

骆驼蓬生物碱壳聚糖纳米粒在小鼠体内的组织分布^Δ

李淑萍^{1,3*}, 马桂芝¹, 付计瑞¹, 李岩¹, 滕亮^{2,3#a}, 王长虹^{3#b}, 于富生⁴(1.新疆医科大学药学院, 乌鲁木齐 830011; 2.新疆医科大学第一附属医院药学部, 乌鲁木齐 830011; 3.上海中医药大学中药研究所/中药标准化教育部重点实验室, 上海 201203; 4.新疆华圣元医药科技有限公司, 乌鲁木齐 830011)

中图分类号 R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)39-3649-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.39.01

摘要 目的:研究骆驼蓬生物碱壳聚糖纳米粒在小鼠体内的组织分布情况。方法:采用离子交联法制备骆驼蓬生物碱壳聚糖纳米粒。80只KM小鼠随机均分为溶液(骆驼蓬生物碱壳聚糖溶液, 10 mg/kg)组与纳米粒(骆驼蓬生物碱壳聚糖纳米粒, 10 mg/kg)组,尾静脉注射给药,于给药0.083、0.17、0.5、1、1.5、2、4、8 h时取样,以高效液相色谱法测定小鼠不同时间脑、心、肝、脾、肺、肾的药物质量浓度,并计算制剂的靶向性参数。结果:制备的骆驼蓬生物碱壳聚糖纳米粒粒度分布范围为63~231 nm,纳米粒外观形态饱满、表面光滑、分散性良好,无粘连现象。小鼠脑的相对摄取率为2.46,脑组织峰浓度比值为2.38;靶向效应最大值为2.845,靶向效应最小值为1.337。结论:骆驼蓬生物碱壳聚糖纳米粒在小鼠体内具有较明显脑靶向性。

关键词 骆驼蓬生物碱;注射用壳聚糖纳米粒;组织分布;小鼠

Preparation of *Peganum. Harmala* Alkaloids Chitosan Nanoparticle and Tissue Distribution of It in Mice

LI Shu-ping^{1,3}, MA Gui-zhi¹, FU Ji-rui¹, LI Yan¹, TENG Liang^{2,3}, WANG Chang-hong³, YU Fu-sheng⁴(1.College of Pharmacy, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China; 2.Dept. of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China; 3.Key Lab of TCM Standardization, Ministry of Education/Institute for TCM Research, Shanghai University of TCM, Shanghai 201203, China; 4.Xinjiang Huashengyuan Medical Technology Co., Ltd., Urumqi 830011, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study tissue distribution of *P. Harmala* alkaloids chitosan nanoparticle in mice. METHODS: The *P. Harmala* alkaloids chitosan nanoparticle was prepared by ionic crosslinking method. 80 KM mice were randomly divided into solution group (*P. harmala* alkaloids, 10 mg/kg) and nanoparticle group (*P. harmala* alkaloids chitosan nanoparticle, 10 mg/kg). They were given medicines via caudal vein. The samples were collected 0.083, 0.17, 0.5, 1, 1.5, 2, 4 and 8 h after medication. HPLC method was performed to determine the concentrations of drug in brain, heart, liver, spleen, lung and kidney. The target parameters of drug were calculated. RESULTS: The particle size of *P. harmala* alkaloids chitosan nanoparticle were 63-231nm, and the nanoparticle was full in shape, smooth in appearance and good in dispersity without adhesions. The relative uptake rate of *P. Harmala* alkaloids chitosan nanoparticle was 2.46 in brain of mice; maximum value of target response was 2.845 and the minimum value was 1.337. The peak value ratio of drug concentration was 2.38 in brain. The indicators of other organs were in low level. CONCLUSIONS: *P. Harmala* alkaloids chitosan nanoparticle has obvious brain target effect in mice.

KEYWORDS *P. Harmala* alkaloids; Chitosan nanoparticle for injection; Tissue distribution; Mice

骆驼蓬 *Peganum hovmala* 为骆驼蓬属 (*Peganum*) 蒺藜科 (*Zygophyllaceae*) 多年生草本植物,在我国作为民间药或民族药使用已有很长的历史,且资源丰富、蕴藏量大^[1-5]。根据《卫

生部药品标准维吾尔药分册》记载^[6]:骆驼蓬子具有坚固筋脉,助阳暖阴,清除黏稠体液,消散寒湿之气之功能。临床多用于筋脉软弱、关节骨痛、外阴冰凉、阳弱尿少、咳嗽痰多、偏瘫健忘、神昏头痛、月经不调。骆驼蓬全草含有生物碱、甾体、黄酮、萜醌、氨基酸等成分^[7]。其中生物碱种类最多,总碱主要成分为骆驼蓬生物碱和去氢骆驼蓬生物碱^[8]。骆驼蓬种子具有抗肿瘤、抗阿尔茨海默病、抗糖尿病、抗凝血、镇痛、抗菌、抗原虫等多方面药理作用^[9]。维吾尔医学理论则认为骆驼蓬种子具有清除异常黑胆汁和黏液质的功能^[6]。20世纪80年代后,我国学者首次报道了骆驼蓬总碱及骆驼蓬生物碱单体具有明确的抗肿瘤作用;同时,人们也发现骆驼蓬生物碱对动物中枢神经系统有显著的影响。早在维吾尔医学著作《药物之园》中

^Δ 基金项目:国家自然科学基金新疆联合基金重点项目(No. U1130303);乌鲁木齐市科学技术计划项目(No.G121320004);上海市博士后科研资助计划面上项目(No.13R21415800)

* 硕士研究生。研究方向:中药民族药新药。E-mail: 773862078@qq.com

#a 通信作者:副教授,硕士研究生导师,博士。研究方向:中药民族药新药。电话:0991-4362483。E-mail: tl750212@126.com

#b 通信作者:研究员,博士研究生导师,博士。研究方向:中药新制剂与体内过程。电话:021-51322511。E-mail: wchcxm@hotmail.com

就有取适量骆驼蓬种子,研末,取适量用开水冲服,可治疗健忘的记载。国外19世纪也有将骆驼蓬籽生物碱用于治疗帕金森病和阿尔茨海默病的临床报道^[10]。Moura DJ等^[11]研究发现, β -咔啉类生物碱能够改善物体识别障碍模型小鼠的记忆,去氢骆驼蓬碱和哈尔醇能够增强其短时记忆,而骆驼蓬生物碱能同时增强其短时记忆和长期记忆。同时, β -咔啉类生物碱能够拮抗由多巴胺和谷氨酸引起的神经兴奋性毒性^[12]。

本课题组前期已经完成了骆驼蓬生物碱的提取精制工艺研究,动物实验表明骆驼蓬生物碱对由 $AlCl_3$ 和 d -半乳糖复制的阿尔茨海默病模型小鼠有保护作用^[13]。因此,在建立骆驼蓬生物碱纳米粒离子凝胶法工艺(该研究将另文发表)的基础上,本研究重点探讨骆驼蓬生物碱壳聚糖纳米粒在小鼠体内的组织分布特征,为后续研究奠定实验基础。

1 材料

1.1 仪器

PC-2005型高效液相色谱仪(美国Laballiance公司);FA1004型分析天平(上海恒平科学仪器有限公司);LS3120型超声仪(上海锐亿仪器有限公司);RE-52A型旋转蒸发器(上海亚荣生化仪器厂);85-1型磁力搅拌器(金坛市医疗器械厂);Allegra64R台式高速冷冻离心机(美国Beckman公司);Zetasizer Nano S90型高灵敏纳米粒度分析仪(英国马尔文仪器有限公司);JEM-1230型透射电镜(日本JEM公司);TD5A-WS型低速离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司)。

1.2 药品与试剂

骆驼蓬生物碱(新疆华圣元医药科技有限公司,批号:20101213,纯度:87%);去氢骆驼蓬生物碱对照品(百灵威化学技术有限公司,批号:302972500,纯度:98%);替硝唑对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100336-200703);甲醇(色谱纯,批号:904902);壳聚糖(济南海得贝海洋生物工程有限公司,批号:20090807);三聚磷酸钠(天津市致远化学试剂有限公司,批号:20080204);吐温80(天津市天达净化材料精细化工厂,批号:070607);其余试剂均为分析纯。

1.3 动物

KM小鼠80只,♀♂兼半,体质量20~25g,购于新疆疾病预防控制中心实验动物中心[实验动物使用许可证号:SCXK(新)2011-0003]。

2 方法与结果

2.1 骆驼蓬生物碱壳聚糖纳米粒的制备及其物理特性的表征

2.1.1 壳聚糖贮备溶液的制备 取500mg壳聚糖,溶于100ml溶有骆驼蓬生物碱150mg的2%冰醋酸中,溶胀24h,得骆驼蓬生物碱壳聚糖贮备液。

2.1.2 制备方法 取“2.1.1”项下贮备液20ml,用NaOH调pH至5,得I液。取三聚磷酸钠(TPP)溶于5ml水中,缓缓加入到I液中,700r/min搅拌1h。于4℃下,以离心半径为6.4cm、24000r/min离心10min,冷冻干燥,得骆驼蓬生物碱壳聚糖纳米粒冻干粉。

2.1.3 骆驼蓬生物碱壳聚糖纳米粒的物理特性的表征 (1)骆驼蓬生物碱壳聚糖纳米粒的粒径分布。取纳米粒混悬液,用高灵敏纳米粒度分析仪进行粒径分布与电位测量。纳米粒平均粒径96nm,分散指数(PDI)<0.5,粒度分布范围主要在63~231nm,平均电位为+26.33mV。纳米粒粒径分布见图1。

(2)骆驼蓬生物碱壳聚糖纳米粒的形态观察。取纳米粒混悬液,滴加于铜网上,用2%磷钨酸钠负染,干燥5min。以透射电镜观察其形态。结果表明,纳米粒呈球形或类球形,外观形态饱满、表面光滑、分散性良好、无粘连现象。透射电镜见图2。

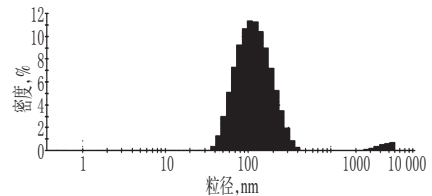


图1 纳米粒粒径分布图

Fig 1 Particle size distribution of nanoparticle

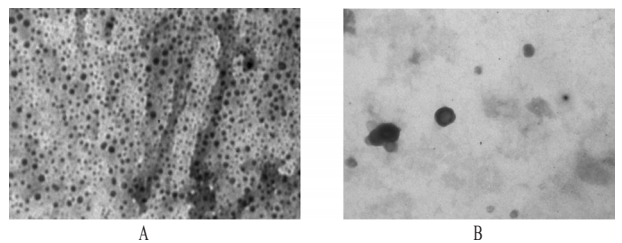


图2 透射电镜照片

A.10 000倍;B.50 000倍

Fig 2 Transmission electron microscope photos

A.10 000 \times ;B.50 000 \times

2.2 去氢骆驼蓬生物碱组织药物浓度测定方法的建立^[14-15]

2.2.1 色谱条件 色谱柱:Kromasil ODS-1 C_{18} (250mm \times 4.6mm,5 μ m,);流动相:甲醇-0.01mol/L硫酸铵溶液-二乙胺(60:40:0.4,V/V/V);柱温:40℃;流速:1.0ml/min;检测波长:247nm;进样量:10 μ l。最低检测限为3ng,最低定量限为10ng。

2.2.2 对照品溶液和内标液的制备 精密称取去氢骆驼蓬生物碱对照品10mg,置于10ml量瓶中,加水溶解并定容,即得1mg/ml的对照品贮备液。准确称取替硝唑对照品10mg,置于10ml量瓶中,加水溶解并定容,即得1mg/ml的内标液。

2.2.3 组织样品的处理和专属性考察 处死小鼠,精密称取0.1g各组织,加入10 μ l内标液(10 μ g/ml)、0.5ml高氯酸、25%甲醇、1.0ml饱和碳酸钠,漩涡混匀,调pH>10。用10ml乙酸乙酯提取2次,以离心半径为6.4cm、4000r/min离心10min。取出上层有机相,85℃水浴挥干乙酸乙酯。残渣用200 μ l流动相溶解,按“2.2.1”项下色谱条件进样测定,记录色谱图,得阴性对照图。另取小鼠,按上述方法处理,加入去氢骆驼蓬生物碱。在“2.2.1”项下色谱条件下进样,记录色谱图,得阳性对照图谱。结果表明,在选定的条件下,去氢骆驼蓬生物碱与内源性物质分离良好,且在样品处理过程中未引入干扰性物质,方法的专属性良好。

2.2.4 标准曲线的制备 分别取0.1g小鼠各组织器官,匀浆,精密加入10 μ l内标液(10 μ g/ml),分别加入不同体积的对照品溶液于试管中,制备成质量浓度分别为4、2、1、0.5、0.2、0.1、0.05、0.025 μ g/ml的溶液。按“2.2.3”项下方法处理样品,按“2.2.1”项下色谱条件进样测定,记录色谱图。以去氢骆驼蓬生物碱峰面积和内标峰面积比值(x)为横坐标,去氢骆驼蓬生物碱的组织质量浓度(c)为纵坐标,进行线性回归,得不同组织的药物回归方程,见表1。结果表明,去氢骆驼蓬生物碱在小鼠的脑、心、肝、脾、肺、肾等组织中的药物浓度在相应范围内

与其峰面积和内标峰面积比值呈良好线性关系。

表1 回归方程

Tab 1 Regression equation

样品	回归方程	r
脑	$c=20.86x+0.1975$	0.9978
心	$c=19.74x+0.1890$	0.9975
肝	$c=21.86x+0.1766$	0.9990
脾	$c=20.76x+0.1990$	0.9988
肺	$c=18.31x+0.1804$	0.9963
肾	$c=19.07x+0.1991$	0.9977

2.2.5 加样回收率试验 分别取0.1 g小鼠各组织器官,匀浆,精密加入10 μl内标液(10 μg/ml),分别加入高、中、低质量浓度去氢骆驼蓬生物碱对照品溶液,按“2.2.3”项下方法处理后,按“2.2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积,测定含量,以测得质量浓度与实际加入质量浓度之比计算加样回收率。加样回收率试验结果见表2。

表2 加样回收率试验结果($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Results of methodology recovery test($\bar{x} \pm s$)

样品	不同质量浓度下的回收率, %		
	1.25 μg/ml	0.82 μg/ml	0.45 μg/ml
脑	99.6±1.89	99.8±2.71	98.4±2.57
心	99.8±2.67	96.6±2.93	89.1±3.05
肝	99.3±1.73	96.0±2.44	92.0±2.44
脾	99.3±2.65	92.2±2.73	98.0±2.77
肺	96.8±1.59	102.1±2.39	105.1±2.51
肾	99.2±1.77	100.7±1.93	98.0±2.57

2.2.6 提取回收率试验 分别取0.1 g小鼠各组织器官,匀浆,精密加入10 μl内标液(10 μg/ml),分别加入高、中、低质量浓度去氢骆驼蓬生物碱的对照品溶液,按“2.2.3”项下方法处理后,按“2.2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积 A_1 ;精密量取去氢骆驼蓬生物碱对照品溶液,加流动相稀释并制备相应质量浓度,按“2.2.1”项下方法进样测定,记录峰面积 A_2 。以 $A_1/A_2 \times 100\%$ 计算提取回收率。提取回收率试验结果见表3。

表3 提取回收率试验结果($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Results of extraction recovery test($\bar{x} \pm s$)

样品	不同质量浓度下的回收率, %		
	1.25 μg/ml	0.82 μg/ml	0.45 μg/ml
脑	88.7±2.16	89.2±2.63	90.5±2.11
心	89.3±2.77	92.5±2.53	91.8±2.99
肝	91.5±2.37	92.1±2.41	90.9±2.94
脾	96.3±2.53	94.2±2.57	90.0±2.17
肺	93.8±1.79	98.1±2.63	95.2±2.12
肾	91.2±2.67	90.7±2.39	93.3±2.95

2.2.7 精密度试验 分别取“2.2.4”项下供试品,按“2.2.3”项下方法处理后,按“2.2.1”项下色谱条件进样测定,记录色谱图,同日内测定6次,及每天测定1次、连续测定6 d,计算日内和日间精密度。结果,日内、日间精密度的RSD<10.0%,表明本方法可满足生物样品的方法学要求。

2.2.8 稳定性试验 分别取“2.2.4”项下不同供试品,按“2.2.3”项下方法处理后,分别在0、2、4、6、8、10、24 h测定。结果,稳定性的RSD<10.0%,表明样品稳定性良好。

2.3 骆驼蓬生物碱壳聚糖纳米粒在小鼠体内组织分布特征

2.3.1 药物制剂靶向性的评价指标 药物制剂的靶向性可以

由以下3个参数来衡量:(1)相对摄取率(r_e)。 $r_e=(AUC)_p/(AUC)_i$ 。式中, AUC_i 为由浓度-时间曲线求得第*i*个器官或组织药时曲线下面积;脚标*p*和*s*分别表示药物制剂及药物溶液。 $r_e>1$ 表示药物制剂在该器官或组织中有靶向性, r_e 愈大,靶向效果愈好; ≤ 1 表示无靶向性。(2)靶向效率(t_e)。 $t_e=(AUC)_p/(AUC)_{非靶}$ 。式中, t_e 为药物制剂或药物溶液对靶器官的选择性。 $t_e>1$ 表示药物制剂对靶器官比某非靶器官有选择性; t_e 愈大,选择性愈强;药物制剂的 t_e 与药物溶液的 t_e 更比较,说明药物制剂靶向性增强的倍数。(3)峰浓度比(c_e)。 $c_e=(c_{max})_p/(c_{max})_s$ 。式中, c_{max} 为峰浓度,每个组织或器官中的 c_e 表明药物制剂改变药物分布的效果, c_e 愈大,表明改变药物分布的效果愈明显。

2.3.2 骆驼蓬生物碱壳聚糖溶液与其纳米粒在小鼠组织分布经时过程研究 80只KM小鼠随机均分为8组(8个时间点),每组10只小鼠均分为两小组,分别尾iv骆驼蓬生物碱壳聚糖溶液(10 mg/kg)、骆驼蓬生物碱壳聚糖纳米粒(10 mg/kg)。分别在给药0.083、0.17、0.5、1、1.5、2、4、8 h时处死小鼠,快速剖取小鼠脑、心、肝、脾、肺、肾,用生理盐水漂洗各组织器官,滤纸吸干水分。分别精密称取各组织器官0.1 g,按“2.2.3”项下方法处理样品,测定各组织药物含量。各组织药物浓度用3p87软件进行分析,计算各脏器的AUC。小鼠各组织药物含量测定结果见表4;浓度-时间曲线见图3。

表4 小鼠各组织药物含量测定结果($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 The results of determination of drug content in mouse tissues($\bar{x} \pm s$)

时间, h	剂型	组织含量, μg/g					
		脑	肝	脾	肺	肾	心
0.083	溶液	2.85±0.42	3.23±0.32	5.06±0.50	4.81±0.92	2.14±0.32	4.12±0.33
	纳米粒	6.79±0.66**	1.07±0.15**	1.74±0.39**	1.72±0.55**	1.43±0.42*	1.03±0.23**
0.17	溶液	2.50±0.60	1.89±0.45	2.87±1.88	3.76±0.65	1.24±0.08	2.66±0.26
	纳米粒	6.09±1.33**	0.64±0.19**	1.14±0.29	1.68±0.40**	0.69±0.14**	0.77±0.14**
0.5	溶液	1.66±0.13	1.10±0.10	1.51±0.24	1.63±0.14	0.72±0.16	1.75±0.05
	纳米粒	4.28±0.86**	0.40±0.08**	0.41±0.09**	0.93±0.68	0.36±0.10**	0.33±0.11**
1	溶液	0.94±0.18	0.81±0.20	0.47±0.06	1.50±0.36	0.36±0.11	0.99±0.37
	纳米粒	3.59±0.75**	0.29±0.07**	0.49±0.17	0.45±0.39**	0.27±0.08	0.22±0.03**
1.5	溶液	1.01±0.19	0.23±0.09	0.39±0.03	0.32±0.01	0.24±0.01	0.31±0.02
	纳米粒	1.47±0.53	0.23±0.04	0.26±0.02**	0.42±0.18	0.16±0.03*	0.18±0.01**
2	溶液	0.32±0.02	0.32±0.08	0.18±0.02	0.22±0.01	0.23±0.04	0.26±0.04
	纳米粒	0.22±0.10	0.26±0.03	0.21±0.02*	0.18±0.08	0.54±0.09**	0.13±0.07**
4	溶液	0.12±0.04	0.34±0.12	0.12±0.02	0.36±0.05	0.24±0.05	0.12±0.03
	纳米粒	0.21±0.07*	0.18±0.02*	0.25±0.02**	0.12±0.03**	0.18±0.07	0.31±0.06**
8	溶液	0.15±0.06	0.15±0.09	0.08±0.02	0.13±0.03	0.10±0.04	0.13±0.07
	纳米粒	0.16±0.03	0.18±0.02	0.13±0.05	0.08±0.01**	0.11±0.03	0.12±0.08

与同一时间点的溶液比较: * $P<0.05$, ** $P<0.01$

vs. solution at same time point: * $P<0.05$, ** $P<0.01$

由表4、图3可见,在尾iv给药后的1 h内,骆驼蓬生物碱壳聚糖溶液与纳米粒在小鼠各组织脏器的分布差异较为明显,而同一时间点纳米粒在脑组织分布浓度明显高于溶液,但1 h后骆驼蓬生物碱壳聚糖溶液和纳米粒在各组织的分布趋于相同。这可能是由于纳米粒虽然具有脑靶向性,但是在脑部停留时间有限的缘故。

2.3.3 骆驼蓬生物碱壳聚糖纳米粒的靶向性评价 靶向性参

数见表5(表中“-”为非靶组织)。

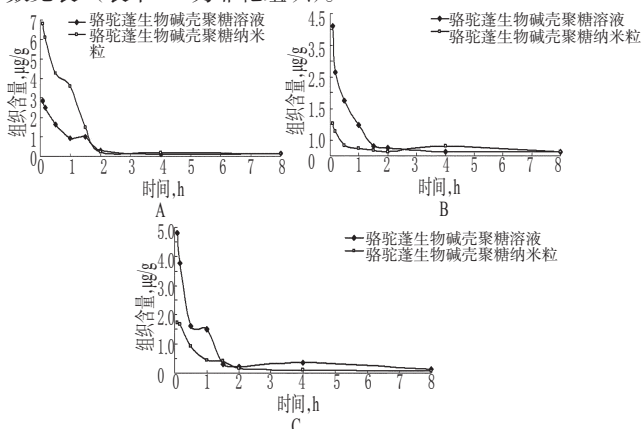


图3 浓度-时间曲线

A.脑;B.心;C.肺

Fig 3 Concentration-time curve

A.brain;B.heart;C.lung

表5 靶向性参数

Tab 5 Target parameters

组织	AUC, $\mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{h}$		r_c	c_c	t_c	
	溶液	纳米粒			溶液	纳米粒
脑	2.98	7.34	2.46	2.38	-	-
肝	5.68	5.49	0.97	0.33	0.524 6	1.337
脾	4.53	3.01	0.66	0.34	0.657 8	2.439
肺	3.36	2.58	0.77	0.36	0.886 9	2.845
肾	3.97	3.12	0.79	0.69	0.750 6	2.353
心	3.25	2.76	0.85	0.25	0.916 9	2.659

由表5可见,骆驼蓬生物碱纳米粒的脑 r_c 为2.46,其余组织器官 r_c 均小于1;以脑作为靶器官进行各组织器官的 t_c 评价,结果表明,骆驼蓬生物碱壳聚糖纳米粒 t_c 最大值为2.845,最小值为1.337;骆驼蓬生物碱壳聚糖纳米粒在脑 c_c 最大值为2.38,而其余脏器的 c_c 均小于1,说明骆驼蓬生物碱壳聚糖纳米粒具有较为明确的脑靶向性,还可提高药物在脑部的分布量。

3 讨论

将药物制成纳米制剂其效应与普通制剂比较有明显不同,由于其药粒粒径在纳米尺寸范围内,具有很大的表面积,且药物的表面积越大,化学活性越高,吸收速度越快,效应也越强^[16]。由于纳米制剂的尺寸极其微小,可以透过生物体的各种屏障,在体内吸收、分布、代谢、排泄、免疫等特性都与宏观固体不同,以适当的材料、工艺制备纳米制剂,可调整药物在体内的分布、生物利用度等性质,使药理作用小或无活性的物质成为有显著作用的药物,甚至使药物产生新的疗效^[17]。通常认为,纳米粒作为传递药物入脑的载体,粒径范围必须在100 nm左右。

本研究所用骆驼蓬生物碱中骆驼蓬生物碱的含量与去氢骆驼蓬生物碱的含量之比约为1:9,因而在进行体内靶向性评价时,各组织器官中骆驼蓬生物碱含量很低,在一定时间后便

低于检测限和定量限而无法测出。因此,体内分布实验仅采用去氢骆驼蓬生物碱含量作为含测指标评价靶向性。

参考文献

- [1] 刘瑛心.中国沙漠植物志[M].北京:北京科学出版社,1987:306.
- [2] 俞腾飞,朱惠珍.骆驼蓬的研究概况[J].国外医药:植物药分册,1992,7(3):104.
- [3] 孙殿甲,李岩.骆驼蓬及其主要有效成分去氢骆驼蓬碱的研究进展[J].新疆医科大学学报,2003,26(2):125.
- [4] 张义英,王俊儒,李越鲲,等.骆驼蓬生物碱生物活性的研究进展[J].动物医学进展,2006,27(10):37.
- [5] 胡承波,梅林,龙春.中药骆驼蓬的研究进展[J].中国药业,2007,16(8):61.
- [6] 中华人民共和国卫生部药典委员会.中华人民共和国卫生部药品标准:维吾尔药分册[S].乌鲁木齐:新疆科技卫生出版社,1999:80.
- [7] 樊峥嵘,姚新生.骆驼蓬属(Peganum)植物成分及药理作用[J].沈阳药学院学报,1992,51(2):144.
- [8] 田晓丽,孙殿甲,堵年生.新疆骆驼蓬种子抗肿瘤活性成分的研究[J].新疆医科大学学报,2006,26(2):113.
- [9] 赵婷,王长虹,王峥涛.骆驼蓬属植物中生物碱类化学成分及其药理活性研究进展[J].国际药学研究杂志,2010,37(5):333.
- [10] Sourkes TL. "Rational hope" in the early treatment of Parkinson's disease [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 1999, 77(6):375.
- [11] Moura DJ, Rorig C, Vieira DL, et al. Effects of β -carboline alkaloids on the object recognition task in mice[J]. *Life Sci*, 2006, 79(22):2 099.
- [12] Splettstoesser F, Bonnet U, Wiemann M, et al. Modulation of voltage-gated channel currents by harmaline and harmaline[J]. *Br J Pharmacol*, 2005, 144(1):52.
- [13] 付计瑞,滕亮,戴秀勇,等.骆驼蓬总碱提取纯化工艺及其对铝致痴呆小鼠作用的研究[J].中成药,2011;33(6):975.
- [14] 王长虹.盐酸去氢骆驼蓬碱胶囊剂的研究[D].乌鲁木齐:新疆医科大学,2002.
- [15] 张洪,闫士君,张福明.大黄素固体脂质纳米粒在小鼠体内的组织分布研究[J].中国药房,2012,23(7):583.
- [16] 壬聚乐.纳米药物的研究进展[J].西藏大学学报,2002,17(3):43.
- [17] 吴广森,靳安民.纳米科技:生命医学进程的跃迁[J].中国现代医学杂志,2004,14(1):43.

(收稿日期:2014-04-28 修回日期:2014-08-20)