

马钱子碱及其纳米结构脂质载体在大鼠体内的药动学比较研究[△]

管庆霞*, 张悦, 邹淑君, 孙爽, 李云行, 华晓丹, 杨志欣, 李秀岩, 王艳宏[#](黑龙江中医药大学药学院, 哈尔滨150040)

中图分类号 R945;R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)20-2777-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.20.09

摘要 目的:建立测定大鼠血浆中马钱子碱质量浓度的方法,并比较马钱子碱及其纳米结构脂质载体(NLC)在大鼠体内的药动学差异。方法:16只雄性SD大鼠随机分为马钱子碱NLC溶液组和马钱子碱溶液组(均以生理盐水为溶剂,质量浓度均为1.28 mg/mL),每组8只。所有大鼠均于尾静脉单次注射相应药物溶液(10 mg/kg),分别于给药前及给药后15、20、30、40、45、60、90、120、150、180、210、240、480 min自眼底静脉丛毛细血管取血0.5 mL,采用高效液相色谱法(HPLC)测定。色谱柱为Dikma C₁₈,流动相为甲醇-含乙酸和三乙胺的混合水溶液(30:70, V/V),检测波长为265 nm,流速为1 mL/min,柱温为30 ℃,进样量为10 μL。采用DAS 2.0软件计算两组大鼠的药动学参数,采用F检验考察两者的差异。结果:马钱子碱血药浓度的线性范围为1.03~66.00 μg/mL($R^2=0.9996$),定量下限为1.03 μg/mL,最低检测限为0.515 μg/mL;日内、日间RSD<5%;方法回收率为84.90%~100.88%、提取回收率为80.60%~91.98%(RSD均小于10%)。大鼠尾静脉单次注射马钱子碱NLC溶液与马钱子碱溶液后的平均药-时曲线均符合二室模型,吸收半衰期($t_{1/2\alpha}$)分别为(0.24±0.11)、(0.06±0.03)h,消除半衰期($t_{1/2\beta}$)分别为(2.90±0.22)、(0.57±0.32)h,药-时曲线下面积(AUC_{0-t})分别为(88.00±6.98)、(28.50±5.87)μg·h/mL, AUC_{0-∞}分别为(109.96±7.99)、(45.06±6.66)μg·h/mL。与马钱子碱溶液组比较,马钱子碱NLC溶液组大鼠的 $t_{1/2\alpha}$ 、 $t_{1/2\beta}$ 、AUC_{0-t}、AUC_{0-∞}均显著增加,清除率、药物从中央室消除的一级速率常数、药物从中央室向周边室转运的一级速率常数均显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$);而两组大鼠药物从周边室向中央室转运的一级速率常数比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:本研究建立的HPLC法操作简便,专属性强,灵敏度、精密度高及回收率高,可用于大鼠血浆中马钱子碱质量浓度的测定及药动学的研究。将马钱子碱制成NLC后,其药动学参数变化明显,药物在体内的滞留时间显著延长,清除率显著降低。

关键词 马钱子碱;纳米结构脂质载体;高效液相色谱法;血药浓度;药动学;大鼠;比较研究

Comparative Study on Pharmacokinetics of Brucine and Its Nanostructure Lipid Carrier in Rats

GUAN Qingxia, ZHANG Yue, ZOU Shujun, SUN Shuang, LI Yunxing, HUA Xiaodan, YANG Zhixin, LI Xiuyan, WANG Yanhong(College of Pharmacy, Heilongjiang University of TCM, Harbin 150040, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for the determination of brucine concentration in plasma of rats, and to compare the pharmacokinetic differences between brucine and its nanostructure lipid carrier (NLC) in rats. METHODS: Sixteen male SD rats were randomly divided into brucine NLC solution group and brucine solution group (using normal saline as solvent, and containing brucine 1.28 mg/mL), with 8 rats in each group. They were given relevant solution 10 mg/kg via tail vein. Blood sample 0.5 mL was collected from fundus venous plexus capillary before medication and 15, 20, 30, 40, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 480 min after medication. HPLC method was adopted. The determination was performed on Dikma C₁₈ column with mobile phase consisted of methanol-water containing acetic acid and triethylamine (30:70, V/V) at the flow rate of 1 mL/min. The detection wavelength was set at 265 nm, and column temperature was 30 ℃. Sample size was 10 μL. Pharmacokinetic parameters of rats in 2 groups were calculated by using DAS 2.0 software, and the difference of them were compared by F test. RESULTS: The linear range of brucine plasma concentration were 1.03-66.00 μg/mL ($R^2=0.9996$); the limit of quantitation was 1.03 μg/mL, and lowest detection limit was 0.515 μg/mL. RSDs of intra-day and inter-day were lower than 5%; method recoveries were 84.90%-100.88%, extraction recoveries were 80.60%-91.98% (all RSDs were lower than 10%). Average plasma concentration-time curve of single administration of brucine NLC solution and brucine solution were all in line with two-compartment model after medication via tail vein. The pharmacokinetic parameters included $t_{1/2\alpha}$ were (0.24±0.11) and (0.06±0.03) h; $t_{1/2\beta}$ were (2.90±0.22) and (0.57±0.32) h; AUC_{0-t} were (88.00±6.98) and (28.50±5.87) μg·h/mL; AUC_{0-∞} were (109.96±7.99) and (45.06±6.66) μg·h/mL. Compared with brucine solution group, $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, AUC_{0-t} and AUC_{0-∞} of brucine NLC solution group were increased significantly; while CL, k_{10} and k_{12} were decreased significantly, with statistical significance ($P<0.05$ or $P<0.01$). There was no statistical significance in k_{21} between 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Established HPLC method is simple, specific, sensitive, precise and highly recoverable. It can be

△ 基金项目:黑龙江省自然科学基金面上项目(No.H2016076);黑龙江省中医药管理局中医药中青年科技攻关项目(No.ZQG-039);黑龙江省教育厅科学技术研究项目(No.12531624);哈尔滨市应用技术与开发项目(青年后备人才A类)(No.2017RAQXJ090)

* 副教授,博士。研究方向:中药纳米递药系统及中药新药开发。电话:0451-87266893。E-mail:546105832@qq.com

通信作者:教授,博士。研究方向:中药新药开发。电话:0451-82195724。E-mail:wang.yan-hong@163.com

used for the determination of plasma concentration and pharmacokinetic study of brucine in rats. After brucine NLC is prepared, the pharmacokinetic parameters of brucine change significantly; retention time of brucine is significantly prolonged and the clearance rate decreases significantly.

KEYWORDS Brucine; Nanostructure liquid carrier; HPLC; Plasma concentration; Pharmacokinetics; Rat; Comparative study

马钱子碱(Brucine)是从马钱科植物马钱(*Strychnos nux-vomica* L.)的干燥成熟种子中提取得到的一种吲哚类生物碱。研究表明,该化合物具有多种药理作用,如抗肿瘤^[1-2]、免疫调节、镇痛、抗炎等^[3-6],其中抗肿瘤作用是国内外研究的热点之一。然而,由于存在水溶性差、半衰期短、生物利用度低等缺点,使得马钱子碱的临床应用受到限制^[7]。

纳米技术因其在药物传递方面具有高效、定向、特异性强的优点而被广泛应用于靶向给药系统研究,是药剂学研究的热点领域^[8]。纳米结构脂质载体(NLC)是采用纳米技术制备的可负载活性成分的新型脂质纳米粒,因加入了与固态脂质性质相差较大的液态油,所得制剂具有较高的晶体缺陷^[9-10],从而能容纳更多的药物分子,有效地避免了传统脂质体包封率低、贮存过程中药物易泄漏等现象的发生^[11-13]。NLC不仅具有生物相容性好、靶向作用强、药物体内滞留时间长、生物利用度高等优点,而且可以提高药物的包封率和载药量^[14-15]。因此,将马钱子碱制成NLC后有望延长其在体内的作用时间,提高其靶向性,减少其对心脏、肾脏等其他脏器的毒副作用^[16-17]。本课题组前期已成功制备了马钱子碱NLC,本研究在此基础上,以高效液相色谱法(HPLC)为检测手段,比较了马钱子碱NLC与马钱子碱溶液(以生理盐水为溶剂)在大鼠体内的药动学差异,以期为马钱子碱NLC的临床应用提供参考。

1 材料

1.1 仪器

E2695-2698型HPLC系统(美国Waters公司); AB265-S型电子分析天平(瑞士Mettler Toledo公司); Autotune型高强度超声波细胞破碎仪(美国Sonics公司); DF-101Z型恒温磁力搅拌器(郑州长城科工贸有限公司); SB-5200D型超声波清洗机(宁波新芝生物科技股份有限公司); BF-2000型氮气吹干仪(北京八方世纪科技有限公司); TGL-16C型离心机(上海安亭科学仪器厂); WH-1型微型涡旋混合器(上海沪西分析仪器有限公司); GLZY-B型真空冷冻干燥机(上海浦东冷冻干燥设备有限公司)。

1.2 药品与试剂

马钱子碱对照品(中国食品药品检定研究院,批号:110706-200505,纯度:≥98%); 马钱子碱原料药(日本和光纯药工业株式会社,批号:059-17,纯度:>98%);

肝素钠注射液(江苏万邦生化医药集团有限责任公司,批准文号:国药准字H32020612,批号:1209124,规格:2 mL:12 500 u); 泊洛沙姆188(德国BASF公司,批号:WOPG565B); 甲醇为色谱纯,单硬脂酸甘油酯、油酸、无水乙醇等均为分析纯,水为蒸馏水。

1.3 动物

清洁级雄性SD大鼠,6~7周龄,体质量(220±25)g,由黑龙江中医药大学实验动物中心提供[生产许可证号:SCXK(黑)2013-004]。

2 方法与结果

2.1 溶液的制备

2.1.1 马钱子碱NLC溶液 称取单硬脂酸甘油酯30 mg、油酸25 mg,置于烧杯中,加入无水乙醇2 mL,置于60℃水浴中加热,使其完全溶解,在磁力搅拌的作用下加入马钱子碱原料药1.28 mg,混匀,作为油相;量取1%泊洛沙姆188水溶液20 mL至另一烧杯中,置于60℃水浴中,作为水相。在60℃恒温磁力搅拌的条件下,将油相缓缓滴加至水相中,滴加完毕后,超声(功率:750 W,频率:20 kHz)处理3 min,并于室温下继续搅拌45 min,待挥去乙醇后,得质量浓度为0.06 mg/mL的马钱子碱NLC混悬液。将上述混悬液冷冻干燥,即得马钱子碱NLC冻干品。取上述冻干品适量,用生理盐水复溶,得质量浓度为1.28 mg/mL的马钱子碱NLC溶液,备用。

2.1.2 马钱子碱溶液 称取马钱子碱1.28 mg,用含8%乙醇的生理盐水溶解,得质量浓度为1.28 mg/mL的马钱子碱溶液,备用。

2.2 分组与给药

将16只雄性SD大鼠随机分为马钱子碱NLC溶液组和马钱子碱溶液组,每组8只。所有大鼠禁食、不禁水12 h后,于尾静脉单次注射相应溶液,给药剂量均为10 mg/kg。

2.3 血浆样品的处理

取大鼠血浆样品200 μL,加入1 mol/L氢氧化钠溶液100 μL,涡旋1 min,超声(功率:200 W,频率:40 kHz,下同)处理20 min,加入氯仿2 mL,涡旋5 min,超声处理20 min,以5 000 r/min离心5 min,收集下层沉淀;上层血清继续加入氯仿2 mL,重复上述操作。合并两次离心所得的下层沉淀,置于37℃水浴中以氮气流吹干,残渣用甲醇200 μL复溶,涡旋2 min,以转速12 000 r/min离心

10 min后,取上清液适量,进样分析。

2.4 血浆样品的检测

2.4.1 色谱条件 色谱柱:Dikma C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:甲醇-含乙酸和三乙胺的混合水溶液(每230 mL水中含乙酸2.4 mL、三乙胺0.3 mL)(30:70, V/V);检测波长:265 nm;流速:1 mL/min;柱温:30 ℃;进样量:10 μL。

2.4.2 专属性试验 取空白血浆、含药血浆样品(马钱子碱质量浓度为2.06 μg/mL)、大鼠尾静脉注射给药480 min后的血浆样品各适量,分别按“2.3”项下方法处理后,再按“2.4.1”项下色谱条件进样分析,记录色谱图,详见图1。结果,在此色谱条件下,本方法的专属性良好,马钱子碱的保留时间约为6.90 min,血浆中的内源性物质不干扰待测物的测定。

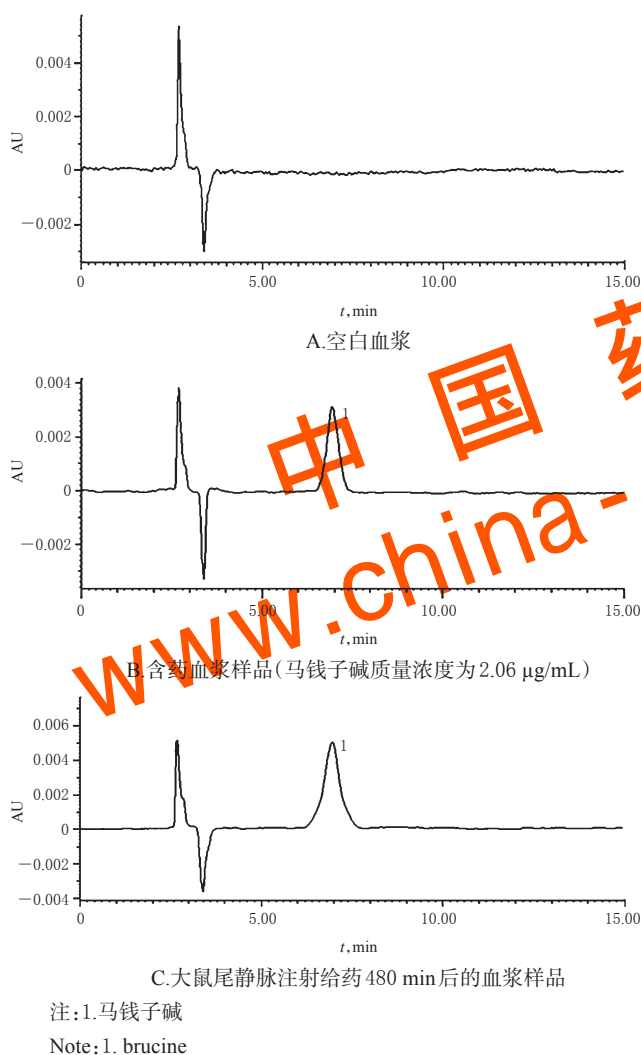


图1 高效液相色谱图

Fig 1 HPLC chromatograms

2.4.3 标准曲线的绘制 精密称取马钱子碱对照品16.50 mg,置于25 mL量瓶中,用甲醇定容,得质量浓度为0.66 mg/mL的对照品贮备液;取上述贮备液各适量,用甲醇稀释,得质量浓度分别为726.00、363.00、181.50、

90.75、45.43、22.66、11.33 μg/mL的系列对照品溶液。精密量取空白血浆各200 μL,分别加入上述系列对照品溶液各20 μL,得马钱子碱质量浓度分别为66.00、33.00、16.50、8.25、4.13、2.06、1.03 μg/mL的含药血浆样品,分别按“2.3”项下方法处理后,再按“2.4.1”项下色谱条件进样分析,记录峰面积。以待测物质量浓度(x, μg/mL)为横坐标、峰面积(y)为纵坐标,采用加权最小二乘法(加权系数 $\omega = 1/x^2$)进行线性回归,得回归方程为 $y = 37\ 053x - 71\ 623$ ($R^2 = 0.999\ 6$)。结果,马钱子碱血药浓度的线性范围为1.03~66.00 μg/mL。

2.4.4 最低检测限及定量下限的考察 将“2.4.3”项下含药血浆样品逐级稀释,分别按“2.3”项下方法处理后,再按“2.4.1”项下色谱条件进样分析,记录峰面积并计算质量浓度。当信噪比(S/N)为3时,所测得的马钱子碱质量浓度为最低检测限;当S/N为10时,所测得的马钱子碱质量浓度为定量下限。结果,马钱子碱的最低检测限为0.515 μg/mL,定量下限为1.03 μg/mL。由此可见,本方法的灵敏度较高^[18]。

2.4.5 精密度的试验 精密量取空白血浆各200 μL,分别加入“2.4.3”项下相应系列对照品溶液适量,配制马钱子碱低、中、高质量浓度(2.06、16.50、52.80 μg/mL)质控样品,分别按“2.3”项下方法处理后,再按“2.4.1”项下色谱条件连续进样测定5次,考察日内精密度的;连续进样测定5 d,考察日间精密度的。结果,日内RSD分别为4.07%、3.23%、4.01%(n=5);日间RSD分别为3.23%、2.02%、3.98%(n=25),符合生物样品定量分析的相关要求^[18]。

2.4.6 回收率试验 按“2.4.5”项下方法配制马钱子碱低、中、高质量浓度(2.06、16.50、52.80 μg/mL)质控样品,分别按“2.3”项下方法处理后,再按“2.4.1”项下色谱条件进样分析,记录峰面积并计算质量浓度。按“2.4.3”项下方法配制马钱子碱低、中、高质量浓度(2.06、16.50、52.80 μg/mL)对照品溶液,经0.22 μm微孔滤膜滤过后,再按“2.4.1”项下色谱条件进样分析,记录峰面积。将质控样品实测质量浓度与理论质量浓度进行比较,计算方法回收率;将质控样品的峰面积与上述对照品溶液的峰面积进行比较,计算提取回收率。每个质量浓度样品平行操作6次。结果,各质控样品的方法回收率为84.90%~100.88%(RSD<5%, n=6),提取回收率为80.60%~91.98%(RSD<10%, n=6),符合生物样品定量分析的相关要求^[18],详见表1。

2.4.7 稳定性试验 按“2.4.5”项下方法配制马钱子碱低、中、高质量浓度(2.06、16.50、52.80 μg/mL)质控样品,分别考察其室温放置6 h、-20 ℃放置2周、反复冻融(-20~27 ℃)3次的稳定性。每个质量浓度样品平行操作3次。结果,各质控样品实测质量浓度的RSD均小

于10% ($n=3$), 表明各质控样品在上述条件下稳定。

表1 回收率试验结果($\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab 1 Results of recovery tests($\bar{x} \pm s, n=6$)

理论质量浓度, $\mu\text{g/mL}$	方法回收率试验		提取回收率试验	
	方法回收率, %	RSD, %	提取回收率, %	RSD, %
2.06	90.23 ± 3.12	3.46	85.13 ± 4.53	5.32
16.50	97.34 ± 3.54	3.64	88.77 ± 3.21	3.61
52.80	88.11 ± 3.21	3.64	90.45 ± 1.04	1.15

2.5 药动学研究

16只雄性SD大鼠按“2.2”项下方法分组并给药, 分别于给药前及给药后15、20、30、40、45、60、90、120、150、180、210、240、480 min自眼底静脉丛毛细血管取血0.5 mL, 置于含肝素钠的1.5 mL尖底离心管中, 以6 000 r/min离心10 min, 分离上层血浆(于-20 °C下保存)。将上述血浆样品分别按“2.3”项下方法处理后, 再按“2.4.1”项下色谱条件进样分析, 测定血浆中马钱子碱的质量浓度, 并绘制其在大鼠体内的平均药-时曲线, 详见图2(由于马钱子碱溶液组大鼠给药120 min后的血浆样品中几乎未检出待测物, 故图中其血药浓度数据截至该时间点)。

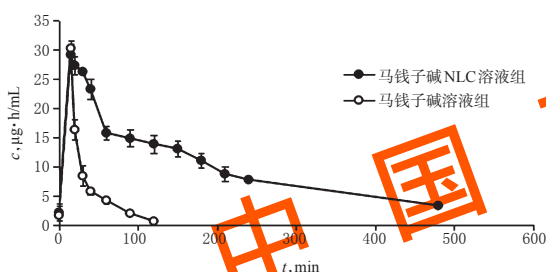


图2 大鼠单次尾静脉注射马钱子碱及其NLC溶液的平均药-时曲线

Fig 2 Mean plasma concentration-time curves of brucine and its NLC solution in rats after single injection via tail vein

采用DAS 2.0软件处理上述平均药-时曲线数据, 并进行药动学分析。根据阿凯克信息准则(AIC)值最小和拟合优度最优原则, 结合F检验, 可判定大鼠尾静脉注射马钱子碱NLC溶液与马钱子碱溶液后的平均药-时曲线均符合二室模型^[9], 其主要药动学参数见表2(采用SPSS 17.0软件对数据进行统计分析。计量资料组间比较采用F检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义)。

由表2可见, 与马钱子碱溶液组比较, 马钱子碱NLC溶液组大鼠的 $t_{1/2\alpha}$ 、 $t_{1/2\beta}$ 、 AUC_{0-1} 、 $AUC_{0-\infty}$ 均显著增加, CL 、 k_{10} 、 k_{12} 均显著降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。这提示制成NLC可改变马钱子碱在大鼠体内的药动学特征, 延长其半衰期和体内滞留时间, 降低其清除率, 有助于其长效缓释作用的发挥。但两组大鼠 k_{21} 比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表2 大鼠单次尾静脉注射马钱子碱及其NLC溶液的主要药动学参数($\bar{x} \pm s, n=8$)

Tab 2 Main pharmacokinetic parameters of brucine and its NLC solution in rats after single injection via tail vein($\bar{x} \pm s, n=8$)

参数	马钱子碱溶液组	马钱子碱NLC溶液组
吸收半衰期($t_{1/2\alpha}$), h	0.06 ± 0.03	0.24 ± 0.11**
消除半衰期($t_{1/2\beta}$), h	0.57 ± 0.32	2.90 ± 0.22**
清除率(CL), mL/h	0.22 ± 0.08	0.09 ± 0.08**
药-时曲线下面积(AUC_{0-1}), $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$	28.50 ± 5.87	88.00 ± 6.98**
$AUC_{0-\infty}$, $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$	45.06 ± 6.66	109.96 ± 7.99**
药物从中央室消除的一级速率常数(k_{10}), h^{-1}	9.61 ± 0.98	0.38 ± 0.89**
药物从中央室向周边室转运的一级速率常数(k_{12}), h^{-1}	2.17 ± 0.32	1.13 ± 0.54*
药物从周边室向中央室转运的一级速率常数(k_{21}), h^{-1}	1.56 ± 0.22	1.58 ± 0.33

注: 与马钱子碱溶液组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

Note: vs. brucine solution group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

3 讨论

马钱子碱是一种高效的抗肿瘤单体化合物, 但因水溶性差、毒性较强、生物利用度低等缺点制约了其在临床上的应用^[1-2,7]。如何将药物靶向于机体某一部位(如肝脏), 使其更好地发挥治疗作用, 是目前临床亟需攻关的难题。NLC作为药物的载体用于癌症的治疗, 表现出良好的疗效, 近年来已被国内外学者广泛关注^[11-13, 9]。作为药物载体, NLC粒径较小, 具有一定的被动靶向作用, 同时可进行靶向修饰, 有助于进一步提高给药系统的靶向效果^[2]。鉴于此, 本课题组前期将马钱子碱制成NLC。

为准确检测大鼠血浆中马钱子碱的质量浓度, 本研究建立了测定其血药浓度的HPLC法。本课题组在预试验中考察了不同流动相体系、检测波长、流速及柱温等因素对其定量分析的影响。结果发现, 当流动相为甲醇-含乙酸和三乙胺的混合水溶液(每230 mL水中含乙酸2.4 mL、三乙胺0.3 mL)(30:70, V/V)、检测波长为265 nm、流速为1 mL/min、柱温为30 °C时, 马钱子碱色谱峰的峰形及分离度均较好, 且不受血浆内源性物质的干扰^[22], 故将其作为最终的色谱条件。马钱子碱是一种弱碱性的吲哚类生物碱, 能与血浆蛋白结合, 微溶于水, 可溶于甲醇、乙醇、乙醚、氯仿等有机溶剂^[23]。因此, 本研究采用两步法对血浆样品进行处理: 第一步先用氢氧化钠溶液使血浆中的马钱子碱游离, 第二步再用有机溶剂(氯仿)进行液-液萃取。本课题组前期比较了甲醇、乙醇、乙醚、氯仿等萃取剂的萃取效果, 结果发现, 经氢氧化钠游离后, 甲醇、乙醇、乙醚的萃取效率均低于氯仿, 故最终选择以氯仿作为萃取剂对血浆样品进行处理。方法学考察结果显示, 本研究建立的HPLC法具有操作简便, 专属性强, 灵敏度、精密度及回收率高的优点, 可用于血浆样品中马钱子碱质量浓度的测定。

随后,本研究以上述HPLC法为检测手段,比较了马钱子碱NLC溶液与马钱子碱溶液在大鼠体内的药动学特征。结果显示,大鼠尾静脉注射马钱子碱NLC溶液和马钱子碱溶液后,两者的平均药-时曲线均符合二室模型^[9]。但制成NLC后,马钱子碱的药动学参数发生了明显改变:与马钱子碱溶液(以生理盐水为溶剂)比较,其 $t_{1/2\alpha}$ 、 $t_{1/2\beta}$ 、 $AUC_{0\sim T}$ 、 $AUC_{0\sim\infty}$ 均显著增加,CL、 k_{10} 、 k_{12} 均显著降低,差异均有统计学意义。这提示制成NLC后,马钱子碱在大鼠体内的滞留时间显著延长,清除率显著降低,有助于其发挥长效缓释作用。其原因可能是NLC有效地保护了药物,使其被肝脏代谢的速率有所降低^[24]。

综上所述,本研究建立的HPLC法操作简便,专属性强,灵敏度、精密性及回收率高,可用于大鼠血浆中马钱子碱质量浓度的测定及药动学的研究。将马钱子碱制成NLC后,其药动学参数变化明显,药物在体内的滞留时间显著延长、清除率显著降低。但本研究只考察了马钱子碱NLC在正常大鼠体内的药动学过程,而在不同种属动物体内的药物代谢过程以及病理情况下的药物代谢过程尚有待于后续深入研究。

参考文献

[1] 孔建明. 马钱子碱对人宫颈癌细胞 HeLa 及未成年小鼠子宫增质量的影响[J]. 中成药, 2013, 35(3): 610-613.

[2] 邓旭坤, 蔡宝昌, 吕晓宇, 等. 马钱子碱及其脂质体对移植性荷瘤小鼠抗肿瘤作用的对比研究[J]. 中草药, 2006, 37(3): 389-393.

[3] 何晓玮, 范晓萍, 钟涛, 等. 马钱子碱新型给药系统治疗类风湿性关节炎的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(12): 2908-2911.

[4] 魏守鹏, 李语玲, 梁慧, 等. 马钱子碱氮氧化物的合成及戒酒药理活性的初步评价[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2015, 29(1): 55-59.

[5] 杨红梅, 刘若轩, 李丽明, 等. 不同制法马钱子抗炎镇痛作用研究[J]. 中药材, 2016, 39(6): 1276-1278.

[6] 张董喆, 孙曙光, 李伟, 等. 制马钱子对佐剂性关节炎大鼠抗炎作用的实验研究[J]. 中医学报, 2015, 30(4): 539-541.

[7] 赵引利, 何燕宁, 杨宇杰, 等. 马钱子及其制剂药动学研究进展[J]. 中草药, 2015, 46(11): 1710-1714.

[8] 魏丽莎, 季艳霞, 康振桥, 等. 肿瘤靶向纳米制剂研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2014, 41(1): 68-74.

[9] 王贤儿, 钟希文, 梅全喜, 等. 固体脂质纳米粒在中药经皮给药中的研究进展[J]. 中国药房, 2015, 26(13): 1860-1862.

[10] DENG XK, YIN W, LI WD, et al. The anti-tumor effects of alkaloids from the seeds of *Strychnos nux-vomica* on

HepG2 cells and its possible mechanism[J]. *J Ethnopharmacol*, 2006, 106(2): 179-184.

[11] MÜLLER RH, PETERSEN RD, HOMMOSS A, et al. Nanostmctured lipid carriers (NLC) in cosmetic dermal products[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2007, 59(6): 522-530.

[12] MÜLLER RH, RADTKE M, WISAING SA. Solid lipid nanoparticle (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic and dermatoloecal preparations[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2002, 54(Suppl 1): S131-S155.

[13] 万坤, 孙立力, 胡雪原, 等. 姜黄素纳米结构脂质载体的药动学[J]. 中成药, 2014, 36(12): 2503-2507.

[14] 韩飞, 刘洪卓, 李三鸣. 固体脂质纳米粒和纳米结构脂质载体在经皮给药系统中的研究进展[J]. 沈阳药科大学学报, 2008, 25(10): 839-844.

[15] 李楠, 李锡晶, 王倩. 微乳法制备姜黄素固体脂质纳米粒[J]. 中国药房, 2015, 26(19): 2698-2702.

[16] 宋春晓, 何书莲, 曹春凤, 等. 固体脂质纳米粒和纳米结构脂质载体在药物传递中的研究进展[J]. 药学研究, 2016, 35(4): 234-236, 245.

[17] 于莲, 崔丹, 应晓英, 等. 表面修饰脂质纳米粒给药系统的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2011, 28(2): 108-112.

[18] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 四部[S]. 2015年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 356-368.

[19] 柳珊, 杨林, 廖红, 等. 姜黄素纳米复合物的药代动力学和生物利用度研究[J]. 第三军医大学学报, 2013, 35(4): 325-327.

[20] SILVA EL, CARNEIRO G, CAETANO PA, et al. Nanostructured lipid carriers loaded with tributyrin as an alternative to improve anticancer activity of all-trans retinoic acid[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2015, 15(2): 247-256.

[21] 方敏. 姜黄素纳米结构脂质载体的制备及其靶向性研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2013.

[22] 王琳, 蔡宝昌, 杨欢, 等. 马钱子碱溶液和马钱子碱脂质体在家兔体内的药代动力学比较研究[J]. 南京中医药大学学报, 2006, 22(3): 165-167.

[23] 赵义军, 吕邵娃, 古立翠, 等. 马钱子碱固体脂质纳米粒大鼠体内药动学研究[J]. 哈尔滨商业大学学报(自然科学版), 2014, 30(3): 260-263.

[24] 邢盼盼. 马钱子碱与甘草次酸、甘草苷配伍后对大鼠肝脏 CYP₄₅₀ 酶基因表达与蛋白活性的影响[D]. 武汉: 湖北大学, 2011.

(收稿日期: 2018-03-23 修回日期: 2018-08-16)

(编辑: 张元媛)