

松萝酸磷脂复合物在大鼠体内的药动学及组织分布研究

宋婷¹, 宋丹², 管海燕², 丁锐¹, 曾珍¹, 胥秀英¹, 赵颖^{1*}

1. 重庆理工大学药学与生物工程学院, 重庆 400054

2. 重庆市药品技术审评认证中心, 重庆 400014

摘要: 目的 研究大鼠 ig 松萝酸磷脂复合物(UAPC)的药动学和组织分布特征。方法 建立大鼠血浆和各组织中松萝酸(UA)的HPLC测定方法,大鼠分别单次 ig 给予 UA 和 UAPC (35.0、17.5、11.7 mg/kg,以 UA 计)后,测定不同时间点大鼠血浆和各组织中的 UA 质量浓度,采用药动学程序软件 DAS 2.0 计算药动学参数。结果 与 UA 相比,UAPC 的主要药动学参数:高剂量 35.0 mg/kg 时 C_{max} 、 AUC_{0-t} 显著增大 ($P < 0.05$),CL 显著降低 ($P < 0.01$),相对生物利用度为 177.83%;中剂量 17.5 mg/kg 时 C_{max} 、 AUC_{0-t} 显著增大 ($P < 0.05$),CL 降低明显 ($P < 0.05$),相对生物利用度为 150.27%;低剂量 11.7 mg/kg 时 C_{max} 、 AUC_{0-t} 增大,CL 降低,无显著性差异 ($P > 0.05$),相对生物利用度为 109.67%。UAPC 的组织分布特征:高剂量 35.0 mg/kg 时在肝、脾、脑组织中分布较高;中剂量 17.5 mg/kg 时在肺、脑组织中分布较高;低剂量 11.7 mg/kg 时在肝、肾组织中分布较高。结论 将 UA 制成 UAPC 后提高了 UA 的口服生物利用度,改变了其在大鼠某些脏器组织中的分布。

关键词: 松萝酸; 磷脂复合物; HPLC; 药动学; 组织分布

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)06-1358-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.06.019

Pharmacokinetics and tissue distribution of usnic acid phospholipid complex in rats

SONG Ting¹, SONG Dan², GUAN Hai-yan², DING Rui¹, ZENG Zhen¹, XU Xiu-ying¹, ZHAO Ying¹

1. College of Pharmacology and Biology Engineering, Chongqing University of Technology, Chongqing 400054, China

2. Center for Review and Certification, Chongqing Food and Drug Administration, Chongqing 400014, China

Abstract: **Objective** To study pharmacokinetics and tissue distribution of usnic acid phospholipid complex (UAPC) in rats by oral administration. **Methods** HPLC was established for determination of usnic acid (UA) in the rat plasma and tissue. Rats were ig administrated UA suspension and UAPC (35.0, 17.5, and 11.7 mg/kg, with UA count). The concentrations of UA in plasma and tissue were determined by HPLC at the different time points. The pharmacokinetic parameters were calculated by the DAS 2.0 software. **Results** Compared with the administration of UA, the main pharmacokinetic parameters of UAPC: C_{max} , AUC_{0-t} of UAPC increased significantly ($P < 0.05$) and CL significantly decreased ($P < 0.01$) at a dose of 35 mg/kg, the relative bioavailability was 177.83%; C_{max} , AUC_{0-t} of UAPC increased ($P < 0.05$) and CL decreased ($P < 0.05$) obviously at a dose of 17.5 mg/kg, the relative bioavailability was 150.27%; While C_{max} and AUC_{0-t} increased, CL remained unchanged ($P > 0.05$) after ig administrations of UAPC at a dose of 11.7 mg/kg, the relative bioavailability of UAPC was 109.67%. The tissue distribution of UAPC: UAPC was distributed more in the liver, spleen and brain at a dose of 35 mg/kg; UAPC was distributed more in the lung and brain at a dose of 17.5 mg/kg; And UAPC was distributed more in the liver and kidney at a dose of 11.7 mg/kg. **Conclusion** Phospholipid complex improve the oral bioavailability of UA, and change the distribution in the tissue of rats.

Key words: usnic acid; phospholipid complex; HPLC; pharmacokinetics; tissue distribution

松萝酸(UA)是松萝的主要化学成分,为二苯并呋喃结构的抗生素,属于非基因毒抗癌剂,是潜在的新癌症化疗候选药物^[1]。现代药理学研究表明 UA 具有明显的抗炎^[2]、抗氧化、抗菌^[3]、抗病毒^[4]和抗增殖^[5]等药理活性,这些研究为进一步开发利用 UA

提供了良好基础。由于 UA 脂溶性和水溶性均较差,口服生物利用度欠佳,而磷脂复合物(phospholipid complex, PC)作为一种新型给药系统,能显著改善药物的脂溶性,增强药物吸收,提高药物生物利用度,减少药物不良反应^[6-7]。但现有关于 UA 的国

收稿日期: 2017-11-08

基金项目: 重庆市科委基础与前沿研究计划项目(cstc2014jcyjA10037); 重庆市教委科学技术研究项目(KJ1709218)

作者简介: 宋婷(1992—),女,在读硕士,研究方向为中药新剂型研究。E-mail: songting2017@163.com

*通信作者 赵颖(1980—),女,博士,副教授,研究方向为中药新药研究。Tel: 13996490562 E-mail: zhy@cqut.edu.cn

内外文献报道主要集中于药理活性、含量测定^[8]和毒理研究,对 UA 的新型给药系统及药动学研究相对较少。因此本课题组将 UA 制备成磷脂复合物,研究大鼠 ig 松萝酸磷脂复合物(UAPC)后体内的药动学和组织分布特征,为今后对 UA 的进一步研究提供实验依据。

1 材料

1.1 仪器

BSA224S 电子天平,赛多利斯科学仪器公司;Agilent1260 型高效液相色谱仪,OpenLAB CDS 色谱工作站,美国安捷伦科技有限公司;SB-5200D 超声波清洗机,宁波新芝生物科技股份有限公司;TG-16W 微量高速离心机,长沙湘仪离心机仪器有限公司;T10-S25 小型高速分散机,德国 IKA 公司。

1.2 药品与试剂

UA 对照品(批号 170507, HPLC 测得质量分数 $\geq 98\%$),北京盛世康普化工技术研究院;UA 原料,本课题组从药用地衣植物雪地茶(药材购于四川康定,经重庆市中药研究院王昌华副研究员鉴定为地茶科地茶属雪地茶 *Thamnolia subuliformis* (Ehrh.) W. Culb 的干燥枝状地衣体,波谱数据由重庆市药品技术审评认证中心宋丹主任药师整理解析,标本存放于重庆市中药研究院中药标本馆)中分离纯化得到,质量分数经 HPLC 法测定为 98%,批号 141108;UAPC,实验室自制,批号 170620;磷酸二氢钾(批号 141022),重庆博艺化学试剂有限公司;三乙胺(批号 2014050401),甲醇(批号 2015052701),成都市科龙化工试剂厂;甲醇(批号 100296),色谱纯,霍尼韦尔贸易有限公司;纯化水,实验室自制。

1.3 动物

SD 大鼠 288 只,SPF 级,体质量 220~270 g,雌雄各半,重庆市中药研究院实验动物研究所提供,动物许可证号 SCXK(渝)2012-0006。

2 方法

2.1 UAPC 的制备

将 10 mg/mL 的 UA 溶液和蛋黄卵磷脂(1:1)加入到反应瓶中,用三氯甲烷溶解,在 50 °C 下油浴反应 5 h,减压除去反应溶剂,充分干燥后加入适量丙酮洗涤,除去复合物中的游离药物,抽滤,收集沉淀,常温减压干燥 24 h 得到的产物即为 UAPC^[9]。

2.2 溶液的配制

取 UA 原料药加入 0.5% 的 CMC-Na 溶液,超声搅拌均匀;取 UAPC 加入纯化水,用分散机将其分

散均匀;分别配制成质量浓度为 3.0、1.5、1.0 mg/mL 的 UA 混悬液和 UAPC 溶液。

2.3 色谱条件

色谱柱为 Welchrom C₁₈ 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μ m),流动相为甲醇-[50 mmol/L KH₂PO₄-三乙胺(500:1)水溶液](70:30),检测波长 285 nm,体积流量 1 mL/min,进样量 20 μ L,柱温 40 °C。

2.4 血浆样品的采集

SD 大鼠 288 只,雌雄各半,体质量 220~270 g,随机分为 6 组,即 UA 高、中、低剂量(35.0、17.5、11.7 mg/kg)组和 UAPC 高、中、低剂量(35.0、17.5、11.7 mg/kg)组,各组给药前禁食 12 h,自由饮水,每组 6 只大鼠,各组均单次 ig 给药,分别于给药后 0.5、1、2、3、6、9、12、24 h 尾静脉取血 0.5 mL,将血样置于涂 EDTA 的抗凝管中,3 000 r/min 离心 15 min,分离血浆,吸取上清液,置-20 °C 冰箱冷冻保存待测^[10]。

2.5 血浆样品的预处理

取血浆样品 200 μ L 于 1.5 mL 离心管,加 200 μ L 的磷酸盐缓冲液(pH=7.4)涡旋混匀 45 s,再加 600 μ L 甲醇旋涡混匀 1.5 min,静置 5 min 后,10 000 r/min 离心 15 min,吸取上清液,在“2.3”项条件下进行色谱分析,记录色谱图。

2.6 组织样品的处理

大鼠每个时间点取血后,断颈处死,立即取出心、肝、脾、肺、肾、胃、脑组织样品置-20 °C 冰箱冷冻保存,用冰生理盐水洗去残血后称质量,将组织剪碎匀浆,得匀浆液。加甲醇 1 mL 涡旋 1 min 混匀,超声 20 min 后 4 000 r/min 离心 20 min,吸取上清液,氮气吹干,残余固体加入 1 mL 甲醇超声溶解^[11],在“2.3”项条件下进行色谱分析,记录色谱图。

2.7 数据处理方法

采用药动学程序软件 DAS 2.0,以非房室模型分析方法计算 UA 的药动学参数^[10]。所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间数据采用 SPSS 19.0 统计软件进行 *t* 检验。

3 结果

3.1 方法学考察

3.1.1 专属性试验 在上述色谱条件和样品处理方法下,测定空白血浆、空白组织、空白血浆+对照品、空白组织+对照品及给药后的血浆样品和组织样品的色谱图,结果表明,内源性物质不干扰主药测定,该方法专属性良好。色谱图见图 1。

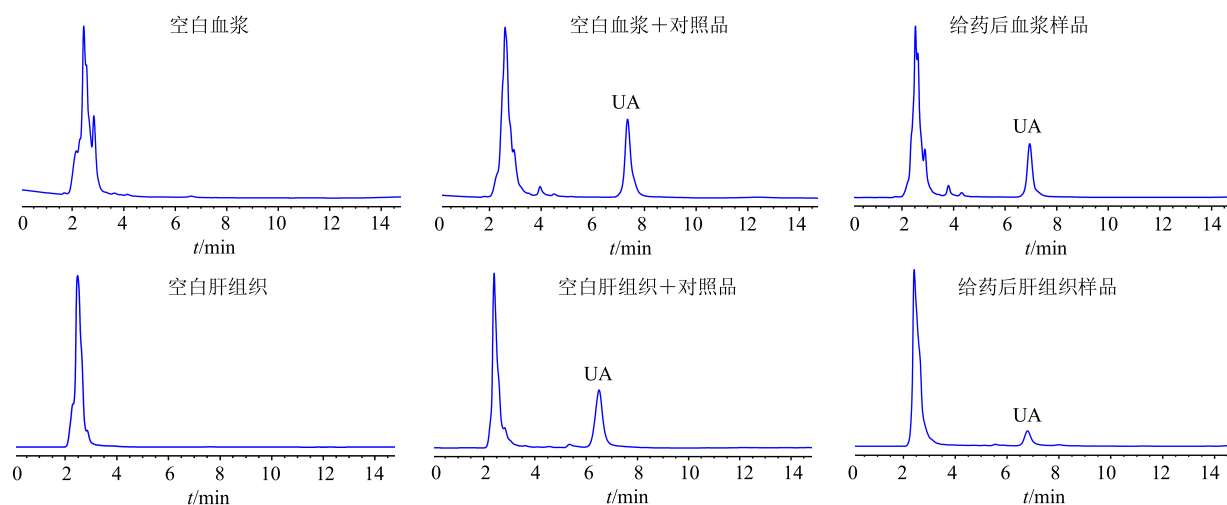


图 1 大鼠血浆和肝组织样品中 UA 色谱图

Fig. 1 Chromatograms of UA in mice plasma and liver tissue samples

3.1.2 线性关系考察 精密称量 UA 5.1 mg，置于 100 mL 量瓶中，加三氯甲烷 10 mL 充分溶解，再用甲醇稀释至刻度，摇匀，即得 51 $\mu\text{g/mL}$ 对照品储备液，取空白血浆和空白组织匀浆液精密加入 UA 对照品溶液，配制成质量浓度分别为 0.40、0.80、1.59、3.19、6.38、12.75、25.50 $\mu\text{g/mL}$ 的系列对照品溶液，按照“2.5”和“2.6”项下方法进行处理，

记录 UA 色谱图，以 UA 峰面积为纵坐标 (Y)，药物质量浓度为横坐标 (X) 绘制标准曲线，得到大鼠血浆和各组织器官中 UA 的线性方程，以信噪比 $S/N=3$ 作为检测限 (LOD)，以信噪比 $S/N=10$ 作为定量限 (LOQ)，结果见表 1，UA 在质量浓度 0.40~25.50 $\mu\text{g/mL}$ 内线性关系良好，满足生物样品中 UA 的测定要求。

表 1 UA 在大鼠血浆和各组织中的标准曲线

Table 1 Standard curve of UA in rat plasma and various tissues

样品	回归方程	线性范围/ $(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	R^2	LOD/ $(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	LOQ/ $(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$
血浆	$Y=94.318 X+4.427 2$	0.40~25.50	0.999 7	0.01	0.05
心	$Y=94.895 X-5.661 4$	0.40~25.50	0.999 6	0.01	0.05
肝	$Y=95.258 X+31.387$	0.40~25.50	0.999 4	0.01	0.05
脾	$Y=96.277 X+39.861$	0.40~25.50	0.999 3	0.01	0.05
肺	$Y=96.234 X+38.449$	0.40~25.50	0.999 2	0.01	0.05
肾	$Y=108.18 X+7.773 9$	0.40~25.50	0.999 7	0.01	0.05
胃	$Y=106.36 X+11.639$	0.40~25.50	0.999 4	0.01	0.05
脑	$Y=104.60 X+20.143$	0.40~25.50	0.999 8	0.01	0.05

3.1.3 精密度试验 取空白血浆和空白组织匀浆液，按照标准曲线的配制方法配制成 0.40、6.38、25.50 $\mu\text{g/mL}$ 低、中、高 3 种质量浓度的血浆和组织样品溶液，在“2.3”项色谱条件下，1 d 内进样 5 次，计算日内精密度，在相同的条件下连续测定 5 d，计算日间精密度。结果表明，UA 在大鼠血浆和各组织日内、日间精密度 RSD 均小于 8.7%，符合方法学测定要求，可以进行生物样品中 UA 的测定。

3.1.4 提取回收率试验 取空白血浆和空白组织匀浆液，加入 UA 对照品溶液配制成 0.40、6.38、

25.50 $\mu\text{g/mL}$ 低、中、高 3 种质量浓度的血浆和组织样品溶液，每个浓度平行配制 5 份，按照“2.5”和“2.6”项下方法进行处理，依次测定，另取空白血浆和空白组织匀浆液，按照“2.5”和“2.6”项下方法进行处理，分别加入与上述相应质量浓度的对照品溶液，处理后依次测定质量浓度。以 2 种方法测得的 UA 峰面积比值来计算提取回收率。结果 (表 2) 表明，高、中、低质量浓度血浆和各组织样品中 UA 的提取回收率在 84.6%~94.3%，RSD 均小于 13.9%。符合生物样品中 UA 测定要求。

表 2 UA 在大鼠血浆和各组织中的相对回收率 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Table 2 Relative recovery of UA in rat plasma and various tissues ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

样品	$\rho/(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	提取回收率/%	RSD/%	样品	$\rho/(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	提取回收率/%	RSD/%
血浆	0.40	98.22 $\pm$ 1.18	1.20	肺	0.40	87.65 $\pm$ 11.63	13.27
	6.38	94.97 $\pm$ 2.58	2.72		6.38	86.91 $\pm$ 6.64	7.64
	25.50	98.84 $\pm$ 1.75	1.77		25.50	89.41 $\pm$ 8.48	9.49
心	0.40	90.46 $\pm$ 4.95	5.74	肾	0.40	88.31 $\pm$ 8.72	9.88
	6.38	88.34 $\pm$ 5.48	6.21		6.38	90.46 $\pm$ 6.78	7.50
	25.50	89.65 $\pm$ 9.93	10.25		25.50	95.56 $\pm$ 4.45	4.66
肝	0.40	87.03 $\pm$ 5.56	6.39	胃	0.40	89.72 $\pm$ 9.14	10.19
	6.38	84.88 $\pm$ 8.81	10.38		6.38	90.84 $\pm$ 4.75	5.23
	25.50	89.11 $\pm$ 9.30	10.44		25.50	96.44 $\pm$ 3.70	3.83
脾	0.40	91.54 $\pm$ 9.72	10.62	脑	0.40	84.44 $\pm$ 7.83	9.27
	6.38	95.29 $\pm$ 3.83	4.02		6.38	90.29 $\pm$ 5.00	5.53
	25.50	89.57 $\pm$ 5.81	6.49		25.50	85.88 $\pm$ 9.05	10.53

3.1.5 稳定性试验 取空白血浆和空白组织匀浆液, 加入 UA 对照品溶液配制成低、中、高 0.40、6.38、25.50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 3 种质量浓度的血浆和组织样品溶液, 每个浓度平行配制 3 份, 分别考察血浆和组织样品处理前室温放置 4 h、处理后 4 $^{\circ}\text{C}$ 放置 4 h, 于 -20 $^{\circ}\text{C}$ 环境中放置 5 d, 用 37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温水浴反复冻融 3 次后^[12], 按照“2.5”和“2.6”项下方法进行处理, UA 的测定浓度与理论浓度的 RE 在 14.7% 内, 表明大鼠血浆和组织样品在处理前室温放置 4 h、处理后 4 $^{\circ}\text{C}$ 放置 4 h、于 -20 $^{\circ}\text{C}$ 环境中放置 5 d, 循环冻融 3 次, UA 较为稳定。

3.2 血药浓度和药动学参数

由图 2、3 和表 3 可知, 在 11.7 $\text{mg}/\text{kg} \sim 35.0 \text{ mg}/\text{kg}$ 内, UA、UAPC 在 SD 大鼠体内的系统暴露量 $\text{AUC}_{0 \sim \infty}$ 与剂量呈正比, 提示其在 SD 大鼠体内的经时行为呈线性动力学过程。与 UA 药动

学参数比较, UAPC 高、中剂量组的 $\text{AUC}_{0 \sim t}$ 、 $\text{AUC}_{0 \sim \infty}$ 和 C_{max} 明显增加, 同时 CL 明显降低, 具有统计学差异, 显示 UAPC 比 UA 更利于在体内的吸收。

3.3 组织分布研究

大鼠 ig 给予 UA 和 UAPC 后, 在 0.5、1、2、3、6、9、12、24 h 后分别采集全血及心、肝、脾、肺、肾、胃和脑并测定其药物浓度, 得平均药物浓度-时间曲线见图 4。末次给药 24 h 后, 在各组织(心、肝、脾、肺、肾、脑)中均能检测到药物, 4 h 后胃组织药物分布量几乎为零。与 UA 组相比, UAPC 高剂量 35.0 mg/kg 时在肝、脾、脑组织药物浓度较高; 中剂量 17.5 mg/kg 时在肺、脑组织中药物浓度较高; 低剂量 11.7 mg/kg 时在肝、肾组织中药物较高, 结果表明不同给药剂量下 UAPC 在大鼠的组织分布具有一定差异。

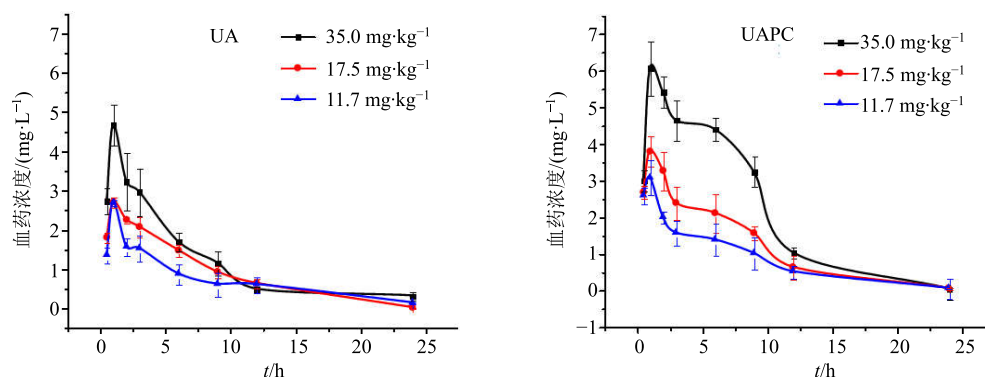
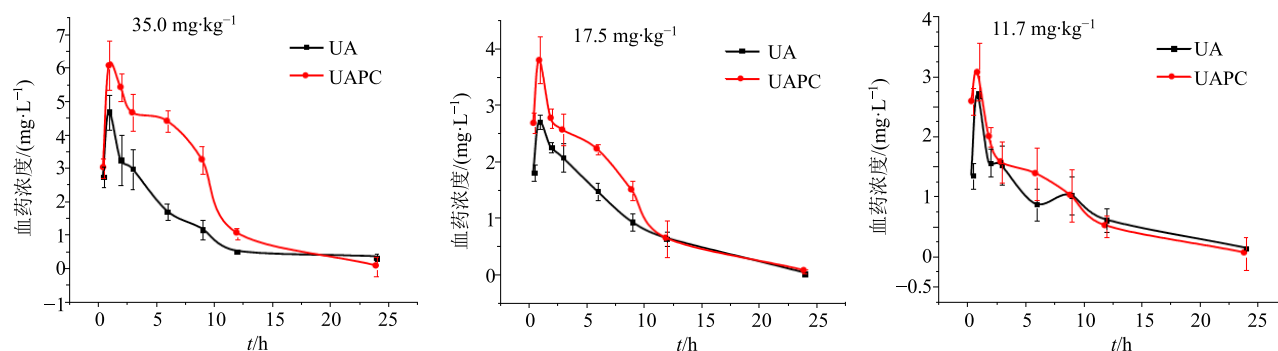


图 2 不同给药剂量的 UA 和 UAPC 的平均血药浓度-时间曲线 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 2 Mean plasma concentration-time curves of UA suspension and UAPC at different dosages after oral administration ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

图 3 相同给药剂量的 UA 和 UAPC 平均血药浓度-时间曲线 ($\bar{x} \pm s, n=6$)Fig. 3 Mean plasma concentration-time curves of UA suspension and UAPC at same dosage after oral administration ($\bar{x} \pm s, n=6$)表 3 UA 和 UAPC 在大鼠体内的药动学参数 ($\bar{x} \pm s, n=6$)Table 3 Pharmacokinetic parameters of UA suspension and UAPC in rats ($\bar{x} \pm s, n=6$)

参数	单位	35.0 mg·kg ⁻¹		17.5 mg·kg ⁻¹		11.7 mg·kg ⁻¹	
		UA	UAPC	UA	UAPC	UA	UAPC
AUC _{0~t}	mg·h·L ⁻¹	27.989±1.256	49.772±4.325**	18.016±1.540	27.073±5.091*	18.226±2.413	19.989±3.048
AUC _{0~∞}	mg·h·L ⁻¹	29.087±0.945	51.814±1.972**	18.094±1.565	27.830±4.346**	19.392±2.292	20.234±3.093
C _{max}	mg·L ⁻¹	4.673±0.516	6.080±0.730*	2.695±0.131	3.803±0.415**	2.693±0.665	3.075±0.476
MRT _{0~t}	h	6.331±0.377	5.716±0.602	5.864±0.671	5.748±0.718	7.130±0.314	5.998±0.629*
MRT _{0~∞}	h	8.115±0.480	6.269±0.533	6.465±0.889	6.205±0.478	8.768±0.361	6.282±0.741**
CL	L·h ⁻¹ ·kg ⁻¹	1.204±0.038	0.676±0.025**	0.806±0.022	0.640±0.102*	0.610±0.075	0.587±0.079
t _{max}	h	1.000±0.000	1.250±0.500	1.000±0.000	1.250±0.500	1.000±0.000	1.250±0.500
V _z	L·kg ⁻¹	8.204±3.459	2.904±1.078**	6.058±0.312	3.086±0.807**	5.525±1.287	2.893±0.640*
t _{1/2}	h	4.733±2.008	2.972±1.087	5.212±0.123	3.315±0.476**	6.230±0.856	3.415±0.610**

与 UA 比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$ * $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs UA

4 讨论

本实验建立 HPLC 法测定大鼠 ig 给予 UA 和 UAPC 后血浆和各组织中 UA 的质量浓度,通过方法学验证,血浆和各组织杂质峰不干扰分析峰的测定,专属性、相关系数、精密度及方法回收率均满足生物样品分析要求。

大鼠 ig 给予 UA 和 UAPC 后,与 UA 比较, UAPC 的主要药动学参数:当给药剂量为 35.0 mg/kg 时, AUC_{0~t}, AUC_{0~∞}均提高了 1.78 倍 ($P<0.01$), 生物利用度相对于原料药为 177.83%, C_{max} 提高 1.30 倍 ($P<0.05$), 同时 t_{1/2}、CL 分别是 UA 的 0.56 倍 ($P<0.01$)、0.63 倍 ($P>0.05$); 当给药剂量为 17.5 mg/kg 时, AUC_{0~t}, AUC_{0~∞}分别提高 1.50 倍 ($P<0.05$)、1.54 倍 ($P<0.01$), 生物利用度相对于原料药为 150.27%, C_{max} 提高 1.41 倍 ($P<0.01$), 同时 t_{1/2}、CL 分别是 UA 的 0.64 倍 ($P<0.01$)、0.79 倍

($P<0.05$); 当给药剂量为 11.7 mg/kg 时, AUC_{0~t}、AUC_{0~∞}分别提高了 1.10 倍 ($P>0.05$)、1.04 倍 ($P>0.05$), 生物利用度相对于原料药为 109.67%, C_{max} 提高了 1.28 倍 ($P>0.05$)。同时 t_{1/2}、CL 分别是 UA 的 0.55 倍 ($P<0.01$)、0.96 倍 ($P>0.05$)。结果表明, UAPC 达峰时间 t_{max} (1.25 h) 相对延后, 药物的吸收量增加, 说明磷脂作为表面活性剂对药物起到了一定的增溶作用^[13], 蛋黄卵磷脂可作为药物载体能促进药物更好地从亲水环境转移通过亲脂环境的肠上皮细胞膜进入细胞, 最后到达血液, 使得血药浓度增加。同时磷脂复合物在大鼠体内的清除率降低, 半衰期缩短, 有利于药物在体内的吸收。

大鼠 ig 给予 UA、UAPC 后,与 UA 比较, UAPC 的组织分布特征: 当给药剂量为 35.0 mg/kg 时, UAPC 具有趋向肝、脾、脑内停留的特性, 且在肝、脾组织中的药物的量多于 UA 混悬液, 可能是由于

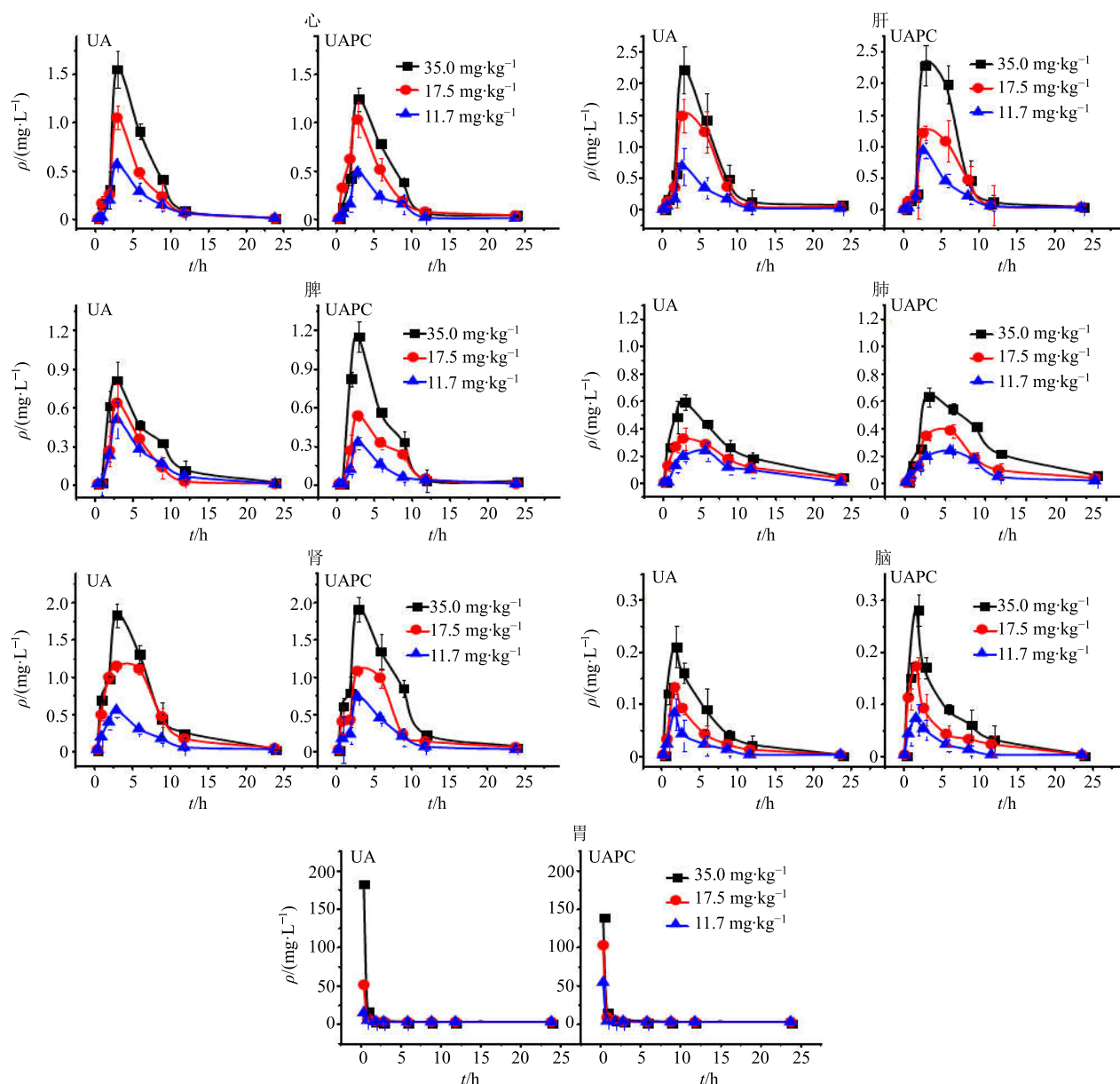


图 4 松萝酸在大鼠各组织中的平均药物浓度-时间曲线 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 4 Mean plasma concentration-time curves of UA in various tissues of rats ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

磷脂复合物的平均粒径较小, 易被富含单核巨噬细胞的肝、脾吞噬, 具有一定被动靶向性, 使药物在这些组织的药量明显增加; 据报道, 将药物制成磷脂复合物后, 其脂溶性与水溶性均有不同程度的改善^[14]。因此, 将 UA 制成磷脂复合物后的脂溶性和水溶性得到改善, 更易透过血脑屏障的作用, 使得脑部的药物含量增加; 而肾脏作为主要的排泄器官, 较 UA 混悬液排出较慢。当给药剂量为 17.5 mg/kg 时, UAPC 具有趋向肺、脑内停留的特性。当给药剂量为 11.7 mg/kg 时, UAPC 具有趋向肝、肾内停留的特性, 说明不同的给药剂量下 UA 与 UAPC 在

组织分布上具有一定差异性。药物向组织的转运主要决定于血液中游离型药物浓度以及该药物与组织的亲和力, 但当给药剂量为 35.0、17.5、11.7 mg/kg 时各组织中药物浓度变化规律不太一致, 说明药物在各组织中的分布量可能与给药剂量有关, 还可能由大鼠个体差异引起, 还需进一步研究。

体内药动学研究表明, 与 UA 比较, UAPC 降低了药物在体内的清除率, 增大了药物 AUC, 提高了药物的口服生物利用度。组织分布结果表明 UAPC 能明显改变药物在某些组织中的分布。实验通过将 UA 制备成磷脂复合物, 研究口服给药后大

鼠体内的药动学和组织分布特征, 为药物新剂型的开发设计提供了一定的理论基础。

参考文献

- [1] Cansaran D, Kahya D, Yurdakulol E, *et al.* Identification and quantitation of usnic acid from the lichen *Usnea* species of Anatolia and antimicrobial activity [J]. *Z Naturforsch C*, 2006, 61(12): 773-776.
- [2] Reddy M K. Anti-inflammatory activity of (+)-usnic acid [J]. *Fitoterapia*, 2000, 71(5): 564-566.
- [3] Cocchietto M, Skert N, Nimis P L, *et al.* A review on usnic acid, an interesting natural compound [J]. *Naturwissenschaften*, 2002, 89(4): 137-146.
- [4] Yamamoto Y, Miura Y, Kinoshita Y, *et al.* Screening of tissue cultures and thalli of lichens and some of their active constituents for inhibition of tumor promoter-induced Epstein-Barr virus activation [J]. *Chem Pharm Bull*, 1995, 43(8): 1388-1390.
- [5] Bačkorová M, Jendželovský R, Kello M, *et al.* Lichen secondary metabolites are responsible for induction of apoptosis in HT-29 and A2780 human cancer cell lines [J]. *Toxicol In Vitro*, 2012, 26(3): 462-468.
- [6] 贺智勇, 吴朝花, 严俊丽, 等. 阿司匹林磷脂复合物的制备及其表征 [J]. 中国药房, 2017, 28(25): 3562-3565.
- [7] 李琳, 董武军, 盛莉, 等. 双环醇磷脂复合物制备、复合机制及其对口服吸收的影响 [J]. 药学学报, 2014, 49(11): 1600-1606.
- [8] 李志浩, 郑芳, 朱雪松, 等. 高效液相色谱法测定不同地区松萝中松萝酸的含量 [J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(9): 801-802.
- [9] 赵颖, 宋丹, 宋婷, 等. 一种改善松萝酸透皮吸收的外用制剂及其在促皮肤创伤愈合中的应用: 中国, CN106943341A [P]. 2017-07-14.
- [10] 赵颖, 宋丹, 陶建生, 等. 松萝酸自微乳和滴丸在大鼠体内的药物动力学研究 [J]. 中成药, 2011, 33(6): 954-957.
- [11] 岳静静, 索绪斌, 游杨杨, 等. 芒果苷元在大鼠血浆中的含量测定及药动学研究 [J]. 中国药学杂志, 2017(10): 857-860.
- [12] 杨付英, 张文萍, 陈和莉, 等. 盐酸伊立替康纳米粒的药动学和组织分布 [J]. 药学学报, 2013, 48(6): 940-945.
- [13] 陈静, 张景勃, 何丹, 等. 环维黄杨星D磷脂复合物药代动力学评价 [J]. 第二军医大学学报, 2016, 37(1): 17-21.
- [14] 张红芹, 郝海军, 樊敏伟, 等. 磷脂复合物在经皮及黏膜给药系统中的应用 [J]. 中成药, 2014, 36(1): 153-157.