香青兰提取物基本理化性质研究

曾 诚[1,2]，马丽月[1,2]，于 宁[1]，谭梅娥[1]，何承辉[1]，邢建国[1*]

1. 新疆维吾尔自治区药物研究所，新疆 乌鲁木齐 830004
2. 新疆医科大学中医学院，新疆 乌鲁木齐 830054

摘 要：目的 以木犀草苷、迷迭香酸和田蓟苷为指标，检测香青兰提取物（EDM）及其指标成分在不同溶剂和助溶剂中的质量浓度和不同 pH 值下的表观油水分配系数（*P*）及其体外胃肠液中的稳定性，为今后新剂型的选择和制备提供参考。**方法** 采用沉淀法测定提取物在不同溶剂和表面活性剂溶液中的平衡溶解度，采用摇瓶法测定其在正辛醇-水及磷酸缓冲盐中的 *P*，并考察其在体外胃肠液中的稳定性。采用 HPLC 测定指标成分的量，色谱柱为 Shim-pack ODS（250 mm×4.6 mm，5 μm），流动相为乙腈-0.5%甲酸水溶液，梯度洗脱：0～30 min，15%乙腈；30～55 min，15%～25%乙腈；55～80 min，25%～35%乙腈；体积流量 1.0 mL/min，检测波长 324 nm，柱温 35 ℃。**结果** 在 37 ℃时，提取物（3 个指标成分）在酸性缓冲溶液中的平衡溶解度均有明显降低，在碱性缓冲液中随 pH 值的增高平衡溶解度逐渐增加。在 32 g/L 的十二烷基硫酸钠（SDS）溶液中木犀草苷、迷迭香酸和田蓟苷的平衡溶解度分别提高到 1 679.61、1 249.20、2 765.27 μg/mL，增溶效果最好。EDM（3 种成分）的 *P* 分别为 0.173 1（lg*P*＝−0.761 8）、0.068 4（lg*P*＝−1.165 0）和 1.082 9（lg*P*＝0.034 6），且随溶液 pH 值的升高逐渐增加。三者均在人工肠液中稳定，除木犀草苷以外，均在人工胃液中稳定。**结论** 建立的方法可准确测定 EDM 及其指标成分的溶解度和 *P* 等，同时，在体外胃肠液环境中较稳定，为 EDM 今后的新剂型设计提供实验参考。

关键词：香青兰提取物；平衡溶解度；表观油水分配系数；HPLC；稳定性；木犀草苷；迷迭香酸；田蓟苷

中图分类号：R283.6 **文献标志码：**A **文章编号：**0253 - 2670(2016)21 - 3817 - 07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.21.011

Basic physicochemical properties of extract from *Dracocephalum moldavica*

ZENG Cheng[1,2], MA Li-yue[1,2], YU Ning[1], TAN Mei-e[1], HE Cheng-hui[1], XING Jian-guo[1]

1. Xinjiang Institute of Materia Medica, Urumqi 830004, China
2. Institute of Traditional Chinese Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China

Abstract: Objective Taking luteolin-7-*O*-β-*D*-glucuronide, rosmarinic acid, and tilianin as indexes, the concentration of extracts from *Dracocephalum moldavica* (EDM) and their index components in various media, surfactant solution, and apparent oil/water partition coefficient (*P*) was detected in different pH values, then the stability of EDM in artificial gastrointestinal fluid was investigated. This research would give the reference for the selection and preparation of further novel formulation. **Methods** Apparent solubility of EDM in various media and surfactant solution was determined by precipitation method and a shake flask method was used to determine the *P* of octanol-water/phosphate buffer salt, the stability of EDM in artificial gastrointestinal fluid was investigated. HPLC was adopted to determine the concentration of the index components with Shim-pack ODS column (250 mm × 4.6 mm, 5 μm), mobile phase of acetonitrile (A)-0.5% formic acid aqueous solution (B) for gradient elution (0—30 min, 15% A; 30—55 min, 15%→25% A; 55—80 min, 25%→35% A) as the mobile phase at a flow rate of 1.0 mL/min. The detection wavelength was set at 324 nm and the column temperature was maintained at 35 ℃. **Results** At 37 ℃, the equilibrium solubility of the three index components in acid buffer solution increased obviously in water, but in alkaline the buffer solution of the equilibrium solubility decreased with pH increasing. In 32 g/L sodium dodecyl sulfate solution, the equilibrium solubility of luteolin, rosmarinic acid, and tilianin increased to 1 679.61, 1 249.2, and 2765.27 μg/mL. The *P* of luteolin-7-*O*-β-*D*-glucuronide, rosmarinic acid, and tilianin were

收稿日期：2016-06-29

基金项目：国家自然科学基金资助项目（81260681）；自治区高技术研究发展计划项目（201517109）；新疆医科大学研究生创新创业项目（CXCY066）

作者简介：曾 诚，男，硕士，研究方向为中药药剂学。Tel: (0991)2300682 E-mail: wjzc0312@126.com

*通信作者 邢建国，男，博士生导师，研究方向为中药新药制剂与新剂型。Tel: (0991)2300682 E-mail: xjguodd@163.com

0.173 1 (lg*P* = −0.761 8), 0.068 4 (lg*P* = −1.165 0), and 1.082 9 (lg*P* = 0.034 6), and increased as pH rising. EDM in artificial gastrointestinal fluid was stable (except luteolin). **Conclusion** The methods can be used to determine the apparent solubility, the *P* value of the extracts and their index components; The EDM in artificial gastrointestinal fluid is stable. The research would give the reference for the selection and preparation of the further novel formulation.

Key words: extracts from *Dracocephalum moldavica*; equilibrium solubility; apparent oil/water partition coefficient; HPLC; stability; luteolin; rosmarinic acid; tilianin

香青兰 *Dracocephalum moldavica* L.，维吾尔名为巴迪然吉布亚，是新疆地区产的唇形科植物香青兰的干燥地上部分[1-3]，其中主要活性成分为木犀草苷[4-5]、迷迭香酸[6-7]和田蓟苷[8-9]。经过多年的药理实验与临床研究，表明其具有明确的抗心肌缺血、抗氧化、抗炎和降压等作用[10-12]，在维吾尔医学和民间用于治疗冠心病和心绞痛等疾病[13-16]；香青兰总黄酮还具有抗动脉粥样硬化作用[17-18]。目前，已上市药品益心巴迪然吉布亚颗粒（香青兰单味药材）已收载于《中华人民共和国卫生部药品标准•维吾尔药分册》1999 年版[19]。同时，课题组现已获其制备工艺的国家发明专利[20]。

但是，根据初步实验表明，香青兰提取物（EDM）体内半衰期短、肠道渗透率不好、口服生物利用度低[21-22]。因此，为了开发其潜能和剂型合理性，本实验对 EDM 在不同介质中的平衡溶解度、表观油水分配系数（*P*）和体外胃肠液中的稳定性等理化参数进行测定，为今后进一步设计和开发出改善 EDM 生物利用度和增加药效的新剂型提供实验数据。

1　仪器与材料

赛默飞 UltiMate3000 型高效液相色谱仪，美国赛默飞世尔科技有限公司；Millipore simplicity-185 超纯水器，美国密理博公司；AB135-S 梅特勒-托利多电子天平，梅特勒-托利多国际股份有限公司；KQ-100 DE 型数控超声波清洗器，昆山市超声仪器有限公司；TGL-16K 型台式高速冷冻离心机，湖南湘仪实验室仪器开发有限公司；SHA-B 水浴恒温振荡器，金坛市医疗仪器厂。

EDM，新疆西部加斯特药业有限公司，批号 20150721；对照品木犀草苷，质量分数＞98%，上海一林生物科技有限公司；对照品迷迭香酸，质量分数＞98%，批号 111871-201001，中国食品药品检定研究院；对照品田蓟苷，实验室自制，其结构是通过 ^{1}H-NMR 和 ^{13}C-NMR 数据与文献报道的数据[4]比对而确定的，质量分数经 HPLC 归一法测定在 98%以上；胃蛋白酶，南京奥多福尼生物科技有限公司，批号 20151221；胰酶，河南金诚生物科技有限公司，批号 20141001；乙腈，色谱纯，美国 Fisher 公司，质量分数≥99%；水为超纯水；其他试剂均为分析纯。

2　方法与结果

2.1　EDM 分析方法的建立

2.1.1　色谱条件　色谱柱为 Shim-pack VP-ODS（250 mm×4.6 mm，5 μm）；流动相为乙腈-0.5%甲酸水溶液，梯度洗脱：0～30 min，15%乙腈；30～55 min，15%～25%乙腈；55～75 min，25%～35%乙腈；检测波长 330 nm；体积流量 1.0 mL/min；柱温 35 ℃，进样量 10 μL。

2.1.2　溶液的配制

（**1**）木犀草苷对照品贮备液：精密称取对照品 2.8 mg，置 25 mL 量瓶中，加 70%乙醇溶解并稀释至刻度，摇匀，得 112 μg/mL 木犀草苷对照品贮备液，置于 4 ℃冰箱低温避光保存备用。

（**2**）迷迭香酸对照品贮备液：方法同上，精密称取对照品 3.6 mg，得 144 μg/mL 的对照品贮备液。

（**3**）田蓟苷对照品贮备液：方法同上，精密称取对照品 5.2 mg，得 208 μg/mL 的对照品贮备液。

（**4**）混合对照品贮备液：方法同上，精密吸取上述 3 种对照品贮备液各 5 mL，制得 22.4、28.2、41.6 μg/mL 的木犀草素、迷迭香酸和田蓟苷的混合对照品贮备液。

（**5**）不同 pH 值溶液[23]：按《中国药典》2015 年版二部附录 XV D 缓冲液的配制方法，分别配制 pH 值 1.2 盐酸溶液和 pH 值为 2.0、3.0、4.0、5.6、6.8、7.0、7.4、8.0 的磷酸盐缓冲液（PBS），测定 pH 值，若有 pH 值偏离，用 H_3PO_4 或 NaOH 校正。

（**6**）人工胃液：取稀盐酸 16.4 mL，加水约 800 mL 与胃蛋白酶 10 g 加水稀释成 1 000 mL，即得。同时，配制同体积不含胃蛋白酶的人工胃液。

（**7**）人工肠液：取磷脂二氢钾 6.8 g，加水 300 mL 使溶解，用 0.1 mol/L 氢氧化钠溶液调节 pH 值至 6.8；另取胰酶 10 g，加水适量使溶解，将二者混合，加水稀释至 1 000 mL，即得。同时，配制同体

积不含胰酶的人工肠液。

2.1.3 系统适用性试验 精密量取木犀草苷、迷迭香酸和田蓟苷的混合对照品贮备液 1 mL 于 10 mL 量瓶中，甲醇稀释至刻度，摇匀。按“2.1.1”项下色谱条件进样，记录色谱峰，见图 1。结果表明在上述色谱条件下木犀草苷、迷迭香酸和田蓟苷峰形对称，保留时间分别为 27.31、47.54、66.21 min。

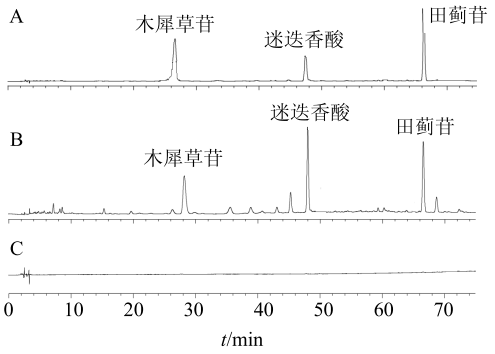

图 1 混合对照品 (A)、EDM 样品 (B) 和空白对照 (C) 的 HPLC 图

Fig. 1 HPLC of mixed reference substances (A), EDM sample (B), and blank control (C)

2.1.4 线性关系考察 精密吸取上述对照品贮备液 0.1、0.5、1.0、2.0、4.0、8.0 mL，分别置 10 mL 量瓶中，加甲醇稀释至刻度，摇匀。按“2.1.1”项下色谱条件分别进行测定，以对照品质量浓度为横坐标（X），峰面积为纵坐标（Y），绘制标准曲线，得线性回归方程分别为木犀草苷 Y＝19.379 X＋13.988，r＝0.999 5；迷迭香酸 Y＝16.69 X－2.274 4，r＝0.999 3；田蓟苷 Y＝21.147 X－1.214 9，r＝0.999 2；结果表明木犀草苷在 1.12～89.6 μg/mL、迷迭香酸在 1.44～115.2 μg/mL、田蓟苷在 2.08～166.4 μg/mL 质量浓度与峰面积呈良好的线性关系。

2.1.5 精密度考察 分别选择质量浓度为 1.12、22.4、89.6 μg/mL 的木犀草苷，1.44、28.8、115.2 μg/mL 的迷迭香酸和 2.08、20.8、166.4 μg/mL 的田蓟苷对照品溶液作为低、中、高 3 种质量浓度，1 d 内早、中、晚各进样分析 2 次，连续测定 6 d，考察其日内和日间精密度，结果木犀草苷高、中、低质量浓度的日内和日间精密度分别为 0.56%、0.48%、0.73%和 0.67%、0.54%、0.68%，迷迭香酸高、中、低浓度的日内和日间精密度分别为 0.51%、0.42%、0.89%和 0.58%、0.52%、1.23%，田蓟苷高、中、低浓度的日内和日间精密度分别为 1.13%、0.66%、1.02%和 1.38%、0.84%、1.24%，结果均小于 2%，表明日内和日间精密度良好。

2.1.6 稳定性考察 用 70%乙醇配制质量浓度为 500 μg/mL 的 EDM 溶液，置具塞离心管中，37 ℃水浴振荡器中振摇 72 h，分别于 0、24、48、72 h 取样，10 μL 注入高相液相色谱仪，记录各峰面积。结果 EDM 溶液在 37 ℃可稳定放置 72 h，指标成分木犀草苷、迷迭香酸和田蓟苷的 RSD 分别为 0.95%、0.68%、1.03%、0.82%，1.17%、0.49%、0.62%、1.22%，0.77%、0.51%、0.86%、1.37%，表明此方法稳定性良好。

2.1.7 重复性考察 取 EDM 适量，6 份，精密称定，分别加 70%乙醇定容至 25 mL 量瓶中，0.22 μm 微孔滤膜滤过，取续滤液，按“2.1.1”项色谱条件测定，结果 EDM 中指标成分木犀草苷、迷迭香酸和田蓟苷质量分数的 RSD 分别为 1.62%、1.45%、2.1%，结果表明此方法重复性良好。

2.1.8 加样回收率考察 取 EDM 适量，9 份，精密称定，均分为 3 组，各组分别精密加入适量混合对照品贮备液，配制成高、中、低质量浓度的供试溶液，按“2.1.1”项色谱条件测定并记录峰面积，比较实测值与理论添加值，计算得 EDM 中指标成分木犀草苷、迷迭香酸和田蓟苷的平均加样回收率 RSD 分别为 1.85%、2.59%、2.26%，均＜3%，符合方法回收率要求。

2.2 EDM 在不同溶剂中平衡溶解度测定

分别在 10 mL 具塞锥形瓶中加入 5 mL 各种溶剂，再分别加入过量 EDM，并超声至药物粉末不再溶解为止，分别用封口膜封好后放入 37 ℃恒温水浴振荡器中，振摇 72 h，在整个过程中始终保持锥形瓶有药物粉末存在，混悬液在 6 000 r/min 条件下离心 15 min，上清液过 0.22 μm 微孔滤膜，续滤液用甲醇稀释后按上述色谱条件测定其峰面积，计算木犀草苷、迷迭香酸和田蓟苷在各介质中的平衡溶解度。实验测得木犀草苷、迷迭香酸和田蓟苷在 37 ℃纯水中的平衡溶解度分别为 1 026.17、845.21、850.67 μg/mL，其余结果见表 1。

2.3 EDM 在不同 pH 值缓冲溶液中的平衡溶解度

分别在 10 mL 具塞锥形瓶中加入 5 mL pH 1.2 HCl 溶液及 pH 值分别为 2.0、3.0、4.0、5.6、6.8、7.4、8.0 的 PBS，处理方法同“2.2”项下操作，计算木犀草苷、迷迭香酸和田蓟苷在各介质中的平衡溶解度，结果表明 3 种成分的平衡溶解度随 pH 值的增加而逐渐增大，结果见表 2。

表 1　EDM 在不同溶剂中的平衡溶解度考察

Table 1　Equilibrium solubility of EDM

溶剂	平衡溶解度/(μg·mL^{-1})		
	木犀草苷	迷迭香酸	田蓟苷
双蒸水	1 026.17	845.21	850.67
甲醇	47.83	518.53	663.69
乙醇	60.44	534.49	769.46
70%乙醇	794.13	913.59	2 176.71
正辛醇	76.44	63.20	159.26
正丁醇	39.15	379.82	815.96
氯仿	298.34	9.57	678.18

表 2　EDM 在不同 pH 值缓冲溶液中平衡溶解度

Table 2　Equilibrium solubility of EDM in various buffer solution with different pH values

缓冲溶液	平衡溶解度/(μg·mL^{-1})		
	木犀草苷	迷迭香酸	田蓟苷
pH 1.2 HCl	373.9±34.5	440.7±36.4	19.6± 2.4
pH 2.0 PBS	405.3±47.4	457.4±61.2	36.3± 6.3
pH 3.0 PBS	433.2±31.4	478.8±54.2	74.8±12.1
pH 4.0 PBS	478.3±38.6	494.6±48.7	122.6±17.5
pH 5.3 PBS	558.2±26.3	507.3±54.6	316.4±33.2
pH 6.8 PBS	662.5±44.5	523.6±37.5	455.2±52.7
pH 7.4 PBS	751.6±31.4	565.9±77.4	601.9±47.5
pH 8.0 PBS	764.2±59.5	585.3±52.5	622.4±63.7

2.4　EDM 在不同助溶剂溶液中的平衡溶解度

配制 2、4、8、16、32 g/L 系列质量浓度的聚山梨酯 80（T80）、聚乙二醇 4000（PEG）和十二烷基硫酸钠（SDS）。取过量 EDM 样品置于 10 mL 具塞锥形瓶中，分别加入 5 mL 不同质量浓度的助溶剂溶液，50 ℃水浴加热超声 1 h 至样品不再溶解，放入水浴振荡器中，温度保持 37 ℃振摇 72 h。将饱和溶液在 6 000 r/min 条件下离心 15 min，上清液过 0.22 μm 微孔滤膜，弃去初滤液，取续滤液 10 μL 注入高效液相色谱仪，按上述色谱条件测定其峰面积，计算木犀草苷、迷迭香酸和田蓟苷在不同助溶剂溶液中的平衡溶解度。在 3 种不同质量浓度助溶剂溶液（T80、PEG 和 SDS）中的平衡溶解度如表 3 所示，在 32 g/L 的 SDS 溶液中，木犀草苷、迷迭香酸和田蓟苷的平衡溶解度分别提高到 1 679.61、1 249.2、2 765.3 μg/mL，其增溶效果最好，而其他助溶剂对木犀草苷、迷迭香酸和田蓟苷的增溶能力相对较弱。

2.5　EDM 的 *P* 测定

分别取适量 EDM 加入被水饱和的正辛醇中，超声 30 min 至 EDM 充分溶解后，溶液过 0.22 μm 微孔滤膜，续滤液按上述色谱条件测定，得到各指标成分的质量浓度 p_0。精密量取该溶液 1 mL，置于 10 mL 玻璃离心管中，再精密加入 4 mL 水和缓冲液饱和的正辛醇，分别用封口膜封好后放入 37 ℃恒温水浴振荡器中振摇 48 h，使其在两相中充分平

表 3　EDM 在不同质量浓度助溶剂下的平衡溶解度

Table 3　Equilibrium solubility of EDM in surfactant with different concentration

助溶剂	质量浓度/(g·L^{-1})	平衡溶解度/(μg·mL^{-1})		
		木犀草苷	迷迭香酸	田蓟苷
PEG	4	922.4± 84.3	769.5± 52.8	922.4± 66.8
	8	938.9± 74.3	822.2± 65.6	938.9± 62.5
	16	1 055.7±121.4	856.4± 94.5	1 055.5± 78.6
	32	1 140.8±114.2	1 080.8±115.4	1 140.8±131.5
T80	4	885.3± 54.4	682.5± 33.8	885.3± 47.6
	8	916.4± 64.2	725.6± 72.3	916.4± 54.2
	16	942.5± 68.5	749.5± 82.5	942.5± 75.4
	32	971.7± 56.5	914.9±111.5	961.7±162.1
SDS	4	794.5± 39.3	565.6± 63.3	794.5± 79.5
	8	961.3± 72.5	788.5± 75.5	961.3±114.3
	16	1 336.5±155.4	986.4±125.7	1 336.5±155.2
	32	1 679.6±172.8	1 249.2±138.3	2 765.3±198.4

衡。静置后取下层水液在 6 000 r/min 离心 15 min，溶液过 0.22 μm 微孔滤膜，取续滤液按上述色谱条件进样，记录峰面积，计算得到各指标成分的质量浓度 p_w。按照公式计算 P[24]。

$$P=(p_0V_0-p_wV_w)/p_wV_w$$

p_0 分别为木犀草苷、迷迭香酸和田蓟苷在正辛醇中的初始质量浓度（mg/L），V_0 为被水饱和的正辛醇体积（1 mL），p_w 为药物分配平衡时在水相中测得的木犀草苷、迷迭香酸和田蓟苷质量浓度（mg/L），V_w 为水相体积（4 mL）

木犀草苷、迷迭香酸和田蓟苷在正辛醇-缓冲溶液中的 P 见表 4，木犀草苷、迷迭香酸和田蓟苷在水中的 P 分别为 0.173 1（lg$P$=−0.761 8）、0.068 4（lg$P$=−1.165 0）和 1.082 9（lg$P$=0.034 6），在 pH 7.4 的 PBS 中的 P 最大值分别为 0.239 9（lg$P$=−0.619 8）、0.088 1（lg$P$=−1.055 2）和 1.222 9（lg$P$=0.087 4），在 pH 1.2 HCl 中的 P 最小值分别为 0.040 1（lg$P$=−1.397 9）、0.005 1（lg$P$=−2.301 0）和 0.288 0（lg$P$=−0.540 6）。

表 4 EDM 在不同 pH 值下的 lg$P$

Table 4 lg$P$ of EDM with different pH values

缓冲溶液	lg$P$		
	木犀草苷	迷迭香酸	田蓟苷
pH 1.2 HCl	−1.397 9±0.222 7	−2.301 0±0.537 2	−0.540 6±0.118 3
pH 2.0 PBS	−1.036 2±0.150 8	−1.920 8±0.347 1	−0.374 7±0.164 0
pH 3.0 PBS	−0.872 9±0.126 1	−1.657 6±0.142 8	−0.140 3±0.189 6
pH 4.0 PBS	−0.779 9±0.175 5	−1.408 9±0.579 3	−0.0543±0.082 1
pH 5.3 PBS	−0.709 9±0.131 9	−1.284 0±0.468 2	0.017 9±0.053 5
pH 6.8 PBS	−0.646 2±0.164 7	−1.134 2±0.390 6	0.056 2±0.042 2
pH 7.4 PBS	−0.619 8±0.119 0	−1.055 2±0.186 5	0.087 4±0.077 4
pH 8.0 PBS	−0.673 3±0.188 4	−1.217 4±0.416 1	0.035 5±0.062 9

2.6 EDM 的体外胃肠道稳定性考察

取 EDM 置于预先在 37 ℃水浴中放置了 15 min 的酶溶液中，保持 37 ℃水浴加热，分别于 0、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、12.0 h 取样 100 μL，加入 200 μL 酶终止液（胃蛋白酶终止液：pH 1.8 的 Tris 缓冲液，胰蛋白酶终止液：pH 1.8 的三氟乙酸溶液），涡旋振荡 1 min，5 000 r/min 10 min，取上清液过 0.22 μm 微孔滤膜，续滤液按上述色谱条件测定，结果见表 5～7。结果表明木犀草苷在人工胃液中不稳定，而在人工肠液中较稳定。迷迭香酸和田蓟苷在人工胃液和人工肠液中均稳定。

表 5 木犀草苷在人工胃肠液中的稳定性

Table 5 Concentration of luteolin in artificial gastrointestinal fluid

时间/h	剩余质量分数/%			
	人工胃液	人工胃液（无胃蛋白酶）	人工肠液	人工肠液（无胰酶）
0.5	98.4	99.2	99.3	99.5
1.0	92.6	98.9	99.2	99.3
2.0	85.2	98.6	98.6	98.8
4.0	74.6	98.4	98.3	98.4
6.0	68.5	98.4	97.5	98.1
12.0	59.7	98.2	95.3	97.8

表 6 迷迭香酸在人工胃肠液中的稳定性

Table 6 Concentration of rosmarinic acid in artificial gastrointestinal fluid

时间/h	剩余质量分数/%			
	人工胃液	人工胃液（无胃蛋白酶）	人工肠液	人工肠液（无胰酶）
0.5	99.3	99.4	99.5	99.2
1.0	99.2	99.2	99.2	99.2
2.0	98.8	99.2	98.7	99.1
4.0	98.7	99.1	98.5	98.8
6.0	98.5	98.8	98.3	98.7
12.0	97.7	98.8	98.1	98.5

3 讨论

目前，未见有报道测定 EDM 的溶解度及 P，本实验采用 HPLC 法测定了 EDM（包括木犀草苷、迷迭香酸和田蓟苷）的平衡溶解度和摇瓶法测定其 P[25]。通过测定 EDM 在介质中的量，对 EDM 的溶解度和 P 有了初步了解。

良好的药物吸收需要适宜的水溶性和脂溶性，

表 7　田蓟苷在人工胃肠液中的稳定性

Table 7　Concentration of tilianin in artificial gastrointestinal fluid

时间/h	剩余质量分数/%			
	人工胃液	人工胃液（无胃蛋白酶）	人工肠液	人工肠液（无胰酶）
0.5	99.6	99.4	99.5	99.8
1.0	99.2	99.3	99.2	99.6
2.0	98.9	99.3	99.1	99.3
4.0	98.8	99.2	98.7	99.2
6.0	98.5	98.8	98.4	98.9
12.0	98.2	98.6	97.8	98.7

故药物的脂溶性和水溶性是药物吸收重要影响因素，而药物的脂溶性取决于它本身的分子结构及所处 pH 条件下的分子型比例等[26-27]。

一般认为，对于被动吸收的药物，lg*P*＞5 时，亲脂性极强，溶解性极差，药物极不易被吸收；lg*P* 在 0～4 时，药物吸收理想；lg*P*＜0 时，药物亲水性强，亲脂性极弱，药物在肠道中也不易被吸收，仅适于血管注射给药[28-29]。上述实验结果显示，EDM 中，木犀草苷、迷迭香酸和田蓟苷在水中的 lg*P* 分别为−0.761 8、−1.165 0 和 0.034 6，由此可推测，木犀草苷和迷迭香酸在肠道中吸收较差，田蓟苷在肠道中吸收较好。

在体外胃肠道实验中，木犀草苷在人工胃液中的剩余量低于人工胃液（不含胃蛋白酶）中的剩余量，而在人工肠液中与人工肠液（不含胰酶）的稳定性基本一致，迷迭香酸和田蓟苷剩余量与在人工胃液（不含胃蛋白酶）和人工肠液（不含胰酶）中基本一致，由此推测迷迭香酸和田蓟苷稳定性好，可避免胃肠道酶破坏，胰蛋白酶对木犀草苷的稳定性影响较小，而 pH 值的变化才是引起木犀草苷稳定性下降的主要原因。同时，木犀草苷在人工肠液中的稳定性明显高于人工胃液，由此推测，直接口服 EDM，从胃到达小肠，只会有一部分木犀草苷具有活性，所以在胃内酸性环境下稳定性差，在制剂时应考虑避免在胃中释放。同时，本实验在考察了 EDM 在一些常用的助溶剂溶液中溶解度后，建议今后制备田蓟苷制剂时，可使用适量的 SDS 作为溶出介质。

通过上述实验，有助于了解 EDM 的基本性质，可为选择新剂型的处方设计与制备工艺、确定溶出度测定方法、预测口服吸收行为提供参考，为今后临床合理用药提供有效指导。

参考文献

[1] 中国药典 [S]. 一部. 1977.

[2] 刘勇民, 沙吾提•伊克木. 维吾尔药志 (上) [M]. 新疆: 新疆人民出版社, 1985.

[3] 中国植物志 (第六十五卷, 第二分册) [M]. 北京: 科学出版社, 1983.

[4] 于　宁, 何承辉, 邢建国, 等. 大孔吸附树脂分离纯化香青兰提取液工艺研究 [J]. 中草药, 2016, 47(4): 599-605.

[5] 何　玲, 孙桂波, 孙　潇, 等. 木犀草苷对阿霉素诱导乳鼠心肌细胞损伤的保护作用 [J]. 中国药理学通报, 2012, 28(9): 1229-1234.

[6] 李凤琼, 穆敏婕, 张　梅, 等. RP-HPLC 法测定不同产地香青兰药材中迷迭香酸的含量 [J]. 中药与临床, 2016, 7(2): 23-27.

[7] 崔海瑛. 迷迭香酸对局灶性脑缺血再灌注损伤小鼠的脑保护及作用机制研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2014.

[8] 郭新红, 曹文疆, 樊鑫梅, 等. 田蓟苷对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(5): 168-172.

[9] Zeng C, Jiang W, Tan M, *et al*. Optimization of the process variables of tilianin-loaded composite phospholipid liposomes based on response surface-central composite design and pharmacokinetic study [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2016, 85: 123-131.

[10] Jiang J, Yuan X, Wang T, *et al*. Antioxidative and cardioprotective effects of total flavonoids extracted from Dracocephalum moldavica L. against acute ischemia/reperfusion-induced myocardial injury in isolated rat heart [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2014, 14(1): 74-82.

[11] 孙雅煊, 刘　婷, 戴雪伶, 等. 香青兰总黄酮对短暂性脑缺血诱导的炎症反应的影响 [J]. 生物物理学报, 2012, 28(6): 469-476.

[12] 梁　艳, 徐向伟, 赵专友. 香青兰滴丸对冠脉结扎诱发大鼠急性心肌缺血的保护作用 [J]. 现代药物与临床, 2013, 28(3): 312-316.

[13] Xing J, Peng K, Cao W, *et al*. Effects of total flavonoids from Dracocephalum moldavica on the proliferation, migration, and adhesion molecule expression of rat vascular smooth muscle cells induced by TNF-α [J]. *Pharm Biol*, 2013, 51(1): 74-83.

[14] 邢建国, 康小龙, 何承辉, 等. 香青兰有效部位滴丸对

犬急性实验性缺血心肌的保护作用 [J]. 中国中药杂志, 2011, 46(15): 1162-1166.

[15] 樊鑫梅, 曹文疆, 邢建国, 等. 香青兰总黄酮对大鼠心肌缺血再灌注损伤保护作用的研究 [J]. 中成药, 2013, 35(8): 1625-1629.

[16] 谭梦晖, 于 波, 谷颖敏, 等. 香青兰不同部位提取物对大鼠实验性高脂血症的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(21): 209-213.

[17] 姜 雯, 彭克军, 陈 强, 等. 香青兰总黄酮对小鼠腹腔巨噬细胞源性泡沫细胞形成的影响及其机制 [J]. 中草药, 2014, 45(23): 3432-3435.

[18] 姜 雯, 何承辉, 邢建国. 香青兰总黄酮微丸制备工艺及释药机制研究 [J]. 中草药, 2013, 44(21): 3004-3010.

[19] 中华人民共和国卫生部药品标准维吾尔药分册 [S]. 新疆: 新疆科技卫生出版社, 1999.

[20] 邢建国, 何承辉, 于 宁, 等. 香青兰提取物及其制备方法和用途: 中国, CN105250366A [P]. 2016-01-20.

[21] 胡宇飞, 刘宣麟, 何承辉, 等. 中心组合设计-效应面法优化香青兰总黄酮磷脂复合物的制备工艺 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(10): 36-39.

[22] 黄志巧. 香青兰总黄酮在 Caco-2 细胞吸收特性及大鼠体内药动学研究 [D]. 石河子: 石河子大学, 2012.

[23] 中国药典 [S]. 一部. 2015.

[24] GB/T 21853-2008 化学品分配系数 (正辛醇-水) 摇瓶法试验 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2008.

[25] 万 露, 肖云芝, 程 玲, 等. 葫芦素 B 磷脂复合物制备、表征及体外抗肿瘤活性研究 [J]. 中草药, 2015, 46(1): 48-54.

[26] Martínez-Vázquez M, Estrada-Reyes R, Martínez-Laurrabaquio A, *et al*. Neuropharmacological study of Dracocephalum moldavica L. (Lamiaceae) in mice: sedative effect and chemical analysis of an aqueous extract [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 141(3): 908-917.

[27] Yang S, Wang L, Guo X, *et al*. A new flavonoid glycoside and other constituents from *Dracocephalum moldavica* [J]. *Nat Prod Res*, 2013, 27(3): 201-207.

[28] 贾 媛, 马兴苗, 恽 菲, 等. 金丝桃苷油水分配系数及大鼠在体肠吸收动力学研究 [J]. 中草药, 2012, 43(5): 934-939.

[29] Tian S, Liu W, Liu F, *et al*. Development and validation of an high-performance liquid chromatography-diode array detector method for the simultaneous determination of six phenolic compounds in abnormal savda munziq decoction [J]. *Pharmacogn Mag*, 2015, 11(41): 157-162.