

二乙基硫辛酰胺的体内过程

夏寿萱 徐惠英 陈能乾 沈倍奋 (军事医学科学院放射医学研究所, 北京 100800)

提要 小鼠 im [^{35}S]DELA 后血液放射性和骨髓放射性曲线能反映抗辐射效价的变化趋势; 通过 im 后不同时间血液纸层析谱的放射性扫描及 im 和 ig 后血液放射性的分析, 认为此药的原形是体内作用的有效形式; 放射性在肝肾中分布较多, 较快通过血脑屏障进入大脑, 并且大部分由肾排除。大剂量用药后的毒性反应可能与这些代谢特点有关。

关键词 抗辐射药; 二乙基硫辛酰胺; 吸收; 分布; 排泄; 生物转化

二乙基硫辛酰胺(简称 DELA)是一个具有较好效价的抗辐射药物, 文献上尚未见报道。为此, 对它在动物血液中的变化规律、在组织中分布的特点、以及在体内的生物转化和可能的有效形式进行了研究, 并讨论了这些代谢特点与效价和毒性的联系。

方 法

药物 [^{35}S]DELA 层析纯, 比度 3.65—3.80 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ 。溶于油酸乙酯和蓖麻油(2:1)中, 小鼠一般示踪剂量为 5—7 $\mu\text{Ci}/\text{鼠}$, 分析代谢物时示踪剂量加倍。狗的示踪剂量为 600 $\mu\text{Ci}/\text{狗}$ 。将标记药物和非标记药物依适当比例混合使用。

动物 LACA 小鼠, δ , 24—28 g, 在同批实验中体重之差不大于 2 g。哈巴狗, δ , 成年, 6 kg 左右。

取样和制样 小鼠——尾静脉取血, 肝取一部分; 脑、肾、脾取全部; 骨髓取自胸骨和注药对侧股骨; 粪和尿于代谢笼中收集, 血和尿直接铺样, 其他用硝酸过氯酸氧化消化后制样⁽¹⁾。狗——取静脉血 0.5 ml, 肝素抗凝, 溶于 0.5% 皂素溶液中, 铺样, 用红外灯烤干, 计放射性。

纸层析 将尿或溶血后的血液用 HCl 数滴酸化(pH 1)后, 以氯仿提取, 提出液在水溶

上浓缩, 点样。肝脏先制成 10—20% 匀浆, 酸化提取浓缩如上, 用新华 1 号 2.5×40 cm 滤纸, 以 0.5 N NH_4OH 饱和的正丁醇为溶剂, 室温上行展开。

放射性测量 用塑料闪烁薄片装在闪烁计数器上进行相对测量。数据进行蜕变校正和自吸收校正。纸层析谱用 EKCO 层析谱扫描仪扫描。

小鼠血液放射性、骨髓放射性与预防组小鼠骨髓细胞数的测定 小鼠照前不同时间 im 非标记 DELA 4 mg/鼠, 每个时间点 8—10 只, 以 ^{60}Co 照射 7 Gy, 照后 5 d 活杀, 计一侧股骨骨髓细胞数, 以单纯照射的对照组的骨髓细胞数为 100%, 计算效价。同时另一批小鼠, 不照射, 单注标记药物, 按上述时间点分别活杀, 测血液和骨髓的放射性。

对小鼠的防护效价 小鼠照前不同时间 ip DELA 1.1 mg/鼠, 每组 20 只, 以 ^{60}Co 照射 8 Gy, 观察 30 d 存活率, 对照组不给药, 单照射。另一批小鼠给药照射条件同上, 于照后 5 d 活杀, 计一侧股骨骨髓细胞数, 观察存活率与骨髓细胞数之间的关系。

结 果 与 讨 论

血液和骨髓放射性与抗辐射效价的关系 DELA 能明显提高照射小鼠的活存率, 其原因是对造血组织特别是骨髓细胞具有较好的保护作用, 表 1 结果证明了这一点。照射后的预防小鼠的活存率与股骨骨髓细胞数之间的相关系数为 0.953, 表明两者密切相关, 因此以骨髓细胞数作为衡量效价的指标来观察血液和骨髓

Table 1. The percentage of survival and number of bone marrow cells of irradiated mice after ip DELA 1.1 mg/mouse, $\bar{x} \pm SD$

	10 min	30min	1 h	2 h	3 h	Irradiated control
% of survival* (N=20)	60	45	25	25	20	0
Number of bone marrow cells ($\times 10^{-4}$, N=10)	378 \pm 60	364 \pm 58	281 \pm 35	314 \pm 29	294 \pm 37	190 \pm 17

*Data from MEI Xue-ren(梅学仁)

放射性与防护效价的关系是确当的。

从图 1 可以看到血液和骨髓放射性与予防组小鼠骨髓细胞数在时相变化上趋势一致。

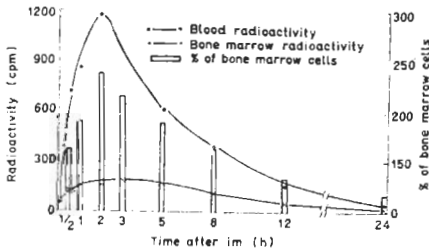


Fig 1. Time phase variation of blood and bone marrow radioactivities vs radioprotective potency of DELA in mice

以血液放射性和骨髓放射性分别对予防组小鼠的骨髓细胞数作图, 可得两条直线, 直线回归方程式和相关系数为:

$$\text{血液} \quad Y = 8.038X - 844.6 \quad r = 0.877$$

$$\text{骨髓} \quad Y = 1.144X - 91.3 \quad r = 0.822$$

X 代表予防组小鼠的骨髓细胞数%, 以对照组为 100%。Y 分别代表血液和骨髓放射性 cpm(图 2)。

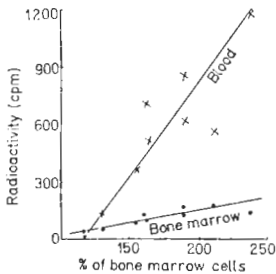


Fig 2. Radioprotective potency vs radioactivity in blood or bone marrow

上述结果表明尽管血液和骨髓放射性中包括了原药和它的代谢产物的放射性, 但其趋势还是能反映效价的高低, 两者密切相关, 同时

也提示 DELA 对骨髓细胞可能具有直接的保护作用, 与 APMT⁽²⁾有类似之处。

药物在狗内的可能的有效形式 狗 im

[³⁶S]DELA 40 mg/kg 后 2, 5, 12 h 分别采血, 用氯仿抽提浓缩, 进行纸层析。图 3 表明在这些时间点, 从血液中都分离出原药(R_F 0.86 - 0.88), 在抗辐射效价最高时, 即药后 2 h, 原药在血中含量最高, 随着时间的推移和代谢的进行, 原药量在减少, 其它代谢物在增多, 效价也随之降低。

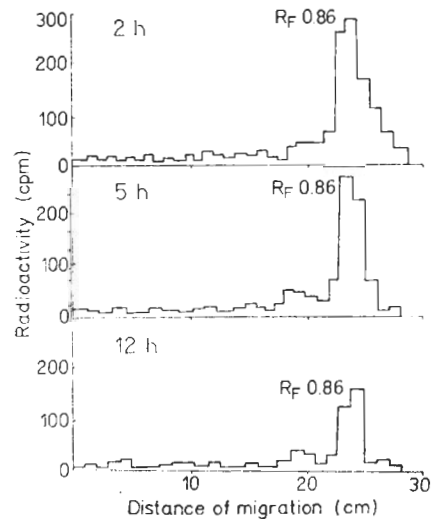


Fig 3. Radiochromatogram of blood after im [³⁵S]DELA to dogs

同样, 小鼠 im DELA 后 1, 3, 5 h 取血分析, 也取得相似结果。这些实验结果提示 DELA 原形可能是药物在体内的有效形式。

小鼠 ig 效价试验证明其有效剂量比 im 剂量大 4-8 倍。为了探索 ig 效差的原因, 用相同量标记药物分别给小鼠 im 和 ig (每组 6 鼠, 4 mg/鼠), 药后 1 h 分别测全血总放射性和血中氯仿提出部分与盐酸水解部分 (6 N HCl,

100°C, 30 min)的放射性并层析。结果表明:
(1)im 组血液总放射性比 ig 组高 2.84 倍, 说明 ig 吸收差; (2)im 组氯仿提出部分的放射性与盐酸水解部分放射性之比为 2.95, 而 ig 组则为 0.71 (表 2)。层析结果证明氯仿提出部分主要含药物原形, 其它代谢产物较少; 而盐酸水解部分含药物原形少, 其它代谢产物多。这些资料都支持 DELA 原形可能是药物在体内的有效形式的观点。

Table 2. Radioactivities ($\times 10^{-2}$ cpm) in blood after im and ig [35 S]DELA to mice, N=6, $\bar{x} \pm SD$

	Whole blood	CHCl ₃ extract	HCl hydrolysate
ig	1020 \pm 67	762 \pm 45	258 \pm 31
im	360 \pm 28	150 \pm 18	210 \pm 23

药物的分布和排泄与毒性的关系

1. 药物分布在肝脏中较多。小鼠 im 标记药物 1 h 后肝中总放射性高达注入量的 6.4%, 滞留时间也较长, 72 h 后仍有少量放射性(表 3)。狗 im DELA 160 mg/kg(中毒剂量)后, 6 条狗中有 3 条血清 GPT 活性升高⁽³⁾, 表明肝功能受到一定的影响, 但这仅是一过性的, 随着药物及其代谢物的排除, GPT 活性也于 2-3 d 逐步下降, 恢复时间与表 3 中肝脏放射性的消失时间基本一致。适量的硫辛酸是糖代谢所必需, 但大量的硫辛酸却能引起 GPT 的升高⁽⁴⁾。DELA 是硫辛酸的衍生物, 上述毒性可能与原药及其代谢产物的作用有关。

Table 3. Tissue radioactivities (%) in 4 mice after im [35 S]DELA

	Blood	Liver	Kidney	Brain
10 min	0.98	3.35	0.72	0.17
1 h	2.03	6.38	0.86	0.16
2 h	1.08	4.01	0.87	0.14
5 h	0.49	1.90	0.31	0.04
24 h	0.05	0.59	0.06	0.01
72 h	0	0.11	0.01	0.01

2. 由于 DELA 是酰胺类化合物, 容易通过血脑屏障, 所以 im 后迅速进入脑脊液, 从

表 3 可见 10 min 后小鼠脑中放射性就达到一定强度。狗 im 大剂量 DELA 160 mg/kg 后所观察到的烦躁不安、肌肉震颤和运动障碍等症⁽³⁾, 可能与此分布特性有关。

3. DELA 的主要排泄途径是尿, 小鼠 im 标记药物(4 mg/鼠)后第 1 d 尿中排出给入放射性的 53%, 粪中排出 31.4%, 共排出 84.4% (表 4)。

Table 4. Excretion (%) of radioactivities in 4 mice after im [35 S]DELA 4 mg/mouse, $\bar{x} \pm SD$.

	Urine	Feces
0-24 h	53.0 \pm 4.4	31.4 \pm 3.0
24-48 h	1.4 \pm 0.1	1.4 \pm 0.1
48-72 h	0.9 \pm 0.1	0.8 \pm 0.1

从尿层析谱(图 4)证明, 在注药后第 1 d 尿中的药物代谢产物至少有 6 种, 其中原药形式占 50%左右, 按照硫辛酸的代谢物⁽⁵⁾推测, 其余代谢物可能为砒、亚砒类化合物和硫酸酯等, 但尚未鉴定。

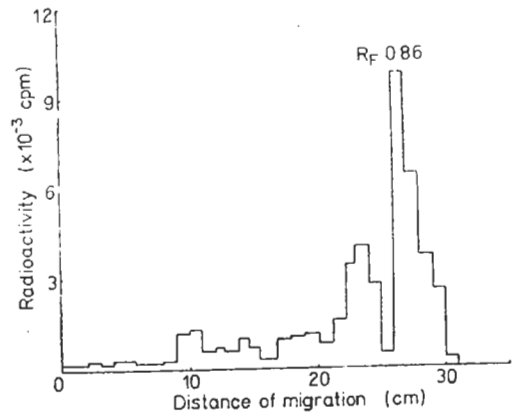


Fig 4. Radiochromatogram of first day urine after im [35 S]DELA to mice

DELA 原药刺激性较大, im 160 mg/kg 后有 2/6 的狗出现一过性的尿糖, 但血糖并不升高⁽³⁾, 说明这个毒性症状可能是由于药物作用于肾脏所引起。

致谢 [35 S]DELA 由本所江幼岷同志和北京化工厂何秀芳同志合成。

参 考 文 献

- 1 Jeffay H, Olubajo FO, Jewell WR. *Anal Chem* 1960 Mar; 32(3):306
 2 夏寿萱、陈能乾、沈倍奋、徐惠英、赵素敏、沈

- 文梅. 中国药理学报 1980 年 12 月; 1(2): 116
 3 吴德政. 私人通讯 1978 年
 4 Wirtschaften ZT, Smith FW. *J Lab Clin Med* 1962 Oct; 60 (4): 649
 5 竹内勝、麻生和雄、白鸟裕章、小村隆哉・ビタミン 1963 Dec; 28 (6):508

Aota Pharmacologica Sinica 1982 Jun; 3 (2): 136—139

THE *IN VIVO* DISPOSITION OF DIETHYLLIPOAMIDE

XIA Shou-xuan, XU Hui-ying, CHEN Neng-qian, SHEN Bei-fen
 (Institute of Radiation Medicine, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100800)

ABSTRACT The total radioactivities in plasma and bone marrow after im injection of [³⁵S]diethylipoamide were closely related to the radioprotective effects. Analysis of blood samples with paper radiochromatography and scanning showed that the active form of the drug *in vivo* was diethylipoamide *per se*. The drug passed rapidly into the brain and was mainly distributed in liver and

kidney. About 53% of the radioactivities was excreted in urine within 24 h. The characteristics of distribution of the drug in these tissues were believed to be responsible for the transient toxic signs after large doses.

KEY WORDS radioprotective agent; diethylipoamide; absorption; distribution; excretion; biotransformation