

# 羟基喜树碱对环孢素 A 药物动力学参数的影响

刘蔚 冯端浩 张显杰 吴桂芝 孙玲(北京 100091 解放军 309 医院临床药理科)

**摘要** 目的: 研究羟基喜树碱(HCPT)对家兔环孢素 A(CsA) 药物动力学的影响。方法: 采用荧光偏振免疫分析法(FPIA)对单用 CsA 及 CsA 与 HCPT 合用后, 家兔体内 CsA 全血药物浓度进行测定, 并对两组药动学参数进行了统计学处理。结果: HCPT 可使 CsA 的  $a$ ,  $V(c)$ ,  $K_{12}$  及  $CL(s)$  显著性降低,  $AUC$  略有增加,  $T_{1/2}(a)$  显著性增加( $P < 0.05$ ), 合并用药组的 CsA 血药浓度在给药后的 0.25, 0.5 和 1.0h 高于对照组, 且在 1.0h 时差异有显著性( $P < 0.05$ ), 其余药动学参数无显著变化。结论: CsA 与 HCPT 合用可行。

**关键词** 环孢素 A; 羟基喜树碱; 药物动力学

## Effect of Hydroxyl Camptothecin on pharmacokinetics of Cyclosporine A in rabbit

Liu Wei, Feng Duanhao, Zhang Xianjie, et al(Department of Pharmacy, 309 Hospital PLA, Beijing 100091)

**ABSTRACT OBJECTIVE:** To study the effect of HCPT on pharmacokinetics of CsA in rabbits. **METHODS:** The whole blood concentration of CsA in rabbits were detected by FPIA. The experiment was divided into two groups, one group gave CsA only, the other gave CsA and HCPT together. The pharmacokinetic parameters of the two groups were handled statistically. **RESULTS:** The parameters of CsA such as  $a$ ,  $V(c)$ ,  $K_{12}$  and  $CL(s)$  were significantly reduced,  $T_{1/2}(a)$  was significantly increased ( $P < 0.05$ ) after CsA was given combined with HCPT. The concentrations of CsA were lightly increased. The other parameters of CsA had no significant changes. **CONCLUSION:** CsA administered with HCPT is feasible.

**KEY WORDS** Cyclosporine A (CsA), Hydroxyl Camptothecin (HCPT), Pharmacokinetics

羟基喜树碱(10-Hydroxyl Camptothecin, HCPT)是从珙桐科植物喜树(Camptotheca acuminata Decne)中提取得到的微量生物碱。具有显著的抗癌活性, 可选择性地抑制拓扑异构酶(Topoisomerase), 干扰 DNA 的复制, 与其它常用的抗癌药无交叉耐药性, 对耐药肿瘤有治疗作用<sup>[1,2]</sup>。本院泌尿外科在动物实验中发现羟基喜树碱与环孢素 A(Cyclosporine A, CsA) 合用, 具有良好的抗机体排斥反应协同作用, 使肾移植术后大鼠的生存期延长, 本实验研究了 HCPT 对家兔体内 CsA 血药浓度及药物动力学参数的影响, 以期为临床合理用药提供理论依据。

### 1 材料与方法

1.1 药品, 试剂和仪器: 环孢素 A(瑞士 SANDOZ 公司出品), 羟基喜树碱注射液(贵州中联药业有限公司出品), 环孢素 A 试剂盒(美国雅培公司出品), 全自动荧光偏振免疫分析仪(TDX, 美国雅培公司生产)。

1.2 血药浓度测定方法: 采用荧光偏振免疫分析法(FPIA)测定 CsA 的全血浓度。先将 TDX 仪器按操作手册作温度, 光路, 吸量与质控标准检查, 经校准合格, 符合仪器标准后, 依照药盒说明书进行测定。

1.3 实验动物: 健康家兔 6 只(体重  $2.5 \pm 0.5$  kg), CsA 5 mg/kg 耳缘静脉给药。在给药后 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 8.0, 12.0, 24.0h 分别耳缘静脉取血 0.5 ml, 置肝素抗凝试管, 用 TDX 快速测定 CsA 血药浓度。上述试验结束一周后给家兔耳缘静脉注射 HCPT 1 mg/kg, 共 2d, 于第 3d 给 HCPT

15 mg 后耳缘静脉给 CsA 5 mg/kg, 给 CsA 后定时取耳缘静脉血 0.5 ml, 测定 CsA 血药浓度。

1.4 数据处理: 在计算机上用 3P97 药动学程序处理血药浓度, 拟合药-时曲线, 计算 CsA 药物动力学参数,  $T$  检验比较两组药动学参数。

### 2 结果

两组给药后 CsA 药物动力学过程均符合二房室开放模型, 拟合值与实测值的相关系数在 0.819~0.996 之间, 药动学参数见表 1, 统计学结果表明, HCPT 可使 CsA 的  $a$ ,  $V(c)$ ,  $K_{12}$  及  $CL(s)$  显著性降低,  $T_{1/2}(a)$  显著性增加( $P < 0.05$ ), 其余药动学参数无显著变化。图 1 为家兔单独用 CsA 及合并 HCPT 后, 两组平均经时血药浓度曲线, 由图 1 可知合并用 HCPT 组的家兔体内 CsA 浓度略高于单独用 CsA 组, 用药后 1 小时两组 CsA 浓度比较有显著性差异( $P < 0.05$ )。

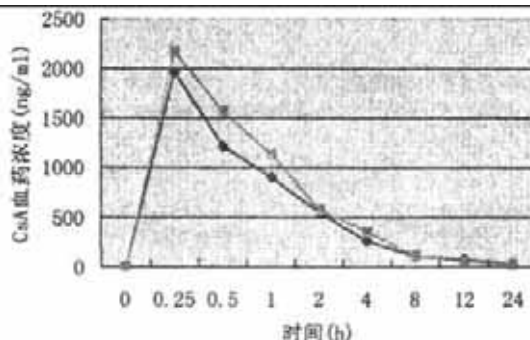


图 1 家兔 CsA 血药浓度-时间曲线

表 1 两组家兔体内 C<sub>y</sub>A 的药物动力学参数

参 数	CsA 组(n= 6, $\bar{X} \pm S$ )	CsA+ HCPT 组(n= 6, $X \pm S$ )
A(ng/ml)	1778.92±377.33	1800.2667±187.4717
$\alpha$ (1/h)	1.1100±0.3993	0.5733±0.1143*
B(ng/ml)	380.268±320.279	137.9150±90.7389
$\beta$ (1/h)	0.1183±0.0560	0.06833±0.04119
V(c)(mg/kg)/(ng/ml)	0.002465±0.000583	0.000521±0.00005785*
T <sub>1/2<math>\alpha</math></sub> (h)	0.7067±0.3113	1.2467±0.2552*
T <sub>1/2<math>\beta</math></sub> (h)	7.0517±3.1907	13.5733±8.5698
K <sub>21</sub> (1/h)	0.2950±0.1987	0.1083±0.05707
K <sub>10</sub> (1/h)	0.4650±0.1045	0.3650±0.06221
K <sub>12</sub> (1/h)	0.4700±0.1725	0.1683±0.09725*
AUC(ng·m l)/h	4684.67±1019.79	5391.74±1020.1482
CL(s)mg/kg/h/(ng/ml)	0.001108±0.000224	0.0001907±0.00003371**

与 C<sub>r</sub>A 组比, \*\* : P < 0.001 \* : P < 0.05

### 3 讨 论

环孢素 A 价格昂贵,具有明显的肝肾毒性,长期大剂量应用可引起移植肾不可逆损害,因此寻找有效低价的抗排异反应新药或辅助性药物及合理的联合用药物,以期提高疗效,减轻不良反应,降低费用,始终是器官移植研究领域的重

要课题。本实验结果表明羟基喜树碱与环孢素 A 合用 AUC 略有增加,CL(s)显著性降低,V(c),T<sub>1/2(a)</sub>显著性增加提示羟基喜树碱对促进环孢素 A 的吸收,提高家兔体内环孢素 A 的血药浓度有一定的作用,同时本院泌尿外科的动物实验结果表明,羟基喜树碱与环孢素 A 合用,使肾移植术后大鼠的生存期延长,具有良好的抗排异反应协同作用。羟基喜树碱对肝肾功能不损害,不增加环孢素 A 的肝肾毒性。上述研究结果表明:羟基喜树碱可促进环孢素 A 的吸收,对于提高环孢素 A 的血药浓度有一定的作用,结合动物实验结果提示羟基喜树碱对于减少环孢素 A 用量,延长环孢素 A 使用时间具有一定的作用,其临床推广应用方面尚有待进一步的研究。

### 参考文献

- 1 潘启超. 抗癌新药——拓扑异构酶 I 抑制剂. 中国新药杂志, 1998, 7(1): 6.
- 2 董锡裕, 徐 莉. 喜树硷类抗癌药——又一世界性热门课题. 中草药, 1996, 27(4): 243.

收稿日期: 2000- 04- 07