

## 麦角甾苷固体脂质纳米粒处方筛选和理化性质研究

佟玲<sup>1,2</sup>, 李佳玮<sup>1\*</sup>, 刘志东<sup>1</sup>, 刘芳<sup>2</sup>, 卞晓霞<sup>2</sup>

1. 天津中医药大学, 现代中药发现与制剂技术教育部工程研究中心, 天津 300193

2. 天津医学高等专科学校, 天津 300222

**摘要:** **目的** 研究不同种类药用辅料成分对麦角甾苷固体脂质纳米粒 (SLN) 理化性质的影响, 为研究 SLN 的处方筛选提供依据。 **方法** 采用乳化-固化法制备麦角甾苷-SLN, 单一变量法考察山嵛酸甘油酯 (Compritol ATO 888)、单硬脂酸甘油酯、大豆卵磷脂、Myrj52 等辅料对麦角甾苷-SLN 粒径、包封率、表征分散度 (PDI) 等理化性质的影响, 采用透射电镜法观察麦角甾苷-SLN 的形态, X-射线衍射 (XRD) 分析其药物晶体结构。 **结果** 随 Compritol ATO 888 用量增加, 麦角甾苷-SLN 粒径不断减小, 包封率逐渐减小, PDI 逐渐增加; 随单硬脂酸甘油酯的用量增加, 粒径明显增大, 包封率略有降低, PDI 减小; 随卵磷脂用量增加, 粒径明显增大, 包封率降低, PDI 减小; 随 Myrj52 用量明显增加, 粒径减小, 包封率增加, PDI 增大; 麦角甾苷-SLN 外观圆整, 呈球形; 麦角甾苷以分子分散状态被包裹在 SLN 中。 **结论** 不同辅料对麦角甾苷-SLN 的理化性质均产生一定影响趋势, 为制备 SLN 的处方筛选研究提供启示与思路。

**关键词:** 麦角甾苷; 固体脂质纳米粒; 辅料; 理化性质; 粒径; 包封率; 表征分散度

**中图分类号:** R965.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2017)09-1279-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.09.016

## Research on prescription screening of Acteoside solid lipid nanoparticles

TONG Ling<sup>1,2</sup>, LI Jia-wei<sup>1</sup>, LIU Zhi-dong<sup>1</sup>, LIU Fang<sup>2</sup>, BIAN Xiao-xia<sup>2</sup>

1. Engineering Research Center of Modern Chinese Medicine Discovery and Preparation Technique, Ministry of Education, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Tianjin Medical College, Tianjin 300222, China

**Abstract: Objective** To explore the impacts of different excipients on physical and chemical properties of Acteoside solid lipid nanoparticles (Acteoside-SLN), and make experimental evidence for the study of prescription SLN. **Methods** Emulsification-evaporation was appropriate for the preparation of Acteoside-SLN. Single variable method was used for fumbling the effects of Compritol 888 ATO, glyceryl monostearate, soy lecithin, Myrj52 and other accessories on the physicochemical properties including nanoparticles particle size, encapsulation efficiency and characterization dispersity (PDI) of Acteoside-SLN. Transmission electron microscope was used to observe the morphology of Acteoside-SLN and the structure of Acteoside in SLN was measured by XRD. **Results** With the increasing of the amount of Compritol 888 ATO, the particle size of nanoparticles decreased significantly, encapsulation efficiency decreased slightly, PDI increased; With the increasing of amount of glycerol monostearate, particle size increased obviously, encapsulation efficiency decreased slightly, and PDI decreased; With the increasing of the amount of lecithin, particles size increased significantly, encapsulation efficiency decreased, and PDI decreased; With the increasing of Myrj52 amount, the nanoparticles particle size decreased, encapsulation rate and PDI increased slightly. The appearance of Acteoside-SLN was presented uniform spherically. Acteoside was wrapped in SLN in a molecular dispersion state. **Conclusion** Various additives have a greater impact on physicochemical properties of Acteoside-SLN, and inspiration for prescription screening of SLN is supplied by this study.

**Keywords:** Acteoside; solid lipid nanoparticles; excipients; physical and chemical properties; particle size; encapsulation efficiency; characterization dispersity

收稿日期: 2017-04-05

作者简介: 佟玲 (1989-), 女, 硕士研究生, 助教, 研究方向为药剂学研究。Tel: 022-60276641 E-mail: tong0328@126.com

\*通信作者 李佳玮 (1981-), 女, 博士, 实验师, 从事中药制剂学研究。E-mail: lijaiwei1981@163.com

麦角甾苷 (Acteoside) 是肉苁蓉中主要有效活性成分苯乙醇苷类化合物的一种<sup>[1-2]</sup>, 具有抗氧化损伤、抗炎、抗肝毒素、保护神经系统等多种生物活性作用<sup>[3-7]</sup>。白内障是世界第一致盲眼病, 尚未发现药物能够对其进行有效治疗, 其发病机制主要由于活性氧自由基导致的氧化损伤使晶状体透明度降低<sup>[8]</sup>, 因此寻找一种能够预防、治疗白内障的药物成为现代医学研究的重点内容。麦角甾苷的抗氧化活性对白内障的治疗起到重要的作用, 而因其为小分子水溶性药物, 且稳定性较差, 导致其不易透过角膜屏障, 生物利用度较低。固体脂质纳米粒 (SLN) 具有控制药物缓慢释放, 靶向、生物相容性好, 物理稳定性高, 药物泄漏慢, 毒性低等优点<sup>[9-11]</sup>, 是一类新型脂质载药系统<sup>[11]</sup>。

本实验通过乳化-固化法制备麦角甾苷-SLN, 通过单一变量法考察不同药用辅料对纳米粒粒径、包封率、表征分散度 (PDI) 等理化性质的影响, 采用激光粒径测定仪测定纳米粒粒径及 PDI, 高效液相色谱 (HPLC) 法测定纳米粒的包封率, 透射电镜法观察麦角甾苷-SLN 的形态, X-射线衍射分析其药物包裹情况及晶体结构, 为制备 SLN 的处方筛选提供实验依据与参考。

## 1 材料

### 1.1 主要仪器

TK-20A 型透皮扩散试验仪、JD-16A 型精密恒温水浴槽 (上海锴凯科技贸易有限公司); 磁力搅拌 (江苏省金坛市医疗仪器厂); 低速台式离心机 (长沙湘仪离心机仪器有限公司); J-25 高速冷冻离心机 (美国 Beckman); 冷冻干燥机 (FDU-2100, 日本东京理化); C3860A 超声清洗器 (天津 Autoscience 公司); AX205 电子天平、DELTA320 PH 计 (瑞士 METTLER TOLEDO); Milli-Q 超纯水系统 (美国 Millipore); SPD-20A 岛津高效液相色谱系统 (日本岛津); 激光粒径测定仪 (英国马尔文公司); G2F20 透射电子显微镜 (荷兰 Tecnai); X 射线衍射仪 (日本 Rigaku D/max 2500v/pc)。

### 1.2 药物与主要试剂

麦角甾苷对照品 (天津中新药业, 纯度 >98%, 批号 120225); 卵磷脂 (Lipoid S-100, 上海东尚实业有限公司); 单硬脂酸甘油酯 (天津市北方天医化学试剂厂); Myrj52 (南京威尔化工有限公司); 山嵛酸甘油酯 (Compritol 888 ATO, 法国 Gattefosse); 三氯甲烷、乙醇、无水甲醇 (分析纯), 乙腈、甲醇

(色谱纯), 均购自天津康科德科技有限公司; 超滤离心管 (美国 Milipore 公司); 蔗糖 (天津市赢达稀贵化学试剂厂)。

## 2 方法与结果

### 2.1 超滤管过膜回收率的测定

取 7.65、15.30、30.60  $\mu\text{g/mL}$  3 种质量浓度 (C) 的麦角甾苷溶液 4 mL 于超滤离心管内, 4 000 r/min 离心 20 min 后取下层溶液, HPLC 法测定麦角甾苷含量。色谱条件: 色谱柱为 DIKMA ODS C<sub>18</sub> (200 mm $\times$ 4.6 mm, 5  $\mu\text{m}$ ); 流动相: 乙腈-0.1%甲酸水 (22:78); 检测波长 330 nm; 体积流量 1 mL/min; 柱温 30  $^{\circ}\text{C}$ ; 进样量 10  $\mu\text{L}$ <sup>[12]</sup>。结果见表 1。

$$\text{过膜回收率} = C_{\text{过膜后}} / C_{\text{过膜前}}$$

表 1 不同超滤管的过膜回收率  
Table 1 Recovery of centrifugal tube

麦角甾苷/ ( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	回收率/%	
	$3\times 10^4$	$5\times 10^4$
7.65	98.62	97.75
15.30	97.47	97.99
30.60	99.12	99.18

分子截留量为  $3\times 10^4$ 、 $5\times 10^4$  的两种孔径的离心超滤管的过膜回收率结果见表 1, 两种孔径的超滤离心管高、中、低 3 种浓度的过膜回收率均大于 95%, 由于所制备 SLN 粒径较小, 选择  $3\times 10^4$  的超滤离心管分离 SLN 和游离药物。

### 2.2 乳化-固化法制备麦角甾苷固体脂质纳米粒

称取适量表面活性剂, 加入 10 mL 超纯水, 水浴 75  $^{\circ}\text{C}$  搅拌溶解作为水相。另称取处方量 1.5 g 麦角甾苷溶解于 5 mL 无水乙醇中, 加入脂质材料中搅拌分散, 水浴至 75  $^{\circ}\text{C}$  作为有机相。将有机相在 600 r/min 的搅拌速度下缓慢加入水相中, 继续搅拌至溶剂体积挥发至原体积的 1/4, 经 0.45  $\mu\text{m}$  微孔滤膜过滤, 即得麦角甾苷-SLN<sup>[13-15]</sup>。

**2.2.1 脂质材料的种类及用量选择** 实验中筛选了单硬脂酸甘油酯和 Compritol 888 ATO 作为脂质材料。分别单独使用一种脂质材料和两者联合, 根据考察脂质材料与药物的相容性、纳米粒形成的过程及其最终的稳定性, 最终选择 Compritol 888 ATO 和单硬脂酸甘油酯复配作为脂质材料。

将 1.5 mg 麦角甾苷、200 mg 卵磷脂、650 mg Myrj52 及 70 mg 单硬脂酸甘油酯用量固定。改变 Compritol 888 ATO 的用量, 激光粒径测定仪测定纳

米粒粒径及 PDI; 超滤法分离纳米粒和游离药物, HPLC 法测定游离药物的浓度 ( $C_f$ ), HPLC 条件同“2.1”项, 考察其对麦角甾苷-SLN 粒径及包封率的影响。结果见表 2。

$$\text{包封率} = (1 - C_f/C_t)$$

$C_f$  为游离麦角甾苷的浓度;  $C_t$  为加入的麦角甾苷的总浓度

表 2 Compritol 888 ATO 对麦角甾苷-SLN 影响

Table 2 Effect of Compritol 888 on Acteoside-SLN

Compritol 888 ATO/mg	粒径/nm	包封率/%	PDI
20	80.39	91.94	0.437
30	50.29	86.30	0.545
40	41.97	85.94	0.876

由上表结果可知, 随 Compritol 888 ATO 量的增加, 体系粒径由 80.39 nm 减小到 41.97 nm, 有逐渐降低的趋势; 但 PDI 增大较为明显, 说明体系粒径分散度增加, 粒径大小均一性降低; 且药物包封率由 91.94% 降低至 85.94%。

将 1.5 mg 麦角甾苷、200 mg 卵磷脂、650 mg Myrj52 及 20 mg Compritol 888 ATO 用量固定。改变单硬脂酸甘油酯的用量, 激光粒径测定仪测定纳米粒粒径及 PDI, HPLC 法测定纳米粒的包封率, 考察其对麦角甾苷-SLN 粒径及包封率的影响。结果见表 3。

表 3 单硬脂酸甘油酯对麦角甾苷-SLN 影响

Table 3 Effect of glyceryl monostearate on Acteoside-SLN

单硬脂酸甘油酯/mg	粒径/nm	包封率/%	PDI
60	16.78	89.07	0.669
70	97.30	87.50	0.197
80	102.10	84.62	0.186

由上表结果可知, 单硬脂酸甘油酯用量为 60 mg 时, 虽然体系粒径 (16.78 nm) 较小, 且包封率达到 89.07%, 但 PDI 较大为 0.669 (>0.4), 说明颗粒大小均一度较差, 分布太宽; 随单硬脂酸甘油酯用量加大, 粒径逐渐加大, PDI 减小, 药物包封率影响较小, 略有下降趋势; 而当单硬脂酸甘油酯用量达 80 mg 时, 体系粒径为 102.1 nm, 包封率下降为 84.62%, 且麦角甾苷-SLN 澄清度变差, 体系较为浑浊。

**2.2.2 表面活性剂种类及用量的选择** 实验中筛选了 labrasol、transcutol P、Myrj52、tween80 和卵

磷脂等表面活性剂。单独使用这些表面活性剂时, 制得纳米粒稳定性较差, 而联合使用卵磷脂和 Myrj52, 制备出的纳米粒较稳定, 因此最终选择将卵磷脂和 Myrj52 复配使用作为表面活性剂。

将 1.5 mg 麦角甾苷、20 mg Compritol 888 ATO、650 mg Myrj52 以及 70 mg 单硬脂酸甘油酯用量固定。通过改变卵磷脂用量, 考察其对麦角甾苷-SLN 粒径及包封率的影响。结果见表 4。

表 4 卵磷脂用量对麦角甾苷-SLN 影响

Table 4 Effect of lecithin on Acteoside-SLN

卵磷脂/mg	粒径/nm	包封率/%	PDI
150	24.30	89.27	0.916
175	65.34	89.30	0.435
200	107.30	82.50	0.190

根据上表结果可知, 卵磷脂用量对纳米粒粒径影响较大, 对包封率影响较小。卵磷脂为 150、175 mg 时, 粒径均较小分别为 24.3、65.34 nm, 包封率分别为 89.27%、89.3%, 但 PDI 较大, 粒径大小分布较宽, 均匀度较差。卵磷脂为 200 mg 时, 虽包封率略低, 但 PDI < 0.4 符合纳米粒系统分散度标准, 且系统外观澄清有乳光。

将 1.5 mg 麦角甾苷、20 mg Compritol 888 ATO、200 mg 卵磷脂以及 70 mg 硬脂酸甘油酯用量固定, 通过改变 Myrj52 用量, 考察其对麦角甾苷-SLN 粒径及包封率的影响。结果见表 5。

表 5 Myrj52 用量对麦角甾苷-SLN 影响

Table 5 Effect of Myrj52 on Acteoside-SLN

Myrj52/mg	粒径/nm	包封率/%	PDI
600	107.30	82.50	0.19
650	77.18	85.66	0.24
700	50.29	86.30	0.55

根据表 5 结果, 随 Myrj52 用量的增加, 体系粒径减小; PDI 增大, 体系粒径分散度增加、均一度降低, 包封率增加, 且体系澄清度增强。根据表格结果显示 Myrj52 处方用量为 700 mg 时, 虽包封率与粒径结果均优, 但 PDI 值过大, 粒径均一度较差; Myrj 52 处方用量为 600 mg 时, 体系浑浊, 通透度差。Myrj52 处方量 650 mg 时, 麦角甾苷固体脂质纳米粒体系澄清且粒径、包封率等理化性质良好。

**2.2.3 有机溶剂及其用量** 麦角甾苷、卵磷脂都能溶于乙醇等有机溶剂, 且乙醇毒性较小, 因此选择

乙醇溶解麦角甾苷、卵磷脂。而 Compritol 888 ATO 不易溶于乙醇, 经过加热勉强能溶, 但制备出来的纳米粒浑浊, 形态不好。Compritol 888 ATO 在氯仿中溶解性好, 故使用氯仿溶解, 而氯仿毒性较大, 使用较小量 0.5 mL 进行溶解, 且挥发时间较长, 达 3 h, 使纳米粒中不残留氯仿。Compritol 888 ATO 用氯仿溶解后制得的纳米粒为澄清透明的带乳光液体, 形态很好。故使用氯仿溶解 Compritol 888 ATO。

**2.2.4 麦角甾苷固体脂质纳米粒最优处方及制备工艺** 本实验采用乳化-固化法制备麦角甾苷固体脂质纳米粒。称取 650 mg Myrj52, 加入 9 mL 超纯水, 水浴 70 °C 使溶解作为水相。有机相由两部分组成: ①称取 1.5 mg 麦角甾苷、200 mg 卵磷脂溶于 4 mL 无水乙醇; ②称取 20 mg Compritol 888 ATO, 加 0.5 mL 氯仿溶解; 将上述两种溶液合并作为有机相。将同等温度的有机相缓慢滴入搅拌的水相中, 继续搅拌浓缩至原体积的 1/3 时, 经微孔滤膜过滤, 放入 4 °C 冰箱固化后即得麦角甾苷固体脂质纳米粒

混悬液。

根据以上最优处方及制备工艺平行制备 3 批麦角甾苷-SLN, 分别测定其粒径、电位及包封率, 考察工艺的重现性, 结果见表 6。

表 6 制备麦角甾苷-SLN 重现性

Table 6 Reproducibility of Acteoside-SLN

麦角甾苷-SLN	粒径/nm	电位/mV	包封率/%
1 批	77.18	-22.8	88.71
2 批	87.7	-20.2	87.66
3 批	91.8	-19.9	88.56
平均值	85.56±6.16	-20.97±1.30	88.31±0.46

结果可知, 根据最优处方制备的麦角甾苷-SLN 重现性良好。

**2.2.5 麦角甾苷-SLN 稳定性考察** 按最优处方平行制备 3 份麦角甾苷固体脂质纳米粒混悬液于冰箱 4 °C 保存, 于第 0、5、10、15 天取样观察并测定其粒径和包封率, 评价其稳定性。结果见表 7。

表 7 麦角甾苷-SLN 稳定性

Table 7 Stability of Acteoside-SLN

批次	粒径/nm				包封率/%			
	第 0 天	第 5 天	第 10 天	第 15 天	第 0 天	第 5 天	第 10 天	第 15 天
1	77.18	80.25	95.38	产生沉淀	88.71	85.33	80.6	/
2	87.7	95.52	107.24	产生沉淀	87.66	83.78	79.27	/
3	91.8	93.14	99.75	产生沉淀	88.56	81.26	78.00	/

由上表结果可知, 麦角甾苷-SLN 混悬液 4 °C 保存 10 d 内稳定, 15 d 产生沉淀。

### 2.3 麦角甾苷-SLN 透射电镜观察

取最优处方的麦角甾苷固体脂质纳米粒混悬液适量加水稀释, 滴加在覆盖铜网的碳膜上, 停留 5~10 min, 滴入磷酸铀溶液染色, 自然干燥后置于透射电子显微镜下观察, 拍照。结果见图 1。

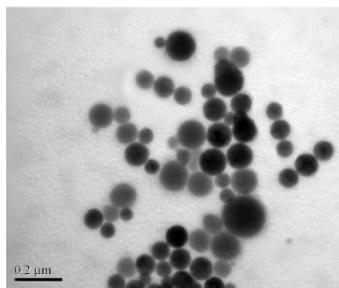


图 1 麦角甾苷固体脂质纳米粒透射电镜图谱

Fig. 1 Transmission electron microscope picture of Acteoside-SLN

由透射电镜照片可知, 麦角甾苷-SLN 的外观完整, 均呈球形。

### 2.4 X 射线衍射 (XRD) 分析

将麦角甾苷、空白固体脂质纳米粒、麦角甾苷固体脂质纳米粒、麦角甾苷与空白纳米粒的物理混合物 (5:1) 冻干品样品约 5 mg, 分别用 XRD 进行测定, XRD 条件如下: 使用 Ni-滤波器, Cu-K $\alpha$  射线, 波长为 1.54056 nm, 40 kW 电压和 200 mA 电流。在 5°~90°的 2 $\theta$  范围进行扫描, 绘制其 X 射线衍射图。见图 2。

从图中 2 可看出, 空白-SLN 在 2 $\theta$  为 19.04°, 23.48° 和 24.94° 时有三个明显的特征峰, 麦角甾苷单体在 22.34° 有明显的特征峰; 而麦角甾苷与空白纳米粒的物理混合物中可分别看见在上述特征峰; 但麦角甾苷-SLN 中麦角甾苷的特征峰消失, 说明麦角甾苷制备成固体脂质纳米粒后包裹于其中, 麦角甾苷在固体脂质纳米粒中不是以晶体的形态存

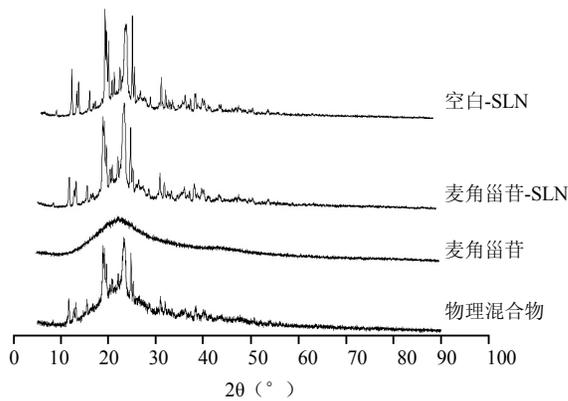


图2 麦角甾苷及纳米粒 X 射线图  
Fig. 2 XRD spectrum of Acteoside-SLN

在, 而是以分子分散状态存在。

### 3 讨论

研究表明 SLN 能够提高药物眼部生物利用度、延长药物滞留时间、增加药物在角膜的通透性, 发挥缓释和长效的作用。SLN 的制备方法主要包含以下几种: 高速剪切匀化法、乳化超声分散法、高压匀质法、乳化溶剂挥发法以及微乳法等<sup>[15-16]</sup>。采用不同的方法制备, 对 SLN 的粒径、电位、包封率等均有较大影响。根据麦角甾苷的理化性质及实验室本身具备的条件, 本实验选用乳化-固化法制备麦角甾苷-SLN, 乳化-固化法制备的 SLN 纳米粒粒径较小, 约 85 nm 左右, 且制备方便、辅料用量可调节、SLN 较为稳定。

用于制备 SLN 的固体脂质材料一般为生理相容性好且能够生物降解的天然或合成类脂<sup>[17]</sup>, 一般包括部分甘油酯(如单硬脂酸甘油酯)、脂肪酸(如硬脂酸)、甘油三酯(如三硬脂酸甘油酯)、蜡类(如鲸蜡醇棕榈酸酯)及类固醇(如胆固醇)等, 根据药物性质及制备方法等方面选择适宜的脂质材料进行制备。本实验中, 选择单硬脂酸甘油酯与 Compritol 888 ATO 的复配作为脂质材料所制得的 SLN 粒径及包封率均较好、且制剂较为稳定, 因此确定使用单硬脂酸甘油酯与 Compritol 888 ATO 为麦角甾苷-SLN 的脂质材料。

本实验选用 Myrj52 及卵磷脂复配使用作为表面活性剂。实验中发现, Myrj52 用量对 SLN 粒径影响较大, Myrj52 用量过少时, 制得 SLN 混悬液粒径较大且浑浊, 乳光不明显。增大 Myrj52 用量, 粒径逐渐变小, 混悬液变澄清且乳光明显, 但继续增大 Myrj52 用量, 体系粒径均一度变差, 系统稳定

性降低; 卵磷脂用量对粒径均一性及体系稳定性影响较大, 增加卵磷脂用量粒径增大, 但粒径分散度减小、体系稳定性增大。单独使用两乳化剂效果均不如将两者配合使用。

实验中筛选了超速离心法及超滤法进行药物包封率的测定及检验。将制备好的麦角甾苷-SLN 置于高速离心机中, 转速设置为 14 000 r/min, 高速旋转 1 h 后上清液中依然有乳状光泽存在, 表明此法由于仪器运转时间及转速的限制不能完全分离固体脂质纳米粒及游离药物。本实验选择超滤法对 SLN 的包封率进行测定, 超滤法是一种膜分离技术, 特点是利用不对称多孔膜, 根据分子的大小来分离溶液中小分子和大分子的物质<sup>[18]</sup>。此方法能有效且便捷的分离纳米粒和游离药物, 操作简单易行、较为灵活, 且重现性较好, 效率更高, 故采用超滤法测定麦角甾苷-SLN 的包封率<sup>[19]</sup>。

X 射线是研究晶体结构及离子注入辐射损伤的有效手段<sup>[20]</sup>, 通过 XRD 分析, 麦角甾苷在 22.34° 有一个明显的特征峰, 且在麦角甾苷与空白纳米粒的物理混合物(5:1)中可见麦角甾苷明显的特征峰和空白纳米粒的特征峰。而空白纳米粒和纳米粒中麦角甾苷的特征峰消失, 说明麦角甾苷制备成固体脂质纳米粒后包裹于其中, 麦角甾苷在纳米粒中不是以晶体的形态存在, 而是以分子分散状态存在。

本实验通过对麦角甾苷固体脂质纳米粒粒径、包封率、PDI 等理化性质的分析, 研究了不同辅料对固体脂质纳米粒理化性质的影响趋势, 透射电镜及 XRD 分析法分别检验了制备成的 SLN 形态药物包裹情况, 为制备 SLN 的处方筛选提供启示与思路。

### 参考文献

- [1] Li L, Tsao R, Yang R, et al. Isolation and purification of phenylethanoid glycosides from *Cistanche deserticola* by high-speed counter-current chromatography [J]. Food Chem, 2008, 108: 702-710.
- [2] Shao M L, Ma X W, Wu Z, et al. Chinese Pharmacopoeia. 2005 edition. Edited by Chinese PC [M]. Beijing: Chemical and Industrial Publisher, 2005.
- [3] Pan N, Hori H. Antioxidant action of acteoside and its analogs on lipid peroxidation [J]. Redox Rep, 1996, 2: 149-154.
- [4] Bao B, Tang X Y, Tian H, et al. Antioxidant activity of extracts from desert living *Cistanche tubulosa* (Schrenk)

- R [J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2010, 44: 68-71.
- [5] Morikawa T, Pan Y, Ninomiya K, et al. Acylated phenylethanoid oligoglycosides with hepatoprotective activity from the desert plant *Cistanche tubulosa* [J]. Bioorg Med Chem, 2010, 18: 1882-1890.
- [6] Koo K A, Sung S H, Park O H, et al. *In vitro* neuroprotective activities of phenylethanoid glycosides from *Callicarpa dichotoma* [J]. Planta Med, 2005, 71: 778-780.
- [7] Schapoval E E, Vargas M R, Chaves C G, et al. Anti-inflammatory and antinociceptive activities of extracts and isolated compounds from *Stachytarpheta cayennensis* [J]. J Ethnopharmacol, 1998, 60: 53-59.
- [8] Goswami S, Sheets N L, Zavadil J, et al. Spectrum and range of oxidative stress responses of human lens epithelial cell to H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> insult [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003, 44(5):2084-93.
- [9] 石 远, 姜同英, 王思玲. 丹参酮II A 及其制剂开发 [J]. 世界临床药物, 2007, 28(7): 439-441, 443.
- [10] 姚 佳. 固体脂质纳米粒技术及其应用 [J]. 临床合理用药杂志, 2012, 5(1): 149-150.
- [11] Jigisha K V, Shamsunder S D, Krutika K. S. Cyclosporine a loaded solid lipid nanoparticles: optimization of formulation, process variable and characterization [J]. Curr Drug Deliv, 2008, 5(1): 64-69.
- [12] 李佳玮, 赵海南, 郭秀君, 等. 盐酸小檗碱眼用固体脂质纳米粒的研究 [J]. 天津中医药大学学报, 2012, 31(3): 157-159.
- [13] 王婧雯, 汤海峰, 沈 敏, 等. 齐墩果酸固体脂质纳米粒的制备与质量评价 [J]. 第四军医大学学报, 2007, 28(5): 472-474.
- [14] 瞿继兰, 刘志东, 郭秀君, 等. 丹参酮II<sub>A</sub> 固体脂质纳米粒的制备及质量评价 [J]. 天津中医药, 2014, 31(9): 564-566.
- [15] 蔡 霞, 刘春燕, 吕慧侠. 纳米药物制备工艺与设备研究进展 [J]. 机电信息, 2011, (08): 5-11, 57.
- [16] 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.
- [17] Liu Z D, Zhang X H, Li J W, et al. Effects of Labrasol on the corneal drug delivery of baicalin [J]. Drug Deliv, 2009, 16(7): 399-404.
- [18] 李 楠, 范丽丽, 刘志东, 等. 黄芩素 PLGA 纳米粒的制备及制剂学性质研究 [J]. 天津中医药, 2014, 31(3): 173-176.
- [19] 佟 玲, 李志宝, 陈 静, 等. 麦角甾苷眼用固体脂质纳米粒制备及其体外释药的研究 [J]. 天津中医药, 2015, 32(6): 368-371.
- [20] 许顺生. X 射线衍射学进展 [M]. 北京: 科学出版社, 1986.