

# 健康人体内普卢利沙星对多索茶碱药动学的影响

赵松峰\*, 阚全程#(郑州大学第一附属医院药学部, 郑州 450052)

中图分类号 R969.1;R974.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)18-1668-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.18.14

**摘要** 目的:考察健康人体内达稳态时普卢利沙星对多索茶碱药动学的影响。方法:采用高效液相色谱法测定男性健康受试者给药前、后不同时间点多索茶碱的血药浓度。药-时数据用非线性程序 WINNONL IN 拟合,求得药动学参数。结果:多索茶碱在健康人体内呈一级吸收-室开放模型;合用前、后测得多索茶碱的主要药动学参数分别为: $c_{\max}$ ( $10.280 \pm 3.234$ )、( $10.958 \pm 3.934$ ) mg/L,  $t_{1/2\alpha}$ ( $0.218 \pm 0.179$ )、( $0.298 \pm 0.182$ )h,  $t_{\max}$ ( $0.883 \pm 0.458$ )、( $1.222 \pm 0.475$ )h,  $t_{1/2\beta}$ ( $4.770 \pm 3.311$ )、( $5.537 \pm 3.577$ )h,  $AUC_{0-12h}^{SS}$ ( $90.934 \pm 88.380$ )、( $121.774 \pm 108.162$ )mg·h/L。结论:在该给药剂量下,两药合用在药动学上无明显的相互作用,提示两药临床上可以合用,但应注意监测多索茶碱的血药浓度。

**关键词** 多索茶碱;普卢利沙星;药动学;高效液相色谱法

## Effects of Prulifloxacin on Pharmacokinetics of Doxofylline in Healthy Volunteers

ZHAO Song-feng, KAN Quan-cheng (Dept. of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To study the effect of prulifloxacin on pharmacokinetics of doxofylline in healthy volunteers. METHODS: The blood concentration of doxofylline in male healthy volunteers were measured by HPLC at different time points before and after medication. The plasma concentration-time data were accessed by non-linear program (WINNONL IN) and the pharmacokinetic parameters were obtained. RESULTS: The blood concentration-time curve of doxofylline was adequately fitted as one order adsorption one-compartment open model. Main pharmacokinetic parameters of doxofylline alone vs. combined with prulifloxacin were as follows:  $c_{\max}$  ( $10.280 \pm 3.234$ )mg/L vs. ( $10.958 \pm 3.934$ )mg/L;  $t_{1/2\alpha}$  ( $0.218 \pm 0.179$ )h vs. ( $0.298 \pm 0.182$ )h;  $t_{\max}$  ( $0.883 \pm 0.458$ )h vs. ( $1.222 \pm 0.475$ )h;  $t_{1/2\beta}$  ( $4.770 \pm 3.311$ )h vs. ( $5.537 \pm 3.577$ )h;  $AUC_{0-12h}^{SS}$  ( $90.934 \pm 88.380$ )mg·h/L vs. ( $121.774 \pm 108.162$ )mg·h/L. CONCLUSIONS: There is no obvious interaction of pharmacokinetics when doxofylline and prulifloxacin are co-administered. They can be taken simultaneously, but the blood concentration of doxofylline should be monitored.

**KEY WORDS** Doxofylline; Prulifloxacin; Pharmacokinetics; HPLC

多索茶碱(Doxofylline)是茶碱的衍生物,具有明显的平喘作用,不良反应明显低于茶碱,是一个有效、低毒、有替代茶碱趋势的平喘药<sup>[1]</sup>。普卢利沙星(Prulifloxacin, NM441)是新一代氟喹诺酮类药物,其抗菌活性强、抗菌谱广,尤其是对呼吸道病原菌(包括 $\beta$ -内酰胺酶阴性和阳性菌)均显示出同类药物无可比拟的高效抗菌性,是治疗呼吸道感染的强效药物<sup>[2]</sup>。鉴于这两个药物的药理学特性,临床上治疗慢性阻塞性肺病时两药合用完全可能。但有报道一些氟喹诺酮类药物与茶碱类药物合用时会发生体内相互作用<sup>[2-4]</sup>,影响着茶碱类药物的疗效和安全性。因此,考察NM411与多索茶碱的体内相互作用就更具临床意义。本试验以健康人为研究对象,对NM411与多索茶碱合并用药前、后多索茶碱的药动学参数进行探讨,为临床用药提供参考。

## 1 材料

### 1.1 仪器

高效液相色谱仪,包括 WatersTM600 泵、2487 紫外检测器、SIL-20A 自动进样器、CTA-20A 柱温箱、HPLC 色谱工作站(日本岛津公司);YKH-液体快速混合器(江西医疗器械厂);Forma Scientific -30 °C 低温冰箱(美国 Forma Scientific 公司);LDS-Z 离心机(美国雅培公司);BS224S 电子天平(德国赛多利斯公司);KQ-50 型超声波清洗器(江苏康健医疗用品有限公司)。

\* 主管药师,博士研究生。研究方向:临床药理学。电话:0371-66989940。E-mail:zhaosongfeng@126.com

# 通信作者:教授,博士研究生导师,博士。研究方向:消化疾病与免疫药理学。电话:0371-66989940。E-mail:johyu@zzu.edu.cn

## 1.2 药品与试剂

多索茶碱片(黑龙江福和星华制药集团股份有限公司,批号:20060411,规格:每片 200 mg);NM441(江苏常州亚邦医药股份有限公司,批号:20050206);多索茶碱对照品(中国食品药品检定研究院,批号:20040308,纯度:99.9%);内标:咖啡因(中国食品药品检定研究院,批号:20040812,纯度:99.7%);乙腈为色谱纯,纯水为自制四级截流水,其他化学试剂均为市售分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱条件

色谱柱: Nova-PakR C<sub>18</sub>(150 mm×3.9 mm, 4 μm);流动相:含 0.5% 三乙胺的乙腈-0.02 mol/L 磷酸盐缓冲液(18:82, pH 6.5~6.7);流速:1 ml/min;柱温:30 °C;检测波长:273 nm。本色谱条件下,健康人的血清峰与多索茶碱和内标的色谱峰完全分离,空白血清在多索茶碱和内标咖啡因的保留时间 7.66 min 和 5.00 min 处无杂质峰出现,本方法有较强的专属性。高效液相色谱图见图 1。

### 2.2 受试者选择

选择男性健康受试者 24 人,体质量( $60 \pm 5$ )kg,在充分了解本试验的目的与方法、药理作用、毒副作用及临床基本应用,经自愿签署“自愿受试者知情同意书”后成为本试验受试者。经本人及家族病史调查,受试者无肝肾功能及心脏功能异常,试验前 1 个月内未服用过其他药物,本人及家族无过敏体质。对受试者进行肝肾功能及心电图检查,均正常。受试者按区分组法随机分成单用组和合用组,每组 12 人,各组用药

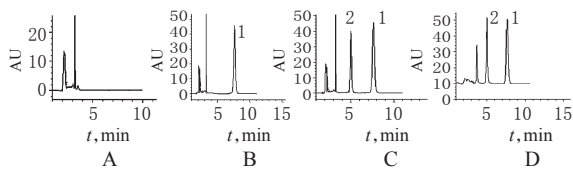


图1 高效液相色谱图

A.空白血清;B.空白血清+多索茶碱对照品溶液;C.空白血清+多索茶碱对照品溶液+内标溶液;D.血清样品;1.多索茶碱;2.咖啡因

Fig 1 HPLC chromatograms

A. blank serum; B. blank serum+doxofylline control; C. blank serum+doxofylline control+ internal standard; D. serum sample; 1. doxofylline; 2. caffeine

前禁食12 h。

### 2.3 给药方案及血样采集

24名健康受试者采用自身对照二期交叉试验设计。单用组每人口服多索茶碱400 mg, q12h(早8:00、晚8:00各1次), 合用组每人口服多索茶碱400 mg的同时加用NM441 264.2 mg(NM441活性代谢产物NM394 200 mg), q12h。两组连用6 d后(0 h)当晚禁食12 h, 于第7天晨以水200 ml口服多索茶碱、NM441前、后0.083、0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、9、12 h时取肘静脉血3 ml, 离心, 分取血清, 置于-20℃冷冻保存待测。间隔1周后, 两组交叉服药。

### 2.4 标准液的制备

准确称取多索茶碱对照品25 mg、咖啡因20 mg分别置于25 ml量瓶中, 加甲醇超声溶解, 定容为1 mg/ml的多索茶碱和80 μg/ml的咖啡因标准液。

### 2.5 血清样品处理

人血清400 μl置于加有10 μl内标咖啡因标准液的5 ml具塞离心管中, 精密加入萃取液[三氯甲烷-异丙醇(95:5)]4 ml, 涡旋混合3 min, 4 000 r/min离心10 min, 吸取下清液3 ml于另一试管中, 在45℃水浴中氮气吹干, 残渣加入甲醇0.1 ml, 振荡涡旋混合30 s后, 取20 μl进样, 进行高效液相色谱分析。

### 2.6 标准曲线的制备

精密量取“2.4”项下多索茶碱标准液适量, 置于加有10 μl内标咖啡因标准液的离心管中, 加入人血清400 μl, 配成多索茶碱质量浓度为0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、20.0 mg/L的含药血清, 照“2.5”项下方法操作, 每种浓度做5份样品, 进样测定, 记录色谱图, 以质量浓度(c)对样品的峰高与内标的峰高比值(x)进行线性回归, 考察线性关系。求得标准曲线方程 $c=4.4961x-0.1003$ ( $r^2=0.9999$ )。结果表明, 健康人血清中多索茶碱浓度在0.5~20.0 mg/L范围内呈良好的线性关系, 最低检测限为0.05 mg/L。

### 2.7 精密性及回收率试验

取多索茶碱0.5、2.5、10.0 mg/L 3个水平, 分别做精密性、回收率试验(n=5), 结果RSD符合要求, 见表1。

### 2.8 样品稳定性考察

考察血浆样品在-30℃保存12 d及室温下放置10 h的稳定性, 结果见表2。经统计学分析发现, 多索茶碱浓度差异无统计学意义, 表明冻融及室温放置对多索茶碱测定结果无明显影响。

### 2.9 数据处理

药-时数据用药动力学非线性软件WINNONL IN (Scientific Consulting, Apex, NC)拟合曲线, 根据赤池信息量准则(AIC)的大小和实测数据与拟合曲线的相关系数, 确定房室模型数和权重, 选择最佳拟合曲线方程, 求出主要药动力学参数, 用药

表1 回收率及精密性试验结果(n=5)

Tab 1 Results of recovery and precision tests (n=5)

取样量, mg/L	日内精密性		日间精密性		回收率, %
	$\bar{x} \pm s, \text{mg/L}$	RSD, %	$\bar{x} \pm s, \text{mg/L}$	RSD, %	
0.5	0.442 ± 0.009	2.278	0.429 ± 0.005	1.314	87.73 ± 4.14
2.5	2.495 ± 0.047	1.905	2.492 ± 0.050	2.015	102.39 ± 4.76
10.0	10.391 ± 0.212	2.037	10.341 ± 0.280	2.708	103.20 ± 3.11

表2 稳定性考察结果(n=5)

Tab 2 Results of stability test (n=5)

项目	0.5 mg/L	2.5 mg/L	10.0 mg/L
第1天, mg/L	0.440 7	2.505 0	10.355 7
第2天, mg/L	0.441 9	2.359 9	10.371 6
第4天, mg/L	0.445 3	2.520 9	10.033 5
第5天, mg/L	0.445 2	2.794 4	10.118 7
第12天, mg/L	0.440 1	2.535 7	10.052 2
室温放置10 h, mg/L	0.445 6	2.478 9	10.021 3
RSD, %	0.556 5	6.176 0	1.620 1

动力学公式计算出其他的参数。对单用组和合用组的血药浓度和主要药动力学参数等有关数据, 使用SPSS 10.0统计学软件进行配对t检验, 检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

### 2.10 药-时曲线

由血清多索茶碱药-时曲线可见, 单一给药和与NM441合用时的药-时曲线的形状相似, 但合用组比单用组多索茶碱达峰时间延迟、达峰浓度有所升高、血药浓度下降速度减慢。单用及合用NM441后多索茶碱的平均药-时曲线见图2。

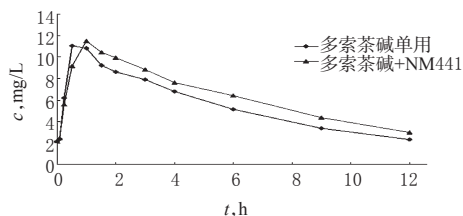


图2 单用及合用NM441后多索茶碱的药动力学参数(n=24)

Fig 2 Concentration-time curves of doxofylline alone or combined with NM441 (n=24)

### 2.11 药动力学参数的比较

用药动力学非线性程序WINNONL IN, 以房室模型和非房室模型方式, 处理多索茶碱单一给药和与NM441合并用药的药-时数据, 结果多索茶碱体内过程均符合口服一级吸收-一室开放模型。对两组的药动力学参数进行t检验, 考察NM441对多索茶碱在健康人体内过程的影响, 结果见表3。单一给药与合并用药后的多索茶碱的药动力学参数均无显著性差异, 故认为NM441对多索茶碱的体内过程的影响不明显。

表3 单用及合用NM441后多索茶碱的药动力学参数(n=24)

Tab 3 Pharmacokinetic parameters of doxofylline alone or combined with prulifloxacin (n=24)

药动力学参数	单用组	合用组	t检验
$t_{\text{max}}, \text{h}$	0.883 ± 0.458	1.222 ± 0.475	$P < 0.05$
$c_{\text{max}}, \text{mg/L}$	10.280 ± 3.234	10.958 ± 3.934	$P > 0.05$
$c_{\text{min}}, \text{mg/L}$	2.165 ± 1.094	2.993 ± 1.672	$P < 0.05$
$\text{AUC}_{0-12\text{h}}, \text{mg}\cdot\text{h/L}$	90.934 ± 88.380	121.774 ± 108.162	$P < 0.05$
$K_{\text{e}}, \text{h}^{-1}$	4.821 ± 2.448	2.858 ± 1.488	$P < 0.05$
$K_{\text{t}}, \text{h}^{-1}$	0.188 ± 0.084	0.168 ± 0.069	$P > 0.05$
$t_{1/2}, \text{h}$	0.218 ± 0.179	0.298 ± 0.182	$P > 0.05$
$t_{1/2\beta}, \text{h}$	4.770 ± 3.311	5.537 ± 3.577	$P < 0.05$
$V/F_{\text{Cl}}, \text{L/kg}$	34.949 ± 7.688	32.913 ± 9.285	$P > 0.05$
$\text{Cl}/F_{\text{Cl}}, \text{L}/(\text{h}\cdot\text{kg})$	7.571 ± 4.412	5.569 ± 3.124	$P < 0.05$

# 最优子集回归模型在预测肝移植受者他克莫司血药浓度中的应用

傅晓华<sup>1\*</sup>,洪晓丹<sup>2</sup>,罗美娟<sup>2</sup>,叶毅芳<sup>2</sup>,陈小陆<sup>2</sup>,姚秋燕<sup>2</sup>,任斌<sup>2#</sup>(1.广州新海医院,广州 510300;2.中山大学附属第一医院,广州 510080)

中图分类号 R969.1;R979.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)18-1670-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.18.15

**摘要** 目的:建立肝移植受者他克莫司血药浓度简易估算方法。方法:收集37例肝移植受者口服他克莫司的176份稳态全血浓度数据,采用最优子集回归法建立他克莫司稳态血药浓度简易估算公式。结果:以浓度测定前4日他克莫司累积剂量预测他克莫司血药浓度的准确性及精密度较好,平均预测误差 $(0.04 \pm 2.5)$  ng/ml,平均绝对误差 $(2.00 \pm 1.45)$  ng/ml,80.8%的血药浓度数据绝对预测误差 $\leq 3.0$  ng/ml。结论:本方法预测他克莫司血药浓度准确性和精密度较好,简便快捷。

**关键词** 他克莫司;肝移植;最优子集回归

## Application of Best Subset Multiple Regression Model in Prediction of Tacrolimus Blood Concentration in Liver Transplantation Recipients

FU Xiao-hua<sup>1</sup>, HONG Xiao-dan<sup>2</sup>, LUO Mei-juan<sup>2</sup>, YE Yi-fang<sup>2</sup>, CHEN Xiao-lu<sup>2</sup>, YAO Qiu-yan<sup>2</sup>, REN Bin<sup>2</sup> (1. Guangzhou Xinhai Hospital, Guangzhou 510300, China; 2. The First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To establish a simple method for predicting tacrolimus blood concentration in liver transplantation recipients. METHODS: The 176 data samples of steady blood concentration of tacrolimus were collected from 37 liver transplantation recipients. Best subset multiple linear regression method (MLR) was used to establish the simple formula for predicting tacrolimus concentration. RESULTS: The blood concentration of tacrolimus could be predicted by accumulative dose of tacrolimus in 4 days before determined accurately and precisely. Mean prediction error and mean absolute prediction error were  $(0.04 \pm 2.5)$  ng/ml and  $(2.00 \pm 1.45)$  ng/ml, respectively. The absolute prediction error of 80.8% of concentration data was less than 3.0 ng/ml. CONCLUSIONS: The method is accurate and precise, simple and convenient to predict tacrolimus blood concentration.

**KEY WORDS** Tacrolimus; Liver transplantation; Best subset multiple regression

### 3 讨论

笔者选择的有机溶剂为乙腈,无机溶剂为0.02 mol/L的磷酸盐缓冲液,两者体积比为18:82,结果表明药物峰与内标峰有较好的分离;再加入0.5%三乙胺改善峰形,之后拖尾现象消失。样品的提取采用液-液萃取后流动氮气吹干的方法,萃取液预选了常规应用的二氯甲烷,然而提取物在低浓度下无法检出,故选用了三氯甲烷和异丙醇(95:5)混合液为萃取液。

本试验中的高效液相色谱图可见有明显的代谢产物色谱峰,该峰随多索茶碱的增高而增高,呈现出明显的相关性。此峰可能为代谢产物的混合峰,在本试验条件下,几种代谢产物单一的色谱峰不能分开。本试验用茶碱标准品加入法,证实了其中包括活性代谢产物茶碱,该结果与Grosa G等<sup>[5]</sup>的结果基本一致;但其浓度较低,是否有临床意义有待于进一步探讨。研究表明,多索茶碱在健康人体内药动学呈一级吸收-室开放模型,达峰时间、达峰浓度、血中药物浓度水平与文献报道非常相似<sup>[6]</sup>。与NM441合用并不改变多索茶碱药-时曲线的轮廓,但在两药合用时,多索茶碱达峰时间后移,吸收半衰期延长,最低稳态血药浓度比单用时高出很多,最大血药浓度具有显著性差异,消除率下降。虽然多索茶碱和NM441

的代谢均在肝微粒体中进行,但代谢的酶系不同<sup>[6-7]</sup>,因此互不影响,此现象认为可能与两药的蛋白结合率有关。在该给药剂量下,两药合用药动学上无明显的相互作用,提示两药临床上可以合用,但应注意监测多索茶碱的血药浓度。

### 参考文献

- [1] 李峰, 阚全程, 聂会娟. 稳态时甲磺酸帕珠沙星对兔体内多索茶碱药物动力学的影响[J]. 郑州大学学报: 医学版, 2010, 45(2): 222.
- [2] 贺娟, 夏培元. 普卢利沙星: 新一代氟喹诺酮类抗菌药[J]. 抗感染药学, 2006, 3(1): 5.
- [3] 刘保光, 徐利纳. 喹诺酮类药物的研究进展[J]. 兽医导刊, 2009(9): 192.
- [4] 李艳萍, 刘明亮, 郭慧元. 抗结核药物研究进展[J]. 国外医药: 抗生素分册, 2009, 30(6): 241.
- [5] Grosa G, Franzone JS, Biglino G. Metabolism of doxophylline by rat liver microsomes[J]. *Drug Metab Dispos*, 1986, 14(2): 267.
- [6] 李朵璐, 阚全程, 刘玲. 左氧氟沙星对多索茶碱在健康人体内药动学的影响[J]. 中国新药与临床杂志, 2008, 27(9): 680.
- [7] 杨国宏, 张晓, 王丽娜, 等. 细辛脑联合多索茶碱治疗慢性阻塞性肺病疗效观察[J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(16): 3 143.

(收稿日期:2012-06-10 修回日期:2013-03-03)

\* 主管药师。研究方向:医院药学与药事管理。电话:020-84105083。E-mail: fuxiaohua3118@sina.com

# 通信作者: 副主任药师, 硕士研究生导师。研究方向: 临床药学。电话:020-87755766-8430。E-mail: renbinsys@sina.com