

• 药理 •

尿频康对大、小鼠排尿的抑制作用及药动学实验

原文鹏², 张硕峰¹, 沈欣³, 杨铮¹, 江佩芬¹, 潘思源¹

(1. 北京中医药大学, 北京 100029; 2. 深圳市人民医院, 深圳 518020;

3. 中国中医研究院中药研究所, 北京 100700)

摘要: 尿频康 5~ 20g/kg 灌胃给药, 对正常、水负荷和注射速尿后大、小鼠的排尿均有抑制作用。表现为 1h 内的排尿次数、排尿量减少。口服 0.5h 起效, 1h 达高峰, 持续时间 7h。尿频康体内过程呈二室模型, 2h 前为分布相, 2h 后为消除相。效量半衰期[$t_{1/2}(ED)$], α 相为 0.737h, β 相为 5.428h。表观半衰期 α 相 0.827h, β 相 5.847h。

关键词: 尿频康; 多尿症; 半衰期

中图分类号: R285.5 文献标识码: B 文章编号: 1005-9903(2000)06-0018-03

Studies of Niaopinkang for Inhibiting Urination and Pharmacokinetics in Mice and RatsYUAN Wen-peng², ZHANG Shuo-geng¹, SHEN Xin³,YANG Zheng¹, JIANG Pei-fen¹, PAN Si-yuan¹

(1. Department of Pharmacology, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029; 2. Shengzhen People's Hospital, Shengzhe, 518020;

3. Insititute of Chinese Materia Medica, China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100700)

Abstract: Niaopinkang at the doses of 5~ 20 g/kg decreased the times and volume of urination in the mice and rats receiving ip water or furosemide. The duration of action after oral administration is from 0.5 to 7h. The behavior of Niaopinkang was showed by two-compartment model using residual rate and effect-dose relationship. Results indicated that the apparent $t_{1/2}$ and effect-dose $t_{1/2}$ were 5.428 h and 5.847 h, respectively.

Key words: Niaopinkang; polyuria; half-time life

尿频或排尿次数增加是老年人常见症状之一, 特别是夜间过多的排尿影响了病人的睡眠, 而目前临床对老年人的尿频症状缺乏有效的药物治疗。本文初步观察了本校配制的尿频康中药制剂对正常大小鼠排尿的作用。并且以药效为指标, 计算了该药的半衰期。并提供一治疗尿频症药物研究的新方法。

1 材料和方法**1.1 动物** 昆明种小鼠、雄性、体重 20~

25g。Wistar 大鼠, 体重 180~ 210g。购于中国中医研究院实验动物中心。灌胃给药前大、小鼠禁食不禁水 18h。

1.2 药物 尿频康是本校研制的由沙苑子、桑螵蛸、山药等组成的中药制剂, 呈粉末状。灌胃给药时用自来水配制。灌胃体积为 10ml/kg, 对照组灌胃等体积的自来水。

1.3 尿液的收集 先在玻璃板上放好过滤纸。给药后用 100ml 烧杯把小鼠扣在滤纸上, 持续 1h。当小鼠排尿, 滤纸吸收尿液后立即更换, 并标记好尿液浸润的面积。大鼠的尿

液直接用代谢笼收集。同时记录1h内大小鼠的第一次排尿潜伏期,1h内排尿次数、排尿总量。

1.4 尿量计算 先用生理盐水0.05, 0.1, 0.15, 0.2ml分别滴在滤纸上,标记盐水浸润的面积,待纸干后剪下称重。通过回归方程求得盐水体积与滤纸干重的相关参数 $r = 0.9999$, $a = 0.069$, $b = 0.001$ 。用公式 $x = a + by$ 求小鼠的排尿量(x)ml, $y =$ 吸收尿液后的滤纸干重。大鼠尿量直接用量筒算其ml数。

1.5 半衰期计算 计算效量半衰期[$t_{1/2}$ (ED)]时,先用回归方程求药物的时效(t)关系和量效(d)关系。然后用公式算半衰期 $K = -\ln 10 \cdot b$,其中 $b = b(t)/b(d)$, $t_{1/2}(ED) = -0.301 \cdot b(d)/b(t)^{[1,2]}$ 。表现半衰期用公式 $K = (\ln K_1 - \ln K_2)/(t_2 - t_1)$, $t_{1/2} = \ln 2/K$ 计算^[3,4]。每组动物10只。

2 结果

2.1 对正常小鼠排尿的影响 小鼠分别用尿频康5, 10, 20g/kg灌胃。对照组用同体积的生理盐水灌胃。45min后,吗啡组皮下注射吗啡30mg/kg对照组和尿频康组皮下注射生理盐水,15min后开始收集尿液。结果显示,除吗啡组外,尿频康组和对照组小鼠排尿潜伏期及在1h内的排尿次数无明显区别。但尿频康组小鼠在1h内的排尿量均少于对照组。结果见表1。

表1 尿频康对正常小鼠排尿的影响

组别	剂量 g/kg	动物 数	1h内的排尿变化($\bar{x} \pm s$)		
			潜伏期(min)	次数	总尿量(ml)
对照	—	11	7.91±3.11	4.23±1.56	0.56±0.15
尿频康	5	12	6.54±3.95*	5.38±2.69*	0.47±0.16*
尿频康	10	12	10.77±8.46*	3.46±1.71*	0.39±0.81**
尿频康	20	13	11.69±8.23*	3.31±1.65*	0.33±0.12***
吗啡	0.03	11	57.50±7.91***	0.50±1.58***	0.02±0.05***

注:与对照组比* $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$ 。下同。

2.2 对水负荷大、小鼠排尿的影响 大、小鼠禁食不禁水18h后,分别用尿频康灌胃。1h后,小鼠皮下注射吗啡30mg/kg,大鼠不

注射吗啡。15min后,各组大、小鼠均ip蒸馏水40ml/kg,然后立即观察其排尿现象。结果表明给药组大、小鼠的排尿潜伏期延长,1h内的排尿次数、总排尿量减少。尿频康对水负荷小鼠排尿的抑制作用呈明显的量效关系。结果见表2。

表2 尿频康对水负荷大、小鼠排尿的影响

组别	剂量 g/kg	动物 数	1h内的排尿变化($\bar{x} \pm s$)		
			潜伏期(min)	次数	总尿量(ml)
小鼠					
对照	—	11	13.09±7.06	6.45±3.39	0.71±0.18
尿频康	5	12	18.41±6.02*	5.15±1.76*	0.40±0.16***
尿频康	10	12	29.38±13.60***	3.38±1.85**	0.28±0.15***
尿频康	20	13	26.85±12.13***	2.21±1.67***	0.18±0.08***
吗啡	0.03	11	54.00±11.00***	0.73±1.57***	0.02±0.01***
大鼠					
对照	—	11	23.33±15.06	2.89±1.27	3.51±1.45
尿频康	5	11	29.66±13.83*	2.33±1.87*	1.97±1.55***
尿频康	20	11	41.44±23.30*	0.44±0.53***	0.40±0.67***

2.3 对速尿引起大小鼠尿量增加作用的影响 大、小鼠用尿频康灌胃后1h,ip速尿100mg/kg(小鼠),20mg/kg(大鼠)。结果显示尿频康对速尿引起小鼠尿量的增加无抑制作用,但能减少注射速尿大鼠的排尿量。结果见表3。

表3 尿频康对速尿增加小鼠尿量作用的影响($\bar{x} \pm s$; $n = 15$)

组别	剂量 g/kg	1h内的排尿变化		
		潜伏期(min)	次数	总尿量(ml)
小鼠				
对照	—	8.62±6.24	4.92±1.98	0.46±0.32
模型	—	6.25±5.31*	9.44±2.87***	1.25±0.13***
尿频康	5	5.63±3.70 [△]	10.67±3.37 [△]	1.27±0.17 [△]
尿频康	10	6.13±3.89 [△]	9.31±2.63 [△]	1.26±0.23 [△]
尿频康	20	7.94±4.43 [△]	8.69±3.14 [△]	1.21±0.21 [△]
吗啡	0.03	41.60±22.81 ^{△△}	0.93±1.28 ^{△△}	0.05±0.09 ^{△△}
大鼠				
对照	—	20.45±14.01	1.80±0.93	2.67±0.98
模型	—	27.00±6.32*	4.78±2.68**	11.20±1.74***
尿频康	5	22.22±8.83 [△]	4.56±2.46 [△]	9.06±2.28 [△]
尿频康	20	18.78±12.02 [△]	3.50±1.69 [△]	4.56±4.13 ^{△△}

注:与速尿组比[△] $P > 0.05$,^{△△} $P < 0.01$ 。

2.4 效量半衰期 小鼠(每组 10 只)分别灌胃尿频康 2.5, 5, 10, 20g/kg。1h 后 ip 蒸馏水 40ml/kg, 记录 1h 内小鼠的排尿量。以小鼠 1h 内水负荷后尿量减少的%为纵坐标, 对数剂量为横坐标做图显示, 随着剂量加大, 尿频康抑制水负荷小鼠的排尿量%增加。通过回归方程求得该药的量效关系 $r = 0.998$, $a = 1.705$, $b = -2.425$ 。以灌胃给药(20g/kg)后 0.5, 1, 2, 4, 7, 11h 水负荷小鼠尿量抑制的%及各个间隔时间做图, 求得尿频康的效量半衰期 $[t_{1/2}(ED)]$, α 相为 0.737h, β 相为 5.428h。口服 0.5h 起效, 1h 达高峰, 持续时间 7h。

2.5 表观半衰期 先绘制量效关系求 a 、 b 值。然后以 20g/kg 分两次灌胃给药, 每组 10 只小鼠。药间隔时间分别为 0.5, 1, 2, 4, 7, 11h。最后一次给药后 ip 蒸馏水 40ml/kg, 并开始记录 1h 内的尿量。用 $x = a + by$ 公式求不同给药各时间小鼠体内有效药物的体存量 (x)。 y 为每个时间的小鼠尿量。结果发现尿频康药动学呈两室模型。2h 前为分布相($t_{1/2} = 0.827h$), 2h 后为消除相($t_{1/2} = 5.847h$)。

3 讨论

影响排尿(包括排尿频率, 每次排尿量)的因素较多。如血容量、肾血流量、肾浓缩和稀释尿的功能, 血中激素(主要是抗利尿激素和醛固酮)水平, 以及膀胱的贮尿和排尿功能等。尿频康对正常大、小鼠水负荷和速尿引起的排尿有抑制作用, 但其中对速尿引起的小鼠尿量增加无对抗作用, 这可能与速尿的剂量过大有关。尿频康减少大、小鼠的排尿次数, 1h 内的排尿总量, 但对大、小鼠的每次排尿量影响不明显或减少。这提示尿频康的作用可能是减少了尿的生成。如果作用于膀胱,

提高膀胱的贮尿, 排尿机能, 应表现为除排尿次数减少外, 还应表现为每次的排尿量增加。本实验的欠缺之处是未能在实验结束时处死动物, 以计算膀胱内的尿贮存量。理论认为吗啡能作用于膀胱, 或中枢抑制作用而导致尿潴留(排尿减少)。本结果提示吗啡对尿的生成也有抑制作用。

评价一个药物疗效, 除考虑其适应症, 剂量, 给药途径, 剂型等因素外, 还应考虑其用药间隔时间。如用药间隔短于药物的半衰期, 药物易于蓄积中毒。用药间隔长于药物半衰期, 则血中药物不能达到坪值, 而影响药物的最佳疗效的发挥。因此中药药动学的研究, 测定药物的半衰期, 以便指导临床更加合理用药, 越来越受到人们的关注。由于中药, 特别是中成药的成分多样性和复杂性, 测中药制剂的血药浓度半衰期, 目前还有一定的困难。所以多以药效指标求中药的表观药动学参数。如果以死亡药效为指标与中药的临床应用相差较远。这是因为某药的致死作用可能是其治疗作用的放大, 也可能是与治疗无关成分的作用所致。

参考文献:

- [1] 李成韶, 以兰. 效量半衰期 $T_{1/2}(ED)$ 及计算公式[J]. 药学学报, 1986, 21(3): 165.
- [2] 潘思源. 用药物的量效和时效关系计算中药和中药制剂半衰期[J]. 中药药理与临床, 1990, 6(3): 38.
- [3] 潘思源, 徐秋萍, 刘源, 等. 用药物累积法估计中药及其制剂体存率和表观半衰期[J]. 中草药, 1990, 21(4): 17.
- [4] 赫梅生, 郭丽芳, 景阳, 等. 用动物急性死亡率法估计药物体存率与表观半衰期[J]. 中国药理学报, 1985, 6(3): 213.