

高良姜素纳米混悬剂制备及其体内药动学研究

房伟¹, 韩德恩², 王奎鹏^{1*}

(1. 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450000; 2. 河南中医药大学, 河南 郑州 450006)

摘要: 目的 制备高良姜素纳米混悬剂, 并考察其体内药动学。方法 以甘草酸为稳定剂, 制备纳米混悬剂。以高良姜素与甘草酸比例、水相体积、均质压力、均质次数为影响因素, 粒径、PDI为评价指标, 单因素试验优化处方工艺。在扫描电镜下观察形态, 测定溶解度、溶出度, X射线粉末衍射分析晶型, 评价稳定性。18只大鼠随机分为3组, 分别灌胃给予高良姜素、物理混合物、高良姜素纳米混悬剂的0.5% CMC-Na混悬液(100 mg/kg), 于0.25、0.5、0.75、1.5、2、3、6、8、10、12 h采血, HPLC-MS/MS法测定高良姜素血药浓度, 计算主要药动学参数。结果 最佳条件为高良姜素用量50 mg, 高良姜素与甘草酸比例2.0:1, 水相体积30 mL, 均质压力90 MPa, 均质次数8次, 平均粒径为(316.77±24.19) nm, PDI为0.162±0.018, Zeta电位为-(23.27±1.14) mV。纳米混悬剂呈椭圆形或近圆形, 明显提高原料药溶解度, 16 h内累积溶出度达82.79%。纳米混悬剂中存在原料药晶型峰, 但强度明显低于物理混合物, 6个月内稳定性良好。与原料药、物理混合物比较, 纳米混悬剂 t_{max} 缩短($P<0.05$), C_{max} 、 AUC_{0-1} 、 $AUC_{0-\infty}$ 升高($P<0.01$), 相对生物利用度与原料药相比增加至6.23倍。结论 纳米混悬剂可提高高良姜素溶解度及溶出度, 促进其体内吸收。

关键词: 高良姜素; 纳米混悬剂; 制备; 体内药动学; HPLC-MS/MS

中图分类号: R944

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)05-1466-07

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2026.05.006

Preparation and *in vivo* pharmacokinetics of galangin nanosuspensions

FANG Wei¹, HAN De-en², WANG Kui-peng^{1*}

(1. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China; 2. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450006, China)

ABSTRACT: AIM To prepare galangin nanosuspensions, and to investigate their *in vivo* pharmacokinetics. **METHODS** The nanosuspensions were prepared with glycyrrhizic acid as a stabilizer. With galangin-glycyrrhizic acid ratio, aqueous volume, homogenization pressure and homogenization frequency as influencing factors, particle size and PDI as evaluation indices, the formulation process was optimized by single factor test. The morphology was observed under scanning electron microscope, after which the solubility and dissolution rate were determined, the crystal form was analyzed by X-ray powder diffraction, and the stability was evaluated. Eighteen rats were randomly assigned into three groups and given intragastric administration of the 0.5% CMC-Na suspensions of galangin, physical mixture and galangin nanosuspensions (100 mg/kg), respectively, after which blood collection was made at 0.25, 0.5, 0.75, 1.5, 2, 3, 6, 8, 10, 12 h, HPLC-MS/MS was adopted in the plasma concentration determination of galangin, and main pharmacokinetic parameters were calculated. **RESULTS** The optimal conditions were determined to be 50 mg for galangin consumption, 2.0:1 for galangin-glycyrrhizic acid ratio, 30 mL for aqueous volume, 90 MPa for homogenization pressure and 8 times for homogenization frequency, the average particle size, PDI and Zeta potential were (316.77±24.19) nm, 0.162±0.018 and -(23.27±1.14) mV, respectively. The oval or near-spherical nanosuspensions obviously enhance the solubility of raw medicine,

收稿日期: 2025-09-14

基金项目: 河南省高等学校重点科研项目(22A350007)

作者简介: 房伟(1980—), 男, 硕士, 副主任药师, 研究方向为医院药学。E-mail: 2716862972@qq.com

*通信作者: 王奎鹏(1977—), 男, 硕士, 副主任药师, 研究方向为临床药学、药物制剂及其临床应用。E-mail: wangkuipengzz@163.com

whose accumulative dissolution rate reached 82.79% within 16 h. The crystal peaks of raw medicine existed in the nanosuspensions, whose intensity was lower than that of physical mixture, along with good stability within six months. Compared with raw medicine and physical mixture, the nanosuspensions displayed shortened t_{max} ($P < 0.05$) and increased C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ ($P < 0.01$), the relative bioavailability was enhanced to 6.23 times as compared with that of raw medicine. **CONCLUSION** Nanosuspension can enhance the solubility and dissolution rate of galangin, and promote its *in vivo* absorption.

KEY WORDS: galangin; nanosuspensions; preparation; *in vivo* pharmacokinetics; HPLC-MS/MS

高良姜素是姜科山姜属植物高良姜 *Alpinia officinarum* Hance 主要成分之一,属于黄酮类化合物,具有抗炎、抗痛风、抗抑郁、抗肿瘤、降血糖等活性^[1],但该成分在 pH 2.5、6.8 磷酸盐缓冲液中的溶解度分别仅为 (4.61±0.11)、(15.16±0.33) μg/mL,并且口服吸收生物利用度只有 7.6%^[2]。目前,虽然有高良姜素胶束^[3-4]、脂质纳米粒^[5]、纳米乳^[6]等方面的研究,但处方工艺复杂,并且脂质纳米粒、纳米乳中包含表面活性剂,存在安全隐患,故开发出处方工艺简单、不含表面活性剂的新型纳米制剂具有重要意义。

纳米混悬剂是在稳定剂作用下通过降低药物粒径来增加溶解度,促进溶出及体内吸收^[7],并且辅料种类较少,易于工业化推广。目前,十二烷基硫酸钠、吐温 80 等是纳米混悬剂常用稳定剂,但均存在毒性^[8-9],而甘草酸是一种含有葡萄糖醛酸的三萜皂苷,安全性高,还具有良好的表面活性,可起到稳定作用^[10],同时它有着抗炎、心脏保护、抗氧化等活性^[11],属于“药辅合一”物质。因此,本实验选择甘草酸作为稳定剂制备高良姜素纳米混悬剂,以期为该成分相关新制剂开发提供思路。

1 材料

MS-2L 型磁力搅拌器 (上海泰坦科技股份有限公司); MS105/A 型电子分析天平 (瑞士 Mettler-Toledo 公司); 安捷伦 1200 型高效液相色谱仪 (美国安捷伦公司); TP-300 型均质机 (无锡迈拓环保科技有限公司); Triple TOF-4600 型高分辨质谱系统 (美国 AB SCIEX 公司); G2 Autoplus/Autofill 型溶出仪 (美国 HANSON 公司); L6-86 Plus 型冻干机 (长沙开谱仪器有限公司); JSM-6510 型扫描电子显微镜 (日本电子公司); D8 ADVANCE 型 X 射线衍射仪 (德国 Bruker 公司); Nicomp 380ZLS 型激光粒度分析仪 (美国 PSS 公司); TURBOVAP-LV 型氮吹仪 (上海拜泰齐仪器有限公司)。

高良姜素原料药 (批号 20220915, 纯度 97.5%,

南京源植生物科技有限公司); 高良姜素对照品 (批号 AZ22011908, 纯度 98.9%, 成都埃法生物科技有限公司); 漆黄素对照品 (批号 BCY-202209, 纯度 99.0%, 四川省维克奇生物科技有限公司); 甘草酸 (批号 SS23052271, 上海士锋生物科技有限公司)。甘露醇 (批号 45020276, 自广西南宁化学制药责任有限公司)。

SD 大鼠,雌雄各半,体质量 (200±20) g,购自河南省动物实验中心 [实验动物生产许可证号 SCXK (豫) 2020-0001]。研究经河南中医药大学实验动物福利伦理委员会批准 (批号 IACUC-S202502019)。

2 方法与结果

2.1 纳米混悬剂制备 取高良姜素原料药 50 mg,溶于 10 mL 无水乙醇中,作为有机相;取甘草酸适量,溶于一定体积纯化水中,在 30 °C 下水浴,作为水相,将有机相滴加到水相中,减压旋蒸 20 min 以除尽无水乙醇,混悬液在一定均质压力下循环数次,补加纯化水至 50 mL,置于 4 °C 冰箱中过夜,0.80 μm 微孔滤膜过滤,即得。

2.2 高良姜素含量测定 采用 HPLC 法。

2.2.1 色谱条件 Agilent Eclipse Plus C₁₈ 色谱柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm); 流动相乙腈-0.1% 甲酸 (40:60); 体积流量 1.0 mL/min; 柱温 35 °C; 检测波长 267 nm; 进样量 10 μL。

2.2.2 线性关系考察 取高良姜素对照品 20.40 mg,置于 25 mL 量瓶中,乙腈溶解并定容,得到 816 μg/mL 储备液,取适量,流动相依次稀释至 10.2、5.1、1.02、0.51、0.17、0.051 μg/mL,在“2.2.1”项色谱条件下进样测定。以对照品质量浓度为横坐标 (X),峰面积为纵坐标 (Y) 进行回归,得方程为 $Y = 26.1864X - 1.1894$ ($r = 0.9999$),在 0.051~10.2 μg/mL 范围内线性关系良好。

2.2.3 供试品溶液制备 取纳米混悬剂 1 mL,置于 50 mL 量瓶中,加入 10 mL 乙腈超声溶解,流动相稀释定容,取 2 mL 至 10 mL 量瓶中,流动相稀

释定容，摇匀，即得。

2.2.4 方法学考察 取0.051、5.1、10.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 对照品溶液适量，同一天内在“2.2.1”项色谱条件下进样测定6次，测得高良姜素峰面积RSD分别为0.44%、0.36%、0.22%；同法每天测定1次，连续6d，测得其峰面积RSD分别为0.24%、0.30%、0.28%，表明仪器日内、日间精密度良好。取供试品溶液适量，于0、1、3、6、12、24 h在“2.2.1”项色谱条件下进样测定，测得高良姜素含量RSD为0.69%，表明溶液在24 h内稳定性良好。制备6份供试品溶液，在“2.2.1”项色谱条件下进样测定，测得高良姜素含量RSD为1.46%，表明该方法重复性良好。取纳米混悬剂0.5 mL，共9份，置于50 mL量瓶中，分别加入816 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 对照品溶液3 mL（低水平）、6 mL（中水平）、9 mL（高水平），按“2.2.3”项下方法制备供试品溶液，在“2.2.1”项色谱条件下进样测定，测得高良姜素平均加样回收率分别为101.14%、100.08%、99.26%，RSD分别为0.80%、0.46%、0.56%。

2.3 粒径、PDI、Zeta 电位测定 取纳米混悬剂0.1 mL，滴到4 mL纯化水中，振荡混匀，取适量至比色皿中，测定粒径、PDI；另取适量至Zeta 电位专用电槽中，测定Zeta 电位。

2.4 处方工艺优化 采用单因素试验。

2.4.1 高良姜素与甘草酸比例 固定高良姜素用量50 mg，均质压力80 MPa，均质次数10次，水相体积30 mL，测定粒径、PDI，结果见图1A。由此可知，高良姜素与甘草酸比例较低时过多的后者可能吸附在纳米粒表面，导致粒径、PDI较大；两者比例过高时影响了纳米混悬剂稳定性^[7]，使粒径、PDI升高；两者比例为2.0 : 1时粒径、PDI较小，故确定为2.0 : 1。

2.4.2 水相体积 固定高良姜素用量50 mg，高良姜素与甘草酸比例2.0 : 1，均质压力80 MPa，均质次数10次，测定粒径、PDI，结果见图1B。由此可知，水相体积较小时高良姜素质量浓度较高，不利于粒径减小，而且其均一性较差（PDI大于0.3）；随着水相体积增加粒径、PDI降低，大于30 mL后两者无明显变化，故确定为30 mL。

2.4.3 均质压力 固定高良姜素用量50 mg，高良姜素与甘草酸比例2.0 : 1，均质次数10次，水相体积30 mL，测定粒径、PDI，结果见图1C。由此可知，均质压力为60~90 MPa时粒径、PDI逐

渐降低；均质压力为100 MPa时两者反而升高，可能是因为此时纳米混悬剂体系温度较高，导致小粒径药物发生溶解，而大粒径者逐渐长大（即Ostwald 熟化理论）^[10]，故确定为90 MPa。

2.4.4 均质次数 固定高良姜素用量50 mg，高良姜素与甘草酸比例2.0 : 1，均质压力90 MPa，水相体积30 mL，测定粒径、PDI，结果见图1D。由此可知，随着均质次数增加粒径、PDI呈先降后升的趋势，为8、10次时粒径无明显变化，而PDI在均质10次时更高，故确定为8次。

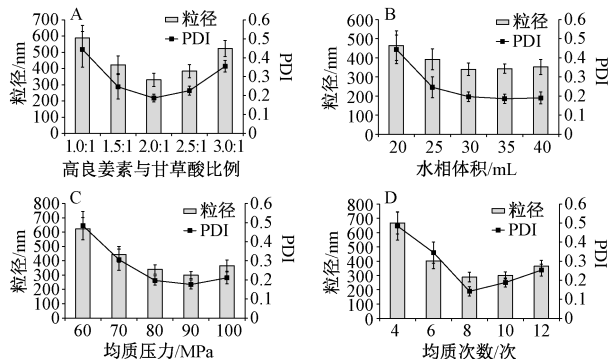


图1 各因素对粒径、PDI的影响 (n=3)

Fig. 1 Effects of various factors on particle size and PDI (n=3)

2.5 验证试验 根据“2.4”项下结果，确定最优处方工艺为高良姜素用量50 mg，高良姜素与甘草酸比例2.0 : 1，均质压力90 MPa，均质次数8次，水相体积30 mL。按上述优化工艺制备3批样品，测得其平均粒径、PDI分别为(316.77 ± 24.19) nm、0.162 ± 0.018，粒径见图2；平均Zeta 电位为-(23.27 ± 1.14) mV，见图3。

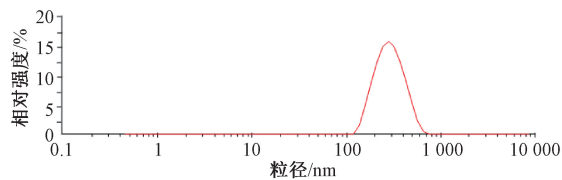


图2 高良姜素纳米混悬剂粒径分布

Fig. 2 Particle size distribution of galangin nanosuspensions

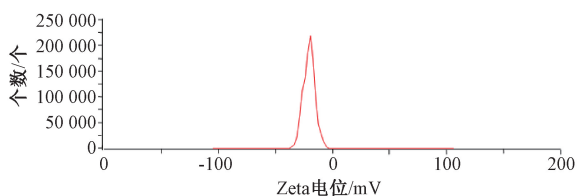


图3 高良姜素纳米混悬剂 Zeta 电位

Fig. 3 Zeta potential of galangin nanosuspensions

2.6 稳定剂筛选 表1显示, 聚乙烯吡咯烷酮K30、吐温80、磷脂作为稳定剂时粒径均大于400 nm, PDI均大于0.25; 十二烷基硫酸钠作为稳定剂时粒径、PDI最小, 但其用量较大时可能会引起呼吸道、胃肠道刺激等不良反应^[8], 故确定为安全性较高的甘草酸。

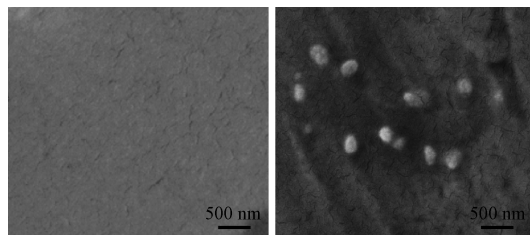
表1 稳定剂种类对粒径、PDI的影响 (n=3)

Tab.1 Effects of stabilizer kind on particle size and PDI (n=3)

稳定剂	药物与稳定剂比例	粒径/nm	PDI
聚乙烯吡咯烷酮 K30	1.0 : 3.5	404.14	0.267
吐温 80	2.0 : 1.0	571.41	0.407
磷脂	1.0 : 3.0	650.20	0.331
十二烷基硫酸钠	1.0 : 2.5	277.76	0.132
甘草酸	2.0 : 1.0	323.58	0.155

2.7 冻干粉制备 取纳米混悬剂适量, 加入3%甘露醇, 磁力搅拌使其溶解澄清, 在-50℃下预冻3 d, 置于冻干机(真空度0.006 kPa, 冷阱温度-30℃)中干燥2 d, 取出, 即得。冻干粉复溶后, 测得其平均粒径、PDI、Zeta电位分别为(338.12±26.08) nm、0.178±0.022、-(21.54±1.26) mV, 高良姜素平均质量分数为(4.94±0.16)%。

2.8 形态观察 取冻干粉适量, 纯化水复溶后滴到铜胶带上(已用无水乙醇冲洗), 置于40℃真空干燥箱中烘干, 在溅射仪上对其表面进行喷金以增加电导率; 取甘草酸溶液适量, 冻干后同法制备空白样品, 在扫描电镜(SEM)下观察形态, 结果见图4。由此可知, 空白样品中未见纳米粒, 而冻干粉可观察到椭圆形或近似圆形的纳米粒。



A. 空白样品 B. 高良姜素纳米混悬剂冻干粉

图4 样品SEM图

Fig. 4 SEM images of samples

2.9 溶解度、溶出度测定

2.9.1 溶解度 取过量高良姜素原料药、高良姜素纳米混悬剂冻干粉、物理混合物(药物与辅料比例同冻干粉), 置于10 mL pH 2.5磷酸盐缓冲液中, 超声处理30 min, 600 r/min 磁力搅拌2 d, 取上层混悬液, 8 000 r/min 离心5 min后测定溶解度, 同法测定在pH 6.8磷酸盐缓冲液中的溶解

度^[12-13]。结果, 三者分别在pH 2.5磷酸盐缓冲液中的溶解度分别为(4.61±0.11)、(5.73±0.12)、(288.69±5.47) μg/mL, 在pH 6.8磷酸盐缓冲液中的溶解度分别为(15.16±0.33)、(18.73±0.42)、(415.95±10.27) μg/mL, 表明纳米混悬剂大大提高了原料药溶解度, 并且程度明显大于物理混合物。

2.9.2 溶出度 高良姜素在pH 2.5、6.8磷酸盐缓冲液(含1.5% SDS)中的溶解度分别为(181.13±15.07)、(285.39±19.22) μg/mL。取高良姜素原料药、高良姜素纳米混悬剂冻干粉、物理混合物(药物与辅料比例同冻干粉)(高良姜素含量约为40 mg)适量, 置于一端已封口的透析袋(截取分子量10 kD)中, 加入5 mL pH 2.5磷酸盐缓冲液(含1.5% SDS), 将透析袋另一端扎紧, 平行6份, 设定释药介质为1.0 L pH 2.5磷酸盐缓冲液(含1.5% SDS), 待其恒温至(37±0.2)℃后开启溶出仪, 设定转速75 r/min, 于0.5、0.75、1、1.5、2 h各取样5 mL, 并在溶出杯中补充5 mL空白介质; 将释药介质替换为1.0 L pH 6.8磷酸盐缓冲液(含1.5% SDS), 于3、4、6、8、12、16 h同法操作, 8 000 r/min 离心5 min后测定含量, 结果见图5。由此可知, 纳米混悬剂在前4 h溶出速率较快, 16 h内累积溶出度达82.79%, 明显高于原料药和物理混合物。

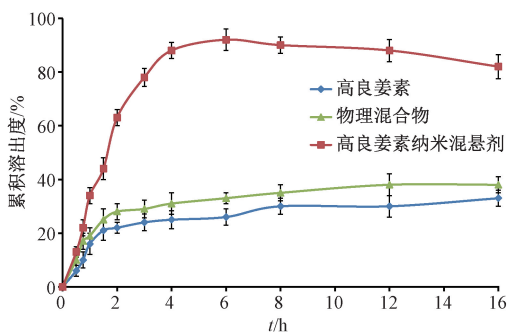
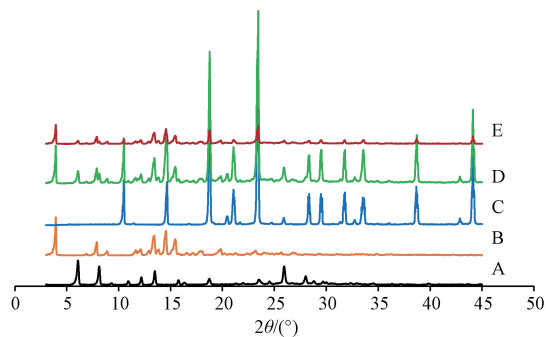


图5 高良姜素体外溶出曲线 (n=3)

Fig. 5 In vitro dissolution curves for galangin (n=3)

2.10 晶型分析 取高良姜素原料药、甘草酸、甘露醇、高良姜素纳米混悬剂冻干粉、物理混合物(药物与辅料比例同冻干粉)适量, 进行X射线粉末衍射(XRPD)扫描, 条件为Cu-Kα靶; 扫描范围(2θ) 3°~45°; 速度3°/min, 结果见图6。由此可知, 原料药图谱在5.7°、7.8°、12.9°、25.7°等处出现特征晶型峰, 并且在物理混合物图谱中仍可见; 纳米混悬剂图谱中也可见原料药晶型峰, 但

其强度明显下降,可能是稳定剂抑晶作用、粒径下降等因素所致^[10]。



注: A~E 分别为高良姜素原料药、甘草酸、甘露醇、物理混合物、高良姜素纳米混悬剂冻干粉。

图 6 各样品 XRPD 图谱

Fig. 6 XRPD patterns for various samples

表 2 高良姜素纳米混悬剂稳定性评价结果 (n=3)

Tab. 2 Results for stability evaluation of galangin nanosuspensions (n=3)

时间/月	粒径/nm	PDI	Zeta 电位/mV	高良姜素质量分数/%	模拟胃液中溶解度/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	模拟肠液中溶解度/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)
0	343.17	0.180	-21.86	4.96	286.01	417.03
1	339.28	0.184	-21.24	4.92	289.54	417.22
2	346.87	0.179	-21.58	5.01	288.53	416.94
3	350.20	0.185	-21.37	4.98	287.47	415.90
6	349.94	0.192	-21.34	4.93	286.50	416.17

进样量 4 μL ; 电喷雾离子源 (ESI); 负离子扫描; 多反应监测 (MRM) 模式; 喷雾电压 5 000 V; 离子源温度 450 $^{\circ}\text{C}$; 检测离子对高良姜素 m/z 269.1~169.2, 漆黄素 m/z 285.1~135.0。

2.12.2 分组、给药与采血 取高良姜素原料药、物理混合物、高良姜素纳米混悬剂冻干粉适量,以 0.5% CMC-Na 溶液制成混悬液 (高良姜素含量为 10 mg/mL)。18 只大鼠随机分为高良姜素组、物理混合物组、高良姜素纳米混悬剂组,每组 6 只,按 100 mg/kg 剂量灌胃给予相应混悬液,乙醚麻醉,于 0.25、0.5、0.75、1.5、2、3、6、8、10、12 h 眼底静脉丛取血各约 0.20 mL ,肝素抗凝后 3 500 r/min 离心 3 min ,冷冻保存血浆。

2.12.3 内标溶液制备与血浆样品处理 精密称取漆黄素对照品适量,甲醇稀释至 1 000 ng/mL ,即得内标溶液。精密吸取血浆 50 μL ,置于含 25 μL 内标溶液的离心管中,振荡混匀,加入 0.5 mL 甲醇涡旋 2 min ,10 000 r/min 离心 10 min ,取上清液,置于空白离心管中,氮气吹干,加入 50 μL 乙腈复溶,在“2.12.1”项条件下进样测定。

2.12.4 线性关系考察 采用空白血浆配制 1 200、600、200、100、20、5 ng/mL 血浆对照品溶液,取 50 μL 至含 25 μL 内标溶液的离心管中,振荡混

2.11 稳定性评价 取冻干粉适量,密封后置于温度 30 $^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 65% 的恒温恒湿箱中,于 0、1、2、3、6 个月取样,测定粒径、PDI、Zeta 电位、高良姜素质量分数及在模拟胃液、模拟肠液中的溶解度,结果见表 2。由此可知,纳米混悬剂在加速条件下放置 6 个月后各指标均无明显变化,表明其稳定性良好。

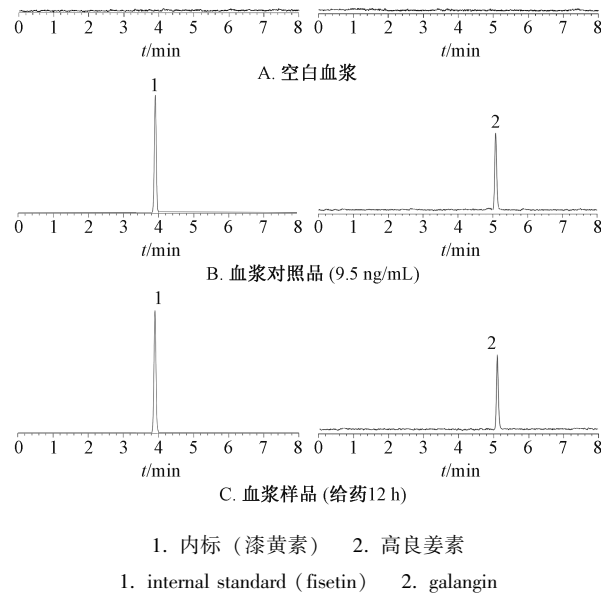
2.12 体内药动学研究

2.12.1 HPLC-MS/MS 分析条件 参照文献 [2] 报道,ACQUITY BEH C_{18} 色谱柱 (2.1 $\text{mm}\times 50$ mm , 1.7 μm); 流动相 0.1% 甲酸 (A) -乙腈 (B),梯度洗脱 (0~3.0 min , 85% A; 3.0~6.5 min , 85%~50% A; 6.5~7.5 min , 50%~85% A; 7.5~8.0 min , 85% A); 体积流量 0.2 mL/min ; 柱温 35 $^{\circ}\text{C}$;

匀,加入 0.5 mL 甲醇涡旋 2 min ,10 000 r/min 离心 10 min ,取上清液,置于空白离心管中,氮气吹干,加入 50 μL 乙腈复溶,在“2.12.1”项条件下进样测定。以对照品、内标峰面积比值为纵坐标 (Y),对照品质量浓度为横坐标 (X) 进行回归,得方程为 $Y=0.0043X-0.1167$ ($r=0.9959$),在 5~1 200 ng/mL 范围内线性关系良好。

2.12.5 专属性试验 取血浆样品 (给药 12 h)、血浆对照品 (5 ng/mL)、空白血浆适量,在“2.12.1”项条件下进样测定,结果见图 7。由此可知,高良姜素色谱峰分离度理想,表明该方法专属性良好。

2.12.6 方法学考察 取 5、200、1 200 ng/mL 血浆对照品溶液适量,同一天内在“2.12.1”项条件下进样测定 6 次,测得高良姜素、内标峰面积比值 RSD 分别为 4.85%、2.77%、2.15%; 同法每天测定 1 次,连续 6 d,测得两者峰面积比值 RSD 分别为 3.39%、3.16%、2.69%,表明仪器日内、日间精密度良好。取血浆样品适量,制备 6 份供试品溶液,在“2.12.1”项条件下进样测定,测得高良姜素含量 RSD 为 4.86%,表明该方法重复性良好。取血浆样品适量,于 0、1、3、6、9、12、24 h 在“2.12.1”项条件下进样测定,测得高良姜素、内标峰面积比值 RSD 为 5.83%,表明血浆样



1. 内标 (漆黄素) 2. 高良姜素
1. internal standard (fisetin) 2. galangin

图7 高良姜素 HPLC-MS/MS 色谱图

Fig. 7 HPLC-MS/MS chromatograms of galangin

品在 24 h 内稳定性良好。

制备高良姜素质量浓度分别为 5、200、1 200 ng/mL 的血浆质控样品 (含内标), 按 “2. 12. 3” 项下方法处理, 在 “2. 12. 1” 项条件下进样测定, 计算正常提取样品的峰面积 A; 取空白血浆 50 μL, 按 “2. 12. 3” 项下方法制备 9 份空白基质, 加入质量浓度分别为 5、200、1 200 ng/mL 的对照品溶液 (含内标) 各 50 μL, 涡旋复溶, 在 “2. 12. 1” 项条件下进样测定, 计算未提取样品的峰面积 B, 测定提取回收率, 公式为提取回收率 = (A/B) × 100%, 结果分别为 94. 19%、102. 04%、98. 13% (n = 3), 而

内标提取回收率为 95. 96% (n = 9)。以乙腈制成高良姜素质量浓度分别为 5、200、1 200 ng/mL 的质控样品溶液 (含内标), 在 “2. 12. 1” 项条件下进样测定, 计算不含基质质控样品的峰面积 C, 测定基质效应, 公式为基质效应 = (B/C) × 100%, 结果分别为 93. 69%、98. 01%、101. 76% (n = 3), 而内标基质效应为 100. 18% (n = 9)。

2. 12. 7 结果分析 血药浓度-时间曲线见图 8, 再采用 DAS 3. 2 软件计算主要药动学参数, 结果见表 3。由此可知, 与原料药比较, 物理混合物 C_{max} 、 AUC_{0-t} 有所升高, 但差异无统计学意义 ($P > 0. 05$), 表明甘草酸在一定程度上可增加原料药体内吸收; 与原料药、物理混合物比较, 纳米混悬剂 t_{max} 缩短 ($P < 0. 05$), C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 升高 ($P < 0. 01$), 但 $t_{1/2}$ 无明显变化 ($P > 0. 05$), 相对生物利用度与原料药相比增加至 6. 23 倍, 表明纳米混悬剂可显著促进原料药体内吸收。

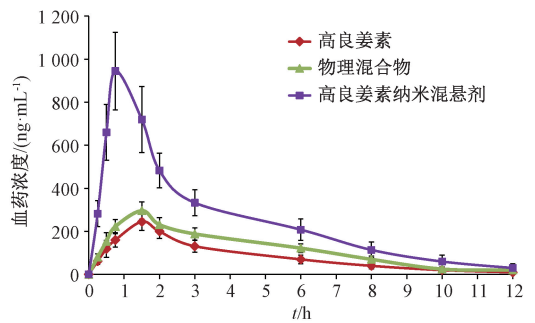


图8 高良姜素血药浓度-时间曲线 (n = 6)

Fig. 8 Plasma concentration-time curves for galangin (n = 6)

表3 高良姜素主要药动学参数 ($\bar{x} \pm s$, n = 6)

Tab. 3 Main pharmacokinetic parameters for galangin ($\bar{x} \pm s$, n = 6)

参数	单位	高良姜素	物理混合物	高良姜素纳米混悬剂
t_{max}	h	1. 66 ± 0. 50	1. 48 ± 0. 56	0. 95 ± 0. 33 ^{*#}
$t_{1/2}$	h	3. 34 ± 0. 63	3. 57 ± 0. 74	3. 70 ± 0. 85
C_{max}	ng·mL ⁻¹	246. 34 ± 72. 86	297. 58 ± 86. 55	787. 69 ± 216. 08 ^{**##}
AUC_{0-t}	ng·mL ⁻¹ ·h	965. 38 ± 158. 19	1 373. 12 ± 188. 93	6 012. 50 ± 914. 27 ^{**##}
$AUC_{0-\infty}$	ng·mL ⁻¹ ·h	1 010. 67 ± 163. 85	1 428. 65 ± 207. 41	6 283. 11 ± 975. 64 ^{**##}

注: 与高良姜素比较, * $P < 0. 05$, ** $P < 0. 01$; 与物理混合物相比, # $P < 0. 05$, ## $P < 0. 01$ 。

3 讨论

本实验选择甘草酸作为高良姜素纳米混悬剂的稳定剂, 避免了其他化学合成类型存在的毒性, 提高了制剂安全性, 并且该成分本身也具有减毒增效作用^[14], 符合中药制剂 “药辅合一” 理念, 同时它有着良好的稳定效果, 主要是因为其分子结构中的葡萄糖醛酸可作为亲水性基团, 三萜可作为亲脂性基团, 从而表现出两性性^[15]。另外, 甘草酸还

是一种天然甜味剂, 可矫正高良姜素自身辛辣味, 可实现 “药之为辅”。

本实验发现, 高良姜素纳米混悬剂溶出度在后期会出现下降情况, 可能与原料药在模拟肠液中发生降解有关^[16-17]; 物理混合物在一定程度上促进了高良姜素吸收, 可能与甘草酸具有抑制 P-糖蛋白活性^[18]、提高黏膜通透性^[19]等作用有关, 但后者还受体内稳定性、溶解度、溶出度等因素的影

响,从而限制了前者生物利用度的提高程度;纳米混悬剂 t_{max} 缩短,可能与其前期释药速率较快有关;纳米混悬剂 C_{max} 和生物利用度升高,主要是因为它可使高良姜素溶解度及累积溶出度大大增加,从而解决了吸收瓶颈^[20-21]。前期报道,高良姜素固体分散体^[3]、胶束^[4]、脂质纳米粒^[5] 相对生物利用度与原料药相比,分别增加至 5.16、3.64、4.28 倍,而本实验以甘草酸为稳定剂制备纳米混悬剂,其相对生物利用度增加至 6.23 倍,值得进一步研究。

参考文献:

- [1] 张数数,霍仕霞,李 滨,等. 基于斑马鱼模型的高良姜素安全性评价研究[J]. 药物评价研究, 2023, 46(9): 1919-1928.
- [2] Ye W J, Sun W, Chen R J, et al. Pharmacokinetics in rat plasma and tissue distribution in mice of galangin determined by UHPLC-MS/MS[J]. *Acta Chromatogr*, 2019, 31(2): 120-125.
- [3] 孙 丽,李瑞华,吉媛媛,等. 高良姜素自胶束化固体分散体的制备、口服药动学和降血糖作用评价[J]. 药物评价研究, 2025, 48(1): 143-156.
- [4] 栗忠强,决利利,万亚存,等. 高良姜素纳米胶束制备及其体内药动学研究[J]. 中成药, 2023, 45(5): 1410-1416.
- [5] 周 敬,郑宝玉,李阳杰,等. 聚乙二醇修饰高良姜素纳米结构脂质载体处方优化及口服药动学评价[J]. 中草药, 2023, 54(14): 4455-4466.
- [6] 方 杰,李颜伶,秦 铭,等. 高良姜素过饱和自纳米乳的制备及质量评价[J]. 中南药学, 2022, 20(8): 1765-1772.
- [7] 陈永顺,李 静,蒋建平,等. 叶黄素纳米混悬剂制备及其体内药动学研究[J]. 中成药, 2023, 45(10): 3180-3186.
- [8] 徐若瑄,吴钰颖,柯 学. 氯替泼诺眼用微乳的制备、表征及质量评价[J]. 中国药学杂志, 2023, 58(10): 915-924.
- [9] 周艳琴,左益繁,王静宇,等. 我院 747 例注射用脂溶性维生素 (I) 不良反应回顾性分析[J]. 儿科药学杂志, 2021, 27(8): 51-53.
- [10] 胡 菲,沈成英,申宝德,等. 不同稳定剂对槲皮素纳米晶体外溶出及大鼠体内口服药动学的影响[J]. 中草药, 2021, 52(21): 6485-6492.
- [11] 李 伟,李晓彬,董宇晴,等. 基于斑马鱼模型的 5 种甘草酸类药物心脏保护作用评价[J]. 药物评价研究, 2024, 47(9): 1995-2005.
- [12] 尚慧杰,王颖慧,郝海军. 三叶苷-磷脂复合物处方工艺优化及理化性质的初步研究[J]. 化学研究与应用, 2024, 36(11): 2724-2730.
- [13] 王肖云,李泽运,王 贇,等. 负载五味子乙素的玉米醇溶蛋白/葡聚糖纳米粒处方优化、表征及口服药动学研究[J]. 中草药, 2025, 56(16): 5749-5762.
- [14] 李涯松,杨洁红,樊守艳,等. 甘草酸对雷公藤多甙治疗类风湿性关节炎增效减毒作用的实验研究[J]. 中国中医药科技, 2008, 15(4): 293-294.
- [15] 刘 璐. 甘草酸作为活性“药用辅料”可行性实验研究[D]. 青岛: 青岛科技大学, 2023.
- [16] 汪芙蓉. 体外模拟消化对酚类化合物稳定性和抗氧化活性的影响[D]. 南昌: 南昌大学, 2020.
- [17] 马银玲. 高良姜素的吸收机制与代谢轮廓及其对大鼠细胞色素 P450 酶及 mRNA 表达的影响[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2019.
- [18] 杨富恒,李国锋,李振东,等. 基于甘草酸为载体的紫杉醇-甘草酸纳米胶束的构建和口服生物利用度的评价[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(10): 1040-1044; 1055.
- [19] Selyutina O Y, Polyakov N E. Glycyrrhizic acid as a multifunctional drug carrier-from physicochemical properties to biomedical applications: a modern insight on the ancient drug[J]. *Int J Pharm*, 2019, 559: 271-279.
- [20] 房 伟,王奎鹏,韩德恩. 松萝酸纳米混悬剂制备及其体内药动学研究[J]. 中成药, 2022, 44(3): 689-694.
- [21] 郭亚利,董晓函,李阳杰. 基于“药辅合一”的茶皂素-金合欢素纳米混悬剂制备及其药动学与调血脂作用研究[J]. 药物评价研究, 2025, 48(8): 2233-2246.