

不同甲状腺机能状态对地西洋药代动力学的影响

许风云 张 远 楼雅卿

(北京医科大学药理学系, 北京 100083)

摘要 用大鼠建立甲状腺机能低下(甲低)和甲状腺机能亢进(甲亢)的动物模型。以 HPLC 法测定地西洋血药浓度, 研究甲低和甲亢对地西洋药代动力学的影响。结果表明, 甲低组大鼠地西洋血药浓度显著高于对照组($P < 0.05$), C_{max} 升高, AUC 增大, 吸收 $T_{1/2}$ 延长, V_d 减小, 消除减慢。轻度甲亢组地西洋血药浓度、 C_{max} 及 AUC 与对照组相比无差异, 但随着甲亢程度加重, 上述指标逐渐增高。轻、中度甲亢组地西洋吸收基本不变, V_d 减小, 消除加快; 重度甲亢组吸收明显加快, V_d 减小, 消除减慢。提示不同甲状腺机能状态对地西洋药代动力学的影响不同。

关键词 甲状腺机能低下; 甲状腺机能亢进; 地西洋; 药代动力学

甲状腺是机体重要的内分泌腺之一, 对物质和能量代谢起重要的调节作用。临床和动物实验的结果表明, 不同甲状腺机能状态影响药物的药代动力学^[1~4]。地西洋(diazepam, DZ)是临床广泛应用的药物, 也是甲亢病人经常应用的镇静、催眠、抗焦虑药。因此, 研究甲状腺机能异常特别是甲亢对地西洋药代动力学的影响, 对临床合理用药, 减少毒副作用的发生具有重要的意义。

材 料 与 方 法

药品和试剂 地西洋和内标物氟西洋标准品由瑞典 Huddinge University Hospital 临床药理学室 F. Sjoqvist 和 L. Bertilsson 教授惠赠。地西洋片剂, 浙江新昌制药股份有限公司(# 960901-3)。甲巯咪唑片剂, 北京市燕京制药厂(# 941005)。甲状腺片, 上海长城生化制药厂(# 950501)。三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T_3)、甲状腺素(thyroxine, T_4)、游离 T_3 (free triiodothyronine, FT_3) 和游离 T_4 (free thyroxine, FT_4) 放免测定药盒, 北京中国原子

能科学研究院生产。甲醇, 色谱纯, 天津西华特种试剂厂。乙睛, 色谱纯, 天津四友生物医学技术有限公司。其它试剂均为分析纯。

仪器 Waters M840 型 HPLC 系统(510 泵, U6K 进样阀), 配以 M490 型多功能紫外可见光可调波长检测器, Varian SP4270 型积分仪, Alltima C_{18} ODS 色谱柱($5 \mu m \times 4.6 mm \times 25 cm$, 美国 Alltech 公司产品)。美国 Beckman Gama-5500 型固体闪烁计数器。

动物和实验模型建立 ♂ Sprague-Dawley (SD) 大鼠, 体重为 200~250 g, 由北京医科大学实验动物部提供。参考文献^[5,6]建立甲低和甲亢动物模型。大鼠 33 只, 随机分为 3 组。对照组: 自由饮水; 甲低组: 喂以 0.025% 甲巯咪唑溶液, 给药 21 d; 甲亢组: ig 甲状腺片 $100 mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$, 给药 10 d。于末次给药后 4 h, 每实验组随机取大鼠 2 只, 乙醚麻醉, 取肝组织做病理学检查。其余大鼠于末次给药后 4, 10, 16 h 取血, 分离血清, 用放免法测定血清 T_3 , T_4 水平, 来判定大鼠的甲状腺机能状态。不同程度甲亢模型建立: 大鼠 24 只, 随机分为 4 组。对照组: ig 自来水 $10 ml \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$; 3 个甲亢组分别 ig 甲状腺片 50, 100 及 $150 mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$, 给药 10 d。于末次给药后 4, 10 及 16 h 取

血,分离血清,因 FT₃, FT₄ 比 T₃ 及 T₄ 更能准确反映甲状腺的机能状态,故用放免法测定血清 FT₃ 与 FT₄ 水平,以确定甲状腺机能亢进的程度。

不同甲状腺机能状态对地西洋药代动力学的影响 (1) 甲低对地西洋药代动力学的影响: 大鼠 40 只,随机分为 2 组,对照组和甲低组,模型同上。于禁食 12 h,最后一日给药后 4 h, ig DZ 40 mg·kg⁻¹。在给予 DZ 后 0.083, 0.25, 0.50, 0.75, 1, 1.5, 2.5, 4, 6, 10 h 眼内眦静脉丛取血,分离血浆,用本实验室建立的 HPLC 方法测定地西洋的血药浓度^[7]。用 3P87 实用药代动力学程序,模拟房室模型,并求算药代动力学参数。(2) 不同程度甲亢对地西洋药代动力学的影响: 大鼠 48 只,随机分为 4 组,对照组和轻、中、重度甲亢组,模型同上。于禁食 12 h,最后一日给药后 4 h, ig DZ 30 mg·kg⁻¹,基本按上述方法取血、测定血药浓度和求算药代动力学参数。在实验过程中,将不能按预定的取血时间顺利取血的大鼠从实验中剔除。

数据处理 甲低组,甲亢组和对照组实验数据用 Student *t* 检验作统计分析。不同程度甲亢组间实验数据采用 Duncan 方差分析方法作统计处理。

结 果

Tab 2 FT₄ and FT₃ level in serum from control and hyperthyroid rats

Group	Dose of thyroid (mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	Time (h)	FT ₄ (pmol·L ⁻¹)	FT ₃ (pmol·L ⁻¹)
Control	0		33.9±8.0	3.9±0.3
Hyperthyroid-1	50	4	44.2±11.1*	22.8±3.9***
		10	38.8±7.2	11.2±2.2***
		16	32.1±6.1	8.0±1.0***
Hyperthyroid-2	100	4	76.5±17.7*** ^A	33.1±7.1*** ^A
		10	56.8±17.2**	24.1±9.5*** ^A
		16	39.2±19.2	13.7±2.1*** ^A
Hyperthyroid-3	150	4	122.0±16.0*** ^{AB}	>90.0*** ^{AB}
		10	77.5±25.7*** ^A	24.4±3.3*** ^A
		16	41.3±13.0	15.5±3.6*** ^A

n = 6, $\bar{x} \pm s$. Time: after the last dose of drug administration. * *P* < 0.05, ** *P* < 0.01, *** *P* < 0.001 vs control by Student *t* test. ^A*P* < 0.0001 vs hyperthyroid-1, ^B*P* < 0.0001 vs hyperthyroid-2 by Duncan test.

1 实验模型建立

1.1 甲低和甲亢模型建立 各组大鼠血清 T₃, T₄ 水平测定结果如表 1 所示。在最后一日给药后 4, 10, 16 h, 甲亢组大鼠 T₃, T₄ 水平均显著高于对照组 (*P* < 0.01), 甲低组大鼠 T₃, T₄ 水平均显著低于对照组 (*P* < 0.001)。病理学检查结果, 三组大鼠肝组织均为正常, 无细胞肿胀, 混浊等病理学改变。

1.2 不同程度甲亢动物模型建立 对照组和给不同剂量甲状腺片的甲亢组, 血清 FT₃, FT₄ 水平测定结果如表 2 所示。在最后一日给药后 4, 10, 16 h, 甲亢大鼠 FT₃ 水平显著高于对照组 (*P* < 0.001), 随着甲状腺片剂量的增加, FT₃, FT₄ 水平逐渐升高, 并存在显著的组间差异。据此将大鼠分为轻、中、重度甲亢组。

Tab 1 T₄ and T₃ level in serum from control, hyperthyroid and hypothyroid rats

Group	Time (h)	T ₄ (nmol·L ⁻¹)	T ₃ (nmol·L ⁻¹)
Control		80.87±17.80	0.88±0.13
Hyperthyroid	4	114.15±18.37**	8.30±1.03***
	10	108.52±20.70**	3.18±0.55***
	16	104.23±9.29**	2.75±0.20***
Hypothyroid	4	<5.15***	0.30±0.07***
	10	7.21±3.09***	0.38±0.08***
	16	5.23±2.02***	0.42±0.13***

n = 9, $\bar{x} \pm s$. Time: after the last dose of drug administration. ** *P* < 0.01, *** *P* < 0.001 vs control.

2 不同甲状腺机能状态对地西洋药代动力学的影响

2.1 甲低对地西洋药代动力学的影响 甲低组和对照组大鼠 ig 地西洋 $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 后, 地西洋药时曲线如图 1 所示。可见, 甲低组大鼠地西洋的血药浓度显著高于对照组 ($P < 0.05$)。用 3P87 实用药代动力学程序进行模拟, 符合一房室一级动力学模型。求得药代动力学参数如表 3 所示。与对照组相比, 甲低组 C_{max} 升高, AUC 增大, 吸收半衰期延长, V_d 减小, 消除减慢。

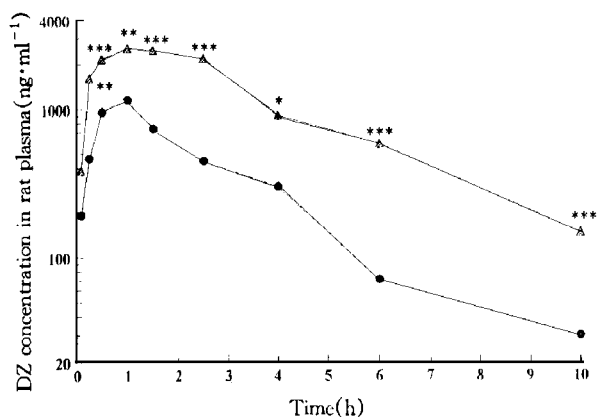


Fig 1 Plasma concentration-time curve of diazepam after a single oral dose of diazepam $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ in control and hypothyroid rats. Control (●—●); Hypothyroid (▲—▲). * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs control by Student t test.

Tab 3 Pharmacokinetic parameters of diazepam after a single oral dose of diazepam $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ in control and hypothyroid rats

Parameter	Group	
	Control ($n = 10$)	Hypothyroid ($n = 9$)
C_{max} ($\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$)	848.30	2556.61
AUC ($\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}$)	2665.68	10423.85
K_a (h^{-1})	2.9304	2.4584
$T_{1/2}(K_a)$ (h)	0.2365	0.2820
$T(\text{peak})$ (h)	0.7822	0.9720
K_e (h^{-1})	0.4462	0.3361
$T_{1/2}(K_e)$ (h)	1.5533	2.0622
CL ($\text{L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$)	0.01501	0.00384
V_d ($\text{L} \cdot \text{kg}^{-1}$)	0.03363	0.01142

2.2 不同程度甲亢对地西洋药代动力学的影响 不同程度甲亢组及对照组大鼠 ig 地西洋 $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 后, 地西洋药时曲线如图 2 所示。轻度甲亢组地西洋的血药浓度与对照组相比无差异, 随着甲亢程度加重, 地西洋血药浓度逐渐升高, 中度和重度甲亢组有高于对照组的趋势, 但由于大鼠的个体差异较大, 而无统计学的显著性意义。用 3P87 实用药代动力学程序进行模拟, 符合一房室一级动力学模型, 求得药代动力学参数如表 4 所示。轻度甲亢组 AUC , C_{max} 与对照组相比无差异, 随着甲亢程度加重, C_{max} 逐渐升高, AUC 逐渐增大。轻、中度甲亢组 K_a , $T_{1/2}(K_a)$, $T(\text{peak})$ 变化不大, 说明吸收基本不受影响, V_d 减小, K_e 增大, $T_{1/2}(K_e)$ 减小, 表明消除略加快。重度甲亢组吸收明显加快, V_d 减小, 消除减慢。

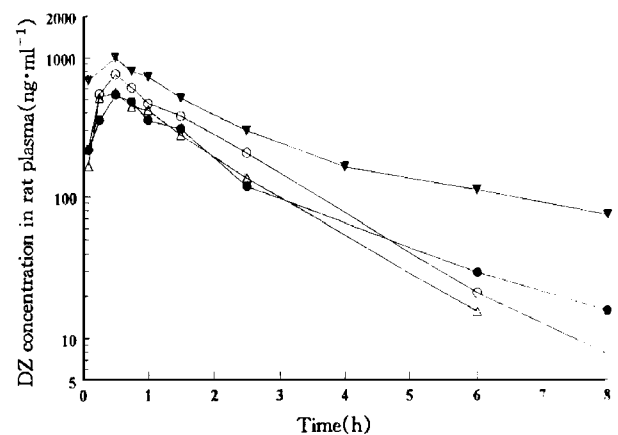


Fig 2 Plasma concentration-time curve of diazepam after a single oral dose of diazepam $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ in control and hyperthyroid rats. Control (●—●); Mild hyperthyroid (▲—▲); Moderate hyperthyroid (○—○); Heavy hyperthyroid (▼—▼).

讨 论

T_3 , T_4 测定结果表明, 甲亢组、甲低组大鼠分别停止给予甲状腺片和甲巯咪唑后, 至少在 16 h 内仍能维持甲亢和甲低状态。病理学检查表明甲亢和甲低大鼠肝组织未见异常。表明甲亢和甲低动物模型能满足实验要求。由于 FT_3 , FT_4 比 T_3 , T_4 更能准确反映甲状腺的机

Tab 4 Pharmacokinetic parameters of diazepam after a single oral dose of diazepam 30 mg·kg⁻¹ in control and hyperthyroidism rats

Parameter	Hyperthyroid group			
	Control (n=5)	Mild (n=4)	Moderate (n=5)	Heavy (n=5)
C _{max} (ng·ml ⁻¹)	408.23	475.15	608.13	765.71
AUC (ng·ml ⁻¹ ·h)	1048.40	1034.89	1379.56	2378.08
K _a (h ⁻¹)	7.0643	4.1996	4.0355	22.5043
T _{1/2} (K _a) (h)	0.0982	0.1651	0.1718	0.0308
T(peak) (h)	0.4103	0.5271	0.5487	0.1887
K _e (h ⁻¹)	0.4727	0.6450	0.6192	0.3436
T _{1/2} (K _e) (h)	1.4663	1.0746	1.1195	2.0176
CL (L·h ⁻¹ ·kg ⁻¹)	0.02862	0.02899	0.02175	0.01262
V _d (L·kg ⁻¹)	0.06053	0.04494	0.03512	0.03672

能状态,在第二批模型建立时,我们测定了大鼠血清 FT₃, FT₄ 水平,测定结果表明不同剂量的甲状腺片引起相应的 FT₃, FT₄ 水平的升高,据此,将大鼠分为轻、中、重度甲亢组。

文献报道,甲状腺机能异常可影响药物的药代动力学^[8]。甲亢一般使药物的代谢消除加快, T_{1/2} 缩短, CL 增大, 血药浓度下降, AUC 减小。而甲低对药物的药代动力学的影响则相反。甲亢和甲低对安替比林、普萘洛尔等药物的药代动力学的影响即是如此^[2,3]。地西洋是临床甲亢病人经常应用的镇静、催眠和抗焦虑药,甲亢和甲低对其药代动力学的影响是否符合上述规律? Ochs 等曾报道甲亢病人地西洋的药代动力学无改变^[9]。本文在建立了甲亢和甲低动物模型的基础上,探讨了不同甲状腺机能状态对地西洋药代动力学的影响。

实验结果表明,甲低组大鼠地西洋血药浓度、C_{max} 显著升高, AUC 明显增大, 吸收半衰期延长, V_d 减小, 消除减慢。不同程度甲亢对地西洋药代动力学的影响不同。轻度甲亢对地西洋的血药浓度、C_{max} 和 AUC 影响不大, 中、重度甲亢组地西洋的血药浓度、C_{max} 高于对照组, AUC 大于对照组。不同程度甲亢也影响地西洋的吸收、分布和消除, 并有所不同。轻、中、重度甲亢均使 V_d 减小, 轻、中度甲亢对地西洋的吸收影响不大, 但使消除加快, 重度甲亢则使吸收明显加快, 消除减慢。由于轻、中度甲亢组 V_d 减小, 虽然消除加快, 但地西洋血药

浓度、C_{max} 和 AUC 并不降低, 甚至略高于对照组。重度甲亢组地西洋吸收加快, V_d 减小, 消除减慢, 地西洋血药浓度、C_{max} 和 AUC 自然高于对照组。Ochs 所报道的甲亢病人地西洋药代动力学无改变, 可能与他所选用的受试者为轻度甲亢病人有关。

由此可见, 不同甲状腺机能状态对地西洋药代动力学的影响, 不仅影响了药物在体内的代谢消除过程, 同时尚在不同程度上影响药物的吸收和分布, 而影响血药浓度水平和 AUC, 本研究所示甲低和重度甲亢大鼠地西洋的血药浓度、C_{max} 明显升高, AUC 明显增大, 提示临床甲低和重度甲亢病人服用地西洋时应适当调整剂量。

参 考 文 献

- 1 Kato R, Takahashi A, Omori Y. Effects of thyroxine and thyroidectomy on the hydroxylation of testosterone by liver microsomes from male and female rats. *Biochem Biophys Acta*, 1970, **208**:116
- 2 Teunissen MWE, van der Veen EA, Doodeman PJ, et al. Influence of mild thyroid dysfunction on antipyrine clearance and metabolite formation in man. *Eur J Clin Pharmacol*, 1984, **27**:99
- 3 Hallengren B, Nilsson OR, Karlberg BE, et al. Influence of hyperthyroidism on the kinetics of methimazole, propranolol, metoprolol and atenolol. *Eur J Clin Pharmacol*, 1982, **21**:379
- 4 Vozeh S, Otten M, Stanb JJ, et al. Influence of

- thyroid function on theophylline kinetics. *Clin Pharmacol Ther*, 1984, **36**:634
- 5 Ram PA, Waxman DJ. Hepatic P450 expression in hypothyroid rats: differential responsiveness of male-specific P450 forms 2a(3A2), 2c(2C11) and RLM2 (2A2) to thyroid hormone. *Mol Endocrinol*, 1991, **5**:13
- 6 米增慧, 丛铮, 田英. 甲状腺激素对大鼠肝糖原及肝胞液糖皮质激素受体的影响. 北京医科大学学报, 1993, **25**:81
- 7 龙超峰, 张远. 高效液相色谱法测定血浆中安定、去甲安定浓度及其药代动力学研究. 中国药物依赖性通报, 1992, **1**:38
- 8 Shenfield GM. Influence of thyroid dysfunction on drug pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*, 1981, **6**:275
- 9 Ochs HE, Greenblatt DJ, Kaschell HJ, *et al.* Diazepam kinetics in patients with renal insufficiency or hyperthyroidism. *Br J Clin Pharmacol*, 1981, **12**:829

EFFECTS OF DIFFERENT THYROID STATUS ON THE PHARMACOKINETICS OF DIAZEPAM

Xu Fengyun(Xu FY), Zhang Yuan(Zhang Y) and Lou Yaqing(Lou YQ)

(Department of Pharmacology, Beijing Medical University, Beijing 100083)

ABSTRACT Experimental models of hypothyroidism and hyperthyroidism in Sprague-Dawley rats were established in this study. Diazepam was given to rats at a single oral dose of 30 ~ 40 mg•kg⁻¹ and the plasma concentration of diazepam was detected by HPLC. The results showed that the plasma concentration of diazepam was significantly higher in hypothyroid rats than that in controls ($P < 0.05$). The C_{max} , AUC and $T_{1/2}(K_a)$ were increased. The V_d was decreased and the elimination was slowed. Mild hyperthyroidism showed nearly no effect on the plasma concentration, C_{max} and AUC of diazepam in the rats. But when the rats became more heavily hyperthyroid, the plasma concentration, C_{max} and AUC of diazepam were increased gradually. The absorption of diazepam was changed slightly in mild and moderate hyperthyroid rats, the V_d was decreased and the elimination was accelerated. In heavily hyperthyroid rats, however, the absorption of diazepam was obviously accelerated. The V_d was decreased and the elimination was slowed. Therefore, we conclude that different thyroid status may have different effects on the pharmacokinetics of diazepam.

KEY WORDS Hypothyroidism; Hyperthyroidism; Diazepam; Pharmacokinetics