

不同给药时辰对 $[^3\text{H}]$ 天麻素大鼠体内过程的影响陆光伟、邹元杰、莫启忠、黄 坚、储德全¹、叶德泳² (上海中医学院, 上海 200032)

提要 不同时辰给药使 $[^3\text{H}]$ 天麻素在大鼠体内的药物动力学过程出现差异。08:00 给药后 T_p 最晚, 20:00 给药后 K_a 最大, 02:00 给药后 AUC 最小。

关键词 $[^3\text{H}]$ 天麻素; 昼夜节律; 药物动力学; 大鼠

天麻素(gastrodin)是天麻的主要活性成分^(1,2), 具有镇静、镇痛和抗癫痫等中枢抑制作用^(3,4)。临床用于治疗神经衰弱、神衰综合症和血管神经性头痛等有显著效果⁽⁵⁾。天麻素体内过程的研究已发表⁽⁶⁾, 本文报告不同时辰给药对 $[^3\text{H}]$ 天麻素在大鼠体内的药物动力学行为的影响。

材 料 和 方 法

大鼠 Wistar 系♂, 体重 $145 \pm \text{SD } 24 \text{ g}$ 。上海医科大学动物中心提供。实验前分笼喂养3周(1984年3月10日至30日), 室内保持昼夜的自然光照, 室温 $20 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ 。给药前禁食14h, 自由饮水。

药品 $[^3\text{H}]$ 天麻素由中国科学院上海原子核研究所制备。比放射性 169 GBq/mmol , 纯化纯度 $>95\%$, 标记位置见图1。合成天麻素由昆明制药厂提供。实验用放射性剂量为

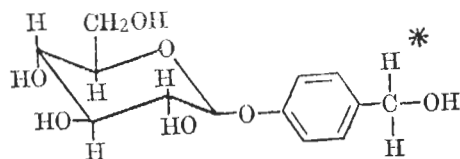


Fig 1. Gastrodin with ^3H labeled at *

1.85 MBq/kg , 并加入合成天麻素至 100 mg/kg 。

测定 自鼠尾取血 $20 \mu\text{l}$, 加高氯酸 0.1 ml , 30% 过氧化氢 0.2 ml , 置 80°C 消化 1 h 。冷却后加乙二醇乙醚 5 ml , 闪烁液(2.5 g 对三联苯溶于 500 ml 甲苯) 4 ml , 用 FJ-2100 液体闪烁计数器测量, 效率为 50% 。

数据处理 血放射性-时间曲线用非线性最小二乘法按 po 二室开放模型拟合。计算由 DJS-131 计算机完成。

结 果 与 讨 论

大鼠29只分4组, 分别在08:00, 14:00, 20:00, 02:00 灌服 $[^3\text{H}]$ 天麻素。给药后5, 10, 30 min 及1, 1.5, 2, 3, 4, 8, 12, 24 h 分别由尾端取血, 测定放射性。用各时间的平均放射性(表1)算得药物动力学方程。

Tab 1. Radioactivity ($10^{-3} \times \text{cpm/ml}$) in blood after ig $[^3\text{H}]$ gastrodin to rats at 08:00, 14:00, 20:00, 02:00. ($\bar{x} \pm \text{SD}$)

Time (h)	08:00 (n=6)	14:00 (n=8)	20:00 (n=7)	02:00 (n=8)
0.083	4.4 ± 1.4	4 ± 3	3.9 ± 2.0	3.6 ± 1.2
0.25	9.0 ± 2.7	12 ± 7	19 ± 9	9 ± 4
0.5	15 ± 5	35 ± 20	33 ± 8	22 ± 7
1	28 ± 11	41 ± 19	33 ± 11	32 ± 6
1.5	34 ± 22	27 ± 5	26 ± 8	22 ± 7
2	23 ± 5	19 ± 9	19 ± 9	17 ± 6
3	19 ± 7	13 ± 4	15 ± 8	13 ± 7
4	12 ± 3	11 ± 3	10 ± 4	9 ± 6
8	6.1 ± 0.8	5.1 ± 1.2	4.8 ± 0.9	4.1 ± 0.7
12	4.5 ± 1.9	4.2 ± 1.6	4.1 ± 1.4	3.0 ± 0.8
24	3.2 ± 1.1	3.3 ± 0.6	2.4 ± 0.4	2.3 ± 0.7

1984年10月20日收稿 1985年6月22日修回

¹ 现在安徽省医药公司

² 本院教师, 现为上海医科大学研究生

Tab 2. Chronopharmacokinetic parameters of [^3H]gastrodin administered ig to rats at 08:00, 14:00, 20:00 or 02:00

	08:00 (n=6)	14:00 (n=6)	20:00 (n=7)	02:00 (n=8)
$K_a(\text{h}^{-1})$	1.68 ± 0.28	2.5 ± 0.9	$4 \pm 3^{**}$	2.1 ± 0.4
$T_p(\text{h})$	1.12 ± 0.25	$0.75 \pm 0.15^{**}$	$0.7 \pm 0.3^{**}$	$0.75 \pm 0.27^{**}$
$C_m(\text{cpm/ml } 10^{-3})$	26 ± 10	31 ± 13	32 ± 3	25 ± 4
$\text{AUC}(\text{cpm/ml} \cdot \text{h } 10^{-3})$	244 ± 95	228 ± 45	188 ± 28	$143 \pm 23^{\dagger\dagger}$
$T_{1/2\alpha}(\text{h})$	1.3 ± 0.77	0.8 ± 0.3	1.2 ± 0.9	0.8 ± 0.6
$T_{1/2\beta}(\text{h})$	14 ± 9	16 ± 5	11 ± 3	15 ± 8

K_a = absorption rate constant. T_p = time to reach peak.

C_m = the maximum radioactivity in blood.

AUC = area under the blood radioactivity curve.

$T_{1/2\alpha}$ = alpha phase half-life. $T_{1/2\beta}$ = Beta phase half-life.

** $p < 0.05$ compared with 08:00, $\dagger\dagger p < 0.05$ compared with 14:00.

各组药物动力学参数见表2。各组吸收速度常数 K_a ，达峰时间 T_p 、血放射性-时间曲线下面积 AUC 间有显著差异。其中20:00与08:00给药的 K_a ，08:00与14:00，20:00，02:00给药的 T_p 及02:00与08:00，14:00给药的 AUC 之间有显著差异。

大鼠于不同时辰给药后， ^3H 天麻素体内过程呈现昼夜变化。晚上给药吸收快，故见效快且作用明显。上午给药效果较差。但大鼠一般晚上较活跃，这是否有助于药物吸收，是一个值得考虑的因素。

AUC 反映了药物的生物利用度。据报道，肝药酶的代谢作用与昼夜节律有关。大鼠肝药

酶在02:00活性最强⁽⁷⁾。 ^3H 天麻素在02:00给药后 AUC 显著低于08:00及14:00两组，峰浓度也较小，可能与肝药酶的代谢活性有关。

参 考 文 献

- 1 冯孝章、陈玉武、杨峻山. 化学学报 1979; 37: 174
- 2 周俊、杨雁宾、杨崇仁. 同上 1979; 37: 183
- 3 邓士贤、莫云强. 云南植物研究 1979; 1: 66
- 4 柴慧霞、曾怀德、谢扬高、徐建国、陈启贤. 四川医学院学报 1983; 14: 28
- 5 合成天麻素研究临床协作组. 神经精神疾病杂志 1981; 7: 74
- 6 陆光伟、邹元杰、莫启忠. 药学报 1985; 20: 167
- 7 Radzialowski FM, Bousquet WF. J Pharmacol Exp Ther 1968; 163: 229

Acta Pharmacologica Sinica 1986 Mar; 7 (2) : 190-191

Circadian effect on gastrodin pharmacokinetics in rats

LU Guang-wei, ZOU Yuan-jie, MO Qi-zhong, HUANG Jian, CHU De-quan, YE De-yong

(Shanghai College of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032)

ABSTRACT Circadian fluctuations of pharmacokinetic parameters of [^3H]gastrodin: Maximal time to reach peak (1.12 h) and the maximal absorption rate constant (4 h^{-1}) appeared when [^3H]gastrodin (18.5 MBq/kg) was given intragastrically at 08:00 and 20:00. The area under the

plasma radioactivity curve (AUC) was found to be lowest ($143 \times 10^3 \text{ cpm/ml} \cdot \text{h}$) when [^3H]gastrodin was given at 02:00.

KEY WORDS [^3H]gastrodin; circadian rhythm; pharmacokinetics; rats