

[9,11-³H]雌二醇-3-苯甲酸酯在大鼠体内的吸收、分布和排泄

吴德林 郑秀龙 陈 杞 张丽氏 (第二军医大学, 上海 201903)

提要 于大鼠后肢左小腿腓肠肌深部 im [³H]苯雌二后, 吸收较快, 第1 d 达 80.2%, 到第 8 d 几乎全部被吸收. im 处残留药物结构经硅胶 G 薄板层析分离初步表明与原形相似. [³H]苯雌二被吸收后, 放射性在血液内消失速度慢, 其生物半衰期为 6 d, 各组织中的放射性分布以肝脏最高, 其余依次为肾>肾上腺>脑下垂体>骨髓>睾丸>脾. 放射性主要由粪排出, 8 d 内排出 72.3%, 而在此期间由尿排出仅 19.4%, 8 d 由粪尿总排出为 91.66%.

关键词 [9,11-³H]雌二醇-3-苯甲酸酯; 吸收; 分布; 排泄

近年来国内外开展了有关雌激素类药物对急性放射损伤防治效果的研究, 发现其中雌二醇 [³H]苯甲酸酯(下简称苯雌二)对动物照射前后均有一定的防治效力⁽¹⁾, 但为改进用药方法、提高疗效, 而该药在动物体内的完整代谢研究未见详细报告. 本文研究 [³H]苯雌二于正常♂大鼠体内的吸收、分布及排泄.

材料与 方法

[³H]苯雌二 由本组、上海生化研究所五室及北京 401 所标记车间协作合成⁽²⁾, 比活性 21.6 Ci/mmol 放化纯度为 98.9%, 溶解于苯与 EtOH (9:1) 的混合液中, 在 0℃ 贮存. 经硅胶 G 薄层层析检查未见放化杂值, 将该溶液冷冻抽干后, 用含苯雌二的油剂(1 mg/ml)(上海制药九厂产品)溶解配制成 0.44·mCi/ml.

实验步骤 成年♂大鼠, 体重 190-270 g. 于每鼠左侧后肢小腿腓肠肌深部 im 87.15 μCi/0.2 ml [³H]苯雌二油剂(含载体 200 μg).

1. 吸收试验 大鼠 7 只 im [³H]苯雌二后经不同时间剪鼠尾末端取血 40 μl. 铺于无灰滤纸片上, 悬挂凉干.

2. 分布试验 大鼠 3 组, 每组 4 只. 分别于药后 1, 8 及 15 d 断头取组织, 称湿重, 除骨髓、垂体及肾上腺取全部外, 余均在固定部位取 100±2 mg, 铺于无灰滤纸片上.

3. 排泄试验 大鼠 4 只 im 此药后, 分别置代谢笼内收集粪和尿. 粪于 80℃ 烘干, 加 EtOH 磨碎, 再于 80℃ 烘干至恒重后, 取 30 mg 铺于无灰滤纸片上. 尿用稀 HCl 洗涤代谢笼共 10 ml, 吸取 0.1 ml 铺于无灰滤纸片上. 粪与尿回收试验分别为 95.5±2.4% 与 84.6±1.2%.

4. im 处余留药量试验 im 后鼠不同时间处死, 取下左、右腿剥除皮毛, 顺肌纤维剪开肌肉, 浸泡于 15 ml 二甲苯内抽提 3 次, 每

1981年1月7日收稿 1981年7月20日修回
1979年5月中国生化学会第三次全国生化学会上
报告

次 10-15 ml, 再用滴管冲洗数次共 50 ml, 置脂溶性闪烁液内进行放射性测量, 闪烁液配方: 4g PPO 与 0.1g POPOP 溶于 1000 ml 二甲苯 (AR) 计数效率为 45%。本法 4 次回收为 $95.5 \pm 6.7\%$ 。

样品处理与测定 将上述样品于 80°C 烘干, 置干燥器内冷却后, 用纯 O_2 燃烧法将样品氧化成 $^3\text{H}_2\text{O}$ 气, 经 CO_2 干冰——丙酮冷却成 $^3\text{H}_2\text{O}$, 加水溶性闪烁液 9-10 ml 溶解, 取 8 或 9 ml 进行放射性测量, 水溶性闪烁液配方: PPO 4g, POPOP 0.1g, 萘 (CP) 60g, 乙二醇乙醚 (CP) 250 ml, EtOH (AR) 128 ml, 及二甲苯 (AR) 750 ml, 计数效率为 31%, 燃烧法的回收率为 $91.0 \pm 4.7\%$ 。

样品放射性测量均采用国产 FJ-353 型双道液体闪烁计数器, 采用标准 ^3H 正十六烷 (*n*-hexadecane) 做内源法校正。

结果与讨论

吸收与血液中的廓清 大鼠 im ^3H 苯雌二后 2 min 从血液吸收 10641 ± 6184 dpm

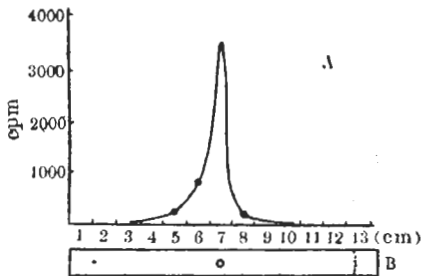


Fig 1. Representative silica G thin layer chromatography radioscan of residual drug extracts of sample developed in chloroform-acetone(4:1). A) Xylol extract from injected site 24 h after im ^3H estradiol benzoate; B) Spot of standard estradiol benzoate on chromatogram.

/ml, 7 min 为 19564 ± 4988 dpm/ml, 放射性强度达最高值, 然后下降, 1 h 为 16059 ± 3191 dpm/ml, 其后在 24 h 内各点均波动于药后 1 h 的水平范围, 以后由血中廓清速度也不快, 其生物半衰期为 6 d, 结果表明该药由血内廓清时间较长, 即在相当一段时间内, 在血

内仍然能保持一定的浓度。药后由肌肉吸收药量是以注入 ^3H 的总放射性减去 im 处残留放射性加相应右后腿的放射性量占注入总放射性的 % 进行计算。药后第 1 d 肌肉吸收 $80 \pm 6\%$; 至第 8 d 与第 15 d 分别吸收 $99 \pm 0.2\%$ 与 $100 \pm 0.04\%$ 。可见, 由肌肉吸收 ^3H 苯雌二的速度是较快也较完全。然至 15 d 后 im 处仅残留 0.2% 药量; 而此时 im 处尚能观察到有残留油滴存在。文献报道大鼠 SC 苯雌二后第 10 d 皮下深处余留药量仅有 0.2%, 而残留油量占 29%⁽³⁾。英国药典⁽⁴⁾也提到 im 苯雌二后不到 5 d 就被吸收完。均反映该药吸收速度快且完全。

用二甲苯对 im 处余留药进行提取、浓缩在硅胶 G 板上向层析, 展开剂用氯仿: 丙酮 (4:1), 发现放射性多集中在相应标准苯雌二的 R_F 值的部位 (见图 1), 初步表明药后 24 h 在 im 处的余留药基本上仍为原形结构。

分布 im ^3H 苯雌二后组织中的放射性分布见表 1, 其中骨髓的 ^3H 下降较为缓慢, 我们在另一实验中从受照射狗 im 苯雌二后, Table 1. Changes of radioactivity in tissues after im ^3H estradiol benzoate in rats. dpm/100 mg tissue or ml blood ($\bar{x} \pm \text{SD}$) 4 rats/group

	Time after im		
	1 d	8 d	15 d
Liver	47469 ± 14079	5392 ± 1507	1059 ± 165
Kidney	7475 ± 3157	967 ± 181	581 ± 119
Adrenal	6092 ± 3965	611 ± 238	219 ± 145
Hypophysis	3949 ± 570	619 ± 211	30 ± 10
Testes	1081 ± 283	117 ± 56	53 ± 12
Spleen	1204 ± 269	227 ± 27	156 ± 22
Bone marrow	2247 ± 185	448 ± 120	299 ± 118
Blood	18410 ± 7890	9916 ± 3047	3047 ± 922

* 7 rats

发现照后 11-15 d (即药后 8-12 d) 末梢血 WBC 开始回升 (结果未报告), 而在此期间骨髓中放射性含量仍较高, 因此, 该药对促进骨

髓造血是否在量上有直接关系, 值得进一步研究.

排泄 大鼠 im^[3H]苯雌二后的排泄见表 2, 该药由粪排出量始终比尿高, 8 d 内由粪排出占 72%, 而由尿排出仅为 19%. 文献报道^(5,6) 甾体雌激素类药物主要通过胆汁排出的. 我们虽未进行胆道插管收集胆汁试验, 但从表 1 中亦可看到该药在肝中含量最高, 且主要由粪排出, 也间接显示该药可能由胆汁排

Table 2. Cumulative excretion of ³H after im ^[3H]estradiol benzoate in the % of injected dose ($\bar{x} \pm SD$) for 4 rats/group

	Time after im				
	1 d	2 d	3 d	6 d	8 d
Feces	25 ± 6	48 ± 9	59 ± 8	70 ± 6	72 ± 5
Urine	11 ± 3	16 ± 3	18 ± 4	19 ± 4	19 ± 4

Acta Pharmacologica Sinica 1982 Jun; 3 (2): 128—130

METABOLISM OF [9,11-³H]ESTRADIOL-3-BENZOATE IN RATS

WU De-lin, ZHENG Xiu-long (S L Cheng), CHEN Gi, ZHANG Li-min
(Second Military Medical College, Shanghai 201903)

ABSTRACT [9,11-³H]Estradiol-3-benzoate 0.44 μCi/ml in neutral tea seed oil was injected into left gastrocnemius muscle of rats. About 80% was absorbed on d 1, and 99.8% in 8 d. TLC showed that the residual drug at the im site was similar to the authentic form. The biological $t_{1/2}$ in blood = 6 d. The radioactivities de-

出.

参 考 文 献

- 1 Mirand EA, Hoffman JG, Reinhard MC, Golz HL. *Proc Soc Exp Biol Med* 1954 May; 28(1): 24
- 2 张丽民、郑秀龙、陈杞、吴德林. 核技术 待发表
- 3 Pedersen-Bjergarrd K, Tonnesen M. *Acta Endocrinol* 1948 Dec; 1(4): 350
- 4 British Pharmaceutical Codex. London: The Pharmaceutical Press, 1949: 560—62
- 5 Twombly GH. The synthesis and metabolism of radioactively-labeled steroids. In: Harris RS, Thimann KV, eds. *Vitamins and hormones*, vol 9. New York: Academic Press, 1951: 237—60
- 6 Watanaba H. Some factors in the biliary excretion of estrogens. In: Briggs MH, Christis GA, eds. *Advances in steroid biochemistry and pharmacology*, vol 5. London: Academic Press, 1976: 256—7

creased in the order of liver, kidneys, adrenals, hypophysis, bone marrow, testes, and spleen. The excretion in 8 d accounted for 72% of the im dose via feces and 19% via urine.

KEY WORDS [9,11-³H]estradiol-3-benzoate; absorption; distribution; excretion