

^{125}I -变构蛇神经毒素在大鼠体内吸收和分布

吴德林、张丽民、孙洁、陈杞、乌乃侯¹、高整凤¹、毛庆武¹(第二军医大学基础同位素室和防护医学教研室¹, 上海 200433)

摘要 ^{125}I -变构蛇神经毒素 (^{125}I -MN) 每只大鼠用量为 1.18 MBq/0.4 ml 生理盐水。结果 iv 组自药后 1-30 min 血药放射性很快下降。而 im 组却很快上升, 30 min 时为峰值。30 min 后两组消除率均为 8.17%, 生物半排期为 8.5 h。im 组生物利用度为 52%。分布以肾脏最多, 其余为肺 > 垂体 > 肝 > 肾上腺 > 膈肌 > 脾。

关键词 ^{125}I -变构蛇神经毒素, 吸收, 组织分布, 蛇毒

有关蛇毒的体内消除过程、分布研究较少。而变构蛇神经毒素在动物体内过程的研究至今未见文献报告。我们以氧化修饰法制备了变构蛇神经毒素(MN)。经临床试用, 它对治疗肌肉萎缩性侧索硬化症是个有效的生物制剂, 为了指导用药和推广临床应用, 以氯胺-T 法对 MN 进行 ^{125}I 标记, 从两种途径给药后, 观察不同时间内大鼠放射性在血液中的变化及组织脏器中的分布, 以便为该药推广临床用药提供依据。

材料与方 法

药物及 ^{125}I 标记 MN 由我校防护医学教研室提供。参照 α -银环蛇毒素的碘标记法⁽¹⁾, 以氯胺-T 氧化法将 MN 进行微量标记, 制得 ^{125}I -MN 的放射性比度 8.88 kBq/ μg , 放射性浓度为 7.27 MBq/ml, 蛋白质含量 82 μg /ml, 放化纯度 95%。

大鼠和给药 本校动物房饲养的 Wistar 种, ♀, 体重 176 \pm SD 7 g, 共 21 只, 分为 iv 和 im 两组。iv 组大鼠 6 只, 用乙醚麻醉, 由右侧颈静脉 iv ^{125}I -MN 1.18 MBq/0.4 ml 生

理盐水, 内含蛋白质 13.3 μg , 然后于 1 min 至 24 h 内取血 15 次, 以观察 iv 的血药放射性浓度变化, 24 h 时解剖大鼠, 观察组织放射性分布。im 组大鼠 6 只, 给药部位为右侧大腿伸肌群内, 药量、取血样及组织同 iv 组。

此外, 另取 9 只大鼠同样部位 im 给药后, 分别于 1, 4 及 8 h 各解剖 3 只, 连同 im 组取血样品 24 h 活杀鼠各组织, 共观察四个时间点的组织放射性分布。

放射性样品制备和测定 实验方法为剪大鼠尾巴末端, 用微量吸血管吸取 50-80 μl 血液置于 5 ml 聚苯乙烯塑料管中, 待测。

组织分布观察实验中以断头放血收集血液, 肝素抗凝, 取 1 ml 血浆置塑料管中, 待测。同时解剖取各组织称湿重, 置塑料管中待测。其中膈肌、脾、脑、脊髓、肾上腺(双侧)、肾(右侧)、垂体等全取外, 而肝、肺及 im 部位肌群与对侧肌群各取一定量进行测量。全部样品均以 FT-603 井型 γ 闪烁探头和 FH-408 定标器进行测量, 测量效率为 39%, 样品在塑料管内的高度不超过 2 cm 时, 测量 cpm 减少平均在 2.4 \pm 1.9%。

结 果

血液放射性浓度变化 从图 1 可见, 大鼠 iv ^{125}I -MN 后, 血液放射性浓度很快下降, 若以药后 1 min 测量值作为 100%, 至药后 30 min 为 18 \pm 4%, 在 30 min 内下降了 82 \pm 4%。而在 im 组, 药后血液放射性浓度很快升高, 至 30 min 时, 放射性为 11697 \pm 6848 cpm/100 μl 全血, 为峰顶, 算出其药物吸收一半的时间为 12.6 min。30 min 之后, 这两组血液

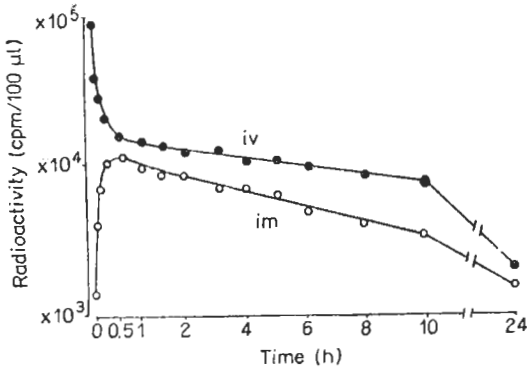


Fig 1. Radioactivities in blood after im or iv $^{125}\text{I-MN}$. 6 rats/group. $\bar{x} \pm \text{SD}$

放射性浓度虽有水平不同,但它们在血液中的消除速率是一致的,均以 8.17%/h 的消除速率减少。其生物半排出期为 8.5 h。

从图 1 可见 iv 组曲线始终在 im 组曲线之上,采用梯形法计算了 im 后血液浓度曲线下的总面积,再与同剂量 iv 后血液浓度曲线下的总面积相比较,其比值为 52%。

im 组全血与血浆的放射性浓度比较 由表 1 可见药后 1 h 血浆放射性浓度比全血中高,

Tab 1. Radioactivities in blood of rats after im $^{125}\text{I-MN}$. cpm/ml. 3 rats/group. $\bar{x} \pm \text{SD}$. Compared with plasma, * $p > 0.05$.

	1 h	4 h	8 h
Whole blood	97610 $\pm 33490^*$	67020 $\pm 11540^*$	41430 $\pm 7070^*$
Plasma	232031 ± 21510	51717 ± 6328	23091 ± 8644

而至 4, 8 h 时,全血中放射性反比血浆中高。

组织中放射性分布 结果见表 2,大鼠 im $^{125}\text{I-MN}$ 后 1 h 时,所观察的组织中以肾脏放射性分布最多,其余为肺 > 垂体 > 肝 > 肾上腺 > 膈肌 > 脾 > 左肌 > 脊髓 > 全脑。右肌放射性高是因为注射部位所致。药后 4 h 除肝脏外,所观察各脏器的放射性,与 1 h 相比均呈非常明显下降,至 8 h 时,除了垂体与 4 h 相比有升高($p < 0.05$)外,其余脏器均继续下降,与 4 h 相比肾脏下降为非常明显,肺、脾下降明显($p < 0.05$)直至观察的 24 h 时各脏器的放射性仍在下降。

Tab 2. Tissue distribution of radioactivities after im $^{125}\text{I-MN}$ to right thigh of rats. cpm/100 mg wet weight 3 rats/group. $\bar{x} \pm \text{SD}$. Compared with next time point ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$.

	1 h	4 h	8 h	24 h
Kidney	121679 ± 12799	66017 $\pm 5008^{***}$	44853 $\pm 3035^{***}$	19134 ± 3522
Muscle of right thigh	80834 ± 36388	4281 $\pm 618^{**}$	3717 ± 1834	2579 ± 1841
Lung	11182 ± 1463	3427 $\pm 420^{***}$	1938 $\pm 533^{**}$	1026 $\pm 337^{**}$
Hypophysis	10926 ± 2760	1640 $\pm 112^{***}$	3143 $\pm 566^{**}$	949 $\pm 325^{***}$
Liver	6976 ± 145	2853 $\pm 714^{***}$	1924 ± 195	1966 ± 463
Adrenal gland	6949 ± 461	1993 $\pm 463^{***}$	1125 ± 196	941 ± 318
Diaphragm	6622 ± 778	1845 $\pm 259^{***}$	1363 ± 266	744 ± 426
Spleen	6203 ± 787	2112 $\pm 167^{***}$	1147 $\pm 331^{**}$	669 ± 438
Muscle of left thigh	3843 ± 166	1017 $\pm 39^{***}$	613 ± 233	247 $\pm 67^{**}$
Spinal cord	1777 ± 108	509 $\pm 69^{***}$	304 ± 121	233 ± 59
Brain	1108 ± 73	269 $\pm 48^{***}$	228 ± 74	209 ± 49

讨 论

$^{125}\text{I-MN}$ 分别给大鼠 *iv* 和 *im* 后, 从图 1 可见, 在半对数曲线图中, *iv* 给药组曲线始终在 *im* 之上, 在 30 min 之后, 他们在血液中的消除速率是一致的, 生物半排出期为 8.5 h, 表明这个药的吸收、分布快。另外从表 2 可看出 24 h 内组织中 $^{125}\text{I-MN}$ 含量消失的也快, 说明该药具有同一般蛇毒素的吸收快分布快和排泄快的特点。

根据图 1 的实验数据, 采用梯形法计算了两条曲线下的面积, *im* 组的面积与 *iv* 组面积之比的比值为 52%, 表明 $^{125}\text{I-MN}$ *im* 用药的生物利用度只有 *iv* 利用度的一半稍多些。这结果可供临床选择用药途径时参考。

表 1 的结果经 t 测验, 虽然它们之间差别不显著, 这可能由于动物数较少的缘故。但从数字上反映出 $^{125}\text{I-MN}$ 在大鼠血液中, 在不同时相内有不同的结合形式, 早期可能以与血浆中某成分结合为主, 后期可能以与血液有形成

分中某成分结合为主, 有待证实。蛇毒的生物半排出期有早期和晚期之分⁽³⁾, 这可能证实了我们的结果, 是由于和血液中不同成分结合的原因所致。

$^{125}\text{I-MN}$ 在大鼠体内的分布有与蛇神经毒的分布类似之处⁽²⁾, 表现为肾脏分布最多, 其次为肺、肝、脾等, 以脊髓和全脑分布的最少, 但也有差别之处, 表现在垂体和肾上腺的放射性分布较多, 尤其是垂体含量的变化呈波浪式的, 在药后 4 h 下降之后, 至药后 8 h 又有明显的回升。这种现象值得探讨。

致谢 本文蒙郑秀龙副教授审阅

参 考 文 献

- 1 张丽民、陈 杞、毛庆武、朱艳萍. $^{125}\text{I-}\alpha$ - 银环蛇毒素的制备. 核技术 1982; 3 : 56
- 2 Tseng LF, Chiu TH, Lee CY. ^{131}I -labeled cobra venom and its purified toxin. *Toxicol Appl Pharmacol* 1983; 12 : 526
- 3 成都生物研究所、上海自然博物馆、浙江省中医研究所. 中国的毒蛇及蛇伤防治. 第 1 版. 上海: 上海科学技术出版社, 1979; 168-70

Acta Pharmacologica Sinica 1986 Jul; 7 (4) : 300-302

Absorption and distribution of ^{125}I -modified snake neurotoxin in rats

WU De-lin, ZHANG Li-min, SUN Jie, CHEN Qi, WU Nai-hou¹, GAO Zheng-feng¹, MAO Qing-wu¹

(Basic Isotope Lab & Medical Protection Dept¹, Second Military Medical College, Shanghai 200433)

ABSTRACT Rats were injected *iv* or *im* with 1.18 MBq of ^{125}I -modified snake neurotoxin ($^{125}\text{I-MN}$) in 0.4 ml saline. The radioactivity in blood rapidly decreased at 1-30 min after *iv*, but elevated rapidly after *im*. $^{125}\text{I-MN}$ reached the peak concentration in blood at 30 min. The rate of elimination was 8.2% at 30 min. The biological $t_{1/2}$ was 8.5 h in blood with a

bioavailability of 52% after *im*. The order of radioactivities in various organs: kidney > lung > hypophysis > liver > adrenals > diaphragm > spleen.

KEY WORDS ^{125}I -modified snake neurotoxins; absorption; tissue distribution; snake venoms