

· 基础研究 ·

顺铂不同途径给药后家兔舌体及体内药物分布的实验研究

玄云泽¹, 张杰², 郑磊², 张建国^{2△}

(1. 延边大学附属医院口腔科, 吉林延吉 133000; 2. 北京大学口腔医学院口腔颌面外科 100081)

摘要:目的 研究顺铂不同途径给药后家兔舌体、体内各脏器及血中药物分布与维持时间。方法 32 只家兔随机分为耳缘静脉注射顺铂水溶液及缓释型顺铂舌体局部植入 2 组, 先将分别将顺铂 4 mg 静脉注射于 4 只家兔后测定血峰值水平时间, 再将顺铂 4 mg 静脉注射于 4 只家兔后血峰值水平时测定局部组织、器官及血液内药物水平。缓释顺铂 4 mg 局部植入于 24 只家兔舌体中部, 分别在 6 个不同时间点测定测定局部组织、器官及血液内药物水平。结果 兔静脉注射顺铂 4 mg 后 1 h 时血中顺铂水平最高; 静脉注射顺铂 4 mg 后 1 h 时药物水平由高至低的顺序为肾脏、肝脏、肺、颈淋巴结、舌、脾脏、外周血、心脏。将缓释型顺铂 4 mg 植入于兔舌体中部肌肉后, 植入药物部位药物水平最高, 依次分别为颈部淋巴结、植入药物 1 cm 部位、肾脏、肝脏、肺、脾脏、心脏和外周血。结论 家兔舌体组织内植入缓释型顺铂与静脉给药相比, 能够明显提高局部组织及淋巴结内药物水平, 延长药物作用时间。

关键词:缓释; 顺铂; 原子吸收光谱法

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.03.029

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)03-0313-02

Experimental study on drug distribution in the tongue and body of rabbits by different injection of cisplatin

Xuan Yunze¹, Zhang Jie², Zheng Lei², Zhang Jianguo^{2△}

(1. Department of Stomatology, Affiliated Hospital of Yanbian University, Yanji, Jilin 133000, China;

2. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Stomatology, Peking University, Beijing 100081, China)

Abstract: Objective To study the drug distribution and maintenance time in the tongue, each viscera and blood of rabbits by different injection of cisplatin. Methods 32 rabbits were randomly divided into 2 groups, first group was cisplatin injected through vein of the ear rim, second group was sustain-released cisplatin implanted in the tongue. First, 4 rabbits were injected 4 mg of cisplatin through the vein, and tested blood drug concentration peak time. Another 4 rabbits were injected 4 mg of cisplatin through vein, we measured drug concentration of the local tissue, each viscera and blood at 1 hour after injection. Sustain-released cisplatin 4 mg were implanted in the tongue middle of 24 rabbits, then measured drug concentration of local tissue, each viscera and blood at 6 different time point. Results The serum peak time of drug concentration after intravenous injection was 1 hour; drug concentrations from the high to low order were kidneys, liver, lungs, cervical lymph node, tongue, spleen, peripheral blood, and heart respectively. The drug concentration of the tissue, each viscera and blood in the implanted rabbits from the high to low order was in the implanted position, cervical lymph node, 1 cm distance from implanted position, kidney, liver, spleen, lung, heart, and blood respectively. Conclusion Drug concentration in tongue and lymph node were improved obviously by implantation of the sustain-released cisplatin in the tongue compared to intravenous injection, prolonged its maintenance time.

Key words: sustain-released; cisplatin; atomic absorption spectrometry

化疗是恶性肿瘤综合治疗的一个重要组成部分, 全身化疗有局部组织内药物水平低、毒副作用大等缺点, 临床上影响了疗效。间质化疗不仅能提高局部组织内药物水平, 还延长药物在局部组织内维持时间^[1-3]。顺铂(cisplatin, CDDP)是临床上常用的化疗药物, 但是由于顺铂的肾毒性等使其应用受到限制^[4-5]。为了解缓释型顺铂植入体内后局部组织及其他部位中药物分布情况, 进行了动物实验研究, 以期为临床应用提供了依据。

1 材料与方

1.1 实验动物 家兔 32 只, 体质量(1.5±0.2)kg, 雌雄各半, 由安徽医科大学实验动物中心提供。合格证号为皖医实动准 01 号, 经检疫驱虫, 分笼饲养 2 周。

1.2 方法

1.2.1 试剂与仪器 顺铂标准品(中国药品生物制品检验所); 铂标准溶液(批号 040301), 铂水平 1 000 mg/mL⁻¹(国家钢铁材料测试中心); 顺铂(缓释型, 缓释时间为 15 d, 安徽中人科技有限公司); 原子吸收分光光度计(带石墨炉), Z8000 偏振塞曼型(日本日立公司)。

1.2.2 实验方法 将 32 只家兔分为两组, 静脉注射组、局部植入组。静脉注射组实验: 共选 8 只家兔。先选家兔 4 只, 雌雄各半, 于耳缘静脉注射顺铂 4 mg 后 1、2、4、8、12、24、48、72 h 取耳中央动脉血 2 mL, 置肝素的离心管内, 随即 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血浆, 置-20℃冰箱内, 测定药物水平, 确定血药峰值水平时间。再选家兔 4 只, 雌雄各半。顺铂 4 mg 注射于耳缘静脉后血药峰值水平时, 心内注射空气 10 mL 处死, 分别切取 1 g 舌体中部组织、颈部淋巴结、心、肝、脾、肺、肾等组织, 置-20℃冰箱内待测。局部植入组实验: 家兔 24 只随机分为 6 组, 每组 4 只动物, 雌雄各半。以 3% 戊巴比妥钠(30 mg/kg)静脉麻醉, 将顺铂(缓释型)4 mg 植入于兔舌体中部肌肉内。植入后分别于 1、3、5、7、10、15 d 等 6 个时间, 取耳中央动脉血 2 mL 后, 将各组动物处死, 取植入部位及距离植入部位 1 cm 的舌体组织、颈部淋巴结、心、肝、脾、肺、肾等组织, -20℃冰箱内冻存、待测。

1.2.3 药物水平的检测 精密称取适当切碎的被测血浆样 0.5 g 放入具塞试管中, 加入浓硝酸 0.45 mL、30% 的 H₂O₂ 0.9 mL、辛醇

表 1 顺铂(缓释型)4 mg 兔舌内植入后不同时间的药物水平($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/mL}$)

时间	外周血	植药点	植药点 1 cm	颈部淋巴结
1 d	0.16±0.08	15.77±3.17▲	2.80±2.42▲	4.53±1.18▲
3 d	0.21±0.08	14.58±1.06▲	5.41±1.83▲	4.97±3.41▲
5 d	0.10±0.05	15.44±1.64▲	3.04±1.36▲	4.57±2.90▲
7 d	0.07±0.07	15.34±1.72▲	6.44±5.42▲	3.74±1.37▲
10 d	0.04±0.04	14.14±3.22▲	7.39±3.75▲	9.17±0.99▲
15 d	0.10±0.02	16.62±0.32▲	7.16±1.12▲	9.97±3.34▲

续表 1 顺铂(缓释型)4 mg 兔舌内植入后不同时间的药物水平($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/mL}$)

时间	心脏	肝脏	肾脏	脾脏	肺
1 d	0.47±0.15	1.47±0.06	2.79±0.49▲▼	0.71±0.17	0.73±0.09
3 d	0.13±0.02	1.97±1.11	4.31±1.41▲▼	1.21±0.32	0.84±0.19
5 d	0.36±0.16	2.85±0.64	6.11±1.59▲▼	1.19±0.04	0.72±0.33
7 d	0.71±0.14	1.67±0.18	4.81±0.95▲▼	1.51±0.30	0.65±0.07
10 d	1.22±1.23	2.13±0.86	3.36±0.86▲▼	1.12±0.12	0.45±0.31
15 d	1.55±0.06	2.78±1.53	5.03±1.14▲▼	2.45±0.93	1.52±0.33

▲: $P < 0.05$, 与外周血中水平比较; ▼: $P < 0.05$ 与植药点水平比较。

2 滴。混匀, 密塞后置 90~95 °C 水浴中, 消解约 2~4 h, 至消解液澄清, 再以 0.22 μm 水膜快速过滤。收集过滤液至 5 mL 锥形离心试管中, 以 0.5 mL 水冲洗消解管并过滤合并入收集管中。将过滤液试管插砂浴中, 置通风橱中设定成内部温度约 120 °C, 溶液挥发干净后转移各试管至 100 °C 恒温箱, 保温至干。向挥发残渣内加入 200 μL 的 1% 的稀盐酸溶液, 立即以封口膜密封, 涡旋 5 min。再放置约 30 min 后待测。用石墨炉原子吸收光谱法分别测定血与组织药物水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS11.5 进行数据处理, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 各组间采用多因素方差分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 静脉给药后不同时间点血中顺铂水平血药峰值水平时药物水平分布 顺铂 4 mg 静脉注射于 4 只家兔耳缘静脉, 1、2、4、8、12、24、48、72 h 时测定血中药物水平, 分别为 (0.87±0.11)、(0.48±0.00)、(0.42±0.00)、(0.33±0.00)、(0.34±0.00)、(0.31±0.01)、(0.23±0.00)、(0.16±0.01) $\mu\text{g/mL}$ 。其中, 1 h 其取样时间点中最高水平, 因此确定血药峰值水平时相为 1 h。

2.2 静脉给药后血药峰值水平时药物水平分布 顺铂 4 mg 静脉注射于 4 只家兔耳缘静脉, 血药峰值水平时外周血、舌、颈淋巴结、心脏、肝脏、肾脏、脾脏和肺中药物水平分别为 (0.87±0.11)、(1.03±0.14)、(1.19±0.05)、(0.75±0.17)、(2.14±0.08)、(5.31±1.21)、(0.95±0.15)、(1.35±0.06) $\mu\text{g/mL}$ 。外周血、舌、颈淋巴结与肾脏之间比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 外周血、舌、颈淋巴结之间比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.3 顺铂(缓释型)植入舌体后 4 mg 兔舌内植入后不同时间的药物水平 植药点、植药点 1 cm、颈部淋巴结、肾脏中药物水平与外周血中水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 肾脏中药物水平与植药点中水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

3 讨 论

顺铂的抗癌疗效与药物水平和药物对肿瘤细胞作用时间有关。顺铂及其降解产物主要由肾脏排除, 在肾脏中药物水平很高, 对肾的毒性也大。为了了解或减少顺铂的肾毒性, 各国学者进行了大量研究^[5]。本研究结果表明, 肾脏中药物水平最

高, 而局部组织(舌体)及颈淋巴结中药物水平与肾脏中水平相比很低, 与 Cai 等^[6]报道一致。本实验中外周血、舌体、颈淋巴结内水平显著低于肾脏中药物水平, 而外周血、舌体、颈淋巴结内水平之间差异无统计学意义。分析实验结果, 静脉途径应用顺铂对靶器官-舌体的作用较弱。

抗癌药物的疗效取决于药物在肿瘤组织内有效药物水平与维持时间乘积(AUC)^[7], 所以提高 AUC 是抗癌药物研究的重点。研究证明, 只有保持组织内较高水平, 以及延长药物的作用时间, 才能达到良好的疗效^[8]。卢金利等^[9]检测静脉化疗后血浆和肿瘤组织中铂含量, 发现顺铂在肿瘤组织中代谢较快, 下降幅度大于血浆。Landrito 等^[10]瘤体内分别注射碘化油为载体的顺铂与顺铂水溶液, 前组中组织内药物水平比后组分别高出 9 倍和 12 倍。顺铂(缓释型)是顺铂与生物相容性良好、具有降解性能的聚乳酸(PLA)的聚合物, 不改变原药成分, 仅改变给药途径和控制缓释时间来治疗癌症。PLA 的体内代谢最终产物为 CO_2 和 H_2O , 降解产物可通过肾脏排出体外^[11]。顺铂(缓释型)植入局部组织后随着载体的缓慢降解, 顺铂释放进入到癌或其周围组织, 使局部组织内形成持续的高水平, 并持续作用于癌细胞, 岑德意等^[12]的实验研究也已证实这点。本实验结果表明, 植入药物部位舌体、植入药物 1 cm 部位组织的药物平均水平均高于外周血中水平, 植入药物部位药物水平基本上保持在较高水平, 而且植入药物 1 cm 部位和颈淋巴结中水平随时间延长缓慢上升, 但外周血中水平反而随时间延长缓慢下降。此外, 本实验结果还表明, 颈部淋巴结中药物水平明显高于外周血和肾脏中水平, 所以顺铂(缓释型)植入舌体后能够提高颈淋巴结内药物水平, 延长其作用时间。Cai 等^[6]比较静脉给药透明质酸和顺铂聚合物与单纯顺铂组, 前组 AUC 高于后组 2.7 倍, 降低血浆峰值水平。还报道, 透明质酸与顺铂聚合物皮下注射于鼠乳腺, 明显增加了血浆及组织内铂的 AUC, 同侧腋窝淋巴结内药物水平比静脉注射顺铂组相比提高了 3.6 倍, 延长了药物作用时间, 未见明显毒副作用。有文献报道术前癌组织及癌旁组织内植入缓释顺铂, 可见原发灶和转移淋巴结均有病理变化, 局部组织及区域淋巴结内检测到较高药物水平^[13-14]。提示顺铂(缓释型)进行间质化疗, 符合间质化疗的局部高水平和全身低水平的特点, 提高局部组织内药物水平和药物的疗效。

总之, 家兔舌体组织内植入顺铂(缓释型)(下转第 317 页)

其抑郁倾向的产生和发展,不仅可以防止患上抑郁症,还能很大程度上改善其亚健康状态。目前,中医药对抑郁的预防和治疗都有了较为深刻的认识,并取得了积极的治疗效果^[7-12]。

本研究抑郁倾向以女性多见,以 20~40 岁人群发生率较高,与王立国等^[2]研究一致;抑郁倾向以大专以上学历发生率高,而且随着学历越高,发病率也越高;但是,也不能忽略学历特别低的人群(初中以下),这类人群由于学历低、年龄大,往往由于就业和经济原因而产生抑郁倾向;在职业方面,以企事业单位机关人群和专业技术人员这类脑力劳动人群发生率高,但是随着社会的发展,目前的经济社会竞争越来越激烈,许多从事商业服务业人群也易于出现抑郁倾向。

亚健康抑郁倾向人群以虚性体制为主,尤其以阳虚最多;在社会应对方式上,抑郁倾向人群更多的选择消极的应对方式;在生活质量上,抑郁组低于非抑郁组,但躯体疼痛、社会功能方面除外,这正好也说明抑郁倾向是心理失衡的问题,而且本文所涉及的抑郁倾向基本上是轻、中度,所以也不会出现社会功能明显受损的情况。

参考文献:

- [1] 中尾睦宏. 抑郁倾向[J]. 日本医学介绍, 2001, 22(7): 316-317.
- [2] 王立国, 倪红梅, 何裕民. 亚健康中抑郁程度人群分布特点的对应分析[J]. 医学与哲学, 2010, 31(3B): 51-53.
- [3] 夏晓红. 从亚健康和抑郁的关系谈针灸抗抑郁防治亚健康

(上接第 314 页)

与静脉给药相比,明显提高局部组织及淋巴结内药物水平,延长药物作用时间,为间质化疗治疗舌癌的临床应用提供理论依据。

参考文献:

- [1] Schiefke F, Hidebrandt G, Pohlmann S, et al. Combination of surgical resection and HDR-brachytherapy in patients with recurrent or advanced head and neck carcinomas[J]. J Craniomaxillofac Surg, 2008, 36(5): 285-292.
- [2] Bhattacharya A, Tóth K, Sen A, et al. Inhibition of colon cancer growth by methylenecysteine-induced angiogenic chemomodulation is influenced by histologic characteristics of the tumor[J]. Clin Colorectal Cancer, 2009, 8(3): 155-162.
- [3] 郑武平, 许荣华, 高炳玉, 等. 丝裂霉素纤维蛋白凝胶缓释化疗胃肠道低分化腺癌的临床研究[J]. 海南医学院学报, 2009, 15(11): 1391-1394.
- [4] Baek SM, Kwon CH, Kim JH, et al. Differential roles of hydrogen peroxide and hydroxyl radical in cisplatin-induced cell death in renal proximal tubular epithelial cells[J]. J Lab Clin Med, 2003, 142(3): 178-186.
- [5] Hanigan MH, Devarajan P. Cisplatin nephrotoxicity: Molecular mechanisms[J]. Cancer Ther, 2003, 1: 47-61.
- [6] Cai S, Xie YM, Davies NM, et al. Pharmacokinetics and disposition of localized lymphatic polymeric hyaluronan conjugate of cisplatin in rodents[J]. J Pharm Sci, 2010, 99(6): 2664-2671.

康状态[C]. 合肥: 针灸经络研究回顾与展望国际学术研讨会论文集, 2010: 186-188.

- [4] 尤亚贤. 中西医结合治疗隐匿性抑郁症 100 例[J]. 陕西新医药, 1985, 6(6): 247-248.
- [5] 陈日宙. 忧郁证从脾肾论治[J]. 光明中医, 1995, 10(6): 7-8.
- [6] 郝万山. 柴桂温胆定志汤为主治疗精神抑郁症[J]. 北京中医药大学学报, 1997, 20(3): 64-65.
- [7] 武志平, 闫桂玲. 自拟补源解郁汤治疗妇女忧郁症 156 例[J]. 中国民间疗法, 1998, 6(5): 48.
- [8] 王丹莉. 郁证概念及治则探讨[J]. 浙江中医学院学报, 1997, 21(5): 10.
- [9] 陈利平, 吴整军, 王发渭, 等. 舒郁散治疗抑郁症临床研究[J]. 中国中医急症, 2009, 18(10): 1583-1584.
- [10] 陈利平, 孙艳, 王发渭, 等. 舒郁散对慢性应激抑郁大鼠神经肽及海马神经元 5-HT 表达的影响[J]. 南方医科大学学报, 2011, 31(1): 113-116.
- [11] 黄泉智, 许成勇, 王发渭. 中医治疗抑郁症的现状与展望[J]. 中华保健医学杂志, 2011, 13(1): 77-78.
- [12] 侯冬芬, 夏李滨, 张金喜, 等. 中医治疗抑郁症的规范化研究[J]. 医学综述, 2009, 15(11): 1705-1709.

(收稿日期: 2012-10-18 修回日期: 2012-12-05)

- [7] Muller M, Mader RM, Steiner B, et al. 5-Fuorouracil kinetics in the interstitial tumor space; clinical response in breast cancer patients[J]. Cancer Res, 1997, 57(13): 2598-2601.
- [8] Tannock IF, Lee CM, Tunggal JK, et al. Limited Penetration of Anticancer Drugs through Tumor Tissue; A Potential Cause of Resistance of Solid Tumors to Chemotherapy[J]. Clin Cancer Res, 2002, 8(3): 878-884.
- [9] 卢金利, 杨芳. 宫颈癌中顺铂放疗增敏的临床药代动力学机制[J]. 南方医科大学学报, 2006, 26(8): 1170-1172.
- [10] Landrito JE, Yoshiga K, Sakurai K, et al. Effects of intralesional injection of cisplatin on squamous cell carcinoma and normal tissue of mice[J]. Anticancer Res, 1994, 14(1A): 113-118.
- [11] 黄开红, 朱兆华, 梁建化, 等. 聚乳酸载药纳米微粒制备及其释药效能[J]. 癌症, 2005, 24(8): 1023-1026.
- [12] 岑德意, 宋必卫, 王瑜, 等. 顺铂缓释剂局部植入药代动力学的实验研究[J]. 安徽医科大学学报, 2000, 35(2): 116-118.
- [13] 玄云泽, 张建国, 张杰, 等. 靶向持续性组织间化疗治疗舌鳞癌的初步观察[J]. 实用口腔医学杂志, 2006, 22(2): 148-150.
- [14] 玄云泽, 郑磊, 张建国, 等. 靶向持续性组织间化疗口腔癌局部组织及淋巴结内药物分布的初步研究[J]. 实用口腔医学杂志, 2007, 23(5): 721-723.

(收稿日期: 2012-10-07 修回日期: 2012-12-11)