

一次采样测定人体咖啡因清除率^①

庾旌生^② 曾春洪 周炯亮

(中山医科大学卫生学院劳动卫生与职业病教研室,广州,510089)

提 要 应用药动学研究显示志愿者的血浆和唾液咖啡因清除相为一级动力学,半减期分别为 367.3 和 291.0min;唾液和血浆的药动学参数有良好的相关性;含体重因素的清除率的变异系数比半减期小;用一次采样测定咖啡因清除率以 8h 时点为宜。

关键词 志愿者;咖啡因;清除率;P450 I A₂

中图分类号 R1.114

咖啡因主要经肝依赖细胞色素 P450 I A₂ 的脱甲基酶代谢^[1]。测定其在人体中的药代动力学参数可以反映该 P450 亚型的活性。在职业医学的研究和实践中,用无损伤性的方法在活体上测得肝 P450 不同组分的活性,对研究毒物的早期生物效应,代谢途径,中毒机理以及筛查需经肝 P450 代谢的毒物的高危接触人群具有很大意义^[2]。本文利用对志愿者的研究,试图找出一种简便易行的测定咖啡因清除率的方法,为日后的现场检测提供依据。

1 材料和方法

1.1 研究对象

男 5 人,女 7 人,均为在学校食堂就餐二年的学生,年龄 23~25 岁,体重 53~65kg,无烟酒嗜好,2 个月内无服过任何药物,亦无患肝、肾疾病史。

1.2 试验方法

试验前 24h 及试验当天嘱不摄食含咖啡因的食物及饮料,清晨空腹服咖啡因 3.3mg/kg,服药前取静脉血测定咖啡因本底值,服药后于 1、2、4、8、24h 静脉采血,同时采集唾液约 3~5ml(采血后 3min 内完成唾液采样)。

1.3 分析方法

取唾液上清 1ml,血浆 0.2ml,分别加

0.2ml 内标(可可碱 40μg/ml),0.2mol/L 盐酸 0.2ml,然后加 5ml 二氯甲烷抽提,取抽提液 2ml 置另一试管,60℃水浴挥发干,管底溶质用 150μl 流动相(甲醇/水=30/70)溶解,取 50μl 进样作 HPLC 分析,记录内标及咖啡因峰下面积,对照标准曲线算出检样中咖啡因浓度。

Bio-Rad 700 型 HPLC, YWG-C18 柱, 1706 型紫外吸收检测器,波长 275nm,流动相为甲醇/水=30/70,流速 1ml/min^[3]。

2 结 果

2.1 咖啡因的药动学

咖啡因口服后 30min 左右可完全吸收^[4],由于本研究只关心其清除相,故选择 60min 后的体液浓度进行分析。

给药前血浆咖啡因本底测定结果均低于可检出量。见表 1。

表 1 口服咖啡因清除相的血浆及唾液浓度半减期及清除率

	n	T _{1/2} min	CV%	CL(ml/min)	CV%
血浆	12	367.3±76.0	20.7	63.5±12.4	12.9
唾液	12	291.0±73.3	25.2	82.8±19.5	23.6

$P > 0.05$

分别将血浆和唾液的咖啡因浓度作浓度—时间曲线拟合,结果符合一级动力学的指

① 本课题为广东省科委 90 年度基金资助

② 第一作者,36 岁,男,医学硕士讲师

数曲线: $Y = a \times e^{bk}$

血浆曲线: $a = 5.76 \pm 1.03$; $k = -0.0021 \pm 0.0003$

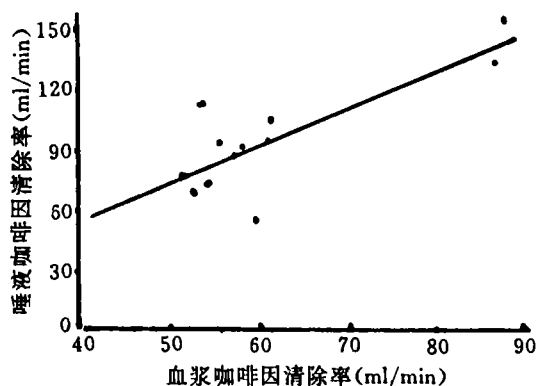
$r^2 = 0.9765 \pm 0.0190$; $n = 12$

唾液曲线: $a = 5.37 \pm 1.03$; $k = -0.0025 \pm 0.0006$

$r^2 = 0.9725 \pm 0.0206$; $n = 12$

a, 常数; k, 速率常数; r^2 , 确定系数; n, 例数

2.2 血浆和唾液多点法计算清除率的相关分析见附图



附图 血浆和唾液多点法咖啡因清除率相关分析图

$r = 0.7529$ $P < 0.01$

从附图可见血浆和唾液咖啡因清除率呈正相关, 且数值相近。

2.3 血浆和唾液清除率多点法计算结果与一点法计算结果的相关分析见表 2

表 2 咖啡因清除率多点法与一点法结果

n	血浆清除率(ml/min)		唾液清除率(ml/min)	
	$\bar{x} \pm s$	r	$\bar{x} \pm s$	r
CLT	12	63.5 ± 12.4	82.8 ± 19.9	
LCS(4)	12	73.1 ± 33.5	0.5083	110.2 ± 29.5 0.6333
CLS(8)	12	68.0 ± 21.9	0.8777 ¹⁾	84.3 ± 20.1 0.8533 ²⁾
CLS(24)	12	105.9 ± 46.1 ¹⁾	0.3919	90.5 ± 29.7 0.2270

1) $P < 0.05$, 2) $P < 0.01$

CLT, 多点法计算的清除率, LCS(), 一点法计算的清除率, 括号内为小时数。r, 与 CLT 的相关系数

用 4、8、24h 测得的血浆和唾液中的咖啡因浓度分别按下式计算清除率^[5]。

$$\text{一点法清除率(LCSml/min)} = \frac{\ln D/V - \ln C_t}{t} \times V$$

式注: D, 咖啡因剂量(mg)

V, 表示分布容积

V(升) = 60% × 体重(kg) × 1000

T, 采样时间(min)

C_t: 检样中咖啡因浓度(mg/ml)

3 讨论

咖啡因经胃肠道吸收完全、迅速、全身分布均匀; 几乎全部经肝脏代谢转化; 其吸收、清除均循一级动力学^[1,6,7]。本研究也可见血浆和唾液咖啡因清除符合一级动力学规律。由于它在体内主要经 P450 I A₂ 代谢转化, 上述药动学特征提示咖啡因是一个良好的检测 P450 I A₂ 活性的模型药物。一般认为一次采样测定清除率在两个半减期左右采样为宜, 本研究结果显示咖啡因的半减期在 5h 左右, 因此试验可在 1d 内完成。本研究还显示咖啡因清除试验个体变异系数比报道的其他模型药物清除试验要低^[5]。

咖啡因可经唾液腺分泌^[8], 本次研究结果显示血浆和唾液的药动力学参数相近且具有良好的相关性。虽然部分唾液参数变异系数较血浆为大, 但从采样的无损伤性考虑还是值得的。含体重因素的清除率无论是血浆或唾液其变异系数均较小, 因此实际应用宜使用清除率参数。

在一级动力学过程中, 用一适当时点的 药物浓度即可推算出有关的药代动力学参

数^[2,5],本次实验中血浆和唾液单一时点清除率以 8h 时点与多点法清除率有良好的相关性,因此如采用一点法测定咖啡因清除率,以服药后 8h 采样为宜。

目前已知有 20 种毒物和前致癌物要经 P450 I A₂ 体内活化后产生毒性^[6],对这一类毒物接触者可使用咖啡因清除率作为其易感性生物标记,进行化学预防干预其体内 P450 I A₂ 时可使用咖啡因清除率作为判定指标。

参 考 文 献

- 1 Butler MA, Iwasaki M, Guengerich FP, et al. Human cytochrome P-450a (P-450 I A₂), the phenacetin o-deethylase, is primarily responsible for the hepatic 3-demethylation of caffeine and N-oxidation of carcinogenic arylamines Proc Natl Acad Sci, 1989, 86 : 7696
- 2 Loft S, Sonne J, Poulsen HE, et al. Metronidazole clearance: A one-sample method and influencing factors. Clin Pharma and Ther, 1988, 43 (4) : 420
- 3 Satchell KDR, Rapid high-performance liquid chromatography assay for salivary and serum caffeine following an oral load; an indicator of liver function. J of Chromatography, 1987, 385 : 267
- 4 Wendy SCC, Dose-dependent pharmacokinetics of caffeine in humans; Relevance as a test of quantitative liver function. Clin Pharmacol Ther, 1990, 47(4) : 518
- 5 仲来福, 赵继和, 叶建新, 等. 接触苯的氨基和硝基化合物工人安替比林及灭滴灵代谢活性的改变. 中国工业医学杂志, 1990, 3(20) : 8
- 6 Gueengerich FP, Tsutomu Shimada, Raney KD, et al. Elucidation of catalytic species of human cytochrome P450 and glutathione s-transferase enzyme and relevance to molecular epidemiology. Envi Health perspectives, 1992, 98 : 75
- 7 Franke JG, Harry VG, Human cytochromes P450: Evolution and cDNA-directed expression. Envi Health perspectives, 1992, 98 : 85
- 8 Wahllander A, Mohr S, Psumgarmer G. Assessment of hepatic function, comparison of caffeine clearance in serum and saliva during the day and night. J Hepatol, 1990, 10(2) : 129

(1993-10-15 收稿 1994-02-23 修回)

A ONE-SAMPLE METHOD FOR DETERMINATION OF CAFFEINE CLEARANCE

Tuo Jingsheng Zhen Chunhong Zhou Jiongliang

(The School of Public Health, Sun Yat-Sun University of

Medical Sciences Guangzhou 510089)

Caffeine is metabolised by liver cytochrome P450 I A₂. The determination of pharmacokinetic parameters on caffeine can acts as the probe of P 450 I A₂. The study on 12 volunteers indicated that the pharmacokinetic profile of caffeine during the period of the clearance corresponded to a single compartment model and the T 1/2 of the blood and saliva were 367.3 and 291. minutes respectively; the clearance rate (CL) of saliva presented a good

(下转第 206 页)

MANAGEMENT OF EXTENSIVE BURN PATIENTS IN SHOCK STAGE

Li Tianzeng Zhu Jiayuan Cheng Baozhu Li Zhiming

(Department of Burn, First Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University
of Medical Sciences, Guangzhou, 510080)

Through the retrospective trial on the management of 26 cases with burn over 90% of the BSA, including third degree burns over 70% of the BSA in shock stage, it was found that: (1) The requirement of colloid and electrolyte solution for the second 24 hours after injury is about two thirds of the first 24 hours, but it is not one half. It is a close to the required quantity of both colloid and electrolyte solution in the third 24 hours and second 24 hours postburn, but it is not one fourth of the first 24 hours. (2) The urinary output of 30ml to 50 ml per hour for adults is insufficient, should be of 80 to 100ml per hour. (3) The early simple debridement and then the use of topical agents, exposure, prevention of prolonged pressure of the wound and continued dry hot air therapy should be practised as soon as possible after fluid resuscitation. (4) A broad-spectrum antimicrobial (example ceftazidime) should be applied for prevention and treatment of early enterogenic infection. (5) The prevention and treatment of postburn multiple organ failure should be noted

Key words burn; shock; fluid resuscitation; enterogenic infection; multiple organ failure

(上接第 234 页)

relationship to that of blood; the CL had lower coefficient of variety (CV) than the T_{1/2}. A one-sample method of caffeine CL (blood or saliva) in the point of 8 hours after the drug administration showed a higher prevalence to the CL obtained by multi-samples method.

Key words volunteer; caffeine; clearance rate; P450 I A₂.