

· 实验研究 ·

家兔氟尿嘧啶胃左动脉灌注与静脉化疗药物动力学比较

申宝忠 杨光 尚鸣异

R73 A

【摘要】 目的 评价氟尿嘧啶动物胃左动脉灌注和外周静脉化疗药物动力学的基础实验比较。**方法** 实验家兔 18 只,随机分 6 个时间组,由胃左动脉注入氟尿嘧啶(按 50mg/kg),于不同时间点,留取门静脉及外周静脉血,同时处死动物,取部分胃组织。血样及组织样经处理后采用高效液相色谱测定,对照组由耳缘静脉注入氟尿嘧啶(50mg/kg),不同时间取血和组织,同上处理后测定。**结果** 两种途径给药后的门静脉及外周静脉的药时曲线均为 5min 达到高峰值,之后迅速下降,30min 后下降缓慢,符合二室模型;动脉灌注组门静脉血药浓度明显高于外周血药浓度,亦明显高于静脉给药组的门静脉浓度,而且持续时间较长;5min 后动脉灌注组胃组织药物浓度 11 倍于静脉给药组,2h 后两者浓度接近。**结论** 经胃左动脉灌注在门静脉及胃组织中的药物浓度在较长时间内维持相对高的水平,而且能使局部药物相对集中,可以在很大程度上提高疗效。

【关键词】 氟尿嘧啶;药物动力学;化疗

The comparison of 5-Fu pharmacokinetics on rabbit after left gastric intraarterial infusion and by peripheral intravenous administration SHEN Baozhong, YANG Guang, SHANG Mingyi. Department of Radiology, 3th Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150040, China

【Abstract】 Objective To compare the pharmacokinetics on rabbit after left gastric regional arterial infusion chemotherapy with peripheral intravenous administration. **Methods** 18 rabbits were separated into 6 time-groups at random and 5-Fu (50mg/kg) was infused through left gastric artery. Blood of portal vein and peripheral vein were sampled at different times. Finally all rabbits were killed and partial stomach tissues were sampled. Blood and stomach tissue were analysed with high efficacy liquid chromatography after disposed. Control group members were infused 5-Fu (50 mg/kg) by ear marginal vein and then blood and stomach tissue samples taken at different times were analysed with the same method. **Results** The drug concentration-time curve of portal vein and peripheral vein both reached the peak at the fifth minute after drug administration in the two methods, then declined quickly and slowed down after 30 minutes, according with two-house models. The drug concentration in portal vein of the experimental group was obviously higher than in the peripheral vein and also higher than in the portal vein of the controll group maintaining for a longer period. Drug concentration in stomach tissue of experimental group was 11 times of that of control group at the fifth minute and was similar after 2 hours in both methods groups. **Conclusions** Drug concentration in blood of portal vein and stomach tissue can maintain a higher level in a longer period with the same local effect after left gastric arterial infusion chemotherapy showing high chemotherapeutic efficiency.

【Key words】 5-Fluorouracil; Pharmacokinetics; Chemotherapy

基础实验及临床研究证明,局部药物灌注能显著提高对肿瘤细胞杀伤作用^[1]。本研究选择治疗胃癌首选药物氟尿嘧啶进行动物胃左动脉灌注与静脉注射进行药物动力学方面的比较实验研究,以期为这一方法在临床上治疗不能手术的中晚期胃癌提

供理论依据。

材料与方

一、材料

(一) 选用健康哈尔滨家兔,体重 2~2.5 kg,雌雄兼用(哈尔滨制药厂提供)

(二) 仪器 岛津 LC-9A 高效液相色谱仪 6AV 紫外检测器。

本课题受黑龙江省科委科研基金资助

作者单位:150040 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院介入科(申宝忠,杨光);上海医科大学中山医院(尚鸣异)

DF200A 电子分析天平 TN 型托盘扭力天平

(三) 药品 氟尿嘧啶标准品(上海第十二制药厂);5-Fu 注射液(上海博顿海普药业公司)甲醇、色谱纯(天津四友生物技术开发公司)乙酸乙酯分析纯(绥化市化学试剂厂)

二、方法

取健康家兔 18 只,随机分为 6 个时间组,每时间组 3 只,所有动物实验前 12h 禁食,4h 禁水,家兔用 25% 乌拉坦(按 1g/ml)静脉麻醉,手术分离门静脉及胃左动脉。暴露颈总静脉,以无损血管夹暂时钳夹胃左动脉近端,静脉套管针穿刺,退出针芯保留塑料套管在动脉腔内,经套管灌注氟尿嘧啶 50mg/kg,灌注完毕后,松开动脉夹,在注药后 5, 10, 20, 30, 60 和 120 min 时的 6 个时间点分别取动物的门静脉血与颈静脉血(外周静脉血)各 1ml,加入预先用 3.8% 枸橼酸钠抗凝的干燥离心管中。同时处死动物,并取下整个胃组织。将门静脉及外周静脉血的离心管以 3 000r/min 离心 10min,吸取血浆 0.2ml,加入生理盐水 1.8ml 稀释,使其浓度为 0.1ml/ml,取稀释后液体 0.5ml 加入乙酸乙酯,同法分别提取 2 次,合并提取液置于 5ml 试管内 90℃ 水浴蒸干,加入 1ml 甲醇将提取物完全溶解,通过微孔滤膜过滤后,取样 10 μ l 作高效液相色谱分析。

胃组织按胃底,胃体(大、小弯侧),胃窦(大、小弯侧)部位分取 5 块组织,生理盐水冲洗后,滤纸吸干。各用精密扭力天平称取湿组织 0.2g,制取浓度 0.1g/ml 组织匀浆,3 000r/min 离心 10min,取上清液,按上述方法处理。

另取家兔 18 只,随机分为 6 个时间组,每个时间组 3 只。用 25% 乌拉坦(按 1g/kg)静脉麻醉,手术分离门静脉及暴露颈总静脉,由耳缘静脉快速注入氟尿嘧啶(50mg/kg),分别于注药后 5, 10, 20, 30, 60 和 120min 时的 6 个时间点分别取动物的门静脉血与颈静脉血(外周静脉血)各 1ml,处理方法同上。同时处死动物,并取下整个胃组织,在胃底取 0.2g 胃组织,处理方法同上,经处理后的血样及组织样上高效液相色谱仪分析。

结果

一、经胃左动脉灌注氟尿嘧啶后,兔门静脉及外周静脉平均血药浓度如表 1。

结果显示,门静脉血药浓度在注药后 120min 内明显高于外周静脉血药浓度。平均血药浓度-时间曲线如图 1,从图中可见氟尿嘧啶在门静脉及外周静脉血中的浓度于 5min 处最高。后迅速下降,30min 后下降缓慢。门静脉药时曲线下面积明显大于外周静脉时曲线下面积。

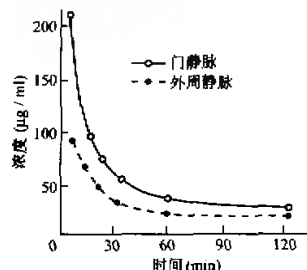


图 1 氟尿嘧啶 TAI 门静脉及外周静脉血的药-时曲线

二、经耳缘静脉快速注入氟尿嘧啶后,兔门静脉及外周静脉平均血药浓度如表 2。

结果显示,门静脉与外周静脉血药浓度非常接近。平均血药浓度-时间曲线如图 2,从图中可见氟尿嘧啶,在门静脉及外周静脉血中的浓度于 5min 外达到峰值,后迅速消除,30min 后消除缓慢。门静脉血药浓度曲线下面积近似等于外周静脉血药浓度曲线下面积。

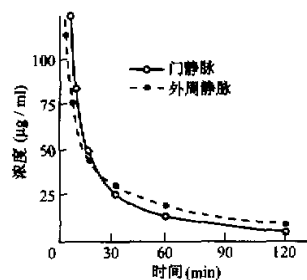


图 2 氟尿嘧啶静脉注射后门静脉及外周静脉血药-时曲线

表 1 氟尿嘧啶 TAI 后不同时间门静脉与外周静脉血中浓度(μg/ml)

	注药后时间 min					
	5	10	20	30	60	120
门静脉	212.74 ± 96.52	97.57 ± 31.47	63.92 ± 17.59	33.78 ± 16.15	19.85 ± 7.32	11.13 ± 4.74
外周静脉	92.38 ± 34.71	54.71 ± 23.10	30.24 ± 7.87	17.62 ± 5.82	11.76 ± 3.78	7.83 ± 2.65

三、两种途径给药后,兔门静脉血药浓度的变化如表 3。

结果显示,TAHI 组门静脉血药浓度显示高于静脉给药组的门静脉血药浓度。而且持续时间较长。两种途径给药门静脉血药浓度-时间曲线如图 3,TAHI 门静脉血药浓度曲线下面积明显高于静脉给药组。

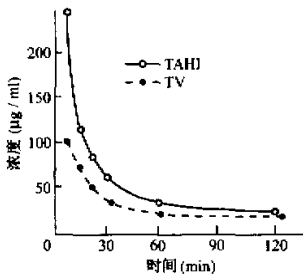


图 3 氟尿嘧啶 TAHI 与静脉注射的门静脉血药-时曲线

四、两种途径给药后,兔胃组织中的药物浓度如表 4。

结果显示,注药 30min 内 TAHI 组的组织内药物浓度明显高于静脉给药组的组织内药物浓度,5min 时是后者的 11 倍,30min 时是后者的 2 倍,30min 后两者差别不明显。两者组织药物浓度比较如图 4。

讨论

大多数化疗药物的细胞杀伤作用,在一定范围

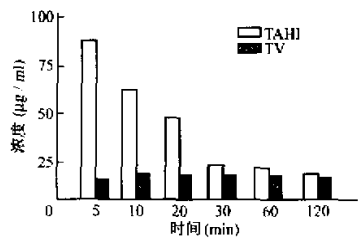


图 4 氟尿嘧啶 TAHI 与静脉注射后不同时间胃组织药物浓度比较图

内是呈浓度-时间依赖性的,即局部浓度越高,药物作用时间越长,疗效越好^[2]。本研究选择治疗胃癌的首选药物氟尿嘧啶进行动物胃左动脉与静脉化疗在药物动力学方面加以对照,以期在临床应用上提供确切的理论依据。

胃左动脉灌注后的药物动力学结果,门静脉,外周静脉的药物浓度于注药后 5 min 达到峰值,然后迅速下降,30 min 后下降缓慢。门静脉血药浓度明显高于外周静脉血药浓度,而且维持时间较长,提示肝脏对于氟尿嘧啶具有很大的首过效应,氟尿嘧啶由胃左动脉注入后,经胃静脉至门静脉,由门静脉进入肝脏,使药物在门静脉系统和肝脏内维持很高的浓度,对治疗胃癌肝转移及杀灭门静脉中潜在的癌细胞具有相当大的作用。同时,氟尿嘧啶经肝脏提取后,能有效地阻止一部分药物进入体循环,从而降低外周血的药物浓度,减少药物的不良作用,氟尿嘧啶静脉给药后的浓度时间曲线显示为双指数曲线,

表 2 氟尿嘧啶静脉注射后不同时间门静脉与外周静脉血中浓度(μg/ml)

	注药后时间 min					
	5	10	20	30	60	120
门静脉	96.74 ± 37.84	85.24 ± 17.58	31.53 ± 9.89	13.24 ± 5.27	9.56 ± 4.97	7.04 ± 2.58
外周静脉	89.37 ± 36.52	57.64 ± 14.37	29.69 ± 6.25	14.62 ± 3.25	10.17 ± 4.37	8.30 ± 2.65

表 3 氟尿嘧啶 TAHI 及静脉注射后不同时间门静脉中浓度(μg/ml)

	注药后时间 min					
	5	10	20	30	60	120
TAHI	212.74 ± 98.52	95.57 ± 37.47	83.42 ± 17.59	33.78 ± 16.15	19.85 ± 7.32	11.13 ± 4.94
IV	98.74 ± 37.55	55.24 ± 17.58	31.53 ± 9.59	13.24 ± 5.24	9.58 ± 4.97	7.04 ± 2.58

表 4 氟尿嘧啶 TAHI 及静脉注射后不同时间组织中的浓度(μg/ml)

	注药后时间 min					
	5	10	20	30	60	120
TAHI	91.02 ± 31.28	81.58 ± 18.85	45.24 ± 19.32	21.54 ± 8.32	19.85 ± 3.47	10.04 ± 4.65
IV	8.40 ± 1.86	11.26 ± 4.65	10.32 ± 3.12	9.67 ± 3.58	8.47 ± 2.46	7.86 ± 4.92

符合二室模型,与文献报道相似^[3]。其门静脉浓度与外周静脉血浓度非常接近,未形成浓度梯度差,显示静脉给药是一种无选择性的全身化疗的药物动力学的特点。

胃左动脉灌注组的门静脉血药浓度与静脉注射组的门静脉血药浓度相比,远远高于后者,而且持续的时间较长。胃组织中 5-Fu 的分布也有较大差别,5 min 时动脉灌注组胃组织中 5-Fu 的浓度是静脉注射组的 11 倍,注药后 30 min 内明显高于后者,120 min 时两者无差别。提示 5-Fu 大剂量注入胃左动脉内,可高度集中于胃左动脉所支配的胃组织内,并在门静脉系统及肝组织内保持高浓度,根据细胞动力学对数杀灭规律^[4],高浓度的一次给药即可杀灭大量癌细胞。因此,对晚期胃癌包括肝转移的抗肿瘤效果较静脉给药有明显的提高。

Maurer 等^[5]对消化道肿瘤动脉化疗的研究结果也证明,动脉区域灌注化疗时肿瘤边缘化疗药物浓度是全身化疗时的 9~68 倍。从而也证明了高浓

度,长时间的抗癌药物集中于癌组织中,必将大量杀伤肿瘤组织细胞,增强疗效。

本实验采取的方法是暂时钳夹胃左动脉后插入导管,注入氟尿嘧啶,注药后松开,由于注药时血流暂时被阻断,减少血液对药物的稀释,可以使药物浓度相对集中于胃组织,从而达到更佳化疗目的。

参考文献

- 1 李福耕,沈国莉,张虹,等. 加温 and 抗癌药物消瘤芥对恶性 HEP-2 细胞的毒性作用. 中华肿瘤杂志. 1989,11:31.
- 2 詹晓星. 介入放射学中药物代动力学研究. 国外医学临床放射学分册,1989,6:327-329.
- 3 李振,主编. 恶性肿瘤的化学治疗与免疫治疗. 北京:人民卫生出版社,1990.21-26.
- 4 Remers WA. Antineoplastics. New York, John Wiley & sons, Inc., 1984,3-76.
- 5 Maurer CA, Bomer M, Buchler MW, et al. Regional chemotherapy of gastrointestinal cancer. Dig Surg, 1997,14:9-12.

(收稿日期:2002-01-16)

·病例报告·

风心病栓子脱落致双侧髂总动脉闭塞一例

张铁汉 张继东

RS4 B

患者男,56岁。因心悸、气短月余,突发双下肢剧痛4h入院。既往有风心病、联合瓣膜病、高血压病史20年,糖尿病史3年。体检:血压19/24kPa、心率120次/min,颈软,双肺呼吸音清,心尖区可闻及2级舒张期杂音。腹软,无压痛,未触及双侧股动脉、足背动脉搏动。心电图示:房性心动过速、ST段压低、左室肥厚劳损。心脏超声示:风心病、联合瓣膜病、二尖瓣狭窄(中度)、主动脉瓣狭窄(轻度)伴关闭不全(轻~中度)。下肢彩超示:双下肢动脉血流充盈缺损。初步诊断为:风心病、双侧髂总动脉闭塞。于急诊行介入治疗。腹主动脉造影见腹主动脉于双侧髂总动脉分叉处狭窄,右侧髂总动脉完全闭塞,左侧近闭塞(有少部分血流通过)经导管注入尿激酶30万U,然后以导丝引导导管入血栓内注入尿

激酶40万U,球囊扩张狭窄段,复注入尿激酶20万U,肝素钠10mg。术毕,造影见双侧髂总动脉已畅通,腹主动脉下段仍有部分狭窄。

经介入治疗后患者双下肢疼痛消失,可下床行走,术后1d左侧足背动脉搏动欠佳,皮温低,后经抗凝治疗好转。

讨论 该病例病史明确,风心病20余年。考虑由于房颤心脏栓子脱落栓塞腹主动脉下段分叉处继发血栓形成致双侧髂总动脉闭塞。经介入溶栓、球囊扩张狭窄段,血管完全开通。部分栓子堵塞下肢动脉远端,经抗凝治疗可缓解症状,未产生不良后果,介入技术为急性血栓栓塞提供了一种新的可行方法。

(收稿日期:2002-09-23)

作者单位:161005 齐齐哈尔市第一医院介入治疗中心

测量给药半小时后各组织的药物浓度，并以统计学方法比较、分析不同给药方式下各组织药物浓度及肝肿瘤与各组织药物浓度比值；将肝肿瘤与正常肝组织进行病理切片、显微镜下观察，考察在磁场作用下，FMLNP经肝动脉给药的肝肿瘤靶向性。

结论：FMLNP经肝动脉给药并配合外加磁场治疗肝肿瘤，具有明显的肿瘤靶向性，非靶器官分布明显减少；在不加磁场情况下，FMLNP对肝肿瘤仍具有一定的靶向性，但外加磁场情况下选择性降低。

第三章 5-氟尿嘧啶磁性脂质体纳米粒在大鼠体内药动学研究

目的：探讨5-氟尿嘧啶磁性脂质体纳米粒(FMLNP)在大鼠体内的药动学规律，求算药动学参数并进一步考察其靶向性。

方法：分别经肝动脉给以游离5-Fu、FMLNP肝区不加磁场及FMLNP肝区加磁场三种方式给药，于给药后6min、10min、0.5h、1h、2h、4h、6h、8h测血液及各组织的药物浓度，比较不同给药方式下各组织的药时分布曲线、AUC值(药时曲线下面积)直条图；根据血液的药时浓度，采用3P87药动学处理软件，对三种方法血浆中的药物浓度经时数据进行处理，确定最佳房室模型，求算药动学参数；根据血药浓度及“3P87”软件求得参数、分析结果，应用“MATLAB”软件进行房室仿真，从另一方面验证“3P87”软件拟合的可信度。

结论：经肝动脉给以FMLNP并配合外加磁场，药物在肝区的靶向选择性最好，滞留时间延长；与普通5-Fu相比，在外加磁场的作用下，FMLNP改变了5-Fu在大鼠体内的分布特性，延长了5-Fu的半衰期，提高了5-Fu的生物利用度，具有很强的肝脏靶向性和缓释性。

总之，研究初步表明，以磁性脂质体纳米粒作为抗肝癌药物5-Fu的载体，具有双重靶向优点，可以达到很好的抗肝癌效果。FMLNP靶向治疗肝癌将是一种新颖的治疗方法。

6. 会议论文 [刘飞龙, 沈庆华, 郝胜华, 戴植本, 张安源, 李明](#) [经兔肠系膜下动脉注射抗癌药氟尿嘧啶药物动力学的实验及临床应用研究](#) 2007

目的：观察经不同途径给药后5-氟尿嘧啶(5-FU)的药代动力学变化，为临床皮下植入化疗泵进行区域性化疗提供理论依据。

方法：分别经兔肠系膜下动脉(IA)和兔耳门静脉(IV)注射相同剂量的5-FU，于注射后取门静脉血、结肠组织和肠系膜淋巴结，测定其中5-FU的浓度。临床结肠癌患者126例，分为治疗组，即术中行植入化疗泵84例进行区域性化疗。对照组42例，术后行全身静脉化疗。

结果：动物试验IA组5-FU在门静脉血、肠组织和肠系膜淋巴结的浓度明显高于IV组(P=0.002)。临床治疗组5年生存率高于对照组即82.6%与68.42%。而局部及总的复发转移率比对照组低15.6%与31.56%(P<0.005)。

结论：区域性动脉5-FU浓度高于静脉组，且作用时间长。动脉植入化疗泵进行区域性化疗可明显减少化疗剂量及减轻化疗毒性反应，并能提高5年生存率及降低局部复发和转移率，值得临床广泛推广应用。

7. 学位论文 [李强](#) [延长氟尿苷给药时间及合用亚叶酸对大鼠体内氟尿苷及其代谢物氟尿嘧啶的药物动力学与组织分布转化的影响](#) 2005

北京协和医院癌组日前治疗滋养细胞肿瘤主要是采取FUDR连续5天持续8小时输注的化疗方案。为了进一步提高其对滋养细胞肿瘤的疗效，依据FUDR治疗其它肿瘤的文献报告，临床准备尝试观察采用FUDR持续120小时输注(相同剂量持续24小时输注连续5天)的化疗方案的临床疗效，是否优于原化疗方案；同时也希望考察合用亚叶酸(CF)是否可以增加FUDR的疗效。但由于目前还没有关于新化疗方案治疗滋养细胞肿瘤的临床研究文献参考，因此有必要先在动物体内进行研究，考察FUDR给药时间改变及合用CF后对FUDR及其代谢物5FU在大鼠体内的药物动力学特征的影响，尤其是FUDR及其代谢物5FU在其治疗滋养细胞肿瘤的主要靶组织(子宫组织)的分布与代谢转化的影响，为下一步临床实验提供数据支持。

本实验首先分别建立了大鼠血清中及子宫组织中FUDR和5FU的HPLC测定方法。这些方法灵敏专一，准确精密，满足下一步在大鼠体内进行FUDR及其代谢物5FU的药物动力学、组织分布及代谢转化的研究要求。在此基础上，模拟临床给药剂量及给药时间的变化，同时也考虑到动物实验的可实施性。依据随机、对照的原则，将190只雌性Wistar大鼠随机分为A、B、C、D四组，A、C两组大鼠各45只，2小时输注FUDR，对应临床持续8小时给药化疗方案；B、D两组大鼠各50只，6小时输注FUDR，对应临床持续120小时给药化疗方案；C、D两组在给予FUDR之前先给予CF。FUDR与CF分别采用静脉持续输注和静脉注射的给药方式，给药剂量的依据临床用药剂量采用种间转换公式计算获得。根据药物动力学原理及文献报告的FUDR半衰期设计每组样本采集时间点，每个时间点5只大鼠，2小时输注组9个时间点，6小时输注组分10个时间点。每只大鼠按设计好的时间，以断头的方式采集血样本，同时采集子宫组织样本。采集的样本分别采用已建立好的HPLC方法测定大鼠血清和子宫组织中FUDR及5FU浓度。对各实验组每个时间点5只大鼠的样本测定值进行汇总，并用Grubbs检验法对可疑值进行取舍后，取均值作为该点的药物浓度，绘制出药时曲线。采用Winolin药动学软件计算出大鼠血清中FUDR和5FU及大鼠子宫组织中5FU的药物动力学参数。分别将A组、C组与B组、D组的药动学参数进行相应对比，判断FUDR给药时间由2小时延长为6小时，给药速率等比例下调后，对大鼠体内FUDR及其代谢物5FU的药物动力学参数的影响。分别将A组、B组与C组、D组的药动学参数进行相应对比，判断合用CF后对大鼠体内FUDR及其代谢物5FU的药物动力学参数的影响。把每只大鼠血清5FU与FUDR浓度转变为摩尔浓度，计算它们之间的比值，对各实验组每个时间点5只大鼠的血清5FU/FUDR的摩尔浓度比值进行汇总，并对可疑值进行取舍后，取均值，绘制出血清5FU/FUDR的摩尔浓度比值随时间变化的趋势曲线。比较相应实验组大鼠血清5FU/FUDR的摩尔浓度比值随时间变化趋势间的差异，分别判断FUDR给药时间延长及合用CF对鼠血中FUDR向5FU转化的影响。计算每只大鼠子宫组织中5FU与血清中5FU的浓度比值，对各实验组每个时间点5只大鼠的子宫组织5FU/血清5FU浓度比值进行汇总，并对可疑值进行取舍后，取均值，绘制出子宫组织5FU/血清5FU浓度比值随时间变化的趋势曲线。比较相应实验组大鼠子宫组织5FU/血清5FU浓度比值随时间变化趋势间的差异，分别判断FUDR给药时间延长及合用CF对FUDR向子宫组织的分布转化的影响。依据本实验结果，发现大鼠尾静脉输注FUDR后，血清及子宫组织中检测出了较高浓度的5FU，但在子宫组织中基本未有FUDR检出，推测可能是由于FUDR在子宫中被迅速转化为5FU。

本研究发现，大鼠尾静脉输注FUDR期间由2小时延长为6小时，给药速率等比例下降后，对血清FUDR的药动学参数及向其代谢物5FU的分布转化没有显著影响，但使血清中FUDR的代谢物5FU的半衰期缩短。合用CF后可以增加大鼠血清中FUDR及其代谢物5FU的AUC与C_{max}，降低了子宫组织中5FU的C_{max}，还可以明显增高2小时输注组大鼠子宫中5FU的AUC。对CF是否能够促进FUDR的抗肿瘤效果，仍有待于进一步的临床数据加以证实。

8. 会议论文 [李学明, 徐元龙, 陈国广, 韦萍](#) [5-氟尿嘧啶纳米粒的制备及其在大鼠的药物动力学](#) 2006

目的：以生物可降解材料乳酸-乙醇酸共聚物(PLGA)制备氟尿嘧啶(FU)纳米粒，并对纳米粒的形态特征和体内外释放特性进行研究。方法：采用复乳化-溶剂挥发法结合高压均质法制备5-FU-PLGA纳米粒。用透射电镜观察纳米粒的形态，并对5-FU-PLGA纳米粒的粒径及其分布、载药量、包封率、体内外释放进行了研究。结果：制得的5-FU-PLGA纳米粒为类球形实体粒子，平均粒径为85.4 nm，载药量为10.6%，包封率为52.7%，体外释放符合Higuchi方程：Q=5.8516t^{1/2}+8.735(r=0.9923)，5-FU水溶液组在体内半衰期(t_{1/2})仅为0.36 h，峰浓度时间(T_{max})为0.26 h，浓度-时间曲线下面积(AUC)为18.15 h·μg/ml，而同剂量的5-FU-PLGA纳米粒在体内t_{1/2}为2.35h，T_{max}为1.13 h，AUC为41.09 h·μg/ml。结论：制得的5-FU-PLGA纳米粒可改变5-FU体内的药物动力学行为，延长5-FU在体内的循环时间，具有明显的缓释作用，口服吸收好，生物利用度有明显提高。

9. 学位论文 [徐元龙](#) [5-氟尿嘧啶—PLGA纳米粒的制备及其药物动力学研究](#) 2006

5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)是抗代谢类的抗肿瘤药物，具有广谱的抗肿瘤效果，是目前临床治疗消化系统肿瘤的首选药物，对原发性和转移性肝癌有较好的疗效。但5-FU在临床应用中使用时接近于中毒量，尤其对骨髓和消化道有一定的毒性；5-FU半衰期短，仅10~20 min，临床上为了维持长时间的稳态浓度，往往采取持续静脉滴注的给药方式；5-FU口服吸收不完全，生物利用度低。这些缺点限制了它在临床上的广泛应用。因此，有必要开发新型5-FU口服缓释制剂，延长药物的半衰期，提高生物利用度。其中将其制成可生物降解的口服纳米粒是有效剂型之一。

本论文的目的是探讨以乳酸/羟基乙酸共聚物(PLGA)为载体材料的5-FU纳米粒的制备、形态特征及其体内外释药特性。采用高压均质法结合复乳-溶剂挥发法制备5-FU-PLGA纳米粒，紫外分光光度法测定其载药量、包封率，考察了5-FU-PLGA纳米粒的制备条件对纳米粒的粒径大小及其分布、包封率和载药量的影响，通过正交试验设计优化了5-FU-PLGA纳米粒的处方和最佳工艺条件，并对制得的5-FU-PLGA纳米粒进行形态考察、体外释放、稳定性、体内释药特性等方面进行考察。

优化条件下制得的5-FU-PLGA纳米粒在透射电镜下呈类球形实体粒子，平均粒径为85.4 nm，载药量为(12.4±0.7)%，包封率为(64.1±5.3)%。

采用动态透析法研究5-FU-PLGA纳米粒在37℃，pH 7.4的磷酸盐缓冲液中的释药特性。试验结果显示，释药曲线符合Higuchi方程

：Q=0.0585t^{1/2}+0.0874(r=0.9923)，释药机理主要为融蚀和扩散。12天后5-FU从PLGA纳米粒中释放约占总量的87.3%，体外试验结果表明制得的5-FU-PLGA纳米粒有着良好的缓释特征。

以常规5-氟尿嘧啶(5-FU)水溶液为对照品，研究了5-FU-PLGA纳米粒经灌胃途径后在SD大鼠体内药代动力学过程。在不同时间点采集血样，血样经乙醚乙酯萃取后，在Kromasil C18(150 mm×4.6 mm，5 μm)色谱柱上分离，以甲醇-20 mmol KH2PO4水溶液(5:95)，加0.5%三乙胺后，用H3P04调节pH至

5.5作为流动相,在265 nm处检测,所得血药浓度数据用3P97药代动力学程序拟合并计算药物动力学参数。实验结果显示,5-FU水溶液和5-FU-PLGA纳米粒的体内过程均符合二室模型,5-FU水溶液组在体内半衰期($t_{1/2}$)仅为0.36 h,峰浓度时间(T_{max})为0.26 h,峰浓度(C_{max})为19.75 $\mu\text{g/mL}$,浓度-时间曲线下面积(AUC)为18.15 ($\mu\text{g/mL}$) $\cdot\text{h}$,而同剂量的5-FU-PLGA纳米粒在体内 $t_{1/2}$ 为2.35 h,与5-FU水溶液相比延长近7倍, T_{max} 为1.13 h,AUC为41.09 ($\mu\text{g/mL}$) $\cdot\text{h}$, C_{max} 为10.92 $\mu\text{g/mL}$,与5-FU水溶液相比降低了近一半,平均滞留时间(MRT)延长了4倍。研究结果显示制得的5-FU-PLGA纳米粒与5-FU水溶液的主要药物动力学参数有显著的差别,表明将5-FU制成纳米粒后可延长5-FU在体内的循环时间($P<0.01$),提高生物利用度,显著降低全身血药浓度及用药剂量,起到长效、高效、低毒的作用,达到肿瘤有效治疗的目的。本实验结果显示5-氟尿嘧啶乳酸/羟基乙酸共聚物纳米粒是一种安全、可靠、有良好的生物相容性的口服纳米粒,有较好的临床应用前景。

10. 期刊论文 [刘新民. 戴学伟. 王笑歌. 赵春杰. 贾伟. 高艳秋 氟尿嘧啶、顺铂、阿霉素动脉联合用药的药物动力学研究 -中国医院药学杂志](#)1998, 18(10)

目的:研究氟尿嘧啶、阿霉素、顺铂三种抗肿瘤药物对肺癌患者不同给药方案的药物动力学.方法:以高效液相色谱法测定氟尿嘧啶、阿霉素,以原子吸收分光光度法测定顺铂,应用3P87实用药物动力学软件处理数据,以半衰期($T_{1/2}$)及生物利用度(AUC)为评价指标.结果:所建立的方法能快速、准确、有效地测定血清中氟尿嘧啶、阿霉素及顺铂的浓度.结论:三种药物联合动脉给药优于单一动脉给药,单一动脉给药优于三种药物联合静脉给药.

引证文献(1条)

1. [朱明德. 郝刚. 张子敬. 魏孔朋. 袁玉厚 胃癌肝转移介入治疗疗效分析](#)[期刊论文]-[潍坊医学院学报](#) 2007(6)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfxszz200206017.aspx

授权使用: qkahy(qkahy), 授权号: 59314b00-c962-4942-9beb-9e38016ba4c5

下载时间: 2010年11月24日