

白藜芦醇/羟丙基-β-环糊精/壳聚糖缓释微球的体外释放度及其在大鼠体内药动学的考察^Δ

于琛琛*,张纯刚#,尹 丽,周旖璇,程 岚,康廷国(辽宁中医药大学药学院,辽宁大连 116620)

中图分类号 R943;R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)19-2603-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.19.03

摘要 目的:考察白藜芦醇/羟丙基-β-环糊精/壳聚糖缓释微球(RES/HP-β-CD/Chitosan)的体外释放度及其在大鼠体内的药动学。方法:采用桨法考察RES原料药、RES/HP-β-CD包合物(RES/HP-β-CD)和RES/HP-β-CD/Chitosan在水中12 h内的体外释放度。比较灌胃给予大鼠RES原料药、RES/HP-β-CD和RES/HP-β-CD/Chitosan后720 min内的药动学特征。结果:与RES原料药比较,RES/HP-β-CD的体外释放度明显增加,120 min的累积释放度为87%;与RES/HP-β-CD比较,RES/HP-β-CD/Chitosan的体外释放明显减缓,释放时间明显延长,12 h的累积释放度为72%。RES原料药、RES/HP-β-CD、RES/HP-β-CD/Chitosan在大鼠体内的药动学参数 c_{max} 分别为473.3、2 492.2、590.5 ng/mL, $t_{1/2}$ 分别为2.6、0.5、4.6 h, AUC_{0-12h} 分别为514.7、824.6、2 778.5 ng·h/mL。与RES原料药比较,RES/HP-β-CD和RES/HP-β-CD/Chitosan的相对生物利用度分别为172.5%和540.0%。结论:RES/HP-β-CD/Chitosan具有良好的缓释作用,且生物利用度明显高于RES原料药和RES/HP-β-CD。

关键词 白藜芦醇;羟丙基-β-环糊精;壳聚糖;释放度;药动学;大鼠

Investigation *in vitro* Release Rate and *in vivo* Pharmacokinetics of Resveratrol/Hydroxypropyl-β-Cyclodextrin/Chitosan Sustained-release Pellets in Rats

YU Chenchen, ZHANG Chungang, YIN Li, ZHOU Yixuan, CHENG Lan, KANG Tingguo (School of Pharmacy, Liaoning University of TCM, Liaoning Dalian 116620, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate *in vitro* release rate and *in vivo* pharmacokinetics of Resveratrol/hydroxypropyl-β-cyclodextrin/chitosan sustained-release pellets (RES/HP-β-CD/Chitosan) in rats. METHODS: *In vitro* release rate of RES raw materials, RES-HP-β-CD complexes (RES/HP-β-CD) and RES/HP-β-CD/Chitosan in water within 12 h were investigated by paddle method. The pharmacokinetic characteristics of RES raw materials, RES/HP-β-CD and RES/HP-β-CD/Chitosan were compared within 720 min after intragastric administration. RESULTS: Compared with RES raw materials, *in vitro* release rate of RES/HP-β-CD was increased significantly, and 120 min accumulative release rate reached 87%. Compared with RES/HP-β-CD, *in vitro* release rate of RES/HP-β-CD/Chitosan were relieved significantly; release time prolonged significantly; 12 h accumulative release rate was 72%. The pharmacokinetic parameters of RES raw materials, RES/HP-β-CD and RES/HP-β-CD/Chitosan included that c_{max} were 473.3, 2 492.2, 590.5 ng/mL; $t_{1/2}$ were 2.6, 0.5, 4.6 h; AUC_{0-12h} were 514.7, 824.6, 2 778.5 ng·h/mL. Compared with RES raw materials, relative bioavailability of RES/HP-β-CD and RES/HP-β-CD/Chitosan were 172.5% and 540.0%. CONCLUSIONS: RES/HP-β-CD/Chitosan shows good sustained-release effect, and its bioavailability is significantly higher than that of RES raw materials, RES/HP-β-CD.

KEYWORDS Resveratrol; Hydroxypropyl-β-cyclodextrin; Chitosan; Release rate; Pharmacokinetics; Rats

白藜芦醇(Resveratrol, RES),化学名为3,5,4'-三羟基芪,是非黄酮类多酚化合物^[1-2],其主要存在于花生、葡萄、虎杖等植物中^[3-8]。研究表明,RES具有广泛的药理作用,主要包括免疫调节、抗肿瘤、抗炎、抗病毒、保护心血管等作用^[9-14]。RES属于生物药剂学分类系统

^Δ基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81503257);国家重点研发计划项目(No.2018YFC1706903);辽宁省博士科研启动基金计划项目(No.201501098)

*硕士研究生。研究方向:中药新剂型、新技术及体内药物分析。电话:0411-85890170。E-mail:191096730@qq.com

#通信作者:副教授,博士。研究方向:中药新剂型、新技术及体内药物分析。电话:0411-85890145。E-mail:gaogaoui123@163.com

(BCS) II 药物,其易溶于乙醇、甲醇、二甲基亚砷等有机溶剂,然而在水中的溶解度极低,仅为30 μg/mL^[15-16],且具有光不稳定性。由于RES的水溶性差、性质不稳定、生物利用度低,限制了其在临床上的应用。

羟丙基-β-环糊精(HP-β-CD)是β-CD葡萄糖残基上的羟基发生醚化反应引入羟丙基所产生的产物,其水溶性较大^[17]。壳聚糖(Chitosan)是一种生物黏附材料,通过黏附作用及亲水凝胶特性,可以延长药物在体内的滞留时间和释放时间,增加药物的吸收。药物与HP-β-CD制备成包合物后,能够显著提高药物的溶解度和溶出度。本课题组采用溶剂法制备出了RES/HP-β-CD包合

物(RES/HP- β -CD),并在此基础上加入 Chitosan 制备成 RES/HP- β -CD/Chitosan 缓释微球(RES/HP- β -CD/Chitosan)。以期通过 HP- β -CD 解决 RES 的释放问题,同时结合壳聚糖的生物黏附特性和缓慢释放特性,实现延长 RES 在体内的释放时间,提高其生物利用度。本文主要就 RES/HP- β -CD/Chitosan 的体外释放度及其在大鼠体内的药动学进行考察。由于 RES 具有光不稳定性,故本研究所有操作过程全部避光。

1 材料

1.1 仪器

FA1004 精密电子天平(天津天马衡基仪器有限公司);LC-2010A 高效液相色谱仪(日本岛津公司);Vortex-5 涡旋混合器(海门市其林贝尔仪器制造有限公司);TGL-16g 高速离心机(上海安亭科学仪器厂);UV1600 紫外分光光度计(上海美普达仪器有限公司);Bioq-8000 喷雾干燥仪[汇和堂生物工程设备(上海)有限公司]。

1.2 药品与试剂

RES 原料药(武汉远成共创科技有限公司,批号:20171225,纯度:98%);RES 对照品(南京森贝伽生物科技有限公司,批号:111535-201502,纯度:98%);卡马西平对照品(内标,上海哈灵生物科技有限公司,批号:100142-201605,纯度:98%);RES/HP- β -CD/Chitosan(辽宁中医药大学药学院自制,批号:20180321,RES 含量:12%);HP- β -CD(山东滨州智源生物科技有限公司,批号:20171201);Chitosan(潍坊海之源生物制品有限公司,批号:160815A);乙腈(瑞典欧森巴克化学公司,色谱级);醋酸(天津市科密欧化学试剂有限公司)。

1.3 动物

健康 SD 大鼠 18 只,♂,体质量(250±20)g,由辽宁长生生物技术股份有限公司提供,实验动物生产许可证号为 SCXK(辽)2015-0001。

2 方法与结果

2.1 制剂中 RES 的含量测定

2.1.1 紫外吸收波长的选择 取干燥至恒质量的 RES 对照品适量,置于量瓶中,加 1% 醋酸 10 mL,超声(功率:180 W,频率:59 kHz,时间:2 min,下同)溶解,并用无水乙醇稀释成质量浓度为 5 μ g/mL 的溶液,同法配制相应浓度的辅料溶液,采用紫外分光光度法,在 200~400 nm 波长范围内进行紫外扫描。结果显示,RES 在 307 nm 波长处有最大吸收,辅料对其测定无干扰,故选择 307 nm 波长作为 RES 的含量测定波长,紫外光谱图见图 1。

2.1.2 标准曲线的绘制 精密称取干燥至恒质量的 RES 对照品 30 mg,置于 100 mL 量瓶中,加 1% 醋酸 10 mL,超声溶解,并用无水乙醇定容至刻度,制成 RES 贮备液。分别精密移取 RES 贮备液 0.6、0.8、1.0、1.2、1.4、

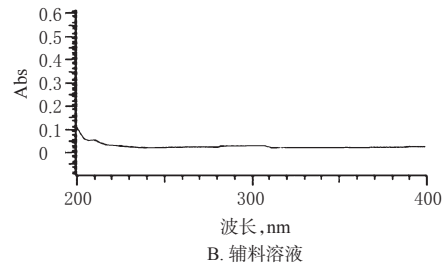
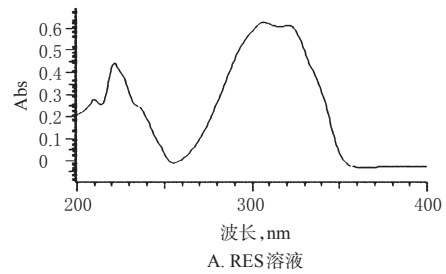


图1 紫外吸收光谱图

Fig 1 UV scanning spectrum

1.6、1.8、2.0 mL,置于 100 mL 量瓶中,无水乙醇稀释至刻度,摇匀,制成质量浓度为 1.8、2.4、3.0、3.6、4.2、4.8、5.4、6.0 μ g/mL 的标准系列溶液。采用紫外分光光度法,在 307 nm 波长处测定吸光度,以吸光度为纵坐标(y),质量浓度为横坐标(x)进行回归分析,得回归方程为 $y = 0.130 1x - 0.009 2$ ($R^2 = 0.999 7$),结果表明,RES 质量浓度在 1.8~6.0 μ g/mL 范围内与吸光度呈良好线性关系。

2.1.3 精密度的试验 取 RES/HP- β -CD/Chitosan,研细,精密称取适量,置于 100 mL 量瓶中,加 1% 醋酸 10 mL,超声,使 RES 溶解,放冷,加无水乙醇定容至刻度,摇匀,经 0.45 μ m 微孔滤膜滤过,精密量取续滤液 1 mL,置于 100 mL 量瓶中,加无水乙醇稀释至刻度,制成 RES 质量浓度分别为 2.8、4.2、5.4 μ g/mL(低、中、高质量浓度)的供试品溶液。在 307 nm 波长处测定供试品溶液中 RES 吸光度,每个浓度重复测定 3 次,计算日内精密度的供试品溶液。在 307 nm 波长处测定供试品溶液中 RES 吸光度,每个浓度重复测定 3 次,计算日内精密度的供试品溶液。结果显示,低、中、高质量浓度供试品溶液的日内 RSD 分别为 0.30%、0.32%、0.25% ($n=3$);日间 RSD 分别为 0.48%、0.21%、0.27% ($n=3$),均符合方法学要求。

2.1.4 回收率试验 分别称取 24、30、36 mg 的 RES 对照品以及 RES/HP- β -CD/Chitosan 相应处方量的辅料于 100 mL 量瓶中,加 1% 醋酸 10 mL,超声,使 RES 溶解,放冷,加无水乙醇定容至刻度,摇匀,滤过,精密量取续滤液 1 mL,置于 100 mL 量瓶中,加无水乙醇稀释至刻度,摇匀,每个浓度制备 3 份,在 307 nm 波长处测定 RES 吸光度,计算含量。以 RES 的测得值与加入值进行比较,计算回收率。结果显示,平均回收率分别为 100.00%、100.24%、99.70% ($n=3$),符合方法学要求。

2.1.5 稳定性试验 取供试品溶液,在室温下放置 0、1、2、4、8、12 h 后,在 307 nm 波长处测定 RES 吸光度。结果

显示,吸光度的RSD<1%(n=6),表明供试品溶液在室温条件下放置12 h的稳定性良好。

2.2 体外释放度的测定

参照2015年版《中国药典》(四部)第二法(浆法)测定体外释放度^[18]。将相当于RES 300 mg的RES原料药、RES/HP- β -CD、RES/HP- β -CD/Chitosan分别置于(37±0.5)℃、体积为900 mL的水中,转速为100 r/min,分别在预定的时间点(RES原料药和RES/HP- β -CD为0、5、10、15、30、60、90、120 min,RES/HP- β -CD/Chitosan为0、1、2、3、4、6、8、12 h)取样5 mL(同时补充5 mL水),经0.45 μ m微孔滤膜滤过,用水适当稀释后,在307 nm波长处测定RES吸光度,计算累积释放度(Q),绘制体外释放曲线。RES原料药、RES/HP- β -CD和RES/HP- β -CD/Chitosan的体外释放曲线见图2。

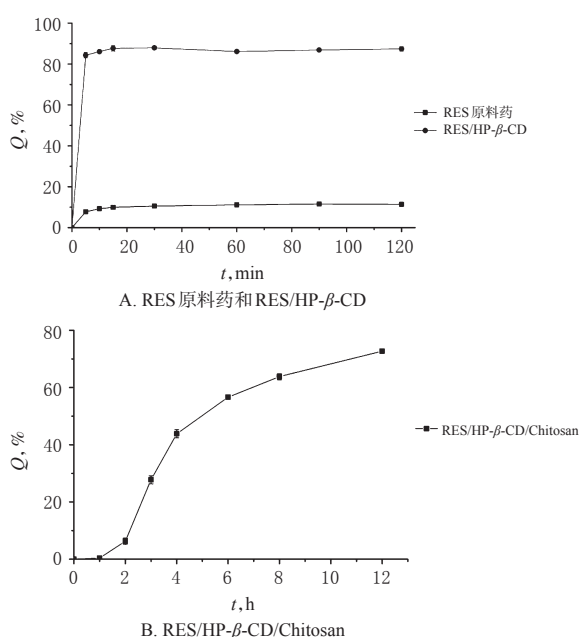


图2 RES原料药、RES/HP- β -CD和RES/HP- β -CD/Chitosan的体外释放曲线

Fig 2 Release curves *in vitro* of RES raw materials, RES/HP- β -CD and RES/HP- β -CD/Chitosan

由图2显示,与RES原料药比较,RES/HP- β -CD的体外释放度明显增加,5 min时释放度达到最大,且在120 min内保持稳定,120 min的累积释放度为87%;与RES/HP- β -CD比较,RES/HP- β -CD/Chitosan的体外释放明显减缓,释放时间明显延长,12 h的累积释放度为72%。

2.3 生物样品中RES的含量测定

2.3.1 RES系列对照品溶液的制备 精密称取RES对照品适量,用甲醇溶解定容,制备成质量浓度为1.0 mg/mL的RES贮备液。精密量取RES贮备液适量,用甲醇制成质量浓度分别为0.1、0.2、0.5、1、2、5、10、25 μ g/mL的系列对照品溶液,于4℃冰箱保存,备用。

2.3.2 RES系列质控标准溶液的制备 精密量取RES贮备液适量,用甲醇将其稀释成低、中、高质量浓度(0.2、1.0、20 μ g/mL,下同)的RES质控标准溶液,于4℃冰箱保存,备用。

2.3.3 内标溶液的制备 精密称取卡马西平对照品适量,用甲醇溶解定容,制成质量浓度为1.0 mg/mL的内标贮备液。精密量取内标贮备液适量,用甲醇稀释成质量浓度为25 μ g/mL的内标溶液。

2.3.4 色谱条件 色谱柱:Agilent Extend C₁₈(150 mm×4.6 mm, 5 μ m);预柱:Phenomenex C₁₈(4.0 mm×2.0 mm, 5 μ m);流动相:乙腈-水(30:70, V/V);流速:1.0 mL/min;进样量:30 μ L;检测波长:307 nm;柱温:30℃。

2.3.5 血浆样品的处理 取100 μ L血浆,置于1.5 mL EP管中,依次加入甲醇10 μ L、内标溶液10 μ L、0.5%醋酸50 μ L,涡旋1 min,再加入乙腈200 μ L沉淀蛋白,12 000 r/min离心10 min,取上清液30 μ L进样分析。

2.3.6 专属性考察 取大鼠空白血浆100 μ L,按“2.3.5”项下方法操作,将其中加入10 μ L内标溶液改为加入10 μ L甲醇,然后进样测定;将加入RES对照品溶液的空白血浆,按“2.3.5”项下方法处理后进样测定;取“2.4”项下给药后5 min大鼠血浆样品,按“2.3.5”项下方法处理后进样测定。结果显示,在该色谱条件下,RES与内标的保留时间分别为4.911、10.291 min,两者分离度良好,且血浆内源性物质不干扰RES的测定,色谱图见图3。

2.3.7 标准曲线与定量下限考察 取大鼠空白血浆8份,按“2.3.5”项下方法操作,将其中加入10 μ L甲醇改为加入10 μ L RES系列对照品溶液,制成质量浓度分别为10、20、50、100、200、500、1 000、2 500 ng/mL的标准血浆样品,进样测定。以RES质量浓度为横坐标(x),RES与内标的峰面积比值为纵坐标(y),采用加权最小二乘法进行回归,得回归方程为 $y=0.0046x+0.092$ ($r=0.9992$),RES质量浓度在10~2 500 ng/mL范围内与峰面积的线性关系良好,定量下限为10 ng/mL。

2.3.8 精密度和准确度试验 取低、中、高质量浓度的质控标准溶液,按“2.3.5”项下方法处理后进样测定,记录峰面积,每个浓度测定6次,连续测定3 d,考察日内、日间精密度与准确度。结果显示,日内精密度分别为2.88%、2.15%、1.68%(n=6);日间RSD分别为2.72%、2.04%、1.98%(n=3),准确度分别为(100.00±2.88)%、(100.80±2.17)%、(98.60±1.65%)(n=6),均符合要求。

2.3.9 提取回收率 取低、中、高质量浓度的质控标准溶液,按“2.3.5”项下方法处理后进样测定,每个浓度测定6次,记录峰面积为A₁;另取大鼠空白血浆100 μ L,加入甲醇10 μ L,乙腈200 μ L,涡旋5 min,经12 000 r/min离心10 min,取上清液,再加入相应质量浓度的RES对照品溶液和内标溶液,进样分析,每个浓度测定3次,记

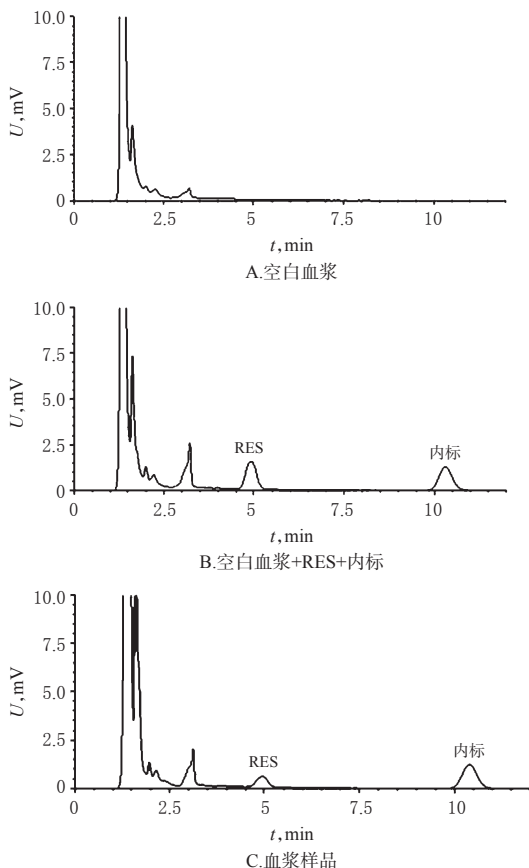


图3 高效液相色谱图

Fig 3 HPLC chromatogram

录峰面积为 A_2 。以 A_1 与 A_2 的比值计算提取回收率。结果显示,低、中、高质量浓度的提取回收率分别为 $(98.2 \pm 1.0)\%$ 、 $(99.4 \pm 0.7)\%$ 、 $(101.2 \pm 2.7)\%$ ($n=3$)。按照上述方法测得内标的提取回收率为 98.6% ($n=3$)。

2.3.10 稳定性试验 取大鼠空白血浆 $100 \mu\text{L}$,按“2.3.5”项下方法操作,将其中加入 $10 \mu\text{L}$ 甲醇改为加入 $10 \mu\text{L}$ 低、中、高质量浓度RES对照品溶液,制成RES血浆样品,每个浓度进行3样本分析,分别考察室温放置2 h、处理后 $4 \text{ }^\circ\text{C}$ 放置24 h、冻融循环1次、冻融循环3次、 $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ 放置30 d的稳定性。结果显示,RES血浆样品在上述条件下的RE均在 $\pm 15\%$ 内,结果见表1。

表1 稳定性试验结果

Tab 1 Results of stability tests

| 条件 | RE, % | | |
|-------------------------------------|-------|-------|-------|
| | 低质量浓度 | 中质量浓度 | 高质量浓度 |
| 室温放置2 h | -0.1 | 2.9 | 1.1 |
| $4 \text{ }^\circ\text{C}$ 放置24 h | 1.7 | 2.2 | 2.8 |
| 冻融1次 | -1.7 | 2.0 | 1.8 |
| 冻融3次 | -1.5 | -2.2 | 0.7 |
| $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ 放置30 d | -2.7 | 4.0 | 1.9 |

2.4 药动学实验

将18只SD大鼠随机分为RES原料药组、RES/HP- β -CD组、RES/HP- β -CD/Chitosan组,每组6只,分别灌胃给予RES原料药、RES/HP- β -CD和RES/HP- β -CD/Chito-

san,给药量以RES计为 20 mg/kg ^[17],灌服前,样品均混悬于 0.5% 羧甲基纤维素钠溶液中。实验前大鼠禁食12 h,自由饮水,分别于给药后5、10、15、30、45、60、120、240、360、480、720 min眼眶取血 0.5 mL ,置于肝素化EP管中, 4000 r/min 离心10 min,取上清液,于 $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ 下冷冻保存。按“2.3”项下方法测定不同时间血浆样品中RES的浓度,绘制药-时曲线,采用DAS 3.0软件计算药动学参数。RES原料药、RES/HP- β -CD和RES/HP- β -CD/Chitosan在大鼠体内的药-时曲线见图4,药动学参数见表2。

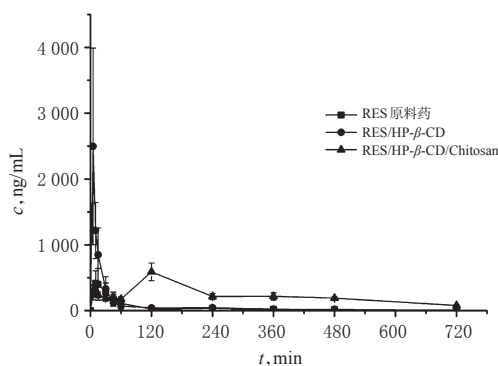


图4 RES原料药、RES/HP- β -CD和RES/HP- β -CD/Chitosan在大鼠体内的药-时曲线($n=6$)

Fig 4 Blood concentration-time curves of RES raw materials, RES/HP- β -CD and RES/HP- β -CD/Chitosan in rats ($n=6$)

表2 RES原料药、RES/HP- β -CD和RES/HP- β -CD/Chitosan在大鼠体内的药动学参数($n=6$)

Tab 2 Pharmacokinetic parameters of RES raw materials, RES/HP- β -CD and RES/HP- β -CD/Chitosan in rats ($n=6$)

| 药动学参数 | RES原料药组 | RES/HP- β -CD组 | RES/HP- β -CD/Chitosan组 |
|---------------------------------------|---------|----------------------|-------------------------------|
| $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$, ng·h/mL | 514.7 | 824.6 | 2778.5 |
| $\text{AUC}_{0-\infty}$, ng·h/mL | 543.7 | 884.1 | 3311.1 |
| $t_{1/2}$, h | 2.6 | 0.5 | 4.6 |
| t_{max} , h | 0.2 | 0.1 | 1.9 |
| c_{max} , ng/mL | 473.3 | 2492.2 | 590.5 |

由表2显示,与RES原料药组,RES/HP- β -CD组的 c_{max} 明显升高;与RES/HP- β -CD组比较,RES/HP- β -CD/Chitosan组的 t_{max} 明显延长, c_{max} 明显降低, $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ 明显增加。与RES原料药相比,RES/HP- β -CD和RES/HP- β -CD/Chitosan的相对生物利用度分别为 172.5% 和 540.0% 。

3 讨论

本课题组先通过制备RES/HP- β -CD提高RES的体外释放度;再利用Chitosan是自然界广泛存在的多糖,具有良好的生物相容性、生物黏附性的特性,且对细胞无毒^[19],对RES/HP- β -CD进行改良,制得RES/HP- β -CD/Chitosan。本文体外释放度试验和大鼠体内药动学研究

均表明,与RES原料药比较,RES/HP- β -CD的体外释放度明显增加,体内药物浓度也明显增加;与RES/HP- β -CD比较,RES/HP- β -CD/Chitosan的释放明显减缓;且RES/HP- β -CD/Chitosan的AUC_{0-12h}是RES原料药的5.5倍。该缓释载药系统提高药物生物利用度的主要原因如下:(1)由于Chitosan在稀酸条件下,氨基质子化,形成NH³⁺。质子化后,正电荷互相排斥使得Chitosan分子链呈舒展状态,黏度增大,在微球表面形成凝胶,延缓药物释放;(2)由于细胞膜表面为负电荷,通过正、负电荷吸引Chitosan与黏膜产生黏附作用,延长药物在胃肠道的滞留时间,从而增加药物生物利用度^[20];(3)Chitosan可以改变F肌动蛋白(F-actin)的分布从而影响细胞间紧密连接的,通过打开连接增加黏膜的通透性,使药物更好地吸收^[21]。

参考文献

- [1] CHANG CW, WONG CY, WU YT, et al. Development of a solid dispersion system for improving the oral bioavailability of resveratrol in rats[J]. *Euro J Drug Metab Pharmacokinet*, 2017, 42(2):239-249.
- [2] 张敏,焦杨.虎杖酶解液中白藜芦醇萃取工艺初步研究[J].林业科技通讯,2019(6):16-19.
- [3] 王琴飞,李景明,张如莲.花生中白藜芦醇及其衍生物的研究进展[J].中国粮油学报,2009,24(10):145-152.
- [4] 殷向静.山葡萄果实转录组分析及白藜芦醇调控机理研究[D].咸阳:西北农林科技大学,2016.
- [5] 韦晓,汪奇峰,黄慧,等.白藜芦醇治疗糖尿病的分子作用机制研究进展[J].中国药房,2018,29(18):2576-2580.
- [6] 尹弟,陈春霞,闵梦君,等.基于雌激素代谢调控的白藜芦醇对MNNG诱导子宫内膜癌变的抑制作用[J].中国药理学通报,2019,35(7):922-928.
- [7] 李先宽,李赫宇,李帅,等.白藜芦醇研究进展[J].中草药,2016,47(14):2568-2578.
- [8] PARK EJ, PEZZUTO JM. The pharmacology of resveratrol in animals and humans[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852(6):1071-1113.
- [9] POONIA N, KAUR NARANG J, LATHER V, et al. Resveratrol loaded functionalized nanostructured lipid carriers for breast cancer targeting: systematic development, characterization and pharmacokinetic evaluation[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2019.DOI: 10.1016/j.colsurfb.2019.06.004.
- [10] BHULLAR KS, HUBBARD BP. Lifespan and healthspan extension by resveratrol[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852(6):1209-1218.
- [11] LU J, ZHENG Y, YANG J, et al. Resveratrol alleviates inflammatory injury and enhances the apoptosis of fibroblastlike synoviocytes via mitochondrial dysfunction and ER stress in rats with adjuvant arthritis[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(1):463-472.
- [12] OCOLOTOBICHE EE, BANEGAS YC, GUERCI AM. Modulation of ionizing radiation-induced damage in human blood lymphocytes by in vivo treatment with resveratrol[J]. *Int J Radiat Biol*, 2019.DOI: 10.1080/09553002.2019.1625489.
- [13] PRYSYAZHNA O, WOLHUTER K, SWITZER C, et al. Blood pressure-lowering by the antioxidant resveratrol is counterintuitively mediated by oxidation of cGMP-dependent protein kinase[J]. *Circulation*, 2019, 140(2):126-137.
- [14] AMIDON GL, LENNERNAS H, SHAH VP, et al. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability[J]. *Pharm Res*, 1995, 12(3):413-420.
- [15] SPOGLI R, BASTIANINI M, RAGONESE F, et al. Solid dispersion of resveratrol supported on magnesium dihydroxide (Resv@MDH) microparticles improves oral bioavailability[J]. *Nutrients*, 2018, 10(12):E1925.
- [16] YUAN C, LIU B, LIU H. Characterization of hydroxypropyl- β -cyclodextrins with different substitution patterns via FTIR, GC-MS, and TG-DTA[J]. *Carbohydr Polym*, 2015. DOI:10.1016/j.carbpol.2014.10.070.
- [17] PANDITA D, KUMAR S, POONIA N, et al. Solid lipid nanoparticles enhance oral bioavailability of resveratrol, a natural polyphenol[J]. *Food Res Int*, 2014.DOI: 10.1016/j.foodres.2014.05.059.
- [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,2015:121-124.
- [19] CROISIER F, JEROME C. Chitosan-based biomaterials for tissue engineering[J]. *Eur Polym J*, 2013, 49(4):780-792.
- [20] 黄倩.N-三甲基壳聚糖包衣去氢骆驼蓬碱脂质体制备及其在大鼠体内药物代谢动力学[D].苏州:苏州大学,2013.
- [21] ARTURSSON P, LINDMARK T, DAVIS SS, et al. Effect of chitosan on the permeability of monolayers of intestinal epithelial-cells (Caco-2) [J]. *Pharm Res*, 1994, 11(9):1358-1361.

(收稿日期:2019-06-14 修回日期:2019-07-15)

(编辑:邹丽娟)