

基于外翻肠囊模型分析玉簪花总黄酮提取物及其复合粒子的肠吸收特性

王秀梅^{1,2}, 梁新丽¹, 管咏梅¹, 王芳¹, 美丽¹, 李远辉¹, 孔小强¹, 杨明^{1*}

(1. 江西中医药大学, 南昌 330004; 2. 内蒙古民族大学蒙医药学院, 内蒙古通辽 028000)

[摘要] 目的: 考察玉簪花总黄酮提取物及其复合粒子中有效成分的肠吸收特性。方法: 采用离体外翻肠囊模型, 选择十二指肠、空肠、回肠、结肠为研究肠段, 以表观渗透系数为评价参数, 考察玉簪花总黄酮提取物及其复合粒子中有效成分山柰酚-3-O-槐糖苷和山柰酚-3-O-芸香糖苷在不同肠段、不同浓度下的肠吸收特性。结果: 在不同药物质量浓度下, 山柰酚-3-O-槐糖苷及山柰酚-3-O-芸香糖苷在各肠段均有吸收; 在同一质量浓度条件下, 二者均以空肠的肠吸收最优。结论: 玉簪花总黄酮复合粒子改变了山柰酚-3-O-槐糖苷及山柰酚-3-O-芸香糖苷的肠吸收特性, 二者在结肠的吸收显著增加。玉簪花总黄酮复合粒子可显著提高该有效部位在结肠部位的吸收。

[关键词] 玉簪花; 总黄酮提取物; 复合粒子; 外翻肠囊模型; 山柰酚-3-O-槐糖苷; 山柰酚-3-O-芸香糖苷

[中图分类号] R22; R289; R283.6; R284; R94 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)14-0015-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20181410

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180425.1709.013.html>

[网络出版时间] 2018-04-26 13:24

Analysis on Intestinal Absorption Properties of Total Flavonoids Extract of *Hosta plantaginea* Dried Flowers and Its Composite Particles Based on Everted Gut Sac Model

WANG Xiu-mei^{1,2}, LIANG Xin-li¹, GUAN Yong-mei¹, WANG Fang¹,
MEI Li¹, LI Yuan-hui¹, KONG Xiao-qiang¹, YANG Ming^{1*}

(1. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China;

2. College of Mongolian Medicine and Pharmacy, Inner Mongolia University for Nationalities, Tongliao 028000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate intestinal absorption properties of active ingredients in total flavonoids extract of *Hosta plantaginea* dried flowers and its composite particles. **Method:** Everted gut sac model was employed. The duodenum, jejunum, ileum and colon of rats were selected as intestinal segment for research. The apparent permeability coefficient (P_{app}) was used to evaluate the intestinal absorption characteristics of active ingredients from total flavonoids extract of *H. plantaginea* dried flowers and its composite particles in different intestinal segments and different concentrations. **Result:** Under different drug concentrations, kaempferol-3-O-sophoroside and kaempferol-3-O-rutinoside were absorbed in all intestinal segments; at the same concentration, their absorption in the jejunum were the best. **Conclusion:** The composite particles of total flavonoids extract of *H. plantaginea* dried flowers changes the intestinal absorption characteristics of kaempferol-3-O-sophoroside and kaempferol-3-O-rutinoside, and it can notably enhance their absorption in the colon. The composite particles can significantly increase the absorption of total flavonoids extract of *H. plantaginea* dried flowers in the colon.

[收稿日期] 20180119(006)

[基金项目] 内蒙古自治区自然科学基金项目(2016MS0815); 内蒙古自治区蒙医药科技重大专项(GCY201508025)

[第一作者] 王秀梅, 在读博士, 副教授, 从事中药新剂型与新技术研究, E-mail: wangxiumei1980@126.com

[通信作者] * 杨明, 教授, 博士生导师, 从事中药新剂型与新技术、中药复方释药系统研究, E-mail: yangming16@126.com

[Key words] *Hosta plantaginea*; total flavonoids extract; composite particles; everted gut sac model; kaempferol-3-*O*-sophoroside; kaempferol-3-*O*-rutinoside

玉簪花为百合科玉簪属多年生宿根草本植物,具有悠久的药用历史^[1]。其蒙古族药(简称蒙药)音译汉文名为“哈斯-哈塔胡尔-其其格”,是蒙古族医(简称蒙医)治疗咽喉肿痛、哑、肺热、毒热等^[2]疾病的主要传统药物,临床疗效显著,已被收载于《卫生部药品标准·蒙药分册》(1998年版)和《内蒙古蒙药材标准》。玉簪花作为蒙医常用药材,其单味药及复方制剂的现代研究表明,玉簪花中含有黄酮类、甾体类、脂肪酸类和神经酰胺类化合物,具有抗炎镇痛、抗肿瘤和抗菌的作用^[3-6]。

前期研究表明玉簪花乙醇提取物具有显著的抗炎活性^[7],可用于治疗溃疡性结肠炎。本实验拟采用机械研磨法,选用聚丙烯酸树脂 Eudragit S100 辅料,设计成 S100 包覆药物的核壳结构的复合粒子,选择玉簪花总黄酮提取物及其复合粒子为研究对象,采用外翻肠囊法考察该有效部位改性前后在离体十二指肠、空肠、回肠、结肠肠段的吸收特性,为玉簪花总黄酮的后续研究与开发提供参考。

1 材料

BS124S 型电子分析天平(德国 Sartorius 公司),UV-2550 型紫外-可见分光光度计(日本岛津公司),3-18K 型高速冷冻离心机(美国 Sigma 公司),Nova NanoSEM 450 型扫描电子显微镜(美国 FEI 公司),ZRS-8G 型智能溶出试验仪(天津天大天发科技有限公司),SZ-97 型自动三重纯水蒸馏器(上海亚荣生化仪器厂),QTRAP 4500 型液质联用仪(美国 AB Sciex 公司)。

玉簪花(批号 20150901)购自内蒙古天康蒙中医药有限责任公司,经江西中医药大学中药资源与民族药研究中心钟国跃研究员鉴定为百合科植物玉簪 *Hosta plantaginea* 的干燥花;山柰酚-3-*O*-槐糖苷、山柰酚-3-*O*-芸香糖苷、山柰酚对照品(中国食品药品检定研究院,批号分别为 20596-201610,112007-201602,110861-201611,纯度分别为 98%,95% 和 95.5%),聚丙烯酸树脂 Eudragit S100(深圳市优普惠药品股份有限公司,批号 F20140017),甲醇为色谱纯,水为超纯水,其他试剂均为分析纯。

雄性 SD 大鼠,体质量(200 ± 20) g,由江西中医药大学实验动物科技中心提供,合格证号 SYXK(赣)2014-0008,本文涉及的动物实验均符合动物伦理审查的要求。

2 方法与结果

2.1 玉簪花总黄酮提取物的制备 称取一定量玉簪花药材粗粉,加 10 倍量 60% 乙醇回流提取 3 次,每次 1 h,过滤,合并滤液,减压浓缩,干燥^[8]。即得浸膏。称取浸膏适量,加水溶解成生药质量浓度为 1 g·mL⁻¹的上样液,过 D101 型大孔吸附树脂柱,依次用水,20% 乙醇和 30% 乙醇各 20 BV 洗脱,收集 30% 乙醇洗脱部位的馏分,浓缩,冷冻干燥,即得玉簪花总黄酮提取物粉末,计算总黄酮质量分数 59.44%。

2.2 玉簪花总黄酮提取物复合粒子的制备及评价

将上述提取物和适量 pH 依赖型包衣材料 Eudragit S100 置于研钵中,按照质量比 3:17 混合,采用研磨法研磨 20 min,即得玉簪花总黄酮提取物复合粒子^[9-11]。取少量玉簪花总黄酮提取物复合粒子,利用扫描电子显微镜(SEM)观察外观形貌结构,见图 1。结果表明当药物和辅料配比合适时,复合粒子会形成一种核壳结构,药物被微小的辅料粒子包覆起来,从而改变药物原来的物理化学和生物学性质。称取适量玉簪花总黄酮提取物复合粒子,采用智能溶出仪,根据药物在体内胃肠道的转运时间与特点并参照文献^[11],体外释放度试验在人工胃液(0.1 mol·L⁻¹ 盐酸溶液:取盐酸 9 mL,用水稀释至 1 L)中考察 2 h,接着在人工小肠液(上述人工胃液中加入 37 °C 的 0.2 mol·L⁻¹ 磷酸钠溶液 50 mL,必要时用 2 mol·L⁻¹ 氢氧化钠溶液调节 pH 6.8)中考察 4 h,再在人工结肠液(上述人工小肠液中加入 37 °C 的 2 mol·L⁻¹ 氢氧化钠溶液 2 mL,调节 pH 7.8)中考察 4 h,见图 2。结果表明该复合粒子在人工胃液中 2 h 基本无释放,在人工小肠液中 4 h 累计释放量 < 20%,在人工结肠液的累计释放量 > 80%。

2.3 溶液的制备

2.3.1 Krebs 液的配制 称取 CaCl₂ 0.28 g,分别加少量水使溶解;称取 NaCl 6.90 g, KCl 0.35 g, MgSO₄·7H₂O 0.29 g, NaH₂PO₄ 0.16 g 和 NaHCO₃ 2.10 g,加水溶解后与溶解的 CaCl₂ 和葡萄糖 2.00 g 混匀,加水定容至 1 L,备用。

2.3.2 玉簪花总黄酮提取物供试液的配制 分别精密称取玉簪花总黄酮提取物 68.25, 136.35, 272.20 mg,分别加 Krebs 液 500 mL 配成总黄酮提取物质量浓度分别为 136.5, 272.5, 544.4 mg·L⁻¹

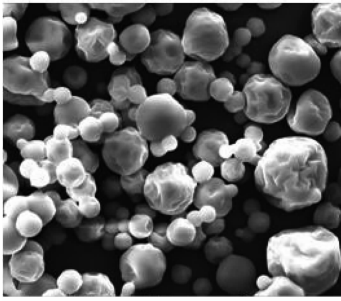


图 1 玉簪花总黄酮提取物复合粒子的 SEM ($\times 3\ 000$)
Fig. 1 SEM of composite particles of total flavonoids extract of *Hosta plantaginea* dried flowers ($\times 3\ 000$)

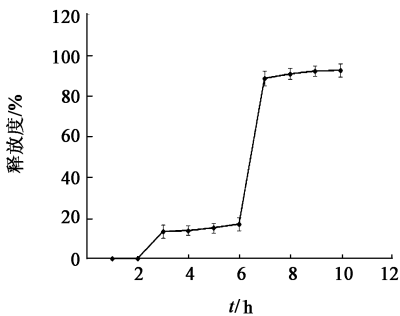


图 2 玉簪花总黄酮提取物复合粒子的体外释药曲线 ($\bar{x} \pm s, n=6$)
Fig. 2 *In vitro* release curve of composite particles of total flavonoids extract of *Hosta plantaginea* dried flowers ($\bar{x} \pm s, n=6$)

的玉簪花总黄酮溶液,作为供试液备用。

2.3.3 玉簪花总黄酮提取物复合粒子供试液的配制 分别称取玉簪花总黄酮提取物复合粒子适量,分别加 Krebs 液配成玉簪花总黄酮提取物质量浓度分别为 139.5, 283.5, 559.5 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的溶液,备用。

2.4 外翻肠囊模型的制备^[12] 大鼠禁食不禁水, 10% 水合氯醛 ($3.4 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$) 腹腔注射进行麻醉,沿腹中线切开腹部,分别剪下十二指肠(距胃幽门 1 cm 处开始量取 10 cm),空肠(距胃幽门 15 cm 处开始量取 10 cm),回肠(距盲端 20 cm 处开始量取 10 cm),结肠(紧邻盲肠端至直肠 10 cm),用冰冷的 Krebs 液洗净内容物,小心剥离肠段表面的脂肪和肠系膜,将肠断的一端用细线扎紧,用细玻璃棒轻柔地将肠管翻转使黏膜面朝外,另一端绑扎于取样口,用注射器从取样口向肠内注满空白 Krebs 液 2 mL,作为受药体系。将肠囊垂直放入装有含药 Krebs 液 10 mL 的试管中,受药体系液面低于供药体系液面。将整个装置放入 37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴锅中进行实验 1 h。实验结束后将肠囊取出,放入冰冷的 Krebs 液中清洗 2 次,洗去肠黏膜上吸附的药液,收集肠囊内液,并测量肠内径及长度。

2.5 肠囊液样品的定量分析

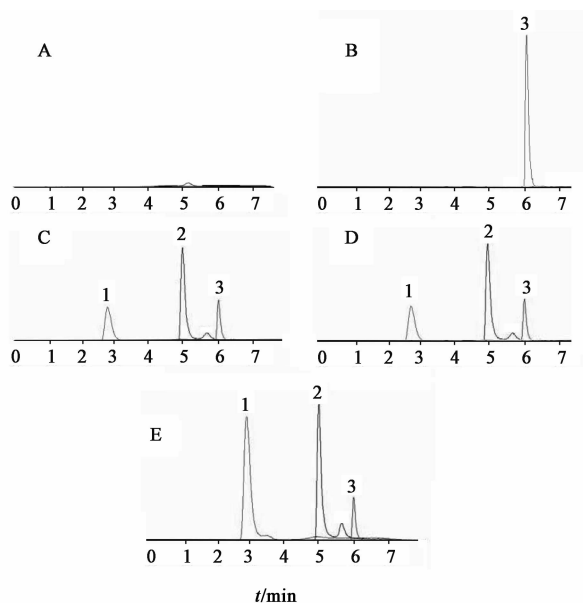
2.5.1 对照品溶液和内标溶液的制备 分别精密称取山柰酚-3-*O*-槐糖苷、山柰酚-3-*O*-芸香糖苷适量,于 10 mL 量瓶中,用甲醇定容至刻度,摇匀,制成质量浓度分别为 81, 70 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的混合对照品溶液;分别精密吸取适量混合对照品溶液,用甲醇稀释成系列混合对照品储备液。精密称取山柰酚对照品适量于 10 mL 量瓶中,加甲醇稀释至刻度,制成质量浓度 420 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 为母液,吸取该母液适量于 100 mL 量瓶中,加甲醇稀释,得 420 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 内标溶液。

2.5.2 样品处理 取各组肠囊内液样品 200 μL ,加内标溶液 20 μL ,涡旋 1 min,加入甲醇 180 μL ,涡旋 1 min, 13 000 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 5 min,精密吸取上清液 20 μL 进样分析。

2.5.3 检测条件 色谱条件为 ACQUITY UPLC BEH C_{18} 色谱柱 (2.1 mm \times 100 mm, 1.7 μm),流动相 0.1% 甲酸水溶液 (A)-甲醇 (B) 梯度洗脱 (0 ~ 1 min, 40% B; 1 ~ 4 min, 40% ~ 100% B; 4 ~ 5.1 min, 100% B; 5.1 ~ 8 min, 100% ~ 40% B),流速设定为 0.2 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$,柱温 30 $^{\circ}\text{C}$,进样量 1 μL 。质谱条件为采用电喷雾离子化源 (ESI) 进行负离子检测,检测模式为多反应监测 (MRM),离子化电压 4.5 kV,离子源温度 550 $^{\circ}\text{C}$,气帘气压力 241.352 kPa,喷雾气 (GS1) 压力 310.275 kPa,辅助加热气 (GS2) 压力 310.275 kPa,用于定量分析的监控离子对为山柰酚-3-*O*-槐糖苷 m/z 609.2 ~ 284,山柰酚-3-*O*-芸香糖苷 m/z 593.4 ~ 285。

2.5.4 标准曲线的建立 分别吸取系列混合对照品储备液 30 μL 于 170 μL 的 Krebs 液中,按 2.5.2 项下方法处理,按 2.5.3 项下条件测定,记录峰面积。以被测物的质量浓度为横坐标,以被测物的峰面积为纵坐标,用加权最小二乘法 ($W = 1/x^2$) 进行一元线性回归,得山柰酚-3-*O*-槐糖苷、山柰酚-3-*O*-芸香糖苷的标准曲线方程分别为 $Y = 0.006\ 18X + 0.018\ 2$ ($r = 0.999\ 6$) 和 $Y = 0.015\ 9X + 0.076\ 4$ ($r = 0.999\ 5$),线性范围依次为 12.15 ~ 1 458, 10.50 ~ 1 260 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。根据信噪比 $S/N \geq 10$,得最低定量限分别为 12.15, 10.50 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

2.5.5 专属性考察 分别取空白 Krebs 肠囊液、含内标的空白肠囊液、含混合对照品和内标的空白肠囊液、混合对照品溶液、肠囊液样品进行分析,考察空白肠囊液和内标对指标成分出峰时间是否有干扰,见图 3。结果发现空白肠囊液和内标对指标成分的出峰时间无干扰,分离度与峰形均较好。



A. 空白肠囊液; B. 空白肠囊液 + 内标; C. 空白肠囊液 + 内标 + 混合对照品; D. 混合对照品 + 内标; E. 供试品; 1. 山柰酚-3-*O*-槐糖苷; 2. 山柰酚-3-*O*-芸香糖苷; 3. 山柰酚

图 3 玉簪花总黄酮提取液肠囊液的 LC-MS 色谱

Fig. 3 LC-MS chromatograms of intestinal fluid of total flavonoids extract of *Hosta plantaginea* dried flowers

2.5.6 提取回收率试验 按 2.5.4 项下方法分别配制山柰酚-3-*O*-槐糖苷、山柰酚-3-*O*-芸香糖苷低质量浓度分别为 12.15, 10.50 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, 中质量浓度分别为 388.80, 386.00 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, 高质量浓度分别为 1 215, 1 050 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的质控样品, 每个质量浓度平行操作 6 个样本, 按 2.5.3 项下条件测定, 记录峰面积, 以测得浓度与配制浓度之比计算回收率。结果山柰酚-3-*O*-槐糖苷、山柰酚-3-*O*-芸香糖苷低、中、高 3 个质量浓度的提取回收率分别为 95.26% ~ 101.29% 和 93.20% ~ 98.26%, RSD 依次为 3.2% ~ 7.1% 和 4.4% ~ 7.9%。

2.5.7 精密度的考察 取 2.5.6 项下质控样品, 每个质量浓度平行操作 6 个样本, 按 2.5.3 项下条件于 1 d 内分别测定 3 次, 计算日内精密度的; 连续测定 3 d, 计算日间精密度的, 见表 1。结果表明日间精密度和日内精密度的均符合测定的要求。

2.5.8 基质效应 取 Krebs 液 170 μL , 按 2.5.2 项下方法进行预处理后, 分别加入相应混合对照品储备液 30 μL , 内标 20 μL 和甲醇 180 μL , 配制成低、中、高 3 个质量浓度的样品溶液, 每种质量浓度平行 6 个样本进行分析。另取相应质量浓度的混合对照品储备液, 每种质量浓度平行 6 个样本进行分析。以每种质量浓度的 2 种不同处理方法分析得到的峰

表 1 玉簪花总黄酮中指标成分日内精密度的与日间精密度的 RSD ($n=6$)

Table 1 RSD of intra-day precision and inter-day precision of index components in total flavonoids of *Hosta plantaginea* dried flowers ($n=6$)

指标成分	质量浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	日内精密度的	日间精密度的
山柰酚-3- <i>O</i> -槐糖苷	12.15	1.5	4.7
	388.80	2.3	1.3
	1 215.00	1.3	2.0
山柰酚-3- <i>O</i> -芸香糖苷	10.50	4.5	5.4
	386.00	1.3	2.7
	1 050.00	1.0	2.8

面积的比值计算基质效应。结果山柰酚-3-*O*-槐糖苷、山柰酚-3-*O*-芸香糖苷的基质效应值分别为 99.68% ~ 100.26% (RSD 3.9% ~ 8.3%), 90.35% ~ 99.54% (RSD 5.1% ~ 8.5%)。

2.6 数据处理 采用表观渗透系数 (P_{app}) 评价各成分的肠吸收程度, 采用 SPSS 21.0 软件对各组间的显著性进行比较, 数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。 P_{app} 的计算公式为 $P_{\text{app}} = dQ/dt \times (1/A) \times (1/C_0)$, 式中 dQ/dt 为单位时间内药物转运量, C_0 为供试液体系中化合物的初始质量浓度, A 为肠面积。

2.7 指标成分在不同肠段的吸收特性研究 见表 2, 3。结果表明不同质量浓度的山柰酚-3-*O*-槐糖苷和山柰酚-3-*O*-芸香糖苷在各个肠段均有吸收; 在同一质量浓度条件下, 以空肠的肠吸收最优; 随着药物质量浓度的增加, P_{app} 并未显著增加。玉簪花总黄酮提取物经 Eudragit S100 改性后, 这 2 个成分在十二指肠、空肠段的吸收均有下降, 但在结肠段的吸收显著增加。

3 讨论

玉簪花总黄酮提取物中含有多种黄酮类成分, 其中山柰酚-3-*O*-槐糖苷及山柰酚-3-*O*-芸香糖苷是其主要成分之一。根据前期药效物质基础及活性评价, 明确了玉簪花总黄酮中山柰酚-3-*O*-槐糖苷及山柰酚-3-*O*-芸香糖苷具有抗炎、抗氧化活性, 是有效成分, 故本研究选择总黄酮中这 2 个成分为评价指标进行肠吸收研究。为了探索玉簪花总黄酮提取物经 Eudragit S100 改性前后对药物肠吸收的改善情况, 本研究制备了玉簪花总黄酮提取物复合粒子, 并对该粒子进行了透射电镜扫描及体外肠吸收研究, 结果表明制备得到的复合粒子具有一定的结肠靶向性; 采用外翻肠囊法对玉簪花总黄酮提取物及其复合粒子进行了离体十二指肠、空肠、回肠、结肠吸收

表 2 玉簪花总黄酮提取物及其复合粒子中山柰酚-3-O-槐糖苷在不同肠段的表观渗透系数 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Table 2 Apparent permeability coefficients of kaempferol-3-O-sophoroside from total flavonoids extract of *Hosta plantaginea* dried flowers and its composite particles in different intestinal segments ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

样品	总黄酮提取物质量 浓度/mg·L ⁻¹	$P_{app} (\times 10^{-5}) / \text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$			
		十二指肠肠	空肠	回肠	结肠
玉簪花总黄酮提取物	136.5	1.74 ± 0.43	3.50 ± 0.66	1.55 ± 0.62	0.61 ± 0.23
	272.5	1.45 ± 0.08	2.52 ± 0.53	0.76 ± 0.24	0.44 ± 0.11
	544.4	0.93 ± 0.18	2.30 ± 0.17	0.76 ± 0.26	0.42 ± 0.15
玉簪花总黄酮提取物复合粒子	139.5	0.69 ± 0.22	1.84 ± 0.56	1.21 ± 0.41	1.32 ± 0.44
	283.5	0.56 ± 0.24	1.47 ± 0.48	1.05 ± 0.33	1.22 ± 0.29
	559.5	0.52 ± 0.19	1.28 ± 0.31	0.83 ± 0.29	1.18 ± 0.34

表 3 玉簪花总黄酮提取物及其复合粒子中山柰酚-3-O-芸香糖苷在不同肠段的表观渗透系数 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Table 3 Apparent permeability coefficients of kaempferol-3-O-rutinoside from total flavonoids extract of *Hosta plantaginea* dried flowers and its composite particles in different intestinal segments ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

样品	总黄酮提取物质量 浓度/mg·L ⁻¹	$P_{app} (\times 10^{-5}) / \text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$			
		十二指肠肠	空肠	回肠	结肠
玉簪花总黄酮提取物	136.5	0.97 ± 0.29	1.12 ± 0.34	0.74 ± 0.19	0.46 ± 0.14
	272.5	0.78 ± 0.16	0.86 ± 0.22	0.45 ± 0.16	0.35 ± 0.13
	544.4	0.70 ± 0.09	1.06 ± 0.08	0.52 ± 0.21	0.24 ± 0.14
玉簪花总黄酮提取物复合粒子	139.5	0.78 ± 0.18	0.93 ± 0.32	0.71 ± 0.26	0.87 ± 0.30
	283.5	0.47 ± 0.12	0.77 ± 0.27	0.53 ± 0.17	0.79 ± 0.23
	559.5	0.41 ± 0.17	0.83 ± 0.34	0.48 ± 0.13	0.66 ± 0.19

性能研究,应用 LC-MS 测定指标成分山柰酚-3-O-槐糖苷及山柰酚-3-O-芸香糖苷在不同肠部位吸收量的变化情况,结果表明玉簪花总黄酮提取物主要吸收部位在空肠,改性后的复合粒子在结肠部位的吸收显著增加,这为该有效部位复合粒子结肠靶向制剂的设计与研发提供了实验依据。

本文采用机械研磨法制备玉簪花总黄酮提取物复合粒子,此方法操作简便、易于实现工业化生产,在粒子设计中得到了广泛应用^[13]。该复合粒子制备的基本原理是粒径较小的 Eudragit S100 颗粒吸附在粒径较大的玉簪花总黄酮提取物的表面,形成类似“核壳”结构。而包覆成型的复合粒子在研磨作用下会再次被剪切,产生新断面,新断面又会吸附剩余的细小颗粒,形成新的包覆结构^[14]。如此反复,直至细化,最终形成玉簪花总黄酮提取物颗粒在内和 Eudragit S100 在外的粒子设计粉复合颗粒。

【参考文献】

[1] 贾敏如,李星炜.中国民族药志要[M].北京:中国医药科技出版社,2005:329.
[2] 国家中医药管理局《中华本草》编委会.中华本草.22卷[M].上海:上海科学技术出版社,1999:107.
[3] 杨丽,王雅琪,何军伟,等.民族药玉簪属植物的化学成分与生物活性研究进展[J].中药材,2016,39(1):216-222.

[4] 何军伟,杨丽,钟国跃.民族药玉簪的化学成分、药理活性、临床应用及质量控制研究进展[J].中草药,2016,47(23):4295-4300.
[5] 杨丽,赵晶晶,方奕巍,等.玉簪属甾体类成分及其药理活性研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(11):244-247.
[6] LI X J, WANG L, XUE P F, et al. New steroidal glycosides from *Hosta plantaginea* (Lam.) Aschers[J]. J Asian Nat Prod Res, 2015, 17(3): 224-231.
[7] 何军伟,杨丽,朱继孝.蒙药玉簪花不同浓度乙醇提取物的抗炎作用及其 HPLC 分析[J].江西师范大学学报:自然科学版,2016,40(2):183-185.
[8] 何健.蒙药玉簪花质量标准及化学成分研究[D].广州:广州中医药大学,2010.
[9] 王小平,韩丽,任桂林,等.基于机械粉碎法的穿心莲内酯复合粒子制备及其溶出度研究[J].中国中药杂志,2014,39(4):657-662.
[10] 刘德文,王锦玉,刘晓谦,等.结肠靶向给药系统的研究现状及展望[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(10):199-203.
[11] 陈振华.多单元型白头翁结肠靶向给药系统的设计与评价[D].成都:成都中医药大学,2013.
[12] 梁新丽,赵国巍,罗云,等.外翻肠囊法研究白芷有效组分对配伍“对药”有效成分肠吸收的影响[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(17):193-197.
[13] 任桂林,韩丽,姜红,等.以中药粒子设计技术改善小金丸混合均匀性[J].中国医药工业杂志,2017,48(2):191-194.
[14] 杨明,韩丽,杨胜,等.基于传统丸、散剂特点的中药粒子设计技术研究[J].中草药,2012,43(1):9-14.

【责任编辑 刘德文】