

· 实验研究 ·

 ^3H —丙硫咪唑在大鼠、小鼠体内分布的研究

浙江卫生实验院 寄生虫病研究所 金葆荣 范济堂
同位素应用室 丁占初 俞淑清 王守仁

提 要 本文研究了 ^3H —丙硫咪唑在大鼠血液和小鼠组织中的分布, 结果表明: 丙硫咪唑与一般苯骈咪唑类药有显著不同, 易自胃肠道吸收, 且能通过血脑屏障。大鼠血液中放射性在给药后15分钟即能测出, 6小时左右达峰值, 24小时则绝大部分已排出。小鼠组织中分布浓度以肝、胃、肾为最高, 大脑、小脑等也有一定数量的分布。放射性排泄主要通过大、小便, 尤以泌尿系为主。

丙硫咪唑为苯骈咪唑类衍生物, 应用于肠道驱虫, 对蛔虫、钩虫等效果良好^[1-3]。国内已有杭州药厂投产, 并经临床试用于脑型囊虫病, 计算机断层摄影(CT)检查证实疗效显著^[4]。

本文报告 ^3H —丙硫咪唑在健康大鼠、小鼠体内的吸收、分布和排泄。

材料和方法

一、丙硫咪唑: 杭州药厂合成。

二、 ^3H —丙硫咪唑: 由中国科学院上海原子核研究所标记, 比放射性为1.02Ci/mM, 放射化学纯度在95%以上。

三、药物配制: 使用前以少量二甲亚砜溶解标记物, 并加入适量非标记丙硫咪唑, 再加入1%羧甲基纤维素钠适量(羧甲基纤维素钠液: 二甲亚砜为10~20:1v/v), 制成混悬剂。使相应于20 μCi 的混悬剂含5mg丙硫咪唑, 供小鼠灌胃用; 相应于80 μCi 的混悬剂中含15mg药物, 供大鼠用。

四、动物和剂量: 测血液放射性采用280~300g体重的雄性大鼠, 一次灌胃量为80 μCi /200g; 测组织分布及排泄用21~23g

体重的雌小鼠, 一次灌胃给药20 μCi /20g, 动物给药前禁食12小时。

五、生物样品制备:

1. 大鼠血液: 定时自尾端采血, 肝素抗凝, 取全血, 每一样品取双份, 均为0.1ml。

2. 小鼠组织: 眼球摘除放血, 肝素抗凝, 分离血浆和红细胞, 后者以生理盐水洗涤后再次离心, 然后分别取血浆、红细胞各50 μl ; 小鼠颈椎脱位处死后, 立即取大脑、小脑、心、肺、肝、脾、胃、大肠、小肠、肌肉、脂肪等各50mg左右。

3. 小鼠胆汁、尿及粪: 自胆囊收集胆汁计量后稀释溶于0.1ml蒸馏水中; 定时收集尿、粪, 小便稀释到一定量后取0.1ml; 大便经干燥后, 称重, 粉碎, 混匀, 取50mg左右。

六、放射性测定: 采用均相法测定。全血、新鲜组织、血浆、血球、胆汁、尿、粪等分别置具塞试管内, 各加入70%过氯酸0.1ml及29%过氧化氢0.2ml, 80℃水浴60min, 冷至室温后取消化液全量加入到甲苯闪烁液中(闪烁液组成: PPO 4g、POPOP 67mg、乙二醇乙醚545ml、甲苯1000ml), 以

国产 FJ2101 型液体闪烁仪计数，以内标准法进行淬灭校正。

实验结果

一、血液放射性：大鼠 6 只，分别以 80 uCi/200g 灌胃，于给药后 15'、30'、1、2、4、6、8、10、12、16、24h 自尾部取血，测定 (* × 10³dpm/0.1ml)

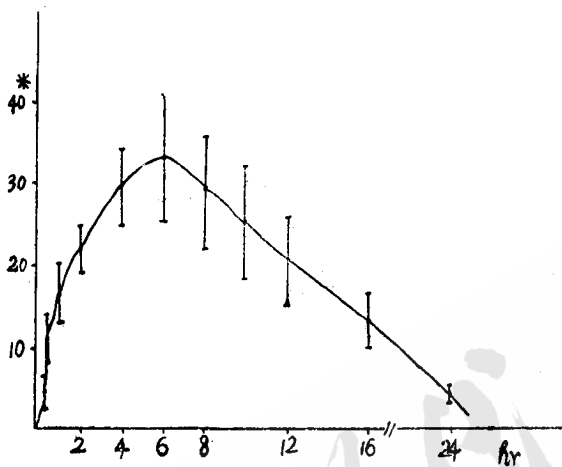


图 1 大鼠口服 ³H-丙硫咪唑后，血液放射性——时间曲线 ($\bar{x} \pm SD$; n = 6)

表 1 小鼠口服 ³H-丙硫苯咪丙 20uci/20g 后放射性在组织的分布* (dpm/50mg湿组织)

组 织	给药后 时 间	半 小 时	1 小 时	4 小 时	8 小 时	24 小 时
大 脑		7329	6620	5683	4506	1974
小 脑		8113	6924	6936	3759	2050
心		18278	18468	18227	6670	3645
肝		43177	39721	31481	25658	7696
脾		17949	16443	15670	10987	4126
肺		24443	19240	17265	12088	4291
肾		36063	35126	41658	19189	4670
胃		154692	39417	33822	25240	4253
小 肠		25962	19481	14101	10405	1113
大 肠		14000	11949	16772	8670	3001
肌 肉		16012	15911	12430	9898	3139
脂 肪		13101	14911	9493	4987	1658
胆 汁**		12805	13374	55508	108612	21637
血 浆		10860	10037	22936	10784	3544
血 球		1822	2126	3569	1759	354

* 4 只小鼠平均数。 ** 胆汁为 10ul 血浆血球各 50ul。

放射性，结果表明：灌胃后 15min 即可测到放射性 ($4.5 \pm 2.5 \times 10^3$ dpm)，6h 达峰值 ($33.2 \pm 8.6 \times 10^3$ dpm)，16h 降到高峰值的 1/2 以下，24h 则绝大部分已消除(图 1)。

二、小鼠的组织分布：给小鼠灌服 ³H-丙硫咪唑 20uCi/20g 后 0.5、1、4、8、24h 将动物(每一时间组小鼠 4 只)颈椎脱位处死，分别测定各组织的放射性，结果如表 1。

由表 1 可见，口服后 0.5h，除胃外，以肝、肾放射性最高；1h 仍以肝、胃、肾为最高，大脑、小脑、肌肉、脂肪均有相当数量的放射性。4h 的组织分布与 1h 相似，但相应的组织放射性稍低，至 8h 已显著下降，24h 大部分已消除。

胆汁中的放射性以 8h 为最高。³H 在血液中主要分布在血浆，红细胞中的 ³H 含量约为血浆的 1/5~1/10。

三、排泄：小鼠一次给药后，2h 在尿中排泄量为摄入量的 3.36%，粪中为 2.19%，8h 自尿、粪中排出已达摄入量的半数左右，24h 累计尿、粪中排泄分别为 62.15% 和 20.6%，因此，小鼠一次口服 ³H-丙硫咪

唑 20 μ Ci/20g 后, 24 h 内合计自上述二种途径排出的 ^3H 量为摄入量的 82.75%(表 2)。

表 2 ^3H -丙硫咪唑灌胃后放射性
自小鼠尿、粪中的排泄

给药途径	剂 量	给药后 时 间 (小时)	累积排出量(剂量%)	
			尿	粪
灌 胃 (5 只小鼠)	20 μ Ci/20g	2	3.36	2.19
		4	22.08	9.61
		8	42.04	12.87
		24	62.15	20.60

讨论和小结

本实验以 ^3H 标记物证实, 丙硫咪唑与一般的苯并咪唑类药在肠道不易吸收这一点有明显差异, 既能在肠道吸收、进入血循, 且能通过血脑屏障, 故该药除作肠道驱虫药外, 对脑型囊虫病也有显著疗效, 为过去感到棘手的脑囊虫病提供了一个有效的治疗药, 很可能对于其他某些肠道外寄生虫病, 也会有治疗价值。从小鼠各脏器组织的标记物浓度来看, 以肝、肾、胃为最高, 其次为肠、肌肉、心脏等。在脑组织内的含量尽管远低于肝、肾、胃脏器的含量, 但已有显著的抗囊

虫作用, 这表明丙硫咪唑的生理活性较强, 如能从剂型等方面改进, 使更多丙硫咪唑选择性地进入脑组织, 提高局部浓度, 则将能降低用药剂量, 减轻毒副反应, 这方面的工作值得进一步探索。健康大鼠一次灌胃给药, 血液中 15 分钟已可测出放射性, 6 小时达峰值, 24 小时血中 ^3H 虽绝大部分已消除, 但尚未降到本底水平, 故若较长期连续服用, 对蓄积作用的可能性仍应重视。本研究仅测定 ^3H 放射性, 对于丙硫咪唑在体内主要以药物原型抑代谢型存在, 则未能确定, 尚需进一步探索。小鼠灌胃后 24 小时累计自尿粪中排出的放射量分别占摄入量的 62.15% 和 20.6%, 表明放射性可通过尿粪排泄, 其中肾脏是消除的主要途径, 提示需较长疗程服药时(如治疗脑囊虫病), 对伴有肾功能不全病例, 需酌情减量。

参 考 资 料

- [1] Pene P et al: Am J Trop Med Hyg 31(2): 263, 1982
- [2] E1-Masry N A et al: Trans R Soc Trop Med Hyg 77(2):160, 1983
- [3] Ramalingam S et al: Am J Trop Med Hyg 32(5):984, 1983
- [4] 大连医学院附属医院: “抗寄生虫药丙硫咪唑鉴定会”资料, 杭州, 1984.5.