

茶碱的犬药代动力学统计矩分析

第三军医大学二院药理基地 (重庆市 630037) 黄林清 徐传福 周世文 张诗平

房室模型作为药物动力学参数估算普遍使用的方法已沿用多年,但在应用中还存在不少问题,由于常有一个以上的模型与数据相吻合,所以往往可能武断地确定为某一模型,对于参数的估计也常可能带入操作者主观的因素。近年来人们把统计矩的方法引入药物动力学的计算,它不需要预先设定药物在体内的配置属何种模型,只要药物是线性动力学特征,这种方法对任何房室模型都适用,在药物动力学的计算中具有充分的潜力^[1,2]。本文对茶碱在犬中的经时血药浓度用统计矩的方法进行分析,计算出茶碱的药物动力学参数,并将部分参数与房室模型的计算的参数进行了比较。

实验材料

仪器、试剂及试药

全自动荧光偏振免疫分析仪(TD_x):美

国雅培公司产品;茶碱试剂盒,批号:34299 Q100,美国雅培公司产品;氨茶碱注射液,批号:900510,重庆制药六厂产品。

实验用犬:8条,4♀4♂,体重11.6±1.1 kg。

方法和结果

给药方案:犬8条,实验前禁食24 h,静脉注射氨茶碱5 mg/kg(相当于茶碱4 mg/kg),分别于给药后0.17、0.5、2、4、8、12 h从后肢小隐静脉取血0.5 ml,置于肝素化离心管中,2000转/min离心10min,分离血浆待测。

血浆样品的测定:将TD_x进行光路、温度、吸量检查,通过后再作茶碱的校正曲线和质量控制,全部合格后即可进行测定。将待测血浆样品取60 μl,放入TD_x的样品池中,测得茶碱的经时血药浓度,见表1。

表1 茶碱的经时血药浓度(μg/ml)

编 号	取 血 时 间 (h)						
	0.17	0.50	1.00	2.00	4.00	8.00	12.00
1	6.62	3.42	2.75	2.32	1.19	0.50	—
2	9.61	4.85	3.83	3.71	2.41	1.11	0.56
3	31.32	19.05	3.51	3.05	2.26	1.34	0.69
4	10.46	3.30	3.07	2.43	1.70	1.04	0.75
5	10.63	4.92	4.30	3.62	2.70	1.47	0.99
6	9.61	4.23	4.05	3.33	2.46	1.57	1.06
7	32.48	18.50	5.45	3.12	2.64	1.95	1.27
8	10.47	5.00	4.58	3.96	2.95	1.57	1.05
mean	15.15	7.91	3.94	3.19	2.29	1.32	0.91
s	10.42	6.74	0.86	0.59	0.58	0.44	0.25

数据处理：将测得的经时血药浓度数据，用“实用药物动力学程序（3P87）”，在IBM PC/XT计算机上以统计矩的方法和房室模型的方法进行处理，计算出茶碱的药物动力学参数，见表2，房室模型以二室模

型的拟合度最好。并将两种方法计算出的清除速率(Cl_s)、消除半衰期($t_{1/2}$)和药时曲线下面积(AUC)进行成对数据资料t检验，结果表明，两种统计方法求得的 Cl_s 、 $t_{1/2}$ 、AUC均无显著性差异。

表2 茶碱的药物动力学参数

编 号	统 计 矩					二 室 模 型		
	AUC _i ($\mu\text{g/ml}$)·h	AUMC ($\mu\text{g/ml}$)·h ²	MRT h	Cl_s L/h	$t_{1/2}$ h	AUC ($\mu\text{g/ml}$)·h	Cl_s L/h	$t_{1/2}$ h
1	16.88	53.79	3.19	2.37	2.21	15.67	2.55	2.81
2	28.50	148.90	5.22	1.40	3.62	29.36	1.36	3.81
3	42.18	195.24	4.63	0.95	3.21	42.38	0.94	5.23
4	26.62	216.47	8.13	1.50	5.63	28.22	1.42	5.51
5	36.26	267.65	7.38	1.10	5.11	37.58	1.06	5.13
6	37.64	338.14	8.98	1.06	6.22	38.22	1.05	5.84
7	38.46	279.98	7.28	1.04	5.05	40.09	1.00	5.05
8	57.22	480.74	8.40	0.70	5.82	60.48	0.66	8.35
mean	35.47	247.61	6.65	1.26	4.61	36.50	1.26	5.22
s	11.98	128.18	2.06	0.51	1.43	12.90	0.58	1.61

注：AUMC：血药浓度—时间曲线的一阶矩，MRT：平均驻留时间

讨 论

统计矩的方法引入药物动力学的分析已多年^[3]，但由于某些原因人们仍普遍习惯于运用房室模型的方法，应用中发现它有其固有的缺陷，有时不能用某一模型拟合所有的数据，在处理数据时，常可能渗入操作者主观因素等，都可能对计算结果产生误差。所以近年来人们对统计矩的分析方法在药物动力学中的应用又特别关注。统计矩的分析方法不需事先进行模型的假设，解决了不能用相同房室拟合全部数据的问题，在药物动力学的计算中具有广阔的前景。

本文通过对茶碱的经时血药浓度进行统

计矩分析，以推广该方法在药物动力学分析中的应用，并将用统计矩的方法和房室模型的方法计算出的部分意义相同的参数进行比较，以了解两种处理方法的差异，结果发现，两种处理方法求算出的 Cl_s 、 $t_{1/2}$ 和AUC都无显著性差异(t检验， $P>0.05$)。

参 考 文 献

- 1 Gillespie WR. Clin Pharmacokinet 1991, 20: 253~262
- 2 黄圣凯,陈刚译. 药物代谢动力学. 第二版. 南京药学院, 1984.269.
- 3 Yamaoka K, Nakagawa T, Uno T. J Pharmacokinet Biopharm 1978, 6: 547