

黄芩苷前体脂质体的制备及其在大鼠体内的药动学研究

金亚香^{1*}, 沈玉杰¹, 赵毅², 房学东^{1#} (1. 吉林大学中日联谊医院, 长春 130033; 2. 长春职业技术学院, 长春 130033)

中图分类号 R943;R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)16-2213-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.16.16

摘要 目的:优化处方及制备含脱氧胆酸钠的黄芩苷前体脂质体,并进行其在大鼠体内的药动学研究。方法:采用喷雾干燥法制备黄芩苷前体脂质体。基于Box-behnken设计的响应面法,以氧化大豆卵磷脂(HSPC)、胆固醇和脱氧胆酸钠的处方量为考察因素,以黄芩苷的包封率为考察指标,对黄芩苷前体脂质体的处方进行优化。对最优处方所制黄芩苷前体脂质体的粒径、形态学、渗漏率、稳定性及其ig 15 mg/kg后在大鼠体内的药动学(与原料药比较)进行评价。结果:最优处方中黄芩苷、HSPC、胆固醇和脱氧胆酸钠的处方量分别为100、214、68、53 mg;所制脂质体包封率的预测值和实测值分别为86.42%和84.32%,平均粒径为358.4 nm;复溶后的脂质体渗漏率低,制剂稳定性良好;与黄芩苷原料药比较,其前体脂质体的 $t_{1/2}$ 、 t_{max} 、MRT、 C_{max} 和 AUC_{0-t} 均显著增加($P<0.05$ 或 $P<0.01$ 或 $P<0.001$)。结论:采用喷雾干燥法成功制备黄芩苷前体脂质体,且该制备工艺简单、优化处方可行,并可提高黄芩苷在大鼠体内的口服生物利用度。

关键词 黄芩苷;前体脂质体;处方优化;Box-behnken设计;响应面法;大鼠;药动学

Study on the Preparation and Pharmacokinetics of Baicalin Proliposomes in Rats *in vivo*

JIN Yaxiang¹, SHEN Yujie¹, ZHAO Yi², FANG Xuedong¹ (1.China-Japan Union Hospital of Jilin University, Changchun 130033, China; 2.Changchun Vocational Institute of Technology, Changchun 130033, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prepare Baicalin proliposomes (PBA) containing sodium deoxycholate (SD) with optimized formulation, and to study pharmacokinetics of it in rats *in vivo*. METHODS: PBA were prepared by spray drying method. Response surface method based on Box-behnken design was adopted to optimize the formulation of PBA with the amount of HSPC, cholesterol and SD as factors using entrapment efficiency of PBA as index. The particle size, morphology, leakage rate and stability of the optimal PBA were evaluated along with the pharmacokinetics of it (compared to raw materials) in rats after ig administration of 15 mg/kg. RESULTS: The optimal formulation of PBA was that the amounts of baicalin, HSPC, cholesterol and SD were 100, 214, 68 and 53 mg, respectively; the predicted and practical values of entrapment efficiency were 86.42% and 84.32%, respectively, and particle size of the optimal PBA was 358.4 nm. The leakage rate of reconstituted liposomes was low and the stability of PBA was good. Compared with baicalin raw material, $t_{1/2}$, t_{max} , MRT, C_{max} and AUC_{0-t} of PBA were all increased significantly ($P<0.05$ or $P<0.01$ or $P<0.001$). CONCLUSIONS: PBA were prepared successfully using the spray drying method. This method is simple and easy, and the optimized formulation is feasible and can improve the oral bioavailability of baicalin.

KEYWORDS Baicalin; Proliposomes; Formulation optimization; Box-behnken design; Response surface; Rats; Pharmacokinetics

- [10] Zhang L, Zhang L, Zhou K, *et al.* Simultaneous determination of global DNA methylation and hydroxymethylation levels by hydrophilic interaction liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *J Biomol Screen*, 2012, 17(7):877.
- [11] Herman JG, Graff JR, Myöhänen S, *et al.* Methylation-specific PCR: a novel PCR assay for methylation status of CpG islands[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93(18):9 821.
- [12] Xiong Z, Laird PW. COBRA: a sensitive and quantitative DNA methylation assay[J]. *Nucleic Acids Res*, 1997, 25(12):2 532.
- [13] Frommer M, McDonald LE, Millar DS, *et al.* A genomic sequencing protocol that yields a positive display of 5-methylcytosine residues in individual DNA strands[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89(5):1 827.
- [14] Yan PS, Chen CM, Shi H, *et al.* Dissecting complex epigenetic alterations in breast cancer using CpG island microarrays[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(23):8 375.
- [15] Sievers S, Alemazkour K, Zahn S, *et al.* IGF2/H19 imprinting analysis of human germ cell tumors (GCTs) using the methylation-sensitive single-nucleotide primer extension method reflects the origin of GCTs in different stages of primordial germ cell development[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2005, 44(3):256.
- [16] Yegnasubramanian S, Lin X, Haffner MC, *et al.* Combination of methylated-DNA precipitation and methylation-sensitive restriction enzymes (COMPARE-MS) for the rapid, sensitive and quantitative detection of DNA methylation[J]. *Nucleic Acids Res*, 2006, 34(3):19.

* 主管护师。研究方向:康复保健与活性物质研究。E-mail:yaxiangjin88@sina.com

通信作者:主任医师。研究方向:普通外科肿瘤的基础和临床研究及个体化综合治疗。E-mail:fangxd000@sina.com

(收稿日期:2015-09-23 修回日期:2015-12-15)

(编辑:余庆华)

黄芩苷(Baicalin)是从传统中药黄芩中提取分离而得到的一种黄酮类化合物。现代研究发现,黄芩苷具有广泛的抗氧化、抗炎、抗菌和抗癌等功效^[1-3]。因此,黄芩苷临床上被广泛用于治疗病毒性肝炎、感染、癌症和心脑血管等疾病。然而,黄芩苷水溶性和脂溶性均较差,口服生物利用度低,严重限制了其在临床上的应用^[4]。许多新型制剂技术被用于改善黄芩苷的生物利用度,例如脂质体、磷脂复合物、纳米乳、固体脂质纳米粒和纳米晶体微丸等^[5-9]。其中,脂质体剂型既可以包裹脂溶性和水溶性成分,又具有生物相容性、生物可降解和无毒的优点,具有最广阔的开发前景。虽然国内黄芩苷脂质体相关的研究文献较多^[10-11],但对黄芩苷脂质体的大鼠药动学研究尚未见文献报道;且所研究的脂质体剂型均为液体制剂,不仅在贮存过程中存在聚集、沉降、氧化、水解和药物泄露等稳定性问题,进入胃肠道后也易被肠道中的胆汁盐所破坏^[12]。前体脂质体是一种固态制剂,遇水可以重建为脂质体,克服了液态脂质体稳定性差的问题。脱氧胆酸钠作为一种常见的胆汁盐,可以嵌入到脂质体磷脂双分子层中,有助于克服胃肠道环境对脂质体的破坏^[13]。本研究研制了一种含有脱氧胆酸钠的前体脂质体剂型用于口服递送黄芩苷,同时进行了其处方优化和大鼠体内药动学评价。

1 材料

1.1 仪器

SP-1500 实验型喷雾干燥仪(上海顺仪实验设备有限公司);BT300-1J 蠕动泵(美国 New Brunswick Scientific 公司);MiniSpin 高速离心机(德国 Eppendorf 公司);MD-200-2 氮气吹干仪(杭州奥盛仪器有限公司);UFLC 超快速液相色谱仪(日本岛津公司);Acquity UPLC 超高效液相色谱仪、TQ-S 三重四级杆质谱仪(美国 Waters 公司);BS 224S 电子分析天平(德国赛多利斯公司);Nicomp 380DLS 激光粒度分析仪(美国 PSS 公司);JSM-6700F 扫描电子显微镜(日本 Jeol 公司)。

1.2 药品与试剂

黄芩苷对照品(批号:110715-201318,纯度:>93.3%)、槲皮素对照品(批号:100081-201408,纯度:>96.5%)均来源于中国食品药品检定研究院;黄芩苷原料药(诸城市浩天药业有限公司,批号:140325,纯度:>95%);氯化大豆卵磷脂(HSPC,德国 Lipoid 公司);胆固醇(纯度:>98%)、脱氧胆酸钠(纯度:>98%)均来源于北京鼎国昌盛生物技术有限公司;抗坏血酸(国药集团化学试剂有限公司,批号:20140608,纯度:≥99.7%);乙腈、甲酸均为色谱级,其余试剂均为分析纯。

1.3 动物

SD 大鼠,♂,体质量(220±10)g,由吉林大学白求恩医学部提供,动物合格证编号为 SCXK(吉)-2011-0003。

2 方法与结果

2.1 前体脂质体的制备

称取处方量的 HSPC、胆固醇等成膜材料,加入 100 mg 黄芩苷超声溶解于 5 ml 乙醇中,60℃保温,作为有机相。称取处方量的脱氧胆酸钠溶解于 50 ml 磷酸盐缓冲液(PBS,pH 7.4)中,作为水相。将有机相快速注入(60±2)℃、不断搅拌的水相中,维持 5 min 后加入 1 g 甘露醇作为载体,喷雾干燥即得黄芩苷前体脂质体粉末,收集并保存于室温下干燥器中。

2.2 脂质体包封率的测定

采用超滤离心法测定脂质体中黄芩苷的包封率^[14]。精密

称取 100 mg 前体脂质体粉末,加入 4 ml 去离子水,超声分散 1 min,得脂质体混悬液。精密量取 0.5 ml 脂质体混悬液于 15 ml 超滤离心管(10 kDa)中,离心(3 860×g)30 min,取膜下液体置于 5 ml 量瓶中,甲醇定容至刻度,摇匀,作为游离药物溶液。另精密量取相同体积的脂质体混悬液置于 5 ml 量瓶中,甲醇定容至刻度,摇匀并破乳,作为总药物溶液。采用高效液相色谱(HPLC)法测定游离药物溶液和总药物溶液中黄芩苷的含量。色谱条件^[15-16]:色谱柱为 Agilent SB-C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm);检测波长为 280 nm;柱温为 35℃;流动相为乙腈-0.4% 磷酸溶液(40:60),流速为 1.0 ml/min;进样量为 20 μl。以黄芩苷峰面积(y)为纵坐标、黄芩苷质量浓度(x)为横坐标绘制标准曲线,得回归方程 $y=46\ 301x-8\ 431.7$ ($R^2=0.999\ 2$),黄芩苷检测质量浓度线性范围为 1~100 μg/ml。精密度和重复性试验中峰面积的 RSD 分别为 0.93% 和 1.24% ($n=6$);稳定性试验中供试品溶液放置 12 h 的峰面积的 RSD 为 1.16%;加样回收率为 100.2% (RSD=2.01%, $n=6$)。按公式 $[(A-B)/A \times 100\%]$ 计算包封率,A 代表总的黄芩苷含量,B 代表游离黄芩苷的含量。

2.3 处方的优化

在前期试验的基础上,以黄芩苷(100 mg)为常量,以 HSPC 的质量(X_1)、胆固醇的质量(X_2)和脱氧胆酸钠的质量(X_3)为变量,进行 3 因素 3 水平的 Box-behnken 设计试验,因素与水平见表 1;以包封率为指标,设计方案及试验结果见表 2;回归分析结果见表 3。

表 1 因素与水平

Tab 1 Factors and levels

因素	水平		
	-1.0	0	1.0
HSPC 质量(X_1),mg	100	200	300
胆固醇质量(X_2),mg	50	75	100
脱氧胆酸钠质量(X_3),mg	40	60	80

表 2 Box-behnken 设计方案及试验结果

Tab 2 Box-behnken design and results

试验号	X_1	X_2	X_3	包封率,%
1	-1	-1	0	59.84
2	-1	1	0	45.29
3	1	-1	0	69.32
4	1	1	0	50.06
5	0	-1	-1	74.73
6	0	-1	1	68.11
7	0	1	-1	58.88
8	0	1	1	53.92
9	-1	0	-1	68.03
10	1	0	-1	72.86
11	-1	0	1	53.46
12	1	0	1	68.61
13	0	0	0	84.31
14	0	0	0	83.75
15	0	0	0	85.14

由表 2、表 3 可见,模型的 P 值小于 0.000 1, R^2 值为 99.40%,表明模型具有一定的准确性和可行性。得到多元二次回归方程为: $Y=84.4+4.278\ 75X_1-7.981\ 23X_2-3.8X_3-13.221\ 25X_1^2-1.177\ 5X_1X_2+2.58X_1X_3-15.051\ 25X_1^2+0.415X_2X_3-5.438\ 75X_3^2$ 。

回归分析结果的响应曲面图见图 1 所示。

表3 回归分析结果

Tab 3 Results of regression analysis

方差来源	平方和	自由度	均方差	F	P
X_1	146.461 6	1	146.461 6	54.604 52	0.000 714
X_2	509.602 8	1	509.602 8	189.99 26	0.000 1
X_3	115.52	1	115.52	43.068 72	0.001 232
X_1X_2	645.420 7	1	645.420 7	240.628 9	0.000 1
X_1X_3	5.546 025	1	5.546 025	2.067 696	0.209 964
X_2X_3	26.625 6	1	26.625 6	9.926 684	0.025 36
$X_1X_2X_3$	836.455 9	1	836.455 9	311.851 5	0.000 1
X_1X_3	0.688 9	1	0.688 9	0.256 839	0.633 853
X_2X_3	109.218 5	1	109.218 5	40.719 35	0.001 399
回归	2 225.078	9	247.230 9	92.173 82	0.000 1
线性	771.584 4	3	257.194 8	95.888 6	0.000 1
平方	1 420.633	3	473.544 5	176.549 1	0.000 1
交互	32.860 53	3	10.953 51	4.083 74	0.081 981
参差	13.411 12	5	2.682 225		
失拟项	12.432 92	3	4.144 308	8.473 335	0.107 389
纯误差	0.978 2	2	0.489 1		
总离差	2 238.489	14			

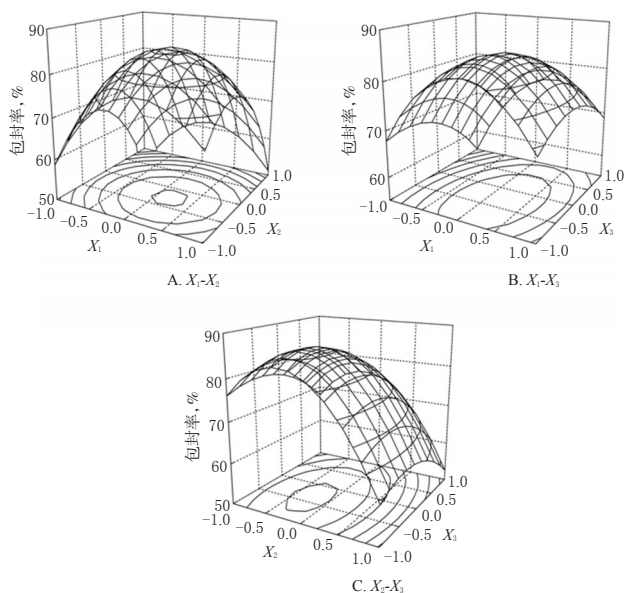


图1 3种因素对包封率影响的响应面和等高线图

Fig 1 Response surfaces and contours of the effects of 3 factors on entrapment efficiency

从图1中可知,在检测范围内观测到3个响应曲面均为开口向下的凸形曲面,说明响应值(包封率)存在极高值,3个图中的等高线中心均位于-1.0~1.0之间,说明提取的最优条件存在于所设计的因素水平范围之内。图1B中等高线呈椭圆形,且坐标轴与椭圆形的轴线之间存在着显著的夹角,表明这2个因素(X_1X_3)之间存在显著的交互作用。计算得到最优提取条件的编码值为: $X_1=0.142 25, X_2=-0.275 2, X_3=-0.326 1$,代入变换公式得到 $Z_1=214, Z_2=68, Z_3=53$ 。故最优处方中黄芩苷质量为100 mg, HSPC质量为214 mg, 胆固醇质量为68 mg, 脱氧胆酸钠质量为53 mg。同时由回归方程得到包封率的预测值为86.42%。为进一步检验 Box-behnken 设计试验模型预测的准确性与可行性,采用最优处方配比制备黄芩苷前体脂质体,进行3次平行的验证试验,结果平均包封率为84.32%,与预测值的相对误差为2.43%。

2.4 脂质体粒径的测定

称取最优处方制备的50 mg前体脂质体,加入4 ml去离子水,超声分散1 min,得脂质体混悬液。采用激光粒度分析仪测定脂质体混悬液的粒径。仪器设定温度为23 ℃,测定角度固定为90°。激光粒度分析仪测定结果显示,黄芩苷前体脂质体复溶后得到的脂质体混悬液的平均粒径为358.4 nm,多分散系数(PDI)为0.214。

2.5 前体脂质体形态学的评价

取复溶后的脂质体混悬液,滴加于大小适中的硅片上,室温干燥。在硅片样品表面镀金增强导电性,贴上导电胶后置于样品室,选择加速电压为3.0 kV,采用扫描电子显微镜观察前体脂质体的表面形态。观察到复溶后的脂质体近似于球形、表面平滑,附着于载体表面或被载体包裹,详见图2。

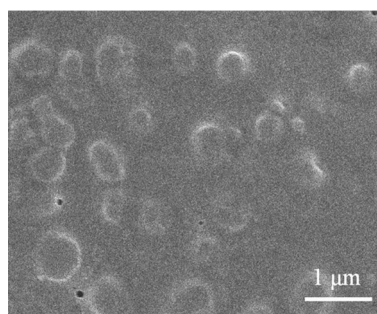


图2 黄芩苷前体脂质体扫描电镜图(×10 000)

Fig 2 Scanning electron micrographs of PBA(×10 000)

2.6 脂质体渗漏率的考察

取6组复溶后的脂质体混悬液,分别置于4、37 ℃条件下密封保存,测定贮藏1、2、4、6 h后的脂质体渗漏率。按公式($W_t/W_0 \times 100\%$)计算渗漏率, W_t 代表脂质体贮藏一定时间后渗漏到脂质体外水相的黄芩苷含量, W_0 代表脂质体贮藏前包封的黄芩苷含量,结果见图3。

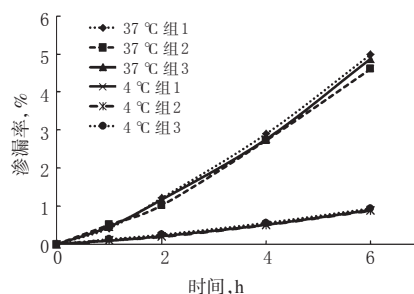


图3 黄芩苷前体脂质体的渗漏率

Fig 3 The leakage rate of PBA

由图3可知,在37 ℃条件下黄芩苷前体脂质体6 h内的渗漏率小于5%;相比之下,在4 ℃条件下黄芩苷前体脂质体6 h内的渗漏率较小,均低于1%。结果表明,温度对黄芩苷前体脂质体的渗漏率有较大影响。

2.7 前体脂质体稳定性的考察

采用恒温加速试验考察黄芩苷前体脂质体的贮藏稳定性。按照市售药品包装,将3批黄芩苷前体脂质体粉末封于铝塑袋中,在温度40 ℃及相对湿度75%条件下保存,连续考察3个月,每个月取样复溶,测定脂质体的粒径和包封率,结果见表4。

表4 黄芩苷前体脂质体在温度40℃和相对湿度75%条件下的稳定性

Tab 4 Stability of PBA under the temperature of 40℃ and the relative humidity of 75%

时间,月	平均粒径,nm	包封率,%
0	356.9	84.63
1	360.7	84.11
2	368.2	83.54
3	380.1	82.82

3批黄芩苷前体脂质体保存3个月后,粉末外观疏松、流动性良好,复溶后仍得到均匀的黄芩苷脂质体混悬液,粒径和包封率基本无变化。

2.8 药动学研究

2.8.1 质谱和色谱条件^[17] 采用电喷雾离子源,正离子检测模式。毛细管电压3.0 kV;锥孔电压60 V;离子源温度150℃;锥孔气流量150 L/h;雾化温度500℃;雾化流量1 000 L/h。采用多反应监测(MRM),黄芩苷[M+H]⁺, *m/z* 447→271;槲皮素(内标)[M+H]⁺, *m/z* 303→153。黄芩苷和槲皮素的锥孔能量为20 V,碰撞能力分别为20 eV和30 eV。色谱柱为Acquity UPLC BEH C₁₈(50 mm×2.1 mm, 1.7 μm);流动相为乙腈(A)-0.1%甲酸(B),梯度洗脱(0~3 min, 5%~80% A; 3~3.5 min, 80%~95% A; 3.5~5 min, 95%~5% A);流速为0.4 ml/min;进样量为1 μl。以黄芩苷与内标槲皮素峰面积的比值(*y*)为纵坐标、黄芩苷质量浓度(*x*)为横坐标,按照最小加权二乘法绘制标准曲线,得回归方程为 $y=0.3773x+0.2575$ ($r=0.9994$),黄芩苷检测质量浓度线性范围为1.2~1 200 ng/ml,定量下限为1.2 ng/ml。采用低、中、高3个质量浓度进行方法学验证,日内、日间精密度的RSD为2.41%~6.89%($n=6$);准确度的相对误差(RE)值为-2.86%~4.45%($n=6$),基质效应为(98.63±3.21)%($n=3$);提取回收率为(91.96±4.46)%($n=3$),方法回收率为(99.82±3.93)%($n=3$);冻融循环3次、-20℃冷藏15 d、室温(约20℃)放置4 h和自动进样器放置12 h的稳定性RSD均在15%范围内。

2.8.2 血浆样品的处理 取100 μl大鼠血浆,加入100 μl槲皮素内标溶液(20 ng/ml)和20 μl 1 mol/L盐酸(含10 mmol/L维生素C)后涡旋30 s,再加入600 μl乙酸乙酯涡旋2 min,离心(10 800×*g*)10 min,取上清液37℃温和氮气吹干,残渣加入100 μl 50%乙腈水溶液后涡旋1 min,再次离心10 min,取上清液1 μl进样测定。

2.8.3 给药及取血 取12只♂大鼠,禁食不禁水12 h,随机分为2组,每组6只。组1 ig黄芩苷原料药15 mg/kg(人用有效剂量为11 mg/kg,根据等效剂量换算大鼠应为69 mg/kg,为安全计取其1/5),作为对照组;组2 ig黄芩苷前体脂质体(相当于原料药15 mg/kg)。分别于给药后0.083、0.167、0.333、0.5、1、2、4、6、8、10、12、24 h眼眶取血0.3 ml,离心10 min,取血浆测定黄芩苷含量。

2.8.4 数据分析 采用DAS 3.0软件进行药动学数据分析,以非房室模型计算达峰浓度(c_{max})、达峰时间(t_{max})、半衰期($t_{1/2}$)、药-时曲线下面积(AUC_{0- t})和平均滞留时间(MRT)。统计学分析采用*t*检验, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2.8.5 药动学参数 大鼠ig黄芩苷原料药和黄芩苷前体脂质体后药-时曲线见图4,主要药动学参数见表5。

由图4和表5可见,黄芩苷原料药和黄芩苷前体脂质体的

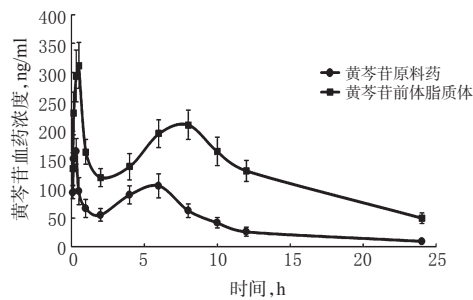


图4 大鼠ig黄芩苷原料药和黄芩苷前体脂质体后的药-时曲线($\bar{x}\pm s, n=6$)

Fig 4 Blood concentration-time profiles of baicalin in rats after ig of baicalin crude drugs and PBA($\bar{x}\pm s, n=6$)

表5 大鼠ig黄芩苷原料药和黄芩苷前体脂质体后药动学参数($\bar{x}\pm s, n=6$)

Tab 5 Pharmacokinetics parameters of baicalin in rats after ig of baicalin crude drugs and PBA($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	c_{max} ,ng/ml	AUC _{0-t} ,ng·h/ml	t_{max} ,h	$t_{1/2}$,h	MRT,h
黄芩苷原料药	169.14±14.77	1 062.03±154.62	0.28±0.09	6.13±1.10	7.20±0.48
黄芩苷前体脂质体	326.91±39.63 ^Δ	3 129.18±312.72 ^Δ	0.42±0.09 [#]	8.27±1.06 [#]	9.21±0.30 ^Δ

注:与黄芩苷原料药组比较,* $P<0.05$,[#] $P<0.01$,^Δ $P<0.001$

Note:vs. baicalin crude drug group,* $P<0.05$,[#] $P<0.01$,^Δ $P<0.001$
 t_{max} 分别为0.28 h和0.42 h,差异具有一定的统计学意义($P<0.05$),表明前体脂质体延缓了黄芩苷在胃肠道内的吸收速率,从而延长了达峰时间。与黄芩苷原料药相比,黄芩苷前体脂质体的 $t_{1/2}$ 和MRT显著增大($P<0.01$),表明前体脂质体降低了黄芩苷的体内消除速率。与黄芩苷原料药相比,黄芩苷前体脂质体的 c_{max} 和AUC_{0- t} 显著增大($P<0.001$),黄芩苷前体脂质体的相对口服生物利用度是黄芩苷原料药的2.95倍,表明前体脂质体明显提高了黄芩苷的口服生物利用度。

3 讨论

本研究采用喷雾干燥法成功制备了黄芩苷前体脂质体,制备工艺简单,易于工业化生产。对乳糖、山梨醇和甘露醇等多种载体进行评价,结果发现采用甘露醇制备的前体脂质体黏度低和分散效果好。采用Box-behnken设计试验进行处方优化,得到了前体脂质体最优处方。按最优处方制得的前体脂质体的包封率较高、渗漏率低且稳定性良好。本课题建立了HPLC和UPLC-MS/MS两种分析方法,分别用于前体脂质体包封率测定和大鼠药动学评价。大鼠血浆中成分复杂,干扰因素较多,且黄芩苷血浆浓度较低,因此采用UPLC-MS/MS法检测大鼠血浆中的黄芩苷含量更加准确。大鼠药动学研究结果表明,与黄芩苷原料药相比,黄芩苷前体脂质体的口服生物利用度提高了2.95倍。其机制可能包括:(1)将黄芩苷制备为前体脂质体,增加了黄芩苷的溶解度和在肠道的溶出度;(2)嵌入在磷脂双分子层的脱氧胆酸钠有助于脂质体在胃肠道内向混合胶束转化,并保护药物不被降解;(3)脂质体易于吸附在肠上皮黏膜表面并被内吞进入细胞,从而增加黄芩苷在肠道的吸收;(4)脂质体可以被肠道的吞噬细胞吞噬,从而通过肠淋巴转运进入血液。

参考文献

[1] Kong F, Luan Y, Zhang ZH, et al. Baicalin protects the myocardium from reperfusion-induced damage in isolated

- rat hearts via the antioxidant and paracrine effect[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7(1):254.
- [2] Lee W, Ku SK, Bae JS. Anti-inflammatory effects of baicalin, baicalein, and wogonin in vitro and in vivo[J]. *Inflammation*, 2015, 38(1):110.
- [3] Li-Weber M. New therapeutic aspects of flavones: the anticancer properties of Scutellaria and its main active constituents Wogonin, Baicalein and Baicalin[J]. *Cancer Treat Rev*, 2009, 35(1):57.
- [4] Zhou X, Liu D, Liu H, et al. Effect of low molecular weight chitosans on drug permeation through mouse skin: 1. Transdermal delivery of baicalin[J]. *J Pharm Sci*, 2010, 99(7):2 991.
- [5] Wei YM, Guo JM, Zheng XL, et al. Preparation, pharmacokinetics and biodistribution of baicalin-loaded liposomes[J]. *Int J Nanomed*, 2014, 9(1):3 623.
- [6] Li N, Je YJ, Yang M, et al. Pharmacokinetics of baicalin-phospholipid complex in rat plasma and brain tissues after intranasal and intravenous administration[J]. *Pharmazie*, 2011, 66(5):374.
- [7] Zhao L, Wei Y, Huang Y, et al. Nanoemulsion improves the oral bioavailability of baicalin in rats: in vitro and in vivo evaluation[J]. *Int J Nanomed*, 2013, 8(1):3 769.
- [8] Hao J, Wang F, Wang X, et al. Development and optimization of baicalin-loaded solid lipid nanoparticles prepared by coacervation method using central composite design[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2012, 47(2):497.
- [9] 靳世英,袁海龙,靳士晓,等.黄芩苷纳米晶体微丸的制备及其药代动力学初步研究[J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(8):1 156.
- [10] 洪怡,何伟,李丹,等.黄芩苷脂质体的制备及体外抗肿瘤作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(3):29.
- [11] 刘镇锋,杨志华,张述耀,等.黄芩苷脂质体的制备及其主药含量测定方法研究[J]. *现代医药卫生*, 2010, 26(16):2 411.
- [12] Andrieux K, Forte L, Lesieur S, et al. Solubilisation of dipalmitoylphosphatidylcholine bilayers by sodium taurocholate: a model to study the stability of liposomes in the gastrointestinal tract and their mechanism of interaction with a model bile salt[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2009, 71(2):346.
- [13] Mann JF, Scales HE, Shakir E, et al. Oral delivery of tetanus toxoid using vesicles containing bile salts (bilosomes) induces significant systemic and mucosal immunity[J]. *Methods*, 2006, 38(2):90.
- [14] 庄英华,张中文,韩伟,等.超滤离心法测定连翘酯苷脂质体包封率[J]. *中国新药杂志*, 2012, 21(18):2 209.
- [15] 范斌,刘泓,孙健.高效液相色谱法测定艾复康胶囊中黄芩苷的含量[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2008, 14(12):4.
- [16] 彭明丽,赵冠人,温筱煦. HPLC法同时测定茵栀黄颗粒中黄芩苷、木犀草素和绿原酸的含量[J]. *中国药房*, 2015, 26(6):837.
- [17] 居文政,刘芳,吴婷,等. UPLC-MS/MS法同时测定人血浆中黄芩苷和绿原酸[J]. *药学报*, 2007, 42(10):1 074.
- (收稿日期:2015-08-28 修回日期:2015-12-07)
(编辑:刘 萍)

欧盟拟采取措施降低钠-葡萄糖2型转运体抑制剂的酮症酸中毒风险

本刊讯 2016年2月12日,欧洲药品管理局(EMA)发布信息称,药物警戒风险评估委员会(PRAC)已完成对钠-葡萄糖2型转运体(SGLT2)抑制剂的审查,并提出使糖尿病酮症酸中毒风险最小化的建议。

SGLT2抑制剂是用于治疗2型糖尿病的药物,可以阻断肾脏中被称为SGLT2的蛋白,当血液在肾脏过滤时,这种蛋白可以从尿液中回收葡萄糖进入血液。通过阻断SGLT2的作用,这些药物会导致更多的葡萄糖通过尿液清除,从而降低了血中葡萄糖的含量。目前有3个SGLT2抑制剂在欧盟获得授权:坎格列净、达格列净和恩格列净,以下列商品名销售(单独或联合二甲双胍): Ebymect、Edistride、Forxiga、Invokana、Jardiance、Synjardy、Vokanamet和Xigduo。

糖尿病酮症酸中毒是由于低胰岛素水平引起的严重糖尿病并发症。服用SGLT2抑制剂治疗2型糖尿病时发生这种情况较为罕见,且许多病例是非典型的,患者的血糖未达到预期的高水平。糖尿病酮症酸中毒的非典型表现可能会延误诊断和治疗。因此即使服用SGLT2抑制剂的患者血糖水平不高,如有症状符合条件,医疗卫生专业人员也应考虑发生酮症酸中毒的可能性。

服用这些药物的患者应了解糖尿病酮症酸中毒的症状,包括快速消瘦、恶心或呕吐、腹痛、极度口渴、呼吸深快、意识混乱、异常困倦或疲倦、呼吸中有甜味、口中有甜味或金属味,或是在尿液或汗液中有不同气味。如果有任何的这类症状,患者应联系他们的医疗卫生专业人员。如果怀疑或确认为糖尿病酮症酸中毒,应立即停用SGLT2抑制剂;除非确认酮症酸中毒是由其他原因引起的或已解决,方可重新开始治疗。如果患者存在酮症酸中毒的危险因素,医疗卫生专业人员应慎重给药,并告知患者其危险因素。这些因素包括胰岛素分泌细胞储备量少,病情限制食物摄入或可导致严重脱水,由于疾病、手术或酒精滥用使胰岛素突然较少或对胰岛素的需求增加。此外,PRAC建议因重大外科手术或严重疾病住院的患者暂时停止SGLT2抑制剂治疗。

在2型糖尿病的治疗中,SGLT2抑制剂的获益仍大于风险。PRAC提醒医疗卫生专业人员这些药物并未被批准用于治疗1型糖尿病,并指出一些酮症酸中毒是在超说明书用药的情况下发生的。

PRAC的建议将转发给欧盟人用药品委员会(CHMP),作为机构的最终意见。