DOI:10.16016/j.1000-5404.2000.06.027

塞米松治疗者为38.9%,其中严重狭窄分别为55.6%、27.8%,疗效并不佳,加之这些药物长期应用毒副作用大,因此没能广泛应用于临床。研究表明异烟肼抑制胶原合成作用显著强于糖皮质激素[7]。异烟肼已为广大结核病人所应用,毒副作用较小。从本组动物实验及临床应用结果来看,其配合治疗食管良性狭窄疗效显著,可考虑应用于临床。

3.2 异烟肼应用中的注意事项及方法

由于异烟肼能够抑制赖氨酸氧化酶的活性,使创伤后胶原合成减少,胶原纤维排列改善,使创伤后瘢痕收缩减轻,但并不能使已经形成的瘢痕之胶原改变,因此异烟肼治疗需要在瘢痕形成以前即开始,食管腐蚀伤后、食管良性狭窄扩张后即开始服用异烟肼才可能起到预防食管良性狭窄的效果。异烟肼对赖氨酸氧化酶的抑制作用是可逆的,它能被磷酸吡哆醛逆转[3,5],为了形成持续对赖氨酸氧化酶的抑制,需要使异烟肼的血液浓度维持一个相对稳定的水平,因此异烟肼的服用方法改抗痨时的每日顿服为1日3次较为合理。根据本组动物实验及临床应用结果,按抗痨时剂量(300 mg/d)已经能够达到预防食管良性狭窄的效果,不必使用更大剂量异烟肼,以免增加毒副作用。伤口愈合过程中胶原合成在伤后3~4周达到高峰,以后逐渐下降,因此异烟肼口服时间以6~8周为宜,这样创伤部位胶原含量维持在一个较低水平的平衡状态较为安全可靠。

参考文献:

[1] Davis W M, Madden J W, Peacock E E. A new approach to the control of esophageal stenosis[J]. Ann Surg, 1972, 176(4): 469—476.
[2] 黄孝迈,秦文瀚,孙玉鹗 主编.现代胸外科学[M].第2版.北京:人民军医出版社,1997,470.
[3] Leven C I. The lathyrogenic effect of isonicotinic acid hyodrazide (INAH) on the chick embryo and its reversal by pyridoxal[J]. Exp Med, 1961, 113(6): 795—810.
[4] Udupa S L. Inhibition of lysyl oxidase by isoniazid and its effect on wound healing[J]. Indian J Exp Biol, 1995, 33(4): 278—280.
[5] Levene C I, Sharman D F, Callingham B A. Inhibition of chick embryo lysyl oxidase by various lathyrogens and the antagonistic effect of pryridoxal[J]. Int J Exp Pathol, 1992, 73(5): 613—624.
[6] Bautista A, Varela R, Villanueva A, *et al*. Effects of prednisolone and dexamethasone in children with alkali burns of the oesophagus[J]. Eur J Pediatr Surg, 1996, 6(4): 198—203.
[7] 蒋耀光,杜东松,李志平,等.糖皮质激素及异烟肼预防食管腐蚀伤后瘢痕狭窄的实验研究[J].中华创伤杂志,1995,11(3):161—163.

(编辑 薛国文)

文章编号:1000-5404(2000)06-0577-01

经验与短篇

抗癌药物磺巯嘌呤钠的电化学控制释放

Study on electrochemically controlled release of antineoplastic agent tisupurine

邵 方,李明春,刘毅敏,赵先英 (第三军医大学基础医学部化学教研室,重庆 400038)

磺巯嘌呤钠((AT-1438)是我国创制的一种水溶性的抗代谢类抗癌药物,它对绒毛膜上皮癌和恶性葡萄胎、急性白血病和头颈部肿瘤等均有良好疗效[1]。电化学控制药物释放是Miller等人于80年代初提出的一种药物释放方法。据药物在载体聚合物上的负载方式不同分为共价键合法与离子键合法两类。其中离子键合法由于具有电极制备简单,释放率高,便于定量控制等优点,近年来引起了广泛的关注[4]。目前已成功地进行电化学控制释放的物质有:多巴胺、谷氨酸、γ-氨基丁酸、ATP、二甲基多巴胺、苄基烟酰胺、氟尿嘧啶等[5~7]。本实验首次用聚吡咯修饰电极研究了FT-1438控制释放。并对其释放量与还原电位、膜厚等因素的关系进行了探讨。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

HDV-7C晶体管恒电位仪(福建省三明市无线电二厂);DCD-3D低频超低频函数发生器、3086 X-Y函数记录仪(四川仪表四厂);650紫外-可见光谱仪(美国Beckman公司);550富里

作者简介:邵 方(1963—),男,河南省南阳市人,硕士,副教授,主要从事生物电化学方面的研究,发表论文18篇。电话:(023)68752807

收稿日期:1999-08-20;修回日期:2000-03-11

(下转581页)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

[9] Hikno H, Ishiyama M, Suzuki Y, *et al*. Mechanisms of hypoglycemic activity of gandodern B: a glycan of ganoderma lucidum fruit bodies[J]. Planta Medica, 1989, 55(2): 423—428.

[10] Kuhnle H F, Schmidt F H, Deaciuc I V, *et al*. *In vivo* and *in vitro* effects of a new hypoglycemic agent, 2-3-methylcinnamylhydzono)-propionate (BM 42.340) on glucose metabolism in guinea pigs[M]. Biochem Pharmacol, 1984, 33: 1 437—1 444.

[11] 周宜强 主编. 糖尿病研治新论[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1997.60.

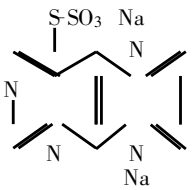
（编辑　陈聪连）

（上接 577 页）

叶红外光谱仪(美国 Nicolet 公司)。实验采用三电极体系。聚四氟嵌装圆铂片(4 cm^2)为工作电极, 同样大小铂片为对电极, 饱和甘汞电极为参比电极。

巯嘌呤(6-MP)为 Sigma 产品; 吡咯为 fluka 产品, 每次使用前经氮气氛蒸馏纯化。AT-1438 经 6-MP 合成[1,2], 溴化钾压片法红外光谱与文献[3]一致, 分光光度法测定其含量为 95.2%($E^{1\%}_{1cm}$ 按 351 计算[3])。

1.2　方法

磺巯嘌呤钠(AT-1438)·$2H_2O$ 极易溶于水, 且其药效部位为阴离子, 便于采用阳离子聚合物(聚吡咯)离子键合法进行控制释放。我们选用与 AT-1438 分子量相近的对甲苯磺酸钠(NaToS)作为聚吡咯的支持电解质, 以增大膜的表面积与孔径, 从而增大 AT-1438 的负载量。

聚吡咯(PPy/ToS)修饰电极由恒电位聚合而得。电解液为 0.1 mol/L 吡咯和 0.1 mol/L NaToS 的水溶液, 聚合电位 +0.6V, 聚合前通氮 20 min., 以除去溶液中的氧。膜厚由聚合过程中通过的电量来计算。聚合后, 电极在 0.1 mol/L NaCl 溶液中于 −1.0～+0.6V 内扫描进行预处理, 直至得到稳定循环伏安图, 使 Cl^- 尽可能与膜中 ToS^- 交换。然后将电位置于 −0.6V 直到电流减小到稳定值(约几个 μA), 使膜中 Cl^- 尽可能逸出。再将洗净的电极移入 0.1 mol/L AT-1438 水溶液中, 在 +0.6V 电位下, 使 AT-1438 掺入膜内。二次蒸馏水彻底冲洗电极后, 在 0.1 mol/L NaCl 溶液中, 控制电位为 −0.6V 以释放 AT-1438。释放液中 AT-1438 浓度由紫外-可见光谱法进行测定, 其最大吸收波长为 287 nm。

2　结果

2.1　AT-1438 稳定性

AT-1438 水溶液在 −1.0～+0.6V 电位范围内循环伏安无氧化还原峰; 且该水溶液经循环伏安处理后其 AT-1438 紫外峰位置、高度不变, 表明 AT-1438 在本实验条件下性质稳定。

2.2　AT-1438 负载与释放

本实验得到的 PPy/ToS 膜呈发亮的棕黑色。0.5 μm 厚的膜电极(PPy/ToS)与预处理后膜电极(PPy/Cl^-)负载、释放 AT-1438 所需时间分别为 20 min、3 min 与 8 min、3 min; AT-1438 释放量分别为 2.65×10^{-7} mol/L 与 1.46×10^{-6} mol/L。表明经 Cl^- 交换 ToS 预处理, 可显著提高 AT-1438 负载量, 缩短负载时间。

2.3　释放量与还原电位、膜厚的关系

实验发现随还原电位由正向负移, AT-1438 释放量由零逐渐增加。为保证 PPy 膜良好的循环伏安可逆性与 AT-1438 的稳定性, 我们选定 −0.6V 为释放电位。在相同的负载与释放条件下, 不同厚度的 PPy 膜 AT-1438 释放量不同, 见表 1。释放量随膜厚度增加而增大且呈现良好的线形关系, 表明 AT-1438 的掺杂可深入到膜的内部。

表 **1**　膜厚与释放量的关系

实验组	膜厚(l/μm)	释放量(C_B/mol·L^{-1})
1	0.5	1.46×10^{-6}
2	0.7	2.13×10^{-6}
3	0.9	2.69×10^{-6}
4	1.2	3.48×10^{-6}

研究结果表明, 利用 PPy 膜具有可逆的氧化还原态性质可以对阴离子抗癌药物 AT-1438 实现电化学控制释放, 且释放速度和释放量可由还原电位、还原电量进行控制。有关膜的孔穴结构对负载量的影响, 以及如何增大负载量以提高其实用性尚待进一步研究。

关键词: 电化学; 控制释放; 聚吡咯膜; 磺巯嘌呤钠
中图法分类号: R944.9　　文献标识码: B

参考文献:

[1] 上海药物研究所, 中国科学院上海生物化学研究所, 上海第十二制药厂, 等. 溶癌呤(AT-1438)抗癌作用的研究[J]. 中国科学, 1977, 3: 281—288.

[2] Doarr I I, Wempen I, Clarke D A, *et al*. Thiation of nucleosides. III. oxidation of 6-mercaptopurines[J]. J Org chem, 1961, 26(10): 3 401—3 409.

[3] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 一九七七年版二部. 北京: 人民卫生出版社, 1979. 692—694 及附录: 163.

[4] 张文斌, 李一峻, 董绍俊. 电化学控制药物释放[J]. 分析化学, 1991, 19(70): 843—848.

[5] 李一峻, 董绍俊. 电化学控制释放三磷酸腺苷[J]. 化学学报, 1995, 53(2): 163—167.

[6] 黄　华, 刘柏峰, 董绍俊. 氟尿嘧啶的电化学控制释放[J]. 分析化学, 1996, 24(2): 130—134.

[7] Robert Langer. New methods of drug delivery[J]. Science, 1990, 249: 1 527—1 533.

（编辑　郭建秀）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net