

呋喃苯胺酸在人体内的药动—药效学研究

朱 家 璧

(南京药学院药剂学教研室)

提要 本文研究了利尿药呋喃苯胺酸(速尿)在人体内的药动—药效学。4名健康受试者分别口服了5, 10, 20及40 mg剂量的呋喃苯胺酸,测定了各时间的尿药数据,利尿量以及钠与钾离子排泄的增量。实验数据用电子计算机作了非线性最小二乘法模型嵌合处理,表明该药在体内符合双室开放模型。3 h内的总利尿量、总 $\text{Na}^+ + \text{K}^+$ 的排泄增量与给药剂量的对数之间呈现良好的线性关系。给药后各时间的累积尿药量与累积药效之间符合Hill方程式。还推出了该药的排泄速度与利尿速度之间的一个关系式,与实验数据十分吻合。

关键词 呋喃苯胺酸;药动—药效学;Hill方程式

呋喃苯胺酸又名速尿,为临床常用的强效利尿药。关于该药体内动态的研究,国外有不少报道, Benet曾作过综述⁽¹⁾。但这些研究以大鼠等小动物为多,研究的深度尚不够。药动—药效学关系的探讨争论甚多,缺乏说服力强、理论与实验数据满意相符的见解与结论;特别是该药在人体内的动态及其与药效消长的关系,缺乏定量的研究与说明。本研究的目的是了解呋喃苯胺酸在人体内的药动学模型与参数,剂量—反应关系,确定药效隔室,搞清药效隔室内药量的消长与药效变化间的关系,今分述如下。

方 法

(一) 人体受试的条件及方法

实验对象为30~45岁,体重60 kg左右,肝、肾功能正常的男性志愿受试者4名。在给予呋喃苯胺酸前一周内禁服任何药物。受试当天的清晨,排空隔夜尿,饮水50 ml,集取30 min间的尿作空白尿,然后服用规定剂量的呋喃苯胺酸溶液(日本东洋ファルマ药厂的产品),按图1中规定的诸间隔时间集尿,并保持每30 min给受试者补饮水50 ml。给药后3 h内禁食。

关于丙磺舒与呋喃苯胺酸在人体内相互作用的实验,系在服用呋喃苯胺酸的前1 h先服用100 mg的丙磺舒片(亦系日本东洋ファルマ药厂的产品),其它受试条件同前。

(二) 测定项目及方法

1. 尿液体积的测量 用干燥量筒细心读记每个集尿间期内收集到的尿液体积(ml)。

2. 尿中呋喃苯胺酸的含量测定 该药在尿中的浓度较高,为1~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 左右,故选择较方便的重氮化显色测定法。具体测定步骤如下:

尿样 $\xrightarrow[\text{调pH为2}]{\text{浓HCl}}$ 精取尿液2 ml,加氯仿5 ml $\xrightarrow[\text{提取}]{\text{振摇}}$ 30 min $\xrightarrow{\text{离心}}$ 20 min \rightarrow 取氯仿4 ml,加水3 ml及6 N NaOH液1 ml $\xrightarrow[\text{提取}]{\text{振摇}}$ 20 min $\xrightarrow{\text{离心}}$ 5 min \rightarrow 取水层2 ml,加4 N HCl 3 ml,密塞

70°C恒温, 水解 → 45 min, 立即冷却 → 置冰浴 → 顺次加 0.5% NaNO₂ 1 ml, 2% NH₄SO₃NH₂ 0.5 ml, 0.2% 盐酸萘乙二胺试剂 1 ml 放置 → 30 min 后, 于 550 mμ 波长处测定吸收度 → 与事先按上述平行条件绘制的工作曲线相对照, 换算为浓度值。

本法是在 Haussler 等人的一步提取法⁽²⁾的基础上进行了改良, 改为二步反相提取, 以提高纯度与专属性。据报呋喃苯胺酸在人体内的代谢率较低, 80% 以上以原形排泄, 约有 7% 的代谢产物 CSA(2-amino-4-chloro-5-sulfamoylanthranilic acid; 即呋喃苯胺酸 2 位上水解后的游离氨基化合物) 以及微量的葡萄糖醛酸结合物⁽¹⁾, 这些代谢物的极性比原形药物大(如 CSA 有游离氨基, 酸化后成盐), 在本方法的第一步酸化后用氯仿提取时基本上不被提出, 使原形药物与少量代谢物进行了分离, 最终测定的是原形药物。

3. 尿液中 Na⁺, K⁺ 含量的测定 将各分尿样用去离子水按 1:100 稀释后, 置火焰分光光度计按常规方法分别测定 Na⁺, K⁺ 含量。

(三) 数据的处理方法

实验数据按著者提出的非线性最小二乘“暂时弃元法”原理⁽³⁾编制的 FORTRAN 语言程序系统, 在 PDP-11 型电子计算机上进行非线性最小二乘法模型嵌合处理。

结果与讨论

(一) 体内处置(disposition)

按随机交叉试验设计, 4 人先后各投服了 5, 10, 20, 40 mg 剂量的呋喃苯胺酸溶液。4 种剂量下各时间尿中药物累积量的 4 人平均值及标准差见图 1 中的各个点及点上的框线。然后采用图 2 的双室模型进行模型与实验数据的嵌合。在该模型中, X_c, X_p 分别为体内中室与外室的药量, X_a 为吸收隔室中的药量, X_u 为尿室中的累积药量, K₁₂, K₂₁ 为中、外室间的正、反向一级转运速度常数, K_{e1} 为一级消除速度常数, K_a 为一级吸收速度常数, f_a 为生物利用度, τ 为吸收滞时。

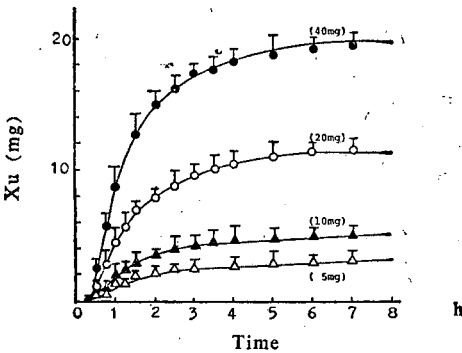


Fig 1. The time course of cumulative amounts of furosemide eliminated in the urine. The points are experimental data. The curves are simulated by the results fitting to the model of fig. 2

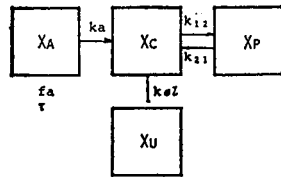


Fig 2. The model in the human body after oral administration of furosemide

模型嵌合的结果, 求出各参数值如下: $k_a = 2.5115 \text{ h}^{-1}$, $k_{12} = 0.6441 \text{ h}^{-1}$, $k_{21} = 0.7096 \text{ h}^{-1}$, $k_{e1} = 1.6018 \text{ h}^{-1}$, $\tau = 0.2053 \text{ h}$, $(t_{1/2})_a = 0.2771 \text{ h}$, $(t_{1/2})_p = 1.5252 \text{ h}$, $f_a(5 \text{ mg}) = 0.8988$, $f_a(10 \text{ mg}) = 0.8030$, $f_a(20 \text{ mg}) = 0.8238$, $f_a(40 \text{ mg}) = 0.7038$ 。

图 1 中的 4 条曲线是根据上述求出的参数所作的理论计算的模拟曲线，可见诸模拟曲线与实测值高度吻合。

由上可见，人空腹口服呋喃苯胺酸溶液后，约有 12 min 左右的胃中滞留时间，然后较快吸收与较快消除。吸收程度尚可(平均生物利用度为 $80.74\% \pm 8.04\%$)，剂量增加时，吸收程度似有下降趋势。

(二) 利尿效应的实验设计及作用期

呋喃苯胺酸作用强，利尿快，机体很快失水，正常机体的负反馈调节功能可使利尿作用较快丧失。现有部分人主张以恒速静脉输液、或者以随时大量饮水来补充机体排除的尿液，这样呋喃苯胺酸的利尿作用时间会大大延长。我们不主张这种做法，因为即使不给予利尿药，正常人体进行输液或大量饮水也会产生明显的容积性利尿作用，且只要输液不中止，利尿也不会中止。于是补液下引起的利尿加强与时间延长，究竟是药物所引起，还是输液本身所引起，还是两者的混合作用，就很难区分与判明了。所以本实验中仅给予受试者定期少量饮水，纯粹是为了维持机体的最低水分要求而已。在本实验条件下，我们测出呋喃苯胺酸的利尿或排盐作用的平均作用期仅为 3 h，且与给药剂量无关。

(三) 剂量与反应的关系

由于作用期内正常机体保水存盐的反馈作用不断增强，利尿作用逐渐受其影响而削弱乃至消失，可见本药的瞬间利尿作用不仅与剂量、受体部位的药浓有关，还与时间有牵连，所以任意选用某一个时刻的瞬间反应作指标来探讨其与剂量的关系是不合适的。为此我们以统计平均像、即以作用期 3 h 内的累积药物效应(累积利尿量及累积排盐增量)作指标，结果表明它们与剂量之间呈很规则的半对数关系，见图 3。

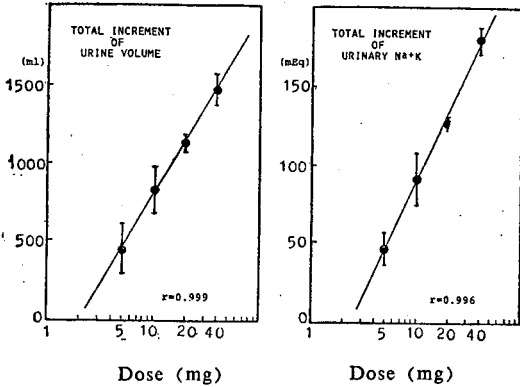


Fig 3. Relationship between total response and log dose of furosemide. The total response is total increment of urine volume or urinary $Na^+ + K^+$ in the duration of response that is 3 h after oral administration of furosemide

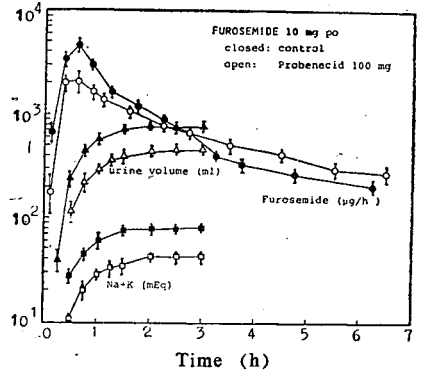


Fig 4. Influence of probenecid upon the urinary excretion rates of furosemide and the diuretic effects of $Na^+ + K^+$ increment

(四) 药动学与药效学的关系

1. 药效室的判明 做了呋喃苯胺酸与丙磺舒在体内的相互作用的实验。呋喃苯胺酸在肾小管中以阴离子分泌的方式排出体外，丙磺舒是抑制阴离子型药物分泌的竞争性拮抗剂，呋喃苯胺酸与丙磺舒共用后的实验结果，如图 4 所示，开始阶段呋喃苯胺酸的排泄速度下降，可认为体内剩余药量及血浓上升，但此阶段利尿排盐作用并未增加，反而出现了暂时性下降，可见药效与体内药量(或血浓)是不平行的，从而说明呋喃苯胺酸的作用隔室不是体

内隔室,而是尿室。以上实验结果也反映了本药物是在被肾小管转运分泌过程中发挥其利尿、排盐作用的。

2. 药效与尿中药量的关系 我们根据尿室中各时间的累积药量 X_u 与累积药效 E 的实验数据,分别采用半对数式,全对数式,以及 Hill 方程式来进行药动—药效学的模型嵌合。这三种关系式分别如下:

$$E = a_1 \log X_u - e_1 \tag{1}$$

$$\log E = a_2 \cdot \log X_u - e_2 \tag{2}$$

$$E = \frac{a_3 \cdot X_u^5}{Q^S + X_u^S} \tag{3}$$

上三式中, $a_1, a_2, a_3, e_1, e_2, Q, S$ 分别为一些常数, X_u 为累积尿药量, E 为累积利尿量。

实验数据以 Hill 方程式的嵌合结果最佳。图 5 中的圆点为 4 个受试者口服 20 mg 呋喃苯胺酸后各时间的尿量,采用 Hill 公式进行模型嵌合后,各时间尿量的模拟曲线贯通各个实测点,而采用半对数式后的理论模拟曲线则偏离实测数据较大。

3. 诸药效间的关系 实验表明,本药口服后各时间的累积利尿量与累积 Na^+, K^+ 排泄的增量之间呈很规则的线性关系(见图 6), $r=0.9998$ 。利尿作用期内尿中 Na^+ 与 K^+ 的平均浓度也与正常尿中的浓度基本相同。表明本药的利尿与排盐两种作用是高度相关的。这从药效学的角度反映了本药的利尿作用仅是排盐作用引起的被动效应。

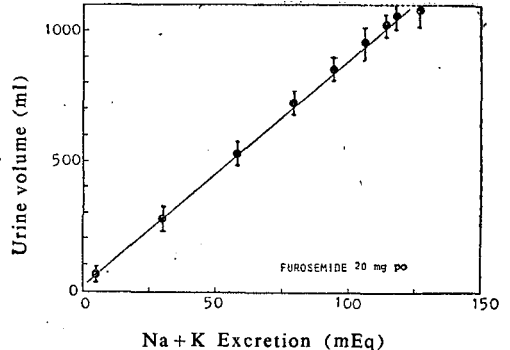
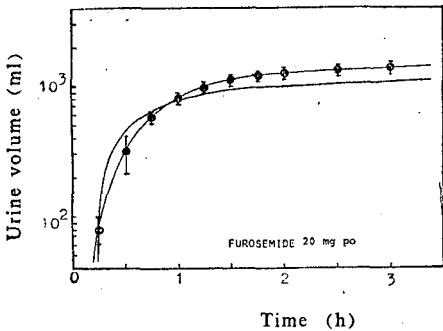


Fig 5. The time course of urine volume after oral administration of Furosemide. Only the simulated curve by Hill equation is in good agreement with the experimental data. The simulated curve by semi-logarithmic equation is not in agreement with the data

Fig 6. Relationship between urine volume and the excreted amounts of $Na^+ + K^+$ is linear

4. 瞬间利尿速度与瞬间排药速度之间的关系 我们研究了实验中瞬间利尿速度与相应时刻的排药速度之间的关系,表明在本实验条件下,利尿速度与排药速度之间有一定的“顺时针滞后”(clockwise hysteresis)现象⁽⁴⁾,见图 7。即以同一排药速度下的利尿速度来看,在给药后开始时的吸收相内较高,在以后的消除相内则有所下降,这反映了机体对药物的快速耐受性。顺时针滞后现象为近来药动—药效学工作者所关注⁽⁴⁾。

容易看出,像图 7 这种顺时针滞后型的回转式曲线,采用以往采用的线性关系式,半对数关系式,全对数关系式, Hill 关系式,乃至双倒数关系式等来拟合都不会有良好的结果,因为上述这些关系式的函数曲线图形与图 7 中的回转式曲线是有明显区别的。

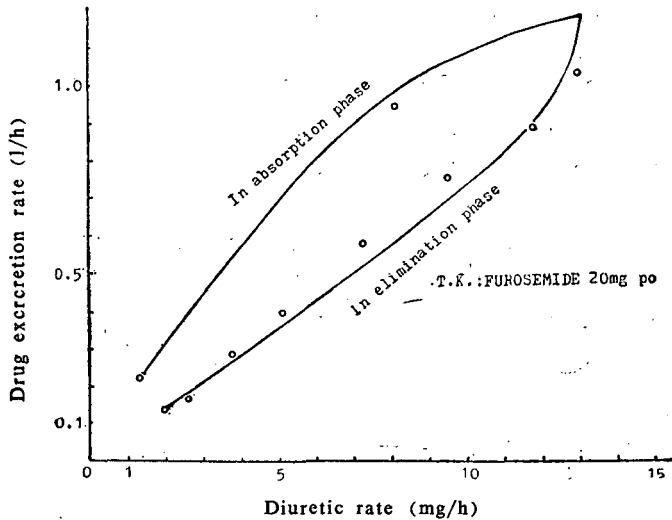


Fig 7. The relationship between pharmacological effects and relevant excretion rates of furosemide in the urine. There are obvious clockwise hysteresis that can be described by the new equation of (4). See the simulated curve by equation (4) that is in good agreement with the experimental data

根据前述，因呋喃苯胺酸的累积利尿量与累积排药量之间存在(3)式的 Hill 方程关系，我们将(3)式微分，推出了瞬间排药速度 dx_u/dt 与瞬间利尿速度 dE/dt 之间的一个新关系式：

$$\log \left(\frac{\frac{dx_u}{dt} \cdot E^2}{\frac{dE}{dt}} \right) = a \log X_u + b \quad (4)$$

可见以 $\log \left(\frac{dX_u}{dt} \cdot E^2 / \frac{dE}{dt} \right)$ 对 $\log X_u$ 作图，应得到一条直线。表 1 为对于 3 名受试者在 4 种剂量下的实验数据，各自进行了 4 种公式的回归处理，结果以采用(4)式处理的效果最好，相关系数高达 0.9943 ± 0.0063 。从相关系数之高，例间波动差异之小来看，(4)式均明显优于其它公式。

颇有趣味的是：用新公式(4)能计算模拟出顺时针滞后的回转型曲线，它与实测值比较相符的(见图 7)。

致谢 本研究有部分工作为著者在日本国立富山医科药科大学研修期间所做，曾得到药动学专家小泉保教授的指导。

参 考 文 献

1. Benet LZ. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of furosemid in man: a review. *J Pharmacokin Biopharm* 1979; 7:1.
2. 朱家璧等. シニコンによる非線形最小二乗あてはめ計算の一改良案. *日本薬学雑誌* 1982; 102:352.
3. Haeussler A, et al. 4-Chloro-N-(2-furylmethyl)-5-sulfamoylanthranilic acid diuretic. II. *Arzneimittel-Forsch* 1964; 14:710.
4. Paalzow LK. Pharmacokinetics and drug response. In: Breimer D, ed. *Topics of Pharmaceutical Science, Proceedings of International Congress of Pharmaceutical Science F I P 41st Amsterdam*, 1981:69 ~84.

STUDIES ON PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF FUROSEMIDE IN MAN

ZHU Jia-Bi

(*Department of Pharmaceutics, Nanjing College of Pharmacy, Nanjing*)

ABSTRACT The pharmacokinetics and pharmacodynamics of furosemide were studied. Four healthy male volunteers between ages of 30 to 45 years were selected for the studies. Each subject received 5, 10, 20 and 40 mg of furosemide by oral administration. The urinary excretion data were analyzed by PDP-11 computer with a nonlinear least square model-fitting program designed by the author. Disposition of the drug in man can be described by two compartment open model. The pharmacokinetic parameters were as follows: $k_a=2.5115 \text{ h}^{-1}$, $k_{12}=0.6441 \text{ h}^{-1}$, $k_{21}=0.7096 \text{ h}^{-1}$, $k_{e1}=1.6018 \text{ h}^{-1}$, $t=0.2053 \text{ h}$. Total increments of urine volume and urinary $\text{Na}^+ + \text{K}^+$ in 3 h after the drug administrations were linearly related with the logarithm of corresponding doses. Quantitative relationship of pharmacokinetics and pharmacodynamics of furosemide can be characterized by Hill equation. Another equation relating the drug excretion rates and diuretic actions was inducted and by this equation the clockwise hysteresis of furosemide action can be simulated.

Key words Furosemide; Pharmacokinetics and pharmacodynamics; Hill equation; Clockwise hysteresis