

蒙花苷磷脂复合物的制备及其药动学评价

付金芳¹, 高青¹, 胡瑞瑞¹, 李宏伟^{2*}, 陈晓峰³, 郝海军³ (1. 郑州澍青医学高等专科学校, 郑州 450064; 2. 黄河科技学院, 郑州 450005; 3. 上海雷允上药业有限公司技术中心, 上海 201401)

摘要: 目的 制备蒙花苷磷脂复合物, 研究其药动学性质。方法 溶剂挥发法制备蒙花苷磷脂复合物, 以复合率为评价指标, 通过正交试验优化制备工艺。SD 大鼠灌胃给予蒙花苷磷脂复合物, HPLC 测定蒙花苷的血药浓度。结果 采用优化后的磷脂复合物制备工艺, 复合率接近 100%。X 射线衍射结果表明蒙花苷以无定型状态存在于磷脂复合物中, 在水和正辛醇中的表观溶解度显著增大。药动学结果显示, 蒙花苷磷脂复合物的 $t_{\max}$, $C_{\max}$, AUC_{0-t} 等参数与蒙花苷原料药相比具有显著性差异, 口服吸收生物利用度提高 1.11 倍。结论 磷脂复合物改善了蒙花苷的溶解性质, 口服吸收生物利用度得到明显提高。

关键词: 蒙花苷; 磷脂复合物; 生物利用度

中图分类号: R283.6

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2019)16-2039-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.16.011

引用本文: 付金芳, 高青, 胡瑞瑞, 等. 蒙花苷磷脂复合物的制备及其药动学评价[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(16): 2039-2043.

Buddleoside-phospholipids Complex: Preparation and Pharmacokinetic Evaluation

FU Jinfang¹, GAO Qing¹, HU Ruirui¹, LI Hongwei^{2*}, CHEN Xiaofeng³, HAO Haijun³ (1. Zhengzhou Shuqing Medical College, Zhengzhou 450064, China; 2. Huanghe Science and Technology College, Zhengzhou 450005, China; 3. Shanghai LeiYunShang Pharmaceutical Co., Ltd., Technique Center, Shanghai 201401, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare buddleoside-phospholipids complex, and then investigate its pharmacokinetic properties. **METHODS** The buddleoside-phospholipids complex was prepared by solvent evaporation method, and the compounding rate was used as the evaluation index. The preparation process was optimized by orthogonal experiment. After SD rats were administrated with drugs, the blood concentration of buddleoside was detected by HPLC. **RESULTS** The recombination ratio of buddleoside-phospholipids complex was near to 100% under the optimized preparations. The results of X-ray diffraction indicated that buddleoside showed an amorphous state in the complex. The solubility in water and octanol was enhanced greatly. Pharmacokinetic results in SD rats showed that the $t_{\max}$, $C_{\max}$, AUC_{0-t} and other parameters of the complex has significant difference compared to buddleoside suspension. The bioavailability of buddleoside was enhanced to 1.11 times by the complex. **CONCLUSION** The phospholipids complex improved the solubility property of buddleoside, and the oral bioavailability of buddleoside was improved significantly.

KEYWORDS: buddleoside; phospholipids complex; bioavailability

蒙花苷又称刺槐苷, 主要存在于密蒙花、野菊花等植物中, 是一种天然黄酮类化合物。药理学研究表明蒙花苷具有镇痛、抗炎、降血压、抗菌、清热解毒等多种药理作用^[1-2]。最新研究表明^[2-3], 蒙花苷可通过抑制 TLR4/I κ B α /NF- κ B 信号通路缓解血管内皮细胞炎症损伤, 对血管内皮细胞具有明显的保护作用。因此, 具有开发成为预防心脑血管方面新药的潜力。但蒙花苷水溶性和脂溶性均较低^[4], 导致药物很难被吸收。

磷脂复合物是指在非质子溶剂中, 药物和磷

脂通过氢键、范德华力等分子间作用力结合而成的一种复合物, 可改变中药活性成分的结晶状态, 同时增加水溶性和脂溶性, 提高口服吸收生物利用度^[5-10]。本研究考察了蒙花苷磷脂复合物的制备工艺、溶解度和大鼠药物动力学等内容, 为蒙花苷的开发和利用提供一定的参考。

1 仪器与材料

1.1 仪器

Agilent 1260 型高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司); DF-101S 型磁力搅拌器(巩义市予华有限责

基金项目: “重大新药创制” 国家科技重大专项(2018ZX09201009-002-009)

作者简介: 付金芳, 女, 讲师 Tel: (0371)67673818 E-mail: fujinfang2007@126.com
(0371)68782349 E-mail: lihongwei1975@126.com

*通信作者: 李宏伟, 男, 硕士, 讲师 Tel:

任公司); THZ-92A 型恒温振荡器(翠柳实验仪器公司); CPA255D 型电子天平(赛多利斯科学仪器有限公司); XW-80A 型漩涡混合器(上海医科大学仪器厂); D8 型 X 射线粉末衍射仪(瑞士 Bruker 公司); ND200-2 型氮气吹扫仪(徐州晟浩电子科技有限公司)等。

1.2 材料

蒙花苷对照品(中国食品药品检定研究院, 批号: 111528-201606; 含量: 99.5%); 卵磷脂(辅必成上海医药科技有限公司; 批号: PC98T); 磺胺甲恶唑对照品(上海泽叶生物科技有限公司, 批号: T20160615; 含量: 99.0%); 四氢呋喃(德国 Merck 公司, 批号: C10303495); 中链甘油三酯(成都嘉叶生物科技有限公司, 批号: P20170518); 正辛醇、正己烷等(国药集团化学试剂有限公司)。

1.3 动物

SD 大鼠, 清洁级, 体质量(300±20)g, ♀♂兼用, 共 12 只, 购自上海斯莱克实验动物有限公司, 生产许可证号: SCXK(沪)2012-0002。

2 方法与结果

2.1 含量测定

2.1.1 色谱条件 色谱柱: Kromasil C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈-0.4%磷酸水溶液(35:65); 波长: 325 nm; 流速: 1.0 mL·min⁻¹; 柱温: 35 °C; 进样量: 20 μL。

2.1.2 标准曲线及方法学验证 精密称蒙花苷对照品 10.0 mg 至 10 mL 容量瓶中, 乙腈超声溶解后定容。采用乙腈-0.4%磷酸水溶液(35:65)稀释配制 10.0, 5.0, 2.5, 0.5, 0.05 μg·mL⁻¹ 的一系列对照品溶液, 进样分析各浓度(C)的峰面积(A), 绘制得出的标准曲线方程为 $A=15.3168C+0.4545$ ($r=0.9999$)。由相关系数 r 判断, 蒙花苷浓度在 0.05~10.0 μg·mL⁻¹ 内线性关系良好。分别取低、中、高(0.05, 5.0, 10.0 μg·mL⁻¹)浓度。经检测, 日内精密度 RSD 均<0.45%, 日间精密度 RSD 均<0.82%。低、中、高浓度的加样回收率分别为 99.04%、100.08%和 99.92%, RSD 值均<0.64%。取样品溶液室温条件下于 5 d 内分别进行测定, 峰面积的 RSD 值为 0.71%, 说明样品溶液稳定性较好。

2.2 磷脂复合物复合率的测定

蒙花苷难溶于正己烷, 而磷脂复合物在正己烷中溶解度良好。将蒙花苷磷脂复合物加入到正

己烷中, 溶解, 过滤后收集滤液。真空旋蒸除去有机溶剂, 收集固体。按下式计算蒙花苷磷脂复合物的复合率。复合率(%)= $X_1/X_0 \times 100\%$ 。其中, X_1 是磷脂复合物中蒙花苷质量; X_0 是蒙花苷总质量。

2.3 正交设计试验优化复合物制备工艺

采用溶剂挥发法制备蒙花苷磷脂复合物^[5-6]。分别称取 80 mg 的蒙花苷和处方量的大豆卵磷脂置于圆底烧瓶中, 加入一定量四氢呋喃, 恒温搅拌(1 000 r·min⁻¹)。减压旋蒸除去有机溶剂, 残留物置于真空干燥箱中干燥 24 h(40 °C), 即得蒙花苷磷脂复合物。前期预实验结果初步表明, 蒙花苷磷脂复合物的复合率主要受反应时间(A, h)、制备温度(B, °C)、蒙花苷浓度(C, mg·mL⁻¹)、蒙花苷和卵磷脂摩尔比(D)影响。因此, 以复合率为评价指标设计正交试验(表 1), 试验结果见表 2, 方差分析见表 3。

表 1 因素与水平设计表

Tab. 1 Factor-level design table

水平	A/h	B/°C	C/mg·mL ⁻¹	D
1	3.5	25	0.5	1:1
2	4.5	35	1	1:1.2
3	5.5	45	2	1:1.5

表 2 正交试验结果

Tab. 2 Results of orthogonal test

编号	A	B	C	D	复合率/%
1	1	1	1	1	66.8
2	1	2	2	2	90.4
3	1	3	3	3	99.2
4	2	1	2	3	70.3
5	2	2	3	1	91.6
6	2	3	1	2	98.9
7	3	1	3	2	72.9
8	3	2	1	3	93.5
9	3	3	2	1	99.8
K_1	85.467	70.000	86.400	86.067	
K_2	86.933	91.833	86.833	87.400	
K_3	88.733	99.300	87.900	87.667	
极差	3.266	29.300	1.500	1.600	

表 3 方差分析结果

Tab. 3 Results of variance analysis

方差来源	f	方差	F 值
A	2	16.062	4.492
B	2	1 390.936	388.964 ¹⁾
C(误差)	2	3.576	1.000
D	2	4.409	1.233

注: $F_{0.01}(2, 2)=99$, ¹⁾ $P<0.01$ 。

Note: $F_{0.01}(2, 2)=99$, ¹⁾ $P<0.01$ 。

由正交试验结果可知,制备温度(B)对蒙花苷磷脂复合物的复合率有显著性影响。根据表 2, $A_3B_3C_3D_3$ 为最佳处方工艺,考虑到磷脂用量较大时制备出的磷脂复合物呈流体状态,因此将蒙花苷和卵磷脂摩尔比值定为 1:1。最终确定磷脂复合物制备处方工艺:按摩尔比 1:1 分别称取 80 mg 蒙花苷和卵磷脂置于四氢呋喃溶液中,四氢呋喃的体积应使蒙花苷的浓度为 $2 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。于 45°C 条件下恒温搅拌 5.5 h($1\ 000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$),减压旋蒸除去有机溶剂,置于真空干燥箱中干燥 24 h(40°C)即得蒙花苷磷脂复合物。制备 3 批蒙花苷磷脂复合物,按“2.2”项下操作流程测得蒙花苷磷脂复合物的复合率均接近 100%。

2.4 X 射线衍射(X-ray diffraction, XRD)分析

采用 XRD 技术分析蒙花苷在磷脂复合物中的存在状态。检测条件为 $\text{Cu-K}\alpha$ 靶,电流 40 mA,扫描速度 $8^\circ\cdot\text{min}^{-1}$,扫描范围(2θ) $3^\circ\sim 45^\circ$,结果见图 1。其中,物理混合物是将蒙花苷和卵磷脂按照摩尔比值 1:1 简单混合即得。蒙花苷 XRD 图谱表明,蒙花苷以结晶状态存在。蒙花苷与卵磷脂物理混合物的 XRD 图谱显示,简单的物理混合物并不能显著影响蒙花苷的结晶状态。而蒙花苷制备成磷脂复合物后,其特征晶型峰消失,说明蒙花苷的结晶型状态转变成为无定形态,同时也证明了蒙花苷磷脂复合物制备成功。

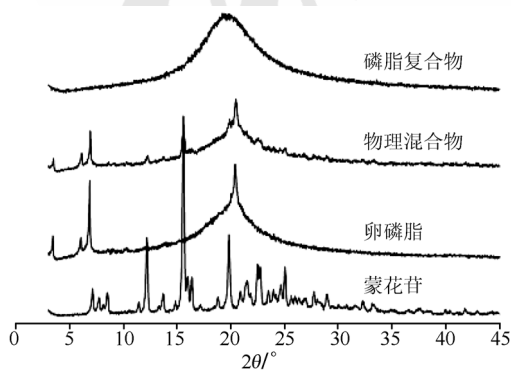


图 1 XRD 图谱

Fig. 1 X-ray diffraction spectrum

2.5 溶解性能分析

将约 0.5 g 的蒙花苷、物理混合物及蒙花苷磷脂复合物(以蒙花苷计)置于三角瓶中,加入正辛醇饱和的蒸馏水(或蒸馏水饱和的正辛醇),于室温条件下磁力搅拌 24 h。取样, $5\ 000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 条件下离

心 30 min。取上清液,过滤后进 HPLC 测定含量,计算蒙花苷、物理混合物及蒙花苷磷脂复合物在水中或正辛醇中表观溶解度,结果见表 4。蒙花苷磷脂复合物在水或正辛醇中的表观溶解度均有极显著性差异($P<0.01$),其中在正辛醇饱和的蒸馏水中溶解度提高 5.30 倍,蒸馏水饱和的正辛醇中表观溶解度提高 21.77 倍。

表 4 蒙花苷样品的表观溶解度($n=3$)

Tab. 4 Apparent solubility of buddleoside samples($n=3$)

试样	水/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	正辛醇/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$
蒙花苷	0.23 ± 0.02	10.86 ± 0.03
物理混合物	0.58 ± 0.04	15.34 ± 0.02
蒙花苷磷脂复合物	$1.22\pm 0.05^{1)}$	$236.41\pm 1.24^{1)}$

注:与蒙花苷比, $^{1)}P<0.01$ 。

Note: Compared with buddleoside, $^{1)}P<0.01$.

2.6 蒙花苷磷脂复合物药动学研究

2.6.1 灌胃供试液的配制 取蒙花苷原料药 30.0 mg,置于 2 mL 中链甘油三酯中,超声分散,配制成 $15 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的混悬液。蒙花苷磷脂复合物适量,溶于 2 mL 的中链甘油三酯中,配制成 $15 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的油制剂(以蒙花苷计)。

2.6.2 给药及取血 取 SD 大鼠 12 只,于实验室环境中适应,适应及实验期间禁食不禁水,随机分为 2 组。以蒙花苷计,按 $30 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量分别给予 SD 大鼠蒙花苷和蒙花苷磷脂复合物油制剂(给药体积均为 2 mL)。各组大鼠分别于 0.05, 0.15, 0.5, 0.75, 1.0, 1.5, 2, 2.5, 3.0, 4.0 和 6.0 h 时间点,于眼眶静脉丛采血约 0.2 mL,置于肝素化的离心管中。于 $3\ 500 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 条件下离心 3 min。小心分取上层血浆,置于 -20°C 冰箱冷冻储藏。

2.6.3 血浆样品的处理 精密吸取血浆样品 50 μL 和 25 μL 的磺胺甲恶唑内标溶液至离心管中。加入 1.5 mL 甲醇,涡旋 8 min。在高速离心机转速为 $10\ 000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 条件下离心 30 min。取出,用移液枪转移上清液至另一空白离心管中。调节氮吹仪出气量,在 40°C 条件下氮气缓慢吹干有机溶剂得残留物。残留物精密加入 50 μL 的甲醇复溶,进 HPLC 测定蒙花苷含量。

2.6.4 专属性考察 取 SD 大鼠空白血浆按照“2.6.3”项下操作处理。另取对照品溶液和给药后血浆样品,进 HPLC 进行色谱分析,色谱图见图 2。蒙花苷和内标与血浆中内源性物质分离度良好。

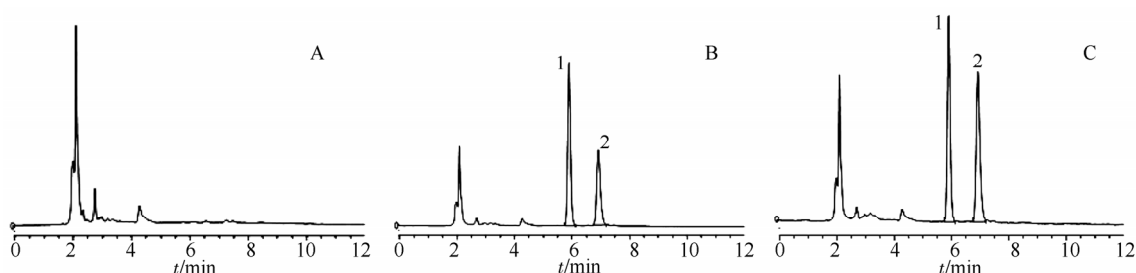


图2 空白血浆(A)、对照品溶液(B)和大鼠灌胃给药后血浆(C)的色谱图

1-蒙花苷; 2-磺胺甲恶唑。

Fig. 2 Chromatograms of blank rat plasma sample(A), reference product solution(B) and the rat plasma sample collected after oral administration(C)

1-buddleioside; 2-sulfamethoxazole.

2.6.5 对照品溶液的配制及线性曲线考察 精密称取蒙花苷对照品 40.0 mg, 置于 100.0 mL 的量瓶中, 加入乙腈超声, 溶解后定容。进一步用流动相稀释成 800, 400, 200, 100 和 20 ng·mL⁻¹ 的对照品溶液。精密称磺胺甲恶唑对照品 10.0 mg, 置于 25.0 mL 的量瓶中。加入乙腈超声, 溶解后定容。进一步用乙腈稀释成 200 ng·mL⁻¹ 的对照品溶液。

取各浓度的蒙花苷对照品溶液 50 μL, 分别加入 25 μL 的内标溶液, 氮气吹除有机溶剂后加入 50 μL 大鼠空白血浆, 最终得 800, 400, 200, 100 和 20 ng·mL⁻¹ 的血浆对照品溶液。按“2.6.3”项下操作, 进 HPLC 记录蒙花苷及内标峰面积。以蒙花苷浓度(X)为横坐标, 蒙花苷与磺胺甲恶唑内标峰面积比为纵坐标(Y), 绘制标准曲线, 得回归方程为 $Y=0.005\ 2X+0.043\ 5(r=0.990\ 6)$ 。因此, 蒙花苷在 20~800 ng·mL⁻¹ 之间存在良好的线性关系。

2.6.6 方法学考察 取血浆浓度为 20, 400 和 800 ng·mL⁻¹ 蒙花苷血浆溶液, 分别作为低、中、高质量浓度进行日内和日间精密度考察。日内精密度考察结果显示, 蒙花苷低、中、高质量血浆样品的 RSD 为 10.52%, 7.86% 和 8.08%(n=3); 低、中、高质量浓度的日间精密度 RSD 分别为 12.26%, 9.33% 和 5.66%(n=3)。取质量浓度分别为 20, 400 和 800 ng·mL⁻¹ 的血浆样品, 按“2.6.3”项下操作, HPLC 测定各浓度与内标的峰面积比, 采用线性回归方程计算各浓度的含量。以实际测定浓度与配制浓度比较, 得出各浓度的回收率。考察结果显示, 低、中、高质量浓度的回收率在 91.42%~102.57% 之间, RSD 为 8.16%(n=9)。取血浆样品, 分别于 0, 1, 2, 3, 4, 5 d 内进样测定蒙花苷和

内标的峰面积, 计算两者比值变化的 RSD 值。结果表明 RSD 值为 1.96%, 说明血浆样品在 5 d 内基本稳定。采用血浆对照品进行逐步稀释, HPLC 记录峰面积, 以信噪比分别约为 10 和 3 时, 定为定量限和检测限。结果显示, 定量限和检测限分别为 4.0, 1.0 ng·mL⁻¹。

2.6.7 药动力学结果 主要药动力学参数采用 3P97 程序统计矩模型计算, 采用 SPSS 19.0 软件进行显著性检验, 药-时曲线下面积(AUC)、达峰浓度(C_{max})经对数转换后采用独立样本 t 检验, 半衰期(t_{1/2})和达峰时间(t_{max})采用非参数法秩和检验, 结果见表 5, 血药浓度-时间曲线见图 3。药动力学研究结果显示, 蒙花苷磷脂复合物的 t_{max}、C_{max} 和 AUC 等参数与蒙花苷原料药相比, 均有显著性差异(P<0.05 或 P<0.01)。其中 t_{1/2} 显著延长(P<0.01); t_{max} 由 (0.76±0.13)h 延后至(0.96±0.21)h; C_{max} 由(428.44±88.63)ng·mL⁻¹·h 显著提高至 (903.67±142.30)ng·mL⁻¹·h, 蒙花苷磷脂复合物的相对生物利用度提高至 2.11 倍。因此, 磷脂复合物技术可显著促进蒙花苷的体内吸收。

表 5 蒙花苷和磷脂复合物给药后在大鼠体内的主要药动力学参数(n=6)

Tab. 5 Pharmacokinetic parameters in rats of suspension of buddleioside and phospholipids complex(n=6)

参数	蒙花苷	蒙花苷磷脂复合物
t _{max} /h	0.76±0.13	0.96±0.21 ¹⁾
C _{max} /ng·mL ⁻¹	302.14±40.28	599.58±96.43 ²⁾
t _{1/2} /h	1.41±0.31	2.69±0.52 ²⁾
AUC ₀₋₄ /ng·mL ⁻¹ ·h	428.44±88.63	903.67±142.30 ²⁾
AUC _{0-∞} /ng·mL ⁻¹ ·h	456.76±96.36	973.08±162.53 ²⁾

注: 与蒙花苷比, ¹⁾P<0.05, ²⁾P<0.01。

Note: Compared with buddleioside, ¹⁾P<0.05, ²⁾P<0.01.

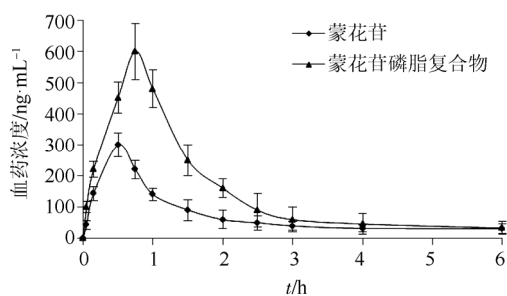


图3 蒙花苷和磷脂复合物药时曲线($n=6$)

Fig. 3 Profiles of plasma concentration-time of suspension of buddleoside and phospholipids complex($n=6$)

3 讨论

磷脂复合物的制备要求在非质子溶剂中,因此在制备之前先将蒙花苷原料药在真空干燥箱(45°C)干燥 48 h,尽可能除去原料药中的水分^[11],制备溶剂四氢呋喃采用色谱级,最终制备的蒙花苷磷脂复合物复合率接近 100%。制备磷脂复合物温度不可过高,防止大豆磷脂氧化变质。在保证复合率的情况下,磷脂的用量也应加以控制,防止材料浪费,另外过多的磷脂会导致磷脂复合物以流体状态存在。由于取血时间段仅为 6 h,为防止实验大鼠处于失血性病理状态,进而影响药动学实验结果,尽量减少了采血量,且在实验过程中,使实验大鼠能够自由饮水。

药物-磷脂复合物在水相环境中不稳定,以水混悬液形式给药时可能会导致药物与磷脂重新解离,失去了改善药物溶解度及促进药物吸收的作用。当磷脂复合物溶于中链甘油三酯,以油制剂形式给药后,可有效避免水相对磷脂复合物的影响,有助于药物-磷脂复合物的透膜吸收。为了能更好地比较药动学过程,蒙花苷原料药也采用中链甘油三酯进行配制。药动学研究结果显示,蒙花苷磷脂复合物的 $t_{\max}$ 、 $t_{1/2}$ 、 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-t} 和 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 与蒙花苷原料药相比,均有显著性差异($P<0.05$ 或 $P<0.01$),药物在体内滞留时间延长,极大提高了蒙花苷的生物利用度。其中 $t_{\max}$ 明显延后,这可能是由于蒙花苷从油制剂中释放出来需要一定时间的缘故。本研究成功制备了蒙花苷磷脂复合物,且蒙花苷亲脂性改善最明显,后续工

作将对蒙花苷磷脂复合物的纳米给药制剂^[7,12]进行研究,为蒙花苷的相关研究提供有价值的参考。

REFERENCES

- [1] MARTÍNEZ-VÁZQUEZ M, RAMÍREZ APAN T O, LASTRA A L, et al. A comparative study of the analgesic and anti-inflammatory activities of pectolinarin isolated from *Cirsium subcoriaceum* and linarin isolated from *Buddleia cordata* [J]. *Planta Med*, 1998, 64(2): 134-137.
- [2] WU Y J, SU J, HUANG P J, et al. Buddleoside prevents TNF- α -induced human aortic endothelial cells inflammatory injury through inhibiting TLR4/I κ B α /NF- κ B signaling pathway [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2017, 34(5): 637-643.
- [3] YANG Y, CHEN B, LIANG K L, et al. Relaxation effect of buddleoside combined with luteolin on isolated vessels *in vivo* and its mechanism [J]. *China J Chin Mater Med*(中国中药杂志), 2017, 42(7): 1370-1375.
- [4] HAN Y, XU J, ZHANG T J. Determination of solubility and oil-water partition coefficient of linarin [J]. *Drug Eval Res*(药物评价研究), 2012, 35(2): 120-123.
- [5] WEI Y G, XU K. Sinomenine phospholipids complex: preparation, characteration and skin permeation test *in vitro* [J]. *Nat Prod Res Dev*(天然产物研究与开发), 2018, 30(8): 1449-1453.
- [6] HAO H J, JIA Y Z, HAN R. Phytosomes: an effective approach to enhance the oral bioavailability of active constituents extracted from plants [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2013, 22(5): 385-392.
- [7] LIANG Q Q, WANG K, XUE X F, et al. Advance of the preparation and biological activity of flavonoid phospholipid complex [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2018, 35(1): 132-137.
- [8] KHAN J, SARAF S, SARAF S. Preparation and evaluation of luteolin-phospholipid complex as an effective drug delivery tool against GalN/LPS induced liver damage [J]. *Pharm Dev Technol*, 2016, 21(4): 475-486.
- [9] LIU Z S, HAO H J, MA J A. Pharmacokinetics of lappaconitine-phospholipid complex and its solid dispersion in SD rats *in vivo* [J]. *Her Med*(医药导报), 2018, 37(4): 449-452.
- [10] FU H J, WANG C Y, ZHANG Y, et al. Preparation and *in vitro* quality evaluation of salmon calcitonin phospholipid complex [J]. *Chin J New Drugs*(中国新药杂志), 2017, 26(21): 2602-2608.
- [11] KHAN J, SARAF S, SARAF S. Preparation and evaluation of luteolin-phospholipid complex as an effective drug delivery tool against GalN/LPS induced liver damage [J]. *Pharm Dev Technol*, 2016, 21(4): 475-486.
- [12] XU K, WEI Y G. Lappaconitine phospholipids complex nanoparticles: preparation, characterization and pharmacokinetic study [J]. *Nat Prod Res Dev*(天然产物研究与开发), 2018, 30(5): 870-874.

收稿日期: 2018-10-19

(本文责编: 沈倩)