

组分中药稳定性研究进展

王俊芳¹, 任晓亮¹, 王 萌^{2*}

1. 天津中医药大学中药学院, 天津 301617

2. 天津中医药大学 组分中药国家重点实验室, 天津 301617

摘 要: 组分中药是以中医药理论为指导, 遵循方剂配伍理论与原则, 吸收现代药物研制方法和技术, 由有效组分配伍而成的现代中药, 是创新中药研究的一种途径。作为中药现代化的重要成果, 组分中药较传统中药来说具有更清楚的物质基础和作用机制, 有效性也得到了广泛的研究与认可。且组分中药更符合现代药物安全、有效、稳定、可控的特征。组分中药的稳定性因其化学构成的特殊性而具有不同的特点及研究方法。对组分中药的来源、稳定性影响因素、研究现状及其提高稳定性的方法等进行综述, 旨在从稳定性角度为组分中药的研发提供科学依据。

关键词: 组分中药; 组分配伍; 稳定性; 配伍; 影响因素

中图分类号: R283.21 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)14-4545-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.14.032

Research progress on stability of component-based Chinese medicine

WANG Jun-fang¹, REN Xiao-liang¹, WANG Meng²

1. School of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. State Key Laboratory of Component-Based Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: Component-based Chinese medicine (CCM), following the compatibility theory and principle of prescription, adopting modern drug R&D and technologies, made up of the compatibility of active components, is considered as an innovative research methodology for traditional Chinese medicine (TCM) modernization. As an important achievement in the modernization of TCM, compared with TCM, CCM has a clearer material basis and action mechanism than TCM, and its effectiveness has also been widely studied and recognized. And CCM is more consistent with the characteristics of modern medicine that are safe, effective, stable and controllable. The stability of CCM has different characteristics and research methods because of its special chemical composition. A review of the source, influencing factors of stability, status, and methods to enhance the stability of CCM is aimed to provide scientific basis for further development of CCM.

Key words: component-based Chinese medicine; component compatibility; stability; compatibility; influence factors

组分中药是以中医药理论为指导, 遵循方剂配伍理论与原则, 吸收现代药物研制方法和技术, 由有效组分配伍而成的现代中药^[1]。在 2012 年第 418 次香山科学会议“组分中药研讨会”上, 张伯礼等^[2-3]与会专家提出组分中药是在传承基础上的创新, 具有“两个相对清楚”的特点, 即药效物质和作用机制相对清楚, 并具有安全、有效、稳定、可控的药物特征。会议明确, 组分中药研制是中药现代化的一个重要方向, 是中药走向国际医药主流市场的重

要途径, 对中药产业发展、国际化及产学研结合具有重要意义。

稳定性研究是基于对原料药或制剂及其生产工艺的系统研究和理解, 通过设计实验获得原料药或制剂的质量特性在各种环境因素(如温度、湿度、光线照射等)的影响下随时间变化的规律, 并据此为药品生产、包装、运输、储藏条件的确定以及有效期的建立提供科学依据^[4]; 同时, 也为质量标准、质控项目的设定以及限度的制定提供支持性信息^[5]。

收稿日期: 2021-12-24

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82074280); 国家自然科学基金面上项目(81873191)

作者简介: 王俊芳(1997—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药生物药剂学。E-mail: xiaoningmengwjf@163.com

*通信作者: 王 萌, 博士, 研究员, 研究方向为中药生物药剂学。E-mail: wangmeng@tjutcm.edu.cn

作为药品质量控制研究的重要组成部分,稳定性研究直接影响制剂的质量、用药有效性和安全性,在药品的研发和注册中占有重要的地位^[6]。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)、人用药品注册技术要求国际协调会(International Council for Harmonization, ICH)和我国药品监督管理局等国际、国内药事管理机构对天然药物、中药的稳定性研究做了较为全面的规定^[7],而对于组分中药的稳定性研究并无具体要求。组分中药作为中药现代化的积极探索,因其化学组成、成分含量和比例均存在一定差异,目前对于组分中药的稳定性研究尚属于探索阶段。根据组分中药不同组方特点和化学组成,其稳定性研究主要包括建立和完善适宜组分中药稳定性研究的方法,探寻不同影响因素下组分中药稳定性变化规律,探索配伍组分之间含量比例及其对于稳定性的影响等内容。针对性强的稳定性研究可有效保证组分中药的质量和临床药效,从而进一步促进中药现代化发展和产业化进程。因此,本文从组分中药的来源、稳定性影响因素、研究现状及其提高稳定性的方法等方面对近 10 年组分中药稳定性的研究进展进行综述,以期对组分中药稳定性研究方法学的归纳及其系统开展提供技术支持。

1 组分中药的来源

组分中药因药物处方基原的不同而分为多个类型,包括来源于中药单体成分或化学成分群和配伍组分等。目前,不同类型组分中药逐步投入临床^[8],这对其稳定性提出了进一步要求。总结和归纳组分中药临床应用现状有助于根据具体应用环境,开展更具针对性的稳定性评价研究。

1.1 中药单体成分或化学成分群

中药单体是指从单一饮片中提取、分离、纯化筛选出来的具有一定生物活性的单一化合物^[9]。小檗碱已被研制成丸剂、微球剂、微囊剂、软膏剂、纳米剂等剂型,并在临床上用于肠道感染、高血压、糖尿病等的治疗^[10-11]。青蒿素具有治疗疟疾、抗炎、抗肿瘤等多种药理活性^[12]。为提高药物生物利用度,多种新型制剂技术用于青蒿素的有效传递。青蒿素纳米制剂、固体分散体、包合物、微乳等在实验阶段药效显著,临床试验还需进一步研究^[13-14]。川芎嗪具有扩张血管、抑制血小板聚集、改善脑缺血等多种作用,常以注射液的形式应用于临床,用于缺血性脑血管病的治疗并取得较好疗效^[15]。

除单一化学成分外,组分中药中存在着一组来源于单味中药、化学成分组成清楚、含量比例明确、化学结构相似且能基本与原中药发挥同等药效的化学成分群,其中各化学成分交互作用于机体,整体协调发挥药效。三七总皂苷主要包含三七皂苷 R₁、人参皂苷 Rg₁、人参皂苷 Rb₁、人参皂苷 Re 等皂苷类成分,广泛以注射剂、片剂、胶囊剂等剂型应用于临床,用于心脑血管系统、呼吸系统、消化系统疾病的治疗^[16]。丹参总酚酸主要含原儿茶酸、原儿茶醛、丹酚酸 A、丹酚酸 B、丹酚酸 C 等,具有抗氧化、抗血栓、保护脏器和抗肿瘤等作用,临床用于治疗心脑血管疾病,主要剂型为起效迅速、生物利用度高的注射剂,并取得较好疗效。丹参总酚酸复合磷脂脂质体、生物黏附漂浮微丸等新剂型也受到了越来越多的关注^[17-18]。绞股蓝总苷包含绞股蓝皂苷 A、人参皂苷 Rd、人参皂苷 F₂ 等^[19],主要用于高脂血症的治疗,现有许多绞股蓝总苷制剂如片剂、胶囊剂、分散片等在临床应用中成效显著^[20]。

1.2 配伍组分

组分配伍是以中医学理论为基础,以复杂性科学思想为指导,以临床有效的名优中药二次开发为切入点,遵循传统方剂的配伍理论与原则,在基本搞清方剂药效物质和作用机制的基础上,以组效关系为基础,优化设计,针对临床适应病证,筛选有效的中药处方^[21]。组分配伍从传统方剂配伍中汲取丰富的资源,合理有序地对单味或多味中药中有效组分进行配伍。

1.2.1 源于单味中药的组分配伍 单味药中不同化学组分通常以一类相似结构骨架的成分群集合作为用药单位,其中不同组分作用于机体的靶点不尽相同,且少数单味药物中多种化学成分存在较为明确的剂量关系。对剂量关系的调整,可影响其治疗效果的发挥。研究表明丹参中丹酚酸 A、丹酚酸 B 以 1:1 配伍时对肾纤维化过程中结缔组织生长因子及分离缺陷基因 3 的干预作用最强^[22]。丹酚酸 B、丹酚酸 C 按 1:1 配伍可抑制肾组织炎症细胞趋化因子配体 2/3 蛋白的表达,改善肾间质纤维化大鼠的肾功能及肾脏病理,并对肾脏起到保护作用^[23]。胡芦巴中多糖组分、总皂苷、总黄酮以 3:6:1 配伍能使大鼠空腹血糖、大鼠尿液中尿蛋白及血清三酰甘油、总胆固醇和晚期糖基化终末产物水平明显降低,保护大鼠的胰腺与肾脏组织^[24]。

1.2.2 源于经典药对的组分配伍 药对是经过临床

长期实践得出的具有明确疗效的药物配伍^[25]，现有药对配伍研究主要体现在药材-有效部位-有效成分配伍 3 个层次，其中，有效部位、有效成分配伍更为符合化学成分相对清楚且作用明确的“精准药对”配伍概念^[26-27]。从经典药对中筛选有效组分并进行配伍机制研究已经成为揭示药对配伍机制科学内涵的重要手段。丹参-三七为临床常用祛瘀止血药对，二者配伍后广泛应用于心脑血管疾病的治疗。丹参多酚酸与三七总皂苷以 0.21:1 配伍时通过调节磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路抑制神经元凋亡，减轻大鼠脑缺血/再灌注损伤，且配伍应用效果明显优于二者单独应用^[28]。丹参-人参药对中，丹参总酚酸、人参总皂苷、人参多糖以 2:2:1 配伍时能够抑制肝癌细胞增殖和诱导细胞凋亡^[29]。经典药对三棱-莪术具有破血逐瘀消癥、行气消积止痛的作用，用于治疗血滞经闭腹痛、癥瘕积聚、痞块，三棱总黄酮与莪术挥发油以 2:1、1:1、1:2 配伍时，均对实验性大鼠子宫肌瘤有明显的防治作用^[30]。

1.2.3 源于经典复方的组分配伍 中药复方是中药临床中最主要的用药形式，也是中药现代研究的重要对象。在临床疗效的指导下，借助适当化学分离技术和药理研究方法，从中药复方中提取分离制备有效组分，从而“由繁化简”，可在合理简化化学成分的同时保持中药复方协同起效的作用特点，以此把握疗效明确的复方组分之间的配伍关系，成为中药复杂作用机制科学内涵研究的突破点、关键点^[31]。通脉复方由黄芪、三七组成，通过提取复方中总多糖和复方总皂苷并加以配伍验证量效关系。当总多糖和总皂苷以 4:1 配伍时对肾小球系膜细胞的增殖抑制作用最强^[32]。治疗变应性鼻炎的经验方别敏由黄芩、淫羊藿、黄芪、五味子、黄精等 11 味中药组成，其抑制脾淋巴细胞增殖最明显的配伍为黄芩苷-淫羊藿苷-黄芪甲苷 (1:2.14:2.65)^[33]。四物汤中川芎嗪、芍药苷、阿魏酸、多糖的配伍比为 2.275:4.285:5.298:1.472 时，对骨髓基质细胞增殖的影响最大，促进造血功能最强^[34]。

2 组分中药稳定性的影响因素

稳定性的影响因素是对药物制剂及其原料进行系统稳定性研究的具体归因过程，明确不同类型的影响因素可为组分中药及其制剂生产工艺、包装、贮存条件和建立降解产物分析方法提供科学依据^[35]。世界卫生组织稳定性指导原则、ICH 和国家食品药品监督管理局原料药物和天然药物稳定性指导原则

中药物的稳定性影响因素主要包括物理因素(温度、湿度和光照等)以及化学因素(pH 值、离子强度、溶媒等)^[7]。组分中药因其化学组成及成分含量、比例的特殊性，除经典天然药物稳定性研究中包含的物理、化学因素、制剂因素外，其稳定性的影响因素还应考虑不同组分间的配伍关系。

组分中药包含的化学成分种类多样，如醌类、黄酮类、萜类及挥发油类、生物碱类、有机酸类等，不同类型化合物结构中不同官能团受环境因素影响发生降解的程度不同，从而导致组分中药稳定性的差异。酯类化合物易在高温、酸碱性条件下发生酯键的断裂^[36-37]；含有多个不饱和和共轭双键的化合物易被氧化成饱和和^[38-39]；化合物结构中含有酚羟基的则易被氧化^[40]；含内酯环^[41]或桥环^[42]的则易发生开环降解；黄酮醇类化合物的羟基在中性条件下易解离、碱性条件下易发生氧化和开环反应^[43]；苷类物质因苷键具有缩醛或缩酮结构而不稳定^[44]等。化合物发生氧化、还原、加成、络合、中和等各类化学反应，均会导致组分中药稳定性的改变。

同天然药物类似，组分中药在生产、贮存和使用过程中易受到各种环境因素如 pH 值、溶媒、光照、温度、湿度和金属离子等条件的影响发生物理或化学反应，导致药物整体质量发生改变。(1) 环境中酸碱度是最为直观的药物稳定性化学影响因素，不同浓度的 H^+ 和 OH^- 可对水解等不同类型化学反应起到催化作用，造成药物降解。(2) 药物的溶媒具有不同的极性和介电常数，在一定程度上促使药物发生催化降解反应^[45]。溶媒的极性较强时，往往具有较大的水溶性，药物水解反应的速度会因此加快；相反，溶媒极性较低时通常会较大程度地缓解药物水解。(3) 光照作为一种辐射能可加速药物中的化学成分降解或促使其转化为其他物质。不同光源可能激发不同种类化学反应，具有光不稳定性的化合物尤其易于发生顺反异构化，影响组分中药的稳定性。(4) 温度同样会影响化学成分的结构。根据范托夫定律，化合物的反应速度会随着温度的变化而变化^[46]，因此温度往往可以催化降解反应。(5) 金属离子对药物的自氧化反应有显著的催化作用，在生产环境中水源及器皿中金属离子是影响组分中药稳定性的重要因素之一^[47]。(6) 对于固体药物，环境湿度对其稳定性有强烈影响。当组分中药中含有糖类、树脂类等亲水性物质时，易吸收水分而导致中药提取物具有一定的吸湿性。当固体药物吸收

水分后会在其表面形成水化膜,从而发生分解反应,使得固体药物的稳定性下降。故环境含水量、药物固体厚度、比表面积对药物吸湿降解均存在重要影响。

此外,配伍组分之间的相互作用是组分中药特有的稳定性影响因素。具有配伍关系的组分中药形成独有的化学体系,体系中各化学成分及其配伍剂量、比例均会对组分中药的整体稳定性产生影响,从而产生不同类型或不同程度的物理、化学反应,导致组分中药的稳定性改变。

3 组分中药稳定性的研究现状

目前,对于不同类型组分中药稳定性研究的报道还相对匮乏,这对组分中药产品的开发带来一定的挑战。从现有的报道来看,来源于中药单体及化学成分群的组分中药,因其化学成分结构、剂量相

对明确,其稳定性研究接近于化学药物研究标准。多数这类组分中药由于其化学结构本身的不稳定性,在强烈环境的刺激下,易发生降解。而越来越多的报道证明来源于配伍组分的组分中药在保证临床疗效的基础上,进一步促进了制剂传递能力、进而提高活性成分的生物利用度等,同时也可保持主要活性指标成分的稳定性。这也从药物稳定性研究角度证明了方剂配伍理论的科学性和合理性。

3.1 中药单体成分及化学成分群的稳定性

不同类型中药单体成分及化学成分群的稳定性大多受 pH 值、温度、光照的影响,有些化合物因其特殊结构,还会受酶、氧化还原剂、金属离子、溶媒、湿度、空气等因素的影响,不同类型中药单体成分及化学成分群稳定性的影响因素见表 1。

表 1 不同类型中药单体成分及化学成分群稳定性的影响因素

Table 1 Stability factors of different types of monomer composition and chemical composition group of traditional Chinese medicine

类型	官能团	代表性成分	稳定性影响因素	文献
糖类	糖苷键、还原性醛基、羟基、醚氧基	远志多糖、绞股蓝多糖、赤芝多糖、西洋参多糖	pH 值、温度、氧化还原剂、金属离子	7
苷类	糖苷键	槲皮素双糖苷、木蝴蝶苷 B、西红花苷、苦杏仁苷、桃叶珊瑚苷	pH 值、温度、溶媒、金属离子、酶	48-52
萜类	异戊二烯	甘松新酮、银杏内酯、白果内酯	pH 值、温度、光照	53-54
挥发油类	内酯键	α -柏木烯、 α -姜黄酮、芳姜黄烯、桂皮醛	pH 值、温度、氧化剂、光照、湿度、金属离子	55-58
环烯醚萜类	烯醚键、酯键	京尼平、栀子苷、龙胆苦苷、獐牙菜苦苷、哈巴俄苷	pH 值、温度、光照、酶、湿度、金属离子	56
醌类	醌式结构	大黄酸、大黄酚、大黄素、芦荟大黄素、大黄素甲醚	pH 值、温度、光照	59-60
黄酮类	醇羟基、吡喃环	生姜总黄酮、葛根皮总黄酮、黄芩素	pH 值、温度、光照、溶媒	61-63
生物碱	氮原子	钩藤碱、黄连总生物碱、延胡索总生物碱	pH 值、温度、超声、光照	64-66
苯丙素类	内酯键、酚羟基	白花前胡甲素、白花前胡乙素、欧前胡素、异欧前胡素、氧化前胡素、白当归素、厚朴酚、和厚朴酚	pH 值、温度、光照、氧化还原剂、金属离子	67-69
皂苷类	内酯键	黄芪皂苷、人参皂苷	pH 值、温度、光照、空气、溶媒	40,70

3.2 源于单味中药的组分中药配伍稳定性研究

与中药单体成分及化学成分群的稳定性不同,源于单味中药配伍的组分中药稳定性除了受环境中多种物理、化学因素的影响外,还与配伍组分结构有关。系统全面的药物稳定性研究是该类药物进一步生产、制备、研发的前提和基础。党晓芳等^[71]将三七中人参皂苷 R_{g1}、R_{b1} 和三七皂苷 R₁ 按 4:4:1 制成混合溶液后发现 3 种皂苷类混合成分

对温度较稳定,在 12 h 内随着加热时间延长,几乎不发生转化,保持稳定的比例与含量。马钱子中活性成分士的宁、马钱子碱为生物碱类成分,分别具有兴奋中枢系统和麻痹感觉神经末梢的作用,王菲等^[72]选择甲醇和三氯甲烷为溶剂配制士的宁-马钱子碱(7:5)混合溶液,进行 12 个月的稳定性考察。实验结果表明,士的宁-马钱子碱在密闭条件及 4 ℃ 下可稳定保存 12 个月。二氢杨梅素

(3,5,7,3',4',5'-六羟基-2,3-双氢黄酮醇)和杨梅素(3,5,7,3',4',5'-六羟基黄酮醇)广泛存在于红花、莲子等天然植物中,二氢杨梅素具有抗氧化、抗血栓、抗肿瘤、消炎、抑制肝细胞恶化等多种功效,杨梅素具有抗肿瘤、抗皮肤衰老、止痛、抗炎等活性。樊兰兰等^[73]将二氢杨梅素和杨梅素以 75%甲醇与甲醇为溶剂按 1:1 配制二者混合溶液,考察 2 种混合溶液在加热回流过程中的热稳定性,结果发现随着回流时间的延长,二氢杨梅素与杨梅素在混合液中的峰面积比逐渐降低,二氢杨梅素含量减少、杨梅素含量上升。可能由于二氢杨梅素结构中羰基的 α -氢比较活泼,易于在加热条件下脱氢形成具有更稳定共轭结构的杨梅素。

3.3 源于经典药对的组分中药配伍稳定性

与单味中药制备的组分中药稳定性研究相似,源于经典药对的组分中药稳定性受配伍组分的影响。在条件具备的前提下进行有关物质和降解产物的分析,归纳降解机制和规律以便于以经典药对制备组分中药时,可根据其稳定性变化特征建立适宜生产工艺和质量标准,加速组分中药现代化、产业化进程。山茱萸能够补益肝肾、收涩固脱,熟地具有补血滋阴、益精填髓的功效,二者配伍,养血补精、止血涩精功力增加,常见于六味地黄方等。二者配伍时,随着熟地比例的增加,山茱萸中的莫诺昔和马钱昔含量低于山茱萸单煎时的含量^[74]。其原因可能由于熟地中的环烯醚萜苷类成分与山茱萸中环烯醚萜类成分莫诺昔和马钱昔存在溶出竞争,引起莫诺昔和马钱昔溶解度下降,从而影响二者的含量检出^[75]。除了影响现有化学成分含量变化外,部分药物配伍后可见新的降解产物。人参-白术药对配伍主治脾胃气虚诸证,李孟璇等^[76]通过高效液相色谱对人参、白术配伍前后的化学成分变化进行分析,发现二者按 1:1 配伍合煎 2 h 后产生 1 个新的成分,质谱定性分析推断该新化合物为人参皂苷 Rg_2 的降解产物人参皂苷 F₄ 或人参皂苷 Rg_6 。

3.4 源于经典复方的组分中药配伍稳定性

中药复方有效组分配伍制备的组分中药基本可保持主要活性指标成分的稳定,特别是利用稳定性研究角度可以发现,部分组分在经典复方中配伍共同使用,相对于单一化学成分或成分群的易于降解的情况明显得以改善。复方药物整个体系稳定性提高可在制剂稳定性角度解释中药复方配伍的合理性。复方丹参方中丹参、三七以不同比例配伍时^[77],丹参水溶性成

分(丹酚酸 B、丹参素、原儿茶醛)以及丹参脂溶性成分(隐丹参酮、丹参酮 A、丹参酮 I)的稳定性随三七比例的增大而增强。三七总皂苷对丹参中的有效成分具有明显的促稳作用。蒋亚超^[78]基于中药组分配伍理论,在针对源于生脉方组分的现代制剂研究中,用生脉饮总皂苷与总木质素制备了组分中药生脉分散片。通过室温留样考察法,经过 3 个月时间,所制备的生脉分散片中总皂苷、总木质素及各主要有效单体成分(人参皂苷 Rg_1 、人参皂苷 Re 、人参皂苷 Rb_1 、麦冬皂苷 D、五味子醇甲、五味子甲素、五味子乙素)含量的常温稳定性考察结果良好,从稳定性角度证明合理的复方裁化对复方质量无影响,为提高生脉制剂质量及进一步的新药开发提供科学依据。王佳宇等^[58]对银翘散复方(连翘、金银花、荆芥、薄荷、淡豆豉、牛蒡子、桔梗、淡竹叶和甘草)挥发油进行了稳定性研究,结果表明复方挥发油在光照、常温、强酸、强碱条件下吸光度变化较大,环境中的铜离子和铁离子可能与复方挥发油中某些成分发生络合反应,导致其紫外吸收光谱中形成新的吸收峰。刘红波等^[79]对秦七风湿方(秦艽、珠子参、山茱萸)中的秦艽总苷、珠子参总苷、山茱萸总苷组分进行了稳定性初步研究,3 种总苷组分在高温和强光照射实验中含量较稳定。

4 提高组分中药稳定性的方法

与稳定性影响因素相对应,提高组分中药稳定性可从化学因素、物理因素与配伍关系 3 个方面入手进行分析。

4.1 化学结构改造

根据构效关系、降解动力学变化规律等对单一化合物或具有一类母核的化合物进行结构修饰,以追求更为高效、稳定的治疗效果是天然药物研发的常规手段。将化学结构不稳定的天然产物作为先导化合物,对其进行结构改造,是改善组分中药不稳定性的有效途径之一。花青素广泛存在于山茱萸、芍药、覆盆子、矢车菊、飞燕草等中药中,具有抗氧化、抗炎和清除自由基等活性,尤其能有效降低肿瘤和心脑血管疾病的风险。基本结构为多羟基-2-苯基苯并吡喃型阳离子及其糖苷,易发生降解^[80]。张蓓等^[81]对花青素进行酰基化和甲基化改性,改性后的花青素对光、热稳定性显著提高。迷迭香主要活性成分鼠尾草酸对神经系统疾病、心血管疾病、肝肾损伤、视网膜病变、肥胖、衰老和肿瘤等均具有一定的预防和治疗作用。因结构中含有不稳定的

邻二酚羟基, 稳定性较差, 在含水溶液中极易导致化合物降解变质。刘佳等^[82]对其进行了结构修饰, 将 C-11、C-12 位的羟基乙酰化, 乙酰化的鼠尾草酸在无水乙醇和 75% 乙醇中 7 d 内含量基本保持不变, 稳定性显著提升。姜黄素因结构中含有不稳定的 β -二酮基团而不稳定。以姜黄素为先导物, 设计合成的一种去除 β -二酮基团的姜黄素单羰基类似物 [2,5-双(2-溴苯基)环戊酮] 在高温、光照、不同 pH 缓冲溶液、不同生理介质条件下的降解速率均低于其先导物姜黄素, 可能由于其中间连接链成环产生位阻而使其稳定性增加^[83]。

4.2 制药生产工艺的优化提升

更为安全的药物制剂辅料和包装材料、更为适宜的制药生产工艺是提高组分中药稳定性的有效手段。与传统中药制剂生产工艺较为不同的是, “质量源于设计” 的制药生产工艺应充分贯穿于组分中药产品的制造工艺流程中。如智能储存环境控制、物联网智能化监控系统等可实现对存储环境信息的在线实时监测和对执行设备的远程控制^[84], 准确监控环境中的温湿度变化, 为药物的生产提供实时可控的有利环境。“智能制造” “中药工业 4.0” 等理念的提出, 为组分中药的标准化生产以及中药现代化和工业化发展提供了更为有效的质量提升途径。根据药物稳定性研究中发现的各种影响因素, 有针对性地设计中药制剂处方及其体系生产工艺过程, 可有的放矢地改善组分中药制剂稳定性存在的问题。

对于易因光照发生氧化的药物, 尽量注意在生产 and 贮存过程中避免光线的照射, 可采用有色遮光容器保存的方法。对比较容易水解或氧化的药物来说, 控制温度是减缓降解反应最为简单有效的手段。为了避免金属离子与药物发生催化反应, 在选择生产、制备、储存容器时应尽可能地避免使用金属容器或对金属容器进行钝化处理。除了以上常见的强烈环境刺激应予以规避外, 更先进、适用的制造及储存条件应该在组分中药的设计和生环节环节中广泛应用。如采用微囊技术包埋可防止空气、水分、光线等环境物理因素引起药物稳定性变化。薄膜包衣是较为简单有效地控制药物吸湿及挥发问题的制剂工艺手段, 能针对环境湿度问题极大提高制剂的整体稳定性。高分子、天然高分子聚合物作为包合材料, 将化合物包合于空腔中, 从而保护药物分子免受外部环境中反应性分子的进攻, 避免药物分子发生水解、氧化、异构化、聚合及酶降解等^[85]。青藤

碱是从青风藤中提取的单体生物碱, 具有良好的抗炎、镇痛及免疫抑制等作用^[86], 已开发为青风藤注射液、正清风痛宁缓释片、正清风痛宁注射液等, 临床用于治疗关节炎^[87]。青藤碱对光、热不稳定, 易分解, 以青藤碱为主药, 乙基纤维素为囊材制成微囊后可隔绝空气、水分和光线, 使药物稳定性明显提高^[88]。黄芩素为黄酮类化合物, 因分子中含有多个酚羟基易被氧化而不稳定。李进霞等^[89]制备黄芩素/ γ -环糊精包合物, 因 γ -环糊精内腔为黄芩素分子提供了疏水环境, 黄芩素分子在腔中的运动受到很大的限制, 故稳定性大大增加。丹皮酚与 β -环糊精包合后主客体分子间作用力增大, 包合物的湿、热稳定性明显提高^[90]。

4.3 合理利用配伍关系

利用组分中药特有的配伍关系, 在保证临床药效的前提下, 有效裁化中药复方来源的组分中药, 优化确定其化学成分组成和配伍比例, 进而提高组分中药稳定性, 保障药物整体质量。研究显示, 甘草酸铵与乌头碱按不同比例配伍时, 甘草酸铵能使乌头碱含量降低, 且随着甘草酸铵比例增加, 乌头碱的含量下降越多, 达到减小乌头碱毒性的目的^[91]。灯盏乙素为 7-羟基结合葡萄糖醛酸基的黄酮苷, 和胡椒碱有形成氢键的基础, 所以灯盏乙素与胡椒碱之间可能存在非共价键缔合^[92], 这可能是灯盏乙素与胡椒碱配伍后保持稳定性的主要原因。余丹妮等^[93]发现, 在 40 °C 下, 女贞子三萜与胡椒碱以 1.5 : 1 和 2 : 1 配伍时, 2 个复合物出现了部分晶型转变, 而配伍比为 1 : 1 的复合物表现出良好的热稳定性。此外, 研究发现, 多糖类成分对某些成分尤其是黄酮类成分有显著的促稳作用。Sun 等^[94]发现麦冬多糖能提高 2,3,5,4'-四羟基-二苯乙烯-2-O- β -D-葡萄糖苷的稳定性。Liu 等^[95]研究表明, 黄芪中黄芪多糖与 15 种常用黄酮 (异甘草素、葛根素、橙皮苷、山柰酚等) 配伍后均可明显延长其在水中降解半衰期, 通过差示扫描量热法表征发现黄芪多糖和各黄酮类成分之间形成稳定的复合物, 从而提高黄酮类化合物的稳定。Cao 等^[96]在弱碱性 (pH 9) 条件下、90 °C 环境中研究了 17 种多糖 (枸杞多糖、刺五加多糖、党参多糖、甘草多糖、玉竹多糖等) 对 8 种黄酮类化合物 (黄芩素、槲皮素、木犀草素、芦丁等) 稳定性的影响, 结果显示多糖对不同的黄酮类化合物表现出不同程度的促稳作用。并初步推测多糖水溶液呈酸性, 可以在一定程度上降低实验条件的 pH

值, 从而降低黄酮类化合物水解的发生, 提高其稳定性。

5 结语

虽然较传统中药来说, 组分中药的化学成分已呈现相对清楚简化的特征。然而, 总体而言, 大多数组分中药仍为多个化合物组成的复杂化学体系。以组分中药中指标成分的含量作为其稳定性的标准显然有一定的局限性, 忽略了中医药理论在组分中药中的指导作用, 不能体现中药配伍过程中组分间、成分间的相互剂量关系及其对临床药效的影响, 亦不能全面真实地反映组分中药的整体质量。因此, 组分中药的稳定性研究应基于组分中药来源、化学组成情况、临床应用特点等予以区分, 有针对性地建立单一成分/群、配伍组分中药稳定性的研究方法。按化合物质量分数(浓度)、相对定量比例、化合物结构变化等多层次对组分中药稳定性进行衡量。在此基础上, 建立并完善相应组分中药的质量标准体系, 促进组分中药制剂向更为有效、安全、质量可控的现代药物方向发展。

中药及其产品的质量控制在整个中药现代化的核心所在, 也是制约中药现代化、科学化和国际化发展的关键问题之一。组分中药作为一种创新中药模式, 是中药现代化发展的重要方向之一。目前, 对于组分中药稳定性的研究尚不全面, 大部分学者注重组分中药的药理作用, 但稳定性作为药效物质保持安全、进而发挥药效的基础, 值得深入研究。就目前的研究来看, 较传统中药汤剂来说, 组分中药稳定性研究的技术手段和方法得到了进一步关注。结合组分中药自身特有的药效物质基础性质, 将各组分以及组分间各成分内在结构进行有效明晰、客观量化量稳关系, 并对组分中药制剂实施从源头药材到制剂成品全过程质量的实时监控, 从而动态化、过程化、精准化地控制组分中药制剂质量的稳定性, 可有效提升组分中药稳定性研究及组分中药产品开发水平。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张俊华, 樊官伟, 张晗, 等. 组分中药理论的发展与应用 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(21): 4054-4058.
- [2] 张伯礼, 王永炎. 方剂关键科学问题的基础研究: 以组分配伍研制现代中药 [J]. 中国天然药物, 2005, 3(5): 258-261.
- [3] 张伯礼, 王永炎, 姚新生. 第 418 次香山科学会议: 组分中药研制是中药现代化的重要方向 [J]. 中医药临床

杂志, 2012, 24(6): 537.

- [4] 国家食品药品监督管理局组织. 药物研究技术指导原则: 2006-2007 年 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2007: 57-58.
- [5] 张文婷, 王嘉亿, 马新. 浅谈中国药典起草与基础研究工作 [J]. 世界科学技术—中药现代化, 2002, 4(4): 17-19.
- [6] 李计萍. 中药新药稳定性研究的现状及思考 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2004, 6(5): 25-28.
- [7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 中药、天然药物稳定性研究技术指导原则 [EB/OL]. [2006-12-30]. <https://www.cde.org.cn/zdyyz/domesticinfo?page?zdyyzIdC ODE=a941d23017df025ec84043d9784e9baf>.
- [8] 洪峰, 褚丹丹, 徐慧芳, 等. 近年我国中药新药审批及注册申请现状分析 [J]. 中国新药杂志, 2021, 30(14): 1260-1265.
- [9] 杨鸣华, 刘伟, 孔令义. 基于中药有效单体成分的新药研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2016, 18(3): 329-336.
- [10] Ke Z, Zhu Z, Xu Z, et al. Formulation design and *in vitro* evaluation of berberine- loaded self-nanoemulsifying drug delivery system [J]. *Trop J Pharm Res*, 2015, 14(5): 747.
- [11] 陈锡琨, 覃志高. 浅谈盐酸小檗碱剂型的研究概况 [J]. 中国民族民间医药, 2013, 22(15): 106-107.
- [12] 廖媛, 王钰婷, 罗贤强, 等. 青蒿素类化合物抗肿瘤作用激活机制的研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(11): 3429-3435.
- [13] 李文婷, 张国丽, 张锐武, 等. 青蒿素类药物新剂型研究进展 [J]. 农村经济与科技, 2019, 30(12): 299-300.
- [14] 赵雪, 杨逢建, 葛云龙, 等. 青蒿素多孔淀粉微球的制备、表征与水溶性评价 [J]. 中草药, 2019, 50(7): 1596-1602.
- [15] 姜言红, 田颖, 练佳颖, 等. 丹参川芎嗪注射液辅助治疗 72 h 内急性缺血性卒中的系统评价 [J]. 中草药, 2021, 52(18): 5663-5675.
- [16] 陈雅慧, 傅春升, 孙爱萍, 等. 三七总皂苷制剂研究进展 [J]. 中南药学, 2018, 16(6): 812-816.
- [17] 嵇晶, 潘旻, 程建明. 丹参总酚酸复合磷脂脂质体制备工艺研究 [J]. 中南药学, 2021, 19(6): 1098-1103.
- [18] 杨丹丹, 黎迎, 朱春燕. 丹参总酚酸生物黏附漂浮微丸体外释放和大鼠药代动力学研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(6): 77-81.
- [19] 于学海. 绞股蓝皂苷及其相关制剂的质量研究 [D]. 兰州: 甘肃农业大学, 2014.
- [20] 张若青, 张继洪, 张国伟. 绞股蓝总苷的药理作用及其临床应用进展 [J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(11): 174-176.
- [21] 张伯礼, 王永炎, 商洪才. 组分配伍研制现代中药的理论和方法 [J]. 继续医学教育, 2006, 20(19): 89-91.
- [22] 赵任杰, 吴丹彤, 李均, 等. 丹酚酸 A、B 及其分子药对配伍对肾纤维化过程中 CTGF 及 Par-3 的干预作用 [J]. 世界中医药, 2015, 10(6): 895-899.

- [23] 付旭, 李均, 姚兰, 等. 丹酚酸 B、C 组分配伍对肾纤维化炎症细胞趋化因子 CCL2、CCL3 的影响 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27(3): 563-565.
- [24] 汪佳琦, 姜文月, 张琳, 等. 胡芦巴中皂苷、黄酮和多糖组分不同配伍对 1 型糖尿病大鼠的降血糖作用 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2016, 42(6): 1081-1086.
- [25] 李杨, 张梅. 中药组分配伍研究方法及应用实践 [J]. 中药与临床, 2016, 7(5): 51-53.
- [26] Zhou M M, Hong Y L, Lin X, *et al.* Recent pharmaceutical evidence on the compatibility rationality of traditional Chinese medicine [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 206: 363-375.
- [27] 张圆, 吴晓丹, 杨勇. 精准医学背景下的传统配伍与有效组分配伍 [J]. 中医药学报, 2018, 46(2): 7-10.
- [28] 贾壮壮, 袁庆, 陈红阳, 等. 丹参多酚酸配伍三七总皂苷通过调节 PI3K/AKT 信号通路对大鼠脑缺血/再灌注损伤神经元凋亡的影响 [J]. 中国药理学通报, 2020, 36(9): 1214-1220.
- [29] 毕蕾, 颜晓静, 杨烨, 等. 正交设计优选丹参-人参组分抗肝癌配伍研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(13): 82-86.
- [30] 余成浩, 彭腾, 杜洁, 等. “三棱-莪术”组分配伍对大鼠子宫肌瘤的影响 [J]. 中药药理与临床, 2014, 30(3): 104-107.
- [31] 陈聪聪, 秦雪梅, 杜冠华, 等. 中药有效组分“配伍艺术”的研究基础: 组分配伍研究策略 [J]. 药学报, 2019, 54(5): 808-817.
- [32] 刘明平, 林铿, 黄兆胜, 等. 通脉复方有效组分抑制肾小球系膜细胞增殖的活性筛选及配伍研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(8): 172-175.
- [33] 弓唯一, 张新民, 沈自尹, 等. 复方别敏中黄芩苷、淫羊藿苷和黄芪甲苷配伍比例的优化 [J]. 中西医结合学报, 2010, 8(6): 541-547.
- [34] 高月, 马增春, 梁乾德, 等. 四物汤的方证结合研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2010, 12(2): 211-216.
- [35] 中国药典 [S]. 四部. 2020: 457.
- [36] 郑娜, 师亚玲, 吉艳霞, 等. 温度和酸度对黄芪皂苷 IV、III、I 稳定性和转化的影响 [J]. 中南药学, 2014, 12(11): 1062-1065.
- [37] Aree T. Understanding structures and thermodynamics of β -cyclodextrin encapsulation of chlorogenic, caffeic and quinic acids: Implications for enriching antioxidant capacity and masking bitterness in coffee [J]. *Food Chem*, 2019, 293: 550-560.
- [38] 付小梅, 吴志瑰, 裴建国, 等. 栀子药材中西红花苷-1 的化学稳定性研究 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(3): 525-527.
- [39] 邹立君, 杨昆忠, 邓浩, 等. 不同温度、pH、光照条件对栀子黄色素稳定性研究 [J]. 江西化工, 2021, 37(1): 34-36.
- [40] 张培培, 李德光, 刘红斌, 等. 灯盏乙素和苷元的理化性质及体内稳定性研究现状 [J]. 云南中医中药杂志, 2019, 40(10): 77-80.
- [41] 于燕燕, 赵继会, 冯年平, 等. 鬼臼毒素水溶液稳定性研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2011, 27(1): 80-82.
- [42] 柳文媛, 冯锋, 陈优生, 等. 藤黄酸碱降解产物的结构研究 [J]. 中国天然药物, 2004, 2(2): 75-77.
- [43] Liu H, Gan C Y, Shi H Y, *et al.* Gastric floating pill enhances the bioavailability and drug efficacy of dihydromyricetin *in vivo* [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2021, 61: 102279.
- [44] 龚友兰, 刘东亮, 邓长凤, 等. 玄参主要环烯醚萜苷热稳定性研究 [J]. 湖南中医杂志, 2019, 35(12): 112-114.
- [45] 余艳, 杨丹. 影响药物制剂稳定性因素及其解决方法 [J]. 科技资讯, 2020, 18(17): 207-208.
- [46] 刘平社. 影响药物制剂稳定性因素及提高方法 [A] // 中国转化医学和整合医学研讨会论文综合刊 [C]. 广州: 中华高血压杂志社, 2015: 535.
- [47] 裴勇. 影响药物制剂稳定性因素及提高方法 [J]. 中医研究, 2014, 27(12): 70-71.
- [48] 王文平, 吴慧敏, 刘曼婷, 等. 南葶子中槲皮素-3-O- β -D-葡萄糖-7-O- β -D-龙胆双糖苷的稳定性考察 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(11): 5739-5742.
- [49] 胡晓茹, 丁倩云, 刘晶晶, 等. 中药化学对照品木蝴蝶苷 B 的稳定性研究 [J]. 中国药理学杂志, 2020, 55(2): 90-95.
- [50] 李寅庆, 许凤磊, 宗梁, 等. 金属离子对西红花苷稳定性的影响 [J]. 中成药, 2020, 42(1): 124-127.
- [51] 徐东, 许秀琼, 王硕辉, 等. 苦杏仁苷两种差向异构体的稳定性研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(3): 359-362.
- [52] 杜亚朋, 王美, 李璐遥, 等. 基于化合物稳定性探讨炮制对含环烯醚萜类成分中药药性及功效影响的研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(16): 5039-5051.
- [53] 刘国林, 刘勇, 石晋丽, 等. 甘松新酮的稳定性研究 [J]. 药物分析杂志, 2015, 35(2): 360-363.
- [54] 林春颖, 梁莉君, 曾翠梅. 银杏叶中萜类内酯的稳定性研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2013, 24(6): 622-624.
- [55] 邵佳, 邹俊波, 史亚军, 等. 姜黄挥发油热稳定性研究及其抗氧化剂筛选 [J]. 中国药理学杂志, 2019, 54(15): 1237-1244.
- [56] 王瑜, 邹俊波, 史亚军, 等. 姜黄挥发油加速氧化稳定性考察及抗氧化剂筛选 [J]. 中药材, 2019, 42(11): 2627-2630.
- [57] 郑鹏, 李佳佳, 顿佳颖, 等. 葶苈生脉口服液挥发油的稳定性研究 [J]. 时珍国医国药, 2018, 29(11): 2656-2658.
- [58] 王佳宇, 江美芳, 林宏英, 等. 银翘散复方挥发油稳定性研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2015, 22(10): 81-85.
- [59] 王文永, 田玉先, 王雅红, 等. 大黄酸的稳定性研究 [J]. 中国药业, 2015, 24(16): 28-30.
- [60] 刘志兵, 王海鸥. 中药大黄中蒽醌衍生物成分分析及其稳定性 [J]. 无锡轻工大学学报: 食品与生物技术, 2003, 22(5): 53-56.

- [61] 高红岩. 生姜中总黄酮的提取工艺及其稳定性的研究 [J]. 食品科技, 2016, 41(4): 204-207.
- [62] 吴玲. 生姜中总黄酮的提取工艺及稳定性研究 [J]. 中国调味品, 2017, 42(12): 71-74.
- [63] 庞振国, 崔炳群. 葛根皮中总黄酮的提取工艺及其稳定性研究 [J]. 食品科技, 2009, 34(6): 210-213.
- [64] 王珺滢, 刘秀秀, 何芸岸, 等. 钩藤碱水溶液稳定性和降解动力学研究 [J]. 华西药学杂志, 2021, 36(2): 198-201.
- [65] 梅紫薇, 徐艳艳, 田伟强, 等. 黄连总生物碱提取物稳定性、理化性质的考察 [J]. 中成药, 2021, 43(6): 1579-1582.
- [66] 王群星, 吴瑾瑾, 徐菲拉, 等. 延胡索总生物碱的稳定性影响因素与理化性质研究 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(8): 3750-3754.
- [67] 潘佳星, 刘宇文, 伍勋, 等. 前胡药材中香豆素类成分稳定性考察 [J]. 中国药师, 2021, 24(3): 583-586.
- [68] 袁园. 白芷醇提物的稳定性研究 [J]. 绿色科技, 2017(2): 130-131.
- [69] Usach I, Alaimo A, Fernández J, *et al.* Magnolol and honokiol: Two natural compounds with similar chemical structure but different physicochemical and stability properties [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(2): 224.
- [70] 叶安琪. 基于分子筛辅助的人参皂苷 R_gs 的高效制备及相关皂苷的稳定性研究 [D]. 吉林: 吉林化工学院, 2021.
- [71] 党晓芳, 曹飒丽, 林龙飞, 等. 三七提取液中皂苷类成分的热稳定性分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(1): 31-34.
- [72] 王菲菲, 吴寿海, 王明娟, 等. 马钱子生物碱混合对照溶液稳定性研究 [J]. 广州中医药大学学报, 2018, 35(2): 328-332.
- [73] 樊兰兰, 何丽丽, 韦玮, 等. UPLC 法测定藤茶中二氢杨梅素与杨梅素的含量及其热稳定性 [J]. 中国药房, 2012, 23(35): 3316-3319.
- [74] 邹清. 山茱萸与熟地配伍时主要组分变化规律研究 [J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(33): 118-119.
- [75] 周莉莉. 山茱萸炮制及配伍药效物质基础的化学研究 [D]. 徐州: 中国矿业大学, 2008.
- [76] 李孟璇, 孙林, 孟兆青, 等. 人参白术药对配伍前后化学成分变化研究 [J]. 中草药, 2014, 45(24): 3549-3552.
- [77] 潘桂湘. 复方丹参方主要化学成分的研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2002.
- [78] 蒋亚超. 基于中药组分配伍理论的生脉分散片成型工艺及质量标准研究 [D]. 郑州: 河南中医药大学, 2016.
- [79] 刘红波, 徐思宁, 唐志书, 等. 秦七风湿方组分中药制剂前的理化性质研究 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(12): 2858-2864.
- [80] 黄浩洲, 张定堃, 姜红, 等. 中药口服液体制剂中花青素不稳定机制及稳定剂研究进展 [J]. 药学学报, 2017, 52(10): 1524-1532.
- [81] 张蓓, 辛向东, 赵山, 等. 桑椹花青素的结构修饰及功能性验证 [A] // 中国蚕学会 2018 年学术年会论文集 [C]. 杨凌: 中国蚕学会, 2018: 24.
- [82] 刘佳, 于浩飞, 张荣平, 等. 乙酰化鼠尾草酸的稳定性及对海马神经元的保护作用 [J]. 中药药理与临床, 2018, 34(3): 30-32.
- [83] 杨苹, 隋思博, 张敏, 等. 姜黄素单羧基类似物的体外稳定性研究 [J]. 中成药, 2012, 34(12): 2441-2444.
- [84] 丁承君, 李召策, 朱雪宏, 等. 面向仓储的物联网智能化监控系统 [J]. 机械设计与制造, 2019(11): 118-121.
- [85] 李平. 提高中药制剂稳定性方法的研究进展 [J]. 中医药临床杂志, 2012, 24(4): 383-384.
- [86] 王玺, 张智勇, 仇萍, 等. 青风藤、青藤碱及其相关制剂的研究进展 [J]. 中国药理学杂志, 2021, 56(2): 85-93.
- [87] 张琦, 陈文勇. 正清风痛宁缓释片联合双醋瑞因治疗膝骨性关节炎的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(2): 477-480.
- [88] 王锐, 李陈雪, 邱金双, 等. 青藤碱缓释微囊制备工艺的优选及体外释药研究 [J]. 江苏中医药, 2016, 48(3): 62-64.
- [89] 李进霞, 王佳, 康明丽, 等. 黄芩素/γ-环糊精包合物的制备、表征及自由基清除研究 [J]. 中国药理学杂志, 2020, 55(19): 1616-1621.
- [90] 董晓旭, 付京, 尹兴斌, 等. 丹皮酚 β-环糊精包合物稳定性考察 [J]. 山东中医药大学学报, 2015, 39(4): 377-378.
- [91] 陈儒燕. 附子配伍甘草的物质基础研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2008.
- [92] 严红梅, 汪晶, 贾晓斌, 等. 灯盏乙素-胡椒碱共无定型复合物的制备及其体外释放度评价 [J]. 中草药, 2015, 46(14): 2082-2086.
- [93] 余丹妮, 伍薇, 祁玮玮, 等. 女贞子三萜-胡椒碱共无定型复合物的表征和体外溶出度评价 [J]. 中草药, 2018, 49(3): 561-568.
- [94] Sun L L, Wang M, Zhang H J, *et al.* The influence of polysaccharides from *Ophiopogon japonicus* on 2,3,5,4'-tetrahydroxy-stilbene-2-O-β-D-glucoside about biopharmaceutical properties *in vitro* and pharmacokinetics *in vivo* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 119: 677-682.
- [95] Liu F, Sun L L, You G J, *et al.* Effects of *Astragalus* polysaccharide on the solubility and stability of 15 flavonoids [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 143: 873-880.
- [96] Cao X X, Wang L, Liu M Q, *et al.* Study on solubilization and stabilization of eight flavonoids by 17 Chinese herbal polysaccharides [J]. *J Chem*, 2020, 2020: 6235284.

[责任编辑 崔艳丽]