

[制剂工艺]

咽立爽口含滴丸市售品、改良包衣滴丸生物等效性评价

朱春先^{1,2}, 曹 玲^{1,2}, 袁红飞^{1,2}, 杨永丽^{1,2}, 郑 林¹, 李鸿迪⁴, 张 珏^{1,2}, 黄 勇^{1,3*},
迟明艳^{1,2*}

(1. 贵州医科大学中药功效成分发掘与利用全国重点实验室, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵州医科大学药学院, 贵州 贵阳 550004; 3. 贵州医科大学民族药与中药开发应用教育部工程研究中心, 贵州 贵阳 550004; 4. 贵州黄果树立爽药业有限公司, 贵州 贵阳 550004)

摘要: **目的** 评价咽立爽口含滴丸市售品、改良包衣滴丸的生物等效性。**方法** 18 只家兔随机分为 2 组, 分别口腔黏膜给予市售品、改良包衣滴丸 (21.81 mg/kg), 于 0.083、0.167、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、4、6 h 采血, GC-MS 法测定龙脑、薄荷脑、樟脑血药浓度, 计算主要药动学参数。**结果** 3 种挥发性成分 $t_{1/2}$ 为 0.96~2.28 h, T_{max} 为 0.5~0.58 h, C_{max} 为 89.39~1 186.14 ng/mL, $AUC_{0\sim t}$ 为 125.85~1 359.40 ng/mL·h, $AUC_{0\sim\infty}$ 为 145.64~1 386.02 ng/mL·h, 其 C_{max} 、 $AUC_{0\sim t}$ 、 $AUC_{0\sim\infty}$ 的 90% 置信区间均落在 80%~125% 范围内。**结论** 咽立爽口含滴丸市售品、改良包衣滴丸具有生物等效性, 可为该制剂临床应用及其包衣丸质量控制提供依据。

关键词: 咽立爽口含滴丸; 市售品; 改良包衣滴丸; 生物等效性; 药动学; GC-MS

中图分类号: R969.1 文献标志码: A 文章编号: 1001-1528(2026)01-0028-06

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2026.01.005

Bioequivalence evaluation of marketed products and modified coated dropping pills of Yanlishuang Oral Dripping Pills

ZHU Chun-xian^{1,2}, CAO Ling^{1,2}, YUAN Hong-fei^{1,2}, YANG Yong-li^{1,2}, ZHENG Lin¹,
LI Hong-di⁴, ZHANG Jue^{1,2}, HUANG Yong^{1,3*}, CHI Ming-yan^{1,2*}

(1. State Key Laboratory of Discovery and Utilization of Functional Components in Traditional Chinese Medicine, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China; 2. School of Pharmaceutical Sciences, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China; 3. Ministry of Education Engineering Research Center for Development and Application of Ethnic Medicine and Traditional Chinese Medicine, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China; 4. Guizhou Huangguoshu Lishuang Pharmaceutical Co., Ltd., Guiyang 550004, China)

ABSTRACT: **AIM** To evaluate the bioequivalence evaluation of marketed products and modified coated dropping pills of Yanlishuang Oral Dripping Pills. **METHODS** Eighteen rabbits were randomly divided into 2 groups and given oral mucosal administration of marketed products and modified coated dropping pills (21.81 mg/kg), respectively, after which blood collection was made at 0.083, 0.167, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 4, 6 h, GC-MS was adopted in the plasma concentration determination of borneol, menthol and camphor, and main pharmacokinetic parameters were calculated. **RESULTS** Three volatile components demonstrated the $t_{1/2}$ of 0.96~2.28 h, T_{max} of 0.5~0.58 h, C_{max} of 89.39~1 186.14 ng/mL, $AUC_{0\sim t}$ of 125.85~1 359.40 ng/mL·h, and $AUC_{0\sim\infty}$ of 145.64~1 386.02 ng/mL·h, whose 90% confidence intervals of C_{max} , $AUC_{0\sim t}$ and $AUC_{0\sim\infty}$ fell within the ranges of 80%~125%. **CONCLUSION** The marketed products and modified coated dropping pills of Yanlishuang Oral Dripping Pills exhibit bioequivalence, which can provide basis for the clinical application of this

收稿日期: 2025-08-05

基金项目: 贵州省科技重大专项项目 (黔科合重大专项字 [2024] 015 号); 贵州省科技计划项目 (黔科合支撑 [2023] 一般 234 号, 黔科合平台人才-GCC [2022] 031-1 号); 贵州省科技创新团队项目 (黔科合平台人才-CXTD [2023] 019 号)

作者简介: 朱春先 (2001—), 女, 硕士, 研究方向为中药药效物质基础及其质量控制。E-mail: 2206950975@qq.com

* **通信作者:** 黄 勇 (1976—), 男, 博士, 教授, 研究方向为中药药效物质基础及其质量控制。E-mail: HUANGY2020@126.com
迟明艳 (1986—), 女, 博士, 副教授, 从事新药研发及其质量控制工作。E-mail: 379876001@qq.com

preparation and quality control of its coated pills.

KEY WORDS: Yanlishuang Oral Dripping Pills; marketed products; modified coated dropping pills; bioequivalence; pharmacokinetics; GC-MS

咽立爽口含滴丸为贵州黄果树立爽药业有限公司生产的独家苗药品种（国药准字 Z20025286），由薄荷脑、艾纳香油、薄荷素油、艾片、甘草酸单铵盐组成^[1]，能消肿止痛^[2]，改善咽喉干涩、疼痛等症状^[3]，常用于慢性咽炎急性发作引发的咽黏膜红肿、咽干、咽痛^[4-5]，但由于其中超过 80% 的活性成分具有高挥发性，在常温储运时易发生氧化逸散，导致有效成分损失^[6-7]。为了解决咽立爽口含滴丸中挥发性成分的稳定性问题，课题组前期对其进行包衣处理，可减少有效成分损失^[8]，保障临床疗效稳定性^[9]。然而，制剂工艺的改变可能会改变药物在体内的代谢过程^[10]，目前改良后的包衣滴丸与原市售品是否能替换使用尚未明确。

在研发药物过程中，常面临变更后的产品与变更前是否具有相同疗效和安全性的问题，故有必要对其进行评估，即生物等效性评价。生物等效性是指同一种药物的不同剂型在相同实验条件下给予相同剂量，考察吸收速率、程度的差异是否在可接受范围内，以此判断两者是否等效或可替换使用^[11]，常作为药动学评价手段^[12-14]。因此，本实验依据《生物等效性研究技术指导原则》，通过 GC-MS 法测定家兔血浆中龙脑、薄荷脑、樟脑血药浓度，揭示咽立爽口含滴丸市售品、改良包衣滴丸药动学特征，并考察两者生物等效性，以期为其疗效、安全性的一致性评价提供依据^[15]，也为其包衣工艺的可行性研究提供参考。

1 材料

1.1 仪器 气相质谱联用仪 [型号 GC-MS-TQ8050NX，岛津企业管理（中国）有限公司]；超声波清洗机（型号 CQ250A-TS，上海跃进医用光学器械厂）；多管涡旋振荡器（型号 VX-Ⅲ，北京踏锦科技有限公司）；电子天平 [型号 EL204，梅特勒-托利多仪器（上海）有限公司]；低温高速离心机（型号 Allegra 30R Centrifuge，美国 Beckman Coulter 公司）。

1.2 试剂与药物 咽立爽口含滴丸市售品、改良包衣滴丸（批号 20230227，贵州黄果树立爽药业有限公司）。龙脑、樟脑、薄荷脑对照品（批号 11081-201709、111749-201702、110728-201707，纯度 97.2%、99.6%、99.6%，中国食品药品检定

研究院）；萘对照品（批号 20130702，纯度 99.5%，国药集团化学试剂有限公司）。乙酸乙酯（色谱纯，天津市科密欧化学试剂有限公司）；正己烷（分析纯，天津市富宇精细化工有限公司）。

1.3 动物 18 只健康成年家兔，SPF 级，雌雄过半，平均体质量（ 2.5 ± 0.03 ）kg，购自贵州医科大学实验动物中心，动物生产许可证号 SCXK（贵）2023-0002，在温度 20 ~ 25 ℃、相对湿度 40% ~ 70% 的环境中适应性喂养 1 周，其间自由进食饮水，保持室内通风，给药前禁食 12 h 不禁水。动物实验经贵州医科大学动物伦理委员会批准（伦理编号 2305245）。

2 方法与结果

2.1 GC-MS 分析条件

2.1.1 色谱 SH-Stabilwax 毛细管柱（30 m×0.32 mm，0.25 μm）；不分流进样；进样口温度 220 ℃；进样量 1 μL；程序升温（初始 40 ℃，保留 2 min，以 30 ℃/min 升至 160 ℃，保留 2 min，以 5 ℃/min 升至 165 ℃，再以 30 ℃/min 升至 230 ℃，保留 2 min）。

2.1.2 质谱 离子源温度 200 ℃；接口温度 230 ℃；电子轰击离子（EI）；检测电压 0.2 kV；溶剂延迟 2 min；扫描范围 m/z 30~400。其他参数见表 1。

表 1 各成分质谱参数

Tab. 1 Mass spectrometry parameters for various constituents

成分	目标离子 m/z	参比离子 1 m/z	参比离子 2 m/z
樟脑	95.00	81.00	108.00
薄荷脑	81.00	71.00	95.00
龙脑	95.00	110.00	41.00
萘	128.00	127.00	129.00

2.2 溶液制备

2.2.1 对照品溶液 精密称取龙脑、樟脑、薄荷脑对照品适量，置于 10 mL 量瓶中，乙酸乙酯溶解并稀释至刻度，制成分别含三者 1.022、1.005、1.014 mg/mL 的溶液，即得，在 -20 ℃ 下保存。

2.2.2 内标溶液 精密称取萘对照品适量，置于 10 mL 量瓶中，乙酸乙酯超声溶解并定容，得质量浓度为 1.269 mg/mL 的储备液，吸取适量，稀释至 317.25 ng/mL，即得，在 -20 ℃ 下保存。

2.3 给药剂量、方式确定 市售品、改良包衣滴丸每次含服 4 丸（丸重 25 mg），每天 4 次（即 0.4 g），按照患者 60 kg 体质量计算，每天大约需 6.67 mg/kg。家兔给药剂量约为人临床等效剂量的 3.27 倍，即 21.81 mg/kg，并以不破坏剂型的方式，即口腔黏膜给药。通过固定箱固定家兔，开口器充分暴露其口腔，将制剂置于颊囊与牙龈之间的间隙，同时固定嘴部以避免给药后发生吞咽行为。

2.4 实验设计 本实验采用单中心、随机、开放、双周期、双交叉方式，取 18 只家兔，禁食 24 h 不禁水，随机分为 2 组，一组于第 1 周期口腔黏膜给予改良包衣滴丸，7 d 洗脱期后于第 2 周期同法给予市售品，另一组 2 个周期口腔黏膜给予相反药物。

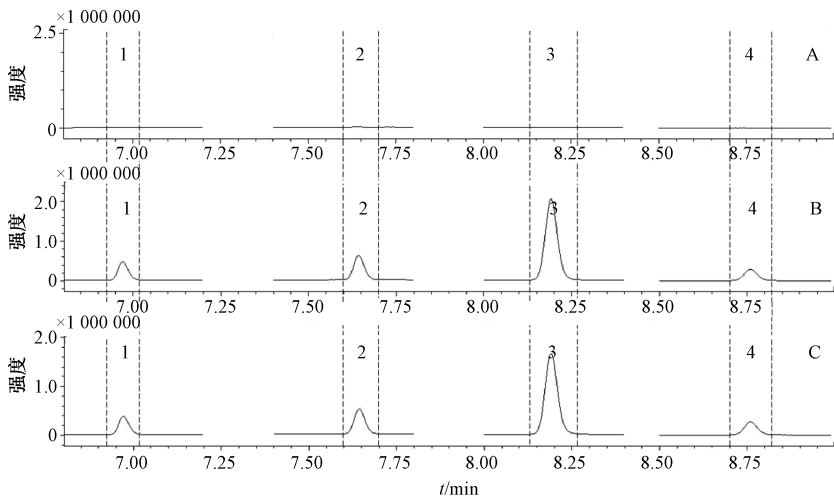
2.5 血浆采集 家兔口腔黏膜给药后，于 0.083、0.167、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、4、6 h 耳

缘静脉采血各 0.5 mL，置于装有 0.01 g/mL 肝素钠溶液的离心管中，4 ℃、8 000 r/min 离心 10 min，分离血浆，取上清液，在-20 ℃下保存。

2.6 血浆样品处理 取“2.5”项下血浆样品 100 μL，置于 1.5 mL 离心管中，加入 20 μL “2.2.2”项下内标溶液，涡旋混合 2 min，再加入 100 μL 正己烷-乙酸乙酯（1：2）混合溶剂，涡旋混合 2 min，4 ℃、12 000 r/min 离心 10 min，取上清液，置于盛有内插管的进样瓶中，在“2.1”项条件下进样测定。

2.7 方法学考察

2.7.1 专属性试验 取空白血浆、空白血浆+对照品、给药后血浆样品适量，在“2.1”项条件下进样测定，结果见图 1。由此可知，各成分色谱峰分离理想，内源性物质无明显干扰，表明该方法专属性良好。



注：A~C 分别为空白血浆、空白血浆+对照品、给药后血浆样品。
1. 樟脑 2. 薄荷脑 3. 龙脑 4. 萘（内标）
1. camphor 2. menthol 3. borneol 4. naphthalene (internal standard)

图 1 各挥发性成分典型 SRM 色谱图

Fig. 1 Typical SRM chromatograms of various volatile components

2.7.2 线性关系考察 取“2.2.1”项下对照品溶液适量，正己烷-乙酸乙酯（1：2）稀释成所需质量浓度，分别取 100 μL，加到 100 μL 空白血浆中，按“2.6”项下方法处理，在“2.1”项条件下进样测定。以对照品、内标峰面积比值为纵坐标（Y），前者质量浓度为横坐标（X）进行回归，并计算定量下限，结果见表 2，可知各挥发性成分在各自范围内线性关系良好。

2.7.3 准确度、精密度试验 樟脑、薄荷脑、龙脑日内、日间精密度 RSD ≤ 3.55%，日内准确度为 97.50%~101.57%，日间准确度为 97.44%~103.05%，

表 2 各挥发性成分线性关系				
Tab. 2 Linear relationships of various volatile components				
挥发性成分	回归方程	R ²	线性范围/ (ng·mL ⁻¹)	定量下限/ (ng·mL ⁻¹)
樟脑	Y=0.162 0X-0.240 6	0.999 7	6.03~452.25	6.03
薄荷脑	Y=0.296 3X-0.385 8	0.999 0	6.05~456.30	6.05
龙脑	Y=0.412 3X-1.047 7	0.999 4	20.44~2 044.00	4.09

表明该方法准确可靠，重复性良好。

2.7.4 提取回收率、基质效应试验 低、中、高质量浓度樟脑、薄荷脑、龙脑提取回收率为 96.05%~101.15%，基质效应为 97.11%~104.75%，表明该方法无明显基质效应，符合生物样品分析

要求。

2.7.5 稳定性试验 血浆样品在室温暴露 24 h、冷冻 24 h、自动进样器中储存后峰面积 RSD ≤ 4.75%，均未发现明显降解现象，表明樟脑、薄荷脑、龙脑在上述条件下稳定性良好。

2.8 统计学分析 采用 DAS 2.0 软件中的生物等效性模块，将 C_{\max} 、 $AUC_{0\sim t}$ 、 $AUC_{0\sim \infty}$ 取对数后分别进行不同样品顺序、制剂、周期的方差分析、单双侧配对 t 检验 ($\alpha = 0.05$)。另外，如果 C_{\max} 、

$AUC_{0\sim t}$ 、 $AUC_{0\sim \infty}$ 几何均值比的 90% 置信区间在 80% ~ 125% 范围内，而且双向单侧 t 检验中 $P < 0.05$ ，则市售品、改良包衣滴丸吸收程度的差异可接受，即两者满足生物等效性要求。

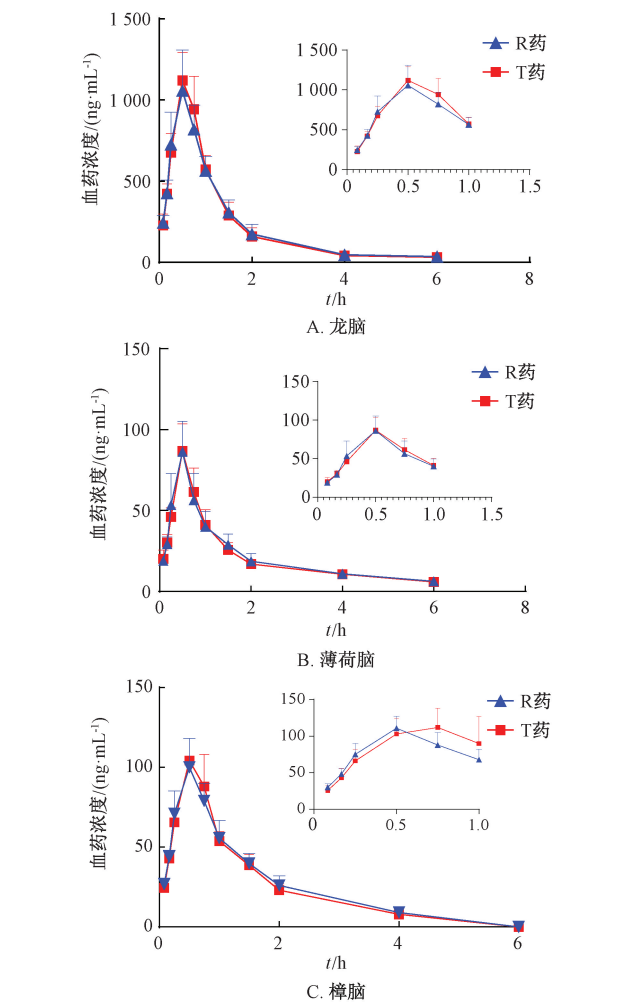
2.9 生物等效性分析

2.9.1 药动学参数及相对生物利用度 GC-MS 法测定樟脑、薄荷脑、龙脑血药浓度，DAS 2.0 软件计算 $t_{1/2}$ 、 T_{\max} 、 C_{\max} 、 $AUC_{0\sim t}$ 、 $AUC_{0\sim \infty}$ ，结果见表 3，血药浓度-时间曲线见图 2。

表 3 各挥发性成分主要药动学参数 ($\bar{x} \pm s$, $n = 18$)

Tab. 3 Main pharmacokinetic parameters for various volatile components ($\bar{x} \pm s$, $n = 18$)

参数	单位	咽立爽口含滴丸市售品			咽立爽口含滴丸改良包衣滴丸		
		龙脑	薄荷脑	樟脑	龙脑	薄荷脑	樟脑
$t_{1/2}$	h	1.09	2.05	1.02	1.04	2.28	0.96
T_{\max}	h	0.50	0.50	0.50	0.58	0.56	0.58
C_{\max}	ng·mL ⁻¹	1 145.55	95.65	107.65	1 186.14	89.39	110.79
$AUC_{0\sim t}$	ng·mL ⁻¹ ·h	1 359.40	129.64	145.73	1 357.99	125.85	142.11
$AUC_{0\sim \infty}$	ng·mL ⁻¹ ·h	1 386.02	147.43	157.67	1 382.54	145.64	151.45



注：T 药为咽立爽口含滴丸改良包衣滴丸，R 药为咽立爽口含滴丸市售品。

图 2 各挥发性成分血药浓度-时间曲线 ($\bar{x} \pm s$, $n = 18$)
Fig. 2 Plasma concentration-time curves for various volatile components ($\bar{x} \pm s$, $n = 18$)

再对 2 种制剂 C_{\max} 、 $AUC_{0\sim t}$ 、 $AUC_{0\sim \infty}$ 进行比较，计算其相对生物利用度，结果见表 4。由此可知，两者相对生物利用度接近，即具有生物等效性。

表 4 主要药动学参数相对生物利用度 ($n = 18$)
Tab. 4 Relative bioavailabilities of main pharmacokinetic parameters ($n = 18$)

挥发性成分	相对生物利用度/%		
	$C_{\max}(\text{T/R})/$ (ng·mL ⁻¹)	$AUC_{0\sim t}(\text{T/R})/$ (ng·mL ⁻¹ ·h)	$AUC_{0\sim \infty}(\text{T/R})/$ (ng·mL ⁻¹ ·h)
龙脑	104.93	100.64	100.61
薄荷脑	94.63	97.43	100.04
樟脑	103.13	98.32	97.50

注：T/R 为咽立爽口含滴丸市售品/咽立爽口含滴丸改良包衣滴丸。

2.9.2 方差分析 将 C_{\max} 、 $AUC_{0\sim t}$ 、 $AUC_{0\sim \infty}$ 进行自然对数转换，采用交叉实验设计的方差分析考察差异来源。结果，个体间、给药周期间、制剂间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)，排除了来自动物实验和制剂的误差。

2.9.3 非参数检验 对 2 种制剂 T_{\max} 进行两两配对样本的 Wilcoxon 符号秩和检验，发现龙脑、薄荷脑、樟脑 T_{\max} 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，表明两者该药动学参数等效，即其血药浓度达峰时间接近。

2.9.4 结果分析 将 C_{\max} 、 $AUC_{0\sim t}$ 、 $AUC_{0\sim \infty}$ 经对数转换后采用双向单侧 t 检验，分析龙脑、薄荷脑、樟脑几何均值比的 90% 的置信区间，结果见表 5。由此可知，2 种制剂中各药动学参数双向单

表 5 主要药动力学参数生物等效性分析结果

Tab. 5 Results for bioequivalence analysis of main pharmacokinetic parameters

挥发性成分	参数	t 值		P 值		相对生物利用度/%	90% 置信区间/%
		与低限比 t_L	与高限比 t_H	与低限比 P_L	与高限比 P_H		
龙脑	$\ln C_{\max}$	10.30	8.47	<0.000 1	<0.000 1	103.7	97.0~110.8
	$\ln AUC_{0\sim t}$	6.53	6.68	<0.000 1	<0.000 1	99.7	94.0~105.8
	$\ln AUC_{0\sim \infty}$	6.15	6.38	<0.000 1	<0.000 1	99.6	93.6~106.0
薄荷脑	$\ln C_{\max}$	6.05	9.13	<0.000 1	<0.000 1	93.0	85.7~101.0
	$\ln AUC_{0\sim t}$	9.68	12.61	<0.000 1	<0.000 1	97.1	93.8~100.6
	$\ln AUC_{0\sim \infty}$	5.46	6.10	<0.000 1	<0.000 1	98.8	92.3~105.6
樟脑	$\ln C_{\max}$	18.45	16.01	<0.000 1	<0.000 1	102.6	98.9~106.4
	$\ln AUC_{0\sim t}$	7.22	9.08	<0.000 1	<0.000 1	97.5	92.9~102.3
	$\ln AUC_{0\sim \infty}$	5.35	7.57	<0.000 1	<0.000 1	96.2	90.6~102.2

侧 t 检验 $P<0.01$ ，其相对生物利用度及 90% 置信区间均落在 80% ~ 125% 范围内，表明两者具有生物等效性。

3 讨论与结论

挥发性成分对药物的疗效、质量和稳定性至关重要，但易受氧气、光照等外界因素影响，导致其含量、药效降低，甚至产生不良气味^[16]。包衣工艺可在药物表面形成保护膜，有效隔绝外界环境干扰，显著提高挥发性成分的稳定性^[17]，保障药品质量与药效稳定^[18]。生物等效性是衡量不同剂型药物活性成分吸收情况是否相似的关键指标^[19]，为了科学评估咽立爽口含滴丸市售品、改良包衣滴丸的疗效一致性及安全性，开展相关研究具有重要意义。

龙脑、薄荷脑含量为咽立爽口含滴丸质量控制指标，课题组前期研究发现它们和樟脑含量占比最大，为主要代表性化合物，三者均具有抗炎、抗菌、抗氧化等药理作用^[20-24]。咽立爽口含滴丸组成复杂，挥发性强，单一指标成分检测难以全面反映其质量，故本实验选择龙脑、薄荷脑、樟脑进行考察，从多成分角度证实其市售品、改良包衣滴丸的生物等效性。

药动力学研究结果表明，龙脑、薄荷脑、樟脑在咽立爽口含滴丸市售品、改良包衣滴丸中的药动力学特征具有相似性，关键药动力学参数（ C_{\max} 、 $AUC_{0\sim t}$ 、 $AUC_{0\sim \infty}$ ）相互生物利用度为 93.0% ~ 103.7%，90% 置信区间为 85.7% ~ 110.8%，均落在 80% ~ 125% 范围内。根据生物等效性研究技术指导原则^[25]，可判定包衣工艺未改变咽立爽口含滴丸体内吸收特性，即其市售品、改良包衣滴丸具有生物等效性，上述结果为该制剂临床应用、质量控制研究提供了实验依据。

参考文献：

[1] 吴 竹, 杨佳年, 王秋萍, 等. HPLC-RID 同时测定咽立爽口含滴丸中樟脑、石竹烯、龙脑、异龙脑含量[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(12): 5625-5628.

[2] 范东生, 李 玲, 王可可, 等. 艾纳香化学成分及药理活性的研究进展[J]. 中国药房, 2022, 33(10): 1274-1280.

[3] 涂明珠, 鄢雷娜, 李 丹, 等. 薄荷挥发油的主要成分及其制剂质量控制的研究进展[J]. 药品评价, 2024, 21(4): 518-520.

[4] 唐 燚, 喻国冻, 何星辰, 等. 咽立爽口含滴丸对慢性咽炎家兔免疫细胞亚群及 NF- κ B 信号通路的影响[J]. 实验动物与比较医学, 2021, 41(5): 426-434.

[5] 徐元贞, 郭长升, 卢飞舟. 新全实用药物手册[M]. 4 版. 郑州: 河南科学技术出版社, 2018: 1458.

[6] 王晓禹, 吴国泰, 杜丽东, 等. 中药挥发油新型制剂及其质量控制的研究现状[J]. 中国药房, 2021, 32(20): 2551-2555.

[7] Carvalho I T, Estevinho B N, Santos L. Application of microencapsulated essential oils in cosmetic and personal healthcare products-a review[J]. *Int J Cosmetic Sci*, 2016, 38(2): 109-119.

[8] 傅超美, 刘中秋. 中药药剂学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 325.

[9] 王跃武, 杨 敏, 邢煜舒, 等. 朱日很滴丸包衣工艺及其稳定性的研究[J]. 中南药学, 2018, 16(9): 1228-1232.

[10] 萧惠来. FDA 发布的“改变剂型和改变给药途径药品非临床安全性评价指导原则”介绍[J]. 药物评价研究, 2016, 39(2): 171-174.

[11] 佚名. 国家药监局发布生物等效性研究的统计学指导原则和高变异药物生物等效性研究技术指导原则[J]. 中国医药生物技术, 2018, 13(6): 546.

[12] Shchulkin A V, Filimonova A A. Original and generic drugs: what does the clinician need to know? [J]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2021, 121(10. Vyp. 2): 99-104.

[13] Fuglsang A. Detection of data manipulation in bioequivalence trials[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2021, 156: 105595.

[14] Möllenhoff K, Loingeville F, Bertrand J, et al. Efficient model-based bioequivalence testing[J]. *Biostatistics*, 2022, 23(1):

314-327.

[15] 魏晓丽, 占昌友. 进展导向药物代谢动力学实践教学[J]. 药学教育, 2024, 40(5): 39-42.

[16] 吴 意, 万 娜, 刘 阳, 等. 中药挥发油稳定性影响因素、变化机制及保护策略[J]. 中草药, 2022, 53(21): 6900-6908.

[17] 李 超, 罗万和, 周凯翔, 等. 包衣技术提高药物药学性能的研究进展[J]. 中国畜牧兽医, 2018, 45(11): 3271-3278.

[18] Zaid A N. A comprehensive review on pharmaceutical film coating: Past, present, and future[J]. *Drug Des Dev Ther*, 2020, 14: 4613-4623.

[19] 黄 鑫. 两阶段生物等效性研究的设计效率比较[D]. 桂林: 桂林电子科技大学, 2022.

[20] Kim S Y, Han S D, Kim M, *et al.* *Mentha arvensis* essential oil exerts anti-inflammatory in LPS-stimulated inflammatory responses *via* inhibition of ERK/NF-κB signaling pathway and anti-atopic dermatitis-like effects in 2, 4-dinitrochlorobezene-induced BALB/c mice[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(12): 1941.

[21] 马振友, 李 斌, 李元文. 新编中西皮肤药物手册[M]. 郑州: 河南科学技术出版社, 2019: 226-227.

[22] Zouari-Bouassida K, Trigui M, Makni S, *et al.* Seasonal variation in essential oils composition and the biological and pharmaceutical protective effects of *Mentha longifolia* leaves grown in Tunisia[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 7856517.

[23] Ye T T, Wu Y, Shang L, *et al.* Improved lymphatic targeting: effect and mechanism of synthetic borneol on lymph node uptake of 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin nanoliposomes following subcutaneous administration[J]. *Drug Deliv*, 2018, 25(1): 1461-1471.

[24] Zou L, Zhang Y, Li W, *et al.* Comparison of chemical profiles, anti-inflammatory activity, and UPLC-Q-TOF/MS-based metabolomics in endotoxic fever rats between synthetic borneol and natural borneol[J]. *Molecules*, 2017, 22(9): 1446.

[25] 国家药品监督管理局药品审评中心. 以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则[Z]. 2016.

UPLC-Q-TOF-MS/MS 法鉴定 3 种酚类在小鼠体内的代谢产物

赵 蓉, 胡蒙蒙, 洪玉冰, 雷胜男, 赵子康, 车彦云*
(云南中医药大学, 云南省药食同源饮品工程研究中心, 云南 昆明 650500)

摘要: **目的** 建立 UPLC-Q-TOF-MS/MS 法鉴定没食子酸、鞣花酸、柯里拉京在小鼠体内的代谢产物。**方法** 给药组小鼠分别灌胃给予 3 种成分的 0.5% CMC-Na 混悬液 (400 mg/kg), 空白组小鼠灌胃给予 0.5% CMC-Na 混悬液 (400 mg/kg), 采集血浆、尿液、粪便。分析采用 Acquity UPLC HSS T3 色谱柱 (100 mm×2.1 mm, 1.8 μm); 流动相水 (含 0.1% 甲酸)-乙腈, 梯度洗脱; 体积流量 0.27 mL/min; 柱温 30 ℃; 电喷雾离子源; 负离子扫描。**结果** 共鉴定出 27 种没食子酸代谢产物、13 种鞣花酸代谢产物、37 种柯里拉京代谢产物, 这 3 种成分主要发生水解、脱羧等 I 相代谢, 以及甲基化、硫酸化、葡萄糖醛酸化等 II 相代谢。**结论** 该方法稳定可靠, 可为探究其他天然酚类的体内代谢规律提供参考。

关键词: 没食子酸; 鞣花酸; 柯里拉京; 代谢产物; UPLC-Q-TOF-MS/MS

中图分类号: R969.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2026)01-0033-09

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2026.01.006

Identification of *in vivo* metabolites of three phenols in mice by UPLC-Q-TOF-MS/MS

ZHAO Rong, HU Meng-meng, HONG Yu-bing, LEI Sheng-nan, ZHAO Zi-kang, CHE Yan-yun*

收稿日期: 2025-08-19

基金项目: 兴滇英才支持计划项目 (20220273); 云南省基础研究计划项目面上项目 (202401AT070160); 云南省科技厅-云南中医药大学应用基础联合研究专项项目面上项目 (202101AZ070001-212); 云南省科技厅-云南中医药大学应用基础联合研究专项项目重点项目 (2019FF002-012)

作者简介: 赵 蓉 (2000—), 女, 硕士, 研究方向为药物化学。E-mail: zhaor1231@163.com

* **通信作者:** 车彦云 (1985—), 女, 博士, 教授, 硕士生导师, 研究方向为中药药效物质基础及其作用机制。E-mail: checpu@163.com