论著

文章编号:1000-5404(2006)08-0810-03

卡铂-乳酸/羟基乙酸共聚物微囊的小鼠体内组织分布研究

应 懿,周世文,汤建林,黄永平,徐 颖 (第三军医大学新桥医院临床药理基地,重庆 400037)

提 要:目的 考察卡铂经微囊化后的小鼠体内组织分布情况。**方法** 小鼠单剂量静脉注射32.5 mg/kg卡铂-乳酸/羟基乙酸共聚物微囊混悬液或卡铂原料药溶液后,等离子体原子发射光谱法测定0.083~48 h心、肝、脾、肺和肾脏的卡铂浓度。**结果** 与卡铂原料药相比,卡铂微囊化后在肺脏的药物峰浓度增加为1.76倍,药物分布百分率保持较高水平(32.97%~45.59%);而心脏和肾脏中的药物峰浓度降低、药-时曲线下面积减小。**结论** 小鼠静脉注射微囊化卡铂后,肺脏的药物浓度和分布百分率均较高,呈明显的肺靶向和缓释双重效应。

关键词: 卡铂-乳酸/羟基乙酸共聚物微囊;等离子体原子发射光谱法;分布;肺靶向

中图法分类号: R944;R965;R979.1 **文献标识码:** A

Distribution of carboplatin-poly D, L-lactide/glycolide microcapsules in mice

YING Yi, ZHOU Shi-wen, TANG Jian-lin, HUANG Yong-ping, XU Ying (Clinical Pharmacology Base, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To study the distribution characteristics of microcapsulated carboplatin in mice. Methods A total of 135 KM mice were used in this study. Five mice underwent sham treatment as controls. Twenty-seven groups ($n=5$ in each group) were injected of carboplatin poly (D,L lactide/glycolide) microcapsules at the dose of 32.5 mg·kg^{-1} or carboplatin into candal vein, and from 0.083 to 48 h after injection, the mice were killed and the carboplatin concentration in the kidney, lungs, spleen, liver and heart were measured respectively by inductively coupled plasma-atomic emission spectrometry. Results The peak value of carboplatin poly (D, L lactide/glycolide) microcapsules in lungs were 1.76 times as much as that of carboplatin group, and the carboplatin amount distributed in lungs maintained from 31.97% to 45.59% after the injection of carboplatin poly (D,L lactide/glycolide) microcapsules, higher than that after carboplatin injection (12.22% to 18.15%). On the contrary, the peak value and area under the drug-time curve of carboplatin poly (D, L lactide/glycolide) microcapsules in the kidney and the heart were less than that of carboplatin group. Conclusion The higher carboplatin concentration and distribution in lungs can be achieved after the injection of microcapsulated carboplatin than carboplatin injection, which showed remarkable lung-targeted and slow release effects of carboplatin poly (D, L lactide/glycolide) microcapsules.

Key words: carboplatin-poly (D, L-lactide/glycolide) microcapsules; inductively coupled plasma-atomic emission spectrometry (ICP-AES); distribution; lung-targeted

卡铂(carboplatin, CBP)对小细胞肺癌、卵巢癌、头颈部鳞癌有较好的疗效,但肾毒性、骨髓抑制等药物毒副作用明显。为达到长效、高效,低毒副作用的化疗要求,本室制备了卡铂-乳酸/羟基乙酸共聚物微囊(carboplatin-poly D, L-lactide/glycolide microcapsules, CBP-PLGA-MC,简称卡铂微囊),并考察卡铂微囊在小鼠体内组织分布情况,为肺癌化疗药物新剂型的临床应用提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 昆明种小鼠135只,体质量24~26 g,雌雄兼用,由第三军医大学实验动物中心提供。

1.1.2 试药和仪器 卡铂原料药(云南省昆明金属研究所,含量99.5%),乳酸/羟基乙酸共聚物(50:50,$\eta_{sp}=0.39$,中国

作者简介:应 懿(1974-),女,浙江省绍兴市人,硕士,医师,主要从事药物临床试验方面的研究。电话:(023)68774761

通讯作者:周世文,电话:(023)68755311

收稿日期:2005-06-16;修回日期:2005-11-24

科学院成都分院有机化学研究所），卡铂标准品（中国药品生物制品检定所，批号：10322-0101），硝酸为优级纯，盐酸为分析纯。电感耦合等离子体原子发射光谱仪（美国）。

1.2　方法

1.2.1　制备卡铂微囊　　采用乳化-溶剂挥发法[1,2]制备卡铂微囊。

1.2.2　生物样品处理　　禁食 12 h 的昆明种小鼠，断颈处死，剖取心、肝、脾、肺、肾组织，超纯水洗去残血，滤纸吸干水分，硝化各组织 0.10 g，2% 盐酸温热溶解残渣，取上清液测定。

1.2.3　建立 ICP－AES 测定法　　三维扫描分析空白液、0.5、10 mg/L 卡铂标准品溶液，选择最佳分析谱线。称取卡铂标准品，2% 盐酸稀释，定容，测定信号强度值，制备标准曲线。并考察方法的相对回收率、精密度和稳定性。

1.2.4　组织分布试验　　禁食 12 h 昆明种小鼠，随机分 27 组，每组 5 只，其中 1 组小鼠给予假处理对照。按卡铂 32.5 mg/kg 分别尾静脉注射卡铂原料药液或卡铂微囊混悬液（0.1 ml/10 g），于给药后 0.083、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、4、6、12、24、36、48 h，共 13 个时间点，剖取组织，所有样品置－20 ℃冷冻保存。样品解冻后按上述“生物样品前处理”方法测定卡铂浓度，按标准曲线计算各组织中卡铂含量。

1.3　统计学分析

采用 PKS 程序梯形法计算药-时曲线下面积。用 SPSS 10.0 软件进行同类参数间的 t 检验。

2　结果

2.1　ICP-AES 测定法

比较了铂元素 203.6、214.3、0265.6 nm 的 3 条测定谱线，203.646 nm 处信号强度更集中、干扰少，作为分析谱线。以信号强度均值 R 对浓度 C 进行线性回归，得到标准曲线方程：$R = 0.7449\ C + 0.0649$（$r = 0.999$，$n = 5$）。

2.2　小鼠体内组织分布

小鼠尾静脉分别注射 CBP-PLGA-MC 和 CBP 后，比较其体内主要组织中的卡铂浓度和药-时曲线下面积，结果显示：①心脏：CBP-PLGA-MC 药物峰浓度降低为 CBP 的 50%（$P < 0.05$）；达峰时间延长至 0.25 h，药-时曲线下面积减小为 CBP 的 93%。②肝脏：CBP-PLGA-MC 药物峰浓度降低为 CBP 的 63%，达峰时间延长至 0.25 h，药-时曲线下面积略增加为 CBP 的 1.03 倍。③脾脏：CBP-PLGA-MC 药物峰浓度降低为 CBP 的 66%，达峰时间延长至 0.25 h，药-时曲线下面积增加为 CBP 的 1.21 倍。④肺脏：CBP-PLGA-MC 药物峰浓度增加为 CBP 的 1.76 倍，达峰时间延长至 0.25 h，药-时曲线下面积明显增加为 CBP 的 3.41 倍（$P < 0.05$）。肺组织的药物分布百分率保持较高水平（31.97% ~ 45.59%），较 CBP（12.22% ~ 18.15%）明显增高。⑤肾脏：CBP-PLGA-MC 药物峰浓度明显降低，为 CBP 组的 29%（$P < 0.05$）；达峰时间延长至 0.5 h，药-时曲线下面积降低为 CBP 的 62%（$P < 0.05$）。小鼠单剂量尾静脉注射 CBP-PLGA-MC 或 CBP 后经时组织分布直方图，见图 1、2 。

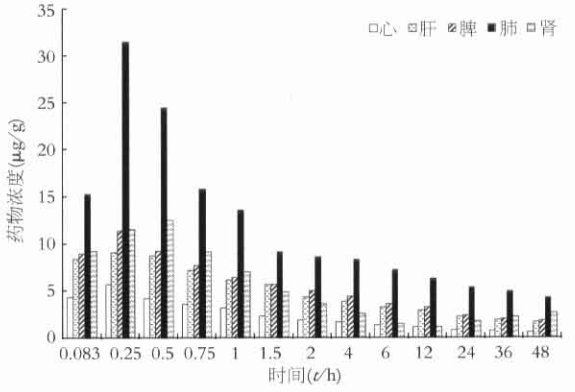


图 1　小鼠单剂量静注 CBP-PLGA-MC 后的组织分布（$n = 5$）

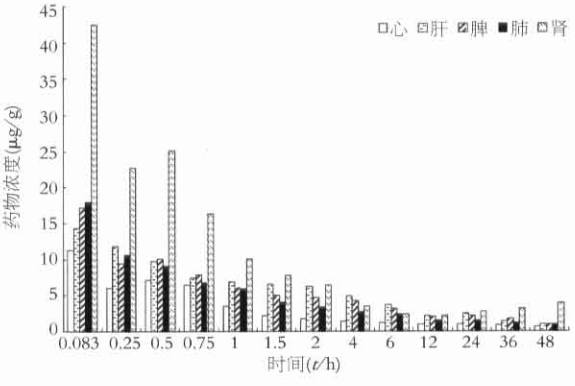


图 2　小鼠单剂量静注 CBP 后的组织分布（$n = 5$）

2.3　靶向参数

CBP-PLGA-MC 的肺脏相对摄取率（r_e）为 CBP 的 3.41 倍，靶向效率（t_e）比为 CBP 的 2.83 ~ 5.58 倍，肺脏峰浓度比（c_e）为 CBP 的 1.76 倍，见表 1。

表 1　小鼠单剂量静注 CBP-PLGA-MC 或 CBP 的靶向参数

样品	AUC（μg·h·g^{-1}）		r_e	t_e		$(t_e)_{MC}/(t_e)_F$	c_p		$c_e(c_p)_{MC}/(c_p)_F$
	CBP-MC	CBP- F		CBP-MC	CBP-F		CBP-MC	CBP-F	
心	49.92	53.45	0.93	5.83	1.59	3.67	5.67	11.24	0.50
肝	123.59	119.94	1.03	2.36	0.71	3.32	9.12	14.37	0.63
脾	135.45	111.78	1.21	2.15	0.76	2.83	11.34	17.24	0.66
肺	291.21	85.45	3.41	–	–	–	31.55	17.95	1.76
肾	104.20	168.87	0.62	2.79	0.50	5.58	12.48	42.45	0.29

3　讨论

文献报道正常组织毛细血管内皮细胞间呈紧密连接；而肿瘤等病变部位的上皮细胞层处在一种渗漏状态，基底膜不连续或缺陷，上皮细胞间隙变大，上皮细胞出现窗孔结构，使血管内皮细胞间呈松散连接。这种细胞间结构差异为药物-载体共聚物被动靶向肿瘤组织提供了理论基础。依据机体网状内皮系统（包括肺、肝、脾和骨髓等组织）富含吞噬细胞，可摄取一定

大小大分子物质和微粒的特性，以生物降解型高分子、活性炭、红细胞、脂质、蛋白、明胶为载体，与化疗药物以各种方式结合，共同构成球形载体给药系统（包括微粒和微囊），直径一般为3～100 μm，是一种新型药物制剂。靶向制剂的混悬液经静脉注射后，7～12 μm的微粒可被肺部毛细血管网机械性滤过，提高局部药物浓度，降低非靶部位的毒副作用。目前，国内外就靶向化疗方法和靶向化疗制剂进行积极的研究。

采用等离子体原子发射光谱法[3,4]测定组织中卡铂浓度时，无须基体（Triton 100）匹配；试样从中心通道进样，不会扩散到后形成自吸收的冷蒸汽层。因此，该法方便，灵敏度高。

小鼠单剂量静脉注射CBP-PLGA-MC或CBP后，CBP-PLGA-MC在各组织的药物峰浓度、达峰时间和药-时曲线下面积较CBP发生改变。CBP-PLGA-MC在肾脏的药物峰浓度明显降低，药-时曲线下面积减小，则药物的肾脏蓄积毒性降低。肝、脾脏的药-时曲线下面积较CBP组增加，可能是微囊进入体内后，被肝、脾网状内皮系统摄取，单核细胞吞噬降解，因而药物含量较高。而肺脏的药物浓度在0.25～48 h内明显高于CBP组，达峰时间延长至0.25 h，药-时曲线下面积明显增加为CBP的3.41倍，药物分布百分率保持在31.97%～45.59%，故能够在较长时间内维持肺脏局部药物高浓度，提示卡铂微囊化后具有肺靶向和缓释双重作用。与CBP组相比，肺脏相对摄取率、靶向效率比和肺脏峰浓度比3个靶向参数均说明CBP-PLGA-MC有明显的肺靶向性。可见，卡铂微囊化后，其体内组织分布情况发生了改变，CBP-PLGA-MC有明显的肺靶向效果，有利于肺部肿瘤的治疗。与CBP相比，明显减少了肾脏的药物蓄积量，有利于降低药物对肾脏的毒性作用。

参考文献：

[1] JAIN R A. The manufacturing techniques of various drug loaded biodegradable poly (lactide-co-glycolide) (PLGA) devices [J]. Biomaterials, 2000, 21(23): 2475－2490.

[2] 应 懿，周世文，汤建林，等. 卡铂-乳酸/羟基乙酸共聚物微囊制备的优化筛选[J]. 第三军医大学学报，2003，25(24)：2181－2184.

[3] 邱德仁. 原子光谱分析[M]. 上海：复旦大学出版社，2002. 123－243.

[4] KARADJOVA I, ARPADJAN S, JORDANOVA L. Determination of trace metals in high purity gold[J]. Fresenius J Anal Chem, 2000, 367(2): 146－150.

（编辑 汪勤俭）

个案与短篇

文章编号：1000-5404(2006)08-0812-01

硬膜外芬太尼罗哌卡因合剂用于乳腺癌根治术中的临床效果

李 剑 （重庆市合川人民医院麻醉科，合川 401520）

乳腺手术选择胸段硬膜外麻醉（thoracic epidural anesthesia, TEA）仍是基层医院常用的麻醉方法，本研究旨在观察乳腺手术应用0.375%罗哌卡因＋芬太尼0.1 mg行TEA的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择ASA Ⅰ-Ⅱ级择期乳腺癌手术女性患者30例，年龄32～68岁，体质量50～80 kg，随机分为两组，Ⅰ组（观察组15例），应用0.375%罗哌卡因复合0.001%芬太尼；Ⅱ组（对照组15例），应用0.375%罗哌卡因。所有患者术前心肺功能正常，无内分泌及严重肝肾疾病，无硬膜外穿禁忌证。

1.2 方法

术前常规应用阿托品0.5 mg，苯巴比妥钠0.1 g，选择T_{1-4}行硬膜外腔穿刺，向头端置管4 cm。经硬膜外导管注入1%的利多卡因4 ml作为试验量，观察5 min后患者无异常反应后，观察组追加0.001%芬太尼＋0.375%罗哌卡因10 ml，对照组只追加0.375%的罗哌卡因10 ml。以后根据镇痛平面的变化及患者的反应等因素，确定各组追加麻药量。术中不用任何镇静、镇痛药，采用针刺法判断用药后15 min痛觉阻滞范围，痛觉平面满意后开始手术。术中常规监测无创血压（SBP和DBP）、心率（HR）、心电图（ECG）、脉搏血氧饱和度（SPO_2）和呼吸频率（RR）。

1.3 统计学处理

所采集数据以$\bar{x} \pm s$表示，行配对t检验。

2 结果

30例患者硬膜外阻滞麻醉均成功，两组间年龄、身高、体质量和ASA分级均无差异（$P>0.05$），麻醉期间BP、HR、RR和

（下转815页）

作者简介：李 剑（1972－），男，重庆市合川人，主治医师，主要从事临床麻醉方面的研究。电话：(023)42925289

收稿日期：2006-03-22；修回日期：2006-04-04