

磷脂复合物及其对中药活性成分透过生物膜的影响

吴慧仪, 龙晓英*, 陈莉, 李志亨, 潘素静

广东药学院中药学院, 广东 广州 510006

摘要: 许多中药活性成分如黄酮类、皂苷类、内酯类、三萜类等, 由于极性大、脂溶性差或相对分子质量较大, 口服吸收差, 造成生物利用度低。提高中药活性成分的口服生物利用度是中药现代研究的重要内容之一。磷脂复合物可以增强药物活性成分的亲脂性, 促进药物穿过生物膜。主要综述了磷脂复合物的形成机制、结构、制备工艺、体外评价以及对中药活性成分穿过生物膜的影响。

关键词: 磷脂复合物; 生物利用度; 中药; 活性成分; 生物膜

中图分类号: R283.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2012)02-0393-06

Phospholipid complex and its effect on membrane transport of active constituents of Chinese materia medica

WU Hui-yi, LONG Xiao-ying, CHEN Li, LI Zhi-heng, PAN Su-jing

School of Traditional Chinese Materia Medica, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China

Key words: phospholipid complex; bioavailability; Chinese materia medica (CMM); active constituents; biological membrane

几千年的临床应用及现代研究表明, 中药具有确切的药理活性及疗效, 并在治疗各种疾病中发挥着越来越重要的作用, 其中的活性成分是目前国内外医药领域研究的热点。口服制剂由于服用方便、安全性高, 占据着主要的市场份额, 特别是对慢性疾病及需要长期服药的老龄性疾病更具有突出的优势。然而, 药物的胃肠道吸收受到药物的溶解性、脂溶性、黏膜透过性、首关效应、外排泵等因素的影响, 其中药物溶解于胃肠液并穿过胃肠黏膜是药物吸收的主要前提。但许多中药活性成分如黄酮类、皂苷类、内酯类、三萜类等, 由于极性大、脂溶性差或相对分子质量较大, 口服吸收差, 造成生物利用度低。提高中药活性成分的口服生物利用度是中药现代研究的重要内容之一。已有采用增溶、助溶、环糊精包合物、固体分散体、微乳等增加难溶性药物的溶出度及口服生物利用度的研究报道^[1-6], 但对如何促进生物膜渗透性来提高药物的生物利用度的研究报道相对较少。目前主要是采用促渗透剂来提高药物生物膜透过性, 但存在毒性、刺激性等风险。20世纪80年代, 意大利学者 Bombardelli^[7]首先研

究发现, 中药活性成分与磷脂形成的磷脂复合物(phytosomes 或 phospholipid complex)可有效提高中药活性成分的体内吸收, 显著改善其生物利用度。随后国内外关于磷脂复合物形成机制、结构、制备与评价、促进中药活性成分穿过生物膜的研究不断涌现^[8]。除胃肠道外, 还有促进药物穿过角质层及鼻腔的研究报道, 本文就以上几方面关于磷脂复合物的国内外研究进展进行综述。

1 磷脂复合物的形成机制与结构

1.1 形成机制

磷脂复合物的形成机制可用分子间作用力的观点来解释^[9], 即磷脂结构中磷原子上羟基中的氧原子有较强的得电子倾向, 而氮原子有较强的失电子倾向。因此, 在一定条件下, 具有给电子或接受电子能力的药物分子可与磷脂分子间通过电荷迁移力、氢键作用以及范德华作用力形成复合物(图1)。如在葛根素分子结构中显示负电性的酚羟基以及羧基上的氧可与磷脂胆碱部分中具有较强接受电子能力的季铵氮, 通过产生电荷迁移力形成葛根素磷脂复合物^[10]; 槲皮素与磷脂极性部位胆碱经范德华力、

收稿日期: 2011-10-17

基金项目: 国家自然科学基金资助项目: 中药新型自微乳给药系统构建规律及有效性的多水平研究(30973953C1909)

作者简介: 吴慧仪, 硕士研究生, 主要从事中药新剂型研究。Tel: 13430328968 E-mail: huiyi0214@yeah.net

*通讯作者 龙晓英 Tel: (020)39352559 E-mail: longxy3156@163.com

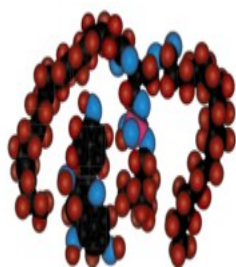
图1 磷脂复合物的分子结构^[11]

Fig. 1 Molecular structure of phospholipid complex

氢键等作用结合形成复合物^[12]。

1.2 结构

磷脂复合物与脂质体在很多方面是相似的，它们都是由磷脂构成的，但磷脂复合物在组成、结构及制备工艺上均与脂质体不同^[13]。脂质体是由磷脂双分子层磷脂与胆固醇组成，成百甚至上千的磷脂分子包围成囊泡状^[14]，药物根据自身性质，以一定比例包封于囊泡的内水相或者脂质膜层之间。磷脂与被包裹的药物分子之间并没有通过化学键相结合。而磷脂复合物中，中药活性成分通常以摩尔比1:1或1:2的比例与磷脂的极性基团相互作用而被固定^[15]，其两条长脂肪酸链不参与复合反应，可自由移动，包裹了磷脂的极性部位，形成一个亲脂性的表面，多个磷脂复合物分子有序排列，形成表面积最小球状体（图2）^[16]。一般而言，等量药物分子脂质体的体积比磷脂复合物大得多。

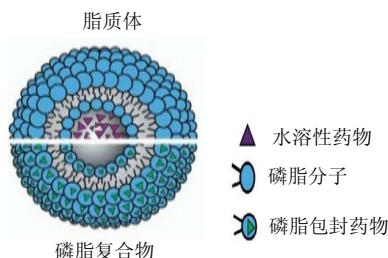
图2 脂质体与磷脂复合物的结构示意图^[17]

Fig. 2 Structure diagram of liposomes and phospholipid complex

磷脂复合物与脂质体结构的差别与磷脂和磷脂复合物结构有关。磷脂具有亲水基团和亲油基团而表现双亲性，但由于带有2条十八碳的脂肪链，亲脂性大于亲水性；当磷脂的极性部分与药物分子通过电荷作用形成复合物，电荷被中和，两者极性均降低，被包裹的药物分子与磷脂脂肪链间的范德华力增强；此外，由于药物分子与磷脂发生作用后，彼此被固定，抑制了分子间及分子内键的自由转动；

同时，药物分子插入磷脂分子中，使得磷脂的两条长脂肪链间的有序性降低。因此，可自由转动的两条长脂肪链将被固定的磷脂极性端及药物包裹起来形成一个具有亲脂性表面的微小球囊状结构。

2 磷脂复合物的处方与制备工艺优化

2.1 磷脂复合物的制备

磷脂复合物的制备通常采用的方法是将药物和磷脂置于介电常数较低的非质子传递溶剂如芳烃（苯）、卤素衍生物（氯仿）或一些环醚（如四氢呋喃、二氧六环）中，通过加热、搅拌、回流等手段处理制得^[18]。因为磷脂与药物的结合是通过电荷迁移力形成的，在能电离的溶剂中，这种作用力被削弱。同时，中药活性成分极性较大，不溶于非质子性反应溶剂，但生成的磷脂复合物脂溶性增强而溶解。故通过过滤可将形成的复合物与游离药物分离，然后蒸发或在真空下去除溶剂得到磷脂复合物，也可用喷雾干燥法或非溶剂沉淀法分离得到。

也有报道复合反应可在水环境中进行。如两性霉素B（AmB）在水环境下与磷脂相互作用，当药物以较高比例存在时，也可形成AmB磷脂复合物^[19]。这可能与AmB水溶性极低，水成为AmB的不良溶媒，使得AmB与磷脂相对更易于结合形成复合物有关。

2.2 磷脂复合物的处方优化设计研究

以复合率为质控指标，结合均匀设计或正交设计法是磷脂复合物处方设计与工艺优化的主要方法。影响磷脂复合物复合率的因素是多方面的，如磷脂的组成与质量、反应时间、反应温度、反应溶剂的选择、磷脂与药物的投料比等均会影响到磷脂复合物复合率。

复合率（ M ）的测定主要采用称重法，即根据药物难溶于部分有机溶剂，而磷脂和磷脂复合物均易溶于大部分有机溶剂的特性，将一定量的药物（ W ）和磷脂在一定条件下反应后，减压除去反应溶剂，再加入适量的有机溶剂，充分溶解其中的磷脂及复合物，去除上清液，再用少量有机溶剂洗涤，收集沉淀干燥并称重（ W_D ）。药物的初始投药量与沉淀量的差值即为与磷脂复合的药物量，从而计算出药物与磷脂的复合率 $[M = (W - W_D) / W]$ 。根据药物性质也可采用高效液相色谱法、紫外分光光度法直接测定复合物中药物量，与初始投药量之比来计算复合率。

许润春等^[20]以黄芩苷和磷脂的 M 为评价指标，采用单因素考察和 $L_9(3^4)$ 正交试验优化制备工艺。

通过比较 M 的大小确定最佳的工艺条件: 在 55 °C 下以四氢呋喃为反应溶剂, 黄芩苷与大豆磷脂最佳比例为 1:2, 反应系统中黄芩苷质量浓度为 2.5 mg/mL, 反应时间为 1 h; 以最佳工艺制备磷脂复合物, 采用称重法得出平均 M 达到 97.11%。

3 磷脂复合物的体外评价

磷脂复合物一般可以通过差示量热扫描法 (DSC)、X 射线衍射法、紫外和红外光谱法、NMR 波谱分析法以及油/水分配系数等方面的数据进行评价。Wang 等^[21]对氧化苦参碱磷脂复合物进行 DSC 扫描分析, 结果显示复合物中药物和磷脂的吸热峰均消失, 且复合物的相变温度较磷脂要低。推测可能是由于与磷脂极性端结合的药物分子高度分散于磷脂分子中, 使磷脂脂肪烃链间的有序性降低的缘故。王淑静等^[22]通过红外光谱图对羟基红花黄色素 A (HSYA) 磷脂复合物进行考察, 结果显示, HSYA 磷脂复合物的图谱是 HSYA 和磷脂图谱的叠加, 在 HSYA 磷脂复合物图谱中能找到 HSYA 和磷脂各自对应的吸收峰, 药物与磷脂形成分子型复合物, 而没有形成新的化合物。

药物的油/水分配系数 (P) 与药物在生物膜中的分配有关, P 在一定范围内的增大会使药物进入生物膜的量增大, 有利于药物的跨膜转运^[23]。药物形成磷脂复合物后, 其 P 均有较大程度的改善, 从而增加药物的体内吸收, 提高生物利用度。郑琴等^[24]用摇瓶法测定栀子苷磷脂复合物在不同 pH 值中的 P 值。结果显示, 不同 pH 值下, 栀子苷磷脂复合物在正辛醇-水体系中的 P 值均高于栀子苷; 当 pH 值为 6.5 时, 栀子苷磷脂复合物的 P 值达到最高约为 5, 而栀子苷 P 值为 1.5, 可见栀子苷形成磷脂复合物后, 其 P 值显著增大。水飞蓟宾、黄芩苷等制成磷脂复合物后, P 值也显著增加, 因此 P 也可作为评价磷脂复合物的指标。

4 磷脂复合物促进中药活性成分穿过生物膜

4.1 促进中药成分胃肠道吸收, 提高口服生物利用度

磷脂与药物分子结合形成脂溶性的分子复合物, 可使其脂溶性及 P 显著增强, 有利于药物分子穿过生物膜; 同时, 由于磷脂与细胞膜的高度亲和性促进了药物分子与细胞膜结合而促进吸收, 提高药物的口服生物利用度^[25]。

4.1.1 促进极性较大、水溶性高成分的吸收 刘嘉等^[26]给予大鼠水溶性丹酚酸 B 与丹酚酸 B 磷脂复合物, 结果表明二者在大鼠体内均为单室开放模

型, 与丹酚酸 B 相比, 丹酚酸 B 磷脂复合物的 AUC 提高了约 1.5 倍, 而 $t_{1/2}$ 、 K_e 及 t_{max} 没有显著性差异。表明丹酚酸 B 磷脂复合物可明显改善丹酚酸 B 在大鼠体内的吸收, 有效提高了丹酚酸 B 的生物利用度。

绿茶叶提取物主要含有活性成分茶多酚, 具有独特的抗氧化和抗脂质过氧化性能, 但由于茶多酚具酚羟基, 极性较大, 易溶于水, 脂溶性较低, 口服吸收差。健康志愿者口服相同剂量绿茶叶提取物和绿茶叶提取物磷脂复合物, 以血浆中表没食子儿茶素没食子酸酯 (EGCG) 为指标进行测定, 结果显示, 绿茶叶提取物磷脂复合物组最高血药浓度是绿茶叶提取物组的约 2 倍。同时进行抗氧化性能的测定, 结果显示, 与绿茶叶提取物相比, 磷脂复合物的抗氧化效应峰提高了 20%, 抗氧化性能增强了约 2 倍^[27]。

4.1.2 促进脂溶性低成分的吸收 银杏叶提取物主要有效成分为银杏黄酮和银杏内酯, 具有抑制血小板聚集、扩张血管、降血压、调血脂、抗氧化等多种药理作用, 用于治疗心脑血管疾病疗效显著, 但银杏黄酮亲水性和亲脂性均较差, 口服难以吸收。Chen 等^[28]给予大鼠相同剂量银杏叶提取物磷脂复合物 (GBP) 和银杏叶提取物 (GBE), 剂量以所含槲皮素、山柰酚、异鼠李素计, 进行药动学研究。结果显示, GBP 中槲皮素、山柰酚、异鼠李素的 C_{max} 分别为 724.89、323.56、672.29 ng/mL; 而 GBE 中 C_{max} 分别为 179.21、180.23、195.96 ng/mL; 与 GBE 相比, GBP 中槲皮素、山柰酚、异鼠李素的 AUC 明显提高了 2~3 倍。表明将银杏叶提取物制备成磷脂复合物, 可有效提高其脂溶性, 促进银杏黄酮的吸收, 显著改善其生物利用度。

李颖等^[29]研究葛根素 (PUE) 及其磷脂复合物 (PPC) 中葛根素在 Beagle 犬体内药动学, 分别 po 给予 Beagle 犬 PUE 和 PPC (剂量为葛根素 52.5 mg/kg), 采用 HPLC 法测定犬血中葛根素量, 结果显示葛根素的药-时过程符合开放型双室一级动力学模型, PUE 的 AUC 为 (10.91 ± 4.83) mg·h/L, 而 PPC 的 AUC 为 (13.67 ± 2.72) mg·h/L, 为 PUE 的 1.72 倍, 二者之间有显著性差异, 而达峰时间、达峰浓度之间没有显著性差异。表明 PPC 可改善 PUE 在犬体内的吸收, 从而有效提高 PUE 的口服生物利用度。

4.1.3 促进高相对分子质量成分的吸收 Lipinski 等^[30]提出的根据药物结构预测体内吸收行为的“五

规则”被广泛引用,若药物吸收差即满足以下条件中任意2个:氢键给体多于5个,氢键受体大于10个;相对分子质量(M_r)大于500, $\text{Clog } P > 5$ ^[30]。

续断总皂苷为续断治疗骨质疏松症、增强骨密度的活性部位。其口服吸收效果较差,推测与其相对分子质量偏大有关。张玉枝等^[31]将续断总皂苷(含川续断皂苷 VI, $M_r=929.10$)制成磷脂复合物,采用大鼠在体肠灌注法,比较续断总皂苷及其磷脂复合物的在体肠吸收情况。结果显示,磷脂复合物单位吸收量和单位吸收率较总皂苷分别提高到了227.36%和186.54%,肠壁通透性增加了277.21%,表明续断总皂苷磷脂复合物可以有效地提高续断总皂苷的吸收。

4.2 促进中药成分的透皮吸收

皮肤是人体防御外来病原的第一道防线,尤其是最外层的角质层是机体防止外来物质侵入的天然屏障,也是限制物质内外转移的主要障碍^[32]。一般来说,易透过皮肤的药物应具有良好的脂溶性,又有适度的水溶性,具有较好透皮吸收作用。

脂溶性低的药物与磷脂形成复合物后,使其脂溶性增强,可增加皮肤渗透性。将复合物局部给药时,可促进其渗透通过表皮角质层,进入真皮完成解复合过程,使药物暂时聚集于真皮组织中,逐渐释放进入血液循环系统,起长效治疗作用。马淑云等^[33]通过改进 Franz 扩散池法进行小鼠体外皮肤渗透实验,考察 PUE 及其 PPC 的体外透皮渗透情况。结果显示,PPC 0.5 h 的累积渗透量(Q)为 $154.7 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, PUE 的 Q 值为 $99.3 \mu\text{g}/\text{cm}^2$; 1 h 时 PPC 的 Q 值为 $255.9 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, PUE 的 Q 值为 $216.4 \mu\text{g}/\text{cm}^2$; 而 6 h 后 PPC 的 Q 值为 $891.1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, PUE 的 Q 值则达到 $1\,141.8 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。可见 1 h 内 PPC 的累积渗透量大于 PUE,以后其增加渐缓,而 PUE 的渗透速率大于复合物。表明葛根素磷脂复合物经皮渗透能在短时间内较快地达到一定药量,随后缓慢持久地释放药物。

田慧等^[34]采用溶剂法制备白藜芦醇磷脂复合物,通过大鼠体外经皮渗透实验,比较白藜芦醇(Res)与其磷脂复合物(RPC)的经皮渗透差异,探讨其释药行为。结果显示,相同浓度下 RPC 与 Res 的渗透系数(K_p)分别为 $(8.71 \pm 0.023) \times 10^{-3} \text{ cm/h}$ 、 $(5.67 \pm 0.011) \times 10^{-3} \text{ cm/h}$,在皮肤中的留量分别为 $(11.34 \pm 1.67) \%$ 、 $(44.56 \pm 1.22) \%$ 。Res 形成复合物后表观渗透系数明显增加,在皮肤中的

留量明显减小;累积透过量随着浓度增大而增加;释药行为符合一级释药模型。可见 RPC 改善了 Res 的亲脂性和亲水性,有利于克服皮肤角质层的阻力,促进透皮吸收。

氧化苦参碱(OMT)脂溶性差,膜通透性低,口服生物利用度低。Cao 等^[35]对 OMT 磷脂复合物(OMT-PLC)微乳给药系统的研究结果显示:OMT 的 P 值为 0.193,而 OMT-PLC 的 P 值为 2.062,约是 OMT 的 10.68 倍。将 OMT-PLC 微乳剂最优处方(ME4)进行透皮试验,体外透皮试验结果显示 ME4 的渗透速率(J_{ss})为 $(253.63 \pm 8.62) \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$, K_p 为 $(2.53 \pm 0.11) \times 10^{-3} \text{ cm/h}$, 12 h 的累积渗透百分比(CPP)为 40.5%;而相同浓度 OMT 的 J_{ss} 为 $(67.87 \pm 8.03) \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$, K_p 为 $(0.68 \pm 0.08) \times 10^{-3} \text{ cm/h}$, CPP 为 14.9%。体内透皮试验结果显示,给药后 9 h, OMT 在皮肤非角质层的保留率达到最大值 17.23%, 24 h 后降低到 4.56%;而相同浓度 ME4 给药后 6 h 保留率就达到峰值 31.41%, 24 h 后为 22.37%。表明磷脂复合物可以有效提高 OMT 的脂溶性,进一步将 OMT-PLC 制成微乳剂,可促进 OMT 更好地透过皮肤,获得更高的累积渗透量,短时间达到有效血药浓度后持久、缓慢释放药物,使药物生物利用度得到显著提高。

4.3 促进中药成分的鼻腔吸收

鼻腔黏膜给药利用鼻腔与颅腔在解剖生理上的独特联系,使得药物经鼻腔给药后可直接经鼻-脑通路入脑,被认为是可绕过血脑屏障有效增加脑内药物浓度的重要途径之一。将中药活性成分制成磷脂复合物可促进其在鼻腔黏膜的吸收,增强药效。

吴品江等^[36]通过对黄芩苷磷脂复合物鼻黏膜渗透性的研究发现,黄芩苷磷脂复合物透过离体猪鼻黏膜的 K_p 值明显高于黄芩苷($P < 0.01$),前者的 K_p 为 $(82.97 \pm 15.13) \times 10^{-7} \text{ cm/s}$,后者为 $(35.65 \pm 6.4) \times 10^{-7} \text{ cm/s}$,黄芩苷磷脂复合物滞后时间也比黄芩苷短。许润春等^[37]还发现黄芩苷磷脂复合物经鼻给药防治脑缺血损伤致大鼠脑水肿和神经功能损伤的效果优于舌下静脉给药。

5 结语

磷脂是生物膜的组成成分之一,生物相容性好,而且由于具有亲水性与亲脂性的两亲性结构,在药物制剂中有多种用途,制备乳剂、脂质体等是静脉注射脂肪乳、脂质体不可代替的重要辅料。磷脂复合物是磷脂新的用途,为提高中药活性成分透过生

物膜包括胃肠道、皮肤、鼻腔等提供了新的思路、技术。由于很多中药成分生物膜渗透性差,因此磷脂复合物应用前景广阔。然而,磷脂复合物是药物与磷脂在分子水平上的复合,通常中药活性成分与磷脂的比例为摩尔比 1:1 或 1:2,如果活性成分相对分子质量或剂量较大,制成磷脂复合物后将使服用体积增加。同时,磷脂复合物虽然增强了药物与生物膜的亲和性,但可能带来制剂的困难,因为磷脂复合物较为黏稠,也可能影响药物在胃肠液中的分散而影响起效的速度。因此,如何改善磷脂复合物的黏稠性,提高其在胃肠液的分散性是应用磷脂复合物将面临的问题。加入亲水性辅料改善磷脂复合物的亲水性,或将磷脂复合物分散于油中进一步制备乳剂将大大改善其黏稠性及胃肠道的分散性。此外,目前有关磷脂复合物的研究报道大部分是针对中药单体活性成分,而临床应用的中药制剂大多以中药复方为主,含有多种有效部位及有效成分,甚至也有一些目前还未知的有效成分。然而,如果在中医药理论指导下,能探明复方制剂中的有效成分,形成组分中药,可根据不同成分的量加入相应比例的磷脂制备磷脂复合物,也可将各成分制成磷脂复合物后再组合,将能扩展磷脂复合物在中药复方制剂中的应用,这方面的工作将在今后进行深入的研究。

参考文献

- [1] 李仲谨, 杨 威, 陈玉苗, 等. 薄荷油- β -环糊精聚合物微球包合物的制备与表征 [J]. 中草药, 2011, 42(2): 271-274.
- [2] 韩 刚, 阎林奇, 索 炜, 等. 大黄素固体分散体的制备及其溶出度测定 [J]. 中草药, 2011, 42(3): 487-490.
- [3] 肖 璐, 易 涛, 刘 颖, 等. 银杏叶总黄酮自微乳化口腔速溶膜的制备及其性质研究 [J]. 中草药, 2011, 42(8): 1517-1522.
- [4] 张晓峰, 韦 玮, 陆皞然, 等. 自微乳化释药系统 (SMEDDS) 的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2009, 24(5): 261-264.
- [5] 许海玉, 张铁军, 赵 平, 等. 中药缓控释制剂的研究现状及研发思路 [J]. 药物评价研究, 2010, 33(1): 30-35.
- [6] 李自强, 刘志东, 顾 慧, 等. 药物溶出/吸收仿生系统研究丹酚酸 B 缓释片释放规律 [J]. 药物评价研究, 2010, 33(5): 367-373.
- [7] Bombardelli E. Phytosome: new cosmetic delivery system [J]. *Boll Chim Farm*, 1991, 130(11): 431.
- [8] 贾东升, 赵江丽, 施 峰, 等. 淫羊藿苷元磷脂复合物的制备及其固体分散体研究 [J]. 中草药, 2010, 41(9): 1449-1453.
- [9] 刘丽娟, 赵学玲, 李 强. 磷脂复合物形成机理探讨 [J]. 黑龙江医药, 2009, 22(2): 146-147.
- [10] 李 颖. 葛根素磷脂复合物的制备技术及体内外特性研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2006.
- [11] Semalty A, Semalty M, Singh M, *et al.* Supramolecular phospholipids-polyphenolics interactions: The phytosome strategy to improve the bioavailability of phytochemicals [J]. *Fitoterapia*, 2010, 81(5): 306-314.
- [12] 杨鸿波. 槲皮素/银杏磷脂复合物的研究 [D]. 武汉: 武汉大学, 2004.
- [13] Lian J, Wang B C. Studies on technical metewand of phytosome process and its applications [J]. *Lett Biotechnol*, 2006, 17(5): 830-833.
- [14] Darshan D, Satyaendra S, Shweta K, *et al.* Phytosome: a novel dosage structure [J]. *Latest Rev*, 2007, 5(1): 23-28.
- [15] Sindhumol P G, Maria T, Mohanachandran P S. A novel dosage form for enhancement of bioavailability of botanicals and nutraceuticals [J]. *Int J Pharm Pharm Sci*, 2010, 2(4): 10-14.
- [16] Verma P, Ram A, Jha A K, *et al.* Phosphatidylcholine: A revolution in drug delivery technology [J]. *Int J Pharm Sci Res*, 2010, 1(2): 1-2.
- [17] Ajazuddin S S. Applications of novel drug delivery system for herbal formulations [J]. *Fitoterapia*, 2010, 81(7): 680-689.
- [18] 左巨波, 尚京川. 中药磷脂复合物的研究进展 [J]. 中国药房, 2007, 18(27): 2149-2150.
- [19] 翟光喜, 娄红祥, 邹立家, 等. 药物磷脂复合物的研究进展 [J]. 中国药学杂志, 2001, 36(12): 800-802.
- [20] 许润春, 林彦君, 吴品江, 等. 黄芩苷磷脂复合物制备工艺的研究 [J]. 中国中医药杂志, 2011, 26(1): 132-134.
- [21] Wang L J, Yue P F, Zhao Y L, *et al.* Preparation and study of anti-hepatitis B virus activity *in vitro* of oxymatrine phospholipid complex [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2007, 2(16): 146-152.
- [22] 王淑静, 孙敏捷, 平其能. 羟基红花黄色素 A 磷脂复合物的制备及理化性质研究 [J]. 药学与临床研究, 2008, 16(1): 1-4.
- [23] 傅秋生, 衣淑珍. 山萘酚-3-O-芸香糖苷磷脂复合物的制备与理化性质研究 [J]. 药学实践杂志, 2009, 27(3): 186-188.
- [24] 郑 琴, 岳鹏飞, 王木生, 等. 槲子苷磷脂复合物的制备及表征 [J]. 中国医药工业杂志, 2011, 42(3): 199-200.
- [25] 陆 瑾, 张连军, 乐 康. 提高水飞蓟宾口服生物利用

- 度的研究进展 [J]. 华西药学, 2010, 25(5): 612-614.
- [26] 刘 嘉, 李俊松, 狄留庆. 丹酚酸 B 及其磷脂复合物在 SD 大鼠的生物利用度研究 [J]. 中国药学杂志, 2010, 45(18): 1409-1411.
- [27] Nilesh J, Brahma P G, Navneet T, *et al.* Phytosome: A novel drug delivery system for herbal medicine [J]. *Int J Pharm Sci Drug Res*, 2010, 2(4): 224-228.
- [28] Chen Z P, Sun J, Chen H X, *et al.* Comparative pharmacokinetics and bioavailability studies of quercetin, kaempferol and isorhamnetin after oral administration of *Ginkgo biloba* extracts, *Ginkgo biloba* extract phospholipid complexes and *Ginkgo biloba* extract solid dispersions in rats [J]. *Fitoterapia*, 2010, 81(8): 1045-1052.
- [29] 李 颖, 潘卫三, 陈士林, 等. 葛根素及其磷脂复合物在 Beagle 犬体内的药动学比较 [J]. 中草药, 2006, 37(5): 695-697.
- [30] Lipinski C A, Lombardo F, Dominy B W, *et al.* Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 46(1/3): 3-26.
- [31] 张玉芝, 杨中林. 续断总皂苷磷脂复合物制备工艺及大鼠在体肠吸收研究 [J]. 中成药, 2008, 30(7): 972-974.
- [32] 宋华容, 谷新利, 罗瑞卿. 中药透皮吸收研究进展 [J]. 中国畜牧兽医, 2009, 36(4): 146-148.
- [33] 马云淑, 赵浩如, 林以宁. 葛根素及其磷脂复合物的体外透皮实验研究 [J]. 中国中药杂志, 2000, 25(5): 274-276.
- [34] 田 慧, 王亚静, 彭淑娟, 等. 白藜芦醇磷脂复合物的体外透皮研究 [J]. 华西药学杂志, 2011, 26(3): 261-263.
- [35] Cao F H, Ouyang W Q, Wang Y P, *et al.* A combination of a microemulsion and a phospholipid complex for topical delivery of oxymatrine [J]. *Arch Pharm Res*, 2011, 34(4): 551-562.
- [36] 吴品江, 许润春, 苏柘僮, 等. 黄芩苷脂质体、 β -环糊精包合物及磷脂复合物鼻黏膜渗透性及毒性研究 [J]. 药学报, 2009, 44(4): 417-424.
- [37] 许润春, 林彦君, 周晓玲, 等. 黄芩苷及其磷脂复合物药效学对比研究—在体鼻黏膜吸收及不同给药途径抗大鼠脑水肿和神经功能损伤对比 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(17): 132-135.