

## 氟碳代血液药物代谢动力学研究

丁训诚 陈彬武 沈菊芳 顾文华 (上海市劳动卫生职业病研究所毒理研究室, 上海 200003)

曹文娟 (中国科学院上海有机化学研究所, 上海 200032)

**提要** 用气相色谱法测定生物样品中氟碳乳剂(FCE)的含量。猴恒速 iv FCE 15 g/kg 后, 血药一时曲线呈二项指数函数关系, 按二室开放模型数学公式计算 FCE 的药代动力学参数。结果表明, FCE 从中央室向周边室分布较快, 从体内消除较慢。大鼠 iv FCE 9 g/kg 后, 血药一时曲线属单室开放模型, FCE 在脾内最高, 肝次之, 肾和肺较低, 提示 FCE 对肝、脾组织有一定亲和性。

**关键词** 氟碳乳剂; 药物代谢动力学; 二室开放模型; 气相色谱法; 猴; 大鼠

氟碳乳剂(fluorocarbon emulsions, FCE)具有化学稳定、生物惰性等优点, 目前已进入临床应用<sup>(1)</sup>。本文报道用气相色谱定量分析法, 对大鼠、猴的药代动力学进行了研究。

## 材 料 和 方 法

**动物** 大鼠♀♂兼用, 体重 220±(SD) 12 g; 恒河猴(Macaca mulatta) 3♀1♂, 体重 5.5±0.5 kg。

**氟碳乳剂** 由上海第一医学院附属中山医院药剂科提供。碳氟含量实测值 25 g/100 ml, 颗粒大小符合临床应用规格。

**生物样品中 FCE 的测定** 按文献(2)报道的方法。全血或生理盐水制成的组织匀浆(1:5)各 1.0 ml, 加入 5.0 ml EtOH 使之破乳, 在 3000 rpm 离心 10 min。弃上清液。在冰浴里, 沉淀物用 2.0 ml 三氟三氯乙烷(F<sub>113</sub>)溶剂提取, 水洗清除残留 EtOH, 然后精确读出 F<sub>113</sub> 提取液体积。加无水硫酸钠干燥, 用移液管取 1.0 ml 提取液并加入 1.0 ml 2% 全氟苯(PFB)的内标溶液, 每次进样量为 0.1 μl 作色谱分析。

色谱分析条件为上海分析仪器厂 102 G 型

气相色谱仪, 用氢火焰离子化检测器。用 5 m 长 20% DNP, 内径 2.5 mm, 6402 红色担体, 80-100 目(大连红光厂)。柱温, 汽化室温度分别为 94℃和 200℃, 检测室温度 150℃。N<sub>2</sub>, H<sub>2</sub> 和空气的流速分别为 12, 35, 300 ml/min。在上述条件下, 与溶剂(F<sub>113</sub>)和内标物(PFB)能很好分离, 并与标准物完全一致。

## 结 果

**大鼠 iv FCE 后血液中的消失** 大鼠 24 只分为 4 组, 尾 iv FCE 9 g/kg 后, 分批心脏抽血, 肝素抗凝, 测定血中 FCE 含量。给药后即刻, 血内 FCE 高达 18.8 mg/ml, 随后迅速下降。药一时曲线见图 1, 该 FCE 属单室开放模型。有关药代动力学参数如下<sup>(3)</sup>:

$$t_{1/2} = 10.14 \text{ h}, C = C_{0e^{-kt}} = 19.5e^{-0.0683t}$$

**恒速 iv FCE 后在猴血液中的消失** 4 只猴 iv FCE 15 g/kg/40 min, 滴注完毕时的血药浓度为 186 mg/ml, 停药后迅速下降。停药后血药一时曲线呈现先迅速, 后缓慢下降的趋势, 曲线在停药后 FCE 有一转折, 两段时相可以清楚识别, 提示 FCE 的体内过程似符合二室开放模型。

图 1 是 4 只猴血药浓度的半对数曲线, 根据药代动力学二室开放模型数学公式, 通过最小二乘法处理, 用 TI<sub>50</sub> 型计算器的固态程序算出恒速 iv FCE 后药代动力学各参数如下: K<sub>10</sub> = 0.0470, K<sub>12</sub> = 0.0920, K<sub>21</sub> = 0.0612, A = 136 mg/ml, B = 50 mg/ml, α = 0.1846/h, β = 0.0156/h, t<sub>1/2</sub>(α) = 3.8 h, t<sub>1/2</sub>(β) = 44.47 h, V<sub>1</sub> = 0.4032 l/kg, V<sub>2</sub> = 0.6102 l/kg, V<sub>d</sub> = 1.2162 l/kg, 清除率 V<sub>1</sub>·K<sub>10</sub> = 0.0190 l/h。

FCE 分布相半衰期 t<sub>1/2</sub>(α) 为 3.8 h, 说明

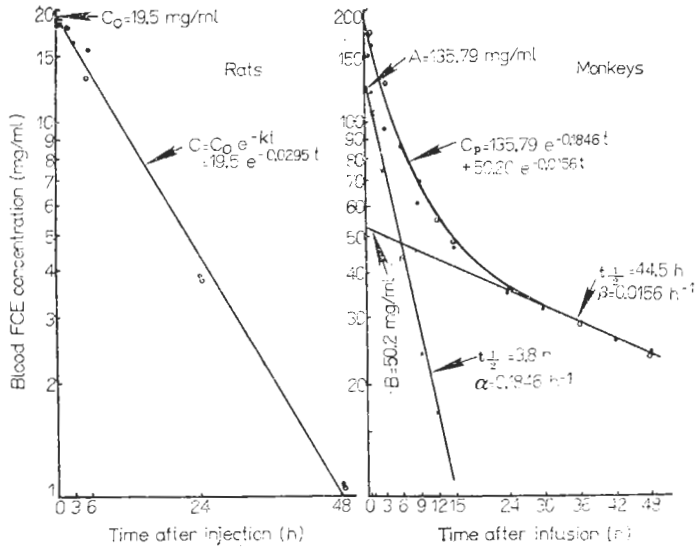


Fig 1. Disappearance of fluorocarbon emulsions (FCE) from blood following iv FCE 9g/kg in 24 rats and 15g/kg in 4 monkeys. • observed, ◦ calculated, × residual.

iv 后 FCE 在外周血液中能滞留一定时间, 逐渐分布到全身组织。中央室分布容积( $V_1$ )与组织外液容积量相近, 而总分布容积( $V_d$ )较大, 提示 FCE 体内分布较广, 且可能对某些组织有一定亲和性。另外, FCE 消除相半衰期  $t_{1/2}(\beta)$  为 44 h, 消除速率常数小, FCE 能在体内蓄积一定时间。

**组织分布** 大鼠 30 只, 由尾 iv FCE 9 g/kg 后 1 d 以及第 1, 2, 4, 和 8 周, 将大鼠断头处死, 取出脾、肝、肺和肾, 测定组织中 FCE 的含量。表 1 可知, 大鼠尾 iv 后 1 d 组织内的 FCE 含量最高, 另外, 直到 iv 后第 4 周, 肾和肺的 FCE 已低于  $1.0 \mu\text{g/g}$  wet tissue, 但脾和肝内 FCE iv 后第 8 周尚存少量。结果提示, FCE 极大部份蓄积在网状内皮系统丰富的脾和肝中, 且排泄较慢, 此与药代动力学分析所得结果相一致。

Tab 1. Distribution and retention of fluorocarbon emulsions ( $\mu\text{g/g}$  wet tissue) in rats after iv 9g/kg.  $n = 6$  ( $\bar{x} \pm \text{SD}$ )

	1 d	1 week	2 weeks	4 weeks	8 weeks
Liver	$39 \pm 10$	$19 \pm 7$	$14.5 \pm 2.1$	$1.7 \pm 0.3$	$4.6 \pm 0.3$
Spleen	$137 \pm 29$	$118 \pm 22$	$138 \pm 31$	$50 \pm 10$	$14 \pm 7$
Lung	$16.3 \pm 3.5$	$2.6 \pm 0.4$	$0.3 \pm 0.1$	0.01	0.01
Kidney	$3.1 \pm 0.2$	$1.7 \pm 0.3$	$2.1 \pm 0.4$	0.01	0.01

## 讨 论

依文献(4)方法用 F 测验值和  $r^2$  值比较猴 iv FCE 血药时曲线, 并按单室及二室模型的契合程度。单室及二室模型的残差和分别为 28030.09 及 3309.82; 自由度分别为 11 和 9, F 值为 33.6。根据实验值与计算值求得的  $r^2$  分别为 0.78 及 0.98, 表明猴 iv FCE 后的血药时曲线, 用二室开放模型来描述比较适合。

适合临床应用的 FCE 除了有良好携  $\text{O}_2$  功能外, 在体内亦应不发生代谢<sup>(5)</sup>, 但更重要的是, 必须在血液中停留一定时间, 以起到代替红细胞的作用<sup>(6)</sup>。本文猴恒速 iv FCE 后, 血中  $t_{1/2}(\alpha)$  及  $t_{1/2}(\beta)$  分别为 3.8 h 和 44 h, 与文献(7)所述相似。大鼠 iv FCE 后血中  $t_{1/2}$  为 10 h 与文献报道大鼠  $t_{1/2}$  为 13 h<sup>(8)</sup> 基本一致, 但与文献(9)的结果相差较多, 可能系由于实

验动物较少,加之个体差异较大以及测定点较少等原因所致。而日本绿十字制药公司的资料<sup>(8)</sup>亦认为,FCE在血液中的滞留时间的长短,在不同种属的动物之间亦有明显的差别。

根据猴二室开放模型计算出的  $t_{1/2}(\alpha)$  为 3.8 h,表明 FCE 进入体内后能在外周血液中停留一定时间,与输入 FCE 后迅速出现血氧量升高的现象是相符合的。FCE 的消除半衰期为 44 h,说明它在体内消除较慢,若在短期内重复用药会在肝脾蓄积,因此,临床在重复多次应用 FCE 时,使用剂量应酌减。

已知 FCE 在组织中分布不一,脾脏含药量比例最高,在峰值时间里其平均含药量以每 g 湿重组织计算,接近 55%,而肝脏含药量其次,说明 FCE 可以浓集在脾肝,可能与网状内皮系统大量吞噬 FCE 有关,这也可能是 FCE 从体内消除较慢的原因。

### 参 考 文 献

1 松木明知、若山茂春、村川德昭、饭田 司、山下

*Acta Pharmacologica Sinica* 1983 Dec; 4 (4) : 262-264

## PHARMACOKINETICS OF FLUOROCARBON BLOOD SUBSTITUTE

DING Xun-cheng, CHEN Bin-wu, SHEN Ju-fang, GU Wen-hua

(Department of Toxicology, Shanghai Institute of Industrial Hygiene & Occupational Diseases, Shanghai 200003)

CAO Wen-juan (Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032)

**ABSTRACT** The pharmacokinetics of fluorocarbon emulsions (FCE) was investigated in rats and monkeys. The blood levels of FCE after iv 15 g/kg in 4 monkeys decreased in 2 phases, the distributive phase and the eliminative phase, with half-lives of 3.8 h and 44 h, respectively. The pharmacokinetic parameters calculated according to the two-compartment open model were:  $\alpha = 0.1846/h$ ,  $\beta = 0.0156/h$ ,  $K_{10} = 0.0470$ ,  $K_{12} = 0.0920$ ,  $K_{21} = 0.0612$ ,  $V_1 = 0.4032 l/kg$ ,  $V_2 = 0.6102 l/kg$ ,  $V_d = 1.2162 l/kg$ ,  $A = 136 mg/ml$ ,  $B = 50 mg/ml$ , clearance  $K_{10} \cdot V_1 = 0.0190 l/h$ . However, the blood FCE levels data after iv FCE 9 g/kg in rats ade-

- 2 正夫、尾 山力、麻醉 1981 Jan; 30 (1):1
- 3 曹文娟、骆昌平、何玉清、社学梅、黄辉裳、黄维垣。有机化学 1981 年 4 月; 2 (4):246
- 4 曾衍霖。药学学报 1980 年 9 月; 15 (9):571
- 5 Breimer DD, Honhoff C, Zilly W, Richter E, Van Rossum JM. *J Pharmacokinetic Pharmacol* 1975 Feb; 3 (1):1
- 6 Btown NA, Netter KJ, Bridges JW. *Biochem Pharmacol* 1979 Sep; 28 (18):2850
- 7 Ohyanagi H, Sekita M, Yokoyama K, Itoh T, Toshima K, Okamoto M, Kawa Y, Mitsuno T. In: Naito R, ed. *Proceedings IVth International Symposium on Perfluorochemical Blood Substitutes*. 1st ed. Amsterdam: Excerpta Medica, 1979:373-90
- 8 大柳治正、齐藤洋一、光野孝雄。日本临床 1980 Apr; 3 (4):174
- 9 Naito R, Yokoyama K, eds. *Perfluorochemical blood substitutes Fluosol-43 Fluosol-DA, 20% and 35% for preclinical studies as a candidate for erythrocyte substitution*. 1st ed. Osaka: The Green Cross Corporation, Technical Information Ser. No. 5, 1978:63-75
- 10 大柳治正、楠 德郎、关田幹雄、弘中敏雄、杉原俊一、山下修一、竹野雅之、郑正秀、光野孝雄。呼吸と循环 1974 Jun; 22 (6):468

quately fitted to one-compartment open model,  $t_{1/2} = 10 h$ .

After iv FCE 9 g/kg in rats the highest FCE level was found in spleen, moderate in liver and lowest in kidneys, indicating an accumulation in the reticuloendothelial system. FCE disappeared completely from all organs in 2 months, which was in agreement with the results of pharmacokinetic analysis.

**KEY WORDS** fluorocarbon emulsions; pharmacokinetics; two-compartment open model; gas chromatography; monkeys; rats