

高脂高蛋白饮食对吡非尼酮药动学的影响

陈敏纯*, 王茂湖, 宋薇, 周伦, 李海燕, 鹿成韬, 贾艳艳, 文爱东(第四军医大学西京医院药剂科, 西安 710032)

中图分类号 R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)22-2056-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.22.15

摘要 目的:研究高脂高蛋白饮食对吡非尼酮药动学的影响。方法:10名健康受试者空腹单次口服吡非尼酮片400 mg,经1周清洗期,给予高脂高蛋白饮食同时单次口服吡非尼酮片400 mg。采用高效液相色谱法测定血药浓度,用SPSS 13.0统计软件计算两者的药动学参数,并评价高脂高蛋白饮食对吡非尼酮药动学的影响。结果:空腹组和高脂高蛋白饮食组主要药动学参数分别为: t_{max} (0.63 ± 0.23)、(0.70 ± 0.19)h, c_{max} (11.97 ± 1.34)、(9.21 ± 1.24) $\mu\text{g/ml}$, $t_{1/2}$ (0.33 ± 0.10)、(0.33 ± 0.09)h, AUC_{0-12h} (29.54 ± 8.50)、(25.20 ± 7.77) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$,其中 c_{max} 比较差异有统计学意义($P < 0.001$)。结论:高脂高蛋白饮食可影响吡非尼酮的药动学参数。

关键词 吡非尼酮;药动学;高脂高蛋白饮食

Effects of High Lipid and Protein Diet on Pharmacokinetics of Pirfenidone

CHEN Min-chun, WANG Mao-hu, SONG Wei, ZHOU Lun, LI Hai-yan, LU Cheng-tao, JIA Yan-yan, WEN Ai-dong(Dept. of Pharmacy, Xijing Hospital of Forth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the effect of high lipid and protein diet on the pharmacokinetics of pirfenidone. METHODS: 10 healthy volunteers received single oral dose of Pirfenidone tables 400 mg on an empty stomach, or in combined with high lipid and protein diet after a week cleaning period. Plasma concentrations of pirfenidone were measured by HPLC. The pharmacokinetic parameters were calculated by SPSS software (version 13.0), and the effect of high lipid and protein diet on pirfenidone was evaluated. RESULTS: The main pharmacokinetic parameters were as follows in empty stomach group and high lipid and protein diet group: t_{max} (0.63 ± 0.23)h and (0.70 ± 0.19) h; c_{max} (11.97 ± 1.34) $\mu\text{g/ml}$ and (9.21 ± 1.24) $\mu\text{g/ml}$; $t_{1/2}$ (0.33 ± 0.10) h and (0.33 ± 0.09) h; AUC_{0-12h} (29.54 ± 8.50) $\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}$ and (25.20 ± 7.77) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, respectively. There was significant difference between the two groups in the c_{max} ($P < 0.001$). CONCLUSIONS: High lipid and protein diet can influence the pharmacokinetic parameters of pirfenidone.

KEY WORDS Pirfenidone; Pharmacokinetics; High lipid and protein diet

脉给药15 mg/kg, q6h, 疗程2~6周。我院的用药都符合指南的推荐。万古霉素的血药浓度比组织浓度高,所以更适合用于血流感染。

3.4 泌尿道感染

根据《专家共识》^[3],对于复杂泌尿系统感染,尤其是存在外科脓毒症时,应全身应用糖肽类抗生素治疗。我院选用万古霉素或替考拉宁治疗,符合指南的推荐,因万古霉素和替考拉宁90%以上都以原型从尿液中排出,而利奈唑胺仅少部分经尿液排除,在尿液中并不能达到有效的治疗浓度,所以尿路感染不推荐选用利奈唑胺。

3.5 中枢神经系统感染

根据《IDSA指南》^[2],对于脑膜炎,推荐万古霉素静脉给药2周,替代治疗为利奈唑胺。而《专家共识》^[3]中提出,抗菌药物穿透血脑屏障的能力可影响药物疗效。替考拉宁不进入脑脊液,万古霉素穿透血脑屏障能力很弱,在脑膜炎患者中穿透率也仅为5%,且治疗脑膜炎时万古霉素应以25~30 mg/kg作为负荷剂量。而利奈唑胺有很好的血脑屏障穿透力,脑脊液浓度可达到血药浓度的66%,但利奈唑胺用于中枢神经系统MRSA感染治疗的研究较少。我院1例颅内感染患者选用万古霉素治疗,治疗时间达22 d,可能与万古霉素用量不足,穿透血脑屏障能力弱,导致脑脊液浓度低有关。

4 结论

* 药师,硕士研究生。研究方向:药理学。电话:029-84775475。E-mail: minchun.chen@163.com

通信作者:主任药师,硕士。研究方向:新药研发与药剂学。电话:029-84773636。E-mail: adwen_2004@hotmail.com

综上所述,我院对MRSA感染的治疗方案与《IDSA指南》以及《专家共识》的推荐基本相符,但仍存不足。在用药剂量上存在不足,特别是万古霉素未能根据临床分离株对万古霉素的MIC值来调整剂量,剂量不足可能是导致治疗失败或治疗时间延长的主要原因。另外,我院未能根据感染部位并结合药动学特点来选择合适的药物。关注抗菌药物的药动学特点是治疗成功与否的关键。在今后的工作中,应充分发挥临床药师的作用,深入参与到临床治疗方案的制订中,以《IDSA指南》、《专家共识》为依据,并根据万古霉素、替考拉宁和利奈唑胺的药动学特点为MRSA感染患者选择合适的药物和合适的剂量,以提高MRSA感染的治愈率。

参考文献

- [1] 鲍宏达,徐白莹,刘畅,等.金黄色葡萄球菌的耐药性分析及基因分型研究[J].中国微生态学杂志,2009,21(1):42.
- [2] Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant staphylococcus aureus infections in adults and children[J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(3):18.
- [3] 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染防治专家委员会.耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染防治专家共识:2011年更新版[J].中华实验和临床感染病杂志,2011,5(3):66.
- [4] 美国临床实验室标准化协会.抗菌药物敏感性试验执行标准:第22版资料增刊[J].中华检验医学杂志,2012,32(3):1.
- [5] 朱爱江,徐磊.利奈唑胺与万古霉素治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌所致呼吸机相关性肺炎的比较[J].中国药房,2010,21(8):730.

(收稿日期:2012-12-20 修回日期:2013-01-15)

目前对纤维化疾病的治疗,多注重于控制导致器官功能恶化的危险因素方面,针对抑制纤维化过程的药物也仅局限于非特异性抗炎药、免疫抑制剂及糖皮质激素等。这些药物的不良反应较多,疗效也不理想。吡非尼酮(Pirfenidone)是一种口服易吸收的小分子药物,可抑制转化生长因子 $\beta 1$ 诱导的纤维母细胞的生长和胶原的合成,稳定已到终末期患者的肺功能。临床将其用于特发性肺纤维化的治疗,是目前研究较多的抗纤维化药物,具有很好的发展前景^[1-2]。本试验在参考文献^[3-5]测定方法的基础上,建立了方便、快捷的高效液相色谱(HPLC)内标法测定吡非尼酮的血浆浓度,比较了10名健康受试者在空腹和高脂高蛋白饮食条件下对吡非尼酮药动学参数的影响。

1 材料

1.1 仪器

Agilent 1200 LC HPLC 仪,包括 G1314B VWD 检测器与数据采集处理系统和 G1312A 二元泵(美国 Agilent 公司);Anke TGL-16G 高速离心机(上海安亭科学仪器厂);Milli-Q plus 超纯水器(美国 Millipore 公司);XW-80A 涡旋混合仪(海门市其林贝尔仪器有限公司);WinNonLin 6.2 统计软件(美国 Pharsight 公司);SPSS 13.0 统计软件。

1.2 试剂

吡非尼酮原料药(西安天一秦昆制药有限责任公司,批号:090411,纯度:99.6%);内标:水杨酸标准品(中国食品药品检定研究院,批号:100106-200303,纯度:100%);吡非尼酮片(西安天一秦昆制药有限责任公司,批号:110801,规格:每片 200 mg);甲醇为色谱纯,磷酸、高氯酸均为分析纯,水为自制纯净水。

2 方法与结果

2.1 试验对象

10 名健康受试者,男、女各半,体质量 56~66 kg,年龄 30~38 岁,经体检证明其肝、肾功能正常,心电图正常。受试者书面签署知情同意书。试验期间统一饮食。试验期间禁止剧烈活动,禁止吸烟、饮酒或含药物、酒精的饮料等。

2.2 试验方案

给药方案与血样采集试验方案经第四军医大学西京医院药物临床试验机构伦理委员会(IEC 或 IRB)审核批准实施,10 名受试者采用随机、开放、自身交叉设计,试验分 2 个阶段进行。受试者入组后,于次日清晨空腹口服吡非尼酮片 400 mg,用 250 ml 温开水送服,给药后 2 h 内不饮水,4 h 后统一进食标准餐,于给药前、给药后 10、20、30、45 min 及 1.0、1.5、2.0、3.0、4.0、6.0、8.0、12.0 h 时分别采集静脉血 5 ml,血样置肝素化的离心管中离心(4 000 r/min)5 min,分离血浆,置 -20 °C 保存待测。经过 1 周清洗期,健康受试者进食高脂高蛋白餐(采用高脂肪、高蛋白饮食配方,包括 2 个煎鸡蛋、2 片火腿肉、2 片黄油面包、1 份土豆沙拉和 250 ml 全脂牛奶),30 min 后再次口服吡非尼酮片 400 mg,血浆样本的采集时间和方法同第 1 阶段。整个试验过程由医师监护,并进行全面的安全性评估。高脂高蛋白餐配方参照 FDA 关于高脂餐的规定^[5]。

2.3 血药浓度测定

2.3.1 色谱条件:色谱柱为 Inspire C₁₈(150 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相为甲醇-0.2% 的磷酸水溶液(59:41, V/V);检测波长为 310 nm,流速为 1 ml/min;柱温为 30 °C。

2.3.2 血样预处理:精密吸取血浆 0.4 ml 置 1.5 ml 聚塑离心管中,精密加入不同浓度的吡非尼酮标准溶液,再精密加入内标

水杨酸溶液(0.2 g/L)27 μl,涡旋混匀 30 s,精密加入 10% 高氯酸溶液 200 μl,涡旋混匀 3 min 后,16 000 r/min 离心 10 min,取上清液 20 μl 进行 HPLC 分析。

2.3.3 标准曲线的制备及最低定量下限的测定:取空白血浆 0.4 ml,精密吸取各浓度吡非尼酮标准溶液,分别置 1.5 ml 的聚塑离心管中,配制成含吡非尼酮分别为 0.2、0.5、1.0、2.0、4.0、10.0、25.0 μg/ml 的样品,按“2.3.2”项下方法操作,记录吡非尼酮峰面积(A_s)与内标水杨酸色谱峰面积(A_i)。以峰面积比 f ($f=A_s/A_i$)对浓度(c)进行权重回归($1/C$),求得直线回归方程 $f=0.001c+0.120$ ($r=0.9999$)。结果表明,吡非尼酮血药浓度在 0.2~25.0 μg/ml 范围内,色谱线性关系良好,定量下限为 0.2 μg/ml。

2.3.4 方法专属性:在本试验条件下,测得空白血浆、吡非尼酮对照品、内标水杨酸及空白血浆加入吡非尼酮对照品和内标,受试者口服吡非尼酮片 0.5 h 后的典型色谱图见图 1。结果表明,吡非尼酮和内标的保留时间分别为 2.9 min 和 3.9 min;空白血浆中内源性物质不干扰样品峰的测定。本方法具有较高的特异性。

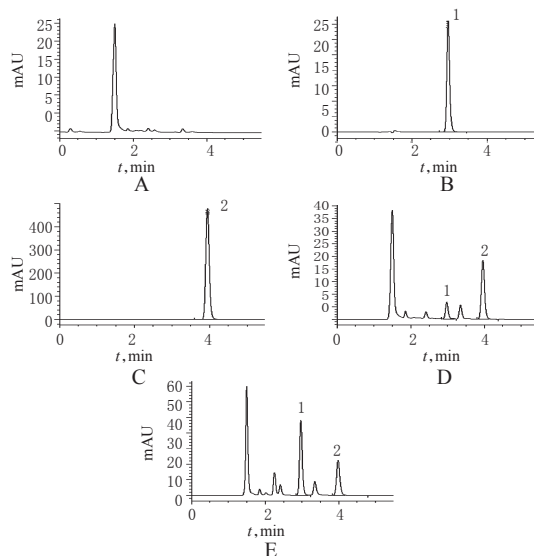


图 1 典型色谱图

A. 空白血浆; B. 吡非尼酮对照品; C. 内标; D. 空白血浆+吡非尼酮(1 μg/ml)+内标(20 μg/ml); E. 受试者口服吡非尼酮片 0.5 h 后的血浆样品; 1. 吡非尼酮; 2. 水杨酸

Fig 1 Typical chromatogram

A. blank plasma; B. pirfenidone control; C. IS; D. blank plasma+pirfenidone (1 μg/ml)+IS (20 μg/ml); E. plasma sample of healthy volunteer 0.5 h after an oral dose of pirfenidone; 1. pirfenidone; 2. salicylic acid

2.3.5 方法精密性与回收率:取空白血浆 0.4 ml,按“2.3.2”项下方法制成含吡非尼酮分别约为 0.5、2.0 和 20.0 μg/ml 的质控(QC)样品,每一质量浓度进行 5 份样本分析,连续测定 3 d,根据当日标准曲线,求算 QC 样品浓度。根据 QC 样品结果考察方法的日内、日间精密度和方法回收率,精密度用 RSD(%)表示,结果见表 1。

2.3.6 提取回收率:取空白血浆 0.4 ml,按“2.3.2”项下方法制成含吡非尼酮分别约为 0.5、2.0 和 20.0 μg/ml 的 QC 样品,每一质量浓度进行 5 份样本分析。同时另取空白血浆 0.4 ml,除不加标准系列溶液和内标溶液外,按“2.3.2”项下方法操作,残留物加入相应质量浓度的吡非尼酮系列溶液和内标溶液,每一质量浓度进行 3 份样本分析,获得相应的峰面积。比较两种测

定结果,计算提取回收率,结果见表1。

表1 方法精密度、方法回收率及提取回收率试验结果($n=5$, $\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Results of precision, method and extraction recovery tests($n=5$, $\bar{x}\pm s$)

加入量, $\mu\text{g/ml}$	提取回收率, %		方法回收率, %	精密度, %	
	吡非尼酮	内标		日间RSD	日内RSD
0.5	73.5 \pm 6.8		106.7	5.9	1.3
2.0	85.6 \pm 3.6	73.2 \pm 5.0	103.4	2.7	2.6
20.0	83.8 \pm 4.6		98.7	1.7	1.6

2.3.7 血浆样品稳定性试验:取空白血浆0.4 ml,按“2.3.2”项下方法制备含吡非尼酮分别约为0.5、200 $\mu\text{g/ml}$ 的血浆样品数份(每一质量浓度3份样本分析)。1份样品立即进行分析,1份于室温放置24 h后进行分析,1份在冰冻(-20 $^{\circ}\text{C}$)条件下保存24 h后于室温中融化后进行分析,1份冻融2次后进行分析,1份冻融3次后进行分析,1份冰冻15 d后进行分析,1份冰冻30 d进行分析。结果表明,吡非尼酮血浆样品具有良好的稳定性,准确度用RE(%)表示,结果见表2。

表2 稳定性试验结果($n=3$)

Tab 2 Results of stability tests($n=3$)

贮存条件	浓度, $\mu\text{g/ml}$		RSD, %	RE, %
	加入量	测得量		
立即测定	0.5	0.5	4.3	91.8
	20.0	20.1	5.3	100.7
室温放置24 h	0.5	0.5	10.7	95.5
	20.0	19.7	5.6	98.3
反复冻融1次	0.5	0.5	3.4	91.9
	20.0	20.3	5.8	101.5
反复冻融2次	0.5	0.5	3.2	90.9
	20.0	20.5	6.1	102.5
反复冻融3次	0.5	0.5	3.6	90.2
	20.0	19.7	5.3	98.3
-20 $^{\circ}\text{C}$ 贮存15 d	0.5	0.5	2.4	95.7
	20.0	19.4	5.4	96.8
-20 $^{\circ}\text{C}$ 贮存30 d	0.5	0.5	12.4	93.6
	20.0	19.6	5.8	97.8

2.3.8 血浆样品测定与质量控制:测定血浆样品时,每天建立一条标准曲线,并随行测定低、中、高3个质量浓度的QC样品。根据当日标准曲线,求算QC样品和未知样品的质量浓度,当QC样品RSD \leq 15%时,当日数据方可接受。

2.3.9 数据处理方法:采用WinNonLin 6.2软件,根据本试验所测得的血药浓度绘制药-时曲线,选择非房室模型,计算各个体的药动学参数。用SPSS 13.0的独立样本 t 检验统计空腹与高脂高蛋白饮食组药动学参数差异。

2.4 结果

2.4.1 药动学参数。健康受试者空腹组和高脂高蛋白饮食组的平均药-时曲线见图2;主要药动学参数见表3。

从图2可见,高脂高蛋白的吸收相还是延缓的。空腹与高脂高蛋白饮食餐后给药吡非尼酮片400 mg的药动学参数比较,经独立样本 t 检验得出 t_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 差异均无统计学意义($P>0.05$),其中 c_{max} 差异有统计学意义($P<0.001$),可认为高脂高蛋白饮食对吡非尼酮的药动学参数有改变。

2.4.2 不良反应观察。本次试验中10名健康受试者单剂量口服用药后未见明显的不良反应。

3 讨论

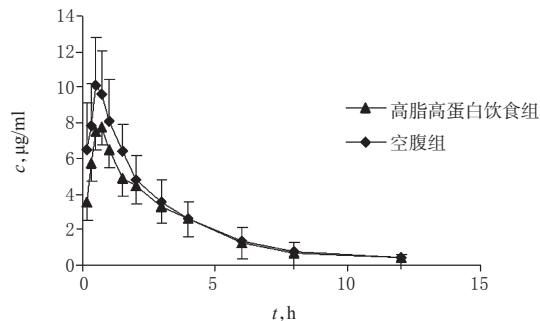


图2 健康受试者空腹组和高脂高蛋白饮食组的平均药-时曲线($n=10$, $\bar{x}\pm s$)

Fig 2 Mean plasma concentration-time curves of pirfenidone in healthy volunteers of two groups($n=10$, $\bar{x}\pm s$)

表3 10名健康受试者空腹组和高脂高蛋白饮食组的主要药动学参数($n=10$, $\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Pharmacokinetic parameters of pirfenidone in 10 healthy volunteers of two groups($n=10$, $\bar{x}\pm s$)

参数	空腹组	高脂高蛋白饮食组	独立 t 检验(P)
c_{max} , $\mu\text{g/ml}$	11.97 \pm 1.34	9.21 \pm 1.24	<0.01
t_{max} , h	0.63 \pm 0.23	0.70 \pm 0.19	0.49
$t_{1/2}$, h	0.33 \pm 0.10	0.33 \pm 0.09	0.91
$\text{AUC}_{0-12\text{h}}$, $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$	29.54 \pm 8.50	25.206 \pm 7.77	0.25
$\text{AUC}_{0-\infty}$, $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$	30.83 \pm 9.18	26.51 \pm 8.03	0.28

国内、外文献^[1-5]报道,样品分离富集采用液-液萃取的方法,操作步骤多,样品处理时间长;吡非尼酮保留时间为23 min,分析时间过长,不适合临床大批量生物样品测定。本试验所建立的方法采用10%高氯酸沉淀蛋白提取血浆中药物,血浆处理简单易操作;流动相采用甲醇-0.2%的磷酸水溶液(59:41, V/V),分析时间短,吡非尼酮和内标的保留时间分别为2.9 min和3.9 min,最低检测限为0.2 mg/L。方法学验证表明,该法制备过程简单、方便、专属性强、检测灵敏度高、结果准确,能够满足试验条件,可用于血药浓度监测、群体药动学和(或)药效学及临床个体化给药的研究。

空腹单次口服给药吡非尼酮片400 mg的药动学参数与高脂高蛋白饮食餐后给药的药动学参数比较, c_{max} 差异有统计学意义($P<0.001$),可能是高脂高蛋白饮食致吡非尼酮在血液中的浓度下降,提示高脂高蛋白饮食可能会改变吡非尼酮的药动学参数,临床应用时应注意; $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ 差异无统计学意义($P>0.05$),从数值上看有下降趋势,可能是试验例数较少(10例)造成的。

参考文献

- [1] Azuma A, Taguchi Y, Ogura T, *et al.* Exploratory analysis of a phase III trial of pirfenidone identifies a subpopulation of patients with idiopathic pulmonary fibrosis as benefiting from treatment[J]. *Respir Res*, 2011, 12(2): 143.
- [2] Noble PW, Albera C, Bradford WZ, *et al.* Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials[J]. *Lancet*, 2011, 377(9779): 1760.
- [3] 王永升,赵小平,钟皎,等.HPLC-UV法测定比格犬血浆中吡非尼酮浓度及其药代动力学[J]. *中国药科大学学报*, 2006, 37(2): 146.
- [4] 师少军,吴健鸿,陈汇,等.高效液相色谱法测定人血浆吡

重组人胰高血糖素类多肽1(7-36)在2型糖尿病患者中的药动学研究

徐佳^{1*},艾迪杰²,张春燕²,余刚³,王茜²,李沫³,纪立农⁴,印晓星¹,方翼^{2#}(1.徐州医学院,江苏徐州221004;2.北京大学人民医院药剂科,北京100044;3.上海华谊生物技术有限公司,上海200120;4.北京大学人民医院内分泌科,北京100044)

中图分类号 R969.1;R977.1⁵ 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)22-2059-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.22.16

摘要 目的:研究重组胰高血糖素类多肽1(7-36)[rhGLP-1(7-36)]在2型糖尿病患者单次和多次给药的药动学特征。方法:将轻型2型糖尿病患者16例,随机分为0.1、0.2 mg剂量组,每组8例,试验前1天给予同体积生理盐水,第1~5天每日3餐前5 min腹部皮下注射rhGLP-1(7-36)。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法分别测定给药前1天及给药第1、5天各时间点(给药前0 min及给药后5、10、20、30、40、50、60、70、90、120 min)rhGLP-1(7-36)的血药浓度以及第2~4天谷峰浓度。应用DAS 2.1.1软件计算药动学参数,SPSS 13.0软件进行统计分析。结果:两组首次给药药动学参数分别为: t_{max} (22.5 ± 11.65)、(17.50 ± 7.07)min, $t_{1/2}$ (15.78 ± 6.82)、(12.12 ± 5.52)min, c_{max} (142.69 ± 96.64)、(407.29 ± 287.48)ng/L, $AUC_{0-120 min}$ ($3\ 783.64 \pm 2\ 177.03$)、($9\ 034.88 \pm 4\ 262.92$)ng·min/L, $MRT_{0-120 min}$ (30.69 ± 6.32)、(26.44 ± 6.02)min; 2组末次给药药动学参数分别为: t_{max} (26.25 ± 7.44)、(16.25 ± 5.18)min, $t_{1/2}$ (20.72 ± 13.44)、(12.97 ± 6.46)min, c_{max} (118.05 ± 38.39)、(361.11 ± 217.81)ng/L, $AUC_{0-120 min}$ ($3\ 321.91 \pm 993.47$)、($9\ 514.97 \pm 5\ 077.89$)ng·min/L, $MRT_{0-120 min}$ (30.34 ± 4.81)、(24.29 ± 4.52)min; 多次给药的蓄积指数分别为(0.96 ± 0.32)、(0.88 ± 0.43)。两组间首次给药的药动学参数 $AUC_{0-120 min}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 c_{max} 比较差异有统计学意义,在0.1~0.2 mg剂量范围内呈剂量依赖性;两组间末次给药各药动学参数比较,差异均无统计学意义;两组内首次给药的药动学参数比较差异均无统计学意义。结论:2型糖尿病患者腹部皮下单次剂量注射rhGLP-1(7-36)后,在0.1~0.2 mg剂量范围内符合线性药动学过程;多次给药不会引起药动学参数的改变,体内无蓄积。**关键词** 2型糖尿病;重组人胰高血糖素类多肽1(7-36);药动学

Pharmacokinetics Study of rhGLP1(7-36) in Type 2 Diabetes Patients

XU Jia¹, AI Di-jie², ZHANG Chun-yan², YU Gang³, WANG Qian², LI Mo³, JI Li-nong⁴, YIN Xiao-xing¹, FANG Yi²
(1. Xuzhou Medical College, Jiangsu Xuzhou 221004, China; 2. Dept. of Pharmacy, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China; 3. Shanghai Huayi Bio-lab Co., Ltd., Shanghai 200120, China; 4. Dept. of Endocrinology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the pharmacokinetic characteristics of rhGLP-1(7-36) in type 2 diabetes patients with single-dose and multiple-dose administration. METHODS: 16 type 2 diabetes patients were randomly divided into 0.1 mg group and 0.2 mg group ($n=8$). They were given same volume of normal saline a day before trial and subcutaneous injection of rhGLP-1(7-36) 5 min before meal on first to fifth day; ELISA method was used to determine the blood concentration of rhGLP-1(7-36) a day before trial and on the first and fifth day as well as the trough and peak concentration on the second to fourth day. Pharmacokinetic parameters were calculated by DAS 2.1.1 software; statistical analysis was conducted by SPSS13.0 software. RESULTS: The pharmacokinetic parameters of 2 groups after first administration were as follows: t_{max} (22.5 ± 11.65) min vs. (17.50 ± 7.07)min; $t_{1/2}$ (15.78 ± 6.82)min vs. (12.12 ± 5.52)min; c_{max} (142.69 ± 96.64) ng/L vs. (407.29 ± 287.48) ng/L; $AUC_{0-120 min}$ ($3\ 783.64 \pm 2\ 177.03$) ng·min/L vs. ($9\ 034.88 \pm 4\ 262.92$)ng·min/L; $MRT_{0-120 min}$ (30.69 ± 6.32)min vs. (26.44 ± 6.02)min. The pharmacokinetic parameters of 2 groups after last administration were as follows: t_{max} (26.25 ± 7.44)min vs. (16.25 ± 5.18)min; $t_{1/2}$ (20.72 ± 13.44)min vs. (12.97 ± 6.46)min; c_{max} (118.05 ± 38.39)ng/L vs. (361.11 ± 217.81)ng/L; $AUC_{0-120 min}$ ($3\ 321.91 \pm 993.47$)ng·min/L vs. ($9\ 514.97 \pm 5\ 077.89$)ng·min/L; $MRT_{0-120 min}$ (30.34 ± 4.81)min vs. (24.29 ± 4.52)min. The accumulation index of 2 groups were (0.96 ± 0.32) and (0.88 ± 0.43) with multiple dose. The pharmacokinetic parameters $AUC_{0-120 min}$, $AUC_{0-\infty}$ and c_{max} of 2 groups had significant difference after first dose, in dose-dependent manner in the dose range of 0.1-0.2 mg; the pharmacokinetic parameters of 2 groups have no significant difference after last administration; there was no significant difference in pharmacokinetic parameters between first and last administration in 2 groups. CONCLUSIONS: After giving single dose of rhGLP-1(7-36) subcutaneously, the pharmacokinetics nearly fits linear dynamic feature in the range of 0.1-0.2 mg; pharmacokinetic parameters will not change, and with no accumulation after multiple-dose injection.

KEY WORDS Type 2 diabetes; rhGLP-1(7-36); Pharmacokinetics

非尼酮浓度[J].中国药理学杂志,2011,46(2):138.

[5] Rubino CM, Bhavnani SM, Ambrose PG, et al. Effect of food and antacids on the pharmacokinetics of pirfenidone in older healthy adults[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2009, 22(4):279.

* 硕士研究生。研究方向:临床药理学。电话:010-88325989。
E-mail: xujia1109@sina.com

通信作者:副主任药师,博士。研究方向:临床药理学。电话:
010-66583834。E-mail: fygk7000@163.com

(收稿日期:2013-03-11 修回日期:2013-03-28)