

基于高生物利用度的创新组分结构中药制剂技术研究

侯雪峰^{1,2,3}, 汪刚^{1,2}, 邱辉辉¹, 封亮^{1*}, 贾晓斌^{1*}

1. 江苏省中医药研究院 国家中医药管理局中药释药系统重点实验室, 江苏 南京 210028

2. 安徽中医药大学, 安徽 合肥 230012

3. 上海中医药大学, 上海 201203

摘要: 中药制剂现代化是目前中药发展进程中的主要方向, 而中药是一个具有多组分、多途径、多靶点整体作用特点的复杂体系, 存在着物质基础尚不明确、作用机制不清晰等问题, 这些都制约着中药制剂现代化的发展。加强中药组分的理论探索, 提高组分制剂技术水平, 促进中药组分制剂的发展, 对实现中药现代化具有重要的意义。以“组分结构”理论为指导, 从原材料前处理工艺和制剂成型技术2个方面系统阐述, 以提出高组分生物利用度为目的, 论述创新组分结构中药制剂的研究思路。

关键词: 创新组分结构中药制剂; 组分结构; 制剂技术; 生物利用度; 组分生物药剂学分类系统

中图分类号: R283.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)16-3280-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.16.004

Study on technology of innovative component structure in Chinese materia medica preparation based on enhanced bioavailability

HOU Xue-feng^{1,2,3}, WANG Gang^{1,2}, QIU Hui-hui¹, FENG Liang¹, JIA Xiao-bin¹

1. Key Laboratory of New Drug Delivery System of Chinese Materia Medica, Jiangsu Provincial Academy of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

2. Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China

3. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Abstract: Modernization of Chinese materia medica (CMM) is the main direction of development of CMM. As a complex system, CMM has the whole characteristics with multi-component, multi-channel and multi-target. However, the lack of material base of CMM and the unknown mechanism of action restrict the development of modern medicine. Strengthening the theoretical exploration of Chinese medicine components, which could improve the technical level of component preparation and promote the development of CMM component preparation, is the key to realize the modernization of CMM. This paper reviews the preparation technology of CMM component combined with components of biological pharmacy classification system for the purpose of improving the bioavailability of components based on the “component structure” theory.

Key words: innovative structural components of Chinese materia medica preparation; component structure; preparation technology; bioavailability; construction of components biopharmaceutical classification system

中药作为中华民族文化瑰宝, 历经千年的发展
与完善, 一直为我国人民的健康事业谋福添利。但
中药化学成分体系复杂、作用机制尚未完全阐明,
严重制约了中药的临床应用, 阻碍了中药现代化的
发展进程。中药制剂现代化是中药发展进程中的主
要方向, 将中医药理论、传统中药的特色优势与现

代化科学技术相结合以促进中药的现代化, 具有重
要的意义。因此, 在中医药迈向现代化的进程中,
结合中医药整体观念, 基于阐明中药物质基础和作
用机制的中药“组分结构”理论应运而生^[1], 以“组
分”为制剂单元的创新组分结构中药制剂研究也逐
渐成为当今研究的热点^[2]。

收稿日期: 2017-07-18

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81573620); 江苏省“六大人才高峰”创新团队“组分结构创新中药基础研究与应用”(SWYY-CXTD-004); 江苏省科教强卫工程创新团队“中药组分性质表征与组分制剂技术”(CXTDB201700); 江苏省青年医学人才项目(QNRC2016634)

作者简介: 侯雪峰(1991—), 硕士研究生, 研究方向为中药组分制剂技术。E-mail: kaiwenhou@163.com

***通信作者** 贾晓斌(1966—), 研究员, 博士研究生导师, 研究方向为组分结构创新中药基础研究。E-mail: jiaxiaobin2015@163.com

封亮(1981—), 副研究员, 硕士研究生导师, 研究方向为中药物质基础与组分制剂技术研究。E-mail: wenmoxiushi@163.com

创新组分结构中药制剂的研究内容主要分为前处理和成型两大工艺环节^[3]。中药作为复杂体系,其组分结构、含量、理化性质及制备工艺的选择,必然会导致其生物利用度发生改变,从而影响制剂的安全性和有效性。本文以组分结构理论为指导思想,结合组分生物药剂学分类系统,以提高生物利用度为目的,从制剂前处理和制剂成型技术 2 方面进行综合阐述。

1 创新组分结构中药制剂原材料前处理工艺

1.1 中药的炮制过程是提高组分活性的关键

中药(复方)是一个复杂的体系,其相应的物质基础应是一个有序的整体,由“有效组分”和“功能组分”共同构成,具有“3 个层次多维结构”特点^[1],而中药药性即为中药复杂的组成结构作用于人体后的综合体现。中药中的成分/组分可表现相应的药性属性(寒、热、温、凉),组分与组分之间以及组分内部量与量之间的关系都存在着药性差异。药性相似的成分/组分,相互增强;药性相反者,则相互抵消^[4]。“炮制工艺不祥、药效不明、则汤方无准,而病症不验也”,作为一种前处理方法,中药炮制通过对药材进行不同溶剂的处理、添加相应辅料等形式,使中药活性成分被浓缩和提取出来,或分解转化为其他物质,改变中药中成分/组分的药性,从而影响药理作用的发挥。

生石膏性味甘、辛,大寒,有清热泻火、除烦止渴的功效;而经过炮制后的煅石膏则缓和了大寒之性,避免了伤及脾阳,清热泻火之功效减弱,且增加了收湿、生肌、敛疮、止血的功效^[5]。包永睿等^[6]采取红外光谱与电感耦合等离子体-质谱联用法研究石膏煅后物质基础的变化,结果提示生石膏清热泻火、除烦止渴的作用向煅石膏收敛、生肌、敛疮、止血作用的转变,其物质基础可能是 Ca、Mg、Zn、Na 元素的量增长,Al、Se 元素的量减少,说明炮制可以使得中药中的成分/组分结构发生改变,从而改变其药性,继而影响其药理作用。

《中国药典》2015 年版中以吴茱萸加适量水煎煮,煎液与净黄连拌匀,吸尽煎液,炒干以制备萸黄连饮片,吴茱萸用量为 10%^[7]。吴茱萸能抑制黄连的苦寒之性,使黄连寒而不滞,药理作用转变为清气分湿热、散肝胆郁火,且炮制后出现了炮制前未有的抑制绿脓杆菌的作用^[5],属于中药炮制中的“反制”。蒋俊等^[8]从成分差异性角度分析炮制前后萸黄连饮片中多种组分量的变化,发现炮制后萸黄

连饮片中本身所含的原小檗碱型生物碱类成分无显著变化,但与生黄连饮片相比,增加了吴茱萸汁中酚酸类、苦味素类和吴茱萸生物碱类等成分。吴茱萸汁含有的这些成分可能是萸黄连饮片“反制”的药性物质基础。通过炮制手段,使得中药中的成分/组分的种类发生改变,药性也发生了变化。因此,科学的炮制工艺过程是提高组分活性的关键。

1.2 中药组分的功效物质基础的精制技术是组分制剂的基础

中药所含的化学成分纷繁复杂,其中发挥功效的成分或组分同样极其多样。对于某一种疾病而言,其发挥临床疗效的功效物质基础并非某种成分,而是多种成分/组分构成的整体。因此,有目的地精制中药组分的功效物质基础或可降低原药材的毒性,或可减少服药量^[9],便于制剂成型,进一步改善中药制剂的质量。

不同的精制提取方法对中药组分的量、疗效均产生不同的影响。吕玉姣等^[10]用大孔吸附树脂分离纯化黑果枸杞花青素,经过富集纯化,黑果枸杞花青素组分的得率为 4.20%,量比纯化前提高了 3.07 倍。张英等^[11]对十子代平方进行除蛋白、醇沉、透析等分离纯化步骤,结果显示纯化后,总多糖的量每步均有所提高,去蛋白后的多糖量为 43.93%,醇沉提高到 52.97%,经过透析提高到 63.19%。

然而在精制纯化中药组分的功效物质基础时,并不是某一指标性成分高或存在某些特殊成分,而是各组分/成分之间存在一定的组成结构特征^[12]。张壮等^[13]将川芎-赤芍分别以 1:2 和 2:1 不同配比制成芍药制剂,发现 2 组间的药动学特征明显改变。诸多研究发现,道地药材的产地质优性并不是以单一成分的量较高为特征,如茅苍术中的挥发油^[14]、川芎中的川芎内酯和藁本内酯^[15]等。这充分提示在今后的研究中,不可一味追求含量和得率,更应注重组分内/组分间的量比关系。

1.3 组分的理化性质研究是组分制剂成型性的前提

中医通过观察人体外在表现出的症状体征,从外及内地将其抽象归纳为“证”,以方便临床用药,辨证施治。同样地,通过对制剂原料的各项理化性质进行表征,对不良理化性质改善或其他不利因素进行修治,选择适宜的制剂方法,从微观化学指标成分上系统控制和改善中药制剂质量。故制剂前应当对各个组分的理化性质进行综合表征,如各组分固体粉末的溶解溶散性能、粒径、吸湿性、流动性,

制成软材的硬度、黏附性等,液态组分的相对密度、折光指数、旋光度、冻点和酯值等。

肉桂挥发油具有祛风健胃的作用,但因其具有挥发性,在光、热条件下不稳定,难于有效控制其量,且在制片过程中常有色斑、漏油等现象,难以得到性质稳定、含油率高的片剂。根据这一特性,朱春霞等^[16]制备多孔二氧化硅肉桂挥发油微球,使得肉桂挥发油的稳定性得到了提高,且所用载

体材料未影响所含的桂皮醛组分的体外释放行为。黄芩苷溶解性差,影响其口服吸收,严红梅等^[17]对黄芩苷进行微粉化处理,微粉后粒径减小,比表面积增加,化学成分未发生改变,具有良好的可压性,溶出效果明显改善,且制成片剂后促溶优势仍明显。

创新组分结构中药制剂原材料前处理工艺各单元及其相互关系的示意图见图 1。

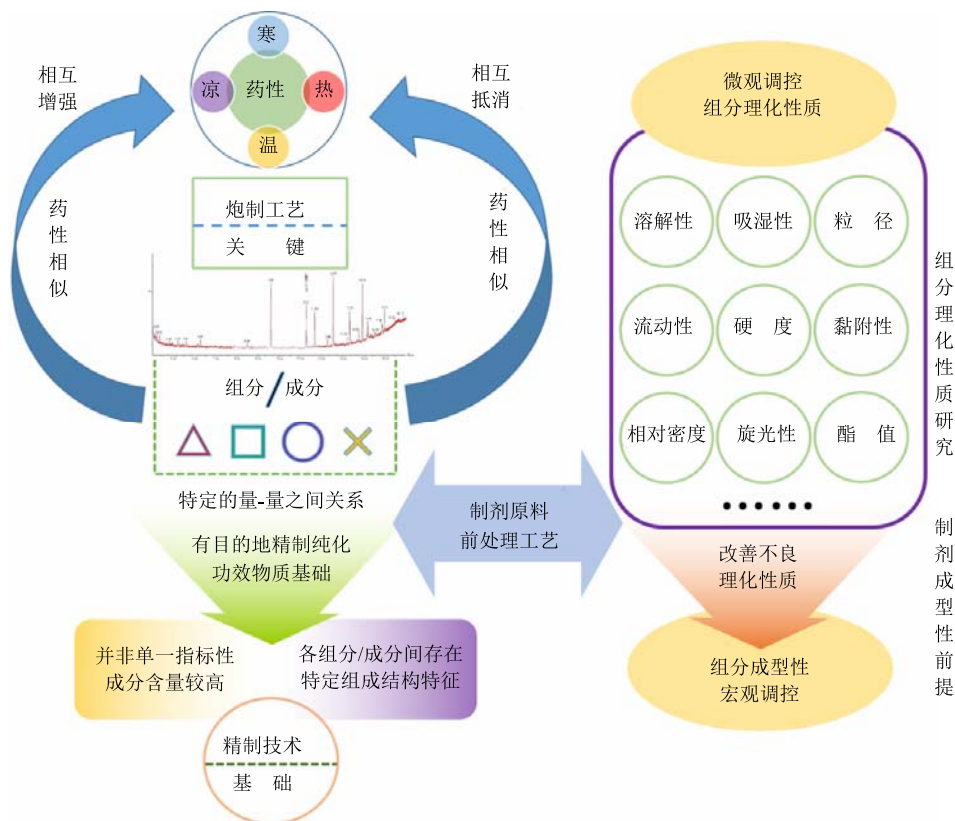


图 1 创新组分结构中药制剂原材料前处理工艺

Fig. 1 Raw material pretreatment process of innovative component structure of CMM preparation

2 组分的生物药剂学性质表征是中药组分剂型设计的重要研究内容

药物组分多数通过吸收后进入机体而发挥疗效,基于药物溶出度和胃肠渗透性是影响药物吸收速率和吸收程度的 2 个基本因素,Amidon 等^[18]于 1995 年提出了生物药剂学分类系统(biopharmaceutics classification system, BCS)的框架,美国 FDA 2000 年采用了这一分类系统。董玲课题组^[19]借鉴化学药领域的 BCS,提出了中药生物药剂学分类系统(biopharmaceutics classification system of Chinese materia medica, CMMBCS)框架,构建了基于多成分层次差异比较法和中药整体 CMMBCS 研究法的方法流程,分 4 个步骤逐渐递进式研究目标成

分的相关特性对其在机体中的吸收特性的影响,从各个单一成分固有性质到多成分环境下各性质的改变,探究挖掘出中药生物药剂学的本质特色属性。但董玲的研究模式与思维方式终究只是将溶解度、渗透性等生物药剂学性质落在各单一成分上,与中药整体观的认识仍有一定差距。

本课题组对中药整体开展研究,引入“相似系数法”和“质量权重系数”等概念,先考察组分/多组分环境中各代表性成分个体性质之间的差异^[20],整合组分综合性质值,科学全面地评价中药组分的性质,构建了组分整体生物药剂学分类系统^[21]。组分作为中药制剂未来发展的基本单元之一,其生物药剂学性质,如同化学药一样,其平衡溶解度、油水分配

系数、渗透性等,是中药组分剂型设计和组分制剂技术选择的重要依据。

3 基于组分生物药剂学性质的创新组分结构中中药制剂技术

中药组分是一类性质相似的多成分集合体,而组分的溶解性和渗透性极大程度上影响着口服药物在体内的吸收效果和生物利用度。本课题组建立的组分生物药剂学分类系统将组分分为 I 类组分(高溶解性、高渗透性),II 类组分(低溶解性、高渗透性),III 类组分(高溶解性、低渗透性)和 IV 类组分(低溶解性、低渗透性)^[21]。I 类组分的溶解性和渗透性均较佳,具有较好的生物利用度,故在制剂研究时重点应落在辅料的选择和处理上。辅料的应用应在不影响组分的溶解性和渗透性的前提下,起到优化组分制剂的剂型、服药量、改善其质量和稳定性等作用。尹晓琴等^[22]考察了复方制剂中常用的 7 种不同辅料的阻湿性能,结果显示不同辅料的阻湿能力有明显的差别,应根据组分和阻湿剂辅料的性质来选择适当的阻湿剂,以提高组分制剂的稳定性。

基于溶解性和渗透性的差异性,生物利用度方面存在问题的主要为 II、III、IV 类组分,通过现代制剂技术对组分的溶解性和渗透性进行改善,以期提高组分的生物利用度。

3.1 改善中药组分溶解性的制剂技术

改善药物的溶解性能对于制剂的研究具有非常重要的意义,药物的溶解度与溶出度在固体制剂中有紧密的相关性,溶解度越大的药物,崩解成颗粒后周围液体对药物的容纳浓度就越大,药物溶出速度就越快,反之则越慢,因此可以通过提高固体制剂中组分的溶解度,提高固体制剂中药物的溶出度和生物利用度。提高固体制剂药物中组分溶解度的方法有对组分进行包合、改变药物的晶型或者制备固体分散物等。在液体制剂中,可通过将难溶性药物制成液体制剂,以提高组分的溶解度,使溶液中的药物能够达到治疗时所需要的浓度,同时避免在贮藏过程中性质不稳定,保证用药的安全性和有效性。在液体制剂中提高组分的溶解度的方法有助溶、增溶、潜溶,制备成包合物、脂质体、微乳、纳米粒、胶束等^[23]。因此,提高组分溶解度的制剂工艺很多,但具体应根据组分的性质选择一种或多种方法实现增溶目的。

3.1.1 微乳、自微乳技术 微乳是一种热力学稳定

系统,可以很好解决脂溶性药物的溶解度较低的问题。微乳对溶质具有高度分散性,吸附能力较强,因其粒径小而成为一种良好的透皮给药载体^[24],可显著提升药物的透皮速率,缩短时滞。经皮给药后,微乳释药时间更长,并能较长时间蓄积于局部皮肤,有利于药物长时间在皮肤深层发挥治疗作用^[25]。王永辉等^[26]将蛇床子素制成微乳制剂后,发现蛇床子素组分的溶解度显著提高,累积透过量、透皮吸收速率均增加,皮肤滞留量增加,有利于药物速释,并在皮肤局部滞留时间延长,以发挥持续稳定的治疗作用。刘璇等^[27]将秋水仙碱制备成水包油型微乳,与水溶液相比,其透皮性能显著改善,表明微乳具有促吸收的作用。自微乳给药系统可通过自发形成 O/W 型微乳,显著降低表面张力,提高水不溶性药物的口服生物利用度。王晋艳等^[28]制备淫羊藿苷元自微乳,体外研究显示自微乳系统能够促进淫羊藿苷元在肠道的吸收,从而提高其生物利用度。

3.1.2 固体分散体与包合物技术 将药物与载体混合制成的高度分散的固体分散体系,能够提高难溶性药物的溶解度与溶出速率。马林等^[29]将固体分散与超微粉碎技术相结合,以共研磨法制备水飞蓟素固体分散体,使得水飞蓟素组分的体外溶出度显著提高。李晓芳等^[30]应用固体分散技术将黄豆苷元制备成固体分散体,明显提高了黄豆苷元的溶出速率。包合技术可以通过影响分子间作用力,提升组分的溶解度。管咏梅等^[31]用冷冻干燥法制得白头翁总皂苷-羟丙基- β -环糊精(HP- β -CD)包合物,总皂苷与 HP- β -CD 在形成包合物时发生了氢键缔合作用,显著提高了白头翁总皂苷组分的溶出性能,有利于提高白头翁总皂苷在人体的吸收和生物利用度。

3.1.3 粉体改性技术 粉碎能增加药物的表面积,促进其中成分/组分的溶解与吸收,提高其生物利用度,加速中药中相关成分的溶出或浸出,为制备多种剂型奠定基础。现代药物制剂研究表明,化学成分、晶型结构、形貌特征及表面性质是影响单组分粉末粉体性质的关键因素;而多组分粉末体系的粉体性质还取决于多组分间的相互作用及空间位置关系。中药粉体属于复杂的多组分粉末体系,调控不同种类的药物粉末之间、药物与辅料之间的相互作用可有效实现粉体改性^[32-33]。依据粉体改性的原理及改性后粉体的结构特征,复杂的粉体改性技术可归为包覆改性与复合改性两大类。

张定堃等^[34]运用粉体改性技术,在振动磨中加

入适量的青黛与乙醇共研磨,改善青黛饮片的亲水性。青黛的亲水性增加可能是由于其表面靛蓝组分与乙醇形成了分子间作用力,从而使乙醇包覆于青黛表面,大幅度增加了青黛的亲水性。王华美等^[35]采用喷雾干燥法制备三七总皂苷-丹参酮 II_A 复合粒子,将引湿性大、亲水性强,但不易穿过黏膜而导致生物利用度低的三七总皂苷与因疏水性强而导致生物利用度低的丹参酮 II_A 这两类中药组分结合在同一个微米级粒子中,制成符合吸入给药要求的中药复合粒子,充分利用了组分的互补性质,实现多元组分同步到达吸收部位的效果。

3.2 改善中药组分渗透性的技术

中药组分若想透过胃肠道黏膜被机体吸收利用,首要条件是具备一定的脂溶性,有较好的渗透性。渗透性较差的中药组分会导致其生物利用度较低,严重影响了中药药效的发挥^[36-37]。目前的解决方案主要是采用无毒且可再生的吸收促进剂促进组分的吸收^[38],或是采用磷脂复合物技术制成磷脂复合物^[39],又或是设计将水溶性好的中药组分包载于脂类辅料中,制备成脂类制剂^[35]。

3.2.1 吸收促进剂 添加吸收促进剂是一种有效且较为常见的提高药物生物利用度的方法。赖玲等^[40]通过对三七总皂苷(PNS)与添加吸收促进剂后 PNS 的小肠吸收动力学进行测定,对 PNS 的吸收速率和表观渗透系数等参数进行比较,发现多种常用肠道吸收促进剂均可在不同程度上改善 PNS 在肠道内吸收水平低下的状况。陈小云等^[41]采用 Caco-2 细胞模型分别评价了相对分子质量较低的壳聚糖和鱼精蛋白 2 种吸收促进剂对黄芪多糖的吸收促进作用,结果表明壳聚糖和鱼精蛋白对黄芪多糖组分均具有一定的吸收促进作用。

3.2.2 磷脂复合物技术 磷脂复合物能通过改善水溶性药物的脂溶性和脂溶性药物的水溶性,从而增加药物在胃肠道中的吸收,提高其生物利用度和疗效,是一种较为普遍的中药组分制剂方法^[42-43]。常见的磷脂复合物制剂有磷脂复合物纳米粒、胶束、固体分散体、微粒、微丸和凝胶等。李颖等^[44]以溶剂法制备葛根素磷脂复合物与聚乙烯吡咯烷酮(PVP)的共沉淀物,以体外溶出度法考察不同配比 PVP 共聚物胶囊的药物累积溶出度,比较发现磷脂可提高葛根素的溶解度、油水表观分配系数,葛根素磷脂复合物-PVP 共沉淀物可提高葛根素磷脂复合物的体外溶出和口服生物利用度。

3.2.3 生物黏附技术 生物黏附技术是借助生物黏附剂将药物长时间地滞留于特定部位,从而增加了药物作用的时间或浓度。按照黏附材料性质的不同,可将生物黏附制剂分为非特异性生物黏附制剂和特异性生物黏附制剂^[45]。非特异性生物黏附制剂是通过长时间黏附于眼睛、口腔等黏膜而发挥疗效,延长药物组分的释药时间、改善机体对药物吸收作用;特异性生物黏附制剂,是通过“受体-配体反应”产生黏附作用,具有一定的靶向定位功能,可在特定的范围黏附,增加局部药物组分浓度,使药物更集中,作用更明显,增加药效^[46]。

吕琳等^[47]以壳聚糖为生物黏附材料制备香豆酸微球,所制备的黏附微球粒径形态圆整,在体内显示出较好的缓释和促吸收效果,大鼠口服后,对香豆酸相对生物利用度提升 222%。许峰^[48]将传统左金丸制剂开发成为同时具备胃漂浮和黏附功能的现代定向释药制剂左金胃漂浮-生物黏附小丸后,发现其体外胃持续漂浮时间较长,生物黏附率较高,以体内盐酸小檗碱的量为考察指标,药动学结果显示其相对生物利用度为普通左金丸制剂的 228%,体内生物利用度较好。

3.3 改善中药组分溶解性和渗透性的技术

对于药物溶解度小、溶出速率慢、胃肠道黏膜渗透性差所导致的口服药物生物利用度低下问题,可通过加入表面活性剂、增溶剂、吸收促进剂等增加其与胃肠道黏膜的亲亲和透性,提高生物利用度^[49-50]。丹参酮 II_A 主要用于治疗心脑血管疾病,但由于其溶解性和渗透性均较差,临床应用受到影响。高分子材料羟丙基-β-环糊精(HP-β-CD)的增溶促渗效果较好,石远等^[51]以 HP-β-CD 为包合材料,采用冷冻干燥法制备注射用丹参酮 II_A 包合物,增强了丹参酮 II_A 组分的溶解度。

3.3.1 干乳技术 普通乳剂虽然可增加难溶性药物的溶解度,从而提高其生物利用度,但由于其体系具有热力学不稳定特性,易分层破裂,而干乳剂能克服其物理不稳定性的弊端。刘美等^[52]采用高压匀匀法制备丹参酮 II_A 冻干乳,所得干乳粒径均一,加水再分散性好,稳定性好,生物利用度得到改善。王永圣^[53]以自制的莪术油自乳化制剂作为对照制剂,对莪术油速释干乳和莪术油肠溶干乳进行药物动力学考察,结果表明两者均具有较快的分散和释药能力,体内生物利用度也得到改善。

3.3.2 穿膜肽复合胶束 细胞膜可以阻碍蛋白质、

核酸及药物分子进入细胞，起到生物学屏障作用，因此，研究怎样使药物突破这一屏障、促进药物进入细胞具有重要意义。近年来，细胞穿膜肽（cell penetrating peptides, CPPs）已被证明是有效的细胞内穿递系统，可以内化进入细胞，促进药物分子穿过细胞膜^[54-56]。李草草等^[57]制备穿膜肽修饰的紫杉醇固体脂质纳米粒 SA-R8-PTX-SLN，显著提高了口服难吸收的紫杉醇的在体肠吸收。

3.3.3 乳铁蛋白纳米粒 乳铁蛋白是一种从乳汁中提取的先天免疫系统蛋白，其作为转铁蛋白家族的一员，能顺利通过受体介导胞吞进入细胞内，具

有某些高分子材料所不具备的优势^[58-59]。赵志英等^[60]制备乳铁蛋白修饰的水飞蓟素纳米乳，与普通水飞蓟素纳米乳相比，经乳铁蛋白修饰后的纳米乳在大鼠体内的药物浓度显著增高，提示其体内吸收得到提高，是一种新型纳米粒口服吸收增强技术。Zhang 等^[61]采用纳米白蛋白结合技术制得藤黄酸-乳铁蛋白纳米粒，结果表明，藤黄酸制成纳米粒后从被动扩散转变为主动转运或易化扩散，具有潜在的增加藤黄酸口服吸收的作用。

组分整体生物药剂学性质表征及制剂成型技术设计图见图 2。

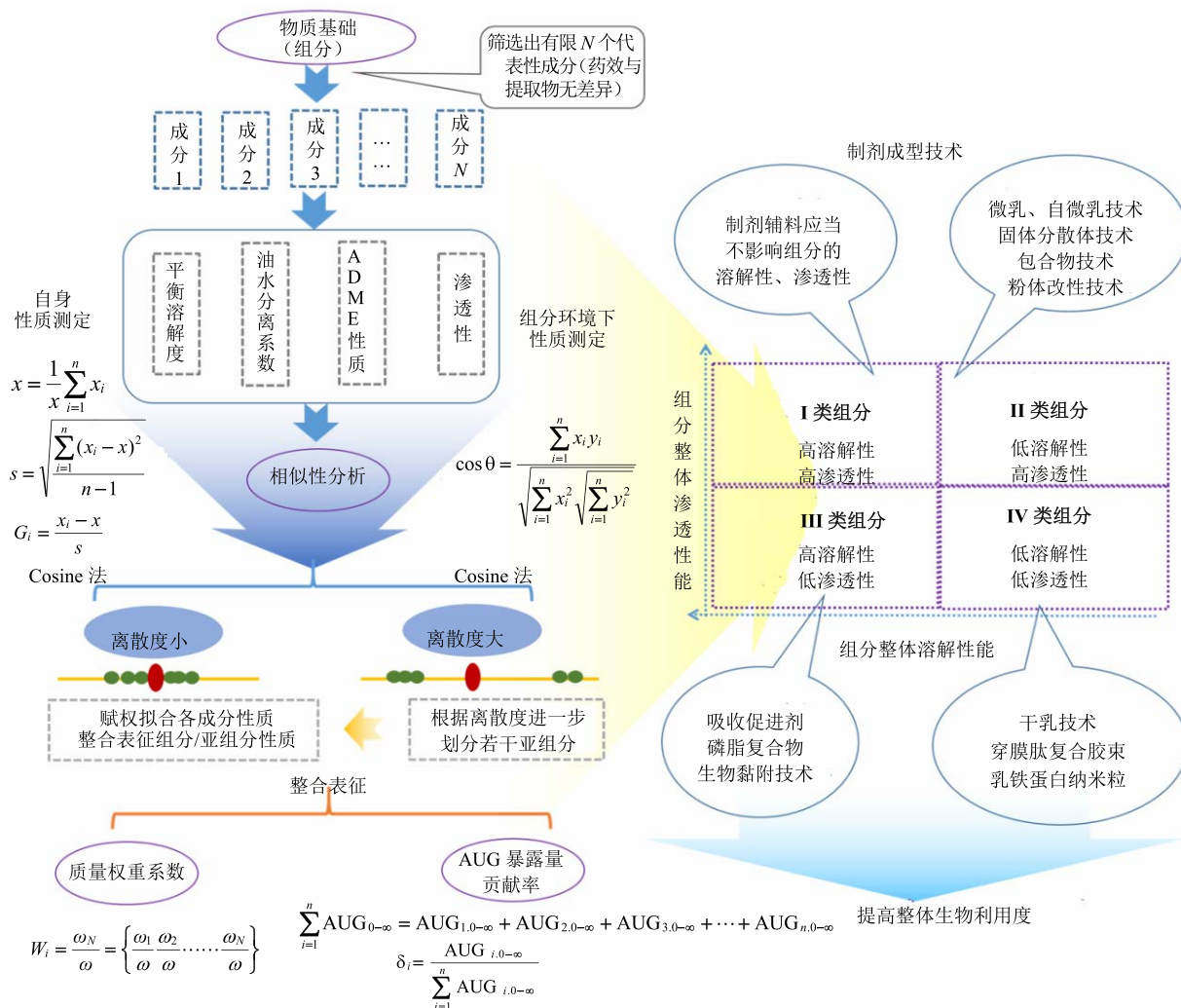


图 2 组分整体生物药剂学性质表征及制剂成型技术设计图

Fig. 2 Characterization of integral biopharmaceutics of components and preparation technology design

4 结语

中药是个具有多组分、多途径、多靶点、多效应作用特点的复杂体系，中药组分制剂的最终目的在于临床应用，中药的临床疗效与其防病治病的功效物质基础密切相关。传统中药制剂研究往往不重视原材料

前处理工艺，未能获得优效精制的制剂原料；在剂型设计时，往往沿用化学药研究的传统思维，注重单一指标性成分的生物药剂学性质，而忽视了组分整体的生物药剂学性质。这些均偏离了中药整体观的研究思路，制约了中药组分制剂研究的发展。

创新组分结构中药制剂的研究基于对中药组分作用整体性的认识,植入“组分结构”理论的思想,注重原材料前处理工艺,强调中药是基于组分间及组分内部各成分间特定的结构关系而发挥多靶点、多途径的药效作用。在制剂成型设计阶段,重视整合组分整体生物药剂学性质,运用不同的制剂手段改善组分整体生物药剂学性质缺陷,并以此为依据构建多单元释药系统^[62],提高组分整体生物利用度。创新组分结构中药制剂的研究明确阐述了现代中药制剂理论的系统性和整体性,为研发物质基础明确、生物利用度高的现代创新中药制剂提供思路和方法。

参考文献

- [1] 贾晓斌,陈彦,李霞,等. 中药复方物质基础研究新思路和方法 [J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(5): 420-425.
- [2] 严红梅,陈小云,张振海,等. 基于中药组分和“组分结构”理论的中药研究模式的探讨 [J]. 中草药, 2015, 46(8): 1103-1110.
- [3] 杨明. 中药药剂学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012.
- [4] 蒋俊,贾晓斌,陈斌,等. 基于组分结构假说构建中药药性矢量结构方程 [J]. 中草药, 2012, 43(3): 422-427.
- [5] 吴皓,胡昌江. 中药炮制学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012.
- [6] 包永睿,杨欣欣,王帅,等. 红外光谱与 ICP-MS 研究石膏炮制前后物质基础的差异 [J]. 光谱实验室, 2012, 29(5): 3193-3197.
- [7] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [8] 蒋俊,徐江,贾晓斌,等. 萸黄连饮片“反制”前后物质基础差异性研究 [J]. 药物分析杂志, 2011, 31(1): 43-50.
- [9] Tao S, Cheng C Y, Fu X Q, et al. Comparison of the toxicities, bioactivities and chemical profiles of raw and processed *Xanthii Fructus* [J]. *BMC Compl Altern Med*, 2016, 16(1): 1-8.
- [10] 吕玉姣,尹雨芳,林强. 黑果枸杞花青素提取分离纯化和组分分析 [J]. 化学世界, 2016, 57(10): 659-667.
- [11] 张英,赵宁,李洋,等. 中药复方十子代平方总多糖提取工艺的优化及分离纯化 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2015, 18(2): 293-295.
- [12] 张明华,封亮,胡绍英,等. 药材道地性的物质基础本质: 组分结构的独特性 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(1): 136-140.
- [13] 张壮,刘楠,陈可冀,等. 川芎赤芍配伍比例对阿魏酸在麻醉犬体内药代动力学的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2005, 11(3): 28-31.
- [14] 欧阳臻,杨凌,宿树兰,等. 茅苍术挥发油的气相色谱-质谱指纹图谱研究 [J]. 药学报, 2007, 42(9): 968-972.
- [15] 魏玉平,刘俊,廖杰,等. GAP 基地川芎药材中苯酚类成分的监测 [J]. 中国药学杂志, 2004, 39(11): 815-817.
- [16] 朱春霞,蒋艳荣,张振海,等. 基于多孔二氧化硅的肉桂挥发油微球的制备及其性能表征 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(20): 3479-3483.
- [17] 严红梅,丁冬梅,孙娥,等. 微粉化对黄芩苷粉体学性质的影响 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(4): 653-656.
- [18] Amidon G L, Lennernäs H, Shah V P, et al. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: The correlation of *in vitro*, drug product dissolution and *in vivo*, bioavailability [J]. *Pharm Res*, 1995, 12(3): 413-420.
- [19] 刘洋,隗丽,董玲,等. 多成分体系下中药生物药剂学分类系统的构建分析 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(23): 4479-4483.
- [20] 郁丹红,贾晓斌. 基于生物药剂学性质的中药组分相似性分析方法的建立 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(12): 1847-1850.
- [21] 刘丹,郁丹红,孙娥,等. 中药组分与组分生物药剂学分类系统构建 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(19): 2997-3000.
- [22] 尹晓琴,项佳音,杜林娇,等. 几种常用辅料在复方中药制剂中阻湿性能的比较 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(14): 2297-2301.
- [23] 林瑞来. 难溶性药物溶解度的提高方法 [J]. 中国医药指南, 2010, 8(3): 32-33.
- [24] Todosijević M N, Savić M M, Batinić B B, et al. Biocompatible microemulsions of a model NSAID for skin delivery: A decisive role of surfactants in skin penetration/irritation profiles and pharmacokinetic performance [J]. *Int J Pharm*, 2015, 496(2): 931-941.
- [25] Ita K. Progress in the use of microemulsions for transdermal and dermal drug delivery [J]. *Pharm Dev Technol*, 2017, 22(4): 467-475.
- [26] 王永辉,房树标,高丽,等. 蛇床子素微乳的制备及其理化性质研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(3): 257-259.
- [27] 刘璇,张振海,陈彦,等. 秋水仙碱微乳的制备及体外经皮渗透研究 [J]. 中草药, 2011, 42(10): 1963-1967.
- [28] 王晋艳,陈彦,张振海,等. 淫羊藿苷元自微乳在 Caco-2 细胞模型的肠吸收特性初步研究 [J]. 中草药, 2012, 43(3): 476-481.
- [29] 马林,方伟,苏玉永,等. 共研磨法改善水飞蓟素固体分散体的溶出度 [J]. 中国医院药学杂志, 2012, 32(17): 1361-1365.
- [30] 李晓芳,江萍,郭波红. 应用固体分散技术提高黄豆苷元溶出速率 [J]. 医药导报, 2016, 35(7): 769-772.
- [31] 管咏梅,张妮,陈振华,等. 固体分散技术和包合技术对白头翁总皂苷增溶作用研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(23): 4061-4066.
- [32] 韩丽,张定堃,林俊芝,等. 适宜中药特性的粉体改性技术方法研究 [J]. 中草药, 2013, 44(23): 3253-3259.
- [33] 蒋且英,曾荣贵,赵国巍,等. 中药粉体改性技术与改

- 性设备研究进展 [J]. 中草药, 2017, 48(8): 1677-1681.
- [34] 张定堃, 林俊芝, 刘剑云, 等. 粉体改性技术用于亲水性青黛饮片的制备及其原理 [J]. 药学学报, 2013, 48(7): 1148-1155.
- [35] 王华美, 付廷明, 郭立玮. 喷雾干燥法制备面向粉雾剂的三七总皂苷-丹参酮 II_A 复合粒子及其表征 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(4): 559-563.
- [36] Pérez-Sánchez A, Borrás-Linares I, Barrajón-Catalán E, et al. Evaluation of the intestinal permeability of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) extract polyphenols and terpenoids in Caco-2 cell monolayers [J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0172063.
- [37] Awortwe C, Fasinu P S, Rosenkranz B. Application of Caco-2 cell line in herb-drug interaction studies: Current approaches and challenges [J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2014, 17(1): 1-19.
- [38] Zhou W, Cai B, Shan J, et al. Discovery and current status of evaluation system of bioavailability and related pharmaceutical technologies for traditional Chinese medicines—*Flos Lonicerae Japonicae-fructus forsythiae* herb couples as an example [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(12): 28812-28840.
- [39] Zhao Y Q, Wang L P, Ma C, et al. Preparation and characterization of tetrandrine-phospholipid complex loaded lipid nanocapsules as potential oral carriers [J]. *Int J Nanomed*, 2013, 8(1): 4169-4181.
- [40] 赖玲, 刘华钢, 秦艳娥, 等. 吸收促进剂对三七总皂苷小肠吸收的影响 [J]. 中国新药杂志, 2011, 20(10): 909-913.
- [41] 陈小云, 谭晓斌, 孙娥, 等. 黄芪多糖口服吸收促进剂的研究 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(7): 1243-1247.
- [42] Fan J, Dai Y, Shen H, et al. Application of soluplus to improve the flowability and dissolution of baicalerin phospholipid complex [J]. *Molecules*, 2017, doi: 10.3390/molecules22050776.
- [43] Yu F, Li Y, Chen Q, et al. Monodisperse microparticles loaded with the self-assembled berberine-phospholipid complex-based phytosomes for improving oral bioavailability and enhancing hypoglycemic efficiency [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2016, 103(6): 136-148.
- [44] 李颖, 潘卫三, 陈士林, 等. 葛根素磷脂复合物的制备及其固体分散体研究 [J]. 中国药理学杂志, 2006, 41(15): 1162-1167.
- [45] Jiao J, Sun L, Guo Z, et al. Antibacterial and anticancer PDMS surface for mammalian cell growth using the Chinese herb extract paeonol (4-methoxy-2-hydroxyacetophenone) [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 38973.
- [46] 陈思, 丁平田. 生物黏附制剂的研究进展 [J]. 沈阳药科大学学报, 2012, 29(2): 191-193.
- [47] 吕琳, 何晓明, 赵婷, 等. 对香豆酸壳聚糖生物黏附微球的制备与体内外评价 [J]. 中国药师, 2016, 19(12): 2218-2222.
- [48] 许锋. 左金胃漂浮——生物黏附小丸制备关键技术与评价研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.
- [49] Aisha A F, Majid A M, Ismail Z. Preparation and characterization of nano liposomes of *Orthosiphon stamineus* ethanolic extract in soybean phospholipids [J]. *BMC Biotechnol*, 2014, 14(1): 23-34.
- [50] Zhao G, Duan J, Xie Y, et al. Effects of solid dispersion and self-emulsifying formulations on the solubility, dissolution, permeability and pharmacokinetics of isorhamnetin, quercetin and kaempferol in total flavones of *Hippophae rhamnoides* L. [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2013, 39(7): 1037-1045.
- [51] 石远, 石惠, 姜同英, 等. 注射用丹参酮 II_A 包合物的制备及性质考察 [J]. 沈阳药科大学学报, 2008, 25(10): 765-771.
- [52] 刘美, 程勐, 闫碧涵, 等. 星点设计-效应面法优化丹参酮 II_A 冻干乳的处方 [J]. 华西药学杂志, 2015, 30(5): 558-560.
- [53] 王永圣. 莪术油干乳、脂质微丸制备的研究及体内评价 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2007.
- [54] Jiao C Y, Delaroche D, Burlina F, et al. Translocation and endocytosis for cell-penetrating peptide internalization [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(49): 33957-33965.
- [55] Chen Y, Yuan L, Zhou L, et al. Effect of cell-penetrating peptide-coated nanostructured lipid carriers on the oral absorption of tripterine [J]. *Int J Nanomed*, 2012, 7(4): 4581-4591.
- [56] Zhang Y L, Zhang Z H, Jiang T Y, et al. Cell uptake of paclitaxel solid lipid nanoparticles modified by cell-penetrating peptides in A549 cells [J]. *Pharmazie*, 2013, 68(1): 47-53.
- [57] 李草草, 张振海, 张银龙, 等. 穿膜肽修饰紫杉醇固体脂质纳米粒的大鼠在体肠吸收研究 [J]. 药学学报, 2013, 48(1): 131-137.
- [58] Kuo Y C, Cheng S J. Brain targeted delivery of carmustine using solid lipid nanoparticles modified with tamoxifen and lectoferrin for antitumor proliferation [J]. *Int J Pharm*, 2015, 499(1/2): 10-19.
- [59] Yang W, Xu C, Liu F, et al. Native and thermally modified protein-polyphenol coassemblies: Lactoferrin-based nanoparticles and submicrometer particles as protective vehicles for (-)-epigallocatechin-3-gallate [J]. *J Agric Food Chem*, 2014, 62(44): 10816-10827.
- [60] 赵志英, 吕慧侠, 杨俊. 乳铁蛋白修饰水飞蓟素纳米乳的制备及其大鼠体内药代动力学 [J]. 中国药科大学学报, 2015, 46(6): 665-670.
- [61] Zhang Z H, Wang X P, Ayman W Y, et al. Studies on lactoferrin nanoparticles of gambogic acid for oral delivery [J]. *Drug Deliv*, 2013, 20(1): 86-93.
- [62] 杨楠, 封亮, 贾晓斌. 组分结构理论指导下创新中药制剂的拓展与外延 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(1): 144-149.