

对氨基苯丙酮在兔体内的药物动力学和药效学

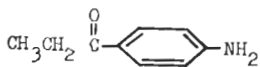
刘兰廷、黄如衡 (军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850)

提要 兔 im 10 mg/kg 对氨基苯丙酮 (PAPP) 后其药物动力学是二室开放型, 药后再给氰化钠中毒 (3 LD₅₀) 其动力学变为一室型。血药降低, t_{1/2} 变短, 清除速率加快, AUC 降低, 给药后高铁血红蛋白 (MetHb) 形成 (30%), 但高峰时间比血药高峰延迟, 30 min 后血药与 MetHb 间成线性关系, 其方程式为: $\ln (\text{MetHb}\%) = 3.836 + 1.191 \ln C$ 。

氰化钠中毒后游离 MetHb 减少, MetHb-CN 增加, 总 MetHb 增加。

关键词 对氨基苯丙酮; 高铁血红蛋白; 氰化高铁血红蛋白; 药物动力学; 药效学; 氰化钠; 中毒

对氨基苯丙酮 *p*-aminopropiophenone 简称 PAPP 具有强的形成高铁血红蛋白 (MetHb) 的能力⁽¹⁾, 有抗氰化物中毒的效用⁽²⁾, 但作用较慢, 需要在体内转化⁽³⁾后才能形成高铁血红蛋白。由于抗毒作用起效慢, 到近年⁽⁴⁾才又引起注意。本文报道 PAPP 的药物动力学, 药效学 (血中高铁血红蛋白变化动力学) 及在氰化钠作用下, 这两者的变化及相互关系, 为 PAPP 的药理作用机理和临床安全用药提供参考。对氨基苯丙酮结构为



p-Aminopropiophenone

材料与方 法

药品 PAPP 由本所合成室合成, 淡黄色粉末, 薄层层析为单点。配成 10 mg/ml 于 50% 丙二醇液中, 在 -20°C 保存。无水乙醇 AR 重蒸后应用。氰化钠 AR 含量在 95% 以上, 北京 57601 部队化工厂。

仪器 荧光分光光度计, 日立 MPF-2 A 荧光分光光度计加装荧光镜而成。紫外-可见分光光度计, 日本岛津 UV-250 型分光光度计。

兔 30 只, ♀ ♂ 不限, 体重 2.0 ± 0.5 kg, 本院动物场繁殖供应。

PAPP 测定 取含 PAPP 的全血 10 μl 加入盛有 0.1 ml 乙醇的试管中混和离心 (1700 × g) 5 min, 取上清液在 λ_{激发} 332 nm, λ_{发射} 449 nm 测荧光相对强度⁽⁵⁾, 同时平行作空白与标准 (正常血为空白, 正常血中加 0.02 μg PAPP 为标准)。结果用下式计算:

血药 (μg/ml) = (P_u - P_o) / (P_s - P_o) [1]
式中 P_u, P_s, P_o 分别为样品, 标准与空白的相对荧光读数。

高铁血红蛋白测定 取全血 0.1 ml 加 0.1 ml 皂素使红细胞破裂, 加 4.8 ml 磷酸缓冲液 17 mmol/L, pH 6.6, 混和离心 (1700 × g) 2-3 min, 在 λ₃₃₅ 和 λ_{690nm} 测吸光度, 分别为 E_x 与 E, 再按下式计算高铁血红蛋白含量:

MetHb (%) = [(E_x - 0.04 E) / 1.07 E] × 100 [2]

氰化高铁血红蛋白 (MetHb-CN) 测定 血中同时有高铁血红蛋白, 氰化高铁血红蛋白, 还原血红蛋白 (Hb 与 HbO₂) 存在, 用上法先测出高铁血红蛋白含量 (%), 再加入高铁氰化钾 5 mg, 使还原血红蛋白氧化为高铁血红蛋白, 再测高铁血红蛋白, 两次测量之差为还原血红蛋白, 最后由总血红蛋白 (1.07 E₆₉₀) 计算氰化高铁血红蛋白。

结 果

药物动力学 10 只兔, im PAPP 10 mg/kg 或在 im PAPP 10 mg/kg 的同时 im NaCN 3 LD₅₀ (LD₅₀ = 9.6 mg/kg) 中毒, 不同时间测血药浓度。结果如图 1 上面两条曲线。

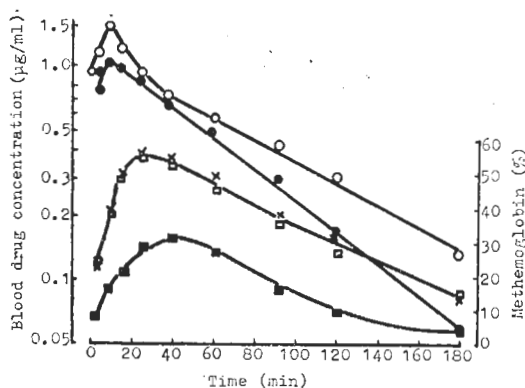


Fig 1. Blood *p*-aminopropiophenone (PAPP) and methemoglobin (MetHb) concentration after im PAPP 10 mg/kg (○) or PAPP + 3 LD₅₀ NaCN (●). MetHb concentration (%); PAPP (■), PAPP + 2 LD₅₀ NaCN (□), PAPP + 3 LD₅₀ NaCH (×). n=5 rabbits

血药浓度在 YEE-8100 微处理机上用 BASIC 语言编的程序计算。正常兔给 PAPP 后血药表达式为

$$C_{(\mu\text{g}/\text{ml})} = 1.460 \text{Exp}(-0.0971 t) + 1.097 \text{Exp}(-0.0102 t) + 3.134 \text{Exp}(-0.3427 t) \quad [3]$$

同时给 PAPP 与(3 LD₅₀)氰化钠中毒兔的血药表达式为:

$$C_{(\mu\text{g}/\text{ml})} = 1.372 \text{Exp}(-0.0176 t) - 1.153 \text{Exp}(-0.232 t) \quad [4]$$

药物动力学参数计算如表 1。

Tab 1. Pharmacokinetic parameters of *p*-amino propiophenone (PAPP, 10 mg/kg) and PAPP 10 mg/kg + 3 LD₅₀ NaCN (im) in rabbits, n=5, $\bar{x} \pm \text{SD}$

Parameter	PAPP +	
	PAPP	3 LD ₅₀ NaCN
A (µg/ml)	1.46 ± 0.66	
B (µg/ml)	1.10 ± 0.29	1.37 ± 0.29
G (µg/ml)	3.13 ± 0.83	1.15 ± 0.15
α (min ⁻¹)	0.0971 ± 0.0416	
β (min ⁻¹)	0.0102 ± 0.0037	0.0176 ± 0.0104
K _n (min ⁻¹)	0.343 ± 0.047	0.232 ± 0.110
K ₂₁ (min ⁻¹)	0.0448 ± 0.0143	
K ₁₀ (min ⁻¹)	0.0204 ± 0.0062	
K ₁₂ (min ⁻¹)	0.0426 ± 0.0330	
t _{1/2} (K _n) (min)	1.93 ± 0.23	3.61 ± 1.60
t _{1/2(α)} (min)	9.03 ± 5.16	
t _{1/2(β)} (min)	76.4 ± 31.3	36.8 ± 1.6
t _{max} (min)	8.86 ± 1.80	13.3 ± 4.1
C _{max} (µg/ml)	1.39 ± 0.09	1.08 ± 0.18
AUC (µg·min/ml)	103.3 ± 18.2	73.6 ± 15.4
V _c (L/kg)	4.24 ± 1.03	7.55 ± 1.56
V _b (L/kg)	8.48 ± 1.91	
Cl (ml·min ⁻¹ ·kg ⁻¹)	91.4 ± 25.2	141.3 ± 30.3

PAPP 在兔体内吸收快, 分布快, 呈二室开放模型, 其吸收高峰在 9 min 左右, 峰浓度为 1.39 ± 0.09 µg/ml, t_{1/2} 为 76 ± 31 min。

在 3 LD₅₀ NaCN 中毒情况下, PAPP 的房室模型改变为一室型, 这是由于中毒条件下对药物清除快, t_{1/2} 为 36.8 ± 2.9 min, 廓清率为 0.141 ml/min·kg, 由此导致药-时曲线下面积相应下降为 74.0 ± 15 µg·min/ml, 高峰浓度也下降为 1.08 ± 0.18 µg/ml。

PAPP 的药效学 5 只兔, im PAPP 10 mg/kg 后测定血药浓度的同时测高铁血红蛋白形成(%). 不同时间 MetHb(%) 的变化如图 1, 高峰时间在给药后 40 min. 以 MetHb(%) 对血药浓度在半对数纸上作图, 为一逆时针的滞后回线如图 2。

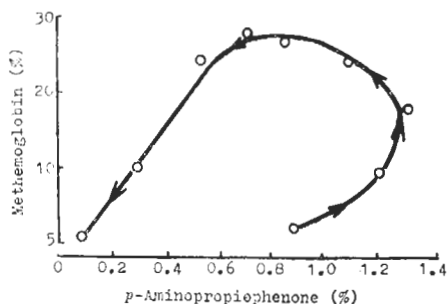


Fig 2. Relationship between PAPP concentration and MetHb concentration (%) in blood. A counter-clockwise hysteresis loop indicating equilibrium delay between blood drug and methemoglobin concentration. The arrows indicate the time sequence of observation.

从图可见当血药浓度达高峰时, 高铁血红蛋白还未达高峰, 而当高铁血红蛋白达高峰时则血药已下降, 显示效应(MetHb 形成)与血药之间平衡有延迟关系。在 25 min 后 PAPP 的浓度与效应(MetHb%) 之间成双对数线性关系, 其方程式为:

$$\ln(\text{MetHb}\%) = 3.836 + 1.191 \ln C \quad [5]$$

r = 0.974, n = 5.

式中 C 为血药浓度(µg/ml)上式用指数方程表示为

$$\text{MetHb}(\%) = 46.34 C^{1.191} \quad [6]$$

利用上式关系,以血药浓度代入,计算高铁血红蛋白含量(MetHb %)与实测值比较,在25 min后计算值与实测值两者基本接近(见表2)。

Tab 2. Comparison of methemoglobin concentration obtained by calculation and observation.

Time (min)	Blood drug ($\mu\text{g/ml}$)	Methemoglobin (%)	
		Observed	Calculated*
40	0.698	32	30
60	0.557	27	23
90	0.453	17	18
120	0.320	9	12
180	0.129	5	4

* $\ln(\text{MetHb } \%) = 3.836 + 1.191 \ln(C)$

氰化钠中毒对PAPP药效学影响 10只兔, im 10 mg/kg PAPP后分别 im NaCN 2 LD₅₀, 3 LD₅₀ 然后不同时间采血,测高铁血红蛋白与氰化高铁血红蛋白。

兔氰化钠中毒后,其对PAPP形成高铁血红蛋白的能力增强(图1)高峰时高铁血红蛋白总量(包括氰化高铁血红蛋白部分)达55%且氰化钠剂量无论是2 LD₅₀或3 LD₅₀其总MetHb浓度的时间过程基本相同。(两者相应点浓度作t检验, $p > 0.1$),但氰化高铁血红蛋白形成量不同,3 LD₅₀氰化钠中毒的比2 LD₅₀中毒的高(图3),这是由于NaCN剂量大,进入体内的氰离子多,与MetHb结合的也多,相应

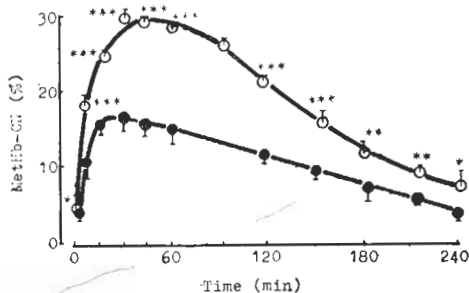


Fig 3. Blood methemoglobin-cyanide concentration in rabbits following im 10 mg/kg PAPP and coadministration of NaCN 3 LD₅₀ (○), 2 LD₅₀ (●). n = 5, * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

的游离MetHb(即未与CN⁻结合成氰化高铁血红蛋白的)则少,实际量也低,与理论计算的一致。

讨 论

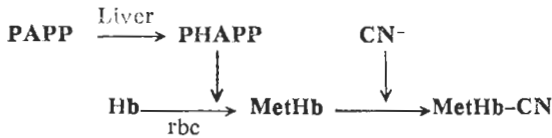
根据公式[5]有高铁血红蛋白浓度,就可计算血药浓度。其优点是测高铁血红蛋白时,用血量少,方法简便,且只需比色计或分光光度计。由于高铁血红蛋白的产生有滞后现象,必须在给药后30 min高铁血红蛋白才与血药浓度有指数关系。

PAPP的药效(MetHb形成)与血药浓度之间出现逆时针回线滞后现象,其原因可能有:

- 1) PAPP需要在肝微粒体中转化为对羟胺苯丙酮(*p*-hydroxylaminopropiophenone, PHAPP)才能与血红蛋白作用,生成高铁血红蛋白,这需要一定时间。
- 2) 在肝中生成的PHAPP扩散转运回血流中,再穿过红细胞膜,才能与血红蛋白作用。
- 3) PHAPP与血红蛋白作用也需要时间,特别当高铁血红蛋白达20-30%以上时反应速度减慢。
- 4) PHAPP在体内转化是酶促反应,有饱和性。因此PAPP剂量大时PHAPP的生成,也不是比例增加的。这就造成滞后回线现象。在相互推算时必须作必要的校正才适宜。

在氰化钠中毒下,有较多的PAPP转化为PHAPP,血中游离PAPP下降快,这就导致药物动力学特点的改变(变为一室型)。在动力学参数上表现为半寿期变短,药-时曲线下面积降低及血药峰浓度降低等现象。

根据以上结果,PAPP的解毒机理为:PAPP在肝中转化为PHAPP,PHAPP与血红蛋白作用生成高铁血红蛋白。当氰化钠中毒时,CN⁻与MetHb作用生成MetHb-CN,使游离MetHb下降,需要消耗较多的PHAPP来生成MetHb。另一方面在组织内产生更多的PHAPP来补充。结果PAPP在血中浓度迅速下降,而导致药物动力学特点的改变,其反应历程:



参 考 文 献

- 1 Vandebelt JM, Pfeiffer C, Kaiser M, Sibert M. Methemoglobinemia after administration of *p*-aminoacetophenone and *p*-aminopropiophenone. *J Pharmacol Exp Ther* 1944; 80 : 31
- 2 Rose CL, Welles JS, Fink RD, Chen KK. The antidotal action of *p*-aminopropiophenone with or without sodium thiosulfate in cyanide

- poisoning. *Ibid* 1947; 89 : 109
- 3 Tepperman J, Bodansky O. The role of hepatic detoxification in *p*-aminopropiophenone-induced methemoglobinemia. *Ibid* 1946; 88 : 287
- 4 Bright JB, Marrs TC. A comparison of the methemoglobin-inducing activity of the moderate oral dose of 4-dimethylaminophenol and *p*-aminopropiophenone. *Toxicol Lett* 1982; 13 : 81
- 5 黄如衡、徐旭. 磷光技术的改进. 军事医学科学院院刊 1986; 10 : 129
- 6 刘兰廷、黄如衡. 高铁血红蛋白简易测定法. 同上 1986; 10 : 229

Acta Pharmacologica Sinica 1988 Mar, 9 (2) : 178-181

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of *p*-aminopropiophenone in rabbits

LIU Lan-Ting, HUANG Ru-Heng

(Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850)

ABSTRACT As a methemoglobin former, *p*-aminopropiophenone (PAPP) has been used for anticyanide poisoning recently. After im PAPP 10 mg/kg, the blood drug level and methemoglobin in rabbits were estimated by phosphorimetric and photometric method, respectively. PAPP was a two compartment open model drug and the effective antipoisoning time was relatively long (ca 20 min). The peak concentration time of methemoglobin (ca 30 min) was later than that of PAPP (ca 10 min). After 30 min, the linear relationship between blood drug concentration and MetHb was observed according to the following equation:

$$\ln (\text{MetHb } \%) = 3.836 + 1.191 \ln C$$

The amount of MetHb was calculated from the blood drug concentration by the

above equation.

The pharmacokinetic model of PAPP in sodium cyanide poisoned animals was changed into one-compartment open model. The blood drug concentration, AUC, and $t_{1/2}$ were lower than those of the controls (not poisoned with sodium cyanide). The concentration of MetHb formed in poisoned rabbits was higher than that in the control. The results indicated that sodium cyanide affects the pharmacodynamics of PAPP (the time course of methemoglobin formation).

KEY WORDS

p-aminopropiophenone;
methemoglobin; cyanomethemoglobin;
pharmacokinetics; pharmacodynamics;
sodium cyanide; poisoning