

血卟啉衍生物(B)-HPD在荷瘤小鼠的吸收和分布

王克勤、于刚、高文珍、李炜 (北京市肿瘤防治研究所, 北京100034)

提要 血卟啉衍生物(B)-HPD是诊治恶性肿瘤的一种光敏剂, iv 10 mg/kg到荷瘤小鼠体内, 1 min便可在各组织中检出, 并达高峰。肿瘤组织高峰出现在1 h。经代谢3 h后, 各脏器内分布的浓度次序是肝>瘤>肾>肺>皮>胃>肠。

关键词 血卟啉类; 光敏; 吸收; 组织分布

血卟啉衍生物(hematoporphyrin derivatives, HPD)是从牛血中提取的光敏物质⁽¹⁾, 我国目前已分离提取了几种血卟啉衍生物⁽²⁾。它和激光联合作用可诊断治疗肿瘤。许多学者用不同方法作过光敏物质的吸收和分布^(3,4), 为探讨我国研制的(B)-HPD在组织中代谢规律, 我们采用荧光法对(B)-HPD在荷瘤小鼠进行了吸收分布的研究, 为实验治疗和临床合理用药提供参考。

1985年5月16日收稿 1986年11月14日修回
1984年6月25日全国血卟啉学术会议上报告, 并收集在会议录中

材料和方法

动物 昆明种小鼠体重 $20 \pm SD 2$ g, ♀♂各半。腋下接种 1×10^7 个s180细胞以形成实体瘤, 接种后6 d给药实验。

药品 (B)-HPD由北京市制药工业研究所提供, 是经安全和过敏实验的合格产品, 批号831109, 5 mg/ml。(B)-HPD为多种卟啉类的混合物, 其中hematoporphyrin (HP)占60-70%, dihematoporphyrin ether (DHE)占25-35%, 其他卟啉成分占5%。

日本岛津RF-502荧光分光光度计, 狭缝7 nm, 电压800 V。

生物样品制备 将生长良好的荷瘤小鼠随机分组, 每组6只。iv (B)-HPD 10 mg/kg后分别于1 min, 1, 3, 7, 12, 24, 48, 72 h, 从眼眶取血, 分离血清, 并分别迅速取出肿瘤、肝、肾、肺、胃、肌肉、皮肤组织, 用玻璃电动匀

浆器制成 5% 的盐水匀浆, 取上清液进行荧光扫描。其 λ_{ex} 405–410 nm, λ_{em} 625–630 nm, 未给药的荷瘤小鼠用同样方法处理, 在此范围内无发射峰, 表明 625–630 nm 是(B)-HPD 的特征峰。血清及匀浆中的(B)-HPD 在光照下不稳定, 为使其稳定, 样品在 HCl (终浓度为 0.1 mol/L) 中 100°C 加热, 离心 10 min 去蛋白, 取出上清液进行测定, λ_{ex} = 405 nm, λ_{em} = 598 nm (图 1)。

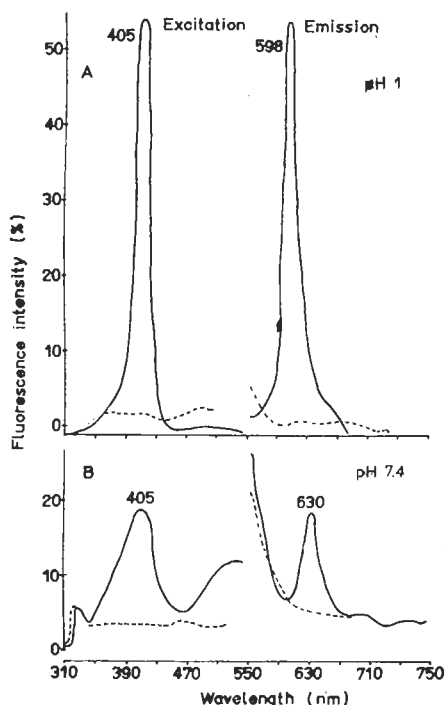


Fig 1. Fluorescence spectrum of hematoporphyrin derivative (HPD) in serum of mouse bearing S180, after iv HPD 10 mg/kg (---) control, (—) serum sample.

结 果

血卟啉衍生物在荷瘤小鼠体内组织中的分布, 见图 2。

结果表明(B)-HPD 很快被吸收, 广泛分布到全身组织。给药后 1 min 除肿瘤组织及皮肤外, 各组织已达较高水平, 各组织间(B)-HPD 的分布以肺、肾、肝内最高, 其次为胃、瘤、肌肉、皮肤, 肿瘤的高峰出现较晚, 在 1 h 时

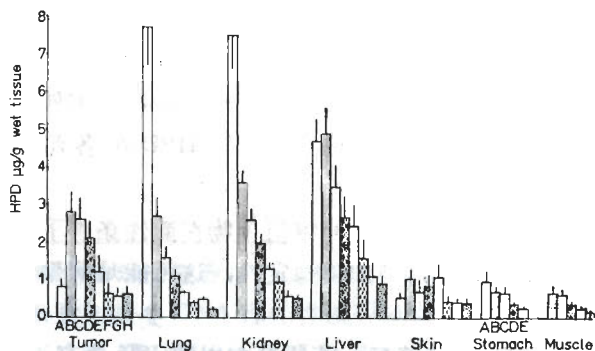


Fig 2. Tissue distribution of HPD (by fluorescence method) in 6 mice bearing S180, after iv 10 mg/kg HPD. pH 1, $\bar{x} \pm SD$. A 1 min, B 1, C 3, D 7, E 12, F 24, G 48, H 72 h.

(B)-HPD 含量为 2.8 $\mu\text{g/g}$ 湿重, 肺清除较快, 在 1 min 时含量高居各组织的首位, 经过 3 h 便居第四位, 而肿瘤组织清除较慢, 在 3 h 后(B)-HPD 的含量居各组织的第二位, 仅次于肝, 提示了(B)-HPD 在肿瘤组织中聚集和储留。肾和肿瘤中(B)-HPD 含量很接近, 仅次于肝。各组织中(B)-HPD 含量次序是肝 > 瘤 > 肾 > 肺 > 皮 > 胃 \approx 肌。

给小鼠 1 次 iv (B)-HPD 1 min 血清中含量 29.8 $\mu\text{g/ml}$, 随后下降, 2 h 下降速度变慢, 12 h 后维持在一个低水平 (图 3)。

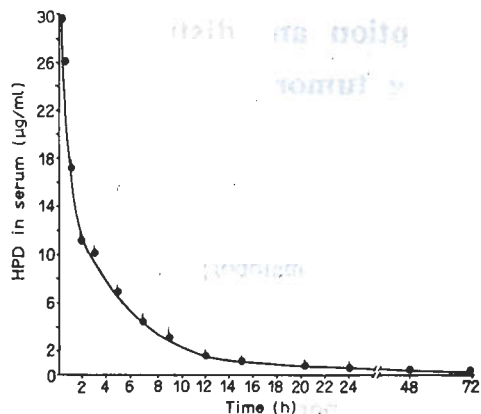


Fig 3. Serum drug-time curve in 6 mice bearing S180, after iv 10 mg/kg HPD. $\bar{x} \pm SD$

光敏物质在体内代谢 24 h 后, 除肝、瘤、肾中尚有有较高浓度外, 其它组织所存无几。

讨 论

我们以前的研究已经证明⁽²⁾, 几种国产血卟啉衍生物对肿瘤细胞的杀伤作用均优于国外的产品。目前尚未见到国产(B)-HPD在各组织中吸收分布的报道。

在生物样品中血卟啉衍生物在酸性条件下提高了灵敏度, 增加了稳定性, 这可能是解聚的结果。

小鼠 iv 给药后, 药物分布以肝、肾为高, 说明这两个脏器可能是该药的代谢和排泄的主要部位。

(B)-HPD 在荷瘤小鼠体内广泛分布于各组织。代谢 48 h 后, 药物在正常组织中已基本清除, 而肿瘤组织有蓄积和储留, 本结果提供了光敏疗法的依据, 可使激光照射治疗时只杀伤癌组织, 而不伤害其他组织。

肝、肾中一直有相当高的(B)-HPD 浓度, 为此激光照射治疗靠近肾或肝的肿瘤时, 需注意对肝、肾的保护或不宜采用光敏疗法, 以免使肝、肾受到损伤。

本实验观察到(B)-HPD 在不同时间内的

代谢情况, 找出各脏器组织吸收和清除的规律, 发现凡是吸收药物快的组织也易消除, 如肺和肾; 吸收药物慢的组织消除排泄的也慢, 如肿瘤。

皮肤中一直含有微量的血卟啉衍生物, 虽然含量较低, 但是由于皮肤在身体表面, 直接受太阳光紫外线照射, 可引起光敏副反应, 因此给药后应避免阳光照射。

参 考 文 献

- 1 Lipson RL, Baldes EJ, Olsen AM. The use of a derivative of hematoporphyrin in tumor detection. *J Natl Cancer Inst* 1961; 26 : 1
- 2 王耐勤、于刚、梁亚云等. 几种国产光敏剂的光动力学效应, 皮肤光敏副反应及毒性的比较研究. *药学报* 1986; 21 : 7
- 3 Gomer CJ, Dougherty TJ. Determination of [³H] and [¹⁴C] hematoporphyrin derivative distribution in malignant and normal tissue. *Cancer Res* 1979; 39 : 146
- 4 Winkelman J, Slater G, Grossman J. The concentration in tumor and other tissues of parentally administered tritium and [¹⁴C] labeled tetraphenylporphinesulfonate, *Ibid* 1967; 27 : 2060

Acta Pharmacologica Sinica 1987 Jan, 8 (1) : 90-92

Absorption and distribution of hematoporphyrin derivative in mice bearing tumor

WANG Ke-Qin, YU Gang, GAO Wen-Zhen, LI Wei
(Beijing Instfor Cancer Research, Beijing 100034)

ABSTRACT Hematoporphyrin derivatives are photosensitizers for diagnosis and treatment of cancer. Its absorption and distribution were studied in mice bearing sarcoma 180. Hematoporphyrin derivative (HPD) was directly determined for various visceral organs in acid medium with fluorescence method at excitation 405 nm, emission 598 nm. After iv HPD 10 mg/kg to the mice, the drug was rapidly taken up by various

organs and reached the peak in a minute, but in tumor the peak reached in an hour. Three hours after the injection, the order of HPD distribution in organs was as follows : liver > tumor > kidney > lung > skin > stomach ≈ muscle.

KEY WORDS hematoporphyrins; photosensitivity; absorption; tissue distribution