

黄豆苷元磷脂复合物的制备及大鼠体内生物利用度的研究

黄彦^{1,2}, 顾王文^{2*}, 高志伟², 张志文²(1.江苏大学药学院, 江苏 镇江 212013; 2.中国科学院上海药物研究所, 上海 201203)

摘要: 目的 制备黄豆苷元磷脂复合物并测定其在大鼠体内的生物利用度。方法 以黄豆苷元与大豆磷脂的复合率为评价指标, 采用单因素试验和正交设计优化制备工艺; 分别测定黄豆苷元、黄豆苷元-磷脂的物理混合物及黄豆苷元磷脂复合物在水中和正辛醇中的表观溶解度; 3 组大鼠分别灌胃给予黄豆苷元原料药、黄豆苷元-磷脂的物理混合物及黄豆苷元磷脂复合物后, 采用 LC-MS/MS 测定不同时间血浆中药物浓度, 比较相对生物利用度。结果 黄豆苷元磷脂复合物优化的制备条件为: 反应溶剂为无水乙醇, 投料比为 1.5:1(磷脂/药物的摩尔比), 1 g·L⁻¹ 反应物浓度条件下 60 ℃ 搅拌 2 h, 结果显示: 磷脂复合物在水和正辛醇中表观溶解度比原料药分别提高 3.1 倍和 5.4 倍; 大鼠灌胃给予黄豆苷元和黄豆苷元磷脂复合物后, $C_{\max}$ 分别为(667±65), (7 509±688)ng·mL⁻¹, $T_{\max}$ 分别为(3.00±0.82), (0.42±0.17)h, $AUC_{0-\infty}$ 分别为(8 302±590), (28 870±2 411)ng·h·mL⁻¹。黄豆苷元磷脂复合物口服生物利用度是黄豆苷元原料药的 3.48 倍。结论 将黄豆苷元制成磷脂复合物后在水中的溶解度有所提高, 在正辛醇中的溶解度有显著提高, 增加了黄豆苷元在胃肠道中的吸收, 明显提高黄豆苷元口服生物利用度。

关键词: 黄豆苷元; 磷脂复合物; 表观溶解度; 生物利用度

中图分类号: R943.5; R945.1

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2010)07-0618-05

Preparation of Daidzein-Phospholipid Complex and Its Bioavailability Study in Rats

HUANG Yan^{1,2}, GU Wangwen^{2*}, GAO Zhiwei², ZHANG Zhiwen²(1.School of Pharmacy, Jiangsu University, Zhenjiang 212013, China; 2.Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To optimize preparation methods of daidzein-phospholipid complex and determine its bioavailability in rats after oral administration. **METHODS** Using binding ratio of daidzein to phospholipid as evaluation parameter, the preparation methods for daidzein-phospholipid complex were optimized by means of single factor tests and orthogonal design. Apparent solubility of daidzein, physical mixture and daidzein-phospholipid complex in water and n-octanol was determined, respectively. The concentrations of daidzein in plasma samples in rats were analysed by LC-MS/MS after oral administration of daidzein suspension, physical mixture and daidzein-phospholipid complex, and their bioavailabilities were compared. **RESULTS** The daidzein-phospholipid complex was prepared by stirring and refluxing phospholipid Epikuron 200 and daidzein (molar ratio 1.5:1) in ethanol at a temperature of 60 ℃ for 2 h. Apparent solubility of daidzein-phospholipid complex were 3.1 and 5.4 folds compared with daidzein in water and n-octanol, respectively. Pharmacokinetic parameters of $C_{\max}$ were (667±65) ng·mL⁻¹ and (7 509±688)ng·mL⁻¹, $T_{\max}$ were (3.00±0.82)h and (0.42±0.17)h, $AUC_{0-\infty}$ were (8 302±590)ng·h·mL⁻¹ and (28 870±2 411)ng·h·mL⁻¹ after oral administration of daidzein suspension and daidzein-phospholipid complex in rats, respectively. The relative bioavailability of daidzein-phospholipid complex to daidzein was 3.48. **CONCLUSION** Apparent solubility of daidzein-phospholipid complex both in water and n-octanol were improved, thus, increasing gastrointestinal absorption. As a result, the bioavailability was increased after oral administration of daidzein-phospholipid complex in rats.

KEY WORDS: daidzein; phospholipid complex; apparent solubility; bioavailability

黄豆苷元, 又名大豆苷元、大豆黄素, 是从豆科植物野葛和粉葛的干燥根或大豆中提取分离而得的一种异黄酮类化合物。能明显缓解心绞痛, 具有抗心律失常^[1]、抗氧化、降血糖等药理作用, 对

急性心肌缺血和脑缺血也有保护作用^[2]。目前, 黄豆苷元在临床上主要应用于心脑血管疾病的治疗, 对于高血压、冠心病、脑血栓、脑损伤, 预防动脉硬化、脑缺血等具有显著疗效。但由于其水溶性和

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30873169)

作者简介: 黄彦, 男, 硕士生 Tel: (021)50806600-2118

E-mail: goldengroup@163.com

*通讯作者: 顾王文, 硕士, 高级工程师

Tel: (021)50806600-2118 E-mail: gww731@163.com

脂溶性均相当差,影响了口服给药后的吸收和分布,因而生物利用度低,据文献[3]报道,大鼠灌胃给予黄豆苷元后绝对生物利用度仅为12.22%。

磷脂复合物系指药物与磷脂在非质子传递体系溶剂中,以一定比例结合而形成的复合物。黄酮及异黄酮类化合物对磷脂有特殊的亲和力^[4],而磷脂本身是细胞膜的主要组成成分,具有两亲性。两者复合得到磷脂复合物后,有利于改善药物与细胞膜的亲和力,增加药物亲水性和亲脂性,对于促进药物在胃肠道内吸收、提高生物利用度有积极意义。

本试验通过制备黄豆苷元磷脂复合物,以期提高其脂溶性和水溶性,从而提高口服生物利用度,增加药物疗效。

1 仪器、试剂和动物

Agilent 1100 型高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司); Varian 1200 L 液相色谱-质谱联用仪(美国 Varian 公司); Biofuge Stratos 台式冷冻离心机(德国 Heraeus 公司); Buchi R-114 型旋转蒸发仪(瑞士 Buchi 公司); 恒温加热磁力搅拌器(上海予华仪器有限公司); DZF-6090 型真空干燥箱(上海益恒实验仪器有限公司)。

黄豆苷元原料药(陕西慧科植物开发有限公司,批号:080518,纯度>99%); 黄豆苷元对照品(上海药物所提纯,批号:080710,纯度>99.5%); 大豆磷脂(Epikuron 200)(德国德国固赛公司,批号:169035); 大豆磷脂(PC50, PC80)(上海太伟药业有限公司,批号:080813, 080810); 无水乙醇、甲醇、丙酮、乙酸乙酯、四氢呋喃、二氯甲烷(分析纯,国药集团化学试剂有限公司); 乙腈(色谱纯,德国默克公司)。

SD 大鼠,♂, 体重 200~220 g,由中国科学院上海实验动物中心提供,实验动物合格证号 SCXK(沪)2007-0005。

2 方法与结果

2.1 黄豆苷元磷脂复合物制备工艺评价标准

利用黄豆苷元不溶于二氯甲烷,黄豆苷元磷脂复合物易溶于二氯甲烷的特性,取已制备的产物 100 mg 加入适量二氯甲烷中,充分溶解其中的磷脂及黄豆苷元磷脂复合物,用二氯甲烷定容至 10 mL,吸取 5 mL 置于具塞离心管内,3 000 r·min⁻¹ 离心 10 min,精密吸取 1 mL 上清液,流动相稀释并定容至 100 mL,吸取 20 μ L 注入液相测定上述溶液中黄豆苷元含量,从而计算出产物中黄豆苷元与磷脂的复

合率,计算公式如下:

复合率(%)=(复合物中黄豆苷元质量/初始投药质量)×100%

2.2 含量测定方法的色谱条件

ZORBAX SB-C₁₈ 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μ m); 流动相:乙腈-水(35:65); 检测波长:248 nm; 柱温:25 $^{\circ}$ C; 流速:1.0 mL·min⁻¹。

2.3 黄豆苷元磷脂复合物制备工艺的单因素影响试验

2.3.1 投料比的影响 称取黄豆苷元 0.50 g 和适量大豆磷脂(Epikuron 200),溶于 500 mL 无水乙醇中,恒温 60 $^{\circ}$ C 磁力搅拌回流 2 h 后旋转蒸发除溶剂。测定产物中黄豆苷元的含量,计算复合率,考察磷脂/药物(摩尔比)分别为 1.1:1, 1.2:1, 1.3:1, 1.5:1, 2.0:1 时,不同投料比对复合率的影响。结果见图 1-A。由图可知,复合率随着大豆磷脂投料比的增加而增加,当磷脂/药物摩尔比达到 1.5:1 时,复合反应趋于完全。因此,选择磷脂/药物投料摩尔比为 1.5:1。

2.3.2 磷脂酰胆碱含量的影响 分别选用大豆磷脂 PC50, PC80 和 Epikuron 200(磷脂酰胆碱含量依次为 50%, 70% 和 92%)与黄豆苷元反应,考察不同磷脂酰胆碱含量的大豆磷脂对复合率的影响,其余条件同“2.3.1”。结果见图 1-B。由结果可知,含不同磷脂酰胆碱含量的磷脂对复合率有显著的影响,复合率随着磷脂酰胆碱含量的增加而提高。这是由于发生复合反应是由黄豆苷元与磷脂中主要成分磷脂酰胆碱中的胆碱部分定向结合,磷脂中磷脂酰胆碱含量的高低将直接影响复合率的高低。因此,选用磷脂酰胆碱含量 92% 的 Epikuron 200。

2.3.3 反应溶剂的选择 考察反应溶剂对复合率的影响,以筛选出最佳反应溶剂。分别选取无水乙醇、甲醇、丙酮、乙酸乙酯、乙醚和四氢呋喃作为反应溶剂,其余条件同“2.3.1”。结果见图 1-C。实验结果表明,以无水乙醇、甲醇和丙酮为反应溶剂时,药物的复合率均较高,达到 85% 以上。考虑到甲醇、丙酮的毒性和可能存在的溶剂残留,选择安全性更高的无水乙醇作为反应溶剂。

2.3.4 反应温度的影响 考察不同反应温度 30, 40, 50, 60, 70, 80 $^{\circ}$ C 对复合率的影响,其余条件同“2.3.1”。结果见图 1-D。从图中可知,在一定温度范围内,黄豆苷元和大豆磷脂的复合率随反应温度的升高而升高,当反应温度超过 60 $^{\circ}$ C 后,随

温度升高,复合率呈下降趋势。因此,反应温度选择 40~60 ℃较为适宜。

2.3.5 反应时间的影响 考察反应时间对药物和大豆磷脂复合率的影响。反应时间分别为 0.5, 1, 2, 4, 8, 16 h, 其余条件同“2.3.1”, 结果见图 1-E。实验结果表明,在初始的较短时间内,药物和大豆磷脂即可发生比较完全的复合反应。延长反应时间反而使复合率略微下降,所以反应时间定为 2 h。

2.3.6 反应物浓度的影响 改变无水乙醇用量,使反应液中黄豆苷元浓度分别为 1, 2.5, 5, 10 g·L⁻¹,

考察反应物浓度对复合率的影响,其余条件同“2.3.1”。结果见图 1-F。实验结果表明,反应物浓度对黄豆苷元与大豆磷脂的复合率有较大的影响。复合率随着反应物浓度的增加而逐渐降低。因为黄豆苷元是难溶性药物,当反应温度、反应时间一定时,随着反应的进行,溶液中已溶解的药物与磷脂复合形成磷脂复合物,之前未溶解的药物随着体系中药物浓度的减少而不断被溶解,继而与磷脂复合。反应物浓度过高时药物未能完全溶解,只有一部分已溶解的药物参与了复合反应,导致复合率降低。因此,选择反应物浓度为 1 g·L⁻¹。

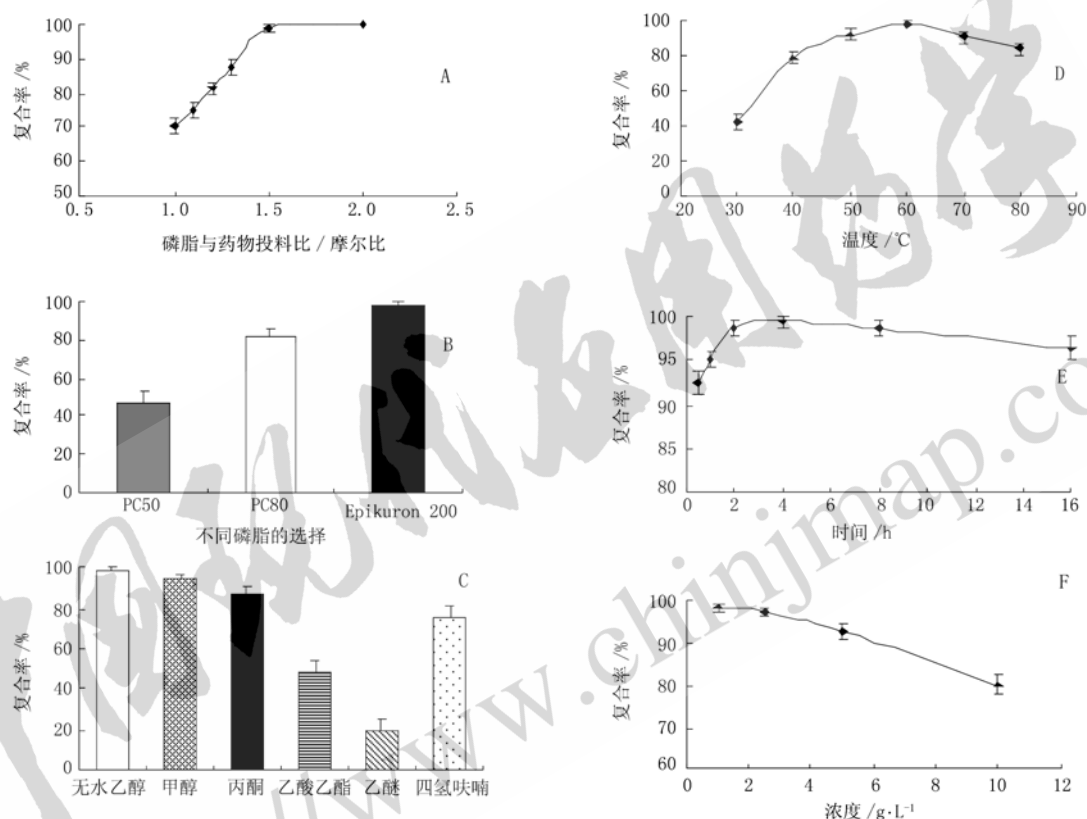


图 1 单因素试验对复合率的影响

A-不同投料比; B-不同磷脂酰胆碱含量; C-反应溶剂; D-反应温度; E-反应时间; F-反应物浓度

Fig 1 Effect of single factor on binding ratio of daidzein to phospholipids.

A-ratio of phospholipids to daidzein (mol/mol); B-different phospholipids; C-different solvent; D-different temperature of reaction; E-different reaction time; F-different reaction concentration.

2.4 正交设计与处方优化

根据单因素试验考察的结果,反应温度(A)、反应物浓度(B)、投料比(C)和磷脂种类(D)对黄豆苷元与大豆磷脂复合率有明显影响。因此以 A, B, C, D 为 4 因素作 3 水平的正交设计试验,反应溶剂为无水乙醇,反应时间为 2 h。采用 L₉(3⁴)表,结果见表 1。由直观分析表可得,4 个因素对复合率的影

响显著程度依次是 D>C>B>A。最佳处方工艺为 A₃B₁C₃D₃。即反应温度为 60 ℃,反应物浓度为 1 g·L⁻¹,磷脂与药物投料摩尔比为 1.5,选用大豆磷脂(Epikuron 200)。按此优化条件制备的 3 批黄豆苷元磷脂复合物,其复合率均达到 95%以上。

2.5 表观溶解度的测定^[5]

分别称取过量黄豆苷元、黄豆苷元与磷脂的物

表 1 黄豆苷元磷脂复合物制备的正交设计试验
Tab 1 Arrangement of $L_9(3^4)$ orthogonal for daidzein-phospholipid complex

试验号	因素				复合率/%
	A/℃	B/g·L ⁻¹	C/mol:mol	D	
1	1(40)	1(1)	1(1)	1(PC50)	17.8
2	1(40)	2(5)	2(1.3)	2(PC80)	59.2
3	1(40)	3(10)	3(1.5)	3(E200)	79.7
4	2(50)	1(1)	2(1.3)	3(E200)	90.3
5	2(50)	2(5)	3(1.5)	1(PC50)	45.0
6	2(50)	3(10)	1(1)	2(PC80)	37.5
7	3(60)	1(1)	3(1.5)	2(PC80)	82.2
8	3(60)	2(5)	1(1)	3(E200)	61.1
9	3(60)	3(10)	2(1.3)	1(PC50)	29.9
I	52.2	63.4	38.8	30.9	
II	57.6	55.1	59.8	59.6	
III	57.7	49.0	69.0	77.0	
R	5.5	14.4	30.2	46.1	

理混合物及黄豆苷元磷脂复合物于水或正辛醇的具塞锥形瓶中,置于 37℃恒温摇床中,100 r·min⁻¹充分振荡 48 h,使其充分溶解以达到饱和。取出后 3 000 r·min⁻¹离心 10 min,0.45 μm 微孔滤膜过滤并适当稀释后,分别注入液相测定 3 份样品在水和正辛醇中的表观溶解度。结果见表 2。由结果可知,制备成磷脂复合物后,在水和正辛醇中的表观溶解度均有显著性提高,水溶性和脂溶性分别提高为 3.1 倍和 5.4 倍。

表 2 在水中和正辛醇中的表观溶解度($n=3$, $\bar{x} \pm s$)
Tab 2 Apparent solubility of daidzein, physical mixture and daidzein-phospholipid complex in water and n-octanol, respectively ($n=3$, $\bar{x} \pm s$)

样品	表观溶解度/μg·mL ⁻¹	
	水	正辛醇
黄豆苷元	2.04±0.05	528.45±3.06
物理混合物	2.18±0.04	657.08±2.49
磷脂复合物	6.27±0.14	2 858.97±8.41

2.6 黄豆苷元磷脂复合物大鼠体内生物利用度测定
2.6.1 色谱条件 Capcell PAK-C₁₈ 柱(150 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈-5 mmol·L⁻¹ 醋酸铵-甲酸溶液(54:46:0.2); 检测波长: 248 nm; 柱温: 25℃; 流速: 1.0 mL·min⁻¹。
2.6.2 质谱条件 采用大气压化学电离源作为离子源; 电晕放电电流 3.0 μA; 温度为 450℃; 离子源气体(N₂)压力为 60 psi; 气帘气体(N₂)压力为 10

psi; 正离子方式检测; 去簇电压(DP)为 90 V; 扫描方式为多反应监测(MRM), 碰撞能量(CE)分别为 45 eV(黄豆苷元)和 40 eV(内标芹菜素); 用于定量分析的离子反应分别为 m/z 255.1 → m/z 137.0(黄豆苷元)和 m/z 271.1 → m/z 153(内标芹菜素); 碰撞气压力为 5 psi; 扫描时间为 200 ms。

2.7 血浆样品处理
在 25 μL 血浆样品中分别加入 25 μL 甲醇-水(50:50), 50 μL 的 1 mol·L⁻¹ 盐酸, 涡旋混匀, 80℃水浴孵化 30 min, 冷却后, 加入内标 1 μg·mL⁻¹ 芹菜素 25 μL 和 200 μL 乙腈, 涡旋 1 min, 10 000 r·min⁻¹ 离心 5 min, 取 200 μL 上清液于试管中, 40℃空气流下吹干。残渣溶于 150 μL 流动相中, 吸取 20 μL 注入仪器进行 LC-MS/MS 分析。

2.8 给药方案与取样
取健康 SD 大鼠 12 只, ♂, 体重 200~220 g, 随机分成 3 组, 每组 4 只。分别灌胃给予黄豆苷元、黄豆苷元与磷脂的物理混合物以及黄豆苷元磷脂复合物的 CMC-Na 混悬液, 给药剂量均为 20 mg·kg⁻¹(以黄豆苷元计)。试验前禁食 12 h, 自由饮水。给药后 2 h 后统一进食。给药后 10 min, 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0, 12, 24 h 经大鼠眼球后静脉丛取血后, 按“2.7”项下方法处理后, 进行 LC-MS/MS 分析, 峰面积内标法定量测定。黄豆苷元血药浓度测定的检测限为 0.3 ng·mL⁻¹。30, 300, 1 000 ng·mL⁻¹ 3 个浓度血浆样品的相对回收率分别为(90.3±4.7)%, (93.8±2.9)%, (102.4±3.3)%。绝对回收率分别为(81.7±5.2)%, (83.9±4.3)%和(84.2±3.0)%。取上述各浓度血样于同一天内分别测定 5 次, 连续测 5 d, 日内 RSD 分别为 7.2%, 6.3%和 4.8%, 日间 RSD 分别为 8.5%, 9.2%和 7.2%。药动学参数 T_{max} 和 C_{max} 为实测值, $AUC_{0-\infty}$ 采用梯形法计算, $T_{1/2}$ 采用 DAS2.0 非房室模型法计算。结果见图 2 和表 3。大鼠体内结果表明, T_{max} 显著降低, C_{max} 显著提高, 说明形成磷脂复合物后能更迅速和有效地被胃肠道所吸收; 制备成磷脂复合物后, $AUC_{0-\infty}$ 为原料药的 3.48 倍, 显著提高了黄豆苷元的口服生物利用度。

3 讨论
本试验以高效液相色谱法测定黄豆苷元与磷脂的复合率, 相对于文献[6-8]报道的以称重法计算复合率更加准确、可靠。并以复合率作为评价指标, 通过单因素试验和正交设计确定最佳制备工艺。

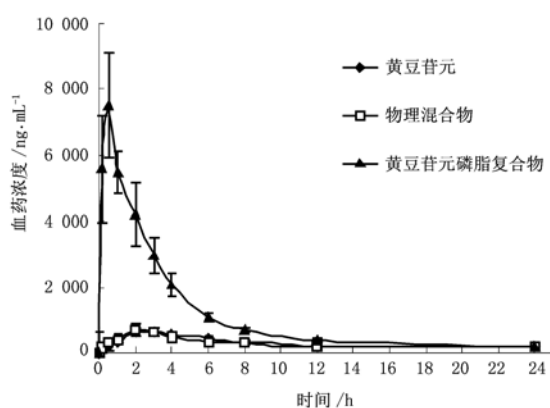


图2 黄豆苷元、黄豆苷元-磷脂的物理混合物和黄豆苷元磷脂复合物在大鼠体内平均血药浓度-时间曲线($n=4$, $\bar{x} \pm s$)

Fig 2 Mean plasma concentration-time curve of daidzein, physical mixture and daidzein-phospholipid complex in rats ($n=4$, $\bar{x} \pm s$)

表3 口服给予黄豆苷元、黄豆苷元-磷脂的物理混合物和黄豆苷元磷脂复合物后, 大鼠体内主要药物动力学参数($n=4$, $\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Main pharmacokinetic parameters after oral administration of daidzein, physical mixture and daidzein-phospholipid complex in rats($n=4$, $\bar{x} \pm s$)

参数	T_{max}/h	$C_{max}/ng \cdot mL^{-1}$	$AUC_{0-\infty}/ng \cdot h \cdot mL^{-1}$	$T_{1/2}/h$
黄豆苷元	3.00 ± 0.82	667 ± 65	$8\,302 \pm 590$	8.39 ± 2.42
物理混合物	2.50 ± 0.58	722 ± 143	$8\,635 \pm 760$	11.50 ± 4.50
黄豆苷元磷脂复合物	0.42 ± 0.17	$7\,509 \pm 688$	$28\,870 \pm 2\,411$	4.89 ± 2.16

单因素试验中,反应温度从30℃升高到60℃,黄豆苷元在乙醇中的溶解度增加,整个反应的能量增加,使得黄豆苷元中苯环、4位羰基和4'位酚羟基上的电子更容易迁移到磷脂中磷脂酰胆碱极性端胆碱部位,产生电荷迁移力,从而使药物和大豆磷脂发生复合的速率和程度均显著增加。当反应温度进一步升高,可能导致磷脂复合物中一部分能量较低的非共价键断裂,同时磷脂酰胆碱随温度升高氧化变性速率加快,从而引起复合率的下降。反应时间过长也可能导致一部分能量较低的非共价键断裂,从而引起黄豆苷元磷脂复合物的复合率有略微下降。

从试验数据上看,黄豆苷元与磷脂制备成磷脂复合物后,在水中的表观溶解度有所提高,可能与复合物的无定形特征及在水中形成胶团的增溶作用有关;但复合物在水中的溶解度仍比较小,这提示了磷脂复合物生物利用度的提高可能主要是由

于脂溶性的提高而引起。药物与磷脂的极性基团发生了较强的相互作用,而磷脂的两个长链脂肪酸不参与复合反应,可以自由移动^[9],包裹磷脂的极性部分形成一个亲脂性的表面,使复合物表现出较强的脂溶性。由于磷脂复合物与细胞有很好的亲和力,磷脂复合物在胃肠道中以整体形式与胆酸盐等内源性物质作用后,形成乳糜微粒而被机体摄取,因此脂溶性的进一步提高更有利于药物在体内的吸收。

黄豆苷元、物理混合物和磷脂复合物的 $T_{1/2}$ 有差异,这是因为黄豆苷元-磷脂的物理混合物进入体内后,在内源性物质的作用下可能形成胶束,而使黄豆苷元被磷脂包裹,进入血液循环后首先需要从胶束中释放出来进而才能被消除,因此消除时间延长, $T_{1/2}$ 增加;黄豆苷元磷脂复合物进入血液循环后,作为一个整体,与细胞有很好的亲和力,更容易透过细胞膜,相对于黄豆苷元,它能更快地分布进入各组织,因而消除时间缩短, $T_{1/2}$ 减少。

REFERENCES

- [1] WANG Y M, LÜ L X. Pharmacologic action and clinical application of daidzein [J]. China Pharm(中国药师), 2007, 10(9): 910-912.
- [2] WENG H B, MA T, YOU Y R, et al. Effects of daidzein on anoxia and cerebral ischemia in mice [J]. J Shenyang Pharm Univ(沈阳药科大学学报), 1999, 16(1): 63-64.
- [3] QIU F, CHEN X Y, SONG B, et al. Influence of dosage forms on pharmacokinetics of daidzein and its main metabolite daidzein-7-O-glucuronide in rats [J]. Acta Pharmacol Sin, 2005, 26(9): 1145-1152.
- [4] SUN Y, GAO E, WANG R Q. Research and development of active components in flavonoids phospholipid complex [J]. J China Pharm(中国药房), 2007, 18(15): 1182-1184.
- [5] SIKARWAR M S, SHARMA S, JAIN A K, et al. Preparation characterization and evaluation of Marsupsin-phospholipid complex [J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2008, 9(1): 129-137.
- [6] TAO Y H, LIU J H, YANG X L. Preparation of hilicid-phospholipid complex and its physic-chemical properties [J]. Chin Pharm J(中国药学杂志), 2006, 41(22): 1720-1722.
- [7] YUE P F, YUAN H L, YANG M, et al. Preparation and characterization of the puerarin submicron emulsion [J]. Acta Pharm Sin(药学学报), 2007, 42(6): 649-655.
- [8] WU J M, CHEN D W, LIU Y L. Study on the preparation techniques of baicalin complex with phospholipid [J]. Chin J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2001, 26(3): 166-169.
- [9] ZHAI G X, LOU H X, ZHOU L J, et al. Progress on studies of drug-phospholipid complexes [J]. Chin Pharm J(中国药学杂志), 2001, 36(12): 800-803.

收稿日期: 2009-9-22