

白藜芦醇纳米乳的制备及大鼠体内的药动学研究

王建泽¹, 颜仁梁², 王兴荣¹, 宋宜蕾¹, 王向宇¹, 郝吉福^{1*}

1. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)药学院, 山东 泰安 271016

2. 广东食品药品职业学院, 广东 广州 510520

摘要: **目的** 制备白藜芦醇纳米乳并探讨其在大鼠体内的药动学行为。**方法** 以油酸乙酯作为油相, 聚氧乙烯化蓖麻油 RH40 为乳化剂, 无水乙醇为助乳化剂, 采用滴定法绘制伪三元相图以优化纳米乳处方, 对所制备的白藜芦醇纳米乳进行粒径、透射电镜及红外光谱测定等理化性质的表征。大鼠 ig 给药后, 采用 HPLC 测定其血药浓度, 计算其药动学参数, 利用 DAS 软件分析其药动学特征。**结果** 白藜芦醇纳米乳处方为药物-油相-混合乳化剂-水的质量比为 1:10:24:65, 所制备纳米乳的粒径为 40 nm 左右, 电镜观察其形态为圆形球状结构, 红外光谱结果表明白藜芦醇以活性的反式结构存在于纳米乳的油相中。与白藜芦醇混悬剂相比, 白藜芦醇纳米乳在大鼠体内的血药浓度时间曲线下面积 (78.89 h·μg/mL) 为混悬剂 (54.42 h·μg/mL) 的 1.45 倍, 达峰浓度 (3.29 μg/mL) 是混悬剂 (1.70 μg/mL) 的 1.93 倍, 可以提高白藜芦醇口服给药的生物利用度。**结论** 所制备的纳米乳制剂有望为白藜芦醇的有效递送提供新的给药途径。

关键词: 白藜芦醇; 纳米乳; 药动学; 伪三元相图; HPLC; 混悬剂; 生物利用度

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)10-2319-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.10.010

Preparation of resveratrol nanoemulsions and evaluation their pharmacokinetics profiles in rats *in vivo*

WANG Jian-ze¹, YAN Ren-liang², WANG Xing-rong¹, SONG Yi-lei¹, WANG Xiang-yu¹, HAO Ji-fu¹

1. College of Pharmacy, Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences, Taian 271016, China

2. Guangdong Food and Drug Vocational College, Guangzhou 510520, China

Abstract: Objective To fabricate resveratrol nanoemulsions and probe their pharmacokinetics profiles in rats *in vivo*. **Methods** The nanoemulsions of resveratrol were tailored by using aethylis oleas as the oil phase, Cremophor RH40 as emulsifiers, absolute alcohol as co-emulsifiers, respectively. The formulation was optimized by pseudo-ternary phase diagrams and their physicochemical properties of nanoemulsions were characterized by particle size distribution, transmission electron microscope (TEM), and Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR). The pharmacokinetics experiments were also performed in rats after gavage and the plasm concentration of resveratrol were determined by HPLC as well as the profiles of pharmacokinetic parameters were obtained by Drug and Statistics (DAS) software. **Results** The formula of nanoemulsions were as follows: the ratio of resveratrol-aethylis oleas-mixture surfactant-distilled water was 1:10:24:65. The average particle size diameters of prepared resveratrol nanoemulsions were about 40 nm and the droplets of nanoemulsions were in spherical shape observed by TEM. The results of IR disclosed that the active *trans*-resveratrol presented in the oil droplet of the nanoemulsions. Compared with resveratrol suspensions, the bioavailability of resveratrol nanoemulsions was increased 1.45-fold, and C_{max} reached to 1.93-fold. **Conclusion** These results indicated that nanoemulsions may be a promising tool for the delivery of resveratrol.

Key words: resveratrol; nanoemulsions; pharmacokinetics; pseudo-ternary phase diagrams; HPLC; suspensions; bioavailability

白藜芦醇 (resveratrol, Res) 为来源于虎杖等 蓝莓等日常膳食中, 具有抗氧化、清除氧自由基、植物中的多酚类物质, 此外还存在于葡萄、花生、 保护血管等作用^[1-8]。然而由于 Res 较低的水溶性限

收稿日期: 2018-12-19

基金项目: 山东省中医药科技发展计划项目 (2017-240); 山东省抗体制药协同创新中心开放课题 (CIC-AD1813); 广东食品药品职业学院校级课题资助项目 (2017ZR022)

作者简介: 王建泽, 男, 硕士研究生。

*通信作者 郝吉福 E-mail: haojifu@163.com

制了其应用, Res 属于生物药剂学分类系统中的 BCS II 类, 因此如何提高 Res 的溶解度及改善其生物利用度是亟待解决的问题^[9]。纳米乳 (nanoemulsions, NE) 是指乳滴以 10~100 nm 粒度分散在另外一种不相混溶的液体中, 形成具有热力学稳定、各向同性、低黏度的透明或半透明的胶体分散体系, 水包油型纳米乳被广泛用于提高疏水性药物的溶解度^[10-13]。以纳米乳作为药物的递送体系可以将难溶性的活性成分溶解在油相液滴中, 能够保护药物避免发生降解, 同时纳米尺度的液滴能够有利于被吸收从而提高生物利用度^[14]。基于此, 本实验以 Res 为模型药物, 将其制备成 Res 纳米乳 (Res-NE), 并进行大鼠体内的药动学研究, 以期改善 Res 的口服吸收提供理论基础。

1 仪器与材料

1.1 仪器

Nano-S90 激光粒度分析仪, 英国 Malvern 公司; IRAffinity-1S 傅里叶红外光谱仪、VP-10A plus 高效液相色谱仪, 日本岛津公司; JEM 1200EX 透射电子显微镜 (TEM), 日本电子株式会社; 3K30 高速冷冻离心机, 德国 Sigma 公司; XW-80A 微型漩涡混合器, 上海医大仪器厂; DCY-24Y 圆形水浴氮吹仪, 南京肯凡电子科技有限公司。

1.2 药品与试剂

Res, 质量分数 99%, 批号 20170709, 陕西慈缘生物有限公司; Res 对照品, 批号 111535-201703, 质量分数 99.4%, 中国食品药品检定研究院; 油酸乙酯, 上海飞祥化工厂; 聚氧乙烯氢化蓖麻油 RH40 (RH40), 北京凤礼精求有限公司; 无水乙醇, 分析纯, 天津市博迪化工有限公司; 其余所用试剂为分析纯或色谱纯。

1.3 动物

SD 大鼠, 雌雄各半, SPF 级, 体质量 (220±20) g, 购于济南朋悦实验动物繁育有限公司, 许可证号 SYXK (鲁) 20170023。

2 方法与结果

2.1 Res-NE 的制备和理化性质表征

2.1.1 Res-NE 伪三元相图的构建 采用滴定法优化 Res-NE 的处方^[15]。以油酸乙酯为油相, RH40 作为乳化剂, 以无水乙醇作为助乳化剂, 设定混合乳化剂中乳化剂和助乳化剂比例 (K_m) 分别为 4:1、3:1、2:1 时, 考察油相与混合乳化剂在不同的质量比 1:9、2:8、3:7、4:6、5:5、6:4、7:3、

8:2、9:1 条件下形成纳米乳的可行性。将油相与混合乳化剂在磁力搅拌条件下混合均匀, 用蒸馏水进行滴定, 持续搅拌平衡后观察混合体系的状态, 以出现澄清、透明或半透明或有蓝色乳光时判定为形成纳米乳, 浑浊或乳白色状态为普通乳剂, 记录出现上述状态时滴加的水量, 采用 Origin 7.5 软件绘制伪三元相图, 结果见图 1。

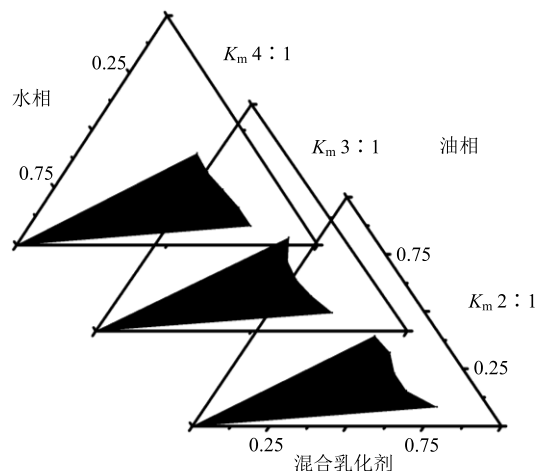


图 1 不同 K_m 比例下的 Res-NE 伪三元相图

Fig. 1 Pseudo-ternary phase diagram of Res-NE at various ratios of K_m

由图 1 的伪三元相图所示, 以纳米乳相图区域面积大小为指标, 通过比较阴影部分的面积大小确定乳化剂与助乳化剂两者 K_m 为 4:1 时更易于形成纳米乳。根据该体系下的相图, 在纳米乳区中心选择某一点, 考虑到尽量减少表面活性剂用量及维持一定的载药量等因素, 制备 Res 质量分数为 1% 的纳米乳。即在室温下将 10% 的油酸乙酯与 24% 混合乳化剂 (RH40-无水乙醇 4:1) 均匀混合后, 加入 1% 的 Res, 充分搅拌使 Res 完全溶解, 然后在搅拌的条件下缓慢滴加剩余量的蒸馏水, 即得 Res-NE。同样方法制备不含有 Res 药物的空白纳米乳。

2.1.2 粒径大小及分布测定 按“2.1.1”项下方法制备 Res-NE, 稀释至适宜浓度, 均匀分散后, 采用马尔文激光粒径分析仪测定纳米乳的粒径大小, 粒径结果如图 2 所示。所制备的 Res-NE 平均粒径大小为 (41.51±1.62) nm, PDI 为 0.142±0.016, 结果表明所制备的 Res-NE 的粒度分布均匀。

2.1.3 Res-NE 乳剂类型的鉴定 通过染色法鉴定该纳米乳的类型^[16], 将水溶性染料亚甲基蓝和脂溶性染料苏丹 III 分别滴加入所制备的纳米乳中, 观察 2 种染色剂在纳米乳中的扩散速度。若亚甲基蓝的

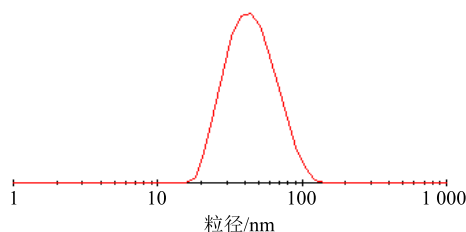


图 2 Res-NE 的粒径分布

Fig. 2 Particle size distribution of Res-NE

扩散速度快, 则为水包油型的纳米乳; 若苏丹 III 扩散的快, 则为油包水型的纳米乳; 两者的扩散速度相同则为双连续型纳米乳, 结果见图 3。由图 3 可知, 水溶性染料亚甲基蓝的扩散速度快于脂溶性染料苏丹 III 扩散速度, 提示所制备的 Res-NE 为水包油型的纳米乳。

2.1.4 Res-NE 的 TEM 观察 采用 TEM 观察所制备 Res-NE 的形态。取适量所制备的 Res-NE, 滴于铜网上, 1%磷钨钼酸复染, 晾干后置于透射电镜下观察所制备 Res-NE 的形貌, 结果见图 4。从图 4 可知, 所制备的 Res-NE 呈均匀圆形点状结构, 没有出现聚集和黏连, 大小形态基本一致。

2.1.5 红外光谱测定 采用傅里叶变换红外光谱讨论 Res 制备成纳米乳前、后药物的结构是否改变药

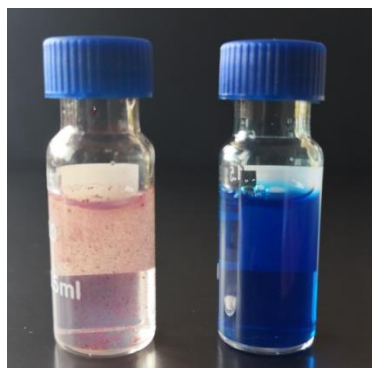


图 3 Res-NE 乳剂类型的鉴定

Fig. 3 Identification of types of Res-NE

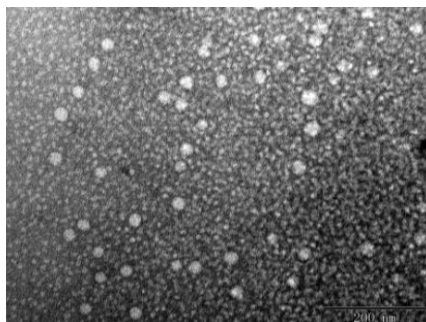


图 4 Res-NE 的透射电镜图

Fig. 4 TEM image of Res-NE

物与油相之间的相容性。将 Res 原料药、Res-NE、空白纳米乳样品采用 KBr 压片后在 $400 \sim 4\,000\text{ cm}^{-1}$ 进行红外光谱扫描。结果见图 5。由图 5 红外光谱结果可知, 空白 NE 与 Res-NE 的红外图谱基本一致, 提示 Res 与制备 NE 所用到的辅料具有较好的相容性。Res 结构中苯环的典型 C-H 伸缩振动与弯曲振动的红外吸收峰在 $1\,590$ 、 $1\,510\text{ cm}^{-1}$ 处; Res 中酚羟基的吸收峰出现在 $3\,250\text{ cm}^{-1}$ 左右, 但在 Res-NE 中此波数下吸收峰红移到 $3\,500\text{ cm}^{-1}$ 左右, 可能与所用到的油酸乙酯与 RH40 中含有较多的羟基有关, 使羟基的吸收峰发生红移。尤其是在 964 cm^{-1} 处存在反式碳碳双键的吸收峰, 表明 Res-NE 在制备的过程中其空间化学构型并没有发生改变, 能够维持其自身的反式空间结构特征, 从而保证了 Res 的生物学活性。

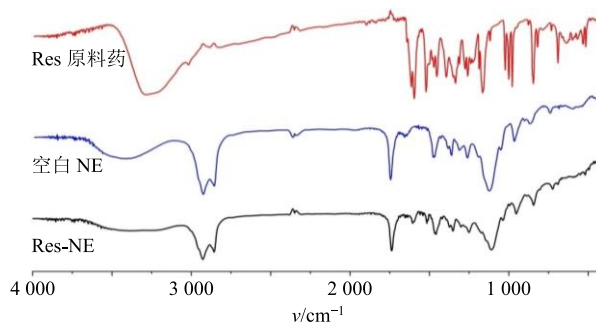


图 5 Res 原料药、空白纳米乳和 Res-NE 红外光谱

Fig. 5 IR spectra of resveratrol, blank NE, and Res-NE

2.1.6 验证实验 按照优化的处方精密称取 2.5 g 油酸乙酯, RH40 4.8 g , 无水乙醇 1.2 g , 在室温下置磁力搅拌器中搅拌混合均匀, 加入 0.25 g Res 继续搅拌, 使 Res 完全溶解, 然后在搅拌状态下缓缓加水滴定, 最终使体系总质量为 25 g , 平行制备 3 份, 测定所制备的 Res-NE 的粒径大小及多分散指数 (polydispersed index, PDI)。结果见表 1。

2.2 Res-NE 大鼠体内药动学实验

2.2.1 色谱条件 色谱柱为 Hypersil C_{18} 柱 ($250\text{ mm} \times 4.6\text{ mm}$, $5\text{ }\mu\text{m}$), 预柱 ($4\text{ mm} \times 4\text{ mm}$, $5\text{ }\mu\text{m}$);

表 1 Res-NE 验证实验 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 1 Verification experiments of prepared Res-NE ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

样品	粒径/nm	PDI
1	39.36 ± 2.20	0.139 ± 0.022
2	41.48 ± 1.85	0.142 ± 0.019
3	43.68 ± 1.96	0.147 ± 0.018

流动相为乙腈-0.1%磷酸水溶液 (3:7); 检测波长 306 nm; 体积流量 1 mL/min; 进样量 20 μ L。

2.2.2 血浆样品的处理 将SD大鼠12只随机分成2组, 每组6只, 雌雄各半。实验前12 h禁食不禁水, 其中一组ig给予Res-NE, 剂量为100 mg/kg。另一组以相同剂量的Res混悬剂作为对照。将2组实验动物分别在给药前0 h和给药后0.25、0.5、1、2、3、4、6、8、12、24、36、48 h于大鼠眼内眦静脉取血约0.3 mL, 置肝素化离心管中, 在4 $^{\circ}$ C的条件下, 3 000 $\times g$ 离心15 min, 分取血浆, 精密吸取血浆50 μ L, 转移至1.5 mL洁净离心管中, 精密加入乙腈150 μ L, 涡旋3 min混合均匀以沉淀蛋白, 在超高速离心机中以12 000 $\times g$ 离心10 min以除去蛋白, 取上清液20 μ L进样分析。

2.2.3 方法学考察

(1) 专属性试验: 分别取实验大鼠的空白及含药血浆, 按“2.2.2”项下血浆样品处理方法操作, 进样20 μ L后记录空白及含药血浆的色谱图, 见图6。结果表明, 血浆中的内源性物质不干扰Res的含量测定, Res色谱峰的保留时间约为7.2 min。

(2) 标准曲线的制备: 精密称取Res对照品适量, 加入乙腈后制备成32 μ g/mL的对照品储备液, 用乙腈分别稀释成梯度质量浓度为6.4、3.2、1.6、0.8、0.4 μ g/mL的对照品溶液, 精密量取5份50 μ L

的空白血浆置1.5 mL离心管中, 分别加入上述梯度质量浓度的Res乙腈溶液150 μ L, 涡旋混合3 min, 然后在12 000 $\times g$ 条件下高速离心10 min, 取上清液20 μ L进样分析。以峰面积(A)为纵坐标, Res对照品的质量浓度(C)为横坐标绘制标准曲线, 建立回归方程, 线性方程 $A=18\,729\,C-6\,140$, $r=0.999\,1$ 。结果表明, 大鼠的血浆中Res在0.3~4.8 μ g/mL有良好的线性关系。

(3) 精密度考察: 取大鼠空白血浆100 μ L, 加入适量的Res对照品溶液, 配制成低、中、高质量浓度(0.3、1.2、4.8 μ g/mL)的样品溶液, 涡旋混匀后12 000 $\times g$ 高速离心, 上清液采用HPLC测定Res的含量, 1 d内连续测定5次, 连续测定3 d。计算日内、日间精密度。结果显示, 低、中、高3个质量浓度样品的日内精密度RSD分别为4.51%、3.16%、3.47%; 日间精密度RSD分别为4.31%、4.72%、4.18%, 符合生物样品方法学的测定要求。

(4) 稳定性考察: 取上述低、中、高3个质量浓度的样品溶液, 考察在室温放置6 h、4 $^{\circ}$ C冷藏条件放置24 h, 以及在-80 $^{\circ}$ C下冷冻7 d后样品复融条件下, 测定样品中Res的含量, 评价不同条件下稳定性。在稳定性实验中不同条件下样品溶液中Res含量的RSD均小于10%, 提示Res血浆样品溶液在室温放置6 h、4 $^{\circ}$ C冷藏24 h和冷冻贮存条件下具有良好的稳定性。

(5) 加样回收率试验: 取大鼠空白血浆100 μ L, 加入适量的Res对照品溶液, 配制成低、中、高质量浓度(0.3、1.2、4.8 μ g/mL)的样品溶液, 涡旋混匀后12 000 $\times g$ 高速离心, 取上清液20 μ L进样检测并记录峰面积, 根据标准曲线方程计算样品的含量, 将样品实测质量浓度与理论质量浓度进行比较, 计算方法回收率。另直接配制低、中、高3个质量浓度(0.3、1.2、4.8 μ g/mL)的Res对照品溶液直接进样, 记录峰面积, 将样品的峰面积与上述对照品溶液的峰面积进行比较, 计算提取回收率。结果显示, 各质控样品的方法回收率分别为89.10%、93.25%、96.51%, RSD分别为4.37%、3.82%、4.61%, 均小于5% ($n=5$); 提取回收率分别为82.30%、89.25%、88.37%, RSD分别为7.12%、6.85%、5.03%, 均小于10% ($n=5$), 符合生物样品定量分析的相关要求。

2.2.4 药时曲线与数据处理 将各个时间点所获取的血样按“2.2.2”项下操作进行处理, 采用HPLC

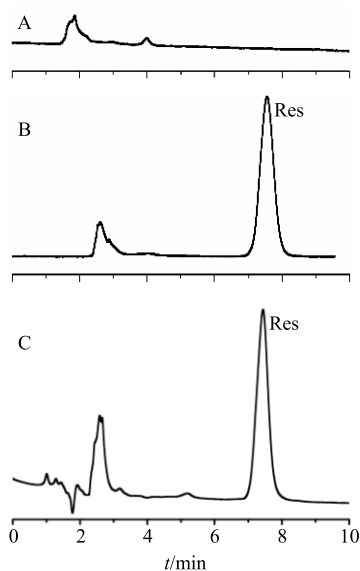


图6 空白血浆(A)、Res对照品(B)、Res-NE给药后血浆样品(C)的HPLC图

Fig. 6 HPLC profiles of blank blood plasma (A), standard sample of Res (B), and blood plasma sample after administration of Res-NE (C)

测定 Res 在大鼠血浆中的质量浓度, 绘制平均血药浓度-时间曲线图, 药-时曲线见图 7。将所得到的平均血药浓度-时间数据用 DAS 2.0 软件 (Drug and Statistics) 进行统计矩非房室模型拟合, 并计算药动学参数, 结果见表 2。

由药-时曲线可知, 大鼠在口服 Res-NE 后, 血药浓度出现典型的两相吸收特征, 即出现 Res 的 2 个吸收峰, 并且给予 Res-NE 后药物的达峰时间加

快, 分别在 0.25 h 及 12 h 达到峰值, 而 ig Res 混悬剂时在 4 h 时达到峰值。提示将 Res 制备成纳米乳可以提高药物的吸收速度。

与 Res 混悬剂组相比较, Res-NE 组的大鼠的达峰浓度 ($C_{\max}$)、药-时曲线下面积 (AUC) 显著增加, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。在给予相同剂量 Res 的前提下, Res-NE 的 AUC 为相应混悬剂组的 1.45 倍, $C_{\max}$ 是相应混悬剂组的 1.93 倍, 从表观分布体积 (V_d) 来看, Res-NE 组的表观分布体积减少, 表明给予 Res-NE 制剂后血药浓度比较高; 此外, Res-NE 组药-时曲线的一阶原点矩 (AUMC) 较混悬组有所提高, 提示制成 NE 可改变 Res 在大鼠体内的药动学特征, 可以提高 Res 的生物利用度。但 Res-NE 的清除率 (CL) 较混悬剂组大, 提示 Res 在体内有较快的消除。

3 讨论

Res 作为一种低相对分子质量 (M_w 228) 和极性较小的活性成分, 有利于以被动扩散的方式通过生物膜而被吸收, 然而由于低的生物利用度及快速代谢的特征, 在临床应用中受到限制^[17]。因此, 利用 NE 作为递送系统是提高生物利用度、促使其以活性形式到达靶部位的理想递送方式^[18]。在 Res-NE 的制备过程中, 以油酸乙酯作为油相, RH40 和无水乙醇分别作为乳化剂及助乳化剂, 其中 RH40 的亲水亲油平衡值 (HLB 14~16), 较高的 HLB 能够显著地降低油、水两相之间的界面张力而有利于形成水包油 (O/W) 型乳剂; 此外, 在纳米乳的制备过程中, 加入适量的短链醇作为助表面活性剂可更进一步降低油水两相界面之间的自由能和表面张力, 并可插入界面层使油水界面膜维持牢固和稳定, 因而能够形成稳定的 O/W 型纳米乳^[19]。在纳米乳的形成过程中, 随着水相的加入, 纳米乳体系发生转相, 即从开始透明的油包水型纳米乳, 然后经历透明黏稠的液晶区, 最后形成透明的水包油型纳米乳^[20]。红外光谱结果证明了 Res 以活性的反式结构存在于纳米乳的油相中, 能够保证 Res 的生物活性。

药动学实验结果证明, 与 Res 普通混悬剂相比, 将 Res 制备成纳米乳制剂能够提高其生物利用度。原因可从 2 个方面进行解释: 首先为纳米递药系统的尺度效应, 纳米乳中分散相的粒径为 40 nm 左右, 这些具有亚细胞尺寸的液滴能以被动转运的机制通过生物膜被吸收, 从而提高了生物利用度^[21]。其次在纳米范围分布状态的 NE 液滴具有较大的分散面

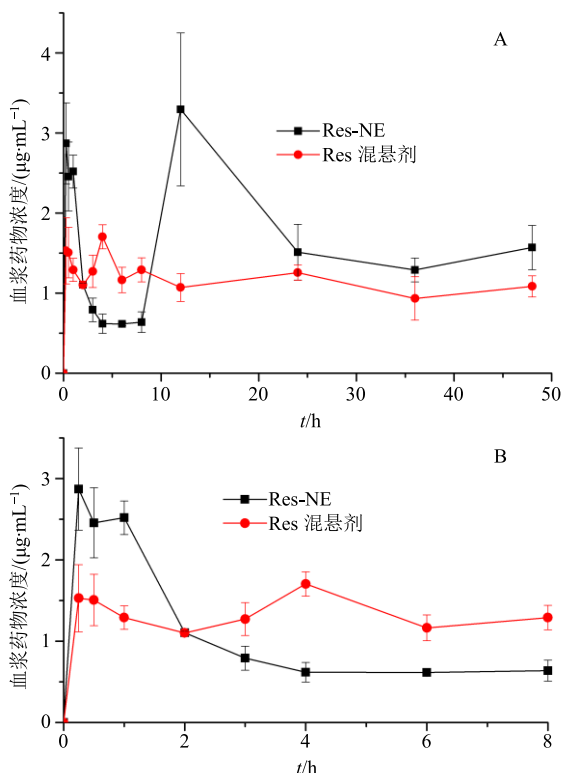


图 7 Res 混悬剂和 Res-NE 大鼠 ig 给药后 0~48 h (A) 及 0~8 h (B) 血药浓度-时间曲线

Fig. 7 Plasma concentration-time curve of Res suspensions and Res-NE in rats at 0—48 h (A) and 0—8 h (B) after ig administration

表 2 大鼠口服给药 Res-NE 和 Res 混悬剂后药动学参数 ($n = 6$)

Table 2 Pharmacokinetic parameters of Res after ig administration of Res-NE and Res suspensions ($n = 6$)

参数	单位	Res-NE	Res 混悬剂
$C_{\max}$	$\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	3.29*	1.70
AUC	$\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$	78.89*	54.42
AUMC	$\mu\text{g}\cdot\text{h}^2\cdot\text{mL}^{-1}$	1 794.74	1 243.45
V_d	$\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$	35.55*	73.59
CL	$\text{mL}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$	633.09*	471.62

与 Res 混悬剂组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs Res suspensions group

积,能充分与小肠壁微绒毛接触,可增加在肠道的黏附,延长在肠道的滞留时间,同时乳化剂具有和生物膜类似的两亲结构,故而促进 Res 的吸收^[22-23]。本实验所制备的 Res-NE 有希望为 Res 的有效递送提供新的给药途径。

参考文献

- [1] Hung C F, Chen J K, Liao M H, *et al.* Development and evaluation of emulsion-liposome blends for resveratrol delivery [J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2015, 6(9/10): 2950-2958.
- [2] 杜丽芬, 胡建武, 卢立, 等. 白藜芦醇对烟熏和脂多糖诱导大鼠慢性阻塞性肺疾病的改善及肺 Derlin-1 蛋白的调控作用 [J]. *现代药物与临床*, 2018, 33(8): 1865-1869.
- [3] 刘顺, 李赫宇, 赵玲. 白藜芦醇降尿酸、抗炎作用研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2016, 39(2): 304-307.
- [4] 张黎媛. 白藜芦醇及其代谢产物与类似物抗癌转移作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2017, 48(20): 4346-4352.
- [5] Liu S, Zhang X X, Zhuang S, *et al.* Effect of *Polygoni Cuspidati Rhizoma et Radix* and its ingredient resveratrol on experimental autoimmune myasthenia gravis by suppressing immune response [J]. *Chin Herb Med*, 2016, 8(3): 251-258.
- [6] 张蕊, 马寅仲, 孙双勇, 等. 白藜芦醇对阿霉素诱导心脏毒性保护作用的研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2017, 32(4): 752-756.
- [7] 卢佳倩, 赵耀鑫, 刘晓彤, 等. 白藜芦醇对糖尿病及其并发症作用机制的研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2018, 41(2): 334-339.
- [8] 张翠, 王丹枫, 张思琪, 等. 白藜芦醇对肾纤维化大鼠肾组织 ORP150、GRP78、GRP94 蛋白表达的影响 [J]. *中草药*, 2018, 49(2): 406-413.
- [9] Amri A, Chaumeil J C, Sfar S, *et al.* Administration of resveratrol: What formulation solutions to bioavailability limitations? [J]. *J Control Release*, 2012, 158(2): 182-193.
- [10] Prévost S, Gradzielski M, Zemb T. Self-assembly, phase behavior and structural behavior as observed by scattering for classical and non-classical microemulsions [J]. *Adv Colloid Interface Sci*, 2017, 247: 374-396.
- [11] 张宽云, 马燕. 紫杉醇-油酸和鸭胆子油分子配型组装纳米乳给药系统研究 [J]. *中草药*, 2017, 48(8): 1544-1552.
- [12] Cerpnjak K, Zvonar A, Gašperlin M, *et al.* Lipid-based systems as a promising approach for enhancing the bioavailability of poorly water-soluble drugs [J]. *Acta Pharm*, 2013, 63(4): 427-445.
- [13] 李文华, 王英姿, 骆声秀, 等. 苦参总碱纳米乳和苦参总碱纳米乳凝胶的透皮机制研究 [J]. *中草药*, 2017, 48(3): 484-489.
- [14] Mariarenata S, Maria Luisa B, Giovanna F, *et al.* Bioavailability of encapsulated resveratrol into nanoemulsion-based delivery systems [J]. *Food Chem*, 2014, 147(6): 42-50.
- [15] Padula C, Telò I, Di A I, *et al.* Microemulsion containing triamcinolone acetonide for buccal administration [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, 115(30): 233-239.
- [16] 赵晶, 金凯, 宋光杰, 等. 水杨酸微乳的制备及其体外透皮吸收研究 [J]. *中国药房*, 2015, 26(1): 112-114.
- [17] Mamadou G, Charrueau C, Dairou J, *et al.* Increased intestinal permeation and modulation of presystemic metabolism of resveratrol formulated into self-emulsifying drug delivery systems [J]. *Int J Pharm*, 2017, 521(1/2): 150-155.
- [18] Harun S, Nordin S A, Gani S S A, *et al.* Development of nanoemulsion for efficient brain parenteral delivery of cefuroxime: Designs, characterizations, and pharmacokinetics [J]. *Int J Nanomed*, 2018, 13: 2571-2584.
- [19] Mehta S K, Kaur G, Mutneja R, *et al.* Solubilization, microstructure, and thermodynamics of fully dilutable U-type Brij microemulsion [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2009, 338(2): 542-549.
- [20] 刘继勇, 郝天龙, 高申, 等. 白藜芦醇纳米乳的制备 [J]. *中国医药工业杂志*, 2012, 43(5): 347-351.
- [21] Zhou J, Zhou M, Yang F F, *et al.* Involvement of the inhibition of intestinal glucuronidation in enhancing the oral bioavailability of resveratrol by labrasol containing nanoemulsions [J]. *Mol Pharm*, 2015, 12(4): 1084-1095.
- [22] Davidovpardo G, McClements D J. Nutraceutical delivery systems: Resveratrol encapsulation in grape seed oil nanoemulsions formed by spontaneous emulsification [J]. *Food Chem*, 2015, 167: 205-212.
- [23] Koroleva M Y, Yurtov E V. Nanoemulsions: The properties, methods of preparation and promising applications [J]. *Russ Chem Rev*, 2012, 81(1): 21-43.