

## • 药剂与工艺 •

## 鸢尾苷元胃内漂浮缓释片兔体内药动学及其体内外相关性研究

王金凤, 王 芳, 杨翠燕, 王国玉, 魏 颖, 赵 楠, 赵庆兰

中国人民解放军第二〇八医院, 吉林 长春 130062

**摘要:** 目的 评价鸢尾苷元胃内漂浮缓释片(TFSRT)的体外释药特性、兔体内药动学及其体内外相关性。方法 以人工胃液为介质, HPLC法考察TFSRT的体外释放特性。以6只日本大耳白兔自身交叉对照, 单剂量ig给予TFSRT和鸢尾苷元悬浮液各200 mg, HPLC法测定血浆鸢尾苷元质量浓度, 并用PKsolver 2.0药动学软件进行数据处理。结果 TFSRT体外10 h累积释放度大于70%。兔体内药动学表明TFSRT和鸢尾苷元悬浮液均符合单室模型特征, 药动学参数:  $t_{\max}$  分别为(2.809±0.371)、(0.442±0.138) h,  $C_{\max}$  分别为(6.317±1.337)、(9.662±2.759) μg/mL,  $AUC_{0-t}$  分别为(74.156±10.420)、(57.059±13.309) μg·h/mL, 两者比较均有显著性差异( $P<0.05$ 、 $0.01$ )。TFSRT相对鸢尾苷元悬浮液的生物利用度为(134.63±27.94)%。结论 TFSRT达到了缓慢释药、显著提高生物利用度的设计目的; 其体内吸收与体外释药具有良好的相关性( $r=0.9879$ ), 表明可以采用体外释放度来控制其制剂质量。

**关键词:** 鸢尾苷元; 胃内漂浮缓释片; 释放度; 药动学; 体内外相关性; 体外释药特性; HPLC; 单室模型; 生物利用度

**中图分类号:** R286.02 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)02-0266-06

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.02.008

## *In vivo* pharmacokinetics of tectorigenin floating sustained-release tablets in rabbits and evaluation of *in vitro-in vivo* correlation

WANG Jin-feng, WANG Fang, YANG Cui-yan, WANG Guo-yu, WEI Ying, ZHAO Nan, ZHAO Qing-lan

208th Hospital of People's Liberation Army, Changchun 130062, China

**Abstract: Objective** To evaluate the release characteristics *in vitro*, pharmacokinetics in rabbits and *in vivo-in vitro* correlation of tectorigenin floating sustained-release tablets (TFSRT). **Methods** The release characteristics of TFSRT *in vitro* was detected with HPLC in the artificial gastric fluid. Six Japanese Giant Ear Rabbits as self crossover control, which were given TFSRT and suspension liquid (200 mg). The concentration of tectorigenin in plasma was determined with HPLC and the data were processed with PKsolver 2.0 software. **Results** The cumulative release rate of TFSRT *in vitro* was over 70% in 10 h. The pharmacokinetics in rabbits showed that TFSRT and tectorigenin suspension liquid conformed to the single compartment model and the pharmacokinetic parameters were obtained:  $t_{\max}$ : (2.809 ± 0.371) and (0.442 ± 0.138) h,  $C_{\max}$ : (6.317 ± 1.337) and (9.662 ± 2.759) μg/mL,  $AUC_{0-t}$ : (74.156 ± 10.420) and (57.059 ± 13.309) μg·h/mL. The relative bioavailability of TFSRT was (134.63 ± 27.94)%, so there was significant difference between them. **Conclusion** TFSRT can release slowly, so it increase the relative bioavailability significantly. The correlation between the absorption *in vivo* and release *in vitro* is fine ( $r = 0.9879$ ), so the release rate *in vitro* can control the quality of TFSRT.

**Key words:** tectorigenin; floating sustained-release tablets; release rate; pharmacokinetics; *in vivo-in vitro* correlation; *in vitro* release characteristics; HPLC; single compartment model; bioavailability

葛花 *Puerariae Flos* 为豆科葛属植物野葛 *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi 或甘葛藤 *Pueraria thomsonii* Benth. 的花, 主要用于伤酒发热烦渴、解

酒醒脾, 是传统的解酒保肝中药<sup>[1-3]</sup>。鸢尾苷元为葛花的主要生物活性成分, 为三羟基异黄酮。因其多酚羟基结构, 而具有强抗氧化活性, 4',7-羟基结构

收稿日期: 2016-08-30

基金项目: 吉林省科技发展计划项目(20140204040YY)

作者简介: 王金凤(1965—), 女, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为心血管疾病的研发。

Tel: (0431)86988951 E-mail: 13944927368@139.com

与乙烯雌酚相似, 拥有雌激素样活性。现代药学研究发现, 鸢尾苷元具有抗氧化损伤、降血糖、调血脂、抗炎、抗过敏、抗动脉粥样硬化、抗肿瘤、心肌保护作用和防治糖尿病并发症等多种生物活性, 有重要的保健和药用价值<sup>[4-11]</sup>。

黄酮类化合物因水溶性差, 生物利用度低<sup>[12-13]</sup>, 限制了其临床应用。胃内滞留漂浮缓释制剂被称为“生物有效性制剂”, 是依据流体动力学平衡原理设计制备, 口服后可漂浮在胃液之上, 延长胃内滞留时间, 逐渐溶蚀, 缓慢释药, 继而增加吸收, 提高生物利用度<sup>[14-16]</sup>。

笔者利用鸢尾苷元呈弱酸性, 主要在胃内吸收的特性, 制备鸢尾苷元胃内漂浮缓释片(tectorigenin floating sustained-release tablets, TFSRT), 延长药物在胃内的滞留时间, 以提高其生物利用度。本实验以鸢尾苷元悬浮液作为参比制剂, 并以鸢尾苷元为检测指标, 采用HPLC法测定体外累积释放度和兔体内血药浓度, 从而评价该制剂体外释放与体内吸收的相关性, 为利用体外释放度控制该制剂质量提供依据。

### 1 仪器与材料

LC-10AVT 高效液相色谱仪、SPD-10AV 检测器, 日本岛津公司; N-2000 色谱数据工作站, 浙江大学智能信息工程有限公司; CPA2P-F 百万分之一电子分析天平, 德国赛多利斯股份有限公司; ZRS-4G 智能溶出试验仪, 天津大学无线电厂; TDP 型单冲压片机, 上海轻工机械公司; 78-X 型片剂四用测定仪, 上海黄海药检仪器厂。ZK-82B 型真空干燥箱, 上海市实验仪器厂。

鸢尾苷元对照品, 自制, 经质谱、氢谱和碳谱进行结构鉴定, 质量分数>99.0%, 批号 20130906; 鸢尾苷元, 自制, 批号 20131017, 质量分数>96.75%; β-葡萄糖醛酸酶, Sigma 公司; 醋酸泼尼松龙注射液, 浙江仙琚制药股份有限公司, 批号 150307, 规格: 125 mg/5 mL; 羟丙甲基纤维素(HPMC<sub>K15M</sub>), 上海卡乐康包衣技术有限公司惠赠; 预胶化淀粉、十八醇、交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP), 上海化学试剂公司; 碳酸氢钠, 北京化工厂; 水为重蒸水; 甲醇、乙腈为色谱纯, Tedia 公司; 其他试剂均为分析纯, 北京化工厂。

日本大耳白兔, 体质量 2.0~2.5 kg, 雌雄各半, 吉林大学实验动物中心提供, 合格证号: SCXK-(吉) 2011-007。

## 2 方法与结果

### 2.1 TFSRT 的制备<sup>[15]</sup>

取鸢尾苷元干粉和十八醇过 80 目筛, 按处方量称取主药及辅料, 过 60 目筛, 混合均匀。加润湿剂制软材, 过 18 目筛制粒, 60 °C 干燥 20 min, 14 目筛整粒, 加入 1%硬脂酸镁混匀, 用直径 10 mm 的冲头压片, 压力控制在 4.0~5.0 kg, 所得成品为外观光洁的浅黄色片剂, 300 mg/片, 含主药 100 mg。

### 2.2 体外释放度实验

**2.2.1 色谱条件<sup>[17]</sup>** 色谱柱为 Agilent C<sub>18</sub> 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为甲醇-乙腈-水 (2:1:2); 体积流量 1.0 mL/min; 检测波长 264 nm; 柱温 25 °C; 进样量 20 μL。

**2.2.2 系统适用性试验** 取 TFSRT 持续漂浮 6 h 的人工胃液, 0.45 μm 滤膜滤过, 取续滤液作为供试品溶液, 按“2.2.1”项下色谱条件进样 20 μL, 见图 1。理论塔板数不低于 3 000, 分离度大于 1.5, 拖尾因子在 0.95~1.05, 保留时间为 7.565 min。

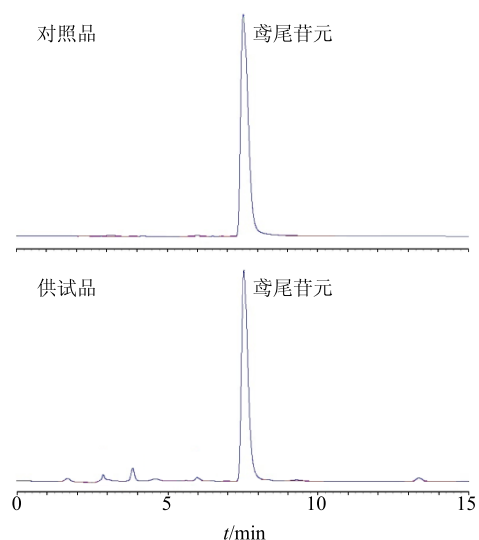


图1 TFSRT 体外释放 HPLC 图

Fig. 1 HPLC of TFSRT *in vitro*

**2.2.3 线性关系考察** 精密称取干燥至恒定质量的鸢尾苷元对照品 12 mg 置 100 mL 量瓶中, 加人工胃液适量, 超声助溶 10 min, 用人工胃液定容至刻度, 摇匀, 即得质量浓度为 120 μg/mL 的鸢尾苷元对照品溶液。精密吸取对照品溶液 0.1、0.2、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0 mL, 以人工胃液定容于 10 mL 量瓶中, 摇匀, 取 20 μL, HPLC 法测定峰面积。以对照品质量浓度为横坐标 (X), 峰面积为纵坐标 (Y) 进行线性回归, 得回归方程为  $Y=63\ 725 X-$

33 233,  $r=0.999\ 8$ , 表明鸢尾苷元在 1.2~120.0  $\mu\text{g/mL}$  线性关系良好。

**2.2.4 精密度试验** 取 12.0  $\mu\text{g/mL}$  的鸢尾苷元对照品溶液连续进样 6 次, 测得其峰面积的 RSD 为 1.09%, 结果表明仪器精密度良好。

**2.2.5 重复性试验** 精密吸取同一供试品溶液, 重复进样 6 次, 测得峰面积的 RSD 为 1.48%, 结果表明本方法重复性良好。

**2.2.6 稳定性试验** 精密吸取同一供试品溶液, 室温放置 0、1、2、4、6、12 h 后取样测定, RSD 为 1.29%, 结果表明供试品溶液在 12 h 内稳定。

**2.2.7 加样回收率试验** 精密称取缓释片细粉 3 份 (8.00、10.00、12.00 mg) 分别置 100 mL 量瓶中, 精密加入质量浓度为 120  $\mu\text{g/mL}$  的鸢尾苷元对照品溶液 20、25、30 mL, 加释放介质溶解, 超声处理 10 min, 并定容至刻度。经 0.45  $\mu\text{m}$  微孔滤膜滤过, 取续滤液, 按“2.2.1”项下色谱条件, 分别进样 20  $\mu\text{L}$ , 测定峰面积, 计算加样回收率。平均回收率分别为 99.34%、97.58%、98.06%, 其 RSD 分别为 3.23%、1.56%、1.75%。

**2.2.8 体外释放度的测定** 取本品照《中国药典》2015 年版二部释放度测定法, 采用浆法, 以人工胃液<sup>[18-19]</sup> (十二烷基硫酸钠 5 g, 用适量水分散, 加热溶解, 放冷, 加入 16.4 mL 稀盐酸, 加水稀释成 1 000 mL, 模拟胃肠道的 pH 值变化, 配制成为满足漏槽条件的人工胃液) 900 mL 为释放介质, 转速 100 r/min, 温度 (37.0 $\pm$ 0.5)  $^{\circ}\text{C}$ , 依法测定。分别于 2、4、6、8、10、12 h 取样 2 mL, 并即时补加等量等温介质。经 0.45  $\mu\text{m}$  微孔滤膜滤过, 取续滤液 20  $\mu\text{L}$  进样, 按“2.2.1”项下色谱条件测定峰面积, 代入回归方程, 计算药物累积释放度, 见表 1。结果表明, TFSRT 在人工胃液中 10 s 内起漂, 体外持续漂浮时间 > 12 h; 10 h 累积释放度在 70% 以上; 具有良好的漂

表 1 3 批样品累积释放度 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Table 1 Cumulative release percentage of three batches of samples ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

批号	累积释放度/%					
	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h
1	22.58	37.58	50.00	60.76	70.25	80.36
2	21.84	38.42	51.73	62.34	71.68	81.42
3	20.36	38.14	53.67	61.66	72.87	83.61
平均值	21.59	38.05	51.80	61.59	71.60	81.80
RSD/%	5.23	1.12	3.54	1.29	1.83	2.03

浮性能和释药特征。

### 2.3 兔体内药动学研究

**2.3.1 给药方法** 采用交叉试验设计, 自身对照进行实验。将 6 只日本大耳白兔, 分为 2 组, 分别 ig 给予 TFSRT 2 片和鸢尾苷元混悬液 200  $\text{mg}$ <sup>[20-21]</sup>。实验前禁食 12 h, 自由饮水。ig 后给水约 100 mL。实验共分 2 个周期, 洗净期 7 d。

**2.3.2 血样采集** 给药前用桡动脉穿刺套针行耳中央动脉穿刺, 穿刺成功后, 拔出针芯, 充分固定针套, 用肝素帽封针并取血。给药后 5 min 及 0.25、0.5、1、2、3、4、6、10、12 h 于耳中央动脉取血, 置肝素化离心管中, 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血浆,  $-20\ ^{\circ}\text{C}$  保存待测。

**2.3.3 血浆预处理** 家兔禁食 12 h, 自由饮水。耳中央动脉取血 20 mL, 置肝素化离心管中, 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血浆, 备用。

**2.3.4 线性关系考察** 精密称取干燥至恒定质量的鸢尾苷元对照品 8 mg, 加无水乙醇溶解并定容于 100 mL 量瓶中, 充分混匀。等比稀释得到 0、0.625、1.25、2.5、5.0、10.0、20.0、40.0、80.0  $\mu\text{g/mL}$  不同质量浓度的对照品溶液。各取 200  $\mu\text{L}$ , 每管加入空白兔血浆 0.8 mL 和含有内标 (醋酸泼尼松龙 12.5  $\mu\text{g/mL}$ ) 的无水甲醇溶液 200  $\mu\text{L}$ , 混匀。加入醋酸乙酯 1.2 mL, 涡旋震荡 3 min, 10 000 r/min 离心 5 min, 分离上层有机相 1.0 mL 转入另一试管中。再加入醋酸乙酯 1.0 mL, 涡旋震荡, 离心取上层有机相 1.2 mL。合并有机相, 于通风橱中水浴挥干, 残渣加 100  $\mu\text{L}$  流动相溶解, 取 20  $\mu\text{L}$  进样 HPLC 分析, 色谱条件同“2.2.1”项。测定鸢尾苷元与内标峰面积之比。以对照品质量浓度为横坐标 ( $X$ ), 对照品与内标峰面积之比为纵坐标 ( $Y$ ) 进行回归, 得回归方程为  $Y=0.417\ 2X+0.424\ 1$ ,  $r=0.999\ 6$ , 结果表明鸢尾苷元在 0.16~20.00  $\mu\text{g/mL}$  线性关系良好。

**2.3.5 精密度试验** 取 0.8 mL 空白血浆, 分别加入 2.5、5.0、10.0  $\mu\text{g/mL}$  鸢尾苷元对照品溶液 200  $\mu\text{L}$ , 制成低、中、高 3 个质量浓度, 加入 12.5  $\mu\text{g/mL}$  醋酸泼尼松龙甲醇溶液 200  $\mu\text{L}$ , 涡旋混匀, 按标准曲线方法处理并测定, 重复进样 6 次, 分别记录鸢尾苷元与内标峰面积比, 计算精密度, 结果低、中、高 3 个质量浓度的 RSD 分别为 2.66%、1.62%、1.22%, 表明所用分析方法符合要求。

**2.3.6 稳定性试验** 取 0.8 mL 血浆样品, 加入 6.25  $\mu\text{g/mL}$  醋酸泼尼松龙甲醇溶液 400  $\mu\text{L}$ , 涡旋混匀。

按标准曲线方法处理。室温放置，分别在 0、2、4、6、8 h 取样，按上述色谱条件检测。结果 RSD 为 2.30%，表明室温放置 8 h 稳定性良好。

**2.3.7 提取回收率试验** 取 0.8 mL 空白血浆共 9 份，分别加入质量浓度为 2.5、5.0、10.0 μg/mL 鸢尾苷元对照品溶液 200 μL，制成低、中、高 3 个质量浓度的血浆样品，加 12.5 μg/mL 醋酸泼尼松龙甲醇溶液 200 μL，涡旋混匀。按标准曲线方法处理并测定，记录样品与内标的峰面积之比，代入标准曲线，计算提取回收率。结果表明低、中、高 3 个质量浓度的平均提取回收率均在 96.44%~103.36%，RSD 为 0.85%~1.95%，说明该方法准确可靠。

**2.3.8 专属性试验** 按“2.2.1”项色谱条件下测得空白血浆、空白血浆加鸢尾苷元对照品和内标及血浆样品的 HPLC 图谱。可见多次进样，含药血浆及内标的峰形及保留时间重现性好，保留时间分别为 7.865、11.932 min，空白血浆中内源性物质不干扰测定。结果见图 2。

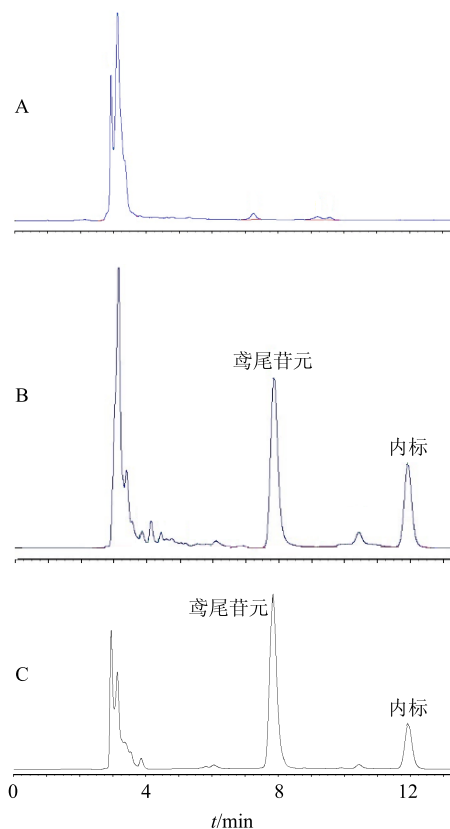


图 2 兔空白血浆 (A)、空白血浆加鸢尾苷元对照品和内标 (B) 和 0.5 h 血浆样品加内标 (C) 的 HPLC 图

Fig. 2 HPLC of rabbits blank plasma (A), blank plasma added with tectorigenin reference and internal standard (B), and 0.5 h plasma sample added with internal standard (C)

**2.3.9 血药浓度测定** 取血浆样品 0.8 mL，加 200 μL β-葡萄糖醛酸酶 (4 000 U/mL)，充分混匀后，37 °C 水浴 24 h。加入 6.25 μg/mL 醋酸泼尼松龙甲醇溶液 400 μL 混匀，按血浆中标准曲线法处理并测定，记录鸢尾苷元与内标峰面积比，计算血浆中不同时间点的药物质量浓度，结果药物质量浓度-时间曲线见图 3。

**2.3.10 药动学参数** 所得兔血药浓度数据采用 PK solver2.0 药动学程序软件进行拟合分析，主要药动学参数见表 2。结果 TFSRT 的达峰时间 ( $t_{max}$ ) 滞

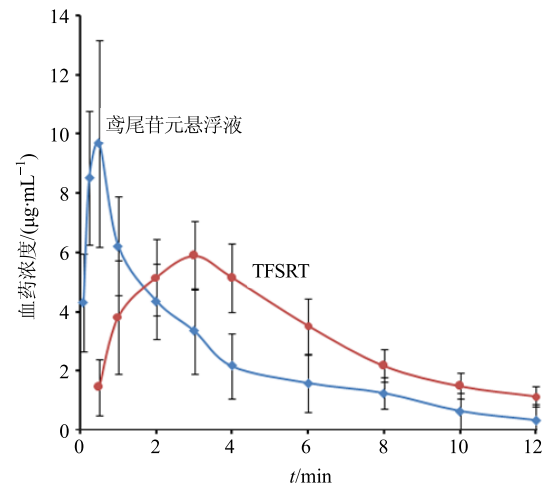


图 3 鸢尾苷元在家兔体血浆中的平均血药浓度-时间曲线 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Fig. 3 Average concentration-time curve of tectorigenin in rabbits ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

表 2 鸢尾苷元悬浮液及 TFSRT 在兔体内的主要药动学参数 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Table 2 Main pharmacokinetic parameters of tectorigenin suspension liquid and sustained-release tablets in rabbits ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

参数	单位	悬浮液 (参比制剂)	TFSRT (受试制剂)
$t_{1/2}$	h	1.883 ± 0.751	2.807 ± 1.257
$K_e$	h <sup>-1</sup>	0.432 ± 0.199	0.280 ± 0.091
$t_{a1/2}$	h	0.102 ± 0.034	1.566 ± 0.449**
$K_a$	h <sup>-1</sup>	7.899 ± 4.314	0.482 ± 0.168**
$t_{max}$	h	0.442 ± 0.138	2.809 ± 0.371**
$C_{max}$	μg·mL <sup>-1</sup>	9.662 ± 2.759	6.317 ± 1.337*
$AUC_{0-t}$	μg·h·mL <sup>-1</sup>	57.059 ± 13.309	74.156 ± 10.420*
$AUC_{0-\infty}$	μg·h·mL <sup>-1</sup>	59.999 ± 12.144	83.755 ± 7.650**
MRT	h	1.779 ± 0.237	2.689 ± 0.483**
F	%	—	134.000 ± 27.94

与悬浮液比较: \* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$

\* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  vs suspension liquid group

后于悬浮液 2 h 以上,峰浓度仅为悬浮液的 65.38%。TFSRT 的吸收速率常数 ( $K_a$ ) 显著小于悬浮液 ( $P < 0.01$ ), 体内平均滞留时间 (MRT) 显著延长 ( $P < 0.01$ ), 具有明显的缓释特征。以鸢尾苷元悬浮液为参比制剂, TFSRT 的相对生物利用度为 (134.63 ± 27.94) %, 相对于鸢尾苷元悬浮液具有较大程度的提高 ( $P < 0.05$ )。

#### 2.4 TFSRT 体内外相关性研究

采用 Wagner-Nelson 法<sup>[22]</sup>计算 TFSRT 体内吸收分数 (吸收百分数), 同批号的 TFSRT 的体外累积释放百分率 ( $Y$ ) 对体内吸收分数 ( $X$ ) 回归, 回归方程为  $Y = 1.0622X + 8.7919$ ,  $r = 0.9879$ 。

#### 3 讨论

胃内滞留漂浮制剂可延长药物胃内滞留时间, 减少给药次数, 增加患者依从性<sup>[23]</sup>。鸢尾苷元为葛花异黄酮有效成分, 呈弱酸性, 主要在胃内吸收, 吸收速度快, 半衰期短, 适宜制备胃内滞留漂浮缓释制剂。

本实验建立了兔体内 TFSRT 血药浓度的分析方法, 并进行了兔体内药动学的初步评价。采用甲醇沉淀蛋白, 醋酸乙酯萃取法提取药物, 可减少内源性物质对药物测定的干扰, 该法操作简便, 能明显提高回收率。鸢尾苷元吸收后主要以葡萄糖醛酸结合形式存在<sup>[24]</sup>, 通过  $\beta$ -葡萄糖醛酸酶酶解将结合型鸢尾苷元转化为游离型, 增加血浆中总鸢尾苷元血药浓度, 提高检测的敏感性和准确性。HPLC 法测定兔体内鸢尾苷元血药浓度, 操作简便, 分析方法的准确度和精密度较高, 方便快捷。

经兔口服 TFSRT 和鸢尾苷元悬浮液后, 检测不同时间点的血浆中鸢尾苷元质量浓度, 计算药动学参数如下: TFSRT 的  $t_{max}$ 、 $C_{max}$  和 AUC 分别为 (2.809 ± 0.371) h、(6.317 ± 1.337)  $\mu\text{g/mL}$  和 (74.156 ± 10.420)  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 。鸢尾苷元悬浮液的  $t_{max}$ 、 $C_{max}$  和 AUC 分别为 (0.442 ± 0.138) h、(9.662 ± 2.759)  $\mu\text{g/mL}$  和 (57.059 ± 13.309)  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 。 $t$  检验结果表明, 2 种制剂的  $t_{max}$ 、 $C_{max}$  和 AUC 均有显著差异 ( $P < 0.05$ )。TFSRT 的  $t_{max}$  滞后于悬浮液 2 h 以上, 峰浓度仅为悬浮液的 65.38%。TFSRT 的吸收  $K_a$  显著小于悬浮液 ( $P < 0.01$ ), 体内 MRT 显著延长 ( $P < 0.01$ ), 具有明显的缓释特征。

$t_{max}$ 、 $C_{max}$  和 AUC 数据经对数转换后进行双单侧  $t$  检验, 以鸢尾苷元悬浮液为参比制剂, TFSRT 的相对生物利用度为 (134.63 ± 27.94) %, 相对于

鸢尾苷元悬浮液具有较大程度的提高 ( $P < 0.05$ )。分析其原因可能是由于鸢尾苷元主要在胃内吸收, 悬浮液胃内停留时间短, 部分药物未被吸收即排入肠道, 肠道吸收能力差, 而以原型随粪便排出体外有关。TFSRT 达到了延长药物胃内滞留时间、提高生物利用度的剂型设计要求。其体内吸收与体外释放具有良好的相关性 ( $r = 0.9879$ ), 提示可用体外释放度来控制其制剂质量。

#### 参考文献

- [1] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草 (4) [M]. 上海: 上海科技出版社, 1999.
- [2] 卢叶枫. 葛花对酒精性肝损伤的影响及其毒性研究 [D]. 福州: 福建中医药大学, 2016.
- [3] 田代华. 实用中药辞典 (下卷) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002.
- [4] 王胜鹏, 陈美婉, 王一涛. 葛花化学成分和药理活性研究进展 [J]. 中药药理与临床, 2012, 28(2): 193-196.
- [5] Mosihuzzman M, Naheed S, Hareem S. Studies on  $\alpha$ -glucosidase inhibition and anti-glycation potential of *Iris loczyi* and *Iris unguicularis* [J]. *Life Sci*, 2013, 92(3): 187-192.
- [6] 林金德. 鸢尾苷元对大鼠肝脏缺血再灌注损伤的保护作用 [D]. 杭州: 浙江大学, 2013.
- [7] Amin A, Wani S H, Mokhdomi T A. Investigating the pharmacological potential of *Iris kashmiriana* in limiting growth of epithelial tumors [J]. *Pharm J*, 2013, 5(4): 170-175.
- [8] 王金凤, 杨翠燕, 张艳萍, 等. 鸢尾苷元抗血管平滑肌细胞增殖及抗动脉粥样硬化机制的研究 [J]. 解放军药学报, 2010, 26(3): 203-205.
- [9] Tamura S, Yoshihira K, Tokumaru M. Inhibitors for expression of IgE receptor on human mast cell from *Puerariae Flos* [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20(13): 3872-3875.
- [10] 王金凤, 薄华本, 孟祥颖, 等. 鸢尾苷元对急性心肌梗死小鼠心肌的保护作用 [J]. 中国新药与临床杂志, 2010, 29(2): 99-103.
- [11] 王金凤, 杨翠燕, 张艳萍, 等. 鸢尾苷对高脂血症大鼠血清脂质的影响 [J]. 基础医学与临床, 2010, 30(9): 925-929.
- [12] 王 维, 徐小平, 卿 钦, 等. 鸢尾苷元在小鼠体内的组织分布 [J]. 华西药理学杂志, 2013, 28(6): 601-603.
- [13] Thilakarathna S H, Rupasinghe H P. Flavonoid bioavailability and attempts for bioavailability enhancement [J]. *Nutrients*, 2013, 5(9): 3367-3387.
- [14] 王 焱, 宋小玲, 陈银芳, 等. 龙胆总苷胃漂浮微丸制备及其体外释药特性研究 [J]. 中草药, 2012, 43(9):

- 1751-1755.
- [15] 杜倩, 印晓星, 汤道权, 等. 银杏叶提取物胃漂浮滞留缓释片的制备及其体外释放度评价 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(22): 25-29.
- [16] 张晓琳. 戊己丸胃漂浮微丸制备工艺及血清图谱研究 [D]. 青岛: 青岛科技大学, 2016.
- [17] 王金凤, 魏颖, 王芳, 等. HPLC 法快速测定葛花提取物中 4 种异黄酮类化合物的含量 [J]. 中国药师, 2014, 17(9): 1496-1498.
- [18] 杨立平, 邓桂明, 欧阳荣. 乌药胃内漂浮片的制备及体外释放研究 [J]. 中中药学, 2010, 8(7): 493-496.
- [19] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [20] 郑彩美, 卢毅, 张彤, 等. 葛根总黄酮经鼻和口服给药的药代动力学研究 [J]. 中成药, 2009, 31(8): 1194-1198.
- [21] 向大雄, 张杰, 李焕德, 等. HPLC 法测定犬血浆中葛根素含量 [J]. 药物分析杂志, 2004, 24(6): 599-601.
- [22] 张继稳, 李川. 正确使用 Wagner-Nelson 法评价缓释、控释制剂吸收度 [J]. 中国药学杂志, 2007, 42(3): 236-238.
- [23] 赵强, 陈建明. 胃滞留缓释片的研究进展 [J]. 华西药学杂志, 2012, 27(6): 718-721.
- [24] 裴利宽, 郭宝林. 黄酮类化合物吸收和代谢研究进展 [J]. 中国药学杂志, 2006, 41(8): 568-572.

• 封面图片介绍 •

### 草芍药花



草芍药为多年生草本。根粗壮，长圆柱形。茎高 30~70 cm，无毛，基部生数枚鞘状鳞片。茎下部叶为二回三出复叶；叶片长 14~28 cm；顶生小叶倒卵形或宽椭圆形，长 9.5~14.0 cm，宽 4~10 cm，顶端短尖，基部楔形，全缘，表面深绿色，背面淡绿色，无毛或沿叶脉疏生柔毛，小叶柄长 1~2 cm；侧生小叶比顶生小叶小，同形，长 5~10 cm，宽 4.5~7.0 cm，具短柄或近无柄；茎上部叶为三出复叶或单叶；叶柄长 5~12 cm。单花顶生，直径 7~10 cm；萼片 3~5，宽卵形，长 1.2~1.5 cm，淡绿色，花瓣 6，白色、红色、紫红色，倒卵形，长 3.0~5.5 cm，宽 1.8~2.8 cm；雄蕊长 1.0~1.2 cm，花丝淡红色，花药长圆形；花盘浅杯状，包住心皮基部；心皮 2~3，无毛。蓇葖卵圆形，长 2~3 cm，成熟时果皮反卷呈红色。花期 5—6 月中旬；果期 9 月。

草芍药在中国分布于四川东部、贵州（遵义）、湖南西部、江西（庐山）、浙江（天目山）、安徽、湖北、河南西北部、陕西南部、宁夏南部、山西、河北、东北。在朝鲜、日本及俄罗斯远东地区也有分布。草芍药以根入药，具有活血散瘀、凉血止痛、败毒抗癌等效。