

血液动力学各项指标的变化明显、稳定,表明复制的心衰动物模型确实可信。

实验结果表明,在猫急性心力衰竭和心源性休克的模型上,ACⅡ可使反映心脏泵血功能的重要指标 LVSP、 dp/dt_{max} 明显增高, LVEDP 明显降低,对 HR 无明显影响,但可使 MAP 明显升高,并呈良好的量-效和时-效反应关系。提示 ACⅡ通过增强心衰猫的心肌收缩力和心脏泵血功能,使心输出量增加,心室容积降低,具有明显改善心功能作

用,从而为阐明其抗心衰作用机制进一步提供了药效学实验依据。ACⅡ对正常动物的心脏功能和实验性心衰所致心功能不全,均具有明显的改善作用,从而为临床治疗各种类型心功能不全探寻了一种有效的中药复方。

参 考 文 献

1 王素英,等. 中国中医急症,1996,5(4):156
2 宋益民,等. 中国药理学报,1996,17(1):72
3 Alousi A A, *et al.* Cardiovasc Res,1985,19:483

(1999-01-29 收稿)

中药丁香促进 5-氟脲嘧啶透皮吸收的作用研究

上海中医药大学药剂教研室(200032) 沈 琦* 蔡贞贞 徐莲英

摘 要 研究丁香挥发油、丁香油酚、丁香醇提取物对 5-氟脲嘧啶(5-Fu)的经皮透过作用,发现均可使 5-Fu 的透过量增加,前两者的作用较氮酮略强。结果提示,中药丁香有望作为促透剂在某些药物的透皮给药制剂中得到应用。

关键词 丁香油 丁香油酚 丁香醇提取物 5-Fu 促透剂

药物透皮吸收的主要障碍来自皮肤的角质层,人们已尝试多种方法来克服这种障碍,其中,透皮吸收促进剂的研究和使用效果明显,已得到广泛应用。近来,中药透皮促进剂由于具有效果好、副作用小^[1]等特点,从中药中寻找透皮吸收促进剂正日益引起人们的重视。

丁香为桃金娘科植物丁香树 *Eugenia caryophyllata* Thunb. 的干燥花蕾。其中的有效成分丁香油酚作为透皮促进剂曾有过报道^[2]。我们考察丁香挥发油、丁香油酚、丁香醇提取物等对模型药物 5-氟脲嘧啶(5-Fu)的促渗作用,并以氮酮(azone)为参照,获得了良好的效果。

1 材料和仪器

1.1 动物:裸鼠,雄性,10 周龄,由中国科学

院上海实验动物中心提供。
1.2 药品和试剂:5-Fu,江苏南通制药总厂;氮酮为福建寿宁美菲思生物化学品厂产品;中药丁香购于上海徐汇中药饮片厂;丁香挥发油,自提;丁香油酚,购自上海试剂四厂。
1.3 仪器:Valia-Chien 双室扩散池(中国科学院上海有机化学研究所);超级恒温器,上海市实验仪器厂;78-1A 磁力搅拌器,上海南汇电讯器材厂;高效液相色谱仪,HP1100 型。

2 方法^[3]

2.1 标准曲线的制定:准确称取 5-Fu 20.5 mg,置 50 mL 容量瓶中,加蒸馏水至刻度。然后从中取 0.5、1、2、3、5、7 mL 置 10 mL 容量瓶中,加蒸馏水至刻度,摇匀。色谱条件如下:色谱柱:ODS-C₁₈,150 mm×4.6 mm;流动

* Address: Shen Qi, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine and materia medica, Shanghai
沈琦 男,本科、硕士均毕业于沈阳药科大学,1999 年 7 月毕业于上海中医药大学,获中药学博士学位。主要研究方向为药物分析及中药制剂,发表文章数篇。

相:重蒸水;流速:1.0 mL/min;波长为 254 mm;回归方程为 $Y = -0.6587 + 0.04136X$, $r = 0.9999$ 。

2.2 离体皮肤的制备:取裸鼠断颈处死,取腹部皮肤,去掉皮下脂肪,用生理盐水洗净,浸泡,置冰箱中冷藏。

2.3 透皮试验:将处理好的皮肤置于 V-C 水平扩散池结合处,使角质层面向供给池,用弹簧夹固定,在供给池中加入供试药液,接收池中加入生理盐水,恒速电磁搅拌,扩散池夹层水浴温度保持在 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ 。在预订的时间从接收池取样 200 μL ,并随即补充等量的生理盐水,用 HPLC 测定样品浓度,结果见图 1。

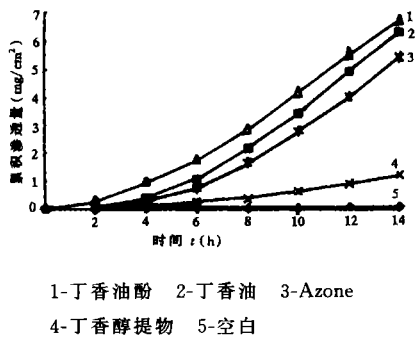


图 1 丁香促进 5-Fu 渗透吸收图

2.4 结果的处理:以累积渗透量 Q 对时间 t 作图,其中直线部分的斜率即为稳态渗透速率(J_{ss}),药物的渗透系数从下式计算^[4]:

$K_p = J_{ss}/C$, C 为供给池的药物浓度

增渗倍数(enhancement ratio, ER)可从下式得到^[5]:

$ER = K_p/K_{p0}$, K_p 为加促渗剂后药物的渗透系数, K_{p0} 为药物固有的渗透系数。

3 结果

图 1 为氮酮、丁香油、丁香油酚、丁香醇提取物在不同时间对 5-Fu 的累积透过量, 将

图 1 中曲线的直线部分进行回归,结果见表 1。

表 1 促渗剂对 5-Fu 稳态渗透速率,渗透系数及增渗倍数的影响($n=5$)

促进剂	浓度 (%)	J_{ss} ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$)	K_p ($\times 10^3 \text{ cm}/\text{h}$)	ER
对照组	0	5.91 ± 0.51	0.54 ± 0.05	—
氮酮	1	581.76 ± 64.30	$52.88 \pm 4.81^{**}$	97.92
丁香油	2	656.29 ± 139.37	$59.66 \pm 12.67^*$	110.48
丁香油酚	2	640.58 ± 33.20	$58.24 \pm 3.02^{**}$	107.85
丁香醇提取物	10	110.62 ± 31.76	$10.05 \pm 2.89^*$	18.61

与对照组比: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

4 讨论

不含促进剂的对照组及氮酮、丁香油、丁香油酚、丁香醇提取物对 5-Fu 累积透皮量的作用表明:累积透皮量 Q 与时间 t 呈线性关系,其关系符合零级动力学过程,该直线的斜率即为稳态渗透速率 J_{ss} ,从结果中可看出丁香对 5-Fu 有显著的促进作用,丁香挥发油的增渗倍数是不含促进剂的 110 倍,丁香油酚为 107 倍,丁香醇提取物为 18 倍,氮酮为 97 倍,所以,前两者的增渗倍数比氮酮的略高,从图中也可看出丁香挥发油、丁香油酚组的药物透过量比氮酮组的高。

本实验考察了 1%~3% 的丁香油、丁香油酚等的促透效果,以浓度 2% 为佳,故实验结果选择了 2% 浓度。

丁香挥发油主要含有丁香油酚等萜类化合物,许多萜类化合物^[5~7]具有一定的促透作用,且此类化合物毒性小,有望成为一类新型的透皮促进剂。

参考文献

1 郝葆华,等. 陕西中医学院学报,1994,17(1):29
2 Leonard TW, et al. US Patent,4888362
3 耿室琴,等. 中国药理学报,1988,9(4):374
4 Shen Gao, et al. Int J Pharm,1997,154:67
5 Williams A C, et al. Pharm Res,1991,8(1):17
6 Yamahara J, et al. Chem Pharm Bull,1989,37(3):855
7 Yamane M A, et al. J Pharm Pharmacol,1995,47:978
(1998-12-01 收稿)

敬告读者

本刊编辑部尚存部分过刊精装合订本,包括:1991~1994 年(50 元/年);1995~1997 年(102 元/年);1998 年(120 元);1996 年增刊(50 元);1997 年增刊(45 元);1998 年增刊(55 元)。欢迎来函来电订购。