

积雪草总苷脂质体的肠吸收特征研究

王佳宇, 郭成杰, 袁瑞娟, 孙 雪, 詹雪艳*

北京中医药大学中药学院, 北京 100102

摘要: **目的** 研究积雪草总苷脂质体在离体小肠中的肠吸收特征。**方法** 采用透析法考察积雪草总苷脂质体在磷酸盐和台氏液中的稳定性, 应用 RP-HPLC 法检测积雪草总苷的色谱轮廓, 采用离体外翻肠囊模型研究积雪草总苷和积雪草总苷脂质体的肠吸收性质, 以积雪草总苷中指标成分积雪草苷计算两者在不同肠段的累积吸收百分率, 绘制回肠中累积吸收曲线, 比较积雪草总苷及其脂质体的肠吸收效果。**结果** 积雪草总苷脂质体在磷酸盐和台氏液中均能稳定存在。积雪草总苷和积雪草总苷脂质体在大鼠小肠内无明显的特定吸收部位, 回肠中积雪草苷的吸收量随时间增加, 120 min 未见饱和现象。积雪草总苷脂质体在回肠吸收中具有更高的累积吸收量和累积吸收百分率, 其表观渗透系数显著高于积雪草总苷的表观渗透系数。**结论** 积雪草总苷制成脂质体后, 可促进其在大鼠肠内的吸收, 为积雪草总苷口服剂型的开发提供实验依据。

关键词: 积雪草总苷; 脂质体; 外翻肠囊法; 肠吸收; 积雪草苷

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2015)10-1487-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.10.015

Absorption characteristics of liposome encapsulated *Centella asiatica* total glucosides

WANG Jia-yu, GUO Cheng-jie, YUAN Rui-juan, SUN Xue, ZHAN Xue-yan

School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China

Abstract: **Objective** To study the intestinal absorption characteristics of the liposome encapsulated *Centella asiatica* total glucosides *in vitro*. **Methods** Dialysis method was adopted to study the stability of the liposome encapsulated *C. asiatica* total glucosides in both PBS and Tyrode solution. RP-HPLC was adopted to detect the chromatographic profile of the sample solutions. To research the *in vitro* intestinal absorption properties of *C. asiatica* total glucosides and its liposome in isolated everted intestine model, the cumulative absorptive percentages of them in the different intestines are calculated and the cumulative absorption curve of them are drawn, in which the cumulative absorptive percentages of them are calculated by the amount of asiaticoside, and the intestinal absorption effects of them are compared. **Results** The results show that the liposome encapsulated *C. asiatica* total glucosides could exist stably in the PBS and Tyrode solution. *C. asiatica* total glucosides and its liposome could be absorbed in the small intestine and have no significant absorption site. The uptake of asiaticoside in ileum increased with time prolonging, and there was no absorptive saturation within 120 min. During the ileum absorption, the liposome encapsulated *C. asiatica* total glucosides have a higher percentage and a higher quantity of cumulative absorption than the drug of *C. asiatica* total glucosides, which showed that apparent permeation coefficient was higher significantly. **Conclusion** The encapsulated *C. asiatica* total glucosides could promote the absorption of *C. asiatica* total glucosides in the ileum of rats, which provides the experimental evidence for the development of the oral dosage forms of *C. asiatica* total glucosides.

Key words: *Centella asiatica* total glucosides; liposome; isolated everted intestine model; intestinal absorption; asiaticoside

积雪草总苷是积雪草 *Centella asiatica* (L.) Urb. 全草经分离纯化得到的总皂苷, 主要成分为羟基积雪草苷、积雪草苷、积雪草苷 B 等五环三萜类皂苷^[1], 具有良好的抗炎^[2], 防止瘢痕过度增生^[3], 抗溃疡^[4]

以及抗抑郁等作用^[5]。由于积雪草总苷明确的药理作用, 其制成的口服制剂积雪苷片可辅助治疗皮肤损伤, 促进创面愈合且具有很好的临床安全性^[6]。但积雪草苷类成分在肠道内的吸收较差^[7-9], 提高积雪草

收稿日期: 2014-10-20

基金项目: 北京市青年英才计划 (YETP0815)

作者简介: 王佳宇 (1991—) 女, 硕士在读, 研究方向为中药分析。Tel: 15201391483 E-mail: xttv0831@163.com

*通信作者 詹雪艳, 女, 博士, 主要从事药物分析研究。Tel: (010)84738619 E-mail: snowzhan@126.com

苷类成分的肠道吸收率,对于积雪草总苷制剂的开发和利用具有重要意义。

积雪草总苷在肠道内吸收较差,原因可能是积雪草总苷为三萜类大分子物质,不易透过亲脂性的生物膜。如果将其制成脂质制剂,能增强药物的亲脂性及生物膜的透过性。脂质体能将药物包封在油类脂质(磷脂与胆固醇)双层分子层形成的薄膜中间,可增加药物的亲脂性,有利于药物透过亲脂性生物膜,提高生物利用率^[10-11]。本实验拟采用透析法考察积雪草总苷脂质体在台氏液中的稳定性,并用 RP-HPLC 法检测积雪草总苷的色谱轮廓,采用离体外翻肠囊模型^[12]来研究积雪草总苷和积雪草总苷脂质体的肠吸收性质,以积雪草总苷中指标成分积雪草苷来计算药物的肠累积吸收量,比较积雪草总苷和积雪草总苷脂质体的肠吸收效果,为积雪草总苷口服制剂的制备和开发提供实验数据。

1 材料

1.1 仪器

Shimadzu LC-20AT 高效液相色谱仪(日本岛津公司)配有 LC-20AT 高压泵、DGU-20A₅ 在线脱气机、SIL-20A 自动进样器、CTO-10AS 柱温箱、SPD-20A 紫外检测器;色谱柱为 Agilent TC-C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm); DF-II 集热式磁力搅拌器(江苏金坛荣华仪器制造公司); Zetasize Nano ZS 纳米粒度仪(英国 Malvern 公司); SCIENTZ-IIID 超声波细胞粉碎机(浙江新芝科技公司); BS 110S 电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司); KQ-400KDE 型高功率数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司); DL-5-B 型离心机(上海安亭科学仪器厂)。

1.2 试剂

积雪草苷对照品(中国食品药品检定研究院,批号 110892-200604,质量分数>98%);积雪草总苷提取物(总苷质量分数>80%,西安小草植物科技有限公司,批号 xc20121122);积雪草总苷脂质体(自制,粒径为 175.4 nm, Zeta 电位-21.2 mV,包封率 59.9%),冻干后溶于台氏液,配制质量浓度为 8.576 mg/mL 的脂质体溶液(含 1.516 mg/mL 积雪草总苷),乙腈(赛默飞世尔科技有限公司);β-环糊精(天津光复化工研究所);氨基甲酸乙酯(西陇化工股份有限公司);台氏液由 8.0 g NaCl、0.2 g KCl、0.26 g MgSO₄·7H₂O、0.065 g NaH₂PO₄·2 H₂O、1.0 g NaHCO₃、0.2 g CaCl₂ 和 1.0 g α-D-葡萄糖定容

至 1 000 mL 配制而成,现配现用。其他试剂均为分析纯,购自国药集团化学试剂北京有限公司。

1.3 动物

二级 SD 大鼠,雄性,平均体质量(200±20) g,购自斯贝福实验动物科技有限公司,许可证号 SCXK(京)2011-0004。

2 方法

2.1 积雪草总苷脂质体在台氏液中稳定性考察

2.1.1 积雪草苷的测定 色谱柱为 Agilent TC-C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相为乙腈(A)和 2 mmol/L β-环糊精(B)溶液,梯度洗脱:1~7 min, 80%~76% B; 7~14 min, 76% B; 14~25 min, 76%~64% B; 25~30 min, 64%~80% B; 30~33 min, 80% B; 体积流量 1 mL/min;柱温 25 ℃;紫外检测波长 205 nm;进样体积 10 μL。理论塔板数按积雪草苷计算不低于 5 000。

准确配制 0.5、0.25、0.10、0.05、0.025、0.010、0.006 25、0.002 5 mg/mL 系列积雪草苷对照品溶液,进样测定,计算其峰面积(A)与质量浓度(C)的回归方程。取积雪草总苷脂质体肠透过液(1.5 h 肠透过液)的样品,分别放置 3、5、8、12、18、24 h 进样,考察样品的稳定性;同时连续进样 6 次,衡量仪器响应的精密度。另取积雪草总苷脂质体肠透过 0.5、1.0、1.5 h 的溶液各 500 μL,精密加入等量的积雪草苷对照品,每个质量浓度平行操作 3 次,计算加样回收率。

2.1.2 体外释放实验 精密吸取 5 mL 质量浓度为 1.516 mg/mL 积雪草总苷溶液和积雪草总苷脂质体溶液(含 1.516 mg/mL 积雪草总苷)置于 2 个长度相等的经处理后的透析袋中。两端用细线绑紧,置于 15 mL PBS 缓冲溶液中(透析袋外侧为 PBS 缓冲溶液),调整透析袋内外液面相平。HPLC 法测定 0.5、1、3、6、12、18、24 h 时透析液中积雪草苷质量浓度(每次取样 0.5 mL,并补充相同体积的空白 PBS 缓冲溶液)。再以台氏液代替 PBS 缓冲溶液,重复上述透析实验,绘制其在台氏液中的游离药物的释放曲线,考察脂质体在台氏液中的稳定性^[13]。根据公式计算透析液中游离药物累积释放量(Q_n),并以时间为横坐标, Q_n 为纵坐标绘制药物释放曲线。

$$Q_n = C_n V + \sum_{i=1}^{n-1} C_i V_i$$

C_n 为第 n 个时间点透析液中药物质量浓度, V 为溶出介质总体积, C_i 为样品质量浓度, V_i 为取样体积

2.2 外翻肠囊法考察积雪草总苷肠吸收特征

2.2.1 外翻肠囊模型的制备 取体质量相近的 SD 大鼠，实验前禁食 12 h，自由饮水。20%乌拉坦以 5.0 μL/g 的剂量 ip 麻醉大鼠后，打开腹腔，迅速取出约 7 cm 长的肠段，十二指肠段从幽门开始长约 15 cm，空肠段离幽门 15 cm 处开始长约 15 cm，回肠段自盲肠 20 cm 开始长约 20 cm，结肠从盲肠后端开始长约 15 cm。所取肠段放入 0 ℃ 的台氏液中。小心剥离肠系膜，冲洗干净，用灌胃针小心翻转，将翻转后的肠段结扎成小囊，一端扎紧，另一端固定于自制塑料细管（作为取样和补充营养液的通道）上，向肠管内注入 37 ℃ 空白台氏液 1.4 mL，将小囊放于 37 ℃ 恒温水浴的空白台氏液中，持续通氧及二氧化碳混合气体以保持离体肠管活性，待用^[14]。

2.2.2 大鼠外翻肠囊吸收实验 取同一大鼠两段相同的肠段，制作外翻肠囊，在每个小囊中加入 1.4 mL 的 K-R 肠营养液，平衡 5 min 后，将两个肠囊平行放入装有 9.5 mL 积雪草总苷或积雪草总苷脂质体溶液中，37 ℃ 恒温水浴保存，持续通氧及二氧化碳混合气体。在 120 min 内的不同时间点吸取肠囊内溶液 0.2 mL，15 000 r/min 离心 15 min 后取上清液作为肠透过液样品，同时向小囊中补足相同体积的 37 ℃ 恒温预热的空白台氏液。将收集到的样品溶液离心处理后制得供试液。按“2.1.1”项下色谱条件测定积雪草苷峰面积，代入标准曲线计算药物浓度，以积雪草苷来计算肠囊的累积吸收量 (Q') 和累积吸收百分率 (P)。

$$Q' = C_n V + \sum_{i=1}^{n-1} C_i \times 0.2$$

$$P = Q' / Q_{\text{总}}$$

0.2 为向肠囊内补加入的台氏液体积， C_i 为样品质量浓度， $Q_{\text{总}}$ 为等体积药液中药物的总加入量

以 Q' 与时间 (t) 拟合线性方程，按公式计算药物的稳态渗透速率 (J_{ss} , $\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$) 和表观渗透系数 (P_{app} , $\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$)^[15]。

$$J_{ss} = (dQ'/dt) / (A \times 60)$$

$$P_{\text{app}} = (dQ'/dt) / (C_0 \times A \times 60)$$

C_0 为供药池初始药物浓度， A 为有效透过面积， dQ'/dt 可由 $Q'-t$ 曲线的斜率求得

3 结果

3.1 台氏液中积雪草总苷脂质体的稳定性

3.1.1 积雪草苷的测定方法 在 2.5~500.0 μg/mL 积雪草苷峰面积与质量浓度的回归方程为 $Y=$

$2\ 121\ 389.22 X - 2\ 661.48$, $r=0.999\ 9$, 线性关系良好。实验结果表明，积雪草总苷肠透过液在 24 h 内稳定，6 次进样积雪草苷色谱峰峰面积的 RSD 为 0.27% ($n=6$)，重复制得 6 个积雪草总苷的肠透过液，其色谱轮廓中积雪草苷色谱峰峰面积的 RSD 为 1.86% ($n=6$)，低、中、高质量浓度积雪草苷肠透过液样品回收率分别为 94.89%、102.56% 及 101.49%，RSD 分别为 3.08%、3.01% 及 1.58% ($n=3$)，因此，对于该检测方法测得精密性、重复性以及加样回收率均符合测定要求。

3.1.2 台氏液中积雪草总苷脂质体的稳定性 20 ℃ 下将积雪草总苷和积雪草总苷脂质体溶液放在 3 倍量的磷酸盐缓冲液 (PBS, pH=7) 和台氏液中透析，测得不同时间点的 Q_n ，图 1 为积雪草总苷及其脂质体在不同透析液中积雪草苷的 Q_n 随时间变化的曲线。由图 1 可以看出，积雪草总苷溶液在 PBS 和台氏液中具有相同的透析曲线，经过 3 h 达到透析平衡。积雪草总苷脂质体透析速度较慢，在 PBS 和台氏液中具有相似的累积释放曲线，均经过 18 h 左右达到透析平衡。积雪草总苷脂质体在 PBS 和台氏液中达到透析平衡后， Q_n 明显低于相同浓度的积雪草总苷溶液透析平衡后的 Q_n ，表明部分积雪草总苷被包封在脂质双分子层中形成积雪草总苷脂质体，而该脂质体不能透过透析袋孔隙使得 Q_n 降低。以上实验表明，台氏液不会促使脂质体溶解或破裂，脂质体在台氏液和 PBS 中均能稳定存在，不会发生药物泄漏。

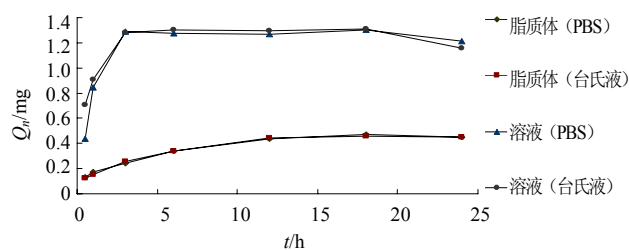


图1 积雪草苷在不同透析液中累积释放曲线

Fig. 1 Release profile of asiaticoside in different solutions

3.2 积雪草总苷吸收特征

按“2.2.2”项下方法制备空白肠溶液、积雪草总苷肠透过液和积雪草总苷脂质体肠透过液，将以上 3 种溶液以及积雪草苷对照品和积雪草总苷溶液按“2.1.1”项下方法进行测定，得到各个溶液的色谱图，见图 2。

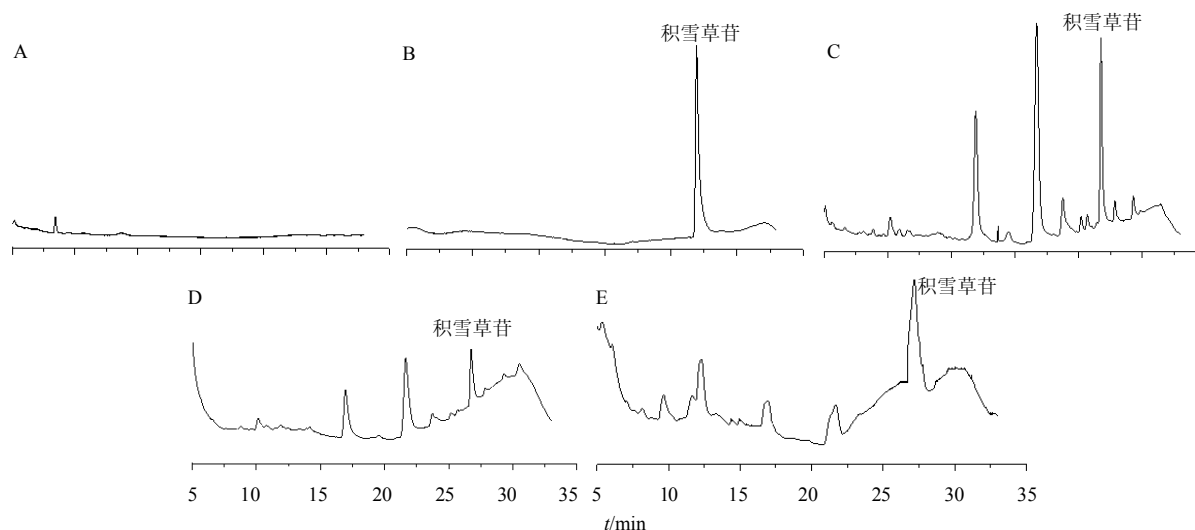


图2 空白肠透析液 (A)、积雪草苷对照品 (B)、积雪草总苷溶液 (C)、积雪草总苷肠透析液 (D) 和积雪草总苷脂质体肠透析液 (E) 的色谱图

Fig. 2 Chromatograms of blank intestinal dialysis solution (A), reference substances (B), water solution (C), and intestinal dialysis solution (D) of *C. asiatica* total glucosides, and intestinal dialysis solution of liposome encapsulated *C. asiatica* total glucosides (E)

可知, 积雪草总苷的主要成分为3个色谱峰, 分别为积雪草苷B、羟基积雪草苷和积雪草苷, 均是五环三萜类皂苷, 前两者是一对苷元取代基位置不同的同分异构体, 积雪草苷与其苷元在结构上相差一个甲基, 在205 nm检测波长下两者标准曲线具有近似的斜率^[16-17], 表明两者相对校正因子趋近1。积雪草总苷3个主要成分均能透过离体肠, 离体肠的肠内源性物质对3个主要成分的色谱峰均无干扰。由于积雪草苷是积雪草总苷的指标性成分, 积雪草苷色谱峰的分度良好, 因此以积雪草苷为参照, 计算 Q' 和 P , 比较积雪草总苷和积雪草总苷脂质体的肠吸收效果。

本实验中积雪草总苷脂质体在台氏液中以脂质体的形式稳定存在, 透肠后3个主要成分以游离状态存在, 表明脂质体在透膜的过程中, 将包封在脂质双分子层内的药物释放出来, 使得在肠透过液中检测到3个主成分的色谱峰。该结果与文献报道中脂质体外层脂质体膜和细胞膜表面重合部分发生融合后释放出药物的机制相符^[18]。

3.3 指标成分在不同肠段的吸收情况

取SD大鼠十二指肠、空肠、回肠和结肠各2段, 平行加入积雪草总苷和积雪草总苷脂质体溶液, 平行6次, 测定90 min时各肠段对积雪草苷的 P , 结果见图3。结果表明, 药物在结肠中的 P 显著低于其他3个肠段 ($P < 0.05$), 在十二指肠、空肠和回肠的 P 无显著

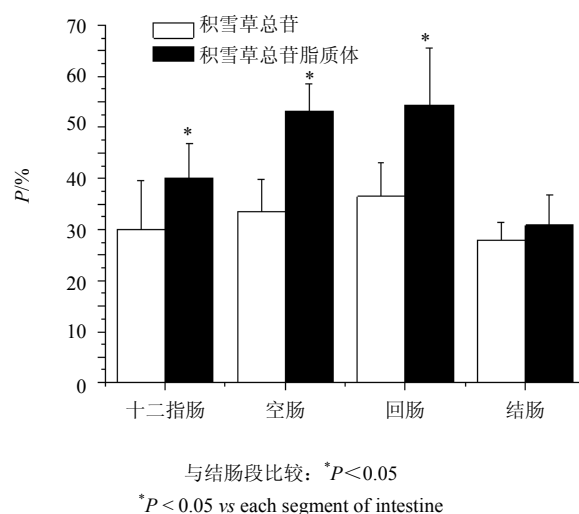


图3 不同肠段下积雪草苷的 $P(\bar{x} \pm s, n=6)$

Fig. 3 P value of asiaticoside in different segments of intestine ($\bar{x} \pm s, n=6$)

差异 ($P > 0.05$), 与文献中报道积雪草苷在大鼠小肠中无明显的特定吸收部位一致^[7]。本实验选择回肠段作为肠吸收的代表性部位。

3.4 大鼠肠囊外翻吸收实验结果

取SD大鼠6只, 剪取12段回肠段, 选取10段粗细均匀、长短一致的离体肠段制作外翻肠囊。加入等质量浓度 (积雪草总苷质量浓度为1.516 mg/mL) 的积雪草总苷和积雪草总苷脂质体2种药液, 进行肠吸收实验, 测定15、30、60、90、120 min

时间点肠内溶液的藥物質量濃度,計算积雪草苷的腸 Q' 和腸 P , 結果見表 1 和 2。圖 4 表明隨時間增加, 积雪草苷的腸 Q' 在同步增加, 120 min 未見飽和現象, 其 120 min 內脂质體在回腸的 Q' 和 P 均高於积雪草總苷。對各個時間點下 Q' 或 P 的兩組平行測量值 ($n=5$) 進行 t 檢驗^[19], 結果表明不同時間點下 2 組數據 Q' 或 P 均存在顯著性差異 ($P<0.05$), 积雪草總苷脂质體腸 Q' 和腸 P 顯著高於积雪草總苷。

雪草總苷。

根據上述數據處理, 藥物累積吸收量對時間呈良好的線性關係, 符合零級滲透動力學方程, 得到积雪草總苷及其脂质體對離體大鼠回腸的 J_{ss} 和 P_{app} , 見表 3, 积雪草總苷脂质體 J_{ss} 和 P_{app} 均明顯高於积雪草總苷 ($P<0.05$)。其結果表明积雪草總苷制成脂质體後, 可促進积雪草總苷在大鼠腸內的吸收, 提高其腸滲透性能。

表 1 积雪草總苷及其脂质體在回腸段不同時間點的 Q' 值 ($\bar{x} \pm s, n=5$)

Table 1 Q' values of *C. asiatica* total glucosides and liposome encapsulated *C. asiatica* total glucosides in ileum at different time points ($\bar{x} \pm s, n=5$)

藥物	Q' (以积雪草苷計) / μg				
	15 min	30 min	60 min	90 min	120 min
积雪草總苷	0.74 ± 0.17	4.43 ± 1.42	15.98 ± 3.18	28.98 ± 2.66	50.00 ± 4.07
积雪草總苷脂质體	$2.79 \pm 0.55^*$	$9.11 \pm 0.64^*$	$27.49 \pm 2.03^*$	$41.49 \pm 3.68^*$	$70.98 \pm 6.25^*$

与积雪草總苷比較: $*P<0.05$, 下同

$*P<0.05$ vs *C. asiatica* total glucosides, same as below

表 2 积雪草總苷及其脂质體在回腸段不同時間點的 P 值 ($\bar{x} \pm s, n=5$)

Table 2 P values of *C. asiatica* total glucosides and liposome encapsulated *C. asiatica* total glucosides in ileum at different time points ($\bar{x} \pm s, n=5$)

藥物	P (以积雪草苷計) /%				
	15 min	30 min	60 min	90 min	120 min
积雪草總苷	0.68 ± 0.16	4.05 ± 2.02	14.61 ± 6.51	26.50 ± 11.03	45.73 ± 18.96
积雪草總苷脂质體	$2.43 \pm 1.08^*$	$7.93 \pm 3.27^*$	$23.92 \pm 9.89^*$	$36.10 \pm 15.01^*$	$61.77 \pm 25.68^*$

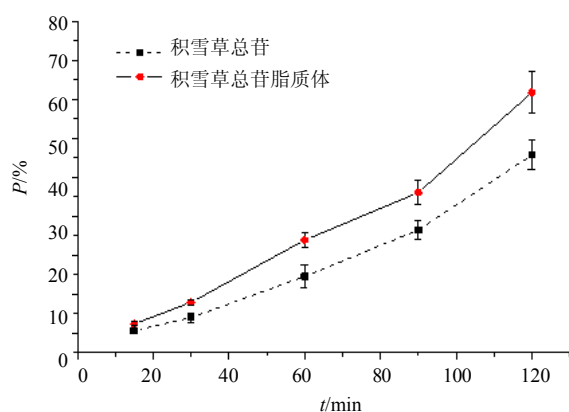


圖 4 积雪草總苷和积雪草總苷脂质體回腸累積吸收曲線 (以积雪草苷計, $n=5$)

Fig. 4 Cumulative absorption curves of *C. asiatica* total glucosides and liposome encapsulated *C. asiatica* total glucosides (asiaticoside as reference) in ileum ($n=5$)

4 討論

本實驗採用透析法考察了积雪草總苷脂质體在磷酸鹽和台氏液中的穩定性, 應用 RP-HPLC 法

表 3 积雪草總苷及其脂质體在回腸段 P_{app} 和 J_{ss} ($\bar{x} \pm s, n=5$)
Table 3 P_{app} and J_{ss} of *C. asiatica* total glucosides and liposome encapsulated *C. asiatica* total glucosides in ileum ($\bar{x} \pm s, n=5$)

藥物	$P_{app}/(\times 10^{-6} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1})$	$J_{ss}/(\times 10^{-4} \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1})$
积雪草總苷	8.00 ± 0.56	6.56 ± 0.46
积雪草總苷脂质體	$11.49 \pm 0.89^*$	$8.96 \pm 0.69^*$

檢測积雪草總苷及其腸透過液的色譜輪廓, 採用離體外翻腸囊模型研究积雪草總苷和积雪草總苷脂质體的腸吸收性質, 以积雪草總苷中指標成分积雪草苷計算兩者在不同腸段的 P 以及回腸中累積吸收曲線, 比較积雪草總苷及其脂质體的腸吸收效果。結果表明, 积雪草總苷脂质體在台氏液中能穩定存在, 积雪草總苷和积雪草總苷脂质體在大鼠小腸內無明顯特定吸收部位。回腸中积雪草苷的吸收量隨時間增加而增加, 120 min 未見飽和現象, 在 120 min 內积雪草總苷脂质體在回腸的 Q' 和 P 均大於积雪草

总苷在相应时间点的值,脂质体的表观渗透系数显著高于游离的积雪草总苷。因此可推断,积雪草总苷制成脂质体后,可促进积雪草总苷在大鼠肠内的吸收。该结论为积雪草总苷口服制剂的开发提供了实验依据,对积雪草总苷的进一步开发利用具有重要意义。

参考文献

- [1] 翁小香, 黄文武, 孔德云. 积雪草中三萜类成分及其药理活性研究进展 [J]. 中国医药工业杂志, 2011, 42(9): 709-715.
- [2] Wan J, Gong X, Jiang R, *et al.* Antipyretic and anti-inflammatory effects of asiaticoside in lipopolysaccharide-treated rat through up-regulation of heme oxygenase-1 [J]. *Phytother Res*, 2013, 27(8): 1136-1142.
- [3] 甘柯林, 何文. 积雪草总苷制剂的临床应用进展 [J]. 中国民族民间医药, 2009, 18(20): 22-23.
- [4] 施之琪, 杜建平, 杜铁良. 积雪草总苷抗乙酸致大鼠胃溃疡的研究 [J]. 中国实验方剂学, 2010, 16(12): 122-124.
- [5] 杨璐. 积雪草苷药理作用及其机制的研究进展 [J]. 中华中医药学, 2008, 26(1): 215-218.
- [6] 蔡金星. 积雪苷的临床应用 [J]. 海峡药学, 2007, 19(9): 92-93.
- [7] 黄怀鹏, 刘彩霞. 积雪草苷大鼠在体肠吸收动力学研究 [J]. 中草药, 2008, 39(7): 1056-1058.
- [8] 夏丽文, 董培良. 羟基积雪草苷在大鼠肠内吸收的研究 [J]. 药物评价研究, 2011, 34(1): 22-25.
- [9] 翁骏. 积雪草苷及其类似物的吸收和代谢性质研究 [D]. 北京: 军事医学科学院放射与辐射医学研究所, 2006.
- [10] Li C Y, Zimmerman C L, Wiedmann T S. Solubilization of retinoids by bile salt/phospholipid aggregates [J]. *Pharm Res*, 1996, 13(6): 907-913.
- [11] Song Y K, Hyun S Y, Kim H T, *et al.* Transdermal delivery of low molecular weight heparin loaded in flexible liposomes with bioavailability enhancement: comparison with ethosomes [J]. *J Microencapsulation*, 2011, 28(3): 151-158.
- [12] 张琪, 陈忻, 张楠, 等. 外翻肠囊法比较黄芩苷磷脂复合物与黄芩苷在大鼠小肠的吸收 [J]. 中国现代应用药学, 2011, 28(6): 501-504.
- [13] 李晓光, 翟所迪. 甘草酸单铵脂质体内外药剂学行为研究 [J]. 中国新药杂志, 2003, 12(13): 915-918.
- [14] 苏玲. 柚皮苷在大鼠体内的药物动力学及小肠吸收研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2009.
- [15] 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.
- [16] 张蕾磊, 王海生, 姚庆强, 等. RP-HPLC 法测定积雪草中积雪草苷和羟基积雪草苷 [J]. 中草药, 2007, 38(3): 455-456.
- [17] 陆兴毅, 冯丽娟. HPLC 法测定积雪草总苷中积雪草苷和羟基积雪草苷的含量 [J]. 中国药师, 2008, 11(1): 62-63.
- [18] Wrobel I, Collins D. Fusion of cationic liposomes with mammalian cells occurs after endocytosis [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1995, 1235(2): 296-304.
- [19] 孙振球. 医学统计学 [M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2007.