

亚硒酸钠在不同硒水平人体内的药物动力学

郭季安、王学姪、戴力明 (辽宁省基础医学研究所, 沈阳 110005, 中国)

Pharmacokinetics of sodium selenite in human body at different levels of selenium

GUO Ji-An, WANG Xue-Ya, DAI Li-Ming
(Institute of Basic Medical Sciences of Liaoning Province, Shenyang 110005, China)

ABSTRACT Twelve health adults (6 M, 6 F) from the endemic area of Keshan disease and Kaschin-Beck's disease and 12 adults from nonaffected area were administered a single oral dose of 4 mg sodium selenite. Selenium in whole blood was determined by fluorescence spectrometry. Their basic levels of blood selenium were 64 ± 16 and $220 \pm 20 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$, respectively. The concentration-time data were treated by a computer with program 3P87, which revealed 2-compartment models with first order absorption and lag time. The pharmacokinetic parameters of low-Se group were $T_{1/2\alpha}$ $1.8 \pm 0.6 \text{ h}$, $T_{1/2\beta}$ $72 \pm 18 \text{ h}$, $T_{1/2ka}$ $3.2 \pm 1.8 \text{ h}$, AUC $3100 \pm 500 \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{ml}^{-1}$, Cl $32 \pm 7 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, V_c $1.45 \pm 0.19 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$, T_p $6.1 \pm 2.0 \text{ h}$, C_p $36 \pm 4 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$, $AUMC(S_1)$ 130 ± 26 , VRT $174 \pm 17 \text{ h}$, MRT $55 \pm 4 \text{ h}$, and of normal-Se group were $T_{1/2\alpha}$ $3.4 \pm 0.7 \text{ h}$, $T_{1/2\beta}$ $14 \pm 3 \text{ h}$, $T_{1/2ka}$ 2.3 ± 0.6 , AUC $1420 \pm 210 \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{ml}^{-1}$, Cl $57 \pm 7 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, V_c $0.54 \pm 0.09 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$, T_p $4.6 \pm 0.9 \text{ h}$, C_p $75 \pm 5 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$, $AUMC(S_1)$ 25 ± 5 , VRT $16 \pm 3 \text{ h}$, MRT $16.1 \pm 1.5 \text{ h}$.

KEY WORDS selenium; Keshan disease; pharmacokinetics

摘要 克山病流行区健康成人, 非流行区健康成人各 12 名。他们的基础血硒值分别为 64 ± 16 和 $220 \pm 20 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。每人一次口服 4 mg 亚硒酸钠, 全血硒用荧光光度法测定。血硒浓度-时间数据用 3P87 程序微机处理。最适房室模型两组均为有延滞一级吸收二房室模型, 低硒组药物动力学参数为 $T_{1/2\alpha}$ $1.8 \pm 0.6 \text{ h}$, $T_{1/2\beta}$ $72 \pm 18 \text{ h}$, $T_{1/2ka}$ $3.2 \pm 1.8 \text{ h}$, AUC $3100 \pm 500 \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{ml}^{-1}$, Cl $32 \pm 7 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, V_c 1.45

$\pm 0.19 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$, T_p $6.1 \pm 2.0 \text{ h}$, C_p $36 \pm 4 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$, $AUMC(S_1)$ 130 ± 26 , VRT $174 \pm 17 \text{ h}$, MRT $55 \pm 4 \text{ h}$, 正常硒组 $T_{1/2\alpha}$ $3.4 \pm 0.7 \text{ h}$, $T_{1/2\beta}$ $14 \pm 3 \text{ h}$, $T_{1/2ka}$ $2.3 \pm 0.6 \text{ h}$, AUC $1420 \pm 210 \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{ml}^{-1}$, Cl $57 \pm 7 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, V_c $0.54 \pm 0.09 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$, T_p $4.6 \pm 0.9 \text{ h}$, C_p $75 \pm 5 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$, $AUMC(S_1)$ 25 ± 5 , VRT $16 \pm 3 \text{ h}$, MRT $16.1 \pm 1.5 \text{ h}$

关键词 硒; 克山病; 药物动力学

亚硒酸钠(sodium selenite, SS)是防治克山病和大骨节病的有效药物^(1,2)。鉴于患区接受防治的对象均是低硒人群, 为探讨低硒状态下硒的药物动力学特点, 本室曾对正常兔和低硒兔的 SS 药物动力学进行了对比研究^(3,4)。本文进一步研究了不同硒水平人体硒的动态变化, 以便为低硒人群制定确切、安全有效的用药方案提供依据。

MATERIALS AND METHODS

受试者来自开原县八棵村克山病、大骨节病流行区和沈阳市非流行区, 按年龄、性别、体重和健康状况配对选择低硒和非低硒健康成人各 12 人, 男、女各半, 体重为 $57 \pm (\text{SD}) 7 \text{ kg}$, 基础血硒值, 低硒组为 $64 \pm 16 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$, 非低硒组为 $220 \pm 20 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$, 受试者肝、肾功能均正常。

亚硒酸钠(Na_2SeO_3)系北京化工厂生产, CP 级, 批号 170428, 贮存在干燥器中, 实验前制成 0.2% 水溶液, 早晨空腹用注射器滴入口腔 2 ml, 再用定量糖水冲服残留在口腔内的药液, 服药后一日内控制饮食。于服药前及服药后 1, 2, 5, 8, 12, 24, 48, 72, 120, 168 h 分别从肘静脉采血。肝素抗凝, -4°C 保存, 用 Wilkie 方法⁽⁵⁾和 RF-520 型荧光分光光度计测量全血硒含量, 最小检出量

为环己烷中 Se^{4+} $1 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ ，本实验测定 100 ng 标准硒的回收率为 $97 \pm 3\%$ ，CV 为 3%。血硒浓度-时间数据用 IBM-PC/XT 型计算机，3P87 程序处理。用房室模型法及统计矩法计算药代动力学参数。

RESULTS

房室模型的选择 用 3P87 程序计算权重为 1, $1/C$, $1/C^2$ 时的加权剩余平方和 (WSS) 和 Akaike's 信息判据 (AIC)，其结果为低硒组，一房室模型时，WSS 分别为 $0.161\text{E}-03$, $0.423\text{E}-02$, $0.154\text{E}-01$ ；AIC 分别为 -72.626 , -43.186 , -10.844 ；二房室模型时，WSS 为 $0.177\text{E}-05$, $0.148\text{E}-03$, $0.119\text{E}-01$ ；AIC 为 -107.2 , -67.388 , -27.865 。非低硒组，一房室模型时，WSS 分别为 $0.408\text{E}-04$, $0.147\text{E}-02$, $0.809\text{E}-01$ ；AIC 分别为 -102.2 , -63.741 , -19.657 ；二房室模型时 WSS 为 $0.265\text{E}-05$, $0.157\text{E}-02$, $0.819\text{E}-01$ ；AIC 为 -113.9 , -62.254 , -16.950 。

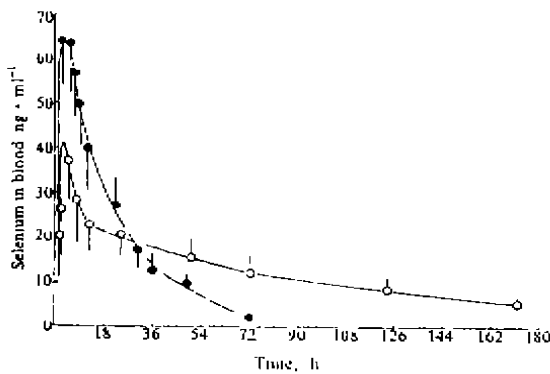


Fig 1. Selenium concentration in blood after po sodium selenite 4 mg in normal (●), and low-Se men (○). $n=12$, $\bar{x} \pm \text{SD}$.

根据上述结果判定，不同硒水平人，服硒后血硒-时间动态变化规律均符合权重为 1 的二房室开放模型。

动力学参数 低硒和非低硒两组血硒浓度经时变化过程如 Fig 1。

两组均按有延滞一级吸收二房室开放模型计算药代动力学参数，结果见 Tab 1。

DISCUSSION

两组不同硒水平人群的硒 C-T 曲线的动态变化规律大体相似，模型判定均契合权重为 1 的延滞一级吸收二房室开放模型。但二者的某些具体药代动力学参数却有明显差别。1) 低硒组的 C-T 曲线下面积 (AUC) 显著大于非低硒组 AUC，表明低硒人体对硒的利用率较高；2) 低硒组的表观分布容积 (V_d) 明显大于非

Tab 1. Pharmacokinetic parameters after po sodium selenite 4 mg in normal and low-Se healthy adults. Area O-T(n), $n=12$, $\bar{x} \pm \text{SD}$. * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, * $P < 0.01$ vs normal-Se adults.**

Parameters	Normal-Se	Low-Se
A ($\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$)	60 ± 30	$110 \pm 50^*$
α (h^{-1})	0.59 ± 0.25	$0.38 \pm 0.12^*$
B ($\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$)	108 ± 29	$25 \pm 6^{**}$
β (h^{-1})	0.062 ± 0.008	$0.009 \pm 0.003^{***}$
K_a (h^{-1})	0.68 ± 0.15	$0.60 \pm 0.09^*$
Lag time (h)	0.76 ± 0.23	$1.04 \pm 0.28^*$
K_{21} (h^{-1})	0.149 ± 0.023	$0.21 \pm 0.10^*$
K_{10} (h^{-1})	0.24 ± 0.10	$0.029 \pm 0.008^{**}$
K_{12} (h^{-1})	0.26 ± 0.14	$0.16 \pm 0.05^*$
T_p (h)	4.6 ± 0.9	$6.1 \pm 2.0^*$
C_p ($\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$)	75 ± 5	$36 \pm 4^{**}$
$T_{1/2\alpha}$ (h)	3.4 ± 0.7	$1.8 \pm 0.6^{**}$
$T_{1/2\beta}$ (h)	14 ± 3	$72 \pm 18^{***}$
$T_{1/2ka}$ (h)	2.3 ± 0.6	$3.2 \pm 1.8^*$
AUC ($\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{ml}^{-1}$)	1420 ± 210	$3100 \pm 500^{**}$
Cl ($\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)	57 ± 7	$32 \pm 7^*$
V_c ($\text{L} \cdot \text{kg}^{-1}$)	0.54 ± 0.09	$1.45 \pm 19^{**}$
AUC(S_0) ($\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{ml}^{-1}$)	1370 ± 210	$2100 \pm 300^{**}$
AUMC(S_1)	25 ± 5	$130 \pm 26^{**}$
S_2	75 ± 20	$123 \pm 28^{**}$
MRT (h)	16.1 ± 1.5	$55 \pm 4^{**}$
VRT (h)	16 ± 3	$174 \pm 17^{**}$

低硒组的 V_c ，提示低硒状态人组织内硒的分布较多或较广泛；3)低硒组消除半衰期 ($T_{1/2\beta}$)明显延长，表明低硒人体对硒的滞留时间延长，消除速度减慢。因此，给低硒人设计给硒方案时，必须考虑到上述与非低硒人在硒代谢上的差异。

根据非流行区人群最低血硒水平 $40 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ (6)和低硒人体硒的药物动力学参数，提出以下试行方案，供作参考。按公式 $C_{ss} = \text{AUC} / \tau$ 计算给药间隔 (τ)， $V_d = V_1 (1 + K_{12} / K_{21})$ ， $D_L = C_{ss} \cdot V_d$ 和 $D = D_L \cdot (1 - e^{-k\tau})$ (7)计算负荷剂量 (D_L) 和维持量 (D)，此处 β 相当于 K ，结果分别是 $\tau = 3\text{d}$ ，60 kg 体重的人 $D_L = 6.2 \text{ mg SS}$ ， $D = 3.1 \text{ mg SS}$ 。

为判明有效硒水平及防止产生高硒反应，建议用药 4 或 5 次后进行血硒浓度监测，根据实测血硒水平可适当调整剂量。

此外，亦可采用一种简便投药方案，即每间隔一个 $T_{1/2\beta}$ 给维持量 3 mg SS，经过 4—5 个 $T_{1/2\beta}$ 也可达到预期的 $40 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ 左右有效稳态血硒水平。

REFERENCES

- 1 Keshan Disease Research Group of Chinese Academy of Medical Sciences, et al. Observations on effect of sodium selenite in prevention of Keshan disease. *Chin Med J* 1979; 92: 471
- 2 Li CZ, Huang JR, Li CX. Sodium selenite as a preventive measure for Kaschin-Beck's disease as evaluated in γ -ray studies. In: Combs GF Jr, Spallholz JE, Levander OA, Oldfield JE, eds. *Selenium in biology and medicine*. 1st ed. NY: Van Nostrand Reinhold, 1987: 934-7
- 3 Guo JA, Tang FZ, Li GM, Wang XY, Liu Y. A pharmacokinetic study of sodium selenite in rabbits. *Chin J Pharmacol Toxicol* 1986; 1: 41
- 4 Wang XY, Li L, Han J, Cui GA, Guo JA. Pharmacokinetic study of sodium selenite in low-selenium rabbits. *Acta Pharmacol Sin* 1990; 11: 184-187
- 5 Wilkie JB, Young M. Improvement in the 2,3-diaminonaphthalene reagent for micro-fluorescent determination of selenium in biological materials. *J Agric Food Chem* 1970; 18: 944
- 6 Yang GQ. Research on selenium-related problems in human health in China. In: Combs GF Jr, Spallholz JE, Levander OA, Oldfield JE, eds. *Selenium in biology and medicine*. 1st ed. NY: Van Nostrand Reinhold, 1987: 9-32
- 7 Rowland M, Tozer TN. *Clinical pharmacokinetics: concepts and applications*. 1st ed. London: Henry Kimpton Publ. 1980: 173-92

欢迎购阅《投稿须知》

《中国药理学报》根据国内外的新规定，修改了投稿须知，登载于本刊 1991 年 1 月第 1 期 1-6 页，为投稿者必读的规范。现印少量单行本以满足作者需要，每份收成本费 1 元(包括邮资)，请汇寄本刊编辑部。