

·药物与临床·

复方新诺明和甲氧苄氨嘧啶对丁胺卡那霉素药代动力学的影响

陆文铨 罗新庚* 朱文娟

(上海长征医院临床药理室 上海 200003)

摘要 本文利用 FPIA 法测定了家兔丁胺卡那霉素单用及与 SMZ-TMP 或 TMP 合用时的药代动力学变化。结果测得 (I) 单用时 $K_e = 0.0108 \pm 0.0013 \text{ min}^{-1}$, $T_{1/2} = 65.89 \pm 7.30 \text{ min}$, $AUC = 60.2908 \pm 278.03 \text{ min} \cdot \mu\text{g/ml}$, $T_{\text{peak}} = 29.94 \pm 11.06 \text{ min}$, $CL/f(s) = 0.0006790 \pm 0.000146 \text{ l/kg} \cdot \text{min}$; (II) 与 SMZ-TMP 合用时 $K_e = 0.0094 \pm 0.0011 \text{ min}^{-1}$, $T_{1/2} = 75.05 \pm 0.67 \text{ min}$, $AUC = 7756.37 \pm 1100.73 \text{ min} \cdot \mu\text{g/ml}$, $T_{\text{peak}} = 18.31 \pm 7.77 \text{ min}$, $CL/f(s) = 0.00054 \pm 0.000086 \text{ l/kg} \cdot \text{min}$; (III) 与 TMP 合用时 $K_e = 0.0092 \pm 0.0006 \text{ min}^{-1}$, $T_{1/2} = 74.23 \pm 5.20 \text{ min}$, $AUC = 7343.10 \pm 999.91 \text{ min} \cdot \mu\text{g/ml}$, $T_{\text{peak}} = 17.67 \pm 5.33 \text{ min}$, $CL/f(s) = 0.00054 \pm 0.000086 \text{ l/kg} \cdot \text{min}$, 其中, (I) 与 (II), (I) 与 (III) 有显著性差异 ($P < 0.05$), 但 (II) 与 (III) 无显著性差异 ($P > 0.05$)。另外, 合用 SMZ-TMP 或 TMP 前后, $T_{1/2}(ka)$, K_a , C_{max} , $V_d/f(c)$ 均没有显著性差异 ($P > 0.05$)。

关键词 复方新诺明; 甲氧苄氨嘧啶; 丁胺卡那; 荧光偏振免疫分析; 药代动力学

丁胺卡那霉素 (Amikacin, AMK) 是一种临床常用的氨基糖甙类抗生素, 对绝大多数革兰氏阴性杆菌都有较强的抗菌作用, 甚至对庆大霉素或妥布霉素耐药的菌株, 本品仍然有效^[1]。由于 AMK 的治疗指数较窄, 对耳、肾的毒性较大^[2~4]。国内外对其药动学的研究已有很多的报道^[5~11]。但对其与 SMZ-TMP 或 TMP 合用时, 药动学究竟有何变化, 目前尚未见报道。鉴于临床上这种用药方法已较为常见, 并且曾有报道 TMP 对庆大霉素的药动学有显著性影响^[12]。因此, 本实验观察了家兔单用 AMK, 合用 AMK 与 SMZ-TMP, 以及合用 AMK 与 TMP 时, AMK 的药代动力学的变化, 以期为临床合理联合用药提供参考。

一、材料与方法

(一) 药品与仪器

复方新诺明片 (上海医药公司长乐药厂, 每片含 SMZ 400mg, TMP 80mg, 批号: 960202); 甲氧苄氨嘧啶片 (上海辛帕斯制药

有限公司, 每片含 TMP 100mg, 批号: 950301); 硫酸丁胺卡那霉素注射液 (上海禾丰制药有限公司, 每 2ml 含丁胺卡那霉素 200mg, 批号: 951202); 丁胺卡那霉素试剂盒 (南京军区总医院)。

荧光偏振免疫分析仪 (TDx, Abbott Laboratory, USA)

(二) 实验对象

健康家兔 8 只, 雌雄各半, 体重: $2.12 \pm 0.15 \text{ kg}$, 由第二军医大学实验动物中心提供。实验期间自由饮水取食。

(三) 给药方法

动物适应新环境后开始实验。

1. 单用 AMK: 肌注, 4mg/kg。

2. 间隔 1wk 后, 先灌胃给予家兔 SMZ-TMP (以 TMP 计为 7.5mg/kg), 1h 后肌注 AMK 4mg/kg。

3. 再过 1wk 后, 先灌胃给予家兔 TMP 7.5mg/kg, 1h 后肌注 AMK 4mg/kg。

(四) 标本采集

每次实验, 肌注 AMK 后, 分别 5、15、30、60、90、150、210、330min, 从兔耳缘静脉取血

* 第二军医大学药学院本科学员

约 1ml, 2000r/min, 离心 10min, 取上层血清, 冰箱冷藏待测。

(五) AMK 浓度测定

取上述标本约 75 μ l, 采用 FPIA 法测定 AMK 的浓度。

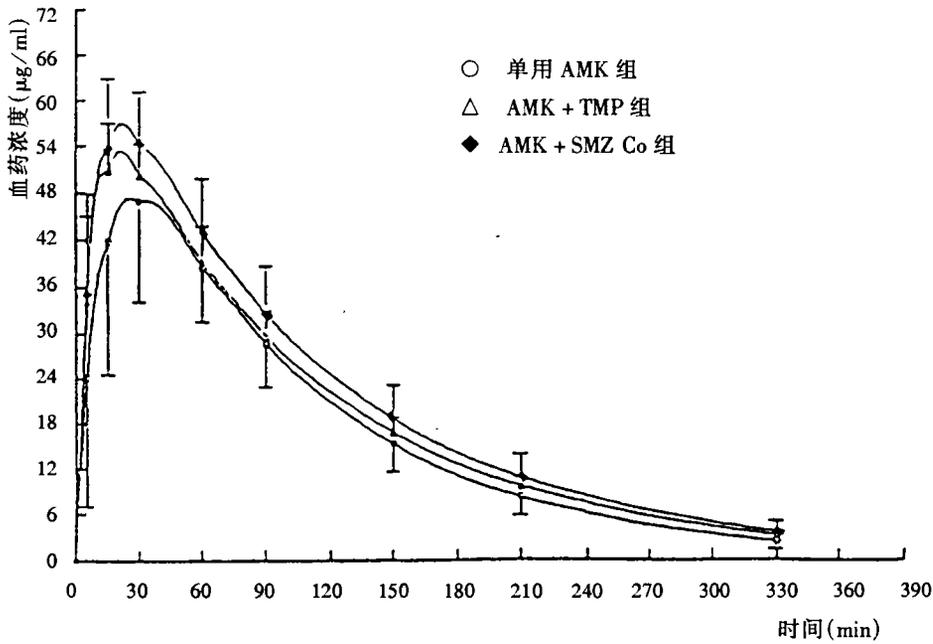
(六) 数据处理

以 3P87 药代动力学程序处理药一时数

据, 求算药动学参数。然后采用 t 检验法对家兔单、合用药时的各药动学参数进行统计学处理, 判别它们之间是否存在显著性差异。

二、结果

(一) AMK 单用、与 SMZ - TMP 合用、与 TMP 合用的血药浓度-时间数据分别见表 1、2、3; 药一时曲线见图 1。



附图 家兔肌注 AMK 后的平均血药浓度 - 时间曲线

表 1 单用 AMK 时的血药浓度 (μ g/ml)

	时间 (min)							
	5	15	30	60	90	150	210	330
1	32.24	50.86	47.82	32.98	22.30	10.18	4.65	0.97
2	14.55	30.56	35.88	31.41	21.40	11.08	5.37	1.26
3	13.77	30.87	38.92	34.91	26.95	15.19	8.50	2.66
4	15.31	35.31	44.08	37.97	27.92	14.19	7.16	1.82
5	58.85	74.42	65.17	47.13	34.04	17.77	9.27	2.53
6	9.07	21.60	30.23	31.03	25.43	14.66	8.10	2.44
7	12.72	35.11	47.95	46.13	36.74	21.33	12.20	3.98
8	36.55	55.98	64.96	46.15	34.10	18.60	10.14	3.02
\bar{X}	24.13	41.84	46.88	38.46	28.61	15.37	8.17	2.33
SD	17.15	17.27	12.72	6.98	5.74	3.76	2.47	0.97

表 2 AMK 与 SMZ - TMP 合用时的血药浓度($\mu\text{g}/\text{ml}$)

	时间(min)							
	5	15	30	60	90	150	210	330
1	40.95	63.13	60.66	46.43	35.08	20.16	11.56	3.80
2	23.55	46.02	52.21	41.81	30.39	15.71	8.11	2.16
3	19.63	38.82	41.20	31.87	23.55	12.80	6.96	2.06
4	33.59	56.02	56.29	43.44	32.73	18.55	10.52	3.38
5	49.20	57.67	50.78	38.42	29.06	16.62	9.51	3.11
6	52.15	63.63	57.12	44.48	34.62	20.98	12.71	4.67
7	24.57	50.46	61.03	54.16	43.06	26.44	16.19	6.08
\bar{X}	34.81	53.68	54.18	42.94	32.64	18.75	10.79	3.61
SD	12.97	9.13	6.90	6.90	6.04	4.38	3.08	1.42

表 3 AMK 与 TMP 合用时的血药浓度($\mu\text{g}/\text{ml}$)

	时间(min)							
	5	15	30	60	90	150	210	330
1	35.72	53.66	50.62	38.05	28.40	15.79	8.78	2.71
2	32.59	48.92	46.22	34.94	26.20	14.72	8.28	2.61
3	21.29	40.82	46.17	38.90	30.57	18.68	11.41	4.26
4	41.75	53.47	48.13	36.88	28.24	16.55	9.70	3.34
5	24.19	48.85	57.62	48.70	36.86	20.50	11.38	3.50
6	53.43	61.23	53.43	39.88	29.76	16.57	9.23	2.86
7	29.03	48.70	49.04	37.55	28.00	15.55	8.64	2.66
\bar{X}	34.00	50.81	50.18	39.27	29.72	16.91	9.63	3.14
SD	10.99	6.26	4.15	4.44	3.44	2.01	1.29	0.60

(二) 单用 AMK, 与 SMZ-TMP 合用, 与 开放模型。其药代动力学参数分别见表 4、5、6。
TMP 合用后 AMK 的药代动力学符合一室

表 4 单用 AMK 时的药动学参数

参 数	Ka (min^{-1})	Ke (min^{-1})	$T_{1/2}(\text{ka})$ (min)	$T_{1/2}$ (min)	AUC ($\text{min} \cdot \mu\text{g}/\text{ml}$)	Tpeak (min)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	CL/f(s) (L/kg·min)	Vd/f(c) (L/kg)
1	0.14240	0.01306	4.8672	53.0660	5024.1172	18.4695	51.5580	0.00080	0.06095
2	0.06372	0.01209	10.8773	57.3286	4553.9463	33.0159	37.3087	0.00088	0.07265
3	0.06433	0.00968	10.7743	71.5915	5673.1646	35.0420	39.2719	0.00071	0.07282
4	0.06436	0.01142	10.7698	68.5906	5629.5429	33.3086	44.2727	0.00070	0.06222
5	0.24386	0.01084	2.8424	63.9577	7961.1157	13.3619	74.6477	0.00050	0.04636
6	0.04201	0.01001	16.4979	69.2277	5040.2754	44.9674	32.2199	0.00079	0.07926
7	0.05549	0.00933	12.4911	74.3018	6616.9604	40.0048	49.5579	0.00053	0.05118
8	0.13111	0.01011	5.2867	69.0481	7733.5098	21.1804	63.0930	0.00052	0.05118
\bar{X}	0.1009	0.01080	9.3007	65.8887	6029.0795	29.9350	48.9912	0.00068	0.06210
SD	0.0683	0.00130	4.5713	7.29910	1278.0260	11.0603	14.1350	0.00015	0.01200

表 5 AMK 与 SMZ - TMP 合用时的药动学参数

参 数	Ka (min ⁻¹)	Ke (min ⁻¹)	T _{1/2} (ka) (min)	T _{1/2} (min)	AUC (min·μg/ml)	T _{peak} (min)	C _{max} (μg/ml)	CL/f(s) (L/kg·min)	Vd/f(c) (L/kg)
1	0.16011	0.00927	4.3293	75.2645	9285.5852	11.6537	60.7854	0.00065	0.06358
2	0.08327	0.01102	8.3246	65.4233	6807.6834	17.5157	41.8693	0.00067	0.07524
3	0.11358	0.01016	6.1032	68.0428	6592.8752	24.1653	51.5748	0.00049	0.07421
4	0.13244	0.00946	5.2342	69.4673	7110.1463	20.0875	54.3869	0.00057	0.07103
5	0.30119	0.00931	2.3014	74.1467	7088.4901	11.9124	78.2563	0.00047	0.06168
6	0.27837	0.00835	2.4904	85.8325	8621.8951	31.9125	60.0956	0.00043	0.06038
7	0.07506	0.00817	9.2326	87.3746	8788.0613	10.9865	74.8903	0.00044	0.05347
\bar{X}	0.16343	0.00940	5.4308	75.0486	7756.3714	18.3143	60.2729	0.00053	0.06551
SD	0.09118	0.00110	2.6762	8.66920	1100.7292	7.76750	12.8405	0.00010	0.00820

表 6 AMK 与 TMP 合用时的药动学参数

参 数	Ka (min ⁻¹)	Ke (min ⁻¹)	T _{1/2} (ka) (min)	T _{1/2} (min)	AUC (min·μg/ml)	T _{peak} (min)	C _{max} (μg/ml)	CL/f(s) (L/kg·min)	Vd/f(c) (L/kg)
1	0.1685	0.00978	4.1141	70.8536	7988.6543	15.0264	55.6973	0.00061	0.06325
2	0.1693	0.00960	4.0942	72.1605	5923.5670	16.8149	49.6804	0.00065	0.06231
3	0.0932	0.00822	7.4356	77.8338	6743.5186	30.2918	46.2068	0.00056	0.07416
4	0.2456	0.00890	2.8223	72.4286	8196.1726	18.7031	54.3847	0.00059	0.06825
5	0.0767	0.00982	9.0403	84.6123	6990.9720	14.8511	76.9012	0.00045	0.06684
6	0.3157	0.00976	2.1954	71.0529	8773.1840	21.1215	54.0231	0.00043	0.06859
7	0.1296	0.00980	5.3484	70.7165	6785.4317	20.9207	70.8549	0.00046	0.06033
\bar{X}	0.1712	0.00924	5.0072	74.2329	7343.1014	17.6729	57.8386	0.00054	0.06610
SD	0.0848	0.00060	2.4695	5.1992	999.9081	5.3296	11.5011	0.00009	0.00471

(三) 合用 SMZ-TMP 或 TMP 后, AMK 计学 t 检验, 其结果见表 7。
的各药动学参数与单用 AMK 时的参数作统

表 7 单用和合用三组各参数的 t 检验结果

参 数	AMK 单用	AMK 合用 SMZ-TMP	AMK 合用 TMP
Ka(min ⁻¹)	0.1009 ± 0.0683	0.1634 ± 0.0912	0.1712 ± 0.0848
Ke(min ⁻¹)	0.0108 ± 0.0013	0.0094 ± 0.0011 *	0.0092 ± 0.0006 *
T _{1/2} (ka)(min)	9.3007 ± 4.5713	5.4308 ± 2.6762	5.0072 ± 2.4695
T _{1/2} (min)	65.8887 ± 7.2991	75.0486 ± 8.6992 *	74.2329 ± 5.1992 *
AUC(μg·min/ml)	6029.0795 ± 1278.0260	7756.3714 ± 1100.7292 *	7343.1014 ± 999.9081 *
T _{peak} (min)	29.9350 ± 11.0603	18.3143 ± 7.7675 *	17.6729 ± 5.3296 *
C _{max} (μg/ml)	48.9912 ± 14.1350	60.2729 ± 12.841	57.8326 ± 11.501
CL/f(s)(l/kg/min)	0.00068 ± 0.00015	0.00053 ± 0.00010 *	0.00054 ± 0.00009 *
Vd/f(c)(l/kg)	0.0621 ± 0.0120	0.0655 ± 0.0082	0.0661 ± 0.0047

注: * 表示与单用 AMK 相比, P < 0.05。

实验结果表明: 合用 SMZ - TMP 或 TMP 前后, AMK 在家兔体内的药代动力学过程为开放的一室模型。合用 SMZ - TMP 或 TMP 后, Ke、T_{1/2}、AUC、T_{peak} 及 CL/f(s)

和单用 AMK 时相比, 均有显著性差异 (P < 0.05)。而 Ka、C_{max}、Vd/f(c) 及 T_{1/2}(ka) 合用前后无显著性差异 (P > 0.05)。合用 SMZ - TMP 与合用 TMP 时相比, 各参数均无显

著性变化($P>0.05$)。

三、讨论

丁胺卡那霉素是由卡那霉素 A 进行结构改造后的一种新型半合成氨基糖甙类抗生素。水溶性很强,肌注时吸收快而完全,血浆蛋白结合率低。在体内不代谢,90%以上以原形从肾脏排泄。因此,其它一些也是由肾脏排泄的药物可能影响到 AMK 从体内的消除。

SMZ 和 TMP 均为临床常用的抑菌药物。SMZ 常与其它抗菌素联合应用,而 TMP 更是常用的抗菌增效剂。两者均主要从肾小球滤过、肾小管分泌排出。因此 SMZ 和 TMP 对 AMK 在家兔体内的药动学很可能有一定的影响。本实验中,合用 SMZ - TMP 后,AMK 在家兔体内的 $K_e = 0.0094 \pm 0.0011 \text{min}^{-1}$,与单用 AMK 的 $K_e = 0.0108 \pm 0.0013 \text{min}^{-1}$ 相比,具有显著性差异($P < 0.05$),这与文献^[12]报道 TMP 使庆大霉素的 K_e 显著性增大不同,进一步的实验证明:合用 TMP 后 AMK 在家兔体内的 $K_e = 0.0092 \pm 0.0006 \text{min}^{-1}$,与单用时相比,也显示出显著性差异($P < 0.05$)。但 AMK 合用 SMZ - TMP 与合用 TMP 相比, K_e 值无显著性差异($P > 0.05$)。这证明 SMZ - TMP 中主要是 TMP 对 AMK 的药动学产生影响,而 SMZ 则可能因在肝脏中乙酰化代谢后,再经肾小球滤过排出,故对 AMK 的药动学无显著影响。从合用 SMZ - TMP 或 TMP 前后, $CL/f(s)$ 值有显著性变化($P < 0.05$),而合用 SMZ - TMP 时的 $CL/f(s)$ 与合用 TMP 时的 $CL/f(s)$ 值无显著性差异,也可以推出上述结论。

本实验中,合用 SMZ - TMP 或 TMP 后 C_{max} 无显著性变化,这与文献^[14-16]报道的单剂量时肾小球滤过和肾小管分泌功能对 C_{max} 无显著性影响是一致的。

当 AMK 和 TMP 在较高浓度时,因肾小管的分泌功能具有饱和性,所以 TMP 对 AMK 的消除影响较大,使 AMK 在家兔体内

的药动学参数: K_e 、 $T_{1/2}$ 、 T_{peak} 、 AUC 、 $CL/f(s)$ 等发生显著性的变化;而在较低浓度时,因肾小管的分泌功能不被饱和,所以 TMP 对 AMK 的消除无明显的影响。但在临床用药时,因为需要使血药浓度维持在有效浓度范围内,所以 TMP 对 AMK 消除的影响应该一直存在。另外,AMK 在人体的个体差异较大。因而在临床上联合应用 AMK 和 TMP 时,应该考虑进行血药浓度监测。但因本实验是在家兔身上进行的,具体的药动学参数仅供临床参考。

致谢:在整个实验过程中,得到邵元福主任,黄春明药师,马玉杰药师的大力支持和帮助,谨表谢意!

参考文献

- [1] Price KE, Puriano TA. Amikacin and aminoglycosid with marked activity against antibiotic - resistant clinical isolates. *J Infect Dis*, 1976; 134(Suppl):S249~61
- [2] Lane AZ, Wright GE, Blair DC. Otxicity and nephrotoxicity of amikacin. *Am J Med*, 1977;62(6):911~8
- [3] Lerner SAm, Seligsohn R, Matz GJ. Comparative clinical studies of otxicity and nephrotoxicity of amikacin and gentamicin. *ibid*, 1977;62(6):919~23
- [4] Ken Mc C and Lietman Commentary of amikacin for pediatric usage. *J Pediatr*, 1977;91(2):358~60
- [5] Kirby WMM, Clarke JJ, Libke RD. Pharmacology of amikacin and kanamycin. *J Infect Dis*, 1976;134:S312~5
- [6] Henry MC, Sagner JG, Hall PM. Pharmacokinetics of amikacin in Patients with impaired renal function. *J Infect Dis*, 1976;134(Suppl):S343~7
- [7] Plantier J, Forrey AW, ONeill MA. Pharmacokinetics of amikacin in patients with normal or impaired renal function: Radioenzymatic acetylation assay. *ibid*, S323~30
- [8] Pijck J, Hallynek T, Soep H. Pharmacokinetics of amikacin in patients with renal insufficiency: relation of half-life and creatinine clearance. *ibid*, S331~41
- [9] Vogelstein B, Kowarski AA and Lietman PS. The pharmacokinetics of amikacin children. *J Pediatrics* 1977; 91(2):333
- [10] Hoffer D, Koeppel P and Demners HG. Pharmacokinetics of amikacin for treatment of urinary tract infection in patients with reduced renal function. *J Infect Dis* 1976;134: S369~73

[11] Kramer WG, Cleary T, Frankel LS. Multiple - dose amikacin Kinetics in pediatric oncology patients. Clin Pharma Ther 1979;26(5):635~40

[12]金克宁. 甲氧苄氨嘧啶对庆大霉素血药浓度及药动学参数的影响. 中国医院药学杂志, 1991;11(12):550~2

养生茶治疗气阴两虚证的临床研究

周文光

(广西中医学院第一附属医院 南宁 530023)

摘要 采用养生茶治疗气阴两虚证 120 例, 总有效率为 96.7%; 对照组 60 例, 总有效率为 88.3%。两组疗效有明显差异($P < 0.05$)。临床观察期间未发现明显毒副作用。

关键词 气阴两虚证; 养生茶; 临床研究

Clinical research on deficiency of both qi and yin treated with Yangshengcha

Zhou Wenguang

(The First Affiliated Hospital of TCM, Guangxi, Nanning 530023)

ABSTRACT One hundred and twenty cases with deficiency of both qi and yin were treated with Yangshengcha. The total effective rate of the treated group was 96.7%. In the control group of 60 cases, the total effective rate was 88.3%. There was significant difference between two groups ($P < 0.05$). No adverse effect and toxic effect were observed during the clinical observation.

KEY WORDS deficiency of both qi and yin, Yangshengcha, clinical research

养生茶系广西中医药研究所根据传统的中医药理论和经验研制的中药制剂, 具有益气养阴、生津止渴之功效, 用于气阴两虚所致的神疲乏力、少气懒言、气短自汗、口干咽燥等症。经临床研究, 证明该药是一种治疗气阴两虚证安全有效的药物。现报告如下。

临床研究

一、临床资料

(一) 一般资料

所纳入之观察对象为 18~65a, 中医辨证属于气阴两虚证患者。治疗组 120 例, 男性 68 例, 女性 52 例; 平均年龄 $41.68 \pm 11.80a$; 平均病程 $1.39 \pm 2.29a$; 治疗前见证平均积分 14.32 ± 4.33 分。对照组 60 例, 男性 35 例, 女性 25 例; 平均年龄 $42.96 \pm$

$11.64a$; 平均病程 $1.85 \pm 2.32a$; 治疗前见证平均积分 14.83 ± 4.30 分。两组性别、年龄分布、以及病程比较均无明显差异 ($P > 0.05$)。

(二) 诊断标准及中医辨证分型标准

根据《中医证候规范》^[1] 制定。

二、观察方法

采用多中心、区组随机、对照、非盲法观察。共观察 180 例, 随机分为 2 组。其中治疗组 120 例, 使用养生茶; 对照组 60 例, 使用广西金秀制药厂生产的绞股兰益寿茶。用法均为: 每次 1 袋, 开水泡服, 每日 3 次, 连用 3wk。试验前常规对受试者作详细体格检查, 符合病例选择标准者即纳入观察对象。服药后每周随诊 1 次, 询问服药情况, 记录病