

熊果酸的药动学研究进展

张明发, 沈雅琴

上海美优制药有限公司, 上海 201422

摘要: 熊果酸具有广泛的药理作用, 包括抗炎、抗变态反应, 抗肿瘤, 保护心、血管、肝、肾、肺, 抗糖尿病、调血脂抗肥胖, 抗动脉粥样硬化等。但是其口服的生物利用度低, 通过被动扩散被肠道吸收; 将熊果酸制成分散体制剂能提高溶出度和生物利用度, 且能浓集于肝脏, 有利于治疗肝部疾病。综述熊果酸的药动学参数、体内过程和熊果酸分散体的药动学特征, 总结其药动学研究进展, 为合理用药提供参考。

关键词: 熊果酸; 药动学; 药理作用; 合理用药

中图分类号: R282.710.5

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2018) 01- 0169 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.01.032

Research advance on pharmacokinetics of ursolic acid

ZHANG Mingfa, SHEN Yaqin

Shanghai Meiyu Pharmaceutical Co. Ltd., Shanghai 201422, China

Abstract: Ursolic acid has a widespread pharmacologic effect, including anti-inflammation, anti-allergy, antitumor, protection of heart, blood vessel, liver, kidney, lung, antidiabetes, lipidemic regulation and anti-obesity, antiatherosclerosis, anti-hepatic steatosis and fibrosis, etc. Bioavailability of ursolic acid by oral administration is low since it is absorbed by intestine through passive diffusion. Ursolic acid dispersion preparation can increase its solubility and bioavailability, and concentrate on liver to help treat for hepatic disease. In this paper, the pharmacokinetic parameters, the process of ursolic acid *in vivo*, and the pharmacokinetic feature of ursolic acid dispersion are reviewed, and its research advance on pharmacokinetics is summarized, in order to provide a reference for rational utilization of ursolic acid.

Key words: ursolic acid; pharmacokinetics; pharmacologic effect; rational use of drug

熊果酸(ursolic acid)是一种广泛存在于蔬菜、水果和中草药中的天然五环三萜酸类化合物, 因为是植物中最常见的生物活性成分之一, 所以倍受关注而大量研究。熊果酸具有广泛的生物活性, 如抗微生物^[1], 抗炎抗变态反应^[2], 抗肿瘤、促进毛发生长、黑色素细胞增殖和黑色素生物合成^[3-9], 保护心脏^[10]、血管^[11]、肝^[12]、肾^[9]、肺^[8], 抗糖尿病^[13-14]、调血脂抗肥胖^[15], 抗动脉粥样硬化^[16], 抗肝脂肪变和纤维化^[17], 镇痛、抗焦虑、抗抑郁、改善学习记忆等神经保护作用^[18], 促进骨、肌肉生长、抗肌萎缩、抗疲劳、调控免疫功能^[19-21]及抗骨质疏松^[22]等药理作用。虽然其在医药产品中的应用广泛, 但是水溶性差, 因此需要选择合适的剂型以提高生物利用度。本文综述熊果酸的药动学研究资料, 为

生产企业选择适当剂型和剂量、为临床合理应用熊果酸提供参考。

熊果酸几乎不溶于水(在水中的饱和溶液含量为 7.16 $\mu\text{g/L}$ ^[23], 25 mg 熊果酸在溶出介质为十二烷基硫酸钠水溶液中 5 min、0.5 h、1 h、2 h 的溶出度分别为 13.17%、46.85%、58.33%、46.99%^[24], 其细胞渗透性差, 人小肠 Caco-2 单层细胞表观渗透系数(P_{app})为 $2.7 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ ^[25]。根据生物药剂学分类系统, 熊果酸属于 VI 类药物, 即属于低溶解性、低渗透性药物, 不但溶出慢, 且通过胃肠黏膜的渗透量有限, 所以口服生物利用度低, 因此在研究熊果酸的药动学时常常围绕其剂型展开讨论。

1 药动学参数

表 1 列出了不同作者报道的熊果酸在不同动物

收稿日期: 2017-10-21

第一作者: 张明发, 研究员, 研究方向为中药药理。Tel: 13816371915 E-mail: 13816371915@139.com

iv 和 ig 不同剂型时的药动学参数, PL-UA 为非靶向熊果酸长循环脂质体, FTL-UA 为叶酸受体靶向熊果酸脂质体。从表 1 可以看出将熊果酸制成脂质体、自微乳、包合物、分散片等剂型, 均较其溶液剂(实为混悬剂)的药动学参数发生很大改观: 最大血浓度($C_{\max}$)、血药浓度-时间曲线下面积(AUC)均显著提高。温金华等报道^[27]预先给大鼠 ig 环孢素 10 mg/kg 可使 ig 熊果酸 80 mg/kg 的消除半衰期($t_{1/2}$)明显延长至 5.42 h, $C_{\max}$ 和 AUC 分别明显提高到 297.72 mg/L 和 1 900.0 h· $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ (对比数据

见表 1)。

赵国臣等^[33]报道给小鼠 iv 熊果酸磷脂纳米粒注射剂 10 mg/kg, 给药后 5 min、1 h、4 h 其在动物体内平均血浆浓度分别为 34.8、13.75、7.88 $\mu\text{g/L}$ 。肿瘤患者 1 次静滴熊果酸脂质体 74 mg/m², 其 $C_{\max}$ 、 $t_{\max}$ 、AUC 显著低于同剂量的健康志愿者, 而消除率(CL)显著高于同剂量健康志愿者。肿瘤患者连续静滴 14 d, 其 $C_{\max}$ 、AUC 进一步下降, CL 进一步升高, 其稳态 $C_{\max}$ 为 1.21 mg/L, 稳态最小血药浓度为 7.31 ng/L, 平均血药浓度为 0.196 mg/L^[32]。

表 1 熊果酸的药动学参数

Table 1 Pharmacokinetics parameters of ursolic acid

给药方式	熊果酸剂量/ (mg·kg ⁻¹)	药动学参数						
		$t_{1/2}/\text{h}$	$C_{\max}/(\text{mg}\cdot\text{L}^{-1})$	$T_{\max}/\text{h}$	AUC/(mg·h·L ⁻¹)	V/(L·kg ⁻¹)	CL/(L·h ⁻¹ ·kg ⁻¹)	MRT/h
小鼠 iv 溶液剂 ^[26]	20	0.78	43.82	—	36.88	0.591	0.531	0.77
iv PL-UA ^[26]	20	9.25	87.15	—	316.11	0.737	0.056	6.29
iv FTL-UA ^[26]	20	7.61	109.03	—	218.32	0.900	0.084	5.54
大鼠 iv 溶液剂 ^[27]	80	3.5	450.7	0.5	1 441 0	—	—	—
ig 溶液剂 ^[27]	80	3.2	97.8	1.2	0.456 9	—	—	—
大鼠 ig 溶液剂 ^[28]	20	4.42	35.64	1.0	28.54	5.78	0.90	—
大鼠 ig 溶液剂 ^[29]	30	5.06	0.009 09	1.62	0.076 25	—	—	—
ig 自微乳 ^[29]	30	5.27	0.025 34	2.02	0.229 29	—	—	—
大鼠 ig 熊果酸 ^[30]	80.32	4.3	0.294 8	1.0	1.175 3	—	—	—
兔 ig γ -环糊精包合物 ^[25]	20	6.84	41.05	7.56	506.37	—	—	—
ig 固体分散片 ^[25]	20	14.47	34.26	3.67	610.41	—	—	—
ig 纳米脂质体 ^[25]	20	8.25	58.25	12.39	840.80	—	—	—
人 po 解郁胶囊 ^[31]	40	8.91	0.017 09	2.29	0.109 65	1 817.93	173.00	7.90
	80	8.01	0.029 10	2.33	0.154 88	2 463.88	255.07	7.52
	120	9.50	0.027 99	2.39	0.156 69	4 552.02	337.39	7.22
人 po 熊果酸 ^[31]	40	9.53	0.016 89	2.63	0.112 43	1 952.67	159.45	6.88
人 iv 脂质体 ^[32]	37 mg/m ²	4.59	1.84	4.03	4.33	58.7 L/m ²	8.67 L/m ²	4.29
	74 mg/m ²	4.46	2.87	4.02	7.42	64.3 L/m ²	10.2 L/m ²	4.56
	98 mg/m ²	3.90	3.46	4.00	9.97	55.4 L/m ²	9.94 L/m ²	4.41
肿瘤患者 iv 脂质体 ^[32]	74 mg/m ²	4.58	1.59	3.00	5.50	88.6 L/m ²	14.4 L/m ²	4.31
iv 脂质体 ^[32]	74 mg/m ² × 14 d	4.00	1.21	3.63	4.83	89.9 L/m ²	15.8 L/m ²	3.78

—: 不清楚

—: Unknown

2 体内过程

熊果酸及其制剂的体内过程包括吸收、分布和消除(代谢和排泄)。

2.1 吸收

程晓华等^[34-35]报道熊果酸在对 Caco 细胞不引起细胞毒的浓度(10~40 $\mu\text{mol/L}$)时, 单层 Caco

细胞对熊果酸的摄取量呈线性增加, 无明显的摄取饱和趋势。培养体系 pH 在 5.5→8.0 时, 在偏碱性时摄取量明显减少。摄取量虽然受培养体系的温度(4、25、37 $^{\circ}\text{C}$)影响较少, 但在 4 $^{\circ}\text{C}$ 时对熊果酸的摄取较多。熊果酸 40 $\mu\text{mol/L}$ 在 Caco 细胞吸收方向(绒毛面至基底面)的 P_{app} 为 $3.73 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$,

分泌方向(基底面至绒毛面)的 P_{app} 为 12.59×10^{-6} cm/s, 外排率为 3.445。但加入 P-糖蛋白抑制剂维拉帕米后, 2 个方向的 P_{app} 分别变为 7.48×10^{-6} cm/s 和 10.18×10^{-6} cm/s, 外排率降至 1.386。提示熊果酸在 Caco 细胞模型的吸收转运机制以被动转运为主, P-糖蛋白参与了主动外排转运。Wen 等^[36]也报道熊果酸在 Caco-2 细胞单层中具有明显的方向性。熊果酸很可能是 P-糖蛋白的底物, 因此熊果酸吸收少可能与药物转运体的外排有关^[37-38]。

田娟^[31]报道人口服吸收熊果酸呈非线性特征, 在 40~80 mg 剂量范围内, 吸收随剂量增加而增加, 当剂量高于 80 mg (如 120 mg) 时吸收呈饱和状态, 可能与熊果酸在肠道主动外排转运有关。Qiang 等^[25]报道熊果酸在单层 Caco-2 细胞的 P_{app} 为 2.7×10^{-6} cm/s, 如用 β -葡萄糖苷酸酶或硫酸酯酶预处理, 则 P_{app} 降低为 2.3×10^{-6} cm/s, 因此如果肠道不使熊果酸葡萄糖醛酸化或硫酸酯化, 熊果酸的生物利用度很可能被提高一些。

钦富华等^[39]报道采用大鼠在体肠回流模型, 测得熊果酸自微乳 100 μ g/mL 在大鼠十二指肠、空肠、回肠、结肠段 2 h 吸收速率常数 (K_a) 分别为 0.108、0.170、0.092、0.070 h^{-1} , 2 h 吸收率分别为 18.48%、28.40%、14.78%、12.95%。熊果酸自微乳不同浓度 (50、100、200 μ g/mL) 在空肠的 2 h 的 K_a 和吸收率变化甚少, 与浓度无关, 提示熊果酸自微乳在大鼠体内的肠吸收为被动扩散机制。由于熊果酸混悬液 100 μ g/mL 在空肠的 2 h 的 K_a 仅为 0.045 h^{-1} , 吸收率为 8.20%, 因此熊果酸自微乳明显提高大鼠的肠吸收, 故可改善熊果酸的 ig 生物利用度。温金华等^[27]报道给大鼠灌胃熊果酸后的绝对生物利用度为 32.06%。

2.2 分布

李雯等^[40]报道采用大豆磷脂载体制备的可 iv 的熊果酸磷脂纳米粒制剂, 给小鼠 iv 10、15、20 mg/kg, 测定药物在小鼠体内 5 min、1 h、2 h 时的组织分布, 发现熊果酸磷脂纳米粒中的熊果酸主要分布于肝和胃肠组织, 心、肺、脾、脑、睾丸组织中分布少。胃肠组织中的熊果酸浓度随着 iv 后时间的推移迅速下降, 而肝组织内熊果酸浓度不断升高, 给药后 4 h 时 3 个剂量组在小鼠肝内的浓度达到最高, 分别为 52.15、126.42、224.26 mg/L。说明熊果酸磷脂纳米粒 iv 初期迅速分布于肝、胃肠组织, 然后胃肠组织中的熊果酸释放入血后进行再分

布, 使熊果酸在肝组织中能长时间高浓度聚集。显示出该制剂的肝靶向分布特征。在肾组织中虽然分布不多, 但随时间延长熊果酸浓度也随之升高。

阎昭^[32]采用注射用脂质体, 给小鼠 iv 5、10、20 mg/kg, 报道了相似的结果, 熊果酸在小鼠体内的组织分布也呈明显差异。肝、肾组织中的熊果酸浓度随时间延长而升高, 但肾组织中熊果酸含量远低于肝组织。而胃肠组织中熊果酸浓度在 iv 后初期显著高于其他组织, 然后随着血浆浓度的下降而迅速下降, 心、肺、脾、脑、睾丸等组织的熊果酸浓度相对低下, 且变化趋势不明显。

杨光等^[26, 41]比较了 PL-UA、FTL-UA 的熊果酸长循环脂质体及游离熊果酸在荷瘤裸鼠中的组织分布。在 iv 初期 (10 min) 游离熊果酸主要分布在肝、脾、胃、肾, 在心 and 肿瘤组织中分布少。而 PL-UA、FTL-UA 主要分布在肝、胃组织, 在肾、心、肿瘤组织分布少。表明游离熊果酸在 iv 后迅速分布于组织中, 并被快速代谢消除; 4 h 后脂质体组在肾脏和肝脏组织中的浓度开始高于游离熊果酸组; 12 h 时维持高浓度并明显高于游离熊果酸组, 在脾胃中的分布迅速减少, 说明脂质体在肝、肾中的代谢和消除较游离熊果酸缓慢, 显示出药物在体内的长循环时间, 延长了熊果酸的作用时间。脂质体在肿瘤组织中的分布浓度随着药后时间的延长显著升高, 并逐渐超过游离熊果酸组。FTL-UA 在肿瘤组织中的浓度在 iv 12 h 时高于 PL-UA。给荷人口腔表皮癌 KB 细胞裸鼠隔天 1 次 iv 游离熊果酸、PL-UA、FTL-UA 各 4.5 mg/kg (以游离熊果酸计), 连续 iv 5 次, 于给药 24 d 时 3 组裸鼠的平均瘤体积分别为 1 337、1 117、605 mm^3 。对 KB 细胞的体外半数抑制浓度 (IC_{50}) 测定显示, FTL-UA 的 IC_{50} 为 22.05 μ mol/L, 是 PL-UA (146.3 μ g/mL) 的 1/6, 显示出 FTL-UA 具备了高效的肿瘤靶向性, 是一种有效的抗肿瘤药物传递系统。

2.3 消除(代谢和排泄)

王亚平等^[42]报道 50 μ mol/L 的熊果酸在含有还原型辅酶 II (NADPH) 产生体系的人肝微粒体孵育液中被代谢, 20 min 孵育的转化率约为 40%。但在不含 NADPH 产生体系的样品中不被代谢。细胞色素 P450 酶系 (CYP) 广谱抑制剂 1-氨基苯并三唑能完全抑制熊果酸在人肝微粒体中的代谢, 而 CYP2C9 抑制剂磺胺苯吡唑和 CYP3A4 抑制剂克林霉素对熊果酸代谢的抑制率均在 30% 以上,

CYP1A2 抑制剂呋拉茶碱、CYP2C8 抑制剂槲皮素及 CYP2E1 抑制剂氯美噻唑对熊果酸代谢的抑制率约为 20%，CYP2A6 抑制剂甲氧沙林、CYP2D6 抑制剂奎尼丁、CYP2C19 抑制剂奥美拉唑对熊果酸代谢的抑制率小于 20%。采用 14 种人重组 CYP 亚型酶进行体外熊果酸代谢实验，发现只有 CYP3A4 和 CYP2C9 能代谢熊果酸，nmol 单位剂量的 P450 对熊果酸的代谢速率 (V) 分别为 5.11、3.67 nmol/min，其他 12 种人重组 CYP 亚型酶 (CYP2E1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP2D6、CYP2C19、CYP1A1、CYP2B6、CYP1B1、CYP2C18、CYP3A5、CYP3A7) 均不显著代谢熊果酸，结合抑制剂实验结果，可以看出 CYP3A4、CYP2C9 参与了熊果酸的代谢。熊果酸在人重组单酶 CYP3A4 中的反应速率达到最大反应速率一半时的底物浓度为 25.50 $\mu\text{mol/L}$ ，pmol 单位剂量的 P450 对熊果酸的最大速率为 52.80 nmol/min，体外内在清除率为 2 070.58 mL/min，而在人重组单酶 CYP2C9 中的上述参数分别为 18.28 $\mu\text{mol/L}$ 、52.48 nmol/min、2 870.89 mL/min。

程晓华^[35]报道熊果酸在大鼠肝微粒体系的代谢呈现酶代谢动力学特征。10 $\mu\text{mol/L}$ 熊果酸与大鼠肝微粒体孵育 30 min，熊果酸药量降低 20.53%。如果加入 CYP3A 诱导剂地塞米松可显著促进熊果酸在肝微粒体中的代谢，使熊果酸药量下降 64.49%，但 CYP1A 诱导剂 β -萘黄酮和 CYP2B 诱导剂苯巴比妥对熊果酸肝微粒体代谢无明显影响。环孢素是 CYP3A4 酶和 ATP-结合盒转运体 (如 P-糖蛋白、多药耐药蛋白) 抑制剂，温金华等报道^[27]环孢素能提高 ig 熊果酸的 C_{max} 和 AUC 值，这可能与环孢素促进熊果酸吸收和抑制熊果酸代谢有关。多次给予熊果酸不影响熊果酸代谢消除，推测不会引起熊果酸在体内蓄积^[31-32]。

现在对熊果酸的排泄研究相对很少。田娟^[31]的研究显示熊果酸经肾脏排泄的原型药物很少，即使人口服熊果酸达到 120 mg，尿样中熊果酸浓度均低于定量测定值的下限。

3 结语

熊果酸几乎不溶于水，溶出度低，口服生物利用度低，因此对制剂提出更高的要求。熊果酸主要通过被动扩散被肠道吸收，由于肠道黏膜中存在的外排蛋白 (如 P-糖蛋白) 又将被吸收的熊果酸外排到肠腔，导致吸收不佳，而剂量过高时吸收呈饱和状态。熊果酸静脉注射后主要分布在肝、脾、胃、

肾，并被快速代谢消除。熊果酸脂质体静脉注射初期主要分布于肝、胃肠、脾组织，随着时间的推移，胃、脾组织中的熊果酸浓度迅速下降，而肝、肾及肿瘤组织中的熊果酸浓度持续升高。熊果酸原药仅极少量由肾脏排泄消除，主要是通过 CYP3A4、CYP2C9 亚型酶被代谢。熊果酸自微乳能提高肠吸收和生物利用度。肿瘤患者静脉注射熊果酸脂质体的 C_{max} 和 AUC 会显著低于正常健康志愿者。

目前人们对熊果酸的药动学研究尚不够充分。好在熊果酸的同分异构体齐墩果酸也是五环三萜酸类化合物，二者的化学结构十分相似，差异仅仅是熊果酸 C-19 位上的一个甲基移位到 C-20 位上。而齐墩果酸是 40 多年的老药，人们对其的药动学研究相对更为充分，临床医生在应用熊果酸时可以参考齐墩果酸的药动学研究进展一文^[43]。这也给广大药学工作者提供了继续研究熊果酸的空间，继续探讨其不同剂型的体内过程，以便提高生物利用度，更好地服务临床。

参考文献

- [1] 张明发, 沈雅琴. 齐墩果酸和熊果酸的抗微生物和原虫药理研究进展 [J]. 抗感染药学, 2010, 7(3): 153-156.
- [2] 张明发, 沈雅琴. 齐墩果酸和熊果酸的抗炎及其抗变态反应 [J]. 抗感染药学, 2011, 8(4): 235-240.
- [3] 张明发, 沈雅琴. 熊果酸和齐墩果酸的抗消化系肿瘤作用 [J]. 上海医药, 2011, 32(12): 606-611.
- [4] 张明发, 沈雅琴. 熊果酸和齐墩果酸抗性器官和呼吸系统肿瘤作用 [J]. 中国性科学, 2011, 20(12): 15-18, 28.
- [5] 张明发, 沈雅琴. 熊果酸和齐墩果酸抗皮肤癌与白血病药理作用的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2012, 9(3): 177-181.
- [6] 张明发, 沈雅琴. 熊果酸和齐墩果酸抗脑瘤作用的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(1): 132-135.
- [7] 张明发, 沈雅琴. 女贞子及其有效成分药理作用与皮肤科临床应用的进展 [J]. 抗感染药学, 2013, 10(4): 258-264.
- [8] 张明发, 沈雅琴. 熊果酸和齐墩果酸的肺功能保护和抗肺癌作用的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2016, 13(5): 961-965.
- [9] 张明发, 沈雅琴. 熊果酸和齐墩果酸的泌尿系药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(2): 304-312.
- [10] 张明发, 沈雅琴. 熊果酸和齐墩果酸的心脏保护作用的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2016, 13(3): 489-493.
- [11] 张明发, 沈雅琴. 熊果酸和齐墩果酸的血管药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(10): 1510-1519.
- [12] 张明发, 沈雅琴. 齐墩果酸和熊果酸保肝药理作用的

- 研究进展 [J]. 抗感染药学, 2012, 9(1): 13-19.
- [13] 张明发, 沈雅琴. 熊果酸降血糖药理作用及其机制的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2016, 13(1): 8-12.
- [14] 张明发, 沈雅琴. 熊果酸抗糖尿病并发症的药理作用研究进展 [J]. 抗感染药学, 2016, 13(2): 247-251.
- [15] 张明发, 沈雅琴. 齐墩果酸和熊果酸调血脂抗肥胖药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(1): 90-97.
- [16] 张明发, 沈雅琴. 齐墩果酸和熊果酸抗动脉粥样硬化作用 [J]. 上海医药, 2014, 35(23): 73-80.
- [17] 张明发, 沈雅琴. 熊果酸和齐墩果酸抗肝脂肪变和纤维化作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(2): 270-278.
- [18] 张明发, 沈雅琴. 齐墩果酸和熊果酸的神经精神药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(5): 570-576.
- [19] 张明发, 沈雅琴. 女贞子及其活性成分促生长增体质的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(3): 474-481.
- [20] 张明发, 沈雅琴. 女贞子及其活性成分的抗疲劳作用的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2016, 13(6): 1201-1206.
- [21] 张明发, 高建华, 沈雅琴. 女贞子及其活性成分的骨骼肌药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(4): 571-576.
- [22] 张明发, 沈雅琴. 女贞子及其活性成分抗骨质疏松症的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2014, 37(6): 566-571.
- [23] 张乃浩. 熊果酸包合物的研制及其在家兔体内生物等效性评价 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2007.
- [24] 赖玲, 杨光, 杨昕. 熊果酸固体分散体的制备与体外溶出度测定 [J]. 医药导报, 2005, 24(6): 517-518.
- [25] Qiang Z, Ye Z, Hauck C, et al. Permeability of rosmarinic acid in *Prunella vulgaris* and ursolic acid in *Salvia officinalis* extracts across Caco-2 cell monolayers [J]. J Ethnopharmacol, 2011, 137(3): 1107-1112.
- [26] 杨光. 叶酸受体靶向熊果酸长循环脂质体的制备及其抑瘤作用的研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2014.
- [27] 温金华, 徐良全, 盛向远, 等. 熊果酸在大鼠体内的药代动力学研究 [J]. 南昌大学学报: 医学版, 2014, 54(12): 13-15, 34.
- [28] 杨巧虹, 蒙明姜, 王林丽. 熊果酸灌胃给药大鼠体内药代动力学研究 [J]. 中国药业, 2015, 24(12): 30-31.
- [29] 刘建明, 叶颖俊, 方义湖, 等. 熊果酸自微乳在大鼠体内的药代动力学 [J]. 中成药, 2014, 36(9): 1849-1853.
- [30] Liao Q, Yang W, Jia Y, et al. LC-MS determination and pharmacokinetic studies of ursolic acid in rat plasma after administration of the traditional Chinese medicinal preparation Lu-Ying extract [J]. Yakugaku Zasshi, 2005, 125(6): 509-515.
- [31] 田娟. 解郁胶囊中熊果酸人体药动学研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2010.
- [32] 阎昭. 天然抗肿瘤药物熊果酸脂质体早期临床研究 [D]. 天津: 天津大学, 2012.
- [33] 赵国臣, 朱仲玲, 阎昭, 等. 高效液相色谱法测定小鼠血浆中熊果酸的浓度 [J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(12): 1782-1783.
- [34] 程晓华, 熊玉卿. Caco-2 细胞单层模型中熊果酸摄取转运机制的研究 [J]. 中草药, 2009, 40(12): 1935-1939.
- [35] 程晓华. 熊果酸体外吸收及代谢机制的研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2007.
- [36] Wen J H, Hu J F, Wei X H. Transepithelial transport of rosuvastatin and effect of ursolic acid on its transport in Caco-2 monolayers [J]. Eur J Metab Pharmacokinet, 2012, 37: 225-231.
- [37] 任华益. 熊果酸抑制 P-糖蛋白外排功能 [J]. 中南药学, 2009, 7(7): 493-496.
- [38] Tan K W, Li Y, Paxton J W, et al. Identification of novel dietary phytochemicals inhibiting the efflux transporter breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) [J]. Food Chemistry, 2013, 138(4): 2267-2274.
- [39] 钦富华, 林杭娟, 高建青. 熊果酸自微乳的制备及其大鼠在体肠吸收动力学研究 [J]. 中药材, 2012, 35(12): 2000-2003.
- [40] 李雯, 阎昭, 张洁, 等. 熊果酸磷脂纳米注射剂在小鼠体内的分布研究 [J]. 天津医药, 2008, 36(10): 802-804.
- [41] 杨光, 陈晓青. 靶向熊果酸脂质体的体内分布及其对裸鼠移植瘤的治疗作用 [J]. 中国药理学杂志, 2017, 52(3): 212-216.
- [42] 王亚平, 胡园, 董瑞华, 等. 齐墩果酸和熊果酸的人肝微粒体代谢研究 [J]. 军事医学, 2012, 36(5): 368-371, 384.
- [43] 张明发, 沈雅琴. 齐墩果酸的药动学研究进展 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(11): 1664-1670.