

## 香菇多糖-蒙花苷自组装纳米粒的制备、药动学和急性毒性评价

李晓蒙<sup>1</sup>, 高青<sup>1</sup>, 王改利<sup>1</sup>, 崔晓鸽<sup>1</sup>, 郑妩媚<sup>1</sup>, 万亚存<sup>1</sup>, 付珍娜<sup>2</sup>, 李阳杰<sup>3\*</sup>

1. 郑州健康学院, 河南 郑州 450064

2. 河南中医药大学, 河南 郑州 450046

3. 新疆科技学院, 新疆 库尔勒 841010

**摘要:** 目的 制备香菇多糖-蒙花苷自组装纳米粒 (lentinan-buddleoside self-assembled nanoparticles, Len-Bud-SANs), 考察理化性质及口服药动学行为, 并评价急性毒性。方法 采用自组装法制备 Len-Bud-SANs。以包封率、载药量和粒径为指标, 单因素实验结合 Box-Behnken 设计-效应面法 (Box-Behnken design-response surface methodology, BBD-RSM) 优化 Len-Bud-SANs 处方工艺。透射电子显微镜 (transmission electron microscope, TEM) 观察 Len-Bud-SANs 外貌形态, X 射线粉末衍射 (X-ray powder diffraction, XRPD) 法分析 Len-Bud-SANs 粉末晶型。分子模拟对接和傅里叶变换红外光谱 (Fourier transform infrared spectroscopy, FTIR) 研究香菇多糖和蒙花苷结合机制。测定 Len-Bud-SANs 在 pH 2.0 和 pH 6.8 磷酸盐缓冲液 (PBS) 中溶解度及释药行为。SD 大鼠分别 ig 给予蒙花苷和 Len-Bud-SANs 粉末, HPLC 法测定血药浓度, 计算主要药动学参数。以体质量、摄食量、胸腺指数和脾脏指数为指标, 对 Len-Bud-SANs 粉末进行安全性评价。苏木精-伊红 (HE) 染色观察 SD 大鼠重要器官病理情况。结果 Len-Bud-SANs 最佳处方: 香菇多糖质量分数为 0.39%, 制备温度为 65.00 °C, 制备时间为 1.50 h。Len-Bud-SANs 的包封率、载药量、粒径和  $\zeta$  电位分别为 (88.57±0.83) %、(8.02±0.11) %、(57.54±4.90) nm 和 (-32.10±1.36) mV。Len-Bud-SANs 微观外貌为球形, 蒙花苷在 Len-Bud-SANs 粉末中转变为无定形态。Len-Bud-SANs 在 pH 2.0 和 pH 6.8 PBS 中溶解度分别提高至 59.89 倍和 42.95 倍, 累积释放率分别提高至 90.80%和 91.73%, 释药过程符合 Weibull 模型。药动学结果显示, Len-Bud-SANs 半衰期 ( $t_{1/2}$ ) 增加至 (4.45±0.80) h, 血药浓度 ( $C_{max}$ ) 和时间曲线下面积 ( $AUC_{0-7}$ ) 分别提高至 3.00 倍和 5.60 倍。与空白组相比, Len-Bud-SANs 组体质量、摄食量、胸腺指数、脾脏指数及重要器官病理均无明显变化。结论 Len-Bud-SANs 显著促进了蒙花苷口服吸收, 未见明显毒性, 为后续开发研究奠定基础。

**关键词:** 蒙花苷; 自组装; 纳米粒; Box-Behnken 设计-效应面法; 溶解度; 释药行为; 药动学; 生物利用度; 急性毒性

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)10-3778-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.10.010

## Lentinan-buddleoside self-assembled nanoparticles: Preparation, pharmacokinetics and acute toxicity evaluation

LI Xiaomeng<sup>1</sup>, GAO Qing<sup>1</sup>, WANG Gaili<sup>1</sup>, CUI Xiaoge<sup>1</sup>, ZHENG Wumei<sup>1</sup>, WAN Yacun<sup>1</sup>, FU Zhenna<sup>2</sup>, LI Yangjie<sup>3</sup>

1. Zhengzhou Health College, Zhengzhou 450064, China

2. Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

3. Xinjiang University of Science & Technology, Kuerle 841010, China

**Abstract: Objective** To prepare lentinan-buddleoside self-assembled nanoparticles (Len-Bud-SANs), and evaluate investigate its physicochemical properties, oral pharmacokinetic behavior and acute toxicity. **Methods** Len-Bud-SANs were prepared by self-assembled method. Envelopment efficiency, drug loading and particle size were employed as indicators, single factor experiments combined with Box-Behnken design-response surface method (BBD-RSM) were used to obtain optimal prescriptions of Len-Bud-SANs. The appearance of Len-Bud-SANs was observed by transmission electron microscope (TEM) was, crystal form of Len-Bud-

收稿日期: 2025-12-30

基金项目: 新疆维吾尔自治区“天池英才”引进计划 (XJGXJGZH-2024032); 2025 年校级重点培育科研项目 (2025-XJKY-06); 新疆科技学院科研基金创新团队专项 (2024-KYTD02)

作者简介: 李晓蒙 (1988—), 女, 硕士, 讲师, 研究方向为中药药理学及临床药学。Tel: (0371)67673812 E-mail: xiaomengli1207@163.com

\*通信作者: 李阳杰 (1986—), 男, 硕士, 副教授, 从事中医药与质量标准研究。Tel: (0996)8663107 E-mail: 1053857029@qq.com

SANs powder was analyzed by X-ray powder diffraction (XRPD). Molecular simulation docking and Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) were used to study the binding mechanism between lentinan and buddleioside. The solubility and drug release behavior of Len-Bud-SANs were determined in phosphate buffer solution (PBS) at pH 2.0 and pH 6.8. SD rats in each group were administered intragastrically with buddleioside suspension and Len-Bud-SANs powder, then buddleioside concentration in plasma was analyzed by HPLC method, and main pharmacokinetic parameters were calculated. Safety evaluation of Len-Bud-SANs powder was performed by indicators of body weight, food intake, thymus index and spleen index. Pathological conditions of the important organs were observed by hematoxylin-eosin (HE) staining. **Results** Optimal formulation of Len-Bud-SANs: mass fraction of lentinan was 0.39%, preparation temperature was 65.00 °C, and preparation time was 1.50 h. Envelopment efficiency, drug loading, particle size and  $\zeta$  potential were  $(88.57 \pm 0.83)\%$ ,  $(8.02 \pm 0.11)\%$ ,  $(57.54 \pm 4.90)$  nm and  $(-32.10 \pm 1.36)$  mV, respectively. Microscopic appearance of Len-Bud-SANs was spherical, and buddleioside existed as an amorphous form in Len-Bud-SANs powder. Solubility of Len-Bud-SANs in phosphate buffer solution of pH 2.0 and pH 6.8 was increased to 59.89 times and 42.95 times, and cumulative release rate were increased to 90.80% and 91.73%, respectively. Drug release behavior of Len-Bud-SANs conformed to Weibull model. Oral pharmacokinetic results showed that  $t_{1/2}$  of Len-Bud-SANs was increased to  $(4.45 \pm 0.80)$  h,  $C_{\max}$  and  $AUC_{0-t}$  were increased to 3.00-fold and 5.60-fold. Compared with the blank group, there was no significant change in body weight, food intake, thymus index, spleen index and pathology of important organs in the Len-Bud-SANs group. **Conclusion** Len-Bud-SANs significantly promoted oral absorption of buddleioside effectively, and no obvious toxicity was observed, which laid the foundation for subsequent research and development.

**Key words:** buddleioside; self-assembled; nanoparticles; Box-Behnken response surface design method; solubility; drug release behavior; pharmacokinetic; bioavailability; acute toxicity

蒙花苷 (buddleioside, Bud) 属于天然黄酮苷类化合物, 可从野菊花、大蓟、神仙草、密蒙花等药用植物中提取得到<sup>[1]</sup>。研究显示, 蒙花苷具有抗肿瘤、改善脑循环、降血糖、降尿酸、降血压、护肝等药理作用<sup>[2]</sup>。但蒙花苷在 pH 2.0、6.8 磷酸盐缓冲液 (phosphate buffered saline, PBS) 介质中的溶解度分别为 0.24、0.31  $\mu\text{g}/\text{mL}$ <sup>[3]</sup>, 溶出速率及溶出度均极低。蒙花苷脂溶性也较差<sup>[4]</sup>, 难以顺利透过胃肠道黏膜, 属于生物药剂学分类系统中 IV 药物。蒙花苷稳定性差, 在机体胃肠道中易发生降解, SD 大鼠口服吸收生物利用度仅 0.47%<sup>[5]</sup>。

根据国际通用半数致死量 (median lethal dose,  $LD_{50}$ ) 的毒性分级标准, 药物的口服  $LD_{50}$  在  $300 \text{ mg}/\text{kg} < LD_{50} \leq 2000 \text{ mg}/\text{kg}$  时属于低毒物质, 大鼠口服蒙花苷的  $LD_{50}$  为  $2280.32 \text{ mg}/\text{kg}$ <sup>[3]</sup>, 接近低毒范围。因此, 为使蒙花苷充分发挥其药理活性, 推广在临床上的应用, 需要解决其溶解度、溶出速率及溶出度等问题, 并评价安全性。目前, 有蒙花苷胶束<sup>[3]</sup>、脂质纳米粒<sup>[6]</sup>、磷脂复合物<sup>[7]</sup>等研究, 但这些制剂均需使用各种有机试剂, 试剂残留可能影响制剂的稳定性、安全性等。所以构建一种无需使用有机试剂的绿色纳米制剂工艺, 对蒙花苷临床应用及推广更具有研究价值。

中药自组装纳米给药系统 (self-assembled nano drug delivery system) 是利用中药成分自身特殊的化

学结构, 通过疏水作用力、范德华力、氢键等非共价键力自组装形成的一种纳米聚合物<sup>[8-9]</sup>, 天然来源的中药成分安全性较高, 廉价易得, 还具有辅助促进药物体内吸收、增强药物药效等作用<sup>[10]</sup>, 因而对难溶性中药成分的开发和应用具有积极意义。中药自组装纳米制剂制备方法简单易行, 制备过程无需使用有机溶剂, 稳定性及安全性高, 为推动中药现代化进程提供了新的策略, 所以中药成分自组装研究逐渐成为新型、绿色给药系统的研究热点。

香菇多糖 (lentinan, Len) 是一种具有  $\beta$ -1,3-D-葡聚糖结构特征的多糖, 其结构上含大量亲水性的羟基及疏水性的烷基链, 分散于水中时倾向于沿链长方向连接形成更长的链结构, 同时伴随侧向连接形成树枝状纳米纤维聚集体<sup>[11-12]</sup>, 其临界聚集浓度为  $0.26 \text{ mg}/\text{mL}$ <sup>[12]</sup>。香菇多糖具有抗炎、增强免疫力、保肝等功效, 在自然界中含量较为丰富, 是人类日常饮食重要组成部分, 作为药用辅料时有助于补充机体营养<sup>[13]</sup>, 对疾病的治疗具有增益作用。

鉴于此, 本研究采用香菇多糖为载体, 以纯化水为介质来制备香菇多糖-蒙花苷自组装纳米粒 (lentinan-buddleioside self-assembled nanoparticles, Len-Bud-SANs)<sup>[14]</sup>, 单因素考察结合 Box-Behnken 设计-效应面法 (Box-Behnken design-response surface methodology, BBD-RSM) 优化 Len-Bud-SANs 处方, 并对 Len-Bud-SANs 理化性质、结合机制、体外释

药、体内药动学及安全性进行评价,为蒙花苷制剂研发提供思路,也为中药自组装纳米给药系统的应用提供参考资料。

## 1 仪器与试药

### 1.1 仪器

S10-3型磁力搅拌器,上海司乐仪器有限公司; Agilent 1260型高效液相色谱仪,美国安捷伦科技公司; SK5210HP型超声波清洗仪,上海科导超声仪器有限公司; MSE125P-CE型电子天平,梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司; Nono ZS-90型粒度测定仪,英国马尔文仪器有限公司; FADT-1202RC型智能溶出仪,上海富科思分析仪器有限公司; JEM-2100型透射电子显微镜,日本电子株式会社; Scientz-10N型冷冻干燥机,宁波新芝生物科技股份有限公司; Heraeus Pico17型高速离心机,美国赛默飞世尔科技公司; DW-86L626型超低温冰箱,青岛海尔生物医疗股份有限公司; MJ-150-11型恒温恒湿箱,北京科伟永兴仪器有限公司; UGC-12MF型氮吹仪,北京优晟联合科技有限公司; CX43型光学显微镜,日本Olympus公司; RM2016型病理切片机,德国LEICA公司。

### 1.2 材料

蒙花苷对照品,批号111528-202010,质量分数98.5%,中国食品药品检定研究院;蒙花苷原料药,批号20221203,质量分数95.0%,成都普菲德生物技术有限公司;二甲基亚砜(DMSO),批号D5879,德国Merck公司;香菇多糖,批号20230518,质量分数95%,陕西晨卓生物科技有限公司;磺胺甲噁唑对照品(批号11863182,质量分数99.2%)、溴化钾(批号P816702),上海麦克林生化科技股份有限公司;磷酸二氢钾,批号20201015,国药集团化学试剂有限公司;磷酸,批号216188,北京市通广精细化工公司;苏木素-伊红(HE)染液,批号B1002,武汉百仟度生物科技有限公司;4%甲醛固定液,批号22192875,武汉博士德生物公司;十二烷基硫酸钠,批号H2103385,上海阿拉丁生化科技股份有限公司。

### 1.3 动物

SD大鼠(SPF级),体质量(200±20)g,购自河南省动物实验中心,生产许可证号SCXK(豫)2024-0001。实验过程遵循郑州健康学院动物伦理委员会相关规定,伦理批准号:2023-SQLL-EC-20230915-1007-0000076,均符合3R原则。

## 2 方法与结果

### 2.1 Len-Bud-SANs的制备

采用自组装法制备Len-Bud-SANs。取处方量香菇多糖溶于一定温度的50 mL纯化水中,作为水相,减压抽滤后备用。在800 r/min磁力搅拌速度下加入20 mg蒙花苷原料药,并持续搅拌一定时间。取出冷却至室温,过0.45 μm微孔滤膜除去未溶解的蒙花苷,加纯化水定容至50 mL,即得Len-Bud-SANs混悬液。除不加蒙花苷原料药外,同法制备空白样品。

### 2.2 蒙花苷含量测定

**2.2.1 色谱条件** 色谱柱为Symmetry-C<sub>18</sub>柱(250 mm×4.6 mm,5 μm);波长为325 nm;柱温为30 ℃;流动相为甲醇-0.5%磷酸水溶液(35:65);体积流量为1.0 min/mL;进样体积为10 μL。理论塔板数以蒙花苷计不低于6 000。

**2.2.2 对照品溶液的制备** 精密称取蒙花苷对照品20.00 mg,置于100 mL量瓶中,加入DMSO 5 mL,在功率200 W、频率37 kHz的条件下超声,使之完全溶解,加入甲醇稀释定容,即得200.00 μg/mL蒙花苷储备液,密封,置于冰箱中保存。

**2.2.3 Len-Bud-SANs供试品溶液的配制** 精密吸取Len-Bud-SANs混悬液1 mL置于10 mL量瓶中,加入甲醇-DMSO混合溶剂(5:1)5 mL,在功率200 W、频率37 kHz的条件下超声5 min,放置至室温,加甲醇稀释定容,摇匀。精密吸取1 mL置于25 mL量瓶中,采用甲醇-0.5%磷酸水溶液(35:65)混合溶剂稀释定容,即得Len-Bud-SANs供试品溶液。

**2.2.4 线性关系考察** 采用甲醇-0.5%磷酸水溶液(35:65)混合溶剂进行稀释,配制成质量浓度分别为10.00、5.00、1.00、0.5、0.10、0.05 μg/mL的系列对照品溶液,按照“2.2.1”项下色谱条件测定不同质量浓度( $X$ )的峰面积( $Y$ ),以峰面积对质量浓度进行线性回归,得线性回归方程 $Y=23.6140X+1.1275$ , $r=0.9999$ ,结果表明,蒙花苷线性范围为0.05~10.00 μg/mL。

**2.2.5 专属性考察** 取空白样品,按照“2.2.3”项下方法制备空白样品溶液;另吸取蒙花苷对照品溶液、Len-Bud-SANs供试品溶液,按照“2.2.1”项下色谱条件进样检测,结果见图1。结果表明,香菇多糖未干扰蒙花苷色谱峰,专属性高。

**2.2.6 精密度考察** 取质量浓度为10.00、1.00、0.05

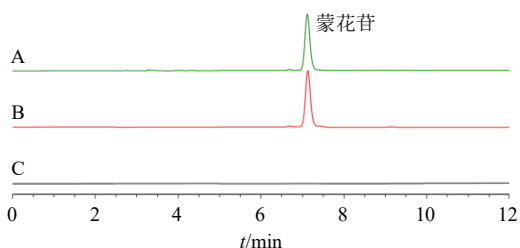


图1 Len-Bud-SANs 供试品溶液 (A)、蒙花苷对照品 (B) 和空白样品溶液 (C) 的 HPLC 图

Fig. 1 HPLC chromatograms of Len-Bud-SANs sample solution (A), buddleioside reference substance (B) and blank sample solution (C)

μg/mL 蒙花苷对照品溶液，按照“2.2.1”项下色谱条件进样测定 6 次，蒙花苷峰面积的 RSD 依次为 0.33%、0.64%、0.45%；各质量浓度连续测试 6 d，每天测试 1 次，蒙花苷峰面积的 RSD 依次为 0.20%、0.26%、0.78%，结果表明日内、日间精密密度良好。

**2.2.7 稳定性考察** 取 Len-Bud-SANs 供试品溶液，分别于制备后 0、2、4、8、12、24 h，按照“2.2.1”项下色谱条件进样测定，蒙花苷峰面积的 RSD 为 0.86%，结果表明 Len-Bud-SANs 供试品溶液稳定性良好。

**2.2.8 重复性考察** 取 Len-Bud-SANs 混悬液，按照“2.2.3”项下方法制备 6 份供试品溶液，测得蒙花苷质量浓度的 RSD 为 1.46%，结果表明该方法重复性良好。

**2.2.9 加样回收率考察** 取 9 份 Len-Bud-SANs 混悬液 0.5 mL，分别置于 9 个 10 mL 量瓶中，分成高、中、低 3 组，分别加入质量浓度为 202.80 μg/mL 蒙花苷储备液 1.5、1.0、0.5 mL，按照“2.2.3”项下方法制备供试品溶液，分别进样测定蒙花苷的总含量，计算加样回收率。结果显示，高、中、低质量浓度的平均加样回收率为 98.80%，RSD 为 1.88%，结果表明该实验准确度较高。

**2.3 包封率、载药量、粒径及 ζ 电位的测定**

**2.3.1 膜惰性验证** 将超滤内管浸入 10 mL 质量浓度为 1.00 μg/mL 的蒙花苷对照品溶液中，1 h 后取出（平行 3 份），测定蒙花苷质量浓度。同时以 1.00 μg/mL 的蒙花苷对照品溶液作为参照，计算得超滤内管浸泡溶液的回收率为 99.61%，表明所采用超滤管对蒙花苷无明显吸附作用。

**2.3.2 测定方法** 精密吸取 Len-Bud-SANs 混悬液 1 mL，置于超滤管 [截留相对分子质量 ( $M_w$ ) 2 500] 中，待离心机降温至 4 °C 后 5 500 r/min 离心（离心

半径 8.6 cm）15 min，Len-Bud-SANs 被截留在超滤离心管内，加入甲醇-DMSO 混合溶剂（5 : 1）10 mL，超声破坏 Len-Bud-SANs，稀释定容后测定蒙花苷质量浓度，计算被包封量 ( $M_{包封}$ )，根据总投药量 ( $M_{总}$ )，计算包封率。精密吸取 Len-Bud-SANs 混悬液 1 mL，直接冻干，称定质量 ( $W_{总}$ )，计算载药量。

$$包封率 = M_{包封} / M_{总}$$

$$载药量 = M_{包封} / W_{总}$$

使用纯化水，将 Len-Bud-SANs 混悬液稀释 40 倍，置于粒度测定仪上测定粒径、多分散指数 (polydispersity index, PDI) 及 ζ 电位。

**2.4 Len-Bud-SANs 制备工艺研究**

**2.4.1 香菇多糖质量分数的考察** 在蒙花苷用量为 20 mg，制备温度为 60 °C，制备时间为 1.5 h 的条件下，考察香菇多糖质量分数对 Len-Bud-SANs 包封率、载药量和粒径的影响，结果见表 1。随着香菇多糖质量分数的增加，Len-Bud-SANs 包封率先增加后趋稳，这是由于香菇多糖分数较低时，部分蒙花苷未能形成 Len-Bud-SANs，故包封率较低；适当增加香菇多糖质量分数利于提供更多结合位点，进而利于提高包封率<sup>[8]</sup>。载药量随着香菇多糖质量分数的增加而逐渐下降，提示需要在确保 Len-Bud-SANs 包封率前提下控制香菇多糖用量，以降低对香菇多糖质量分数对载药量的影响。Len-Bud-SANs 粒径随着香菇多糖质量分数增加而逐渐变小，可见香菇多糖质量分数对包封率、载药量和粒径影响较大。由于香菇多糖质量分数为 0.4% 时，Len-Bud-SANs 包封率大于 80%，且粒径相对较小，故以 0.4% 为中心对香菇多糖质量分数 0.3%~0.5% 进行优化。

**2.4.2 制备温度的考察** 在蒙花苷用量为 20 mg，香菇多糖质量分数为 0.4%，制备时间为 1.5 h 的条件下，考察制备温度对 Len-Bud-SANs 包封率、载药量和粒径的影响，结果见表 2。随着制备温度的

表 1 香菇多糖质量分数的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Table 1 Effects of mass fraction of lentinan ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

香菇多糖质量分数/%	包封率/%	载药量/%	粒径/nm
0.2	67.90 ± 1.41	11.27 ± 0.21	90.27 ± 4.31
0.3	78.37 ± 1.53	9.03 ± 0.12	72.83 ± 3.46
0.4	87.13 ± 1.46	7.83 ± 0.06	53.63 ± 1.90
0.5	87.47 ± 1.10	6.97 ± 0.12	53.37 ± 3.49
0.6	88.40 ± 1.61	5.73 ± 0.06	52.76 ± 2.31

表2 制备温度的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Table 2 Effects of preparation temperature ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

制备温度/°C	包封率/%	载药量/%	粒径/nm
40	67.07±1.31	6.05±0.05	97.63±3.02
50	75.43±1.24	6.79±0.06	70.17±3.74
60	88.07±0.90	7.91±0.10	56.73±2.06
70	85.30±0.87	7.65±0.05	56.77±1.35
80	79.13±1.37	7.27±0.06	70.53±5.16

升高, Len-Bud-SANs 包封率和载药量均先增加后减小, 可能是由于适当的温度利于蒙花苷溶解, 并与香菇多糖自组装形成 Len-Bud-SANs<sup>[9]</sup>; 但温度达到 80 °C 时包封率和载药量均下降, 可能是高温导致香菇多糖的链状结构遭到裂解, 破坏了多糖的糖苷键<sup>[15]</sup>, 影响了香菇多糖化学结构, 进而使包封率和载药量下降。Len-Bud-SANs 粒径随着制备温度升高呈先变小后增大趋势, 可见制备温度对包封率、载药量和粒径影响较大。由于制备温度为 60 °C 时, Len-Bud-SANs 包封率和载药量相对较高, 且粒径相对较小, 故以 60 °C 为中心对制备温度 50~70 °C 进行优化。

**2.4.3 制备时间的考察** 在蒙花苷用量为 20 mg, 香菇多糖质量分数为 0.4%, 制备温度为 60 °C 的条件下, 考察制备时间对 Len-Bud-SANs 包封率、载药量和粒径的影响, 结果见表 3。随着制备时间的延长, Len-Bud-SANs 包封率和载药量呈先增大后下降趋势, 可能是蒙花苷与香菇多糖自组装形成 Len-Bud-SANs 需要一定的制备时间<sup>[11]</sup>, 但制备时间过长影响了香菇多糖、蒙花苷及 Len-Bud-SANs 稳定性<sup>[16]</sup>, 导致包封率和载药量下降。Len-Bud-SANs 粒径随着制备时间延长总体呈先变小后增大趋势, 但粒径均小于 80 nm, 可见制备时间对包封率和载药量影响相对较大。由于制备时间为 1.5 h 时 Len-Bud-SANs 包封率和载药量相对较高, 且粒径相对较小, 故以 1.5 h 为中心对制备时间 1.0~2.0 h 进行优化。

表3 制备时间的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Table 3 Effects of preparation time ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

制备时间/h	包封率/%	载药量/%	粒径/nm
0.5	63.30±1.11	5.64±0.08	77.23±1.76
1.0	70.93±1.01	6.26±0.06	55.77±2.57
1.5	86.67±1.36	7.86±0.07	58.03±2.23
2.0	79.93±1.80	7.26±0.04	56.23±5.07
2.5	75.94±0.57	6.73±0.07	61.14±2.17

## 2.5 BBD-RSM 优化处方工艺

**2.5.1 BBD-RSM 试验设计** 采用 BBD-RSM 优化 Len-Bud-SANs 处方工艺。选择香菇多糖质量分数、制备温度和制备时间分别作为自变量  $X_1$ 、 $X_2$  和  $X_3$ , 各个自变量水平见表 4。选择 Len-Bud-SANs 包封率、载药量和粒径分别作为因变量  $Y_1$ 、 $Y_2$  和  $Y_3$ , 为从整体上控制 Len-Bud-SANs, 将包封率、载药量和粒径进行归一化处理, 采用总评归一值 (overall desirability, OD) 作为 Len-Bud-SANs 总体质量指标。OD 计算过程为①采用公式  $d_{max} = (M_i - M_{min}) / (M_{max} - M_{min})$  计算包封率和载药量, 式中  $M_i$  为实测值,  $M_{max}$  和  $M_{min}$  为最大值和最小值。②采用公式  $d_{min} = (M_{max} - M_i) / (M_{max} - M_{min})$  计算粒径; ③OD 值计算公式为  $OD = (d_1 d_2 \cdots d_k)^{1/k}$ ,  $k$  为指标数。实验组合及相应的  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、OD 结果见表 4。

表4 BBD-RSM 试验设计与结果

Table 4 Design and results of BBD-RSM test

序号	$X_1$ /%	$X_2$ /°C	$X_3$ /h	$Y_1$ /%	$Y_2$ /%	$Y_3$ /%	OD 值
1	0.4 (0)	70 (+1)	2.0 (+1)	74.41	6.68	64.51	0.508
2	0.4	60 (0)	1.5 (0)	88.01	7.71	56.48	0.873
3	0.4	60	1.5	86.52	7.85	60.64	0.828
4	0.4	60	1.5	85.74	7.90	61.93	0.811
5	0.5 (+1)	50 (-1)	1.5	73.26	5.89	84.35	0.000
6	0.5	60	1.0 (-1)	72.38	5.81	56.16	0.000
7	0.4	70	1.0	75.77	6.85	74.95	0.414
8	0.3 (-1)	50	1.5	58.66	6.67	78.28	0.000
9	0.3	60	1.0	63.49	7.36	74.95	0.320
10	0.5	60	2.0	76.12	6.04	61.21	0.342
11	0.4	60	1.5	88.24	7.82	55.56	0.902
12	0.5	70	1.5	76.63	6.01	67.78	0.292
13	0.4	60	1.5	85.42	7.73	57.46	0.836
14	0.4	50	2.0	72.08	6.48	84.24	0.076
15	0.3	70	1.5	74.47	8.55	72.63	0.600
16	0.4	50	1.0	68.29	6.19	90.91	0.189
17	0.3	60	2.0	74.33	8.47	83.75	0.220

**2.5.2 模型的拟合、效应面与最佳处方工艺** 使用 Design Expert 软件 (版本为 V10.0.3) 对表 4 中的实验数据进行拟合, 得 OD 2 次 3 项式方程为  $OD = 0.850 - 0.063 X_1 + 0.190 X_2 + 0.029 X_3 - 0.077 X_1 X_2 + 0.110 X_1 X_3 + 0.049 X_2 X_3 - 0.350 X_1^2 - 0.281 X_2^2 - 0.279 X_3^2$ , 作为数学模型方程。OD 值的方差分析见表 5, 该模型  $P < 0.000 1$ , 说明建立的数学模型具有极显著性意义; 模型  $R^2 = 0.988 0$ , 调整判定系数  $R_{adj}^2 = 0.972 5$ , 表明 97.25% 实验结果的实际值与预

表 5 OD 值方差分析

Table 5 Variance analysis of OD value

项目	平方和	自由度	均方	F 值	P 值
模型	1.73	9	0.19	63.88	<0.000 1
$X_1$	0.03	1	0.03	10.68	0.013 7
$X_2$	0.30	1	0.30	101.17	<0.000 1
$X_3$	$6.75 \times 10^{-3}$	1	$6.75 \times 10^{-3}$	2.25	0.177 4
$X_1X_2$	0.02	1	0.02	7.88	0.026 3
$X_1X_3$	0.05	1	0.05	16.25	0.005 0
$X_2X_3$	$9.62 \times 10^{-3}$	1	$9.62 \times 10^{-3}$	3.20	0.116 6
$X_1^2$	0.52	1	0.52	172.19	<0.000 1
$X_2^2$	0.32	1	0.32	107.23	<0.000 1
$X_3^2$	0.33	1	0.33	109.21	<0.000 1
残差	0.02	7	$3.00 \times 10^{-3}$		
失拟项	0.02	3	$5.22 \times 10^{-3}$	3.89	0.111 4
绝对误差	$5.37 \times 10^{-3}$	4	$1.34 \times 10^{-3}$		
总和	1.75	16			

测值对应, 仅 2.75%数据存在变异; 失拟项值  $P=0.111 4 > 0.05$ , 无显著性差异, 说明该数学模型抗干扰能力强。OD 值方差分析结果(表 5)显示, 数学模型中  $X_1$ 、 $X_1X_2$  具有显著性差异 ( $P < 0.05$ ), 而  $X_2$ 、 $X_1X_3$ 、 $X_1^2$ 、 $X_2^2$  和  $X_3^2$  有极显著性差异 ( $P < 0.01$ )。  $X_1X_2$ 、 $X_1X_3$ 、 $X_2X_3$  交互作用图见图 2, 随着任意两因素参数的增加 OD 值均呈先增大后减小趋势, 说明 OD 值存在理论最大值。以 OD 值最大值作为优化目标, 得到的 Len-Bud-SANs 最佳处方工艺: 香菇多糖质量分数为 0.39%, 制备温度为 64.75 °C (修正为 65.00 °C), 制备时间为 1.51 h (修正为 1.50 h), OD 值为 0.917。

**2.5.3 工艺验证** 平行制备 3 批 Len-Bud-SANs, 与蒸馏水相比, Len-Bud-SANs 混悬液具有明显的丁达尔效应, 证明 Len-Bud-SANs 混悬液是典型的胶体分散体系<sup>[17]</sup>, 外观见图 3。处方验证结果见表 6,

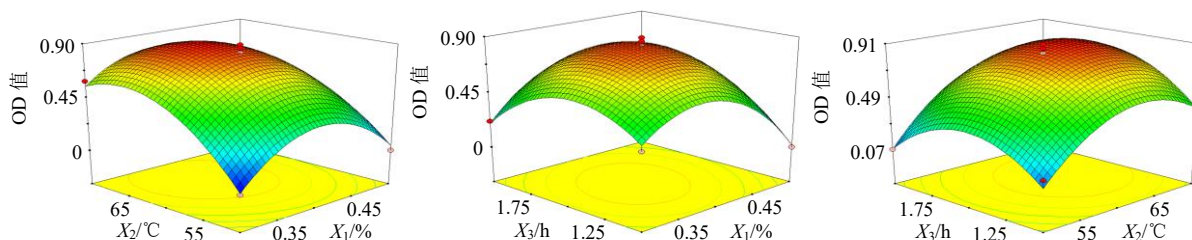


图 2 自变量  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$  与响应值 OD 的三维图

Fig. 2 Three-dimensional plot of independent factors  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  and response values OD

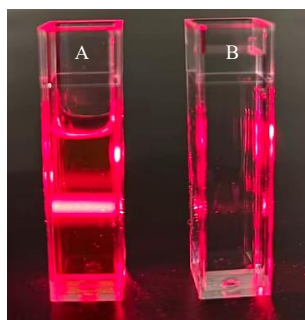


图 3 Len-Bud-SANs 混悬液 (A) 和蒸馏水 (B) 的丁达尔效应

Fig. 3 Tyndall effects of Len-Bud-SANs suspension (A) and distilled water (B)

表 6 处方验证结果

Table 6 Results of prescription verification

批次	包封率/%	载药量/%	粒径/nm	OD 值
第 1 批	89.92	8.12	61.81	0.907
第 2 批	88.55	7.89	55.92	0.912
第 3 批	87.23	8.06	54.91	0.917

测得 Len-Bud-SANs 的平均包封率、载药量及粒径分别为  $(88.57 \pm 1.35) \%$ 、 $(8.02 \pm 0.12) \%$  和  $(57.55 \pm$

$3.73) \text{ nm}$ , 粒径分布图见图 4-A。按照“2.5.1”项下方法计算实测 OD 值为 0.912, 以预测 OD 值 (0.917) 为参考计算得实测 OD 值偏差为 -0.55%。

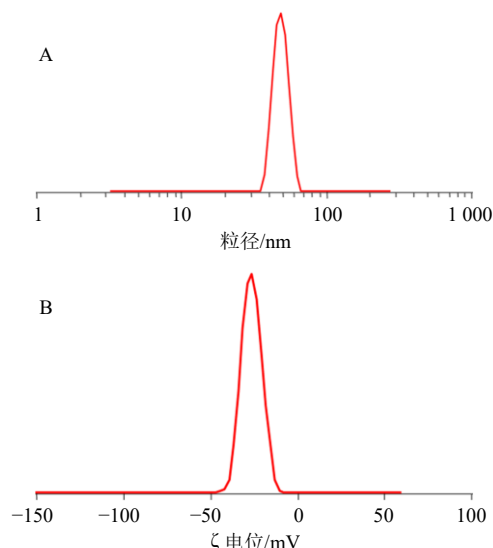


图 4 Len-Bud-SANs 的粒径分布 (A) 和  $\zeta$  电位 (B)  
Fig. 4 Particle size distribution (A) and  $\zeta$  potential (B) of Len-Bud-SANs

由于实测 OD 值偏差绝对值小于 1%，证明建立的 OD 数学模型具有较高的指导意义。另测得 Len-Bud-SANs 的 PDI 值为  $0.089 \pm 0.007$ ， $\zeta$  电位为  $(-32.10 \pm 1.36)$  mV，见图 4-B。

## 2.6 透射电子显微镜 (transmission electron microscope, TEM) 观察

取 Len-Bud-SANs 混悬液 0.1 mL 至 5 mL 蒸馏水中，振荡混匀，加入 3 滴质量分数为 2.5% 戊二醛固定液，静置 2 h 后滴至铜网上，加 1.5% 磷钨酸钠染色，晾干，置 TEM 下观察 Len-Bud-SANs 外貌。结果见图 5，Len-Bud-SANs 呈圆球形。

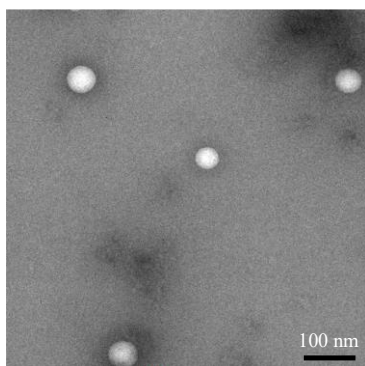


图 5 Len-Bud-SANs 的 TEM 图

Fig. 5 TEM image of Len-Bud-SANs

## 2.7 Len-Bud-SANs 粉末制备工艺

取 Len-Bud-SANs 混悬液分装至西林瓶中 (液面高度约 1 cm)，于  $-45$  °C 超低温冰箱中预冻 3 d，放入  $-30$  °C 冻干机中，立即抽真空，冷冻干燥 2 d，即得 Len-Bud-SANs 粉末，立即密封，防止吸潮。Len-Bud-SANs 混悬液、粉末及其复溶后外观见图 6，Len-Bud-SANs 粉末复溶后未见原料药沉淀。3 批 Len-Bud-SANs 粉末复溶后测得平均包封率为  $(87.79 \pm 0.94)$  %，载药量为  $(7.95 \pm 0.09)$  %，粒径为  $(58.09 \pm 5.14)$  nm， $\zeta$  电位为  $(-30.23 \pm 0.92)$  mV。

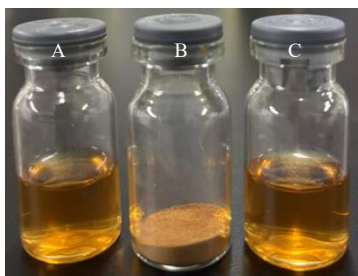


图 6 Len-Bud-SANs 混悬液 (A)、粉末 (B) 和蒸馏水复溶后 (C) 样品外观

Fig. 6 Appearance of Len-Bud-SANs suspension (A), powder (B) and redissolved by distilled water (C)

## 2.8 结合机制研究

**2.8.1 分子模拟对接** 使用 AutoDock 1.5.6 软件对香菇多糖和蒙花苷进行分子预处理，在处理过程中香菇多糖添加氢原子，通过 ADT 的 Torsion tree 菜单查看蒙花苷的扭转角和可旋转键。使用 Discovery Studio 2022 中半柔性对接模式，分别将香菇多糖和蒙花苷分别设置为配体和受体，对接区域的盒子设定为  $6.0 \text{ nm} \times 6.0 \text{ nm} \times 6.0 \text{ nm}$ ，使之包含香菇多糖结构，格点之间的距离设定为 37.5 pm，使用 pymol 软件进行可视化分析并绘制三维图，以结合能作为评价指标，对接结合能小于  $-5.00 \text{ kcal/mol}$  ( $1 \text{ kcal} = 4.20 \text{ kJ}$ ) 表示结合活性良好<sup>[18-19]</sup>。对接结果 (图 7) 显示，香菇多糖和蒙花苷之间的结合能为  $-5.77 \text{ kcal/mol}$ ，主要作用力为氢键。

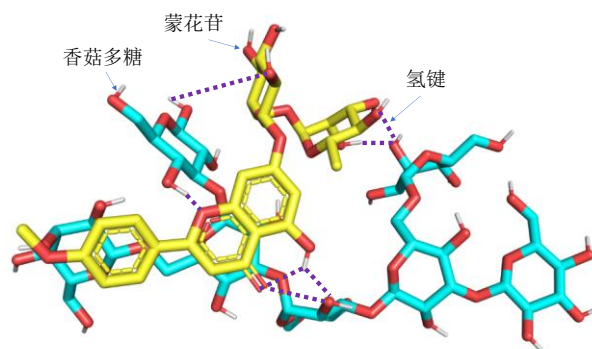


图 7 香菇多糖和蒙花苷分子对接 3D 示意图

Fig. 7 Molecular docking 3D schematic diagram of lentinan and buddleoside

**2.8.2 傅里叶变换红外光谱 (Fourier transform infrared spectroscopy, FTIR) 分析** 分别取蒙花苷原料药、香菇多糖、物理混合物和 Len-Bud-SANs 粉末适量，按样品与溴化钾质量比 1 : 100 进行研磨，并压制成透明片，空扫 2 次后测试。测试条件：样品扫描次数为 16 次，分辨率为 4.0，光阑为 100.0。结果见图 8。在香菇多糖红外光谱中， $3288 \text{ cm}^{-1}$  处吸收峰是由羟基的伸缩振动引起， $1625 \text{ cm}^{-1}$  处吸收峰是糖的水化物的吸收峰， $1033 \text{ cm}^{-1}$  处吸收峰是吡喃环上醚键的伸缩震动引起，因此，香菇多糖为一种  $\beta$ -D-吡喃多糖。在蒙花苷原料药红外光谱中， $3552$ 、 $3481 \text{ cm}^{-1}$  处的吸收峰为羟基的伸缩振动吸收峰， $1684 \text{ cm}^{-1}$  处吸收峰为羰基振动峰。在物理混合物的红外光谱中，蒙花苷羟基及羰基振动峰未发生明显变化，但在 Len-Bud-SANs 红外光谱中蒙花苷羟基伸缩振动吸收峰全部消失，羰基振动峰强度明显下降，因此，推测蒙花苷结构上，羟基

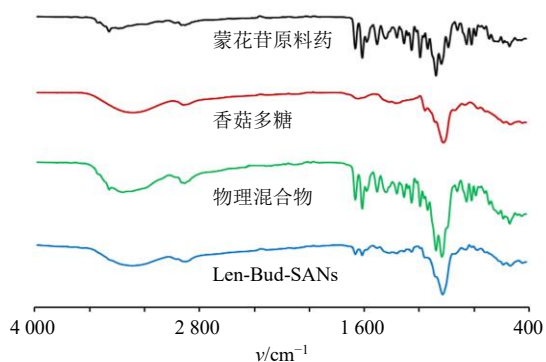


图8 蒙花苷原料药、香菇多糖、物理混合物、Len-Bud-SANs的FT-IR结果

Fig. 8 FT-IR results of buddleioside bulk drug, lentinan, physical mixture, Len-Bud-SANs

和羰基与香菇多糖之间发生了氢键络合作用，与分子模拟对接结果相互佐证。

### 2.9 晶型研究

采用X射线粉末衍射(X-ray powder diffraction, XRPD)法研究Len-Bud-SANs的晶型。测试条件: Cu-K $\alpha$ 靶, 扫描速度为4°/min, 角度(2 $\theta$ )为3°~45°。取蒙花苷原料药、香菇多糖、物理混合物(蒙花苷与香菇多糖用量比同Len-Bud-SANs粉末, 仅简单混合)和Len-Bud-SANs粉末置于X射线粉末衍射仪下进行扫描, 结果见图9。蒙花苷原料药有较多晶型峰, 其中12.0°、15.4°、19.8°等处晶型衍射峰相对较强, 说明蒙花苷为典型的晶型药物。物理混合物样品中仍可观察到蒙花苷在12.0°、15.4°、19.8°处的特征晶型峰, 其他各处晶型峰被香菇多糖掩盖, 晶型强度明显下降。Len-Bud-SANs粉末的XRPD图谱未见蒙花苷特征晶型衍射峰, 说明蒙花苷晶型状态可能发生了变化。

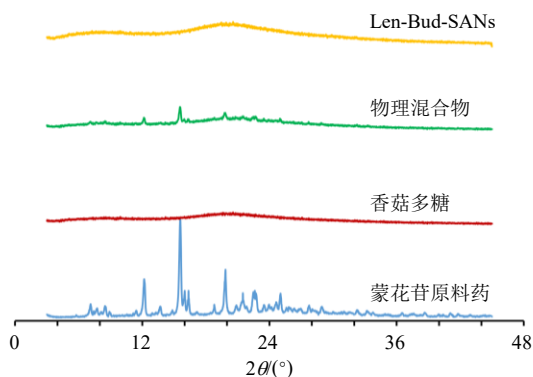


图9 蒙花苷原料药、香菇多糖、物理混合物、Len-Bud-SANs的XRPD结果

Fig. 9 XRPD results of buddleioside bulk drug, lentinan, physical mixture and Len-Bud-SANs

### 2.10 溶解度及释放度比较

**2.10.1 溶解度比较** 取过量蒙花苷原料药、物理混合物(蒙花苷与香菇多糖用量比同Len-Bud-SANs粉末, 仅简单混合)和Len-Bud-SANs粉末, 置于5 mL pH 2.0磷酸盐缓冲液(PBS)中, 在功率200 W、频率37 kHz的条件下超声15 min后置于37 °C水浴中磁力搅拌2 d, 将混悬液置于高速离心机中以10 000 r/min离心(离心半径8.6 cm)10 min, 取上清液进样测定溶解度。同法测定各个样品在pH 6.8 PBS中的溶解度, 结果见表7。蒙花苷原料药在pH 6.8 PBS中的溶解度高于pH 2.0 PBS中的溶解度。物理混合物中蒙花苷的溶解度有极显著性增加( $P < 0.01$ ), 可能与香菇多糖自身的增溶作用有关<sup>[9]</sup>。Len-Bud-SANs在pH 2.0和pH 6.8 PBS中的溶解度分别提高至59.89倍和42.95倍, 提高幅度远大于物理混合物。

表7 溶解度测定结果( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Table 7 Results of solubility determination ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

样品	溶解度/( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	
	pH 2.0 PBS	pH 6.8 PBS
蒙花苷原料药	0.27 $\pm$ 0.01	0.44 $\pm$ 0.02
物理混合物	3.16 $\pm$ 0.17**	3.58 $\pm$ 0.22**
Len-Bud-SANs粉末	16.17 $\pm$ 0.39**	18.90 $\pm$ 0.35**

与蒙花苷原料药比较: \*\* $P < 0.01$ 。

\*\* $P < 0.01$  vs buddleioside bulk drug.

**2.10.2 体外释药情况比较** 选择透析袋时, 截留 $M_w$ 应该远小于被截留物质 $M_w$ , 同时要远大于药物 $M_w$ , 以便药物顺利通过。蒙花苷 $M_w$ 为592.5, 香菇多糖的 $M_w$ 在 $3.9 \times 10^4 \sim 8.0 \times 10^5$ , 故选择截留 $M_w$ 为3 500的透析袋。取蒙花苷原料药和Len-Bud-SANs粉末适量(蒙花苷含量为10 mg), 分散于10 mL pH 2.0 PBS(含1.0% SDS), 并密封至透析袋中(截留 $M_w$ 为3 500)。采用900 mL的pH 2.0 PBS(含1.0% SDS)作为释药介质, 转速为75 r/min, 待介质恒温至(37  $\pm$  1) °C时将样品同时放入释药介质中进行试验。取样点为0、0.5、0.75、1、1.5、2、4、6、12、18、24 h取样5 mL, 补加5 mL pH 2.0 PBS(含1.0% SDS)维持释药介质总体积不变。样品经10 000 r/min离心(离心半径8.6 cm)10 min, 测定蒙花苷含量。同法蒙花苷和Len-Bud-SANs考察在pH 6.8 PBS(含1.0% SDS)中释药情况, 结果见图10。蒙花苷原料药释放度均小于20%, 主要与蒙花苷疏水性强、溶解度低、粒度大等因素有关<sup>[6]</sup>。Len-

Bud-SANs 冻干粉在 pH 2.0 和 pH 6.8 PBS (含 1.0% SDS) 中累积释放率分别提高至 90.80%和 91.73%, 利于增加蒙花苷体内吸收程度。Len-Bud-SANs 释药模型结果(表 8)显示, 体外释药过程符合 Weibull 模型, 说明 Len-Bud-SANs 体外释药过程包含快速和缓慢释药阶段, 属于典型的双相动力学特征。

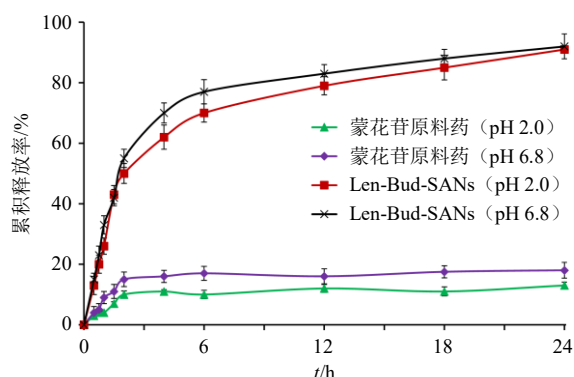


图 10 蒙花苷原料药和 Len-Bud-SANs 在 pH 2.0、6.8 PBS 中的释药曲线 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Fig. 10 Release curves of buddleioside bulk drug and Len-Bud-SANs in pH 2.0, 6.8 PBS ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

表 8 Len-Bud-SANs 的释放模型

Table 8 Fitting release model of Len-Bud-SANs

模型	拟合方程	
	pH 2.0	pH 6.8
零级模型	$M_t/M_\infty = 0.0310t + 0.3050, R^2 = 0.6898$	$M_t/M_\infty = 0.0305t + 0.3445, R^2 = 0.6329$
一级模型	$\ln(1 - M_t/M_\infty) = -0.0912t - 0.3442, R^2 = 0.9228$	$\ln(1 - M_t/M_\infty) = -0.0967t - 0.4323, R^2 = 0.8828$
Higuchi 模型	$M_t/M_\infty = 0.1825t^{1/2} + 0.1284, R^2 = 0.8833$	$M_t/M_\infty = 0.1833t^{1/2} + 0.1627, R^2 = 0.8449$
Weibull 模型	$\ln\ln[1/(1 - M_t/M_\infty)] = 0.6618 \ln t - 1.1144, R^2 = 0.9699$	$\ln\ln[1/(1 - M_t/M_\infty)] = 0.7826 \ln t - 2.0007, R^2 = 0.9964$

$t$  为时间,  $M_t$  为  $t$  时间累积释放度,  $M_\infty$  为  $\infty$  时累积释放度,  $M_t/M_\infty$  为  $t$  时间累积释放百分率。

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

表 9 模拟消化液中蒙花苷保留率 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Table 9 Retention rate of buddleioside in simulated digestive fluids ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

介质	保留率/%	
	蒙花苷	Len-Bud-SANs
模拟唾液	94.17 ± 1.19	95.22 ± 0.76
模拟胃液	78.44 ± 2.37	86.90 ± 1.95**
模拟肠液	50.83 ± 1.74	71.43 ± 1.39**

与蒙花苷比较: \*\* $P < 0.01$ 。

\*\* $P < 0.01$  vs buddleioside.

度 60% 的恒温恒湿箱中, 于 0、3、6、9、12 个月取样, 加纯化水复溶, 按照“2.3”项下方法测定包封率、载药量、粒径和  $\zeta$  电位, 结果见表 10。结果显示, Len-Bud-SANs 在加速条件下放置 12 个月时, 平均包封率大于 85%, 粒径仍小于 60 nm,  $\zeta$  电位

## 2.11 Len-Bud-SANs 粉末稳定性考察

**2.11.1** Len-Bud-SANs 粉末在模拟消化液中稳定性 取蒙花苷原料药和 Len-Bud-SANs 粉末适量, 采用模拟唾液 (pH 6.5, 含  $\alpha$ -淀粉酶和 1.0% SDS) 配制溶液, 使蒙花苷质量浓度均为 10  $\mu\text{g/mL}$ , 记录初始含量 ( $M_0$ ), 置于 37  $^\circ\text{C}$  水浴中, 20 min 后取出测定蒙花苷含量 ( $M_1$ ), 计算蒙花苷保留率。同法测定蒙花苷和 Len-Bud-SANs 在模拟胃液 (pH 2.0, 含胃蛋白酶和 1.0% SDS, 孵育时间为 2 h) 和模拟肠液 (pH 6.8, 含胰蛋白酶和 1.0% SDS, 孵育时间为 12 h) 中蒙花苷保留率, 结果见表 9。蒙花苷在模拟消化液中保留率均出现不同程度的下降, 而 Len-Bud-SANs 提高了蒙花苷在各个模拟消化液中的保留率, 其中在模拟胃液和模拟肠液中保留率具有极显著性增加 ( $P < 0.01$ ), 说明 Len-Bud-SANs 利于提高蒙花苷在模拟消化液中稳定性、增加体内吸收。

$$\text{保留率} = M_1/M_0$$

**2.11.2** Len-Bud-SANs 粉末储存稳定性 取新制备 Len-Bud-SANs 粉末, 密封置于温度 35  $^\circ\text{C}$ 、相对湿

表 10 Len-Bud-SANs 粉末稳定性试验结果 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Table 10 Experimental results of stability of Len-Bud-SANs powder ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

$t$ /月	包封率/%	载药量/%	粒径/nm	$\zeta$ 电位/mV
0	88.16 ± 1.11	8.04 ± 0.11	58.24 ± 5.01	-33.04 ± 1.12
3	87.33 ± 0.95	7.95 ± 0.13	57.85 ± 4.49	-32.84 ± 0.87
6	86.77 ± 0.90	7.92 ± 0.10	56.69 ± 6.07	-33.01 ± 1.03
9	86.60 ± 1.14	7.94 ± 0.14	57.91 ± 4.49	-32.73 ± 1.15
12	86.23 ± 0.83	7.88 ± 0.07	58.78 ± 5.24	-31.99 ± 0.93

绝对值大于 30 mV, 可见 Len-Bud-SANs 粉末在密封条件下稳定性良好。

## 2.12 药动学研究

**2.12.1** 实验方案 取健康 SD 大鼠 18 只, 每组雌雄各半, 随机分为蒙花苷原料药组、物理混合物和

Len-Bud-SANs 组 (均用 0.5% CMC-Na 水溶液配制 ig 液), 按 50 mg/kg (以蒙花苷含量计) ig 给药。分别于 0.25、0.50、1.00、1.50、2.00、3.00、4.00、6.00、8.00、10.00、12.00 h 取血约 0.25 mL, 置于涂抹肝素的离心管, 3 500 r/min 离心 (离心半径 8.6 cm) 3 min, 取上层血浆于 -20 °C 温度下冷冻保存, 测定前于室温解冻。

**2.12.2 血样的处理** 精密称取磺胺甲噁唑对照品, 采用甲醇稀释配制质量浓度为 500 ng/mL, 作为内标溶液。精密取 100 μL 磺胺甲噁唑内标溶液和 100 μL 血样至离心管, 振荡混匀, 加入 2 mL 甲醇后密封, 涡旋 5 min, 8 000 r/min 离心 10 min, 即得蛋白沉淀于底部的样品。取上清液使用氮气吹干, 加入甲醇 100 μL 涡旋复溶, 8 000 r/min 离心 10 min, 取上清液按照“2.2.1”项下色谱条件进样测定。

**2.12.3 血浆对照品标准曲线及线性范围考察** 取健康 SD 大鼠, 采用乙醚麻醉后固定至保温垫上, 心脏取血 2 mL, 对穿刺部位进行止血, 并对大鼠进行保温、镇痛等护理。置于涂抹肝素的离心管, 3 500 r/min 离心 (离心半径 8.6 cm) 3 min, 即得空白血浆。采用甲醇配制质量浓度为 2 000、1 000、500、200、100、25 ng/mL 系列蒙花苷对照品溶液, 分别取 100 μL 置于空白离心管中, 使用氮气吹干, 分别加入 100 μL 大鼠空白血浆, 涡旋复溶, 得质量浓度为 2 000、1 000、500、200、100、25 ng/mL 系列血浆对照样品。按照“2.12.2”项下方法操作, 制备血浆对照品溶液 (含磺胺甲噁唑), 按照“2.2.1”项下色谱条件测定蒙花苷和磺胺甲噁唑峰面积, 以蒙花苷质量浓度为横坐标 ( $X$ ), 蒙花苷和磺胺甲噁唑峰面积比为纵坐标 ( $Y$ ), 得线性回归方程:  $Y=1.0126X+6.0177$ ,  $r=0.9972$ , 结果表明, 蒙花苷在 25~2 000 ng/mL 质量浓度区间存在线性关系。

**2.12.4 专属性考察** 取空白血浆按照“2.12.2”项下方法处理, 得到空白血浆溶液, 另取血浆对照品溶液 (25 ng/mL) 和蒙花苷 12 h 血浆样品溶液, 按照“2.2.1”项下色谱条件测定, 结果见图 11, 磺胺甲噁唑和蒙花苷色谱峰均无干扰, 专属性较高。

**2.12.5 精密度考察** 取质量浓度分别为 25、500、2 000 ng/mL 质控样品, 各质量浓度平行 3 份。按照“2.12.2”项下方法处理成样品溶液, 测得蒙花苷质量浓度的 RSD 分别为 7.11%、3.48%、4.58%, 结果表明批内重复性良好。

取质量浓度为 500 ng/mL 质控样品, 于不同时

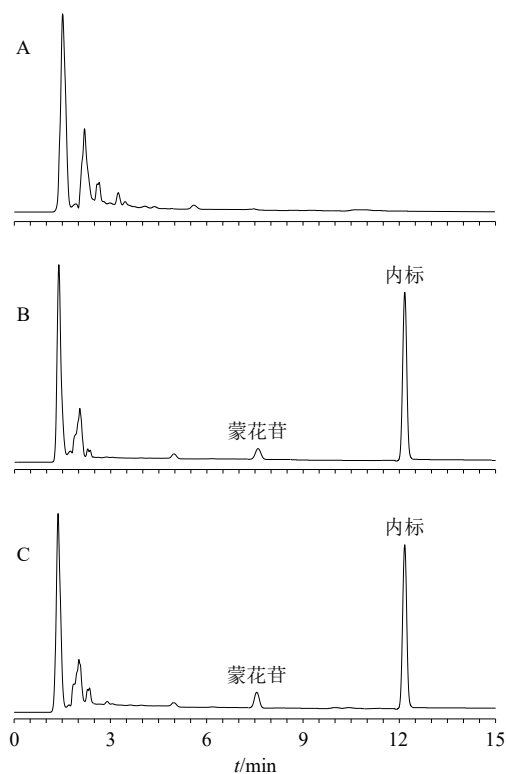


图 11 空白血浆 (A)、血浆对照品溶液 (B) 和血浆样品 (C) 的 HPLC 图

Fig. 11 HPLC chromatograms of blank plasma (A), plasma reference substance (B) and plasma sample (C)

间按照“2.12.2”项下方法处理成样品溶液, 分别平行 3 份, 测得蒙花苷质量浓度的 RSD 为 6.48%, 结果表明中间精密度良好。取质量浓度为 500 ng/mL 质控样品, 分别由 2 个实验人员采用不同仪器进行测试, 分别平行 3 份, 测得蒙花苷质量浓度的 RSD 为 7.29%, 结果表明该实验重现性良好。

**2.12.6 稳定性考察** 取 Len-Bud-SANs ig 2 h 时的样品溶液, 于 0、2、4、8、12、24 h, 按照“2.2.1”项下色谱条件进样测定, 磺胺甲噁唑与蒙花苷峰面积比 RSD 值为 5.55%, 表明血浆样品稳定性良好。取质量浓度为 1 000 ng/mL 质控样品, 于 -20 °C 温度下冷冻, 于 0、3、6、9、18、30 d 取样, 测得蒙花苷质量浓度的 RSD 为 6.82%。质量浓度为 1 000 ng/mL 质控样品反复融冻 6 次, 测得蒙花苷质量浓度的 RSD 为 5.19%。

**2.12.7 提取回收率、基质效应及稀释可靠性考察** 取质量浓度为 25、500、2 000 ng/mL 蒙花苷血浆对照品溶液 (含磺胺甲噁唑), 按照“2.12.2”项下方法处理, 测定磺胺甲噁唑与蒙花苷峰面积 ( $a$ )。取空白血浆 100 μL, 按照“2.12.2”项下方法处理, 加

入质量浓度为 25、500、2 000 ng/mL 蒙花苷对照品溶液 (含磺胺甲噁唑), 测定磺胺甲噁唑与蒙花苷峰面积 ( $b$ ), 提取回收率 =  $a/b$ 。结果显示, 低、中、高质量浓度蒙花苷和磺胺甲噁唑的提取回收率分别为 96.91%、102.25%、97.04%和 101.57% ( $n=3$ ), RSD 值均小于 8.0%, 结果表明提取回收率高。

取质量浓度为 25、500、2 000 ng/mL 蒙花苷对照品溶液 (含磺胺甲噁唑), 直接测定峰面积 ( $c$ ), 基质效应 =  $b/c$ 。结果显示, 低、中、高质量浓度蒙花苷和磺胺甲噁唑基质效应分别为 103.11%、97.48%、101.99%和 97.21% ( $n=3$ ), RSD 值均小于 7.0%, 结果表明基质效应小。

分别取 2 000、4 000 ng/mL 质控血浆样品, 使用空白血浆稀释 10 倍, 处理后进样测定。结果显示, 平均准确度分别为 97.61%和 103.19% ( $n=3$ ), RSD 分别为 3.16%和 5.44%, 结果表明样品稀释可靠性高。

**2.12.8 检测限与定量限** 取质量浓度为 25 ng/mL 蒙花苷血浆对照品溶液逐步稀释, 测得定量限为 5.0 ng/mL (信噪比约为 10), 检测限为 2.5 ng/mL (信噪比约为 3)。

**2.12.9 药动学结果** 蒙花苷原料药、物理混合物和 Len-Bud-SANs 药-时曲线见图 12, 用 DAS 2.0 软件非房室模型进行分析, 结果见表 11。与蒙花苷原料药相比, 物理混合物的  $t_{max}$  和  $t_{1/2}$  无显著性变化 ( $P>0.05$ ), 而  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$  和  $AUC_{0-\infty}$  有显著性提

高 ( $P<0.05$ 、 $0.01$ ), 说明香菇多糖在一定程度上促进了蒙花苷的体内吸收, 其中,  $C_{max}$  和  $AUC_{0-t}$  分别提高至 1.42 倍和 1.79 倍; Len-Bud-SANs 的  $t_{max}$  显著性延后至 ( $2.14 \pm 0.43$ ) h,  $t_{1/2}$  显著性延长至 ( $4.45 \pm 0.80$ ) h,  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$  和  $AUC_{0-\infty}$  有极显著性提高 ( $P<0.01$ ), 其中  $C_{max}$  和  $AUC_{0-t}$  分别提高至 3.00 倍和 5.60 倍, 说明 Len-Bud-SANs 有效促进了蒙花苷体内吸收。与物理混合物相比, Len-Bud-SANs 的  $t_{max}$ 、 $t_{1/2}$ 、 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$  和  $AUC_{0-\infty}$  均有显著性差异 ( $P<0.05$ 、 $0.01$ ), 证明 Len-Bud-SANs 促吸收作用大于物理混合物。

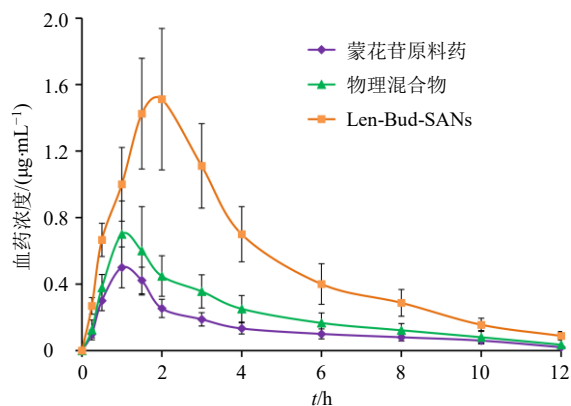


图 12 蒙花苷原料药、物理混合物、Len-Bud-SANs 的药-时曲线 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Fig. 12 Profiles of plasma concentration-time of buddleioside bulk drug, physical mixture and Len-Bud-SANs ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

表 11 蒙花苷原料药、物理混合物、Len-Bud-SANs 的主要药动学参数 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Table 11 Main pharmacokinetic parameters of buddleioside bulk drug, physical mixture and Len-Bud-SANs ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

参数	单位	蒙花苷原料药	物理混合物	Len-Bud-SANs
$t_{max}$	h	$0.99 \pm 0.35$	$0.91 \pm 0.27$	$2.14 \pm 0.43^{*#}$
$t_{1/2}$	h	$2.82 \pm 0.58$	$3.01 \pm 0.54$	$4.45 \pm 0.80^{*#}$
$C_{max}$	ng·mL <sup>-1</sup>	$504.81 \pm 105.77$	$715.74 \pm 166.16^*$	$1\ 512.47 \pm 431.71^{*##}$
$AUC_{0-t}$	ng·h·mL <sup>-1</sup>	$1\ 386.94 \pm 456.13$	$2\ 485.67 \pm 620.37^{**}$	$7\ 768.56 \pm 1\ 210.54^{*###}$
$AUC_{0-\infty}$	ng·h·mL <sup>-1</sup>	$1\ 425.56 \pm 473.14$	$2\ 602.38 \pm 679.97^{**}$	$7\ 974.90 \pm 1\ 300.85^{*###}$

与蒙花苷原料药比较: \* $P<0.05$  \*\* $P<0.01$ ; 与物理混合物比较: # $P<0.05$  ## $P<0.01$ 。

\* $P<0.05$  \*\* $P<0.01$  vs buddleioside bulk drug; # $P<0.05$  ## $P<0.01$  vs physical mixture.

### 2.13 Len-Bud-SANs 急性毒性评价

**2.13.1 实验方案** 取 18 只 SD 大鼠随机分成 3 组, 即空白组 (0.5% CMC-Na 溶液)、蒙花苷原料药组 (228 mg/kg, 蒙花苷 LD<sub>50</sub> 的 1/10) 和 Len-Bud-SANs 组 (以蒙花苷计, 228 mg/kg), 每天给药 1 次, 连续 14 d。观察各组动物生活状态, 记录平均体质量及平均摄食量。乙醚麻醉后脱颈处死大鼠, 分别剥

离胸腺和脾脏, 记录质量。

$$\text{胸腺指数} = m_{\text{胸腺}} / m_{\text{体质量}}$$

$$\text{脾脏指数} = m_{\text{脾脏}} / m_{\text{体质量}}$$

**2.13.2 体质量及摄食量结果** 结果见表 12。与空白组相比, 蒙花苷原料药组和 Len-Bud-SANs 组 SD 大鼠体质量变化和摄食量无明显差异, 大鼠活动正常, 皮毛、五官及粪便性状等均未见异常变化, 说

明蒙花苷和 Len-Bud-SANs 安全性良好。

**2.13.3 胸腺指数和脾脏指数评价** 各组 SD 大鼠胸腺指数和脾脏指数结果见表 13。与空白组相比，蒙

花苷原料药组和 Len-Bud-SANs 组 SD 大鼠胸腺指数和脾脏指数无显著性差异 ( $P>0.05$ )，说明蒙花苷和 Len-Bud-SANs 不会对机体免疫系统产生较大影响。

表 12 各组 SD 大鼠体质量和摄食量结果 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Table 12 Body weight and food intake results of SD rats in each group ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

组别	剂量/ (mg·kg <sup>-1</sup> )	体质量/g						
		1 d	2 d	3 d	4 d	5 d	6 d	7 d
空白	-	199.25±6.32	214.22±5.17	223.67±4.68	220.98±6.98	231.13±3.84	230.64±5.26	235.41±4.45
蒙花苷	228	204.14±4.40	219.27±5.16	220.10±7.02	222.13±5.29	226.46±6.24	233.15±5.84	233.08±6.11
Len-Bud-SANs	228	204.57±3.39	219.26±4.28	221.04±5.57	222.13±6.18	226.84±5.95	233.63±6.18	233.19±7.11
组别	剂量/ (mg·kg <sup>-1</sup> )	体质量/g						
		8 d	9 d	10 d	11 d	12 d	13 d	14 d
空白	-	236.02±6.37	245.19±5.26	243.82±7.11	242.99±5.88	245.66±6.49	256.72±5.93	252.17±8.05
蒙花苷	228	239.75±8.05	243.61±7.13	249.82±5.59	248.98±5.62	250.36±4.95	252.94±7.89	258.54±8.87
Len-Bud-SANs	228	239.81±5.98	243.65±4.64	249.82±6.47	248.65±8.16	250.47±8.15	252.33±9.02	258.90±8.84
组别	剂量/ (mg·kg <sup>-1</sup> )	摄食量/g						
		1 d	2 d	3 d	4 d	5 d	6 d	7 d
空白	-	24.17±2.16	20.62±3.02	23.25±1.85	24.16±1.98	22.82±2.56	25.51±2.38	22.92±3.14
蒙花苷	228	19.28±2.11	22.20±2.65	24.16±2.39	24.94±3.12	24.26±2.84	23.39±2.69	25.18±2.99
Len-Bud-SANs	228	24.21±2.95	22.16±3.62	23.94±3.18	25.12±4.05	26.64±3.26	26.81±3.71	27.09±3.58
组别	剂量/ (mg·kg <sup>-1</sup> )	摄食量/g						
		8 d	9 d	10 d	11 d	12 d	13 d	14 d
空白	-	26.34±2.58	24.50±3.11	24.16±2.98	25.09±2.63	25.66±2.99	29.26±3.24	29.99±3.38
蒙花苷	228	27.16±3.26	25.36±3.15	27.04±4.02	26.65±3.15	30.17±3.02	29.94±3.51	32.58±4.17
Len-Bud-SANs	228	28.92±3.19	23.68±3.99	27.87±4.06	25.85±2.89	30.01±4.19	32.33±4.28	33.18±4.30

表 13 各组 SD 大鼠免疫器官指数的比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Table 13 Comparison of immune organ index of SD rats in each group ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

组别	剂量/(mg·kg <sup>-1</sup> )	胸腺指数	脾脏指数
空白	-	3.71±0.24	6.43±1.03
蒙花苷	228	3.58±0.30	6.57±0.87
Len-Bud-SANs	228	3.76±0.41	6.36±0.92

**2.13.4 脏器 HE 染色** 分别取出 SD 大鼠肺脏、肝脏、脾脏、肾脏和心脏，并进行 HE 染色病理切片，考察蒙花苷和 Len-Bud-SANs 的生物安全性<sup>[20]</sup>。结果见图 13，各脏器病理结构正常，未观察到损伤现象，说明蒙花苷和 Len-Bud-SANs 未影响机体重要脏器功能，安全性良好。

### 3 讨论

分子模拟对接研究显示，蒙花苷和香菇多糖之间具有较强的结合倾向，氢键是两者的主要结合力。结合已有研究<sup>[9,12]</sup>推测形成自组装过程为香菇多糖  $M_w$  较大，溶于水相后其分子链舒展形成巨大的空间网络结构，使其结合位点充分暴露出来，为

蒙花苷和香菇多糖之间的结合创造了有利环境。在氢键等作用力驱动下蒙花苷分子和香菇多糖分子之间发生链间纠缠、缔合，进而缓慢形成纳米聚合物，即 Len-Bud-SANs。由于香菇多糖水溶性良好，利于增加蒙花苷的亲水性<sup>[19]</sup>。

通过比较蒙花苷和 Len-Bud-SANs 粉末 XRPD 图谱可知，蒙花苷在 Len-Bud-SANs 粉末中典型结晶峰均消失，推测蒙花苷由晶态转变为无定形状态。由于无定形药物需要克服的晶格能远远小于晶型药物<sup>[7]</sup>，因而可显著提高药物的溶出速率及溶出度，进而增加体内吸收。香菇多糖可显著性增加蒙花苷的溶解度，可能与香菇多糖自组装行为有关<sup>[21]</sup>。蒙花苷在 Len-Bud-SANs 粉末中溶解度远大于物理混合物，可能与晶型改变、粒径下降、香菇多糖增溶作用等因素有关。

Len-Bud-SANs 体外释药过程包含快速释药阶段和缓慢释药阶段，可能是位于 Len-Bud-SANs 浅表层药物释放阻力较小，从而形成了快速释药阶段；蒙花苷与香菇多糖之间以氢键等作用力结合在

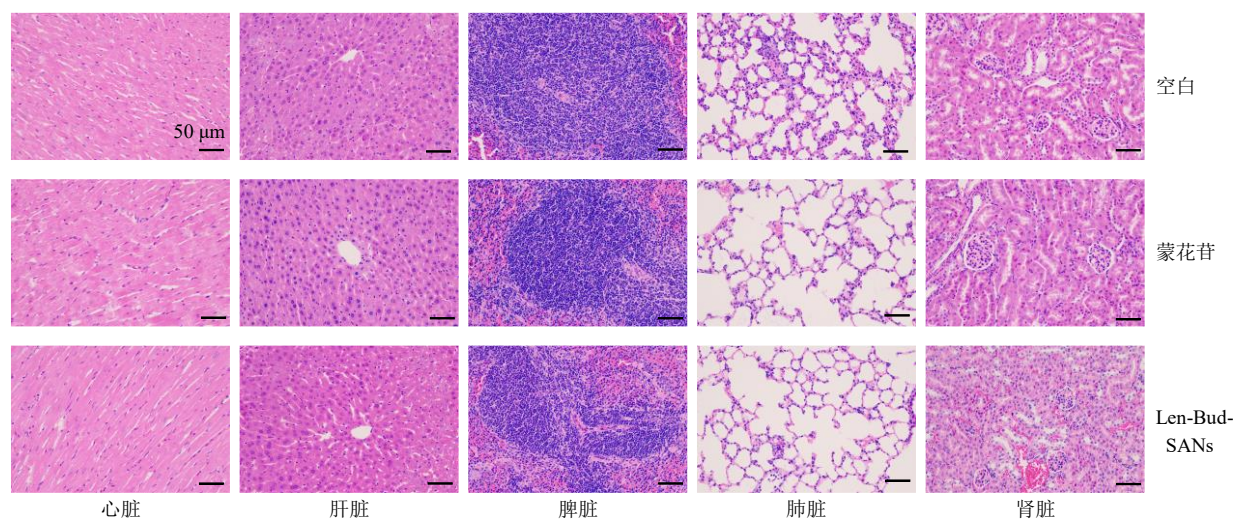


图 13 各组 SD 大鼠重要器官切片的 HE 染色

Fig. 13 HE staining of important organ sections from SD rats in each group

一起后对药物释放起到了较大的阻滞作用<sup>[19]</sup>,因而形成了后期的缓慢释药阶段。Len-Bud-SANs 的快速释药行为利于缩短起效时间,达到快速起效目的,缓慢释药阶段利于维持必要的血药浓度,达到维持药效的目的<sup>[22]</sup>。前期 Len-Bud-SANs 粉末储存稳定性实验发现,Len-Bud-SANs 粉末受湿度影响较大,主要与香菇多糖易吸潮有关。根据《中国药典》要求,本研究在中间条件下进行了 12 个月稳定性考察(温度 35 °C,相对湿度 60%),发现 Len-Bud-SANs 粉末稳定性良好。

与蒙花苷相比,物理混合物  $C_{\max}$  和  $AUC_{0\sim t}$  和  $AUC_{0\sim\infty}$  具有显著性增加 ( $P < 0.05$ ),证明香菇多糖对蒙花苷体内吸收具有增益作用,与相关研究结果一致<sup>[23]</sup>。Len-Bud-SANs 的  $t_{\max}$  显著性延后可能与 Len-Bud-SANs 缓释作用有关,且 Len-Bud-SANs 粒径较小,容易滞留于胃肠道褶皱而延缓吸收<sup>[24]</sup>,最终导致  $t_{\max}$  发生较大改变。Len-Bud-SANs 的  $t_{1/2}$  发生显著性延长,可能是由于蒙花苷易受肠道 pH 值、消化酶等降解作用,而 Len-Bud-SANs 对包裹于内部的药物可起到保护作用,降低了蒙花苷降解几率,使后期血药浓度提高<sup>[17]</sup>,从而导致  $t_{1/2}$  延长,利于维持血药浓度,增加体内吸收生物利用度。Len-Bud-SANs 的  $C_{\max}$  和相对口服吸收生物利用度分别极显著性提高至 3.00 倍和 5.60 倍,可能是由于 Len-Bud-SANs 极大提高了蒙花苷溶解度和释放度,解决了吸收瓶颈<sup>[25]</sup>; Len-Bud-SANs 的保护作用降低了蒙花苷在体内降解几率,提高了体内稳定性,利于增加吸收量<sup>[26]</sup>; 香菇多糖可有效促进肠道蠕动<sup>[27]</sup>,

利于增加药物体内吸收,最终使蒙花苷生物利用度得到明显提高。

由于 Len-Bud-SANs 显著增加了蒙花苷的  $C_{\max}$  和生物利用度,且蒙花苷属于低毒成分,因此有必要对 Len-Bud-SANs 安全性进行评价。结果显示,与空白组相比,Len-Bud-SANs 组 SD 大鼠体质量变化、摄食量、重要脏器等均未见异常变化,为评价 Len-Bud-SANs 成药性提供了必要的参考资料。

董亚楠等<sup>[3]</sup>采用巯基修饰二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000 材料为载体制备了蒙花苷胶束,虽然有效提高了蒙花苷口服吸收生物利用度 (5.10 倍),但载体价格昂贵,研发成本较高。周开等<sup>[6]</sup>制备了蒙花苷脂质纳米粒,口服吸收生物利用度提高至 2.89 倍,但辅料种类较多,导致制剂载药量较低。付金芳等<sup>[4]</sup>制备了蒙花苷磷脂复合物,口服吸收生物利用度提高至 2.11 倍,但磷脂易氧化变质,对储存条件要求较高,且磷脂复合物黏性较大,可能影响药物溶出度及生物利用度提高幅度。

研究采用天然来源、价格低廉的香菇多糖作为载体,制备了 Len-Bud-SANs,口服吸收生物利用度提高至 5.60 倍,提高幅度更高,且制备过程无需使用有机溶剂,因而推广意义更大。综上,本研究完成了 Len-Bud-SANs 处方工艺、结合机制、理化性质、储存稳定性、药动学及安全性等研究,发现 Len-Bud-SANs 显著提高了蒙花苷溶解度、释放度及生物利用度,未发现明显的毒性反应。后续对 Len-Bud-SANs 小试及中试进行研究,为工业化生产奠定基础,并继续进行必要的长期毒性考察。结合香

菇多糖自身的药理活性,重点考察对蒙花苷药效是否具有增效作用,为蒙花苷制剂学研究提供借鉴。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 林晗,贾小舟,何嘉莹,等. UPLC 指纹图谱结合化学计量学对不同产地大蓟的质量评价研究 [J]. 现代药物与临床, 2024, 39(9): 2263-2268.
- [2] 钱永帅,余惠凡,张艳,等. 蒙花苷药理作用研究进展 [J]. 中药药理与临床, 2023, 39(10): 124-128.
- [3] 董亚楠,任书强,柳超,等. 蒙花苷疏基化纳米胶束的制备、表征及其口服吸收生物利用度评价 [J]. 中草药, 2023, 54(23): 7776-7787.
- [4] 付金芳,高青,胡瑞瑞,等. 蒙花苷磷脂复合物的制备及其药动学评价 [J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(16): 2039-2043.
- [5] Feng X C, Liu Y P, Wang X, *et al.* A rapid and sensitive LC-MS/MS method for the determination of linarin in small-volume rat plasma and tissue samples and its application to pharmacokinetic and tissue distribution study [J]. *Biomed Chromatogr*, 2016, 30(4): 618-624.
- [6] 周开,张佩琛,郝海军,等. 蒙花苷磷脂复合物固体脂质纳米粒的制备及其体内药动学研究 [J]. 中成药, 2020, 42(6): 1401-1405.
- [7] 王丽,高小玲,李思翰,等. 五味子乙素-磷脂酰胆碱复合物制备工艺优化及理化性质研究 [J]. 化学研究与应用, 2025, 37(7): 2115-2123.
- [8] 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.
- [9] Mao Q Q, Min J, Zeng R, *et al.* Self-assembled traditional Chinese nanomedicine modulating tumor immunosuppressive microenvironment for colorectal cancer immunotherapy [J]. *Theranostics*, 2022, 12(14): 6088-6105.
- [10] 郭亚利,董晓函,李阳杰. 基于“药辅合一”的茶皂素-金合欢素纳米混悬剂制备及其药动学与调血脂作用研究 [J]. 药物评价研究, 2025, 48(8): 2233-2246.
- [11] Yu R H, Jin L, Song Z C, *et al.* A general strategy toward self-assembled nanovaccine based on cationic lentinan to induce potent humoral and cellular immune responses [J]. *Small*, 2024, 20(43): e2402792.
- [12] 李孟霞. 香菇多糖的自组装行为及其应用研究 [D]. 武汉: 武汉大学, 2017.
- [13] 郑妮媚,谢燕,范明松,等. 基于“药辅合一”的香菇多糖-土木香内酯纳米晶制备、药动学及对 H1N1 流感病毒感染小鼠的治疗作用 [J]. 药物评价研究, 2025, 34(12): 3627-3640.
- [14] 高广宇,李春梅. 香菇多糖-番茄素纳米粒的性能考察及其对小鼠黑色素瘤肺转移癌的抑制作用 [J]. 现代药物与临床, 2022, 37(9): 1945-1952.
- [15] 李志佳. 加工温度对香菇多糖特性的影响研究 [D]. 郑州: 河南工业大学, 2023.
- [16] 管庆霞,周小影,刘宇萌,等. 甘草次酸介导的马钱子碱自组装纳米粒的体内药动学研究 [J]. 中南药学, 2023, 21(2): 306-311.
- [17] 毛利紧,朱家豪,郝海军. 芒果苷纳米囊泡的制备、表征和药动学研究 [J]. 现代药物与临床, 2025, 40(6): 1389-1397.
- [18] 杨艳伟,胡文元,林志,等. 大数据和人工智能技术用于计算机辅助药物设计的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(6): 1369-1375.
- [19] 曹伶俐,刘素梅. 甜菊糖苷-高良姜素纳米复合物的制备及其理化性质评价 [J]. 化学研究与应用, 2025, 37(6): 1506-1514.
- [20] 李智,施阳扬,王昕,等. 注射用丹参多酚酸联合 3 种他汀类药物对 CCl<sub>4</sub> 致肝损伤大鼠安全性研究 [J]. 药物评价研究, 2025, 48(2): 362-370.
- [21] 孙丽,李瑞华,吉媛媛,等. 高良姜素自胶束化固体分散体的制备、口服药动学和降血糖作用评价 [J]. 药物评价研究, 2025, 48(1): 143-156.
- [22] 李晓蒙,郑妮媚,张智强. 柚皮素磷脂复合物纳米混悬剂制备及其体内药动学研究 [J]. 中成药, 2024, 46(1): 41-48.
- [23] Suo Z L, Sun Q M, Peng X, *et al.* Lentinan as a natural stabilizer with bioactivities for preparation of drug-drug nanosuspensions [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 184: 101-108.
- [24] 田莉,李伟宏,张付利. 木犀草素磷脂复合物白蛋白纳米粒的制备及口服药动学评价 [J]. 中草药, 2024, 55(10): 3280-3290.
- [25] 陈永顺,杨斌. 染料木素滴丸的制备及在比格犬体内药动学考察 [J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(22): 2569-2575.
- [26] 刘艳菊,武月丹,位小杰,等. 包载金丝桃苷的磷脂酰胆碱/壳聚糖自组装纳米粒的制备、表征及其口服药动学研究 [J]. 中草药, 2025, 56(3): 819-830.
- [27] 孔宁宁,杨勇,姜慧涛. 香菇多糖益生菌咀嚼片对高强度运动人群肠道的促进功能 [J]. 中国食用菌, 2019, 38(9): 100-103.

[责任编辑 郑礼胜]