

# TPGS 表面修饰柚皮素纳米结构脂质载体的制备、药动学及对急性肺损伤大鼠的治疗作用评价

杨 璞<sup>1</sup>, 禹 瑞<sup>1</sup>, 宋亚琼<sup>1</sup>, 周群华<sup>1</sup>, 崔晓鸽<sup>1\*</sup>, 陈四清<sup>1,2\*</sup>

1. 郑州健康学院, 河南 郑州 450064

2. 河南中医药大学, 河南 郑州 450046

**摘要:**目的 制备 *D*- $\alpha$ -维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯 (TPGS) 表面修饰的柚皮素纳米结构脂质载体 (TPGS-Nar-NLCs), 探究其体内药动学特征及对急性肺损伤大鼠的治疗作用。方法 以包封率、载药量及粒径为评价指标, 采用单因素实验联合 Box-Behnken 设计-响应面法优化 TPGS-Nar-NLCs 处方工艺; 通过透射电镜 (TEM) 观测微观形貌, 利用 X 射线粉末衍射法 (XRPD) 与差示扫描量热法 (DSC) 分析柚皮素 (Nar) 在载体中的存在形态; 采用透析袋法考察载体体外释药性能。以游离 Nar 为对照, 对比分析 TPGS-Nar-NLCs 的体内药动学差异, 计算其相对口服生物利用度。构建急性肺损伤大鼠模型, 设置对照组、模型组、地塞米松 (阳性药, 5 mg·kg<sup>-1</sup>) 组、Nar (100 mg·kg<sup>-1</sup>) 组及 TPGS-Nar-NLCs 低、高剂量 (50、100 mg·kg<sup>-1</sup>) 组。检测各组大鼠肺脏指数、肺组织湿质量/干质量值; 采用 ELISA 法测定大鼠血浆中肿瘤坏死因子 (TNF)- $\alpha$ 、白细胞介素 (IL)-6、IL-1 $\beta$  炎症因子水平; 通过苏木素-伊红 (HE) 染色观察肺组织病理损伤程度, Masson 染色评估肺纤维化病变情况。结果 TPGS-Nar-NLCs 最优处方工艺参数: TPGS 质量分数 2.05%、脂药比 15.20:1.00、固液脂质比 5.90:1.00。优化制备的 TPGS-Nar-NLCs 平均包封率、载药量、粒径及 Zeta 电位分别为 (81.90 $\pm$ 0.84) %、(5.03 $\pm$ 0.07) %、(174.28 $\pm$ 4.29) nm、(-28.16 $\pm$ 1.04) mV。体外释药结果显示, TPGS-Nar-NLCs 可将 Nar 12 h 累积释放率由 28.87% 提升至 82.90%。体内药动学结果表明, 与游离 Nar 相比, TPGS-Nar-NLCs 达峰时间 ( $t_{\max}$ ) 显著延后 ( $P<0.05$ ), 半衰期 ( $t_{1/2}$ ) 显著延长 ( $P<0.05$ ), 峰值血药浓度 ( $C_{\max}$ ) 极显著升高 ( $P<0.01$ ), 相对口服生物利用度提升至 5.42 倍。药效学结果显示, 同等剂量 (100 mg·kg<sup>-1</sup>) 下, TPGS-Nar-NLCs 组大鼠肺脏指数、肺组织湿质量/干质量值及 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  炎症因子水平均较游离 Nar 组极显著降低 ( $P<0.01$ ), 可有效改善肺组织病理损伤、抑制炎症反应与肺纤维化进展, 整体治疗效果显著优于游离 Nar。结论 TPGS-Nar-NLCs 可显著提升 Nar 的口服吸收生物利用度, 有效增强其对急性肺损伤的治疗作用, 为 Nar 肺部靶向制剂的开发及急性肺损伤靶向治疗提供实验参考。

**关键词:** 柚皮素; 纳米结构脂质载体; TPGS; 表面修饰; 口服生物利用度; 急性肺损伤

中图分类号: R285.5; 283.6

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2026)08-2763-15

DOI:10.7501/j.issn.1674-6376.2026.08.013

## TPGS surface-modified naringenin nanostructured lipid carriers: Prerparation, pharmacokinetic and therapeutic effects in rats with acute lung injury

YANG Pu<sup>1</sup>, YU Rui<sup>1</sup>, SONG Yaqiong<sup>1</sup>, ZHOU Qunhua<sup>1</sup>, CUI Xiaoge<sup>1</sup>, CHEN Siqing<sup>1,2</sup>

1. Zhengzhou Health College, Zhengzhou 450064, China

2. Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

**Abstract: Objective** To prepare *D*- $\alpha$ -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS) surface-modified naringenin nanostructured lipid carriers (TPGS-Nar-NLCs) and investigate their pharmacokinetic characteristics and therapeutic efficacy in rats with acute lung injury. **Methods** The formulation of TPGS-Nar-NLCs was optimized using single-factor experiments combined with Box-Behnken response surface methodology, based on encapsulation efficiency, drug loading, and particle size as evaluation

收稿日期: 2026-02-02

基金项目: 河南省科技攻关项目 (242102320119); 河南省科技攻关项目 (232102310384); 河南省教育厅高等教育教学改革研究与实践项目 (2021SJGLX793); 郑州市社会科学调研课题 (ZSLX20250281)

作者简介: 杨 璞 (1989—), 学士, 讲师, 从事临床药学与基础医学研究。E-mail: yangpu9129@126.com

\*通信作者: 陈四清 (1966—), 学士, 教授, 从事药物研发研究。E-mail: hn890320@163.com

崔晓鸽 (1983—), 硕士, 副教授, 研究方向为药学。E-mail: cuixg2007@126.com

parameters. Transmission electron microscopy (TEM) was used to observe the microstructure, while X-ray powder diffraction (XRPD) and differential scanning calorimetry (DSC) were employed to analyze the physical state of Nar within the carrier. Drug release behavior was evaluated *in vitro* using dialysis bag method. Free Nar was used as a control to compare the pharmacokinetics of TPGS-Nar-NLCs and calculate relative oral bioavailability. An acute lung injury rat model was established, and animals were divided into control group, model group, dexamethasone group (positive control,  $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), free Nar group ( $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), and low- and high-dose TPGS-Nar-NLCs groups ( $50, 100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ). Pulmonary index and wet/dry weight ratio of lung tissues were measured. Serum levels of inflammatory cytokines TNF- $\alpha$ , IL-6, and IL-1 $\beta$  were determined by ELISA. Lung tissue histopathological changes were assessed via hematoxylin-eosin (HE) staining, and pulmonary fibrosis was evaluated using Masson's trichrome staining. **Results** The optimal formulation parameters for TPGS-Nar-NLCs were: TPGS concentration of 2.05%, lipid-to-drug ratio of 15.20 : 1.00, and solid-to-liquid lipid ratio of 5.90 : 1.00. The optimized TPGS-Nar-NLCs exhibited an average encapsulation efficiency of  $(81.90 \pm 0.84)\%$ , drug loading of  $(5.03 \pm 0.07)\%$ , particle size of  $(174.28 \pm 4.29) \text{ nm}$ , and zeta potential of  $(-28.16 \pm 1.04) \text{ mV}$ . *In vitro* release studies showed that TPGS-Nar-NLCs significantly increased the cumulative release of Nar from 28.87% to 82.90% over 12 h. Pharmacokinetic analysis revealed that compared with free Nar, TPGS-Nar-NLCs significantly delayed the time to peak concentration ( $t_{\text{max}}$ ,  $P < 0.05$ ), prolonged the half-life ( $t_{1/2}$ ,  $P < 0.05$ ), and markedly increased the maximum plasma concentration ( $C_{\text{max}}$ ,  $P < 0.01$ ), resulting in a relative oral bioavailability enhancement of 5.42 fold. Pharmacodynamic results indicated that at the same dose ( $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), the pulmonary index, wet/dry weight ratio, and serum levels of TNF- $\alpha$ , IL-6, and IL-1 $\beta$  were significantly lower in the TPGS-Nar-NLCs group than in the free Nar group ( $P < 0.01$ ). TPGS-Nar-NLCs effectively alleviated lung tissue damage, suppressed inflammatory responses, and inhibited pulmonary fibrosis progression, demonstrating superior overall therapeutic effects compared to free Nar. **Conclusion** TPGS-Nar-NLCs significantly enhance the oral absorption and bioavailability of Nar, thereby improving its therapeutic efficacy against acute lung injury, providing experimental support for the development of Nar-based targeted pulmonary formulations and targeted therapy for acute lung injury.

**Key words:** naringin; nanostructured lipid carriers; TPGS; surface-modified; oral bioavailability; acute lung injury

急性肺损伤 (ALI) 是机体受各类直接或间接致病因素刺激引发的肺部病理性损伤, 临床主要表现为低氧血症、呼吸衰竭、肺泡间隔增厚及弥漫性肺泡损伤, 病情进展后可诱发急性呼吸窘迫综合征, 整体病死率较高。现阶段临床多采用化学药物干预 ALI, 但普遍存在不良反应突出的问题, 因此高效、低毒的中药天然活性成分具备重要的研发价值。

柚皮素 (Nar) 为二氢黄酮类活性成分, 可提取自芸香科柑橘属植物柚 *Citrus grandis* (L.) Osbeck<sup>[1]</sup>。柚味辛、苦、甘, 性温, 具有化痰止咳、缓解疝气疼痛的功效; 现代药理研究证实其兼具抗炎、抗氧化、抗肿瘤等多重药理活性。现有机制研究表明, Nar 可通过激活血清和糖皮质激素诱导激酶 1 (SGK1) 信号通路、下调促炎因子表达、提升抗氧化酶分泌水平等途径, 发挥显著的 ALI 保护作用<sup>[1-2]</sup>; 大鼠口服半数致死量超过  $5.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ <sup>[3]</sup>, 提示其用药安全性良好。但 Nar 水溶性极差, 水中溶解度仅  $43.83 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ <sup>[4]</sup>, 且脂溶性偏弱, 极大限制药物体外溶出; 同时该物质口服后存在显著首关消除效应, 还会被体内 P-糖蛋白识别外排<sup>[1]</sup>, 最终口服生物利用度仅 4%<sup>[6]</sup>, 难以充分发挥体内药效。因此, 亟需通过制剂技术改善 Nar 上述弊端, 以提升口服

吸收效率。目前已有磷脂复合物<sup>[3-4]</sup>、脂质纳米粒<sup>[5]</sup>、聚合物胶束<sup>[7]</sup>、纳米混悬剂<sup>[4]</sup>等 Nar 递送体系报道, 上述制剂可将 Nar 生物利用度分别提升至 1.97、4.12、4.38、3.07 倍, 虽一定程度改善药物吸收, 但仍有一定的提升空间, 推测与载体体内稳定性不足、药物吸收屏障未完全突破、处方配比设计存在不足等因素相关<sup>[8]</sup>。

纳米结构脂质载体 (NLCs) 是以生物相容性佳、可完全降解、安全性高的固、液态脂质复配构建的胶体分散给药系统, 制备工艺成熟, 易于工业化放大生产。该类脂质载体在体内稳定性优异, 能够有效缓解药物首关效应、促进药物溶出与胃肠道跨膜吸收, 进而强化体内药效<sup>[8-9]</sup>, 是当下纳米递药领域的研究热点之一。乳化剂作为 NLCs 的核心辅料, 通常在油水结合界面处聚集, 通过静电引力、物理吸附、范德华力等包覆在 NLCs 表面, 因而对 NLCs 的稳定性、表面电荷性质、体内吸收程度等产生较大影响。聚山梨酯-80、泊洛沙姆 188 为现阶段常用乳化剂, 但高剂量使用易诱发胃肠道刺激、过敏等不良反应<sup>[10]</sup>, 减量后乳化能力不足, 给纳米制剂研发带来一定困扰。D- $\alpha$ -维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯 (TPGS) 为美国食品药品监督管理局 (FDA)

获批的药用非离子表面活性剂,口服后几乎不被机体吸收<sup>[11]</sup>,无体内蓄积风险;将其用于载体表面修饰,可提升药物包封率、优化胶体稳定性,同时抑制 P-糖蛋白转运活性<sup>[12-13]</sup>。鉴于 Nar 易被 P-糖蛋白外排的特性<sup>[1]</sup>,以 TPGS 作为乳化修饰剂有望显著改善其口服吸收。基于此,本研究构建 TPGS 表面修饰 Nar 纳米结构脂质载体 (TPGS-Nar-NLCs),采用单因素实验联合 Box-Behnken 设计-响应面法 (BBD-RSM) 优化制剂处方工艺,并系统评价该纳米载体的口服体内药动学特征与 ALI 体内治疗效果,旨在开发一款安全高效的 Nar 口服新型制剂,为 ALI 的临床治疗提供新的用药选择。

## 1 材料与仪器

### 1.1 主要仪器

BSA124S 型电子天平 (赛多利斯科学仪器有限公司); EcoStir 型磁力搅拌器 (北京大龙兴创实验仪器股份公司); XLW 型超低温冰箱 (江苏天目智能科技有限公司); 1200 型高效液相色谱仪 (美国 Agilent 公司); EV400 型旋转蒸发仪 (北京莱伯泰科仪器股份有限公司); UA03 型超声仪 (北京维根技术有限公司); RCY-1400T 智能溶出仪 (博科控股集团有限公司); LGJ-10N 型真空冻干机 (北京亚星仪科科技发展有限公司); BeNano 90 型粒度分析仪 (丹东百特仪器有限公司); 2100F 型透射电镜 (TEM, 日本电子株式会社); D8 型 X 射线粉末衍射仪 (XRPD, 德国布鲁克仪器公司); HS-DSC-101 型差示扫描量热仪 (上海和晟仪器科技有限公司); BH-2 型光学显微镜 (日本 Olympus 公司); M200pro 型酶标仪 (瑞士 Tecan 公司)。

### 1.2 材料

Nar 原料药 (批号 221108, 质量分数 98.0%, 湖北新星化工有限公司); Nar 对照品 (批号 Y-030-181216, 质量分数 98.6%, 成都瑞芬思生物科技有限公司); 赖诺普利对照品 (批号 ML042350, 质量分数 99.5%, 上海酶联生物科技有限公司); 单硬脂酸甘油酯 (批号 F1821057, 上海阿拉丁化学试剂有限公司); 无水乙醇 (批号 20200921, 国药集团化学试剂有限公司); TPGS (批号 20230518)、苏木精-伊红 (HE) 染色液 (批号 G1076-500ML)、Masson 染色液 (批号 G1006-20ML), 武汉维斯尔曼生物工程有限公司; 辛癸酸甘油酯 (批号 20230810, 武汉克米克生物医药技术有限公司); 乳糖 (批号 20240220)、甘露醇 (批号 20240312), 郑州宇控生物科技有限

公司; 脂多糖 (LPS, 批号 241023, 上海慧颖生物科技有限公司); 地塞米松 (批号 230915, 上海脉铂医药科技有限公司); 白细胞介素 (IL)-6、IL-1 $\beta$  和肿瘤坏死因子 (TGF)- $\alpha$  (批号 ELK1158、ELK1272、ELK1396, 科鹿生物科技有限责任公司)。

### 1.3 动物

SFP 级 SD 大鼠,雌雄兼具,购自斯克贝斯生物科技股份有限公司,许可证号 SCXK (豫) 2020-0001, 体质量 (220 $\pm$ 20) g。动物实验过程完全遵循郑州健康学院相关规定,实验动物批准伦理号 2023-SQLL-EC-20230915-1007-0000076。

## 2 方法与结果

### 2.1 TPGS-Nar-NLCs 的制备

固定 Nar 投药量为 50 mg; 称取处方配比的固态脂质单硬脂酸甘油酯与液态脂质辛癸酸甘油酯置于圆底烧瓶,加入 20 mL 无水乙醇,75  $^{\circ}$ C 水浴磁力搅拌至体系完全澄清,制得有机相。另取处方量 TPGS 溶于 50 mL 纯化水,同等 75  $^{\circ}$ C 水浴条件下磁力搅拌溶解澄清,作为水相。维持两相温度恒定 75  $^{\circ}$ C,将有机相缓慢滴加至水相中,75  $^{\circ}$ C 水浴持续磁力搅拌 1 h; 随后减压旋转蒸发 0.5 h, 所得混悬液迅速转移至-10  $^{\circ}$ C 冰箱低温静置 15 min 快速冷却,经 0.45  $\mu$ m 微孔滤膜滤过,补加纯化水定容至 50 mL, 即得 TPGS-Nar-NLCs 混悬液。

### 2.2 Nar 含量测定方法的建立

**2.2.1 色谱条件** 采用 Diamonsil C<sub>18</sub> (150 mm $\times$ 4.6 mm, 5  $\mu$ m) 色谱柱; 柱温 30  $^{\circ}$ C; 进样体积 10  $\mu$ L; 检测波长 294 nm; 流动相甲醇-水 (60:40) 等度洗脱; 体积流量 1.0 mL $\cdot$ mL<sup>-1</sup>。

**2.2.2 TPGS-Nar-NLCs 供试品溶液的制备** 取 TPGS-Nar-NLCs 混悬液 1 mL 至 100 mL 量瓶中,加入甲醇 50 mL 超声 5 min 以破坏 TPGS-Nar-NLCs 结构,使 Nar 游离。甲醇定容后混匀,取 2.5 mL 至 10 mL 量瓶,加入甲醇-水 (60:40) 定容即得。

**2.2.3 专属性考察** 参考 TPGS-Nar-NLCs 处方,分别取单硬脂酸甘油酯、辛癸酸甘油酯和 TPGS 制备阴性样品,按“2.2.2”项下制备阴性样品溶液。另取质量浓度为 1.0  $\mu$ g $\cdot$ mL<sup>-1</sup> Nar 对照品溶液和“2.2.2”项下的 TPGS-Nar-NLCs 供试品溶液,分别进样测定。结果见图 1, Nar 色谱峰专属性高。

**2.2.4 线性浓度考察** 取 Nar 对照品适量,用甲醇配制成质量浓度为 200  $\mu$ g $\cdot$ mL<sup>-1</sup> 的对照品母液,使用甲醇-水 (60:40) 稀释成质量浓度分别为 10.00、



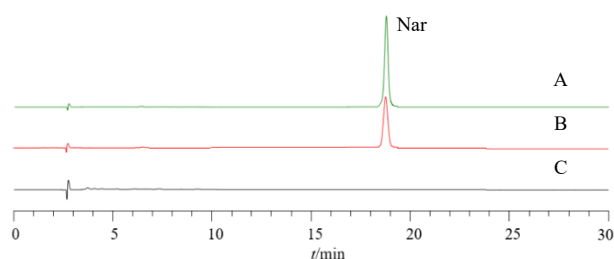


图 1 TPGS-Nar-NLCs 样品 (A)、Nar 对照品 (B) 和阴性样品溶液 (C) 的 HPLC 图

Fig. 1 HPLC spectrum of TPGS-Nar-NLCs (A), Nar reference substance (B) and negative sample solution (C)

5.00、2.50、1.00、0.50、0.05  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的对照品溶液, 进样测定。Nar 质量浓度为横坐标 ( $X$ ), 峰面积为纵坐标 ( $Y$ ), 拟合方程  $Y=20.1537X-0.0714$ ,  $r=0.9999$ , 线性范围 0.05~10.00  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

**2.2.5 精密度考察** 取质量浓度分别为 0.05、2.50、10.00  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的 Nar 对照品溶液, 分别连续进样测定 6 次, 计算 Nar 峰面积 RSD 分别为 0.64%、0.53%、0.46%, 表明仪器精密度良好。

**2.2.6 重复性考察** 取 1 份 TPGS-Nar-NLCs 混悬液平行制备成 6 份供试品溶液, 并进样测定。计算 Nar 含量 RSD 为 1.17%, 表明方法重复性良好。

**2.2.7 稳定性考察** 取 TPGS-Nar-NLCs 供试品溶液, 于 0、2、4、8、12、24 h 分别进样测定。Nar 含量 RSD 为 0.93% ( $n=6$ ), 表明供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

**2.2.8 加样回收率考察** 精密量取 TPGS-Nar-NLCs 混悬液 0.5 mL 置于 100 mL 量瓶中, 共 9 份, 分为低、中、高浓度 3 组, 按 Nar 含量 50%、100% 和 150% 分别加入 Nar 对照品, 按“2.2.2”项下方法分别制备供试品溶液, 测定 Nar 总含量。根据 Nar 加入量计算得低、中、高浓度回收率分别为 101.77%、98.94%、100.16%, RSD 分别为 1.03%、0.58%、0.79%, 表明方法准确度较高。

## 2.3 TPGS-Nar-NLCs 包封率、载药量、粒径、多分散性指数 (PDI) 及 Zeta 电位的测定

精密取 TPGS-Nar-NLCs 混悬液 (经 0.45  $\mu\text{m}$  微孔滤膜滤过) 1 mL 至超滤管中 (截留相对分子质量 10 000), 以 8 500  $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$  离心 20 min, 测定滤管外液中游离 Nar 量 ( $M_0$ )。根据 Nar 总投药量 ( $M$ ), 计算包封率, 根据 TPGS-Nar-NLCs 处方中辛酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、TPGS 等总用量 ( $M_1$ ), 计算载药量。

$$\text{包封率}=(M-M_0)/M$$

$$\text{载药量}=(M-M_0)/M_1$$

取 TPGS-Nar-NLCs 混悬液置于四面透光型比色皿中, 将表面擦拭干净, 于粒度分析仪上测定粒径及 PDI。取 TPGS-Nar-NLCs 混悬液至 Zeta 电位专用样品池中, 使两端液面在同一水平线上, 将表面擦拭干净, 于粒度分析仪上测定 Zeta 电位。

## 2.4 单因素优化 TPGS-Nar-NLCs 处方工艺

**2.4.1 表面活性剂种类考察** 固态脂质单硬脂酸甘油酯和液态脂质辛酸甘油酯统称为 TPGS-Nar-NLCs 的脂质载体。固定 Nar 投药量为 50 mg, 脂药比 15.0:1.0, 固液脂质比 6:1, 表面活性剂质量分数为 2.0% 的条件下考察表面活性剂种类对 TPGS-Nar-NLCs 包封率、载药量和粒径的影响, 结果见表 1。使用聚山梨酯 80 和泊洛沙姆 188 制备 Nar 纳米结构脂质载体时包封率和载药量均低于 TPGS-Nar-NLCs, 且粒径也大于 TPGS-Nar-NLCs。放置 3 d 后, 聚山梨酯 80 和泊洛沙姆 188 制备的 Nar 纳米结构脂质载体混悬液出现絮状沉淀, 而 TPGS-Nar-NLCs 混悬液稳定性相对良好, 可能是 TPGS 结构上含较大的极性与非极性基团, 提供了相对更大的空间位阻<sup>[14]</sup>, 从而有效阻止了 TPGS-Nar-NLCs 浅表层药物泄漏, 并增强了体系的稳定性, 因此确定 TPGS 作为表面活性剂。

表 1 表面活性剂种类考察 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Table 1 Investigation of surfactants type ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

| 表面活性剂    | 包封率/%            | 载药量/%           | 粒径/nm             |
|----------|------------------|-----------------|-------------------|
| 聚山梨酯 80  | 71.99 $\pm$ 1.53 | 4.45 $\pm$ 0.05 | 173.07 $\pm$ 6.48 |
| 泊洛沙姆 188 | 73.56 $\pm$ 0.78 | 4.64 $\pm$ 0.06 | 205.05 $\pm$ 7.77 |
| TPGS     | 79.52 $\pm$ 0.71 | 5.01 $\pm$ 0.06 | 162.25 $\pm$ 6.71 |

**2.4.2 TPGS 质量分数考察** 固定 Nar 投药量 50 mg, 固液脂质比为 6:1, 脂药比为 15.0:1.0 的条件下考察 TPGS 质量分数对 TPGS-Nar-NLCs 包封率、载药量、粒径的影响, 结果见表 2。随着 TPGS 质量分数增加, 包封率和载药量呈先增加后下降的趋势, 可能是适量 TPGS 质量分数利于提高包封率及载药量, 但 TPGS 质量分数过大时 TPGS 易从 TPGS-Nar-NLCs 表面脱落进入水相形成胶束<sup>[13]</sup>, 从而对 Nar 产生增溶作用, 导致 Nar 进入水相。随着 TPGS 质量分数增加, TPGS-Nar-NLCs 粒径呈先变小后增大趋势, 可能是 TPGS 质量分数过小时影响了乳化效果, 故粒径较大; 但 TPGS 质量分数过大覆盖在 TPGS-Nar-NLCs 表面, 导致粒径增长。可见 TPGS

表 2 TPGS 质量分数考察 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Table 2 Investigation of quality fraction of TPGS

( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

| TPGS 质量分数/% | 包封率/%      | 载药量/%     | 粒径/nm        |
|-------------|------------|-----------|--------------|
| 1.00        | 69.49±0.65 | 4.48±0.10 | 245.41±9.80  |
| 1.50        | 73.44±0.65 | 4.78±0.06 | 212.47±9.77  |
| 2.00        | 80.50±0.67 | 4.97±0.07 | 170.48±6.03  |
| 2.50        | 74.36±0.96 | 4.73±0.08 | 202.77±9.03  |
| 3.00        | 71.08±1.45 | 4.51±0.06 | 213.17±11.78 |

质量分数对 TPGS-Nar-NLCs 影响较大,当 TPGS 质量分数为 2.0%时 TPGS-Nar-NLCs 包封率、载药量相对较大,粒径相对较小,后续对 TPGS 质量分数 1.50%~2.50%进行优化。

**2.4.3 脂药比考察** 固定 Nar 投药量 50 mg、固液脂质比 6:1、TPGS 质量分数 2.0%,考察脂药比对 TPGS-Nar-NLCs 包封率、载药量、粒径的影响,结果见表 3。随脂药比升高,载体包封率呈上升趋势,提示增加脂质载体投量可提升药物包封效果<sup>[8]</sup>,但载药量同步降低,故需通过处方优化筛选适宜脂药比,兼顾高包封率与高载药量。体系粒径随脂药比增大,表现为先减小后增大的趋势,说明脂药比是影响 TPGS-Nar-NLCs 理化性质的关键因素。综合脂药比对包封率、载药量、粒径 3 项指标影响结果,确定后续响应面优化的脂药比区间为 12.5:1.0~17.5:1.0。

表 3 脂药比的考察 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )Table 3 Investigation of lipids to drug ratio ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

| 脂药比      | 包封率/%      | 载药量/%     | 粒径/nm       |
|----------|------------|-----------|-------------|
| 10.0:1.0 | 67.84±0.59 | 6.05±0.07 | 232.57±5.12 |
| 12.5:1.0 | 74.16±0.51 | 5.47±0.07 | 199.83±9.05 |
| 15.0:1.0 | 79.55±0.75 | 4.98±0.05 | 170.32±3.83 |
| 17.5:1.0 | 81.18±1.19 | 4.42±0.04 | 202.57±7.68 |
| 20.0:1.0 | 81.45±1.34 | 4.14±0.05 | 231.45±7.99 |

**2.4.4 固液脂质比的考察** 固定 Nar 投药量 50 mg,脂质载体与 Nar 质量比 15.0:1.0,TPGS 质量分数为 2.0%的条件下,考察固液脂质比对 TPGS-Nar-NLCs 包封率、载药量、粒径的影响,结果见表 4。随着固液脂质比的增加,TPGS-Nar-NLCs 包封率和载药量呈先增加后下降趋势,说明合适的固液脂质比利于 TPGS-Nar-NLCs 高效载药<sup>[8]</sup>。固液脂质比 4:1~8:1 时制得的 TPGS-Nar-NLCs 粒径均小于 200 nm,说明此固液脂质比考察范围均可获得较小的粒径。当固液脂质比 6:1 时,TPGS-Nar-NLCs 包封率、载药量相对较大,粒径相对较小,后续选择

表 4 固液脂质比的考察 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )Table 4 Investigation of solid to liquid lipid ratio ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

| 固液脂质比 | 包封率/%      | 载药量/%     | 粒径/nm       |
|-------|------------|-----------|-------------|
| 4:1   | 65.65±1.13 | 4.07±0.07 | 193.13±7.68 |
| 5:1   | 72.41±0.98 | 4.37±0.06 | 178.23±2.27 |
| 6:1   | 80.84±0.82 | 4.99±0.11 | 176.04±4.83 |
| 7:1   | 73.34±1.35 | 4.54±0.05 | 182.70±5.62 |
| 8:1   | 71.50±0.74 | 4.40±0.07 | 185.01±4.69 |

固液脂质比 5:1~7:1 进行优化。

## 2.5 BBD-RSM 法优化 TPGS-Nar-NLCs 处方工艺

**2.5.1 实验方案设计及结果** 综合单因素实验结果,选择 TPGS 质量分数( $X_1$ )、脂药比( $X_2$ )和固液脂质比( $X_3$ )作为 TPGS-Nar-NLCs 主要影响因素,包封率( $Y_1$ )、载药量( $Y_2$ )和粒径( $Y_3$ )影响着制剂的安全性及有效性,故分别作为优化指标,使用  $Y_1$ 、 $Y_2$  和  $Y_3$  的总评归一值(OD)进行优化。根据 BBD-RSM 进行 3 因素、3 水平共计 17 次实验,对 TPGS-Nar-NLCs 处方进行优化。实验因素水平、设计及结果见表 5。

$$d_{\text{包封率}} = (M_i - M_{\min}) / (M_{\max} - M_{\min})$$

$$d_{\text{载药量}} = (M_i - M_{\min}) / (M_{\max} - M_{\min})$$

$$d_{\text{粒径}} = (M_{\max} - M_i) / (M_{\max} - M_{\min})$$

$$\text{OD} = (d_{\text{包封率}} \times d_{\text{载药量}} \times d_{\text{粒径}})^{1/3}$$

$M_i$ 、 $M_{\max}$  和  $M_{\min}$  分别为包封率、载药量和粒径实测值、最大值和最小值

**2.5.2 数学模型的建立及方差分析** 采用 Design Expert V11.0.1 软件对表 5 中 17 组实验结果拟合,得 OD 值数学模型为:  $\text{OD} = 0.87 + 0.074 X_1 + 0.023 X_2 + 0.04 X_3 - 0.13 X_1 X_2 + 0.10 X_1 X_3 - 0.02 X_2 X_3 - 0.40 X_1^2 - 0.34 X_2^2 - 0.25 X_3^2$ , 方差分析结果见表 6。OD 值数学模型  $P < 0.0001$ ,说明该模型具有极显著性意义,故判定可用于 TPGS-Nar-NLCs 处方优化。模型系数  $R^2 = 0.9879$ ,校正系数  $R_{\text{adj}}^2 = 0.9724$ ,说明实验值和拟合值之间相关性良好,仅有 2.76%的数据出现偏差,判定拟合值具有较高的参考意义。模型失拟项  $P = 0.0639 > 0.05$ ,说明干扰因素对拟合结果未产生显著性影响。OD 值数学模型中  $X_1$ 、 $X_1 X_2$ 、 $X_1 X_3$ 、 $X_1^2$ 、 $X_2^2$  和  $X_3^2$  有极显著性意义( $P < 0.01$ )。根据  $F$  值可知,TPGS 质量分数( $X_1$ )对 TPGS-Nar-NLCs 质量指标的影响程度相对较大。

**2.5.3 响应面分析及最佳处方确定** 采用 Design Expert V11.0.1 软件分别绘制  $X_1 X_2$ 、 $X_1 X_3$ 、 $X_2 X_3$  与 OD 的响应面,见图 2。OD 值变化趋势均呈连续的抛物线形状,说明使用 BBD-RSM 法优化 TPGS-

表 5 因素水平、实验设计及结果

Table 5 Factor level, test design and results

| 序号 | $X_1$    | $X_2$           | $X_3$      | $Y_1/\%$ | $Y_2/\%$ | $Y_3/\%$ | OD 值  |
|----|----------|-----------------|------------|----------|----------|----------|-------|
| 1  | 2.5 (1)  | 15.0 : 1.0 (0)  | 5 : 1 (-1) | 74.18    | 4.58     | 199.85   | 0.441 |
| 2  | 2.5      | 17.5 : 1.0 (1)  | 6 : 1 (0)  | 76.37    | 4.11     | 194.26   | 0.313 |
| 3  | 1.5 (-1) | 15.0 : 1.0      | 5 : 1      | 73.49    | 4.56     | 239.14   | 0     |
| 4  | 2.0 (0)  | 17.5 : 1.0      | 5 : 1      | 76.91    | 4.13     | 203.53   | 0.314 |
| 5  | 2.0      | 15.0 : 1.0      | 6 : 1      | 81.55    | 5.05     | 178.99   | 0.873 |
| 6  | 2.5      | 15.0 : 1.0      | 7 : 1 (1)  | 71.62    | 4.42     | 216.99   | 0.234 |
| 7  | 2.0      | 15.0 : 1.0      | 6 : 1      | 80.29    | 4.96     | 170.28   | 0.852 |
| 8  | 2.0      | 15.0 : 1.0      | 6 : 1      | 82.09    | 5.07     | 173.64   | 0.918 |
| 9  | 1.5      | 15.0 : 1.0      | 7 : 1      | 73.43    | 4.49     | 234.15   | 0.196 |
| 10 | 2.0      | 15.0 : 1.0      | 6 : 1      | 80.82    | 4.99     | 180.16   | 0.832 |
| 11 | 2.0      | 17.5 : 1.0      | 7 : 1      | 76.17    | 4.07     | 195.48   | 0.268 |
| 12 | 2.5      | 12.5 : 1.0 (-1) | 6 : 1      | 70.14    | 5.19     | 200.27   | 0     |
| 13 | 1.5      | 12.5 : 1.0      | 6 : 1      | 71.36    | 5.24     | 233.03   | 0.204 |
| 14 | 2.0      | 12.5 : 1.0      | 5 : 1      | 72.01    | 5.31     | 233.46   | 0.234 |
| 15 | 1.5      | 17.5 : 1.0      | 6 : 1      | 74.49    | 3.99     | 236.43   | 0     |
| 16 | 2.0      | 15.0 : 1.0      | 6 : 1      | 81.73    | 5.03     | 177.74   | 0.878 |
| 17 | 2.0      | 12.5 : 1.0      | 7 : 1      | 72.45    | 5.32     | 231.79   | 0.274 |

表 6 方差分析

Table 6 Analysis variance

| 项目       | 平方和                   | 自由度 | 均方                    | $F$ 值 | $P$ 值    | 项目      | 平方和                   | 自由度 | 均方                    | $F$ 值  | $P$ 值    |
|----------|-----------------------|-----|-----------------------|-------|----------|---------|-----------------------|-----|-----------------------|--------|----------|
| 模型       | 1.75                  | 9   | 0.19                  | 63.72 | <0.000 1 | $X_1^2$ | 0.67                  | 1   | 0.67                  | 217.98 | <0.000 1 |
| $X_1$    | 0.04                  | 1   | 0.04                  | 14.13 | 0.007 1  | $X_2^2$ | 0.50                  | 1   | 0.50                  | 162.13 | <0.000 1 |
| $X_2$    | $4.15 \times 10^{-3}$ | 1   | $4.15 \times 10^{-3}$ | 1.35  | 0.282 6  | $X_3^2$ | 0.27                  | 1   | 0.27                  | 89.35  | <0.000 1 |
| $X_3$    | $3.14 \times 10^{-5}$ | 1   | $3.14 \times 10^{-5}$ | 0.01  | 0.922 2  | 残差      | 0.02                  | 7   | $3.06 \times 10^{-3}$ |        |          |
| $X_1X_2$ | 0.07                  | 1   | 0.07                  | 21.86 | 0.002 3  | 失拟项     | 0.02                  | 3   | $5.78 \times 10^{-3}$ | 5.65   | 0.063 9  |
| $X_1X_3$ | 0.04                  | 1   | 0.04                  | 13.21 | 0.008 4  | 绝对误差    | $4.09 \times 10^{-3}$ | 4   | $1.02 \times 10^{-3}$ |        |          |
| $X_2X_3$ | $1.85 \times 10^{-3}$ | 1   | $1.85 \times 10^{-3}$ | 0.30  | 0.462 8  | 总和      | 1.78                  | 16  |                       |        |          |

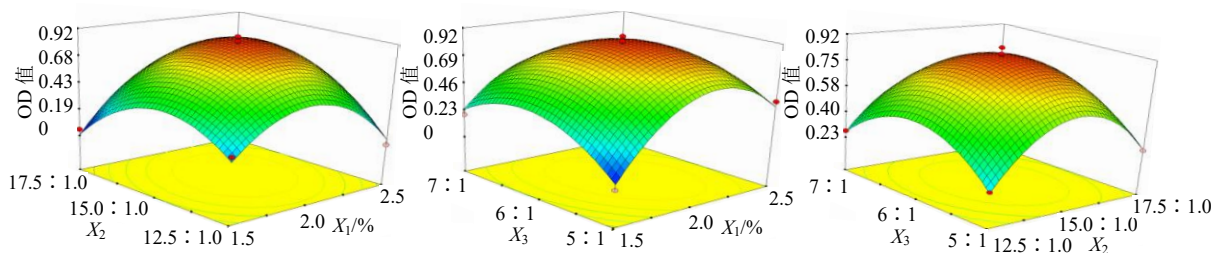


图 2  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$  对 OD 的响应面图

Fig. 2 Response surface plots of  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  for OD value

Nar-NLCs 处方是必要、可行的，最高点即为 OD 最大值。以 OD 最大值为目标，得到 TPGS-Nar-NLCs 最佳处方工艺 TPGS 质量分数为 2.05%，脂药比为 15.20 : 1.00，固液脂质比为 5.90 : 1.00，预测 OD 值为 0.922。

**2.5.4 处方工艺验证** 按“2.5.3”确定的最佳工艺平行制备 3 批 TPGS-Nar-NLCs，测定 TPGS-Nar-NLCs 包封率、载药量及粒径，并根据“2.5.1”项下 OD 值计算方法得出实测 OD 值，结果见表 7。以预测 OD 值（0.922）作为参考<sup>[15]</sup>，实际 OD 值的

表 7 验证实验结果 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )Table 7 Results of confirmatory experiments ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

| 批次    | 包封率/%      | 载药量/%     | 粒径/nm       | OD 值  |
|-------|------------|-----------|-------------|-------|
| 第 1 批 | 81.74±0.77 | 4.99±0.06 | 170.58±3.64 | 0.899 |
| 第 2 批 | 82.01±0.56 | 5.03±0.09 | 176.23±5.17 | 0.892 |
| 第 3 批 | 81.89±0.93 | 5.05±0.04 | 175.81±2.99 | 0.897 |

偏差依次为-2.49%、-3.25%和-2.71%，绝对值均小于 4%。3 批 TPGS-Nar-NLCs 平均包封率、载药量及粒径分别为  $(81.90 \pm 0.84)\%$ 、 $(5.03 \pm 0.07)\%$ 、 $(174.28 \pm 4.29)$  nm。平均 PDI 为  $0.099 \pm 0.011$ ，平均 Zeta 电位为  $(-28.16 \pm 1.04)$  mV，结果见图 3。

## 2.6 TEM 观察 TPGS-Nar-NLCs 外貌

将 TPGS-Nar-NLCs 混悬液滴至铜网，铺展，2% 磷钨酸钠染色，置于 30 °C 真空干燥箱中，保持真空 30 min 后取出，使用透射电镜观察 TPGS-Nar-NLCs 形貌。结果见图 4，TPGS-Nar-NLCs 形貌类似球形。

## 2.7 XRPD 分析

参考 TPGS-Nar-NLCs 处方，分别取 Nar、单硬脂酸甘油酯、TPGS 等简单混匀，得到物理混合物。

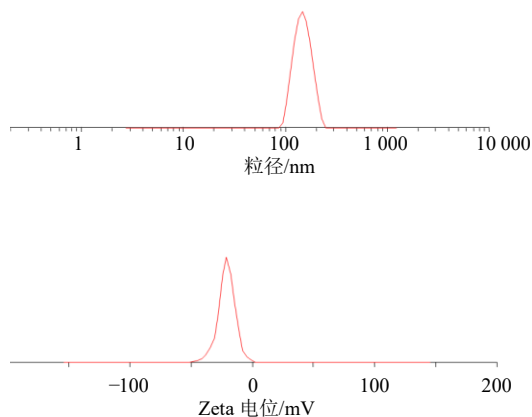
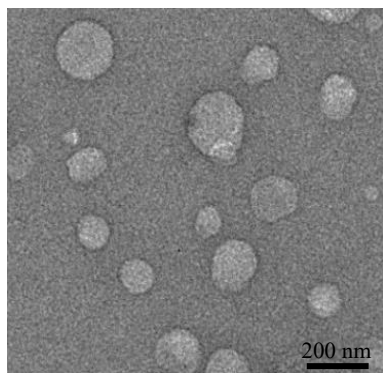


图 3 TPGS-Nar-NLCs 粒径和 Zeta 电位图

Fig. 3 Particle size and Zeta potential of TPGS-Nar-NLCs

图 4 TPGS-Nar-NLCs 的 TEM 图 ( $\times 12\,500$ )Fig. 4 TEM image of TPGS-Nar-NLCs ( $\times 12\,500$ )

另取 TPGS-Nar-NLCs 混悬液，15 000  $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 20 min，取底层沉淀，-50 °C 预冻 3 d 后置真空冻干机中，得到固体粉末。取 Nar、单硬脂酸甘油酯、TPGS、物理混合物和 TPGS-Nar-NLCs 固体粉末，设置 XRPD 测试速度为  $4^\circ \cdot \text{min}^{-1}$ ，角度 ( $2\theta$ ) 为  $3^\circ \sim 45^\circ$ ，发射源为 Cu-K $\alpha$  靶，结果见图 5。Nar 在  $7.3^\circ$ 、 $8.4^\circ$ 、 $12.4^\circ$  出现特征晶型峰，单硬脂酸甘油酯和 TPGS 在  $19.0^\circ$ 、 $23.4^\circ$  附近出现相对较宽的衍射峰。在物理混合物的 XRPD 图谱中可观察到 Nar、单硬脂酸甘油酯和 TPGS 各自晶型峰，但在 TPGS-Nar-NLCs 粉末 XRPD 中仅可观察到单硬脂酸甘油酯和 TPGS 的晶型衍射峰，Nar 晶型峰消失，说明 TPGS-Nar-NLCs 是一种不同于物理混合物的物质，同时也证明 Nar 晶型发生变化。

## 2.8 DSC 分析

取“2.7”项下各样品，放入铝盘中，用配套铝盖压制密封，进行 DSC 分析，测试温度范围为 30~330 °C，升温速率为  $10^\circ \text{C} \cdot \text{min}^{-1}$  [13]，结果见图 6。

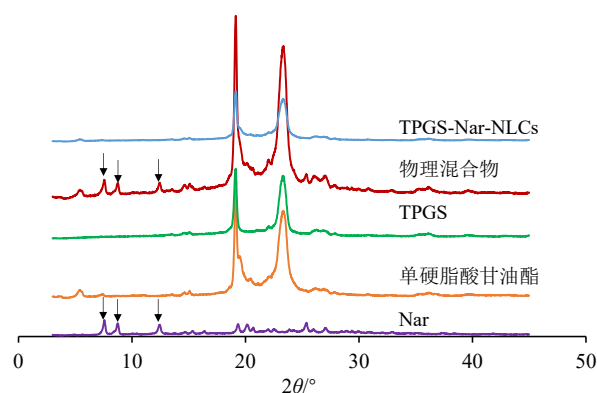


图 5 XRPD 结果

Fig. 5 Results of XRPD

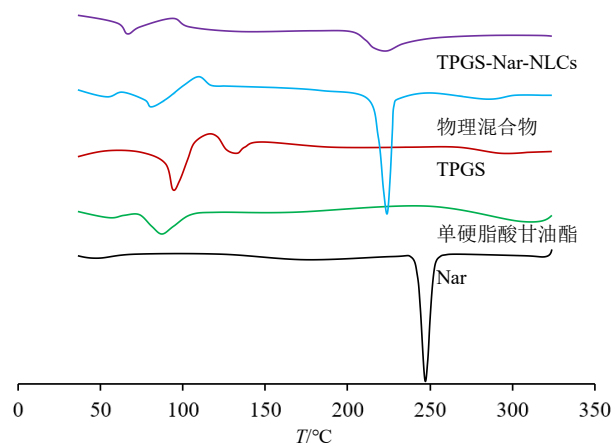


图 6 DSC 结果

Fig. 6 Results of DSC



Nar 在 248.9 °C 出现尖锐熔点峰, 单硬脂酸甘油酯和 TPGS 分别在 85.6 °C 和 91.4 °C 出现熔点峰。在物理混合物的 DSC 图谱中可观察到 224.0 °C 出现熔点峰, 推测是 Nar 熔点峰提前所致。在 TPGS-Nar-NLCs 的 DSC 图谱中未出现尖锐熔点峰, 说明 TPGS-Nar-NLCs 是一种不同于物理混合物的物质, 同时也证明 Nar 的物相发生改变。

## 2.9 TPGS-Nar-NLCs 冻干粉的制备

取 TPGS-Nar-NLCs 混悬液 50 mL, 加入 1 g 乳糖和 1 g 甘露醇, 轻轻震荡溶解澄清, 分装至西林瓶中, -50 °C 预冻 3 d 后置真空冻干机中, 3 d 后取出即得 TPGS-Nar-NLCs 冻干粉 (图 7-A)。取冻干粉加入纯化水轻轻震荡, 即可在 15 s 内复溶 (图 7-B), 激光笔照射后可观察到丁达尔现象 (图 7-C), 说明 TPGS-Nar-NLCs 冻干粉复溶后混悬液仍保持纳米制剂属性<sup>[15-16]</sup>。测得 TPGS-Nar-NLCs 冻干粉复溶后混悬液平均包封率、粒径、Zeta 电位分别为  $(80.19 \pm 0.64) \%$ 、 $(180.11 \pm 4.19) \text{ nm}$ 、 $(-26.80 \pm 0.91) \text{ mV}$ 。

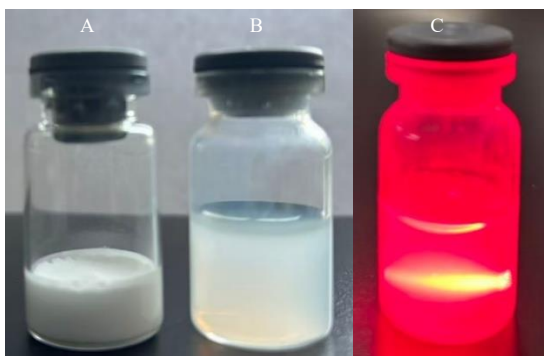


图 7 TPGS-Nar-NLCs 冻干粉 (A)、纯化水复溶后混悬液 (B) 及其丁达尔现象 (C)

Fig. 7 TPGS-Nar-NLCs freeze-dried powder (A), suspension sample redissolved by purified water (B) and its tyndall phenomenon (C)

## 2.10 TPGS-Nar-NLCs 体外释药行为研究

取 Nar、“2.7.1”项下的物理混合物和 TPGS-Nar-NLCs 冻干粉适量置于透析袋中 (截留相对分子质量 10 000), Nar 总量均为 15 mg, 分别加入 pH 2.0 磷酸盐缓冲液 (PBS) 5 mL, 震荡得混悬液, 将透析袋扎紧, 备用。释药介质为 pH 2.0 PBS 1 L, 恒温 37 °C, 转速  $75 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ , 分别于 0、0.25、0.50、0.75、1.00、1.50、2.00 h 取样 5 mL, 取样后立即补加 pH 2.0 PBS 5 mL。最后 1 次取样后将释药介质换成 1 L pH 6.8 PBS, 其他实验条件不变, 分别于 3、

4、6、8、12 h 取样 5 mL, 并同步补充 5 mL pH 6.8 PBS。样品经  $0.45 \mu\text{m}$  微孔滤膜滤过, 除去不溶性颗粒, 测定续滤液中 Nar 含量, 绘制各样品的释药曲线, 结果见图 8。Nar 12 h 累积释放率仅 28.87%, 可能是 Nar 口服生物利用度较低的重要原因之一。物理混合物中 Nar 12 h 累积释放率提高至 38.26%, 可能与辛酸甘油酯和 TPGS 的增溶作用有关。TPGS-Nar-NLCs 在 12 h 时累积释放率进一步提高至 82.90%, 可能与辅料的增溶、粒径较小、比表面积激增等原因有关。

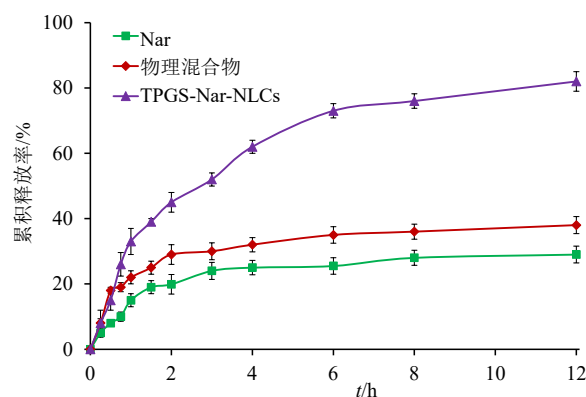


图 8 体外释放曲线 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Fig. 8 *In vitro* release profile ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

## 2.11 TPGS-Nar-NLCs 药动学研究

2.11.1 色谱条件 同“2.2.1”项下方法。

2.11.2 给药及取血方案 取 18 只健康 SD 大鼠 (雌雄兼具, 各 9 只), 实验前隔夜禁食。将大鼠随机分为 3 组: Nar 组、物理混合物组、TPGS-Nar-NLCs 组。各组受试药液均以 0.5% 羧甲基纤维素钠 (CMC-Na) 水溶液配制; ig 给药后, 采用 0.5 mL 0.5% CMC-Na 溶液冲洗灌胃针, 保证全部药液进入大鼠胃腔, 所有组别给药剂量统一为  $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  (以 Nar 计)。Nar 原料药组采血时间点设定为给药后 0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、4.0、6.0、8.0、10.0 h; 物理混合物组与 TPGS-Nar-NLCs 组额外增设 12 h 采血点。采血操作流程: 采用肝素润湿玻璃毛细管, 于大鼠眼眶后静脉丛采集血液, 将 0.25 mL 全血转移至肝素预处理离心管, 充分涡旋混匀后, 立即以  $3000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 2 min, 分离上层血浆并低温冷冻留存待测。

2.11.3 血浆样品的处理 取  $100 \mu\text{L}$  血浆样品、 $100 \mu\text{L}$  赖诺普利溶液 (内标, 质量浓度  $1000 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) 和 1 mL 甲醇至离心管中, 密封涡旋 3 min, 置于高速离心机中  $8000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 10 min, 取出上层有机相, 将下层沉淀同法再次提取 1 次。合并



有机相, 40 °C 下用氮气吹干, 加入 100  $\mu\text{L}$  甲醇复溶, 8 000  $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$  离心 10 min, 取上清液进样检测。

**2.11.4 线性关系考察** 取 1 只健康 SD 大鼠, 异戊巴比妥钠麻醉后心脏取血, 立即 3 000  $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$  离心 2 min, 上清液即为空白血浆。使用空白血浆配制质量浓度为 2 000.00、1 000.00、500.00、250.00、100.00、33.33  $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$  的 Nar 血浆对照品溶液, 按“2.11.3”项制备血浆对照品溶液 (含赖诺普利), 进样测定赖诺普利和 Nar 峰面积, 计算 2 者面积比 ( $Y$ ), 并以 Nar 质量浓度为横坐标 ( $X$ ), 得回归方程  $Y=0.002\,4\,X+0.071\,6$ ,  $r=0.998\,3$ , 线性范围 33.33~2 000.00  $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

**2.11.5 专属性考察** 取空白血浆, 按“2.11.3”操作制备空白血浆溶液 (不加赖诺普利), 另取质量浓度为 33.33  $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$  的 Nar 血浆对照品溶液 (含赖诺普利) 和物理混合物 ig 给药 12 h 血浆样品溶液 (含赖诺普利), 分别按“2.2.1”色谱条件进样测定。色谱图见图 9, 表明赖诺普利和 Nar 色谱峰专属性较高。

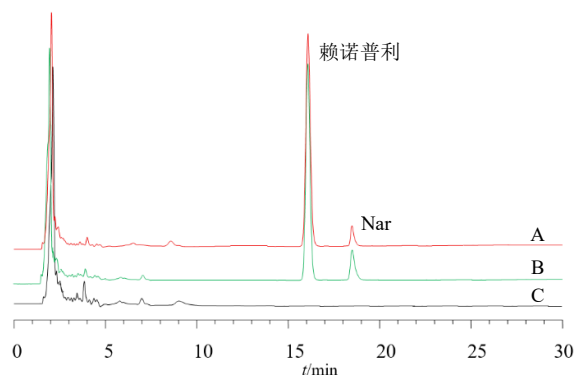


图 9 血浆样品溶液 (含内标, A)、血浆对照品溶液 (含内标, B)、空白血浆 (C) 的 HPLC 图

Fig. 9 HPLC chromatograms of plasma sample solution (including internal standard, A), plasma reference solution (including internal standard, B) and blank plasma (C)

**2.11.6 精密度考察** 取 Nar 质量浓度为 33.33、500.00、2 000.00  $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$  血浆对照品溶液, 同 1 d 内分别连续测定 6 次, 计算得 Nar 质量浓度 RSD 分别为 6.03%、4.48%、3.60% ( $n=6$ ); 连续测定 6 d, 每天测试 1 次, 计算得 Nar 质量浓度 RSD 分别为 4.30%、6.79%、2.80% ( $n=6$ ), 表明仪器日内、日间精密度良好。

**2.11.7 重复性考察** 取 Nar 质量浓度为 500  $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$  的质控样品 (含赖诺普利), 平行制备 6 份质控样品

溶液, 测定赖诺普利和 Nar 峰面积, 根据两者比值计算得 Nar 含量 RSD 为 7.19% ( $n=6$ ), 表明方法重复性良好。

**2.11.8 稳定性考察** 取 Nar 质量浓度为 500  $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$  的质控样品 (含赖诺普利), 在室温和 -60 °C 下反复融冻 6 次, 按“2.11.3”方法制备质控样品溶液, 测定, 根据赖诺普利和 Nar 比值计算得 Nar 质量浓度 RSD 为 7.20% ( $n=6$ ); 将质控样品置于 -60 °C 冰箱, 分别于 0、1、3、5、7、9 d 取出, 按“2.11.3”制备质控样品溶液, 根据赖诺普利和 Nar 比值计算得 Nar 质量浓度 RSD 为 7.61% ( $n=6$ ); 取 Nar 质量浓度为 500  $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$  的质控样品溶液 (含赖诺普利) 分别于室温 0、3、6、9、12、24 h 进样测定, 根据赖诺普利和 Nar 比值计算得 Nar 质量浓度 RSD 为 5.46% ( $n=6$ )。可见质控样品在上述 3 种储存条件下均具有良好的稳定性。

**2.11.9 提取回收率和基质效应考察** 取 33.33、500.00、2 000.00  $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$  的 Nar 血浆样品 (含赖诺普利), 按“2.11.3”项处理, 测定 Nar 和赖诺普利峰面积 ( $A$ ); 取 9 份空白血浆 100  $\mu\text{L}$ , 均按“2.11.3”处理 (不加赖诺普利), 于残渣中加入 Nar 和赖诺普利对照品溶液, 使 Nar 质量浓度为 33.33、500.00、2 000.00  $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$  (赖诺普利质量浓度均为 1 000  $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ), 进样测定 Nar 和赖诺普利峰面积 ( $B$ ), 计算 Nar 和赖诺普利的提取回收率 ( $A/B$ )。低、中、高质量浓度 Nar 及赖诺普利提取回收率分别为 102.17%、96.04%、103.26%、95.44%。取 33.33、500.00、2 000.00  $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$  的 Nar 对照品溶液 (赖诺普利质量浓度均为 1 000  $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ), 测定 Nar 和赖诺普利峰面积 ( $C$ ), 计算基质效应 ( $B/C$ )。低、中、高质量浓度 Nar 及赖诺普利基质效应分别为 94.39%、103.06%、102.77%、104.60%。因此, 该方法 Nar 和赖诺普利提取回收率高、基质效应较小, 适合用于 Nar 的血药浓度测定。

**2.11.10 药动力学结果** 使用 DAS 2.0 软件计算 Nar、物理混合物和 TPGS-Nar-NLC 主要药动力学参数, 结果见表 8, 药-时曲线见图 10。与 Nar 相比, 物理混合物组与 TPGS-Nar-NLCs 组均表现出显著达峰时间 ( $t_{\text{max}}$ ) 显著延后 ( $P<0.05$ )、半衰期 ( $t_{1/2}$ ) 显著延长 ( $P<0.05$ 、0.01) 的特征; 其中 TPGS-Nar-NLCs 组  $t_{1/2}$  极显著延长至  $(4.83\pm 1.08)$  h。物理混合物组达峰浓度 ( $C_{\text{max}}$ )、相对生物利用度分别为 Nar 组的 1.72、2.12 倍; TPGS-Nar-NLCs 组  $C_{\text{max}}$ 、药时曲线

表 8 主要药动学参数 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Table 8 Main pharmacokinetic parameters ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

| 参数                      | 单位                                            | Nar             | 物理混合物             | TPGS-Nar-NLCs      |
|-------------------------|-----------------------------------------------|-----------------|-------------------|--------------------|
| $t_{\max}$              | h                                             | 1.47±0.26       | 2.19±0.38*        | 2.27±0.57*         |
| $t_{1/2}$               | h                                             | 3.04±0.68       | 4.12±0.89*        | 4.83±1.08**        |
| $C_{\max}$              | $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$              | 420.71±60.04    | 723.20±85.91**    | 1 669.12±293.44*** |
| $\text{AUC}_{0-t}$      | $\text{h}\cdot\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ | 1 406.99±140.73 | 2 978.69±294.45** | 7 622.78±905.36*** |
| $\text{AUC}_{0-\infty}$ | $\text{h}\cdot\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ | 1 562.81±151.04 | 3 184.75±312.60** | 7 995.83±982.93*** |

与 Nar 比较: \* $P<0.05$  \*\* $P<0.01$ ; 与物理混合物组比较: \*\*\* $P<0.01$ 。

\* $P<0.05$  \*\* $P<0.01$  vs Nar group; \*\*\* $P<0.01$  vs physical mixture group.

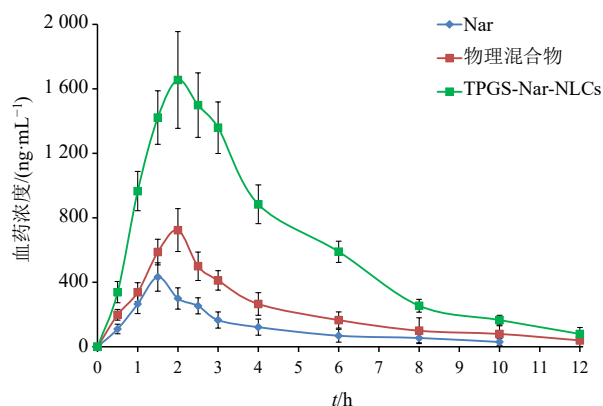


图 10 血药浓度-时间曲线 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Fig. 10 Drug concentration-time curves ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

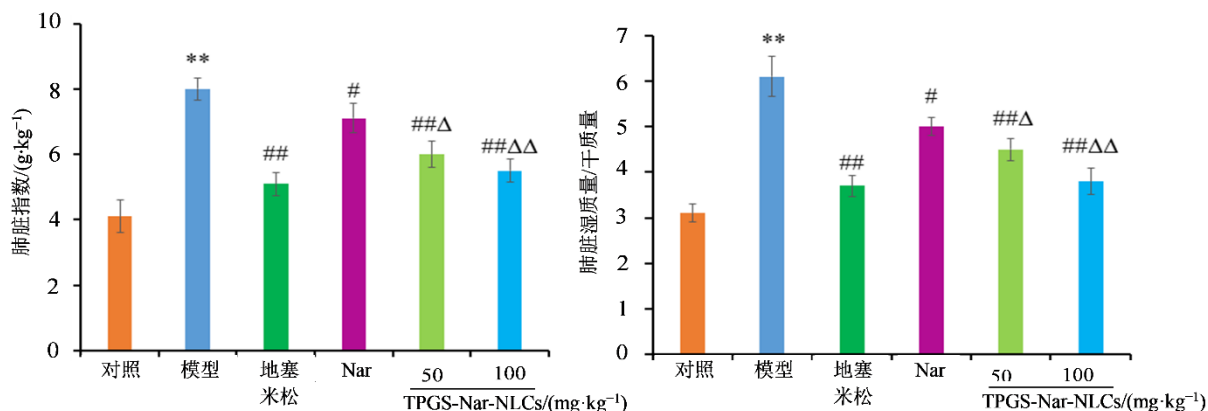
下面积 ( $\text{AUC}_{0-t}$ 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ ) 极显著升高 ( $P<0.01$ ), 相对生物利用度提升至 Nar 的 5.42 倍。上述结果说明物理混合体系可改变 Nar 体内吸收过程, 同时证实 TPGS-Nar-NLCs 处方设计具备良好合理性。与物理混合物组相比, TPGS-Nar-NLCs 组  $C_{\max}$ 、 $\text{AUC}_{0-t}$ 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$  均极显著升高 ( $P<0.01$ ), 表明 TPGS-Nar-NLCs 对 Nar 体内吸收的促进作用远优于简单物理混合物。

## 2.12 ALI 保护作用研究

**2.12.1 分组、造模及给药** 36 只 SD 大鼠 (雌雄兼具, 各 18 只) 分为对照组、模型组 (0.9%氯化钠溶液)、地塞米松 (阳性药, 0.9%氯化钠溶液) [17] 组、Nar (100  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) [2] 组和 TPGS-Nar-NLCs 低、高剂量 (50、100  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) 组。各组均于每天 8:00 ig 给药 1 次, 连续干预 7 d。除对照组外, 自实验第 3 天起, 其余各组大鼠 ip 5  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  LPS 溶液, 每天 1 次, 连续 3 d, 构建大鼠 ALI 模型 [17]。干预第 7 天, 异氟烷吸入麻醉大鼠并记录体质量; 摘除眼球采集全血, 3 500  $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$  离心 5 min 分离血浆备用。大鼠脱颈处死后快速分离肺组织, 分别制备组织切片行 HE 与 Masson 染色, 镜下观察肺组织病理形态改变。

**2.12.2 肺脏指数测定** 取出完整肺组织, 滤纸吸除表面残留液体后称量肺脏湿质量, 计算各组肺脏指数。分离左肺上叶并精确称定湿质量 [18], 置于 60 °C 真空干燥箱内恒温干燥 4 d 至恒定质量, 称量干质量, 计算肺脏组织湿质量/干质量值, 结果见图 11。

肺脏指数 = 肺湿质量/体质量



与对照组比较: \*\* $P<0.01$ ; 与模型组比较: # $P<0.05$  ## $P<0.01$ ; 与 Nar 组比较:  $\Delta P<0.05$   $\Delta\Delta P<0.01$ 。

\* $P<0.01$  vs control group; # $P<0.05$  ## $P<0.01$  vs model group;  $\Delta P<0.05$   $\Delta\Delta P<0.01$  vs Nar group.

图 11 肺脏指数 (A) 和肺组织湿质量/干质量 (B) 结果 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Fig. 11 Results of pulmonary coefficient (A) and wet/dry weight ratio of lung (B) ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

与对照组相比,模型组大鼠肺脏指数、肺脏湿干量比值均极显著升高 ( $P<0.01$ ),提示 LPS 诱导后大鼠肺部出现严重水肿,ALI 模型构建成功。相较于模型组,Nar 组肺脏指数与肺湿干质量比值显著下降 ( $P<0.05$ ),证实 Nar 能够缓解 ALI 引发的肺部水肿病变<sup>[2]</sup>;随 TPGS-Nar-NLCs 给药剂量增加,大鼠肺脏指数与肺脏湿干质量比值下降幅度逐步增大,作用效果呈明显剂量相关性。与 Nar 组相比,TPGS-Nar-NLCs 低剂量组肺脏指数、肺湿干质量比值显著降低 ( $P<0.05$ );TPGS-Nar-NLCs 高剂量组上述指标呈极显著下降 ( $P<0.01$ ),说明经 TPGS 修饰纳米脂质载体递送可显著提升 Nar 抗

ALI 药效。  
**2.12.3 ELISA 法检测血浆 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  水平** 结果见表 9,与对照组相比,模型组大鼠血浆中 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  水平均极显著性升高 ( $P<0.01$ )。与模型组相比,Nar 组大鼠血浆中 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  水平均极显著性下降 ( $P<0.01$ ),说明 Nar 能改善 ALI 大鼠肺部炎症。随着 TPGS-Nar-NLCs 剂量增加,TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 $\beta$  水平降低趋势愈加明显,呈现剂量相关性。与 Nar 组相比,TPGS-Nar-NLCs 低剂量组 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  水平显著性降低 ( $P<0.01$ ),TPGS-Nar-NLCs 高剂量组 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  水平极显著性降低 ( $P<0.01$ )。

表 9 各组大鼠血浆中 IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  水平测定结果 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )  
Table 9 TNF- $\alpha$ , IL-6, and IL-1 $\beta$  level in serum of each group of rats ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

| 组别            | 剂量/(mg·kg <sup>-1</sup> ) | TNF- $\alpha$ /(pg·mL <sup>-1</sup> )             | IL-6/(pg·mL <sup>-1</sup> )                       | IL-1 $\beta$ /(pg·mL <sup>-1</sup> )              |
|---------------|---------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| 对照            |                           | 43.43±5.10                                        | 56.60±5.27                                        | 11.57±1.81                                        |
| 模型            |                           | 152.47±7.97**                                     | 130.95±10.11**                                    | 39.70±6.37**                                      |
| 地塞米松          |                           | 68.15±6.51 <sup>##</sup>                          | 78.58±8.07 <sup>##</sup>                          | 17.55±2.85 <sup>##</sup>                          |
| Nar           | 100                       | 100.05±4.63 <sup>##</sup>                         | 105.67±5.66 <sup>##</sup>                         | 29.48±5.81 <sup>##</sup>                          |
| TPGS-Nar-NLCs | 50                        | 90.82±4.35 <sup>##<math>\Delta</math></sup>       | 98.33±5.88 <sup>##</sup>                          | 25.08±1.64 <sup>##<math>\Delta</math></sup>       |
|               | 100                       | 77.03±8.07 <sup>##<math>\Delta\Delta</math></sup> | 82.20±2.90 <sup>##<math>\Delta\Delta</math></sup> | 20.18±2.49 <sup>##<math>\Delta\Delta</math></sup> |

与对照组比较: \*\* $P<0.01$ ; 与模型组比较: <sup>##</sup> $P<0.01$ ; 与 Nar 组比较:  $\Delta P<0.05$   $\Delta\Delta P<0.01$ 。  
<sup>\*\*</sup> $P<0.01$  vs control group; <sup>##</sup> $P<0.01$  vs model group;  $\Delta P<0.05$   $\Delta\Delta P<0.01$  vs Nar group.

**2.12.4 各组大鼠肝脏病理切片结果** 采用 HE 染色观察肺组织炎性损伤情况,结果见图 12;通过 Masson 染色评估肺组织胶原沉积与纤维化程度,结果见图 13。

损伤及胶原异常沉积。模型组大鼠肺组织可见大量炎性细胞浸润,肺间质显著水肿、肺泡间隙增宽,Masson 染色可见大量蓝色胶原纤维增生伴成纤维细胞增多,提示 LPS 诱导后大鼠肺部炎性损伤与纤维化病变严重。地塞米松组肺组织形态接近对照

对照组大鼠肺组织结构完整清晰,无明显炎性

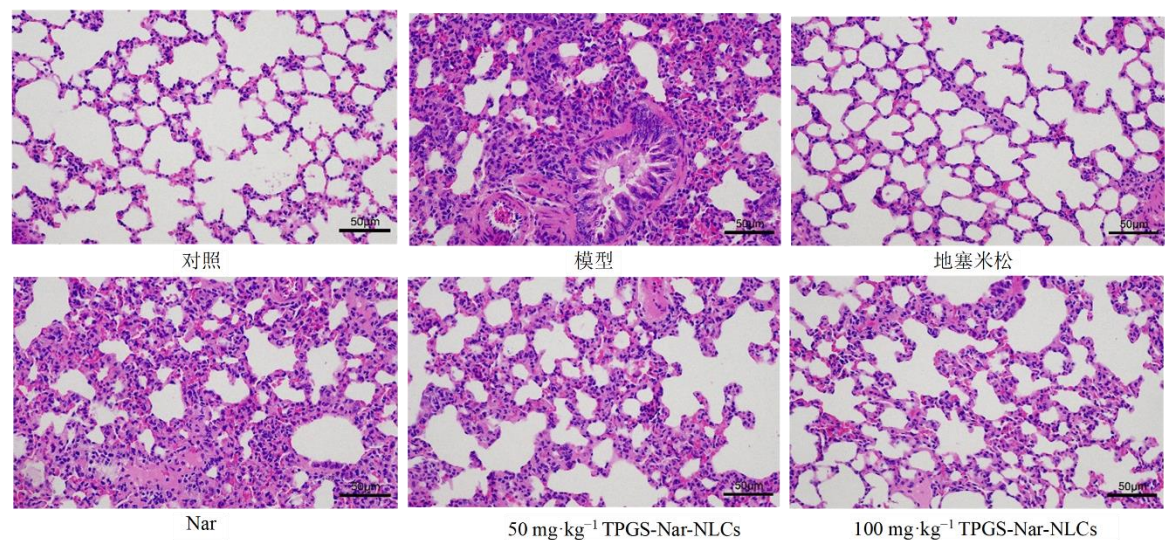


图 12 大鼠肺组织病理形态学比较 (HE, ×200)

Fig. 12 Comparison of pathological morphology of pulmonary tissue (HE, ×200)



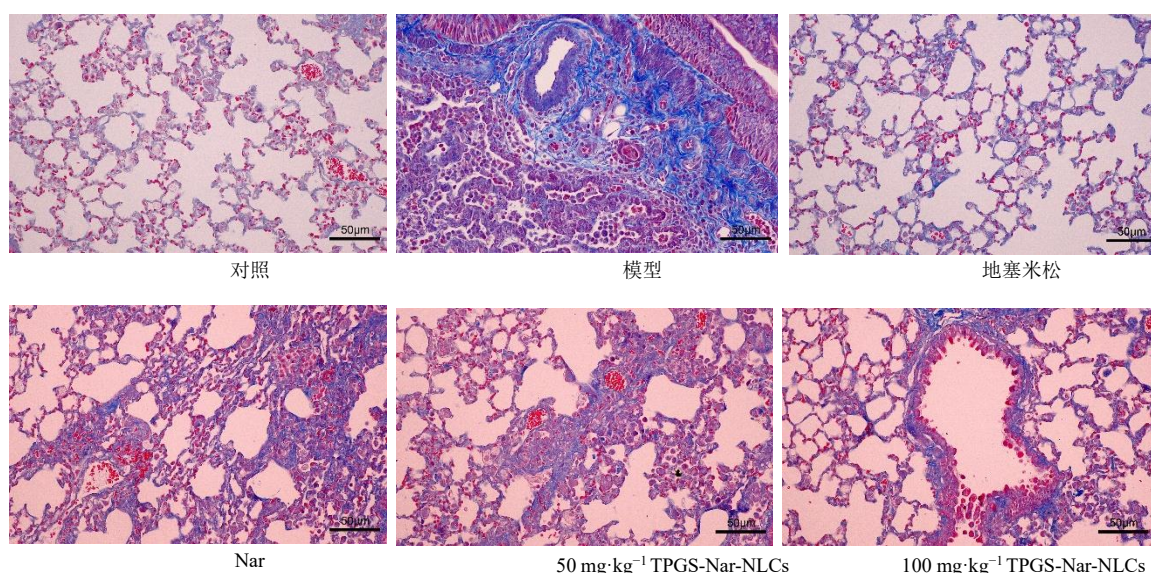


图 13 大鼠肺组织纤维化比较 (Masson, ×200)

Fig. 13 Comparison of pulmonary tissue fibrosis in rats (Masson, ×200)

组, 肺部损伤改善效果显著。Nar 组可一定程度缓解肺部病理损伤, 减轻肺间质水肿, 但组织炎性细胞浸润与胶原纤维化病变仍较突出, 说明 Nar 对 ALI 的干预作用有限。随 TPGS-Nar-NLCs 给药剂量升高, 大鼠肺部炎性浸润、间质水肿及胶原纤维化程度逐步缓解, 药效呈明显剂量相关性; 且 TPGS-Nar-NLCs 低剂量对肺部病理损伤的改善作用优于 Nar 组, 其原因可能为 TPGS 修饰纳米脂质载体可显著提升 Nar 口服吸收效率, 进而强化体内抗炎、抗纤维化药效。

### 3 讨论

Nar 具备良好的药用潜力, 但传统提取工艺普遍存在制备周期长、生产成本低、原料利用率低等弊端。微生物合成技术为 Nar 获取提供了绿色、高效的新型替代途径, 胡海涛等<sup>[19]</sup>利用酿酒酵母与解脂耶氏酵母实现了 Nar 的生物合成, 在一定程度上解决了 Nar 天然来源受限的问题, 为 Nar 的规模化应用奠定了基础。包封率、载药量与粒径是评价纳米脂质载体质量与性能的核心指标, 也是影响纳米制剂药效与用药安全性的关键因素。其中, 包封率可反映药物被载体有效包裹的效率, 较高的包封率能够减少游离药物残留, 降低药物不良反应, 同时保障给药药效; 载药量直接决定单位制剂的药物负载量, 高载药量可有效提升给药效率、强化治疗效果; 粒径则显著影响药物的溶解性、溶出特性与体内生物利用度, 3 者共同决定纳米制剂的综合应用

价值, 是纳米处方研发与优化中不可忽视的核心参数<sup>[16,20]</sup>。目前多数研究在纳米制剂处方优化过程中, 多单一侧重某一项指标, 未对 3 项核心参数进行统筹优化, 导致研究存在一定片面性。本研究将包封率、载药量与粒径指标归一化处理, 通过总评归一值系统筛选最优处方, 最终制备得到兼具高包封率、高载药量与小粒径的 TPGS-Nar-NLCs, 实现了多项关键质量指标的协同优化, 使处方筛选过程更全面、结果更可靠。

Zeta 电位是评价纳米制剂分散稳定性的重要指标, 通常认为纳米混悬液 Zeta 电位绝对值大于 30 mV 时, 体系具备优异的分散稳定性。本研究制备的 TPGS-Nar-NLCs Zeta 电位绝对值略低于 30 mV, 推测原因是 TPGS 分子链较长、空间位阻较大, 修饰于纳米载体表面后对颗粒表面电荷产生一定的屏蔽效应所致。为弥补制剂本身稳定性的不足、提升储存周期内的制剂稳定性, 本研究采用冻干技术将 TPGS-Nar-NLCs 混悬液制备为冻干粉。单一乳糖作为冻干保护剂可在冻干过程中形成高黏度玻璃态结构, 有效抑制冰晶生长, 减少冰晶对纳米载体结构的破坏, 但单独使用易出现冻干粉塌陷、外观蓬松度不佳等问题; 而甘露醇具备良好的骨架支撑作用, 可有效改善冻干制剂的成型性、规避塌陷缺陷。因此, 本研究选用乳糖与甘露醇 1:1 复配作为复合冻干保护剂, 兼顾载体结构保护与制剂成型效果, 成功制备得到性状优良的 TPGS-Nar-

NLCs 冻干粉<sup>[21]</sup>。

为排除冻干保护剂基质对材料表征结果的干扰,分析 TPGS-Nar-NLCs 的自身存在状态,本研究采用无保护剂体系对 TPGS-Nar-NLCs 混悬液进行直接冷冻干燥,获取纯纳米载体粉末开展 XRPD 与 DSC 表征,有效简化了图谱基线,使测试结果更直观。XRPD 与 DSC 结果证实,TPGS-Nar-NLCs 可改变 Nar 的晶体存在形式,将结晶态 Nar 转化为无定形态,有效改善 Nar 水溶性差、溶出速率慢的缺陷,对提升其体外溶出性能具有积极作用。体外释药实验结果进一步验证了上述结论,TPGS-Nar-NLCs 可显著提升 Nar 的体外释药速率与累积释放率,这一效果与 Nar 晶型转变、药物比表面积大幅提升相关<sup>[16]</sup>。同时,TPGS-Nar-NLCs 的释药过程呈现明显的双相特征,分为 0~3 h 快速释药阶段与 3~12 h 缓慢释药阶段,该释药特性主要由药物在纳米载体内部的分布特征决定。快速释药阶段可快速释放药物、缩短体内起效时间,实现快速抗炎作用;缓慢释药阶段可持续释放药物,延长药物体内作用时长,提升胃肠道吸收效率,进而提高生物利用度、强化治疗效果<sup>[5]</sup>。

本研究中物理混合物即可在一定程度上提升 Nar 的体内吸收效率,证实 TPGS 与 Nar 存在显著的吸收协同作用,也印证了 TPGS-Nar-NLCs 处方设计的科学性与合理性。大鼠体内药动学结果显示,与原料药 Nar 相比,TPGS-Nar-NLCs 组 Nar 的  $t_{\max}$ 、 $t_{1/2}$  等核心药动学参数均发生显著改变,表明纳米载体递送体系可有效调控 Nar 的体内代谢过程,显著改善其药动学行为。TPGS-Nar-NLCs 的相对生物利用度可达原料药的 5.42 倍,其增效机制为多方面协同作用:一方面,处方中的辛酸甘油酯与 TPGS 本身具有促药物吸收的药理活性,可从通路层面提升 Nar 的肠道吸收效率;另一方面,纳米载体的包裹结构可隔绝体内酸碱环境与酶体系的降解破坏,提升 Nar 体内稳定性,增加有效吸收药量<sup>[5]</sup>;同时,TPGS-Nar-NLCs 粒径小于 200 nm,极大提升了药物比表面积,增大了药物与胃肠道黏膜的接触面积,为药物跨膜吸收提供了有利条件<sup>[21]</sup>;此外,纳米载体的屏障保护作用可降低体内复杂微环境对药物的损耗,提升药物生物可接受率<sup>[9]</sup>,打破了 Nar 口服吸收的瓶颈问题,最终实现体内吸收效率的显著提升<sup>[22-23]</sup>,为其体内药效的增强奠定了坚实基础。

体内药效学结果表明,TPGS-Nar-NLCs 干预后,大鼠肺脏指数、肺组织湿干质量比值、血浆炎症因子水平及肺组织病理损伤程度等核心指标的改善效果,均优于 Nar 组,证实 TPGS-Nar-NLCs 可有效降低 Nar 的给药剂量。当给药剂量一致时,TPGS-Nar-NLCs 组大鼠各项肺损伤评价指标均较 Nar 组得到极显著改善( $P<0.01$ ),充分证明纳米载体递送体系可显著增强 Nar 对 LPS 诱导的大鼠 ALI 的治疗效果。

综上,本研究使用 P-糖蛋白抑制剂 TPGS 作为乳化剂、修饰剂成功制备了 TPGS-Nar-NLCs,封装率大于 80%,具备快速释药与缓释双重释药特性,显著改善 Nar 体外溶出性能,提升其体内生物利用度。体内药效学研究证实,TPGS-Nar-NLCs 既可降低 Nar 的临床给药剂量,又可显著增强其抗 ALI 药效,具备良好的应用潜力与开发价值。后续研究将进一步完善 TPGS-Nar-NLCs 的质量评价体系,系统考察其储存稳定性、急性毒性及长期毒性等安全性指标,旨在为其开发为安全、高效的 ALI 防治药物提供实验依据与理论支撑。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 陈孟瑶,乐音子,颜帅. 柚皮素治疗消化系统疾病的药理作用及机制研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(13): 4622-4632.  
Chen M Y, Le Y Z, Yan S. Advances in studies on pharmacological effects and mechanisms of naringenin in treatment of digestive system diseases [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(13): 4622-4632.
- [2] 陈倩倩,王荣丽. 柚皮素对急性肺损伤小鼠保护作用的机制研究 [J]. 临床肺科杂志, 2022, 27(5): 711-715.  
Chen Q Q, Wang R L. Mechanism of the protective effect of naringenin on mice with acute lung injury [J]. J Clin Pulm Med, 2022, 27(5): 711-715.
- [3] 刘万路. 柚皮素磷脂酰胆碱复合物滴丸处方优化及口服药动学评价 [J]. 中草药, 2023, 54(19): 6253-6263.  
Liu W L. Formulation optimization of naringenin-phosphatidylcholine complex dropping pills and oral pharmacokinetics evaluation [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(19): 6253-6263.
- [4] 李晓蒙,郑妮媚,张智强. 柚皮素磷脂复合物纳米混悬剂制备及其体内药动学研究 [J]. 中成药, 2024, 46(1): 41-48.  
Li X M, Zheng W M, Zhang Z Q. Preparation and *in vivo*



- pharmacokinetics of nanosuspensions of naringenin phospholipids complex [J]. Chin Tradit Pat Med, 2024, 46(1): 41-48.
- [5] 王小明, 张智强. 柚皮素-PLGA 纳米粒的制备及其体内药动学研究 [J]. 中成药, 2022, 44(2): 356-362.  
Wang X M, Zhang Z Q. Preparation and *in vivo* pharmacokinetics of naringenin-PLGA nanoparticles [J]. Chin Tradit Pat Med, 2022, 44(2): 356-362.
- [6] Hsiu S L, Huang T Y, Hou Y C, et al. Comparison of metabolic pharmacokinetics of naringin and naringenin in rabbits [J]. Life Sci, 2002, 70(13): 1481-1489.
- [7] 王丽, 黄一聆, 房伟. 柚皮素-mPEG-PLA 聚合物胶束的制备及其体内药动学研究 [J]. 中成药, 2022, 44(4): 1052-1057.  
Wang L, Huang Y L, Fang W. Preparation and *in vivo* pharmacokinetics of naringenin-loaded mPEG-PLA polymeric micelles [J]. Chin Tradit Pat Med, 2022, 44(4): 1052-1057.
- [8] 王丹, 任宁君, 史步新. 托伐普坦纳米结构脂质载体的制备与药动学研究 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(4): 765-775.  
Wang D, Ren N J, Shi B X. Preparation and pharmacokinetics of tolvaptan loaded nanostructured lipid carriers [J]. Drug Eval Res, 2024, 47(4): 765-775.
- [9] 朱梦杰, 方素琼, 徐军, 等. 晶体调控辅酶 Q<sub>10</sub> 纳米结构脂质载体的制备、表征及生物可接受率提升研究 [J]. 食品与发酵工业, 2025, 51(21): 270-276.  
Zhu M J, Fang S Q, Xu J, et al. Preparation, characterization and study on bioaccessibility improvement of crystal-modified coenzyme Q<sub>10</sub> nanostructured lipid carriers [J]. Food Ferment Ind, 2025, 51(21): 270-276.
- [10] 张嘉, 李贻奎, 李连达, 等. 聚山梨酯-80 和泊洛沙姆 188 等 4 种增溶剂对小鼠的急性毒性 [J]. 中国新药杂志, 2008, 17(17): 1491-1493.  
Zhang J, Li Y K, Li L D, et al. Acute toxicity of Tween-80, Poloxamer188 and other two solubilizers in mice [J]. Chin J New Drugs, 2008, 17(17): 1491-1493.
- [11] 任天明. 聚合物药用辅料 TPGS 的药代动力学研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2019.  
Ren T M. Pharmacokinetic study of polymer pharmaceutical excipient TPGS [D]. Changchun: Jilin University, 2019.
- [12] Zhang J J, Luo Q S, Li Q Q, et al. Fabrication and characterization of TPGS-modified chlorogenic acid liposomes and its bioavailability in rats [J]. RSC Adv, 2024, 14(35): 25289-25300.
- [13] 王慧弟, 张金坤, 郭进. 负载  $\alpha$ -常春藤皂苷聚合物胶束的制备与体内外评价 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(1): 123-129.  
Wang H D, Zhang J K, Guo J. Preparation and evaluation *in vitro* and *in vivo* of  $\alpha$ -hederin-loaded polymer micelles [J]. Drug Eval Res, 2024, 47(1): 123-129.
- [14] 杜广盛. TPGS 乳化的尼美舒利纳米结构脂质载体的研究 [D]. 天津: 天津大学, 2013.  
Du G S. Studies on TPGS emulsified and nimesulide-loaded nanostructured lipid nanoparticles [D]. Tianjin: Tianjin University, 2013.
- [15] 田莉, 潘思影, 董晓函, 等. 负载异鼠李素的 ZIF-8 纳米粒的构建、表征及对肺癌荷瘤小鼠的抗肿瘤作用研究 [J]. 中草药, 2025, 56(19): 7040-7054.  
Tian L, Pan S Y, Dong X H, et al. Construction, characterization and antitumor effects on lung cancer-bearing mice of isorhamnetin loaded by ZIF-8 nanoparticles [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2025, 56(19): 7040-7054.
- [16] 吕小改, 张攀, 李梦, 等. 葡聚糖涂层的芹菜素-玉米醇溶蛋白纳米复合物的制备及理化性质评价 [J]. 化学研究与应用, 2025, 37(10): 2965-2976.  
Lü X G, Zhang P, Li M, et al. Apigenin-zein nanocomposite coated with dextran: Preparation and physicochemical property evaluation [J]. Chem Res Appl, 2025, 37(10): 2965-2976.
- [17] 李嘉洁, 张丽艳, 刘畅, 等. 基于入血成分的肺筋草治疗急性肺损伤的药效物质基础和作用研究 [J]. 药物评价研究, 2025, 48(11): 3176-3191.  
Li J J, Zhang L Y, Liu C, et al. Study on pharmacodynamic material basis and effect of *Aletris spicata* on acute lung injury based on blood components [J]. Drug Eval Res, 2025, 48(11): 3176-3191.
- [18] 李震, 薛志华, 李玉梅, 等. 大黄酚通过 mTOR/HIF-1 $\alpha$ /VEGF 信号通路对脂多糖诱导的急性肺损伤新生大鼠的保护作用 [J]. 蚌埠医科大学学报, 2025, 50(6): 723-728.  
Li Z, Xue Z H, Li Y M, et al. The role of chrysophanol against lipopolysaccharide-induced acute lung injury through mTOR/HIF-1 $\alpha$ /VEGF signaling pathway in neonatal rats model [J]. J Bengbu Med Univ, 2025, 50(6): 723-728.
- [19] 胡海涛, 吕小妹. 微生物细胞工厂合成植物类黄酮: 关键酶挖掘及异源生物合成 [J]. 食品科学, 2025, 46(13): 1-17.  
Hu H T, Lü X M. Production of plant flavonoids in microbial cell factories: Key enzyme mining and heterologous biosynthesis [J]. Food Sci, 2025, 46(13): 1-17.
- [20] 薛晓菲, 李会晓, 詹丽倩, 等. 半乳糖修饰 pH 敏感型



- 青蒿琥酯纳米囊泡的制备、组织分布与抗肿瘤评价 [J]. 药物评价研究, 2025, 48(9): 2579-2591.
- Xue X F, Li H X, Zhan L Q, et al. Galactosylated modified pH-sensitive nanovesicles loaded with artesunate: Preparation, tissue distribution and anti-tumor evaluation [J]. Drug Eval Res, 2025, 48(9): 2579-2591.
- [21] 杨金枝, 崔晓鸽, 郝海军. TPGS 表面修饰岩白菜素固体脂质纳米粒的制备与口服生物利用度研究 [J]. 中草药, 2023, 54(13): 4144-4156.
- Yang J Z, Cui X G, Hao H J. Formulation optimization of TPGS surface-modified bergenin solid lipid nanoparticles and oral bioavailability study [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(13): 4144-4156.
- [22] 王酩, 张佩琛, 范高洁, 等. 玉米肽负载芹菜素纳米粒的制备、口服药动学及对高血压大鼠的治疗作用 [J]. 药物评价研究, 2026, 49(2): 603-616.
- Wang M, Zhang P C, Fan G J, et al. Apigenin loaded by corn peptide nanoparticles: Preparation, oral pharmacokinetics and therapeutic effects on hypertensive rats [J]. Drug Eval Res, 2026, 49(2): 603-616.
- [23] 夏志丹, 张忠元. 载木犀草素纳米胶束的制备及其大鼠体内药动学研究 [J]. 中国现代中药, 2023, 25(10): 2179-2185.
- Xia Z D, Zhang Z Y. Preparation of luteolin-loaded nanomicelles and their pharmacokinetics in rats [J]. Mod Chin Med, 2023, 25(10): 2179-2185.

[责任编辑 孙英杰]