

雷公藤内酯醇纳米脂质体温敏凝胶的制备与鼻腔黏膜渗透性考察

阙慧卿¹, 陈洪^{2*}, 彭华毅^{1,3}, 钱丽萍¹, 郭舜民¹, 林绥^{1*}

1. 福建省医学科学研究院 福建省医学测试重点实验室, 福建 福州 350001
2. 福建省立医院 耳鼻咽喉科, 福建 福州 350001
3. 福建出入境检验检疫局技术中心, 福建 福州 350003

摘要: 目的 制备鼻用雷公藤内酯醇纳米脂质体温敏凝胶 (TP-NLS-TG), 并进行离体黏膜渗透性研究。方法 采用高压均质法制备雷公藤内酯醇纳米脂质体 (TP-NLS); 以泊洛沙姆 407 (P-407) 与泊洛沙姆 188 (P-188) 质量比 (A)、氮酮用量 (B) 和溶胀时间 (C) 为考察因素, 胶凝温度 (GT) 及 TP-NLS-TG 的均匀度为评价指标, 优选处方, 制备 TP-NLS-TG。以牛蛙腹部皮肤模拟人体鼻腔黏膜, 建立离体黏膜渗透模型, 考察 TP-NLS-TG 的黏膜渗透作用。结果 TP-NLS-TG 最优处方中 P-407、P-188 和氮酮的用量分别为 12%、10%、3%, 溶胀 4 h 后, 所制备的 TP-NLS-TG 的 GT 为 32.0 °C, 均匀度值为 0.005, 前 8.0 h 单位面积累积渗透量 (Q_8) 为 $(9.296 3 \pm 0.614 7) \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 释放曲线符合 Higuchi 数学模型。结论 按最佳工艺制备的 TP-NLS-TG 的 GT 准确, 载药均匀, 具有较好的黏膜渗透性, 可通过蛙皮吸收。

关键词: 雷公藤内酯醇; 纳米脂质体; 温敏凝胶; 胶凝温度; 黏膜渗透; 均匀度

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)17-3517-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.17.011

Preparation of triptolide nano liposome thermosensitive gel and its penetrability through nasal mucosa

QUE Hui-qing¹, CHEN Hong², PENG Hua-yi^{1,3}, QIAN Li-ping¹, GUO Shun-min¹, LIN Sui¹

1. Fujian Provincial Key Laboratory of Medical Testing, Institute of Medical Sciences of Fujian Province, Fuzhou 350001, China
2. Department of Otolaryngology, Fujian Provincial Hospital, Fuzhou 350001, China
3. Inspection and Quarantine Technique Centre of Fujian Entry-exit Inspection and Quarantine Bureau, Fuzhou 350003, China

Abstract: Objective To prepare nasal triptolide nano liposome thermosensitive gel (TP-NLS-TG) and investigate the *in vitro* penetrability through nasal mucosa. **Methods** The triptolide nanoliposomes were prepared by high pressure homogenization method, and the ratio of poloxamer 407 (P-407) and poloxamer 188 (P-188) was selected, using the azone dosage and stirring time as investigation factors. Gelation temperature (GT) and homogeneity of TG (RSD) were used as evaluation indexes, and TP-NLS-TG was prepared by optimized prescription. An isolated mucosal permeability model was established by frog abdominal skin to carry out the *in vitro* permeation test of TP-NLS-TG in nasal mucosa. **Results** The best prescription was 12% P-407, 10% P-188, and 3% azone, and swelling time was 4 h. The TP-SLN gelation temperature of the gel was 32 °C, and the RSD was 0.005%. In the first 8 h, the cumulative infiltration volume per unit area was $(9.296 3 \pm 0.614 7) \mu\text{g}/\text{cm}^2$, and the release curve in line with the Higuchi mathematical model. **Conclusion** The triptolide nano liposome gel prepared by the optimum technology has an accurate gelling temperature, and uniform content, which has good permeability, can be absorbed through the frog skin.

Key words: triptolide; nano liposome; thermosensitive gel; gelation temperature; penetrability; content uniformity

雷公藤内酯醇 (triptolide, TP) 是从雷公藤 萜内酯类化合物^[1], 也是雷公藤片^[2]、雷公藤多苷片^[3]、TP 生物贴^[4-5]、雷公藤贴剂^[6]、TP 透皮贴剂^[7]、*Tripterygium wilfordii* Hook. f. 中分离出来的环氧二

收稿日期: 2017-03-08

基金项目: 福建省科技计划 (重点) 项目 (社会发展引导性项目) (2014Y0051); 福建省自然科学基金项目 (2017J01141, 2017J01142); 福建省省属公益类科研院所基本科研专项 (2015R1031-4, 2016R1029-3); 福建省医学创新科研项目 (2017-CX-12, 2017-CXB-4); 福建省中医药科研项目 (2017FJZYZY101)

*通信作者 陈洪, 副主任医师。Tel: 18060618866 E-mail: chen hong_ls@sina.com
林绥 Tel: 13605948318 E-mail: linsui_syy@sina.com.cn

TP 纳米脂质体^[8]及其涂膜剂^[9]等制剂的主要有效成分。闫燕艳等^[10]研究发现 TP 可通过抑制鼻咽癌细胞 CNE-2Z 的生长,诱导肿瘤细胞凋亡,起到抗肿瘤作用。但因其不良反应较大,临床使用受到限制,对其进行增效减毒的研究具有必要性。

纳米脂质体(NLS)是指粒径小于 100 nm 的脂质体结构,在稳定性、吸收和体内分布等方面具有纳米粒子的特殊效应,可以携载亲水性、疏水性及两亲性药物,直接输送至靶组织发挥药效作用,具有低毒、低成本、有助于克服多药耐药性等优点^[11]。温敏凝胶(thermosensitive gel, TG)是指以溶液状态给药后,利用高分子材料对外界温度的响应发生相转变,由液态转化为非化学交联半固体凝胶的制剂^[12-13]。TG 材料在人体内具有可控释、缓释、靶向、降低毒性等特点;可实现注射植入和长期释药,广泛应用于眼部给药、鼻部给药、直肠给药以及注射给药,在药学领域中发挥着重要的作用,成为近年研究的热点^[14-15]。

为提高 TP 的疗效,减轻 TP 引起的肝、肾不良反应,本研究将 TP 包封后乳匀成 TP 纳米脂质体(TP-NLS),并制备成温敏凝胶(TP-NLS-TG)应用于鼻咽癌的治疗,使其在低温、低浓度条件下以液态存在,用药后,触及临界胶凝温度(critical gelling temperature, CGT)时,迅速发生相突变成凝胶,降低了病灶清除速率,提高病灶组织对药物的摄取量,以发挥增效减毒的作用。

1 仪器与材料

AL204 型电子分析天平,梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司;ABZ1-0501-P 型艾科浦超纯水系统,颐洋业发展有限公司;SHZ-III 型循环水真空泵,上海亚荣生化仪器厂;RE-2000B 型旋转蒸发器,上海亚荣生化仪器厂;GJJ 型超高压均质泵,上海诺尼轻工机械有限公司;HH-2 型数显恒温油浴锅,金坛市江南仪器厂;85-2 型恒温磁力加热搅拌器,常州翔天试验仪器厂;TK-20A 型透皮扩散实验仪,上海锆凯科技贸易有限公司;改良 Franz 扩散池;KQ2200E 型超声波清洗器,昆山市超声仪器有限公司;LC-20A 型岛津制备高效液相色谱仪,岛津公司;玻璃液体温度计。

TP 对照品,批号 111597-200502,质量分数按 100%计,购自中国食品药品检定研究院;TP 单体,质量分数 $\geq 98\%$,由福建省医学科学研究院药物所提供;大豆卵磷脂,分析纯,批号 8002-43-5,上海

源叶生物科技有限公司;泊洛沙姆 188(生物试剂 Poloxamer188, P-188,批号 9003-11-6)和泊洛沙姆 407(生物试剂 Poloxamer407, P-407,批号 9003-11-6)购自上海源叶生物科技有限公司;胆固醇,批号 H19993996,辽宁天医生物制药股份有限公司;甘油,批号 F200911176;二氯甲烷,分析纯,批号 2010617,国药集团化学试剂有限公司;氮酮,分析纯,批号 2009-01-09,上海天莲精细化工有限公司;乙腈,色谱纯,批号 2014-04,德国 Merck KGaA 公司;生理盐水,自制超纯水;其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 TP-NLS-TG 的制备

参考文献方法^[8]制备质量浓度为 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的 TP-NLS 溶液及空白 NLS 各 600 mL,4 $^{\circ}\text{C}$ 避光保存,备用。

按实验设计方案称取一定比例的 P-407、P-188 和氮酮于同一烧杯中,加入制备好的 TP-NLS,在 4 $^{\circ}\text{C}$ 环境中,充分搅拌溶胀规定时间后,按冷溶法制备 TP-NLS-TG。

按实验设计方案称取一定比例的 P-407、P-188 和氮酮于同一烧杯中,加入适量空白 NLS。同 TP-NLS-TG 制备方法制备基质纳米脂质体温敏凝胶(NLS-TG)。

2.2 TP-NLS-TG 中 TP 均匀度测定

2.2.1 色谱条件^[16] Diamonsil C₁₈ 色谱柱(250 mm \times 4.6 mm, 5 μm);流动相为乙腈-水(25:75);体积流量 1 mL/min;波长 218 nm;柱温为室温;进样量 20 μL ;理论塔板数按 TP 峰计算不低于 2 000。

2.2.2 对照品溶液的配制 精密称取 TP 对照品适量,加流动相乙腈-水(25:75)制成 0.05 mg/mL 的溶液,摇匀,即得 TP 对照品溶液。

2.2.3 测定方法 参考文献方法^[17],精密称取适量 NLS-TG 与 TP-NLS-TG 各 5 份,分别加乙腈超声 20 min 破乳,加流动相乙腈-水(25:75)稀释,混匀后全部转移至 5 mL 量瓶中,定容,用 0.45 μm 微孔滤膜滤过。按上述色谱条件进样分析,NLS-TG 为阴性对照,测定 TP 量,计算均匀度值(以 RSD 表示),考察均匀度。HPLC 图见图 1。

2.3 胶凝温度(GT)的测定

采用“试管倒置法”测定 GT。在试管中装入 TP-NLS-TG 混悬液 10 mL,将其置于水浴中,水浴温度初始温度为 25 $^{\circ}\text{C}$,缓慢升温,采用精度为

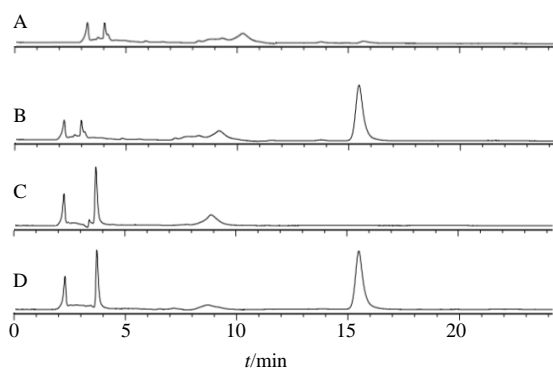


图 1 溶剂 (A)、TP 对照品 (B)、NLS-TG (C) 和 TP-NLS-TG (D) 的 HPLC 图

Fig. 1 HPLC diagram of solvent (A), TP reference product (B), NLS-TG (C), and TP-NLS-TG (D)

0.5 °C 的精密温度计测定, 温度每升高 0.5 °C 取出试管, 倾斜, 根据流动/不流动的原则判断, 直至试管可倒置, 记录凝胶倒置不滴落时的温度即为 GT。

2.4 单因素考察

2.4.1 溶胀时间 根据文献报道^[18], 初步以 17% P-407、7% P-188、3% 氮酮的配比配制 3 份空白 NLS-TG, 在 4 °C 环境下分别溶胀 2、12、24 h, 并测定其 GT。结果表明, 溶胀时间过短则溶胀不完全, 所制备的凝胶不均匀, 延长溶胀时间得以改善。

2.4.2 P-407 的质量分数 配制质量分数为 13%、15%、17% 的 P-407 水溶液 3 份, 分别加入 7% P-188、3% 氮酮及适量空白 NLS 溶液至同样质量, 在 4 °C 下固定溶胀时间 6 h, 制备凝胶, 并测定其 GT。结果表明, P-407 的质量分数越大, GT 越高。

2.4.3 P-188 的质量分数 配制 3 份质量分数为 15% 的 P-407 溶液, 分别加入质量分数为 5%、6%、7% 的 P-188 水溶液, 在 4 °C 下溶胀 6 h, 制备凝胶, 并测定其 GT。结果表明, 在一定质量分数范围内, P-188 的质量分数越大, GT 越高。

2.4.4 氮酮的质量分数 加入 1%~5% 氮酮对 TP-SLN-TG 有促渗作用。配制 3 份质量分数为 15% 的 P-407 溶液, 分别加入质量分数为 1%、3%、5% 的促渗剂氮酮, 在 4 °C 下溶胀 6 h, 制备凝胶, 并测定 GT。结果在一定质量分数范围内, 氮酮质量分数越大, GT 越低。

2.4.5 加入 TP 的影响 按“2.2”项方法, 称取 2 份完全一样的基质, 分别加入 TP-NLS 及空白 NLS, 在 4 °C 下搅拌溶胀 6 h, 制备 TG, 观察凝胶凝情况。结果所制备的 TP-SLN-TG 与 SLN-TG 的 GT 相同,

药物 TP 的加入对 GT 没有影响。

2.5 正交试验设计优化 TP-NLS-TG 制备处方

根据预试验结果, 以 P-407 与 P-188 质量比 (A)、氮酮用量 (B) 和溶胀时间 (C) 为考察因素, 每个因素取 3 个水平进行 $L_9(3^4)$ 正交设计。因素及水平见表 1。按照“2.3”项中 GT 的测定方法, 连续平行测定 3 次 GT; 按照“2.2”项中定量测定的步骤, 将正交试验所得每组凝胶平行测定 3 份, 取平均值, 计算 TP-NLS-TG 中 TP 的均匀度。以 GT 及 TP 均匀度为评价指标, 其中评价指标 GT 的分值 (P1), 32.0 °C 时为 100 分, 每 ±1 °C 扣 10 分, 如 GT 为 31.0 °C 或 33.0 °C 时为 90 分, 依此类推; 评价指标 RSD 分值 (P2), 0 时为 100 分, 每增加 0.01 扣 5 分, 如 0.01 为 95 分, 0.02 为 90 分, 依此类推。结合 2 项评价指标的重要程度, 综合评分 = $0.25 \times P1 + 0.75 \times P2$ 。正交试验结果见表 1, 用 SPSS 数据软件测出的方差分析结果见表 2。

由方差分析可知, 影响因素中溶胀时间 (C) 对综合评分具有显著的影响 ($P < 0.05$), 而其他 2 个因素对其影响较小 ($P > 0.05$)。3 个因素的主次关系为溶胀时间 > 氮酮用量 > P-407 与 P-188 质量比。根据表 1 中 R 值的大小, 结合表 2 的方差分析结果, 获知 C 因素的 3 个水平具有显著性差异, 取最高水平; A、B 因素没有显著性, 取最低水平, 但由于 B 因素是氮酮的用量, 氮酮在处方中除作为制剂的基质, 还作为促渗剂, 促进 TP 的经黏膜释放, 因此用量取 3%, 所以最佳处方为 $A_1B_2C_3$, 即 P-407 与 P-188 质量比为 1.2 : 1, 氮酮用量为 3%, 溶胀时间为 8 h。

2.6 TP-NLS-TG 的工艺验证

按照正交试验优化的最佳处方, 精密称取 36 g P-407、30 g P-188 和 9 g 氮酮于同一烧杯中, 加入 100 μg/mL TP-NLS 150 mL, 4 °C 环境中充分搅拌溶胀 8 h, 超纯水定量, 制得 50 μg/g TP-NLS-TG 300 g。平行制备 3 批, 按“2.3”项所述步骤测定 GT 平均值为 32.0 °C; HPLC 测定 TP 的量, 计算均匀度平均值为 0.005, 综合评分 97.92, 见表 3, 优于正交试验制备的 TG 的综合得分, 确定该工艺为制备 TP-NLS-TG 的最佳工艺, 所制备的 TG 避光冷藏, 备用 (供后续进行黏膜渗透使用)。

2.7 TP-NLS-TG 离体黏膜渗透研究

2.7.1 对照 TP 凝胶 (TP-TG) 的制备 精密称取 15.0 mg TP 单体于研钵中, 缓慢滴加氮酮 9 g, 研磨

表 1 L₉(3⁴) 正交试验设计与结果

Table 1 Design and results of L₉(3⁴) orthogonal test

实验号	A	B/%	C/h	D (空白)	GT/°C	均匀度	综合评分
1	1.2 : 1 (1)	2 (1)	4 (1)	(1)	30.5	0.095	60.6
2	1.2 : 1 (1)	3 (2)	6 (2)	(2)	32.0	0.032	88.0
3	1.2 : 1 (1)	4 (3)	8 (3)	(3)	29.5	0.006	91.5
4	1.5 : 1 (2)	2 (1)	6 (2)	(3)	33.0	0.028	87.0
5	1.5 : 1 (2)	3 (2)	8 (3)	(1)	30.0	0.013	90.1
6	1.5 : 1 (2)	4 (3)	4 (1)	(2)	29.5	0.082	63.0
7	1.8 : 1 (3)	2 (1)	8 (3)	(2)	33.0	0.036	84.0
8	1.8 : 1 (3)	3 (2)	4 (1)	(3)	34.0	0.076	66.5
9	1.8 : 1 (3)	4 (3)	6 (2)	(1)	31.5	0.040	83.8
K ₁	240.1	231.6	190.1	234.5			
K ₂	240.1	244.6	258.8	235.0			
K ₃	234.3	238.3	265.6	245.0			
R	5.8	13.0	75.5	10.5			

表 2 方差分析

Table 2 Analysis of variance

误差来源	偏差平方和	自由度	F 值	显著性
A	7.475 6	2	0.319 6	
B	28.175 6	2	1.204 7	
C	1 162.908 9	2	49.720 5	P<0.05
D (误差)	23.388 9	2		

F_{0.05}(2, 2) = 19.00 F_{0.01}(2, 2) = 99.00

表 3 3 批 TP-NLS-TG 样品测定数据

Table 3 Data of three batches of TP-NLS-TG samples

批号	GT/°C	均匀度	综合评分
20160208	31.5	0.005	98.75
20160209	32.0	0.006	96.25
20160210	32.5	0.005	98.75
平均值	32.0	0.005	97.92

均匀, 超纯水定量至 150 mL, 完全转移至烧杯中, 加入 36 g P-407、30 g P-188, 在 4 °C 环境中充分搅拌溶胀 8 h, 超纯水定量至 300 g, 制得 50 μg/g TP-TG 300 g, 避光冷藏, 作为黏膜渗透对照药。

2.7.2 渗透黏膜的准备 由于人体黏膜难得, 参考文献方法^[19]利用蛙皮与黏膜结构的相似性, 以离体牛蛙腹部皮肤为模型研究 TP-NLS-TG 的体外黏膜渗透性。取健康牛蛙断颈处死, 剥取腹部皮肤, 用生理盐水洗涤至澄清, 将蛙皮浸泡于生理盐水中, 冰箱冷藏, 1 周内使用。

2.7.3 黏膜渗透 取“2.7.2”项完整的蛙皮 12 张, 随机分成 2 份, 每份 6 张, 分别进行 TP-TG 和 TP-NLS-TG 的体外黏膜渗透研究。用超纯水将蛙皮冲洗干净, 滤纸吸干表面的水分, 真皮层面向接收池, 角质层面向供给池固定在立式改良 Franz 扩散池上, 除去蛙皮多余部分, 在接收池中加入 50% 甲醇生理盐水, 作为接收液^[20], 排除气泡, 使蛙皮与接收液密切接触, 有效渗透面积为 2.92 cm², 接收池体积 18 mL, 开动 (33.0±0.5) °C 恒温水浴循环, 磁力搅拌器 100 r/min 恒速搅拌, 待蛙皮恒温于 33.0 °C 后, 分别精密称取 1 g 的 TP-NLS-TG 和 TP-TG (载药量均为 50 μg/g) 均匀涂抹于角质层面上, 开始计时。在 0、0.5、1.0、2.0、4.0、8.0、24.0 h 分别从接收池中吸取 2 mL 接收液, 并及时补充 2 mL 新鲜 33.0 °C 接收液。取出的溶液蒸干, 残渣用甲醇溶解, 完全转移至 2 mL 量瓶中, 定容, 按“2.2.1”项下 HPLC 色谱条件测定, 按下列公式计算单位面积累积渗透量 (Q_n, μg/cm²), 结果见表 4。

$$Q_n = (VC_n + V_0 \sum_{i=1}^{n-1} C_i) / A$$

C_n 为第 n 个取样点测得的药物质量浓度, C_i 为第 i 个取样点测得的药物质量浓度, A 为有效接触面积 (cm²), V 为接收池体积 (mL), V₀ 为取样体积 (mL)

根据表 4 结果, 以 Q_n 为纵坐标, 渗透时间 t 为横坐标, 绘制黏膜累积渗透曲线, 见图 2。对释放曲线前 8.0 h 即上升段进行数学模型拟合, 按 3 种

表 4 TP-NLS-TG 和 TP-TG 的 24 h Q_n
Table 4 24 h Q_n of TP-NLS-TG and TP-TG

t/h	$Q_n/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2})$	
	TP-NLS-TG	TP-TG
0	0	0
0.5	2.055 8±0.342 1	0.620 2±0.123 8
1.0	2.801 7±0.227 3	1.308 6±0.232 0
2.0	3.792 2±0.216 0	2.030 7±0.051 1
4.0	7.371 6±0.531 3	3.321 8±0.042 1
8.0	9.296 3±0.614 7	4.730 9±0.365 2
24.0	9.989 5±0.032 1	7.302 1±0.092 4

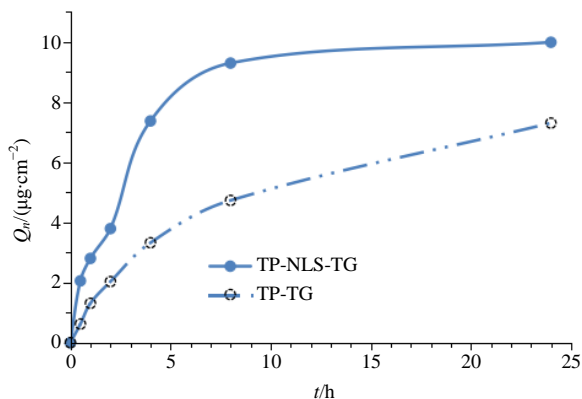


图 2 TP-NLS-TG 与 TP-TG 24 h 累积渗透曲线图
Fig. 2 24h Cumulative permeability curves for TP-NLS-TG and TP-TG

常用的释放模型, Q_n 与 t 之间相关的函数关系有零级速率模型, 一级速率模型及 Higuchi 模型^[21]。结果 TP-NLS-TG 在 50%生理盐水甲醇溶液零级速率拟合方程: $Q_n=1.103 0 t+1.370 1$, $r=0.954 4$; 一级方程: $\ln Q_n=2.748 5 t+3.158 4$, $r=0.964 4$; Higuchi 方程: $Q_n=3.445 0 t^{1/2}-0.344 8$, $r=0.988 0$, 以 Higuchi 方程拟合优度较好, 在前 8.0 h 的 Q_n 为 $(9.296 3\pm 0.614 7) \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 所得斜率即为 TP-NLS-TG 的透皮速率常数 $J=3.445 0 \mu\text{g}/(\text{cm}^2\cdot\text{h})$ 。TP-TG 的 Higuchi 方程: $Q_n=0.618 2 t^{1/2}+0.471 6$, $r=0.982 4$, 在前 8.0 h 的 Q_n 为 $(4.730 9\pm 0.365 2) \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 所得斜率即为 TP-TG 的透皮速率常数 $J=0.618 2 \mu\text{g}/(\text{cm}^2\cdot\text{h})$ 。

3 讨论

实验制备的 TP-NLS-TG 为温度触发型制剂, 当环境温度接近于鼻腔温度时迅速胶凝, 降低了清除速度, 提高病灶局部的药物浓度, 发挥物理靶向的作用。离体黏膜渗透良好, 渗透规律符合 Higuchi 数学模型, 前 8.0 h Q_n 为 $(9.296 3\pm 0.614 7) \mu\text{g}/\text{cm}^2$,

透皮速率常数 $J=3.445 0 \mu\text{g}/(\text{cm}^2\cdot\text{h})$ 。

鼻腔是人头部上的一个器官, 为一顶窄底宽的狭长腔隙。鼻腔中含有面神经、三叉神经和嗅神经等, 使得鼻腔给药在治疗一些头部和面部的疾病时具有一些优势, 成人的鼻黏膜总体表面积可以达到 150 m^2 , 黏膜上的纤毛可有效增加药物吸收的面积, 吸收速度快, 还可避免肝脏的首关效应^[22]。本实验所研究制备的 TP-NLS-TG 为鼻腔用药, 其渗透部位为鼻腔黏膜, 其优点是可在组织间的间隙里停留, 使给药部位药物作用时间延长, 具有缓释作用, 利于局部内药物浓度的稳定^[23]; 不经肝肠循环, 无口服药物的首关效应, 对肝、肾的不良作用减少; 患者可以自己手动给药, 单次用药不容易因过量而产生风险。

由于所制备凝胶主要药效物质 TP 是微量用药, 药物的均匀性显得至关重要, 因此采用 HPLC 精密测定, 计算 TP 的均匀度值, 并将其作为一个评分标准, 评分时均匀度所占的权重系数为 0.75, GT 所占权重系数为 0.25。

参考文献

- [1] 余 炜. 雷公藤内酯醇在大鼠体内药代动力学及组织分布研究 [D]. 福州: 福建医科大学, 2007.
- [2] 谷升盼, 付淑军, MUSSA Ally, 等. 雷公藤片中 5 种有效成分同时测定及其质量评价研究 [J]. 天津中医药, 2015, 32(1): 38-41.
- [3] 王昌盛. 加味补阳还五汤联合雷公藤多甙片治疗特发性膜性肾病的临床研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2016.
- [4] 阙慧卿, 林 绥, 钱丽萍, 等. 雷公藤内酯醇生物贴的体外透皮吸收研究 [J]. 现代药物与临床, 2012, 27(3): 236-238.
- [5] 钱丽萍, 阙慧卿, 林 绥, 等. 雷公藤内酯醇生物贴的稳定性研究 [J]. 药物评价研究, 2012, 35(3): 182-184.
- [6] 钱丽萍, 阙慧卿, 林 绥, 等. 雷公藤贴剂中雷公藤内酯醇释放度的测定 [J]. 现代药物与临床, 2011, 26(5): 403-405.
- [7] 阙慧卿, 钱丽萍, 林 绥. 均匀设计优化雷公藤内酯醇透皮贴剂的处方研究 [J]. 中草药, 2011, 42(12): 2468-2470.
- [8] 阙慧卿, 彭华毅, 钱丽萍, 等. 雷公藤内酯醇纳米脂质体的处方及制备工艺研究 [J]. 中草药, 2016, 47(13): 2277-2282.
- [9] 阙慧卿, 陈 洪, 彭华毅, 等. 雷公藤内酯醇纳米脂质体涂膜剂制备研究 [J]. 中草药, 2016, 47(20):

- 3626-3631.
- [10] 闫燕艳, 范利国, 白建平, 等. 雷公藤甲素促进人鼻咽癌 CNE-1 细胞凋亡及机制 [J]. 山西大同大学学报: 自然科学版, 2012, 28(3): 45-48.
- [11] 孙聚魁, 邓英杰, 曹金娜. 纳米脂质体研究进展 [J]. 沈阳药科大学学报, 2010, 27(12): 993-997.
- [12] Rahman C V, Kuhn G, White L J, et al. PLGA/PEG-hydrogel composite scaffolds with controllable mechanical properties [J]. *J Biomed Mater Res B*, 2013, 101(4): 648-655.
- [13] 苏珊珊, 韩博, 陈文, 等. 维药溃结安温敏凝胶的制备与其释药性能研究 [J]. 中草药, 2015, 46(6): 840-845.
- [14] Li Z Q, Guan J J. Thermosensitive hydrogels for drug delivery [J]. *Expert Opin Drug Del*, 2011, 8(8): 991-1007.
- [15] 卢浩扬, 林媛媛, 车俊秀, 等. 星点设计-效应面法优化芷芎散温敏凝胶的处方及其鼻黏膜渗透特性研究 [J]. 中草药, 2014, 45(13): 1845-1849.
- [16] 段冶, 魏晨, 张学强. HPLC 法检测雷公藤超声提取物中雷公藤内酯醇的含量 [J]. 中医药信息, 2009, 26(1): 79-80.
- [17] 余雅婷, 朱卫丰, 陈丽华, 等. 雷公藤甲素微乳凝胶的制备及体外透皮性能考察 [J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(13): 1087-1091.
- [18] 翟良, 王霄旸, 王昊欣, 等. 蛋白载体温敏凝胶制备及释放度研究 [J]. 中国兽药杂志, 2014, 48(5): 32-35.
- [19] 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学 [M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2002.
- [20] 马鑫斌, 王利胜, 巴文强. 雷公藤凝胶剂的制备工艺研究 [J]. 中国药物经济学, 2016, 11(11): 26-30.
- [21] 王志强, 吴继禹, 张秀华. 用 Excel 软件对溶出数据进行多种曲线拟合和处理 [J]. 海峡药学, 2006, 18(1): 47-49.
- [22] 金涛. 鼻腔给药的中药制剂最新研究进展 [J]. 中国医药指南, 2014, 12(26): 79-80.
- [23] 王霞. 基于新型生物黏附药物载体——酯化多孔淀粉的普萘洛尔鼻腔黏膜给药系统研究 [D]. 重庆: 第三军医大学, 2013.