

叶黄素介孔二氧化硅纳米粒胃漂浮片制备、药动学及胃溃疡治疗作用

王赞华¹, 王献红¹, 张体鹏¹, 刘素霞², 崔晓鸽^{1*}

1. 郑州健康学院, 河南 郑州 450064

2. 郑州市第一人民医院, 河南 郑州 450004

摘要: **目的** 制备叶黄素介孔二氧化硅纳米粒胃漂浮片 (Lut-MSNs-GFT), 评价其口服药动学行为及对胃溃疡治疗作用。**方法** 浸渍法制备叶黄素介孔二氧化硅纳米粒 (Lut-MSNs) 粉末, 测定其溶解度、晶型特征及在模拟胃液中的稳定性; 单因素实验考察羟丙基甲基纤维素 (HPMC) K15M、十六醇和 NaHCO₃ 用量对 Lut-MSNs-GFT 释药行为的影响; 以 2、6、12 h 累积释放度综合评分为响应值, 通过 Box-Behnken 设计-效应面法优化 Lut-MSNs-GFT 处方; 扫描电镜观察其微观形态, 并考察 Lut-MSNs-GFT 储存稳定性。将 6 只 Beagle 犬随机分为叶黄素胶囊组和 Lut-MSNs-GFT 组, 采用双周期交叉实验进行体内药动学研究。建立家兔胃溃疡模型, 计算溃疡抑制率; 采用试剂盒法测定血清中一氧化氮 (NO)、超氧化物歧化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA) 和前列腺素 E₂ (PGE₂) 含量。取部分胃组织进行苏木精-伊红 (HE) 染色进行病理组织学评价。**结果** Lut-MSNs-GFT 最优处方为 HPMC K15M 用量 34.51%, 十六醇用量 11.06%, NaHCO₃ 用量 9.68%。Lut-MSNs-GFT 在 2、6、12 h 累积释放度分别为 25.68%、62.05%、94.16%, 漂浮滞后时间 (74.19±5.58) s, 漂浮时间 (11.47±0.65) h。药动学结果显示, 与普通胶囊相比, Lut-MSNs-GFT 达峰时间 (t_{max}) 延后至 (6.59±1.42) h, 半衰期 ($t_{1/2}$) 延长至 (9.42±2.85) h, 达峰浓度 (C_{max}) 提高至 (514.20±133.73) ng·mL⁻¹, 相对生物利用度提高至 3.18 倍。家兔药效学实验表明, Lut-MSNs-GFT 高剂量组溃疡抑制率达 64.83%; 血清中 NO、SOD 水平极显著升高 ($P<0.01$), MDA 水平显著降低 ($P<0.05$)。HE 染色结果显示, 高剂量组胃黏膜病理损伤明显减轻。**结论** Lut-MSNs-GFT 制备工艺稳定、重复性良好, 可显著提高叶黄素口服生物利用度, 并增强其对胃溃疡的治疗作用。

关键词: 叶黄素; 介孔二氧化硅纳米粒; 胃漂浮片; Box-Behnken 设计-效应面法; 药动学; 生物利用度; 胃溃疡

中图分类号: R283; R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2026)04-1283-14

DOI:10.7501/j.issn.1674-6376.2026.04.017

Lutein mesoporous silica nanoparticles gastric floating tablet: Preparation, oral pharmacokinetics and curative effects of gastric ulcer

WANG Yunhua¹, WANG Xianhong¹, ZHANG Tipeng¹, LIU Suxia², CUI Xiaoge¹

1. Zhengzhou Health College, Zhengzhou 450064, China

2. Zhengzhou First People's Hospital, Zhengzhou 450004, China

Abstract: Objective To prepare lutein-mesoporous silica nanoparticles-gastric floating tablets (Lut-MSNs-GFT) and evaluate its oral pharmacokinetic behavior and therapeutic effect on gastric ulcers. **Methods** Lutein-mesoporous silica nanoparticles (Lut-MSNs) powder was prepared by the impregnation method, and its solubility, crystal form characteristics, and stability in simulated gastric fluid were determined. The effects of the amounts of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) K15M, cetyl alcohol, and NaHCO₃ on the drug release behavior of Lut-MSNs-GFT were investigated by single-factor experiments. The cumulative release at 2, 6, and 12 h was used as the response value, and the Box-Behnken design-response surface methodology was employed to optimize the Lut-MSNs-GFT formulation. The microstructure was observed by scanning electron microscopy, and the storage stability of Lut-MSNs-GFT was evaluated. Six Beagle dogs were randomly divided into lutein capsule group and Lut-MSNs-GFT group, and a double-period crossover experiment was conducted for *in vivo* pharmacokinetic studies. A rabbit model of gastric ulcer was established, and the ulcer inhibition rate was calculated. The contents of nitric oxide (NO), superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), and prostaglandin E₂

收稿日期: 2025-12-02

基金项目: 河南省科技攻关项目 (232102310384)

作者简介: 王赞华 (1982—), 女, 硕士, 副教授, 研究方向为消化内科慢性病与药物治疗。E-mail: wangyunhua06@163.com

*通信作者: 崔晓鸽 (1983—), 女, 硕士, 副教授, 研究方向为药理学。E-mail: cuixg2007@126.com

(PGE₂) in serum were determined by kit method. Part of the gastric tissue was stained with hematoxylin-eosin (HE) for histopathological evaluation. **Results** The optimal formulation of Lut-MSNs-GFT was HPMC K15M 34.51%, cetyl alcohol 11.06%, and NaHCO₃ 9.68%. The cumulative release of Lut-MSNs-GFT at 2, 6, and 12 h was 25.68%, 62.05%, and 94.16%, respectively. The floating lag time was (74.19±5.58) s, and the floating time was (11.47±0.65) h. The pharmacokinetic results showed that compared with the ordinary capsule, the peak time (*t*_{max}) of Lut-MSNs-GFT was delayed to (6.59±1.42) h, the half-life (*t*_{1/2}) was prolonged to (9.42±2.85) h, and the peak concentration (*C*_{max}) was increased to (514.20±133.73) ng·mL⁻¹, with a relative bioavailability of 3.18 times. The pharmacodynamic experiments in rabbits showed that the ulcer inhibition rate of the high-dose group of Lut-MSNs-GFT was 64.83%; the levels of NO and SOD in serum were significantly increased (*P* < 0.01), and the level of MDA was significantly decreased (*P* < 0.05). The HE staining results showed that the pathological damage of gastric mucosa in the high-dose group was significantly alleviated. **Conclusion** The preparation process of Lut-MSNs-GFT is stable and reproducible, which can significantly improve the oral bioavailability of lutein and enhance its therapeutic effect on gastric ulcers.

Key words: lutein; mesoporous silica nanoparticles; gastric floating tablet; Box-Behnken design-response surface method; pharmacokinetic; bioavailability; gastric ulcer

胃溃疡为临床常见消化系统疾病, 普通人群终身患病率约 10%。该病易诱发消化道出血、溃疡穿孔等严重并发症, 显著降低患者生活质量; 若治疗不及时, 还可能发生癌变, 危及患者生命安全。目前, 临床治疗胃溃疡的化学药主要包括组胺 H₂ 受体拮抗剂、质子泵抑制剂、胃黏膜保护剂及抗菌药物等, 但普遍存在不良反应明显、病原菌易产生耐药性等问题^[1]。相比之下, 中医药在胃溃疡治疗中具有多靶点调控、不良反应小、疗效确切等独特优势^[1]。叶黄素 (Lut) 是一类天然含氧类胡萝卜素, 广泛存在于水果、花卉、蔬菜及藻类等植物中。研究表明, Lut 对机体黏膜损伤具有显著的保护与修复作用, 可应用于胃溃疡的治疗^[2-4]; 同时, Lut 来源广泛、成本低廉, 具备良好的开发应用前景。然而, Lut 溶解度仅为 (6.69±0.10) g·mL⁻¹^[5], 属于生物药剂学分类系统 IV 类药物, 存在体外溶出度低、肠液环境中稳定性差等问题, 严重制约其生物利用度^[6]及对胃溃疡的治疗效果。目前, 已报道的 Lut 递送系统主要包括纳米混悬剂^[5]、脂质体^[7]、纳米结构脂质载体^[8]等, 但均存在明显局限: 纳米混悬剂无法阻止 Lut 在肠液中的降解, 难以大幅提升生物利用度; Lut 亲脂性较弱^[6], 导致脂质体与纳米结构脂质载体的包封率与载药量均不理想; 且上述纳米制剂均无法实现药物在胃内的定位释放, 不利于 Lut 发挥胃溃疡局部治疗作用。

介孔二氧化硅纳米粒 (MSNs) 具有机械稳定性强、载药效率高、载药过程不受药物脂溶性影响等优势, 可有效改善难溶性药物的溶解度、溶出度与生物利用度^[9-11], 是近年来纳米递药系统研究的热点。将 Lut 用于胃溃疡治疗, 最优策略是实现药物

在胃内精准定位释放, 以发挥局部治疗效应。胃漂浮片进入胃内后可迅速吸水膨胀, 能够长时间漂浮于胃液之上, 实现药物持续、缓慢释放, 从而达到胃内定位、长效治疗的目的^[12-13]。此外, 胃漂浮片制备工艺成熟、质量可控性强、易于工业化生产。

基于此, 本研究首先以 MSNs 为载体, 采用吸附法制备叶黄素-介孔二氧化硅纳米粒 (Lut-MSNs), 改善 Lut 溶解度低、溶出度差的缺陷, 为提升其吸收效率与抗胃溃疡药效奠定基础; 再以羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、十六醇、碳酸氢钠 (NaHCO₃) 等为辅料, 与 Lut-MSNs 粉末直接压片, 制备叶黄素-介孔二氧化硅纳米粒胃漂浮片 (Lut-MSNs-GFT), 实现 Lut 在胃内的定位释放, 为其充分发挥抗胃溃疡作用提供保障。

1 仪器与材料

1.1 仪器

KQ-300GDV 型超声仪 (昆山市超声仪器有限公司); QUINTIX125D 型百万分之一电子天平 (北京赛多利斯科学仪器有限公司); N-1300S 型旋转蒸发仪 (东京理化器械株式会社); TDP-6 型压片机 (吉首市中诚制药机械厂); 1200 型高效液相色谱仪 (HPLC, 美国安捷伦公司); Rigaku X 型 X 射线粉末衍射仪 (日本理学株式会社); YF-1801 型扫描电镜 (苏州屹东光学技术有限公司); NX-2R 型高速离心机 (天津鼎昊源生物科技有限公司); SNTR-8400AT 型智能溶出试验仪 (日本岛津仪器公司); 520LCGS 型药品稳定试验箱 (北京兰贝石科技有限公司); RM2016 型病理切片机 (德国 Leica 公司); HSC-12/24B 型氮吹仪 (天津市恒奥科技发展有限公司); SKZ-2 型光学显微镜 (德国 Carl Zeiss 公司)。

1.2 材料

对照品 Lut (批号 20240515, 质量分数 98.5%, 郑州柏威生物科技有限公司); 麦角甾醇 (内标, 批号 20200313, 质量分数 98%, 南京普怡生物科技有限公司); 原料药 Lut (批号 20220225, 质量分数 97.5%, 宝鸡六盘韵生物科技有限公司); 0 号胶囊壳 (批号 240215, 西安天正药用辅料有限公司); MSNs 粉末 (批号 221004, 博华斯纳米科技宁波有限公司); 乳糖 (批号 220902, 湖南九典制药股份有限公司); HPMC 15KM (批号 20221015, 济南东远化学有限公司); NaHCO_3 (批号 20230117, 成都华岳药用辅料制造有限责任公司); 十六醇 (批号 230201, 西安新枫达药用辅料有限公司); 硬脂酸镁 (批号 210114, 西格玛奥德里奇贸易有限公司); 西咪替丁胶囊 (批号 250217, 重庆科瑞制药有限公司); 丙二醛 (MDA, 批号 A003-1-2)、一氧化氮 (NO, 批号 A004-1-1)、超氧化物歧化酶 (SOD, 批号 A001-1-2) 及前列腺素 E_2 (PGE_2 , 批号 A001-3-2) 试剂盒均购于南京建成生物工程研究所。

1.3 动物

Beagle 犬 (雌雄各半, 体质量 9.0~10.8 kg)、家兔 (雌雄各半, 体质量 1.9~2.4 kg) 购自河南省动物实验中心, 动物生产许可证号 SCXK(豫)2020-0001。本实验经郑州健康学院伦理审批, 审批号 2023-SQLL-EC-20230915-1007-0000066。

2 方法与结果

2.1 Lut-MSNs-GFT 的制备

2.1.1 Lut-MSNs 的制备 采用浸渍法制备 Lut-MSNs^[12-13]。取空白 MSNs 粉末 2.0 g、Lut 1.0 g 置于茄形瓶中, 加入 200 mL 无水乙醇, 于 45 °C 水浴中 600 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 磁力搅拌 4 h, 制备过程全程避光。搅拌完成后, 通过减压旋蒸除去体系中的无水乙醇, 获得浅黄色粉末, 即为 Lut-MSNs 粗品。向粗品中加入 0.5% 十二烷基硫酸钠 (SDS) 水溶液 50 mL, 震荡 0.5 h 后, 以 10 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min, 收集沉淀, 重复洗涤 2 次, 以除去游离 Lut。再加入纯化水同法重复洗涤 2 次, 以除去残留 SDS。最后冷冻干燥, 即得 Lut-MSNs 粉末。

2.1.2 Lut-MSNs-GFT 的制备 固定 Lut-MSNs-GFT 中 Lut-MSNs 处方量为每片 150 mg (Lut 含量为每片 50 mg)。取处方量的 Lut-MSNs 粉末、HPMC、十六醇和 NaHCO_3 , 均过 60 目筛, 加入乳糖补充片质量至规定片质量, 采用等量递加混匀

后, 加入 1% 硬脂酸镁混匀, 得到流动性良好的混合物, 于压片机上压制 Lut-MSNs-GFT。片剂参数控制为: 硬度 (50±5) N, 直径 8 mm, 每片 0.6 g。使用空白 MSNs 代替 Lut-MSNs 粉末, 按上述工艺制备阴性样品。

2.2 Lut 含量测定方法的建立

2.2.1 色谱条件^[6] 采用 ODS Hypersil C_{18} (250 mm×4.6 mm, 5 μm) 色谱柱, 流动相为乙腈-二氯甲烷-甲醇 (25:20:55); 检测波长 445 nm; 体积流量 1.0 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$; 进样量 10 μL ; 柱温 30 °C。

2.2.2 线性关系考察 取 Lut 适量, 用乙腈-二氯甲烷-甲醇 (25:20:55) 混合溶剂配制质量浓度为 400 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的 Lut 对照品储备液。继续用乙腈-二氯甲烷-甲醇 (25:20:55) 混合溶剂稀释成质量浓度为 10.00、5.00、2.50、1.00、0.50、0.05 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的系列对照品溶液, 以 Lut 质量浓度为横坐标 (X), 峰面积为纵坐标 (Y), 拟合得标准曲线方程为 $Y=16.6641X+0.0928$, $r=0.9999$, 线性范围 0.05~10.00 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

2.2.3 Lut-MSNs-GFT 供试品溶液制备 随机取 15 片 Lut-MSNs-GFT, 研细, 精密称取粉末 0.6 g 置于 100 mL 量瓶中, 加入 50 mL 乙腈-二氯甲烷-甲醇 (25:20:55) 混合溶剂超声 10 min (功率 200 W, 频率 35 kHz), 放至室温后定容至刻度。经 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 精密取 1 mL 续滤液至 100 mL 量瓶中, 加同一混合溶剂稀释并定容至刻度, 摇匀, 即得 Lut-MSNs-GFT 供试品溶液。取空白胃漂浮片, 同法制备阴性样品溶液。

2.2.4 专属性考察 取阴性样品、Lut 对照品和 Lut-MSNs-GFT 供试品溶液, 按“2.2.1”项下方法进样分析, 记录色谱图。结果见图 1, Lut 色谱峰专属性较高。

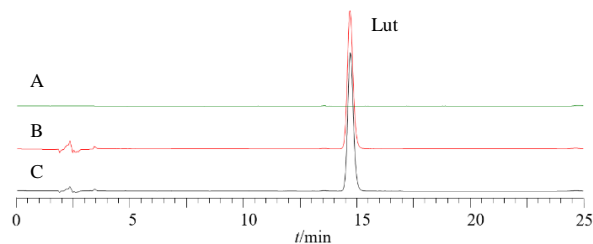


图 1 阴性样品 (A)、Lut 对照品 (B) 和 Lut-MSNs-GFT 溶液 (C) 的 HPLC 图

Fig. 1 HPLC chromatograms of negative sample (A), Lut reference substance (B) and Lut-MSNs-GFT solution (C)

2.2.5 精密度考察 取质量浓度分别为 10.00、1.00、0.05 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的对照品溶液,按“2.2.1”项下方法连续测试 6 次,计算 Lut 峰面积的 RSD 分别为 0.50%、0.26%、0.24%,表明仪器精密度良好。

2.2.6 重复性考察 取 Lut-MSNs-GFT,按“2.2.3”项下方法平行制备 6 份 Lut-MSNs-GFT 供试品溶液,按“2.2.1”项下方法测定 Lut 质量浓度,其 RSD 为 1.80%,表明该方法重复性良好。

2.2.7 稳定性考察 取 Lut-MSNs-GFT 供试品溶液,于 0、2、4、6、12、24 h,按“2.2.1”项下方法测定 Lut 质量浓度的 RSD 为 0.87% ($n=6$),表明供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.2.8 加样回收率考察 精密称取 Lut-MSNs-GFT 粉末 0.3 g,置于 100 mL 量瓶中,平行制备 9 份,按高、中、低 3 组进行实验。依据 Lut-MSNs-GFT 标示量,分别加入相当于 150%、100%、50% 标示量的 Lut 对照品,按“2.2.3”项下方法制备供试品溶液并测定 Lut 总含量。结果表明,高、中、低质量浓度下平均回收率分别为 101.27%、98.19%、99.60%,对应的 RSD 分别为 1.13%、0.77%、0.64%,说明该方法准确度良好。

2.3 Lut-MSNs 理化性质研究

2.3.1 Lut-MSNs 饱和溶解度测定 取过量 Lut 原料药和 MSNs-GFT 粉末置于蒸馏水中,超声 20 min,底部仍可见 Lut 沉淀。于 25 $^{\circ}\text{C}$ 下恒温震荡 2 d 后以 8 500 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 15 min,取上清液测定 Lut 原料药和 MSNs-GFT 中 Lut 溶解度分别为 (1.93 ± 0.02)、(167.90 ± 1.94) $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。实验表明,MSNs-GFT 将 Lut 溶解度提高至 86.99 倍。

2.3.2 Lut-MSNs 晶型研究 X 射线粉末衍射 (XRPD) 条件: Cu-K α 靶,扫描速度为 4 $^{\circ}\cdot\text{min}^{-1}$,扫描角度 (θ) 为 3 $^{\circ}$ ~45 $^{\circ}$ 。取 Lut、空白 MSNs、物理混合物 (Lut:MSNs=1:2) 和 Lut-MSNs 适量进行 XRPD 扫描,结果见图 2。Lut 在 29.2 $^{\circ}$ 和 40.1 $^{\circ}$ 出现 2 处特征晶型衍射峰(图箭头所示),而空白 MSNs 未出现晶型衍射峰,说明采用 XRPD 研究 Lut-MSNs 晶型具有专属性高的特点。物理混合物的 XRPD 图谱中仍可观察到 Lut 特征晶型峰,表明 Lut 仍是一种晶型物质。Lut-MSNs 的 XRPD 图谱中未见 Lut 特征晶型峰,表明 Lut 晶型发生变化,可能转变为无定形态。

2.3.3 Lut-MSNs 在模拟胃液中稳定性考察 分别取 Lut 原料药和 Lut-MSNs,分散于含 1.0% SDS、

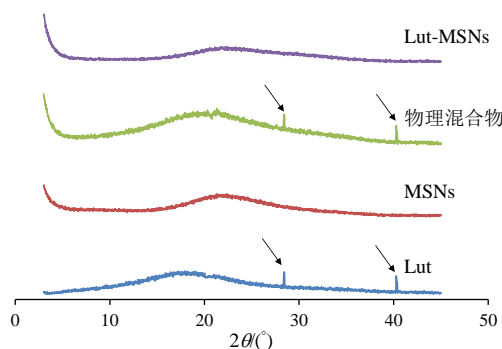


图 2 XRPD 结果

Fig. 2 Results of XRPD

pH 2.0 磷酸盐缓冲液 (PBS) 中,配制成 Lut 质量浓度为 10 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的溶液,于 37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴中避光孵育。分别在 0、2、4、8、12 h 取样,测定 Lut 质量浓度,以初始浓度 (M_0) 为参照,根据各时间点质量浓度 (M_i) 计算各时间点药物剩余率 (M_i/M_0)。结果见图 3,随着孵育时间的延长,Lut 剩余率逐渐下降,12 h 剩余率为 88.93%; Lut-MSNs 提高了 Lut 在各个时间点的剩余率,12 h 剩余率为 94.12%。上述结果为 Lut-MSNs 制备成 Lut-MSNs-GFT 提供了数据支持。

2.4 单因素实验优化 Lut-MSNs-GFT 处方

2.4.1 Lut-MSNs-GFT 释药曲线 采用体外溶出实验考察 Lut-MSNs-GFT 的释药行为,具体操作如下:以超声脱气后的 pH 2.0 的 PBS 作为释放介质,将介质恒温在 (37.0 ± 0.2) $^{\circ}\text{C}$,取 6 片 Lut-MSNs-GFT,同时置于释放介质中,调节搅拌桨转速至 75 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$,于 0、1、2、4、6、8、10、12 h 取样 3 mL,立即补加同温、同体积的空白 PBS。以 10 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min,取上清液测定 Lut 质量浓度,计算累积释放度,绘制体外释药曲线,并以该结果作为单因素实验的评价指标。

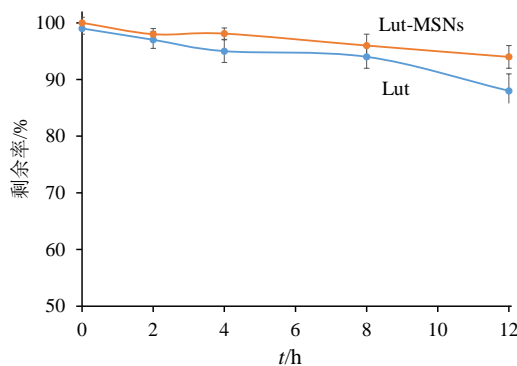
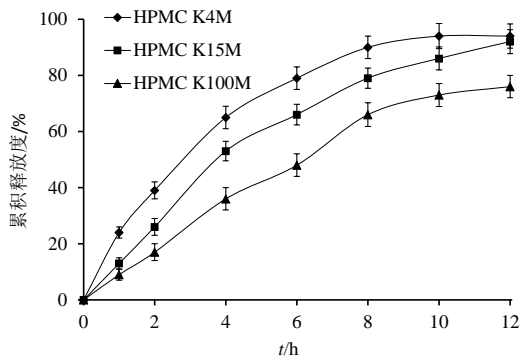


图 3 剩余率结果 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

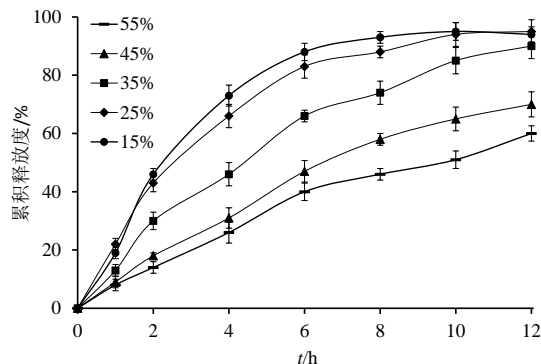
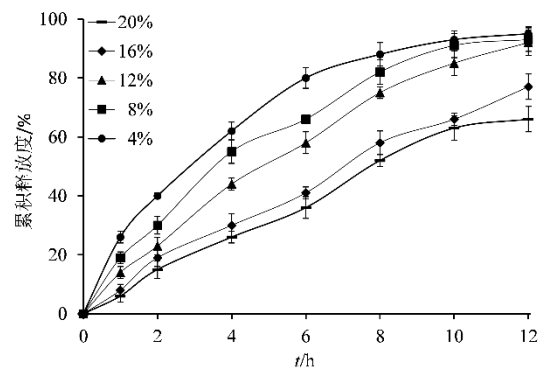
Fig. 3 Results of residual rate ($\bar{x} \pm s, n=3$)

2.4.2 HPMC 型号考察 固定 Lut-MSNs-GFT 处方中十六醇用量为 10%、NaHCO₃ 用量为 12%、HPMC 用量为 35%，分别采用不同型号 HPMC 材料制备 Lut-MSNs-GFT，考察不同型号 HPMC 对制剂释药行为的影响。结果见图 4，各型号 HPMC 相对分子质量大小顺序为：HPMC K100M>HPMC K15M>HPMC K4M。HPMC 遇水形成的凝胶层厚度与其相对分子质量呈正相关^[14]，HPMC K4M 相对分子质量相对最小，所形成凝胶层对 Lut-MSNs 的阻滞作用较弱，致使 Lut-MSNs-GFT 释药速率过快；HPMC K100M 相对分子质量最大，对药物的阻滞作用过强，导致释药速率过慢；而 HPMC K15M 相对分子质量适中，制得的 Lut-MSNs-GFT 释药行为平稳、释药速率适中。因此，优选 HPMC K15M 作为 Lut-MSNs-GFT 的缓释骨架材料。

图 4 HPMC 型号考察 ($\bar{x} \pm s, n=3$)Fig. 4 Study of HPMC model ($\bar{x} \pm s, n=3$)

2.4.3 HPMC K15M 用量考察 固定处方中十六醇用量为 12%、NaHCO₃ 用量为 10%，考察 HPMC K15M 用量对 Lut-MSNs-GFT 体外释放行为的影响，结果见图 5。随着 HPMC K15M 用量由 15% 提高至 55%，制剂释药速率呈逐渐降低趋势。其原因为：HPMC K15M 用量越高，遇水形成的凝胶层越致密厚实，Lut-MSNs 穿透凝胶层进入释放介质的阻力随之增大^[12]。为获得释药行为更为理想的 Lut-MSNs-GFT 处方，后续将对 HPMC K15M 用量 25%~45% 进一步优化。

2.4.4 十六醇用量的考察 固定 HPMC K15M 用量 35%、NaHCO₃ 用量为 10%，考察十六醇用量对制剂体外释放行为的影响，结果见图 6。十六醇密度仅为 0.818 g·cm⁻³，可辅助提升 Lut-MSNs-GFT 的漂浮性能。随十六醇用量由 4% 增至 20%，制剂释药速率呈逐渐降低趋势，表明十六醇对药物释放具

图 5 HPMC K15M 用量考察 ($\bar{x} \pm s, n=3$)Fig. 5 Study of HPMC K15M dose ($\bar{x} \pm s, n=3$)图 6 十六醇用量考察 ($\bar{x} \pm s, n=3$)Fig. 6 Study of hexadecyl alcohol dose ($\bar{x} \pm s, n=3$)

有一定阻滞作用^[13]。前期预试验发现十六醇用量低于 8% 时会影响 Lut-MSNs-GFT 漂浮性能，为得到释药行为理想的 Lut-MSNs-GFT 处方，后续需对十六醇用量 8%~16% 进行优化。

2.4.5 NaHCO₃ 用量考察 固定 Lut-MSNs-GFT 处方中 HPMC K15M 用量 35%、十六醇用量 12%，考察 NaHCO₃ 用量对制剂体外释放行为的影响，结果见图 7。NaHCO₃ 遇酸产生 CO₂，附着于制剂表面以降低整体密度，从而实现漂浮效果。随着 NaHCO₃ 用量从 2% 增加到 18%，Lut-MSNs-GFT 释药速率呈上升趋势。原因在于：NaHCO₃ 遇酸产气过程可在 HPMC K15M 形成的凝胶层中产生大量释药孔道，显著降低药物释放阻力^[13]。为获得释药行为理想的 Lut-MSNs-GFT 处方，后续将对 NaHCO₃ 用量 6%~14% 进一步优化。

2.5 Box-Behnken 响应面法(BBD-RSM)优化 Lut-MSNs-GFT 处方

2.5.1 实验设计方案 根据“2.4”项下实验结果，

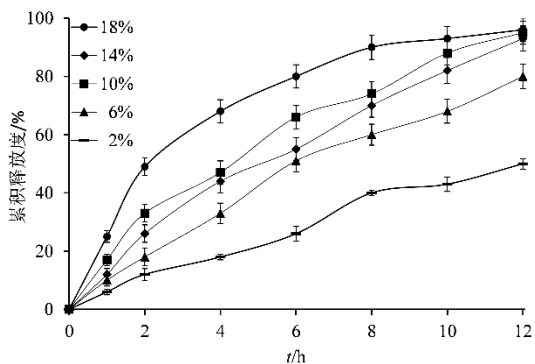


图 7 NaHCO₃用量考察 ($\bar{x} \pm s, n=3$)
Fig. 7 Study of NaHCO₃ dose ($\bar{x} \pm s, n=3$)

确定以 HPMC K15M 用量 (X_1)、十六醇用量 (X_2) 及 NaHCO₃ 用量 (X_3) 作为主要影响因素, 各因素均设置 3 个水平, 具体参数设置详见表 1。为全程调控 Lut-MSNs-GFT 的释药行为, 选取 2、6、12 h 的累积释放度 (分别记为 Q_2 、 Q_6 、 Q_{12}) 作为释药过程控制点, 并设定明确控制目标: Q_2 控制在 25%, 以避免药物突释或初期释药不足; Q_6 控制在 60%, 防止药物过度释药或中期释药滞后; Q_{12} 控制在 90%, 确保药物基本释放完毕。本实验采用总评归一值 (OD) 作为响应值, 优化 Lut-MSNs-GFT 处方, 结果见表 1。

$$OD = (|Q_2 - 25\%| + |Q_6 - 60\%| + |95\% - Q_{12}|) \times 100$$

表 1 BBD-RSM 实验因素水平、设计及结果

Table 1 Experimental factors levels, design and results of BBD-RSM

序号	$X_1/\%$	$X_2/\%$	$X_3/\%$	$Q_2/\%$	$Q_6/\%$	$Q_{12}/\%$	OD	序号	$X_1/\%$	$X_2/\%$	$X_3/\%$	$Q_2/\%$	$Q_6/\%$	$Q_{12}/\%$	OD
1	35(0)	12(0)	10(0)	26.66	62.68	92.79	6.55	10	35	12	10	23.72	63.47	91.87	7.88
2	25(-1)	16(1)	10	31.34	65.21	89.08	17.47	11	45	8	10	22.91	57.79	85.01	14.29
3	35	12	10	24.43	64.35	91.88	8.04	12	25	8	10	29.15	66.79	94.56	11.38
4	25	12	6(-1)	32.34	67.17	90.59	18.92	13	35	12	10	23.82	55.12	88.34	12.72
5	35	16	14(1)	19.78	55.36	87.91	16.95	14	35	16	6	22.93	55.27	85.29	16.51
6	35	8(-1)	14	22.43	52.51	87.54	17.52	15	25	12	14	29.28	66.58	85.35	20.51
7	35	12	10	25.66	62.46	93.36	4.76	16	35	8	6	23.61	56.94	84.41	15.04
8	45(1)	12	14	17.57	57.36	82.97	22.10	17	45	12	6	19.74	53.79	88.59	17.88
9	45	16	10	19.44	55.46	86.86	18.24								

2.5.2 模型的拟合与方差分析 使用 Design Expert 12.0.3 软件对 3 个影响因素和 OD 值拟合, 得 Lut-MSNs-GFT 释药行为的 OD 值的二次多元回归方程为 $OD = 6.95 - 0.76 X_1 + 0.23 X_2 + 0.94 X_3 + 1.74 X_1 X_2 + 0.95 X_1 X_3 - 0.512 X_3 + 4.66 X_1^2 + 1.02 X_2^2 + 3.54 X_3^2$, 由于模型相关性参数 R^2 (0.965 6) 和 R_{adj}^2 (0.921 4) 均大于 0.92, 表明 OD 数学模型的拟合值与实验值间存在良好的关联性。方差分析见表 2, 模型 $P < 0.000 1$, 表明数学模型有意义; 失拟项 $P = 0.134 9 >$

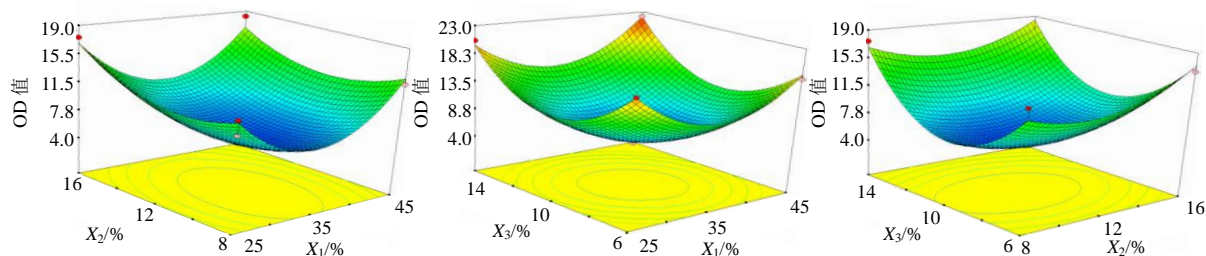
0.05, 不具统计学意义, 说明干扰因素可忽略。二次多元回归方程中 X_2 具显著意义 ($P < 0.05$), 而 X_1^2 、 X_2^2 和 X_3^2 均具极显著意义 ($P < 0.01$)。

2.5.3 Lut-MSNs-GFT 处方确定 固定 HPMC K15M 用量 (X_1)、十六醇用量 (X_2) 和 NaHCO₃ 用量 (X_3) 某一因素, 使用 Design Expert 12.0.3 软件绘制 $X_1 X_2$ 、 $X_1 X_3$ 、 $X_2 X_3$ 对 OD 值的曲面图, 结果见图 8。OD 值随 $X_1 X_2$ 、 $X_1 X_3$ 、 $X_2 X_3$ 增加呈现先下降后增大趋势, OD 值越小代表 Lut-MSNs-GFT 释药行

表 2 方差分析结果

Table 2 Results of variance analysis

项目	方差	自由度	均方	F 值	P 值	项目	方差	自由度	均方	F 值	P 值
模型	497.82	9	55.31	21.85	0.000 3	X_1^2	162.13	1	162.13	64.04	<0.000 1
X_1	2.24	1	2.24	0.88	0.378 6	X_2^2	34.39	1	34.39	13.58	0.007 8
X_2	14.96	1	14.96	5.91	0.045 4	X_3^2	228.41	1	228.41	90.22	<0.000 1
X_3	9.53	1	9.53	3.76	0.093 6	残差	17.72	7	2.53		
$X_1 X_2$	1.14	1	1.14	0.45	0.522 9	失拟度	12.71	3	4.24	3.38	0.134 9
$X_1 X_3$	1.73	1	1.73	0.68	0.435 8	纯误差	5.01	4	1.25		
$X_2 X_3$	1.04	1	1.04	0.41	0.541 9	总误差	515.54	16			

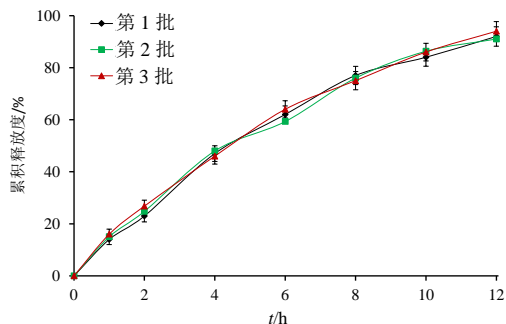
图 8 X_1 、 X_2 、 X_3 对 OD 值影响的响应面图Fig. 8 Response surface plot of X_1 , X_2 and X_3 on OD value

为与设定的优化目标差别越小，设置 OD 值最小，Lut-MSNs-GFT 最佳处方为：HPMC K15M 用量 34.51%，十六醇用量 11.06%， NaHCO_3 用量 9.68%，然后加入乳糖补充至片质量，此时数学模型预测 OD 值为 3.42，并作为 Lut-MSNs-GFT 处方验证参考标准。

2.6 Lut-MSNs-GFT 工艺验证及质量检查

平行制备 3 批 Lut-MSNs-GFT，每批 1 000 片，按“2.4.1”项下方法分别测得 Q_2 、 Q_6 和 Q_{12} 均值分别为 25.68%、62.05% 和 94.16%，释药曲线见图 9。按“2.5.1”项下 OD 值计算方法，得实际 OD 值为 3.57，与 Lut-MSNs-GFT 处方验证的预测值（3.42）非常接近，说明 OD 值数学模型对 Lut-MSNs-GFT 处方优化具有极高的指导价值。参考《中国药典》2025 年版四部片剂质量检查指导原则，测得 Lut-MSNs-GFT 减失质量为 $(1.15 \pm 0.11)\%$ ，质量差异为 $(4.01 \pm 0.29)\%$ ，硬度为 $(49.11 \pm 3.68)\text{ N}$ 。

漂浮滞后时间指 Lut-MSNs-GFT 与释放介质接触后，至开始漂浮所需的时间，一般认为该时间应不大于 90 s 为宜；漂浮持续时间指 Lut-MSNs-GFT 从开始漂浮至完全下沉所需的时间，一般认为该时间应不低于 10 h^[12]。参照“2.4.1”项下的体外释药实验条件，将 Lut-MSNs-GFT 放入 pH 2.0 PBS 中，

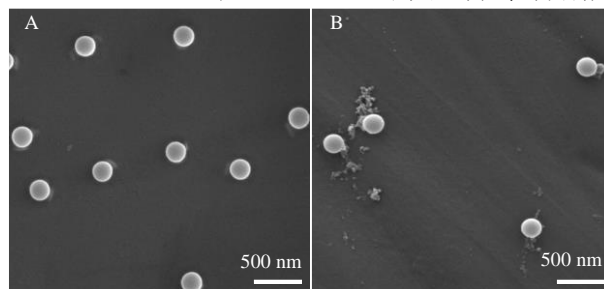
图 9 Lut-MSNs-GFT 体外释药曲线 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)Fig. 9 *In vitro* drug release profiles of Lut-MSNs-GFT ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

放入瞬间立即计时，分别准确记录片剂的漂浮滞后时间和漂浮持续时间，以此评价其漂浮性能。取 3 批 Lut-MSNs-GFT 按“2.4.1”项下方法进行测定，结果显示 Lut-MSNs-GFT 漂浮滞后时间为 $(74.19 \pm 5.58)\text{ s}$ ，漂浮时间为 $(11.47 \pm 0.65)\text{ h}$ 。

2.7 Lut-MSNs-GFT 中 Lut-MSNs 形貌、粒径及 Zeta 电位的比较

收集 Lut-MSNs-GFT 释药 12 h 后的释药介质，经 $0.45\ \mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过后，取续滤液滴加于铜胶带，待样品均匀铺展并自然晾干后进行喷金处理，于扫描电镜下观察 Lut-MSNs-GFT 中 Lut-MSNs 的微观形貌 ($\times 12\ 500$)；另取 Lut-MSNs 粉末直接分散于超纯水中，作为对照样品。Lut-MSNs 及 Lut-MSNs-GFT 中 Lut-MSNs 的形貌结果见图 10。尽管 Lut-MSNs-GFT 在制备过程中经历高压压片处理，但其内部 Lut-MSNs 的形貌与未压片的 Lut-MSNs 基本一致，表明 Lut-MSNs-GFT 的制备工艺未对 Lut-MSNs 的形貌产生明显影响，这主要归因于 MSNs 自身具有良好的抗机械应力性能。

分别取 Lut-MSNs 混悬液与 Lut-MSNs-GFT 中提取的 Lut-MSNs 混悬液，采用激光粒度仪测定其粒径与 Zeta 电位。结果显示（图 11），Lut-MSNs 与 Lut-MSNs-GFT 中 Lut-MSNs 的平均粒径分别为

图 10 Lut-MSNs 混悬液 (A) 和 Lut-MSNs-GFT 中 Lut-MSNs (B) 扫描电镜图 ($\times 12\ 500$)Fig. 10 SEM image of Lut-MSNs suspension (A) and Lut-MSNs in Lut-MSNs-GFT (B) ($\times 12\ 500$)

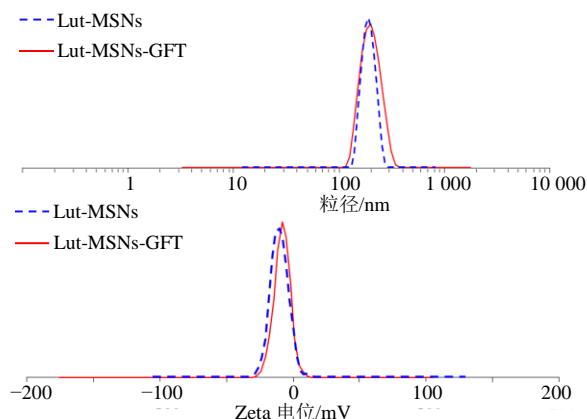


图 11 粒径分布和 Zeta 电位

Fig. 11 Particle size distribution and Zeta potential

表 3 Lut-MSNs-GFT 稳定性研究结果 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 3 Stability results of Lut-MSNs-GFT ($\bar{x} \pm s, n=3$)

时间/月	$Q_2/\%$	$Q_6/\%$	$Q_{12}/\%$	OD 值
0	24.13 ± 0.92	62.51 ± 2.06	91.91 ± 1.53	5.29
1	25.96 ± 0.76	57.56 ± 1.15	91.77 ± 2.17	5.17
2	26.42 ± 0.97	60.23 ± 2.19	92.85 ± 1.31	4.50
3	27.01 ± 1.01	62.94 ± 1.55	90.54 ± 1.74	5.49
6	23.99 ± 1.52	61.38 ± 1.79	93.05 ± 2.12	5.44

为 1、3、5 号，取 3 只雌性健康 Beagle 犬编号为 2、4、6 号。分为 2 个实验周期，第一周期对 1、2、3 号 Beagle 犬 ig 给予 Lut-MSNs-GFT，对 4、5、6 号 Beagle 犬 ig 给予自制 Lut 胶囊（每粒 250 mg），均以 Lut 计，剂量为 50 mg·kg⁻¹。分别于给药 1、2、3、4、5、6、8、10、12、18 h 将 Beagle 犬固定于动物架上，悬空四肢，于前肢静脉取血约 1.5 mL，加入抗凝剂后摇匀，3 500 r·min⁻¹ 离心 3 min，取血浆冷冻保存。2 周后，开始第 2 个实验周期，交换给药剂型，同法采血后冷冻保存血浆。

2.9.2 血浆样品的处理 使用甲醇将麦角甾醇配制成质量浓度为 300 ng·mL⁻¹ 的内标溶液。取麦角甾醇内标溶液 200 μL、血浆样品 200 μL 和 1.5 mL 氯仿，涡旋 3 min 得混悬液，8 000 r·min⁻¹ 离心 5 min，取出有机溶剂，于 40 °C 下氮吹仪吹干，加入 100 μL 乙腈复溶，密封避光保存。

2.9.3 溶液配制及线性曲线考察 取空白血浆配制成质量浓度为 800、400、200、100、50、25 ng·mL⁻¹ 的 Lut 血浆样品，分别取 200 μL，并均加入 200 μL 麦角甾醇内标溶液和 1.5 mL 氯仿，按“2.9.2”项下操作得到血浆对照品溶液，按“2.2.1”条件测定 Lut 和麦角甾醇峰面积，以二者峰面积比值 (Y) 与 Lut

(196.76 ± 4.90) nm 和 (203.73 ± 5.14) nm，后者粒径略有增大，且粒径分布范围稍宽；Zeta 电位分别为 (-10.94 ± 0.11) mV 和 (-10.87 ± 0.10) mV，2 组样品电位无明显差异。

2.8 Lut-MSNs-GFT 稳定性研究

将 Lut-MSNs-GFT 密封于药瓶，置于温度为 35 °C、湿度为 65% 恒温恒湿箱中，于不同储存时间取样测定 Lut-MSNs-GFT 的 Q_2 、 Q_6 和 Q_{12} ，计算 OD 值。结果见表 3，Lut-MSNs-GFT 在加速条件下 OD 未见明显增大，说明其在 6 个月内储存稳定性良好。

2.9 Lut-MSNs-GFT 药动力学研究

2.9.1 实验方案 取 3 只雄性健康 Beagle 犬编号

质量浓度 (X) 作线性回归，拟合得方程 $Y=0.0027X+0.2066$ ， $r=0.9968$ ，线性范围 25~800 ng·mL⁻¹。

2.9.4 专属性考察 取空白血浆、Lut 胶囊给药 18 h 血浆样品和质量浓度为 25 ng·mL⁻¹ 的 Lut 血浆对照品（含内标麦角甾醇），按“2.9.2”项下处理，进样检测，色谱图见图 12，表明专属性高。

2.9.5 精密度考察 取质量浓度分别为 25、400、800 ng·mL⁻¹ 质控样品，按“2.9.2”操作处理样品，连续测试 6 次，计算 Lut 和麦角甾醇峰面积，根据随行标准曲线计算 Lut 质量浓度 RSD 分别为 8.04%、3.95%、4.15% ($n=6$)，表明精密度良好。

2.9.6 重复性考察 取质量浓度为 200 ng·mL⁻¹ 质控样品，按“2.9.2”处理样品，进样测试，测定 Lut 和麦角甾醇峰面积，根据随行标准曲线计算 Lut 质量浓度的 RSD 为 5.70% ($n=6$)，表明重复性良好。

2.9.7 稳定性考察 取质量浓度为 200 ng·mL⁻¹ 质控样品，按“2.9.2”操作处理得到溶液，于 0、3、6、9、12、24 h 测定 Lut 和麦角甾醇峰面积，根据随行标准曲线计算 Lut 质量浓度 RSD 为 7.14% ($n=6$)，表明供试品溶液在 24 h 内稳定性较好。

2.9.8 提取回收率和基质效应考察 取 Lut 质量浓度为 25、400、800 ng·mL⁻¹ 的质控样品（均含麦角

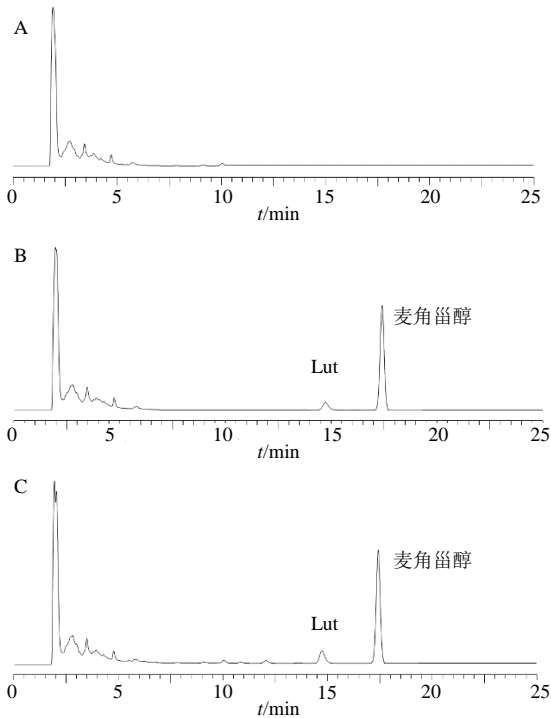


图 12 空白血浆 (A)、血浆样品溶液 (含内标, B)、血浆对照品溶液 (含内标, C) 的 HPLC 图

Fig. 12 HPLC chromatograms of blank plasma (A), plasma sample solution (including internal standard, B) and plasma reference solution (including internal standard, C)

甾醇), 按“2.9.2”处理后测定 Lut 与麦角甾醇峰面积, 计算峰面积比 (A_1)。另取空白血浆 200 μL , 按“2.9.2”同法操作, 再加入相同终质量浓度的 Lut 及麦角甾醇对照品溶液, 测定峰面积并计算比值 (A_2)。计算提取回收率 (A_1/A_2)。取 Lut 质量浓度为 25、400、800 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 对照品溶液, 同法进样测定峰面积比 (A_3)。计算基质效应 (A_2/A_3)。结果显示, 麦角甾醇提取回收率为 96.60%; 低、中、高浓度质控样品中 Lut 提取回收率分别为 95.77%、103.06%、96.83%, 表明 Lut 与内标提取回收率良好。麦角甾醇基质效应为 101.14%; 低、中、高质量浓度 Lut 基质效应分别为 100.13%、95.96%、102.71%, 均接近 100%, 提示血浆基质对测定无明显干扰, 方法可准确测定 Lut 血药浓度。

2.9.9 药动学结果 Lut 胶囊和 Lut-MSNs-GFT 的药时曲线见图 13。采用 DAS 2.0 药动学软件非房室模型分析, 数达峰时间 (t_{max})、达峰浓度 (C_{max})、半衰期 ($t_{1/2}$)、平均滞留时间 (MRT)、药时曲线下面积 (AUC) 等参数结果见表 4。与 Lut 胶囊相比, Lut-MSNs-GFT 的 C_{max} 显著提高 ($P < 0.05$), 而 t_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 MRT_{0-t} 、

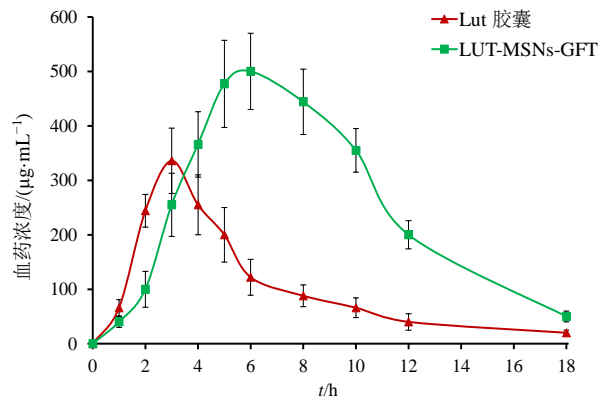


图 13 血药浓度-时间曲线 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Fig. 13 Profiles of plasma concentration-time ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

表 4 主要药动学参数 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Table 4 Main pharmacokinetic parameters ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

参数	单位	Lut 胶囊	Lut-MSNs-GFT
t_{max}	h	3.14 \pm 0.47	6.59 \pm 1.42**
C_{max}	$\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	362.81 \pm 83.26	514.20 \pm 133.73*
$t_{1/2}$	h	4.75 \pm 1.30	9.42 \pm 2.85**
MRT_{0-t}	h	6.12 \pm 1.74	11.53 \pm 3.17**
AUC_{0-t}	$\text{ng}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$	1 504.21 \pm 357.19	4 789.16 \pm 872.54**
$\text{AUC}_{0-\infty}$	$\text{ng}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$	1 568.96 \pm 385.66	4 923.81 \pm 930.93**

与 Lut 胶囊比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ 。

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs Lut capsule.

AUC_{0-t} 和 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 出现极显著性提高 ($P < 0.01$), 其中 t_{max} 延后至 (6.59 \pm 1.42) h, $t_{1/2}$ 延长至 (9.42 \pm 2.85) h, C_{max} 增加至 (514.20 \pm 133.73) $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, Lut-MSNs-GFT 相对生物利用度提高至 3.18 倍, 表明 Lut-MSNs-GFT 显著改变了 Lut 口服药动学行为, 并极大促进了 Lut 体内吸收。

2.10 Lut-MSNs-GFT 对胃溃疡治疗作用

2.10.1 分组、给药及实验方案 取 36 只家兔, 随机分成对照组 (正常饲料)、模型组 (0.9% 氯化钠溶液)、西咪替丁组 (阳性药, 25.0 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) [15]、Lut 胶囊组 (80 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) [4] 和 Lut-MSNs-GFT 低、高剂量 (40、80 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 组, 每组 6 只, 雌雄各半。各组动物在同一实验环境中饲养, 保持饮食、作息时间等不变。第 5 天给药 2 h 后, 除对照组外其余各组均 ig 5 mL 无水乙醇, 建立胃溃疡模型 [15], 每天固定时间 ig 给药 1 次。第 7 天给药 12 h 后观察并记录一般状况, 于家兔耳中央动脉取血约 3 mL 至离心管中, 3 500 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 3 min, 取血清, 采用 ELISA 法测定血清中 NO、SOD、MDA 含量。空气栓塞法处死家兔, 剥离胃组

织。用 0.9%氯化钠溶液将胃溃疡组织反复冲洗，用滤纸吸干，称取 0.3 g 加适量 0.9%氯化钠溶液制成 10% 组织匀浆液，3 500 r·min⁻¹ 离心 3 min，取上清液，用 ELISA 法测定胃组织中 PGE₂ 含量。

2.10.2 各组动物行为特征比较 对照组家兔毛发光亮，精神良好，饮食正常。模型组家兔毛发凌乱无光泽，四肢颤抖，行动迟缓，食欲不振，精神状态差。Lut 胶囊组和 Lut-MSNs-GFT 低剂量组进食量和活动量多于模型组，可能是由于胃溃疡得到一定程度缓解。Lut-MSNs-GFT 高剂量组和西咪替丁组动物整体情况基本相似，生存状态均明显优于模型组。

2.10.3 溃疡抑制率的测定 取胃器官，手术刀剪开，0.9%氯化钠溶液清洗干净，游标卡尺测量溃疡直径 d_1 和宽度 d_2 ，计算胃部溃疡面积 (S)。根据胃黏膜损伤指数 (P) 值评分标准 (溃疡穿孔记 6 分；

当溃疡面积大于 51 mm²、38~50 mm²、26~37 mm²、13~25 mm²、1~12 mm² 分别记 5、4、3、2、1 分)，对各组家兔胃黏膜损伤情况进行评价，结果见表 5。与模型组相比，各给药组 P 值均极显著性下降 ($P < 0.01$)，表明胃溃疡征状得到缓解。与 Lut 胶囊组相比，Lut-MSNs-GFT 低剂量组 P 值无显著性差别 ($P > 0.05$)，而 Lut-MSNs-GFT 高剂量组 P 值极显著性下降 ($P < 0.01$)，溃疡抑制率达 64.83%，表明 Lut-MSNs-GFT 有助于降低 Lut 给药剂量、提高药效。与西咪替丁组相比，Lut-MSNs-GFT 高剂量 P 值无显著性差异 ($P > 0.05$)，溃疡抑制率差别不大，说明 2 者药效相当。

$$S = \pi \times (d_1/2) \times (d_2/2)$$

胃溃疡抑制率 = (模型组胃黏膜损伤指数 - 实验组胃黏膜损伤指数) / 模型组胃黏膜损伤指数^[16]

表 5 胃黏膜损伤指数和溃疡抑制率结果 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 5 Results of gastric mucosal injury index and ulcer inhibition rate ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	P 值	溃疡抑制率/%
模型	—	5.26 ± 0.77	—
西咪替丁	25	1.69 ± 0.47**	67.87
Lut 胶囊	80	2.72 ± 0.81**	48.29
Lut-MSNs-GFT	40	3.01 ± 0.83**	42.78
	80	1.85 ± 0.49***	64.83

与模型组比较: ** $P < 0.01$; 与 Lut 胶囊组比较: *** $P < 0.01$ 。

** $P < 0.01$ vs model group; *** $P < 0.01$ vs Lut capsule group.

2.10.4 NO、SOD、MDA 和 PGE₂ 含量测定 各组家兔 NO、SOD、MDA 和 PGE₂ 含量结果见表 6。与对照组相比，模型组家兔血清 NO、SOD 含量及胃组织 PGE₂ 极显著性下降 ($P < 0.01$)，MDA 含量极显著性升高 ($P < 0.01$)，表明建模成功^[17]。与模型组相比，各给药组 NO、SOD 和 PGE₂ 极显著性升高 ($P < 0.01$)，MDA 极显著性下降 ($P < 0.01$)，

表明药物均对胃黏膜损伤发挥了治疗作用。与 Lut 胶囊组相比，Lut-MSNs-GFT 低剂量组 NO、SOD、MDA 和 PGE₂ 含量均无显著性差异 ($P > 0.05$)，而 Lut-MSNs-GFT 高剂量组 NO、SOD、MDA 和 PGE₂ 含量存在显著性或极显著性差异 ($P < 0.05, 0.01$)，说明在给药剂量相同的条件下，Lut-MSNs-GFT 提高了 Lut 对胃溃疡的治疗效果。与西咪替丁组相比，

表 6 血清 NO、SOD、MDA 和胃组织 PGE₂ 含量 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 6 Contents of serum NO, SOD, MDA and PGE₂ in gastric tissue ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	NO/(μmol·L ⁻¹)	SOD/(U·L ⁻¹)	MDA/(mmol·L ⁻¹)	PGE ₂ /(ng·L ⁻¹)
对照	—	38.91 ± 2.01	226.15 ± 11.25	4.12 ± 0.65	382.11 ± 10.54
模型	—	17.04 ± 1.15**	85.69 ± 7.62**	8.04 ± 0.79**	182.07 ± 9.61**
西咪替丁	20	31.15 ± 1.84###	137.01 ± 9.27###	5.05 ± 0.29###	265.89 ± 10.26###
Lut 胶囊	80	24.92 ± 1.26###	119.53 ± 8.05###	6.32 ± 0.58###	221.14 ± 8.89###
Lut-MSNs-GFT	40	26.83 ± 2.19###	122.44 ± 6.94###	6.88 ± 0.43###	226.98 ± 11.20###
	80	32.07 ± 1.85###Δ	143.28 ± 8.81###Δ	5.12 ± 0.67###Δ	274.15 ± 9.93###Δ

与对照组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: *** $P < 0.01$; 与 Lut 胶囊组比较: Δ $P < 0.05$ ΔΔ $P < 0.01$ 。

** $P < 0.01$ vs control group; *** $P < 0.01$ vs model group; Δ $P < 0.05$ ΔΔ $P < 0.01$ vs Lut capsule group.

Lut-MSNs-GFT 高剂量组 NO、SOD、MDA 和 PGE₂ 含量均无显著性差异 ($P>0.05$), 说明二者对胃溃疡的治疗效果接近。

2.10.5 胃黏膜组织病理学观察 切取胃组织置于甲醛溶液 (10%), 乙醇脱水后用二甲苯透明处理, 石蜡包埋, 苏木素-伊红 (HE) 染色^[18], 结果见图 14。对照组家兔的胃黏液表面细胞致密, 结构完整, 腺体顶部圆润。模型组黏液层消失, 腺体顶部有缺

失、脱落现象, 表明胃黏膜组织受损严重, 表明胃溃疡模型构建成功。Lut 胶囊组和 Lut-MSNs-GFT 低剂量组黏液层有所修复, 受损情况明显低于模型组, 但黏液层仍有部分缺失现象, 说明胃溃疡治疗作用有待提高。西咪替丁组和 Lut-MSNs-GFT 高剂量组黏液层修复情况更为明显, 表现出明显的胃溃疡治疗作用, 但西咪替丁组存在出血现象, 可能与西咪替丁本身毒性有关^[12]。

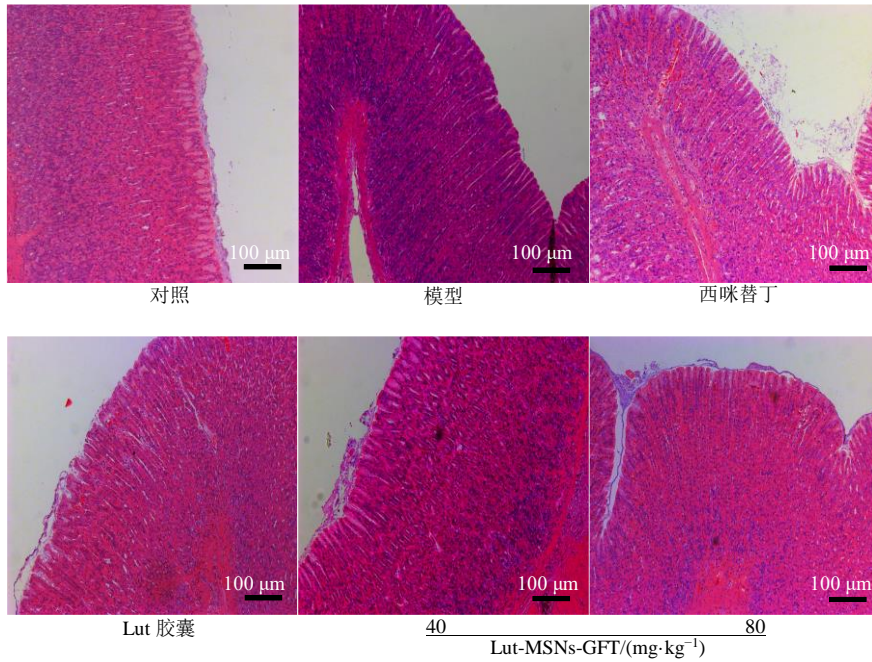


图 14 胃组织病理切片结果 (×200)

Fig. 14 Results of pathological sections of gastric tissue (×200)

3 讨论

HPMC 遇水后可形成高黏度凝胶层, 是调控 Lut-MSNs-GFT 药物缓释效果的关键辅料, 其凝胶黏度与相对分子质量呈正相关, 即相对分子质量越高, 凝胶黏度越大。HPMC K15M 的相对分子质量为 15 000, 单因素考察结果显示, 其对 Lut-MSNs-GFT 中 Lut-MSNs 的控释作用适中, 但用量对制剂的释药行为及累积释放度影响显著, 因此被选为处方优化的主要影响因素之一。十六醇密度较低, 在处方中引入适量十六醇可降低 Lut-MSNs-GFT 自身密度, 且其安全性较高, 是常用的助漂剂^[14]。研究表明, 十六醇用量过低时, 无法使 Lut-MSNs-GFT 达到所需的漂浮性能^[12]; 而用量过高则会显著影响制剂的释药行为及累积释放度, 因此十六醇也被确定为 Lut-MSNs-GFT 处方优化的主要影响因素。

NaHCO₃ 与酸性介质接触后可生成 CO₂ 气体, 一方面有助于缩短制剂的漂浮滞后时间, 辅助 Lut-MSNs-GFT 快速起漂; 另一方面, CO₂ 气体可在一定程度上破坏凝胶层的致密性, 降低 Lut-MSNs 的释药阻力。因此, NaHCO₃ 的用量同样会影响 Lut-MSNs-GFT 的释药行为及累积释放度, 亦被选为处方优化的主要影响因素本研究选择 2、6、12 h 的 OD 进行处方优化, 最终获得释药过程平稳、累积释放度较高的 Lut-MSNs-GFT 最优处方。Lut 在 Lut-MSNs 中转变为无定形态, 而晶态的改变可有效改善 Lut 的溶解度及溶出度等关键性质^[10]。Lut 在模拟胃液中的稳定性较差, 实验结果显示, Lut-MSNs 可显著提高 Lut 在模拟胃液中的保留率, 12 h 保留率可达 94.12%, 为 Lut-MSNs-GFT 的剂型设计提供了坚实的理论基础和实验依据。Lut-MSNs-GFT 遇

水后, 其中的 HPMC K15M 可迅速形成凝胶阻滞层, 而处方中的乳糖和 NaHCO₃ 均能降低该凝胶层的阻滞作用, 2 者作为 Lut-MSNs-GFT 的释药速率调节剂, 与凝胶层的阻滞作用相互制约、协同作用, 最终使 Lut-MSNs-GFT 实现药物的缓慢、持续释放, 进而充分发挥其胃黏膜损伤治疗作用。

已有研究表明^[4], 以 160 mg·kg⁻¹ 剂量对小鼠 ig Lut 时, 其具有明显的胃黏膜损伤修复作用。考虑到实验动物伦理要求, 本研究采用家兔进行胃溃疡治疗作用的药效学考察, 结合前期预试验结果及相关研究报道^[19], 最终确定 Lut 胶囊的给药剂量为 80 mg·kg⁻¹。由于家兔不适合用于药动学研究, 故选用 Beagle 犬考察 Lut-MSNs-GFT 的体内药动学行为, 根据实验动物体表面积折算, 确定 Beagle 犬的口服给药剂量为 50 mg·kg⁻¹。Lut-MSNs-GFT 具有显著的缓释特征, 且 Lut-MSNs 本身对 Lut 的释放也具有延缓作用, 导致其 *t*_{max} 显著延后^[20]。与 Lut 胶囊相比, Lut-MSNs-GFT 可显著提高 Lut 的 *C*_{max}, 推测其原因可能为: MSNs-GFT 对 Lut 具有保护作用, 可减少其在胃液中的降解, 有利于提高药物体内吸收量; MSNs-GFT 能显著增加 Lut 的溶解度及释放度^[21], 为药物吸收提供了有利条件; Lut 在肠液中的降解程度高于胃液, 而 Lut-MSNs-GFT 可使药物滞留于胃部, 从而减少药物在肠道的降解, 增加吸收量。Lut-MSNs-GFT 的 *t*_{1/2} 和 MRT 均显著延长, 有利于提高药物生物利用度, 发挥对胃黏膜损伤的长效治疗作用。与 Lut 胶囊相比, Lut-MSNs-GFT 的相对口服生物利用度提高至 3.18 倍, 其主要机制可能包括: MSNs-GFT 提高了 Lut 的溶解度和稳定性, 促进药物溶出, 有效解决了其吸收瓶颈^[22]; MSNs-GFT 改变了 Lut 的存在形式, 使其转变为更易吸收的无定型药物; Lut-MSNs-GFT 可有效避免 Lut 在肠道的降解, 最终显著提升其生物利用度。药效学研究表明, Lut-MSNs-GFT 对胃溃疡的治疗效果优于 Lut 胶囊, 主要原因在于: Lut-MSNs-GFT 可在胃部定位释药, 更有利于发挥胃溃疡的局部治疗作用; 同时, 其生物利用度远高于 Lut 胶囊, 可显著增强 Lut 的药效。本研究系统评价了 Lut-MSNs-GFT 的体外理化性质、体内药动学及药效学特征, 证实该制剂具有良好的开发价值。未来将继续开展小试、中试生产工艺、使用安全性及生物等效性^[23-24]等相关研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 苏琬淇, 唐梅文, 林维帅, 等. 中医药治疗胃溃疡的作用机制研究进展 [J]. 内蒙古中医药, 2025, 44(1): 139-143.
Su W Q, Tang M W, Lin W S, et al. Research progress on mechanism of traditional Chinese medicine in treating gastric ulcer [J]. Nei Mongol J Tradit Chin Med, 2025, 44(1): 139-143.
- [2] Meurer M, de Oliveira B M M, Cury B J, et al. Extract of *Tagetes erecta* L., a medicinal plant rich in lutein, promotes gastric healing and reduces ulcer recurrence in rodents [J]. J Ethnopharmacol, 2022, 293: 115258.
- [3] 赵丽晶, 乔振鑫, 于乐, 等. 叶黄素对急性酒精中毒小鼠胃黏膜的保护作用 [J]. 吉林医药学院学报, 2022, 43(1): 23-26.
Zhao L J, Qiao Z X, Yu L, et al. Protective effect of lutein on gastric mucosa in mice with acute alcoholism [J]. J Jilin Med Univ, 2022, 43(1): 23-26.
- [4] 陈永顺, 李静, 蒋建平, 等. 叶黄素纳米混悬剂制备及其体内药动学研究 [J]. 中成药, 2023, 45(10): 3180-3186.
Chen Y S, Li J, Jiang J P, et al. Preparation and *in vivo* pharmacokinetics of lutein nanosuspensions [J]. Chin Tradit Pat Med, 2023, 45(10): 3180-3186.
- [5] 朱溶月, 常道潇, 隋宏, 等. HPLC 法测定叶黄素的平衡溶解度及表观油水分配系数 [J]. 药学研究, 2018, 37(7): 388-390, 412.
Zhu R Y, Chang D X, Sui H, et al. Determination of equilibrium solubility and octanol-water partition coefficient of lutein by HPLC [J]. J Pharm Res, 2018, 37(7): 388-390, 412.
- [6] 毛凯, 马晓娟, 张斌, 等. 反相高效液相色谱法测定叶黄素血药浓度及其大鼠灌胃药动学评价 [J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(1): 22-25.
Zhu R Y, Chang D X, Sui H, et al. RP-HPLC determination of plasma lutein and its pharmacokinetics in rats receiving intragastric administration [J]. Chin Hosp Pharm J, 2018, 38(1): 22-25.
- [7] 蔡俊. 磷脂和 β-谷甾醇基纳米脂质体构建及负载叶黄素性能评价 [D]. 扬州: 扬州大学, 2025.
CAI J. Construction of phospholipid and β-sitosterol-based nanoliposomes and performance evaluation of loading lutein [D]. Yangzhou: Yangzhou University, 2025.
- [8] 徐亚元, 李新甜, 戴竹青, 等. 界面结构对叶黄素纳米结构脂质载体生物可及性及稳定性的影响 [J]. 中国食品学报, 2023, 23(3): 20-29.
Xu Y Y, Li X T, Dai Z Q, et al. Effect of interface structures on the stability and bioaccessibility of lutein

- nanostructured lipid carriers [J]. J Chin Inst Food Sci Technol, 2023, 23(3): 20-29.
- [9] 李伟宏, 张涛, 高娟, 等. 白藜芦醇 pH 敏感介孔二氧化硅纳米粒的制备、表征和体外抗肿瘤活性 [J]. 现代药物与临床, 2025, 40(8): 1934-1942.
- Li W H, Zhang T, Gao J, et al. Preparation, characterization, and antitumor activity *in vitro* of resveratrol pH-sensitive mesoporous silica nanoparticles [J]. Drugs Clin, 2025, 40(8): 1934-1942.
- [10] 杨丽萍, 王海军, 李伟宏, 等. 载芒果苷的氨基修饰介孔二氧化硅纳米粒的制备及口服药动学评价 [J]. 中草药, 2024, 55(8): 2542-2552.
- Yang L P, Wang H J, Li W H, et al. Formulation optimization of mangiferin-amino-modified mesoporous silica nanoparticles and oral pharmacokinetics evaluation [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(8): 2542-2552.
- [11] 陈晓敏, 曹伶俐, 崔伟锋. 脂质体包覆的辣椒素介孔二氧化硅纳米粒的制备、药动学和胃黏膜刺激性评价 [J]. 中草药, 2025, 56(15): 5393-5406.
- Chen X M, Cao L L, Cui W F. Liposomes-coated mesoporous silica nanoparticles loaded with capsaicin: Preparation, pharmacokinetic and gastric mucosa irritation evaluation [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2025, 56(15): 5393-5406.
- [12] 周敬, 郑宝玉, 李阳杰, 等. 白屈菜红碱介孔二氧化硅纳米粒缓释片的制备及体外释药考察 [J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(2): 159-165.
- Zhou J, Zheng B Y, Li Y J, et al. Preparation and *in vitro* drug release mechanism of sustained-release tablets of chelerythrin mesoporous silica nanoparticles [J]. Chin J Hosp Pharm, 2024, 44(2): 159-165.
- [13] 唐静, 张付利, 决利利, 等. 黄豆苷元介孔二氧化硅纳米粒缓释片制备及口服药动学研究 [J]. 中草药, 2024, 55(14): 4700-4710.
- Tang J, Zhang F L, Jue L L, et al. Preparation and oral pharmacokinetics of daidzein mesoporous silica nanoparticles sustained-release tablet [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(14): 4700-4710.
- [14] 黄雅菲, 房树华. 甲硝唑胃漂浮缓释片的处方开发与质量评价 [J]. 沈阳药科大学学报, 2022, 39(9): 1047-1052.
- Huang Y F, Fang S H. Formulation development and quality evaluation of metronidazole gastroretentive floating sustained-release tablets [J]. J Shenyang Pharm Univ, 2022, 39(9): 1047-1052.
- [15] 陈中芬, 刘文, 吴增光, 等. 戊己胃漂浮缓释片对无水乙醇型胃溃疡家兔的作用机理研究 [J]. 贵阳中医学院学报, 2016, 38(1): 16-20.
- Chen Z F, Liu W, Wu Z G, et al. Study on the action mechanism of Wuji gastric floating sustained-release tablets on gastric ulcers induced by anhydrous ethanol in rabbits [J]. J Guiyang Coll Tradit Chin Med, 2016, 38(1): 16-20.
- [16] 杨进, 张琄, 姚昌恒, 等. 益胃汤加味对乙醇致大鼠胃溃疡的保护作用 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(9): 2099-2106.
- Yang J, Zhang S, Yao C H, et al. Protective effect of Modified Yiwei Decoction on gastric ulcer induced by alcohol in rats [J]. Drug Eval Res, 2024, 47(9): 2099-2106.
- [17] 饶廷彩, 李静, 童话, 等. 四君子汤对无水乙醇诱导的小鼠急性胃肠黏膜损伤的保护作用 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(3): 538-544.
- Rao T C, Li J, Tong H, et al. Protective effect of Sijunzi Decoction on anhydrous ethanol-induced acute gastrointestinal mucosal injury in mice [J]. Drug Eval Res, 2023, 46(3): 538-544.
- [18] 张佩琛, 方栋, 郝海军. 吴茱萸碱胃漂浮片制备及其对家兔胃黏膜损伤的保护作用 [J]. 中成药, 2023, 45(11): 3527-3533.
- Zhang P C, Fang D, Hao H J. Preparation of evodiamine gastric floating tablets and their protective effects on rabbit gastric mucosa injury [J]. Chin Tradit Pat Med, 2023, 45(11): 3527-3533.
- [19] 王敏, 王晓黎, 沈慧. 叶黄素预防心血管疾病的研究进展 [J]. 职业与健康, 2020, 36(3): 424-427.
- Wang M, Wang X L, Shen H. Research progress of lutein in preventing cardiovascular diseases [J]. Occup Health, 2020, 36(3): 424-427.
- [20] 徐志杰. 欧前胡素固体分散体凝胶骨架缓释片的制备及药动学评价 [J]. 中草药, 2022, 53(17): 5321-5329.
- Xu Z J. Preparation of imperatorin solid dispersion hydrogel matrix sustained-release tablets and pharmacokinetic evaluation [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(17): 5321-5329.
- [21] 郭亚利, 董晓函, 李阳杰. 基于“药辅合一”的茶皂素-金合欢素纳米混悬剂制备及其药动学与调血脂作用研究 [J]. 药物评价研究, 2025, 48(8): 2233-2246.
- Guo Y L, Dong X H, Li Y J. Preparation, pharmacokinetics and hypolipidemic effects of tea saponin-acacetin nanosuspensions based on “combined drug-excipient” [J]. Drug Eval Res, 2025, 48(8): 2233-2246.
- [22] 李伟宏, 高娟, 王风云, 等. 橘红素 2 种脂质纳米粒的制备、表征和口服吸收生物利用度评价 [J]. 中草药, 2023, 54(24): 8031-8042.
- Li W H, Gao J, Wang F Y, et al. Two kinds of tangeretin lipid-based nanoparticles: Preparation, characterization

- and oral bioavailability evaluation [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2023, 54(24): 8031-8042.
- [23] 李洁, 杨能, 臧雪锋, 等. 布瑞哌唑口崩片在中国健康受试者中的药动学及生物等效性评价 [J]. *中南药学*, 2025, 23(11): 3224-3228.
- Li J, Yang N, Zang X F, et al. Pharmacokinetics and bioequivalence of brexpiprazole orally disintegrating tablets in Chinese healthy volunteers [J]. *Cent South Pharm*, 2025, 23(11): 3224-3228.
- [24] 刘冬, 李娜, 张丹, 等. 中国富马酸喹硫平片生物等效性试验研究现状及审评要求 [J]. *药物评价研究*, 2024, 47(4): 679-686.
- Liu D, Li N, Zhang D, et al. Progress and review requirement for Quetiapine Fumarate Tablet bioequivalence test in China [J]. *Drug Eval Res*, 2024, 47(4): 679-686.

[责任编辑 孙英杰]