

- [11] GU P Y, LIU P, MA J, et al. Study on the changes of the level of COX-2 and function of blood vessels after amputation surgery in elderly patients suffering from diabetic foot treated with injection of Xuebijing [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2014, 34(12): 1002-1004.
- [12] GRUNDY S M, BENJAMIN I J, BURKE G L, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association [J]. Circulation, 1999, 100(10): 1134-1146.
- [13] NI Z, ZHUGE Z, LI W, et al. Inhibitory effects of hydroxysafflor yellow A on the formation of advanced glycation end products *in vitro* [J]. Biol Pharm Bull, 2012, 35(11): 2050-2053.
- [14] LI W, LIU J, HE P, et al. Hydroxysafflor yellow A protects methylglyoxal-induced injury in the cultured human brain microvascular endothelial cells [J]. Neurosci Lett, 2013(549): 146-150.

收稿日期: 2014-05-29

紫杉醇脂质体凝胶剂的制备及其镇痛抗炎作用

王鹏¹, 杨秀丽², 羊波², 李承乐², 邱华成³, 黄萍^{1,4*} (1.浙江中医药大学, 杭州 310053; 2.浙江省立同德医院, 杭州 310012; 3.浙江大学, 杭州 310058; 4.浙江省肿瘤医院, 杭州 310022)

摘要: 目的 制备紫杉醇脂质体凝胶剂, 对其镇痛抗炎作用进行初步研究。方法 薄膜分散法制备紫杉醇脂质体, 用透射电镜观测其形态, 用激光纳米粒度仪测定粒径大小及分布, 用 HPLC 测定其包封率。脂质体进一步制成凝胶剂后, 体外透皮实验测定其不同时间的体外透皮量, 考察其体外透皮情况。大鼠角又菜胶致足肿胀模型及小鼠甲醛致痛模型, 考察紫杉醇脂质体凝胶剂的镇痛抗炎作用。结果 制得的紫杉醇脂质体形态规则、分布均匀, 平均包封率为(73.6±0.3)% ($n=3$), 所得凝胶呈半透明状; 体外透皮实验中, 紫杉醇脂质体凝胶剂符合一级动力学方程, 起到较好的缓释作用。抗炎实验中, 与模型组比较, 各给药组在一定时间内均能显著性减轻致炎足趾的肿胀程度($P<0.05$), 并呈现明显的量效关系。甲醛致痛实验中, 给药组与模型组比较, 小鼠舔足次数明显减少($P<0.05$)。结论 紫杉醇脂质体凝胶具有明显镇痛抗炎作用。

关键词: 紫杉醇; 脂质体凝胶剂; 镇痛; 抗炎

中图分类号: R943

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2015)03-0281-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.03.006

Preparation of Taxol-liposome Gel and Its Analgesic and Anti-inflammatory Effects

WANG Peng¹, YANG Xiuli², YANG Bo², LI Chengle², QIU Huacheng³, HUANG Ping^{1,4*} (1.Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 2.Tongde Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310012, China; 3.Zhejiang University, Hangzhou 310058, China; 4.Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare a liposome hydrogel taxol, study the analgesic and anti-inflammatory effects. **METHODS** Taxol-liposome gel was obtained by thin film dispersion method. The shape, size, size distribution and encapsulation efficiency were detected by transmission electron microscope(TEM), nano-particle size analyzer and HPLC, respectively. The gel was then prepared based on the liposome. The *in vitro* release of taxol-liposome gel in different time was detected with transdermal experiments. Observe its effect on mouse inflammatory model induced by carrageenin and the pain model induced by formaldehyde. **RESULTS** The shape of taxol-liposome was regular and narrowly-distributed, and its encapsulation efficiency was (73.6±0.3)%. The prepared gel was semitransparent. After that, transdermal experiments, taxol-liposome gel met a kinetic equation, played better sustained release. *In vitro* transdermal experiments, after 12 h taxol-liposome through maximum amount, played better sustained action. In inflammatory experiment, compared with the model group, the taxol-liposome gel produced significant inhibition on rat paw edema in a dose-dependent manner($P<0.05$). In mouse formalin test, taxol-liposome gel reduced the number of writhing induced by acetic acid, significantly($P<0.05$). **CONCLUSION** The taxol-liposome gel has significant analgesic and anti-inflammatory effects.

KEY WORDS: taxol; liposome gel; analgesic; anti-inflammatory

基金项目: 浙江省科技计划项目(2012C33033)

作者简介: 王鹏, 男, 硕士生 Tel: 1515714019
(0571)89972233 E-mail: huangpwly@sina.com

E-mail: 912363347@qq.com

*通信作者: 黄萍, 女, 硕士, 主任药师

Tel:

紫杉醇是从红豆杉中提取分离到的一种天然产物, 具有独特的抑制细胞有丝分裂的作用^[1-3]。研究表明, 紫杉醇对哺乳动物的炎症、自身免疫性关节炎有一定的抑制作用, 能抑制类风湿性关节炎患者的滑膜细胞的有丝分裂, 使其停留在G₂/M期^[4-5]。由于紫杉醇在水中溶解度很小(1 μg·mL⁻¹), 临床上常采用乙醇和聚氧乙烯蓖麻油作为助溶剂增加紫杉醇的水溶性, 但后者会产生诸多不良反应, 如心血管毒性、过敏反应、肾毒性及神经系统毒性等, 使得紫杉醇的临床应用受到了很大限制。脂质体作为药物的载体, 在皮肤内形成药物储库而维持较恒定的有效血药浓度, 发挥缓释作用, 从而降低全身性不良反应^[6-8]。脂质体凝胶剂局部给药后有较好的吸收, 对药物有缓释作用, 延长药物作用时间^[9]。

本研究以薄膜分散法将紫杉醇制备成纳米脂质体, 同时, 在高压微射流的作用下, 将药物脂质体粒径控制在100 nm左右, 使其较易透过角质层达到真皮层, 增加药物在皮肤的蓄积量, 有利于药物在局部达到较高的药物浓度。通过凝胶剂剂型的应用, 对紫杉醇的体内镇痛抗炎作用进行了初步研究。

1 仪器与材料

1.1 材料及动物

紫杉醇(桂林晖昂生化药业有限公司, 批号: JF20111102, 纯度: 99.5%); 大豆卵磷脂(阿拉丁试剂有限公司, 批号: 20121008, 纯度: 90%); 胆固醇(阿拉丁试剂有限公司, 批号: D12260234); 维生素E(惠普化工有限公司); 卡波姆(上海化学试剂采购供应站试剂厂); 双氯芬酸钠软膏[北京诺华制药有限公司, 批号: X3743, 规格: 0.2·(20 g)⁻¹] 其余试剂均为分析纯。

SPF级SD大鼠, ♂, 体质量为180~220 g, 由上海西普尔-必凯实验动物有限公司提供, 合格证号: 2008001638711; SPF级ICR小鼠, ♂, 体质量18~20 g, 由上海西普尔-必凯实验动物有限公司提供, 合格证号: 2008001638706。

1.2 仪器

2489-1525型高效液相色谱系统(美国Waters科技有限公司); JY92-2DN型超声波细胞粉碎机(宁波新芝生物科技股份有限公司); M-110L型高压微射流纳米分散仪(美国Microfluidics有限公司); SCIENTZ-18N型冷冻干燥机(宁波新芝生物

科技股份有限公司); Nano-S90型纳米粒径测定仪(英国马尔文仪器有限公司); JEM-1230型透射电镜(日本电子公司); Franz扩散池[东西仪(北京)科技有限公司]。

2 方法

2.1 纳米紫杉醇脂质体的制备及质量评价

2.1.1 薄膜分散法制备脂质体 根据前期实验确定的最佳配比, 按处方量将称取的紫杉醇(26.7 mg), 大豆卵磷脂(800 mg), 胆固醇(80 mg), 维生素E(4.8 mg)溶解到氯仿(50 mL)中, 得到脂质体溶液。45℃水浴条件下旋转蒸发30 min, 使脂质体薄膜状均匀分布于烧瓶上。加入pH 6.5磷酸盐缓冲液超声震荡, 得到白色混悬液, 采用高压微射流纳米分散仪在62.055 MPa条件下剪切处理, 循环4次, 得到纳米紫杉醇脂质体溶液。取少量测定其性质, 其余冷冻干燥, 待用。

2.1.2 脂质体形态观察 取脂质体溶液适量稀释后, 取1滴, 以少量2%磷钨酸溶液负染, 滴加到专用铜网上, 自然条件下挥干, 以透射电子显微镜进行观察, 并拍照记录。

2.1.3 粒径大小与分布 取少量紫杉醇脂质体溶液, 室温条件下蒸馏水稀释20倍, 以激光纳米粒度仪测定紫杉醇脂质体的粒径大小及粒径分布。

2.1.4 包封率测定 精密量取脂质体混悬液0.1 mL, 置于1 mL量瓶中。加入5%曲拉酮乙醇溶液0.2 mL置量瓶中充分破乳, 以无水乙醇定容, HPLC测定, 得脂质体溶液中药物的总含量。另精密移取0.1 mL脂质体溶液于锥形离心管中, 用pH 7.4的磷酸盐缓冲液稀释10倍, 离心。移走上清液, 用pH 7.4的磷酸盐缓冲液洗2次。最后于离心所得脂质体沉淀中加入5%的曲拉酮乙醇溶液, 充分震荡, 使紫杉醇脂质体充分破乳, 无水乙醇适量稀释后用HPLC测定, 确定脂质体所包封的紫杉醇的量, 按下列公式计算包封率:

$$\text{包封率} = \frac{\text{脂质体所包封的紫杉醇的量}}{\text{脂质体溶液中紫杉醇的总量}} \times 100\%$$

色谱条件: Diamonsil反相C₁₈色谱柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm), 流动相为甲醇-水(62:38), 检测波长为229 nm, 流速为1 mL·min⁻¹。

2.2 脂质体凝胶剂的制备

称取0.3 g卡波姆, 0.5 g甘油, 加入适量PBS充分搅拌, 溶胀过夜。取一定量的冻干紫杉醇脂质体, 以PBS溶解适量稀释, 摇匀, 与基质混合,

加入山梨酸 0.1 g, 滴加三乙胺调整 pH 为 6.0~6.5, 加 PBS 至 10 g, 研磨均匀, 得到均匀、黏稠的乳白色半透明凝胶。

2.3 脂质体凝胶剂经皮渗透实验

2.3.1 小鼠离体皮肤的制备 取 SPF 级 ICR 小鼠用 Veet 脱毛膏除去背部毛, 用水洗净, 24 h 后断颈处死, 立即剥离背部皮肤, 去除脂肪及皮下组织, 用生理盐水洗净, -80°C 冰箱保存。

2.3.2 体外透皮试验 取冷冻的小鼠皮肤放置于 37°C 生理盐水中, 解冻好之后剪成半径 1 cm 的圆形, 固定在 Franz 扩散池中, 角质层面向供给池。在供给池中放入脂质体凝胶剂, 接收池中充满接收液, 接收液为含 0.1% 吐温的 PBS 缓冲液(pH 6.5), 接收液应与小鼠皮肤充分接触, 水浴温度为 37°C , 磁力搅拌速度为 $300\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$, 分别于 2, 4, 6, 8, 10, 24, 48 h 取出接收液, 同时补加相同体积的接收液。用 HPLC 测定紫杉醇脂质体的含量, 计算累积透过量(Q , $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$)。

2.4 体内镇痛抗炎实验

2.4.1 大鼠足趾肿胀模型 取 SD 大鼠 50 只, 随机分为 5 组, 每组 10 只。分别为模型对照组、双氯芬酸钠软膏阳性对照组、紫杉醇脂质体凝胶低剂量组($1.5\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$)、中剂量组($3\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$)、高剂量组($6\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$)。采取涂布给药的方法, 每天给药 1 次, 连续给药 3 d。最后一次给药后 1 h 将大鼠后肢拉直, 局部消毒, 足趾腱膜皮下注入 1% 角叉菜胶 0.1 mL 致炎, 分别于致炎后 1, 2, 4 h 用足趾测量器检测大鼠足趾体积。肿胀程度=造模后体积-造模前体积。

2.4.2 甲醛致痛实验^[10] 取 ICR 小鼠 50 只, 随机分为 5 组, 每组 10 只。分别为模型对照组、双氯芬酸钠软膏阳性对照组、紫杉醇脂质体凝胶低剂量组($0.25\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$)、中剂量组($0.5\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$)、高剂量组($1\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$)。每天给药 1 次, 连续给药 3 d, 最后一次给药后 1 h 在小鼠标记爪足底侧皮下注射 5% 甲醛溶液 50 μL , 立即将小鼠放到玻璃箱中, 分别记录小鼠 0~10 min, 10~60 min 内 2 个时相小鼠舔足次数。

2.5 统计学处理

采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学处理, 组内比较用配对 t 检验, 组间比较用方差检验, 计数资料用 χ^2 检验。

3 结果

3.1 扫描电镜观察

将制备的紫杉醇脂质体溶液用透射电镜进行观察并拍照, 可见脂质体粒子呈类圆形或类球形, 分散性良好, 具明显指纹状结构, 粒径在 100 nm 左右, 结果见图 1。

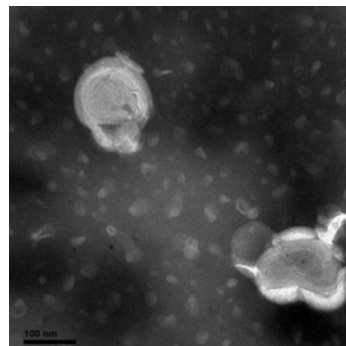


图 1 紫杉醇脂质体的透射电镜图

Fig. 1 Photographs of taxol-liposome under transmission electron microscope

3.2 粒径大小与粒度分布的测定

处理过的紫杉醇脂质体混悬液用 Nan0-S90 型纳米粒径测定仪进行粒径和粒度分布的测定, 仪器分析显示, 粒径集中分布在 80~110 nm 内, 粒径分布系数均 <0.3 , 结果见图 2。

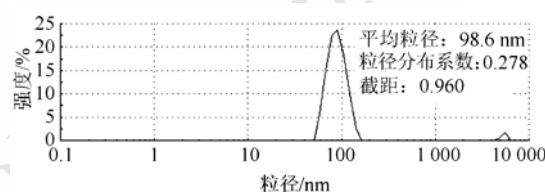


图 2 紫杉醇脂质体粒径及粒径分布图

Fig. 2 Size and size distribution of taxol-liposome

3.3 脂质体包封率测定

按“2.1.4”项下方法测定脂质体包封率, 重复 3 次, 平均包封率为 $(73.6 \pm 0.3)\%$ ($n=3$)。

3.4 脂质体凝胶剂透皮释放度的测定^[11]

用 HPLC 测定脂质体凝胶剂经皮渗透过小鼠皮肤的透皮吸收量, 计算 Q , 结果见表 1。以 Q 为纵坐标, 时间(t , h)为横坐标作图得到紫杉醇脂质体凝胶剂透皮释药曲线。

将数据用 Origin 软件进行模型拟合, 渗透动力学符合一级动力学方程, 即紫杉醇脂质体凝胶剂: $\ln(1-Q/459.7224)=0.06067t$, $R^2=0.99451$ 。紫杉醇脂质体凝胶剂 48 h 的单位面积累积透过量为 $429.48\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$, 稳态释药速率为 $21.839\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ 。实验结果表明, 紫杉醇脂质体凝胶剂能促使药物

透过皮肤角质层, 并具有一定的缓释作用。

表 1 紫杉醇脂质体凝胶剂透皮释放度($n=3$, $\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Transdermal release of taxol-liposome($n=3$, $\bar{x} \pm s$)

取样时间/h	透过量/ $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$	累积透过量/ $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$
2	47.36±2.35	47.36±1.12
4	35.47±1.17	82.83±2.34
6	47.50±1.45	130.33±3.35
8	51.45±4.87	181.78±5.02
10	34.49±3.85	216.27±5.92
24	144.54±7.85	360.81±7.54
48	68.87±4.45	429.68±8.80

表 2 紫杉醇对角叉菜胶致大鼠足趾增大体积的影响($n=10$)

Tab. 2 The effect of taxol on paw edema induced by carrageenin in rat ($n=10$)

组 别	造模前体积/mL	造模后肿胀程度/mL		
		造模后 1 h	造模后 2 h	造模后 4h
模型对照组	1.361±0.243	0.370±0.151	0.403±0.147	0.429±0.117
双氯芬酸钠软膏阳性对照组	1.297±0.234	0.240±0.161	0.275±0.202	0.338±0.163
紫杉醇低剂量($1.5\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$)组	1.300±0.235	0.262±0.146	0.381±0.103	0.357±0.131
紫杉醇中剂量($3\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$)组	1.376±0.262	0.206±0.111 ¹⁾	0.305±0.138	0.418±0.087
紫杉醇高剂量($6\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$)组	1.310±0.224	0.191±0.156 ¹⁾	0.262±0.229	0.331±0.210

注: 与对照组比较, ¹⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with control group, ¹⁾ $P<0.05$.

3.6 紫杉醇脂质体凝胶的镇痛作用

甲醛致痛模型是慢性疼痛模型, 在造模 0~10 min 内发生第一时相反应, 主要是直接刺激 C 纤维所致; 在造模 10~60 min 后发生第二时相反应, 主要是由于炎症介质的参加。在本实验中, 造模 0~10 min 内紫杉醇脂质体各剂量组舔足次数和模型组相比, 差异无统计学意义, 说明紫杉醇脂质体对于第一时相的疼痛反应无明显治疗作用。而在第二时相镇痛作用中, 紫杉醇脂质体中、高剂量组可有效减少小鼠的舔足次数, 和模型组相比差异有统计学意义($P<0.05$)。实验结果表明, 紫杉醇脂质体 $0.5\sim1\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 对炎症引起的疼痛反应具有显著的镇痛作用。结果见表 3。

表 3 紫杉醇对甲醛测痛试验小鼠舔足次数的影响($n=10$)

Tab. 3 The effect of taxol on threshold of pain in mice($n=10$)

组 别	舔足次数/次	
	造模 0~10 min	造模 10~60 min
模型对照组	16±7	273±95
双氯芬酸钠软膏阳性对照组	12±6	144±84 ²⁾
紫杉醇低剂量($0.25\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$)组	7±8	198±119
紫杉醇中剂量($0.5\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$)组	15±13	183±81 ¹⁾
紫杉醇高剂量($1\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$)组	9±7	179±81 ¹⁾

注: 与对照组比较, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$ 。

Note: Compared with control group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$.

3.5 紫杉醇脂质体凝胶的抗炎作用

1%角叉菜胶造模后, 可引起炎症反应导致大鼠的足趾明显肿大, 在造模后 1~4 h 内模型组大鼠的足趾增大体积在 $0.370\sim0.429\text{ mL}$, 而紫杉醇脂质体凝胶剂量在 $1.5\sim6\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内, 均能有效降低模型大鼠足趾肿胀程度, 尤其是高剂量组的大鼠足趾肿胀程度与双氯芬酸钠软膏阳性对照组相接近。实验结果表明, 紫杉醇脂质体凝胶具有明显的抗炎作用。结果见表 2。

4 讨论

多项研究发现, 将药物做成脂质体后, 可以改善药物溶解性能, 可改变被包封药物的体内分布, 使药物具有靶向性、缓释性、组织相容性与细胞亲和性、降低药物毒性、提高药物稳定性等特点, 从而提高药物的治疗指数, 减少药物的治疗剂量和降低药物的毒性^[12]。本实验采用薄膜分散法将紫杉醇制备成脂质体, 通过高压微射流技术控制其粒径大小及分布范围。这一方法使紫杉醇这类脂溶性较强的药物透过皮肤到达病灶成为可能。为进一步验证药物透皮性能和探究体内镇痛抗炎作用, 本课题组将其进一步制成利于涂抹的凝胶剂, 采用体外透皮实验考察了紫杉醇脂质体凝胶剂的透皮释放度。实验显示, 紫杉醇药物通过脂质体可以起到较好的缓释作用。采用大鼠角叉菜胶致足肿胀模型及小鼠甲醛致痛模型对其进行体内药效学考察。2 组实验显示, 紫杉醇药物可以有效借助脂质体透过动物表皮发挥药效, 但其透过行为及药物分布情况有待进一步研究。

大鼠足趾肿胀抑制实验发现, 紫杉醇 3 , $6\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 即可在造模后 1~4 h 对足趾肿胀均具有一定的抑制作用。在小鼠甲醛测痛试验中, 各紫杉醇药物剂量组均显示出良好的镇痛作用, 作用

强度近似于双氯芬酸钠软膏。从实验中可知,紫杉醇镇痛作用主要出现在造模 10~60 min,提示药物的镇痛作用与其参与炎症机制有关^[13]。

本课题的研究显示,通过薄膜分散法及高压微射流技术的应用,制备的紫杉醇脂质体粒径分布均匀,平均粒径集中在 100 nm 左右,能够透过表皮减少甲醛致痛小鼠舔足次数、减轻致炎大鼠足爪的肿胀程度,证明其具有较好的镇痛抗炎作用。将紫杉醇药物制成外用制剂,可以用于治疗局部由炎症引起的肿胀和疼痛,使用方便,减少或避免口服用药物引起的不良反应。本研究为今后该制剂的进一步开发奠定了基础,为炎性疼痛患者提供了新的治疗途径。

REFERENCES

- [1] SHI Q W. Historical story on natural medicinal chemistry of taxol [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2011, 42(10): 1878-1883.
- [2] YUAN S F, ZHU L J, ZHEGN W E, et al. Effect of baicalein combined paclitaxel on proliferation of human lung carcinoma cell [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2013, 30(12): 1306-1310.
- [3] ZHANG J, YIN T J. Clinical observation of albumin-bound paclitaxel on 45 patients with advanced malignant tumors [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2014, 34(5):

- 392-395.
- [4] BRAHN E, CALIF E. Use of taxol in the treatment of rheumatoid arthritis: United States, 5583153 [P]. 1996-12-10.
- [5] KUROSE A, YOSHIDA W, YOSHIDA M, et al. Effects of paclitaxel on cultured synovial cells from patients with rheumatoid arthritis [J]. Cytometry, 2001, 44: 349-354.
- [6] GUO X X, HE Y H, HE W, et al. Study on preparation of nimesulide liposome gel and its cutaneous permeation kinetics *in vitro* [J]. Chin Pharm J(中国药理学杂志), 2008, 43(1): 35-39.
- [7] LIU H, WU H Z, SHENG L. The study of dermatological liposomes [J]. Prog Pharm Sci(药学进展), 2000, 24(3): 141-144.
- [8] SCHREIER H, BOUWSTRA J. Liposome and niosomes as topical drug carrier dermal and transdermal drug delivery [J]. J Control Release, 1994, 30(1): 1.
- [9] WANG H K, ZHANG H. The research progress of gel agent [J]. J Zhejiang Chin Med Univ(浙江中医药大学学报), 2012, 36(9): 1054-1056.
- [10] ASONGALEM E A, FOYET H S, NGOGANG J, et al. Analgesic and anti-inflammatory activities of *Erigeron floribundus* [J]. J Ethnopharmacol, 2004, 91(2/3): 301-308.
- [11] YANG X L, YANG B, LI C L, et al. Preparation and *in vitro* transdermal diffusion characteristics of paclitaxel nano-liposomes gel [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2015, 32(2): 156-161.
- [12] DARYL C D, OLIVIER M, KEELUNG H, et al. Optimizing liposomes for delivery of chemotherapeutic agents to solid tumors [J]. Pharmacol Rev, 1999, 51(3): 691-743.
- [13] WANG M, QIAN H M. Anti-inflammatory and analgesic effects of diclofenac potassium spray [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2004, 21(5): 365-367.

收稿日期: 2014-06-12

非诺贝特对糖尿病大鼠肾功能改善作用及抗氧化应激机制

华国萍, 宁洁* (天津市南开医院, 天津 300100)

摘要: 目的 研究非诺贝特对糖尿病大鼠肾功能的改善作用及其机制。方法 大鼠一次性腹腔注射链脲佐菌素 $65 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 制备糖尿病模型, 随机分为对照组、模型组, 非诺贝特低、中、高剂量($20, 40, 80 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)组, 每组 10 只, 每天灌胃给予相应剂量的非诺贝特, 于第 8 周末测尿白蛋白(Alb)、视黄醇结合蛋白(RBP)和肌酐; 腹主动脉取血, 测定血糖和糖化血红蛋白(HbA1c)。取出肾脏, 一部分肾组织用 4°C 生理盐水冲洗后, 称重研磨制成匀浆, 再离心, 取上清液测定 MDA、SOD 活性、GSH 活性、NO 含量、NOS 活性和 Na-K-ATP 酶活性。另一部分肾组织光镜下检测组织病理学变化。结果 与对照组相比, 模型组 Alb 和 RBP 明显升高($P<0.05$), 肾组织中 NO 含量、NOS、GSH 和 SOD 活性明显降低($P<0.05$), MDA 含量明显升高, Na-K-ATP 酶活性降低($P<0.05$), 肾组织病理损伤严重。与模型组相比, 非诺贝特 $80 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组 Alb 和 RBP 明显降低($P<0.05$), 肾组织中 NO 含量、NOS、GSH-Px 和 SOD 活性明显上升、MDA 含量明显下降, Na-K-ATP 酶活性升高($P<0.05$), 肾组织病理损伤减轻。结论 非诺贝特能降低糖尿病大鼠肾脏损伤起保护作用, 这可能与提高肾脏抗氧化应激损伤有关。

关键词: 非诺贝特; 糖尿病肾病; 氧化应激; 肾保护

中图分类号: R965.1

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2015)03-0285-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.03.007

作者简介: 华国萍, 女, 药师 Tel: (022)27435950
(022)27435950 E-mail: wmarcuspsn@163.com

E-mail: wangyjnk@163.com

*通信作者: 宁洁, 女, 博士, 副主任药师 Tel: