

# 植入型丹参缓释剂的研制与药代动力学研究

曹斌<sup>1</sup> 刘永辉<sup>1</sup> 王开友<sup>1</sup> 张守平<sup>1</sup> 李怀芬<sup>2</sup> 牛惠生<sup>2</sup>

(1. 青岛海慈医院, 山东 青岛 266033; 2. 中国医学科学院放射医学研究所)

**【摘要】** 目的 试图研究一种用于治疗骨坏死的局部植入型丹参缓释剂。方法 用现代技术提取丹参有效成分,再与<sup>125</sup>I及赋形剂经特殊工艺加工制成植入型<sup>125</sup>I-丹参缓释剂,植入大白兔股骨内,观察丹参的血药浓度。结果 植入后 27 天内,血液内一直保持较高的丹参浓度;27 天后血药浓度逐渐下降,持续至 33 天左右。结论 本研究初步证实植入型丹参缓释剂能够持续而稳定的释放出丹参药物达 30 天左右,可继续进一步相关研究。

**【关键词】** 丹参; 缓释剂; 骨坏死

**The preparation of implantation type of tardy-releasing radix salviae mitihorrhizae and a study of pharmacokinetics** CAO bin, LIU Yong-hui, WANG Kai-yong, et al. Haici Hospital of Qingdao( Shandong Qingdao 266033)

**【Abstract】 Objective** To develop a new type of partial implantation tardy-releasing radix salviae mitihorrhizae for the treatment of osteonecrosis **Methods** The effective component of radix salviae was extracted with modern technology and the sample <sup>125</sup>I-tardy-releaing radix salviae made from <sup>125</sup>I and excipient with special technique were implanted into the femur of rabbits. The blood concentration of the drug blood was observed. **Results** Twenty-seven days after the implantation, relatively high radix salviae concentration remained in the blood. After that, the concentration gradually fell down within the next 6 days. **Conclusion** The research initially proved that this drug was able to continuously releasing salviae medicine steadily as long as 30 days. So that other related studies could be carried out.

**【Key Words】** Salvia miltiorrhiza; Depot preparations; Osteonecrosis

现代医学研究证明,丹参对各种脏器的缺血和再灌注性损伤均有良好的治疗作用,说明它不仅具有“活血化瘀”之效,而且这种作用不限于某一器官,所以可用于缺血性器官的发病学治疗<sup>[1]</sup>。基于上述研究,作者将丹参有效成分提取后,与赋形剂结合研制成缓释剂型,直接植入骨坏死部位,使其在局部缓慢释放,达到较为持久的治疗作用,从而寻找一种简便而有效的治疗骨坏死方法。

## 1 植入型丹参缓释剂的制备

**1.1 <sup>125</sup>I-丹参的制备** 采用氧化卤代技术<sup>[2]</sup>,由“天士力集团”按国际质量标准提取的丹参成分(主要为水溶性丹参素)和 RCC Amersham 公司生产的 Na<sup>125</sup>I 为原料制备<sup>[3]</sup>。在微振荡下向反应皿中加入丹参、Na<sup>125</sup>I、氧化剂和 0.1mol/L 磷酸缓冲液(pH=7.0),25℃ 缓慢反应 20min 后,再加入 Na<sup>125</sup>I 载体,反应液经 Sigma 公司生产的 Zerolit F F 柱层析(NaI 可被 Zerolit FF 吸附),将含有<sup>125</sup>I-丹参的洗脱液用氯仿提取,蒸干氯仿后再用蒸馏水溶解,获得<sup>125</sup>I-丹参纯品的水溶液。

**1.2 <sup>125</sup>I-丹参的鉴定** 将<sup>125</sup>I-丹参和载体混合滴在 Whatman1 号滤纸上,用正丁醇+乙酸+水=5+4+1(v/v)做推进剂,层洗 8 小时,滤纸吹干后在紫外线下对应标准丹参确定<sup>125</sup>I-丹参位置。用放射性扫描证实放射性位置与丹参的位置一致。

紫外分光光度计法测定<sup>125</sup>I-丹参化学量:在日立 uv-3000 双光束紫外分光光度计、波长 406nm 处,利用绘制的丹参标准曲线,求出样品丹参的化学量,由计数率 1903655/min 仪器效率和化学量,求得样品比活率为 3.1×10<sup>4</sup>Bq/mg。

**1.3 <sup>125</sup>I-丹参缓释剂的制备** 以<sup>125</sup>I-丹参和赋形剂为原料,按丹参缓释剂工艺,将其混合-冷冻-干燥-切块分装-消毒等工序制备而成。

## 2 <sup>125</sup>I-丹参缓释剂的稳定性实验

在正式实验前,将<sup>125</sup>I-丹参缓释剂植入到 5 只小鼠股部肌肉内,植入后 2 天取甲状腺、血液和残留植入剂,测定计数率(min<sup>-1</sup>),结果甲状腺(22.3 ±4.1),血液(456.6 ±51.4),缓释剂释放量(289247.0 ±13422.0)。

说明<sup>125</sup>I-丹参缓释剂释放的计数率为 289247min<sup>-1</sup>,血

液计数率为 456.6min<sup>-1</sup>,而甲状腺的计数率最低,说明<sup>125</sup>I-丹参在体内稳定,且没有脱碘现象发生。

### 3 <sup>125</sup>I-丹参缓释剂的药代动力学研究

3.1 实验动物及分组 实验采用健康新西兰大白兔 10 只,体重 2.5~3.3kg,雄雌各半,戊巴比妥钠麻醉,右大腿脱毛,常规消毒铺巾,切开显露出股骨上段,钻孔并植入<sup>125</sup>I-丹参缓释剂(10mg/kg),缝合切口,术后每天两次肌肉注射硫酸小诺霉素(100mg/kg),连续 3 天。植入后 30 天内,每隔 3 天从耳缘静脉取血 1ml,用柠檬酸钠抗凝,离心后取 10.5ml 血浆,干燥后用晶体闪烁计数器测量放射性强度(cpm),以血容量和每毫升血浆放射性强度换算出各取血点的全血总放射性。

3.2 结果:图 1 结果清楚的显示<sup>125</sup>I-丹参缓释剂植入股骨后释放丹参的全过程,植入 27 天以前,血液中一直保持较高的丹参浓度;27 天后逐渐下降;至 36 天时基本接近本底水平。其结果说明<sup>125</sup>I-丹参缓释剂是稳定释放的,其释放后首先在局部发挥作用,再被吸收入血液,这一过程一直保持 30~33 天左右。

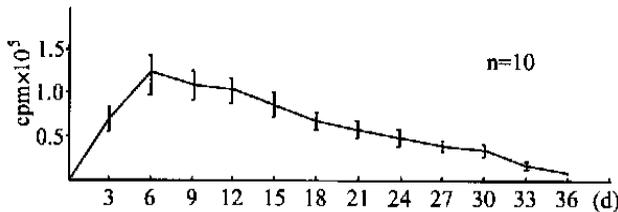


图 1 <sup>125</sup>I-丹参缓释剂血药曲线(药物植入后天数)

## 4 讨论

4.1 丹参缓释剂脱碘实验证明 甲状腺的记数率最低,说明丹参缓释剂在体内稳定,没有脱碘现象。丹参缓释剂植入体

内 3 天时既有较高浓度,6 天时浓度达最高,以后逐渐下降,至 30 天时仍有较高浓度,36 天后降至本底水平,说明丹参缓释剂能够较为均匀的释放出丹参有效成分,取得较为理想的实验结果。

4.2 研制植入型丹参缓释剂的意义 目前临床应用的丹参主要有口服和注射两种剂型。西药的缓释剂型已有报道<sup>[4,5]</sup>,而中药缓释剂型尚未见报道。缺血性骨坏死是临床常见病,现代医学认为骨坏死主要为局部血液供应障碍所致,而中医称为“骨蚀”,“血不通则痛”。骨坏死的局部血液循环较差,全身用药达到局部的药量甚微,同时作用时间较短,因而疗效不理想。丹参缓释剂直接植入骨坏死部位,使药物直接作用于局部,药物缓慢释放一个月左右,从而达到改善局部血液循环、加速骨坏死的重建与修复及减轻疼痛之目的。

本研究初步证实丹参缓释剂能够较为均匀的释放出丹参,持续时间达 30 天左右,取得了理想的实验结果,为该课题的深入研究奠定了基础。

### 参考文献

- 1 王孝铭,朱世军,傅国辉.论丹参“活血化痰”的机制.全国中药现代化学术研讨会编,1999.1-4.
- 2 Erussa R. Iodine-labeled Plasma Proteins. Boca Raton Florida, 1984, 1:35.
- 3 Bolton AE. Radioiodination Techniques. Amersham Bucksuk: The Radiochemical Centre. 1977:18.
- 4 牛惠生,李怀芬,叶文忠.骨结核手术治疗辅助异烟肼明胶海绵缓释作用的研究.中华骨科杂志,1992,12(6):444.
- 5 牛惠生,李怀芬,张福华.<sup>125</sup>I-罂粟碱植入剂药代动力学研究.同位素,1994,7:225.

(收稿:2001-11-20 编辑:李为农)

## 骨科临床进修生招生通知

广州中医药大学第一附属医院髋关节病医疗中心是国家中医药管理局批准建立的全国专病中心,该中心长期从事髋关节病的临床与科研工作,在治疗股骨头坏死、中青年股骨颈陈旧骨折、髋关节骨性关节炎、小儿股骨头坏死、髋关节发育不良、各种髋关节后天畸形等疾病方面积累了 3000 例以上手术治疗经验,临床效果突出,特别是中西医结合治疗股骨头坏死的临床研究获得 2000 年国家科技进步二等奖,近 3 年来每年收治各种髋关节疾病 300 例以上,病例及治疗手段丰富。为进一步推广科研成果,提高广大骨科医生髋关节病的诊疗水平,拟从 2001 年起面向全国招收“中西医结合髋关节外科临床进修生”具体计划如下:1. 时间安排:每年 6 月、12 月招收 2 期,每期半年。2. 招收人数:每期 6-10 人。3. 学员要求:一级甲等医院以上的骨科主治医师以上专业人员。4. 进修形式:突出临床,兼顾理论,根据专门制定的进修计划,编写讲义,在参加临床工作的同时,定期安排教学查房,病例讨论,专题讲座等,进修结束时,经考核合格,发给结业证书。5. 收费标准(1)学费:350 元/月,西部地区 250 元/月 (2)食宿由医院统一安排,费用自理。6. 报名形式:欲参加者请来信或来电索取进修申请表,按报名先后顺序录取,每期名额满后则顺延下期。联系人:舒雯 电话:020-36591211 通信地址:广州市机场路 16 号广州中医药大学第一附院髋中心 邮政编码:510405

## 书 讯

《骨科门诊治疗技术》,魏会东著。新华出版社出版(书号:ISBN-7-5011-5638-7),32 开本。全书 14 万字,图文并茂,简便实用。着重介绍了各种骨科门诊常见疾病的诊断及行之有效的治疗方法、手术、推拿按摩、针灸、中药、小针刀、物理疗法等,供基层骨伤科工作者临床参考,冀为广大门诊骨伤患者减少痛苦,节省费用,减少并发症。本书定价 18 元,另加邮资 3 元。寄:北京市西城区新外大街 16 号 第二炮兵总医院中医科魏惠珍收。款到即寄。邮编 100088 联系电话:010-66343137