

[³H]冬凌草甲素在小鼠体内的吸收、分布和排泄

林 晨 张覃沐 (河南省医学科学研究所, 郑州 450052)

吴文凯 (河南医学院核医学教研室, 郑州 450052)

曹生海 王德喜 (河南省科学院同位素研究所, 郑州 450005)

仪明光 (中国科学院原子能研究所, 北京 102431)

提要 小鼠 iv [³H]冬凌草甲素很快被吸收并广泛分布在各组织中, 其中以胆囊、肠道、肝脏和肾脏的放射性含量较高, 其次为胰腺, 食道等, 在脑和骨中的含量最少。24 h 放射性从粪和尿中排出占总注射量的 53%。iv [³H]冬凌草甲素 1.51 mg (500 μCi)/kg, 血中放射性-时间曲线表明药物动力学模型似符合三室开放模型, 其各相半衰期分别为 $T_{\frac{1}{2}\alpha} = 1.5 \pm 0.4 \text{ min}$, $T_{\frac{1}{2}\beta} = 18 \pm 4 \text{ min}$, $T_{\frac{1}{2}\gamma} = 202 \pm 13 \text{ min}$, 中心分布容积为, $V_c = 0.41 \pm 0.19 \text{ l/kg}$

关键词 [³H]冬凌草甲素; 吸收; 分布; 排泄;

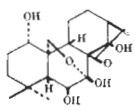
三室开放模型

唇形科香茶菜属植物冬凌草 (*Rabdosia rubescens* Hemsl.) 在临床和药理上都有抗肿瘤作用^(1,2)。冬凌草甲素(rubescensine A)是其中一个含量较高的二萜成分, 对多种动物移植性肿瘤具有抗肿瘤活性⁽³⁾。本实验研究了[³H]冬凌草甲素在小鼠体内的吸收、分布和排泄。

1981年7月27日收稿 1982年8月13日修回

材 料 和 方 法

冬凌草甲素为河南省医科所药化室从冬凌草中提得的无色棱柱状结晶, 其结构如下:



$[^3\text{H}]$ 冬凌草甲素由河南省同位素研究所和中国科学院原子能研究所用 Wilzbach 气体曝射法标记, 放射性比度为 $330 \mu\text{Ci}/\text{mg}$, 放化纯度 $>95\%$, 用二甲亚砜溶解, 加灭菌生理盐水稀释, 供小鼠 ip, iv 用. 小鼠 25 g 左右, δ η 兼用.

分布 给腹部 sc 接种 1×10^7 肝癌腹水细胞(0.2 ml 内)后第 7 d 的小鼠 ip $[^3\text{H}]$ 冬凌草甲素 $3.03 \text{ mg}(1 \text{ mCi})/\text{kg}$, 给药后 1, 4, 24 h 各处死小鼠 2 只, 称取组织各约 10 mg, 置于液闪计数杯内, 加入 0.1 ml 甲酸, 0.1 ml 过氧化氢, 1 滴辛醇, 于 $70-80^\circ\text{C}$ 消化 30—45 min, 冷却后加入 6 ml 含有 0.4% PPO 和 0.01% P OPOP 的乙二醇乙醚-二甲苯闪烁液, 充分摇匀, 用国产 FJ-353 双道液体闪烁计数器测定放射性, 用道比法进行淬灭校正.

排泄 用代谢笼收集 2, 4, 8, 12, 24 h 粪和尿. 粪烤干后研磨成粉, 取 20 mg; 尿稀释至 3 ml, 取 20 μl 按上述方法测放射性.

血中放射性测定 自小鼠尾部 iv $[^3\text{H}]$ 冬凌草甲素 $1.51 \text{ mg}(500 \mu\text{Ci})/\text{kg}$, 不同时间后自眼后静脉丛取血 10 μl , 测放射性.

结 果

放射性在组织中的分布 6 只带有肝癌(实体型)的小鼠组织内放射性强度见表 1.1 h 以胆囊、肠、肝和肾含量最高, 分别达到 387×10^{-2} , 26×10^{-2} , 20.0×10^{-2} , 12×10^{-2} dpm/mg. 其次为胰腺、胃、脾、肺、胸腺和食道, 放射量为 $7.0-3.5 \times 10^{-2}$ dpm/mg; 肌肉、肾、肿瘤、心和脑中含量最少. ip 后 4 h, 食道和肺的放射性略有上升, 胰腺、肿瘤组织和心脏中的含量下降缓慢, 其他组织中放射性下降较多. 24 h 后除肝脏、胰腺、胃的放射量仍相对维持较高水平, 肾、食道和脾脏次之, 其他都处

Table 1. Distribution of radioactivity after ip $[^3\text{H}]$ rubescensine A $3.03 \text{ mg}(1 \text{ mCi})/\text{kg}$ in 6 mice. $\bar{x} \pm \text{SD}$

Organs	Radioactivity ($\times 10^{-2}$ dpm/mg)		
	1 h	4 h	24 h
Gall bladder	387 \pm 4	112.9 \pm 2.1	0.38 \pm 0.06
Intestine	26 \pm 5	5.3 \pm 0.3	0.48 \pm 0.20
Liver	20.0 \pm 1.5	5.34 \pm 0.17	1.08 \pm 0.16
Kidney	12 \pm 4	2.60 \pm 0.19	0.63 \pm 0.10
Pancreas	7.0 \pm 1.0	4.14 \pm 0.11	1.06 \pm 0.04
Stomach	4.8 \pm 1.3	1.465 \pm 0.011	0.9 \pm 0.5
Spleen	4.1 \pm 1.7	1.7 \pm 0.4	0.54 \pm 0.14
Lung	4.2 \pm 1.1	5.3 \pm 0.6	0.394 \pm 0.023
Esophagus	3.5 \pm 1.3	7.9 \pm 1.7	0.57 \pm 0.05
Muscle	2.9 \pm 1.1	0.59 \pm 0.05	0.29 \pm 0.05
Thymus	2.8 \pm 0.4	1.99 \pm 0.19	0.35 \pm 0.14
Bone	2.0 \pm 0.6	0.48 \pm 0.08	0.22 \pm 0.03
Tumor	2.4 \pm 0.4	1.066 \pm 0.007	0.37 \pm 0.07
Heart	2.4 \pm 0.5	1.12 \pm 0.19	0.32 \pm 0.08
Brain	0.82 \pm 0.11	0.40 \pm 0.12	0.20 \pm 0.04

于低水平, 以骨和脑的含量最少.

放射性的排泄 ip $[^3\text{H}]$ 冬凌草甲素 $3.03 \text{ mg}(1 \text{ mCi})/\text{kg}$ 2, 4, 8, 12, 24 h 各收集 1 次尿和粪, 测放射性, 以 2 只小鼠排出的放射性总量占注入剂量的 % 表示. 从表 2 中可见粪和尿中 ^3H 的总排出率为 53%, 其中自粪排出为 25%, 尿中排出为 28%. 粪中排出主要发生在 4—8 h 后, 尿中排出在给药后 4 h 之内.

$[^3\text{H}]$ 冬凌草甲素在血液中的廓清及动力学参数的处理 给 3 只小鼠 1 次 iv $[^3\text{H}]$ 冬凌草甲素于 1, 3, 5, 10, 20, 30, 60 min 和 2, 4, 6, 8, 12 h 从眼后静脉丛取血 10 μl , 测放射性, 结果表明, 1 min 时测得 4127 ± 2425 cpm/10 μl , 随后放射性很快下降, 30 min 后下降速度变

Table 2. Excretion of radioactivity after ip $[^3\text{H}]$ rubescensine A $3.03 \text{ mg}(1 \text{ mCi})/\text{kg}$ in 2 mice

Time (h)	Accumulated excretion (%)		
	Urine	Feces	Total
2	16.8	0.07	16.9
4	24.4	3.9	28.3
8	25.9	22.2	48.1
12	27.4	23.9	51.3
24	28.2	25.1	53.3

Table 3. Pharmacokinetic parameters of three-compartment open model from iv [^3H]rubescensine A 1.51 mg/kg in 3 mice

Mouse	$T_{1/2\pi}$	$T_{1/2\alpha}$ (min)	$T_{1/2\beta}$	V_c	K_{10}	K_{21}	K_{12}	K_{31}	K_{13}
1	1.8	14	211	0.25	2.6	7.7	10	0.67	8.1
2	1.1	22	208	0.36	3.2	8.6	23	0.52	7.3
3	1.5	17	188	0.62	2.4	8.0	15	0.81	7.4
Mean	1.5	18	202	0.41	2.7	8.1	16	0.67	7.6
SD	0.4	4	13	0.19	0.4	0.4	7	0.18	0.5

缓, 6 h 后维持在一个低水平。对各鼠不同时间血液中测得的放射性强度用 Nova 1200 型通用电子计算机分别进行曲线拟合(见图 1), 符合三项指数方程: $C = Pe^{-\pi t} + Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$ 其药物动力学模型为三室开放模型; 经计算, 其中 $P = 4792 \pm 1933$, $A = 1088 \pm 610$, $B = 338 \pm 133$; $\pi = 0.49 \pm 0.12 \text{ min}^{-1}$, $\alpha = 0.0412 \pm 0.0096 \text{ min}^{-1}$, $\beta = 0.00334 \pm 0.00022 \text{ min}^{-1}$. 并算得药物动力学其他参数, 结果见表 3.

讨 论

[^3H]冬凌草甲素在小鼠体内可以广泛分布于各组织, 以胆、肠、肝、肾和胰腺等组织中分布较多, 在肝、胰腺中维持时间较久。食

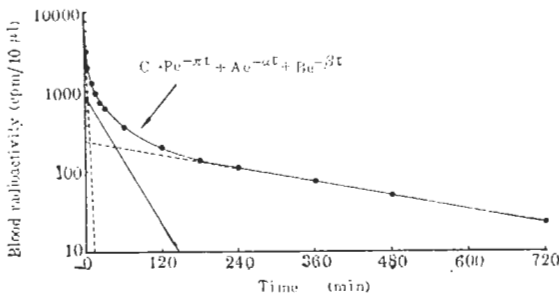


Fig 1. Blood radioactivity-time curve after iv [^3H]rubescensine A 1.51 mg/kg in a mouse

道组织的血液供应差, 但放射性在该组织中的分布却明显高于心脏和肌肉; 而且于用药后 4 h 所有脏器中的放射性强度均明显下降, 食道中却有所提高, 冬凌草甲素对食道组织有无亲和力, 是值得研究的问题。 [^3H]冬凌草甲素在肝脏、胰腺和食道组织中分布较多, 也许可以部分说明该药对肝癌、胰腺癌及食道癌有较好的临床疗效。

脾脏的血液供应虽较好, 但放射性在该组织中的分布并不高, 仅及肝组织的 1/4 及 1/3. [^3H]冬凌草甲素在胸腺和骨髓中分布均较少, 这也许可以解释它对免疫功能及骨髓功能的影响较小或无明显影响。 [^3H]冬凌草甲素在脑组织中虽有分布, 但量较少; 它在肿瘤组织中含量亦较低, 提示它在瘤组织中无选择性分布。

[^3H]冬凌草甲素 1 次 iv 后血中放射性动力学变化符合三室开放模型。为确定房室数, 分别对三鼠所测数据用 F 测验值, r_1^2 值及加权残差对血中放射性的散点图等方法比较了二室和三室的契合程度⁽⁴⁾, 其中 F 值均小于 0.01, 三室模型的 r_1^2 值均比二室模型更接近 1, 故表明三室模型较二室模型更符合实际情况。动力学参数表明, iv [^3H]冬凌草甲素很快分布到全身各组织中去, 中心室分布容积为 $0.41 \pm 0.19 \text{ l/kg}$ 是体重的 41% 左右。由于动物个体差异, 所测各时间血中放射性差别较大, 但下降趋势颇相似, 给药后 6—8 h, 由于血中放射性已经很低, 测量误差增大, 影响数据处理。

参 考 文 献

- 1 河南省医学科学研究所药理组. 河南医学院学报 1975 年 6 月; (2):9
- 2 河南医学院第一附属医院肿瘤科. 同上 1980 年 3 月; 15(1):31
- 3 河南省医学科学研究所药理药化组、河南医学院化学教研组、云南植物研究所植化所、郑州化学制药厂试制室. 科学通报 1978 年 1 月 15 日; 23(1):53
- 4 曾衍霖. 药学报 1980 年 9 月; 15(9):571

ABSORPTION, DISTRIBUTION AND EXCRETION OF [^3H]RUBESCENSINE A IN MICE

LIN Chen, ZHANG Tan-mu (*Henan Medical Institute, Zhengzhou 450052*)

WU Wen-kai (*Nuclear Medicine Department, Henan Medical College, Zhengzhou 450052*)

CAO Sheng-hai, WANG De-xi (*Zhengzhou Isotope Institute, Zhengzhou 450005*)

YI Ming-guang (*Institute of Atomic Energy, Chinese Academy of Sciences, Beijing 102431*)

ABSTRACT Rubescensine A was isolated from *Rabdosia rubescens* Hemsl. [^3H]rubescensine A was injected ip 3.03 mg (1 mCi)/kg to mice. The drug was rapidly taken up by various organs. The highest radioactivities were found in gall bladder, intestine, liver and kidney, then the pancreas and esophagus. The lowest radioactivities were found in thymus, bone marrow, heart and brain.

The excretion amounted to 53% of the injected radioactivity within 24 h in feces

and urine.

After iv, the plasma radioactivity showed an initial rapid drop and a subsequent slow decline. The disappearance curve was analysed on the basis of a triexponential curve representing a model consisting of 3 compartments. $T_{\frac{1}{2}\pi} = 1.5 \pm 0.4$ min, $T_{\frac{1}{2}\alpha} = 18 \pm 4$ min and $T_{\frac{1}{2}\beta} = 202 \pm 13$ min. The central volume (V_c) = 0.41 ± 0.91 l/kg.

KEY WORDS [^3H]rubescensine A; absorption; distribution; excretion; three-compartment model