

雌二醇对大鼠十二指肠粘膜和肾小管碳酸酐酶及 Mg^{2+} - HCO_3^- -ATP 酶活性的影响

陈 汇¹、铃木史郎

(金沢医科大学药理学教研室, 石川 920-02, 日本)

摘要 测定双侧卵巢切除后 sc 雌二醇($200 \mu g \cdot d^{-1} \times 7 d$)替代的大鼠十二指肠粘膜和肾小管细胞碳酸酐酶及刷状缘膜中 Mg^{2+} - HCO_3^- -ATP 酶活性. 结果表

明, 卵巢切除对十二指肠的酶活性无明显影响, 且雌二醇可抑制碳酸酐酶活性; 在肾脏, 这两种酶均对性腺切除敏感, 且雌二醇诱导了 Mg^{2+} - HCO_3^- -ATP 酶活性. 提示雌激素对肠道及肾脏酶活性的调节起到一定的生理作用, 并且这种调节作用在肠道及肾脏是有差异的.

关键词 雌二醇; 碳酸酐酶; 镁三磷酸腺苷酶; 微绒毛; 十二指肠; 肾小管

中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1991 May; 12 (3) : 222-225

在治疗妊娠高血压时硫酸镁的药动学-药效学模型

陈 刚、卢建丰、曹 文 (南京军区总医院, 南京 210002, 中国)

Pharmacokinetic-pharmacodynamic model of magnesium sulfate in treatment of pregnancy-induced hypertension

CHEN Gang, LU Jian-Feng, CAO Wen
(General Hospital of Nanjing Armed Forces, Nanjing 210002, China)

ABSTRACT Ten pregnancy-induced hypertension gravidas aged 24-36 (28.1 ± 3.31) yr were infused iv with fast (7.5 g in 1 h) and slow (7.5 g in 5 h) rates consecutively. Blood pressure were measured and blood samples were collected at 0, 1, 6, 7, 9, 11, 15 h. The drug concentration of each sample in the serum was determined by colorimetric method. The integrated pharmacokinetic and pharmacodynamic model was used to analyze the data. The serum data were fitted to a biexponential equation and the effect data were fitted to a sigmoid E_{max} model. Their pharmacodynamic parameters were: $k_{00} = 0.52 \cdot h^{-1}$, $T_{1/2}(k_{00}) = 1.33$ h, $E_{max} = 20.5\%$, $C_e(50) = 6.15 \mu g \cdot ml^{-1}$, $\gamma = 3.64$. k_{00} was not equal to k_{21} of the mammillary model. It shows that the site of action is situated in the effect compartment. The predicted effect could last 24 h.

KEY WORDS hypertension; magnesium sulfate;

Received 1989 Nov 23

Accepted 1990 Dec 2

intravenous infusions; pharmacokinetics; blood pressure

摘要 10名年龄 24-36岁妊娠诱发高血压的孕妇, 快 (7.5 g in 1 h) 慢 (7.5 g in 5 h) iv 连续滴注后, 在 0, 1, 6, 7, 9, 11 和 15 h 取血, 测定血药浓度与血压. 以 PK-PD 结合模型分析数据, 血药浓度-时间曲线符合二房室模型, 药效-时间曲线符合 Sigmoid E_{max} 模型. 其参数: $k_{00} = 0.52 (h^{-1})$, $T_{1/2}(k_{00}) = 1.33$ h, $E_{max} = 20.5\%$, $C_e(50) = 6.15 \mu g \cdot ml^{-1}$, $\gamma = 3.64$. 当 $k_{00} \neq k_{21}$ 时表示作用部位可能在效应室, 预测药效将维持 24 h.

关键词 高血压; 硫酸镁; 静脉内输注; 药物动力学; 血压

临床上常 iv 滴注硫酸镁注射液治疗妊娠高血压症. 关于它的药动学特性⁽¹⁾、药效学⁽²⁾、与给药方案⁽³⁾的研究都已有报道. 然而 Mg^{2+} 血清浓度与药效呈不平行升降现象的研究尚未见报导. Sheiner 等⁽⁴⁾提出的药动学-药效学结合模型, 对此研究提供了有力的工具. 本文拟尝试以结合模型技术, 分析硫酸镁血药浓度-效应的实验数据, 以预测最大药效、药效滞后于血药浓度的时间和药效可能维持的时间.

METHODS

病人 妊娠诱发的高血压孕妇 10 人的情况与给药前基础血压见 Tab 1

Tab 1. Patient demographics.

No	Age (yr)	Body weight (kg)	Blood pressure (kPa)
1	26	70	18.7 / 13.1
2	36	83.5	20.0 / 13.3
3	27	80.5	22.7 / 13.3
4	28	84	25.6 / 14.9
5	26	51	20.0 / 14.7
6	30	75	21.3 / 13.3
7	24	69	21.3 / 14.7
8	29	53	24.0 / 13.3
9	29	65.5	20.5 / 14.7
10	26	60.5	20.5 / 13.3

给药 采用快慢速率连续 iv 滴注的方法。先以硫酸镁 7.5 g 加入 5% 葡萄糖注射液 100 ml 中，1 h 滴完，作为负荷剂量，接着以硫酸镁 7.5 g 加入葡萄糖注射液 500 ml 中，5 h 滴完作为维持剂量。

取样 在 iv 滴注开始前和开始后 1, 6, 7, 9, 11, 15 h, 各取血 2 ml, 取血的同时，测量血压作为药效指标。

血清 Mg²⁺测定 采用比色法⁽⁵⁾，线性范围在 12-72 μg · ml⁻¹，回收率为 100.6 ± 1.7%，精度为 cv < 2%。检出限为 1 μg · ml⁻¹。

血药浓度-效应数据的分析 应用效应室 (effect compartment) 模型⁽⁴⁾ (见 Fig 1) 处理。

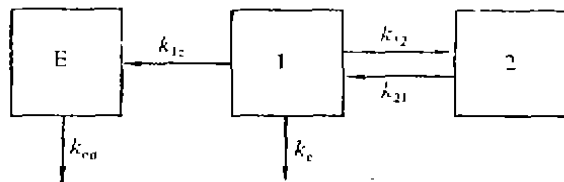


Fig 1. Schematic representation of the pharmacokinetics and pharmacodynamics linking model.

Fig 1 中 E 为效应室，k_{1e} 为中央室与效应室间转运速率常数，k_{eo} 为效应室消除速率常数，效应室中药物浓度可以 C_e 表示，效应室中药量(A_e)可由下列微分方程表示：

$$\frac{dA_e}{dt} = k_{1e} A_1 - k_{eo} A_e \quad (1)$$

式中 A₁ 为中央室药量。静脉滴注给药时，效应室药量的时间变化见下式：

$$A_e(t) = K_{1e} R \sum_{i=1}^n \left[\frac{A_i}{\alpha_i k_{eo}} (1 - e^{-k_{eo} t}) - \frac{A_i}{\alpha_i (k_{eo} - \alpha_i)} (e^{-\alpha_i t} - e^{-k_{eo} t}) \right] \quad (2)$$

式中 R 为滴注速率，当 i=1, 2, ..., N 时，α_i 及 A_i 为常数。当 t > T (滴注时间) 时，

$$A_e(t) = k_{1e} \left\{ R \sum_{i=1}^n \left[\frac{A_i}{\alpha_i (k_{eo} - \alpha_i)} \times (1 - e^{-\alpha_i T}) (e^{-\alpha_i t'} - e^{-k_{eo} t'}) \right] + A_e^T e^{-k_{eo} t'} \right\} \quad (3)$$

式中 t' = t - T，即滴注后时间，A_e^T 为 Eq(2) / k_{1e} 而得。

效应应用 S 形 E_{max} (sigmoid E_{max}) 模型，即 Hill 方程处理：

$$E = \frac{E_{max} C_e^\gamma}{(C_e 50)^\gamma + C_e^\gamma} \quad (4)$$

式中 E 为效应，以血压(收缩压)下降的 % 表示，即：E = (E₀ - E) 100 / E₀，(E₀ 为基础血压)。C_e(50) 为达最大药效 E_{max} 50% 时效应室内药物浓度，它是一常数，γ 表示 S 形程度的参数。

数据处理所用程序为我科自编的 PK-PD 程序，在 IBM-PC 机上实现。

RESULTS

妊娠诱发的高血压孕妇经 iv 滴注硫酸镁后，血药浓度和效应的结果见 Tab 2。

Tab 2. Plasma concentration and BP lowering effect of magnesium sulfate after iv infusion with fast (7.5 g in 1 h) and slow (7.5 g in 5 h) rates consecutively (n=10).

Time after iv infusion (h)	Plasma concn (C_p) ($\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$)	Blood pressure lowering (%)
1	29 ± 6	12 ± 6
6	27 ± 5	19 ± 5
7	20 ± 3	21 ± 5
9	14 ± 3	22 ± 4
11	10 ± 4	19 ± 6
15	6 ± 4	15 ± 6

C_p = observed value - baseline value

由血药浓度对时间和效应对时间的描点图见图 2 A, 可见最大效应出现的时间落后于血药浓度峰值出现的时间。

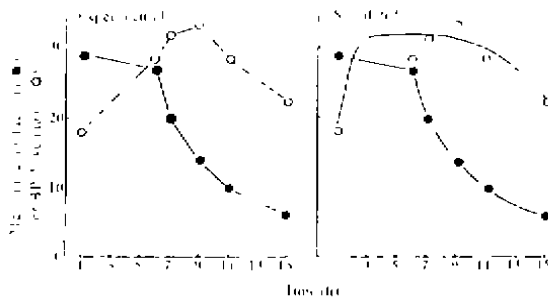


Fig 2. Mg^{2+} in serum or BP lowering effect vs time curve of Mg^{2+} after iv infusion of MgSO_4 with fast (7.5 g in 1 h) and slow (7.5 g in 5 h) rates consecutively.

在效应-血药浓度坐标上, 按时间顺序连接数据点得到一条逆时针方向的时滞环 (counterclockwise hysteresis loop) (Fig 3).

硫酸镁药动学特性可用二房室模型描述, 药效学特性可用 S 形 E_{max} 模型描述, 其药动学和药效学参数见 Tab 3.

根据药动学和药效学参数, 预测药效维持的时间及在该时间的血药水平见 Tab 4.

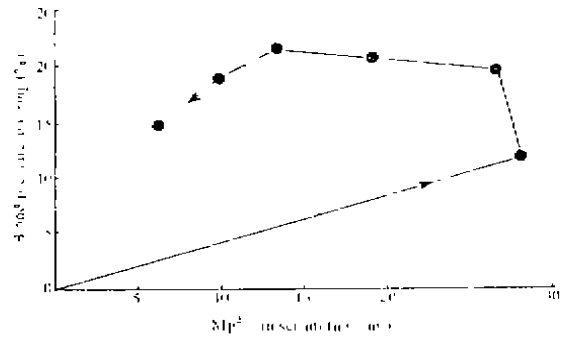


Fig 3. The counterclockwise hysteresis loop of Mg^{2+} after connecting the BP lowering effect vs serum concentration points in time sequence.

Tab 3. Pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of magnesium sulfate in pregnancy-induced hypertension gravidas treatment with iv infusion of MgSO_4 .

Pharmacokinetic		Pharmacodynamic	
α (h^{-1})	0.36	k_{∞} (h^{-1})	0.52
β (h^{-1})	0.064	$T_{1/2}$ (k_{∞}) (h)	1.33
V_d (L)	226.00	E_{max} (%)	20.50
k_{21} (h^{-1})	0.12	C_p ($\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$)	6.15
		γ	3.64

Tab 4. The predicted BP lowering (%) effect and serum concentration (C_p) of Mg^{2+} after iv infusion of MgSO_4 with fast (7.5 g in 1 h) and then slow (7.5 g in 5 h) rates consecutively.

Time (h)	Effect (%)	C_p ($\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$)
15	14.77	6.14
16	12.91	5.61
18	9.19	4.76
20	6.17	4.10
24	2.58	3.12
36	0.17	1.44
48	0.01	0.67

DISCUSSION

Sheiner 等提出的药动学-药效学结合模型的核心是提出了效应室的存在, 药物由中央室进入效应室需要一定的时间, 这就成了药效比血药浓度在时间上的滞后. 本实验中:

1 是否存在效应室? 由 iv 滴注硫酸镁后血药浓度-时间及效应-时间的描点图(Fig 2)可见: 此二根曲线不平行, 效应的峰值落后于血药浓度的峰值, 同时, 效应-血药浓度曲线(Fig 3)呈现反钟向的时滞环, 这些都说明: 有效应室存在的可能.

2 效应室中药物浓度与效应呈平行升降(Tab 5), 表中效应与 C_e 的峰值都出现在 5 h, 然后效应随着 C_e 的下降而下降.

Tab 5. BP lowering (%) effect and concentration in the effect compartment (C_e) of Mg^{2+} after iv infusion of $MgSO_4$ with fast (7.5 g in 1 h) and slow (7.5 g in 5 h) rates consecutively.

Time (h)	Effect (pred)	C_p ($\mu g \cdot ml^{-1}$)
1	11.59	5.04
3	20.20	19.91
5	20.34	23.88
6	20.27	23.06
7	20.26	23.03
9	19.64	19.44
11	18.53	15.11
15	15.61	9.00

E(pred) = calculated from estimated parameters.

3 效应室是否为外周室? 试将效应室消除速率常数 k_{e0} 与外周室消除速率常数 k_{21} 比较, 如果相等, 说明效应室也就是外周室, 作用的部位也在外周室, 如果两值不相等, 说明

存在着效应室. 由 Tab 3 可知: $MgSO_4$ 快慢 iv 滴注后药动学参数 k_{21} 为 0.12, 而药效学参数 k_{e0} 为 0.52, 二值不相等, 说明效应室不是外周室, 而另外存在着效应室, 也说明了硫酸镁的作用部位不在外周室, 如果说 $MgSO_4$ 作用于肌肉神经交接处, 那么此交接处不处在外周室, 而包括在效应室内.

4 药效的维持时间与 k_{e0} 有关, 由 Tab 4 可见, 如以药效下降至 2.5% 以下而忽略不计时, 药效维持的时间约为 24 h, 由 Fig 2 B 可见, 在 2 h 时, 药效已接近峰值, 而在 15 h 后, 药效下降迅速, 在 2-15 h 有较好的药效.

本研究虽属初步, 但应用 PK-PD 结合模型, 探讨临床上合理用药, 对药效的起始时间、维持时间、下降等情况的预测, 作用机制的研究、效应与浓度的关系等都有一定的意义, 值得探索.

REFERENCES

- 1 Shao ZG, Wang HQ, Cao YL. Pharmacokinetic studies on Mg ion. *Chin J Hosp Pharm* 1984; 4: 439
- 2 Zuspan FP. Problems encountered in the treatment of pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131: 591
- 3 Liu LN, Huang ZL, Pan ZY. Determination of Mg^{2+} in serum and dosage route of magnesium sulfate. *Shanghai Med J* 1980; 3: 411
- 4 Sheiner LB, Stanski DR, Vozeh S, Miller RD, Ham J. Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: application to *d*-tubocurarine. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 25: 358
- 5 Chen G. *Therapeutic drug monitoring: principle and practice*. Beijing: Ren-Ming Military Medical Publ, 1988: 465-6