DOI:10.16016/j.1000-5404.1985.04.010

^{125}碘放射免疫分析法对人体内苯妥英钠(DPH)药代动力学的研究

唐先哲 项 进
(第一附属医院 药局)

冯 刚 罗尚贤
(第一附属医院 神经内科)

冯华芳
(第一附属医院 临床实验科)

贺玉梅 李爱国
(训练部 数学教研室)

提 要 本文用^{125}碘-苯妥英钠放免(PEG)分析法，研究6位志愿者服DPH(片)300mg的药代动学显示，5位志愿者DPH血浓度经时变化较规律，"AKAIKE"判别值显示两种药动学模型，主要参数值分别为，开放一室T1/2kd=30.7053±31.9156(h)，Vd=0.2471±0.02569(L/kg)。Cl=0.1112±0.009549(L/kg·h)，$AUC^{0\cdot\infty}$=791.7059±631.253(μg·h/ml)；开放二室T1/2β=27.9154±0.9312(h)，Vd=0.2967±0.0084(L/kg)，Cl=0.007373±0.0005(L/kg·h)，$AUC^{0\cdot\infty}$=695.5453±213.773(μg·h/ml)。DPH唾药浓度经时变化不规律，与DPH血浓度相关不显著($P>0.05$)，用于药动学研究意义不大。

关键词 ^{125}碘放免分析法；DPH(片)；药代动力学

^{125}碘放免分析法，监护癫痫患者DPH血浓度，曾收到改善治疗的临床效果[1]，但用本法较系统地研究DPH药代动力学的报道甚少，为此作者用^{125}碘-苯妥英钠放免测定(PEG)法，对6位志愿者口服苯妥英钠片后的血和唾药浓度分别作了药代动力学研究，现报告如下。

方法和结果

志愿者6人，男2女4，年龄16～63岁，体重46～78kg，身高1.54～1.78m。于晨6时各空腹服苯妥英钠(普通片)300mg，早餐，分别于0，及0.5，1.0，2.0，4.0，6.0，8.0，12.0，24.0，36.0和48.0小时采静脉血和收集唾液各2ml，离心分取上清液，密塞放冰箱冰盒备用。

标本，用^{125}碘-苯妥英钠放射免疫测定(PEG)药盒(0～40μg/ml，上海化学试剂研究所)，照说明书操作，双管测定DPH浓度。依法作图[2]，得志愿者血、唾药浓度时间曲线(注：方便作图计，图中唾液DPH浓度，系标本浓度×10)如图1、2、3。

依图，DPH浓度经时变化较规律者，依法[3]计算者愿者DPH片的吸收迟滞时间(TLag)和高峰浓度时间(Tm)；每志愿者按开放一室和二室数学模型，用83-A微型机，残差非线性回归法[4]同时拟合两种方程，根据"AKAIKE"房室模型判别[5]值确定最佳拟合方程(表1)。

最后，最佳拟合方程为一室开放模型者，依法计算DPH片吸收峰时(Tm)；属二室开放模型者，尚需以上面Tm(初)值，用牛顿迭代法使之精确化；用拟合方程基本参数，计算志愿者高峰浓度(Cm)、药物半衰期(T1/2)、表现分布容积(Vd)、清除率(Cl)和药时曲线下面积[3] $AUC^{0\cdot\infty}$)(表2)。

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

表1 5志愿者DPH血药浓度时间曲线拟合方程及其Re和AIC值

志愿者	房室模型	Re	AIC	拟合方程
1	一室	19.49	32.73	$Cp=15.5086(e^{-0.0108t}-e^{-3.0628t})$
	二室	19.01	38.55	
2	一室	36.14	34.72	$Cp=25.2566(e^{-0.04219t}-e^{-1.7284t})$
	二室	51.43	43.52	
3	一室	22.73	30.96	$Cp=27.3469(e^{-0.08229t}-e^{-0.6684t})$
	二室	34.55	40.32	
4	一室	103.34	52.4	
	二室	39.92	48.9	$Cp=28.4042e^{-0.6878t}+11.672e^{-0.02425t}-40.0672e^{-1.9942t}$
5	一室	20.09	30.0	
	二室	12.99	32.48	$Cp=10.4521e^{-0.2402t}+20.9583e^{-0.02542t}-31.4104e^{-1.8471t}$

表2 一、二室模型志愿者DPH药动学参数

房室模型	一室				二室		
志愿者	1	2	3	$\bar{X}\pm SD$	4	5	$\bar{X}\pm SD$
TLag(h)	0.0298	0.07921	0.3358	0.1483±0.1643	0.0485	0.05935	0.05393±0.007672
Tm(h)	1.7810	2.2068	3.6279	2.5386±0.9671	1.775	1.6435	1.4093±0.3313
Cm (μg/ml)	15.1612	22.4483	17.7330	18.4475±3.6957	26.6059	24.9784	25.7922±1.1508
T1/2kd(h)	67.2672	16.4276	8.4210	30.7053±31.9156	—	—	—
T1/2β(h)	—	—	—	—	28.5738	27.2569	27.9154±0.9312
Vd(L/kg)	0.2623	0.2174	0.2615	0.2471±0.02569	0.2908	0.3026	0.2967±0.0084
Cl(L/kg·h)	0.002702	0.009172	0.0215	0.01112±0.009549	0.007082	0.007693	0.007373±0.0005
$AUC^{0\to\infty}$ (μg·h/ml)	1500.6087	584.0552	290.4539	791.7059±631.235	545.3847	847.7059	695.5453±213.7734

讨论

1. 图1、2、3表明：①除志愿者(6)外，DPH血浓度经时变化均较规律；唾药浓度变化不规则，波动较大，(2)(4)志愿者消失明显加快。②唾药与血药浓度经时变化不同步，两者间相关系数不显著（P>0.05）。③药时曲线消除相段，唾、血DPH浓度经时变化似呈同步趋势，两者相关系数除（6）极显著（P<0.01）外，均无显著性意义（P>0.05）。④对应时间唾、血DPH浓度比值（S/P)为0.0401±0.03(n=49)，低于DPH治疗患者S/P值(0·101±0.03)[6]，可能是测定方法灵敏度低、测定误差大，和志愿者DPH浓度未达稳态水平所致。⑤血、唾药时曲线下面积（$AUC^{0\to\infty}$，梯形法计算

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

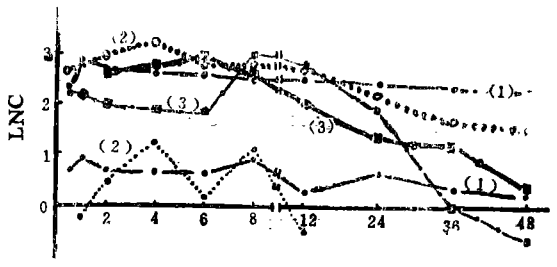
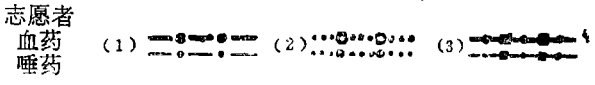


图1．3志愿者服300mgDPH血、唾药浓度时间曲线



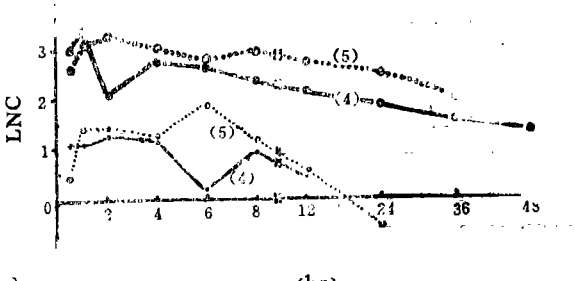
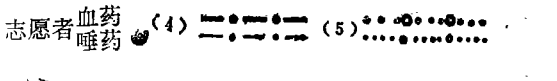


图2．2志愿者服300mgDPH血、唾药浓度时间曲线



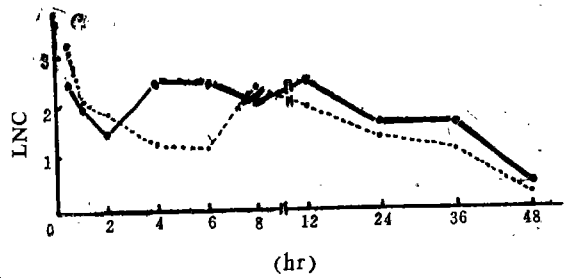


图3．志愿者(6)服300mgDPH血、唾药浓度时间曲线
血药——·——·—唾药—·····

值）相关系数不显著（$P>0.05$），变异系数分别为33.5%和73%，提示用本法测定DPH片生物有效性时，用唾药浓度代血药浓度法应谨慎。

由此可见，对志愿者（1）（2）（3）（4）（5）经时血药浓度拟合药时曲线，计算DPH药代动力学参数较为恰当。

2．研究DPH片口服体内动力学手段不同[7][8]曾导致两种数学模型（一室、二室）结论，本文表1，"AKAIKE"判别值显示，DPH片口服后，人群呈现两种药代动力学特点的可能性，提示临床DPH治疗方案必须个体化。

3．由表2可见，①可能由于本实验DPH服用剂量较大，和个体及测定方法差异，因而一室模型参数值（除Kd外）较高压液相法[7]值大；二室参数值与^3H放免法[8]值也有较大出入。②除志愿者(1)外，Vd值志愿者（2）<（3），故唾液DPH消失快；中央室分布容积（V_1）值（4）<（5）（0.1095<0.2209），表现为前者唾液DPH消除相短。③唾液DPH浓度和血液游离DPH浓度呈平行关系[9]，唾液排泌DPH是DPH从中央室消除途径之一，因而志愿者(3)唾药浓度消除慢，表明其DPH血浆蛋白结合率低，游离DPH向唾液转运量大，以致48小时仍可检出（志愿者(6)也如此），且为志愿者服药后4～6小时有明显的头晕等DPH不良反应所证实。

（注：本文参加过全军第三次药学专业学术会议交流，内容略作修改）。

参考文献

1．唐先哲等：53例癫痫患者苯妥英钠（DPH）血药浓度临护的体会。待发表

2．徐叔云等：药理实验方法学。人民卫生出版社 1982；P.430

3．刘定远：药物动力学（讲义）。四川医学院，1981年

4．第二军医大学中心实验室：BASIC算法语言与医学应用（讲义）。1983；P.217

5．陈刚等：药学通报1984；19(1)：15

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

6. 王莉芳等，药学通报1984；19(8)：59
7. 楼雅卿等，药学学报1983；18(7)：487
8. 奚念朱等，上海第一医学院学报1982；9(5)：351
9. 《国外医学》神经病-神经外科学（分册）。1981；1：1

A Study on Pharmacokinetics of Diphenylhydantoin in Human Body with ^{125}I-RIA

Tang Xiangzhe, et al

(First Teaching Hospital, Third Military Medical College)

The pharmacokinetics of diphenylhydantoin(DPH) in human body was studied with ^{125}I-RIA in 6 volunteers after an oral dose of 300 mg. The time-related changes of the serum level of DPH of all the volunteer examinees but one were regular. Two pharmacokinetical models of DPH could be identified according to the Akaike's values.

Model of compartmtnt No. I was characterized by the following:

$T_{\frac{1}{2}}Kd = 30.7053 \pm 31.9156$ (h)

$Vd = 0.2471 \pm 0.02569$ (L/kg)

$Cl = 0.1112 \pm 0.009549$ (L/kg · h)

$AVC^{0\to\infty} = 791.7059 \pm 631.253$ (μg · h/ml)

Model of compartment No. II was characterized by the following:

$T_{\frac{1}{2}}\beta = 27.9154 \pm 0.9312$ (h)

$Vd = 0.2967 \pm 0.0084$ (L/kg)

$Cl = 0.007373 \pm 0.0005$ (L/kg·h)

$AVC^{0\to\infty} = 695.5453 \pm 213.773$ (μg·h/ml)

The time-related changes of the salivary concentration of DPH were not regular and the correlation between the salivary concentration and the serum level of DPH was not significant statistically ($P > 0.05$), so it would not be suitable for the study of the pharmacokinetics of DPH in human body.

Key words, ^{125}I-RIA; Diphenylhydantoin (DPH); Pharmacokinetics

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