

# 抗肿瘤药 $^{14}\text{C}$ 氨三乙酸锑在小鼠的代谢

陈瑞婷 沈美玲 花泽 颜庆瑜 胥彬 (中国科学院上海药物研究所, 上海 200031)

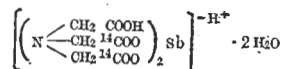
**提要** (1) $^{14}\text{C}$ Sb-71 在 Ehrlich 腹水癌小鼠体内的放射性以肾脏最高, 肺、肠、肝和脾次之; (2)用极谱法测定 NTA 和比色法测定 Sb 的结果表明: 腹水癌细胞中 NTA 的分布以腹水中为高, 癌细胞中较低, 而 Sb 的分布则癌细胞中高于腹水, 提示 Sb-71 进入体内后, 有部分 Sb 与 NTA 能分开; (3)给药后 6 h 内小鼠尿中有 34% 放射性排出, 用极谱法测定有 34.4% NTA 自尿中排出, 此时 Sb 排出 12%。

**关键词** 氨三乙酸锑; 氨三乙酸; 锑; Ehrlich 腹水癌; 分布; 排泄; 极谱法

注射抗肿瘤药物氨三乙酸锑(Sb-71)后, Sb 在癌细胞中含量最高, 肝次之, 肾最少<sup>(1)</sup>。本文采用  $^{14}\text{C}$  标记氨三乙酸(NTA)部分的Sb-71 进行研究可观察 NTA 的分布和排泄, 也可与 Sb 的代谢进行比较, 进一步阐明 Sb-71 在体内的代谢情况。

## 材料和方法

$^{14}\text{C}$ Sb-71 由本所合成药物研究室合成,  $^{14}\text{C}$  标记在 NTA 的两个羧基上, 结构式为:



放射性比度为 105  $\mu\text{Ci}/\text{mmol}$ , 以线性扫描示波极谱仪测得其峰电位为  $-1.0\text{V}$ , 和我所合成的非标记 Sb-71 相同; 用正丙醇: 正丁醇: 乙酸: 水(1:1:2:2)或正丁醇: 乙酸: 水:(4:1:5)作溶剂, 将标记和非标记 Sb-71 作纸层析, 用磷酸钼酸溶液显 Sb, 溴酚兰溶液显 NTA 部分, 两个化合物的  $R_F$  值相近, 标记的 Sb-71 并于显色处测得放射性。

## 方 法

取接种第 8 d 的 Ehrlich 腹水癌小鼠, ♀, 体重 20—24 g, ip  $^{14}\text{C}$ Sb-71 30 mg/kg 后 5, 10, 30 min 和 1, 3, 6 h 解剖。除血和腹水癌细胞外, 内脏组织称重后, 加水, 用玻璃匀浆器做成 10% 匀浆, 取 0.4 ml 匀浆铺于玻璃圆片

上, 烘干, 称重并测定放射性。腹水癌细胞经离心分离为腹水和癌细胞。腹水部分取 0.1 ml 铺样、烘干、称重后测放射性。部分实验中将此样本再置于凯氏烧瓶中消化, 然后用比色法<sup>(2)</sup>测定 Sb。癌细胞用 Hank's 溶液洗涤 3 次, 制成细胞悬液。取 0.1 ml 悬液测放射性。部分实验并测 Sb 量。取给药后 1, 3 和 6 h 的腹水和癌细胞, 测定 NTA 量。NTA 的测定是利用 NTA 与  $Cd^{++}$  组成的络合物在滴 Hg 电极上还原的性质, 用线性扫描示波极谱仪测定。血中放射性的测定是吸取 0.1 ml 全血测定。尿中放射性的测定是取小鼠尿 0.1 ml 铺样、烘干、称重后测放射性。给药后 6 h 内的尿除测定放射性外, 并测定 NTA 和 Sb。取尿置于 25 ml 的三角烧瓶中, 加 Zerolite 225 Na 型树脂 4 g, 再加 10 ml Britton-Robinson (pH 3.5) 缓冲液振摇 20 min, 用布氏漏斗过滤, 滤液收集于 25 ml 的容量瓶中, 再用 5 ml 同样缓冲液分 3 次洗涤树脂; 合并滤液与洗涤液, 加入 0.2 N NaOH 约 5 ml, 4 滴 0.05 M 的  $CdSO_4$  溶液, 此时溶液中已有过量的  $Cd^{++}$  存在, 然后以 pH 8 的 Britton-Robinson 缓冲液稀释到 25 ml, 摇匀, 倒入电解槽内, 通 3 min  $N_2$  以赶除溶液中的  $O_2$ , 用极谱仪测定 NTA。Sb 的测定是用测定放射性后的

表 1. Distribution of radioactivity in Ehrlich ascites carcinoma mice tissues after ip [ $^{14}C$ ]Sb-71 (cpm/100 mg tissue).

Min after ip	5	10	30	60	180	360
Ascitic fluid	204600	171100	11900	53900	23000	14300
Tumor cells	1060	1670	1580	1710	1730	1300
Liver	2290	3340	2840	2290	2370	1560
Spleen	3430	2700	2230	2070	1980	1130
Kidney	13300	13200	29800	72100	41720	27600
Heart	2060	1900	2030	3060	1820	1050
Lung	6110	7900	7500	4600	3640	3280
Brain	1030	1110		1120	1220	1010
Intestine	5000	5360	3600	3380	3200	3180
Blood	5560	4000	3720	3280	2050	1070
No. of mice	7	5	3	6	10	10

样品消化后比色测定。

部分实验的小鼠在给药后, 置于玻璃代谢笼内, 分别收集给药后小鼠呼出的  $CO_2$ 。通入代谢笼的空气用 NaOH 溶液吸收其中的  $CO_2$ , 呼出的  $CO_2$  连续通过 3 只盛有 20% NaOH 溶液的收集瓶。收集完毕后, 自收集瓶中分别取 1 ml 溶液, 用等量的 10%  $BaCl_2$  溶液沉淀, 测定  $BaCO_3$  沉淀的放射性。

## 结 果

一、分布 放射性的分布见表 1。以腹水最多, 在给药后 5 min 最高, 以后逐渐降低, 30 min 时约降低一半。癌细胞中的放射性在给药后不同时间内都较低。各脏器中的放射性分布以肾脏最高。肺中的放射性仅次于肾脏; 其次为肠、肝、脾。血中放射性强度在给药后 5 min 最高, 后渐减少, 至 6 h 时约为 1/5。

ip [ $^{14}C$ ]Sb-71 后 1, 3 和 6 h 在测定腹水和癌细胞中的放射性后, 并测定了其 Sb 含量, 结果见表 2。从表 2 可见, 在给药后 1, 3 和 6 h 测得同时期内腹水中 NTA 的量大于癌细胞中的量; 而 Sb 含量则癌细胞中高于腹水。

正常小鼠 ip [ $^{14}C$ ]Sb-71 后 6 h, 除肺和肾脏中的放射性较 Ehrlich 腹水癌鼠略高外,

表 2. Distribution of NTA and Sb in Ehrlich ascites carcinoma (nmol/100 mg)  $\bar{x} \pm SD$ .

h after ip		NTA	Sb
1	ascitic fluid	276 ± 52	26 ± 12
	tumor cells	0.5	77 ± 28
3	ascitic fluid	118 ± 32	20 ± 5
	tumor cells	9 ± 2	53 ± 2
6	ascitic fluid	72 ± 12	21 ± 7
	tumor cells	6 ± 2	48 ± 21

其它脏器中放射性强度和 Ehrlich 腹水癌鼠相似。

## 二、排泄

1. 尿中放射性测定 Ehrlich 腹水癌小鼠, ip [ $^{14}\text{C}$ ]Sb-71 后, 5 min 内尿中测到的放射性为注入量的 0.1%, 10 min 时放射性的排出量为 1.5%, 30 min 时排出 9.6%, 在给药后 1 h 放射性排出量增加到 23.8%, 3 h 为 32.1%, 6 h 排出 34.0%, 24 h 排出 38.0%。正常小鼠给 [ $^{14}\text{C}$ ]Sb-71 后 6 h 的尿中有 37.0% 的放射性排出。

2. 尿中 NTA 和 Sb 的测定 Ehrlich 腹水癌小鼠给药后 6 h 内的尿中, NTA 和 Sb 排出量分别为注入总量的 34.4% 和 12.0%。

3. 呼出的  $\text{CO}_2$  中放射性测定 在给药后 3 和 6 h 内, 收集小鼠呼出的  $\text{CO}_2$  中, 没有测到放射性。

## 讨 论

利用一些金属化合物治疗肿瘤早有报道。

近来, Pt 化合物治疗肿瘤取得了明显成就<sup>(3)</sup>。

在 Sb 络合物中发现 Sb-71 和 Sb-57 的抗肿瘤效果较好, 因此观察了 Sb-71 的代谢变化。从本文的资料中可以看出,  $^{14}\text{C}$  标记的 Sb-71 进入 Ehrlich 腹水癌小鼠体内后, 以腹水中放射性最高, 癌细胞的放射性低, 即 NTA 在腹水中的量较在癌细胞中为高; 但癌细胞中 Sb 的含量高于腹水。显示 Sb-71 进入体内后, Sb 部分进入癌细胞较多, 而 NTA 部分进入癌细胞少。

给药后 6 h, 尿中放射性排出量为 34.0%, 而用极谱法测定 NTA 有 34.4% 排出; 同时期内 Sb 仅排出 12.0%。在动物呼出的  $\text{CO}_2$  中未能测到放射性。根据以上资料分析, Sb-71 进入体内后, 有部分的 Sb 与 NTA 能分开, Sb 进入癌细胞后影响肿瘤细胞的正常代谢, 从而抑制肿瘤生长。至于 Sb-71 中 NTA 除增加药物的溶解度外, 还可以和体内微量 Zn 结合<sup>(4)</sup>, 也值得注意。它们的详细作用原理仍需进一步探讨。

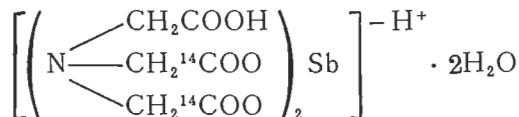
## 参 考 文 献

- 1 陈瑞婷、沈美玲、胥彬. 生理学报 1962 年 12 月; 25 (4): 250
- 2 沈美玲、张惠民、丁光生. 同上 1957 年 6 月; 21 (2): 127
- 3 A symposium presented at the 30th Southwest Regional Meeting of the America Chemical Society. *Cancer Chemother Rep* 1975 May/June; 59 (3): 587
- 4 周金煦、任范友、沈美玲、胥彬. 药理学报 1964 年 5 月; 11 (5): 322

## METABOLISM OF ANTITUMOR AGENT [ $^{14}\text{C}$ ]ANTIMONY NITRILOTRIACETIC ACID IN MICE

CHEN Rui-ting, SHEN Mei-ling, HUA Ze, YAN Qing-yu, XU Bin  
(*Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031*)

**ABSTRACT** Antimony nitrilotriacetic acid (Sb-71) has been found to possess antitumor activity. In the present paper the metabolism of Sb-71 was investigated by using the  $^{14}\text{C}$ -labeled compound.



Sb and nitrilotriacetic acid (NTA) were estimated by colorimetric and oscillopolarographic methods, respectively.

After ip injection of 30 mg/kg of [ $^{14}\text{C}$ ] Sb-71 (105  $\mu\text{Ci}/\text{mmol}$ ) to mice bearing Ehrlich ascites carcinoma higher radioactivity was found in the kidney, and lower in lung, intestines, liver and spleen. The radioactivity in the ascitic fluid was much

higher than that in the tumor cells. On the contrary, the content of Sb was greater in the tumor cells than in the ascitic fluid.

About 34% of the radioactivity injected was excreted in the urine 6 h after ip, and 38% of total radioactivity after 24 h. NTA and Sb were excreted 34.4% and 12%, respectively, in the urine 6 h after ip.

The data indicate that after ip of Sb-71 the Sb and NTA moieties may be easily separated.

**KEY WORDS** antimony nitrilotriacetic acid; nitrilotriacetic acid; Sb; Ehrlich ascites carcinoma; distribution; excretion; oscillopolarography