长期给予铋剂血浆中铋达到稳态浓度后体内铋的处置进行了详细的研究, 认为铋的处置分为 3 部分, 首先是“分布”半衰期为

1~4 h, 仅对应 4.8% 的药时 AUC, 其次有一延长半衰期为 5~11 d, 与 67.9% 的药时 AUC 相关, 最后有一个更加延长的半衰期, 为 20~72 d, 与 27.3% 的药时 AUC 相关, 由上可知在铋的消除过程中, 第二个延长半衰期间对应的药时 AUC 占有最大比例, 代表铋的主要消除与排泄, 在铋的处置中最重要, 因此, 采用第二个延长半衰期对铋在体内的稳态浓度和蓄积情况进行描述是最合适的, 但通常需要多次给药, 长期采集血浆和尿样来计算稳态消除半衰期, 而以单次给药计算铋的消除半衰期是不准确的, 也是没有意义的。本研究的目的是考察四联疗法中奥美拉唑对比格犬体内铋吸收的影响, 因此仅设计了单次给药, 未能给出半衰期。

有文献曾对枸橼酸铋钾在人体内的药动学进行过研究, 而本研究采用的是胶体果胶铋, 不同铋剂的吸收速度和吸收程度是存在差异的, 通常胶体果胶铋的吸收程度要远低于枸橼酸铋钾, 其吸收速度也慢于枸橼酸铋钾, 有关含胶体果胶铋的四联疗法中奥美拉唑对体内铋吸收影响的研究尚未见文献报道。本文首次对含胶体果胶铋的三联和四联疗法中铋在比格犬体内的药动学进行了研究。比格犬单次口服 BMT 后铋的  $c_{\max}$  为  $14.0 \sim 29.3 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ , 单次口服 Ome + BMT 后铋的  $c_{\max}$  为  $29.2 \sim 42.7 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ , 上述峰值虽未超过中毒浓度, 但考虑到仅单次给药的  $c_{\max}$  即提高约 73%, 下一步有必要进行四联疗法多次给药的药动学研究, 以考察铋的稳态血药浓度和铋的蓄积程度, 为临床制定安全有效的四联疗法用药方案提供参考。

文献[20]报道, 健康志愿者在口服奥美拉唑后胃液的 pH 值从 2.1 升高至 4.7, 进而能够改变一些 pH 依赖性药物在胃内的吸收, 因铋在胃内的吸收即为 pH 依赖性, 故奥美拉唑与铋剂合用会增加人体内铋的吸收量。在禁食状态下, 比格犬的胃液和小肠液的 pH 值、胃排空时间等与人体相近, 但比格犬的小肠转运时间稍小于人体, 因而铋在比格犬和人体内的吸收可能有一定差异, 鉴于此, 含胶体果胶铋的四联疗法中奥美拉唑对人体内铋吸收的实际影响最终还是需要进行临床研究来验证。

#### 参考文献:

- [1] He WL, Ye B, Chen LJ, Ye SF. Efficacy of tetracycline-based quadruple therapy as first-line treatment for eradication of *Helicobacter pylori* infection[J]. *Chin J New Drugs Clin Rem*(中国新药与临床杂志), 2011, **30**(7):540-542.
- [2] Li CH. Comparative analysis of quadruple therapy and triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection[J]. *Chin J Mod Drug Appl*(中国现代药物应用), 2009, **3**(9):116-117.
- [3] Jia L, Li YY, She QZ, Wu HS, Ping L, Sha WH. Anti-*Helicobacter pylori* treatment in bleeding ulcer: a controlled trial comparing omeprazole and clarithromycin quadruple therapy versus bismuth triple therapy[J]. *Chin J Dig*(中华消化杂志), 1999, **19**(Suppl 1):36-38.
- [4] Si K, Ouyang Q. The role of ACID suppression and *Helicobacter pylori* eradication in the treatment of peptic ulcer[J]. *Sichuan Med J*(四川医学), 2000, **21**(1):21-22.
- [5] Zhang H. The effect of bismuth pectin quadruple and triple therapy in 42 cases of *Helicobacter pylori* positive duodenal ulcer[J]. *Mod Med Health*(现代医药卫生), 2008, **24**(2):180-181.
- [6] Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, Celiński K, Giguère M, Rivière M, et al. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2011, **377**(9769):905-913.
- [7] Zhu Q. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht III Consensus Report[J]. *Chin J Gastroenterol*(胃肠病学), 2007, **12**(3):159-169.
- [8] Digestive Disease Branch of Chinese Medical Association. The Third National Consensus Report of *Helicobacter pylori* Infection[J]. *Chin J Intern Med*(中华内科杂志), 2008, **47**(4):346-349.
- [9] Slikkerveer A, de Wolff FA. Pharmacokinetics and toxicity of bismuth compounds [J]. *Med Toxicol Adverse Drug Exp*, 1989, **4**(5):303-323.
- [10] Åstöm O. Flow injection analysis for the determination of bismuth by atomic absorption spectrometry with hydride generation[J]. *Anal Chem*, 1982, **54**:190-193.
- [11] Shen JF, Wang QP, Gu WW. Determination of bismuth in human plasma by atomic absorption spectrometry [J]. *Chin J Pharm Anal*(药物分析杂志), 1997, **17**(4):270-271.
- [12] Chen SY, Zhang ZF, Yu HM. Determination of trace bismuth by flow injection-hydride generation collection-atomic absorption spectrometry [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2002, **374**(1):126-130.
- [13] Sun X, Zhang WZ. Determination of Bi in the plasma by atomic fluorescence spectrometry [J]. *Stud Trace Elements Health*(微量元素与健康研究), 2005, **22**(5):41-42.
- [14] Tian QL, Zhao W, Xie Y, Qin YH. Determination of bismuth in the plasma by oscillopolarography cathodic stripping voltammetry [J]. *Chin J Anal Chem*(分析化学), 1994, **22**(6):642.
- [15] Froome PR, Wan AT, Keech AC, McNeil JJ, McLean AJ. Absorption and elimination of bismuth from oral doses of tripotassium dicitratobismuthate [J]. *Eur J Clin Pharmacol*,

- 1989, **37**(5):533-536.
- [16] Spénard J, Aumais C, Massicotte J, Tremblay C, Lefebvre M. Influence of omeprazole on bioavailability of bismuth following administration of a triple capsule of bismuth biscalcitate, metronidazole, and tetracycline [J]. *J Clin Pharmacol*, 2004, **44**(6):640-645.
- [17] Zhang ST, Zhang SH, Yu ZL, Wang YF. The difference of the bismuth absorption from a single colloidal bismuth pectin therapy and quadruple therapy for eradicating *Helicobacter pylori* infection [J]. *Natl Med J China* (中华医学杂志), 2002, **82**(13):872-874.
- [18] Zhang L, Zhang ST, Yu ZL, Shao Y, Wang YS, Yang H. Effect of acid suppression therapy for eradicating *Helicobacter pylori* infection on bismuth absorption from colloidal bismuth pectin [J]. *Natl Med J China* (中华医学杂志), 2005, **85**(4):257-261.
- [19] Benet LZ. Safety and pharmacokinetics: colloidal bismuth subcitrate [J]. *Scand J Gastroenterol*, 1991, **26**(Suppl 185):29-35.
- [20] Treiber G, Walker S, Klotz U. Omeprazole-induced increase in the absorption of bismuth from tripotassium dicitratobismuthate [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1994, **55**(5):486-491.

## Effect of omeprazole on absorption of bismuth in quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection in Beagle dogs

HAO Rui-jia<sup>1</sup>, LIU You-ping<sup>1</sup>, LIANG Ning<sup>2</sup>, ZENG Wen-qin<sup>1</sup>, YANG Xue-ming<sup>1</sup>, DI Xin<sup>1</sup>  
(1. Laboratory of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 2. Department of Environmental Chemistry, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

**Abstract:** **OBJECTIVE** To investigate the effect of omeprazole (Ome) on adsorption of bismuth (B) in quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection in Beagle dogs. **METHODS** A randomized, two-period, cross-over study was conducted in six Beagle dogs. Dogs were *po* given triple therapy with bismuth (B) 70 mg, metronidazole (M) 250 mg and tetracycline (T) 250 mg (BMT) or Ome 40 mg and BMT (70 + 250 + 250) mg (Ome + BMT). Concentration of B in plasma was determined by flame atomic absorption spectrometry. Pharmacokinetic parameters of B were calculated by DAS 2.0 software and statistical analysis was performed by SPSS 16.0 software. **RESULTS** The main pharmacokinetic parameters of B after *po* administration of BMT and (Ome + BMT) to Beagle dogs were:  $c_{\max}$   $21.7 \pm 5.3$  and  $(37.5 \pm 5.4) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ;  $\text{AUC}_{0-t}$   $116.3 \pm 27.4$  and  $(170.1 \pm 30.4) \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ ; and  $t_{\max}$   $3.0 \pm 0.6$  and  $(3.0 \pm 0.6) \text{h}$ , respectively. There were statistically significant differences in  $c_{\max}$  and  $\text{AUC}_{0-t}$  between BMT and Ome + BMT groups ( $P < 0.05$ ), but not in  $t_{\max}$ . **CONCLUSION** Ome can increase absorption of B in quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection in Beagle dogs.

**Key words:** bismuth; omeprazole; atomic absorption; pharmacokinetics; drug interaction

**Foundation item:** The project supported by National Mega-project of Sciences Research of China (2009ZX09301-012)

**Corresponding author:** DI Xin, E-mail: dixin63@hotmail.com, Tel: (024)23986342, Fax: (024)23902539

(收稿日期: 2012-03-08 接受日期: 2012-06-27)

(本文编辑: 付良青)