

大剂量顺铂化疗的药代动力学

翁 琳 陈凌亚(杭州 310022 浙江省肿瘤医院)

摘要 目的:研究大剂量顺铂化疗的药动学。方法:用 HPLC 法测定血浆顺铂浓度。结果:血浆顺铂的药代动力学模式为开放二室模型, $t_{1/2\alpha}$ 为 18.606 min, $t_{1/2\beta}$ 为 41.1782h。结论:大剂量顺铂化疗的 $t_{1/2\beta}$ 达 41.1782h,给药间隔须在三周以上。
关键词 高效液相色谱;顺铂;药代动力学

Pharmacokinetic Study of High Dose Cis-platin Chemotherapy

Weng lin, Chen Lingya (Zhejiang Cancer Hospital Hangzhou 310022)

ABSTRACT OBJECTIVE: Studied the pharmacokinetics of High Dose Cis-platin Chemotherapy. **METHOD:** The Platinum concentration was measured by HPLC. **RESULTS:** The results showed that the plasma clearance of platinum was biphasic. There was a short initial phase with a half life of 18.606 min and a long second phase with a half life of 41.1782 hours. **CONCLUSION:** The $t_{1/2\beta}$ of High Dose Cis-platin Chemotherapy lasted 41.1782 hours, and the interval drug taking should be above three weeks.

KEY WORDS HPLC, DDP, pharmacokinetics

顺铂(Cis-DDP)具有抗癌谱广,骨髓抑制作用轻等优点,临床上广泛用于多种肿瘤的治疗,一般用量为 20 - 30 mg/m²,为了探讨大剂量顺铂化疗时药物在体内的代谢规律,我

们对其药代动力学进行了研究,现将实验结果报告如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料:选自本院化疗科住院肺癌患者 6 例,其中男

性 4 例,女性 2 例,平均年龄 48 岁,诊断均经病理证实,其中低分化鳞癌 2 例,中分化鳞癌 2 例,低分化腺癌 1 例,小细胞肺癌 1 例。除 2 例为初治病人外,其余患者均接受过不同程度的化疗。本次化疗结束到大剂量顺铂治疗开始的时间为 28.8d(20 - 45d),治疗前患者血常规及肝肾功能检查正常。

1.2 试验方法

1.2.1 大剂量化疗用药及给药方法:6 例患者顺铂剂量均为 100 mg/m²,用药前 4h 开始水化,将顺铂加入 500 ml 生理盐水中静脉点滴 1h,然后静滴 20 %甘露醇 250 ml 脱水利尿,全日静脉输液总量约 3500 ml,常规止吐处理,输液后再静脉推注速尿 20 mg 利尿,继续水化二天。

1.2.2 标本收集及处理:在顺铂静脉滴注结束后分别于 0、15、30、60、120 min,5、10、24、36、48、60、72、96h 从患者对侧上肢抽取静脉血 2 ml,肝素抗凝,分离血浆,置 - 20℃ 冰箱待测。

1.2.3 样品制备及检测:精密量取肝素抗凝血浆 0.5 ml,加入 0.5 %碳酸钠溶液 0.5 ml,内标物氯化镍溶液(92.3 μg/ml) 40 μl,再加新鲜配制的 5 %DDTC 的氢氧化钠溶液 70 μl,涡旋震荡 15 秒,37℃ 水浴保温 30 min,冷却至室温,反应液用 2 ml 乙醚提取,涡旋震荡 5 min,3000r/min 离心 6 min(3000r/min),吸取醚层,37℃ 水浴中挥干,残渣以 200 μl 氯仿溶解,取 5 μl 进样。

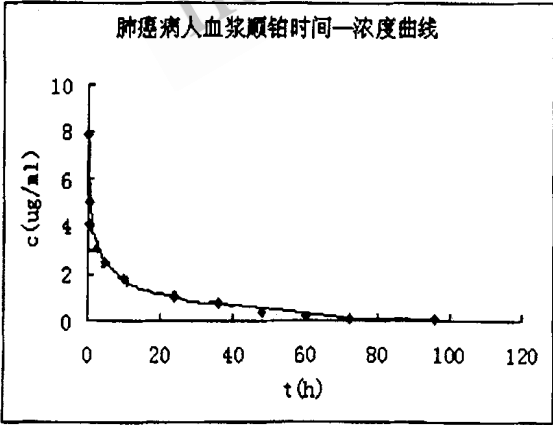
1.2.4 色谱条件:色谱柱:HP ODS Hypeysil5 μm I 2.5 cm × 4 mm,检测波长:254 μm;流动相:甲醇:水 = 75:25;流速:1.0 ml/min;灵敏度:0.05 - 0.01 AUFS;最低检测限:0.05 AUFS。

2 结果

患者在接受静脉滴注顺铂后,血药浓度迅速下降,60 - 90 min 后下降变缓。清除缓慢,至 96h 仍可测得微量。以测得的血药浓度数据绘图,并经计算机拟合,得出顺铂在肺癌患者体内的代谢模式为开放二室模型,平均药时曲线见图,其主要药代动力学参数见表 1。

表 1 肺癌病人血浆顺铂的药代动力学参数(n = 6)

α	t _{1/2α}	β	t _{1/2β}	K ₁₀	K ₁₂	K ₂₁	V _(c)	AUC
(/h)	(h)	(/h)	(h)	(/h)	(/h)	(/h)	(L)	(μg/L·h)
3.2924	0.3191	0.0385	41.1782	0.1066	1.6667	1.5574	24.9594	3.8804



3 讨论

3.1 由于顺铂在 254nm 处紫外吸收很低,为提高检测灵敏度,故在柱前将顺铂与 DDTC 进行衍生化反应,生成在 254 μm 波长处有强吸收的衍生物,DDTC 是一种金属螯合剂。以 5 %碳酸钠 0.5 ml 加入血样主要目的在于提供一个 pH7-9 的碱性环境,因为 DDTC 在 pH<7 的条件下即可能从水溶液中结晶析出。

3.2 本实验对血浆中顺铂提取溶剂的品种、流动相的比例进行了系统的考察,文献报道采用氯仿提取衍生物 Pt(DDTC),但在操作过程中发现,用氯仿提取较易乳化,且分层后处于试管下层,操作较麻烦,故我们改用乙醚提取,无乳化现象,分层迅速,挥发较快,操作简便。在实验中我们还发现,流动相中甲醇与水的比例直接影响峰型及出峰时间,甲醇比例大,出峰快,峰型尖锐,但与其他杂质分离不好;甲醇比例减小,出峰时间延长,峰型平坦。经过反复比较,我们选择了甲醇:水 = 75:25 的比例,出峰时间适中,与其他杂质分离较好。

3.3 既往研究报告^[2,3,4]显示,顺铂在肿瘤病人体内的药代动力学参数差异较大。我们用衍生化高效液相色谱法得出大剂量顺铂在肺癌患者体内的代谢模式为开放二室模型,测得的分布相半衰期 t_{1/2α} 为 18.606 min,消除相半衰期 t_{1/2β} 为 41.1782h。

顺铂在体内消除十分缓慢,为防止蓄积中毒,给药间隔时间要长,按经 6.64 个半衰期体内药量完全消除计算,顺铂在体内完全消除需 3 周时间,故治疗周期应间隔 3 周以上。

3.4 实验中我们发现,女性患者的血药浓度明显低于男性患者,由于病例数不多,有待于进一步研究。

大剂量化疗可以明显提高肿瘤的治疗效果,顺铂是较理想的大剂量化疗药物之一,开展大剂量顺铂的药代动力学研究,对于预测药物的毒性反应,进一步为临床合理用药提供理论依据具有一定实际意义。

参考文献

- 1 Augey V., et al. High-performance liquid chromatographic determination of cis-dichlorodiammineplatinum in plasma ultrafiltrate. Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis. 13(9):1173-8, 1995 Aug.
- 2 Bajorin Df, et al. Pharmacokinetics of cis-diamminedichloroplatinum after administration in hypertonic saline. Cancer Res 1986;46:5969.
- 3 Gullo JJ, et al. Pharmacokinetics and Protein binding of cis-dichlorodiammine platinum administered as one hour or as a twenty hour infusion. Cancer Chemother Pharmacol. 1980;5:21.
- 4 张玫等,顺铂的临床药代动力学研究.中华肿瘤杂志 1992;14(1):67.

收稿日期:2002 - 02 - 12