

# 维生素 E 及其衍生物维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯在医药行业中的应用

陈莹<sup>1</sup>, 王国成<sup>1</sup>, 孙艳<sup>1</sup>, 何应<sup>2</sup>

(1 天津天士力集团化学制药研究所, 天津 300402; 2 天津大学药物科学与技术学院, 天津 300072)

摘要: 介绍了维生素 E、维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯的性质、药理作用及其在医药行业中的应用。

关键词: 维生素 E; 维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯; 衍生物; 药用辅料; 应用

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 0254-1793(2009)04-0688-05

## Application of Vitamin E and its derivatives tocopherol polyethylene glycol succinate 1000 on Medication

CHEN Ying<sup>1</sup>, WANG Guo-cheng<sup>1</sup>, SUN Yan<sup>1</sup>, HE Ying<sup>2</sup>

(1 Chen-Pham R&D Institute Tianjin Tasy Group Tianjin 300402, China

2 The College of Pharmaceuticals & Biotechnology Tianjin University, Tianjin 300072, China)

**Abstract** Both Vitamin E and tocopherol polyethylene glycol succinate 1000 are reviewed including properties pharmacological effects and their's application on medication. Recent advances are also discussed.

**Key words** Vitamin E; tocopherol polyethylene glycol succinate 1000; derivative; pharmaceutical excipient; application

维生素 E 是生育酚、生育三烯酚及其能够或多或少显示  $d-\alpha-$  生育酚生物活性衍生物的总称。天然维生素 E 由  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$  生育酚和三烯生育酚等 8 种异构体构成。维生素 E 具有多种重要生理功能, 如抗氧化作用、提高机体免疫力、抗不育功能等。此外也是目前唯一的一种无毒油脂类食品天然抗氧化剂。维生素 E 自 1922 年被发现以来, 一直是西方国家研究的热点。由于维生素 E 的水溶性不好, 近年来人们又对维生素 E 的结构进行了修饰, 开发了多种维生素 E 酯的衍生物, 其中应用较多的是水溶性衍生物即维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯, 它是由维生素 E 琥珀酸酯的羧基与聚乙二醇 1000 酯化而成的白色到浅棕色蜡状固体, 在氧气、热、光或氧化剂等条件下不易发生降解, 但在碱性条件下不稳定<sup>[1]</sup>。维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯是一种两性分子结构, 它能够乳化范围较宽的水-油不相溶体系, 可与脂溶性药物混溶, 能被水乳化, 是很好的非离子性表面活性剂<sup>[2]</sup>。维生素 E 及其衍生物在医药、食品领域的应用日趋广泛, 具有较高的研究价值

和开发前景。

**1 维生素 E 及维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯在疾病预防与治疗方面的应用**

**1.1 抗氧化作用** 研究发现, 维生素 E 无论在体内还是在体外都有巨大的抗氧化作用。陈壁锋等用天然维生素 E, 为老龄大鼠给药, 剂量为  $0.75-150-450 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 给药 30 d 后测定血清超氧化物歧化酶 (SOD) 活性。结果发现天然维生素 E 各剂量组老龄大鼠 SOD 活性明显高于对照组 ( $P < 0.01$ ), 此现象提示天然维生素 E 对老龄大鼠具有明显的抗脂质过氧化作用<sup>[3]</sup>。国外学者研究发现, 线粒体中维生素 E 的存在对限制超氧化物的生成起着关键的作用。通过应用维生素 E 可以降低线粒体中超氧化物的生成, 同时通过稳定线粒体膜和清除已生成的超氧化物也可达到降低线粒体超氧化物水平<sup>[4]</sup>。Buckley 等研究了维生素 E 对猪肉氧化稳定性和质量的影响, 确定了维生素 E 影响细胞膜脂质双层的稳定性, 并提出了可以通过在开始和延伸阶段控制膜脂质氧化的手段来提高猪肉的氧化稳定

性。维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯从结构上看, 对抗氧化起作用的酚羟基已被酯化, 这种分子已无还原性, 只有在体内经过代谢后转化成游离的维生素 E, 才有抗氧化作用。

**1.2 增强机体免疫作用** 维生素 E 是通过增强体液免疫、提高细胞介导的免疫应答、影响吞噬细胞功能等作用而影响机体免疫状态。研究表明补充维生素 E 可提高血液中免疫球蛋白水平, 增强对疫苗或其他抗原产生抗体的能力, 体液免疫抑制状态与缺乏维生素 E 有关。维生素 E 可影响血中多形核白细胞、肺巨噬细胞、腹腔巨噬细胞功能, 进而影响吞噬细胞的吞噬、杀菌能力; 大剂量补充维生素 E ( $100 \sim 2500 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 可增强大鼠巨噬细胞的吞噬能力<sup>[5]</sup>。

**1.3 心血管内皮细胞保护作用** 蒋荣珍等研究发现维生素 E 可抑制脐静脉血清引起的脐动脉平滑肌细胞 (HUA-SMC) 的 NKKB 核转位, 同时使 HUA-SMC 的增殖活力及前胶原  $\text{InRNA}$  转录活性明显降低, 提示维生素 E 具有保护内皮细胞免受损伤及对血管病变的进一步发展具有较好的防治作用<sup>[6]</sup>。陈惠等用氚标记胸腺嘧啶掺入法, 测定不同浓度葡萄糖、非酶促糖化终末产物以及维生素 E 对血管内皮细胞增生, 结果表明维生素 E 具有抑制内皮细胞增生的作用<sup>[7]</sup>。江志奎等用兔建立了动脉粥样硬化的模型, 研究动脉肌球蛋白轻链激酶表达的变化以及维生素 E 对 MLCK 表达的影响。结果表明, 维生素 E 可能是降低动脉肌球蛋白轻链激酶表达的因素, 同时抑制动脉粥样硬化的形成<sup>[8]</sup>。

**1.4 抗肝纤维化** 维生素 E 除了抗氧化、抗不育、增强免疫力之外, 研究发现还具有调节细胞增殖的能力<sup>[9]</sup>, 该项作用对于阻止肝纤维化的发生和发展, 对于改善慢性肝病患者的预后具有重要意义。Pietrangolo 等在探讨铁诱导的沙土鼠肝纤维化分子途径及评估维生素 E 抗肝纤维化作用中, 发现维生素 E 主要通过抑制肝非实质细胞的增殖而阻止肝纤维化的<sup>[9]</sup>。肝脏星形细胞是细胞外基质的主要细胞学来源, 在肝纤维化形成中具有重要作用。Brown 等研究铁诱导鼠肝纤维化探讨维生素 E 抗肝纤维化的机理中发现, 维生素 E 不仅有抗脂质过氧化作用, 还提示维生素 E 具有抑制肝星形细胞激活的作用<sup>[10]</sup>。Casini 等在体外培养人 HSC 研究中发现, 维生素 E 能显著地抑制脂质过氧化反应增强的 HSC I 型前胶原  $\text{nRNA}$  表达<sup>[11]</sup>。以上研究结果表明维生素 E 对 HSC 激活、增殖及胶原合成均有抑制

作用。Sokol 等分离出摄铜过多的肝细胞进行培养, 发现维生素 E 能抑制肝细胞死亡<sup>[12]</sup>。已有研究资料表明, 肝细胞能合成少量胶原等细胞外基质, 在肝细胞损伤时, 其胶原合成增加。维生素 E 有保护肝细胞, 减少肝细胞胶原生成的作用, 因此维生素 E 可阻止肝纤维化的发生。

**1.5 抗癌作用** 近年来, 维生素 E 被认为具有防癌和抗癌作用。Macisid 等研究发现, 补充维生素 E 可以明显增加微粒体过氧化氢酶的活性, 该酶在抑制肿瘤发生方面可能起作用, 并与硒对癌症的预防具有协同作用<sup>[13]</sup>。Ishii 等发现补充维生素 E 小鼠的乳腺癌发病率为 47%, 而缺乏维生素 E 喂养的小鼠发病率为 82%。结果表明维生素 E 可以保护高乳腺癌发生率小鼠抵御乳腺癌的发生<sup>[14]</sup>。Ambrosme 等在有乳腺癌家族史的绝经期前妇女中观察到, 乳腺癌与维生素 E 摄入量之间存在明显负相关<sup>[15]</sup>。此外有研究表明维生素 E 有抑制 N-亚硝基化合物的生成, 能降低胃癌的发病率。随着研究的深入, 维生素 E 琥珀酸酯成为潜在抗癌药物中的一颗新星。张伟等观察了维生素 E 琥珀酸酯对 MCF-7 乳腺癌细胞三苯氧胺敏感性的影响, 发现其对 MCF-7 乳腺癌细胞三苯氧胺的敏感性具有增强作用, 有助于癌症的治疗<sup>[16]</sup>。还有研究资料表明维生素 E 琥珀酸酯对人大肠癌荷瘤裸鼠有体内抑制作用, 对上皮组织来源的恶性肿瘤具有显著的凋亡诱导作用<sup>[17]</sup>。肖浩文等进行了维生素 E 琥珀酸酯对白血病细胞凋亡的研究, 结果表明, 维生素 E 琥珀酸酯是激活因子, 通过打破促凋亡因子蛋白与抗凋亡因子蛋白之间的平衡而启动细胞凋亡的级联反应, 导致细胞凋亡<sup>[18]</sup>。彭林等研究了维生素 E 琥珀酸酯对人肝癌细胞凋亡和侵袭性的影响, 发现维生素 E 琥珀酸酯具有体外诱导人肝癌细胞系凋亡以及抑制肝癌细胞体外侵袭性的作用<sup>[19]</sup>。王智等研究了维生素 E 琥珀酸酯对体外培养的人晶状体上皮细胞增殖的影响, 发现对体外培养的人晶状体上皮细胞的增殖具有抑制作用<sup>[20]</sup>。维生素 E 琥珀酸酯的药理研究表明, 其对正常细胞几无影响, 对癌症细胞的杀伤作用确切有效, 这为开发高效、低毒的新型癌症预防和治疗药物提供可靠的理论依据, 但其抗癌机理还有待于进一步研究。

**2 维生素 E 及维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯在制药工业方面的应用**

**2.1 维生素 E 作为抗氧化剂和稳定剂** 赵晓辉等比较了维生素 E 和 2,6-二叔丁基对甲酚在维生素

AD 滴剂中抗氧化效果, 试验结果表明, 在同样的加速考察条件下, 以 1% 维生素 E 作为抗氧化剂的维生素 AD 滴剂中, 维生素 A 和维生素 D 含量的下降量均为 0.2% 左右, 是 2,6-二叔丁基对甲酚作为抗氧化剂效果的 2 倍及 1.5 倍, 抗氧化效果明显优于 2,6-二叔丁基对甲酚<sup>[21]</sup>。肉桂油挥发油含有桂皮醛、倍半萜、黄酮类及其苷、二萜内酯类等多种类型的化合物, 很容易氧化。王治宝等将维生素 E 添加到肉桂油挥发油中, 研究表明在肉桂油中加入一定量维生素 E, 可使肉桂油的稳定性明显提高<sup>[22]</sup>。以上研究结果提示, 维生素 E 可以用为优良的抗氧化剂和稳定剂。

## 2.2 维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯作为增溶剂

Yu 等, 考察了维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯对新型的 HIV 蛋白酶抑制剂安普那韦溶解度的影响。发现当维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯质量浓度为  $20 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  时, 由于维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯的增溶作用, 安普那韦药物质量浓度可以达到  $0.72 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ , 是未加维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯的 20 倍。研究表明维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯是通过抑制细胞的外排流量来增加安普那韦的渗透性, 从而提高药物的浓度<sup>[23]</sup>。Shen 等研究了维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯对雌二醇溶解度的影响, 由于维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯的增溶作用, 可以使雌二醇的溶解度和皮肤渗透性增强, 且对皮肤没有影响, 随着维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯浓度的增加, 可使雌二醇的渗透性增强<sup>[24]</sup>。

## 2.3 维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯作为增塑剂

Repka 等, 研究了维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯作为增塑剂, 对含羟丙基纤维素 (HPC) 和聚氧乙烯 (PEO) 亲水膜的影响。结果发现, 与不加添加剂的膜相比, 含维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯 (质量分数为 5%) 的 HPC-PEO 膜的玻璃化温度 ( $T_g$ ) 降低了约  $18^\circ\text{C}$ ; 加入质量分数为 3% 的维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯与加入质量分数为 3% 的 PEG 400 均能使膜玻璃化温度降低约  $11^\circ\text{C}$ , 抗张强度显著降低, 伸张百分数 ( $E\%$ ) 增加了近 3 倍。随着维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯加入量的增多, 桶压、驱动电流以及转距都有显著地降低, 有利于 HPC-PEO 膜的压制<sup>[25]</sup>。另有研究考察了维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯等增塑剂对 HPC 膜在体内的生物黏着性的影响。结果发现, 加入质量分数为 5% 的维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯的膜

黏着力比加入质量分数为 5% 的 PEG 3350 的控释膜高出 2 倍<sup>[26]</sup>。

## 2.4 维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯作为乳化剂

Mu 等, 应用维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯作为乳化剂, 通过溶剂蒸发-萃取技术制备载有紫杉醇的 PLGA 纳米球, 并测定药物的包封率和体外释放。扫描电镜结果发现, 纳米球表面光滑, 形状良好, 没有互相聚集或黏着。粒径分布为  $300 \sim 800 \text{ nm}$ , 且粒径分布较窄。以维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯和传统乳化剂 PVA 形成的微球, 外观无显著差别。但维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯可以明显提高药物在 PLGA 纳米球中的包封率, 可达到 100%, 体外释放紫杉醇非常缓慢, 1 个月仅释放 11%, 而 PVA 作乳化剂的纳米球却释放 22%<sup>[27, 28]</sup>。另外 Fischer 等, 以维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯为主要乳化剂, 将环孢霉素 A 与乙醇、PEG 400、聚氧乙烯蓖麻油等混合均匀后灌入胶囊, 与市售的 Sandimmun<sup>TM</sup> 一同给狗口服, 进行生物等效试验, 结果发现两者生物等效<sup>[29]</sup>。

## 2.5 维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯作为吸收促进剂

万古霉素是水溶性的糖肽类抗生素, 在胃肠道吸收差。Prasad 等, 将盐酸万古霉素同聚乙二醇-8-辛酸-癸酸甘油酯与维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯混合, 给予大鼠, 希望提高万古霉素口服吸收度。此项研究结果表明, 盐酸万古霉素溶液中若同时含有质量分数为 50% 的 Labrasol 和 12.5% 的维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯, 能很好地改善万古霉素的肠内吸收<sup>[30]</sup>。Bittner 等, 将维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯作为表面活性剂, 考察其能否增强 P-糖蛋白和细胞色素 P450 底物秋水仙碱的口服生物利用度。结果发现, 含质量分数为 10% 的维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯的秋水仙碱溶液, 与对照组相比, 处方系统渗透性显著提高, 其 AUC 增加了 2 倍<sup>[31]</sup>。Wacher 等报道, 维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯与环孢霉素 A 合用, 可以增加环孢霉素 A 的吸收, 提高生物利用度<sup>[32]</sup>。

## 3 维生素 E 及维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯在食品工业方面的应用

维生素 E 作为食品添加剂是它的主要应用范围。由于抗氧化特性, 维生素 E 被广泛应用在食品工业。同时作为人体必须的维生素之一, 还被大量用做营养强化剂。甄艳丽等将维生素 E 添加在猪饲料中, 考察维生素 E 的添加时间对冷却肉货架品质的影响, 研究发现添加维生素 E  $300 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  ( $14$

及 21 d)组极显著提高了冷存肉中连续 12 d的维生素 E 含量,为养猪生产中合理应用维生素 E 添加剂,提高猪肉品质,降低生产成本提供依据<sup>[33]</sup>。为了杜绝化学助剂对人体的潜在危害,近年还出现了用维生素 E 作为食品包装塑料用抗氧化剂(防老剂)的动向。这些新用途都进一步拓展了维生素 E 的应用范围。由于维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯在常温下是固体形态,物理性质更为稳定且容易制成各种剂型,可以方便添加到片剂和胶囊剂中,因而用途越来越多样,几乎所有片剂和硬质胶囊形式的营养补充剂中使用的维生素 E 均为维生素 E 琥珀酸酯或其钙盐,例如 Key-E-咀嚼片、Vitamin E, d-Alpha Tocopheryl Succinate(硬胶囊)等等。相信随着研究的日渐深入,维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯的用途将非常广阔。

#### 4 展望

由于维生素 E 的多种保健作用,近年来,补充维生素 E 已成为一种潮流,这使得维生素 E 的消费量持续上升。维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯作为一种水溶性维生素,因水溶性更易于被人体吸收,安全性高,预计世界市场对其需求量十分可观,特别在健康功能性饮料方面,前景光明。作为一种潜在的细胞调节因子,它具有独特的抗肿瘤作用且大剂量维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯对正常细胞几无毒性,因而受到越来越多的深入开发。由于其结构中的羟基被酯化,可以大大提高对羟基敏感的药物稳定性,且维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯还具有良好的乳化性和增溶性,这一独特的性质不仅可以使难溶性药物的溶解度提高而且解决了一部分难溶性药物在常规乳化剂存在的时候容易降解的难题,作为一种新兴的药用辅料必然会在药剂学领域有着越来越广泛的应用。总之,随着研究的不断深入,维生素 E 及其各种衍生物制品会更好地为人类健康服务,必将有力地推动产业化进程。

#### 参考文献

- 1 Michael A R, James W M. Influence of Vitamin E TPGS on the Properties of Hydrophilic Films Produced by Homelt Extrusion. *Int J Pharm*, 2000, 20(7): 63
- 2 Mu L, Feng S S V. Vitamin E TPGS used as emulsifier in the solvent evaporation/extraction technique for fabrication of polymeric nanospheres for controlled release of paclitaxel (Taxol). *J Control Release*, 2002, 80(1-3): 129
- 3 CHEN Bi-feng(陈壁锋), HUANG Jun-min(黄俊明), YANG Guo-guang(杨国光), et al. Effect of natural Vitamin E on an-

- tiolization and immune function(天然维生素 E 的抗氧化作用及其对免疫功能的影响). *South China J Prev Med* (华南预防医学), 2002, 28(5): 46
- 4 Chow CK, Ibrahim W, Wei Z, et al. Vitamin E regulates mitochondrial hydrogen peroxide generation. *Free Radic Biol Med*. 1999, 27: 580
- 5 GAO N in(高宁), YE Jian-feng(叶建锋). Effect of Vitamin E as immunomodulator(维生素 E 的免疫调节剂作用). *Foreign Med Sci(Hyg)* (国外医学:卫生学分册), 2000, 27(1): 46
- 6 JIANG Rong-zhen(蒋荣珍), CHEN Han-ping(陈汉平). The effect of NF-κB activity on preeclamptic umbilical sera-induced collagen expression in HUASMC(维生素 E 对子痫前期子痫患者脐血诱导脐动脉平滑肌细胞胶原表达及 NF-κB 活性的影响). *Curr Adv Obstet Gynecol* (现代妇产科进展), 2005, 14(2): 96
- 7 CHEN Huǐ(陈惠), TIAN Mi(田密), HAN Cai-he(韩彩和), et al. Effect of AGEs and Concentration of Glucose on Proliferation of Vascular Endothelial Cells Cultured in Vitro (AGEs 与葡萄糖浓度对血管内皮细胞增生的影响). *J Cap Inst Med Sci* (首都医科大学学报), 2003, 24(2): 133
- 8 JIANG Zhi-kui(江志奎), ZU Qing-hua(朱华庆), HU-Yong(胡勇), et al. Effect of vitamin E on expression of myosin light chain kinase in the artery wall of atherosclerotic rabbits (Vitamin E 对动脉粥样硬化模型兔动脉肌球蛋白轻链激酶表达的影响). *Chin Pharmacol Bull* (中国药理学通报), 2004, 20(6): 652
- 9 Pietrangeli A, Guadagni R, Casagrandi G, et al. Molecular and cellular aspects of iron-induced hepatic cirrhosis in rodents. *J Clin Invest* 1995, 95(4): 1824
- 10 Brown KE, Poulsen JE, Li L, et al. Effect of vitamin E supplementation on hepatic fibrogenesis in chronic dietary iron overload. *Am J Physiol* 1997, Jan. 272(1pt1): G116
- 11 Casini A, Ceni E, Szazano R, et al. Neutrophil-derived superoxide anion induces lipid peroxidation and stimulates collagen synthesis in human hepatic stellate cells. Role of nitric oxide. *Hepatology*, 1997, 25(2): 361
- 12 Sokol RJ, Mickin JM, Devereaux MW, et al. Alpha-tocopherol attenuates oxidant injury in isolated copper overloaded rat hepatocytes. *Palat Res* 1996, 39(2): 259
- 13 Di-Mascio P, Murphy ME, Sies H. Antioxidant defense systems: the role of carotenoids, tocopherols and thiols. *Am J Clin Nutr*, 1991, 53: 194
- 14 Ishii K, Zhen LX, Wang DH, et al. Prevention of mammary tumorigenesis in acatalasemic mice by Vitamin E Supplementation. *Jpn J Cancer Res* 1996, 87(7): 680
- 15 Ambrosone CB, Marshall JR, Vena JE, et al. Interaction of family history of breast cancer and dietary antioxidants with breast cancer risk. *Cancer Causes Control*, 1995, 6(5): 407
- 16 ZHANG Wei(张伟), ZHANG Jun-chu(张军初), ZHU Da-qiao(朱大乔), et al. Effect of Vitamin E Succinate on Sensitivity to Tamoxifen in MCF-7 Breast Cancer Cells(维生素 E 琥珀酸酯对 MCF-7 乳腺癌细胞三苯氧胺敏感性的影响). *Cancer Res Prev Treat* (肿瘤防治研究), 2006, 33(2): 71
- 17 ZHANG Wei(张伟), XU Xin-yun(徐昕昀), ZHANG Jun-chu

- (张军初), *et al* Inhibitory effect of vitamin E succinate on experimental breast cancer in nude mice(维生素 E 琥珀酸酯对人大肠癌荷瘤裸鼠的体内抑制作用). *Chin J Gen Sur*(中华普通外科杂志), 2006, 21(4): 303
- 18 XIAO Hao-wen(肖浩文), YE Jian-feng(叶建锋), GAO Ning(高宁). Signal transduction mechanism in Vitamin E succinate-induced cell apoptosis in lymphoid leukemia cell(维生素 E 琥珀酸酯诱导白血病细胞凋亡的信号传导机制探讨). *Guangdong Med J*(广东医学), 2006, 27(10): 1435
- 19 PENG Lin(彭林), WANG Zhi-du(王志度), WU Ze-yu(吴泽宇). Influence of vitamin E succinate(VES) on the apoptosis and invasion of human hepatocellular carcinoma cell line(维生素 E 琥珀酸酯对人肝癌细胞凋亡和侵袭性的影响研究). *Lingnan Mod Clin Sur*(岭南现代临床外科), 2007, 7(4): 255
- 20 WANG Zhi(王智), FAN Ke-shun(范可顺). The effects of vitamin E succinate on proliferation of human lens epithelial cells(维生素 E 琥珀酸酯对人晶状体上皮细胞增殖的影响). *J Clin Ophthalmol*(临床眼科杂志), 2007, 15(1): 73
- 21 ZHAO Xiao-hui(赵晓辉), SONG Chun-ming(宋春明). The Comparison of antioxidant effects on Vitamin E and 2,6-Di-tert-butyl-4-methylphenol in vitamin AD drop(维生素 E 和 2,6-二叔丁基对甲酚在维生素 AD 滴剂中抗氧化效果对比). *China Pharm*(中国药业), 2006, 15(7): 49
- 22 WANG Zhi-bao(王治宝), LIANG Hui-hua(梁惠花), LIU Xiao-he(刘晓河). The effect of natural Vitamin E on the oxidative stability of edible rapeseed oil(维生素 E 对肉桂挥发油稳定性影响的研究). *Chin Tradit Pat Med*(中成药), 2006, 28(11): 1671
- 23 Yu L, Bridgers A, Polli J *et al*. Vitamin E-TPGS increases absorption flux of an HIV protease inhibitor by enhancing its solubility and permeability. *Pharm Res* 1999, 16(12): 1812
- 24 Shen M T, Chen S Y, Chen L C, *et al*. Influence of micelle solubilization by tocopheryl polyethylene glycol succinate on solubility enhancement and percutaneous penetration of estradiol. *J Control Release*, 2003, 88(3): 355
- 25 Repka M A, McGinity JW. Influence of vitamin E TPGS on the properties of hydrophilic films produced by hot-melt extrusion. *Int J Pharm*, 2000, 202(1-2): 63
- 26 Repka M A, McGinity JW. Bioadhesive properties of hydroxypropyl-cellulose topical films produced by hot-melt extrusion. *J Control Release*, 2001, 70(3): 341
- 27 Mu L, Feng S S Vitamin E TPGS used as emulsifier in the solvent evaporation/extraction technique for fabrication of polymeric nanospheres for controlled release of paclitaxel (Taxol). *J Control Release*, 2002, 80(1-3): 129
- 28 Mu L, Feng S S PLGA/TPGS nanoparticles for controlled release of paclitaxel effect of the emulsifier and drug loading ratio. *Pharm Res* 2003, 20(11): 1864
- 29 Fischer W, Klokkes K. Pharmaceutical preparation with cyclosporin A [P]. US 6696413 2004-02-24
- 30 Prasad Y V, Puthli S P, Eaimtrakarn S, *et al*. Enhanced intestinal absorption of vancomycin with labrasol and D- $\alpha$ -tocopherol PEG 1000 succinate in rats. *Int J Pharm*, 2003, 250(1): 181
- 31 Bithner B, Guenzi A, Fullhardt P, *et al*. Improvement of the bioavailability of colchicine in rats by co-administration of D- $\alpha$ -tocopherol polyethylene glycol 1000 succinate and a polyethoxylated derivative of 12-hydroxy-stearic acid. *Arzneimittelforschung*, 2002, 52(9): 684
- 32 Wachter V, J Wong S, Wong H T. Peppermint oil enhances cyclosporine oral bioavailability in rats: comparison with D- $\alpha$ -tocopheryl poly(ethylene glycol 1000) succinate (TPGS) and ketoconazole. *J Pharm Sci*, 2002, 91(1): 77
- 33 ZHEN Yan-li(甄艳丽), BIAN Lian-quan(边连全). Influence of vitamin E on chilled pork quality of Shelf life(维生素 E 对冷却猪肉货架品质的影响). *Heilongjiang J Anim Sci Vet Med*(黑龙江畜牧兽医), 2005, (7): 87

(本文于 2008 年 5 月 15 日修改回)