维普资讯 http://www.cqvip.com

静注甘露醇和甘油在家兔和人体的药代动力学研究

第一医院临床药理研究室 朱治本 何海霞

提 要 本文对家兔前注甘露醇和甘油以及6例志愿者静滴甘露醇后的药代动力学进行了研究。用比色法测定两药的血浓度。家兔静注甘露醇1和2g/kg、人体静滴甘露醇50_g的药时数据均符合静注开放性二室线性模型。家兔静注甘油0.5g/k_g的血清药时数据符合静注开放性一室线性模型。求出各有关药代动力学参数及药时方程。

关键词 药代动力学；甘露醇；甘油

甘露醇和甘油是渗透性利尿药。甘露醇已广泛应用于临床，可降低颅内压。近年来静脉注射甘油降低颅内压、治疗急性中风也取得一定疗效[1-5]。国内已研制成复方甘油注射液[6]。此外，甘露醇或甘油作为某些注射或口服药物的稀释剂也常被采用。早在40

[7] William LT, et al. J Biol Chem 1976; 251:6915
[8] Lefkowitz RJ, et al. Biochem Biophys Res Commun 1974; 60:703
[9] 冯国平，等。中西医结合杂志 1986; 6:606
[10] Lowry OH, et al. J Biol Chem 1951; 193:265
[11] Smith MS, et al. Endocrinology 1975; 96:219
[12] Nequin LG, et al. J Ster Biochem 1975; 6:1007
[13] Krall JF, et al. Life Sci 1978; 23: 1073

PRELIMINARY INVESTIGATION ON THE DETERMINATION OF β-ADRENOCEPTORS IN RAT UTERUS DURING OESTROUS CYCLE

Shen Zhifang, et al

(Department of Reproductive Physiology)

The number and affinity of β-adrenoceptors on rat uterine smooth muscle membranes were determined by radioligand binding technique. The number of β-adrenoceptors (shown by maximum binding capacity R_T) of uterus in proestrus and estrus stage (126.84±54.69 fmol/mg protein) was significantly higher than those in diestrus and metestrus stage (77.98±30.66 fmol/mg protein) ($p<0.05$). It suggests that the hormonal state of uterus may affect its receptor and thus influence the uterine contraction. There was no significant difference in affinity (shown by dissociation constant K_D) among differnt stages of oestrous cycle

KEY WORDS β-Adrenoceptor; Radioligand Binding Technique; ^3H-DHA; Oestrous Cycle; Rat

维普资讯 http://www.cqvip.com

年代末，Dominguez 等[7]已进行了甘露醇在人体的分布、排泄及利用的动力学研究，但未能进行系统的动力学分析及取得必要的参数。此后对这两种药物药代动力学的系统研究较为少见。两药皆属于多羟基醇类，其动力学特点的比较尚未见报道。本文用家兔静注这两种药物求得各项药代动力学参数；并对5例志愿者静脉滴注甘露醇后的药代动力学进行了研究。所得结果对临床应用有一定的参考价值。

材料和方法

1. 家兔 选用健康成熟家兔，体重2—3.5kg，雌雄各半（本校动物房提供）。禁食12h后，于上午进行实验，实验期间给水，不喂食。实验时室温为15—20℃。

2. 药物及剂量 取市售20%甘露醇注射液，所用剂量由耳缘静脉在1min内推注完毕。10只家兔剂量为1g/kg；4只剂量为2g/kg。另取药用甘油，经活性炭精制处理后，以注射用水配成20%溶液，过滤，灭菌后备用。甘油静注剂量为0.5g/kg。

3. 血样采集及血药浓度的测定 家兔静脉给药后，5、15、30min，1、1.5、2、3、4、5、6h，于注射药物的另一侧耳缘静脉采集血样（必要时涂搽少许二甲苯），每次1—2ml，离心，取血清用比色法测定血药浓度[8]。本法简便、快速，精密度和准确度均能达到实验要求。其线性范围甘露醇为20—300μg/ml，甘油为10—150μg/ml；两者的平均回收率各为98.71%、87.95%，批内误差各为2.4%、1.77%，批间误差各为4.02%，3.21%。

4. 人体实验 志愿受试者女3例、男2例，年龄25—35岁，平均体重50.5kg，肝、肾、心功能均正常。晨7时给受试者静脉滴注20%甘露醇注射液250ml（相当于50g甘露醇），在1h内完成。滴注结束后立即采血样一次为0h，然后5、15、30min，1、2、4及8h各采血样一次，分离血清，置−20℃冷冻待测。

5. 数据处理 药代动力学参数和统计学t检验均用电子计算机相应程序处理。

实验结果

1. 家兔实验 静注甘露醇1和2g/kg，两种剂量的药时数据均符合静注开放性二室线性模型。药时数据经处理后求得药代动力学参数见表1，药时曲线见图1。由每组的平均血药浓度求得的药时方程如下：

$C_t = 3644e^{-2.40t} + 5092e^{-1.01t}$ (1g/kg)；

$C_t = 4698e^{-1.82t} + 11464e^{-0.70t}$ (2g/kg)；

家兔静注甘油0.5g/kg，其血清药时数据符合静注开放性一室线性模型，有关数据经处理后求得药代动力学参数见表1，药时曲线见图1。其平均血药浓度的药时方程

Table 1 Pharmacokinetic parameters of mannitol and glycerol after iv administration in rabbits

Parameters	Mannitol				Glycerol	
	iv 1g/kg(n=10)		iv 2g/kg(n=4)		iv 0.5g/kg(n=10)	
	$\bar{X}\pm SD$	CV(%)	$\bar{X}\pm SD$	CV(%)	$\bar{X}\pm SD$	CV(%)
$t_{\frac{1}{2}\alpha}$ (hr)	0.42±0.06	14.93	0.59±0.10	16.90		
$t_{\frac{1}{2}\beta}$ (hr)	1.04±0.43	41.23	1.10±0.20	18.30	0.42±0.08	18.85
K_{12}(hr^{-1})	0.9311±0.42	45.08	0.9515±0.28	30.00		
K_{12}(hr^{-1})	0.1056±0.08	75.69	0.0676±0.04	56.40		
K_{10}(hr^{-1})	1.4237±0.16	10.75	0.8133±0.11	13.53		
V_d(ml)	612±208	34.01	466±98.0	21.05	468±135	28.93
AUC(mg·hr/L)	6445±670	10.39	19244±1972	10.49	1619±315	19.39
CL(ml/min)	7.12±1.64	23.04	4.722±0.81	17.25	12.93±2.8	21.96

维普资讯 http://www.cqvip.com

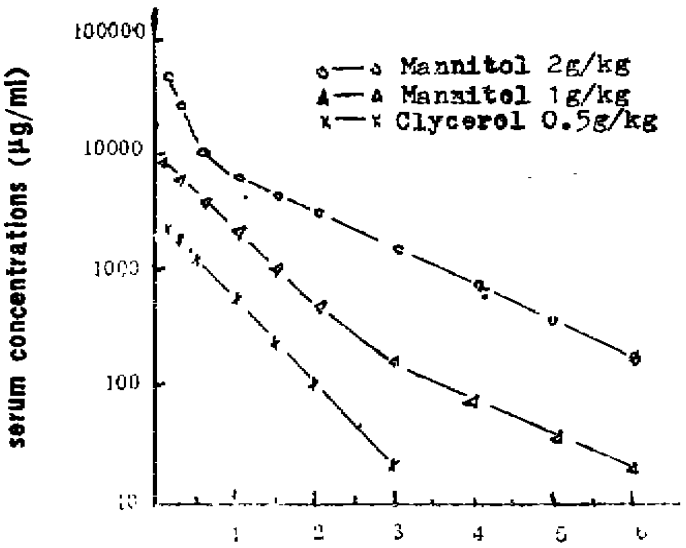


Fig. 1 The serum concentration-time curves of mannitol and glycerol after iv administration in rabbits.

为：$C_t=2670e^{-1.84t}$。

2. **人体实验** 静脉滴注甘露醇后，所得药时数据均符合静注开放性二室线性模型，药时数据经处理后求得的药代动力学参数见表2，药时曲线见图2。平均血药浓度的药时方程为$C_t=1337e^{-10.20t}+3962e^{-0.36t}$。

讨　论

甘露醇和甘油的安全范围较大，故其动力学特性常被忽视。本文所得药代动力学参数，特别是人体的参数，对于了解这两种药

Table 2 Pharmacokinetic Parameters after iv infusion of mannitol in 5 volunteers.

Subjects	Sex	α (hr^{-2})	β (hr^{-1})	$t_{\frac{1}{2}\alpha}$ (hr)	$t_{\frac{1}{2}\beta}$ (hr)	K_{21} (hr^{-1})	K_{12} (hr^{-1})
Shi	F	10.30	0.34	0.07	2.03	7.69	2.50
Cou	F	12.66	0.39	0.05	1.79	9.08	3.43
Zhu	F	11.84	0.40	0.06	1.74	8.35	3.32
Zhang	M	3.25	0.34	0.21	2.03	2.70	0.48
Lei	M	13.08	0.36	0.05	1.94	10.94	2.07
$\bar{X}$		10.23	0.37	0.09	1.91	7.75	2.36
SD(±)		3.66	0.02	0.06	0.12	2.75	1.07
CV(%)		35.35	7.0	70.0	6.28	35.47	45.26

维普资讯 http://www.cqvip.com

续表

Subjects	Sex	K_{10} (hr^{-1})	V_1 (L)	V_2 (L)	V_d (L)	AUC (mg·hr/L)	CL (L/hr)
Shi	F	0.46	9.66	3.28	12.95	11308.12	4.42
Cou	F	0.54	8.64	3.41	12.06	10682.03	4.68
Zhu	F	0.56	7.52	3.14	10.67	11783.03	4.24
Zhang	M	0.41	10.52	2.13	12.65	11557.30	4.33
Lei	M	0.43	12.08	2.36	14.44	9709.41	5.15
$\bar{X}$		0.48	9.68	2.86	12.55	11007.88	4.56
SD(±)		0.06	1.56	0.52	1.23	746.33	0.33
CV(%)		12.50	16.14	18.08	9.77	6.78	7.18

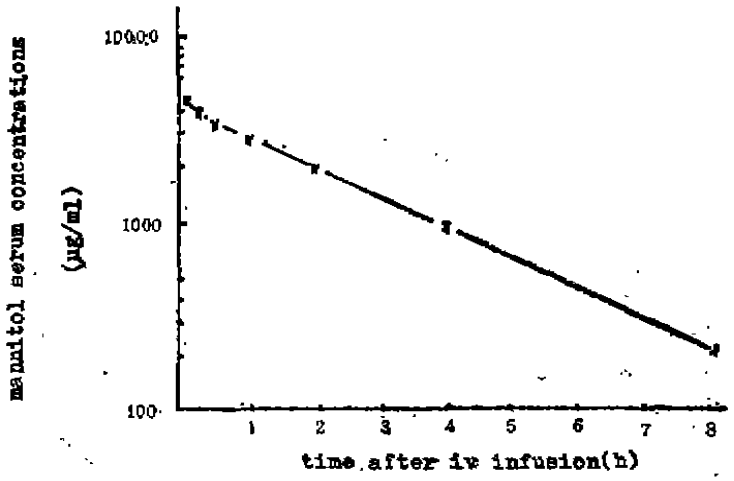


Fig.2 The serum concentration-time curve of mannitol after iv infusion administration in volunteers

物的作用以及在体内的维持时间提供了实验依据。在刘国杰等[9]主译的"临床药物资料手册"中记载，甘露醇降低颅内压的作用在停止滴注后可维持3—8h。按本文所得$t_{1/2}$计算，3小时已消除原始血药浓度的62.5%，8小时已消除93.75%。此结果分析与该书的记载基本一致。有意义的是，无论家兔静注甘油、不同剂量的甘露醇或人体静滴甘露醇后求得的分布系数（ml/kg，见表3）皆无明显差异（$P>0.05$），均约相当于0.21L/kg，表明分布在占总体重20%的体液中；也就是说无论在人或家兔甘露醇和甘油皆是仅分布在细胞外液中，不易透过细胞膜进入细胞内液。由此可以解释甘露醇和甘油是通过增加细胞外液的渗克分子浓度，从而减轻细胞的肿胀和改善血流，降低脑脊液的容量和压力。

家兔静注甘露醇，大小两种不同剂量所得药时数据均符合线性一级动力学特征。但两者的分布相却有显著差异，α值分别为1.70及1.20h^{-1}（$P<0.05$），静注2g/kg时血浓度较高，可迅速转运到其它组织液中，分布速率较静注1g/kg快。然而两者的消除相并无显著差异，β值分别为0.58及0.64h^{-1}（$P>0.05$），说明两种剂量均不影响甘露醇的消除。值得注意的是，家兔静注甘露醇1和2g/kg，两者剂量相差一倍，但随时间的推移两者的血浓度比值却逐步提高，在6h时1g/kg为19μg/ml而2g/kg达220μg/ml，相差11.6倍，因此提示增加剂量可大幅度提高其作用持续时间。

维普资讯 http://www.cqvip.com

Table 3 Comparison of pharmacokinetic parameter

Parameters	Mannitol(2C-M)**		P	Mannitol(2C-M)**	Glycerol(1C-M)*
	Rabbits iv			Human inf	Rabbits iv
	1g/kg	2g/kg		50g/hr	0.5g/kg
$\alpha(hr^{-1})$	1.70	1.20	<0.05	10.22	
$\beta(hr^{-1})$	0.58	0.64	>0.05	0.37	1.73
$t_{\frac{1}{2}}\alpha$(hr)	1.19	1.10	>0.05	1.90	0.42
$t_{\frac{1}{2}}\beta$(hr)	0.41	0.59	<0.05	0.09	
V(ml/kg)	265	167	>0.05	209	193

* One compartment model
** Two compartment model

家兔静注甘油后其药时数据符合线性一级动力学的一室模型持征，5min后未见分布相，可见其分布较甘露醇快，甘油的消除较甘露醇约快一倍，3h已降低到较低浓度。因此其作用维持时间可能较短。甘油的分布特点与甘露醇相似，仅分布在占总体重20%的细胞外液中。

甘露醇和甘油的血药浓度与降低脑脊液压力的关系，即药动学与药效学的关系有必要作进一步研究。

（本文人体试验部分由我校第一医院房秀生副教授协助，特此致谢）

参考文献

[1] Bayer AJ, et al. Lancet 1987; I (NO 8530):405
[2] Meyer LS, et al. Circulation 1975; 51: 701
[3] Meyer JS, et al. Lancet 1971; I: 993
[4] Mathew NT, et al. Lancet 1972; I: 1327
[5] Cilsanz V, et al. Lancet 1975; I: 1094
[6] 李荣秀，等. 药学通报 1982; 17 (3): 15
[7] Dominguez R, et al. J Lab Clin Med 1947a; 32: 1192—1202
[8] 何海霞，等. 重庆医科大学学报1989; 14(2): 158
[9] 刘国杰，主译. 临床药物资料手册1982版，人民卫生出版社 1982; 411

短 文

左下尖牙从乳尖牙髓腔内萌出1例报道

卫生科 吴成吉

患者雷某，男性，22岁，1987年7月9日因左下前牙反复疼痛数月加重2天就诊。检查见㈢唇侧远中位扭转，牙冠上2/3部份呈白色，下1/3部份呈黄白色，颈部形成台阶竹节状，未见龋坏，唇侧龈瘘，叩痛＋＋＋，松动I°。X片示：尖周阴影，呈双根，齿槽骨轻度吸收。探查节结，见节结台阶为牙冠断面，呈乳白色。诊断：㈢慢性根尖周炎，㈢从㈢髓腔内萌出。处理：㈢开放引流，一月后复诊，作常规变干疗法充填。

后因患者坚决要求拔除㈢作义齿修复，患牙拔除后见其离体牙为唇舌二根，唇侧根复盖于㈢根上。颈部显示台阶样节结状，近中面两根间有明显的分界裂沟，远中面㈢冠部与㈢颈部呈骨性融合，舌侧亦可见㈢冠部残留部份与㈢颈部呈骨性融合。㈢呈乳白色，㈢呈黄白色。经离体牙解剖完全证实㈢从㈢髓腔内萌出。

维普资讯 http://www.cqvip.com

A PHARMACOKINETIC STUDY ON MANNITOL AND GLYCEROL AFTER IV ADMINISTRATION IN RABBITS AND HUMANS

Zhu Zhiben and He Haixia

(Laboratory of Clinical Pharmacology, First Hospital)

The pharmacokinetics of mannitol and glycerol was studied in rabbits and 5 volunteers. Mannitol and glycerol concentrations in serum were measured by using spectrophotometric method. The serum concentration-time profiles of mannitol after iv administration of 1 and 2g/kg in rabbits and iv infusion of 50g in humans showed an open two compartment model with the following equations:

$C_t=3644e^{-8.46t}+5092e^{-1.07t}$ for rabbits after iv 1g/kg.

$C_t=4698e^{-1.82t}+11464e^{-0.76t}$ for rabbits after iv 2g/kg, and

$C_t=1337e^{-10.20t}+3962e^{-0.36t}$ for humans after iv infusion of 50g.

The profiles of glycerol after iv administration of 0.5 g/kg in rabbits showed an open one compartment model with the equation: $C_t=2670e^{-1.64t}$.

The values of elimination half life ($t_{\frac{1}{2}}$ Ke) of mannitol in rabbits (1 and 2g/kg) and in humans were 1.04±0.43, 1.10±0.20 and 1.91±0.12h respectively. The values of $t_{\frac{1}{2}}$ Ke obtained from two doses of mannitol in rabbits were found to be of no significant difference ($p>0.05$). The results of apparent volume of distribution (Vd, ml/kg) for mannitol in rabbits (1 and 2g/kg) and in humans were 227±77, 173±36 and 209±21ml/kg respectively. Whereas the Vd of glycerol in rabbits experiment was 193±58ml/kg. There was no significant difference ($p>0.05$) in the results of Vd of mannitol and glycerol for both rabbits and human studies

KEY WORDS pharmacokinetics; mannitol; glycerol

简　讯

锥度螺纹髋臼三向定位安放器械研制成功

一种用于人工髋关节置换的锥度螺纹髋臼三向定位安放器械，由重庆医科大学和长安机器厂工具分厂共同研制成功，并于10月9日通过重庆市科委主持的技术鉴定。

人工髋关节置换是目前治疗髋关节损伤，特别是老年髋关节损伤，髋关节骨性僵直等病较为理想的手段之一。但手术中人工髋臼安放难度较大，手术者很劳累，目测定位不准，人工髋臼安放不紧密而影响手术效果。重庆医科大学一院和长安机器厂工具分厂研制的"锥度螺纹髋臼三向定位安放器械"设计新颖、结构合理，性能可靠，操作方便，三向定位准确，经临床9例人工髋关节置换术应用，人工髋臼安放平稳牢固。9例手术均获成功。缩短了手术时间，减轻了手术者劳动强度和病人痛苦。同行专家鉴定认为：该器械设计合理，是有应用价值的手术工具，属国内首创，具有国际水平，建议投产，推广应用　（科研处吴世昌）