

DOI:10.3724/SP.J.1008.2015.00914

## 氟比洛芬酯在子宫肌瘤的靶向分布及对前列腺素 E<sub>2</sub> 的影响

黄文莺<sup>1</sup>, 陈莉<sup>2</sup>, 王长连<sup>1\*</sup>, 龚世菊<sup>1</sup>, 陈雄刚<sup>2</sup>

1. 福建医科大学附属第一医院药学部, 福州 350005
2. 福建医科大学附属第一医院麻醉科, 福州 350005

**[摘要]** **目的** 探讨氟比洛芬酯(FA)在子宫肌瘤的靶向分布及对前列腺素 E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) 的影响。**方法** 选择 ASA I ~ II 级择期子宫肌瘤切除术女性患者 40 例, 随机分为空白对照组及 3 个不同剂量 FA 给药组, 每组 10 例。4 组病例分别于手术切皮前 15 min 静脉注射生理盐水或 0.5、1.0、1.5 mg/kg FA。手术切取肿瘤组织及正常组织并记录取材时间。采用 HPLC 法检测两种组织中 FA 活性代谢物氟比洛芬(FP)浓度, 采用 ELISA 法检测两种组织中 PGE<sub>2</sub> 浓度。**结果** 空白对照组两种组织均未能检测到 FP。0.5、1.0、1.5 mg/kg FA 给药组肿瘤组织中 FP 浓度随 FA 给药剂量的增加呈现增高趋势, 组间比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 而正常组织中 FP 浓度在 3 组间两两比较差异均无统计学意义。3 个 FA 给药组肿瘤组织中 FP 浓度均高于正常组织, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。随着 FA 给药剂量的增加, 肿瘤组织中 PGE<sub>2</sub> 浓度呈现下降趋势, 1.0、1.5 mg/kg FA 给药组同空白对照组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 但 0.5 mg/kg FA 给药组同空白对照组比较差异无统计学意义。4 组病例肿瘤组织中 PGE<sub>2</sub> 浓度均高于正常组织, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。4 组病例正常组织中 PGE<sub>2</sub> 浓度两两比较差异均无统计学意义。**结论** 氟比洛芬酯在子宫肌瘤中具有一定的靶向分布并可降低子宫肌瘤中 PGE<sub>2</sub> 水平。

**[关键词]** 氟比洛芬酯; 氟比洛芬; 子宫肌瘤; 前列腺素 E<sub>2</sub>

**[中图分类号]** R 737.33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2015)08-0914-03

### Targeted distribution of flurbiprofen axetil in hysteromyoma and its influence on prostaglandin E<sub>2</sub>

HUANG Wen-ying<sup>1</sup>, CHEN Li<sup>2</sup>, WANG Chang-lian<sup>1\*</sup>, GONG Shi-ju<sup>1</sup>, CHEN Xiong-gang<sup>2</sup>

1. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, Fujian, China
2. Department of Anesthesiology, The First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, Fujian, China

**[Abstract]** **Objective** To explore the targeted distribution of flurbiprofen axetil (FA) in hysteromyoma and its influence on prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>). **Methods** A total of 40 female patients undergoing myomectomy (ASA I - II) were enrolled in the present study. The patients were randomly divided into blank control group and FA groups of three different doses. The four groups were injected with normal saline, 0.5, 1, or 1.5 mg/kg of FA 15 min before the operation. Tumor tissues and normal tissues were collected by surgical operation and the sampling time was recorded. The concentration of flurbiprofen (FP), which was the active metabolite of FA, was detected in the tumor tissues and normal tissues by HPLC. The concentrations of PGE<sub>2</sub> were detected by ELISA in the two samples. **Results** FP was not detected in the tumor tissues or normal tissues of the blank group. With the increase of FA dose in the three groups, the concentration of FP had an increasing tendency in the tumor tissues, with significant differences found among the three groups ( $P < 0.05$ ), but not in the normal tissues ( $P > 0.05$ ). The concentrations of FP in the tumor tissues were significantly higher than those in the normal tissue in the three FA groups ( $P < 0.01$ ). With the increase of FA dose, the concentration of PGE<sub>2</sub> had a tendency to decrease in the tumor tissues; and there were significant differences between blank group and 1, 1.5 mg/kg FA groups ( $P < 0.01$ ), not between blank group and 0.5 mg/kg FA group. The concentrations of PGE<sub>2</sub> in the tumor tissues were significantly higher than those in the normal tissues in the four groups ( $P < 0.01$ ), and there were no significant differences in pairwise comparisons in the normal tissues among the four groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** FA has a certain targeted distribution in hysteromyoma and can reduce the level of PGE<sub>2</sub>.

**[Key words]** flurbiprofen axetil; flurbiprofen; hysteromyoma; prostaglandin E<sub>2</sub>

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2015, 36(8):914-916]

**[收稿日期]** 2015-04-09 **[接受日期]** 2015-07-03

**[基金项目]** 福建省科学技术厅重大项目(2008Y035). Supported by Key Program of Fujian Science and Technology Department (2008Y035).

**[作者简介]** 黄文莺, 主管药师. E-mail: huangwy618@163.com

\* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 0591-87981331, E-mail: wcl@medmail.com.cn

氟比洛芬酯(FA)是一种利用脂微球技术制成的可供静脉注射的非甾类抗炎镇痛药,具有可被优先传递到疼痛组织、增强药效、减少不良反应的特点。研究发现 FA 对炎症组织具有高靶向性,对肝肿瘤组织也具有一定的靶向性<sup>[1-3]</sup>。本研究拟探讨 FA 在子宫肌瘤中的靶向分布以及 FA 对肿瘤组织中前列腺素 E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)的影响,以进一步了解 FA 的作用机制,为临床肿瘤患者使用 FA 靶向镇痛提供实验依据。

## 1 资料和方法

1.1 病例资料 选择 ASA I~II 级的择期子宫肌瘤切除术女性患者 40 例,年龄(45±5)岁,体质量(58±6)kg,无高血压、心力衰竭、消化道溃疡、肝肾功能异常、血液系统功能障碍,无慢性疼痛史,无非甾类药物过敏史,无阿司匹林哮喘史,非妊娠或哺乳期。所有受试者手术前后未使用第 3 代喹诺酮类,24 h 内未使用其他非甾类抗炎药物。

1.2 主要药品与试剂 FA 注射液(50 mg/支,北京泰德制药有限公司,批号 5039N);氟比洛芬(FP)对照品(北京泰德制药有限公司,批号 5519118-ST);PGE<sub>2</sub> ELISA 试剂盒(尚柏生物医学技术有限公司,批号 SX011260906090)。

1.3 病例分组及给药方案 在获得伦理委员会批准以及患者知情同意后,将患者随机分为 4 个组:空白对照组及 3 个不同剂量 FA 给药组,每组 10 例。各组病例分别于手术切皮前 15 min 给予生理盐水或 0.5、1.0、1.5 mg/kg FA。FA 混合于生理盐水中至总量为 20 mL,静脉缓慢推注,限定 2 min 内注射完毕。

1.4 标本采集和测定 手术切取肿瘤组织(待病理证实)及距离肿块边缘 3 cm 的正常组织各约 2 g,立即放入液氮中保存备用,并记录给药与标本离体的时间间距(取材时间)。从液氮中取出的组织,用 4℃生理盐水洗净,滤纸吸干水分,用分析天平称量,随后加入 10 mL 4℃生理盐水制成匀浆。组织匀浆经 2 800×g 离心,吸取上清液,-70℃保存待测。采用 ELISA 法检测组织匀浆中 PGE<sub>2</sub> 浓度。采用 HPLC 法测定组织匀浆中 FA 活性代谢物 FP 浓度。

1.5 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件完成统计

分析。数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,4 组病例一般资料、组织匀浆中 FP 浓度、PGE<sub>2</sub> 浓度采用单因素方差分析进行比较,方差齐性时组间两两比较用 LSD 法,方差不齐时用 Tamhane 检验。每组病例 2 种组织匀浆中 FP 浓度、PGE<sub>2</sub> 浓度组内比较采用配对样本 *t* 检验。检验水准( $\alpha$ )为 0.05。

## 2 结果

2.1 各组一般病例资料分析 4 组病例的平均年龄、体质量、标本取材时间等数据见表 1,各组间的差异无统计学意义。

表 1 4 组病例一般资料比较

$n=10, \bar{x} \pm s$

组别	年龄(岁)	体质量 <i>m</i> /g	取材时间 <i>t</i> /min
空白对照	45.4±5.04	58.4±5.99	89.3±3.59
FA 0.5/(mg·kg <sup>-1</sup> )	41.4±5.02	57.8±5.87	88.7±3.20
1.0	45.5±5.13	57.05±6.98	89.1±3.28
1.5	45.5±7.40	55.8±6.44	89.4±3.17

FA:氟比洛芬酯

2.2 各组肿瘤组织及正常组织中 FP 浓度的比较 空白对照组肿瘤组织和正常组织均未能检测出 FP。0.5、1.0、1.5 mg/kg FA 给药组随着 FA 给药剂量的增加,肿瘤组织中 FP 浓度随之增高,组间两两比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );但 3 组正常组织 FP 浓度组间两两比较差异无统计学意义。3 个 FA 给药组肿瘤组织 FP 浓度均高于正常组织 FP 浓度,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

2.3 各组肿瘤组织及正常组织中 PGE<sub>2</sub> 浓度的比较 空白对照组肿瘤组织中 PGE<sub>2</sub> 水平最高,0.5、1.0、1.5 mg/kg FA 给药组随着 FA 给药剂量的增加,肿瘤组织中 PGE<sub>2</sub> 浓度呈现下降趋势,其中 1.0、1.5 mg/kg FA 给药组与空白对照组比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),但 0.5 mg/kg FA 给药组与空白对照组比较差异无统计学意义。空白对照组及不同剂量 FA 组肿瘤组织中 PGE<sub>2</sub> 浓度均较正常组织升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),但各组正常组织中 PGE<sub>2</sub> 浓度组间两两比较差异均无统计学意义。见表 2。

表2 4组病例组织FP和PGE<sub>2</sub>浓度比较

n=10,  $\bar{x} \pm s$

组别	FP $\rho_B / (\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$		PGE <sub>2</sub> $\rho_B / (\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1})$	
	正常组织	肿瘤组织	正常组织	肿瘤组织
空白对照	0	0	206.30 ± 68.59	384.86 ± 123.86*
FA $\rho_B / (\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1})$				
0.5	0.67 ± 0.25	1.29 ± 0.17*	196.44 ± 44.08	331.80 ± 53.51*
1.0	0.68 ± 0.25	1.61 ± 0.14*▲	190.98 ± 25.78	258.08 ± 45.28*△
1.5	0.70 ± 0.21	1.88 ± 0.19*▲▽	186.60 ± 36.16	252.71 ± 91.94*▲△

FA: 氟比洛芬酯; FP: 氟比洛芬; PGE<sub>2</sub>: 前列腺素 E<sub>2</sub>. \* P < 0.05 与正常组织比较; △ P < 0.05 与空白对照组比较; ▲ P < 0.05 与 0.5 mg/kg FA 组比较; ▽ P < 0.05 与 1.0 mg/kg FA 组比较

### 3 讨论

FA 是一种利用脂微球技术制成的可供静脉注射的非甾类抗炎药。脂微球作为新型药物载体, 可将治疗药物最大限度地运送到靶区(炎症反应或肿瘤、病损部位), 同时脂微球易于跨越细胞膜, 可促进所包裹药物的快速吸收利用, 并在一定程度上达到高效低毒效果<sup>[4-5]</sup>。本研究结果显示: 0.5、1.0、1.5 mg/kg FA 给药组肿瘤组织中 FP 浓度均高于正常组织, 并且随着 FA 给药剂量的增加, 肿瘤组织中 FP 浓度也随之增高, 而 3 组之间正常组织 FP 浓度无显著差异。提示 FA 对肿瘤组织具有一定的靶向性。

许多肿瘤细胞在体内外能使前列腺素类物质合成增加。前列腺素由 COX-1 或 COX-2 分解花生四烯酸而生成, 可以直接激活肿瘤组织附近伤害感受器引起疼痛, 也可以通过提高细胞内 cAMP 水平, 降低通道的激活电压, 从而降低伤害性感受器的感受阈值, 增强伤害感受器的敏感性<sup>[6-7]</sup>。FA 是一种非选择性非甾类抗炎药物, 药物进入体内靶向分布到肿瘤部位后, FA 从脂微球中释放出来, 在羧基酯酶作用下迅速水解生成 FP, 通过 FP 抑制花生四烯酸代谢过程中的环氧化酶, 减少中枢和外周前列腺素的生物合成, 从而产生镇痛和减轻炎症作用<sup>[8-9]</sup>。本研究比较了空白对照组及 0.5、1.0、1.5 mg/kg FA 给药组病例肿瘤组织中 PGE<sub>2</sub> 含量的差异: 空白对照组未给予 FA, 其肿瘤组织中 PGE<sub>2</sub> 含量最高, 而 3 个 FA 给药组中随着给药剂量的增加, 其肿瘤组织中 PGE<sub>2</sub> 的浓度呈现下降趋势, 表明 FP 能够抑制环氧化酶, 从而抑制肿瘤组织中 PGE<sub>2</sub> 的生物合成。0.5 mg/kg FA 组与空白对照组比较 PGE<sub>2</sub> 虽然有所下降, 但差异无统计学意义; 1.0、1.5 mg/kg FA 组与空白对照组比较差异有统计学意义 (P < 0.05)。这说明 FA 在低剂量 (0.5 mg/kg) 时降低肿

瘤组织中 PGE<sub>2</sub> 的作用并不明显, 而需要在较高剂量时 (≥ 1 mg/kg) 才可以较显著降低肿瘤组织中 PGE<sub>2</sub> 水平, 这与临床将 FA 用于癌性疼痛时的常规剂量 (50~100 mg) 相符合。

综上所述, FA 在肿瘤组织中具有一定的靶向分布, 在临床使用剂量 (≥ 1 mg/kg) 时可以有效降低肿瘤组织中疼痛介质 PGE<sub>2</sub> 的浓度。说明 FA 可以减轻痛觉过敏反应, 对临床肿瘤患者癌性疼痛具有较好的镇痛作用。

### [参考文献]

- [1] 陈雄刚, 陈百红, 林财珠. 氟比洛芬酯在大鼠手术切口组织中靶向分布的研究[J]. 临床麻醉学杂志, 2009, 25: 431-432.
- [2] 陈雄刚, 陈百红, 龚世菊. 氟比洛芬酯在肝癌组织中靶向分布的观察[J]. 海峡科学, 2010, 5: 83, 85.
- [3] 左 岚. FA 在 Beagle 犬体内药代动力学及大鼠组织分布研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2011.
- [4] 章秀丽, 马月琴, 李 刚. 脂微球载药系统的研究进展[J]. 药学实践杂志, 2014, 8: 409-411.
- [5] 吴银侠, 杨华元. 靶向药物转运系统[J]. 武汉科技大学学报: 自然科学版, 2002, 25: 202-205.
- [6] Le Bars D, Adam F. [Nociceptors and mediators in acute inflammatory pain][J]. Ann Fr Anesth Reanim, 2002, 21: 315-335.
- [7] Zhao H, Luo F, Li H, Zhang L, Yi Y, Wan J. Antinociceptive effect of tetrandrine on LPS-induced hyperalgesia via the inhibition of IKK $\beta$  phosphorylation and the COX-2/PGE<sub>2</sub> pathway in mice[J]. PLoS One, 2014, 9: e94586.
- [8] 王 玲, 刘思兰, 姜文强, 赵玉仙. 氟比洛芬酯超前镇痛对术后不同程度疼痛的靶向镇痛作用[J]. 苏州大学学报: 医学版, 2008, 28: 832-833.
- [9] 于国华, 刘淑真, 任海朋. 氟比洛芬酯脂微球制剂在止痛领域的研究概况[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2007, 14: 1595-1598.

[本文编辑] 孙 岩