

[³H]卡枯醇在小鼠和大鼠体内的吸收、分布和排泄

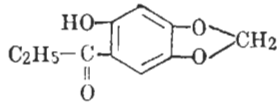
凌树森 方群 孙维林 丁斐* 孙小芳**
 仪明光 (中国科学院原子能研究所, 北京 102431)

(南京军区总医院, 南京 210002)

提要 小鼠和大鼠 ig [³H]卡枯醇后, 胃肠道吸收快, 全身分布迅速、广泛, 与组织亲和力强, 肝中放射性最高, 依次为心、脾、胰、肾、肺和脑, 组织中的峰浓度在 12 h, 体内消除较缓慢。21 d 内从尿和粪中排泄分别为 92.8% 和 1.2%。尿液提取物测定结果以药物原形排出。血浆蛋白结合率为 39%。小鼠 iv 后, 血中放射性-时间曲线符合开放二室模型。

关键词 [³H]卡枯醇; 吸收; 组织分布; 药物排泄

卡枯醇(kakuol)从马兜铃科植物杜衡(*Asarum forbesii* Maxim.)挥发油中提取出来的淡黄色柱状结晶, 不溶于水, 脂溶性大^(1,2)。



药理试验证明有明显的降脂作用。临床疗效显著可靠, 剂量小, 毒副反应低, 且使用方便⁽³⁾。本文研究 [³H]卡枯醇在动物体内的过程, 为临床合理用药提供参考。

材料和方法

[³H]卡枯醇由中国科学院原子能研究所用 Wilzbach 气体曝射法标记, 放射比度 0.36 mCi/mg, 放化纯度 > 95%, 实验用药加入非标记卡枯醇, 用 PEG-200 : 无水乙醇 : 注射用水 = 2 : 1 : 1 配成溶液, 供 iv (138 μCi/4 mg/kg) 和 ig (小鼠 214 μCi/5 mg/kg, 大鼠 100 μCi/2 mg/kg) 用。大鼠体重 198 ± SD 16 g, 小鼠 18-22 g, ♂ ♀ 兼有。ig 组于给药前禁食 12 h。

血中放射性

1. 血浆蛋白结合率 取大鼠血浆 5 mg,

加入 [³H]卡枯醇 50 μl (2.14 μCi), 在 37℃ 温孵 30 min, 取 1 ml 温孵的血浆置入透析袋中 (铜芬膜 3 × 10 cm), 以 5 ml 生理盐水为外液, 在 37℃ 透析 12 h, 测定袋内外液的放射性。

2. 血浆浓度 药物单次 iv 10 只小鼠, ig 小鼠、大鼠各 5 只, 分别于不同时间由眼眶静脉取血 0.1 ml (大鼠由尾 iv 取血 0.1 ml), 测定放射性。动力学模型拟合及参数计算按照非线性算法和程序⁽⁴⁾。

吸收 大鼠在乙醚轻度麻醉下剖腹, 结扎贲门、幽门, 并在总胆管下结扎十二指肠段及回肠段各约 7 cm, 分别注入 [³H]卡枯醇 50 μl (1.94 μCi/48 μg) 后, 缝合切口。给药后分别于 5 s, 30 min, 1 h 及 4 h 处死 ♂ ♀ 各 1 鼠。取出结扎部位用醋酸乙酯提取, 测定其放射性。以 5 s 处死组的回收率为 100%, 计算其他各组胃肠吸收的 %。

分布 大鼠 ig 后 12, 24 h 及 3, 7, 14, 21 d 分别以剪颈 A 放血处死 3 只, 取脏器, 用生理盐水漂洗残留血及胃肠道内容物, 称取 100 mg; 血浆及全血 0.1 ml, 测定放射性。

排泄

1. 尿、粪 每 2 只大鼠饲养在代谢笼内, 分别收集 21 d 内尿粪总量, 称取 50 mg 磨匀的干燥粪及 0.1 ml 尿制样测定。

2. 胆汁 大鼠 ip 乌拉坦 (1 g/kg), 麻醉后剖腹, 胆总管插管引流, ig 后分别于 2, 4, 6, 8, 10, 12 及 24 h 收集胆汁, 取 0.1 mg 制样测定。

样品制备及放射性测定 每一闪烁杯内样品加入 85% 甲酸 0.4 ml, 30% H₂O₂ 0.4 ml, 辛醇 1 滴, 经 75 ± 5℃ 消化 45 min, 冷却后加入 4 ml 乙二醇乙醚及 6 ml 0.5% PPO-二甲苯闪烁液, 用 FJ 353 型双道液体闪烁仪测定, 内标

1984年1月4日收稿 1984年8月6日修回
 在全国第二届心血管药理学术会议(1983.11)宣读
 * 现在南通医学院 ** 现在江西省药物所

准法进行淬灭校正。

结果与讨论

血浆蛋白结合率 血浆蛋白结合率为 $39 \pm \text{SD } 3\%$ ($n = 4$)。

动力学模型拟合及参数计算 小鼠 iv 及大鼠和小鼠 ig 后的血中放射性-时间曲线如图 1, 2 所示。拟合结果呈快慢二相, 符合开放型二室动力学模型, 大鼠和小鼠的曲线图形大体相似, 其血中放射性高峰分别在 10 和 20 min, 表明药物 ig 吸收很快。其动力学参数如表 1 所示。

从表 1 可见, 小鼠 iv 或 ig^[3H]卡枯醇后, $t_{1/2\beta}$ 在 40 h 左右, 而大鼠 ig $t_{1/2\beta} = 60$ h, 小鼠和大鼠 ig 的 K_a 都很大, 分别为 20/h ($t_{1/2} K_a =$

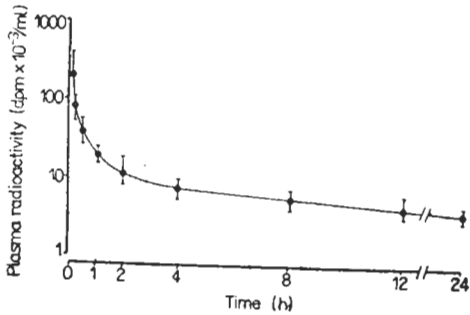


Fig 1. Plasma radioactivity after iv ^[3H]kakuol 138 $\mu\text{Ci/kg}$ in 10 mice. $\bar{x} \pm \text{SD}$.

Tab 1. Pharmacokinetic parameters after intravenous or intragastric administrations of ^[3H]kakuol. $\bar{x} \pm \text{SD}$

	iv (10 mice)	ig (5 mice)	ig (5 rats)
A (dpm/ml)	136188 \pm 13733	74544 \pm 16201	110842 \pm 72879
B (dpm/ml)	10440 \pm 1821	22518 \pm 1588	16547 \pm 6213
α (h^{-1})	3.6 \pm 1.1	2.3 \pm 0.6	3.3 \pm 1.8
β (h^{-1})	0.021 \pm 0.010	0.017 \pm 0.004	0.012 \pm 0.004
$T_{1/2\alpha}$ (h)	0.21 \pm 0.06	0.27 \pm 0.07	0.24 \pm 0.09
$T_{1/2\beta}$ (h)	40 \pm 17	42 \pm 9	60 \pm 21
K_a (h^{-1})		20.36 \pm 4.66	6.98 \pm 3.31
K_{12} (h^{-1})	3.09 \pm 0.95	1.72 \pm 0.45	2.58 \pm 1.31
K_{21} (h^{-1})	0.30 \pm 0.11	0.56 \pm 0.13	0.65 \pm 0.60
K_{10} (h^{-1})	0.25 \pm 0.12	0.07 \pm 0.01	0.11 \pm 0.10
V_c (L/kg)	2.3 \pm 0.6	5.7 \pm 1.1	4.4 \pm 1.1
V_p (L/kg)	24.2 \pm 4.4	17.2 \pm 0.6	16.2 \pm 0.3
V_d (L/kg)	26.5 \pm 5.0	22.9 \pm 1.7	20.6 \pm 1.4

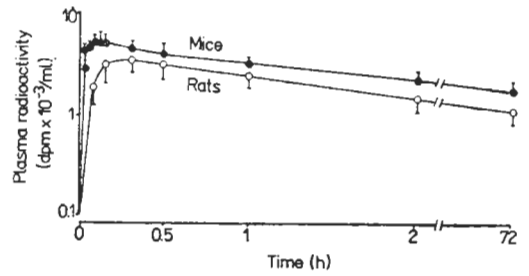


Fig 2. Plasma radioactivity after ig ^[3H]kakuol 214 $\mu\text{Ci/kg}$ in 5 mice, and 100 $\mu\text{Ci/kg}$ in 5 rats. $\bar{x} \pm \text{SD}$.

2 min) 和 7/h ($t_{1/2} K_a = 6$ min), 表观容积也很大, $V_p > V_c$, 说明组织中保持着较大的药物浓度。由此表明该药吸收快、分布广、体内消除较缓慢, 这与临床上服用小剂量 50 mg/d、10-15 d 达有效水平及疗效持久相一致。

胃肠道吸收 结扎胃、十二指肠和回肠 30 min 后, 其吸收率分别为 37, 43 和 64%; 2 h 分别为 34, 80 和 89%; 4 h 分别为 73, 94 和 98%。由此可见, 大鼠 ig ^[3H]卡枯醇后胃肠道吸收较快, 并以肠道吸收为主, 这主要是由于药物的脂溶性所决定, 易于透过细胞膜而迅速吸收。

组织分布 大鼠 ig ^[3H]卡枯醇后, 血液和组织中的放射性分布如图 3 所示。该药在体内分布较广, 当分布达平衡时, 组织中的放射性

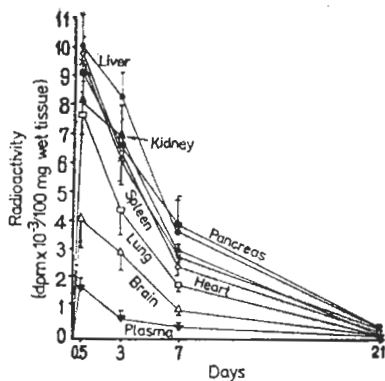


Fig 3. Radioactivity in plasma and tissues after ig $[^3\text{H}]\text{kakuol } 100 \mu\text{Ci/kg}$ in 18 rats.

高于血，并均以 12 h 为最高，尤其是血管丰富、血流量大的脏器如肝、心、脾中的放射性较高，而肝中最高。脏器与血浆放射性之比 (T/P) 均大于 6 以上，其中肝为 10.6 ($t_{1/2}[\text{肝}] = 4.5 \text{ d}$)，心 8.5，脾 8.3，胰 8，肾 7.1 及肺 6.6。该药能通过血脑屏障。在体内消除也慢。1-7 d 内血及各组织中的放射性消除略快；7-21 d，则随着时间的延长而缓慢下降至较低水平。至 21 d 时，体内药物基本消除，主要脏器的放射性总和为峰浓度总和的 3.5%。

药物排泄

1. 尿、粪排出 如图 4 所示。大鼠 ig 后，21 d 尿、粪累计排泄量为给药量的 94%，以尿排为主，占 92.8%， $t_{1/2}(\text{尿}) = 2.4 \text{ d}$ ，粪排仅占 1.2%。

2. 胆汁 24 h 内胆汁基本上为匀速排泄，为 ig 给药量的 $5.1 \pm \text{SD } 1.0\%$ ，如表 2 所示。

Tab 2. Cumulative excretion of radioactivity (%) in bile after ig $[^3\text{H}]\text{kakuol } 100 \mu\text{Ci/kg}$ in 3 rats.

Time (h)	*1	*2	*3
2	1.90	1.56	2.32
4	2.55	2.61	2.97
6	2.92	3.61	3.40
8	3.24	4.22	3.70
10	3.50	4.60	3.95
12	3.77	5.11	4.17
24	4.25	6.17	4.80

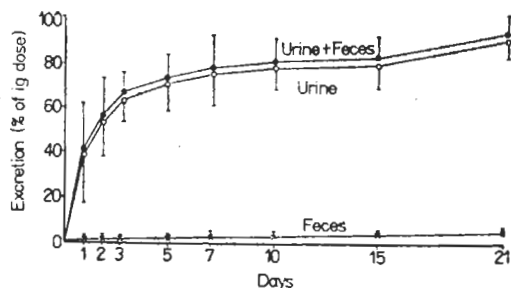


Fig 4 Cumulative excretion of radioactivity in urine and feces after ig $[^3\text{H}]\text{kakuol } 100 \mu\text{Ci/kg}$ in 18 rats.

而从粪排出的药物极少，仅占 1.2% (图 4)，说明胆汁排泄不是主要途径，并有肠肝循环。

3. 代谢物层析测定 浓缩尿用醋酸乙酯提取，经硅胶薄层层析(展开剂为石油醚:醋酸乙酯 = 95:5)，分别作放射自显影和层析板分段用液体闪烁仪测定其放射性，并以原药标准品层析作对照。其结果：层析板自显影图上仅显示一个放射性斑点， $R_F = 0.38$ ，与原药的 R_F 值相同(见图 5)，尿层析板分段刮下，以醋酸乙酯提取，测定结果在 $R_F = 0.38$ 处有一放射性峰，其放射性占总放射性的 91.5%，峰位与原药及尿层析自显影图上的 R_F 值相符(图 5)；醋酸乙酯提取的水层中样品薄层层析未见显色斑点，测定放射性为尿液中总放的 4.5%，说明该药主要以原形从尿中排出。胆汁经醋酸

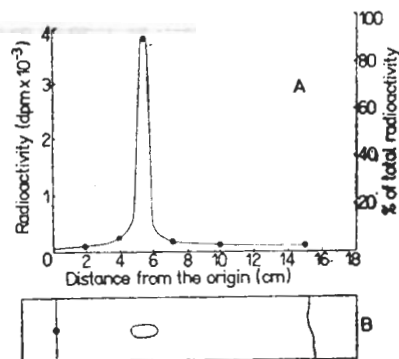


Fig 5. Silica G thin layer chromatography of the extract from rat's urine. A) Segmental determination of $[^3\text{H}]\text{kakuol}$; B) Spot of standard kakuol on chromatogram.

乙酯提取后的硅胶层析结果为一个层析斑点，
 $R_F = 0.36$ 。

致谢 黄圣凯教授和陈刚主任给予指导

参 考 文 献

1 闵知大、刘成基。中草药通讯 1978; 10:437

2 齋木保久、齋藤照代、佐佐木久子、福島清吾。
 藥學雜誌 1967; 87:1524

3 凌树森、方群、孙维林，等。江苏医药 待发表

4 杨友春、陈刚、袁力。中国药理学报 1983;
 4:217

Acta Pharmacologica Sinica 1985 Sep; 6 (3) : 217-220

ABSORPTION, DISTRIBUTION AND EXCRETION OF [^3H]KAKUOL IN MICE AND RATS

LING Shu-sen, FANG Qun, SUN Wei-lin, DING Fei, SUN Xiao-fang
 (General Hospital of Nanjing Command, PLA, Nanjing 210002)

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

ABSTRACT [^3H]Kakuol given intragastrically was rapidly absorbed from gut of mice and rats. It was rapidly taken up by various organs, and has a strong affinity for tissues. The highest radioactivity was found in liver (12.1 time as much as in plasma), followed by heart, spleen, pancreas, kidney, lung and brain. The radioactivity in organs disappeared slowly. In 21 d, cumulative excretion of radioactivity was 92.8% of the total dose in urine and 1.2% in feces. The results measured by TLC autoradio-

graphy and liquid scintillation counting in urine indicated that [^3H]kakuol was excreted mainly in urine in unchanged form. The rate of binding with plasma protein was 39%. After iv in mice, the decline of radioactivity in the plasma showed a biphasic curve. Pharmacokinetic parameters: $t_{1/2\alpha} = 0.21$ h, $t_{1/2\beta} = 40$ h, $V_c = 2.3$ L/kg, $V_d = 26.5$ L/kg.

KEY WORDS [^3H]kakuol, absorption, tissue distribution, drug excretion