

[¹⁴C]亮菌甲素在大鼠的吸收、分布、排泄和代谢物

邵鹤生 张守仁 潘尚仁 景锡南 殷兰琴 朱海燕 (江苏省原子医学研究所, 无锡)*

顾重华 (南京药物研究所, 南京)

提要 用¹⁴C标记(在5位CH₂OH上)亮菌甲素, 给大鼠静脉注射后动力学计算表明, 其生物半衰期分布相(t_{1/2α})为2.6 min, 排泄相(t_{1/2β})为33 min, 所观察各时间分布实验均以肾脏内放射性含量最高。48 h内, 尿排出总放射性量为注入量的89%, 自粪排出8%。结果指出, 该药排泄迅速。 [¹⁴C]亮菌甲素从尿中除部分以原形排出外, 初步检出有4个代谢物。

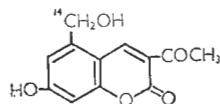
关键词 [¹⁴C]亮菌甲素; 吸收; 分布; 排泄; 代谢物

亮菌甲素(3-乙酰基-5-羟甲基-7-羟基香豆素)是从假密环菌(*Armillariella tabescens*)中分得的香豆素类化合物⁽¹⁾, 具有较强的胆道末端括约肌松弛效应, 促进肝脏胆汁分泌和轻度提高机体免疫功能⁽²⁾, 对迁延性肝炎及慢性肝炎均有治疗作用⁽³⁾。亮菌甲素在治疗胆道感染时具有利胆、解痉、止痛、消炎和退热作用, 而且毒性小、起效快、疗效高、几乎无副作用⁽⁴⁾。

本文报道亮菌甲素在大鼠体内的吸收、分布、排泄和代谢物的研究结果。

材料和方法

一、 [¹⁴C]亮菌甲素注射液的配制 [¹⁴C]亮菌甲素, 由黄枕亚等合成⁽⁵⁾, 比放射性为2.86 μCi/mg。纸层析表明, 纯化后成品的放射化学纯度大于95%, 其结晶有较好的稳定性。其结构式如下:



临用时, 把新鲜蒸馏水加入 [¹⁴C]亮菌甲素内, 滴加0.5 N及0.125 N NaOH, 待结晶完全溶解后再加新鲜蒸馏水并调节pH, 使成1.0 mg/ml, pH = 5。

二、动物和实验方法 体重126—179 g的雄性大鼠30只, 饲养于代谢笼内, 自由进食饮水。随机分成5组。尾静脉注射上述标记药物16 μCi/kg。

静脉给药后1, 2, 6, 12及24 h, 从颈动脉剪颈放血处死大鼠, 剖取大脑、小脑、心、肝、脾、肺、肾、胃、十二指肠及直肠样本。经自来水和生理盐水漂洗, 并用滤纸吸干后, 称取各脏器100 mg。同时, 吸取用肝素抗凝的血液0.1 ml, 取稀释尿0.1 ml和干燥粪100 mg, 分别置于液体闪烁测量杯中。由于在预试验中发现用过氯酸消化时有CO₂逸出, 故采用甲酸消化法, 即每份样品中加入0.4 ml 85%甲酸、0.4 ml 30%过氧化氢及辛醇1滴, 在75±5°C水浴中加热30 min。待冷却后加入闪烁液测量。

为观察药物动力学的变化, 用雄性大鼠4

1980年3月5日收稿, 1980年4月4日修回

* 许南星同志参加部分实验工作。

只,尾静脉注射 $[^{14}\text{C}]$ 亮菌甲素 $9.86 \mu\text{Ci}/\text{kg}$, 5—240 min由尾静脉采血 12次,每次取 $10 \mu\text{l}$ 测定放射性。另外用 3 只雄大鼠口服 $[^{14}\text{C}]$ 亮菌甲素 $28.6 \mu\text{Ci}/\text{kg}$ 及用 3 只雄大鼠肌肉注射 $[^{14}\text{C}]$ 亮菌甲素 $9.86 \mu\text{Ci}/\text{kg}$, 按上述 12 个时间尾静脉采血测量其放射性,与静脉给药组相对照。

雄性大鼠 3 只,体重 213—223 g,腹腔注射乌拉坦 $0.8 \text{ g}/\text{kg}$ 麻醉后剖腹,在总胆管内插管、引流胆汁;尾静脉注射 $[^{14}\text{C}]$ 亮菌甲素 $16 \mu\text{Ci}/\text{kg}$ 后 12 h 内,分段收集每 h 的胆汁,测其放射性。

三、放射性测量 在样品消化后的闪烁杯内,分别加入 5 ml 乙二醇乙醚及 6 ml 0.5% PPO-二甲苯闪烁液,用国产 FJ-353 型双道液体闪烁仪测量。用内标法对各样品进行淬灭校正。

结 果

一、 $[^{14}\text{C}]$ 亮菌甲素在血液中的放射性 大鼠静脉注射 $[^{14}\text{C}]$ 亮菌甲素 $9.86 \mu\text{Ci}/\text{kg}$ 后,血液内放射性迅速下降。根据开放式两室模型计算血液放射性消失的结果,其分布相 ($t_{1/2\alpha}$) 和排泄相 ($t_{1/2\beta}$) 分别为 2.6 和 33 min (图 1),说明该药的排泄速度很快。

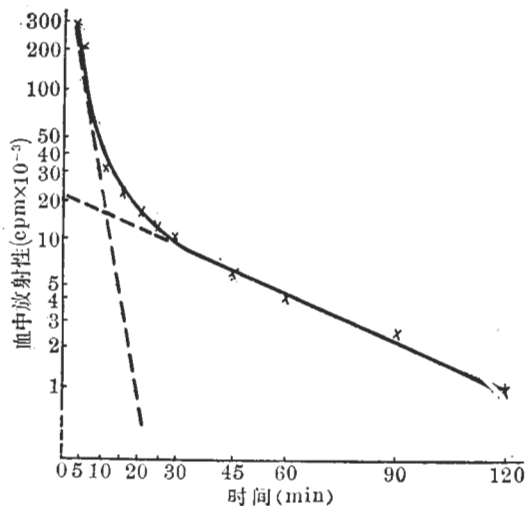


图 1 大鼠静脉注射 $[^{14}\text{C}]$ 亮菌甲素后的血液浓度-时间曲线

大鼠口服 $[^{14}\text{C}]$ 亮菌甲素 $28.6 \mu\text{Ci}/\text{kg}$ 后,血药浓度-时间曲线见图 2。

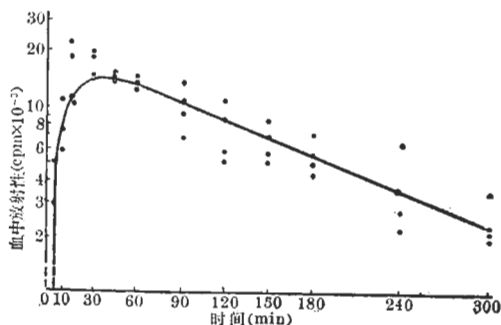


图 2 大鼠口服 $[^{14}\text{C}]$ 亮菌甲素后的血液浓度-时间曲线

可见,口服后吸收迅速,给药后 39 min 血液放射性达高峰,然后放射性缓慢减弱。

大鼠肌肉注射 $[^{14}\text{C}]$ 亮菌甲素 $9.86 \mu\text{Ci}/\text{kg}$ 后,血液药物浓度-时间曲线见图 3。可见肌肉注射后约在 31 min 血液中的放射性强度达高峰。

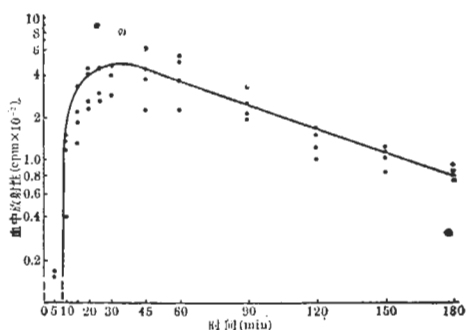


图 3 大鼠肌肉注射 $[^{14}\text{C}]$ 亮菌甲素后的血液浓度-时间曲线

二、组织分布

1. $[^{14}\text{C}]$ 亮菌甲素在 6 个脏器中的分布

如图 4 所示,大鼠静脉注射后,不同时间组放射性在各脏器中的分布,均以肾脏为最高。肾的放射在 1 h 为高峰,为心脏的 22 倍,为肝脏的 9.8 倍,为脾脏的 23 倍,为肺脏的 11.7 倍。在 2 h 组,肾脏的放射性为心脏的 9 倍,为肝脏的 5.6 倍,为脾脏的 7.2 倍,为肺脏的 6.1 倍。从 2 h 后,肾脏的放射性消除较快。到 24 h 时,肾脏的放射性仅为 1 h 量的

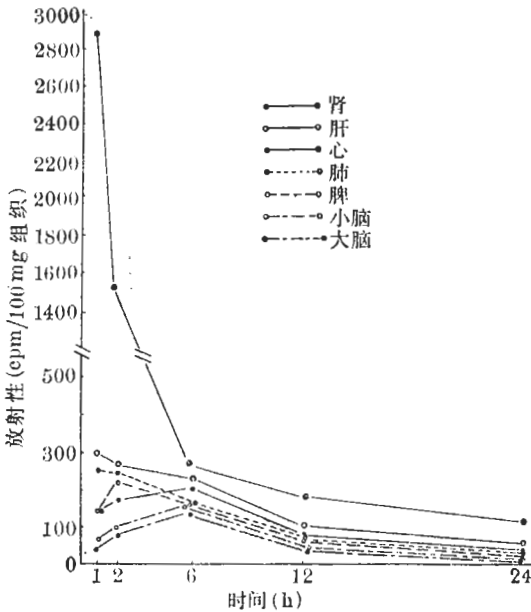


图4 大鼠静脉注射 $[^{14}\text{C}]$ 亮菌甲素后不同时间在各脏器中放射性分布的动态曲线

4.3%，但肾内放射性仍高于其它各脏器。

由图4可见，大脑与小脑均在给药后6h的分布量为高峰，且两者无明显差别。肝脏与肺脏在1h的分布量达高峰，心脏在6h达高峰。肾中含量与各脏器的含量有显著差别 ($P < 0.01$)，其余各脏器之间差别不显著。

2. $[^{14}\text{C}]$ 亮菌甲素在消化道中的分布 大鼠注入标记药物后，胃及十二指肠中放射性分布于2h达高峰，而直肠在6h达高峰。在12h后均下降较快，到24h已趋于本底水平。

6h直肠的放射性与胃及十二指肠差别显著，其余时间均无明显差别。

3. 整体放射自显影 用22g小鼠2只，尾静脉注射 $[^{14}\text{C}]$ 亮菌甲素505 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$ ，分别在15min和1h后，在乙醚麻醉下干冰冷冻处死，进行整体切片，用X线片曝光30d，显影条件ID19b,5min,定影条件F-5,15min,得到整体放射自显影照片(图5)。

从图5可见，静脉注射15min后，放射性明显集中于肾脏和膀胱，说明 $[^{14}\text{C}]$ 亮菌甲素在肾脏中分布量比其它脏器大且以尿排为

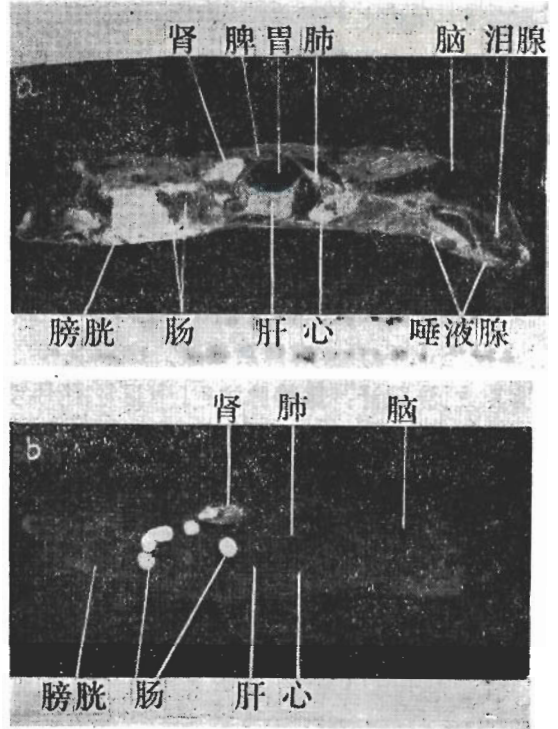


图5 小鼠整体放射自显影图

(上图 为给药后15min, 下图 为给药后1h处死) 主，排泄迅速。在1h的小鼠自显影图中，在肾脏中仍有放射性残留，但已明显减弱，而在肠道中则放射性明显增高。

三、排泄

1. 胆道排泄 大鼠静脉注射 $[^{14}\text{C}]$ 亮菌甲素后1h内，从胆汁排出的放射性占注入量的8%，占12h内胆汁排出量的79%。3h后，从胆汁排出量已较少，12h内从胆汁排出放射性占注入量的10%。

2. 尿粪排泄 用大鼠4只饲养于代谢笼内，自由饮水进食，分别收集静脉注射后2, 4, 6, 12, 24和48h的尿和粪，测量其放射性。

静脉注射 $[^{14}\text{C}]$ 亮菌甲素后2h，从尿中排出的放射性量占注入量的54%。至48h，尿排泄总量为89%。2h粪排出量为0.5%，12h为4.9%，48h内粪排出总量为8%。这与胆汁排出量相近。尿粪总排除量在12h为87%，24h为93%，48h为97%。这表明该药进

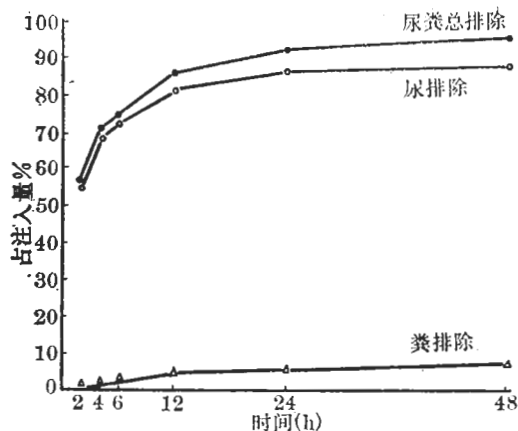


图 6 大鼠静脉注射 $[^{14}\text{C}]$ 亮菌甲素后不同间隔时药物经尿和粪排除量及总排除量的动态曲线

入机体后很快排除, 不易蓄积, 详见图 6。

四、代谢物 对 2, 4 和 6 h 大鼠的尿及 1 h 内收集的胆汁进行纸层析和放射自显影检验其代谢物。展开条件: 层析纸为新华 1 号滤纸; 展开剂为正丁醇: 甲醇: 浓氨水 (含 NH_3 计 25—28%): 水 = 8: 2: 0.5: 10(v/v); 展开距离为 10 cm。

2 h 内排出的尿中除有与 $[^{14}\text{C}]$ 亮菌甲素相一致的 R_F 值 (0.65) 外, 还有 R_F 为 0.10, 0.16, 0.25, 0.80 四个放射性斑点; 2—4 和 4—6 h 尿中有 R_F 为 0.10, 0.25 及 0.65 3 个

放射性斑点。

讨 论

据报道⁽²⁾, 亮菌甲素对大鼠、犬胆汁分泌有明显的促进作用, 在给药后第 1 h 内最明显。该药对麻醉犬总胆管末端括约肌具有明显的松弛作用。本实验观察大鼠在静脉注射 $[^{14}\text{C}]$ 亮菌甲素后, 第 1 h 胆汁排出的放射性量占 12 h 内排出总量的 79%, 与报道的结果相符。这可能是治疗胆道感染时起效快的原因。同时也要考虑到其作用时间短的特点, 在研究其剂型方面也需考虑延长它的作用时间。

本实验所测定的是血液, 各脏器和排泄物中的总放射性量, 没有将原形药和代谢物进行分离, 因此不能求出亮菌甲素的代谢速率。

参 考 文 献

- 1 江苏省“亮菌”科研协作组微生物小组. 中国科学 1974 年 5 月; (3): 297
- 2 孙奋治、郑 慧、苏简单. 第一届全国药理学会学术会议(成都)论文摘要汇编 1979: 59
- 3 江苏省“亮菌”科研协作组临床肝炎小组. 江苏医药 1976 年 2 月; (3): 146
- 4 江苏省“亮菌”科研协作组临床胆 囊炎小组. 江苏医药 1976 年 2 月; (1): 25
- 5 黄枕亚、邵鹤生、景锡南. 江苏医药 1980 年 2 月; 6(2): 17

Acta Pharmacologica Sinica 1980 Dec; 1 (2) : 120—124

ABSORPTION, DISTRIBUTION, EXCRETION AND METABOLITES OF $[^{14}\text{C}]$ ARMILLARISIN A IN RATS

SHAO He-sheng, ZHANG Shou-ren, PAN Shang-ren, JING Xi-nan, YING Lan-qin, ZHU Hai-yan (*Jiangsu Institute of Nuclear Medicine, Wuxi*)

GU Chong-hua (*Nanjing Institute of Materia Medica, Nanjing*)

ABSTRACT The ^{14}C was labeled at the 5-hydroxymethyl group of armillarisin A (2.86 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$). The drug was given to rats

po 10 mg/kg, iv 5.59 mg/kg, and im 3.45 mg/kg.

The drug was absorbed and excreted

rapidly. The biological half-life was 2.6 min for $t_{1/2\alpha}$ and 33 min for $t_{1/2\beta}$. The radioactivities were the highest in kidneys in 24 h. It was excreted 89% in urine and only 8% in feces within 48 h.

Four metabolites could be spotted on paper chromatography and autoradio-

graphy of the urine.

Since the excretion was so rapid, it is advised to prescribe larger doses or shorter intervals between administrations.

KEY WORDS [^{14}C]armillarisin A; absorption; distribution; excretion; metabolites