

## 甲氨蝶呤在兔和6例肿瘤病人的药代动力学

龙启才 潘启超 (中山医学院肿瘤研究所, 广州 510026)

**摘要** 6例癌患者及5只家兔, 分别iv MTX 钠盐 50 mg 和 10 mg/kg 后用微生物方法(琼脂平板纸片法)检测血浆药物浓度。其药时曲线分别呈三房室、二房室一级线性动力学模式, 并分别计算它们的药代动力学参数。病人组 MTX 血药浓度达有效地抑制 DNA 生物合成的水平可维持 12 h, 多数受试者血药在毒性浓度阈值时未达毒性时间阈值。家兔对 MTX 的排泄较快。

**关键词** 甲氨蝶呤; 药代动力学; 静注; 病人; 兔

甲氨蝶呤(methotrexate MTX)为抗癌药, 属二氢叶酸还原酶抑制剂。近年来用大剂量的

MTX 解救疗法, 使原来对 MTX 不大敏感的实体瘤如成骨肉瘤等获得较好疗效<sup>(1,2)</sup>。国内外文献虽有关于 MTX 药代动力学的报道<sup>(3-5)</sup>, 但未见该药对中国人药代动力学参数的报道。本文描述用微生物方法测定癌患者及家兔 1 次 iv 后所得有关药代动力学参数, 为合理用药提供参考。

### 实验方法

人单次 iv MTX 的药代动力学 癌患者 6 人, 男女各 3, 年龄  $30 \pm (SD) 14$  岁, 体重  $50.7 \pm 2.9$  kg, 除例 1 外, 其余各例均有病理诊断, 受试者血象、肝肾功能均基本正常, 例

1 的 SGPT 略有升高, 各例均无胸水、腹水, 实验前未用过 MTX。

受试者用上海第十二药厂出品(批号 810301)MTX 钠盐 50 mg, 1 次 iv, 分别于 iv 前、iv 后 5 min 至 72 h 内静脉取血 16 次(1 ml/次), 测定血浆内 MTX 含量。

**家兔单次 iv MTX 的药代动力学** 家兔 5 只, 3♂2♀, 体重  $2.3 \pm 0.5$  kg, 均 iv MTX 钠盐 10 mg/kg, 在 72 h 内静脉取血 15 次(1 ml/次), 测定血浆 MTX 含量。

**药物测定方法** 测定 MTX 的方法用琼脂平板纸片法<sup>(6)</sup>。检定菌为粪链球菌变异株 (*Streptococcus faecalis* ATCC 8043 株)。该株在叶酸 12  $\mu$ g/1 的培养基中生长最佳。把培养基加温熔后冷却至 50℃, 加入菌液(其浓度为 600 nm 单色光下 OD 约 0.25) 2.5 ml/1 培养基。取其中 5 ml 倾入直径 10 cm 培养皿, 凝后备用, 取 MTX 标准品 50 mg(上海第十二药厂提供, 纯度 99.39%)。分别用 5 名正常人混合血浆及 5 只家兔混合血浆稀释成 MTX 50, 30, 10, 5, 2 ng/ml, (血浆事先检定无抑制菌株生长的能力)。吸取药液 8  $\mu$ l 置于杭州一号滤纸圆片(直径 5 mm), 干后在 15 lb 压力下消毒 15 min(消毒前后活性无改变)。纸片置于含菌液的培养基中, 37℃ 保温 16-18 h, 测量抑菌圈

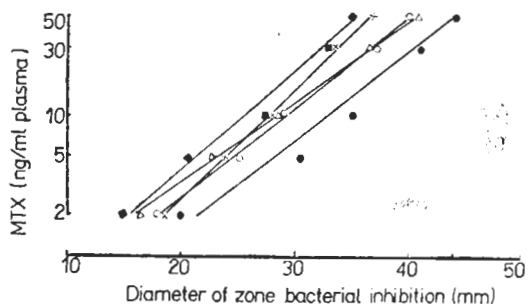


Fig 1. Standard curves of methotrexate. MTX in human plasma 8  $\mu$ g/disc ( $\bullet$ ). Second portion of plasma 8  $\mu$ g/was added after dryness of the disc, making a total of plasma 16  $\mu$ g ( $\circ$ ). Third portion of plasma 8  $\mu$ g was added, making a total of plasma 24  $\mu$ g ( $\times$ ). Same but with rabbit plasma 8  $\mu$ g ( $\Delta$ ) and 16  $\mu$ g ( $\blacktriangle$ ).

直径。绘制标准曲线。

取受检血浆 8  $\mu$ l 置于纸片上, 按上述方法测定。iv MTX 后 12 h 的血药浓度较低, 于纸片上共加 16  $\mu$ l 受检血浆(分 2 次, 干后再加), iv 后 48 h 在纸片上共加受检血浆 24  $\mu$ l(分 3 次)。

各时间点的血药浓度分别用标准曲线校正(先分别在每一纸片上滴加 8  $\mu$ l 的 MTX 50, 30, 10, 5, 2 ng/ml 标准品, 干后再滴加 1-4 次同量不含药物的血浆, 干燥、消毒后检定。

## 实验结果

**MTX 标准曲线** 标准曲线见图 1。

**病人单次 iv MTX 的药-时曲线** 6 人 iv MTX 50 mg 后, 测定血药浓度, 绘成药-时曲线见图 2。显示为 3 项指数曲线, 按三房室一级线性动力学推导得下式:

$$C = 2296 e^{-1.14 t} + 97 e^{-0.14 t} + 20 e^{-0.09 t}$$

6 人 iv MTX 50 mg 后测得的动力学参数见表 1。 $\pi$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$  时相分别在 2 min-2 h, 4-24 h, 36-72 h 段。iv 后 12 h, 血药浓度为  $29.2 \pm 8.0$  ng/ml (0.064  $\mu$ M), 所有病例都高于 9.08 ng/ml (0.02  $\mu$ M)。iv 后 36 h, 6 人血药浓度为  $4.3 \pm 3.2$  ng/ml, 除例 4 外, 均低于 0.02  $\mu$ M。

各相半衰期分别为  $t_{1/2\alpha} = 5.5 \pm 2.5$  h,  $t_{1/2\beta} = 20.3 \pm 5.4$  h,  $t_{1/2\pi} = 0.6 \pm 0.09$  h。

**家兔单次 iv MTX 的药-时曲线** 5 兔 iv MTX 10 mg/kg, 测得血药浓度见图 2。

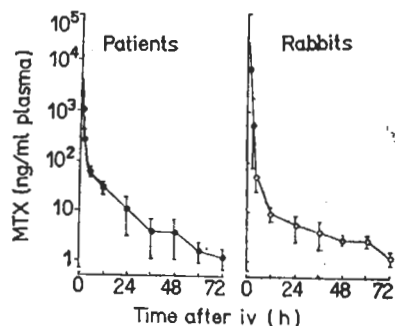


Fig 2. Methotrexate concentration in plasma of 6 patients after iv MTX 50 mg and 5 rabbits after iv MTX 10 mg/kg.

Tab 1. Pharmacokinetic parameters of MTX 50 mg iv in 6 patients and of MTX 10 mg/kg iv in 5 normal rabbits.

Parameters	Patients		Rabbits	
	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD
$\alpha$ (h <sup>-1</sup> )	0.14	0.04	1.33	0.08
$\beta$ (h <sup>-1</sup> )	0.09	0.14	0.029	0.006
$\pi$ (h <sup>-1</sup> )	1.14	0.16		
A ( $\mu\text{g/l}$ )	97	24	24458	3804
B ( $\mu\text{g/l}$ )	20	17	13	7
P ( $\mu\text{g/l}$ )	2296	482		
K <sub>31</sub> (h <sup>-1</sup> )	0.07	0.07		
K <sub>21</sub> (h <sup>-1</sup> )	0.26	0.13	0.030	0.006
K <sub>10</sub> (h <sup>-1</sup> )	0.67	0.25	1.31	0.08
K <sub>12</sub> (h <sup>-1</sup> )	0.24	0.21	0.028	0.007
K <sub>13</sub> (h <sup>-1</sup> )	0.10	0.06		
Vc (l)	21	4	0.96	0.25
t <sub>1/2<math>\alpha</math></sub> (h)	5.5	2.5	0.521	0.02
t <sub>1/2<math>\beta</math></sub> (h)	20.3	5.4	24.6	4.7
t <sub>1/2<math>\pi</math></sub> (h)	0.60	0.09		

显示为双指数曲线图。按一级线性动力学推导得下式:

$$C = 24458 e^{-1.33t} + 13 e^{-0.029t}$$

5 兔的动力学参数见表 1:

## 讨 论

MTX 抑制人骨髓 DNA 生物合成最低浓度为 9.08 ng/ml (0.02  $\mu\text{M}$ )<sup>(7)</sup>。若以该浓度为准, 受试者 1 次 iv MTX 50 mg 后 12 h, 6 人 MTX 血浓度均大于 0.02  $\mu\text{M}$  因而可设想本疗法达有效地抑制 DNA 生物合成的浓度可持续 12 h。

决定 MTX 毒性因素一是毒性浓度阈值,

另一是在该值上的时间阈值。人骨髓等组织对 MTX 的上述两阈值分别为 0.02  $\mu\text{M}$  和 42 h。

5 人于 iv 后 36 h 低于毒性浓度阈值, 仅 1 人 (例 4) 高于该阈值。提示较常用于临床的 50 mg MTX iv 给药, 多数病例的毒性浓度阈值均不至于维持 42 h, 故该剂量是安全的。但个别人可有较大波动, 故应注意给药的个体化。

药-时曲线表明, MTX 在人体内呈三房室开放模式。第三室可能属于肝肠循环。本文测得三个时相的  $t_{1/2}$  与文献 ( $t_{1/2\pi} = 0.75 \pm 0.11$  h,  $t_{1/2\alpha} = 3.49 \pm 0.55$  h,  $t_{1/2\beta} = 26.99 \pm 4.4$  h)<sup>(8)</sup> 相似。说明中国人对 MTX 代谢比外国人快些, 但本文的实验例数较少, 该问题尚须进一步探讨。K<sub>12</sub>, K<sub>21</sub> 和 K<sub>13</sub>, K<sub>31</sub> 的值表明该药由中央室到浅的外周室分布速率比相反方向慢, 由中央室到深外周室的分布速率比相反方向快。K<sub>10</sub> 说明该药排泄较慢。

## 参 考 文 献

- 1 Levitt M, Moshier MB, Decontin RC, et al. *Cancer Res* 1973; 33:1729
- 2 Derassi I, Rominger CJ, Kim JS, Turchi J, Suvansi U. *Cancer* 1972; 30:22
- 3 Huffam DH, Wan SH, Azaroff DL, Hootraten B. *Clin Pharmacol Ther* 1973; 14:572
- 4 Stoller RG, Jacobs SA, Drake JC, Lutz RJ, Chabner BA. *Cancer Chemother Rep* 1975; 6:19
- 5 王侑先, 张琴芳, 张香莲, 亢寿梅. 药学学报 1981; 16:815
- 6 Mehta BM, Hutch DJ. *Cancer Treat Rep* 1977; 61:597
- 7 Young RC, Chabner BA. *J Clin Invest* 1973; 52: 92 a

*Acta Pharmacologica Sinica* 1984 Jun; 5 (2) : 122-125

# PHARMACOKINETICS OF METHOTREXATE IN RABBITS AND SIX NEOPLASTIC PATIENTS

LONG Qi-cai, PAN Qi-chao (Cancer Institute, Zhongshan Medical College, Guangzhou 510026)

**ABSTRACT** Plasma concentrations of methotrexate in 6 cancer patients and 5 rabbits after

iv were determined by microbiological method (filter paper disc on plate). The concentration-

time curves were shown to be of first linear kinetic pattern, three-compartment for patients and two-compartment for rabbits. Plasma concentration of methotrexate capable to inhibit DNA biosynthesis lasted 12 h in all patients. In 5/6 patients, the plasma methotrexate concentrations that were higher than the toxic

threshold did not reach 42 h (toxic threshold time). The excretion rate of methotrexate in rabbits was rather fast.

**KEY WORDS** methotrexate; pharmacokinetics; intravenous injections; patients; rabbits

\* \* \* \* \*