

去甲斑蝥素及其壳聚糖纳米粒经大鼠肠黏膜的透过性研究

朱虹*(张家港市第一人民医院,江苏张家港 215600)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)25-2326-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.25.09

摘要 目的:研究去甲斑蝥素(NCTD)原料药及其壳聚糖纳米粒(NCTD-CS-NPs)经大鼠肠黏膜的透过性,并考察不同吸收促进剂对NCTD肠道吸收的影响。方法:采用体外扩散池法,考察NCTD原料药和NCTD-CS-NPs在十二指肠、空肠、回肠、结肠中不同方向即吸收方向(黏膜侧-浆膜侧, M-S)和分泌方向(S-M)的吸收情况;考察NCTD原料药和NCTD-CS-NPs不同质量浓度(70、80、90 $\mu\text{g/ml}$)对十二指肠黏膜的表观渗透系数(P_{app});比较0.1%、0.5%、1%的去氧胆酸钠、十二烷基硫酸钠、泊洛沙姆、低分子量壳聚糖、高分子质量壳聚糖5种吸收促进剂对NCTD透过十二指肠黏膜的促进作用。结果:NCTD原料药和NCTD-CS-NPs透过4种肠段的 P_{app} 依次为十二指肠>空肠>回肠>结肠,在十二指肠和回肠中M-S和S-M的 P_{app} 无明显差异,在空肠中 $P_{\text{app(M-S)}} < P_{\text{app(S-M)}}$,在结肠中 $P_{\text{app(M-S)}} > P_{\text{app(S-M)}}$;与NCTD原料药比较,NCTD-CS-NPs透过4种肠段的 P_{app} 均明显增加($P < 0.05$);NCTD原料药和NCTD-CS-NPs不同质量浓度对 P_{app} 无明显影响;吸收促进剂对促吸收作用的强弱为低分子量壳聚糖>高分子质量壳聚糖>泊洛沙姆>十二烷基硫酸钠>去氧胆酸钠。结论:壳聚糖纳米粒有利于NCTD在肠段的吸收;NCTD原料药和NCTD-CS-NPs在空肠和结肠的转运可能受不同方向转运体的调控;吸收促进剂能有效促进NCTD的肠道吸收。

关键词 去甲斑蝥素;壳聚糖;纳米粒;大鼠;肠道;透过性

Permeability of Norcantharidin and Its Chitosan Nanoparticle through Intestinal Mucosa of Rats

ZHU Hong(Zhangjiagang First People's Hospital, Jiangsu Zhangjiagang 215600, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the permeability of norcantharidin (NCTD) crude drug and Norcantharidin chitosan nanoparticles (NCTD-CS-NP) through intestinal mucosa in rats, and to investigate the effects of different absorption enhancers on intestinal absorption of NCTD. METHODS: *In vitro* diffusion cell method was adopted to investigate the absorption of NCTD crude drug and NCTD-CS-NPs in duodenum, jejunum, ileum and colon, including from mucosa side to serosa side (M-S) and vice versa (S-M). The apparent permeability coefficients (P_{app}) of different concentrations of NCTD crude drug and NCTD-CS-NPs (70, 80, 90 $\mu\text{g/ml}$) through duodenum mucosa were investigated. Promotion effects of 5 kinds of absorption enhancers on the absorption of NCTD through duodenum mucosa were compared, i.e. 0.1%, 0.5%, 1% deoxysodium cholate, sodium dodecylsulfate, poloxamer, low molecular weight chitosan and high molecular weight chitosan. RESULTS: P_{app} of NCTD crude drug and NCTD-CS-NPs in different segments were duodenum>jejunum>ileum>colon. P_{app} between M-S and S-M had no significant differences in duodenum and ileum, while $P_{\text{app(M-S)}}$ of jejunum was smaller than $P_{\text{app(S-M)}}$ while $P_{\text{app(M-S)}}$ of colon was higher than $P_{\text{app(S-M)}}$. Compared with NCTD crude drug, P_{app} of NCTD-CS-NPs through 4 kinds of segments all increased significantly ($P < 0.05$); P_{app} of different concentrations of NCTD crude drug and NCTD-CS-NPs had no significant difference; the enhancement of 5 enhancers in descending order was as follows: low molecular weight chitosan, high molecular weight chitosan, poloxamer, sodium dodecylsulfate and deoxysodium cholate. CONCLUSIONS: CS-NPs contributes to the absorption of NCTD in intestinal segments; in jejunum and colon some specific transporter are supposed to cause the transportation of NCTD crude drug and NCTD-CS-NPs in different directions. The absorption of NCTD could be enhanced by various enhancers.

KEY WORDS Norcantharidin; Chitosan; Nanoparticle; Rats; Intestinal; Permeability

去甲斑蝥素(Norcantharidin, NCTD)是斑蝥素去除1,2位甲基得到的,是我国首先研发的治疗肝癌及肝炎的新药,主要用于原发性肝癌的治疗,目前以片剂和注射剂应用于临床^[1]。但由于NCTD的泌尿系统毒性较大,因而对其临床最大用药剂量有严格限制。本文以低分子量壳聚糖(分子质量为8 000~10 000)为载体材料,采用离子凝胶法制备了粒径在200 nm以下的NCTD壳聚糖纳米粒(Norcantharidin loaded chitosan nanoparticles, NCTD-CS-NPs),并用体外扩散池法考察了NCTD原料药及NCTD-CS-NPs在不同肠段的透过性以及不同吸收促进剂对NCTD肠道吸收的影响,以期制成高效

低毒的NCTD新剂型,为进一步研制抗肿瘤药物的新型给药系统及其临床应用提供科学依据。

1 材料

1.1 仪器

LC-10A高效液相色谱系统,包括SPD-M10A紫外检测器、SCL-10A系统控制器、CR-10A数据处理机(日本岛津公司);ME2155型分析天平(德国Sartorius公司);JY92-II型超声波细胞粉碎机(宁波新芝生物科技股份有限公司);85-2A型恒温磁力搅拌器(金坛市富华仪器有限公司);pHS-3TC型数显pH计(上海天达仪器有限公司)。

1.2 药品与试剂

NCTD原料药(苏州市苏瑞医药化工有限公司,批号:

* 主管药师。研究方向:药物新技术与新剂型。电话:0512-58109170。E-mail:chris-bo@sohu.com

20060508,纯度:99.21%);三聚磷酸钠(TPP,国药集团化学试剂有限公司);壳聚糖(江苏南通兴成生物制品厂,相对分子质量:8 000~10 000,脱乙酰度:91.2%,黏度:2.95 mPa·S);泊洛沙姆(F68)、十二烷基硫酸钠(SDS)、去氧胆酸钠(SDCh)均为化学纯,其他试剂均为分析纯。

1.3 动物

Sprague-Dawley大鼠,清洁级,♂,体质量230~270 g,苏州大学医学院实验动物中心提供,许可证号:SYXK(苏)2007-0035。

2 方法与结果

2.1 溶液的配制

2.1.1 NCTD供试液:精密称取100 mg NCTD原料药,加蒸馏水定容至100 ml配制成1 mg/ml的NCTD贮备液;精密量取NCTD贮备液与吸收促进剂适量,磷酸盐缓冲液(PBS)定容,制成NCTD质量浓度分别为70、80、90 μg/ml的NCTD供试液。

2.1.2 NCTD-CS-NPs供试液:根据文献^[2-4],采用离子凝胶法,将壳聚糖适量溶解于0.2% (V/V)的醋酸水溶液中制得2 mg/ml的壳聚糖高分子溶液,再加入0.02 g NCTD,40 ℃水浴下搅拌溶解;另取1.2 mg/ml的TPP水溶液20 ml,以约0.5滴/s的速度逐滴滴入上述溶液中,搅拌10 min,即得0.40 mg/ml的NCTD-CS-NPs贮备液;精密量取NCTD-CS-NPs贮备液适量,PBS定容,得NCTD质量浓度分别为70、80、90 μg/ml的NCTD-CS-NPs供试液。

2.2 体外分析方法的建立

2.2.1 色谱条件^[5-6]与系统适用性试验。色谱柱:ODS-C₁₈(250 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:乙腈-水(磷酸调pH至3.1)(10:90, V/V),流速:0.8 ml/min;柱温:25 ℃;检测波长:210 nm;进样量:20 μl。在此色谱条件下,溶液中的其他成分对NCTD的测定无干扰,NCTD保留时间为7.1 min。由于文献^[6]中已证明NCTD-CS-NPs中的辅料不干预NCTD的测定,且接收液中的溶剂与NCTD供试液溶剂一致,故仅考察了空白PBS、NCTD水溶液、NCTD供试液的色谱,详见图1。

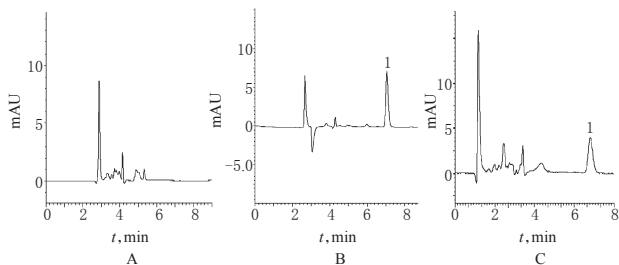


图1 高效液相色谱图

A.空白PBS溶液;B.NCTD水溶液;C.NCTD供试液;1. NCTD

Fig 1 HPLC chromatograms

A. blank PBS solution; B. NCTD solution; C. NCTD test solution; 1. NCTD

2.2.2 标准曲线的制备。取NCTD贮备液适量,用PBS定容,精密制成NCTD质量浓度分别为5、10、20、40、50、70、80、90 μg/ml的溶液,进样测定,记录峰面积。以峰面积(A)对质量浓度(c)进行线性回归分析,得回归方程为 $A=1\ 015.3c-1\ 005.4$ ($r=0.999\ 9$)。NCTD检测质量浓度的线性范围为5~90 μg/ml。

2.2.3 方法回收率与精密度试验。精密配制质量浓度分别为40、70、100 μg/ml(低、中、高)的NCTD溶液,进样测定,记录峰

面积,计算测得浓度,以测得浓度与实际浓度的比值计算方法回收率。将上述3种浓度的溶液同日内连续进样5次计算日内RSD,连续进样5 d计算日间RSD。结果,低、中、高质量浓度的NCTD溶液的方法回收率分别为 $(104.312 \pm 1.20)\%$ 、 $(99.788 \pm 1.16)\%$ 、 $(101.675 \pm 1.59)\%$,日内RSD分别为1.75%、1.64%、1.66%,日间RSD分别为1.67%、1.53%、1.58%。

2.2.4 稳定性试验。用PBS配制质量浓度为80 μg/ml的NCTD溶液,置于 (37 ± 0.5) ℃恒温水浴中保温,分别于0、1、2、4、6、8、20 h取样,进样测定,观察其峰面积的变化。结果,峰面积的RSD为1.05%,表明NCTD溶液在20 h内较稳定。

2.3 体外扩散池试验

大鼠用戊巴比妥钠(30 mg/kg)麻醉,取出所需肠段,用PBS冲洗干净,剥离浆膜侧的浆膜层,将肠黏膜固定在扩散室中,封口膜密封。在扩散池的浆膜侧加入PBS(37.5 ℃, pH 7.4) 5 ml,而含药供试液加入到黏膜侧(考察分泌方向时则相反),扩散池的两边均通入95% O₂和5% CO₂的混合气体,并于37.5 ℃恒温维持肠黏膜的活性。每隔15 min,从接收液中取样0.5 ml,同时立刻补充同温同体积的PBS^[7-9]。检测120 min内接收液中的NCTD浓度。

2.4 不同肠段不同方向对透过特性的影响

按“2.3”项下方法,分别考察NCTD原料药和NCTD-CS-NPs通过吸收方向(黏膜侧-浆膜侧,简称为M-S)和分泌方向(简称为S-M)透过大鼠十二指肠、空肠、回肠、结肠肠黏膜的累积透过量(Q)^[10]:

$$Q=5c_t + \sum_{i=1}^{n-1} 0.5c_{i-1}$$

式中, c_t 为t时间点的接收液浓度, c_{i-1} 为t的前一个时间点的接收液浓度;表观渗透系数(P_{app})= $(dQ/dT)/(A \times c_0)$,式中 dQ/dT 是单位时间的累积透过量,A是扩散面积(≈ 0.68 cm²), c_0 是供给液的初始浓度。分肠段研究中,各肠段皆取10 cm,肠段区间如下:十二指肠自幽门1 cm处开始;空肠段自幽门15 cm处开始;回肠为盲肠上行20 cm处开始;结肠为紧邻盲肠至直肠。NCTD原料药和NCTD-CS-NPs透过不同肠段的累积透过量-时间曲线见图2,两者透过不同肠段时的 P_{app} 比较见表1。

由图2和表1可知,NCTD原料药和NCTD-CS-NPs透过4种肠段的 P_{app} 依次为十二指肠>空肠>回肠>结肠。在十二指肠和空肠中,NCTD的 $P_{app(M-S)}$ 和 $P_{app(S-M)}$ 比较无明显差异($P>0.05$),表明NCTD的转运可能是以依靠浓度差的被动扩散为主。在空肠中 $P_{app(M-S)} < P_{app(S-M)}$,表明可能在此区域存在肠黏膜P糖蛋白(P-gp)转运体的调控引起NCTD外排,使得分泌方向的 P_{app} 比吸收方向大。在结肠中 $P_{app(M-S)} > P_{app(S-M)}$,表明可能在此区域存在一些特殊的转运体,引起了NCTD在不同方向转运的差异。两者比较,NCTD-CS-NPs的透过性比NCTD原料药好。

2.5 不同质量浓度药物对透过特性的影响

按“2.3”项下方法,考察不同质量浓度(70、80、90 μg/ml)的NCTD原料药和NCTD-CS-NPs对十二指肠黏膜的 P_{app} ,结果见表2。

由结果可知,NCTD吸收可能呈一级动力学过程。无论是NCTD原料药还是NCTD-CS-NPs,不同质量浓度给药量之间的 P_{app} 差异无统计学意义($P>0.05$)。与NCTD原料药比较,对

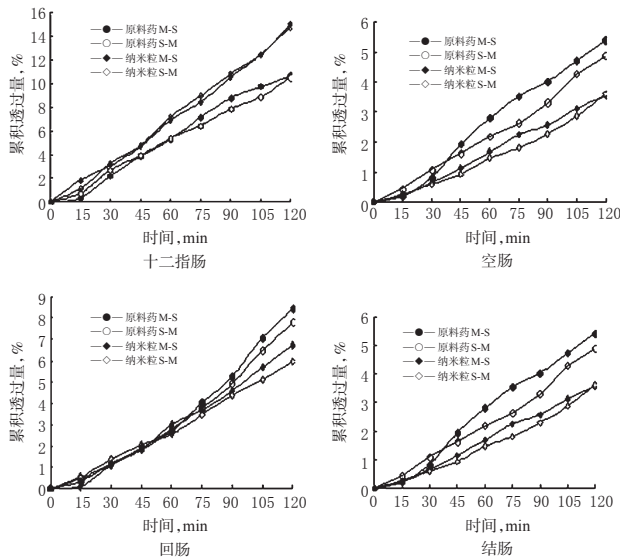


图2 NCTD原料药和NCTD-CS-NPs透过不同肠段的累积透过量-时间曲线

Fig 2 The cumulative permeation amount-time curves of NCTD crude drug and NCTD-CS-NPs through different intestinal segments

表1 NCTD原料药和NCTD-CS-NPs透过不同肠段时的 P_{app} 比较($\times 10^{-6}$ cm/s, $\bar{x} \pm s, n=3$)

Tab 1 Comparison of P_{app} of NCTD crude drug and NCTD-CS-NPs through different intestinal segments ($\times 10^{-6}$ cm/s, $\bar{x} \pm s, n=3$)

肠段	NCTD原料药		NCTD-CS-NPs	
	M-S	S-M	M-S	S-M
十二指肠	11.89 ± 0.34	10.80 ± 0.47	15.05 ± 0.52*	15.31 ± 0.62*
空肠	10.21 ± 0.33	11.24 ± 0.51 ^Δ	12.90 ± 0.49*	14.79 ± 0.54 ^{ΔΔ}
回肠	7.108 ± 0.56	6.127 ± 0.72 ^{ΔΔ}	8.762 ± 0.61**	7.978 ± 0.72 ^{ΔΔ}
结肠	3.799 ± 0.69	3.615 ± 0.82	5.882 ± 0.49**	4.975 ± 0.71*

与NCTD原料药比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与M-S方向比较: ^Δ $P < 0.05$, ^{ΔΔ} $P < 0.01$

vs. NCTD crude drug: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; vs. M-S: ^Δ $P < 0.05$, ^{ΔΔ} $P < 0.01$

表2 不同质量浓度的NCTD原料药和NCTD-CS-NPs透过不同肠段时的 P_{app} 比较($\times 10^{-6}$ cm/s, $\bar{x} \pm s, n=3$)

Tab 2 Comparison of P_{app} of different concentrations of NCTD crude drug and NCTD-CS-NPs through different intestinal segments ($\times 10^{-6}$ cm/s, $\bar{x} \pm s, n=3$)

质量浓度, μ g/ml	NCTD原料药	NCTD-CS-NPs
70	9.706 ± 0.43	14.07 ± 0.32*
80	9.796 ± 0.56	13.86 ± 0.67*
90	9.864 ± 0.38	14.28 ± 0.73*

与NCTD原料药比较: * $P < 0.05$

vs. NCTD crude drug: * $P < 0.05$

应质量浓度的NCTD-CS-NPs的 P_{app} 均明显增加($P < 0.05$),表明NCTD-CS-NPs的透过性比NCTD原料药好,且无剂量依赖性。

2.6 不同吸收促进剂对透过特性的影响

按“2.3”项下方法,比较0.1%、0.5%、1%的SDCh、SDS、泊洛沙姆、低分子质量壳聚糖(分子质量8000)、高分子质量壳聚糖(分子质量30000)5种吸收促进剂对NCTD透过十二指肠

肠黏膜的促进作用,计算 P_{app} 和促透比(ER)。ER = P_{enh}/P_{ctrl} ,式中 P_{enh} 和 P_{ctrl} 分别为有和无促进剂存在下得到的 P_{app} 值,结果见表3。

表3 不同吸收促进剂对NCTD透过肠段的 P_{app} 、ER比较
Tab 3 Comparison of P_{app} and ER of NCTD in the absence or presence of various absorption enhancers

吸收促进剂	$P_{app}, \times 10^{-6}$ cm/s			ER		
	0.1%	0.5%	1.0%	0.1%	0.5%	1.0%
无吸收促进剂	0.94	0.94	0.94	1.00	1.00	1.00
SDCh	0.98	1.04	1.06	1.04	1.11	1.13
SDS	0.99	1.12	1.05	1.05	1.19	1.12
泊洛沙姆	0.99	1.09	1.12	1.05	1.16	1.19
低分子质量壳聚糖	2.18	2.07	2.06	2.32	2.20	2.19
高分子质量壳聚糖	1.65	1.54	1.64	1.76	1.64	1.74

由表3可知,与无吸收促进剂的NCTD水溶液比较,各吸收促进剂对NCTD吸收均有促进作用,跨黏膜通透作用强弱顺序为低分子质量壳聚糖>高分子质量壳聚糖>泊洛沙姆>SDS>SDCh。其中0.1%的高分子质量壳聚糖表现出最显著的促吸收作用,这是由于具有生物黏附功能的壳聚糖除可以延长大分子药物在肠段局部位置滞留时间外,还可用其带正电荷的性质,有效地与肠黏膜各种带负电的蛋白结合,从而抑制某些蛋白的生理功能。同种吸收促进剂不同浓度之间促吸收作用的程度也不同,SDCh、泊洛沙姆的促吸收作用与浓度呈正相关;低、高分子质量的壳聚糖的促吸收作用与浓度呈负相关。SDS作为阴离子表面活性剂,低浓度时其促进作用随浓度增加而上升,到达一定浓度后作用下降,原因可能是其到达临界浓度形成了胶束从而使促吸收作用下降。

3 讨论

壳聚糖是天然高分子中的带正电荷的碱性多糖,由于其生物相容性、可降解性和黏膜黏附性,已成为具有广阔应用前景的纳米微粒载体。目前,文献报道常用于壳聚糖纳米粒的制备方法有共价交联法、离子诱导法、沉淀析出法、大分子复合法和自组合法^[10]。本文采用离子凝胶法,以对细胞无毒副作用的TPP为交联剂制备壳聚糖纳米粒,选用低分子壳聚糖制备出粒径小于200 nm的包载NCTD的壳聚糖纳米粒。

药物跨膜转运机制可分为被动转运和主动转运。药物转运方向又可分为吸收方向(M-S)和分泌方向(S-M)。若吸收方向和分泌方向吸收无明显差异则说明药物可能是依靠浓度差被动扩散,没有载体介导;若吸收方向和分泌方向吸收有明显差异则表明可能在此区域存在着一些具有方向性的转运体,引起了药物在不同方向转运的差异。

综上所述,壳聚糖纳米粒有利于NCTD在肠段的吸收;NCTD原料药和NCTD-CS-NPs在空肠和结肠的转运可能受不同方向转运体的调控;吸收促进剂能有效促进NCTD的肠道吸收。

参考文献

- [1] 张泰松,陈萍.去甲斑蝥素的临床研究进展[J].中国药业,2004,13(10):74.
- [2] 吴立明,习温瑜,管正红.壳聚糖纳米粒制备的研究进展[J].齐鲁药事,2008,27(10):682.
- [3] 林爱华,李鸿燕,刘奕明,等.小檗碱壳聚糖纳米粒的制备及其体外释药特性研究[J].中国药房,2007,18(10):755.
- [4] 郝英魁,杨学东.载药壳聚糖纳米粒的研究进展[J].中国药学杂志,2005,40(17):1292.

丙戊酸钠对胶质瘤细胞系U251中Nanog及GFAP表达的影响

安玉胜*(临沂市肿瘤医院头颈外科, 山东临沂 276001)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)25-2329-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.25.10

摘要 目的:研究丙戊酸钠对胶质瘤细胞系U251中转录因子Nanog及角质纤维酸性蛋白(GFAP)表达的影响。方法:取对数生长期的U251细胞,采用MTT法检测0、0.5、1.0、2.0 mmol/L丙戊酸钠对U251细胞增殖的影响($n=7$);免疫细胞化学技术和逆转录聚合酶链式反应检测试验组(1.0 mmol/L丙戊酸钠)和对照组(完全培养基)细胞内GFAP、Nanog蛋白的表达和Nanog mRNA的表达。结果:0、0.5、1.0、2.0 mmol/L丙戊酸钠诱导U251细胞后的活细胞吸光度分别为($0.757 1 \pm 0.008 6$)、($0.703 4 \pm 0.009 8$)、($0.627 7 \pm 0.019 9$)、($0.603 3 \pm 0.010 1$),表明丙戊酸钠能明显抑制U251细胞的增殖($P<0.01$),且具有浓度依赖性;与对照组比较,试验组细胞内GFAP蛋白[阳性细胞率:(39.23 ± 0.71)% vs. (78.09 ± 0.44)%]表达明显增强($P<0.01$),Nanog mRNA[灰度值:($0.651 6 \pm 0.044 4$) vs. ($0.333 1 \pm 0.054 0$)]及其蛋白[阳性细胞率:(85.23 ± 0.59)% vs. (52.23 ± 0.61)%]表达明显降低($P<0.01$)。结论:丙戊酸钠能明显抑制U251细胞的增殖,可能与降低细胞中Nanog的表达、增强GFAP蛋白表达有关。

关键词 胶质瘤细胞系U251;丙戊酸钠;角质纤维酸性蛋白;Nanog

Influence of Sodium Valproate on the Expression of Nanog and GFAP in U251 Gliomas Cell Line

AN Yu-sheng(Dept. of Head and Neck Surgery, Linyi Tumor Hospital, Shandong Linyi 276001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the influence of sodium valproate on Nanog and GFAP in U251 glioma cell line. METHODS: Taking human gliomas U251 cells at logarithmic growth phase as example, The effect of 0, 0.5, 1.0 and 2.0 mmol/L sodium valproate on them were determined by MTT assay ($n=7$). The immunohistochemistry test and RT-PCR were used to detect the protein expression of GFAP and Nanog and the level of Nanog mRNA in trial group (1.0 mmol/L sodium valproate) and control group (complete medium). RESULTS: After treated with 0, 0.5, 1.0 and 2.0 mmol/L sodium valproate, the absorbance of U251 cells were ($0.757 1 \pm 0.008 6$), ($0.703 4 \pm 0.009 8$), ($0.627 7 \pm 0.019 9$) and ($0.603 3 \pm 0.010 1$), showing sodium valproate could inhibit the proliferation of U251 gliomas cells in concentration-dependant manner ($P<0.01$). Compared with control group, the protein expression of GFAP [(39.23 ± 0.71)%, (78.09 ± 0.44)%] increased significantly, while the expression of Nanog mRNA [grey level of ($0.651 6 \pm 0.044 4$), ($0.333 1 \pm 0.054 0$)] and protein [(85.23 ± 0.59)%, (52.23 ± 0.61)%] in trial group decreased significantly ($P<0.01$). CONCLUSIONS: Sodium valproate can significantly inhibit the proliferation of U251 gliomas cells, which may be associated with the down-regulation of Nanog expression and up-regulation of GFAP protein expression.

KEY WORDS U251 gliomas cell line; Sodium valproate; GFAP; Nanog

丙戊酸钠是临床上常用的抗癫痫药物。相对于其他的抗癫痫药物而言,其具有耐受性好、用药安全性高、不容易产生抵抗等优点。近年来,诱导分化治疗概念的提出,为胶质瘤的治疗提供了一条崭新的领域。诱导分化治疗是应用分化诱导剂,使恶性肿瘤细胞向正常细胞方向分化演变,甚至完全转变为正常细胞。国内外学者已开始探索该疗法在神经胶质瘤治疗中的潜在用途。脑胶质瘤是颅内肿瘤中较为常见的恶性肿瘤,其发病率较高,术后易复发,各种单一的治疗方案难以取得令人满意的效果。因此,探索新的治疗手段显得尤为重

要。肿瘤干细胞理论^[1]的提出,以及诱导分化治疗在临床的应用都为肿瘤的治疗提供了新的思路。丙戊酸钠除了抗癫痫作用以外,其通过诱导胶质瘤细胞分化对脑胶质瘤也有一定的抗肿瘤作用。丙戊酸钠诱导肿瘤细胞分化及抗肿瘤作用^[2-3]已开始受到国内外学者的重视。许多研究^[4-8]发现,胚胎肝细胞基因转录因子Nanog与肿瘤的恶性程度以及耐药、复发和转移有一定关系,是细胞未分化状态的标志。角质纤维酸性蛋白(GFAP)是神经细胞分化的标志,可以用来检测胶质瘤的分化高低。本文以胶质瘤细胞系U251为对象,研究丙戊酸钠对

- [5] 高明亮,刘莹,高明月.HPLC法测定去甲斑蝥素的含量[J].中国药师,2009,12(8):1 081.
- [6] 陈晓艳,刘扬,张玮,等.去甲基斑蝥素纳米粒肠道吸收的体内外相关性研究[J].中草药,2009,40(12):1 930.
- [7] 李国锋,王春霞,晏媛,等.体外扩散池法评价瑞巴派特经大鼠肠黏膜的透过特性[J].药学学报,2008,43(3):314.

- [8] 李国锋,孙亚彬,杨凌,等.Labrasol对p-糖蛋白底物紫杉醇经肠黏膜透过性的影响[J].中国医院药学杂志,2009,29(8):617.
- [9] 李玉华,张默,王坚成,等.吸收促进剂对蚓激酶肠道吸收的影响[J].药学学报,2006,41(10):939.
- [10] 张玮,张学农.壳聚糖纳米粒制备技术研究进展[J].抗感染药学,2008,5(2):65.

*副主任医师。研究方向:脑肿瘤。电话:0539-8121817。E-mail: theankang@163.com

(收稿日期:2013-01-20 修回日期:2013-02-22)