

· 药学研究 ·

Tween-80对铝酞菁荧光的增强和稳定作用

马月宏 邓雅斌 秦 琴 石媛媛 王毅民

光动力学治疗(photodynamic therapy, PDT)是一种新兴的治疗癌症的方法。相比于传统疗法, PDT具有以下优点:毒性小、收效快^[1],对肿瘤细胞具有相对选择性和组织特异性;冷光化学反应,不影响其他治疗,与手术、放疗和化疗等疗法相辅相成;可重复用药,无药物耐受性;治疗时间短,48~72 h即可发挥作用^[2]。PDT包含3个可变参数:光敏剂、光源及组织中的分子态氧,三者缺一不可^[3]。光敏剂发展至今已经多次改进,上一代光敏剂主要以血卟啉类衍生物为代表^[4],但是由于血卟啉衍生物组分复杂、红光吸收太弱等局限,新型光敏剂的研究工作一直在不断进行^[5]。酞菁是一类含氮大环化合物^[6],包含18个 π 电子的大环共轭体系,具有十分均匀的电子密度,内有空穴,空穴半径为0.135 nm^[7],可容纳钴、铁、铜、镍和锌等金属和过渡金属元素,形成酞菁金属化合物,已知能够与超过70种不同的元素进行配位^[8]。其金属配合物衍生物能够与载体相连^[9],光响应区域在600~800 nm,能为近红外照射产生单线态氧^[10-12],近年来成为光敏剂研究的热点。铝酞菁难溶于水,溶于高浓度浓硫酸,稀释后荧光强度不稳定。

Tween-80是一个亲水性的表面活性剂,自身不发荧光。Tween-80亲水段为聚氧乙烯,亲脂段为单油酸,并且是通过失水山梨醇连接。尤其是,Tween-80亲水-亲脂链段比较大,具有较高的亲水亲油平衡值和水溶性,因而降低有机相表面张力的能力较强。Tween-80是制备胶束时增溶水难溶性药物和制备O/W型乳剂时常用的表面活性剂,在制备纳米粒、亚微乳等药物释放系统中也已十分常用^[13,14]。

1 材料与方 法

1.1 仪器与试剂:LS-55型荧光分光光度计(美国Perkin Elmer公司);1cm石英比色皿;精密天平(Germany Sartorius公司);漩涡混匀器(常州国华电器有限公司);OMNI实验室超纯水系统(锐思捷科学仪器有限公司)。铝酞菁:百灵威公司,化学纯;Tween-80:上海大众药业有限公司,分析纯;浓硫酸:国药有限公司,分析纯。实验用水为超纯水。

1.2 实验方法:以浓硫酸配置精制铝酞菁母液,在4 ml离心

管中将铝酞菁母液稀释至终浓度为 5×10^{-7} mol/L 3 mL,加入 1×10^{-3} mol/L的Tween-80 150 μ l使其终浓度为 5×10^{-5} mol/L,振荡混匀,以加入150 μ l蒸馏水为对照,用1 cm荧光比色皿测定640 nm波长激发下混合物的荧光强度。

每隔10 min测试无Tween-80存在下和Tween-80存在下的荧光强度,连续测试4 h,根据荧光强度绘制曲线。

2 结 果

2.1 精制铝酞菁的分子结构和光谱特性:精制铝酞菁外围有4个苯环,中心Al配位,因为4个苯环无任何取代基,因而在水中溶解度比较小。AlPc的激发与发射光谱显示,AlPc具有2个激发带(Soret带和Q带),其中Soret带位于紫外区,Q带位于长波区,发射峰在红区(694 nm),因而在生物体中有很好的穿透性。

2.2 Tween-80对铝酞菁光谱的影响:无取代基的铝酞菁水溶性差,即便低浓度能够溶于水,但是荧光极不稳定,放置四小时后荧光大幅度淬灭。

加入Tween-80后,能够使AlPc的荧光强度增强,增加约15%,且这种增强作用不会使其荧光发射峰发生偏移,发射峰依然位于694 nm。

将溶液放置30 min充分反应后,每隔10 min测试无Tween-80存在和有Tween-80存在时溶液的荧光强度,发现无Tween-80存在时,荧光强度1 h开始迅速下降,4 h后,下降到初始强度的30%。当溶液中加入Tween-80时,溶液荧光强度在小范围内缓慢降低,4 h仅下降11%。

3 讨 论

通过对Tween-80存在时AlPc荧光的检测,我们发现Tween-80不仅能够提高AlPc的荧光强度,而且有减缓AlPc荧光猝灭的作用,并且这种效果在较长时间内都能发挥作用,同时Tween-80的加入并不会使得AlPc的荧光发射峰发生变化,表明Tween-80有可能在临床治疗中提高光敏剂的灵敏性和稳定性发挥作用。光敏剂是光动力治疗的关键,因而寻找新型高效光敏剂成为一个活跃的研究领域,其中两亲性的金属酞菁配合物倍受瞩目,为AlPc作为新型的光敏剂应用于临床的光动力治疗提供了新的思路。

参 考 文 献

- [1] 李明乐,彭孝军.靶标性酞菁类光敏剂的光动力疗法研究进展[J].化学学报,2016,74(12):959-968.
- [2] Wilson BC, Patterson MS. The physics, biophysics and technology of photodynamic therapy [J]. Physics Med Biol, 2008, 53(9): R61-109.

DOI:10.11655/zgzywylc2018.12.079

基金项目:国家自然科学基金(81600537);山西省回国留学人员科研资助项目(2017-123)

作者单位:030012太原,山西省人民医院中心实验室(马月宏、王毅民),生殖医学科(秦琴);厦门大学医学院抗癌研究中心(邓雅斌);山西医科大学第二医院肾内科(石媛媛)

通信作者:王毅民,Email:wym1311@163.com

- [3] 陈暨耀, 陈士明, 陆亚蒙, 等. 铝酞菁光敏反应中间产物的实验研究[J]. 生物物理学报, 1990, 6(3): 312-317.
- [4] 丁兰兰, 栾立强, 施佳伟, 等. 酞菁在光动力治疗中的应用[J]. 无机化学学报, 2013, 29(8): 1591-1598.
- [5] 高源, 乔光明, 李娜, 等. 光敏剂在癌症诊断和治疗中的研究新进展[J]. 分析化学, 2011, 39(12): 1926-1931.
- [6] 沈永嘉, 酞菁的合成与应用[M]. 北京: 化学工业出版社, 2000.
- [7] 程振华, 蔡婷婷, 陈际海, 等. 酞菁金属化合物的合成与应用进展[J]. 石油化工, 2012, 41(9): 1092-1100.
- [8] 王远越, 杨红, 周治国, 等. 酞菁配合物的合成及在肿瘤诊断与治疗中的研究进展 [J]. 上海师范大学学报 (自然科学版), 2018, 47(1): 100-112.
- [9] 常贯儒, 鲁信勇, 裴春, 等. 负载酞菁的二氧化硅纳米载体在光动力疗法的应用[J]. 精细化工, 2018, 35(3): 388-394.
- [10] Qian HS, Guo HC, Ho PC, et al. Mesoporous-silica-coated up-conversion fluorescent nanoparticles for photodynamic therapy [J]. Small, 2010, 5(20): 2285-2290.
- [11] Brasch M, et al. Encapsulation of phthalocyanine supramolecular stacks into virus-like particles [J]. J Am Chem Soc, 2011, 133(18): 6878-6881.
- [12] Lee J, Park J, Singha K, et al. Mesoporous silica nanoparticle facilitated drug release through cascade photosensitizer activation and cleavage of singlet oxygen sensitive linker [J]. Chem Commun, 2013, 49(15): 1545-1547.
- [13] 徐芳. 吐温-80 及其在药剂中的应用[J]. 中国药学杂志, 1991, 26(8): 459-462.
- [14] 吴毅, 金少鸿. 药用辅料吐温 80 的药理、药动学及分析方法研究进展[J]. 中国药事, 2008, 22(8): 717-720.

(收稿日期: 2018-06-07)

运用 PDCA 循环提高药品不良反应上报监测

米清仙

药品质量及安全关乎用药者的生命安全, 关乎整个医药行业的健康有序发展, 关乎我国医药行业整体形象。药品不良反应(ADR)监测工作的开展, 能有效减少药源性疾病的发生, 降低患者医疗费用, 促进临床安全、有效、合理用药, 是药事管理的一项重要内容。药品不良反应(adversedrugreaction)监测报告对医疗决策、药物再评价及政府部门药物政策调整起着重要作用。我国因为人口众多、药品种类及数量众多、法律法规不完善等, 使 ADR 监测一直处于初级阶段, 监测重点也局限于 ADR 发生后的事后监测。ADR 监测存在的主要问题是医务人员监测和上报意识薄弱, 上报数量和质量低, 存在一定的瞒报和漏报情况^[1]。2015 年 1 月—2016 年 6 月我院共上报 ADR 78 例数量偏低; 2016 年 7 月, 启动 PDCA 循环对 ADR 监测工作进行管理, 实现制度化、规范化; 经过 PDCA 循环后 2016 年 7 月至 2017 年 ADR 上报增加为 165 例, PDCA 循环卓有成效, 可减少药源性损害, 促进临床合理用药。现报告如下。

1 PDCA 循环管理实施过程

1.1 计划(Plan): 开展现状调查, 先对 2015 年 1 月至 2016 年 6 月 ADR 上报情况进行调查, 发现问题如下: ①未收到严重 ADR 报告。②病区 ADR 上报率低。③ADR 报表来源主要是急救医学科(48%), 药师和护士无上报。④ADR 报表填写不够完整。门诊医生因工作繁忙, 填 ADR 报表时信息易缺失, 如患者电话、既往 ADR 信息史、药品用法用量和批号, ADR 描述简单等。⑤ADR 上报质量不够高。发生 ADR 的药品

品抗感染药物较多, 29 例(占 37.2%), ADR 的类型主要以药物过敏反应(40 例, 51.35%)和消化道反应(21 例, 27.03%)为主。抗菌药物的 ADR 以过敏反应居多, 口服药物 ADR 以消化道反应多见。

用鱼骨图进行根因分析: ①ADR 监测和上报意识薄弱。部分医生认为 ADR 监测报告会引起医疗纠纷而有意漏报^[2]; ②不熟悉上报的流程和方式, 不愿意上报; ③临床药师未积极参与 ADR 的鉴别分析和上报; ④院内未规范的为医务人员 ADR 监测上报工作的知识培训、宣传不够, 造成医务人员对 ADR 监测工作不重视、对制度落实到位。

制定相应对策: ①加大 ADR 知晓度宣教。印制宣传册, 使医务人员及患者知晓 ADR 的知识, 明确相关法律法规、ADR 上报的重要性及医院制度。②药剂科及时转发、通报国家 ADR 信息。③到临床科室针对上报流程、方式、纸质报表的获取及如何填写等进行宣传沟通。④加强对全院医师、药师、护士的 ADR 相关知识培训。⑤临床药师深入科室及时发现和上报 ADR, 积极为上报 ADR 人员提供有关药品的信息, 协助和督促病区医务人员正确填写、上报 ADR 纸质报表。⑥修订管理制度, 对上报 ADR 的人员进行适当奖励。⑦参与太原市药品不良反应监测中心重点品种的 ADR 监测。

1.2 实施(Do): 根据 2015 年 1 月及 2016 年 6 月 ADR 监测工作存在的问题及制定的对策, 实施了以下举措: ①每季度在全院药事管理与药物治疗学委员会会议上, 对全院 ADR 上报情况做总结, 对上报的科室、人员进行表扬和奖励, 对未上报科室进行通报促其整改, 对 ADR 监测工作存在的问题进行讨论、制定对策。②临床药师在疑难病历讨论、会诊、用

DOI: 10.11655/zgwyylc2018.12.080

作者单位: 030012 太原市妇幼保健院药剂科