

[制 剂]

田蓯苁-磷脂酰胆碱复合物的制备及其体内药动学研究

尚曙玉, 张铁山, 杨 娟*, 刘勇华
(黄河科技学院, 河南 郑州 450005)

摘要: **目的** 制备田蓯苁-磷脂酰胆碱复合物, 并研究其体内药动学。**方法** 溶剂挥发法制备复合物, 再加入大豆油制备油制剂。X 射线粉末衍射 (XRPD) 对复合物进行晶型分析, 测定其在水、正辛醇中表观溶解度, 考察油制剂稳定性。以磷脂酰胆碱用量、水浴温度、搅拌时间为影响因素, 复合率为评价指标, Box-Behnken 效应面法优化制备工艺。大鼠随机分为 3 组, 分别灌胃给予田蓯苁及其复合物的 0.5% CMC-Na 混悬液和油制剂 (50 mg/kg), 于 0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、10、12 h 采血, HPLC 法测定田蓯苁血药浓度, 计算主要药动学参数。**结果** 复合物以无定型状态存在, 在水、正辛醇中表观溶解度分别提高至 10.50、16.66 倍。油制剂在 90 d 内稳定性良好, 无沉淀。最优条件为磷脂酰胆碱用量 177 mg, 水浴温度 49 ℃, 搅拌时间 4.6 h, 复合率为 99.8%。与原料药比较, 复合物及其油制剂 $t_{\max}$ 、 $t_{1/2}$ 延长 ($P<0.01$), $C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 、 $AUC_{0-\infty}$ 升高 ($P<0.01$), 以油制剂更明显 ($P<0.01$), 口服生物利用度分别提高至 2.53、5.38 倍。**结论** 磷脂酰胆碱复合物可有效改善田蓯苁溶解度和口服吸收, 制成油制剂后生物利用度更高。

关键词: 田蓯苁; 磷脂酰胆碱复合物; 油制剂; 制备; 体内药动学; 溶剂挥发法; Box-Behnken 效应面法; HPLC

中图分类号: R944

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2022)09-2757-06

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2022.09.001

Preparation and *in vivo* pharmacokinetics of tilianin-phosphatidylcholine complex

SHANG Shu-yu, ZHANG Tie-shan, YANG Juan*, LIU Yong-hua
(Huanghe Science & Technology College, Zhengzhou 450005, China)

ABSTRACT: **AIM** To prepare tilianin-phosphatidylcholine complex and to study its *in vivo* pharmacokinetics. **METHODS** The complex was prepared by solvent evaporation method, after which soybean oil was added to prepare oil-based formulation. X-ray powder diffraction (XRPD) was adopted in the crystalline form analysis of the complex, whose apparent solubilities in water and *n*-octanol were determined, then the stability of oil-based formulation was investigated. With phosphatidylcholine consumption, water bath temperature and stirring time as influencing factors, recombination rate as an evaluation index, the preparation process was optimized by Box-Behnken response surface method. Rats were randomly assigned into three groups and given intragastric administration of tilianin and its complex's 0.5% CMC-Na suspensions and oil-based formulation (50 mg/kg), respectively, after which blood collection was made at 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12 h, HPLC was adopted in the plasma concentration determination of tilianin, and main pharmacokinetic parameters were calculated. **RESULTS** The complex existed in an amorphous state, whose apparent solubilities in water and *n*-octanol were enhanced to 10.50 and 16.66 times, respectively. The oil-based formulation demonstrated good stability within 90 d without precipitation. The optimal conditions were determined to be 177 mg for phosphatidylcholine consumption, 49 ℃ for water bath temperature, and 4.6 h for stirring time, the recombination rate was 99.8%. Compared with raw medicine, the complex and its oil-based formulation displayed prolonged $t_{\max}$,

收稿日期: 2021-10-25

基金项目: 2016 年科技攻关项目 (162102310234)

作者简介: 尚曙玉 (1979—), 女, 硕士, 副教授, 研究方向为药理学。Tel: (0371) 68272349, E-mail: Shangshuyu08@126.com

* 通信作者: 杨 娟 (1972—), 女, 硕士, 副教授, 研究方向为妇科肿瘤及杂病。Tel: (0371) 68782349, E-mail: yj1073907958@126.com

$t_{1/2}$ ($P<0.01$) and increased $C_{\max}$, AUC_{0-4} , $AUC_{0-\infty}$ ($P<0.01$), especially for the oil-based formulation ($P<0.01$), whose oral bioavailabilities were enhanced to 2.53 and 5.38 times, respectively. **CONCLUSION**

Phosphatidylcholine complex can effectively improve the solubility and oral absorption of tilianin, and the bioavailability is higher after being prepared into oil-based formulation.

KEY WORDS: tilianin; phosphatidylcholine complex; oil-based formulation; preparation; *in vivo* pharmacokinetics; solvent evaporation method; Box-Behnken response surface method; HPLC

田蓟苷是从唇形科香青兰属植物香青兰 *Dracocephalum moldevica* L. 中提取得到的黄酮类活性成分^[1], 具有降低冠脉血管阻力、抗肿瘤、保护心肌缺血/再灌注损伤、降血脂、脂肪肝、抗冠心病等药理活性^[2-4], 在防治心脑血管疾病方面应用前景广阔, 但该成分水溶性、脂溶性均较差^[5-6], 灌胃给药后绝对生物利用度仅为 1.35%^[7], 不利于其药效充分发挥。目前, 已报道的田蓟苷相关剂型有固体分散体^[6]、纳米粒^[8]等。

药物与磷脂(主要是磷脂酰胆碱)形成复合物后, 前者水溶性、脂溶性均可提高, 也能为改善其生物利用度奠定基础^[9-10]; 后者是一种混合物, 主要包括磷脂酰胆碱、溶血磷脂酰胆碱等^[11-12], 但溶血磷脂酰胆碱具有溶血等副作用^[13], 故以其制备磷脂复合物时可能存在一定安全隐患, 而磷脂酰胆碱是细胞膜主要成分, 安全性高^[14]。因此, 本实验制备田蓟苷-磷脂酰胆碱复合物^[15-16], 并考察其体内药动学, 以期为后续相关研究奠定实验基础。

1 材料

1.1 仪器 Agilent 1100 型高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司); MYP13-2S 型磁力搅拌器(上海梅颖浦仪器仪表有限公司); EX125DZH 型电子天平[奥豪斯仪器(上海)有限公司]; RE-3000 型旋转蒸发仪(上海亚荣生化仪器厂); JXDC-10 型氮吹仪(拓赫机电科技上海有限公司); XPert-3 型 X 射线衍射仪(马尔文帕纳科公司)。

1.2 试剂与药物 田蓟苷原料药(批号 191015P, 纯度 97.1%, 成都昂赛思生物科技有限公司); 田蓟苷对照品(批号 E-1170, 纯度 98.0%, 上海诗丹德标准技术服务有限公司); 磷脂酰胆碱(批号 200519, 纯度 >98%, 上海辅必成医药科技有限公司)。

1.3 动物 清洁级 SD 大鼠, 雌雄兼具, 体质量 180~220 g, 由河南省实验动物中心提供, 动物生产许可证号 SCXK(豫)2016-0012, 于实验室饲养 1 周后使用。

2 方法

2.1 复合物制备 采用溶剂挥发法, 称取 40 ℃ 真空过夜干燥的田蓟苷 100 mg 和磷脂酰胆碱适量, 置于圆底烧瓶中, 加入 50 mL 四氢呋喃作为溶剂, 在水浴中磁力搅拌至澄清, 40 ℃ 真空旋蒸除去制备溶剂, 即得(性状为黄色黏稠状流体)。

2.2 油制剂制备 取复合物适量, 加入大豆油超声处理 30 s, 即得(性状为澄清透明状流体), 密封。

2.3 HPLC 法测定田蓟苷含量

2.3.1 色谱条件 Agilent SB-C₁₈ 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相甲醇-0.2% 磷酸(70:30, 超声混匀); 体积流量 1.0 mL/min; 柱温 30 ℃; 检测波长 328 nm; 进样量 10 μL。

2.3.2 供试品溶液制备 取复合物 10 mg, 置于 100 mL 量瓶中, 甲醇超声溶解并定容至 100 mL, 精密量取 1 mL 至 10 mL 量瓶中, 甲醇定容至 10 mL, 混匀, 即得。

2.3.3 线性关系考察 取田蓟苷对照品约 20 mg, 精密称定, 置于 50 mL 量瓶中, 加入 10 mL 四氢呋喃溶解, 甲醇定容至刻度, 摇匀, 即得对照品溶液(每 1 mL 含 0.4 mg 田蓟苷), 流动相稀释至 10.0、5.0、1.0、0.5、0.1、0.05 μg/mL, 在“2.3.1”项色谱条件下进样测定。以对照品质量浓度为横坐标(X), 峰面积为纵坐标(Y)进行回归, 得方程为 $Y = 16.8142X + 0.3975$ ($r = 0.9999$), 在 0.05~10.0 μg/mL 范围内线性关系良好。

2.3.4 方法学考察 取复合物适量, 按“2.3.2”项下方法平行制备 6 份供试品溶液, 在“2.3.1”项色谱条件下进样测定, 测得田蓟苷含量 RSD 为 1.67%, 表明该方法重复性良好。取供试品溶液适量, 于 0、3、6、9、12、24 h 在“2.3.1”项色谱条件下进样测定, 测得田蓟苷峰面积 RSD 为 0.64%, 表明溶液在 24 h 内稳定性良好。取 0.05、1.0、10.0 μg/mL 对照品溶液, 在“2.3.1”项色谱条件下进样测定 6 次, 测得田蓟苷峰面积 RSD 分别为 0.52%、0.28%、0.32%, 表明仪器精密度

良好。称取 9 份复合物,每份约 5 mg,置于 100 mL 量瓶中,每 3 份为 1 组,分别加入 0.4 mg/mL 对照品溶液 3、4.5、6 mL,在“2.3.1”项色谱条件下进样测定,测得田蓟苷平均加样回收率分别为 99.36%、99.17%、100.82%,RSD 分别为 0.93%、1.14%、0.80%。

2.4 复合率测定 精密称取复合物 10 mg,加入约 5 mL 正丁醇溶解,过 0.22 μm 微孔滤膜以除去未参加复合的田蓟苷,收集滤液,减压旋蒸除去正丁醇,按“2.3.2”项下方法制备供试品溶液,在“2.3.1”项色谱条件下进样测定参加复合的田蓟苷质量 X_1 ;另精密称取复合物 10 mg,按“2.3.2”项下方法制备供试品溶液,在“2.3.1”项色谱条件下进样测定田蓟苷总含量 X_0 ,计算复合率,公式为复合率= $(X_1/X_0) \times 100\%$ 。

2.5 Box-Behnken 效应面法 在前期研究基础上,选择磷脂酰胆碱用量 (X_1)、水浴温度 (X_2)、搅拌时间 (X_3) 作为影响因素,复合率 (Y) 作为评价指标,因素水平见表 1。

表 1 因素水平

Tab. 1 Factors and levels

因素	水平		
	-1	0	1
X_1 磷脂酰胆碱用量/mg	150	175	200
X_2 水浴温度/ $^{\circ}\text{C}$	25	40	55
X_3 搅拌时间/h	2	4	6

2.6 晶型分析 采用 X 射线粉末衍射 (XRPD),条件为 Cu-K α 靶;扫描范围 (2θ) $4^{\circ} \sim 43^{\circ}$;扫描速度 $8^{\circ}/\text{min}$ 。取田蓟苷、磷脂酰胆碱、物理混合物 (田蓟苷+磷脂酰胆碱)、复合物适量,置于玻璃槽中,玻璃片压制平整,进行扫描。

2.7 表观溶解度测定 取过量田蓟苷、物理混合物、复合物,加入蒸馏水,超声处理 15 min (底部仍可见未溶解的原料药),25 $^{\circ}\text{C}$ 磁力搅拌 48 h,取上层混悬液,8 000 r/min 离心 20 min,取上清液,在“2.3.1”项色谱条件下进样测定田蓟苷在水中的溶解度。同法测定该成分在正辛醇中的溶解度。

2.8 稳定性考察 取油制剂适量,置于温度 30 $^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 65% 的恒温恒湿箱中,于 0、1、3、6、9、12、18、24、30、45、60、75、90 d 各取样 1 mL,过 0.22 μm 微孔滤膜,在“2.3.1”项色谱条件下进样测定,考察田蓟苷含量变化。

2.9 药动学研究

2.9.1 混悬液制备 取田蓟苷及其复合物适量,加入 0.5% CMC-Na 溶液,超声处理 30 s,即得 (田蓟苷质量浓度约为 10 mg/mL)。

2.9.2 分组、给药及采血 取禁食 12 h 的大鼠 18 只,随机分为 3 组,每组 6 只,按照体质量分别灌胃给予“2.9.1”项下 2 种混悬液和油制剂,剂量均为 50 mg/kg,于 0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、10、12 h 玻璃毛细管 (肝素浸润) 眼眶采血各约 0.2 mL,置于肝素钠浸润过的离心管中,混匀后 3 000 r/min 离心 2 min,取上层血浆,保存于冰箱的冷冻层中。

2.9.3 血浆处理 参考文献 [6, 17] 报道,取 100 μL 血浆样品,置于 1.5 mL 离心管中,加入 0.5 mL 乙腈,密封后涡旋 3 min,8 000 r/min 离心 10 min,取上清液,40 $^{\circ}\text{C}$ 氮气吹干,加入 100 μL 乙腈,超声处理 10 s,取适量至带有内衬管的进样小瓶中待测。

2.9.4 线性关系考察 取田蓟苷对照品适量,乙腈依次稀释至 3 000、1 500、500、100、50、20 ng/mL,分别取 100 μL ,置于 1.5 mL 离心管中,40 $^{\circ}\text{C}$ 氮气吹干得残渣,加入 100 μL 空白血浆,涡旋 2 min 后超声处理 1 min,得 3 000、1 500、500、100、50、20 ng/mL 血浆对照品溶液,按“2.9.3”项下方法处理,在“2.3.1”项色谱条件下进样测定。以对照品质量浓度为横坐标 (X),峰面积为纵坐标 (Y) 进行回归,得方程为 $Y = 1.3056X + 0.6873$ ($r = 0.9919$),在 20~3 000 ng/mL 范围内线性关系良好。

2.9.5 方法学考察 取血浆样品适量,室温下于 0、3、6、9、12、24 h 在“2.3.1”项色谱条件下进样测定,测得田蓟苷峰面积 RSD 为 7.13%,表明样品在 24 h 内稳定性良好。取 20、500、3 000 ng/mL 血浆对照品溶液适量,同一天内在“2.3.1”项色谱条件下进样测定 6 次,测得田蓟苷峰面积 RSD 分别为 4.89%、5.06%、3.17%,表明该方法日内精密度良好;同法每天测定 1 次,连续 6 d,测得其峰面积 RSD 分别为 9.04%、4.71%、6.94%,表明该方法日间精密度良好。取上述 3 种质量浓度血浆对照品溶液适量,按“2.9.3”项下方法处理,在“2.3.1”项色谱条件下进样测定,测得田蓟苷平均加样回收率分别为 89.10%、94.44%、91.67%,RSD 分别为 7.01%、8.17%、6.43%。

2.9.6 数据处理与统计学分析 采用实测值计算 $t_{\max}$ 、 $C_{\max}$ ，梯形法计算 AUC。 $t_{\max}$ 组间比较采用非参数法秩和检验； $C_{\max}$ 、AUC 经对数转换后，组间比较采用独立样本 t 检验。 $P<0.05$ 表示差异具有

统计学意义。

3 结果

3.1 制备工艺优化 按照表 1 因素水平制备复合物，中心点试验设置 5 组，共 17 组，结果见表 2。

表 2 试验设计与结果 ($n=3$)

Tab. 2 Design and results of tests ($n=3$)

试验号	X_1 磷脂酰胆碱用量/mg	X_2 水浴温度/℃	X_3 搅拌时间/h	Y 复合率/%
1	175	40	4	99.3
2	150	55	4	75.4
3	175	55	6	96.1
4	200	40	2	87.2
5	175	25	2	66.7
6	175	40	4	98.3
7	150	40	6	88.1
8	175	40	4	100.0
9	175	25	6	75.3
10	150	25	4	60.6
11	200	25	4	71.8
12	150	40	2	67.3
13	175	40	4	98.4
14	200	40	6	96.3
15	175	40	4	99.4
16	175	55	2	72.6
17	200	55	4	88.3

对表 2 数据进行拟合，得二次多元回归方程为 $Y = 99.08 + 6.53X_1 + 7.25X_2 + 7.75X_3 + 0.42X_1X_2 - 2.93X_1X_3 + 3.73X_2X_3 - 9.00X_1^2 - 16.05X_2^2 - 5.35X_3^2$ ，决定系数 R^2 为 0.996 7，校正系数 Adj R^2 为 0.994 5，两者接近，表明复合率预测值与实测值吻合度较高；失拟度 P 为 0.134 8 >0.05 ，表明未知影响因素对实验结果无明显干扰，模型可信度较高，方差分析见表 3。由此可知， X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_1X_3 、 X_2X_3 、 X_1^2 、 X_2^2 、 X_3^2 均有显著或极显著影响 ($P<0.05$ 、 $P<0.01$)。

表 3 方差分析

Tab. 3 Analysis of variance

来源	离均差平方和	自由度	均方	F 值	P 值
模型	3 019.12	9	335.46	320.88	<0.000 1
X_1	340.61	1	340.61	325.83	<0.000 1
X_2	420.50	1	420.50	402.23	<0.000 1
X_3	480.51	1	480.51	459.62	<0.000 1
X_1X_2	0.72	1	0.72	0.69	0.433 2
X_1X_3	34.22	1	34.22	32.74	0.000 7
X_2X_3	55.57	1	55.57	53.09	0.000 2
X_1^2	341.24	1	341.24	326.41	<0.000 1
X_2^2	1 084.98	1	1 084.98	1 037.83	<0.000 1
X_3^2	120.63	1	120.63	115.39	<0.000 1
残差	7.32	7	1.05	—	—
失拟项	5.25	3	1.75	3.38	0.134 8
纯偏差	2.07	4	0.52	—	—
总离差	3 026.44	16	—	—	—

响应面分析见图 1，可知当固定某一因素时，其他 2 个因素对复合率的影响均呈先升后降的趋势。设置复合率最大值为 100%（期望值），最小值为 60.6%，得到最优工艺为磷脂酰胆碱用量 176.6 mg，水浴温度 49.06 ℃，搅拌时间 4.59 h，复合率为 99.9%，根据实际可操作性，将其修正为磷脂酰胆碱用量 177 mg，水浴温度 49 ℃，搅拌时间 4.6 h。按上述优化工艺平行制备 3 份复合物，测得复合率分别为 99.6%、99.9%、99.8%，平均值为 99.8%，与预测值 99.9% 接近，表明该工艺稳定可行。另外，田蓟苷与磷脂酰胆碱比例约为 1:1。

3.2 晶型分析 图 2 显示，田蓟苷在 10.5°、12.2°、14.3°、14.7°、24.9° 等处可见其本身特征晶型峰；磷脂酰胆碱在 5.5° 附近可见其本身特征晶型峰；物理混合物仍可见田蓟苷、磷脂酰胆碱特征晶型峰；复合物中田蓟苷、磷脂酰胆碱特征晶型峰均完全消失，表明它是不同于物理混合物的一种物质^[18-19]，以无定型状态存在。

3.3 表观溶解度测定 表 4 显示，复合物在水、正辛醇中的表观溶解度分别提高了 10.50、16.66 倍；由于磷脂酰胆碱是一种表面活性剂，故物理混合物在 2 种溶剂中的表观溶解度也有所提高，但程

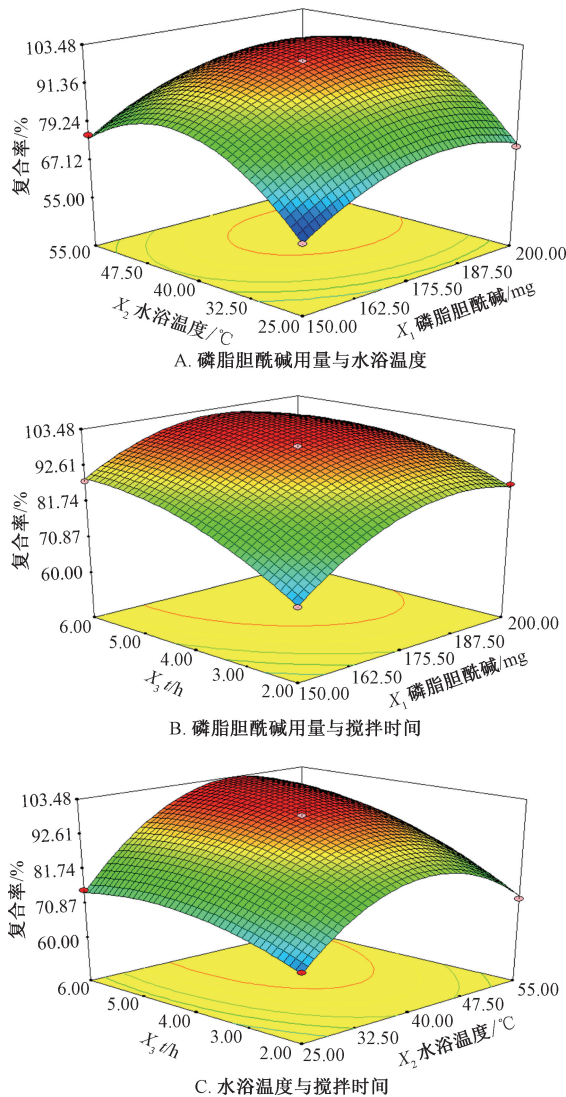
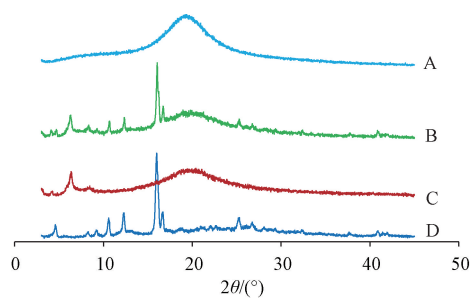


图1 各因素响应面图

Fig. 1 Response surface plots for various factors



注：A~D分别为复合物、物理混合物、磷脂酰胆碱、田蓯昔。

图2 各样品XRPD图

Fig. 2 XRPD patterns for various samples

度远低于复合物。

3.4 稳定性考察 图3显示，田蓯昔质量浓度在90 d内无明显变化，表明油制剂稳定性良好，并且无任何沉淀。

表4 各样品表观溶解度测定结果 ($\mu\text{g/mL}$, $\bar{x}\pm s$, $n=6$)

Tab. 4 Results of apparent solubility determination of various samples ($\mu\text{g/mL}$, $\bar{x}\pm s$, $n=6$)

样品	蒸馏水中	正辛醇中
田蓯昔	1.92 ± 0.07	36.43 ± 0.23
物理混合物	2.68 ± 0.13	45.94 ± 0.32
田蓯昔-磷脂酰胆碱复合物	$20.17\pm 0.17^{**}$	$607.06\pm 3.60^{**}$

注：与田蓯昔或物理混合物比较，** $P<0.01$ 。

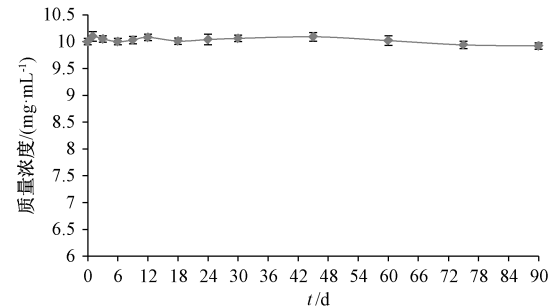


图3 不同时间点田蓯昔质量浓度 ($n=3$)

Fig. 3 Concentrations of tilianin at different time points ($n=3$)

3.5 药动学研究 图4、表5显示，与原料药比较，复合物及其油制剂 $t_{\max}$ 、 $t_{1/2}$ 延长 ($P<0.01$)， $C_{\max}$ 、 $AUC_{0\sim t}$ 、 $AUC_{0\sim\infty}$ 升高 ($P<0.01$)，以油制剂更明显 ($P<0.01$)，口服生物利用度分别提高至2.53、5.38倍。

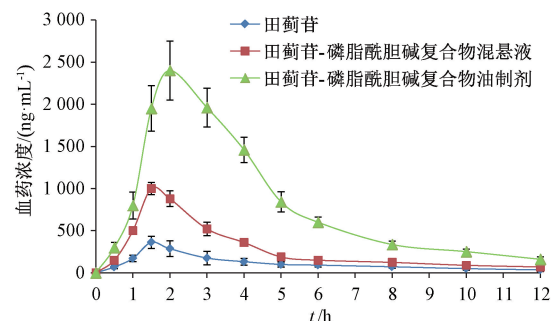


图4 田蓯昔血药浓度-时间曲线 ($n=6$)

Fig. 4 Plasma concentration-time curves for tilianin ($n=6$)

4 讨论与结论

预实验对磷脂酰胆碱用量 (150~200 mg)、水浴温度 (25~65 °C)、搅拌时间 (2~8 h) 进行了考察，在不影响磷脂酰胆碱稳定性的前提下，选择合适的制备温度及搅拌时间，并采用 Box-Behnken 响应面法优化处方工艺。结果，所得复合物的复合率基本接近 100%。

田蓯昔-磷脂酰胆碱复合物混悬剂促进了药物吸收，可能是由于改善其溶解度所致；油制剂具有更高的生物利用度，可能是因为药物与磷脂酰胆碱

表 5 田 蓊 苣 主 要 药 动 学 参 数 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)
Tab. 5 Main pharmacokinetic parameters for tilianin ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

参数	单位	田 蓊 苣	田 蓊 苣-磷 脂 胆 酰 碱 复 合 物	田 蓊 苣-磷 脂 胆 酰 碱 复 合 物 油 制 剂
$t_{\max}$	h	1.44±0.27	1.56±0.36	2.22±0.58 ^{**##}
$t_{1/2}$	h	3.15±0.21	4.42±0.37 ^{**}	5.41±0.52 ^{**##}
$C_{\max}$	ng·mL ⁻¹	354.75±61.28	1 143.67±164.07 ^{**}	2 473.69±593.01 ^{**##}
$AUC_{0 \sim t}$	ng·mL ⁻¹ ·h	1 039.13±159.97	2 631.46±410.30 ^{**}	5 593.81±768.44 ^{**##}
$AUC_{0 \sim \infty}$	ng·mL ⁻¹ ·h	1 156.08±182.34	2 756.72±449.64 ^{**}	5 734.47±841.36 ^{**##}

注：与田蓊苣比较，^{**} $P<0.01$ ；与田蓊苣-磷脂胆酰碱复合物比较，^{##} $P<0.01$ 。

之间的作用力比较弱，在水中容易重新解离，降低了促吸收作用，而制成该剂型后可使复合物免受水相等因素干扰，增加了稳定性，并且其口服后在胃肠道蠕动的作用下可能会形成微乳、自微乳、胶束等^[20-21]，从而进一步促进药物吸收。另外， $t_{\max}$ 显著延长，可能是因为油制剂对溶解于其中的药物释放具有一定阻滞作用。

综上所述，本实验所制备的田蓊苣-磷脂胆酰碱复合物与前期报道的固体分散体^[6]、PLGA 纳米粒^[8]等剂型比较，在生物利用度提高程度方面有一定优势，并且其处方及工艺均较简单。同时，它可改善药物的脂溶性，也能为高包封率的纳米制剂研究奠定基础^[22-23]。

参考文献：

- [1] 于 宁, 何承辉, 邢建国, 等. 大孔吸附树脂分离纯化香青兰提取液工艺研究[J]. 中草药, 2016, 47(4): 599-605.
- [2] 马丽月, 曾 诚, 郑瑞芳, 等. 田蓊苣对脑缺血再灌注损伤模型大鼠脑组织的保护作用研究[J]. 中国药房, 2018, 29(20): 2805-2810.
- [3] Oswaldo H A, Mariana T P, Sara G J, et al. Dose-dependent antihypertensive determination and toxicological studies of tilianin isolated from *Agastache mexicana* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 146(1): 187-191.
- [4] 孟剑霞, 黄亚丽, 尹东锋, 等. 田蓊苣对 A549 细胞的抑制作用及其机制研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(6): 686-689.
- [5] 曾 诚, 杨晓艺, 帕依曼·亥米提, 等. 田蓊苣在不同介质中的平衡溶解度及油水分配系数[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(1): 84-87.
- [6] 于 宁, 谭梅娥, 郑瑞芳, 等. 田蓊苣固体分散体的制备及体内药动学研究[J]. 中国民族民间医药, 2021, 30(4): 19-24; 48.
- [7] 袁 勇, 邢建国, 李 伟, 等. 田蓊苣在大鼠口服生物利用度屏障的研究[J]. 中国药理学通报, 2014, 30(4): 590-591.
- [8] 决利利, 李晓婷, 郝海军. 田蓊苣-PLGA 嵌段共聚物纳米粒的制备、大鼠在体肠灌注及体内药动学研究[J]. 中药材, 2020, 43(7): 1687-1691.
- [9] 付金芳, 高 青, 胡瑞瑞, 等. 蒙花苷磷脂复合物的制备及

- 其药动学评价[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(16): 2039-2043.
- [10] 李阳杰, 周 敬. 木犀草素磷脂复合物的制备、表征及体内药动学行为[J]. 中成药, 2019, 41(6): 1381-1384.
- [11] 黄思静, 汪义杰, 朱 斌. 超高效液相色谱-高分辨质谱法测定磷脂胆酰碱的含量[J]. 化学试剂, 2018, 40(4): 341-344.
- [12] 刘彬丽, 唐亚利, 金绍明, 等. 高效液相色谱法测定大豆磷脂类保健食品中磷脂胆酰碱含量[J]. 食品安全质量检测学报, 2019, 10(1): 90-94.
- [13] 王剑霞, 黄光亮, 陈禧翎, 等. HPLC 同时测定大豆磷脂中磷脂胆酰碱和溶血磷脂胆酰碱含量[J]. 中国现代应用药学, 2011, 28(6): 564-566.
- [14] 张 媛, 于 喆, 刘富丹, 等. 磷脂胆酰碱对酒精性肝病保护作用的研究进展[J]. 生物技术通讯, 2009, 20(3): 439-441.
- [15] 孙文霞, 钟家亮, 侯佳威, 等. 高乌甲素磷脂胆酰碱复合物的性质考察[J]. 中国医药工业杂志, 2017, 48(1): 78-81.
- [16] 王 煜, 张爱芸, 张 旭, 等. 水飞蓟宾磷脂胆酰碱复合物与水飞蓟宾对四氯化碳所致的小鼠肝损伤的保护作用比较[J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(1): 71-73.
- [17] 刘勇华, 张留超, 郭晓娜. 田蓊苣纳米结构脂质载体的制备及其体内药动学研究[J]. 中成药, 2021, 43(8): 1977-1982.
- [18] 魏永鸽, 徐 凯. 青藤碱磷脂复合物的制备、表征及体外透皮研究[J]. 天然产物研究与开发, 2018, 30(8): 1449-1453.
- [19] 刘会珍, 董丹丹, 范明松. 不同厚朴酚制剂的制备、表征及其在 SD 大鼠体内药动学行为比较[J]. 中草药, 2020, 51(17): 4442-4448.
- [20] 刘福和, 倪文娟, 俞松林, 等. 羟基红花黄色素 A 磷脂复合物自微乳给药系统的制备及其在大鼠体内的药动学研究[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(1): 14-19.
- [21] 尚曙玉, 张铁山, 郝海军, 等. 冬凌草甲素磷脂复合物不同制剂在 SD 大鼠体内生物利用度的比较[J]. 中药材, 2019, 42(4): 871-874.
- [22] 胡 悦, 孙敬蒙, 张炜煜. 羟甲香豆素磷脂复合物的制备工艺及形成机制[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(15): 1496-1501; 1528.
- [23] 孟令玮, 王玉丽, 高春生, 等. 基于药物-磷脂复合物的纳米释药系统研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2017, 44(1): 40-46.