

莪术油明胶微球肝动脉给药的一般药理研究

邓时贵¹, 孟凡喆², 莫莉莉¹, 常钢², 区勇全¹, 杨志刚², 斯方元¹ (1. 广州中医药大学第二临床医学院药理研究室, 广东 广州 510120; 2. 广东省中医院放射科, 广东 广州 510120)

摘要:目的 观察肝动脉灌注栓塞治疗原发性肝癌微球制剂——莪术油明胶微球(ZT-GMS)对大鼠神经系统和犬呼吸系统及心血管系统的影响,探索该制剂介入用药安全性。方法 行胃十二指肠动脉插管至肝固有动脉,模拟介入给药,观察药后大鼠的一般行为表现及平衡爬杆实验,考察其对精神神经系统的影响;ZT-GMS对呼吸系统和心血管系统的影响则在x射线及动脉造影引导下,行股动脉插管至肝固有动脉介入给药,在六导生理记录仪上记录相关指标的变化。结果 ZT-GMS不影响大鼠的一般行为表现、姿势、步态、有无流涎、肌颤及瞳孔变化,在平衡爬杆时间点,大鼠3 min跌落次数<3次;亦未见对犬呼吸频率、血压、心率有影响。结论 一般药理研究表明,ZT-GMS肝固有动脉介入对动物神经系统和呼吸系统及心血管系统无明显影响,提示ZT-GMS主要在局部起作用,全身不良反应小。

关键词:莪术油;微球体;一般药理;肝癌;介入

中图分类号:R964 文献标识码:A 文章编号:1007-7693(2003)01-0001-03

The general pharmacological effects of zedoary turmeric Oil Gelatin Microspheres via hepatic artery

DENG Shi-gui¹, MENG Fan-zhe², MO Li-li¹, CHANG Gang², OU Yong-quan¹, YANG Zhi-gang², SI Fang-yuan¹ (1. Laboratory of Pharmacology, The Second Clinical Medical College of Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510120, China; 2. Dept. of Radiology, Guangdong provincial Hospital of TCM, Guangzhou 510120, China)

ABSTRACT:OBJECTIVE The effect of Zedoary Turmeric Oil Gelatin Microspheres(ZT-GMS) on rat's nervous system as well as canine respiration and cardiovascular systems were observed, and it's safety for intervention therapy was probed. **METHOD** To consider the effect of ZT-GMS to rats' psyche nerve system by stomach-duodenum artery cannula to proper hepatic artery modelling interventional therapy. Rats' general behavior and ability to walk a 90-cm-long×2.5-cm-wide wood beam were observed after ZT-GMS administered through proper hepatic artery. The effect of ZT-GMS to respiratory system and cardiovascular system were recorded by six-channel physiological recorder after ZT-GMS administered from femoral artery to proper hepatic artery under x-rays and arterial contrast. **RESULTS** ZT-GMS doesn't affect rat's general behavior, posture, gait and pupil. There is no salivation and muscular tremor in rats. In the test of ability to walk the wood beam, the falling of times is less than three times every 3 minutes. Also, ZT-GMS doesn't affect respiratory frequency, blood pressure and heart rates of dogs. **CONCLUSION** The study indicated that intervention therapy of ZT-GMS from hepatic artery has no obvious effects on respiratory, cardiovascular, and nervous systems. It exerts only local action, while the systemic side effect is little.

KEY WORDS:Oil of Zedoary Turmeric; microspheres; general pharmacology; intervention therapy; hepatic carcinoma

胶微球(莪术油明ZT-GMS)是我和沈药科大学共同研制的适合于介入栓塞治疗原发性肝癌的纯中药微球剂^[1],该制剂药效显示对大鼠移植性肝癌有很好的治疗作用^[2,3]。本实验探讨ZT-GMS对机体精神神经系统、呼吸系统及心血管系统的影响,为进一步临床应用提供实验依据。

1 材料

1.1 药物与试剂:

ZT-GMS,直径:50~100μm,批号:971006;明胶微球,直

径:50~100μm,批号:971006;莪术油 批号:970505,以上试剂由沈药科大学药剂教研室提供;羧甲基纤维素钠(CMC-Na,进口分装)批号950808,由广州化学试剂玻璃仪器批发部购进。

1.2 实验动物:

30只清洁级SD大鼠,体重220~300g,雌雄各半,上海西普尔必凯动物有限公司,合格证号:152;21只杂种犬,雌雄兼有,体重13.5~21.0kg,合格证号:19980610,由广州市新

基金项目:“九五”国家科技攻关课题(编号:96~906-07-04)

作者简介:邓时贵(1972-),男,执业药师,1996年毕业于中国药科大学(药理专业);现为广州中医药大学在读硕士(分子生物学专业),从事药理研究工作。

市镇石马实验动物场购进。

1.3 实验仪器：

plugsys 六导生理记录仪, Isotec 血压传感器, WR500 热敏记录仪(德国 Hugo Sachs Elektronik); DSA 介入成套设备(德国西门子)。

2 方法

2.1 ZT-GMS 对 SD 大鼠精神神经系统的影响

将 30 只大鼠分成 3 组: ZT-GMS 高剂量组(给予 ZT-GMS 10 mg/kg) 12 只、ZT-GMS 低剂量组(给予 ZT-GMS 5 mg/kg) 10 只和假手术对照组(给予等体积 0.3% CMG-Na) 8 只。动物用 3% 戊巴比妥钠静麻后, 开腹, 行胃十二指肠动脉插管至肝固有动脉, 结扎胃十二指肠动脉远心端并用血管夹暂夹闭肝总动脉, 然后从肝固有动脉给药; 药后关腹, 观察动物的一般行为表现、姿势、步态、有无流涎、肌颤、抽搐、瞳孔变化等及药后当天下午、第 3、5、7、14 d 的动物平衡爬杆实验: 将大鼠放在 90 cm 长、直径为 2.5 cm 的水平棒上, 观察动物跌落次数, 3 min 内跌落 ≥ 3 次者为失衡, 判定为对精神神经系统有影响。

2.2 ZT-GMS 对家犬呼吸系统、心血管系统的影响

21 只杂种犬随机分成: ZT-GMS 高剂量组、ZT-GMS 低剂量组、明胶微球组和莪术油组。各组动物以 3% 戊巴比妥钠静麻后, 颈总动脉插管并连接于 Isotec 血压传感器, 记录血压变化; 安装 II 导心电图电极和呼吸感应带, 记录心电、呼吸变化。以上各指标均在六导生理记录仪上监测并在 WR500 热敏记录仪描记。动物稳定 30 min 后, 在 DSA 介入

表 1 莪术油 6.4 μL/kg 肝动脉介入对犬呼吸频率、血压、心率的影响($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 The effect of Zedoary Turmeric Oil (6.4 μL/kg) on respiration, blood pressure and ECG in dogs by hepatic artery intervention therapy ($\bar{x} \pm s$)

给 药 时间点	动物数 / 只	呼吸 /(次·min ⁻¹)	心率 /(次·min ⁻¹)	血压/ mmHg	
				收缩压	舒张压
给药前	4	17.0 ± 10.2	198.5 ± 38.4	147.8 ± 8.2	116.0 ± 11.5
药后 10 min	4	18.5 ± 11.7	197.3 ± 32.3	144.3 ± 8.7	116.5 ± 9.2
药后 30 min	4	15.0 ± 7.0	193.5 ± 36.1	141.5 ± 8.2	114.8 ± 9.7
药后 60 min	4	16.0 ± 8.5	189.3 ± 27.1	140.5 ± 8.9	115.8 ± 9.3
药后 120 min	4	17.8 ± 9.5	190.5 ± 23.6	141.5 ± 3.3	117.0 ± 5.0
药后 180 min	4	13.8 ± 6.0	189.0 ± 28.4	143.5 ± 5.8	119.0 ± 6.3

注: 药后各时间点结果与同组给药前相比较: $P > 0.05$ 。

Note: Compare with the effect of same group before given Zedoary Turmeric Oil, $P > 0.05$

表 2 ZT-GMS 肝动脉介入对犬呼吸、血压、心率的影响($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 The effect of ZT-GMS on respiration, blood pressure and ECG in dogs by hepatic artery intervention therapy ($\bar{x} \pm s$)

给 药 时间点	每只犬给 药量/ g	动物数 / 只	呼吸 /(次·min ⁻¹)	心率 /(次·min ⁻¹)	血压/ mmHg	
					收缩压	舒张压
给药前	0.10	6	19.0 ± 5.2	219.0 ± 22.7	142.5 ± 9.0	112.7 ± 9.1
	0.03	6	13.5 ± 4.9	196.0 ± 28.5	144.7 ± 12.2	116.2 ± 9.8
药后 10 min	0.10	6	18.8 ± 5.6	215.7 ± 19.8	144.7 ± 7.3	114.3 ± 9.2
	0.03	6	12.8 ± 4.6	195.0 ± 17.8	142.8 ± 9.5	117.0 ± 9.6
药后 30 min	0.10	6	20.5 ± 6.7	214.7 ± 19.1	142.7 ± 7.3	113.0 ± 8.6
	0.03	6	14.0 ± 4.9	198.3 ± 17.7	146.3 ± 11.3	118.8 ± 12.6
药后 60 min	0.10	6	19.7 ± 7.7	211.5 ± 18.7	142.3 ± 6.4	113.5 ± 8.1
	0.03	6	12.3 ± 3.4	194.0 ± 16.6	144.0 ± 10.7	119.2 ± 13.6
药后 120 min	0.10	6	19.5 ± 7.8	211.7 ± 25.0	142.3 ± 10.0	114.0 ± 10.7
	0.03	6	15.3 ± 5.5	193.7 ± 20.2	145.0 ± 9.1	118.8 ± 9.2
药后 180 min	0.10	6	20.3 ± 8.9	209.3 ± 30.2	141.5 ± 12.3	114.5 ± 13.1
	0.03	6	16.8 ± 6.8	193.7 ± 21.6	143.8 ± 9.5	119.2 ± 9.5

设备监视下行肝固有动脉介入相应制剂, 记录给药前、给药后 10、30、60、120 和 180 min 犬的呼吸、血压、心电的变化。

2.3 统计处理

采用华西医科大学黄志勇等设计的《中国医学百科全书·医学统计学》统计软件包(2.1 版)进行同组药后各时间点与药前相比较(配对计量资料比较, 检验水准 $P < 0.05$)。

3 结果

3.1 ZT-GMS 对 SD 大鼠精神神经系统的影响

手术后行肝固有动脉给予 5、10 mg/kg ZT-GMS 或 3% CMG-Na, 第 1、2 d 见动物活动减少, 觅食量减少, 皮毛无光泽等现象, 该现象第 3 d 可恢复, 推测与手术创伤有关; 但未见瞳孔异常, 无抽搐、肌颤等出现。各动物不同时间点平衡爬杆实验, 3 min 内跌落次数均 < 3 次, 提示 ZT-GMS 及 3% CMG-Na 不影响动物的自我平衡能力。上述结果说明, ZT-GMS 对大鼠精神神经系统无兴奋或抑制作用。

3.2 莪术油、ZT-GMS 或明胶微球肝固有动脉介入对犬呼吸频率、血压、心率的影响

实验结果说明, 麻醉犬经肝固有动脉介入莪术油, 对犬血压、心率无明显影响($P > 0.05$); 随着观察时间的延长, 该制剂对动物呼吸频率有减慢的趋势, 但在 3 h 内与给药前比较差异无显著意义; 而 ZT-GMS 高、低剂量及明胶微球给药后连续观察 3 h 对犬的呼吸频率、血压、心率没有明显影响, 与给药前比较差异无显著性($P > 0.05$), 结果见表 1~3; 3 种试剂对犬的呼吸图、II 导联心电图及血压图亦未见有明显改变。

注:药后各时间点结果与同组给药前相比较: $P>0.05$ 。

Note:Compare with the effect of same group before given ZT-GMS, $P>0.05$

表 3 明胶微球 0.10g/只肝动脉介入对犬呼吸频率、血压、心率的影响($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 The effect of Gelatin Microspheres (0.1g/dog) on respiration, blood pressure and ECG in dogs by hepatic artery intervention therapy ($\bar{x}\pm s$)

给 药 时间点	动物数 / 只	呼吸 /(次·min ⁻¹)	心率 /(次·min ⁻¹)	血压/mmHg	
				收缩压	舒张压
给药前	5	20.4±6.2	186.6±28.3	133.4±16.0	109.4±16.9
药后 10 min	5	17.4±4.5	180.0±27.8	141.6±17.5	116.4±13.5
药后 30 min	5	18.0±5.8	178.2±28.6	139.8±20.0	116.0±14.9
药后 60 min	5	18.2±5.8	179.0±29.2	143.8±20.7	117.2±17.4
药后 120 min	5	17.4±3.8	183.8±34.1	146.0±17.7	121.0±18.9
药后 180 min	5	18.0±4.1	180.0±37.5	142.6±20.0	116.8±19.7

注:药后各时间点结果与同组给药前相比较: $P>0.05$ 。

Note:Compare with the effect of same group before given gelatin microspheres, $P>0.05$ 。

4 讨论

肝动脉介入化疗性栓塞已成为目前治疗中晚期肝癌最有效的姑息疗法^[4]。我校合作单位利用微球分级制作技术,制成直径为 50~100 μ m 的生物可降解性 ZT-GMS,家犬实验研究表明具有较理想的微动脉分级栓塞作用并能于体内外缓慢释放莪术油。对移植性肝癌大鼠的显著抑癌作用归功于微球本身的直接栓塞和崩解溶蚀缓慢释放莪术油的双重抗癌作用。

本实验一般药理研究表明,ZT-GMS 药后不影响动物平衡爬杆实验,动物无肌颤、流涎及瞳孔等变化,提示其对神经系统无兴奋或抑制作用;3h 内 ZT-GMS 肝动脉栓塞仅在栓塞部位起作用,对呼吸、血压、心电并无明显影响,作为莪术油载体明胶微球也不影响上述指标的变化,说明该制剂不影响呼吸、心血管系统;莪术油药后 3h 时间点对呼吸频率有减慢趋势作用,可能与一过性的药物剂量有关,而 ZT-GMS 所携带的莪术油含量为 8%,且缓慢溶蚀释放,不会产生莪术油这样的不良反应。但和其他含药微球一样,不良反应的产生可能不是制剂本身,而是反流造成的非靶器官栓塞^[5]。我们

在研究 ZT-GMS 的急性毒性实验过程中,对死亡动物解剖发现,肠系膜微小动脉存在微球栓塞,尤以大剂量明显,是引起肠坏死,造成动物死亡的主要原因之一,而肠坏死往往是由于动物血管变异和定位栓塞不够准确所引起。不管怎样,如何准确定位栓塞肝癌营养血管,减少异位栓塞,将是微球临床前必须解决的关键问题。

参考文献

[1] 邓嵘,陈济民,姚崇舜,等.莪术油明胶微球用于肝动脉栓塞[J].药学报,2000,35(7):539.

[2] 邓嵘,陈济民,吴万垠.肝动脉灌注莪术油明胶微球对荷瘤大鼠的抗癌活性[J].沈阳药科大学学报,2000,17(3):197.

[3] 吴万垠,邓嵘,区勇全,等.经肝动脉灌注莪术油微球对大鼠移植性肝癌的治疗作用[J].中华肝脏病杂志,2000,8(1):24.

[4] 程剑华,刘利洪.中药介入治疗原发性肝癌的研究概况及进展[J].中国中西医结合杂志,1997,17(3):187.

[5] 李京雨,张新国,徐力扬,等.褐藻胶微球动脉栓塞治疗的临床应用[J].介入放射学杂志,1995,4(3):151.