

## 胆酸-黄芩苷脂质体的制备

谭裕君, 李楠\*, 向燕, 冯玲玲  
(成都中医药大学药学院, 四川 成都 611137)

**摘要:** 目的 制备胆酸-黄芩苷脂质体。方法 逆向蒸发法制备脂质体。在单因素试验基础上, 以胆酸用量、磷脂-药物比例、磷脂-胆固醇比例为影响因素, 包封率、载药量为评价指标, Box-Behnken 设计优化制备工艺。然后, 对所得脂质体进行质量评价, 测定其体外释放度。结果 最佳条件为胆酸用量 9.06 mg, 磷脂-药物比例 7.23 : 1, 磷脂-胆固醇比例 4.55 : 1, 包封率 44.1%, 载药量 5.05%。所得脂质体为淡黄色球形或类球形, 物理稳定性良好, 平均粒径 142 nm, PDI 0.190, Zeta 电位 -7.82 mV, 6 h 内累积释放率为 57.83%, 体外释放行为符合双相动力学模型。结论 该方法稳定可靠, 可用于制备具有缓释作用的胆酸-黄芩苷脂质体。

**关键词:** 胆酸-黄芩苷脂质体; 制备; 质量评价; 体外释放度; 逆向蒸发法; Box-Behnken 设计

中图分类号: R944 文献标志码: A 文章编号: 1001-1528(2019)03-0495-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2019.03.003

## Preparation of cholic acid-baicalin liposomes

TAN Yu-jun, LI Nan\*, XIANG Yan, FENG Ling-ling  
(College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China)

**ABSTRACT:** **AIM** To prepare cholic acid-baicalin liposomes. **METHODS** For the liposomes prepared by reverse-phase evaporation method, the preparation technology was optimized by Box-Behnken design on the basis of single factor test, with cholic acid consumption, phospholipid-drug ratio and phospholipid-cholesterol ratio as influencing factors, encapsulation efficiency and drug loading as evaluation indices. Subsequently, the obtained liposomes had their quality evaluated and their *in vitro* release rate assessed. **RESULTS** The optimal conditions were determined to be 9.06 mg for cholic acid consumption, 7.23 : 1 for phospholipid-drug ratio, and 4.55 : 1 for phospholipid-cholesterol ratio, the encapsulation efficiency and drug loading were 44.1% and 5.05%, respectively. The obtained light yellow, spherical or spherical-like liposomes demonstrated good physical stability, with the average particle size, PDI, Zeta potential and accumulative release rate within 6 h of 142 nm, 0.190, -7.82 mV and 57.83%, respectively, and the *in vitro* release behaviors accorded with two-phase kinetic model. **CONCLUSION**

This stable and reliable method can be used for the preparation of cholic acid-baicalin liposomes with sustained-release effect.

**KEY WORDS:** cholic acid-baicalin liposomes; preparation; quality evaluation; *in vitro* release rate; reverse-phase evaporation method; Box-Behnken design

黄芩苷是一种黄酮类化合物, 为黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 有效成分之一, 具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤等药理作用, 尤其在抗炎方面更显著<sup>[1-2]</sup>; 胆酸是一种甾体化合物, 为多种动物胆汁的有效成分, 具有解热、抗炎、抗过敏、抗

菌、抗病毒活性, 可通过抑制血管通透性、肉芽肿来发挥其抗炎作用<sup>[3]</sup>。以上 2 种成分可协同抗炎<sup>[4]</sup>, 但黄芩苷单独作用时由于其水溶性、脂溶性较差, 口服生物利用度不高, 从而限制了临床应用。

收稿日期: 2018-11-12

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81673615)

作者简介: 谭裕君 (1993—), 女, 硕士生, 从事药剂学研究。Tel: 18380456760, E-mail: 1274714049@qq.com

\* 通信作者: 李楠 (1981—), 女, 教授, 硕士生导师, 从事生物药剂学研究。Tel: 13880703849, E-mail: 55743198@qq.com

脂质体是一种类似双分子层微囊的结构,生物相容性良好,毒性低,包裹黄芩苷后可提高其稳定性与溶解度,具有良好的抗菌、抗炎作用<sup>[5]</sup>,但该剂型口服后在胃肠道内不稳定,而加入一定胆盐后可作为磷脂膜组成成分,抵抗胃肠道内胆盐进攻,从而增加药物稳定性<sup>[6]</sup>。胆酸是胆酸盐合成原料,也为去氧胆酸、牛黄胆酸、鹅去氧胆酸、熊去氧胆酸、石胆酸等成分的合成底物<sup>[6-7]</sup>,同时可作为辅料,增加胆固醇在人体内的吸收<sup>[8]</sup>及药物在肝实质细胞中的蓄积<sup>[9]</sup>。

“药辅合一”是中药制剂学独有理念,即在不影响主药疗效的基础上添加适宜辅料,使其既可发挥相应作用,又可增强主药疗效<sup>[10]</sup>,而胆酸正符合该思想。本实验将黄芩苷作为治疗结肠炎的主药,加入胆酸制备脂质体,并对其工艺进行优化。

## 1 材料

KQ-300VDB型双频数控超声仪(昆山市超声仪器有限公司);RE-3000型旋转蒸发器(上海亚荣生化仪器厂);UV-VIS-2550型紫外分光光度计(日本岛津公司);Zetasizer 3000型粒度测定仪(英国Malvern公司);FEI Tecnai Spirit Tem 120 kV透射电子显微镜(美国FEI公司);ZNCLBS 141 \* 140磁力搅拌器(郑州华特仪器设备有限公司)。

黄芩苷原料药(含有量90%,南京泽朗生物科技有限公司);无水胆酸原料药(含有量98%,上海阿拉丁生化科技股份有限公司);大豆卵磷脂、胆固醇(上海艾韦特医药科技有限公司);黄芩苷对照品(中国食品药品检定研究院);透析袋(美国Viskase公司,分子截留量10 000)。三氯甲烷、乙醚均为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 黄芩苷含有量测定

2.1.1 检测波长确定 精密称取适量黄芩苷, PBS (pH=7.0) 溶解, 在 200~400 nm 波长下进行全波长扫描, 再制备空白脂质体, 适量甲醇稀释后进行光谱扫描。结果, 黄芩苷在 276 nm 处有最大吸收峰, 在 315.5 nm 处有相对较强的吸收峰; 空白脂质体在 276 nm 处有吸收, 造成干扰, 故选择 315.5 nm 作为检测波长。

2.1.2 对照品溶液制备 精密称取黄芩苷对照品适量, PBS 制成 3 mg/mL 溶液, 即得。

2.1.3 供试品溶液制备 精密量取 0.5 mL 脂质体, 甲醇破乳定容稀释, 即得。

2.1.4 线性关系考察 将对照品溶液用 PBS 稀释成 2.936、5.872、8.808、11.74、14.68、26.402  $\mu\text{g/mL}$ , 于 315.5 nm 波长处测定吸光度。以黄芩苷质量浓度为横坐标 (X), 吸光度为纵坐标 (A) 进行回归, 得方程为  $A = 0.0401X + 0.0124$  ( $r = 0.9998$ ), 在 2.936~26.402  $\mu\text{g/mL}$  范围内线性关系良好。

2.1.5 精密度试验 取高、中、低质量浓度对照品溶液, 在 1 d 内于 315.5 nm 波长处测定吸光度 5 次, 测得日内精密度 RSD 分别为 0.54%、0.91%、1.8%, 表明该方法精密度良好。

2.1.6 重复性试验 取同一脂质体 6 份, 按“2.1.2”项下方法制备供试品溶液, 于 315.5 nm 波长处测定吸光度, 测得黄芩苷含有量 RSD 为 1.7%, 表明该方法重复性良好。

2.1.7 稳定性试验 取同一脂质体, 按“2.1.2”项下方法制备供试品溶液, 在 0、1、2、4、6、8、10、12、14 h 于 315.5 nm 波长处测定吸光度, 测得其 RSD 为 0.64%, 表明溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.1.8 加样回收率试验 精密量取含有量已知的同一脂质体 6 份, 精密加入对照品溶液, 按“2.1.2”项下方法制备供试品溶液, 于 315.5 nm 波长处测定吸光度, 计算回收率。结果, 黄芩苷平均加样回收率为 96.53%, RSD 为 2.5%。

### 2.1.9 包封率、载药量测定<sup>[11-12]</sup>

2.1.9.1 包封率 吸取适量脂质体, 装进提前处理好的透析袋(分子截留量 10 000)中, 浸入装有 200 mL pH 7.0 PBS 的烧杯中, 120 r/min 透析 7 h, 取透析介质, 于 315.5 nm 波长处测定吸光度, 计算游离黄芩苷含有量 ( $W_{\text{游}}$ ); 另取适量脂质体, 甲醇破乳后于 315.5 nm 波长处测定吸光度, 计算黄芩苷总含有量 ( $W_{\text{总}}$ ), 计算包封率, 公式为包封率 =  $(1 - W_{\text{游}} / W_{\text{总}}) \times 100\%$ 。

2.1.9.2 载药量 公式为载药量 =  $[(W_{\text{总}} - W_{\text{游}}) / W] \times 100\%$ , 其中 W 为卵磷脂、胆固醇、胆酸、黄芩苷总质量)。

### 2.2 制备方法

2.2.1 薄膜分散法<sup>[13]</sup> 将处方量大豆卵磷脂、胆固醇、胆酸、黄芩苷加入 24 mL 三氯甲烷与乙醚 (1:2) 混合液中, 搅拌至完全溶解, 置于梨形烧瓶中, 20  $^{\circ}\text{C}$  水浴下旋转蒸发除去有机溶剂, 使类脂在瓶壁形成一层均匀的薄膜, 脂膜中加入适量 pH 7.0 PBS 水化, 水浴超声使其分散, 0.22  $\mu\text{m}$

微孔滤膜过滤3次，整粒减小粒径。

2.2.2 逆向蒸发法<sup>[13]</sup> 将处方量大豆卵磷脂和胆固醇加入24 mL三氯甲烷-乙醚(1:2)混合液中，搅拌至完全溶解，均匀加入适量黄芩苷PBS及胆酸，20℃水浴下超声10 min，形成稳定的W/O型白色乳剂，置于梨形烧瓶中，20℃水浴下旋转蒸发除去有机溶剂，形成可流动的胶态溶液，加入适量pH 7.0 PBS水化，继续旋转蒸发至形成淡黄色脂质体混悬液，将所得脂质体经0.22 μm微孔滤膜过滤3次，整粒减小粒径。

2.2.3 泡腾分散法<sup>[14]</sup> 将处方量黄芩苷、吐温80、卵磷脂、柠檬酸、胆酸溶于10 mL乙醇中，0.22 μm疏水膜过滤，5~8℃下将滤液加到10 mL 0.35%碳酸氢钠溶液中，1 000 r/min搅拌1 h，25℃下继续搅拌，直至变得不透明。

2.2.4 方法筛选 表1显示，逆向蒸发法所得脂质体包封率、载药量较高，故选择该方法。

表1 制备方法筛选结果

Tab.1 Results of preparation methods screening

方法	包封率/%	载药量/%
逆向蒸发法	42.28	5.65
薄膜分散法	31.55	6.13
泡腾分散法	38.97	3.91

## 2.3 制备工艺优化

### 2.3.1 单因素试验

2.3.1.1 胆酸加入顺序 固定其他因素不变，分别将胆酸加到有机相、水相、有机相与水相的混合相中，按“2.2.2”项下方法制备脂质体。结果，胆酸加到混合相中时脂质体包封率、载药量较高。

2.3.1.2 胆酸用量 固定其他因素，选择胆酸用量3、5、10、15、20、30 mg，按“2.2.2”项下方法制备脂质体。结果，胆酸用量10 mg时脂质体包封率、载药量较高。

2.3.1.3 磷脂-药物比例 固定其他因素，选择磷脂-药物比例3:1、7:1、11:1、15:1、20:1，按“2.2.2”项下方法制备脂质体。结果，两者比例15:1时脂质体包封率、载药量较高。

2.3.1.4 磷脂-胆固醇比例 固定其他因素，选择磷脂-胆固醇比例2.5:1、3:1、4:1、5:1、7:1，按“2.2.2”项下方法制备脂质体。结果，两者比例4:1时脂质体包封率、载药量较高。

2.3.1.5 水化体积 固定其他因素，选择水化体积1、2、3、5、7 mL，按“2.2.2”项下方法制备脂质体。结果，水化体积1 mL时脂质体包封率、载药量较高。

2.3.2 Box-behnken设计 在单因素试验基础上，考察胆酸用量(A)、磷脂-药物比例(B)、磷脂-胆固醇比例(C)对脂质体包封率(Y<sub>1</sub>)、载药量(Y<sub>2</sub>)的影响，结果见表2。

表2 试验设计及结果

Tab.2 Design and results of tests

试验号	A 胆酸/mg	B 磷脂-药物比例	C 磷脂-胆固醇比例	Y <sub>1</sub> 包封率/%	Y <sub>2</sub> 载药量/%
1	9	15:1	4:1	50.15	1.97
2	15	15:1	6:1	44.18	2.39
3	9	15:1	4:1	48.24	1.90
4	3	15:1	6:1	46.03	2.67
5	9	5:1	6:1	38.45	5.88
6	15	25:1	4:1	37.62	1.02
7	3	5:1	4:1	38.24	5.97
8	9	15:1	4:1	47.56	1.80
9	15	15:1	2:1	39.31	1.66
10	9	5:1	2:1	41.27	5.71
11	15	5:1	4:1	38.94	5.93
12	9	25:1	6:1	45.77	1.59
13	3	15:1	2:1	39.44	1.88
14	9	15:1	4:1	50.56	1.99
15	9	15:1	4:1	50.13	1.97
16	3	25:1	4:1	42.87	1.34
17	9	25:1	2:1	44.83	1.33

然后，通过Design-expert 8.04软件对表2数据进行拟合，得到方程分别为 $Y_1 = 49.33 - 0.82A + 1.77B + 1.20C - 1.49AB - 0.43AC + 0.94BC - 5.13A^2 -$

$4.79B^2 - 1.96C^2$  ( $R^2 = 0.8893$ )、 $Y_2 = 1.93 - 0.11A - 2.28B + 0.24C - 0.070AB - 0.015AC + 0.023BC + 0.081A^2 + 1.56B^2 + 0.14C^2$  ( $R^2 = 0.9949$ )，方差分

析表见表3~4。由表可知,模型具有显著性影响( $P < 0.05$ ),而失拟项不显著( $P > 0.05$ );  $A^2$ 、 $B^2$ 对包封率有显著影响( $P < 0.05$ ),而B、C、 $B^2$ 对载药量有显著影响( $P < 0.05$ )。

表3 包封率方差分析

Tab. 3 Analysis of variance for encapsulation efficiency

来源	离均差平方和	自由度	均方	F值	P值
模型	300.343 4	9	33.37	6.240	0.012 3
A	5.33	1	5.330	0.990 0	0.351 0
B	25.16	1	25.16	4.710	0.066 5
C	11.47	1	11.47	2.140	0.186 1
AB	8.85	1	8.850	1.650	0.238 9
AC	0.73	1	0.730	0.130 0	0.720 8
BC	3.53	1	3.530	0.660 0	0.442 7
$A^2$	110.6	1	110.6	20.71	0.002 6
$B^2$	96.41	1	96.41	18.05	0.003 8
$C^2$	16.22	1	16.22	3.030	0.124 9
残差	37.37	7	5.330	—	—
失拟项	30.23	3	10.07	5.640	0.064 0
纯误差	7.140	4	1.780	—	—
总差	337.7	16	—	—	—

响应面分析见图1,可知随着胆酸用量、磷脂-药物比例、磷脂-胆固醇比例增加,包封率均先增加后降低,可能与脂质体包载饱和程度有关。胆固

表4 载药量方差分析

Tab. 4 Analysis of variance for drug loading

来源	离均差平方和	自由度	均方	F值	P值
模型	52.6	9	5.84	151.49	<0.000 1
A	0.09	1	0.09	2.39	0.165 6
B	41.45	1	41.45	1 074.26	<0.000 1
C	0.47	1	0.47	12.31	0.009 9
AB	0.01	1	0.01	0.5	0.499 1
AC	0.000 9	1	0.000 9	0.02	0.882 9
BC	0.002	1	0.002	0.052	0.825 3
$A^2$	0.02	1	0.02	0.710	0.426 8
$B^2$	10.22	1	10.22	264.96	<0.000 1
$C^2$	0.086	1	0.08	2.230	0.178 2
残差	0.27	7	0.03	—	—
失拟项	0.24	3	0.08	13.35	0.051 0
纯误差	0.02	4	0.006	—	—
总差	52.87	16	—	—	—

醇在脂质体体系中起着“流动缓冲剂”的作用,高于相变温度时可使脂质双分子层排列紧密,减少药物渗漏,从而增加包封率;但脂质体有一定包载程度,继续增加胆固醇用量时脂质双分子膜不对称性、膜通透性、刚性增加,导致药物渗透,包封率反而降低<sup>[15]</sup>。另外,磷脂-胆固醇比例增加可能在一定程度上提高药物包载率,即载药量有所增加。

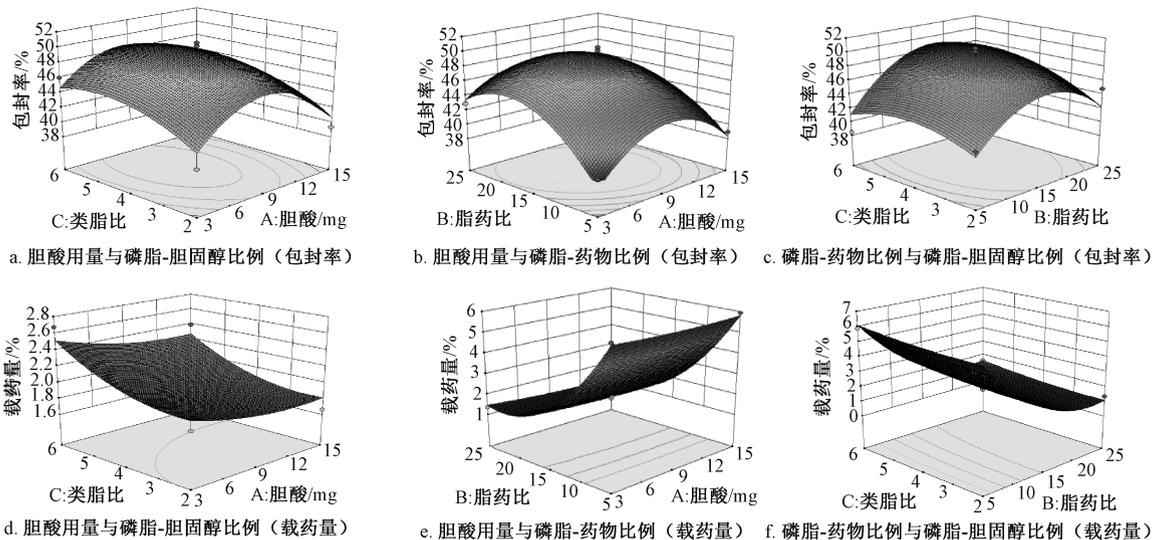


图1 包封率三维效应面图

Fig. 1 Three-dimensional effect surface diagrams of encapsulation efficiency

由此可知,最优工艺为胆酸用量9.06 mg,磷脂-药物比例7.23:1,磷脂-胆固醇比例4.55:1。然后,按照优化工艺制备3批脂质体,测定其包封率、载药量,结果见表5,可知模型拟合度良好,可信度高。

2.4 脂质体质量评价

2.4.1 外观 所得脂质体为淡黄色混悬液,4℃

表5 验证试验结果 (n=3)

Tab. 5 Results of verification tests (n=3)

试验号	包封率/%	载药量/%
1	44.37	5.02
2	45.04	5.24
3	42.89	4.88
平均值	44.10	5.05
预测值	45.05	4.92
偏差/%	-2.10	2.64

下放置几天后无分层现象。

2.4.2 物理稳定性 取 6 mL 脂质体, 4 ℃ 下 10 000 r/min 离心 15 min, 未见明显分层现象, 表明其物理稳定性良好。

2.4.3 透射电镜形态 取适量脂质体, pH 7.0 PBS 稀释后, 取适量滴加在铜网上, 4 min 后滴加 1% 磷钨酸溶液, 染色 30~60 s, 自然干燥后在透射电镜下观察, 结果如图 2。由图可知, 脂质体呈球形或类球形。

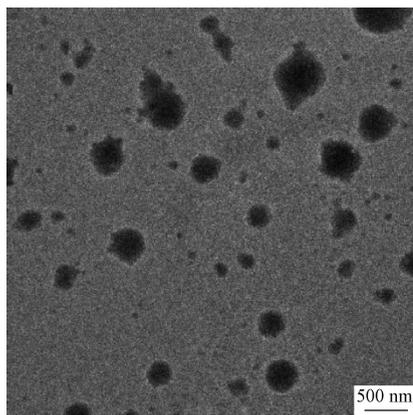


图 2 脂质体透射电镜图

Fig. 2 Transmission electron micrograph image for liposomes

2.4.4 粒径、PDI、Zeta 电位 取 1 mL 脂质体, 20 倍生理盐水稀释, 测得其平均粒径 (图 3) 142 nm, PDI 0.190, Zeta 电位 -7.82 mV。

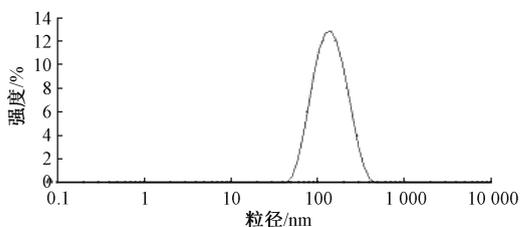


图 3 脂质体粒径测定结果

Fig. 3 Results of particle size determination of liposomes

2.5 体外释放度 精密吸取相同浓度黄芩苷溶液、脂质体各 3 mL, 置于透析袋 (分子截留量 10 000) 中, 两端扎紧, 绑于桨上, 置于 200 mL pH 7.0 PBS 中, 37 ℃ 水浴 100 r/min 转速下动态透析, 于 0.5、1、2、3、4、5、6、8、10 h 吸取 3 mL 释放介质, 补足同温 3 mL PBS, 于 315.5 nm 波长处测定透析介质中游离黄芩苷含量, 计算累积释放度  $Q^{[16]}$ , 公式为  $Q = C_0V_0 + (C_1 + C_2 + C_3 + \dots + C_{n-1})/m \times 100\%$  ( $C_n$  为第  $n$  个取样点浓度,  $V_0$  为释放介质体积,  $V$  为取样体积,  $m$  为原药量), 再通过 Origin 8.5 软件绘制体外释药曲线, 结果见图 4。由图可知, 黄芩苷溶液在 6 h 的累积释放率达到 93.17%, 而脂质体仅为 57.83%。

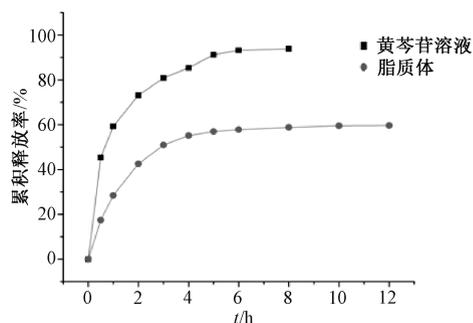


图 4 样品体外释药曲线

Fig. 4 In vitro drug release curves for samples

黄芩苷在 pH 7.0 PBS 中溶解度最大<sup>[5]</sup>, 故选择其作为释放介质, 同时满足体外释药一定的漏槽条件。脂质体体外释药过程分为突释、缓释 2 个阶段, 前一阶段释放较快, 主要来自未包封的游离药物; 后一阶段释放较慢, 主要是由于包封在脂质体中的药物需要跨越磷脂双分子层, 从而起到缓释长效的作用。

然后, 通过 Origin 8.5 软件对脂质体和黄芩苷溶液体外释放行为进行拟合<sup>[17]</sup>, 结果见表 6。由表可知, 两者均符合双相动力学模型。

表 6 模型拟合结果

Tab. 6 Results of model fitting

样品	模型	拟合方程	r
脂质体	零级	$Q = 3.97047t + 25.6951$	0.5608
	一级	$\ln(59.37192 - Q) = 1.55224t - 58.96156$	0.9995
	Niebergull	$Q = -0.81944t^2 + 13.35957t + 11.47913$	0.8838
	Higuchi	$Q = 17.47106t^{1/2} + 10.94023$	0.8295
	双相动力学	$Q = 1 - (58.1569e^{-0.66164t} - 57.45407e^{0.00177t})$	0.9996
黄芩苷溶液	零级	$Q = 9.19824t + 38.96573$	0.6087
	一级	$\ln(89.71824 - Q) = 0.96667t - 86.37714$	0.9713
	Niebergull	$Q = -2.23989t^2 + 26.19186t + 21.90251$	0.8299
	Higuchi	$Q = 31.97045t^{1/2} + 18.07876$	0.8750
	双相动力学	$Q = 1 - (73.36311e^{-1.57249t} - 73.2388e^{0.03377t})$	0.9982

### 3 讨论

3.1 制备方法筛选 泡腾分散法是指在制剂中加入碳酸盐与有机酸,遇水后产生CO<sub>2</sub>而调节释药行为的方法,其制备的脂质体粒径较小<sup>[13]</sup>。本实验在筛选胆酸-黄芩苷脂质体制备方法时发现,逆向蒸发法、泡腾分散法所得脂质体包封率均较高,但后者含有碳酸氢钠,胆酸可能与其发生反应而破坏自身结构,同时载药量也较低,故选择逆向蒸发法进行制备。

3.2 胆酸加入顺序及水化体积的影响 胆酸不易溶于水、乙醚、三氯甲烷中,单独加入水相或有机相中均难以溶解,故将其加入混合相中,并超声10 min 乳化,同时包封率、载药量也有所增加,可能是由于胆酸具有表面活性剂作用。另外,水化时间太长会提高磷脂浓度,导致脂质体粒径增大,其聚集、絮凝几率也会上升,从而引起渗漏,稳定性降低。

3.3 “药辅合一”思想 “药辅合一”是中药制剂学中独特的用药理念,药物既具有一定药理活性,也可辅助其他药物或制剂,从而增强吸收、改变释放部位、协同增效减毒等<sup>[10]</sup>。胆酸是一种甾体化合物,在抗炎方面作用显著<sup>[18]</sup>,可协同其他药物发挥协同增效作用<sup>[19]</sup>,同时也能缓解毒性<sup>[20]</sup>。胆酸-黄芩苷脂质体中以黄芩苷为主药,胆酸为辅药,随着两者比例增加,脂质体抗炎作用、结肠炎靶向性也会随之提高,同时该制剂的成功制备也为后续炎症实验提供了基础。

#### 参考文献:

[1] 于丰彦,黄绍刚,张海燕,等.黄芩苷对溃疡性结肠炎患者NF-κB及磷酸化NF-κB表达的影响[J].中医临床研究,2014,6(24):14-18.  
[2] 蒋寅.黄芩苷对溃疡性结肠炎PI3K/Akt/NF-κB信号通路的影响及其机制研究[D].南京:南京中医药大学,2016.  
[3] 哈苏苏荣,李培锋,曹金山,等.鸡胆汁有效成分Tau和CA的抗炎抗菌作用研究[J].中兽医医药杂志,2001,20

(2):3-6.

[4] 赵艳红,孔爱英,张振清,等.天然牛黄和安宫牛黄丸中胆汁酸的药代动力学研究[J].北京中医药大学学报,2009,32(5):344-348.  
[5] 许润春.黄芩苷磷脂复合物经鼻给药脑内递药特性的研究[D].成都:成都中医药大学,2009.  
[6] 曹金山.胆酸的抗炎作用及对呼吸系统的药理作用和组织学影响[D].呼和浩特:内蒙古农业大学,2001.  
[7] 苏柘僮.胆酸经鼻给药系统的基础研究[D].成都:成都中医药大学,2009.  
[8] Woollett L A, Buckley D D, Yao L H, et al. Cholic acid supplementation enhances cholesterol absorption in humans [J]. *Gastroenterology*, 2004, 126(3): 724-731.  
[9] 陈志鹏,朱家璧,陈洪轩,等.胆酸修饰的联苯双酯脂质体体外肝实质细胞摄取特性[J].中国药科大学学报,2010,41(4):342-347.  
[10] 张定堃,傅超美,林俊芝,等.中药制剂的“药辅合一”及其应用价值[J].中草药,2017,48(10):1921-1929.  
[11] 冯永良,黄岭,肖玉秀.注射用葛根素脂质体的制备及其包封率测定[J].中国药师,2010,13(11):1617-1619.  
[12] 盛欢欢,杨涛,李岩,等.HPLC法测定穿心莲总内酯固体脂质纳米粒载药量与包封率[J].中成药,2012,34(3):458-462.  
[13] Wei Y M, Guo J M, Zheng X L, et al. Preparation, pharmacokinetics and biodistribution of baicalin-loaded liposomes [J]. *Int J Nanomedicine*, 2014, 9: 3623-3630.  
[14] 郑杭生,黄绳武,李范珠,等.盐酸青藤碱脂质体的制备工艺研究[J].中草药,2013,44(4):408-413.  
[15] 邓英杰.脂质体技术[M].2版.北京:人民卫生出版社,2007:141-178.  
[16] 王安斌.淫羊藿苷纳米微粒制备及释放性能的研究[D].遵义:遵义医学院,2015.  
[17] 冯玲玲,李楠,谭裕君.Box-Behnken优化黄芩苷脂质体的制备工艺及体外释放模型拟合的研究[J].中药材,2017,40(12):2902-2907.  
[18] 郭传生.胆酸对NLRP3炎症小体及相关炎症性疾病的调控功能与机制研究[D].杭州:浙江大学,2017.  
[19] 赵艳红,孔爱英,张振清,等.天然牛黄和安宫牛黄丸中胆汁酸的药代动力学研究[J].北京中医药大学学报,2009,32(5):344-348.  
[20] 鲁一桐,孙博.黄芩苷药代动力学的研究进展[J].畜牧兽医科技信息,2014(8):14-15.