文章编号:1000-5404(2008)18-1697-05

论著

复方异丙安替比林片在健康人体的药代动力学研究

陈勇川,向荣凤,唐 敏,熊丽蓉,王 渝,谢林利,夏培元,刘松青 (第三军医大学西南医院药剂科,国家药品临床研究基地,重庆 400038)

摘 要:目的 研究复方异丙安替比林片在健康人体内药动学特征。**方法** 12名受试者随机交叉单次空腹口服复方异丙安替比林片1、2、3片(每片含异丙安替比林220 mg、苯海拉明20 mg);另12名受试者多次给药1片,连续10次,每8小时服药1次。采用高效液相色谱-质谱法测定血浆和尿中异丙安替比林、苯海拉明的浓度,计算药动学参数。**结果** 多次和单次给药(1片)后苯海拉明的峰浓度(C_{max})分别为(143.75±33.995)μg/L和(63.608±56.908)μg/L,终末半衰期($t_{1/2z}$)分别为(16.619±26.588)h和(9.507±4.932)h;曲线下面积(AUC_{0-t})分别为(1 226.022±476.67)h·μg/L和(470.161±219.52)h·μg/L。多次和单次给药(1片)后异丙安替比林的C_{max}分别为(3 220±1 304.781)μg/L和(3 252.083±1 135.837)μg/L,终末半衰期($t_{1/2z}$)分别为(3.029±1.856)h和(2.826±1.211)h;AUC_{0-t}分别为(6 522.007±1 714.091)h·μg/L和(8 055.037±2 418.651)h·μg/L。20 mg苯海拉明多次给药后平均稳态高峰血药浓度(C_{maxss})为(143.750±33.995)μg/L,平均稳态谷浓度(C_{minss})为(49.225±39.187)μg/L,平均稳态浓度(C_{avss})为(65.399±14.942)μg/L,多次给药后的波动度(DF)为(1.627±0.532),蓄积因子(R)为(3.098±1.444)。220 mg异丙安替比林C_{maxss}为(3 320.0±1 304.781)μg/L,C_{minss}为(151.211±138.197)μg/L,C_{avss}为(749.052±183.166)μg/L,DF为(4.255±1.294),R为(1.222±0.800)。**结论** 健康受试者口服复方异丙安替比林片后苯海拉明体内过程复杂,个体差异较大,血浆中苯海拉明和异丙安替比林浓度和AUC随剂量依赖性增加。按每次1片,每日3次给予复方异丙安替比林片后苯海拉明在人体内有显著蓄积。

关键词:异丙安替比林;苯海拉明;药代动力学;高效液相色谱-质谱法
中图法分类号: R969.1;R971.1 **文献标识码:** A

Pharmacokinetics of compound propyphenazone and diphenhydramine tablets in healthy volunteers

CHEN Yong-chuan, XIANG Rong-feng, TANG Min, XIONG Li-rong, WANG Yu, XIE Lin-li, XIA Pei-yuan, LIU Song-qing (Department of Pharmacy, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To assess the pharmacokinetic profiles of compound propyphenazone and diphenhydramine tablets by LC-MS. **Methods** The single dose study was conducted in 12 healthy volunteers taking one, two, or three tablets of compound propyphenazone and diphenhydramine tablets (each containing propyphenazone 220 mg, diphenhydramine 20 mg) in one week, then another dose at the next week and so on. The multiple dose study was performed in another 12 healthy volunteers taking one tablet every 8 hours for 10 times. The plasma and urine concentrations of propyphenazone and diphenhydramine were measured by LC-MS method. **Results** The major pharmacokinetic parameters of diphenhydramine for the multiple and single dose study were as follows: C_{max} were (143.75±33.995) μg/L and (63.608±56.908) μg/L, $t_{1/2z}$ were (16.619±26.588) h and (9.507±4.932) h; AUC_{0-t} were (1 226.022±476.67) h·μg/L and (470.161±219.52) h·μg/L; The major pharmacokinetic parameters of propyphenazone for the multiple and single dose study were as follows: C_{max} were (3 220±1 304.781) μg/L and (3 252.083±1 135.837) μg/L, $t_{1/2z}$ were (3.029±1.856) h and (2.826±1.211) h; AUC_{0-t} were (6 522.007±1 714.091) h·μg/L and (8 055.037±2 418.651) h·μg/L; The steady-state pharmacokinetic parameters of diphenhydramine were as follows: C_{maxss} was (143.75±33.995) μg/L, C_{minss} was (49.225±39.187) μg/L, C_{avss} was (65.399±14.942) μg/L, DF was (1.627±0.532), R was (3.098±1.444). The steady-state pharmacokinetic parameters of

作者简介:陈勇川,男,四川省成都市人,硕士,副主任药师,主要从事临床药理学方面的研究,发表论文30余篇。电话:(023)68765495,E-mail:zwmcyc@163.com
收稿日期:2008-01-11;修回日期:2008-03-14

propyphenazone were as follows: C_{maxss} was (3 320.0 ± 1 304.781) μg/L, C_{minss} was (151.211 ± 138.197) μg/L, C_{avss} was (749.052 ± 183.166) μg/L, DF was (4.255 ± 1.294), R was (1.222 ± 0.800). **Conclusion** There is significant difference in pharmacokinetic parameters of compound propyphenazone and diphenhydramine tablets (220 mg/20 mg) between single and multiple dose administration. There is significant accumulation after administering one tablet every 8 hours.

Key words: propyphenazone; diphenhydramine; pharmacokinetics; high performance liquid chromatography-mass spectrometry

复方异丙安替比林片最早由瑞士的 Streuli 公司生产并上市,商品名为 Barbamin。每片含异丙安替比林 220 mg、盐酸苯海拉明 20 mg。异丙安替比林为吡唑酮类解热镇痛药,镇痛作用为阿司匹林的两倍,解热作用为氨基比林的两倍。盐酸苯海拉明为抗组胺药,镇静作用明显,也有抗胆碱、止吐和局麻作用。复方异丙安替比林片人体药动学研究在国内少见报道,本实验采用高效液相色谱-质谱法测定 24 名健康志愿者口服复方异丙安替比林片的血和尿中药物浓度,比较单次和多次给药的人体药动学参数,为临床合理用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 仪器与试剂

Agilent 1100 Series 液相色谱仪,ABI MDS SCIEX QTRAP 质谱仪,高速离心机(美国 Abbott 公司),超纯水器(Milli-Q plus, USA,Millipore 公司),微孔滤膜及过滤装置(Millipore USA),KQ-400KDE 型高功率数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司),氮吹仪 18790(Pierce 公司)。复方异丙安替比林片(每片含异丙安替比林 220 mg、盐酸苯海拉明 20 mg,批号 060602,山东新华制药股份有限公司研制生产)。盐酸苯海拉明对照品(批号 100066-200506)、异丙安替比林对照品(批号 100525-200301)、氨基比林对照品(内标,批号 100503-200301)均由中国药品生物制品检定所提供。甲醇、乙酸铵、正己烷为色谱纯,水为超纯水,其余试剂均为分析纯。

1.2 方法

1.2.1 志愿者选择 24 名健康男性志愿者,年龄(22.46 ± 1.59)岁,身高(1.68 ± 0.06)m、体质量(61.10 ± 5.92)kg;不嗜烟酒;无心、肝、肾、消化道、代谢异常等病史,健康体检肝肾功能、血尿常规、血生化、乙肝抗原、心电图、心率、血压、胸透检查均正常。2 周前至试验期间未服用其他任何药物,无影响药物吸收、分布、排泄和代谢等因素。受试者均签署知情同意书,并上报医院伦理委员会批准同意。

1.2.2 试验设计

1.2.2.1 单剂量 采用非盲法随机交叉给药,即 12 名受试者分为 3 组,每组分别接受复方异丙安替比林 1、2、3 片的剂量,1 周后交叉给予下 1 个剂量。每位受试者试验前统一禁食 12 h,试验当日早晨空腹用 200 ml 温水口服设定剂量的药物,给药后 2 h 方可饮水,4 h 后进统一标准餐。分别于给药前和给药后 0.25、0.5、0.75、1.0、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24、36 h 时相点各取静脉血 3.0 ml,肝素抗凝,分离血浆,-70 ℃冷冻保存至测定。同时分别于给药前和给药后 0 ~ 2、2 ~ 4、4 ~ 6、6 ~ 8、8 ~ 10、10 ~ 12、12 ~ 24、24 ~ 36 h 时间段收集尿液标本,记录体积,留取1 ml 置 -70 ℃冷冻保存至测定。

1.2.2.2 多剂量 另选 12 名受试者从早晨开始每 8 h 口服 1 片药物,连续用药 10 次。在第 8、9、10 次给药前和第 10 次给药后 0.25、0.5、0.75、1.0、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24、36 h 时相点各取静脉血 3.0 ml,肝素抗凝,分离血浆,-70 ℃冷冻保存至测定。从最后 1 次给药后收集 0 ~ 2、2 ~ 4、4 ~ 6、6 ~ 8、8 ~ 10、10 ~ 12、12 ~ 24、24 ~ 36 h 时间段尿液标本,记录体积,留取 1 ml 置 -70 ℃冷冻保存至测定。

1.2.3 样品的测定

1.2.3.1 色谱质谱条件 色谱柱:Ultra C18(2.1 mm × 150 mm, 5 μm),迪马公司生产。流动相:甲醇为 0.1% 甲酸溶液(90∶10,体积分数),流速 0.2 ml/min,进样量 5 μl。质谱条件:检测方式为多反应监测(MRM)。选择离子对:苯海拉明为 256.0/166.9;异丙安替比林为 231.2/189.1;氨基比林为 232.1/113.0。气帘气 30.0 PSI,离子源电压 5 100 V,离子源温度 350.0 ℃,去簇电压(DP)为 15.3 V/62.0 V/24.0 V,碰撞能(CE)17.0 V/24.0 V/17.0 V。

1.2.3.2 样品处理

1.2.3.2.1 血样 取待测血浆 0.5 ml,加入 10 μl 氨基比林内标甲醇液(2 μg/ml),加入 pH 值为 13.0 的浓氨水 0.5 ml,振荡混匀 30 s,加入 4.0 ml 正己烷,振荡混匀 2 min,离心 10 min (3 000 r/min),取上清液 3.0 ml,50 ℃氮气吹干,100 μl 甲醇溶解进样测定。

1.2.3.2.2 尿样 取待测尿液 0.5 ml,加入 10 μl 氨基比林内标甲醇液(5 μg/ml),加入 pH 值为 13.0 的浓氨水 0.5 ml,振荡混匀 30 s,加入 4.0 ml 正己烷,振荡混匀 2 min,离心 10 min (3 000 r/min),取上清液 3.0 ml,50 ℃氮气吹干,0.5 ml 甲醇溶解进样测定。

1.2.3.3 质谱行为 苯海拉明的质谱图选择质荷比(m/z),256.0 /166.9 进行多反应监测;异丙安替比林的质谱选择 m/z,231.2/189.1 进行多反应监测;氨基比林的质谱图选择 m/z,232.1/113.0 进行多反应监测。

1.2.3.4 标准曲线的制备

1.2.3.4.1 血样 取空白血浆加入异丙安替比林、苯海拉明对照品甲醇液(均为 200 μg/ml)适量,使成为 200 ng/ml,再依次用空白血浆稀释成 100、50、20、10、5、2、1 ng/ml 浓度,按样品处理方法处理后进样测定。

1.2.3.4.2 尿样 取空白尿液加入异丙安替比林、苯海拉明对照品甲醇液(均为 400 μg/ml)适量,使成为 400 ng/ml,再依

次用空白尿液稀释成 200、100、50、20、10、5 ng/ml 浓度,按样品处理方法处理后进样测定。

1.2.3.5　标准曲线与线性范围　　将苯海拉明面积(As)与内标氨基比林峰面积(Ar)之比 R(R = As/Ar)对浓度(C)进行回归,得血浆和尿的回归方程分别为:血浆:R = 0.31C + 0.138, r = 0.999 8, n = 8,线性范围 1 ~ 200 ng/ml,最低检测浓度为 0.2 ng/ml (以 S/N≥3 计);尿:R = 0.157C + 0.083 7, r = 0.999 9, n = 7,线性范围 5 ~ 400 ng/ml,最低检测浓度为 0.2 ng/ml (以 S/N≥3 计)。

将异丙安替比林面积(As)与内标氨基比林峰面积(Ar)之比 R(R = As/Ar)对浓度(C)进行回归,得血浆和尿的回归方程分别为:血浆:R = 0.059 3C + 0.059 8, r = 1.000 0, n = 8,线性范围 1 ~ 200 ng/ml,最低检测浓度为 0.2 ng/ml (以 S/N≥3 计);尿:R = 0.022 2C + 0.059 5, r = 0.999 9, n = 7,线性范围 5 ~ 400 ng/ml,最低检测浓度为 0.2 ng/ml (以 S/N≥3 计)。

1.2.3.6　方法回收率和精密度　　取空白血浆加入苯海拉明、异丙安替比林对照品甲醇液(10 μg/ml)适量,使成为高、中、低 3 种不同浓度(200、20、2 ng/ml),按样品处理方法处理后进样测定,苯海拉明回收率范围在 93.8% ~ 108.3%,异丙安替比林回收率范围在 93.2% ~ 115.0%。3 种浓度的日内和日间(5 d)相对标准偏差(RSD)均未大于 12.5%。

取空白尿液加入苯海拉明、异丙安替比林对照品甲醇液(10 μg/ml)适量,使成为高、中、低 3 种不同浓度(200、50、10 ng/ml),按样品处理方法处理后进样测定,苯海拉明回收率在 95.4% ~ 101.3%,异丙安替比林回收率在 92.6% ~ 113.0%。3 种浓度的日内和日间(5 d)相对标准偏差 RSD 均未大于 7.5%。

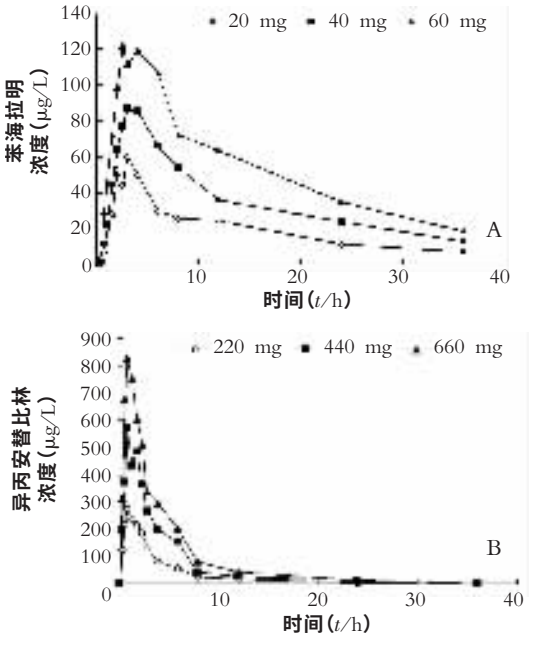
1.2.3.7　稳定性试验　　苯海拉明和异丙安替比林血浆样品及尿样在 -70 ℃低温冰箱冻存 1 个月基本保持稳定;血浆样品及尿样反复冻融 3 次后测定含量没有明显变化;经样品在室温(25 ℃)放置 7 h 基本稳定。以上结果表明在本试验条件下苯海拉明血浆样品及尿样稳定性能够满足研究需要。

1.2.4　统计学处理　　药物浓度数据用 DAS 2.0 药代动力学软件(安徽省药物临床评价中心编制)进行处理,拟合房室模型,计算药代动力学参数。单次给药各剂量间药代动力学参数的比较,采用配对 t 检验;单次与多次给药的药代动力学参数的对比分析,采用成组设计的两样本均数比较 t 检验。

2　结果

2.1　单次给药后的药动学

2.1.1　血药浓度及药动学参数　　受试者单次口服复方异丙安替比林(1、2 片和 3 片)后苯海拉明、异丙安替比林的平均血药浓度见图 1。将血药浓度-时间数据经 DAS2.0 程序处理,考察一室、二室和三室模型间的 F 检验结果,参考实测值与理论值的相关性、曲线拟合优度和 AIC 等指标,选出最优房室模型。拟合结果表明:苯海拉明在人体内的药物代谢个体差异较大,11 名个体主要以二室模型最好,1 名以一室模型最好,权重为 1 或 1/CC。异丙安替比林在人体内的药物代谢以一室模型最好,权重为 1/CC,以统计矩计算药代动力学参数见表 1、2。



A:苯海拉明;B:异丙安替比林

图 1　受试者单剂口服复方异丙安替比林片后的平均药时曲线(n = 12)

表 1　单次口服复方异丙安替比林片后苯海拉明的统计矩药代动力学参数(n = 12, $\bar{x} \pm s$)

参数	20 mg	40 mg	60 mg
AUC_{0-t}(μg·h/L)	470.162 ± 219.520	855.149 ± 289.399	1 326.154 ± 712.124
$AUC_{0-\infty}$(μg·h/L)	542.027 ± 251.180	894.620 ± 307.289	1 397.541 ± 739.620
MRT_{0-t}(h)	9.818 ± 2.352	9.571 ± 0.717	9.605 ± 1.567
$MRT_{0-\infty}$(h)	15.220 ± 9.958	11.778 ± 2.142	11.848 ± 3.675
$VRT_{(0-t)}$(h^2)	67.879 ± 33.892	66.636 ± 11.570	64.924 ± 13.695
$t_{1/2z}$(h)	9.507 ± 4.932	7.714 ± 2.673	7.862 ± 3.245
t_{max}(h)	2.167 ± 0.443	2.917 ± 1.184	3.042 ± 1.725
Cl_z(L/h)	43.880 ± 17.938	55.999 ± 42.578	62.509 ± 54.751
C_{max}(μg/L)	63.608 ± 56.908	101.708 ± 42.801	155.575 ± 65.684

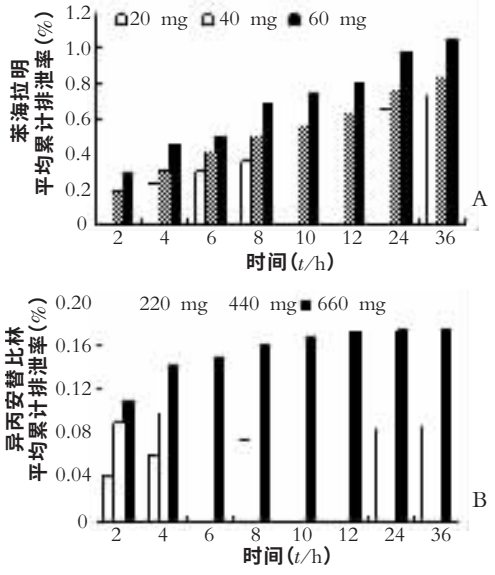
表 2　单次口服复方异丙安替比林片后异丙安替比林的统计矩药代动力学参数(n = 12, $\bar{x} \pm s$)

参数	220 mg	440 mg	660 mg
AUC_{0-t}(μg·h/L)	8 055.037 ± 2 419.651	15 695.993 ± 3 520.060	23 701.075 ± 8 019.822
$AUC_{0-\infty}$(μg·h/L)	8 078.154 ± 2 414.374	15 725.176 ± 3 515.226	23 721.524 ± 8 026.807
MRT_{0-t}(h)	3.195 ± 0.977	3.297 ± 0.725	2.967 ± 0.577
$MRT_{0-\infty}$(h)	3.285 ± 1.023	3.338 ± 0.730	3.009 ± 0.571
$VRT_{(0-t)}$(h^2)	10.982 ± 7.533	11.022 ± 5.257	9.755 ± 4.740
$t_{1/2z}$(h)	2.826 ± 1.211	3.053 ± 1.031	3.038 ± 1.797
t_{max}(h)	1.063 ± 0.623	0.958 ± 0.334	0.771 ± 0.198
Cl_z(L/h)	91.772 ± 40.814	29.325 ± 6.736	30.936 ± 10.707
C_{max}(μg/L)	3 252.083 ± 1 135.837	5 965.833 ± 1 929.402	9 819.167 ± 2 718.982

口服 3 种剂量(1、2、3 片)复方异丙安替比林后苯海拉明 C_{max} 和 $AUC_{0-\infty}$ 值与剂量进行线性回归分析,相关系数(r)分别为 0.995 (P = 0.063)和 0.995 (P = 0.064)。C_{max} 和 $AUC_{0-\infty}$ 之间进行相关性分析,r = 1.000 (P = 0.002),相关系数经检验,差异具极显著性(P < 0.01),表明 C_{max} 和 AUC 之间呈极显著相关。口服 3 种剂量(1、2、3 片)复方异丙安替比林后异丙安替比林 C_{max} 和 $AUC_{0-\infty}$ 值与剂量进行线性回归分析,相关系数(r)分别为 0.995 (P = 0.064)和 1.000 (P = 0.008)。C_{max} 和

$AUC_{0-\infty}$之间进行相关性分析，$r=0.996$（$P=0.055$）。

2.1.2 尿药浓度及药物的尿排出 受试者单次口服3种剂量（1、2、3片）复方异丙安替比林后，苯海拉明和异丙安替比林的平均累积尿排出率见图2。

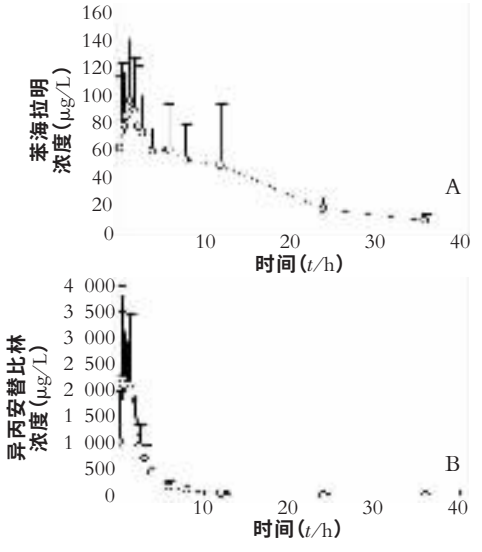


A：苯海拉明；B：异丙安替比林

图2 单剂口服复方异丙安替比林后平均累积尿排泄率 （$n=12$）

2.2 多次给药后药动学研究

2.2.1 血药浓度及药动学参数 12名受试者多次口服复方异丙安替比林片1片后的平均药-时曲线见图3。



A：苯海拉明；B：异丙安替比林

图3 受试者多次口服复方异丙安替比林片后平均药-时曲线图 （$n=12$）

多次和单次给药（1片）后苯海拉明的C_{max}分别为（143.75±33.995）μg/L和（63.608±56.908）μg/L；终末半衰期（$t_{1/2z}$）分别为（16.619±26.588）h和（9.507±4.932）h；AUC_{0-t}分别为（1 226.022±476.67）h·μg/L和（470.161±219.52）h·μg/L；多次给药C_{max}和AUC_{0-t}值均较单次给药高，经独立样本t检验C_{max}、AUC_{0-t}和Cl_z差异极具显著性（$P<0.001$），MRT_{0-t}、$VRT_{(0-t)}$、$t_{1/2z}$差异无显著性（$P>0.05$），结果见表3。

多次和单次给药（1片）后异丙安替比林的C_{max}分别为（3 220.000±1 304.781）μg/L和（3 252.083±1 135.837）μg/L。终末半衰期（$t_{1/2z}$）分别为（3.029±1.856）h和（2.826±1.211）h；AUC_{0-t}分别为（6 522.007±1 714.091）h·μg/L和（8 055.037±2 418.651）h·μg/L；多次给药C_{max}和AUC_{0-t}值均较单次给药低，经独立样本t检验Cl_z差异具有显著性（$P<0.05$），C_{max}、AUC_{0-t}、MRT_{0-t}、$VRT_{(0-t)}$、$t_{1/2z}$差异无显著性（$P>0.05$），结果见表4。

表3 受试者口服复方异丙安替比林片苯海拉明主要药代动力学参数（$n=12$，$\bar{x}\pm s$）

参数	多次给药	单次给药	P值
C_{max}（μg/L）	143.750±33.995	63.608±56.908	0.000
AUC_{0-t}（μg·h/L）	1 226.022±476.670	470.161±219.520	0.000
MRT_{0-t}（h）	10.420±1.433	9.818±2.352	0.457
$VRT_{(0-t)}$（h2）	72.778±12.548	67.879±33.892	0.643
Cl_z（L/h）	16.393±6.617	43.880±17.937	0.000
$t_{1/2z}$（h）	16.619±26.588	9.507±4.932	0.372

表4 受试者口服复方异丙安替比林片异丙安替比林主要药代动力学参数（$n=12$，$\bar{x}\pm s$）

参数	多次给药	单次给药	P值
C_{max}（μg/L）	3 220.000±1 304.781	3 252.083±1 135.837	0.981
AUC_{0-t}（μg·h/L）	6 522.007±1 714.091	8 055.037±2 418.651	0.087
MRT_{0-t}（h）	2.867±0.999	3.195±0.977	0.424
$VRT_{(0-t)}$（h2）	10.861±9.189	10.982±7.533	0.650
Cl_z（L/h）	35.974±10.474	91.772±40.814	0.011
$t_{1/2z}$（h）	3.029±1.856	2.826±1.211	0.639

2.2.2 稳态药动学参数 受试者第8、9和10次给药前的苯海拉明平均谷浓度分别为（55.733±44.31）μg/L、（52.992±53.131）μg/L、和（38.95±20.12）μg/L。20 mg苯海拉明多次给药后平均稳态高峰血药浓度（C_{maxss}）为（143.75±33.995）μg/L，平均稳态谷浓度（C_{minss}）为（49.225±39.187）μg/L，平均稳态浓度（C_{avss}）为（65.399±14.942）μg/L，多次给药后的波动度（DF）为1.627±0.532，蓄积因子（R）为（3.098±1.444）。第8、9和10次给药前的异丙安替比林平均谷浓度分别为（163.233±154.975）μg/L、（155.283±165.698）μg/L和（135.117±93.919）μg/L。220 mg异丙安替比林多次给药后平均稳态高峰血药浓度（C_{maxss}）为（3320.0±1304.781）μg/L，平均稳态谷浓度（C_{minss}）为（151.211±138.197）μg/L，平均稳态浓度（C_{avss}）为（749.052±183.166）μg/L，多次给药后的波动度（DF）为（4.255±1.294），蓄积因子（R）为（1.222±0.800）。

2.2.3 多次给药后尿药浓度及药物的尿排出 多次末剂给药后36 h尿中苯海拉明累积排药量为（10.826±6.034）%，单次给药后36 h尿中苯海拉明累积排药量为（0.735±0.438）%，多次末剂给药和单次给药后36 h内苯海拉明尿累积排药量经独立样本t检验有极显著性差异（$P=0.001$）。多次末剂给药后36 h尿中异丙安替比林累积排药量为（0.179±0.169）%，单次给药后36 h尿中异丙安替比林累积排药量为

(0.086 ±0.030)%,多次末剂给药和单次给药后 36 h 内异丙安替比林尿累积排药量经独立样本 t 检验无显著性差异(P = 0.135)。

2.3　不良事件及安全性评价

受试者随机交叉口服单剂复方异丙安替比林片 1、2 片和 3 片后,2 片组出现轻度不良事件 1 例,3 片组出现轻度不良事件 4 例,均表现为头晕。受试者多次口服复方异丙安替比林片 1 片后,试验过程中出现轻度不良事件 3 例,分别为头昏 1 例、乏力 1 例、嗜睡 1 例。受试者对上述症状均能耐受,未经特殊处理,无因不良反应停药者,试验结束后上述症状均自行消失。整个实验过程中未出现严重不良事件。

3　讨论

本试验建立了 LC-MS 法同时检测血浆和尿样品中异丙安替比林和苯海拉明含量的方法。此方法与已报道的测定异丙安替比林[1,2]或苯海拉明[3,4]的方法相比,具有快速、灵敏、专属性强的特点,能够满足低浓度药物测定及药动学研究的需要。

研究表明异丙安替比林口服吸收迅速,起效快(15 ~30 min),其半衰期在吡唑酮衍生物中最短,为 1 h,排除快,并大部分经肾脏排除,生物利用度为 0.75。盐酸苯海拉明口服吸收迅速而完全,15 ~60 min 起效,2 ~4 h 达峰值,98% 与血浆蛋白结合,$t_{1/2}$为 4 ~24 h,首过效应明显,进入循环系统前约 50% 经肝代谢,一次给药作用可维持 3 ~6 h,代谢产物的消除速度较原形慢[5]。本研究单次和多次给药药动学结果表明,健康受试者口服复方异丙安替比林片后苯海拉明体内过程复杂,个体差异较大,不同个体房室模型拟合各不相同。异丙安替比林最佳房室模型为一室。血浆中苯海拉明和异丙安替比林浓度和 AUC 随剂量依赖性增加。多剂给药药动学研究数据显示,复方异丙安替比林片 1 片每日 3 次,连续 10 次给药后苯海拉明的 C_{max} 和 AUC 较单次者显著升高,结合多次给药后 36 h内尿累积排药量显著高于单次给药,提示连续给药可能有肝药酶诱导作用或(和)激发肾转运机制;异丙安替比林的 C_{max} 和 AUC 较单次者无显著差异,多次给药后与单次给药 36 h 内尿累积排药量亦无显著性差异。多次给药后苯海拉明、异丙安替比林平均积蓄因子(R)分别为(3.098 ±1.444)、(1.222 ±0.800),提示按该用药方案给药后苯海拉明在人体内有显著蓄积。

参考文献:

[1] Rouan M C, Campestrini J, Lecaillon J B, *et al*. Rapid determination of propyphenazone in plasma by high-performance liquid chromatography[J]. J Chromatogr, 1992, 577(2): 387 -390.

[2] Avramova J. Simultaneous determination of propyphenazone, paracetamol and caffeine in blood by high-performance liquid chromatography [J]. J Pharm Biomed Anal, 1989, 7(10): 1221 -1224.

[3] Selinger K, Prevost J, Hill H M. High-performance liquid chromatography method for the determination of diphenhydramine in human plasma[J]. J Chromatogr, 1990, 526(2): 597 -602.

[4] Webb C L, Eldon M A. Sensitive High-performance liquid chromatographic (HPLC) determination of diphenhydramine in plasma using fluorescence detection[J]. Pharm Res, 1991, 8(11): 1448 -1451.

[5] Bender B G, Berning S, Dudden R, *et al*. Sedation and performance impairment of diphenhydramine and second-generation antihistamines: a meta-analysis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2003, 111(4): 770 -776.

(编辑　吴培红)

(上接 1689 页)

2　结果

Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ组纤支镜检查时间、异丙酚用药量无显著性差异(P >0.05)。3 组患者麻醉后 MAP 下降幅度无明显差异,HR 明显上升,RR、SPO_2明显下降,Ⅰ组下降幅度最大,处理后均能升至正常。

Ⅰ组患者术中发生呛咳 13 例(42%)、躁动 9 例(29%)、发生心律失常 11 例(35%),其中 9 例为窦性心动过速,2 例为频发室性早博,与Ⅱ、Ⅲ组相比较有显著差异(P <0.05),并有 15 例(48%)患者因 SPO_2明显下降中断检查 2 ~5 次。Ⅱ组术后咽痛 11 例(46%),高于另 2 组。3 组患者均无术中知晓。

3　讨论

纤支镜诊疗技术是一项刺激性很强的侵入性操作,可诱发心律失常或心肌梗死等严重并发症,甚至死亡[1]。1999 年国外有吸入七氟醚麻醉后再行纤支镜检查的报道[2],国内一些作者通过静脉注射异丙酚,或单用芬太尼或咪达唑仑全身麻醉[3]。我院将充分表面麻醉复合静脉麻醉技术应用于纤支镜检查中,麻醉效果好,但有呼吸抑制作用,需加强气道管理。鼻导管给氧法受检患者均出现不同程度 SPO_2下降,增加了检查时间。该通气法适合于年轻患者、肺功能较好、短时间的纤支镜检查。

气管插管及喉罩通气和检查可同时进行,大大提高了安全性。气管插管因部分占用气道,对纤支镜操作有影响;且术后咽痛、声嘶等并发症明显高于其他 2 组。喉罩通气法不占用气道,刺激及损伤小,是较理想的通气方法。

关键词:麻醉;纤支镜;喉罩;气管插管

中图法分类号:R768.1　　**文献标识码**:B

参考文献:

[1] 张婉雯,邵晓刚,王　敏. 异丙酚镇静麻醉胃镜检查并发症的预防和治疗[J]. 中华消化内镜杂志, 2004, 21(5): 328 -330.

[2] Ferra M, Vila P, Escudero A, *et al*. Sevoflurane in airway management using fibrobronchoscopy: apropos of 2 difficult oro-tracheal intubation cases[J]. Rev Esp Anestesiol Reanim, 1999, 46(6): 264 -266.

[3] 王孟昭,古丽夏提·巩乃斯别克,陈　勇,等. 咪达唑仑在纤维支气管镜检中的作用[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25(11): 674 -675.

(编辑　邓强庭)