

胰岛素乳剂鼻腔给药对大鼠血糖的影响

赵德志*

刘玉兰

(辽宁省朝阳兽药厂 122000)

(沈阳药学院药理教研室, 沈阳 110015)

摘要 以豆磷脂为乳化剂的胰岛素乳剂通过鼻腔给药对大鼠血糖的影响。选择20 U/鼠, 8 U/鼠和2 U/鼠三个剂量进行试验, 用邻甲苯胺法测定给药前后各时间的血糖浓度。以空白乳作对照, 并与静脉注射胰岛素水溶液8 U/鼠、皮下注射胰岛素水溶液8 U/鼠和鼻腔给胰岛素水溶液8 U/鼠进行比较。结果是鼻腔给药乳剂2 U/鼠最大血糖下降百分率为75.9%, 乳剂8 U/鼠为80.2%, 水溶液8 U/鼠为57.6%, 静脉给药8 U/鼠为81.5%, 皮下给药8 U/鼠为58.1%, 而鼻腔给乳剂2 U/鼠降血糖作用不明显。

关键词 豆磷脂 胰岛素乳剂 鼻腔给药 血糖下降百分率。

胰岛素为常用的降血糖药物, 临床上广泛应用, 其作用迅速、疗效可靠。但由于胰岛素的高分子量以及易被蛋白酶水解, 非注射给药后很难产生药效^[1], 故临床多采用皮下注射给药。糖尿病患者一天需注射数次, 难以忍受, 同时在同一部位反复注射, 可导致皮下脂肪萎缩或增生, 产生硬结。因此有必要开发使用简便、无痛且疗效确实的其他剂型^[2]。鼻腔给药可避免肠肝的首过作用, 提高了药物的生物利用度, 而且通过鼻腔局部给药可以达到全身性用药的目的^[3]。本实验将胰岛素制成乳剂, 通过大鼠鼻腔给药, 观察其降血糖的效果, 试图解决胰岛素在临床应用上存在的问题。

1 仪器与药品

1.1 仪器 721 分光光度计(上海第三分析仪器厂)。

1.2 药品 胰岛素(沈阳生化制药厂, 批号: 880901); 胰岛素注射剂, 规格40 μ/ml。(丹麦进口)。

胰岛素乳剂: 精制豆油10%、豆磷脂1.2%、甘油2.5%、胰岛素计算量、水加至100%, 调 pH2.7—3.0, 制成20 U/0.05 ml、8 U/0.05 ml、2 U/0.05 ml 三种规格(沈阳药学院物理药学教研室提供); 胰岛素水溶液: 取计算量的胰岛素加水调 pH2.7 制成8 U/0.05 ml 溶液(沈阳药学院物理药学教研室提供); 除蛋白剂: N/12 硫酸、10% 钨酸钠。显色剂: 邻甲苯胺试剂(北京化工厂, 批号: 850830); 葡萄糖标准液: 0.1 mg/ml, 自制。

1.3 动物 SD 大白鼠: ♂, 200—300 g (沈阳药学院动物室提供)。

2 方法与结果

2.1 动物实验

取大白鼠42只, 分成7组, 每组6只。其中一组给空白乳作对照, 其余六组分别进行给药试验。称重后, 腹腔注射戊巴比妥50 mg/kg 麻醉, 切开颈部, 分离气管、食管和颈外静脉。做气管插管以利呼吸, 自食管

*赵德志, 男, 30岁, 1981年毕业于鞍山卫校药剂专业。

向鼻腔后部插管供鼻腔给药用,并用502粘合剂封堵鼻腭以阻止药物从鼻腔流入口中;自颈外静脉向心脏方向插管,供取血样和静脉给药用。

2.2 血糖测定^[4] 分别于给药前后0.5、1、2、3、4、5 h取血样0.5 ml,置离心管中,加入N/12硫酸4.0 ml和钨酸钠0.5 ml混匀,静置10 min,以3000 rpm离心10 min,取上清液2.0 ml,加邻甲苯胺试剂4.0 ml于沸水浴中加热9 min,置冷水中冷却,在0.5 h内测吸收度。标准管中加葡萄糖标准液2.0 ml,邻甲苯胺试剂4.0 ml,同上操作,测吸收度。

$$\begin{aligned} & \text{全血血糖含量(mg\%)} \\ &= \frac{\text{测定管吸收度}}{\text{标准管吸收度}} \times 100\% \\ & \text{血糖下降百分率(\%)} \\ &= \frac{\text{给药前血糖含量} - \text{给药后血糖含量}}{\text{给药前血糖含量}} \\ & \times 100\% \end{aligned}$$

2.3 结果 各组给药后不同间隔时间血糖下降百分率均值见图1。

3 分析

3.1 静脉注射8 U/鼠、皮下注射8 U/鼠和鼻腔给乳剂8 U/鼠三组试验,剂量相同、给药途径不同。其不同的给药途径和给药后不同间隔时间对血糖下降的影响见方差分析表1。

表1 不同给药途径对血糖的影响

方差来源	自由度	离差平方和	方差	F	P
时 间	5	15490	3098	9.37	<0.01
给药途径	2	6338	3169	9.58	<0.01
交互作用	10	3823	382.3	1.18	>0.1
误差 E	90	29259	325.1		

3.2 鼻腔给乳剂20 U/鼠、8 U/鼠和2 U/鼠三组试验,给药途径和剂型相同、剂量不

同。其不同剂量和给药后不同间隔时间对血糖下降的影响见方差分析表2。

表2 不同剂量对血糖的影响

方差来源	自由度	离差平方和	方差	F	P
时 间	5	8097	1619.4	4.78	<0.01
剂 量	2	78628	3931.4	116	<0.01
交互作用	10	12459	1245.9	3.68	<0.01
误差 E	90	30490	338.8		

3.3 鼻腔给乳剂8 U/鼠、水溶液8 U/鼠二组试验,给药途径和剂量相同、剂型不同。其不同剂型通过鼻腔给药和给药后不同间隔时间对血糖下降的影响见方差分析表3。

表3 不同剂型对血糖的影响

方差来源	自由度	离差平方和	方差	F	P
时 间	5	15087	3017.4	19.24	<0.01
剂 型	1	2888	2888	18.42	<0.01
交互作用	5	1291	258.2	1.74	>0.1
误差 E	60	6899	114.8		

4 讨论

4.1 由图1可见,对照组在给空白乳后,随着时间的延长,血糖逐渐升高,这是由于不断取血而产生的应激反应,属生理性代偿。以往的实验中也出现了这种情况^[2]。有一点可以肯定,空白乳无降血糖作用。

4.2 静脉、皮下和鼻腔给药均能不同程度地降低血糖,尤以静脉注射8 U/鼠、鼻腔给乳剂20 U/鼠和8 U/鼠最为显著。在表1中,选择了相同的给药剂量(8 U/鼠,鼻腔为乳剂),通过静脉、皮下和鼻腔三种途径给药,对给药后不同间隔时间血糖下降百分率进行方差分析,结果时间和给药途径两个因素均具有非常显著的意义(P<0.01)。

同样,在表2和表3中分别考察了时间

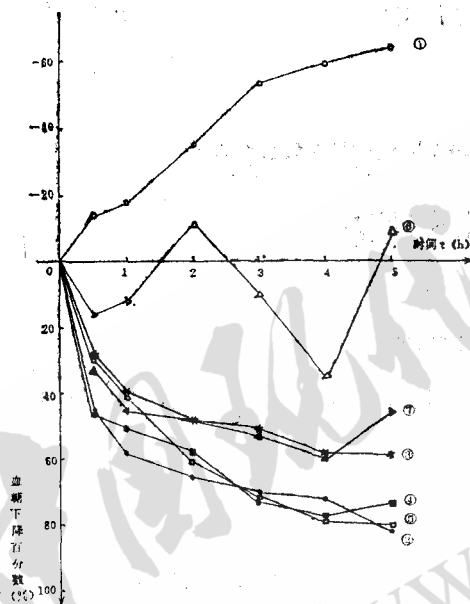


图1 血糖下降百分数随时间变化曲线

说明: 曲线依序为① ○空白乳0.05ml/鼠对照
 ② ●静注8 μ /鼠 ③ *鼻腔水溶液8 μ /鼠
 ④ ■鼻腔乳剂20 μ /鼠 ⑤ □鼻腔乳剂8 μ /鼠
 △鼻腔乳剂2 μ /鼠 ⑦ ▲皮下注射8 μ /鼠
 每组n=6

和剂量两个因素以及时间和剂型两个因素对血糖下降的影响, 结果表明以上诸因素均具有非常显著的意义。(P<0.01)

4.3 鼻腔给乳剂8 U/鼠降血糖作用显著大于鼻腔给水溶液8 U/鼠和皮下注射8 U/鼠, 和静脉给药8 U/鼠没有显著差别。说明在相同的给药剂量时, 这种乳剂通过大鼠鼻腔给药已超过皮下给药和鼻腔给水溶液的降血糖水平, 并已达到或接近静脉给药的降血糖水平。在图1中也能清楚地看到这一点。

参 考 文 献

- 1 国外医学 药学分册, 1982, 9(4):252
- 2 朱善瑾等. 现代应用药学, 1988, 4:32-34
- 3 黄炎胜. 中国医院药学杂志, 1986, 1:24-26
- 4 徐叔云等. 《药理学实验方法》, 北京: 人民出版社, 1982, 893.

收稿日期: 1992-01-07