

## [<sup>3</sup>H]二甲基左旋筒箭毒次碱氯甲烷盐在大鼠的体内过程

唐希灿 王月娥 冯洁 (中国科学院上海药物研究所, 上海 200031)

张雨龙 庄道玲 (中国科学院上海原子核研究所, 上海 201849)

**提要** 大鼠 iv [<sup>3</sup>H]DCD 375 μg/kg (75 μCi/kg)后, 血药一时曲线呈三项指数函数关系, 按三室开放模型数学公式计算了 [<sup>3</sup>H]DCD 各药代动力学参数, 结果表明药物从中央室向周边室分布极为迅速, 从体内消除较慢. 放射性在肾内最高, 肝、肺和肌肉次之, 脑和脂肪很低. 尿和胆汁内未找到代谢产物. 24 h 内从尿排出剂量的 61%, 12 h 内从胆汁排出剂量的 13%.

**关键词** [<sup>3</sup>H]二甲基左旋筒箭毒次碱氯甲烷盐; 肌肉松弛剂; 药代动力学; 三室开放模型; 分布; 排泄

二甲基左旋筒箭毒次碱氯甲烷盐(简称 DCD), 系从毛叶和海南轮环藤内分离得到的左旋筒箭毒次碱<sup>(1)</sup>, 经化学半合成制备而成.

---

1981年4月10日收稿 1981年8月31日修回  
本文于1981年10月在全国第二届药理学术会议(北京)宣读

它对多种动物的肌松作用比氯化筒箭毒碱强 0.5-4 倍<sup>(2)</sup>。临床应用证实 DCD 的肌松效价与氯化筒箭毒碱相当。本文报道<sup>[3H]</sup>DCD 在大鼠体内的分布、排泄与代谢研究结果。

## 材料和 方法

**1. <sup>[3H]</sup>DCD 的制备** 将 0.25 mol DCD 溶解于 0.5 ml 磷酸缓冲液(pH 10.8)内, 加入 5% PdO/BaSO<sub>4</sub> 催化剂 60 mg, 置于反应瓶中, 充入氙气, 在室温下搅拌 1.5 h。回收多余氙, 除去催化剂, 用 HCl 调节至 pH 7, 减压蒸去溶剂。用甲醇反复洗涤 3 次, 每次 3 ml。除去不稳定氙。放射性粗制品用纸层析方法制得精制品, 在二个溶剂系统中层析展开, 用无窗气流式 2π 正比计数器进行放射扫描, 仅得一个放射峰, 其位置与标准斑点一致。标记产品经 UV 光谱测定, 比放射性为 142 mCi/mol。

**2. 动物** 雌性大鼠, 体重 199 ± (SD)7 g, 试验前禁食 15 h, 饮水不限, 术前灌服 5% 葡萄糖盐水 2 ml。ip 戊巴比妥钠 30 mg/kg 麻醉, 切开气管, 接上人工呼吸器。将内径 1 mm 的塑料管从尿道插入膀胱; 从总胆管逆行插管,

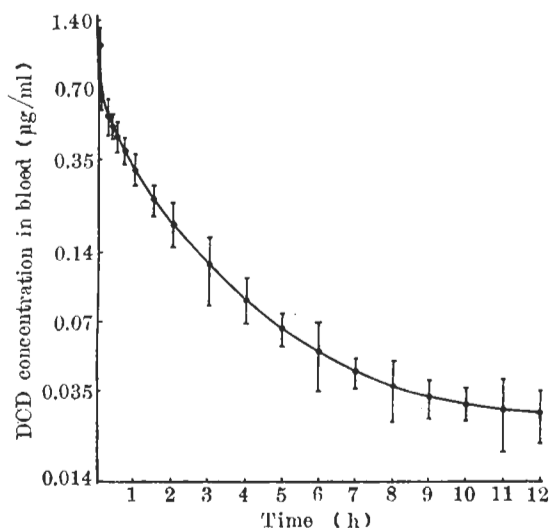


Fig 1. Disappearance of <sup>[3H]</sup>DCD from blood after iv 75 µCi/kg in 5 rats. (Mean values from 4 rats in 6-12 h).  $\bar{x} \pm SD$ .

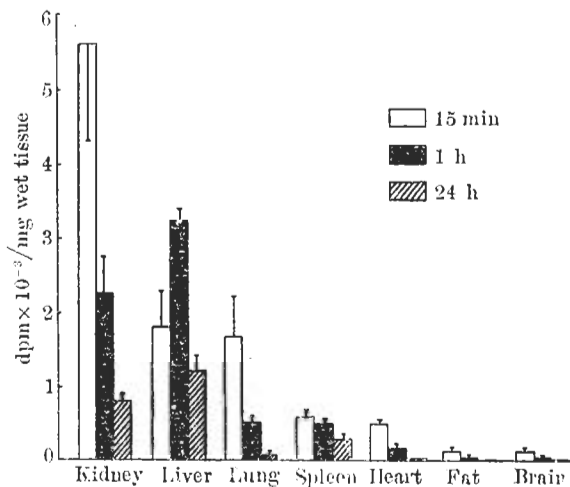


Fig 2. Distribution of <sup>[3H]</sup>DCD in 3 rats after iv 75 µCi/kg.  $\bar{x} \pm SD$ .

每 h 分别收集尿和胆汁一次。

**3. 样本的制备与测量** 大鼠断头放血处死。组织称重 15-20 mg, 血 0.01 ml, 胆汁 0.05 ml, 加入 98% 甲酸与过氧化氢各 0.1 ml 及辛醇各 1 滴, 在 70-80°C 消化 30 min。尿液及层析滤纸不经消化。消化液、尿液及滤纸片各放入盛 10 ml 闪烁液(乙二醇乙醚 300 ml, PPO 4g、POPOP 0.1g、萘 75 g、用二甲苯加至 1000 ml)的计数杯内, 放置 24 h 后, 用 FJ-353 双道液体闪烁仪测量。

## 结 果

**1. 血液内放射性** 大鼠 5 只, iv <sup>[3H]</sup>DCD 375 µg/kg (75 µCi/kg) 后不同时间, 从鼠尾末端取血 10 µl。大鼠 iv 上述剂量后 5-10 s, 自主呼吸消失, 即以人工呼吸维持, 持续 30-40 min 后逐渐恢复(个别长达 1 h)。给药后 1 min, 血内放射性高达  $14 \times 10^6$  dpm/ml, 随后迅速下降。以血内 DCD 浓度为纵座标, 给药后时间为横座标, 在半对数纸上作图(图 1), <sup>[3H]</sup>DCD 的药-时曲线呈三项指数函数关系, AIC 及 F 测验<sup>(3)</sup>表明, <sup>[3H]</sup>DCD 药代动力学过程更适合为三室模型, 其与二室模型比较, 相应自由度的 F 界值(机率 1%)差异非常显著。其中央室药量符合下列方程。

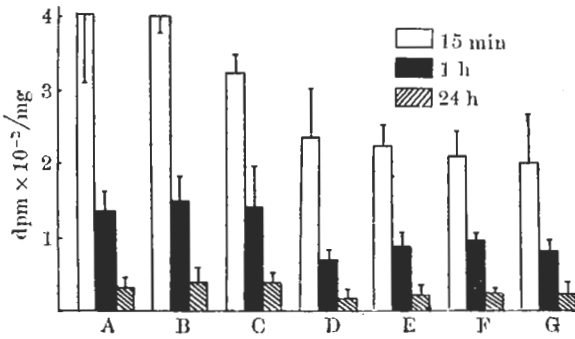
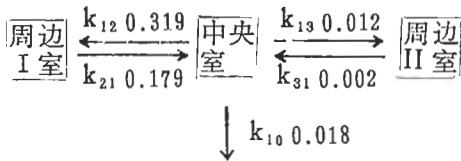


Fig 3. Distribution of  $[^3\text{H}]\text{DCD}$  in muscles of 3 rats,  $\bar{x} \pm \text{SD}$ .

A) diaphragma; B) caput laterale musculus gastrocnemii; C) musculus abdominis; D) musculus tibialis anterior; E) musculus intercostales externi; F) musculus extensor digitorum, longus pedis; G) caput mediale musculus gastrocnemii

$$X_o/X_0 = 0.667 e^{-0.517t} + 0.304 e^{-0.0111t} + 0.029 e^{-0.00116t}$$

根据药代动力学开放三室模型数学公式<sup>(4,5)</sup>, 由电子计算机计算出 $[^3\text{H}]\text{DCD}$  iv 后药代动力学各参数如下:



$$\begin{aligned} \pi: & 0.517/\text{min} & t_{1/2\pi} & = 1.3 \text{ min} \\ \alpha: & 0.0111/\text{min} & t_{1/2\alpha} & = 62.4 \text{ min} \\ \beta: & 0.00116/\text{min} & t_{1/2\beta} & = 10 \text{ h} \\ V_1 & = 43 \text{ ml} (0.22 \text{ l/kg}) & V_2 & = 77 \text{ ml} (0.39 \text{ l/kg}) \\ V_3 & = 617 \text{ ml} (3.1 \text{ l/kg}) & V_d & = 737 \text{ ml} (3.7 \text{ l/kg}) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{清除率: } k_{10} \cdot V_1 & = 0.76 \text{ ml/min} \\ D/\text{AUC} & = 0.76 \text{ ml/min} \end{aligned}$$

**2. 组织内分布** 结果见图 2. 大鼠 iv  $[^3\text{H}]\text{DCD}$  后 15 min, 肾脏的放射性最高, 肝与肺次之, 脂肪及脑内含量甚低. 给药后 1 h, 肾脏内放射性明显降低, 而肝脏则继续升高, 其它脏器放射性均有不同程度降低. 24 h 后, 除肝与肾内仍有一定量放射性 (分别占剂量的

5.8% 与 1.2%) 外, 其它脏器内已几无放射性. 给药后 15 min, 各肌肉均有很高的放射性, 以膈肌、腓肠肌里侧头 (红肌) 含量最高; 1 h 后各肌肉内放射性明显降低; 24 h 后仅测得微量. 红肌内放射性强度比之白肌 (腓肠肌外侧头, 伸趾长肌) 明显高 (图 3).

**3. 排泄** 大鼠 iv  $[^3\text{H}]\text{DCD}$  15 min 后, 尿内已能测到相当量的放射性; 给药后 1-3 h, 尿内放射性排出最高, 占尿总排出量的 78%, 其中以第 2 h 排出最多, 占排出总量的 42%. 给药后 12 h 内尿液排出放射性占注入剂量的  $55 \pm 10\%$  (图 4). 24 h 内排出占  $61 \pm 11\%$ .

收集了 4 只大鼠的 24 h 粪便 (未作胆道插管收集胆汁), 结果表明 24 h 内从粪便排出的放射性为剂量的  $6 \pm 4\%$ .

大鼠 iv  $[^3\text{H}]\text{DCD}$  后 12 h 内从胆汁排出的放射性占剂量的  $13 \pm 2\%$  (图 4). 以给药后第 1 h 排出最多, 占胆汁总排出量的 46%.

收集给药后 8-12 h 的尿与胆汁, 浓缩后直接点样于  $2.9 \times 22 \text{ cm}$  Whatman No 1 滤纸上, 用标准品作对照, 层析溶剂为正丁醇:吡啶:水 = 1:1:1, 室温上行扩展 8-12 h. 用无窗气流式  $2\pi$  正比计数器作放射扫描测定; 或将滤纸每隔 1 cm 剪下, 放于闪烁杯内测定. 结果表明, 尿与胆汁中出现放射峰的形状和位置均与标准品相似, 其  $R_F$  值为 0.75-0.78, 未发现其它位置出现放射峰. 给大鼠 iv 非放射性 DCD 3.75 mg/kg (10 倍肌松剂量) 后收集尿与胆汁, 取 2 ml 尿及胆汁, 分别加 1 ml

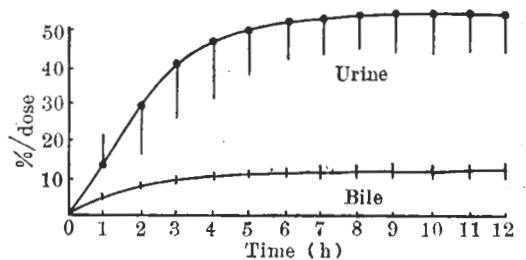


Fig 4. Cumulative excretion of radioactivity in urine (5 rats) and bile (3 rats) after iv  $[^3\text{H}]\text{DCD}$  75  $\mu\text{Ci}/\text{kg}$ .  $\bar{x} \pm \text{SD}$ .

0.45 M  $K_3HPO_4$  (内含溴麝香草酚兰 1 mg/ml) 后, 加 2 ml 二氯乙烯提取, 残渣溶于甲醇内, 硅胶薄板点样, 扩展溶剂为 1.0 M 溴化钠: 丙酮 = 20:80, 斑点用碘铂酸钾试剂喷渍显色<sup>(6)</sup>。结果显示尿、胆样品斑点与标准品斑点完全一致,  $R_f = 0.5$ , 未发现其它位置有显色斑点。

**4. 药物与血浆及组织蛋白结合** 用平衡透析方法, 在  $2.4 \times 10$  cm 的半透膜袋内, 分别放入大鼠血浆、肝或肾组织匀浆 (以 pH 7.4 磷酸缓冲液 1:4 稀释) 2 ml, 将袋的二端折叠并双道结扎后, 平放于磨口试剂瓶内, 袋外盛放同样缓冲液 10 ml, 内加  $[^3H]DCD$   $6 \times 10^5$  cpm, 使袋内液面与袋外液面相平, 盖紧瓶塞, 在  $37^\circ C$  恒温水浴锅内平衡透析 10 h 后, 分别测定袋内、外的放射性强度, 计算出药物与蛋白的结合率。测定结果表明  $[^3H]DCD$  与血浆、肝、肾蛋白的结合率分别为  $26 \pm 7\%$ ,  $26 \pm 6\%$  与  $32 \pm 5\%$ 。

## 讨 论

DCD 的化学平面结构与筒箭毒碱的三甲基衍生物 metocurine 相似, 本文结果表明在体内的经时变化与 metocurine<sup>(6,7)</sup> 也相类似。一般认为高极性化合物在体内不易被代谢, 分子量超过 500 的双季胺盐化合物, 从胆汁内可排出  $>10\%$ <sup>(8)</sup>。DCD 也不例外, 它进入体内后以原形物从尿, 胆汁排出。根据三室开放模型计算其  $t_{1/2\alpha}$  仅 1.3 min, 表明药物进入体内后由中央室向周边分布非常迅速, 此结果与给药后迅速出现肌松作用是相符的。大鼠 iv  $[^3H]DCD$  后 15 min, 尿内已有相当量放射性测及, 它的初始排泄速度较快, 因此使得体内的有效浓度很快降低, 故肌松作用维持不长。但由于 DCD 在体内消除半衰期 ( $t_{1/2\beta}$ ) 长达 10 h, 说明它在体内消除较慢, 提示在短时间内重复用药会有蓄积, 因此, 临床在重复多次应用 DCD 时, 使用剂量应酌减。

肝脏内放射性 1 h 分布含量比 15 min 明

显升高, 这可能是由于肌肉及其它脏器内含量明显降低, 使大量药物重新进入血内, 肝脏起了贮存与缓慢释放作用<sup>(9)</sup>, 这也可能是 DCD 从体内消除较慢的原因。

已知不同的肌肉群对同一个肌松剂的敏感性不一, 在同块肌肉上, 去极化肌松剂与非去极化肌松剂的作用强度也可以表现相反<sup>(10)</sup>, 其机理还不太清楚, 本文结果表明,  $[^3H]DCD$  在不同肌肉内的含量有差异, 红肌 (膈肌、腓肠肌里层) 的含量比之白肌 (腓肠肌表层, 伸趾长肌) 明显高, 提示药物在肌肉内分布量的差异可能与其作用的强弱有关。至于产生这种分布差异同红肌与白肌的结构的不同<sup>(11)</sup> 有否关联? 或是与红肌含有较多的肌红蛋白及较大的细胞外间隙有关? 则是一个有待研究的问题。

**致谢** 药代动力学参数计算得到黄圣凯副教授和朱媛同志的帮助。中国科学院计算中心张文贵同志协助电子计算机计算。

## 参 考 文 献

- 1 中国科学院上海药物研究所. 科学通报 1979 年 6 月; 24 (12): 574
- 2 唐希灿、金国章、冯洁、张振德、韩怡凡. 药理学学报 1980 年 9 月; 15 (9): 513
- 3 Yamaoka K, Nakagawa T, Uno T. *J Pharmacokinetic Biopharm* 1978 Apr; 6 (2): 165
- 4 Gibaldi M, Perrier D. *Pharmacokinetics*. In: Swarbrick J, ed. *Drug and the pharmaceutical sciences*, vol 1. 1st ed. New York: Marcel Dekker, 1975: 89-6
- 5 Nagashima R, Levy G, O'Reilly RA. *J Pharm Sci* 1968 Nov; 57 (11): 1888
- 6 Meijer DKF, Weitering JG, Vermeer GA, Scaf AHJ. *Anesthesiology* 1979 Nov; 51 (5): 402
- 7 Marsh DF. *J Pharmacol Exp Ther* 1952 Jul; 105 (3): 299
- 8 Hughes RD, Millburn P, Williams T. *Biochem J* 1973 Dec; 136 (4): 979
- 9 Cohen EN, Corbascis A, Fleischli G. *J Pharmacol Exp Ther* 1965 Sep; 147 (1): 120
- 10 Paton WDM, Zaimis EJ. *J Physiol (Lond)* 1951 Feb; 112 (3 & 4): 311
- 11 Chutkow JG. *Proc Soc Exp Biol Med* 1973 Jun; 143 (2): 430

## DISPOSITION OF [<sup>3</sup>H]DIMETHYL-*l*-CURINE DIMETHOCHLORIDE IN RATS

TANG Xi-can, WANG Yu-e, FENG Jie

(Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031)

ZHANG Yu-long, ZHUANG Dao-ling

(Shanghai Institute of Nuclear Research, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201849)

**ABSTRACT** The distribution, excretion and metabolism of [<sup>3</sup>H] dimethyl-*l*-curine dimethochloride (DCD) and its pharmacokinetics in rats were studied. After an iv bolus of [<sup>3</sup>H]DCD 75 μCi/kg (375 μg/kg), the disappearance of DCD from blood fits best to a triexponential model. The pharmacokinetic parameters calculated according to three-compartment open model were:  $\pi = 0.517/\text{min}$ ,  $t_{1/2\pi} = 1.3 \text{ min}$ ,  $\alpha = 0.0111/\text{min}$ ,  $t_{1/2\alpha} = 62.4 \text{ min}$ ,  $\beta = 0.00116/\text{min}$ ,  $t_{1/2\beta} = 10 \text{ h}$ ,  $k_{12} = 0.319/\text{min}$ ,  $k_{21} = 0.179/\text{min}$ ,  $k_{13} = 0.012/\text{min}$ ,  $k_{31} = 0.002/\text{min}$ ,  $k_{10} = 0.018/\text{min}$ ,  $v_1 = 43 \text{ ml}(0.22 \text{ l/kg})$ .  $v_2 = 77 \text{ ml}(0.39 \text{ l/kg})$ ,  $v_3 = 617 \text{ ml}(3.1 \text{ l/kg})$ ,  $v_d = 737 \text{ ml}(3.7 \text{ l/kg})$  clearance  $k_{10} \cdot v_1 = 0.76 \text{ ml/min}$ ,  $D/AUC = 0.76 \text{ ml/min}$ . These results imply that [<sup>3</sup>H]DCD distributed widely, passed quickly into peripheral compartments and was eliminated at a slower rate.

Radioactivity levels were highest in kidney and moderate in liver, lung and skeletal muscle. Only traces of radioactivity were detected in fat and brain.

After an iv bolus of [<sup>3</sup>H]DCD, 48-72% of the radioactivity was excreted in urine and 5.3% in feces in 24 h. About 13% of the iv radioactivity was recovered from bile in 12 h.

paper radiochromatograms of urine and bile after iv [<sup>3</sup>H]DCD revealed a pattern remarkably similar to the pattern obtained from the scanning of the authentic [<sup>3</sup>H]DCD. By ion-pair thin-layer chromatography, no metabolite of DCD was found in urine and bile.

**KEY WORDS** [<sup>3</sup>H]O,O'-dimethyl-*l*-curine dimethochloride; neuromuscular relaxants; pharmacokinetics; 3-compartment open model; distribution; excretion