安定对兔体内苯妥因钠药代动力学的影响

周世文 杨媛媛 刘仁明 姚丹帆 李英鹏 康钦树 （第三军医大学新桥医院 临床药理室）630037

提 要 本文应用荧光偏振免疫分析法测定了家兔肌注安定前或1周后静注苯妥因钠的血药浓度，计算其药代动力学参数。结果表明，安定能明显影响兔体内苯妥因钠的药代动力学。12h时两组血药浓度相差非常显著，给安定后苯妥因钠的$t_{\frac{1}{2}}$明显延长，药代动力学模型由原来一室开放模型变为二室开放模型，而AUC和清除率无明显改变。

关键词 安定/药效学；苯妥因/代谢；动力学；兔

苯妥因钠是癫痫大发作的首选药，安定则是癫痫持续状态的首选药，在临床上两种药物通常合并应用。由于苯妥因钠治疗指数较窄，血清浓度低于10μg/ml时，疗效不佳，高于20μg/ml时，则可出现各种毒副反应，所以国内外已将其列为需要进行血药浓度监测的药物之一。苯妥因钠的代谢主要由肝脏中微粒体酶进行，对肝药酶有影响的药物可能会影响其代谢。据报道[1]苯妥因钠与苯二氮䓬类药物联合应用时，苯妥因钠的血药浓度可出现升高、降低和保持不变等现象，但对其药代动力学参数的影响尚未见报道。本文在家兔体内观察安定对苯妥因钠药代动力学的影响，以进一步探讨安定与苯妥因钠的相互作用。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 试剂与仪器：注射用苯妥因钠粉针，0.25g/支，批号81080623，上海第八制药厂；安定注射液，10mg/2ml，批号870840，重庆西南制药三厂；苯妥因钠试剂盒，批号08685AZ，美国雅培公司；全自动荧光偏振免疫分析仪，美国雅培公司。

1.1.2 动物：健康家兔，体重2.1～2.5kg，雌雄兼用，第三军医大学实验动物所。

1.2 方法

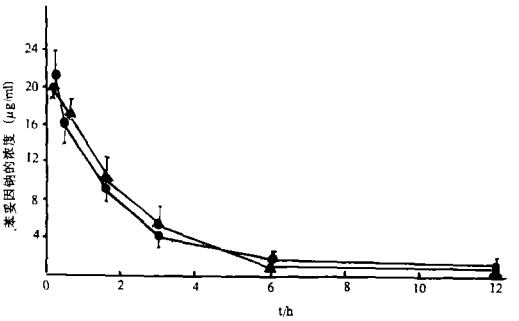
取健康家兔6只，采用自身对照方法，给药前禁食一夜，次日晨8时由兔耳缘静脉缓慢推注1%苯妥因钠注射液（10mg/kg）[2]，于给药后10、30min，1.5、3、6、12h自另耳缘静脉采血1ml，0～4℃静置1h，400×g离心5min，取血清待测。间隔2d后，给家兔肌注安定，每日2次，每次1.5mg/kg，共注射7d，于第8日晨8时，给家兔肌注安定1.5mg/kg后30min，再次静脉注射1%苯妥因钠注射液10mg/kg，给药后采血间隔时间和标本处理同前。

1.2.1 血药浓度测定：将全自动荧光偏振免疫分析仪进行温度、光路、吸量等校正，用苯妥因钠标准液测绘标准曲线，标准曲线由仪器自动绘制和贮存。用质量控质药盒测出质控范围，各项指标均符合仪器要求后，各取血清50μl测定苯妥因钠血清浓度。苯妥因钠血清浓度检出限为0.01μg/ml，测定范围为0～40μg/ml。

1.2.2 数据处理：将所得数据应用MCPKP药动学程序在微机上自动拟合，计算药代动力学参数，并进行t检验。

2 结 果

家兔肌注安定前后两次静注苯妥因钠的经时血药浓度-时间曲线见附图。从图中可以看出，用定后，苯妥因钠在6h和12h时的浓度明显升高。



附图 家兔肌注安定前（▲）和肌注安定后（•）静注苯妥因钠的血清苯妥因钠浓度-时间曲线 $n=6$，$\bar{x}\pm S$

?1994-2014 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

经微机药动学程序自动拟合的苯妥因钠药代动力学参数见附表。从表中可以看出，单用苯妥因钠时呈一室开放模型，合用安定后则呈二室开放模型。用安定后，苯妥因钠的$t_{\frac{1}{2}}$从用安定前的1.52±0.41 h延长至2.38±0.32h，$P<0.01$，但是AUC和清除率没有明显改变。提示用安定后苯妥因钠的消除明显减慢。

附表　家兔肌注安定前或后苯妥因钠的药代动力学参数$n=6$，$\bar{x}\pm s$

参数	注射前	注射后
K (h^{-1})	0.48± 0.12	—
K_a (h^{-1})	—	0.89±0.65
K_e (h^{-1})	—	1.41±0.83
$T_{\frac{1}{2}}$ (h)	1.52± 0.41	2.38±0.32
AUC(mg/L·h)	45.96±11.52	48.89±4.68
CL (L/kg·h)	0.23± 0.05	0.21±0.02
V (L/kg)	0.47±0.024	0.39±0.06

3　讨　论

本实验采用荧光偏振免疫分析法测定血清苯妥因钠浓度，具有专一性强，灵敏度高，回收率高及变异系数小等特点。曾有报道[3]苯妥因钠单剂量（300mg/每人）口服给药后，出现一室和二室两种动力学模型。本实验发现，肌注安定之前静注苯妥因钠呈现一室模型，而给安定1周之后，再次静注苯妥因钠则出现二室模型。二室模型中的$t_{\frac{1}{2}}\beta$与一室模型中$t_{\frac{1}{2}}$含义基本相同，我们将二者进行t检验，差异非常显著，联合用药后的$t_{\frac{1}{2}}$明显延长。说明注射1周安定之后，兔体内的苯妥因钠的代谢发生了改变。这种改变可能是安定抑制了羟化酶，使苯妥因钠的代谢减慢[4]。苯妥因钠在兔体内药动学模型的改变，可能是用安定之后，苯妥因钠的消除减慢，生物半衰期延长所致。

本实验单用苯妥因钠时$\bar{C}_0$为21.15±0.96μg/ml，而联合用药后，α相$\bar{C}_0$为26.34±3.60μg//ml，β相$\bar{C}_0$为12.56±3.42μg/ml，经微机自动拟合均属指数式消除，未出现非线性动力学模型。苯妥因钠的代谢是“容量限制性代谢”，在低血药浓度时，剂量和血药浓度呈线性关系，其体内消除动力学符合一级动力学特征，只有当血药浓度超过一定范围才出现非线性关系[6]。安定除了抑制羟化酶外，还能抑制细胞色素P_{450}，减慢苯妥因钠的代谢。除了安定外，苯妥因钠的代谢产物能抑制自身的生物转化。因此，长期应用安定，利眠宁，苯妥因钠等药物时，苯妥因钠的血清浓度会明显升高[1][6]。在联合应用这类药物时，应加强对苯妥因钠血药浓度的监测，以避免苯妥因钠的毒性反应。

参 考 文 献

1. Ivan H. Phenytoin + benzodiazepines. In: Ivan H. Stockley Drug Interactions. Blackwell Scientific Publications. Oxford London Edinburgh Boston Melbouren. 1981:149
2. 楼雅卿　王文玲　段中平，等。比较高压液相色谱法和紫外分光光度法测定家兔血浆中苯妥因钠的含量。药学学报 1982; 10:781
3. 唐先哲　项　进　冯　刚，等。^{125}碘放射免疫分析法对人体内苯妥因钠（DPH）药代动力学的研究。第三军医大学学报 1985; 4:364
4. 樊德厚。安定的药物相互作用。中国医院药学杂志 1987; 2:78
5. 陈　刚　主编。治疗药物浓度监测。北京：人民军医出版社，1988:386
6. 严志康　端义扬　赵汉青，等。苯妥因钠血药浓度监测对预防药物中毒的意义初讨。江苏医药 1986; 3:128

（收稿：1990-10-29；修回：1991.06.27）

The effects of diazepam on phenytoin pharmacokinetics in rabbits

Zhou Shiwen, Yang Yuanyuan, Liu Renming, et al. (Department of Clinical Pharmacology, Xingqiao Hospital, Third Military Medical College, Chongqing, 630037)

Abstract The serum level of intravenously dripped phenytoin was deter-

?1994-2014 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

mined in rabbits before and in different time intervals of a week after intramuscular injection of diazepam with fluorescence polarization immunoassay and the parameters were calculated on a microcomputer. It was found that in the 12th hour after diazepam injection, the serum level of phenytoin was significantly different from that of the control, and $t_{\frac{1}{2}}$ of phenytoin was significantly prolonged; the model of pharmacokinetics of phenytoin was changed from one compartment open model to two compartment open model. Yet the AUC and Cl of phenytoin were not markedly altered.

Key words diazepam/PP; phenytoin/ME; kinetics; rabbits

联用脑垂体后叶素和鱼精蛋白致脑梗塞一例

吴国明 郭先健（第三军医大学新桥医院 呼吸科）630037

病例 男性患者，37岁。因反复咳嗽、咯血8年，再发半月于1990年7月17日入院。此次于半月前发病，咯血50～150ml/d。经静滴“青霉素”、“脑垂体后叶素（简称垂体素）”，咳嗽、咯血稍减轻。为进一步诊治入我院。

体检：T37.2℃，P82次/min，R20次/min，BP14.7/9.3kPa。神志清醒。双下肺可闻及中、细湿罗音。心律齐。四肢活动正常。生理反射存在，巴彬斯基氏征阴性。

实验室检查：Hb104g/L，WBC6.4×10⁹/L，N0.74，Pl 102×10⁹/L，出血及凝血时间均为2min。胸片：支气管扩张并感染可能。余无特殊。初诊：支气管扩张症并感染、咯血。

入院后给予青霉素和氧哌嗪青霉素抗感染，以垂体素10～20u/d、静滴及口服安络血、云南白药等止血。7月24～26日停垂体素，改用鱼精蛋白50mg/d静滴。因疗效不佳，7月28日始抗生素改为先锋霉素Ⅴ5.0g/d静滴，并于7月28、29日联用鱼精蛋白100mg/d、垂体素10u/d。7月30日～8月1日未用鱼精蛋白。8月2日又因咳血再用鱼精蛋白100mg/d、垂体素10u/d，先锋播素Ⅴ改为2.0g/次、i.v、2/d（后者用至8月11日）。8月3日发现患者嗜睡、不语，右侧肢体活动少，但神志清醒。神经科会诊检查：右7、12颅神经中枢性瘫痪，右上肢肌力Ⅰ级，右下肢肌力Ⅱ级，深腱反射活跃，巴彬斯基氏征阳性，运动性失语。诊断：左侧大脑中动脉血栓形成、脑梗塞。8月3日前后查Pl和出、凝血时间6次均正常。血块收缩时间：1h开始收缩，24h收缩不良。经静滴低分子右旋糖酐、潘生丁、尿激酶及丹参等药物，偏瘫逐渐好转，可步行，但运动性失语未完全恢复。

讨 论

垂体素是大咯血药物治疗中的首选止血剂，一般30u/d左右，常见的副作用为头痛、面色苍白和腹痛等[1]，与其收缩血管的作用有关。鱼精蛋白拮抗内源性肝素，一般在其它止血剂效果不佳时应用，连续使用不超过3d[2]。对于难治性咯血，我科曾联用垂体素和鱼精蛋白，疗效满意，未发现严重的副作用。本例在联用时，垂体素已减量。脑梗塞的发生可能与该患者脑血管对垂体素较敏感，发生较强烈收缩，再加鱼精蛋白的中和肝素作用，致脑血栓形成所致。1例1岁男孩在应用先锋霉素Ⅴ100mg·kg⁻¹·d⁻¹×13d后，引起帕金森氏样运动，推测为药物部分通过血脑屏障，直接干扰黑质内多巴胺能神经元的正常功能所致[3]。本例也用了先锋霉素Ⅴ，但该药无致血栓形成的作用，亦未见类似的报道。本例脑梗塞为联用垂体素和鱼精蛋白所致的可能性大。教训：尽量不联用垂体素和鱼精蛋白，如必需应用，应严密观察血压和病情变化，及时监测凝血指标，以便及时作出相应的处理。

关键词 脑垂体后叶素；鱼精蛋白；脑梗塞

参 考 文 献

1. 刘陕西，主编。止血剂的合理应用。西安：陕西科学技术出版社，1986:205
2. 上海第二医学院，编。内科手册。上海：上海科学技术出版社，1981:37
3. 程丹宏 林繁彬。先锋霉素Ⅴ引起帕金森氏样运动一例。铁道医学 1987；15(2):79

（收稿：1991-08-03；修回：1991-10-26）

?1994-2014 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net