

抗痫灵在小鼠和大鼠的药酶诱导作用

楼雅卿 库宝善 王文铃* 周正新** (北京医学院药理教研室, 北京 100083)

提要 大鼠和小鼠 ig 抗痫灵后能使动物对硫贲妥钠的麻醉作用减弱, 血浆中苯妥英钠浓度下降, 肝匀浆中的细胞色素 P-450 含量增高。大鼠抗痫灵 ig 后的肝匀浆试管内实验证明, 小鼠对培养后的硫贲妥钠麻醉作用反应明显减弱。抗痫灵具有一定的肝药酶诱导作用, 但弱于苯巴比妥。

关键词 抗痫灵; 苯妥英钠; 苯巴比妥; 酶诱导; 细胞色素 P-450

抗痫灵(antiepilepsirine)系胡椒碱衍生物。其抗惊厥作用。系统药理作用和临床药效研究均有报道^(1,2)。多种抗痫药物如苯巴比妥、苯妥英钠和卡巴咪嗪(carbamazepine)均有不同程度的肝药酶诱导作用或自我诱导作用(auto-induction)^(3,4)。我们测定癫痫病人血浆中苯妥英钠浓度的过程中, 发现苯妥英钠和抗痫灵或苯巴比妥合用时, 血浆中苯妥英钠浓度有低于单用苯妥英钠的趋向。从而启示我们探讨抗痫灵是否具有肝药酶诱导作用的研究。

材 料 和 方 法

抗痫灵粉末, 由北京医学院制药厂提供。实验用 ♂ 大鼠和小鼠, 体重分别为 $188 \pm (SD) 8$ 和 20.7 ± 1.3 g。ig 给药。

参考文献(5)处理动物肝匀浆, 应用国产 751-G 型 uv 分光光度计测定肝匀浆中细胞色素 P-450 的含量。

应用高压液相色谱仪(Pye-Unican, LC-UV)测定血浆中苯妥英钠的含量。

实 验 结 果

抗痫灵和苯巴比妥对癫痫病人血浆中苯妥英钠含量的影响 癫痫成年病人(大发作类型为主)43人, 其中男性31人, 女性12人, 分成3组。第1组25人, po 苯妥英钠片剂 0.1 g, tid; 第2组4人, po 苯妥英钠片剂 0.1 g, tid, 加服抗痫灵片剂 150-300 mg, tid; 第3组14人, po 苯妥英钠片剂 0.1 g, tid, 加服抗痫灵片剂 150-300 mg 和苯巴比妥 0.03 g, tid, 服药后2周或2周以上取血, 测定苯妥英钠浓度, 故血浆中药物浓度应处于稳态水平。实验结果表明, 第1组病人服药2周后, 血浆中苯妥英钠的平均浓度为 $17 \pm 11 \mu\text{g/ml}$; 苯妥英钠和抗痫灵配伍应用时, 苯妥英钠的平均浓度为 $14 \pm 11 \mu\text{g/ml}$; 苯妥英钠, 抗痫灵和苯巴比妥三药合用时, 苯妥英钠的平均浓度为 $11 \pm 7 \mu\text{g/ml}$ 。

抗痫灵对硫贲妥钠麻醉作用的影响 小鼠135只, 分成3组。第1组每日 ig 抗痫灵 2% 吐温溶液 200 mg/kg; 第2组每日 ig 苯巴比妥 2% 吐温溶液 50 mg/kg; 第3组对照, 每日 ip 同容积 2% 吐温溶液。共 7 d。于 d 8, 小鼠 ip 硫贲妥钠 55 mg/kg, 观察麻醉作用的持续时间。结果表明, 苯巴比妥组的麻醉作用时间最短, 为 3.3 ± 2.5 min; 其次为抗痫灵组 6 ± 4 min; 均比对照组为短($p < 0.05$)。

抗痫灵对大鼠血浆中苯妥英钠浓度的影响

大鼠15只, 分成3组, 每日按上述药物剂量及方法给药, 共 7 d。于 d 8, 大鼠 iv 苯妥英钠 20 mg/kg, 分别在给药前和给药后 5 min, 1, 2 和 3 h 取血, 血浆贮于冰盒中供测定。结果表明, 在给药后 5 min 和 1 h 时, 对照组的苯妥英钠平均浓度分别为 20 ± 10 和 $13 \pm 9 \mu\text{g/}$

1982年6月15日收稿 1983年8月4日修回

* 北京医学院临床药理研究所

** 北京医学院附属人民医院内科

1981年10月全国药理学学术会议上(北京)宣读

Tab 1. Effects of antiepilepsirine and phenobarbital on the concentration of cytochrome P-450 in liver homogenates. ($\bar{x} \pm SD$) ** $p < 0.05$, *** $p < 0.001$

	n	Drugs	Dose (mg/kg)	Cytochrome P-450 in liver	
				(nmol/g)	(nmol/liver)
Mice	10	Control		33±5	40±9
	10	Antiepilepsirine	200	48±7**	63±15**
	10	Phenobarbital	50	70±7**	109±13**
Rats	10	Control		44±5	288±42
	10	Antiepilepsirine	200	67±15**	518±92**
	10	Phenobarbital	50	110±15***	1012±121***

ml; 抗痫灵组为 17 ± 7 和 $8 \pm 5 \mu\text{g/ml}$, 而苯巴比妥组则分别为 15 ± 1 和 $5 \pm 4 \mu\text{g/ml}$ 。给药后 2 和 3 h, 三组间苯妥英钠浓度基本接近。

抗痫灵对小鼠肝匀浆中细胞色素 P-450 含量的影响 小鼠 30 只, 每组 10 只, 抗痫灵和苯巴比妥的剂量和给药方法同上, 共给药 7 d。于 d 8 断头, 测定肝匀浆中细胞色素 P-450 的含量。实验表明, 对照组、抗痫灵组和苯巴比妥组的细胞色素 P-450 的含量分别为 33 ± 5 , 48 ± 7 和 $70 \pm 7 \text{ nmol/g}$ 。(表 1)。

抗痫灵对大鼠肝匀浆中细胞色素 P-450 含量的影响 大鼠 15 只, 分成 3 组, 给药条件同上。结果表明, 对照组、抗痫灵组和苯巴比妥组大鼠肝匀浆中细胞色素 P-450 的含量分别为 44 ± 5 , 67 ± 15 和 $110 \pm 15 \text{ nmol/g}$ 。给药组的大鼠肝重均大于对照组。实验结果见表 1。

小鼠对经过抗痫灵组大鼠肝匀浆培育后的硫贲妥钠的反应 将上述给药 7 d 的抗痫灵组、苯巴比妥组和对照组的大鼠肝匀浆加入 0.5% 硫贲妥钠 5 ml/g 肝中, 在 37°C 温育 1 h, 冷却, 离心, 取其上清液, 给 24 只小鼠各 25 ml/kg , ip。分成三组, 每组 8 只。发现抗痫灵组和苯巴比妥组的麻醉作用时间分别为 2.2 ± 2.7 和 $3.2 \pm 2.8 \text{ min}$, 与对照组比较, 麻醉作用时间明显缩短 ($p < 0.05$)。

讨 论

抗痫灵能使大鼠和小鼠肝匀浆中细胞色素 P-450 含量增加, 具有比较明显的肝药酶诱导

作用, 但比苯巴比妥为弱。

硫贲妥钠和苯巴比妥在体内均在肝微粒体中被细胞色素 P-450 氧化酶系统混合功能所灭活^(7,8)。因而, 观察抗痫灵对硫贲妥钠的麻醉作用及血浆中苯妥英钠的浓度均能在一定程度上反映了抗痫灵对两药的氧化代谢的影响。结果表明, 抗痫灵缩短小鼠对硫贲妥钠麻醉作用的持续时间以及降低人体和大鼠体内血浆中苯妥英钠的浓度的趋向, 从而, 提示抗痫灵可能促进药物代谢, 加速灭活, 使药物作用减弱和血药浓度降低。

抗痫灵增加大鼠和小鼠肝匀浆中细胞色素 P-450 含量的实验结果, 进一步证明了抗痫灵对参与药物氧化代谢的细胞色素 P-450 氧化酶系统具有兴奋诱导作用, 能加强药物氧化代谢的功能, 使通过氧化代谢灭活的药物加速消除, 从而使药物作用减弱和血药浓度下降。同时, 尚发现给药组(抗痫灵和苯巴比妥)的大鼠和小鼠的肝脏均增大, 可以推测是由于药物的肝药酶诱导作用, 使肝功能活跃的结果。同时, 亦应考虑到肝脏增大是否不利? 但苯巴比妥只有在极大剂量时才会因肝增大而产生致癌作用, 而抗痫灵的肝药酶诱导作用和肝增大作用均弱于苯巴比妥。

用抗痫灵组大鼠肝匀浆温育硫贲妥钠的实验结果表明, 抗痫灵和苯巴比妥相近似, 均可加速肝中细胞色素 P-450 氧化酶系统对药物的氧化代谢作用, 可排除因整体给药使药物作用减弱或使血药浓度下降的种种复杂因素, 如药

物的吸收、分布和排泄等因素的影响,而进一步证明抗痫灵具有肝药酶诱导作用。关于其临床意义,虽然抗痫灵可使血浆中苯妥英钠浓度有下降的趋势,但由于药物本身具有一定的抗癫痫作用,从药效上,两药可产生协同作用,故对临床的疗效没有明显的影响。这方面的工作有待今后进一步研究。

参 考 文 献

1 裴印权、李家山、蔡志基、张宝恒、陶成、库宝善。北京医学院学报 1977; 9:234

- 2 北京医学院附属人民医院内科。同上 1977; 9: 244
- 3 Bertilsson L, Hojer B, Tybring GH, Osterloh J, Rane A. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 27: 83
- 4 Eichebalm M, Ekblom K, Bertilsson L, Ringberger VA, Rane A. *Eur J Clin Pharmacol* 1975; 57: 337
- 5 Matsubara T. *Anal Biochem* 1976; 75: 596
- 6 楼雅卿、王文铃。北京医学院学报 1981; 13:274
- 7 Eadie M, Tyrer JH, Hooper WD. *Aust Assoc Neurol* 1970; (7): 7
- 8 Avery GS. *Drug treatment: principles and practice of clinical pharmacology and therapeutics*. 2nd ed. Sydney: Churchill Livingstone, 1980;25-27

Acta Pharmacologica Sinica 1984 Jun; 5 (2) : 76-78

DRUG ENZYME INDUCTION OF ANTIEPILEPSIRINE IN MICE AND RATS

LOU Ya-qing, KU Bao-shan, WANG Wen-ling, ZHOU Zheng-xin

(Dept Pharmacology, Beijing Medical College, Beijing 100083)

ABSTRACT Antiepilepsirine, 3,4 methylene dioxycinnamoyl piperidine, is a new antiepileptic drug. It has been found that the plasma level of phenytoin in epileptic patients during the treatment of phenytoin in combination with antiepilepsirine seemed to be lower than that in the patients only receiving phenytoin.

Antiepilepsirine and phenobarbital decreased the anaesthetic effect of sodium thiopental and the plasma concentration of phenytoin in mice and rats.

An increase of cytochrome P-450 in liver homogenates induced by antiepilepsirine and phenobarbital in mice and rats was showed.

The concentrations of cytochrome P-450 in liver homogenates in mice of control group, antiepilepsirine-treated group and phenobarbital-treated group were 33 ± 5 , 48 ± 7 and 70 ± 7 nmol/g, respectively. In rats, the concentrations of cytochrome P-450 in the 3 groups were 44 ± 5 , 67 ± 15 and 110 ± 15 nmol/g, respectively. It is suggested that antiepilepsirine exhibits a weaker drug enzyme induction in liver homogenates than phenobarbital does.

KEY WORDS antiepilepsirine; phenytoin; phenobarbital; enzyme induction; cytochrome P-450