

有丰富的氨基酸,尤其是谷氨酸、精氨酸含量较高。氨基酸不仅可以合成机体的组织蛋白质,或转变成成为重要的含氮化合物,如嘌呤、嘧啶、肾上腺素、甲状腺素及其它蛋白质、多肽激素等,而且可以氧化分解产生能量,尤其是高含量的精氨酸是参与合成肌酸供给 ATP 能量的重要原料。因此中药楮实子中富含的氨基酸可能与其具有的补肾与滋补强壮作用有直接关系。构树除果实可以入药以外,果序其花序、叶,聚花果均含有丰富的氨基酸,可以作进一步的开

发利用。

#### 参考文献:

- [1] 中国药典 2000 版[S]. 一部. 2000:275  
 [2] 黄宝康,秦路平,郑汉臣,等. 中药楮实子的临床应用[J]. 时珍国医国药,2002,13(7):434.  
 [3] 中国药典 2005 版[S]. 一部. 附录,2005: 56.

收稿日期:2005-03-16

## 莫达非尼对小鼠自主活动的影响

于佳玥<sup>1</sup>,刘雨媚<sup>1</sup>,张晓冬<sup>2</sup>(1. 中国人民解放军 65585 部队药房,辽宁 大连 116104;2. 第二军医大学新药评价中心,上海 200433)

**摘要** 目的:研究莫达非尼对小鼠自主活动的影响,以评价莫达非尼对小鼠神经系统的作用。方法:应用计算机视频分析系统观察莫达非尼对雄性小鼠单位时间内活动的总活动度、平均速度和线性度的影响。结果:对照组在相同时间点相比,120mg/kg 的莫达非尼可以显著升高小鼠单位时间内活动的总活动度、平均速度以及线性度。60mg/kg 异丙嗪可以部分拮抗莫达非尼对小鼠自主活动的影响。结论:莫达非尼可以兴奋小鼠中枢神经系统,机制可能与胆碱能系统或 5-HT 系统有关。

中图分类号:R965 文献标识码:A 文章编号:1006-0111(2005)03-0156-03

## Effect of modafinil on locomotor activity in mice

YU Jia-yue<sup>1</sup>, LIU Yu-mei<sup>1</sup>, ZHANG Xiao-dong<sup>2</sup>( 1. Department of pharmacy 65585 units of PLA, dalian 116104, China ;2. Center of New Drug Evaluation, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**ABSTRACT Objective:** To observe the effect of modafinil on locomotor activity and on CNS in mice. **Methods:** Male mice were used as subjects. Total range of motion, average velocity and linearity were evaluated by locomotion activity video analysis system. **Results:** Total range of motion, average velocity and linearity were significantly improved after ip 120 mg/kg Modafinil compared to saline treatment. The effect was partial antagonized by sc 60 mg/kg promethamine. **Conclusion:** Modafinil can stimulate CNS in mice which may involve 5-HT system.

**KEY WORDS** modafinil; locomotor activity ; mice

莫达非尼(modafinil, MOD)是一种新型中枢精神兴奋性药物,20世纪80年代首先由法国 Lafon 实验室合成,主要用于治疗自发性嗜睡症和发作性睡眠症。1994年首先在法国上市,尔后在英国、德国上市。1998年12月获得美国 FDA 批准在美国上市。与其它兴奋药相比,它有许多显著的优点,在临床剂量下几乎没有周围神经的副作用。不会对正常睡眠产生影响,没有明显成瘾性,也不会产生躯体依赖性。研究证明莫达非尼是一种肾上腺素  $\alpha_1$  受体激动剂,其作用机制目前尚未完全阐明<sup>[1-3]</sup>。本实

验应用计算机视频分析系统研究莫达非尼对小鼠自主活动的影响,以评价莫达非尼对小鼠神经系统的作用。

### 1 材料与方 法

**1.1 材料** 昆明株小鼠,上海复旦大学医学院实验动物部(清洁级),实验动物质量合格证号,SCSK(沪)2002-0026。体重:18~22g,雄性。DigBeh-LM16 小鼠自主活动计算机视频分析系统,上海吉量软件科技有限公司。莫达非尼,中国人民解放军军事医学科学院惠赠。异丙嗪(Proazamine, PRM),

东港市康远制药有限公司。

**1.2 方法** 小鼠按体重随机分成 4 组, 每组 8 只, 分别 ig 给予生理盐水、120mg/kg MOD、60mg/kg PRM 和 120mg/kg MOD + 60mg/kg PRM。观察给药前和给药后 30、60、90 和 120 min 小鼠在 2 min 内的总活动度、平均速度和线性度。

**1.3 统计学处理** 组间比较采用 *t* 检验,  $P < 0.05$  有显著性差异。

## 2 结果

**2.1 总活动度的改变** 生理盐水组小鼠在给药后 60、90 和 120min, 与给药前相比总活动度显著减少。120mg/kg 的 MOD 在给药后 30、60 和 90 min 与给药前和相同时间点的生理盐水组相比总活动度显著增加。MOD + PRM 组在给药后 60 和 90 min 与给药前相比总活动度显著减少, 但在给药后 60 min 与相同时间点的生理盐水组相比总活动度显著增加。结果见表 1。

表 1 MOD 对小鼠单位时间内总活动度的影响 ( $n = 8, \bar{x} \pm s, m/2min$ )

药物	给药前	给药后 (min)			
		30	60	90	120
saline	2.8 ± 0.7	1.9 ± 1.3	1.2 ± 0.5 *	1.4 ± 0.4 *	1.2 ± 0.7 *
MOD 120mg/kg	3.3 ± 0.6	3.5 ± 1.4 #	4.7 ± 1.4 * #	4.7 ± 1.2 * #	4.4 ± 1.3 #
PRM 60mg/kg	2.9 ± 0.5	1.9 ± 0.9 *	1.6 ± 0.9 *	1.7 ± 0.8 *	1.4 ± 0.6 *
MOD + PRM	2.7 ± 0.6	2.7 ± 0.5	2.0 ± 0.8 * #	1.7 ± 0.7 *	2.0 ± 1.2

$P < 0.05$  vs 给药前 #  $P < 0.05$  vs saline

**2.2 平均速度的改变** 与总活动度的改变类似, 这种作用可以被 PRM 部分拮抗。结果见表 2。MOD 可以使小鼠单位时间内的平均速度显著增加,

表 2 MOD 对小鼠单位时间内平均速度的影响 ( $n = 8, \bar{x} \pm s, mm/2min$ )

药物	给药前	给药后 (min)			
		30	60	90	120
saline	23.4 ± 5.7	15.6 ± 10.6	9.8 ± 4.2 *	12.0 ± 3.5 *	10.2 ± 5.7 *
MOD 120mg/kg	27.5 ± 5.2	28.8 ± 11.6 #	39.4 ± 12.0 * #	38.9 ± 10.3 * #	36.3 ± 10.5 * #
PRM 60mg/kg	24.4 ± 4.5	15.7 ± 7.6 *	13.5 ± 7.8 *	14.1 ± 7.0 *	11.4 ± 5.4 *
MOD + PRM	22.6 ± 5.4	22.4 ± 4.2	16.3 ± 6.6 * #	14.0 ± 6.2 *	16.4 ± 10.0

$P < 0.05$  vs 给药前 #  $P < 0.05$  vs saline

**2.3 线性度的改变** 生理盐水组小鼠在给药后给时间点, 与给药前相比单位时间内活动的线性度显著减少。MOD 组在给药后 30 min, 与给药前相比未见显著改变, 但与相同时间点的生理盐水组相比显

著增加。MOD 组在给药后 30、60 和 90 min 无论是与给药前, 还是和相同时间点的生理盐水组相比线性度都显著增加。PRM 可以拮抗 MOD 引起的线性度的改变。结果见表 3

表 3 MOD 对小鼠单位时间内线性度的影响 ( $n = 8, \bar{x} \pm s$ )

药物	给药前	给药后 (min)			
		30	60	90	120
saline	0.53 ± 0.07	0.41 ± 0.15 *	0.31 ± 0.10 *	0.35 ± 0.07 *	0.30 ± 0.13 *
MOD 120mg/kg	0.59 ± 0.04	0.59 ± 0.11 #	0.70 ± 0.06 * #	0.69 ± 0.05 * #	0.66 ± 0.06 * #
PRM 60mg/kg	0.54 ± 0.05	0.42 ± 0.14 *	0.36 ± 0.19 *	0.38 ± 0.13 *	0.32 ± 0.14 *
MOD + PRM	0.53 ± 0.08	0.54 ± 0.07 #	0.43 ± 0.11 #	0.39 ± 0.12 *	0.39 ± 0.10 *

\*  $P < 0.05$  vs 给药前 #  $P < 0.05$  vs saline

## 3 讨论

小鼠自主活动是常用评价药物对中枢神经系统影响的方法。在本实验中, 生理盐水组小鼠在给药

后的各个时间点与第一次测试相比自主活动都显著减少, 这是因为小鼠对测试环境的适应, 新奇感降低, 探究活动减少所致。

(下转第 175 页)

合,是对每一个患者都能提供安全、有效的治疗方案,包括给药途径、用药剂型、用法、用量、给药间隔等,实行给药方案个体化;可以重新审查给药计划;对不良反应作出定量的解释;对正在进行的血液、腹膜透析患者出现不良反应有助于按计划暂时中止给药及作必要的紧急解毒措施等。

**2.4 药物动力学软件的教学** 3P87/3P97、NDST、DAS等药物动力学常用软件的详细介绍,从该数学软件被广泛采用后,科研工作中的应用频繁。在现有教学中没有涉及,毕业学员在工作中或读研时再来学习的很多。采用多组数据多种模型的数据进行演示教学,能够使学员更快掌握该软件的应用。

### 3 结语

药物动力学是一门新兴的学科,20世纪80年代初,朱家璧教授率先把这门学科引入国内,随即

华西医科大学药学院等重点院校将其作为本科生的选修课和研究生的必修课开出。我校通过20余年的教学实践,不断地充实和完善教学内容和教学方法取得了一些成绩,但教学是不断发展的,不断更新知识,拓宽知识面,及时了解 and 掌握本行业的最新发展动态,把最新的知识及时带进课堂,提高教学质量,加深学员对药物动力学抽象理论的理解,充分调动学生实验的主动性和积极性。

### 参考文献:

- [1] M. 吉伯尔迪,朱家璧译. 药物动力学[M]. 第2版. 北京:科学出版社,1987:2~6.
- [2] 梁文权. 生物药剂学与药物动力学[M]. 北京:人民卫生出版社,2000:1~255.
- [3] 郭涛. 新编药物动力学[M]. 北京:中国科学技术出版社,2005:1~2.

收稿日期:2005-03-09

(上接第157页)

而120mg/kg的MOD不但可以对抗小鼠因环境适应引起的自主活动的减少,并且与第一次测试相比自主活动也显著增加。表明MOD具有中枢兴奋作用。

睡眠疾病是世界各国很普遍的疾病之一。我国有20%~30%的人患有各类睡眠疾病,其中睡眠剥夺不但影响机体健康,而且也使工作效率和能力下降,甚至引发事故。部队战士在作战及训练中也十分容易产生睡眠剥夺,造成作战能力下降及非战斗减员增加,在战时则会导致难以预计的后果<sup>[4]</sup>。因此,研究新型非依赖的中枢神经系统兴奋药物将具有重要意义。

莫达非尼是一种非苯丙胺类的新型神经系统兴奋剂,它不像常规所使用的治疗嗜睡症的兴奋剂那样,它不引起成瘾,同时它不是通过多巴胺或其它睡眠-觉醒调节相关受体结合而起作用,所以病人不会出现活动过度,并且对心血管的影响很小。莫达非尼可以促进学习和记忆过程<sup>[5,6]</sup>,并且具有神经保护作用<sup>[7,8]</sup>。莫达非尼中枢兴奋作用的机制尚未完全阐明,目前研究表明可能与脑中抑制性递质GABA的减少有关,并受下丘脑神经肽的调节<sup>[9]</sup>。本实验研究发现,异丙嗪可以部分拮抗莫达非尼的

中枢兴奋作用,提示其作用可能受到胆碱能系统或5-HT系统的调控。

### 参考文献:

- [1] 刘萍. 发作性睡眠病治疗药莫达非尼[J]. 国外医药-合成药生化药制剂分册,1999,20(4):217
- [2] 陈应兰,王国村. 精神兴奋新药-莫达非尼[J]. 中国药业,2001,10(12):28
- [3] 倪冲,缪玉山. 新型中枢精神兴奋药-莫达非尼[J]. 中国新药与临床杂志,2001,20(1):68
- [4] 郑乐颖,季红光. 莫达非尼的中枢兴奋作用及其机制[J]. 国外医学药学分册,1999,26(1):20
- [5] 曾凡新. 精神振奋药莫达非尼的神经保护作用[J]. 中国临床药理学与治疗学,2000,5(4):378
- [6] 易宏伟,刘国卿. 莫达非尼抑制过氧化氢诱导的PC12细胞凋亡[J]. 中国药科大学学报,2004,35(3):271
- [7] Beracochea D, Celerier A, Peres M, et al. Enhancement of learning processes following an acute modafinil injection in mice [J]. Pharmacol Biochem Behav, 2003,73(3-4):473
- [8] Ward CP, Harsh JR, York KM, et al. Modafinil facilitates performance on a delayed nonmatching to position swim task in rats [J]. Pharmacol Biochem Behav, 2004,78(4):735
- [9] Willie JT, Renthal W, Chemelli RM, et al. Modafinil more effectively induces wakefulness in orexin-null mice than in wild-type littermates [J]. Neuroscience, 2005,130(4):983

收稿日期:2005-03-03