

## 经去氧胆酸钠修饰的白桦脂酸醇质体的制备及其体外透皮效果研究

夏晓静<sup>1</sup>, 包汝波<sup>2</sup>, 黄悦<sup>1</sup>

1. 浙江医药高等专科学校, 浙江 宁波 315100

2. 宁波天衡药业股份有限公司, 浙江 宁波 315201

**摘要:** **目的** 制备并优化白桦脂酸(BA)-去氧胆酸钠(SDC)修饰醇质体处方, 并考察其作为BA经皮给药载体的渗透特性。**方法** 采用乙醇注入法制备BA-SDC修饰醇质体, 以包封率作为评价指标, 采用正交试验法优化该醇质体处方, 并考察其形态及粒径; 采用Franz扩散池进行体外透皮吸收实验, 比较BA-SDC修饰醇质体与脂质体、普通醇质体的经皮累积渗透量及渗透速率差异。**结果** 优化后BA-SDC修饰醇质体最佳处方: 大豆卵磷脂、SDC和BA的质量比为18:1:1, 乙醇体积分数为35%。按优化后处方制得的BA-SDC修饰醇质体的平均包封率为(93.8±1.6)%, 平均粒径为(102.3±3.6)nm; 体外透皮12h的累积透过量为(99.62±9.44)μg/cm<sup>2</sup>, 分别达到了普通醇质体、脂质体和10%异丙醇饱和溶液的1.67、3.85和8.33倍。**结论** SDC修饰醇质体包封率高, 促进BA透皮吸收的效果明显, 是BA最有前景的透皮给药剂型之一。

**关键词:** 白桦脂酸; 去氧胆酸钠; 醇质体; 体外透皮; 大豆卵磷脂

**中图分类号:** R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2014)10-1407-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.10.011

## Study on preparation and *in vitro* transdermal penetration of betulinic acid ethosomes modified by sodium deoxycholate

XIA Xiao-jing<sup>1</sup>, BAO Ru-po<sup>2</sup>, HUANG Yue<sup>1</sup>

1. Zhejiang Pharmaceutical College, Ningbo 315100, China

2. Ningbo Team Pharmaceutical Co., Ltd., Ningbo 315201, China

**Abstract: Objective** To prepare and optimize the prescription of betulinic acid (BA) ethosomes modified by sodium deoxycholate (SDC) and then to investigate its transdermal penetration as carrier of BA. **Methods** The BA ethosomes modified by SDC were prepared by the ethanol injection method. The encapsulation efficiency (EE) was considered as the evaluation index to optimize the prescription of the ethosomes by orthogonal design, and the shape and particle size of the optimized ethosomes were analyzed. The *in vitro* transdermal absorption of BA was evaluated using Franz diffusion cells. The accumulated permeation amounts and permeation rate of liposomes, ethosomes, and BA ethosomes modified by SDC were compared. **Results** The best formulation consisted of soybean lecithin-SDC-BA (18 : 1 : 1) and 35% ethanol. The average EE and the particle size were (93.8 ± 1.6)% and (102.3 ± 3.6) nm, respectively. The accumulated permeation amount of BA ethosomes modified by SDC in 12 h was (99.62 ± 9.44) μg/cm<sup>2</sup>, which was 1.67, 3.85, and 8.33 times of ethosomes, liposomes, and saturated solution containing 10% isopropanol, respectively. **Conclusion** The BA ethosomes, modified by SDC with high EE, obviously enhance the percutaneous absorption of BA and might be one of the most perspective percutaneous preparations.

**Key words:** betulinic acid; sodium deoxycholate; ethosomes; *in vitro* transdermal penetration; soybean lecithin

白桦脂酸(betulinic acid, BA)是从白桦树皮、蒲桃树叶、夏枯草、滇刺枣仁等药用植物分离得到的五环三萜类化合物<sup>[1-2]</sup>, 具有抗肿瘤、抗HIV、抗疟、抗炎等多种生物学活性, 尤其是对黑色素瘤细胞(Mel-1、Mel-2和Mel-4)具有专一的细胞毒性,

不损伤正常细胞<sup>[3-4]</sup>, 作为一种潜在的治疗黑色素瘤药物极具开发前景。然而, BA不溶于水以及相对较大的相对分子质量( $M_w$  456.71)限制了其经皮给药<sup>[5]</sup>。而纳米粒、脂质体、纳米乳等纳米给药系统可增加药物透皮速率, 延长停留时间。其中醇质体

收稿日期: 2013-12-30

基金项目: 浙江省教育厅高等学校访问工程师校企合作项目(FW2013005); 2010年浙江省高校优秀青年教师资助计划(No.291)

作者简介: 夏晓静(1981—), 女, 江西广丰人, 讲师, 硕士, 从事药物新剂型和新制剂的研发。E-mail: xiaxj@mail.zjpc.net.cn

(ethosomes) 是一种新型的含有一定量小分子醇且具有囊泡结构的纳米给药载体,主要用于经皮给药,具有流动性及变形性强、包封率高、稳定性好、刺激性小等优点<sup>[6-8]</sup>。通过柔性强的醇质体膜结构,携带药物直接穿透角质层,同时醇质体上的磷脂也可与角质层上的脂质发生融合,促进药物穿透角质层。Niu 等<sup>[9]</sup>的研究表明脂质体中加入胆酸盐可增加脂质体的柔性,更有利于纳米粒穿透生物膜。因此,本研究以 BA 为模型药物,处方中加入去氧胆酸钠(sodium deoxycholate, SDC)制成一种 SDC 修饰醇质体,并通过正交设计优化得到 SDC 修饰醇质体处方,再进行了 BA-SDC 修饰醇质体与 BA 脂质体及普通醇质体的体外经皮渗透性比较,为 BA 经皮给药系统的研究及产品开发提供新思路。

## 1 材料和仪器

BA (质量分数 $\geq 98\%$ , 西安小草植物科技有限责任公司); 大豆卵磷脂(上海太伟药业有限公司); 葡聚糖凝胶(Sephadex G-50, 北京瑞达恒辉科技发展有限公司); SDC (上海研生生化试剂有限公司); 异丙醇(国药集团化学试剂有限公司); 甲醇和乙腈为色谱纯; 其他试剂均为分析纯。

Agilent 1200 高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司); HJ-3 数显恒温磁力搅拌器(常州国华电器有限公司); JY92-2D 超声波细胞粉碎仪(宁波新芝生物科技股份有限公司); JEM-2100 透射电镜(日本电子公司); RYJ-6B 型 Franz 扩散池(上海黄海药检仪器厂,有效扩散面积  $2.8 \text{ cm}^2$ , 接收池体积  $6.5 \text{ mL}$ ); Zetasizer Nano-ZS90 型马尔文激光散射粒径测定仪(英国马尔文公司)。

实验动物为昆明种小鼠,雄性,体质量  $18\sim 22 \text{ g}$ , 购自浙江省医学科学院,许可证号 SCXK(浙)2008-0033。

## 2 方法和结果

### 2.1 BA-SDC 修饰醇质体的制备

采用乙醇注入法制备:称取 BA 20 mg、SDC 20 mg 和大豆卵磷脂 360 mg,加入 6 mL 乙醇使之完全溶解。持续搅拌下,密闭环境中以缓缓细流注入 14 mL pH 7.4 的磷酸盐缓冲液,继续搅拌 10 min,然后在冰水浴条件下探头超声(200 W,工作 10 s,间歇 5 s)30 次,将得到的样品冷藏、备用,即得 BA-SDC 修饰醇质体。

### 2.2 BA 脂质体及普通醇质体的制备

BA 脂质体及普通醇质体均采用乙醇注入法制

备,称取 BA 20 mg 和大豆卵磷脂 380 mg,分别加入处方量乙醇使之完全溶解。持续搅拌下,密闭环境中以缓缓细流注入适量的 pH 7.4 磷酸盐缓冲液,使总体积达到 20 mL。注完后继续搅拌,脂质体需将乙醇挥尽,普通醇质体则搅拌 10 min 即可。然后在冰水浴条件下探头超声(200 W,工作 10 s,间歇 5 s)30 次,将得到的样品冷藏、备用,即分别制得 BA 脂质体及普通醇质体。

### 2.3 包封率的测定

**2.3.1 色谱条件<sup>[10]</sup>** 色谱柱为 Heder ODS-2  $\text{C}_{18}$  柱( $250 \text{ mm} \times 4.6 \text{ mm}$ ,  $5 \mu\text{m}$ );柱温为  $40 \text{ }^\circ\text{C}$ ;检测波长为  $207 \text{ nm}$ ;流动相为乙腈-3%醋酸溶液(70:30);体积流量为  $1.0 \text{ mL/min}$ ;进样量为  $10 \mu\text{L}$ 。

**2.3.2 方法学考察** 精密称取干燥至恒定质量的 BA 对照品适量至 100 mL 量瓶中,用甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,即得质量浓度为  $126.00 \mu\text{g/mL}$  BA 储备液。分别精密量取储备液 2、5、10、20、50 mL 至 100 mL 量瓶中,加甲醇稀释至刻度,摇匀。按“2.3.1”色谱条件进样,记录峰面积。以 BA 质量浓度为横坐标( $X$ ),峰面积积分为纵坐标( $Y$ ),绘制标准曲线,计算回归方程  $Y=67.832 X+8.952 7$  ( $n=3$ ), $r=0.999 6$ ,线性范围为  $2.52\sim 63.00 \mu\text{g/mL}$ 。日间精密度和日内精密度的 RSD 值分别为 1.79% 和 1.30%,低、中、高质量浓度( $30.24$ 、 $37.80$ 、 $45.36 \mu\text{g/mL}$ )样品溶液回收率平均分别为 100.9%、99.1%、102.3%,RSD 分别为 1.87%、1.92%、1.75%。

**2.3.3 包封率测定** 采用葡聚糖凝胶柱分离法<sup>[11]</sup>测定包封率。取制备所得醇质体或脂质体混悬液 0.5 mL,从已制备好的 Sephadex G-50 微柱凝胶顶端加入,转速为  $3000 \text{ r/min}$  条件下离心 6 min,用 1 mL 水洗脱 2 次,合并滤液,用甲醇定容至 50 mL,过  $0.22 \mu\text{m}$  微孔滤膜滤过,HPLC 检测,计算得到包封药物的量( $W_{\text{包}}$ )。取醇质体或脂质体混悬液 0.5 mL,不经微柱离心,直接用甲醇稀释至相同倍数,用  $0.22 \mu\text{m}$  微孔滤膜滤过,HPLC 检测,计算得醇(脂)质体中药物的总质量( $W_{\text{总}}$ ),计算包封率(包封率= $W_{\text{包}}/W_{\text{总}}$ ),结果见表 1。

取与醇质体质量浓度相同的 BA 溶液 0.5 mL,按上述方法过 Sephadex G-50 微柱凝胶,收集滤液,用甲醇定容至 50 mL,过  $0.22 \mu\text{m}$  微孔滤膜滤过,HPLC 检测,记录峰面积为  $A_{\text{后}}$ 。取 BA 溶液 0.5 mL,不经微柱离心,直接用甲醇稀释至相同倍数,用  $0.22 \mu\text{m}$  微孔滤膜滤过,HPLC 检测,记录峰面积为  $A_{\text{前}}$ ,

表1 包封率、粒径及多分散指数测定结果 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

**Table 1 Determination of polydispersity index of EE and particle size ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )**

样品	平均粒径 / nm	多分散指数	包封率 / %
BA 脂质体	182.4±7.9	0.267±0.014	83.6±2.5
BA 普通醇质体	157.5±6.7**	0.238±0.011	87.2±2.3
BA-SDC 修饰醇质体	105.2±5.8** <sup>ΔΔ</sup>	0.193±0.009	92.7±2.0**

与 BA 脂质体相比: \*\* $P < 0.01$ ; 与 BA 普通醇质体相比: <sup>ΔΔ</sup> $P < 0.01$   
 \*\* $P < 0.01$  vs BA liposomes; <sup>ΔΔ</sup> $P < 0.01$  vs BA ethosomes

计算微柱对游离 BA 的吸附率  $[(A_{前} - A_{后}) / A_{前}]$ , 结果为 99.6%, 表明微柱对游离 BA 的吸附性能良好。最终测得 BA 脂质体、普通醇质体及 SDC 修饰醇质体的包封率平均值分别为 83.6%、87.2% 和 92.7%。SDC 修饰醇质体与脂质体、普通醇质体比较, 包封率均显著增加 ( $P < 0.01$ )。

**2.4 粒径及多分散指数测定**

取 BA 脂质体或醇质体适量, 采用马尔文激光散射粒径测定仪测定其平均粒径及多分散指数, 结果见表 1。BA 脂质体、普通醇质体和 SDC 修饰醇质体的平均粒径分别为 182.4、157.5、105.2 nm。BA-SDC 修饰醇质体与脂质体相比, 其平均粒径显著性减小 ( $P < 0.01$ ), 说明醇质体处方中加入 SDC, 制得的粒径为最小, 且包封率提高。

**2.5 单因素试验**

通过对磷酸盐缓冲液 pH 值 ( $X_1$ )、大豆卵磷脂和 BA 的质量比 ( $X_2$ )、BA 和 SDC 的质量比 ( $X_3$ )、乙醇体积分数 ( $X_4$ )、搅拌时间 ( $X_5$ ) 5 个单因素进行筛选, 分别考察其对醇质体包封率的影响, 结果见表 2。结果可知磷酸盐缓冲液 pH 值和搅拌时间对包封率的影响较小, 同时确定磷酸盐缓冲液 pH 值为 7.4, 搅拌时间为 10 min。利用正交试验设计优化对包封率影响较大的其余 3 个因素。

**2.6 正交试验设计**

经过单因素考察, 选择对 SDC 修饰醇质体制备影响较大因素: 大豆卵磷脂和 BA 的质量比 (A)、BA 和 SDC 的质量比 (B)、乙醇体积分数 (C) 为优化指标, 包封率为考察指标, 各因素取 3 水平, 采用  $L_9(3^4)$  正交表进行试验, 对醇质体处方进行优化。因素水平及实验结果见表 3, 方差分析结果见表 4。

根据表 4 方差分析结果可知, 各因素对醇质体包封率影响大小依次为  $A > B > C$ , 其中因素 A 具

表2 不同因素对包封率影响的试验结果

**Table 2 Effects of different factors on EE**

处方	$X_1$	$X_2$	$X_3$	$X_4 / \%$	$X_5 / \text{min}$	包封率 / %
1	6.8	18 : 1	1 : 1	30	5	87.1
2	7.4	18 : 1	1 : 1	30	5	90.4
3	7.6	18 : 1	1 : 1	30	5	88.8
4	7.4	18 : 1	1 : 1	30	10	93.2
5	7.4	18 : 1	1 : 1	30	15	92.0
6	7.4	20 : 1	1 : 1	30	10	88.6
7	7.4	15 : 1	1 : 1	30	10	71.1
8	7.4	18 : 1	1 : 2	30	10	77.6
9	7.4	18 : 1	2 : 1	30	10	93.3
10	7.4	18 : 1	1 : 2	35	10	81.2
11	7.4	18 : 1	1 : 2	40	10	88.9

表3  $L_9(3^4)$  正交试验设计与结果

**Table 3 Design and results of  $L_9(3^4)$  orthogonal test**

序号	A	B	C / %	D	包封率 / %
1	20 : 1 (1)	1 : 2 (1)	30 (1)	(1)	65.2
2	20 : 1 (1)	1 : 1 (2)	35 (2)	(2)	92.5
3	20 : 1 (1)	2 : 1 (3)	40 (3)	(3)	81.4
4	18 : 1 (2)	1 : 2 (1)	35 (2)	(3)	81.9
5	18 : 1 (2)	1 : 1 (2)	40 (3)	(1)	89.6
6	18 : 1 (2)	2 : 1 (3)	30 (1)	(2)	93.7
7	15 : 1 (3)	1 : 2 (1)	40 (3)	(2)	40.2
8	15 : 1 (3)	1 : 1 (2)	30 (1)	(3)	70.6
9	15 : 1 (3)	2 : 1 (3)	35 (2)	(1)	73.5
$K_1$	239.1	187.3	229.5	228.3	
$K_2$	265.2	252.7	247.9	226.4	
$K_3$	184.3	248.6	211.2	233.9	
R	80.9	65.4	36.7	7.5	

表4 方差分析

**Table 4 Analysis of variance**

方差来源	离差平方和	自由度	F 值	显著性
A	1 136.562	2	112.131	$P < 0.01$
B	894.629	2	88.263	$P < 0.05$
C	224.482	2	22.147	$P < 0.05$
D (误差)	10.136	2		

$F_{0.05}(2, 2) = 19.00$   $F_{0.01}(2, 2) = 99.00$

有极显著影响 ( $P < 0.01$ ), 因素 B、C 具有显著影响 ( $P < 0.05$ ); 初步确定最佳处方工艺组合为  $A_2B_2C_2$ , 即大豆卵磷脂与 BA 的质量比为 18 : 1, BA 与 SDC 质量比 1 : 1, 乙醇体积分数为 35%。按

优化后处方制备 3 批 BA-SDC 修饰醇质体, 测定其平均粒径和包封率, 结果见表 5。优化处方后制备的 BA-SDC 修饰醇质体平均粒径为 (102.3±3.6) nm, 包封率为 (93.8±1.6) %。结果表明, 该处方与工艺稳定性可控, 重现性好。

表 5 验证结果

Table 5 Results of verification

批号	平均粒径 / nm	多分散指数	包封率 / %
1	105.6	0.195	94.5
2	102.9	0.186	91.9
3	98.5	0.189	94.9
平均值	102.3	0.190	93.8

### 2.7 形态观察

吸取优化处方后制备的醇质体混悬液少许滴于有支持膜的铜网上, 滤纸吸取铜网边缘多余液体, 待稍干后, 以透射电镜观察其形态, 结果见图 1。由图 1 可知, BA-SDC 修饰醇质体外观呈类球形, 粒子大小比较均一。

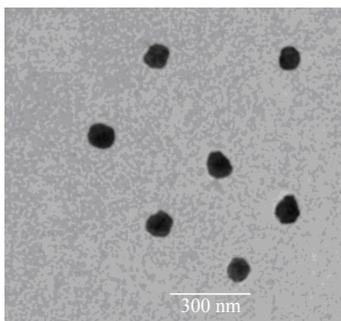


图 1 BA-SDC 修饰醇质体电镜照片

Fig. 1 Electron micrograph of ethosomes modified by BA-SDC

### 2.8 体外透皮试验<sup>[12]</sup>

取体质量合格的健康昆明种小鼠, 颈椎脱臼法处死, 腹部剪毛。剪下腹部皮肤, 小心去除皮肤上的短毛、皮下组织和筋膜, 放大镜观察确保皮肤角质层的完整性。用生理盐水漂洗干净后备用。将皮肤夹于双室扩散池中, 角质面向供给池, 真皮面向接收液; 分别取 1 mL BA-SDC 修饰醇质体、BA 普通醇质体、BA 脂质体以及 BA 10%异丙醇饱和溶液 (含药物 BA 量均为 1 mg) 加入供给池, 接触皮肤角质层。以 10%异丙醇水溶液作为接收介质, 37 °C 水浴保温, 并以 400 r/min 速度搅拌; 分别于 1、2、3、4、6、8、10、12 h 定时取样 1 mL (同时补充 37 °C 保温的等量空白接收液)。接收液经蒸

干, 用甲醇定容至 1 mL 经 0.22 μm 微孔滤膜滤过, 按“2.3.1”项色谱条件进样检测并计算质量浓度, 计算累计渗透量 ( $Q_n$ ), 结果见图 2。

$$Q_n = (\rho_n V + \sum_{i=1}^{n-1} \rho_i V_i) / A$$

$\rho_n$  为不同取样点时的接收液中 BA 质量浓度 (μg/mL),  $\rho_i$  为各取样点时取样液中 BA 质量浓度 (μg/mL),  $V$  为接收池体积 (mL),  $V_i$  为每次取样体积 (mL),  $A$  为有效扩散面积 (cm<sup>2</sup>)

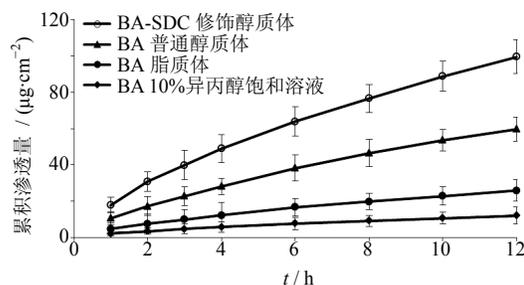


图 2 BA 在不同载体中的累积渗透量曲线 (n = 3)

Fig. 2 Accumulated permeation amount curves of BA from different carriers (n = 3)

结果显示, BA 在不同载体中 12 h 累计渗透量由大到小的顺序依次为 BA-SDC 修饰醇质体 > BA 普通醇质体 > BA 脂质体 > BA 10%异丙醇饱和溶液。其中 BA-SDC 修饰醇质体 12 h 的累积渗透量为 (99.62±9.44) μg/cm<sup>2</sup>, 分别是 BA 普通醇质体、BA 脂质体和 BA 10%异丙醇饱和溶液的 1.67、3.85 和 8.33 倍, 且差异具有统计学意义 (P < 0.01)。

### 2.9 稳定性考察

取适量 BA-SDC 修饰醇质体密封于锥形瓶中, 分别置于 4、25 °C 条件下保存, 分别于 0、1、2、3 个月测定样品的包封率。结果 4 °C 时的包封率分别为 91.9%、91.2%、90.6%、90.1%, 25 °C 时的包封率分别为 91.9%、90.7%、90.3%、89.6%。可知 BA-SDC 修饰醇质体稳定性良好。

### 3 讨论

本研究结果表明, 与脂质体和普通醇质体相比, BA-SDC 修饰醇质体具有较小的粒径范围和较高的包封率。进一步进行正交试验优化 SDC 修饰醇质体的处方, 发现乙醇体积分数过低将不利于对药物的包封, 乙醇体积分数增加, 包封率也随之提高。但当乙醇体积分数超过 35% 时, 包封率反而降低, 可能有部分磷脂溶解。

体外透皮实验中, 由于 BA 不溶于水, 必须选择合适的接收液才能满足实验要求的漏槽状态, 考

虑到介质对皮肤的影响以及能更好的模拟药物在体内的渗透条件,通过预试验选择10%异丙醇溶液作为接受介质。

醇质体与脂质体相比,由于乙醇的加入使得双分子层膜具有良好的柔韧性和流动性,在经皮传递过程中易于变形,因而更容易穿过皮肤屏障进入皮肤深部甚至体循环,促进药物的经皮转运<sup>[13]</sup>。本研究发现BA在醇质体系统12h累计渗透量高于其脂质体,能显著增强药物透皮效率,这与醇本身促透作用有关,也与醇的加入形成的醇质体的粒径更小,膜流动性更强等因素。且BA在SDC修饰醇质体系统中累积渗透量、渗透速率明显高于普通醇质体,原因可能有以下2个方面:由于SDC的存在使得所制备的醇质体粒径较小,而且均匀;SDC为透皮吸收促进剂,在柔性脂质体中应用,可以增加脂质体的变形能力,在醇质体中应用,也可增强醇质体的变性能力,有利于提高BA的透皮速率。

#### 参考文献

- [1] 陈子,吴秋玲,陈燕,等.白桦脂酸对人Raji淋巴瘤细胞增殖、凋亡及细胞周期的影响[J].中草药,2008,39(4):556-559.
- [2] 陈秀玮,王丹云,刘佳,等.白桦脂酸对人宫颈癌裸鼠移植瘤的抑制作用及机制[J].临床肿瘤学杂志,2012,17(5):412-416.
- [3] Sawada N, Kataoka K, Kondo K, *et al.* Betulinic acid augments the inhibitory effects of vincristine on growth and lung metastasis of B16F10 melanoma cells in mice [J]. *Br J Cancer*, 2004, 90(8): 1672-1678.
- [4] 徐军,王晋萍,钱辰旭,等.白桦脂酸的研究进展[J].生命科学,2011,23(5):503-510.
- [5] 赖玲.白桦脂酸的提取与胶囊剂的制备[D].武汉:华中科技大学,2006.
- [6] 姜素芳,胡姣艳,何丽华.盐酸青藤碱醇质体的制备及其体外经皮渗透研究[J].中草药,2012,43(9):1738-1741.
- [7] 沈丹丹,张涛,黄华.盐酸奥昔布宁醇脂质体的制备及体外透皮吸收研究[J].中国药科大学学报,2011,42(1):48-52.
- [8] 于燕燕,赵继会,冯年平,等.鬼臼毒素醇质体的体外经皮渗透特性研究[J].中草药,2012,43(1):74-77.
- [9] Niu M, Lu Y, Hovgaard L, *et al.* Liposomes containing glycocholate as potential oral insulin delivery systems: preparation, *in vitro* characterization, and improved protection against enzymatic degradation [J]. *Int J Nanomed*, 2011, 6: 1155-1166.
- [10] 赖玲,杨昕,杨光,等.正交试验法优选酸枣仁中白桦脂酸的提取工艺[J].中草药,2006,37(4):532-534.
- [11] 刘丽萍,毛威,安原初.克霉唑醇质体和脂质体的体外经皮渗透性及抗菌性的对比研究[J].中国药学杂志,2009,44(4):278-282.
- [12] 闫沁远,李凌云.尼美舒利醇质体的体外经皮渗透特性及皮肤刺激性[J].中国医院药学杂志,2011,31(21):1780-1783.
- [13] 李翀,邓丽,张焱,等.表面修饰二氧化硅的含醇脂质体促进姜黄素口服吸收[J].药学报,2012,47(11):1541-1547.