

同时包载人参3种成分的透明质酸修饰的纳米脂质载体的制备及表征

孙爽¹, 尚尔雨², 肖洪彬¹, 鞠爱霞¹, 郭玉岩¹, 李永吉¹, 于新¹, 吕邵娃^{1*}

1. 黑龙江中医药大学药学院, 黑龙江 哈尔滨 150040

2. 黑龙江省森林保护研究所, 黑龙江 哈尔滨 150040

摘要: **目的** 制备包载人参3种成分的透明质酸(hyaluronic acid, HA)修饰的纳米脂质载体(HA-OUR-NLC), 并对其表征。**方法** 采用纳米脂质体(nanostructured lipid, NLC)包载人参中3种难溶性有效成分齐墩果酸(oleanolic acid, OA)、熊果酸(ursolic acid, UA)、人参皂苷Rg₃(ginsenoside Rg₃, Rg₃)制备纳米脂质载体(OUR-NLC); 然后采用HA作为靶向因子, 经电荷吸附作用进行修饰。采用动态透析法进行释放度实验。通过流式细胞仪及MTT法考察HA-OUR-NLC对SMMC-7721细胞的细胞摄取及细胞毒性情况。**结果** 采用溶剂超声分散法制备的OUR-NLC外观呈现淡蓝色乳光。并通过电荷吸附法成功制备了HA-OUR-NLC。其形态圆整, 分布均匀。体外释放表明其具有一定的缓释作用。摄取实验表明HA-OUR-NLC能被SMMC-7721细胞所摄取。MTT实验结果表明, HA-OUR-NLC对SMMC-7721细胞增殖具有抑制作用。**结论** 采用溶剂超声分散法制备的HA-OUR-NLC具有较好的理化性质和稳定性, 且具备一定的缓释长效作用。

关键词: 人参; 纳米脂质载体; 制备工艺; 体外释放; 细胞摄取; 齐墩果酸; 熊果酸; 人参皂苷Rg₃

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)16-3815-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.16.013

Preparation and characterization of nanostructured lipid carrier modified by hyaluronic acid loaded with three components in *Ginseng Radix*

SUN Shuang¹, SHANG Er-yu², XIAO Hong-bin¹, JU Ai-xia¹, GUO Yu-yan¹, LI Yong-ji¹, YU Xin¹, LV Shao-wa¹

1. College of Pharmacy, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

2. Heilongjiang Forest Protection Institute, Harbin 150040, China

Abstract: **Objective** To prepare and characterize tri-components nanostructure lipid carrier of *Ginseng Radix* modified with hyaluronic acid (HA-OUR-NLC). **Methods** Nanostructured lipid carriers (NLC) was used to wrap mount three difficult soluble active ingredients in *Ginseng Radix* including oleanolic acid (OA), ursolic acid (UA), and ginsenoside Rg₃. Then using hyaluronic acid (HA) as the target factor, NLC was modified by charge-adsorption. The dynamic dialysis method was used to test the release. The cellular uptake and cytotoxicity of HA-OUR-NLC on SMMC-7721 cells were investigated by flow cytometry instrument and MTT assay respectively. **Results** OUR-NLC was prepared by ultrasonic dispersion of solvent using NLC as carrier material and CTAB as emulsifier, and its appearance was light blue opalescence. Then HA-OUR-NLC was successfully prepared by charge-sorption method with round shape and uniform distribution. *In vitro* release showed that it had a sustained release effect. Cell uptake experiments showed that HA-OUR-NLC can be taken up by SMMC-7721 cells. MTT assay results showed that HA-OUR-NLC had inhibitory effect on SMMC-7721 cell proliferation. **Conclusion** HA-OUR-NLC prepared by solvent ultrasonic dispersion not only has good physical and chemical properties, but also has a certain sustained release effect.

Key words: *Ginseng Radix*; nanostructured lipid carriers; preparation process; *in vitro* release; cellular uptake; oleanolic acid; ursolic acid; ginsenoside Rg₃

收稿日期: 2018-03-29

基金项目: 黑龙江省自然科学基金项目(H2016060); 国家自然科学基金面上项目(81373929); 黑龙江中医药大学科研基金项目(201408)

作者简介: 孙爽(1985—), 女, 医学博士, 黑龙江中医药大学中医学博士后科研流动站在站人员。

Tel: 13339515831 (0451)87266916 E-mail: 309642421@qq.com

*通信作者 吕邵娃(1971—), 女, 博士, 教授, 主要从事中药新剂型及新药开发的研究。

Tel: (0451)87266916 E-mail: lvshaowa5599@hotmail.com

人参为五加科植物人参 *Panax ginseng* C. A. Mey. 的干燥根和根茎^[1], 具有较高的药用价值, 被冠以“百草之王”的美誉。在我国最早的本草学著作《神农本草经》中就有记载, 将其列为上品, 谓人参有“补五脏、安精神、定魂魄、止惊悸、除邪气、明目开心益智, 久服轻身延年”的功效^[2]。在临床上广泛用于治疗心血管、胃和肝脏疾病、神经衰弱及肿瘤等^[3-5]。人参含有多种成分诸如人参皂苷^[6-7]、人参多糖、蛋白质等。其中具有确切抗肿瘤疗效的活性成分为齐墩果酸、熊果酸^[8]、人参皂苷 Rg₃, 然而这 3 种成分水溶性差, 生物利用度低, 肿瘤靶向性差, 限制了药效的发挥, 使其临床应用受到限制。因此, 开发这 3 种活性成分的具有肿瘤靶向性的新型纳米给药系统是研究学者们亟须解决的问题^[9-11]。

纳米技术被誉为 21 世纪 3 大关键技术之一。自 1998 年以来, 随着“纳米中药”概念的提出, 纳米技术在中药领域的研究受到越来越广泛重视^[12-13]。将中药制备成纳米递药系统后, 其物理、化学、生物学等特性发生巨大的变化, 赋予传统中药以新的功能^[14-15]。不仅大大增加了药物的生物利用度, 减少不良反应的发生, 增强了靶向性, 为中药研究现代化提供了新的研究思路和方法^[16-17]。纳米脂质载体 (nanostructured lipid, NLC) 是将固体脂质和液体脂质高温熔融再低温固化而成^[18]。将难溶性药物包载到 NLC 中提高其生物利用度是一个值得关注的研究方向。NLC 可以明显提高疏水性药物非口服给药的传递效率^[19-20]。它具有脂质药物载体的固有优势: 难溶性药物在脂质成分中表现出良好的溶解度; 所使用的脂质具有良好的生物相容性; 控制药物释放^[21-25]。

本实验基于中药多成分协同作用, 利用生物医药新材料的特殊性能, 进行中药多成分新型纳米递药系统的设计、组装与评价, 采用溶剂超声分散法, 将人参中对抑制肿瘤确有疗效的难溶性有效成分齐墩果酸 (OA)、熊果酸 (UA)、人参皂苷 Rg₃ (Rg₃) 包载于 NLC 中, 制备 3 种成分的 NLC (OUR-NLC) 对性质表征、稳定性、体外释放情况及细胞摄取进行初步探究。旨在实现中药单一成分向多成分新型递药系统的转变, 为创建具有中药特色的现代中药纳米递药模式提供实验基础。

1 仪器与材料

FA2004 分析电子天平, 上海良平仪器表有限公

司; DF-101Z 集热式恒温加热磁力搅拌器, 郑州长城科工贸有限公司; Zetasizer Nano-ZS90 激光粒度分析仪, 英国 Malvern 公司; TECNAIG2 透射电子显微镜 (TEM), 荷兰飞利浦公司; 高效液相色谱仪系统, 日本岛津公司; C₁₈ 色谱柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm), Diamonsil 公司; Autotune 高强度超声波细胞破碎仪, 美国 SONICS 公司; GLZY-0.5B 真空冷冻干燥机, 上海浦东冷冻设备干燥厂; 空气浴振荡器, 哈尔滨市东联电子技术开发有限公司; 倒置显微镜, OLYMPUS CKX41; 离心机, 长沙湘仪公司; C6 流式细胞仪, 美国 BD 公司。

对照品 OA (批号 130826)、UA (批号 131107)、Rg₃ (批号 131029), 质量分数>98%, 均购自成都瑾哲生物有限公司; 透明质酸 (HA), 相对分子质量 150 000, 南京泽朗医药公司; 十六烷基三甲基溴化铵 (CTAB), 分析纯, 天津市大茂化学试剂厂; MTT 溶液, 质量分数>98%, 武汉博士德公司; 10% 优级胎牛血清, 杭州四季青公司; 胰蛋白酶, 上海碧云天生物技术有限公司; PBS, 萨默斯生物技术有限公司; 二甲基亚砜 (DMSO), 分析纯, 双抗 (10 000 IU 青霉素, 10.000 mg/mL 链霉素), RPMI-1640 液体培养基, 均购自美国 Hyclone 公司。SMMC-7721 细胞株, 购自上海博谷公司。

2 方法与结果

2.1 OUR-NLC 的合成与表征

利用溶剂超声分散法制备 OUR-NLC 纳米粒, 具体操作为精密称定 2 mg OA、2 mg UA、2 mg Rg₃, 选择油酸 1 mL、单硬脂酸甘油酯 18 mg, 60 °C 水浴条件下溶解在 5 mL 无水乙醇中, 使其充分溶解, 在磁力搅拌的作用下, 将有机相分散在 30 mL 蒸馏水中, 减压蒸发, 再利用超声破碎仪, 使其分散于 50 mL 含有 1% CTAB 的水溶液中乳化并挥去有机溶剂, 即得 OUR-NLC 纳米粒。在相同条件下进行 3 个批次的实验, 以纳米粒的粒径、Zeta 电位、PDI、包封率为评价指标, 结果分别为 (99.04±3.02) nm、(72.00±2.13) mV、0.227±0.010、(44.23±2.18)%, RSD 分别为 3.05%、2.96%、4.41%、4.92%。可知, 相同的操作条件及实验因素水平下, 制备的纳米粒批间变化差异小 (RSD≤5%), 证明溶剂超声分散法制备纳米粒的工艺重现性良好。

2.2 HA-OUR-NLC 的制备

本实验采用电荷吸附法制备 HA-OUR-NLC。量取 0.50% HA 水溶液 10 mL 置于烧杯中, 在 30 r/min

搅拌速度下,将 10 mL 的 OUR-NLC 滴入至 HA 溶液中,滴加完继续搅拌 10 min,即得 HA-OUR-NLC 载药纳米粒。并选定 5%甘露醇为冻干保护剂,制得的 HA-OUR-NLC 冻干后样品呈现表面平整、质地疏松、外观规则统一的固态粉末。粒径及 PDI 值分别为 (172.30 ± 2.84) nm 和 0.227 ± 0.010 , Zeta 电位为 (-22.87 ± 0.97) mV,粒径呈正态分布。透射电镜图见图 1,样品中粒子呈完整圆球形状,透射电镜观察粒径的大小与激光粒度分布仪所测定结果基本吻合。

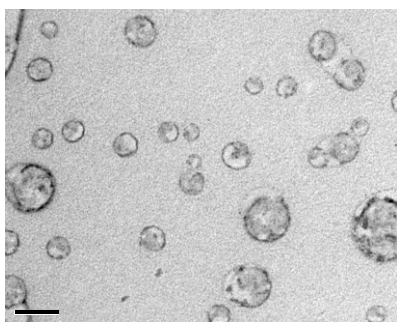


图 1 HA-OUR-NLC 冻干粉末透射电镜图 ($\times 43\ 000$)

Fig. 1 Picture of HA-OUR-NLC freeze-dried powder by TEM ($\times 43\ 000$)

2.3 体外释放实验研究

2.3.1 色谱条件

(1) OA 和 UA 色谱条件^[26]:检测波长 205 nm;流动相为甲醇-水 (92:8);体积流量 1.0 mL/min;柱温 30 ℃;进样量 10 μ L。理论塔板数以 2 种成分色谱峰计均不低于 2 500。

(2) Rg₃ 色谱条件^[27]:检测波长 203 nm;流动相为乙腈-水 (55:45);体积流量 1.0 mL/min;柱温 30 ℃;进样量 10 μ L。理论塔板数以 Rg₃ 色谱峰计不低于 2 500。

2.3.2 线性关系考察 分别称取 OA、UA、Rg₃ 对照品适量,用 pH 7.4 的 PBS 定容,配制质量浓度为 1.0、0.8、0.6、0.4、0.2、0.1、0.05 mg/mL 的系列 OA、UA、Rg₃ 对照品 PBS 溶液。得线性回归方程为 OA $Y=680\ 000 X-2\ 468.3$ ($r^2=0.999\ 3$), UA $Y=270\ 000 X-6\ 854.1$ ($r^2=0.999\ 2$), Rg₃ $Y=327\ 246 X-2\ 468.3$ ($r^2=0.999\ 2$)。结果表明,OA、UA、Rg₃ 在 0.05~1.0 mg/mL 呈良好的线性关系。

2.3.3 HA-OUR-NLC 的体外释放实验 采用动态透析法进行释放度实验研究。精密吸取一定量的冻干粉用适量 pH 7.4 的 PBS 溶解,稀释至一定质量浓度,得到 HA-OUR-NLC 的 PBS 溶液;再精确量

取 5 mL,转入经处理后的透析袋中,将袋口两端扎紧,置于盛有 50 mL pH 7.4 的 PBS 的溶出杯中,避光于 (37.0 ± 0.5) ℃ 恒温水浴振荡器中以 100 r/min 恒速振摇,分别于 0.25、0.5、1、2、4、6、8、12、24、36、48、60、72、84、96、120、144 h 取 1 mL 透析外液,并及时补充等量同温的新鲜释放介质。每隔 12 h 换一次透析外液。续滤液以 HPLC 测定释放介质中药物含量,计算各时间点纳米粒中 OA、UA、Rg₃ 的累积释放率,并以累积释放率对时间做图,绘制载药纳米粒释放曲线。见图 2。

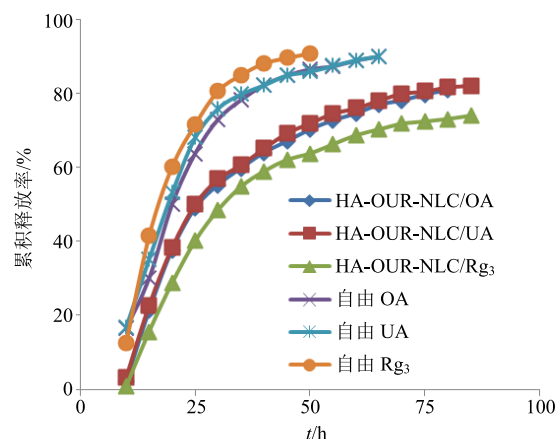


图 2 HA-OUR-NLC 和游离药物 OA、UA、Rg₃ 的药物释放曲线

Fig. 2 Drug release curves of OA, UA, and Rg₃ from HA-OUR-NLC and free drug

由图 2 可知,HA-OUR-NLC 在 96 h 时,OA 和 UA 的累积释放率均达到 80% 以上,Rg₃ 为 70% 左右。这表明纳米脂质载体包载 3 种成分后,可以减慢药物的释放,经透明质酸修饰后,粒径增大,药物的扩散距离增加,释放进一步减慢。而在同一时间点,OA 和 UA 的累积释放量大于 Rg₃,原因可能为 (1) 相对分子质量大、体积大的皂苷被包封于纳米粒的核中,而相对分子质量小、体积小的苷元除了包封于纳米粒内部,还可能吸附在纳米粒表面。(2) 相对分子质量小、体积小的苷元更易于从纳米粒中扩散释放出来。

2.4 细胞摄取实验

将细胞密度为 1×10^4 个/mL SMMC-7721 细胞接种在 12 孔细胞培养板上。分别取 FITC 标记的 HA-OUR-NLC (FITC 标记的 HA-OUR-NLC 质量浓度为 100、50、25 μ g/mL)、FITC 溶液和空白 NLC,于 37 ℃ 培养箱孵育 0.5、1.0、2.0、4.0 h。孵育之后,用 1 mL PBS 清洗 3 次,消化细胞,置于相应

的 EP 管中离心 5 min (1 000 r/min), 最后用 1 mL PBS 重悬细胞。选用与 FITC 的激发波长相近的激发光通道, 用流式细胞分析仪分析细胞的摄取情况。

结果见图 3、4, 表明 SMMC-7721 细胞对 FITC-HA-OUR-NLC 的摄取量与药物浓度及孵育时间在一定范围内呈正相关。

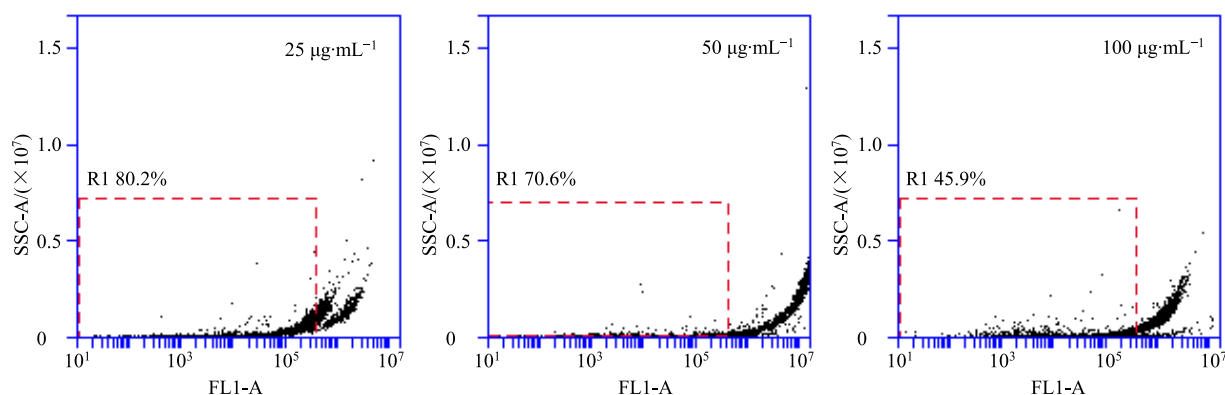


图 3 药物质量浓度对细胞摄取的影响

Fig. 3 Influence of drug concentration on cellular uptake

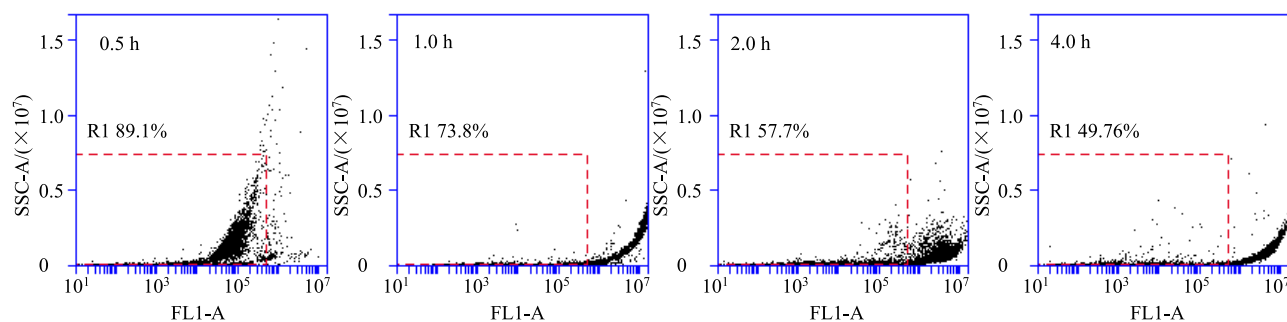


图 4 孵育时间对细胞摄取的影响

Fig. 4 Influence of incubation time on cellular uptake

2.5 细胞毒性实验

取对数生长期的 SMMC-7721 细胞, 消化细胞后用含 10% 血清的 RPMI-1640 培养基制成单细胞悬液, 计数, 调整细胞浓度为 0.5×10^4 个/mL。每孔加 100 μ L 该细胞悬液于 96 孔细胞培养板内, 置于 37 $^{\circ}$ C、5% CO_2 细胞培养箱中培养, 24 h 后取出, 弃掉培养液, 分别加入含有不同药物浓度的 RPMI 1640 培养基, 药物作用质量浓度分别为 0 (空白对照组)、0.78、1.56、3.12、6.25、12.50、25.00、50.00、100.00、200.00 μ g/mL 10 组, 每组设 6 个复孔。再将培养板置于 37 $^{\circ}$ C、5% CO_2 细胞培养箱中培养, 于 24、48、72、96 h 取出 96 孔板, 每孔加 5 mg/mL MTT 20 μ L, 继续孵育 4 h, 取出, 去掉上清液, 每孔加入 DMSO 150 μ L, 转速为 60 r/min 的摇床上摇动 10 min, 使紫色结晶物充分溶解。在酶标仪上用 492 nm 的波长测其吸光度 (A) 值, 并计算细胞抑制率。结果见表 1。

采用 SPSS 17.0 软件进行统计学处理, 数据以

$\bar{x} \pm s$ 表示, 进行单因素方差分析 (ANOVA) 检验。 $P < 0.05$ 具有差异性。

由表 1 可知, 各质量浓度的纳米粒对 SMMC-7721 细胞增殖具有抑制作用, 相同质量浓度各实验组药物作用 SMMC-7721 细胞 48、72 h 后的抑制率与 24 h 比较, 抑制率升高, 存在统计学差异 ($P < 0.05$)。因此可得到以下结论, 纳米粒组 (HA-OUR-NLC) 对 SMMC-7721 细胞增殖具有抑制作用, 并随药物质量浓度的增加抑制率增大; 相同浓度时, 药物作用于 SMMC-7721 细胞的抑制率随时间延长而上升; 24 h 纳米粒组抑制率均较低, 48 h 以后抑制率逐渐升高达到游离药物的抑制水平, 表明纳米粒组有明显的缓释效应。

3 讨论

人参中皂苷及其苷元具有中药多成分的特征, 具有协同作用。但由于其理化性质等诸多差异限制了其同时包封于同一载体中协同起效。NLC 作为新一代的脂质纳米粒具有提高包封率和载药量、调控

表 1 HA-OUR-NLC 对 SMMC-7721 细胞的毒性 ($n = 3$)
Table 1 Cytotoxicity of HA-OUR-NLC on SMMC-7721 cell ($n = 3$)

HA-OUR-NLC/ (mg·mL ⁻¹)	24 h		48 h		72 h		96 h	
	A 值	抑制率/%	A 值	抑制率/%	A 值	抑制率/%	A 值	抑制率/%
0	0.356±0.035		0.438±0.065		0.369±0.026		0.573±0.022	
0.78	0.344±0.014	0.011	0.420±0.025*	0.041	0.327±0.082*	0.114	0.464±0.019*	0.189
1.56	0.344±0.084	0.034	0.440±0.037	0.017	0.294±0.072	0.203	0.428±0.014	0.253
3.12	0.337±0.022	0.054	0.357±0.044*	0.185	0.237±0.022*	0.358	0.365±0.079	0.362
6.25	0.323±0.012	0.093	0.327±0.018	0.255	0.240±0.073	0.350	0.348±0.018*	0.392
12.50	0.298±0.031	0.163	0.284±0.034*	0.352	0.198±0.031*	0.463	0.286±0.019	0.501
25.00	0.300±0.047	0.158	0.253±0.043*	0.423	0.200±0.047*	0.459	0.273±0.026	0.523
50.00	0.287±0.024	0.194	0.257±0.054*	0.414	0.170±0.059	0.539	0.262±0.026*	0.542
100.00	0.284±0.014	0.204	0.208±0.052*	0.525	0.160±0.012*	0.566	0.178±0.010	0.689
200.00	0.266±0.017	0.255	0.193±0.084*	0.561	0.136±0.011*	0.633	0.110±0.008*	0.807

与 24 h 相同质量浓度组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs 24 h group in same mass concentration

药物的释放和减少药物在贮存过程中的泄漏的优势, 且增强了递药系统的稳定性。将中药多成分装载于 NLC 后, 可改变中药成分在体内组织的分布, 明显提高药物疗效, 降低毒副作用的发生, 增强靶向性、缓控释性等优点。

本实验采用了溶剂超声分散法制备所得 OUR-NLC 外观呈淡蓝色乳光, 粒径小, Zeta 电位绝对值较大, 方法重现性好, 适合难溶性药物成分的包载。采用阳离子型表面活性剂 CTAB 作为乳化剂, 制得表面荷正电的纳米脂质载体, 为透明质酸修饰奠定了基础。采用电荷吸附法制备 HA-OUR-NLC, OUR-NLC 在搅拌和缓慢滴加的条件下, 滴至 HA 中, 被其分子迅速包裹, 形成表面由 HA 修饰的 OUR-NLC, 通过优化, 可以避免 HA-NLC 聚集, 最终体系均匀, 表面荷负电荷。纳米粒冻干前为淡蓝色乳光的液体, 冻干后为质地疏松的白色固态粉末状, 透射电镜下呈完整圆球形状。通过释药动力学研究可知, HA-OUR-NLC 中 3 成分的释放存在差异, 相对分子质量小、体积小的苷元比相对分子质量大、体积大的皂苷释放的快, 在同一时间点, OA 和 UA 的累积释放量大于 Rg_3 , 见图 5。

HA 具有高效的肿瘤靶向特异性, 在赋予药物载体靶向性以及自身作为药物载体等方面具有重要的应用。本实验采用 HA 修饰纳米脂质载体, 以 SMMC-7721 细胞株为细胞模型, 研究 HA-OUR-NLC 能否被 SMMC-7721 细胞摄取。流式细胞仪分析结果表明 HA-OUR-NLC 能被 SMMC-7721 细胞

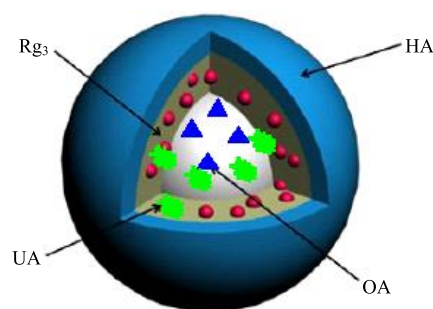


图 5 HA-OUR-NLC 结构示意图
Fig. 5 Structure of HA-OUR-NLC

所摄取。综上所述, 本实验成功制备了 HA-OUR-NLC, 探讨了同时包载难溶性、相对分子质量差异较大的苷元与皂苷的可行性、包封与细胞摄取, 为难溶性的中药多成分纳米递药系统的研究提供了方法和技术。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [2] 柴程芝. 人参药证研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2007.
- [3] 罗林明, 石雅宁, 姜懿纳, 等. 人参抗肿瘤作用的有效成分及其机制研究进展 [J]. 中草药, 2017, 48(3): 582-596.
- [4] 吴胜斌, 王应灯. 人参皂苷 Rg_3 对 H_2O_2 诱导人肾小球系膜细胞氧化应激损伤的保护作用及其机制研究 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(12): 1437-1442.
- [5] 李晓宇, 李 晶, 王一博, 等. 人参皂苷对酒精性肝损伤的保护作用研究 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(5):

- 512-515.
- [6] 王 巍, 苏光悦, 胡婉琦, 等. 近10年人参皂苷对心血管疾病的药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2016, 47(20): 3736-3741.
- [7] 孙媛媛, 赵玉洁, 赵金畅, 等. 人参皂苷抗肝纤维化作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2017, 48(9): 1912-1915.
- [8] 邱 琳, 赵修华, 祖元刚, 等. 熊果酸纳米粒的乳化溶剂蒸发制备工艺、表征及溶出特征 [J]. 中草药, 2018, 49(10): 2387-2393.
- [9] 唐文燕. 人参皂苷 Rg₃ 鼻腔给药微球制剂的研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2008.
- [10] 胥 勤, 余建军, 熊晓明. 不同增溶剂的参麦注射液稳定性考察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(14): 30-33.
- [11] 管庆霞. 中药多成分嵌段共聚物纳米递药系统的研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2014.
- [12] Li Q, Cai T, Huang Y, *et al.* A review of the structure, preparation, and application of NLCs, PNPs, and PLNs [J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2017, 7(6): 122.
- [13] 高彩芳, 夏加璇, 朱 颖, 等. 纳米技术在改善中药有效成分成药性中的应用 [J]. 中草药, 2018, 49(12): 2754-2762.
- [14] Garcês A, Amaral M H, Lobo J M S, *et al.* Formulations based on solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) for cutaneous use: A review [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017(112): 159-167.
- [15] 张 燕, 费伟东, 陶姣阳, 等. Angiopep-2 修饰的载三氧化二砷介孔二氧化硅脂质囊纳米递药系统的构建及体外评价 [J]. 中草药, 2018, 49(6): 1289-1297.
- [16] Zhang X Y, Liu J P, Qiao H, *et al.* Formulation optimization of dihydroartemisinin nanostructured lipid carrier using response surface methodology [J]. *Powder Technol*, 2010, 197(1/2): 120-128.
- [17] 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.
- [18] Müller R H, Radtke M, Wissing S A. Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic and dermatological preparations [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2002, 54(Suppl 1): 131-155.
- [19] Peer D, Karp J M, Hong S. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy [J]. *Nat Nanotechnol*, 2007, 2(12): 751-760.
- [20] Musacchio T, Torchilin V P. Recent developments in lipid-based pharmaceutical nanocarriers [J]. *Front Biosci*, 2011, 16(4): 1388-1412.
- [21] Tapeinos C, Battaglini M, Ciofani G. Advances in the design of solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers for targeting brain diseases [J]. *J Control Release*, 2017(264): 306-332.
- [22] Soliman G M. Nanoparticles as safe and effective delivery systems of antifungal agents: Achievements and challenges [J]. *Int J Pharm*, 2017, 523(1): 15-32.
- [23] Behzadi S, Serpooshan V, Tao W, *et al.* Cellular uptake of nanoparticles: Journey inside the cell [J]. *Chem Soc Rev*, 2017, 46(14): 4218-4244.
- [24] López-Sáez J F, de la Torre C, Pincheire J, *et al.* Cell proliferation and cancer [J]. *Histol Histopathol*, 1998, 13(4): 1197-1214.
- [25] 黄 霞, 朱婷婷, 罗 晴, 等. 新藤黄酸纳米脂质载体制备及其药剂学性质研究 [J]. 中草药, 2013, 44(11): 1400-1406.
- [26] 相延英, 杨 光. 常用中药中齐墩果酸和熊果酸的含量测定 [J]. 中国医院药学杂志, 2004, 24(5): 61-63.
- [27] 潘翠珊, 王风华, 翁艺芳, 等. 人参皂苷 Rg₃ 脂质体的处方优化及制备工艺研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2015, 26(1): 113-117.