

PELGE-克班宁纳米粒在大鼠体内的组织分布及药动学研究[△]

崔利利^{1,2*}, 孔淑君³, 王 辉¹, 黄秋艳¹, 汪红梅¹, 马云淑^{1,4,5#} (1. 云南中医药大学中药学院, 昆明 650500; 2. 南京中医药大学药学院, 南京 210023; 3. 迪沙药业集团有限公司, 山东威海 264200; 4. 云南省高校外用给药系统与制剂技术重点实验室, 昆明 650500; 5. 云南省傣医药与彝医药重点实验室, 昆明 650500)

中图分类号 R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)24-2957-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.24.03



摘要 目的 研究聚乙二醇-(聚乳酸-羟基乙酸)-聚乙二醇三嵌段共聚物-克班宁纳米粒(PELGE-Cre-NPs)在大鼠体内的组织分布及组织药动学特征。方法 将SD大鼠分为9组(每个时间点为1组),每组6只,雌雄各半。尾静脉注射PELGE-Cre-NPs(5 mg/kg)后,分别于5、15、30、60、90、120、180、240、300 min时取各组大鼠心、肝、脾、肺、肾、脑组织适量,以盐酸维拉帕米为内标,采用高效液相色谱法测定各组织中克班宁(Cre)的含量,并计算药-时曲线下面积(AUC_{0-t})、平均滞留时间(MRT_{0-t})等主要药动学参数。结果 给药后5~90 min, Cre在大鼠各组织样品中的含量由高到低依次为肺、肾、脾、肝、脑、心;给药后120~300 min, Cre在大鼠各组织样品中的含量由高到低则变为肺、脾、肾、肝、脑、心。Cre在心、肝、脾、肺、肾、脑组织中的AUC_{0-t}分别为(18.86±1.66)、(43.36±4.99)、(51.36±5.34)、(81.86±12.34)、(53.31±3.19)、(27.73±4.76) mg·h/L, MRT_{0-t}分别为(1.94±0.12)、(1.97±1.02)、(1.98±1.23)、(1.89±0.21)、(1.88±0.06)、(1.85±0.19) h。结论 PELGE-Cre-NPs在大鼠体内的组织分布以肺组织为主,心组织较少,在心、肺、肝组织中的消除较慢。

关键词 聚乙二醇-(聚乳酸-羟基乙酸)-聚乙二醇三嵌段共聚物; 克班宁; 纳米粒; 组织分布; 药动学

Study on the tissue distribution and pharmacokinetics of PELGE-crebanine nanoparticles in rats

CUI Lili^{1,2}, KONG Shujun³, WANG Hui¹, HUANG Qiuyan¹, WANG Hongmei¹, MA Yunshu^{1,4,5} (1. College of Chinese Material Medica, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China; 2. School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China; 3. Disha Pharmaceutical Group Co. Ltd., Shandong Weihai 264200, China; 4. Yunnan Key Laboratory of External Drug Delivery System and Preparation Technology in Universities, Kunming 650500, China; 5. Yunnan Key Laboratory of Dai and Yi Medicine, Kunming 650500, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To study the tissue distribution and pharmacokinetic characteristics of polyethylene glycol-(polylactic acid-hydroxyacetic acid)-polyethylene glycol triblock copolymer (PELGE)-crebanine nanoparticles (PELGE-Cre-NPS) in rats. **METHODS** The SD rats were divided into 9 groups (1 group at each time point), with 6 rats in each group, half male and half female. After PELGE-Cre-NPs (5 mg/kg) was injected into tail vein of rats, appropriate amounts of heart, liver, spleen, lung, kidney and brain tissues were taken at 5, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240 and 300 min, respectively. With verapamil hydrochloride as internal standard, the content of crebanine (Cre) in each tissue was determined by HPLC, and the main pharmacokinetic parameters such as area under the drug-time curve (AUC_{0-t}) and mean retention time (MRT_{0-t}) were calculated. **RESULTS** At 5-90 min after medication, the content of Cre in each tissue of rats from large to small was lung, kidney, spleen, liver, brain and heart; at 120-300 min after medication, the sequence was lung, spleen, kidney, liver, brain and heart. AUC_{0-t} of Cre in heart, liver, spleen, lung, kidney and brain were (18.86±1.66), (43.36±4.99), (51.36±5.34), (81.86±12.34), (53.31±3.19) and (27.73±4.76) mg·h/L, respectively. MRT_{0-t} of Cre were (1.94±0.12), (1.97±1.02), (1.98±1.23), (1.89±0.21), (1.88±0.06), (1.85±0.19) h, respectively. **CONCLUSIONS** PELGE-Cre-NPs mainly distribute in lung tissue, but less in heart tissue,

and the elimination of PELGE-Cre-NPs in heart, lung and liver tissue is slow.

KEYWORDS polyethylene glycol-(polylactic acid-hydroxyacetic acid)-polyethylene glycol triblock copolymer; crebanine; nanoparticles; tissue distribution; pharmacokinetics

[△] 基金项目 国家自然科学基金资助项目(No.82060723, No.82174065)

* 第一作者 博士研究生。研究方向: 中药新型给药系统。
E-mail: cuilili1015@163.com

通信作者 教授, 博士生导师, 博士。研究方向: 中药药剂学。
E-mail: yunshuma2@126.com

克班宁[crebanine(Cre),化学结构式见图1]是从防己科千金藤属云南地不容 *Stephania yunnanensis* H. S. Lo 中提取的生物碱^[1],具有抗炎、抗心律失常、抗肿瘤作用,临床价值较高^[2-9]。但有研究表明,Cre的半数致死量(median lethal dose, LD₅₀)为9.382 mg/kg,毒性较大,使得其研发和应用受到了限制^[6]。聚乙二醇-(聚乳酸-羟基乙酸)-聚乙二醇三嵌段共聚物[polyethylene glycol-poly lactide (acid-hydroxyacetic acid)-poly ethylene glycol triblock copolymer], PELGE]的生物相容性较好,可延长药物在血液中的循环时间,并缩短其代谢时间^[10-11],故本课题组前期制备了以PELGE为载体的Cre纳米粒(PELGE-Cre-NPs)。相关药动学研究结果显示,与Cre注射液相比,PELGE-Cre-NPs在家兔体内的滞留时间显著延长^[12]。有研究指出,药物在不同生物体内存在质或量的种属差异^[13]。基于此,本研究拟进一步探讨PELGE-Cre-NPs在大鼠体内的组织分布情况及组织药动学特征,以期为该制剂后续的药效学研究提供理论基础支撑。

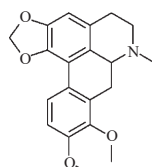


图1 Cre的化学结构式

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器包括1260 Infinity型高效液相色谱(HPLC)仪(美国Agilent公司)、HSC-12A型氮吹仪(天津市恒奥科技发展有限公司)、XHF-1型内切式匀浆机(宁波新芝生物科技股份有限公司)、TGL-16G型台式离心机(上海安亭科学仪器厂)、XK96-A型快速混匀器(姜堰市新康医疗器械有限公司)等。

1.2 主要药品与试剂

PELGE-Cre-NPs(批号2016011003, Cre含量1.5 mg/mL,包封率90.32%)、Cre对照品(批号20141101,纯度99.2%)均由云南中医药大学药剂实验室自制(制备方法参考文献[14]);盐酸维拉帕米对照品(内标,批号100223-200102,供含量测定用)购自中国食品药品检定研究院;氯化钠注射液(批号2106304B,规格500 mL:4.5 g)购自安徽双鹤药业有限责任公司,作生理盐水用;75%乙醇(批号121002)购自昆明远方生物制品有限公司;甲醇为色谱纯,乙酸乙酯等其余试剂均为分析纯,水为纯化水。

1.3 实验动物

SPF级SD大鼠54只,雌雄各半,体质量180~220 g,购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司,动物生产许可证号为SCXK(湘)2019-0004。

2 方法与结果

2.1 溶液的制备

2.1.1 对照品溶液 精密称取Cre对照品适量,用甲醇溶解制成质量浓度为1 000 μg/mL的储备液,再用甲醇进一步稀释制成质量浓度为520、260、130、65、32.5、16.25、8.125 μg/mL的系列标准溶液,于4 °C条件下保存,备用。

2.1.2 内标溶液 精密称取内标2 mg,置于10 mL容量瓶中,用甲醇溶解并稀释至刻度,制成质量浓度为200 μg/mL的内标溶液,于4 °C条件下保存,备用。

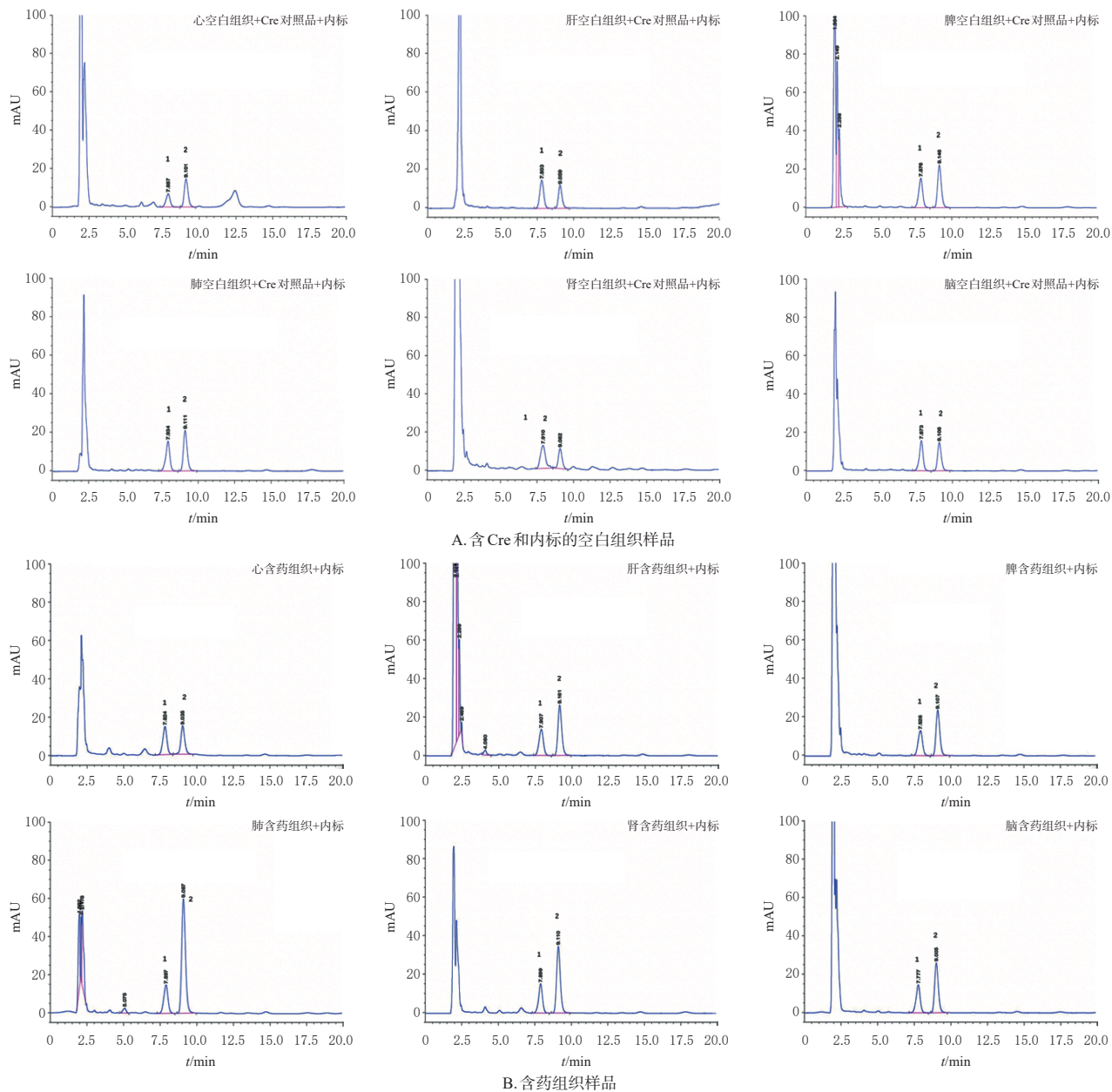
2.2 生物样品处理方法

取大鼠的心、肝、脾、肺、肾、脑组织样品各适量,精密称定,分别加生理盐水少许,用组织匀浆机以5 000 r/min匀浆,再加生理盐水,制成每3 mL含1 g组织的样品。精密吸取上述组织样品0.5 mL,置于离心管中,精密加入“2.1.2”项下内标溶液20 μL、甲醇20 μL、乙酸乙酯3 mL,涡旋萃取3 min,再以4 000 r/min离心10 min,吸取上层有机相2.4 mL,置于5 mL离心管中,于50 °C水浴中以氮气流吹干,残渣加甲醇200 μL,涡旋1.5 min复溶,经0.22 μm滤膜滤过,取续滤液20 μL进行HPLC分析。

2.3 样品分析方法的建立与验证

2.3.1 色谱条件 以Agilent ZORBAX Extend-C₁₈(4.6 mm×250 mm, 5 μm)为色谱柱,甲醇-0.01%三乙胺溶液(75:25, V/V)为流动相;流速为1 mL/min;检测波长为280 nm;柱温为30 °C;进样量为20 μL。

2.3.2 方法学考察 (1)专属性考察:分别取未给药大鼠的心、肝、脾、肺、肾、脑组织适量,除不加Cre对照品和内标溶液外,其余按“2.2”项下方法处理后,制成空白组织匀浆液,按“2.3.1”项下色谱条件进样分析,得大鼠空白组织样品色谱图(图略);将一定量的Cre对照品溶液(5 μg/mL)加入空白组织匀浆液中,按“2.2”项下方法处理后,再按“2.3.1”项下色谱条件进样分析,得含对照品和内标空白组织样品的色谱图(图2A);尾静脉给药后5 min处死大鼠,取各组织并制备得含药的心、肝、脾、肺、肾、脑组织匀浆液样品,按“2.2”项下方法处理后,再按“2.3.1”项下色谱条件进样分析,得含药组织样品的色谱图(图2B)。由图2可知,大鼠各组织中的内源性物质对Cre和内标的测定无干扰。



1:内标;2:Cre

图2 Cre专属性考察的HPLC图

(2)标准曲线绘制与定量下限考察:精密量取大鼠空白心、肝、脾、肺、肾、脑组织匀浆液0.5 mL,置于10 mL离心管中,分别加入“2.1.1”项下Cre系列标准溶液适量,制成Cre质量浓度分别为0.312 5、0.625、1.25、2.5、5 $\mu\text{g/mL}$ 的系列心组织样品,质量浓度分别为0.312 5、0.625、1.25、2.5、5、10、20 $\mu\text{g/mL}$ 的系列肺组织样品和质量浓度均分别为0.312 5、0.625、1.25、2.5、5、10 $\mu\text{g/mL}$ 的系列肝、脾、肾、脑组织样品。取上述系列组织样品,按“2.2”项下方法处理后,再按“2.3.1”项下色谱条件进样分析,记录峰面积。以Cre质量浓度为横坐标(c)、Cre与内标的峰面积比值为纵坐标(A)进行线性回归,结果见表1。由表1可见,各组织样品中,Cre在各自检测质量浓

度范围内与峰面积比值的线性关系均良好($R^2 > 0.999$),定量下限质量浓度均为0.312 5 $\mu\text{g/mL}$ 。

表1 大鼠各组织样品中Cre的回归方程和线性范围

组织	回归方程	R^2	线性范围($\mu\text{g/mL}$)
心	$A=0.2727c-0.0138$	0.9997	0.3125~5
肝	$A=0.3249c-0.0466$	0.9991	0.3125~10
脾	$A=0.2115c+69.4444$	0.9994	0.3125~10
肺	$A=0.2340c+3.8580$	0.9996	0.3125~20
肾	$A=0.2142c+3.0921$	0.9990	0.3125~10
脑	$A=0.2313c+9.6061$	0.9995	0.3125~10

(3)精密度与准确度试验:分别于同日内6个不同时间点和3 d内按“2.3.2(2)”项下方法配制Cre低、中、高质量浓度和定量下限质量浓度的心、肝、脾、肺、肾、脑组织样品,按“2.2”项下方法处理后,再按“2.3.1”项下色谱条件进样分析,以RSD考察日内、日间精密度,以实测质量浓度

与理论质量浓度的比值考察准确度,结果见表2。由表2可知,Cre各组织样品的日内、日间RSD均小于10%,准确度为81.85%~118.83%。

表2 Cre定量分析的精密与准确度试验结果

组织	理论质量浓度/ ($\mu\text{g/mL}$)	日内($n=6$)		日间($n=3$)	
		精密RSD/%	准确度/%	精密RSD/%	准确度/%
心	3	4.57	105.11	2.23	102.00
	1	4.86	93.67	8.04	89.67
	0.4	7.97	97.50	7.97	97.50
	0.3125	5.23	92.80	6.14	89.60
	8	9.07	105.40	5.27	104.50
肝	2.5	5.76	95.47	5.50	98.53
	0.9	2.82	85.56	6.15	87.78
	0.3125	3.47	92.80	4.32	96.00
	6	2.69	96.50	5.06	100.83
	2	6.29	97.50	5.49	98.83
脾	0.9	3.18	86.00	6.82	91.33
	0.3125	5.45	99.20	5.24	102.40
	15	3.19	99.53	5.08	100.38
	3.5	7.86	107.33	6.25	97.52
	0.9	5.73	84.07	4.35	91.48
肺	0.3125	7.53	89.60	3.58	96.00
	8	8.18	101.21	7.84	98.54
	2	5.89	118.83	5.89	114.50
	0.9	3.65	86.67	3.41	87.04
	0.3125	3.94	92.80	4.38	99.20
肾	8	8.10	90.17	8.96	92.42
	2	6.07	106.00	5.00	106.33
	0.9	3.31	83.70	3.11	81.85
	0.3125	5.29	92.80	4.37	92.80
	脑	8	8.10	90.17	8.96
2		6.07	106.00	5.00	106.33
0.9		3.31	83.70	3.11	81.85
0.3125		5.29	92.80	4.37	92.80

(4)稳定性试验:分别按“2.3.2(2)”项下方法配制Cre低、中、高质量浓度的各组织样品,按“2.2”项下方法处理后,分别于室温放置24 h、 -20°C 放置24 h、反复冻融($-20^{\circ}\text{C}\sim$ 室温)3次后,按“2.3.1”项下色谱条件进样分析,记录峰面积。结果显示,各样品中Cre峰面积的RSD均小于10%,符合生物样品方法学考察的相关要求^[15]。

2.4 PELGE-Cre-NPs在大鼠各组织样品中的分布情况

将大鼠分为9组(每个时间点为1组),每组6只,雌雄各半。大鼠禁食、不禁水24 h后,以5 mg/kg的剂量(以Cre质量计,剂量设置参考文献^[16])尾静脉注射PELGE-Cre-NPs,随后分别于5、15、30、60、90、120、180、240、300 min时解剖大鼠,取心、肝、脾、肺、肾、大脑组织样品,用生理盐水清洗表面,以滤纸吸干后,按“2.2”项下方法处理后,再按“2.3.1”项下色谱条件进样分析,记录峰面积,以内标法计算各组织样品中Cre的含量。大鼠尾静脉注射PELGE-Cre-NPs后各时间点心、肝、脾、肺、肾、脑组织样品中Cre含量的变化情况见图3。由图3可知,给药后5、15、30、60、90 min,Cre在大鼠各组织样品中的含量由高到低依次为肺、肾、脾、肝、脑、心;给药后120、180、240、300 min,Cre在大鼠各组织样品中的含量由高到低则变为肺、脾、肾、肝、脑、心。与本课题组前期

研究^[17]的Cre注射剂相比,PELGE-Cre-NPs在大鼠各组织中的分布明显增加,代谢时间有所延长,初步达到了长循环的目的。

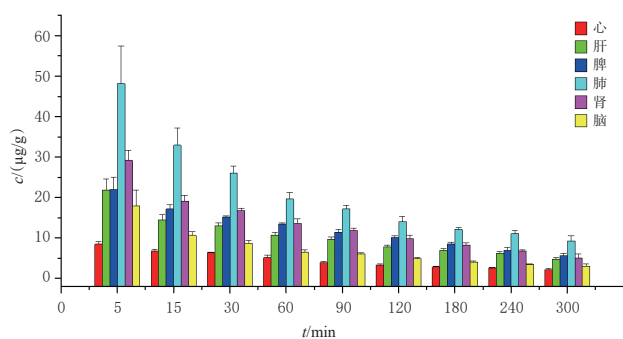


图3 尾静脉注射PELGE-Cre-NPs后不同时间点大鼠各组织样品中Cre含量的变化情况

2.5 PELGE-Cre-NPs在大鼠各组织样品中的药动学特征

使用DAS药动学软件对大鼠各组织样品中Cre的浓度数据进行非房室模型拟合,大鼠6个组织的平均药-时曲线见图4,主要药动学参数见表3。以药-时曲线下面积(AUC_{0-t})为Cre组织分布的评价指标^[18],结果显示,Cre在大鼠各组织样品中的分布由高到低依次为肺、肾、脾、肝、脑、心;以平均滞留时间(MRT_{0-t})为Cre滞留的评价指标,结果显示,Cre在大鼠各组织样品中滞留时间由长到短依次为脾、肝、心、肺、肾、脑;此外,Cre在心、肝、脾、肺、肾、脑组织中的末端消除半衰期($t_{1/2z}$)分别为4.83、5.93、3.75、4.99、3.89、3.95 h。

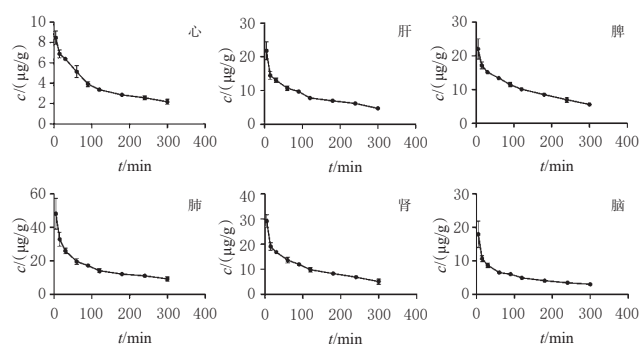


图4 尾静脉注射PELGE-Cre-NPs后大鼠各组织样品中Cre的平均药-时曲线($\bar{x} \pm s, n=6$)

表3 尾静脉注射PELGE-Cre-NPs后大鼠各组织样品中Cre的主要药动学参数(非房室模型, $\bar{x} \pm s, n=6$)

参数	心	肝	脾	肺	肾	脑
$\text{AUC}_{0-t}/(\text{mg}\cdot\text{h/L})$	18.86 ± 1.66	43.36 ± 4.99	51.36 ± 5.34	81.86 ± 12.34	53.31 ± 3.19	27.73 ± 4.76
$\text{AUMC}_{0-t}/(\text{mg}\cdot\text{h}^2/\text{L})$	36.53 ± 1.24	85.27 ± 3.06	101.84 ± 3.87	154.80 ± 6.55	100.04 ± 2.06	51.28 ± 3.23
$\text{MRT}_{0-t}/\text{h}$	1.94 ± 0.12	1.97 ± 1.02	1.98 ± 1.23	1.89 ± 0.21	1.88 ± 0.06	1.85 ± 0.19
$\text{VRT}_{0-t}/\text{h}^2$	2.18 ± 0.05	2.17 ± 0.07	2.10 ± 0.05	2.25 ± 0.07	2.10 ± 0.03	2.21 ± 0.09
$t_{1/2z}/\text{h}$	4.83 ± 1.98	5.93 ± 2.34	3.75 ± 1.87	4.99 ± 2.54	3.89 ± 1.05	3.95 ± 2.67
V_z/L	1.02 ± 0.23	0.47 ± 0.08	0.33 ± 0.07	0.24 ± 0.06	0.33 ± 0.04	0.64 ± 0.15
$\text{CL}_z/(\text{L/h})$	0.15 ± 0.06	0.06 ± 0.02	0.06 ± 0.02	0.03 ± 0.01	0.06 ± 0.01	0.11 ± 0.03
$c_{\text{max}}/(\mu\text{g/g})$	8.47 ± 2.43	21.81 ± 5.56	22.05 ± 6.75	48.16 ± 13.98	29.19 ± 5.64	17.94 ± 6.12

AUC_{0-t} : 药物与时间乘积对时间 t 的积分; VRT_{0-t} : 滞留时间的方差; V_z : 分布容积; CL_z : 清除率; c_{max} : 达峰浓度

3 讨论

组织分布实验结果显示,尾静脉注射 PELGE-Cre-NPs 后,Cre 在大鼠体内的各个组织中均有分布:给药后 5、15、30、60、90 min,Cre 在大鼠各组织中的含量由高到低依次为肺、肾、脾、肝、脑、心;给药后 120、180、240、300 min,Cre 在大鼠各组织中的含量由高到低则变为肺、脾、肾、肝、脑、心。此外,随着时间的推移,大鼠各组织样品中 Cre 的含量皆在下降,且不同组织间 Cre 含量的差异有缩小趋势。

组织药动力学研究结果显示,Cre 在肺组织中的 AUC_{0-7} 最大 $[(81.86 \pm 12.34) \text{ mg} \cdot \text{h/L}]$, $t_{1/2}$ 较长 $[(4.99 \pm 2.54) \text{ h}]$,提示 PELGE-Cre-NPs 在大鼠肺组织中的分布较多且消除较慢。Cre 在肝组织中的 AUC_{0-7} 居中 $[(43.36 \pm 4.99) \text{ mg} \cdot \text{h/L}]$, $t_{1/2}$ 最长 $[(5.93 \pm 2.34) \text{ h}]$, MRT_{0-7} 也较长 $[(1.97 \pm 0.12) \text{ h}]$,提示 PELGE-Cre-NPs 在大鼠肝组织中也有一定分布,且消除时间较长。Cre 在心组织中的 AUC_{0-7} 最小 $[(18.86 \pm 1.66) \text{ mg} \cdot \text{h/L}]$,但其 MRT_{0-7} $[(1.94 \pm 0.12) \text{ h}]$ 长于该药在肺组织中的 MRT_{0-7} $[(1.89 \pm 0.21) \text{ h}]$,提示 PELGE-Cre-NPs 虽在心组织中的分布较少,但滞留时间较长。Cre 在脑组织中亦有所分布,提示该药能透过血脑屏障,这可能与 Cre 为弱碱性的小极性化合物有关。

通过对比本课题组前期组织分布研究^[17]结果发现,与 Cre 注射剂相比,制成 PELGE-Cre-NPs 后,Cre 在心、肝、脾、肺、肾、脑组织中的平均含量(给药后 120 min)分别由 1.39、1.66、1.56、2.53、1.56、1.42 $\mu\text{g/g}$ 升至 3.37、7.82、10.11、14.11、9.82、4.93 $\mu\text{g/g}$,提示剂型的改变使 Cre 在大鼠各组织中的分布均有所增加,初步达到了长循环的目的。但由于 2 项实验的操作条件有所不同,故剂型的分布差异有待后续研究进一步验证。

综上所述,PELGE-Cre-NPs 在大鼠各组织中均有分布,以肺组织为主,心组织较少;该药在各组织中的消除有所不同,在心、肺、肝组织中的消除较慢。

参考文献

[1] 汪波. 云南地不容化学成分及阿朴菲型生物碱抗心律失常构效关系初步研究[D]. 昆明: 云南中医学院, 2013.

[2] 蔡俊飞, 范晓, 郝佳旭, 等. 克班宁透皮贴剂对佐剂性关节炎大鼠的抗炎作用[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(16): 1601-1605.

[3] 汪红梅, 马云淑, 黄秋艳, 等. 克班宁灌胃给药抗心律失常作用的研究[J]. 西北药学杂志, 2017, 32(1): 51-54.

[4] 陈玲玲, 马云淑, 晏菲, 等. 克班宁脂质体抗心律失常作用的研究[J]. 中国现代应用药学, 2016, 33(11): 1359-

1361.

[5] 李卫林, 淤泽溥, 林青, 等. 克班宁对大鼠心肌缺血及缺血再灌注所致心律失常的影响[J]. 中国药理学通报, 2005, 21(8): 1019-1020.

[6] 马云淑, 武鸿萍, 张壮丽. 克班宁急性毒性与抗心律失常活性的初步研究[J]. 中国现代应用药学, 2005, 22(5): 369-370.

[7] INTAYOUNG P, LIMTRAKUL P, YODKEEREE S. Anti-inflammatory activities of crebanine by inhibition of NF- κ B and AP-1 activation through suppressing MAPKs and Akt signaling in LPS-induced RAW_{264.7} macrophages[J]. Biol Pharm Bull, 2016, 39(1): 54-61.

[8] WONGSIRISIN P, YODKEEREE S, POMPIMON W, et al. Induction of G1 arrest and apoptosis in human cancer cells by crebanine, an alkaloid from *Stephania venosa*[J]. Chem Pharm Bull(Tokyo), 2012, 60(10): 1283-1289.

[9] MON M T, YODKEEREE S, PUNFA W, et al. Alkaloids from *Stephania venosa* as chemo-sensitizers in SKOV₃ ovarian cancer cells via Akt/NF- κ B signaling[J]. Chem Pharm Bull(Tokyo), 2018, 66(2): 162-169.

[10] CHANG C W, CHOI D, KIM W J, et al. Non-ionic amphiphilic biodegradable PEG-PLGA-PEG copolymer enhances gene delivery efficiency in rat skeletal muscle[J]. J Control Release, 2007, 118(2): 245-253.

[11] 付艳. 银杏内酯 PELGE 纳米粒的研究[D]. 成都: 四川大学, 2007.

[12] 孔淑君, 蔡俊飞, 孙杏倩, 等. PELGE-克班宁纳米粒在家兔体内的药动学研究[J]. 中国药房, 2020, 31(7): 778-781.

[13] 马铭研. 酮咯酸氨丁三醇在大鼠和家兔体内药动学研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2007.

[14] 程欣, 孔淑君, 王辉, 等. PLGA-克班宁纳米粒的制备、表征及体外释药规律分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(9): 9-14.

[15] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 四部[S]. 2020 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 466-472.

[16] 马云淑, 商庆节, 白一岑, 等. 克班宁在大鼠体内的药动学[J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(10): 819-821.

[17] 商庆节. 克班宁注射剂的非临床药物动力学研究[D]. 昆明: 云南中医学院, 2006.

[18] LIU X Y, LIU H, ZENG Z W, et al. Pharmacokinetics of ligustrazine ethosome patch in rats and anti-myocardial ischemia and anti-ischemic reperfusion injury effect[J]. Int J Nanomedicine, 2011, 6: 1391-1398.

(收稿日期: 2022-06-08 修回日期: 2022-11-03)

(编辑: 张元媛)