

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2018.08.06

阿司匹林丁香酚酯在大鼠体内的代谢动力学研究

周 豪^{1,2}, 杨亚军², 孔晓军², 刘希望², 杨孝朴^{1*}, 李剑勇^{2*}

(1. 甘肃农业大学动物医学院, 兰州 730070; 2. 中国农业科学院兰州畜牧与兽药研究所/农业部兽用药物创制重点实验室/

甘肃省新兽药工程重点实验室, 兰州 730050)

[收稿日期] 2017-12-19 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2018) 08-0031-07 [中图分类号] S859.791

[摘 要] 通过阿司匹林丁香酚酯(AEE)在大鼠体内代谢动力学的研究,探讨其在体内的代谢规律,为临床合理用药提供参考。选取 12 只 SPF 级 SD 大鼠,颈静脉插管后以 20 mg/kg 的剂量灌胃给药,采用 LC-MS/MS 法检测大鼠血浆中 AEE 及其代谢物的浓度,计算药动学参数。结果表明: AEE 和代谢物阿司匹林在血浆中无法检出;代谢物丁香酚在血浆中浓度较低,未达到定量限;代谢物水杨酸血药浓度符合一室模型。水杨酸在大鼠体内的主要药代动力学参数 $C_{\max}$ 、 $T_{\max}$ 和 CL 分别为 3356.90 ± 1120.37 ng/mL、 4.35 ± 1.09 h、 432.01 ± 148.41 mL/h。该检测方法快捷、准确、灵敏度高,适用于大鼠血浆中 AEE 及其代谢物的血药浓度测定,为今后 AEE 在体内处置研究和给药间隔提供了技术参考和理论基础。

[关键词] 阿司匹林丁香酚酯; 代谢动力学; 大鼠

Studies on the Pharmacokinetics of Aspirin Eugenol Ester in Rats

ZHOU Hao^{1,2}, YANG Ya-jun², KONG Xiao-jun², LIU Xi-wang², YANG Xiao-pu^{1*}, LI Jian-yong^{2*}

(1. Animal Medical College of Gansu Agricultural University, Lanzhou 730070, China; 2. Key Lab of New Animal Drug Project of Gansu Province,

Key Lab of Veterinary Pharmaceutical Development, Ministry of Agriculture, Lanzhou Institute of Husbandry and Pharmaceutical Science of CAAS,

Lanzhou 730050, China)

Corresponding author: YANG Xiao-pu, E-mail: yangxpu@gsau.edu.cn; LI Jian-yong, E-mail: lijy1971@163.com

基金项目: 中国农业科学院科技创新工程(CAAS-ASTIP-2014-LIHPS-02)

作者简介: 周 豪,硕士研究生,从事新兽药研究与开发。

通讯作者: 杨孝朴, E-mail: yangxpu@gsau.edu.cn; 李剑勇, E-mail: lijy1971@163.com

- Zhou Z, Ling N, Huang C W, *et al.* Rifaximin in treatment of acute bacterial diarrhea a randomized, single-blind and multi-center clinical trial[J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2004, (5):307-310.
- [9] 林 红, 张智德, 郑 莉, 等. 利福昔明在防治奶牛乳房炎中的研究进展[J]. 中国奶牛, 2014, (18):21-23.
- Lin H, Zhang Z, Zheng L, *et al.* Research progress of rifaximin in preventing and curing cow mastitis[J]. China Dairy Cattle, 2014, (18):21-23.

- [10] 齐利宁——利福昔明乳房注入剂[J]. 北方牧业, 2014, (17):28.
- Qi Lining - Rifaximin Breast Implants[J]. Northern animal husbandry, 2014, (17):28.
- [11] 孙 雷, 李 丹, 毕言锋, 等. 牛奶中利福昔明残留消除规律研究[J]. 中国兽药杂志, 2013, 47(9):27-30.
- Sun L, Li D, Bi Y F, *et al.* Study on the Depletion of Rifaximin Residue in Milk[J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2013, 47(9):27-30.

(编辑:侯向辉)

Abstract: The pharmacokinetics of aspirin eugenol ester (AEE) in rats were studied to understand its metabolic regulation *in vivo*, which could provide reference for rational use of this drug. Twelve Sprague-Dawley rats were selected and administered with a dose of 20 mg/kg of AEE after jugular vein cannulation. The concentrations of AEE and its metabolites in rat plasma were determined by LC-MS/MS, and the pharmacokinetics parameters were calculated. The results showed that AEE and aspirin could not be detected in plasma. The concentration of eugenol in plasma was low and did not reach the quantification limit. The concentration of salicylic acid in plasma was confirmed to the one-compartment model. The pharmacokinetic parameters were as followed: $C_{\max} = 3356.90 \pm 1120.37$ ng/mL, $T_{\max} = 4.35 \pm 1.09$ h and $CL = 432.01 \pm 148.41$ mL/h. This method was effective, convenient and sensitive, which was suitable for pharmacokinetics study of AEE and its metabolites in rat plasma. This method also provided technical reference and theoretical basis for future research of AEE disposal *in vivo* and administrative duration.

Key words: AEE; pharmacokinetics; rat

阿司匹林(Aspirin)作为三大经典药物之一,多年来都被作为“解热镇痛药”的代名词广泛应用于各种原因引起的发热、疼痛等病症。阿司匹林的抗炎作用也是治疗类风湿性关节炎、骨关节炎等病症的首选药物之一^[1]。20 世纪 70 年代低剂量的阿司匹林具有抗血小板凝血作用的发现,使其在心血管疾病的预防和治疗方面有广泛的应用。但阿司匹林长期服用的副作用同样不容忽视,其对胃肠道的刺激性易引起胃溃疡和胃出血^[2]。阿司匹林丁香酚酯(Aspirin Eugenol Ester, AEE)是中国农业科学院兰州畜牧与兽药研究所阿司匹林和丁香酚为原料,经过酯化反应合成的一种新型非甾体抗炎药物,该药物降低了阿司匹林对胃肠道的刺激性,同时增强了挥发油丁香酚的稳定性。截至目前,先后就 AEE 的药效学^[3]、急性毒性、慢性毒性、生殖毒性^[4-5]、稳定性和致畸性^[6]等进行了研究,显示 AEE 具有良好的成药性。作为一种新的合成药物,研究 AEE 的代谢动力学,以期为全面评价 AEE 的药学性质提供依据,并为临床合理用药提供参考。

1 材料

1.1 药品与试剂 AEE(纯度大于 99%),由中国农业科学院兰州畜牧与兽药研究所农业部兽用药物创制重点实验室制备;阿司匹林(ASA)对照品(批号 100113-201405)纯度 99.8%;水杨酸(SA)对照品(批号 100106-201104)纯度 99.9%;丁香酚(Eugenol)对

照品(批号 110725-201615)纯度 99.3%,内标香草酸(批号 110776-201503)纯度 99.8%,均购于中国食品药品检定研究院。内标 4-甲基水杨酸甲酯(批号 M1584)购于 TCI(上海)化成工业发展有限公司。质谱级乙腈、甲酸均购于美国新泽西 Fisher 化学药品有限公司;超纯水购于广州屈臣氏食品饮料有限公司;其他试剂均为分析纯及以上。

1.2 仪器设备 1200 高效液相色谱仪,6410B 三重四级杆质谱仪均为安捷伦公司产品。样品快速蒸发仪(美国 LABCONCO 公司);高速离心机(Thermo Scientific™ Sorvall™ ST40),涡旋混合器(Scientific Industries Vortex Genie2),超低温冰箱(海尔 DW-86L388A)。

1.3 试验动物 60 日龄成年 SD 大鼠 12 只(批号 SCXK(G)字 2015-001,购于中国农业科学院兰州兽医研究所,中国兰州),雌雄各半,体重 300 g 左右。给药前 12 h 禁食,自由饮水。

2 方法

2.1 色谱条件 液质联用是药物代谢中最常用的方法^[7-9],根据参考文献^[10-11]方法并改进,确定为:色谱柱为安捷伦 ZORBAX RRHD Eclipse Plus C18 (3.0×100 mm, 1.8 μm);流动相 A 为乙腈, B 为水相,水相含有 0.1%甲酸和 1%的乙腈,流速 0.4 mL/min,进样量为 10 μL,柱温 30 ℃。其中 ASA 和 SA 在负离子模式下同时测定,流动相为等度洗脱(A : B =

3 : 7) ; AEE 和丁香酚在正离子模式下同时测定, 流动相为梯度洗脱; 水相比比例为: 0~1 min, 50%; 1~3 min, 35%; 3~5 min, 20%; 5~7 min, 50%。

2.2 质谱条件 采用电喷雾离子源, 多反应监测; 离子源温度 300 ℃; 毛细管电压正模式下 4000 V, 负模式下 3500 V。AEE 及其待测物的质谱条件见表 1。

2.3 给药方案和血样采集 采用大鼠颈静脉插管

方式采血, 手术后适应 3 d 开始给药; AEE 用 0.5% 羧甲基纤维素钠混匀制成浓度为 4 mg/mL, 按 20 mg/kg 灌胃给药^[10]。给药后分别于 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、24、48 h 采取血浆样品; 每次采血 300 μL 左右, 采血后补充等量生理盐水。采取血液样品置于含肝素钠的离心管中, 4000 r/min 离心 10 min, 取上清液-20 ℃保存。

表 1 AEE 及其代谢物的质谱条件

Tab 1 Mass spectrometry detection conditions of AEE and its metabolites						
待测物 Compound name	离子模式(ES) Ionization mode	母离子(<i>m/z</i>) Precursor ion	子离子(<i>m/z</i>) Product ion	碰撞电压/kV Fragmentor Voltage	碰撞能量/eV Collision Energy	保留时间/min Retention Time
ASA	-	179.0	137.0	70	6	2.72
SA	-	137.0	93.0	70	15	3.45
IS1	-	183.1	151.2	70	6	1.65
AEE	+	327.3	121.0	70	15	5.89
Eugenol	+	165.1	137.0	67	10	3.04
IS2	+	183.1	151.2	90	13	3.85

内标: IS1 为香草酸; IS2 为 4-甲基水杨酸甲酯
Internal standard: IS1 is vanillic acid, IS2 is methyl 4-methyl salicylate

2.4 样品处理 将待测血浆样品置于室温, 待其完全融化, 用移液器精密移取 50 μL 置于离心管中, 加入 10 μL 内标和 300 μL 乙腈, 涡旋震荡 30 s, 4 ℃条件下 14000 g 离心 10 min, 取上清液用样品快速蒸发仪除去溶剂, 加入 200 μL 流动相复溶, 涡旋震荡 30 s, 经 0.22 μm 滤膜过滤后进样。

2.5 标准曲线的建立 精密称取 AEE 和丁香酚标准品, 以乙腈为溶剂配制成浓度为 5、10、20、50、100、200、500、1000 ng/mL 的系列浓度标准液。分别吸取上述不同浓度标准液 50 μL, 加入空白血浆 50 μL 和 1 μg/mL 内标(4-甲基水杨酸甲酯) 10 μL, 按 2.4 项方法操作, 进样 10 μL, 以待测物峰面积与内标峰面积比值(*Y*) 对相应的待测物浓度(*X*) 作线性回归, 得出回归方程和相关系数。

精密称取阿司匹林和水杨酸标准品, 以乙腈为溶剂配制成浓度为 5、10、50、100、500、1000、5000、10000 ng/mL 的系列浓度标准液。内标(香草酸) 为 1 μg/mL; 同上操作, 计算回归方程和相关系数。

2.6 数据处理 药物浓度-时间数据采用 WinNon-

Lin5.2 软件拟合药物动力学模型, 计算出药代动力学参数。

3 试验结果

3.1 专属性考察 在选定的色谱条件下, AEE 和代谢物丁香酚以及 ASA 和 SA 可以实现很好的分离, 见色谱图 1。

3.2 标准曲线与定量限 ASA 的血药浓度测定标准曲线为: $Y=0.00749X+0.08341$, $R^2=0.9927$, SA 为 $Y=0.0143X+0.08335$, $R^2=0.9996$, 线性范围均为 5~10000 ng/mL。AEE 的血药浓度测定标准曲线为: $Y=0.0183X+1.1750$, $R^2=0.9973$, 丁香酚为: $Y=0.0119X+0.03617$, $R^2=0.9959$, 线性范围均为 5~1000 ng/mL。

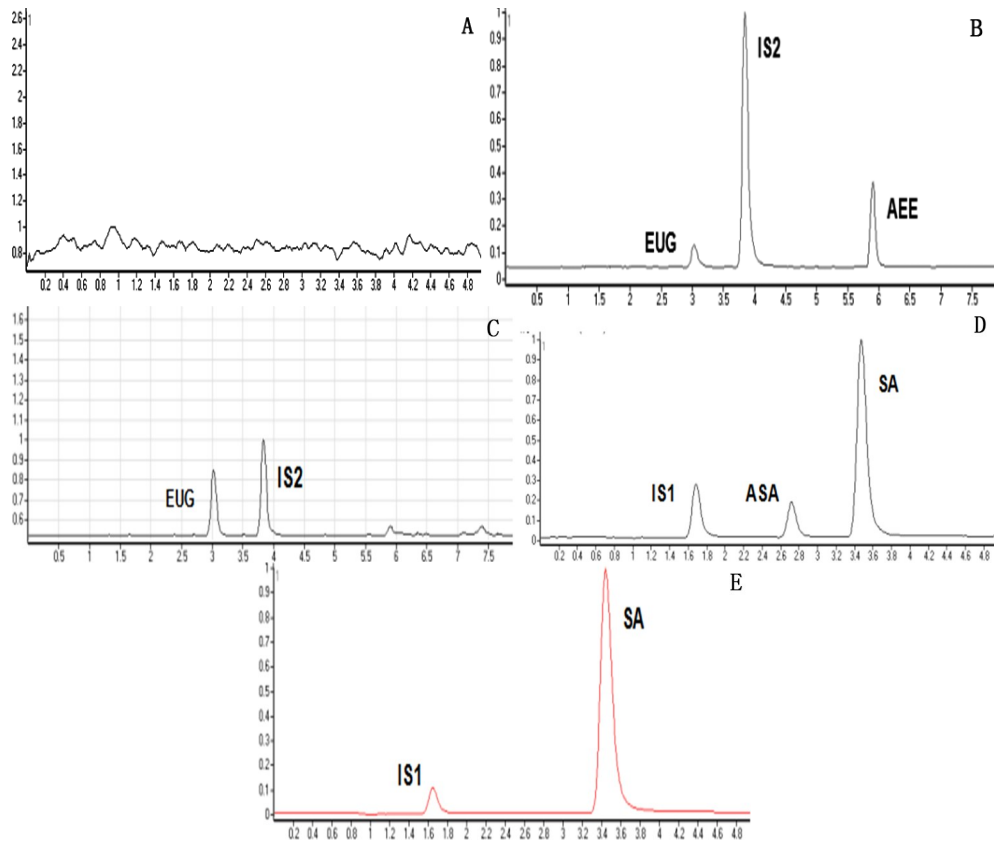
3.3 精密度与准确度 取血浆样品按高、中、低 3 个浓度, 每个浓度 5 个平行样品。按 2.4 样品处理方法项处理后进样分析, 以一天内 5 次测定结果计算日内精密度和准确度; 连续测定 3 d 计算日间精密度和准确度。本方法测定的 AEE 及其代谢物的血浆样品的日内和日间精密度均 $RSD<10\%$, 结果

符合目前生物样品分析方法指导原则的有关规定。血浆样品测定 AEE 及其代谢物日内精密度、日间精密度和准确度以及回收率见表 2。

3.4 基质效应 取空白血浆样品按 2.4 项方法处理后,加入高、中、低 3 种不同浓度的待测物,每个浓度设 3 个平行样品;测得样品中被测物的峰面积,与用流动相配制的相应浓度的标准溶液中被测物的峰面积比较,计算基质效应。4 种待测物及内标在高、中、低 3 个浓度血浆样品中基质效应均在

85%~115%之间,说明血浆样品处理方法中对被测成分影响不大,方法稳定可靠。

3.5 稳定性 对样品的稳定性考察主要有短期稳定性的考察;短期稳定性样品配好后,在室温条件下放置 6 h 后分析;冻融稳定性考察:样品反复冻融(-80 ℃)3 次后,进样分析;长期稳定性考察:将样品在-80 ℃条件下存放三周后分析。样品稳定性结果见表 3,样品稳定性 RSD 值均小于 15%,表明血浆中被测物浓度可以被准确测定。



A. 空白血浆;B. 空白血浆加入 EUG(丁香酚)、IS2(4-甲基水杨酸甲酯)和 AEE 标准品;C. 给药 1 h 后血浆中加入内标 IS2;
D. 空白血浆加入内标 IS1(香草酸)、ASA 和 SA 标准品;E. 给药 1 h 后血浆中加入内标 IS1

A. Representative chromatograms of blank plasma samples; B. Representative chromatograms of EUG, IS2, and AEE in blank Plasma samples spiked with analytes; C. One hour after administration, the representative chromatograms of IS2 was add to the Plasma samples; D. Representative chromatograms of IS1, ASA and SA in blank Plasma samples spiked with analytes; E. One hour after administration, the representative chromatograms of IS1 was add to the Plasma samples.

图 1 色谱图

Fig 1 Representative Chromatogram

表 2 AEE 及其代谢物测定方法的精密度和准确度以及回收率 (n=5)

Tab 2 Precision, accuracy and recovery of AEE and its metabolites (n=5)

待测物 Compound name	浓度/(ng·mL ⁻¹) concentration	日内 (intra-day)		日间 (inter-day)		回收率/% recovery
		精密度 RSD/%	准确度 (RE)	精密度 RSD/%	准确度 (RE)	
		Precision	accuracy	Precision	accuracy	
ASA	20	8.88	3.57	9.62	8.56	81.42±6.17
	500	4.35	-1.25	3.22	1.18	84.33±3.28
	5000	3.00	-0.25	5.18	2.32	85.26±4.37
SA	20	3.50	1.13	5.46	4.54	94.79±5.17
	500	1.02	-0.73	4.78	2.54	97.28±3.51
	5000	2.56	1.15	5.97	1.27	98.63±3.48
AEE	20	3.85	3.66	7.85	2.59	79.82±5.34
	100	6.54	2.37	6.01	3.22	80.23±3.14
	500	1.36	0.23	3.91	0.77	84.19±5.15
EUG	20	7.13	3.32	7.67	2.22	76.38±4.22
	100	8.16	1.33	6.86	1.39	79.46±5.83
	500	2.04	-0.19	2.63	0.34	84.30±4.41

表 3 AEE 及其代谢物样品稳定性考察

Tab 3 Stability of AEE and its metabolites

待测物 compound name	理论值/(ng·mL ⁻¹) concentration	短期稳定性	冻融稳定性	长期稳定性
		Short-term	freezing and thawing	Long-term
		(mean±SD)	(mean±SD)	(mean±SD)
ASA	50	51.26±0.91	49.12±3.64	49.13±4.10
	5000	5025.85±123.79	4962.04±76.08	4989.20±113.19
SA	50	50.49±0.96	50.18±2.49	49.78±3.75
	5000	5009.16±119.40	4975.17±57.64	4955.39±111.77
AEE	50	46.27±1.10	45.92±0.71	47.99±0.58
	500	473.18±7.85	460.32±6.42	470.10±12.00
EUG	50	45.18±0.80	44.53±2.05	45.44±3.00
	500	467.55±21.13	468.77±19.62	473.43±22.41

3.6 大鼠口服给药后体内药动力学分析 大鼠灌胃给药后,按时间点采集血样,经处理后进行 LC-MS/MS 分析。根据不同时间点的数据,对 AEE 及其代谢物在大鼠血浆内随时间的浓度变化进行分析发现:AEE 和阿司匹林在血浆中无法检出,丁香酚在血浆中能被检出,但在 0~48 h 内均未达到定量限。水杨酸在大鼠血浆中随时间的浓度变化的药-时曲线见图 2,并计算了水杨酸的主要药代动力学参数见表 4。

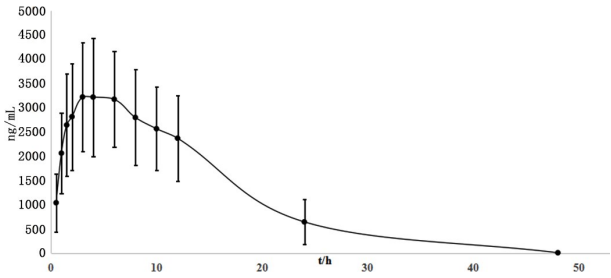


图 2 AEE 给药后大鼠体内水杨酸的平均
血药浓度-时间曲线 (mean±SD, n=12)

Fig 2 The mean plasma concentration of SA versus time
after AEE administration in rat (mean±SD, n=12)

表 4 AEE 给药后大鼠体内水杨酸主要
药代动力学参数 (n=12)

Tab 4 The pharmacokinetic parameters of SA
after AEE administration in rat (n=12)

参数	mean±SD
AUC/(h·ng·mL ⁻¹)	51046.37±15570.51
K01_HL/h	2.10±1.07
K10_HL/h	6.56±3.52
CL_F/(mL·h ⁻¹)	432.01±148.41
T _{max} /h	4.35±1.09
C _{max} /(ng·mL ⁻¹)	3356.90±1120.37

4 讨 论

目前对于 AEE 临床药理方面的研究显示其具有良好的成药性;该药物降低了阿司匹林对胃肠道刺激性的同时,增强了丁香酚的稳定性;但对于其在啮齿类动物体内药物代谢动力学的研究是空白的。对 AEE 在大鼠体内的代谢动力学研究有利于解释其药理作用机理及作用过程,对于指导新药设计,提高新药疗效和安全性,科学的制定药品质量标准具有重要意义。

本试验所建立的 LC-MS/MS 方法能够分别同时检测血浆中 AEE 及代谢产物丁香酚、阿司匹林和水杨酸。色谱条件在文献^[10]的基础上进行了改进,由单一代谢物的逐个测定改为同一模式下多个代谢物同时测定。AEE 和丁香酚同时测定的流动相采用梯度洗脱,节省了样品测定时间。在文献^[11]的基础上对阿司匹林的质谱条件进行了优化,增强了阿司匹林响应值的同时减轻了源内裂解的现象。方法学考察结果表明该方法具有专属性好、准确度高、精密度好和灵敏度高等特点,与文献^[10]相比更适用于 AEE 及其代谢产物在动物体内的血药浓度的测定和药代动力学研究。

AEE 以 20 mg/kg 单剂量口服给药后,测定血浆中 AEE 及其代谢产物丁香酚、阿司匹林和水杨酸的浓度,以研究 AEE 及其活性代谢产物在体内情况。一方面明确可能的药理活性物质如 AEE 和阿司匹林、丁香酚的存在与否,另一方面研究已知的

活性代谢产物水杨酸的浓度及动力学^[10]。AEE 经口服给药后,AEE 及其代谢物阿司匹林在血浆中几乎检测不到;丁香酚在血浆中能被检出,但在 0~48 h 内均达不到定量限;水杨酸在血浆中的浓度较高。该实验证实了口服给药后 AEE 在体内迅速代谢,其血浆浓度较低,主要由水杨酸和丁香酚在体内发挥其药理活性。

据文献报道^[12],阿司匹林以 10 mg/kg 单剂量灌胃给药后在 SD 大鼠体内水杨酸的达峰时间 (T_{max}) 为 2.17±0.98 h,达峰浓度 (C_{max}) 为 1.904±0.208 μg/mL,半衰期为 5.208±1.699 h;药时曲面积 (AUC) 为 16.720±3.086 h·μg·mL⁻¹。通过 AEE 代谢物水杨酸的药物动力学参数对比可以看出:在几乎相同的克分子数下,AEE 比阿司匹林代谢的水杨酸药效作用更强,在较长时间内能保持较高的血药浓度,因此,仅就代谢物而言,AEE 能更好地发挥阿司匹林的药效作用,给药间隔可以是阿司匹林的 2~3 倍,给药间隔以 1 d 1 次足以达到治疗效果。

参考文献:

[1] 冯婉玉,徐冬辉. 阿司匹林的临床应用[J]. 辽宁医学杂志, 2007,21(6):345-353.
Feng W Y, Xu D H. Clinical application of aspirin[J]. Medical Journal of Liaoning, 2007, 21(6):345-353.

[2] Fernandez A G, Salcedo C, Palacios J M. Aspirin, salicylate and gastrointestinal injury[J]. Nat Ned, 1995, 1(7):602-603.

[3] 李剑勇,王棋文,于远光,等. 阿司匹林丁香酚酯的抗炎作用及其可能的作用机制[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2011, 25(1):57-61.
Li J Y, Wang Q W, Yu Y G, et al. Anti-inflammatory effects and possible mechanisms of aspirin eugenol esters[J]. Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology, 2011, 25(1):57-61.

[4] 赵晓乐,孔晓军,杨亚军,等. 阿司匹林丁香酚酯的一代繁殖毒性研究[J]. 中国兽药杂志, 2017, 51(2):54-58.
Zhao X L, Kong X J, Yang Y J, et al. Study on Reproductive Toxicity of Aspirin Eugenol Ester[J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2017, 51(2):54-58.

[5] 赵晓乐,孔晓军,马 宁,等. 阿司匹林丁香酚酯对大鼠的急性毒性研究[J]. 中国畜牧兽医, 2017, 44(7):2178-2184.

- Zhao X L, Kong X J, Ma N, *et al.* Acute Toxicity of Aspirin Eugenol to Rats [J]. *China Animal Husbandry & Veterinary Medicine*, 2017, 44(7): 2178-2184.
- [6] 孔晓军. 阿司匹林丁香酚酯的致畸致突变研究[D]. 北京: 中国农业科学院, 2013.
- Kong X J. Study on teratogenicity and mutagenesis of aspirin eugenol esters [D]. Beijing: Chinese Academy of Agricultural Sciences, 2013.
- [7] 梅和坤, 王 睿. LC-MS/MS 法同时测定多粘菌素 E 和左氧氟沙星的浓度 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2013, 29(4): 296-298.
- Mei H K, Wang R. Simultaneous determination of colistin and levofloxacin in broth by LC - MS/MS [J]. *Chinese Journal of Clinical Pharmacy*, 2013, 29(4): 296-298.
- [8] 杨 娟, 谢红旗, 曾建国. HPLC-MS/MS 法检测血根碱在鸡体内的药代动力学研究 [J]. *中国兽药杂志*, 2015, 49(5): 22-26.
- Yang J, Xie H Q, Zeng J G. The Pharmacokinetics Study of Sanguinarine in Broiler using HPLC-MS/MS [J]. *Chinese Journal of Veterinary Drug*, 2015, 49(5): 22-26.
- [9] Youming Shen, Xiwang Liu, Yajun Yang, *et al.* *In vivo* and *in vitro* metabolism of aspirin eugenol ester in dog by liquid chromatography tandem mass spectrometry [J]. *Biomedical Chromatography*, 2015, 29(1): 129-137.
- [10] 沈友明. AEE 在犬体内外的代谢转化与动力学研究 [D]. 北京: 中国农业科学院, 2014.
- Shen Y M. Studies on *in vivo* and *in vitro* Metabolism and Pharmacokinetics of AEE in Dogs [D]. Beijing: Chinese Academy of Agricultural Sciences, 2014.
- [11] 高新昌. 生物样品中阿司匹林及其代谢物水杨酸的定量分析方法的建立及方法验证 [D]. 上海: 华东理工大学, 2010.
- Gao X C. Development and Validation of an Analytical Method for the Determination of Aspirin and Salicylic Acid [D]. Shanghai: East China University of Science and Technology, 2010.
- [12] 徐旖旎, 王 益, 严俊丽, 等. 阿司匹林磷脂复合物自微乳在大鼠体内的药理学及生物利用度研究 [J]. *中国药房*, 2017, 28(31): 4373-4376.
- Xu Y N, Wang Y, Yan J L, *et al.* Pharmacokinetic and Bioavailability Study of Aspirin Phospholipid Complex Self-microemulsion in Rats *in vivo* [J]. *China Dispensary*, 2017, 28(31): 4373-4376.

(编辑: 侯向辉)