

# 喹胺酸对镉在动物体内分布和排泄的影响

严雪铭、陶正琴、梁猷毅、陈振家、张建时、徐新华 (中国科学院上海药物研究所, 上海 200031)

**提要** 喹胺酸是一种新型多胺多羧络合剂。小鼠  $\text{CdCl}_2$  中毒后 ip 喹胺酸 500 mg/kg, 尿镉促排是对照小鼠 17 倍, 24 h 能减少肝和脑中镉含量( $p < 0.05$ )。镉中毒大鼠, im 喹胺酸 500 mg/kg, 8 h 尿镉促排高于对照近 30 倍, 胆汁中排出为 2.2 倍。尿和胆汁凝胶层析都出现 2 个峰, 体内、外的喹胺酸与镉复合物显示位置基本一致。

**关键词** 喹胺酸; 络合剂; 镉; 组织分布; 排泄; 凝胶层析

喹胺酸 quinamic acid(811, 螯核羧酚)是邻苯二酚结构的多胺多羧络合药。在动物实验和临床试用证明能促进  $^{234}\text{Th}$ ,  $^{238}\text{U}$ ,  $^{239}\text{Pu}$ ,  $^{147}\text{Pm}$ ,  $^{90}\text{Zr}$  等放射性核素和某些金属元素的排泄<sup>(1-3)</sup>。我们曾用该螯合剂对 11 种金属化合物作了解毒试验<sup>(4)</sup>, 发现该药能减少小鼠  $\text{CdCl}_2$ ,  $\text{NiCl}_2$ ,  $\text{ZnSO}_4$ ,  $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$  中毒死亡率。为了进一步了解喹胺酸对急性镉中毒的解毒作用。本文报道该药对  $^{109}\text{Cd}$  在小鼠体内分布、排泄的影响, 在大鼠胆汁、尿中不同时间排出的变化及  $^{109}\text{Cd}$  在胆汁和尿中凝胶分析。

## 方法和结果

**喹胺酸对镉在小鼠体内分布、排泄的影响**  
喹胺酸由本所合成室提供, 黄色粉末。临用前用蒸馏水配制成 10% 浓度, 用  $\text{NaCHO}_3$  调 pH 6-7。♂小鼠 10 只, 体重  $20.0 \pm \text{SD } 0.8 \text{ g}$ , 实验分两组, 对照鼠单 iv  $^{109}\text{CdCl}_2$  (Amersham) 111 kBq/鼠(含 Cd 13.8 ng/鼠); 给药鼠在镉中毒后立即 ip 喹胺酸 500 mg/kg。两组小鼠均 ig 10% 葡萄糖溶液 1 ml/鼠, 置于代谢笼内饲养, 收集 24 h 尿、粪(包括直肠内成形粪)。先眶静脉采血 0.1 ml, 随后断头处死, 取不同的脏器, 称其湿重(63-270 mg)装入试管内, 用

FMJ-81 型  $\gamma$  测定器, 测定各组织样品中放射性强度, 换算成 cpm/g 组织。

结果表 1 表明, 喹胺酸非常明显地促进镉从尿中排出, 高于对照组 17 倍, 同时降低肝和脑中镉含量( $p < 0.05$ ), 但肾脏中镉含量显著多于对照组( $p < 0.01$ )。

**喹胺酸对镉在大鼠胆汁和尿中排出的时间变化** 正常♀大鼠 6 只, 体重  $252 \pm 19 \text{ g}$ , 分对照和给药组, 每组 3 鼠。大鼠先 ig 5% 葡萄糖溶液 4 ml/鼠, 然后 ip 30 mg/kg 戊巴比妥钠麻醉, 用直径 1 mm 塑料管插入引流胆汁; 另外, 插导尿管导尿。股 iv  $^{109}\text{CdCl}_2$  185 kBq(含 Cd 30.5 ng)/鼠为对照组, 在镉中毒后立即后肢 im 喹胺酸 500 mg/kg 为给药组。每隔 1 h 收集胆汁和尿各一次, 连续 8 h。用上述仪器测定不同时间收集的胆汁和尿中  $^{109}\text{Cd}$  的放射性强度。见图 1。为保持动物麻醉状态, 必要时补充麻醉药。

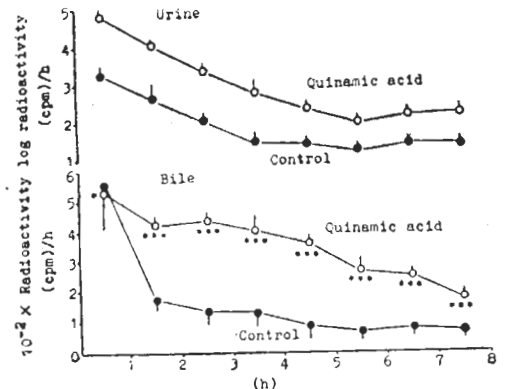


Fig 1. Effects of im quinamic acid 500 mg/kg on  $^{109}\text{CdCl}_2$  excretion in urine and bile between 0-8 h after iv  $^{109}\text{CdCl}_2$  185 kBq/rat ( $n = 3$ ,  $\bar{x} \pm \text{SD}$ ). \* $p > 0.05$ , \*\*\* $p < 0.01$

结果表明, 给药组各个时间尿镉排出均高于对照组, 0-8 h 尿中镉排出总量是对照组

29.7倍;胆汁中除0-1h与对照相差不显著外,1-8h均多于对照组( $p < 0.01$ ),8h内胆汁中 $^{109}\text{Cd}$ 是对照组2.2倍。

**喹胺酸对镉在胆汁和尿中凝胶层析** 层析柱选用, Sephadex G-75(粒度40-120 $\mu\text{m}$ )系瑞典 Pharmacia 产品, 在室温(28-30 $^{\circ}\text{C}$ ), 用蒸馏水浸泡24h, 让其自然溶胀后装柱(层析柱1.4 $\times$ 80cm)。用pH7.8 Tris缓冲液洗脱4h使柱床稳定。控制流速5ml/10min, 每管收样5ml, 从中吸取1ml测放射性。层析样品回收率90 $\pm$ 17%。

♀大鼠, 体重250g为给药鼠, 267g为对照鼠, iv  $^{109}\text{CdCl}_2$  1.48 MBq(含Cd 339ng)/鼠。胆汁、尿收集法以及喹胺酸用量与上述一致, 收集1.5h尿, 2h胆汁后1200 $\times$ g离心10min, 吸取上清液2ml进行层析。此外, 把喹胺酸与 $^{109}\text{CdCl}_2$ 溶液充分混匀(喹胺酸: $^{109}\text{Cd} = 10:1 \mu\text{mol/L}$ )置于37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴中孵育1.5h后进行层析。

结果图2中的A表明混合液和单 $^{109}\text{CdCl}_2$ 层析都显示1个明显的峰, 但峰值出现的位置不同, 说明前者是复合物。给药鼠胆汁、尿都出现2个明显的峰。B和C中的b峰位置与体外混合液层析图相吻合, 说明在体内及体外药物与镉的复合物基本一致。

## 讨 论

当镉进入机体, 在血液与血清中的 $\alpha_2$ -球蛋白( $\alpha_2$ -macroglobulin)结合<sup>(5)</sup>; 在生物体内能促进肝、肾等脏器内金属硫蛋白(metallothionein)形成增多<sup>(6)</sup>。这是机体本身的防御功能。作用在于结合镉离子, 削弱镉的毒性, 但是也阻碍了镉的排出。图1及表1中, 对照组脏器镉含量以肝最高, 其次是肾。24h尿中排出很少, 符合这一点。给药大鼠胆汁排出高于对照2.2倍。小鼠肝内含量明显减少, 但粪便排出量未见明显增加, 可能是肠道重吸收。大鼠和小鼠尿中镉排出大幅度增加, 说明是受药物的影响。为了进一步了解镉从体内排出的形

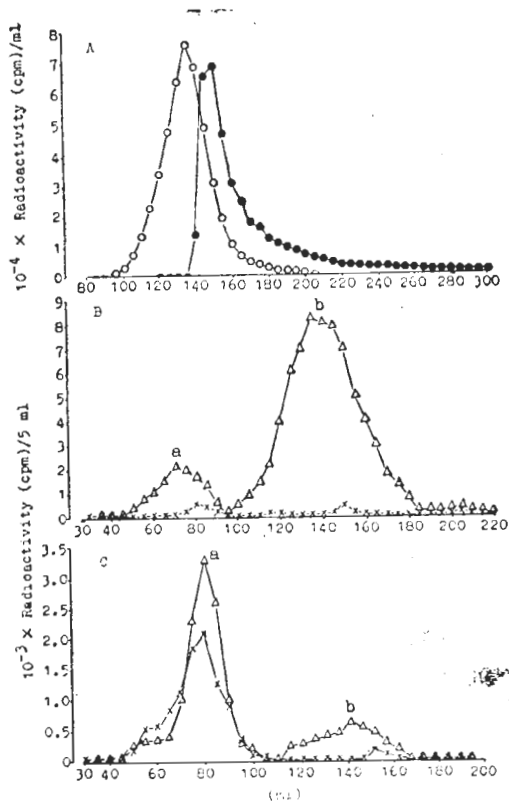


Fig 2. Sephadex G-75 chromatogram after iv  $^{109}\text{CdCl}_2$  and im quinamic acid 500 mg/kg in rats. The column was 1.4 $\times$ 80 cm. A flow rate of 5 ml/10 min with Tris buffer. A) (○) a mixing fluid of quinamic acid and  $^{109}\text{CdCl}_2$  (10:1  $\mu\text{mol/l}$ ) for 1.5 h at 37 $^{\circ}\text{C}$ , (●) only  $^{109}\text{CdCl}_2$ . B) and C) for 1.5-h urine and 2-h bile, (△) quinamic acid, (×) control

Tab 1. Effects of ip quinamic acid 500 mg/kg on  $^{109}\text{Cd}$  distribution and excretion in 24 h after iv  $^{109}\text{CdCl}_2$  III kBq/mouse ( $n = 5$ ,  $\bar{x} \pm \text{SD}$ ,  $10^{-3} \times \text{cpm/g}$  of tissue). \* $p > 0.05$ , \*\* $p < 0.05$ , \*\*\* $p < 0.01$

Tissue	Control	Quinamic acid
Blood (ml)	7.3 $\pm$ 2.4	5.0 $\pm$ 1.7*
Bone	56 $\pm$ 12	60 $\pm$ 8*
Brain	4.6 $\pm$ 0.5	3.6 $\pm$ 0.6**
Kidney	431 $\pm$ 8	1123 $\pm$ 321***
Liver	1267 $\pm$ 314	884 $\pm$ 79**
Lung	50 $\pm$ 11	47 $\pm$ 10*
Muscle	11 $\pm$ 4	12.0 $\pm$ 2.7*
Testis	25 $\pm$ 4	20 $\pm$ 4*
Feces (24 h)	81 $\pm$ 42	92 $\pm$ 25.
Urine (24 h)	10 $\pm$ 4	178 $\pm$ 40***

式,用凝胶过滤方法,分析大鼠胆汁及尿。在预初实验中,对照鼠由于自然排出很少,凝胶过滤结果不理想,于是增加剂量到1.48 MBq/鼠。中毒后2h内胆汁中镉排出最多,与Cikrt的报道<sup>(7)</sup>相似。从胆汁凝胶层析图2C看出给药组有2个明显的峰。a峰出现的体位与对照组一致,比较用蓝色葡聚糖测定的外水体积,估计这部分是机体自身的一种与镉结合物质,而且分子量较大,未能进入分子筛内,对照组峰的高度明显低于给药组,可能是喹胺酸促进其从肝经胆道排出的缘故。b峰给药组与体外混合液组(喹胺酸和镉混合)层析图2A比较,出现在相同的位置。尿凝胶层析图2B与胆汁层析图2C比较有异同。虽然都出现2个峰,可是胆汁以a峰为主,尿以b峰为主,b峰也出现在体外混合液层析图2A相同位置。因此可以推测,不论是胆汁,还是尿喹胺酸与镉结合排出的形式,与体外喹胺酸和镉结合形式基本一致的。这也符合喹胺酸在动物体内分布、排泄规律,即该络合剂主要经肾由尿排出,少量从胆汁排出。以原型与金属结合的形式排出<sup>(8,9)</sup>。这点也解释了表1给药组肾脏中镉含量为什么高于对照组的原因。总之,喹胺酸能与镉在体内、外形成复合物,对急性镉中毒有

效地促进其从体内排出。

### 参 考 文 献

- 1 罗梅初、沈彬源、谢毓元。“811”对放射性核素治疗效果和毒性研究。中华放射医学与防护杂志 1982; 2 (5): 43
- 2 沈哲中、莫素珍、谢毓元、邹正国、曾坤荣。螯核酚临床排钡效果观察。同上 1982; 2 (5): 11
- 3 曾坤荣、刘坚、吴金水,等。螯核酚对大鼠体内放射性锆的促排研究。同上 1982; 2 (4): 65
- 4 严雪铭、陶正琴、徐新华,等。喹胺酸对11种金属化合物的解毒。中国药理学报 1985; 6: 73
- 5 Carson SD. Cadmium binding to human  $\alpha_2$ -macroglobulin. *Biochim Biophys Acta* 1984; 791: 370
- 6 Probst GS, Bousquet WF, Miya TS. Correlation of hepatimetallothionein concentrations with acute cadmium toxicity in the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol* 1977; 39: 63
- 7 Cikrt M, Ticky M. Excretion of cadmium through bile and intestinal wall in rats. *Br J Ind Med* 1974; 31: 134
- 8 陶正琴、陈振家、茅百勇、徐新华、张建时、梁歆毅。金属促排药喹胺酸(811)在小鼠体内的吸收、分布与排泄。辐射防护 1982; 2(1): 38
- 9 吴德昌、龚诒芬、费丽华、杨纯喜、蓝福星。<sup>14</sup>C-811 在小鼠体内的药物代谢动力学。见: 中国核学会辐射防护学会第一次学术交流会论文选编。辐射防护。第1版。北京: 原子能出版社, 1982: 321-7

*Acta Pharmacologica Sinica* 1987 Nov, 8 (6): 563-566

## Effects of quinamic acid on cadmium distribution and excretion in mice and rats

YAN Xue-Ming, TAO Zheng-Qin, LIANG You-Yi, CHEN Zhen-Jia, ZHANG Jian-Shi, XU Xin-Hua

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

**ABSTRACT** Quinamic acid, bis (3-carboxy-5-N-dicarboxymethylaminomethyl-6, 7-dihydroxy-1,2,3, 4-tetrahydroisoquinolinyl-8)-5,8-dimethyl-6, 7-dihydroxy-1,2,3,4-

tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic acid, is a new polyaminocarboxylic acids chelating agent. It was first synthesized in this institute.

Quinamic acid ip 500 mg/kg after iv  $^{109}\text{CdCl}_2$  in mice, reduced the cadmium contents in the liver and the brain ( $p < 0.05$ ), and increased the excretion of cadmium in urine about 17 times more than the control group within 24 h. The cadmium excretion of the  $^{109}\text{CdCl}_2$  poisoning rats immediately im quinamic acid were about 30 times in urine and the cadmium 2.2 times in bile the control within 8 h. The sephadex G-75 chromatogram of 1.5 h urine and 2 h bile

showed two peaks after iv  $^{109}\text{CdCl}_2$  1.48 MBq and im the chelating agent, the A peak was considered as a high mol wt of macromolecule complex, and the B peak was quinamic acid and cadmium complex possessing the same position *in vivo* and *in vitro*.

**KEY WORDS** quinamic acid; chelating agent; cadmium; tissue distribution; excretion; gel chromatography