

## • 综 述 •

## 柚皮素纳米制剂的新剂型研究进展

王 锐<sup>1</sup>, 白皓天<sup>1</sup>, 王明月<sup>1</sup>, 王向涛<sup>2</sup>, 郭一飞<sup>2\*</sup>

1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040

2. 中国医学科学院 北京协和医学院 药用植物研究所, 北京 100193

**摘 要:** 柚皮素是一种具有多种生物活性的天然黄酮类化合物。但较低的水溶性和生物利用度限制了其临床应用。近年来国内外关于柚皮素纳米脂质体、纳米乳、纳米混悬剂、纳米凝胶、纳米固体分散体和纳米粒在提高溶解度、改善吸收等方面取得了一定进展。通过查阅国内外文献, 对近年来柚皮素纳米新剂型研究进行综述, 为其后续研发提供必要的思路和参考。

**关键词:** 柚皮素; 纳米制剂; 纳米脂质体; 纳米乳; 生物利用度

中图分类号: R944

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2020)10-2098-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.10.035

## Research progress on nano-formulations of naringenin

WANG Rui<sup>1</sup>, BAI Hao-tian<sup>1</sup>, WANG Ming-yue<sup>1</sup>, WANG Xiang-tao<sup>2</sup>, GUO Yi-fei<sup>2</sup>

1. Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040, China

2. Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences &amp; Peking Union Medical College, Beijing 100193, China

**Abstract:** Naringenin is a kind of natural flavonoid compound with multiple active activities. However, the application of naringenin is limited by its low water solubility and inadequate bioavailability. In recent years, studies on naringenin preparation, including nanoliposome, nanoemulsion, nanosuspension, nanogel, nano-solid dispersion, and nanoparticles, have made some progress in improving the solubility and absorption at home and abroad. This paper summarizes the new formulations of naringenin, and provides necessary ideas and references for the future development.

**Key words:** naringenin; nano preparation; nanoliposome; nanoemulsion; bioavailability

柚皮素是一种天然的类黄酮, 存在于柑橘类水果、樱桃、葡萄柚、番茄和可可中<sup>[1]</sup>, 白色针状晶体, 分子式  $C_{15}H_{12}O_5$ , 相对分子质量为 272.25, 熔点 247~250 °C, 可溶于乙醇、乙醚、二甲基甲酰胺、二甲亚砜等有机溶剂<sup>[2]</sup>。按照生物药剂学分类系统, 柚皮素属于 BCS II 类药物, 即低溶解高渗透类药物。由于柚皮素在水中的溶解性差 (46  $\mu\text{g/mL}$ ), 口服后溶出缓慢、生物利用度低 (仅为 5.8%), 限制了其临床应用<sup>[3]</sup>。纳米药物递送系统是指粒径在 10~1 000 nm 的固态胶体颗粒<sup>[4]</sup>, 经过合理的设计, 纳米药物递送系统包封药物或对药物表

面进行修饰。基于纳米药物递送系统的广泛应用, 通过不同的给药途径, 采用不同的材料和方法制备了柚皮素的纳米药物递送系统, 以提高不同用药部位的生物利用度, 使得柚皮素药效得以充分发挥。本文就柚皮素纳米新制剂进行了归纳总结, 按照给药方式对柚皮素纳米制剂进行介绍。

### 1 口服给药

口服给药是最常用的给药方式, 普通口服剂型易受胃酸、胃肠道酶、首关效应的影响<sup>[5]</sup>, 而口服纳米药物递送系统可显著改善柚皮素的溶解度, 提高口服生物利用度。

收稿日期: 2020-07-26

基金项目: 国家重点研发计划中医药现代化研究重点专项 (2018YFC1706700); 黑龙江省自然科学基金资助项目 (H201472)

作者简介: 王 锐, 教授, 博士, 研究方向为中药新药与新剂型。E-mail: wrdx@sina.com

\*通信作者 郭一飞, 副研究员, 博士, 从事中药新药与纳米制剂研究。E-mail: 313714284@qq.com

脂质体是由磷脂和胆固醇构成的具有双分子层结构的封闭囊泡, 粒径 25~1 000 nm, 疏水药物分子可以包裹在纳米脂质体的双层结构的夹层或内核中, 改善药物的水溶性。Chen 等<sup>[6]</sup>采用薄膜水化法用大豆卵磷脂和胆固醇制备了柚皮素纳米脂质体, 口服生物利用度是游离柚皮素的 1.87 倍。Wang 等<sup>[7]</sup>采用薄膜水化法用磷脂、胆固醇、胆酸钠和肉豆蔻酸异丙酯制备了柚皮素脂质体。包封率为 72.2%, 药物质量浓度 2.89 mg/mL。在 4、25、60 °C 贮藏 1 个月, 稳定性良好。体外释放结果表明柚皮素脂质体在 pH 1.2、4.5、6.8 不同介质中 72 h 累积释放度均大于 90%, 远好于游离药物。李静静等<sup>[8]</sup>以泊洛沙姆 188 为乳化剂、大豆卵磷脂为助乳化剂, 采用乳化蒸发-低温固化法制备柚皮素纳米结构脂质载体, 包封率 80.13%, 载药量 3.59%, 相比于固体脂质纳米粒提供了更多的空间容纳药物。

纳米混悬剂又称纳米晶, 是用少量的表面活性剂稳定药物粒子形成的一种分散度极好的亚微米胶体分散体系<sup>[9]</sup>。纳米混悬剂中稳定剂的选择对于改善药物的溶解度、溶出速度至关重要, 泊洛沙姆 188、PVP、大豆卵磷脂为常用的表面活性剂, 安全指数高, 因此常被选做稳定剂, 用于制备难溶性药物的纳米混悬剂。何小龙等<sup>[10]</sup>采用大豆卵磷脂, 通过高压均质法制备柚皮素纳米混悬剂, 在水中浓度提高了 3.47 倍; 赵涵等<sup>[11]</sup>以 PVP K30 和聚乙二醇 4000 为稳定剂, 采用介质研磨喷雾干燥法制备柚皮素纳米混悬剂, 水中溶解度没有明显改善; 王建筑等<sup>[12]</sup>以牛血清白蛋白、PVP K30、泊洛沙姆 188 为稳定剂采用溶剂沉淀法制备柚皮素纳米混悬剂, 粒径 110.6 nm, 多分散指数 (PDI) 小于 0.2。裴岩岩等<sup>[13]</sup>以 PVP K30、卵磷脂混合物作为表面活性剂, 采用高压均质法制备柚皮素纳米混悬剂, 平均粒径为 161.67 nm, 生物利用度是游离柚皮素的 1.86 倍。TPGS 可抑制 P 糖蛋白的外排转运功能从而将药物转运到 P 糖蛋白介导的多药耐药癌细胞中, Rajamani 等<sup>[14]</sup>以 TPGS 为稳定剂, 采用高压均质法制备了柚皮素纳米混悬剂。Gera 等<sup>[15]</sup>以 PVP K90 为稳定剂, 采用反溶剂沉淀法制备了柚皮素纳米混悬剂, 生物利用度是游离柚皮素的 1.53 倍。非外翻大鼠肠囊模型体外肠吸收实验中柚皮素纳米混悬剂与原药物相比在十二指肠、空肠和回肠中的表观渗透率分别提高了 1.5、1.37、4 倍, 增加了黏膜的渗透性, 改善了整个肠道的药物吸收。

聚合物纳米粒是由天然或合成高分子材料构成的固态胶体颗粒, 可用作输送药物的载体, 实现药物的控制释放, 改变药物的体内分布, 提高药物的靶向递送<sup>[16]</sup>。Soluthin MD 是一种以麦芽糊精为主要成分的亲水性化合物, 具有优异的增溶性, 可生物降解性和生物相容性。Chaurasia 等<sup>[17]</sup>将 Soluthin MD 作为载体材料, 采用高速均质冷冻干燥法制备柚皮素纳米粒, 正交试验优化处方, 粒径 176 nm, 包封率 70.83%, 载药量 0.347%, 口服生物利用度是游离柚皮素的 116 倍。Eudragit E100 (EE100) 阳离子共聚物可通过静电引力与肿瘤表面大量负电荷作用产生更高的效率。Chaurasia 等<sup>[18]</sup>采用乳化-扩散-蒸发法制备了柚皮素-EE100 阳离子共聚物纳米粒 (NRG-EE100-NPs), 正交试验筛选最佳工艺, 包封率为 68.83%, 载药量 0.61%, 口服生物利用度是游离柚皮素的 96.54 倍。室温放置 3 个月稳定。核壳结构纳米粒将药物包裹在纳米粒的核心, 不易受肠道代谢影响, 从而提高药物的抗生理应激能力或提高药物生物稳定性。壳聚糖是一种天然存在的多糖, 因其具有生物可降解性、生物相容性、亲水性、经济、无毒而被用做纳米载体。Maity 等<sup>[19]</sup>制备了载有柚皮素的壳聚糖/藻酸盐核壳结构纳米粒, 包封率 91.4%, 载药量 15.9%。体内外黏膜黏附分析表面纳米粒有很强的肠黏膜黏附性。pH 依赖性释放研究表明纳米粒在扩散和溶胀机制下在碱性肠道中缓慢持续释放。CD44 细胞黏附因子在肿瘤组织中高表达, 而透明质酸可特异性靶向 CD44 受体, 其修饰的药物接近过表达受体时能迅速内化, 递送到肿瘤细胞, 有效抑制肿瘤生长, 常被用于药物载体的表面修饰。Parashar 等<sup>[20]</sup>采用逐层自组装技术将聚阳离子层作为连接体在两个聚阴离子层之间进行改性, 制备了柚皮素-透明质酸-壳聚糖-聚己内酯聚合物纳米粒, 包封率 67.2%, 载药量 3.76%。

纳米乳又称微乳, 是由油、水和表面活性剂组成的胶体分散体系, 具有较高的动力学稳定性、低黏度和透光性<sup>[21]</sup>。富含天然脂质的纳米乳用于药物输送可改善药物 (如万古霉素、沙奎那韦) 生物利用度和生物分布, 在胃肠液中形成胶束赋予药物增溶作用。Sandhu 等<sup>[22]</sup>将柚皮素与肿瘤化疗药物他莫昔芬共载于富含天然脂质的自乳化纳米乳给药系统 (TMX-NRG-SNEDDS) 协同治疗乳腺癌, 纳米乳粒径 52~73 nm, 1 h 内药物完全释放, 生物利用

度比游离柚皮素提高了 11.45 倍。

## 2 肺部吸入给药

柚皮素最重要的药理作用是止咳平喘，纳米口服给药仍使得大部分柚皮素集中在胃肠道，为更好地治疗呼吸系统相关疾病，研究人员针对柚皮素开发出可用于肺部吸入给药的纳米给药体系。

磷脂通常作为生物相容性、可降解的赋形剂，用于肺部给药。固体脂质纳米粒 (SLN) 以具有良好的生物相容度、低毒、可降解性的脂肪酸或脂类材料为载体，与传统纳米粒相比，有更好的生物安全性，更适合肺部药物递送。Ji 等<sup>[23]</sup>采用基团贡献法筛选出单硬脂酸甘油酯作为制备 SLN 的最佳基质，通过乳化和低温固化法制备柚皮素固体脂质纳米粒 (NRG-SLN)，正交试验筛选最佳工艺，并筛选出甘露醇作为冻干保护剂，生物利用度比游离柚皮素提高 3.66 倍。Rehman 等<sup>[24]</sup>制备了柚皮素羟丙基  $\beta$  环糊精 (HP- $\beta$ -CD) 包合物，得到相应的柚皮素纳米粒，绝对生物利用度达 87%，二维旋转坐标系豪泽效应谱 (2D ROESY) 显示柚皮素完全被包封在 HP- $\beta$ -CD 的空腔中。二棕榈酰磷脂酰胆碱 (DPPC) 是肺表面活性物质中主要的脂质成分，Yu 等<sup>[25]</sup>以 DPPC 为载体，采用溶剂蒸发法和冷冻干燥技术制备了柚皮素-DPPC 磷脂复合物干粉吸入剂，水中浓度提高 9.63 倍，载药量 30.69%，空气动力学粒径 12.48  $\mu\text{m}$ ，微细粒子有效沉积率 23.90%，适合肺部吸入。

## 3 鼻部给药

鼻腔给药可以绕过血脑屏障的阻碍，将药物直接递送到大脑，避免了胃肠道和肝脏的首过代谢，最大程度地提高柚皮素脑部转运效率<sup>[26]</sup>。温敏凝胶以液态形式给药，到达鼻黏膜后由于温度升高而形成半固体凝胶，可延长药物的滞留时间，增加药物的吸收。纳米乳尺寸在 10~200 nm，较小的尺寸将增强药物的溶解度和溶解速率，并增加其黏膜渗透性<sup>[27]</sup>。Ahmad 等<sup>[28]</sup>先制备了柚皮素纳米乳，之后采用泊洛沙姆-407 进一步制备成柚皮素温敏凝胶，壳聚糖提高凝胶的黏附性，脑部生物利用度提高 7.17 倍。Gaba 等<sup>[29]</sup>以聚山梨醇酯 80 为表面活性剂，二乙二醇单乙基醚为助表面活性剂，丙二醇辛酸酯和维生素 E 为油相构建柚皮素纳米乳，优化后粒径大小 38.70 nm，黏度为 19.67 Pa·s，透光率为 98.12%，鼻黏膜渗透率 85.45%，脑部生物利用度提高 2.33 倍。Md 等<sup>[30]</sup>采用离子凝胶法制备了柚皮素壳聚糖

纳米粒，平均粒径为 87.6 nm，包封率为 91.12%，鼻黏膜渗透率 67.90%，水中浓度提高 4.95 倍。

## 4 眼部给药

传统的眼用药物存在角膜屏障、结膜屏障，导致药物快速而广泛的流失，生物利用度常低于 5%<sup>[31]</sup>。考虑到带正电的壳聚糖可能与带有负电荷的角膜、结膜相互作用，产生静电吸附，延长角膜的驻留，增强眼内渗透，Zhang 等<sup>[32]</sup>采用离子凝胶技术制备了负载柚皮素的环糊精/壳聚糖纳米粒 ( $\beta$ -CD/CS-NPs) 用于眼部给药，Zeta 电位为 +22.5 mV，有利于与角膜的相互作用。Draize 眼刺激性测试表明  $\beta$ -CD/CS-NPs 对兔眼无刺激性，生物利用度提高 4.57 倍。但柚皮素在眼液中的最终质量浓度仅为 0.15 mg/mL，且一些重要的参数如储存稳定性在本研究中并没有涉及。Wang 等<sup>[33]</sup>采用薄膜分散法将 PVP K-17PF 与柚皮素自组装成 5.0 mg/mL 的柚皮素纳米复合物 (17PF-NRG)。复合率为 98.51%，平均粒径为 6.73 nm，储存稳定性良好。体外人工膜渗透实验表明 17PF-NRG 3.5 h 渗透率是游离柚皮素的 10.3 倍，具有良好的眼部通透性。

## 5 透皮给药

基于柚皮素抗炎、抗氧化的药理作用，考察其局部透皮给药使得难溶性药物以可控的方式通过生物膜发挥药效有一定意义。弹性脂质体可使双层结构更加稳定并具有一定的柔韧性。Tsai 等<sup>[34]</sup>采用析因分析设计筛选出由聚山梨醇酯 80 和胆固醇包载的柚皮素外用弹性脂质体，包封率高于 99%，在水中的浓度提高了 108.15 倍。与 10%聚山梨醇酯 80 溶液对照组比较，弹性脂质体渗透率提高 1.0~3.0 倍，24 h 累积渗透量提高 1.3~3.5 倍，皮肤总沉积量提高 1.2~1.9 倍，显示出弹性脂质体良好的皮肤渗透性能。在大鼠皮肤刺激性试验中，弹性脂质体组的刺激性明显低于多聚甲醛处理的阳性对照组。4  $^{\circ}\text{C}$  存放 3 个月后，未发生药物聚集乳化现象，药物浓度几乎不变，稳定性良好，展现了弹性脂质体潜在的应用前景。Tsai 等<sup>[35]</sup>还采用自乳化法制备柚皮素亚微乳 (100~1 000 nm)，24 h 累积透皮量是药物饱和水溶液的 4.5~9.4 倍，冷热循环试验表现为热力学稳定。在 25、40  $^{\circ}\text{C}$  条件下放置 3 个月后，药物含量均在 98% 以上。皮肤刺激性试验表明，柚皮素亚微乳对皮肤的刺激性较小，与皮肤有良好的生物相容性，表明柚皮素亚微乳良好的皮肤渗透性和稳定性，为柚皮素局部给药打开思路。

Joshi 等<sup>[36]</sup>采用乳化-溶剂挥发法制备柚皮素聚合物纳米粒,包封率 32.45%,透皮量、皮肤沉积量分别提高了 1.47、28 倍,表明聚合物纳米粒涂敷后可保留在角质层、表皮层,有良好的皮肤渗透性。

## 6 静脉注射

为了最大程度地减少纳米颗粒的聚集、从网状内皮系统中逃逸并延长循环时间,纳米粒通常包覆有一层亲水性和生物相容性聚合物,如 PVP。Kumar 等<sup>[37]</sup>以 PVP 为亲水性载体,采用纳米沉淀技术制备了柚皮素纳米粒,包封率达 99.93%,在水中浓度提高 15.52 倍。通过静脉注射使得药物直接暴露于血细胞和蛋白质的复杂环境中,表现出抗炎、抗氧化潜力,且生物安全性良好。

## 7 其他

还有一些对柚皮素纳米药物的研究主要在制备方法和质量控制方面,没有对柚皮素纳米制剂给药方式给予明确。Akhter 等<sup>[38]</sup>采用聚乳酸-羟基乙酸共聚物为载体,乳化扩散蒸发法制备了柚皮素纳米混悬剂,Box-Behnken 进行处方优化。平均粒径为 150.45 nm,体外药物释放符合 Higuchi 缓释模型,包封率 86.59%,载药量 10.18%。Md 等<sup>[39]</sup>以丙二醇辛酸酯为油相,聚山梨醇酯 20 为表面活性剂,乙醇为助表面活性剂来构建柚皮素纳米乳,经优化的柚皮素纳米乳粒径 113.83 nm,透射率为 97.01%。潘海华等<sup>[40]</sup>制备了柚皮素- $\beta$ -CD 包合物,在水中的浓度提高了 5.56 倍。聚己内酯是具有良好生物相容性与生物可降解性的材料,王则涛等<sup>[41]</sup>使用静电纺丝技术制备了聚己内酯/柚皮素纳米纤维膜。刘艳新等<sup>[42]</sup>以纤维素纳米晶体为载体,利用反溶剂重结晶法成功制备了柚皮素纳米复合物,2 h 累积溶出度达到 93.4%。羟基磷灰石是人骨骼主要成分,可作为抗生素和抗癌药物的生物相容性载体,核壳结构纳米粒具有优良的载药能力,最大程度的减少药物突释,基于以上因素,Padmanabhan 等<sup>[43]</sup>用沉淀法制备了以羟基磷灰石为核,以天然无毒的阿拉伯树胶(GA)为壳的核壳结构纳米复合材料,并将柚皮素负载入核壳结构中制成 GA-HAP/N。体外释放结果表明,当 GA-HAP 与柚皮素比例为 7:3 时柚皮素可持续释放长达 28 d。银纳米粒的粒径在 1~100 nm,是广泛应用的纳米金属材料之一<sup>[44]</sup>。Gurunathan 等<sup>[45]</sup>合成了柚皮素的银纳米粒(AgNPs),粒径 2~10 nm。Sangpheak 等<sup>[46]</sup>比较了柚皮素与  $\beta$  环糊精( $\beta$ -CD)及其甲基化衍生物

(RAMEB)的络合效应,固体包合物改善了柚皮素的物理性质和生物活性,其中范德华力在包合物的形成过程中起了重要作用。结合自由能测算表明,RAMEB 的络合比与  $\beta$ -CD 的络合更有效。相溶解度研究显示,柚皮素与 RAMEB 形成可溶性络合物,溶解度和稳定性相比于  $\beta$ -CD 均有较大提高。丝素蛋白是一种具有良好的生物相容性和可降解性的高分子材料,具有良好的机械性能和两亲性化学特性,适用于药物控释系统。Fuster 等<sup>[47]</sup>将丝素蛋白溶于 1-乙基-3-甲基咪唑乙酸盐合成丝素蛋白纳米粒(SFNs),通过分子间相互作用产生物理吸附合成了柚皮素-丝素纳米粒(NRG-SFNs),筛选出粒径<200 nm, Zeta 电位绝对值>30 的稳定纳米粒,包封率 21.81%,载药量 21.82%。释放试验表明, NRG-SFNs 前 2 h 释放为总药量的 82%~86%,药物释放曲线符合一阶方程。为使纳米药物更多浓集于血管炎症易感部位, Fuior 等<sup>[48]</sup>制备了血管细胞黏附蛋白 1(VCAM-1)靶向柚皮素脂质纳米乳(V-NRG/LN),粒径约 200 nm,包封率 79%, VCAM-1 与马来酰亚胺-聚乙二醇-N-二硬脂酰磷脂酰乙酰胺(Mal-PEG-DSPE)的偶联增加了 V-NRG/LN 的稳定性。肿瘤组织具有很强的酸性环境,组氨酸(HIS)在酸性 pH 值下会质子化, HIS 修饰的则有望改善壳聚糖载体的 pH 值响应刺激。George 等<sup>[49]</sup>将壳聚糖-组氨酸聚合物前体嵌入氧化锌纳米粒并与二醛纤维素交联制备了纳米水凝胶(HIS-CHGZ),溶胀法载入柚皮素,载药量 90.55%。体外释放研究表明, pH 5.0 的酸性条件有利于改善水凝胶的溶胀,共轭结构有利于药物的持续释放,药物释放动力学符合 Korsmeyer-Peppas 溶蚀控释模型。

## 8 总结

柚皮素新型纳米制剂以不同的给药方式不同程度地增加了难溶性药物的体外溶出度、稳定性和生物利用度,为机体不同部位靶向、高效吸收药物提供前提。对于柚皮素这种溶解度低、给药剂量大的中药成分,所制备的纳米制剂在提高溶解度的同时还应有较大的载药量。在制备成的可用于口服的柚皮素纳米给药体系中,纳米混悬剂载药量大且制备方法简单,因此被广泛用于提高柚皮素口服生物利用度的研究。药物经气管给药吸收快,避免了首关消除效应对药物生物利用度的影响。肺部纳米药物递送系统可将柚皮素直接输送到呼吸道和肺部,

但对载体的肺部相容性和纳米粒子的空气动力学粒径要求比较高,小分子、脂溶性好、油水分分配系数合适的纳米粒有利于柚皮素药效的发挥<sup>[50]</sup>。

近年来柚皮素纳米制剂极大增强了柚皮素的溶解度、生物利用度,在抗肿瘤、抗炎、抗氧化、抗菌、保肝和神经保护方面取得较好效果<sup>[51]</sup>,以共递送的方式减轻了其他药物的毒副反应,其药效可经口服、吸入、鼻部、眼部、经皮或注射等给药途径最大程度地得到发挥,在癌症治疗、细胞内靶向给药、定量给药方面具有广阔的应用前景。

#### 参考文献

- [1] Tripoli E, Guardia M L, Giammanco S, *et al.* Citrus flavonoids: molecular structure, biological activity and nutritional properties: a review [J]. *Food Chem*, 2007, 104(2): 466-479.
- [2] Joshi R, Kulkarni Y A, Wairkar S. Pharmacodynamic and formulations aspects of naringenin: An update [J]. *Life Sci*, 2018, 215: 43-56.
- [3] Kanaze F I, Bounartzi M I, Georgarakis M, *et al.* Pharmacokinetics of the citrus flavanone aglycones hesperetin and naringenin after single oral administration in human subjects [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2007, 61(4): 472-477.
- [4] 李林峰, 高 漓. 纳米载药系统在泌尿系肿瘤治疗中应用的研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2020, 35(8): 1724-1728.
- [5] 丁志英, 张 越, 刁亚茹, 等. 口服纳米载药系统研究进展 [J]. *中国生化药物杂志*, 2016, 36(6): 30-32.
- [6] Chen C, Jie X, Ou Y, *et al.* Nanoliposome improves inhibitory effects of naringenin on nonalcoholic fatty liver disease in mice [J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2017, 12(15): 1791-1800.
- [7] Wang Y, Wang S, Firemong C K, *et al.* Enhanced solubility and bioavailability of naringenin via liposomal nanoformulation: Preparation and *in vitro* and *in vivo* evaluations [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2017, 18(3): 586-594.
- [8] 李静静, 贾运涛, 田 睿, 等. 柚皮素纳米结构脂质载体的处方优化和初步评价 [J]. *中草药*, 2015, 46(2): 211-215.
- [9] 熊若兰, 陆伟根. 纳米混悬剂研究进展 [J]. *世界临床药物*, 2007, 28(2): 117-121.
- [10] 何小龙, 宋红萍. 柚皮素纳米晶体的制备及体外性质研究 [J]. *中国医院药学杂志*, 2016, 36(4): 289-293.
- [11] 赵 涵, 戎欣玉, 刘 爽, 等. 柚皮素纳米晶体的制备及药剂学性质研究 [J]. *中草药*, 2018, 49(13): 3026-3032.
- [12] 王建筑, 鞠晓月. 柚皮素纳米混悬剂的制备及表征 [J]. *中国医院药学杂志*, 2020(11): 1212-1216.
- [13] 裴岩岩, 闫春生, 牛美兰, 等. 柚皮素纳米混悬剂的制备及其体内药动学行为 [J]. *中成药*, 2019, 41(9): 2034-2038.
- [14] Rajamani S, Radhakrishnan A, Sengodan T, *et al.* Augmented anticancer activity of naringenin-loaded TPGS polymeric nanosuspension for drug resistive MCF-7 human breast cancer cells [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2018, 44(11): 1752-1761.
- [15] Gera S, Talluri S, Rangaraj N, *et al.* Formulation and evaluation of naringenin nanosuspensions for bioavailability enhancement [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2017, 18(8): 3151-3162.
- [16] 刘松峰. 功能聚合物纳米粒的合成及其药物释放性能研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2016.
- [17] Chaurasia S, Patel R R, Vure P, *et al.* Oral naringenin nanocarriers: Fabrication, optimization, pharmacokinetic and chemotherapeutic efficacy assessments [J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2017, 12(11): 1243-1260.
- [18] Chaurasia S, Patel R R, Vure P, *et al.* Potential of cationic-polymeric nanoparticles for oral delivery of naringenin: *In vitro* and *in vivo* investigations [J]. *J Pharm Sci*, 2018, 107(2): 706-716.
- [19] Maity S, Mukhopadhyay P, Kundu P P, *et al.* Alginate coated chitosan core-shell nanoparticles for efficient oral delivery of naringenin in diabetic animals-An *in vitro* and *in vivo* approach [J]. *Carbohydr Polym*, 2017, 170: 124-132.
- [20] Parashar P, Rathor M, Dwivedi M, *et al.* Hyaluronic acid decorated naringenin nanoparticles: Appraisal of chemopreventive and curative potential for lung cancer [J]. *Pharmaceutics*, 2018, 10(1): 33.
- [21] Wathoni N, Rusdin A, Motoyama K, *et al.* Nanoparticle drug delivery systems for  $\alpha$ -mangostin [J]. *Nanotechnol Sci Appl*, 2020, 13: 23-36.
- [22] Sandhu P S, Kumar R, Beg S, *et al.* Natural lipids enriched self-nano-emulsifying systems for effective co-delivery of tamoxifen and naringenin: Systematic approach for improved breast cancer therapeutics [J]. *Nanomedicine*, 2017, 13(5): 1703-1713.
- [23] Ji P, Yu T, Liu Y, *et al.* Naringenin-loaded solid lipid nanoparticles: preparation, controlled delivery, cellular

- uptake, and pulmonary pharmacokinetics [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016, 10(1): 911-925.
- [24] Rehman K, Khan I I, Akash M S H, *et al*. Naringenin downregulates inflammation-mediated nitric oxide overproduction and potentiates endogenous antioxidant status during hyperglycemia [J]. *J Food Biochem*, 2020, 27(1): 500-517.
- [25] Yu Z, Liu X, Chen H, *et al*. Naringenin-Loaded dipalmitoylphosphatidylcholine phytosome dry powders for inhaled treatment of acute lung injury [J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2020, 33(4): 194-204.
- [26] 梁会敏, 刘哲鹏, 刘芸雅. 脑靶向鼻腔纳米给药系统的研究进展 [J]. *生物医学工程学进展*, 2019, 40(4): 206-210.
- [27] Khan A W, Kotta S, Ansari S H *et al*. Self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) of the poorly water-soluble grapefruit flavonoid naringenin: design, characterization, in vitro and in vivo evaluation [J]. *Drug Deliv*, 2015, 22(4): 552-561.
- [28] Ahmad N, Ahmad R, Ahmad F J, *et al*. Poloxamer-chitosan-based Naringenin nanoformulation used in brain targeting for the treatment of cerebral ischemia [J]. *Saudi J Biol Sci*, 2020, 27(1): 500-517.
- [29] Gaba B, Khan T, Haider M F, *et al*. Vitamin E loaded naringenin nanoemulsion via intranasal delivery for the management of oxidative stress in a 6-OHDA Parkinson's disease model [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 2382563.
- [30] Md S, Alhakamy N A, Aldawsari H M, *et al*. Neuroprotective and antioxidant effect of naringenin-loaded nanoparticles for nose-to-brain delivery [J]. *Brain Sci*, 2019, 9(10): 275.
- [31] 杨 龙, 陈凌云, 魏 刚. 眼用脂质纳米制剂的研究进展 [J]. *中国医药工业杂志*, 2016, 47(12): 1592-1599.
- [32] Zhang P, Liu X, Hu W, *et al*. Preparation and evaluation of naringenin-loaded sulfobutylether- $\beta$ -cyclodextrin/chitosan nanoparticles for ocular drug delivery [J]. *Carbohydr Polym*, 2016, 149: 224-230.
- [33] Wang H, Li X, Yang H, *et al*. Nanocomplexes based polyvinylpyrrolidone K-17PF for ocular drug delivery of naringenin [J]. *Int J Pharm*, 2020, 578: 119133.
- [34] Tsai M J, Huang Y B, Fang J W, *et al*. Preparation and characterization of naringenin-loaded elastic liposomes for topical application [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0131026.
- [35] Kometsi L, Govender K, Mofo M E P, *et al*. By reducing oxidative stress, naringenin mitigates hyperglycaemia induced upregulation of hepatic nuclear factor erythroid 2-related factor 2 protein [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2020, 72(10): 1394-1404.
- [36] Joshi H, Hegde A R, Shetty P K, *et al*. Sunscreen creams containing naringenin nanoparticles: Formulation development and in vitro and in vivo evaluations [J]. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2018, 34(1): 69-81.
- [37] Kumar R P, Abraham A, PVP-coated naringenin nanoparticles for biomedical applications – In vivo toxicological evaluations [J]. *Chem Biol Interact*, 2016, 257: 110-118.
- [38] Akhter M H, Kumar S, Nomani S. Sonication tailored enhance cytotoxicity of naringenin nanoparticle in pancreatic cancer: design, optimization, and studies [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2020, 46(4): 659-672.
- [39] Md S, Gan S Y, Haw Y H, *et al*. In vitro neuroprotective effects of naringenin nanoemulsion against  $\beta$ -amyloid toxicity through the regulation of amyloidogenesis and tau phosphorylation [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 118: 1211-1219.
- [40] 潘海华, 曹 宇, 胡少洋, 等. 柚皮素- $\beta$ -环糊精包合物对乙酰氨基酚致小鼠急性肝损伤的保护作用 [J]. *湖北科技学院学报: 医学版*, 2018, 32(1): 1-4, 6.
- [41] 王则涛, 谢家丽, 雷丹青. 聚己内酯/柚皮素纳米纤维膜对白介素 1 $\beta$  诱导的体外骨关节炎的作用研究 [J]. *蛇志*, 2020, 32(1): 34-37, 50.
- [42] 刘艳新, 李湘洲, 周 军, 等. 纤维素纳米晶体提升柚皮素抗氧化活性的研究 [J]. *中国造纸*, 2019, 38(9): 8-13.
- [43] Padmanabhan V P, Kulandaivelu R, Nellaippan S N T S, *et al*. New core-shell hydroxyapatite/gum-acacia nanocomposites for drug delivery and tissue engineering applications [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2018, 92: 685-693.
- [44] 刘 滢, 刘 爽. 银纳米粒子诱导肿瘤细胞自噬与凋亡关系的研究进展 [J]. *国际药学研究杂志*, 2019, 46(2): 97-102, 122.
- [45] Gurunathan S, Qasim M, Park C, *et al*. Cytotoxic potential and molecular pathway analysis of silver nanoparticles in human colon cancer cells HCT116 [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(8): 2269.
- [46] Sangpheak W, Kicuntod J, Schuster R, *et al*. Physical properties and biological activities of hesperetin and naringenin in complex with methylated  $\beta$ -cyclodextrin [J]. *Beilstein J Org Chem*, 2015, 11: 2763-2773.

- [47] Fuster M G, Carissimi G, Montalbán M G, *et al.* Improving anticancer therapy with naringenin-loaded silk fibroin nanoparticles [J]. *Nanomaterials* (Basel), 2020, 10(4): 718.
- [48] Fuior E V, Deleanu M, Constantinescu C A, *et al.* Functional role of VCAM-1 targeted flavonoid-loaded lipid nanoemulsions in reducing endothelium inflammation [J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(8): 391.
- [49] George D, Maheswari P U, Begum K M M S, *et al.* Chitosan-cellulose hydrogel conjugated with *L*-histidine and zinc oxide nanoparticles for sustained drug delivery: Kinetics and *in-vitro* biological studies [J]. *Carbohydr Polym*, 2020, 236: 116101.
- [50] 方孟香, 张 华, 曹铭晨. 肺部给药系统研究进展 [J]. 医药导报, 2018, 37(3): 302-305.
- [51] 王 锐, 王明月, 王向涛, 等. 柚皮素纳米制剂的药理作用研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(9): 1923-1929.