

受体鼠 QHS 反应未受到明显抑制。推测 Tri 对 Ts 细胞活化过程有抑制作用。以上实验结果提示 T 或 Th、Ts 细胞及 B 细胞均是 Tri 的靶细胞。

#### REFERENCES

- 1 Zhang TM, Chen ZY, Lin C. Antineoplastic action of triptolide and its effect on the immunologic functions in mice. *Acta Pharmacol Sin* 1981; 2 : 128
- 2 Zuo DM, Zhang SL. Different effects of triptolide on T and B cell function. *Chin J Immunol* 1986; 2 : 232
- 3 Simpson MA, Gozzo JJ. Spectrophotometric determination of lymphocyte mediated sheep red blood cell hemolysis *in vitro*. *J Immunol Methods* 1978; 21 : 159
- 4 Dijk HV, Bloksma N. Quantification of *in vitro* antibody secretion by immune spleen cells. *Ibid* 1977; 14 : 325
- 5 Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival : application to proliferation and cytotoxicity assays. *Ibid* 1983; 65 : 55
- 6 Zhou DH, Shen YS, Zhao MR. The application of MTT colorimetric assay to measured the proliferation of lymphocytes and the activity of rat/mouse IL2. *Chin J Immunol* 1986; 2 : 39
- 7 Heek K, Reimann J, Kabelitz D, Hardt C, Wagner H. A rapid colorimetric assay for the determination of IL-2-producing helper T cell frequencies. *J Immunol Methods* 1985; 77 : 237
- 8 Gearing AJH, Johnston AP, Thorpe R. Production and assay of the interleukins. *Ibid* 1985; 83 : 1
- 9 Wang TR, Xing ST, Zhou JH. The effect of polysaccharides and flavonoids of Yin-Yang-Ho (*Epimedium koreanum*) on Ts cells. *Chin J Immunol* 1986; 2 : 74

中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1990 Jan; 11 (1) : 79-85

### 6,7-二甲氧基香豆素对环磷酰胺的毒性及药效学的影响<sup>1</sup>

万尧德、郑振源、黄家政、臧其中<sup>2</sup>、徐嘉红 (四川省中医药研究院中药研究所, 重庆 630065, 中国)

#### Influence of 6,7-dimethoxycoumarin on toxicity and pharmacodynamics of cyclophosphamide<sup>1</sup>

WAN Yao-De, ZHENG Zhen-Yuan, HUANG Jia-Zheng, ZANG Qi-Zhong<sup>2</sup>, XU Jia-Hong (Institute of Chinese Materia Medica, Sichuan Academy of Traditional Chinese Medicine and Medica, Chongqing 630065, China)

**ABSTRACT** When 40 mg/kg of 6,7-dimethoxycoumarin (DMOC) was given (ip) 15 min before sc cyclophosphamide (Cy), the LD<sub>50</sub>/7 d of Cy would be raised from 166±9 (100-245) to 294±4 (250-346) mg/kg (dose reduction factor

1.78) in Wistar rat. The 7 d survival rate of mice intoxicated by Cy was raised to 26.7%. To give 100 mg/(kg·d) of DMOC for 5 or 24 days, it prevented the chronic toxicity of Cy prolonged the life-span, elevated the 30 d survival rate of rats intoxicated by Cy to 45.3 and 42.5%, respectively. DMOC increased the WBC, weight of thymus and body of rats and mice intoxicated by Cy; raised colony-forming unit and reduced high plasma corticosterone of mice intoxicated by Cy. It also increased the RNA and DNA of bone marrow, liver and spleen. DMOC in combination with Cy did not reduce the antitumor effect of Cy.

**KEY WORDS** coumarins; 6,7-dimethoxycoumarin; cyclophosphamide; antidotes; survival; DNA; RNA; corticosterone; colony-forming units assay

**摘要** sc 环磷酰胺(Cy) 前给 6,7-二甲氧基香豆素(DMOC) 40 mg/(kg·d)能显著提高大、小鼠 7 d 的存活率, 大鼠剂量减低系数 1.78, 每次 1g Cy 前(预防)

Received 1988 Apr 25 Accepted 1989 Jul 24

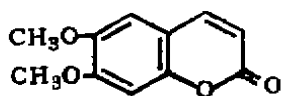
<sup>1</sup> Reported at the 5th Southeast Asian and Western Pacific Regional Meeting of Pharmacologists, Beijing, 1988 Jul 4-8

<sup>2</sup> Chongqing Institute of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 630013, China

后(防治),对Cy慢性致毒大鼠分别提高月存活率45.3, 42.5%,给Cy后ig DMOC有一定的保护作用,并能提高Cy大小鼠的体重、WBC、胸腺重、造血功能及肝、脾或骨髓中的DNA, RNA,降低Cy小鼠血浆皮质酮。两药合用不降低Cy的抗癌效果。

**关键词** 香豆素类; 6,7-二甲氧基香豆素; 环磷酰胺; 解毒剂; 存活; 脱氧核糖核酸; 核糖核酸; 皮质酮; 集落形成单位测定

6,7-二甲氧基香豆素(6,7-dimethoxycoumarin, DMOC)系从菊科艾属植物茵陈蒿(*Artemisia capillaris* Thunb)或滨蒿(*Artemisia scoparia* Waldst et Kitaib)的花蕾及未成熟种子中分离的主要成分之一<sup>(1)</sup>, DMOC具有良好的抗电离辐射<sup>(2,3)</sup>, 解氮芥毒<sup>(4)</sup>, 解热<sup>(5)</sup>, 抑制神经中枢<sup>(6)</sup>, 消炎及镇痛<sup>(7)</sup>等作用, 本文研究对环磷酰胺(cyclophosphamide, Cy)毒副反应的缓解及药效学的影响, 力求为Cy的治疗肿瘤提供一个解毒剂。



6,7-Dimethoxycoumarin

## MATERIALS

DMOC由本所药物化学研究室刘鸿鸣同志提供,为无色针状结晶, mp 145°C, 微溶于水,水溶液呈浅蓝色荧光。分别用生理盐水(NS)、50%聚乙二醇400或1%西黄蓍胶(gum tragacanth, Gt)液制成水、醇或胶悬剂,置4°C备用,用时振摇混匀。Cy上海第十二制药厂生产,用NS溶解, [甲基-<sup>3</sup>H]胸苷、[1-<sup>3</sup>H]TdR, [5-<sup>3</sup>H]尿苷、[5-<sup>3</sup>H]UR及[6,7-<sup>3</sup>H]皮质酮(corticosterone)比放射强度分别为1.4, 0.74, 1.5 TBq/mmol, 均由中国科学院上海原子核所提供。

FJ 353 G型双道液体闪烁计数器系西安262厂产,用甲苯闪烁液(0.6% TP与30%乙醇乙醚)测定放射性。

Wistar大鼠、昆明杂种小鼠、C57BL纯种小黑鼠,由本所动物房提供。

## METHODS AND RESULTS

**DMOC对Cy急性毒性LD<sub>50</sub>的影响** 大鼠100只,体重152±SD 14g, ♀♂各半,匀分为10组, Cy以单次sc 312 mg/kg全致死量,以下按0.9的等比级数确定9个剂量组。前5组,每组于sc Cy前15 min ip DMOC 40 mg/kg, Cy递减第5个剂量组为交叉共用剂量组,本组既是实验组(即给DMOC组)的末剂量组,又是对照组Cy的最大剂量组。后5组每组于Cy前同时ip等容量的NS。各组均以sc Cy后观察7 d,记录死亡鼠数,结果实验组的死亡鼠数分别为6, 4, 3, 2和1只,对照组为8, 6, 5, 4和2只。按加权概率单位法<sup>(8)</sup>计算LD<sub>50</sub>,并求剂量减低系数(dose reduction factor, DRF)。结果:实验组Cy的LD<sub>50</sub>为294(285-304)mg/kg,单给Cy的LD<sub>50</sub>为166(144-188)mg/kg,其DRF为1.78。表明DMOC对Cy的LD<sub>50</sub>剂量有显著的提高。

小鼠114只,分为4组,各组♀♂各半, 1) 27只ip DMOC水悬剂40 mg/kg 15 min后sc Cy 500 mg/kg; 2) 27只ip等容量NS后sc同量Cy; 3) 30只与1)同; 4) 30只与2)同,但此2组Cy量为400 mg/kg。药后观察7 d,计算存活率和死亡鼠的平均存活天数。结果各组分别为8/27, 1.1±0.3 d; 1/27, 0.7±0.1 d; 12/30, 2.4±2.0 d; 5/30, 1.4±0.8 d。实验组与对照组的存活率比有显著差异(P<0.05),且能延长死亡鼠的存活时间。本结果与上述大鼠实验结果相似。说明DMOC对Cy所致大小鼠的急性毒性均有良好的解毒效果。

**DMOC对Cy慢性毒性的效果** 本实验根据Cy引起大鼠WBC显著减少的剂量设计,其总量为180 mg/kg,分5次ig,每次为30 mg/kg,首次加倍,间隔7 d以后,间3或4 d

一次。下述3种实验Cy用量及ig法均与此一致，实验结果以月存活率(30d生存鼠数/实验鼠数)、提高率(实验组的月存活率减去对照组月存活率)、死亡鼠的平均存活天数(死亡鼠的总存活天数/死亡鼠数)、WBC及体重变化作为观察指标。现分述于后：

1 预防效果 取Wistar系(F5)大鼠85只，♀♂各半，按轻重顺序随机分为4组，前3组为DMOC预防组，各组于每次ig Cy前10-20 min，分别ig不同量的DMOC，第4组ig Cy前同时ig等量1%Gt。

Tab 1. Effect of ig 6,7-dimethoxycoumarin (DMOC) before every time chronic toxicity of cyclophosphamide (Cy) ig 30 mg/(kg·d) × 5 (first twice).  $\bar{x} \pm SD$ . \* $P > 0.05$ , \*\* $P < 0.05$ , \*\*\* $P < 0.01$  vs 1% gum tragacanth (Gt).

DMOC (mg/kg)	Rats	40-d Survival rate (%)	Survival time of dead rats (d)
1% Gt	29	0	24.1 ± 6.9
50	20	22.8*	30.0 ± 2.2**
100	20	32.8**	26.8 ± 5.7*
200	16	45.3***	27.2 ± 0.9*

从Tab 1可见ig Cy前分别ig不同剂量DMOC均能提高Cy致毒大鼠月存活率及死亡鼠的平均存活天数，且表现出一定的量-效关系。

2 治疗效果 大鼠64只，♀♂兼用，分组方法同上，匀分为2组，于ig Cy末次后10-20 min，实验组ig DMOC 100 mg/(kg·d) × 10 d进行治疗，对照组则ig等量1% Gt，自首次ig Cy起间6 d称体重一次，共5次。结果，DMOC治疗组月存活率6.3%，与对照组比较，未见显著差别，实验组与对照组平均存活天数分别为13 ± 4、10 ± 5，( $P < 0.05$ )，体重亦有增重现象。见Fig 1。

Fig 1表明：当Cy致使大鼠体重降低后，再ig DMOC其体重变化曲线自给药起开始回升，结果提示DMOC对Cy慢性致毒鼠仍有一定的治疗作用。

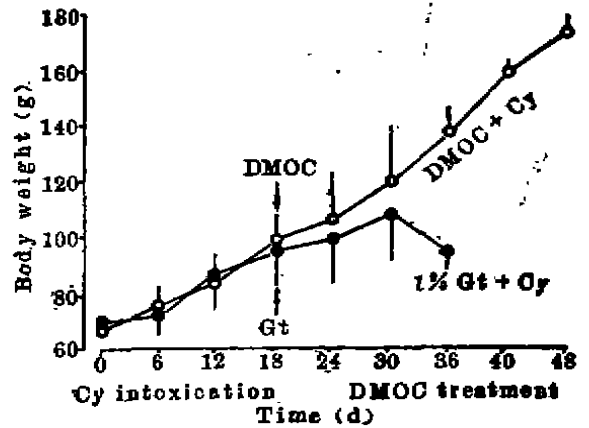


Fig 1. Effect of DMOC on body weight of rats intoxicated by Cy. DMOC ig 100 mg/(kg·d) were given for 10 consecutive days after Cy ig 30 mg/(kg·d) × 5d. Cy were given at different time (1, 7, 10, 14, 18 d), 60 mg/kg at d 1.

3 防治效果 取Wistar系(F5)大鼠66只，体重68 ± 10 g，♀♂兼用，按上述分组法分为2组，1) 实验组，从首次ig Cy前10-20 min及间隔期均ig DMOC 100 mg/(kg·d) × 24 d；2) 对照组连续ig等量1% Gt，Cy的剂量与上两实验相同。自Cy首次起观察40 d，观察指标除间6 d自尾采血计WBC总数，观察WBC变化率外，其余指标与上述实验一致，结果见Tab 2，Fig 2。

Tab 2. The detoxication of chronic toxicity of Cy ig 30 mg/(kg·d) × 5 (first twice) in rats by DMOC ig 100 mg/(kg·d) × 24 d.  $n = 33, \bar{x} \pm SD$ . \* $P > 0.05$ , \*\*\* $P < 0.01$  vs cy.

	Cy + NS	DMOC + Cy
30-d survival rats	3/33	17/33
Survival rate (%)	9.0	51.5***
Survival time of dead rats (d)	19.9 ± 3.8	21.4 ± 1.2*

结果表明，DMOC能提高Cy慢性致毒大鼠的月存活率与存活天数，且对WBC及体重均有显著的保护作用。

以上3种实验结果，说明DMOC对慢性Cy致毒大鼠的解毒作用主要在于预防。

DMOC对Cy致幼年小鼠胸腺重量的影响

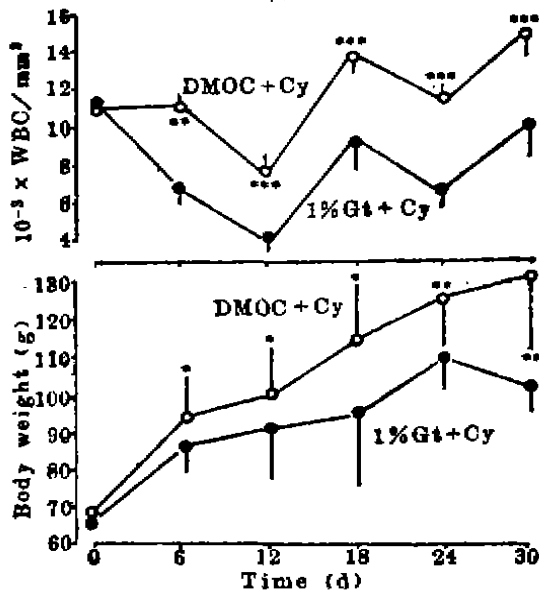


Fig 2. Effect of DMOC on (A) leukocyte number intoxicated by Cy, (B) body weight of rats intoxicated by Cy. DMOC ig 100 mg/(kg·d) × 24 d were given 15 min before Cy ig 30 mg/(kg·d) × 5 d (1, 7, 10, 14, 18 d), Cy 60 mg/kg at d 1,  $n=33$  rats,  $\bar{x} \pm \text{SD}$ . \* $P > 0.05$ , \*\* $P < 0.05$ , \*\*\* $P < 0.01$  vs 1% Gt + Cy.

取  $14 \pm 3$  g 未分群的小鼠 22 窝，每窝按性别、体重分为 4 组。1) ip 或 ig DMOC 15 min 后 sc Cy; 2) ip 或 ig 等量药物介质后 sc Cy; 3) ip 或 ig DMOC; 4) ip 或 ig 等量药物介质。各组 Cy 用量均为  $100 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d}) \times 3 \text{ d}$ ，给药法分别为每日、间日、间 2 日、间 3 日及间 4 日；每批实验均于末次 DMOC 后 24 h 称重、断头剖取胸腺称湿重，以 1 kg 体重表示 (Tab 3)。

5 批实验表明：无论 ip 或 ig DMOC (除第 3 批外) 均可增加 Cy 致毒幼年小鼠的胸腺重量 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。说明 DMOC 对 Cy 所致幼年小鼠的胸腺萎缩有良好的保护效果。对正常小鼠表现出一定的抑制现象，但无显著差异。实验中还观察到 DMOC 对 Cy 鼠或正常鼠仍有增加体重现象，这与文献结果<sup>(2-4)</sup>相符。

#### DMOC 与 Cy 合并治疗肿瘤的疗效观察

Tab 3. Effect of DMOC on the thymus atrophy (g/1 kg body wt) caused by Cy sc 100 mg/(kg·d) × 3 d in young mice ( $14 \pm 3$  g).  $\bar{x} \pm \text{SD}$ . \* $P > 0.05$ , \*\*\* $P < 0.01$  vs Cy, † $P > 0.05$  vs NS or 1% Gt.

Drug	DMOC mg/kg (d)	Cy Route inter- val(d)	Thymus wt (g/kg)
NS	3	ip	7 3.7 ± 0.7
DMOC	40	3 ip	7 3.2 ± 0.9
Cy + NS	3	ip qd	7 1.1 ± 0.2
DMOC + Cy	40	3 ip qd	7 1.3 ± 0.2**
NS	7	ip	10 4.5 ± 1.5
DMOC	80	7 ip	10 3.7 ± 1.0
Cy + NS	7	ip 1	8 0.9 ± 0.2
DMOC + Cy	80	7 ip 1	9 1.3 ± 0.4**
1% Gt	7	ig	10 3.0 ± 0.7
DMOC	112.5	7 ig	10 2.8 ± 0.9†
Cy + 1% Gt	7	ig 2	6 1.0 ± 0.4
DMOC + Cy	112.5	7 ig 2	6 1.3 ± 0.4*
1% Gt	10	ig	10 4.4 ± 1.3
DMOC	225	10 ig	10 4.2 ± 1.5
Cy + 1% Gt	10	ig 3	10 1.5 ± 0.7
DMOC + Cy	225	10 ig 3	10 2.8 ± 0.5
1% Gt	10	ig	5 4.9 ± 1.2
DMOC	112.5	10 ig	5 4.8 ± 0.9
Cy + 1% Gt	10	ig 4	5 1.7 ± 0.4
DMOC + Cy	112.5	10 ig 4	6 2.4 ± 0.6

小鼠 169 只，体重  $18.4 \pm 0.4$  g；大鼠 80 只， $80 \pm 12$  g，均 ♀♂ 兼用。按常规方法<sup>(9)</sup>进行合并治疗实验性肿瘤观察。分别于腋下皮内接种小鼠肉瘤 180 (S 180)、子宫颈癌 (U 14) 及大鼠瓦克癌 256 (W 256)，接种瘤细胞数约 400 万个/0.2 ml，接种后 2 d 进行分组，并开始治疗，分为 1) 合并治疗组，每日 ip DMOC (醇悬剂)  $10-30 \text{ mg}/\text{kg}$ ，15 min 后 sc Cy  $30-60 \text{ mg}/\text{kg}$ ；2) ip DMOC 后 sc NS  $10 \text{ ml}/\text{kg}$ ，3) ip 50% 聚乙二醇 400 后 sc Cy，剂量同 1；4) ip 50% 聚乙二醇 400 后 sc NS；均于接种后 15 d，断头处死，剥取肿瘤，以平均瘤重 (g) 及抑制率表示 (Tab 4)。

结果表明：单用 DMOC 对 S 180, U 14,

Tab 4. Antitumor effects of DMOC ip in combination with Cy sc on S 180, U 14, W 256. DMOC were given 15 min before Cy.  $\bar{x} \pm SD$ . \* $P > 0.05$ , \*\*\* $P < 0.001$  vs NS.

Drug mg/(kg·d) × 3 d	Tumor wt (g)	Inhibition rate (%)
S 180 (n = 30 - 33)		
NS	2.4 ± 0.2	0.0
Cy (60)	0.5 ± 0.0***	80.6
DMOC (10)	1.7 ± 0.1*	26.2
DMOC + Cy (10 + 60)	0.4 ± 0.4***	84.0
U 14 (n = 10 - 12)		
NS	2.6 ± 0.1	0.0
Cy (30)	1.0 ± 0.1***	64.8
DMOC (20)	1.9 ± 0.2*	25.3
DMOC + Cy (20 + 30)	0.7 ± 0.1***	72.0
W 256 (n = 20)		
NS	3.9 ± 2.7	0.0
Cy (30)	0.2 ± 0.0***	99.4
DMOC (30)	2.5 ± 2.7*	35.5
DMOC + Cy (30 + 30)	0.2 ± 0.0***	99.5

W 256 的肿瘤有轻微的抑制作用，无显著差异。Cy 对 3 种肿瘤均有较高的抑制作用，抑制率均在 60% 以上 ( $P$  均  $< 0.01$ )，均有显著的抗癌效果，两药合用对上述 3 种实验性肿瘤的抑制率比单用 Cy 略高，但无统计差异 ( $P > 0.05$ )。说明 DMOC 对 Cy 无拮抗、增效或相加作用。

**DMOC 对 Cy 所致小鼠血浆皮质酮含量的影响** 小鼠 50 只，体重  $18.5 \pm 0.2$  g，♀♂兼用，分组方法同前，分为 3 组。实验分两次进行，DMOC 组为 ig 100 mg/(kg·d) × 6 d，Cy 组 ig 等量 1% Gt，以上两组服药的 d 1 和 d 4，在给药 15 min 后 ig Cy 100 mg/(kg·d) × 2 d，正常对照组连服 6 d 等量 1% Gt + NS，各组均于停药后 24 h 断头取血，采用竞争性蛋白结合法<sup>(10)</sup>测定血浆皮质酮 (Tab 5)。

结果指出：DMOC 对 Cy 引起的皮质酮升高有显著的抑制作用 ( $P < 0.01$ )，与正常组比 ( $P > 0.05$ )。说明 DMOC 有调节 Cy 引起的皮质酮升高的作用。

Tab 5. Effect of DMOC ig 100 mg/(kg·d) × 6 d on plasma corticosterone in mice by Cy ig 100 mg/(kg·d) × 2 d. n = 10,  $\bar{x} \pm SD$ . \*\*\* $P < 0.01$  vs Cy, † $P > 0.05$  vs 1% Gt.

Drug	Corticosterone (μg/L plasma)
1% Gt + Cy	97 ± 70
DMOC + Cy	33 ± 21***
1% Gt + NS	133 ± 19***
1% Gt + Cy	204 ± 80
DMOC + Cy	134 ± 38***

**DMOC 对核酸代谢的影响** 小鼠 36 只，体重  $19.2 \pm 0.2$  g，♀♂兼用，分为 3 组，1) 组 ip DMOC 40 mg/(kg·d) × 6；2) 组 ip 等量 NS，此 2 组开始两天均 ip 后 15 min sc Cy 50 mg/(kg·d) × 2；3) 组 ip NS × 6；各组于末次 ip 前 12 h 禁食，药后 15 min sc [<sup>3</sup>H]TdR 18 Bq/kg，2 h 后剖取定量骨髓、脾组织，按核素法<sup>(11)</sup>提取 DNA，用二苯胺显色法测定 DNA 含量、液闪仪测 DNA 参入放射强度 (Tab 6)。

Tab 6. Effect of DMOC ip 40 mg/(kg·d) × 6 d on DNA metabolism of marrow and spleen in mice by Cy sc 50 mg/(kg·d) × 2 d. n = 11-12,  $\bar{x} \pm SD$ . \* $P > 0.05$ , \*\*\* $P < 0.01$  vs NS + Cy, ††† $P < 0.01$  vs NS.

Drug	Weight of DNA (μg/mg)	Incorporation DNA (cpm/mg)
Bone marrow		
NS	24.0 ± 4.5	44 660 ± 197
NS + Cy	8.9 ± 2.2†††	12 550 ± 91†††
DMOC + Cy	10.4 ± 3.4*	14 230 ± 250***
Spleen		
NS	38.0 ± 2.0	39 897 ± 1 285
NS + Cy	22.0 ± 5.0†††	11 765 ± 3 257†††
DMOC + Cy	23.0 ± 4.0*	18 376 ± 4 228***

结果表明：DMOC 能提高 Cy 损伤小鼠骨髓、脾中 DNA 的参入率 ( $P < 0.001$ )，对 DNA 化学量也略高于 Cy 损伤小鼠。

另取小鼠 40 只，分为 4 组，♀♂兼用，1)，2) 组与上一实验相同，3)，4) 组分别为

DMOC, 正常对照组, 本实验的给药途径、疗程及实验方法与 DNA 测定法相同, 各组于解剖前 2 h sc [ $^3\text{H}$ ] UR 18MBq/kg, 取定量肝和整体脾, 提取 RNA (方法同 DNA) 用二羟基甲苯显色法测 RNA 的化学量, 液闪仪测定 RNA 参入放射强度 (Tab 7)。

Tab 7. Effect of DMOC on the RNA metabolism of liver and spleen in mice by Cy.  $n=10$ ,  $\bar{x}\pm\text{SD}$ . \*\* $P<0.05$ , \*\*\* $P<0.01$  vs Cy.

Drug	Weight (mg)	Weight of RNA ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ )	Incorporation (cpm/mg)
Spleen			
NS	95.0 $\pm$ 6.3 <sup>***</sup>	10.9 $\pm$ 0.5 <sup>**</sup>	1627 $\pm$ 151 <sup>***</sup>
DMOC	90.0 $\pm$ 9.5 <sup>***</sup>	11.5 $\pm$ 0.9 <sup>**</sup>	1519 $\pm$ 190 <sup>***</sup>
Cy	27.0 $\pm$ 6.3	7.9 $\pm$ 1.6	1181 $\pm$ 224
DMOC+Cy	37.0 $\pm$ 7.0 <sup>***</sup>	10.7 $\pm$ 0.6 <sup>**</sup>	1593 $\pm$ 265 <sup>***</sup>
Liver			
NS		10.3 $\pm$ 0.9 <sup>**</sup>	2445 $\pm$ 395 <sup>***</sup>
DMOC		10.9 $\pm$ 1.2 <sup>***</sup>	1922 $\pm$ 477 <sup>***</sup>
Cy		7.8 $\pm$ 1.5	1185 $\pm$ 120
DMOC+Cy		10.8 $\pm$ 0.9 <sup>***</sup>	1723 $\pm$ 161 <sup>***</sup>

结果指出: DMOC 对 Cy 损伤小鼠的脾重及脾、肝中的 RNA 含量及参入率均较 Cy 组有显著升高, 但 DMOC 与正常鼠的脾、肝组织中的上述各项指标比无显著差异。

**DMOC 对 CFU-s<sup>(12)</sup> 的影响** 取 C57BL 小鼠 57 只, 体重 17.4 $\pm$ 1.2 g, 分为 4 组, 前 3 组每组 15 只, 各取 3 只, 每日分别 ip NS 后 15 min sc Cy 200 mg/(kg·d) + Cy (量同前); ip 及 sc 均为 NS, 给药 3 d 作为供体鼠, 余 48 只鼠均以  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$  线照射 8 GY, 其中 36 只, 作为受体鼠, 照后 2 h 分别取供体鼠各 2 只, 每只侧取股骨 1 根, 用 1640 培养液 10 ml, 冲取骨髓, 制成单细胞悬液, 吸 0.2 ml 由尾 iv 输给每只受体鼠, 每组输 12 只; 第 4 组只照射不输细胞悬液, 于输后 d9 剖取脾脏, 用 Bouin 氏液固定, 4 h 后计数 CFU-s, 结果各组脾集

落数分别为 1.5 $\pm$ 0.2、6.3 $\pm$ 3、11 $\pm$ 0.4、0 个, 表明 DMOC 对 Cy 引起的脾集落减少有显著的提高, 其提高率为 4.2 倍, 提示本品对 Cy 损伤小鼠的造血功能有良好的保护效果, 与文献(2)结果相符。

## DISCUSSION

实验结果表明 sc Cy 前 15 min ip DMOC 可使 Cy 的 LD<sub>50</sub> 剂量提高 1.78 倍, 对 sc 500, 400 mg/kg Cy 小鼠 7 d 存活率亦有显著提高。ig DMOC 对 Cy 引起大鼠慢性中毒有显著的预防、防治效果, 当 Cy 引起致死综合症后再 ig DMOC 进行治疗, 可延长死亡鼠的存活天数, 表明 DMOC 仍有一定的治疗作用。从防、防治与治疗结果比, 其解毒作用主要在于预防。DMOC 对 Cy 所致幼年小鼠的胸腺萎缩与重量减轻有显著的提高; 对 Cy 幼年小鼠、大鼠急性、慢性致毒所引起的体重、WBC、CFU-s 下降均有显著的保护作用, 并能调节 Cy 小鼠的血浆皮质酮和核酸代谢, 使之恢复到正常, 均充分证明 DMOC 能缓解 Cy 的毒性, 且与 Cy 合并治疗动物移植性肿瘤不影响其抗癌效果。这与临床观察 DMOC 用于肿瘤患者, 具有良好的解除辐射反应而对放疗的近期疗效未见影响的结果(待发表)相符, 故认为本结果可为 Cy 合并用于肿瘤化疗提供临床依据。

核酸的合成是肝、脾、骨髓损伤后再生的物质基础, 以 [ $^3\text{H}$ ]TdR、[ $^3\text{H}$ ]UR 前体参入实验可以作为了解损伤组织修复程度提供客观指标。本实验证明 DMOC 提高 Cy 小鼠的 CFU-s、促进 [ $^3\text{H}$ ]TdR、[ $^3\text{H}$ ]UR 前体参入骨髓、脾或肝中的 DNA、RNA, 且能增加 Cy 损伤小鼠骨髓、脾或肝的含量。可以说明 DMOC 有提高造血功能和增强 Cy 小鼠的核酸合成代谢作用, 从而表现出对 Cy 致毒动物的解毒作用。

**ACKNOWLEDGMENTS** 核酸测定有宋烈昌、刘杰、胡菊英等同志参加。实验工作先后得到何光星、肖进、郭敏、刘泽忠、郭友林及第三军医大学卫生防

疫系的同志帮助。本文英文摘要经重庆医科大学药理教研室郑明祺教授、本所罗泽渊、齐尚斌副研究员审阅。

#### REFERENCES

- 1 Sera SC, Shibuye CZ. Esculetin dimethyl, a constituent of the fruit of *Artemisia capillaris*. *J Agr Chem Soc Jpn* 1930; 6 : 600
- 2 Wan YD, He GX, Zang QZ, Liu HM. Studies on radioprotective action of 6,7-dimethoxycoumarin. *Chin J Radiol Med Prot* 1988; 8 : 94
- 3 Wan YD, Liu JZ, Xu JH. Studies on preventive effect of 6,7-dimethoxycoumarin for rats subjected to whole-body single  $\gamma$ -irradiation. *Nucl Tech* 1989; 12 : 121
- 4 Wan YD, Xu JH. The detoxication of mechlorethamine hydrochloride by 6,7-dimethoxycoumarin. *Chin J Cancer* 1988; 7 : 91
- 5 Wan YD, He GX, Hu JY. Antipyretic action of 6,7-dimethoxycoumarin, a constituent of *Artemisia capillaris*. *Chin Pharm Bull* 1987; 22 : 590
- 6 万尧德、何光星. 茵陈素的中枢抑制作用. *中成药研究* 1987; (9) : 45
- 7 山原健二、松田久司、沢田德之助、藤村 一、壬生寛之. 茵陈蒿および coumarin 誘導体の生理活性, 特に镇痛および 抗炎症作用について. *漢方研究* 1980; 107 : 411
- 8 Finney DJ. *Probit analysis*. 2nd ed. London: Cambridge Univ Press, 1952 : 236-45
- 9 Hsu B, Chang SY, Cheng JT, et al. Studies on the sensitivity of several tumour models in screen of anticancer agents. *Kexue Tongbao* 1975; 20 : 242
- 10 Camerone EHD, Scarisbrick JJ. The determination of corticosterone concentration in rat plasma by competitive protein binding analysis. *J Steroid Biochem* 1973; 4 : 577
- 11 Schneider WC. Phosphorus compounds in animal tissues III. A comparison of methods for the estimation of nucleic acids. *J Biol Chem* 1964; 164 : 747
- 12 Till JE, McCulloch EA. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells. *Radiat Res* 1961; 14 : 213

中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1990 Jan, 11 (1) : 85-88

### 米氏消除型总体药物动力学程序

吕 明、周怀梧、宋继芬 (浙江医科大学医学生物数学教研室, 杭州 310006, 中国)

#### Population kinetic program for Michaelis-Menten elimination

LÜ Ming, ZHOU Huai-Wu, SONG Ji-Feng<sup>1</sup>  
(Division of Biomathematics, Zhejiang Medical University, Hangzhou 310006, China)

**ABSTRACT** The microcomputer program, PKPME (population kinetic program for Michaelis-Menten elimination), is presented to estimating population pharmacokinetic parameters of drug obeying Michaelis-Menten kinetics and predicting individual pharmacokinetic parameters. A data set consisting of 69 steady-state phenytoin concentration-dosage pairs from 44 out-patients was analyzed with the present program. Five population

kinetic parameters and their standard deviations were given by PKPME. The capability predicting individual phenytoin dosage was assessed by the retrospective analysis of data of 44 patients and the prospective analysis of 15 patients. A good correlation existed between predicting dose and actual dose. Population correlation coefficient was equal to 0.99 at  $P=0.05$ .

**KEY WORDS** pharmacokinetics, software, phenytoin

**摘要** PKPME是米氏消除型总体药物动力学微机程序。可用于估计总体药动学参数和预测个体药动学参数。分析了44位门诊癫痫病人69对苯妥英稳态浓度-剂量数据, 得出苯妥英总体药动学参数及其估计的标准差。对PKPME预测个体苯妥英剂量的能力分别作了44位病人的回顾性检验和15位新病人的前瞻性检验, 取得满意结果, 总体  $r=0.99$ 。

Received 1988 Oct 10 Accepted 1989 Apr 5

<sup>1</sup> The Second Affiliated Hospital, Zhejiang Medical University, Hangzhou 310009, China