

[羧- ^{14}C]双溴乙酰己雌酚的吸收、分布和排泄

凌义和 花 泽 孙尚元* 梁猷毅 (中国科学院上海药物研究所, 上海 200031)

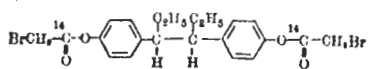
提要 小鼠 ig [羧- ^{14}C]双溴乙酰己雌酚 500 mg/kg, 30 min 血中就可测到放射性, 4 h 达高峰, 至 24 h 维持在一定的水平, 大鼠 ig ^{14}C 本品, 6-8 h 血中 ^{14}C 量最高, ^{14}C 在带瘤小鼠各组织中的分布以肝、胃最高, 其次是肠、肾、前列腺、瘤和附睾等。在♀大鼠各组织中分布基本和带瘤小鼠相似, 并在子宫, 卵巢也有较高的分布。48 h 内 ^{14}C 自小鼠尿和粪便排泄率分别为 36% 和 37%, 12 h 内自大鼠胆汁排出的 ^{14}C 为

40%。尿和胆汁中 ^{14}C 均不是原药。

关键词 [羧- ^{14}C]双溴乙酰己雌酚; 抗肿瘤药物, 吸收; 组织分布: 药物排泄

双溴乙酰己雌酚对小鼠肉瘤 S180 和 S37 有一定的抑制作用, 其副作用比乙底酚或己雌酚小, 对机体的胃肠道和造血系统无明显的毒性反应且有升高白细胞的功效⁽¹⁾。本文报道

1980年11月18日收稿 1983年8月18日修回
* 上海第十二制药厂



[羧- ^{14}C]双溴乙酰己雌酚在大、小鼠体内吸收、分布和排泄。

材料和方法

[羧- ^{14}C]双溴乙酰己雌酚(下称 ^{14}C BH)由上海第十二制药厂肿瘤研究室和上海试剂厂标记,比放射性为 $0.5\ \mu\text{Ci}/\text{mg}$ 。本品为白色结晶,用Tween-80加蒸馏水配成混悬剂。

ICR σ^7 小鼠, $20 \pm (\text{SD})\ 2\ \text{g}$, 接种S180后6-9 d, 禁食一夜, ig ^{14}C BH 500 mg/kg, 于给药后不同时间杀死, 称取各种组织约10 mg, 直接置于液闪计数杯内消化处理, 待样品冷却后加入8 ml水溶性闪烁液, 测定放射性⁽²⁾。

从小鼠后眼眶静脉丛内取血0.01 ml加入0.1 ml甲酸和0.1 ml H_2O_2 , 于室温放置6 h, 即可使血液脱色消化。

另取 σ^7 大鼠2只, 体重200 g, 禁食一夜, 但让其自由饮水。用戊巴比妥麻醉, 作胆汁引流和导尿术, 给药后不同时间收集胆汁, 尿液及自尾巴取血, 测定其放射性。

结果和讨论

吸收 正常小鼠4只, ig ^{14}C BH 500 mg/kg, 30 min 血中就可测出 ^{14}C , 4 h为高峰, 至12 h 维持在一定的水平, 24-48 h 尚有少量的放射性。(见图1)

取麻醉状态作胆汁引流术的大鼠2只, ig ^{14}C BH 250 mg/kg, 30 min 即可测到血

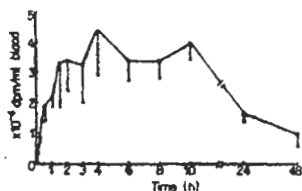


Fig 1. Radioactivity in mouse blood after ig [carboxy- ^{14}C] bisbromoacetyl hexestrol 500 mg/kg, n = 4 ($\bar{x} \pm \text{SD}$)

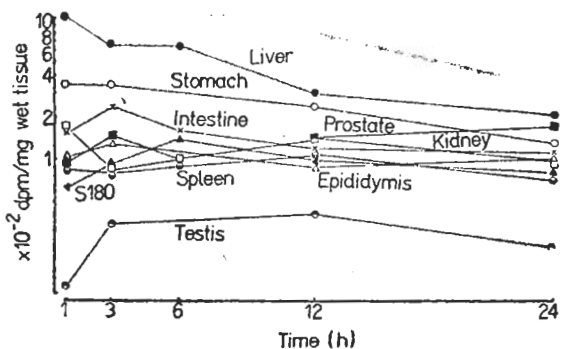


Fig 2. Distribution of radioactivity in tissues after ig [carboxy- ^{14}C] bisbromoacetyl hexestrol 500 mg/kg in mice bearing S180.

中 ^{14}C , 6-8 h 量最高, 以后渐趋下降。

分布 取带瘤小鼠20只, ig ^{14}C BH 500 mg/kg 1-24 h 杀死动物, 测定不同时间内各组织中 ^{14}C 分布, 其中以肝, 胃组织中放射性最高, 其次是肠、肾、前列腺、瘤和附睾, 有意义的是 ^{14}C 在前列腺和附睾有较高分布, 并在24 h 内保持一定的水平, 而睾丸 ^{14}C 远较前列腺和附睾低, 这提示它对前列腺和附睾有一定选择性的积聚。(见图2)

取麻醉 σ^7 大鼠 ig ^{14}C BH 250 mg/kg 于12 h 解剖取各组织, 测定其放射性。实验证明 ^{14}C 在大鼠各组织分布基本和带瘤小鼠相似, 其中胃、肝、肾等组织分布较高。其 ^{14}C 量分别为843、274、256 dpm/mg 湿组织, 此外在子宫、卵巢也有较高的分布, 其 ^{14}C 量为229和124 dpm/mg 湿组织, 这表明具有雌激素样作用的本品对子宫等靶器官有一定的亲和性, 这点和文献报道 ^3H 己雌酚能选择性结合于未成年的绵羊和山羊的子宫、乳腺等靶器官的结果⁽³⁾相似。

排泄 正常小鼠4只, ig ^{14}C BH 500 mg/kg, 测定8、24、48 h 尿中 ^{14}C 排泄率分别为8.8、12.1和15.4%, 粪中 ^{14}C 排泄率为13.9、6.9和15.9%, 48 h 内尿和粪便的总排泄率为36和37%。

取作胆汁引流和导尿术的大鼠2只, ig ^{14}C BH 250 mg/kg, 30 min 内即自胆汁排出大

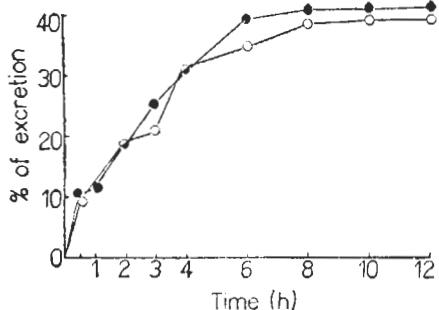


Fig 3. Excretion rate of radioactivity in bile after ig [carboxy- ^{14}C] bisbromoacetyl hexestrol 250 mg/kg in 2 anesthetized rats.

量的 ^{14}C ,占12 h内自胆汁排出 ^{14}C 总量的1/4,而后排出 ^{14}C 量明显减少,12 h内自胆汁排出的 ^{14}C 量占所给药物总量的40%。这提示ig本

品后吸收较快主要经胆汁排至肠内。

代谢产物的观察 收集12 h尿和胆汁,用乙酸乙酯提取,作硅胶薄板层析。参照鉴定本品原药的展开剂系统(苯:乙酸乙酯 9:1),点以 ^{14}C BH,其中间体溴乙酸和己雌酚,尿及胆汁提取物。层析后经uv荧光显示, ^{14}C BH及其中间体均向上移动,而尿和胆汁提取物却停在原点,表明本品代谢后产物极性增加了,但究竟是何产物尚待研究。

参 考 文 献

- 1 上海第十二制药厂. 医药工业 1980; (10):46
- 2 凌义和、梁猷毅. 核技术 1979; (3):56
- 3 Glascock RF, Hoekstra WG. *Biochem J* 1959; 72: 673

Acta Pharmacologica Sinica 1984 Jun; 5 (2) : 109-111

ABSORPTION, DISTRIBUTION AND EXCRETION OF [CARBOXY- ^{14}C]BISBROMOACETYL HEXESTROL

Ling Yi-he, HUA Ze, SUN Shang-yuan, LIANG You-yi (*Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031*)

ABSTRACT Bisbromoacetyl hexestrol is a new antitumor agent. Mice were given intragastrically [carboxy- ^{14}C]bisbromoacetyl hexestrol 500 mg/kg, the radioactivity in blood detected at 30 min, reached the peak at 4 h and remained on a moderate level up to 24 h. In rats treated ig with 250 mg/kg, the radioactivity in blood attained the peak at 6-8 h.

The tissue distribution of ^{14}C in mice bearing sarcoma 180 was high in liver and stomach, moderate in intestine, kidney, prostate, epididymis, tumor and spleen. A marked

retention of ^{14}C was found in both uterus and ovary. Following ig gavage of [carboxy- ^{14}C]bisbromoacetyl hexestrol in 48 h, recoveries of ^{14}C in mice were 36% in urine and 37% in feces. Choledochostomized rats excreted about 40% of the ^{14}C within 12 h. Thin layer chromatography revealed that the polarity of the metabolite was higher.

KEY WORDS [carboxy- ^{14}C]bisbromoacetyl hexestrol; antineoplastic agent; absorption; tissue distribution; drug excretion