

# <sup>3</sup>H-二脱水伊地醇双甲磺酸酯 在小鼠体内的吸收、分布和排泄 Absorption, Distribution and Excretion of <sup>3</sup>H-1, 6-Dimesyl-2, 3-4, 5 Dianhydro-L-Iditol (<sup>3</sup>H-DMDAI) in Mice

周桂芬 李翠红 仪明光\* 相正心  
Zhou Guifen Li Cuihong Yi Mingguang Xiang Zhengxin

(广西中医药研究所, 南宁市古城路 20号, 530022)

(Guangxi Institute of Traditional Medical and Pharmaceutical  
Sciences, 20 Guchenglu, Nanning, Guangxi, 530022)

**摘要** 采用<sup>3</sup>H标记药物的放射性测定法, 测定了抗肿瘤药二脱水伊地醇双甲磺酸酯 (DMDAI) 在小鼠体内的吸收、分布和排泄, 并进行了药动学参数统计学处理。结果表明, DMDAI静注时血药浓度分布快, 但消除较慢。灌胃给药时吸收迅速。静注和灌胃时组织中分布均以胆汁及肝脏含量较高。静注 7d 内药物在粪尿中排泄完全, 不易蓄积。

**关键词** 二脱水伊地醇双甲磺酸酯 血药浓度 吸收 分布 排泄 小鼠

**Abstract** The absorption, distribution and excretion of antitumour drug 1, 6-Dimesyl-2, 3-4, 5 Dianhydro-L-Iditol (DMDAI) in mice were determined using tritium labeled compound and the two groups of pharmacokinetics parameters of iv and ig were computed and sorted by statistic method. The results showed that the drug concentration in plasma of <sup>3</sup>H-DMDAI distributed faster, but eliminated slower after iv. The absorption of <sup>3</sup>H-DMDAI was rapid when ig. administration. The drug distribution was found to be high in bile and liver when iv and ig. The total radioactivity was completely excreted in urine and feces within 7 days following iv injection, and it was not easily accumulated.

**Key words** 1, 6-Dimesyl-2, 3-4, 5Dianhydro-L-Iditol, drug concentration in plasma, absorption, distribution, excretion, mouse

中图法分类号 R961; Q95-33

二脱水伊地醇双甲磺酸酯 (1, 6-Dimesyl-2, 3-4, 5Dianhydro-L-Iditol简称 DMDAI) 是一种新的治疗慢性白血病药物。197年 Horvath<sup>[1]</sup>首先合成 DM-DAI 药理试验<sup>[2]</sup>证明该药具有抗肿瘤活性, 但对 L<sub>1210</sub>淋巴细胞白血病无作用。韦焕英<sup>[3]</sup>的实验表明, DMDAI不仅对多种实验性肿瘤有抑制作用, 且对 L<sub>1210</sub>淋巴细胞白血病也有明显的抑制作用, 并应用于临床治疗慢性粒细胞白血病取得较好的疗效。为了给临

床合理用药提供依据, 本文报告<sup>3</sup>H-DMDAI在小鼠体内的代谢过程

## 1 试验材料

### 1.1 试验动物

昆明杂种雄性小鼠, 体重 23 g~ 28 g, 由广西中医药研究所动物室供给, 灌胃前禁食 夜, 自由饮水

### 1.2 试验药品和试剂

DMDAI为广西中医药研究所植化室提供<sup>3</sup>H-DMDAI系用通氟冷冻放电放射法标记, 比活度为 0.8 mci/mg, 放化纯度 > 94%, 溶于丙酮保存。实验前取一定量<sup>3</sup>H-DMDAI丙酮液, 加少量 Tween80

1997-03-03收稿, 1997-04-14修回

\* 中国科学院原子能研究所, 102416 (Institute of Atomic Energy, Chinese Academy of Sciences, Beijing, 102416).

(0.4%) 助溶, 配成生理盐水溶液。2, 5-二苯基噁唑 (PPO) 和 1, 4-双(5-苯基噁唑基-2) 苯 (POPOP) 均为上海试剂一厂产品。

## 2 试验方法

### 2.1 生物样品中<sup>3</sup>H-DMDAI的提取与分离

小鼠尾端取血 10 $\mu$ L; 新鲜组织 50 mg, 用生理盐水制成 1:5 匀浆, 尿取 0.1 mL, 粪按干重用生理盐水制成 1:5 匀浆, 离心取上清液 0.1 mL。将上述样品置带塞试管中, 加丙酮, 机械振荡 10 min, 2000 r/min 离心 10 min, 吸取丙酮液, 置闪烁瓶中挥干溶剂, 加二甲苯闪烁液 (含 PPO 0.5%、POPOP 0.05%) 5 mL, 在 FJ2105 型双道液体闪烁计数器内计数。

### 2.2 生物样品中总放射性测定

取血 10 $\mu$ L; 胆汁取整个胆囊称重; 尿取 0.1 mL; 粪按干重制成 1:5 匀浆, 取 0.1 mL; 组织按湿重取 50 mg, 将上述样品置闪烁瓶内, 加 8% 甲酸 0.4 mL, 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 0.4 mL, 辛醇 5 滴, 在 80 $\pm$ 5 $^{\circ}$ C 水浴上消化 45 min, 放冷后吹干, 加二甲苯闪烁液, 计数, 计数效率 50%。将三个不同量的<sup>3</sup>H-DMDAI 加到正常血、肝匀浆及尿的样品中, 按前述方法提取<sup>3</sup>H-DMDAI 在血、肝匀浆及尿中的回收率分别为 80.6% ~ 87.7%、86.9% ~ 94.9%、83.9% ~ 87.3%。线性相关系数分别为 0.999999、0.999991、0.999937。

## 3 实验结果

### 3.1 <sup>3</sup>H-DMDAI 的血药时程

#### 3.1.1 静脉注射后, 血中放射性-时间曲线

小鼠 5 只, 尾 iv <sup>3</sup>H-DMDAI 136 $\mu$ ci/kg, 于给药后分别于 1 min、10 min、20 min、30 min 和 1 h、2 h、4 h、8 h、12 h、24 h 尾端取血测定放射性, 在半对数纸上以血中放射性对时间作图。结果表明小鼠尾 iv 后, 血药浓度开始迅速下降, 1h 后变慢, 至 4 h 后更为缓慢 (图 1 表 1)。

#### 3.1.2 灌胃给药后, 血中放射性-时间曲线

小鼠 5 只, ig 给药 <sup>3</sup>H-DMDAI 136 $\mu$ ci/kg, 于给药后分别于 1 min、10 min、20 min、30 min 和 1 h、2 h、4 h、8 h、12 h、24 h 尾端取血测定放射性。结果表明, ig 药物后 1 min 内在血浆中即可测得, 约 30 min 血药浓度达到高峰, 而后迅速下降, 其后变化与 iv 相似 (见图 1 表 1)。

将上述实验数据, 按方程  $C(t) = \sum A_i e^{-\lambda_i t}$ , 用最优化理论中单纯形法<sup>[4]</sup>自编计算机程序, 在 0520 长城微型计算机上进行曲线拟合, 线性数学模型用残差

平方和,  $F$  测验,  $G^2$  值比较和 AIC 值<sup>[5]</sup>进行识别, 结

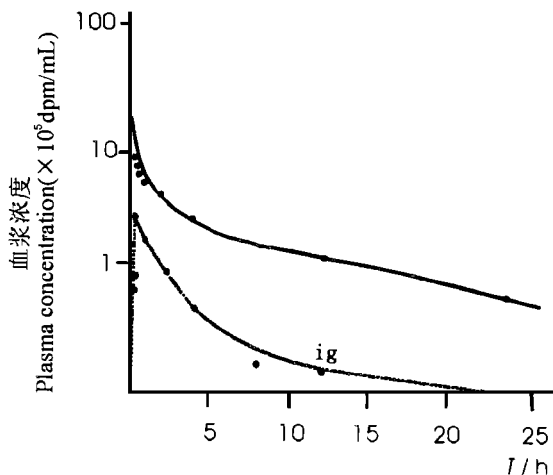


图 1 小鼠 iv 和 ig <sup>3</sup>H-二脱水伊地醇双甲磺酸酯的药-时曲线

Fig. 1 Plasma concentration-time curve of <sup>3</sup>H-DMDAI following a single iv injection (—) and a single oral administration (---) of the drug 136 $\mu$ ci/kg in mice

表 1 小鼠给予 <sup>3</sup>H-二脱水伊地醇双甲磺酸酯后血浆放射性测定 ( $\times 10^5$  dpm/mL)

Table 1 Detection of radioactivity in mice plasma after iv and ig of <sup>3</sup>H-DMDAI

时间 Time (h)	静注 iv	灌胃 ig
0.017	16.62	0.11
0.17	7.95	0.74
0.33	7.21	0.89
0.5	6.44	2.41
1	5.46	1.88
2	4.28	0.99
4	2.77	0.52
8	1.66	0.17
12	1.31	0.16
24	0.60	0.10

(1) 表中数值为 5 只动物的均数 Values of table are mean of 5 mice; (2) 所给总放射性均为 136 $\mu$ ci/kg Total radioactivity given are 136 $\mu$ ci/kg

果表明, iv 后的血药时程曲线符合开放三室模型, ig 的血药时程曲线符合开放二室模型。药代动力学参数见表 2 二种给药途径得到的药-时曲线, 采用清除率校正方法<sup>[6]</sup>计算出 <sup>3</sup>H-DMDAI ig 给药的生物利用度为 99.96%。

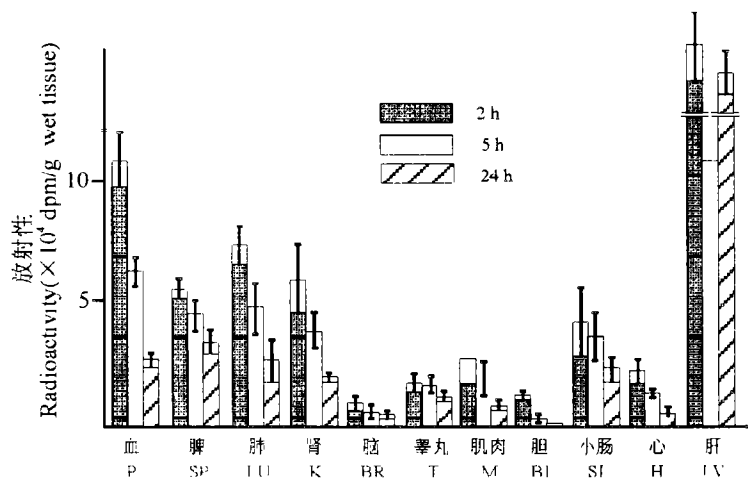


图2 小鼠  $iv^3H$ -二脱水伊地醇二甲磺酸酯后在组织中放射性的分布

Fig. 2 Distribution of radioactivity following a single  $iv$  injection of  $^3H$ -DMDAI in mice. Vertical bar represents standard deviation. P. Plasma, SP Spleen, Lu Lung, K: Kidney, BR Brain, T Testis, M: Muscle, BI Bile, SI Small intestine, H Heart, Lv: liver. \* dpm /mL, \*\* dpm /10 mg

表2 小鼠给予 $^3H$ -二脱水伊地醇二甲磺酸酯后的药动学参数

Table 2 Pharmacokinetic parameters of  $^3H$ -DMDAI in mice

参数 Parameter	给药方式 Administration	
	$iv$	$ig$
$C_0$ (dpm /mL)	1908196	
$A$ (dpm /mL)	509537	730283
$B$ (dpm /mL)	237248	29174
$C$ (dpm /mL)	1161411	
$T$ (/h)	0.426	0.947
$U$ (/h)	0.0562	0.0452
$C$ (/h)	13.904	
$T_{1/2Ka}$ (h)		0.385
$T_{1/2C}$ (h)	0.0498	
$T_{1/2T}$ (h)	1.626	0.732
$T_{1/2U}$ (h)	12.332	15.33
Lagtime (h)		0
$K_a$ (/h)		1.8
$K_{12}$ (/h)	7.806	0.502
$K_{21}$ (/h)	5.633	0.114
$K_{31}$ (/h)	0.170	
$K_{13}$ (/h)	0.431	
$K_d$ (/h)	0.347	0.376
$AUC$ (dpm /l. h)	55.012	9.945
$V_c$ (l /Kg)	0.158	0.803
$V_d$ (l /Kg)	0.973	6.66
$Cl_r$ (l /Kg /h)	0.055	0.303
$T_{max}$ (h)		0.35
$C_{max}$ (dpm /mL)		350.000
$F$ (%)		99.6

$F = Cl_r.ig. AUC ig / Cl_r.iv. AUC iv = 99.6\%$

### 3.2 $^3H$ -DMDAI在组织中的分布

小鼠 3只, 尾  $iv^3H$ -DMDAI  $136\mu ci /kg$ , 分别于

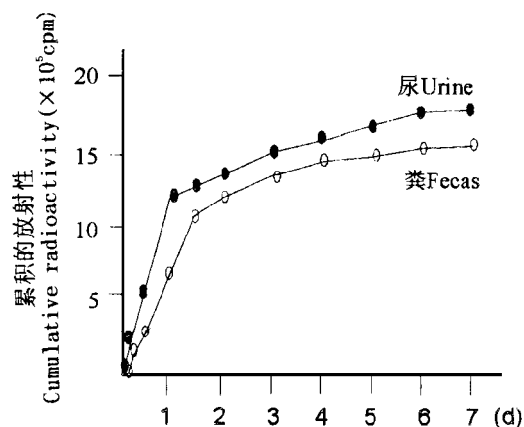


图3 小鼠  $iv^3H$ -二脱水伊地醇二甲磺酸酯后尿、粪放射性的累积排泄量

Fig. 3 Cumulative total radioactivity from urine (●) and feces (○) following a single injection of  $^3H$ -DMDAI in mice

2h 5h 24h取动物血浆、胆汁、心、肝、脾、肺、肾、脑、睾丸、小肠、肌肉等组织或体液, 测定放射性。图3为  $iv^3H$ -DMDAI后不同时间放射性在组织中的分布, 可见 $^3H$ -DMDAI在胆汁、肝中含量最高; 血浆、肺、脾、肾、小肠中含量中等; 肌肉、睾丸、心、脑中含量较低。  $ig^3H$ -DMDAI后不同时间放射性在组织中的分布与  $iv$  相似 (图2 表3)。

### 3.3 $^3H$ -DMDAI在尿和粪中的排泄

小鼠 3只, 尾  $iv 136\mu ci /kg$ , 收集不同时间段的尿和粪, 测定放射性。  $iv$  后 7d, 尿中累积排泄的放射性为剂量的 48.73%, 72h内排出的放射性占累积总排泄的放射性的 82.63%, 主要是 24h内排出的。粪累积排泄放射性为给药剂量的 42.25%, 72h排出的占累积排出放射性的 87.67%, 主要也是 24h内排出的, 结果见图3 表4

## 4 讨论

以上实验结果表明, 小鼠  $iv^3H$ -DMDAI血浆放射性时间曲线符合开放三室模型, 第一分布相血药浓度下降极迅速, 其半衰期 ( $T_{1/2C}$ ) 为 3 min, 第二分布相半衰期 ( $T_{1/2T}$ ) 为 1.63 h, 表明药物在体内分布较快, 消除相血药浓度下降较慢, 半衰期 ( $T_{1/2\beta}$ ) 为 12.33 h, 表观分布容积 ( $V_d$ ) 0.97 L/kg, 表明药物在其他组织分布不多。小鼠  $ig^3H$ -DMDAI后血浆消除相半衰期 ( $T_{1/2\beta}$ ) 为 15.33, 与静脉注射结果相近似。

表3 小鼠给予<sup>3</sup>H-二脱水伊地醇双甲磺酸酯后各组织的放射性分布 (× 10<sup>4</sup>dpm/g± SD)

Table 3 Tissues distribution of radioactivity after iv and ig of <sup>3</sup>H-DMDAI 136<sup>μ</sup>ci/Kg in mice

器官 Organ	静注后的时间 Time After iv (h)			灌胃后的时间 Time After ig (H)		
	2	5	24	2	5	24
血 Plasma*	10.9±1.3	6.2±0.5	2.6±0.4	1.70±0.3	1.4±0.5	0.8±0.2
脾 Spleen	5.4±0.5	4.2±1.1	3.2±0.9	0.9±0.08	0.5±0.1	0.3±0.05
肺 Lung	7.3±0.9	4.7±1.4	2.5±0.1	1.9±1.2	0.7±0.07	0.4±0.03
肾 Kidney	6.0±1.4	3.9±0.8	1.7±0.1	1.6±0.4	0.8±0.4	0.6±0.05
脑 Brain	1.0±0.2	0.8±0.2	0.4±0.07	0.4±0.06	0.3±0.1	0.2±0.02
睾丸 Testis	1.7±0.1	1.7±0.3	1.3±0.1	0.8±0.2	0.4±0.08	0.2±0.03
肌肉 Muscle	2.7±1.0	2.0±0.9	0.6±0.06	0.8±0.2	0.8±0.4	0.5±0.2
胆 Gall Bladder**	126 <sup>△</sup>	17.1±6.3	3.6±1.4	26.8±7.1	8.4±0.5	2.2±0.6
小肠 Small intestine	3.7±1.5	3.5±1.0	2.3±0.4	3.4±1.2	2.8±1.6	0.9±0.3
心 Heart	2.2±0.4	1.2±0.1	0.5±0.02	0.8±0.3	0.6±0.3	0.2±0.02
肝 Liver	20.8±2.5	12.2±2.6	18.0±3.1	4.8±1.6	3.0±1.1	0.9±0.1

表中数值为3只动物的均数 Values in table are mean of 3 mice; \* = × 10<sup>3</sup> dpm /mL, \*\* = × 10<sup>4</sup> dpm /10 mg, △ = 1只鼠的数值 One mouse data.

表4 小鼠静注<sup>3</sup>H-二脱水伊地醇双甲磺酸酯后尿、粪放射性的累积排泄量 (× 10<sup>6</sup>cpm)

Table 4 Cumulative excretion of radioactivity from urine and feces following iv injection of <sup>3</sup>H-DMDAI in mice (× 10<sup>6</sup>cpm)

时间 Time (h)	尿 Urine	粪 Feces
2	0.9	0.6
6	1.8	1.2
12	6.3	3.2
24	12.1	7.3
36	13.0	11.1
48	13.4	12.5
72	15.2	14.0
96	16.5	14.4
120	17.9	15.3
144	18.3	15.8
168	18.4	16.0

1) 表中数值为3只动物的均数 Values of table are mean of 3 mice; 2) 注入的总放射性量为 3.4<sup>μ</sup>ci/每鼠, 约等于 3 774 000 cpm Total radioactivity are 3.4<sup>μ</sup>ci /mouse, Corresponds to 3 774 000 cpm

给小鼠 ig <sup>3</sup>H-DMDAI后, 1 min即能从血浆测得放射性, 30 min后达到高峰 ig后 15 min胆汁内已含有相当多的放射性, 表明<sup>3</sup>H-DMDAI在胃肠道吸收迅速, 这一结果与 Csangli<sup>[2]</sup>的报道一致。

小鼠 iv 和 ig <sup>3</sup>H-DMDAI后在组织中分布基本一致, 以胆汁及肝中含量为高, 血浆、肺、脾、肾、

肠中含量中等, 肌肉、睾丸、心、脑中含量较低。

iv <sup>3</sup>H-DMDAI后 7 d, 自小鼠尿、粪排出的总放射性分别为剂量的 48.73%和 42.45%, 表明肾脏是药物消除的主要途径, 但胆汁排泄也很重要, 因粪中放射性来源于胆汁, 在分布中也可见胆汁内药物含量很高。7 d内由尿粪排泄的总放射性占剂量的 91.21%, 表明药物在小鼠体内消除完全, 不易蓄积。

### 参考文献

- 1 Harvath T et al. . uber Die Synthese neuer Zuckerderivate mit potentieller Cytostatischer Wirksamkeit Teil XIV, 2, 3, 4, 5-Dianhydro-L, 6-di-O- (methyl-sulfonyl) -D-und-L- iditol aus L. 2. 5, 6-Tetra-O- (methyl-sulfonyl) Mannitol. Carbohydr Res, 1971, 16 253- 259.
- 2 Csanyi E et al. . 1, 6-di-o-Methansulphonyl-2, 3, 4, 5-dianhydro-L-iditol, a new potential antitumouragent. Arzneimittel-Forsch, 1973, 23 961- 967.
- 3 韦焕英等. 左旋-二脱水伊地双甲磺酸酯抗肿瘤作用及毒性. 癌症, 1991, 10 (3): 193- 196.
- 4 南京大学数学系计算数学专业编. 最优化方法, 北京: 科学出版社, 1978. 165- 171.
- 5 Yamaka K et al. . Application of Akaike's information Criterion (AIC) in the evaluation of linear pharmacokinetic equations. J pharmacokin Biopharm, 1978, 6 165.
- 6 Gibaldi M et al. . Pharmacokinetics. 2nd ed. New York Marcel Dekker, 1982. 145- 198.

(责任编辑: 蒋汉明)