

新型药物载体七元瓜环的一般药理学实验研究[△]

杨长福*, 刘明, 徐剑, 张永萍*(贵阳中医学院, 贵阳 550002)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)21-1945-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.21.09

摘要 目的:研究新型药物载体七元瓜环(Q7)对小鼠中枢神经系统和大鼠心血管系统、呼吸系统的影响。方法:考察空白对照(水)组和Q7高、中、低剂量(1.404、0.702、0.351 g/kg)组小鼠给药后的自主活动、疼痛、睡眠时间、入睡只数及惊厥情况($n=12$);考察正常对照组和Q7高、中、低剂量(0.982、0.491、0.246 g/kg)组大鼠给药后的体温、心血管系统和呼吸系统的变化情况($n=6$)。结果:与空白对照组比较,Q7高、中、低剂量组小鼠的自主活动、疼痛、睡眠时间、入睡只数及惊厥均无明显差异($P>0.05$);与正常对照组比较,Q7高、中、低剂量组大鼠的体温、呼吸频率、呼吸幅度、心率、舒张压、动脉压、心电图PR间期、QRS间期、QT间期和T波均无明显变化($P>0.05$)。结论:Q7对小鼠的中枢神经系统和大鼠的心血管系统、呼吸系统均无明显影响。

关键词 七元瓜环;一般药理学;中枢神经系统;呼吸系统;心血管系统;小鼠;大鼠

Study on General Pharmacological Effects of New Drug Carrier Cururbit[7]uril

YANG Chang-fu, LIU Ming, XU Jian, ZHANG Yong-ping (Guiyang College of TCM, Guiyang 550002, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the influence of new drug carrier cururbit[7]uril (Q7) on central nervous system of mice and cardiovascular system and respiratory system of rats. METHODS: The autonomic activities, pain, hour of sleep, the number of mice falling asleep and convulsions of mice were investigated in blank control (water) group, Q7 high-dose, medium-dose and low-dose groups (1.404, 0.702, 0.351 g/kg) after medication ($n=12$); the changes of body temperature, cardiovascular system and respiration system in rats were investigated in normal control group, Q7 high-dose, medium-dose and low-dose groups (0.982, 0.491, 0.246 g/kg) after medication ($n=6$). RESULTS: Compared with blank control group, there was no significant difference in autonomic activities, pain, hour of sleep, the number of mice falling asleep and convulsions of mice in Q7 groups ($P>0.05$); compared with normal control group, the body temperature, the frequency and depth of respiration, heart rate, diastolic blood pressure, arterial pressure, PR, QRS, QT and T-wave had no significant changes in Q7 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Q7 has no significant effects on the central nervous system of mice, neither on cardiovascular system or respiratory system of rats.

KEY WORDS Cururbit[7]uril; General pharmacology; Central nervous system; Respiratory system; Cardiovascular system; Mice; Rats

瓜环(Cucurbit[n]urils)是由胍单元通过亚甲基桥联起来的具有特殊的疏水性笼体和亲水性端口的大环笼状化合物^[1],可在溶液中选择性结合多种有机、无机及生物分子形成主-客体包结配合物^[2]。作为一种潜在的超分子药物载体,瓜环可增加药物的稳定性,具有控制药物释放、诱导生物活性等作用^[3]。普通瓜环根据聚合度的不同,可分为五、六、七、八及十元瓜环,除了五元瓜环和七元瓜环(Q7)外,其他瓜环水溶性较差,且不溶于有机溶剂,仅能溶于甲酸、乙酸及盐酸等浓酸,极大地限制了瓜环的应用。本文在前期研究的基础上,对Q7进行一般药理学研究,为其作为安全的药物载体提供一般药理学实验依据。

1 材料

ZZ-6小鼠自主活动仪(成都泰盟科技有限公司);YH-4生理压力传感器(北京航天医学工程研究所);HX200型呼吸压力传感器(北京新航机电设备有限公司)。

Q7(淡黄色粉末,贵州大学应用化学研究所提供,批号:20120406,实验前用蒸馏水配制成所需浓度的混悬液);戊巴比妥钠为分析纯。

昆明种小鼠,♀♂兼用,体质量(20±2)g,动物许可证号:SCXK(渝)2007-0003;SPF级SD大鼠,♀♂各半,体质量180~220g,动物许可证号:SCXK(渝)2007-0005,均由重庆滕鑫生

△基金项目:贵州省中药现代化科技产业研究开发专项资助项目(No.黔科合中药字[2009]5035号)

*副教授,博士。研究方向:毒理学。电话:0851-5606148。E-mail: yangchangfu@126.com

#通信作者:教授。研究方向:中药新药、新制剂、新剂型。电话:0851-5652704。E-mail: gzzhpy@126.com

物技术有限公司提供。

2 方法

2.1 Q7对小鼠中枢神经系统的影响^[4]

2.1.1 Q7对小鼠自主活动的影响。根据前期急性毒性实验确定的1/10半数致死量(LD₅₀)为小鼠的低剂量。取小鼠48只,随机均分为空白对照(蒸馏水)组和Q7高、中、低剂量(1.404、0.702、0.351 g/kg)组,各组按20 ml/kg灌胃给药1次后,将小鼠置于ZZ-6小鼠自主活动仪内,适应5 min后,分别记录给药后1、3 h各组小鼠5 min内的自主活动次数(爬行次数、站立次数)。

2.1.2 Q7对小鼠醋酸刺激致痛的影响(扭体法)。取小鼠48只,分组给药同“2.1.1”项。于给药后1 h,各组小鼠腹腔注射0.6%醋酸溶液0.2 ml/只,随即观察并记录小鼠扭体出现的时间(扭体潜伏期)及15 min内扭体反应次数。

2.1.3 Q7对阈剂量及阈下剂量戊巴比妥钠催眠小鼠的影响。取小鼠48只,分组给药同“2.1.1”项。于给药后1 h,每只小鼠腹腔注射戊巴比妥钠50 mg/kg,立即观察并记录小鼠睡眠维持时间(以小鼠翻正反射消失至恢复翻正反射,该时间段为睡眠维持时间)。同法记录小鼠腹腔注射戊巴比妥钠30 mg/kg后30 min内入睡小鼠只数(翻正反射消失达1 min以上者为入睡指标)。

2.1.4 Q7对尼可刹米致小鼠惊厥的影响。取小鼠48只,分组给药同“2.1.1”项。于给药后1 h,每只小鼠腹腔注射尼可刹米150 mg/kg,记录各组小鼠惊厥和死亡情况,计算惊厥潜伏期及惊厥后的死亡率。

2.2 Q7对大鼠体温的影响

选择前期急性毒性实验确定的1/10 LD₅₀为小鼠的低剂量,折算为大鼠的相应剂量。取大鼠24只,♀♂各半,随机均

分为正常对照组和Q7高、中、低剂量(0.982、0.491、0.246 g/kg)组,各组大鼠按50 ml/kg灌胃给药1次,于给药后1、3、5、7 h分别测定各组大鼠肛温。

2.3 Q7对大鼠心血管系统、呼吸系统的影响^[6-9]

取大鼠24只,分组给药同“2.2”项。于给药20 min后,以30 mg/kg的戊巴比妥钠腹腔注射麻醉大鼠,固定,手术分离颈总动脉并记录心率和血压;以肢体导联(Ⅱ导联)描记心电图,以上操作在20 min内完成。于给药后45、60 min分别记录大鼠的心率、收缩压、舒张压、平均动脉压PR间期、QRS间期、QT

间期、T波及大鼠的呼吸频率、平均呼气峰压和平均吸气谷压。

2.4 统计学处理

所有实验数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,统计学处理均采用*t*检验法进行显著性检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 Q7对小鼠中枢神经系统的影响

3.1.1 Q7对小鼠自主活动的影响。与空白对照组比较,Q7各剂量组小鼠给药1、3 h后的爬行和站立次数均无明显差异($P > 0.05$),表明Q7对小鼠的自主活动无明显影响,结果见表1。

表1 各组小鼠中枢神经系统指标的检测结果($\bar{x} \pm s, n=12$)

Tab 1 Central nervous system index of mice in each group($\bar{x} \pm s, n=12$)

组别	爬行次数,次/5 min		站立次数,次/5 min		扭体潜伏期,min	扭体反应次数,次/15 min	睡眠维持时间,min	入睡只数	惊厥潜伏期,min	死亡率,%
	给药后1 h	给药后3 h	给药后1 h	给药后3 h						
空白对照组	145.0±24.9	120.7±35.9	65.1±32.1	52.3±30.1	4.9±1.2	32.6±9.2	34.6±21.5	2	3.7±0.6	16.7
Q7低剂量组	140.8±31.4	107.3±31.0	79.4±32.0	38.3±22.8	4.9±1.6	30.2±9.4	34.0±24.2	2	4.1±1.0	16.7
Q7中剂量组	136.5±26.6	114.3±35.2	76.0±40.8	71.1±43.5	5.0±1.5	33.7±11.6	39.5±19.4	1	3.9±0.9	8.3
Q7高剂量组	155.1±31.7	111.3±23.7	86.7±41.8	60.0±31.8	5.1±1.5	31.8±9.5	45.3±22.9	1	3.6±0.8	8.3

3.1.2 Q7对小鼠醋酸刺激致痛的影响。与空白对照组比较,Q7各剂量组小鼠扭体潜伏期、扭体反应次数均无明显差异($P > 0.05$),表明Q7对小鼠疼痛无明显影响。结果见表1。

3.1.3 Q7对小鼠催眠的影响。与空白对照组比较,Q7各剂量组小鼠的睡眠维持时间和入睡只数均无明显差异($P > 0.05$),表明Q7与催眠剂量的戊巴比妥钠无协同作用。结果见表1。

3.1.4 Q7对尼可刹米致小鼠惊厥的影响。与空白对照组比较,Q7各剂量组小鼠的惊厥潜伏期和惊厥后死亡率均无明显差异($P > 0.05$),结果见表1。

3.2 Q7对大鼠体温的影响

与正常对照组比较,Q7各剂量组大鼠给药后1、3、5、7 h的体温均无明显差异($P > 0.05$),结果见表2。

表2 各组大鼠给药不同时间后体温的比较($\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab 2 Comparison of body temperature of rats in each group at different time($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	体温,℃			
	给药后1 h	给药后3 h	给药后5 h	给药后7 h
正常对照组	37.8±0.97	37.7±0.65	37.3±0.79	37.4±0.86
Q7低剂量组	38.0±0.84	37.5±1.09	38.0±0.73	38.3±0.73
Q7中剂量组	37.8±0.74	37.7±0.53	38.0±0.54	37.7±1.28
Q7高剂量组	37.5±1.01	37.9±0.58	37.9±0.42	38.1±0.58

3.3 Q7对大鼠心血管系统的影响

与正常对照组比较,Q7各剂量组大鼠给药后45、60 min的心血管系统指标均无明显差异($P > 0.05$),表明Q7对大鼠的心血管系统无药理作用。心率结果见表3,血压(1 mm Hg=133.322 Pa)结果见表4,心电图结果见表5。

表3 各组大鼠给药不同时间后心率的比较($\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab 3 Comparison of heart rate of rats in each group at different time($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	心率,次/min	
	给药后45 min	给药后60 min
正常对照组	355.0±60.7	366.0±74.4
Q7低剂量组	368.0±68.1	333.5±95.5
Q7中剂量组	393.5±69.1	384.2±55.9
Q7高剂量组	369.8±57.8	359.3±70.2

3.4 Q7对大鼠呼吸系统的影响

与正常对照组比较,Q7各剂量组大鼠给药后45、60 min的呼吸频率和呼吸深度(平均呼气峰压和平均吸气谷压)均无明

表4 各组大鼠给药不同时间后血压比较(mm Hg, $\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab 4 Comparison of blood pressure of rats in each group at different time(mm Hg, $\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	检测项目	给药后45 min	给药后60 min
		正常对照组	收缩压 舒张压 平均动脉压
Q7低剂量组	收缩压	239.10±30.71	230.02±20.93
	舒张压	200.16±29.61	163.83±33.01
	平均动脉压	217.80±29.89	187.30±26.17
Q7中剂量组	收缩压	245.90±33.71	247.58±38.69
	舒张压	186.32±19.82	177.16±23.15
	平均动脉压	213.92±28.06	201.43±30.39
Q7高剂量组	收缩压	232.73±32.30	210.34±22.89
	舒张压	183.21±18.71	147.09±22.92
	平均动脉压	206.09±25.36	168.28±21.59

表5 各组大鼠给药不同时间后心电图相关指标比较($\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab 5 Comparison of electrocardiogram index of rats in each group at different time($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	检测项目	给药后45 min	给药后60 min
		正常对照组	PR间期,ms QRS间期,ms QT间期,ms T波,mV
Q7低剂量组	PR间期,ms	18.8±2.8	18.8±2.8
	QRS间期,ms	20.2±2.9	21.2±2.5
	QT间期,ms	31.0±3.5	31.7±3.5
	T波,mV	0.16±0.01	0.16±0.01
Q7中剂量组	PR间期,ms	18.2±3.8	19.5±3.7
	QRS间期,ms	20.8±3.7	21.5±3.3
	QT间期,ms	31.2±3.8	31.3±5.0
	T波,mV	0.16±0.01	0.16±0.01
Q7高剂量组	PR间期,ms	17.7±2.8	18.8±2.1
	QRS间期,ms	19.3±2.6	21.8±2.1
	QT间期,ms	29.7±3.0	32.7±2.3
	T波,mV	0.16±0.02	0.16±0.01

显差异($P > 0.05$),表明Q7对大鼠的呼吸系统亦无明显的药理作用,提示其可作为药物载体安全使用,结果见表6(1 cm H₂O=98.07 Pa)。

醋酸泼尼松龙醇质体的制备及经皮渗透性研究

吕青志*, 刘德胜, 李洪娟(滨州医学院药学院药剂学教研室, 山东烟台 264003)

中图分类号 R965;R977.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)21-1947-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.21.10

摘要 目的:制备醋酸泼尼松龙(PA)醇质体并考察其对离体小鼠皮肤的渗透性。方法:采用乙醇注入法制备PA醇质体,采用高效液相色谱法测定PA醇质体和PA溶液在Franz扩散池中12 h透过离体小鼠皮肤的药物浓度,计算稳态渗透速率(J_s)和12 h单位面积累积渗透量(Q_n)。结果:制得PA醇质体混悬液;PA醇质体和PA溶液的 J_s 分别为5.637、2.487 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$,12 h Q_n 分别为(64.145 \pm 1.61)、(29.900 \pm 1.98) $\mu\text{g}/\text{cm}^2$,体外经皮渗透均符合零级动力学方程(r 分别为0.998、0.997)。结论:制备的PA醇质体具有较好的透皮性。

关键词 醋酸泼尼松龙;醇质体;经皮渗透性;高效液相色谱法;小鼠

Preparation and Percutaneous Permeation of Prednisolone Acetate Ethosome

Lü Qing-zhi, LIU De-sheng, LI Hong-juan (Dept. of Pharmacy, School of Pharmacy, Binzhou Medical College, Shandong Yantai 264003, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prepare Prednisolone acetate (PA) ethosome and investigate its *in vitro* percutaneous permeation behavior in mice skin. METHODS: PA ethosome was prepared with ethanol injection method. The contents of PA were determined by HPLC method. The percutaneous permeation behavior of PA ethosome and PA solution were determined using Franz diffusion cell. Steady permeation rate (J_s) and 12 h accumulative permeation amount of unit area (Q_n) were determined. RESULTS: PA ethosome was prepared; J_s of PA ethosome and PA solution were 5.637 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$ and 2.487 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$, and 12 h Q_n of them were (64.145 \pm 1.61) $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ and (29.900 \pm 1.98) $\mu\text{g}/\text{cm}^2$; *in vitro* percutaneous penetration behavior was in line with zero-order equation ($r=0.998, 0.997$). CONCLUSIONS: PA ethosome of the preparation is of sound permeation behavior.

KEY WORDS Prednisolone acetate; Ethosome; Percutaneous permeation; HPLC; Mice

表6 各组大鼠给药不同时间后呼吸频率和呼吸深度比较
Tab 6 Comparison of frequency and depth of respiratory of rats in each group at different time

组别	检测项目	给药后45 min	给药后60 min
正常对照组	呼吸频率,次/min	104.20 \pm 6.40	109.00 \pm 5.90
	平均呼气峰压,cm H ₂ O	0.20 \pm 0.04	0.23 \pm 0.05
	平均吸气谷压,cm H ₂ O	0.26 \pm 0.07	0.31 \pm 0.06
Q7低剂量组	呼吸频率,次/min	102.50 \pm 11.20	107.00 \pm 7.60
	平均呼气峰压,cm H ₂ O	0.23 \pm 0.06	0.26 \pm 0.05
	平均吸气谷压,cm H ₂ O	0.29 \pm 0.06	0.32 \pm 0.08
Q7中剂量组	呼吸频率,次/min	104.00 \pm 7.60	108.00 \pm 12.30
	平均呼气峰压,cm H ₂ O	0.24 \pm 0.07	0.27 \pm 0.07
	平均吸气谷压,cm H ₂ O	0.31 \pm 0.04	0.34 \pm 0.09
Q7高剂量组	呼吸频率,次/min	107.20 \pm 10.70	109.20 \pm 6.90
	平均呼气峰压,cm H ₂ O	0.20 \pm 0.04	0.25 \pm 0.06
	平均吸气谷压,cm H ₂ O	0.28 \pm 0.06	0.30 \pm 0.05

4 讨论

Q7作为瓜环家族中的一份子,因其较好的溶解性受到研究者的关注,广泛地作为药物载体用于增加药物稳定性、控制药物释放、诱导药物生物活性等方面。但其作为新型药物载体是否具有药理作用还未明确。基于此,本研究在前期研究的基础上探讨Q7对哺乳动物中枢神经系统的影响,属于一般药理学研究的范畴。

一般药理学研究,又称安全药理学,是指观察药物主要药效学以外的其他药理作用,主要观察药物对神经系统、呼吸系

统、心血管系统3个方面的影响,亦属于新药安全性研究范畴,是新药临床前研究的重要内容之一^[9]。结合中枢神经系统一般药理学检测指标要求^[7],本研究观察了Q7高、中、低剂量(低剂量为前期研究中LD₅₀的1/10)对小鼠自主活动、睡眠时间、催眠时间、抗惊厥的影响,结果表明Q7在受试剂量下对小鼠神经系统无明显改变。同时,本研究亦考察了不同剂量的Q7对麻醉大鼠的呼吸系统和心血管系统的影响,结果发现其对大鼠各指标的影响与正常对照组相比无统计学差异($P>0.05$),提示新型药物辅料Q7安全性良好。

参考文献

- [1] 黄英,陶朱,薛赛凤,等.瓜环类超分子药物载体的研究进展[J].高等学校化学学报,2011,32(9):2 022.
- [2] Lagona J, Mukhopadhyay P, Chakrabarti S, et al. The cucurbit[n]uril family[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2005, 44(31):4 844.
- [3] 王娟,黄英,陶朱,等.七元瓜环与8-氮杂腺嘌呤的超分子相互作用研究[J].山地农业生物学报,2011,30(4):352.
- [4] 徐叔云,卞如濂,陈修.药理实验方法学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2003:1 380.
- [5] 周则卫,沈秀,韩英,等.肿瘤辐射增敏剂尼可胺的一般药理学研究[J].中国药房,2012,23(5):400.
- [6] 袁伯俊,廖明阳,李波.药物毒理学实验方法与技术[M].北京:化学工业出版社,2007:438-466.
- [7] 傅晓钟,沈祥春,黄英,等.七元瓜环对小鼠的急性毒性实验研究[J].贵州大学学报:自然科学版,2007,24(6):650.

(收稿日期:2012-08-10 修回日期:2012-12-03)

* 讲师,硕士。研究方向:药物新剂型与新技术。电话:0535-6913409。E-mail:tidyno1@126.com