

- 34(5): 282-284.
- [2] BROCK D, ZEITLER J A, FUNKE A, et al. Evaluation of critical process parameters for inter-tablet coating uniformity of active-coated GITS using Terahertz Pulsed Imaging [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2014, 88(2): 434-442.
- [3] XING Z H, ZHANG R, YANG B, et al. Experimental study of laser drilling for the Osmotic Pump Control-Releasing tablets [J]. Appl Laser(应用激光), 2011, 31(2): 157-159.
- [4] LEVIN M. Pharmaceutical Process Scale-Up [M]. 5th Ed. New York: Marcel Dekker, 2001.
- [5] 郑俊民(译). 片剂包衣的工艺和原理[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2001.
- [6] 中国药典. 四部[S]. 2015: 124-125.
- [7] REGE B D, GAWEL J, KOU J H. Identification of critical process variables for coating actives onto tablets via statistically designed experiments [J]. Int J Pharm, 2002, 237(1/2): 87-94.

收稿日期: 2015-09-07

UPLC-MS/MS 测定大鼠血浆中 8-O-乙酰山柃苷甲酯浓度

邹慧龙^a, 王双虎^b, 周云芳^{b*} (丽水市人民医院, a.药学部; b.临床药理学实验室, 浙江 丽水 323000)

摘要: 目的 建立超高效液相串联质谱法快速测定大鼠体内 8-O-乙酰山柃苷甲酯的浓度。方法 用乙腈沉淀蛋白方法处理血浆, 色谱柱为 ACQUITY UPLC BEH C₁₈ 柱(50 mm×2.1 mm, 1.7 μm); 流动相为乙腈-0.1%甲酸水, 梯度洗脱, 流速为 0.4 mL·min⁻¹; 用正离子多离子反应监测(MRM)扫描, 内标为槲皮素。结果 血浆中 8-O-乙酰山柃苷甲酯的线性范围为 2.5~500 ng·mL⁻¹($r=0.9979$), 最低定量限为 0.5 ng·mL⁻¹。低、中、高 3 个浓度(3, 45 和 450 ng·mL⁻¹)的质控样品的日内、日间精密度 RSD 均<10%, 3 个浓度的相对回收率分别为(103.59±4.75)%, (98.68±4.62)%和(97.06±5.64)%。结论 该方法操作简便、快捷, 灵敏度高, 适于大鼠血浆中 8-O-乙酰山柃苷甲酯浓度的测定及其药代动力学研究。

关键词: 8-O-乙酰山柃苷甲酯; 血药浓度; 药理学; 超高效液相串联质谱法

中图分类号: R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2016)04-0440-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.04.014

Determination the Concentration of Barlerin in Rat Plasma by UPLC-MS/MS

ZOU Huilong^a, WANG Shuanghu^b, ZHOU Yunfang^{b*} (People's Hospital of Lishui City, a.Department of Pharmacy; b.The Laboratory of Clinical Pharmacy, Lishui 323000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To develop an ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the determination of barlerin in rat plasma. **METHODS** Plasmas were precipitated with 200 μL acetonitrile. An ACQUITY UPLC BEH C₁₈(50 mm×2.1 mm, 1.7 μm) column was used as the stationary phase. The mobile phase was consisted of acetonitrile and 0.1% formic acid water with gradient elution pumped at a flow rate of 0.4 mL·min⁻¹. The analytes were detected with positive electrospray ionization in multiple reaction monitoring(MRM) mode and quercetin was used as internal standard. **RESULTS** Excellent linear calibration curve of barlerin was obtained in the concentration range of 2.5–500 ng·mL⁻¹ ($r=0.9979$). The lower limit of quantification were 0.5 ng·mL⁻¹. The intra and inter day relative standard deviations of low, medium and high quality control samples (3, 45 and 450 ng·mL⁻¹) were all <10%. The average recovery were (103.59±4.75)%, (98.68±4.62)% and (97.06±5.64)%. **CONCLUSION** The method is simple, rapid and sensitive, which is suitable for pharmacokinetics study of barlerin in rats.

KEY WORDS: barlerin; plasma concentration; pharmacokinetics; ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry(UPLC-MS/MS)

独一味 *Lamioophlomis rotata*(Benth.) Kudo 为唇形科独一味属植物, 其根及全草入药, 是我国藏、蒙、纳西等民族民间常用药之一, 具有消炎止痛、

活血化淤之功效, 可用于治疗多种外科手术后的刀口疼痛、出血和外伤骨折等^[1]。黄酮、苯乙醇苷和 8-乙酰氧基山柃子苷甲酯为代表的环烯醚萜苷

基金项目: 2015 年浙江省医药卫生一般研究计划(2015KYB457)

作者简介: 邹慧龙, 男, 副主任药师 Tel: (0578)2780158
任药师 Tel: (0578)2780158 E-mail: zyf2808@126.com

E-mail: zouhuilong1976@163.com

*通信作者: 周云芳, 男, 硕士, 主

是独一味中的主要化学成分^[2-3]。有报道称苯乙醇苷类化合物具有抗炎、抑菌、抗病毒等活性以及抑制血小板凝集等作用,为独一味中有效成分,且在独一味药材中的量较多^[4]。环烯醚萜苷具有明显的止血镇痛作用,可能是其有效成分^[5]。文献报道关于 8-*O*-乙酰氧基山梔子苷甲酯血药浓度的检测方法有很多,主要有高效液相色谱法^[6-9]。本实验旨在建立快速、稳定的大鼠体内 8-*O*-乙酰山梔子苷甲酯浓度测定方法及其药动学研究方法,为独一味胶囊体内作用规律和临床药动学研究提供实验数据。

1 仪器与试剂

1.1 试剂

8-*O*-乙酰山梔子苷甲酯和槲皮素均购自成都曼斯特公司,纯度均为 99%,批号分别为 MUST-14080401 和 MUST-15042714; HPLC 色谱级甲醇、乙腈(美国 Merck Chemicals 公司);其余常规化学试剂均为分析纯或优级纯(北京化学试剂公司)。

1.2 仪器

ACQUITY I-Class 超高效液相色谱仪、Masslynx 4.1 色谱工作站和 XEVO TQD 三重四级杆质谱仪(美国 Waters 公司); Milli-Q 纯水机(美国 Millipore 公司); 5804R 低温高速离心机(德国 Eppendorf 公司); XS105DU 电子天平(瑞士梅特勒托利多公司); TE4101-L 电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司); HH-S2 水浴锅(北京诺基公司)。

1.3 动物

清洁级 SD 大鼠,体质量为(300±20)g,由温州医科大学实验动物中心提供,动物合格证号: SCXK(沪)2012-0002,实验动物使用许可证号: SYXK(浙)2010-0150。标准喂养:每日早晚各喂一次大鼠饲料,水随意饮用,1 周后进行给药实验。实验前未使用过其他药物,禁食 12 h。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱为 ACQUITY UPLC BEH C₁₈ 柱(50 mm×2.1 mm, 1.7 μm);流动相为乙腈-0.1%甲酸水,流速为 0.4 mL·min⁻¹,柱温 40 °C,进样量 2 μL,内标为槲皮素。梯度洗脱:0~1.5 min, 20%→60%乙腈;1.5~2 min, 60%→95%乙腈;2~2.5 min, 95%乙腈;2.5~2.6 min, 95%→20%乙腈;2.6~3 min, 20%乙腈。

2.2 质谱条件

离子源为电喷雾 ESI 源和正离子检测模式扫描,扫描范围 m/z 100~1 500。毛细管电压 1.0 kV, 8-*O*-乙酰山梔子苷甲酯和内标槲皮素的锥孔电压分别为 46 和 35 V,源温度 150 °C,脱溶剂气温度 500 °C,锥孔气流量 50 L·h⁻¹,脱溶剂气流量 1 000 L·h⁻¹,氩气流量 0.15 mL·min⁻¹。用于定量分析的离子反应为 m/z 471.07→411.08(8-*O*-乙酰山梔子苷甲酯)和 m/z 303.04→153.05(槲皮素,内标)。

2.3 对照品溶液的配制

分别精密称取 8-*O*-乙酰山梔子苷甲酯对照品 10.02 mg,置于 10 mL 量瓶中,加 0.5 mL 甲醇溶解,并以 milli-Q 水稀释至刻度,即得浓度 1 mg·mL⁻¹的对照品储备溶液。精密称取槲皮素对照品 10.01 mg 置于 100 mL 量瓶中,用甲醇溶解并稀释至浓度为 100 μg·mL⁻¹的内标贮存溶液。取 1 mL 内标贮存溶液置于 100 mL 量瓶中,加入甲醇稀释至刻度,摇匀即得 1 μg·mL⁻¹内标对照溶液。

2.4 血浆样本的处理

取血浆样品 100 μL,加入 20 μL 槲皮素(50 ng·μL⁻¹)再加入 200 μL 冰乙腈沉淀并涡旋 2 min,将样品在 4 °C 下 13 000 r·min⁻¹离心 10 min,转移上清至新的 1.5 mL EP 管中并取 2 μL 上样检测。

2.5 方法学验证

2.5.1 专属性试验 按“2.1”和“2.2”项下,分别取大鼠空白血浆,空白血浆加 8-*O*-乙酰山梔子苷甲酯和内标的对照品溶液,以及大鼠给药 1 h 后的血浆样品按照“2.4”项下方法操作上样分析。8-*O*-乙酰山梔子苷甲酯的保留时间为 0.86 min,内标槲皮素的保留时间为 1.39 min,组分之间分离良好并在相应的离子通道中,不受血浆中内源性物质干扰,见图 1。

2.5.2 标准曲线的绘制 分别精密吸取上述对照品储备液于 8 个 100 mL 量瓶中,用甲醇定容,配成浓度为 25, 50, 100, 250, 500, 1 000, 2 500 和 5 000 ng·mL⁻¹的系列 8-*O*-乙酰山梔子苷甲酯对照品溶液。取空白血浆 100 μL,加入 10 μL 上述对照溶液涡旋混匀,配成浓度为 2.5, 5, 10, 25, 50, 100, 250 和 500 ng·mL⁻¹的系列 8-*O*-乙酰山梔子苷甲酯血浆样品溶液,按“2.4”项下方法处理后进样,记录峰面积。以 8-*O*-乙酰山梔子苷甲酯的峰面积与内标峰面积的比值为纵坐标(Y),血药浓度为横坐标(X),用最小二乘法进行线性回归。通

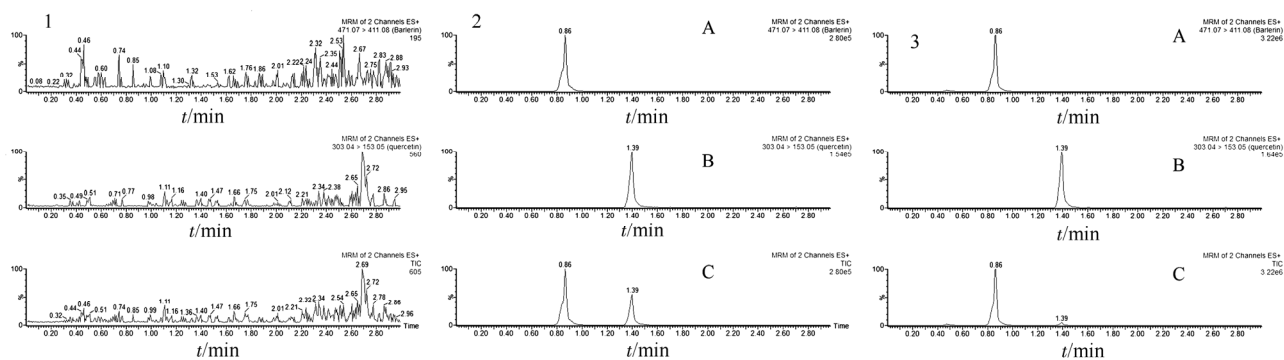


图1 血浆中8-O-乙酰山柃苷甲酯的代表性色谱图

1-空白血浆; 2-空白血浆+内标; 3-血浆样品(灌胃给药后1 h); A-8-O-乙酰山柃苷甲酯; B-槲皮素; C-总离子流图。

Fig. 1 Typical chromatograms of barlerin in rat plasma

1-blank plasma; 2-blank plasma spiked with barlerin and IS; 3-a plasma sample collected at 1 h after a single dose of 4.6 mg·kg⁻¹ barlerin via intragastric administration; A-barlerin; B-IS; C-total ion chromatograms.

过信噪比(S/N)>10作为考察标准得出8-O-乙酰山柃苷甲酯的定量下限(LLOQ),并经过血浆样本处理后进样测定。8-O-乙酰山柃苷甲酯浓度在2.5~500 ng·mL⁻¹内线性关系良好,回归方程为 $Y=0.0011\ 099\ 6X-0.000\ 760\ 869$, $r=0.997\ 9$,最低定量限为0.5 ng·mL⁻¹。平行6个分别含0.5 ng·mL⁻¹8-O-乙酰山柃苷甲酯的血浆样品处理后进行色谱分析,得8-O-乙酰山柃苷甲酯方法回收率平均为105.16%,RSD为6.63%,药物最低定量下限回收率RSD均<15%。

2.5.3 精密度、准确度和提取回收率 取浓度为3, 45和450 ng·mL⁻¹的8-O-乙酰山柃苷甲酯血浆样品溶液,按“2.4”项下方法处理,进样测定,并分别在1 d内和连续3 d内进样,依法测定($n=6$)。计算相对回收率、日内精密度和日间精密度。同上取浓度为3, 45和450 ng·mL⁻¹的8-O-乙酰山柃苷甲酯血浆样品溶液,经过血浆样本处理后进样测定,进样分析得峰面积 A_1 ;另取空白血浆经血浆样本处理,并在洗脱液中加入用流动相配置相同浓度样品溶液和内标溶液,进样分析得峰面积 A_2 ,计算提取回收率。8-O-乙酰山柃苷甲酯的日内和日间精密度RSD均<10%,结果见

表1。

2.5.4 基质效应 用处理后的空白基质和甲醇分别配制浓度为3, 45和450 ng·mL⁻¹的8-O-乙酰山柃苷甲酯溶液和对照品溶液,按“2.4”项下方法处理,进样测定,其中空白基质中待测物的峰面积 A_2 和相应对照品的峰面积 A_3 比较求算8-O-乙酰山柃苷甲酯的基质效应,即基质效应 $=A_2/A_3 \times 100\%$ 。结果表明,低中高浓度的8-O-乙酰山柃苷甲酯的基质效应为 $(102.6 \pm 6.31)\%$, $(95.45 \pm 5.41)\%$ 和 $(94.51 \pm 8.55)\%$,内标槲皮素的基质效应为 $(94.62 \pm 7.38)\%$,均符合生物样品测定要求,表明基质基本不干扰检测。

2.5.5 稳定性考察 考察低、中、高浓度(3, 45和450 ng·mL⁻¹)的8-O-乙酰山柃苷甲酯血浆样品,按“2.4”项下方法处理,并分别于0, 2, 4, 8, 12和24 h取样,依法测定。同法将3种浓度的血浆样品置于-80℃冰箱中保存,分别于第1, 5, 15和30天解冻,依法测定,并测定经历1, 3次反复冻融后的稳定性。上述条件下,高、中、低浓度的RSD均<5.0%,表明样品中8-O-乙酰山柃苷甲酯在24 h内稳定和-80℃条件下稳定至少1个月。

表1 血浆中8-O-乙酰山柃苷甲酯的精密度和提取回收率($n=6$)

Tab. 1 Precision and recovery of barlerin in rat plasma($n=6$)

检测物	加入浓度/ ng·mL ⁻¹	日内		日间		相对回收率/%	绝对回收率/%
		测得量/ng·mL ⁻¹	精密度/%	测得量/ng·mL ⁻¹	精密度/%		
8-O-乙酰山柃苷甲酯	3	3.11±0.14	4.58	3.19±0.22	6.99	103.59±4.75	85.20±5.95
	45	44.41±2.05	4.62	44.29±1.94	4.39	98.68±4.62	83.65±3.67
	450	436.77±25.36	5.80	432.33±17.6	4.07	97.06±5.64	81.66±3.32

2.6 方法学应用

准备 SD 大鼠 6 只, 体质量(300 ± 20)g, 实验采用单次灌胃和舌下静脉给药方式, 灌胃组和舌下静脉组给药剂量分别为 $4.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和 $0.46 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。给药前(空白)和给药后 0, 0.033, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8 和 12 h, 由大鼠尾静脉取血 $300 \mu\text{L}$, 置于肝素化的 EP 管中, $3\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min, 取血浆于 -20°C 冷冻保存。为了保证大鼠的血容量, 在给药后 2 h 进行自由饮水。灌胃和舌下静脉给药后, 8-*O*-乙酰山梔苷甲酯在大鼠体内的平均药时曲线见图 2, 药动力学参数见表 2。

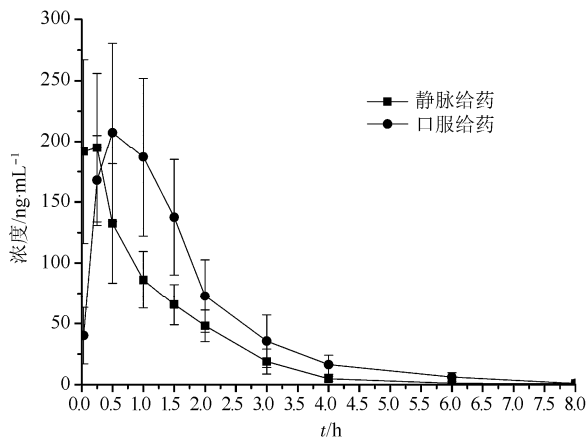


图2 大鼠单次灌胃 $4.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和舌下静脉给药 $0.46 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ($n=6$)后 8-*O*-乙酰山梔苷甲酯的平均血药浓度-时间曲线 ($n=6$, $\bar{x} \pm s$)

Fig. 2 Mean plasma concentration-time profiles of barlerin in rats following intragastric administration of $4.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ and sublingual intravenous administration of $0.46 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ($n=6$, $\bar{x} \pm s$)

表 2 8-*O*-乙酰山梔苷甲酯在大鼠体内的主要药动力学参数 ($n=6$, $\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Pharmacokinetics parameters of barlerin in rat plasma ($n=6$, $\bar{x} \pm s$)

药动力学参数	8- <i>O</i> -乙酰山梔苷甲酯(口服给药)	8- <i>O</i> -乙酰山梔苷甲酯(静脉给药)
$t_{1/2}/\text{h}$	0.9 ± 0.24	0.9 ± 0.27
$\text{CL}/\text{L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$	11.12 ± 1.91	1.77 ± 37.32
$C_{\text{max}}/\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	228.15 ± 60.19	206.24 ± 63.21
$\text{AUC}_{(0-t)}/\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$	412.08 ± 83.22	263.21 ± 59.88
$\text{AUC}_{(0-\infty)}/\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$	423.29 ± 70.62	269.67 ± 54.74
$R_{\text{AUC}}(\text{t}/\infty)/\%$	96.95 ± 6.55	97.38 ± 6.02
$\text{MRT}_{(0-t)}/\text{h}$	1.55 ± 0.22	1.17 ± 0.19
$\text{MRT}_{(0-\infty)}/\text{h}$	1.59 ± 0.18	1.23 ± 0.17
$\text{Vz}/\text{L} \cdot \text{kg}^{-1}$	13.67 ± 1.91	2.29 ± 0.86

3 讨论

独一味为我国藏族、蒙古族和纳西族等民间常用草药, 具有抗炎、抑菌、抗病毒等活性以及

抑制血小板凝集等作用^[8]。目前关于独一味胶囊中 8-*O*-乙酰山梔苷甲酯含量的测定文献较多, 但是无 8-*O*-乙酰山梔苷甲酯的药动力学文献, 本实验从大鼠血浆中 8-*O*-乙酰山梔苷甲酯浓度检测出发研究 8-*O*-乙酰山梔苷甲酯在大鼠体内的药动力学特征。本实验中采用的 UPLC-MS/MS, 样本检测用时较少并具有较高的灵敏度。本实验采用了沉淀蛋白的方法, 先后比较了高氯酸、甲醇和乙腈沉淀蛋白, 由于高氯酸酸性较强, 对质谱影响较大, 甲醇沉淀在质谱中容易出现溶剂峰影响出峰时间, 而乙腈沉淀就不会出现上述问题^[10-14]。样本处理仅需要 $50 \mu\text{L}$ 血浆大大减少大鼠采血的压力, 保证每个采血时间点的准确性。从 8-*O*-乙酰山梔苷甲酯响应值比较得出 0.1% 甲酸水溶液作为水相具有较高的响应值和峰型, 8-*O*-乙酰山梔苷甲酯的最低定量限分别为 $0.5 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 比文献报道更低, 并具有良好的分离度^[9,15]。8-*O*-乙酰山梔苷甲酯的离子扫描模式为正离子模式, 需要得到一个 H^+ 才可以得到母离子。选择槲皮素作为内标是因为槲皮素的结构与 8-*O*-乙酰山梔苷甲酯相似, 都具有多个羟基, 并且在样品处理过程中具有良好的回收率, 检测方面槲皮素和 8-*O*-乙酰山梔苷甲酯两者之间具有良好的分离度。

本实验最大的优点是采用超高效液相串联三重四级杆质谱法检测大鼠血浆中 8-*O*-乙酰山梔苷甲酯浓度, 采用 ACQUITY UPLC BEH C_{18} 柱 ($50 \text{ mm} \times 2.1 \text{ mm}$, $1.7 \mu\text{m}$) 检测一个样本仅需要 3 min, 适合于高通量的药动力学实验。该方法操作简便、快捷, 灵敏度高, 非常适于大鼠体内 8-*O*-乙酰山梔苷甲酯的药代动力学研究, 为研究独一味胶囊体内作用规律和临床药动力学研究提供实验数据。

REFERENCES

- [1] 袁涛, 王森, 顿珠, 等. 藏药独一味的研究进展[J]. 中成药, 2014; 36(9): 1958-1961.
- [2] GAO L Y, PAN Z, ZHANG T, et al. Determination of four iridoid glycosides in different Duiyiwei preparations by HPLC [J]. Chin Tradit Pat Med(中成药), 2010, 32(1): 71-74.
- [3] 李茂星, 张超, 乌兰, 等. 独一味、螃蟹甲、糙苏和萝卜素 5 个环烯醚萜苷的含量测定[J]. 中药材, 2011, 34(5): 727-729.
- [4] JIA X, LI M X, TAO R, et al. Analgesic and anti-inflammatory activities of iridoid glycosides from Tibetan medicine *Lamiophlomis rotata* in Balb/C mice [J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志), 2015, 31(8): 635-639.

- [5] 樊鹏程, 李茂星, 贾正平, 等. RP-HPLC 同时测定不同产地独一味药材中 4 种环烯醚萜苷[J]. 中草药, 2010, 41(3): 483-485.
- [6] PAN Z, GAO Y L, ZHANG T, et al. HPLC determination of iridoid glycosides and phenylethanoid glycosides in roots of *Lamiophlomis rotata* [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2011, 42(2): 279-281.
- [7] FAN P C, MA H P, JING L L, et al. Simultaneous isolation and preparation of four iridoid glycosides from *Lamiophlomis rotata* by preparative RP-HPLC [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2012, 43(4): 699-701.
- [8] WEI L L, QIU J G, LI M X, et al. Quality standard of Iridoid Glycosides capsule of *Lamiophlomis rotata* [J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2013, 19(22): 137-140.
- [9] ZHONG S H, GU R, WANG L X, et al. Simultaneous determination of seven constituents in *Lamiophlomis rotata* by HPLC [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2014, 39(22): 4373-4378.
- [10] WU C M, WANG S H, HU G X, et al. Determination the concentration of citalopram and its metabolites in rat plasma by ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志), 2014, 30(12): 64-67.
- [11] LEI X W, WANG S H, HU G X, et al. Rapid determination of CYP2C9 activity by UPLC-MS/MS [J]. China Pharm(中国药师), 2014, 17(11): 1804-1808.
- [12] CHEN J M, WANG S H, ZHOU Y F, et al. Determination of moxifloxacin in human plasma using ultra performance liquid chromatography tandem quadrupole mass spectrometry[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2014, 31(12): 1503-1507.
- [13] ZOU X H, WANG S H, HU G X, et al. Rapid determination of losartan and its metabolite UPLC-MS/MS[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2014, 31(6): 727-731.
- [14] ZOU X H, WANG S H, ZHOU Y. Determination of warfarin and its metabolite in human plasma using ultra performance liquid chromatography tandem quadrupole mass spectrometry (UPLC-MS/MS) [J]. China Pharm(中国药师), 2015, 18(3): 11-14.
- [15] GUO M, WANG F T, WANG X L, et al. Content research of shanzhiside methylester and 8-O-acetylshanzhiside methylester in *Lamiophlomis rotata* (Benth.) Kudo with different growing periods [J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2011, 31(1): 124-126.

收稿日期: 2015-08-17

积雪草酸脂质纳米粒的大鼠口服吸收研究

黄夏樱, 张雅雯, 尹丽娜, 王胜浩* (浙江省医学科学院, 杭州 310013)

摘要: 目的 考察大鼠口服积雪草酸纳米结构脂质载体(asiatic acid loaded nanostructured lipid carriers, AA-NLC)的口服吸收情况。方法 建立清醒大鼠胆汁引流模型, 按 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的剂量灌胃给予 AA-NLC 和积雪草酸(asiatic acid, AA)原料(对照组), 采用柱前衍生化 HPLC 检测胆汁药物浓度, 考察 AA 纳米粒的吸收状况。结果 大鼠口服 AA-NLC 后, 药物排泄峰值 $C_{\max}$ 是对照组的 1.7 倍, 达峰时间 $T_{\max}$ 显著慢于对照组 ($P < 0.05$), AA-NLC 的消除慢于对照, 其消除半衰期 $T_{1/2}$ 是对照组的 2.7 倍, 与纳米粒吸收有关的药时曲线下面积 $\text{AUC}_{0-24 \text{ h}}$ 与对照组相比提高了 150%。结论 新建立的口服吸收评价方法, 初步评价 AA-NLC 大鼠灌胃后的吸收特性, AA 制备成纳米结构脂质载体后可增加口服生物利用度。

关键词: 积雪草酸; 纳米结构脂质载体; 胆汁引流模型; 口服吸收

中图分类号: R969.1

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2016)04-0444-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.04.015

Oral Absorption of Asiatic Acid Lipid Nanoparticles in Rats

HUANG Xiaying, ZHANG Yawen, YIN Lina, WANG Shenghao* (Zhejiang Academy of Medical Sciences, Hangzhou 310013, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate oral absorption of asiatic acid loaded nanostructured lipid carriers (AA-NLC) in rats. **METHODS** Biliary drainage model was established in conscious rats and pre-column derivatization HPLC was used to determine the concentration of AA in bile after oral administration of AA-NLC and AA (the control group) to rats respectively at

基金项目: 浙江省新世纪 151 人才工程(第二层次); 浙江省医学重点学科群(XKQ-010-001)

作者简介: 黄夏樱, 女, 硕士生 Tel: (0571)88215622 E-mail: cheery11224598@163.com *通信作者: 王胜浩, 男, 博士, 研究员 Tel: (0571)88215622 E-mail: wshenghao@126.com