·论 著·

白藜芦醇自微乳的吸收及安全性研究

曹 璐[1],敦洁宁[2*]

(1.河北化工医药职业技术学院药学与健康管理系药学教研部,河北 石家庄 050026;
2.河北医科大学药学院药剂教研室,河北 石家庄 050017)

[摘要] **目的** 考察白藜芦醇自微乳在大鼠体内的吸收情况和安全性。**方法** 采用伪三元相图筛选并确定白藜芦醇自微乳最佳处方,并从粒径、形态、溶出度、稳定性方面评价自微乳质量特征,采用在体肠吸收试验考察白藜芦醇肠吸收情况,通过药代动力学试验考察自微乳口服生物利用度,并采用小鼠急性经口毒性试验评价自微乳的安全性。**结果** 白藜芦醇自微乳最佳处方是三乙酸甘油酯22 g、聚氧乙烯蓖麻油27 g、聚氧乙烯氢化蓖麻油13.5 g、异丙醇37.8 g、白藜芦醇3.5 g,且粒径大小均匀(14.528±0.314) nm、稳定性良好。自微乳吸收速率常数和表观分布系数分别是混悬液的(2.131±0.576)倍、(2.382±0.688)倍,自微乳的血药峰时间和平均滞留时间、峰浓度和药时曲线下面积分别是混悬液的(3.272±0.403)倍、(2.531±0.569)倍、(3.588±0.454)倍、(10.985±2.997)倍。混悬液组、自微乳辅料组和自微乳组小鼠均未出现毒性反应和明显体重变化($P>0.05$)。**结论** 自微乳能够有效改善白藜芦醇的稳定性,显著提高了白藜芦醇的肠吸收和口服生物利用度,安全性良好,为拓展白藜芦醇的临床应用提供了试验依据。

[关键词] 白藜芦醇;药代动力学;自微乳 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.08.012
[中图分类号] R972.7 [文献标志码] A [文章编号] 1007-3205(2025)08-0939-09

Study on absorption and safety of resveratrol self-microemulsion

CAO Lu[1], DUN Jie-ning[2*]

(1.*Teaching and Research Section of Pharmacy, Department of Pharmacy and Health Management, Hebei Chemical and Pharmaceutical College, Shijiazhuang* 050026, *China*; 2.*Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang* 050017, *China*)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the absorption and safety of resveratrol self-microemulsion in rats. **Methods** The optimal formula for resveratrol self-microemulsion was chosen and determined using a pseudo-ternary phase diagram. The quality characteristics of the self-microemulsion were evaluated in terms of particle size, morphology, dissolution, and stability. The intestinal absorption of resveratrol was investigated through in vivo intestinal absorption tests, and the oral bioavailability of the self-microemulsion was assessed using pharmacokinetic tests. The safety of self-microemulsion was evaluated through an acute oral toxicity test in mice. **Results** The optimal formula for the resveratrol self-microemulsion included 22 g triacetate, 27 g polyoxyethylene castor oil, 13.5 g polyoxyethylene hydrogenated castor oil, 37.8 g isopropyl alcohol, and 3.5 g resveratrol. This mixture had a uniform particle size (14.528±0.314) nm and good stability. Compared with the suspension phase, the absorption

[收稿日期]2025-01-16
[基金项目]河北省教育厅科学技术研究资助项目(QN2021048)
[作者简介]曹璐(1988-),女,河北石家庄人,河北化工医药职业技术学院副教授,医学硕士,从事药物新剂型研究。
* 通信作者。E-mail:jeaneyton@163.com

rate constant (Ka) and apparent distribution coefficient (Papp) of the self-microemulsion were (2.131±0.576) times and (2.382±0.688) times respectively, the time to reach peak blood concentration and mean residence time were (3.272±0.403) times and (2.531±0.569) times respectively, and both the peak concentration and the area under the curve were (3.588±0.454) times and (10.985±2.997) times respectively. No toxic reactions or obvious weight changes were observed in the suspension group, microemulsion adjuvant group, or self-microemulsion group ($P>0.05$). **Conclusion** The self-microemulsion effectively improves the stability of resveratrol, significantly enhances its intestinal absorption and oral bioavailability, and has good safety, providing an experimental basis for expanding the clinical application of resveratrol.

[**Key words**] resveratrol; pharmacokinetics; self-microemulsion

白藜芦醇(resveratrol, trans-3, 5, 4′-trihydroxystilbene,Res)是从中药虎杖中提取的一种多酚化合物,具有广泛的生物活性,可以保护心肌细胞、降低血脂水平、抑制血小板聚集、抗脂质过氧化、抗真菌等[1-4]。尽管Res的药理作用备受关注,但其溶解度差、代谢快、生物利用度低限制了其在医药产业中的应用[5]。近些年大多学者采用新剂型的方法研究,比如纳米制剂等,解决了一些中药有效成分在使用时存在的低生物利用度的问题[6]。研究Res新型递药系统热度不减,有纳米结构脂质载体、纳米脂质体、聚合物胶束、纳米微球等[7-10]。自微乳化释药系统(selfmicro-emulsifying drug delivery system,SMEDDS)是一种含油相、表面活性剂和助表面活性剂的微乳液的预浓缩物,在水相的存在下可以自发地形成微乳液。可以增加难溶性药物的溶解度、稳定性、分布均匀度、与胃肠道的接触面积,有助于控制药物的释放和吸收,明显改善亲脂性药物的口服生物利用度[11-13]。有研究[14-15]证实,SMEDDS能够改善Res的溶出能力、增强稳定性、提高肠渗透性和口服生物利用度,但是未有对同一白藜芦醇自微乳(resveratrol selfmicro-emulsifying drug delivery system,Res-SMEDDS)处方进行的体内外质量评价和安全性评价,Res-SMEDDS的推广使用缺少较为全面的、有力的试验基础。因此,本研究在制备、质量评价的基础上,从在体肠吸收和药代动力学试验两方面综合考察SMEDDS对改善Res体内吸收的影响,从稳定性考察和小鼠急性经口毒性试验评价Res-SMEDDS的安全性,探索Res-SMEDDS推广使用的可能性,并为其他SMEDDS制剂的研究提供试验基础。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 试验动物 SD大鼠,12只,雄性;试验小鼠,12只,雌雄各半,均由河北医科大学实验动物中心提供。

1.1.2 仪器 ZRS-8G溶出试验仪(天津大学精密仪器厂),马尔文粒度仪(英国马尔文公司),LC-20AT高效液相色谱仪(日本岛津公司)。

1.1.3 试剂与药品 Res(西安天一技术有限公司,PHLC≥98%),甲醇、乙腈(色谱纯,美国迪马公司),聚氧乙烯氢化蓖麻油(polyoxyethylene hydrogenated castor oil,Cremophor RH-40,阿拉丁试剂公司),聚氧乙烯蓖麻油(polyoxyethylated oil,Cremophor EL,德国BASF公司),中碳链脂肪酸甘油脂(medium-chain fatty acid glycerides,MCT,阿拉丁试剂公司),其他试剂(均为国产,分析纯)。

1.2 方法

1.2.1 Res-SMEDDS的制备 结合溶解度试验和安全性,选用三乙酸甘油酯、MCT作为油相,Cremophor EL、Cremophor RH-40作为表面活性剂,聚乙二醇400(polyethylene glycol 400,PEG400)、异丙醇作为助表面活性剂。先将表面活性剂与助表面活性剂按质量比(mass ratio,Km)为1∶1、2∶1、3∶1混匀,再与油相按Km为1∶9、2∶8、3∶7、4∶6、5∶5、6∶4、7∶3、8∶2、9∶1混匀。37 ℃水浴磁力搅拌条件下,滴加水相至形成澄清透明溶液。记录能够形成纳米乳的各组分的量,用Origin 7.5软件绘制伪三元相图。比较各组处方的成乳区域大小。发现成乳区域仍然偏小,因此采用复合乳化剂的方法进一步优化处方。两种表面活性剂按1∶1、2∶1、1∶2的比例混匀,再绘制伪三元相图,比较成乳区域大小。

1.2.2 Res-SMEDDS表征及稳定性评价 采用磷钨酸负染法[16],通过透射电镜观察Res-SMEDDS液滴外观。用马尔文粒度仪分别测定空白SMEDDS和Res-SMEDDS的粒径大小,测定Res-SMEDDS的Zeta电位。

1.2.2.1　释放度试验　将 Res-SMEDDS 灌装到 0 号胶囊中，分别投入水、盐酸溶液（pH 1.2）、盐酸溶液（pH 4.5）和磷酸盐缓冲液（pH 6.8）中，采用溶出度测定法第二法桨法（中国药典 2010 年版二部附录 XD），分别于 5、10、15、30、45、60 min 取样，进样检测，计算释放度。

1.2.2.2　稳定性试验　①稀释稳定性试验：采用马尔文粒度仪分别考察 Res-SMEDDS 在不同稀释倍数（10 倍、50 倍、100 倍）、不同温度（25 ℃、37 ℃、44 ℃）和不同分散介质（水、0.1 mol/L 盐酸溶液、pH6.8 的磷酸盐缓冲液）中粒径的变化。②影响因素试验：将 Res-SMEDDS 分别在高温（40±2）℃、高湿［相对湿度（75±5）%］的条件下，避光放置 10 d。于 0、5、10 d 时取样检测。将 Res 甲醇溶液和 Res-SMEDDS 在光照（4 500±500）Lx 条件下放置，分别于 0、10 min、30 min、1 h、2 h、3 h、5 h、7 h、9 h、12 h、15 h、18 h 取样检测。③加速试验：将 Res-SMEDDS 在高温条件（40±2）℃、高湿条件［相对湿度（75±5）%］下放置 3 个月，并分别于 0、1、2、3 个月取样一次。④长期试验：将 Res-SMEDDS 在室温（25±2）℃、相对湿度（60±10）% 条件下放置 12 个月，并分别于 0、3、6、9、12 个月取样一次。

1.2.3　在体肠吸收试验　操作步骤：实验动物 SD 大鼠，雄性，6 只，分为 2 组。将大鼠禁食 12 h（自由饮水），处理方法按文献[17]中的操作步骤进行。使用生理盐水将大鼠肠内空气排出，分组以 0.2 mL/min的流速灌入 Res 混悬液、纳米乳。待 45 min 后，在进口处用已知重量的装有供试液的小瓶灌流，出口处用另一已知重量的小瓶收集 1 次灌流药液，每 15 min 更换一组。试验持续时间为 105 min。最后将大鼠处死，剪下灌流肠段，测量长度及内径。称量并记录 6 组小瓶重量。将灌流药液 3 500 r/min 离心 15 min，过滤，进样检测。根据重量法数据处理公式[18]，计算 Res 混悬液和 Res 纳米乳的吸收速率常数（absorption rate constant，Ka）和表观分布系数（apparent distribution coefficient，Papp）。色谱条件及方法学考察：按照文献[19]中的色谱条件，进行 HPLC 检测。在 Res 浓度为 30～70 mg/L 范围内，进行方法学考察。以浓度 C（mg/L）对峰面积 A 进行线性回归，考察回收率、日内精密度、日间精密度和溶液稳定性。

1.2.4　药代动力学试验　操作步骤：实验动物 SD 大鼠，雄性，体重（300±4）g，12 只，随机分为 2 组。待大鼠禁食 12 h（自由饮水）后，分组灌胃 Res 混悬液和 Res-SMEDDS（给药剂量为 6 mg/kg），于给药前和给药后 15 min、20 min、30 min、40 min、1 h、1.5 h、2 h、3 h、4 h、6 h，从颈静脉插管取血 0.3 mL，4 000 r/min 离心 20 min，取血浆冷冻备用。将血浆样品按照“血浆样品处理、色谱条件”项下的处理方法操作和色谱条件，进行 HPLC 分析，记录图谱和峰面积，按标准曲线方程，计算相应的血药浓度。采用 3P97 软件计算的药动学参数。血浆样品处理、色谱条件及方法学考察：精密量取 100 μL 血浆，按文献[20]中的方法处理血浆样品，按文献[21]中的色谱条件进样检测。在 Res 浓度为 10～200 μg/L 范围内，进行方法学考察。以浓度 C（μg/L）对峰面积 A 进行线性回归，考察提取回收率、日内精密度和日间精密度。血浆稳定性试验：按“血浆样品处理、色谱条件”项下的方法操作，分别进行短期稳定性（室温放置 24 h）、长期稳定性（－20 ℃冷冻放置 30 d）和冻融试验的考察。

1.2.5　安全性评价　试验动物小鼠，12 只，雌雄各半，随机分成 4 组，禁食不禁水过夜后，分别经口灌服生理盐水、Res 混悬液、SMEDDS 辅料和 Res-SMEDDS（给药剂量为 6 mg/kg），再禁食 4 h。采用小鼠急性经口毒性试验，连续观察 7 d，每天记录小鼠的体重、毒性体征的发生及死亡等情况。试验结束后，取肠、心、肺、脾、肾、胃、肝等主要脏器，进行称重，再固定于福尔马林液中，用常规石蜡包埋切片，苏木精－伊红染色，显微镜下观察组织病理学变化。

1.3　统计学方法　应用 SPSS 22.0 统计软件分析数据。计量资料采用 t 检验、单因素方差分析，SNK-q 检验和重复测量的方差分析。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　在体肠吸收试验　在 Res 浓度为 30～70 mg/L 范围内，得回归方程为 A＝178 685C＋294 985，相关系数 r＝0.999。平均回收率分别为（99.653±2.516）%、（99.596±1.021）%、（101.246±1.308）%。日内精密度和日间精密度结果符合要求。溶液稳定性试验结果显示 Res 灌流液在 4 h 内稳定性良好。与 Res 混悬液相比，Res 纳米乳在大鼠小肠的 Ka（$\times10^{-2}$ min^{-1}）和 Papp（$\times10^{-3}$ cm/min）均明显增强，且差异有统计学意义（$P<0.05$）。见表 1。

2.2　Res-SMEDDS 的制备　得出了 2 个较优处方，分别是：三乙酸甘油酯、Cremophor EL、异丙醇（Km＝1∶1）和 MCT、Cremophor RH40、异丙醇（Km＝1∶1）。2 组处方的成乳区域结果见图 1A，

1B。在成乳面积不理想的情况下，通过使用复合乳化剂的方法，大大提高了成乳面积，最优处方组成为三乙酸甘油酯、Cremophor EL/Cremophor RH40(2∶1)、异丙醇(Km＝1∶1)，成乳区域结果见图1C。考虑到SMEDDS的稳定性，选取成乳区域中心位置的比例点作为最终处方。因此最终处方为三乙酸甘油酯22 g、Cremophor EL 27 g、Cremophor RH40 13.5 g、异丙醇37.8 g。通过比较粒径大小，最终确定Res-SMEDDS的最大载药量为3.372%。

表1　Res混悬液和Res纳米乳的在体单向肠灌流试验结果

Table 1　In vivo single-pass intestinal perfusion of Res suspension and Res nanoemulsion

($n=3, \bar{x}\pm s$)

组别	吸收速率常数 Ka($\times10^{-2}$ min^{-1})	表观分布系数 Papp($\times10^{-3}$ cm/min)
白藜芦醇混悬液	0.660±0.130	0.657±0.137
白藜芦醇纳米乳	1.352±0.168	1.497±0.202
t 值	11.640	12.198
P 值	<0.001	<0.001

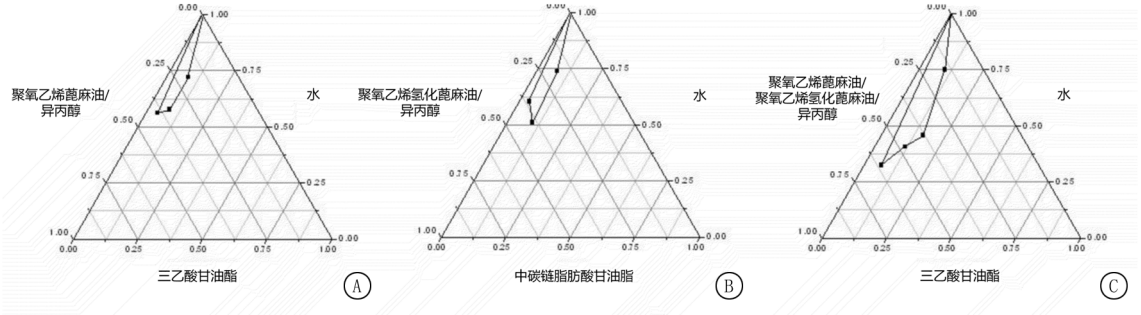


图1　不同白藜芦醇微乳处方的伪三元相图

A.三乙酸甘油酯，Cremophor EL，异丙醇((Km＝1∶1)；B.MCT，Cremophor RH40，异丙醇(Km＝1∶1)；C.三乙酸甘油酯，Cremophor EL/Cremophor RH40(2∶1)，异丙醇(Km＝1∶1)

Figure 1　Pseudo-ternary phase diagrams of resveratrol microemulsions with different prescriptions

2.3　Res-SMEDDS表征及稳定性评价

2.3.1　形态分析　通过透射电镜观察可见Res-SMEDDS液滴外观圆整，大小均一。见图2。

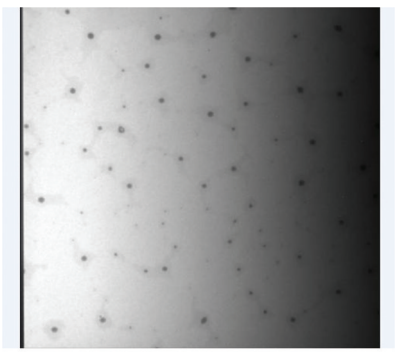


图2　Res-SMEDDS的透射电镜粒径外观(×120 000)

Figure 2　The paticle size and morphology of Res-SMEDDS observed by transmission electron microscope(×120 000)

2.3.2　粒径分布和Zeta电位　空白SMEDDS的平均粒径为(13.104±0.273) nm、Res-SMEDDS的平均粒径为(14.528±0.314) nm，粒径分布见图3，测定Res-SMEDDS的Zeta电位为(−9.081±0.510) mV。

2.3.3　释放度试验　结果显示，在水、盐酸溶液(pH＝1.2)、盐酸溶液(pH＝4.5)和磷酸盐缓冲液(pH＝6.8)中，Res-SMEDDS的释放度随时间的增加均升高，时点间、组间·时点间交互作用差异有统计学意义($P<0.05$)，组间差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

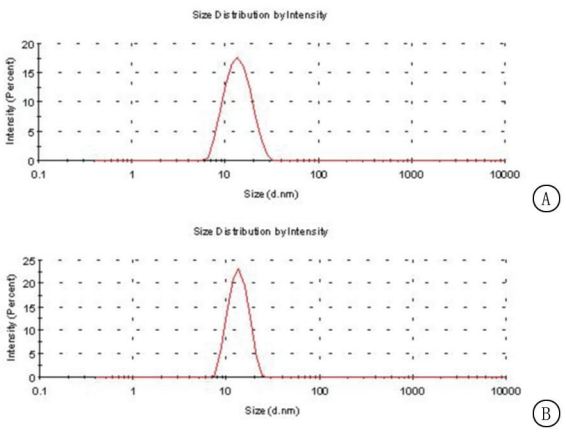


图3　空白SMEDDS和Res-SMEDDS的粒径分布

A.空白SMEDDS；B.Res-SMEDDS

Figure 3　Particle size distribution of Blank-SMEDDS and Res-SMEDDS

2.3.4　稳定性试验

2.3.4.1　稀释稳定性　不同稀释倍数、不同分散介质下的纳米乳粒径数值均比较接近，差异无统计学意义($P>0.05$)。不同温度中下的粒径差异有统计学意义($P<0.05$)，特别是44 ℃下的粒径较25 ℃和37 ℃下的粒径有增大的趋势。见表3。

表2　Res-SMEDDS在不同介质中的释放情况

Table 2　The releases of Res-SMEDDS in different dissolution media

($n=3, \bar{x}\pm s$, %)

组别	释放度						
	0 min	5 min	10min	15 min	30 min	45 min	60 min
水	0	38.089±2.615	60.115±1.664	89.402±2.704	95.121±2.650	99.824±1.220	99.193±2.572
盐酸溶液(pH1.2)	0	47.987±1.623	69.970±2.063	98.604±1.107	98.710±0.431	99.265±0.334	98.970±0.871
盐酸溶液(pH4.5)	0	46.374±1.427	68.571±1.288	98.419±1.257	98.583±1.221	99.390±0.252	100.011±1.311
磷酸盐缓冲液(pH6.8)	0	45.665±2.016	68.454±0.862	98.353±0.950	99.915±1.563	99.997±1.510	99.856±0.543
组间				F 值=1.488	P 值=0.232		
时点间				F 值=2 740.039	P 值<0.001		
组间·时点间				F 值=6.511	P 值<0.001		

表3　不同稀释倍数,不同温度和不同分散介质中Res-SMEDDS粒径变化

Table 3　Changes in particle size of Res-SMEDDS under different dilution times, different temperatures and different dispersed media

($n=3, \bar{x}\pm s$, nm)

倍数(倍)	粒径	温度(℃)	粒径	分散介质	粒径
10	13.309±0.134	25	13.271±0.107*	水	14.205±0.349
50	13.392±0.163	37	13.375±0.192*	盐酸溶液	14.096±0.394
100	13.257±0.060	44	14.361±0.562	磷酸盐缓冲液	14.625±0.260
F 值	0.868	F 值	8.933	F 值	2.041
P 值	0.467	P 值	0.016	P 值	0.211

* P 值<0.05 与44 ℃比较(SNK-q 检验)

2.3.4.2　影响因素试验　Res-SMEDDS外观仍为淡黄色澄清液体,无明显变化,高温环境下的含量分别是(99.562±0.827)%、(99.007±0.765)%、(98.718±1.023)%,高湿(相对湿度75±5%)环境下的含量分别是(99.876±0.590)%、(98.354±1.184)%、(97.505±1.017)%。在光照条件下,放置18 h Res甲醇溶液和Res-SMEDDS中Res的含量有下降趋势,组间差异、时点间差异和组间·时点间差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

2.3.4.3　加速试验　结果发现Res-SMEDDS在3个月内外观仍为淡黄色澄清液体,含量变化不大,分别是(100.057±1.284)%、(100.190±1.085)%、(99.872±0.937)%、(99.255±1.053)%。

2.3.4.4　长期试验　结果发现Res-SMEDDS在12个月内外观仍为淡黄色澄清液体,含量变化不大,分别是(100.206±1.382)%、(100.017±0.996)%、(100.043±1.205)%、(99.965±0.891)%、(99.810±0.756)%。

2.4　药代动力学试验

2.4.1　血浆样品处理、色谱条件及方法学考察　在Res浓度为10～200 μg/L范围内,得回归方程为A=1 094.7C+913.95,相关系数r=0.999。平均提取回收率分别是(97.261±5.364)%、(96.785±4.223)%、(97.837±4.089)%。日内精密度和日间精密度结果符合要求。

2.4.2　血浆稳定性试验　发现Res血浆样品的短期稳定性(室温放置24 h)、长期稳定性(−20 ℃冷冻放置30 d)和冻融试验的结果均良好,各组内差异均无统计学意义($P>0.05$),见表5。Res混悬液和Res-SMEDDS口服后的血药浓度均呈现先增加后减少的变化趋势,组间、时点间和组间·时点间交互作用均有统计学意义($P<0.05$),见表6。采用3P97软件计算的药动学参数,根据AIC值比较,发现符合单室模型。Res混悬液的血药峰时间(peak plasma concentration time, T_{max})和平均滞留时间(mean residence time, MRT)分别是(0.259±0.026) h、(0.878±0.064)h,血药峰浓度(plasma drug peak concentration, C_{max})和药时曲线下面积(area under the curve, AUC)分别是(31.854±3.044)μg/L、(27.482±5.949)μg·h^{-1}·L^{-1}。Res-SMEDDS的T_{max}和MRT分别是(0.839±0.030)h、(2.210±0.398)h,C_{max}和AUC分别是(112.265±5.808)μg/L、(287.752±26.652)μg·h^{-1}·L^{-1}。与Res混悬液相比,Res-SMEDDS的T_{max}和MRT有所延长,C_{max}和AUC明显增加,且差异有统计学意义($P<0.05$)。见图4。

表 4　Res 甲醇溶液和 Res-SMEDDS 在光照(4 500±500 Lx)条件下的降解结果

Table 4　The degradation results of Res-Methanol and Res-SMEDDS exposed to light

($n=3, \bar{x}\pm s$, %)

组别	含量											
	0 h	0.16 h	0.5 h	1 h	2 h	3 h	5 h	7 h	9 h	12 h	15 h	18 h
白藜芦醇甲醇溶液	100.057±0.769	100.322±1.443	99.435±0.508	98.362±1.379	98.593±1.105	96.721±0.733	93.194±0.934	90.426±0.581	87.161±0.880	86.028±1.297	86.476±1.289	86.334±1.536
白藜芦醇自微乳	100.205±0.151	99.219±0.166	99.847±0.955	99.841±1.387	99.302±0.604	100.145±1.131	100.221±1.145	99.987±1.128	100.053±1.110	99.687±1.526	92.346±1.163	92.006±0.929
组间						F 值=962.136	P 值<0.001					
时点间						F 值=110.159	P 值<0.001					
组间·时点间						F 值=43.707	P 值<0.001					

表 5　Res 血浆样品的短期稳定性、长期稳定性和冻融试验的结果

Table 5　The single-pass intestinal perfusion assays of Res-Suspension and Res-ME

($n=3, \bar{x}\pm s$, μg/L)

组别	浓度		
	10	100	200
短期稳定性	9.835±0.436	99.054±1.087	198.133±4.974
长期稳定性	9.901±0.582	98.308±1.921	194.929±5.393
冻融稳定性	9.827±0.428	97.436±1.303	195.124±5.634
F 值	0.112	2.172	0.845
P 值	0.951	0.169	0.507

表 6　Res 混悬液和 Res-SMEDDS 口服后的血药浓度

Table 6　The blood drug concentrations of Res-Suspension and Res-SMEDDS after oral administration

($n=6, \bar{x}\pm s$, μg/L)

组别	血药浓度									
	0.25 h	0.33 h	0.5 h	0.67 h	1 h	1.5 h	2 h	3 h	4 h	6 h
白藜芦醇混悬液	4.740±1.677	16.643±2.993	39.527±4.534	22.807±4.004	15.257±3.884	9.047±3.058	1.677±1.001	—	—	—
白藜芦醇自微乳	10.253±5.279	28.870±11.786	57.063±8.463	98.237±10.357	123.05±7.944	113.14±6.798	66.487±6.122	40.317±8.740	21.750±9.968	5.887±4.766
组间					F 值=583.296	P 值<0.001				
时点间					F 值=96.797	P 值<0.001				
组间·时点间					F 值=69.602	P 值<0.001				

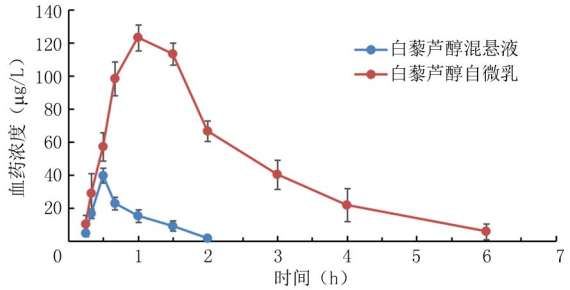


图4　Res混悬液和Res-SMEDDS口服后的药时曲线

Figure 4　The concentration-time curves of Res-suspension and Res-SMEDDS after oral administration

相对生物利用度：$F=(AUC_{0\to\infty})T/(AUC_{0\to\infty})R\times100\%=(287.752\pm26.652)/(27.482\pm5.949)=(1\,098.532\pm299.746)\%$。

2.5　安全性评价　连续给药7 d后，在行动能力、呼吸和摄食饮水方面，4组均未见异常，也未出现死亡现象。4组小鼠体重变化的组间和时点间差异有统计学意义（$P<0.05$），但组间·时点间交互作用差异无统计学意义（$P>0.05$），结果见表7。

图5为显微镜下观察到的各试验组小鼠的肠、心、肺、脾、肾、胃、肝等主要脏器的病理切片，未见有病理性变化。

表7　不同试验组小鼠体重变化

Table 7　Weight changes of mice in different experimental groups

（$n=3,\bar{x}\pm s$，g）

组别	体重						
	1 d	2 d	3 d	4 d	5 d	6 d	7 d
空白组	32.780±1.602	33.147±1.318	34.661±2.479	34.455±0.646	35.031±1.616	35.434±1.570	35.446±1.148
白藜芦醇混悬液组	32.484±1.107	32.962±0.945	33.215±2.387	33.998±0.646	34.373±1.336	34.375±1.356	34.571±0.757
自微乳辅料组	33.002±1.461	33.480±1.825	33.471±0.538	34.318±0.536	34.346±1.334	34.670±0.791	34.943±1.736
白藜芦醇自微乳组	27.948±1.540	29.409±2.119	29.793±2.116	30.144±1.156	31.381±1.366	30.279±0.949	30.645±1.100
组间			F值=6.632	P值<0.001			
时点间			F值=65.468	P值<0.001			
组间·时点间			F值=0.278	P值=0.998			

3　讨　论

Res稳定性有限，在光照条件下发生降解和异构化反应[22]。在光照稳定性试验中，比较了Res甲醇溶液和Res-SMEDDS在光照条件下放置18 h的含量变化。光照12 h时，甲醇溶液中的Res含量已经降至(86.028±1.289)%，SMEDDS中的含量为(99.687±1.526)%；12 h后，SMEDDS中也出现了含量降低的情况，直至18 h时，甲醇溶液中的含量为(86.334±1.536)%，SMEDDS中的含量为(92.006±0.929)%。发现在光照条件下，SMEDDS能够对Res提供12 h的有效保护，且在18 h内，Res在SMEDDS中的降解率明显比甲醇溶液低，且差异有统计学意义（$P<0.05$），说明SMEDDS能够有效改善Res的光稳定性。与Lv等[23]的研究一致，这可能与制成SMEDDS后，Res主要聚集在液滴界面层，不容易受到光线的辐射有关，一些其他纳米制剂（纳米球、脂质体等），也报道了能够显著降低Res的光降解反应[24]。

Res-SMEDDS的Ka和Papp分别是混悬液的(2.131±0.576)倍、(2.382±0.688)倍，表明SMEDDS能够改善Res的肠吸收情况。这可能与以下原因有关：①自微乳凭借粒径较小的优势，能够提供较大的吸收表面积；②SMEDDS中的油相成分既增强了肠淋巴系统中亲脂性药物的穿透率，又能降低胃肠道中酶对药物的分解影响[25]；③SMEDDS中的表面活性剂成分能够通过提高药物穿透肠细胞脂质双分子层的能力，进而实现增强药物的渗透率的效果[26]。本实验考察的是整个肠段Res吸收情况，以后可以进一步研究各个肠段中Res-SMEDDS的吸收情况。

药代动力学试验结果显示，与Res混悬液相比，Res-SMEDDS的口服生物利用度明显提高。这可能是由于表面活性剂可以紧密地结合到微乳的表面，产生更小的粒径和更大的表面积，增加黏膜通透性，有助于药物吸收和提高生物利用度[27]。本试验中Res-SMEDDS的C_{max}、AUC、MRT则分别是混悬液的(3.588±0.454)倍、(10.985±2.997)倍、(2.531±0.569)倍，相对生物利用度是(1 098.532±299.700)%。说明本实验的SMEDDS处方增加白藜芦醇滞留时间、吸收量、口服生物利用度的能力更佳。且结合大鼠在体单向肠灌流实验结果，从肠吸收方面也印证了SMEDDS能够显著改善Res的体内吸收情况。

表面活性剂和助表面活性剂的毒性问题，限制了SMEDDS的推广使用[28]。因此本实验中采用小鼠急性经口毒性试验，初步考察了Res-SMEDDS的安全性。结果显示，当给药量为6 mg/kg，辅料量为171.943 mg/kg时，未见死亡和明显毒性症状，主要脏器未见病理性变化。研究中统计学结果显示4种

不同的处理对小鼠体重产生了影响，其中，自微乳组与其他3组差异有统计学意义，但该影响未随时间推移呈现差异化演变，说明显著性差异体现的是4组小鼠初始体重即有差异，而不是实验处理导致的体重差异。可见本实验的SMEDDS安全性较好。而在后续的临床使用中，因为Res-SMEDDS的高口服生物利用度，必然会降低Res-SMEDDS临床给药量，也会降低表面活性剂的用量，降低不良反应和毒性反应的发生率，安全性会更高。

本实验制备了稳定性好、具备初步安全性的Res-SMEDDS，与混悬液相比，明显提高了Res的体内吸收情况，为拓展Res的临床应用和类似的中药有效成分纳米制剂研发提供了试验依据。（本文图5见封三）

[参考文献]

[1] Cao L, Li X, Zhao J, et al. Skin pigmentation improvement with resveratrol microemulsion gel using polyoxyethylene hydrogenated castor oil[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2023, 49(2): 207-216.

[2] 盛华康，张博，申晓林，等.微生物合成白藜芦醇及其衍生物[J].化工进展，2025，44(5)：2463-2474.

[3] 马富利，任国艳，潘若瑶.白藜芦醇降糖作用机制的最新研究进展[J].食品与发酵工业，2023，49(23)：355-361.

[4] 田艳杰，石爱民，刘红芝，等.白藜芦醇的生物活性及其运载体系研究进展[J].食品科学，2023，44(1)：371-379.

[5] 付燚盈，许文哲，荣莉，等.白藜芦醇纳米颗粒结合可溶性微针用于瘢痕疙瘩治疗[J].高等学校化学学报，2025，46(1)：158-167.

[6] 阮慧妮，丁文雅，杨旭，等.中药皂苷类成分纳米制剂的研究进展[J].中国医院药学杂志，2025，45(7)：827-833.

[7] Khan I, Sunita S, Hussein RN, et al. Development and characterization of novel combinations and compositions of nanostructured lipid carrier formulations loaded with trans-resveratrol for pulmonary drug delivery[J]. Pharmaceutics, 2024, 16(12): 1589-1589.

[8] 陈甚娜，王珊，耿丽娜，等.纳米白藜芦醇脂质体的物理化学稳定性研究[J].化学通报，2022，85(12)：1517-1522，1482.

[9] 韩德恩，申延利，田萍，等.白藜芦醇Labrasol/P407混合胶束稳定性及大鼠体内药动学研究[J].中药材，2023，46(1)：172-175.

[10] 张延鹏，赵东贤，许珊珊，等.白藜芦醇新型递药系统制剂抗肿瘤研究进展[J].农业与技术，2022，42(19)：25-27.

[11] Shevalkar G, Borse L. Self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) for oral delivery of zafirlukast: design, formulation, and pharmacokinetic evaluation[J]. J Drug Deliv Sci Technol, 2024, 101(PB): 106298-106298.

[12] Xu B, Wang Z, Zhang H, et al. The Cytoprotective effect of C60 derivatives in the self-microemulsifying drug delivery system against triptolide-induced cytotoxicity in vitro[J]. Molecules, 2024, 29(17): 4073-4073.

[13] Zhou YC, Li GH, Liu SL, et al. Oral self-microemulsifying drug delivery system for honokiol′s stress responses attenuation and anti-cryptocaryon irritans efficacy enhancement in trachinotus ovatus[J]. Aquac Int, 2024: 578(15): 740130.

[14] Sivaram N, Ratna VJ, Mallikarjun C, et al. Fabrication of thermodynamically stable self-microemulsifying drug delivery system of resveratrol with enhanced solubility and chemical stability[J]. J Diabetes Sci Technol, 2022, 43(12): 1766-1777.

[15] Shahla M, Negar T, Ziba I. Optimization of a self-microemulsifying drug delivery system for oral administration of the lipophilic drug, resveratrol: enhanced intestinal permeability in rat[J]. Adv Pharm Bull, 2023, 13(3): 521-531.

[16] 赵艺宁，韩叶枫，梁建坤，等.香叶木素自微乳的制备[J].中成药，2022，44(5)：1588-1593.

[17] 汤林熹，钟佳胜，洋卫红，等.洛索洛芬钠大鼠在体肠吸收动力学研究[J].中国医院药学杂志，2023，43(15)：1701-1704.

[18] 袁腾腾，常红，唐亚楠，等.芍药苷及芍药苷磷脂复合物胶束在体肠吸收对比分析[J].药学研究，2023，42(8)：562-566，573.

[19] 孙奥琪.白藜芦醇聚合物胶束的研制[D].石家庄：河北医科大学，2016.

[20] 马俊媛，温梦，马佳，等.白藜芦醇膜剂的制备及大鼠体内药动学研究[J].沈阳药科大学学报，2021，38(2)：107-114.

[21] 王敏，林茂，高仕琴，等.白藜芦醇口服自微乳在大鼠体内药代动力学的研究[J].广东医科大学学报，2017，35(4)：362-366.

[22] 王胜男，杨皓瑜，何丽霞，等.铁蛋白-白藜芦醇包埋物的制备、表征及其抗氧化性分析[J].食品科学，2023，44(12)：34-41.

[23] Lv X, Cong Z, Liu Z, et al. Improvement of the solubility, photostability, antioxidant activity and UVB photoprotection of trans -resveratrol by essential oil based microemulsions for topical application[J]. J Drug Deliv Sci Technol, 2018, 48: 346-354.

[24] 石径，姜燕飞，赵春月.白藜芦醇延缓皮肤衰老的作用功效及应用研究进展[J].轻工学报，2024，39(3)：119-126.

[25] Jo K, Kim H, Khadka P, et al. Enhanced intestinal lymphatic absorption of saquinavir through supersaturated self-microemulsifying drug delivery systems[J]. Asian J Pharm Sci, 2020, 15(3): 336-346.

[26] 周静宇，张郃，程艺，等.表面活性剂在纳米制剂中的研究进展[J].医药导报，2024，43(11)：1790-1798.

[27] 宋波.口服药物吸收促进剂应用与开发研究进展[J].中国药业，2022，31(22)：127-132.

[28] 石长波，徐朔，赵钜阳，等.食品中自微乳体系的组成、制备及促进生物活性物质生物利用的研究进展[J].食品工业科技，2024，45(17)：426-435.

（本文编辑：刘斯静）