·方药研究·

黄芩苷固体脂质纳米粒的制备及其在小鼠体内组织分布研究

周 晶[1],欧阳怡[2],徐 倩[2],吴鸿飞[2]

(1.安徽中医药大学第一附属医院,安徽 合肥 230031;2.安徽中医药大学,安徽 合肥 230012)

[摘要]目的 制备黄芩苷固体脂质纳米粒(solid lipid nanoparticle,SLN),研究其在小鼠体内的组织分布并评价组织靶向性。**方法** 采用乳化蒸发-低温固化法制备黄芩苷固体脂质纳米粒分散液,冷冻干燥成黄芩苷SLN冻干粉。灌胃给予黄芩苷-SLN干粉混悬液与黄芩苷混悬液,测定小鼠各组织中药物浓度,采用DAS 2.0软件拟合药物代谢动力学参数。计算靶向效率(targeting efficiency, Te)、靶向指数(targeting index, TI)和相对靶向效率(relative targeting efficiency, Rte),分析比较两种制剂在小鼠体内组织分布情况。**结果** 小鼠灌胃黄芩苷-SLN冻干粉后,肝组织的Te最大;TI的大小顺序为脾、心、肝、脑、肾、肺,且仅脾、心的Rte为正值。**结论** 黄芩苷-SLN肝组织分布量最大,脾组织靶向性较强,对黄芩苷临床应用具有重要意义。

[关键词]黄芩苷;固体脂质纳米粒;组织分布;靶向效率;相对摄取率

[中图分类号]R969.1 [DOI]10.3969/j.issn.2095-7246.2020.03.018

黄芩苷是唇形科植物黄芩(*Scutellaria baicalensis* Georgi)的干燥根茎中提取分离出的一种黄酮类化合物,具抗炎、抗病毒、调节免疫功能等药理作用[1]。黄芩苷对乙型病毒性肝炎病毒的3种抗原有明显抑制作用[2],对慢性乙型病毒性肝炎并发症有治疗效果[3]。黄芩苷已被广泛用于治疗急慢性肝炎,疗效确切[4]。但由于黄芩苷水溶性差、生物利用度低,限制了其临床应用。

固体脂质纳米粒(solid lipid nanoparticles, SLN)是以体内生物相容性较好,可生物降解的天然或合成类脂作为载药材料,将药物吸附或包裹在脂质核中,形成粒径为10~1 000 nm的纳米颗粒[5]。黄芩苷制备成SLN,可提高黄芩苷的生物利用度[6]。

为扩展黄芩苷的临床应用,本实验选用单硬脂酸甘油酯、胆固醇混合脂质作为载药材料制备黄芩苷-SLN分散液,并将黄芩苷-SLN分散液制成黄芩苷-SLN冻干粉。通过小鼠体内组织分布实验,比较黄芩苷-SLN冻干粉混悬液和黄芩苷混悬液在小鼠体内的分布特性,为黄芩苷-SLN的临床应用提供参考。

1 材料

1.1 试药 黄芩苷(纯度为85.94%,批号141201):四川省玉鑫药业有限公司;黄芩苷对照品(纯度≥98%,批号110715-201312)、芦丁对照品(纯度≥98%,批号100080-201406):中国食品药品检定研究院;单硬脂酸甘油酯(批号Y05A8S41269)、胆固醇(批号L29N8F49258):上海源叶生物科技有限公司;聚乙二醇400(批号30150828):国药集团化学试剂有限公司;磷脂(批号20150365):合肥沃森生物科技有限公司;其余试剂为化学纯或分析纯。

1.2 仪器 UV-250紫外-可见分光光度计:日本岛津公司;BXXW-LGJ-10真空冷冻干燥机:北京市博翔兴旺科技发展有限公司;Nicolet 380型傅里叶变换红外光谱:美国Nicolet公司;DSC204差示扫描量热仪:德国Netzsth公司;Zetasizer 3000HS型粒径测定仪:英国马尔文公司;JEM-2100F型透射电子显微镜:日本电子株式会社;Agilent 1260型高效液相色谱仪:美国安捷伦有限公司。

1.3 实验动物 昆明种普通级雄性小白鼠,体质量(20±2)g。实验动物均由安徽医科大学实验动物中心[生产许可证:SCXK(皖)2017-0001]提供。

2 方法

2.1 黄芩苷-SLN分散液的制备 乳化蒸发-低温固化法制备黄芩苷-SLN分散液[7]。精密称取黄芩苷5.0 mg、单硬脂酸甘油酯25.0 mg、胆固醇25.0 mg、磷脂50.0 mg,溶于10 mL无水乙醇中,于72 ℃恒温水浴中加热使其充分溶解,构成有机相。精密称取25.0 mg聚乙二醇400溶于30 mL双蒸水构成水相。将有机相在1 000 r/min搅拌下缓慢注入水相,

基金项目:国家自然科学基金项目(81873038)

作者简介:周晶(1982-),女,硕士研究生,主管药师

通信作者:吴鸿飞(1982-),女,博士,教授,硕士研究生导师,wuhongfei2009@126.com

温度维持在(72±2)℃,搅拌条件下蒸发除去有机溶剂并浓缩至(20±3)mL,得到黄色半透明乳液。将所得乳液置于冰水混合物中,1 000 r/min搅拌下冷冻固化2 h,得到黄芩苷-SLN分散液。不添加黄芩苷,按照上述制备方法得到空白SLN分散液。

2.2 黄芩苷-SLN分散液的评价 透射电子显微镜观察黄芩苷-SLN分散液中纳米粒的形态[8],马尔文粒度仪考察黄芩苷-SLN分散液中纳米粒的粒径、多分散指数(polydispersity index,PDI)和Zeta电位。

2.3 体外释药考察

2.3.1 紫外分光光度法线性试验及其方法学考察 精密称取黄芩苷对照品10.8 mg,无水乙醇溶解并定容于10 mL容量瓶中作为储备液,分别精密吸取10、30、50、70、90、100 μL于10 mL容量瓶中,加透析介质稀释至刻度,得到质量浓度(ρ)分别为1.08、3.24、5.40、7.56、9.72、10.8 μg/mL系列对照品溶液,280 nm波长测定吸光度(A)值,计算得到回归方程。配制3.24、5.40、10.8 μg/mL 3种浓度黄芩苷对照品溶液,1 d内测定5次,考察日内精密度;5 d中每日测定1次,考察日间精密度。精密吸取空白SLN分散液1 mL,加入黄芩苷及乙醇配制成3.24、5.40、10.8 μg/mL 3种浓度的对照品溶液,在280 nm处测定A值,将所得数据代入标准曲线方程计算,得到回收率。配制3.24、5.40、10.8 μg/mL 3种浓度黄芩苷对照品溶液,分别于0、2、4、6、8 h测定,考察重复性。配制3.24、5.40、10.8 μg/mL 3种浓度黄芩苷对照品溶液,室温避光放置24 h后测定,考察稳定性。

2.3.2 体外释药方法 采用透析袋法测定黄芩苷-SLN分散液在含0.2% Tween80的PBS溶液(pH=7.4)中的释放行为,释放容积为100 mL。取黄芩苷-SLN分散液10 mL(相当于黄芩苷A质量2.5 mg)置于透析袋内,转速为100 r/min,温度为(37.0±0.5)℃,在预定时间0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、4.0、6.0、8.0、12.0、24.0、36.0 h取样5.0 mL,同时补充同容积释放介质。通过紫外分光光度仪测定样品中药物浓度,计算累计释放度。

2.4 黄芩苷-SLN冻干粉的制备 取20 mL黄芩苷-SLN分散液置于塑料表面皿中,加入0.6 g D-甘露糖,保鲜膜包封塑料表面皿,于-80 ℃预冻24 h。迅速转移至-50 ℃冻干机搁板上进行冻干,冷冻干燥24 h,得到黄芩苷-SLN冻干粉。

2.5 黄芩苷-SLN冻干粉的评价 按文献[8]的方法在透射电子显微镜下观察黄芩苷-SLN冻干粉中纳米粒的形态,考察其粒径、PDI和Zeta电位。按"2.1"项下方法制备空白SLN分散液,再按"2.4"项下方法制备空白-SLN冻干粉,按处方比例混合黄芩苷及空白-SLN冻干粉研磨后得到物理混合物。分别取适量黄芩苷、物理混合物、空白-SLN冻干粉和黄芩苷-SLN冻干粉,按照文献[8]的方法利用差式扫描量热仪、傅里叶红外光谱对上述样品进行扫描,分析药物在黄芩苷-SLN冻干粉中的存在状态。

2.6 黄芩苷体内测定方法的建立

2.6.1 溶液的配制 精密称取黄芩苷对照品5.08 mg,置于100 mL棕色容量瓶中,甲醇定容得浓度为50.8 μg/mL的黄芩苷对照品储备液。精密称取芦丁5.43 mg,置于100 mL容量瓶中,加甲醇定容得浓度为54.3 μg/mL芦丁母液。精密吸取芦丁母液3.40 mL,置于25 mL棕色容量瓶中,甲醇定容得浓度为7.41 μg/mL的芦丁内标储备液。上述溶液均放于4 ℃冰箱保存备用。

2.6.2 色谱条件 色谱柱:Welch C_{18}(4.6 mm×250 mm,5 μm);流动相:甲醇-体积分数为0.1%磷酸水溶液(容积比47∶53);检测波长为280 nm;流速:1.0 mL/min;柱温:32 ℃;进样量:20 μL。

2.7 组织样品的处理 精密称量小鼠各器官组织,加3倍量的甲醇组织匀浆。精密量取1 mL组织匀浆液,于8 000 r/min下离心10 min,吸取上清液400 μL置于EP管中。分别加入7.41 μg/mL内标物芦丁200 μL,甲醇600 μL,乙腈800 μL及1 mol/L磷酸二氢钾水溶液200 μL。将样品涡旋超声后,于10 000 r/min下离心10 min,移取上清液置于另一个EP管中,50 ℃水浴氮气吹干,残留物采用100 μL流动相溶解,涡旋,于20 000 r/min下离心10 min,吸取上清液,按"2.6.2"项下色谱条件进样。

2.8 小鼠组织分布实验 健康昆明种小鼠108只,随机分为2组,每组54只。按照9.5 mg/mL黄芩苷质量浓度配置黄芩苷-SLN冻干粉混悬液(黄芩苷-SLN冻干粉用双蒸水复溶,临用时现场配制)和黄芩苷混悬液(将黄芩苷原料药分散在双蒸水中,临用时现场配制)。一组小鼠灌胃黄芩苷-SLN冻干粉混悬液(剂量为144 mg/kg),另一组小鼠灌胃黄芩苷混悬液(剂量为144 mg/kg),给药后分别于0.5、1、2、4、6、8、10、12、24 h脱颈处死小鼠,取心、肝、脾、肺、肾、脑,清洗组织表面血液,滤纸吸干,精密称量后放入EP管中备用,再按照"2.7"项下方法处理。

按照文献[9]的方法,以靶向效率(targeting efficiency,Te)、相对靶向效率(relative targeting efficiency,Rte)和靶向指数(targeting index,TI)为评价指标,考察黄芩苷-SLN冻干粉混悬液相对于黄

芩苷混悬液的靶向性。采用DAS 2.0软件拟合得到相关药物代谢动力学参数，计算公式如下：

$$R(\mathrm{Te})=A(\mathrm{AUC}_{i靶向})/\sum A(\mathrm{AUC}_i)$$

$$R(\mathrm{TI})=A(\mathrm{AUC}_{i靶向})/A(\mathrm{AUC}_{i参比})$$

$$R(\mathrm{Rte})=[R(\mathrm{Te}_{靶向})-R(\mathrm{Te}_{参比})]/R(\mathrm{Te}_{参比})$$

式中 AUC_i 为浓度-时间曲线的第 i 个组织的药时曲线下面积（area under curve，AUC），$\sum \mathrm{AUC}_{i参比}$ 是包括靶组织在内的所有组织的AUC之和。$\mathrm{AUC}_{i参比}$ 为参比制剂的 AUC_i，$\mathrm{Te}_{参比}$ 为参比制剂的Te。

3 结果

3.1 黄芩苷-SLN分散液中纳米粒的外观形态、粒径及Zeta电位 黄芩苷-SLN分散液中纳米粒呈圆形或椭圆形，大小均一，见图1。粒径为(207±5.9)nm，分散系数为0.134±0.011，见图2A。Zeta电位为(−35.4±7.5)mV，见图2B。

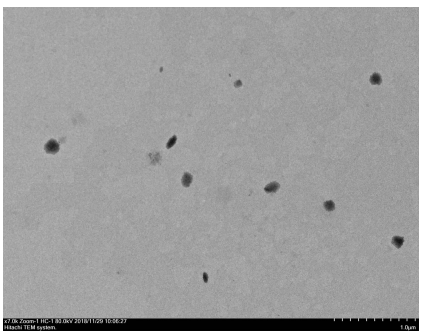


图1 透射电子显微镜下黄芩苷-SLN分散液的形态(×20 000倍)

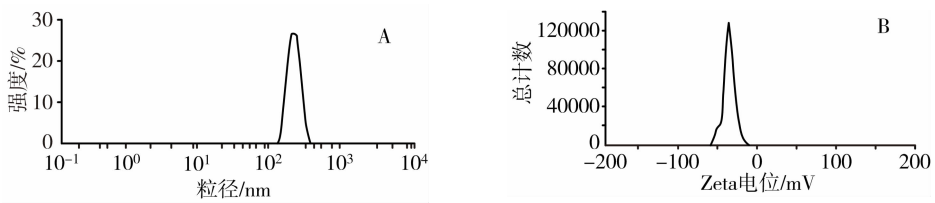


图2 黄芩苷-SLN分散液粒径分布图(A)和电位图(B)

3.2 黄芩苷-SLN分散液的释放度

3.2.1 方法学考察 黄芩苷在溶出介质中最大吸收波长为280 nm，标准曲线为 $A=0.081\ 7\rho-0.035\ 5$($r=0.999\ 0$)，线性范围是1.08～10.8 μg/mL。结果显示，日间、日内精密度RSD均小于2%，回收率为99.21%～99.76%，重复性和稳定性的RSD均小于2%，该方法可用来考察黄芩苷-SLN分散液的释放度。

3.2.2 黄芩苷-SLN分散液释放度方程的拟合 以累积释放度 Q 对时间 t 作图，得到累积释药曲线，见图3。通过零级动力学、一级动力学、Higuchi、Ritger-Peppas方程拟合，黄芩苷-SLN分散液中黄芩苷-SLN体外释放最符合Ritger-Peppas方程($r=0.955\ 6$)。见表1。

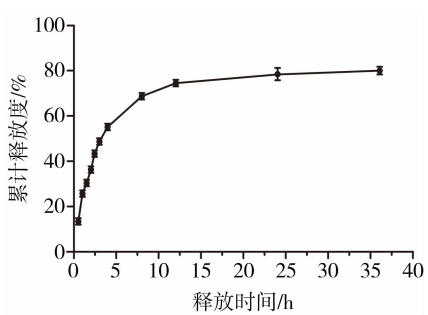


图3 黄芩苷-SLN分散液体外释放曲线($n=3$)

3.3 黄芩苷-SLN冻干粉中纳米粒的外观形态、粒径和Zeta电位 黄芩苷-SLN冻干粉中纳米粒呈圆形或椭圆形，见图4。黄芩苷-SLN冻干粉粒径为(398.5±2.08)nm，PDI为0.562±0.023，见图5A；Zeta电位为(−16.4±6.96)mV，见图5B。

表1 黄芩苷-SLN分散液体外释放曲线方程拟合

释放动力学	释放方程	r
零级动力学	$Q=0.108\ 2t+0.251$	0.766 0
一级动力学	$\ln(1-Q)=0.403t-0.002\ 4$	0.887 6
Higuchi	$Q=0.424\ 2t^{1/2}-0.106\ 5$	0.915 0
Ritger-Peppas	$\ln Q=0.391\ 4\ln t-1.434\ 1$	0.955 6

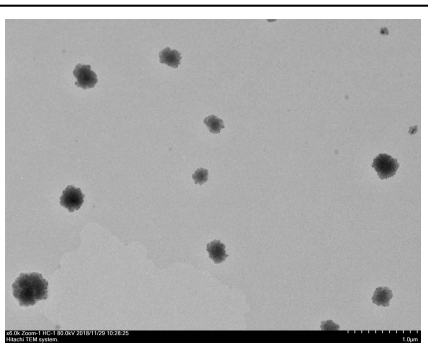


图4 透射电子显微镜下黄芩苷-SLN冻干粉的形态(×20 000倍)

3.3.1 采用差式扫描量热仪进行样品热分析 取适量黄芩苷、物理混合物、黄芩苷-SLN冻干粉及空白-SLN冻干粉，以空铝坩埚为参比物，在另一铝坩埚放入约5 mg的样品，升温速率为20 ℃/min，扫描范围为50～250 ℃，差式扫描量热仪分析结果见图6。黄芩苷在220 ℃出现单一吸收峰，此吸收峰为黄芩苷结晶吸热峰；空白-SLN冻干粉在140 ℃左右出现单一吸收峰，该吸收峰与冻干保护剂D-甘

露糖的熔点峰相近，应为D-甘露糖的吸热峰；物理混合物中两者特征峰并未发生明显变化，表明药物晶型未发生改变，仍以结晶形式存在；黄芩苷-SLN冻干粉未见黄芩苷特征吸热峰，除D-甘露糖吸热峰外无其他显著吸热峰，表明黄芩苷存在形态变化，以无定形状态存在于黄芩苷-SLN冻干粉中。

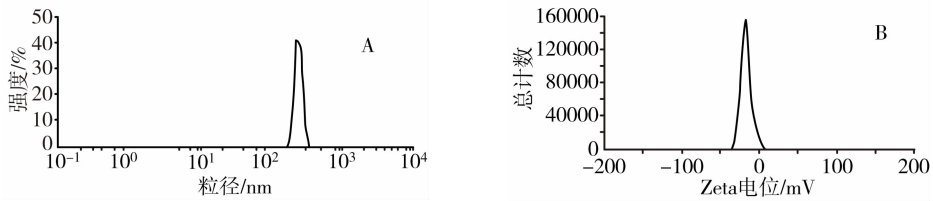
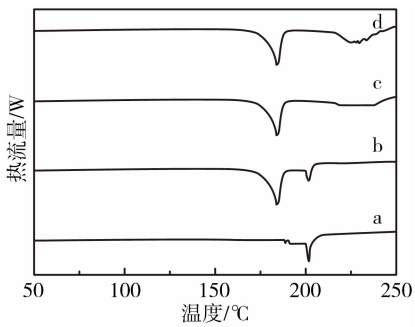


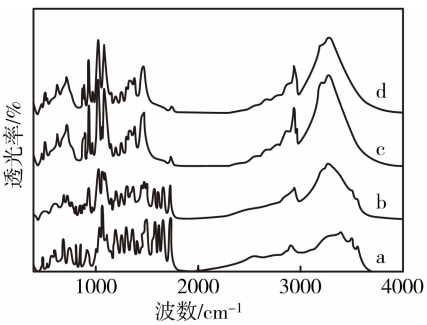
图5 黄芩苷-SLN冻干粉粒径分布图(A)和电位图(B)



注：a.黄芩苷；b.物理混合物；c.空白-SLN冻干粉；d.黄芩苷-SLN冻干粉

图6 样品的差式扫描量热分析图谱

3.3.2 采用傅里叶红外光谱进行结构分析 取适量黄芩苷、物理混合物及黄芩苷-SLN冻干粉与KBr混合压片，于400～4000 cm^{-1}的红外光下扫描，见图7。结果显示黄芩苷在3 300、1 000 cm^{-1}处分别出现了羟基、羰基特征吸收峰，在1 600 cm^{-1}处出现苯环骨架伸缩振动特征吸收峰(见图7a)。黄芩苷在物理混合物(3 300、1 600、1 000 cm^{-1}，见图7b)和黄芩苷-SLN冻干粉(3300、1600、1000 cm^{-1}，见图7c)中的特征吸收峰基本一致，未出现新特征吸收峰，表明在黄芩苷-SLN冻干粉制备过程中药物的化学性质未变化。

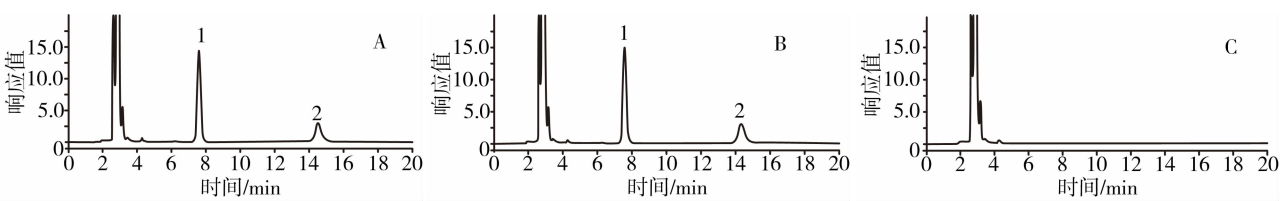


注：a.黄芩苷；b.物理混合物；c.空白-SLN冻干粉；d.黄芩苷-SLN冻干粉

图7 样品的傅里叶红外光谱分析图谱

3.4 方法学考察

3.4.1 专属性考察 以肝组织为例，黄芩苷和芦丁的保留时间分别为14.41 min和7.59 min，见图8。两者分离度良好，组织中内源性物质不干扰黄芩苷和芦丁的测定，该方法专属性良好。



注：A.肝组织匀浆液；B.加药肝组织匀浆液+芦丁内标；C.空白肝组织匀浆液；1.芦丁；2.黄芩苷

图8 小鼠肝组织样品专属性考察

3.4.2 线性回归方程和线性范围考察 精密移取空白组织匀浆液400 μL置于10 mL EP管中，加入黄芩苷对照品溶液，得到一系列不同质量浓度(0.068 58、0.114 3、0.190 5、0.317 5、0.630 0、1.270 0、2.540 0、5.080 0、10.160 0 μg/mL)的黄芩苷对照品溶液，按照“2.7”项下方法处理组织样品，按照“2.6.2”项下色谱条件测定血浆和组织样品中黄芩苷和芦丁的峰面积，以黄芩苷与芦丁的峰面积比值(R)对质量浓度(ρ)进行线性回归，得到各组织样品的回归方程。结果见表2。

3.4.3 精密度和回收率试验 取各空白组织匀浆液400 μL配制黄芩苷低浓度(0.068 58 μg/mL)、中浓度(2.54 μg/mL)、高浓度(10.16 μg/mL)组织样品，按照“2.7”项下方法处理组织样品后进样分析。日内精密度各浓度样品测定5次，日间精密度每天进样1次，连续5 d，计算绝对回收率及相对回收率。结果显示，3种浓度的日内精密度和日间精密度均小于8.7%，3种浓度的绝对回收率为85.45%～94.88%，相对回收率为98.28%～101.94%，满足测试方法学要求。

表2 黄芩苷在小鼠各组织样品中的回归方程

组织	标准曲线	线性范围/(μg/mL)	R^2
心	$R=0.234\ 0\rho+0.040\ 8$	0.068 58～10.16	0.999 1
肝	$R=0.314\ 5\rho+0.021\ 2$	0.068 58～10.16	0.999 4
脾	$R=0.295\ 3\rho+0.026\ 9$	0.068 58～10.16	0.999 7
肺	$R=0.340\ 5\rho+0.018\ 9$	0.068 58～10.16	0.999 9
肾	$R=0.295\ 5\rho+0.025\ 5$	0.068 58～10.16	0.999 8
脑	$R=0.295\ 3\rho+0.018\ 9$	0.068 58～10.16	0.999 1

3.4.4 重复性和稳定性试验 取各空白组织匀浆液400 μL,配制黄芩苷低浓度(0.068 58 μg/mL)、中浓度(2.54 μg/mL)、高浓度(10.16 μg/mL)组织样品各1份,分别于0、2、4、6、8 h,按照"2.7"项下方法处理组织样品后进样分析。取各空白组织匀浆液400 μL,配制黄芩苷低浓度(0.068 58 μg/mL)、中浓度(2.54 μg/mL)、高浓度(10.16 μg/mL)组织样品各5份,分别于室温放置24 h,-20 ℃反复冻融2次,按照"2.7"项下方法处理组织样品后进样分析。结果显示,3种浓度的重复性RSD均小于9.1%,3种浓度的室温稳定性、冻融稳定性的RSD均小于9.4%,满足测试方法学要求。

3.5 小鼠体内组织分布研究 与黄芩苷混悬液组小鼠各组织 $AUC_{0\text{-}t}$ 相比,黄芩苷-SLN冻干粉混悬液组小鼠各组织的 $AUC_{0\text{-}t}$ 均增加,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表3。结果表明口服黄芩苷-SLN冻干粉混悬液可能通过提高黄芩苷生物利用度[6],提高药物在小鼠各组织器官中分布。

由Te的结果可见,黄芩苷-SLN冻干粉混悬剂组小鼠体内的分布趋势为:$R(Te_{肝})>R(Te_{脾})>R(Te_{脑})>R(Te_{肾})>R(Te_{肺})>R(Te_{心})$;黄芩苷混悬剂组小鼠体内分布趋势为:$R(Te_{肝})>R(Te_{脑})>R(Te_{肾})>R(Te_{肺})>R(Te_{脾})>R(Te_{心})$。结果表明,黄芩苷混悬液主要分布在小鼠体内肝、脑、肾组织中,而黄芩苷-SLN冻干粉混悬液主要分布在小鼠肝、脾、脑组织中。黄芩苷被包载于SLN后,药物在小鼠体内分布明显变化。

黄芩苷-SLN冻干粉混悬液组小鼠心、脾的Rte分别为40.47%、79.67%,均为正值,其余组织的Rte均为负值;黄芩苷-SLN冻干粉混悬液组小鼠各组织的TI均大于1,各组织的TI大小顺序为:$R(TI_{脾})>R(TI_{心})>R(TI_{肝})>R(TI_{脑})>R(TI_{肾})>R(TI_{肺})$,黄芩苷-SLN冻干粉提高了药物在小鼠体内各个脏器内的分布,对脾脏、心脏的靶向性较好。

表3 小鼠体内组织药物分布结果($n=6$)

组织	$AUC_{0\text{-}t}$/[mg/(L·h)]		Te		TI	Rte/%
	黄芩苷-SLN	黄芩苷混悬液	黄芩苷-SLN	黄芩苷混悬液		
心	13.581±1.440*	2.570±0.830	7.74	5.51	5.28	40.47
肝	71.986±2.610*	19.084±1.720	41.19	42.26	3.77	-2.53
脾	32.716±0.630*	4.662±0.220	18.74	10.43	7.02	79.67
肺	13.581±1.220*	4.912±0.980	7.75	10.78	2.76	-28.11
肾	19.784±1.870*	6.812±0.763	11.28	15.12	2.90	-25.40
脑	23.332±2.200*	7.068±0.988	13.31	15.63	3.30	-14.84
$\sum(AUC_i)$	174.98 ±9.96	45.108±5.434				

注:与黄芩苷混悬液比较,* $P<0.05$

4 讨论

本实验制备黄芩苷-SLN分散液,为提高SLN表面膜的稳定性[10],降低药物和SLN的水解和氧化速度,加入冻干保护剂,利用冷冻干燥技术制备黄芩苷-SLN冻干粉。黄芩苷-SLN由于在冷冻干燥过程中,随着水分散失,粒径间出现聚集粘结导致粒径增大[11]。SLN分散液制备成SLN冻干粉,有助于SLN获得长期的物理和化学稳定性[12],对保持实验中药物的一致性具有积极意义。

小鼠灌胃黄芩苷-SLN冻干粉混悬液后,肝组织靶向指数为41.19。黄芩苷-SLN冻干粉可提高药物吸收,较好地靶向分布于肝组织,更好地治疗肝脏疾病。此外,黄芩苷-SLN选择性地靶向分布小鼠脾组织,可能与实验利用胆固醇作为载脂材料有关。外源性摄入的胆固醇可在小肠腔内与磷脂、胆酸盐结合形成微粒,并与长链脂肪酸结合形成胆固醇酯[13-14]。胆固醇酯促进乳糜微粒的形成,乳糜微粒易由肠道淋巴系统摄取[15-16],因此可提高药物在淋巴组织中的浓度。实验制备的黄芩苷-SLN在小鼠肝组织中分布量最大,对脾组织的靶向性较强,表现出良好的肝靶向及促进药物经淋巴转运的潜力,对其临床应用具有积极的意义。

参考文献：

[1] 金鹏，许海舰，徐宝欣，等.黄芩苷研究现状及其镁盐研究前景[J].中国实验方剂学杂志，2017，23(20)：228-234.

[2] 丁婵，褚秀玲，苏建青，等.黄芩苷抗病毒作用研究进展[J].中兽医医药杂志，2016，35(2)：27-29.

[3] 李新成，王宏伟，申保生，等.黄芩苷联合干扰素α治疗慢性乙型肝炎疗效及对细胞免疫的影响[J].中国现代药物应用，2014，8(2)：3-5.

[4] HUANG H，ZHOU W，ZHU H，et al. Baicalin benefits the anti-HBV therapy via inhibiting HBV viral RANs [J]. Toxicol Appl Pharmacol，2017，323：36-43.

[5] MÜLLER R H，MÄDER K，GOHLA S. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery：a review of the state of the art[J]. Eur J Pharm Biopharm，1998，45(2)：149-155.

[6] HAO J，WANG F，WANG X，et al. Development and optimization of baicalin-loaded solid lipid nanoparticles prepared by coacervation method using central composite design[J]. Eur J Pharm Sci，2012，47(2)：497-505.

[7] LIU Z，ZHAO H，SHU L，et al. Preparation and evaluation of baicalin-loaded cationic solid lipid nanoparticles conjugated with OX26 for improved delivery across the BBB[J]. Drug Dev Ind Pharm，2015，41(3)：353-361.

[8] 刘罗娜，李小芳，仲粒，等.以甘草酸为稳定剂制备黄芩苷固体纳米晶体[J].中草药，2019，50(9)：2057-2064.

[9] 罗玉琴，杨伟俊，阿吉艾克拜尔·艾萨.毛菊苣总倍半萜磁性纳米脂质体在小鼠体内组织分布和靶向效果[J].现代药物与临床，2019，34(1)：12-17.

[10] 吴超群，李小芳，牟倩倩，等.甘草总黄酮纳米混悬剂冻干粉的表征及稳定性考察[J].中国实验方剂学杂志，2018，24(2)：29-33.

[11] 王益，李婉蓉，杨佳佳，等.氧化苦参碱磷脂复合物自乳化释药系统的研制[J].中草药，2018，499(18)：4277-4283.

[12] 孙陶利，戴智，蒋鹏程，等.阿魏酸川芎嗪固体脂质纳米粒制备及处方工艺优化[J].长沙医学院学报，2018(1)：6-11.

[13] 唐甜甜，胡雄彬，陆秀玲，等.微粒给药系统经淋巴转运的实验模型研究进展[J].中南药学，2012，10(2)：124-127.

[14] 姜津，唐朝克.影响胆固醇在肠道吸收的相关蛋白[J].中南医学科学杂志，2011，39(5)：582-585.

[15] DAHAN A，HOFFMAN A. Evaluation of a chylomicron flow blocking approach to investigate the intestinal lymphatic transport of lipophilic drugs[J]. Eur J Pharm Sci，2005，24(4)：381-388.

[16] GERSHKOVICH P，SHTAINER D，HOFFMAN A. The effect of a high-fat meal on the pharmacodynamics of a model lipophilic compound that binds extensively to triglyceride-rich lipoproteins[J]. Int J Pharm，2007，333(1/2)：1-4.

(收稿日期：2019-06-18；编辑：姚实林)

Preparation of Baicalin Solid Lipid Nanoparticles and Its Tissue Distribution in Mice

ZHOU Jing[1]，*OUYANG Yi*[2]，*XU Qian*[2]，*WU Hong-fei*[2]

(1. *The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine*，*Anhui Hefei* 230031，*China*；2. *Anhui University of Chinese Medicine*，*Anhui Hefei* 230012，*China*)

[**Abstract**] **Objective** To prepare baicalin solid lipid nanoparticles (SLNs)，and to investigate the tissue distribution of baicalin SLNs in mice and their tissue targeting ability. **Methods** Baicalin SLN dispersion liquid was prepared by the method of emulsification evaporation and low-temperature solidification and was then treated with freeze-drying technology to prepare the lyophilized powder of baicalin SLNs. The mice were given the suspension of the lyophilized powder of baicalin SLNs or baicalin suspension by gavage to determine the concentration of baicalin in various types of tissue，and DAS 2.0 pharmacokinetic software was used for the fitting of pharmacokinetic parameters. Targeting efficiency (Te)，targeting index (TI)，and relative targeting efficiency (Rte) were calculated，and the tissue distribution of these two preparations was compared. **Results** After the administration of the lyophilized powder of baicalin SLNs by gavage，the highest Te was observed in the liver tissue，the highest TI was observed in the spleen，followed by the heart，liver，brain，kidney，and lung，and positive Rte was observed only in the spleen and heart. **Conclusion** Baicalin SLNs are the most widely distributed in liver tissue and have a strong targeting ability for spleen tissue，which is of great significance to the clinical application of baicalin.

[**Key words**] Baicalin；Solid lipid nanoparticle；Tissue distribution；Targeting efficiency；Targeting index