

# 柚皮素 $\beta$ -环糊精包合物的制备及对模型大鼠脉络膜新生血管形成的抑制作用<sup>A</sup>

徐新荣<sup>1\*</sup>, 于海涛<sup>2</sup>, 杭丽<sup>1</sup>, 邵雁<sup>1</sup>, 丁淑华<sup>1</sup>, 杨学文<sup>3</sup> (1.南京中医药大学附属医院眼科, 南京 210029; 2.南京中医药大学药学院, 南京 210023; 3.南京中医药大学附属医院检验科, 南京 210029)

中图分类号 R285;R773 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)11-0981-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.11.08

**摘要** 目的:制备柚皮素 $\beta$ -环糊精( $\beta$ -CD)包合物,研究其对模型大鼠脉络膜新生血管(CNV)形成的抑制作用。方法:采用饱和溶液法制备柚皮素 $\beta$ -CD包合物;利用红外光谱、X射线衍射法对包合物进行表征分析,测定柚皮素的含量与水溶解度;通过氩激光复制大鼠CNV模型,15只BN大鼠随机均分为溶媒对照(等容溶媒)组、柚皮素(20 mg/kg)组与柚皮素 $\beta$ -CD包合物(97.4 mg/kg)组,腹腔注射给药,每天1次,连续4周。以脉络膜铺片法测量大鼠CNV面积。结果:柚皮素和 $\beta$ -CD形成了稳定的包合物,柚皮素 $\beta$ -CD包合物中柚皮素质量分数为20.53%,柚皮素在水中的溶解度为单体的11.8倍。与溶媒对照组比较,柚皮素组、柚皮素 $\beta$ -CD包合物组大鼠CNV面积减小,差异有统计学意义( $P<0.01$ 或 $P<0.05$ );与柚皮素组比较,柚皮素 $\beta$ -CD包合物组大鼠CNV面积减小,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论:柚皮素和 $\beta$ -CD包合后,水溶性增加;柚皮素 $\beta$ -CD包合物抑制模型大鼠CNV形成的作用优于柚皮素。

**关键词** 柚皮素; $\beta$ -环糊精包合物;脉络膜新生血管

## Preparation of Inclusion Complex of Naringenin and $\beta$ -cyclodextrin and Inhibitory Effects of It on Choroidal Neovascularization in Model Rats

XU Xin-rong<sup>1</sup>, YU Hai-tao<sup>2</sup>, HANG Li<sup>1</sup>, SHAO Yan<sup>1</sup>, DING Shu-hua<sup>1</sup>, YANG Xue-wen<sup>3</sup> (1.Dept. of Ophthalmology, The Affiliated Hospital of Nanjing University of TCM, Nanjing 210029, China; 2.School of Pharmacy, Nanjing University of TCM, Nanjing 210023, China; 3.Dept. of Clinical Laboratory, The Affiliated Hospital of Nanjing University of TCM, Nanjing 210029, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To prepare inclusion complex of naringenin and  $\beta$ -cyclodextrin ( $\beta$ -CD), and to study the inhibitory effects of it on choroidal neovascularization (CNV) in model rats. METHODS: The inclusion complex of naringenin with  $\beta$ -CD was prepared by saturated solution method. The inclusion characterization of naringenin with  $\beta$ -CD was determined by x-ray diffractometry (XRD) and FTIR, the content and the solubility of naringenin in water was calculated based on standard curve. Rats were anesthetized to receive krypton laser to induce CNV. 15 BN rats were randomly divided into solvent control group (constant volume of solvent), naringenin group (20 mg/kg) and naringenin  $\beta$ -CD inclusion group (97.4 mg/kg), and then given relevant medicines intraperitoneally once a day for consecutive 4 weeks. The area of CNV lesions were measured in choroidal flatmounts by the technique of chorioid sheeting. RESULTS: It had been found that  $\beta$ -CD had strong inclusion capacity with naringenin; the solubility of naringenin in water was 11.8-fold of naringenin monomer. Compared with solvent control group, the area of CNV in naringenin group and  $\beta$ -CD inclusion group were decreased; there was statistical significance ( $P<0.01$  or  $P<0.05$ ). Compared naringenin group, the area of CNV in naringenin  $\beta$ -CD inclusion group was decreased; there was statistical significance ( $P<0.05$ ). CONCLUSIONS:  $\beta$ -cyclodextrin increases the solubility of naringenin in water; naringenin/ $\beta$ -CD inclusion has stronger inhibition on CNV in model rats than that of naringenin.

**KEYWORDS** Naringenin;  $\beta$ -cyclodextrins; Choroidal neovascularization

脉络膜新生血管(CNV)见于许多眼底疾病,如年龄相关性黄斑变性(AMD)、中心性渗出性脉络膜视网膜炎与高度近视引起的黄斑病变等,其中以AMD继发性CNV最常见,已成为老年人不可逆性视功能损害的主要原因之一。

对CNV的治疗药物研发近年取得了较大进展,主要是皮

质类固醇抗炎药和血管内皮生长因子(VEGF)拮抗药。但是,皮质类固醇会导致眼压升高;VEGF拮抗药需要反复眼内注射,费用高,且长期生物安全性尚待进一步观察。因此,多途径寻找安全有效的防治CNV药物有重要的医学和社会意义。

柚皮素是广泛存在于植物中的二氢黄酮类化合物。有研究显示,柚皮素有抑制CNV形成的作用<sup>[1]</sup>,但其水溶性差,生物利用度不高。 $\beta$ -环糊精( $\beta$ -CD)能改善药物的溶解度和稳定性,增强药物生物利用度。基于此,笔者制备了柚皮素 $\beta$ -CD包合物,考察其理化性质,并采用激光诱导的大鼠CNV模型,评

<sup>A</sup> 基金项目:江苏省中医药领军人才基金资助项目(No.LJ200911);江苏省中医药局科技项目(No.LZ11041)

\* 主任医师,博士。研究方向:中西医结合眼底病的防治。电话:025-86527037。E-mail: xinrong\_xu@aliyun.com

价其对CNV形成的抑制作用,为其临床应用提供理论依据。

## 1 材料

### 1.1 仪器

752型紫外分光光度计(上海菁华科技仪器有限公司);X' TRA型X射线衍射仪(瑞士ARL公司);IR-100型红外分光光度计(美国Thermo Nicolet公司);BS124S型电子分析天平(德国Sartorius公司);THZ-C型恒温振荡器(太仓市实验设备厂);ZF-6050型真空干燥箱(上海精宏实验设备有限公司);OTHWS-2型恒温磁力搅拌器(上海志威电器有限公司);BX51型荧光显微镜(日本Olympus公司);Novus Varia型氩激光机(美国Lumenis公司)。

### 1.2 试剂

柚皮素(批号:67604-48-2,纯度:>98%)、 $\beta$ -CD(批号:7585-39-9,纯度:98%)购自北京百灵威科技有限公司;荧光素异硫氰酸酯葡聚糖(FITC-D,美国Sigma-Aldrich公司,分子量: $2 \times 10^6$ );其余试剂均为分析纯。

### 1.3 动物

BN大鼠15只,♂,体质量150~180 g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供[实验动物使用许可证号:SCXK(京)2006-009]。

## 2 方法

### 2.1 供试品的制备

2.1.1 柚皮素 $\beta$ -CD包合物的制备 按摩尔比1:1准确称取柚皮素与 $\beta$ -CD,先将柚皮素用少量乙醇溶解,然后在搅拌条件下缓慢加入 $\beta$ -CD饱和水溶液均匀混合,于60℃下搅拌30 min,停止加热并继续搅拌5 h,自然降温,4℃冷藏过夜,滤过,滤液经冷冻干燥干燥24 h,得柚皮素 $\beta$ -CD包合物。

2.1.2 柚皮素 $\beta$ -CD物理混合物的制备 按摩尔比1:1准确称取柚皮素、 $\beta$ -CD,将称好的柚皮素和 $\beta$ -CD置于玻璃研钵中研磨均匀得柚皮素 $\beta$ -CD物理混合物。

### 2.2 柚皮素 $\beta$ -CD包合物物相表征的测定

2.2.1 红外光谱分析 称取供试品1.5 mg和KBr 200 mg,在红外灯下干燥,充分研磨后压片,扫描范围400~4 000  $\text{cm}^{-1}$ 。

2.2.2 X-射线衍射分析 测试条件:Cu靶;仪器温度:50℃;电压:40 kV;电流:100 mA;扫描速率:5°/min;扫描角度:3~50°。

### 2.3 柚皮素 $\beta$ -CD包合物含量与溶解度的测定

2.3.1 标准曲线的制备 称取柚皮素16.3 mg,置100 ml量瓶中,用乙醇溶解并定容至刻度,分别量取0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5 ml,置50 ml量瓶中,乙醇定容至刻度,摇匀,贮藏,备用。测定在288 nm波长处的吸光度(A)。以柚皮素质量浓度(c)为横坐标,A为纵坐标,进行线性回归,得回归方程为 $A = 0.0577c + 0.06274$  ( $r = 0.9994$ )。结果表明,柚皮素质量浓度在1.63~11.41 mg/L范围内与A呈良好线性关系。

2.3.2 含量的测定 称取柚皮素 $\beta$ -CD包合物适量,置100 ml量瓶中,用70%乙醇超声溶解并稀释至刻度。吸取上述溶液1 ml,置10 ml量瓶中,70%乙醇定容至刻度,于288 nm波长处测定A,代入回归方程,计算c,求算柚皮素 $\beta$ -CD包合物中柚皮素的含量。

2.3.3 溶解度的测定 称取柚皮素 $\beta$ -CD包合物适量,于水溶液中使成过饱和溶液,于37℃、100次/min恒温空气浴振荡48 h,吸取上清液,用0.8  $\mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过,取续滤液,适当稀

释后于288 nm波长处测定A,代入回归方程,求算柚皮素 $\beta$ -CD包合物中柚皮素的溶解度。柚皮素溶解度测定同上。

### 2.4 柚皮素 $\beta$ -CD包合物对模型大鼠的保护作用

2.4.1 模型的复制 参考文献<sup>[2]</sup>方法。im氯胺酮(50 mg/kg)麻醉大鼠,用0.5%托吡卡胺和新福林混合散瞳剂散瞳,采用氩黄激光(波长568 nm,参数:光斑直径为100  $\mu\text{m}$ ,曝光时间为0.1 s,功率为150~200 mW),在120 D专用前置镜下距视盘2~4盘径,围绕视盘在视网膜大血管间光凝8个点,看到Bruch膜被击破后产生小气泡为合格光凝点,有视网膜、脉络膜或玻璃体出血者剔除。

2.4.2 分组与给药 15只大鼠均分为3组,即溶媒对照(等容溶媒)组、柚皮素(20 mg/kg)组与柚皮素 $\beta$ -CD包合物(97.4 mg/kg)组。视网膜光凝后开始ip给药,每天1次,连续4周。

2.4.3 脉络膜铺片法测量CNV面积 末次给药后iv FITC-D,1 h后摘取眼球于40 g/L多聚甲醛溶液中固定1 h,显微镜下沿赤道部打开眼球,去除前节,揭除视网膜神经层,获得视网膜色素上皮-脉络膜-巩膜复合体标本,以视神经为中心,放射状剪开标本,将视网膜色素上皮细胞(RPE)面向下置于盖玻片上,封片、烤片,标本置于荧光显微镜下观察,拍片,用Image J图像分析软件进行分析。

### 2.5 统计学方法

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用SPSS13.0软件处理分析实验数据。多组间单因素比较先用单因素分析其正态分布,后以LSD法进行统计。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 红外光谱分析结果

显示柚皮素在1 790~1 540、1 530~1 200、960~750  $\text{cm}^{-1}$ 有很强的吸收信号,柚皮素和 $\beta$ -CD包合后,受 $\beta$ -CD影响明显产生了红移。柚皮素 $\beta$ -CD物理混合物光谱可以明显看出仅是柚皮素和 $\beta$ -CD二者的叠加。红外光谱见图1。

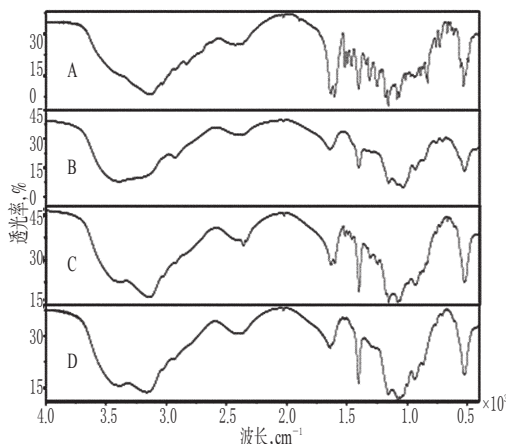


图1 红外光谱图

A. $\beta$ -CD;B.柚皮素;C.柚皮素 $\beta$ -CD物理混合物;D.柚皮素 $\beta$ -CD包合物

Fig 1 FTIR spectrograms

A. $\beta$ -CD;B.naringenin;C.naringenin- $\beta$ -CD physical mixture;D.naringenin- $\beta$ -CD

### 3.2 X-射线衍射分析结果

可见,柚皮素在10.7、11.4、15.6、17.3、15.2、20.6、22.3、23.7、25.7、27.8°有一系列强烈衍射峰,这表明了它的晶体性质,而 $\beta$ -CD则表现为几个很宽的峰,说明 $\beta$ -CD的无定形性质。柚皮素 $\beta$ -CD物理混合物的衍射图则为柚皮素和 $\beta$ -CD衍

射峰的叠加,没有出现新的峰,但峰的强度有所变化。柚皮素 $\beta$ -CD包合物只有2个很宽的 $\beta$ -CD衍射峰,柚皮素的特征峰消失,说明柚皮素被 $\beta$ -CD包合。X-射线衍射图见图2。

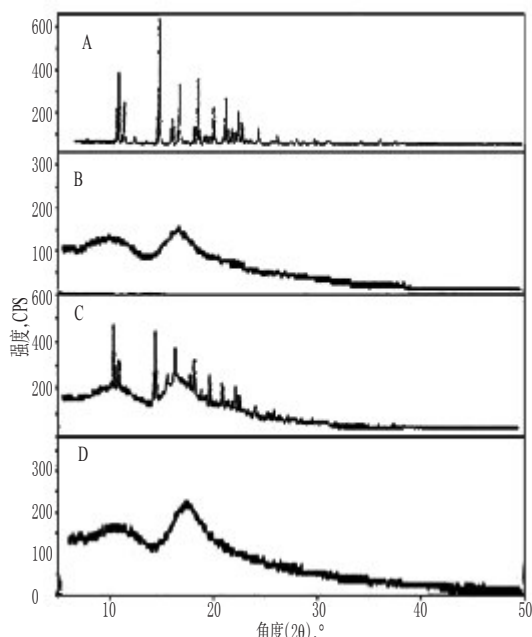


图2 X-射线衍射图

A.柚皮素;B. $\beta$ -CD;C.柚皮素 $\beta$ -CD物理混合物;D.柚皮素 $\beta$ -CD包合物

Fig 2 X-ray diffraction spectra

A.naringenin; B.  $\beta$ -CD; C.naringenin- $\beta$ -CD physical mixture; D.naringenin- $\beta$ -CD

### 3.3 溶解度与含量测定结果

柚皮素 $\beta$ -CD包合物中柚皮素包合率为81.06%,质量分数为20.53%;柚皮素在水中的溶解度为71.85  $\mu\text{g/ml}$ ,包合后柚皮素的溶解度为846.28  $\mu\text{g/ml}$ ,可见 $\beta$ -CD能显著提高柚皮素在水中的溶解度。

### 3.4 柚皮素 $\beta$ -CD包合物对模型大鼠CNV面积的影响

与溶媒对照[(34.73  $\pm$  1.53)  $\times 10^3 \mu\text{m}^2$ ]组比较,柚皮素[(20.91  $\pm$  1.47)  $\times 10^3 \mu\text{m}^2$ ]组与柚皮素 $\beta$ -CD包合物[(13.20  $\pm$  1.38)  $\times 10^3 \mu\text{m}^2$ ]组大鼠CNV面积减少,差异有统计学意义( $P < 0.01$ 或 $P < 0.05$ );与柚皮素组比较,柚皮素 $\beta$ -CD包合物组大鼠CNV面积减少,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。大鼠脉络膜铺片见图3。

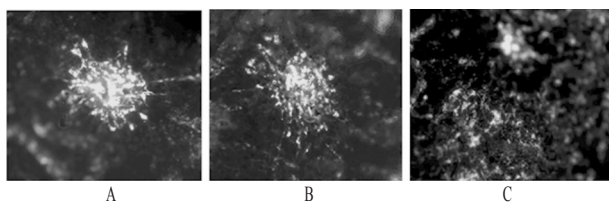


图3 大鼠脉络膜铺片

A.溶媒对照组;B.柚皮素组;C.柚皮素 $\beta$ -CD包合物组

Fig 3 Representative fluorescent photos of choroidal in rats

A.solvent control group;B.naringenin group;C. naringenin- $\beta$ -CD

## 4 讨论

近年来,中药抑制眼部新生血管形成为眼科药物研究的热点。许多黄酮类药物有较强CNV形成抑制作用,如柚皮素、芹黄素、汉防己甲素<sup>[3-4]</sup>等。

柚皮素广泛存在于柠檬、葡萄汁、橘子、枳壳、胡柚皮中,具有广泛的生物活性,如抗动脉粥样硬化、抗炎、抗氧化、抗癌、祛痰、降脂等。笔者前期研究显示,柚皮素能改善脉络膜血流,抑制环氧合酶(COX)-2、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达,从而下调VEGF表达,抑制CNV形成<sup>[9]</sup>。但是,柚皮素的水溶性差,生物利用度低,尚不能用于临床。CD分子有一个含有富电性疏水空腔和亲水性外壁的特殊结构<sup>[6-8]</sup>,针对许多药物分子的水溶性和稳定性缺陷,CD常用作改善药物分子缺点的载体。戴玉杰等<sup>[9]</sup>用羟丙基(HP)- $\beta$ -CD对乙酰氨基苯乙酸进行包合,发现HP- $\beta$ -CD能够明显增大对乙酰氨基苯乙酸的溶解度;张艳斌等<sup>[10]</sup>制备P-糖蛋白底物盐酸小檗碱HP- $\beta$ -CD包合物,采用单向肠灌注法考察CD包合作用对盐酸小檗碱在大鼠体内肠吸收的影响,结果发现盐酸小檗碱被HP- $\beta$ -CD包合后,在小肠中的吸收速率常数及有效渗透系数明显增大,分别为原来的5.31、5.05倍。Shulman M等<sup>[11]</sup>研究结果显示,柚皮素用HP- $\beta$ -CD包合后,溶解度为原来的400倍,跨Caco-2细胞转运能力为原来的11倍,在大鼠体内生物利用度检测结果中AUC为原来的7.4倍, $c_{\text{max}}$ 为原来的14.6倍。目前,CD包合物的研究主要集中在制备工艺、理化性质和生物利用度方面,用于疾病研究的较少。笔者制备的柚皮素 $\beta$ -CD包合物,采用红外光谱和X-射线衍射法对包合物进行鉴定,证明柚皮素和 $\beta$ -CD形成了稳定的包合物;溶解度检测结果显示 $\beta$ -CD包合后柚皮素在水中的溶解度为原来的11.8倍,这与文献<sup>[9]</sup>报道比偏低,可能与采用的包合物为 $\beta$ -CD,其水溶性较HP- $\beta$ -CD低有关。同时,通过大鼠激光诱发CNV模型体内研究证实,柚皮素 $\beta$ -CD包合物抑制CNV形成的作用强于柚皮素,提示柚皮素 $\beta$ -CD包合后生物活性得到明显提高。

目前,已经进入各国药典的CD及其衍生物有 $\alpha$ -CD、 $\beta$ -CD、 $\gamma$ -CD、HP- $\beta$ -CD、二甲基(DM) $\beta$ -CD、三氧甲基(TM) $\beta$ -CD和磺基丁基醚(SEB) $\beta$ -CD等7种,CD包合的药物已经上市的有30多种,剂型包括片剂、注射剂、胶囊剂、栓剂和滴眼剂等。下一步笔者将采用CD衍生物进行柚皮素包合,筛选出生物利用度更高的包合物进行临床前期研究,为开发出有临床应用价值的CNV防治药物打下基础。

## 参考文献

- [1] Ji J, Xu XR, Chiou GC. Effects of naringenin on ocular blood flow and choroidal neovascularization in experimental animals[J]. *Int J Ophthalmol*, 2009, 2(4): 320.
- [2] Singh SR, Grossniklaus HE, Kang SJ, et al. Intravenous transferrin, RGD peptide and dual-targeted nanoparticles enhance anti-VEGF intraceptor gene delivery to laser-induced CNV[J]. *Gene Ther*, 2009, 16(5): 645.
- [3] Zou Y, Chiou GC. Apigenin inhibits laser-induced choroidal neovascularization and regulates endothelial cell function[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2006, 22(1): 425.
- [4] Zou Y, Jiang W, Chiou GC. Effect of tetramethylpyrazine on rat experimental choroidal neovascularization In Vivo and endothelial cell cultures in vitro[J]. *Curr Eye Res*, 2007, 32(1): 71.
- [5] 吉洁,徐新荣.柚皮素对激光诱导的大鼠脉络膜新生血管的抑制作用[J]. *中华眼底病杂志*, 2010, 26(1): 79.
- [6] Wenz G. Cyclodextrins as building blocks for supramolec-

# 姜黄素与丙酸酐不对称反应产物的合成<sup>Δ</sup>

秦伟<sup>1\*</sup>, 王鑫<sup>1</sup>, 刘磊<sup>1</sup>, 庞磊<sup>2</sup>, 王静<sup>1#</sup> (1. 齐齐哈尔医学院药学院, 黑龙江齐齐哈尔 161000; 2. 齐齐哈尔医学院附属第三医院, 黑龙江齐齐哈尔 161000)

中图分类号 R285; Q426 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)11-0984-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.11.09

**摘要** 目的: 合成姜黄素与丙酸酐的不对称反应产物——1-(4-丙酰氧基-3-甲氧基苯基)-7-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-1,6-庚二烯-3,5-二酮(化合物1)。方法: 以姜黄素和丙酸酐为原料, 吡啶为催化剂, 二氯甲烷/*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)为溶剂, 进行不对称反应, 经柱层析分离纯化, 得目标化合物1, 并进行核磁共振结构表征, 以收率为指标, 确定最佳反应条件(投料比、温度、时间、吡啶用量)。结果: 制备得到了化合物1(收率: 81.2%, 纯度: 99.0%), 并经结构表征证实。化合物1的最佳反应条件是姜黄素与丙酸酐比为1:1.5(*m/m*), 反应温度为30℃, 时间为30 min, 吡啶用量为0.5%。结论: 以确定的反应条件可得到目标化合物1。该工艺操作简便, 收率和纯度高, 可为姜黄素结构修饰的进一步研究提供参考。

**关键词** 姜黄素; 不对称反应; 丙酸酐

## Study on Asymmetric Reaction of Curcumin and Propionic Anhydride

QIN Wei<sup>1</sup>, WANG Xin<sup>1</sup>, LIU Lei<sup>1</sup>, PANG Lei<sup>2</sup>, WANG Jing<sup>1</sup> (1. College of Pharmacy, Qiqihar Medical University, Heilongjiang Qiqihar 161000, China; 2. The Third Affiliated Hospital of Qiqihar Medical University, Heilongjiang Qiqihar 161000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To asymmetric synthesize the 1-(4-propionyloxy-3-methoxyphenyl)-7-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione (compound 1) of curcumin and propionic anhydride. METHODS: Compound 1 was synthesized by using curcumin and propionic anhydride as raw material, pyridine as catalytic agent, dichloromethane/*N,N*-dimethylformamide (DMF) as solvent; the structure of it was characterized by NMR. The optimal reaction condition such as temperature, time and amount of pyridine were well studied with yield as index. RESULTS: Compound 1 (yield of 81.2%, purity of 99.0%) was obtained and confirmed. The optimal reaction of compound 1 was as follows: curcumin and propionic anhydride ratio of 1:1.5(*m/m*), reaction temperature of 30℃, reaction time of 30 min, pyridine amount of 0.5%. CONCLUSIONS: Target compound 1 could be obtained by this technology. It is easy and simple to handle with high yield and high purity. And it can be used as reference for further study on the structure modification of curcumin.

**KEYWORDS** Curcumin; Asymmetric reaction; Propionic anhydride

姜黄素(Curcumin)是从姜科姜黄属植物姜黄(*Curcuma longa* L.)的根茎中提取的多酚类天然产物, 近年来对姜黄素的深入研究发现, 其具有广泛的药理作用, 如抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗菌、抗病毒、保肝肾等<sup>[1]</sup>。目前, 已有许多姜黄素衍生物和类似物的研究报道<sup>[2-6]</sup>。然而, 姜黄素脂溶性和水溶性差、结构不稳定, 在体内容易被降解, 生物利用度低<sup>[7]</sup>, 在食品和药品领域的应用中受到了极大的限制, 阻碍了姜黄素作为苗头化

化合物的进一步研究。目前, 关于姜黄素酚羟基成酯的研究较多, 所得化合物在脂溶性和水溶性上都有所改观, 药理活性亦较好。有文献报道<sup>[8]</sup>, 姜黄素的单酯衍生物因保留其一端游离的酚羟基, 具有姜黄素原药的抗氧化活性。但是, 现有关姜黄素单酯化产物的报道较少, 因此本课题组选用姜黄素与丙酸酐为原料, 进行不对称合成反应, 得到姜黄素酚羟基的单侧成酯产物——1-(4-丙酰氧基-3-甲氧基苯基)-7-(4-羟基-3-甲

ular structures and functional units[J]. *Angew Chem Int Ed Eng*, 1994(33): 803.

[7] Harata K. Structural aspects of stereodifferentiation in the solid state [J]. *Chem Rev*, 1998, 98(5): 1 803.

[8] Connors KA. The stability of cyclodextrin complexes in

Δ 基金项目: 黑龙江省教育厅科学技术研究(面上)项目(No.12531821)

\* 讲师, 硕士。研究方向: 药物合成与设计。电话: 0452-2663160。

E-mail: qinweiqmu@163.com

# 通信作者: 教授, 硕士。研究方向: 药物研发、药物合成。电话:

0452-2663160。E-mail: 469531593@qq.com

solution [J]. *Chem Rev*, 1997, 97(5): 1 325.

[9] 戴玉杰, 张雯雯, 朱凌云. 经丙基-βCD对阿克他利的包合作用研究[J]. *中国新药杂志*, 2008, 17(19): 1 695.

[10] 张艳斌, 崔元璐. CD包合作用对在体大鼠肠道P-糖蛋白药泵的影响[J]. *中国药理学通报*, 2008, 24(10): 1 318.

[11] Shulman M, Cohen M, Soto-Gutierrez A, et al. Enhancement of naringenin bioavailability by complexation with hydroxypropyl-β-cyclodextrin[J]. *PLoS One*, 2011, 6(4): 1.

(收稿日期: 2013-08-21 修回日期: 2013-10-15)