

3,4-甲撑二氧去氧麻黄碱在生物体内的 立体选择性代谢¹

曾 苏 姚彤炜 李 新 王似菊 朱卡琳 (浙江医科大学药学院, 杭州 310031)

摘要 采用立体选择性分析方法测定了3,4-甲撑二氧去氧麻黄碱在大鼠和小鼠体内0~96 h的排泄量。结果表明药物及其代谢物对映体呈现立体选择性的代谢。药物的S-(+)-对映体在N-脱甲基代谢途径中占优势(S/R=1.61), R-(-)-对映体则在O-脱羟基代谢途径中占主导地位(R/S=1.28)。毒性大的S-(+)-对映体代谢较慢; 该药物的立体选择性代谢具有种属差异。

关键词 立体选择性 代谢 对映体

3,4-甲撑二氧去氧麻黄碱(I)是环取代的安非他明类药物, 具有兴奋和致幻作用。3,4-甲撑二氧安非他明(II)是七十年代开始滥用的药物。研究表明^[1](I)在生物体内经去甲基代谢生伐(III), 继而代谢为4-羟基-3-甲氧基去氧麻黄碱(IV)和4-羟基-3-甲氧基安非他明(V)。由于该药物的化学结构中具有一个手性碳原子, 所以存在S-(+)-和R-(-)-两种光学异构体。S-(+)-I可减少5-HT和5-HIAA而导致持久的神经毒性, R-(-)-I的作用则要弱得多^[2]。S-(+)-II具有类似安非他明样作用, 而R-(-)-II都是致幻剂^[3]。与(I)不同, (II)的两种对映体都能引起持久的5-HT神经毒性^[3]。为了探讨(I)及其代谢物的对映体在生物体内立体选择性代谢与其毒性反应的机理, 本文对给药大鼠和小鼠尿中各化合物对映体的排泄进行了研究。

实 验

材料和试药

药物(I)及其代谢物对照品、β-D-葡萄糖醛酸苷酶购自Sigma公司, 其它试剂均为分析纯。

给药方法和样品收集

六只雄性SD大鼠(200~250 g)和五只雄性小白鼠(25~30 g), 按每公斤体重10 mg皮下注射给

予药物(I)。大鼠每鼠一笼, 小鼠共处一笼, 给予正常饲料和饮水, 分别收集24 h、48 h、72 h和96 h尿样, 测量体积, 装于聚乙烯塑料瓶中, 贮存于-20℃备用。

分析条件与方法

菲尼根玛特4500气质联用仪, 分析柱: DB-1301、长15米, 内径0.25 μm石英毛细管柱。电离模式: 负离子化学电离, 化学电离气体: 甲烷, 离子源温度100℃, 进样温度275℃, 接口温度275℃, 载气: 氦。分析柱升温程序: 100℃(4 min) $\xrightarrow{10^\circ\text{C}/\text{min}}$ 300℃。定量模式: 选择性离子监测, 测定质荷比分别为: 化合物(I)466, 化合物(II)472, 化合物(III)584, 化合物(IV)570。

精密量取尿样滤液1.0 ml, 必要时稀释, 经β-D-葡萄糖醛酸苷酶水解结合型的药物及其代谢物, 再按文献[4]的方法, 同时测定四种化合物的对映体, 采用标准曲线法计算含量。

结果与讨论

各时间段尿样中药物(I)及其三种主要代谢物对映体的排泄量和排泄率列于表1。

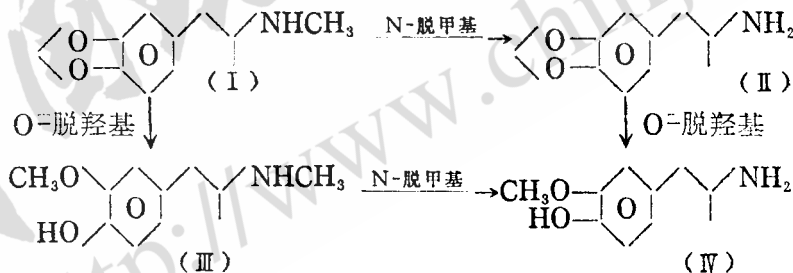
生物体内的大分子如受体、酶等都具有立体构型和光学活性, 与外消旋体药物的不同对映体的亲和力不同, 从而引起对映体之间产生不同的药理与

¹国家和浙江省自然科学基金资助项目

表 1 大鼠和小鼠尿中药物及其代谢物对映体的排泄量(μg)和排泄率(%)

时间(h)	S-I	R-I	S/R	S-II	R-II	S/R	S-III	R-III	S/R	S-IV	R-IV	S/R
大白鼠(n=6)												
0-24	222.9	305.1	0.73	146.4	90.65	1.61	162.2	207.3	0.78	35.72	11.04	2.94
SD	97.9	129		74.9	61.1		91.7	124		17.8	6.09	
排泄率	8.486	11.66		5.512	3.327		6.081	7.743		1.359	0.4454	
24-48	0.275	0.333	0.83	0.172	0.153	1.12	7.74	8.02	0.97	2.42	0.956	2.53
SD	0.074	0.065		0.042	0.035		2.73	3.05		1.15	0.456	
排泄率	0.0112	0.0136		0.0069	0.0059		0.3185	0.3286		0.0942	0.0375	
48-72	0.207	0.246	0.84	0.089	0.086	1.04	1.612	1.429	1.13	0.282	0.156	1.91
SD	0.081	0.090		0.019	0.027		1.72	0.083		0.189	0.066	
排泄率	0.0084	0.0100		0.0034	0.0033		0.0646	0.0572		0.0103	0.0058	
72-96	0.0964	0.0998	0.97	0.0419	0.0356	1.18	0.964	0.987	0.98	0.207	0.129	1.60
SD	0.035	0.021					0.672	0.804		0.180	0.092	
排泄率	0.0038	0.0039		0.0018	0.0015		0.0356	0.03600		0.0068	0.0044	
小白鼠(n=5)												
0-24	266.4	274.9	0.97	99.75	76.36	1.31	93.2	152.5	0.61	27.5	16.9	1.63
排泄率	16.65	17.18		6.23	4.77		5.82	9.53		1.72	1.06	
24-48	7.63	8.14	0.94	3.71	3.25	1.14	15.64	17.29	0.90	5.51	4.06	1.36
排泄率	0.477	0.509		0.232	0.203		1.08	2.06		0.345	0.254	
48-72	2.96	2.78	1.07	1.66	1.23	1.35	2.06	3.12	0.66	1.33	1.10	1.21
排泄率	0.185	0.174		0.103	0.077		0.129	0.195		0.083	0.069	
72-96	1.47	1.11	1.32	0.31	0.29	1.09	0.85	1.55	0.55	0.52	0.40	1.29
排泄率	0.092	0.069		0.019	0.018		0.053	0.097		0.032	0.025	

毒理作用以及不同的药动学行为。表 1 结果说明, 药物(I)在大鼠和小鼠体内主要代谢途径可能是



在24 h内, 药物(I)的S-(+)-对映体在N-脱甲基代谢途径中占主导地位(S-(+)-I/R(-)-I = 1.61), R(-)-对映体则在O-脱羟基代谢途径中占优势(R(-)-I/S-(+)-I = 1.28); 神经毒性大的S-(+)-I对映体较毒性小的R(-)-I对映体代谢慢, 排泄量较少(S/R = 0.73), 易在体内蓄积, 引起毒性。药物(I)的立体选择性代谢具有一定的种属差异; 与大鼠比较, 小鼠代谢较快, 排泄较多; 0-96 h的总排泄百分率, 大鼠S-对映体22.0%, R-对映体23.7%; 而小鼠S-对映体为33.2%, R-对映体为36.3%。

参 考 文 献

- 1 Lim H K, Zeng S, Chei D M, et al. Comparative investigation of disposition of 3,4-(methylenedioxy) methamphetamine in rat and mouse. *J Pharm Biomed Anal*, 1992; 10(9), 657
- 2 Asghar K and De Souza E (eds). *NIDA Research Monograph*, Vol 94, Rockville, Maryland, 1989, 1-13
- 3 Mckenna D J and Peroutka S J. neurochemistry and neurotoxicity of 3,4-(methy-

lenedioxy) methamphetamine. J Neurochem, 1990; 53(1): 14

4 曾苏. 对映体选择性测定尿中N-甲基-1-(3,4-

亚甲二氧苯基)-2-丙胺及其代谢物. 现代应用药
学, 1995; 11(5): 3

收稿日期: 1995—12—26

Study on Stereoselective Metabolism of 3,4-(methylenedioxy) methamphetamine
in Rats and Mice

Zeng su, Yao Tong-wei, Li Xin

(School of Pharmacy, Zhejiang Medical University, Hangzhou 310031)

Abstract The excretion during 0—96 hrs of enantiomers of 3,4-(methylenedioxy) methamphetamine (I) and their metabolites were determined in rats and mice using stereoselective analytical method. The experimental results showed that (I) and their metabolites presented stereoselective metabolism. The metabolic path of N-demethylation predominates for S-(+)-I enantiomer (S-II/R-II=1.61 for 0-24 hrs) and o-dealkylation for R-(-)-I enantiomer (S-III/R-III=0.78 for 0—24 hrs) in rats. The metabolic rate of toxic S-(+)-I enantiomer was slower than R-(-)-I enantiomer (S-I/R-I=0.73 for 0—24 hrs). There were some special differences between rats and mice.

Key words Stereoselectivity metabolism, enantiomer

(on page 32)