

水飞蓟素 PLGA 肠溶纳米粒大鼠体内药代动力学研究*

邱妍川¹, 钟玲², 邢于政¹, 杨宗芹¹, 朱照静¹, 何静^{1△}

(1. 重庆医药高等专科学校 401331; 2. 重庆药友制药有限责任公司 401121)

[摘要] 目的 研究水飞蓟素 PLGA 肠溶纳米粒在大鼠体内的药代动力学行为。方法 利用高效液相色谱(HPLC)法测定大鼠灌胃市售制剂水飞蓟素片益肝灵片与水飞蓟素 PLGA 肠溶纳米粒后的血药浓度, 并采用 3P97 药代动力学软件处理数据。结果 在 25.3~5 051.0 ng/mL 范围内, 水飞蓟素血药浓度呈线性关系, $r=0.999 9$, 日内、日间精密度 RSD 均小于 8.5%; 灌胃给药水飞蓟素 PLGA 肠溶纳米粒后, 药-时曲线符合二室模型, 药代动力学参数 C_{max} 为 $(2 255.84 \pm 315.44)$ ng/mL, $t_{1/2\beta}$ 为 (13.85 ± 2.29) h, 相对益肝灵片的生物利用度为 126%。结论 本方法准确、简单、专属性好, 适合大鼠血浆中水飞蓟素 PLGA 肠溶纳米粒药代动力学研究。水飞蓟素 PLGA 肠溶纳米粒提高了口服生物利用度。

[关键词] 水飞蓟素; 水飞蓟素; 药代动力学**[中图分类号]** R945**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)28-3910-03

Pharmacokinetics of enteric coated silymarin-PLGA nanoparticles in rats

Qiu Yanchuan¹, Zhong Ling², Xing Yuzheng¹, Yang Zongqin¹, Zhu Zhaojing¹, He Jing^{1△}

(1. Chongqing Medical and Pharmaceutical College, Chongqing 400016, China; 2. Chongqing Yaopharma Pharmaceutical Co. Ltd., Chongqing 401121, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the pharmacokinetics of enteric coated silymarin-PLGA nanoparticles in rats. **Methods** Rats were given silymarin tablets and enteric coated silymarin-PLGA nanoparticles by intragastric administration. The HPLC method was established to detect drug concentration in plasma of rats, and the obtained data were processed with 3P97 software. **Results** In 25.3~5 051.0 ng/mL range, silybin plasma concentration showed a linear relation, $r=0.999 9$, the intra- and inter-precisions (RSD) were all lower than 8.5%. The concentration-time curve was fitted to a 2-compartment model, the pharmacokinetic parameters of the enteric coated silymarin-PLGA nanoparticle were as follows: C_{max} was $(2 255.84 \pm 315.44)$ ng/mL, $t_{1/2\beta}$ was (13.85 ± 2.29) h, and the relative bioavailability respectively was 126%. **Conclusion** The method is accurate, simple and reproducible. It is fit to study the pharmacokinetics of the enteric coated silymarin-PLGA nanoparticle in plasma of rats. The enteric coated silymarin-PLGA nanoparticle could improve the oral bioavailability significantly.

[Key words] silymarin; silybin; pharmacokinetics

水飞蓟素是从菊科植物水飞蓟果实中分离提取得到的, 包含水飞蓟宾、水飞蓟宁、水飞蓟亭等成分的一类黄酮化合物的总称, 其中, 水飞蓟宾含量最高、药理活性最强^[1-2]。临床上, 水飞蓟素对慢性肝炎, 各种肝损伤、肝纤维化和早期肝硬化等肝脏疾病有较好治疗作用^[3-4], 目前, 市售制剂主要为普通口服制剂, 但由于其难溶于水, 口服后生物利用度低, 影响了药物的治疗作用^[5-6]。

肠溶纳米粒(enteric nanoparticles)是近年来发展的一项新技术, 由于其能延长药物滞留时间, 促进药物与肠壁接触, 且使药物以分子状态分布于肠溶载体, 提高了药物稳定性及口服生物利用度, 得到了越来越多的关注^[7-9]。本实验在前期研究制备得到水飞蓟素 PLGA 肠溶纳米粒自制制剂的基础上, 选用含量最多, 药理活性最强的水飞蓟宾作为指标成分, 研究了自制制剂与市售制剂水飞蓟素片给药后大鼠体内药代动力学行为, 比较了二者药代动力学参数与生物利用度的差异。

1 材料与与方法

1.1 仪器 日本 Shimadzu LC-2010C HT 高效液相色谱(HPLC)仪; Min1512 台式高速离心机(珠海黑马医学仪器有限公司); CP225D 电子天平(德国赛多利斯公司); QL-901 漩涡混匀器(海门市其林贝尔仪器制造有限公司); LG-50F 冷冻干燥机(湖南恒诺仪器设备有限公司); 超速离心机(美国贝克

曼库尔特有限公司); F1-A10 超纯水器(默克密理博公司); Sartorius BS210S 电子天平(德国 Sartorius 公司); Eppendorf 移液器(德国 Eppendorf 公司)。

1.2 药品与试剂 水飞蓟素(西安瑞林生物科技有限公司, 纯度大于 98%); 水飞蓟宾对照品(中国食品药品检定研究院, 批号: 110856-200604), 柚皮素(上海佳和生物科技有限公司, 纯度 99.6%); 水飞蓟素片(商品名: 益肝灵片, 规格: 38.5 mg, 沈阳东陵药业股份有限公司); 乳酸-乙醇酸共聚物 PLGA(中科院成都有机化学研究所); 羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯 HPM-CP(HP55, 黏度 40 cpa. s, 日本信越化学工业株式会社); 聚乙烯醇 PVA(美国 Sigma-Aldrich 公司); β -葡萄糖醛酸酶(美国 Sigma 公司); 乙醚(天津市科密欧化学试剂有限公司); 丙酮(化学纯, 重庆川江化学试剂厂); 甲醇(色谱纯, 美国 Fisher 公司)。自制水飞蓟素 PLGA 肠溶纳米粒: 精密称取一定量水飞蓟素、PLGA 和 HPMCP 溶于丙酮中, 在磁力搅拌下, 快速注入到 1% PVA 水溶液中, 继续搅拌 1 h, 30 000 r/min 高速离心 30 min, 用蒸馏水洗涤 3 次后冷冻干燥, 得到水飞蓟素肠溶 PLGA 纳米粒。

1.3 动物 选取 SD 大鼠 12 只, 健康合格, 雌雄各半, 体质量 (250 ± 30) g, 由重庆医科大学动物实验中心提供, 试验动物合格证号: SCXK(渝)2012-0001。

1.4 试验方法

1.4.1 色谱条件 色谱柱: Dikma-C18(4.6 mm×150 mm, 5 μm); 流动相: 甲醇: 0.05 mol/L 磷酸盐缓冲液 (pH 值 2.77)=48:52(v:v); 流速 1.0 mL/min; 检测波长 288 nm; 柱温 30 °C; 进样量 20 μL。

1.4.2 内标溶液的配制 精密称取柚皮素 10 mg 置 25 mL 量瓶中, 加甲醇溶解并稀释至刻度, 制成内标储备液 (400 μg/mL)。精密量取内标储备液 1.0 mL 于 100.0 mL 量瓶中, 加流动相配成内标溶液 (4 000 ng/mL)。

1.4.3 对照品溶液的配制 精密称取水飞蓟宾对照品置量瓶中, 加甲醇溶解并稀释至刻度, 制成水飞蓟宾储备液 (50.51 μg/mL)。精密量取水飞蓟宾储备液 1.0 mL 于 100.0 mL 量瓶中, 加流动相配成水飞蓟宾对照品溶液 (505.1 ng/mL)。

1.4.4 血浆样品的处理 取血浆样品 200 μL, 加入磷酸盐缓冲液 400 μL (pH 值 5.00), 用 50 μL β-葡萄糖醛酸酶溶液混匀, 培育 16 h (37 °C 水浴)。加内标溶液 50 μL, 硼酸盐缓冲液 1.0 mL (pH 值 8.50), 加入无水乙醚萃取 2 次 (每次 3 mL), 离心, 分离醚层, 合并乙醚层, 空气吹干, 流动相 100 μL 溶解残留, 离心, 取上清液进样 20 μL 进行测定。

1.4.5 专属性考察 采用 1.4.1 色谱条件, 分别取空白血浆、对照品溶液及内标溶液进样考察空白血浆、水飞蓟宾、异水飞蓟宾 (水飞蓟宾的同分异构体)、内标柚皮素的出峰时间。

1.4.6 血浆中水飞蓟宾标准曲线的建立 精密吸取血浆 200 μL, 加入水飞蓟宾储备液, 使水飞蓟宾血浆样品浓度分别为: 25.3、126.3、252.6、505.1、2 526.0、5 051.0 ng/mL, 按 1.4.3 进行样品处理, 在 1.4.1 色谱条件下测定, 记录内标峰面积 (Ai) 并计算水飞蓟宾与异水飞蓟宾峰面积之和 (As) 与内标峰面积的比值 (As/Ai), 以水飞蓟宾浓度 X 对峰面积之比 Y (As/Ai) 进行回归分析。

1.4.7 最低检测限 分别以空白血浆定量稀释某一浓度的水飞蓟宾, 按照 1.4.5 标准曲线项下操作, 测定信号噪音比为 3:1 时的浓度即为最低检测限。

1.4.8 回收率试验

1.4.8.1 相对回收率 分别配制含水飞蓟宾低、中、高 3 种浓度 (25.3、505.1、5 051.0 ng/mL) 的血浆样品各 5 份, 按 1.4.3 处理, 进样 20 μL 作 HPLC 分析, 将所得峰面积代入回归方程算得浓度, 与标示浓度相比, 即得相对回收率。

1.4.8.2 绝对回收率 分别配制含水飞蓟宾低、中、高 3 种浓度 (25.3、505.1、5 051.0 ng/mL) 的血浆样品各 5 份, 按 1.4.3 处理, 进样 20 μL 作 HPLC 分析, 另用 1.4.3 处理所得的空白血浆配制相应浓度水飞蓟宾对照品溶液, 直接进样, 记录峰面积, 将所得峰面积相比, 即得绝对回收率。

1.4.9 精密度试验

1.4.9.1 日内精密度 分别配制含水飞蓟宾低、中、高 3 种浓度 (25.3、505.1、5 051.0 ng/mL) 的血浆样品各 5 份, 按 1.4.3 处理, 进样 20 μL 作 HPLC 分析, 记录峰面积比, 按回归方程计算样品浓度, 计算日内精密度。

1.4.9.2 日间精密度 分别连续 5 d 配制含水飞蓟宾低、中、高 3 种浓度 (25.3、505.1、5 051.0 ng/mL) 的血浆样品各 1 份, 按 1.4.3 处理, 进样 20 μL 作 HPLC 分析, 计算日间精密度。

1.4.10 样品稳定性试验

1.4.10.1 日内稳定性 分别配制含水飞蓟宾低、中、高 3 种浓度 (25.3、505.1、5 051.0 ng/mL) 的血浆样品各 1 份, 按 1.4.3 处理后, 常温下保存, 在当天 0、2、4、8、12、24 h 分别进样, 计算日内稳定性。

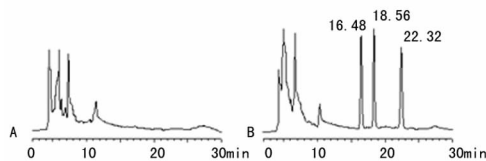
1.4.10.2 冰冻稳定性 分别配制含水飞蓟宾低、中、高 3 种浓度 (25.3、505.1、5 051.0 ng/mL) 的血浆样品各 6 份, 置于 -20 °C 的冰箱保存, 分别在 1、2、4、6、12、24 d 各取出 1 份后, 按 1.4.3 处理进样, 计算冰冻稳定性。

1.4.11 药代动力学 SD 大鼠 12 只, 分成 2 组 (每组 6 只), 禁食 12 h, 自由饮水。以水飞蓟素 32 mg/kg 给药量, 分别灌胃自制水飞蓟素 PLGA 肠溶纳米粒及水飞蓟素片 (各制剂分别用超纯化水分散后按照剂量灌胃)。分别于 0.15、0.35、0.5、1、2、4、6、8、12、24 h 取血 0.5 mL, 肝素抗凝, 分离血浆。-20 °C 冷冻保存待用。

1.5 统计学处理 采用 3P97 实用药代动力学计算程序计算药代动力学参数; 采用 SPSS20.0 统计软件对其他数据进行分析处理, 所有计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料采用 χ^2 检验, 组间比较行 t 检验, 以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 方法可行性考察 在本试验色谱条件下, 水飞蓟宾和异水飞蓟宾的保留时间分别约为 16.5 min 和 18.6 min, 内标保留时间为 22.3 min, 血浆中内源性物质不影响药物的分离测定, 色谱图见图 1。



A: 空白血浆; B: 空白血浆+药物+内标。

图 1 大鼠血浆中水飞蓟宾的 HPLC 图

2.2 血浆标准曲线 以峰面积比值 R 对血浆浓度 C 进行线性回归分析。求得线性回归方程 $R=0.0039C-0.018$, 相关系数 $r=0.9999$ 。结果表明, 血浆样品中水飞蓟宾浓度在 25.3~5 051.0 ng/mL 范围内, 峰面积比值与血药浓度具有良好的线性关系。

2.3 回收率 血浆中相对回收率为 97.1%~98.5%, 见表 1, 绝对回收率 67.6%~72.1%, 见表 2, 相对标准偏差 (RSD) 均小于 10%, 满足方法学要求。

表 1 血浆中水飞蓟宾的相对回收率 (n=5)

浓度 (ng/mL)	相对回收率 ($\bar{x} \pm s, \%$)	RSD (%)
25.3	98.5±5.5	5.6
505.1	97.1±2.6	2.7
5 051.0	98.3±1.8	1.8

表 2 血浆中水飞蓟宾的绝对回收率 (n=5)

浓度 (ng/mL)	绝对回收率 ($\bar{x} \pm s, \%$)	RSD (%)
25.3	67.6±4.8	7.1
505.1	70.2±3.6	5.1
5 051.0	72.1±2.7	3.7

2.4 精密度 血浆样品日内 RSD 和日间 RSD 在 0.1%~8.5%, 均小于 10.0%, 满足方法学验证要求, 见表 3。

2.5 样品稳定性 血浆样品日内稳定性考察中浓度变化在 97.8%~100.7%, 见表 4, 冰冻稳定性考察中浓度变化在 97.4%~100.2%, 见表 5, 满足方法学验证要求。

2.6 最低检测限 以信噪比为 3 计算, 得到水飞蓟宾在血浆中的最低检测限为 10 ng/mL。

2.7 药动学研究 图 2 为 12 只 SD 大鼠给药后,获得的血药浓度-时间曲线。3P97 软件计算得到两种制剂给药后的药代动力学主要参数,见表 6。软件 SPSS20.0 统计结果显示,药动学参数 C_{max} , $t_{1/2\beta}$, $AUC(0\sim\infty)$ 差异有统计学意义。

表 3 水飞蓟素在血浆中的精密度($n=5$)

项目	浓度 (ng/mL)	测定浓度 ($\bar{x}\pm s$, ng/mL)	RSD(%)
日内精密度	25.3	24.6 \pm 1.7	6.9
	505.1	514.7 \pm 7.5	1.5
	5 051.0	5 048.0 \pm 5.2	0.1
日间精密度	25.3	24.6 \pm 2.1	8.5
	505.1	514.7 \pm 6.4	1.2
	5 051.0	5 043.0 \pm 11.2	0.2

表 4 日内稳定性试验结果(%)

浓度(ng/mL)	0 h	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h
25.3	98.4	97.8	98.1	98.3	98.2	99.1
505.1	99.6	99.8	99.0	98.3	97.8	98.5
5 051.0	100.4	99.9	100.7	99.8	99.0	99.2

表 5 冰冻稳定性试验结果(%)

浓度 (ng/mL)	1 d	2 d	4 d	6 d	12 d	24 d
25.3	98.4	98.0	98.6	97.4	97.7	96.8
505.1	98.9	98.5	98.7	97.5	97.4	97.6
5 051.0	99.7	99.5	98.9	99.8	100.2	99.0

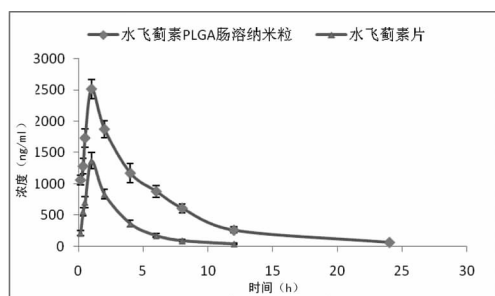


图 2 水飞蓟素血药浓度-时间曲线

表 6 大鼠单剂量灌胃水飞蓟素 PLGA 肠溶纳米粒与益肝灵片后药代动力学参数($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

药动学参数	水飞蓟素 PLGA 肠 溶纳米粒	益肝灵片 (水飞蓟素片)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	2 255.84 \pm 315.44 ^a	1 033.89 \pm 105.77
t_{max} (h)	1.32 \pm 0.28	1.41 \pm 0.62
$t_{1/2\alpha}$ (h)	1.17 \pm 0.69	0.86 \pm 0.41
$t_{1/2\beta}$ (h)	13.85 \pm 2.29 ^a	3.71 \pm 0.73
$t_{1/2k\alpha}$ (h)	0.48 \pm 0.21	0.62 \pm 0.13
$AUC(0\sim\infty)$ (h)	8.37 \pm 4.09 ^a	6.64 \pm 2.86
K21(h)	0.67 \pm 0.17	0.88 \pm 0.23
K10(h)	0.28 \pm 0.13	0.59 \pm 0.17
K12(h)	0.30 \pm 0.15	0.06 \pm 0.04

^a: $P<0.01$, 与益肝灵片比较。

3 讨论

本实验建立了测定大鼠血浆中水飞蓟素的方法,按照 AIC 最小原则^[10],确定水飞蓟素 PLGA 肠溶纳米粒大鼠体内药代动力学过程符合二室模型,权重为 $1/C^2$,计算得到其药动学参数 $C_{max}=(2\ 255.84\pm 315.44)$ mg/mL, $t_{1/2\beta}=(13.85\pm 2.29)$ h,较市售水飞蓟素片(益肝灵片)明显提高,相对生物利用度 $F=(AUC_{\text{自制纳米粒}}/D_{\text{自制纳米粒}})/(AUC_{\text{市售制剂}}/D_{\text{市售制剂}})$ 为 126%,表明将水飞蓟素制备成 PLGA 肠溶纳米粒后,口服吸收得到很大改善,且在检测过程中显示,市售水飞蓟素片(益肝灵片)给药后,24 h 未能从血浆中检测出水飞蓟素,而水飞蓟素 PLGA 肠溶纳米粒仍能检测到活性成分,表明市售制剂相对于自制水飞蓟素 PLGA 肠溶纳米粒消除更快。

分析其原因可能如下:(1)水飞蓟素制成 PLGA 肠溶纳米粒后,平均粒径减小,比表面积增大^[11],提升了与肠道接触的机会;同时由于纳米粒的强黏附性,有利于延长药物滞留时间,提高药物口服吸收生物利用度^[12-14]。(2)以纳米粒作为载体,改善了药物溶解、润湿状况,且文献报道表明,口服纳米粒可通过肠道内集合淋巴结(约占整个肠道黏膜的 25%)^[15-16]的微褶皱细胞(M 细胞)吞噬,随淋巴细胞通过淋巴管从淋巴循环进入血液循环发挥疗效^[17]。

参考文献

- [1] 肖衍宇,宋赞梅,陈志鹏,等.水飞蓟素前体脂质体的制备和大鼠药代动力学的研究[J].药学学报,2005,40(7):758-763.
- [2] Zeng QP, Liu ZH, Huang AW, et al. Preparation and characterization of silymarin synchronized-release microporous osmotic pump tablets[J]. Drug Des Devel Ther, 2016, 10: 519-531.
- [3] Vargas MN, Madrigal SE, Morales GA, et al. Hepatoprotective effect of silymarin[J]. World J Hepato, 2014, 6(3):144-149.
- [4] Frank JB, Guqi W, Nguyen D, et al. Silymarin and hepatoprotection[J]. J Cent South Univ, 2012, 37(1):6-10.
- [5] Cacciapuoti F, Scognamiglio A, Palumbo R, et al. Silymarin in non alcoholic fatty liver disease[J]. World J Hepatol, 2013, 5(3):109-113.
- [6] Kawabata Y, Wada K, Nakatani M, et al. Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: basic approaches and practical applications[J]. Int J Pharm, 2011, 420(1):1-10.
- [7] Dong W, Bodmeier R. Encapsulation of lipophilic drugs with in enteric microparticles by a novel coacervation method[J]. International J Pharm, 2006, 326(1/2):128-138.
- [8] Wang XQ, Dai XD, Chen Z, et al. Bioavailability and pharmacokinetics of Cyxlosporine A-loaded pH-sensitive nanoparticles for oral administration[J]. J Controlled Release, 97(3):421-429.
- [9] 王路军,邱瑞桂,李建宇,等.葛根素肠溶纳米粒的制备及体外释放度研究[J].解放军药理学学报,2009,25(6):514-517.
- [10] 刘建平.生物药剂学与药物动力学[M].4版.北京:人民卫生出版社,2011.
- [11] Doane T, Burda C. Nanoparticle mediated non-covalent drug delivery[J]. Adv Drug Deliv Rev, (下转第 3915 页)

节细胞营养因子、调节体液免疫等^[13],表现出除了促红细胞生成作用之外的组织保护和修复的作用。近来研究表明,在一些非造血组织中存在 β -common 受体(β cR, CD131),是 IL-3、IL-5 和 GM-CSF 的受体共同亚单位,能与 EPOR 形成异源二聚体,发挥组织保护和修复的作用,但不启动造血信号的转导^[14]。这两种受体都可以介导组织损伤的修复,但是,EPO 对同源受体的亲和力远远大于对异源受体^[15],因此,EPO 在用于组织损伤修复时,必然会导致红细胞增多,血液粘稠,进一步加重组织损伤。目前,国内外有关 EPO 衍生物研究中氨甲酰化 EPO、去唾液酸化 EPO、EPO 模拟肽^[6-8]表现出组织保护和修复作用而促红细胞生成作用降低的现象。但是这些衍生物存在成本高或者寿命短的问题,因此,开发低成本高效的新将 EPO 衍生物对心脑血管的保护显得尤为重要。

在有关氨甲酰化 EPO 的研究证实 EPO 中的赖氨酸氨甲酰化形成高瓜氨酸后,对异源受体的亲和力是同源受体的 100 倍,在对组织修复作用的同时,促红细胞生成作用下降,由此看出,EPO 中的赖氨酸是决定 EPO 和 EPOR 同源受体及 EPOR- β cR 异源受体亲和力的关键点,通过分析发现谷氨酰胺和高瓜氨酸在结构和理化性质上相似。因此,本研究拟通过基因突变的方法 EPO 中赖氨酸突变为谷氨酰胺,改变 EPO 的结构,期望能够达到氨甲酰化 EPO 类似的效应。

目前,本研究构建了原核表达载体 pET30b(+)-rhEPO,原核表达和纯化得到了 rhEPO 融合蛋白,并检测出具有生物学活性,其中,可溶性 rhEPO 融合蛋白比活性为 1 059.63 U/mg,包涵体 rhEPO 融合蛋白比活性为 727.94 U/mg。为进一步基因突变及组织保护功能研究奠定了基础。

参考文献

- Jelkmann W. Physiology and pharmacology of erythropoietin[J]. *Transfus Med Hemother*, 2013, 40(5): 302-309.
- Beuf AD, Verhulst A, Helbert M, et al. Tubular Erythropoietin Receptor Expression Mediates Erythropoietin-Induced Renoprotection[J]. *Open Hematol J*, 2009, 3(1): 1-10.
- Nichol A, French C, Little L, et al. Erythropoietin in traumatic brain injury: study protocol for a randomised controlled trial[J]. *Trials*, 2015, 16(1): 39-49.
- Coldewey SM, Khan AI, Kapoor A, et al. Erythropoietin attenuates acute kidney dysfunction in murine experimental sepsis by activation of the β -common receptor[J]. *Kidney Int*, 2013, 84(3): 482-490.
- Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, et al. Venous thrombo-
- embolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia[J]. *JAMA*, 2008, 299(8): 914-924.
- Gan Y, Xing J, Jing Z, et al. Mutant erythropoietin without erythropoietic activity is neuroprotective against ischemic brain injury[J]. *Stroke*, 2012, 43(11): 3071-3077.
- Stanislava P, Darya K, Katrins S, et al. Neuroprotective properties of a novel, non-haematopoietic agonist of the erythropoietin receptor[J]. *Brain*, 2010, 133: (8) 2281-2293
- Leist M, Ghezzi P, Grasso G, et al. Derivatives of erythropoietin that are tissue protective but not erythropoietic[J]. *Science*, 2004, 305(5681): 239-242.
- Brines M, Grasso G, Fiordaliso F, et al. Erythropoietin mediates tissue protection through an erythropoietin and common beta-subunit heteroreceptor[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(41): 14907-14912.
- Jelkmann W, Bohlius J, Hallek M, et al. The erythropoietin receptor in normal and cancer tissues[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2008, 67(1): 39-61.
- Barber DL, Beattie BK, Mason JM, et al. A common epitope is shared by activated signal transducer and activator of transcription-5 (STAT 5) and the phosphorylated erythropoietin receptor: implications for the docking model of STAT activation[J]. *Blood*, 2001, 97(8): 2230-2237.
- Szenajch J, Weislo G, Jeong JY, et al. The role of erythropoietin and its receptor in growth, survival and therapeutic response of human tumor cells From clinic to bench: a critical review[J]. *Biochim Biophys*, 2010, 1806(1): 82-85.
- 段爱华. 促红细胞生成素的研究进展[J]. *中国全科医学*, 2008, 11(3): 264-267.
- Wojchowski DM, Sathyanarayana P, Dev A. Erythropoietin receptor response circuits[J]. *Curr Opin Hematol*, 2010, 17(3): 169-176.
- Swartjes M, Morariu A, Niesters M, et al. ARA290, a peptide derived from the tertiary structure of erythropoietin, produces long-term relief of neuropathic pain[J]. *Anesthesiology*, 2011, 115(10): 84-92.

(收稿日期:2016-06-18 修回日期:2016-07-06)

(上接第 3912 页)

2013, 65(5): 607-621.

- 富天骄, 刘建平, 金方, 等. 胃肠道滞留型微粒释药系统的研究进展[J]. *中国医药工业杂志*, 2006, 37(3): 201-205.
- Woodley J. Bioadhesion: possibilities for drug administration[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2001, 40(2): 77-84.
- Ma Y, He S, Ma X, et al. Silymarin-Loaded Nanoparticles Based on Stearic Acid-Modified Bletilla striata Polysaccharide for Hepatic Targeting[J]. *Molecules*, 2016, 21(3): 265.

- 王绪兵, 易以木. 纳米粒胃肠道吸收影响因素[J]. *中国药理学杂志*, 2002, 37(7): 484-487.

- Lavelle EC, Sharif S, Thomas NW, et al. The importance of gastrointestinal uptake of particles in the design of oral delivery systems[J]. *Adv Drug Del Rev*, 1995, 18(1): 5.
- 黄雅洁, 李雅彬, 袁海龙, 等. 南五味子总木脂素肠溶纳米粒的制备和药代动力学初步研究[J]. *药学报*, 2009, 44(9): 1046-1050.

(收稿日期:2016-06-08 修回日期:2016-07-09)