

## 研究简报

### [<sup>14</sup>C]氨三胍(AT-1902)在小鼠体内的动态观察

王庆端 华海婴 李启韬\* 张覃沐\* 章 辛\*\* 任云峰\*\*

(河南省医学科学研究所药理室, 郑州 450052;

\*\*中国科学院上海药物研究所, 上海200031)

氨三胍(AT-1902)由中国科学院上海药物研究所合成室合成。经我室实验证明,对多种动物移植性肿瘤有很强的抗肿瘤作用<sup>(1)</sup>。本文采用整体放射自显影术<sup>(2,3)</sup>,研究 [<sup>14</sup>C] AT-1902 在动物体内的分布情况,进一步阐明分布与疗效及毒性之间的关系,为临床合理用药提供依据。

### 材料及方法

动物 用河南省动物中心繁殖的昆明种小鼠,♂,体重为  $30 \pm 5$  g,实验前每只小鼠接种 S<sub>37</sub> 瘤细胞  $5 \times 10^8$  个,于接种后第 7 天进行实验。切片机:用瑞典产的 LKB-2250 PWV,大型整体半自动冷冻切片进行连续切片。

[<sup>14</sup>C] AT-1902 由上海药物研究所同位素室提供,放射性强度为  $8.1 \times 10^4$  Bq/mg,纯化纯度为 95% 以上;本品易溶于水,实验时用生理盐水配成  $37 \times 10^3$  Bq/ml,供小鼠 im 注射  $3.7 \times 10^5$  Bq/kg。将给药后的小鼠置不密闭的代谢笼内(仅能收集大小便),使自由饮水和进食。

给动物 im 注射 [<sup>14</sup>C] AT-1902 后,分别于 30 min, 1, 3, 6 及 24 h 将动物用乙醚麻醉处死,用 3% 羧甲基纤维素钠包埋,并立即浸入干冰-丙酮的冷冻液内(-75°C)进行快速冷冻。然后,将冷冻的小鼠固定在切片台上,在-20°C 恒温的条件下进行连续切片厚度为 20~40 μm,再将切片真空冷冻干燥,干后与 Kodak AAX-线胶片直接接触包扎好,置暗盒内,在-14°C 条件下进行曝光 6~8 周,显影,定影,晾干即可。

### 结果

给动物一次 im [<sup>14</sup>C] AT-1902 后,在 30 min 及 1 h,放射性在肾组织中分布最高,其次为肝、肺、肿瘤及皮肤等组织,而在骨骼内分布较少(见图 1A, B); im 后 3 及 6 h,在肾、肝、肺、肿瘤及皮肤等组织中放射性强度逐渐减弱,而在胃肠道及膀胱中放射性为高(见图 1C, D); im 后 24 h,除了骨骼胃肠道及膀胱内有少量放射性分布外,其他组织中的放射性大都基本排净(见图 1E)。大脑组织中未见放射性分布。

### 讨论

我们用液体闪烁计数法对 [<sup>14</sup>C] AT-1902 在小鼠体内的吸收,分布及排泄已进行了研究<sup>(4)</sup>。发现给本品 1h 后在肾、肝、肺及肿瘤等组织放射性为高,分别依次为  $2185 \pm 131$ ,  $1596 \pm 125$ ,  $1386 \pm 201$  及  $1187 \pm 169$  dpm/10 mg (湿重)组织,而大脑组织中放射性分布为最

本文于1988年9月19日收到。

\*河南省肿瘤研究所

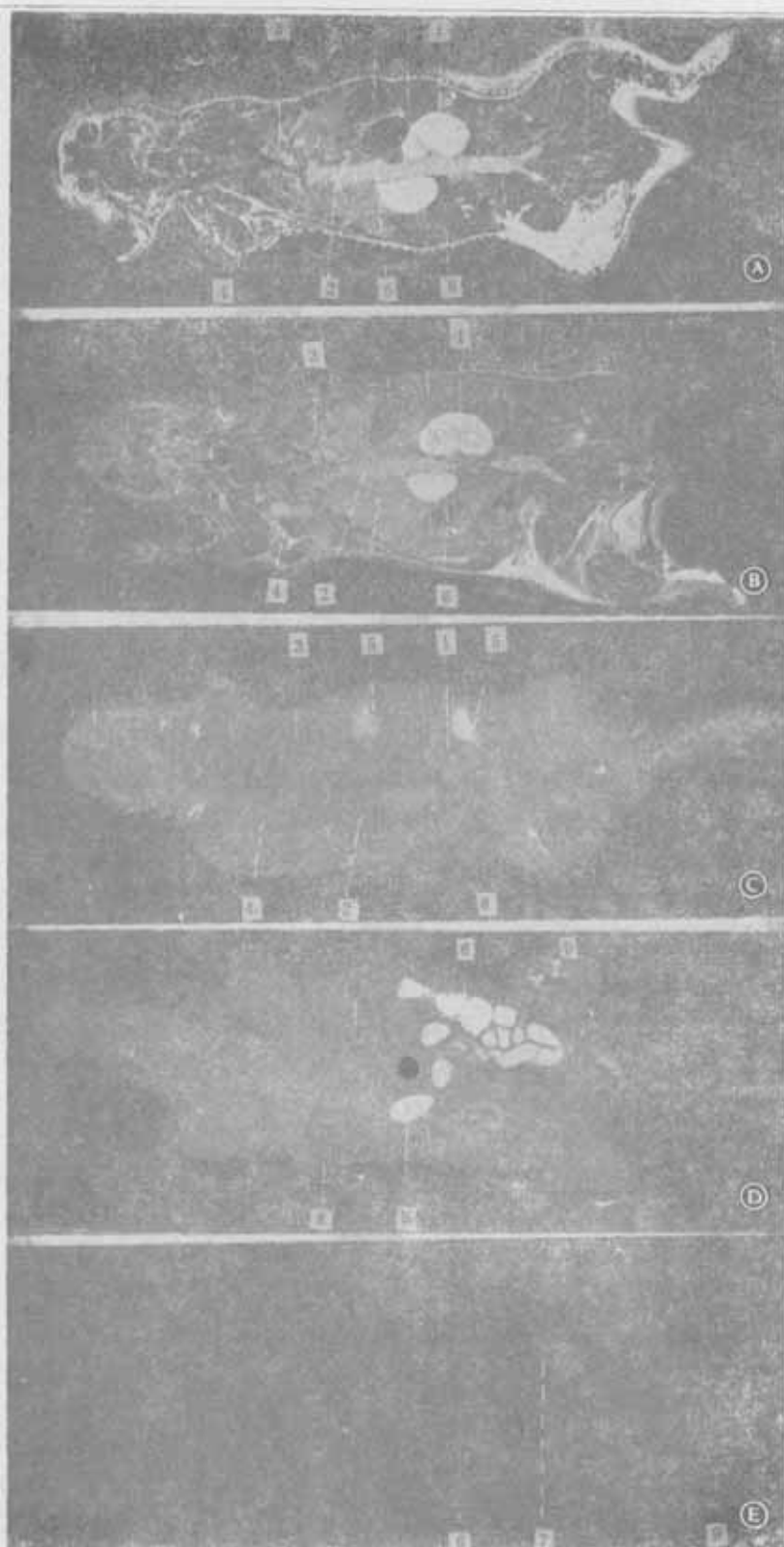


Fig 1. Autoradiographs of 20~40  $\mu\text{m}$ -thick sections from mice given *im* ( $^{14}\text{C}$ )JAT-1902. A. 30 min; B. 1 h; C. 3 h; D. 6 h; E. 24 h. 1. Kidney; 2. Liver; 3. Lung; 4. Tumor; 5. Stomach; 6. Intestine; 7. Urinary bladder; 8. Skin; 9. bone.

少,  $515 \pm 133$  dpm/10 mg 组织; 4 h 后各组织中的放射性很快下降。本文研究结果表明, [ $^{14}\text{C}$ ] AT-1902 在各组织中的分布情况与液闪法测得结果基本一致。

用液闪法测定发现 [ $^{14}\text{C}$ ] AT-1902 在 24 h 内自尿排泄为给药总量的  $51.5 \pm 10.5\%$ , 粪便排泄为  $12.9 \pm 4.3\%$ , 24 h 总排泄为  $64.4 \pm 11.3\%$ 。而本实验结果表明, 将 [ $^{14}\text{C}$ ] AT-1902 给小鼠 im 后, 在肾组织中有很高的放射性蓄积, 这可能与本品通过肾脏排泄有关; 同时还提示, 本品或其代谢产物在肾组织中蓄积性较高是否会产生蓄积性毒性及有无临床意义, 还有待于今后进一步研讨。

本文研究方法较简便、易行而可靠; 有很多用同位素标记的药物都可用此法较客观的了解在体内的分布情况。有助于评价某药物在体内的吸收及分布。但不足之处为不能较准确的测定药物在各组织中的分布量; 并且需特定的仪器及设备条件。

**关键词** [ $^{14}\text{C}$ ] 氮三胍; 放射自显影术

### 参 考 文 献

1. 任云峰, 等. 抗癌新药-氮三胍 (AT-1902) 的研究. 科学通报 1981;17:1078.
2. Liang YY, et al. Autoradiographic study on tissue localization of [ $^{14}\text{C}$ ] cucurbitine in mice. *Acta Pharmacol Sin* 1982;3:267.
3. Liang YY, et al. Distribution of [nitrile- $^{14}\text{C}$ ] rorifone in mice by whole body autoradiography. *Ibid* 1987;8:147.
4. 王庆端, 等. [ $^{14}\text{C}$ ] 氮三胍 (AT-1902) 在小鼠体内的吸收、分布及排泄. 河南医科大学学报 1989 待发表.

## OBSERVATION ON THE DISTRIBUTION OF [ $^{14}\text{C}$ ] AT-1902 IN MICE

QD Wang, HY Hua, QT Li, TM Zhang, X Zhang\* and YF Ren\*

(Department of Pharmacology, Henan Institute of Medical Sciences, Zhengzhou 450052;

\*Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031)

**ABSTRACT** Distribution of [ $^{14}\text{C}$ ] AT-1902 in mice was studied by means of whole body autoradiography. After [ $^{14}\text{C}$ ] AT-1902 was injected im to mice, radioactivity was rapidly taken up by various organs. The highest radioactivity was found in kidneys, then the liver, lung, tumor and skin etc. Lowest radioactivity was found in brain. It is suggested that [ $^{14}\text{C}$ ] AT-1902 may be excreted through the gastrointestinal tract and kidneys.

**Key words** [ $^{14}\text{C}$ ] AT-1902; Autoradiography