

生物样品中抗甲状腺药物浓度测定及其临床意义

沈小庆,高梅仙(浙江大学医学院附属儿童医院,浙江 杭州 310003)

中图分类号:R977.14;R969.11

文献标识码:A

文章编号:1007-7693(2003)05-0371-03

长期服用抗甲状腺药物是目前治疗甲状腺功能亢进症(简称甲亢)主要采取的方法,临床常选用的抗甲状腺药物有丙硫氧嘧啶(PTU)、甲巯咪唑(MMI)、卡比马唑(甲亢)平等,这类药物临床使用中发现其疗效个体差异大、不良反应发生率高。通过对生物样品中抗甲状腺药物浓度测定,寻求该类药物的药代动力学特点、作用方式,指导临床合理用药。

1 生物样品中抗甲状腺药物含量测定方法

生物样品因其干扰成分复杂、被测药物含量低等特点,常规检测方法难以测定。已报道的生物样品中抗甲状腺药物含量测定方法有薄层色谱法、放射免疫测定法^[1,2]、气相色谱法^[3,4]。应用最广泛、报道最多的为高效液相色谱法(HPLC),现将文献报道的生物样品中抗甲状腺药物浓度HPLC测定方法及特点进行总结比较,结果见表1。

表 1 生物样品中抗甲状腺药物浓度 HPLC 测定方法

Tab 1 Determination of thyreostatic drug in biologic sample by HPLC

生物样品名称	被测药物名称	前处理方法	色谱柱	流动相	检测波长	线性范围
血浆 ^[5]	PTU	二氯甲烷萃取	Chromspher C ₁₈ (250 × 4.6 mm)	Pic B-7: 1 % 醋酸: 甲醇 (40: 45: 15)	300 nm	0.1 ~ 15 μg/ mL
甲状腺 血清 ^[6]	MMI	10 %高氯酸沉淀	C8 柱(300 mm × 4.6 mm)	甲醇: 0.5 %醋酸(1: 99)	254 nm	最低检测限为 0.01 mmol/ L
血浆 ^[7]	PTU	氯仿萃取	Spheri-5 , RP-18 (250 mm × 4.6 mm)	甲醇: 0.05 mol/ L 磷酸缓冲液(30: 70 ,pH7.4)	214 nm	0.04 ~ 3 μg/ mL
血清 ^[8]	PTU	在酸性条件下氯仿异丙醇混合溶剂提取	Y WG-C ₁₈ (250 mm × 4.6 mm)	含 8 %乙腈的 0.025 mol/ L 磷酸二氢钾水溶液	272 nm	0.1 ~ 4 μg/ mL
血清、甲状腺组织 ^[9]	PTU	钨酸钠沉淀法	Y WG-C ₁₈ (250 mm × 4.6 mm)	乙腈: 水(140: 860)	272 nm	最低检测限为 0.025 μg/ mL
血浆 ^[10]	PTU	氯仿: 异丙醇(9: 1)提取	Ultrasphere- ODS(250 mm × 4.6 mm)	甲醇: 水(30: 70)	254 nm	最低检测限为 0.01 μg/ mL
血清 ^[11]	MMI	含 0.25 %正辛醇氯仿溶液提取	Dupont Zorbax C8 柱 250 mm × 4.6 mm	甲醇: 水(20: 80)	254 nm	0.05 ~ 1.2 μg/ mL
血浆、甲状腺 ^[12]	MMI	10 %高氯酸沉淀	Zorbax C8 柱 250 mm × 4.6 mm I. D	甲醇: 0.5 %醋酸(1: 99)	250 nm	血浆为 0.0386 μmol/ L; 甲状腺组织为 0.2316 μmol/ kg
尿 ^[13]	PTU、MMI	液液萃取	C ₁₈ 柱 250 mm × 4.6 mm	甲 醇 与 0.02 mol/ L KH ₂ PO ₄ 梯度洗脱		
血浆 ^[14]	PTU	柱切换法,预处理柱为 C ₁₈ 液相保护柱 (30 mm × 6 mm)	Hypersil ODS 柱(150 mm × 5 mm)	预处理流动相为 0.2 mol/ L 醋酸水溶液;分析流动相为甲醇: 水(25: 75)	300 nm	最低检测限为 0.05 μg/ mL
牛血清 ^[15,16]	硫氧嘧啶、甲基硫氧嘧啶、苯基硫氧嘧、MMI	液液萃取	LiChrosorb (250 mm × 4 mm I. D.)	RP-18 甲醇与 0.025 mol/ L 磷酸缓冲液(pH3)梯度洗脱	测定 MMI 时 258 nm; 其余为 276 nm	0.2 ~ 8 μg/ mL

2 生物样品中抗甲状腺药物含量测定的临床意义

2.1 药动学研究

PTU 口服吸收快,半衰期短,服药后血药浓度变化范围较大,患者接受 PTU 治疗后疗效个体差异大。徐国宾等^[8]测定 6 例初发甲亢患者体内 PTU 药动学参数:吸收速率常数(K_a)与消除速率常数(K)分别为(4.534 ± 5.553) h⁻¹与(0.947 ± 0.314) h⁻¹;分布半衰期(t_{1/2(α)})与消除半衰期(t_{1/2})分别为(0.330 ± 0.213) h 与 0.792 ± 0.231 h;达峰时间(T_p)与血峰浓度(C_p)分别为(0.68 ± 0.31) h 与(6.04 ± 1.30) μg/ mL;药时曲线下面积(AUC)为(12.67 ± 4.61) h × μg/ mL,这些参数标准差均较大,正反映了这一点。李华^[17]等进一步研究得出,PTU 血 C_p与 AUC 呈正相关(r = 0.9028, P < 0.001, y = - 0.6651 ± 2.084 x),只需取 1 次血便可推算出 AUC,这对指导临床用药,研究药代与药效的关系具有重要意义。

2.2 量效学研究

MMI 是治疗甲亢常用药物,以前认为 MMI 剂量为 30 ~ 40 mg/ d,分次服药,临床使用^[18,19]中发现小剂量一次顿服,也取得相同疗效。MMI 疗效取决于甲状腺内 MMI 浓度,只有进入甲状腺内的 MMI 才发挥治疗作用。黄国良等^[12]报道了 MMI 剂量、服药方法与其甲状腺内 MMI 浓度的关系,结果显示,MMI 剂量从 5 ~ 40 mg/ d,血 MMI 浓度随剂量增加而增加,甲状腺内 MMI 浓度在 MMI 剂量 5 ~ 15 mg/ d 时,也随剂量增加而增加,当 MMI 剂量达 15 mg/ d 时,甲状腺内

MMI 浓度基本达最高值,以后剂量再增加,甲状腺内 MMI 浓度增加甚微,这说明甲状腺对 MMI 的摄取存在饱和现象,每日一次顿服 MMI 15 mg 是治疗甲亢最理想的给药方法。

近年采用颈前涂敷给药方式治疗 Graves' 病,取得理想效果。有人^[6]比较了不同的治疗方式(外敷给药、口服给药、手术治疗)对 Graves' 病的疗效,结果显示,外敷组甲状腺内 MMI 浓度高于口服组,血清中 MMI 浓度明显低于口服组,外敷组的疗效高于口服组,且不良反应较小,说明了外敷法给药是一种治疗 Graves' 病可供选择的方式。

2.3 通过胎盘程度考察

据报道^[20],妊娠妇女甲亢的发生率在 0.05 % ~ 0.2 %,普遍认为,甲亢与妊娠并存是影响胎儿发育的原因之一,故妊娠甲亢妇女应选择抗甲状腺药物治疗,MMI 和 PTU 均可较快穿过胎盘,MMI 较 PTU 分子量小,脂溶性高,血浆蛋白结合率少,故更易通过胎盘屏障。有人研究发现 60 % ~ 80 % 的 PTU 在血中与白蛋白结合,在一定程度上限制了 PTU 通过胎盘,所以 PTU 被认为妊娠期甲亢患者的首选用药。冯琦等^[21]对 9 例必须行中期引产的妇女顿服不同剂量 PTU 后,进行了孕妇末梢血、胎心血和胎儿甲状腺组织中 PTU 浓度测定,同时测定了胎儿甲状腺过氧化酶(TPO)的活性,结果表明 PTU 可迅速通过胎盘,并在胎儿甲状腺中高度聚集,胎儿血 PTU 浓度与孕妇同期血 PTU 浓度呈正相关,胎儿甲状腺中 PTU 含量受母血 PTU 峰浓度和母亲服药时间的影响。对长期服 PTU 的孕妇同时测定母血 PTU 稳态浓

度和顿服后血峰浓度两项指标,可估计胎儿血及甲状腺中 PTU 含量。在孕妇血 PTU 浓度达最大治疗效果的最低药物浓度(4 μ g/mL)时,PTU 对胎儿甲状腺组织的 TPO 活性无影响。

2.4 药物通过乳汁分泌情况研究

一直认为,抗甲状腺药不可给予哺乳期甲亢患者,因其可能对婴儿有害,故该类患者常采用手术治疗,但有人研究发现^[22],口服 400 mg PTU 后,1.5 h 后血清 PTU 浓度为 7.7 μ g/mL,而乳汁中 PTU 浓度 0.7 μ g/mL,收集 4 h 的乳汁,仅含 PTU 90 μ g,相当于口服剂量的 0.025%。故可以认为 PTU 在母乳中并不聚集,哺乳期甲亢患者服推荐剂量 PTU 对婴儿无影响。MMI 比 PTU 脂溶性高,可能其在乳汁中的浓度较接近于母体血清浓度,但这方面研究目前尚无。

2.5 体内代谢方式研究

尽管 MMI 和 PTU 对甲状腺的抑制作用相似,但两者在体内的代谢产物有明显不同。一项研究表明^[13],PTU 口服后,在 0~2.6 h 内尿中 85.8% 以 PTU-葡萄糖苷酸,5.5% 以 PTU 硫酸盐排泄,随着时间的推移,PTU-葡萄糖苷酸代谢产物比率减少,PTU 硫酸盐比率增加,PTU 原形在尿中几乎不存在;而口服 MMI 后,尿中 79.2% 以原形 MMI 排泄,MMI 硫酸盐的比例仅为 2.1%,另一种不知名的代谢产物所占比例为 18.3%,这个研究说明两者在体内的代谢形式不同。

3 结论

HPLC 法是生物样品中测定抗甲状腺药物浓度最常用的方法,通过对生物样品中抗甲状腺药物浓度测定,研究该类药物的药动学特点及作用规律,为临床合理用药提供科学依据。研究证明:甲状腺对 MMI 的摄取存在饱和现象,每日一次顿服 MMI 15 mg 是治疗甲亢最理想的给药方法;颈前涂敷给药 MMI 治疗 Graves' 病,疗效好,不良反应小;口服 400 mg PTU 后,1.5 h 后乳汁中 PTU 浓度仅为血清 PTU 浓度 1/10,哺乳期甲亢患者服推荐剂量 PTU 对婴儿无影响,而 MMI 在该方面的报道尚无,有待进一步的研究。

参考文献

[1] Cooper DS, Bode HH, Nath B, *et al.* Methimazole pharmacology in man: studies using a newly developed radioimmunoassay for methimazole[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1984, 58(3): 473.

[2] Sato K, Mimura H, Kato S, *et al.* Serum propylthiouracil concentration in patients with Graves' disease with various clinical course[J]. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1983, 104(2): 189.

[3] Pensabene JW, Lehotay SJ, Fiddler W. Method for the analysis of thyrostatics in meat tissue using gas chromatography with nitrogen phosphorus detection and tandem mass spectrometric confirmation[J]. *J Chromatogr Sci*, 2001, 39(5): 195.

[4] Batjoens P, De Brabander HF, De Wasch K. Rapid and high-performance analysis of thyrostatic drug residues in urine using

gas chromatography-mass spectrometry[J]. *J Chromatogr A*, 1996, 750(1-2): 127.

- [5] Rosseel MT, Lefebvre RA. High-performance liquid chromatographic determination of propylthiouracil in plasma[J]. *Chromatography*, 1990, 507: 247.
- [6] 孙怀玉,朱晨,崔小平. HPLC 法比较不同给药方式对 Graves 病的疗效[J]. *山东医科大学学报*, 2000, 38(2): 218.
- [7] Cannell GR, Williams JP. Selective liquid chromatographic assay for propylthiouracil in plasma[J]. *Chromatography*, 1991, 564: 310.
- [8] 徐国宾,朱立华,李淑葵,等. HPLC 测定初发甲亢病人体内丙基硫氧嘧啶药代动力学参数[J]. *中国药理学杂志*, 1993, 28(2): 93.
- [9] 冯琦,高妍,徐国宾. 改良 HPLC 法测定血清及甲状腺组织内丙基硫氧嘧啶浓度[J]. *北京医科大学学报*, 1996, 28(5): 399.
- [10] 黄英,曾经泽,魏松全. 反相高效液相色谱法测定人血浆中丙基硫氧嘧啶浓度[J]. *华西药理学杂志*, 1989, 4(1): 17.
- [11] 嵇扬,李国秀,祝汇江,等. 应用高效液相色谱法分析血清中甲疏咪唑浓度[J]. *药物分析杂志*, 1990, 10(1): 48.
- [12] 黄国良,张闾珍,余耀远,等. 他巴唑不同疗法对 Graves 病甲状腺内他巴唑浓度的影响[J]. *福建医学院学报*, 1991, 25(3): 218.
- [13] Taurog A, Dorris ML. Propylthiouracil and methimazole display contrasting pathways of peripheral metabolism in both rat and human[J]. *Endocrinology*, 1988, 122(2): 592.
- [14] 穆林,王卓,胡晋红. 柱切换 HPLC 法测定血浆中的丙基硫氧嘧啶[J]. *第二军医大学学报*, 2000, 21(5): 493.
- [15] Moretti G, Betto P, Cammarata P, *et al.* Determination of thyrostatic residues in cattle plasma by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection[J]. *Chromatogr*, 1993, 616: 291.
- [16] Buick RK, Barry C, Traynor IM, *et al.* Determination of thyrostat residues from bovine matrices using high-performance liquid chromatography[J]. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*, 1998, 720(1-2): 71.
- [17] 李华,高妍,许国兵,等. 丙基硫氧嘧啶药代动力学与抗甲状腺作用的关系[J]. *中华医学杂志*, 1992, 72(9): 567.
- [18] 吴文迅,张文霞. 他巴唑日剂量顿服治疗甲状腺功能亢进疗效观察[J]. *河南医药信息*, 1998, 6(10): 47.
- [19] 金丹娜. 小剂量他巴唑每日一次顿服治疗甲亢 144 例疗效观察[J]. *广东药学*, 1999, 9(2): 49.
- [20] 段丽琴. 妊娠甲亢与甲低的诊断和处理. 国外医学妇幼保健分册, 1998, 9(1): 31.
- [21] 冯琦,高妍,李华,等. 孕妇服用丙基硫氧嘧啶对胎儿血药浓度及甲状腺的影响[J]. *中华内科杂志*, 1996, 35(5): 295.
- [22] Jens P. Kampmann, Klaus Johansen, Jens Møhlholm Hansen, *et al.* propylthiouracil in human milk[J]. *Lancet*, 1980(5): 736.

收稿日期: 2002-08-02