

TNF- α 和 IFN- γ 的生成,发挥免疫促进活性,与以往研究一致^[9]。猪苓多糖与 IEL 共同培养时,仅在 2 mg/mL 时可以得到 TNF- α 和 IFN- γ 水平升高的结果,而在 1、0.5 mg/mL 时,TNF- α 和 IFN- γ 水平无明显变化,人參多糖则对 IEL 分泌 TNF- α 和 IFN- γ 的水平无明显影响,这可能与多糖的相对质量浓度过低,不足以活化该部位的 Th1 细胞,抑或与 Th2 细胞活化有关。研究表明^[10]低剂量的抗原可以导致 T 细胞介导的主动抑制,当抗原进入黏膜后,被抗原呈递细胞摄取,经过复杂的加工,呈递,诱导 Th2 细胞分泌抑制性细胞因子 IL-4、IL-5 和 TGF- β 等,在这些细胞因子的作用下,引导免疫应答的主动抑制,导致 TNF- α 和 IFN- γ 的分泌减少。猪苓多糖和人參多糖与 LPL 共同培养时,淋巴细胞分泌 TNF- α 和 IFN- γ 的能力均受到不同程度的抑制。这种抑制的原因可能是:(1) Th2 细胞活化,分泌 IL-4、IL-10、TGF- β 等抑制因子,使得机体对外来抗原的特异性的免疫应答被抑制;(2) 由于在固有层的淋巴细胞中 CD4⁺ 细胞仅有 8.06%,使得抗原的相对水平升高,从而导致 CD4⁺ 细胞凋亡。

本研究结果说明猪苓多糖和人參多糖对 PBMC 和 PP 淋巴细胞具有活化作用,可以诱导 TNF- α 和 IFN- γ 生成;同时在一一定的质量浓度下,引起肠上皮内和黏膜固有层的淋巴细胞的免疫功能低下,这种低下是否能减少肠道黏膜免疫通常反映的免疫抑制作用,以及这种免疫影响形成的机制有

待于进一步研究。

References:

- [1] Ooi V E, Liu F. Immunomodulation and anti-cancer activity of polysaccharide-protein complexes [J]. *Curr Med Chem*, 2000, 7(7): 715-729.
- [2] Sato A, Iwasaki A. Peyer's Patch dendritic cells as regulators of mucosal adaptive immunity [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2005, 62(12): 1333-1338.
- [3] Zhou J, Xiao C, Zhao L, et al. The effect of triptolide on CD4⁺ and CD8⁺ cells in Peyer's patch of SD rats with collagen induced arthritis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2006, 6(2): 198-203.
- [4] Wyatt C R, Brackett E J, Perryman L E, et al. Identification of gamma delta T lymphocyte subsets that populate calf ileal mucosa after birth [J]. *Vet Immunol Immunopathol*, 1996, 52(1-2): 91-103.
- [5] Tzianabos A O. Polysaccharide immunomodulators as therapeutic agents: structural aspects and biologic function [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2000, 13(4): 523-533.
- [6] Gao X R, Liu P X. Reviews on the structure-activity relationships of polysaccharide [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2004, 35(2): 229-231.
- [7] Kamei H, Hashimoto Y, Koide T, et al. Direct tumor growth suppressive effect of melanoidin extracted from immunomodulator-PSK [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 1997, 12(5): 341-344.
- [8] Pelley R P, Strickland F M. Plants, polysaccharide, and the treatment and prevention of neoplasia [J]. *Crit Rev Oncog*, 2000, 11(3-4): 189-225.
- [9] Ernst P B, Song F. Klimpel G R, et al. Regulation of the mucosal immune response [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 1999, 60(4 suppl): 2-9.
- [10] Xiao B G, Link H. Mucosal tolerance: a two-edged sword to prevent and treat autoimmune diseases [J]. *Clin Immunol Immunopathol*, 1997, 85(2): 119-128.

汉防己甲素大鼠在体肠吸收机制研究

张颖^{1,2}, 蒋学华^{1*}

(1. 四川大学华西药学院, 四川 成都 610041; 2. 四川抗菌素工业研究所, 四川 成都 610051)

摘要:目的 研究汉防己甲素在大鼠在体肠吸收机制。方法 采用大鼠在体肠段灌流实验,利用紫外分光光度法和 HPLC 法分别测定酚红和汉防己甲素的量,分别研究药物质量浓度和吸收部位对汉防己甲素吸收的影响。结果 在 5.4~21.8 $\mu\text{g/mL}$ 药物质量浓度对小肠吸收速率常数 (K_a) 无影响;各肠段的 K_a :回肠>空肠>结肠>十二指肠,分别为 0.168 6、0.126 0、0.125 4、0.110 9 h^{-1} 。结论 汉防己甲素的吸收符合一级动力学特征,吸收机制为被动扩散;汉防己甲素在各肠段均有较好的吸收。

关键词:汉防己甲素;在体肠灌流;吸收速率常数;膜表观渗透系数

中图分类号:R285.61

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2007)02-0224-05

收稿日期:2006-06-01

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30271614; 30572373)

作者简介:张颖,女,硕士研究生,副研究员,从事药物新制剂研究。

* 通讯作者 蒋学华 Tel: (028) 85501370 E-mail: jxh1013@vip.163.com

Mechanism of intestinal absorption of tetrandrine in rats

ZHANG Ying^{1,2}, JIANG Xue-hua¹

(1. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China;

2. Sichuan Industrial Institute of Antibiotics, Chengdu 610051, China)

Abstract: Objective To investigate the mechanisms of intestine absorption of tetrandrine in rat. **Methods** The intestine in rat was cannulated for *in situ* perfusion. UV and HPLC were used to determine the concentration of phenolsulfonphthalein and tetrandrine, respectively. The effect of drug concentration and absorption site on the absorption had been studied. **Results** The concentration of tetrandrine from 5.4 to 21.8 $\mu\text{g/mL}$ had no distinctive effect on the absorption kinetics of small intestine. The absorption rate constants (K_a) were 0.168 6, 0.126 0, 0.125 4, 0.110 9 h^{-1} at ileum>jejunum>colon>duodenum, respectively. **Conclusion** The absorption of tetrandrine is first-order process with passive diffusion mechanism. Tetrandrine is well absorbed at all segments of intestine in rats.

Key words: tetrandrine; *in situ* perfusion; absorption rate constants; apparent permeability coefficient

汉防己甲素又名粉防己碱(tetrandrine),是从防己科植物汉防己 *Aristolochia obliqua* S. M. Hwang 的干燥块根中提取的一种双苄基异喹啉类生物碱,具有消炎、镇痛、降压、抗纤维化、抗肿瘤等药理作用,用于治疗高血压、矽肺、肿瘤等疾病,已取得较好疗效,临床应用前景广泛^[1]。近年来有学者对汉防己甲素在犬体内的分布特征和家兔体内药动学进行研究^[2,3],但有关汉防己甲素的肠吸收机制的研究未见报道。本实验选用大鼠在体肠灌流的方法建立了汉防己甲素大鼠肠吸收模型,采用 HPLC 法测定汉防己甲素的量,并对汉防己甲素吸收机制及在大鼠各肠段的吸收动力学特征进行了初步探讨,以期对汉防己甲素制剂的现代化研究提供生物药剂学依据。

1 仪器、试剂及实验动物

Laballiance Series III 型 HPLC 仪器(Series III 型泵、Model 500 UV/Vis 检测器和 7725i 进样阀);TU-1800 紫外可见分光光度计(北京普析通用仪器有限公司);PHS-3S 型 pH 计(上海精密科学仪器有限公司);HL-2 型恒流蠕动泵(上海青浦沪西仪器厂);BP210S 电子天平(德国 Sartorius);CQ-205 型超声清洗仪(上海超声波仪器厂);恒温水浴锅(上海医疗设备总厂)。汉防己甲素对照品(中国药品生物制品检定所);汉防己甲素原料(西安山川生物技术有限公司,批号 050923,标示质量分数为 98.87%);HPLC 所用溶剂均为色谱纯;其余为分析纯。Wistar 大鼠,雄性(200 $\pm$ 20)g,四川大学动物实验中心提供,实验前未用任何药物。

2 方法

2.1 肠循环液中酚红的测定

2.1.1 酚红标准曲线的制备^[4]:精密移取用 1%

Na_2CO_3 溶液配制的质量浓度分别为 5、10、20、30、40、50、60 $\mu\text{g/mL}$ 的酚红标准溶液各 0.5 mL,置刻度试管中,加 0.2 mol/L NaOH 溶液 5 mL。以 0.2 mol/L NaOH 溶液为空白,在 558 nm 处测定吸光度(A)值,以 A 值对酚红质量浓度 C ($\mu\text{g/mL}$) 进行线性回归。

2.1.2 酚红质量浓度的测定:从大鼠在体肠循环不同时间点的样品中,分别移取 0.5 mL,加入 0.2 mol/L NaOH 溶液 5 mL,混匀,12 000 r/min 离心 5 min,以 0.2 mol/L NaOH 溶液为空白,取上清液在 558 nm 处测定 A 值。将 A 值代入标准曲线,计算酚红质量浓度。

2.2 肠循环液中汉防己甲素测定^[5]

2.2.1 色谱条件:BonChrom C_{18} 色谱柱(250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μm);流动相为乙腈-0.05 mol/L 磷酸盐缓冲液(pH 2.0)(45:55,每 100 mL 中加入 0.10 g SDS);体积流量:1.0 mL/min;柱温:30 $^{\circ}\text{C}$;测定波长:240 nm。

2.2.2 对照品贮备液的配制:①对照品贮备液 A 的配制:取汉防己甲素对照品约 10 mg,精密称定,流动相溶解并稀释至 100 mL,冰箱放置备用。②对照品贮备液 B 的配制:取汉防己甲素供试品适量,精密称定,乙醇溶解并稀释至 50 mL,冰箱放置备用。

2.2.3 空白循环溶液的配制:分取酚红 20 mg、氯化钠 7.8 g、氯化钾 0.35 g、氯化钙 0.37 g、碳酸氢钠 1.37 g、磷酸二氢钠 0.32 g、氯化镁 0.02 g 和葡萄糖 1.4 g,置 1 000 mL 量瓶中,蒸馏水溶解并稀释至刻度,摇匀,循环前用 1 mol/L 盐酸溶液调 pH 为 6.0,即得。

2.2.4 方法的可行性考察:分别取空白循环液、汉防己甲素对照品溶液及供试液,进样,在上述色谱条

件下测定,由图 1 可见汉防己甲素对照品溶液的 $t_R=6.7$ min,供试液的主峰保留时间与汉防己甲素对照品溶液一致。空白循环液在此色谱条件下无干扰。

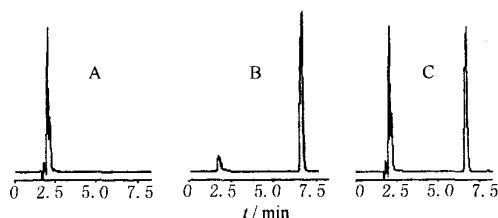


图 1 空白循环液 (A)、汉防己甲素对照品溶液 (B) 和供试液 (C) 的 HPLC 色谱图

Fig. 1 HPLC Chromatograms of blank circulation solution (A), tetrandrine (B), and sample (C)

2.2.5 系统适应性试验:以汉防己甲素的色谱峰计算,理论塔板数大于 4 000,对称因子为 1.056。

2.2.6 汉防己甲素标准曲线的制备:取汉防己甲素对照品贮备液 A 0.05、0.1、0.2、0.4、0.6、0.8、1.0 mL 置 10 mL 量瓶中,用流动相稀释至刻度,进样 20 μ L,在上述色谱条件下分离测定,记录色谱图与汉防己甲素峰面积,以质量浓度 C (μ g/mL) 为横坐标,汉防己甲素峰面积 Y 为纵坐标进行线性回归。

2.2.7 回收率试验:取低、中、高 3 种质量浓度的对照品贮备液 B 各 1 mL,置 100 mL 量瓶中,用空白循环液稀释至刻度,分别得质量浓度为 5.354、10.708、21.416 μ g/mL 的溶液,取 0.5 mL 加 1 mL 流动相稀释,进样 20 μ L,在上述色谱条件下分离测定,记录色谱图与汉防己甲素峰面积,以标准曲线计算质量浓度,以测定质量浓度与加入质量浓度之比计算回收率。

2.2.8 精密度试验:取 2.2.7 项下 3 个质量浓度的待测溶液。以 1 d 内测定同一样品 5 次的结果计算日内精密度,以连续 5 d 测定同一样品的结果计算日间精密度。

2.2.9 肠循环液中汉防己甲素的测定:在不同时间点取大鼠在体肠循环液样品 0.5 mL,加入 1.0 mL 2.2.1 项下流动相,混匀,12 000 r/min 离心 5 min,取上清液 20 μ L,在 2.2.1 项色谱条件下测定,记录色谱图与汉防己甲素峰面积,代入标准曲线计算汉防己甲素的质量浓度。

2.3 大鼠在体肠吸收实验^[4,6]

2.3.1 供试液的配制:取汉防己甲素原料不同量,用乙醇配制成供试品储备液,分别取不同质量浓度的供试品储备液 1 mL,用 pH 6.0 的含酚红的空白

循环液稀释至 100 mL,得低、中、高 3 个质量浓度的汉防己甲素供试液。

2.3.2 汉防己甲素在肠循环液中的稳定性考察:取高、中、低 3 个质量浓度的汉防己甲素供试液,置 37 $^{\circ}$ C 水浴中孵育,分别于 0、0.5、1.0、1.5、2.0、2.5 h 取样,按 2.2.9 项下操作测定汉防己甲素在循环液中的质量浓度变化。

2.3.3 肠吸收实验方法:将实验前禁食 12 h (自由饮水),体重 (200 $\pm$ 20) g 的 Wistar 大鼠,ip 戊巴比妥钠 40 mg/kg,麻醉后固定。沿腹中线剪开腹腔 (约 2.5 cm),对需要考察的部位,于两端插管后结扎。用注射器将预热至 37 $^{\circ}$ C 的生理盐水缓缓注入肠管,洗去肠管内容物至净,再用空气排净残留液体,然后装好循环装置。取预热至 37 $^{\circ}$ C 供试液,以 5 mL/min 流速循环 15 min 后,将流速调节为 2.5 mL/min,立即自灌注液锥形瓶中取两份 (每份 0.5 mL),分别测定零时间药物质量浓度和酚红质量浓度,另向锥形瓶中补加 1 mL 恒温的空白循环液,其后在不同时间取样并补加空白循环液,循环时间 2.0 h。根据酚红质量浓度计算出供试液的体积,根据每一时间段药物质量浓度和供试液体积的变化计算出肠循环液中的剩余药量 (X)。

2.3.4 药物质量浓度对肠吸收的影响:取汉防己甲素质量浓度为 5.36、10.77、21.82 μ g/mL 的供试液,分别进行整肠段灌流实验,考察药物质量浓度对吸收的影响。整肠段考察自十二指肠上端起至回肠下端止。

2.3.5 大鼠肠道各区段吸收情况的考察:用 10.73 μ g/mL 的供试液分别在十二指肠、空肠、回肠、结肠 4 个肠段回流,考察大鼠各肠段的吸收情况。实验观察的各肠道区段皆取 10 cm,各肠道区段的划分如下:十二指肠段幽门开始,空肠段离幽门 15 cm 处开始,回肠段自盲肠上行 20 cm 开始,结肠段从盲肠后端开始。

2.3.6 吸收系数的计算^[4,7]:以小肠循环液内剩余药量的对数 ($\ln X$) 对取样时间 (t) 作图,得到一条直线 (方程为 $\ln X = \ln X_0 - K_a t$, X_0 为零时间肠循环液中药量),从直线斜率可求吸收速率常数 (K_a)。计算吸收半衰期 ($t_{1/2}$, $t_{1/2} = 0.693/K_a$);单位时间吸收百分率 (P), $P = (C_0 \times V_0 - C_t \times V_t) / (C_0 \times V_0 - t) \times 100\%$ (C_0 :循环液药物初始质量浓度; V_0 :循环液初始体积; C_t : t 时刻循环液药物质量浓度; V_t : t 时刻循环液体积; t :循环液循环时间);膜表观渗透系数 (P_{app}), $P_{app} = K_a / 3600 A$ (A 肠吸收面积)。

2.3.7 肠段面积的测量:肠回流实验结束后,从肠两端插管处剪下肠段,冲洗后剖开,摊于坐标纸上,沿肠段边缘剪下坐标纸,冲洗烘干后称质量(W_1),剪取 10 格(10 cm^2)坐标纸称质量(W_2),计算肠段面积 $A\text{ (cm}^2\text{)}$, [$A=(W_1/W_2)\times 10$]。

3 结果

3.1 酚红测定方法的考察结果:酚红的标准曲线为 $A=0.0167C+0.0032$ ($n=7$), $r=0.9999$ 。线性范围 $5\sim 60\text{ }\mu\text{g/mL}$ 。酚红低、中、高 ($5, 20, 60\text{ }\mu\text{g/mL}$) 3 个质量浓度在 pH 6.0 的肠循环液中的回收率分别为 100.44%、99.70%、99.97%;日内精密密度 RSD($n=5$)分别为 0.64%、0.30%、0.26%;日间精密密度 RSD($n=5$)分别为 0.76%、0.56%、0.49%,符合测定要求。

3.2 汉防己甲素测定方法的考察结果:汉防己甲素测定的标准曲线方程为: $Y=35072C-64.473$ ($n=7$), $r=0.9999$ 。线性范围 $0.5078\sim 10.156\text{ }\mu\text{g/mL}$ 。质量浓度分别为 5.354、10.708、21.416 $\mu\text{g/mL}$ 汉防己甲素按 2.2.7 项条件下测定的平均回收率 ($n=3$) 分别为 98.48%、100.76%、100.46%,RSD 分别为 0.39%、0.19%、1.16%;按 2.2.8 项方法测得的日内精密密度 RSD ($n=5$) 分别为 0.63%、0.42%、0.80%,日间精密密度 RSD ($n=5$) 分别为 1.73%、0.78%、1.34%。汉防己甲素质量浓度测定方法回收率和精密密度均符合要求。

3.3 汉防己甲素在空白肠循环液中稳定性:以测定各时间点质量浓度与 0 h 时质量浓度的比值作为剩余百分比,结果见表 1。各质量浓度的汉防己甲素于空白循环液在中在 2.5 h 内基本稳定。

表 1 汉防己甲素在空白肠循环液中的稳定性

Table 1 Stability of tetrandrine in circulation solution of intestine

质量浓度/ ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	剩余百分比/%					RSD/ %
	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	
5.354	99.96	99.34	99.32	98.21	98.02	0.86
10.708	99.53	98.97	98.71	98.42	98.07	0.72
21.416	99.63	99.48	99.12	98.50	97.82	0.81

3.4 药物质量浓度对肠吸收的影响:考察了肠循环液中含有不同药物质量浓度时,汉防己甲素在小肠的 K_a 、 $t_{1/2}$ 、 P 、 r ,结果见表 2。

对不同药量时的 K_a 进行方差分析,结果表明, $F<F_{1\sim 0.05}$,即不同药物质量浓度下的 K_a 间差异无显著性。可知在 $5.36\sim 21.82\text{ }\mu\text{g/mL}$ 内,质量浓度对汉防己甲素在小肠的吸收速率没有影响。

3.5 各肠段药物吸收能力比较:大鼠在体肠回流 2

h 后,不同肠段 K_a 、 $t_{1/2}$ 、 P 和 P_{app} ,见表 3。

表 2 不同质量浓度汉防己甲素在大鼠在体小肠的吸收参数 ($\bar{x}\pm s$, $n=5$)

Table 2 Absorption parameters of tetrandrine at various concentrations in small intestine of rat ($\bar{x}\pm s$, $n=5$)

质量浓度/ ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	K_a/h^{-1}	$t_{1/2}/\text{h}$	$P/\%$	r
21.82	0.2288 ± 0.0833	3.2770 ± 0.8742	17.52 ± 4.68	0.9525
10.77	0.2594 ± 0.0299	2.7027 ± 0.3379	20.39 ± 2.64	0.9567
5.36	0.1717 ± 0.0200	4.0825 ± 0.5097	13.95 ± 2.36	0.9449

表 3 汉防己甲素在大鼠不同肠段吸收参数 ($\bar{x}\pm s$, $n=5$)

Table 3 Absorption parameters of tetrandrine at various intestine segments in rat ($\bar{x}\pm s$, $n=5$)

肠 段	K_a/h^{-1}	$t_{1/2}/\text{h}$	$P/\%$	$P_{app}\times 10^{-6}/$ ($\text{cm}^{-2}\cdot\text{s}^{-1}$)
十二指肠	0.1109 ± 0.0077	6.2717 ± 0.4305	9.21 ± 0.72	4.4833 ± 0.3120
空肠	0.1260 ± 0.0060	5.5087 ± 0.2743	11.68 ± 1.46	4.5864 ± 0.2186
回肠	0.1686 ± 0.0082	4.1180 ± 0.2092	15.72 ± 0.82	4.4988 ± 0.2195
结肠	0.1254 ± 0.0150	5.5921 ± 0.6926	11.50 ± 1.99	4.9791 ± 0.5941

对不同肠段 K_a 进行方差分析,结果表明,各肠段之间的差异有统计学意义。回肠段与其他肠段比较 K_a 显著大且有统计学意义 ($P<0.01$),空肠和结肠 K_a 差异无显著性,十二指肠和空肠 K_a 差异无显著性,而十二指肠和结肠比较, K_a 差异有显著性 ($P<0.05$)。

对不同肠段 P 进行方差分析,结果表明,各肠段间的差异有统计学意义 ($P<0.01$), P 依次为十二指肠<空肠=结肠<回肠。

对不同肠段 P_{app} 进行方差分析,结果表明, $F<F_{1\sim 0.05}$,表明各肠段的 P_{app} 之间没有显著差异,即汉防己甲素在各肠段的透膜能力相同。

4 讨论

4.1 酚红一般不被肠道吸收,所以在肠吸收实验中用于测定肠对水分的吸收,以计算肠循环液中药物浓度的变化。汉防己甲素在酚红的最大吸收峰 558 nm 处无吸收,对酚红的紫外测定无干扰。由于肠循环中汉防己甲素的量较低,选择吸光度较高的 240 nm 作为 HPLC 测定的波长。因直接进样测定循环液汉防己甲素的量精密密度较差 ($RSD>5.0\%$),故用两倍流动相稀释循环液,使汉防己甲素溶于流动相中,呈离子状态进行测定,日内、日间精密密度符合要求。

4.2 汉防己甲素为一种生物碱,不能直接溶于循环液中,故用乙醇配成储备液,再用 pH 6.0 的空白循环液稀释 100 倍。在稳定性预试验中发现,汉防己甲素在 pH>7 的循环液中稳定性较差 ($RSD>$

5.0%),而一般用于在体肠循环的 KR 液的 pH 为 7.4。人体正常生理状况下小肠液的 pH 为 5~7,为保证试验过程中药物的稳定性并尽量贴近人体小肠的环境,笔者采用 pH 值为 6.0 的 KR 液作为灌流液进行试验,汉防己甲素在 pH 值为 6.0 的空白循环液中稳定性较好,可以说明在体肠循环中药物质量浓度的降低是汉防己甲素被肠道吸收的结果。

4.3 药物不同质量浓度对汉防己甲素在大鼠小肠全肠段的吸收无显著影响,且以肠内剩余药量的对数 $\ln X$ 对取样时间 t 作图,所得直线的相关系数均大于 0.9,可以初步确定汉防己甲素在小肠的吸收呈一级动力学过程,吸收机制为被动扩散。药物的 K_a 和平均每小时吸收量回肠段大于十二指肠、空肠和结肠;这是由于回肠的环境 pH 值大于十二指肠和空肠,汉防己甲素在回肠的解离度小于十二指肠和空肠,且回肠的面积最大,故吸收较其他肠段好。本实验中 P_{app} 定义为单位时间单位面积的表观吸收速率,各肠段 P_{app} 差异无显著性,且均大于 1×10^{-6} ,说明汉防己甲素在小肠各段和结肠段均有较好的吸收^[8],适合制备成缓释制剂。

4.4 由于本实验中空白循环液的 pH 略小于肠道环境的 pH,而汉防己甲素为一种生物碱,所以测得的 K_a 偏小,吸收半衰期较人体实际值略大,尽管测定的结果为表观吸收速率常数,但对制剂的开发仍

有一定的指导意义。

4.5 研究中药有效成分口服时的吸收特性,是中药制剂现代化和提高中药口服给药生物利用度的基础,可以减少剂型设计的盲目性,为剂型的开发提供科学依据。本实验证明汉防己甲素在小肠各肠段均有较好的吸收,适合制备成缓释给药系统。

References:

- [1] Wang H, Luo S D, Cai H S. Advances in research on pharmacology of tetrandrine [J]. *Chin Pharm J* (中国药杂志), 2000, 35(12): 800-802.
- [2] Zeng F D, Shaw D H, Ogilvie R I. Kinetic disposition and hemodynamic effects of tetrandrine in anesthetized dogs [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1985, 7(6): 1034-1039.
- [3] Lou J S, Zhang C L. Studies on pharmacokinetic of tetrandrine in rabbit [J]. *Clin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1993, 24(1): 24-26.
- [4] Lu B. *Pharmaceutical Experiment* (药剂学实验) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1994.
- [5] Yu W J, Cai Y B, Jiang L N. Determination of tetrandrine in Jinake by HPLC [J]. *Chin J Mod Appl Pharm* (中国现代应用药杂志), 1999, 16(4): 50-52.
- [6] You B G, Yang M S, Fan S L, et al. Intestinal absorption kinetics of nitrendipine in rats [J]. *Chin Pharm J* (中国药杂志), 2004, 39(3): 214-217.
- [7] Feng L, Jiang X H, Zhou J, et al. Studies on absorption kinetics on sanchinoside R_1 and ginsenoside R_{g1} in rat intestine [J]. *Chin Pharm J* (中国药杂志), 2006, 41(14): 1097-1102.
- [8] Artursson P, Karlsson J. Correlation between oral drug absorption in human and apparent drug permeability coefficients in human intestinal epithelial (CaCo-2) cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1991, 175(3): 880-885.

西兰花中葡萄糖异硫氰酸盐诱导人胃腺癌 SGC-7901 细胞凋亡的初步研究

邹翔¹, 郎朗¹, 武晓丹², 季宇彬¹

(1. 哈尔滨商业大学 生命科学与环境科学研究中心, 黑龙江 哈尔滨 150076; 2. 哈尔滨商业大学 药物研究所 博士后科研工作站, 黑龙江 哈尔滨 150076)

摘要:目的 探讨对西兰花中葡萄糖异硫氰酸盐 (glucosinolates, GS) 诱导人胃腺癌 SGC-7901 细胞凋亡的作用及其可能机制。方法 不同质量浓度 GS 处理人胃腺癌 SGC-7901 细胞,通过 SRB 法、细胞形态学观察、流式细胞仪和激光共聚焦显微镜实验,观察 GS 对 SGC-7901 细胞的抑制率,对细胞凋亡和细胞周期的影响。结果 1、10、100、1 000 $\mu\text{g/mL}$ 的 GS 作用于 SGC-7901 细胞 72 h 后,抑制了 SGC-7901 细胞的增殖,其 IC_{50} 为 187.723 $\mu\text{g/mL}$;300 $\mu\text{g/mL}$ 的 GS 作用 SGC-7901 细胞 24 h 后,细胞出现早期凋亡的形态;300、600、1 200 $\mu\text{g/mL}$ 的 GS 作用于 SGC-7901 细胞 24 h 后,可见细胞凋亡率分别为 (14.54 $\pm$ 6.69)%、(10.11 $\pm$ 6.25)%、(34.12 $\pm$ 13.29)%,并且 G_2 期细胞数目减少至 0,对细胞周期有影响;100、200、300 $\mu\text{g/mL}$ 的 GS 作用于 SGC-7901 细胞 24 h 后,细胞内的 Ca^{2+} 浓度升高,且随着 GS 给药剂量的增加而升高。结论 GS 能够促进人胃腺癌 SGC-7901 细胞凋亡,影响细胞周期,此作用可能是 GS 升高细胞内 Ca^{2+} 的浓度而达到的。

收稿日期:2006-06-25

基金项目:国家自然科学基金项目 (30300284, 30400592); 黑龙江省自然科学基金重点项目 (ZJY03-04); 哈尔滨市科技攻关项目 (2004AA9CN164)

作者简介:邹翔(1978—),男,医学硕士,助理研究员,研究方向为抗肿瘤药物研究。

Tel/Fax: (0451) 84866922/84866001 E-mail: zou8663202@163.com