

• 药剂与工艺 •

银杏酮酯缓释微丸多成分体内吸收动力学与体外释药动力学的相关性研究

俞建东¹, 陈 芝¹, 唐超园¹, 祝丽欣¹, 郭 莹², 胡恩莹¹, 熊 阳^{1*}

1. 浙江中医药大学药学院, 浙江 杭州 311402

2. 浙江中医药大学生命科学院, 浙江 杭州 310053

摘 要: **目的** 建立整合动力学对银杏酮酯 (GBE) 缓释微丸多成分 (包括黄酮类和内酯类) 体内吸收动力学与体外释药动力学相关性进行分析, 为更准确地评价体内外相关性提供参考。**方法** 利用高效液相色谱-质谱联用 (HPLC-MS/MS) 技术测定 GBE 缓释微丸中主要成分 (槲皮素, 异鼠李素, 白果内酯, 银杏内酯 A、B、C) 的体外释放率, 采用各成分质量浓度加和法计算整合药物浓度, 并绘制整合药物释放曲线。收集大鼠口服 GBE 缓释微丸后不同时间点的血浆, 测定各类成分血药浓度, 利用各成分曲线下面积百分率作为自定义权重系数 (W_j), 计算体内整合血药浓度。采用 Wagner-Nelson 法计算各成分体内整合吸收率与体外对应的整合释放率进行线性拟合, 评价体内外相关性。**结果** 各成分体内外释放良好, 采用自定义 W_j 得各组分 W_j 分别为槲皮素 0.248 1、异鼠李素 0.009 2、白果内酯 0.228 2、银杏内酯 A 0.296 4、银杏内酯 B 0.132 4、银杏内酯 C 0.090 3, 体内整合吸收动力学与体外整合释药动力学相关性良好 ($Y=0.930\ 8\ X+12.84$, $r=0.962\ 9$)。**结论** 中药药效是多种成分综合作用的结果, 采用多成分整合动力学可以兼顾各个组分, 并有利于进行体内吸收动力学与体外释药动力学的相关性研究。

关键词: 多成分整合吸收动力学; 体外释药动力学; 银杏酮酯缓释微丸; HPLC-MS/MS; 自定义权重系数; 体内外相关性
中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)14-2850-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.14.008

Evaluating on correlation between *in vivo* absorption kinetics and *in vitro* release kinetics of multiple components contained in GBE sustained-release pellets

YU Jian-dong¹, CHEN Zhi¹, TANG Chao-yuan¹, ZHU Li-xin¹, GUO Ying², HU En-ying¹, XIONG Yang¹

1. College of Pharmacy, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 311402, China

2. College of Life science, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China

Abstract: Objective The relationship between the *in vivo* absorption kinetics and the *in vitro* release kinetics of various components (including flavonoids and terpenoids) contained in *Ginkgo biloba* extract (GBE) sustained-release pellets were evaluated using multi-component integration kinetics which could provide a reference for more accurate assessment of *in vitro* and *in vivo* correlation. **Methods** The release rates *in vitro* of main ingredients (quercetin, isorhamnetin, bilobalide, ginkgolide A, ginkgolide B and ginkgolide C) were detected by HPLC-MS/MS. The integrated drug concentration was calculated, and the release rates *in vitro* of integrated components were then depicted according to the results. Plasma was collected at different time points after oral administration of GBE sustained-release pellets, multiple components contained in GBE sustained-release pellets were then determined. A novel approach of self-defined weighting coefficient (W_j) based on the area under the curve from zero to infinity $AUC_{0-\infty}$ had been created to obtain the holistic pharmacokinetic profiles of GBE sustained-release pellets. To evaluation the *in vitro-in vivo* correlation of GBE sustained-release pellets, the percent of integrated *in vivo* absorption calculated by the Wagner-Nelson method

收稿日期: 2017-03-19

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81473434); 国家自然科学基金青年基金 (81202926, 81503206)

作者简介: 俞建东 (1993—), 男, 在读硕士, 浙江杭州人, 研究方向为中药新剂型与新型给药系统。

Tel: (0571)61768158 E-mail: yujiandong1993@126.com

*通信作者 熊 阳 (1979—), 女, 硕士生导师, 教授, 研究方向为中药新剂型与新型给药系统。

Tel: (0571)61768158 E-mail: xyxnb@126.com

was plotted versus the percent of integrated *in vitro* drug release at the same time. **Results** The components contained in sustained-release pellets had a good release, the W_i of each component in GBE sustained-release pellets were as follows: quercetin, 0.248 1; isorhamnetin, 0.009 2; bilobalide, 0.228 2; ginkgolide A, 0.296 4; ginkgolide B, 0.132 4; ginkgolide C, 0.090 3. The *in vivo-in vitro* correlation equation was $Y = 0.930\ 8\ X + 12.84$, $r = 0.962\ 9$, indicated that the correlation between *in vivo* absorption kinetics and *in vitro* release kinetics is good. **Conclusion** The efficacy of the herbal medicines depends on a variety of components combined effect, using the integrated pharmacokinetic to analyze IVIVC could take the characteristic of each component into account, which is helpful for the study of the correlation between *in vivo* absorption kinetics and *in vitro* release kinetics.

Key words: multi-component integrated absorption kinetics; *in vitro* release kinetics; GBE sustained-release pellets; HPLC-MS/MS; self-defined weighting coefficient; *in vitro-in vivo* correlation

体内外相关性 (*in vitro-in vivo* correlation, IVIVC) 是用数学模型描述药物体外释放特性与体内药动学过程的关系^[1-2]。建立良好的 IVIVC 并通过体外释放实验,可以预测药物在体内的作用特征,确保药物具有理想的体内行为或指导处方设计,以获得具有理想的体内药动学行为的新剂型与确立合适的给药系统^[2-8]。目前,国内外的 IVIVC 一般只是针对单一组分或少数成分^[9-10],对中药多成分或是多类成分的 IVIVC 评价方法或模式并不多。然而中药及其复方制剂组分复杂,理化性质不一^[11];同时,中药药效是多种成分综合作用的结果,且各成分间可能存在着协同、拮抗等复杂关系^[12],若仅对单一组分或少数成分进行逐个研究来建立中药多成分制剂体内外药物动力学之间的相关性^[13-14],难以反映中药多成分相互作用的结果,存在一定的缺陷。因此,基于中医药整体观念的思想对中药多成分制剂的 IVIVC 进行合理的评价,以指导中药制剂的研究具有非常重要的意义。

银杏酮酯 (GBE) 活性成分群清楚,主要含黄酮及萜内酯 2 大类成分^[15-18],且黄酮和萜内酯成分在理化性质、生物学性质等体内外行为均存在一定的差异。因此,本研究以 GBE 缓释微丸为模型药物制剂,在研究中引入自定义权重系数整合各组分体内吸收动力学和体外释药动力学,进行体内外相关性研究。所获结果能在一定程度上考虑 GBE 的多成分物质处置规律及存留特性,可为其他多成分中药制剂的 IVIVC 研究提供一定参考。

1 仪器与材料

1.1 仪器

6460 Triple Quad 质谱仪、1290 Infinity 液相色谱仪,美国 Agilent 公司;ZRS-6 G 溶出试验仪,天津市天大天发科技有限公司。

1.2 材料

GBE 缓释微丸,实验室自制^[18];对照品槲皮素

(QCT,批号 MUST-12072505)、银杏内酯 A (GLA,批号 MUST-12120501)、银杏内酯 C (GLC,批号 MUST-12032214),成都曼斯特生物科技有限公司,质量分数均 $\geq 98\%$;对照品异鼠李素 (ISR,批号 110860-201109,质量分数 99.0%)、银杏内酯 B (GLB,批号 110863-201209,质量分数 99.9%)、白果内酯 (BLL,批号 110865-200605,质量分数 100.0%),中国食品药品检定研究院;GBE (含总黄酮 $\geq 24.0\%$ 、银杏内酯 $\geq 6.0\%$,HPLC),批号 20130228,上海得恩德医药科技有限公司;对照品格列苯脲,批号 100135-200404,质量分数 $>99\%$,中国食品药品检定研究院。

1.3 动物

SPF 级 SD 大鼠 6 只,雄性,体质量 (220 ± 20) g,许可证号 SCXK (沪) 2013-0016,上海西普尔-必凯实验动物有限公司。

2 方法和结果

2.1 HPLC-MS 测定口服 GBE 缓释微丸后血浆中多成分体内分析方法的建立

2.1.1 色谱条件^[16] 色谱柱为 Agilent Eclipse XDB C₁₈ 柱 (50 mm $\times$ 2.1 mm, 1.85 μ m); 体积流量 0.4 mL/min; 柱温 30 $^{\circ}$ C; 样品架温度 6 $^{\circ}$ C; 进样量 4 μ L; 流动相为 0.1% 甲酸水溶液-乙腈; 梯度洗脱程序: 0~2 min, 15%~30% 乙腈; 2~4 min, 30%~50% 乙腈; 4~6 min, 50%~90% 乙腈; 6~6.1 min, 90%~85% 乙腈; 6.1~8.0 min, 85% 乙腈, 理论板数以各成分计均不低于 2 500。

2.1.2 质谱条件^[16] 离子源为电喷雾离子源 ESI (Turbo Spray); 去溶剂气流: N₂, 10 L/min; 碰撞气: N₂; 扫描方式为多反应监测 (MRM)。质谱检测器选择性检测条件见表 1。

2.1.3 混合对照品溶液的配制 分别精密称取 QCT、ISR、BLL、GLA、GLB、GLC 对照品适量。加甲醇配制成 QCT 24.0 μ g/mL、ISR 22.3 μ g/mL、

表 1 HPLC-MS/MS 各成分检测参数设置

成分	离子对 (m/z)	裂解电压/V	碰撞能量/eV
GLA	453.1→351.1	100	18
GLB	423.1→367.1	120	14
GLC	439.1→383.1	130	13
QCT	301.0→151.1	130	21
ISR	315.0→300.1	140	20
BLL	325.0→163.0	95	16
格列苯脲	492.0→367.0	150	17

BLL 20.0 $\mu\text{g/mL}$ 、GLA 20.5 $\mu\text{g/mL}$ 、GLB 21.0 $\mu\text{g/mL}$ 、GLC 20.8 $\mu\text{g/mL}$ 的混合对照品储备液。

2.1.4 内标溶液的配制 精密称取格列苯脲适量，加甲醇配制成 167.0 $\mu\text{g/mL}$ ，作为内标溶液的储备液。精密吸取 100 μL ，加蒸馏水定容至 100 mL，得 167 ng/mL 的内标溶液。

2.1.5 血浆样品的制备^[19] 大鼠 ig 600 mg/kg GBE 粉末混悬液，30 min 后眼眶取血，3 000 r/min 离心 10 min，精密移取 25 μL 血浆上清液加入 0.025 mol/L 的抗坏血酸 10 μL ，加入 4 mol/L 盐酸 25 μL ，80 $^{\circ}\text{C}$ 水浴温孵 30 min，然后以 1.5 mL 醋酸乙酯萃取，涡旋 1.5 min，高速离心，上清液 N_2 吹干，加入 167 ng/mL 格列苯脲 100 μL 复溶，涡旋 5 min，18 000 r/min 离心 10 min，取上清 10 μL 进样分析。

2.1.6 线性方程和线性范围 精密吸取上述混合对照品溶液，以甲醇稀释成系列质量浓度的对照品溶液，分别精密吸取上述系列质量浓度混合对照品溶液 20 μL 加入空白血浆 80 μL ，按照“2.1.5”项下的血浆处理方法进行处理，以峰面积 (Y) 对质量浓度 (X , ng/mL) 进行线性回归，得回归方程：QCT $Y=0.003\ 788\ X+0.060\ 0$, $r=0.996\ 8$ ，线性范围 6~600 ng；ISR $Y=0.008\ 289\ X+0.156\ 8$, $r=0.997\ 7$ ，线性范围 0.558~55.8 ng；BLL $Y=0.002\ 935\ X+0.199\ 1$, $r=0.997\ 4$ ，线性范围 5~500 ng；GLA $Y=0.004\ 137\ X+0.456\ 6$, $r=0.997\ 6$ ，线性范围 5.125~512.5 ng；GLB $Y=0.008\ 455\ X+0.638\ 1$, $r=0.997\ 0$ ，线性范围 5.25~525 ng；GLC $Y=0.004\ 847\ X+0.399\ 5$, $r=0.998\ 1$ ，线性范围 5.2~520 ng。

2.1.7 方法专属性试验 取大鼠空白血浆 80 μL ，加入甲醇 20 μL ，除不加入内标溶液，余下按照“2.1.5”项下血浆预处理方法操作，获得空白血浆色

谱图 (图 1-A)；精密吸取一定质量浓度的混合对照品甲醇溶液，加入空白血浆 80 μL ，然后同上述方法操作，获得相应的色谱图 (图 1-B)；另取大鼠给药后的血浆，按照“2.1.5”项下血浆预处理方法进行处理，获得大鼠体内血浆样品的色谱图 (图 1-C)。比较 3 者的色谱图，结果表明本方法专属性良好，空白血浆对各成分检测无干扰，见图 1。

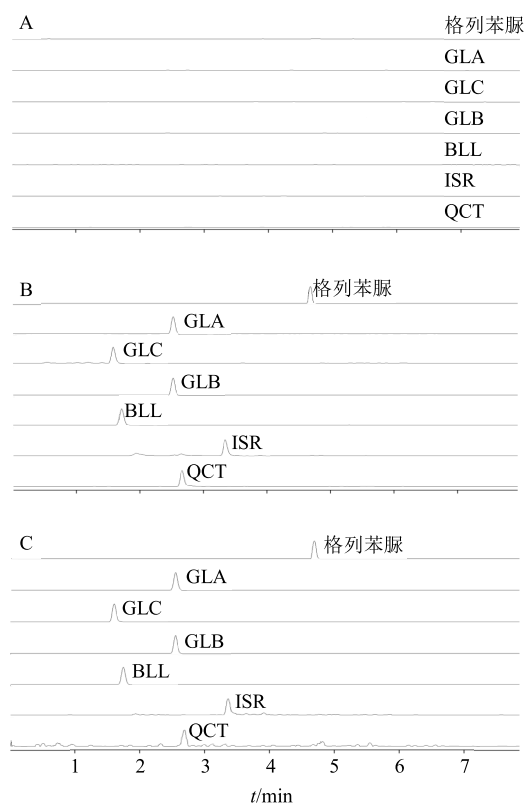


图 1 空白血浆 (A)、混合对照品 (B)、大鼠体内血浆样品 (C) 的 HPLC-MS/MS 图谱

Fig. 1 HPLC-MS/MS chromatograms of blank plasma sample (A), mixed reference substance (B), and *in vivo* plasma sample of rat (C)

2.1.8 精密度试验 取混合对照品溶液 20 μL 加入空白血浆 80 μL ，按照“2.1.5”项下血浆处理方法进行处理，按上述色谱和质谱条件，分别进样 10 μL ，连续进样 5 次，测定峰面积，结果 BLL、GLA、GLB、GLC、ISR、QCT 的 RSD 值分别为 2.3%、3.2%、3.2%、4.1%、5.5%、3.6%。

2.1.9 回收率试验 精密移取混合对照品溶液 20 μL 平行 5 份，加入空白血浆 80 μL ，按照“2.1.5”项下血浆处理方法进行处理，测定其量并计算各成分的提取回收率，大鼠血浆样品测定方法各成分的提取回收率测定结果分别为 QCT (102.32±4.94)%、

ISR (101.78 ± 4.34) %、BLL (96.98 ± 5.18) %、GLA (97.88 ± 4.98) %、GLB (99.54 ± 5.25) %、GLC (100.64 ± 5.93) %，各成分的回收率 RSD 测定结果分别为 QCT 6.00%、ISR 5.80%、BLL 6.50%、GLA 6.20%、GLB 7.20%、GLC 7.40%，结果表明血浆样品各成分回收率达到要求，回收率良好。

2.2 HPLC-MS 测定 GBE 缓释微丸中多成分体外分析方法的建立

GBE 缓释微丸中多成分体外分析方法采用 HPLC-MS 法，色谱条件和质谱条件同“2.1.1”和“2.1.2”项，各成分线性方程和线性范围、专属性、精密度、稳定性、重复性、加样回收率试验结果符合要求^[18]。

2.3 GBE 缓释微丸多成分体内药动学

2.3.1 GBE 缓释微丸各成分体内药动学 取 SD 雄性大鼠 6 只，给予缓释微丸 (600 mg/kg)，在给药后 30 min 及 1、2、4、6、8、10、12、24 h 于大鼠

眼球后丛静脉取血约 0.5 mL，置于预先肝素化离心管中，摇匀，3 000 r/min 离心 10 min，按“2.1.5”项下血浆样品处理方法处理后取上清 10 μ L 进样分析。根据血药浓度测定结果，绘制缓释微丸的各组分平均血药浓度-时间曲线见图 2。

2.3.2 多成分整合体内药动学模型的建立 根据测定的血药浓度数据，采用 WinNonlin 药动学软件计算药动学参数，获得 QCT、ISR、BLL、GLA、GLB、GLC 的 $AUC_{0 \sim \infty}$ ，根据各成分 $AUC_{0 \sim \infty}$ 在 6 种成分总 $AUC_{0 \sim \infty}$ 中所占比值自定义各成分在综合浓度中的权重系数 (W_j)，结果见表 2。其整合浓度 (C) 的药时曲线见图 3。

GBE 微丸各成分自定义 W_j 及整合浓度的计算公式如下：

$$AUC = AUC_{GLA} + AUC_{GLB} + AUC_{GLC} + AUC_{ISR} + AUC_{QCT} + AUC_{BLL}$$

$$W_j = AUC_j / AUC$$

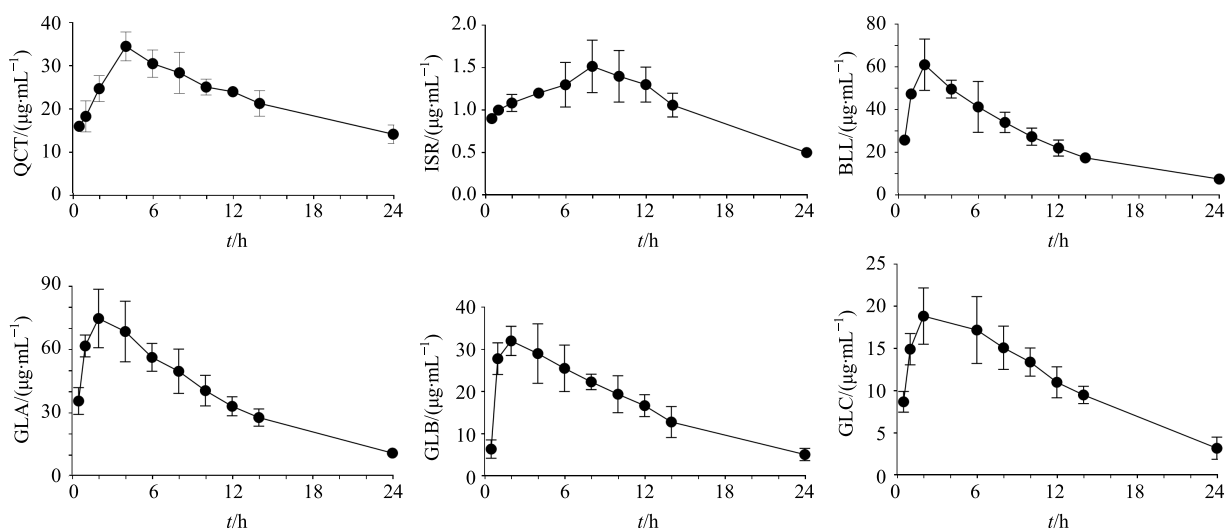


图 2 大鼠口服给药 GBE 缓释微丸后各组分体内药-时曲线

Fig. 2 Concentration-time curves of each component in plasma of rats oral administration of GBE sustained-release pellets

表 2 各成分的 $AUC_{0 \sim \infty}$ 和自定义 W_j

Table 2 $AUC_{0 \sim \infty}$ and corresponding W_j of each component

成分	$AUC_{0 \sim \infty} / (ng \cdot h \cdot L^{-1})$	W_j
QCT	849.19	0.248 1
ISR	31.51	0.009 2
BLL	781.04	0.228 2
GLA	1 014.57	0.296 4
GLB	453.17	0.132 4
GLC	293.04	0.090 3
总成分	3 422.52	

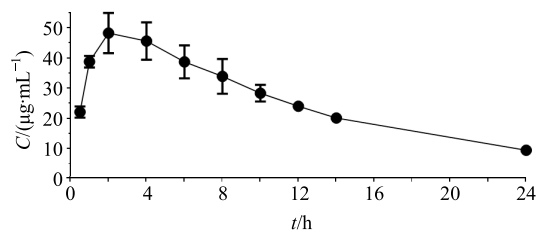


图 3 大鼠口服给药 GBE 缓释微丸后各成分整合浓度体内药-时曲线

Fig. 3 Concentration-time curves of integrated concentration of each component in plasma of rats oral administration of GBE sustained-release pellets

$$C = W_{\text{GLA}} \times C_{\text{GLA}} + W_{\text{GLB}} \times C_{\text{GLB}} + \cdots + W_{\text{QCT}} \times C_{\text{QCT}} + W_{\text{BLL}} \times C_{\text{BLL}}$$

AUC 为 6 种成分的总 $\text{AUC}_{0 \sim \infty}$

2.4 GBE 缓释微丸多成分体内吸收动力学

根据房室模型拟合结果, GBE 缓释微丸在体内的过程均属于单室模型一级吸收模式^[18], 采用 Wagner-Nelson 法计算缓释微丸体内吸收率 (F_a), 结果见图 4。

$$F_a = (X_A)_t / (X_A)_\infty = (C_t + \int_0^t C dt) / k \int_0^\infty C dt$$

$(X_A)_t$ 为 t 时间内吸收到体内的药量, $(X_A)_\infty$ 为体内吸收的药物总量, k 为消除速度常数, C_t 为 t 时间的血药浓度, $\int_0^t C dt$ 为 t 时间时血药浓度-时间曲线下面积, $\int_0^\infty C dt$ 为血药浓度-时间曲线下总面积

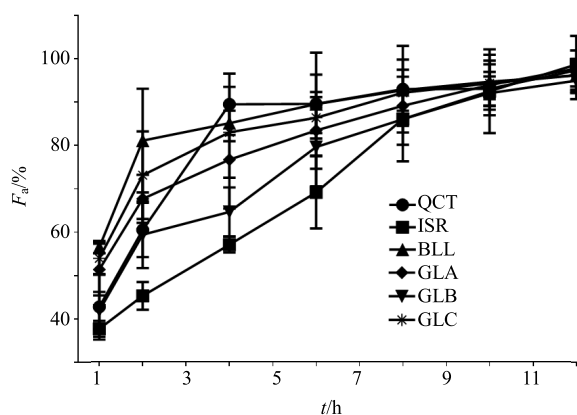


图 4 GBE 缓释微丸各组分体内吸收率

Fig. 4 Absorption percentage of each component in GBE sustained-release pellets

2.5 GBE 缓释微丸多成分体外释放动力学

精密称取一定质量的 GBE 微丸置于溶出仪中, 以 900 mL 蒸馏水为溶出介质, 转速 100 r/min, 温度 37 °C, 平行 3 份。在 1、2、4、6、8、10、12 h 取样 10 mL 于 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 并补加 10 mL 蒸馏水, 取续滤液 2 mL 加甲醇定容至 5 mL, 摇匀, 各时间点取样品 100 μL, N₂ 吹干, 加入 167.0 ng/mL 格列苯脲 (内标), 甲醇复溶至 100 μL, 离心后上清液进样测定各成分的量, 计算各成分的累积释放率, 结果见图 5。

2.6 GBE 缓释微丸多成分整合体内外药物动力学及其相关性研究

2.6.1 多成分体内外整合药物动力学 基于整合血药浓度, 计算得到各对应时间的 GBE 体内整合吸收率 (F_a')。体外各成分采用质量浓度加和法计算各

时间点的药物质量浓度, 药物总量也为各成分药物质量浓度的总和, 对加和浓度的体外整合释放率进行计算, 结果见图 6。

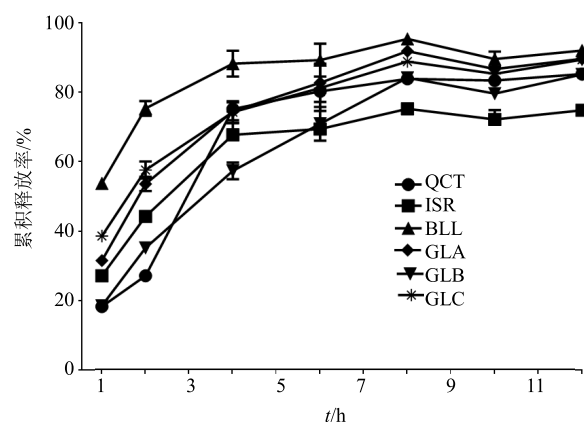


图 5 GBE 缓释微丸中各成分的体外释放曲线

Fig. 5 *In vitro* release profiles of each component in GBE sustained-release pellets

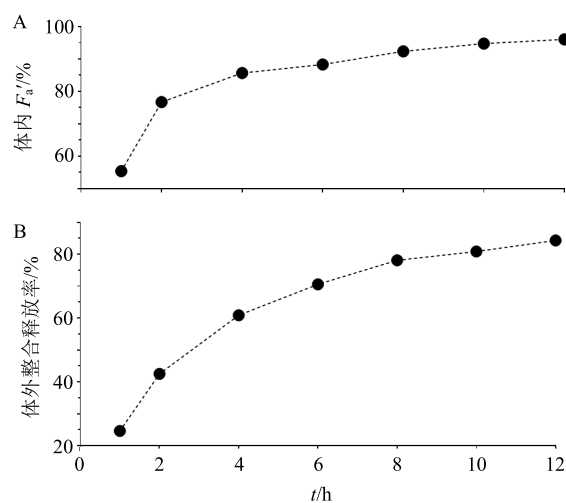


图 6 GBE 缓释微丸中多成分整合体内吸收曲线 (A) 及整合体外释放曲线 (B)

Fig. 6 *In vivo* absorption curve (A) and *in vitro* release curve (B) of integrated components in GBE sustained-release pellets

2.6.2 GBE 缓释微丸体内外相关性分析 以对应时间体外累积释放率为自变量 (X), 体内吸收率为因变量 (Y), 用最小二乘法线性回归得 IVIVC 方程, GBE 缓释微丸的各类成分及整合药物体内外相关性 (r) 考察结果见表 3。

3 讨论

中药药效是多成分综合作用的结果, 建立有效的体内外相关性, 以体外试验预测其体内行为对制剂研究具有非常重要的意义^[3,20-22]。本研究基于中药

表 3 GBE 缓释微丸的各类成分及整合药物体内相关性
Table 3 *In vitro-in vivo* correlation of each component and its integrated components in GBE sustained-release pellets

药物	线性回归方程	<i>r</i>
QCT	$Y=0.904\ 8\ X+18.419$	0.923 6
ISR	$Y=3.572\ 3\ X+186.3$	0.991 5
BLL	$Y=0.950\ 2\ X+2.615$	0.989 4
GLA	$Y=0.893\ 3\ X+15.033$	0.961 4
GLB	$Y=1.054\ 5\ X+9.197$	0.967 5
GLC	$Y=0.947\ 1\ X+15.251$	0.944 8
整合药物	$Y=0.930\ 8\ X+12.84$	0.962 9

整体观念,引入的自定义权重系数对中药各个成分进行了尝试性地整合,成功建立了各成分体内吸收动力学与体外释药动力学之间的相关性。

本研究选择各成分间理化性质和生物学性质差异较大的 GBE 作为研究对象,将其制备成缓释微丸,并在血浆样品处理时,加入了少量抗坏血酸,可在一定程度上减少血浆样品处理过程中因暴露在空气中太久而造成各成分被氧化的情况发生,有利于 GBE 中 2 大类成分(黄酮和萜类内酯)的血药浓度测定^[19]。

在体内外药物动力学的研究中不难看出,药物在体内的吸收大于体外释放,这可能是体内药物处置过程复杂^[23-24],而相对于体外,缓释微丸在体内吸收不完全,使得体内吸收的药物总量较小所造成的。同时,缓释微丸各成分间体内外释放和吸收差异较大,表明各成分孤立的药动学行为不能代表中药整体药动学特征,仅仅在某些单一成分或大类组分之间建立的体内吸收与体外释放相关性无法全面和准确地评价中药整体的体内外相关性。

尽管在本研究已建立了较好的相关性,但同时研究药物在机体内的时-量关系与时-效关系才能将物质基础与药理效应结合起来^[25]。本研究所建立的相关性在与整体药效作用的关联上还有不足之处,在权重系数的选择上也还需要更多的实践来检验。若在本研究基础上进行整合药动学与整合药效学相结合的研究,可进一步完善中药药动、药效学体系。

参考文献

[1] Rossenu S, Gaynor C, Vermeulen A, *et al.* A nonlinear mixed effects IVIVC model for multi-release drug delivery systems [J]. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 2008, 35(4): 423-441.

[2] 王维,王博,连潇嫣,等.口服缓释制剂体内外相关性评价方法研究进展 [J]. 药物评价研究, 2011, 34(5): 380-383.

[3] 赵金凤,李津明,王晓扬,等.双黄连口服液指标成分体内外相关性研究 [J]. 中草药, 2013, 44(23): 3316-3320.

[4] Modi N B, Lam A, Lindemulder E, *et al.* Application of *in vitro-in vivo* correlations (IVIVC) in setting formulation release specifications [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2000, 21(8): 321-326.

[5] Meulenaar J, Keizer R J, Beijnen J H, *et al.* Development of an extended-release formulation of capecitabine making use of *in vitro-in vivo* correlation modelling [J]. *J Pharm Sci*, 2014, 103(2): 478.

[6] 王金凤,王芳,杨翠燕,等.鸢尾苷元胃内漂浮缓释片兔体内药动学及其体内外相关性研究 [J]. 中草药, 2017, 48(2): 266-271.

[7] 李静,苏庆,赵刚.生物降解微球制剂的体内外相关性研究进展 [J]. 中国医药生物技术, 2011, 6(1): 47-49.

[8] 李海燕,顾景凯,郭桢,等.多维空间三角形面积法研究中药多组分释放-吸收相关性的思路与方法 [J]. 药学报, 2010, 45(7): 895-900.

[9] 曹小帅,沙美,欧阳强,等.黄蜀葵花中 4 种黄酮类成分体内整合药动学研究 [J]. 中草药, 2010, 41(2): 255-259.

[10] 赖玲,刘华钢,秦艳娥,等.三七中 3 种皂苷类成分体内整合药动学研究 [J]. 广西医科大学学报, 2012, 29(2): 193-196.

[11] 刘丹,贾晓斌,郁丹红,等.基于中药组分的中药多元释药系统的构建 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(15): 2338-2343.

[12] 姜廷良,霍海如.重视中药多组分整合作用的研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2003, 5(2): 1-4.

[13] Grbic S, Parojcic J, Ibric S, *et al.* *In Vitro-In Vivo*, Correlation for gliclazide immediate-release tablets based on mechanistic absorption simulation [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2011, 12(1): 165-171.

[14] 贺福元,罗杰英,邓凯文,等.中药(复方)药动学研究现状及研究方法探讨 [J]. 中草药, 2005, 36(10): 1582-1586.

[15] 邵婷婷.银杏酮酯的提取分离技术研究进展 [J]. 中国现代中药, 2016, 18(3): 396-400.

[16] 唐超园,祝丽欣,陈芝,等.血脑同步微透析研究大鼠口服银杏酮酯后内酯类成分的血脑分布 [J]. 中草药, 2017, 48(2): 272-277.

[17] 欧琴,钱一鑫,康冀川,等.高效液相色谱法测定银

- 杏叶充液胶囊黄酮和内酯的含量 [J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(23): 1972-1975.
- [18] 祝丽欣, 陈 芝, 郭 莹, 等. f_2 相似因子法评价银杏酮酯缓释微丸大类成分总黄酮和各类成分的体外释放相关性研究 [J]. 中草药, 2015, 46(23): 3482-3488.
- [19] Zhao Y, Sun Y, Li C. Simultaneous determination of *Ginkgo* flavonoids and terpenoids in plasma: Ammonium formate in LC mobile phase enhancing electrospray ionization efficiency and capacity [J]. *Am Soc Mass Spectrom*, 2008, 19(3): 445-449.
- [20] Emami J. *In vitro-in vivo* correlation: from theory to applications [J]. *J Pharm Pharmaceut Sci*, 2006, 9(2): 169-189.
- [21] 陈天朝, 赵新红. 中药口服固体制剂体内外相关性及其溶出度探讨 [J]. 中医研究, 2010, 23(12): 14-17.
- [22] 高朝霞. 生物粘附性神衰果素缓释片的研制及其体内外相关性评价 [D]. 成都: 四川大学, 2006.
- [23] 符旭东, 高永良. 缓释微球的释放度试验及体内外相关性研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2003, 12(8): 608-611.
- [24] 李 川. 中药多成分药代动力学研究: 思路与方法 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(4): 607-617.
- [25] 乔晓莉, 吴士杰, 冯 健, 等. 中药药动力学研究评价模式的发展 [J]. 药物评价研究, 2014, 37(1): 82-86.