

## [<sup>14</sup>C]轮环藤碱二甲基碘化盐在大鼠体内的过程

张振德 金国章 孙周\* 陈秀英 章辛 (中国科学院上海药物研究所, 上海 200031)

**提要** 大鼠 iv [<sup>14</sup>C]轮环藤碱二甲基碘化盐 22 μCi/kg 后, 放射性在血液中  $t_{1/2\alpha}$  为 4 min, 在肾、肺和肝中的放射性含量较高, 并在肾脏中滞留较久。 [<sup>14</sup>C]轮环藤碱二甲基碘化盐与血浆、肾和肝蛋白的结合率分别为 19%, 49% 和 38%。 24 h 内从尿液与粪中排出分别为 58% 和 6%。 尿液中的提取物经硅胶薄板层析与分段放射性测定, 证实它和原药标准品有相同的峰值,  $R_F$  为 0.42。 [<sup>14</sup>C]轮环藤碱二甲基碘化盐主要从尿液以原药物形式排出体外。

**关键词** [<sup>14</sup>C]轮环藤碱二甲基碘化盐; 组织分布; 排泄; 大鼠处置

我所从防己科植物地不容 (*Stephania epigeae* H.S.Lo) 中分离到环轮藤宁 (cycleanine)<sup>(1)</sup>, 经季铵化制成溴化二甲基环轮藤宁, 又简称环轮宁。它的结构式与右旋筒箭毒碱非常相似。但环轮宁的肌松作用较弱<sup>(2,3)</sup>, 而有

较明显短暂降压作用<sup>(4,5)</sup>, 现在已成为外科上良好的控制性降压药<sup>(6)</sup>。本文研究 [<sup>14</sup>C] 轮环藤碱二甲基碘化盐在大鼠体内分布、排泄和转化, 为临床提供用药的依据。

### 材料与 方法

[<sup>14</sup>C] 轮环藤碱二甲基碘化盐由碘甲烷与轮环藤宁反应制备, [<sup>14</sup>C] 标记在季铵盐的 N-甲基位上, 比放射性为 2.2 μCi/mg, 经纸层析; 薄板层析和放射性测定, 放化纯度在 95% 以上。

大鼠体重 66 ± (SD) 9 g, 给予人工呼吸, iv [<sup>14</sup>C] 轮环藤碱二甲基碘化盐 22 μCi/kg, 分别于 1, 5, 10, 40, 120 min 处死, 取全血 10 μl, 组织 10-20 mg (湿重)。大鼠 ip [<sup>14</sup>C] 轮环藤碱二甲基碘化盐 11 μCi/kg, 尿和粪通过代谢笼收集, 在给药后 24, 48 和 72 h 各收集一次, 取尿液 20 μl 和粪 10 mg, 大鼠麻醉后, 从总胆管

1982年6月2日收稿 1982年10月22日修回  
1981年10月在全国药理学会会上报告, 汇编 85-6 页  
\* 江西医学院药理教研组

处插入一根塑料导管, iv  $[^{14}\text{C}]$  轮环藤碱二甲基碘化盐  $22 \mu\text{Ci}/\text{kg}$ , 分别于 10, 20, 30, 60, 120, 240 和 480 min 引流收集胆汁, 取胆汁  $20 \mu\text{l}$ 。蛋白结合试验, 取血浆(以  $0.2 \text{ M}$ ,  $\text{pH} 7.4$  磷酸缓冲液  $1:2$  稀释), 每  $8 \text{ g}$  肾、肝组织加入  $0.2 \text{ M}$  磷酸缓冲液( $\text{pH} 7.4$ )  $5 \text{ ml}$  制备成匀浆液<sup>(7)</sup>。取血浆、肾和肝匀浆液各  $1 \text{ ml}$  加入半透膜袋中( $2 \times 7 \text{ cm}$ ), 两端用线扎牢, 放入试管( $15 \text{ ml}$ )中, 加入缓冲液  $10 \text{ ml}$  (含  $[^{14}\text{C}]$  环轮宁  $113000 \text{ cpm}$ ), 试管放于  $37^\circ\text{C}$  水浴内平衡透析  $24 \text{ h}$ 。所取标本加入  $\text{HCOOH}$  ( $98\%$ )  $0.1 \text{ ml}$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$  ( $29\%$ )  $0.1 \text{ ml}$ , 辛醇 1 滴, 在  $70\text{--}80^\circ\text{C}$  消化  $30\text{--}40 \text{ min}$ <sup>(8)</sup>, 取出在室温中冷却, 加闪烁液(含  $0.4\%$  PPO,  $0.01\%$  POPOP,  $7.5\%$  萘, 乙二醇乙醚  $300 \text{ ml}$ , 二甲苯  $700 \text{ ml}$ ),  $10 \text{ ml}$ , 放置过夜。用 JF-353 型双道闪烁器测定放射性。

代谢物的提取, 大鼠 ip  $[^{14}\text{C}]$  轮环藤碱二甲基碘化盐  $11 \mu\text{Ci}/\text{kg}$ , 给药后收集  $24 \text{ h}$  尿液, 仿文献<sup>(9)</sup> 提取放射物。取  $1 \text{ ml}$  尿液加  $1 \text{ ml}$   $0.45 \text{ M}$   $\text{K}_2\text{HPO}_4$  (内含  $1 \text{ mg}$  溴酚兰) 后, 加  $2 \text{ ml}$  二氯乙烯提取。从代谢物中提取到的残渣溶于甲醇内, 取提取物与原药标准品, 分别点于硅胶薄板层析上, 用  $0.5 \text{ M}$  溴化钠: 丙酮( $20:80$ ) 展开<sup>(10)</sup> 和 Whatman No 1 滤纸 ( $2.9 \times 22 \text{ cm}$ ) 上用正丁醇: 吡啶: 水( $1:1:1$ ) 展开, 取出后在室温干燥。

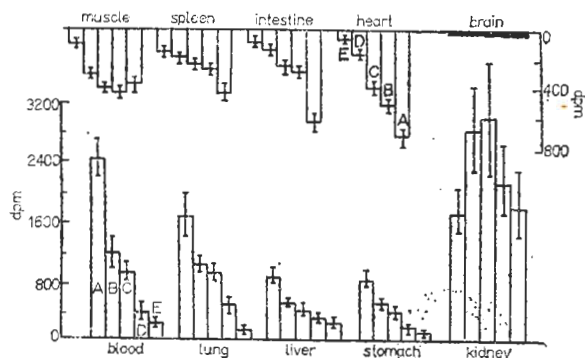


Fig 1. Distribution of  $[^{14}\text{C}]$ CDI in  $10 \text{ mg}$  of rat tissues or  $10 \mu\text{l}$  of blood.  $\bar{x} \pm \text{SD}$ . A 1, B 5, C 10, D 40, E 120 min

## 结果与讨论

**分布** 大鼠 iv  $[^{14}\text{C}]$  轮环藤碱二甲基碘化盐, 放射性在血液中  $t_{1/2\alpha}$  为  $4 \text{ min}$ , 在各组织中的分布以肾、肺和肝较高, 其次为胃、心、肠、脾、肌肉和脑(图 1)。组织中的放射性在  $10\text{--}30 \text{ min}$  时最高, 以肾中放射性滞留时间较长。

**排泄** 大鼠 ip  $[^{14}\text{C}]$  轮环藤碱二甲基碘化盐  $24 \text{ h}$  内总排出放射性为注射量的  $58\%$ , 在  $48$  和  $72 \text{ h}$  内累积排泄率分别增加为  $60\%$  和  $62\%$ , 而从粪中  $24 \text{ h}$  排出仅  $6\%$ , 在  $48$  和  $72 \text{ h}$  内累积排出增加为  $11\%$  和  $18\%$ 。实验表明轮环藤碱二甲基碘化盐从粪中排出放射性较少, 主要从尿液中排出, 并在  $24 \text{ h}$  内排出为主。大鼠 iv  $[^{14}\text{C}]$  轮环藤碱二甲基碘化盐放射性在胆汁中排泄量以  $30 \text{ min}$  为高峰, 在  $8 \text{ h}$  内总的排泄率仅为注射量的  $1\%$ 。所以, 轮环藤碱二甲基碘化盐从胆汁排泄量极少。

**蛋白的结合试验** 血浆、肾和肝蛋白的结合, 分别测定袋内外的放射性强度, 计算出药物与蛋白的结合率。实验表明  $[^{14}\text{C}]$  轮环藤碱二甲基碘化盐与血浆、肾和肝蛋白的结合率分别为  $19\%$ ,  $49\%$  和  $38\%$ 。

**体内转化** 经硅胶薄板层析展开后用 Dragendorff 试剂显色, 呈桔红色斑点,  $R_F$  为  $0.42$ , 并经放射自显影证实该斑点, 与原药的  $R_F$  值相同。再用硅胶薄板层析法<sup>(7)</sup> 验证尿液抽提物分段测定后, 抽提物与原药标准品出现一个相同的峰值(图 2)。经滤纸层析展开后, 用无窗气

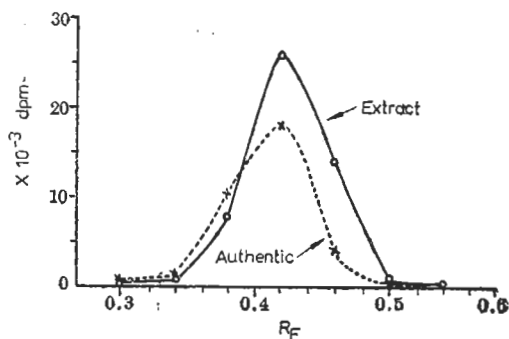


Fig 2. Segmental determinations of  $[^{14}\text{C}]$ CDI by thin layer chromatography

流式  $2\pi$  正比计数器作放射扫描测定, 实验表明抽提物与原药系同一个峰值。

上述实验结果表明, 从尿液中所提取物与原药相同。换言之,  $[^{14}\text{C}]$  轮环藤碱二甲基碘化盐从尿液中以原药物形式排出体外。

### 参 考 文 献

- 1 黄加鑫、陈 焯。药学学报 1979 年 10 月; 14 (10): 621
- 2 阳兴玉、孙 周、芦琦华、戴中林、金国章、赵丹丹。中麻通讯 1975 年 11 月; (3): 10
- 3 金国章、张振德、徐振邦、吴 珏、孙 周、黄加鑫。新药与临床 1982 年 6 月; 1 (2): 1

- 4 孙 周、阳兴玉、戴中林、金国章、张振德。中国药理学报 1980 年 9 月; 1(1): 23
- 5 陈维洲、董月丽、丁光生。同上 1980 年 9 月; 1(1): 27
- 6 曹子恩、沈健藩、王建新、宋嘉振、胡正明、朱兴中、万惠琴、庄贻芬、高巧兰。麻醉学通讯 1979 年 8 月; (2): 39
- 7 於毓文、宋振玉。生理学报 1962 年 3 月; 25(3): 215
- 8 唐希灿、王月娥、冯 洁、张雨龙、庄道珍。中国药理学报 1982 年 3 月; 3(1): 64
- 9 Meijer DKF, Weitering JG, Vermeer GA, Scaf AHJ. *Anesthesiology* 1979 Nov; 51 (5) : 402
- 10 de Zeeuw RA, van der Laan PEW, Greving JE, van Mansvelt FJW. *Analyt Lett* 1976 Sep; 9 (9) : 831

*Acta Pharmacologica Sinica* 1983 Dec; 4 (4) : 242-244

## PHYSIOLOGICAL DISPOSITION OF $[^{14}\text{C}]$ CYCLEANINE DIMETHOIODIDE IN RATS

ZHANG Zhen-de, JIN Guo-zhang (K C Kin), SUN Zhou, CHEN Xiu-ying, ZHANG Xin  
(Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031)

**ABSTRACT** After iv  $[^{14}\text{C}]$  cycleanine dimethoiodide (CDI) 22  $\mu\text{Ci}/\text{kg}$  in rats, the  $t_{1/2\alpha}$  in blood was 4 min. The radioactivity levels in kidney, lung and liver were much higher than those in heart, intestine, spleen and muscle. High levels were attained in 10-30 min, but the kidney kept a high level for 2 h.

$[^{14}\text{C}]$  CDI bound to plasma protein, kidney and liver homogenates *in vitro* were 19, 49 and 38%, respectively.

In 24 h after ip  $[^{14}\text{C}]$  CDI 11  $\mu\text{Ci}/\text{kg}$ , 58%

of the radioactivity was excreted in urine and 6% in feces. By thin layer chromatography (TLC) spotted by Dragendorff, TLC with autoradiography and paper chromatography with radio-scanning, it was found that  $[^{14}\text{C}]$  CDI were excreted mainly in urine in the shape of the prototype.

**KEY WORDS**  $[^{14}\text{C}]$  cycleanine dimethoiodide; distribution; excretion; disposition in rats