

雷公藤甲素二元醇质体凝胶的皮肤药动力学研究

管咏梅, 王舒慧, 胡育森, 杜清, 陈丽华*, 关志宇, 臧振中*, 朱卫丰, 吴文婷

江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004

摘要:目的 比较雷公藤甲素(triptolide, TP)二元醇质体凝胶(binary ethosome gel, BEG)(TP@BEG)和TP普通凝胶(ordinary gel, OG)(TP@OG)皮肤药动力学的行为差异, 考察其在体经皮渗透性能。方法 采用体外增量法和体外减量法考察微透析探针体外回收率与传递率, 同时建立了TP微透析方法, 并通过微透析技术联合LC-MS/MS定量分析技术对TP的BEG和OG皮肤药动力学进行了研究。结果 通过微透析数据整合发现, TP@OG和TP@BEG中TP皮下最大药物质量浓度($C_{\max}$)分别为185.12、116.13 ng/mL, 半衰期($t_{1/2}$)分别为3.35、3.10 h, 达峰时间($t_{\max}$)分别为2.25、4.88 h, 10 h内药时曲线下面积(AUC_{0-10})分别为657.59、610.27 ng·h/mL。结论 TP@BEG在维持较高的生物利用度同时可延长药物在皮下组织中的滞留时间, 具有更优的缓释作用, 可望成为TP经皮给药的新剂型。

关键词: 雷公藤甲素; 二元醇质体凝胶; 微透析; 皮肤药动力学; LC-MS/MS; 生物利用度

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)03-0720-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.03.010

Pharmacokinetic study of triptolide diethosome gel in skin

GUAN Yong-mei, WANG Shu-hui, HU Yu-sen, DU Qing, CHEN Li-hua, GUAN Zhi-yu, ZANG Zhen-zhong, ZHU Wei-feng, WU Wen-ting

Key Laboratory of Modern Chinese Medicine Preparations, Ministry of Education, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

Abstract: Objective To compare the pharmacokinetic behavior of triptolide (TP) binary ethosome gel (BEG) (TP@BEG) and TP ordinary gel (OG) (TP@OG), and to investigate the transdermal permeability of TP@BEG. **Methods** The *in vitro* recovery and transfer rate of TP microdialysis probe were investigated by *in vitro* increment method and *in vitro* dedosage method. TP microdialysis method was established, and the pharmacokinetics of TP@BEG and TP@OG skin were studied by microdialysis technique combined with LC-MS/MS quantitative analysis technique. **Results** Microdialysis data integration showed that the maximum subcutaneous drug concentration ($C_{\max}$) of TP in TP@BEG and TP@OG were 185.12 ng/mL and 116.13 ng/mL, the half-life ($t_{1/2}$) were 3.35 h and 3.10 h, and the peak time ($t_{\max}$) were 2.25 h and 4.88 h. The areas under the curve (AUC_{0-10}) were 657.59 ng·h/mL and 610.27 ng·h/mL, respectively. **Conclusion** TP@BEG can maintain high bioavailability and prolong the retention time in subcutaneous tissues, and has better sustained release effect. It is expected to be a new dosage form of TP for transdermal delivery.

Key words: triptolide; binary ethosome gel; microdialysis; pharmacokinetics of skin; LC-MS/MS; bioavailability

雷公藤甲素(triptolide, TP)是从卫矛科雷公藤属植物雷公藤 *Tripterygium wilfordii* Hook. f.中分离出的一种环氧化二萜内酯化合物, 是雷公藤的主要活性成分之一, 具有免疫活性、抗炎、抗风湿和抗肿瘤作用, 但严重的不良反应, 尤其是肝肾毒性,

限制了其临床的安全应用^[1-6]。TP经皮给药, 既可以减少消化道毒性, 避免首关效应, 又能缓慢、持续的发挥疗效, 具有得天独厚的优势^[7-8]。二元醇质体作为一种新的经皮给药载体, 具有制备工艺简单, 性质稳定、减少皮肤毒性、生物利用度高、具有缓

收稿日期: 2021-09-15

基金项目: 国家自然科学基金(82060722); 江西省自然科学基金(20202BAB206081)

作者简介: 管咏梅, 博士, 教授, 博士研究生导师, 从事中药新制剂与新技术及食疗学研究。E-mail: guanym2008@163.com

*通信作者: 陈丽华, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为中药新剂型与新制剂研究。E-mail: chllly98@163.com

臧振中(1979—), 男, 博士研究生, 从事中药制剂学研究。Tel: 13330078201 E-mail: Zangzhenzhongvip@163.com

释作用等特点^[9-10]。但醇质体的液态体系不利于进行经皮给药,且不利于长期保存。而半固体凝胶剂不仅在一定程度上提高了醇质体的保存效果,而且易于涂展^[11-12]。将二元醇质体制备成二元醇质体凝胶(binary ethosome gel, BEG),既保证了药物良好地经皮渗透,又使得药物易于保存和使用,具有双重优势^[13]。本实验采用微透析技术和 LC-MS/MS 定量分析技术联用的方式进行 TP 二元醇质体凝胶(TP@BEG)的皮肤药动学研究,并通过皮肤药动学参数的对比考察,对 TP 的普通凝胶(ordinary gel, OG)和 BEG 2 种制剂进行药动评价,以期为 TP 外用剂型的开发提供新的思路。

1 仪器与材料

1.1 仪器

BS124S 型电子分析天平,北京 Sartorius 仪器有限公司;ZNCL-BS 型智能磁力搅拌器,西安安泰仪器科技有限公司;TGL-20MC 台式高速冷冻离心机,湖南湘鑫仪器仪表有限公司;AB Triple QUAD 450 液质联用仪,美国 AB Sciex 公司;Agilent 120 SB-C₁₈ 色谱柱(50 mm×2.1 mm, 2.7 μm),美国安捷伦科技公司;微透析仪(包括微量注射器推进泵、CMA450 麻醉动物体温维持系统、MAB85 冷却收集器),瑞典 CMA 公司;CMA30 线性探针(膜长度 10 mm,截留相对分子质量 6000),瑞典 CMA 公司;TP-6 型垂直立式 Franz 扩散池,天津精拓仪器科技有限公司;KQ3200E 型超声波清洗器,昆明市超声仪器有限公司;EPED-ESL-10TH 型实验室级超纯水器,南京易普易达科技发展有限公司;XW-80A 型涡旋混合器,上海青浦沪西仪器厂;pH-3C pH 计,上海仪电科学仪器股份有限公司。

1.2 试剂

TP@OG 和 TP@BEG,实验室自制,江西中医药大学现代中药制剂教育部重点实验室,批号 20210615、20210616;大豆卵磷脂(LipoidS100),德国 Lipoid 公司;胆固醇,北京索莱宝生物有限公司,批号 527G035;TP 对照品,成都普菲德生物技术有限公司,批号 20072301,质量分数≥98%;1,2-丙二醇(批号 191102)、三乙醇胺(批号 190311),西陇科学股份有限公司;卡波姆 940,上海麦克林生化科技有限公司,批号 C11457934;羧甲基纤维素钠, Sigma-Aldrich,批号 MKCK2298;泊洛沙姆 407,德国 BASF 公司,批号 GNC2192B;甲酸,分析纯,西陇科学股份有限公司,批号 Z0707;乙

腈, HPLC, 美国 Tedia 公司;氯化钠注射液,辰欣药业股份有限公司,批号 2009220721;乌拉坦,美国 Sigma 公司,批号 WXBD1167V,质量分数≥99%;无水乙醇分析纯,西陇科学股份有限公司,批号 601221;超纯水,电阻率 18.25 MΩ·cm,南京易普易达科技发展有限公司。

1.3 动物

SPF 级健康雄性 SD 大鼠,体质量(200±20)g,购自江西中医药大学实验动物中心,许可证号 SCXK(赣)2018-0003。所有动物实验遵循江西中医药大学动物实验伦理委员会有关实验动物管理和使用的规定,均符合 3R 原则。

2 方法与结果

2.1 TP 凝胶剂的制备^[14-17]

2.1.1 TP@BEG 的制备 称取适量大豆卵磷脂、胆固醇及丙二醇于烧杯中,加入已完全溶解的 TP 乙醇溶液,置于磁力搅拌器(35℃、600 r/min)上混合溶解得醇相,吸取于注射器中;另取含一定量超纯水的烧杯于磁力搅拌器,将注射器中醇相缓慢滴加于水相中,继续水合 30 min,此后冰浴探头式超声(功率 200 W,超声 5 s,间隙 5 s)5 min,即得 TP 二元醇质体,过 0.22 μm 微孔滤膜,密封,4℃保存。

另称取 2 g 卡波姆 940,均匀分散于 100 mL 超纯水中,磁力搅拌(35℃、600 r/min)1 h,取出静置 6 h 以上,得均一、稠度适中的空白凝胶。

称取一定量卡波姆空白凝胶和 TP 二元醇质体,适当搅拌后滴加三乙醇胺充分搅拌,直至调节 pH 为 6.5 左右,即得 TP@BEG。其中,原料药 TP 投药量 8.3 mg,大豆卵磷脂质量浓度 6.9 mg/mL,醇相占比为 38.5%,二元醇(乙醇与丙二醇)比例为 7:3,卵胆比(卵磷脂与胆固醇)比例为 5:1,空白凝胶基质与二元醇质体比例为 1:9。

2.1.2 TP@OG 的制备 取 8.3 mg TP 并溶解于无水乙醇中,加入同 TP@BEG 等量等质量浓度的卡波姆 940 空白凝胶,后加超纯水搅拌,再滴加三乙醇胺搅匀,调节 pH 至 6.5 左右,即得到 TP@OG。

2.2 TP LC-MS/MS 条件的确定和方法学考察

2.2.1 LC-MS/MS 条件 流动相为乙腈-0.1%甲酸水溶液;梯度洗脱:0~0.2 min, 10%乙腈;0.2~1.3 min, 10%~45%乙腈;1.3~2.3 min, 45%~95%乙腈;2.3~2.9 min, 95%乙腈;2.9~3.0 min, 95%~10%乙腈;3.0~5.0 min, 10%乙腈;进样量为 5 μL;

体积流量为 0.4 mL/min; 色谱柱柱温为 35 °C。

采用 ESI 电喷雾离子源, 离子源温度为 550 °C, 正离子模式检测, 离子化电压为 5500 V, 气帘气体 (UR) 为 241.32 kPa (35 psi), 源内气体 1 (GS1) 为 379.21 kPa (55 psi), 源内气体 2 (GS2) 为 344.74 kPa (50 psi), 扫描方式为多反应监测 (MRM), 优化后 TP 的 MRM 参数: 母离子 m/z 361.1, 子离子 m/z 145.2, 去簇电压 110 V, 碰撞电压 37 eV。

2.2.2 对照品储备液的制备 精密称取 TP 对照品 5 mg, 甲醇溶解定容至 10 mL 量瓶中, 取 0.1 mL 置于 10 mL 量瓶中, 加经高速离心处理后的 30% 乙醇生理盐水溶液稀释到刻度线, 混匀, 即得 TP 对照品储备液, 存放于 -80 °C 冰箱中, 备用。

2.2.3 专属性考察 将探针植入皮肤后, 连接微透析装置。在探针有效透析窗上方的皮肤均匀涂抹空白凝胶和 TP@BEG, 以 30% 乙醇生理盐水作为空白灌流液^[18]进行灌流, 灌流体积流量为 1 μ L/mL, 得到空白透析液和微透析样品。取对照品储备液, 自然解冻后采用 30% 乙醇生理盐水溶液进行稀释得到 TP 对照品溶液。分别吸取空白透析液、TP 对照品溶液及微透析样品 5 μ L 进行 LC-MS/MS 检测, 结果见图 1, 可见空白皮肤微透析样品对 TP 测定无干扰, 表明该方法专属性较好。

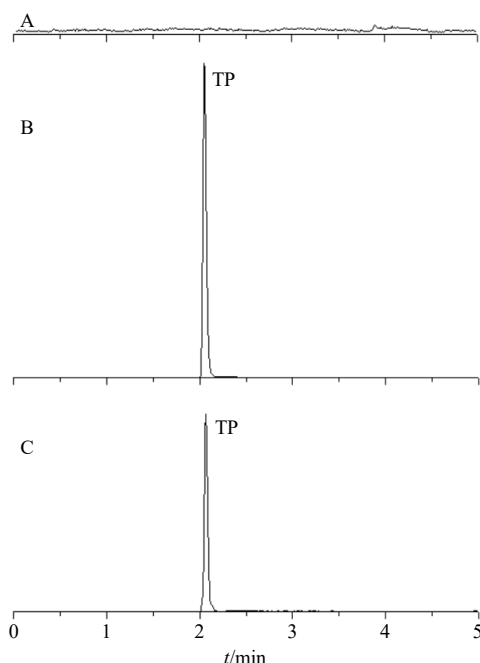


图 1 空白透析液 (A)、TP 对照品 (B) 和微透析样品 (C) 的 LC-MS/MS 图谱

Fig. 1 LC-MS/MS chromatomap of blank dialysate (A), TP reference substance (B), and microdialysis sample (C)

2.2.4 线性关系考察 取对照品储备液, 采用 30% 乙醇生理盐水稀释得到质量浓度分别为 2.5、5.0、10.0、25.0、50.0、100.0、200.0 ng/mL 的对照品溶液, 按“2.2.1”项 LC-MS/MS 条件进样分析并记录色谱峰面积, 以 TP 峰面积为纵坐标 (Y), 质量浓度为横坐标 (X), 进行线性回归, 得 TP 线性回归方程 $Y=680.84 X-135.61$, $R^2=0.999 5$, 结果表明 TP 在 2.5~200.0 ng/mL 与峰面积呈良好的线性关系。

2.2.5 日内、日间精密度与准确度考察 平行制备质量浓度为 5、25、100 ng/mL 的 TP 对照品溶液各 5 份, 并连续 3 d 进样测定, 考察其日内、日间精密度。并以最终实际测定质量浓度与预先标示质量浓度的比值计算回收率及其 RSD, 考察准确度。结果显示 TP 日内和日间精密度 RSD 均 $\leq 1.86\%$, 准确度在 95%~105%, $RSD \leq 4.08\%$, 符合药典生物样品分析方法要求^[19]。

2.2.6 稳定性考察 分别将 5、25、100 ng/mL 质量浓度对照品溶液以及微透析样品置于 -80 °C 冰箱中, 次日取出于 4 °C 溶解, 进行反复冻融 3 次后进样检测, 每个质量浓度检测 5 个样品, 各个质量浓度的 RSD 均 $< 15\%$, 可见样品冻融稳定性较好, 结果见表 1。

表 1 TP 冻融稳定性试验结果 ($\bar{x} \pm s$, $n=5$)

Table 1 Results of freeze-thaw stability test of TP ($\bar{x} \pm s$, $n=5$)

样品	TP/(ng·mL ⁻¹)		RSD/%
	冻融前	冻融后	
对照品溶液	5	5.15 $\pm$ 0.10	1.97
	25	26.05 $\pm$ 0.66	2.52
	100	99.05 $\pm$ 0.55	0.55
微透析样品	78.13	75.92 $\pm$ 0.96	1.26

2.2.7 残留效应 进 200 ng/mL 高质量浓度的对照品溶液后再进空白样品溶液, 如此反复 3 次, 空白样品色谱图中均未出现明显的目标峰, 可见仪器无残留效应。

以上方法学考察实验结果表明, 该分析方法快速、灵敏、专属性强、精密度好、稳定可靠且无残留效应, 适用于 TP 的测定。

2.3 TP 在体皮肤微透析方法的建立^[20-21]

2.3.1 探针回收率与传递率的计算方法 增量法计算回收率公式 $R_{\text{增}} = C_{\text{透析液}}/C_{\text{周围液}}$, 减量法传递率公式 $R_{\text{减}} = 1 - C_{\text{透析液}}/C_{\text{灌流液}}$, 其中 R 代表回收率, $C_{\text{透析液}}$

均为灌流后所得透析液质量浓度, $C_{\text{周围液}}$ 为增量法中探针周围液药物质量浓度, $C_{\text{灌流液}}$ 为减量法中装填于微量注射器的灌流液质量浓度。

2.3.2 手术方法 取雄性 SD 大鼠, 麻醉后腹部朝上固定于加热垫上, 小心剃去腹部鼠毛。将腹部皮肤微微提起, 取特定的带孔针头穿刺皮肤, 随后将用肝素钠处理过的 CMA 30/10 mm 线性探针从针头处小心引入, 当将探针的半透膜部分移动到皮肤中间位置的时候将引导针缓慢抽出, 连接微透析装置, 并收集透析液。

2.3.3 不同药物质量浓度对探针回收率影响的考察

(1) 体外增量法测定回收率: 取 Franz 扩散池, 分别加入 25、100、200 ng/mL 的 TP 对照品溶液 10 mL 作为周围液, 穿入探针并用镊子引导至穿出扩散池, 保持温度为 $(37.0 \pm 0.2)^\circ\text{C}$, 转速为 300 r/min。以空白灌流液进行灌流, 灌流体积流量为 $1 \mu\text{L}/\text{min}$ 。使用各个对照品溶液前需平衡 0.5 h 以上后再开始接液, 每隔 0.5 h 接 1 管, 共收集 5 管, 将收集的透析液和周围液均进行 LC-MS/MS 检测, 计算 TP 含量, 据此计算各个质量浓度的探针回收率。结果见表 2。

(2) 体外减量法测定回收率: 在 Franz 扩散池中分别加入 10 mL 空白灌流液, 穿入探针并用镊子引导至穿出扩散池, 温度维持在 $(37.0 \pm 0.2)^\circ\text{C}$, 转速 300 r/min, 分别以 25、100、200 ng/mL 质量浓度的 TP 对照品溶液作为灌流液, 在 $1 \mu\text{L}/\text{min}$ 体积流量下进行灌流, 各质量浓度平衡 0.5 h 以上再进行接液, 接液间隔为 0.5 h, 每个收集 5 次, 每接完 1 个质量浓度后更换新的空白灌流液。将透析液和注射针中的灌流液均进样检测, 减量法计算每个质量浓度的传递率。结果见表 2。在 25~200 ng/mL 增量法和减量法的皮肤探针回收率和传递率基本相等, 且不因质量浓度的变化而变化, 可见 TP 对照品溶液的质量浓度几乎不对皮肤探针的回收率与传递率产生影响, 因此在 25~200 ng/mL 可用探针的

表 2 TP 质量浓度对探针回收率的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Table 2 Effect of TP concentration on recovery of probe ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

TP 质量浓度/ (ng·mL ⁻¹)	皮肤探针 CMA30	
	$R_{\text{增}}/\%$	$R_{\text{减}}/\%$
25	17.98 ± 0.38	18.71 ± 2.39
100	18.18 ± 1.13	18.28 ± 2.02
200	18.65 ± 0.87	18.09 ± 2.12

离体传递率来替代离体回收率, 对于之后在体实验提供了有力依据。

2.3.4 探针在大鼠皮下传递率的稳定性考察 动物处理及探针植入同“2.3.2”项下, 采用 100 ng/mL 质量浓度的 TP 对照品溶液作为灌流液, 以 $1 \mu\text{L}/\text{min}$ 体积流量灌流, 平衡 1 h 以上后采集透析液, 收集间隔 0.5 h, 连续收集 20 次, 即 10 h。测得 10 h 内皮肤探针平均传递率为 $(19.07 \pm 2.55)\%$, 表明探针在大鼠皮下 10 h 内的传递率趋于稳定, 又因探针离体增量法的回收率与减量法的传递率相近, 所以在 10 h 内可用测得的探针在体传递率作为此探针释药在体微透析中的回收率, 进而开展在体给药微透析试验, 通过探针回收率得以对所测得数据进行校正, 结果见图 2。实验结果显示, 在一定质量浓度范围内, 用增量法和减量法测得的皮肤探针回收率和传递率基本相等, 且不受 TP 质量浓度的影响, 其 10 h 内测得的传递率相对稳定, 可用于在体皮肤微透析技术实验的校正。

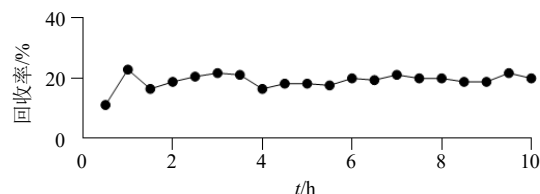


图 2 TP 皮肤探针在体微透析传递率稳定性

Fig. 2 Stability of transmissionability of TP skin probe on microdialysis *in vivo*

2.4 TP@OG 和 TP@BEG 皮肤药动力学研究

2.4.1 在体微透析试验 动物处理及探针植入同“2.3.2”项下, 实验在整个探针植入过程中都用空白灌流液灌流。待探针完全植入成功后开始计时, 灌流体积流量为 $1 \mu\text{L}/\text{min}$, 平衡 60 min 使探针周围组织恢复正常。探针平衡结束后, 在给药区域上均匀涂抹 TP@OG 或者 TP@BEG 0.3 g, 盖上保鲜膜防止凝胶蒸干, 同时开始接液, 接液间隔为 0.5 h, 连续收集 10 h, 即收集 20 个样品。取样结束后取已知质量浓度的 TP 对照品溶液作为标准灌流液灌流, 平衡 1 h 后开始接液, 连续收集 3 次, 每次 0.5 h, 作为该探针在体回收率的透析液样品。撤掉探针后, 将微量泵调为 $15 \mu\text{L}/\text{min}$, 收集 2 min, 连续收集 3 次, 每次 $30 \mu\text{L}$, 即得 TP 标准灌流液的质量浓度(在体回收率的原液)。

根据探针 TP 标准灌流液的原液和其透析液可以算出探针的在体传递率。根据前期微透析方法学

考察结果表明,TP 探针的传递率可以代替探针的回收率,故根据得出的在体传递率对各点 TP 的药物质量浓度进行校正,求得皮肤下各点 TP 实际的质量浓度($C_{\text{实际}}=C_{\text{测}}/D_{\text{损失率}}$)。

2.4.2 皮肤药动学结果比较 根据药动学各时间点数据测定结果,以测得的各时间点 TP 质量浓度为纵坐标,以时间为横坐标作图,得 TP@OG 和 TP@BEG 的大鼠皮下经时浓度变化图,见图 3,可见 TP@BEG 浓度-时间曲线更平滑,药物释放更稳定,有明显的缓释效果,而 TP@OG 则相反,且达峰速度较快;总体来看,TP@OG 的累积释放量与 TP@BEG 相近。

采用 DAS 2.0 药动学软件进行数据处理,得 TP@BEG 和 TP@OG 的经皮药动学参数(表 3)。根据统计矩分析数据的结果可知 TP@OG 和 TP@BEG 中的 TP 在皮肤中的最大药物质量浓度(C_{max})分别约为 185.12、116.13 ng/mL,半衰期($t_{1/2}$)分

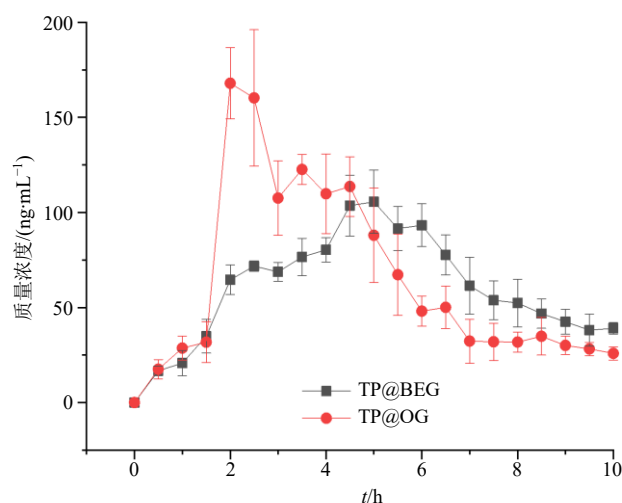


图 3 大鼠皮下 TP 质量浓度经时变化曲线 ($\bar{x} \pm s, n=4$)
Fig. 3 Change curve of subcutaneous TP concentration in rats over time ($\bar{x} \pm s, n=4$)

表 3 TP 大鼠皮下药时曲线主要药动学参数 ($\bar{x} \pm s, n=4$)
Table 3 Major pharmacokinetics parameters of TP rat subcutaneous drug curve ($\bar{x} \pm s, n=4$)

参数	单位	TP@OG	TP@BEG
C_{max}	ng·mL ⁻¹	185.12 ± 7.47	116.13 ± 9.94
t_{max}	h	2.25 ± 0.29	4.88 ± 0.25
$t_{1/2}$	h	3.35 ± 2.45	3.10 ± 0.50
AUC_{0-10}	ng·h·mL ⁻¹	657.59 ± 36.75	610.27 ± 30.38
$AUC_{0-\infty}$	ng·h·mL ⁻¹	784.67 ± 72.18	786.41 ± 33.08
$MRT_{0-\infty}$	h	6.18 ± 1.98	7.29 ± 0.58

别约为 3.35、3.10 h,达峰时间(t_{max})分别约为 2.25、4.88 h,10 h 内药时曲线下的面积(AUC_{0-10})分别约为 657.59、610.27 ng·h/mL。结果表明,与 TP@OG 相比,TP@BEG 在维持较高的生物利用度的同时可延长药物在皮下组织中的滞留时间,具有更优的缓释作用。

3 讨论

本实验利用 LC-MS/MS 技术进行微量样品的测定,并通过微透析技术收集经时皮下灌流液,以研究 TP@BEG 的皮肤药动学,首先建立了 TP 的 LC-MS/MS 含量测定方法学,在此基础上进一步建立微透析样品的测定方法,其思路在于首先利用 Franz 扩散池在体外情况下进行不同质量浓度的灌流,证明探针的增量法回收率或减量法传递率不受质量浓度的影响,且增量法回收率与减量法传递率相近,说明可用探针的减量法传递率代替增量法回收率,进而通过测试探针的在体传递率来代表给药时的回收率,进行药物质量浓度的校正,以此能够较真实的反映药物吸收后的皮下质量浓度。

本研究应用经皮微透析技术结合 LC-MS/MS 技术,测定给药部位皮下组织中游离药物质量浓度,获得了药物实时动力学数据,并计算相应的药动学参数,研究 TP@BEG 的皮肤药动学。药动学结果显示,TP@BEG 组的 C_{max} 小于 TP@OG 组, t_{max} 高于 TP@OG 组, $t_{1/2}$ 略小于 TP@OG 组,而 AUC 与 TP@OG 组相近。一般来说 BEG 生物利用度会高于 OG,而本研究实验结果显示 TP@BEG 组生物利用度与 TP@OG 相近,仔细分析造成该现象原因可能为 TP@BEG 中的药物进入组织后流动性大,容易进入体循环而造成局部药量损失^[1]。值得注意的是,TP@BEG 组的浓度-时间曲线较 TP@OG 组平滑,说明药物经脂质体包裹后,延长了药物在皮肤组织中的滞留时间,加强了缓释作用。因此,与 TP@OG 相比,TP@BEG 在维持了较高的生物利用度的同时,有效延长药物在皮下组织中的滞留时间,具有更优的缓释作用,提高使用者的依从性,可望成为 TP 经皮给药的新剂型。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 黄宇,马全鑫,凌云.雷公藤甲素抗肿瘤药理作用的研究进展[J].药物评价研究,2018,41(2):328-333.
- [2] 余雅婷,朱卫丰,金晨,等.雷公藤甲素的剂型改进及给药方式研究进展[J].中国新药杂志,2016,25(12):

- 1359-1362.
- [3] 刘斌, 樊丹平, 舒海洋, 等. 雷公藤甲素毒性作用及减毒研究的整合探析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(20): 181-190.
- [4] 缪莹莹, 罗岚, 舒婷, 等. 雷公藤多苷与等量雷公藤甲素所致肝脏毒性差异及分子机制探究 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(16): 3468-3477.
- [5] 周玉燕, 陆萧雅, 夏丽, 等. 牛蒡子苷通过抑制炎症通路降低雷公藤甲素所致肾毒性 [J]. 南方医科大学学报, 2020, 40(10): 1399-1405.
- [6] Yuan Z, Hasnat M, Liang P, *et al.* The role of inflammasome activation in triptolide-induced acute liver toxicity [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 75: 105754.
- [7] Brinker A M, Ma J, Lipsky P E, *et al.* Medicinal chemistry and pharmacology of genus *Tripterygium* (Celastraceae) [J]. *Phytochemistry*, 2007, 68(6): 732-766.
- [8] 余雅婷, 朱卫丰, 陈丽华, 等. 雷公藤甲素微乳凝胶的制备及体外透皮性能考察 [J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(13): 1087-1091.
- [9] Mei Z, Chen H, Weng T, *et al.* Solid lipid nanoparticle and microemulsion for topical delivery of triptolide [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2003, 56(2): 189-196.
- [10] 黄永佳, 刘娟, 赵静, 等. 负载氢醌的甘油-丙二醇二元醇质体的制备及体外经皮渗透研究 [J]. 重庆医科大学学报, 2020, 45(6): 824-827.
- [11] Zhou Y, Wei Y, Liu H, *et al.* Preparation and *in vitro* evaluation of ethosomal total alkaloids of *Sophora alopecuroides* loaded by a transmembrane pH-gradient method [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2010, 11(3): 1350-1358.
- [12] 赖宝林, 王利胜, 张升, 等. 中药凝胶剂的研究进展 [J]. 中药新药与临床药理, 2010, 21(2): 211-213.
- [13] 熊欣, 刘淑芝, 项佳音, 等. 新型载体经皮凝胶剂的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(22): 244-249.
- [14] 王亚, 刘晖, 郭咸希. 十一酸睾酮二元醇质体体外透皮特性及其安全性研究 [J]. 中国药师, 2015, 18(9): 1487-1489.
- [15] 何冰倩, 李俊丽, 刘小平, 等. 苦参碱二元醇质体的制备及其质量评价 [J]. 中成药, 2014, 36(8): 1770-1773.
- [16] 王军, 何文. 酮洛芬二元醇质体凝胶的研制及其质量考察 [J]. 中国药师, 2012, 15(6): 780-782.
- [17] 何良飞, 陶玲, 管咏梅, 等. 雷公藤甲素阿魏酸醇质体的制备与评价 [J]. 中草药, 2018, 49(12): 2817-2825.
- [18] 危红华, 赵晓旭, 李莎莎, 等. 苦参方二元醇质体凝胶剂的制备及体外经皮给药研究 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(9): 2762-2766.
- [19] Hammarlund-Udenaes M. Microdialysis as an important technique in systems pharmacology-a historical and methodological review [J]. *AAPS J*, 2017, 19(5): 1294-1303.
- [20] 李涛, 王怡薇, 王彦礼, 等. 黄芩汤血浆中多成分 LC-MS 法测定及其药代动力学特征研究 [J]. 药学学报, 2013, 48(6): 917-924.
- [21] 晏娜, 徐宇琦, 汤湛, 等. 阿魏酸体内外微透析回收率及其乳剂的经皮皮肤药动学研究 [J]. 中国药理学杂志, 2021, 56(2): 115-121.
- [22] 赖建辉, 张小灵, 时军, 等. 基于微透析技术的双丹脂质体凝胶大鼠皮肤药动学研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(3): 336-341.

[责任编辑 郑礼胜]