

白藜芦醇固体分散体在大鼠体内的药动学和绝对生物利用度研究

张纯刚¹, 唐静雅^{2,3}, 于琛琛¹, 程 岚^{1*}, 康廷国¹

1. 辽宁中医药大学药学院, 辽宁 大连 116620

2. 大连医科大学附属第一医院 药剂科, 辽宁 大连 116011

3. 大连医科大学附属第三医院 药剂科, 辽宁 普兰店 116200

摘要:目的 研究白藜芦醇(RES)原料药、聚乙二醇固体分散体(RES-PEG)在大鼠体内的药动学过程和药动学参数。方法 建立大鼠血浆中 RES 的 HPLC-UV 检测方法。考察大鼠 ig 给予 RES 原料药和 RES-PEG 以及尾 iv RES 后血药浓度变化。采用 DAS3.0 软件计算药动学参数。结果 RES 质量浓度在 $10\sim 2.5\times 10^4$ ng/mL 内线性关系良好 ($r=0.999\ 3$); 定量下限为 10 ng/mL; 日内和日间精密度 RSD 小于 5.1%; 准确度在 $-1.1\%\sim 0.7\%$; 提取回收率在 97.8%~104.1%。大鼠 ig RES 原料药和 RES-PEG 以及尾 iv RES 后, RES 在大鼠体内消除半衰期 ($t_{1/2}$) 分别为 (2.6 ± 2.0) 、 (2.3 ± 0.8) 、 (6.3 ± 1.1) h, 血药浓度曲线下面积 (AUC_{0-12}) 分别为 (514.7 ± 117.5) 、 $(1\ 084.6\pm 836.9)$ 、 $(2\ 697.3\pm 289.8)$ ng·h/mL; ig RES 原料药和 RES-PEG 的达峰浓度 (C_{max}) 分别为 (473.3 ± 200.8) 、 (814.1 ± 246.6) ng/mL。RES-PEG 与原料药对比, 其相对生物利用度约为 200%; RES 原料药的绝对生物利用度约为 5%。结论 RES 口服生物利用度低, RES 原料药制备成固体分散体后相对生物利用度显著提高。

关键词: 白藜芦醇; 固体分散体; 高效液相色谱法; 药动学; 生物利用度

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)12-2908-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.12.026

Pharmacokinetics and absolute bioavailability of resveratrol solid dispersion in rats

ZHANG Chun-gang¹, TANG Jing-ya^{2,3}, YU Chen-chen¹, CHENG Lan¹, KANG Ting-guo¹

1. College of Pharmacy, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Dalian 116620, China

2. Department of Pharmacy, First Hospital Affiliated to Dalian Medical University, Dalian 116011, China

3. Department of Pharmacy, Third Hospital Affiliated to Dalian Medical University, Pulandian 116200, China

Abstract: Objective To study the pharmacokinetics and pharmacokinetic parameter of resveratrol (RES) crude drug and solid dispersion (RES-PEG) in rats. **Methods** HPLC-UV was established for detecting plasma concentrations of RES and investigating its pharmacokinetics in rats with ig and iv administration. The software of DAS3.0 was used to process the pharmacokinetic parameters. **Results** The linear calibration curve was obtained in the range of $(10\sim 2.5\times 10^4)$ ng/mL for RES, and the lower limit of quantitation was 10 ng/mL. Intra- and inter- day precision for all samples were less than 5.1%, and the accuracy of three different concentrations was in the range from -1.1% to 0.7% . The extraction recovery of RES from rat plasma was from 97.8% to 104.1%. The main pharmacokinetics parameters of RES crude drug and RES-PEG after ig administration, and RES after iv administration were shown as follows: $t_{1/2}$, (2.6 ± 2.0) , (2.3 ± 0.8) , and (6.3 ± 1.1) h; AUC_{0-12} , (514.7 ± 117.5) , $(1\ 084.6\pm 836.9)$, and $(2\ 697.3\pm 289.8)$ ng·mL/h, respectively; the C_{max} of RES crude drug and RES-PEG after ig administration were (473.3 ± 200.8) and (814.1 ± 246.6) ng/mL, respectively. Compared to crude drug, the relative bioavailability of RES-PEG was about 200%; And the absolute bioavailability of RES crude drug was 5%. **Conclusion** The oral bioavailability of RES was low. The relative bioavailability of RES crude drug was significantly improved after being prepared into solid dispersion.

Key words: resveratrol; solid dispersion; HPLC; pharmacokinetics; bioavailability

收稿日期: 2018-05-20

作者简介: 张纯刚(1985—), 男, 副教授, 博士, 研究方向为中药药剂学、新剂型、新技术研究。Tel: 18642089010 E-mail: gaogaoii123@163.com

*通信作者 程 岚, 博士生导师, 主要从事中药新技术、新剂型研究。E-mail: sychenglan@163.com

白藜芦醇 (RES) 是含有芪类结构的非黄酮类多酚化合物, 广泛存在于葡萄、松树、虎杖、决明子和花生等天然植物或果实当中^[1]。它是许多植物受到生物或非生物胁迫 (如真菌感染、紫外照射等) 时产生的一种植物抗毒素, 具有抗癌、抗氧化、调节血脂、影响寿命等多方面有益于人类健康的重要功能^[2-8]。然而, RES 由于具有在水中溶解度小, 对光、温度不稳定, 半衰期短^[9], 生物体内消除迅速^[10]等特性限制了其在临床上的应用。因此开发 RES 的相关剂型, 改善 RES 的理化性质对开拓 RES 的临床应用具有重要的意义。

固体分散体 (SD) 是利用一定的技术使药物以固体溶液、微晶或无定型状态高度分散在载体中所形成的分散体系^[11]。药物粒子因粒径降低使其表面吉布斯能显著增大, 从而提高难溶性药物的溶解度、溶出度和生物利用度^[12]。关于 RES 在大鼠体内绝对生物利用度以及以聚乙二醇 (PEG) 为载体的固体分散体的药动学研究未见相关报道。本实验建立了快速、灵敏、简便的高效液相色谱法 (HPLC) 测定大鼠血浆中 RES 方法, 比较其相对生物利用度和绝对生物利用度, 为 RES 固体分散体的研究开发提供依据。

1 材料

1.1 仪器

岛津 2010A 高效液相色谱 (日本岛津公司); Vortex-5 涡旋混合器 (海门市其林贝尔仪器制造有限公司); TGL-16g 高速离心机 (上海安亭科学仪器厂)。

1.2 药品与试剂

RES 原料药 (质量分数 98%, 武汉远成共创科技有限公司, 批号 20171225,); 聚乙二醇 6000 (PEG, 沈阳市新西试剂厂); 卡马西平对照品 (内标, 质量分数 98%, 上海哈灵生物科技有限公司, 批号 100142-201605); RES 对照品 (质量分数 98%, 南京森贝伽生物科技有限公司, 批号 111535-201502); 甲醇、乙腈 (OCEAPAK 色谱级, 瑞典欧森巴克化学公司); 醋酸 (天津市科密欧化学试剂有限公司)。

1.3 动物

18 只雄性 SD 大鼠, 体质量 (250±20) g, 由辽宁长生生物技术股份有限公司提供, 动物许可证号 SCXK (辽) 2015-0001。

2 方法

2.1 白藜芦醇聚乙二醇固体分散体 (RES-PEG) 的制备

分别按比例称取 RES 与 PEG6000 (1:1、1:3、

1:5、1:7), 先将 PEG6000 于沸水浴中熔化, 加入 RES, 不断搅拌, 待熔融时倒入预冷的不锈钢板上, 冷却, 将冷却后的制剂粉碎, 过 60 目筛, 备用。按照溶出度测定法《中国药典》2015 年版第二法 (桨法) 装置测定不同比例固体分散体的溶出度, 取原料药 300 mg, 置于溶出杯中, 溶出介质为 0.1 mol/L HCl 水溶液 900 mL, 转速为 100 r/min, 在预定的时间点取样 5 mL (同时补充 5 mL 新鲜介质), 用 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 在 307 nm 下测定样品的吸光度 (A) 值, 采用对照法, 求各时间点释放介质中药物的浓度, 计算累积溶出率, 根据溶出度结果确定 RES 与 PEG6000 的最佳配比。

2.2 色谱条件

色谱柱为 Agilent Extend C₁₈ 柱 (150 mm×4.6 mm, 5 μm); 预柱为 Phenomenex C₁₈ 柱 (4.0 mm×2.0 mm, 5 μm); 流动相为乙腈-水 (30:70); 体积流量为 1.0 mL/min; 进样量 30 μL; 检测波长为 320 nm; 柱温为室温。

2.3 溶液的制备

由于 RES 对光不稳定, 以下过程采取避光操作。

2.3.1 RES 对照储备液及系列对照品溶液的制备 取 RES 对照品适量, 精密称定为 10.0 mg, 置 10 mL 棕色量瓶中, 用甲醇溶解并稀释至刻度, 摇匀, 获得 RES 质量浓度为 1.0 mg/mL 的对照品储备液。用甲醇稀释上述对照品储备液, 获得质量浓度依次为 100、200、1 000、2 000、1.0×10⁴、2.0×10⁴、1.0×10⁵、2.5×10⁵ ng/mL 的系列对照品溶液, 于 4 °C 冰箱保存, 备用。

2.3.2 RES 系列质量控制 (QC) 溶液的制备 取“2.3.1”项方法制备对照品储备液。用甲醇稀释对照储备液, 获得质量浓度依次为 250、8 000、2.0×10⁵ ng/mL 的系列 QC 样品溶液, 于 4 °C 冰箱保存, 备用。

2.3.3 内标溶液 取卡马西平对照品适量, 精密称定为 10.0 mg。置于 10 mL 量瓶中, 用甲醇溶解并稀释至刻度, 摇匀, 即得 1.0 mg/mL 卡马西平储备液。精密量取一定体积的卡马西平储备液, 用甲醇稀释得质量浓度为 25 μg/mL 的内标溶液, 于 4 °C 冰箱保存备用。

2.3.4 RES 给药溶液的制备 精密称取 RES 原料药 30.0 mg, 置于 10 mL Eppendorf (EP) 管中, 用 0.5% 羧甲基纤维素钠水溶液 6.0 mL 混悬, 得 5.0 mg/mL 的混悬液, 置于 4 °C 冰箱保存, 备用。精密称取含有 RES 30.0 mg 的 RES-PEG (1:7), 置于

10 mL Eppendorf (EP) 管中, 用 0.5% 羧甲基纤维素钠水溶液 6.0 mL 混悬, 得 5.0 mg/mL 的混悬液, 置于 4 °C 冰箱保存, 备用。

2.3.5 尾 iv 给药溶液的制备 精密称取 RES 原料药 6.0 mg, 置于 1.5 mL EP 管中, 用 15% 乙醇溶液 1.2 mL 溶解并摇匀, 得 5 mg/mL 的溶液, 置于 4 °C 冰箱保存, 备用。

2.4 血浆样品预处理

由于 RES 对光不稳定, 以下过程采取避光操作。取血浆样品 100 μ L, 依次加入甲醇 10 μ L, 内标溶液 10 μ L, 加入 0.5% 醋酸 50 μ L, 混匀, 加入乙腈 200 μ L, 涡旋混合 5 min。12 000 r/min 离心 10 min, 取 30 μ L 上清液进行分析。

2.5 给药方案与血样采集

将 18 只大鼠随机分成 3 组, 给药前每组均禁食 12 h, 不禁水, 第 1 组 ig 给予 RES 原料药 (20 mg/kg), 第 2 组 ig 给予 RES-PEG (20 mg/kg), 第 3 组尾 iv 给予 RES 原料药 (5 mg/kg); ig 给药组分别于给药前和给药后 5、10、15、30、45、60、120、240、480、720 min 眼眶取血; 尾 iv 给药组分别于给药前和给药后 1、5、10、15、30、45、60、120、240、480、720 min 眼眶取血; 采血 0.2 mL 注入肝素化的试管, 离心 (4 000 r/min) 取血浆, -20 °C 冰冻保存备用。

2.6 统计学方法

血药浓度数据采用药动力学计算程序 DAS 3.0 处理, 采用方差分析、双单侧 t 检验和 $1-2\alpha$ 置信区间法进行生物等效性评价。

3 结果

3.1 RES-PEG 最佳配比的确定

不同比例的 RES-PEG 固体分散体的溶出曲线见图 1。随着载体材料 PEG 在制剂中的比例增加, 溶出速率增加, 累积溶出率增加, 在 15 min 以内, RES-PEG 固体分散体的溶出率几乎已达到最大, RES-PEG (1:7) 的累积溶出率最大, 达到 40%,

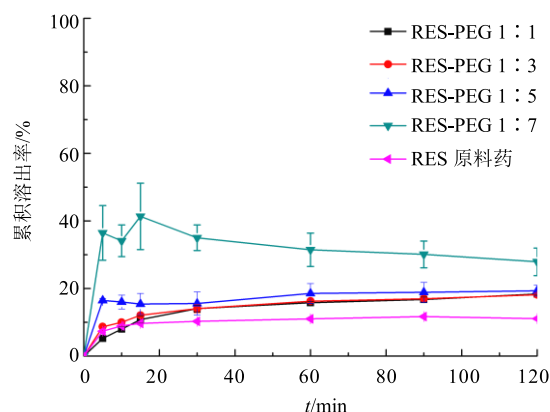


图 1 RES 原料药及制剂溶出曲线

Fig. 1 Release curves of RES crude drug and RES-PEG

随着时间的延长, 其累积溶出率有所减少。实验表明, 选用 RES 与载体比例为 1:7 制备的固体分散体能较好提高其溶出速率。因此选用 RES-PEG 1:7 的制剂进行大鼠体内吸收研究。

3.2 RES 测定方法学考察

3.2.1 方法的专属性 取大鼠空白血浆 100 μ L, 将加入内标溶液 10 μ L 改为加入甲醇 10 μ L, 其余按“2.4”项下的方法操作, 得空白血浆样品色谱图; 将 RES 对照品溶液和内标溶液加至空白血浆中, 同法操作, 得色谱图, 其中 RES 和内标 (卡马西平) 的保留时间分别为 3.86、7.25 min; 取经 ig 给药后收集的血浆样品, 同法操作, 得色谱图 (图 2)。结果表明, 血浆中内源性物质不干扰 RES 和内标的测定。

3.2.2 标准曲线和定量下限 取 100 μ L 大鼠空白血浆, 加入 RES 系列对照品溶液 10 μ L, 配制成相当于 RES 质量浓度为 10、20、100、200、1 000、2 000、 1.0×10^4 、 2.5×10^4 ng/mL 的血浆样品, 其余按“2.4”项下的方法操作, 同一质量浓度进行双样本分析, 记录色谱图。以血浆中 RES 质量浓度 (C) 为横坐标, RES 与内标物的峰面积比值 (A) 为纵坐标, 用加权最小二乘法进行回归运算, 求得回归方程。结果表明, RES 在 $10 \sim 2.5 \times 10^4$ ng/mL 内线

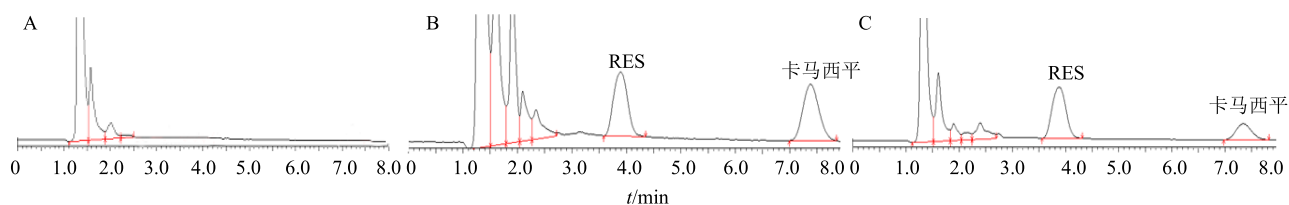


图 2 大鼠空白血浆 (A)、大鼠空白血浆+对照品 (B) 和血浆样品 (C) HPLC 色谱图

Fig. 2 HPLC of blank plasma (A), blank plasma + RES (B), and plasma sample (C) of rats

性关系良好, RES 的回归方程为 $Y=0.005\ 6\ X+0.077\ 9$ ($r=0.999\ 3$), 最低定量限 (LLOQ) 为 10 ng/mL, 可满足 SD 大鼠体内 RES 测定的要求。

3.2.3 方法精密度和准确度 取空白血浆 100 μL , 加入“2.3.2”项 RES 系列对照品溶液 10 μL , 配制 RES 低、中、高 3 个质量浓度 (25 、 800 、 2.0×10^4

ng/mL) 的 QC 样品, 除少加甲醇 10 μL 外, 其余按“2.4”项下的方法操作, 每一质量浓度进行 6 样本分析, 连续测定 3 d, 以当日标准曲线计算 QC 样品的测定质量浓度, 与配制质量浓度对照, 计算方法的精密度和准确度, 结果见表 1。方法的准确度与精密度均符合生物样品测定的相关要求。

表 1 HPLC 法准确度和精密度结果
Table 1 Accuracy and precision of HPLC method

加入质量浓度/(ng·mL ⁻¹)	日内 ($n=6$)			日间 ($n=18$)		
	测定质量浓度/(ng·mL ⁻¹)	精密度/%	准确度/%	测定质量浓度/(ng·mL ⁻¹)	精密度/%	准确度/%
25	25.1±1.5	5.1	0.6	25.1±1.3	3.8	0.4
800	794.8±22.8	3.1	-0.6	803.2±24.5	2.3	0.4
2.0×10^4	20 140.1±623.3	3.9	0.7	19 784.8±788.3	4.3	-1.1

3.2.4 提取回收率 取空白血浆 100 μL , 加入 RES 系列 QC 溶液 10 μL , 配制 RES 低、中、高 3 个质量浓度 (25 、 800 、 2.0×10^4 ng/mL) 的 QC 样品, 除少加甲醇 10 μL 外, 其余按“2.4”项下的方法操作, 每一质量浓度进行 6 样本分析, 记录得到色谱图, 得 RES 经提取的峰面积记为 A; 同时另取大鼠空白血浆 100 μL , 加入甲醇 10 μL , 乙腈 200 μL , 涡旋混合 5 min, 12 000 r/min 离心 10 min, 取空白上清液, 加入相应浓度和体积的 RES 系列 QC 溶液和内标溶液, 涡流混合, 进样分析, 每一浓度进行 3 样本分析, 记录平均值 B。以 A 与 B 的比值计算 RES 的提取回收率, RES 在 25、800、 2.0×10^4 ng/mL 质量浓度的血浆样品提取回收率分别为 98.1%、104.1%、97.8%。依法测得内标的提取回收率为 98.5%。

3.2.5 稳定性考察 考察 RES 血浆样品室温放置 2 h、处理后进样室温 ($4\ ^\circ\text{C}$) 放置 24 h、经历 1 次和 3 次冷冻-解冻循环和 $-20\ ^\circ\text{C}$ 冰冻 30 d 的稳定性。进行稳定性考察时, 取空白血浆 100 μL , 加入 RES 低、中、高 3 个质量浓度的系列 QC 溶液 10 μL , 配制成低、中、高 (25 、 800 、 2.0×10^4 ng/mL) 的 3 个质量浓度的 QC 样品, 每一质量浓度进行 6 样本分析。实验结果说明 RES 血浆样品在避光条件下室温放置 2 h、处理后进样室温 ($4\ ^\circ\text{C}$) 放置 24 h、经历 1 次和 3 次冷冻-解冻循环和 $-20\ ^\circ\text{C}$ 冰冻 30 d 均可保持稳定 (RSD 均在 $\pm 15\%$ 之内), 结果见表 2。

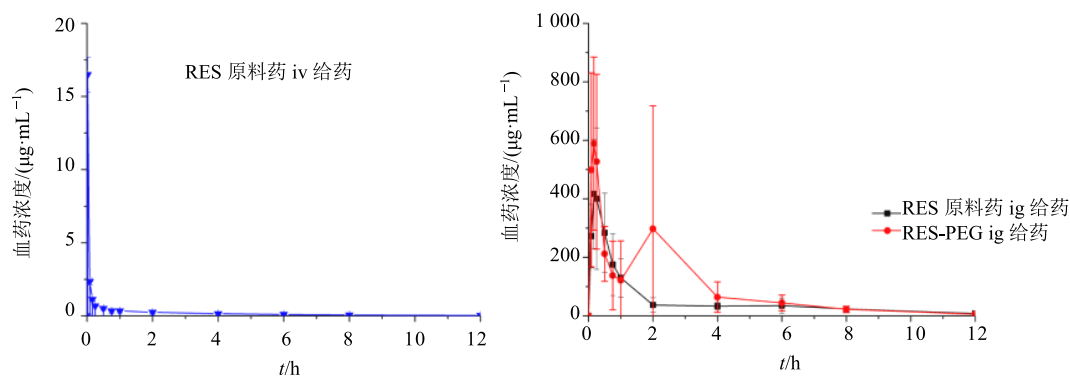
3.3 药动学研究

实际生物样品测定过程中, 同时配制低、中、高 (25 、 800 、 2.0×10^4 ng/mL) 的 3 个质量浓度的

表 2 在不同贮藏条件下 RES 血浆样品的稳定性
Table 2 Stability of RES under various storage conditions in rat plasma

贮藏条件	RSD/%		
	25 ng·mL ⁻¹	800 ng·mL ⁻¹	2.0×10^4 ng·mL ⁻¹
室温放置 2 h	5.4	8.7	-5.5
处理后进样, 室温 ($4\ ^\circ\text{C}$) 放置 24 h	3.1	-4.9	1.0
1 次冷冻-解冻循环	-6.7	4.9	4.3
3 次冷冻-解冻循环	3.4	-1.5	2.9
$-20\ ^\circ\text{C}$ 冰冻 30 d	1.2	-6.7	3.4

QC 样品, 将 QC 样品以及各时间点血浆样品, 按“2.4”项方法处理和测定, 代入当日建立的随行标准曲线计算得到各时间点血浆样品中 RES 质量浓度, 获得平均血药浓度-时间曲线, 见图 3。血药浓度-时间数据经 DAS 3.0 药动学软件处理, 达峰血药浓度 (C_{max}) 和达峰时间 (t_{max}) 均采用实测值, 采用梯形法计算 $\text{AUC}_{0\sim 12}$; $\text{AUC}_{0\sim \infty}$ 是由 $\text{AUC}_{0\sim 12}$ 加上由 t 外推至无穷大的曲线下面积 (C_t/K_e) 计算求得; K_e 用对数血浆药物浓度-时间曲线末端直线部分的斜率求得; 末端消除半衰期 ($t_{1/2}$) $=0.693/K_e$; RES-PEG 制剂相对 RES 原料药的相对生物利用度 ($F_{\text{相对}}$) $=(\text{AUC}_{\text{原料药}} \times D_{\text{制剂}})/(\text{AUC}_{\text{制剂}} \times D_{\text{原料药}})$ 计算。绝对生物利用度 ($F_{\text{绝对}}$) $=\text{AUC}_{0\sim t(\text{ig})} \times D_{\text{iv}}/[\text{AUC}_{0\sim t(\text{iv})} \times D_{\text{ig}}]$, 计算药动学参数, 结果见表 3。RES-PEG 与原料药对比, 其相对生物利用度约为 200%; RES 原料药的绝对生物利用度约为 5%。

图3 RES原料药及RES-PEG在大鼠体内血药浓度-时间曲线 ($\bar{x} \pm s, n=6$)Fig. 3 Mean plasma concentration-time curves of RES and RES-PEG in rats ($\bar{x} \pm s, n=6$)表3 RES在大鼠体内主要药动学参数 ($\bar{x} \pm s, n=6$)Table 3 Pharmacokinetic parameters of RES in rats ($\bar{x} \pm s, n=6$)

参数	单位	RES 原料药 (ig)	RES-PEG (ig)	RES 原料药 (iv)
AUC_{0-12}	$\text{ng} \cdot \text{mL} \cdot \text{h}^{-1}$	514.7 ± 117.5	$1\,084.6 \pm 836.9$	$2\,697.3 \pm 289.8$
$AUC_{0-\infty}$	$\text{ng} \cdot \text{mL} \cdot \text{h}^{-1}$	543.7 ± 102.2	$1\,109.2 \pm 842.1$	$3\,066.3 \pm 366.4$
$t_{1/2}$	h	2.6 ± 2.0	2.3 ± 0.8	6.3 ± 1.1
$t_{\max}$	h	0.16 ± 0.07	0.5 ± 0.8	—
$C_{\max}$	$\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	473.3 ± 200.8	814.1 ± 246.6	—

4 讨论

本实验建立了HPLC法测定大鼠体内RES的血浆药物浓度,进而获得其药动学参数,研究其绝对生物利用度和相对生物利用度。该研究方法具有高效、特异性强、灵敏度高等特点,可用于研究RES在大鼠体内的药动学特征。

本实验给药剂量为临床折算剂量,ig给药组(20 mg/kg)和尾iv给药组(5 mg/kg)的给药剂量不一致,是因为ig给药经胃肠道吸收等途径后,再入血;而iv给药直接入血,因此ig给药剂量比iv给药剂量大,RES治疗窗宽,给药剂量都在安全浓度范围内。尾iv RES在大鼠体内符合二相房室模型,呈现快速分布的特点。原料药口服给药绝对生物利用度仅有5%左右,说明RES口服生物利用度极低,有必要改变剂型,提高其生物利用度。

大鼠分别ig给予RES原料药及RES-PEG后,RES分别在0.16 h和0.5 h达峰,RES-PEG达峰时间较晚,可能的原因是大鼠出现双峰现象。药物在0.83 h被吸收达峰后,药物再次被吸收。大鼠之间存在个体差异,有的大鼠0.83 h达峰,而有的大鼠2 h达峰。这样RES-PEG组的平均达峰时间较晚。RES-PEG出现双峰现象的原因,提示可能是由于制

剂从胃中排空到小肠中,RES在肠液中由于PEG载体材料的存在,相比于原料药组,依然有更多的药物处于溶解状态,促使药物的进一步吸收。还有可能与药物的肝肠循环、体内再循环以及吸收不一致有关^[13]。Marier等^[14]已研究证实RES的代谢主要通过肝肠循环在肝脏和肠道进行。原料药组双峰现象不明显,可能的原因是与制剂组比较,原料药的粒径较大及分散状况较差,因此从胃排空到小肠溶解度增加并不明显,在药时曲线上并没有较明显的双峰出现。此现象待进一步研究。RES原料药组 $C_{\max}$ 为(473.3 ± 200.8) ng/mL,RES-PEG组为(814.1 ± 246.6) ng/mL,提高至近2倍,与原料药组相比,固体分散体组峰浓度较高,吸收更好。RES-PEG组 AUC_{0-12} 是RES原料药组的2倍,说明RES制成固体分散体后生物利用度提高。与RES原料药比较,白藜芦醇固体分散体组 $C_{\max}$ 和AUC都具有显著性差异($P < 0.05$),双单测 t 检验和 $(1-2\alpha)$ 置信区间法结果显示二者不等效。这是因为RES制成固体分散体后,水溶性增加,溶解度增大,RES在大鼠体内容易被吸收。RES-PEG组和原料药组半衰期接近,分别为(2.6 ± 2.0) h和(2.3 ± 0.8) h,没有显著差异,而尾iv RES组半

衰期为 (6.3 ± 1.1) h, 明显延长, 可能的原因是尾iv RES 药物体内浓度较高, 代谢酶饱和, 不能有效代谢药物, 延长了药物半衰期。

参考文献

- [1] Sanders T H, McMichael R W, Hendrix K W, *et al.* Occurrence of resveratrol in edible peanuts [J]. *J Agr Food Chem*, 2000, 48(4): 1243-1246.
- [2] Amri A, Chaumeil J C, Sfar S, *et al.* Administration of resveratrol: What formulation solutions to bioavailability limitations [J]. *J Control Release*, 2012, 158(2): 182-193.
- [3] Wu C F, Yang J Y, Wang F, *et al.* Resveratrol: Botanical origin, pharmacological activity and applications [J]. *Chin J Nat Med*, 2013, 11(1): 1-15.
- [4] Gomez L S, Zancan P, Marcondes M C, *et al.* Resveratrol decreases breast cancer cell viability and glucose metabolism by inhibiting 6-phosphofructo-1-kinase [J]. *Biochimie*, 2013, 95(6): 1336-1343.
- [5] 高欣, 谢文利, 朱江, 等. 纳米级白藜芦醇和白藜芦醇 β -环糊精包合物生物利用度的比较研究 [J]. *中草药*, 2011, 42(5): 966-968.
- [6] 张黎媛. 白藜芦醇及其代谢产物与类似物抗癌转移作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2017, 48(20): 4346-4352.
- [7] 张翠, 王丹枫, 张思琪, 等. 白藜芦醇对肾纤维化大鼠肾组织 ORP150、GRP78、GRP94 蛋白表达的影响 [J]. *中草药*, 2018, 49(2): 406-413.
- [8] 刘顺, 李赫宇, 赵玲. 白藜芦醇降尿酸、抗炎作用研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2016, 39(2): 304-307.
- [9] Shi G, Rao L, Yu H, *et al.* Stabilization and encapsulation of photosensitive resveratrol within yeast cell [J]. *Int J Pharm Int*, 2008, 349(1/2): 83-93.
- [10] Walle T. Bioavailability of resveratrol [J]. *Ann Ny Acad Sci*, 2011, 1215(1): 9-15.
- [11] Milne M, Liebenberg W, Aucamp M. The stabilization of amorphous zopiclone in an amorphous solid dispersion [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2015, 16(5): 1190-1202.
- [12] Keraticewanun S, Yoshihashi Y, Sutanthavibul N, *et al.* An investigation of nifedipine miscibility in solid dispersions using raman spectroscopy [J]. *Pharm Res*, 2015, 32(7): 2458-2473.
- [13] 梁力. 乙酰化白藜芦醇和白藜芦醇在SD大鼠体内药代动力学研究 [D]. 西安: 第四军医大学, 2012.
- [14] Marier J F, Vachon P, Gritsas A, *et al.* Metabolism and disposition of resveratrol in rats: Extent of absorption, glucuronidation, and enterohepatic recirculation evidenced by a linked-rat model [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 302(1): 369-373.