

[³H]二甲基消旋筒箭毒次碱二甲基氯化物的药代动力学和体内过程

王月娥 冯洁 唐希灿 (中国科学院上海药物研究所, 上海200031)

提要 给大鼠和小鼠各 iv [³H]dl-DCD 350 与 8.9 μCi/kg, 血药-时曲线呈三相指数曲线, 在体内的消除具有三房室模型特性。各组织中放射性分布以肝、胆囊和肾最高, 脾、肺、肌肉和心次之, 脑含量最低。胎盘能转运少量药物进入胎儿。dl-DCD 以原形物从尿、胆排出。大鼠 12 h 内从尿排出 64.9%, 胆汁排出 19.6%, 小鼠 72 h 内从尿排出 66.2%, 粪排出 27.3%,

dl-DCD 与血浆蛋白的结合率为 13-21%。

关键词 [³H]二甲基消旋筒箭毒次碱二甲基氯化物; 药物代谢动力学; 三房室开放模型; 组织分布; 排泄

从防己科植物锡生藤 (*Cissamplos pareira* L.)⁽¹⁾ 和海南轮环藤 (*Cyclea hainanensis*)⁽²⁾ 中提取到的消旋筒箭毒次碱 (dl-curine), 其碘甲烷

1982年4月17日收稿 1982年6月10日修回

盐有较强的肌松作用⁽³⁻⁵⁾,在其O,O位上甲基化后,得到二甲基消旋筒箭毒次碱二甲基氯化物(*dl*-DCD),它的肌松作用明显增强⁽⁶⁾,是一种非去极化型肌松剂⁽⁷⁾,已鉴定投产并应用于临床.为对临床用药提供动物实验数据,本文研究了*dl*-DCD的体内过程.

材 料 和 方 法

[³H]*dl*-DCD系中国科学院上海原子核研究所采用催化气液交换非定位氚标记制备而成,放射纯度>95%,比放射性为286 mCi/mol,用时以蒸馏水稀释.

♀大鼠,体重196±(SD)10 g,血,尿和胆的收集与取样按前文⁽⁸⁾.♀小鼠,体重23±2 g,药物从尾静脉注入,眼后静脉丛取血.尿液与粪便通过代谢笼收集,在给药后12, 24, 48和72 h各收集1次.妊娠小鼠采用受孕14-18 d孕期.样本经消化后在YSJ-78型液体闪烁仪上测量计数.

结 果

[³H]*dl*-DCD自血液内衰变 大鼠5只,各iv [³H]*dl*-DCD 350 μCi (785 μg/kg), 30 s后呼吸完全抑制,即用人工呼吸机维持,持续30 min左右恢复.[³H]*dl*-DCD的血药-时曲线,通过电子计算机拟合,并经AIC和F检验⁽⁹⁾,确定为开放型三房室模型(图1).根据开放型三房室模型的数学公式计算^(10,11),得到iv [³H]*dl*-DCD后药代动力学的参数如下

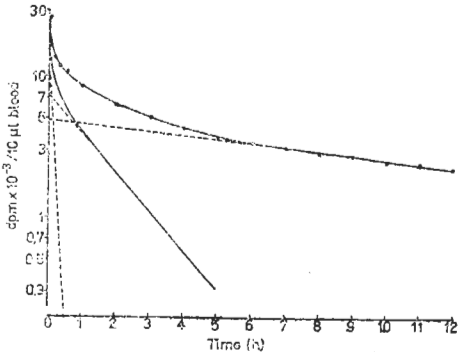
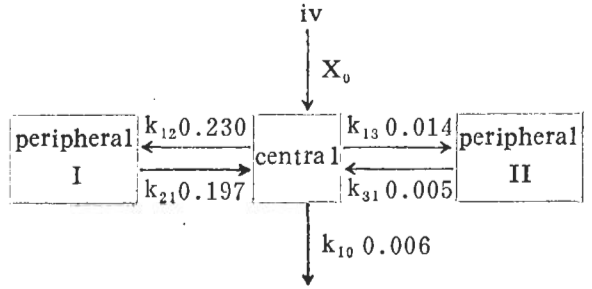


Fig 1. Disappearance of [³H]*dl*-DCD from blood after iv 350 μCi/kg in 5 rats



$$\begin{aligned} \pi &= 0.438/\text{min} & t_{1/2\pi} &= 1.6 \text{ min} \\ \alpha &= 0.013/\text{min} & t_{1/2\alpha} &= 53.3 \text{ min} \\ \beta &= 0.00107/\text{min} & t_{1/2\beta} &= 10.8 \text{ h} \\ V_c &= 0.306 \text{ l/kg} & V_2 &= 0.357 \text{ l/kg} \\ V_3 &= 1.18 \text{ l/kg} & V_d &= 1.85 \text{ l/kg} \\ \text{clearance} &= k_{10} \cdot V_c & &= 1.96 \text{ ml/min/kg} \\ D/AUC &= 1.98 \text{ ml/min/kg} \end{aligned}$$

其中央室药量变化符合下列指数方程

$$X_c/X_0 = 0.562 e^{-0.438 t} + 0.297 e^{-0.013 t} + 0.140 e^{-0.00107 t}$$

小鼠 iv [³H]*dl*-DCD 8.9 μCi/kg 后 10-20 s 产生明显肌松作用,四肢伏地,呼吸深而慢,1 min 后渐恢复.血药-时曲线经电子计算机拟合及 AIC 和 F 检验后,亦为开放型三房室模型.

小鼠 iv [³H]*dl*-DCD 后,8 h 内放射性从血内及肌肉内的衰变近似平行(图2),*dl*-DCD 在肌肉内的消除速率与血液内相似,其三相生物半衰期分别为 8.1, 13.7 min 和 1.2 h 及 1.2, 12.4 min 和 6 h.

[³H]*dl*-DCD在组织内分布

1. 在大鼠组织内分布 大鼠 9 只,各 iv [³H]*dl*-DCD 350 μCi/kg、给药后 5min,肾、

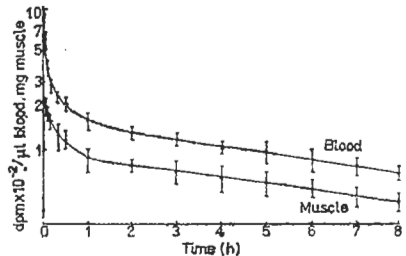


Fig 2. Distribution of radioactivity in blood and muscle after iv [³H]*dl*-DCD 8.9 μCi/kg in mice ($\bar{x} \pm SD$)



Fig 3. Distribution of $[^3\text{H}]dl\text{-DCD}$ in 3 rats after iv $350 \mu\text{Ci/kg}$ ($\bar{x} \pm \text{SD}$)

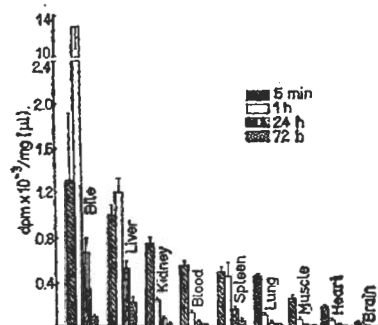


Fig 4. Distribution of $[^3\text{H}]dl\text{-DCD}$ in 3 mice after iv $8.9 \mu\text{Ci/kg}$ ($\bar{x} \pm \text{SD}$)

肝内放射性最高,肺、脾和心次之,脑、脂肪内含量最低。肌肉内有相当含量,红肌含量为白肌含量的1-1.5倍。给药后1h,除肝脏放射性强度降低不明显外,其它脏器放射性强度均有明显降低。给药24h后,除肝、肾内仍有一定量放射性外,其它脏器仅测得微量(图3)。

2. 在小鼠组织内分布 小鼠12只,各iv $[^3\text{H}]dl\text{-DCD}$ $8.9 \mu\text{Ci/kg}$,结果见图4。各脏器官内放射性分布与大鼠相类似,24h后,胆囊及肝内放射性虽有明显降低,但仍维持在较高水平,其它脏器均接近微量。72h后,肝内放射性总量约占剂量的 $4.3 \pm 1.7\%$,表明给药3d后,体内仍还有放射性存在。

怀孕小鼠 iv $[^3\text{H}]dl\text{-DCD}$ $8.9 \mu\text{Ci/kg}$ 后5min,母体与胎儿组织的放射性含量分别为 385 ± 39 与 37 ± 10 dpm/mg,胎盘的放射性为 132 ± 38 dpm/mg,表明快速 iv $dl\text{-DCD}$,胎盘能转运少量药物进入胎儿。

排泄

1. 大鼠尿、胆汁内 $[^3\text{H}]dl\text{-DCD}$ 的排泄 大鼠 iv $[^3\text{H}]dl\text{-DCD}$ 后,12h内从尿内排出的

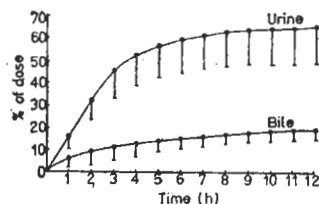


Fig 5. Cumulative excretion of radioactivity in urine and bile after iv $[^3\text{H}]dl\text{-DCD}$ $350 \mu\text{Ci/kg}$ in 3 rats ($\bar{x} \pm \text{SD}$)

放射性为剂量的 $65 \pm 16\%$,以前3h排出最多,占尿内排出总量的70.8%;给药24h内,尿中排出率为70.9%,自粪内排出为剂量的1.5%。12h内自胆汁排出的放射性为剂量的 $20 \pm 4\%$,以给药后第1h排出最多,占胆汁总排出量的36.3%(图5)。

2. 小鼠尿、粪内 $[^3\text{H}]dl\text{-DCD}$ 的排泄 小鼠 iv $[^3\text{H}]dl\text{-DCD}$ 后,尿内放射性12h内排出占剂量的 $40 \pm 8\%$,粪内24h排出占剂量的 $22 \pm 3\%$,给药后72h内,自尿和粪的累积排出率分别为 $66 \pm 3\%$ 和 $27 \pm 3\%$ (总排出率为93.5%)。

大鼠尿、胆汁样品,经层析后放射扫描与层析滤纸分段液闪测定⁽⁸⁾表明,尿、胆中仅有一个放射峰,与标准品峰形相似, R_F 值为0.72-0.76。大鼠 iv 10倍肌松剂量的非放射性 $dl\text{-DCD}$ 后,收集尿与胆汁,经提取后硅胶薄板层析,结果表明样品中只有一个显色斑点,其位置与标准斑点一致, R_F 值0.41-0.43。上述结果表明, $dl\text{-DCD}$ 经体内过程后,以原形物排出体外。

$[^3\text{H}]dl\text{-DCD}$ 与血浆蛋白的结合率 按前文方法⁽⁸⁾测定药物与血浆蛋白的结合率,结果表明 $[^3\text{H}]dl\text{-DCD}$ 与大鼠、小鼠和人(血清)蛋白的结合率分别为 $16 \pm 2\%$ 、 $13 \pm 3\%$ 和 $21 \pm 1\%$,结合率均较低;与大鼠肝、肾组织蛋白的结合率分别为 $30 \pm 9\%$ 与 $18 \pm 5\%$ 。

讨论

$dl\text{-DCD}$ 与氯甲左箭毒($l\text{-DCD}$) 有相同的

平面结构,唯其绝对构型不同⁽⁶⁾,它们的化学结构与筒箭毒碱,及其三甲基衍生物 metocurine 很相似. 本文结果表明, dl-DCD 的体内过程与 l-DCD⁽⁸⁾及 metocurine⁽¹²⁾甚为相似,肌松作用动力学研究^(13,14)也表明 dl-DCD、l-DCD 与筒箭毒碱的作用相似. 表明此类化合物虽然绝对构型不同,但其体内过程并无明显差异. 小鼠 iv [³H]dl-DCD 后迅速产生肌松作用,持续 1 min 后即恢复,其血半衰期($t_{1/2\alpha}$)为 1.2 min,而相应肌肉半衰期($t_{1/2\beta}$)为 8.1 min. 肌松作用动力学研究结果⁽¹⁴⁾表明, dl-DCD 的作用部位在中央室(即血液),而不是在周边 I 室(快速到达组织如肝、肾等)与 II 室(慢速到达组织如肌肉、脂肪等). 表明 dl-DCD 的肌肉松弛作用主要是随血中药物浓度而改变,而不随肌肉中的药量而变化.

肌松药进入体内后,肾脏是排泄药物的主要途径,少部份通过胆汁排出^(12,15). 本文结果表明 dl-DCD 也不例外. 药物与血浆蛋白的结合程度,对其在体内分布、排泄和代谢影响颇大, dl-DCD 与血浆蛋白结合率较低,致使 dl-DCD 从血液内消失较快,同时易被肾小球过滤而被迅速排出. 鉴于肾脏和肝对消除 dl-DCD 的重要性,且有报道⁽¹⁵⁾,肌松剂用于有肝、肾功能损害的患者,能明显延长肌松时间. 因此,临床应用 dl-DCD 时,对有肝、肾功能不全的患者,应慎用. dl-DCD 体内最终消除较慢,重复用药,可使阻滞作用明显延长⁽¹⁴⁾. 提示 dl-DCD 短期内重复用药会产生蓄积作用,故临床重复用药时应减量.

Acta Pharmacologica Sinica 1983 Dec; 4 (4) : 238-242

PHARMACOKINETICS AND DISPOSITION OF [³H]DIMETHYL dl-CURINE DIMETHOCHLORIDE IN RATS AND MICE

WANG Yue-e, FENG Jie, TANG Xi-can

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

ABSTRACT The concentration-time curve of [³H]dl-DCD following iv 350 μ Ci/kg in rats

致谢 [³H]dl-DCD 由中国科学院上海原子核研究所张雨龙、庄道玲同志制备. 南京军区医院药理室陈刚主任协助药代动力学电子计算机计算. 药代动力学参数计算得到黄圣凯付教授的指导和帮助.

参 考 文 献

- 1 云南省药物研究所、昆明制药厂、昆明军区总医院. 中草药通讯 1973 年 8 月; (4):5
- 2 张羨星、唐宗俭、高耀良、陈 镨、劳爱娜、王长根. 植物学报 1981 年 5 月; 23 (3):216
- 3 北京医学院. 云南药品标准通讯 1976 年 3 月; (21):105
- 4 昆明军区总医院、云南省药物研究所、昆明制药厂. 中草药通讯 1974 年 2 月; (1):27 和 1974 年 4 月; (2):42
- 5 Pradhan SN. *Br J Anaesth* 1964 Oct; 36 (10) : 604
- 6 唐希灿、冯 洁、王月娥、刘明章. 中国药理学报 1980 年 9 月; 1(1):17
- 7 杨钦照、林乐儒、唐希灿. 中国药理学报 1982 年 6 月; 3(2):87
- 8 唐希灿、王月娥、冯 洁、张雨龙、庄道玲. 中国药理学报 1982 年 3 月; 3(1):64
- 9 Yamaoka K, Nakgawa T, Uno T. *J Pharmacokinetic Biopharm* 1978 Apr; 6 (2) : 165
- 10 Nagashima R, Levy G, O'Rerilly RA. *J Pharm Sci* 1968 Nov; 57 (11) : 1888
- 11 Gibaldi M, Perrier D. *Pharmacokinetics*. In: Swarbrick J, ed. *Drug and the pharmaceutical sciences*; vol 1. 1st ed. NY: Marcel Dekker, 1975 : 89-96
- 12 Meijer DKF, Weitring JG, Vermeer GA, Scat AHJ. *Anesthesiology* 1979 Nov; 51 (5) : 402
- 13 黄圣凯、王月娥、唐希灿. 中国药理学报, 1983 年 3 月; 4(1):17
- 14 王月娥、唐希灿. 待发表
- 15 Ramzan MI, Somogyi AA, Walker JS, Shanks CA, Triggs EJ. *Clin Pharmacokinetic* 1981 Jan/Feb; 6 (1) : 25

and 8.9 μ Ci/kg in mice were found to be a triexponential. In rats, the pharmacokinetic

parameters calculated according to 3-compartment open model were: $\pi = 0.438/\text{min}$, $t_{1/2\pi} = 1.6 \text{ min}$, $\alpha = 0.013/\text{min}$, $t_{1/2\alpha} = 53.3 \text{ min}$, $\beta = 0.00107/\text{min}$, $t_{1/2\beta} = 10.8 \text{ h}$, $k_{12} = 0.230/\text{min}$, $k_{21} = 0.197/\text{min}$, $k_{13} = 0.014/\text{min}$, $k_{31} = 0.005/\text{min}$, $k_{10} = 0.006/\text{min}$, $v_c = 0.306 \text{ l/kg}$, $v_2 = 0.357 \text{ l/kg}$, $v_3 = 1.18 \text{ l/kg}$, $v_d = 1.85 \text{ l/kg}$, clearance $k_{10} \cdot v_c = 1.96 \text{ ml/min/kg}$, $D/AUC = 1.98 \text{ ml/min/kg}$. Kinetic analysis indicated that [^3H]dl-DCD was distributed rapidly into peripheral compartment from central compartment and eliminated at a slower rate.

The highest levels of radioactivity were in liver and kidney, moderate in spleen, lung, muscle and heart, only trace of radioactivity was detected in brain and fat. After iv [^3H]dl-DCD in pregnant mice, the radioactivity may cross the placental barrier in small amounts in-

to the fetus.

After iv [^3H]dl-DCD, the excretion of radioactivity in urine within 12 h was 65% of the dose while in bile was 20% in rats. In mice, the radioactivities excreted in urine and feces were 66% and 27%, respectively, of the dose in 72 h.

The drug-plasma binding rate was found to be 13-21%.

Paper radiochromatograms and ion-pair thin-layer chromatography of urine and bile after iv [^3H]dl-DCD revealed that the pattern of samples was remarkably similar to the pattern obtained from authentic [^3H]dl-DCD.

KEY WORDS [^3H]dimethyl dl-curine dimethochloride; pharmacokinetics; 3-compartment open model; distribution; excretion