

冯利,陈颖,彭博,等.褪黑素在模拟微重力大鼠体内的药代动力学研究[J].中国实验动物学报,2022,30(4):488-493.  
Feng L, Chen Y, Peng B, et al. Pharmacokinetics of melatonin in simulated microgravity rats [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2022, 30(4): 488-493.  
Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2022.04.006

# 褪黑素在模拟微重力大鼠体内的药代动力学研究

冯利<sup>1</sup>,陈颖<sup>2\*</sup>,彭博<sup>2</sup>,陈腾飞<sup>2</sup>,李涛<sup>2,3</sup>,孙丽华<sup>3</sup>

(1. 国家开放大学医学院,北京 100039;2. 中国中医科学院中药研究所,北京 100700;3. 北京市中医药防治重大疾病基础研究重点实验室,中国中医科学院医学实验中心,北京 100700)

**【摘要】 目的** 研究正常重力和模拟微重力状态下褪黑素在大鼠体内药代动力学的差异。**方法** 建立测定大鼠血浆中褪黑素浓度的超高效液相色谱-质谱联用法(UPLC-MS/MS)。采用21 d尾吊法建立大鼠模拟微重力模型,以正常重力组大鼠为对照,21 d后,两组大鼠均单次灌胃给予褪黑素(0.27 mg/kg),于给药后5、10、15、20、30、40 min以及1、1.5、2、4、6 h颈静脉取血,分离血浆,采用以上建立的UPLC-MS/MS法测定褪黑素在大鼠血浆中的浓度并计算药代动力学参数。**结果** 在0.1~50 ng/mL浓度范围内,血浆中褪黑素的线性关系良好,日内与日间精密度的相对标准偏差(RSD)均小于10.99%,低、中、高3个浓度(0.1、25和50 ng/mL)的加样回收率为99.31%~115.32%。相比正常重力组,褪黑素在模拟微重力组大鼠血浆中的药代动力学参数发生显著变化。其中,达峰时间( $T_{max}$ )、0~6 h的药-时曲线下面积( $AUC_{0-6h}$ )、清除率(CL)和平均滞留时间( $MRT_{0-6h}$ )具有统计学意义( $P < 0.05$ )。模拟微重力组大鼠血浆中褪黑素的 $T_{max}$ 、 $AUC_{0-6h}$ 、CL和 $MRT_{0-6h}$ 分别为正常重力组的1.6、3.1、0.34和1.56倍。褪黑素在模拟微重力条件下相对于正常重力条件下的生物利用度为312.5%。**结论** 在模拟微重力条件下褪黑素的药代动力学特征发生显著变化。

**【关键词】** 褪黑素;模拟微重力;药代动力学;尾吊;生物利用度

**【中图分类号】** Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2022)04-0488-06

## Pharmacokinetics of melatonin in simulated microgravity rats

FENG Li<sup>1</sup>, CHEN Ying<sup>2\*</sup>, PENG Bo<sup>2</sup>, CHEN Tengfei<sup>2</sup>, LI Tao<sup>2,3</sup>, SUN Lihua<sup>3</sup>

(1. School of Medicine, the Open University of China, Beijing 100039, China. 2. the Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medicine Sciences, Beijing 100700. 3. Beijing Key Laboratory of TCM Basic Research on Prevention and Treatment of Major Disease, Experimental Research Center, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700)

Corresponding author: CHEN Ying. E-mail: ychen@icmm.ac.cn

**【Abstract】 Objective** To study the pharmacokinetics of melatonin in rat plasma under conditions of normal gravity and simulated microgravity. **Methods** First, an ultra-high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) method was established to determine the concentration of melatonin in rat plasma. The simulated microgravity model of SD rats was established by 21 days of tail suspension. The rats in the normal gravity group were used as the control. After 21 days, the rats in both groups were administered melatonin (0.27 mg/kg) by single gavage. Blood was taken from the jugular vein at 5, 10, 15, 20, 30, 40 min and 1, 1.5, 2, 4 and 6 hours after administration, and the

**【基金项目】** 国家自然科学基金项目(82074103),中国中医科学院科技创新工程项目(CI2021A04905,CI2021B015),国家“载人航天工程航天医学实验领域项目”(HYZHXM05003)。

Funded by the National Natural Science Foundation of China(82074103), Science and Technology Innovation Project of Chinese Academy of Traditional Chinese Medicine(CI2021A04905, CI2021B015), National “Manned Space Engineering Aerospace Medical Experiment Field Project”(HYZHXM05003)。

**【作者简介】** 冯利(1982—),男,讲师,博士,研究方向:中药药理学及药代动力学。Email: fengli@ouchn.edu.cn

**【通信作者】** 陈颖(1979—),女,研究员,博士,研究方向:中药药理学及药代动力学。Email: ychen@icmm.ac.cn

plasma was separated. The concentration of melatonin in the rat plasma was analyzed by the above-established UPLC-MS/MS method and the pharmacokinetic parameters were calculated. **Results** Within the concentration range of 0.1 ~ 50 ng/mL, the linear relationship of melatonin in plasma was good. The relative standard deviation (RSD%) for both intra-day and inter-day precision was < 10.99%. The extraction recoveries of low, medium, and high concentrations (0.1, 25, and 50 ng/mL) were between 99.3% and 115.3%, and there was no obvious matrix effect. Compared with the normal gravity group, the pharmacokinetic parameters of melatonin in the plasma of simulated microgravity rats changed significantly. There were significant differences in time to reach maximum concentration ( $T_{\max}$ ), area under the plasma concentration-time curve ( $AUC_{0-6h}$ ), plasma clearance ( $CL$ ), and mean residence time ( $MRT_{0-6h}$ ) ( $P < 0.05$ ). The  $T_{\max}$ ,  $AUC_{0-6h}$ ,  $CL$ , and  $MRT_{0-6h}$  values in the plasma of simulated microgravity rats were 1.6, 3.1, 0.34, and 1.56 times those of the normal gravity control rats, respectively. The bioavailability of melatonin in the microgravity rats was 312.5% that of the normal gravity rats. **Conclusions** Compared with normal gravity, the pharmacokinetic characteristics of melatonin changed significantly after 21 days of simulated microgravity.

**【Keywords】** melatonin; simulated microgravity; pharmacokinetics; tail suspension; bioavailability

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

太空飞行中的各种应激源,如微重力、太空辐射、狭小空间、振动、噪声等均会干扰机体的稳态,威胁航天员的身体健康。在多种应激因素存在下,航天员很容易产生焦虑、抑郁、睡眠障碍等症状。目前,针对航天因素导致的睡眠障碍的干预措施主要为给与镇静催眠药物、调节光线、锻炼和使用传统中医药等<sup>[1]</sup>。但是,调节光线和锻炼的作用有限,对睡眠障碍的干预目前仍主要依赖镇静催眠药物。但镇静催眠药物具有嗜睡等副作用,对航天员在轨工作的影响较大。寻找副作用小的改善睡眠障碍的防护措施一直是航天医学研究的热点之一。褪黑素是脑内松果体合成和分泌的一种内源性神经激素,具有诱导自然睡眠的功效。研究发现,除改善睡眠外,褪黑素还具有显著的调节免疫、抗氧化、抗炎、预防骨丢失、保护心血管、降压等<sup>[2-7]</sup>作用。这对航天员尤其有利,因为骨丢失、心脏功能受损、免疫功能下降也是在轨航天员的常见的功能障碍<sup>[8]</sup>。因此,褪黑素是治疗航天员睡眠障碍的一种很具有潜力的化合物。

航天特因环境可通过影响药物的转运、药物代谢酶<sup>[9]</sup>等影响药物的吸收、分布、代谢、排泄过程,导致药物产生不同于地表的药效和毒性改变。已发现其他药物在正常和模拟微重力条件下的药物半衰期、达峰浓度和生物利用度具有显著性差异<sup>[10]</sup>。褪黑素在关节炎模型大鼠体内的药物吸收总量以及平均滞留时间与正常对照组大鼠有显著性差异<sup>[11]</sup>。因此,研究褪黑素在微重力条件下吸收、分布、代谢和排泄的变化,对指导航天员合理、安全用药有重要意义。本研究首先建立了测定大鼠血浆中褪黑素浓度的 UPLC-MS/MS 方法,随后采

用建立的方法研究了在模拟微重力和正常重力条件下,大鼠血浆中褪黑素的药物代谢动力学的差异,为航天员合理使用褪黑素提供科学依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

#### 1.1.1 实验动物

12 只 6 周龄 SPF 级 SD 雄性大鼠,体重( $200 \pm 20$ )g,购买于北京维通利华实验动物技术有限公司【SCXK(京)2021-0006】。在昼夜各半循环照明,恒湿(59% ~ 62%),恒温(22 ~ 25℃)条件下适应性喂养 4 d 后开始造模。每只大鼠单笼饲养,自由饮食饮水,饲养于中国中医科学院中药研究所【SYXK(京)2019-0003】。实验遵循 3R 原则,本研究中的所有动物实验均经过中国中医科学院中药研究所动物伦理委员会批准(2021B152)。

#### 1.1.2 主要试剂与仪器

异氟烷(批号:20200702),瑞普生物药业有限公司;褪黑素(批号:J19GS155217,纯度>99%),上海源叶生物科技有限公司;盐酸苯海拉明(批号:100066-200807,纯度>99%,内标),中国药品生物制品检定院;乙腈、甲醇为 HPLC 级(Thermo Fisher 公司,美国)。QTRAP5500 LC/MS/MS 质谱仪、ExionLC AC 超高效液相色谱仪(AB SICEX 公司,美国);Vortex 涡旋混合仪(济南其林贝尔公司,中国);超速离心机(Sigma 公司,德国);电子天平(十万分之一)(梅特勒-托利多公司,美国)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 动物分组及实验干预

将 12 只大鼠按照随机原则分成两组(每组 6

只)。采用文献报道的尾吊法进行模拟微重力<sup>[12]</sup>。简述如下:将大鼠尾部用医用胶带固定,采用一细金属链通过鼠尾将大鼠悬吊于一金属笼,大鼠肢体与笼底呈 30°~35°角,后肢悬空。每只大鼠均单笼饲养,大鼠在笼中可自由活动,正常饮食饮水,正常重力组大鼠除不尾吊外,其他饲养条件同尾吊组大鼠,共建模 21 d。建模结束后,给药前 1 d,在异氟烷麻醉条件下,施行颈静脉插管术。大鼠给与褪黑素前禁食 12 h,饮水不限制。褪黑素的给与剂量为 0.27 mg/kg,灌胃给予。分别在给药前及给药后 5、10、15、20、30、40 min 以及 1、1.5、2、4、6 h 于颈静脉取血 0.2 mL 并置肝素化的 EP 管内,3000 rpm (4℃)离心 10 min 分离血浆,置于-20℃保存备用。

### 1.2.2 样品溶液配制

(1)标准储备液和标准工作液的配制:精密称取褪黑素对照品 5 mg,用 DMSO 溶解并定容至 10 mL,配制成 5 mg/mL 的储备液,再将此溶液用乙腈/甲醇(1:1, v/v)混合液逐级稀释成 1000、500、200、100、50 ng/mL 的系列工作液,然后以大鼠空白血浆再次稀释成浓度分别为 100、50、25、12.5、6.25、1 和 0.1 ng/mL 的标准系列工作液。

(2)内标溶液的配制:精密称取盐酸苯海拉明 10 mg,用乙腈/甲醇(1:1, v/v)混合液稀释定容至 10 mL,配成 1 g/L 的内标储备液,再使用乙腈/甲醇(1:1, v/v)混合液稀释成 100 ng/mL 的工作液。

(3)质控溶液的配制:以 1.2.2 项下(1)中配制的浓度分别为 0.1、25、50 ng/mL 的标准系列溶液作为标准质控工作液进行分析方法的精密度、回收率及稳定性的验证。

### 1.2.3 血浆样品预处理

将大鼠血浆 80 μL 于室温解冻,加入 160 μL 乙腈/甲醇(1:1, v/v)混合液,涡旋混匀,15 000 rpm 离心 3 min,取上清液 180 μL,加入内标盐酸苯海拉明(100 ng/mL)20 μL,涡旋均匀后取上清液 5 μL 进样分析。

### 1.2.4 色谱与质谱条件

(1)色谱条件:色谱柱为 ACQUITY UPLC BEH Shield RP C<sub>18</sub>(2.1 × 50 mm, 1.7 μm);柱温:30℃;流动相 A:水(含 0.1% 甲酸);流动相 B:乙腈(含 0.1% 甲酸)。洗脱梯度:0~1.0 min, 98% A;1.0~2.0 min, 98% A~2% A;2.0~5.0 min, 2% A;5.0~5.1 min, 2% A~98% A;5.1~7.0 min, 98% A;流速:0.3 mL/min。

(2)质谱条件:电喷雾离子源(ESI);离子喷射

电压:5500 V;干燥气温度 450℃;雾化气压力 45 Psi;流速 20 L/min;正离子多反应监测模式(MRM)检测。定量分析离子对褪黑素  $m/z$  233.3→ $m/z$  174.1,碰撞能 10 eV,裂解电压 80 V;盐酸苯海拉明  $m/z$  256.2→ $m/z$  167.2,碰撞能 16 eV,裂解电压 110 V,扫描时间 200 ms。

### 1.3 统计学分析

采用 Phoenix WinNonlin 软件(版本:5.2.1)对实验数据进行药代动力学拟合并计算相关参数。血药浓度及药代动力学参数用平均值±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。采用 SPSS 软件 20.0 进行  $t$  检验,比较正常对照组和模拟微重力组大鼠的血浆药代动力学参数的差异, $P < 0.05$  表示差异具有显著性。通过 Origin 软件 8.5 绘制各时间点血样中褪黑素的浓度与时间的关系曲线(药-时曲线)。

## 2 结果

### 2.1 方法学验证

#### 2.1.1 专属性

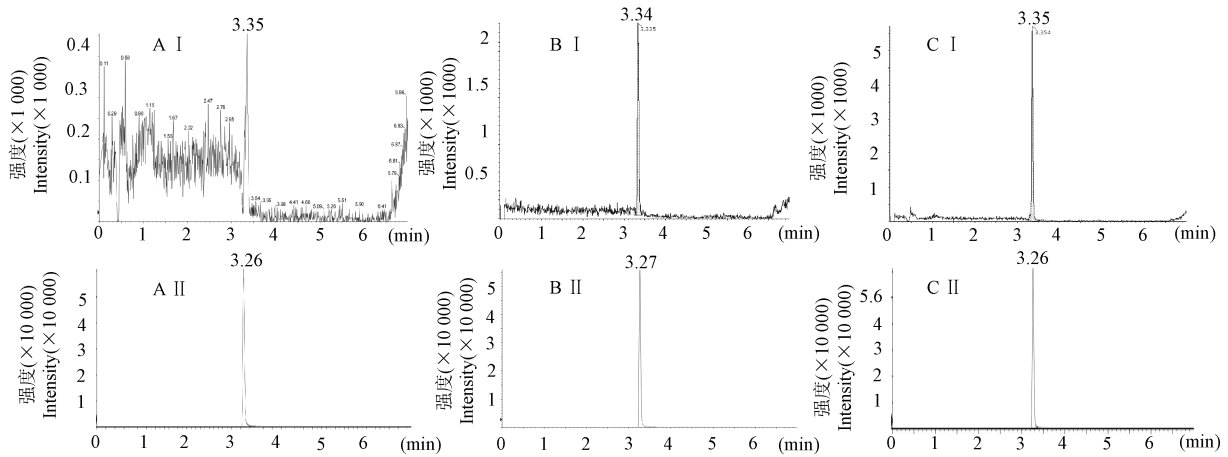
精密量取大鼠空白血浆 80 μL,按 1.2.3 所述方法处理、1.2.4 所述条件分析,得褪黑素的色谱图 1A;将浓度为 1 ng/mL 的褪黑素标准溶液和内标溶液加入空白血浆中,按以上方法进行样品处理和分析,得褪黑素的色谱图 1B;取大鼠给与褪黑素(0.27 mg/kg)10 min 后的血浆样品,按以上方法进行样品处理和分析,得色谱图 1C。由图 1 知,褪黑素的保留时间约为 3.35 min,内标盐酸苯海拉明的保留时间约为 3.26 min,空白血浆中内源性物质不干扰褪黑素的测定,表明所建立的分析方法的专属性良好。

#### 2.1.2 线性关系

以标准系列工作溶液的配制浓度及对应的待测物和内标的质谱峰面积比值进行回归,绘制标准曲线,得回归方程为  $Y = 0.00865X + 0.000647817$ ,权重  $W = 1/X^2$ , $r^2$  为 0.9997,最低定量限( $S/N > 10$ )为 0.1 ng/mL。

#### 2.1.3 精密度与准确度

精密量取按 1.2.2 项下(3)中方法配制的低、中、高 3 个浓度(0.10、25.00、50.00 ng/mL)的标准质控工作液,每个浓度 6 份,按 1.2.3 所述方法处理、1.2.4 所述条件分析,连续分析 3 d,每天重新制作标准曲线并计算质控样品的实测浓度,与配制浓度比较,计算方法的准确度和精密度。结果显示,褪黑素低、中、高 3 个浓度测定结果的精密度和准确度符合生物样品测定要求(表 1)。



注: A I: 大鼠空白血浆中褪黑素的色谱图; B I: 空白血浆加 1 ng/mL 褪黑素后褪黑素的色谱图; C I: 灌胃给与褪黑素 (0.27 mg/kg) 10 min 后血浆中褪黑素的色谱图; A II: 大鼠空白血浆中内标盐酸苯海拉明的色谱图; B II: 空白血浆加 1 ng/mL 褪黑素后内标盐酸苯海拉明的色谱图; C II: 灌胃给与褪黑素 (0.27 mg/kg) 10 min 后血浆中内标盐酸苯海拉明的色谱图。

图 1 大鼠血浆中褪黑素和内标盐酸苯海拉明的代表色谱图

Note. A I. Chromatogram of melatonin in blank plasma of rats. B I. Chromatogram of melatonin after adding 1 ng/mL melatonin to blank plasma. C I. Chromatogram of melatonin in plasma 10 minutes after intragastric administration of melatonin (0.27 mg/kg). A II. Chromatogram of internal standard diphenhydramine hydrochloride in blank plasma of rats. B II. Chromatogram of internal standard diphenhydramine hydrochloride after blank plasma plus 1 ng/mL melatonin. C II. Chromatogram of internal standard diphenhydramine hydrochloride in plasma 10 minutes after intragastric administration of melatonin (0.27 mg/kg).

Figure 1 Representative chromatogram of melatonin and internal standard diphenhydramine hydrochloride in rat plasma

表 1 褪黑素在大鼠血浆中的精密度与准确度 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Table 1 Precision and accuracy of melatonin in rat plasma ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

浓度 (ng/mL) Concentration (ng/mL)	日内 Intra-day			日间 Inter-day		
	测量值 (ng/mL) Measured value (ng/mL)	RSD (%)	准确度 (ng/mL) Accuracy (ng/mL)	测量值 (ng/mL) Measured value (ng/mL)	RSD (%)	准确度 (%) Accuracy (%)
0.10	0.10 ± 0.00	3.34	98.92	0.09 ± 0.01	10.99	89.43
25.00	24.46 ± 0.62	2.52	97.86	25.20 ± 2.00	7.95	100.83
50.00	51.99 ± 3.58	6.89	103.98	55.27 ± 3.22	5.83	110.55

#### 2.1.4 加样回收率和基质效应

取大鼠空白血浆,按 1.2.3 所述方法处理、1.2.4 所述条件分析,带入标准曲线,得褪黑素的量  $m_1$ 。将已知量 ( $m_2$ ) 的褪黑素加入到空白血浆中,制得含褪黑素低、中、高 3 个浓度 (0.10、25.00、50.00 ng/mL) 的标准质控工作液,每个浓度 6 份,同法操作,带入标准曲线,得褪黑素的量  $m_3$ 。通过  $(m_3 - m_1)/m_2$  计算加样回收率。结果显示,低、中、高 3 个浓度的加样回收率分别为  $(99.31 \pm 7.90)\%$ 、 $(103.25 \pm 3.72)\%$  和  $(115.32 \pm 8.50)\%$ , RSD% 分别为 7.95%, 3.58% 和 7.37%, 符合生物样品分析要求。

取大鼠空白血浆,按 1.2.3 所述方法处理、1.2.4 所述条件分析,带入标准曲线,得褪黑素的量  $n_1$ 。将已知量的褪黑素加入到空白血浆中,制得含褪黑素低、中、高 3 个浓度 (0.10、25.00、50.00 ng/

mL) 的标准质控工作液,每个浓度 6 份,同法操作,带入标准曲线,得褪黑素的量  $n_2$ 。将用乙腈/甲醇 (1:1, v/v) 混合液配制成的浓度为 0.10、25.00、50.00 ng/mL 的系列工作液,同法操作,带入标准曲线,得褪黑素的量  $n_3$ 。通过  $(n_2 - n_1)/n_3$  计算基质效应。结果显示,低、中、高 3 个浓度的基质效应分别为  $(92.50 \pm 3.20)\%$ 、 $(105.61 \pm 5.60)\%$  和  $(110.80 \pm 4.21)\%$ , RSD% 分别为 3.46%, 5.30% 和 3.79%, 符合生物样品分析要求。

#### 2.1.5 稳定性考察

按 1.2.2 项下 (3) 中方法配制低、中、高 3 个浓度 (0.10、25.00、50.00 ng/mL) 的标准质控工作溶液,考察样品在室温放置 0 h 及 12 h、4℃ 放置 24 h、-20℃ 冻存 7 d 及 -80℃ 冻存 1 个月的稳定性。结果如表 2 所示,由表 2 可见,褪黑素在贮存和测定过程中稳定性良好。

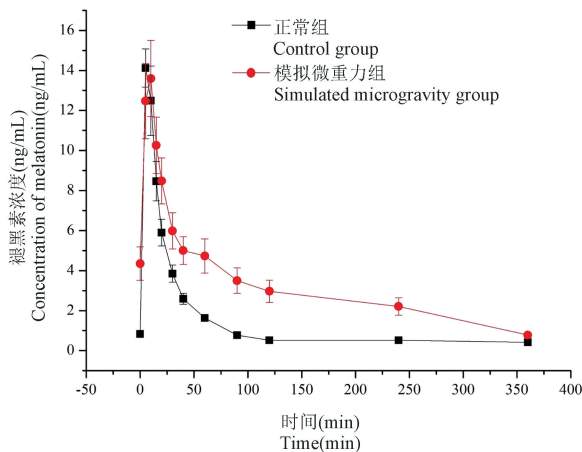


表 2 大鼠血浆中褪黑素的稳定性 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )Table 2 Stability of melatonin in rat plasma ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

浓度 (ng/mL) Concentration (ng/mL)	大鼠血浆中稳定性 (%) Stability in rat plasma (%)				
	室温 0 h Room temperature 0 h	室温 12 h Room temperature 12 h	4℃ 24 h	-20℃ 7 d	-20℃ 1 月 -20℃ 1 month
0.10	105.82 ± 9.52	100.60 ± 10.20	98.74 ± 9.84	102.30 ± 10.54	110.22 ± 8.24
25.00	99.53 ± 7.73	102.93 ± 8.91	98.92 ± 6.92	103.92 ± 7.54	106.84 ± 8.20
50.00	103.84 ± 6.42	98.64 ± 7.82	105.41 ± 6.30	101.83 ± 7.22	99.72 ± 8.22

## 2.2 褪黑素在大鼠体内的药代动力学

参考褪黑素的人常用剂量,大鼠按 0.27 mg/kg 灌胃给与褪黑素,给药后的平均血药浓度-时间曲线如图 2 所示,药代动力学分析结果如表 3 所示。由图 2 可见,褪黑素在模拟微重力组大鼠体内的消除较慢。由表 3 可见,两组大鼠血浆中褪黑素的达

图 2 褪黑素在大鼠体内的药-时曲线 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )Figure 2 Concentration-time curve of melatonin in rats ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )表 3 大鼠口服给与褪黑素后的主要药动学参数 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )Table 3 Main pharmacokinetic parameters of melatonin after oral administration in rats ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

参数 Parameters	单位 Unit	正常对照组 Control group	模拟微重力组 Simulated microgravity group
$t_{1/2}$	h	1.96 ± 1.13	3.04 ± 1.34
$T_{max}$	h	0.11 ± 0.04	0.18 ± 0.03 *
$C_{max}$	ng/mL	2.79 ± 1.47	3.09 ± 1.70
$AUC_{0 \rightarrow 6h}$	ng · h/mL	1.36 ± 0.78	4.25 ± 2.69 *
$AUC_{0 \rightarrow \infty}$	ng · h/mL	1.63 ± 0.97	4.59 ± 3.01 *
$V$	L/kg	526.60 ± 212.90	369.78 ± 177.51
$CL$	L/(h · kg)	260.52 ± 179.42	89.81 ± 44.39 *
$MRT_{0 \rightarrow 6h}$	h	1.19 ± 0.62	1.86 ± 0.11 *
$MRT_{0 \rightarrow \infty}$	h	2.31 ± 1.70	3.65 ± 1.39

注:与正常对照组相比, \*  $P < 0.05$ 。

Note. Compared with the normal gravity group, \*  $P < 0.05$ .

峰时间 ( $T_{max}$ )、0 ~ 6 h 的药-时曲线下面积 ( $AUC_{0 \rightarrow 6h}$ )、清除率 ( $CL$ ) 和平均滞留时间 ( $MRT_{0 \rightarrow 6h}$ ) 的差异有显著性 ( $P < 0.05$ )。模拟微重力状态下,  $T_{max}$  值是正常重力下的 1.6 倍,  $AUC_{0 \rightarrow 6h}$  值是正常重力下的 3.1 倍,  $CL$  为正常重力下的 0.34 倍,  $MRT_{0 \rightarrow 6h}$  为正常重力下的 1.56 倍。褪黑素在模拟微重力条件下的相对生物利用度为正常重力条件下的 312.5%。

## 3 讨论

前期研究显示,微重力或者模拟微重力对药代动力学有显著影响。在微重力或者模拟微重力状态下,体液头向分布可导致消化道血流减少,消化道内的相关激素、转运蛋白、酶、微生物的水平会发生改变,消化道的排空也会变慢,从而影响药物的吸收<sup>[9,13-17]</sup>。此外,因体液头向分布,肌肉的血流量减少,可导致药物的总体分布减慢。微重力也会影响肝中的药物代谢酶,从而影响药物的代谢和清除<sup>[18]</sup>。研究发现<sup>[19]</sup>,在太空飞行 7 d 后,大鼠肝中 P450 酶的含量较对照组下降 50%。

褪黑素为大鼠体内内源性的一种神经内分泌激素。本研究结果显示,在各个采样点(包括 0 点)正常对照组和模拟微重力组大鼠体内的褪黑素浓度均未表现出显著性差异。

药代动力学研究结果显示,与正常重力组大鼠相比,褪黑素在模拟微重力大鼠血浆中的药代动力学参数具有显著性差异,其中  $T_{max}$ 、 $AUC_{0 \rightarrow 6h}$ 、 $CL$ 、 $MRT_{0 \rightarrow 6h}$  的差异具有显著性。与正常重力组相比,在模拟微重力状态下,大鼠血浆中褪黑素的相对生物利用度显著增加。关于褪黑素在微重力或模拟微重力以及正常重力条件下药代动力学比较的早期研究较少,未检索到相关文献。本研究中的模拟微重力状态下和正常重力条件下褪黑素药代动力学参数的差异推测可能与模拟微重力变了大鼠胃肠道的菌群、肝和肠道的药物代谢酶活性、影响了

褪黑素在胃肠道的转运,从而改变了褪黑素在大鼠体内的吸收、分布、代谢和消除速度,导致褪黑素的代谢及排泄速度减慢,在体内滞留时间延长,吸收增加,其具体机制需进一步研究。

#### 参 考 文 献(References)

- [1] Wu B, Wang X, Wu XR, et al. On-orbit sleep problems of astronauts and countermeasures [J]. Mil Med Res, 2018, 5(1): 17.
- [2] Bondy SC, Campbell A. Melatonin and regulation of immune function: impact on numerous diseases [J]. Curr Aging Sci, 2020, 13(2): 92-101.
- [3] Reiter RJ, Mayo JC, Tan DX, et al. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers [J]. J Pineal Res, 2016, 61(3): 253-278.
- [4] 李洪洋, 南雪梅, 孙鹏. 褪黑素对脂多糖诱导的奶牛乳腺上皮细胞炎症反应的缓解作用 [J]. 动物营养学报, 2021, 33(8): 4637-4644.
- Li HY, Nan XM, Sun P. Mitigative effects of melatonin on lipopolysaccharide induced inflammation in bovine mammary epithelial cells [J]. Chin J Anim Nutr, 2021, 33(8): 4637-4644.
- [5] Ikegame M, Hattori A, Tabata MJ, et al. Melatonin is a potential drug for the prevention of bone loss during space flight [J]. J Pineal Res, 2019, 67(3): e12594.
- [6] 杨吉平, 费琳, 柴学军, 等. 褪黑素通过抑制程序性细胞坏死对心肌缺血再灌注的保护作用 [J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(11): 2369-2372.
- Yang JP, Fei L, Chai XJ, et al. Protective effect of melatonin on myocardial ischemia-reperfusion by inhibiting programmed cell necrosis [J]. Chin J Gerontol, 2021, 41(11): 2369-2372.
- [7] Nagasawa Y, Nanami M, Kuragano T, et al. Melatonin and gestational hypertension [J]. Hypertens Res, 2021, 44(11): 1540-1542.
- [8] Kononikhin AS, Starodubtseva NL, Pastushkova LK, et al. Spaceflight induced changes in the human proteome [J]. Expert Rev Proteomics, 2017, 14(1): 15-29.
- [9] Kast J, Yu YC, Seubert CN, et al. Drugs in space: pharmacokinetics and pharmacodynamics in astronauts [J]. Eur J Pharm Sci, 2017, 109: S2-S8.
- [10] 刘倩, 郑增娟, 吴红云, 等. 阿莫西林在模拟失重大鼠体内检测方法建立及药代动力学研究 [J]. 国际药学研究杂志, 2018, 45(11): 870-874.
- Liu Q, Zheng ZJ, Wu HY, et al. Detection method establishment and pharmacokinetics of amoxicillin in rats under microgravity conditions [J]. J Int Pharm Res, 2018, 45(11): 870-874.
- [11] 徐婷娟, 魏伟, 徐维平, 等. 褪黑素在正常大鼠和佐剂性关节炎大鼠体内的药动学 [J]. 中国新药杂志, 2008, 17(3): 210-214.
- Xu TJ, Wei W, Xu WP, et al. Pharmacokinetics of melatonin in healthy rats and rats with adjuvant arthritis [J]. Chin J New Drugs, 2008, 17(3): 210-214.
- [12] Feng L, Yue XF, Chen YX, et al. LC/MS-based metabolomics strategy to assess the amelioration effects of ginseng total saponins on memory deficiency induced by simulated microgravity [J]. J Pharm Biomed Anal, 2016, 125: 329-338.
- [13] 钟国徽, 李玉恒, 凌树宽, 等. 太空微重力环境对人体的影响及防护措施 [J]. 生物学通报, 2016, 51(10): 1-4.
- Zhong GH, Li YH, Ling SK, et al. Influence of space microgravity environment on human body and protective measures [J]. Bull Biol, 2016, 51(10): 1-4.
- [14] Diedrich A, Paranjape SY, Robertson D. Plasma and blood volume in space [J]. Am J Med Sci, 2007, 334(1): 80-86.
- [15] 沈冬云, 刘丁, 蒋爱萍, 等. 模拟微重力条件下兔胃肠组织脑肠肽的变化 [J]. 中国航天工业医药, 1999, 1(4): 22-24.
- Shen DY, Liu D, Jiang AP, et al. The studies of the changes of peptides of gastrointestinal tissue under microgravity condition [J]. Med J CASC, 1999, 1(4): 22-24.
- [16] Liu HY, Guo JJ, Li YJ, et al. Investigation on intestinal proteins and drug metabolizing enzymes in simulated microgravity rats by a proteomics method [J]. Molecules, 2020, 25(19): 4391.
- [17] 陈英, 杨春敏, 韩全利, 等. 模拟失重对大鼠血浆 ghrelin、VIP 和胃肠动力的影响 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2012, 21(1): 55-58.
- Chen Y, Yang CM, Han QL, et al. The effects of simulated weightlessness on plasma ghrelin, plasma VIP and gastrointestinal motility [J]. Chin J Gastroenter Hepatol, 2012, 21(1): 55-58.
- [18] Moskaleva N, Moysa A, Novikova S, et al. Spaceflight effects on cytochrome P450 content in mouse liver [J]. PLoS One, 2015, 10(11): e0142374.
- [19] Merrill AH Jr, Wang E, Jones DP, et al. Hepatic function in rats after spaceflight: effects on lipids, glycogen, and enzymes [J]. Am J Physiol, 1987, 252(2): 222-226.

[收稿日期] 2022-04-13