

切关系疾病的中药,如文献报道利用生物化学发光检测技术考察酸枣仁^[8]、银杏叶^[9]、麦冬皂苷^[10]、山楂叶^[11]抗中性粒细胞的呼吸爆发效应进行药效物质的筛选和控制研究等,目前常用的自由基检测方法有:电子自旋共振法、电化学法、毛细管电泳法、荧光光谱法、光度法、色谱法等^[12,13]。这些方法存在仪器昂贵、操作复杂、选择性差或灵敏度低等缺点,而生物化学发光法具有灵敏、快速、操作简单、重现性好等优点。

本实验采用了基于中性粒细胞呼吸爆发效应的生物化学发光检测技术进行了中药复方缓释剂体外释放行为的评价,结果证实复方丹参缓释片体外可缓释 12 h,基本达到缓释制剂设计的要求,期望为治疗冠心病类中药复方缓释新剂型的评价探索出一种新方法,改变测定单一成分或某一有效部位不能综合评价、或者药效实验评价费时费钱且操作烦琐的局面,较好表征复方丹参缓释片的体外释放行为特征,弥补了常规复方缓释剂体外释放评价方法的不足,可以为中药复方的体外释放评价提供新的借鉴和手段。

参考文献:

[1] 张秀玲. 缓释制剂释放量及含量的分析方法[J]. 天津药学, 2000, 12(4): 59-60.

- [2] 许海玉,张铁军,刘昌孝,等. 中药缓释控制剂的研究现状及研发思路[J]. 药物评价研究, 2010, 33(1): 17-22.
- [3] Flastett C, Guthrie L A, Kopaniak M M, et al. Modulation of multiple neutrophil functions by preparative methods or tyrace concentrations of bacterial lipopolysaccharide [J]. *Am J Pathol*, 1985, 119 (1): 101.
- [4] 李会军,李萍,张重义,等. 金银花类中药提取物清除自由基的作用[J]. 中国药科大学学报, 2002, 33(6): 496-498.
- [5] 许罗玲. 丹参酮对人中性粒细胞氧自由基释放的抑制效应[J]. 中国病理生理杂志, 1994, 10(6): 635-639.
- [6] 卢荐生. 丹参总丹酚酸与三七总皂苷对大鼠脑缺血再灌注及中性粒细胞呼吸爆发的影响[J]. 时珍国医国药, 2004, 15(7): 391-392.
- [7] 向志军. 复方丹参对氧化损伤的血管内皮细胞的保护机理[D]. 天津:天津大学, 2005.
- [8] 王少敏,李萍,赵明强. 生物化学发光法测定酸枣仁的抗氧化活性[J]. 中草药, 2003, 34(5): 417-419.
- [9] 张申,李湘君,卫涛涛. 银杏叶提取物对巨噬细胞呼吸爆发、炎性细胞因子和 COX-2 mRNAs 及蛋白表达的影响[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2006, 15(5): 538-541.
- [10] 林以宁,朱丹妮,余伯阳,等. 麦冬类药材皂苷元含量与其抑制中性粒细胞呼吸爆发的相关性[J]. 中国药科大学学报, 2007, 38(6): 549-552.
- [11] 刘荣华,余伯阳,陈兰英,等. 山楂叶抗大鼠 PMN 呼吸爆发谱效关系研究[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(15): 1884-1889.
- [12] Rhodes C J, Tran T T, Morris H. A determination of antioxidant efficiencies using ESR and computational methods [J]. *Spectrochim Acta Part A*, 2004, 60: 1401.
- [13] 张国灿,肖尚友,穆小静,等. 自由基检测技术进展[J]. 广州化学, 2006, 31(3): 37.

纤维素酶转化淫羊藿苷制备宝藿苷 I 的研究

贾东升^{1,2}, 贾晓斌^{1,2}, 赵江丽², 施峰², 蒋俊¹, 黄洋¹

(1. 江苏省中医药研究院 中药新型给药系统重点实验室, 国家中医药管理局中药口服制剂释药系统重点研究室, 江苏 南京 210028; 2. 江苏大学药学院, 江苏 镇江 212013)

摘要:目的 研究宝藿苷 I 的制备工艺。方法 采用纤维素酶水解淫羊藿苷制备宝藿苷 I,以转化率为指标,通过单因素考察 pH 值、温度、底物的浓度、酶用量、反应时间及金属离子对转化率的影响 L₉(3⁴),正交试验优化制备工艺;采用 MS, ¹H-NMR, ¹³C-NMR 鉴定水解产物。结果 酶解反应的最适条件为温度 50℃、反应介质 pH 5.2 醋酸-醋酸钠缓冲液,底物浓度为 10 mg/mL,酶与底物质量比 1:1,反应时间 48 h,钠离子、钙离子、镁离子、锌离子、对酶解反应无显著影响(P>0.05),铁离子对酶解反应有抑制作用(P<0.01);反应产物相对分子质量为 514,核磁共振证实产物为宝藿苷 I。结论 纤维素酶水解淫羊藿苷制备宝藿苷 I,工艺简单可靠,反应条件温和,适合工业化生产。

关键词:淫羊藿苷;宝藿苷 I;纤维素酶;生物转化

中图分类号:R284.2;R286.02

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2010)06-0888-05

收稿日期:2009-09-29

基金项目:江苏省医药高技术计划项目(BG2007614);江苏省中医药领军人才项目(2006)

作者简介:贾东升,男,河北石家庄人,硕士在读,主要研究方向为中药新型给药系统。E-mail:jiadongsheng_1@163.com

*通讯作者 贾晓斌 Tel/Fax:(025)85637809 E-mail:jxiaobin2005@hotmail.com

Preparation of baohuoside I by enzymolysis of icariin with cellulase

JIA Dong-sheng^{1,2}, JIA Xiao-bin^{1,2}, ZHAO Jiang-li², SHI Feng², JIANG Jun¹, HUANG Yang¹

(1. Key Laboratory of New Drug Delivery System of Chinese Meteria Medica, Jiangsu Provincial Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China; 2. College of Pharmacy, Jiangsu University, Zhenjiang 212013, China)

Abstract : Objective The hydrolysis method of icariin by cellulase was studied to prepare baohuoside.

Methods Taking the bioconversion rate as the index, cellulase was used for enzymolysis of icariin and the effects of pH value, temperature, reaction time, dosage of enzyme, concentration of icariin, and metal ion on conversion rate of baohuoside I were studied. L₉(3⁴) Orthogonal design was used to optimize the preparation condition. Hydrolysis product was identified by MS, ¹H-NMR, and ¹³C-NMR. **Results** The optimum enzymolysis with cellulase was achieved at 50 ℃, a pH 5.2 acetic acid - sodium acetate (1 : 1) buffer solution for 48 h. The substrate concentration is 10 mg/mL. The effects of sodium ion, calcium ion, magnesium ion, and zinc ion on cellulase were slightly (P > 0.05) but the inhibition of iron ion on enzymolysis was significant (P < 0.01); Its structure was elucidated on the basis of its spectral evidences. **Conclusion** It is feasible to prepare baohuoside I by enzymolysis with cellulase, the condition is moderate and it is suitable for industrialization.

Key words : icariin; baohuoside I; cellulase; bioconversion

宝藜苷 I 为小檗科淫羊藿属植物淫羊藿 *Epi-medium brevicornum* Maxim. 中的一种多羟基黄酮类单体成分。药理研究表明宝藜苷 I 具有抗肿瘤、抗骨质疏松等作用^[1,2]。宝藜苷 I 在淫羊藿药材中的量较低,由于极性相当的成分很多,分离纯化困难。有报道大鼠口服淫羊藿苷后在粪便和尿液中均检出宝藜苷 I,推测大鼠肠菌酶可将淫羊藿苷转化为宝藜苷 I(图 1),吸收入血的主要为宝藜苷 I^[3]。本课题组曾将淫羊藿苷和大鼠肠菌液共孵育,再将转化液用醋酸乙酯萃取,制得宝藜苷 I,但此法操作复杂,转化能力低,产物分离纯化困难。酶解反应具有选择性高,反应条件温和,产物完整,转化率高,分离纯化容易,对环境无污染及成本低廉等优点^[4]。纤维素酶是一组由内切葡聚糖酶、外切葡聚糖酶及-葡萄糖苷酶组成的混合酶,可选择性的切断淫羊藿苷中 -D-葡萄糖糖苷键。本实验研究了纤维素酶水解淫羊藿苷制备宝藜苷 I 的工艺,为宝藜苷 I 的工业化生产提供参考。



图 1 淫羊藿苷和宝藜苷 I 结构式

Fig 1 Chemical structures of icariin and baohuoside I

1 仪器与材料

Agilent 1200 高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司);数显气浴恒温振荡器(金坛市双捷实验仪器厂);Mettler AL204 十万分之一天平(梅特勒-托利多仪器有限公司);Bruker Esquise300 质谱仪;Bruker400 核磁共振仪,溶剂为氘代 DMSO。

淫羊藿苷对照品(中国药品生物制品检定所,批号 110737-200312);淫羊藿苷(陕西慧科植物开发有限公司,批号 ES20060310,质量分数 > 98%)宝藜苷 I 对照品(自制,质量分数 > 98%);纤维素酶(夏盛实业集团有限公司,酶活力 50 ~ 100 万单位/g);甲醇、乙腈为色谱纯,水为高纯水,其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 宝藜苷 I 的制备工艺:称取淫羊藿苷 100 mg 及适量的纤维素酶加入 10 mL 醋酸-醋酸钠缓冲液,于实验条件下反应一定时间,将转化后的混悬液离心,弃去上清液,沉淀用 10 倍量高纯水洗 3 次,再用无水乙醇溶解,滤过,滤液水浴挥干,即得宝藜苷 I。

2.2 宝藜苷 I 转化率的测定

2.2.1 色谱条件:Zorbax SB C₁₈ 色谱柱(150 mm × 4.6 mm, 5 μm);流动相:甲醇-水(75 : 25);检测波长:270 nm;体积流量:1.0 mL/min;柱温:30 ℃;进样量:20 μL。色谱图见图 2。

2.2.2 对照品溶液的制备:取宝藜苷 I 10 mg,精密称定,置于 10 mL 量瓶中,加适量无水乙醇溶解,加无水乙醇至刻度,超声除去气泡,再用无水乙醇补足至刻度即得 1.044 mg/mL 宝藜苷 I 对照品储备液。

2.2.3 供试品溶液的制备:称取淫羊藿苷 100 mg

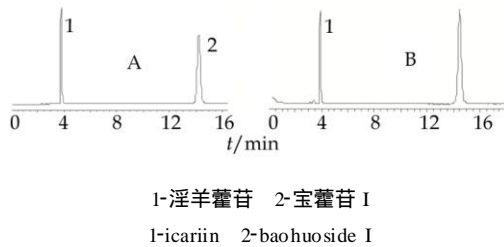


图 2 对照品(A)和样品(B)的色谱图

Fig 2 Chromatograms of reference substance (A) and sample solution (B)

及适量的纤维素酶加入 10 mL 醋酸-醋酸钠缓冲液,于实验条件下反应一定时间,得宝藿苷 I 混悬液,精密量取转化后的混悬液 0.2 mL,置于 10 mL 量瓶中,加无水乙醇定容至刻度,摇匀,0.45 μm 微孔滤膜滤过,即得。

2.2.4 标准曲线的绘制:精密移取宝藿苷 I 储备液,加无水乙醇稀释成 167.04、83.52、41.76、20.88、10.44 μg/mL 对照品溶液,进样测定。以质量浓度为横坐标,峰面积为纵坐标,进行线性回归。得回归方程 $A = 34.42 C - 3.1573$, $R^2 = 0.9998$,表明在 10.44 ~ 167.04 μg/mL 线性良好。

2.2.5 精密度试验:精密吸取宝藿苷 I 对照品溶液 20 μL,重复进样 6 次,分别测定宝藿苷 I 的峰面积值,结果 RSD 为 2.11%。

2.2.6 稳定性试验:取同一份配好的供试品溶液,分别取 0、1、2、4、8、12、24 h 时进样测定。结果峰面积值基本不变,RSD 为 1.97%,表明供试品溶液至少在 24 h 内稳定。

2.2.7 重现性试验:按上述方法平行制备 5 份供试品溶液,依次平行测定 5 次,计算宝藿苷 I 质量浓度,RSD 为 2.33%。

2.2.8 加样回收率试验:精密量取含宝藿苷 I 供试品溶液 0.1 mL,精密加入对照品储备溶液 0.5 mL,用甲醇定容至 10 mL,测定,计算平均回收率为 98.37%,RSD 为 1.93%。

2.2.9 测定:精密吸取供试品、对照品溶液 20 μL,进高效液相色谱仪检测,外标法计算宝藿苷 I 的质量浓度。

2.2.10 宝藿苷 I 转化率的测定:淫羊藿苷转化后实际得到宝藿苷 I 与理论上得到宝藿苷 I 的质量比。转化率 = $CV / (100 \text{ mg} \times M_{R1} / M_{R2}) \times 100\%$,式中 C 为宝藿苷 I 的质量浓度,V 为体积, M_{R1} 为宝藿苷 I 的相对分子质量, M_{R2} 为淫羊藿苷的相对分子质量。

2.3 纤维素酶转化淫羊藿苷的单因素考察

2.3.1 pH 值对转化率的影响:分别配制 pH 4.0、4.4、4.8、5.2、5.6、6.0 的醋酸-醋酸钠,称取淫羊藿苷、纤维素酶各 100 mg,加入 10 mL 缓冲液,于 50、(100 ± 5) r/min,反应 24 h 取样,测定宝藿苷 I 转化率,分别为 1.27%、46.66%、78.12%、84.50%、63.17%、48.90%。结果表明酶解反应最适宜的 pH 值为 5.2。

2.3.2 温度对转化率的影响:称取淫羊藿苷、纤维素酶各 100 mg,加入 pH 5.2 的醋酸-醋酸钠缓冲液 10 mL,放入恒温气浴振荡锅,调转速 (100 ± 5) r/min,分别在 25、37、50、60、70 °C 下反应 24 h 取样,测定转化率,分别为 70.39%、80.11%、84.50%、81.23%、52.19%。结果表明酶解反应最适宜的温度为 50 °C。

2.3.3 反应时间对转化率的影响:称取淫羊藿苷、纤维素酶各 100 mg,加入 pH 5.2 的醋酸-醋酸钠缓冲液 10 mL,放入恒温气浴振荡锅,调温度 50 °C、转速 (100 ± 5) r/min,于 2、4、8、12、24、36、48、72 h 取样,测定转化率,分别为 10.57%、18.96%、31.07%、41.63%、84.50%、91.87%、94.01%、95.37%。结果表明,随时间延长,转化率增高。

2.3.4 酶用量对转化率的影响:称取纤维素酶 10、20、40、60、80、100、200 mg,分别加入淫羊藿苷 100 mg,加 pH 5.2 的醋酸-醋酸钠缓冲液 10 mL 调温度 50 °C、转速 (100 ± 5) r/min,于 24 h 取样测定转化率,分别为 12.32%、21.13%、40.25%、53.48%、64.08%、84.50%、86.74%。结果表明,随酶用量增大,转化率增高。

2.3.5 底物质量浓度对转化率的影响:按 1:1 比例称取淫羊藿苷和纤维素酶,加入 pH 5.2 的醋酸-醋酸钠缓冲液,配制成淫羊藿苷含量分别为 1、5、10、20、40、60、80 mg/mL 的溶液,放入恒温气浴振荡锅,调温度 50 °C、转速 (100 ± 5) r/min,于 24 h 取样测定转化率,分别为 85.46%、85.63%、84.50%、82.38%、74.92%、71.08%、66.94%。结果表明,低浓度时转化率较高,随底物浓度增大转化率降低。

2.3.6 金属离子对转化率的影响:称取淫羊藿苷、纤维素酶各 100 mg,加入 pH 5.2 的水 (HCl 调节 pH 值) 10 mL,按金属离子与淫羊藿苷摩尔比 1:1 加入 NaCl、CaCl₂、MgCl₂、ZnCl₂、FeCl₂ 溶液,放入恒温气浴振荡锅,调温度 50 °C、转速 (100 ± 5) r/min,同时做对照试验 (不加金属离子),于 24 h 取样,测定转化率,每组实验平行 6 次,见表 1。结果表明与对照组相比,钠离子、钙离子、镁离子、锌离子

对酶解反应影响不显著 ($P > 0.05$), 铁离子对酶解反应有抑制作用 ($P < 0.01$)。

表 1 金属离子对转化率的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 1 Influence of metal ion on conversion ($\bar{x} \pm s, n=6$)

分组	转化率/ %	分组	转化率/ %
对照组	84.88 ± 1.62	CaCl ₂	86.12 ± 1.97
NaCl	84.77 ± 1.29	ZnCl ₂	85.11 ± 2.04
MgCl ₂	85.37 ± 1.91	FeCl ₂	61.74 ± 1.63 **

与对照组相比: ** $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs control group

2.4 正交试验优化制备工艺: 在单因素考察的基础上, 确定反应温度为 50, 底物的浓度为 10 mg/mL, 固定底物淫羊藿苷的用量 100 mg, 选择对酶解反应影响较大的因素进行正交试验, 以反应液 pH 值 (A, 4.4、5.2、6.0)、纤维素酶用量 (B, 20、60、100 mg) 和反应时间 (C, 24、36、48 h) 3 个影响因素以及每个因素的 3 个水平, 进行 L₉(3⁴) 正交试验, 以转化率为评价指标, 进行正交试验, 筛选最佳制备工艺。实验结果见表 2, 方差分析见表 3。

表 2 L₉(3⁴) 正交试验结果

Table 2 Results of L₉(3⁴) orthogonal test

序号	A	B	C	D	转化率/ %
1	1	1	1	1	10.46
2	1	2	2	2	48.75
3	1	3	3	3	60.79
4	2	1	2	3	49.86
5	2	2	3	1	89.71
6	2	3	1	2	78.33
7	3	1	3	2	40.95
8	3	2	1	3	39.17
9	3	3	2	1	70.41
k ₁	40.000	33.757	42.653	56.860	
k ₂	72.633	59.210	56.340	56.010	
k ₃	50.177	69.843	63.817	49.940	
R	32.633	36.086	21.164	2.767	

表 3 方差分析

Table 3 Analyses of variance

方差来源	方差平方和	自由度	均方	F 值	显著性
A	1 672.801	2	673.406	19.575	$P < 0.05$
B	2 063.187	2	771.509	24.114	$P < 0.05$
C	691.112	2	77.567	8.088	
误差	85.450	2	6.820		

$F_{0.05}(2,2) = 19.00$

正交试验数据采用直观分析和方差分析。结果表明, A、B 因素对结果有显著性影响, C 因素影响不显著, 同时由极差大小可知, 各因素影响大小次序为 B > A > C; 另外通过比较各因素下各水平的转化率得出各因素的最优水平组合为 A₂B₃C₃, 即反应液的 pH 5.2, 纤维素酶用量 100 mg, 反应时间 48 h。采用正交试验确定的最佳工艺条件制备 3 批样品,

考察重现性, 测得平均转化率为 (94.38 ± 1.02) % ($n=3$), 由此可见该工艺稳定性、重现性良好。

2.5 转化产物的结构鉴定: 黄色粉末, ESI-MS m/z 514 [M + H]⁺。¹H-NMR (DMSO-*d*₆, TMS): 12.53 (1H, s, 5-OH), 10.90 (1H, s, 7-OH), 7.86, 7.884 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, 2, 6-H), 7.12, 7.10 (2H, d, $J = 8.40$ Hz, 3, 5-H), 6.31 (1H, s, 6-H), 5.29 (1H, s, rha-1-H), 3.865 (3H, s, 4-OCH₃), 1.67 (3H, s, 4"-CH₃), 1.613 (3H, s, 3"-CH₃), 0.80, 0.79 (3H, d, $J = 5.2$ Hz)。¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, TMS): 154.25 (C-2), 134.83 (C-3), 178.30 (C-4), 156.98 (C-5), 98.98 (C-6), 163.01 (C-7), 106.44 (C-8), 159.33 (C-9), 102.39 (C-10), 122.92 (C-1), 130.83 (C-2, 6), 114.46 (C-3, 5), 161.68 (C-4), 21.65 (C-1"), 122.92 (C-2"), 131.32 (C-3"), 25.87 (C-4"), 18.22 (C-5"), 55.91 (C-4-OCH₃), 104.33 (rha-C-1), 71.62 (rha-C-2), 70.55 (rha-C-3), 71.08 (rha-C-4), 70.80 (Glu-C-5), 17.91 (rha-C-6)。上述光谱数据与文献报道的宝藿苷 I 一致, 故鉴定此化合物为宝藿苷 I (baohuoside I)^[5]。

3 讨论

3.1 水解糖苷键的方法有: (1) 化学方法, 如酸、碱水解法。酸水解法多用盐酸、硫酸或硝酸, 碱水解法多用氢氧化钠或氢氧化钾。此方法目的性不强, 产物容易被破坏, 且对环境污染较大。(2) 生物转化法, 可以用细菌、霉菌、酵母菌或动植物组织细胞培养制备含酶转化液, 将底物放入转化液中反应, 也可以直接加入适当的酶转化底物, 前者转化能力不强, 操作复杂, 耗时多, 且转化率低, 分离纯化难, 不利于工业化生产。本研究直接采用纤维素酶水解淫羊藿苷制备苷元, 此酶可选择性的水解淫羊藿苷中的 -D-葡萄糖糖苷键, 而对 -L-鼠李糖糖苷键无水解作用, 方法简单可行, 转化率高, 且纤维素酶易溶于水, 宝藿苷 I 难溶于水, 产物分离纯化容易, 可实现工业化生产。

3.2 纤维素酶水解反应的介质可以是缓冲盐溶液、灭菌水或生理盐水, 实验发现用灭菌水及生理盐水作为反应介质, 反应液 pH 值波动较大, 由于酶解反应受 pH 值影响较大, 转化率容易受到影响, 比较了 pH 5.2 的 PBS 溶液、Tris-HCl 缓冲液、醋酸-醋酸钠缓冲液及醋酸-醋酸铵缓冲液对酶解反应的影响, 结果表明缓冲盐种类对酶解反应影响无显著性差异, 实验选择了醋酸-醋酸钠缓冲液作为反应介质。

3.3 金属离子可以作为酶的激活剂, 一般认为金属

离子的激活作用主要是由于金属离子在酶和底物之间起了桥梁作用,形成酶-金属离子-底物三元复合物,从而更有利于底物和酶活性中心的结合^[6]。实验考察了不同浓度(0.01-0.1 mol/L)金属离子对酶解反应的影响,结果表明不同浓度的钙离子、镁离子及锌离子对酶解反应均略有促进作用,铁离子对酶解反应有显著抑制作用,且随浓度增大抑制作用增强,在反应的过程中,二价铁离子可在受热状态下转化为三价铁离子,而三价铁离子一般对酶有抑制作用^[7],因此表现出对酶解反应的显著抑制作用。本实验未看到金属离子对酶解反应有显著促进作用,原因可能为:(1)与底物的性质有关,淫羊藿苷为黄酮类化合物,与金属离子形成络合物,可能会阻碍酶解反应的进行,这种阻碍作用可能与金属离子对酶解反应的促进作用相抵消。(2)与酶的种类有关,有些酶只需要一种金属离子作为激活剂,有些需要一个以上的金属离子作为激活剂,如 α -淀粉酶需要 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 3种离子作为激活剂^[6],本实验只尝试了某一种离子对酶解反应的影响,需要进一步实

验;另外,纤维素酶是一组十分复杂的混合酶,某些金属离子对一种酶有激活作用,而对另一种酶有抑制作用,这也可能是造成金属离子对酶解反应影响不显著一个因素。酶解反应时间较长,大约需要24~60 h,所以寻找酶解反应促进剂对工业化生产有积极意义。

参考文献:

- [1] 王丽芳,单保恩,刘丽华,等. 香加皮单体成分宝藿苷 I 对食管癌细胞增殖及凋亡的影响[J]. 肿瘤,2009,29(2):123-126.
- [2] Huang J, Yuan L, Wang X, et al. Icaritin and its glycosides enhance osteoblastic, but suppress osteoclastic, differentiation and activity *in vitro* [J]. *Life Sci*, 2007, 81 (10):832-840.
- [3] 刘铁汉,王毅,王本祥,等. 淫羊藿苷的肠菌代谢研究 I 肠内细菌对淫羊藿苷的代谢转化[J]. 中草药,2000,31(11):834-837.
- [4] 王敏,高锦明,王军,等. 苦荞茎叶中总黄酮酶法提取工艺研究[J]. 中草药,2006,37(11):1645-1648.
- [5] 李枫,刘永澹. 宝藿苷, , 和宝藿素的分离和结构研究[J]. 药学学报, 1988,23(10):739-748.
- [6] 陈启民,王金忠,耿运琪. 分子生物学[M]. 天津:南开大学出版社,2001.
- [7] 卢艳花. 天然药物的生物转化[M]. 北京:化学工业出版社,2006.

青藤碱水凝胶贴剂的微针经皮给药的研究

甄小龙,刘婷,杨文婧,程昊,郝保华

(西北大学生命科学学院,陕西西安 710069)

摘要:目的 在微针作用下,考察青藤碱水凝胶贴剂透皮给药的特点与规律。方法 制备不同长度的微针,并制备青藤碱水凝胶贴剂;离体小鼠皮肤经不同针形微针预处理相同时间、相同针形微针预处理不同时间后贴敷青藤碱水凝胶贴剂,用改进的 Franz 扩散池研究青藤碱的透过规律并与未处理皮肤的被动扩散进行比较;高效液相色谱法测定青藤碱的含量。结果 100 μm 微针、200 μm 微针预处理皮肤后青藤碱透皮速率分别是未经微针预处理的 40.7、52.4 倍;200 μm 微针预处理皮肤 7 min 后青藤碱的透皮速率是未经微针预处理的 142.0 倍。200 μm 微针经不同的力预处理后,青藤碱的透皮速率随着力的增大而增大,当力大于 5 N 时透皮速率趋于平衡。结论 微针与水凝胶贴剂结合经皮给药时,透皮速率显著提高,并且微针针形、预处理时间和所受的力对药物的经皮渗透具有重要影响。

关键词:青藤碱水凝胶贴剂;微针;经皮给药;

中图分类号:R284.2

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2010)06-0892-05

Transdermal drug delivery using microneedle array of sinomenine hydrogel patch

ZHEN Xiao-long, LIU Ting, YANG Wen-jing, CHEN G Hao, HAO Bao-hua

(College of Life Science, Northwest University, Xi'an 710069, China)

Abstract: Objective Using the effect of microneedle array to investigate the feature and rule of trans-

收稿日期:2009-05-06

基金项目:陕西省中医管理局科研基金(200725-05);西北大学研究生重点课程建设项目(08YKC25);西北大学研究生创新基金资助项目(08YJC23)

作者简介:甄小龙(1984—),男,甘肃人,西北大学生命科学学院07级硕士研究生,研究方向:中药药剂方向、透皮给药。

E-mail: zhen_xiaolong@126.com

*通讯作者 郝保华 E-mail: baohuah@nwu.edu.cn