

磺胺甲噁唑在平原汉族、高原世居汉族和藏族健康人体的药物代谢动力学研究

李向阳*, 刘永年, 李永平, 袁 明, 朱俊博

(青海大学医学院药理学系, 青海 西宁 810001)

摘要: 探讨磺胺甲噁唑 (SMZ) 在平原汉族、高原世居汉族和藏族健康男性志愿者体内的药物代谢动力学特征。受试者口服复方新诺明片后, 采用 RP-HPLC 法测定磺胺甲噁唑及其代谢产物 N⁴-乙酰磺胺甲噁唑 (N⁴-acetyl-SMZ) 的血药浓度, DAS 2.0 软件计算药物动力学参数。与平原志愿者比较, 磺胺甲噁唑在高原世居汉族和藏族健康男性志愿者体内的药物代谢动力学发生显著变化, 主要表现为半衰期延长、清除率降低。高原世居藏族的 AUC_{0-∞} 显著小于高原世居汉族, 其他药物代谢动力学参数无显著性差异。实验结果表明, 在高原低氧环境中, 磺胺甲噁唑的药物动力学特征发生显著改变。研究结果为高原世居汉族和藏族临床合理应用磺胺甲噁唑提供参考依据。

关键词: 磺胺甲噁唑; 药物动力学; 平原; 高原; 汉族人; 藏族人

中图分类号: R969

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2011) 09-1117-06

Pharmacokinetics of sulfamethoxazole in healthy Han volunteers living at plain and in native Han and Tibetan healthy volunteers living at high altitude

LI Xiang-yang*, LIU Yong-nian, LI Yong-ping, YUAN Ming, ZHU Jun-bo

(Department of Pharmacy, Qinghai University Medical College, Xining 810001, China)

Abstract: The paper is to report the pharmacokinetics of sulfamethoxazole in healthy Han volunteers living at plain (PH) and native Han and Tibetan healthy volunteers living at high altitude (HNH and HNT). After healthy volunteers were administrated orally cotrimoxazole tablets, plasma concentration of sulfamethoxazole and metabolite N⁴-acetylsulfamethoxazole was determined by RP-HPLC, and plasma concentration-time data were analyzed by DAS 2.0 software to get the related pharmacokinetic parameters. The main pharmacokinetic parameters $t_{1/2}$ of sulfamethoxazole in PH, HNH and HNT were, respectively, 9.30 ± 1.11 , 10.99 ± 1.23 and 10.44 ± 1.05 h; $t_{\max}$ were 1.4 ± 0.3 , 2.0 ± 1.1 and 1.8 ± 0.4 h; $C_{\max}$ were 94.42 ± 15.26 , 89.33 ± 7.67 and 87.43 ± 11.61 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$; AUC_{0-t} were 1202.5 ± 238.3 , 1434.7 ± 193.9 and 1302.8 ± 103.0 $\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$; AUC_{0-∞} were 1240.7 ± 255.3 , 1511.5 ± 211.9 and 1363.9 ± 116.5 $\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$; CL were 1.01 ± 0.22 , 0.81 ± 0.12 and 0.89 ± 0.08 $\text{L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$; V were 13.27 ± 1.73 , 12.81 ± 2.15 and 13.28 ± 1.20 $\text{L} \cdot \text{kg}^{-1}$. Sulfamethoxazole pharmacokinetic parameters of HNH and HNT were significantly different from that of PH. The $t_{1/2}$ was significantly higher and the CL was significantly lower in HNH and HNT than that in PH, and the AUC_{0-∞} was significantly lower in HNT compared with HNH. This study found significant changes in the disposition of sulfamethoxazole under the special environment of high altitude hypoxia. This finding may provide some

收稿日期: 2010-03-19.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30460149, 30960457).

*通讯作者 Tel / Fax: 86-971-6128336, E-mail: qhmclxy@163.com

references for clinical rational application of sulfamethoxazole in HNH and HNT.

Key words: sulfamethoxazole; pharmacokinetics; plain; high altitude; Han nationality; Tibetan nationality

磺胺甲噁唑为中效合成磺胺类药物, 抗菌谱广, 临床可用于急慢性尿路感染、脑膜炎、呼吸道感染等的预防和治疗^[1], 长期使用可引起过敏反应、恶心、呕吐、肝毒性、血液学毒性和皮肤黏膜眼综合征等不良反应^[2]。磺胺甲噁唑为复方新诺明的主要成分之一, 在体内主要被 *N*-乙酰基转移酶 2 代谢为 *N*⁴-乙酰磺胺甲噁唑后排除体外, 其余以葡糖醛酸结合物形式经肾排泄。磺胺甲噁唑的毒性与体内的代谢产物、代谢途径及酶的多态性有关^[3, 4]。部分磺胺类药物体内的乙酰化代谢存在明显的遗传多态性^[5], 但磺胺甲噁唑在体内表现为单态乙酰化代谢^[6]。藏族是青藏高原人口最多的少数民族, 其饮食习惯、文化背景等均与汉族不同, 另外, 在高原低氧条件下, 机体的血液流变学、血液生化、血气及脏器功能等发生一系列变化, 部分发生病理性变化, 这些变化与药物代谢动力学有一定的相关性并影响药物在体内的吸收、分布和清除。作者通过研究磺胺甲噁唑在平原汉族、高原世居汉族和藏族健康男性志愿者体内的药物代谢动力学特征, 比较三者之间的差异, 为高原世居汉族和藏族临床合理应用磺胺甲噁唑提供一定的参考依据。

材料与方法

仪器与试剂 高效液相色谱仪包括 LC-10AT 泵、SPD-10A 紫外检测器、手动进样器 (日本岛津); N2000 型色谱工作站 (浙江大学智能信息工程研究所); 离心超滤管 (30 kD, Millipore, USA)。磺胺甲噁唑对照品 (中国药品生物制品鉴定所, 批号: 100025-199503), *N*⁴-乙酰磺胺甲噁唑由加拿大 Toronto 化学试剂公司提供; 甲醇、乙腈为色谱纯; 其余试剂为分析纯; 水为纯净水。

色谱条件 流动相为乙腈-水-冰乙酸-三乙胺 (38 : 62 : 0.4 : 0.3), 色谱柱为 Lichrospher C₁₈ (250 mm × 4.6 mm, 5 μm), 流速为 1.0 mL·min⁻¹, 检测波长为 240 nm; 进样量 10 μL。

对照品溶液的配制 精密称取磺胺甲噁唑 10 mg, 置 10 mL 量瓶中, 加入甲醇溶解并稀释至刻度, 摇匀, 即得 1 mg·mL⁻¹ 磺胺甲噁唑的贮备液。取此液 1 mL 置 10 mL 量瓶中, 加入甲醇定容, 即得 100 μg·mL⁻¹ 磺胺甲噁唑甲醇溶液; 依次稀释成 10、1 μg·mL⁻¹ 的溶液。按相同方法配制得 100、10 和 1 μg·mL⁻¹ *N*⁴-

乙酰磺胺甲噁唑甲醇溶液。

血浆样品处理 于离心管中精密加入血浆样品 0.5 mL, 涡旋, 加入 30% 高氯酸 0.15 mL, 涡旋 1 min, 于 1.6×10^4 r·min⁻¹ 离心 10 min, 分取上清液, 精密吸取 10 μL 进样分析。

方法学考察

标准曲线 取离心管数支, 分别精密加入不同量的磺胺甲噁唑和 *N*⁴-乙酰磺胺甲噁唑对照液后以氮气流吹干, 加入空白血浆 0.5 mL, 涡旋 1 min, 配成分别含磺胺甲噁唑为 1、5、10、20、40、80、120 和 160 μg·mL⁻¹ 及 *N*⁴-乙酰磺胺甲噁唑为 0.5、1、2.5、5、10、20、30 和 40 μg·mL⁻¹ 的标准血浆样品, 按样品处理项下操作, 每种浓度做 5 份样品, 记录色谱图, 分别计算磺胺甲噁唑和 *N*⁴-乙酰磺胺甲噁唑峰面积, 以平均峰面积对血药浓度进行回归计算。按信噪比为 10 计算定量限。

回收率及精密度 配制低、中、高浓度的标准血浆 (磺胺甲噁唑质量浓度分别为 1、40 和 160 μg·mL⁻¹; *N*⁴-乙酰磺胺甲噁唑质量浓度分别为 0.5、10 和 40 μg·mL⁻¹), 按样品处理项下操作并进样分析, 峰面积代入回归方程计算测得浓度, 再与理论浓度相比计算方法回收率 ($n = 5$); 同日和连续 5 天各处理 5 份样品, 求日内 RSD 和日间 RSD。

稳定性实验 配制低、中、高浓度的标准血浆样品 (磺胺甲噁唑质量浓度分别为 1、40 和 160 μg·mL⁻¹; *N*⁴-乙酰磺胺甲噁唑质量浓度分别为 0.5、10 和 40 μg·mL⁻¹) 各 10 份, 分别室温放置 0、1、3、8 h 和冷冻 0.25、0.5、1、7、14、21 d 后自然解冻。按样品处理项下操作, 测定峰面积, 计算得 3 种浓度血浆样品的 RSD 值。

质量控制样品 实验中每次进行样品药物浓度测定时, 同时制备低、中、高浓度的质量控制样品, 随样分析。若质控样品的相对误差超过 20%, 则重新制备标准曲线。结果表明, 质控样品变异均 < 10%。

受试志愿者 受试志愿者共分为平原汉族组 (PH)、高原世居汉族组 (HNH) 和高原世居藏族组 (HNT) 3 组。20 名平原汉族健康男性志愿者均为陕西省咸阳市 (海拔 400 m) 在校学生, 平均年龄 (20.6 ± 1.3) 岁, 平均身高 (172.3 ± 4.7) cm, 平均体重 (64.1 ± 6.0) kg; 18 名高原健康男性汉族受试志愿者均

为青海省世居居民,居住在高海拔地区(海拔 2 500~3 800 m),平均年龄(21.0 ± 1.0)岁,平均身高(172.8 ± 5.1) cm,平均体重(58.5 ± 6.0) kg;20 名高原健康男性藏族受试志愿者均为青海省世居居民,居住在高海拔地区(海拔 2 800~3 900 m),平均年龄(22.0 ± 1.1)岁,平均身高(172.3 ± 3.8) cm,平均体重(60.7 ± 5.0) kg。志愿者试验前在医院接受全面体格检查、签署知情同意书,并要求无既往病史、不良嗜好、药物过敏史和试验前 2 周内未服用任何药物。

实验方案 受试志愿者试验前禁食过夜至少 10 h,不禁水,于次日早晨 7:00 空腹服用复方新诺明 3 片(含磺胺甲噁唑 1 200 mg),用温开水 150~200 mL 送服,服药后于 0、0.25、0.5、0.75、1.0、1.5、2.0、3.0、4.0、6.0、8.0、12.0、24.0、36.0 和 48.0 h 静脉采血 4 mL 置于肝素试管中,除 1.5、12 和 48 h 血样保留一半全血外,其余均离心 10 min ($2\,500\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$),分离出血浆, $-4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存待测。受试志愿者给药前取空白血,测定血样饱和度(ScO_2)、氧分压(PaO_2)等血气参数及红细胞压积(HCT)、红细胞计数(RBC)、血红蛋白(HGB)、总蛋白(TPR)、白蛋白(ALB)、直接胆红素(Dbil)和血糖(GLU)等主要生理指标。选择 1.5、12 和 48 h 时间点测定样品(高、中、低 3 种浓度)血浆蛋白结合率和红细胞结合率。

血浆蛋白结合率测定 取受试志愿者口服磺胺甲噁唑后 1.5、12 和 48 h 时间点血样,抗凝,分离血浆,测定血浆中磺胺甲噁唑的浓度(C_p)。另取各时间点血浆约 0.5 mL,加到离心超滤管的上层, $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下离心($14\,000\times g$) 20 min,取超滤液 0.2 mL 于离心管中,加入 30% 高氯酸 0.06 mL,然后按样品处理项下操作,测定血浆超滤液中磺胺甲噁唑的游离浓度(C_w)。磺胺甲噁唑的血浆蛋白结合率(F)计算公式如式 1:

$$F = [(C_p - C_w) / C_p] \times 100\% \quad (1)$$

红细胞结合率测定 取受试志愿者口服磺胺甲噁唑后 1.5、12 和 48 h 时间点血样,分成两等份,一部分保留全血,另一部分分离血浆后测定磺胺甲噁唑的浓度(C_p)。另取各时间点肝素抗凝全血 0.5 mL,加入 $1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 NaOH 溶液 20 μL ,旋涡混匀 30 s 使其溶血,加入 30% 高氯酸 0.15 mL,然后按样品处理项下操作,测定全血中磺胺甲噁唑的浓度(C_b)。磺胺甲噁唑的红细胞结合率(C_E)计算公式如式 2:

$$C_E = (C_b - C_p[1 - H]) / C_b \times 100\% \quad (2)$$

式中, H 为红细胞压积。

数据统计分析 采用非房室模型,将所得血药浓度-时间数据用 DAS 2.0 软件分别计算磺胺甲噁唑

和 N^4 -乙酰磺胺甲噁唑的药代动力学参数,再取均值 $\bar{x} \pm s$ 。采用 SPSS17.0 统计分析软件和 1-Way ANOVA 方法对 3 组血气和生理参数、药代动力学参数、蛋白及红细胞结合率数据进行统计分析。

结果

1 磺胺甲噁唑和 N^4 -乙酰磺胺甲噁唑测定方法评价

在建立的色谱条件下,磺胺甲噁唑和代谢产物 N^4 -乙酰磺胺甲噁唑峰形良好,出峰时间分别为 5.7 min 和 4.3 min,无杂峰干扰,基线平稳(图 1)。磺胺甲噁唑和 N^4 -乙酰磺胺甲噁唑分别在 $1 \sim 160\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和 $0.5 \sim 40\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内线性关系良好,回归方程磺胺甲噁唑: $A = 7.768 \times 10^3 C - 1.584 \times 10^3$, $r = 0.999\,8$, N^4 -乙酰磺胺甲噁唑: $A = 1.009 \times 10^4 C - 9.610 \times 10^2$, $r = 0.999\,8$ 。血浆中磺胺甲噁唑和 N^4 -乙酰磺胺甲噁唑的定量限分别为 1 和 $0.5\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。低、中、高 3 种浓度磺胺甲噁唑和 N^4 -乙酰磺胺甲噁唑的平均回收率分别为 106.02%、95.92%、105.65% 和 110.30%、99.09%、98.84%;平均日内 RSD 分别为 6.83%、1.10%、0.91% 和 7.66%、2.68%、1.80%;平均日间 RSD 分别为 6.09%、2.90%、2.12% 和 8.15%、4.40%、4.16%。血浆样品稳定性良好,低、中、高 3 种浓度血浆样品的

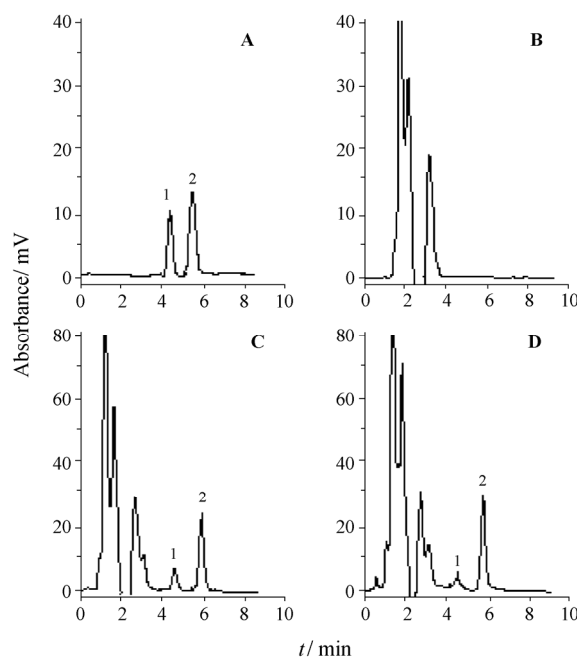


Figure 1 HPLC chromatograms of control solution (A), blank plasma solution (B), blank plasma solution added sulfamethoxazole and N^4 -acetylsulfamethoxazole (C) and plasma solution after administration (N^4 -acetylsulfamethoxazole: $2.06\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; sulfamethoxazole: $36.83\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) (D). 1: N^4 -acetylsulfamethoxazole; 2: Sulfamethoxazole

RSD 值磺胺甲噁唑分别为 9.44%、6.78% 和 4.12%， N^4 -乙酰磺胺甲噁唑分别为 9.66%、7.01% 和 5.56%。

2 血气和生理参数分析

平原汉族、高原世居汉族和藏族志愿者的血气和生理参数见表 1。从表中可以看到，高原世居汉族和高原世居藏族健康志愿者的血气改变主要表现为低氧血症。与平原组比较，高原世居汉族和藏族健康志愿者的 ScO_2 、 PaO_2 均显著降低 ($P < 0.01$)。高原世居汉族和高原世居藏族健康志愿者的 ScO_2 、 PaO_2 相互之间无显著性差异。高原世居汉族和高原世居藏族健康志愿者的 HCT、HGB、TPR 和 GLU 均显著高于平原汉族健康志愿者 ($P < 0.01$)，其他生理指标无显著性差异。高原世居汉族和高原世居藏族健康志愿者的生理指标相互之间无显著性差异。

Table 1 The blood gas and physiological parameters of healthy volunteers in PH, HNH and HNT. PH: Healthy Han volunteers living at plain; HNH: Native Han healthy volunteers living at high altitude; HNT: Native Tibetan healthy volunteers living at high altitude. $n = 20$ (PH and HNT), $n = 18$ (HNH), $\bar{x} \pm s$. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs PH

Parameter	PH	HNH	HNT
$ScO_2 / \%$	97.6 ± 0.45	$91.5 \pm 2.25^*$	$90.5 \pm 1.87^*$
PaO_2 / mmHg	97.7 ± 5.77	$56.4 \pm 3.73^*$	$54.4 \pm 3.69^*$
HCT / %	41.6 ± 4.33	$45.0 \pm 3.78^{**}$	$45.7 \pm 2.79^{**}$
$RBC \times 10^6 / \text{mm}^{-3}$	4.70 ± 0.47	4.69 ± 0.45	4.78 ± 0.33
HGB / $\text{g} \cdot \text{dL}^{-1}$	14.0 ± 1.04	$15.2 \pm 1.49^{**}$	$15.2 \pm 0.98^{**}$
TPR / $\text{g} \cdot \text{dL}^{-1}$	6.8 ± 0.41	$7.6 \pm 0.36^{**}$	$7.5 \pm 0.28^{**}$
ALB / $\text{g} \cdot \text{dL}^{-1}$	4.5 ± 0.20	4.5 ± 0.24	4.4 ± 0.84
Dbil / $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	2.7 ± 0.98	2.4 ± 0.72	2.5 ± 0.61
GLU / $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	4.1 ± 0.43	$4.8 \pm 0.55^{**}$	$5.0 \pm 0.40^{**}$

3 药物代谢动力学结果分析

平原汉族组、高原世居汉族组和高原世居藏族组给药后不同时间点取血，测定磺胺甲噁唑及其代谢产物 N^4 -乙酰磺胺甲噁唑的血浆药物浓度，绘制各时间点药-时曲线 (图 2 和图 3)，计算各组药物代谢动力学参数见表 2 和表 3。结果显示，高原世居汉族组和高原世居藏族组磺胺甲噁唑的药物代谢动力学参数与平原汉族组比较有显著性差异。与平原汉族组比较，高原世居汉族组和高原世居藏族组磺胺甲噁唑的 $t_{1/2}$ 分别显著延长 18.2% 和 12.3% ($P < 0.01$)，CL 显著降低 19.8% 和 11.9% ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)，MRT 显著延长 13.2% 和 10.7% ($P < 0.01$)。高原世居汉族组的 $AUC_{0-48\text{h}}$ 和 $AUC_{0-\infty}$ 均明显大于平原汉族组 ($P < 0.01$)，但与高原世居藏族组之间无显著性差异。所有参数中仅高原世居藏族组的 $AUC_{0-\infty}$ 明显小于高原世

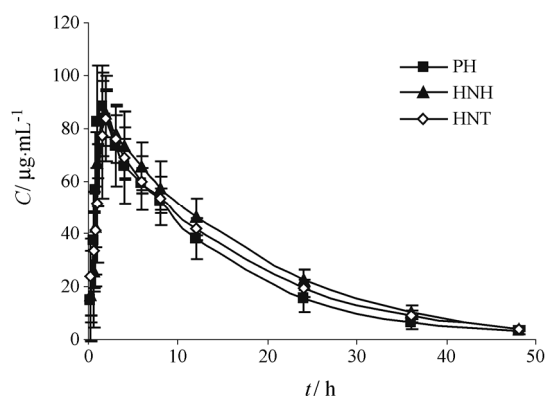


Figure 2 Mean plasma concentration-time curves of sulfamethoxazole in PH, HNH and HNT

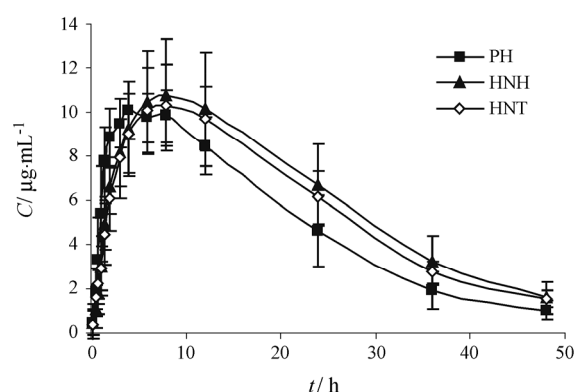


Figure 3 Mean plasma concentration-time curves of N^4 -acetyl-sulfamethoxazole in PH, HNH and HNT

Table 2 Pharmacokinetic parameters of sulfamethoxazole in PH, HNH and HNT after an oral administration of 1 200 mg sulfamethoxazole. $n = 20$ (PH and HNT), $n = 18$ (HNH), $\bar{x} \pm s$. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs PH; $^\Delta P < 0.05$ vs HNH

Parameter	PH	HNH	HNT
$t_{1/2}/\text{h}$	9.30 ± 1.11	$10.99 \pm 1.23^{**}$	$10.44 \pm 1.05^{**}$
$V/\text{L} \cdot \text{kg}^{-1}$	13.27 ± 1.73	12.81 ± 2.15	13.28 ± 1.20
$CL/\text{L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$	1.01 ± 0.22	$0.81 \pm 0.12^{**}$	$0.89 \pm 0.08^*$
t_{max}/h	1.4 ± 0.3	$2.0 \pm 1.1^*$	1.8 ± 0.4
$C_{\text{max}}/\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	94.42 ± 15.26	89.33 ± 7.67	87.43 ± 11.61
$AUC_{0-48\text{h}}/\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$	1202.5 ± 238.3	$1434.7 \pm 193.9^{**}$	1302.8 ± 103.0
$AUC_{0-\infty}/\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$	1240.7 ± 255.3	$1511.5 \pm 211.9^{**}$	$1363.9 \pm 116.5^\Delta$
MRT/h	12.06 ± 0.94	$13.65 \pm 0.67^{**}$	$13.35 \pm 1.05^{**}$

居汉族组 ($P < 0.05$)，其他参数无显著性差异。对于代谢产物 N^4 -乙酰磺胺甲噁唑，两组高原组与平原汉族组比较药物代谢动力学参数也存在显著性差异，主要表现为 $t_{1/2}$ 和 MRT 显著延长，CL 显著降低。

4 蛋白结合率和红细胞结合率结果分析

共测定了平原汉族组、高原世居汉族组和高原世居藏族组各 10 名志愿者高、中、低 3 种浓度的体内蛋白结合率和红细胞结合率，结果见表 4。从表中可

Table 3 Pharmacokinetic parameters of N⁴-acetylsulfamethoxazole in PH, HNH and HNT after an oral administration of 1 200 mg sulfamethoxazole. $n = 20$ (PH and HNT), $n = 18$ (HNH), $\bar{x} \pm s$. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs PH

Parameter	PH	HNH	HNT
$t_{1/2}$ /h	12.43 $\pm$ 2.43	13.32 $\pm$ 2.95	14.04 $\pm$ 1.99*
V /L·kg ⁻¹	34.49 $\pm$ 4.38	31.05 $\pm$ 10.27	33.63 $\pm$ 6.82
CL /L·h ⁻¹ ·kg ⁻¹	1.99 $\pm$ 0.43	1.64 $\pm$ 0.48**	1.67 $\pm$ 0.31**
t_{max} /h	5.7 $\pm$ 2.1	7.1 $\pm$ 2.0	8.4 $\pm$ 2.4**
C_{max} /μg·mL ⁻¹	10.48 $\pm$ 1.27	10.98 $\pm$ 2.50	10.55 $\pm$ 1.86
$AUC_{0-48 h}$ /μg·mL ⁻¹ ·h	240.9 $\pm$ 47.1	294.4 $\pm$ 72.1**	274.9 $\pm$ 41.7*
$AUC_{0-\infty}$ /μg·mL ⁻¹ ·h	263.6 $\pm$ 61.6	328.1 $\pm$ 85.1**	307.6 $\pm$ 48.3*
MRT /h	15.4 $\pm$ 1.81	17.69 $\pm$ 1.03**	17.43 $\pm$ 0.91*

Table 4 Sulfamethoxazole bound to plasma protein and red blood cells in PH, HNH and HNT after an oral administration of 1200 mg sulfamethoxazole. $n = 10$, $\bar{x} \pm s$. * $P < 0.05$ vs PH; $\Delta P < 0.05$ vs HNH

Parameter	PH	HNH	HNT
F /%	65.24 $\pm$ 3.14	67.33 $\pm$ 3.52	70.47 $\pm$ 2.22* Δ
C_E /%	6.04 $\pm$ 0.70	7.39 $\pm$ 0.70*	8.29 $\pm$ 1.53*

以看到,磺胺甲噁唑在高原世居汉族组和高原世居藏族组健康志愿者体内的血浆蛋白结合率和红细胞结合率均发生显著的变化,高原世居藏族组血浆蛋白结合率比平原汉族组和高原世居汉族组分别显著升高 8.0%和 4.7%,高原汉族组和平原汉族组之间无显著性差异。与平原汉族组比较,两组高原组的红细胞结合率分别显著升高 22.4%和 37.3%,两组高原组之间无显著性差异。

讨论

本研究结果显示中国平原地区健康男性志愿者磺胺甲噁唑的药物代谢动力学参数 $t_{1/2}$ 和 t_{max} 与文献^[7]报道接近,此文献中 MRT 为 15.8 h,但作者测得的 MRT 为 12.06 h。代谢产物 N⁴-乙酰磺胺甲噁唑的 $t_{1/2}$ 和 K_e 也与报道一致,但 t_{max} 低约 30%。

平原汉族组、高原世居汉族组和高原世居藏族组健康男性志愿者口服磺胺甲噁唑 1 200 mg 后代谢产物 N⁴-乙酰磺胺甲噁唑和磺胺甲噁唑的 $AUC_{0-48 h}$ 的比值分别为 20.0%、20.5%和 21.1%,MRT 的差值分别为 3.34、4.04 和 4.08 h,均低于文献^[5,8]报道,这可能与种族和个体代谢差异有关。部分磺胺类药物体内的氮乙酰化代谢存在明显的遗传多态性^[5],并且慢乙酰化代谢型易发生不良反应^[9],但文中测得磺胺甲噁唑和 N⁴-乙酰磺胺甲噁唑的 $t_{1/2}$ 个体差异较小,均未发现明显的快慢代谢分型,与文献^[6]报道一致。

药物在机体内的代谢受到众多因素的影响,其中种族差异对药物代谢动力学的影响报道较多,有关同一地区的不同民族对同一药物代谢的影响,近年来国内有一定的报道,但目前尚未见到磺胺甲噁唑在高原地区藏族和汉族药物动力学的资料。本研究发现高原世居汉族组磺胺甲噁唑的 $AUC_{0-\infty}$ 比高原世居藏族组显著增高 10.8%,其他药物代谢动力学参数无显著差异。

近年来高原急、慢性缺氧对药物代谢动力学特征的影响引起研究者的广泛关注,Wolfgang 等^[10]和 Ritschel 等^[11]在海拔 4 360 m 的高原地区分别研究了高原低氧对乙酰唑胺和哌替啶药代动力学的影响,Arancibia 等^[12]对平原志愿者急进 3 600 m 高原后呋塞米的药代动力学变化进行了研究,结果表明高原低氧环境中药物代谢动力学特征发生显著改变。作者^[13]曾研究了磺胺甲噁唑在急进高原和久居高原健康人体的药物代谢动力学特征,发现高原急慢性缺氧对磺胺甲噁唑的药物代谢动力学产生显著影响。高原世居汉族和藏族居民长期生活在慢性缺氧的环境中,本文研究证实高原世居汉族和藏族志愿者磺胺甲噁唑的药物动力学特征与平原汉族组相比有显著性差异。

本研究发现,世居高原志愿者的红细胞压积 HCT 增高、血红蛋白 HGB 增加,这种较高水平的黏度,使血液中药物通过肝、肾组织的微血管减少,单位时间和单位体积内流经肝、肾组织的药物量下降,从而导致药物在体内的消除减慢^[14,15]。磺胺甲噁唑主要与白蛋白结合,本文研究发现高原世居汉族和藏族志愿者的白蛋白与平原志愿者相比均无显著变化,但总蛋白分别显著升高 11.8%和 10.3%。3 组间的红细胞压积、血红蛋白与总蛋白的差异趋势与各项药物动力学参数的差异趋势不一致,可能与药物代谢受到的影响因素较多有关。与平原组比较,高原世居藏族组磺胺甲噁唑的血浆蛋白结合率显著升高,高原世居汉族组无显著性差异。本研究也发现与平原组比较,高原世居汉族组和藏族组的红细胞结合率分别显著升高 22.4%和 37.3%。血浆蛋白和红细胞结合率的升高,使游离型磺胺甲噁唑的浓度降低,结合型磺胺甲噁唑的浓度升高,从而导致磺胺甲噁唑的体内消除减慢。详细机制有待进一步探讨。

本文研究了平原汉族、高原世居汉族和藏族健康男性志愿者体内磺胺甲噁唑的药物代谢动力学特征,并从生理指标、蛋白结合率和红细胞结合率等方面对

相关的机制进行初步探讨。性别、年龄、种族和健康状况等因素是否对其产生影响还有待进一步去证实。磺胺甲噁唑的治疗指数较大, 本研究结果的临床意义也有待进一步评价。

References

- [1] Xu SY. Modern Practical Clinical Pharmacology (现代实用临床药理学) [M]. Beijing: Huaxia Publishing House, 1996: 989-990.
- [2] Straatmann A, Bahia F, Pedral D, et al. A randomized, pilot trial comparing full versus escalating dose regimens for the desensitization of AIDS patient allergic to sulfonamides [J]. *Braz J Infect Dis*, 2002, 6: 276-280.
- [3] Nakamura H, Uetrecht J, Cribb AE, et al. *In vitro* formation, disposition and toxicity of *N*-acetoxy-sulfamethoxazole, a potential mediator of sulfamethoxazole toxicity [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1995, 274: 1099-1104.
- [4] Cribb AE, Spielberg SP. Sulfamethoxazole is metabolized to the hydroxylamine in humans [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1992, 51: 522-526.
- [5] Ven AJAM, Mantel MA, Vree TB, et al. Formation and elimination of sulphonamethoxazole hydroxylamine after oral administration of sulfamethoxazole [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1994, 38: 147-150.
- [6] Cribb AE, Nakamura H, Grant DM, et al. Role of polymorphic and monomorphic human arylamine *N*-acetyltransferase in determining sulfamethoxazole metabolism [J]. *Biochem Pharmacol*, 1993, 45: 1277-1282.
- [7] Zhao YL, Shi XG, Zhang FY, et al. Pharmacokinetic study of sulfamethoxazole and *N*⁴-acetyl-sulfamethoxazole [J]. *Chin J Clin Pharm* (中国临床药理学杂志), 2001, 17: 348-354.
- [8] Vree TB, Hekster YA, Damsma JE, et al. Pharmacokinetics of *N*¹-acetyl- and *N*⁴-acetylsulfamethoxazole in man [J]. *Clin Pharmacokinet*, 1979, 4: 310-319.
- [9] Rieder MJ, Shear NH, Kanee A, et al. Prominence of slow acetylator phenotype among patients with sulfonamide hypersensitivity reactions [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1991, 49: 13-17.
- [10] Wolfgang A, Rischel MD, Claudio P, et al. Pharmacokinetics of acetazolamide in healthy volunteers after short- and long-term exposure to high altitude [J]. *J Clin Pharm*, 1998, 38: 533-539.
- [11] Ritschel WA, Paulos C, Arancibia A, et al. Pharmacokinetics of meperidine in healthy volunteers after short- and long-term exposure to high altitude [J]. *J Clin Pharm*, 1996, 36: 610-616.
- [12] Arancibia A, Nella Gai M, Paulos C, et al. Effects of high altitude exposure on the pharmacokinetics of furosemide in healthy volunteers [J]. *Int J Clin Pharm Ther*, 2004, 42: 314-320.
- [13] Li XY, Gao F, Li ZQ, et al. Comparison of the pharmacokinetics of sulfamethoxazole in male Chinese volunteers at low altitude and acute exposure to high altitude versus subjects living chronically at high altitude: an open-labeled, controlled, prospective study [J]. *Clin Ther*, 2009, 31: 2744-2754.
- [14] RA Roth. Role of blood flow in carbon monoxide and hypoxic hypoxia-induced alterations in hexobarbital metabolism in rats [J]. *Drug Metab Dispos*, 1976, 4: 460-467.
- [15] Gould AB, Goodman SA. The effect of hypoxia on the renin-angiotensinogen system [J]. *Lab Invest*. 1970, 22: 443-447.