

药物累积法测定丁公藤注射液的表观动力学参数*

魏 敏, 李 锐, 周莉玲(广州中医药大学, 广州 510407)

摘要: 用药物累积法测定丁公藤注射液的表观动力学参数。结果表明: 丁公藤注射液在小鼠体内符合一房室开放式模型, 测得 $K = 0.033\text{h}^{-1}$, $T_{1/2} = 20.961\text{h}$, $Cl = 0.066\text{kg}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 等参数, 为临床用药提供参考依据。

关键词: 丁公藤注射液; 药物动力学; 药物累积法

中图分类号: R969.1 文献标识码: A 文章编号: 1005-9903(1999)06-0050-03

Determination of Apparent Pharmacokinetic Parameters of Dinggongteng Injection with Drug Accumulation Method

WEI Min, LI Rui, ZHOU Li-ling

(Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510407)

Abstract: Apparent pharmacokinetic parameters of Dinggongteng Injection were determined with drug accumulation method. The results indicated that one compartment open model was the best to describe dynamic change of this injection in mice. The apparent pharmacokinetic parameters are as follows: $K = 0.033\text{h}^{-1}$, $T_{1/2} = 20.961\text{h}$, $Cl = 0.066\text{kg}/(\text{kg} \cdot \text{h})$. The results can provide referential basis for the use of this injection in clinical practice.

Key words: Dinggongteng Injection; pharmacokinetics; drug accumulation method

丁公藤注射液是中药丁公藤[旋花科丁公藤属植物丁公藤(包公藤) *Erycibe obtusifolia* Benth.]经提取制成的灭菌水溶液, 具有发汗、驱风、消肿、镇痛作用, 临床用于治疗急、慢性风湿性关节炎及类风湿性关节炎、坐骨神经痛等疾病^[1]。本文运用药物累积法测定丁公藤注射液的表观动力学参数, 以便与血药浓度法相比较, 探索两种方法测定结果间的相互关系。现将结果报道如下。

1 材料

1.1 药物 取丁公藤注射液(由江苏省东台市制药厂提供, 批号: 960324)减压浓缩至一定量, 即得丁公藤浓缩液(其浓度相当于原注射液浓度的 17 倍)。以下实验所需不同浓度的药液均由浓缩液稀释而得。

1.2 动物 NIH 系小鼠, 体重 18~22g, 雌雄各半, 由广东省卫生厅实验动物场提供。

2 方法与结果

2.1 LD_{50} 测定及对数剂量-死亡机率单位曲线的制备 通过反复预试, 致小鼠全死剂量 $D_m = 17000.0\text{mg}/\text{kg}$ 。选取健康小鼠 50 只, 雌雄各半, 随机分为 5 组, 每组 10 只。依次按 17000.0、15454.5、14049.6、12772.4、11611.2mg/kg 的剂量分别给 5 组动物腹腔注射丁公藤浓缩液, 记录给药后 3d 内动物死亡情况。用改良寇氏法计算 LD_{50} , 求出回归直线方程, 结果见表 1。将表 1 中的剂量、动物数和死亡数数据用改良寇氏法进行计算, 得出: $LD_{50} = 14318.52\text{mg}/\text{kg}$; 95% 的可信区间: 13596.77~15078.56; $S = 0.0115$ 。

回归直线方程为: $Y = 22.429x - 88.212$ (1)

(1) 式中, x 为对数剂量, Y 为死亡机率单位。对数剂量-死亡机率单位曲线见图 1。

* 广东省自然科学基金资助项目(980639)

表1 丁公藤浓缩液不同剂量与小鼠死亡关系

组别	剂量(mg/kg)	动物数(只)	死亡数(只)
1	17000.0	10	10
2	15454.5	10	6
3	14049.6	10	4
4	12772.4	10	3
5	11611.2	10	0

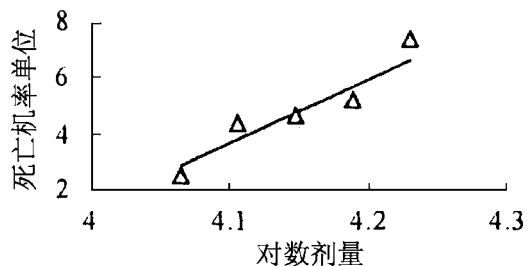


图1 对数剂量-死亡机率单位曲线

2.2 药动学研究 选取健康小鼠 108 只, 随机分为 6 组, 每组 18 只, 雌雄各半。经反复试验, 确定给药剂量为 11971.8mg/kg (相当于 $LD_{4.1}$)。动物腹腔注射给药。各组在第一次给药后仍按相同剂量分别于 2、4、8、12、24、32h

表2 丁公藤浓缩液药物体存量与时间关系

组别	间隔时间(h)	动物数(只)	死亡数(只)	死亡率(%)	机率单位(Y)	相当剂量(mg/kg)	体存量(mg/kg)
1	2	17	17	100	7.59	18678.6	6706.8
2	4	17	16	94.1	6.56	16804.4	4832.5
3	8	17	15	88.2	6.19	16178.0	4206.2
4	12	18	15	83.3	5.97	15816.7	3844.9
5	24	17	12	70.6	5.54	15133.7	3161.9
6	32	17	7	41.2	4.78	13997.8	2026.0

2.3 药动学参数计算 在 586 兼容机上用 MCPKP 药动学拟合软件对体存量-时间数据进行处理, 选择其中相关系数最佳及 AIC 值最小者。结果表明: 一房室开放式模型为描述丁公藤在小鼠体内动态变化规律的最佳选择模型, 呈一级动力学消除。相关系数 $R=0.9925$ ($S=9.031$), 拟合曲线见图 2。药物体存量随时间变化的动力学方程为: $C=6035.007e^{-0.033t}$, 据此方程式推算出不同时间药物体存量理论值与实测值基本相符(见表 3)。各项药动学参数见表 4。

3 讨论

第 2 次给药, 观察 3d 内各组动物死亡情况, 计算死亡率, 查出相应的机率单位。按式(1)计算出该死亡率的相应剂量, 然后用式(2)计算第 1 次给药后不同时间药物体存量, 结果见表 2 及图 2。

$$T = D - D_0 \quad (2)$$

(2) 式中, T 为药物体存量; D 为该死亡率相当剂量; D_0 为第 2 次给药剂量。

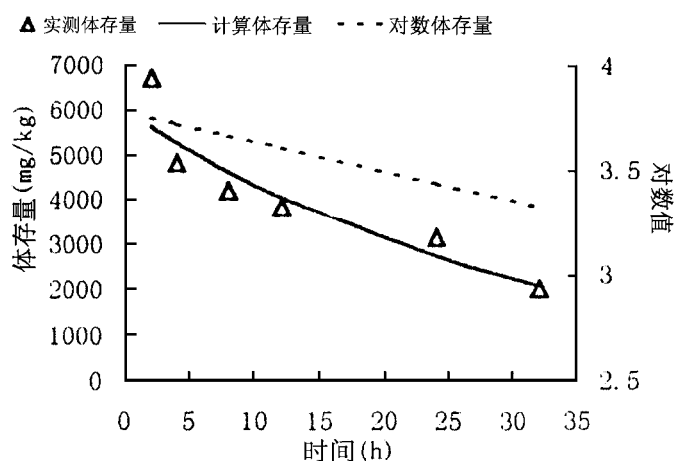


图2 体存量-时间关系曲线图

3.1 药物累积法测得的药动学参数, 反映了丁公藤总成分中毒量在小鼠体内的动态变化规律, 符合中医整体观念, 能体现药物中多种成分的协同效应。研究表明: 总成分的毒性效应在小鼠体内呈一级动力学消除, 具有一房室开放式模型的特征。体内消除很慢 ($K=0.033h^{-1}$), 消除半衰期长 ($T_{1/2}=20.961h$); 从表观分布容积来看, 与血浆蛋白结合率低, 主要分布在深层组织, 其表观分布容积超过了体重 ($V=1.984kg/kg$), 提示丁公藤总成

表3 不同时间药物体存量实测值与理论值比较

时间 (h)	实测值 (mg/kg)	理论值 (mg/kg)	理论值与实测值 百分偏差(%)
2	6706.8	5648.9	15.77
4	4832.5	5287.4	-9.41
8	4206.2	4632.5	-10.13
12	3844.9	4058.6	-5.56
24	3161.9	2729.5	13.67
32	2026.0	2095.2	-3.41

表4 丁公藤注射液表观动力学参数

参数名称	参数值
<i>D</i>	11972mg/kg
<i>C₀</i>	6035.007mg/kg
<i>V</i>	1.984kg/kg
<i>K</i>	0.033h ⁻¹
<i>T_{1/2}</i>	20.961h
<i>AUC</i>	182540(mg·h)/kg
<i>Cl</i>	0.066kg/(kg·h)

分酶饱和和动力学在体内容易蓄积。虽然毒性不大($LD_{50} = 14318.52\text{mg/kg}$),但长期使用蓄积中毒也不容忽视,尤其是对消除功能不佳的患者,更须慎重。

3.2 实验发现小鼠对丁公藤非常敏感。测定

LD_{50} 时, D_m 仅为 D_n 的1.2倍,5组间的公比数为1.05。若按此比例进行实验容易由于动物的个体差异造成结果出现反复。经多次预试,将各组间药物浓度的倍数定为1.10。实验得出的剂量对数-死亡机率单位直线陡峭,回归方程斜率大($b = 22.4$),进一步证明小鼠对药物的敏感性高,微小的剂量改变,即可导致毒性明显的变化。提示临床制定给药方案时应注意种属和个体差异的影响。

3.3 小鼠腹腔注射丁公藤后,药物在体内积蓄时间较长,第3d仍有动物死亡。为避免两次给药时小鼠死亡数过多,选择给药剂量相当于 LD_4 ,尽量拉开各组的给药间隔时间。故确定好给药剂量和间隔时间,也是实验成功的必要条件。

3.4 药物累积法仅以毒性效应为指标,方法简便易行。但由于生物个体差异的存在,容易引起误差。所以在实验过程中,要注意控制条件,力求前后一致,以保证结果的真实和可靠。

参考文献:

- [1] 郭晓庄. 有毒中草药大辞典[M]. 天津:天津科技翻译出版公司,1992.6

(收稿日期:1998-11-23)