

DOI:10.16781/j.0258-879x.2016.10.1256

吴茱萸碱新型纳米乳在大鼠体内的药代动力学及生物等效性

雷婷婷, 张景劼, 陈 静, 张严方, 赵 华*

重庆医科大学药物高校工程研究中心, 重庆 400016

[摘要] **目的** 建立 HPLC 法测定吴茱萸碱新型纳米乳 (evodiamine novel nano emulsion, ENNE) 中吴茱萸碱 (evodiamine, EVO) 在大鼠体内的血药浓度, 研究 ENNE 在大鼠体内的药代动力学行为, 比较 ENNE 与 EVO 的生物等效性。

方法 12 只 SD 大鼠平均分为两组, 分别灌胃给予 ENNE (相当于 EVO 100 mg/kg) 与 EVO (100 mg/kg), 采用 HPLC 法测定 5 min、10 min、15 min、30 min、45 min、1 h、2 h、5 h、8 h、12 h、24 h、48 h、72 h 大鼠体内 EVO 的血药浓度。HPLC 法色谱条件: 流动相为甲醇-0.1% 甲酸水溶液 (66 : 34, 体积比), 流速为 1.0 mL/min, 进样体积为 100 μ L, 检测波长为 225 nm。绘制血药浓度-时间曲线, 用 DAS 2.1.1 软件计算主要药代动力学参数与生物等效性。**结果** 建立的 HPLC 法线性关系良好, 准确度与精密密度符合分析化学要求。ENNE 与 EVO 的 $AUC_{0-\infty}$ 分别为 $(8\,248.88 \pm 69.92) \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $(884.82 \pm 83.52) \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$, 半衰期分别为 $(1.70 \pm 0.60) \text{h}$ 、 $(1.05 \pm 0.45) \text{h}$ 。ENNE 的相对生物利用度约为 EVO 的 9 倍, 半衰期约为 EVO 的 1.62 倍, ENNE 与 EVO 不具有生物等效性。**结论** ENNE 较 EVO 更能促进药物的吸收, 提高生物利用度; ENNE 与 EVO 不具生物等效性。

[关键词] 吴茱萸碱; 纳米乳; 药代动力学; 肠吸收; 生物利用度; 半衰期

[中图分类号] R 944.1

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2016)10-1256-05

Pharmacokinetics and bioequivalence of evodiamine novel nano emulsion in rats

LEI Ting-ting, ZHANG Jing-qing, CHEN Jing, ZHANG Yan-fang, ZHAO Hua*

Medicine Engineering Research Center in University, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

[Abstract] **Objective** To establish an HPLC approach for determining the plasma drug concentration of evodiamine (EVO) in evodiamine novel nano emulsion (ENNE) in rats, and to investigate the pharmacokinetics and bioequivalence of ENNE in rats. **Methods** Twelve SD rats were evenly randomized into two groups and were administered intragastrically with ENNE (containing EVO 100 mg/kg) or EVO (100 mg/kg). The plasma drug concentrations of EVO were measured at 5 min, 10 min, 15 min, 30 min, 45 min, 1 h, 2 h, 5 h, 8 h, 12 h, 24 h, 48 h and 72 h after administration of ENNE or EVO by HPLC. The chromatographic conditions were as following: the mobile phase was methanol and 0.1% of formic acid-water solution (66 : 34, V/V), the flow rate was 1 mL/min, the injection volume was 100 μ L, and the detection wavelength was 225 nm. The concentration-time curve was drawn by excel software, and the main pharmacokinetic parameters and bioequivalence were calculated by DAS 2.1.1 software. **Results** The established method was fast, accurate, and had good linear correlation. The $AUC_{0-\infty}$ of ENNE and EVO were $(8\,248.88 \pm 69.92) \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ and $(884.82 \pm 83.52) \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$, and the $t_{1/2}$ of ENNE and EVO were $(1.70 \pm 0.60) \text{h}$ and $(1.05 \pm 0.45) \text{h}$, respectively. The $AUC_{0-\infty}$ of ENNE was 9 times that of EVO, and the $t_{1/2}$ of ENNE was 1.62 times that of EVO. ENNE and EVO were not bioequivalent. **Conclusion** Bioavailability and absorption of ENNE are higher than EVO, and ENNE and EVO are not bioequivalent.

[Key words] evodiamine; nano emulsion; pharmacokinetics; intestinal absorption; biological availability; half-life

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2016, 37(10): 1256-1260]

吴茱萸碱 (evodiamine, EVO) 是从芸香科植物吴茱萸成熟果实中提取的一种色胺吡啶类生物碱^[1]。研究表明 EVO 具有抗肿瘤、降血压、抗炎镇

痛、减肥、调节内分泌等多种药理活性^[2-4], 其中抗肿瘤作用是近年来的研究热点。EVO 抗肿瘤机制有多种, 如阻滞肿瘤细胞周期, 改变周期相关蛋白的表

[收稿日期] 2016-01-16 **[接受日期]** 2016-03-19

[作者简介] 雷婷婷, 硕士, E-mail: 352289080@qq.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 023-68485161, E-mail: 247130151@qq.com

达^[5]; 阻断肿瘤细胞信号通路, 抑制肿瘤细胞的侵袭和转移等^[6]。然而, 游离 EVO 具有水溶性差、半衰期短、口服生物利用度低等不足^[7], 限制了其在临床上的应用。

研究者们试图通过各种制剂技术改善 EVO 的缺点。柳珊等^[8]采用单一的磷脂复合物技术将 EVO 制备成 EVO 磷脂复合物, 改善了其口服生物利用度; 严春临等^[9]将吴茱萸次碱制备成环糊精包合物, 增加了吴茱萸次碱的溶解度和生物利用度。但这些单一的制剂技术并未很好解决 EVO 的不足。研究表明, 将多个药物载体组合形成的新载体可能兼具单个载体的优点, 联合应用多种制剂技术使得药物具有协同作用^[10]。本实验同时采用羟丙基- β -环糊精与磷脂 2 个药物载体, 联合应用包合物技术、磷脂复合物技术及纳米乳技术, 将 EVO 与羟丙基- β -环糊精、磷脂在一定条件下形成 EVO-羟丙基- β -环糊精磷脂复合物, 然后制备成新型纳米乳 (evodiamine novel nano emulsion, ENNE), 希望能同时解决 EVO 水中溶解度低、生物半衰期短、口服生物利用度低等问题。

1 材料和方法

1.1 药品、试剂、设备和动物 EVO (纯度 > 99%, 武汉远城科技发展有限公司), 羟丙基- β -环糊精 (江苏泰兴新鑫医药辅料有限公司), 卵磷脂 (德国 Lucas Meyer 公司), 单辛酸甘油酯 (河南正通化工有限公司), 聚氧乙烯氢化蓖麻油 (南京都莱生物技术有限公司), PEG-400 (国药集团化学试剂有限公司), 甲醇 (色谱纯, 美国新天地科技有限公司), 其他试剂均为分析纯; LC-20A 型高效液相色谱仪 (日本岛津公司), AB204S 电子分析天平 (瑞士 Mettler Toledo 仪器公司), HWCL-3 型集热式恒温磁力搅拌器 (郑州长城科工贸有限公司), G-16 医用离心机 (北京白洋医疗器械有限公司), VOS-30A 型真空干燥箱 [施都凯设备 (上海) 有限公司]; 雄性 SD 大鼠 12 只, 体质量 (250 ± 20) g, 由第三军医大学实验动物中心提供 [动物生产许可证号: SCXK (渝) 2012-0005]。

1.2 ENNE 的制备 分别称量适量 EVO、羟丙基- β -环糊精 238 mg、卵磷脂 136 mg 溶于 20 mL 无水乙醇中, 置于 50 °C 水浴中磁力搅拌 3 h, 40 °C 旋转蒸

发除去无水乙醇, 真空干燥得固体。分别称取上述固体 86 mg、单辛酸甘油酯 4.40 g、PEG400 3.75 g、聚氧乙烯氢化蓖麻油 1.25 g 于烧杯, 置于恒温水浴锅中搅拌混匀后, 缓慢滴入 0.6 g 水, 继续恒温水浴搅拌, 待溶液变澄清后超声除去气泡, 即得外观澄明且伴有蓝色乳光的油包水型 ENNE。

1.3 EVO 混悬液的制备^[11] 称取适量 EVO 于 25 mL 容量瓶中, 加入适量 0.5% 羧甲基纤维素钠水溶液, 超声混匀, 最后加入 0.5% 羧甲基纤维素钠水溶液稀释至刻度, 即得 EVO 混悬液。

1.4 给药方案及样品采集 将 12 只雄性 SD 大鼠随机平均分成参比组与受试组, 给药前禁食 12 h, 灌胃给药, 参比组给予 EVO 混悬液 (100 mg/kg), 受试组给予 ENNE (相当于 EVO 100 mg/kg)^[12], 两组分别于给药前取空白血, 分别于给药后 5 min、10 min、15 min、30 min、45 min、1 h、2 h、5 h、8 h、12 h、24 h、48 h、72 h 从大鼠眼底取血 0.3 mL, 收集的血液样品置于含少许肝素的离心管, 3 187 × g 离心 10 min, 收集上层血浆备用。

1.5 血浆样品的处理 精密量取血浆样品 200 μ L, 加入甲醇 800 μ L, 涡旋 3 min 后, 4 250 × g 离心 10 min, 吸取上清液, 真空干燥挥去甲醇, 用 150 μ L 甲醇复溶, 9 562 × g 离心 5 min, 取上清液。

1.6 色谱条件 色谱柱: Hypersil ODS2 C₁₈ 柱 (4.6 mm × 250 mm, 5 μ m; 大连依利特分析仪器有限公司); 柱温: 25 °C; 流动相: 甲醇-0.1% 甲酸水溶液 (66 : 34, 体积比); 流速: 1.0 mL/min; 进样体积: 100 μ L; 检测波长: 225 nm。

1.7 溶液的制备 精密称取 EVO 10 mg, 置于 100 mL 容量瓶中, 用甲醇溶解稀释至刻度, 作为贮备液; 精密量取 EVO 贮备液 1 mL, 置 10 mL 容量瓶中, 用甲醇稀释至刻度, 即得 EVO 对照品溶液。精密量取适量 EVO 对照品溶液, 用甲醇稀释成 8、16、30、60、120、240、480、1 000、2 400 ng/mL 系列对照溶液, 室温放置备用。

1.8 方法学考察

1.8.1 方法的专属性 取 EVO 对照品溶液、空白血浆、血浆样品、EVO 对照品 + 空白血浆各 200 μ L, 按 1.5 项下方法操作, 按 1.6 项下色谱条件进行分析, 记录色谱图。

1.8.2 线性关系考察 精密吸取空白血浆样品

100 μL , 分别加入不同浓度的 EVO 系列对照溶液 100 μL , 即得 4、8、15、30、60、120、240、500、1 200 ng/mL 系列模拟血浆样品溶液, 按 1.5 项下方法操作, 按 1.6 项下条件进行分析, 记录色谱图。以 EVO 浓度(X)对峰面积(Y)进行线性回归, 得回归方程。

1.8.3 回收率考察 取空白血浆 100 μL , 加入 EVO 对照品溶液, 分别配制成低、中、高 3 个质量浓度(8、60、500 ng/mL)的血浆样品各 5 份, 按 1.5 项下方法操作, 按 1.6 项下条件进行分析, 记录峰面积, 通过标准曲线计算实测浓度(Cr), 以实测浓度与理论浓度之比(Cr/Cs)考察方法回收率。

1.8.4 精密度考察 取空白血浆 100 μL , 加入 EVO 对照品溶液, 配制成低、中、高 3 个质量浓度(8、60、500 ng/mL)的 EVO 血浆样品各 5 份, 按 1.5 项下方法操作, 按 1.6 项下条件进行分析, 记录峰面积, 分别在同一天内连续测定考察日内精密度, 连续测定 3 d 考察日间精密度。

1.8.5 稳定性考察 精密量取空白血浆 100 μL , 加入 EVO 对照品溶液配成低、中、高 3 个质量浓度(8、60、500 ng/mL)的血浆样品各 5 份, 室温放置 8 h、1 d、3 d 后, 按 1.5 项下方法操作, 按 1.6 项下条件进行分析, 计算 RSD, 考察血浆样品室温稳定性。精密量取空白血浆样品 100 μL , 加入 EVO 对照品

溶液配成低、中、高 3 个质量浓度(8、60、500 ng/mL)的血浆样品各 5 份, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冷冻保存 7、14、30 d 后, 按 1.5 项下方法操作, 按 1.6 项下条件进行分析, 计算 RSD, 考察生物样品 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冻存的稳定性。

1.9 ENNE 的药代动力学与生物等效性 以血药浓度对时间绘制血药浓度-时间曲线, 实验数据分别采用 DAS 2.1.1 软件与统计矩法处理, 计算非房室模型与房室模型时 ENNE 与 EVO 的主要药动学参数, 根据公式 $F(\text{相对生物利用度}) = \text{AUC}_{\text{ENNE}} / \text{AUC}_{\text{EVO}} \times 100\%$ 计算 ENNE 的相对生物利用度。达峰时间(peak time, T_{max})、峰浓度(peak concentration, C_{max})采用实测值。采用 DAS 2.1.1 软件将 AUC_{0-t} 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 及 C_{max} 经对数转换后进行双单侧 t 检验和 $[1-2\alpha]$ 90% 置信区间考察, 比较 ENNE 与 EVO 的生物等效性。

2 结果

2.1 方法学考察

2.1.1 专属性 EVO 对照品、空白血浆、血浆样品色谱图结果见图 1。结果表明, 血浆中的内源性物质及其他杂质对 EVO 色谱峰无干扰, EVO 的峰形良好, 对称因子为 0.98, EVO 的保留时间为 10.45 min。

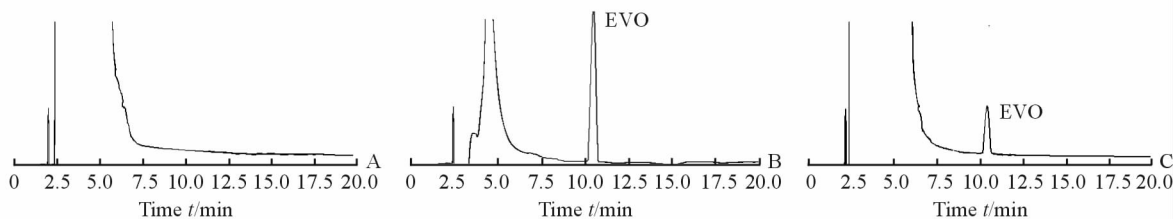


图 1 专属性色谱图

Fig 1 Chromatogram of specificity

A: Blank plasma; B: Evodiamine (EVO) standard; C: Sample plasma

2.1.2 线性关系考察 所得回归方程为 $Y = 185.09X + 247.67$, $r = 0.9999$ 。结果表明, 血浆中 EVO 的质量浓度在 4~1 200 ng/mL 范围内浓度与峰面积呈良好的线性关系, 符合体内分析方法学要求。当信噪比为 3 时血浆中 EVO 的检测限为 1 ng/mL, 当信噪比为 10 时定量限为 4 ng/mL。

2.1.3 回收率 血浆样品中 EVO 浓度为 8、60、500 ng/mL 时测得的方法回收率分别为 $(99.95 \pm 1.49)\%$ 、 $(101.61 \pm 1.05)\%$ 、 $(101.54 \pm 1.19)\%$, 结果表明该方法回收率良好。

2.1.4 精密度 血浆样品中低、中、高 3 个质量浓度(8、60、500 ng/mL) EVO 的日内精密度分别为 7.62%、5.51%、2.28%, 日间精密度分别为 8.77%、6.92%、3.49%, 结果表明该分析方法的精密度良好。

2.1.5 稳定性 低(8 ng/mL)、中(60 ng/mL)、高(500 ng/mL)质量浓度的 EVO 血浆样品室温放置 8 h、1 d、3 d 后计算得到 RSD 分别为 10.42%、9.68%、5.73%; 低(8 ng/mL)、中(60 ng/mL)、高(500 ng/mL)质量浓度 EVO 血浆样品 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 放置 7、14、30 d 后计算得到 RSD 分别为 10.84%、

8.73%、5.75%。结果表明,计算所得的 RSD 均 < 15%,血浆样品在室温下放置 3 d 内和 -20 °C 冻存 30 d 内稳定性好,能够保证血浆样品完成测定。

2.2 ENNE 的药代动力学研究

2.2.1 平均血药浓度-时间曲线的绘制 结果见图 2。

ENNE 与 EVO 灌胃给药后在大鼠体内均有吸收、分布和消除过程,ENNE 在约 3 h 内完成吸收分布, C_{\max} 约为 773 $\mu\text{g}/\text{L}$,EVO 在约 2 h 内完成吸收分布, C_{\max} 约为 107 $\mu\text{g}/\text{L}$;随后 EVO 进入消除相,在约 24 h 时血药浓度几乎为 0,但此时 ENNE 的血药浓度约为 39 $\mu\text{g}/\text{L}$,约在 30 h 时 ENNE 血药浓度几乎为 0。结果表明,ENNE 比 EVO 吸收好,能够在大鼠体内缓慢地释放药物,并能在较长时间内维持较高的血药浓度。

2.2.2 ENNE 主要药动学参数 由表 1 中非房室模型参数可见,ENNE 的 C_{\max} 约是 EVO 的 7 倍, T_{\max} 约是 EVO 的 2 倍, $\text{MRT}_{0-\infty}$ 约是 EVO 的 1.1 倍,计算得到 ENNE 的相对生物利用度是 EVO 的 934.71%。

根据偏差分析最小原则和权重残差平方和(R^2) 拟合度越接近 1 的拟合模型判断最优房室模型,结果判断 ENNE 与 EVO 均符合二室模型。由表 1 可见,房室模型与非房室模型的 T_{\max} 与 C_{\max} 一致。由房室模型主要参数计算得到 ENNE 的相对生物利用度是 EVO 的 932.27%。结果表明,采用房室模型与非房室模型分析所得药动学参数基本一致。

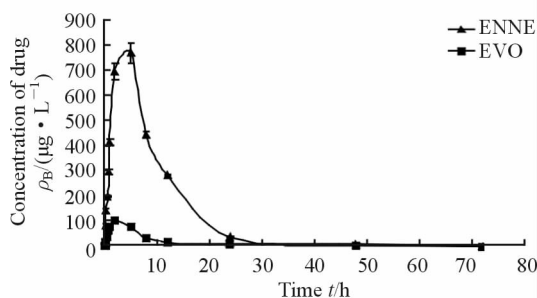


图 2 灌胃后 ENNE 与 EVO 的血药浓度-时间曲线图
Fig 2 The concentration-time curves of ENNE and EVO after intragastric administration

ENNE: Evodiamine novel nano emulsion; EVO: Evodiamine. $n=6$, $\bar{x} \pm s$

表 1 ENNE 与 EVO 的主要药动学参数

Tab 1 The main pharmacokinetic parameters of ENNE and EVO

$n=6$, $\bar{x} \pm s$

	Non-compartmental model		Compartmental model	
	ENNE	EVO	ENNE	EVO
$C_{\max} \rho_B / (\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$	773.07 ± 38.24	107.58 ± 6.58	773.07 ± 38.24	107.58 ± 6.58
$T_{\max} t/h$	5 ± 0	2 ± 0	5 ± 0	2 ± 0
$\text{AUC}_{0-t} (\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1})$	8 824.33 ± 183.40	928.08 ± 54.84	8 238.35 ± 55.50	857.96 ± 74.07
$\text{AUC}_{0-\infty} (\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1})$	8 833.06 ± 177.80	945.99 ± 48.92	8 248.88 ± 62.92	884.82 ± 83.52
$\text{MRT}_{0-t} t/h$	8.99 ± 0.27	7.59 ± 1.11		
$\text{MRT}_{0-\infty} t/h$	9.06 ± 0.35	8.21 ± 0.97		
$t_{1/2} t/h$			1.70 ± 0.60	1.05 ± 0.45

ENNE: Evodiamine novel nano emulsion; EVO: Evodiamine; AUC: Area under curve; MRT: Mean residence time

2.2.3 生物等效性分析 结果显示,ENNE 的 AUC_{0-t} 和 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 经对数转换后 $[1-2\alpha]$ 90% 置信区间分别为 132.9%~134.4%、132.7%~133.8%,不在等效标准 80%~125% 范围内;ENNE 的 C_{\max} 对数转换后 $[1-2\alpha]$ 90% 置信区间为 140.9%~143.4%,不在等效标准 70%~143% 范围内; T_{\max} 采用实测值,对 T_{\max} 进行 Wilcoxon 非参数检验,结果表明 ENNE 和 EVO 差异有统计学意义 ($P=0.001$)。ENNE 与 EVO 的主要药代参数之间的差

异有统计学意义,但受试周期和受试个体之间的差异没有统计学意义。按照生物等效性标准判定,ENNE 与 EVO 不具有生物等效性。

3 讨论

本研究成功建立了 HPLC 法测定大鼠血浆中 EVO 的含量,血浆中基质与溶剂均对 EVO 血浆样品的测定无干扰,该方法专属性强、准确度高,能够满足体内样品分析的要求。

羟丙基- β -环糊精是一种低毒、安全、有效的药用辅料,将 EVO 与羟丙基- β -环糊精制成包合物能改善药物水溶性差等问题^[13]。磷脂是生物膜的主要成分,广泛用作药物载体,能使药物顺利通过细胞膜,促进药物吸收^[14]。纳米乳能增加难溶性药物的溶解度,使药物在体内有一定的缓释作用^[15]。本研究采用羟丙基- β -环糊精与磷脂 2 个药物载体,联合应用包合物技术、磷脂复合物技术及纳米乳技术,将 EVO 制备成新型纳米乳 ENNE,并通过计算房室模型与非房室模型主要药代动力学参数研究了 ENNE 与 EVO 的药代动力学行为。结果表明,采用房室模型与非房室模型分析药代动力学参数所得结果基本一致。ENNE 的 C_{\max} 为 $(773.07 \pm 38.24) \mu\text{g/L}$, 约是 EVO 的 7 倍, T_{\max} 为 $(5 \pm 0) \text{h}$, 约是 EVO 的 2 倍,将 EVO 制成 ENNE 促进了 EVO 的吸收,延长了 T_{\max} 。EVO 口服吸收差, C_{\max} 较 ENNE 低,使得 EVO 在大鼠体内维持时间短,而 ENNE 的包封率高,在大鼠体内消除慢,清除率低,半衰期长,达到 C_{\max} 后能够长时间维持较高浓度,从而减少给药次数,提高患者顺应性。

本研究由房室模型和非房室模型的药动学参数计算的 ENNE 相对生物利用度分别为 932.27% 与 934.71%, Hu 等^[16]发现 EVO 超分子纳米乳在大鼠体内的相对生物利用度为 630.35%, 结果表明 ENNE 比 EVO 超分子纳米乳的相对生物利用度提高得更多。经生物等效性分析, ENNE 与 EVO 不具有生物等效性, ENNE 的生物利用度高于 EVO。本研究首次将 EVO 制备成 ENNE 并研究了其体内药代动力学行为,为药物新剂型研究提供一定的参考依据。

[参考文献]

- [1] 杨志欣,孟永海,王秋红,杨炳友,匡海学. 吴茱萸药理作用及其物质基础研究概况[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29: 2415-2417.
- [2] 张秋方,杨奕樱. 吴茱萸碱药理作用的研究近况[J]. 贵阳中医学院学报, 2013, 35: 36-38.
- [3] 张醇,梁华平. 吴茱萸碱抗肿瘤活性研究进展[J]. 中国新药杂志, 2010, 19: 1558-1562.
- [4] YU H, JIN H, GONG W, WANG Z, LIANG H. Pharmacological actions of multi-target-directed evodiamine [J]. *Molecules*, 2013, 18: 1826-1843.
- [5] FANG C, ZHANG J, QID, FAN X, LUO J, LIU L, et al. Evodiamine induces G₂/M arrest and apoptosis via mitochondrial and endoplasmic reticulum pathways in H446 and H1688 human small-cell lung cancer cells [J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9: e115204. doi: 10.1371/journal.pone.0115204
- [6] SHEN H, ZHAO S, XU Z, ZHU L, HAN Y, YE J. Evodiamine inhibits proliferation and induces apoptosis in gastric cancer cells[J]. *Oncol Lett*, 2015, 10: 367-371.
- [7] 张志仙,蒋美玲,王欣慧,李云展,龚国清. 吴茱萸碱的药学研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14: 4189-4195.
- [8] 柳珊,杨林,廖红,赵德璋,张景勍. 吴茱萸碱纳米复合物的药代动力学和生物利用度研究[J]. 第三军医大学学报, 2013, 35: 325-327.
- [9] 严春临,张季,侯勇,薛贵平,王树,赵青亚. 吴茱萸碱羟丙基- β -环糊精包合物的制备工艺研究[J]. 中国中药杂志, 2014, 39: 828-832.
- [10] 唐勤,顾勇,李纳,郭倩,徐晓玉,张继芬. 姜黄素磷脂复合物壳聚糖微球在大鼠体内药动学研究[J]. 中草药, 2013, 44: 1939-1943.
- [11] 杨梅,张景勍,李娜,罗见春,胡雪原. 去甲氧基姜黄素纳米乳在大鼠体内的药代动力学研究[J]. 第三军医大学学报, 2015, 37: 346-350.
- [12] HU J, SUN L, ZHAO D, ZHANG L, YE M, TAN Q, et al. Supermolecular evodiamine loaded water-in-oil nanoemulsions: enhanced physicochemical and biological characteristics [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2014, 88: 556-564.
- [13] 高振坤,王兰. 姜黄素羟丙基- β -环糊精包合物的制备及其性质研究[J]. 中草药, 2012, 43: 1951-1956.
- [14] 丁冬梅,张振海,蒋艳荣,贾晓斌. 中药磷脂复合物的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2013, 38: 2046-2050.
- [15] 李艳萍,张志荣. 纳米乳的研究进展及其应用[J]. 华西药学杂志, 2010, 25: 485-488.
- [16] HU J, CHEN D, JIANG R, TAN Q, ZHU B, ZHANG J. Improved absorption and *in vivo* kinetic characteristics of nanoemulsions containing evodiamine-phospholipid nanocomplex [J]. *Int J Nanomedicine*, 2014, 7: 4411-4420.