维普资讯 http://www.cqvip.com

(8) 183-186　　R969.1　R977.23

静脉注射大剂量维生素 C 的药代动力学研究

第一医院　心　内　科　陈建斌　饶邦复
临床药理研究室　朱治本　何海霞

提　要　本文报告单次静脉注射大剂量维生素 C 的药代动力学研究。采用改进后的高效液相色谱法测定血清维生素 C 浓度。9 例成年受试者单次静脉注射维生素 C10g 后的药时曲线经非线性最小二乘法自动拟合，符合二室开放模型。平均药时方程是 $C_t = 680.0224^{-0.6404t} + 28.7868^{-0.1164t}$。主要动力学参数为 t1/2α = 1.10 ± 0.17h, t1/2β = 17.67 ± 6.3h, Vc = 14.48 ± 2.3l, V2 = 131.43 ± 42l。并对实验结果的临床意义进行了讨论。

关键词　维生素 C；药代动力学，静脉注射，大剂量
中图分类号　R969

生理状况下，机体每日摄入 60mg 维生素 C(Vitamine C、VitC) 才能满足合成胶原蛋白所需[1]。近年来动物实验和临床观察均发现，vitC 可治疗多种疾病，如心肌炎[2]，阿霉素性心肌病[3]等，并且还注意到其疗效常随剂量的增大而增加，故临床上倾向于采用大剂量，如每日 8－15g。大剂量 vitC 发挥疗效的机制主要与清除氧自由基、抗脂质过氧化损伤有关[4]。为探讨合理的"大剂量"，本文研究了成人单次静脉注射 vitC 的药代动力学，为临床选用剂量提供参考。

1　对象与方法

1.1　对象

健康志愿受试者 9 名，其中男性 6 名；女性 3 名，年龄 18－58(平均 38.7 ± 19)岁，体重 48－63(平均 56.3 ± 6 9) kg。所有受试者心、肝、肾功能均正常。

1.2　方法

1.2.1　给药方法　VitC 注射液(0.5 · 2ml，西南药业股份公司，批号 9402019) 10g、10% 葡萄糖注射液 20ml 稀释，静脉缓慢匀速推注 10 分钟。9 名受试者在推注药物过程中及其后的 24 小时均无异常反应。

1.2.2　血样品的采集及处理　所有受试者在给药前及给药后 0.083、0.25、0.5、1、2、4、8、12 及 24 小时静脉采血 1ml；分离血清，取 0. 2ml，加等量 VitC 保护液(0.35mol/2 高氧氯－0.27mmol/1 乙二胺四乙酸二钠－0.1% 二硫苏糖醇)，震荡器混合 1 分钟，离心 (15300g/ min) 10 分钟，低温冰箱 (－20℃)保存。分析前解冻样品，再离心 5 分钟，吸取上清液分析。

1.2.3　维生素 C 血浓度测定，作者参考有关文献[5,6]并结合实验室条件，对测定 VitC 血浓度的高效液相色谱法(HPLC)进行了一些改进。

色谱条件　Bio－Rad 高效液相色谱议，色谱柱 ODS C_{18} 反相柱，柱温 25℃，UV/ vis 检测器，检测波长 245nm，HP3392A 积分仪处理数据，低速 1mm/min。固定进样环 20ml。流动相 7% 甲醇－0.5% 偏磷酸，流速 1ml/min，pH = 2.43。本实验采用外标法——峰高模式。所用试剂均为分析纯。

标准曲线　在正常人血清中加入不同量的标准品 VitC(纯度 99.7%)，得不同浓度的样品 11 个，浓度从 1.95 至 2000μg/ml，进样分析所得峰高值减去空白血清 VitC 峰高值，即为不同浓度标准品 VitC 峰高值。峰高值(y)与血清标准品 VitC 浓度(c)线性回归得 γ = 0.9989，回归方程 y = 1439 + 2176c。

维普资讯 http://www.cqvip.com

精密度、灵敏度及回收率试验 本实验建立的测定 vitC 血浓度的 HPLC 法其日内变异系数为 5.57%，日间变异系数为 7.41%；最低检出限为 3.92ng；平均回收率为 97.44±3.2%。

2 结果

2.1 药时数据

9 名受试者血清样品进行 HPLC 法分析，将所测峰高值代入线性回归方程即为相应血清 vitc 浓度，结果见表 1；平均血药浓度曲线见图。

2.2 药代动力学参数

受试者血清 VitC 药时数据用 3P87 自动药代动力学程序，在 IBM－PC/XT 微机进行非线性最小二乘法自动拟合，拟合优度经 F 检验，显示 weight 1/c/c 二室模型与三室模型间无显著性差异（表 2），故选用二室模型 weight 1/c/c 对药时数据进行处理，其药代动力学参数见表 3。平均血清 VitC 浓度的药时方程为 $Ct = 680.0224^{-0.04461} + 28.7868^{-0.0441}$。

表 1 单次静脉注射维生素 C10g 后血药浓度(μg/ml)

例数 ($n=9$)	静注后时间 (h)									
	空白	0.083	0.25	0.5	1	2	4	8	12	24
A	7.76	627.04	519.10	442.45	331.94	214.12	109.10	33.03	21.16	15.01
B	10.58	1353.13	863.61	569.63	460.54	263.65	82.39	32 79	22.13	17.43
C	8.65	1092 58	477.97	440.62	300.73	173.94	69.11	29 81	21.23	16.28
D	7.81	/	740.63	573.14	372.93	200.86	55.35	23.70	16.67	15.12
E	5.44	764.63	605.76	418.15	368.72	194.88	77.33	19.11	11.54	9.06
F	4.73	693.57	572.21	440.01	333.07	219.05	97.37	28.93	21.29	16.07
G	6.69	1087.72	553.13	467.33	349.20	179.52	64.02	32.05	27.10	18.85
H	8.31	804.59	587.61	439.05	339.75	215.41	70.07	29.98	21.29	14 96
I	4.76	959.37	641.41	484.80	366.97	209.49	78.64	23.69	17.35	14.58
$\bar{x}$	7.72	922.83	617.94	475.02	358.21	207.88	78.18	28.12	19.97	15.26
s	2.4	245	119	58	45	26	17	5	4.3	2.7

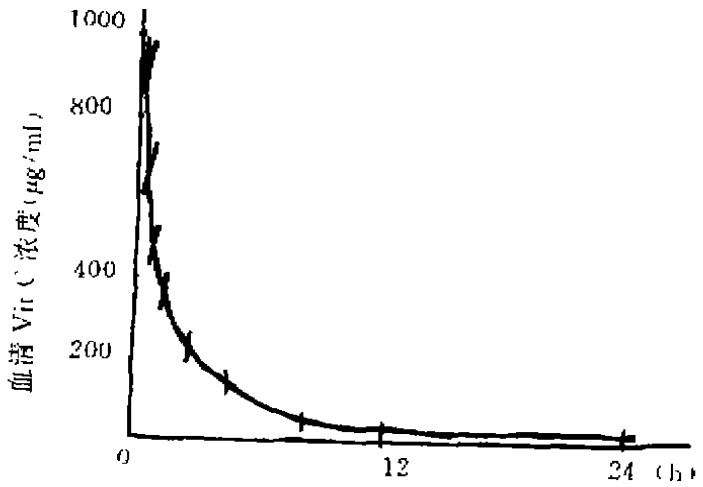


图 单次静脉注射 Vitc 10g 平均血药浓度曲线($n=9, \bar{x} \pm s$)

维普资讯 http://www.cqvip.com

表 2　二室与三室模型 F 检验

Fvalue(weight 1)	16.98339
P value	$P<0.05$
F value(weight 1/C)	46.19861
P value	$P<0.01$
F value(weight 1/C/C)	4.840026
P value	$P>0.05$

表 3 单次静脉注射维生素 C 10g 药代动力学参数($n=9$)

例　数	A	B	C	D	E	F	G	H	I	$\bar{x}\pm s$
t1/2α(h)	1.14	0.89	1.12	1.00	1.14	1.21	0.85	1.11	1.13	1.1±0.17
t2/2β(h)	28.16	10.36	10.81	21.98	13.30	14.11	21.76	14.96	23.56	17.67±6.3
vc(1)	17.47	9.98	16.75	12.65	15.29	15.97	13.27	15.07	13.88	14.48±2.3
vd(1)	184.52	75.21	115.43	216.85	132.64	115.41	147.16	136.00	190.01	145.91±44
v2(1)	167.05	65.22	98.68	204.20	117.35	99.44	133.89	120.94	176.12	131.43±42
AUC(ug/ml·h)	2203.1	1987.1	1350.8	1461.6	1447.1	1763.8	2133.6	1585.6	1787.3	1746.69±310
CL(1/h)	4.54	5.03	7.40	6.84	6.91	5.67	4.69	6.31	5.59	5.89±1.0

3　讨论

从本文的研究结果（表 1 及附图）表明，静脉注射大剂量 VitC 在体内的药代动力学过程大致分为三个时期：即刻至 0.25 小时 VitC 从血液迅速地向周围组织分布，短期内血浓度快速降低，曲线急骤下降；从 0.25 小时至 4 小时，血液中部分 VitC 除继续向周围组织分布外，部分 VitC 经肝脏代谢、肾脏排泄而被消除，血浓度下降仍较迅速，曲线仍较陡；从 4 小时后 VitC 血浓度下降速度明显减慢，8－24 小时曲线趋于平坦，血液与组织液、组织液与细胞浆之间保持动态平衡。

单次静脉注射大剂量 VitC 的药代动力学主要特征有：(1)分布半衰期(t/1/2α)较短(1.1±0.17h)，消除半衰期(t1/2β)较长(17.67±6.3h)，提示 VitC 向周围组织分布迅速，发挥药理作用的时间较长；(2)中央室分布容积(Vc)较小(14.48±2.31))，周边室分布容积(V2)较大(131.43±41.91)，提示用药后仅少量的 VitC 停留于血液中，大量 vitc 被周围组织、细胞摄取，符合临床用药目的。目前，临床上对大剂量 VitC 的具体用量尚未统一，多数学者将 250mg/kg 体重作为成人参考剂量。马官福等[7] 给 25 例心肌炎患儿按 150mg/kg 静脉注射，测得用药前、用药后 8 小时、24 小时血浓度分别为 12.61±4.8、24.59±6.49、19.2±5.3μg/ml，本文成年受试者采用 10g 静脉注射，用药前、用药后 8 小时及 24 小时血浓度分别为 7.72±2.5、28.12±4.9 及 15.26±2.7μg/ml，结果相近。

维生素 C 10g，如按 50－60 公斤体重计算，相当于 167－200mg/kg(平均 183.5mg/kg)，略高于上述心肌炎患儿用量（150mg/kg）而低于文献推荐的成人剂量（250mg/kg），在 24 小时内均维持在高于用药前测定的均值水平，且与李家宜[2]报告的清除氧自由基、抗脂质过氧化损伤的有效浓度(12.5－50ug/ml)相符，提示该剂量适宜。作者认为，VitC 作为抗氧化剂，不应片面追求过大剂量，按药代动力学决定用量较合理，以达到安全、有效的目的。

维普资讯 http://www.cqvip.com

186-189　R737.330.4, R730.43

子宫颈腺癌与子宫内膜腺癌——组织化学及免疫组织化学染色特性研究

病理学教研室　赵　涌　彭真年　李圆圆

提　要　对 20 例原发性子宫颈腺癌和 20 例子宫内膜腺癌的粘液组织化学染色结果为，前者 AB 染色阳性病例为 18/20、PAS18/20、TB(ToLuidin Blue 甲苯胺蓝)17/20；后者相应的阳性病例分别为 AB/13/20、PAS14/20、TB9/20。免疫组织化学检测，CEA 在子宫颈腺癌 14/20 的病例，子宫内膜腺癌 11/20 的病例中呈阳性反应。Vimentin 在子宫颈腺癌和子宫内膜腺癌中阳性分布分别为 0/20、11/20，提示 Vimentin 在这两者鉴别上有一定参考价值。

关键词　子宫颈腺癌；子宫内膜腺癌；组织化学；免疫组织化学；诊断

中图分类号　R737.33　子宫颈肿瘤，子宫内膜肿瘤

子宫颈腺癌与子宫内膜腺癌的组织学鉴别是病理诊断的难题之一。国外文献中应用组织化学和免疫组织化学染色来区别这两个肿瘤作了一些尝试，结论尚不一致，国内少有报道。本文在对 40 例子宫颈腺癌和子宫内膜腺癌作了 AB、PAS、TB 粘液染色的基础上，应用 ABC 法检测 CEA、Vimentin 在两种肿瘤中的表达，以探讨上述方法的鉴别两者中的意义。

1　材料与方法

从我室病理档案 (1982～1993 年) 中选择经手术

参 考 文 献

1　Levine M · N Engl J Med, 1986; 314: 829
2　李家宜. 北京医学　1993; 15(3): 156
3　Fujita K, et al. Cancer Res, 1982; 42: 309
4　Rose RC · Biochem Biophys Commun, 1990; 16(2)430
5　Margolis SA, Thomas PD · Clin Chem, 1988; 34(11): 2217
6　Okamura M · Clin Chem Acta, 1980; 103: 259
7　马官福, 等. 中华儿科杂志　1993; 31(2): 88

(收稿日期　1994－11－16)

THE PHARMACOKINETICS OF HIGH－DOSE VITAMINE C AFTER INTRAVENOUS INJECTION

Chen Jianbin, et al

Dept · of Cardiology, The First Hospital

An improved High Performance Liquid Chromatographic Method for determination of vitamine c in serum was used. The pharmacokinetics of high－dose vitamine c was studied in 9 adults after intravenous injection of a dose of 10g. The data were fitted by nonlinear regression automatic program and proved to be subjected to two compartment open model. The serum concentration－time equation was $Ct = 680.0224^{-0.0440t} + 28.7868^{-0.0441}$. The pharmacokiontic parameters were: $t1/2\alpha = 1.1 \pm 0.17hr$, $t2/2\beta = 17.67 \pm 6.3hr$, $Vc = 14.48 \pm 2$ 31, $V2 = 131.43 \pm 421$. The clinical implications of results are discussed.

KEY WORDS Vitamine C; Pharmacokinetics