

浓染为1%，而有坏死脱落的为1.5%。

DISCUSSION

感染细粒棘球蚴的小鼠ig [^3H]吡喹酮后，药物迅速通过外囊进入内囊，且前者含量高于后者。我们曾在小鼠的继发性细粒棘球蚴外囊的内外层查见有毛细血管，而内囊壁与外囊紧邻的角质层则未查见有任何毛细血管或淋巴管，因此，内囊药物含量的高低，可能取决于外囊毛细血管内的血药浓度。 ^3H 测定的结果表明，在体内，囊壁与囊液的 ^3H 含量峰值约为血浆的1/7-1/9，而进入体外培养的囊壁与囊液的 ^3H 量，则约为加至培养液中的1/4-2/3，这种差异可能是由于ig药物后，血药浓度受药物吸收和降解的影响，处于动态变化中，这与体外衡定的药浓度有所不同；另一方面，被吸收的吡喹酮，一大部分与蛋白质结合⁽⁴⁾，由于大分子蛋白质难以进入细粒棘球蚴囊⁽⁵⁾，因此可能只有游离的[^3H]吡喹酮易于进入囊内，此外，在体内给药后4-8 h，当血浆的 ^3H 含量已明显下降时，囊壁的 ^3H 浓度未见减少，而囊液的则有一些增加，这与用非标记的吡喹酮观察时，囊壁与囊液的药物浓度随血药浓度而消长的结果⁽¹⁾有所不同，这可能是在所测得的 ^3H 中，除吡喹酮原药外，尚有部分 ^3H 为吡喹酮的代谢物。

放射自显影的结果表明，[^3H]吡喹酮系从外囊通过角质层进入生发层和囊腔的，同时由于在受损的生发层查见有[^3H]吡喹酮沉积，故生发层的变性、坏死可能与药物的直接作用有关。鉴于生发层对吡喹酮较不敏感，故吡喹酮虽有破坏生发层的作用，但停药后，未受损的生发层可迅速增生、修复，这可能是影响吡喹酮疗效的因素之一。

REFERENCES

- 1 Xiao SH, You JQ, Yang YQ, et al. Histological alterations and drug concentrations in endocysts and cyst fluid of hydatid cyst harboring in mice treated with praziquantel. *Acta Pharmacol Sin* 1988; 9 : 461
- 2 Xiao SH, You JQ, Guo HF, et al. Studies on antihydatidosis drugs. I. The *in vitro* effects of praziquantel on protoscoleces of *Echinococcus granulosus*. *Endemic Dis Bull* 1987; 2 : 43
- 3 Xiao SH, Yu YG, Wang CY, Jiao PY, Yuan XJ, Liang YY. The uptake and distribution of ^3H -pyquiton in *Schistosoma japonicum*. *Acta Pharm Sin* 1981; 16 : 488
- 4 Steiner K, Garbe A, Diekmann HW, Nowak H. The fate of praziquantel in the organism I. Pharmacokinetics in animals. *Eur J Drug Metab Pharmacokin* 1976; 1 : 85
- 5 Coltorti EA, Varela-Diaz VM. IgG levels and host specificity in hydatid cyst fluid. *J Parasitol* 1972; 58 : 753

中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1990 Mar; 11 (2) : 180-184

巯基化合物对杀虫单、沙蚕毒素和卡特普急性中毒的解毒作用

曹伯进¹、陈志康 (温州医学院药理学教研室, 温州 325003, 中国)

池志强 (中国科学院上海药物研究所, 上海 200031, 中国)

Antidotal effects of sulfhydryl compounds on acute poisonings by sodium ammonium dimethyl-2-(propano-1,3-dithiosulfate) monohydrate, nereistoxin and cartap

CAO Bo-Jin, CHEN Zhi-Kang (Department of Pharmacology, Wenzhou Medical College, Wenzhou 325003, China)

CHI Zhi-Qiang (Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

Received 1988 Dec 6 Accepted 1989 Sep 2

¹ Now in Hu-nan Institute of Pharmaceutical Industry, Changsha 410014, China

ABSTRACT Sodium dimercaptopropanesulpho-

nate (DMPS) and sodium dimercaptosuccinate (DMS) were discovered to be effective antidotes for acute poisoning of insecticides SCD [sodium ammonium dimethyl-2-(propane-1, 3-dithiosulfate) monohydrate], nereistoxin (4-*N,N*-dimethylamino-1,2-dithiolane) and cartap (dihydro-nereistoxin dicarbamate). In mice, DMPS (250 mg/kg) or DMS (1000 mg/kg) ip 20 min before SCD increased LD₅₀ of ig SCD from 97 to 374 or 251 mg/kg, respectively. The prophylactic effect of DMPS was better than that of DMS. Administration of DMPS prior to cartap increased LD₅₀ of ig cartap from 130 to 375 mg/kg. The therapeutic effect of DMPS was also demonstrated in SCD-poisoned conscious rabbits.

DMPS 62.5 mg/kg or DMS 500 mg/kg iv completely antagonized the neuromuscular blockade and respiratory depression caused by SCD, nereistoxin and cartap in anesthetized rabbits. The antagonism of SCD-induced neuromuscular blockade by cysteine (400 mg/kg, iv) was less effective and of shorter duration than that by DMPS and DMS. Dimercaprol 50 mg/kg im showed little effect on SCD-induced paralysis. The antagonistic actions of sulfhydryl compounds on neuromuscular blockade induced by these insecticides probably belong to chemical antagonism.

KEY WORDS insecticides; propylamines; toxins; poisoning; sulfhydryl compounds; dimercaptosuccinic acid; cysteine; dimercaprol; antidotes

摘要 小鼠 ip 二巯基丙磺酸钠(DMPS) 250 mg/kg 或二巯丁二钠(DMS) 1000 mg/kg 可使 ig 杀虫单(SCD) 或卡特普 LD₅₀ 明显提高 ($P < 0.01$)。兔 iv DMPS 62.5 mg/kg 对 SCD 急性中毒有良好的治疗作用。在麻醉兔, DMPS 和 DMS 使 SCD, 沙蚕毒素和卡特普阻遏的神经肌肉传递及抑制的呼吸较快恢复。对 SCD 中毒的麻醉兔, 半胱氨酸的治疗作用不能持久, 二巯丙醇几无治疗作用。

关键词 杀虫剂; 丙胺类; 毒素; 中毒; 巯基化合物; 二巯丁二钠; 半胱氨酸; 二巯丙醇; 解毒药

杀虫单(SCD) 化学名为一水合二甲基-氢代-2-(1,3-二磺酸单钠硫代丙基)铵 [sodium ammonium dimethyl-2-(propano-1,3-dithio-sulfate) monohydrate]; 卡特普(cartap) 又称二氨基甲酸二氢沙蚕毒素 (dihydro-nereistoxin

dicarbamate), 化学名为 1,3-双-氨基甲酰硫基(-2-*N,N*-二甲氨基)丙烷 [1,3-bis(carbamoylthio)-*N,N*-dimethyl-2-propylamine], 两者均为沙蚕毒素(nereistoxin, NTX, 化学名为 4-*N,N*-二甲氨基-1,2-二硫戊环, 4-*N,N*-dimethylamino-1,2-dithiolane) 类, 是取代六氯环己烷的新杀虫剂^(1,2)。这些化合物阻遏神经肌肉接头传递, 引起外周呼吸抑制^(3,4)。前文⁽⁵⁾曾报道二巯丁二钠(DMS) 对 SCD 急性中毒的解毒作用。本文比较了二巯丙磺酸钠(sodium dimercaptopropanesulphonate, DMPS)、DMS、半胱氨酸(cysteine)和二巯丙醇(dimercaprol, BAL) 对 SCD、NTX 和 cartap 急性中毒的解毒作用, 分析了巯基化合物对这些农药中毒解毒的可能机理。

MATERIALS

SCD 系温州农药研究所提供, 纯度 97.8%。NTX(草酸盐)系南开大学元素有机化学研究所提供, 纯度 99%。DMS 上海新亚制药厂。氯化筒箭毒碱(*d*-tubocurarine chloride, *d*-TC, 瑞士 Fluka)。盐酸半胱氨酸 Budapest。上述药品临用前用蒸馏水溶解。DMPS 苏联 V/O Sojuchimexport 及上海第十制药厂。BAL 油剂武汉制药厂。

昆明种小鼠, ♀, 体重 17.5 ± SD 1.5 g。杂种兔, 体重 2.0 ± 0.1 kg, ♀♂ 兼用。均由本院动物室提供。

METHODS AND RESULTS

DMPS 和 DMS 对 SCD 和 cartap 急性中毒小鼠 LD₅₀ 的影响 小鼠 200 只, 随机匀分 20 组, 禁食 24 h 后进行实验。SCD 和 cartap 溶液 ig, DMPS 和 DMS ip。记录 24 h 死亡鼠数, 按加权概率单位分析法⁽⁶⁾ 计算 SCD 和 cartap 的 LD₅₀。以 *u* 检验区分各 LD₅₀ 间差异的显著性, 结果见 Tab 1。DMPS 对 SCD 急性中毒小鼠的保护作用优于 DMS ($P < 0.05$)。

DMPS 对 SCD 急性中毒兔的治疗作用

Tab 1. LD_{50} (95% confidence limits in parentheses, mg/kg) of ig sodium ammonium dimethyl-2-(propano-1,3-dithiosulfate) monohydrate (SCD) and cartap given alone or 20 min after ip sodium dimercaptopropanesulphonate (DMPS) or sodium dimercaptosuccinate (DMS), $n=10$, $***P<0.01$.

Pesticides	Antidotes mg/kg	LD_{50} of pesticides
SCD	—	97(79-119)
SCD	DMPS 250	374(304-459)***
SCD	DMS 1000	251(214-294)***
Cartap	—	130(107-157)
Cartap	DMPS 250	375(310-454)***

兔 10 只, 随机匀分 2 组。一组 iv SCD 6.5 mg/kg 后 5 min 左右出现站立不稳, 气促, 8 min 左右肢体瘫痪且呼吸困难加剧, 10.9 ± 2.5 min 死亡。另一组 iv SCD 6.5 mg/kg 后 8 min 已全部瘫痪并有明显呼吸困难, iv DMPS 62.5 mg/kg, 1 min 左右即能站立行走, 呼吸随即平稳如常, 全部成活 72 h 以上。

巯基化合物拮抗 SCD、NTX 和 cartap 所致兔神经肌肉阻遏和呼吸抑制 兔 iv 20% 乌拉坦 1 g/kg 麻醉后行气管插管和左颈总动脉插管, 动脉导管通过压力换能器与 SJ-42 型多道生理记录仪相连, 记录血压。按胸腔阻抗描记法⁽⁷⁾记录呼吸运动。分离左侧腓总神经及胫前肌, 切断胫前肌肌腱端并用线结扎, 以频率 0.1 Hz, 波宽 0.2 ms 的超强方波刺激神经, 激发的肌收缩反应经张力换能器转换成电信号后由前述生理记录仪记录。农药由耳缘 iv。呼吸停止后维持人工呼吸。兔 iv SCD, NTX 和 cartap 后肌收缩反应短时轻度增加后迅速变小, 最后消失。肌收缩反应完全消失且稳定 10 min 后给予巯基化合物。

兔 iv DMPS 或 DMS 后, SCD, NTX 和 cartap 阻遏的神经肌肉接头传递及抑制的呼吸均较快恢复, 其中 DMPS 的作用尤为快速 (Fig 1, 2, Tab 2)。iv DMPS 和 DMS 的各组农药中毒兔缝合切口后均成活 24 h 以上, iv DMS 时心率减慢, 血压稍上升, 注射完毕后 1 min 左

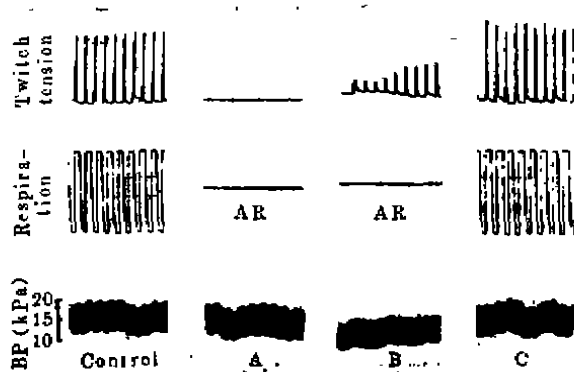


Fig 1. Antagonism of SCD-induced neuromuscular blockade and respiratory depression by DMPS in rabbits (2.1 kg, urethane anesthesia). A) 18 min after iv SCD 6.5 mg/kg; B) 0.5 and C) 1 min after iv DMPS 62.5 mg/kg. AR = artificial respiration.

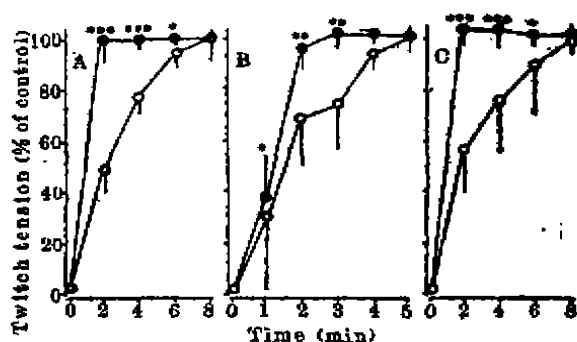


Fig 2. Antagonistic effects of iv DMS 500 mg/kg (○) or DMPS 62.5 mg/kg (●) on neuromuscular blockade induced by iv SCD 6.5 (A), nereistoxin 2.0 (B) and cartap 8.0 mg/kg (C) in peroneal-tibialis anterior nerve-muscle preparations of anesthetized rabbits. $n=5$, $\bar{x} \pm SD$. * $P>0.05$, ** $P<0.05$, *** $P<0.01$.

右恢复至注射前水平。

3 只 SCD (6.5 mg/kg, iv) 中毒兔 iv 半胱氨酸 400 mg/kg 后 6 min 左右肌收缩反应开始恢复, 最大恢复 84.6% (给药后 30.6 min); 3 兔均恢复自主呼吸, 但不规则, 分别于停止人工呼吸后 11.5, 5 和 8 h 死亡。

另 3 只 SCD 中毒兔 im BAL 50 mg/kg 后 8 min 左右肌收缩反应有所恢复, 最大恢复 26.7%; 自主呼吸均未恢复。1 h 后停止人工呼吸; 3 兔全部死亡。

Tab 2. Antagonism of iv SCD, nereistoxin (NTX) and cartap induced respiratory depression by iv DMS and DMPS in anesthetized rabbits, $n=5$, $\bar{x}\pm SD$, ** $P<0.05$, *** $P<0.01$ vs DMS.

	Insecticide (mg/kg)	Antidote (mg/kg)	Recovery time† (h)	
SCD	6.5	DMS	500.0	4.1±2.2
SCD	6.5	DMPS	62.5	1.1±0.5***
NTX	2.0	DMS	500.0	2.6±0.8
NTX	2.0	DMPS	62.5	1.5±0.3***
Cartap	8.0	DMS	500.0	2.6±1.2
Cartap	8.0	DMPS	62.5	1.2±0.3**

† Time from iv antidotes to respiration recovery.

DMPS 对麻醉兔 SCD 和 NTX 急性中毒的保护作用 兔 10 只, 均分 2 组。麻醉及记录方法同上。两组兔 iv DMPS 62.5 mg/kg 后间接、直接刺激激发的胫前肌收缩反应及呼吸, 血压均无变化。10 min 后一组兔 iv SCD 6.5 mg/kg, 另一组兔 iv NTX 2 mg/kg。两组兔 10 min 内肌收缩反应, 呼吸和血压没有变化, 缝合伤口后均存活 24 h 以上。

DMPS 对 d-TC 神经肌肉阻遏作用和呼吸抑制的影响 兔 3 只, 麻醉及记录方法同上。iv d-TC 0.3 mg/kg 后均出现完全的神经肌肉阻遏, 自主呼吸亦停止。维持人工呼吸并 iv DMPS 62.5 mg/kg, 10 min 内肌收缩反应和自主呼吸未见恢复, 再 iv DMPS 62.5 mg/kg, 1 h 内仍未见恢复。停止人工呼吸后 3 兔全部死亡。

DISCUSSION

本文结果表明 DMPS 和 DMS 对 SCD, NTX 和 cartap 急性中毒动物有良好的解救作用。20 min 前 ip DMPS 或 DMS, 可使小鼠 ig SCD 或 cartap LD_{50} 明显提高 ($P<0.01$), 显示良好的保护作用; 清醒家兔 SCD 染毒后, 即使已经出现肢体瘫痪和明显的呼吸困难, iv DMPS 62.5 mg/kg 后中毒兔即能迅速恢复正常并长期存活, 表明 DMPS 对 SCD 急性中毒家兔有良好的治疗作用, DMPS 用于解救 SCD,

NTX 和 cartap 急性中毒具有剂量小, 作用快和无明显不良反应等特点。DMPS 和 DMS 都能完全拮抗 SCD, NTX 和 cartap 所致神经肌肉阻遏, 使自主呼吸较快恢复, 这是它们对这些农药中毒解毒作用的基础。

DMPS 和 DMS 等巯基化合物以往主要用作重金属中毒的解毒药^(8,9), 它们对 NTX 系农药解毒作用的具体机理尚不清楚。由本文结果推测, 可能属于化学性拮抗。DMPS 对正常的神经肌肉接头传递和肌肉收缩过程没有影响, 也不能拮抗 d-TC 的肌松作用, 但却能预防 SCD 和 NTX 的神经肌肉阻遏作用。这些结果说明 DMPS 对 NTX 系农药中毒的解毒作用具有特异性, 但 DMPS 本身并没有与 NTX 系农药或 d-TC 相反的药理作用。DMPS 等可能和 NTX 系农药在体内发生了化学反应。

构效关系的研究结果指出, NTX 及其衍生物在体内经还原或水解反应成为二氢 NTX (dihydroneireistoxin), 再以后者的巯基 (-SH) 占领受体部位的活性中心⁽¹⁰⁾。巯基化合物可能通过与二氢 NTX 形成无活性的二硫化合物, 或者使二氢 NTX 与 N_2 受体间形成的二硫键断裂而拮抗 NTX 类化合物的神经肌肉阻遏作用。

半胱氨酸可使 SCD 阻滞的家兔神经肌肉接头传递大部恢复, 亦能恢复自主呼吸, 但作用不能持久。BAL 仅能部分拮抗 SCD 的神经肌肉阻滞作用, 未能恢复自主呼吸。所用 4 个巯基化合物对 NTX 系农药中毒的解救效果存在明显差异。

致谢 中国科学院上海药物研究所梁猷毅教授惠赠 DMPS。

REFERENCES

- 1 Zhang ZY, Tang YQ, Duan CG, Tang Z. The study of spectra and X-ray crystal structure of a novel bionics insecticide $(CH_3)_2NCH(CH_2S_2O_3)_2Na \cdot H_2O$. *Sci Sin [B]* 1985; 28: 1167
- 2 Shang ZZ, Zou YH, Wang YS, et al. Studies on a new insecticide—thiocyclam

- hydrogen oxalate for the control of rice insects. *Acta Phytophyl Sin* 1982, 9 : 211
- 3 Eldefrawi AT, Bakry NM, Eldefrawi ME, Tsai MC, Albuquerque EX. Nereistoxin interaction with the acetylcholine receptor-ionic channel complex. *Mol Pharmacol* 1980, 17 : 172
- 4 Hu GX, Chen ZK, Lin D. Influences of myoelectricity and muscular contractility induced by Sha-Chong-Dan. *J Wenzhou Med Coll* 1984, 14 : 30
- 5 Chen ZK, Zheng GT, Chen XY, Lin D. Antidotal effect of sodium dimercaptosuccinate against acute poisoning of monosodium salt of 2-dimethylamino-1,3-bisthiosulfo-propane. *Acta Pharmacol Sin* 1985, 6 : 204
- 6 Finney DJ. *Probit analysis, a statistical treatment of the sigmoid response curve*. 2nd ed. London: Cambridge Univ Press, 1952 : 236-45
- 7 Wang JZ, Gu ZK, Wang ZL, Zhao GY. Analysis of basic impedance measurement for human thorax. *Chin J Phys Med* 1985, 7 : 99
- 8 Aposhian HV, Tadlock CH, Moon TE. Protection of mice against the lethal effects of sodium arsenite—A quantitative comparison of a number of chelating agents. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981, 61 : 385
- 9 Graziano JH, Leong JK, Friedheim E. 2,3-Dimercaptosuccinic acid: a new agent for the treatment of lead poisoning. *J Pharmacol Exp Ther* 1978, 206 : 696
- 10 Konishi K. Nereistoxin and its relatives. In: Tahori AS, ed. *Insecticides proceedings of the 2nd IUPAC congress of pesticides chemistry*; vol 1, Tel Aviv: Gordon & Breach Science Publ, 1972 : 179-89

中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1990 Mar, 11 (2) : 184-187

亚硒酸钠在低硒兔体内的药物动力学

王学姪、李里¹、韩健、崔国安、郭季安 (辽宁省基础医学研究所, 沈阳110006, 中国)

Pharmacokinetic study of sodium selenite in low-selenium rabbits

WANG Xue-Ya, LI Li¹, HAN Jian, CUI Guo-An, GUO Ji-An
(Institute of Basic Medical Sciences of Liaoning Province, Shenyang 110006, China)

ABSTRACT Sodium selenite has been used for prevention and treatment of Keshan disease and Kaschin-Beck's disease. The efficacious dosage regimens of sodium selenite in low-Se human body have not been clear. A single iv or ig of sodium selenite 2.0 mg/kg was given to rabbits. Selenium in whole blood was determined fluorophotometrically. The concentration-time curve following a single iv of sodium selenite in rabbits was found to be of 3-compartment open model. The pharmacokinetic parameters were: $T_{1/2\alpha}$ 0.11±0.03 h, $T_{1/2\beta}$ 6.8±2.8 h, $T_{1/2\gamma}$ 215±35

h, V_c 0.50±0.07 L/kg, Cl 19±5 ml/(kg·h), AUC 146±26 mg·h/L. The concentration-time curve following a single ig of sodium selenite showed a pattern of 2-compartment open model. The parameters were: $T_{1/2\alpha}$ 13±6 h, $T_{1/2\beta}$ 3.6±1.9 h, $T_{1/2\gamma}$ 338±107 h, V_c 2.9±1.3 L/kg, AUC 78±29 mg·h/L, Cl 27±11 ml/(kg·h).

In low-Se rabbits the distribution in body was more rapid and more extensive, and the bioavailability was higher than that in normal-Se rabbits. Therefore, attention should be paid to the different levels of selenium during therapy with sodium selenite.

KEY WORDS selenium; nutrition disorders; pharmacokinetics

摘要 低硒粮喂养兔两个月,全血硒从 148 ng/ml 降至 86 ng/ml, iv 或 ig 亚硒酸钠 (Na_2SeO_3) 2.0 mg/kg. iv 血药-时曲线符合 3 室开放模型, ig 符合 2 室开放模型,其主要药物动力学参数, iv: $T_{1/2\alpha}$ 0.11 h, $T_{1/2\beta}$ 6.8 h, $T_{1/2\gamma}$ 215 h, V_c 0.5 L/kg, Cl 19 ml/(kg·h), AUC 146 mg·h/L, ig: $T_{1/2\alpha}$ 13 h, $T_{1/2\beta}$ 3.6 h, $T_{1/2\gamma}$ 338 h, V_c 2.9 L/kg, Cl 27 ml/(kg·h), AUC 78 mg·h/L.

Received 1989 Apr 14 Accepted 1989 Sep 20

¹ Visiting scholar from Traditional Chinese Herbal Medicine School of Hei-Long-Jiang Province, Jiamusi 154007, China

关键词 硒, 营养障碍, 药物动力学