DOI:10.16016/j.1000-5404.1991.02.023

用FPIA法测定健康人庆大霉素药物动力学参数

徐传福 黄林清 朱秀平 刘仁明 尚福堂 （新桥医院 临床药理基地）

庆大霉素系临床应用极为广泛的抗生素之一，其有效血药浓度范围较窄，峰浓度超过15μg/ml[1]持续时间较长时，容易引起耳毒性及肾毒性，故被临床列为常规的监测药物之一。由于血药浓度测试方法各异，所得庆大霉素药物动力学平均参数的文献值差异也较大。因而使个体给药剂量方案存在较大的误差。本文选用灵敏度高、测试快速、取样量少的荧光偏振免疫分析（FPIA）方法，对8名健康年轻受试者测试了单剂量肌注庆大霉素80mg后的经时血药浓度，用微机MCPKP药物动力学程序处理并求得庆大霉素的药物动力学参数，与文献[2]平均参数进行分析比较，为临床提供合理用药的参数资料。

1 实验材料

仪器：全自动荧光偏振免疫分析仪（TDx），美国雅培公司产品。试剂盒：包括①庆大霉素试剂盒，由标记为P、T、S等3瓶试剂组成。P为表面活性缓冲液；T为药物荧光标记物；S为药物抗血清缓冲液。批号03191AZ。②庆大霉素样本标准液，编号由A→F，系由浓度从低到高的6瓶标准液组成。批号02995AZ。③庆大霉素质控品，由L(低)、M(中)、H(高)3瓶药物浓度空白血清配成。批号01695AZ。④磷酸盐缓冲液。试剂盒及试管、样品杯等均为美国雅培公司产品。试药：硫酸庆大霉素注射液，每支2ml含80mg（即80 000单位），批号870701，四川长征制药厂产品。

2 实验方法

2.1 血药浓度测试方法

采用FPIA方法测试庆大霉素的血药浓度，先将TDx按操作手册作温度、光路及吸量检查，校正合格后开始测试。绘制标准曲线：用庆大霉素标准溶液（A→F），按操作手册方法进行测试，结果见表1，标准曲线见图1。表1及图1均贮存于仪器软件中，可供较长时间使用。质量控制：取庆大霉素质控品，依法测得3种不同浓度的回收率，结果见表2。结果表明其测试值在合格浓度范围内，TDx可供使用。

表1 庆大霉素标准液FPIA测定结果

编号	偏振值FPIA
A	195.61
A	197.71
B	186.04
B	185.01
C	162.09
C	161.04
D	124.06
D	124.01
E	91.30
E	90.81
F	75.51
F	75.55

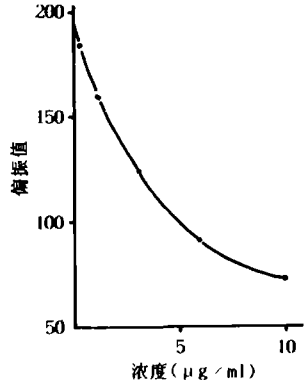


图1 庆大霉素的标准曲线

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表2 庆大霉素质控试剂测试值（μg/ml）及要求范围

浓度	试剂瓶标示量	测试值	合格浓度范围
H	8.00	7.92	7.20～8.80
M	4.00	4.01	3.60～4.40
L	1.00	1.01	0.85～1.15

2.2 试 验 设 计

随机选择无心、肝、肾疾病的8名（男、女各4）健康年轻受试者，平均年龄为19.6±2.5岁，平均体重为54.75±5.26kg，受试前经测试肾功能均属正常范围，心、肝功能及血常规等既往史诉述正常。受试前1周及受试过程中均未服用其他药物，受试前夜开始禁食、禁水，受试期间不作剧烈活动。受试者于试验之日凌晨8:00，单剂量臀部肌肉注射庆大霉素2ml（含量80mg），分别于给药后10min、30min、50min、90min、120min、180min、240min由上肢静脉采取血样1.0ml，置于编号试管中，离心、分取血清，随即测试血清中庆大毒素药物浓度。

3 实 验 结 果

8名志愿受试者肌注庆大霉素后的经时血药浓度结果见表3。在微机上用MCPKP药物动力学编程软件计算其药物动力学参数见表4。理论药时曲线见图2。

表3 8名受试者肌肉注射庆大霉素80m后的血清庆大霉素浓度（μg/ml）

受试者	给药后采血时间（min）						
	10	30	50	90	120	180	240
1	1.84	4.16	4.15	3.16	2.39	1.47	0.91
2	1.95	4.53	4.10	3.50	2.89	1.86	1.30
3	2.63	4.49	5.97	3.26	2.69	1.47	0.92
4	0.86	2.53	2.87	2.74	——	1.64	1.18
5	3.21	4.31	4.20	3.27	2.53	1.69	1.18
6	1.82	4.49	4.21	3.98	3.49	2.13	1.39
7	2.03	3.94	5.28	3.73	3.40	2.29	1.40
8	1.70	4.35	……	4.95	3.47	2.23	1.39
X	2.01	4.10	4.40	3.57	2.98	1.85	1.20
sd	0.69	0.66	0.98	0.67	0.47	0.33	0.20

表4 8名受试者肌肉注射庆大霉素80mg后药代动力学参数

受试者	LAGTIME (min)	Ka (min^{-1})	K (min^{-1})	T1/1KA (min)	T1/2K (min)	TP (min)	CMAX (μg/ml)	AUC (mg/L·min)
1	4.3956	0.0722	0.0084	9.6050	82.9340	38.1882	4.2517	678.3500
2	5.7228	0.1071	0.0063	6.4695	110.5391	33.8666	4.4708	858.4200
3	0.0000	0.0475	0.0104	14.5948	66.8090	40.9912	4.9648	732.3000
4	4.3670	0.0429	0.0061	16.1378	114.1275	57.4216	2.9527	672.6600
5	0.0000	0.0938	0.0068	7.3897	120.2838	30.2017	4.4260	801.5900
6	2.5903	0.0505	0.0069	13.7173	101.1202	48.6979	4.6022	920.1200
7	0.0000	0.0378	0.0076	18.3488	91.3281	53.1700	4.6344	914.0900
8	3.3207	0.0353	0.0000	19.6212	77.4613	55.3889	5.1986	927.3800
$\bar{x}$	2.5946	0.0609	0.0077	13.2350	95.5754	44.7408	4.4377	813.1138
s	2.2997	0.0271	0.0015	4.9361	19.0593	10.3338	0.6723	107.7775

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

4 讨 论

4.1 庆大霉素的血药浓度测试方法较多，除抗生素常用的微生物法外，近年又发展了高效液相色谱（HPLC）法、酶免疫法（EMIA）、荧光免疫法（FIA）及放射免疫法（RIA）等测试方法。本实验所用的荧光偏振免疫法（FPIA），是当今最引人注目的一种方法，它既保留了荧光试剂的稳定性，又克服了容易猝灭的缺点。在国外该方法已成为临床药物监测的重要手段之一[2]。TDx对于庆大霉素血药浓度测试具有灵敏度高（0.16μg/ml）、回收率高（99±3.5%）、批内变异系数小于5%、批间变异系数小于7%，可确保测试结果准确可靠。此外，该仪器尚有测试速度快、取样量少（50μl）、样品无须处理、分析及计算全自动化，减免了操作误差。该方法与RIA、EMIA方法的相关性好，其相关系数分别为0.965及0.976。

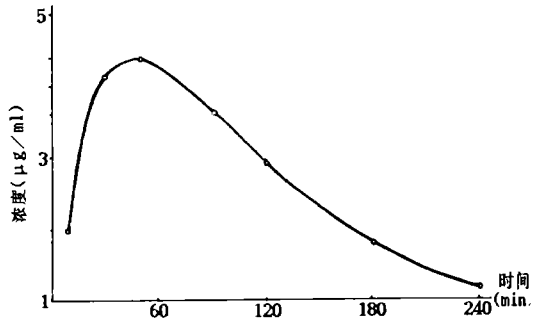


图 2 8名受试者肌肉注射庆大霉素80mg后的理论药时曲线

4.2 单剂量给药的庆大霉素药物动力学，一般报告为三室模型，甚至更为复杂。多剂量给药期间，可简单看作二室模型。由于文献报道β相应出现于给药24h之后，本实验测试庆大霉素的经时血药浓度在0 h～4 h之间，估计拐点尚未出现。本实验数据经微机判断为动力学一室模型是有可能的。

4.3 本实验单剂量肌肉注射庆大霉素2 ml(含80,000单位)后所获得的药动学主要参数之平均值，$Ka = 3.654h^{-1}$；$K = 0.462h^{-1}$；$T_{1/2}k = 1.593h$；$Vd = 0.233L/kg$；$Tp = 44.74min$，与文献报告的$Ka = 4.09 \pm 4.47h^{-1}$；$K = 0.403 \pm 0.084h^{-1}$；$T_{1/2}k = 1.8h$；$Vd = 0.19 \sim 0.28 L/kg$；$Tp = 30min \sim 90min$的结果基本相符或接近，由此证明该文献报告的参数均值是可以信赖的，可以作为给药剂量估算的依据。

参 考 文 献

1. 陈 刚 卓海通 白小扬。庆大霉素半衰期的测定及对其剂量方案的评价。药学通报 1982;17(2):69

2. 谈恒山。多用途荧光偏振免疫分析仪在临床药学中的应用。人民军医药学增刊1986；2:65

（收稿：1988.03.30；修回：1991.01.11）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net