

纳米技术在中药领域的研究进展

吴 芸^{1,2}, 严国俊^{1,2}, 蔡宝昌^{1,2,3*}

1. 国家中医药管理局中药炮制标准重点研究实验室, 江苏 南京 210046
2. 国家教育部中药炮制规范化及标准化工程研究中心, 江苏 南京 210046
3. 南京海昌中药集团, 江苏 南京 210061

摘 要: 纳米技术在中药领域的应用与发展是中药走向国际化与现代化的有效途径。中药产生的药效并非仅仅取决于药物的化学成分, 还与药物的物理状态(如颗粒大小)有关, 当药物处于纳米级时常会呈现新的药效, 将纳米技术应用于中药中可拓宽中药的使用范围。介绍了纳米中药的概念, 对纳米中药的制备方法、优势和发展方向等进行了综述, 并分析了纳米中药发展中存在的问题, 以及提出解决这些问题的设想, 为纳米中药的发展提供新的思路。

关键词: 纳米技术; 中药; 制备方法; 纳米载体; 靶向作用

中图分类号: R283 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2011)02-0403-06

Advances in studies on nano-technology applied in Chinese materia medica

WU Yun^{1,2}, YAN Guo-jun^{1,2}, CAI Bao-chang^{1,2,3}

1. Key Laboratory of State Administration for Traditional Chinese Medicine of Processing Standards, Nanjing 210046, China
2. Engineering Research Center for Standardization of Traditional Chinese Medicine Processing of Education Ministry, Nanjing 210046, China
3. Haichang Group of Chinese Materia Medica in Nanjing, Nanjing 210061, China

Key words: nano-technology; Chinese materia medica; preparation methods; nanocarriers; targeting effect

纳米技术(nano-technology)是指在纳米尺度(0.1~100 nm)范围内通过直接操作或操纵原子、分子, 对物质的材料和结构进行研究处理的技术^[1], 它是 20 世纪 80 年代末诞生并崛起的新技术, 被认为是 21 世纪产生的一系列高新技术的重要源头之一。纳米技术、生物技术和信息技术被誉为 21 世纪三大关键技术, 自 1998 年国内有关学者提出“纳米中药”一词, 纳米技术在中药领域的研究越来越受到重视。纳米中药是指应用纳米技术制造的、粒径小于 100 nm 的中药有效成分、有效部位、原药及其复方制剂, 它是中药纳米后的产物, 不是一种新的药物^[2]。当中药被制备成纳米级别后, 其物理、化学、生物学特性可能发生较大的变化, 产生新的药效。与传统中药相比, 纳米中药不仅大大增加了药物的生物利用度, 加强了靶向作用, 还降低了不良反应, 这些为以后中药研究现代化的进一步发展提供了一个新的研究思路和方法。

1 纳米中药的制备

中药种类繁多, 对于不同种类的中药纳米化采

用不同的加工方法, 目前的方法主要是直接将中药原料纳米化及利用纳米载体承载药物两种, 在此基础上又融入多种现代化制剂技术。

1.1 中药原料纳米化技术

中药经过超微粉碎处理后, 使药物粒子表面积增加, 提供了大量的活性原子, 使药物呈现出许多常态下没有的理化性质和生物学活性, 缩短了煎煮时间, 提高了溶解度和溶出速率, 增强了疗效。对于一些成分、作用相对单一的中药, 如矿物药, 或某些具有特殊活性的药物利用超微粉碎技术替代传统的粉碎方法是科学可行的。

1.1.1 机械粉碎法 机械粉碎是指借助机械力将大块的固体物质粉碎成规定细度的操作过程, 是固体药物微细化处理的主要手段, 目前的机械粉碎手段主要有球磨法和气流粉碎法。王晓波等^[3]对雄黄进行纳米级粉化研究, 考察了球磨时间、球料比、球磨介质、转速、改性剂等对粉体粒度及性质的影响, 结果显示在含有活性剂的水中球磨可以得到粉末粒度分布均匀、细小的粉体, 当粉末与水量比为 1:2,

加入的十二烷基磺酸钠活性剂 1.23 g, 在球磨机转速 600 r/min 的条件下球磨 8 h, 所得粉末中 200 nm 的颗粒可达 85% 以上, 此为最适宜的球磨规程。边可君等^[4]在温度为 -30~50 °C 的惰性气氛中利用高能球磨装置并控制其转速 (200~400 r/min) 和时间 (2~60 h), 获得了平均粒度不大于 100 nm 的石决明粉末。刘彩兵等^[5]分别采用干法球磨、气流粉碎和湿法球磨 3 种方法对三七进行超细化加工, 分别获得了微米级微粉和三七纳米混悬剂, 通过测试 3 种样品的粒度分布和比表面积得出湿法球磨样品颗粒细小, 而且粒度分布比较集中; 其次为气流粉碎样品, 这为三七超细加工的规模化生产以及纳米化加工研究提供了一定的依据。

1.1.2 微射流法 微射流法是将粗分散体加高压形成超音速流, 并在孔径仅 50 μm 的十字形通孔中央发生高速冲击对撞, 产生强的撞击力、超声波作用以及高度湍流分散作用而导致颗粒瞬间超微破碎。詹秀琴等^[6]采用微射流法得到纳米级的雄黄颗粒, 但由于体积小、表面能大, 极易重新聚合成为较大的颗粒, 因此又加入了不同的分散剂来提高颗粒的分散性, 以提高其稳定性。康波等^[7]利用超高压微射流均质的方法制备了乳铁蛋白纳米乳液, 并研究了不同均质压力、不同均质次数、不同蛋白量等因素对乳液粒度的影响, 结果表明在蛋白质质量分数为 1.5%, 均质压力为 120 MPa, 均质次数为 2 次的条件下, 微射流处理能显著减小液滴粒径。

1.1.3 微波法 微波是指频率为 300~3 $\times 10^5$ MHz 的电磁波, 具有较好的穿透性和加热作用。皮振邦等^[8]利用微波法, 即在高频电磁场的作用下, 加入化学分散剂, 促使碳酸锌 (炉甘石主要成分) 颗粒分散, 所得到的纳米级粉体粒径为 1~100 nm, 其稳定性比普通炉甘石更好, 并发现微波功率对粒径的影响较大。

1.2 纳米载体技术

纳米载体技术广义就是用一种纳米尺度的分子材料作为载体材料来承载药物, 现阶段所采用的技术有固体分散技术、包合技术、聚合物纳米粒载体技术、超微乳化纳米级分散技术等。

1.2.1 包合技术 包合技术所采用的载体材料, 本身就是一种纳米尺度的分子材料, 主要是环糊精 (CD), 有 α 、 β 和 γ 型 3 种, 以及它们的衍生物。这 3 种环糊精都具有筒状结构, 将药物包裹于筒内可降低药物的刺激性和增加其稳定性。程祥龙等^[9]

利用 POPOP 分子促使 β -CD 和 γ -CD 在水溶液中形成了纳米管结构, 并通过紫外吸收光谱、稳态荧光、荧光各向异性和动态光散射等研究揭示了形成机制; pH 和温度效应实验进一步表明 POPOP 分子诱导 β -CD 形成的纳米管在溶液 pH 值大于 12 和温度高于 331 K 时不能稳定存在。中药挥发油应用包含技术制备包合物的研究报道较多, 有辛夷、细辛、苍术、肉桂、丁香、大蒜、石菖蒲等^[10-12]。Zhao 等^[11]以挥发油包含率为指标应用均匀设计法筛选出八角油包合物的最佳制备条件, 即温度、研磨时间、样品与 β -CD 的比例。当温度为 35 °C, 研磨时间为 4 h, 八角茴香油与 β -CD 的比例为 1:13 时, 运用红外测定其包含率为 81.4%, 表明优选的工艺结果稳定可行, 这为纳米中药包合载体的制备提供了一个很好的依据。

1.2.2 聚合物纳米粒载体技术 聚合物纳米粒子通常有两类制备方法: 第一类是以具有良好生物相容性和可降解性的脂肪族聚酯型材料及聚氨基酸等为载体; 第二类方法是用两亲性聚合物胶束, 即用一些带有疏水和亲水段的聚合物在特定条件下形成胶束来承载疏水性药物和保护中药某些成分的特殊活性^[13]。药物与聚合物纳米粒的结合可以是包封, 也可以是附载或接枝, 通过对聚合物粒子表面的修饰还可以改善纳米粒的性能, 目前多将磁性粒子与载体材料结合以增加药物靶向性。刘占军等^[14]利用引发剂在壳聚糖上接枝醋酸乙烯酯, 在水溶液中直接生成具有疏水核心、亲水表面的纳米粒, 再利用超声振荡技术将紫杉醇与上述纳米粒混合制成了负载紫杉醇的壳聚糖纳米粒。研究发现紫杉醇的加入量可影响纳米粒的包封率, 当紫杉醇的加入量为纳米粒量的 2% 时, 可达到最大包封率 93.6%。张东生等^[15]采用加交联剂固化法将铁磁粒子和抗肿瘤药物 As_2O_3 共同包入明胶中制成纳米级微球, 通过 X 射线衍射谱图、透射电镜和 X 射线能谱图证实了 As_2O_3 确实已包覆在载体上形成了核壳状的纳米微球, 并进一步表明最终产物中的成分并不只与投入的反应物中各元素的比有关, 还可能与其他原因有关, 如反应条件等。

1.2.3 脂质体纳米粒载体技术 脂质体是具有类似生物膜活性的磷脂双分子层封闭小囊, 作为载体可防止药物快速降解, 延缓药物的作用时间, 并具有靶向作用^[16]。目前的纳米脂质体制备方法有溶剂乳化-蒸发法、薄膜蒸发法、冷冻干燥和超声波分散法。

覃斌等^[17]采用溶剂乳化-蒸发法制得丹参酮 II_A 长循环固体脂质纳米粒, 具体方法是将丹参酮 II_A、单硬脂酸甘油酯溶于丙酮中, 加入大豆磷脂的乙醇液制成有机相, 再将有机相加入到以 Myrj59、丙三醇和重蒸水制得的水相中使其乳化, 挥去有机溶剂。实验又测定了粒径、Zeta 电位和药物包封率, 考察了纳米粒的稳定性, 结果显示制备的脂质体纳米粒平均粒径和包封率都较为理想。罗琥捷等^[18]利用正交试验法研究了逆相蒸发-超声法制备鱼腥草挥发油纳米脂质体的条件, 将挥发油、大豆磷脂、胆固醇和表面活性剂聚山梨酯 80 按一定比例溶于有机相, 加入一定体积的水相超声混合, 减压蒸发, 再加入一定体积水合介质, 最后于冰水浴中短时间搅拌超声即得。以最佳工艺条件制备的鱼腥草挥发油纳米脂质体呈半透明淡黄色乳液, 其包封率为 97.12%。王子好等^[19]采用化学沉淀法先制备纳米级雄黄, 再用薄膜分散-高压均质法制备纳米雄黄脂质体, 其平均粒径为 102.3 nm, 且分散性良好, 药物包封率为 82.78%, 体外实验显示有良好的抑制肝癌细胞生长作用。

1.2.4 固体分散技术 固体分散技术是指制备制剂时将难溶性固体药物以分子、胶态、微晶或无定形态分散在另一种水溶性材料或难溶性、肠溶性材料的技术。分散后的药物一般是以微晶、微乳和分子的状态存在, 是一种超分散体系, 具有速效、高效的特点^[20]。陈峰等^[21]运用溶剂-熔融法将丹参酮 II_A 分散于熔融的聚乙二醇 6000 中, 制备成固体共融物, 又利用透射电镜观察其溶解特性, 用差示扫描仪测量该固体共融物的熔点, 结果显示应用固体分散技术, 以聚乙二醇 6000 为固体溶液可将结晶状态的丹参酮 II_A 迅速分散成纳米级微粒, 形成低熔点固体共熔物, 并能够溶解于生理盐水形成胶体制剂。Hu 等^[22]采用固体分散载体乙基纤维素和阻滞性高分子材料, 使用固体分散与球晶制粒相结合的技术制备水飞蓟宾缓释微球, 研究发现固体分散剂和阻滞剂的比例控制着药物的释放速度, 该制备过程简便、重现性好, 是难溶性药物制备缓释微球的有效方法。已报道运用固体分散技术进行纳米化的有青蒿素、丹参酮、黄芩苷、葛根、水飞蓟宾等。

2 纳米中药的优势

纳米中药并不是将药物简单地进行粉碎到纳米级, 而是对组成方剂的某味药的有效部位或有效成分通过纳米技术进行加工处理, 赋予传统中药以新

的功能, 纳米中药主要有以下特点。

2.1 提高生物利用度

纳米中药的细胞壁已经破裂, 因此有效成分更容易释放出来而被人体吸收; 中药经过纳米化后比表面积增大, 与介质的接触面积增大, 更容易被溶解; 其次由于比表面积增大, 药物与给药部位的接触面积增大, 延长了药物在体内的滞留时间, 药物的吸收量也显著增加^[23]。王晓波等^[24]用家兔进行了纳米雄黄药动学研究, 发现纳米雄黄粉体的药动学行为发生显著变化, 吸收相增大而消除相减小, 在达峰时间、峰浓度、半衰期、生物利用度等方面具有明显优势, 这为开发新一代高效低毒的抗白血病新药奠定了基础。难溶性的中药成分一般制成固体分散体制剂来提高生物利用度, 缪海均等^[25]选用 10 名健康男性随机单剂量口服水飞蓟宾固体分散体胶囊与片剂后, 用 HPLC 法测定血浆中水飞蓟宾的浓度, 结果两种制剂的 AUC、C_{max}、t_{max} 经统计学分析均有非常显著差异, 且固体分散体胶囊的生物利用度优于片剂。

2.2 降低药物毒性

药物通过多种途径进入机体后在不同水平上引发各种各样的毒性效应。其中许多毒性同自由基与氧化损伤有关。生理条件下体内自由基的产生和清除存在着动态平衡; 但在某些病理条件下自由基生成过多, 超过清除的能力时就会造成组织损伤。梅之南等^[26]将雷公藤内酯醇制备成固体脂质纳米粒, 并发现固体脂质纳米粒能减少雷公藤内酯醇引起的小鼠体内 MDA 的产生, 说明固体脂质纳米粒可减少雷公藤内酯醇在小鼠体内脂质过氧化反应的发生, 因此能降低雷公藤内酯醇对肝脏的毒性作用。王俊平^[27]采用薏米仁油研制紫杉醇微乳, 以紫杉醇为对照品, 分别对小鼠尾 iv 给药, 结果发现紫杉醇组于给药后第 5 天动物开始死亡, 第 14 天动物死亡率达 90%; 而紫杉醇微乳组动物在 14 d 内没有发生死亡, 说明紫杉醇微乳的急性毒性明显低于紫杉醇。

2.3 增强原有疗效, 产生新疗效

用传统方法制备的炉甘石粒径均在微米级, 并且组成不确定, 比表面积小, 人体皮肤吸收差, 对皮肤敏感部位有刺激性, 抑菌活性不理想。郭义明^[28]利用合成纳米碱式碳酸锌和纳米氧化锌制备了纳米炉甘石, 并以四环素为对照, 测试纳米炉甘石及其成分的抑菌活性。结果显示氧化锌的量与粒径大小决定了炉甘石的抑菌活性, 纳米炉甘石抑菌活性显

著提高。杨祥良等^[29]将纳米炉甘石与未纳米化的炉甘石进行比较,对金黄色葡萄球菌、埃希氏大肠杆菌和铜绿假单胞杆菌3种细菌的抑制作用有显著差异。中药加工至纳米级时,由于物理、化学、生物学特性发生改变,从而使中药呈现出新功能,其次细胞内原有不能被释放出来的某些活性成分由于破壁而被释放出来,可能也会使纳米中药增加新的功能。徐辉碧等^[30]在考察不同粒径雄黄对血管内皮细胞 ECV-304 的细胞毒性时,发现雄黄可通过诱导 ECV-304 细胞凋亡抑制细胞的增殖,并表现出很明显的尺寸-药效关系,粒径小于 100、150、200、500 nm 的雄黄凋亡率分别为 68.15%、49.62%、7.51%、5.21%,结果显示 100~150 nm 的雄黄粒子效果最好。

2.4 靶向作用

目前,研制和开发具有肿瘤靶向性的药物载体,使药物得以在肿瘤局部释放并发挥作用已经成为人们关注的焦点。由于肿瘤细胞有较强的吞噬能力以及肿瘤等病变部位的血管内皮细胞缝隙远大于正常内皮细胞间隙,因此纳米微球更容易进入肿瘤内部,具有很强的靶向作用^[31-32]。现多应用脂质体、纳米颗粒、胶体溶液、毫微乳等技术实现靶向给药,张阳德等^[33]考察了槲皮素脂质体纳米粒在大鼠体内分布情况,实验分别尾 iv 槲皮素悬浊液和槲皮素脂质体纳米粒悬浊液,于一定的时间点采集大鼠血液及主要脏器,测定其槲皮素的浓度。结果发现槲皮素制成纳米粒悬浊液后,提高了药物在肝、脾中的浓度,降低了药物在血、心、肺、肾中的浓度,提高了其对肝脏的亲和力,达到了肝靶向的要求。目前国内外还将磁性纳米载体运用于载药系统中,通过外磁场达到靶向定位的目的。郑建伟等^[34]将荷瘤鼠随机分3组,分别尾 iv 药物, A 组: 5-氟尿嘧啶原液; B 组: 单纯 5-氟尿嘧啶纳米磁性颗粒, 无磁场应用; C 组: 在肿瘤内部建立 300 Gs 的磁场, 药物应用同 B 组。结果发现 5-氟尿嘧啶纳米磁性颗粒与无磁场的相同药物治疗组及单纯 5-氟尿嘧啶对照组比较, 荷瘤鼠的肿瘤组织中 5-氟尿嘧啶浓度显著增加, 说明在磁场引导下, 5-氟尿嘧啶纳米磁性颗粒中磁性载体和所载药物在荷瘤鼠体内具有肿瘤靶向性分布。但中药应用此技术的报道较少。

2.5 缓释、控释作用

借助高分子纳米粒作载体等技术手段,可实现药物的缓释、控释^[35]。陈丹等^[36]将制得的羟基喜树碱(HCPT)纳米微球与普通剂型组分别进行细胞

培养,发现纳米微球剂型组 48 h 时细胞生长抑制率低于普通剂型组,至 96 h 时则与 HCPT 普通剂型组已无多少差异,说明 HCPT 纳米微球剂型具有药物缓释优点,体外实验作用平缓,抑瘤效果与羟基喜树碱羧酸钠盐剂型持平。黄惠风等^[37]以 Fe_3O_4 为磁性载体制成磁性纳米紫杉醇微球,并以紫杉醇为对照,观察其对胃癌细胞 SGC-7901 的体外生长抑制作用,发现磁性纳米紫杉醇与紫杉醇相比起效慢,48~72 h 后作用强度相仿,其原因可能是紫杉醇快速释药较快出现浓度高峰,故起效快;而纳米粒表面紫杉醇首先释放,在纳米粒内部的紫杉醇缓慢释放,其具有的控释作用使磁性纳米紫杉醇一直处于较低作用浓度,故抑制作用起效慢而持续时间长。

2.6 丰富剂型的选择

利用纳米技术超微粉化药物可适用于口服控释片、颊含片、喷雾剂、口腔速溶片以及脂质体等多种剂型。纳米中药已引起人们的高度重视,由华工科技、武钢股份、长源电力等7家公司发起创立的武汉华工创业投资公司投资的“纳米中药”和“集群系统”项目最近已通过专家论证,介入了“纳米中药”高新技术的开发及产业化^[38]。

3 纳米中药发展趋势

作为我国中药现代化最前沿的创新成果,纳米中药蕴藏着无限前景和巨大的产业扩张潜力。尽管纳米技术的发展蒸蒸日上,但中药纳米技术仍处于初级阶段,如何将纳米技术正确合理地运用于中药研究当中是一个值得深思的问题。

3.1 与中医药理论相结合

中药的药理作用机制较复杂,必须将中医药理论和纳米技术结合起来,在中医药理论的指导下,对纳米中药进行研究,保证中药多成分、多靶点、多途径发挥作用。

3.2 纳米中药的制备问题

目前纳米中药的制备方法的报道较少,多集中于矿物药方面,纳米中药的制备技术还很不成熟,有许多问题仍需进一步研究。如中药纳米化以后其有效成分和理化性质会发生改变,不能为获得纳米微粒而损坏了药物的有效成分;中药纳米化以后,可能使某些中药原有的缺陷得以纠正,疗效增强,但也可能适得其反,使毒性增加。所以现阶段需对纳米中药的制备进行系统研究,以最大限度地提高药物疗效,降低毒性。

3.3 稳定性问题

中药经过纳米粉碎后比表面积增大,使得药物粒子很容易团聚,稳定性降低,难以贮存;而且中药纳米化后有效成分和药效学的不确定性也会给药物质量的稳定可控留下隐患,如何提高纳米中药稳定性也是有待解决的问题。

4 展望

纳米技术作为一种深具市场潜力的新兴科学技术将对人类产生深远的影响,其将成为21世纪占主导地位的高新技术之一。中医药理论是我国优秀文化的瑰宝,具有数千年的历史,但由于我国中药制药领域综合技术水平落后,急需将新的技术和新的方法应用于中医药,因此,将纳米技术引入现代中药的制备,研究和开发纳米新剂型,利用纳米载药系统的优势,对解决目前中药常规制剂存在的生物利用度低,缺乏可靠的质量标准,剂型单一等问题具有重大意义。

参考文献

- [1] Keahler T. Nanotechnology: basic concepts and definitions [J]. *Clin Chem*, 1994, 40(9): 1797-1799.
- [2] 杨祥良,徐辉碧,谢长生,等. 基于纳米技术的中药问题研究 [J]. *华中理工大学学报*, 2000, 28(12): 104-105.
- [3] 王晓波,裴荣刚,李忠亮,等. 纳米级雄黄粉体的制备 [J]. *解放军药学报*, 2002, 18(3): 129-133.
- [4] 边可君,杨祥良,徐辉碧,等. 纳米石决明的研究 [J]. *中成药*, 2003, 25(4): 296-299.
- [5] 刘彩兵,盛勇,涂铭旌. 三七的超细化及纳米化研究 [J]. *食品科技*, 2004, 11: 21-24.
- [6] 詹秀琴,郭立玮,付廷明,等. 微米/纳米雄黄微粒的制备及粒度测定 [J]. *南京中医药大学学报*, 2003, 19(1): 24-25.
- [7] 康波,齐军茹,杨晓泉. 微射流均质制备乳铁蛋白纳米乳液的研究 [J]. *食品工业科技*, 2009, 8: 182-184.
- [8] 皮振邦,田熙科,杨超,等. 纳米炉甘石的制备 [J]. *武汉大学学报:理学版*, 2002, 48(2): 649-651.
- [9] 程祥龙,吴爱华,沈兴海,等. POPOP诱导环糊精形成纳米管的研究 [J]. *物理化学学报*, 2006, 22(12): 1466-1472.
- [10] 陈玉苗,陈均志,段冬海. 均匀实验设计优化聚 β -环糊精包合丁香油的研究 [J]. *中草药*, 2010, 41(12): 1973-1977.
- [11] Zhao X H, Sheng J R. Study on inclusion complex of star anise oil with 13-cyclodextrin [J]. *时珍国医国药*, 2008, 19(3): 641-643.
- [12] 刘毅,张丽艳,谢宇,等. 综合评分法优化蒜油的 β -环糊精包合工艺 [J]. *中草药*, 2009, 40(7): 1077-1079.
- [13] 蒋刚彪,冯英,赵慧,等. 聚合物纳米粒子作为抗肿瘤药物载体的应用 [J]. *中草药*, 2007, 38(8): 1265-1269.
- [14] 刘占军,张卫国,于九皋,等. 负载紫杉醇壳聚糖纳米粒的制备、表征与释药性能 [J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2009, 13(3): 493-495.
- [15] 张东生,贾秀鹏,樊祥山,等. 砒霜磁性纳米微球的研制及表征 [J]. *电子显微学报*, 2002, 21(5): 507-508.
- [16] 郭波红,程怡,林绿萍. 甘草次酸脂质体的制备及其药剂学性质的研究 [J]. *中草药*, 2010, 41(3): 380-383.
- [17] 覃斌,刘建平,王红伟. 丹参酮II_A长循环固体脂质纳米粒的制备及其理化性质研究 [J]. *中国药科大学学报*, 2006, 37(2): 127-131.
- [18] 罗琥捷,李临生. 鱼腥草挥发油纳米脂质体的制备 [J]. *陕西中医*, 2005, 26(12): 1370-1371.
- [19] 王子好,王丽,张东生. 纳米雄黄脂质体的制备、特性检测和体外抗肿瘤细胞作用的研究 [J]. *东南大学学报*, 2009, 28(3): 175-179.
- [20] 韩丽. 实用中药制剂新技术 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2002.
- [21] 陈峰,罗厚蔚. 应用固体分散技术制备丹参酮胶体制剂 [J]. *电子显微学报*, 2007, 26(2): 148-152.
- [22] Hu R F, Zhu J B, Ma F Y, et al. Preparation of sustained-release silybin microspheres by spherical crystallization technique [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2006, 15(2): 83-91.
- [23] 邱洪,王宝佳,李悦,等. 纳米中药简介 [J]. *中国药业*, 2005, 14(4): 78.
- [24] 王晓波,裴荣刚. 纳米级雄黄粉体药代动力学研究 [J]. *解放军药学报*, 2002, 18(6): 324-326.
- [25] 缪海均,刘皋林,钱方,等. 水飞蓟宾固体分散体胶囊的人体生物利用度 [J]. *第二军医大学学报*, 2000, 21(10): 965-967.
- [26] 梅之南,杨亚江,徐辉碧,等. 固体脂质纳米粒降低雷公藤内酯醇肝毒性的实验研究 [J]. *中草药*, 2003, 34(9): 817-819.
- [27] 王俊平,王玮,赵丽妮. 紫杉醇微乳抗肿瘤作用的研究 [J]. *中国现代医药杂志*, 2009, 2(11): 10-12.
- [28] 郭义明,赵敬哲,于开锋,等. 矿物药炉甘石成分分析及其纳米形态的抑菌活性研究 [J]. *高等学校化学学报*, 2005, 26(2): 209-212.

- [29] 杨祥良, 徐辉碧, 谢长生. 纳米炉甘石及其制备方法和用途 [P]. 中国专利: 1385147, 2002-12-18.
- [30] 徐辉碧, 杨祥良, 黄开勋. 雄黄抑制小鼠肉瘤 S180 的尺寸效应的初步研究 [J]. 武汉大学学报: 自然科学版, 2000, 46(3): 288.
- [31] 朱陵君, 李晓林, 李茹恬, 等. 智能型靶向纳米给药系统—提高肿瘤治疗效果的新途径 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2009, 14(4): 373-376.
- [32] 周闻舞, 顾海铮. 壳聚糖微/纳米粒在定向给药系统中的应用研究 [J]. 药物评价研究, 2010, 33(4): 290-295.
- [33] 张阳德, 张 洋. 槲皮素脂质体纳米粒在大鼠体内的分布研究 [J]. 中国医学工程, 2007, 4(15): 305-308.
- [34] 郑建伟, 徐 戎, 唐 滔, 等. 5-氟尿嘧啶纳米磁性颗粒在荷瘤鼠体内靶向性分布 [J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2007, 36(2): 202-205.
- [35] 许海玉, 张铁军, 赵 平, 等. 中药缓控释制剂的研究现状及研发思路 [J]. 药物评价研究, 2010, 33(1): 30-35.
- [36] 陈 丹, 柴丽萍, 王骥燕, 等. 羟基喜树碱纳米微球抑制舌鳞癌 Tca8113 细胞的实验研究 [J]. 中华口腔医学研究杂志, 2009, 3(3): 262-269.
- [37] 黄惠风, 施瑞华, 凌亭生, 等. 磁性纳米紫杉醇微球对人胃癌细胞 SGC-7901 增殖和凋亡的影响 [J]. 中国消化内镜, 2007, 1(3): 39-42.
- [38] 冉 雄. 略述高新技术与现代中药产业的发展 [J]. 中药研究与信息, 2001, 3(7): 12.

欢迎订阅《中草药》杂志1996—2009年增刊

为了扩大学术交流, 提高新药研究水平, 经国家科技部同意, 我部从1996年起, 每年出版增刊一册。

1996年增刊: 特邀了国内知名专家就中药新药研究的方向、法规及如何与国际接轨等热点问题撰文阐述。

1997年增刊: 包括紫杉醇的化学成分、提取工艺及组织培养等方面的科研论文, 并特邀国内从事紫杉醇研究的知名专家撰写综述文章, 充分反映了紫杉醇研究方面的新成果、新进展和新动态。

1998年增刊: 以当今国际研究的热点银杏叶为专论重点, 包括银杏叶的化学成分、提取工艺、质量控制、药理作用及临床应用等方面, 充分反映了国内银杏叶开发研究方面的新成果、新进展和新动态。

1999年增刊: 为“庆祝《中草药》杂志创刊30周年”会议论文集, 特邀中国工程院院士、国家药品监督管理局药品评审中心及知名专家就中药新药研究热点问题撰写了综述文章。

2000年增刊: 以“中药新理论、新剂型、新工艺和新技术”为主要内容。

2001年增刊: 特邀了中国工程院院士、专家就加快中药现代化的进程, 我国入世后中药产业的发展新对策及西部药用植物资源的保护、开发和利用等撰写综述文章。

2002年增刊: 以“中药现代化”和“中药指纹图谱”为主要内容。

2003~2008年增刊: 包括中药创新药物开发的思路和方法、中药现代化研究、中药知识产权保护、中药专利的申请及中药走向国际等热点内容。

2009年增刊: 为庆祝“《中草药》杂志创刊40周年”和“《中草药》英文版(*Chinese Herbal Medicines*, CHM)创刊”, 以中药创新药物开发的思路和方法、活性天然产物的发现及其作用机制研究、中药代谢组学研究、生药学研究、中药的安全性评价和不良反应监控、中药新药审评法规的最新进展、中药知识产权保护和专利的申请、民族药研究为主要内容; 学术水平高, 内容丰富, 信息量大。

以上各卷增刊选题广泛、内容新颖、学术水平高、科学性强, 欢迎广大读者订阅。以上增刊为我部自办发行, 邮局订阅《中草药》不含增刊, 但能提供订阅凭证者, 购买增刊7折优惠, 款到寄刊。

地址: 天津市南开区鞍山西道308号

邮编: 300193

网址: www.tiprpress.com; www.中草药杂志社.中国

电话: (022)27474913 23006821

传真: (022)23006821

E-mail: zcy@tiprpress.com

《中草药》杂志编辑部