

# 水蛭素鼻腔给药的影响因素研究

葛卫红<sup>1\*</sup>, 郭建友<sup>2</sup>, 韩玉环<sup>1</sup>, 石森林<sup>1</sup>, 陈立兵<sup>1</sup>

(1. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053; 2. 中国科学院心理研究所, 北京 100101)

[摘要] 目的: 探讨蛋白多肽类中药水蛭素的经鼻吸收特性及其影响因素。方法: 用离体蟾蜍上颌黏膜模型, 评价水蛭素的鼻纤毛毒性; 采用 Valia-Chien 水平扩散池实验与在体大鼠鼻腔灌流实验, 观察水蛭素鼻腔给药的吸收特性以及药物浓度、pH 值等因素对吸收的影响。结果: Valia-Chien 水平扩散池实验和在体大鼠鼻腔灌流实验显示水蛭素能够透过鼻黏膜吸收; 介质 pH 值、药物浓度等因素均能影响水蛭素的吸收, 但水蛭素的浓度与渗透系数、吸收速度间线性关系不明显, 水蛭素浓度为  $0.6 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$  时, 鼻黏膜吸收较好。结论: 水蛭素对离体蟾蜍上颌黏膜纤毛影响较小, 并且能透过鼻黏膜吸收; 药物的浓度和介质的 pH 值对鼻黏膜的吸收均有影响。

[关键词] 水蛭素; 鼻黏膜吸收; 渗透系数; 吸收速度常数; 纤毛毒性

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2008)11-0037-05

## Studies on Factors of Nasal Absorption of Hirudin

GE Wei-hong<sup>1\*</sup>, GUO Jian-you<sup>2</sup>, HAN Yu-huan<sup>1</sup>, SHI Sen-lin<sup>1</sup>, CHEN Li-bing<sup>1</sup>

(1. Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310053, China;

2. Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the absorption characteristic and the influencing factors on absorption of protein and peptide from natural hirudin administered by nasal mucosa. **Method:** The toxicity of hirudin to the nasal cilia was tested by the ex vivo bufo palate model. The absorption characters of natural hirudin as well as the concentrations of natural hirudin and pH values of medium were evaluated by the experiments based on Valia-Chien infiltration pool method and by the in vivo perfusion experiments in rats. **Result:** The experiments based on Valia-Chien infiltration pool method and the in vivo perfusion tests in rats indicated that the natural hirudin was well absorbed per nasal mucous membrane from pigs and rats. It also indicated that both the concentrations of hirudin and the pH values of the medium influenced the absorption of hirudin. Though the concentration of hirudin has no obvious linear relationship with osmotic coefficient or rate of absorption of hirudin per nasal mucous membrane, it showed that the best absorption concentration is  $0.6 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ . **Conclusion:** Hirudin has low cilia toxicity; it can be well absorbed per nose mucous membrane. Both of the concentrations of natural hirudin and pH values of the medium influence the absorption characteristic of hirudin.

[Key words] hirudin; nasal absorption; osmotic coefficient; rate constant of absorption; cilia toxicity

蛋白多肽类药物在抗肿瘤、抗感染及增强免疫

等方面起着重要作用, 随着生物技术和基因工程的发展, 此类药物的种类日益增多, 在现代疾病预防和治疗中的作用日益突出。由于此类药物胃肠道降解和首过效应强, 口服给药生物利用度低, 因此常以注射给药为主。但是注射给药因为蛋白多肽类药物的消除速度快, 血浆半衰期短而需频繁给药, 很不方便; 而且易引起血栓性静脉炎、组织坏死等并发症。

[收稿日期] 2007-12-25

[基金项目] 国家中医药管理局基金资助(20-03ZP34)

[通讯作者] \* 葛卫红, Tel: (0571) 86613603; E-mail: geweihong@hotmail.com

因此对蛋白多肽类药物的其它给药途径的研究有着非常重要的意义。

鼻腔给药系统是在鼻腔内使用、经鼻黏膜吸收而发挥局部或全身治疗作用。与其它部位相比,鼻腔作为给药部位具有以下优点<sup>[1]</sup>: (1) 无胃肠道降解作用; (2) 无肝脏首过效应; (3) 药物吸收后直接进入体循环, 可达到全身治疗的目的; (4) 药物吸收迅速, 给药后起效时间快; (5) 可避免长期皮下注射引起局部组织过敏、变性或坏死; (6) 给药方便, 易于被患者接受。

水蛭始载于《神农本草经》, 中医认为水蛭有破血、逐瘀、通经、利水道之功效。水蛭素(Hirudin)是水蛭的主要活血化瘀成分, 分子量为7 000道尔顿, 是由(64~66)个氨基酸组成的多肽, 是良好的天然凝血酶抑制剂。水蛭素是典型的蛋白多肽类药物, 常规途径(口服、静脉注射)给药有诸多缺点, 鼻腔给药可能避免水蛭素口服和静脉给药的缺点。

为探讨水蛭素经鼻吸收的特性, 本实验以同位素示踪法标记和测定水蛭素, 采用离体实验和在体实验, 考察水蛭素鼻腔给药的可行性; 用离体蟾蜍上颌模型, 以文献报道的对纤毛剧烈毒性的盐酸普萘洛尔为阳性对照, 观察水蛭素对纤毛活动的影响。

## 1 材料

水蛭素冻干粉(10 ATU/瓶, 南宁市科康生物有限责任公司, 040712);  $\text{Na}^{125}\text{I}$ (成都中核高通同位素有限公司, 放化纯度99.7%, 无载体 pH 8.0); 盐酸普萘洛尔(江苏金坛制厂, 050303); 吐温-80(上海大众药业有限公司, 050216); 三氯乙酸(南京化学试剂一厂, 000208); 戊巴比妥钠(上海化学试剂公司, 050108)。

Valia-Chien 扩散池(上海有机化学研究所); FJ-2008G 型自动 C 免疫计数器(西安二六二厂); FORMA-725 超低温冰箱(美国 FORMA 公司); pH5-3C 型酸度计(上海伟业仪器厂)。

SD 大鼠, (250±25)g, 雌雄不拘, 中国科学院上海实验动物中心提供, SCYK(沪)2003-0003; 蟾蜍, (40±10)g, 雌雄不拘, 浙江中医药大学实验动物中心提供; 猪鼻黏膜, 杭州市闻堰镇屠宰场提供。

## 2 方法

**2.1 水蛭素  $^{125}\text{I}$  标记和测定<sup>[2]</sup>** 标记: 取涂有 Iodogen (5  $\mu\text{g}$ ) 的反应小试管, 依次加入水蛭素溶液 50  $\mu\text{L}$  (1.0  $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ ),  $\text{Na}^{125}\text{I}$  溶液(2~4)  $\mu\text{L}$  (18  $\text{GBq}\cdot$

$\text{mL}^{-1}$ ), 室温下搅拌反应 5 min 后, 加入 0.5 mL pH7.4 的 PBS 缓冲液终止反应。以快速硅胶簿层层析纸(ITLC/SG) 法分析, 其标记率可达(30~75)%。纯化: 上述反应液立即用 Sephadex G-15 层析柱(1 cm×30 cm) 进行纯化, 洗脱液为 pH7.4 的 PBS 缓冲液, 流速为 1  $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ , 合并第(10~13)管收集液(1 mL/管)。纯度鉴定: 由上海复旦大学放射医学研究所鉴定, 鉴定结果放射性化学纯度均大于 95%, 合格, 可用于动物试验。测定: 用三氯乙酸沉淀法(TCA 分析法), 置含有放射性样本于小离心管中, 直接加入 1.5 mL 3% TCA 水溶液, 混匀后, 3 500  $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$  离心 5 min, 吸去上清液, 测量 TCA 沉淀的放射性计数(cpm)。计算时要经过游离碘的共沉淀和回收率的校正, 方可认为酸沉淀物的放射性含量就是  $^{125}\text{I}$  标记物的含量。ITLC/SG 法: 以 85% 乙醇为展开剂, 展开后, 将层析纸剪成 1 cm 等距小条, 放入放射性测量试管中, 用  $\gamma$  计数器测量样品的 cpm, 然后换算成样品中相应的水蛭素含量。

**2.2 黏膜纤毛毒性评价** 采用离体蟾蜍上颌黏膜纤毛运动评价方法<sup>[3]</sup>, 取蟾蜍 15 只, 每组 3 只, 将蟾蜍仰卧固定于蛙板上, 以止血钳牵拉使其口张开, 每组于上颌黏膜处分别滴加供试液 0.5 mL, 使之完全浸没于供试液。30 min 后分离上颌黏膜, 用生理盐水洗净, 面朝上平铺于载玻片, 轻轻盖上盖玻片。于 50 倍生物显微镜下观察黏膜纤毛的运动情况。待观察样本置于盛有少量生理盐水密闭培养皿中, 并使环境温度(20~25)  $^{\circ}\text{C}$ 。每隔 5 min 左右观察 1 次, 直至纤毛停止运动, 记录从给药至纤毛停止运动所持续的时间为纤毛持续运动时间。以给药组和生理盐水对照组的纤毛持续运动时间之比为纤毛持续运动时间的相对百分率, 相对百分率越高表示药物对纤毛运动的影响越小。

**2.3 离体鼻黏膜透过实验** 采用 Valia-Chien 水平扩散池法<sup>[4]</sup>。

**2.3.1 鼻黏膜的制备** 将刚处死的猪的鼻部取下, 打开鼻腔, 以玻璃分针剥离鼻黏膜, 用生理盐水洗净, 再平铺于铝箔上, 置 -70  $^{\circ}\text{C}$  低温冰箱保存(注: 鼻黏膜在动物处死后 2 h 内剥离, 储存的鼻黏膜在 1 周内用完)。

**2.3.2 Valia-Chien 扩散池安装** 渗透实验操作采用 Valia-Chien 扩散池, 由供给池和接受池组成, 容积均为 5 mL, 扩散面积 0.785  $\text{cm}^2$ 。两个池的外侧夹层与

恒温水浴相连, 调水浴温度为 37 °C, 两半池内分别放一颗搅拌子, 置磁力搅拌器上, 以 100 r·min<sup>-1</sup> 速度搅拌, 通入氧气, 并调节气流量使池内气泡 (30~ 40) 个·min<sup>-1</sup>。

**2.3.3 操作** 实验开始后, 在两个池中央放一块鼻黏膜, 浆膜朝向接受池。供给池加入放射性浓度为 17.6 MBq·mL<sup>-1</sup> 的 <sup>125</sup>I-Hirudin 生理盐水溶液供试药液 5 mL, 分别在 0, 5, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240 min 从接受池中取样 800 μL, 立即补加等量新鲜生理盐水。

**2.3.4 数据处理方法** 计算单位面积累积渗透量  $Q$ , 以不同时间的  $Q$  对时间  $t$  作图, 斜率即为稳态透过速率  $J_s$ , 以渗透速率  $J_s$  除以供给池药物起始浓度  $C_0$ , 即得渗透系数  $K_p$ <sup>[5]</sup>。详见以下公式:

$$C_{n校} = C_{n测} + \frac{0.785 \sum C_p}{5} \quad (1)$$

其中,  $C_{n校}$ : 校正药物浓度;  $C_{n测}$ : 实际测得的药物浓度;  $\sum C_p$ : 各取样前各点的测定浓度之和。

$$Q = \frac{C_{n校}V}{A} \quad (2)$$

以不同时间的  $Q$  对时间  $t$  作图, 该图的直线部分斜率即为稳态透过速率  $J_s$ 。

$$K_p = \frac{J_s}{C_0} \quad (3)$$

其中,  $K_p$ : 渗透系数;  $A$ : 扩散面积;  $V$ : 接受池中接受液体积;  $C_0$ : 供给池中供试药物浓度。

**2.4 在体鼻黏膜吸收实验** 采用在体大鼠鼻腔灌流法<sup>[6]</sup>。

**2.4.1 累积吸收量的测定** SD 大鼠腹腔注射戊巴比妥钠 50 mg·kg<sup>-1</sup> 麻醉, 固定, 打开颈部, 暴露气管, 取一聚乙烯管插入气管。再在食管上开一个小口, 插入一根聚乙烯管直通到鼻腔后部, 用粘合剂将鼻腔通向口腔的鼻颚通道封死。用聚乙烯管将各部分连接好, 用循环灌流泵将放射性浓度为 17.6 MBq·mL<sup>-1</sup> 的 <sup>125</sup>I-Hirudin 供试药液 8 mL 通入鼻腔循环, 流速为 2.5 mL·min<sup>-1</sup>, 温度 37 °C。分别于循环后第 5, 10, 30, 60, 90, 120, 180, 240 min 定时取样 100 μL, 每次取样后补加等量空白溶液, γ 计数器测样品 cpm, 将测得值换算成水蛭素含量, 计算累积吸收量和吸收速度常数。假设药物经鼻吸收进入大鼠体循环过程中, 药物以一级速度消除; 整个实验过程中, 鼻腔的分泌和重吸收忽略不计, 循环液体积始终不变, 则有式(4):

$$C = C_0 e^{-Kt} \quad (4)$$

$$\ln C = \ln C_0 - Kt \quad (5)$$

根据式(5)可计算吸收速度常数  $K$ , 式中  $C_0$  为循环液初始浓度,  $C$  为  $t$  时样品浓度。

**2.4.2 血药浓度的测定** 在体大鼠鼻腔灌流实验进行的同时, 分别于给药后 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240 min 定时尾静脉取血 100 μL, γ 计数器测样品 cpm, 转换成水蛭素的含量, 计算血药浓度。

### 3 实验结果

**3.1 水蛭素对离体蟾蜍黏膜纤毛毒性** 水蛭素对离体蟾蜍上颌黏膜纤毛运动的影响较小, 水蛭素各个浓度组的纤毛相对运动时间均大于 60%, 与阳性对照组比较有非常显著性差异 ( $P < 0.01$ , 表 1)。

表 1 水蛭素黏膜纤毛毒性 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

组别	浓度 (mg·mL <sup>-1</sup> )	纤毛持续运动 时间(min)	纤毛相对运动 时间(%)
生理盐水	—	627.33 ± 84.20	100.00
1.0% 普萘洛尔组	—	150.67 ± 12.08	22.58
水蛭素组	1.2	521.00 ± 34.77 <sup>1)</sup>	83.05
	0.6	550.00 ± 50.22 <sup>1)</sup>	87.67
	0.3	587.00 ± 17.10 <sup>1)</sup>	93.57

注: 与阳性对照组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$

**3.2 水蛭素对离体猪鼻粘膜透过性的影响**

**3.2.1 药物浓度对水蛭素离体猪鼻黏膜透过性的影响** 水蛭素浓度对其鼻黏膜渗透有影响, 中浓度组的渗透系数大于高浓度组和低浓度组, 差异均有非常显著性意义 ( $P < 0.01$ , 表 2 和表 3)。

表 2 不同浓度水蛭素离体猪鼻黏膜透过性 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

时间 (min)	不同浓度水蛭素的累积渗透量 $Q$ (ug·cm <sup>2</sup> )		
	1.2 mg·mL <sup>-1</sup>	0.6 mg·mL <sup>-1</sup>	0.3 mg·mL <sup>-1</sup>
5	6.94 ± 4.34	9.77 ± 1.77	0.02 ± 0.01
15	10.07 ± 5.94	12.63 ± 1.80	0.06 ± 0.02
30	16.04 ± 9.52	19.26 ± 3.39	0.18 ± 0.17
60	36.51 ± 14.42	35.47 ± 6.26	0.21 ± 0.19
90	50.36 ± 18.31	54.77 ± 10.29	0.42 ± 0.38
120	64.17 ± 22.68	68.57 ± 12.90	0.67 ± 0.48
180	98.13 ± 30.04	99.85 ± 14.54	1.33 ± 0.82
240	127.60 ± 39.31	136.29 ± 13.11	2.25 ± 1.08

**3.2.2 介质 pH 值对水蛭素离体猪鼻黏膜透过性的影响** 介质 pH 值对鼻黏膜的透过性有影响, pH 值 6.8 和 pH 值 7.4 的透过系数大于 pH 值 8.0 ( $P < 0.05$ ); 渗透系数由大到小的顺序为:  $K_{p6.8} > K_{p7.4} >$

$K_{p5.8} > K_{p8.0}$  (表 4 和表 5)。

表 3 不同浓度水蛭素离体猪鼻黏膜  $J_s$  和  $K_p$  ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

组别	浓度 ( $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	$J_s$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{min}^{-1}$ )	$K_p$ ( $\times 10^{-3} \text{cm} \cdot \text{min}^{-1}$ )
水蛭素组	1.2	15.13 $\pm$ 4.41	12.61 $\pm$ 3.67 <sup>2)</sup>
	0.6	15.76 $\pm$ 2.07	26.27 $\pm$ 3.44
	0.3	0.24 $\pm$ 0.13	0.80 $\pm$ 0.43 <sup>2)</sup>

注: 与中浓度组比较<sup>2)</sup>  $P < 0.01$

表 4 不同 pH 值介质水蛭素猪离体鼻黏膜透过性 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

时间 (min)	不同 pH 值介质中水蛭素的累积吸收量 ( $\mu\text{g} \cdot \text{cm}^2$ )			
	pH 5.8	pH 6.8	pH 7.4	pH 8.0
5	6.94 $\pm$ 4.34	3.23 $\pm$ 1.03	7.48 $\pm$ 5.60	0.78 $\pm$ 0.72
15	10.07 $\pm$ 5.94	4.26 $\pm$ 0.62	6.60 $\pm$ 1.59	1.42 $\pm$ 1.12
30	16.04 $\pm$ 9.52	10.31 $\pm$ 0.42	12.63 $\pm$ 9.11	3.92 $\pm$ 2.36
60	36.51 $\pm$ 14.42	23.31 $\pm$ 4.82	31.20 $\pm$ 8.89	11.05 $\pm$ 3.31
90	50.36 $\pm$ 18.31	36.53 $\pm$ 4.66	39.01 $\pm$ 11.12	18.47 $\pm$ 5.38
120	64.17 $\pm$ 22.68	50.65 $\pm$ 5.66	53.18 $\pm$ 21.13	25.55 $\pm$ 6.52
180	98.13 $\pm$ 30.04	76.92 $\pm$ 3.64	89.80 $\pm$ 32.98	44.10 $\pm$ 13.71
240	127.60 $\pm$ 39.31	131.86 $\pm$ 13.12	116.84 $\pm$ 20.61	58.03 $\pm$ 18.00

表 5 不同 pH 值介质水蛭素猪离体鼻黏膜的  $J_s$  和  $K_p$  ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

pH	$J_s$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{min}^{-1}$ )	$K_p$ ( $\times 10^{-3} \text{cm} \cdot \text{min}^{-1}$ )
5.8	2.61 $\pm$ 3.20	1.02 $\pm$ 5.33
6.8	4.41 $\pm$ 1.21	4.02 $\pm$ 21.02 <sup>1)</sup>
7.4	3.72 $\pm$ 3.64	2.87 $\pm$ 6.06 <sup>1)</sup>
8.0	2.06 $\pm$ 2.15	1.77 $\pm$ 3.59

注: 与 pH 8.0 值比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$

### 3.3 水蛭素对在体大鼠鼻黏膜吸收的影响

**3.3.1 药物浓度对鼻黏膜吸收的影响** 水蛭素在体大鼠灌流循环试验中, 吸收速度常数与药物浓度有关, 水蛭素中浓度组吸收速度常数高于高浓度组和低浓度组, 但差异无显著性意义 ( $P > 0.05$ , 表 6)。

表 6 不同浓度水蛭素大鼠在体鼻黏膜吸收方程

组别	浓度 ( $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	吸收方程	相关系数
水蛭素组	1.2	$\text{Ln}C = -0.0527t - 0.1100$	0.928
	0.6	$\text{Ln}C = -0.0649t - 0.1072$	0.943
	0.3	$\text{Ln}C = -0.0355t - 0.0319$	0.985

**3.3.2 介质 pH 值对鼻黏膜吸收的影响** 从吸收速度常数看, 水蛭素在体大鼠灌流循环试验中, 吸收速度常数与介质 pH 值有关, pH 值为 5.8 时, 吸收速度显著高于 pH 值为 6.8 和 pH 值为 7.4 的组别, 实验各组的吸收速度常数由大到小排序为:  $K_{5.8} > K_{8.0}$

$> K_{6.8} > K_{7.4}$  (表 7)。从血药浓度看, pH 值为 5.8 时, 血药浓度最高, 其次为 pH6.8、pH8.0、pH7.4 (表 8)。

表 7 介质不同 pH 值水蛭素大鼠在体鼻黏膜吸收方程

pH	吸收方程	相关系数
5.8	$\text{Ln}C = -0.0537t - 0.0987$	0.9452
6.8	$\text{Ln}C = -0.0272t - 0.0054$	0.9752
7.4	$\text{Ln}C = -0.0206t - 0.0208$	0.9628
8.0	$\text{Ln}C = -0.0394t - 0.0782$	0.9320

表 8 介质 pH 值对水蛭素大鼠在体经鼻吸收血药浓度的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

时间 (min)	血药浓度 ( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ )			
	pH 5.8	pH 6.8	pH 7.4	pH 8.0
15	0.838 $\pm$ 0.469	0.354 $\pm$ 0.369	0.016 $\pm$ 0.013	0.042 $\pm$ 0.037
30	0.711 $\pm$ 0.327	0.247 $\pm$ 0.117	0.098 $\pm$ 0.094	0.158 $\pm$ 0.048
45	0.972 $\pm$ 0.328	0.377 $\pm$ 0.212	0.075 $\pm$ 0.071	0.148 $\pm$ 0.014
60	0.967 $\pm$ 0.334	0.504 $\pm$ 0.266	0.238 $\pm$ 0.100	0.207 $\pm$ 0.043
90	2.054 $\pm$ 1.119	0.565 $\pm$ 0.129	0.334 $\pm$ 0.201	0.339 $\pm$ 0.088
120	2.395 $\pm$ 0.607	0.778 $\pm$ 0.295	0.346 $\pm$ 0.161	0.442 $\pm$ 0.147
180	2.719 $\pm$ 1.392	1.539 $\pm$ 0.220	0.770 $\pm$ 0.253	0.607 $\pm$ 0.090
240	3.158 $\pm$ 1.823	1.573 $\pm$ 0.505	0.815 $\pm$ 0.548	0.941 $\pm$ 0.150

## 4 讨论

影响药物鼻黏膜吸收的因素由生理机械屏障和吸收环境的理化性质两部分组成: 其中机械屏障主要包括鼻黏膜的厚度、水溶性细胞间隙、黏膜的脂质双分子层和分子结构等组织学特性; 理化性质包括药物的脂溶性、药物的相对分子量、电荷、溶液 pH 和渗透压。本课题通过离体实验和在体实验, 探讨了水蛭素经鼻黏膜吸收的特性及相关可能影响较大的因素(药液浓度和介质 pH 值)对其吸收特性的影响。离体实验和在体实验的结果显示, 中浓度 ( $0.6 \text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) 的水蛭素溶液鼻黏膜吸收最好, 提示在开发水蛭素鼻腔给药制剂时要选择恰当的剂量。

水蛭素为水溶性多肽脂溶性差, 主要分布于细胞外液不易透过血脑屏障, 不与血浆蛋白结合<sup>[7]</sup>。而药物的脂溶性是影响鼻黏膜吸收的重要因素, 药物的脂溶性取决于它本身的结构及所处 pH 条件下的分子型比例。本实验采用的<sup>125</sup>I 标记法测定血液中水蛭素的含量, 在假设<sup>125</sup>I 标记的水蛭素在吸收过程中不分解和单位时间内<sup>125</sup>I 排泄量一定的情况下,

cpm 与被吸收入血的水蛭素量呈正比关系。那么表 8 的结果表明, pH 对水蛭素的鼻黏膜吸收有影响, 其中, pH5.8 和 pH6.8 的鼻黏膜吸收明显好于 pH 7.4 和 pH 8.0。但离体实验和在体实验的结果并不完全一致, 具体原因尚不清楚, 有待在今后实验中进一步研究。

#### [参考文献]

- [ 1 ] 蒋新国. 药物的鼻腔黏膜吸收[J]. 中国新药杂志, 2003, 12(11): 902-905.
- [ 2 ] 刘志贤, 李范珠, 陈建明, 等. <sup>125</sup>I 眼镜蛇神经毒素透鼻黏膜吸收及冰片的促进作用研究[J]. 药学实践杂志, 2004, 22(4): 200-202.
- [ 3 ] 陈文, 刘清华, 江发寿, 等. 甘辛喷雾剂的鼻黏膜纤毛毒性评价[J]. 中国医院药学杂志, 2004, 24(11): 669-670.
- [ 4 ] 何威, 陈海燕. 氮酮对班布特罗透皮吸收的促渗作用研究[J]. 华西药学杂志, 2004, 19(1): 39-41.
- [ 5 ] Shen G, Jagdish S. Mechanism of transdermal transport of 5-fluorouracil by terpenes: carvone, 1, 8-cineole and thymol [J]. Int J Pharm, 1997, 154(1): 67-77.
- [ 6 ] 龚志南, 徐连英, 宋经中, 等. 盐酸川芎嗪对大鼠在体鼻黏膜吸收研究[J]. 中成药, 2001, 23(6): 394-396.
- [ 7 ] 张国龙. 水蛭素的研究及临床应用进展[J]. 江苏药学与临床研究, 2003, 11(6): 15-18.