

[科研报道]

金丝桃苷纳米结构脂质载体制备及其体内药动学研究

张艳慧¹, 董亚娜¹, 谈秀凤²

(1. 黄河科技学院, 河南 郑州 450063; 2. 上海中医药大学, 上海 201203)

摘要: 目的 制备金丝桃苷纳米结构脂质载体, 并考察其体内药动学。方法 制备纳米结构脂质载体。以固态脂质用量、液态脂质用量、表面活性剂(泊洛沙姆 188)浓度为影响因素, 包封率、载药量、粒径为评价指标, Box-Behnken 响应面法优化处方, 测定冻干粉体外释药。12 只大鼠随机分为 2 组, 分别灌胃给予金丝桃苷及其纳米结构脂质载体的 0.5% CMC-Na 混悬液(40 mg/kg), 于 0.5、1、2、3、4、4.5、5、6、8、10、12 h 采血, HPLC 法测定金丝桃苷血药浓度, 计算主要药动学参数。结果 最佳处方为固态脂质用量 1 015 mg, 液态脂质用量 270 mg, 表面活性剂浓度 1.1%, 包封率为 89.92%, 载药量为 3.37%, 粒径为 162.56 nm, Zeta 电位为 -34.28 mV。纳米结构脂质载体 48 h 内累积释放度为 71.77%。与原料药比较, 纳米结构脂质载体 t_{max} 、 $t_{1/2}$ 延长($P < 0.01$), C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 升高($P < 0.01$), 相对生物利用度增加至 3.19 倍。结论 纳米结构脂质载体可改善金丝桃苷体外释药、体内吸收。

关键词: 金丝桃苷; 纳米结构脂质载体; 制备; 体内药动学; Box-Behnken 响应面法; HPLC

中图分类号: R944 文献标志码: B 文章编号: 1001-1528(2023)10-3382-05

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2023.10.036

金丝桃苷是普遍存在于金丝桃科、藤黄科、桔梗科、杜鹃花科、豆科植物中的一种黄酮醇苷类化合物^[1], 具有抑制痛经、抗抑郁、抗炎、心脑血管保护、抗血栓、抗急性肝损伤等作用^[1], 并且在妇科肿瘤方面中的应用也较多, 可用于治疗卵巢功能不全、卵巢癌、子宫癌等^[1-3], 但其水溶性差^[4], 体外溶出度低^[5], 口服吸收生物利用度仅为 10% 左右^[6], 导致药理作用无法充分发挥。前期报道, Feng 等^[7]制备了金丝桃苷脂质体, 但工艺复杂; Shen 等^[8]制备了金丝桃苷纳米混悬剂, 但粒径达 384 nm, 可能会限制其生物利用度提高程度^[9]。

纳米结构脂质载体具有较高的包封率、载药量, 可有效提高生物利用度、药效^[10-13], 是制剂学领域研究的热门技术之一。因此, 本实验制备金丝桃苷纳米结构脂质载体, 并考察其体内药动学, 以期为相关制剂学研究提供参考。

1 材料

1.1 仪器 BSA224S 型电子天平(德国 Sartorius 公司); Agilent 1200 型高效液相色谱仪, 配置 DAD 检测器、温控进样盘(美国 Agilent 公司); JP-060S 型超声仪(深圳市明望科技有限公司); Alpha 1-4 型真空冷冻干燥机(北京博励行仪器有限公司); Nano-ZS90 型粒度分析仪(英国 Malvern Panalytical 仪器有限公司); HJ-4A 型恒温磁力搅拌器(常州市凯航仪器有限公司); D-37520 型高速离心机(德国 Kendro 仪器公司); UGC-12M 型氮气吹扫仪(北京优晟联合科技有限公司)。

1.2 试剂与药物 金丝桃苷原料药(批号 20190719, 纯

度>90%, 杭州甫洛生物科技有限公司); 金丝桃苷对照品(批号 111521-1909, 纯度 95.4%, 中国食品药品检定研究院); 山嵛酸甘油酯对照品(批号 20190225, 国药集团化学试剂有限公司); 乙酰苯胺对照品(批号 202004-1, 纯度 98.2%, 南京森贝伽生物科技有限公司)。Miglyol® 812(批号 20180708, 北京凤礼精求医药股份有限公司); 泊洛沙姆 188(批号 181118, 武汉兴起点生物科技有限公司); 超滤离心管(截留分子量 8 000~14 000 Da, 美国 Pall 公司)。

1.3 动物 SD 大鼠, 体质量 240~270 g, 购于河南省实验动物中心, 动物生产许可证号 SCXK(豫)2016-0001。

2 方法与结果

2.1 纳米结构脂质载体制备 取金丝桃苷原料药 50 mg 及处方量山嵛酸甘油酯、液体脂质 Miglyol® 812, 置于烧瓶中, 加入 10 mL 甲醇, 70 ℃ 水浴加热溶解, 作为有机相; 蒸馏水配制 50 mL 泊洛沙姆 188 溶液, 70 ℃ 水浴加热溶解, 作为水相, 在 900 r/min 搅拌速度下将有机相滴加至水相中, 持续搅拌 2 h 以除尽有机溶剂, 设置超声功率为 1 138 W 的 30%, 超声时间为 20 min, 置于 -18 ℃ 冰箱中固化 8 min, 0.45 μm 微孔滤膜过滤, 续滤液加蒸馏水至 50 mL, 即得。

2.2 金丝桃苷含量测定 采用 HPLC 法。

2.2.1 色谱条件 Agilent SB-C₁₈ 色谱柱(5 μm, 4.6 mm×250 mm); 流动相乙腈-0.1% 磷酸(20:80); 体积流量 1.0 mL/min; 柱温 35 ℃; 检测波长 360 nm。

2.2.2 线性关系考察 取金丝桃苷对照品 10 mg, 置于

收稿日期: 2022-04-20

基金项目: 河南省民办高等专科学校品牌专业建设点(豫财教〔2015〕68 号)

作者简介: 张艳慧(1979—), 女, 硕士, 副教授, 从事医药研究、教学工作。Tel: (0371) 56677752, E-mail: zyh13598091761@126.com

50 mL量瓶中，甲醇定容至刻度，得200 μg/mL贮备液，流动相依次稀释至40.0、20.0、5.0、1.0、0.1、0.05 μg/mL，在“2.2.1”项色谱条件下进样测定。以对照品峰面积(Y)对质量浓度(X)进行回归，得方程为Y=16.3418X+0.6275(r=0.9996)，在0.05~40.0 μg/mL范围内线性关系良好。

2.2.3 供试品溶液制备 取纳米结构脂质载体混悬液1 mL，置于10 mL量瓶中，加8 mL甲醇超声处理以破坏其结构，流动相定容至刻度，取1 mL至10 mL量瓶中，流动相定容至刻度，0.45 μm微孔滤膜过滤，即得。

2.2.4 方法学考察 取纳米结构脂质载体混悬液1 mL，按“2.2.3”项下方法平行制备6份供试品溶液，在“2.2.1”项色谱条件下进样测定，测得金丝桃苷含量RSD为1.41%，表明该方法重复性良好。取供试品溶液适量，在“2.2.1”项色谱条件下进样测定6次，测得金丝桃苷含量RSD为0.45%，表明仪器精密度良好。取供试品溶液适量，于0、4、8、12、16、24 h在“2.2.1”项色谱条件下进样测定，测得金丝桃苷含量RSD为1.07%，表明溶液在24 h内稳定性良好。取纳米结构脂质载体混悬液1 mL，共9份，置于9个10 mL量瓶中，分成低、中、高3组，分别加入200 μg/mL贮备液0.8、1.2、1.6 mL，加8 mL甲醇超声处理以破坏其结构，按“2.2.3”项下方法制备供试品溶液，在“2.2.1”项色谱条件下进样测定，测得金丝桃苷平均加样回收率分别为100.67%、98.96%、100.09%，RSD分别为1.82%、1.53%、1.46%。

2.3 包封率、载药量测定 先计算金丝桃苷总含量(m_总)。再取纳米结构脂质载体混悬液1 mL，置于超滤管(截留分子量8 000~14 000 Da)中，设置转速为10 000 r/min，温度为4 ℃，时间为30 min，取续滤液，在“2.2.1”项色谱条件下进样测定，计算游离药量(m_{游离})。包封率、载药量计算公式分别为载药量=[(m_总-m_{游离})/(m_总+m_{纳米粒})]×100%、包封率=[(m_总-m_{游离})/m_总]×100%，其中m_{纳米粒}为纳米粒总质量。

2.4 粒径、Zeta电位测定 取纳米结构脂质载体混悬液0.5 mL，蒸馏水稀释20倍，取适量在粒度分析仪上测定粒径、多分散系数(PDI)、Zeta电位。

2.5 处方优化 采用Box-Behnken响应面法。

根据预实验结果，固定投药量50 mg，以固态脂质用量(X₁)、液态脂质用量(X₂)、表面活性剂(泊洛沙姆188)浓度(X₃)为影响因素，包封率(Y₁)、载药量(Y₂)、粒径(Y₃)为评价指标，Box-Behnken响应面法优化处方，因素水平见表1，结果见表2。

表1 因素水平

因素	水平		
	-1	0	1
X ₁ 固态脂质/mg	800	1 000	1 200
X ₂ 液态脂质/mg	100	200	300
X ₃ 表面活性剂/%	0.5	1.0	1.5

表2 试验设计与结果

试验号	X ₁ 固态脂质/mg	X ₂ 液态脂质/mg	X ₃ 表面活性剂/%	Y ₁ 包封率/%	Y ₂ 载药量/%	Y ₃ 粒径/nm
1	1 200	200	1.5	60.21	1.83	188.41
2	800	200	1.5	51.62	1.78	210.39
3	1 200	300	1.0	88.17	2.87	183.17
4	800	300	1.0	78.74	3.43	195.46
5	1 000	200	1.0	86.49	3.55	164.17
6	1 000	100	0.5	75.01	3.17	231.51
7	1 200	200	0.5	61.85	1.92	266.43
8	1 000	200	1.0	85.17	3.31	169.42
9	1 000	200	1.0	86.19	3.61	165.61
10	1 200	100	1.0	58.04	2.19	200.64
11	1 000	200	1.0	87.09	3.64	161.44
12	1 000	100	1.5	44.18	1.89	180.31
13	1 000	300	0.5	72.77	2.55	216.94
14	1 000	200	1.0	86.22	3.51	164.58
15	800	200	0.5	70.16	3.24	233.73
16	1 000	300	1.5	87.79	3.26	172.48
17	800	100	1.0	70.20	3.62	210.35

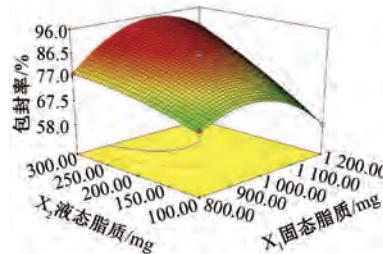
对表2数据进行二次多项式拟合，得方程分别为Y₁=86.23-0.31X₁+10.00X₂-4.51X₃+5.40X₁X₂+4.23X₁X₃+11.46X₂X₃-10.71X₁²-1.73X₂²-14.56X₃²(R²=0.9980, AdjR²=0.9954, P<0.001)、Y₂=3.52-0.41X₁+0.16X₂-0.27X₃+0.22X₁X₂+0.34X₁X₃+0.50X₂X₃-0.57X₁²+0.014X₂²-0.82X₃²(R²=0.9680, AdjR²=0.9268, P=0.0002)、Y₃=165.04-1.41X₁-6.85X₂-24.63X₃-0.65X₁X₂-13.67X₁X₃+1.68X₂X₃+28.40X₁²+3.97X₂²+31.30X₃²(R²=0.9872, AdjR²=0.9707, P<0.001)，可知3种模型R²、AdjR²均大于0.9，即具有高度显著性，但失拟项均不显著，表明其可靠性较高，方差分析见表3。由此可知，Y₁中除X₁外均有极显著差异(P<0.01)，Y₂中除X₂、X₁X₂、X₂²外均有显著或极显著差异(P<0.05, P<0.01)，Y₃中除X₁、X₁X₂、X₁X₂、X₂²外均有显著或极显著差异(P<0.05, P<0.01)。

响应面分析见图1。由此可知，在一定范围内固态脂质用量、液态脂质用量增加可使包封率升高，但随着前者用量增加载药量呈先升后降的趋势，而后者对其影响较复杂；表面活性剂用量对包封率、载药量的影响均为先升后降；随着固态脂质用量增加粒径呈现先降后升的趋势，而液态脂质用量对其影响不大；随着表面活性剂增加粒径先降后升，并且液态脂质用量对其影响较小；随着表面活性剂、固态脂质用量增加粒径先降后升。

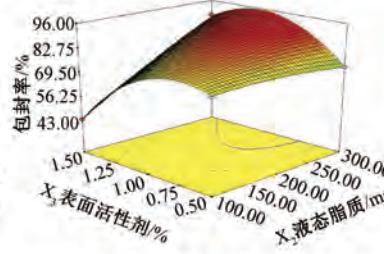
最终确定，最优处方为固态脂质用量1 015.59 mg，液态脂质用量269.41 mg，表面活性剂浓度1.12%，包封率为91.74%，载药量为3.48%，粒径为158.14 nm，为便于实际操作，将其修正为固态脂质用量1 015 mg，液态脂质用量270 mg，表面活性剂浓度1.1%。按优化处方平行制备3批样品(图2)，测得平均包封率为89.92%，载药量为3.37%，粒径为162.56 nm(图3)，后两者与预测值3.48%、158.14 nm较接近，同时平均Zeta电位为-34.28 mV(图4)。

表3 方差分析

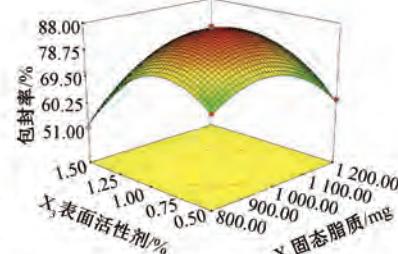
来源	Y_1			Y_2			Y_3		
	离均差平方和	F值	P值	离均差平方和	F值	P值	离均差平方和	F值	P值
模型	3 167.05	386.98	<0.001	7.88	23.49	0.000 2	14 163.94	59.96	<0.001
X_1	0.75	0.83	0.393 9	1.33	35.65	0.000 6	15.90	0.61	0.461 8
X_2	800.80	880.64	<0.001	0.19	5.16	0.057 4	374.83	14.28	0.006 9
X_3	161.91	178.05	<0.001	0.56	15.08	0.006 0	4 852.11	184.87	<0.001
X_1X_2	116.53	128.15	<0.001	0.19	5.07	0.058 9	1.66	0.063	0.808 4
X_1X_3	71.40	78.52	<0.001	0.47	12.59	0.009 4	747.48	28.48	0.001 1
X_2X_3	525.56	577.96	<0.001	0.99	26.57	0.001 3	11.36	0.43	0.531 7
X_1^2	482.87	531.02	<0.001	1.10	29.48	0.001 0	3 394.97	129.35	<0.001
X_2^2	12.62	13.88	0.007 4	8.55×10^{-4}	0.023	0.883 9	66.21	2.52	0.156 2
X_3^2	892.48	981.47	<0.001	2.84	76.12	<0.001	4 125.14	157.17	<0.001
残差	6.37	—	—	0.26	—	—	183.72	—	—
失拟项	4.43	3.05	0.154 5	0.19	3.82	0.114 2	150.29	5.99	0.078 2
纯偏差	1.93	—	—	0.07	—	—	33.44	—	—
总离差	3 173.42	—	—	8.14	—	—	14 347.67	—	—



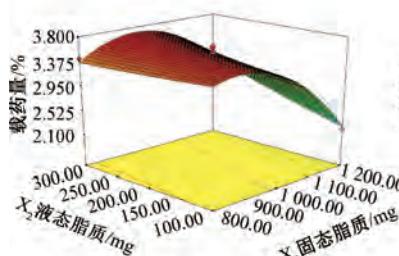
A. 固态脂质用量、液态脂质用量对包封率的影响



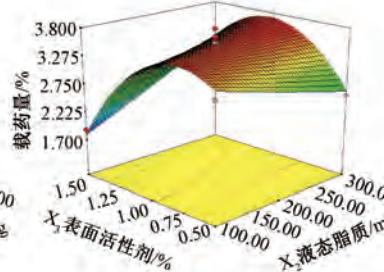
B. 液态脂质用量、表面活性剂浓度对包封率的影响



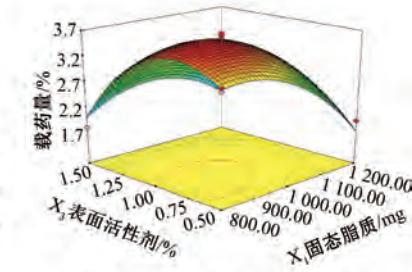
C. 固态脂质用量、表面活性剂浓度对包封率的影响



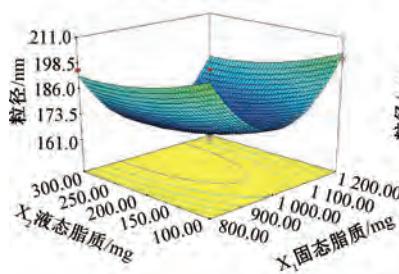
D. 固态脂质用量、液态脂质用量对载药量的影响



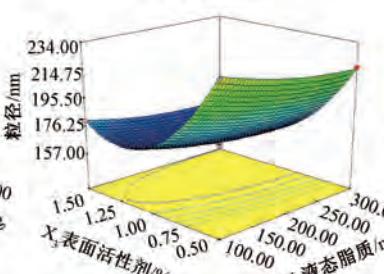
E. 液态脂质用量、表面活性剂浓度对载药量的影响



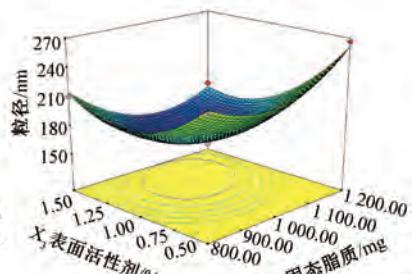
F. 固态脂质用量、表面活性剂浓度对载药量的影响



G. 固态脂质用量、液态脂质用量对粒径的影响



H. 液态脂质用量、表面活性剂浓度对粒径的影响



I. 固态脂质用量、表面活性剂浓度对粒径的影响

图1 各因素响应面图

2.6 冻干粉制备 取纳米结构脂质载体混悬液适量，加入5%冻干保护剂甘露醇，振荡混匀，在-30℃下预冻3 d，置于冷冻干燥仪（冷阱值-50℃）中，抽真空（0.1 MPa）1 d，即得（图5）。经测定，其复溶后平均包封率为81.14%，平均粒径为217.43 nm，Zeta电位为-31.48 mV。

2.7 体外释药研究 取金丝桃苷及其纳米结构脂质载体冻干粉适量（金丝桃苷含量均为40 mg），空白介质制成混悬液，转移至活化透析袋中，手术线将两端封口。以脱气后的蒸馏水为释药介质，于设定取样点各取样5 mL后立即补充同体积空白介质，8 000 r/min 离心15 min，取上清液，



图2 金丝桃苷纳米结构脂质载体外观

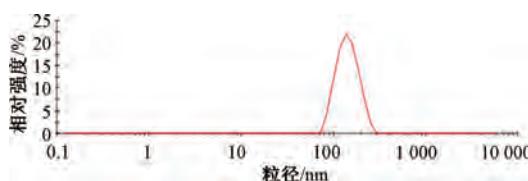


图3 金丝桃苷纳米结构脂质载体粒径分布

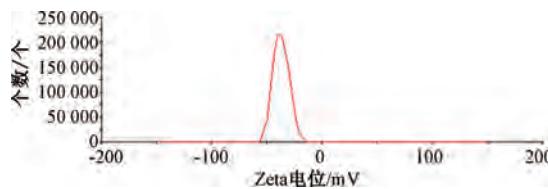


图4 金丝桃苷纳米结构脂质载体Zeta电位



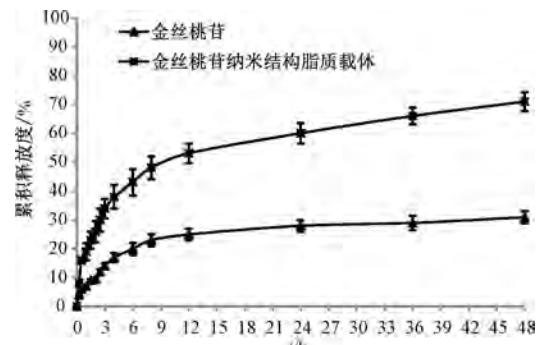
图5 金丝桃苷纳米结构脂质载体冻干粉外观

测定累积释放度,结果见图6。由此可知,原料药在前6 h释药较快,累积释放度为21.96%,之后程度趋缓,48 h内累积释放度仅为33.71%;纳米结构脂质载体在前8 h释放较快,累积释放度为44.90%,之后缓慢升高,48 h内累积释放度为71.77%。

2.8 体内药动学研究

2.8.1 血浆样品处理 参考文献[14]报道,取200 μL解冻后血浆样品,加入20 μL内标(乙酰苯胺)溶液(1 000 ng/mL)、500 μL乙腈^[15],涡旋60 s,4 ℃、8 500 r/min离心10 min,取上层溶液,45 ℃氮气缓慢吹干得残渣,200 μL乙腈复溶,4 ℃、8 500 r/min离心5 min。

2.8.2 线性关系考察 取适量对照品溶液,45 ℃氮气缓慢吹干,空白血浆依次稀释至3 000、1 500、1 000、500、100、50 ng/mL,即得血浆对照品溶液,按“2.8.1”项下

图6 金丝桃苷体外释药曲线 ($\bar{x} \pm s$, n=6)

方法处理,在“2.2.1”项色谱条件下进样测定。以对照品峰面积(Y)对质量浓度(X)进行回归,得方程为 $Y = 0.1372X - 10.11$ ($r = 0.9926$),在50~3 000 ng/mL范围内线性关系良好。

2.8.3 方法学考察 取50、1 000、3 000 ng/mL血浆对照品溶液适量,同一天内在“2.2.1”项色谱条件下进样测定6次,测得金丝桃苷含量RSD分别为9.61%、5.27%、6.14%,表明该方法日内精密度良好;于0、1、2、3、4、6 d同法各测定6次,测得金丝桃苷含量RSD分别为9.66%、4.10%、6.43%,表明该方法日间精密度良好。取灌胃给药1 h后血浆样品适量,于0、2、4、6、8、12 h在“2.2.1”项色谱条件下进样测定,测得金丝桃苷含量RSD为9.06%,表明样品在12 h内稳定性良好。取50、1 000、3 000 ng/mL血浆对照品溶液适量,在“2.2.1”项色谱条件下进样测定,测得金丝桃苷平均加样回收率分别为89.21%、93.69%、91.74%,RSD分别为5.37%、8.04%、7.69%。

2.8.4 分组、造模与给药 取金丝桃苷及其纳米结构脂质载体冻干粉适量,加入0.5% CMC-Na溶液(金丝桃苷质量浓度均为5 mg/mL,现用现配)制成灌胃液。12只大鼠随机分为2组,每组6只,实验前禁食12 h,自由饮水,以40 mg/kg剂量给药,于0.5、1、2、3、4、4.5、5、6、8、10、12 h眼眶后静脉丛取血,置于肝素化离心管中,振荡混匀,3 000 r/min离心3 min,取上层血浆,密封后冷冻保存。

2.8.5 结果分析 血药浓度-时间曲线见图7,主要药动学参数见表4。由此可知,与原料药比较,纳米结构脂质载体 t_{max} 、 $t_{1/2}$ 延长($P < 0.01$), C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 升高($P < 0.01$),相对生物利用度增加至3.19倍。

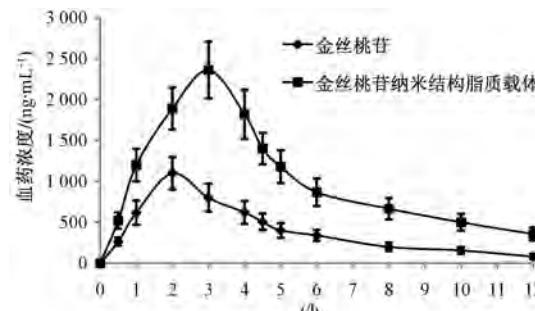
表4 金丝桃苷主要药动学参数 ($\bar{x} \pm s$, n=6)

参数	单位	金丝桃苷	金丝桃苷纳米结构脂质载体
t_{max}	h	1.89±0.33	3.08±0.52**
$t_{1/2}$	h	4.90±0.61	6.74±0.93**
C_{max}	$\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	1 191.07±155.83	2 446.35±306.43**
AUC_{0-t}	$\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}$	4 354.19±628.67	13 897.32±1 688.71**
$AUC_{0-\infty}$	$\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}$	5 038.22±689.71	14 906.46±1 846.64**

注:与金丝桃苷比较,** $P < 0.01$ 。

3 讨论

对于纳米结构脂质载体而言,包封率、载药量、粒径是最主要的指标,包封率较高时载药量可能较低,后者较

图7 金丝桃苷血药浓度-时间曲线 ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

高时前者亦然，故仅选择1~2个指标来优化处方并不全面^[11]。另外，制剂粒径也会影响口服吸收生物利用度^[16]，由于本实验希望得到200 nm粒径以下纳米制剂，故需同时考虑包封率、载药量、粒径这3个指标。另外，正交试验优化处方时精确度较差，重复性可能存在问题^[17]；Box-Behnken响应面法精确度较高，可全面研究几种因素的交互作用，重复性较高，故本实验采用该方法进行处方优化。

前期报道，金丝桃苷临床用量为90 mg^[18]，故成人用药剂量为1.5 mg/kg（平均体质量以60 kg计），折换成大鼠等效剂量为9.45 mg/kg（大鼠与人等效剂量比为6.3^[19]），但受到检测条件的限制，目前药动学实验中所用剂量高于人体实际剂量^[19]。另外，大鼠给药剂量为175 mg/kg时无明显毒副作用^[20]，结合实际条件，本实验选择40 mg/kg剂量来考察金丝桃苷纳米结构脂质载体体内药动学。

结果显示，金丝桃苷纳米结构脂质载体 t_{max} 延长， C_{max} 、口服生物利用度升高，可能是由于胃肠道对纳米粒黏附性的影响，以及药物从纳米结构脂质载体释放出来需要克服的屏障较多，并且纳米结构脂质载体使原料药比表面积激增，从而促进其溶出； $t_{1/2}$ 延长，表明体内循环时间增加；原料药与胃肠道接触面积增加，有助于其经胞间、淋巴转运等进入血液循环^[21-22]；相对生物利用度增加至3.19倍，高于Shen等^[8]报道（增加210.63%）。但药物口服吸收是一个非常复杂的过程，制剂在胃肠道中的稳定性（粒径增大、药物泄露等）、胃肠道黏膜上黏蛋白的排斥作用等因素均会影响生物利用度提高程度，尚需进一步研究。

参考文献：

- [1] 杨诗婷,王晓倩,廖广辉.金丝桃苷的药理作用机制研究进展[J].中国现代应用药学,2018,35(6):947-951.
- [2] 徐里,赵川,张延武.金丝桃苷对卵巢癌细胞增殖、凋亡、迁移以及侵袭的影响[J].中成药,2018,40(3):702-706.
- [3] 马蔚蓉,谈勇.金丝桃苷改善雷公藤诱导的POI小鼠卵巢储备的作用及机制[J].四川大学学报(医学版),2021,52(3):458-466.
- [4] 钱芳,张芹.黄蜀葵花总黄酮中金丝桃苷的平衡溶解度和表观油水分配系数测定[J].中国药师,2016,19(12):2222-2224; 2236.
- [5] 钱芳,张芹.黄蜀葵花总黄酮固体分散体溶出度测定方法的建立[J].中华中医药学刊,2017,35(6):1476-1479.
- [6] 曹小帅,沙美,欧阳强,等.黄蜀葵花中4种黄酮类成分体内整合药动学研究[J].中草药,2010,41(2):255-259.
- [7] Feng Y F, Qin G Z, Chang S Y, et al. Antitumor effect of hyperoside loaded in charge reversed and mitochondria-targeted liposomes[J]. Int J Nanomedicine, 2021, 16(4): 3073-3089.
- [8] Shen B D, Wu N, Shen C Y, et al. Hyperoside nanocrystals for HBV treatment: processoptimization, *in vitro* and *in vivo* evaluation [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2016, 42 (11): 1772-1781.
- [9] 杭凌宇,申宝德,沈成英,等.不同粒径波棱甲素纳米混悬剂的制备及药动学研究[J].中草药,2021,52(7):1898-1905.
- [10] 毛艳婷,马姝丽,陈晓峰,等.达沙替尼纳米结构脂质载体及其冻干粉的制备和体外释药研究[J].中国医院药学杂志,2020,40(6):649-653; 658.
- [11] 管庆霞,张伟兵,张喜武,等.马钱子碱纳米结构脂质载体处方与制备工艺的优化[J].中草药,2018,49(11):2557-2563.
- [12] 郝海军,屈战果,范明松.隐丹参酮纳米结构脂质载体的制备及药动学研究[J].中成药,2020,42(4):831-835.
- [13] 杨宁辉,曹伶俐,付国辉,等.蛇床子素纳米结构脂质载体的制备及其体内药动学行为[J].中成药,2019,41(6):1205-1209.
- [14] 王晓剑,郝旭亮,梁泰刚,等.HPLC测定金丝桃苷的血药浓度及其在药动学研究中的应用[J].中国现代应用药学,2009,26(3):231-233.
- [15] 聂丽云,曹旭.HPLC法测定千里光总黄酮中金丝桃苷在大鼠体内的血药浓度及药动学研究[J].河南大学学报(医学版),2016,35(4):252-255.
- [16] Liu D D, Pan H, He F W, et al. Effect of particle size on oral absorption of carvedilol nanosuspensions: *in vitro* and *in vivo* evaluation[J]. Int J Nanomedicine, 2015, 10: 6425-6434.
- [17] 刘寒,金司阳,郭慧,等.正交设计与Box-Behnken设计比较研究优化岩高兰多糖提取工艺[J].中医药导报,2017,23(21):71-74.
- [18] 艾国,王德文,黄正明,等.金丝桃苷的一般药理学研究[J].药物评价研究,2016,39(2):202-206.
- [19] 黄娟萍,罗裕,江力,等.中药药动学研究中给药剂量的现状分析[J].中国药学杂志,2012,47(21):1685-1689.
- [20] 艾国,黄正明,王德文,等.金丝桃苷对Wistar大鼠重复灌胃给药的毒性研究[J].中国新药杂志,2012,21(23):2811-2816; 2828.
- [21] 王小霞,张智强.鞣花酸纳米结构脂质载体处方优化和口服生物利用度研究[J].中草药,2021,52(13):3862-3871.
- [22] 胡瑞瑞,张家梁,郝海军.葫芦素B磷脂复合物纳米结构脂质载体的制备[J].中成药,2019,41(11):2571-2576.