

关附甲素在犬体内的药动学-药效学结合模型分析

王秋娟¹ 高凌¹ 刘静涵² 刘广余³ 王蔚青³

(中国药科大学生理学教研室,¹药代动力学研究中心,²天然药物化学教研室,南京,210009;

³江苏省人民医院,南京,210029)

摘要 用药动学-药效学结合模型,对犬静脉推注关附甲素后,进行了药代动力学和药效动力学分析。以 QTc 延长百分率为效应指标,关附甲素的 $E_{\max}$ 、 S 、 K_{e0} 和 EC_{50} 分别为 1.11 ± 0.01 , 1.06 ± 0.43 , $0.097 \pm 0.046 \text{ min}^{-1}$ 和 $1.50 \times 10^{-6} \pm 0.92 \times 10^{-6} \mu\text{g/ml}$ 。

关键词 关附甲素;药动学;药效学;药动学-药效学结合模型

关附甲素是从黄花乌头——关白附子块根中提取的一种二萜类生物碱^[1,2]。它对多种实验性心率失常有明显的保护和治疗作用^[3,4]。本文采用药动学-药效学结合模型^[5]综合分析关附甲素的浓度-时间-效应三者之间的关系。

1 仪器与药品

Shimadzu GC-9A 气相色谱仪, C-R 3A 积分仪,毛细管柱: CBP-16 $m \times 0.33 \text{ mm} \times 0.5 \mu\text{m}$, XDH-3B 心电图机;关附甲素原料药由本校关附甲素课题组提供,实验所用试剂均为分析纯。

2 方法

2.1 色谱条件

柱温 $210 \sim 290 \text{ }^{\circ}\text{C}$;汽化室温度 $290 \text{ }^{\circ}\text{C}$;检测室温度 $290 \text{ }^{\circ}\text{C}$;检测器为 FID;载气为高纯氮气;柱前化 0.25 kg/cm^2 ;分流进样,分流比为 $1:50$ 。

2.2 样品处理

取狗血浆 1 ml ,精密加入内标安定 $200 \mu\text{g}$,加三氯醋酸(10%) 1 ml ,混匀,离心,取上清液,加 $\text{NaHCO}_3\text{-Na}_2\text{CO}_3$ 饱和溶液($\text{pH}=10$) 1 ml ,甲酸乙酯 3 ml ,混旋离心,取有机层挥

干,残渣加乙酸乙酯 $300 \mu\text{l}$,醋酐 $300 \mu\text{l}$, $110 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 下反应 1 h ,进样前挥干,加入乙酸乙酯 $200 \mu\text{l}$ 溶解样品后进样,进样量 $1 \mu\text{l}$ 。

2.3 血药浓度测定及效应观察指标

清醒狗 3 只,在 1% 普鲁卡因局麻下,做股静脉插管手术,从前肢静脉推注 ($32 \text{ mg}/0.7 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$) 关附甲素 150 mg/kg ,分别于给药后 $2, 5, 10, 15, 30, 45, 90, 120, 180 \text{ min}$ 从股静脉取血约 3 ml ,置肝素化试管中,离心分离血浆,每次取血完毕后补充适量的生理盐水,用上述气相色谱法测定血药浓度。取血同时描记心电图,从心电图上求出给药前及给药后 5 个心动周期的平均 QTc,再计算 QTc 延长百分率,以此为效应指标。

2.4 数据分析

血浓-时间数据用 PKBP-N1 程序进行拟合,可得药动学参数;效应-时间数据用 PKPD-CPU^[6] 程序进行拟合,可得药效学参数。

犬 iv 关附甲素后血药浓度呈双指数衰减,按二房室模型拟合较佳。由于关附甲素的效应滞后于血浓,不能将血浓与效应直接联系起来,而应采用图 1 所示的 PK-PD 结合模型,通过效应室将血浓与效应相联系。

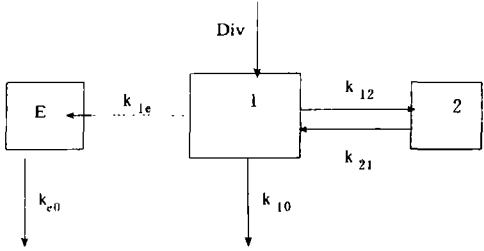


Fig 1. Combined pharmacokinetic and pharmacodynamic model for the simultaneous curve-fitting of plasma concentration and pharmacological effect of Guanfu base A

假设效应室按一级过程与中央室相连, K_{1e} 为药物由中央室向效应室转运的速率常数, K_{e0} 为药物从效应室中消除的速率常数, 则中央室与效应室中药物浓度的表达式分别为:

$$C_1 = \frac{X_0(\alpha - k_{21})}{V_c(\alpha - \beta)} \cdot e^{-\alpha t} + \frac{X_0(k_{21} - \beta)}{V_c(\alpha - \beta)} \cdot e^{-\beta t} \quad (1)$$

$$C_e = \frac{X_0 k_{e0}}{V_c} \left[\frac{(k_{21} - \alpha)e^{-\alpha t}}{(\beta - \alpha)(k_{e0} - \alpha)} + \frac{(k_{21} - \beta)e^{-\beta t}}{(\alpha - \beta)(k_{e0} - \beta)} + \frac{(k_{21} - k_{e0})e^{-k_{e0}t}}{(\alpha - k_{e0})(\beta - k_{e0})} \right] \quad (2)$$

药物的效应直接与其在效应室中的浓度相关, 两者之间的关系可用 S 形 E_{max} 模型表达:

$$E = \frac{E_{max} \cdot C_e^S}{EC_{50}^S + C_e^S} \quad (3)$$

式中 E_{max} 为药物的最大效应, EC_{50} 为对应于 50% 最大效应时效应室中药物的浓度, S 为陡度系数, 其大小与效应-浓度曲线的陡度有关。

3 结果与讨论

犬 iv 关附甲素后, 其血药浓度与效应的经时过程如图 2 所示, 血药浓度-时间数据分别按(1)式及(2)式拟合, 结果分别见表 1 和表 2。

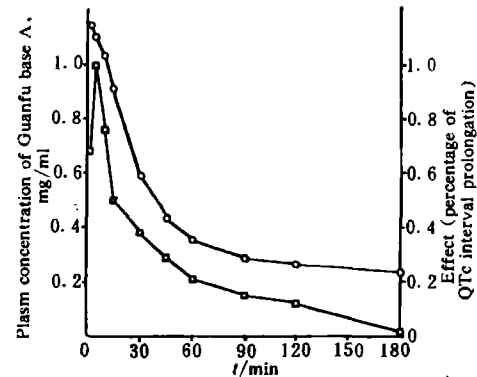


Fig 2. Simultaneous plasma concentration-time data (left) and effect-time data (right) for dogs ($n=3$) receiving an iv dose of Guanfu Base A
—○—concentration —□—effect

Tab 1. Pharmacokinetic parameters describing the time course of iv Guanfu base A in plasma

Parameter	Number of animal			$\bar{x} \pm s$
	1	2	3	
α, min^{-1}	0.234	0.081	0.182	0.166 ± 0.078
β, min^{-1}	0.010	0.032	0.021	0.021 ± 0.011
$t_{1/2\alpha}, \text{min}$	2.96	8.52	3.81	5.10 ± 2.99
$t_{1/2\beta}, \text{min}$	71.04	21.77	33.13	41.98 ± 25.80
k_{10}, min^{-1}	0.040	0.020	0.045	0.035 ± 0.013
k_{12}, min^{-1}	0.170	0.039	0.074	0.094 ± 0.068
k_{21}, min^{-1}	0.024	0.130	0.084	0.079 ± 0.053
$V_c, \text{L/kg}$	0.27	0.68	0.36	0.44 ± 0.22

Tab 2. Pharmacodynamic parameters generated by simultaneous curve fitting of the iv Guanfu base A effect data to the combined PK-PD model

Parameter	Number of animal			$\bar{x} \pm s$
	1	2	3	
k_{e0}, min^{-1}	0.150	0.075	0.066	0.097 ± 0.046
$EC_{50}, \mu\text{g/ml}$	0.67×10^{-6}	2.48×10^{-6}	1.34×10^{-6}	$1.50 \times 10^{-6} \pm 0.92 \times 10^{-6}$
E_{max}	1.10	1.12	1.11	1.11 ± 0.01
S	1.47	0.61	1.11	1.06 ± 0.43

由实验结果可以看出,关附甲素的分布相半衰期 $t_{1/2\alpha}$ 为 5.10 min,消除相半衰期 $t_{1/2\beta}$ 为 41.98 min,说明其分布较快。由图 2 可以看出关附甲素的效应峰值滞后于血浓峰值,QTc 延长百分率在 5min 达最大,提示血浆与作用部位属于不同的房室,血浆室与效应室之间存在着一个平衡过程,这一过程与药物从效应室的消除的速率常数 k_{e0} 有关,关附甲素在犬体内的 k_{e0} 值为 0.097min^{-1} ,介于 α 和 β 值之间,说明药物在效应室中的动力学仅在后消除相才与血液中的动力学完全平行^[7]; EC_{50} 为 $1.50 \times 10^{-6} \mu\text{g/ml}$,说明关附甲素与受体的亲和力很大。

参考文献

- 1 高宏瑾,岳风光,朱任宏. 中国乌头的研究 X. 关白附子中的新生物碱. 药学学报,1966,13(3):186
- 2 刘静涵,王洪诚,高耀良等. 中国乌头的研究 X V I. 关白附子中的新生物碱(2). 中草药,1981,12(3):1
- 3 后德辉,李玲,王秋娟等. 关附甲素对实验性心律失常的作用. 南京药学院学报,1981,2:68
- 4 陈维洲,董月丽,张月芳等. 关附甲素的抗心律失常的作用. 中国药理学报,1983,4:247
- 5 Sheiner LB, Stansk DR, Vozeh A, et al. Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics application to D-tubocurarine. Clin Pharmacol Ther, 1979,25:358
- 6 杨金玉,柳晓泉,黄圣凯. 药代动力学和药效动力学结合模型效应参数的计算程序. 中国药科大学学报,1990,21:146
- 7 Colburn WA. Simultaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling. J Pharmacokinet Biopharm, 1981,9:367

Combined Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Model Analysis of Guanfu Base A In Dogs

Wang Qiujuan, Gao Ling¹, Liu Jinghan², Liu Guangyu³, Wang Weiqing³

Department of Physiology, ¹Center of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, ²Department of Phytochemistry, China Pharmaceutical University, Nanjing, 210009; ³Renming Hospital in Jiangsu province, Nanjing, 210029

Abstract The pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of Guanfu base A were analyzed by integrated PK-PD model following iv to dogs. The percentage of QTc interval prolongation was recorded as effect index. The values of $E_{\max}$, S , K_{e0} and EC_{50} for Guanfu base A were 1.11 ± 0.01 , 1.06 ± 0.43 , $0.097 \pm 0.046 \text{ min}^{-1}$ and $1.50 \times 10^{-6} \pm 0.92 \times 10^{-6} \mu\text{g/ml}$ respectively

Key words Guanfu base A; Pharmacokinetics; Pharmacodynamics; Combined pharmacokinetic and Pharmacodynamic model

【文摘 097】中枢拟胆碱药治疗阿尔茨海默病的现状和展望. 肖晓秋,刘国卿. 药学进展,1996,20(4):207

胆碱能学说是目前药物治疗阿尔茨海默病(AD)的主要理论基础。本文概述胆碱酯酶抑制剂、M 胆碱受体激动剂及 N 胆碱受体激动剂等三方面的代表性拟胆碱药物。简述每一药物的特点、临床疗效及不良反应,介绍上述各类药物中目前尚处于研究与开发阶段的某些有发展前景的化合物及其研究开发状况。文中还指出,胆碱能替代疗法只能改善已有症状,不能使受损病人完全恢复,更不能阻止该病症的形成。所以,进一步研究 AD 的成因,开发更理想的药

物是今后在 AD 药物研究方面的主要任务。

【文摘 098】我国生化药物的研究进展. 吴梧桐,王友同,吴文俊. 药学进展,1996,20(4):211

生物药物主要包括生化药物、生物工程药物和生物制品。近年来由于现代生化分离技术的进步,生化药物的新品种与制品纯度有了很大提高。本文列举了细胞因子,动物来源的蛋白肽、激素,真菌糖肽及初乳,超氧化物歧化酶、溶栓酶等酶类及酶抑制剂,1,6-二磷酸果糖和多糖以及脂类药等已在临床应用生化药物。也介绍了部分生化药物剂型研究进展情况。