

槐果碱体内药动学和体外抗肿瘤研究

杨晓艺, 曾 诚, 李建光(新疆医科大学药学院, 新疆 乌鲁木齐 830011)

摘要: **目的** 建立大鼠颈静脉置管模型, 探讨槐果碱(SOP)在大鼠体内的药代动力学, 并初步考察 SOP 对体外细胞增殖影响。**方法** 大鼠灌胃 SOP(30, 60, 120 mg·kg⁻¹), HPLC 法测定大鼠灌胃给药后不同时间点血浆中 SOP 的浓度, 并采用 Kinetica 4.4.1 软件计算药代动力学参数。体外培养人宫颈癌 HeLa 和 Siha 细胞株, 分别加入终浓度为 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10, 20 mmol·L⁻¹ 的 SOP, MTT 法检测 SOP 对 HeLa 和 Siha 细胞活性的影响, 倒置显微镜下观察细胞形态变化。**结果** 大鼠灌胃给药后, SOP(30, 60, 120 mg·kg⁻¹)在大鼠体内呈二室分布, C_{max} 分别为(54.42 ± 8.35), (91.16 ± 13.72)和(157.64 ± 26.85) μg·mL⁻¹; T_{max} 分别为(11.07 ± 2.27), (8.47 ± 1.13)和(12.53 ± 3.88)min; t_{1/2} 分别为(15.95 ± 0.93), (28.34 ± 1.27)和(22.25 ± 2.32)min; AUC 分别为(812.79 ± 65.81), (1571.92 ± 172.62)和(2278.87 ± 328.12)min·μg·mL⁻¹。体外细胞实验结果显示, 不同浓度的 SOP 能明显抑制 HeLa 和 Siha 细胞增殖(P < 0.05), 且呈时间和浓度依赖性。**结论** SOP 在大鼠体内具有口服吸收快、作用时间长和消除缓慢等特点, 同时, 对人宫颈癌细胞 HeLa、Siha 细胞均有显著抑制作用。

关键词: 槐果碱; 苦豆子; 药物动力学; 人宫颈癌细胞; 抗肿瘤

中图分类号: R **文献标志码:** **文章编号:** 1003-9783(2017)05-

doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2017.05

Study of pharmacokinetic and anti-tumor effect of Sophocarpine

Yang Xiaoyi, Zeng Cheng, Li Jianguang (Department of Pharmacy, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011 Xinjiang, China)

Abstract: **Objective** To establish the rat jugular vein catheterization model, study pharmacokinetics of Sophocarpine (SOP) in rat and evaluate of in vitro anticancer effect in human cervical cancer cell. **Methods** Rats were given intragastric administration of SOP (30、60、120 mg·kg⁻¹), and then the blood was sampled at different time points. HPLC method was used to analyze the plasma concentration of SOP, and pharmacokinetic parameters were calculated by compartmental model in Kinetica 4.4.1. HeLa and Siha cell were cultured for 24 h in vitro, then cocultured with SOP at the concentration of 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10 and 20 mmol·L⁻¹ for 24, 48, 72 and 96 h, respectively. The proliferation of cells was detected by MTT. Changes in cell morphology was observed under inverted microscope. **Results** SOP was found to fit a two-compartment open model in rat, and the main pharmacokinetic parameters C_{max}, T_{max}, t_{1/2} and AUC of SOP were 54.42 ± 8.35, 91.16 ± 13.72 and 157.64 ± 26.85 μg·mL⁻¹; 11.07 ± 2.27, 8.47 ± 1.13 and 12.53 ± 3.88 min; 15.95 ± 0.93, 28.34 ± 1.27 and 22.25 ± 2.32 min; 812.79 ± 65.81, 1571.92 ± 172.62 and 2278.87 ± 328.12 min·μg·mL⁻¹. HeLa and Siha cells were treated with different concentration of SOP after different time points, the proliferation of cells was significantly inhibited by SOP, in a time and dose-dependent manner. **Conclusion** SOP used for rats shows a rapid absorption, longer duration and slow elimination process. Meanwhile, it's feasible and meaningful to develop an orally dosage form of SOP.

Keyword: Sophocarpine, Sophora alopecuroides L., pharmacokinetic, human cervical cancer cell, anti-cancer

收稿日期: 2016-10-18

作者简介: 杨晓艺, 女, 硕士研究生。研究方向: 肿瘤分子药理学。Email: 925363296@qq.com。通信作者: 李建光, 男, 教授, 博士生导师, 研究方向: 药物分析学。Email: L77117@163.com。

项目名称: 国家自然科学基金项目(81560687); 新疆研究生科研创新项目(XJGR12015073)。

苦豆子(*Sophora alopecuroides* L.)为一种豆科槐属多年生草本植物^[1], 收载于《新疆中草药》和《维吾尔药志》中, 是我国维吾尔民间习用药材, 维吾尔名为“布亚”^[2], 用于治疗各种肿瘤、痢疾、顽癣、糖尿病等疾病。生物碱是苦豆子中代表性的活性成分群, 苦豆子中的生物碱成分的抗肿瘤价值被医药界所公认^[3-5], 其中槐果碱(*Sophocarpine*, SOP)是一种喹诺里西啉类生物碱, 是苦豆子抗肿瘤的主要活性成分, 其化学结构见图 1。槐果碱具有抗病毒^[6]、抗炎^[7]、抑制中枢神经系统^[8]及抗心率失常等作用^[9]。课题组前期研究了苦豆子总生物碱对体外肿瘤细胞的抑制作用^[10]。在此基础上, 本研究建立 HPLC 法, 测定大鼠血浆中槐果碱的浓度, 研究槐果碱在大鼠体内的药代动力学特征, 并体外考察槐果碱对人宫颈癌 Hela 和 Siha 细胞增殖的作用。

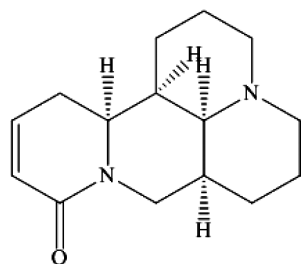


图 1 槐果碱化学结构式

Figure 1 Chemical structure of Sophocarpine

1 材料

1 仪器 1260 型高效液相色谱仪(美国安捷伦科技有限公司); Millipore simplicity-185 超纯水器(美国密理博公司); AB135-S 梅特勒-托利多电子天平(瑞士梅特勒-托利多国际股份有限公司); KQ-100 DE 型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司); TGL-16K 型台式高速冷冻离心机(湖南湘仪实验室仪器有限公司); MODEL550 型酶标仪(日本 BIO-RAD 公司); HERAcell 150i CO₂ 培养箱(德国 Thermo Fisher 公司); BDS-FL 型倒置荧光显微镜(重庆奥特光学仪器有限公司); ABS2 型清醒动物自动采血仪(美国 Instech 公司)。

1.1 试药 槐果碱(南京泽朗生物科技有限公司, 批号: ZL20141128, 纯度 98.13 %); DMEM 高糖培养液、胎牛血清(FBS)、非必需氨基酸(NEAA)、胰蛋白酶(trypsin), 美国 Gibco Laboratories 公司; 四氮唑蓝(MTT, 美国 Sigma 公司, 批号: 08/2015); 水为超纯水; 其他试剂均为分析纯。

1.2 细胞 人宫颈癌 Hela、Siha 细胞, 由中国医学科

学院药物研究所提供。

1.3 动物 SD 大鼠, 雄性, 体重(200 ± 20)g, 购自北京维通利华实验动物技术有限公司, 动物合格证号: SCXK(京)2014-0023。

2 实验与结果

2.1 色谱条件 色谱柱: 依利特 Sinachrom ODS BP 柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm); 流动相: 甲醇(A)–0.5 % 磷酸(B), 梯度洗脱(0~30 min, 8 %~45 % A); 检测波长: 220 nm; 流速: 0.8 mL·min⁻¹; 柱温: 35 °C; 进样量: 20 μL。

2.2 溶液的配制

2.2.1 对照品储备液 精密称取槐果碱对照品 2.2 mg 置于 10 mL 容量瓶, 甲醇定容, 作为槐果碱的储备液。

2.2.2 口服给药供试液 分别精密称取槐果碱及 CMC-Na 适量放入烧杯中, 再加入适量超纯水, 边加水边搅拌, 使 CMC-Na 含量为 0.5 %, 使槐果碱粉末成悬浮状态。

2.3 血浆样品处理 大鼠灌胃给予槐果碱, 分别于灌胃后 0.083, 0.167, 0.5、1, 2, 4、8, 12 h 后取血, 分离血浆。精密吸取血浆样品, 加入 10 倍量甲醇, 涡旋 3 min, 然后置离心机中, 12 000 r·min⁻¹ 离心 10 min。分离有机层, N₂ 吹干, 残渣用 100 μL 甲醇复溶, 离心, 上样测定。

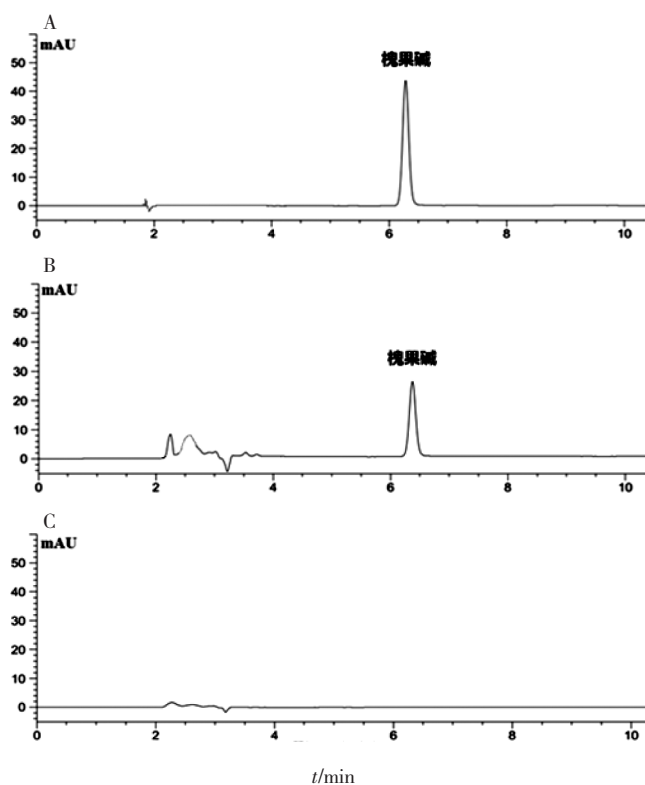
2.4 方法学考察

2.4.1 专属性试验 分别取空白血浆、含槐果碱对照品的空白血浆和给药后的血浆样品, 按照 2.3 项下方法处理, 在上述色谱条件下各进样 20 μL。结果表明, 在本试验条件下, 血浆中内源性物质不干扰样品的测定。色谱图见图 2。

2.4.2 标准曲线制作 精密吸取空白血浆, 加入槐果碱储备液适量, 用甲醇制成 220 μg·mL⁻¹ 的贮备液, 用甲醇将贮备液稀释成浓度分别为 1.7, 6.9, 27.5, 55, 110, 220 μg·mL⁻¹ 的标准溶液, 取样测定。以峰面积 A 为纵坐标, 以浓度 C 为横坐标, 进行线性回归, 所得线性方程为 $A=1818.6C+58.25$, $r^2=0.9996$, 浓度范围: 1.7–220 μg·mL⁻¹。

2.4.3 精密度试验 制备低、中、高的槐果碱标准溶液(血浆浓度为 1.7, 27.5, 220 μg·mL⁻¹), 按照 2.3 方法处理, 用 HPLC 在 220 nm 下连续测定 5 次峰面积, 计算日内精密度, 低、中、高 3 个浓度的日内精密度分别为 1.84 %、2.26 %、1.48 % (n=5)。

2.4.4 稳定性试验



A. 槐果碱对照品; B. 槐果碱血浆样品; C. 空白血浆

图2 槐果碱各成分血浆色谱图

Figure 2 Chromatogram of various components of sophora fruit

(1)制备低、中、高剂量的槐果碱标准溶液(血浆浓度为1.7, 27.5, 220 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$),按照2.3方法处理,用HPLC在220 nm下于不同时间点(0, 1, 2, 4, 6, 8 h)测定峰面积并计算含量, RSD 分别为2.35 %、1.71 %、2.19 %。

(2)上述同样样品于在 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冷冻保存后融化、再冷冻,连续3次(冻融间期为7 d),用HPLC在220 nm下测定峰面积并计算浓度, RSD 值均小于3 %,测定结果表明样品冻融稳定性良好。

2.4.5 回收率试验

2.4.5.1 相对回收率试验 制备槐果碱浓度为1.7, 27.5, 220 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的标准血样,按照2.3方法处理,用HPLC测定峰面积并计算含量和回收率,相对回收率分别为98.6 %、98.2 %和99.2 %($n=5$)。

2.4.5.2 绝对回收率试验 制备槐果碱浓度为1.7, 27.5, 220 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的标准血样,按照2.3方法处理,同时配制相同浓度的槐果碱溶液直接进样,两者峰面积之比为本方法的绝对回收率,绝对回收率为92.1 %、90.5 %和91.3 %($n=5$)。

2.5 大鼠体内药动学研究

2.5.1 大鼠颈静脉置管术^[11]

大鼠经腹腔注射0.35 $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的1.5 %戊巴比妥

钠,麻醉成功后,颈后、颈前部备皮,仰卧位固定于大鼠手术台上,聚维酮碘消毒颈前皮肤。于颈部正中偏右剪开皮肤长约2 cm,轻轻分离皮下组织,暴露颈静脉。钝性游离出颈静脉长约1 cm,从静脉下方穿两根丝线备用,先用一根丝线将远心端结扎,近心端用动脉夹夹住,用眼科剪轻轻剪开颈静脉约1 mm,用眼科镊夹起血管壁将静脉导管从切口处轻轻插入约2 cm后,松开动脉夹,用注射器从静脉插管回抽确认回血通畅,以另一根丝线结固定好插管。侧翻大鼠,颈后备皮处聚维酮碘消毒后剪开皮肤约0.5 cm,以组织钳夹住插管经皮下穿透送出颈后部切口处。清理切口,确认无误后,缝合颈前切口。颈后部固定好插管,聚维酮碘再次消毒伤口缝合处。术毕,于静脉插管中注入0.3 %肝素钠溶液约0.2 mL,封闭液0.1 mL,插管堵头封住插管。术后大鼠单只放于动物笼中饲养观察,约2 h后完全清醒,自由活动饮食饮水,保持饲养环境温湿条件适宜,每日更换清洁垫料,避免术后感染。此后每天经静脉插管注入0.3 %肝素钠溶液0.2 mL和封闭液0.1 mL,观察大鼠体征状态和插管是否取血通畅。1周后大鼠手术伤口全部愈合,导管固定确切,反复取血通畅,可用于药代动力学研究。

2.5.2 样本的采集 取SD大鼠24只,随机分为4组,每组6只,禁食12 h(自由饮水)。空白对照组以2 mL/kg灌胃给予0.5 % CMC-Na水溶液,槐果碱高、中、低剂量组分别以120, 60, 30 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 灌胃给药,给药后0.083, 0.167, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 h后颈静脉收集血液0.4 mL,离心,分离血浆, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存待用。大鼠口服给药后,槐果碱的药动学参数见表1,药时曲线见图3。

表1 大鼠灌胃槐果碱后的药代动力学参数($n=6$)

Table 1 Pharmacokinetic parameters of oral administration of Sophocarpine in rats

参数	槐果碱给药剂量/($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)		
	30	60	120
$C_{\text{max}}/(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	54.42 $\pm$ 8.35	91.16 $\pm$ 13.72	157.64 $\pm$ 26.85
$T_{\text{max}}/\text{min}$	11.07 $\pm$ 2.27	8.47 $\pm$ 1.13	13.53 $\pm$ 3.88
$t_{1/2}/\text{min}$	15.95 $\pm$ 0.93	28.34 $\pm$ 1.27	22.25 $\pm$ 2.32
$\text{MRT}_{0-\infty}/\text{min}$	162.03 $\pm$ 47.52	127.34 $\pm$ 35.52	192.53 $\pm$ 39.81
$\text{AUC}_{0-24\text{h}}/(\text{min}\cdot\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	812.79 $\pm$ 65.81	1 571.92 $\pm$ 172.62	2 278.87 $\pm$ 228.12
$\text{CL}/(\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1})$	614.27 $\pm$ 8.66	553.62 $\pm$ 2.23	583.48 $\pm$ 3.52

2.6 体外细胞实验

2.6.1 细胞抑制率试验 将对数生长期的细胞(Hela、Siha)以0.25 %胰酶消化,1 100 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心4 min,

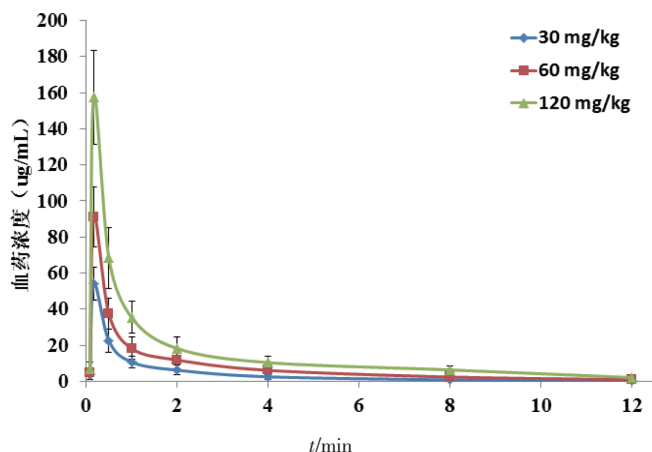


图3 槐果碱的药时曲线

Figure 3 Concentration-time profile of Sophocarpine

用含 10 % FBS 的 DMEM 重悬细胞,显微镜下计数,调整细胞密度为 3×10^5 个 $\cdot \text{mL}^{-1}$,将细胞接种在 96 孔板中,每孔 100 μL 。在 37 $^{\circ}\text{C}$, 5 % CO_2 培养箱中培养过夜。将槐果碱溶于含 10 % FBS 的 DMEM 培养液中, 0.22 μm 无菌滤膜过滤除菌,配制成浓度依次为 1.25, 2.5, 5, 10, 20, 40 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的槐果碱溶液,再向 96 孔板中加入 100 μL 上述浓度的槐果碱溶液(每孔总体积 200 μL),使其终浓度为 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10, 20 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。每个浓度均设 3 个平行孔。37 $^{\circ}\text{C}$, 5 % CO_2 培养箱中继续培养 24~96 h。分别于 24, 48, 72, 96 h 在 96 孔板中加入 5 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的 MTT 溶液,每孔 20 μL ,放置在 37 $^{\circ}\text{C}$, 5 % CO_2 培养箱中温育 4 h 后,小心弃去板中液体,每孔加入 DMSO 150 μL ,微量振荡器振荡 10 min,使结晶充分溶解,酶标仪 570 nm 处测定各孔 OD 值,计算抑制率。SPSS 计算半数抑制浓度(IC_{50})。

$$\text{抑制率} = \frac{\text{Control 组平均 OD 值} - \text{实验组平均 OD 值}}{\text{Control 组平均 OD 值}} \times 100 \%$$

槐果碱对 HeLa、Siha 细胞抑制率见图 4 和图 5。槐果碱作用于 HeLa 细胞 24, 48, 72, 96 h 的 IC_{50} 依次为 11.88, 8.56, 6.14, 3.85 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$; 作用于 Siha 细胞 24, 48, 72, 96 h 的 IC_{50} 依次为 6.80, 4.74, 3.53, 2.76 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。结果提示,槐果碱对 HeLa 细胞和 Siha 细胞均有显著抑制作用,但 Siha 细胞对槐果碱更加敏感。随着给药浓度的增加和药物作用时间的延长,细胞的抑制率上升,即槐果碱对细胞的作用呈时间依赖和剂量依赖关系。

2.6.2 细胞形态学观察 将对数生长期的细胞(HeLa、Siha)以 0.25 % 胰酶消化,每孔 3×10^5 接种在 6 孔板中, 37 $^{\circ}\text{C}$, 5 % CO_2 培养箱中培养 24 h。对照组每

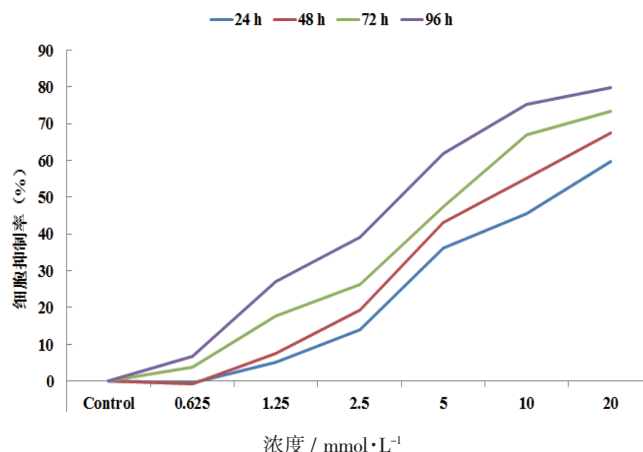


图4 槐果碱对 HeLa 细胞抑制率的影响

Figure 4 Effect of sophocarpine on inhibition of HeLa cells

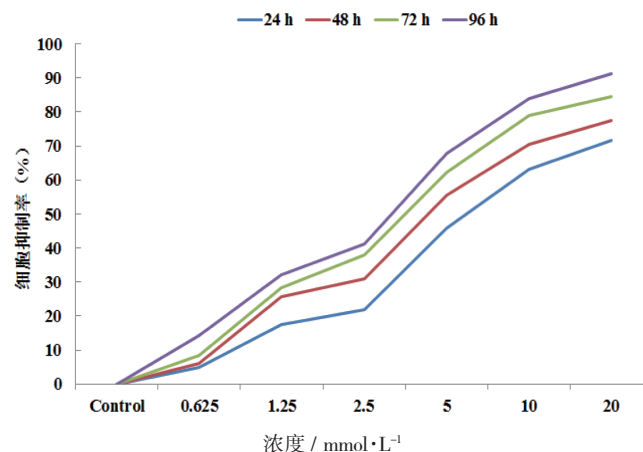


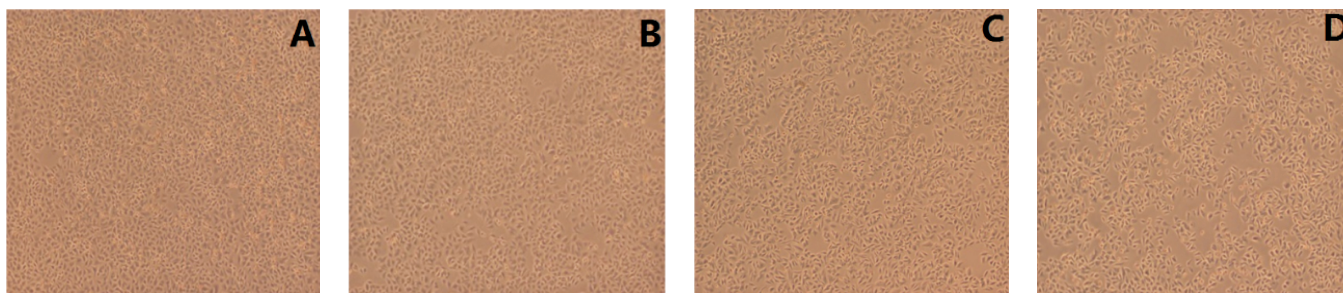
图5 槐果碱对 Siha 细胞抑制率的影响

Figure 5 Effect of sophocarpine on inhibition of Siha cells

孔加入 2 mL 含 10 % FBS 的 DMEM 培养基。实验组每孔分别加入 2 mL 槐果碱浓度依次为 1, 2, 4 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的含 10 % FBS 的 DMEM 培养基。药物作用 24 h 后,在倒置显微镜下观察细胞形态变化并拍照记录。

HeLa 细胞对照组背景干净,细胞间彼此排列紧密,形态清晰。1 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 槐果碱组细胞密度稍有减少,但没有明显的形态变化;2 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 槐果碱组细胞间隙增大,排列松散,少部分细胞由梭形变成圆形;4 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 槐果碱组的细胞间隙明显增大,细胞周围可见凋亡小体及细胞碎片,少量细胞变圆且呈漂浮状态,见图 6。

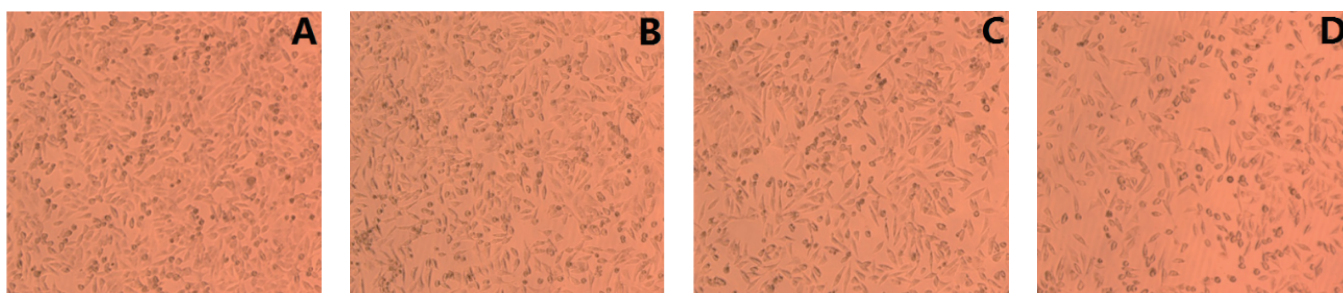
Siha 细胞对照组背景干净,形态清晰。1 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 槐果碱组细胞密度减少,部分细胞变圆;2 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 槐果碱组细胞间隙明显增大,形态由梭形变为圆形,贴壁细胞减少,皱缩明显;4 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 槐果碱组的细胞密度稀疏,大部分变为圆形,呈漂浮状态的细胞增多,细胞周围可见较多的凋亡小体及细胞碎片,



A. 对照组; B. 1 mmol·L⁻¹ 槐果碱组; C. 2 mmol·L⁻¹ 槐果碱组; D. 4 mmol·L⁻¹ 槐果碱组

图 6 HeLa 细胞形态图

Figure 6 Morphology of HeLa cells



B. 对照组; B. 1 mmol·L⁻¹ 槐果碱组; C. 2 mmol·L⁻¹ 槐果碱组; D. 4 mmol·L⁻¹ 槐果碱组

图 7 SiHa 细胞形态图

Figure 7 morphology of SiHa cells

见图 7。

3 讨论

目前,国内实验室在进行啮齿类动物连续采血方法主要包括眼眶静脉丛、心脏穿刺等途径,但是,这些方法不光对动物的伤害较大,更存在采血量和时间点难以准确控制、容易造成污染等缺点。而国外实验室已开展了啮齿类动物颈外静脉置管术取血法,解决了传统取血法存在的问题,不仅符合动物实验尽量减少动物数量、尽量用低等动物代替高等动物和精细操作的原则,更有效避免实验动物应激反应给实验带来的影响和误差^[12]。

本实验结果显示大鼠灌胃槐果碱后的药代动力学过程符合二室模型。口服吸收较迅速, T_{max} 为 8~13 min,提示其在胃和小肠上部即被吸收。分布相半衰期 $t_{1/2}$ 仅在 15~28 min,说明其从中央室向周边室分布较快。槐果碱由低剂量增加至中剂量时,大鼠血浆中槐果碱的 AUC 和 C_{max} 逐渐增加, CL 无显著性变化,呈线性动力学特征。但当由中剂量增至高剂量时, AUC 和 C_{max} 增加较慢, CL 明显减少, $t_{1/2}$ 显著延长 ($P < 0.05$),药动力学呈非线性动力学特征。推测是由于槐果碱在体内涉及容量限制过程,当给药剂量

及产生的血药浓度超过一定限度时,体内酶的催化能力和载体转运能力达到饱和,药动力学呈现明显的剂量依赖。

目前已建立的几十种抗肿瘤药物筛选方法,常用的几种体外方法有同位素前体掺入法、集落形成法、MTT 法和快速荧光分析法,其中 MTT 法因具有简单、易接受的特点,是近年来用于研究较广泛的方法^[13]。

结果表明,槐果碱对 HeLa 和 SiHa 细胞的生长有明显的抑制作用。在低剂量时可以抑制肿瘤细胞的增殖,较高剂量时表现为直接对肿瘤细胞的杀伤,由此推测槐果碱具有较好的体外抑制人宫颈癌细胞增殖的活性,为槐果碱抗肿瘤的进一步研究提供参考。

参考文献:

- [1] 史伟,陈治国. 苦豆子的开发与利用[J]. 草业与畜牧, 2007, 20 (1): 57- 59.
- [2] 杨巧丽,顾政一,黄华. 中药苦豆子的研究进展[J]. 西北药学杂志, 2011, 26(3): 232- 236.
- [3] 高红英,李国玉,王金辉. 苦豆子种子中生物碱的研究进展[J]. 农垦医学, 2010, 32(4): 340- 343.
- [4] 张琳娜,白洁. 苦豆子药理作用的研究进展[J]. 宁夏医科大学学

- 报, 2004, 26(3): 214-217.
- [5] 单晓菊, 邸明磊, 陶遵威. 苦豆子化学成分及药理研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2011, 18(3): 105-107.
- [6] 张星宇, 陈曙霞, 刘晶星, 等. 槐果碱体外抗柯萨奇病毒 B3m 的作用[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2006, 26(8): 892-894.
- [7] Wang D, Xu N, Zhang Z, et al., Sophocarpine displays anti-inflammatory effect via inhibiting TLR4 and TLR4 downstream pathways on LPS-induced mastitis in the mammary gland of mice [J]. Int Immunopharmacol. 2016, 35: 111-118.
- [8] Yuan HN. Inhibitory action of sophocarpine on the central nervous system, Zhong Yao Tong Bao. 1987, 12(4): 45-47.
- [9] 狄灵, 李睿萍, 杨成志, 等. 槐果碱抗缺血性心律失常的作用机制[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(18): 4508-4509.
- [10] 李建光, 牛清芝, 杨晓艺, 等. 苦豆子总生物碱对小鼠乳腺癌 4T1 细胞体外增殖抑制及诱导凋亡作用的研究[J]. 新疆医科大学学报, 2015, 38(1): 44-46, 51.
- [11] Zeng C, Jiang W, Tan M, et al., Optimization of the process variables of tilianin-loaded composite phospholipid liposomes based on response surface-central composite design and pharmacokinetic study [J]. ~~2016, 85: 123-131.~~ Eur J Pharm Sci
- [12] 王晓英, 王娟, 李敬来, 等. 大鼠颈静脉置管模型在咪达唑仑新制剂自身交叉实验药代动力学评价中的应用[J]. 国际药学研究杂志, 2015, 42(3): 394-397.
- [13] 戴铃林, 田汝华, 爱香英, 等. 通光散 C21 甾体成分增强紫杉醇抗肿瘤作用的研究[J]. 中药新药与临床药理, 2015, 26(3): 269-274.

(编辑: 梁进权)