

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⁽²⁾, 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 R₁ 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”⁽³⁾、“数量积法”⁽³⁾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 R₁ 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

[³H]羟甲芬太尼在大鼠的药物动力学¹

赵国民、周红宇²、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 [³H]ohmefentanyl in rats¹

ZHAO Guo-Min, ZHOU Hong-Yu², ZHENG Wei-Jun, JIN Wen-Qiao, CHI Zhi-Qiang

Received 1989 Sep 1 Accepted 1990 Jul 3

¹ Project supported by the fund for new drug research from the State Pharmaceutical Administration.

² 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 [³H]OMF in rats was studied in this paper. Time courses of concentration of [³H]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

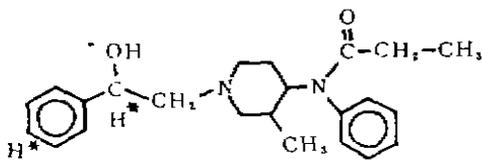
[³H]OMF was rapidly eliminated from plasma by uptake of the active drug by tissues or organs and by biotransformation into hydrophilic metabolites. In respect to its lipophilic nature of OMF the concentrations of [³H]OMF in tissues or organs were much higher than those in plasma. At 1 min after iv, the concentrations of [³H]OMF in the lung, kidney, heart and brain stem were 40, 15, 7.5 and 6 times respectively higher than those in plasma. [³H]OMF and its hydrophilic metabolites were mainly excreted via the kidneys. The urine and feces in 72 h contained about 53 % and 15% respectively of the total radioactivity administered. Approximately 65 % of [³H]OMF was bound to plasma protein at pH 7.4, 4°C. The bindings were the same for all concentrations of [³H]OMF between 0.02 and 1 ng/ml plasma *in vitro*.

KEY WORDS analgesics; ohmefentanyl; pharmacokinetics; tissue distribution; thin layer chromatography

摘要 大鼠 iv [³H] 羟甲芬太尼([³H]OMF)后, 其血药一时曲线符合 3 室开放型模型. iv 后血药浓度的迅速下降, 主要是由于它向组织的分布, 其次是代谢和排泄. [³H]OMF 在组织器官的分布浓度远超过血浆浓度, 以肺最高. 脑干亦有较高浓度. [³H]OMF 及其代谢产物主要通过肾排泄. [³H]OMF 与血浆蛋白的结合率为 65%.

关键词 镇痛剂; 羟甲芬太尼; 药物动力学; 组织分布; 薄层色谱法

羟甲芬太尼(ohmefentanyl, OMF)是芬太尼的衍生物, 具有比芬太尼更强的镇痛活性, 较长的作用时间和较弱的呼吸抑制作用^(1,2). 受体结合试验及离体器官生物检定证明它是 μ 阿片受体高选择性、高亲和力的配体^(3,4). 我们最近的研究表明 OMF 在动物上



[³H]Ohmefentanyl ([³H]OMF)

不易成瘾, 因此是一个很有希望的镇痛剂. 本文报道 [³H]OMF 在大鼠上的药物动力学.

MATERIALS AND METHODS

OMF 系本实验室合成⁽⁵⁾, [³H]OMF 由法国原子能研究中心合成, 比活性为 2.8 TBq/mmol, 放射化学纯度为 99%, 实验时用 0.9% NaCl 溶液稀释成适当浓度.

♂ Wistar 大鼠 49 只, 体重 286 ± SD 15 g, 由中国科学院上海分院实验动物中心提供.

血或组织内的 [³H]OMF 的提取与分离

大鼠 ip 戊巴比妥钠 30 mg/kg 浅麻后, 在一侧颈动脉插管, 股静脉 iv [³H]OMF (注射时间为 30 s)后, 在预定时间连续从颈动脉取血, 每次 0.05-0.1 ml, 加入 0.9% NaCl 溶液 1 ml (内含 OMF 5 μg/ml 及肝素 0.1 mg/ml)及 NaOH (2 mol/L) 1 滴(使 pH > 10)和甲苯 2 ml 后, 于旋涡振荡器上震荡 3 min, 离心后放置 16 h, 取 0.8 ml 甲苯提取液于试管中, 置于 50°C 水浴上减压蒸干, 其残渣用 20 μl 甲苯溶解, 并点样于 GF 硅胶层析板(5 × 20 cm²)上, 同一层析板上点上非放射性 OMF 作取样定位, 层析板置于以氨蒸汽饱和的层析槽中, 用展开溶剂(环己烷:氯仿:丙酮:甲醇 = 6:4:3:1)展开, 非放射性 OMF 用碘蒸汽显色, 刮取与非放射性 OMF 等位点的硅胶, 置于含 6 ml 闪烁液(PPO, 4 g; POPOP, 0.4 g; Triton x-100, 250 ml; 甲苯加至 1000 ml)的计数杯中, 4 h 后用 YSJ-80 型液体闪烁计数器测定放射性强度, 用样品道比法作淬灭校正. 测组织分布的大鼠在 iv [³H]OMF 后, 分别经预定时间断头处死, 称取心、肝、脾、肺、肾、大腿肌肉、腹部脂肪和脑干各 50-80 mg, 置于含 0.9% NaCl 溶液 1 ml (含 OMF 5 μg/ml)的试管中, 在内切式组织匀浆器上匀浆 3 min, 加入甲苯 2 ml 和 NaOH (2 mol/L) 溶液 1 滴, 于旋涡振荡器上震荡 3

min 后离心, 其后步骤同血液内 ^3H]OMF 的提取和分离法. 测定总放射性的大鼠, 按预定时间从颈动脉连续取血, 每次 0.05 ml, 直接加入 6 ml 水性闪烁液 (PPO, 10 g; POPOP, 0.5 g; 萘, 50 g; 乙二醇乙醚, 167 ml; 二氧六环加至 1000 ml) 中, 4 h 后, 测定放射性强度. 取相应量的正常大鼠血液或组织器官, 加入 ^3H]OMF 0.7 kBq 后, 经溶剂提取及层析分离, 其回收率为 $52.8 \pm 3.8\%$ ($n = 27$).

^3H]OMF 的排泄试验 大鼠以 5 ml 0.9% NaCl 溶液灌胃后, iv ^3H]OMF 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 放在代谢笼中单只饲养, 分别于 iv 后 4, 8, 24, 48 和 72 h 收集并测定排出尿量和粪便量, 取 0.1 ml 尿液, 或取 15–20 mg 粪便经甲酸 0.1 ml, 双氧水 0.1 ml 和辛醇 1 滴在 60 $^{\circ}\text{C}$ 下消化 2 h 后, 加入 6 ml 水性闪烁液中测定放射性强度.

^3H]OMF 与血浆蛋白的结合 从大鼠颈动脉取血, 用肝素抗凝, 将血液离心分离出血浆后, 各取 2.5 ml 血浆, 装入 2.5 cm \times 10 cm 的半透膜袋内, 两端扎结后悬入含磷酸缓冲液 0.02 mol/L (pH 7.4, 内含 NaCl 0.15 mol/L 和适量 ^3H]OMF) 10 ml 的广口瓶中, 在 4 $^{\circ}\text{C}$ 下放置 70 h, 此时袋内外已达平衡, 取袋内外液体各 0.1 ml 在水性闪烁液中测定放射性强度, 计算结合率.

RESULTS

^3H]OMF 的血药浓度-时间曲线及动力学特性 大鼠 4 只各 iv ^3H]OMF 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后, 在 1, 3, 5, 10, 20, 40, 60, 90, 120, 180, 240 min 时从颈动脉取血, 测得总放射性强度, 绘成总放射性随时间变化曲线于 Fig 1, 由 Fig 1 可见 5 min 内总放射性强度急剧下降, 10–40 min 总放射性强度略有回升, 然后再缓慢下降. 大鼠 6 只各 iv ^3H]OMF 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后, 亦在上述各时间点取血, 经溶剂

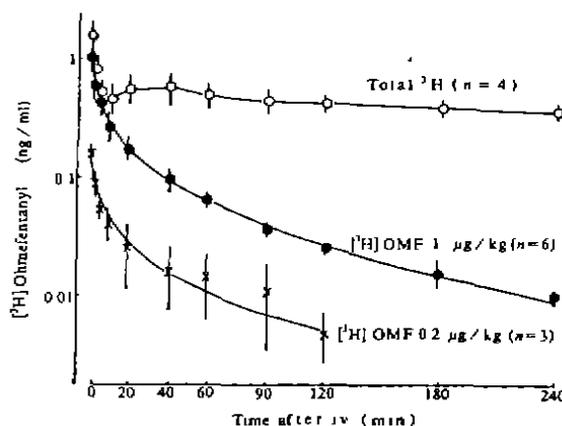


Fig 1. Plasma levels of total ^3H radioactivity and unchanged ^3H]ohmefentanyl in rats iv ^3H]ohmefentanyl 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$. The curve for unchanged ^3H]ohmefentanyl was fitted to the data points by nonlinear least-squares analysis. $\bar{x} \pm \text{SD}$.

提取, 板层析分离, 测得的结果绘成血药浓度-时间曲线, 见 Fig 1. 用非线性最小二乘法分别计算各鼠的药物动力学参数. 由 Tab 1 可知 ^3H]OMF 在大鼠的血流动力学符合 3 室开放型模型. 大鼠 3 只各 iv ^3H]OMF 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$

Tab 1. Pharmacokinetic parameters of ^3H]ohmefentanyl in plasma after iv 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ in rats. $C(t) = A_1 \exp(-B_1 t) + A_2 \exp(-B_2 t) + A_3 \exp(-B_3 t)$. $n = 6, \bar{x} \pm \text{SD}$.

A_1	$0.91 \pm 0.37 \text{ ng/ml}$
A_2	$0.27 \pm 0.09 \text{ ng/ml}$
A_3	$0.063 \pm 0.021 \text{ ng/ml}$
B_1	$0.37 \pm 0.15 \text{ min}^{-1}$
B_2	$0.043 \pm 0.014 \text{ min}^{-1}$
B_3	$0.0070 \pm 0.0021 \text{ min}^{-1}$
V_1	$0.88 \pm 0.29 \text{ L/kg}$
V_d	$8.6 \pm 2.5 \text{ L/kg}$
K_{12}	$0.17 \pm 0.06 \text{ min}^{-1}$
K_{21}	$0.13 \pm 0.03 \text{ min}^{-1}$
K_{13}	$0.040 \pm 0.019 \text{ min}^{-1}$
K_{31}	$0.012 \pm 0.004 \text{ min}^{-1}$
K_{10}	$0.069 \pm 0.024 \text{ min}^{-1}$
Cl_p	$0.057 \pm 0.011 \text{ L/(kg} \cdot \text{min)}$
AUC	$18.3 \pm 4.4 \text{ (min} \cdot \text{ng)/ml}$
$T_{1/2}(B_1)$	$2.1 \pm 0.8 \text{ min}$
$T_{1/2}(B_2)$	$17.3 \pm 4.3 \text{ min}$
$T_{1/2}(B_3)$	$108.4 \pm 38.1 \text{ min}$

后, 在 1, 3, 5, 10, 20, 40, 60, 90, 120 min 取血, 经提取、分离和测定, 其血药浓度 - 时间曲线亦绘于 Fig 1, 可见 0.2 与 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组的血药浓度 - 时间曲线形状相似。

用大鼠甩尾法⁽¹⁾测定 iv OMF 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ($n=4$) 后大鼠的镇痛作用时间, 实验结果表明 iv 后 1 min 内即出现镇痛作用, 持续时间为 142 ± 19 min, 对照血药浓度 - 时间曲线可知, OMF 在大鼠血液的镇痛阈浓度应为 0.02 ng/ml。

组织或器官内³H]OMF 的分布过程 大鼠 18 只, 每组 3 只, iv ³H]OMF 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后, 分别经 1, 5, 20, 60, 120, 240 min 断头放血处死, 立即称取组织或器官经匀浆、提取、层析, 测得 ³H]OMF 的浓度, Tab 2 可知心、肝、脾、肺、肾、肌肉、脂肪、脑干和血液中 ³H]OMF 浓度随时间变化的过程, 可见分布于组织或器官中的 ³H]OMF 浓度远高于血浆中的浓度, 各组织器官之间的差别也很大, 例如 1 min 时 ³H]OMF 的分布以肺内浓度最高, 其次为肾、心、脑干、脾、肝、脂肪和肌肉, 此时, 肺内 ³H]OMF 浓度约为血液的 40 倍, 脑干内 ³H]OMF 浓度约为血液的 6 倍。按照 ³H]OMF 在各器官的浓度的时间过程, 可将器官或组织分成两类: 一类如肺、脑干、肾和心脏, 在 iv 后 1 min 内即达到最高浓度, 然后迅速下降, 其时间过程大致平行于血药浓度的时间过程; 另一类是骨骼肌、肝和

脂肪, 它们分别于 5, 20 和 60 min 达到最大浓度, 然后下降。值得注意的是 240 min 内, 脂肪中 ³H]OMF 的浓度变化不大, ³H]OMF 的积累较缓慢, 消除更缓慢。对照 iv OMF 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 时大鼠的镇痛作用时间, OMF 在脑干的镇痛阈浓度应为 0.23 ng/g。

³H]OMF 的排泄 Fig 2 表示在 72 h 内 ³H]OMF 及其代谢产物从尿和粪便中排出的情况。给药后 72 h 内, 从尿排出了 $53 \pm 7\%$ ($n=5$), 从粪便排出了 $15 \pm 3\%$ ($n=5$), 共排出了 $68 \pm 6\%$, 可见 ³H]OMF 及其代谢产物主要通过肾脏排泄, 尿液经甲苯提取、层析分离后测定, 知尿中放射性排泄物主要是水溶性代谢产物, ³H]OMF 仅占很小比例: 4 h, $8.1 \pm 1.6\%$; 4-8 h, $4.6 \pm 1.3\%$; 8-24 h,

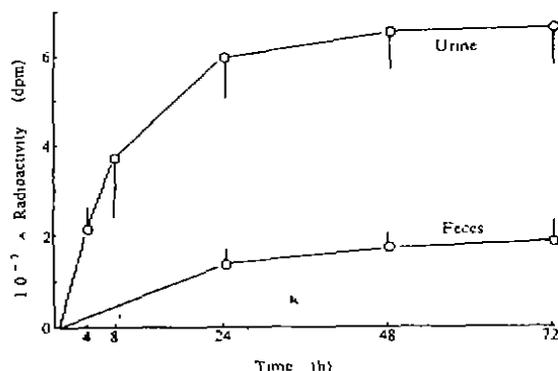


Fig 2. Cumulative excretion of total ³H radioactivity after iv ³H]ohmefentanyl which was given 4.4×10^4 dpm/kg in rats weighted 289 ± 19 g. $n=5$, $\bar{x} \pm \text{SD}$.

Tab 2. ³H]OMF concentrations (ng/g) in tissues after iv ³H]OMF 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ in rats. $n=3$. $\bar{x} \pm \text{SD}$

	1 min	5 min	20 min	60 min	120 min	240 min
Heart	7.54 ± 4.29	1.75 ± 0.73	0.92 ± 0.05	0.236 ± 0.083	0.138 ± 0.030	0.074 ± 0.014
Lung	41.0 ± 28.7	6.25 ± 2.05	4.74 ± 1.02	1.120 ± 0.440	1.050 ± 0.490	0.281 ± 0.132
Kidney	14.9 ± 3.1	10.0 ± 2.8	3.19 ± 0.75	0.875 ± 0.267	0.453 ± 0.203	0.183 ± 0.042
Brain	5.74 ± 2.58	4.15 ± 2.64	1.97 ± 0.29	0.686 ± 0.377	0.281 ± 0.138	0.117 ± 0.061
Spleen	3.54 ± 0.81	3.52 ± 0.17	3.10 ± 0.81	0.773 ± 0.315	0.528 ± 0.090	0.188 ± 0.056
Liver	1.49 ± 0.70	1.72 ± 0.90	2.27 ± 1.03	0.529 ± 0.236	0.248 ± 0.096	0.063 ± 0.016
Muscle	0.32 ± 0.15	0.62 ± 0.28	0.48 ± 0.15	0.127 ± 0.053	0.126 ± 0.033	0.038 ± 0.016
Fat	0.84 ± 0.47	0.86 ± 0.17	1.02 ± 0.34	1.127 ± 0.527	0.895 ± 0.330	0.926 ± 0.183
Blood	1.00 ± 0.28	0.42 ± 0.09	0.17 ± 0.03	0.066 ± 0.008	0.026 ± 0.002	0.010 ± 0.002

2.5 ± 0.7% (n = 3).

³H]OMF 与血浆蛋白的结合 用平衡透析法测定³H]OMF 与血浆蛋白的结合率, 当血浆中³H]OMF 的浓度为 1, 0.1 和 0.02 ng/ml 时, 其结合率分别为 66.0 ± 2.6%, 65.0 ± 1.0% 和 64.3 ± 2.5% (n = 3). 可以认为在有效血药浓度范围内(0.02 - 1 ng/ml)血浆蛋白与³H]OMF 的结合率是相同的: 65.1 ± 2.0%.

³H]OMF 的代谢 Tab 3 表示³H]OMF 的甲苯提取液的层析谱, iv ³H]OMF 1 μg/kg, 60 min 后大鼠血液的甲苯提取液的层析谱和 iv ³H]OMF, 4 h 内尿液的甲苯提取液的层析谱. 由 Tab 3 可知, 在 R_f = 0.05-0.32 处有 1-2 个脂溶性代谢产物. 但就数量而言, ³H]OMF 的代谢产物主要是水溶性的, 脂溶性代谢产物仅占极小比例.

Tab 3. Thin layer chromatogram of the extractions with toluene. (1) Toluene extract of OMF colored with iodine vapor. (2) Extract of pure ³H]OMF. (3) Extract of plasma 60 min after iv ³H]OMF 1 μg/kg. (4) Extract of urine 4 h after iv ³H]OMF 1 μg/kg.

	1	2	3	4
		(dpm)	(dpm)	(dpm)
Front	0	0	0	0
	20	43	128	128
	90	72	146	146
	13910	3939	3852	3852
	1338	2727	2509	2509
	104	108	128	128
	29	82	69	69
	26	59	104	104
	30	150	137	137
	46	980	381	381
	48	450	292	292
	77	1206	531	531
	300	113	129	129
Start	0	0	0	0

DISCUSSION

比较血浆总放射性曲线和血药浓度 - 时间曲线, 可见在 1 min 时总放射性强度稍高于

相应的³H]OMF, 但经样品平均数比较, 两者无显著性差异(P > 0.05). 在血药浓度 - 时间曲线迅速下降的同时, 总放射性曲线在 10-40 min 略有回升, 以后再缓慢下降, 这可能是由于血液中代谢产物的积累造成⁽⁶⁾. 在 60-240 min 总放射性曲线下下降的速度比血药浓度 - 时间曲线缓慢得多, 提示³H]OMF 和代谢产物的排泄速度低于³H]OMF 的代谢速度.

³H]OMF 在大鼠的血药浓度 - 时间曲线符合三室开放型模型, 这与芬太尼在狗的血流动力学⁽⁷⁾相似. 从³H]OMF 的药物动力学参数可见, 其总的表现分布容积 (V_d = 8.6 ± 2.5 L/kg) 比较大鼠的实际容积约大 8 倍左右, 这可能是由于药物进入体内后立即以高浓度分布到组织器官中去, 而血液中药物浓度反而很低的缘故. ³H]OMF 在大鼠的组织器官的分布情况与芬太尼在兔的分布相近⁽⁶⁾. 从 Fig 2 我们可以推测, 这个模型的中心室可能包括血液、肺、心和肾等血流丰富的器官, 第二室可能包括肝、肌肉等组织, 第三室可能包括脂肪等血供贫乏的组织. 因 OMF 的高脂溶性, 在肺、心、肾、脑等血供丰富的器官其血流灌注速率即其分布速率⁽⁸⁾. 1 min 内肺、肾、心、脑等器官中³H]OMF 已达最高浓度, 然后迅速下降. 而肝、肌肉、脂肪等器官或组织的浓度在 1 min 后还在继续增加, 可以推测血流丰富的组织器官和血液中³H]OMF 浓度的下降与血流缓慢的组织器官的浓度上升有关, 因此³H]OMF 进入体内后, 首先在组织器官中进行分布和再分布, 导致血液中³H]OMF 浓度的迅速下降, 而血药浓度的进一步下降除由于再分布外主要与代谢和排泄有关. 脑中³H]OMF 的浓度在 1 min 内就达到最大值, 说明³H]OMF 很易透过血脑屏障. 脑中³H]OMF 浓度随时间的变化与血药浓度 - 时间曲线基本平行, 因此血液中 OMF 浓度的变化同时也可反映脑中 OMF 浓度的变化. ³H]OMF 进入脂肪中的速度最缓慢, 60 min

左右才达到最高浓度，其消除速率更缓慢，180 min 后它已成为各组织器官中含 [³H]OMF 浓度最高的组织，所以如若在短期内多次给药，就有可能造成 OMF 在脂肪中的过量积累。

[³H]OMF 与血浆蛋白的结合试验表明 OMF 与血浆蛋白的结合率在镇痛浓度范围 (0.02 - 1 ng/ml) 之内与浓度无关，这与芬太尼在大鼠、狗、人上的实验结果⁽⁹⁾一致。但是 OMF 的结合率比芬太尼稍低。据报道⁽⁹⁾芬太尼与血浆蛋白的结合随温度升高而增加，因此如果在 37℃ 条件下，[³H]OMF 与血浆蛋白的结合率会更高些。考虑到我们没有测定组织蛋白与药物的结合率⁽⁸⁾，所以在计算分布容积时，没有用血浆蛋白的结合率进行校正。

REFERENCES

1 Huang ZM, Zhou J, Chen XJ, *et al.* Analgesic activity and toxicity of potent analgesics ohmefentanyl and mefentanyl. *Acta Pharmacol Sin* 1984; 5 : 153

2 Zhou J, Zheng WJ, Chi ZQ. Effects of potent

analgesics ohmefentanyl and mefentanyl on respiration and electroencephalogram in rabbits. *Ibid* 1986; 7 : 100

3 Jin WQ, Xu H, Zhu YC, *et al.* Studies on synthesis and relationship between analgesic activity and receptor affinity for 3-methyl fentanyl derivatives. *Sci Sin(B)* 1981; 24 : 710

4 Xu H, Chen J, Chi ZQ. Ohmefentanyl—a new agonist for μ -opiate receptor. *Ibid* 1985; 28 : 504

5 Jin WQ, Chen XJ, Chi ZQ. The choice of opioid receptor subtype in isolated preparations by ohmefentanyl. *Ibid* 1987; 30 : 178

6 Hess R, Herz A, Friedel K. Pharmacokinetics of fentanyl in rabbits in view of the importance for limiting the effect. *J Pharmacol Exp Ther* 1971; 179 : 474

7 Murphy MR, Olson WA, Hug CC. Pharmacokinetics of ³H-fentanyl in the dog anesthetized with enflurane. *Anesthesiology* 1979; 50 : 13

8 Welling PG. *Pharmacokinetics processes and mathematics.* Washington DC: American Chemical Society, 1986: 77-102

9 Meuldermans WEG, Hurkmans RMA, Heykants JJP. Plasma protein binding and distribution of fentanyl, sufentanil, alfentanil and lofentanil in blood. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1982; 257 : 4

中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1990 Sep; 11 (5) : 411-414

松果体和褪黑激素对小鼠痛觉敏感性的影响

应水旺 (Department of Biomedical Sciences, McMaster University, Ontario L8N 3Z5, Canada)

黄自强¹ (福建医学院药理教研室, 福州 350004, 中国)

Effects of pineal body and melatonin on sensitivity to pain in mice

YING Shui-Wang (Department of Biomedical Sciences, McMaster University, Ontario L8N 3Z5, Canada)

HUANG Zi-Qiang¹(Department of Pharmacology, Fujian Medical College, Fuzhou 350004, China)

ABSTRACT Sensitivity to painful stimuli was measured by hot plate, writhing tests and electric caudal

stimulation in mice. The mice were kept under light-dark 12/12 cycle with light out at 18:00 for at least 2 wk. Both basal analgesia and meperidine (pethidine)-induced analgesic effect exhibited parallel circadian rhythms, with the marked peak and trough occurring at mid-dark and mid-light phases, respectively. The day-night differences in pain threshold 10 d after pinealectomy were not evident, especially in the loss of dark time augmentation of analgesic responses, but persisted in sham operated mice. Melatonin (MT) 50-200 mg/kg ip during light phase produced analgesic activity. MT 250 mg/kg ip resulted in a loss of the righting reflex. In pinealectomized mice, the pre-treatment of MT 5 mg/kg potentiated levels of analgesia induced by

Received 1989 Apr 10 Accepted 1990 May 17

¹ To whom correspondence should be addressed.