

## 氟尿嘧啶静脉或动脉注射的药物动力学

耿室琴、朱永康 (浙江医科大学药理教研室, 杭州 310006)

**提要** 用高效液相色谱仪(HPLC)测定兔血及大肠组织内5-FU。兔经iv 5-FU和肠系膜下动脉注射(ia) 5-FU 15 mg/kg后血浓度及药-时曲线相似, 但大肠组织中5-FU分布有别。ia组在注射5-FU后10, 20, 30 min时大肠5-FU浓度分别为iv组的31, 17及14倍。组织AUC分别为2453和690 min·mg/ml。提示大肠癌病人在术间或术后由肠系膜下动脉注入5-FU可望提高疗效。

**关键词** 氟尿嘧啶; 高压液相色谱法; 肠系膜下动脉; 动脉内注射; 静脉内注射; 药物动力学; 组织分布

晚期大肠癌的化疗药物仍以5-氟尿嘧啶(5-FU)为优。美国癌症研究中心分析两千多例用5-FU治疗的大肠癌病人表明, 单用5-FU iv的有效率为21%。5-FU的缺点是必须iv, 因po吸收不规则, 静滴疗效亦差; 同时iv必须用负荷量, 此量已接近中毒量。本文以高效液相色谱技术(HPLC)来研究兔iv与肠系膜下动脉注入5-FU的pharmacokinetics特点, 并比较5-FU经此两种途径给药后, 大肠中的分布情况, 以期为大肠癌病人术间或术后应用5-FU提供新的给药途径。

### 材料和方 法

5-FU标准品由上海第十三制药厂提供。5-FU水针剂(250 mg/ml)由上海第十二制药厂生产。其余试剂均为CP级。振荡器采用XW-80型旋涡混合器, 高效液相色谱仪型号为Varian 5060。

**生物样品制备** 兔, 体重 $2.1 \pm SD 0.2$  kg, 禁食24 h, 用乌拉坦1 g/kg ip麻醉, 颈动脉插管取血。开腹由肠系膜下动脉分支(供应大肠下段)注入药液。5-FU iv组兔10只, 由耳

静脉快速iv 5-FU 15 mg/kg, 分别在注射后2, 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 及150 min取血2 ml。其中4-5只兔分别于注射后10, 20, 30, 60, 120, 240及480 min取出一块200 mg的大肠组织(离耻骨联合上8 cm处大肠)测定其5-FU浓度。动脉给药(ia)组兔10只, 注入5-FU 15 mg/kg后按iv组方式采样。

**5-FU测定** 吸取以上经肝素抗凝的血浆0.5 ml于试管内, 加HCl 1 mol/L 0.1 ml混匀, 然后加入乙酸乙酯4 ml置振荡器上振荡20 min, 离心 $7000 \times g$ , 15 min, 吸取有机层, 再30℃减压蒸干。测定时用100  $\mu$ l甲醇溶解其中残留物, 取10  $\mu$ l进样。称取大肠组织200 mg, 用注射用水制成10%匀浆。按血浆处理法(除HCl 1 mol/L 0.2 ml外)提取5-FU。

**HPLC测试条件** 压力4863.6 kPa (48 atm), 紫外检测器uv 100型, 254 nm, 不锈钢层析柱 $300 \times 4$  mm, 内装固定相Micropak CH-10, 流速1 ml/min, 灵敏度0.005 AU/mV, 流动相为100%蒸馏水, 测定时以波高

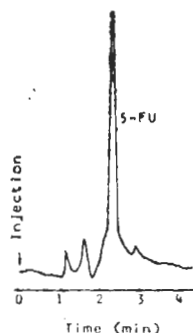


Fig 1. Liquid chromatogram of an extract from a 0.5 ml blank plasma sample supplemented with 7 $\mu$ g of 5-FU, Retention time 2.36 min.

为指标。5-FU 浓度-波高标准曲线制作：以不同量的 5-FU 分别加入各空白抗凝血浆中，按上法提出 5-FU，在 254 nm 测出各波高，画成曲线。

用蒸馏水作流动相时，5-FU 的保留时间为 2.36-2.38 min<sup>(1)</sup>(图 1)。

## 结 果

**5-FU 标准曲线** 直线回归式为  $H = 3.73C + 1.37$ ， $H =$  峰高， $C =$  5-FU 浓度。

### 两种途径给药后的 5-FU 药物动力学

1. 药-时曲线 10 只兔快速 iv 5-FU 后血药浓度高达 26.7  $\mu\text{g/ml}$ ，15 min 内迅速下降，30 min 后下落极缓慢，药-时曲线显示为双指数曲线，符合二室模型。动脉注射组兔药-时曲线与上相似，且 AUC 亦相仿(表 1)。

2. 药动学参数 兔 iv 及肠系膜下动脉注

**Tab 1. Plasma 5-FU concentration ( $\mu\text{g/ml}$ ) after intravenous (auriculares) injection (iv) and intra-mesenteric arterial injection (ia) to rabbits.  $n = 10$ ,  $\bar{x} \pm \text{SD}$**

| min | iv            | ia            |
|-----|---------------|---------------|
| 2   | 27 $\pm$ 15   | 23 $\pm$ 10   |
| 5   | 14 $\pm$ 11   | 16 $\pm$ 7    |
| 10  | 8 $\pm$ 5     | 9 $\pm$ 3     |
| 15  | 5 $\pm$ 4     | 6 $\pm$ 3     |
| 30  | 1.1 $\pm$ 0.7 | 1.8 $\pm$ 1.0 |
| 60  | 1.0 $\pm$ 0.8 | 0.8 $\pm$ 0.5 |
| 90  | 0.8 $\pm$ 0.8 | 0.8 $\pm$ 0.4 |
| 120 | 0.5 $\pm$ 0.2 | 0.7 $\pm$ 0.4 |
| 150 | 0.3 $\pm$ 0.2 | 0.4 $\pm$ 0.2 |

**Tab 2. Pharmacokinetic parameters of 5-FU after iv or ia injections.  $n = 10$ ,  $\bar{x} \pm \text{SD}$ . \* $p > 0.05$ , vs iv.**

|                                      | iv              | ia              |
|--------------------------------------|-----------------|-----------------|
| $\beta$ (s <sup>-1</sup> )           | 0.78 $\pm$ 0.42 | 0.66 $\pm$ 0.36 |
| $\alpha$ (s <sup>-1</sup> )          | 37 $\pm$ 8      | 38 $\pm$ 5      |
| $t_{1/2\beta}$ (min)                 | 79 $\pm$ 63     | 77 $\pm$ 30     |
| $t_{1/2\alpha}$ (min)                | 1.2 $\pm$ 0.3   | 1.12 $\pm$ 0.15 |
| $V_d$ (L/kg)                         | 0.78 $\pm$ 0.46 | 0.72 $\pm$ 0.28 |
| AUC <sub>0-150 min</sub> (min·mg/ml) | 321 $\pm$ 198   | 313 $\pm$ 152*  |

入 5-FU 后的药动学参数见(表 2)。

3. 5-FU 在大肠内分布 兔 iv 及 ia 5-FU 后的 30 min 内 ia 组兔的大肠 5-FU 浓度明显高于 iv 组。在注射后 10, 20, 30 min 时分别为后者的 31, 17 及 14 倍，但 60 min 后二者差异不显著。iv 及 ia 5-FU 后的组织中 5-FU AUC 差异显著，分别为 2453 和 690 min·mg/ml(表 3)。

**Tab 3. 5-FU concentration ( $\mu\text{g}/200 \text{ mg}$ ) in colon 10-480 min after iv or ia injections.  $n = 5$ ,  $\bar{x} \pm \text{SD}$**

| min | iv            | ia            |
|-----|---------------|---------------|
| 10  | 2.1 $\pm$ 1.2 | 67 $\pm$ 10   |
| 20  | 2.6 $\pm$ 1.4 | 45 $\pm$ 27   |
| 30  | 2.7 $\pm$ 2.0 | 39 $\pm$ 31   |
| 60  | 2.3 $\pm$ 1.2 | 3.3 $\pm$ 1.8 |
| 120 | 2.1 $\pm$ 1.0 | 3.3 $\pm$ 1.9 |
| 240 | 1.0 $\pm$ 0.6 | 1.9 $\pm$ 0.5 |
| 480 | 1.0 $\pm$ 0.5 | 2.2 $\pm$ 0.8 |

## 讨 论

本组用 HPLC 法测定血液中 5-FU 含量的下限为 20  $\mu\text{g/L}$ ，比氟电极法灵敏 175 倍<sup>(2)</sup>，文献报告 HPLC 测定 5-FU 的灵敏度较 GLC 法高 20 倍<sup>(3)</sup>。由于本法较灵敏，兔 iv 5-FU 15 mg/kg 后 8 h 组织内仍能测出。其血药-时曲线符合二室开放模型，与文献(4, 5)相似。但亦有文献报告人体 iv 5-FU 属一室开放模型<sup>(6-8)</sup>。这方面的差异有待研究。

5-FU 治疗大肠癌的剂量与中毒量相近。研究通过改变给药途径来提高 5-FU 作用的选择性具有一定的实际意义。与目前临床已采用肝动脉插管给 5-FU 提高肝癌的治疗效果相似，从肠系膜下动脉直接注入 5-FU 亦有可能取得类似的结果。本实验表明虽然在 iv 和 ia 5-FU 的 150 min 内，二者血液的药-时曲线相仿，但大肠组织中 5-FU 分布有别。ia 组在注后 30 min 内大肠 5-FU 浓度显著高于 iv 组兔。提示 5-FU 一次冲击量注入肠系膜下动脉，短时间内可高度集中于该动脉支配的大肠组织内，这对

于抗大肠的局部肿瘤颇有益。因为按细胞动力学的对数杀灭(log kill)规律,高浓度5-FU一次即可杀灭大量瘤细胞,从而增加手术治疗的有效率及减少术后复发率。

### 参 考 文 献

- 1 Kono A, Tanaka M, Eguchi S, Hara Y. Determination of 1-hexylcarbonyl-5-fluorouracil and its metabolites in biomedical specimens by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1979; 163 : 109
- 2 朱永廉. 直肠灌注5-氟尿嘧啶对小鼠大肠癌的抑制作用. 浙江医科大学学报 1984; 13 : 22
- 3 Christophidis N, Mihaly G, Vajda F, Louis W. Comparison of liquid-and gas-liquid chromatographic assays of 5-fluorouracil in plasma. *Clin*

- Chem* 1979; 25 : 83
- 4 Balis FM, Holcenberg JS, Bleyer WA. Clinical pharmacokinetics of commonly used anticancer drugs. *Clin Pharmacokinet* 1983; 8 : 202
  - 5 Balis FM. Pharmacokinetic drug interactions of commonly used anticancer drugs. *Ibid* 1986; 11 : 223
  - 6 Sitar DS, Shaw DH, Thirlwell MP, Ruedy JR. Disposition of 5-fluorouracil after intravenous bolus doses of a commercial formulation to cancer patients. *Cancer Res* 1977; 37 : 3981
  - 7 MacMillan WE, Wolberg WH, Welling PG. Pharmacokinetics of fluorouracil in humans. *Ibid* 1978; 38 : 3479
  - 8 Heggie GD, Sommadossi JP, Goss DS, Huster WJ, Disio RB. Clinical pharmacokinetics of 5-fluorouracil and its metabolites in plasma, urine and bile. *Ibid* 1987; 47 : 2203

*Acta Pharmacologica Sinica* 1988 Jul; 9 (4) : 374-376

## Pharmacokinetics of fluorouracil by intravenous or intraarterial injections

GENG Bao-Qin, ZHU Yong-Lian

(Department of Pharmacology, Zhejiang Medical University, Hangzhou 310006)

**ABSTRACT** The high-performance liquid chromatographic analysis of fluorouracil (5-FU) content in blood and colon of rabbits was described. There was no marked difference in the plasma 5-FU level and blood concentration-time curve following iv (ear vein) or ia (inferior mesenteric artery) injections of 5-FU 15 mg/kg. However, the distribution of 5-FU in colon given by ia was quite different from those of iv. At 10, 20 and 30 min after ia, the 5-FU content in colon was shown to be 31-, 17-

and 14-fold higher than those of iv, respectively. Colonic tissue  $AUC_{0-480 \text{ min}}$  were 2453 and 690 min·mg/ml ( $p < 0.05$ ). It is suggested that to inject 5-Fu into selected arteries to treat advanced colorectal cancer may be helpful.

**KEY WORDS** fluorouracil; high pressure liquid chromatograph; inferior mesenteric artery; intra-arterial injections; intravenous injections; pharmacokinetics; tissue distribution