

药物代谢酶昼夜节律的变化观察 与中医学“择时用药”原则探讨

天津中医学院(300193) 李德淳* 朱理理

摘要 应用现代酶学实验方法观察了鼠肝微粒体药物代谢酶的3项指标随时间变化的情况,结果表明:细胞色素P450总量、NADPH-细胞色素C还原酶和二甲基亚硝胺脱甲基酶3项指标均具昼夜节律性变化。这一结果对探讨中医学择时用药原则有一定意义。择时用药即选择药物最佳作用时间,从而达到临床效果的时间治疗学方法。

关键词 药物代谢酶 昼夜节律 细胞色素P450 中医时间医学

因时施治、择时用药是中医学临床治疗的重要原则,按现代生物化学和药物动力学观点,药物的作用和效应与其在体内代谢有关。本实验观察了鼠肝微粒体药物代谢酶的3项指标随时间变化的情况,探讨中医学择时用药的现代酶学理论基础。

1 材料与方法

雄性SD大鼠(80~100g)64只,随机分为8组,每组8只,在通风良好昼夜更替的室内环境中用鼠料喂养,自由摄食和饮水。正常喂养一周后,於实验当日0、3、6、9、12、15、18和21时等8个时间点分别断头处死各组动物,取肝脏,用高速离心法制备肝微粒体,并用Yang生药化学和肿瘤生化实验室常规方法测定微粒体蛋白质含量、细胞色素P450总量、NADPH-细胞色素C还原酶和二甲基亚硝胺脱甲基酶等指标。

统计学方法:所得数据选用随机区组方差分析法及Q检验方法,经微机处理。

2 结果

实验测得一昼夜24h中8个不同时间点与药物代谢有关的细胞色素P450总量(P450)、NADPH-细胞色素C还原酶(还原酶)和二甲基亚硝胺脱甲基酶(脱甲基酶)3个指标结果和统计学分析检验结果,见表1~3。

表1 3个酶指标不同时间测定结果

时间	P450 (nmol/ mg 蛋白质)	还原酶 (nmol/min·mg 蛋白质)	脱甲基酶 (nmolHCHO/ min·mg 蛋白质)
0	1.28±0.05	261.91±25.83	3.24±0.26
3	0.85±0.10	187.21±21.42	2.54±0.21
6	0.69±0.05	205.53±26.97	2.45±0.25
9	1.01±0.07	207.80±17.05	2.85±0.21
12	0.99±0.11	212.72±40.28	2.70±0.18
15	1.23±0.08	216.33±31.58	2.54±0.29
18	1.07±0.07	210.03±15.43	2.65±0.20
21	1.35±0.13	266.61±31.33	3.26±0.29

表2 3个酶指标随时间变化方差分析结果

变异来源	P450		还原酶		脱甲基酶	
	F	P	F	P	F	P
区组间	0.75	0.6296	0.55	0.7909	1.97	0.0790
处理组间	43.10	<0.01	7.40	<0.01	14.69	<0.01

表3 3个酶指标随时间变化Q检验结果

时相比较	P450		还原酶		脱甲基酶	
	Q	P	Q	P	Q	P
峰与谷	19.32	<0.05	7.56	<0.05	9.88	<0.05
峰与各时相	8.15~14.70	<0.05	4.95~6.01	<0.05	5.05~8.72	<0.05
谷与各时相	4.62~15.90	<0.05	5.54~7.10	<0.05	4.83~9.71	<0.05
峰谷外各时相	0.95~2.80	>0.05	0.22~1.06	>0.05	0.03~3.67	>0.05

Address: Li Dechun, Tianjin College of Traditional Chinese Medicine, Tianjin

3个酶指标随时间变化的情况见图1~

3。

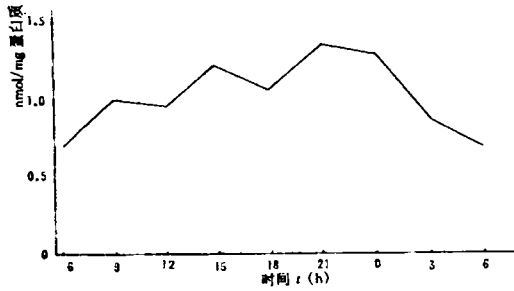


图1 细胞色素 P450 随时间变化曲线

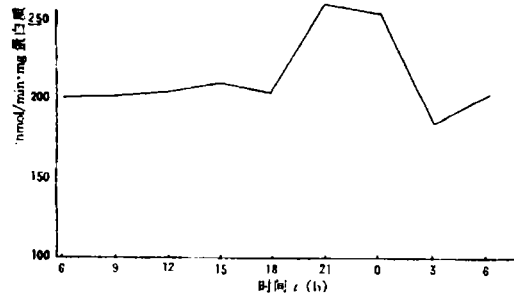


图2 NADPH-细胞色素 C 还原酶随时间变化曲线

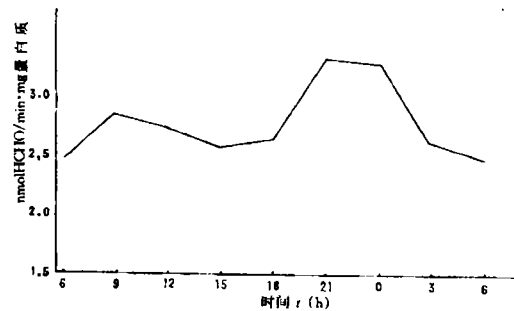


图3 二甲基亚硝胺脱甲基酶随时间变化曲线

从图1~3可见:所测鼠肝微粒体药物代谢酶3项指标在昼夜24h内变化有一定节律性,其峰值在晚间21点至0点,凌晨3点已明显下降,至清晨6点可达最低值,然后呈缓慢上升趋势,其间虽有一定波动,但均显著低于峰值,至傍晚18点后才明显上升,21点可达最高值。表2显示经统计学方差分析3个酶指标不同时相(即处理组间)有显著差异

($P < 0.01$)。表3中Q检验结果表明峰值与谷值间比较有显著性差异($P < 0.05$),峰值或谷值与其他时相比较也有显著性差异($P < 0.05$),而峰值与谷值之间各时相比较无显著性差异($P > 0.05$)。

3 讨论

中医学历来重视时间因素在疾病发生发展及治疗上的作用。中医时间医学的历史可追溯至2000多年以前《内经》中“天人相应”思想,当时已认识到人体阴阳消长的昼夜节律和四时节律,并用以探讨人体生理·病理与四时·日月的关系。至东汉时期张仲景明确提出择时治疗和服药的原则,以后温病大师叶天士关于因时施治的论述中更有“早温肾阳、晚补脾气;晨滋肾阴、午健脾胃;晨补肾气、晚滋胃阴;早服摄纳下焦、暮进纯甘清燥”等具体做法。以上中医时间医学用整体观察的中医学传统研究方法,侧重于对人体节律的宏观研究和临床应用,为祖国医学的发展做出了重大贡献。

现代时间医学应用实验的方法侧重于对人体节律的微观观察和基础研究,至今已发现人体内有300多项在时间上,有节律变化的生理程序。按现代时间药理学观点,药物效应也具时间属性,如近似昼夜节律性,因此药物的作用和效应也表现出复杂的节律性运动,这种时间节律必然影响临床治疗效果,即同种药物在不同时间服用可能出现不同效果,中医学因时施治,“择时用药”的原则就是选择药物最佳作用时间,从而达到最佳临床效果的方法。如罗天益在《卫生宝鉴》中提出的“时不可违”就是很好的例证。以上药物效应的时间属性是和药物在体内代谢变化分不开的,与药物在体内代谢关系密切的酶主要是肝脏微粒体加单氧酶系统,细胞色素P450为这一系统的重要组成成分,其氧化代谢过程中需要NADPH传递电子,因而NADPH-细胞色素C还原酶是此系统另一重要组成成分。从代谢类型上讲,脱烷基反应在药物代谢中尤显重要,因而本实验选用小分子有机

化合物二甲基亚硝胺脱甲基酶为指标代表脱烷基作用情况。实验结果显示 3 个酶学指标具昼夜节律性变化。这种变化与现代实验医学测定的肝功能有关指标峰值均在黄昏后基本符合。说明肝功能旺盛之时对药物代谢、解毒功能也增强。由于不同时间药物在体内代谢情况不同,所以不同时间服药会有不同的效应,这为中医学临床择时用药提供了一定的酶学理论基础。然而中药种类繁多,作用各异,各病证阴阳脏腑寒热虚实自有不同,所以中医学因时施治、择时用药原则有众多内容

提供我们中西医结合工作者用现代实验方法去研究。

参 考 文 献

- 1 Yang C S, et al. *Biochem Pharmacol*, 1978, 27: 2321
- 2 Yoo JSH, et al. *Cancer Res*, 1987, 47: 3378
- 3 Brady J F, et al. *Cancer Res*, 1988, 48: 5937
- 4 Dechun Li, et al. *Toxicol Lett*, 1989, 45: 141
- 5 李德諄. 天津医药, 1991, 19(10): 614
- 6 曹欣荣, 等. 古典时间治疗学. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1984. 8

(1995-08-14 收稿)

Studies on the Optimum Time for TCM Administration Based on the Diurnal Rhythmic Activities of Drug Metabolizing Enzymes

Li Dechun, Zhu Liying

Diurnal rhythmic activities of three liver microsomal drug metabolizing enzymes, cytochrome P450, NADPH-cytochrome C reductase and N-nitrosodimethyl amine demethylase were selected and studied. All of them had a remarkable diurnal rhythm in rats. Their peak values were from 9:00 PM to 12:00 PM midnight, while the valley were at 6:00 dawn. Such rhythmicity correlated well with the metabolism of most TCM. Thus it was postulated that an optimum time for TCM administration could be selected based on this principle.

胃超声显像液的临床应用研究

天津市公安医院胃肠 B 超研究室(300042) 张佩媛*

摘 要 以中药川芎, 香附等制成的胃超声显像液是继放射线消化道造影和胃镜检查之后, 又一新的上消化道检查手段, 经过科研攻关突破了 B 超对胃腔检查的禁区, 使之广泛的应用于临床对胃疾病的检查, 实践证明胃超声显像液对人体无损伤、无痛苦、无副作用, 非侵入性的胃疾总检查方法, 其显像效果显著。

关键词 胃超声显像液 胃 B 超 显像效果

自 70 年代以来, B 型超声波对实质性脏器检查和疾病诊断发挥了重要作用, 已为广大学者所公认, 但对空腔脏器则效果很差, 因胃腔内含有大量的粘液和气体, 由于声波对气体具有全反射的特性, 尤其是粘液的粘滞

性产生了较大声阻抗, 从而干扰并掩盖了从胃粘膜反射回来的回声波, 使得 B 超难于对胃腔进行检查, 为解决 B 超对空腔脏器检查的困难, 多年来, 天津市公安医院与国家医药管理局天津药物研究院协作, 从祖国医药学

* Address: Zhang Peiyuan, Tianjin Municipal Public Security Hospital, Tianjin