

助吸收剂促进胸腺肽肠吸收的离体试验

周 勤 陆步实 陈 钧¹ 胡昌良 (江苏省药物研究所, 南京 210009)

摘要 对胸腺多肽在豚鼠离体小肠中的吸收情况, 以及不同助吸收剂的作用进行了研究, 结果表明胸腺多肽在离体小肠段有部分吸收, 平均吸收率为15.76%。分别加入了与其等剂量的助吸收剂氮酮、去氧胆酸钠、芊泽-78, 能显著增加胸腺肽的吸收量, 使平均吸收率分别提高到30.84%、26.98%和25.30%。

关键词 胸腺肽 肠吸收 助吸收剂 氮酮 去氧胆酸钠 芊泽-78

前 言

胸腺肽是从动物(猪、牛等)胸腺中提取的一种活性物质, 具有促进淋巴细胞成熟和增强人体免疫功能的作用。临床上治疗原发性和继发性T细胞免疫缺陷病、自身免疫性疾病和某些细菌、病毒、霉菌等感染性疾病, 以及辅助治疗白血病和恶性肿瘤等的有效生化药物, 还可用于抗衰老^[1], 而被广泛应用, 但我国只有该品的注射剂, 为方便患者给药, 减少治疗痛苦, 国内外对胸腺肽口服剂进行了研究, 并取得一定进展^[2], Werk用H³-acetanhydrid进行标记, 给豚鼠口服胸腺肽片, 结果小肠很快吸收, 并通过血液运送到肝肾、肌肉等组织器官中去^[3]。国外已有胸腺肽胶囊剂、片剂上市, 临床效果好, 但口服剂量需为注射剂量的数倍^[4], 为提高口服给药的生物利用度, 我们采用肠囊实验法, 比较了不同助吸收剂及其不同浓度对胸腺肽在肠道吸收的作用, 结果表明胸腺多肽在离体小肠内有部分吸收, 助吸收剂能增加其吸收量。

实验部分

1 实验材料

1.1 药品: 胸腺多肽冻干粉; 批号960119, 南京天生生物医药工程研究所。

1.2 试剂: 牛血清白蛋白; 批号9503 中国药品生物制品检定所; 脱氧胆酸钠: 生化制剂, 进口分装; 芊泽-78(Brij-78), Sigma公司产; 月桂氮卓酮(Azone), 国产, Krebs培养液: 按文献配制^[5];

Folin-酚试剂: 按文献配制^[6]。

1.3 仪器: 紫外分光光度仪(MPS-2000); 电热恒温水箱(南通县通海电器厂); 磁力搅拌器(安徽省天长市恒运电器厂); 氧气袋(95% O₂和5% CO₂)。

1.4 动物: 豚鼠(400~500 g)南京医学院动物房提供。

2 方法和结果

2.1 肠囊实验: 将禁食24 h的豚鼠急速处死, 取其回肠一段, 除去肠系膜, 用通有95% O₂和5% CO₂混合气体的温Krebs培养液洗净, 剪取6 cm, 用一斜口小塑料管轻轻插入, 固定一端, 然后将其轻轻翻转, 于温培养液中清洗, 用滤纸吸干肠壁表面液体, 一端扎住, 从另一端注入清洁温培养液, 使粘膜表面的绒毛变直为度, 扎住, 肠囊制得。将其放入盛有30 ml培养液的三角烧瓶中, (同时不停注入95% O₂和5% CO₂的混合气体)在37℃恒温水浴中缓慢搅拌温育。温育前在粘膜侧培养液中分别加入一定量的胸腺肽溶液(1 mg/ml)及不同助吸收剂(1 mg/ml或2 mg/ml)温育1 h后取样测其浓度。同时做一空白试验以校正肠囊本身的影响。

2.2 标准曲线

精密吸取对照用牛血清白蛋白溶液(0.1 mg/ml) 0.00, 0.10, 0.20, 0.40, 0.60, 0.80 ml于具塞试管中, 分别加水至1.60 ml, 依次加入Folin-酚试剂A 4.0 ml, 室温放置10 min, 依次加入Folin-酚试剂B 0.40 ml, 摇匀, 密塞于30℃水浴中保温30 min, 放冷, 于660 nm处测定吸收度, 以吸收度对浓度回归, 标准曲线为: $A = 0.003351C +$

1 江苏省职工医科大学93级实习生

0.004475, $r = 0.9995$ 。

2.3 吸收量的测定

精密吸取温育前后粘膜侧液适量，加水至1.60 ml，用Folin-酚法在660 nm处测定吸收度，代入上述回归方程中计算得浓度，以温育前多肽浓度减去温育后多肽浓度得肠的多肽吸收量，结果见表1。

表1 肠吸收量测定结果

助吸收剂	温育前 (mg/ ml)	温育后 (mg/ ml)	吸收量 (mg/ ml)	吸收率 (%)	平均吸 收率 (%)
无	1.0918	0.9178	0.1740	15.94	15.76
	1.0625	0.9014	0.1611	15.16	
	1.1252	0.9432	0.1820	16.17	
Brij-78 (1mg/ml)	0.9874	0.7487	0.2387	24.19	25.30
	1.2863	0.9461	0.3402	26.44	
	1.2744	0.9521	0.3223	25.29	
Azone (1mg/ml)	1.0172	0.6790	0.3382	33.25	30.84
	1.1610	0.8029	0.3581	30.84	
	1.1550	0.8268	0.3283	28.42	
去氧胆酸钠 (1mg/ml)	1.1968	0.9223	0.2745	22.94	24.23
	1.1610	0.8686	0.2924	25.19	
	1.1264	0.8496	0.2768	24.57	
去氧胆酸钠 (2mg/ml)	1.1018	0.7884	0.3134	28.44	26.98
	1.0122	0.7417	0.2705	26.72	
	1.2267	0.9103	0.3164	25.79	

讨论与小结

1 肠囊实验结果表明：胸腺多肽在离体小肠有部分吸收，平均吸收率为15.75%，分别加入与其等剂量的卞泽-78、氮酮、去氧胆酸钠能显著增加胸腺肽的吸收量，使吸收率分别提高60.53%、95.68%、53.74%，而加入双倍量去氧胆酸钠促吸收作用与单倍量比略有增强，故选择适宜浓度的助

吸收剂是十分重要的。

2 近年来，多肽类药物口服给药越来越受到人们重视，为克服其易受消化道酶和胃酸的破坏，以及大分子物质口服吸收困难，生物利用度低的缺点，据报道，可分别采用加入蛋白酶抑制剂或保护剂及吸收促进剂，制成类脂小球^[7]，包肠溶衣和高級的脉动释放技术^[8]等方法，因此建议研制加有助吸收剂的胸腺肽肠溶片，克服胃酸、胃酶破坏，增加其在肠道吸收量，提高其生物利用度，从而降低成本，这将是十分有意义的。

3 外翻肠囊法是Wilson和Wiseman发明的^[9]，是研究小肠吸收的一种较好的离体方法。其优点是简单可靠。但要精确了解其吸收机理及计算其生物利用度等，还须依赖其他方法。

参考文献

- 1 何树庄等.胸腺肽片剂与注射液的免疫作用比较.哈尔滨医科大学学报, 1994; 28(4), 295.
- 2 李惠雄.胸腺口服剂型和临床实验.中国药杂志, 1991; 26(4), 198.
- 3 Werk W. Erfahrung sheilkunde. 1983; 32 (11), 218.
- 4 于华生等.胸腺多肽肠吸收的初步研究.中国生化药物杂志, 1994; 15(1), 32.
- 5 赵铁干等.生理学实验指导.北京:人民卫生出版社, 1985; 111.
- 6 注射用小牛胸腺肽.江苏省标准(89)第65号.
- 7 刘旭.胰岛素的给药途径.中国医院药学杂志, 1989; 9(12), 549.
- 8 张天植译.口服肽类和蛋白质药物释放系统的探讨.医药动态, 1992; 8(4), 3
- 9 TH 威尔逊.小肠的吸收.北京:科学出版社, 1973; 233.

Effect of the Absorbefacient to Intestinal Absorption of Thymopoietin Polypeptide

Zhou Qing, Lu Bushi, Chen Jun et al

(Nanjing Institute of Materia Medica, Nanjing 210009)

Abstract The absorption of thymopoietin polypeptide in small intestine of guinea pig and the effect of absorbefacient was studied. Results showed that thymopoietin polypeptide was partially absorbed in small intestine and the average absorption rate was 15.76%. Several kinds of Absorbefacients (azone, sodium deoxycholate and Brij 78) with the same amount as thymopoietin polypeptide could increase the absorption rate. The average absorption rates were respectively improved to 30.84%, 26.98% and 25.30%.

Key words thymopoietin polypeptide, intestinal absorption, absorbefacient, azone, sodium deoxycholate, Brij 78