

# 基于体内自组装胶束思维分析千金子脂肪油 对4种千金子素的增溶作用

苏彤<sup>1</sup>, 袁芮<sup>1</sup>, 张超<sup>1\*</sup>, 高慧慧<sup>1</sup>, 王英姿<sup>2</sup>, 孙秀梅<sup>1</sup>

(1. 山东中医药大学药学院, 济南 250355; 2. 北京中医药大学, 北京 100102)

**[摘要]** **目的:**通过模拟人体肠道环境,研究千金子脂肪油与肠液中胆盐所形成混合胶束对千金子素  $L_1, L_2, L_3, L_8$  的增溶作用。**方法:**制备不同千金子脂肪油加入量的混合胶束,采用透射电子显微镜观察胶束的形态,运用粒度仪测定其粒径和 Zeta 电位,利用 HPLC 考察混合胶束对 4 种千金子素溶解度的影响,同时考察放置时间对混合胶束稳定性的影响。**结果:**体外模拟形成的千金子脂肪油/胆盐混合胶束呈球形且粒径均一,Zeta 电位绝对值均  $< 20$  mV;固定脱氧胆酸钠质量浓度为  $4.96 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ,4 种千金子素在千金子脂肪油质量浓度为  $0.1 \sim 4 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$  时的溶解度均显著大于不含千金子脂肪油时的溶解度,混合胶束中 4 种千金子素的溶解度为其在不含脂肪油胶束体系溶解度的  $1.3 \sim 4$  倍;该混合胶束可稳定存在 36 h。**结论:**千金子脂肪油与脱氧胆酸钠所形成的混合胶束对千金子素  $L_1, L_2, L_3, L_8$  有显著的增溶作用,可为从药剂学角度阐释千金子去油制霜的减毒机制提供参考。

**[关键词]** 千金子; 脂肪油; 胆盐; 混合胶束; 增溶作用; 二萜醇酯类; 千金子素

**[中图分类号]** R22;R94;R28;O657.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)07-0160-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20182302

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180911.1101.007.html>

**[网络出版时间]** 2018-9-12 16:47

## Analysis of Solubilization of Fatty Oil from Euphorbiae Semen on Four Euphorbia Factors Based on Thinking of Self-assembled Micelles *in vivo*

SU Tong<sup>1</sup>, YUAN Rui<sup>1</sup>, ZHANG Chao<sup>1\*</sup>, GAO Hui-hui<sup>1</sup>, WANG Ying-zi<sup>2</sup>, SUN Xiu-mei<sup>1</sup>

(1. School of Pharmaceutical Sciences, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250355, China; 2. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

**[Abstract]** **Objective:** The solubilization of 4 compounds (*Euphorbia* factor  $L_1, L_2, L_3$  and  $L_8$ ), caused by mixed micelles self-assembled from fatty oil of Euphorbiae Semen and bile salt of intestinal juice, was researched in the simulated human intestinal environment. **Method:** The mixed micelles were prepared with different amounts of fatty oil of Euphorbiae Semen. The transmission electron microscope (TEM) was used to observe the morphology of the micelles. Particle size detector was used to determine the particle size and Zeta potential. HPLC was used to assay the solubility of these 4 compounds. The variation tendency of the total dissolution of these 4 compounds with the change of standing time was observed. **Result:** Particle size of the mixed micelles was uniform and its morphology was spherical. The absolute values of Zeta potential were less than 20 mV. When the amount of sodium deoxycholate was fixed  $4.96 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ , the solubility of these 4 compounds with the concentration of fatty oil at  $0.1 \sim 4 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$  were significantly greater than that at the dosage of  $0 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ . The solubility of these 4 compounds in the micelles formed by fatty oil was 1.3 to 4 times as much as the micelles without fatty oil. The micelles was stable for 36 h. **Conclusion:** The micelles self-assembled from fatty oil of

**[收稿日期]** 20180504(013)

**[基金项目]** 山东省优秀中青年科学家科研奖励基金项目(BS2014YY053);国家自然科学基金项目(81673597)

**[第一作者]** 苏彤,在读硕士,从事中药新药与中药炮制原理研究,Tel:0531-89628590,E-mail:1301922520@qq.com

**[通信作者]** \*张超,博士,副教授,从事中药新药与中药炮制原理研究,Tel:0531-89628590,E-mail:tougaotcm@163.com

Euphorbiae Semen and bile salt of intestinal juice, have significant solubilization effect on *Euphorbia* factor  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $L_3$  and  $L_8$ . This research can lay the foundation for clarifying the detoxification mechanism of removing fatty oil and making frostlike powder from the perspective of pharmaceuticals.

[Key words] Euphorbiae Semen; fatty oil; bile salt; mixed micelles; solubilization; diterpene esters; *Euphorbia* factors

千金子是大戟科植物续随子 *Euphorbia lathyris* 的干燥成熟种子,现代研究表明其所含的二萜醇酯类成分具有双重生理活性,既具有泻下、抗肿瘤多药耐药性、抗白血病等药理活性,同时也表现出了对胃肠道黏膜强烈的刺激等毒性作用<sup>[1-2]</sup>。其中千金子素  $L_1$  对 KB, KBV200, MCF-7 和 MCF-7/ADR 等细胞具有有效的细胞毒性<sup>[3]</sup>;千金子素  $L_1, L_2, L_3, L_8$  和  $L_9$  等化合物对咸水虾均有较强毒性<sup>[4]</sup>;千金子去油制霜可使二萜醇酯类成分含量降低而减毒<sup>[4-6]</sup>,即在去除脂肪油的同时,部分二萜醇酯类成分溶在油中一并除去<sup>[7]</sup>。但本课题组在千金子的急性毒性实验中发现千金子脂肪油和二萜醇酯类成分分别单独给药未致小鼠死亡,而两者同时给药毒性则增加导致小鼠死亡。

在小肠中,来源于食物的甘油三酯、甘油二酯等脂类经消化释放出脂肪酸和单甘油酯,可与体内的胆酸盐产生一系列的囊泡和混合胶束等脂质胶体物质,这些分散的脂质微环境可提高疏水性药物的溶解度,高脂饮食能显著增加疏水性药物的口服生物利用度<sup>[8]</sup>。根据千金子脂肪油本身的性质特点,并结合胶束增溶理论<sup>[9]</sup>,推断千金子二萜醇酯类化合物与适量脂肪油同时口服进入体内,由于脂肪油中的脂肪酸及其酯类与体内的胆酸盐共同作用,自组装形成胶束作为千金子二萜醇酯类化合物的载体,增加该药物的溶解度,进而改善其吸收,但也增加了其肠道毒性。本实验以 4 种千金子二萜醇酯类化合物千金子素  $L_1, L_2, L_3, L_8$  为研究对象,通过模拟人体肠道内环境,研究脂肪油/脱氧胆酸钠混合胶束对这些二萜醇酯类化合物的增溶作用,以期从药剂学角度阐释千金子的去油制霜减毒机制。

## 1 材料

LC-10A 型高效液相色谱仪(日本岛津公司), CT15RT 型高速低温离心机(天美科学仪器有限公司), Delsa™ Nano Common 型纳米粒度仪(美国贝克曼库尔特公司), Tecnai 20U-TWIN 型高分辨透射电镜(荷兰飞利浦公司), PHS-3C 型精密 pH 计(上海雷磁仪器厂), AE240 型电子分析天平(瑞士梅特勒-托利多公司)。千金子素  $L_1, L_2, L_3, L_8$ (自制,千

金子石油醚部位反复硅胶柱色谱分离得到,经 HPLC 面积归一化法测定,纯度均 > 98.0%) ;千金子脂肪油为石油醚部位硅胶柱色谱分离时最初的流分。脱氧胆酸钠(国药集团化学试剂有限公司,批号 20160626),水为高纯水,甲醇、乙腈为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

**2.1 混合胶束的制备** 分别取适量千金子脂肪油及千金子素  $L_1, L_2, L_3, L_8$ , 加乙酸乙酯使溶解,将乙酸乙酯溶液置圆底烧瓶中,于 40 °C 水浴旋转蒸发,除去有机溶剂,再置真空干燥箱中真空常温过夜以除去微量的有机溶剂,制成脂膜。取脱氧胆酸钠适量,以 pH 7.4 的磷酸盐缓冲液(PBS)溶解,制得  $4.96 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  脱氧胆酸钠溶液。取一定量的脱氧胆酸钠溶液置已形成脂膜的圆底烧瓶中,45 °C 水浴超声处理 25 min,  $1 \text{ 万 r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 15 min, 过  $0.22 \text{ } \mu\text{m}$  微孔滤膜,即得澄清透明的胶束溶液。制备不同千金子脂肪油用量的胶束溶液,使千金子脂肪油在脱氧胆酸钠溶液中的质量浓度分别为 0, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.6, 0.8, 1, 2, 4  $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ , 千金子素  $L_1, L_2, L_3, L_8$  分别按  $40 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  过量加入,离心、膜滤过均可除去未被增溶的千金子素  $L_1, L_2, L_3, L_8$ 。

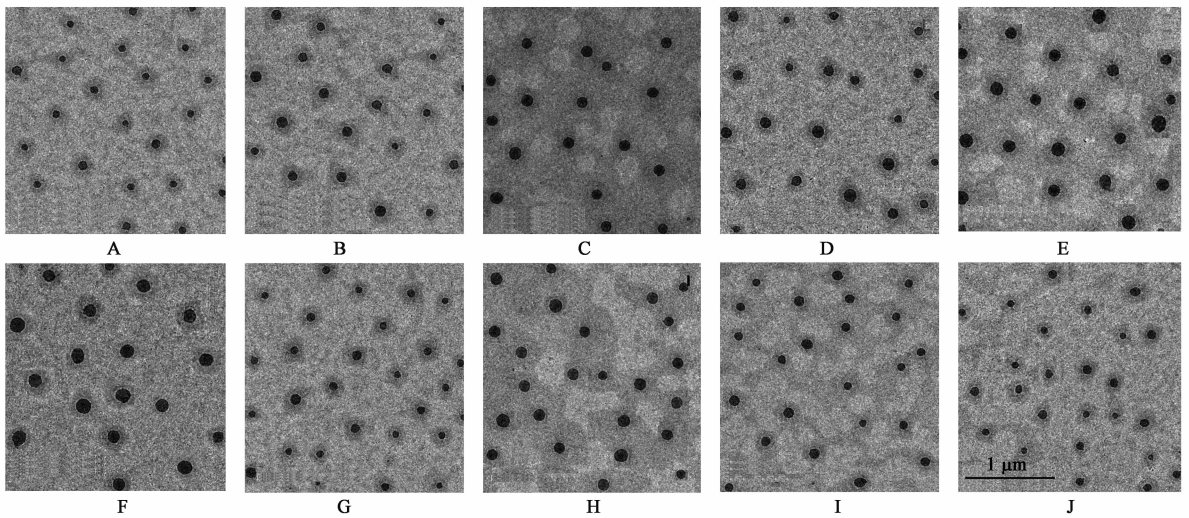
**2.2 混合胶束的形态观察** 将稀释好的胶束溶液滴加至铜网上,自然晾干后在高分辨透射电子显微镜(TEM)下观察,见图 1。结果发现模拟形成的胶束外观形态均呈球形,分散均匀且大小均一;加入千金子脂肪油后所形成胶束粒径有变大趋势。

**2.3 混合胶束的粒径和 Zeta 电位检测** 将待测胶束用水稀释至所需浓度,用纳米粒度仪测定胶束的平均粒径和 Zeta 电位,结果见表 1。

## 2.4 千金子素 $L_1, L_2, L_3$ 和 $L_8$ 的含量测定

**2.4.1 供试品溶液的制备** 精密量取混合胶束溶液 10 mL,置分液漏斗中,加乙酸乙酯提取 3 次(每次 10 mL),合并提取液,水浴蒸干,加甲醇溶解并定容至 2 mL 量瓶中,摇匀,即得。

**2.4.2 对照品溶液的制备** 取千金子素  $L_1, L_2, L_3, L_8$  适量,精密称定,置同一 5 mL 量瓶中,加甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,得质量浓度分别为 544,



A~J. 千金子脂肪油质量浓度分别为 0, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.6, 0.8, 1, 2, 4  $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  的混合胶束

图 1 千金子脂肪油/胆盐混合胶束的 TEM

Fig. 1 TEM of mixed micelles self-assembled from fatty oil of Euphorbiae Semen and bile salt

表 1 千金子脂肪油/胆盐混合胶束的粒径, Zeta 电位及 4 种千金子素的溶解度 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

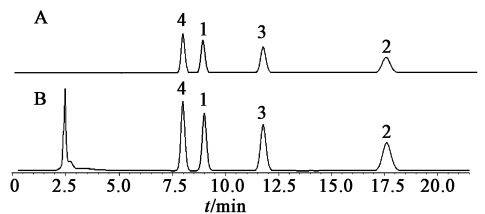
Table 1 Particle size, Zeta potential and solubility of four Euphorbia factors of mixed micelles self-assembled from fatty oil of Euphorbiae Semen and bile salt ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

样品编号	千金子脂肪油 质量浓度/ $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	粒径 /nm	Zeta 电位 /mV	溶解度/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$			
				千金子素 $L_1$	千金子素 $L_2$	千金子素 $L_3$	千金子素 $L_8$
A	0	110.8 ± 12.6	-0.32 ± 0.05	3.36 ± 0.08	2.38 ± 0.05	2.75 ± 0.07	4.38 ± 0.07
B	0.1	115.2 ± 15.3	-0.54 ± 0.10	6.06 ± 0.11	3.58 ± 0.06	7.19 ± 0.09	8.80 ± 0.13
C	0.2	127.7 ± 14.6	-0.47 ± 0.11	8.03 ± 0.09	4.08 ± 0.08	6.90 ± 0.09	11.69 ± 0.15
D	0.3	124.3 ± 18.5	-0.94 ± 0.13	9.71 ± 0.20	6.28 ± 0.08	8.69 ± 0.14	13.75 ± 0.16
E	0.4	144.1 ± 22.6	-1.21 ± 0.22	13.25 ± 0.15	10.4 ± 0.13	12.18 ± 0.27	16.39 ± 0.33
F	0.6	135.8 ± 19.1	-1.58 ± 0.19	13.04 ± 0.17	11.68 ± 0.31	12.31 ± 0.17	15.21 ± 0.25
G	0.8	112.8 ± 14.7	-0.46 ± 0.09	5.40 ± 0.11	3.88 ± 0.06	5.97 ± 0.09	8.30 ± 0.18
H	1.0	126.7 ± 15.8	-0.78 ± 0.13	6.42 ± 0.13	3.76 ± 0.07	5.76 ± 0.09	10.85 ± 0.22
I	2.0	124.4 ± 16.3	-0.82 ± 0.11	8.05 ± 0.11	5.80 ± 0.10	7.38 ± 0.18	11.14 ± 0.17
J	4.0	112.6 ± 13.4	-0.51 ± 0.08	4.43 ± 0.09	3.20 ± 0.08	4.61 ± 0.11	5.29 ± 0.12

530, 556, 568  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$  的混合对照品溶液。

**2.4.3 色谱条件** Inertsil ODS-3 色谱柱 (4.6 mm × 250 mm, 5  $\mu\text{m}$ ), 流动相甲醇-水 (82:18), 流速设定为 1.0  $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ , 检测波长 275 nm, 进样量 20  $\mu\text{L}$ 。在上述色谱条件下, 各色谱峰与相邻色谱峰的分度度均 > 1.5, 符合含量测定要求, 见图 2。

**2.4.4 线性关系考察** 精密量取 2.4.2 项下混合对照品溶液 10, 50, 200, 400, 800  $\mu\text{L}$ , 分别置于不同的 5 mL 量瓶中, 加甲醇稀释至刻度, 摇匀, 得系列混合对照品溶液, 按 2.4.3 项下色谱条件测定, 以质量浓度为横坐标, 峰面积为纵坐标, 绘制标准曲线, 得千金子素  $L_1, L_2, L_3, L_8$  的回归方程分别为  $Y = 17171X + 473 (r = 0.9997)$ ,  $Y = 13117X + 292 (r = 0.9998)$ ,  $Y = 14599X - 253 (r = 0.9997)$ ,  $Y = 16341X - 441 (r = 0.9997)$ , 线性范围依次为



A. 混合对照品; B. 供试品; 1. 千金子素  $L_1$ ; 2. 千金子素  $L_2$ ; 3. 千金子素  $L_3$ ; 4. 千金子素  $L_8$

图 2 千金子脂肪油/胆盐混合胶束的 HPLC 色谱

Fig. 2 HPLC chromatograms of mixed micelles self-assembled from fatty oil of Euphorbiae Semen and bile salt

1.088 ~ 87.04, 1.06 ~ 84.8, 1.112 ~ 88.96, 1.136 ~ 90.88  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

**2.4.5 精密度考察** 吸取千金子素  $L_1, L_2, L_3, L_8$  质量浓度分别为 21.76, 21.20, 22.24, 22.72  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$  的混合对照品溶液, 按 2.4.3 项下色谱条件连续进

样 6 次, 计算千金子素  $L_1, L_2, L_3, L_8$  峰面积的 RSD 分别为 1.9%, 1.7%, 1.7%, 2.1%, 说明仪器精密度良好。

**2.4.6 稳定性考察** 精密吸取样品 C 的供试品溶液适量, 分别于制备后 0, 2, 4, 8, 16, 24 h 按 2.4.3 项下色谱条件测定, 计算千金子素  $L_1, L_2, L_3, L_8$  峰面积的 RSD 分别为 1.4%, 1.9%, 1.1%, 1.2%, 表明供试品溶液在 24 h 内测定基本稳定。

**2.4.7 重复性考察** 精密量取样品 C 10 mL, 共 6 份, 按 2.4.1 项下方法制备供试品溶液, 按 2.4.3 项下色谱条件测定, 结果千金子素  $L_1, L_2, L_3, L_8$  的质量浓度分别为 8.03, 4.08, 6.90, 11.69  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ , 计算 RSD 分别为 1.0%, 1.1%, 1.6%, 1.2%, 说明该方法重复性好、变异系数小。

**2.4.8 加样回收率考察** 精密量取样品 C 5 mL, 共 6 份, 加入 4 种千金子素的对照品适量, 按 2.4.1 项下方法制备供试品溶液, 按 2.4.3 项下色谱条件测定, 计算千金子素  $L_1, L_2, L_3, L_8$  的加样回收率分别为  $(101.27 \pm 2.15)\%$ ,  $(98.70 \pm 1.81)\%$ ,  $(97.77 \pm 1.34)\%$ ,  $(102.38 \pm 1.58)\%$ , 说明该方法准确可靠。

**2.5 混合胶束对千金子素的增溶作用** 分别精密量取不同千金子脂肪油用量的混合胶束样品 10 mL, 按 2.4 项下方法测定, 计算各混合胶束溶液中千金子素  $L_1, L_2, L_3, L_8$  的溶解度, 见表 1。预试验以千金子素  $L_1$  的溶解度为指标, 测得脱氧胆酸钠的临界胶束浓度  $3.2 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ , 本研究用脱氧胆酸钠浓度  $(4.96 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1})$  完全可以形成胶束。由表 1 可知, 当千金子脂肪油质量浓度为  $0.4 \sim 0.6 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  时, 4 种千金子素的溶解度最大, 其对 4 种千金子素的溶解度约为不含千金子脂肪油胶束体系溶解度的 4 倍, 此时脱氧胆酸钠与脂肪油的质量比处于 12.4:1 ~ 8.3:1。结合图 1 还可发现, 增溶效果越好, 所形成胶束的平均粒径越大, 根据胶束增溶理论推断与此时千金子脂肪油参与了胶束的形成并包裹了大量药物有关。当千金子脂肪油质量浓度  $> 0.6 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  时, 4 种千金子素的溶解度下降, 原因可能是千金子脂肪油与脱氧胆酸钠的结合率下降, 导致剩余的千金子脂肪油在水溶液中析出, 从而导致药物析出<sup>[10]</sup>。千金子脂肪油质量浓度为  $4 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  时, 4 种千金子素的溶解度最小, 但其对 4 种千金子素的溶解度仍为不含千金子脂肪油胶束体系溶解度的 1.3 倍。采用 SPSS 17.0 软件对各组间数据进行单因素方差分析, 确定千金子脂肪油质量浓度在  $0.1 \sim$

$4 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  时, 4 种千金子素的溶解度均显著高于不含千金子脂肪油时的溶解度 ( $P < 0.01$ ), 说明千金子脂肪油与脱氧胆酸钠所形成的混合胶束对千金子素  $L_1, L_2, L_3, L_8$  有显著的增溶作用。

**2.6 放置时间对胶束稳定性的影响** Zeta 电位绝对值  $> 20 \text{ mV}$ , 表明制得胶束处于稳定状态, 千金子脂肪油/胆盐混合胶束 Zeta 电位较低, 稳定性较差, 选取样品 A, C, E, G, I 共 5 份混合胶束样品适量, 考察放置时间对混合胶束稳定性的影响, 分别于 0, 12, 24, 36, 48, 60, 72 h 观察性状, 过  $0.22 \mu\text{m}$  微孔滤膜, 测定千金子素  $L_1, L_2, L_3, L_8$  的溶解度。计算每个时间点 4 种千金子素溶解度总和所占 0 h 时 4 种千金子素溶解度总和的质量分数, 以该质量分数对时间作图, 即得胶束稳定性的变化趋势图, 见图 3。结果发现放置 48 h 便出现絮状沉淀, 千金子素的溶解度显著下降。本实验目的并不是要制备符合制剂学要求的胶束, 而是证明千金子素与千金子脂肪油同时口服进入体内后, 在胆酸盐的作用下可自组装形成混合胶束, 该胶束可稳定存在 36 h, 提示研究该胶束溶液的增溶作用、促进肠吸收作用以及肠道毒性作用时, 应在 36 h 内使用, 否则应重新制备。

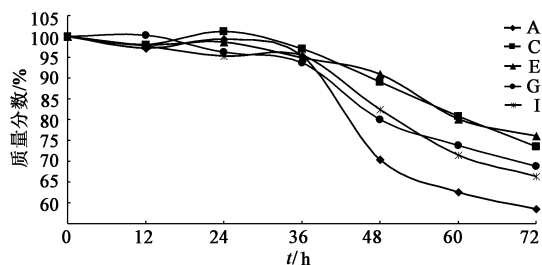


图 3 5 种千金子脂肪油/胆盐混合胶束中 4 种千金子素溶解度总和随放置时间的变化趋势 ( $n=3$ )

Fig. 3 Variation tendency of total solubility of 4 *Euphorbia* factors in mixed micelles self-assembled from fatty oil of *Euphorbiae Semen* and bile salt with change of standing time ( $n=3$ )

### 3 讨论

前期研究发现千金子脂肪油主要含有脂肪酸及其酯类, 质量分数较高的化合物依次为十八碳-6-烯酸 (73.07%), 丙二醇单油酸酯 (10.902%), 棕榈酸 (6.301%), 顺式-13-二十碳烯酸甲酯 (1.228%) 等<sup>[11]</sup>。千金子脂肪油中的脂肪酸部分很有可能在胆盐作用下形成微乳, 微乳是一种膨胀混合胶束<sup>[9]</sup>, 故在本研究中含油相的胶束系统称为混合胶束, 微乳的胶束增溶理论认为油相增溶到内部疏水核, 既可以增大内核体积又可以提高疏水性药物的溶解度, 这能够解释图 1(E) 和图 1(F) 所对应混

合胶束粒径显著变大,增溶作用亦显著增加的现象。另外,还有研究证实硬脂酸、棕榈酸、油酸能促进淫羊藿活性黄酮自组装胶束的形成<sup>[12]</sup>,油酸及其单甘油酸酯与胆酸盐、磷脂组成的混合胶束系统能显著提高姜黄素的溶解度<sup>[13]</sup>,长链多不饱和脂肪酸负载的纳米胶束体系可促进多烯紫杉醇的肠吸收<sup>[14]</sup>,说明脂肪酸能够参与并促进胶束的形成。千金子脂肪油中的脂肪酸酯类成分具有脂肪长链以及表面活性,可与人体内天然的生物表面活性剂胆酸盐形成混合胶束作为药物载体,促进药物的吸收<sup>[9,15]</sup>。根据 4 种千金子素的化学结构,采用 ACD/ChemSketch 10.0 软件计算千金子素 L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub> 和 L<sub>8</sub> 的化合物疏水常数 (CLogP) 分别为 5.55 ± 0.53, 8.61 ± 0.45, 7.25 ± 0.42 和 5.56 ± 0.43,说明 4 种千金子二萜醇酯类化合物的极性非常小,已有研究证实千金子素 L<sub>3</sub> 肠吸收很差,大鼠口服给药后,超过 50% 的原形药物随粪便排出体外<sup>[16-17]</sup>。本研究证实千金子脂肪油与人体肠道内的胆盐模拟形成的混合胶束体系对千金子中 4 种二萜醇酯类成分千金子素 L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub>, L<sub>8</sub> 有显著的增溶作用。当千金子二萜醇酯类化合物与适量千金子脂肪油同时口服进入体内,千金子脂肪油中的脂肪酸酯类成分具有脂肪长链和表面活性,可与体内的胆酸盐共同作用自组装形成胶束,同时脂肪酸类成分可促进该混合胶束的形成。

在人体进食或空腹状态下研究和证实千金子生品、霜品口服后自组装胶束的形成情况要复杂的多,难度也要大的多,很难排除其他食物或杂质对实验的干扰。本研究虽是通过体外实验模拟千金子脂肪油/胆盐混合胶束的形成,但根据结果不难推断,千金子口服进入体内,其所含脂肪油一方面刺激胆酸盐大量分泌,另一方面参与了纳米胶束体系的形成,增加了二萜醇酯类化合物的溶解度,提高了此类化合物的肠吸收,从而增加了千金子的毒性。这在一定程度上可以解释千金子脂肪油与千金子素同用致小鼠死亡的现象。下一步还需证实该混合胶束体系对肠吸收的促进作用,借助肠道生物电参数、组织病理学检查和肠黏膜炎性因子水平进行致炎毒性评价,探讨模拟形成的胶束体系对二萜醇酯类化合物肠毒性的影响,为从药剂学角度阐述千金子去油制霜的减毒机制奠定了基础。

[参考文献]

[1] 窦志华,丁安伟.大戟属有毒中药毒性成分及炮制减毒研究进展[C]//中华中医药学会.第六届中药炮制学术会议论文集:2006 年卷.北京:中国学术期刊(光

盘版)电子杂志社,2006;226-232.

[2] 刘玉婷,杨洋,弓佩含,等.千金子化学成分研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(13):220-225.

[3] ZHANG J Y,ZHANG C,CHEN H B, et al. Assignments of <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C-NMR signals of *Euphorbia* factor L<sub>1</sub> and investigation of its anticancer activity *in vitro*[J]. *J Med Plants Res*,2010,4(4):335-338.

[4] 郑飞龙.千金子毒性成分的研究[D].南昌:南昌大学,2009.

[5] 张宏伟,金锋,张振凌.泛油对千金子主要有效成分含量的影响[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(22):124-126.

[6] 孙付军,宋卫国,李英霞.千金子及不同含油量千金子霜急性毒性比较[J].中国药物警戒,2011,8(1):20-22.

[7] 张超,朱娟娟,王英姿,等.HPLC 法测定千金子不同极性部位中二萜酯类化合物含量[J].山东中医药大学学报,2014,38(5):485-488.

[8] Yeap Y Y, Trevaskis N L, Porter C J. Lipid absorption triggers drug supersaturation at the intestinal unstirred water layer and promotes drug absorption from mixed micelles[J]. *Pharm Res*,2013,30(12):3045-3058.

[9] 姚静,周建平,杨宇欣,等.微乳对难溶性药物增溶机理的研究[J].中国药科大学学报,2004,35(6):495-498.

[10] Hammad M A, Müller B W. Increasing drug solubility by means of bile salt-phosphatidylcholine-based mixed micelles[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 1998, 46(3):361-367.

[11] 朱娟娟,王英姿,张超,等.千金子石油醚萃取物中油脂成分的 GC-MS 分析[J].山东中医药大学学报,2013,37(5):439-441.

[12] 李杰,孙娥,张振海,等.羊脂油对淫羊藿活性黄酮自组装胶束模拟形成的影响[J].中国中药杂志,2014,39(17):3278-3282.

[13] 张琼,李林,魏东芝,等.胆酸盐/脂类混合胶束对疏水性姜黄素的增溶性能[J].华东理工大学学报:自然科学版,2010,36(5):639-644.

[14] Khurana R K, Beg S, Burrow A J, et al. Enhancing biopharmaceutical performance of an anticancer drug by long chain PUFA based self-nanoemulsifying lipidic nanomicellar systems[J]. *Eur J Pharm Biopharm*,2017, doi:10.1016/j.ejpb.2017.09.001.

[15] van Hasselt P M, Janssens G E, Slot T K, et al. The influence of bile acids on the oral bioavailability of vitamin K encapsulated in polymeric micelles [J]. *J Controlled Release*,2009,133(2):161-168.

[16] 张秀婷,王英姿,李韶菁,等.在体单向肠灌注模型研究千金子甾醇在大鼠肠吸收特性[J].北京中医药大学学报,2015,38(9):624-627.

[17] MENG X, ZHAO X, LONG Z, et al. A sensitive liquid chromatography-mass spectrometry method for simultaneous determination of three diterpenoid esters from *Euphorbia lathyris* L. in rat plasma[J]. *J Pharm Biomed Anal*,2013,72:299-305.

[责任编辑 刘德文]