

REFERENCES

- 1 Yao TR, Chen ZN. Chemical investigation of Chinese medical herbs, Bao Gong Teng I. The isolation and preliminary study on a new myotic constituent Bao Gong Teng A. *Acta Pharm Sin* 1979; 14 : 731
- 2 Sun C, Yu AY, Wang LJ, Feng JM, Cui YY. Comparison of the parasympathomimetic effects between natural and synthetic Bao Gong Teng A. *Acta Acad Med Second Shanghai* 1986; 6 : 40
- 3 Shan DF, Zhang F, Chen M, Yu AY, Effect of betaine on the electroencephalogram of same rabbits determined with EEG integration. *J Shihezi Med Coll* 1988; 10 : 149
- 4 Zhang SS, Zhu TJ, Zhang DS, Chen XY. Effects of cerebral GABA level on learning and memory. *Acta Pharmacol Sin* 1989; 10 : 10
- 5 Yamamura HI, Snyder SH. Muscarinic cholinergic binding in rat brain. *Proc Nat Acad Sci USA* 1974; 71 : 1725
- 6 Chen HZ, Gu PK, Zhang L, Jin ZJ, Chen WZ. Effects of guan-fu base A on fast response action potentials of papillary muscles of guinea pigs. *Acta Pharmacol Sin* 1989; 10 : 339
- 7 Feng JM, Wang LJ, Cui YY, Yu AY, Sun C. A new method for the study of drugs affecting the pupils - rabbit isolated iris method. *Acta Acad Med Second Shanghai* 1985; 5 : 105
- 8 Yu AY, Jin ZJ, Jin GZ. The competitive binding assay of Bao Gong Teng A and [<sup>3</sup>H] QNB on the M-cholinoceptor. *Chin J Nucl Med* 1983; 3 : 36
- 9 Drachman DA, Leavitt J. Human memory and the cholinergic system: A relationship to aging? *Arch Neurol* 1974; 30 : 113
- 10 Chassaing C, Dureng G, Boissat J, Duchene-Marullaz P. Pharmacological evidence for cardiac muscarinic receptor subtypes. *Life Sci* 1984; 35 : 1739
- 11 Eglen RM, Strachan AC, Whiting RL. Action of physostigmine on inotropic and chronotropic selectivity of muscarinic agonists. *Br J Pharmacol* 1985; 85 : 213p
- 12 Watson M, Roeske WR, Yamamura HI. [<sup>3</sup>H]Pirenzepine and (-)-[<sup>3</sup>H]quinuclidinyl benzilate binding to rat cerebral cardiac muscarinic cholinergic sites. II. Characterization and regulation of antagonist binding to putative muscarinic subtypes. *J Pharmacol Exp Ther* 1986; 237 : 419
- 13 Bevan P. [<sup>3</sup>H]Oxotremorine-M binding to membranes prepared from rat brain and heart: Evidence for subtypes of muscarinic receptors. *Eur J Pharmacol* 1984; 101 : 101
- 14 Doods HN. *Characterization and classification of muscarinic receptors and their subtypes*. Amsterdam, RODOPI: University of Amsterdam, 1987, 65 pp. PhD dissertation

中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1990 Sep; 11 (5) : 400-406

模糊聚类法分析头孢菌素结构及其免疫交叉反应的关系

胡昌勤、金少鸿、孙学兰、任美端 (中国药品生物制品检定所, 北京 100050, 中国)

**Fuzzy cluster for analysis of the relationship between the structure of cephalosporins and immune cross-reaction**

HU Chang-Qin, JIN Shao-Hong, SUN Xue-Lan, REN Mei-Duan  
(National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products, Beijing 100050, China)

**ABSTRACT** Six parameters (molecular negentropy, acidic group number, basic group number, proton donor group number, proton acceptor group number, and a ratio of C atomic group number to total atomic group number) for characterizing the structure of an antibody combining site in a R<sub>1</sub> chain of cephalosporins were selected. Although 12 parameters characterized the site A and site B in a R<sub>1</sub> chain were used in fuzzy cluster, Fischer weighting ratio (Fi) indicated that only 5 parameters, 4 of them characterized the structure of site A, play an important part in the cluster. Therefore it was speculated

Received 1990 Jan 19 Accepted 1990 Jun 28

that the site A was the major combining site in the antigen-antibody interaction.

According to the similarity of the  $R_1$  chains, cephalosporins could be clustered into 4 groups among which less cross-reaction took place. Using the "relative Hamming distance" of the  $R_1$  chains for description of their similarity, we found that the intensity of the cross-reaction assayed by immune tests had a close correlation with the "relative Hamming distance", so the distance was used for prediction of the intensity of the cross-reaction of cephalosporins.

**KEY WORDS** cephalosporins; allergy and immunology; antigens; structure-activity relationship; mathematics

**摘要** 用分子负熵、酸性基团数、碱性基团数、质子供体数、质子受体数和 C 原子数 / 总原子数 6 个参数表征头孢菌素  $R_1$  侧链中抗体结合位点的结构特征。不同结构的头孢菌素按  $R_1$  侧链的相似性由“模糊聚类”法被分为不同的类群; 不同类群间的头孢菌素的免疫交叉反应较弱。头孢菌素间  $R_1$  侧链的相似性由“相对 Hamming 距离”表示; 经和间接血凝抑制实验及 ELISA 实验比较, 发现  $R_1$  侧链间的“相对 Hamming 距离”和头孢菌素免疫交叉反应的强弱呈良好相关, 据此可以预测头孢菌素间免疫交叉反应的强弱。

**关键词** 头孢菌素; 变态反应与免疫学; 抗原; 结构-活性关系; 数学

头孢菌素 (cephalosporins) 过敏原的主要抗原决定簇主要由其 7 位  $R_1$  侧链形成<sup>(1)</sup>。第 3 代头孢菌素的  $R_1$  侧链含有两个抗体结合位点 (未发表资料),  $R_1$  侧链间的相似程度决定了头孢菌素间交叉过敏反应的强弱。但有关  $R_1$  侧链结构与免疫交叉反应的关系及利用  $R_1$  侧链的相似性预测免疫交叉反应强弱的研究还未见报道。本文选用适当参数描述  $R_1$  侧链抗体结合位点的结构; 利用模糊数学 (fuzzy mathematics) 的原理及方法, 对  $R_1$  侧链结构的相似性进行比较; 用免疫学试验做对照, 探讨  $R_1$  侧链结构和头孢菌素免疫交叉反应的关系, 进而预测头孢菌素间免疫交叉反应强弱。

**MATERIALS AND METHODS**

cephalexin monohydrate, cefadroxil

monohydrate (意大利 DOBFAR 公司); cephadrine, cefazolin sodium, cefoperazone sodium (意大利 ACS 公司); cefuroxime sodium, ceftazidime sodium, cephalothin sodium, cephaloridine hydrated (英国 Glaxo 公司); ceftriaxone sodium (瑞士 Roche 公司); cefotaxime sodium (西德 Hoechst AG 公司); cefmenoxime hemihydrochloride (日本武田药品工业株式会社); cefamandole sodium (上海第三制药厂)。牛血清白蛋白 (BSA, 北京红星生物化学制品厂); 卵清蛋白 (OA, SERVA 公司); 羊抗兔 IgG 过氧化物酶结合物 (卫生部北京生物制品研究所); 其它试剂均为国产 AR 级试剂。

**头孢菌素抗原决定簇相似性的数学分析**

**1 结构特征参数的选择** 第 3 代头孢菌素抗原决定簇中的两个抗体结合位点如 Fig 1 所示。

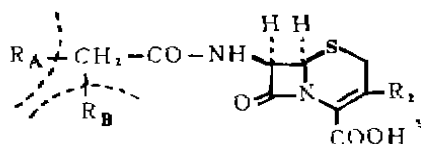
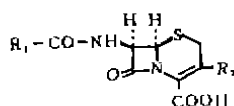


Fig 1. Antibody combining sites in antigenic determinants of cephalosporins.  $R_A$ : site A.  $R_B$ : site B.

每个抗体结合位点由分子负熵 (molecular negentropy)、酸性基团数、碱性基团数、质子供体数、质子受体数和 C 原子数 / 总原子数 6 个参数描述其结构特征; 分子负熵的计算方法同文献(2)。本文涉及的头孢菌素的结构及抗原决定簇抗体结合位点的结构特征参数分别见 Fig 2 和 Tab 1。

**2 模糊聚类分析<sup>(3)</sup>** 诸头孢菌素的抗原决定簇构成论域 U; 描述抗原决定簇中两个抗体结合位点的 12 个参数分别先行极值标准化 (range scaling); 再由“指数相似系数法”<sup>(4)</sup> 建立模糊相似矩阵 R; 经改造成模糊等价矩阵后,



No.	Drug	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
1	Cephalexin		-CH <sub>3</sub>
2	Cefadroxil		-CH <sub>3</sub>
3	Cephradine		-CH <sub>3</sub>
4	Cefamandole		-CH <sub>2</sub> S-
5	Cefoperazon		-CH <sub>2</sub> S-
6	Cefmenoxim		-CH <sub>2</sub> S-
7	Ceftriaxone		
8	Ceftaxime		-CH <sub>2</sub> -OCOCH <sub>3</sub>
9	Ceftazidime		-CH <sub>2</sub> N <sup>+</sup>
10	Cefuroxime		-CH <sub>2</sub> -OCONH <sub>2</sub>
11	Cephalothin		-CH <sub>2</sub> -OCOCH <sub>3</sub>
12	Cephaloridine		-CH <sub>2</sub> N <sup>+</sup>
13	Cefazolin		-CH <sub>2</sub> S-

Fig 2. Structures of cephalosporins tested.

Tab 1. Structural parameters of antibody combining site in antigenic determinant of R<sub>1</sub> chains of cephalosporins.

Cephalosporine	Parameters of site A						Parameters of site B					
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
Cephalexin	9.05	0	0	0	0	0.545	0.83	0	1	1	0	0
Cefadroxil	10.54	1	0	1	0	0.500	0.83	0	1	1	0	0
Cephadrine	13.28	0	0	0	0	0.462	0.83	0	1	1	0	0
Cefamandole	10.54	0	0	0	0	0.545	0.60	0	0	1	0	0
Cefoperazone	10.54	1	0	1	0	0.500	28.08	0	3	1	5	0.304
Cefmenoxime	7.99	0	2	1	2	0.333	3.24	0	1	0	2	0.167
Ceftriaxone	7.99	0	2	1	2	0.333	3.24	0	1	0	2	0.167
Cefotaxime	7.99	0	2	1	2	0.333	3.24	0	1	0	2	0.167
Cefuroxime	7.22	0	0	0	1	0.125	3.24	0	1	0	2	0.167
Ceftazidime	7.99	0	2	1	2	0.333	14.18	1	1	1	3	0.267
Cephalothin	7.22	0	0	0	1	0.500	0	0	0	0	0	0
Cephaloridine	7.22	0	0	0	1	0.500	0	0	0	0	0	0
Cefazolin	4.67	0	3	0	4	0.167	0	0	0	0	0	0

1) Molecular neutrality; 2) Acidic group number; 3) Basic group number; 4) Proton donor group number; 5) Proton acceptor group number; 6) Ratio of carbonic atomic group number to total atomic group number.

逐步取λ水平聚类.整个过程用 BASIC 语言在 IBM-PC 计算机中进行.

3 抗原决定簇间相似性的描述 结构不同的两个头孢菌素 R<sub>1</sub> 侧链抗原决定簇间的相似性由其抗体结合位点的结构差异所决定.描述头孢菌素抗体结合位点结构的诸参数经极值标准化后, 计算二组参数间的“相对 Hamming 距离”<sup>(5)</sup>;“相对 Hamming 距离”越短, 两头孢菌素 R<sub>1</sub> 侧链抗原决定簇间越相似.

4 不同类群抗原决定簇间的结构差异分析 利用 Fischer 权重因子(weighting)评价诸参数的重要性.计算不同类群抗原决定簇间参数的 Fischer 比值 (Fi)<sup>(6)</sup>;选择 Fi 较大的参数表征不同类群抗原决定簇间的结构差异.

#### 头孢菌素抗原决定簇相似性的免疫学分析

1 头孢菌素抗血清的制备 合成 cefotaxime (CTX) 和 BSA 的结合物, 制备兔抗 CTX-BSA 抗血清<sup>(7)</sup>, cefoperazone (CPZ) 抗血清的制备方法与 CTX 抗血清相同.抗血清冷冻干燥后于 -20℃ 保存备用.

2 间接血凝抑制试验 碱性条件下分别用 CTX 和 CPZ 致敏兔红细胞并制备阴性对照血球<sup>(7)</sup>, 洗涤后均配成 2% (vol/vol) 的血

球悬液; 不同结构的头孢菌素分别配成不同浓度的溶液作为抑制物; 抗血清倍比稀释, 100 μl 血清中加入 100 μl 抑制物和 200 μl 致敏血球(或对照血球)悬液, 混匀, 37℃ 保温 2 h 后观察凝集结果.比较不同结构的头孢菌素分别对抗 CTX 抗体 - CTX 致敏血球和抗 CPZ 抗体 - CPZ 致敏血球相互作用的抑制情况.

3 酶联免疫吸附法 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 在碱性包被液中同时加入卵清蛋白 10 μl/ml 和头孢菌素 100 mg/ml, 96 孔酶标板中加入包被液 160 μl/孔, 4℃ 放置 20 h, 使得头孢菌素和 OA 的结合及头孢菌素 - 卵清蛋白结合物的包被同时进行. ELISA 试验的详细过程参见文献<sup>(8)</sup>.诸头孢菌素血清 5 倍比稀释, 测定不同血清稀释度和包被抗原的作用强度.以抗血清的稀释倍数 (X) 为横坐标, A<sub>492</sub>(抗原 - 抗体反应强度指标) (Y) 为纵坐标进行回归分析,  $\hat{Y} = a + b \log X$ . 回归系数 (regression coefficient) b 主要和抗原 - 抗体相互作用的亲和力 (affinity) 有关<sup>(8)</sup>.比较相同抗血清和不同包被头孢菌素作用的 b 值, b 值的绝对值越大, 抗体对包被抗原的亲和力越强.

RESULTS

数学分析 13种头孢菌素按其 R<sub>1</sub> 侧链抗原决定簇的相似性可分为4类(Fig 3). I类样本包括 cephadrine, cephalixin, cefadroxil, cefamandole, cefoperazon 5种头孢菌素; II类样本包括 cefotaxime, ceftriaxone, cefmenoxime, cefuroxime, ceftazidime 5种头孢菌素; III类样本包括 cephalothin, cephaloridine 2种头孢菌素; IV类样本仅含 cefazolin.

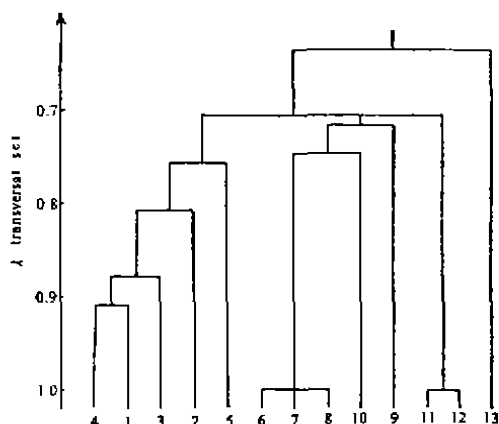


Fig 3. The dendrogram of similarity of antibody combining site in antigenic determinants of R<sub>1</sub> chains of cephalosporins obtained by the fuzzy cluster. The structures of cephalosporins were same as the Fig 2.

I类样本和II类样本间诸参数的 F<sub>i</sub> 见 Tab 2. 两类样本间的重要差别表现在位点 A 的质子受体数、C 原子数 / 总原子数、分子负熵、碱性基团数和位点 B 的质子供体数 5 个参数上. 由于上述的 5 个参数中 4 个与位点 A 有关, 故 I 类样本和 II 类样本抗原决定簇结构的差异主要表现为位点 A 结构的差异. 即 I 类样本的位点 A 结构均含有极性较弱的苯环结构; II 类样本的位点 A 结构为极性芳香环结构.

由于 III 类、IV 类样本数量较少, 故略去

Tab 2. Fischer weighting ratio of structural parameters of cephalosporins between the sample of group I and the sample of group II.

Parameter *	Fischer weighting ratio	
	Site A	Site B
1	3.529	2.185 × 10 <sup>-3</sup>
2	0.533	0.200
3	3.200	3.333 × 10 <sup>-2</sup>
4	0.320	3.200
5	16.200	0.277
6	4.849	0.777

\* The same as Tab 1.

和它们的比较.

不同头孢菌素抗原决定簇间的差异由“相对 Hamming 距离”表示(Tab 3). 同类样本抗原决定簇间的差异较小; I 类样本和 II 类样本抗原决定簇间的差异比较大; III 类样本和 I、II 类样本抗原决定簇间的差异相似.

免疫学分析

1 间接血凝抑制试验 不同结构的头孢菌素做为抑制半抗原, 对 anti-CTX 抗体和 anti-CPZ 抗体的抑制作用见 Tab 4. II 类样本中 cefotaxime, ceftriaxone, cefmenoxime 对 anti-CTX 抗体的抑制作用最强; cefuroxime 次之; ceftazidime 第三. I 类样本中 cefoperazone 对 anti-CPZ 抗体的抑制作用最强; cefamandole 次之; cephradine 第三. III 类样本对 anti-CTX 抗体和 anti-CPZ 抗体的抑制作用均较弱; I 类样本和 II 类样本间的交叉抑制作用亦较弱.

2 ELISA 试验 anti-CTX 抗体和 anti-CPZ 抗体分别和不同包被抗原作用, 抗体稀释倍数 -A<sub>492</sub> 关系回归方程斜率 (b) 的比较见 Tab 5. 不同结构的头孢菌素和 anti-CTX 的亲合力强弱顺序为 cefotaxime, ceftriaxone, cefmenoxime, cefuroxime, ceftazidime, cefazolin, cefoperazone; anti-CPZ 抗体和 cefoperazone 的亲合力最强, 和其它类样本的亲合力差别较小.

Tab 3. "Relative Hamming distance" between the structures of R<sub>1</sub> chain of cephalosporins.

No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	0.000	0.190	0.057	0.043	0.493	0.402	0.402	0.402	0.479	0.291	0.161	0.161	0.398
2		0.000	0.201	0.204	0.303	0.408	0.408	0.408	0.485	0.464	0.333	0.333	0.570
3			0.000	0.072	0.504	0.427	0.427	0.427	0.503	0.316	0.201	0.201	0.422
4				0.000	0.507	0.445	0.445	0.445	0.522	0.334	0.147	0.147	0.384
5					0.000	0.539	0.539	0.539	0.462	0.594	0.636	0.636	0.873
6						0.000	0.000	0.000	0.243	0.209	0.317	0.317	0.334
7							0.000	0.000	0.243	0.209	0.317	0.317	0.334
8								0.000	0.243	0.209	0.317	0.317	0.334
9									0.000	0.452	0.560	0.560	0.578
10										0.000	0.191	0.191	0.295
11											0.900	0.000	0.237
12												0.000	0.237
13													0.000

\*The structure of cephalosporins were the same as Fig 2.

Tab 4. Titers of the serum in passive hemagglutination inhibition.

Inhibitor	Concentrations of inhibitor (μg / well)				
	1000	100	10	1	0
<b>Anti-cefotaxime serum</b>					
Cefotaxime	0	0	1/2	1/16	1/64
Ceftriaxone	0	0	1/2	1/8	1/64
Cefmenoxime	0	0	1/2	1/8	1/64
Cefuroxime	1/8	1/16	1/32	1/32	1/64
Ceftazidime	1/16	1/32	1/32	1/64	1/64
Cephalothin	1/16	1/16	1/64	1/64	1/64
Cephaloridine	1/16	1/32	1/64	1/64	1/64
Cefamandole	1/8	1/32	1/64	1/64	1/64
Cephradine	1/16	1/32	1/64	1/64	1/64
Cephalexin	1/16	1/32	1/64	1/64	1/64
Cefadroxil	1/16	1/32	1/64	1/64	1/64
Cefoperazone	1/64	1/64	1/64	1/64	1/64
Cefazolin	1/16	1/32	1/64	1/64	1/64
<b>Anti-cefoperazone serum</b>					
Cefoperazone	0	0	1/8	1/64	1/256
Cefamandole	1/2	1/4	1/64	1/256	1/256
Cephradine	1/2	1/64	1/256	1/256	1/256
Cephalothin	0	1/8	1/256	1/256	1/256
Cefmenoxime	1/8	1/64	1/128	1/256	1/256
Ceftriaxone	1/8	1/128	1/256	1/256	1/256

DISCUSSION

R<sub>1</sub> 侧链结构不同的头孢菌素由模糊聚类法可被分为不同的类群。不同类群间头孢菌

Tab 5. Relationship between dilution of antibody (X) and intensity of Ag-Ab interaction (Y) in enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)\*

Coated Ag	Anti-CTX Ab		Anti-CPZ Ab	
	b	r	b	r
Ceftriaxone	-0.0525	0.9993	-0.0405	0.9979
Cefotaxime	-0.0540	0.9820	-0.0375	0.9920
Cefmenoxime	-0.0551	0.9909	-0.0369	0.9913
Ceftazidime	-0.0365	0.9697	-0.0369	0.9908
Cefuroxime	-0.0441	0.9692	-0.0383	0.9921
Cefoperazone	-0.0365	0.9810	-0.0440	0.9999
Cefazolin	-0.0345	0.9983	-0.0385	0.9707

\*  $\hat{Y} = a + b \log X$ . b, regression coefficient. r, correlation coefficient.

素的免疫交叉反应较弱,且 R<sub>1</sub> 侧链间的“相对 Hamming 距离”和头孢菌素的免疫交叉反应呈良好负相关。这和我们利用豚鼠被动皮肤过敏 (PCA) 试验发现 ceftriaxone, cefuroxime, ceftazidime 中高分子杂质均可不同程度的和 anti-CTX 抗体发生交叉过敏反应,但 cefoperazone 中高分子杂质却不能引发该 PCA 反应,而只能和 anti-CPZ 抗体反应(未发表资料)的结果相一致。提示尽量选用不同类群“相对 Hamming 距离”差异较大的头孢菌素可以减小交叉过敏反应的发生。据此指导临床用药。

选择结构参数是本文之关键. Kier 曾以分子负熵为参数描述不同醇类的结构差异和其对酯酶等的竞争抑制关系<sup>(2)</sup>, 发现分子负熵可较好的反应同系物间分子结构的差异. 但我们仅用头孢菌素 R<sub>1</sub> 侧链的分子负熵来研究头孢菌素免疫交叉反应时, 发现效果并不理想. 故我们选用酸性基团数和碱性基团数描述离子键的差异; 质子供体数和质子受体数描述氢键的差异; C 原子数 / 总原子数代表疏水作用的强弱; 分子负熵表征分子空间位阻的差异. 用上述的 6 个参数综合描述一个抗体结合位点的结构特征, 用模糊聚类法综合二个抗体结合位点的情况加以分类, 取得了较好的结果.

模糊聚类分析中相似关系矩阵的情况直接影响着聚类的结果. 本文中我们曾试用“欧式距离法”<sup>(3)</sup>、“数量积法”<sup>(3)</sup>建立相似关系矩阵, 但聚类分析结果均不如“指数相似系数法”合理.

13 种头孢菌素 R<sub>1</sub> 侧链的抗原决定簇主要集中在第 I、第 II 类群中, 由于第 I、第 II 类群抗原决定簇结构的差异主要为 A 位点不同, 提示 A 位点是抗体结合的主要位点, 而其它位点仅为辅助结合位点. 这对于认识头孢菌素抗体抗原结合部位的结构及头孢菌素交叉过敏反应的机制有着重要的意义.

药物分子的构效关系对新药研究有重要的指导意义. 本文建立的数学模型能否用于其它构效关系的研究有待于进一步的探讨.

REFERENCES

- 1 Dewdney JM. Immunology of the antibiotics. In: Sela M, ed. *The antigens*; vol 4. NY; Academic Press, 1977: 73-245
- 2 Kier LB. Use of molecular negentropy to encode structure governing biological activity. *J Pharm Sci* 1980; 69: 807
- 3 贺仲雄. 模糊聚类分析. 见: 贺仲雄, 编. 模糊数学及其应用. 天津: 天津科技出版社, 1983: 152-85
- 4 葛芮林. 模糊子集模糊关系模糊映射. 北京: 北京师范大学出版社, 1985: 72-3
- 5 贺仲雄. 模糊性及其度量. 见: 贺仲雄, 编. 模糊数学及其应用. 天津: 天津科技出版社, 1983: 128-33
- 6 陈念贻. 化学模式识别. 见: 陈念贻, 许志宏, 刘洪霖, 徐梓, 王乐珊, 著. 计算化学及其应用. 上海: 上海科技出版社, 1987: 12-5
- 7 Jin SH, Jing J, Zheng CL. Studies on the relation between the high molecular weight impurities in cefotaxime and the allergic reaction. I. Isolation and immunological studies on high molecular weight impurities. *Chin J Antibiot* 1986; 11: 409
- 8 Hu CQ, Zhao JX, Jin SH. ELISA test for analysis of the specificity of antigen combining region of antistreptomycin antibodies in serum. *Prog Biochem Biophys* 1989; 16: 449

中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1990 Sep; 11 (5): 406-411

[<sup>3</sup>H]羟甲芬太尼在大鼠的药物动力学<sup>1</sup>

赵国民、周红宇<sup>2</sup>、郑维君、金文桥、池志强 (中国科学院上海药物研究所, 上海 200031, 中国)

Pharmacokinetics of [<sup>3</sup>H]ohmefentanyl in rats<sup>1</sup>

ZHAO Guo-Min, ZHOU Hong-Yu<sup>2</sup>, ZHENG Wei-Jun, JIN Wen-Qiao, CHI Zhi-Qiang

Received 1989 Sep 1 Accepted 1990 Jul 3

<sup>1</sup> Project supported by the fund for new drug research from the State Pharmaceutical Administration.

<sup>2</sup> Now in the Department of Pharmacology, Wenzhou Medical college, Wenzhou 225000, China

(Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

ABSTRACT Ohmefentanyl (OMF) is a new potent analgesic derived from fentanyl. The pharmacokinetic characteristics of [<sup>3</sup>H]OMF in rats was studied in this paper. Time courses of concentration of [<sup>3</sup>H]OMF in plasma after bolus iv could be described as a 3-compartment open kinetic model. The major part of a single dose (1 μg/kg) of