

• 研究简报 •

蝮蛇抗栓酶在小鼠体内的药代动力学

海军蛇毒研究中心(大连, 116041) 许伟国 李凤阁

蝮蛇抗栓酶是从蝮蛇毒中分离得到的以精氨酸酯酶为主的制剂, 具有抗凝和纤溶等多种药理作用, 已广泛用于血栓性疾病的防治^[1]。有关该药的药代动力学文献报道较少, 本文报先用动物急性死亡率法研究蝮蛇抗栓酶在小鼠体内的药代动力学。

材料和方法

药品 蝮蛇抗栓酶注射液(0.3 mg/ml)由本中心提取、分离, 在无菌操作下分装制得。

动物 昆明种小白鼠, 大连医学院动物室提供, ♀♂各半, 体重 19.3 ± 1.8 g, 随机分组, 在测定 LD_{50} 时, 动物分5组, 每组10只; 在测定药动学参数时, 动物分8组, 每组20只。

方法 按赫梅生等^[2]提出的方法, 步骤如下:

1. 急性毒性测定 用寇氏法测定小白鼠iv蝮蛇抗栓酶的 LD_{50} 和95%可信限, 然后作出剂量对数—死亡率机率单位直线(简称D-P直线)。根据该直线的斜率找出一个适当的剂量作为动物急性死亡率实验的给药剂量。

2. 药动学参数测定 将上述选择好的剂量给各组小鼠作第一次iv, 然后再按1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24小时的时间间隔, 以同样的剂量, 分别给各组小鼠作第二次iv, 观察各组小鼠的死亡率, 根据D-P直线方程, 求出该死亡率的相当剂量, 再按下式计算体存百分率:

$$\text{该时间体存\%} = \frac{\text{该死亡率相当剂量} - \text{实用剂量}}{\text{实用剂量}} \times 100\%$$

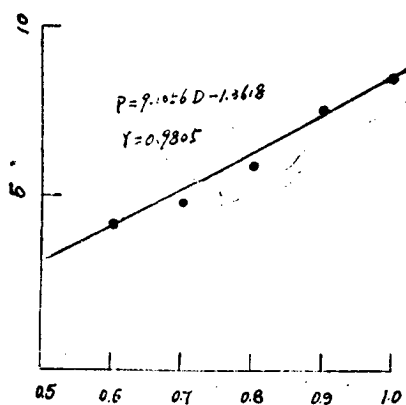
根据时间—体存%关系作出一次用药后体存%的动态变化曲线, 若为一级动力学消除, 体存%取对数值, 测消除相为一直线。

3. 数据处理 用最小二乘法 and 残余量法对上述曲线进行回归分析, 求出 α 、 β 、A、B。根据药动学公式, 计算出各药动学参数。

结果与讨论

1. 小鼠iv蝮蛇抗栓酶的 LD_{50} 为5.25 mg/kg, 其95%可信限为5.55—4.95 mg/kg, D-P直线的斜率为0.91/0.10, 见图1, 被选择的实验剂量为3.35 mg/kg, 相当 LD_{50} 。

2. 两次iv后, 每组小鼠的死亡率以及存活%的计算见表1, 据之绘成图2, 按二



对数剂量

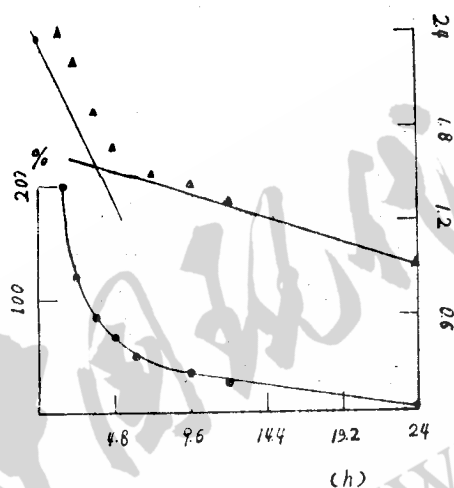
图1 D-P直线

表1 小鼠两次iv 蝮蛇抗栓酶3.35mg/kg的死亡率及存活%

组别	时间间隔	死亡			相应剂量	存活	
	(h)	N	P	机率	(mg/kg)	%	log%
1	1	20	100	7.62	9.69	189.3	2.28
2	2	19	95	6.64	7.56	125.7	2.10
3	3	17	85	6.04	6.50	94.0	1.97
4	4	13	65	5.39	5.51	64.5	1.81
5	6	12	60	5.25	5.32	58.8	1.77
6	8	10	50	5.00	5.00	49.3	1.70
7	12	5	25	4.39	4.32	26.0	1.41
8	24	2	10	3.72	3.61	7.9	0.90

室开放模型拟合的参数方程如下:

$$\text{体存}\%C = 234.42e^{-0.098t} + 114.99e^{-0.11t}$$



时间间隔

图2 药一时曲线

3. 从时间—体存%关系曲线可以看出, 蝮蛇抗栓酶在小鼠体内的经时过程为二室开放模型, 分布相和消除相的拐点约在3 h, 即3 h以前大致为分布相, 3 h以后为消除相, 呈直线, 属一级动力学消除。其速率常数 α 、 β 分别为 0.098 h^{-1} 和 0.11 h^{-1} , 分布相和消除相在零时的体存%A和B分别为234.4和114.99, 半衰期 $t_{1/2\alpha}$ 和 $t_{1/2\beta}$ 分别为0.71和6.3 h, 转运速率常数 K_{12} 、 K_{21} 和 K_{10} 分别是 0.21 h^{-1} 、 0.71 h^{-1} 和 0.15 h^{-1} , 周边

室表观分布容积 V_p 、中央室表观分布容积 V_c 、总表观分布容积 V_d 和消除相表观分布容积 V_e 分别为 0.15 kg/kg 、 0.52 kg/kg 、 0.67 kg/kg 和 0.71 kg/kg ; AUC为 $43.01 \text{ mg}\cdot\text{h/kg}$; Cl为 $0.08 \text{ kg/kg}\cdot\text{h}$ 。

由于本品对生物体的效应是多种活性物质综合作用的结果, 所以尽管用本法测得的药动学参数具有表观性质^[3], 但其反映了药物全部成分对生物体的各种作用, 与用某种单一成分所进行的研究相比较, 能客观反映药物对生物体作用的强弱, 故特别适用于对有毒成分的测定。因此认为用本法测得的药动学参数可以反映药物效应在生物体内的动态变化。

本文分别按一室和二室模型拟合, 求得理论值与实测值的残差平方和分别为0.07180和0.03055, 虽经F检验无显著性差异($P > 0.05$), 但按二室拟合 $r_1^2 = 0.9877$, 按一室拟合 $r_1^2 = 0.8606$, 说明二室模型优于一室模型^[4], 故对本实验获得的数据按二室模型处理较好。

从测得的动力学参数可以看出, 快处置过程(α 相)的 $t_{1/2}$ 为0.71 h, 慢处置过程(β 相)的 $t_{1/2}$ 为6.3 h, 因此, 一次注射后约经28.4 h后可从小鼠体内基本消除。其表观分
(下转第147页)

（上接第145页）

布容积较小， V_d 约占 V_t 的 78%， V_p 约占 V_t 的 23%，这可能是因为蝮蛇抗栓酶为大分子，在小鼠体内的分布以血液和血流相对丰富的器官为主之故。

参 考 文 献

- [1] 郝文学、覃公平主编：中国蝮蛇毒的临床应用
第1版 北京 光明日报出版社 1986 P120
- [2] 赫梅生等：中国药理学报 1985 6:213
- [3] 詹丽芬等：中国药理学与毒理学杂志 1987
1(3):224
- [4] 曾衍霖：药学学报 1980 15:571