

· 药物代谢 ·

# 槲皮素 PLGA 嵌段共聚物纳米粒冻干粉针剂 在大鼠体内的药动学分析

孙爽, 吕邵娃, 李艳秋, 郭玉岩, 闫鑫, 解鹏宇, 李永吉\*  
(黑龙江中医药大学, 哈尔滨 150040)

**[摘要]** 目的: 考察槲皮素聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)嵌段共聚物纳米粒冻干粉针剂在大鼠体内的药动学过程, 为槲皮素制剂的开发与利用提供参考。方法: 采用 HPLC 测定槲皮素在大鼠体内的血药浓度, 流动相甲醇-4.3% 乙酸溶液(75:25), 检测波长 254 nm, 比较槲皮素 PLGA 嵌段共聚物纳米粒冻干粉针剂和槲皮素静脉注射乳剂的生物等效性。结果: 槲皮素 PLGA 嵌段共聚物纳米粒针剂在大鼠体内的主要药动学参数为药峰浓度( $C_{max}$ ) 16.129  $mg \cdot L^{-1}$ , 消除半衰期( $t_{1/2}$ ) 7.384 h, 清除率(clearance, CL) 0.362  $L \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}$ , 时量曲线下面积( $AUC_{0-t}$ ) 99.461  $mg \cdot L^{-1} \cdot h^{-1}$ 。在相同给药剂量下, 乳剂组和纳米粒组的主要药动学参数均存在极显著性差异, 槲皮素纳米粒组的消除半衰期为乳剂组的 1.52 倍, 有利于增加药物与肿瘤患处细胞的接触时间, 提高药物抗癌的疗效, 槲皮素纳米粒较乳剂的相对生物利用度 172.92%。结论: 槲皮素 PLGA 嵌段共聚物纳米粒针剂明显改变了槲皮素的药物动力学行为, 药物消除减慢, 同时提高了药物的生物利用度, 在治疗肿瘤切除术后残留癌灶方面具有广阔应用前景。

**[关键词]** 槲皮素; 嵌段共聚物纳米粒; 聚乳酸-羟基乙酸共聚物; 乳剂; 药代动力学

**[中图分类号]** R945; R283.6; R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)04-0084-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015040084

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20141229.1033.005.html>

**[网络出版时间]** 2014-12-29 10:33

## Pharmacokinetic Analysis of Quercetin-PLGA Block Copolymer Nanoparticles Lyophilized Powder in Rats

SUN Shuang, LYU Shao-wa, LI Yan-qiu, GUO Yu-yan, YAN Xin, XIE Peng-yu, LI Yong-ji\*  
(Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

**[Abstract]** **Objective:** To detect pharmacokinetics process of quercetin-poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA) block copolymer nanoparticles lyophilized powder in rats, then provide a reference for development and utilization of quercetin preparation. **Method:** HPLC was employed to determine plasma concentration of quercetin in rats with mobile phase of methanol-4.3% acetic acid solution (75:25) and detection wavelength at 254 nm, bioequivalence of quercetin-PLGA block copolymer nanoparticles lyophilized powder and intravenons emulsion was compared. **Result:** Main pharmacokinetic parameters of quercetin-PLGA block copolymer nanoparticles in mice displayed that  $C_{max}$  16.129  $mg \cdot L^{-1}$ ,  $t_{1/2}$  7.384 h, CL 0.362  $L \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}$ ,  $AUC_{0-t}$  99.461  $mg \cdot L^{-1} \cdot h^{-1}$ . At the same dose, main pharmacokinetic parameters of the quercetin emulsions group and the quercetin nanoparticles group were highly significant differences. Elimination half-life of the quercetin nanoparticles group was 1.52 times of the quercetin emulsions group. Compared with quercetin emulsions, relative bioavailability of quercetin nanoparticles was 172.92%. **Conclusion:** Quercetin-PLGA block copolymer nanoparticles significantly change pharmacokinetic behavior of quercetin, drug elimination time slows down, while bioavailability increases. It has a broad application prospects in anti-tumor, especially in treatment of tumor resection of residual disease.

**[收稿日期]** 20140513(003)

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目(82174091);黑龙江省中医药管理局项目(ZHY12-2073);黑龙江中医药大学科研基金项目(2011102)

**[第一作者]** 孙爽, 硕士, 讲师, 从事中药新剂型研究, Tel:15124500509, E-mail:309642421@qq.com

**[通讯作者]** \*李永吉, 博士, 教授, 从事中药新剂型研究, Tel:13904513257, E-mail:liyongji2009@163.com

[ **Key words** ] quercetin; block copolymer nanoparticles; poly ( lactic-co-glycolic acid ); emulsion; pharmacokinetics

槲皮素作为一种非常有药用潜力的天然黄酮类化合物,在植物中分布极广,具有抗肿瘤、抗血小板聚集、抗氧化、强心、抗心律失常等药理作用<sup>[1]</sup>。但由于其水溶性和脂溶性差,口服生物利用度低,临床应用受到极大限制。近年研究槲皮素的纳米剂型以提高其生物利用度已成为国内外学者关注的热点问题<sup>[2]</sup>,本实验拟采用嵌段共聚物纳米靶向技术来提高槲皮素的生物利用度,揭示槲皮素嵌段共聚物口服新型给药系统在体内药代动力学的行为规律,为研制疗效好、复发率低的槲皮素抗癌创新药物提供参考,同时为该药物的临床用药和新剂型研发提供实验依据。

### 1 材料

VCX750 型超声波细胞破碎仪(美国 Sonic 公司),XL-90 型超速低温离心机(美国 Beckman 公司),2695 型高效液相色谱仪(美国 Waters 公司)。槲皮素对照品、原料药(中国食品药品检定研究院,纯度分别为  $\geq 98\%$  和  $98.07\%$ ,批号依次为 140104-200701, XC140510),聚乳酸-羟基乙酸共聚物 [ poly (lactic-co-glycolic acid), PLGA ] (上海协泰化工有限公司,相对分子质量 2 000),聚乙烯醇 (polyvinyl alcohol, PVA)、乳糖(天津市星月化工有限公司),肝素(上海惠兴生化试剂有限公司),大豆磷脂(德国德固赛公司),注射用大豆油(铁岭北亚注射用油有限公司),甲醇、乙酸为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

清洁级 Wistar 大鼠 30 只,雌雄各半,体重  $(200 \pm 15)$  g,由黑龙江中医药大学 GLP 实验室提供,合格证号 SYXK(黑)20140020。

### 2 方法与结果

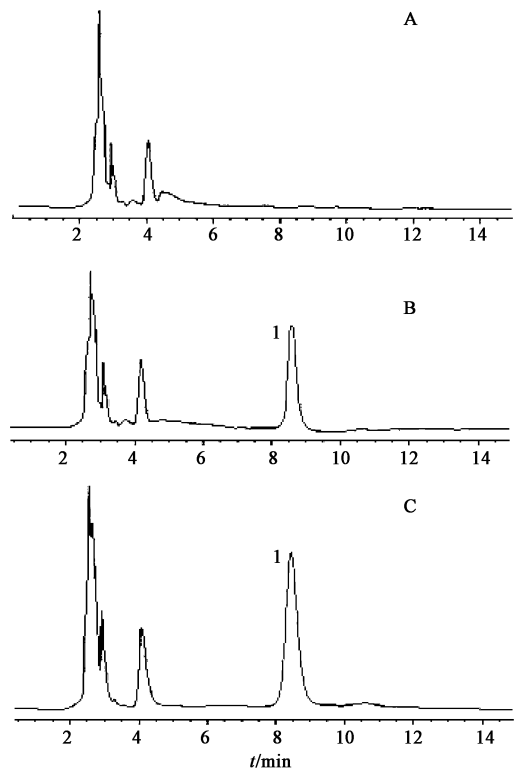
**2.1 色谱条件** Diamonsil- $C_{18}$  色谱柱  $(4.6 \text{ mm} \times 250 \text{ mm}, 5 \mu\text{m})$ ,流动相甲醇-4.3% 乙酸溶液  $(75:25)$ ,流速  $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ,检测波长  $254 \text{ nm}$ ,柱温  $30 \text{ }^\circ\text{C}$ ,进样量  $10 \mu\text{L}$ 。

**2.2 血浆样品的处理** 精密吸取血浆样品  $100 \mu\text{L}$  置  $1.5 \text{ mL}$  离心管中,加入甲醇  $200 \mu\text{L}$  沉淀血浆蛋白,使用涡旋混合器混合  $1 \text{ min}$ ,于  $10\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心  $10 \text{ min}$ ,上清液过  $0.22 \mu\text{m}$  微孔滤膜,备用。

**2.3 稳定性考察** 取室温放置的 3 种质量浓度  $(0.1, 8.0, 40.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1})$ ,下同)血浆样品,按 2.2 项下方法处理,分别于 0, 1, 2, 4, 8, 12, 24 h 取样,按 2.1 项下色谱条件测定,结果槲皮素峰面积的 RSD 分别为  $2.3\%$ ,  $1.9\%$ ,  $1.7\%$ ,表明大鼠待测血浆样品室

温放置 24 h 内基本稳定。在冰箱  $(-20 \text{ }^\circ\text{C})$  冷冻保存,用生理盐水复溶后的 3 种质量浓度的血浆样品,按 2.2 项下方法处理,按 2.1 项下色谱条件测定,结果槲皮素峰面积的 RSD 分别为  $1.8\%$ ,  $2.4\%$ ,  $3.1\%$ ,表明大鼠待测血浆样品在冷冻条件下保存 5 d 内稳定性良好,无药物析出,未发现代谢物质出现。

**2.4 专属性试验** 分别制备大鼠空白血浆、空白血浆加对照品及大鼠尾静脉注射给药后血浆样品,按 2.2 项下方法处理,按 2.1 项下色谱条件测定,见图 1。结果显示基线噪音较小,血浆中代谢物峰及其他内源性物质均不干扰槲皮素的测定,说明该方法具有较高的专属性。



A. 空白血浆; B. 空白血浆 + 槲皮素; C. 供试品; 1. 槲皮素

图 1 槲皮素 PLGA 嵌段共聚物纳米粒冻干粉针剂血浆样品 HPLC  
Fig. 1 HPLC of plasma samples of quercetin-PLGA block copolymer nanoparticles lyophilized powder

**2.5 标准曲线的制备** 精密吸取大鼠空白血浆  $200 \mu\text{L}$ ,加入不同质量浓度槲皮素对照品溶液  $20 \mu\text{L}$ ,配成槲皮素血药浓度分别为  $0.1, 0.4, 2.0, 8.0, 24.0, 32.0, 40.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  的血浆样品,按 2.2 项下方法处理,按 2.1 项下色谱条件测定。以质量浓度为横坐标,峰面积为纵坐标,得回归方程  $Y =$

$89.545X + 1892$  ( $R^2 = 0.9996$ ), 线性范围  $0.1 \sim 40.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

**2.6 提取回收率** 精密吸取大鼠空白血浆  $200 \mu\text{L}$ , 共 3 份, 加入槲皮素对照品溶液  $20 \mu\text{L}$ , 配制槲皮素低、中、高血药浓度为  $0.1, 8.0, 40.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  的血浆样品, 按 2.2 项下方法处理, 按 2.1 项下色谱条件测定。低、中、高质量浓度样品各制备 5 份。另取  $0.1, 8.0, 40.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  槲皮素对照品溶液, 按 2.1 项下色谱条件测定, 每个质量浓度样品制备 5 份。计算提取回收率分别为  $93.91\%, 94.24\%, 92.35\%$ , 满足测定要求。

**2.7 方法回收率** 精密吸取大鼠空白血浆  $200 \mu\text{L}$ , 配制槲皮素低、中、高血药浓度依次为  $0.1, 8.0, 40.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  的血浆样品, 按 2.2 项下方法处理, 按 2.1 项下色谱条件测定, 记录峰面积。每个质量浓度样品制备 5 份, 结果槲皮素质量浓度分别为  $(0.097 \pm 0.002), (8.23 \pm 0.28), (38.97 \pm 0.81) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ , 计算回收率分别为  $97.00\%, 102.88\%, 97.42\%$ , RSD 依次为  $2.1\%, 3.4\%, 2.1\%$ 。

**2.8 精密度试验** 精密吸取大鼠空白血浆  $200 \mu\text{L}$ , 配制槲皮素低、中、高血药浓度分别为  $0.1, 8.0, 40.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  的血浆样品, 按 2.2 项下方法处理, 于 1 d 内不同时间点测定 5 次和每日测定 1 次, 连续测定 5 d, 计算日内精密度 RSD 分别为  $1.7\%, 1.6\%, 2.1\%$ , 日间精密度 RSD 分别为  $2.2\%, 3.8\%, 1.9\%$ , 符合生物样品分析方法的要求。

## 2.9 大鼠体内药动学试验

**2.9.1 纳米粒冻干针剂的制备** 精密称取槲皮素  $5 \text{ mg}$  和 PLGA  $20 \text{ mg}$  共溶于  $2 \text{ mL}$  丙酮中作为有机相, 置于  $4 \text{ }^\circ\text{C}$  避光处保存; 精密称取 PVA  $0.14 \text{ g}$  溶于  $70 \text{ mL}$  水中, 置于磁力搅拌器上, 于  $500 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ ,  $85 \text{ }^\circ\text{C}$  磁力搅拌  $1 \text{ h}$ , 待 PVA 完全溶解后, 冷却至室温, 作为水相。使用  $5 \text{ mL}$  注射器将有机相吸取完全, 缓慢滴入水相中, 待滴入完全后, 将超声探头置于混合溶液中超声  $1 \text{ min}$ , 重复 3 次,  $45 \text{ }^\circ\text{C}$  旋转蒸发  $15 \text{ min}$ , 除去丙酮, 得槲皮素 PLGA 嵌段共聚物纳米粒溶液。以  $2\%$  乳糖作为冻干保护剂, 将离心后的纳米粒分散于  $6 \text{ mL}$  冻干保护剂中, 置  $-70 \text{ }^\circ\text{C}$  冷冻  $12 \text{ h}$ , 真空冷冻干燥  $24 \text{ h}$ , 得槲皮素 PLGA 嵌段共聚物纳米粒冻干针剂。使用前用生理盐水复溶分散。

**2.9.2 槲皮素静脉注射乳剂的制备**<sup>[3-6]</sup> 精密称取大豆卵磷脂  $0.6 \text{ g}$  和大豆油  $5.0 \text{ g}$  放于烧杯中, 约  $60 \text{ }^\circ\text{C}$  恒温搅拌约  $15 \text{ min}$ , 加入槲皮素  $500 \text{ mg}$ , 加热搅拌至  $70 \text{ }^\circ\text{C}$  并保持恒温, 作为油相。精密称取甘油

$1.25 \text{ g}$  和泊洛沙姆 188 (poloxamer 188, P188)  $1.0 \text{ g}$  放于烧杯中, 加水  $45 \text{ mL}$ , 加热搅拌至澄清, 继续加热搅拌至  $70 \text{ }^\circ\text{C}$  并保持恒温, 得水相。将油相缓慢滴加至水相中, 并使用磁力搅拌器不断搅拌, 制得初乳。初乳用超声探头超声 3 次, 每次  $1 \text{ min}$ , 得槲皮素静脉注射乳剂。制备的槲皮素静脉注射乳剂呈乳白色, 未有药物析出等现象, 置于  $4 \text{ }^\circ\text{C}$  冰箱冷藏保存,  $5 \text{ d}$  内未出现分层及絮凝等现象, 外观状态良好。

**2.9.3 药动学试验** 将大鼠随机分为 2 组, 每组 6 只, 雌雄各半。试验前禁食  $12 \text{ h}$ , 自由饮水。根据文献报道<sup>[7-9]</sup> 及预试验, 分别按剂量  $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  给予槲皮素乳剂和槲皮素 PLGA 嵌段共聚物纳米粒。各组大鼠称重后尾静脉注射给药, 分别于给药后  $0, 0.083, 0.17, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24 \text{ h}$  从眼眶后静脉丛取血约  $0.4 \text{ mL}$ 。将所取血样置于  $1.5 \text{ mL}$  肝素化离心管中, 于  $10000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心  $10 \text{ min}$ , 取上层血清  $100 \mu\text{L}$ , 按 2.2 项下方法处理, 按 2.1 项下色谱条件测定, 计算各时间点血药浓度, 药时曲线见图 2。结果显示与槲皮素乳剂相比, 槲皮素纳米粒的血药浓度-时间曲线更平稳, 各时间点的血药浓度值均明显高于乳剂组, 在  $24 \text{ h}$  时测定血药浓度仍有较高的浓度分布。由于肿瘤患处的细胞供血量较充足, 且其通透性一直处于亢进状态, 所以药物在血液中浓度越高, 持续时间越长, 药物和肿瘤患处的细胞接触的机会也就越多, 就越有利于药物被输送至肿瘤组织, 故槲皮素纳米粒有助于提高槲皮素的抗癌疗效。采用非房室模型拟合, 利用 DAS 2.1 软件计算药动学参数, 结果见表 1。

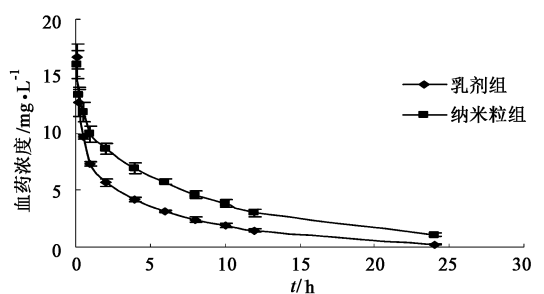


图 2 槲皮素不同剂型给药后血药浓度-时间曲线 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Fig. 2 Plasma concentration-time curve of quercetin in rats after administration of different formulations ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

比较槲皮素 2 种制剂的生物利用度和生物等效性, 槲皮素乳剂和槲皮素纳米粒的  $AUC_{0-12}, AUC_{0-\infty}, C_{\max}$  经对数转换后, 采用 DAS 2.1 软件以方差分析进行显著性检验, 采用双单侧  $t$  检验和  $(1-2\alpha)\%$  置信区间检验进行生物等效性统计分析, 见表 2~4。

表 1 槲皮素不同剂型给药后大鼠药代动力学参数

Table 1 Pharmacokinetic parameters of different quercetin formulations after administration in rats

参数	单位	乳剂	纳米粒
AUC <sub>0-t</sub>	mg·L <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup>	57.518 ± 1.362	99.461 ± 4.769
AUC <sub>0-∞</sub>	mg·L <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup>	59.505 ± 2.174	110.826 ± 5.693
AUMC <sub>0-t</sub>	mg·L <sup>-1</sup> ·h <sup>-2</sup>	326.57 ± 15.198	713.351 ± 40.207
AUMC <sub>0-∞</sub>	mg·L <sup>-1</sup> ·h <sup>-2</sup>	387.565 ± 47.607	1 113.397 ± 160.442
MRT <sub>0-t</sub>	h	5.672 ± 0.141	7.152 ± 0.191
MRT <sub>0-∞</sub>	h	6.541 ± 0.563	10.025 ± 1.121
VRT <sub>0-t</sub>	h <sup>2</sup>	25.243 ± 0.963	36.165 ± 2.427
VRT <sub>0-∞</sub>	h <sup>2</sup>	46.661 ± 13.813	116.528 ± 33.457
t <sub>1/2z</sub>	h	4.951 ± 0.792	7.384 ± 1.151
T <sub>max</sub>	h	0.083 ± 0	0.083 ± 0
CLz	L·h <sup>-1</sup> ·kg <sup>-1</sup>	0.673 ± 0.023	0.362 ± 0.018
V <sub>z</sub>	L·kg <sup>-1</sup>	4.787 ± 0.625	3.886 ± 0.541
C <sub>max</sub>	mg·L <sup>-1</sup>	16.715 ± 1.097	16.129 ± 1.214

表 2 槲皮素乳剂组和纳米粒组主要药代动力学参数的方差分析

Table 2 Variance analysis among main pharmacokinetic parameters of quercetin emulsions and nanoparticles in rats

变异来源	SS	f	MS	F	P
lnAUC <sub>0-t</sub>	总变异	0.931	11	0.085	
	药剂间	0.917	1	0.917	1 941.144 0.000
	周期间	0.000	1	0.000	0.191 0.684
	个体间	0.012	5	0.002	5.187 0.068
	总误差	0.002	4	0.000	
lnAUC <sub>0-∞</sub>	总变异	1.200	11	0.109	
	药剂间	1.179	1	1.179	3 149.698 0.000
	周期间	0.002	1	0.002	4.372 0.105
	个体间	0.017	5	0.003	9.137 0.026
	总误差	0.001	4	0.000	
lnC <sub>max</sub>	总变异	0.056	11	0.005	
	药剂间	0.005	1	0.005	3.370 0.140
	周期间	0.000	1	0.000	0.058 0.822
	个体间	0.044	5	0.009	5.440 0.057
	总误差	0.006	4	0.002	

结果表明乳剂组和纳米粒组的 AUC<sub>0-t</sub> 和 AUC<sub>0-∞</sub> 药剂间均存在显著差异,周期间、个体间无显著差异,2 种制剂的 C<sub>max</sub> 则无显著性差异;表明 2 种制剂的 AUC<sub>0-t</sub> 和 AUC<sub>0-∞</sub> 存在显著差异,生物不等效;2 种制剂的 C<sub>max</sub> 在规定的 70% ~ 143% 间生物等效。2 种制剂的药峰时间 (T<sub>max</sub>), 平均滞留时间 (MRT<sub>0-t</sub>) 采用 SPSS 17.0 软件进行 wilcoxon 检验,结果见表 5, 表明 2 种制剂的 T<sub>max</sub> 无显著差异,而 MRT<sub>0-t</sub> 差异显

表 3 槲皮素乳剂组和纳米粒组主要药代动力学参数的 t 检验

Table 3 t-Test of main pharmacokinetic parameters of quercetin emulsions and nanoparticles in rats

药代动力学参数		检验量	
		t	结论
lnAUC <sub>0-t</sub>	与低限比	-26.360	生物不等效
	与高限比	61.821	
lnAUC <sub>0-∞</sub>	与低限比	-36.261	生物不等效
	与高限比	67.102	
lnC <sub>max</sub>	与低限比	14.603	生物等效
	与高限比	17.321	

表 4 槲皮素乳剂组和纳米粒组主要药代动力学参数的 (1 - 2α) % 置信区间检验

Table 4 90% Confidence interval of main pharmacokinetic parameters of quercetin emulsions and nanoparticles in rats

药代动力学参数		数值/%	结论
lnAUC <sub>0-t</sub>	总体相对 F	58.5	生物不等效
	等效标准	80.0 ~ 125.0	
	置信区间	56.0 ~ 59.1	
lnAUC <sub>0-∞</sub>	总体相对 F	53.5	生物不等效
	等效标准	80.0 ~ 125.0	
	置信区间	52.2 ~ 54.7	
lnC <sub>max</sub>	总体相对 F	103.4	生物等效
	等效标准	70.0 ~ 143.0	
	置信区间	99.2 ~ 108.6	

著,表明槲皮素纳米粒组的平均滞留时间延长,且槲皮素纳米粒组的消除半衰期 (t<sub>1/2</sub>) 为乳剂组的 1.52 倍,这有利于增加药物与肿瘤患处细胞的接触时间,提高药物抗癌的疗效。槲皮素纳米粒较乳剂的相对生物利用度 = AUC<sub>0-t,纳米粒</sub> / AUC<sub>0-t,乳剂</sub> × 100% = (99.461/57.518) × 100% = 172.92%。

### 3 讨论

现今由于国内外尚无槲皮素注射制剂上市,且槲皮素在水中几乎不溶,无法溶解在生理盐水中进行大鼠尾静脉注射,根据参比制剂选择原则,本文将槲皮素制成乳剂作为参比制剂与槲皮素 PLGA 嵌段共聚物纳米粒冻干针剂进行比较,表明槲皮素纳米粒组的血药浓度-时间曲线更平稳,各时间点的血药浓度值均明显高于乳剂组,在 24 h 时测定血药浓度显示仍有较高的浓度分布,药物在血液中浓度越高,持续时间越长,药物和肿瘤患处的细胞接触的机会也就越多,也就越有利于药物被输送至肿瘤组织,说明槲皮素纳米粒有助于提高槲皮素的抗癌疗效,在

表 5 槲皮素乳剂组和纳米粒组药动学参数  $T_{max}$  和  $MRT_{0-t}$  的 wilcoxon 检验

Table 5 Wilcoxon signed rank test of  $T_{max}$  and  $MRT_{0-t}$  between quercetin emulsions and nanoparticles in rats

		纳米粒组	乳剂组	P	结论
$T_{max}$	$\bar{x} \pm s$	0.08 ± 0.00	0.08 ± 0.00	>0.05	生物等效
	最大值-最小值	0.08-0.08	0.08-0.08		
	中值	0.08	0.08		
$MRT_{0-t}$	$\bar{x} \pm s$	16.5 ± 1.10	16.03 ± 1.95	<0.05	生物不等效
	最大值-最小值	18.5-15.5	17.4-14.11		
	中值	20	1		

一定程度上明显改善了槲皮素的生物利用度,为槲皮素 PLGA 嵌段共聚物纳米粒在抗癌方面的临床合理应用提供参考。

[参考文献]

[1] 张志琴,朱双雪. 槲皮素的药理活性与临床应用研究进展[J]. 齐鲁药事,2013,32(7):400-402.  
 [2] 马玉坤,郑学燕,朱荣刚,等. 槲皮素纳米制剂的研究进展[J]. 中国医药导报,2013,10(22):24-25.  
 [3] 郭涛,何进,王志远,等. 大蒜油静脉注射乳剂的安全性评价[J]. 中成药,2007,29(7):984-987.  
 [4] 田煦,朱家壁,王健松,等. 粉防己碱静脉注射乳剂的制备及对实验性肺纤维化的治疗作用[J]. 中国药科大学学报,2005,36(3):225-229.  
 [5] 董岩,罗濛,姜同英,等. 华蟾素注射乳剂的制备及

制剂质量的研究[J]. 沈阳药科大学学报,2009,26(1):6-10.  
 [6] 杨秀丽,王东凯,孔俐文,等. 顺铂静脉注射乳剂的制备及其性质考察[J]. 中国新药杂志,2007,16(17):1379-1381.  
 [7] Michael M R, Wolz E, Davidovich A, et al. Acute, subchronic and chronic safety studies with genistein in rats[J]. Food Chem Toxicol,2006,44(1):56-80.  
 [8] 阮丽萍,余伯阳,朱丹妮,等. 槲皮素的小肠吸收与体内活性相关性的研究[J]. 中国天然药物,2006,4(4):278-280.  
 [9] 杜先华,牛欣,冯前进,等. 槲皮素自微乳在家兔体内的相对生物利用度研究[J]. 中药新药与临床药理,2008,19(4):278-279.

[责任编辑 刘德文]