

# 负载五味子乙素的玉米醇溶蛋白/葡聚糖纳米粒处方优化、表征及口服药动力学研究

王肖雲<sup>1,2</sup>, 李泽运<sup>1,3</sup>, 王 贇<sup>4</sup>, 赖耀文<sup>4\*</sup>

1. 郑州大学第一附属医院 药学部, 河南 郑州 450002
2. 河南省精准医学临床质谱工程研究中心, 河南 郑州 450002
3. 河南省精准临床药学重点实验室, 河南 郑州 450002
4. 河南中医药大学第五临床医学院, 河南 郑州 450046

**摘要:** 目的 制备负载五味子乙素的玉米醇溶蛋白/葡聚糖纳米粒 (schisandrin B-loaded by zein-dextran nanoparticles, Sch B-zein/Dex-NPs), 考察其体外释药行为及体内药动力学行为。方法 采用反溶剂沉淀法制备 Sch B-zein/Dex-NPs。单因素考察 Sch B-zein/Dex-NPs 影响因素, 使用 Box-Behnken 设计-效应面法 (Box-Behnken design-response surface method, BBD-RSM) 优化 Sch B-zein/Dex-NPs 处方。透射电子显微镜 (transmission electron microscopy, TEM) 观察 Sch B-zein/Dex-NPs 形貌, 傅里叶变换红外光谱 (Fourier transform infrared spectroscopy, FTIR) 研究其结合机制, X 射线粉末衍射 (X-ray powder diffraction, XRPD) 法分析五味子乙素晶型。测定 Sch B-zein/Dex-NPs 在纯化水、模拟胃液和模拟肠液中的饱和溶解度, 透析袋法考察在模拟胃肠液中体外释药行为。SD 大鼠分别 ig 给予五味子乙素和 Sch B-zein/Dex-NPs 粉末, 计算其主要药动力学参数。结果 Sch B-zein/Dex-NPs 最佳处方为玉米醇溶蛋白质量浓度为 19.5 g/L, 反溶剂相与溶剂相体积比 2.95:1, 葡聚糖质量浓度为 5.0 g/L。包封率、载药量、粒径及  $\zeta$  电位分别为 (89.34±0.71) %、(4.91±0.05) %和 (179.79±5.52) nm 和 (-32.16±0.69) mV, 外貌为类球形。五味子乙素可能与玉米醇溶蛋白之间发生了氢键络合作用, 五味子乙素以无定形态存在于 Sch B-zein/Dex-NPs 粉末中。Sch B-zein/Dex-NPs 将五味子乙素在纯化水、模拟胃液和模拟肠液中溶解度分别增加至 61.99、65.13 和 64.38 倍。Sch B-zein/Dex-NPs 在模拟胃、肠液中 12 h 累积释放率分别提高至 71.68%和 87.87%, 释药行为均符合 Weibull 模型。药动力学结果显示, Sch B-zein/Dex-NPs 的达峰时间 ( $t_{max}$ ) 延后至 (2.08±0.46) h, 半衰期 ( $t_{1/2}$ ) 延长至 (4.42±1.78) h, 达峰浓度 ( $C_{max}$ ) 和相对口服吸收生物利用度分别提高至 3.82 倍和 4.36 倍。结论 Sch B-zein/Dex-NPs 包封率大于 80%, 显著增加了五味子乙素的溶解度、释放度及生物利用度, 为后续研究奠定实验基础。

**关键词:** 五味子乙素; 玉米醇溶蛋白; 葡聚糖; Box-Behnken 设计-效应面法; 纳米粒; 溶解度; 释放度; 生物利用度

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)16-5749-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.16.005

## Schisandrin B-loaded by zein/dextran nanoparticles: Prescription optimization, characterization and oral pharmacokinetics

WANG Xiaoyun<sup>1,2</sup>, LI Zeyun<sup>1,3</sup>, WANG Yun<sup>4</sup>, LAI Yaowen<sup>4</sup>

1. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450002, China
2. Henan Engineering Research Center of Clinical Mass Spectrometry for Precision Medicine, Zhengzhou 450052, China
3. Henan Key Laboratory of Precision Clinical Pharmacy, Zhengzhou 450052, China
4. The Fifth Clinical Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

**Abstract: Objective** To prepare schisandrin B-loaded by zein-dextran nanoparticles (Sch B-zein/Dex-NPs), and examine its *in vitro* drug release behavior and *in vivo* pharmacokinetic behavior. **Methods** Anti-solvent precipitation method was used to prepare Sch B-

收稿日期: 2025-03-19

基金项目: 河南省重点研发推广项目 (222102310082); 河南省科技研发计划联合基金项目 (301420098)

作者简介: 王肖雲 (1986—), 女, 汉族, 硕士, 主管药师, 主要从事药剂学与中药药理研究。

Tel: (0371)66295219 E-mail: wangxiaoyun\_zzu@163.com

\*通信作者: 赖耀文 (1985—), 男, 汉族, 硕士, 副主任药师, 主要从事药物临床及药理学研究。

Tel: (0371)63077777 E-mail: wmh1065aa@163.com

zein/Dex-NPs. Influencing factors were investigated by single factor experiments, Box-Behnken design-response surface method (BBD-RSM) was employed to optimize prescriptions of Sch B-zein/Dex-NPs. Transmission electron microscope (TEM) was employed to observe the microscopic appearance of Sch B-zein/Dex-NPs, Fourier transform infrared spectrometer (FTIR) was used to study binding mechanism, X-ray powder diffraction (XRPD) was employed to analyze the crystal form of schisandrin B in Sch B-zein/Dex-NPs powder. Saturated solubility of Sch B-zein/Dex-NP powder was determined in distilled water, simulated gastric fluids and simulated intestinal fluids, and the *in vitro* drug release in simulated gastrointestinal fluids was investigated by dialysis bag method. SD rats were administered intragastrically with schisandrin B and Sch B-zein/Dex-NPs respectively, and main pharmacokinetic parameters were calculated. **Results** Optimal formulations of Sch B-zein/Dex-NPs: mass concentration of zein was 19.5 g/L, volume ratio of anti-solvent phase to solvent phase was 2.95:1 and mass concentration of dextran was 5.0 g/L. The envelopment efficiency, drug loading, particle size and  $\zeta$  potential were  $(89.34 \pm 0.71)\%$ ,  $(4.91 \pm 0.05)\%$ ,  $(179.79 \pm 5.52)$  nm and  $(-32.16 \pm 0.69)$  mV, respectively. Appearance of Sch B-zein/Dex-NPs were spheroidal. Schisandrin B might complex with zein by hydrogen bond. The state of schisandrin B changed into an amorphous form in Sch B-zein/Dex-NPs powder. Sch B-zein/Dex-NPs increased the solubility of schisandrin B in distilled water, simulated gastric fluids and simulated intestinal fluids by 61.99, 65.13, and 64.38 times, respectively. Cumulative drug release of Sch B-zein/Dex-NPs in simulated gastric and intestinal fluids increased to 71.68% and 87.87% in 12 h, and the drug release behavior was both in accordance with Weibull model. Pharmacokinetic results showed that the  $t_{\max}$  of Sch B-zein/Dex-NPs was postponed to  $(2.08 \pm 0.46)$  h,  $t_{1/2}$  was prolonged to  $(4.42 \pm 1.78)$  h.  $C_{\max}$  and relative oral bioavailability were increased to 3.82 and 4.36 times, respectively. **Conclusion** Encapsulation efficiency of Sch B-zein/Dex-NPs was more than 80%, and significantly increased the solubility, release rate and bioavailability of schisandrin B, which laid an experimental foundation for subsequent research.

**Key words:** schisandrin B; zein; dextran; Box-Behnken response surface design method; nanoparticles; solubility; release rate; bioavailability

五味子乙素 (schisandrin B, Sch B) 属于联苯环辛烯类木脂素, 是中药五味子 *Schisandrae Chinensis Fructus* 的有效成分之一<sup>[1]</sup>。现代药理学研究表明, 五味子乙素具有抗肿瘤、调血脂、降血糖、降血压、免疫调节、抗炎、抗氧化等作用<sup>[1-4]</sup>。五味子乙素在 pH 2.0~8.0 磷酸盐缓冲液 (PBS) 中溶解度在 7.1~9.9  $\mu\text{g}/\text{mL}$ <sup>[5]</sup>, 油水分配系数在 2.0~2.5<sup>[5]</sup>, 属于生物药剂学分类系统中 II 类药物。五味子乙素易被胃蛋白酶破坏<sup>[6]</sup>, 体内稳定性较差, 也是外排蛋白底物<sup>[5]</sup>, 导致大鼠口服生物利用度仅 15.56%<sup>[7]</sup>, 因而对五味子乙素药效发挥产生较大影响。载体型纳米制剂可有效解决难溶性药物溶解度、溶出度等问题, 且在载体的保护作用下可使药物免受 pH 值、消化酶等破坏<sup>[8]</sup>, 从而提高药物生物利用度奠定基础。目前, 五味子乙素纳米制剂研究报道主要有脂质体<sup>[9]</sup>、脂质纳米粒<sup>[10]</sup>、微乳<sup>[2]</sup>等, 但脂质体在体内胃肠道中结构稳定性较差<sup>[11-12]</sup>, 可能影响药物的促吸收作用; 脂质纳米粒和微乳处方组成复杂, 且含有表面活性剂, 容易出现溶血、胃肠道刺激等不良反应<sup>[13]</sup>。因此, 有必要构建一种辅料安全性好、结构稳定性高、不含表面活性剂的五味子乙素新型制剂<sup>[14]</sup>, 为五味子乙素开发研究提供新思路。

玉米醇溶蛋白 (zein) 是玉米中含量最丰富的储

备蛋白, 具有使用安全性高、生物相容性好、廉价易得等优势<sup>[15]</sup>。玉米醇溶蛋白分子结构中主要由疏水性及亲水性氨基酸构成, 因而具有自组装形成纳米粒倾向, 是理想的药物递送载体。但仅采用玉米醇溶蛋白包载药物时包封率往往较低, 在中性及弱碱性环境中易聚集甚至沉淀, 稳定性较差。植物来源的葡聚糖 (dextran, Dex) 具有较好生物相容性及安全性, 在食品、生物医药等领域颇受关注, 是“药辅合一”的重要材料<sup>[16]</sup>, 且本身也可作为冻干保护剂。葡聚糖溶解后表面带负电荷, 而玉米醇溶蛋白在低于其等电点条件下带正电荷, 因而在静电引力作用下玉米醇溶蛋白可与葡聚糖进行紧密结合形成纳米聚集体, 从而极大提高玉米醇溶蛋白纳米结构的稳定性<sup>[17-19]</sup>, 为实现药物高效递送奠定坚实基础, 且制备过程无需使用表面活性剂, 临床推广意义较大。

本研究采用玉米醇溶蛋白为载体, 葡聚糖为表面修饰剂<sup>[20]</sup>, 制备负载五味子乙素的玉米醇溶蛋白/葡聚糖纳米粒 (schisandrin B-loaded by zein-dextran nanoparticles, Sch B-zein/Dex-NPs), 结构示意图见图 1。采用 Box-Behnken 设计-效应面法 (Box-Behnken design-response surface method, BBD-RSM) 筛选 Sch B-zein/Dex-NPs 处方, 并对其晶型、结合

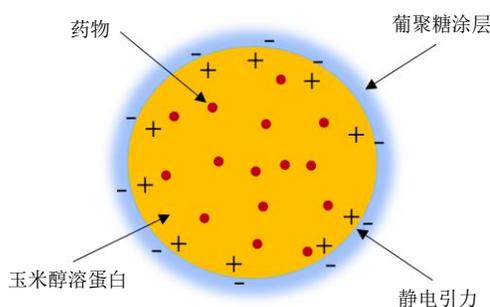


图1 Sch B-zein/Dex-NPs结构示意图

Fig. 1 Structural diagram of Sch B-zein/Dex-NPs

机制、释药行为、稳定性等理化性质进行研究。以五味子乙素为参考，考察 Sch B-zein/Dex-NPs 口服药动学行为及相对生物利用度，期望为五味子乙素新型纳米制剂研究提供新思路。

## 1 仪器与材料

### 1.1 仪器

SCN-1 型温控磁力搅拌器，上海小聪科技有限公司；Agilent 1200 型高效液相色谱仪，美国 Agilent 公司；MSE125P-CE 型电子分析天平，瑞士 Sartorius 仪器公司；Zetasizer Nono ZS-90 型粒度测定仪，英国马尔文公司；HI2002 型 pH 计，上海邦沃仪器设备有限公司；CGC-T18 型高速离心机，四川诚邦浩然测控技术股份有限公司；JEM-2100 型透射电子显微镜 (TEM)，日本电子株式会社；R-1001VN 型旋转蒸发仪，郑州长城科工贸有限公司；XRDynamic 500 型 X 射线粉末衍射仪，上海安东帕商贸有限公司；MDF 型超低温冰箱，上海浚和仪器科技有限公司；FD-1A50 型真空冷冻干燥机，北京博医康实验仪器有限公司；FT/IR-6000 型傅里叶变换红外光谱仪，日本 JASCO 公司；TWS-26 型水浴锅，上海喆图科学仪器有限公司；PTWS820D 型溶出仪，苏州科沃安科技有限公司；GSJ100 型恒温恒湿箱，上海苏盈试验仪器有限公司；MFV-12 型智能氮吹仪，广州得泰仪器科技有限公司；TX4 型涡旋仪，意大利 VELP 公司。

### 1.2 材料

对照品五味子乙素 (批号 110765-202113, 质量分数 99.1%)、黄体酮 (批号 100027-202111, 质量分数 99.7%)，中国食品药品检定研究院；五味子乙素原料药，批号 20210502, 质量分数 97.0%，南京道斯夫生物科技有限公司；玉米醇溶蛋白，批号 F082306, 天津陌玛科技有限公司；无水乙醇 (批号 20201208)、磷酸二氢钾 (批号 20201021)，国药集

团化学试剂有限公司；葡聚糖，批号 221016, 相对分子质量 5 000, 重庆渝偲医药科技有限公司；模拟胃液 (批号 20221025)、模拟肠液 (批号 20220915)，上海玉博生物科技有限公司。

### 1.3 动物

清洁级 SD 大鼠购自河南省动物实验中心，生产许可证号 SCXK (豫) 2020-0001, 雌雄兼具，体质量 240~260 g。实验过程遵循郑州大学第一附属医院有关实验动物管理规定，均符合 3R 原则，动物实验伦理批准号 2021-KY-0272。

## 2 方法与结果

### 2.1 Sch B-zein/Dex-NPs 的制备

反溶剂沉淀法制备 Sch B-zein/Dex-NPs<sup>[21]</sup>。取五味子乙素 40 mg 和一定量的玉米醇溶蛋白溶于 20 mL 体积分数为 80% 无水乙醇中，磁力搅拌至完全溶解，即得含五味子乙素和玉米醇溶蛋白的溶剂相。采用 pH 4.0 PBS 配制一定质量分数的葡聚糖溶液，作为反溶剂相。将反溶剂相缓慢滴加至溶剂相，并于一定温度水浴中磁力搅拌 (600 r/min) 一定时间，减压条件下旋转蒸发除去有机溶剂，补加纯化水至原始体积，依次采用 0.80、0.45 μm 微孔滤膜滤过除去不溶性颗粒，续滤液即为 Sch B-zein/Dex-NPs 混悬液。同法制备不含五味子乙素的阴性样品。

### 2.2 Sch B-zein/Dex-NPs 中五味子乙素含量测定

**2.2.1 色谱条件** 色谱柱为迪马 C<sub>18</sub> 柱 (250 mm × 4.6 mm, 5 μm)；流动相为乙腈-水 (60:40)；体积流量为 1.0 mL/min；柱温为 35 °C，检测波长为 221 nm，进样量为 20 μL。以五味子乙素计理论塔板数不低于 5 500。

**2.2.2 对照品溶液制备** 精密称取五味子乙素对照品 12.48 mg，置于 50 mL 量瓶中，加入乙腈稀释，即得质量浓度为 249.60 μg/mL 的五味子乙素对照品储备液。

**2.2.3 Sch B-zein/Dex-NPs 供试品溶液制备** 精密吸取 Sch B-zein/Dex-NPs 混悬液 2 mL 置于 10 mL 量瓶中，加无水乙醇稀释定容，250 W 功率下超声 10 min，置于高速离心机中 12 500 r/min 离心 10 min (温度为 4 °C、离心半径 6.8 cm)，使不溶性颗粒完全沉淀；精密取 2 mL 上清液置于 50 mL 量瓶中，加乙腈-水混合溶剂 (60:40) 稀释定容，即得 Sch B-zein/Dex-NPs 供试品溶液。

**2.2.4 线性关系考察** 精密吸取五味子乙素对照品储备液适量，采用乙腈-水混合溶剂 (60:40) 稀释

配制质量浓度分别为 12 480.0、6 240.0、3 120.0、1 248.0、624.0、62.4 ng/mL 系列对照品溶液，按照“2.2.1”项下色谱条件进行检测，以五味子乙素质量浓度 ( $X$ ) 与对应的峰面积 ( $Y$ ) 进行线性回归，得线性回归方程  $Y=23.269 4 X+0.082 6$ ， $r=0.999 9$ ，结果表明五味子乙素在 62.4~12 480.0 ng/mL 线性关系良好。

**2.2.5 专属性考察** 取不含五味子乙素阴性样品，按照“2.2.3”项下方法制备阴性样品溶液，另取 Sch B-zein/Dex-NPs 供试品溶液和五味子乙素对照品溶液 (1 248.0 ng/mL)，分别按照“2.2.1”项下色谱条件进行测定，色谱图见图 2，可见五味子乙素色谱峰附近无杂质峰干扰，结果表明该实验专属性高。

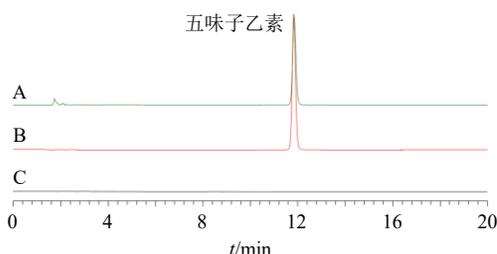


图 2 Sch B-zein/Dex-NPs (A)、五味子乙素对照品 (B) 和阴性样品 (C) 的 HPLC 图

Fig. 2 HPLC of Sch B-zein/Dex-NPs (A), schisandrin B reference substance (B) and negative sample (C)

**2.2.6 精密度考察** 精密吸取 12 480.0、3 120.0、62.4 ng/mL 五味子乙素对照品溶液，分别按照“2.2.1”项下色谱条件进样测定 6 次，计算得五味子乙素峰面积的 RSD 分别为 0.19%、0.28%、0.24%，结果表明日内精密度良好。取 12 480.0、3 120.0、62.4 ng/mL 五味子乙素对照品溶液，每天测试 1 次，连续测试 6 d，计算得五味子乙素峰面积的 RSD 分别为 0.25%、0.69%、0.50%，结果表明日间精密度良好。

**2.2.7 稳定性考察** 取“2.2.3”项下 Sch B-zein/Dex-NPs 供试品溶液，分别于制备后 0、2、4、6、12、24 h，按照“2.2.1”项下色谱条件进行测定，计算得五味子乙素峰面积的 RSD 为 1.16%，结果表明 Sch B-zein/Dex-NPs 供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

**2.2.8 重复性考察** 取同一份 Sch B-zein/Dex-NPs，按照“2.2.3”项下方法操作，平行制备 6 份供试品溶液，按照“2.2.1”项下色谱条件进样测定，计算得五味子乙素质量分数的 RSD 为 1.77%，结果表明该实验重复性良好。

**2.2.9 加样回收率考察** 精密吸取 Sch B-zein/Dex-NPs 混悬液 1 mL，置于 10 mL 量瓶中，共 9 份，分

为低、中、高 3 组，每组均 3 份，分别加入五味子乙素对照品溶液 (质量浓度为 249.60  $\mu\text{g/mL}$ ) 1.5、2.5、4.0 mL，后续按照“2.2.3”项下方法制备供试品溶液，测定五味子乙素含量，计算得五味子乙素的平均加样回收率为 98.75%，RSD 为 1.80%，结果表明建立的测试方法可用于测定 Sch B-zein/Dex-NPs 中五味子乙素含量。

### 2.3 Sch B-zein/Dex-NPs 粒径、 $\zeta$ 电位、包封率和载药量测定

取 Sch B-zein/Dex-NPs 混悬液，分别采用 0.80、0.45  $\mu\text{m}$  微孔滤膜依次滤过，除去不溶性颗粒，精密吸取 2 mL 混悬液至超滤管 (截取相对分子质量约 10 000) 中，12 500 r/min 转速下离心 10 min (温度为 4  $^{\circ}\text{C}$ ，离心半径 6.8 cm)，按照“2.2.1”项下色谱条件进样测定超滤液中游离五味子乙素的质量 ( $M_{\text{游离}}$ )，根据五味子乙素总投药量 ( $M_{\text{总}}$ ) 计算包封率。取 Sch B-zein/Dex-NPs 混悬液直接冻干，称定质量 ( $M_{\text{总质量}}$ )，计算载药量。

$$\text{包封率} = (M_{\text{总}} - M_{\text{游离}}) / M_{\text{总}}$$

$$\text{载药量} = (M_{\text{总}} - M_{\text{游离}}) / M_{\text{总质量}}$$

取 Sch B-zein/Dex-NPs 混悬液使用纯化水稀释 40 倍，震荡混匀，置于粒度分析仪上测定粒径和分散性指数 (polydispersity index, PDI)。另取适量 Sch B-zein/Dex-NPs 混悬液，至  $\zeta$  电位专用电槽中，擦拭干净后置于粒度分析仪上测定  $\zeta$  电位，每份样品测定 3 次，取平均值。

### 2.4 单因素考察 Sch B-zein/Dex-NPs 处方工艺

**2.4.1 玉米醇溶蛋白质量浓度考察** 在反溶剂相与溶剂相体积比为 3:1、葡聚糖质量浓度为 5.0 g/L、制备温度为 45  $^{\circ}\text{C}$ 、制备时间为 2 h 条件下，考察玉米醇溶蛋白质量浓度对 Sch B-zein/Dex-NPs 包封率、载药量、粒径及  $\zeta$  电位的影响，结果见表 1。随着玉米醇溶蛋白质量浓度的增加，Sch B-zein/Dex-NPs 包封率和载药量呈先增大后下降情况，可能是玉米醇溶蛋白用量较小时无法有效包载药物，导致包封率和载药量较低；相对过量的葡聚糖包覆在 Sch B-zein/Dex-NPs 表面，导致粒径较大，且由于葡聚糖带负电荷，故使  $\zeta$  电位绝对值相对较大。玉米醇溶蛋白用量过大时葡聚糖用量相对不足，导致 Sch B-zein/Dex-NPs 稳定性较差，易出现絮凝、聚集等现象<sup>[22]</sup>，导致药物泄漏并沉淀，同时也使 Sch B-zein/Dex-NPs 粒径变大， $\zeta$  电位绝对值下降。当玉米醇溶蛋白质量浓度为 20.0 g/L 时，Sch B-zein/Dex-NPs

表1 玉米醇溶蛋白质量浓度对包封率、载药量、粒径及ζ电位的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Table 1 Influence of zein concentration on entrapment efficiency, drug loading, particle size and ζ potential ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

| 玉米醇溶蛋白/(g·L <sup>-1</sup> ) | 包封率/%      | 载药量/%     | 粒径/nm       | ζ 电位/mV     |
|-----------------------------|------------|-----------|-------------|-------------|
| 10.0                        | 63.67±0.95 | 3.68±0.13 | 249.57±7.57 | -34.55±0.87 |
| 15.0                        | 67.78±1.19 | 4.05±0.07 | 232.92±7.75 | -30.80±1.34 |
| 20.0                        | 73.21±1.07 | 3.87±0.09 | 187.95±9.96 | -30.41±1.03 |
| 25.0                        | 68.01±0.91 | 3.22±0.10 | 208.56±3.83 | -24.74±0.92 |
| 30.0                        | 64.66±1.53 | 2.69±0.09 | 230.97±6.12 | -23.52±1.38 |

包封率相对较大, 粒径小于 200 nm, 且 ζ 电位绝对值大于 30 mV, 故后续以玉米醇溶蛋白质量浓度 20.0 g/L 为中心, 对玉米醇溶蛋白质量浓度 15.0~25.0 g/L 进行继续优化。

**2.4.2 反溶剂相与溶剂相体积比考察** 在玉米醇溶蛋白质量浓度 20.0 g/L、葡聚糖质量浓度为 5.0 g/L、制备温度为 45 °C、制备时间为 2 h 条件下考察反溶剂相与溶剂相体积比的影响, 结果见表 2。随着反溶剂相与溶剂相体积比的增加, 包封率和载药量呈先增加后下降趋势, 可能是反溶剂相体积较小时, 葡聚糖用量较低, 导致 Sch B-zein/Dex-NPs 结构稳定性较差<sup>[22]</sup>, 药物易泄漏, 使包封率和载药量较低; 反溶剂相体积过大时玉米醇溶蛋白过饱和度下降, 成核位点减少<sup>[23]</sup>, 不利于形成 Sch B-zein/Dex-NPs, 因而影响了包封率和载药量。粒径呈先下降后增大趋势, 这是由于反溶剂相体积较小时葡聚糖用量较低, 影响了 Sch B-zein/Dex-NPs 表面的葡聚糖涂层<sup>[20]</sup>, 导致纳米粒子结构稳定性差, 粒径较大; 反溶剂相体积过大时, 过量的葡聚糖附着在 Sch B-zein/Dex-NPs 表面, 导致粒径增大。ζ 电位绝对值

表2 反溶剂相与溶剂相体积比对包封率、载药量、粒径及ζ电位的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Table 2 Influence of anti-solvent phase to solvent phase volume ratio on entrapment efficiency, drug loading, particle size and ζ potential ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

| 反溶剂相与溶剂相体积比 | 包封率/%      | 载药量/%     | 粒径/nm        | ζ 电位/mV     |
|-------------|------------|-----------|--------------|-------------|
| 2.0 : 1     | 62.35±1.17 | 3.85±0.07 | 237.21±3.96  | -22.73±1.02 |
| 2.5 : 1     | 65.10±1.06 | 3.68±0.08 | 215.56±5.74  | -26.91±1.63 |
| 3.0 : 1     | 72.75±0.89 | 4.06±0.06 | 187.86±3.25  | -31.16±0.87 |
| 3.5 : 1     | 66.28±0.62 | 3.30±0.13 | 212.16±2.87  | -32.55±0.62 |
| 4.0 : 1     | 60.98±1.39 | 2.93±0.10 | 238.58±13.69 | -34.38±0.65 |

随着反溶剂相与溶剂相体积比的增加而增加, 主要是由于反溶剂相中带负电荷的葡聚糖过量所致。由于反溶剂相与溶剂相体积比为 3.0 : 1 时, Sch B-zein/Dex-NPs 包封率和载药量相对较大, 粒径小于 200 nm, 且 ζ 电位绝对值大于 30 mV, 故后续以反溶剂相与溶剂相体积比 3.0 : 1 为中心, 对两者体积比 2.5 : 1~3.5 : 1 进行继续优化。

**2.4.3 葡聚糖质量浓度考察** 固定玉米醇溶蛋白质量浓度 20.0 g/L、反溶剂相与溶剂相体积比为 3 : 1、制备温度为 45 °C、制备时间为 2 h 条件下考察葡聚糖质量浓度的影响, 结果见表 3。随着葡聚糖质量浓度的增加, Sch B-zein/Dex-NPs 包封率逐渐增加后趋稳, 可见增加葡聚糖用量利于增加包封率。但继续增加葡聚糖质量浓度, 并不能使包封率进一步增加, 葡聚糖用量的过度增加, 反而使 Sch B-zein/Dex-NPs 载药量下降。粒径随着葡聚糖质量浓度的增加呈先下降后增大趋势, 可能是适当增加葡聚糖质量浓度, 有助于形成结构稳定性的 Sch B-zein/Dex-NPs, 但葡聚糖质量浓度过大时, 葡聚糖吸附在 Sch B-zein/Dex-NPs 表面, 反而使其粒径增长<sup>[21]</sup>。ζ 电位绝对值随着葡聚糖质量浓度的增加而增加, 由于葡聚糖质量浓度为 5.0 g/L 时, Sch B-zein/Dex-NPs 包封率和载药量相对较大, 粒径小于 200 nm, 且 ζ 电位绝对值大于 30 mV, 故后续以葡聚糖质量浓度为 5.0 g/L 为中心, 对葡聚糖质量浓度 4.0~6.0 g/L 进行继续优化。

**2.4.4 制备温度考察** 固定玉米醇溶蛋白质量浓度 20.0 g/L、反溶剂相与溶剂相体积比为 3 : 1、葡聚糖质量浓度为 5.0 g/L、制备时间为 2 h 条件下考察制备温度的影响, 结果见表 4。随着制备温度的升高, Sch B-zein/Dex-NPs 包封率和载药量均逐渐升

表3 葡聚糖质量浓度对包封率、载药量、粒径及ζ电位的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Table 3 Influence of dextran concentration on entrapment efficiency, drug loading, particle size and ζ potential ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

| 葡聚糖/(g·L <sup>-1</sup> ) | 包封率/%      | 载药量/%     | 粒径/nm        | ζ 电位/mV     |
|--------------------------|------------|-----------|--------------|-------------|
| 3.0                      | 62.85±0.96 | 3.99±0.12 | 286.68±9.40  | -23.90±1.16 |
| 4.0                      | 64.99±0.85 | 3.80±0.08 | 252.35±7.30  | -26.63±1.05 |
| 5.0                      | 73.04±0.97 | 3.97±0.07 | 190.72±10.99 | -30.56±0.59 |
| 6.0                      | 73.53±0.53 | 3.62±0.07 | 192.11±8.69  | -32.26±1.20 |
| 7.0                      | 73.67±0.70 | 3.37±0.04 | 218.95±4.00  | -32.33±0.72 |



得 OD 二次三项式方程为  $Y=0.92-0.11 X_1-0.08 X_2+0.02 X_3-0.06 X_1 X_2+0.02 X_1 X_3-0.03 X_2 X_3-0.04 X_1^2-0.29 X_2^2-0.39 X_3^2$ , 模型  $P<0.000 1$ , 表明建立的数学模型具有显著性意义。方差分析结果见表 7, 模型判定系数 ( $R^2$ ) 和调整判定系数 ( $R_{adj}^2$ ) 分别为 0.981 7 和 0.958 1, 表明 98.17% 的实验数据可用该数学模型进行解释。数学模型失拟项  $P=0.104 3$  ( $P>0.05$ ), 表明干扰因素对结果无显著性影响。OD 值数学模型中,  $X_2$  具有显著性差异 ( $P<0.05$ ),  $X_1$ 、 $X_1^2$ 、 $X_2^2$  和  $X_3^2$  具有极显著性差异 ( $P<0.01$ )。

**2.5.3 响应面及处方工艺确定** 绘制因变量 OD 与自变量  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$  响应面图, 结果见图 3。随着任

意 2 个自变量 ( $X_1$ 、 $X_2$  或  $X_3$ ) 增加, 因变量 OD 值均呈先增加后下降趋势, 因此 OD 值存在理论最大值。优化处方时设置 OD 值为最大值, 区间设置为 0~1, 得到 Sch B-zein/Dex-NPs 最佳处方为玉米醇溶蛋白质量浓度为 19.5 g/L, 反溶剂相与溶剂相体积比 2.95:1, 葡聚糖质量浓度为 5.0 g/L, 预测 OD 值为 0.976。

**2.5.4 Sch B-zein/Dex-NPs 处方验证** 平行制备 3 批 Sch B-zein/Dex-NPs, 测定包封率、载药量和粒径, 并计算实测 OD 值, 结果见表 8。以预测 OD 值 (0.976) 为参考计算得实测 OD 值的相对偏差为 -1.84%, 证明建立的数学模型预测性良好。平均包

表 7 OD 值方差分析

Table 7 Variance analysis of OD value

| 误差来源      | 平方和                   | 自由度 | 均方                    | F 值   | P 值      | 误差来源    | 平方和                   | 自由度 | 均方                    | F 值    | P 值      |
|-----------|-----------------------|-----|-----------------------|-------|----------|---------|-----------------------|-----|-----------------------|--------|----------|
| 模型        | 2.01                  | 9   | 0.22                  | 41.68 | <0.000 1 | $X_1^2$ | 0.66                  | 1   | 0.66                  | 124.03 | <0.000 1 |
| $X_1$     | 0.09                  | 1   | 0.09                  | 16.84 | 0.004 6  | $X_2^2$ | 0.36                  | 1   | 0.36                  | 66.37  | <0.000 1 |
| $X_2$     | 0.05                  | 1   | 0.05                  | 9.14  | 0.019 3  | $X_3^2$ | 0.64                  | 1   | 0.64                  | 118.86 | <0.000 1 |
| $X_3$     | $4.77 \times 10^{-3}$ | 1   | $4.77 \times 10^{-3}$ | 0.89  | 0.376 7  | 残差      | 0.04                  | 7   | $5.35 \times 10^{-3}$ |        |          |
| $X_1 X_2$ | 0.01                  | 1   | 0.01                  | 2.65  | 0.147 7  | 失拟项     | 0.03                  | 3   | $9.41 \times 10^{-3}$ | 4.07   | 0.104 3  |
| $X_1 X_3$ | $1.44 \times 10^{-3}$ | 1   | $1.44 \times 10^{-3}$ | 0.27  | 0.620 5  | 纯偏差     | $9.25 \times 10^{-3}$ | 4   | $2.31 \times 10^{-3}$ |        |          |
| $X_2 X_3$ | $3.06 \times 10^{-3}$ | 1   | $3.06 \times 10^{-3}$ | 0.57  | 0.474 2  | 总离差     | 2.05                  | 16  |                       |        |          |

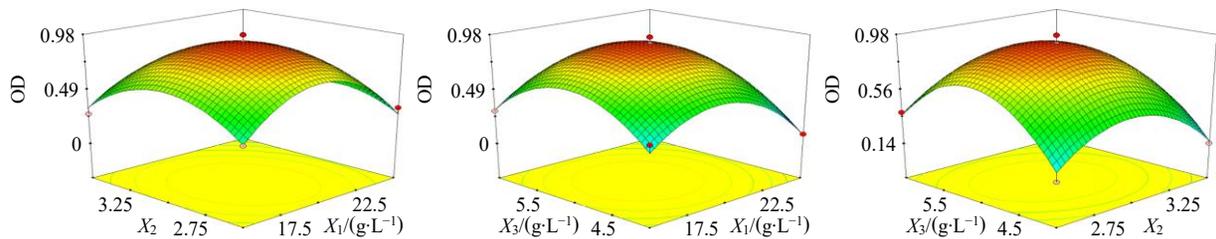


图 3 3 个主要影响因素对 OD 值的响应面

Fig. 3 Response surface of three main influencing factors on OD value

表 8 处方验证结果及相对偏差 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Table 8 Results of prescription validation and relative deviation ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

| 批次 | 包封率/<br>% | 载药量/<br>% | 粒径/<br>nm | OD 值  | OD 均值             | OD 值相<br>对偏差/% |
|----|-----------|-----------|-----------|-------|-------------------|----------------|
| 1  | 90.13     | 4.96      | 185.77    | 0.968 |                   |                |
| 2  | 88.77     | 4.90      | 174.90    | 0.951 | $0.958 \pm 0.009$ | -1.84          |
| 3  | 89.12     | 4.87      | 178.69    | 0.955 |                   |                |

封率、载药量和粒径分别为 ( $89.34 \pm 0.71$ ) %、( $4.91 \pm 0.05$ ) % 和 ( $179.79 \pm 5.52$ ) nm。另测得 Sch B-zein/Dex-NPs 平均 PDI 值和  $\zeta$  电位为  $0.083 \pm 0.007$  和 ( $-32.16 \pm 0.69$ ) mV。Sch B-zein/Dex-NPs 粒径分布见图 4-A,  $\zeta$  电位见图 4-B。

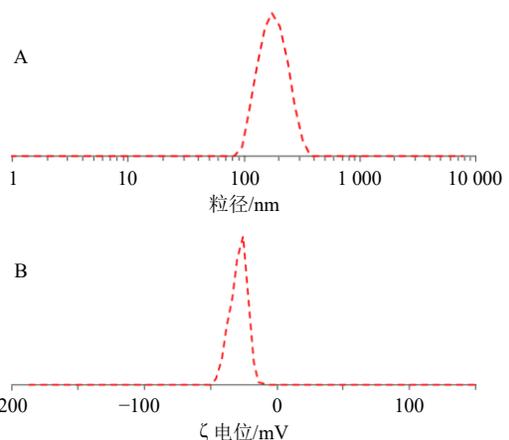


图 4 Sch B-zein/Dex-NPs 粒径分布 (A) 和  $\zeta$  电位 (B)  
Fig. 4 Particle size distribution (A) and  $\zeta$  potential (B) of Sch B-zein/Dex-NPs

## 2.6 Sch B-zein/Dex-NPs 粉末的制备及溶解度测定

**2.6.1 Sch B-zein/Dex-NPs 粉末的制备** 取 Sch B-zein/Dex-NPs 混悬液分装至西林瓶中 (2 mL/瓶), 置 -55 °C 冰箱预冻 3 d, 立即置于 -30 °C 冻干机中, 抽真空后继续冻干 3 d, 取出即得 Sch B-zein/Dex-NPs 粉末。Sch B-zein/Dex-NPs 混悬液、Sch B-zein/Dex-NPs 粉末及纯化水重新分散后样品外观见图 5。测得 Sch B-zein/Dex-NPs 粉末重新分散后平均包封率、载药量、粒径、PDI 值和  $\zeta$  电位分别为 (86.36 ± 0.77) %、(4.76 ± 0.07) %、(207.29 ± 6.67) nm、0.099 ± 0.010 和 (-29.40 ± 0.81) mV。



图 5 Sch B-zein/Dex-NPs 混悬液 (A)、粉末 (B) 和纯化水重新分散 (C) 外观

Fig. 5 Appearance of Sch B-zein/Dex-NPs suspension (A), powder (B) and redispersed by purified water (C)

**2.6.2 Sch B-zein/Dex-NPs 粉末溶解度测定** 取过量五味子乙素原料药、物理混合物 (五味子乙素与辅料比例同 Sch B-zein/Dex-NPs 粉末) 和 Sch B-zein/Dex-NPs 粉末, 分别置于纯化水中超声 10 min (保持底部仍有药物沉淀), 于 25 °C 恒温水浴中磁力搅拌 (速度 600 r/min), 3 d 后置于高速离心机中, 以 12 500 r/min 离心 (温度为 4 °C, 离心半径 6.8 cm) 10 min, 取上清液按照 “2.2.1” 项下色谱条件进样测定五味子乙素质量浓度。同法测定各样品在模拟胃液 (含胃蛋白酶, pH 2.0) 和模拟肠液 (含胰蛋白酶, pH 7.4) 中的溶解度, 结果见表 9。五味子乙素

表 9 五味子乙素、物理混合物及 Sch B-zein/Dex-NPs 粉末溶解度结果 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Table 9 Solubility results of schisandrin, physical mixture and Sch B-zein/Dex-NPs powder ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

| 介质   | 溶解度/( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) |                |                       |
|------|--|----------------|-----------------------|
|      | 五味子乙素                                    | 物理混合物          | Sch B-zein/Dex-NPs 粉末 |
| 纯化水  | 8.81 ± 0.19                              | 35.94 ± 0.22** | 546.09 ± 15.03***     |
| 模拟胃液 | 9.44 ± 0.08                              | 39.02 ± 0.23** | 614.87 ± 8.17***      |
| 模拟肠液 | 10.37 ± 0.18                             | 42.58 ± 0.16** | 667.61 ± 12.45***     |

与五味子乙素比较: \*\* $P < 0.01$ ; 与物理混合物比较: \*\*\* $P < 0.01$ 。

\*\* $P < 0.01$  vs schisandrin B; \*\*\* $P < 0.01$  vs physical mixture.

在物理混合物中溶解度极显著高于五味子乙素原料药 ( $P < 0.01$ ), 可能与玉米醇溶蛋白的增溶作用<sup>[17]</sup>、葡聚糖增加药物亲水性等原因有关<sup>[25-26]</sup>。Sch B-zein/Dex-NPs 冻干粉使五味子乙素在纯化水、模拟胃液和模拟肠液中溶解度分别增加了 61.99、65.13、64.38 倍, 增加幅度远高于物理混合物。

## 2.7 TEM 观察

取 5 mL 纯化水, 滴入 Sch B-zein/Dex-NPs 混悬液 0.1 mL, 轻摇混匀, 取 3 滴涂敷在铜网 (400 目), 采用质量分数为 1.0% 磷钨酸钠染色, 晾干。置于 TEM 下观察 Sch B-zein/Dex-NPs 形貌。取 Sch B-zein/Dex-NPs 粉末, 加入纯化水重新分散后同法观察 Sch B-zein/Dex-NPs 形貌。结果见图 6, Sch B-zein/Dex-NPs 混悬液及 Sch B-zein/Dex-NPs 粉末重新分散后的形貌均为类球形, 可能是由于葡聚糖涂层在 Sch B-zein/Dex-NPs 表面后增加了 Sch B-zein/Dex-NPs 结构稳定性<sup>[20,25]</sup>, 解决了单一玉米醇溶蛋白形成纳米粒较易聚集的缺陷。

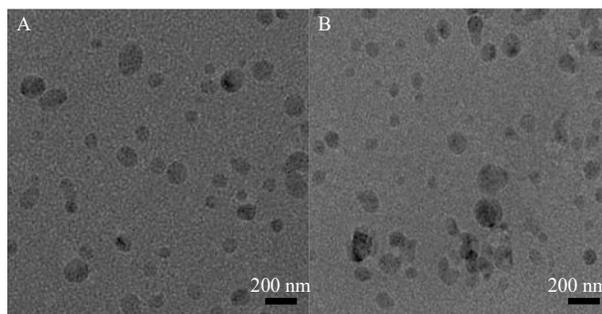


图 6 Sch B-zein/Dex-NPs 混悬液 (A) 及其粉末纯化水重新分散后样品 (B) 的 TEM 图

Fig. 6 TEM images of Sch B-zein/Dex-NPs (A) and its powder redispersed in purified water (B)

## 2.8 pH 值对 Sch B-zein/Dex-NPs 粒径和 $\zeta$ 电位的影响

分别配制 pH 值 2.5、4.0、4.5、5.5、6.8、7.4 的 PBS, 备用。称取 Sch B-zein/Dex-NPs 粉末 5 mg, 分别加至不同 pH 值的 PBS 中, 静置 12 h 后测定粒径和  $\zeta$  电位。结果见表 10, Sch B-zein/Dex-NPs 在不同 pH 值的 PBS 中粒径均小于 500 nm, 表明 Sch B-zein/Dex-NPs 可抵抗 pH 值对其结构的影响。玉米醇溶蛋白的等电点为 pH 6.2, 当介质 pH 值接近玉米醇溶蛋白等电点时表面电荷急剧减少, 容易导致玉米醇溶发生絮凝甚至沉淀<sup>[18]</sup>。本研究制备的 Sch B-zein/Dex-NPs 表面有葡聚糖涂层, 有效增加了 Sch B-zein/Dex-NPs 在不同 pH 介质中粒径及  $\zeta$  电

表 10 pH 值对 Sch B-zein/Dex-NPs 粒径和  $\zeta$  电位的影响  
( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Table 10 Effects of pH value on particle size and  $\zeta$  potential of Sch B-zein/Dex-NPs ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

| pH 值 | 粒径/nm        | $\zeta$ 电位/mV | pH 值 | 粒径/nm        | $\zeta$ 电位/mV |
|------|--------------|---------------|------|--------------|---------------|
| 2.0  | 350.83±45.40 | -25.73±1.31   | 5.5  | 224.93±20.33 | -31.83±1.60   |
| 2.5  | 336.37±12.55 | -26.53±1.00   | 6.8  | 356.10±54.22 | -25.77±2.41   |
| 4.0  | 214.77±33.27 | -33.17±1.46   | 7.4  | 394.60±41.16 | -31.67±1.45   |
| 4.5  | 228.10±12.08 | -26.73±2.61   |      |              |               |

位稳定性<sup>[25]</sup>。

### 2.9 FT-IR 分析

分别取五味子乙素原料药、葡聚糖、玉米醇溶蛋白、五味子乙素+玉米醇溶蛋白(制备条件同 Sch B-zein/Dex-NPs)、玉米醇溶蛋白+葡聚糖(制备条件同 Sch B-zein/Dex-NPs)和 Sch B-zein/Dex-NPs 粉末适量置于玛瑙研钵中,加入适量溴化钾,使样品与溴化钾质量比为 100:1,研细后压片。FT-IR 测试条件:环境湿度为 25%,光阑为 100.0,背景扫描 2 次,样品扫描 16 次,分辨率为 4.0。结果见图 7,玉米醇溶蛋白在 3 296.46、1 652.37、1 535.85  $\text{cm}^{-1}$  处显示出特征振动峰,分别与玉米醇溶蛋白分子结构上-OH 伸缩振动、C=O 伸缩振动和 C-N 伸缩振动及 N-H 弯曲振动有关<sup>[22]</sup>。五味子乙素在 1 591.59、1 576.19  $\text{cm}^{-1}$  出现苯环骨架特征碳碳双键伸缩振动峰( $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ ),在五味子乙素+玉米醇溶蛋白 FT-IR 图谱上五味子乙素苯环骨架的碳碳双键伸缩振动峰消失,可能是 Sch B-zein/Dex-NPs 的包裹作用限制了五味子乙素化学基团的伸展<sup>[22]</sup>,证明五味子乙素被包封进入 Sch B-zein/Dex-NPs 内部。玉米醇溶蛋白在 3 296.46  $\text{cm}^{-1}$  处出现-OH 伸缩振动峰,在五味子乙素+玉米醇溶蛋白 FT-IR 图谱中该振动峰移动至 3 292.99  $\text{cm}^{-1}$ ,且振动峰明显增大,故推测五味

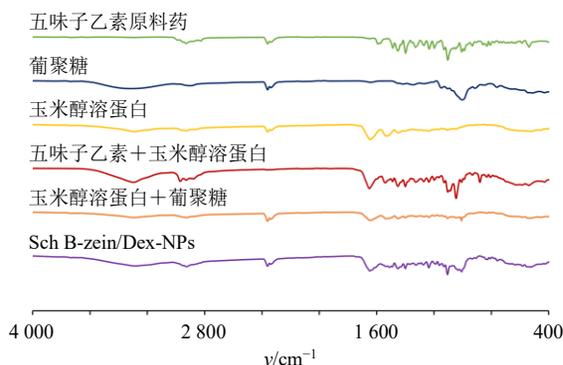


图 7 各个样品 FT-IR 图

Fig. 7 FT-IR spectra of each sample

子乙素结构上,苯环可能与玉米醇溶蛋白之间-OH 发生了氢键等作用。葡聚糖在 1 005.63  $\text{cm}^{-1}$  处出现特征振动峰,在玉米醇溶蛋白+葡聚糖和 Sch B-zein/Dex-NPs 的 FT-IR 图谱上分别移动至 1 008.44、1 008.48  $\text{cm}^{-1}$  处,可能是葡聚糖与玉米醇溶蛋白之间发生了静电作用力所致<sup>[20]</sup>。

### 2.10 XRPD 分析

测试条件:Cu-K $\alpha$  靶,扫描速度为 4°/min,测试范围  $2\theta$  为 3°~45°。取五味子乙素原料药、葡聚糖、玉米醇溶蛋白、物理混合物(药物与辅料比例同 Sch B-zein/Dex-NPs 粉末)和 Sch B-zein/Dex-NPs 粉末适量,研细后测试,结果见图 8。五味子乙素在 3°~45° 出现大量晶型衍射峰,其中在 10.8°、12.0°、13.5°、15.2°、19.4°、30.2° 等处衍射峰最强,而葡聚糖和玉米醇溶蛋白均表现出无定形特征。在物理混合物 XRPD 图谱中仍可观察到五味子乙素特征衍射峰,但强度有所下降,表明五味子乙素在物理混合物中晶型可能未发生改变。在 Sch B-zein/Dex-NPs 粉末 XRPD 图谱中五味子乙素特征衍射峰均消失,表明五味子乙素在 Sch B-zein/Dex-NPs 粉末可能由晶态转变为无定形态。

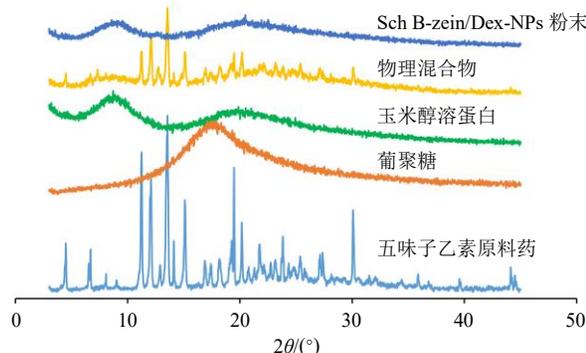


图 8 各个样品的 XRPD 结果

Fig. 8 XRPD results of each sample

### 2.11 Sch B-zein/Dex-NPs 在模拟胃肠液中稳定性及释药行为考察

**2.11.1 模拟胃肠液中稳定性考察** 分别取五味子乙素和 Sch B-zein/Dex-NPs 粉末置于 10 mL 模拟胃液中,使五味子乙素质量浓度均为 9.0  $\mu\text{g/mL}$ ,置于 37  $^{\circ}\text{C}$  恒温水浴中,分别孵育 2、4、6、8、10、12 h,取样 6 mL 置于 10 mL 量瓶中,加入 3 mL 氢氧化钠溶液(浓度为 0.15 mol/L),并使用纯化水稀释定容,摇匀后 12 500 r/min 离心 10 min(温度为 4  $^{\circ}\text{C}$ ,离心半径 6.8 cm),取上清液测定五味子乙素含量( $m_1$ ),并与原始含量( $m_0$ )为参考,计算五味子乙

素保留率。

$$\text{保留率} = m_1/m_0$$

同法考察五味子乙素和 Sch B-zein/Dex-NPs 粉末在模拟肠液中保留率, 结果见表 11。五味子乙素在模拟胃液中孵育 12 h 后保留率仅为 34.40%, 表明五味子乙素在模拟胃液中稳定性较差<sup>[6]</sup>, Sch B-zein/Dex-NPs 在 2、4、6、8 h 保留率均极显著性高于五味子乙素 ( $P < 0.01$ ), 表明 Sch B-zein/Dex-NPs 对五味子乙素起到了有效的保护作用; 在 10、12 h 无显著性差异 ( $P > 0.05$ ), 这是由于 Sch B-zein/Dex-NPs 受到 pH 值、胃蛋白酶等因素影响导致结构受到破坏, 释放出去的 药物被降解所致。五味子乙素和 Sch B-zein/Dex-NPs 在模拟肠液中保留率变化不大, 12 h 后保留率均在 90% 以上。

**2.11.2 Sch B-zein/Dex-NPs 释药行为及释药机制研究** 取 20 mg 五味子乙素原料药和 Sch B-zein/Dex-NPs 粉末适量 (五味子乙素含量为 20 mg), 分别加入 5 mL 模拟胃液 (pH 2.0, 含 1.5% SDS 和 0.2% 胃蛋白酶) 中, 置于透析袋 (截留相对分子质量 8 000~14 000) 中。采用 1 000 mL 模拟胃液作为释药介质, 介质恒温至  $(37.0 \pm 0.2)^\circ\text{C}$ , 转速为 75 r/min, 于

表 11 五味子乙素和 Sch B-zein/Dex-NPs 在模拟胃液和模拟肠液保留率结果 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Table 11 Schisandrin B and Sch B-zein/Dex-NPs retention rate results in simulated gastric fluid and intestinal fluid ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

| t/h | 模拟胃液         |                    | 模拟肠液         |                    |
|-----|--------------|--------------------|--------------|--------------------|
|     | 五味子乙素        | Sch B-zein/Dex-NPs | 五味子乙素        | Sch B-zein/Dex-NPs |
| 2   | 81.15 ± 1.91 | 95.29 ± 1.22       | 99.19 ± 1.02 | 99.63 ± 0.57       |
| 4   | 76.81 ± 2.14 | 94.11 ± 1.45       | 98.40 ± 0.88 | 99.22 ± 0.73       |
| 6   | 55.52 ± 1.15 | 78.73 ± 1.35       | 97.63 ± 0.99 | 98.17 ± 1.75       |
| 8   | 44.82 ± 1.37 | 53.90 ± 1.33       | 96.43 ± 0.85 | 98.28 ± 2.52       |
| 10  | 38.70 ± 1.24 | 41.55 ± 1.82       | 94.39 ± 0.26 | 96.69 ± 0.97       |
| 12  | 34.14 ± 1.15 | 32.80 ± 1.01       | 94.68 ± 0.67 | 92.22 ± 1.11       |

表 12 Sch B-zein/Dex-NPs 释放模型

Table 12 Release model of Sch B-zein/Dex-NPs

| 模型      | 模拟胃液  |         | 模拟肠液  |         |
|---------|---|---------|---|---------|
|         | 拟合方程  | $R^2$   | 拟合方程  | $R^2$   |
| 一级释药    | $\ln(1 - M_t/M_\infty) = -0.095 0 t - 0.196 1$            | 0.946 7 | $\ln(1 - M_t/M_\infty) = -0.124 1 t - 0.217 4$            | 0.903 2 |
| Higuchi | $M_t/M_\infty = 0.011 6 t^{1/2} - 0.017 3$                | 0.977 5 | $M_t/M_\infty = 0.234 7 t^{1/2} + 0.043 7$                | 0.963 1 |
| Weibull | $\ln \ln[1/(1 - M_t/M_\infty)] = 0.540 3 \ln t - 1.135 9$ | 0.996 5 | $\ln \ln[1/(1 - M_t/M_\infty)] = 0.658 9 \ln t - 1.133 6$ | 0.974 7 |

t 代表时间,  $M_t$  和  $M_\infty$  分别为 t 和 ∞ 时的累积释放量,  $M_t/M_\infty$  为 t 时间累积释放百分率。

t is time,  $M_t$  and  $M_\infty$  were accumulative drug-release at time t and  $M_\infty$ ,  $M_t/M_\infty$  is accumulative release rate at time t.

0.5、1.0、1.5、2.0、3.0、4.0、6.0、8.0、12.0 h 取样 5 mL, 各时间点补加 5 mL 空白介质, 各个样品以 12 500 r/min 离心 (温度为  $4^\circ\text{C}$ , 离心半径 6.8 cm) 10 min, 取上清液测定五味子乙素含量。同法考察五味子乙素和 Sch B-zein/Dex-NPs 粉末在模拟肠液 (pH 7.4, 含 1.5% SDS 和 1.0% 胰蛋白酶) 中的释药行为, 结果见图 9。五味子乙素原料药在模拟胃、肠液中的累积释放率分别为 27.07% 和 36.95%, Sch B-zein/Dex-NPs 极大增加了五味子乙素在模拟胃、肠液中累积释放率, 分别提高至 71.68% 和 87.87%。Sch B-zein/Dex-NPs 在模拟胃、肠液中释药模型拟合结果见表 12, 根据拟合度的相关系数 ( $R^2$ ) 可知, Sch B-zein/Dex-NPs 在模拟胃、肠液释药行为均与 Weibull 模型的拟合度最高,  $R^2$  分别为 0.996 5 和 0.974 7。

**2.12 Sch B-zein/Dex-NPs 粉末稳定性考察**

取新制备 Sch B-zein/Dex-NPs 混悬液, 测定五味子乙素含量 ( $m_0$ ), 另取 Sch B-zein/Dex-NPs 粉末加入纯化水分散, 依次过 0.80、0.45 μm 微孔滤膜除去析出的五味子乙素和不溶性颗粒, 测定续滤液中五味子乙素的量 ( $m_i$ ), 计算沉降率。

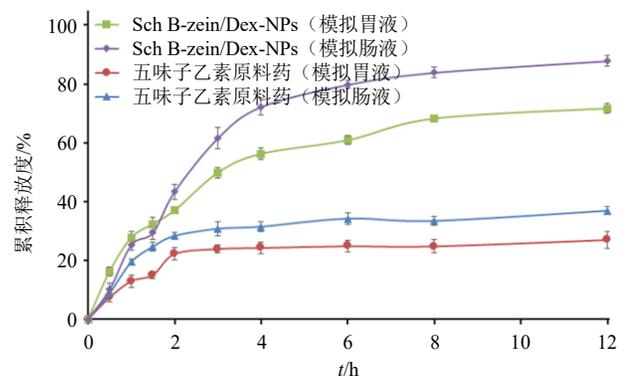


图 9 五味子乙素原料药和 Sch B-zein/Dex-NPs 在模拟胃、肠液体外释放曲线 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Fig. 9 Release curves in vitro of schisandrin B and Sch B-zein/Dex-NPs in simulated gastric fluid and intestinal fluid ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

$$\text{沉降率} = (m_0 - m_i) / m_0$$

取 Sch B-zein/Dex-NPs 粉末抽真空密封于自封袋，置于温度 40 °C、湿度 65% 的恒温恒湿箱中，分别于 0、1、2、3、6 个月取样测试 Sch B-zein/Dex-NPs 沉降率、包封率、粒径和 ζ 电位。结果见表 13，加速条件下第 6 个月 Sch B-zein/Dex-NPs 粉末沉降率小于 2.0%，包封率大于 80%，粒径小于 250 nm，ζ 电位绝对值与第 0 月相比无明显变化，表明 Sch B-zein/Dex-NPs 粉末稳定性良好。

表 13 Sch B-zein/Dex-NPs 稳定性考察结果 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )  
Table 13 Stability investigation results of Sch B-zein/Dex-NPs ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

| t/月 | 沉降率/%     | 包封率/%      | 粒径/nm        | ζ 电位/mV     |
|-----|-----------|------------|--------------|-------------|
| 0   | 1.10±0.08 | 86.24±1.00 | 208.11±10.41 | -29.38±1.06 |
| 1   | 1.01±0.08 | 85.88±1.31 | 209.46±13.09 | -28.47±0.65 |
| 2   | 1.24±0.08 | 85.83±1.79 | 215.35±7.53  | -28.54±0.60 |
| 3   | 1.56±0.12 | 85.29±0.99 | 220.54±5.76  | -27.77±1.11 |
| 6   | 1.85±0.10 | 82.73±0.55 | 220.40±5.76  | -28.29±0.32 |

### 2.13 口服药动学行为考察

**2.13.1 给药及取血方案** 使用 0.5% CMC-Na 水溶液配制五味子乙素原料药、物理混合物（药物与辅料比例同 Sch B-zein/Dex-NPs 粉末）和 Sch B-zein/Dex-NPs 粉末混悬液，以五味子乙素含量计质量浓度均为 6 mg/mL。取 18 只 SD 大鼠随机分为 3 组，分别按照五味子乙素 50 mg/kg 剂量 ig 给药。五味子乙素和物理混合物组于 0.25、0.5、1、2、3、4、5、6、8 h 取血，预实验发现 Sch B-zein/Dex-NPs 在 10、12 h 血浆样品中仍可检测到五味子乙素，故 Sch B-zein/Dex-NPs 组增加 10、12 h 取血点。采血部位均为大鼠眼眶后静脉丛，取血量均约 250 μL，置于肝素化离心管中，3 500 r/min 离心（温度为 4 °C，离心半径 6.8 cm）2 min，取上层淡黄色血浆至空白离心管，于 -20 °C 冰箱中冷冻保存。

**2.13.2 血浆样品预处理** 采用乙腈配制质量浓度为 1.500 μg/mL 黄体酮对照品溶液，作为内标溶液。精密量取 100 μL 血浆样品至 1.5 mL 离心管中，加入 40 μL 内标和 500 μL 乙腈，密封，涡旋震荡 3 min。置于离心机中 8 500 r/min 离心 10 min，取上层有机相于 40 °C 下氮气吹干。于残渣中加入乙腈 100 μL，涡旋震荡 3 min 复溶，即得含黄体酮内标的血浆样品溶液。

**2.13.3 线性关系考察** 采用乙腈配制质量浓度为 2 000、1 000、400、200、100、40 ng/mL 五味子乙

素对照品溶液，分别精密量取 100 μL 至 1.5 mL 离心管中，按照“2.13.2”项下方法制备五味子乙素血浆对照品溶液，按照“2.2.1”项下色谱条件测定五味子乙素与黄体酮峰面积。以五味子乙素质量浓度为横坐标 (X)，五味子乙素与黄体酮峰面积比为纵坐标 (Y)，得线性回归方程  $Y = 0.0034X - 0.0417$ ， $r = 0.9978$ ，结果表明五味子乙素在 40~2 000 ng/mL 线性关系良好。

**2.13.4 专属性考察** 取空白血浆、血浆样品（以五味子乙素原料药灌胃 8 h）和五味子乙素质量浓度为 40 ng/mL 的血浆对照品溶液，按照“2.2.1”项下色谱条件进样测定，结果见图 10。可见五味子乙素和黄体酮色谱峰均不受杂质干扰，结果表明该实验专属性良好。

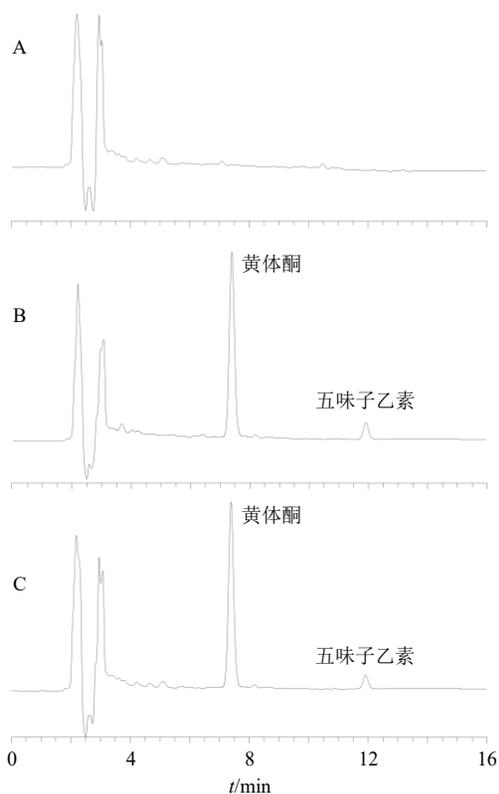


图 10 空白血浆 (A)、血浆样品 (B) 和血浆对照品溶液 (C) 的 HPLC 图

Fig. 10 HPLC of blank plasma (A), plasma sample (B) and plasma reference standard solution (C)

**2.13.5 精密度考察** 取五味子乙素质量浓度分别为 40、1 000、2 000 ng/mL 血浆对照品溶液，同 1 d 连续测定 6 次，计算得五味子乙素和黄体酮峰面积比的 RSD 分别为 5.17%、4.68%、4.79%，结果表明日内精密度良好；考察 6 d，每天测试 1 次，计算得五味子乙素和黄体酮峰面积比的 RSD 分别为

5.84%、3.13%、3.09%，结果表明日间精密度良好。

**2.13.6 稳定性考察** 取五味子乙素原料药灌胃 2 h 血浆样品溶液分别于 0、3、6、12、18、24 h 进样测定，计算得五味子乙素和黄体酮峰面积比的 RSD 为 6.03%，结果表明稳定性良好。

**2.13.7 重复性考察** 配制五味子乙素质量浓度为 400 ng/mL 血浆样品，按照“2.13.2”项下方法平行制备 6 份供试品溶液，按照“2.2.1”项下测定五味子乙素和黄体酮峰面积，计算得五味子乙素质量浓度的 RSD 为 7.19%，结果表明该实验重复性良好。

**2.13.8 加样回收率考察** 取低、中、高质量浓度（40、1 000、2 000 ng/mL）五味子乙素对照品溶液，分别按照“2.13.2”项下方法配制相同质量浓度的血浆对照品溶液并测定，计算五味子乙素测得质量浓度，与实际质量浓度相比计算加样回收率。结果显示，低、中、高质量浓度的平均加样回收率分别为 94.92%、98.26%、95.40%，RSD 分别为 6.04%、6.97%、7.10%，结果表明该实验准确度良好。

**2.13.9 药动学结果** 五味子乙素原料药、物理混合物和 Sch B-zein/Dex-NPs 的药-时曲线见图 11。采用 DAS 2.0 软件非房室模型分别计算五味子乙素原料药、物理混合物和 Sch B-zein/Dex-NPs 药动学参数，结果见表 14。与五味子乙素原料药相比，物理混合物  $C_{max}$ 、 $AUC_{0\sim t}$  和  $AUC_{0\sim\infty}$  有所提高，但无显著性差异 ( $P < 0.05$ )，相对口服吸收生物利用度提高至 1.26 倍，表明玉米醇溶蛋白和葡聚糖在一定程度上增加了五味子乙素的体内吸收。Sch B-zein/Dex-NPs 的  $t_{max}$  延后至 (2.08 ± 0.46) h， $t_{1/2}$  延长至 (4.42 ± 1.78) h， $C_{max}$ 、 $AUC_{0\sim t}$  和  $AUC_{0\sim\infty}$  均具有极

表 14 五味子乙素、物理混合物和 Sch B-zein/Dex-NPs 药动学参数 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

**Table 14 Pharmacokinetic parameters of schisandrin B, physical mixture and Sch B-zein/Dex-NPs ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )**

| 参数                  | 单位                    | 五味子乙素             | 物理混合物             | Sch B-zein/Dex-NPs                |
|---------------------|-----------------------|-------------------|-------------------|-----------------------------------|
| $t_{max}$           | h                     | 0.96 ± 0.28       | 1.01 ± 0.26       | 2.08 ± 0.46 <sup>*#</sup>         |
| $t_{1/2}$           | h                     | 3.09 ± 1.47       | 3.17 ± 1.51       | 4.42 ± 1.78 <sup>#</sup>          |
| $C_{max}$           | ng·mL <sup>-1</sup>   | 435.12 ± 86.89    | 611.12 ± 114.66   | 1 661.87 ± 200.18 <sup>**##</sup> |
| $AUC_{0\sim t}$     | ng·h·mL <sup>-1</sup> | 1 536.60 ± 301.94 | 1 934.49 ± 487.03 | 6 702.91 ± 814.53 <sup>**##</sup> |
| $AUC_{0\sim\infty}$ | ng·h·mL <sup>-1</sup> | 1 594.46 ± 333.26 | 2 005.97 ± 429.86 | 6 868.06 ± 923.12 <sup>**##</sup> |

与五味子乙素比较: \* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$ ; 与物理混合物比较: # $P < 0.05$  ## $P < 0.01$ 。  
\* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  vs schisandrin B; # $P < 0.05$  ## $P < 0.01$  vs physical mixture.

显著性提高 ( $P < 0.01$ )， $C_{max}$  和相对口服吸收生物利用度分别提高至 3.82 倍和 4.36 倍。与物理混合物相比，Sch B-zein/Dex-NPs 的  $t_{max}$ 、 $t_{1/2}$ 、 $C_{max}$ 、 $AUC_{0\sim t}$  和  $AUC_{0\sim\infty}$  也有显著性差异 ( $P < 0.05, 0.01$ )，表明 Sch B-zein/Dex-NPs 促吸收作用明显优于物理混合物。

### 3 讨论

玉米醇溶蛋白在体积分数为 80% 无水乙醇溶解度良好，但在水相中溶解度较差。向玉米醇溶蛋白溶液 (80% 无水乙醇) 加入反溶剂 (水相)，由于溶剂性质的改变，在疏水力、氢键等作用驱使下使药物进入玉米醇溶蛋白疏水部位。随着乙醇逐渐除去，诱导玉米醇溶蛋白达到过饱和，使玉米醇溶蛋白携带药物逐渐析出，并自发聚集形成纳米粒<sup>[17-19]</sup>。玉米醇溶蛋白在低于其等电点的介质中携带正电荷 (本研究采用 pH 4.0 PBS 作为制备介质)，因此表面携带负电荷的葡聚糖可与表面携带正电荷的玉米醇溶蛋白在静电引力作用下包覆在纳米粒表面，从而形成 Sch B-zein/Dex-NPs，制备过程无需使用表面活性剂，安全性较高。葡聚糖相对分子质量越大，多糖支链上提供的结合位点越多，利于与玉米醇溶蛋白之间结合，但葡聚糖相对分子质量多大时可能会因较大的空间位置阻碍与玉米醇溶蛋白结合<sup>[20]</sup>，因而本研究选择相对分子质量相对适中的葡聚糖 (5 000) 制备 Sch B-zein/Dex-NPs。

在考察制剂体外释药情况时，一些研究者仅考虑介质 pH 值对释药行为的影响<sup>[27]</sup>，但忽略了胃蛋白酶、胰蛋白酶等影响，因此研究结果存在一定的片面性。本研究采用模拟胃、肠液进行研究，兼顾了 pH 值和消化酶的影响，因而实验结果更能反映

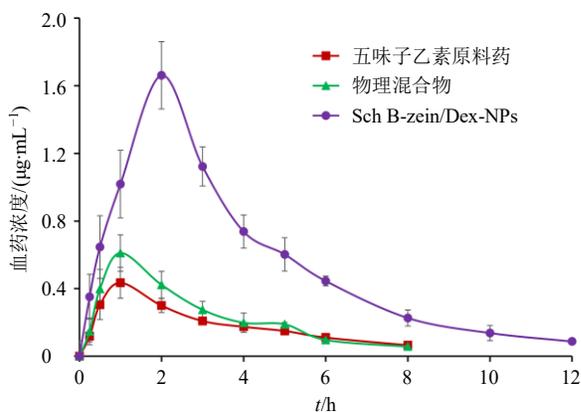


图 11 五味子乙素原料药、物理混合物和 Sch B-zein/Dex-NPs 药-时曲线 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Fig. 11 Drug-time curves of schisandrin B bulk drug, physical mixture and Sch B-zein/Dex-NPs ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

五味子乙素和 Sch B-zein/Dex-NPs 在体内实际释药行为。五味子乙素原料药和 Sch B-zein/Dex-NPs 在模拟胃液中累积释放度均低于相应模拟肠液中的累积释放度,这可能与五味子乙素易受胃蛋白酶的降解作用有关<sup>[6]</sup>。Sch B-zein/Dex-NPs 在模拟胃液中累积释放度远高于五味子乙素,这可能是由于 Sch B-zein/Dex-NPs 表面具有葡聚糖涂层,使 Sch B-zein/Dex-NPs 结构稳定性大大提高<sup>[20-21]</sup>,五味子乙素包封于 Sch B-zein/Dex-NPs 内部后降低了胃蛋白酶对药物的破坏几率,从而对药物起到了一定的保护作用。

Sch B-zein/Dex-NPs 药动学结果显示,物理混合物组的相对口服吸收生物利用度提高至 1.26 倍,表明玉米醇溶蛋白和葡聚糖对五味子乙素的体内吸收产生了一定的积极作用,可能是葡聚糖具有调节肠道菌群的作用,对五味子乙素药动学及口服吸收产生影响<sup>[28]</sup>;玉米醇溶蛋白可增加药物肠道黏附性<sup>[29]</sup>,有助于促进药物充分吸收,但物理混合物对五味子乙素生物利用度影响程度有限。Sch B-zein/Dex-NPs 的  $t_{max}$  显著性延后至  $(2.08 \pm 0.46)$  h,可能与 Sch B-zein/Dex-NPs 释药具有缓释特征有关,另外 Sch B-zein/Dex-NPs 粒径较小,容易滞留于胃肠道褶皱中,延缓了药物吸收,从而使 Sch B-zein/Dex-NPs 的  $t_{max}$  显著性延后。由于 Sch B-zein/Dex-NPs 体内吸收过程发生了变化,因而也对其  $t_{1/2}$  产生了极显著性影响,利于使药物充分吸收。Sch B-zein/Dex-NPs 的  $C_{max}$  和相对口服吸收生物利用度分别提高至 3.82 倍和 4.36 倍,可能是 Sch B-zein/Dex-NPs 对包封于内部的五味子乙素起到保护作用,降低了在胃部的降解几率,增加了体内吸收量;Sch B-zein/Dex-NPs 提高了五味子乙素溶解度及溶出度,解决了体内吸收瓶颈<sup>[30]</sup>;五味子乙素在 Sch B-zein/Dex-NPs 中转变为无定形态,无定形态药物比晶态药物具有更高的释放度及生物利用度<sup>[11,31]</sup>;Sch B-zein/Dex-NPs 粒径较小,比表面积较大,增加了药物与胃肠道黏膜的接触几率,利于药物经胞间转运、淋巴转运等途径进入血液循环<sup>[14,31]</sup>,极大提高了吸收效率。

玉米醇溶蛋白具有降血糖、抗氧化、降血压等作用<sup>[15]</sup>,而葡聚糖具有降血糖、降低胆固醇、调节血压、增强免疫、抗肿瘤等活性<sup>[16]</sup>,表明葡聚糖、玉米醇溶蛋白及五味子乙素均可应用心脑血管疾病领域,因此本研究构建的 Sch B-zein/Dex-NPs 不

仅可促进五味子乙素体内吸收,对五味子乙素在脑血管疾病的药效发挥可能起到辅助作用,这需要后续研究来加以证明。本研究制备的 Sch B-zein/Dex-NPs 无需使用表面活性剂,比纳米乳、自微乳等纳米制剂更具有研究及推广价值。

综上,本研究使用天然来源的玉米醇溶蛋白和葡聚糖作为载体成功制备了 Sch B-zein/Dex-NPs,遵从“药辅合一”设计理念,极大提高了制剂的安全性。6 个月加速条件下 Sch B-zein/Dex-NPs 粉末包封率大于 80%,符合《中国药典》2020 年版四部 9014 项下对微粒制剂的要求,且储存稳定性良好。葡聚糖本身可作为冻干保护剂,故制备 Sch B-zein/Dex-NPs 固体粉末时无需额外添加冻干保护剂,利于增加制剂载药量、降低处方组成的复杂性。Sch B-zein/Dex-NPs 显著增加了五味子乙素溶解度、累积释放度及口服吸收生物利用度,值得进一步开发研究。但葡聚糖易吸潮,故 Sch B-zein/Dex-NPs 粉末需抽真空后密封,并保存干燥环境,因而对包装及储存条件等要求较高。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 李智,李汶泽,倪秀一,等. 五味子提取物及其有效成分对心血管疾病的药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(8): 1827-1832.
- [2] 罗梦玉,官鹭,卢山,等. 基于铁死亡途径的五味子乙素抗肝癌细胞增殖机制及其微乳增效作用研究 [J]. 中草药, 2024, 55(13): 4411-4422.
- [3] 葛宏霞,李思琪,梅景晨,等. 基于中药炮制“醋制入肝”理论醋五味子对急性肝损伤作用谱效关系研究 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(9): 1897-1907.
- [4] 张玲玲,王漂,房艳华,等. 五味子乙素器官保护作用的分子机制研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2022, 37(4): 896-900.
- [5] 杨春静. 静宁颗粒提取工艺及处方中四种木脂素成分肠吸收研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [6] 彭富全,黄若干,吴禄祥,等. 九味补血口服液的胃肠道稳定性研究 [J]. 智慧健康, 2022, 8(35): 172-176.
- [7] Li C L, Cheng Y Y, Hsieh C H, et al. Pharmacokinetics of schizandrin and its pharmaceutical products assessed using a validated LC-MS/MS method [J]. *Molecules*, 2018, 23(1): 173.
- [8] 林锦闲,张屹坤,卜佳玉,等. 基于递送载体的纳米疫苗在传染病和癌症防治中的应用与展望 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(9): 2168-2175.
- [9] 张璐,何思雨,刘昕泽,等. RPV 修饰的紫杉醇与五味

- 子乙素脂质体处方工艺优化及体外抗肿瘤活性初步评价 [J]. 中国药房, 2021, 32(10): 1173-1180.
- [10] Shao M F, Yang W F, Han G Y. Protective effects on myocardial infarction model: Delivery of schisandrin B using matrix metalloproteinase-sensitive peptide-modified, PEGylated lipid nanoparticles [J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, 12: 7121-7130.
- [11] 张体鹏, 决利利. 白屈菜红碱2种脂质体的制备和口服生物利用度比较 [J]. 中草药, 2023, 54(17): 5568-5579.
- [12] 刘万路. 牛血清白蛋白/壳聚糖双层包覆染料木素脂质体的制备、表征和口服药动学研究 [J]. 中草药, 2023, 54(24): 8018-3030.
- [13] 曹桑博, 王敏, 谢鹏. 阿立哌唑自乳化释药系统的制备与质量评价 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(3): 571-577.
- [14] 王彦阁, 陈晨, 丁林, 等. 以甜菊糖苷为载体的二氢杨梅素纳米胶束的制备、表征及口服生物利用度评价 [J]. 中草药, 2024, 55(23): 8011-8022.
- [15] 李云亮, 王晓静, 阮思煜, 等. 玉米多肽制备方法及其功能活性研究进展 [J]. 食品工业科技, 2022, 43(2): 434-441.
- [16] 高若涵, 马楠, 王霞, 等. 谷物  $\beta$ -葡聚糖提取、分离纯化、生物活性及应用研究进展 [J]. 食品工业科技, 2024, 45(19): 407-414.
- [17] 沈英, 黄雅菲, 宋帆帆, 等. 利格列汀壳聚糖-磷脂自组装纳米粒的制备及体内外评价 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(2): 345-352.
- [18] Feng Z R, Shao B, Yang Q L, *et al.* The force of zein self-assembled nanoparticles and the application of functional materials in food preservation [J]. *Food Chem*, 2025, 463(Pt 1): 141197.
- [19] Tadele D T, Islam M S, Mekonnen T H. Zein-based nanoparticles and nanofibers: Co-encapsulation, characterization, and application in food and biomedicine [J]. *Trends Food Sci Technol*, 2025, 155: 104809.
- [20] 窦迎港, 党艳艳. 玉米醇溶蛋白-葡聚糖-叶黄素微胶囊的制备及性能研究 [J]. 中国调味品, 2024, 49(12): 200-208.
- [21] Yuan Y K, Li H, Zhu J X, *et al.* Fabrication and characterization of zein nanoparticles by dextran sulfate coating as vehicles for delivery of curcumin [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 151: 1074-1083.
- [22] 刘钱媛. 负载紫檀芪的玉米醇溶蛋白-褐藻糖胶纳米颗粒制备及生物活性研究 [D]. 无锡: 江南大学, 2022.
- [23] 杨俊. 凉粉草多糖-玉米醇溶蛋白口服纳米递送体系的构建及其载膳食多酚肠道递送研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2024.
- [24] 宋皓瑜, 张彬锋, Maeng Y J. 响应面法优化酶解-超声双辅助双水相体系制备五味子提取物 [J]. 化学与生物工程, 2023, 40(8): 50-56.
- [25] Albogamy N S, Aboushoushah S F, Aljoud F, *et al.* Preparation and characterization of dextran-zein-curcumin nanoconjugate for enhancement of curcumin bioactivity [J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2023, 34(14): 1891-1910.
- [26] 陈怡健, 程晓敬, 邓琬亭, 等. 基于分子模拟的黄芩苷/多糖复合物载体筛选及其制备和评价 [J]. 中草药, 2024, 55(19): 6529-6545.
- [27] 尚慧杰, 王颖慧, 郝海军. 三叶苷-磷脂复合物处方工艺优化及理化性质的初步研究 [J]. 化学研究与应用, 2024, 36(11): 2724-2730.
- [28] 郑斌婕, 刘娜, 曾祥昌, 等. 肠道菌群对药物代谢动力学的影响及其在仿制药质量与疗效一致性评价中的思考 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2021, 26(6): 662-671.
- [29] Tortorella S, Maturi M, Vetri Buratti V, *et al.* Zein as a versatile biopolymer: Different shapes for different biomedical applications [J]. *RSC Adv*, 2021, 11(62): 39004-39026.
- [30] 刘万路. 柚皮素磷脂酰胆碱复合物滴丸处方优化及口服药动学评价 [J]. 中草药, 2023, 54(19): 6253-6263.
- [31] 房伟, 王彦阁, 王奎鹏, 等. 木犀草素磷脂复合物介孔二氧化硅纳米粒的制备、表征和药动学研究 [J]. 现代药物与临床, 2025, 40(2): 330-340.

[责任编辑 郑礼胜]