

· 论 著 ·

纳米银抗菌水凝胶大鼠阴道给药后体内银元素的代谢与分布

常 森¹, 彭秀丽¹, 张庆峰²

【摘要】 目的 研究纳米银抗菌水凝胶阴道给药后银元素在大鼠组织器官中的代谢与分布情况。**方法** 雌性 Wistar 大鼠随机分为试验组与对照组, 试验组每天阴道给纳米银抗菌水凝胶 1 次, 剂量为 1750 μg , 连续给药 5 d; 对照组不给药。采用原子吸收光谱法测定血清与器官中的银元素。**结果** 试验组给药后血清银元素浓度逐渐上升, 至第 5 天达到高峰, 后呈下降趋势; 银元素在大鼠体内的分布情况是: 脾 > 肾 > 肾上腺 > 肝 > 肺 > 心 > 子宫和卵巢 > 脑。**结论** 纳米银抗菌水凝胶阴道给药后在短时间内会产生一定浓度的蓄积。

【关键词】 抗菌药; 纳米银抗菌水凝胶; 大鼠; 阴道; 体内吸收和分布

【中图分类号】 R916.693 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2011)02-0138-03

Metabolism and distribution of elementary silver on nanometer silver antibacteria gel applied the rat vagina

CHANG Miao¹, PENG Xiu-li¹, ZHANG Qing-feng². 1. Changchun Institute for Food and Drug Control, Changchun, Jilin 130012, China; 2. Da'an Substation for Food and Drug Administration, Da'an, Jilin 131300, China

【Abstract】 Objective To study metabolism and distribution of elementary silver in several tissues of rats after nanometer silver antibacteria gel applied the rat vagina. **Methods** Pantherrass Wistar rats were randomly divided into the test group and the control group. The 1750 μg of gel was administered to vagina once per day, continuously for 5 ds in test group. Don't give a medicine in control group. Adopt the atomic absorption spectrum method to measure the elementary silver content in serum and tissues. **Results** After the application of nanometer silver antibacteria gel, the serum elementary silver density in the test group increased gradually and attained peak 5th days, then showed a decreased trend. The distribution of elementary silver in the rat body was spleen > kidney > adrenal glands > liver > lung > heart > the womb and ovary > brain. **Conclusion** The nanometer silver antibacteria gel has a good bio-safety applied in the vagina.

【Key words】 antibacteria; nanometer silver antibacteria gel; rat; vagina; absorption and distribution

纳米银抗菌水凝胶(妇康宝)具有消炎、杀菌、止痒作用, 对大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、淋球菌、白色念珠菌、其他真菌、酵母菌等病原微生物有明显的抑制作用^[1]; 主要适用于各种阴道炎、宫颈炎、外阴瘙痒、宫颈糜烂等^[2]。纳米银由于具有独特的抗菌特点及机制, 因而含纳米银的敷料、妇科用药、抗菌导管、宫内节育器等得到发展和应用^[3-5]。由于含有纳米银的生物材料直接与人体接触, 可能存在潜在的不良生物学效应^[6]。为此, 本实验对纳米银抗

菌水凝胶阴道给药时银元素在大鼠体内代谢和分布进行研究, 现报告如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物 Wistar 品系大鼠 20 只, 雌性, 体重 145 ~ 155 g, 由吉林大学实验动物中心提供[许可证号: SYXK(吉林)2008-0009]。动物实验环境为清洁级, 人工光照时间 12 h, 温度 22 ~ 25℃, 相对湿度 40% ~ 50%。笼具为无毒塑料盒, 不锈钢丝面罩, 体积 545 mm × 395 mm × 200 mm, 每笼 5 只大鼠, 大鼠饮用水为净化水, 饲料为无菌块料。

1.2 实验药物 纳米银抗菌水凝胶由长春市科新生化药械研究所提供, 批号 20100501, 规格为每支 5 ml, 每 ml 凝胶纳米银含量 350 μg 。

作者简介: 常 森(1973-), 女, 吉林长春人, 本科, 副主任药师, 从事药物分析专业工作

作者单位: 1. 130012 吉林长春, 长春市食品药品检验所;
2. 131300 吉林大安, 大安市食品药品监督管理局稽查分局

1.3 实验仪器 石墨炉—原子吸收光谱仪(日本岛津公司 PC-6 型);微波消解仪器(意大利 Milestone 公司)和超纯水仪器(美国 Milli-Q Element)。

1.4 方法 大鼠随机分成试验组和对照组,每组 10 只。试验组在实验第 1 天起阴道给药 1 次,剂量为 1750 μg (相当于 1 支),连续给药 5 d,采用纳米银凝胶给药器插入大鼠阴道深部,推动助推杆的方式给药。对照组不给药。分别于实验第 0、3、5、7、14 天采尾静脉血,离心分离血清。第 14 天处死大鼠,系统尸解,称取心、肝、脾、肺、肾、肾上腺、脑、子宫(卵巢)的重量,保存于 0℃ 冰箱中。

1.5 银元素的原子吸收光谱法测定^[7] 将血清、脏器准确称重后置于消解罐中,加入 4 ml 优级纯

HNO_3 和 8 ml 超纯水,然后微波消解 20 min,冷却后用纯水定容至 50 ml。按同样消解方法做空白对照实验。

1.6 统计学处理^[8] 银元素含量检测数据用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用 SPSS 11.0 统计软件对计量数据行 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠血清中银元素的变化 试验组用药前血清中银元素浓度同对照组,用药后逐渐上升,至第 5 天达到高峰,后呈下降趋势;第 7 天已接近正常水平,试验组与对照组比较,检测数据无显著性差异($P > 0.05$)。结果见表 1。

表 1 用纳米银抗菌水凝胶前后大鼠血清中银元素的变化($\mu\text{g}/\text{kg}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	0 d	3 d	5 d	7 d	14 d
试验组	10	2.106 \pm 2.325	3.553 \pm 2.324*	4.228 \pm 2.325*	2.321 \pm 3.223	2.126 \pm 1.659
对照组	10	2.357 \pm 1.325	1.620 \pm 1.654	1.998 \pm 1.989	2.201 \pm 1.954	1.653 \pm 1.651

注:与对照组比较,* $P < 0.01$

2.2 两组大鼠各器官中银元素分布的情况 试验组与对照组比较,各组织的银元素含量都有不同程度的升高,检测数据均有显著性差异($P < 0.01$)。试验组银元素在体内的分布顺序依次是:脾 > 肾 > 肾上腺 > 肝 > 肺 > 心 > 子宫和卵巢 > 脑。试验组与对照组银元素含量的增加倍数依次是:肾 > 心 > 肝 > 脾 > 肺 > 子宫和卵巢 > 肾上腺 > 脑。结果见表 2。

表 2 两组大鼠各器官中银元素分布的情况($\mu\text{g}/\text{kg}$, $\bar{x} \pm s$)

器官	试验组(<i>n</i> = 10)	对照组(<i>n</i> = 10)	增加倍数
心	56.106 \pm 11.203*	4.662 \pm 3.002	12.0
肝	78.553 \pm 15.337*	16.951 \pm 5.387	11.3
脾	360.228 \pm 16.012*	35.698 \pm 4.339	10.1
肺	62.321 \pm 17.333*	15.349 \pm 9.542	4.1
肾	183.106 \pm 20.387*	14.998 \pm 8.654	12.2
肾上腺	126.564 \pm 18.951*	46.135 \pm 6.980	2.7
脑	17.055 \pm 16.253*	7.866 \pm 10.987	2.2
子宫(卵巢)	33.215 \pm 13.001*	9.014 \pm 5.697	3.7

注:与对照组比较,* $P < 0.01$

元素在脾脏的大量蓄积提示纳米银进入血液循环后被脾脏的巨噬细胞吞噬而大量蓄积。其原因可能是纳米颗粒具有超微性和比表面积大的两个显著特点,比分子状物质更容易进入组织或循环系统而分布于各脏器,而机体排除这么微小的物质则具有更大的难度^[9]。

银能够以银离子(Ag^+)形式进入血液循环,并在全身其他的组织和器官中蓄积,当达到一定的剂量后,会对人体产生肝毒性、肾毒性、神经毒性等毒性反应,严重时甚至可以导致死亡^[10]。但纳米银与经典抗感染药硝酸银、磺胺嘧啶银相比较,机体对纳米银的吸收少。其原因为:银元素发挥生物活性,必须以溶液形式存在。如: Ag^+ 通常存在于硝酸银、磺胺嘧啶银和其他银离子化合物中。纳米银以亚晶体形式存在,不带电荷,小于 8 个原子的大小,与离子形式相比较,这种形式的银大部分不与卤化物结合,机体吸收率相对较低,而器官局部浓度则相对较多;在达到同样的治疗效果时,机体对纳米银的吸收较少,减小了银中毒的可能性。本实验中,大鼠使用了人的用药剂量;人与大鼠体重相差 300 多倍,如此比较,纳米银对人体而言应具有良好的生物安全性^[11-12]。

迄今为止,国内外对纳米银毒性方面的研究文献较少,单一研究水平上的检测与评价可能是不全面

3 讨论

大鼠阴道给药纳米银抗菌水凝胶 14 d 后,银元素在大鼠各脏器的蓄积程度依次是:脾 > 肾 > 肾上腺 > 肝 > 肺 > 心 > 子宫和卵巢 > 脑。所以银元素在大鼠脾、肾、肾上腺、肝滞留更多的时间。试验组银

(下转第 148 页)

保护作用逐渐在放射治疗中得到肯定。阿米福汀是半胱氨酸衍生物,是一种磷酸化的氨基硫醇前体药物,其对正常组织的选择性保护作用取决于其独特的体液与组织分布药物动力学。研究表明,正常组织的毛细血管内皮细胞中具有高浓度的碱性磷酸酶,使正常组织处阿米福汀转化为自由巯基量多,自由巯基的摄取增高;其次,正常组织的中性 pH 环境更接近碱性磷酸酶的最佳作用 pH 值,有利于阿米福汀转化为自由巯基以及摄取,而肿瘤组织的酸性环境则不能使其转化^[5]。Rasey 等^[6]研究显示阿米福汀具有在唾液腺聚集的特点,为其作为头颈部放疗中的正常组织防护剂提供了依据。Brizel 等^[7]研究认为,阿米福汀主要是清除放疗中产生的自由基,减少自由基对 DNA 的损伤,具有防辐射作用,它能够保护放疗对正常组织细胞的损伤,但不会减弱放疗对恶性肿瘤细胞的杀伤作用。

本研究结果显示,预防性使用阿米福汀发生 2 级口腔黏膜炎和口干的时间明显较对照组延迟,这说明该药物可延缓急性放射性黏膜炎与口干的发生^[8]。而且,阿米福汀可降低 3、4 级急性放射性黏膜炎与口干的发生率,明显减轻其损伤程度,减轻咽喉部疼痛,保证了放射治疗的顺利进行。

综上所述,阿米福汀能选择性地保护机体正常细胞,预防和减轻放射治疗的不良反应,对提高疗效和生存质量有着重要意义,值得进一步推广和应用。

【参考文献】

- [1] 龚春贵. 辨证治疗鼻咽癌放疗毒副反应及体会[J]. 东南国防医药, 2004, 6(2): 97-98.
- [2] Veerasam V, Phromratanapongse P, Suntornpong N, et al. Effect of amifostine to prevent radiotherapy-induced acute and late toxicity in head and neck cancer patients who had normal or mild impaired salivary gland function [J]. J Med Assoc Thai, 2006, 89 (12): 2056-2067.
- [3] 孟柳燕. 头颈部癌患者放疗后的口腔并发症及防治措施[J]. 口腔医学研究, 2005, 19(6): 526-527.
- [4] Brizel DM. Pharmacologic approaches to radiation protection [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(26): 4084-4089.
- [5] Kouvaris JR, Kouloulis VE, Vlahos LJ, et al. Amifostine: the first selective-target and broad-spectrum radioprotector [J]. Oncologist, 2007, 12(6): 738-747.
- [6] Rasey JS, Grunbaum Z, Krohn KA, et al. Biodistribution of the radioprotective drug 35S-labeled 3-amino-2-hydroxypropyl phosphorothioate (WR77913) [J]. Radiat Res, 1985, 102(1): 130-137.
- [7] Brizel DM, Wasserman TH, Henke M, et al. Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer [J]. J Clin Oncol, 2000, 18(19): 3339-3345.
- [8] Antonadou D, Pepelassi M, Synodinou M, et al. Prophylactic use of amifostine to prevent radiochemotherapy-induced mucositis and xerostomia in head-and-neck cancer [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 52(3): 739-747.

(收稿日期: 2010-11-17; 修回日期: 2011-01-17)

(本文编辑: 潘雪飞; 英文编辑: 王建东)

(上接第 139 页)

或欠可靠的, 应该从分子、细胞、整体这三个水平上进行系统研究^[13], 从而得出更全面、更可靠的结论。

【参考文献】

- [1] 马荣华, 左泽兰, 刘卫娟. 纳米银水凝胶涂膜干预气管导管表面铜绿假单胞菌黏附及生物膜形成的实验研究[J]. 中国微生物学杂志, 2009, 21(3): 306-307.
- [2] 白茹, 王雯, 金星龙, 等. 纳米材料生物安全性研究进展[J]. 环境与健康杂志, 2007, 24(1): 59-61.
- [3] 吴晓玲, 郑丽莉, 温秀芳, 等. 纳米银凝胶抗菌活性的研究[J]. 中国药品标准, 2007, 8(4): 68-69.
- [4] 陈艳, 黄世金. 纳米银与宫颈微波电凝结法治疗宫颈糜烂修复的临床观察[J]. 河北医药, 2008, 14(4): 433-435.
- [5] 罗勇华, 赵丽, 孙竹华. 纳米银/羧甲基壳聚糖生物敷料的研制、表征及抑菌试验研究[J]. 交通医学, 2009, 23(2): 141-144.
- [6] 陈洁平, 李英强, 董月容, 等. 纳米银与宫颈红外线凝结法治疗宫颈糜烂疗效对比分析[J]. 国际医药卫生导报, 2006, 12(4): 17-19.

- [7] 张逸, 鲁双云, 高文娟, 等. 火焰原子吸收分光光度法测定动物血及组织中的痕量银[J]. 中国美容医学, 2006, 15(8): 896-898.
- [8] 张胜行, 兰小鹏, 易浔飞. 靶向 DcR3 的 siRNA 抑制人结肠癌裸鼠皮下移植瘤的实验研究[J]. 东南国防医药, 2009, 11(1): 1-5.
- [9] 陈丹丹, 奚廷斐, 白净, 等. 纳米银和微米银在大鼠组织器官中的分布[J]. 北京生物医学工程, 2007, 26(6): 607-611.
- [10] 汤京龙, 奚廷斐. 纳米银生物安全性研究[J]. 生物医学工程学杂志, 2008, 25(4): 958-961.
- [11] 张逸, 鲁双云, 高文娟, 等. 丹参纳米银复合材料的生物安全性研究[J]. 中国美容医学, 2007, 16(5): 596-599.
- [12] 国家质量监督检验检疫总局. 中华人民共和国医疗器械生物学评价 (GB/T16886-ISO10993) [S]. 北京: 中国标准出版社, 2008: 1-5.
- [13] 张媛媛, 孙皎. 纳米银作为抗菌材料的生物安全性研究进展[J]. 中国医疗器械杂志, 2009, 31(1): 36-39.

(收稿日期: 2010-08-10; 修回日期: 2010-10-19)

(本文编辑: 潘雪飞; 英文编辑: 王建东)