

三七皂苷长循环纳米粒的肠吸收及药动学研究

赵国巍^{1*}, 陈绪龙², 梁新丽¹, 廖正根^{1#}, 王春柳¹, 招丽君¹, 曹运朝¹(1.江西中医药大学现代中药制剂教育部重点实验室, 南昌 330004; 2.九江学院临床医学院, 江西九江 332000)

中图分类号 R945 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)43-4052-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.43.07

摘要 目的:研究三七皂苷(PNS)长循环纳米粒(PNS-LCN)的肠吸收及药动学。方法:采用大鼠外翻肠囊实验,测定PNS、PNS-LCN和PNS-壳聚糖物理混合物(Cs)中三七皂苷R₁、Rg₁、Rb₁在大鼠十二指肠、空肠、回肠、结肠的渗透系数(P_{app});大鼠分别灌胃给予PNS、PNS-LCN、PNS-Cs后于不同时间点取血,测定大鼠血浆中R₁、Rg₁、Rb₁的血药浓度。结果:与PNS比较,PNS-LCN中R₁在十二指肠和空肠,Rg₁在空肠和回肠,Rb₁在回肠和结肠的P_{app}升高;PNS-Cs中R₁在十二指肠,Rg₁在十二指肠、空肠和回肠,Rb₁在十二指肠、空肠、回肠和结肠的P_{app}升高,差异有统计学意义(P<0.01或P<0.05)。PNS-LCN中R₁、Rg₁、Rb₁生物利用度分别为PNS的3.65、3.63、2.96倍;PNS-Cs中R₁、Rg₁、Rb₁生物利用度分别为PNS的0.31、0.77、1.36倍。结论:PNS-LCN可以明显提高PNS中R₁、Rg₁、Rb₁的生物利用度,是PNS-LCN提高PNS渗透性和延长PNS在大鼠体内消除时间等综合作用的结果。

关键词 三七皂苷;长循环纳米粒;肠吸收;药动学

Intestinal Absorption and Pharmacokinetics Study of Long-circulating Nanoparticles Loaded with Panax Pseudoginseng Saponins

ZHAO Guo-wei¹, CHENG Xu-long², LIANG Xin-li¹, LIAO Zheng-gen¹, WANG Chun-liu¹, ZHAO Li-jun¹, CAO Yun-chao¹(1.Key Lab of Modern Preparation of TCM, Ministry of Education, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China; 2.Clinical College of Jiujiang University, Jiangxi Jiujiang 332000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the intestinal absorption and pharmacokinetics of long-circulating nanoparticles loaded with Panax pseudoginseng saponins (PNS-LCN). METHODS: The osmotic coefficient (P_{app}) of notoginsenoside R₁(R₁), ginsenoside Rg₁(Rg₁) and ginsenoside Rb₁(Rb₁) from PNS, PNS-LCN and PNS-chitosan physical mixtures (PNS-Cs) in duodenum, jejunum, ileum and colon were determined in everted intestinal sac test. The blood samples of rats were collected at different time points after intragastrical administration of PNS, PNS-LCN and PNS-Cs, and plasma concentrations of R₁, Rg₁ and Rb₁ were detected. RESULTS: Compared with PNS, P_{app} of R₁ from PNS-LCN in duodenum and jejunum, Rg₁ in jejunum and ileum, Rb₁ in ileum and colon were increased; P_{app} of R₁ from PNS-Cs in duodenum, Rg₁ in duodenum, jejunum and ileum, Rb₁ in duodenum, jejunum, ileum and colon were increased; there was statistical significance(P<0.01, P<0.05). The bioavailability of R₁, Rg₁ and Rb₁ from PNS-LCN were 3.65, 3.63 and 2.96 folds of PNS; the bioavailability of R₁, Rg₁ and Rb₁ from PNS-Cs were 0.31, 0.77 and 1.36 folds of PNS, respectively. CONCLUSIONS: PNS-LCN can significantly increase bioavailability of R₁, Rg₁ and Rb₁, PNS-LCN can improve the bioavailability of notoginsenoside R₁, Rg₁ and Rb₁ significantly, which result from PNS-LCN improve the permeability of PNS and prolong the time of PNS clearance in rats.

KEYWORDS Panax pseudoginseng saponins; Long-circulating nanoparticles; Intestinal absorption; Pharmacokinetics

三七皂苷(PNS)为中药三七的主要有效部位,含有R₁、Rg₁和Rb₁等多种活性成分。研究表明,PNS具有保护心肌缺血引起的损伤,对中枢神经系统具有镇静作用,同时还具有良好的抗炎和扩张血管等多种药理作用^[1-2]。当前,PNS主要用于治疗冠心病、心绞痛、中风和动脉粥样硬化等。然而,PNS是易溶解、难渗透的药物,在胃肠道中不稳定,其口服给药后生物利用度低^[3-6]。纳米粒能够提高药物的稳定性和渗透性,但纳米粒主要集中在单核巨噬细胞丰富的器官,对于靶部位不在这些器官的药物,长循环纳米粒(LCN)技术可以解决这些问题。

本研究组在前期已经制备了PNS-LCN,并对其理化性质进行了表征^[7-9],本研究旨在考察PNS-LCN的肠吸收及药动学。由于本研究以复乳化-溶剂挥发法制备PNS-LCN的过程中采用了壳聚糖(Cs)水溶液作为外水相,Cs是一种常用的吸收促进剂,因此同时比较研究了PNS-Cs的肠吸收及药动学行为。

1 材料

1.1 仪器

6410 triple quadrupole 液质联用系统(美国Agilent公司); HH-CP型CO₂培养箱(上海博迅实业有限公司医疗设备厂); 18K型高速冷冻离心机(德国Sigma公司); XW-80A型微型涡流混合仪(上海沪西分析仪器厂); BT-2000型氮气吹干仪(北京八方世纪科技有限公司)。

* 讲师。研究方向:中药新剂型与新技术。电话:0791-87119190。E-mail:weiweihaoyunqi@163.com

通信作者:教授。研究方向:中药新剂型与新技术。电话:0791-87119190。E-mail:lyzlyg@163.com

1.2 药品与试剂

三七皂苷(西昌市杰象药物原料有限公司, R_1 、 R_{g_1} 、 R_{b_1} 质量分数分别为8.16%、27.87%、31.15%); R_1 对照品(批号:110745-200414)、 R_{g_1} 对照品(批号:110745-200320)、 R_{b_1} 对照品(批号:110704-200318)均购自中国食品药品检定研究院;壳聚糖(浙江金壳生物化学有限公司,脱乙酰度:60%,黏度:26 mPa·s);肝素钠(分析纯,上海惠生生化试剂有限公司);PNS-LCN[笔者自制,PNS的包封率为(53.93±0.69)%,载药量为(13.48±0.17)%];Krebs溶液,水为双蒸水,其余试剂均为分析纯。

1.3 动物

SD大鼠36只,♂,体质量180~220 g,由江西中医学院实验动物中心提供[实验动物使用许可证号:SCXK(赣)2005-0001]。

2 方法

2.1 大鼠外翻肠囊实验^[9-10]

2.1.1 外翻肠囊模型药液的制备 以Krebs液为溶剂,分别制备PNS质量浓度为0.72 mg/ml的PNS液、PNS-LCN液和PNS-壳聚糖物理混合液(Cs)液,作为供药体系。

2.1.2 大鼠外翻肠囊实验 18只SD大鼠禁食过夜(自由饮水),用3%戊巴比妥钠ip麻醉。分离十二指肠、空肠、回肠和结肠各约10 cm,用冰冷的Kerbs液洗净内容物,去除肠系膜,一端用细线扎紧,翻转肠管使黏膜面朝外,浆膜侧向内,另一端绑扎于取样口,用注射器从取样口向肠内注满空白Kerbs液2 ml得空白肠囊液,作为受药体系,然后将其放入到供药体系中。将整个装置放入37℃CO₂培养箱中进行实验1 h。实验结束后,收集浆膜液,测量肠内径及长度,高效液相色谱(HPLC)法测定其中药物含量。

2.1.3 色谱条件 色谱柱:Kromasoil-C₁₈(150 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:乙腈-水,梯度洗脱(0~15 min,20%乙腈→21.5%乙腈;15~36 min,21.5%乙腈→40%乙腈);流速:1.0 ml/min;柱温:25℃;检测波长:203 nm;进样量:20 μl。

2.1.4 阴性考察 用空白Kerbs液作为供药体系,其余按“2.1.2”项下方法操作,即得空白肠囊液。按“2.1.3”项下色谱条件进样测定。结果,Kerbs液对 R_1 、 R_{g_1} 和 R_{b_1} 色谱峰无干扰。

2.1.5 R_1 、 R_{g_1} 和 R_{b_1} 浆膜液测定方法学的建立 精密吸取 R_1 、 R_{g_1} 、 R_{b_1} 混合对照品(R_1 、 R_{g_1} 、 R_{b_1} 质量浓度分别为1 330、5 990、3 510 μg/ml)100 μl,加入900 μl Krebs液,制备 R_1 质量浓度分别为13.3、26.6、53.2、87.8、133.0 μg/ml, R_{g_1} 质量浓度分别为55.9、111.8、223.6、368.9、559.0 μg/ml, R_{b_1} 质量浓度分别为35.1、70.2、140.4、231.7、351.0 μg/ml的混合对照品溶液。以各对照品质量浓度(y)为纵坐标,相应峰面积积分值(x)为横坐标,进行线性回归,得 R_1 、 R_{g_1} 、 R_{b_1} 回归方程分别为 $y=4.462 4x+2.597 9$ ($r=0.999 3$)、 $y=7.686 6x+40.319$ ($r=0.999 9$)、 $y=8.063 6x+20.341$ ($r=0.999 9$)。结果表明, R_1 、 R_{g_1} 、 R_{b_1} 质量浓度分别在13.3~133 μg/ml、55.9~559 μg/ml、35.1~351 μg/ml范围内与其相应峰面积积分值呈良好线性关系。

2.1.6 准确度与精密度试验 取空白肠囊液,制备低、中、高质量浓度的标准质控样品各5份(R_1 质量浓度分别为13.3、133、1 330 μg/ml, R_{g_1} 质量浓度分别为55.9、559、5 590 μg/ml, R_{b_1} 质量浓度分别为35.1、351、3 510 μg/ml),按“2.1.3”项下色谱条件测定日内精密度(6次)、日间精密度(6次)、准确度(6次)。结果,日内和日间精密度RSD分别为5.5%和6.7%,准确

度在93.6%~104.1%之间,均符合试验要求。

2.1.7 回收率试验 在标准曲线范围内,选择低、中、高质量浓度,制备 R_1 、 R_{g_1} 和 R_{b_1} 的肠囊液对照品溶液,同时制备相同质量浓度以50%甲醇为基质的对照品溶液,测定回收率。低、中、高质量浓度下 R_1 的回收率分别为95.8%、93.5%、94.1%, R_{g_1} 的回收率分别为94.7%、95.0%、95.0%, R_{b_1} 的回收率分别为91.7%、95.8%、96.2%。

2.1.8 稳定性试验 分别取Krebs液和空白肠囊液加入一定量PNS制备成给药药液,37℃下,CO₂培养箱中于0、1、2、3 h分别取样测定。结果, R_1 、 R_{g_1} 、 R_{b_1} 在Krebs液中的降解残存率分别为(101.3±1.2)%、(102.9±0.8)%、(103.3±1.2)% ($n=3$),在空白肠囊液中的降解残存率分别为(98.5±3.2)%、(96.9±3.8)%、(95.3±2.1)% ($n=3$),表明 R_1 、 R_{g_1} 、 R_{b_1} 在Krebs液和空白肠囊液中稳定。

2.2 药动学研究

2.2.1 色谱条件 色谱柱:Kromasoil-C₁₈(150 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:乙腈-0.1%甲酸溶液,梯度洗脱(0~9 min,28%乙腈→42.4%乙腈;9~12 min,42.4%乙腈→95%乙腈);流速:0.4 ml/min;柱温:30℃;进样量:20 μl。

2.2.2 质谱条件 离子源:ESI;离子化模式:正离子;毛细管电压:3.5 kV;毛细管出口电压:-130 V;干燥温度:350℃;干燥气流速:10.0 L/min;雾化温度:425℃;喷雾器压力:40.0 psi;延迟时间:200 ms;定量模式:多反应监测模式(MRM)。MRM参数见表1。

表1 MRM参数

Tab 1 MRM parameters

化合物	分子离子	传输电压,eV	轰击电压,eV	定量离子
R_1	955.6	125	40	775.4
R_{g_1}	823.6	155	35	643.2
R_{b_1}	1131.5	155	55	365.1

2.2.3 血浆样品的处理 取大鼠血浆200 μl,加入三七皂苷混合对照品溶液(同“2.1.5”项下)10 μl,涡旋混合,加入甲醇400 μl,涡旋,以离心半径为13.5 cm,8 000 r/min离心10 min,取上清液N₂吹干,50%甲醇200 μl复溶,涡旋,以离心半径为13.5 cm,18 000 r/min离心10 min,取上清液进样。

2.2.4 方法学考察 (1)方法专属性。分别取0.2 ml空白血浆、0.2 ml空白血浆+对照品、0.2 ml给药后大鼠血浆样品,按“2.2.3”项下方法处理血浆后,按“2.2.1”“2.2.2”项下色谱、质谱条件进样测定。结果表明,空白血浆中的内源性物质不干扰血浆中待测组分 R_1 、 R_{g_1} 和 R_{b_1} 测定。液相色谱-串联质谱见图1。(2)标准曲线的制备。取200 μl空白血浆依次加入10 μl R_1 、 R_{g_1} 、 R_{b_1} 混合对照品系列溶液(同“2.1.5”项下),按“2.2.3”项下方法处理血浆后按“2.2.1”“2.2.2”项下色谱、质谱条件进样测定。以各对照品质量浓度(x)为横坐标,相应峰面积积分值(y)为纵坐标,进行线性回归,得 R_1 、 R_{g_1} 、 R_{b_1} 回归方程分别为 $y=39 709x-4 060.5$ ($r=0.998 4$)、 $y=32 774x+6 107.2$ ($r=0.999 2$)、 $y=25 747 x+23 848.8$ ($r=0.999 6$)。结果表明, R_1 、 R_{g_1} 、 R_{b_1} 质量浓度分别在1.3~1 300 μg/ml、2.5~1 500 μg/ml、2.7~2 160 μg/ml范围内与其峰面积积分值呈良好线性关系。(3)准确度与精密度试验。取空白血浆200 μl,按“2.2.3”项下方法制备血浆样品 R_1 质量浓度分别为13.3、133、1 330 μg/ml, R_{g_1} 质量浓度分别为55.9、559、5 590 μg/ml, R_{b_1} 质量浓度分别为35.1、351、3 510 μg/ml,每个质量浓度点5份样品连续测定3

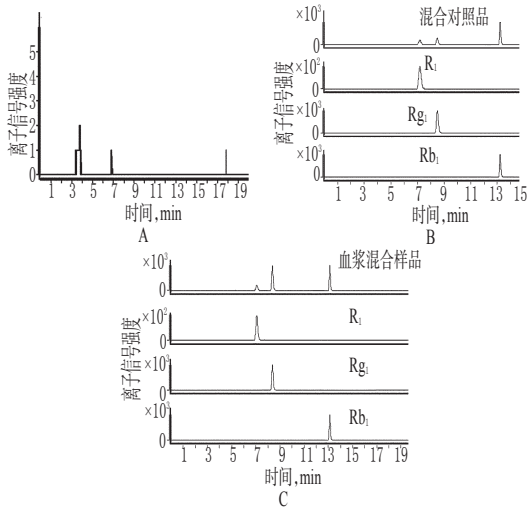


图1 液相色谱-串联质谱图

A.空白血浆;B.空白血浆+对照品;C.血浆样品

Fig 1 LC-MS/MS chromatogram

A. blank plasma; B. blank plasma + reference substance; C. plasma sample
d. 结果表明, R_1 、 R_{g1} 和 R_{b1} 的日内、日间精密度的 RSD 分别为 10.9% 和 12.1%, 准确度均在 85%~110% 之间, 符合相关要求。(4) 回收率试验。在标准曲线范围内, 选择低、中、高质量浓度, 制备 R_1 、 R_{g1} 和 R_{b1} 的血浆样品作为标准溶液样品, 同时制备相同质量浓度以 50% 甲醇为基质的标准溶液, 测定回收率。结果, 低、中、高质量浓度下 R_1 回收率分别为 90.8%、85.3%、82.0%, R_{g1} 的回收率分别为 92.2%、85.4%、85.0%, R_{b1} 回收率分别为 90.2%、82.6%、82.6%。(5) 稳定性试验。将“2.2.4(4)”项下血浆样品进行 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 反复冻融 3 次, 结果 RSD $\leq 10\%$; 取“2.2.4(4)”项下含药血浆样品, 4 h 内每隔 0.5 h 进样 1 次, 结果保留时间与峰面积均保持稳定, 峰面积的 RSD $\leq 2\%$ 。

由以上数据可见, R_1 、 R_{g1} 和 R_{b1} 血浆样品在储存、处理及测定过程中均保持稳定。经过验证, 该分析方法符合生物样品测定的要求。

2.2.5 药液的制备 以水为溶剂, 制备 PNS 质量浓度为 60 mg/ml 的 PNS、PNS-LCN 和 PNS-Cs。

2.2.6 动物给药方案 18 只 SD 大鼠随机分为 A、B、C 组, 实验前禁食过夜 (自由饮水)。将 A、B、C 组大鼠分别按照 1 000 mg/kg 剂量 ig PNS、PNS-LCN 和 PNS-Cs。于给药后 0.083、0.167、0.25、0.5、1、2、4、6、8、12、24、36、48、72、96、120 h 经眼底静脉丛取血约 0.5 ml, 置于肝素化试管中, 立即以离心半径为 13.5 cm、3 000 r/min 离心 10 min, 分离上层血浆, 按 2.2.3 项下方法处理血浆, 按“2.2.1”“2.2.2”项下色谱质谱条件进样测定 R_1 、 R_{g1} 和 R_{b1} 含量。

2.2.7 数据处理 采用 DAS ver2.0 药动学智能分析软件计算药动学参数。

3 结果

3.1 外翻肠囊法研究 PNS 在大鼠各肠段的吸收

采用渗透系数 (P_{app} , 10^{-9} cm/s) 评价 PNS、PNS-LCN 和 PNS-Cs 中 R_1 、 R_{g1} 和 R_{b1} 在各肠段的吸收, 计算公式如下: $P_{app} = (dQ/dt)/(A \times c_0)$ 。其中, P_{app} 为化合物的表现渗透系数; dQ/dt 为

单位时间内药物转运量; c_0 为供液体系中药物的质量浓度 ($\mu\text{g/ml}$); A 为肠面积 (cm^2)。 R_1 、 R_{g1} 和 R_{b1} 在不同肠段的 P_{app} 见表 2。

表 2 R_1 、 R_{g1} 和 R_{b1} 在不同肠段的 P_{app} (10^{-9} cm/s, $\bar{x} \pm s$, $n=6$)
Tab 2 P_{app} of R_1 , R_{g1} and R_{b1} in different intestinal segments (10^{-9} cm/s, $\bar{x} \pm s$, $n=6$)

样品		十二指肠	空肠	回肠	结肠
PNS	R_1	3.17 ± 0.55	4.60 ± 0.57	6.12 ± 1.22	5.90 ± 1.91
	R_{g1}	2.03 ± 0.28	2.95 ± 0.38	3.54 ± 0.37	3.64 ± 0.98
	R_{b1}	0.42 ± 0.17	0.57 ± 0.12	0.73 ± 0.13	0.58 ± 0.12
PNS-LCN	R_1	$5.30 \pm 0.93^*$	$6.91 \pm 1.54^*$	6.37 ± 1.64	8.59 ± 0.82
	R_{g1}	2.64 ± 0.65	$3.88 \pm 0.50^*$	$4.64 \pm 0.65^*$	4.18 ± 0.67
	R_{b1}	0.42 ± 0.06	0.75 ± 0.21	$1.19 \pm 0.18^*$	$1.06 \pm 0.08^{**}$
PNS-Cs	R_1	$4.21 \pm 0.67^*$	4.89 ± 1.54	7.66 ± 0.18	5.49 ± 0.81
	R_{g1}	$4.19 \pm 0.78^{**}$	$5.55 \pm 0.37^*$	$8.40 \pm 0.96^{**}$	6.22 ± 0.28
	R_{b1}	$0.83 \pm 0.26^*$	$0.98 \pm 0.09^*$	$1.84 \pm 0.14^{**}$	$1.15 \pm 0.51^{**}$

与 PNS 比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

vs PNS: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

由表 2 可知, PNS 中的 R_1 、 R_{g1} 和 R_{b1} 在十二指肠、空肠、回肠和结肠中均有不同程度吸收。将 PNS 包入 LCN 或 Cs 混合之后, R_1 、 R_{g1} 和 R_{b1} 在不同肠段的 P_{app} 均有不同程度增加。其中, PNS-LCN 中 R_1 在十二指肠和空肠, R_{g1} 在空肠和回肠, R_{b1} 在回肠和结肠的 P_{app} 与 PNS 中相应的数值比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$); PNS-Cs 中 R_1 在十二指肠, R_{g1} 在十二指肠、空肠和回肠, R_{b1} 在十二指肠、空肠、回肠和结肠的 P_{app} 与 PNS 中相应数值比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。

3.2 药动学研究

浓度-时间曲线见图 2; R_1 、 R_{g1} 和 R_{b1} 药动学参数见表 3~表 5。

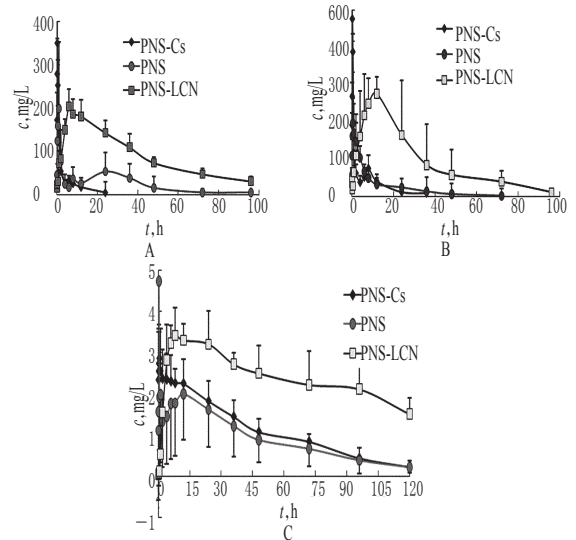


图 2 浓度-时间曲线 ($n=6$)

A. R_1 ; B. R_{g1} ; C. R_{b1}

Fig 2 Plasma concentration-time curves of R_1 , R_{g1} and R_{b1} after oral administration of PNS, PNS-LCN and PNS-Cs ($n=6$)

A. R_1 ; B. R_{g1} ; C. R_{b1}

PNS-LCN 和 PNS-Cs 中 R_1 、 R_{g1} 、 R_{b1} $AUC_{(0-4)}$ 分别为 PNS 的 3.65、3.63、2.96 倍和 0.31、0.77、1.36 倍; PNS-LCN 中 R_1 、 R_{g1} 和 R_{b1} 的 MRT、 $t_{1/2}$ 、 t_{max} 与 PNS 比较均明显延长; PNS-Cs 中 R_1 、 R_{g1} 的 MRT $_{(0-4)}$ 、 $t_{1/2}$ 、 t_{max} 与 PNS 比较均明显缩短; PNS-LCN 中 R_{g1} 和 R_{b1}

的 c_{max} 、PNS-Cs中 R_1 、 R_{g1} 、 R_{b1} 的 c_{max} 与PNS比较均明显增加。

表3 R_1 药动学参数($\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab 3 Pharmacokinetic parameters of R_1 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

参数	PNS	PNS-Cs	PNS-LCN
AUC ₍₀₋₁₎ ,mg/(L·h)	2 423.25±1 219.66	747.68±96.95**	8 842.83±1208.82**
AUC _(0-∞) ,mg/(L·h)	2 613.58±1 391.23	807.76±127.31	10 753.58±2105.08
MRT ₍₀₋₁₎ ,h	26.51±8.278	5.40±0.79**	33.65±2.3786*
MRT _(0-∞) ,h	35.20±14.35	7.51±2.5	54.37±11.94
$t_{1/2}$,h	30.01±22.84	6.91±2.35**	39.09±11.01*
t_{max} ,h	0.61±0.31	0.29±0.10*	7.67±2.34**
CL/F,L/(h·kg)	0.51±0.29	0.10±0.02	0.01±0.002
VL,L/kg	25.53±36.81	0.98±0.24	0.42±0.07
c_{max} ,mg/L	223.25±116.73	369.23±90.45**	220.64±31.88
F,%		0.31	3.65

与PNS比较: * $P<0.05$, ** $P<0.01$

vs PNS: * $P<0.05$, ** $P<0.01$

表4 R_{g1} 药动学参数($\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab 4 Pharmacokinetic parameters of R_{g1} ($\bar{x} \pm s, n=6$)

参数	PNS	PNS-Cs	PNS-LCN
AUC ₍₀₋₁₎ ,mg/(L·h)	2 217.73±481.93	1 715.65±414.58*	8 047.64±207.78**
AUC _(0-∞) ,mg/(L·h)	2 278.10±486.63	1 845.16±514.61	8 166.70±1 389.98
MRT ₍₀₋₁₎ ,h	15.36±3.45	9.09±1.34*	27.82±16.19**
MRT _(0-∞) ,h	17.41±4.63	11.63±3.80	42.17±39.27
$t_{1/2}$,h	13.62±2.56	8.40±3.10*	17.74±13.49*
t_{max} ,h	0.75±0.671	0.333±0.13*	8.36±5.67**
CL/F,L/(h·kg)	0.13±0.031	0.16±0.05	0.15±0.06
VL,L/kg	2.53±0.835	1.85±0.45	5.421±1.753
c_{max} ,mg/L	260.68±58.84	590.53±79.17**	330.65±54.67*
F,%		0.77	3.63

与PNS比较: * $P<0.05$, ** $P<0.01$

vs PNS: * $P<0.05$, ** $P<0.01$

表5 R_{b1} 药动学参数($\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab 5 Pharmacokinetic parameters of R_{b1} ($\bar{x} \pm s, n=6$)

参数	PNS	PNS-Cs	PNS-LCN
AUC ₍₀₋₁₎ ,mg/(L·h)	97.69±63.66	133.85±30.48*	289.50±46.57**
AUC _(0-∞) ,mg/(L·h)	117.58±75.03	147.47±36.97	605.29±237.06
MRT ₍₀₋₁₎ ,h	32.28±4.79	38.76±3.29	53.66±3.06**
MRT _(0-∞) ,h	48.53±7.05	50.41±11.79	189.04±89.43
$t_{1/2}$,h	31.36±5.03	31.35±2.62	134.59±63.89**
t_{max} ,h	6.78±5.42	3.81±5.01*	15.50±9.85**
CL/F,L/(h·kg)	3.80±2.41	2.23±0.57	0.58±0.22
VL,L/kg	172.73±118.41	96.35±37.12	98.72±22.94
c_{max} ,mg/L	2.98±2.56	3.31±0.79*	3.95±0.39*
F,%		1.36	2.96

与PNS比较: * $P<0.05$, ** $P<0.01$

vs PNS: * $P<0.05$, ** $P<0.01$

4 讨论

肠吸收实验结果表明,Cs对PNS中的活性成分 R_1 、 R_{g1} 、 R_{b1} 均有不同程度的促吸收作用。Cs是一种常见的吸收促进剂,其对药物跨上皮黏膜细胞的透过能力有很强的促进作用,本实验结果与文献报道一致^[11]。Cs能有效促进 R_1 、 R_{g1} 和 R_{b1} 吸收,使得PNS-Cs中的PNS在血液中的 t_{max} 明显缩短,血药浓度明显增加,但同时使其在大鼠体内的滞留时间明显缩短,消除加快,因此PNS-Cs中 R_1 、 R_{g1} 的生物利用度与PNS比较反而明显降低。

PNS-LCN能提高 R_1 、 R_{g1} 、 R_{b1} 的生物利用度,可能是由于

纳米粒的组织通过性良好,药物以纳米粒的形式吸收,提高了其渗透性;并且,可能由于PNS-LCN对胃肠道黏膜具有一定的黏附作用,延长药物在胃肠道的停留时间,增大吸收;同时,可能由于PNS-LCN表面修饰了聚乙二醇单甲醚-聚乳酸共聚物、Cs等亲水性和空间位阻较大基团,大大减少了单核巨噬细胞系统对纳米粒的吞噬作用,使PNS-LCN在体循环中长时间滞留,从而延长了药物的消除半衰期,克服了普通纳米粒易被单核巨噬细胞从体循环中迅速清除的缺点,进而明显提高了PNS的生物利用度^[12-15]。由肠吸收和药动力学研究可知,PNS-LCN在大鼠体内生物利用度与PNS比较明显提高,是LCN提高PNS渗透性和延长PNS在大鼠体内消除时间等综合作用的结果。

参考文献

- [1] 杨志刚,陈阿琴,俞颂东,等.三七皂苷药理作用研究进展[J].中国兽药杂志,2005,39(1):33.
- [2] 乔春玲,丁艳芬,杨崇仁.三七总皂苷药理研究进展[J].中国现代中药,2012,25.
- [3] 韩文,韩丽妹,王青松.三七皂苷的口服吸收机制[J].药理学学报,2006,41(6):498.
- [4] 韩旻,傅韶,方晓玲.三七皂苷中人参皂苷 R_{g1} 与 R_{b1} 口服吸收及其体内药代动力学的研究和比较[J].药理学学报,2007,42(8):849.
- [5] 冯亮,蒋学华,周静,等.三七皂苷 R_1 和人参皂苷 R_{g1} 的大鼠在体肠吸收动力学研究[J].中国药理学杂志,2006,41(14):1 097.
- [6] 白志华,方晓玲.三七总皂苷中人参皂苷 R_{g1} 体外透皮吸收的实验研究[J].中成药,2006,28(5):936.
- [7] 赵国巍,陈绪龙,廖正根,等.三七皂苷长循环纳米粒的制备及体外溶出行为研究[J].中国医院药学杂志,2011,31(16):1 329.
- [8] 赵国巍,陈绪龙,廖正根,等.三七皂苷长循环纳米粒的性质研究[J].中成药,2011,33(10):1 700.
- [9] 祝婧云,梁新丽,王光发,等.白芷提取物对黄芩活性成分黄芩苷的吸收促进作用[J].药理学学报,2011,46(2):232.
- [10] 梁新丽,祝婧云,廖正根,等.白芷提取物对葛根中葛根素肠吸收的影响研究[J].中国中药杂志,2012,37(10):1 477.
- [11] 陈新梅,朱家璧,孙卫东,等.吸收促进剂对人参皂苷 R_{g1} 鼻腔吸收的促进作用及鼻腔毒性[J].药理学学报,2006,41(2):149.
- [12] Leroux JC, Allamann E, Dedaeghere E, et al. Biodegradable nanoparticles from sustained release formulations to improved site specific drug delivery[J]. J Control Release, 1996,39(2/3):339.
- [13] 李卉芳,刘明星,刘清飞,等.表面修饰的灯盏花素聚乳酸纳米粒的制备和大鼠体内药代动力学[J].中国新药杂志,2007,16(8):614.
- [14] 黄雅洁,李雅彬,袁海龙,等.南五味子总木脂素肠溶纳米粒的制备和药代动力学初步研究[J].药理学学报,2009,44(9):1 046.
- [15] 沈斌,叶轶青,丁建潮.2种单硬脂酸甘油酯固体脂质纳米粒制剂的体内组织分布及药代动力学研究[J].中国药房,2006,17(4):253.

(收稿日期:2014-03-30 修回日期:2014-05-10)