

## 纳米技术在改善中药有效成分成药性中的应用

高彩芳<sup>1,2</sup>, 夏加璇<sup>1</sup>, 朱颖<sup>3</sup>, 任宏伟<sup>1</sup>, 洪超<sup>1</sup>, 陆伟根<sup>2</sup>, 王建新<sup>1\*</sup>

1. 复旦大学药学院, 智能化递药教育部重点实验室, 上海 201203

2. 上海医药工业研究院, 上海 201203

3. 广州中医药大学, 广东 广州 510000

**摘要:** 纳米技术在改善中药有效成分成药性方面具有广阔的应用前景和巨大潜力。系统阐述了纳米技术的研究进展, 探讨了各种纳米技术的相应制备技术、效果和研究方向。综述纳米技术针对性改善中药有效成分口服吸收、改变体内分布、增加靶向性及改善经皮和黏膜吸收方面的方法与优势; 分析了纳米技术在改善中药成药性发展中面临的问题, 对解决问题的方案提出设想, 并对研究方向进行了展望。

**关键词:** 纳米技术; 中药有效成分; 成药性; 口服; 靶向

中图分类号: R283.3 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)12-2754-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.12.005

## Application of nanotechnology in improving druggability of active ingredients of Chinese materia medica

GAO Cai-fang<sup>1,2</sup>, XIA Jia-xuan<sup>1</sup>, ZHU Ying<sup>3</sup>, REN Hong-wei<sup>1</sup>, HONG Chao<sup>1</sup>, LU Wei-gen<sup>2</sup>, WANG Jian-xin<sup>1</sup>

1. Key Laboratory of Smart Drug Delivery of Ministry of Education, School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203, China

2. Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203, China

3. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510000, China

**Abstract:** Nanotechnology has broad prospects and great potential in improving the druggability of active ingredients of Chinese materia medica (CMM). This article systematically summarized the methods and advantages of nanotechnology in improving oral absorption, changing the distribution in the body, increasing the targeting ability, and improving transdermal and mucous membrane absorption of active ingredients of CMM. In addition, we analyzed the problems in the development of improving the druggability of active ingredient of CMM by nanotechnology, put forward the strategies for solving these problems, and discussed the research prospects.

**Key words:** nanotechnology; active ingredients of Chinese materia medica; druggability; oral administration; target

中药是中华民族传统文化的瑰宝和人类对天然药物及其人工替代品的独特使用形式。数千年来, 在中医药理论的指导下, 中药在中华民族对抗疾病、保障健康方面发挥了重要的作用。随着对中药化学和药理研究的不断深入, 越来越多的中药有效成分被发现和确认, 紫杉醇 (paclitaxel)、青蒿素 (artemisinin) 等药物也已经被作为相关疾病的一线治疗药物而被世界广泛认可, 石杉碱甲 (huperzine A)、丁苯酞 (butylphthalide) 等也成为相关疾病的特色治疗药物。但同时也发现, 很多中药成分虽然

在体外药理作用很强, 但存在水溶性差、半衰期短、稳定性差、生物利用度低、毒副作用大等诸多问题, 严重限制了它们的成药性和在临床中的应用。

纳米技术被认为是支撑 21 世纪人类文明的三大核心技术之一, 是在 0.1~100 nm 内研究电子、原子和分子运动规律和特性的一项崭新技术。纳米技术出现后迅速渗透到社会的各个研究领域。纳米技术在生物医药领域已开展了广泛的研究和应用, 主要包括: (1) 药物本身的纳米化, 即将药物采用一定手段制成纳米尺寸, 以增大比表面积, 改善吸

收稿日期: 2018-05-21

作者简介: 高彩芳 (1992—), 女, 硕士研究生, 从事新型给药系统研究。Tel: (021)51980086 E-mail: fdgaocaifang@126.com

\*通信作者 王建新, 教授, 从事新型给药系统研究。Tel: (021)51980088 E-mail: jxwang@shmu.edu.cn

收；(2) 将药物载入一定形式的纳米载体中，如脂质体、纳米胶束、纳米粒、纳米乳等，借助纳米载体的效应更好地发挥疗效，如提高靶向分布、增强穿透各种屏障的能力等。

通过纳米技术的应用，能够改善中药有效成分的水溶性、提高药物的生物利用度；将中药有效成分包载入纳米载体中，可防止光、pH 和酶等对其的破坏，保持其稳定性；另外可利用纳米载体的小尺寸和表面功能基团的修饰提高中药有效成分的靶向性，同时降低其对非病灶组织的毒副作用。纳米技术应用于中药制剂，能够极大地提高中药在临床中的应用价值和实用意义。

## 1 纳米技术研究进展

通过纳米技术的应用，能够改善难溶性药物的水溶性，提高药物生物利用度、稳定性、靶向性、生物黏附性等<sup>[1]</sup>，从而得到理想的药物传递系统，有效治疗疾病。而中药由于种类繁多、成分复杂，不同的中药有效成分需结合不同的纳米技术进行加工，目前主要有 2 种方式：一是将中药有效成分直接加工成纳米尺度的药物纳米粒，相关纳米技术包括纳米混悬剂、纳米共晶；二是结合纳米载体系统包括纳米乳、脂质体、固体脂质纳米粒、磷脂复合物，形成纳米中药载体系统，提高其成药性<sup>[2]</sup>。

### 1.1 有效成分自身纳米化

**1.1.1 纳米混悬剂** 纳米混悬剂是在 20 世纪末期发展的新型纳米微粒药物系统。其是通过借助表面活性剂或高分子材料的稳定性，将药物微粒均匀分散于水相形成的纳米胶态分散体。形成纳米混悬剂的主要途径有 2 种，即将溶液中的药物分子再聚集形成纳米结晶体 (bottom up) 和将大颗粒药物晶体通过研磨或高压均质等方式分散到纳米范围尺寸 (top down)。其制备方法可分为乳化法、凝聚法、分散法 3 类<sup>[3]</sup>。由于纳米混悬剂具有极小的粒径，使得药物具有较大的比表面积，药物的溶出速率在短时间内达到最大，另外其还能延长药物在胃肠道部位的滞留时间，从而提高口服药物的生物利用度<sup>[4]</sup>。所以纳米混悬剂在解决难溶性中药有效成分的口服吸收方面应用广泛及效果显著。姜黄素 (curcumin) 是传统中药姜黄的主要活性成分，具有良好的调血脂、抗炎和抗肿瘤生长与扩散的作用。但由于其水溶性极低且稳定性较差，导致口服生物利用度低，限制了其临床应用。Gao 等<sup>[5]</sup>利用高压均质法制备了粒径在 210 nm 的姜黄素纳米混悬剂，经大鼠 ig

给药后，其口服生物利用度是普通姜黄素悬液的 6.8 倍。进一步研究发现，姜黄素纳米混悬剂不仅加速了肠黏膜的流动性，而且能够改变相关肠黏膜膜蛋白的构象，帮助姜黄素的口服吸收。近年来，随着纳米技术的提升，研究者日益重视纳米混悬剂的表面修饰，从而改变药物体内分布以及病灶部位的靶向效果，实现更多领域的应用。Hong 等<sup>[6]</sup>通过制备番荔枝内酯纳米混悬剂并在其表面修饰叶酸，从而实现了肿瘤靶向的目的。实验结果显示相较于普通纳米混悬剂，叶酸靶向的纳米混悬剂能够实现抗肿瘤中药活性成分番荔枝内酯在肿瘤部位的聚集，并且在乳腺癌小鼠模型上表现出更好的抗肿瘤效果。因此，纳米混悬剂是一种极具前景的给药系统，但是纳米混悬剂是一种热力学不稳定系统，由于比表面积的增大，药物极易聚团，其在制备与贮存过程中的稳定性控制问题一直是研究的难点。所以，进一步增加对纳米混悬剂稳定性的研究，对于纳米混悬剂技术的开发应用具有重要意义。

**1.1.2 纳米共晶** 药物共晶是指药物活性成分 (active pharmaceutical ingredient, API) 与另一或多个中性分子 (cocrystal former, CCF) 在氢键或其他非共价键的作用下以固定的比例结合而成的晶体，其中 API 和 CCF 的纯态在室温下均为固体。其设计依赖于共晶成分有效官能团间的超分子相互作用，即不同成分分子间的相互作用强于单个分子自身相互作用，这些作用包括氢键、 $\pi$ - $\pi$  堆积、范德华力和卤键等。共晶技术主要用于改善或修饰固体制剂中 API 的物理化学性质，如溶解度、溶出速率、熔点、稳定性和生物利用度等<sup>[7]</sup>。目前，药物共晶的制备方法多种多样，其中溶液法和研磨法为最常用的制备方法。近期有报道通过结合共晶技术与纳米技术，将共晶粒子降低至纳米级别，从而进一步改善化合物的各项性质；与共晶相比，纳米共晶在溶出速率、光化学性质或力学特征等多方面均有显著改善<sup>[8]</sup>。例如，杨梅素作为典型的黄酮类成分，具有良好的自由基清除能力、抗氧化活性，对人体具有许多重要的生物活性，但其应用一直受限于溶解性低、稳定性差、生物利用度低等问题。有学者通过绘制杨梅素、烟酰胺和甲醇的 III 相图，采用溶液法制备杨梅素-烟酰胺的共晶，在一定程度上改善了杨梅素的物理化学性质<sup>[9]</sup>。进一步研究利用反溶剂再沉淀的方法使共晶析出，同时结合超声控制析晶速度，成功得到了杨梅素的纳米共晶。该纳米共

晶相较于杨梅素混悬剂、普通杨梅素共晶,在不同 pH 条件下的溶解度及溶出速率均明显提高,极大改善其物理化学性质<sup>[10]</sup>。与脂质体、纳米乳等纳米载体系统相比,纳米共晶这种针对药物自身纳米化的技术,具有更高的载药量,适合大剂量给药,同时降低给药体积;并且可以有效应用于既难溶于水又难溶于油的药物。然而,在具体研究过程中,CCF 的选择依然存在一定的问题,即 CCF 大多是从结构角度去选择,常用的如异烟酰胺、咖啡因等,这些 CCF 在人体内的安全性大多未被证明,这在一定程度上限制了纳米共晶的开发应用。所以进一步探索发现新的药用辅料作为 CCF,是中药成分纳米共晶的研究要点。

## 1.2 采用纳米载体技术改善成药性

### 1.2.1 脂质体

脂质体是一种由两性亲脂分子自组装形成的囊泡状微粒。其结构类似于生物膜,可包载亲水性及亲脂性药物并改善药物性质且具有毒性低、生物可降解的特点。脂质体粒径一般在几十纳米到几十微米之间。而纳米级脂质体具有很好的稳定性,并且具有被动靶向病灶部位,延长药物在血液循环半衰期的作用。脂质体主要是以磷脂、胆固醇作为膜材料,采用薄膜分散法、溶剂注入法、超声分散法等传统方法制备得到<sup>[11]</sup>。而近些年来,随着脂质体研究和纳米技术的进步诞生了很多新型脂质体,为中药成分的应用与开发提供了新的有效途径<sup>[12]</sup>。例如,喜树碱 (camptothecin) 是从喜树皮中提取的有效成分,具有良好的抗肿瘤作用,但其在体内不稳定的缺点使其不能被有效送达并蓄积于肿瘤部位。Watanabe 等<sup>[13]</sup>将喜树碱包载入经聚乙二醇修饰的脂质体中,并且在脂质体表面包裹一层人源血清蛋白,显著提升了该成分的体内稳定性。结果表明应用该给药系统包载喜树碱,药物在肿瘤部位的蓄积量相较于其混悬液提高了 9.6 倍,药物的抗肿瘤效果明显提升。灯盏花素 (brevicapsin) 是灯盏细辛中的有效成分,对大脑缺血性损伤具有保护作用。该成分在体内的半衰期较短,因此给药频率较高,而普通脂质体的应用能够在一定程度上增加其体内循环时间,但依然不能充分满足临床需要。因此,为减少其给药频率,实现该药物在体内的长期释放, Kim 等<sup>[14]</sup>利用卵磷脂、胆固醇、磷脂酰甘油作为主要材料,制备出新型多囊脂质体包载灯盏花素,成功延长其体内循环时间。药动学结果显示,该多囊脂质体将灯盏花素的体内循环时间提升到 5

d,是普通脂质体的 5 倍。紫杉醇作为中药有效成分,是临床上最常用的肿瘤化疗药物之一。随着肿瘤的发展恶化,传统化疗的治疗效果已经不能完全满足临床需要。而新型免疫脂质体的出现为类似紫杉醇的传统化疗药物的应用提供了新的思路。免疫脂质体作为药物载体,不仅能够包裹化疗药物靶向肿瘤部位,并增加了血管渗透,减少副作用,还能唤醒肿瘤部位的免疫反应,从化疗和免疫治疗 2 个层面上抑制肿瘤。Yang 等<sup>[15]</sup>将曲妥珠单抗偶联到聚乙二醇末端,通过插入法制备载有紫杉醇的免疫脂质体,该免疫脂质体能很好地靶向乳腺癌病灶部位,使肿瘤部位紫杉醇浓度显著增高,并上调肿瘤部位的免疫细胞表达,达到治疗乳腺癌的目的。

### 1.2.2 纳米乳

纳米乳是由水相、油相、表面活性剂和助表面活性剂组成的透明或半透明分散体,粒径为 1~100 nm。纳米乳主要有油包水型、水包油型、双连续型 3 种类型。纳米乳制备方法简单、安全性高、常作为载体提高难溶性药物的溶解度和稳定性,以增加生物利用度,另外又因其独特的结构特点和粒径分布,还具有靶向和缓释的作用<sup>[16]</sup>。而新型的纳米乳系统可以通过表面修饰,或调整纳米乳处方的方式实现主动靶向。雷公藤甲素 (triptolide) 是雷公藤中的主要有效成分,其具有抗炎、免疫抑制以及抗肿瘤等作用。该成分的临床应用一直受限于其水难溶性以及毒副作用高的缺点。为解决这一问题,有学者以水作为水相,十四烷酸异丙酯作为油相,聚山梨酯-80 和丙二醇分别为表面活性剂和助表面活性剂,成功制备了包载雷公藤甲素的纳米乳制剂,有效增加了其水溶性和膜渗透性。在角叉菜胶诱导的大鼠炎症模型中,该纳米乳制剂显示出最佳抗炎效果,并且未伴有明显的毒副作用<sup>[17]</sup>。黄芩苷 (baicalin) 是从黄芩中提取的黄酮类有效成分,据报道黄芩苷具有抑制乙肝病毒复制、抑制肝纤维化等作用,临床上用于治疗慢性乙型肝炎。由于乙肝病毒易通过淋巴转运藏匿于肝门淋巴结,因此实现黄芩苷的淋巴靶向对于该成分充分发挥疗效至关重要。毕雨洁<sup>[18]</sup>探索出稳定的 W/O 型黄芩苷纳米乳,并通过调整纳米乳处方中亲脂性成分的比例,获得了粒径更小、比表面积更大的纳米乳制剂,并且该纳米乳经淋巴转运时障碍较小,同时与淋巴系统具有较强的亲和性,从而增加黄芩苷经淋巴途径的吸收,使药物富集于肝门淋巴结。相对于油性混悬剂、水性混悬剂,该纳米乳给药系统

将黄芩苷经大鼠体内淋巴途径的转运量分别提高了 3 倍和 7 倍。

**1.2.3 磷脂复合物** 磷脂复合物是药物和磷脂分子通过电荷迁移作用而形成的较为稳定的化合物或络合物,因其制备简单、成本低廉,而且可以通过磷脂与机体组织细胞天然的亲和性改善透膜效果,提高药物在体内的吸收,减少药物用量,减少药物的不良反应,是一种很有应用前景的新型中药有效成分递药系统<sup>[19]</sup>。有报道称将姜黄素制成磷脂复合物可以有效增加其在小肠刷状缘处的吸收,提高生物利用度<sup>[20]</sup>。目前,磷脂复合物与纳米技术如纳米乳、脂质体、胶束等相结合的研究,使得磷脂复合物的研究进入了新的阶段。该技术不仅使得药物-磷脂复合物具有了纳米制剂的靶向、长循环等特点,还能提高载药量,使药物吸收更快<sup>[21]</sup>。张琴<sup>[22]</sup>采用溶剂蒸发法制备水飞蓟宾-磷脂复合物,通过伪三元相图筛选出含药自微乳处方,并制备出水飞蓟宾-磷脂复合物自微乳给药系统,溶解度实验结果显示水飞蓟宾的溶解度相较于原药提高了 247 倍;X 射线衍射分析发现药物在该递药系统内呈现无定形状态,这可能是该磷脂复合物-自微乳系统促进药物吸收的重要原因。

**1.2.4 固体脂质纳米粒** 固体脂质纳米粒是 20 世纪 90 年代早期开发的一种新型载体系统,其采用天然或合成的生理相容的高熔点脂质材料,将药物包裹或吸附于脂质核中,该系统具有更高的物理化学稳定性,可以避免药物的降解和泄露,兼具脂质体、乳剂毒性低、能大规模生产的特点,是一种极有发展前景的新型纳米给药系统。制备方法主要有高压均质、乳化超声、溶剂乳化蒸发法等<sup>[23]</sup>。为解决姜黄素不稳定的问题, Tiyaboonchai 等<sup>[24]</sup>考察制备了姜黄素的固体脂质纳米粒,以求增加其贮存稳定性。该纳米粒中水相包括泊洛沙姆 188、磺基丁二酸钠二辛酯、乙醇、姜黄素和水,而油相由硬脂酸和单硬脂酸甘油酯组成。考察发现,在避光条件下贮存 6 个月后,该固体脂质纳米粒中的姜黄素含量依然保持原浓度的 91%,极大改善了其稳定性。同样作为黄酮类成分的槲皮素,由于其难溶且不稳定的问题,限制了其透皮抗炎疗效的发挥。Guo 等<sup>[25]</sup>将槲皮素载入固体脂质纳米粒考察其透皮效率。处方组成为槲皮素、单硬脂酸甘油酯、硬脂酸和大豆卵磷脂,并采用乳化蒸发法制备得到粒径在 200 nm 左右的槲皮素固体脂质纳米粒。透皮实验结果显示该

制剂能够弱化角质层的药物阻滞功能,增加槲皮素的透皮吸收。针对二甲苯诱导的大鼠耳肿胀炎症模型,该载有槲皮素的固体脂质纳米粒具有完全缓解耳部肿胀的效果。另外,槲皮素经口服给药,其吸收效率同样低下,口服生物利用度仅有 1%。而固体脂质纳米粒能够增强其口服吸收。Li 等<sup>[26]</sup>结合硬脂酸甘油酯、大豆卵磷脂,采用乳化超声法在低温下成功制备出槲皮素的固体脂质纳米粒,大幅度提高其水溶性,其口服生物利用度相对于其混悬液提高了 5 倍。由此可见,固体脂质体纳米粒在改善中药有效成分理化性质,从而实现其多种途径有效吸收方面具有重要意义。

纳米载体由于其可供选择的材料多样,并且易于进行表面修饰,所以相对容易设计制备成具有特殊功能的递药系统,赋予传统中药成分以新的功能,如靶向性、长循环功能,从而极大地拓宽了中药有效成分的应用范围。然而,纳米载体在改善中药成分成药性上也面临着一些阻碍,诸如实现纳米制剂工艺的大规模生产、纳米载体在中药复杂成分中的应用等问题还有待进一步解决和提高。

## 2 纳米技术改善中药有效成分的口服生物利用度

口服给药是中药最常见的给药方式之一,但是,许多中药的活性成分由于水溶性差,膜渗透性低或难以在胃肠道内保持稳定,在口服后吸收较差,生物利用度很低,严重限制了中药药效的发挥。因此,提高中药有效成分口服生物利用度是当前中药制剂学研究的首要难题。为解决这一难题,一系列的递药系统被开发出来,其中纳米技术对于提高中药制剂的生物利用度有十分重要的意义。根据中药有效成分口服吸收的机制,纳米技术主要通过以下 3 种方式改善中药有效成分的口服生物利用度。

### 2.1 改善水难溶性成分的溶解度

药物的生物利用度受药物溶解度影响极大。通过将药物制成纳米尺寸大小的粒子或包载入纳米载体中,可以显著提高药物的口服生物利用度。

青蒿素及其衍生物蒿甲醚 (artemether) 是多种抗药性疟疾的特效药,也被认为是具有希望的抗癌药物<sup>[27]</sup>。然而,水溶性较差造成了较低的口服生物利用度,进而妨碍了青蒿素的口服给药<sup>[28]</sup>。Dwivedi 等<sup>[29]</sup>开发了一种蒿甲醚装载的固体脂质纳米粒子,以提高蒿甲醚的口服生物利用度。蒿甲醚纳米粒和蒿甲醚悬浮液的相对生物利用度为 7461%,大大增加了青蒿素的溶解性和口服生物利用度。槲皮素

(quercetin) 是典型的黄酮类活性成分, 其水溶性低、肠吸收差, 开发出的含槲皮素自纳米乳载药系统, 提高了槲皮素溶解度, 大鼠 ig 槲皮素自纳米乳载药系统血药浓度-时间曲线下面积 (AUC) 增加了 2~3 倍<sup>[30]</sup>。葛根素 (puerarin) 从葛根中提取, 具有提高免疫、增强心肌收缩力、降血压等功效。但其溶解性极低, 口服生物利用度低下。通过将葛根素包载入固体脂质纳米粒中, 经口服给药后, 葛根素的最大血药浓度显著提高, 半衰期延长; 与葛根素悬液相比, AUC 增大 3 倍以上<sup>[31]</sup>。由此可见, 纳米制剂已成为改善难溶性药物生物利用度极具前景的给药形式。

## 2.2 改善脂难溶性成分的透膜性

脂难溶性药物由于膜渗透性差, 导致其口服生物利用度低, 在临床上往往需要注射给药, 开发此类药物的口服制剂是近年来药剂学领域关注的热点和难点问题之一。纳米制剂可以有效解决该问题, 如脂质体与细胞膜具有良好的兼容性, 可借助与胃肠黏膜细胞作用发生融合, 经胞饮和吞噬作用进入胃肠道黏膜, 从而提高药物的生物可利用度<sup>[32]</sup>; 纳米乳中的脂质成分能帮助打开肠壁的紧密连接, 从而提高低渗透性药物的渗透性<sup>[33]</sup>等。

文献报道将三七总皂苷 (total saponins of *Panax notoginseng*) 制成脂质体后, 经口服给药, 其 AUC 显著高于上市制剂血栓通胶囊, 绝对生物利用度有明显提高<sup>[34]</sup>。水飞蓟素 (silymarin) 疏水疏油, 口服经肝肠循环后只有 20%~50% 被胃肠道吸收并快速代谢消除, 因此其生物利用度极低<sup>[35]</sup>。将水飞蓟素制备成前体脂质体后, 与其混悬制剂相比, 绝对生物利用度提高约 3 倍, 药物在体内平均滞留时间 (MRT) 延长约 2 倍, 峰浓度 ( $C_{max}$ ) 提高约 5 倍<sup>[36]</sup>。

近年来, 更是开发出新型纳米载体, 进一步提高中药有效成分的透膜性。如带正电的壳聚糖纳米粒能够与带负电的细胞膜发生静电吸附, 从而促进纳米粒内吞, 提高脂难溶中药成分的小檗碱 (berberine) 在胃肠道细胞的转运和渗透能力<sup>[37-38]</sup>。

## 2.3 改善有效成分的稳定性

中药所含化学成分复杂, 通常有糖类、氨基酸、蛋白质、维生素、有机酸、鞣质、无机盐、挥发油、生物碱等。其中许多成分在体内稳定性较差, 进而造成较低的生物利用度。如肽类成分在胃肠道中极易被蛋白水解酶水解, 其结构在吸收前已经被破坏, 由此可见有效成分的稳定性在很大程度上决定了生

物利用度的大小。

灯盏花素 (breviscapine) 作为中药有效成分可用于改善血液循环和缓解血瘀, 但在酸性条件下不稳定。有研究者将其合成了纳米乳制剂, 以改善灯盏花素的药物稳定性、药动学特征及生物利用度。体内实验表明, 表面改性纳米乳剂增强了灯盏花素的稳定性, 并延长了其体内循环时间进而提高了生物利用度<sup>[39]</sup>。羟基喜树碱 (hydroxycamptothecin) 是从中国喜树中提取的抗肿瘤药物, 其结构中的  $\alpha$ -羟基内酯环是其活性的必需基团, 内酯环在 pH 值较高的时候会开环, 表现出极低的抗拓扑异构酶活性<sup>[40]</sup>。通过将羟基喜树碱制备成脂质体使内酯环结构嵌入双层磷脂膜中, 可以避免其在体液环境中开环, 增加其胃肠道稳定性, 从而提高了其生物利用度和生物活性<sup>[41]</sup>。

有研究者对纳米载体进行表面修饰, 进一步提高纳米载体在胃肠道中的稳定性。花青素在体内的生物利用度低, 与花青素在小肠中的稳定性较差直接相关, 以脂质体为载体可以初步提高花青素的稳定性, 在一定程度上提高花青素的生物利用度<sup>[42]</sup>。进一步研究利用羧甲基壳聚糖、海藻酸钠及果胶 3 种天然多糖分别修饰包载花青素的脂质体, 在体外模拟的胃肠道环境中修饰脂质体的稳定性要显著高于未经修饰的脂质体<sup>[43]</sup>, 可进一步提高所包载花青素的稳定性和生物利用度。

## 3 纳米技术改变中药有效成分的体内分布, 增加靶向性

针对中药有效成分在实际应用中存在的半衰期短、稳定性差、毒副作用较大等问题, 利用纳米技术, 将中药有效成分与纳米载体相结合, 可以延长药物的体内循环时间, 增加组织器官靶向性和降低对非病灶组织的毒副作用<sup>[44]</sup>。

### 3.1 延长体内作用时间

由于中药有效成分在生理条件下不稳定, 因此将其与纳米载体相结合并进行表面修饰可以显著提高其体内半衰期, 减少网状内皮系统的识别<sup>[45]</sup>, 延长体内循环时间。Chen 等<sup>[46]</sup>用聚氧乙烯硬脂酸和泊洛沙姆 F68 对固体脂质纳米粒进行表面修饰, 可以显著提高紫杉醇的体内半衰期。而 Pachauri 等<sup>[47]</sup>研究表明, 将胡椒碱包载于 PEG-PLGA 纳米粒中, 可以显著抑制耐紫杉醇 MCF-7 乳腺癌细胞的生长, 因此载胡椒碱的 PEG-PLGA 纳米粒可以用于乳腺癌化疗的辅助治疗。

纳米载体的粒径也会显著影响纳米制剂的体内循环时间。因为不同组织器官对血液中不同粒径物质的摄取和滤过性是不同的,如小于 10 nm 的粒子会被肾脏排泄掉<sup>[48]</sup>,大于 200 nm 的粒子容易被脾脏摄取<sup>[49]</sup>。因此针对这一特性,可以设计不同粒径的纳米载体来达到靶向不同病变部位的目的。Guo 等<sup>[50]</sup>在研究雷公藤红素(celastrol)用于急性和慢性肾系膜炎治疗时发现,95 nm 左右粒径的雷公藤红素白蛋白纳米粒可以靶向至系膜细胞,在显著改善肾系膜炎症的同时,也降低雷公藤红素的心脏及肝脏毒性。

### 3.2 采用纳米载体技术提高病变组织与细胞靶向性

被动靶向是指利用机体内不同组织、器官或细胞对不同微粒具有的不同滞留性而实现靶向富集的策略。将中药有效成分载入适宜的微粒中,可以在体内实现特异性分布,使其在特定部位的有效浓度提高,而其他部位的药物浓度减少,从而降低药物毒性和不良反应。紫杉醇是从红豆杉中提取的二萜类生物碱抗癌成分,临床上被广泛用于卵巢癌、乳腺癌和宫颈癌的治疗<sup>[51]</sup>。Pei 等<sup>[52]</sup>制备了一种由聚乙二醇-聚丙交酯包裹的紫杉醇纳米粒,粒径约 100 nm,该纳米粒可通过增强渗透与滞留效应(EPR)聚集在肿瘤组织周围,在小鼠的宫颈癌和黑色素瘤模型中显示出显著的抗肿瘤效果。用具有 pH、温敏响应的载体与药物制成靶向制剂,在特定区域 pH 或热的触发下,可实现定位释药。构建了兼具肾靶向和配位功能的修饰壳聚糖载体,借助金属配位作用完成大黄素、丹酚酸等的高效装载,同时利用配位键 pH 响应的断裂性质使到达肾炎区域和溶酶体的载药制剂被酸性环境触发,促使药物的定位释放。实验证明,该载药配位体系能够明显抑制单侧输尿管梗阻小鼠的肾纤维化进程<sup>[53-54]</sup>。Chen 等<sup>[55]</sup>分别构建了装载马钱子碱(brucine)的热敏脂质体和非热敏脂质体,在加热状态下(37、43 °C)考察脂质体对 SMMC-7721 细胞的毒性,结果显示热敏脂质体组释放的药物明显多于普通组,对细胞的毒性更大。因此,使用热敏脂质体,并在肿瘤区域加温能够促进马钱子碱的释放,提高药物的靶向治疗效果。

主动靶向是指用修饰的药物载体作为“导弹”,通过主动识别靶点,将药物定向地运送到靶区聚集发挥药效。其中,利用细胞表面受体设计的靶向给药是最常见的一种主动靶向给药方式。Yang 等<sup>[56]</sup>研究表明,在人参皂苷 compound K (CK) 脂质体

表面修饰 *D*- $\alpha$ -生育酚聚乙二醇单琥珀酸酯(TPGS)后,不仅可以增加人参皂苷 CK 溶解度、提高载药量,还可以提高人参皂苷 CK 对非小细胞肺癌细胞系 A549 杀伤作用,具有更好的抗癌效果。Lin 等<sup>[57]</sup>研究者发现,碳酸酐酶 IX 在肺癌细胞表面呈现高表达,因此在雷公藤甲素脂质体表面修饰碳酸酐酶 IX 抗体后,可以增强雷公藤甲素对肺癌细胞的杀伤作用,增加脂质体在肿瘤部位的蓄积,显著改善治疗效果。有研究表明,利用乳糖可以特异性结合肝细胞表面的脱唾液酸糖蛋白受体,Bei 等<sup>[58]</sup>将骆驼蓬碱(harmine)制备成为经过乳糖表面修饰的棕榈酰三甲基壳聚糖纳米胶束,用于小鼠肝癌的治疗,结果表明,骆驼蓬碱纳米胶束具有良好的肝细胞靶向性,并且可以显著降低小鼠的肝肿瘤体积,延长其生存期。

近年来,细胞膜仿生纳米载体得到越来越多的关注,研究对象包括红细胞膜、白细胞膜、血小板膜和肿瘤细胞膜等,利用不同细胞在体内的不同生理行为来进一步设计纳米给药系统。乔尉真等<sup>[59]</sup>利用巨噬细胞参与体内炎症反应的特点,将巨噬细胞膜包裹在载雷公藤红素的 PEG-PLGA 纳米粒表面,用于小鼠的急性胰腺炎治疗,实验结果表明,巨噬细胞膜纳米粒能够浓集于炎症胰腺部位,显著改善急性胰腺炎症状。

### 3.3 中药“引经”成分提高组织靶向性

某些中药具有“引经报使”的作用,如“引药下行”的牛膝,可提高药物治疗下肢疾病的疗效,“引药上行”的冰片,能促进药物穿透血脑屏障等。所谓的引经作用是指某些药物,在处方中可作为向导,引领其他药物直达病所或对机体某些经络或脏腑有特殊的作用,而这类药物则被称之为引经药。

随着科学研究的迅速发展,研究人员发现引经药与中药有效成分在体内的分布有密切关系<sup>[60]</sup>,并对其他药物吸收、分布、药效产生影响,认为引经作用与药物的靶向作用有一定的相关性,即中药的“引经”成分可作为药物的“定向载体”,把药物送到作用点或靶器官。如常用中药甘草,主要活性成分为甘草酸和甘草次酸。研究表明,肝细胞膜上有丰富的甘草次酸和甘草酸受体,因此甘草次酸及甘草酸能够作为肝靶向制剂的“靶头”,若将甘草酸与甘草次酸修饰在载体上,可以使药物更好地浓集于肝,提高肝的靶向性。Zhu 等<sup>[61]</sup>将甘草次酸修饰 *D*- $\alpha$ -生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯(ETO-TGAPMs)

用于制备依托泊苷的胶束制剂, 结果表明, 与对照组相比, ETO-TGAPMs 被肝癌 HepG2 细胞的摄取更多, 体内肝肿瘤部位依托泊苷的浓度更高, 表明甘草次酸修饰的胶束能够显著提高肝靶向作用。Ren 等<sup>[62]</sup>构建了一种由冰片修饰的载有更昔洛韦的固体脂质纳米粒, 发现其在静脉注射之后, 冰片能够促进更昔洛韦的脑部运输。另有研究者<sup>[63-64]</sup>制备了葛根素-洋地黄苷和七叶亭苷-洋地黄苷眼用原位凝胶, 利用洋地黄苷的“引经”作用, 引导七叶亭苷、葛根素透过角膜, 浓集于视网膜, 增强了眼部用药的主动靶向性。

中药引经成分与靶向治疗存在重要的联系, 将传统中医药基础理论与现代靶向给药技术相结合, 既有利于发挥中医药特色优势, 也将为现代药剂学靶向递药系统研究提供思路和方法, 对该领域有重要的现实意义。

#### 4 改善中药有效成分的经皮与黏膜吸收

中药经皮与黏膜给药是常用的给药方式, 使中药有效成分通过皮肤与黏膜吸收进入体循环, 产生全身或局部治疗作用。经皮与黏膜给药制剂可避免肝脏的首关效应及被胃肠道破坏, 减少给药次数, 延长给药时间, 维持恒定的有效血药浓度, 降低药物的毒副作用, 提高疗效。但由于中药的经皮给药渗透速率一般较低, 因此提高中药有效成分的透皮效率对开展中药经皮与黏膜给药尤为重要。现代药剂学通过将中药有效成分制备成纳米制剂, 可以提高中药有效成分在皮肤和黏膜的吸收。固体脂质纳米粒因其制备过程不使用高浓度表面活性剂, 可在皮肤表面成膜, 通过局部密闭后的表皮水化, 促进药物吸收, 并使药物与角质层的接触时间和面积增加, 从而有利于药物经皮吸收。梅之南等<sup>[65]</sup>通过对雷公藤甲素固体脂质纳米粒的经皮渗透及抗炎活性研究发现, 雷公藤甲素固体脂质纳米粒对完全佐剂所致的佐剂性关节炎有较强的治疗作用, 并能减轻雷公藤内酯醇对肝、肾等组织的毒性。

脂质体的膜可以较好包裹亲水或亲油性药物, 对难溶性药物的透皮优势明显, 可用来提高局部难溶性药物的浓度。亦可作为药物储库, 通过增加药物在皮肤的滞留量和滞留时间实现缓释效果。晏亦林等<sup>[66]</sup>通过将磷酸川芎嗪制备成脂质体, 采用大鼠在体鼻腔循环灌流法, 对磷酸川芎嗪脂质体与磷酸川芎嗪溶液的鼻黏膜吸收进行比较, 发现磷酸川芎嗪制备成脂质体后在鼻黏膜的吸收显著高于溶液。

磷脂复合物可有效改善溶解度差的中药有效成分的油水分配系数, 提高其经皮与黏膜吸收效率。史亚军等<sup>[67]</sup>将溶解度较差的黄芩提取物制备成磷脂复合物, 可有效改善其油水分配系数, 并通过药物的大鼠在体鼻腔循环吸收实验, 测定黄芩提取物、磷脂复合物在体吸收速度和程度, 证明了磷脂复合物能够促进黄芩苷的吸收, 其吸收速度常数高于提取物吸收速度常数 30%。

#### 5 展望

纳米技术作为一种极具市场潜力的新兴技术将对人类社会的发展产生深远的影响, 也将在 21 世纪占领主导地位。中医药是我国历史悠久的传统文化瑰宝, 成分繁多且复杂, 但中医药领域的研究技术却相对落后, 急需将新型的技术方法应用于中医药。因此, 将现代纳米技术应用于传统的中医药中, 利用纳米技术的突出优势, 开发中药有效成分的新制剂与新剂型, 对于解决中药有效成分溶解性低、稳定性差、无组织特异性和毒副作用大等问题具有重要的意义与价值。

#### 参考文献

- [1] Ranjan S, Dasgupta N, Chakraborty A R, et al. Nanoscience and nanotechnologies in food industries: Opportunities and research trends [J]. *J Nanopart Res*, 2014, 16(6): 1-23.
- [2] 吴芸, 严国俊, 蔡宝昌. 纳米技术在中药领域的研究进展 [J]. *中草药*, 2011, 42(2): 403-408.
- [3] Rabinow B E. Nanosuspension in drug delivery [J]. *Dress Rev Drug Discov*, 2004, 3(9): 785-796.
- [4] 贺艳丽, 张迎庆. 难溶性药物纳米混悬剂的制备方法 [J]. *中国药房*, 2016, 27(4): 556-559.
- [5] Gao Y, Wang C, Sun M, et al. *In vivo* evaluation of curcumin loaded nanosuspensions by oral administration [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2012, 8(4): 659-668.
- [6] Hong J, Sun Z, Li Y, et al. Folate-modified *Annonaceous acetogenins* nanosuspensions and their improved antitumor efficacy [J]. *Int J Nanomed*, 2017, 12: 5053-5067.
- [7] Schultheiss N, Newman A. Pharmaceutical cocrystals and their physicochemical properties [J]. *Crystal Growth Design*, 2009, 9(6): 2950-2967.
- [8] Karunatilaka C, Bučar D K, Ditzler L R, et al. Softening and hardening of macro- and nano-sized organic cocrystals in a single-crystal transformation [J]. *Angewandte Chem*, 2011, 50(37): 8642-8646.
- [9] Hong C, Xie Y, Yao Y, et al. A novel strategy for pharmaceutical cocrystal generation without knowledge of stoichiometric ratio: Myricetin cocrystals and a ternary

- phase diagram [J]. *Pharm Res*, 2015, 32(1): 47-60.
- [10] Liu M Y, Hong C, Li G W, *et al.* The generation of myricetin-nicotinamide nanocrystals by top down and bottom up technologies [J]. *Nanotechnology*, 2016, 27(39): 395-601.
- [11] Maherani B, Arabtehrany E, R. Mozafari M, *et al.* Liposomes: A review of manufacturing techniques and targeting strategies [J]. *Curr Nanosci*, 2011, 7(3): 436-452.
- [12] Uhumwangho M U, Okor R S. Current trends in the production and biomedical applications of liposomes: A review [J]. *Coll Med Sci Univ Benin*, 2009, 4(1): 9-21.
- [13] Watanabe M, Kawano K, Toma K, *et al.* In vivo antitumor activity of camptothecin incorporated in liposomes formulated with an artificial lipid and human serum albumin [J]. *J Controll Rele*, 2008, 127(3): 231-238.
- [14] Kim S, Turker M S, Chi E Y, *et al.* preparation of multivesicular liposomes [J]. *Biochim Biophysica Acta*, 1983, 728(3): 339-348.
- [15] Yang T, Choi M K, Cui F D, *et al.* Preparation and evaluation of paclitaxel-loaded PEGylated immnoliposome [J]. *J Controll Rele*, 2007, 120(3): 169-177.
- [16] 纪 倩, 陈敬华. 纳米乳的研究进展及应用 [J]. 今日药学, 2017, 27(12): 859-864.
- [17] Mei Z, Chen H, Weng T, *et al.* Solid lipid nanoparticle and microemulsion for topical delivery of triptolide [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2003, 56(2): 189-196.
- [18] 毕雨洁. W/O 型黄芩苷纳米乳的制备及淋巴靶向性研究 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2017.
- [19] Amith K B, Habbu P, Thimmasetty T, *et al.* Phytosomes as novel drug delivery system for herbal medicine-a review [J]. *Syst Rev Pharm*, 2017, 8(1): 5-7.
- [20] Mohammadi A, Sahebkar A, Iranshahi M, *et al.* Effects of supplementation with curcuminoids on dyslipidemia in obese patients: A randomized crossover trial [J]. *Phytother Res*, 2013, 27(3): 374-379.
- [21] 孟令玮, 王玉丽, 高春生, 等. 基于药物-磷脂复合物的纳米释药系统研究进展 [J]. 国际药学研究杂志, 2017, 44(1): 40-46.
- [22] 张 琴. 磷脂复合物及其自微乳给药系统的口服吸收机理研究 [D]. 上海: 复旦大学, 2012.
- [23] Bonifácio B V, Silva P B D, Negri K M S, *et al.* Nanotechnology-based drug delivery systems and herbal medicines: A review [J]. *Int J Nanomed*, 2014, 9(1): 1-15.
- [24] Tiyaboonchai W, Tungpradit W, Plianbangchang P. Formulation and characterization of curcuminoids loaded solid lipid nanoparticles [J]. *Int J Pharm*, 2007, 337(1/2): 299-306.
- [25] Guo C, Yang C, Li Q, *et al.* Development of a quercetin-loaded nanostructured lipid carrier formulation for topical delivery [J]. *Int J Pharm*, 2012, 430(1/2): 292-298.
- [26] Li H, Zhao X, Ma Y, *et al.* Enhancement of gastrointestinal absorption of quercetin by solid lipid nanoparticles [J]. *J Controll Rele*, 2009, 133(3): 238-244.
- [27] Chen J, Guo Z, Wang H B, *et al.* Multifunctional mesoporous nanoparticles as pH-responsive Fe<sup>2+</sup> reservoirs and artemisinin vehicles for synergistic inhibition of tumor growth [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(24): 6498-6507.
- [28] Maher S, Leonard T W, Jacobsen J, *et al.* Safety and efficacy of sodium caprate in promoting oral drug absorption: From *in vitro* to the clinic [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2009, 61(15): 1427-1449.
- [29] Dwivedi P, Khatik R, Khandelwal K, *et al.* Pharmacokinetics study of arteether loaded solid lipid nanoparticles: An improved oral bioavailability in rats [J]. *Int J Pharm*, 2014, 466(1/2): 321-327.
- [30] Tran T H, Guo Y, Song D, *et al.* Quercetin-containing self-nanoemulsifying drug delivery system for improving oral bioavailability [J]. *J Pharm Sci*, 2014, 103(3): 840-852.
- [31] Luo C F, Yuan M, Chen M S, *et al.* Pharmacokinetics, tissue distribution and relative bioavailability of puerarin solid lipid nanoparticles following oral administration [J]. *Int J Pharm*, 2011, 410(1/2): 138-144.
- [32] Mertins O, Sebben M, Pohlmann A R, *et al.* Production of soybean phosphatidylcholine-chitosan nanovesicles by reverse phase evaporation: A step by step study [J]. *Chem Physic Lipids*, 2005, 138(1): 29-37.
- [33] 封 静, 张 林, 李兆明, 等. 自纳米乳载药系统在中药口服制剂中的应用 [J]. 食品与药品, 2018, 20(1): 85-88.
- [34] 吕竟夷, 梁丽玲. 三七总皂苷口服脂质体的制备及大鼠体内药动学研究 [J]. 中南药学, 2017, 15(7): 902-907.
- [35] Javed S, Kohli K, Ali M. Reassessing bioavailability of silymarin [J]. *Altern Med Rev*, 2011, 16(3): 239-249.
- [36] Chu C, Tong S S, Xu Y, *et al.* Proliposomes for oral delivery of dehydrosilymarin: preparation and evaluation *in vitro* and *in vivo* [J]. 中国药理学报, 2011, 32(7): 973-980.
- [37] Chen M C, Mi F L, Liao Z X, *et al.* Recent advances in chitosan-based nanoparticles for oral delivery of macromolecules [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2013, 65(6): 865-879.
- [38] 袁秀妍, 徐慧慧, 邵福平, 等. 壳聚糖纳米粒对小檗碱经 Caco-2 细胞单层膜转运的影响研究 [J]. 中国新药杂志, 2018, 27(6): 708-713.
- [39] Xiong F, Xiong C, Yao J, *et al.* Preparation, characterization and evaluation of breviscapine lipid emulsions coated with monooleate-PEG-COOH [J]. *Int J Pharm*, 2011, 421(2): 275-282.



- [40] Zhou J J, Liu J, Xu B. Relationship between lactone ring forms of HCPT and their antitumor activities [J]. *Acta Pharm Sin*, 2001, 22(9): 827-830.
- [41] 易小军, 王淑君, 高瑞雪, 等. 脂质体对 7-乙基-10-羟基喜树碱稳定性影响 [J]. 沈阳药科大学学报, 2012, 29(7): 491-496.
- [42] 牛文慧, 冯所兰, 周浙贇, 等. pH 梯度结合逆相蒸发法制备黑米麸皮花青素脂质体的研究 [J]. 食品工业科技, 2015, 36(16): 238-242.
- [43] 王建新, 吕晓玲, 李 静, 等. 花青素脂质体的修饰及体外稳定性 [J]. 食品科技, 2018(1): 277-281.
- [44] Wei Y, Li J, Zhang J. Advances in research on target drug systems of natural drugs [J]. *Prog Pharm Sci*, 2005, 29(1): 8-13.
- [45] Medina O P, Zhu Y, Kairemo K. Targeted liposomal drug delivery in cancer [J]. *Curr Pharm Design*, 2004, 10(24): 2981-2989.
- [46] Chen D B, Yang T, Lu W L, *et al.* *In vitro* and *in vivo* study of two types of long-circulating solid lipid nanoparticles containing paclitaxel [J]. *Chem Pharm Bull*, 2001, 49(11): 1444-1447.
- [47] Pachauri M, Gupta E D, Ghosh P C. Piperine loaded PEG-PLGA nanoparticles: Preparation, characterization and targeted delivery for adjuvant breast cancer chemotherapy [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2015, 29: 269-282.
- [48] Stylianopoulos T. EPR-effect: Utilizing size-dependent nanoparticle delivery to solid tumors [J]. *Therap Deliv*, 2013, 4(4): 421-423.
- [49] Litzinger D C, Buiting A M J, van Rooijen N, *et al.* Effect of liposome size on the circulation time and intraorgan distribution of amphipathic poly (ethylene glycol)-containing liposomes [J]. *Biochim Biophys Acta-Biomembr*, 1994, 1190(1): 99-107.
- [50] Guo L, Luo S, Du Z, *et al.* Targeted delivery of celastrol to mesangial cells is effective against mesangioproliferative glomerulonephritis [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1-17.
- [51] 周 艳. 抗肿瘤药紫杉醇的不良反应及临床合理用药分析 [J]. 中国现代药物应用, 2017, 11(9): 138-139.
- [52] Pei Q, Hu X, Liu S, *et al.* Paclitaxel dimers assembling nanomedicines for treatment of cervix carcinoma [J]. *J Controll Rel*, 2017, 254: 23-33.
- [53] Qiao H, Sun M, Su Z, *et al.* Kidney-specific drug delivery system for renal fibrosis based on coordination-driven assembly of catechol-derived chitosan [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(25): 7157-7171.
- [54] Li J, Zhang C, He W, *et al.* Coordination-driven assembly of catechol-modified chitosan for the kidney-specific delivery of salvianolic acid B to treat renal fibrosis [J]. *Biomater Sci*, 2017, 6(1): 179-188.
- [55] Chen J, He C Q, Lin A H, *et al.* Thermosensitive liposomes with higher phase transition temperature for targeted drug delivery to tumor [J]. *Int J Pharm*, 2014, 475(1/2): 408-415.
- [56] Yang L, Xin J, Zhang Z, *et al.* TPGS-modified liposomes for the delivery of ginsenoside compound K against non-small cell lung cancer: formulation design and its evaluation *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2016, 68(9): 1109-1118.
- [57] Lin C, Wong B C K, Chen H, *et al.* Pulmonary delivery of triptolide-loaded liposomes decorated with anti-carbonic anhydrase IX antibody for lung cancer therapy [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 1-12.
- [58] Bei Y Y, Yuan Z Q, Zhang L, *et al.* Novel self-assembled micelles based on palmitoyl-trimethyl-chitosan for efficient delivery of harmine to liver cancer [J]. *Exp Opin Drug Deliv*, 2014, 11(6): 843-854.
- [59] 乔尉真, 曹 曦, 张志荣, 等. 巨噬细胞膜包裹的 PEG-PLGA 载雷公藤红素纳米粒靶向治疗重症急性胰腺炎的大鼠体内药效学研究 [J]. 药科学报, 2018, 53(1): 127-132.
- [60] 陆光伟. 中药归经及其成分在体内的分布 [J]. 中成药, 1984, 1(5): 38-39.
- [61] Zhu X, Tsendayush A, Yuan Z, *et al.* Glycyrrhetic acid-modified TPGS polymeric micelles for hepatocellular carcinoma-targeted therapy [J]. *Int J Pharm*, 2017, 529(1): 451-464.
- [62] Ren J, Zou M, Gao P, *et al.* Tissue distribution of borneol-modified ganciclovir-loaded solid lipid nanoparticles in mice after intravenous administration [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2013, 83(2): 141-148.
- [63] 于 水, 宋相容, 李艾蔚, 等. 基于“引经”作用的葛根素-洋地黄苷复方离子敏感型眼用原位凝胶的制备 [A] // 世界中联中药药剂专业委员会学术年会暨中华中医药学会制剂分会 2010 年学术年会 [C]. 苏州: 世界中联中药药剂专业委员会, 2010.
- [64] 李风华, 刘春娜, 刘新宇, 等. 洋地黄双苷眼用凝胶对大鼠糖尿病视网膜病变中细胞因子及炎症介质的影响 [J]. 中成药, 2015, 37(7): 1570-1573.
- [65] 梅之南, 杨祥良, 杨亚江, 等. 雷公藤内酯醇固体脂质纳米粒经皮渗透及抗炎活性的研究 [J]. 中国药学杂志, 2003, 38(11): 854-857.
- [66] 晏亦林, 周莉玲, 叶 勇, 等. 磷酸川芎嗪脂质体大鼠在体鼻黏膜吸收研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2007, 18(5): 406-408.
- [67] 史亚军, 施俊辉, 杨 明. 黄芩提取物及其磷脂复合物和亚微乳制剂的大鼠鼻黏膜吸收研究 [J]. 中药材, 2015, 38(10): 2172-2175.