

· 综述 ·

## 氟马西尼的药理、药效和剂型应用进展

侯成, 卢光照, 李文清, 邹豪 (第二军医大学药学院药剂学教研室, 上海 200433)

**[摘要]** 氟马西尼作为苯二氮 (BDZ)受体拮抗剂,能特异性结合中枢 BDZ 受体,减少  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)的释放,从而拮抗 BDZ 类、非 BDZ 类药物引起的抗焦虑、镇静催眠、麻醉等作用。根据其作用靶点和方式,就目前氟马西尼在临床、科研上的应用和剂型进展做一综述。

**[关键词]** 氟马西尼;药理学;药效学;剂型

**[中图分类号]** R964 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2017)06-0485-05

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.06.002

## Recent progress in pharmacology, efficacy and dosage forms of flumazenil

HOU Cheng, LU Guangzhao, LI Wenqing, ZOU Hao (Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**[Abstract]** Flumazenil, a benzodiazepine antagonist, specifically binds the benzodiazepine receptors in central nervous system and reduces the release of gamma-aminobutyric acid. It is used for the reversal of sedative effects of benzodiazepine and benzodiazepine-induced anesthesia. In this article, the clinical applications of flumazenil and the developments of different dosage forms were reviewed.

**[Key words]** flumazenil; pharmacology; pharmacodynamics; dosage forms

氟马西尼,化学名称为 8-氟-5,6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮-3-羧酸乙酯,能够高效结合中枢苯二氮 (BDZ)受体,竞争性抑制  $\gamma$ -氨基丁酸-苯二氮 复合物(GABA-BDZ)识别 BDZ 受体药物,进而减少  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)的释放,逆转 GABA 释放带来的中枢抑制作用,在临床、科研上主要用于拮抗 BDZ 受体激动产生的各类症状。 $\gamma$ -氨基丁酸由 GABA 神经末梢突触后膜释放,在脑内起中枢抑制作用。GABA 神经末梢上分布着大量 BDZ 受体,能与某些药物高亲和、特异性结合,结合后激活 BDZ 类受体,增强 GABA 神经传递功能,同时使突触后膜的氯离子( $\text{Cl}^-$ )通道打开,产生超极化,引起抑制性突触后电位,进而产生镇静催眠、麻醉、抗焦虑的作用。目前上市的氟马西尼剂型为注射剂,关于氟马西尼新的药理及药效学研究和剂型应用的科研工作也正在广泛开展,本文就其研究进展做一综述。

### 1 氟马西尼的药理及药效学研究进展

**1.1 拮抗 BDZ 类药物** BDZ 类药物能够特异性结合中枢神经的 GABA 受体,释放 GABA,产生中枢抑制作用,随剂量增加产生抗焦虑、镇静催眠、麻醉的作用。如果进一步加大剂量,抑制中枢神经,甚至会产生昏迷、呼吸抑制、心血管抑制等中毒症状。

**1.1.1 逆转 BDZ 类药物的麻醉而加速催醒** 咪达唑仑是典型的 BDZ 类镇静催眠药,具有起效迅速、平稳、对血流动力学影响轻微且无静脉刺激等优点,常用于外科手术诊断与检查,起诱导睡眠作用。张同军等<sup>[1]</sup>以 0.3 mg/kg 咪达唑仑进行诱导麻醉,然后以 0.1~0.2 mg/(kg·h)咪达唑仑维持麻醉,手术结束后静脉推注 1 mg 氟马西尼拮抗咪达唑仑。结果显示,患者可平稳、快速地苏醒,术后患者未发生再镇静或因缺氧需要呼吸支持,表明氟马西尼拮抗咪达唑仑静脉麻醉是安全的。

**1.1.2 解救大剂量使用 BDZ 类药物产生的中毒** 地西洋是另一个典型的 BDZ 类药物,但近年来滥用地西洋的现象时有发生。而氟马西尼作为 BDZ 受体拮抗剂,能有效结合 GABA 受体,减少地西洋等药物与 GABA 受体的结合,从而减少 GABA 的释

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(30801441,81773278);军队后勤科研重大项目(AWS14J011)

**[作者简介]** 侯成,硕士研究生,Email:878473040@qq.com

**[通讯作者]** 邹豪,博士,副教授,研究方向:创新药物制剂研究, Tel:(021)81871287,Email:haouzou@smmu.edu.cn

放,在中枢层面减轻中毒症状。同时,地西洋中毒时会产生呼吸抑制的作用,而纳洛酮作为一种非特异性阿片类受体拮抗剂,能拮抗阿片受体对呼吸系统的抑制作用,改善肺通气功能,减轻中枢系统呼吸抑制,从而改善地西洋的中毒症状。郭霞<sup>[2]</sup>、孟祥海等<sup>[3]</sup>联合纳洛酮进行解救 BDZ 类中毒的试验,结果显示,氟马西尼与纳洛酮联合治疗组患者清醒恢复时间缩短,基本无术后不良反应,表明氟马西尼可以联合纳洛酮解救 BDZ 的中毒症状。醒脑静作为中药制剂的代表药物,被证实能兴奋中枢神经系统,降低脑内  $\beta$ 内啡肽的水平,缩短睡眠时间,具有唤醒作用<sup>[4]</sup>。曾剑、何灿明等<sup>[5,6]</sup>用氟马西尼联合醒脑静解救地西洋中毒,能明显缩短昏迷时间,疗效显著。

**1.2 拮抗非 BDZ 类药物** 随着 BDZ 类药物的广泛使用,研究人员发现其虽然能有效地帮助镇静催眠,但成瘾性较大,于是,新一代的非 BDZ 类药物研制成功。非 BDZ 类药物主要是选择性作用于 A 型 GABA (GABA<sub>A</sub>),以增强 GABA 的释放,进而抑制中枢神经,随之产生抗焦虑、镇静催眠、麻醉的作用。

**1.2.1 拮抗非 BDZ 类药物的副作用** 唑吡坦是新一代非 BDZ 镇静催眠药的代表,能选择性作用于 GABA<sub>A</sub>,进而抑制中枢神经,产生抗焦虑、镇静催眠、麻醉的作用,但由于激活 GABA<sub>A</sub>、抑制中枢神经的同时增加了共济失调的危险,而且发生共济失调的概率与唑吡坦的剂量存在依赖性。氟马西尼能高效抑制 GABA 受体,低剂量的氟马西尼能部分拮抗唑吡坦激活 GABA<sub>A</sub> 的作用,在保证疗效的同时减轻副作用。Platt 等<sup>[7]</sup>给松鼠分别注射唑吡坦 0.3~17.8 mg/kg 观察其剂量依赖性,在大剂量下出现共济失调症状时注射氟马西尼 0.003~10.0 mg/kg,结果显示,氟马西尼在一定剂量时能减轻患者的共济失调症状,减轻唑吡坦的副作用。

**1.2.2 拮抗非 BDZ 类药物的镇静催眠效果** 唑吡坦具有口服吸收快、长期使用不产生耐药性、撤药后无反跳效应、起效快等优点,作为新一代镇静催眠药被广泛使用。但在保证失眠患者夜间有充足睡眠的同时,药物的残余效应使患者在次日仍有嗜睡感。Katz<sup>[8]</sup>给予健康志愿者唑吡坦 10 mg 或 20 mg 诱导睡眠,1.5 h 唤醒受试者,舌下给予 0.4 mg 或 1.6 mg 氟马西尼,然后进行相应认知能力测试。结果显示,使用氟马西尼拮抗后受试者的认知能力有所提高,并且 1.6 mg 组提高更加明显,表明氟马西尼能有效拮抗唑吡坦的镇静催眠作用,在一定范围

内加大剂量效果更明显。

**1.2.3 逆转非 BDZ 类药物的麻醉而加速催醒** 随着研究人员对麻醉作用机制的进一步研究,发现 GABA<sub>A</sub> 在麻醉中发挥着重要作用,而丙泊酚、吸入类麻醉药及其他麻醉药能与 GABA<sub>A</sub> 特异性结合,增强 GABA<sub>A</sub> 对突触和神经元的抑制作用,增强麻醉效果。氟马西尼是 GABA 的特异性拮抗剂,与 GABA 受体有高度亲和力,能阻碍麻醉药与 GABA<sub>A</sub> 结合,从而达到催醒的目的。

依托咪酯是一种非 BDZ 类短效的静脉麻醉药,起效快,主要作用于 GABA<sub>A</sub> 受体,通过增加结合位点的数目增强与 GABA<sub>A</sub> 的结合力,具有较好的镇静催眠作用。氟马西尼与 GABA 受体有高度亲和力,能阻碍依托咪酯与 GABA<sub>A</sub> 结合,进而减轻依托咪酯对中枢的抑制作用,催醒患者。刘元雪等<sup>[9]</sup>给小鼠腹腔注射依托咪酯 (15  $\mu$ g/g) 麻醉后注射氟马西尼 (0.5  $\mu$ g/g),结果显示,氟马西尼能逆转依托咪酯的残余作用,加速对依托咪酯麻醉小鼠的催醒。

羟丁酸钠也是一种常用的静脉全麻药,因其无明显毒性,对呼吸、循环系统的影响小,常用于静脉复合麻醉。但催眠维持时间较长,可能出现锥体外系症状,大剂量注射甚至会产生呼吸抑制,有研究发现羟丁酸钠是 GABA 的中间代谢产物,通过模拟 GABA 作用产生麻醉效果。氟马西尼是 BDZ 受体的特异性阻断药,能减少 GABA 的释放,减弱 GABA 作用的产生,进而影响羟丁酸钠发挥麻醉作用。张纯洁等<sup>[10]</sup>于小鼠腹腔注射 2.5 g/kg 羟丁酸钠麻醉后,腹腔注射氟马西尼 1 mg/kg,以小鼠翻正反射消失的持续时间作为评价指标进行实验。结果发现,氟马西尼能缩短小鼠的睡眠时间,表明氟马西尼有拮抗羟丁酸钠的作用。

丙泊酚是常用的短效静脉麻醉药,具有麻醉效果好、起效和苏醒迅速、安全性高等特点,广泛应用于临床,主要通过激活 GABA 受体而发挥镇静镇痛作用,而且作用靶位 GABA 与中枢性抑制有重要关联。当氟马西尼作用于 BDZ 类受体后,特异性结合 GABA-BDZ 受体复合物的 BDZ 位点,导致 GABA-BDZ 受体复合物活性下降,进而减少 GABA 的释放,导致抑制突触后电位的作用减弱,发挥催醒效果。刘秀兰等<sup>[11]</sup>静脉注射丙泊酚 3~6 mg/(kg·h) 维持麻醉,术后注射 3 mg 氟马西尼,观察患者的清醒时间。结果表明,氟马西尼对丙泊酚麻醉的患者具有明显的拮抗作用,能使术后患者

加快苏醒。

**1.2.4 逆转异氟烷对认知功能的影响** 异氟烷是常用吸入性麻醉药物之一。Ghoneim 等<sup>[12]</sup>发现氟烷、恩氟烷和异氟烷等吸入类麻醉药在发挥作用的同时减少大脑皮质神经末梢钙离子内流,显著抑制海马部位神经元谷氨酸的剂量依赖性释放,而谷氨酸与学习和记忆密切相关。因此,吸入类麻醉药可能诱发记忆缺失,产生空间记忆障碍,随后可损害认知功能。而氟马西尼作为 BDZ 拮抗剂,能抑制吸入性麻醉药与 GABA-BDZ 结合,从而减弱对谷氨酸释放的抑制,促使谷氨酸释放量增加,从而改善吸入类麻醉药对认知功能的影响。杨志萍<sup>[13]</sup>用 1%~2% 的异氟烷麻醉,术后给予 0.5 mg 的氟马西尼静脉注射,并对患者的苏醒时间及认知功能进行测定。结果显示,异氟烷麻醉可降低手术患者的空间记忆和工作记忆等认知功能,而氟马西尼能部分逆转异氟烷所造成的认知功能的降低,但作用时间有限,给予氟马西尼后 1 h 内作用明显,同时使用氟马西尼组清醒时间明显缩短,表明氟马西尼能部分逆转异氟烷对认知功能的影响。

**1.3 联合治疗肝性脑病** 肝性脑病是急、慢性肝病患者肝功能衰竭所致的临床综合征,近年来,研究人员发现内源性 BDZ 增多,过度的 GABA 递质介导抑制神经传导是肝性脑病的一个主要诱因,表现出与 BDZ 受体激动相同的症状。实验表明氟马西尼是 BDZ 的竞争性抑制剂,竞争 GABA-BDZ 受体复合物上的识别位点,约 0.1 mg 呈现剂量依赖性作用,用至 0.2 mg 产生部分拮抗作用,0.4~1 mg 通常在患者中产生完全拮抗作用,可用于急、慢性肝性脑病的治疗。Shaaban 等<sup>[14]</sup>做了这样一项实验,给予一名 55 岁肝性脑病患者单剂量静脉注射 1 mg 的氟马西尼,然后以 0.25 mg/h 静脉滴注氟马西尼,连续 28 d,直到患者的精神状态恢复正常,尿苯二氮试验阴性,表明氟马西尼能减少体内的 BDZ,进而缓解肝性脑病的相应症状。

李凤春等<sup>[15]</sup>给予氟马西尼治疗肝性脑病患者。以给药前、给药后 2 h 的临床症状、脑电图的改善率和 2 周后患者的存活率为观察指标进行试验。结果显示,氟马西尼组临床症状改善率为 43.6%,脑电图的改善率 48.7%,均显著高于安慰剂组;2 周后两组患者的存活率大致相同。表明氟马西尼能改善 III、IV 期肝性脑病患者的意识状态,有催醒作用,并可以消除脑电图异常,但维持时间短,对提高患者的存活率无明显作用。

## 2 氟马西尼剂型新进展

目前,市面上应用的氟马西尼剂型主要为注射剂。但随着药剂学的不断发展,氟马西尼的给药方式也随之改变,不仅仅停留在注射给药,鼻内、舌下、口服等临床使用方便、患者依从性好的新剂型逐渐成为研究的热点。

**2.1 滴鼻剂** 滴鼻给药<sup>[16]</sup>是指药物在鼻腔给药后,经鼻黏膜吸收,进而发挥药效的给药方式,具有生物利用度高、避免首过效应、避免胃肠道刺激、起效迅速等优点。氟马西尼能否制成滴鼻剂快速起效,拮抗 BDZ 的镇静催眠作用已成为研究的热点。

Vesal 等<sup>[17]</sup>用氟马西尼滴鼻剂来验证能否快速拮抗地西洋和咪达唑仑的镇静作用,首先经鼻给予地西洋 125  $\mu\text{g}$  或者咪达唑仑 125  $\mu\text{g}$  产生镇静作用,然后经鼻给予氟马西尼 2.5  $\mu\text{g}$ ,以金丝雀背侧卧位持续时间为评价指标进行实验。结果显示,氟马西尼经鼻使用后能使金丝雀背侧卧位的时间缩短,表明氟马西尼可制成滴鼻剂使用,拮抗地西洋和咪达唑仑对金丝雀的镇静作用。

临床方面也有关于使用氟马西尼滴鼻剂的报道。Zanette 等<sup>[18]</sup>将氟马西尼制成滴鼻剂,用以拮抗咪达唑仑的麻醉作用,催醒患者。首先使用 0.53 mg/kg 咪达唑仑将 3 岁儿童麻醉,做牙科手术,而后经鼻给予 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  氟马西尼拮抗咪达唑仑的麻醉作用,结果显示,氟马西尼滴鼻使用确实能催醒被麻醉的儿童,表明氟马西尼可以制成滴鼻剂使用,药效可靠。

**2.2 舌下剂** 舌下给药也是近年来非胃肠道给药的研究热点,该给药途径有以下优点<sup>[19]</sup>:①通过舌下和颊部等毛细血管吸收,经颈静脉和上腔静脉进入全身血液循环,避免首过效应影响,生物利用度高;②直接进入血液循环,避免在胃肠道中被分解破坏,药效高;③服用方便,患者依从性较好;④药物释放快,能迅速起效。目前,氟马西尼能否制成舌下剂并快速起效,拮抗 BDZ 的镇静催眠作用成为研究的新方向。

Hosaka 等<sup>[20]</sup>为患者行牙科手术,给予三唑仑以镇静,同时予氟马西尼舌下给药拮抗三唑仑的镇静作用,催醒患者。首先,给予健康志愿者 0.25 mg 的三唑仑产生镇静作用,术后舌下给予 0.5 mg 的氟马西尼进行拮抗。结果显示,舌下给予氟马西尼的患者比安慰剂组能够更快地苏醒,表明氟马西尼舌下制剂能有效发挥药效,拮抗三唑仑的镇静作用。

**2.3 口服制剂** 口服是药物治疗最常用的给药方式,主要经胃肠道黏膜吸收进入血液循环,达到局部或全身治疗的目的。因其具有给药方式简单、不直接损伤皮肤或黏膜、风险小等优点,一直是药物最理想的给药方式之一。氟马西尼难溶于大部分溶剂,因溶解度低,能否制成口服制剂,发挥其拮抗 BDZ 的镇静催眠作用,同样成为氟马西尼剂型研究的热点。

Kasteleijn-Nolst Trenité 等<sup>[21]</sup>研究阿贝卡尔的抗癫痫活性,因氟马西尼具有轻微的 BDZ 受体激动性,以其作为对照进行试验。给予 12 名志愿者口服不同浓度的氟马西尼或阿贝卡尔,以光电反应的脑电图值(EEG)为指标评价抗癫痫活性。结果发现与安慰剂组相比,口服阿贝卡尔组能完全消除 EEG 值,氟马西尼组的 EEG 值虽有所减少,但变化不大。虽然结果表明氟马西尼的抗癫痫效果不如阿贝卡尔,但该研究者将氟马西尼的给药方式设计为口服,而且结果证明其有一定效果,显示氟马西尼制成口服制剂是可行的。

**2.4 其他剂型** Heniff 等<sup>[22]</sup>以静脉注射、舌下给药、肌肉注射、直肠给药 4 种不同途径给予氟马西尼,观察其拮抗咪达唑仑的效果,用以评价氟马西尼新剂型的可靠性。结果显示氟马西尼 4 种不同途径给药均能拮抗咪达唑仑的镇静作用,但静脉注射起效最快,(120±24.5) s 发挥药效,逆转咪达唑仑对中枢的抑制作用;舌下给药次之,为(262±94.5) s;肌肉注射第三,为(310±133.7) s;直肠给药最慢,为(342±84.4) s。而且舌下给药、肌肉注射、直肠给药在起效时间上无显著性差异。表明氟马西尼可以制成方便临床使用的其他剂型,发挥相应的治疗效果。

### 3 讨论

氟马西尼以其对 GABA-BDZ 受体的特异性拮抗作用,在临床发挥着重要作用。临床上已广泛使用其逆转由 BDZ 和非 BDZ 类药物麻醉后引起的残余作用,用以催醒患者;拮抗药物引起的镇静作用;解救 BDZ 药物急性中毒以及联合治疗肝性脑病。目前临床应用的剂型主要为注射剂,但随着科研工作的开展和药剂学的不断进步,有望开发出更多的新剂型,针对不同的病理因素,选择更为合适的给药途径,更加合理、规范地使用氟马西尼。

### 【参考文献】

[1] 张同军,孙学飞,童莉,等.咪达唑仑联合氟马西尼在全

凭静脉麻醉中的应用[J].解放军医药杂志,2014,26(1):70-72.

[2] 郭霞.氟马西尼与纳洛酮抢救苯二氮类药物急性中毒的疗效比较[J].中国药业,2015,24(20):68-69.

[3] 孟祥海,孟淑英,张淑兰.纳洛酮联合氟马西尼治疗苯二氮类药物中毒的疗效观察[J].临床急诊杂志,2015,16(2):115-117.

[4] 杨明,罗培,孟现民,等.醒脑静注射液的一般药理学研究[J].华西药理学杂志,2005,20(3):215-217.

[5] 曾剑,肖小培,周咏梅.氟马西尼联合醒脑静注射液治疗急性苯二氮类中毒 97 例的疗效观察[J].四川医学,2011,32(12):1933-1934.

[6] 何灿明,宗刚军,赵秋良,等.氟马西尼联合醒脑静治疗急性苯二氮类药物中毒 40 例[J].东南国防医药,2013,15(2):179-180.

[7] Platt DM, Rowlett JK, Spealman RD, et al. Selective antagonism of the ataxic effects of zolpidem and triazolam by the GABA<sub>A</sub>/α1-preferring antagonist beta-CCT in squirrel monkeys[J]. Psychopharmacology, 2002,164(2):151-159.

[8] Katz N, Pillar G, Peled E, et al. Sublingual flumazenil for the residual effects of hypnotics: zolpidem and brotizolam[J]. Clin Pharmacol Drug Dev, 2012,1(2):45-51.

[9] 刘元雪,石轩雨,李兴源,等.氟马西尼对依托咪酯、丙泊酚麻醉小鼠的催醒作用[J].徐州医学院学报,2008,28(3):159-160.

[10] 张纯洁,郁娜,张敏,等.纳洛酮、氟马西尼及两药合用对羟丁酸钠麻醉小鼠的催醒作用[J].徐州医学院学报,2010,30(2):77-78.

[11] 刘秀兰,王芝静.氟马西尼对丙泊酚的拮抗作用[J].中国美容医学,2012,21(8):295-296.

[12] Ghoneim MM. Drugs and human memory (part 2). Clinical, theoretical, and methodologic issues [J]. Anesthesiology, 2004,100(5):1277-1297.

[13] 杨志萍.氟马西尼对异氟烷麻醉后苏醒和认知功能的影响[D].上海:第二军医大学,2007.

[14] Shaaban H, Klukowicz A, Miller R, et al. Continuous intravenous flumazenil infusion in a patient with chlordiazepoxide toxicity and hepatic encephalopathy [J]. J Emerg Traum Shock, 2015,8(1):58-60.

[15] 李凤春,李磊,刘伟.氟马西尼治疗严重肝性脑病的临床研究[J].实用药物与临床,2009,12(2):79-81.

[16] 莫镇涛,方永奇.鼻腔给药的优势及影响因素[J].今日药学,2010,20(7):1-3.

[17] Vesal N, Zare P. Clinical evaluation of intranasal benzodiazepines, α2-agonists and their antagonists in canaries [J]. Vet Anaesth Analg, 2006,33(3):143-148.

[18] Zanette G, Favero L, Manani G, et al. Intranasal flumazenil and naloxone to reverse over-sedation in a child undergoing dental restorations: comment [J]. Paediatr Anaesth, 2010,20(1):109.

[19] 梁硕,李超英.舌下给药研究进展[J].长春中医药大学学报,2016,32(6):1309-1311.

- [20] Hosaka K, Jackson D, Pickrell JE, *et al.* Flumazenil reversal of sublingual triazolam: a randomized controlled clinical trial [J]. J Amer Dent Assoc, 2009, 140(5): 559-566.
- [21] Kasteleijn-Nolst Trenité DG, Groenwold RH, Schmidt B, *et al.* Single dose efficacy evaluation of two partial benzodiazepine receptor agonists in photosensitive epilepsy patients: A placebo-controlled pilot study [J]. Epilepsy Res, 2016, 122: 30-36.
- [22] Heniff MS, Moore GP, Trout A, *et al.* Comparison of routes of flumazenil administration to reverse midazolam-induced respiratory depression in a canine model [J]. Acad Emerg Med, 1997, 4(12): 1115-1118.
- [收稿日期] 2017-08-18 [修回日期] 2017-09-01  
[本文编辑] 李睿旻

(上接第484页)

- [6] van Tilbeurgh H, Sarda L, Verger R, *et al.* Structure of the pancreatic lipase-procolipase complex [J]. Nature, 1992, 359(6391): 159-162.
- [7] Lowe ME. The triglyceride lipases of the pancreas [J]. J Lipid Res, 2002, 43(12): 2007-2016.
- [8] Shiau YF. Mechanisms of intestinal fat absorption [J]. Am J Physiol, 1981, 240(1): G1-G9.
- [9] Nordskog BK, Phan CT, Nutting DF, *et al.* An examination of the factors affecting intestinal lymphatic transport of dietary lipids [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2001, 50(1-2): 21-44.
- [10] Mattson FH, Benedict JH, Martin JB, *et al.* Intermediates formed during the digestion of triglycerides [J]. J Nutr, 1952, 48(3): 335-344.
- [11] Naylor LJ, Bakatselou V, Dressman JB. Comparison of the mechanism of dissolution of hydrocortisone in simple and mixed micelle systems [J]. Pharm Res, 1993, 10(6): 865-870.
- [12] Humberstone AJ, Porter CJ, Charman WN. A physicochemical basis for the effect of food on the absolute oral bioavailability of halofantrine [J]. J Pharm Sci, 1996, 85(5): 525-529.
- [13] Mu H, Hoy CE. The digestion of dietary triacylglycerols [J]. Prog Lipid Res, 2004, 43(2): 105-133.
- [14] Zangenberg NH, Mullertz A, Kristensen HG, *et al.* A dynamic *in vitro* lipolysis model. II: evaluation of the model [J]. Eur J Pharm Sci, 2001, 14(3): 237-244.
- [15] Porter CJ, Trevaskis NL, Charman WN. Lipids and lipid-based formulations: Optimizing the oral delivery of lipophilic drugs [J]. Nat Rev Drug Discov, 2007, 6(3): 231-248.
- [16] Fatouros DG, Müllertz A. *In vitro* lipid digestion models in design of drug delivery systems for enhancing oral bioavailability [J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2008, 4(1): 65-76.
- [17] 曾棋平, 张晶, 刘志宏, 等. 脂解模型在脂质给药系统体外评价中的应用研究进展 [J]. 药学实践杂志, 2014, 32(2): 85-87.
- [18] Dening TJ, Rao S, Thomas N, *et al.* Montmorillonite-lipid hybrid carriers for ionizable and neutral poorly water-soluble drugs: Formulation, characterization and *in vitro* lipolysis studies [J]. Int J Pharm, 2017, 526(1): 95-105.
- [19] Kazi M, Al-Qarni H, Alanazi FK. Development of oral solid self-emulsifying lipid formulations of risperidone with improved *in vitro* dissolution and digestion [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2017, 114: 239-249.
- [20] 林婉婷, 龙晓英, 吴慧仪, 等. 灰黄霉素纳米乳体外脂解过程中药物动态分布研究 [J]. 中国药学杂志, 2015, 50(6): 512-520.
- [21] Xiao L, Yi T, Liu Y, *et al.* The *in vitro* lipolysis of lipid-based drug delivery systems: A newly identified relationship between drug release and liquid crystalline phase [J]. Biomed Res Int, 2016, 2016: 2364317.
- [22] Siqueira SD, Mullertz A, Gresser K, *et al.* Influence of drug load and physical form of cinnarizine in new SNEDDS dosing regimens: *in vivo* and *in vitro* evaluations [J]. AAPS J, 2017, 19(2): 587-594.
- [23] Tanaka Y, Hara T, Waki R, *et al.* Regional differences in the components of luminal water from rat gastrointestinal tract and comparison with other species [J]. J Pharm Pharm Sci, 2012, 15(4): 510-518.
- [24] Fatouros DG, Bergenstahl B, Mullertz A. Morphological observations on a lipid-based drug delivery system during *in vitro* digestion [J]. Eur J Pharm Sci, 2007, 31(2): 85-94.
- [25] Roshan GD, Aagaard AE, Pedersen JS, *et al.* Experimental Set-up with flow-through cell with SAXS studies of *in-situ* degradation of drug formulations under gastro-intestinal mimicking conditions [R]. 13th International Conference of Small Angle Scattering, Kyoto; 2006.
- [26] Sassene PJ, Knopp MM, Hesselkilde JZ, *et al.* Precipitation of a poorly soluble model drug during *in vitro* lipolysis: characterization and dissolution of the precipitate [J]. J Pharm Sci, 2010, 99(12): 4982-4991.
- [27] Fernandez S, Jannin V, Chevrier S, *et al.* *In vitro* digestion of the self-emulsifying lipid excipient Labrasol by gastrointestinal lipases and influence of its colloidal structure on lipolysis rate [J]. Pharm Res, 2013, 30(12): 3077-3087.
- [收稿日期] 2017-04-07 [修回日期] 2017-09-04  
[本文编辑] 李睿旻