

磺胺嘧啶铈乳膏经大鼠阴道和皮肤给药后体内铈离子分布研究

张令春^{1,2*}, 李晓天^{2#}, 曹凤秋¹(1.河南省人民医院/郑州大学附属省人民医院, 郑州 450003; 2.郑州大学药学院, 郑州 450001)

中图分类号 R722.14²;R944.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)01-0016-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.01.06

摘要 目的:研究磺胺嘧啶铈乳膏经大鼠阴道和皮肤给药后器官组织中铈离子的分布情况。方法:取大鼠随机分为实验组及正常对照组,每组9只,实验组经大鼠阴道给予磺胺嘧啶铈乳膏0.036 g/kg,连续给药6 d;另取大鼠随机分为实验组及正常对照组,每组9只,实验组大鼠皮肤烫伤创面涂抹磺胺嘧啶铈乳膏0.036 g/kg,连续给药6 d。采用火焰原子吸收法测定各组大鼠末次给药后8、24、72 h时心、肝、脾、肺、肾、子宫、阴道黏膜/皮肤中的铈含量。结果:与正常对照组比较,实验组大鼠给药8 h时各器官组织均检出铈,分别为(0.013±0.006)~(0.137±0.039) μg/g,24 h时仅肾、脾、子宫、阴道黏膜/皮肤中检出铈,分别为(0.012±0.011)~(0.085±0.037) μg/g,72 h时各组织器官均未检出铈。结论:磺胺嘧啶铈乳膏经阴道和皮肤给药后均能进入血液循环,主要分布于阴道/皮肤、脾、肾、子宫中,但很快被代谢,不会长期蓄积。

关键词 磺胺嘧啶铈乳膏;大鼠;阴道给药;皮肤给药;组织分布

Distribution of Cerium Ion in Rats after Vaginal and Dermal Delivery of Sulfadiazine Cerium Cream

ZHANG Ling-chun^{1,2}, LI Xiao-tian², CAO Feng-qiu¹(1.Henan Provincial People's Hospital/The Provincial People's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450003, China; 2.School of Pharmacy, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the distribution of cerium ion in rat's tissues and organs after vaginal and dermal delivery of Sulfadiazine cerium cream. METHODS: Rats were randomly divided into trial group and normal control group with 9 rats in each group; trial group was given Sulfadiazine cerium cream 0.036 g/kg via vagina for consecutive 6 days. Other rats were randomly divided into trial group and normal control group with 9 rats in each group; trial group was given Sulfadiazine cerium cream 0.036 g/kg on skin wound for consecutive 6 days. The contents of cerium ion were measured 8, 24, 72 h after vaginal by FAAS, including heart, liver, spleen, lungs, renal, uterus, vaginal mucosa and skin. RESULTS: Compared with normal control group, cerium found in various organs 8 h after administration were (0.013±0.006)-(0.137±0.039) μg/g 8 h after vaginal and dermal delivery; the contents of cerium in renal, spleen, uterus and vaginal mucosa/skin were (0.012±0.011)-(0.085±0.037) μg/g 24 h after administration. After 72 h, no cerium could be detected. CONCLUSIONS: After vaginal and dermal delivery, Sulfadiazine cerium cream could be absorbed to blood circulation system and mainly distributed in vaginal mucosa, spleen, lung and uterus. As time going on, cerium could soon be metabolized basically, and would not accumulate in the body in long term.

KEYWORDS Sulfadiazine cerium cream; Rats; Vaginal delivery; Dermal delivery; Tissue distribution

man acute promyelocytic leukemia NB4-R1 cells[J]. *Leuk Res*, 2010, 34(11):1 506.

[6] Lu DP, Wang Q, Liu YF, et al. Advance in the treatment of acute promyelocytic leukemia in China[J]. *J Peking Univ: Health Sci*, 2002, 34(5):427.

[7] 陈杰,董新舒,郭兴罡.白藜芦醇抑制Is174t细胞生长及其在裸鼠皮下移植瘤中的作用机制[J]. *中华肿瘤杂志*, 2009, 31(1):15.

[8] Zhao Y, Wen G, Qiao Z, et al. Effects of tetra-arsenic tetra-sulfide on BXSb lupus-prone mice: a pilot study[J]. *Lupus*, 2013, 22(5):469.

[9] Hoshyar R, Bathaie SZ, Sadeghizadeh M. Crocin triggers

the apoptosis through increasing the Bax/Bcl-2 ratio and caspase activation in human gastric adenocarcinoma, AGS, cells[J]. *DNA Cell Biol*, 2013, 32(2):50.

[10] Li YJ, Sun LC, He Y. The anti-tumor properties of two tumstatin peptide fragments in human gastric carcinoma [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2009, 30(9):1 307.

[11] Li J, Sun GZ, Lin HS, et al. The herb medicine formula "Yang Wei Kang Liu" improves the survival of late stage gastric cancer patients and induces the apoptosis of human gastric cancer cell line through Fas/Fas ligand and Bax/Bcl-2 pathways[J]. *Int Immunopharmacol*, 2008, 8(9): 1 196.

[12] 张磊,孟祥林,李茂,等.维A酸注射液对人肝癌细胞SMMC-7721及其裸小鼠移植瘤的抑制作用[J]. *中国药房*, 2012, 23(25):2 316.

(收稿日期:2013-03-28 修回日期:2013-07-17)

* 药师, 硕士。研究方向:临床药学。电话:0371-65597522。E-mail: yueding200631@126.com

通信作者:教授, 博士。研究方向:药理学。电话:0371-67781889。E-mail: lixt@zzu.edu.cn

铈是一种银灰色的活泼金属,可用于加速伤口愈合、治疗感染、防止细菌生长^[1-2]。但铈离子单独使用的抗菌活性较低,限制了其推广应用。许多研究表明,铈离子吸收进入动物及人体内会对脏器细胞产生细胞毒性和遗传毒性,并最终对动物及人体重要器官产生病理伤害^[3-6]。磺胺嘧啶铈乳膏作为新开发的抗菌乳膏,具有稳定的理化性能和良好的生物相容性,还具有广谱、强效、持久的杀菌能力,主要用于治疗皮肤烧伤、烫伤、阴道炎、宫颈糜烂等疾病。但是铈在体内大量蓄积可能产生严重的毒性作用。因此本文研究了磺胺嘧啶铈乳膏经阴道和皮肤给药后铈离子在大鼠组织中的分布情况。

1 材料

1.1 仪器

Analyst 300 型原子吸收分光光度计(美国 PerkinElmer 公司)。

1.2 药品与试剂

磺胺嘧啶铈乳膏(批号:110801,规格:300 mg/kg)、无铈离子的空白乳膏均由新乡华信药业有限公司提供;硝酸铈对照品(山东淄博瑞博康稀土材料有限公司,批号:20120110,纯度:>99.9%);硝酸为分析纯。

1.3 动物

SD大鼠36只,♀,体质量(200±20)g,由河南省实验动物中心提供,使用许可证号:SCXK(豫)2012A052。

2 方法与结果

2.1 铈标准溶液的制备

精密称取硝酸铈对照品0.1721g,溶于适量去离子水中,加0.1 mol/L硝酸2.0 ml,移入100 ml棕色量瓶,用去离子水定容至刻度,再用0.1 mol/L硝酸稀释制成质量浓度为100 mg/L的工作溶液。使用时用0.1 mol/L硝酸将工作溶液逐级稀释至所需浓度,将其配成标准溶液。

2.2 分组与给药

2.2.1 阴道给药。取健康大鼠18只,随机分为实验组和正常对照组,每组9只。按预试验结果确定有效剂量。实验组大鼠阴道给予磺胺嘧啶铈乳膏0.036 g/kg,正常对照组大鼠阴道给予同剂量的无铈空白乳膏,连续给药6 d。末次给药后8、24、72 h分别取各组大鼠3只,处死,取心、肝、脾、肺、肾、子宫及阴道黏膜组织,待测。

2.2.2 皮肤给药。取健康大鼠18只,随机分为实验组和正常对照组,每组9只。实验组大鼠建立烫伤模型,于创面涂抹磺胺嘧啶铈乳膏0.036 g/kg,正常对照组大鼠涂抹同剂量的无铈空白乳膏。给药后8、24、72 h分别取各组大鼠3只,处死,取心、肝、脾、肺、肾、子宫及皮肤组织,待测。

2.3 烫伤模型的建立

选用一块大小合适的木板,根据需要的烧伤面积中间挖一个大小合适的椭圆形孔,孔中间用一根宽5 cm的宽紧带,一端固定木板上,另一端在烫伤时刻根据动物的大小伸缩性地固定。大鼠背部预先1 d用10%硫化钠脱毛,乙醚麻醉后仰卧位将其四肢用橡皮筋固定于木板上,使裸露的背部皮肤暴露于木板孔内,然后将木板放置在电热恒温水浴锅里,裸露的皮肤浸泡在热水浴里,85℃烫15 s,烫伤后用纱布揩干水渍。

2.4 组织样品处理

用不锈钢剪刀将准确称质量后的大鼠心、肝、脾、肺、肾、

子宫及皮肤组织充分剪碎,取组织匀浆于量瓶中,加入0.1 mol/L硝酸定容至10 ml,混匀,待测。将准确称质量后的阴道黏膜充分剪碎,取组织匀浆于量瓶中,加入0.1 mol/L硝酸定容至5 ml,混匀,待测。

2.5 测定方法

采用空气-乙炔火焰原子吸收法测定各组大鼠各组织匀浆中铈含量,灯电流为10 mA,狭缝宽度为0.7 nm,入射光波长为328.1 nm,重蒸馏水调零。将组织匀浆喷入火焰,记录吸光度,代入标准曲线,计算质量浓度。

2.6 方法学考察

取不同器官组织的空白匀浆,加入不同质量浓度的铈工作溶液配制成样品溶液,依次喷入火焰,记录吸光度,以铈质量浓度(c)对吸光度(A)进行线性回归。结果回归方程分别为肝: $A=0.105c+0.0042$ ($r=0.9981$),肾: $A=0.147c-0.0052$ ($r=0.9985$),心: $A=0.114c+0.0042$ ($r=0.9969$),肺: $A=0.121c+0.0056$ ($r=0.9989$),脾: $A=0.140c+0.0079$ ($r=0.9994$),阴道黏膜: $A=0.120c-0.0086$ ($r=0.9991$),皮肤: $A=0.01658c-0.0112$ ($r=0.9989$),子宫: $A=0.123c-0.0053$ ($r=0.9984$)。不同组织中铈检测线性范围均为0.01~0.12 μg/ml。本方法的检测限为0.01 μg/ml。直接稀释处理实验组样品后,平行测定8次,测得RSD为9.7%($n=8$)。各样品中铈的绝对回收率均大于70%($n=9$)。

2.7 铈含量测定

取“2.2”项下各组大鼠不同时间的心、肝、脾、肺、肾、子宫、阴道黏膜/皮肤组织,按“2.4”项下方法处理,照“2.5”项下条件测定其中铈含量。各组大鼠阴道给药后器官组织中的铈含量结果见表1,皮肤给药后器官组织中的铈含量结果见表2(表中,“-”表示低于检测限,未检出)。

表1 各组大鼠阴道给药后器官组织中的铈含量(μg/g, $\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Tab 1 The contents of cerium in tissues and organs of rats in each group after vaginal delivery (μg/g, $\bar{x} \pm s$, $n=3$)

器官组织	组别	8 h	24 h	72 h
肝	实验组	0.016 ± 0.011	-	-
	正常对照组	-	-	-
肾	实验组	0.031 ± 0.015	0.016 ± 0.014	-
	正常对照组	-	-	-
心	实验组	0.013 ± 0.010	-	-
	正常对照组	-	-	-
肺	实验组	0.014 ± 0.012	-	-
	正常对照组	-	-	-
脾	实验组	0.044 ± 0.011	0.023 ± 0.017	-
	正常对照组	-	-	-
子宫	实验组	0.037 ± 0.018	0.025 ± 0.012	-
	正常对照组	-	-	-
阴道黏膜	实验组	0.137 ± 0.039	0.085 ± 0.037	-
	正常对照组	-	-	-

表1和表2结果显示,正常对照组大鼠各器官组织中均未检出铈。实验组大鼠给药8 h时各器官组织中均检出铈,含量分别为(0.013 ± 0.006)~(0.137 ± 0.039) μg/g;24 h时仅肾、脾、子宫、阴道黏膜/皮肤中检出铈,含量分别为(0.012 ± 0.011)~(0.085 ± 0.037) μg/g;72 h时各组织器官均未检出铈。

表2 各组大鼠皮肤给药后器官组织中的铈含量($\mu\text{g/g}$, $\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Tab 2 The contents of cerium in tissues and organs of rats in each group after dermal delivery($\mu\text{g/g}$, $\bar{x} \pm s$, $n=3$)

器官组织	组别	8 h	24 h	72 h
肝	实验组	0.015 ± 0.012	-	-
	正常对照组	-	-	-
肾	实验组	0.024 ± 0.013	0.012 ± 0.011	-
	正常对照组	-	-	-
心	实验组	0.021 ± 0.010	-	-
	正常对照组	-	-	-
肺	实验组	0.013 ± 0.006	-	-
	正常对照组	-	-	-
脾	实验组	0.033 ± 0.012	0.018 ± 0.014	-
	正常对照组	-	-	-
子宫	实验组	0.029 ± 0.011	0.018 ± 0.012	-
	正常对照组	-	-	-
皮肤	实验组	0.087 ± 0.030	0.056 ± 0.028	-
	正常对照组	-	-	-

3 讨论

磺胺嘧啶铈同时具有防止感染和促进烧伤创面的修复作用,因而含磺胺嘧啶铈的敷料、妇科用药、烫伤烧伤药、抗菌导管等具有较好的发展前景。但是,如上所述,磺胺嘧啶铈中的铈离子可能在动植物甚至人体内蓄积而产生细胞毒性和基因毒性。

本实验通过烫伤创面给药和阴道给药2种途径测得的结果表明,大鼠连续6 d给药8 h后重要脏器中均检出铈,这进一步证明了磺胺嘧啶铈颗粒具有在生物体内迁移的生物学特性。从表2中可以看出,铈在大鼠皮肤、脾、子宫和肾的蓄积程度较高,直到24 h后都能检测到。其中皮肤的铈含量相对较高,这主要是由于研究中采用了烫伤创面给药的方式,给药后短时间内皮肤中的磺胺嘧啶铈还没有被完全代谢,因此检测

到较高的铈含量;但随着时间的延长,皮肤中磺胺嘧啶铈逐渐被吸收、代谢,至72 h后已基本检测不到。从表1可以看出阴道黏膜的铈含量最高,其次是脾、子宫和肾,而对心组织的蓄积作用最小。

本研究证实了磺胺嘧啶铈在经皮肤和阴道给药后会进入机体的器官组织中,但随着时间的推移,各器官组织中的铈含量趋于下降,分布到各脏器中的磺胺嘧啶铈基本可以很快被代谢到体外,而不会在体内长期蓄积。

参考文献

- [1] 张葵花,谭绍早,刘应亮,等.银-铈/沸石型复合抗菌剂的结构及抗菌活性[J].中国矿业,2007,16(3):104.
- [2] 李秉超,付田霞,徐清海.Ce-诺氟沙星配合物的制备及其抗菌活性[J].辽宁化工,2000,29(6):341.
- [3] 于静,王荣霞,王贵花,等.硝酸铈对离体人牙根管内粪肠球菌抗菌活性的影响[J].临床误诊误治,2010,23(8):710.
- [4] 王昱征,薛向欣,杨合.铈共掺杂二氧化钛纳米材料制备与表征及其抗菌性能的研究[J].无机材料学报,2013,28(1):117.
- [5] 王玺,安丽芝,章净霞.铈和钆对体外培养正常二倍体细胞的作用[J].中国稀土学报,1998,16(3):252.
- [6] 李江,张伟国,王丽珍,等.镧、铈对小鼠颊粘膜及全身急性毒性作用的观察[J].上海口腔医学,1998,7(3):130.
- [7] 赵海军,王宝贵,张桂英,等.硝酸亚铈对小鼠睾丸细胞酶活性和精子数量及质量的影响[J].中国预防医学杂志,2008,9(11):956.
- [8] Wang X, Shi GX, Xu QS, *et al.* Toxic effects of lanthanum, cerium, chromium and zinc on potamogeton malaianus[J]. *J Rare Earths*, 2004, 22(5):672.

(收稿日期:2013-04-01 修回日期:2013-05-22)

《中国药房》杂志荣获“国家卫生和计划生育委员会首届优秀期刊奖”

2013年10月24日,国家卫生和计划生育委员会公布了“国家卫生计生委首届优秀期刊奖”名单,《中国药房》杂志名列其中。此次评选活动是由国家卫生和计划生育委员会根据《医药卫生期刊综合评估体系(试行)》要求,按照综合评价总分排序(总被引频次、影响因子、基金论文比等),从政治问题、科研设计、编辑规范、出版质量、广告情况等方面并综合2010—2012年期刊的总收入、期均发行量等指标,组织专家对其主管参评期刊进行了严格评审,最终评出包括《中国药房》杂志在内的共25种期刊为“国家卫生计生委首届优秀期刊”。

《中国药房》杂志自1990年1月创刊以来,始终坚持“创中国刊业名牌,为医药卫生导航”的办刊方针,坚持以“宣传国家对药品、药事管理的有关法规,传播药品研发、生产、经营、临床应用及监督管理方面的动态及信息,反映医、药学工作者和广大消费者对药品的评价和心声;促进医院药房(药剂科)、社

会药房(店)的科学管理,提高各级各类药学人员的素质;以构建药品研发、生产、经营、临床应用及监督管理间的桥梁为己任”为办刊宗旨。杂志致力于期刊品牌建设,努力打造医药卫生行业学术交流及信息传播的平台,曾多次获重庆市优秀期刊评比一等奖,并获第一届重庆出版政府奖、卫生部优秀期刊一等奖、第三届国家期刊奖等多项荣誉称号,被列入中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)、中国期刊方阵双效期刊、中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊、RCCSE中国核心学术期刊,并被中国学术期刊文献总库、万方数据库、CJFD、CMCC、CMCI、CAJCED和UPD、IPA、CA、AJ、WPRIM、IC等国内外多个重要检索系统及数据库收录,为2013年度重庆市出版专项资金资助期刊之一。

本刊社