

·药理·

维生素 E 微囊兔体内药代动力学参数测定

冯琳 傅军鹏* 王波* 王景祥

(济南军区总医院药理科 济南 250031)

摘要 目的:测定维生素 E 微囊在健康家兔体内的药物动力学参数。方法:6 只健康家兔随机交叉灌胃服用维生素 E 微囊,并用紫外分光光度法测定血浆中的血药浓度。结果:经 PKPB - N1 程序包拟合,药 - 时曲线符合一级吸收的双室模型。动物服用维生素 E 微囊后,血浆中药物 $T_{1/2Ka} = 3.246 \pm 1.667h$, $T_{1/2\alpha} = 7.150 \pm 1.899h$, $T_{1/2\beta} = 38.305 \pm 13.34h$, 达峰时间是 $12.10 \pm 3.807h$, 达峰浓度是 $8.652 \pm 2.404mg/L$, 曲线下面积为 $264.56 \pm 90.69h \cdot mg/L$ 。

关键词 维生素 E 微囊;药物动力学

Pharmacokinetics of Vitamin E microcapsules in rabbits

Feng Lin, Fu Junpeng, WangBo, Wang Jingxiang

(General Hospital of Jinan Command, Jinan 250031)

ABSTRACT The pharmacokinetics of vitamin E microcapsules were studied. Concentration of plasma was determined by UV after ig 100mg/kg Vitamin E of vitamin E microcapsules being given rabbits. The pharmacokinetics of vitamin E fitted to a two - compartment modal with lag time using PKBP - N1 program. The results of vitamin E microcapsules is: $t_{1/2Ka} = 3.246 \pm 1.667h$, $t_{1/2\alpha} = 7.150 \pm 1.899$, $t_{1/2\beta} = 38.305 \pm 13.34h$, $C_{max} = 8.625 \pm 2.404mg/L$; $T_{max} = 12.10 \pm 3.807h$; $AUC_{0-\infty} = 298.36 \pm 80.20h \cdot mg/L$ 。

KEY WORDS vitamin E microcapsules, pharmacokinetics

近年来,对维生素 E (VitE) 的研究不断深入,发现它的作用不仅仅局限于治疗肌营养不良和生育等方面,而是涉及到人体医学的各个领域。它的临床应用范围更为广泛,不但对心肌有明显的保护作用 and 抗动脉粥样硬化的作用,同时对肝脏、肺脏等也有保护作用,还具有抗放射作用。由于 VitE 在空气中易氧化,治疗过程中需长时间给药。我们将 VitE 制成微囊,使其稳定性提高^[1]。本实验通过观察家兔口服 VitE 微囊的血液浓度的经时过程,作出药物动力学参数分析。

一、材料与方法

(一) 仪器与药品

UV - 2101 型紫外分光光度计(日本岛津公司);80 - 2 沉淀离心机(上海手术器材厂);超声波振荡器(上海产);维生素 E 微囊(自制);维生素 E 测定试剂盒(南京建成生物工程研究所);其余化学试剂均为市售分析纯。

(二) 实验动物

新西兰家兔,体重 2.5kg 左右(山东省防疫站中心提供),雌雄不限。

(三) 给药及取样方法

健康家兔 6 只,体重为 2.2 ~ 2.7kg。给药前空腹 12h,灌胃给药,给药量:相当于

* 第二军医大学药学院实习生

VitE 100mg/kg. 在服药前,及服药后 1,2,3,4, 6,9,12,15,18,21,24,32,48h 自耳缘静脉分别取血样 1ml。离心分离出血浆,当天测试。

(四)测定方法

1. 样品预处理与测定 取血浆 0.1ml, 加蒸馏水 0.3ml, 无水乙醇 0.6ml, 旋涡混匀 20s, 使蛋白沉淀, 然后加入正庚烷 1.2ml, 旋涡混匀, 充分抽提 1min, 然后 4000r/min 离心 5min, 分离出上层正庚烷提取液 0.8ml, 依次适时加入 VitE 试剂盒提供的试剂显色后于 533nm 处测吸光度, 1cm 光径比色杯, 无水乙醇调零。

2. 标准曲线 用 VitE 试剂盒提供的

VitE 标准品应用液(12.00mg/L), 分别配制成 1.200, 2.400, 3.600, 4.800, 6.000, 7.200mg/L 的标准系列, 按样品预处理项下操作, 以不同浓度的标准品 VitE 为横坐标, 以其相对应的吸光度值为纵坐标作图, 得到标准曲线 $C = 57.99A - 0.178, r = 0.9998$

3. 回收率 将血浆与 VitE 标准品配成浓度为 1.200, 2.400, 3.600mg/L 溶液, 同样品预处理项下操作, 平均回收率 (%) 为 $82.91 \pm 5.34 (n = 12)$ 。

二、结果

6 只家兔分别取血测定血药浓度, 测定结果见表 1。

表 1 6 只家兔口服维生素 E 微囊后经时血药浓度(mg/L)

时间(h)	血药浓度						\bar{x}	s
	1	2	3	4	5	6		
1	0.024	1.624	0.014	1.319	0.755	0.9305	0.7777	0.66
2	1.367	3.364	0.398	1.852	1.550	1.701	1.705	0.96
3	1.972	5.074	1.014	3.164	3.045	2.940	2.868	1.35
4	3.620	7.568	2.674	3.924	5.246	4.606	4.606	0.69
6	5.747	8.528	3.302	9.777	6.440	6.758	6.759	2.25
9	9.817	9.771	5.154	9.253	6.588	7.176	8.050	1.91
12	9.254	10.177	5.984	8.045	6.484	8.109	8.009	1.59
15	8.736	10.264	5.440	6.968	—	7.852	7.852	1.82
18	6.686	—	5.020	6.077	4.603	6.886	5.854	1.01
21	3.397	4.698	4.197	3.812	—	4.026	4.026	0.48
24	2.144	4.030	2.506	2.992	4.274	3.190	3.189	0.83
32	1.727	3.074	2.208	2.807	4.044	2.778	2.773	0.79
48	—	2.407	1.987	—	2.607	2.451	2.273	0.30

注:—为未取得数据

血药浓度—时间数据用“PKBP - N1”程序计算, 符合具有滞后时间的双室模型。药

—时曲线见图 1。主要药动学参数见表 2。

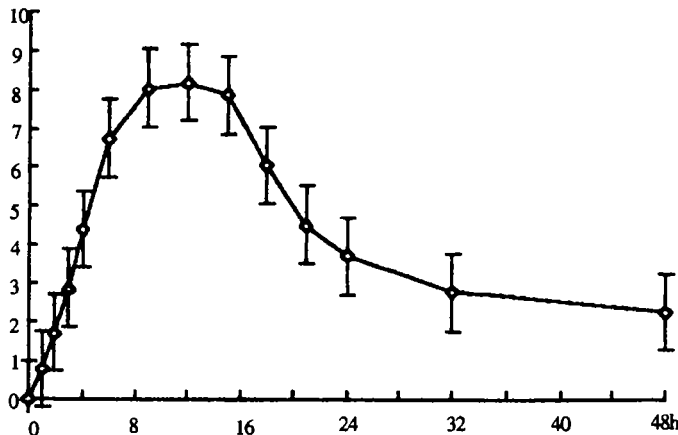


图 1 药 - 时曲线图

表 2 VitE 微囊及纯 VitE 油在家兔体内的药动学参数($\bar{x} \pm s$)

参数	VitE 微囊
$T_{lag}(h)$	2.067 ± 0.6664
$C_{max}(mg/L)$	8.625 ± 2.404
$T_{max}(h)$	12.10 ± 3.807
$t_{1/2Ka}(h)$	3.246 ± 1.667
$t_{1/2\alpha}(h)$	7.150 ± 1.899
$t_{1/2\beta}(h)$	38.305 ± 13.34
Vc/F	9.4033 ± 2.034
$AUC_{0-\infty}(h \cdot mg/L)$	298.36 ± 80.20

三、讨论

由图 1 可以看出, VitE 微囊具有较为平缓的峰值, 且达到较高血浓度的时间长, 从服药后 6 ~ 15h 血药浓度持续在 7mg/L 以上。T_{1/2α} 达 7.15h, 说明维生素 E 微囊在提高维生素 E 的稳定性的同时, 还具有缓释作用。

参考文献

[1] 冯琳, 张红梅, 王景祥. VitE 微囊的制备及其稳定性研究. 中国医院药学杂志, 1997; 17(1): 3

超最小抑菌浓度抗菌药物作用后的多重效应

张铭穷 黄 纯 郭文勇

(解放军第 175 医院 漳州 363000)

摘要 本文综述超 MIC 抗菌药物作用后在体内产生多重效应以及其影响因素。根据近年来的国内外文献报道, 超 MIC 抗菌药物作用后, 细菌的形态结构、表面抗原性等超微结构发生变化, 并且其对上皮细胞的吸附力和毒力下降, 而在细菌由非致死性损伤恢复至正常机能状态的过程中, 亚最小抑菌浓度的抗菌药物虽然不升高杀菌率, 但显著延长细菌的生长抑制时间。细菌形态学的变化不仅减少其对机体的损害, 而且增强了机体免疫系统抗感染的能力; 亚最小抑菌浓度效应符合机体对药物消除的特点, 在治疗学中具有重要意义。但体内抗菌药物作用后多重效应受到机体对药物的处置和病灶的病理生理环境等因素的影响, 此项研究已成为临床药学重要内容之一。

关键词 抗微生物药; 抗菌药物后效应

早在 20 世纪 40 年代, 人们就发现细菌暴露于抗菌药物后出现一定时间的生长抑制。随着认识的加深, 70 年代 McDonald 指出抗菌药物后效应 (post-antibiotic effect, PAE) 为细菌由非致死性损伤恢复至正常机能产生的持续抑制^[1] 以来已引起高度重视, 现成为重要的药效学参数。PAE 可能是由抗菌药物引起对敏感微生物非致死性损伤或药物持续残留靶位产生的。尽管 PAE 的真实机理尚不明确, 无论体内还是体外; 无论对细菌还是对真菌均存在 PAE^[2,3]。PAE 期常伴多重效应, 尤其在体内。

一、微生物的变化

(一) 形态学及超微结构的改变

细菌暴露抗菌药物 (即使低于 MIC 的亚最小抑菌浓度 Subminimal Inhibitory Concentration, Sub-MIC) 时, 其形态学方面受到不同程度影响, 诸如形态结构、抗原性和对上皮细胞吸附作用等改变^[4]。daptomycin 在 1/2-1MIC 时可致尿肠球菌变成杆状, 蜡状芽胞杆菌拉长呈长杆形^[5]; 金葡菌接触利福平后胞壁增厚, 接触大环酯类后出现波浪型外壁及隔膜增厚、体积肿大为正常的 1.5 ~ 2 倍^[6]。电子显微镜下可见金葡菌在双氯西林 PAE 期横壁增多, 铜绿假单胞菌接触亚胺培南后胞内有稠密的电子聚合物。细菌形态学变化反映药物对细菌酶功能的失活状态, 亚胺培南与细菌外层的青霉素结合蛋白 PBP-