

中药新型给药系统局部药动力学研究概况

张洪兵^{1,2}, 张铁军², 李亚卓², 刘昌孝^{2*}

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 天津药物研究院 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300193

摘要: 随着现代科技的飞速发展, 新型高分子材料不断涌现, 多学科知识的融合使中药新型给药系统的研究取得了较大进展。与传统制剂相比, 新型给药系统药物体内分布具有较高的选择性, 血药浓度与药效的关联度不明显, 有必要对其在效应局部靶组织中的药动力学过程进行较为系统的研究。综述了中药新型给药系统局部药动力学研究的技术方法和发展现状, 并探讨了其所面临的问题和挑战。

关键词: 中药; 新型给药系统; 局部药物动力学; 整合药动力学; 靶向给药系统

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2015)21-3258-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.21.024

Research progress on local pharmacokinetics of novel drug delivery system of Chinese materia medica

ZHANG Hong-bing^{1,2}, ZHANG Tie-jun², LI Ya-zhuo², LIU Chang-xiao²

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. The State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: With rapid development of modern science and technology, much progress has been made in novel drug delivery system of Chinese materia medica (CMM), combined with new polymer materials and multidisciplinary knowledge. Compared with the traditional preparation, novel drug delivery system in drug distribution *in vivo* presented high selectivity. In addition, there was no clear correlation between drug concentration in blood and efficacy. Pharmacokinetic process in local target in effect should therefore be systematically investigated. In this article, the author reviewed the means and technology of local pharmacokinetic study on novel drug delivery system for CMM, as well as progress made, and further discussed the developmental issues and challenges.

Key words: Chinese materia medica; novel drug delivery system; local pharmacokinetics; integrative pharmacokinetics; targeted drug delivery system

新型给药系统作为全新的药物制剂释药系统, 是药剂学综合物理化学、生物学、高分子科学、材料科学、机械科学以及电子学等多学科理论和技术的产物^[1-2]。近年来, 中药新型给药系统发展极为迅速, 其能有效地改善药物稳定性、提高靶组织药物浓度、降低药物不良反应, 如聚合物纳米粒、原位凝胶、水凝胶贴等^[3-7]。一般而言, 药效与靶组织药物浓度呈正相关, 与传统制剂相比, 中药新型给药系统药物体内分布与剂型因素关系密切, 具有较高的选择性, 使其中的药物呈现出靶向富集、透皮吸收、内

病外治等作用, 血药浓度与药效的关联度不明显^[8]。

经典药理学多通过采集血液的方法, 以血药浓度-时间曲线表征体内药物水平, 前提是假设“药物在血液和组织间液、细胞间液达到平衡状态, 血药浓度-药效变化趋势一致”; 而局部药理学 (local pharmacokinetics) 以局部组织为研究对象, 着重局部组织中的药物“量-时”或“浓-时”动态变化规律, 并同时阐明整体与局部药物变化过程的区别及联系 (图1)^[9-11]。

中药新型给药系统药物在生物体内效应靶部位

收稿日期: 2015-05-23

基金项目: 国家自然科学基金重点项目 (81430096)

作者简介: 张洪兵 (1988—), 男, 博士研究生。E-mail: zhanghb626@163.com

*通信作者 刘昌孝, 中国工程院院士。E-mail: liuchangxiao@163.com

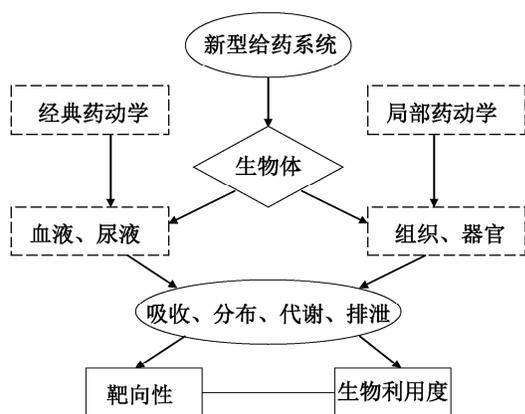


图1 新型给药系统药物动力学研究

Fig. 1 Pharmacokinetics of novel drug delivery system

的分布具有特异性,采用经典药理学的评价方法并不可行,因此需要能反映制剂特色的局部药理学评价方法研究新型给药系统药物的体内行为。局部药理学在中药新型给药系统研究与开发中的应用为实现中药现代化带来了新的机遇^[12-13]。本文综述了中药新型给药系统局部药理学研究的技术方法及现状,并详细地探讨了其发展所面临的问题和挑战。

1 局部药理学研究方法和技术

1.1 组织匀浆法

组织匀浆法是目前测定药物在体内分布的常用方法^[14]。给药后不同时间点处死动物,取不同组织器官称质量并捣成匀浆,测定药物的量。但其最大缺点是1只模型动物只能获得1个数据点,需要大量实验动物才能得到完整的组织药量-时间数据,无法消除个体差异、实验重复性差。

1.2 微透析法

微透析是一种基于液流扩散原理将灌注采样技术与透析技术结合起来的动态连续取样技术^[15]。在组织中植入具有半透膜的探针,其半透膜允许水和小分子物质透过,从而达到从活体组织中取样的目的。微透析技术可在麻醉或清醒的生物体上使用,在体检测外源性或内源性物质在组织细胞外液浓度随时间动态变化的过程,特别适合于深部组织和重要器官的活体生化研究,在脑、心脏、皮肤、眼、肺等组织的取样分析中广泛应用^[16-21]。

1.3 同位素示踪法

同位素示踪法利用放射性核素及其标记物作为示踪剂来研究各种药物在生物体内的动力学过程,灵敏度高、分析速度快,尤其适用于体内低浓度药物的测定,在药物吸收、分布、代谢、排泄(ADME)研究中发挥着重要作用。美国FDA已将同位素标

记药物给药后研究所得的药理学数据应用于新药安全性评价,并制定了相关指南^[22-23]。近年来,有不少同位素示踪技术应用于药物体内组织分布研究的报道^[24-26],常用的放射性核素有¹⁴C、³H,但该方法无法确认药物原型与其代谢产物。

2 新型给药系统中局部药理学研究

2.1 靶向给药系统

针对疾病的发生部位,靶向给药系统药物能选择性分布于靶器官、靶组织、靶细胞,靶区药物浓度相比高于普通制剂,动力学过程也不同于血液中药物^[27-28]。近年来,有不少关于肝、肺、结肠及肿瘤等靶组织部位局部药理学研究的报道,综合采用了微透析采样、同位素示踪等技术,克服了传统药理学方法的缺陷,更科学、方便地反映靶向制剂的优势及对药物靶向性的评价。

Ren等^[29]分别以气管吸入和iv方式给予小鼠相同剂量盐酸氨溴醇(AH),微透析取样测定肺上皮细胞衬液(ELF)药物浓度和血浆药物浓度,结果气管吸入组ELF与血浆药时曲线下面积(AUC)的比值显著大于iv组,表明气管吸入是AH治疗肺部疾病比较理想的给药方式,药物在靶部位具有较高的浓度。Jeng等^[30]给大鼠iv纳米粒后,采用微透析结合显微成像技术,评价其在大鼠肝脏的释药情况,结果显示,给药后纳米粒迅速富集于肝组织,且2h内保持形态完整,为在体评价纳米制剂的靶向性及其靶组织的释药行为提供了借鉴。王建明等^[31]进行了丁香提取物结肠定位片家兔体内药理学研究,结果药物的体内时滞较普通片明显延长,达峰时间也有显著性延迟,表明药物在消化道内的吸收效率明显降低,高度浓集于结肠段,显示出理想的结肠定位能力。Sani等^[32]以荷瘤裸鼠为模型动物,采用微透析取样技术研究单独或联合服用转运抑制剂丙磺舒和环孢霉素A(CsA),对肿瘤组织内甲氨喋呤(MTX)动力学过程的影响,瘤内透析液分析结果表明,CsA可显著提高MTX在瘤内的量,丙磺舒不能提高MTX瘤内的量,但可延长其半衰期。

2.2 经皮给药系统

皮肤由表皮、真皮和皮下组织3部分组成,是生物体的化学、物理屏障。表皮的角质层是经皮给药的主要限速层^[33],药物以恒定速度通过皮肤各层进入人体循环,产生全身或局部治疗作用。根据治疗目的和作用方式不同,经皮给药制剂既可以“直达病所”,在皮肤局部发挥作用,也可以“内病外治”

吸收进入关节腔、心脏乃至肿瘤病灶等靶组织部位产生治疗作用^[34]。因此经皮给药制剂局部药动学研究包括皮肤局部药动学和经皮吸收靶部位药动学 2 个方面。

张英丰等^[35]采用微透析技术-同位素示踪法联用进行青藤碱贴剂的皮肤局部药动学研究,结果皮肤药物达峰时间 6.3 h,平均滞留时间约 18 h,半衰期约 10 h,说明药物在皮肤中较短时间达到峰值,并维持较长时间,且药物浓度波动不大,表明青藤碱制成贴剂后可长时间、平稳地渗入并滞留于局部组织中。刘新国等^[36]于新西兰兔心肌壁内植入线性微透析探针,联合 LC-MS/MS 技术,进行环维黄杨星-D (CVB-D) 贴剂心脏局部药动学研究,结果显示 CVB-D 经皮给药,在心肌组织内的达峰时间约为 11 h,药物平均滞留时间较 ig 给药延长,浓度下降缓慢。Shinkai 等^[37]运用微透析技术考察大鼠局部皮肤给予酮洛芬后,药物在皮肤、膝关节和血液内的吸收、分布差异,结果给药后,皮肤、膝关节、血中酮洛芬 C_{\max} 分别为 (297.5 ± 47.8) 、 (2.7 ± 0.9) 、 (65.3 ± 3.7) ng/mL。邵继征等^[38]进行青藤碱脂质体凝胶剂关节腔局部药动学研究,结果显示当经皮给药 50 mg/kg 时,关节液中的 AUC、平均滞留时间 (MRT) 均大于血液,而剂量增大至 150 mg/kg 时,给药面积相应增大,关节液中的 AUC、MRT 均小于血液,提示青藤碱从脂质体凝胶中释放后可能由皮肤垂直吸收和入血后经血液循环再分布 2 种途径进入关节液。

2.3 黏膜给药系统

黏膜给药系统借助于合适的载体将药物通过机体黏膜部位如鼻黏膜、口腔黏膜、眼黏膜等,进入局部或全身血液循环而起效^[39]。与经皮给药相似,黏膜给药既可以直接在黏膜局部发挥作用,也可以经黏膜吸收进入效应靶器官局部产生治疗作用,尤其是鼻黏膜给药^[40-41]。由于鼻腔在解剖生理上与脑部存在独特的联系,药物可经鼻腔内的嗅觉系统绕过血脑屏障 (BBB) 传递至脑内,增加药物在脑内的分布,提高疗效。

Jayachandra Babu 等^[42]采用微透析技术联合 HPLC-ECD 检测分析方法,研究不同载体鼻腔给药后 Wistar 大鼠脑局部外源性褪黑激素 (MT) 的水平,结果以卡波姆、羧甲基纤维素、聚乙二醇 400 为载体鼻腔给药,脑中 MT 量分别为 iv 给药的 9.22、6.77、4.04 倍,表明鼻腔给药能增加脑内 MT 的量。

Liu 等^[43]采用乳化超声方法制备黄芩苷固体脂质纳米粒,并将微透析探针植入清醒兔的眼前房进行体内药动学研究,结果纳米粒组的 AUC 和 C_{\max} 与溶液组均具有显著性差异,分别是溶液组 4.0 倍和 5.3 倍,表明黄芩苷固体脂质纳米粒载体形式能够提高眼部药物的生物利用度。赖宝林等^[44]以川芎嗪 (TMP) 为指标成分,评价芎冰微乳经大鼠鼻腔给药的脑靶向性,分别以 ig、iv、鼻腔给药,测定脑纹状体中 TMP 浓度,结果表明鼻腔给药后 TMP 在脑内的 $AUC_{0-\infty}$ 与 iv 给药相似,生物利用度高于 ig 给药,部分药物可直接转运入脑,具有一定的脑靶向性,且药物在脑部的驻留时间更长。

中药现代化的重点之一就是利用现代科技的理论、技术和方法对传统中药去粗取精,实现给药途径的现代化,符合并达到国际主流市场对产品的标准和要求^[45]。但中药,尤其是中药复方,其化学组成十分复杂,药效通常是多种化学物质的综合作用^[46],且不同给药系统的同种药物在生物体内的动力学过程及其作用强度存在明显差异。因此,采用局部药动学的方法研究多组分中药在体内病变部位的动力学过程及与疗效发挥之间的内在关系,是现代中药新型给药系统开发的关键,也是其所面临的巨大挑战。

3 中药新型给药系统局部药动学研究的挑战

3.1 选择观测指标

不论单味中药还是中药复方,其所含化学成分都十分复杂,且每一成分的量极低,且说不清何为起药效作用的物质,也说不清这样的物质在体内发生何种变化,很难得到清晰可靠的药动学参数,是中药局部药动学研究的难点。近年来,HPLC、LC-MS 及 LC-NMR 等现代分析技术的发展,为认识中药体内过程提供了有力武器。但对每种药物成分都进行动力学过程研究既无必要也不可能,目前多通过测定 1 个或几个已知活性成分的药动学参数,代表性地反映复方在体内的作用规律,因此选择代表整方药动学行为的指标成分十分关键。中药复方的复杂性导致局部药动学测定指标选择困难,到底选择哪种或哪些指标能代表全方药效是一个尚未定论的问题。

3.2 阐明转运和代谢过程

新型给药系统研究的目的是使制剂中的药物最大限度地聚集于局部组织而发挥治疗效应,药物作用具有“重在局部”的特点,与普通制剂的本质区

别在于其特殊的药动学行为和体内分布特性。因此,有必要研究药物成分在机体效应靶组织局部的药动学过程,明确其代谢机制,这将有利于优选符合用药目的和要求的药物剂型,指导剂型改革;优化临床给药方案,促进实现合理用药^[47-49]。但中药复方具有多成分、多靶点的协同作用特点,其药理效应是多种有效成分的综合作用。中药众多的活性成分可视为“活性分子群”,进入体内后会在肠道菌群、代谢酶的作用下进一步转化,各成分之间相互作用,影响其体内 ADME 过程,在一定程度上限制了靶组织局部药动学研究的进展。

3.3 整合多组分药动学数据

中药新型给药系统制剂的药效作用是多组分作用于局部靶组织、器官所产生效应的综合结果,各成分的药动学行为各异。整合多成分的药动学数据,表征中药整体的药动学行为和特征,是中药局部药动学研究的难点。统计矩法^[50-52]以体内药物各组分对中药整体暴露程度的贡献,即各成分自身 $AUC_{0-\infty}$ 与所有成分加和 $\Sigma AUC_{0-\infty}$ 的比值作为权重系数 (ω_j),并对不同时间点各成分的血药浓度赋予各自的权重系数,求算中药制剂整体的综合浓度,进一步进行整合药动学参数的研究。但该方法所得参数只能用于表征中药组分在机体内的整体处置药动学过程,反映中药整体在机体内的存留特性,与药效作用的关联性还有所欠缺。

中药复方所含成分复杂,不同结构的成分具有不同的药效强度且体内过程存在差异,但体内药动学(PK)和药效动力学(PD)是按时间同步进行的2个密切相关的动力学过程,PK描述药物在体内的ADME及其经时过程,而PD描述效应强度随时间而变化的动力学过程,因此明确中药体内各成分作用强度与浓度之间的量效关系,是实现科学合理数据整合的关键。基于量效关系指导整合多组分药动学参数,建立中药制剂成分总量的药动学参数体系,有望实现宏观量化和微观测定的结合,从整体角度表征中药体内药动学行为及其与药效强度之间的关系,为临床用药及安全性评价提供理论依据。

4 结语

近年来,随着微透析等研究方法的不断成熟以及HPLC-MS等分析检测手段的发展,新型给药系统局部药动学研究受到广泛关注,并取得了很大进展。但中药是多组分共同作用的整体,其体内过程、生物效应及相互关系的研究相当复杂,是中药制剂

局部药动学研究的难点,很大程度上限制了其发展。本文综述了中药新型给药系统药物的局部药动学研究现状,并指出其发展面临巨大挑战:(1)明确中药药效物质基础,选择合适的检测指标;(2)进行靶组织局部药动学研究,阐明其具体的代谢过程;(3)整合多组分药动学参数,表征中药制剂整体的动力学行为。

参考文献

- [1] Liechty W B, Kryscio D R, Slaughter B V, *et al.* Polymers for drug delivery systems [J]. *Annu Rev Chem Biomol Eng*, 2010, 1: 149-173.
- [2] Charman W N, Chan H K, Finnin B C, *et al.* Drug delivery: A key factor in realising the full therapeutic potential of drugs [J]. *Drug Dev Res*, 1999, 46(3/4): 316-327.
- [3] Devi V K, Jain N, Valli K S. Importance of novel drug delivery systems in herbal medicines [J]. *Pharmacogn Rev*, 2010, 4(7): 27-31.
- [4] Goldman P. Herbal medicines today and the roots of modern pharmacology [J]. *Ann Intern Med*, 2001, 135(8): 594-600.
- [5] Ajazuddin, Saraf S. Applications of novel drug delivery system for herbal formulations [J]. *Fitoterapia*, 2010, 81(7): 680-689.
- [6] Musthaba S M, Baboota S, Ahmed S, *et al.* Status of novel drug delivery technology for phytotherapeutics [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2009, 6(6): 625-637.
- [7] Harvey R J, Schlosser R J. Local drug delivery [J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2009, 42(5): 829-845.
- [8] Li Y J, Peris J, Zhong L, *et al.* Microdialysis as a tool in local pharmacodynamics [J]. *AAPS J*, 2006, 8(2): E222-E235.
- [9] Pelkonen O, Kapitulnik J, Gundert-Remy U, *et al.* Local kinetics and dynamics of xenobiotics [J]. *Crit Rev Toxicol*, 2008, 38(8): 697-720.
- [10] Tang Z, Wang Q, Xu H Y, *et al.* Microdialysis sampling for investigations of tetramethylpyrazine following transdermal and intraperitoneal administration [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2013, 50(3/4): 454-458.
- [11] Zhang Q L, Hu J H, Jia Z P, *et al.* Pharmacokinetics of aconitine in rat skin after oral and transdermal gel administrations [J]. *Biomed Chromatogr*, 2012, 26(5): 622-626.
- [12] Wu X J, Ling J J, Fu X, *et al.* Study of pharmacokinetics of nicotine in local brain by using microdialysis and stable labeled isotope [J]. *Acta Pharm Sin*, 2011, 46(3): 333-337.

- [13] Lv L, Sun H J, Han G Z. Research progresses of pharmacokinetics of traditional Chinese medicine [J]. *Acta Pharm Sin*, 2013, 48(6): 824-833.
- [14] 蔡 铮, 侯世祥, 杨兆祥, 等. 天麻素鼻用原位凝胶脑靶向性研究 [J]. 四川大学学报: 医学版, 2008, 39(3): 438-440.
- [15] Plock N, Kloft C. Microdialysis-theoretical background and recent implementation in applied life-sciences [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2005, 25(1): 1-24.
- [16] 董冉冉, 王 萌, 刘志东, 等. 微透析技术在中药成分体内分析研究中的应用 [J]. 中草药, 2015, 46(20): 3117-3124.
- [17] Alavijeh M S, Palmer A M. Measurement of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of neuroactive compounds [J]. *Neurobiol Dis*, 2010, 37(1): 38-47.
- [18] Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, *et al.* *In vivo* direct monitoring of vagal acetylcholine release to the sinoatrial node [J]. *Auton Neurosci*, 2009, 148(1/2): 44-49.
- [19] Stefan L, Stefan K, Gerd K, *et al.* Glucose levels at the site of subcutaneous insulin administration and their relationship to plasma levels [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(4): 833-838.
- [20] Aggarwal D, Pal D, Mitra A K, *et al.* Study of the extent of ocular absorption of acetazolamide from a developed niosomal formulation by microdialysis sampling of aqueous humor [J]. *Int J Pharm*, 2007, 338(1/2): 21-26.
- [21] Matzi V, Lindenmann J, Porubsky C, *et al.* Extracellular concentrations of fosfomycin in lung tissue of septic patients [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2010, 65(5): 995-998.
- [22] *Guidance for Industry and Researchers: The Radioactive Drug Research Committee: Human Research Without An Investigational New Drug Application* [S]. 2010.
- [23] *Draft Guidance for Industry: Investigational New Drug Applications (INDs)—Determining Whether Human Research Studies Can Be Conducted Without an IND* [S]. 2010.
- [24] Graham L, Lloyd S. Biomedical accelerator mass spectrometry: recent applications in metabolism and pharmacokinetics [J]. *Expert Opin Drug Met*, 2008, 4(8): 1021-1033.
- [25] Xie L H, Li Q G, Zhang J, *et al.* Pharmacokinetics, tissue distribution and mass balance of radiolabeled dihydroartemisinin in male rats [J]. *Malaria J*, 2009, 8: 112.
- [26] Mitsuro T, Tadafumi K, Hiroki M. Distribution of ^{14}C -bisphenol A in pregnant and newborn mice [J]. *Dent Mater*, 2010, 26(6): 181-187.
- [27] Ahmad M Z, Akhter S, Anwar M, *et al.* Colorectal cancer targeted irinotecan-assam bora rice starch based microspheres: A mechanistic, pharmacokinetic and biochemical investigation [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2013, 39(12): 1936-1943.
- [28] Rahman Z, Kohli K, Zhang S Q, *et al.* *In vivo* evaluation in rats of colon-specific microspheres containing 5-fluorouracil [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2008, 60(5): 615-623.
- [29] Ren Y C, Wang L, He H B, *et al.* Pulmonary selectivity and local pharmacokinetics of ambroxol hydrochloride dry powder inhalation in rat [J]. *J Pharm Sci*, 2009, 98(5): 1797-1803.
- [30] Jeng C C, Cheng S H, Ho J A, *et al.* Dynamic probing of nanoparticle stability *in vivo*: a liposomal model assessed using *in situ* microdialysis and optical imaging [J]. *J Nanomater*, 2011, 2011: 11.
- [31] 王建明, 刘 欣. 丁香提取物结肠定位包衣片在家兔体内的药物动力学研究 [J]. 中医药信息, 2009, 26(5): 38-41.
- [32] Sani S N, Henry K, Böhlke M, *et al.* The effects of drug transporter inhibitors on the pharmacokinetics and tissue distribution of methotrexate in normal and tumor-bearing mice: a microdialysis study [J]. *Cancer Chemoth Pharm*, 2010, 66(1): 159-169.
- [33] Scheuplein R J, Blank I H. Permeability of the skin [J]. *Physiol Rev*, 1971, 51(4): 702-747.
- [34] Prausnitz M R, Langer R. Transdermal drug delivery [J]. *Nat Biotechnol*, 2008, 26(11): 1261-1268.
- [35] 张英丰, 于 洋, 周莉玲. 微透析技术-同位素示踪法联用进行青藤碱贴剂的皮肤局部药代动力学研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(6): 147-151.
- [36] 刘新国, 周莉玲, 郭丽蓉, 等. 环维黄杨星 D 透皮贴剂抗心肌缺血作用的研究 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(11): 2723-2725.
- [37] Shinkai N, Korenaga K, Mizu H, *et al.* Intra-articular penetration of ketoprofen and analgesic effects after topical patch application in rats [J]. *J Controlled Release*, 2008, 131(2): 107-112.
- [38] 邵继征, 周莉玲, 黄浩然, 等. 液-质联用测定家兔血液及关节微透析液中青藤碱 [J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(7): 519-522.
- [39] Rahamatullah Shaikh T R R S, Garland M J, Woolfson A D, *et al.* Mucoadhesive drug delivery systems [J]. *J Pharm Bioallied Sci*, 2011, 3(1): 89-100.
- [40] Colombo G, Lorenzini L, Zironi E, *et al.* Brain distribution of ribavirin after intranasal administration [J]. *Antiviral Res*, 2011, 92(3): 408-414.

- [41] Alam S, Khan Z I, Mustafa G, *et al.* Development and evaluation of thymoquinone-encapsulated chitosan nanoparticles for nose-to-brain targeting: a pharmacoscintigraphic study [J]. *Int J Nanomed*, 2012, 7: 5705-5718.
- [42] Jayachandra Babu R, Dayal P P, Pawar K, *et al.* Nose-to-brain transport of melatonin from polymer gel suspensions: a microdialysis study in rats [J]. *J Drug Target*, 2011, 19(9): 731-740.
- [43] Liu Z D, Zhang X H, Wu H Y, *et al.* Preparation and evaluation of solid lipid nanoparticles of baicalin for ocular drug delivery system *in vitro* and *in vivo* [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2011, 37(4): 475-481.
- [44] 赖宝林, 王利胜, 夏祖猛, 等. 微透析采样技术进行苜蓿冰微乳经大鼠鼻腔给药的脑靶向性研究 [J]. *中国药学杂志*, 2011, 46(24): 1906-1910.
- [45] 肖培根, 肖小河. 21 世纪与中药现代化 [J]. *中国中药杂志*, 2000, 25(2): 67-70.
- [46] Xue T, Roy R. Studying traditional Chinese medicine [J]. *Science*, 2003, 300(5620): 740-741.
- [47] 汪小根, 张英丰, 周莉玲. 跌打止痛巴布膏体外皮肤局部药物动力学 [J]. *中国药师*, 2006, 9(10): 886-888.
- [48] 刘绍勇, 张小利, 张振华, 等. 痰热清注射液不同组分配伍对主要活性成分药动学的影响 [J]. *中草药*, 2013, 44(21): 3030-3034.
- [49] 赵智强, 赵 玫, 周仲英, 等. 天麻钩藤饮对肝阳上亢患者脑血流作用的临床药效动力学研究 [J]. *中药药理与临床*, 1999, 15(2): 38-40.
- [50] 李晓宇, 赫海平, 王广基, 等. 三七总皂苷多效应成分整合药代动力学研究 [J]. *中国天然药物*, 2008, 6(5): 377-381.
- [51] 张启云, 徐良辉, 李冰涛, 等. 复方葛根芩连汤多效应成分分类整合药代动力学研究 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2011, 16(1): 51-56.
- [52] 陶 野, 张贝贝, 付梅红, 等. 基于色谱指纹图谱的苍术挥发油多成分体内药代动力学研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(11): 156-159.