

穹、扩张血管增进血流量的作用。对带血管或吻合血管皮瓣有预防血管危象的作用,而对带蒂皮瓣可增加蒂部血流量,为皮瓣成活提供物质基础。

3. 复方丹参注射液具有不同程度的阻抗 α -肾上腺素能受体作用,即可扩张周围血管,同时能改变红细胞压积、降低血小板聚集性和血浆粘稠,改善微循环增加皮瓣血流量。

4. 复方丹参注射液能维持皮瓣正常的糖代谢,降低无氧代谢,提高皮瓣对缺血缺氧的耐受能力。这对术后血供明显减少的皮瓣成活至关重要。

5. 文献报道^[2]丹参可阻滞细胞浆内 Ca^{++} 的增多,间接减少 ATP 的降解,使次黄嘌呤代谢产物储积下降,减少氧自由基 O_2^-

的产生从而增强超氧化物歧化酶的活性。综上所述,复方丹参注射液可减低术后皮瓣代谢产物的生成、堆积,增强超氧化物歧化酶活性,有利于清除自由基。

从临床观察皮瓣术后使用复方丹参注射液即使发生皮瓣坏死亦仅在边缘或末端,未发生全层成坏死。所以我们认为凡各类皮瓣术后常规应用复方丹参注射液对皮瓣成活有十分显著功效。且本药应用后未发现有明显肝、肾损害。

参考文献

- [1]阿效诚,等. 中药对超长随意皮瓣成活影响的实验研究. 手外科杂志,1992;2:100
[2]杨太平,等. 肢体缺血再灌注损伤及其保护的实验研究 SOD 活性和 MDA 含量变化. 手外科杂志,1992;4:223

抗肿瘤药物的药代动力学及血浓度测定

丁惠萍 黄平

(湖南省肿瘤医院 长沙 410006)

摘要 本文对常用抗肿瘤药物药代动力学参数及血浓度测定方法的国内研究进展作了概述,为临床合理用药提供参考依据。

关键词 抗肿瘤药物;药代动力学;血浓度测定

The pharmacokinetics and the determination of blood-drug concentration of antineoplastics

Ding Huiping, Huang Ping

(Hunan Tumor Hospital Changsha 410006)

ABSTRACT This article reviews the pharmacokinetic parameters and the progress on the determining method of blood-drug concentration of common antineoplastics in nation. It offers the referencs for clinical rational use of drugs.

KEY WORDS antineoplastics, pharmacokinetics, the determination of blood-drug concentration

抗肿瘤药物的治疗指数低,毒副作用严重。为研究给药时间、方式,充分发挥药物的疗效和降低毒副作用,必须了解药物在体内的吸收、分布、代谢、排泄过程。国外早在70年代就对多种抗肿瘤药物在体液中的各种定量测定方法进行了研究分析^[1]。近年来,国内治疗药物监测(TDM)的兴起,大量文献报道了抗肿瘤药物的体内测定方法,并将这些方法应用于人体代谢过程以及动力学参数的研究,对临床用药和新药的研究起着推动和指

导作用。本文将这类药物作了归纳,着重概括血药浓度测定方法的研究并加以综合报道。

一、药物的主要代谢产物及其药理活性

大多数药物进入体内经代谢酶系统的催化产生氧化、还原、水解或结合等代谢反应。有的代谢产物有药理活性,有的则无活性,而使原药的药效增强或降低。因此,了解药物的主要代谢物及其活性程度,对指导临床合理用药有重要意义。表1为常用抗肿瘤药物的主要代谢物及其活性情况^[2]。

表1 抗肿瘤药物的主要代谢物及其活性

药物	主要代谢物	药理活性
环磷酰胺(CYT)	4-羟基环磷酰胺(4-OH-CYT)	无烷化活性,但有细胞毒作用
	醛磷酰胺	无烷化活性,但有细胞毒作用
	磷酰胺氮芥	有活性(烷化和细胞毒作用)
	4-keto-CYT	失活
	羧基磷酰胺	失活
卡氮芥(BCNU)	氯乙基重氮氧化物	有烷化作用
氮烯咪胺(DTIC)	1-甲基-5-氨基-咪唑-4-羧酰胺(MAIC)	中等细胞毒作用
	甲基重氮离子(CH ₃ ⁺ N三N)(MDA)	中等细胞毒作用
	氨基咪唑-4-羧酰胺(AIC)	失活
甲氨蝶呤(MTX)	7-OH-MTX	与肾毒性有关
	2,4-二氨基-7-N ¹⁰ -甲基叶酸(DAMPA)	作用减弱
	MTX的聚谷氨酸衍生物(MTX-Polyglutamates)	有活性
5-氟尿嘧啶(5-Fu)	氟尿三磷(FUTP)	活化
	氟去氧尿-磷(FduMP)	活化
阿糖胞苷(Ara-C)	阿糖胞三磷(Ara-CTP)	活化
	阿糖尿苷(Ara-u)	无活性
b-硫嘌呤(6-MP)	伪核苷酸-b-硫肌苷酸	活化
	b-硫尿酸	无活性
阿霉素(ADM)	阿霉素醇	有活性
	脱氧配基	可能与心脏毒性有关
表阿霉素(EADM)	表阿霉素醇	有活性
	葡萄糖醛酸结合物	

二、药物代谢动力学参数

抗肿瘤药物属于特异性药物,与一般药物不同,它的疗效在很大程度上相关于癌细胞的增殖动力学。有些药物呈现剂量依赖性

毒性,如阿霉素总量超过550mg/m²时,可发生严重的心脏毒性^[3]。因此,了解药物代谢动力学参数,有助于制定合理的给药方案,减少药物毒副作用,以获得最佳治疗效果。

药物代谢动力学参数通常是指高峰血药浓度(C_{max})、坪血药浓度、治疗血药浓度、达峰时间(t_{max})、 $t_{1/2}$ (消除)、 $t_{1/2}$ (分布)、生物利用度(AUC)等。要获得这些参数,血药浓度的测定是关键,常用抗肿瘤药物的药代动力学参数及血浓度测定方法见表 2^[1~2,4~10]。

三、血药浓度测定的方法

由于药物的血浓度都较低,生成的代谢物对原药测定的干扰较大,因此,血药浓度的测定方法特别要求高选择性和高灵敏度,为了满足临床血药浓度跟踪分析的要求,分析方法还必须快速、简便。通常用的方法有分光光度法、荧光法、气相色谱法、高效液相色谱法、薄层扫描法、放射免疫法以及酶免疫法等。

最初用于药物动力学研究的分析方法有放射性同位素标记示踪法和微生物测定法,

这两种方法的优点是不必预先除去蛋白质即可直接测定。紫外分光光度法和荧光法操作简便,但代谢产物往往有干扰,只能用在临床常规分析中,以观察血浓度的相对高低变化,监测临床药效。

放射免疫法、酶免疫法和荧光免疫法的灵敏度高,特异性较好,可直接检测血清中的原药而不必分离代谢产物,但有时需孵化分离等步骤,操作并不简便,其特点是采血量少,可同时进行许多血样的测定。

近年来,随着仪器分析以及自动化技术的高度发展,色谱技术已广泛应用于体内药物分析,其中高效液相色谱法由于灵敏度高,对各种代谢产物分离效果好,操作简便快捷,已成为最广泛的使用方法,可用以研究药物动力学参数及血浓度测定。几种抗肿瘤药物血浓度测定的高效液相色谱法见表 3^[4~12]。

表 2 抗肿瘤药物的药代动力学参数及血浓度测定方法

药物	剂量	给药途径	血浆峰浓度 ($\mu\text{mol/L}$)	血浆半衰期 $t_{1/2}$ (h)	AUC ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$)	监测方法
环磷酰胺	60mg/kg	iv	500	3~10		GC,MS,Col,TLC
苯丁酸氮芥	0.6mg/kg	po	2~6.3	1.5		GC/MS
苯丙氨酸氮芥	0.6mg/kg	iv	4.5~13	1.8		HPLC,Fluor,Col
卡氮芥	1.5~4.25mg/kg	iv	5	1.13		MS,Col
马利兰	16mg/kg(儿童)	po	803±228	2.33		Col
甲氨蝶呤	25~100mg/m ²	ivgtt	1~10	2~3.5		HPLC,Fluor,RIA,EIA,Micro
5-氟尿嘧啶	600mg/m ²	胃左动脉注射		0.22±0.6	9.31±3.44	HPLC,GC,MS,RIA,
阿糖胞苷	30~300mg/m ²	iv	2~50	0.08~0.25		UV,Micro,GC/MS HPLC,GC,GC/MS,Micro
阿霉素	50mg/m ²	快速 iv		27.6±9.1	1.30±0.22	HPLC,MS,TLC,
表阿霉素	45.4mg/m ²	iv		19.63~78.14	0.36~2.24	Fluor,RIA Fluor
博莱霉素	15mg/m ²	iv	1~10 $\mu\text{g/ml}$	4		HPLC
顺铂	100~120mg/m ²	ivgtt		41.13(血浆总铂) 0.35(血浆游离铂)(血浆总铂)	110.07	HPLC,原子吸收法
卡铂	300mg/m ²	ivgtt	31~45.54 $\mu\text{g/ml}$	3.22±2.7	70.83±48.75	HPLC,原子吸收法
足叶乙甙	100mg/次	ivgtt	21.49±1.83 $\mu\text{g/ml}$	5.85		HPLC

注:GC:气相色谱法;MS:质谱法;Col:比色法;TLC:薄层层析法;GC/MS:气相层析-质谱联用法;HPLC:高效液相色谱法;Fluor:荧光法;RIA:放射免疫法;EIA:酶免疫分析;Micro:微生物法;UV:紫外分光光度法。

表3 几种抗肿瘤药物血浓度测定的高效液相色谱法

药物	最低检出浓度	精密度	回收率	实验条件
甲氨蝶呤	0.015 μ g/ml	CV 0.96% (n=10)	90.0~98.3%	柱: Zorbax C ₈ 4.6mm ID×150mm 流动相: 甲醇: 0.01mol/L 磷酸盐缓冲液 (pH7.2) = 16: 84 (v/v) 检测波长: 306nm
5-氟尿嘧啶	0.1 μ g/ml	日内 CV 2.65% 日间 CV 3.0%	日内 96.7% 日间 97.9%	分析柱: YWG-C ₁₈ H ₃₇ (10 μ m) 250×4.6mm 预柱: YWG-C ₁₈ H ₃₇ (30 μ m) 100×4.6mm 流动相: 水: 甲醇: 醋酸缓冲液 (pH6.1) = 93.5: 6: 0.5 内标: 5-溴尿嘧啶 (120 μ g/ml) 检测波长: 250nm
阿糖胞苷	0.05 μ g/ml	CV < 5.3%	86.4%	柱: Ultrasphere TMODS 柱 250×4.6mm, dp5 μ m 流动相: 0.1% 冰醋酸: 0.5mol/L 四丁基溴化铵 = 99: 1 (v/v, pH3.26) 检测波长: 280nm
阿霉素	0.02 μ g/ml	日内及日间 CV 均小于 6%	ADM 103.1% ADM-OH 95.1% ADM-DNE 95.6% DNR 100.5%	柱: Waters 840 型 YWG-C ₁₈ 300×5mm, ID, 10 μ m 流动相: 5mmol H ₃ PO ₄ : 甲醇: 异丙醇: 乙腈 = 8: 7: 3: 2 (pH2.9) 内标: DNR 荧光检测: E _x 254nm, E _m 530nm
顺铂	0.1 μ g/ml	CV < 7.5%	96.65±1.15%	柱: YWG-C ₁₈ H ₃₇ (5 μ m) 150×4mm ID 流动相: 甲醇: 水 = 4: 1 (V/V) 衍生化: 二乙基二硫代氨基甲酸钠 内标: NiCl ₂ 检测波长: 254nm
卡铂	0.5 μ g/ml		92±8%	柱: Bondapak C ₁₈ -300×5mm 流动相: 自制去离子水 检测波长: 229nm
足叶乙甙	0.3 μ g/ml	日内 RSD 3.66-5.09% 日间 RSD 6.54-8.18%	81.68%	柱: DUPONT ZORBAX-ODS 反相柱, 150×4.6mm 流动相: 甲醇: 水 = 55: 45 内标: 苯妥英钠 检测波长: 242nm

参考文献

- [1] 吾敏之. 抗肿瘤药物在体液中的各种定量测定方法. 国外医学药学分册, 1982; 9(1): 29~35
- [2] 韩锐主编. 肿瘤化学预防及药物治疗. 第1版, 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1991: 249~68
- [3] 陈新谦, 金有豫主编. 新编药理学. 第13版, 北京: 人民卫生出版社, 1992: 447
- [4] 陈刚主编. 治疗药物监测理论与实践. 第1版, 北京: 人民军医出版社, 1988: 80~1
- [5] 刘会臣, 赵增顺, 侯晓青, 等. 胃癌患者动脉注射 5-氟尿嘧啶药代动力学研究. 中国临床药理学杂志, 1992; 8(4): 218~23
- [6] 冯文周, 赵香兰. HPLC 法测定阿霉素及其代谢物阿霉素醇、阿霉素酮在肿瘤病人中的血浆、细胞内的药代动力学. 中国临床药理学杂志, 1992; 8(2): 92~101
- [7] 谢雪怡, 宋少章, 韩锐, 等. 表阿霉素临床药理学分析. 中国临床药理学杂志, 1988; 4(1): 6~12
- [8] 张玫, 周陈昌, 籍秀娟. 顺铂的临床药代动力学研究. 中华肿瘤杂志, 1992; 14(1): 67~9
- [9] 刘云英, 孙玉梅, 孙燕, 等. 卡铂临床药代动力学研究. 实用肿瘤杂志, 1990; 5(增刊): 27~9
- [10] 何晓英, 朱运奎, 赵玉喜, 等. HPLC 法测定小细胞肺癌病人血中的鬼臼乙叉甙. 中国医院药学杂志, 1994; 14(5): 199~201
- [11] 陈一, 张海浪. 高效液相色谱法测定甲氨蝶呤的血药浓度. 中华医学检验杂志, 1989; 12(2): 82~3
- [12] 涂飞龙, 卓海通, 陈刚. 用 HPLC 法研究阿糖胞苷在人体中的药物动力学. 中国医院药学杂志, 1991; 11(7): 292~4