

# 截瘫与正常鼠体内头孢唑啉 药物动力学的实验研究

中国康复研究中心 刘 青\* 金学源 马岳珠  
长春市第二人民医院 刘丽卦\*\*

**摘要** 本实验将 20 只雄性 Wistar 大白鼠分为实验和对照两组,实验组制备成急性截瘫模型,两组分别经尾静脉单剂量注射头孢唑啉 250mg,按时采尾静脉血标本。用高压液相法(HPLC)测定血浆中药物浓度。结果,分布相和消除相药物浓度截瘫组均大于正常组,药代动力学参数表示截瘫组中央和周边室的表观分布容积减少, $T_{1/2\beta}$  延长,使分布和消除相血药浓度增加。本文提示:临床上截瘫患者的用药需注意监测血药浓度,尤其对伴有肝肾功能障碍的患者以及应用安全范围较窄的药物时更应慎重。

**关键词** 药代动力学;截瘫

头孢唑啉(先锋霉素 V)是第一代头孢菌素类,临床上已沿用多年,对其药理、毒理及药代动力学的研究已十分明确,但研究该药在截瘫患者体内的代谢,目前国内尚未见报道。

本文采用高压液相色谱法测定血清中药物浓度,研究该药在截瘫鼠体内药代动力学的特点,证明了截瘫鼠与正常鼠血浆中药物浓度和主要药代动力学参数是不同的,从而为急性截瘫患者的药物治疗,提供实验依据。

## 1 材料与方法

**1.1 对象:**Wistar 大白鼠 20 只,雄性,体重 200g 左右,首都医科大学实验动物室提供。

**1.2 药品与试剂:**头孢唑啉(华北制药厂产,批号:94141),头孢唑啉标准品(中国药品生物制品检定所,批号 421-9202),乙酰苯胺内标物(中国药品生物制品检定所,批号:9403),乙腈(黄岩化工厂产,色谱纯级,批号 931202901)。

**1.3 仪器:**岛津高压液相色谱仪 LC7A

泵,SPD7A 紫外可见光检测器,ODS C18 反相色谱柱,长度 4.6mmZD×15cm,直径 5 $\mu$ m,粒度 100 $\text{\AA}$ ,20 $\mu$ l 微量进样器。

**1.4 截瘫鼠模型的制备:**将 20 只大白鼠随机分为二组:实验组和对照组。实验组经戊巴比妥钠腹腔麻醉,在无菌条件下于第 1—2 腰椎处行脊柱破坏手术。切开皮肤及皮下组织,沿棘突切开深筋膜,分离肌纤维,破坏椎板探入脊髓腔内,离断脊髓。术后第一天观察动物,如出现下肢软瘫,膀胱尿储留,并不能自主排尿排便者,为成功截瘫模型。本次模型制备无一例失败。

**1.5 给药方法及标本收集:**受试鼠经尾静脉单剂量注射头孢唑啉 250mg 后,于 0.5、2、4、6、8h 经尾静脉采集血标本。

**1.6 测定方法及色谱条件:**参照中华人民共和国药典 1990 年版 2 部标准方法进行<sup>[2]</sup>。流动相:磷酸氢二钠—枸橼酸钠缓冲液:乙腈(88:12);检测波长 254nm,量程 0.04AUFS,柱温 45℃,流速 1.5ml/分,头孢唑啉保留时间 7.0 分钟。

**1.7 标本的处理:**取血浆 0.5ml 于离心

\* 邮政编码:100077 北京

\*\* 邮政编码:130021 长春

收稿日期:1995-10-18

管中,加入内标物(血浆浓度为 27 $\mu$ g/ml)及 1.5ml 乙腈,振摇 30 秒,离心十分钟(3000r/min)吸取上清液,40 $^{\circ}$ 氮气吹干,用 100 $\mu$ l 甲醇重溶,取 100 $\mu$ l 进样。

1.8 药代动力学参数计算法:中央室分布容积(V1)、周边室分布容积(V2)、清除半衰期( $t\frac{1}{2}\beta$ )、分布相血浆下降半衰期( $t\frac{1}{2}\alpha$ ),消除速率常数( $\beta$ )、分布相速率常数( $\alpha$ )及房室间转移的速率常数  $K_{12}$ 、 $K_{21}$ 、 $K_{10}$ 按文献<sup>[2]</sup>计算。

2 结果

2.1 标准曲线绘制和回收率

2.1.1 配制浓度为 50 $\mu$ g、25 $\mu$ g、12.5 $\mu$ g、6.25 $\mu$ g/ml 的标准溶液,各浓度准确加入内标液(0.2mg/ml)10 $\mu$ l,在上述色谱条件下准确进样 10 $\mu$ l 以血浆头孢唑啉浓度对样品峰高与内峰峰高的比值作图,其直线回归方程为  $Y=0.0715X-0.2945$ ,相关系数为  $r=0.9987$ 。

2.1.2 回收率由下式计算:

回收率% =  $\frac{P1}{P2} \times 100$ 。式中 P1 为标准样品经提取后测定的量,P2 为未经提取标准样品含量,结果列于表 1。样品的回收率在 95.6—104%之间。

表 1 标准样品的回收率

未经提取含量(mg)	提取后含量(mg)	回收率%
50	49	98
25	26	104
12.5	11.95	95.6
6.5	6.25	96.2

2.2 两组动物的血药经时变化

截瘫组和正常组血中药物浓度见表 2。

表 2 截瘫组与正常组血清头孢唑啉浓度

时间(h)	截瘫组	正常组
0.5	18.59 $\pm$ 6.58	12.33 $\pm$ 4.26 *
2	4.56 $\pm$ 1.82	4.01 $\pm$ 1.85 *
4	3.12 $\pm$ 0.7	2.01 $\pm$ 1.87 *
6	2.13 $\pm$ 0.69	1.52 $\pm$ 0.24 *
8	1.27 $\pm$ 0.42	0.9 $\pm$ 0.16 *

$\bar{X}\pm SD$  \* : $P<0.001$

结果证明:两组间血中的头孢唑啉经时浓度不同,于 0.5 小时截瘫组为 18.59 $\pm$ 6.58mg/L,正常组为 12.33 $\pm$ 4.26mg/L,截瘫组高出 6.17mg/L( $P<0.001$ )。用药 8 小时后血药浓度亦有差异,截瘫组为 1.27 $\pm$ 0.42mg/L,正常组为 0.9 $\pm$ 0.16mg/L,截瘫组高出 0.37mg/L( $P<0.001$ )。所得药经时曲线见图 1。

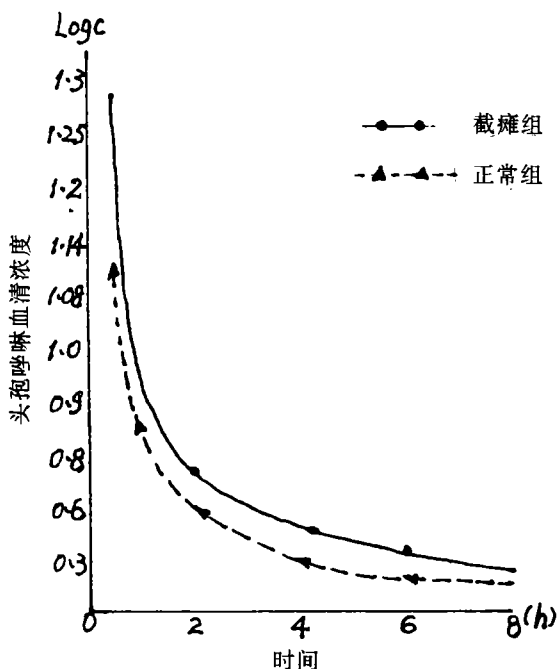


图 1 头孢唑啉血药浓度经时变化曲线

### 2.3 截瘫与正常组主要药代动力学参数见表 3。

表 3 截瘫组与正常组的药动学参数

参数	截瘫组	正常组
$K_{10}^{(h^{-1})}$	0.387	0.122
$K_{12}^{(h^{-1})}$	0.244	0.0194
$K_{21}^{(h^{-1})}$	0.497	0.205
$\alpha(h^{-1})$	0.918	0.896
$\beta(h^{-1})$	0.21	0.238
$T \frac{1}{2} \alpha(h)$	0.754	0.773
$T \frac{1}{2} \beta(h)$	3.3	2.91
$V_1(L/Kg)$	14.25	32.55
$V_2(L/Kg)$	3.08	6.99

根据文献报告<sup>[2]</sup>  $K_{12} + K_{21} \geq 20K_{10}$  时可按一室模型处理。本实验上述参数均小于  $20K_{10}$ , 截瘫组  $K_{12} + K_{21} = 0.741$ , 正常组  $K_{12} + K_{21} = 0.224$ , 故按二室模型处理。药代动力学参数显示, 截瘫组中央室和周

边室( $V_1, V_2$ )分布容积减少, 消除半衰期  $t \frac{1}{2} \beta$  延长, 其他导致药物自中央室转移的参数如  $K_{10}, K_{12}$  略有改变。

### 3 讨论

历来医生们对截瘫患者的用药, 很少

考虑其特殊性,大都采用正常人的常规剂量。事实上截瘫患者由于脊髓中枢损伤,使支配损伤部位以下的肌肉血管及内脏的运动神经和植物神经失去控制,导致神经体液等机体内环境发生变化,从而影响药物在体内的分布、代谢以及药物排出体外。本实验通过截瘫鼠与正常鼠的对比研究,阐明了两者的药代动力学差异。结论如下:

**3.1 截瘫组的分布相药物浓度增高。**药代动力学参数显示中央室和周边室分布容积减少,根据公式:分布容积=剂量/血药浓度,因此分布相血药浓度的增高是分布容积减少所致。我们考虑可能由于损伤部位以下的神经所支配的内脏的血液循环改变,使药物从血浆分布到体内各组织的能力降低。

**3.2 截瘫后可引起头孢唑啉的消除相浓度升高,**如表 3 所示,消除半衰期  $t_{\frac{1}{2}\beta}$  延

长;此外  $K_{10}$ (自中央室消除速率)减少,截瘫组  $K_{12}/K_{21}$  比值为 0.497,而正常组为 0.094,说明截瘫组药物自中央室消除的速度小于正常组。可能由于截瘫部位以下的血液循环不好,使药物消除器官(肝、肾)等功能降低,导致头孢唑啉从细胞外液清除速度减慢。

**3.3 对截瘫患者用药间隔及剂量调整的建议。**

本文虽属动物实验,但也可借以估价截瘫患者的血药浓度变化概况。截瘫组分布相和消除相增加,药代动力学参数表示,表观分布容积减少,消除半衰期延长。提示临床上截瘫患者的用药需注意监测血药浓度,尤其对伴有药物消除器官(肝、肾)功能受损的患者和应用安全范围较窄的药物,以及中毒症状容易和疾病本身的症状混淆的药物,更应慎重。

#### 4 参考文献

- 1 中华人民共和国药典.北京:人民出版社,1990年版(2部):141
- 2 吴莱文主编,治疗药物监测.北京:人民卫生出版社,1989

**A Experimental Study on Pharmacokinetics of Cefazolinum in Rats with Paraplegia/Liu Qing, Jin Xueyuan, Ma Yuezhu, et al//Chinese Journal of Rehabilitation Theory & Practice . —1995,1(1)—28~31**

**Abstract** 20 Wistar male rats were divided into two groups. The experimental group was made the paraplegia model. Both groups were received cefazolinum 250 mg through single-dosed intravenous injection. The concentration was measured by HPLC. The result implied that a). the concentration of cefazolinum in paraplegic group was higher than that in control group either the distributing phase or the eliminating phase ( $p < 0.001$ ); b). the pharmacokinetic parameters showed that the apparent volume of distribution ( $V_1, V_2$ ) was decreased and the elimination half-life ( $t_{\frac{1}{2}\beta}$ ) was more lengthy in paraplegia group. So that the drug concentration increased. The conclusion is that the dose on the patients with paraplegia should be clinically monitored, especially following hepatic and renal disfunction and with the drugs with narrowed safety range.

**Keywords** pharmacokinetics; paraplegia