

急进与久居高原者血糖、血脂和电解质变化对复方甲基异噁唑片药动学影响

高芬, 冯喜英, 杜发茂(青海大学附属医院呼吸科, 西宁 810001)

摘要: 目的 研究急进与久居高原者血糖、血脂和电解质含量变化对复方甲基异噁唑片药动学影响。方法 采用高效液相色谱法测定平原、急进高原和久居高原3组2个群体健康汉族男性青年志愿者口服单剂量复方甲基异噁唑片前后15个时间点血浆药物浓度。应用全自动生化仪测定3组血糖、血脂和电解质含量。采用DAS 2.0和SPSS 13.0统计软件计算3组受试者口服复方甲基异噁唑片后磺胺甲噁唑的药动学和血糖、血脂和电解质参数。结果 急进高原组和久居高原组受试者的药动学参数 K_e 、MRT、 $t_{1/2}$ 、Cl与平原组相比有显著性差异,急进高原组 $t_{1/2}$ 、V与久居高原组相比有显著性差异。久居高原组血糖和血脂含量高于平原组和急进高原组,载脂蛋白含量A则显著减少(P 均 <0.01)。急进高原组K含量增加,与平原组相比有统计学意义($P<0.05$)。久居高原组Cl和Ca与急进高原组相比差异显著(P 分别 <0.05 和 0.01),急进高原组与久居高原组P均低于平原组($P<0.01$)。葡萄糖(GLU)和胆固醇(TCH)与 $t_{1/2}$ 正相关,APOA与 $t_{1/2}$ 和V/F负相关($P<0.01$)。K和Ca与AUC正相关(P 分别小于 0.05 和 0.01),与Cl/F和V/F负相关(P 分别小于 0.05 和 0.01)。Cl与V/F负相关($P<0.05$)。结论 急进与久居高原者血糖、血脂和电解质含量变化对复方甲基异噁唑片药动学有显著影响。

关键词: 高原低氧; 药动学; 复方甲基异噁唑片; 血糖; 血脂; 电解质

中图分类号: R969.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2010)03-0239-04

Effects of Blood Glucose, Lipid and Dielectric on SMZCo Pharmacokinetics After Short- and Long-time Exposure to High-altitude

GAO Fen, FENG Xiyang, DU Famao(*Respirative Department, Qinghai University Hospital, Xining 810001, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the effects of blood glucose, lipid and dielectric on SMZCo pharmacokinetics after short- and long-time exposure to high altitude. **METHODS** The young volunteers of healthy male Chinese Hans were divided into three groups: the plain group, the rapid ascent group and the adaptation group. All subjects in this study were treated with a single dose of SMZCo tablets, and their plasma concentration of SMZ were determined by HPLC and the blood glucose, lipid and dielectric were determined by automatic biochemistry instrument. Datas obtained were analyzed by DAS 2.0 and SPSS 13.0 software. **RESULTS** There were significant differences in pharmacokinetics parameters of K_e , MRT, $t_{1/2}$ and Cl comparing the rapid ascent group and the adaptation group with the plain group, and in that of $t_{1/2}$ and V comparing the adaptation group with the rapid ascent group. The blood glucose, and lipid were higher and the APOA and APOB were lower in the adaptation group than the rapid ascent group and plain group ($P<0.01$). The K were significant raised up in the rapid ascent group comparing with the plain group ($P<0.05$). There was significant difference between the adaptation group and the rapid ascent group in Cl and Ca contents. The P contents was stepped down in the rapid ascent group and the adaptation group. There were the positive correlation between TCH, GLU and $t_{1/2}$ ($P<0.05$ or 0.01) and the negative correlation between APOA and $t_{1/2}$, Vz/F ($P<0.01$) and between Cl and Vz/F ($P<0.05$). K, Ca were the positive correlation with AUC ($P<0.05$ or 0.01) and the negative correlation with Clz/F and Vz/F ($P<0.05$ or 0.01). **CONCLUSION** The blood glucose, lipid and dielectric have significant effects on AUC, $t_{1/2}$, Cl and Vz/F of pharmacokinetics of SMZ at high altitude.

KEY WORDS: high altitude; pharmacokinetics; SMZCo; blood glucose; lipid; dielectric

基金项目: 国家自然科学基金(30460149)

作者简介: 高芬, 女, 教授 Tel: (0971)6162533 E-mail: Gaofen6@sohu.com

血糖、血脂和电解质是机体生理活动必须的物质,高原环境对机体的影响使这些物质的含量发生变化,而血糖、血脂和电解质变化又可引起药动学改变。复方甲基异噁唑片是临床常用的抑菌药,在肝脏通过结合反应即乙酰化进行代谢。乙酰化代谢受肝内胞浆酶 N-乙酰基转移酶(N-acetyltransferase, NAT)控制。这个过程是需氧和耗能的。高原低氧使血糖、血脂和电解质含量发生变化,影响能量代谢,使 N-乙酰基转移酶活性降低,复方甲基异噁唑片药动学发生改变。笔者为探讨急进与久居高原者血糖、血脂和电解质含量变化对复方甲基异噁唑片药动学影响做了本研究。

1 试验对象及分组

试验对象均为男性青年,经全面体检身体健康,每组 20 名。

平原组和急进高原组属同一群体,来自陕西咸阳和西安市(海拔 400 m)。受试者在低海拔居住地采样为平原组,在 48 h 内从海拔 400 m 进入海拔 3 780 m(青海省果洛州)为急进高原组。急进高原组平均年龄(20.40 ± 1.05)岁,平均身高(172.30 ± 4.71)cm,平均体重(64.10 ± 6.03)kg。久居高原组来自四川省成都地区(海拔 500 m),移居海拔 3 780 m(青海省果洛州)3 年以上,平均年龄(21.20 ± 1.40)岁,平均身高(172.65 ± 5.42)cm,平均体重(62.70 ± 8.13)kg。急进高原组与久居高原组志愿者的身高、体重和年龄经统计学处理差异无统计学意义。实验前 2 周及实验期间未服用其他任何药物。实验期间统一食宿。本试验经青海医学院伦理委员会批准,志愿者签订知情同意书。

2 实验方法

2.1 血糖、血脂和电解质含量测定

检测方法:平原组、急进高原组和久居高原组均于实验当日晨 7:30(服药前)采集空腹静脉血 8 mL,分离血浆置液氮罐,用日本 AU-2700 OLYMPUS 全自动生化仪测定。

检测指标:葡萄糖(GLU),胆固醇(TCH),血清甘油三脂(TG),高密度脂蛋白胆固醇(HDL),低密度脂蛋白胆固醇(LDL),载脂蛋白 A(APOA),载脂蛋白 B(APOB),钾(K),钠(Na),氯(Cl),钙(Ca),磷(P),镁(Mg)。

2.2 磺胺甲噁唑的测定方法

2.2.1 采集标本 3 组均于实验前晚 7 时起禁食,

次日晨 8 时空腹口服复方甲基异噁唑片 3 片,用 150~200 mL 温开水送服;于服药前和服药后 0.25, 0.5, 0.75, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0, 12.0, 24.0, 36.0, 48.0 h 采血 4 mL 置于肝素试管中,分离出血浆,液氮中保存待测。平原组在低海拔地区第 1 次服药到急进高原后服药,间隔时间 120 h。

2.2.2 标本测定 采用高效液相色谱仪(型号 10A,日本岛津公司)测定样本复方甲基异噁唑片浓度。磺胺甲噁唑对照品由中国药品生物制品检定所提供(批号:100025-199503,纯度:99.5%)。复方甲基异噁唑片由广州白云山制药总厂生产(批号:1050003),规格:磺胺甲噁唑 400 mg·片⁻¹,甲氧苄胺嘧啶 80 mg·片⁻¹。色谱条件:流动相:乙腈-水-冰乙酸-三乙胺(38:62:0.4:0.3);色谱柱:Extend C₁₈ (250 mm×4.6 mm, 5 μm);流速:1.0 mL·min⁻¹;检测波长:240 nm;柱温:室温;进样量:10 μL。

2.2.3 标准曲线制备及最低定量浓度测定 取离心管数支,分别精密加入不同量的磺胺甲噁唑标准液后以氮气流吹干,加入空白血浆 0.3 mL,涡旋 1 min,配成含磺胺甲噁唑分别为 1, 5, 10, 20, 40, 80, 120, 160 μg·mL⁻¹的标准血浆,每种浓度做 5 份样品,进样分析并记录色谱图,以平均峰面积(A)对血药浓度(C)作回归计算,得回归方程 $A = 7\,768\,C - 1\,584$ ($r = 0.999\,8$)。按上述条件测得磺胺甲噁唑在血浆中的最低定量浓度为 1 μg·mL⁻¹ ($S/N=10$, $n=5$, $RSD=6.83\%$)。

通过标准曲线制备及最低定量浓度测定、精密度试验、回收率试验和冻融试验对分析方法的验证,证明建立的血浆中磺胺甲噁唑的 RP-HPLC 测定法,标准曲线线性关系良好;最低定量浓度为 1 μg·mL⁻¹;高、中、低 3 种浓度的日间和日内变异符合生物药物分析的要求。

2.3 数据分析

采用 DAS 2.0 软件(药动学常用软件)计算平原组、急进高原组和久居高原组口服复方甲基异噁唑片后磺胺甲噁唑的药动学参数,进行对数转换后进行方差分析。应用 SPSS 13.0 统计软件对 3 组受试者的血糖、血脂和电解质含量检测结果进行分析,计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较应用方差分析,与药动学指标作直线相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 血糖、血脂和电解质含量

3.1.1 血糖 久居高原组血糖含量显著高于平原组和急进高原组($P<0.01$), 急进高原组高于平原组

表 1 平原组、急进高原组与久居高原组血糖和血脂含量比较($n=20, \bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of the blood glucose and lipid among the three groups ($n=20, \bar{x} \pm s$)

组别	GLU/ mmol·L ⁻¹	TCH/ mmol·L ⁻¹	TG/ mmol·L ⁻¹	HDL/ mmol·L ⁻¹	LDL/ mmol·L ⁻¹	APOA/ g·L ⁻¹	APOB/ g·L ⁻¹
平原组	4.01±0.43	2.13±0.70	1.01±0.45	0.98±0.24	1.79±0.36	1.23±0.08	0.73±0.10
急进高原组	4.43±0.53 ¹⁾	2.35±0.73	1.33±0.57	0.90±0.15	1.81±0.41	1.27±0.10	0.73±0.12
久居高原组	5.32±0.43 ¹²⁾	3.79±1.14 ¹²⁾	2.13±1.06 ¹²⁾	0.98±0.28	2.65±1.01 ¹²⁾	0.91±0.16 ¹²⁾	0.66±0.11 ¹²⁾

注: 与平原组比较, ¹⁾ $P<0.01$; 与急进高原组比较, ²⁾ $P<0.01$

Note: Compared with the plan group, ¹⁾ $P<0.01$; compared with the rapid ascent group, ²⁾ $P<0.01$

3.1.3 电解质 急进高原组 K, Na, Cl, Ca 含量均增加, 仅 K 含量增加与平原组相比有统计学意义($P<0.05$)。相反, 久居高原组 K, Na, Cl, Ca

($P<0.01$)。结果见表 1。

3.1.2 血脂 与平原组和急进高原组相比, 久居高原组 TCH 和 LDL 显著增高, APOA 和 APOB 则显著减少(P 均 <0.01)。结果见表 1。

和 P 均降低, 其中 Cl 和 Ca 与急进高原组相比有显著性差异(P 分别 <0.05 和 0.01), P 急进高原组与久居高原组均显著低于平原组($P<0.01$), 结果见表 2。

表 2 平原组、急进高原组与久居高原组电解质含量比较($n=20, \bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of the dielectric among the three groups ($n=20, \bar{x} \pm s$)

组别	K/ mmol·L ⁻¹	Na/ mmol·L ⁻¹	Cl/ mmol·L ⁻¹	Ca/ mmol·L ⁻¹	P/ mmol·L ⁻¹	Mg/ mmol·L ⁻¹
平原组	3.95±0.39	138.25± 2.22	101.91± 1.87	2.34±0.09	1.42±0.16	0.84±0.06
急进高原组	4.28±0.31 ¹⁾	139.77± 2.38	104.25± 2.12	2.41±0.10	1.19±0.16 ²⁾	0.82±0.04
久居高原组	4.03±0.78	132.27±23.52	97.22±18.23 ³⁾	2.26±0.22 ²⁾	1.09±0.20 ²⁾	0.83±0.19

注: 与平原组比较, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$; 与急进组比较, ³⁾ $P<0.05$

Note: Compared with the plan group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$; compared with the rapid ascent group, ³⁾ $P<0.05$

3.2 药动学参数

急进高原组受试者的药动学参数 K_e 、Cl 显著小于平原组, AUC、MRT、 $t_{1/2}$ 显著大于平原组; 久居

高原组受试者的药动学参数 K_e 显著小于平原组, MRT、 $t_{1/2}$ 显著大于平原组; 急进高原组受试者的药动学参数 $t_{1/2}$ 和 V 显著小于久居高原组。结果见表 3。

表 3 3 组受试者的药动学参数方差分析结果($n=20, \bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of pharmacokinetics parameters among the three groups ($n=20, \bar{x} \pm s$)

组别	$K_e/1 \cdot h^{-1}$	$K_a/1 \cdot h^{-1}$	$AUC_{0-t}/$ mg·L ⁻¹ ·min	$AUC_{0-\infty}/$ mg·L ⁻¹ ·min	MRT_{0-t}/h	$t_{1/2}/h$	T_{max}/h	Cl/F/ L·h ⁻¹ ·kg ⁻¹	V/F/ L·kg ⁻¹	$C_{max}/$ mg·L ⁻¹
平原组	0.077±0.009	2.610±2.278	1 202.48±238.29	1 240.68±255.26	12.06±0.94	9.30±1.11	1.40±0.30	1.01±0.22	13.27±1.73	94.42±15.26
急进高原组	0.069±0.007 ¹⁾	2.496±6.087	1 416.28±202.61 ¹⁾	1 479.29±215.42 ¹⁾	13.15±0.67 ¹⁾	10.37±0.88 ¹²⁾	1.70±1.10	0.83±0.13 ¹⁾	12.35±1.82 ³⁾	91.70±15.30
久居高原组	0.068±0.008 ¹⁾	3.126±1.858	1 298.52±256.00	1 368.77±279.04	13.00±1.01 ¹⁾	11.15±1.53 ¹⁾	1.60±1.10	0.92±0.22	14.65±3.43	98.72±15.69
F 值	7.430	0.148	4.212	4.517	8.951	11.912	0.733	4.334	4.466	1.055
P 值	0.001	0.863	0.020	0.015	0.000	0.000	0.485	0.018	0.016	0.355

注: 与平原组比较, ¹⁾ $P<0.01$; 与久居高原组比较, ²⁾ $P<0.05$, ³⁾ $P<0.01$

Note: Compared with the plan group, ¹⁾ $P<0.01$; compared with rapid ascent group, ²⁾ $P<0.05$, ³⁾ $P<0.01$

3.3 血糖、血脂和电解质与药动学参数相关性分析

GLU 与 $t_{1/2}$ 正相关(P 分别 <0.05 和 0.01)。TCH 与 $t_{1/2}$ 与正相关, APOA 与 $t_{1/2}$ 和 V/F 负相关($P<0.01$)。K 和 Ca 与 AUC 正相关(P 分别 <0.05 和 0.01), 与 Cl/F 和 V/F 负相关(P 分别 <0.05 和 0.01)。Cl 与 V/F 负相关($P<0.05$)。结果见表 4。

4 讨论

高钰琪^{[1]63} 报道, 在低氧初期, 血糖升高, 1~2 d

后开始下降, 而笔者的研究结果显示, 在相同的饮食条件下, 急进高原组血糖显著高于平原组, 久居组血浆血糖含量高于急进高原组, 提示随着在高原停留时间延长, 血糖呈递增性升高, 这可能是由于高原低氧使糖代谢酶类活性降低, 糖耐量降低, 使血糖升高^[2]。与高钰琪报道不一致的原因可能与研究对象、海拔高度及膳食不同等因素有关。

本研究发现, 久居高原组 TCH 和 LDL 含量增

表 4 血脂、电解质、血糖、肝、肾功能与药动学参数相关性分析

Tab 4 Correlation of the blood glucose, lipid and dielectric with the pharmacokinetics of SMZCO

生理参数	药动学参数								
	Ke	Ka	AUC	MRT _{0-t}	$t_{1/2Z}$	T_{max}	Cl/F	V/F	C_{max}
GLU	-0.221	0.034	-0.014	0.100	0.356 ²⁾	-0.132	0.004	0.245	0.038
K	-0.118	-0.120	0.354 ²⁾	0.241	0.110	0.227	-0.358 ²⁾	-0.351 ²⁾	0.128
Cl	-0.009	-0.075	0.199	0.079	0.014	0.111	-0.223	-0.293 ¹⁾	0.104
Ca	-0.038	-0.046	0.381 ²⁾	0.192	-0.026	0.198	-0.393 ²⁾	-0.503 ²⁾	0.152
P	0.119	0.040	-0.106	-0.178	-0.203	-0.254	0.113	-0.057	0.009
TCH	-0.194	0.094	-0.004	0.170	0.349 ²⁾	-0.022	-0.022	0.232	0.082
TG	-0.044	0.012	-0.048	-0.038	0.077	0.009	0.012	0.081	0.003
LDL	-0.084	0.059	-0.028	0.069	0.255	-0.047	0.025	0.206	0.134
APOA	0.233	-0.077	0.121	-0.079	-0.357 ²⁾	0.031	-0.103	-0.393 ²⁾	0.140
APOB	0.173	-0.100	-0.138	-0.090	-0.108	-0.079	0.142	0.053	-0.219

注: ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$

Note: ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$

加, APOA 和 APOB 减少, 其机制为高原低压低氧环境使脂肪合成酶活性减弱, 分解酶活性增强, 糖原异生受抑, 血脂升高^[3]。但崔建华等^[4]研究资料显示, 急进高原组血脂升高, 久居(半年)高原组血脂降低, 这可能与本组研究现场海拔高度(3 780 m)低于崔建华报道的海拔高度(5 380 m)有关。

急进高原后除 P 显著减少外, 其余电解质均增加, 但仅 K 增加有统计学意义, 与国外学者^[5]的报道一致; 结合急进组红细胞数和血红蛋白量减少, 血间接胆红素增加等指标综合考虑, K 含量增加可能是红细胞破坏之故。

久居高原组电解质均减少, 其中 Cl、Ca 和 P 的减少与平原组和急进高原组有显著性差异。有关高原环境对 Cl 含量影响的文献报道极少, 其发生机制和意义有待于进一步研究。高原环境下 Ca 的降低与 pH 值趋向碱性、钙离子向细胞内转移有关, 此点与文献^[4]报道一致。急进高原组和久居高原组 P 均显著减少, 这与高钰琪^{[1]220}报道的“从平原进入高原, 血磷似有逐渐增加的趋势”结果不同。

平原受试者急进高原后, 复方甲基异噻唑片药动学特征发生明显的变化: 药物吸收程度增大, 清除率降低, 半衰期延长。久居高原组 $t_{1/2}$ 和 V/F 显著大于急进高原组, 显示 $t_{1/2}$ 随在低氧环境停留时间延长逐渐延长, 与秘鲁 Ritschel^[6]报道的急进高原组口服乙酰唑胺后 Cl 增加, MRT 和 Vd 减少有差异。原因可能为乙酰唑胺和复方甲基异噻唑片的代谢部位和途经不同所致。

本研究中血糖、胆固醇含量与 $t_{1/2}$ 正相关, 与

载脂蛋白含量负相关。Cl、K、Ca 和 APOA 含量减少使 V/F 值增大。K 和 Ca 与 AUC 正相关, 与 Cl/F 负相关。急进高原组 K 浓度升高, 使复方甲基异噻唑片吸收增加, 清除率下降。

本研究结果显示, 高原低压低氧环境下健康人血糖和血脂含量增加, 电解质含量改变, 影响复方甲基异噻唑片药动学特征发生变化: 药物吸收程度增大, 清除率降低, 半衰期延长并随在低氧环境停留时间延长逐渐延长。血糖、血脂和电解质对复方甲基异噻唑片药动学影响的机制尚不清楚, 有待进一步研究。

REFERENCES

- [1] GAO Y Q. High Altitude Pathophysiology(高原病理生理学) [M]. Beijing: The People Health Press, 2006: 63, 220.
- [2] SHAH M B, BRAUDE D, GRANDALL C S, et al. Changes in metabolic and hematologic laboratory values with ascent to altitude and the development of acute mountain sickness in Nepalese pilgrims [J]. Wilderness Environ Med, 2006, 17(3): 171-177.
- [3] KENNEDY S L, STANLEY W C, PANCHAL A R, et al. Alterations in enzymes involved in fat metabolism after acute and chronic altitude exposure [J]. J Appl Physiol, 2001, 90 (1): 17-22.
- [4] CUI J H, ZHANG X Z, HE W F, et al. Changes of blood fat and apoprotein when healthy youth entered to diff-altitude in diff-time [J]. J High Alt Med(高原医学杂志), 1998, 8(3): 38-41.
- [5] VATS P, SINGH S N, KUMRIA, et al. Effect of hypoxia on the circulating levels of essential mineral elements in rats [J]. J Environ Biol, 2001, 22 (4): 277-282.
- [6] RITSCHER W A, PAULOS C, ARANCIBIA A, et al. Pharmacokinetics of acetazolamide in healthy volunteers after short- and long-term exposure to high altitude [J]. J Clin Pharmacol, 1998, 38(6): 533-539.

收稿日期: 2009-02-04