

[¹⁴C]常咯啉在小鼠全身分布的自体放射造影

陈维洲、董月丽、丁瑞勤、辛 辛 (中国科学院上海药物研究所, 上海 200031)

提要 小鼠 iv [¹⁴C]常咯啉 82 mg (2.74 MBq/kg) 后 20 min 的整体自体放射造影中(图 1. A & B), 以胃肠及其内容物、肝、肺和唾液腺的放射性较高; 肾、脾和脊椎中等; 心、胸腺和甲状腺等较少。2 h 时除胃肠道和唾液腺持续积聚外, 其他组织均趋减少。24 h 已无放射性。连续 iv [¹⁴C]常咯啉 3 d, 于 d 3 后 24 h, 只有肝和肠道留有残迹, 表明无明显蓄积作用。

关键词 4-{3',5'-双[(N-吡咯烷基)甲基]-4'-羟苯胺基}噻唑啉; [¹⁴C]常咯啉; 抗心律失常药; 整体自体放射造影术; 组织分布

常咯啉是我所创制的一个具有新型化学结构的抗心律失常药⁽¹⁾。临床试验表明对多种病因引起的室性早搏、室性心动过速等均有效, 并对其他抗心律失常药未能奏效的顽固性心律失常亦有良好效果^(2,3)。有人报告⁽⁴⁾ iv [¹⁴C]常咯啉后 30 min 的主要脏器分布, 但缺少定位分布的研究。本文用整体自体放射造影术观察 [¹⁴C]常咯啉在小鼠全身分布的动态过程。

材 料 和 方 法

[¹⁴C]常咯啉由本所同位素实验室合成。按文献⁽¹⁾方法将 [¹⁴C]甲醛与 4-[4'-羟基苯胺基]噻唑啉和吡咯烷合成为 [¹⁴C]常咯啉。 [¹⁴C]标在吡咯环与苯环间的甲撑 C 原子上, 放射性比度为 36 kBq/mg。 [¹⁴C]常咯啉用 1 N HCl 溶解, pH 约为 7, 再用生理盐水稀释成 5 mg/ml。♂小鼠 6 只, 体重 32-34 g, 由尾 iv [¹⁴C]常咯啉 82 mg/kg (2.74 MBq/kg), 注后分别在 20 min, 2, 8, 24, 72 h 和小鼠 iv 2.74 MBq/kg × 3 d, 于 d 3 注后 24 h 用乙醚轻度麻醉, 浸入己烷混合的干冰中冰冻。取出后用 5% CMC 包埋, 由 LKB-2250 型整体切片机, 于 -20℃

切成 20 μm 薄片。切成的薄片经冰冻干燥后贴在 X 线胶片上, 过 91 d 后显影和定影。

结 果

小鼠 iv [¹⁴C]常咯啉后 20 min 的整体自体放射造影(见铜版图 1. A & B) 中显示, 血液中 [¹⁴C]常咯啉的放射性已近消失。胃肠道粘膜及其内容物、肝、唾液腺、肺和副泪腺的放射性较高; 脾、肾、脊椎中等; 心肌、胸腺、甲状腺、肾上腺等组织较少; 脑和脊髓中未显影。注后 2 h 时, 肝、脾、肾等组织中放射性均减低, 但唾液腺和胃肠道内容物的放射性仍较高(图 1. C)。至 8 h 时, 心肌和甲状腺、副泪腺、肺组织中放射性已基本消失; 唾液腺、肝、脊椎、脾等组织显著减少, 而肠内容物仍较多(图 1. D)。注后 24 h 的小鼠全身放射性均已消失。

小鼠连续 iv [¹⁴C]常咯啉 3 d, 于 d 3 后 24 h 的自体放射造影, 在肝和肠内容物留有残迹, 其他脏器无放射性, 与一次 iv 后 24 h 相比较, 给药 3 d 的小鼠放射性蓄积量并不显著。

讨 论

从 iv [¹⁴C]常咯啉后 20 min 的整体自体放射造影图中, 胃肠道的放射性较肾脏为高; 至给药后 2 h, 肾脏内放射性明显减少, 而胃肠道的放射性仍然很高, 反映常咯啉的排泄途径主要是经胃肠道, 但给药后初期有部分从肾脏排出。

临床使用常咯啉, 有少数病人出现白细胞减少和 SGPT 增加⁽²⁾。本实验结果, [¹⁴C]常咯啉进入血流后较快消失, 较多积聚在肝脏和骨髓

等部位,且持久。所以,临床长期使用也应注意肝脏的毒性反应。

常咯啉的主要副反应是病人皮肤色泽改变⁽²⁾,发生色泽改变的可能原因之一,是药物选择性积聚于皮下组织。从本实验 iv [¹⁴C]常咯啉一次或三次后所观察的不同时间内,皮下组织的放射性很少,表明药物对皮下组织无选择性积聚作用。但考虑常咯啉的结构有对氨基酚的喹唑啉部分和 *N*-吡咯烷基碱性侧链,而 [¹⁴C]是标在吡咯环与苯环间的甲撑 C 原子上,在体内有可能在与对氨基酚相连的甲撑 C

原子处断落。因此,带标记的甲撑 C 原子排出,而对氨基酚的喹唑啉部分积聚于皮下,然后氧化而成对氨基醌产生皮色变化。为此,合成对氨基酚喹唑啉标记物,来研究其定位分布,有助于探讨皮肤变色的原因。

参 考 文 献

- 1 Li LQ, Qu ZX, Wang ZM, et al. *Sci Sin* 1979; 12:1220
- 2 常咯啉临床协作组. 中华医学杂志 1978; 58:84
- 3 陈维洲、李良泉. 新药与临床 1982; 1:16
- 4 曾衍霖、易庆成、顾浩明、瞿志祥、许桐英. 中国药理学报 1981; 2:177

Acta Pharmacologica Sinica 1986 Jan, 7 (1) : 54-55

AUTORADIOGRAPHIC STUDIES OF THE DISTRIBUTION OF [¹⁴C]CHANGROLIN IN MICE

CHEN Wei-zhou, DONG Yue-li, DING Rui-qin, ZHANG Xin

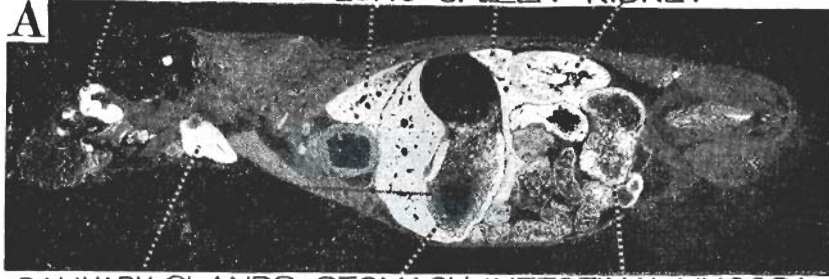
(Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031)

ABSTRACT Changrolin is 4-{3',5'-bis[(*N*-pyrrolidinyl) methyl]-4'-hydroxyanilino}-quinazoline. It was first synthesized and developed in our Institute as a novel anti-arrhythmia agent. Male mice were injected iv [¹⁴C]changrolin 82 mg (2.74 MBq)/kg. At 20 min, higher radioactivities were found in gut and its content, liver, salivary gland and lung; moderate in kidney, spleen, and vertebra; least in heart, thymus, thyroid and adrenal. The radioactivities tended to decrease after 2 h except in the salivary gland and gut in which an accumulation of

radioactivities persisted. After 24 h, the radioactivity was not detected. After iv 2.74 MBq/kg × 3 d, only a trace of radioactivity was detected in liver and intestine. These results indicate that there is no obvious accumulation within 3 days.

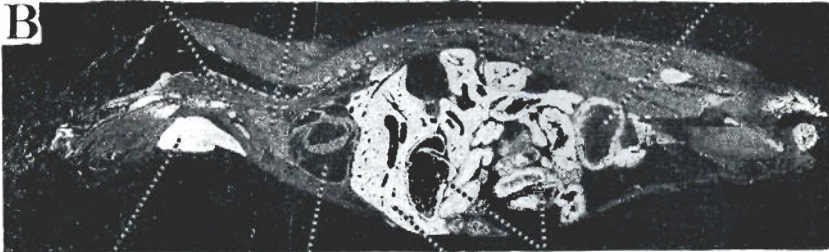
KEY WORDS 4-{3', 5'-bis[(*N*-pyrrolidinyl) methyl]-4'-hydroxyanilino}-quinazoline; [¹⁴C]changrolin; anti-arrhythmia agents; whole body autoradiography; tissue distribution

HARDER'S GLANDS LUNG SPLEEN KIDNEY



SALIVARY GLANDS STOMACH INTESTINAL MUCOSA

THYROID THYMUS ADRENAL KIDNEY BLADDER



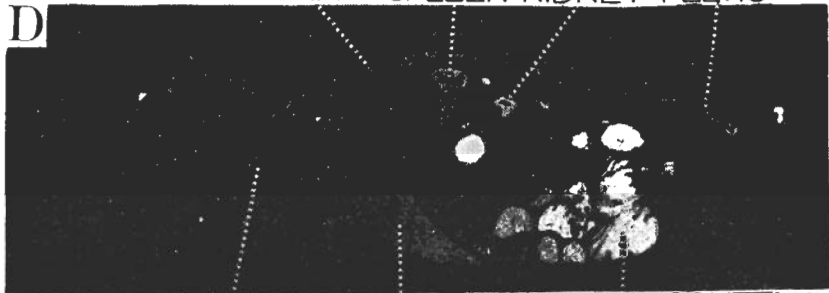
SALIVARY GLANDS HEART BLOOD LIVER G I TRACT

SALIVARY GLANDS SPLEEN VERTEBRA



THYMUS HEART LIVER INTESTINAL CONTENT

VERTEBRA SPLEEN KIDNEY PELVIS



THYMUS LIVER INTESTINAL CONTENT

Fig 1. Whole-body autoradiogram of 20 μ m-thick section from mice injected iv [14 C]changrolin 2.74 MBq/kg($\times 2$). A&B) after 20 min, C) 2 h, D) 8 h