

冬凌草甲素类脂囊泡制备及其体内药动学研究

王美丽¹, 唐静¹, 方晓东^{2*}, 王晓静¹, 豆银霞¹

(1. 郑州澍青医学高等专科学校, 河南郑州 450064; 2. 河南大学, 河南开封 475004)

摘要: 目的 制备冬凌草甲素类脂囊泡, 并考察其体内药动学。方法 薄膜分散法制备类脂囊泡, 以包封率、载药量为评价指标, 单因素试验优化司盘种类、司盘 60 与胆固醇比例、囊材(司盘+胆固醇)用量、水相 pH 值, 测定溶解度、稳定性、体外释药。12 只大鼠随机分为 2 组, 分别灌胃给予冬凌草甲素 0.5% CMC-Na 混悬液及其类脂囊泡水溶液 (20 mg/kg), 于 0、0.25、0.5、0.75、1、1.5、3、4、6、8、12 h 采血, HPLC 法测定冬凌草甲素血药浓度, 计算主要药动学参数。结果 最优处方为冬凌草甲素用量 20 mg, 司盘 60 与胆固醇比例 1:1.5, 囊材用量 400 mg, 水相 pH 值 7.4, 平均包封率为 82.94%, 载药量为 3.96%, 粒径为 243.87 nm, Zeta 电位为 -34.80 mV。冬凌草甲素在类脂囊泡中的溶解度提高至 6.34 倍, 类脂囊泡在模拟胃液、模拟肠液中的累积释放度高于原料药。类脂囊泡冻干粉在 60 d 内稳定性良好。与原料药比较, 纳米囊泡 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 5.38 倍。结论 类脂囊泡可增加冬凌草甲素溶解度, 促进其溶出, 提高其生物利用度。

关键词: 冬凌草甲素; 类脂囊泡; 制备; 体内药动学; 薄膜分散法; HPLC

中图分类号: R944

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2023)10-3387-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2023.10.037

冬凌草甲素是从冬凌草中提取出的一种二萜类化合物, 具有清热解毒、心血管保护、降血压、抑菌、止痛、增强免疫等活性^[1-4], 在卵巢癌^[5-6]、乳腺癌^[6-7]、子宫内膜癌^[8]等妇科肿瘤方面也具有较好的治疗作用, 还可用于妇科消炎等^[1], 具有重大开发价值。该成分在 37 ℃ 水中的溶解度为 0.64 g/L, 容易导致药物溶出受限; 表观油水分配系数 lgP 为 1.66^[9], 在水中不稳定, 容易发生降解^[10]; 绝对口服生物利用度仅约为 10%^[11], 目前已有胶束^[12]、自微乳^[13]、固体分散体^[14]、磷脂复合物^[14]、固体脂质纳米粒^[15]等相关报道。

类脂囊泡一般由非离子表面活性剂在水中自组装形成, 为增加其机械强度, 往往在处方中加入一定量的胆固醇^[16-17], 可包载脂溶性、水溶性药物, 其结构与脂质体类似, 但类脂囊泡处方中不含易氧化的磷脂或磷脂衍生物类物质, 具有更高的储存稳定性^[17-18], 并且其囊材廉价易得。因此, 本实验制备冬凌草甲素类脂囊泡, 并考察其体内药动学, 以期为该相关药物研发提供一种新型给药制剂。

1 材料

Agilent 1200 型高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司); XWD-08T 型超声仪(深圳市鑫旺达超声波自动化设备有限公司); BSA224S 型电子天平[赛多利斯科学仪器(北京)有限公司]; JB-4 型恒温磁力搅拌器(常州金坛精达仪器制造有限公司); MDS-2008DS 型溶出仪(宁波新芝药检科技有限公司); Master-sizer 型粒度分析仪(英国马尔文仪

器有限公司); Venus-3 型真空冻干机(杭州富瑞捷科技有限公司)。

冬凌草甲素对照品(批号 111721-211127, 纯度 99.1%, 中国食品药品检定研究院); 冬凌草甲素原料药(批号 k28473, 纯度 98%, 西安开来生物工程有限公司)。司盘-60(批号 191210, 江苏采薇生物科技有限公司); 海藻糖(批号 190210, 南京松冠生物科技有限公司); 胆固醇(批号 20200517, 西格玛奥德里奇上海贸易有限公司)。模拟胃液(含胃蛋白酶, 批号 20220816)、模拟肠液(含胰蛋白酶, 批号 20220915)(东莞市信恒科技有限公司)。甘露醇(批号 20191105, 上海康朗生物科技有限公司); 蔗糖(批号 20191008, 南京松冠生物科技有限公司)。

SD 大鼠, 雌雄兼具, 体质量 (220±20) g, 购自河南省动物实验中心, 动物生产许可证号 SCXK(豫)2020-0001。

2 方法与结果

2.1 冬凌草甲素含量测定 采用 HPLC 法。

2.1.1 色谱条件 Agilent Zorbax C₁₈ 色谱柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm), 测定血药浓度时串联预柱 (4 mm×4 mm, 5 μm); 流动相甲醇-水 (60:40); 体积流量 1 mL/min; 柱温 35 ℃; 检测波长 238 nm; 进样量 10 μL。

2.1.2 供试品溶液制备 取类脂囊泡混悬液 1 mL, 置于 100 mL 量瓶中, 加入 50 mL 甲醇超声处理 6 min, 甲醇稀释定容, 取 5 mL 至 10 mL 量瓶中, 流动相定容, 即得。

收稿日期: 2023-02-20

作者简介: 王美丽(1988—), 女, 讲师, 从事妇产科护理、临床药学研究。Tel: (0371) 67673850, E-mail: wangml1604@126.com

*通信作者: 方晓东(1980—), 男, 博士, 副教授, 从事中药新型给药系统研究。Tel: (0371) 23832122, E-mail: Fangxiao-D@126.com

2.1.3 线性关系考察 精密称取冬凌草甲素对照品12.48 mg, 置于50 mL量瓶中, 甲醇溶解, 制成249.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 贮备液, 流动相依次稀释至12.48、6.24、1.248、0.624、0.124 8、0.062 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 即得对照品溶液, 在“2.1.1”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 $Y=23.117X-0.509$ ($r=0.9998$), 在0.062 4~12.48 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 范围内线性关系良好。

2.1.4 方法学考察 取同一份类脂囊泡混悬液, 按“2.1.2”项下方法制备6份供试品溶液, 在“2.1.1”项色谱条件下进样测定, 测得冬凌草甲素含量RSD为1.40%, 表明该方法重复性良好。取供试品溶液适量, 于0、2、4、6、12、18 h在“2.1.1”项色谱条件下测定, 测得冬凌草甲素含量RSD为0.49%, 表明溶液在18 h内稳定性良好。取0.062 4、1.248、12.48 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 对照品溶液适量, 在“2.1.1”项色谱条件下各进样测定6次, 测得冬凌草甲素含量RSD分别为0.97%、0.28%、0.24%, 表明仪器精密度良好。取9份脂囊泡混悬液, 每份0.5 mL, 置于100 mL量瓶中, 分为低、中、高3组, 每组3份, 分别加入贮备液0.8、1.6、2.4 mL, 按“2.1.2”项下方法制备供试品溶液, 在“2.1.1”项色谱条件下进样测定, 测得冬凌草甲素平均加样回收率分别为101.04% ($\text{RSD}=1.07\%$)、100.23% ($\text{RSD}=0.65\%$)、99.01% ($\text{RSD}=0.90\%$)。

2.2 类脂囊泡制备 采用薄膜分散法^[16-17]。固定冬凌草甲素用量20 mg, 称取处方量胆固醇、司盘至圆底烧瓶中, 加入适量二氯甲烷, 45 ℃水浴磁力搅拌溶解并减压旋蒸除去二氯甲烷, 在容器内壁形成一层均匀薄膜, 加入一定pH值磷酸盐缓冲液25 mL, 45 ℃水浴磁力搅拌水化一定时间, 超声(功率200 W)处理15 min, 0.45 μm 微孔滤膜过滤, 即得。

2.3 包封率、载药量测定 取类脂囊泡混悬液1 mL至超滤管中(截留分子量10 000 Da), 10 000 r/min离心20 min, 测定冬凌草甲素游离量($m_{\text{游离}}$); 另取1 mL, 测定冬凌草甲素总含量($m_{\text{总}}$); 另取1 mL, 在-50 ℃下预冻2 d后真空冻干, 测定粉末质量(m_0), 计算包封率、载药量, 公式分别为包封率=[($m_{\text{总}}-m_{\text{游离}}$)/ $m_{\text{总}}$]×100%、载药量=[($m_{\text{总}}-m_{\text{游离}}$)/ m_0]×100%。

2.4 粒径、PDI、Zeta电位测定 取类脂囊泡混悬液适量, 蒸馏水稀释50倍, 常温下采用粒度分析仪测定(粒径入射角165°), 平行3份, 取平均值。

2.5 单因素试验

2.5.1 司盘种类 固定冬凌草甲素用量20 mg, 囊材(司盘+胆固醇)总用量400 mg, 司盘与胆固醇用量1:1, 水相pH值6.0, 考察司盘种类对包封率、载药量的影响, 结果见图1。由此可知, 司盘80制得的类脂囊泡包封率、载药量最低, 可能是由于它含不饱和长链, 可使长链弯曲变性, 导致类脂囊泡通透性增加, 药物容易泄露^[19]; 司盘20、40、60均为饱和脂肪链, 其中司盘60脂肪链最长, 可

更有效地阻止药物泄露^[19], 使得包封率、载药量最高, 故选择司盘60制备类脂囊泡。

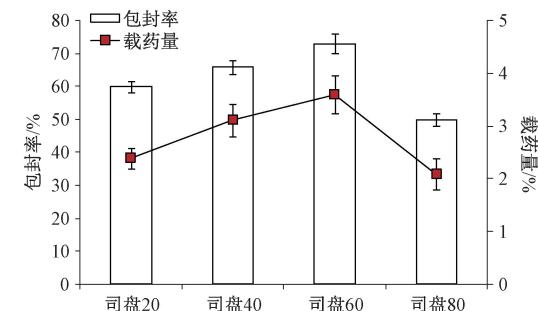


图1 司盘种类对包封率、载药量的影响 ($n=3$)

2.5.2 司盘60与胆固醇比例 固定冬凌草甲素用量20 mg, 囊材总用量400 mg, 水相pH值6.0, 考察司盘60与胆固醇比例对包封率、载药量的影响, 结果见图2。由此可知, 随着胆固醇用量增加包封率、载药量均先升后降, 当司盘60与胆固醇比例为1:1.5时两者最高; 虽然胆固醇可赋予囊泡一定的刚性^[17], 但其比例较小时囊泡流动性较强, 导致药物容易泄露, 而用量过大时膜曲率变小, 导致囊泡总表面积、容纳药物空间更小, 使得两者均降低, 故选择1:1.5作为司盘60与胆固醇比例。

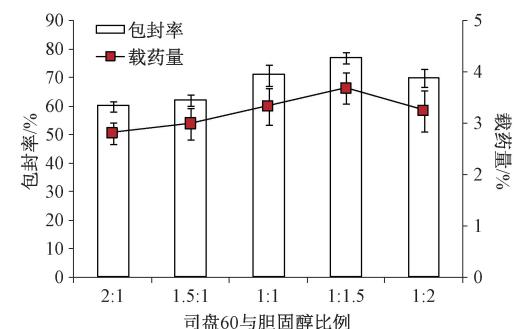


图2 司盘60与胆固醇比例对包封率、载药量的影响 ($n=3$)

2.5.3 囊材用量 固定冬凌草甲素用量20 mg, 司盘60与胆固醇比例1:1.5, 水相pH值6.0, 考察囊材用量对包封率、载药量的影响, 结果见图3。由此可知, 随着囊材用量增加包封率先升后趋稳, 载药量先升后降, 为400 mg时两者最高, 故选择400 mg作为囊材用量。

2.5.4 水相pH值 固定冬凌草甲素用量20 mg, 司盘60与胆固醇比例1:1.5, 囊材用量400 mg, 考察水相pH值对包封率、载药量的影响, 结果见图4。由此可知, 水相pH值较低时包封率、载药量均较低, 为7.4时两者均较高, 可能是由于水相pH值较低时原料药溶解度更大^[9], 更容易进入水相^[19], 故选择7.4作为水相pH值。

2.6 验证试验 “2.5”项下结果显示, 最优处方为冬凌草甲素用量20 mg, 司盘60与胆固醇比例1:1.5, 囊材用量400 mg, 水相pH值7.4。按上述优化处方制备3批样品, 测得平均包封率为82.94%, 载药量为3.96%, 粒径为243.87 nm, PDI为0.145 (图5), Zeta电位为-34.80 mV

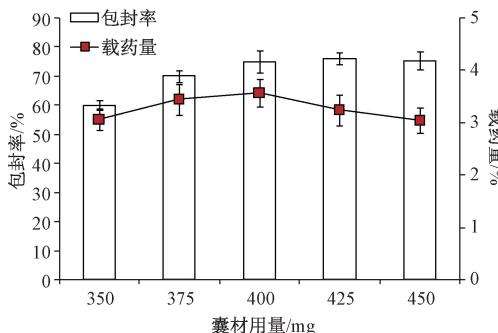


图3 囊材用量对包封率、载药量的影响 (n=3)

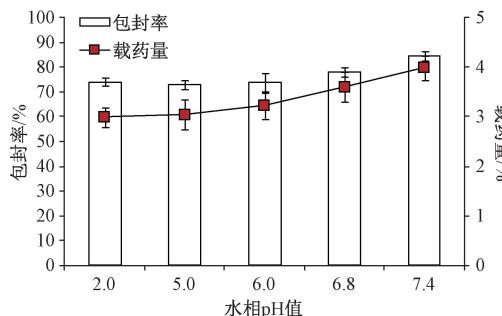


图4 水相pH值对包封率、载药量的影响 (n=3)

(图6)，表明类脂囊泡表面带负电荷，并且绝对值大于30 mV，即存在较强的静电排斥力，有利于增加类脂囊泡稳定性。

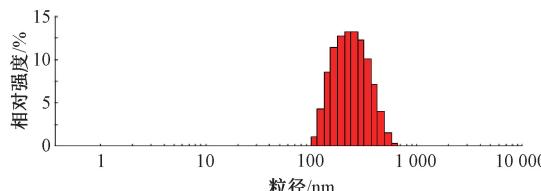


图5 冬凌草甲素类脂囊泡粒径分布

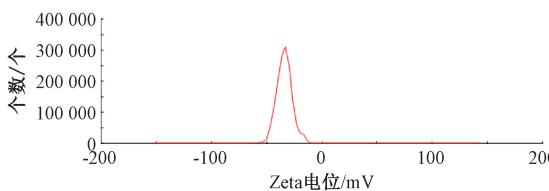


图6 冬凌草甲素类脂囊泡Zeta电位

2.7 冻干粉制备 将海藻糖与甘露醇按1:1比例混匀，作为冻干保护剂。取类脂囊泡混悬液20 mL，加入3%冻干保护剂振荡溶解，分成若干份后置于西林瓶中，在-50 ℃下预冻2 d，置于-40 ℃冷冻干燥机中冻干1 d，取出，即得。另外，类脂囊泡混悬液加入蒸馏水稀释30倍后可见蓝色乳光，而其冻干粉外观饱满，无色差。

2.8 稳定性研究 取类脂囊泡冻干粉适量，密封后置于温度30 ℃、相对湿度65%的恒温恒湿箱中，于0、10、15、30、60 d取样，测定包封率、粒径，平行3次，结果见图7。由此可知，冻干粉包封率、粒径分别为80.41%、276.13 nm；

放置60 d后前者降至78.02%，后者升至290.38 nm，即变化程度不明显，表明其稳定性良好。

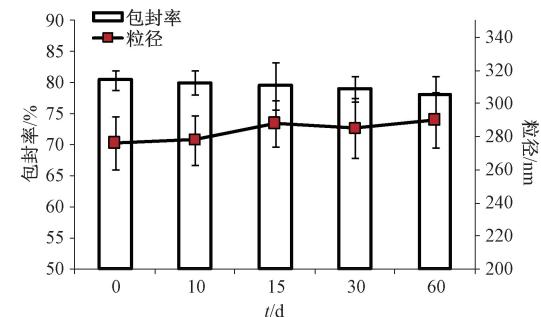


图7 稳定性试验结果 (n=3)

2.9 体外释药研究 取类脂囊泡冻干粉适量（冬凌草甲素含量均为20 mg），加入5 mL模拟胃液，置于活化透析袋（平均截留分子量10 000 Da）中扎紧，设定释放介质为900 mL模拟胃液，转速为100 r/min，待介质温度恒定至(37±1)℃后于0、10、15、30、45、60、75、90、120 min各取样3 mL，并补加3 mL模拟胃液，而原料药粉末直接置于释药介质中，6 000 r/min离心15 min，测定冬凌草甲素含量；同法测定素类脂囊泡冻干粉在模拟肠液中的释药情况，取样时间点为0、0.25、0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、10、12 h，结果见图8~9。由此可知，类脂囊泡在模拟胃液、模拟肠液中的累积释放度均高于原料药^[20]，可能是由于后者在酸性、碱性介质中容易降解所致^[10]。

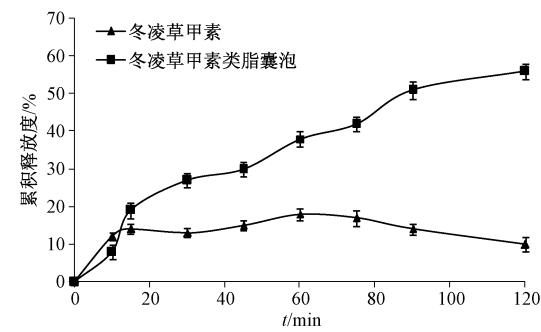


图8 模拟胃液中冬凌草甲素体外释药曲线 (n=6)

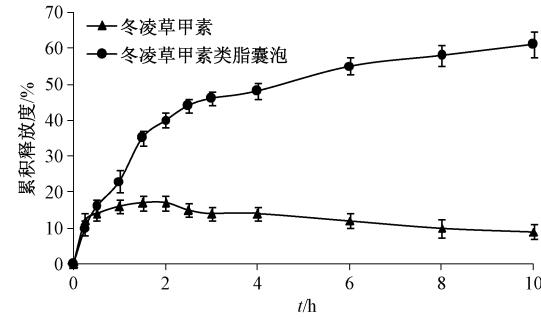


图9 模拟肠液中冬凌草甲素体外释药曲线 (n=6)

2.10 溶解度测定 取过量冬凌草甲素、物理混合物（配比同类脂囊泡冻干粉）、类脂囊泡冻干粉适量，置于蒸馏水中，超声（功率200 W）处理30 min得混悬液，37 ℃水浴

中磁力搅拌2 d, 取混悬液, 12 500 r/min 离心20 min^[21], 取上清液, 测定溶解度, 结果分别为0.64、0.78、4.06 g/L, 即原料药在类脂囊泡中的溶解度增加至6.34倍。

2.11 体内药动学研究

2.11.1 分组、给药与采血 12只大鼠随机分为2组, 每组6只, 分别灌胃给予冬凌草甲素(0.5% CMC-Na溶液制备, 3 mg/mL)及其类脂囊泡(蒸馏水制备, 3 mg/mL), 剂量均为20 mg/kg, 于0、0.25、0.5、0.75、1、1.5、3、4、6、8、12 h眼眶取血各约250 μL, 置于肝素化离心管中, 立即振荡混匀以防止溶血, 3 500 r/min 离心2 min, 密封后冷冻保存。

2.11.2 血浆样品处理 将血浆样品在37 °C水浴中复溶, 取100 μL, 加入2 mL甲醇密封, 涡旋5 min, 10 000 r/min离心5 min沉淀蛋白, 取上层有机相, 40 °C氮气吹干, 加100 μL甲醇涡旋复溶。

2.11.3 线性关系考察 取对照品溶液适量, 甲醇制成1 600、800、400、200、100、50 ng/mL, 分别取100 μL, 40 °C氮气吹干, 加100 μL空白血浆涡旋复溶, 即得血浆对照品溶液, 按“2.11.2”项下方法处理, 在“2.1.1”项色谱条件下进样测定。以对照品峰面积(Y)对其质量浓度(X)进行回归, 得方程为 $Y = 1.161X + 141.7$ ($r = 0.9946$), 在50~1 600 ng/mL范围内线性关系良好。

2.11.4 方法学考察 取100 μL空白血浆, 按“2.11.2”项下方法处理, 另取灌胃给药12 h后血浆样品、血浆对照品溶液(50 ng/mL)适量, 在“2.1.1”项色谱条件下进样测定, 结果见图10, 可知杂质未干扰测定, 表明该方法专属性良好。取50、400、1 600 ng/mL血浆对照品溶液适量, 同一天内在“2.1.1”项色谱条件下进样测定6次, 测得冬凌草甲素峰面积RSD分别为7.14%、5.32%、6.08%, 表明该方法日内精密度良好; 同法连续测定6 d, 每天1次, 测得冬凌草甲素峰面积RSD分别为8.04%、5.17%、7.44%, 表明该方法日间精密度良好。取400 ng/mL血浆对照品溶液适量, 于0、2、4、8、12、18 h在“2.1.1”项色谱条件下进样测定, 测得冬凌草甲素峰面积RSD为6.69%, 表明样品在18 h内稳定性良好。取50、400、1 600 ng/mL血浆对照品溶液适量, 在“2.1.1”项色谱条件下各进样测定3次, 测得冬凌草甲素平均加样回收率分别为91.60% (RSD = 7.67%)、96.07% (RSD = 6.98%)、93.94% (RSD = 7.67%)。

2.11.5 结果分析 血药浓度-时间曲线见图11, 主要药动学参数见表1。由此可知, 与原料药比较, 纳米囊泡 t_{max} 、 $t_{1/2}$ 延长($P < 0.01$), C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 升高($P < 0.01$), 相对生物利用度增加至5.38倍。

3 讨论与结论

体外释药研究结果显示, 冬凌草甲素在模拟胃肠液中的累积释放度均出现不同程度的降低情况^[10,15], 表明其稳定性存在问题; 制成类脂囊泡后, 随着时间延长其累积释放度均呈现升高趋势, 故推测该剂型将原料药包裹于内部

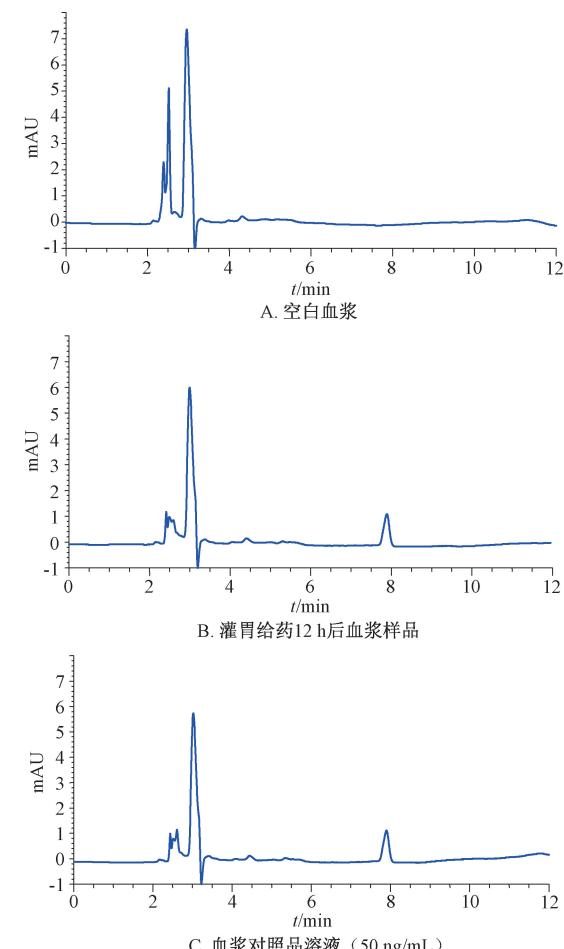


图10 冬凌草甲素HPLC色谱图

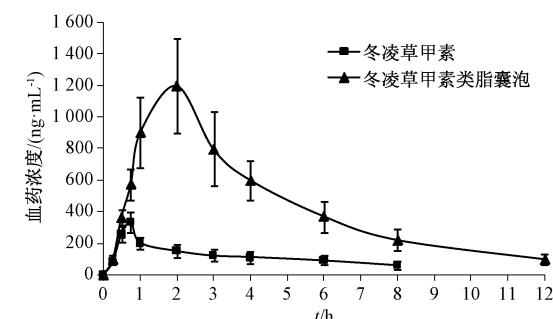


图11 冬凌草甲素血药浓度-时间曲线($n=6$)

表1 冬凌草甲素主要药动学参数($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

| 参数 | 单位 | 冬凌草甲素 | 冬凌草甲素类脂囊泡 |
|-------------------------|---|----------------------|-------------------------|
| t_{max} | h | 0.77 ± 0.34 | 2.07 ± 0.64 ** |
| C_{max} | $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ | 337.28 ± 71.69 | 1216.41 ± 337.83 ** |
| $t_{1/2}$ | h | 2.30 ± 0.59 | 5.78 ± 0.94 ** |
| AUC_{0-t} | $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$ | 975.16 ± 109.53 | 5241.83 ± 712.06 ** |
| $\text{AUC}_{0-\infty}$ | $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$ | 1013.27 ± 115.90 | 5460.22 ± 811.74 ** |

注: 与冬凌草甲素比较, ** $P < 0.01$ 。

时, 可降低水相对其稳定性的影响, 而且在不同条件下的药物累积释放度均明显更高, 从而增加了药物溶出。前期报道, 冬凌草甲素类脂囊泡在普通缓冲液中的释药情况与

在模拟胃肠液中存在一定差别,这可能是由于后者中的胰蛋白酶脂解会对脂类囊泡结构产生影响^[22],加速了药物释放,可更好地反映体内实际情况^[23]。

体内药动学研究结果显示,冬凌草甲素类脂囊泡 t_{max} 延后,可能是由于原料药从类脂囊泡中释放出去时需克服较大的阻力,从而表现出一定的缓释作用; $t_{1/2}$ 延长,除了与该制剂缓释作用有关外^[24],可能还由于类脂囊泡增加了原料药在胃肠道的稳定性^[20],降低了降解率,增加了后期进入血液循环的量; C_{max} 、相对生物利用度分别增加至3.58、5.38倍,可能是由于类脂囊泡增加了原料药溶解度、溶出度,降低了后者降解率,解决了其口服吸收的缺陷^[17,20,23]。

综上所述,本实验制备了冬凌草甲素类脂囊泡,可为充分发挥该成分药理活性奠定了基础,今后将对其安全性、药效等方面展开研究。

参考文献:

- [1] 谢涛,杨正强,徐文武,等.冬凌草化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J].中草药,2022,53(1):317-325.
- [2] 高世勇,王珑.冬凌草的化学和药理作用研究[J].哈尔滨商业大学学报(自然科学版),2014,30(1):1-6.
- [3] 雷艺,杨军,李华,等.冬凌草甲素对大鼠糖尿病心肌缺血再灌注损伤的保护作用及其机制[J].免疫学杂志,2019,35(10):838-845.
- [4] 刘芳.冬凌草多糖的提取纯化及免疫活性初探[D].天津:天津医科大学,2008.
- [5] 刘艺,郭金兴.冬凌草甲素抑制人卵巢癌细胞恶性行为及机制研究[J].现代预防医学,2021,48(1):139-143.
- [6] 刘熙.冬凌草甲素衍生物GYD0618对乳腺癌和卵巢癌耐药细胞的抑制作用及机制研究[D].昆明:昆明医科大学,2020.
- [7] 黎乃维,王飞,尧子钊,等.基于IL-6/STAT3信号通路研究冬凌草甲素对乳腺癌细胞的作用及机制[J].中草药,2022,53(13):4046-4052.
- [8] 王景,刘晶,魏旭静,等.冬凌草甲素对子宫内膜癌HEC-1B细胞增殖、迁移和侵袭及lncRNA CCAT1表达的影响[J].吉林大学学报(医学版),2021,47(2):384-389.
- [9] 徐文,孙进,张婷婷,等.HPLC法测定冬凌草甲素的平衡溶解度和表观油水分配系数[J].沈阳药科大学学报,2007,24(4):220-222.
- [10] 许洁,赵继会,王菊,等.冬凌草甲素水溶液稳定性研究[J].中国中药杂志,2009,34(1):47-49.
- [11] Xu W, Sun J, Zhang T T, et al. Pharmacokinetic behaviors and oral bioavailability of oridonin in rat plasma[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2006, 27(12): 1642-1646.
- [12] Ke Z C, Zhang Z H, Wu H, et al. Optimization and evaluation of Oridonin-loaded Soluplus -PluronicP105 mixed micelles for oral administration [J]. *Int J Pharm*, 2017, 518 (1-2): 193-202.
- [13] 巫珊,顾伟梁,冯年平,等.冬凌草甲素自微乳对小鼠移植性肿瘤H22的抑制作用[J].中药新药与临床药理,2010,21(6):567-569.
- [14] 尚曙光,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.
- [15] Zhou X T, Zhang X W, Ye Y H, et al. Nanostructured lipid carriers used for oral delivery of oridonin: An effect of ligand modification on absorption[J]. *Int J Pharm*, 2015, 47 (12): 391-398.
- [16] 吕佳琦,刘楠,李明媛,等.姜黄素非离子表面活性剂囊泡的制备优化及质量评价[J].中国医院药学杂志,2022,42(15):1546-1552.
- [17] 禹瑞,吕东霞,谈秀凤.橙皮苷脂质体的制备及其体内药动学研究[J].中成药,2022,44(8):2443-2449.
- [18] 王茜,曹婉君,张纱纱,等.类脂囊泡在不同给药途径中的研究进展[J].中国医院药学杂志,2022,42(9):961-966.
- [19] 徐志杰.蛇床子素非离子表面活性囊泡的研制[D].开封:河南大学,2010.
- [20] Nasr M. *In vitro* and *in vivo* evaluation of proniosomes containing celecoxib for oral administration [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2010, 11(1): 85-89.
- [21] 张伟利,决利利,李晓婷.根皮素纳米混悬剂的制备及其体内药动学研究[J].中成药,2021,43(11):2933-2938.
- [22] Liu W L, Ye A Q, Liu C M, et al. Structure and integrity of liposomes prepared from milk- or soybean-derived phospholipids during *in vitro* digestion [J]. *Food Res Int*, 2012, 48 (2): 499-506.
- [23] 辛娟,易华,李明,等.蛇床子素白蛋白纳米粒的制备及其体内药动学研究[J].中成药,2022,44(10):3104-3110.
- [24] Kamboj S, Saini V, Bala S. Formulation and characterization of drug loaded nonionic surfactant vesicles (niosomes) for oral bioavailability enhancement [J]. *Sci World J*, 2014, 2014: 959741.