

双氢青蒿素对小鼠抗疟作用的药效动力学

李成韶 杜以兰 张翠莲 赵新静*

(山东省中医药研究所, 济南 250014)

提要 双氢青蒿素(DHA)是青蒿素的一种还原产物, 对感染伯氏疟原虫 ANKA 株的小鼠一次 im 给药, 其抗疟作用的量—效关系和时—效关系可分别用 $y=4.9960+2.9536x$ 和 $y=7.2654-0.3414t$ 表达, 进而估算出其 ED_{50} 和 ED_{90} 分别为 1.00 ± 0.13 mg/kg 和 2.72 ± 0.70 mg/kg 以 DHA 5.0 mg/kg im 后其药效下降一半的时间为 6.6 h, 体内有效药量的消除速率常数 k 为 0.2662 h⁻¹, 效量半衰期为 2.6 h. 式中 y 为机率单位, 是 DHA 对疟原虫抑制作用的估算值, x 为对数剂量, t 为 DHA im 后的间隔时间.

关键词 抗疟药; 双氢青蒿素; 药效动力学; 效量半衰期; 伯氏疟原虫 ANKA 株

双氢青蒿素 (dihydroartemisinin, DHA) 是抗疟药青蒿素 (artemisinin, qinghaosu, QHS) 的一种还原产物, 顾浩明等报道 DHA 也有明显的抗疟活性⁽¹⁾, 姚乾元等对其体内过程进行了研究⁽²⁾. 但对其 im 给药的药效动力学研究尚未见报道, 为此我们对 DHA 进行了 im 给药后的药效动力学研究, 进而估算其半效时间 ($t_{1/2E}$), 体内有效药量的消除速率常数 (k) 和效量半衰期 ($t_{1/2(ED)}$) 可供临床合理用药作参考.

材料与方法

双氢青蒿素, 为本所植化室制备的纯品, 以北京制药厂生产的注射用油配成适当浓度. 动物为 20 ± 1 g 的雄性 Swiss 小白鼠, 由本所动物室供给. 疟原虫为伯氏疟原虫 ANKA 株 (*Plasmodium berghei* ANKA strain), 自上海寄生虫病研究所引种传代.

量—效实验

按文献⁽³⁾血传感染小鼠, 每鼠腹腔接种 10^7 个感染 RBC, 接种后立即随机分组并 im 不同剂量的 DHA 给药后 d4 血检, 与对照组比较, 计算出各剂量组的原虫抑制率, 并转换成机率单位, 与相应的对数剂量进行直线回归分析.

时—效实验

先将小鼠随机分组, 分别于感染疟原虫前不同时间 1 次 im DHA 5.0 mg/kg, 各组均以同一批血源感染小鼠, 方法同上. 接种后 d4 血检, 与对照组比较计算各时间组的原虫抑制率, 并转换成机率单位, 与相应的时间进行直线回归分析. 再由

$$t_{1/2E} = (5 - a_1) / b_1 \quad (1)$$

本文于 1988 年 8 月 22 日收到.

* 山东医科大学药理学系 88 届实习生.

求出半效时间⁽⁴⁾; 由

$$K = -1n 10 b_1 / b_d \quad (2)$$

求出体内有效药量的消除速率常数⁽³⁾; 由

$$t_{1/2(ED)} = -0.301 b_d / b_1 \quad (3)$$

求出效量半衰期⁽³⁾。

结 果

一. 量—效关系

不同剂量的 DHA 一次 im 给药后, 对小鼠原虫血症的抑制作用随剂量的增加而增强, 以对数剂量为横坐标, 抑制率的机率单位为纵坐标作图, 各点基本呈一直线 (图 1)。按直线回归法⁽⁵⁾求出相关系数 $r = 0.9127$ ($p < 0.05$); 截距 $a_d = 4.9960$; 斜率 $b_d = 2.9536$; 因而其量—效关系可由

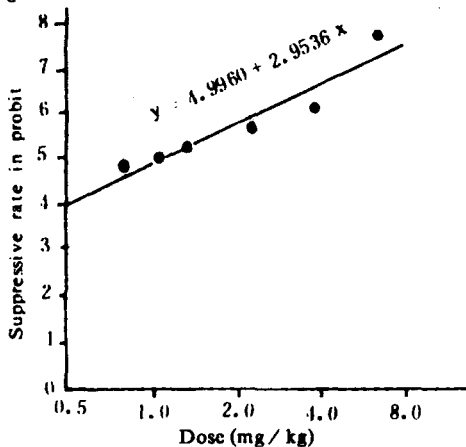


Fig 1. Dose-effect curve of DHA against *P. berghei* ANKA strain.

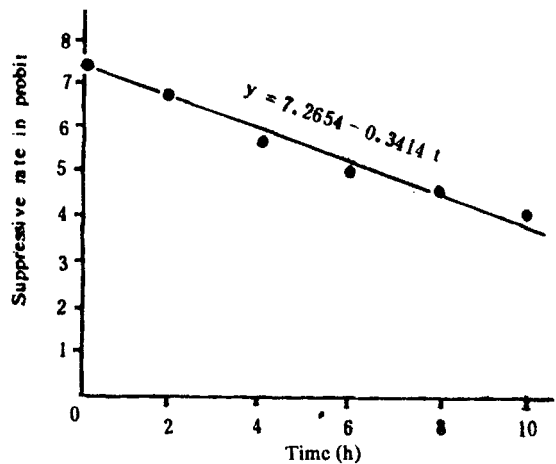


Fig 2. Time-effect of DHA 5 mg/kg im against *P. berghei* ANKA strain.

$$y = 4.9960 + 2.9536x \quad (4)$$

表达。式中 x 为对数剂量, y 为在此剂量下所对应的抑制率的机率单位估算值。由 (4) 式可进而求出其 ED_{10} ; ED_{50} ; ED_{90} ; 分别为 0.37 ± 0.09 ; 1.00 ± 0.13 ; 2.72 ± 0.70 mg/kg。

二. 时—效关系

小鼠 im DHA 5.0 mg/kg 后不同时间, 对疟原虫感染的防治作用随时间的延长而减弱, 以时间为横坐标, 抑制率的机率单位为纵坐标作图, 各点基本呈一直线 (图 2), 按直线回归法求出其相关系数 $r = 0.9777$ ($p < 0.05$); 截距 $a_1 = 7.2654$; 斜率 $b_1 = -0.3414$, 因而其时效关系可由

$$y = 7.2654 - 0.3414t \quad (5)$$

表达。式中 t 为 DHA im 后的间隔时间, y 为在 t 时间内体内残留药物对疟原虫抑制作用的估算值, 其单位为机率单位。将 a_1 , b_1 值代入 (1) 式则可求出其半效时间为 6.6 h, 将 b_d , b_1 值代入 (2) 式则可求出其体内有效药量的消除速率常数为 0.2662 h^{-1} , 代入 (3)

式则可求出其效量半衰期为 2.6 h.

讨 论

由以上结果看出, 该药的 $t_{1/2(ED)}$ 值 (2.6 h) 较 im 等效量 QHS 的 $t_{1/2(ED)}$ 值 (3.3 h) 明显缩短, 可能与其脂溶性较大有关。由于 $t_{1/2(ED)}$ 是一个表观参数, 是指体内有效药物的总量下降一半的时间。在非静脉给药时其值的大小既与消除速率常数 k 有关, 也与吸收速率常数 k_a 有关, 当 $k_a \ll k$ 时, 其 $t_{1/2(ED)}$ 值接近于药物在用药部位消失的半衰期⁽³⁾。QHS 的脂溶性较差, 吸收较慢, $k_a \ll k$, 而 DHA 的脂溶性较大, 较易吸收, 因而在用药部位消失的速度比 QHS 快。该药量效曲线较 QHS 明显左移, 其 ED_{50} (1.00 mg/kg) 仅为 QHS (3.2 mg/kg) 的 1/3。由此可见其抗疟活性较 QHS 强。与顾浩明报道的结果基本一致。

致谢 双氢青蒿素蒙本所植化室田樱惠赠; 姜齐帮助部分工作; 本文又蒙俞昌正审阅并提出宝贵意见。

参 考 文 献

1. 顾浩明, 等. 青蒿素衍生物对伯氏疟原虫抗氯喹株的抗疟活性. 中国药理学报 1980; 1: 49.
2. 姚乾元, 等. 双氢青蒿素在动物体内代谢和吸收分布的研究. 山东医药工业 1985; (1): 10.
3. 李成韶, 杜以兰. 效量半衰期 $t_{1/2(ED)}$ 及其计算公式. 药理学报 1986; 24: 165.
4. 李成韶, 杜以兰. 根据青蒿素药效半衰期制订给药方案的探讨. 同上 1984; 19: 410.
5. 四川医学院主编. 卫生统计学. 第一版. 北京: 人民卫生出版社, 1984; 67~80.

PHARMACODYNAMICS OF DIHYDROARTEMISININE AGAINST *PLASMODIUM BERGHEI* IN MICE

CS Li, YL Du, CL Zhang and XJ Zhao

(Institute of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica of Shandong Province, Jinan 250011)

ABSTRACT Dihydroartemisinin (DHA) is a derivative of qinghaosu (artemisinin), which is an antimalarial drug. DHA was given to mice inoculated with *Plasmodium berghei* ANKA strain by intramuscular injection. Within proper dose range, the dose-effect and time-effect curves of DHA against the malaria can be described by $\hat{y} = 4.9960 + 2.9536x$ and $\hat{y} = 7.2654 - 0.3414t$, respectively, where \hat{y} is the estimated value of parasitemia suppressing rate in probit; x is log dose; t is the period since drug administration im. Accordingly, the $ED_{50} = 1.00 \pm 0.13$ mg/kg and the time of half-effect was 6.6 h, when the dose was 5.0 mg/kg im. The elimination rate constant of the effective dose *in vivo* was $0.2662h^{-1}$ with a half-life of 2.6 h.

Key words Antimalarial drug; Dihydroartemisinin; Pharmacodynamics; Half-life; *Plasmodium berghei* ANKA