

· 论著 ·

¹²⁵I-眼镜蛇神经毒素透鼻黏膜吸收及冰片的促进作用研究

刘志贤¹, 李范珠², 陈建明³, 方剑文² (1. 沈阳市骨科医院药剂科, 辽宁 沈阳 110044; 2. 浙江中医学院药理学系, 浙江 杭州 310053; 3. 第二军医大学药学院, 上海 200433)

摘要 目的: 考察¹²⁵I-(α -cobratoxin, Nt)透鼻黏膜吸收的情况及冰片的促进作用。方法: 以大鼠、家兔、狗和羊为研究对象, 以放射性活性(每分钟计数, count per minute, cpm)为指标, 采用离体渗透鼻黏膜实验、在体渗透鼻黏膜重循环实验等方法, 研究¹²⁵I-Nt对不同动物透鼻黏膜吸收的情况及冰片的促进作用。结果: 研究发现, Nt很难透过鼻黏膜吸收, 但在冰片作用下吸收显著增加。结论: 冰片对Nt透鼻黏膜吸收有显著促进作用。

关键词 眼镜蛇神经毒素; 透黏膜吸收; 冰片

中图分类号: R965

文献标识码: A

文章编号: 1006-0111(2004)04-0200-03

Study on permeation profile of ¹²⁵I- α -cobratoxin across nasal mucosa and the enhancement of borneol

LIU Zhi-xian¹, LI Fan-zhu², CHEN Jian-ming³, FANG Jian-wen² (1. Department of Pharmacy, Shenyang Bone Hospital, Shenyang 110044, China; 2. Department of Pharmacy, Zhejiang College of TCM, Hangzhou 310053, China; 3. School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

ABSTRACT Objective: To determine the permeation profile of ¹²⁵I- α -cobratoxin across different animals' nasal mucosa and the enhancement of borneol. **Methods:** The rabbits, dogs and goats was selected as model animals, radioactivity (count per minute, cpm) as index, and a method called permeation of nasal mucosa in vitro was adopted, together with repeated cycle technique in situ to compare the permeation profile of Nt across different animals' nasal mucosa in vitro in order to confirm the permeation of these animals and the effect of borneol. **Results:** Nt could penetrate the nasal mucosa of different animals and be absorbed, but the amount was low. However, the absorption could be enhanced under the help of borneol. **Conclusion:** Borneol could enhance the absorption of Nt across the nasal mucosa.

KEY WORDS α -cobratoxin; transmucosal-absorption; borneol

肽类药物在胃肠道易受肠肽酶的影响, 稳定性降低, 且由于首过效应, 口服一般无效。眼镜蛇神经毒素(α -cobratoxin, Nt)是从眼镜蛇中分离出的一种多肽药物, 系短链神经毒素的典型代表, 是一种非麻醉性神经抑制剂, 具有镇痛作用, 连续小剂量给药可明显提高大、小鼠的痛阈, 不出现耐受, 无成瘾性, 与吗啡合用具有镇痛协同作用, 在吗啡耐受的情况下应用仍具有镇痛效果, 明显有别于阿片类药物^[1]。临床上, 主要是以注射剂的形式用于镇痛和戒毒。为了探索注射以外的给药途径, 鼻腔给药可能最有希望。本研究对神经毒素的鼻黏膜透过性及冰片对其促进作用进行了探讨, 为开发神经毒素的鼻黏膜给药制剂, 满足临床用药提供依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 药品与试剂 ¹²⁵I-Nt 标记物(标记率 80%, 苏州大学医学院); 冰片(广州化工厂生产); 所用试剂均为 AR 级。

1.1.2 仪器 井型探头和定标器(北京原子能研究所); DL501 型超级恒温器(哈尔滨先行仪表厂)。

1.1.3 动物 Wistar 大鼠, 220±20g; 兔子, 2.5±0.2kg; 狗, 15±2kg; 羊, 15±2kg。(以上动物均由浙江中医学院实验动物中心提供)

1.2 方法

1.2.1 不同动物离体鼻黏膜透过性实验方法 处死动物, 剔除鼻上部覆盖的皮毛, 打开鼻腔, 沿软骨用剥离子小心剥离所选用部位的黏膜, 用冷 Ringer 液轻轻清洗所取的黏膜, 将黏膜固定在自制的两个透析池之间, 黏膜的浆膜面向吸收池, 黏膜面向药池, 在两池中放入等体积 8mL Ringer 液, 同时, 两侧

作者简介: 刘志贤(1965-), 女, 硕士, 副主任药师。

E-mail: lifanzhu@zjctcm.net

各放一小型搅拌子,以 100r/min 速度搅拌,通以 O₂,调节气流量,实验装置如图 1 所示。剥离刚刚处死的兔、狗、羊的离体鼻黏膜,在恒温水浴中平衡 2h 后,药池和吸收池分别换以预热至 37℃ 的 1.5mg/mL¹²⁵I-Nt 的 Ringer 液和 Ringer 液,体积均为 8mL,开始计时,在各规定的时间点,从吸收池中取一定量样品,同时补充等体积的 Ringer 液,测定药池中的液闪烁次数(cpm)。

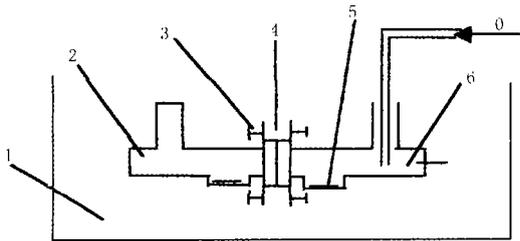


图 1 离体黏膜渗透性实验装置示意图

1-恒温水浴;2-接收池;3-固定螺钉;
4-鼻黏膜;5-磁力搅拌子;6-供给池

1.2.2 不同动物在体鼻黏膜透过性实验方法^[2]

分别取大鼠、兔,腹腔戊巴比妥钠麻醉,然后固定。在颈部作一切口,气管内插入聚乙烯套管,另一根管子通过食道插至鼻腔后部,将鼻颚的通道封闭,以防止药液从鼻腔流入嘴里,用一根聚乙烯套管与插入大鼠鼻腔后部的管子相连接,管子的另一端与药液接触以使药物循环,将装有药物的空白管置于恒温水浴中,用蠕动泵使药液通过鼻腔循环。

1.2.3 ¹²⁵I-Nt 溶液的配制 配制浓度为 0.3%¹²⁵I-Nt 溶液。

1.2.4 ¹²⁵I-Nt-冰片溶液的配制 将冰片加入 1.2.3 溶液中,配制含冰片为 0.15%的¹²⁵I-Nt 溶液,即得。

1.2.5 数据处理方法 求出各组大鼠、家兔、狗和羊的平均 cpm,用 $\bar{x} \pm s$ 表示,绘出 cpm 随时间变化的曲线。

2 结果

2.1 兔、狗、羊离体鼻黏膜透过性

2.1.1 兔离体鼻黏膜透过性 结果表明:在冰片促渗下,Nt 透过鼻黏膜吸收较好。见表 1,图 2。

2.1.2 狗离体鼻黏膜透过性 结果表明:在冰片促渗下,Nt 透过鼻黏膜吸收较好。见表 2,图 3。

2.1.3 羊离体鼻黏膜透过性 结果表明:在冰片促渗下,Nt 透过鼻黏膜吸收较好。见表 3,图 4。

2.2 在体鼻黏膜透过性

2.2.1 大鼠在体鼻黏膜透过性 结果表明:在冰片促渗下,Nt 透过鼻黏膜吸收较好。见表 4,图 5。

2.2.2 家兔在体鼻黏膜透过性 结果表明:在冰片促渗下,Nt 透过鼻黏膜吸收较好。见表 5,图 6。

3 讨论

3.1 鼻腔给药是传统的给药方式,一般以治疗局部疾病为主。近年来发现鼻腔给药可作为药物全身

表 1 兔离体鼻黏膜透过性($\bar{x} \pm s, n=5$)

	时间(min)									
	0	5	10	20	30	60	90	120	160	200
cpm1(Nt)	560±10	620±11	580±9	590±13	690±11	610±10	818±11	950±13	980±11	985±12
cpm2(Nt+B0)	510±13	1021±12	1132±13	1245±12	1390±11	1450±12	1685±12	1850±12	2010±11	2110±17

表 2 狗离体鼻黏膜透过性($\bar{x} \pm s, n=3$)

	时间(min)									
	0	5	10	20	30	60	90	120	160	200
cpm1(Nt)	620±11	640±12	728±11	780±12	800±12	760±13	841±12	870±12	850±12	838±12
cpm2(Nt+B0)	648±13	693±16	986±12	1080±12	1132±14	1168±12	1287±12	1294±13	1395±11	1490±11

表 3 羊离体鼻黏膜透过性($\bar{x} \pm s, n=3$)

	时间(min)									
	0	5	10	20	30	60	90	120	160	200
cpm1(Nt)	630±13	660±13	672±12	690±12	798±13	818±12	850±12	890±11	940±12	950±11
cpm2(Nt+B0)	630±14	670±15	883±12	980±14	1087±14	1220±13	1568±12	1740±12	2062±14	2230±12

表 4 大鼠在体鼻黏膜透过性($\bar{x} \pm s, n=10$)

	时间(min)						
	0	10	30	50	70	90	120
cpm1(Nt)	171 090±13	171 010±11	168 500±11	169 009±12	154 250±13	154 500±12	151 500±12
cpm2(Nt+B0)	171 090±13	134 910±14	85 518±11	62 468±12	61 171±12	60 108±14	60 320±12

表 5 家兔在体鼻黏膜透过性($\bar{x} \pm s, n=5$)

	时间(min)							
	0	10	30	50	70	90	120	
cpm1(Nt)	36 091±11	36 100±12	38 125±12	37 850±13	39 450±13	39 800±13	39 850±14	
cpm2(Nt+BO)	36 091±12	20 070±12	17 850±13	16 785±13	15 280±13	13 080±12	11 998±12	

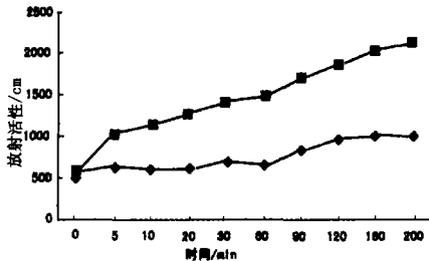


图 2 兔离体鼻黏膜透过性

—◆—:cpm1;—■—:cpm2

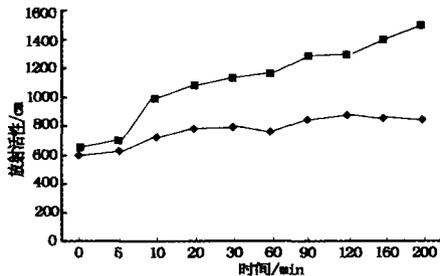


图 3 狗离体鼻黏膜透过性

—◆—:cpm1;—■—:cpm2

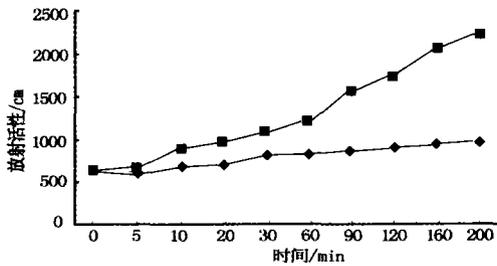


图 4 羊离体鼻黏膜透过性

—◆—:cpm1;—■—:cpm2

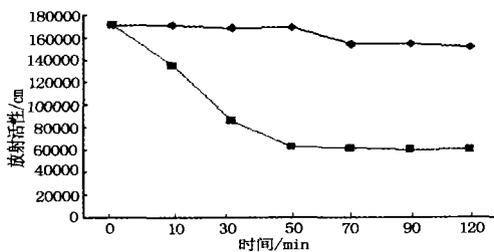


图 5 大鼠在体鼻黏膜透过性

—◆—:cpm1;—■—:cpm2

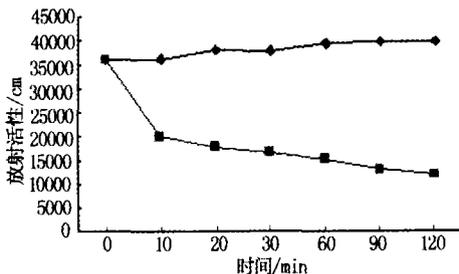


图 6 家兔在体鼻黏膜透过性

—◆—:cpm1;—■—:cpm2

治疗的途径,这主要与鼻黏膜的生理特点密切相关,鼻黏膜下血管丰富,药物可直接通过鼻黏膜吸收进入人体循环,避免了肝脏首过作用,生物利用度明显提高;鼻腔给药与注射相比,前者具有奏效快、吸收完全、易于给药和局部耐药良好的优点^[3]。

3.2 眼镜蛇神经毒素不同动物离体鼻黏膜渗透性大小次序依次为:兔>狗>羊;在体鼻黏膜渗透性大小次序依次为:兔>大鼠。其渗透系数不同,可能与各动物的黏膜组织学结构有关。因此,在选择动物模型时,应考虑种属之间的差异。鼻黏膜渗透实验主要用兔黏膜,这主要是因为兔黏膜取材方便,更主要的是兔鼻黏膜和人鼻黏膜组织学结构极相似^[3]。人和兔鼻黏膜都有一单层柱状上皮,上面被纤毛覆盖,上皮下是杯状和基底细胞。

3.3 药理学实验证明冰片是一种小分子、脂溶性萜类物质,口服 5min 能穿透血脑屏障^[5]。有人报道冰片促进氟尿嘧啶,水杨酸的透皮吸收^[6]。冰片对庆大霉素透血脑屏障的研究表明,大鼠灌服冰片制剂后能明显提高庆大霉素在脑内的浓度,提示冰片具有改善血脑屏障的通透性的功能。本实验也证明了冰片的促渗透作用。研究表明,冰片的加入,使鼻黏膜的通透性增加,从而使药物进入血液的屏障减小。因此,冰片的促渗透作用可能是由于冰片具有改善膜通透性的结果。

参考文献:

[1] Jones WB, Lauerson NH. Hydatidiformmole with coaxis-tent-fetus[J]. Am J Obstet Gynecol, 1975,122(26):7.
 [2] Hirai S, Yashiki T, Matsuzawa T, et al. Absorption of drugs from the nasal mucosa of rat[J]. Int J Pharm,1981,7:317.
 [3] 杨世霆,李 华,金 方. 鼻腔给药的研究进展[J]. 中国医药工业杂志,2001,32(6):280
 [4] Corbo DC, Liu JC. Characterization of the barrier properties of mucosal membranes[J]. J Pharm Sci,1990,79(23):202.
 [5] 上海中医学院基础部. ³H 冰片在体内的吸收、分布和排泄——中药冰片芳香开窍机理的初步探讨[J]. 中成药研究,1981,(5):8.
 [6] 朱健平,王宗锐,吴宋夏. 龙脑促进药物经皮渗透作用的研究[J]. 中国药理学杂志,1999,34(2):104.

收稿日期:2004-05-10