

蜘蛛香总缬草三酯自微乳的制备及质量评价

刘开萍¹, 程盛勇¹, 郁林娜¹, 罗喜荣^{1*}, 杨军^{2*}, 刘兴赋¹, 尹航¹

(1. 贵州医科大学药学院, 贵阳 550025; 2. 中国科学院地球化学研究所, 贵阳 550081)

[摘要] 目的: 制备蜘蛛香总缬草三酯自微乳并对其质量进行评价, 为该有效部位的后续研究与开发提供参考。方法: 通过溶解度考察、配伍试验和三元相图法优选处方; 以油相、乳化剂及助乳化剂比例为考察因素, 粒径、自乳化时间及载药量为评价指标, 采用单纯形质心混料设计优化蜘蛛香总缬草三酯自微乳处方并对其药剂学性质进行评价。结果: 蜘蛛香总缬草三酯自微乳最佳处方为油酸乙酯-(15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯)-二乙二醇单乙基醚(10:61:29); 平均粒径 38.8 nm, 自乳化时间 0.57 min, 载药量 131.23 mg·g⁻¹, 5 min 累积溶出度达 94.99%; 高温及光照会影响该制剂的稳定性, 应低温避光保存。结论: 蜘蛛香总缬草三酯自微乳制备工艺简单, 可显著改善蜘蛛香总缬草三酯的水溶性和溶出度, 有望提高其口服生物利用度。

[关键词] 蜘蛛香; 总缬草三酯; 抗抑郁; 镇静催眠; 自微乳; 三元相图; 单纯形质心混料设计

[中图分类号] R22; R289; R283.6; R284; R94 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)11-0016-06

[doi] 10.13422/j.cnki.sjfx.20181101

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180315.0958.025.html>

[网络出版时间] 2018-03-15 10:47

Preparation and Quality Evaluation of Self-microemulsion of Total Valerianae Jatamansi Rhizoma et Radix

LIU Kai-ping¹, CHENG Sheng-yong¹, YU Lin-na¹, LUO Xi-rong^{1*}, YANG Jun^{2*}, LIU Xing-fu¹, YIN Hang¹

(1. School of Pharmaceutical Sciences, Guizhou Medical University, Guiyang 550025, China;

2. Institute of Geochemistry, Chinese Academy of Sciences, Guiyang 550081, China)

[Abstract] **Objective:** To prepare self-microemulsion of total valerianae jatamansi rhizoma et radix and evaluate its quality. **Method:** The prescription was selected by solubility experiment, compatibility test and ternary phase diagram method. Taking rates of oil phase, emulsifier and co-emulsifier as factors, the particle size, self-emulsifying time and drug loading as indexes, simplex centroid mixture design was applied to optimize the prescription of self-microemulsion of total valerianae jatamansi rhizoma et radix, and the pharmaceutical properties of the self-microemulsion were evaluated. **Result:** Optimum formulation of the self-microemulsion was 10% of ethyl oleate, 61% of polyoxyl 15 hydroxystearate, 29% of diethylene glycol monoethyl ether; its average particle size was 38.8 nm, self-emulsifying time was 0.57 min, and drug loading was 131.23 mg·g⁻¹ in the optimal prescription, cumulative dissolution at 5 min was 94.99%. Self-microemulsion of total valerianae jatamansi rhizoma et radix was affected by high temperature and illumination, indicating it should be stored at low temperature and avoid light. **Conclusion:** The preparation technology of this

[收稿日期] 20171201(028)

[基金项目] 贵州省社发攻关项目(黔科合SY字[2015]3032号);贵州省中药现代化专项项目(黔科合ZY字[2012]3010号);贵州省联合基金项目(黔科合LH字[2014]7091号)

[第一作者] 刘开萍,在读硕士,从事药物新剂型新技术及药代动力学研究, Tel:0851-88416164, E-mail:857568047@qq.com

[通信作者] *罗喜荣, 硕士, 教授, 从事药物新剂型及天然药物化学研究, Tel:0851-88416164, E-mail:1341323603@qq.com;

*杨军, 硕士, 副研究员, 从事分析化学研究, Tel:0851-88416164, E-mail:yjsfe@sohu.com

self-microemulsion is simple, it can significantly improve the solubility, bioavailability and dissolution of total valepotriates in Valerianae Jatamansi Rhizoma et Radix.

[Key words] Valerianae Jatamansi Rhizoma et Radix; total valepotriates; antidepressant; sedative-hypnotic; self-microemulsion; ternary phase diagram; simplex centroid mixture design

缬草三酯类成分又称缬草素类成分,是从蜘蛛香中提取分离的活性成分,包括缬草三酯、乙酰缬草三酯、异缬草三酯、二氢缬草三酯等,具有抗焦虑、抗抑郁、镇静催眠、抗癌、抗病毒、抗癫痫等药理作用,是一种天然的抗焦虑、抗抑郁、镇静催眠和抗肿瘤药物,疗效确切、安全性好^[1-11]。缬草三酯类成分化学性质不稳定,易氧化、水解、热降解且对光不稳定,这些都极大地限制了其临床应用与推广^[12-13]。自微乳释药系统是由油相、乳化剂和助乳化剂组成的均一透明溶液,属热力学稳定体系,可提高难溶性药物的溶解度、稳定性及生物利用度,是疏水性、难吸收、易水解药物的优良载体^[14-15]。目前,有关改善蜘蛛香总缬草三酯水溶性的研究尚未见报道,本实验拟采用单纯形质心混料设计优化蜘蛛香总缬草三酯自微乳的处方工艺,以提高其溶解度,为该有效部位的临床应用与推广提供参考。

1 材料

UV2700 型紫外-可见分光光度计(日本岛津公司),BSA224S 型电子天平[赛多利斯科学仪器(北京)有限公司],TGL-16G 型高速台式离心机(上海安亭科学仪器厂),MX-S 型涡旋仪[大龙兴创实验仪器(北京)有限公司],85-2A 型双数显恒温磁力搅拌器(金坛市城东新瑞仪器厂),Delsa™ Nano C 型纳米粒度及 Zeta 电位分析仪(美国贝克曼库尔特公司),Tecnai G2 F20 S-TWIN 型透射电子显微镜(美国 FEI 公司)。

油酸乙酯,肉豆蔻酸异丙酯(IPM),大豆油,中链甘油三酯(MCT),花生油,蓖麻油和 PEG-9 月桂酸酯均购自上海源叶生物科技有限公司;泊洛沙姆-188(F68),15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯(HS 15),聚氧乙烯氢化蓖麻油 40(cremophor RH40)和聚氧乙烯蓖麻油(cremophor EL)均购自德国 BASF 公司;缬草三酯对照品(四川省维克奇生物科技有限公司,批号 wq16011203,纯度 98.21%),蜘蛛香总缬草三酯(自制^[1]),二乙二醇单乙基醚(transcutol P,法国 Gattefossé 公司),聚乙二醇 400(PEG400,西陇化工股份有限公司),1,2-丙二醇(天津市恒兴化学试剂制造有限公司),司盘-80(span-80,天津市科密欧化学试剂有限公司),聚山梨酯-80(tween-80,天津市

东丽区天大化学试剂厂),tween-60 和 tween-20(北京鼎国昌盛生物技术有限责任公司),水为超纯水,试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 蜘蛛香总缬草三酯的含量测定^[16] 精密称取缬草三酯对照品 4 mg,置于 100 mL 棕色量瓶中,加甲醇溶解并定容,得 40 mg·L⁻¹ 储备液。精密移取该储备液 1.5,2.0,2.5,3.0,3.5,4.0,4.5 mL,分别置于 10 mL 棕色量瓶中,加甲醇定容至刻度,以甲醇为空白对照,于 256 nm 测定吸光度 *A*,以缬草三酯质量浓度为横坐标,*A* 为纵坐标,得回归方程 $Y = 0.0363X + 0.0024 (R^2 = 0.9999)$,线性范围 6.0 ~ 18.0 mg·L⁻¹。通过方法学考察发现,精密度 RSD 0.3% ($n = 6$),稳定性 RSD 0.6% ($n = 7$),重复性 RSD 0.4% ($n = 6$),加样回收率 97.93% ~ 102.11%,均符合含量测定的要求。精密称取蜘蛛香总缬草三酯 10 mg,置于 100 mL 棕色量瓶中,加甲醇溶解并定容,移取样品溶液适量,用甲醇稀释至适宜质量浓度,计算蜘蛛香总缬草三酯质量分数(52.96 ± 0.74)%。

2.2 溶解度考察 精密称取油相、乳化剂(配成含 10% 乳化剂的水溶液)和助乳化剂各 2 g,分别加入过量的蜘蛛香总缬草三酯,涡旋 10 min,37 °C 水浴平衡 24 h,于 4 000 r·min⁻¹ 离心 10 min,取上清液适量,用甲醇稀释至适宜浓度,按 2.1 项下方法测定,计算溶解度,结果见表 1。

2.3 配伍试验 根据溶解度测定结果,选择油酸乙酯、大豆油和 IPM 为油相;HS 15,cremophor EL,cremophor RH40 和 tween-80 为乳化剂;transcutol P 和异丙醇、丙三醇、无水乙醇为助乳化剂进行处方配伍。将乳化剂和助乳化剂按质量比 1:1 混合均匀,再将油相与混合乳化剂按质量比 1:9,2:8,3:7 复配,涡旋混合 3 min,滴入 100 倍量 37 °C 的水中,100 r·min⁻¹ 磁力搅拌 10 min,于 700 nm 处测定乳液透光率(*T*),以 $T > 90%$,体系均一,无油滴为自微乳形成指标。结果表明当油相为油酸乙酯,乳化剂为 HS 15,cremophor EL,cremophor RH40 和 tween-80,助乳化剂为 transcutol P 时能形成澄清透明的微乳溶液。

表 1 蜘蛛香总缬草三酯在不同辅料中的溶解度

Table 1 Solubility of total valepotriates from *Valerianae Jatamansi Rhizoma et Radix* in different excipients

种类	辅料	溶解度/ $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$
油相	油酸乙酯	167.835
	大豆油	156.044
	MCT	120.774
	花生油	136.068
	IPM	144.530
	蓖麻油	39.129
	乳化剂	tween-20
tween-60		3.543
tween-80		6.703
F68		2.353
PEG-9 月桂酸酯		3.193
HS 15		15.040
span-80		3.701
cremophor RH40		6.853
cremophor EL		12.926
助乳化剂		PEG400
	异丙醇	497.491
	1,2-丙二醇	57.750
	丙三醇	482.084
	无水乙醇	342.933
	transcutol P	519.704

2.4 处方筛选 根据配伍试验结果,将乳化剂与 transcutol P 按质量比 9:1,8:2,7:3,6:4,5:5,4:6,3:7,2:8,1:9 混合均匀,再将油酸乙酯与混合乳化剂按质量比 1:9,2:8,3:7,4:6,5:5 复配,依 2.3 项下方法观测微乳形成情况,记录微乳形成时各组分质量。以油相、乳化剂、助乳化剂为顶点,应用 Origin 7.5 软件绘制三元相图,见图 1。结果发现以油酸乙酯,HS 15 和 transcutol P 配伍形成的微乳区最大,三者处方中质量占比分别为 10%~30%,40%~80%,10%~53%。

2.5 处方优化

2.5.1 混料试验 根据处方筛选结果及混料试验设计比例约束,确定处方中油酸乙酯,HS 15 和 transcutol P 的质量占比取值范围分别为 10%~25%,55%~70%,20%~35%,以乳剂的平均粒径(Y_1),自乳化时间(Y_2)和载药量(Y_3)为评价指标,采用单纯形质心混料设计进行处方优化。按表 2 中处方质量比精密称取各辅料,涡旋混匀 3 min,得空白自微乳。精密称取空白自微乳 1 g,加入过量的蜘蛛香总缬草三酯,涡旋混匀 3 min,超声助溶 1 h,37 °C 水浴平衡 24 h,得蜘蛛香总缬草三酯自微乳。精密称取该自微乳 0.5 g,加 37 °C 水 50 mL,

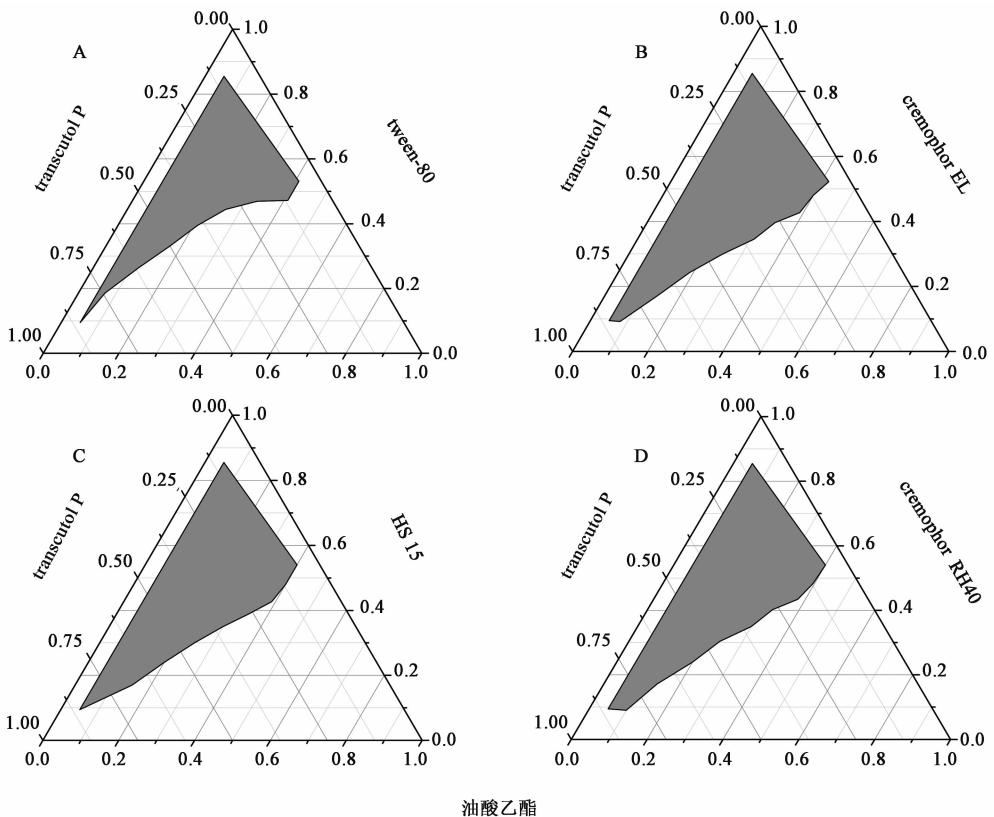


图 1 蜘蛛香总缬草三酯空白自微乳的三元相

Fig. 1 Ternary phase diagrams of blank self-microemulsion of total valepotriates from *Valerianae Jatamansi Rhizoma et Radix*

100 r·min⁻¹ 磁力搅拌至乳化完全, 记录自乳化时间并测定其平均粒径。精密称取蜘蛛香总缬草三酯自微乳 0.1 g, 置于 10 mL 量瓶中, 加 37 °C 水定容, 摇匀, 于 1 万 r·min⁻¹ 离心 10 min, 取上清液适量, 用甲醇稀释至适宜浓度, 按 2.1 项下方法进行测定, 计算载药量。采用归一化法对 3 个响应值进行处理, 得总评“归一值”(OD), 计算公式为 $OD = (Y_{1i} \times Y_{2i} \times Y_{3i})^{1/3}$; 要求粒径和自乳化时间越小越好, 计算公式为 $Y_{min} = (Y_{max} - Y_i) / (Y_{max} - Y_{min})$; 要求载药量越大越好, 计算公式为 $Y_{max} = (Y_i - Y_{min}) / (Y_{max} - Y_{min})$ 。试验安排及结果见表 2。

2.5.2 模型拟合 运用 Minitab 18 软件对表 2 数据进行模型拟合, 得回归方程 $Y_1 = 483A + 660.4B + 332C - 746AB - 4450AC - 6801BC$ ($P < 0.001$, $R^2 = 0.9882$), $Y_2 = 252.9A + 7.89B + 7C - 327.4AB - 331.9AC - 11BC$ ($P < 0.001$, $R^2 = 0.9899$), $Y_3 = 685.1A + 75.78B - 70.8C - 594.7AB - 800.8AC + 540.3BC$ ($P < 0.001$, $R^2 = 0.9955$), $OD = -16.63A - 9.25B - 36.74C + 38AB + 41.8AC + 85.7BC$ ($P < 0.001$, $R^2 = 0.9259$), 表明回归模型拟合度良好。

2.5.3 效应面分析 根据回归模型绘制效应面图, 见图 2。曲面越陡则因素间的交互作用越大, 结果发现各因素交互作用对粒径的影响顺序依次为

表 2 蜘蛛香总缬草三酯自微乳处方优化的混料试验分析
Table 2 Mixture test analysis for optimizing formulation of self-microemulsion of total valepotriates from Valerianae Jatamansi Rhizoma et Radix

No.	A 油酸乙酯 /%	B HS 15 /%	C transcutol P/%	Y ₁ 粒径/ nm	Y ₂ 自乳化 时间 /min	Y ₃ 载药量 /mg·g ⁻¹	OD
1	25.0	55.0	20.0	78.9	6.39	136.47	0
2	10.0	70.0	20.0	83.6	1.12	125.33	0
3	10.0	55.0	35.0	70.5	0.35	128.82	0.467
4	17.5	62.5	20.0	77.4	1.57	127.69	0.303
5	17.5	55.0	27.5	49.8	1.21	128.21	0.563
6	10.0	62.5	27.5	41.6	0.51	130.17	0.749
7	15.0	60.0	25.0	46.2	0.76	128.01	0.584
8	20.0	57.5	22.5	62.7	3.01	130.16	0.497
9	12.5	65.0	22.5	56.0	1.08	127.39	0.475
10	12.5	57.5	30.0	45.7	0.51	128.54	0.632
11	25.0	55.0	20.0	74.6	5.83	136.30	0.276
12	10.0	70.0	20.0	84.5	1.06	125.33	0
13	10.0	55.0	35.0	73.1	0.32	128.45	0.421
14	15.0	60.0	25.0	47.3	0.72	127.37	0.529

$BC > AC > AB$, 对自乳化时间的影响排序依次为 $AC > AB > BC$, 对载药量影响的顺序依次为 $AC > AB > BC$, 对 OD 影响的顺序依次为 $BC > AC > AB$, 表明乳化剂与助乳化剂的质量比 (K_m) 对粒径和 OD 影响最大, 油相与助乳化剂的质量比对自乳化时间和载

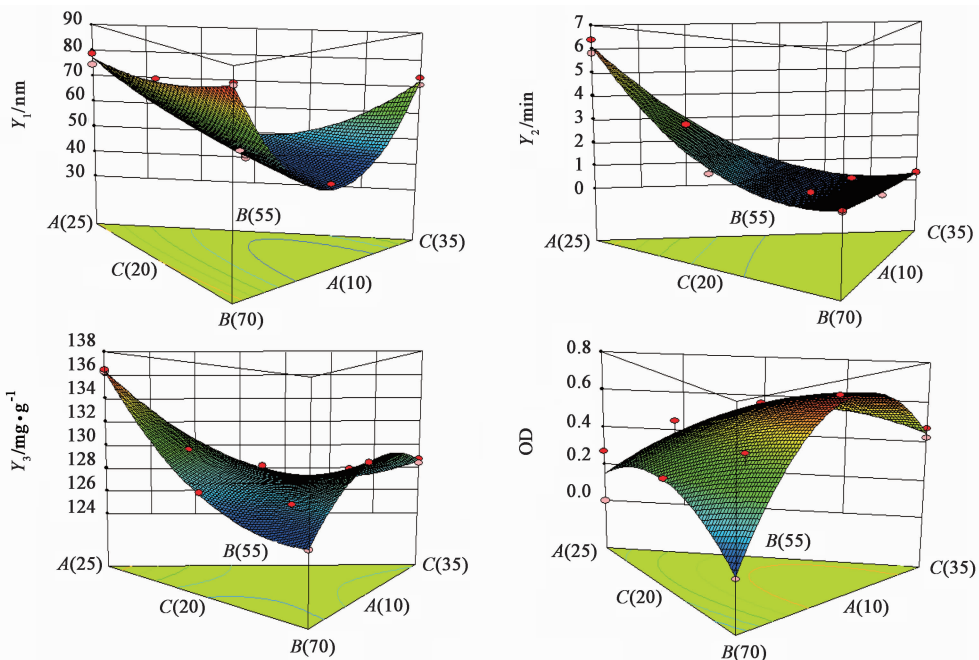


图 2 各因素对蜘蛛香总缬草三酯自微乳处方影响的效应面

Fig. 2 Response surface plots of effect of factors on formulation of self-microemulsion of total valepotriates from Valerianae Jatamansi Rhizoma et Radix

药量影响最大,说明各因素对响应指标的影响存在差异。

2.5.4 处方优化与验证 以 OD 为响应指标,利用 Minitab 18 软件响应优化器对方寻优,得最佳处方为油酸乙酯-HS 15-transcutol P (10 : 60.76 : 29.24),为便于操作,将处方优化为油酸乙酯-HS 15-transcutol P(10:61:29)。按优化处方分别精密称取油酸乙酯,HS 15 和 transcutol P 0.150,0.915,0.435 g,制备蜘蛛香总缬草三酯自微乳,进行 3 组验证试验,结果乳剂的载药量、自乳化时间、平均粒径分别为 $131.23 \text{ mg}\cdot\text{g}^{-1}$,0.57 min,38.8 nm,与相应模型预测值($130.27 \text{ mg}\cdot\text{g}^{-1}$,0.58 min,39.9 nm)的偏差均 <3%,说明建立的数学模型预测性良好。

2.6 处方质量评价

2.6.1 外观和形态 蜘蛛香总缬草三酯自微乳为棕黄色澄清透明液体,见图 3。取蜘蛛香总缬草三酯自微乳适量,用 37 °C 水稀释 100 倍,将适量微乳滴在铜网上,静置 10 min,用滤纸吸去多余液体,自然晾干,于透射电镜下观察,结果乳滴为球形,大小较均匀,见图 4。



图 3 蜘蛛香总缬草三酯自微乳的外观

Fig. 3 Appearance of self-microemulsion of total valepotriates from Valerianae Jatamansi Rhizoma et Radix

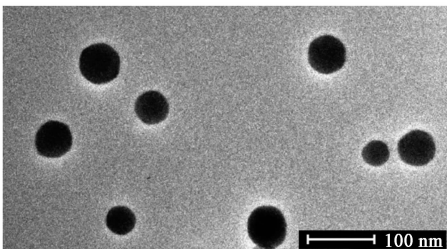


图 4 蜘蛛香总缬草三酯微乳的透射电镜

Fig. 4 TEM of self-microemulsion of total valepotriates from Valerianae Jatamansi Rhizoma et Radix

2.6.2 粒径和 Zeta 电位 取蜘蛛香总缬草三酯自微乳适量,用 37 °C 水稀释 100 倍,结果平均粒径 (39.0 ± 0.46) nm,Zeta 电位 (-9.03 ± 0.13) mV。

2.6.3 包封率 精密称取蜘蛛香总缬草三酯自微

乳适量,用甲醇溶解并稀释至适宜浓度,按 2.1 项下方法测定其药物含量 (W_1);精密称取蜘蛛香总缬草三酯自微乳适量,用 37 °C 水稀释 100 倍,于转速 $1 \text{ 万 r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min,取上清液适量,用甲醇稀释至适宜浓度,按 2.1 项下方法测定其药物含量 (W_2),根据公式包封率 = $W_2/W_1 \times 100\%$ 计算包封率 (98.75 ± 0.21)%。

2.6.4 溶出度 精密称取蜘蛛香总缬草三酯自微乳适量装于硬胶囊壳,按 2015 年版《中国药典》溶出度测定法第二法(桨法)测定,分别选择 $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸,pH 4.5 乙酸盐缓冲液,pH 6.8 磷酸盐缓冲液及水 900 mL 为溶出介质,温度 (37.0 ± 0.5) °C,转速 $100 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$,分别于 5,10,20,30,40,50,60 min 取样 5 mL,同时补足等温等体积的溶出介质,样品溶液经 $0.45 \mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过,取续滤液按 2.1 项下方法测定,绘制溶出曲线,见图 5。结果表明蜘蛛香总缬草三酯自微乳在 4 种介质中 20 min 累积溶出度均 >90%。

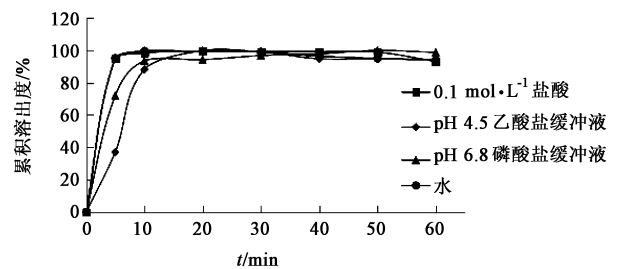


图 5 蜘蛛香总缬草三酯自微乳在不同溶出介质中的溶出曲线

Fig. 5 Dissolution curves of self-microemulsion of total valepotriates from Valerianae Jatamansi Rhizoma et Radix in different dissolution media

2.7 处方稳定性考察

2.7.1 高速离心试验 取蜘蛛香总缬草三酯自微乳适量,用 37 °C 水稀释 100 倍,于 $1 \text{ 万 r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 15 min,外观仍澄清透明,无沉淀和分层。

2.7.2 强光照试验 精密称取蜘蛛香总缬草三酯自微乳 1.0 g,置于 25 °C,强光照 ($4 \text{ 500} \pm 500$) Lx 保存,分别于第 0,5,10 天取样考察其外观性状及药物含量。结果 10 d 后自微乳澄清透明,蜘蛛香总缬草三酯质量分数降低 21.09%,提示蜘蛛香总缬草三酯自微乳应避光保存。

2.7.3 温度对稳定性的影响 精密称取蜘蛛香总缬草三酯自微乳 1.0 g,分别置于 4,25,37,45,60 °C 避光保存,于第 0,15,30 天取样考察其外观性状、粒径、自乳化时间及药物含量。结果 4,25,37 °C 放置 30 d 后自微乳及其微乳液均澄清透明,粒径、自乳

化时间及药物含量均无明显变化(RSD均 $<2\%$), $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ 放置30 d后蜘蛛香总缬草三酯质量分数降低9.55%, $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 放置15 d后蜘蛛香总缬草三酯质量分数降低49.76%,提示蜘蛛香总缬草三酯自微乳应低温保存。

3 讨论

难溶性药物的增溶始终是药剂学的重要研究课题,目前的解决方法有使用潜溶剂或助溶剂、形成胶束或混合胶束、包合、微胶囊化或微乳化以及调节pH。蜘蛛香总缬草三酯系油状药物,脂溶性较高,本实验考察了该有效部位在水中的溶解度,结果表明蜘蛛香总缬草三酯遇水即分解,属水敏感性药物,其分子结构中含有酯键、环氧乙烷结构,这些官能团遇水容易分解,因此溶出速度是其口服吸收的限速步骤^[17]。自微乳是难溶性药物的新型给药载体,本研究通过溶解度考察、配伍试验和三元相图绘制,筛选油酸乙酯为油相,HS 15为乳化剂和transcutol P为助乳化剂,采用单纯形质心混料设计优化处方,成功制备了蜘蛛香总缬草三酯自微乳,显著提高了该有效部位的溶解度,在模拟胃肠液条件下溶出迅速、释药良好,为自微乳在难溶性药物中的应用提供了实验依据。

乳化剂对自微乳的形成至关重要,宜选择毒性低和生物相容性好的乳化剂。大量实践表明cremophor EL, HS 15, cremophor RH40和tween-80在增溶、乳化等方面表现优良,可增溶大多数难溶性药物^[14-15]。本实验采用三元相图法考察了HS 15, cremophor EL, cremophor RH40及tween-80对空白自微乳形成的影响,结果表明cremophor EL, cremophor RH40与HS 15乳化效果差异不明显,但HS 15对蜘蛛香总缬草三酯的增溶性最好,且毒副作用较小,可用于静脉和口服给药,符合现代高效低毒增溶剂的要求,故本处方选择HS 15为乳化剂。

国内外药理研究表明缬草三酯类成分在开发新型抗精神障碍药物和抗癌药物上具有较大的潜在价值,本研究利用自微乳技术解决了蜘蛛香总缬草三酯的水溶性难题,有望提高蜘蛛香总缬草三酯的口服生物利用度,对推动其临床应用具有重要意义。但相对固体制剂,自微乳在包装、运输、贮藏、携带和服用等方面尚有不足,后续拟开展蜘蛛香总缬草三酯自微乳的固化、药理药效及临床应用研究。

[参考文献]

[1] 罗喜荣,苑天红,杨军,等.超临界CO₂萃取蜘蛛香中

总缬草三酯的工艺研究[J].广东农业科学,2012,39(16):119-121.

[2] 王延丽,石晋丽,郭建友,等.缬草素抗焦虑活性研究[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(6):126-128.

[3] 王延丽,刘勇,石晋丽,等.缬草素抗焦虑作用及其机制的初探[J].中国药理学通报,2011,27(4):501-504.

[4] 翟欣,孔周扬,王素娟,等.蜘蛛香提取物及总缬草素的抗焦虑活性研究[J].中草药,2016,47(8):1361-1365.

[5] Müller L G, Salles L A, Stein A C, et al. Antidepressant-like effect of *Valeriana glechomifolia* Meyer (Valerianaceae) in mice [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2012, 36(1):101-109.

[6] 陈磊,康鲁平,秦路平,等.总缬草素的质量标准和镇静催眠活性研究[J].中成药,2003,25(8):663-665.

[7] LIN S, ZHANG Z X, CHEN T, et al. Characterization of chlorinated valepotriates from *Valeriana jatamansi* [J]. Phytochemistry, 2013, 85:185-193.

[8] LIN S, CHEN T, FU P, et al. Three decomposition products of valepotriates from *Valeriana jatamansi* and their cytotoxic activity [J]. J Asian Nat Prod Res, 2015, 17(5):455-461.

[9] Tamura S, Shimizu N, Fujiwara K, et al. Bioisostere of valtrate, anti-HIV principle by inhibition for nuclear export of Rev [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2010, 20(7):2159-2162.

[10] WU A, YE X, HUANG Q, et al. Anti-epileptic effects of valepotriate isolated from *Valeriana jatamansi* Jones and its possible mechanisms [J]. Pharmacogn Mag, 2017, 13(51):512-516.

[11] XU K, LIN Y, ZHANG R, et al. Evaluation of safety of iridoids rich fraction from *Valeriana jatamansi* Jones: acute and sub-chronic toxicity study in mice and rats [J]. J Ethnopharmacol, 2015, 172:386-394.

[12] 陈玉娟,石晋丽,闫兴丽,等.蜘蛛香中缬草素在不同溶媒中的稳定性研究[J].北京中医药大学学报,2009,32(5):349-350,353.

[13] 李少华,闫智勇.蜘蛛香环烯醚萜类成分的研究进展[J].中国新药杂志,2012,21(6):633-637.

[14] 王冰,浦益琼,徐本亮,等.20(S)-原人参二醇自微乳释药系统的处方优化和有效期预测[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(22):1-6.

[15] 苏菊,吴朝花,姜丰,等.丹皮酚自微乳经皮给药系统的处方优选及药剂学性质评价[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(17):11-16.

[16] 罗喜荣,罗俊,杨军,等.蜘蛛香不同部位中总缬草三酯含量测定[J].安徽农业科学,2012,40(16):8884,9106.

[17] 田弋夫,龙庆德,罗喜荣,等.蜘蛛香油化学成分的气相色谱-飞行时间质谱分析[J].时珍国医国药,2012,23(4):924-926.

[责任编辑 刘德文]