

细胞凋亡。这些结果提示 IH-901 可能被开发为有效的抗癌药物。

普遍认为,对肿瘤细胞周期抑制和诱导凋亡是目前抗肿瘤药物主要作用机制之一。本研究通过 MTT 实验检测 IH-901 对人肝癌细胞株 BEL-7402 增殖抑制作用时,发现 IH-901 能明显抑制 BEL-7402 细胞的生长,且抑制作用具有明显的时间和剂量依赖性,当药物浓度达到 100 $\mu\text{mol/L}$ 时,其抑制率均为 100%;为进一步分析这种抑制作用是源于细胞毒作用引起的细胞坏死还是诱导细胞凋亡,本研究通过细胞形态分析,结果发现 IH-901 作用 BEL-7402 细胞后出现了大量的凋亡细胞。进一步用流式细胞仪对细胞周期和细胞凋亡率进行检测,结果发现有典型的凋亡峰出现,且峰值具有剂量依赖性;同时还检测到 G_0/G_1 期细胞随 IH-901 浓度的增加显著增多,S 期细胞明显减少,尤其当药物浓度达到 50 $\mu\text{mol/L}$ 后, G_0/G_1 期阻滞更加显著。因此,本研究结果表明,IH-901 能够抑制人肝癌细胞 BEL-7402 细胞的增殖并且诱导凋亡,且 IH-901 促使细胞凋亡的作用具有明显的剂量依赖性及细胞周期依赖性。

综上所述,IH-901 可抑制人肝癌细胞株 BEL-7402 生长,并具有量效关系;亦能诱导 BEL-7402 细胞的凋亡。诱导细胞凋亡可能是其防癌抗癌作用的主要机制之一,但其诱导凋亡的机制值得深入研究。

究。稀有人参皂苷 IH-901 可能成为一种潜在的抗癌药物。

References:

- [1] Howe H L, Wingo P A, Thun M J, *et al.* Annual report to the nation on the status of cancer (1973—1998), featuring cancers with recent increasing trends [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2001, 93: 824-842.
- [2] Ogunbiyi J O. Hepatocellular carcinoma in the developing world [J]. *Semin Oncol*, 2001, 28: 179-187.
- [3] Attelle S A, Wu J A, Yuan C S. Ginseng pharmacology, multiple constituents and multiple actions [J]. *Biochem Pharmacol*, 1999, 58: 1685-1693.
- [4] Bae E A, Choo M K, Park E K, *et al.* Metabolism of ginsenoside R_c by human intestinal bacteria and its related antiallergic activity [J]. *Biol Pharm Bull*, 2002, 25: 743-747.
- [5] Sung J H, Hasegawa H, Matsumiya S, *et al.* Metabolism of ginseng saponins by human intestinal bacteria [J]. *Korean J Pharmacog*, 1995, 26: 360-367.
- [6] Hasegawa H, Matsumiya S, Uchiyama M, *et al.* Inhibitory effect of some triterpenoid saponins on glucose transport in tumor cells and its application to *in vitro* cytotoxic and antiviral activities [J]. *Planta Med*, 1995, 60: 240-243.
- [7] Hasegawa H, Sung J H, Huh J D. Ginseng intestinal bacteria metabolite IH-901 as a new antimetastatic agent [J]. *Arch Pharm Res*, 1997, 20: 539-544.
- [8] Hasegawa H, Suzuki R, Nagaoka T, *et al.* Prevention of growth and metastasis of murine melanoma through enhanced natural-killer cytotoxicity by fatty acid-conjugate of protopanaxatriol [J]. *Biol Pharm Bull*, 2002, 25: 861-866.
- [9] Lee B H, Lee S J, Hur J H, *et al.* *In vitro* antigenotoxic activity of novel ginseng saponin metabolites formed by intestinal bacteria [J]. *Planta Med*, 1998, 64: 500-503.
- [10] Lee S J, Ko W G, Kim J H, *et al.* Induction of apoptosis by a novel intestinal metabolite of ginseng saponin via cytochrome c-mediated activation of caspase-3 protease [J]. *Biochem Pharmacol*, 2000, 60: 677-685.

板蓝根总生物碱中表告依春在发热大鼠体内的药动学-药效学结合模型研究

黄 芳¹, 陈渊成², 刘晓东^{2*}

(1. 中国药科大学 中药药理教研室, 江苏 南京 210038; 2. 中国药科大学 药代动力学研究中心, 南京 江苏 210038)

摘要:目的 应用药动学与药效学结合模型, 研究板蓝根总生物碱中主要成分表告依春在酵母致热大鼠体内的药动学和药效学之间的关系。方法 给大鼠 ig 板蓝根总生物碱, 不同时间取血并对体温进行观察, 采用高效液相色谱法测定血浆中表告依春的浓度, 用一房室模型计算药动学参数, 采用 3 种药动学与药效学拟合模型, 分别对药效学参数进行拟合。结果 表告依春在正常大鼠和发热大鼠体内的主要药动学参数 $t_{1/2}$ 、 C_{max} 、AUC 分别为: (4.94 ± 0.84) h、(4.01 ± 0.21) $\mu\text{g/mL}$ 、(28.37 ± 2.42) $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 和 (5.71 ± 0.91) h、(4.15 ± 0.25) $\mu\text{g/mL}$ 、(30.35 ± 2.58) $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 。药理效应与效应室浓度之间的关系用间接反应中的药效产生抑制模型拟合较好, 相应的药效学参数分别为 K_{in} 为 (0.70 ± 0.10) h^{-1} , K_{out} 为 (0.54 ± 0.12) h^{-1} , R_0 为 1.33 ± 0.16, IC_{50} 为 (0.94 ± 0.66) mg/L 。结论 板蓝根总生物碱中表告依春在正常大鼠和发热大鼠体内的药动学行为无明显差异, 表告依春在发热大鼠体内药动学与药效学间符合间接反应中的药效产生抑制模型。

收稿日期: 2007-02-09

作者简介: 黄 芳 (1971—), 女, 江苏靖江人, 博士, 副教授, 研究方向为中药药动学。

Tel: (025) 85322891 E-mail: chengtianle007@163.com

* 通讯作者 刘晓东 E-mail: xdlu1960@hotmail.com

关键词:板蓝根;表告依春;药动学-药效学结合

中图分类号:R285.61

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2007)10-1514-06

Pharmacokinetic-pharmacodynamic binding model of febrile rats *in vivo* for study on epigoitrin from total alkaloids of *Radix Isatidis*

HUANG Fang¹, CHEN Yuan-cheng², LIU Xiao-dong²

(1. Department of Pharmacology of Chinese Materia Medica, China Pharmaceutical University, Nanjing 210038, China;

2. Research Center of Pharmacokinetics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210038, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics PD of epigoitrin, a main component in total alkaloids of *Radix Isatidis*, in yeast-induced febrile rats with the combined PK-PD model. **Methods** The plasma concentration of epigoitrin after ig administration with total alkaloids of *Radix Isatidis* was determined by HPLC method and the body temperature was recorded by electronic thermometer. The individual PK parameters were fitted using one compartmental model. The PD parameters were fitted by three kinds of PK-PD binding models, such as indirect inhibition- K_{in} model, indirect stimulation K_{out} PD model, and Sigmoid- E_{max} model. **Results** The main PK parameters $t_{1/2}$, C_{max} , AUC were (4.94 ± 0.84) h, (4.01 ± 0.21) $\mu\text{g/mL}$, (28.37 ± 2.42) $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ and (5.71 ± 0.91) h, (4.15 ± 0.25) $\mu\text{g/mL}$, (30.35 ± 2.58) $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ in both normal and febrile rats, respectively. The relationship between pharmacological effects and effect compartment concentration was better fitted with the indirect inhibition- K_{in} PD model. The corresponding PD parameters were $K_{in} = (0.70 \pm 0.10)$ h^{-1} , $K_{out} = (0.54 \pm 0.12)$ h^{-1} , $R_0 = 1.33 \pm 0.16$, $\text{IC}_{50} = (0.94 \pm 0.66)$ mg/L. **Conclusion** The PK parameters of epigoitrin in total alkaloids of *Radix Isatidis* show that there is no significant difference in PD behavior *in vivo* in both normal and febrile rats. Relationship between *in vivo* PK and PD of epigoitrin in febrile rats is established using indirect inhibition K_{in} model.

Key words: *Radix Isatidis*; epigoitrin; pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) binding

板蓝根总生物碱系从十字花科植物板蓝根中提取的生物碱,具有抗炎、抗病毒和解热作用,表告依春为其中的主要成分^[1]。在前期研究工作中,曾对表告依春在正常大鼠体内的药动学进行了研究^[2],本实验旨在以表告依春为标记成分研究其血药浓度与解热效应之间的关系,并采用3种药动学-药效学(PK-PD)拟合模型,提供相关的药动学和药效学参数,为进一步研究板蓝根清热解热的机制提供参考。

1 材料

1.1 药品与试剂:板蓝根总生物碱:板蓝根药材粗粉10 kg,用80%乙醇回流,回收乙醇后经水沉,滤液调pH 8,正丁醇萃取,回收正丁醇,得总生物碱,其中含表告依春12.8%。表告依春对照品,质量分数>99%,由苏州思源医药科技开发有限公司提供。内标物茶碱购自江苏省药品检验所,甲醇为色谱级试剂,其余试剂均为AR级。

1.2 仪器:日本岛津LC-10AD高效液相色谱仪,SPD-10 AVP检测器,CTO-10A SVP柱温箱,HW2000色谱数据处理系统。

1.3 动物:SD大鼠,雌雄各半,体重 (300 ± 20) g,上海西普尔-必凯实验动物有限公司提供,合格证号SCXK(沪)2003-0002号。

2 方法

2.1 药效学指标测定:取大鼠18只,随机分为3组,每组6只,实验前3天,每天用电子体温计测定肛温,以消除测量肛温引起的应激反应,并记录各鼠正常体温。实验前禁食12 h,可自由饮水,实验当天第I组大鼠sc生理盐水作为正常体温组,第II、III组大鼠背部sc 20%干酵母悬液1 mL/100 g以致热,2 h后第I、II组大鼠分别ig板蓝根总生物碱50 mg/kg,第III组大鼠ig等容积生理盐水,作为模型对照组,并测量给药后0.5、1、2、3、4、6、8、10、12、15 h后的体温变化,以此为效应指标。

2.2 生物样品采集:第I、II组大鼠于给药前及给药后0.083、0.25、0.5、0.75、1、2、3、4、6、8、10、12、15 h经眼球后静脉丛取血0.3 mL,于肝素化试管中,离心,取0.1 mL血浆进行分析,给药4 h后腹腔补充生理盐水1 mL/100 g。

2.3 生物样品处理:0.1 mL血浆加20 μL 茶碱内标液(0.2 mg/mL),混合均匀,再加入0.3 mL甲醇,涡旋振荡2 min,20 000 r/min离心,取上清液0.3 mL,两次离心后取上清液20 μL 进样,用样品峰面积与内标峰面积比值进行定量分析。

2.4 血药浓度测定:表告依春的血药浓度参照已验

证的高效液相方法进行测定^[2],以血浆药物浓度与内标物茶碱的峰面积比作直线回归,得回归方程 $Y=3.7767X-0.0707$,表告依春血浆质量浓度在 $0.25\sim 25\mu\text{g/mL}$ 线性关系良好, $R=0.9976$,最低检测限为 $0.25\mu\text{g/mL}$ 。

3 数据分析

3.1 药动学参数计算:利用中国药科大学药代动力学研究中心开发的 BAPP 软件对相应的血药浓度-时间进行曲线拟合,求算相应的药动学参数。AUC 用梯形面积法计算, t_{max} 和 C_{max} 用实测值进行计算。

3.2 药效学参数计算:建立 PK-PD 结合模型,应首先分析药物浓度与效应之间的联接是属于直接联接还是间接联接,从本实验来看血药浓度与效应的改变不同步,应属于间接联接。其次应考虑效应产生的机制,是直接反应还是间接反应,虽然板蓝根解热作用的机制尚未阐明,但能推测其可能通过抑制发热模型动物的产热过程,继而产生解热效应。因此分别选择间接药效学药动学模型及经典的药效学模型 S 形 E_{max} (Sigmoid- E_{max}) 模型进行拟合,并比较拟合结果。

3.2.1 数据预处理:将所测得体温数据按公式(1)和公式(2)进行转换,得到了消除量纲(ΔT)、以比值形式表示的 $\Delta T\%$,将此作为药效数据代入到药效学模型求算参数。

$$\Delta T = T_{\text{给药前}} - \bar{T}_{\text{模型组}} \quad (1)$$

$$\Delta T\% = 1 - \frac{\Delta T}{\Delta T_{\text{max}}} \quad (2)$$

其中, $\bar{T}_{\text{模型组}}$ 表示模型组体温在每个时间点的平均值, ΔT_{max} 为给药组内 6 只动物的降温最大值。

3.2.2 间接反应模型^[3,4]:板蓝根的解热作用机制不明,因此在间接药效学药动学拟合时,选择药效产生抑制型模型和药效消除促进型两种模型对药效学参数进行拟合,从模型角度推断板蓝根的解热机制。

药效产生抑制型模型 (inhibition- K_{in} PD model):模型示意图见图 1。其中 K_a 为吸收速率常数; K_e 为消除速率常数; IC_{50} 为产生 50% 最大抑制效应的药物浓度; K_{in} 为药效产生的表观零级速率常数; K_{out} 为药效消除一级速率常数; X 为药物在中央室的浓度; X_0 为药物在吸收室的浓度。并按公式(3)、(4)计算 C_p 和 dR/dt 。

$$C_p = \frac{K_a \cdot F \cdot X_0}{V(K_a - K_e)} (e^{-K_e t} - e^{-K_a t}) \quad (3)$$

$$dR/dt = K_{\text{in}} \cdot (1 - \frac{C_p}{\text{IC}_{50} + C_p}) - K_{\text{out}} \cdot R \quad (4)$$

其中, R 为药效, t 为时间, C_p 为中央室血药浓度, F 为生物利用度, V 为表观分布容积, X_0 为药物初始剂量。

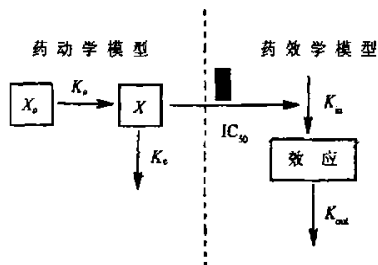


图 1 口服-房室开放模型与药效产生抑制型效应模型拟合示意图

Fig. 1 Schematic presentation of a one-compartment open PK model coupled with an indirect inhibitory PD response model

药效消除促进型模型 (stimulation- K_{out} PD model):模型示意图见图 2。其中 SC_{50} 为产生 50% 最大激动效应的药物浓度。按公式(5)、(6)计算 C_p 和 dR/dt (S_{max} 为产生最大激动反应的药物浓度)。

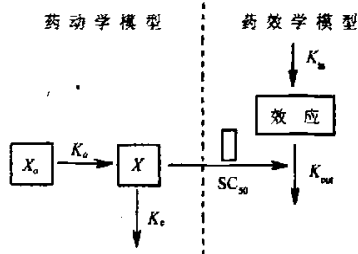


图 2 口服-房室开放模型与药效消除促进型效应模型拟合示意图

Fig. 2 Schematic presentation of a one-compartment open PK model coupled with an indirect stimulation PD response model

$$C_p = \frac{K_a \cdot F \cdot X_0}{V(K_a - K_e)} (e^{-K_e t} - e^{-K_a t}) \quad (5)$$

$$dR/dt = K_{\text{in}} - K_{\text{out}} \cdot R \cdot (1 + \frac{S_{\text{max}} \cdot C_p}{\text{SC}_{50} + C_p}) \quad (6)$$

3.2.3 Sigmoid- E_{max} 模型^[5-8]:药效学模型选用 S 形 E_{max} 模型。模型示意图见图 3。其中 K_a 为吸收速率常数; K_e 为药物从中央消除的一级速率常数; K_{1e} 为药物从中央到效应室转运的一级速率常数; K_{e0} 为效应从药效室消除的一级速率常数; X 为药物在中央室的浓度; X_0 为药物在吸收室的浓度; E 为药物效应。按公式(7)、(8)计算 E 和 C_e 。

$$E = E_0 \cdot \frac{E_{\text{max}} \cdot C_e}{C_e + EC_{50}} \quad (7)$$

$$C_e = \frac{K_{e0} \cdot F \cdot X_0 \cdot K_a}{V_e} \left[\frac{e^{-K_e t}}{(K_{e0} - K_e)(K_e - K_{e0})} + \frac{e^{-K_{e0} t}}{(K_{e0} - K_e)(K_e - K_{e0})} + \frac{e^{-K_e t}}{(K_{e0} - K_e)(K_e - K_{e0})} \right] \quad (8)$$

其中, C_c 为效应室药物的浓度, F 为生物利用度, V_c 为中央室的体积, X_0 为药物初始剂量, t 为时间, E_0 为药物效应基础值, E_{max} 为药物产生的最大效应, EC_{50} 为产生 50% 最大效应时所需要的浓度, s 为陡度参数。

3.2.4 模型拟合判据: 模型拟合按公式(9)判定。

$$R_c = \sum_{i=1}^N (R_i - \hat{R}_i)^2 \quad (9)$$

其中, R_c 为残差平方和, R_i 为药效实测值, $\hat{R}_i$ 为药效预估值, N 为药效数据点数, R_c 越小则模型拟合越好。

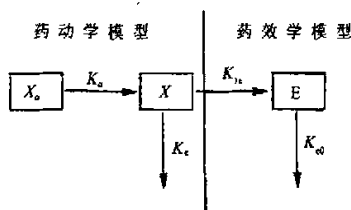


图 3 用 S 型最大效应模型拟合表告依春的药动学药效学模型示意图

Fig. 3 Combined PK-PD model used to fit a curve to epigotrin plasma concentration and effect data using Sigmoidal E_{max} model

4 结果

4.1 药动学结果: 大鼠 ig 给药后, 平均血药浓度-时间曲线见图 4, 用中国药科大学药代动力学研究中心开发的 BAPP 软件进行拟合, 经拟合后符合一房室模型, 求算相应的药动学参数, 结果见表 1。大鼠 ig 总生物碱后, 表告依春在发热动物和正常动物药物代谢动力学行为相近, 说明酵母引起的大鼠发热不影响表告依春的药动学行为。

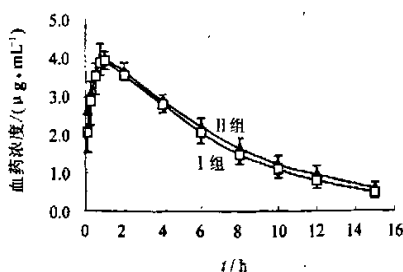


图 4 大鼠 ig 板蓝根总生物碱后表告依春的血药浓度-时间曲线 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Fig. 4 Plasma concentrations-time curve of epigotrin in rat after ig administration with total alkaloids of *Radix Isatidis* ($\bar{x} \pm s, n=6$)

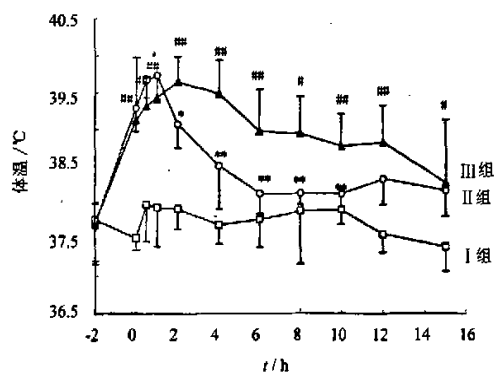
4.2 药效学结果: 实验各组动物在造模前基础体温均衡, 统计无差异性。sc 酵母 2 h 后动物体温开始上升, 与正常体温组比较, 各时间点体温统计均有显著意义, 表明模型建立成功。正常体温组动物体温均在 37.5 °C 左右波动, 这应属于正常的体温波动, 而

表 1 发热大鼠和正常大鼠 ig 板蓝根总生物碱 50 mg/kg 后药动学参数 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 1 PK Parameters of febrile and normal rats after ig administration with total alkaloids (50 mg/kg) of *Radix Isatidis* ($\bar{x} \pm s, n=6$)

参数	单位	I	II
t_{max}	h	1.04 ± 0.51	0.87 ± 0.14
$t_{1/2}$	h	4.94 ± 0.84	5.71 ± 0.91
MRT	h	6.90 ± 1.16	7.72 ± 1.21
C_{max}	$\mu g \cdot mL^{-1}$	4.01 ± 0.21	4.15 ± 0.25
$AUC_{0 \sim 15}$	$\mu g \cdot h \cdot mL^{-1}$	28.37 ± 2.42	30.35 ± 2.58
$AUC_{0 \sim \infty}$	$\mu g \cdot h \cdot mL^{-1}$	31.94 ± 4.20	35.38 ± 4.62
V_c/F	$mg \cdot \mu g^{-1} \cdot mL^{-1}$	1.52 ± 0.06	1.59 ± 0.09

且板蓝根总生物碱对正常大鼠的体温没有明显影响, 但可以降低酵母所引起的体温升高现象, 给药后 2 h 开始起效, 药效能维持 8 h, 结果见图 5。



与 II 组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$
与 I 组比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$
* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs group II
$P < 0.05$ ## $P < 0.01$ vs group I

图 5 板蓝根总生物碱对酵母所致发热大鼠及正常大鼠体温的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Fig. 5 Effect of total alkaloids of *Radix Isatidis* on body temperature of normal and yeast-induced febrile rats ($\bar{x} \pm s, n=6$)

4.3 药效学与药动学的拟合

4.3.1 间接反应模型: ①药效产生抑制型模型: 按此模型, 计算药效学参数见表 2, 拟合图见图 6-A。②药效消除促进型模型: 按此模型, 计算药效学参数见表 3, 拟合图见图 6-B。

4.3.2 Sigmoid- E_{max} 模型: 数据经 Sigmoid- E_{max} 模型拟合后, 计算药效学参数, 结果见表 4, 拟合图见图 6-C。

4.4 3 种药效学模型拟合的模型判断: 3 种药效学模型拟合的模型判断结果见表 5。统计学发现, 药物在中央室的浓度与效应之间的关系比较符合间接反

表 2 发热大鼠 ig 50 mg/kg 板蓝根总生物碱后药效学参数 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 2 PD Parameters of febrile rats after ig administration with total alkaloids (50 mg/kg) of *Radix Isatidis* ($\bar{x} \pm s, n=6$)

参 数	单 位	药效产生抑制模型拟合值
K_{in}	h^{-1}	0.70 ± 0.10
K_{out}	h^{-1}	0.54 ± 0.12
IC_{50}	$mg \cdot L^{-1}$	0.94 ± 0.66

表 3 发热大鼠 ig 50 mg/kg 板蓝根总生物碱后药效学参数 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 3 PD Parameters of febrile rats after ig administration with total alkaloids (50 mg/kg) of *Radix Isatidis* ($\bar{x} \pm s, n=6$)

参 数	单 位	药效消除促进模型拟合值
K_{in}	h^{-1}	0.27 ± 0.10
K_{out}	h^{-1}	0.20 ± 0.06
SC_{50}	$mg \cdot L^{-1}$	4.01 ± 0.22
S_{max}	$mg \cdot L^{-1}$	5.01 ± 1.78

表 4 发热大鼠 ig 50 mg/kg 板蓝根总生物碱后药效学参数 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 4 PD Parameters of febrile rats after ig administration with total alkaloids (50 mg/kg) of *Radix Isatidis* ($\bar{x} \pm s, n=6$)

参 数	单 位	S 型最大效应模型拟合值
K_{∞}	h^{-1}	0.256 ± 0.041
E_0		1.364 ± 0.164
E_{max}		2.626 ± 0.352
EC_{50}	$mg \cdot L^{-1}$	4.001 ± 0.219

表 5 3 种模型的拟合评价

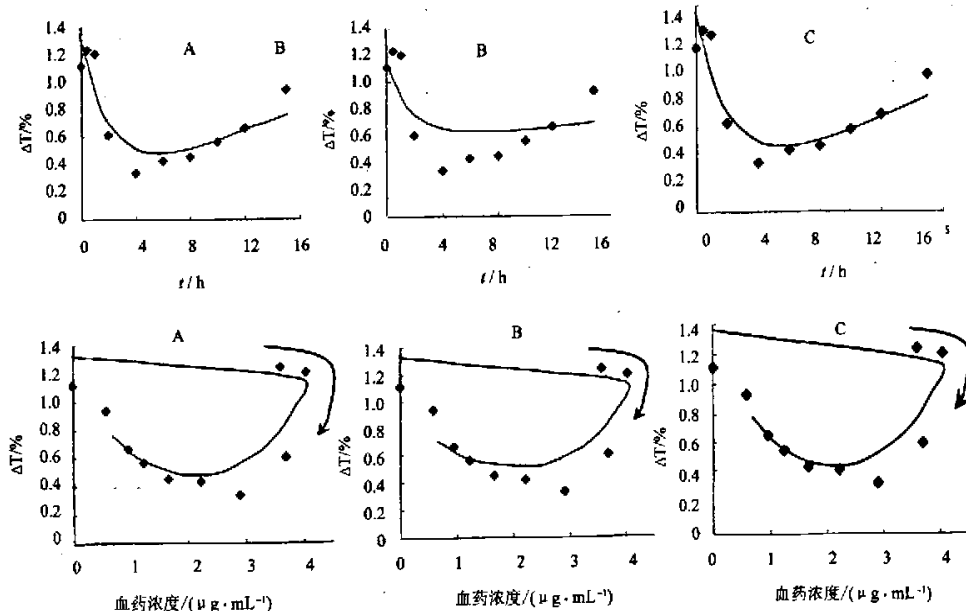
Table 5 Fitting criteria of three PD models

模 型	R_e
药效产生抑制型	0.38 ± 0.21
药效消除促进型	0.44 ± 0.24
S 型最大效应模型	0.38 ± 0.22

应模型中的药效产生抑制型。

5 讨论

药动学是描述一定剂量给药后体内的药物浓度



A-药效产生抑制型模型 B-药效消除促进型模型 C-S 型 E_{max} 模型 ◆: 实测平均值 —: 拟合平均值

A-inhibition- K_{in} PD model B-stimulation- K_{out} PD model C-Sigmoid- E_{max} model ◆: mean value of measurement —: mean value of fit

图 6 3 种拟合模型的实测散点图与拟合曲线图

Fig. 6 Scatter plot and fit curves of three PD models

的时间过程,简言之是“机体如何处置药物”;而药效学是描述与体内药物浓度相联系的药物效应强度,也就是“药物如何作用机体”。PK-PD 联合模型就是结合以上两种方法来描述给某一剂量药物后的药物在体内的浓度-效应-时间之间的统一联系。由描述药物体内时间过程的药动学与描述体内的药物浓度

的药物效应变化的药效学两部分组成的。通过药动学与药效学结合模型揭示血药浓度和效应之间的内在联系,以帮助了解药物在体内作用部位的动力学变化过程^[9]。PK-PD 结合模型要求药效学指标具备五大特性:连续性、客观性、高灵敏性、可重复性及可靠性,本实验中选择动物体温这一指标,即能准确定

量,而且测量时对动物几乎没有损伤,可用于中药药效学与药动学结合研究的可靠指标。

本实验中,发热模型组血药浓度的 t_{max} 为 0.87 h,而药物解热作用的显效时间为 2 h,达峰时间约 6 h,效应的峰值明显滞后于血药浓度的峰值。给药后每一时间点上浓度和效应不是严格的一一对应关系,因此利用 PK-PD 结合模型通过效应室将血药浓度与效应相联系。

本研究采用了经典药效学模型 S 形 E_{max} 模型、间接反应模型(药效产生抑制型模型和药效消除促进型模型),分别对药效学参数进行计算,统计学分析结果表明,药效的效应与浓度之间比较接近于间接反应模型中的药效产生抑制型模型。1969 年 Nagashima 等首先利用具有生理基础的间接反应模型,描述华法林通过改变凝血酶时间复合物的合成速率而影响凝血酶时间,1993 年 Dayneka 等详述了基本间接反应模型,并已用于心血管系统药物及镇静药物的效应分析,该模型以存在假想效应室为前提,药物在药效部位与受体结合后产生药效,或在效应室产生新的活性物质,或诱导基因的表达后产生药效,药效的滞后是药物从血浆到效应室的分布、合成新的活性物质、表达新的基因需要一定时间所造成的^[10]。

References:

- [1] Xu L H, Huang F, Chen T, et al. Antivirus constituents of radix of *Isatis indigotica* [J]. *Chin J Nat Med* (中国天然药物), 2005, 3(6): 359-361.
- [2] Huang F, Xiong Y T, Xu L H, et al. Pharmacokinetics of epigallocatechin gallate and anti-virus component of *Isatis indigotica*, in different extraction in rats [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2006, 37(6): 519-522.
- [3] Dayneka N L, Garg V, Jusko W. Comparison of four basic models of indirect pharmacodynamic responses [J]. *J Pharma-cokin Biopharm*, 1993, 21: 457-460.
- [4] Jusko W J, Ko H C. Physiologic indirect response models characterize diverse types of pharmacodynamic effects [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1994, 56: 406-410.
- [5] Ariens E J, Simonis A M. A molecular basis for drug action [J]. *J Pharm Pharmacol*, 1964, 16: 137-141.
- [6] Granados-Soto V, López-Munoz F J, Hong E, et al. Relationship between pharmacokinetics and the analgesic effect of ketorolac in the rat [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1995, 272(1): 352-355.
- [7] Brown R D, Kearns G L, Wilson J T. Integrated pharmacokinetic-pharmacodynamic model for acetaminophen, ibuprofen, and placebo antipyresis in children [J]. *J Pharma-cokin Biopharm*, 1998, 26(5): 559-563.
- [8] Hanada K, Odaka K, Kudo A, et al. Effects of disopyramide and verapamil on renal disposition and nephrotoxicity of cisplatin in rats [J]. *Pharm Res*, 1999, 16(10): 1589-1592.
- [9] Huang X H. Current researches on pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) modelling [J]. *Chin Clin Pharmacol Ther*, 2004, 9(11): 1205-1208.
- [10] Jose P U, Vinicio G S, Francisco J, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling: why? [J]. *Archive Med Res*, 2000, 31: 539-545.

葶苈子水提液对动物实验性心室重构的影响

郭娟,陈长勤*,沈云辉

(上海中医药大学 药理教研室,上海 201203)

摘要:目的 研究葶苈子水提液对异丙肾上腺素(ISO)诱发小鼠,L-甲状腺素(L-Thy)诱发大鼠实验性心室重构的影响。方法 小鼠每天 sc ISO 2 mg/kg,连续 7 d;大鼠每天 ip L-Thy 0.3 mg/kg,连续 10 d,制备心室重构动物模型。各组小鼠每天 ig 葶苈子水提液 6、12 g/kg 和美托洛尔 0.06 g/kg,连续 7 d 后,检测心脏指数、血浆环磷酸腺苷(cAMP)、心肌血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)量的变化;各组大鼠每天 ig 葶苈子水提液 4、8 g/kg 和卡托普利 0.02 g/kg 10 d 后,检测心脏指数、血浆中醛固酮(ALD)及左心肌 AngⅡ、羟脯氨酸(Hyp)量的变化。结果 模型小鼠的心脏指数、cAMP、AngⅡ量均明显升高,给予美托洛尔 0.06 g/kg 或葶苈子水提液 12 g/kg 均可抑制小鼠左心室重构和肥厚,降低心脏指数和血清 cAMP 水平及心肌 AngⅡ的量($P<0.05$)。模型大鼠也出现心肌纤维化,心脏指数、心肌 AngⅡ、血浆 ALD、心肌 Hyp 量均明显升高,给予卡托普利 0.02 g/kg 或葶苈子水提液 4、8 g/kg 均可降低大鼠心脏指数和 AngⅡ、ALD 及心肌 Hyp 水平($P<0.05$)。结论 葶苈子水提液具有抑制实验动物心肌梗大、心室重构的作用,其作用机制可能与抑制交感神经系统兴奋性及抑制 AngⅡ、ALD 等神经内分泌因子激活有关。

关键词:葶苈子;异丙肾上腺素(ISO);L-甲状腺素(L-Thy);心室重构;神经内分泌因子

中图分类号:R286.1

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2007)10-1519-05

收稿日期:2007-01-08

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30572379);国家中医药管理局中医药科学技术研究专项基金资助项目(04DSZP30)

作者简介:郭娟(1974—),女,无族,四川绵阳人,博士。研究方向为中药药理学。

Tel: (021) 51322398 E-mail: guojuan338@yahoo.com.cn

*通讯作者 陈长勤 Tel: (021) 51322200 E-mail: cxchen6@hotmail.com