

## • 短篇论著 •

安宫牛黄方剂与甘露醇促进十一氢巯基十二硼化钠  
透过血脑屏障的研究

赵亚群 李素雅 王永 狄淬砾 汤可 周敬安

**【摘要】 目的** 评估安宫牛黄方剂和甘露醇促进十一氢巯基十二硼化钠(BSH)透过血脑屏障的效果。**方法** 昆明小鼠72只,随机分为3组:安宫牛黄方剂组、甘露醇组、对照组。安宫牛黄组、甘露醇组:小鼠灌胃给药0.1 ml,连续4 d,末次给药后30 min,小鼠尾静脉注射给药BSH 0.2 ml。对照组:灌胃同等体积的石蜡油溶液,连续4 d,末次给药后小鼠尾静脉注射BSH 0.2 ml。各组于BSH给药后1、3、6、12 h取鼠脑。用浓硝酸消解、过滤后,采用ICP-AES法检测溶液中硼元素的浓度。**结果** 在1、3、6、12 h安宫牛黄方剂组脑组织中<sup>10</sup>B浓度分别为(7.67±0.41) μg/g、(5.96±0.28) μg/g、(5.32±0.22) μg/g、(4.68±0.17) μg/g;甘露醇组为(7.45±0.3) μg/g、(5.44±0.46) μg/g、(2.55±0.33) μg/g、(1.10±0.43) μg/g;对照组为(6.94±0.14) μg/g、(4.66±0.34) μg/g、(1.74±0.32) μg/g、(0.88±0.63) μg/g;与对照组比较,安宫牛黄方剂组1、3、6、12 h,甘露醇组3、6 h<sup>10</sup>B浓度差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与甘露醇组比较,安宫牛黄方剂组3、6、12 h<sup>10</sup>B浓度差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 安宫牛黄方剂和甘露醇都可以促进BSH透过血脑屏障进入脑组织,同甘露醇相比安宫牛黄方剂疗效更持久。

**【关键词】** 血脑屏障; 甘露醇; 十一氢巯基十二硼化钠; 安宫牛黄方剂

胶质瘤是颅内最常见的恶性肿瘤,而现有的治疗胶质瘤的方法都不甚满意<sup>[1]</sup>。硼中子俘获疗法(BNCT)是选择性地在肿瘤细胞内聚积足够量<sup>10</sup>B;然后通过热中子束照射肿瘤部位,使中子与肿瘤细胞内聚集的<sup>10</sup>B发生核反应,释放出具有较高的辐射能量和极短的辐射范围的粒子,从而选择性地杀死肿瘤细胞,而对未摄取<sup>10</sup>B的正常组织损伤极少。十一氢巯基十二硼化钠( $\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$ , BSH)是目前研究较多的含硼药物之一。虽然BSH能够在肿瘤细胞内浓聚,且具有较高的肿瘤/正常组织和肿瘤/血液比值,但是这种药物不能很好地透过血脑屏障<sup>[2-4]</sup>。

安宫牛黄方剂是芳香开窍类中药方剂,有清热解毒、豁痰开窍的效果,不仅自身能够透过血脑屏障,在脑内有极高的浓度,而且具有引药的作用,促进其他药物透过血脑屏障进入脑内<sup>[5,6]</sup>。亦有研究显示甘露醇也可以渗透性开放血脑屏障,促进药物进入颅内<sup>[7-8]</sup>。我们研究这两种药物对BSH通过血脑屏障,进入脑组织的影响情况,现将结果报道如下。

### 一、材料与方法

1. 实验药品:安宫牛黄丸方剂构成:牛黄、水牛角浓缩粉、麝香、珍珠、朱砂、雄黄、黄连、黄芩、栀子、郁金、冰片,十一味药物均购自同仁堂大药房。取牛黄30 g,水牛角浓缩粉30 g,麝香7.5 g,珍珠15 g,朱砂30 g,雄黄30 g,黄连30 g,黄芩30 g,栀子30 g,郁金30 g,冰片7.5 g,以上十一味中药,珍珠粉碎成极细粉,朱砂、雄黄分别水飞成极细粉;黄连、黄芩、栀子、郁金粉碎成细粉;将牛黄、水牛角浓缩粉、麝香、冰片研细,与上述粉末配研,过筛,混匀,用液态石蜡油助溶剂配成实验所需浓度5%的混悬液。

BSH(北京凯伯特科技有限公司赠),实验前用电子天平精确称取所需剂量的药物,用生理盐水溶解,配置成浓度

0.084 mol/L的药物。并用1 mol/L NaOH调节pH值到7.0。配置完成后放置于4℃冰箱保存待用,使用前不可超过12 h。

浓硝酸(优级纯)北京国药试剂有限公司;氢氧化钠(化学纯)北京国药试剂有限公司;液体石蜡(化学纯)北京国药试剂有限公司;20%甘露醇(医用)山东鲁抗辰欣药业有限公司。

2. 实验动物:昆明小鼠(KM)72只,雄性,体质量(20±2)g,购自北京维通利华实验动物有限技术公司。

3. 实验仪器:电感耦合等离子体发射光谱仪(美国热电)型号:IRIS Advantage 电子分析天平(德国)型号规格:CP1245;电路板:金坛市天竟实验仪器厂,型号:DB-4A。

4. 实验方法:昆明小鼠72只,随机分为3组:安宫牛黄方剂组、甘露醇组、对照组。(1)安宫牛黄组和甘露醇组:小鼠灌胃给药0.1 ml,每日9:00~10:00给药,连续4 d,末次给药后30 min,小鼠尾静脉注射给药BSH 0.2 ml。(2)对照组灌胃同等体积的石蜡油溶液,每日9:00~10:00给药,连续4 d,末次给药后30 min,小鼠尾静脉注射给药BSH 0.2 ml。各组分别于BSH给药后1、3、6、12 h,各时间点每组6只小鼠取脑。小鼠脱颈处死,并迅速打开颅骨取出脑组织。用少量生理盐水洗去残血,并用滤纸吸干水分,精确称量脑湿重。将脑组织用浓硝酸消化(组织:30~50 mg,浓硝酸0.25 ml;血液:200~300 μl,浓硝酸1.25 ml),在100℃的温度下消解2 h,直至无棕色烟冒出,消解液为淡黄色无颗粒溶液,则消解完成。转移液体并用3%稀硝酸稀释定容至10 ml,并用0.22 μm的滤膜过滤,采用ICP-AES法检测溶液中硼元素的浓度。

5. 统计学处理:应用SPSS 17.0统计软件进行数据处理。行单因素方差分析及LSD检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

### 二、结果

在1、3、6、12 h三组脑组织中<sup>10</sup>B浓度见表1。与对照组比较,安宫牛黄方剂组1、3、6、12 h,甘露醇组3、6 h<sup>10</sup>B浓度差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与甘露醇组比较,安宫牛黄方剂组3、6、12 h<sup>10</sup>B浓度差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表1 不同时相点小鼠脑内<sup>10</sup>B浓度比较( $\mu\text{g}/\text{g}, \bar{x} \pm s, n=6$ )

组别	1 h	3 h	6 h	12 h
安宫牛黄方剂组	7.67 ± 0.41 <sup>a</sup>	5.96 ± 0.28 <sup>ab</sup>	5.32 ± 0.22 <sup>ab</sup>	4.68 ± 0.17 <sup>ab</sup>
甘露醇组	7.45 ± 0.33	5.44 ± 0.46 <sup>a</sup>	2.55 ± 0.33 <sup>a</sup>	1.10 ± 0.43
对照组	6.94 ± 0.14	4.66 ± 0.34	1.74 ± 0.32	0.88 ± 0.63

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与甘露醇组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$

### 三、讨论

硼中子俘获疗法对恶性脑胶质瘤的治疗作用有赖于含硼药物透过血脑屏障,进入颅内。如何开放血脑屏障使 BSH 在颅内达到理想浓度成了一个关键问题。血脑屏障由中枢神经系统的血管内皮细胞之间的紧密连接、血管周围胶质细胞突起和基膜组成,是维持脑内环境稳定的一种重要结构。它允许血液循环中脑组织所需要的营养物质通过,又有效地阻挡了有害物质侵入。但是在临床上常常需要开放血脑屏障,促进药物进入颅内以较好发挥药物的治疗作用。

有较多研究显示快速静脉输注适量甘露醇后,造成高渗透压状态,在高渗透压的作用下,脑血管内皮的紧密连接能被可逆性的开放,这种开放可促进药物进入脑组织。渗透性血脑屏障的开放也会从脑组织中带走一定量的水和产生一定程度的血管扩张,从而增加脑的血容量,引起脑血管扩张,导致脑血管内皮的牵张,从而进一步引起紧密连接的开放。本研究发现应用甘露醇后脑组织中<sup>10</sup>B含量1h达到最高,3h药物含量开始下降,与对照组相比差异显著,这进一步证实了甘露醇作为高渗透性药物的代表开放血脑屏障,促进 BSH 进入颅内的作用<sup>[7-8]</sup>。

安宫牛黄丸是久负盛名的急症用药,该方剂由11种中药组成,其中含有的麝香、冰片是研究较多的芳香族药物,协同其他药物和疗法治疗脑出血、脑缺血性损伤、脑炎、中风等脑病及其所致的高热昏迷疗效独特。研究显示安宫牛黄丸不仅有较好的催醒、脑保护、抗炎的作用,也可以作为引药,促进其他药物进入颅内加强其疗效。本研究证实应用安宫牛黄丸后,同对照组相比,明显促进含硼药物 BSH 进入颅内。这可能是由于安宫牛黄丸中的芳香族药物可以使血脑屏障细胞间紧密连接松散,开放

血脑屏障,加速物质转运<sup>[5-6]</sup>。

我们的研究结果显示:虽然作为高渗透性药物的代表的甘露醇和传统国药的安宫牛黄丸都有引药作用,都可以促进 BSH 进入脑组织内,但是两种药物相比较,安宫牛黄丸作用更持久。

### 参 考 文 献

- [1] 李安民. 脑胶质瘤新综合疗法. 健康报, 2005-08-22.
- [2] Joensuu H, Kankaanranta L, Tenhunen M, et al. Boron neutron capture therapy (BNCT) as cancer treatment. *Duodecim*, 2011, 127: 1697-1703.
- [3] Kageji T, Mizobuchi Y, Nagahiro S, et al. Clinical results of boron neutron capture therapy (BNCT) for glioblastoma. *Appl Radiat Isot*, 2011, 69: 1823-1825.
- [4] van Rij CM, Wilhelm AJ, Sauerwein WA, et al. Boron neutron capture therapy for glioblastoma multiforme. *Pharm World Sci*, 2005, 27: 92-95.
- [5] 李丹, 李秀明, 周宁. 安宫牛黄丸的药理作用及临床新应用. *海军医学杂志*, 2007, 28: 179-181.
- [6] 夏厚林, 董小萍, 王建, 等. 芳香开窍药药效物质基础研究进展. *时珍国医国药*, 2008, 19: 2354-2355.
- [7] 艾春红, 王顺金, 刘光金. 甘露醇对家兔脑脊液中卡铂浓度的影响. *江西医学院学报*, 2009, 49: 33-34.
- [8] 王耀明, 莫雪安. 渗透性开放血脑屏障的原理机制和治疗应用. *国外医学神经病学神经外科学分册*, 2001, 28: 253-256.

(收稿日期: 2011-11-22)

(本文编辑: 郝锐)