

• 药剂与工艺 •

pH 值驱动盐酸小檗碱自组装纳米粒的制备、表征及透皮性能评价

王 润^{1,2}, 沈成英³, 宁文洁², 宋 芮², 薛凯琳², 杭凌宇^{2*}, 袁海龙^{2*}

1. 江西中医药大学药学院, 江西 南昌 330004

2. 空军军医大学空军特色医学中心 药学部, 北京 100142

3. 江西省人民医院(南昌医学院第一附属医院) 药学部, 江西 南昌 330006

摘要: 目的 制备盐酸小檗碱自组装纳米粒(berberine hydrochloride self-assembled nanoparticles, BBH-SAN), 在无需载体材料的前提下, 实现稳定自组装, 并系统评价其理化性质及体外透皮性能。方法 采用 pH 驱动法制备 BBH-SAN, 以平均粒径、多分散指数(polydispersity index, PDI)作为评价指标优化工艺。运用扫描电子显微镜(scanning electron microscopy, SEM)、傅里叶变换红外光谱(Fourier transform infrared spectroscopy, FT-IR)、热重分析(thermogravimetric analysis, TG)及 X 射线衍射(X-ray diffraction, XRD)分析进行表征; 结合分子动力学模拟揭示自组装行为; 通过体外透皮实验考察药物透皮性能。结果 制备的 BBH-SAN 在 SEM 下呈片状结构, 平均粒径为 (385.67 ± 13.50) nm, PDI 为 0.06 ± 0.04 , ζ 电位为 (-34.03 ± 1.01) mV, 包封率为 $(87.57 \pm 0.05)\%$ 。XRD 结果显示, BBH-SAN 衍射峰重构与结晶度下降, FT-IR 特征峰展宽与减弱, 提示 BBH 由规则晶态向低晶态聚集转变。分子动力学模拟揭示, BBH-SAN 的形成是由范德华相互作用主导, 静电相互作用调控, 氢键网络协同稳定的自组装过程。体外透皮实验中, BBH-SAN 在 24 h 内的累积透过量(Q_n)为 (61.25 ± 1.78) $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, 皮肤滞留量(Q_s)、真皮滞留量(Q_d)和角质层滞留量(Q_{sc})均显著高于 BBH 原料药($P < 0.001$)。结论 通过加热辅助 pH 值驱动法, 无需载体即可实现 BBH 的稳定自组装, 所得纳米粒粒径均一、分散性好、热稳定优异, 并显著改善透皮性能, 为生物碱类药物的自组装递送提供了新策略。

关键词: 盐酸小檗碱; 自组装纳米粒; 体外透皮; 分子动力学模拟; 经皮给药; pH 驱动

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)19-7548-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.19.006

Preparation, characterization and transdermal performance evaluation of pH-driven self-assembled berberine hydrochloride nanoparticles

WANG Run^{1,2}, SHEN Chengying³, NING Wenjie², SONG Rui², XUE Kailin², HANG Lingyu², YUAN Hailong²

1. School of Pharmacy, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

2. Department of Pharmacy, Air Force Medical Center, PLA, Air Force Medical University, Beijing 100142, China

3. Department of Pharmacy, Jiangxi Provincial People's Hospital (The First Affiliated Hospital of Nanchang Medical College), Nanchang 330006, China

Abstract: Objective To prepare berberine hydrochloride self-assembled nanoparticles (BBH-SAN) and realize stable self-assembly of BBH without carrier materials, and to systematically evaluate its physicochemical properties and *in vitro* transdermal performance.

Methods BBH-SAN were prepared using a heat-assisted pH-driven method, with average particle size and polydispersity index (PDI) as evaluation indicators for process optimization. The nanoparticles were characterized by scanning electron microscopy (SEM), Fourier-transform infrared spectroscopy (FT-IR), thermogravimetric analysis (TG), and X-ray diffraction (XRD). Molecular dynamics

收稿日期: 2026-04-29

基金项目: 军队医疗与医药服务能力建设与提升专项计划(2023ZY031); 空军特色医学中心人才培养计划(2025RCQN02); 空军特色医学中心人才培养计划(2025RCQN11)

作者简介: 王 润, 硕士研究生, 研究方向为中药制剂。E-mail: 2293871251@qq.com

*通信作者: 袁海龙, 博士, 研究员, 博士生导师, 研究方向为中药新剂型给药系统。Tel: (010)66928505 E-mail: yhlpharm@126.com

杭凌宇, 博士, 主管药师, 研究方向为中药(民族药)难溶性成分纳米粒给药系统。E-mail: 445914871@qq.com

simulations were employed to elucidate the self-assembly mechanism of BBH-SAN, and *in vitro* transdermal experiments were conducted to investigate the drug's transdermal performance. **Results** The prepared BBH-SAN exhibited lamellar sheet structures under SEM, with an average particle size of (385.67 ± 13.50) nm, a PDI of 0.06 ± 0.04 , the ζ potential was determined to be (-34.03 ± 1.01) mV, and an encapsulation efficiency of $(87.57 \pm 0.05)\%$. XRD results indicated peak reconstruction and reduced crystallinity, while FT-IR revealed broadening and attenuation of characteristic peaks, suggesting a transition of BBH from a regular crystalline state to a low-crystalline aggregated form. Molecular dynamics simulations revealed that the formation of BBH-SAN is a self-assembly process dominated by van der Waals interactions, regulated by electrostatic interactions, and stabilized synergistically by hydrogen-bond networks. In the *in vitro* transdermal experiments, the cumulative permeation amount of BBH-SAN within 24 h was (61.25 ± 1.78) $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, and the skin retention (Q_s), dermal retention (Q_d), and stratum corneum retention (Q_{sc}) of BBH-SAN were all significantly higher than those of BBH ($P < 0.001$). **Conclusion** This study achieved the stable self-assembly of berberine hydrochloride without the use of any carrier through a heat-assisted pH-driven method. The resulting nanoparticles exhibit uniform particle size, good dispersibility, excellent thermal stability, and significantly improved transdermal performance, providing a new strategy for the self-assembly delivery of alkaloid drugs.

Keywords: berberine hydrochloride; self-assembled nanoparticles; *in vitro* transdermal; molecular dynamics simulation; transdermal drug delivery; pH-driven

盐酸小檗碱 (berberine hydrochloride, BBH) 属于异喹啉生物碱类化合物, 主要来源于黄连、黄柏等中药提取物, 表现出较为丰富的药理作用, 包括抗菌、抗炎、抗肿瘤、抗氧化以及调控糖脂代谢等活性。最新研究指出其在皮肤病治疗 (如痤疮、湿疹、银屑病、真菌感染) 领域具有巨大潜力^[1-2]。透皮给药作为一种非侵入式给药方式, 可避免首过效应、实现持续释药, 在功能分子递送中具有良好应用前景。然而 BBH 难以透过皮肤角质层屏障, 大部分药物滞留于皮肤表面, 无法进入深层发挥治疗作用^[3-4]。因此开发能够有效克服皮肤屏障、促进 BBH 透皮吸收的新型递送系统, 对于实现其皮肤病治疗的临床应用价值具有重要意义。

近年来, 纳米化技术因可降低粒径、提高比表面积、改变分子堆积方式, 被广泛用于改善药物透皮行为。其中, 无载体自组装纳米粒以其制备简便、无需辅料、结构可控等优势成为研究热点, 其主要依靠药物分子自身的疏水作用、 π - π 堆积、氢键和静电作用等非共价相互作用形成纳米聚集体。与传统载体型纳米制剂相比, 该类体系可减少外源载体和辅料的使用, 具有组成简单、理论载药量高、制备过程相对温和及无载体安全性风险等特点^[5-6]。pH 驱动法是一种温和、绿色的自组装诱导策略, 通过调节环境 pH 值引发分子间非键相互作用的重排, 从而形成有序聚集体, 适用于具有可离子化基团的活性分子^[7-8]。目前, 关于盐酸小檗碱自组装纳米粒 (berberine hydrochloride self-assembled nanoparticles, BBH-SAN) 的研究中, 自组装浓度普遍较低, 且多数体系仍需添加载体材料 (如壳聚糖、PLGA、脂质

体等) 辅助组装, 增加了制剂的复杂性且引入了载体相关安全性评价需求^[9-11]。

针对上述问题, 本研究尝试在不使用任何载体材料的条件下, 通过加热辅助的 pH 驱动法制备 BBH-SAN。以平均粒径和多分散指数 (polydispersity index, PDI) 为指标优化制备工艺; 通过傅里叶变换红外光谱 (Fourier transform infrared spectroscopy, FT-IR)、热重分析 (thermogravimetric analysis, TG) 及 X 射线衍射 (X-ray diffraction, XRD) 等手段系统分析纳米化过程中 BBH 结构与热行为的变化; 结合分子动力学模拟, 从分子尺度揭示 BBH 在水相中的自组装过程及非键相互作用驱动力^[12-13]; 最后通过离体大鼠皮肤透皮实验评价其透皮性能。以期为 BBH 的高效、安全经皮递送提供实验依据, 并为其他难透皮生物碱的制剂开发提供新思路。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Nanotrac Wave 型纳米粒度分析仪, 美国麦奇克仪器有限公司; JS94 型微电泳仪, 上海中晨数字技术设备有限公司; GeminiSEM 360 型场发射扫描电镜, 德国 ZEISS 公司; D8ADVANCE 型 X 射线衍射仪, 德国 Bruker 公司; IRTracer-100 型傅里叶变换红外光谱仪, 日本 Shimadzu 公司; TGA/DSC 3+ 型热重分析仪器, 瑞士 Mettler Toledo 公司; pH-S-2F 型 pH 计, 上海仪电科学仪器股份有限公司; 918-12 型全自动透皮仪, 美国 Logan 公司; KH5200DB 型数控超声波清洗器, 昆山禾创超声仪器有限公司; Tecnai G2F30 场发射高分辨透射电子显微镜,

美国 FEI 公司; LC-20AD 型高效液相色谱仪, 日本岛津公司; JM-A6002 型电子天平, 诸暨市超泽衡器设备有限公司。

1.2 试剂

BBH 原料由成都普思生物技术公司供应, 批号为 PS020552, 质量分数 $\geq 92.0\%$ 。所使用的 BBH 对照品来源于中国食品药品检定研究院, 批号 110713-201212, 质量分数 $\geq 98.0\%$ 。实验所需甲醇和乙腈均购自美国 Fisher 公司, 其体积分数均达到 99.9%。除上述试剂外, 其余化学试剂均为分析纯级。

1.3 动物

以 SPF 级雄性 SD 大鼠为实验对象, 体质量 (200 ± 10) g, 动物来源于北京斯贝福生物技术有限公司, 其实验动物生产许可号为 SCXK(京)2019-0010。实验动物饲养于温度 (22 ± 2) °C、相对湿度 50%~60%的环境中, 采用 12 h 光照/12 h 黑暗循环, 自由摄食和饮水, 适应性饲养 7 d 后用于实验。所有涉及动物饲养、处理及实验实施的环节, 均严格遵循动物护理与使用委员会的有关规定。所采用的动物实验方案已通过中国人民解放军空军医疗中心伦理委员会审批, 伦理批准号为 2025-120-PJ01。

2 方法和结果

2.1 BBH-SAN 的制备

准确称取适量 BBH 原料, 加入纯化水中, 在 80 °C 条件下加热并持续搅拌, 直至样品全部溶解。逐滴滴加 1 mol/L NaOH 碱化至初始 pH 值, 在室温下用磁力搅拌器 350 r/min 搅拌 10 min, 随即再逐滴滴加 1 mol/L HCl 酸化至最终 pH 值, 溶液由澄清黄色变为浑浊, 表明自组装发生, 即得 BBH-SAN。

2.2 BBH-SAN 的粒径、PDI 和 ζ 电位测定

取适量 BBH-SAN 混悬液样品, 以蒸馏水进行适当稀释后, 使用 Nanotracer Wave 型纳米粒度分析仪及 ζ 电位分析仪测定样品的平均粒径、PDI 以及 ζ 电位。

2.3 BBH-SAN 的工艺优化

以纳米粒的平均粒径和 PDI 为评价指标, 分别对制备过程中的初始碱化 pH 值、最终酸化 pH 值和 BBH 质量浓度 3 个工艺因素进行考察, 分析各因素变化对纳米粒形成的作用规律, 并在此基础上筛选出制备 BBH-SAN 的最优工艺方案。

2.3.1 初始碱化 pH 值的筛选 在 BBH 18 mg、3 mL 纯化水 (6 mg/mL)、酸化 pH 值为 5 的条件下,

分析初始碱化不同 pH 值对 BBH-SAN 平均粒径和 PDI 的作用。热辅助溶解 BBH 的 ζ 电位为 (5.35 ± 1.10) mV, 初始碱化 pH 值为 8 后的 ζ 电位转变为 (-9.12 ± 0.96) mV。由表 1 可知, 初始碱化 pH 值从 7 升至 8 时, 平均粒径从 (521.67 ± 9.71) nm 降至 (356.00 ± 32.19) nm, PDI 降至 0.04 ± 0.03 , 粒径最小且分布最均匀; pH 值继续升至 9~11, 粒径逐渐增大 $(459.33 \sim 551.00)$ nm, PDI 也升高。原因在于: pH 7 时分子电荷不足、静电排斥弱, 易聚集; pH 8 时电荷适宜, 静电排斥增强, 利于纳米粒稳定; pH 值 ≥ 9 时碱性过强, 可能引起药物结构改变、溶解度下降或双电层压缩, 导致粒径再次增大。因此选择 pH 8 进行后续制备, 此时粒径最小、PDI 最低, 体系均一性最佳。

表 1 初始碱化 pH 值对 BBH-SAN 平均粒径和 PDI 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 1 Influence of initial alkalization pH on average particle size and PDI of BBH-SAN ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

初始碱化pH值	平均粒径/nm	PDI
7	521.67±9.71	0.11±0.06
8	356.00±32.19	0.04±0.03
9	459.33±6.66	0.15±0.11
10	530.33±11.37	0.17±0.09
11	551.00±7.81	0.17±0.09

2.3.2 最终酸化 pH 值的筛选 在 BBH 18 mg、3 mL 纯化水 (6 mg/mL), 碱化 pH 值为 8 的条件下分析最终酸化不同 pH 值对 BBH-SAN 平均粒径和 PDI 的作用。随着体系 pH 值由碱性的 8 降至酸性的 5, BBH 分子上的可离子化基团质子化程度发生变化, 导致 ζ 电位由 (-9.12 ± 0.96) mV 显著降低至 (-34.03 ± 1.01) mV, 表面负电荷增强, 静电排斥力增大, 有利于形成更小、更稳定的纳米粒。由表 2 可知, 在酸化 pH 值过低 (如 pH 2~4) 时, 强酸性环境可能导致药物 (BBH) 上的碱性基团过度

表 2 最终酸化 pH 值对 BBH-SAN 平均粒径和 PDI 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 2 Effects of final acidification pH on average particle size and PDI of BBH-SAN ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

最终酸化pH值	平均粒径/nm	PDI
2	1 552.33±64.27	0.08±0.07
3	1 058.33±51.94	0.05±0.04
4	734.03±50.28	0.13±0.09
5	385.67±13.50	0.06±0.04
6	1 352.00±187.59	0.02±0.01

质子化,分子表面电荷密度降低,静电排斥力减弱,同时可能引发药物溶解度下降或聚集,因此粒径较大。当 pH 值升高至 5 时,质子化程度适宜,静电排斥作用增强,纳米粒最稳定,粒径最小。而 pH 6 时体系接近中性,可能使前期形成的纳米粒表面电荷发生逆转或屏蔽,破坏胶体稳定性,导致严重聚集。因此选择最终酸化 pH 5 作为最佳条件。

2.3.3 BBH 质量浓度的筛选 固定纯水体积为 3 mL、碱化终点 pH 为 8、酸化终点 pH 为 5,考察不同 BBH 质量浓度对 BBH-SAN 平均粒径及 PDI 的影响。由表 3 可知,在较低质量浓度(2~6 mg/mL)下,药物分子能均匀分散并有效组装,形成粒径稳定、分布均一的纳米粒。当质量浓度超过 6 mg/mL 时,体系中药物分子过多,可能导致药物分子间碰撞几率增加,或形成多分子层聚集,使粒径增大,但仍处于相近范围。虽然 2、4 mg/mL 也能得到较小粒径,但较低的载药量不利于后续应用。本研究认为 2~6 mg/mL 为相对适宜的制备质量浓度区间,而 6 mg/mL 是在保证较高药物质量浓度的同时仍能维持较小粒径和较好分散性的折中条件。综合考虑粒径大小、载药效率及制备稳定性,选择 BBH 质量浓度为 6 mg/mL。

表 3 BBH 质量浓度对 BBH-SAN 平均粒径和 PDI 的影响
($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 3 Effects of BBH mass concentration on average particle size and PDI of BBH-SAN ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

BBH/(mg·mL ⁻¹)	平均粒径/nm	PDI
2	377.67±25.54	0.06±0.05
4	376.67±28.54	0.03±0.02
6	390.33±20.26	0.09±0.05
8	483.67±30.66	0.13±0.11
10	544.33±25.50	0.05±0.04

2.3.4 最佳制备工艺确定 综合前述对各工艺参数作用规律的分析,将 BBH-SAN 的最优制备工艺条件确定为初始碱化 pH 值为 8,最终酸化 pH 值为 5, BBH 的质量浓度为 6 mg/mL。

2.4 BBH-SAN 的质量评价

2.4.1 外观评价 BBH-SAN 的外观如图 1-A 所示。BBH-SAN 呈现为均一、浅黄色的液体。当激光束垂直照射稀释后的 BBH-SAN 时,如图 1-B 所示,瓶内出现一条明亮、清晰的线性光带,即典型的丁达尔效应,说明体系中存在纳米尺度的分散颗粒对光发生显著散射^[14]。

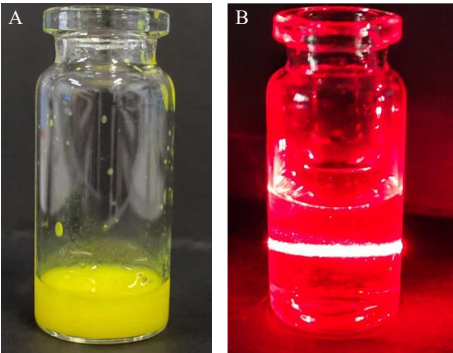


图 1 BBH-SAN 的外观 (A) 和 BBH-SAN 在激光照射下的丁达尔效应 (B)

Fig. 1 Macroscopic appearance of BBH-SAN (A), Tyndall effect of BBH-SAN under laser irradiation (B)

2.4.2 ζ 电位测定、粒径分布与初步稳定性考察 取少量 BBH-SAN 样品,用蒸馏水稀释至仪器检测所需的合适浓度,用 JS94 微电泳仪测定 BBH-SAN 的 ζ 电位为 (-34.03±1.01) mV。借助纳米粒度分析仪对样品的平均粒径进行表征与测量, BBH-SAN 的粒径分布结果见图 2, 平均粒径为 (385.67±13.50) nm, PDI 值为 0.06±0.04。初步稳定性结果显示,在室温 25 ℃条件下, BBH-SAN 于 0、6、12、24、36、48 h 内的平均粒径、PDI 及包封率均未发生明显变化,结果见表 4。

2.4.3 扫描电子显微镜 (scanning electron microscopy,

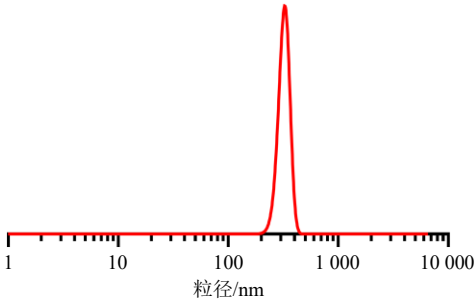


图 2 BBH-SAN 的粒径分布图
Fig. 2 Particle size distribution of BBH-SAN

表 4 BBH-SAN 的 48 h 稳定性考察 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)
Table 4 Physicochemical stability of BBH-SAN during 48 h storage ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

t/h	平均粒径/nm	PDI	包封率/%
0	380.67±39.00	0.04±0.03	87.29±0.29
6	390.33±40.20	0.03±0.02	87.46±0.31
12	384.33±42.19	0.03±0.03	87.10±0.51
24	403.33±41.00	0.04±0.03	87.27±0.28
36	386.00±45.92	0.05±0.04	86.77±0.29
48	384.00±40.04	0.07±0.04	86.96±0.59

SEM) 观察 吸取少量 BBH 或 BBH-SAN, 用蒸馏水稀释 10 倍, 滴于平整的锡箔纸上, 自然干燥后进行喷金导电涂层处理, 于 SEM 下观察形貌特征^[15], 结果见图 3-A、B。BBH 呈现为典型的微米级块状或片状结构, 颗粒尺寸较大; BBH-SAN 表现为尺寸明显减小的片状颗粒, 粒径分布集中在 300~400 nm。

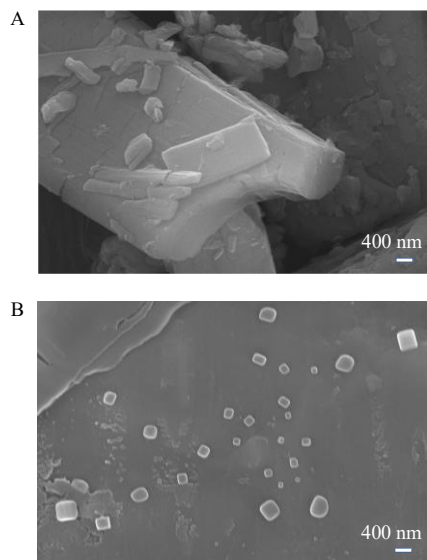


图 3 BBH (A) 和 BBH-SAN (B) 的 SEM 图

Fig. 3 SEM images of BBH (A) and BBH-SAN (B)

2.4.4 FT-IR 分析 取适量 BBH 与 BBH-SAN 冻干样品, 分别按照既定配比与光谱纯 KBr 粉末混匀, 并经充分研细后压片制样, 利用傅里叶变换红外光谱仪对制备后的样品开展结构表征与光谱分析, 扫描区间设定在 400~4 000 cm^{-1} , 分辨率控制为 4 cm^{-1} 。所得红外图谱均通过 OMNIC 软件完成记录和保存^[16], 结果见图 4, BBH 在 1 450~1 600 cm^{-1} 附近有较明显吸收, 可归因于芳香环骨架振动、C=C 或相关共轭体系的振动; 在 1 000~1 300 cm^{-1} 附

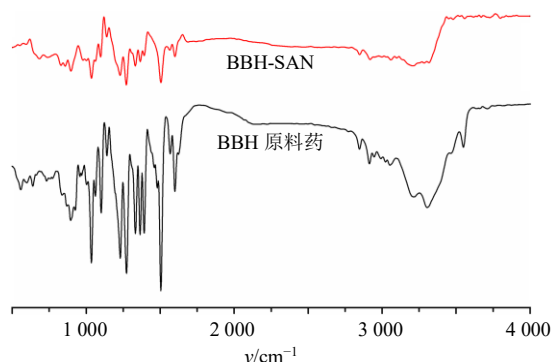


图 4 FT-IR 曲线

Fig. 4 FT-IR spectra

近的一系列强峰, 通常与 C-O-C、C-O、芳醚结构以及部分 C-N 振动有关; 在 3 200~3 500 cm^{-1} 区域有较宽的吸收带, 常见于 O-H 伸缩振动, 往往与吸附水、结晶水或分子间氢键作用有关; 在 2 800~3 000 cm^{-1} 也可见较弱吸收, 一般可对应脂肪族 C-H 伸缩振动。BBH-SAN 在 3 200~3 500 cm^{-1} 附近的吸收较 BBH 更弱、更平缓, 同时峰形也更宽钝, 这通常提示体系中的氢键环境发生了改变; 在 1 000~1 600 cm^{-1} 指纹区内的多处特征吸收峰明显减弱并趋于宽化, 部分尖锐峰甚至基本消失, 说明显著改变了 BBH 分子的微观聚集状态和振动环境。BBH-SAN 与 BBH 相比没有出现大量全新的、强烈且独立的新特征峰。这一点意味着处理前后更可能是物理状态改变和分子间相互作用增强, 而不是发生了彻底的化学结构重构^[13,17]。

2.4.5 XRD 分析 采用 X 射线衍射仪对 BBH、BBH-SAN 进行表征。分别称取上述样品, 置于研钵内充分研细, 使其为均一、细腻的粉末状态。将适量样品填入样品槽中, 借助载玻片压实制片。将样品转移至 XRD 设备中进行物相测试, 测试区间为 5°~80°, 扫描速率控制为 10°/min^[18], 结果见图 5。BBH 在约 2 θ 25°处有 1 个明显的宽化主衍射峰, 在 14°、18°、21°附近存在多个中等强度的衍射峰, 这些峰位分布表明 BBH 具有一定的结晶性。BBH-SAN 在约 9°处出现了 1 个极其尖锐且强度极高的新衍射峰, 而在 25°附近原始主峰则显著减弱甚至消失, 同时在 12°、15°、18°、21°等位置出现了一系列相对较弱的新峰。结合 FTIR 特征吸收峰减弱和展宽的结果, 推测 BBH-SAN 的结构可能由原始高结晶态向新晶型或部分低晶态转变^[19]。

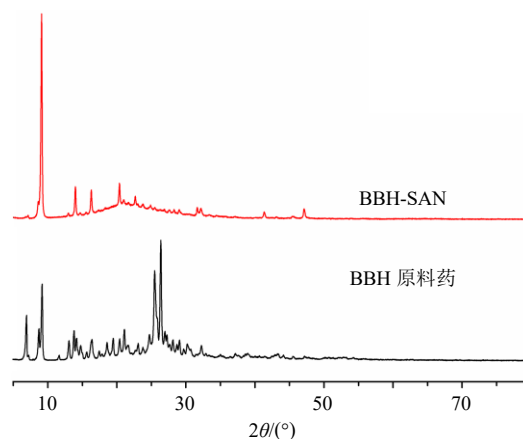


图 5 XRD 曲线

Fig. 5 XRD patterns

2.4.6 TG 分别称取 BBH、BBH-SAN 的冻干粉，置于氧化铝坩埚内，热重分析仪在氮气保护下测定样品发生的变化。测试温度范围设定为 30~800 °C，程序升温速率为 10 °C/min^[10]。由图 6 可得，在室温到约 100 °C，BBH 与 BBH-SAN 都发生了较大幅度失重，且下降比较平缓，这一阶段可能主要是表面吸附水或弱结合小分子挥发。在 100~220 °C，2 条曲线都出现了比较明显的下降。BBH 从 87% 左右继续降到 75% 附近，BBH-SAN 则从 91% 降到 77% 左右，这一阶段通常可归因于较弱键合组分的脱除、结晶水或束缚较弱的小分子脱附，以及部分侧基或不稳定结构单元开始发生初步裂解。在 320~500 °C，BBH 与 BBH-SAN 在这里均进入 1 个相对宽广的连续失重，可能是这部分对应的是主体有机骨架的逐步热分解与碳化过程。在 500~800 °C，2 条曲线都继续缓慢下降，这可能属于高温下残炭进一步裂解、氧化前驱体或难分解结构持续碳化的阶段。TG 结果显示，两者具有相近的基本热分解路径，结合 FTIR 特征峰减弱与宽化以及 XRD 中衍射峰重构的结果可知，BBH-SAN 改变了 BBH 的

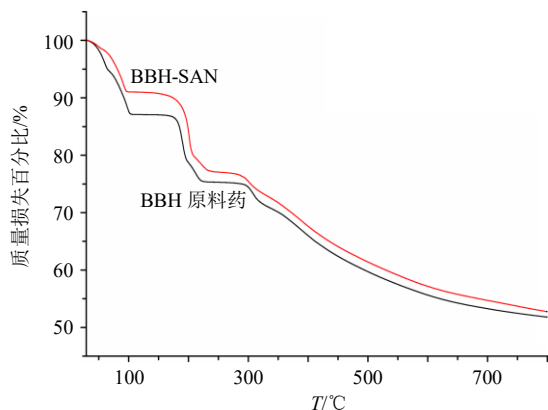


图 6 TG 曲线

Fig. 6 TG curves

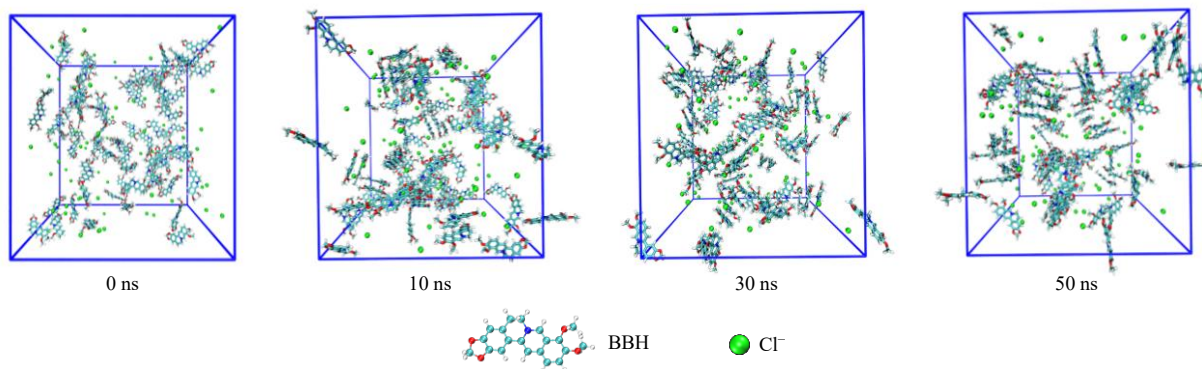


图 7 BBH-SAN 自组装过程轨迹快照

Fig. 7 Snapshots of self-assembly trajectory of BBH-SAN

结构和分子间作用方式，该结构重排使其热稳定性较 BBH 可能有所提高。

2.5 分子动力学模拟

分子动力学 (molecular dynamics, MD) 模拟采用 GROMACS 软件进行。采用最陡下降法 (steepest descent method) 对初始构型进行能量最小化，以消除体系中可能存在的不合理接触和高能构象。随后在等温等压系综 (ensemble) 下对体系进行平衡与生产模拟，温度和压力分别设定为 25 °C (298.15 K) 和 0.1 MPa (1 bar)。温度通过 Velocity-rescale 热浴进行调控，压力采用 Berendsen 压力耦合方法维持。模拟体系采用随机分散初始构型，BBH 的浓度约为实验浓度的 50 倍，由 75 个 BBH 分子 (BBH)、75 个氯离子 (Cl⁻) 以及 5 500 个水分子构成，采用边长为 8 nm 的立方盒子，通过 Packmol 软件构建。BBH 与 Cl⁻ 的相互作用参数来源于 GAFF 力场，水分子采用 OPC3 水模型描述。体系的时间步长设置为 1 fs。非键相互作用包括范德华相互作用和静电相互作用，其中两者的截断距离均设定为 1.0 nm。长程静电相互作用采用粒子网格 Ewald (particle mesh Ewald, PME) 方法进行处理。在完成体系平衡后，进行 50 ns 的生产阶段模拟，以确保体系达到充分平衡并获得可靠的统计结果。氢键的判定基于几何判据：当 2 个氧原子之间的距离小于 0.35 nm (3.5 Å)，且供体氢键角 (O-H...O) 小于 30° 时，认为形成氢键^[13]。

根据自组装过程轨迹快照 (图 7)，模拟结果从分子尺度揭示了 BBH-SAN 的形成路径。不同时间节点 (0、10、30、50 ns) 的构型演化可以看出，体系经历了由均匀分散向有序聚集逐步转变的过程，并最终形成稳定的纳米尺度聚集体。结合前述 BBH-SAN 的 XRD 结果来看，其具有单一强衍射峰，但

其他衍射峰强度普遍较低,这种特征常见于高度取向生长的纳米材料或层状材料,其晶体在某一特定方向高度有序排列,而在其他方向则有序度较低或尺寸很小,这与轨迹快照整体呈现出“纳米片”或“纳米层”的结构特征相一致。

结合图 8 溶剂可接触表面积(solvent accessible surface area, SASA)随时间变化可以看出,体系在模拟初期(0~5 ns)SASA 值由约 380 nm² 快速下降至约 270 nm²,这一显著下降过程表明,BBH 分子由初始的高度分散状态迅速转变为聚集状态,暴露于水相中的分子表面积明显减少,疏水基团逐步被包埋于聚集体内部,而亲水部分则趋于外露,从而降低体系整体自由能。在 10 ns 之后基本维持在 260~275 nm² 小幅波动。进入稳定阶段后,SASA 波动幅度较小,说明聚集体结构已基本形成且界面结构趋于稳定,这与前述 30~50 ns 结构快照中观察到的致密团簇形态相一致。

图 9 中可以观察到,在初始阶段(0~5 ns),均方根偏差(root mean square deviation, RMSD)迅速

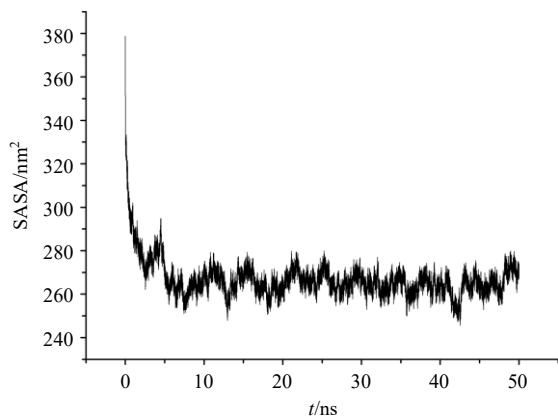


图 8 SASA 曲线
Fig. 8 SASA profiles

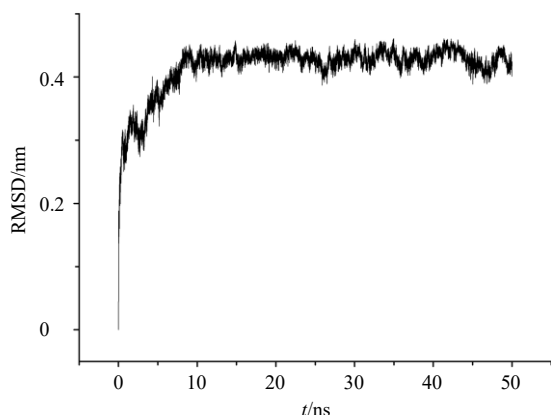


图 9 RMSD 曲线
Fig. 9 RMSD curves

由接近 0 增长至 0.35~0.40 nm (3.5~4.0 Å),随后在 10 ns 左右达到约 0.45 nm (4.5 Å) 并进入平台区,在整个后续模拟过程中维持在 0.42~0.46 nm (4.2~4.6 Å) 波动。这一趋势表明体系可能在早期经历了显著的结构重排,对应于分子由分散状态向聚集状态的快速转变;而在约 10 ns 后 RMSD 达到稳定平台,说明体系已完成主要结构重构并进入相对稳定结构状态。RMSD 的稳定性表明所形成的聚集体在动力学上具有良好的结构稳定性,而非短暂或松散的聚集。

图 10 中可以看出,范德华相互作用能(van der Waals interaction energy, vdWIE)在模拟初期(0~5 ns)迅速下降,由较高能态快速降低至约-4 000 kJ/mol,并在随后维持相对稳定。这表明随着 BBH 分子间距离缩短,分子间疏水作用及 π - π 堆积作用迅速增强,是驱动分子由分散状态向聚集状态转变的主要动力。而静电相互作用能(Coulomb interaction energy, CIE)在整个模拟过程中数值变化较小,始终维持在-12 MJ/mol 左右,说明其在体系中主要起到维持整体电荷平衡和结构稳定的作用,而非主导自组装过程。该结果表明范德华相互作用在结构形成过程中占主导地位,而静电相互作用用更多体现为辅助调控。

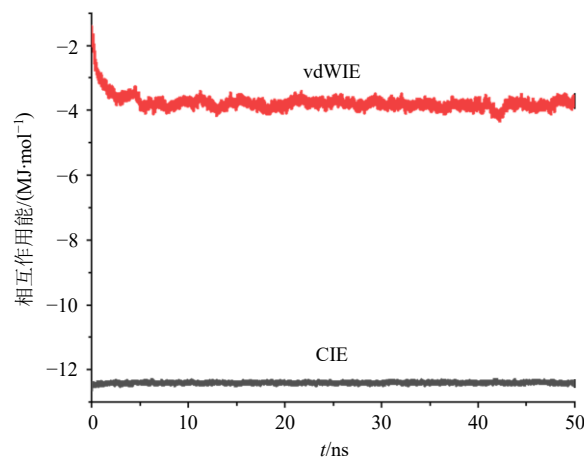


图 10 BBH-BBH 的 vdWIE 与 CIE 曲线
Fig. 10 vdWIE and CIE curves of BBH-BBH

由图 11 可以观察到,氢键数在整个模拟过程中维持在 40~55 波动,未出现随时间显著增加或减少的趋势。这说明在自组装过程中氢键网络并未发生根本性重构,而是始终处于动态平衡状态。结合体系组成可以推测,这些氢键主要来源于水分子之间以及水分子与 BBH 分子极性基团之间的相互作用。这一结果意味着氢键作用在该体系中并非驱动聚集

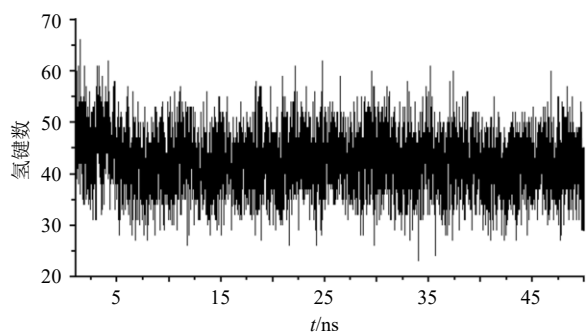


图 11 氢键数目曲线

Fig. 11 Hydrogen bond number curves

的主要因素,而是通过维持溶剂结构稳定间接影响自组装过程。

综合分析上述结果,该自组装过程可以理解为多种相互作用协同作用的结果:首先,BBH分子的芳香结构单元通过 π - π 堆积和疏水相互作用驱动分子间靠近;Cl⁻离子通过静电作用在聚集体表面分布,实现电荷屏蔽,降低分子间排斥作用;水分子通过氢键网络维持外部溶剂结构稳定,从而为聚集体提供稳定环境。这种“疏水作用主导+静电调控+氢键稳定溶剂环境”的协同机制,最终促使体系形成稳定的纳米尺度聚集结构。

2.6 小檗碱检测方法的建立及方法学考察

2.6.1 对照品溶液的制备 精密称取 BBH 对照品 2.5 mg,转移至 25 mL 棕色量瓶中,先加入少量甲醇使样品完全溶解,随后继续用甲醇稀释并定容至标线,获得质量浓度为 100 μ g/mL 的 BBH 对照品溶液母液。

2.6.2 供试品溶液的制备 收集 BBH 原料药及 BBH-SAN 的离体透皮溶液,作为供试品溶液。

2.6.3 色谱条件 LC-20AD 型岛津高效液相色谱仪,采用 Inertsil[®] ODS-3 色谱柱(250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μ m);流动相为乙腈-0.05 mol/L 磷酸二氢钾缓冲液(含 0.05%三乙胺,磷酸调 pH 值至 3~4),体积比为 41:59,等度洗脱。检测波长 345 nm,柱温 35 $^{\circ}$ C,体积流量 1.0 mL/min,进样量 10 μ L,分析时间 15 min。

2.6.4 线性关系考察 对“2.6.1”项下制备的对照品母液进行梯度稀释,其质量浓度分别设为 1.25、2.50、5.00、10.00、20.00、50.00、100.00 μ g/mL。按照“2.6.3”项下规定的色谱条件逐一进样检测,并采集相应色谱峰的积分面积。将待测组分的峰面积设为因变量(Y),以质量浓度作为自变量(X)建立线性回归模型,拟合所得标准曲线的回归方程为

$Y=38\,010\,X+4\,372$, $R^2=0.999\,9$ 。结果显示,在 1.25~100.00 μ g/mL, BBH 质量浓度与其峰面积响应值之间具有良好的线性关系。

2.6.5 专属性考察 分别吸取空白接收液、对照品溶液、供试品溶液作为检测样本,依照“2.6.3”项下所规定的色谱分析条件进行 HPLC 测定,所得色谱图见图 12。结果表明,在该分析条件下,各色谱峰能够实现较好地分离,峰形较为规整,且未见明显杂质峰或内源性成分干扰。

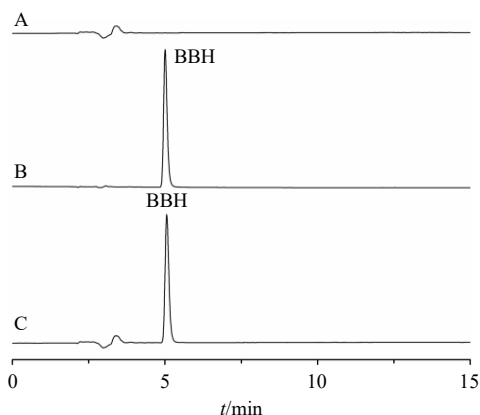


图 12 空白透皮接收液 (A)、BBH 对照品溶液 (B)、BBH-SAN 的透皮接收液 (C) 的 HPLC 图

Fig. 12 HPLC chromatograms of blank transdermal receiving solution (A), BBH reference substance solution (B), and transdermal receiving solution of BBH-SAN (C)

2.6.6 精密度考察 参照“2.6.1”项下所述方法准确量取对照品溶液,并进一步配制成高、中、低 3 个水平的对照品溶液,其质量浓度分别设定为 100.00、10.00、1.25 μ g/mL。在“2.6.3”项色谱条件下,对各质量浓度样品连续进样测定 6 次,并记录相应色谱峰面积。结果显示,3 个质量浓度水平对应峰面积的 RSD 依次为 0.87%、0.12%、0.26%,说明该分析仪器具有较好的精密度。

2.6.7 稳定性考察 取“2.6.2”供试品溶液,于室温条件下静置保存,分别在放置后 0、2、4、8、12、24 h 取样检测,测定相应色谱峰面积。结果显示,各时间点峰面积的 RSD 为 0.13%,表明该样品溶液在室温环境中放置 24 h 后,仍具有良好的稳定性。

2.6.8 重复性考察 依据“2.6.2”项下所述方法,平行配制 6 份待测溶液后,逐一测定其中 BBH 对应的色谱峰面积,并据此计算其质量浓度的 RSD。结果显示, RSD 为 0.08%,表明该样品溶液制备方法稳定,重复性表现良好。

2.6.9 加样回收率试验 取 9 份透皮溶液样本,按

照样品中含量的 80%、100%、120% 3 个水平, 各质量浓度水平分别加入相应体积的对照品溶液, 并平行配制 3 份。加适量甲醇后超声振荡 10 min, 再用甲醇定容并摇匀。依据“2.6.3”项下色谱条件进行测定, 记录 BBH 峰面积, 计算其质量浓度及 RSD 值。结果显示, 低、中、高 3 个加样质量浓度下的回收率分别为 100.25%、100.03%、98.05%, RSD 分别为 0.67%、0.06%、0.03%, 表明该方法能够满足分析测定要求。

2.7 BBH-SAN 中 BBH 的含量及包封率测定

2.7.1 制备损失 将 BBH-SAN 稀释至理论投药量 70 $\mu\text{g/mL}$, 0.22 μm 微孔滤膜滤过, 取续滤液按照“2.6.3”项下所述步骤对色谱峰面积进行测定, 结果显示, 样品中 BBH 的质量浓度处于 62.39~65.48 $\mu\text{g/mL}$, 说明制备环节存在一定程度的药物耗损, 损失比例为 6.46%~10.87%。

2.7.2 未包封游离药物 为分离体系中未包封的 BBH, 另取上述待测溶液, 采用超滤法, 选用截留相对分子质量为 3 000 的超滤膜, 并在离心半径 8.5 cm、13 000 r/min 的条件下离心 20 min。离心后的滤过液作为游离药物部分, 经甲醇稀释后测得其中游离 BBH 的含量, 记作 W_f , 将 BBH-SAN 溶解并稀释后测定其总 BBH 含量, 记为 W_t 。按公式计算, BBH-SAN 中 BBH 的包封率为 $(87.57 \pm 0.05)\%$ ($n=3$)。

$$\text{包封率} = (W_t - W_f) / W_t$$

2.8 BBH-SAN 体外经皮渗透研究

2.8.1 离体鼠皮样本的获取与预处理 处死大鼠后, 先去除其腹部毛发, 并注意保持皮肤角质层结构完整。随后采用手术剪自腹部快速分离皮肤组织, 再以蘸有生理盐水的脱脂棉轻轻清除残留脂肪及结缔组织。处理后的皮肤样品经铺展整平、密封塑封后置于 -80°C 条件下冷冻保存, 并在 1 周内完成后续实验使用^[20-22]。

2.8.2 体外透皮试验装置及条件 将皮肤样本平整装配于供给池与接收池之间, 并使角质层与供给池接触、真皮层与接收池接触, 接收池温度控制在 32°C 。40 kHz 超声, 即得 6 mg/mL BBH 物理混悬液, 供给池中分别加入 1 mL BBH 物理混悬液或 BBH-SAN, 每组设 3 个平行。接收池的透皮接收液为含 1% 聚山梨酯-80 的生理盐水溶液。于 2、4、6、8、10、12、24 h 各时间点, 从接收池中吸取 1 mL 经充分混匀后的接收液, 同时立即补加同温等体积

新鲜接收液。试验完成后, 剪取给药部位对应皮肤, 作为离体透皮实验后的皮肤组织样本^[23-24]。

2.8.3 累积透过量 (Q_n) 的测定以及透皮动力学参数分析 各取样时刻的 Q_n 可按如下公式计算。

$$Q_n = (C_n V + \sum C_i V_i) / A$$

C_n 代表第 n 次取样时接收液中药物的质量浓度, V 为接收液总体积, C_i 为第 i 次取样时测得的药物质量浓度, V_i 为每次取样所对应的体积, A 为实际有效扩散面积

结果如图 13 所示, 作用 24 h, BBH 原料药的 Q_n 为 $(49.9 \pm 1.94) \mu\text{g/cm}^2$, 而 BBH-SAN 在 24 h 的 Q_n 为 $(61.25 \pm 1.78) \mu\text{g/cm}^2$, 两者相比, 后者约为前者的 1.2 倍, 表明 BBH-SAN 能够提高小檗碱的透皮性能。

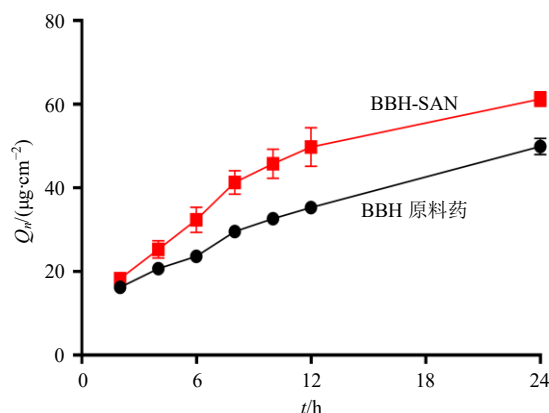


图 13 BBH 原料药与 BBH-SAN 的体外经皮渗透 24 h 的 Q_n ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Fig. 13 Q_n of BBH bulk drug and BBH-SAN after 24 h in vitro transdermal penetration ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

为进一步评价 BBH-SAN 的经皮递送行为, 对其稳态渗透速率 (J_s)、渗透系数 (K_p) 及透皮动力学模型进行分析。原始 BBH 原料药的 J_s 为 $(1.17 \pm 0.05) \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$, BBH-SAN 的 J_s 提高至 $(1.44 \pm 0.04) \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$, 较原始 BBH 原料药提高约 23.1%。同时 BBH-SAN 的 K_p 为 $(240 \pm 10) \text{cm/h}$, 高于原始 BBH 的 $(200 \pm 10) \text{cm/h}$, 说明纳米化处理在一定程度上提高了 BBH 跨皮肤屏障的扩散能力。

进一步对 Q_n 数据进行动力学拟合发现, 相较于其他模型, Higuchi 模型能够更好地描述 BBH 原料药和 BBH-SAN 的经皮渗透过程。其中, BBH 原料药的 Higuchi 拟合方程为 $Y=5.5870X+0.6429$, $R^2=0.9937$; BBH-SAN 的 Higuchi 拟合方程为 $Y=7.2973X+1.0449$, $R^2=0.9595$ 。BBH-SAN 的 Higuchi 模型斜率高于原始 BBH 原料药, 提示其在皮肤屏障中的扩散速率有所增加。结果表明 BBH-

SAN 的经皮渗透过程具有一定扩散控制特征, 纳米化可能通过改善药物在皮肤表面及角质层中的分散状态, 提高其与皮肤屏障的接触效率, 从而促进药物向接收液侧扩散。

2.8.4 皮肤滞留量 (Q_s)、真皮滞留量 (Q_d)、角质层滞留量 (Q_{sc}) 体外透皮 24 h 后, 将皮肤样品取出, 先以生理盐水充分冲洗其表面残留药物; 随后切取给药区域组织并剪碎, 加入 1 mL 甲醇, 在超声条件下处理 60 min, 用 0.22 μm 微孔滤膜滤过, 取续滤液采用 HPLC 法测定 BBH 含量, 计算 Q_s ; 另取皮肤, 用胶带黏贴角质层侧皮肤并重复 20 次, 以去除角质层结构^[25-26], 将剩下的皮肤组织加入甲醇超声提取 60 min, 用 0.22 μm 微孔滤膜滤过, 取续滤液采用 HPLC 法测定 BBH 含量, 计算 Q_d 。结果见表 5, 渗透 24 h 后 BBH-SAN 的 Q_s 、 Q_d 、 Q_{sc} 均高于 BBH, 推测 BBH-SAN 药物分子可与角质层浅层发生可逆性物理吸附, 形成“药物储库”, 可持续高效地作用于皮肤。

$$Q_{sc} = Q_s - Q_d$$

表 5 BBH 原料药与 BBH-SAN 的体外经皮渗透 24 h 的 Q_s ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

Table 5 Q_s of BBH bulk drug and BBH-SAN after 24 h *in vitro* transdermal permeation ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

组别	$Q_s/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2})$	$Q_d/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2})$	$Q_{sc}/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2})$
BBH原料药	4.40 ± 0.58	3.14 ± 0.40	1.27 ± 0.18
BBH-SAN	$8.74 \pm 0.58^{***}$	$4.26 \pm 0.03^{***}$	$4.48 \pm 0.61^{***}$

与 BBH 原料药比较: $^{***}P < 0.001$ 。

$^{***}P < 0.001$ vs BBH bulk drug.

3 讨论

本研究通过 pH 驱动法制备 BBH-SAN, 并针对其工艺优化、结构表征及分子动力学模拟等多个层面系统探讨了 BBH-SAN 的理化性质及其性能。在工艺优化中, 主要采用单因素实验考察制备条件对 BBH-SAN 粒径和 PDI 的影响, 该方法可用于初步确定纳米粒形成的关键条件, 但难以反映多因素之间的交互作用。考虑到 pH 调节过程中的温度、滴加速度、搅拌速率等均可能影响 BBH 分子的成核、生长和聚集行为, 后续仍需进一步采用正交设计、响应面法等策略系统优化制备工艺。

BBH-SAN 在 SEM 下为片状结构, 实验结果显示, 纳米化处理后具有良好的粒径与分散性, 平均粒径为 (385.67 ± 13.50) nm, PDI 为 0.06 ± 0.04 。FTIR 结果显示, BBH-SAN 在 $1000 \sim 1600 \text{ cm}^{-1}$ 指

纹区的特征吸收峰明显减弱并展宽, 说明分子振动环境趋于复杂, 原有均一化学环境被打破。这一变化反映出分子间相互作用方式发生调整, 尤其是 π - π 堆积和疏水作用的增强, 使分子从规则排列转向更为多样化的局部结构。结合 XRD 结果可以进一步确认这一趋势: BBH 表现出多组尖锐衍射峰, 说明其具有良好的晶体有序性, 而 BBH-SAN 的衍射峰位置及强度分布发生明显重构, 峰形展宽且数量减少, 表明晶体结构被破坏并形成结晶度较低的新型聚集结构。同时 TG 曲线显示, BBH-SAN 在整个升温过程中热稳定性有所提高。

分子动力学模拟从微观层面揭示了 BBH 分子早期自组装趋势及主要作用机制。模拟结果表明, BBH 分子在水相中经历由分散态向聚集态的演化过程, SASA 迅速降低, RMSD 在短时间内达到稳定平台, 表明体系快速完成结构重排并形成稳定聚集集体。相互作用能分析进一步表明, 范德华相互作用在自组装过程中占主导地位, 而静电相互作用主要通过 Cl^- 离子对正电荷的屏蔽作用起调控作用。氢键数量在整个过程中保持相对稳定, 说明氢键网络主要维持溶剂环境稳定, 而非直接驱动聚集。这些结果共同表明, BBH-SAN 的形成属于典型的疏水驱动自组装过程, 其结构稳定性来源于多种非键相互作用的协同作用。

进一步结合透皮实验结果, 从 Q_n 来看, BBH-SAN 在每个时间点的 Q_n 都明显高于 BBH 原料药。在 24 h 时 BBH-SAN 较于 BBH 原料药增加了约 24%。BBH-SAN 的 Q_s 显著高于 BBH, 说明 BBH-SAN 更易在皮肤中蓄积, BBH-SAN 在角质层的滞留量是 BBH 的 3.5 倍以上, 这种现象可能与以下原因相关: 一是部分纳米粒可通过毛囊开口或汗腺等皮肤附属器途径进入并滞留, 形成局部药物储库; 二是 XRD 结果表明纳米化后 BBH 转变为低结晶度结构, 分子排列更加松散且具有更高的构象自由度, 这使其能够在皮肤表面、皮肤皱褶及角质层浅层发生黏附和沉积, 增加药物与皮肤屏障的接触面积; 三是 MD 模拟结果表明该体系主要由范德华作用驱动形成具有一定疏水特征的聚集集体, 而角质层本身为富脂环境, 这种疏水相互作用进一步促进了纳米聚集集体在角质层浅层中的优先分配^[27-29], BBH-SAN 在角质层浅层微环境中可能发生部分解离或释放, 释放出的 BBH 分子再通过角质层脂质通道向内扩散。综合来看, 部分 BBH-SAN 在皮肤中形

成稳定分布,形成“药物储库”,从而在提高 Q_n 的同时显著增加 Q_s 。与已有载体型 BBH 纳米制剂相比, BBH-SAN 的特点在于体系中未引入脂质载体、聚合物、表面活性剂或化学促渗剂,而是通过 pH 调控诱导 BBH 分子自组装形成纳米聚集体。载体型体系通常可借助载体材料提高药物包载、黏附、促渗或控释能力,但也会引入处方复杂性、辅料安全性和载药量限制等问题^[30-31]。BBH-SAN 的优势主要体现在组成简单、制备过程温和、辅料依赖性低及理论载药量高。尽管其 24 h 的 Q_n 仅较原始 BBH 原料药提高约 1.2 倍,但其 Q_{sc} 达到原始 BBH 原料药的 3.5 倍以上,说明该体系更适合作为增强皮肤局部富集的简化型递送策略,而非以提高系统性透过为主要目标的透皮制剂。

综上所述,本研究构建了 BBH-SAN,揭示了 BBH 分子由原有晶态结构转变为低结晶度聚集体系,在范德华相互作用主导、静电相互作用调控及溶剂效应协同作用下形成稳定纳米结构,同时在离体透皮实验中表现出更优性能,也为后续设计高效递送体系提供了一种新的思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Shi L J, Wang W Y, Jing C Y, *et al.* Berberine and health outcomes: An overview of systematic reviews [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2025, 25(1): 147.
- [2] Shen S, Shen W, Wang L, *et al.* Berberine hydrochloride-loaded liposomes-in-hydrogel microneedles achieve the efficient treatment for psoriasis [J]. *Mater Today Bio*, 2025, 32: 101795.
- [3] Mangla B, Kumar P, Ahamad Z, *et al.* Development and evaluation of berberine-loaded bigel for the treatment of hyperpigmentation on B16F10 melanoma cell line [J]. *Nanomed*, 2024, 19(18/19/20): 1659-1673.
- [4] Jeong W Y, Kwon M, Choi H E, *et al.* Recent advances in transdermal drug delivery systems: A review [J]. *Biomater Res*, 2021, 25(1): 24.
- [5] Zhang X Y, Hu S Y, Huang L F, *et al.* Advance progress in assembly mechanisms of carrier-free nanodrugs for cancer treatment [J]. *Molecules*, 2023, 28(20): 7065.
- [6] Alnaim A S. Nanocrystals in dermal drug delivery: A breakthrough for enhanced skin penetration and targeted skin disorder treatments [J]. *Pharmaceutics*, 2024, 16(12): 1561.
- [7] Li Y, Zhao T, Wang C S, *et al.* Molecular basis of cooperativity in pH-triggered supramolecular self-assembly [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 13214.
- [8] Asokan-Sheeja H, Yang S, Adones A A, *et al.* Self-assembling peptides with internal ionizable unnatural amino acids: A general approach to pH-responsive peptide materials [J]. *Chem*, 2022, 17(19): e202200724.
- [9] Wang Y, Li Z R, Zhang H L, *et al.* Berberine-based self-assembly agents with enhanced synergistic antitumor efficacy [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1333087.
- [10] Comincini S, Manai F, Sorrenti M, *et al.* Development of berberine-loaded nanoparticles for astrocytoma cells administration and photodynamic therapy stimulation [J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(4): 1078.
- [11] Sun L F, Nie X J, Lu W J, *et al.* Mucus-penetrating alginate-chitosan nanoparticles loaded with berberine hydrochloride for oral delivery to the inflammation site of ulcerative colitis [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2022, 23(6): 179.
- [12] Chen M, Wang P L, Li T, *et al.* Comprehensive analysis of Huanglian Jiedu Decoction: Revealing the presence of a self-assembled phytochemical complex in its naturally-occurring precipitate [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2021, 195: 113820.
- [13] Yang H, Wang J, Tan Q R, *et al.* Supramolecular interaction between berberine hydrochloride and baicalin in aqueous solution: Reaction kinetics, spectral analysis and dynamic simulation [J]. *Heliyon*, 2024, 10(9): e29992.
- [14] Chang C Q, Liu H, Li X T, *et al.* Combined ROS responsive polydopamine-coated berberine nanoparticles effective against ulcerative colitis in mouse model [J]. *Int J Nanomed*, 2024, 19: 1205-1224.
- [15] Akhter M H, Ahmad Al-Keridis L, Saeed M, *et al.* Enhanced drug delivery and wound healing potential of berberine-loaded chitosan-alginate nanocomposite gel: Characterization and *in vivo* assessment [J]. *Front Public Health*, 2023, 11: 1238961.
- [16] Hu Z B, Zhao K, Chen X C, *et al.* A berberine-loaded *Bletilla striata* polysaccharide hydrogel as a new medical dressing for diabetic wound healing [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(22): 16286.
- [17] Zhu H Z, Liu M Y, Wang Z M, *et al.* Self-assembly of plant-derived bioactive nanostructures in traditional Chinese medicine [J]. *iScience*, 2026, 29(2): 114667.
- [18] Abbaspour M, Faeznia F, Zanjani P, *et al.* Preparation and evaluation of berberine-exipient complexes in enhancing the dissolution rate of berberine incorporated into pellet formulations [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2024, 25(6): 154.
- [19] Niu J X, Yuan M, Chen C C, *et al.* Berberine-loaded

- thiolated pluronic F127 polymeric micelles for improving skin permeation and retention [J]. *Int J Nanomed*, 2020, 15: 9987-10005.
- [20] Chen T T, Xu C J, Wang M, *et al*. Preparation of patchouli oil microemulsion gel and its topical application to ameliorate atopic dermatitis in mice [J]. *Gels*, 2024, 10(12): 796.
- [21] Abdelfattah S, Mady F M, Sarhan H A, *et al*. Topical delivery of meropenem via spanlastic carbopol gel: *In-vitro* studies and *in-vivo* application in pressure ulcers [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1672677.
- [22] 宋芮, 朱煜文, 邓翔, 等. 小檗碱-氧化锌纳米粒的制备及其体外透皮研究 [J]. *中草药*, 2025, 56(19): 7032-7039.
- [23] Nair R S, Billa N, Morris A P. Optimizing *in vitro* skin permeation studies to obtain meaningful data in topical and transdermal drug delivery [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2025, 26(5): 147.
- [24] 查文婷, 陈莉, 宁文洁, 等. 龙胆苦苷-甘草酸自组装胶束的构建及透皮递送特性评价 [J]. *中国中药杂志*, 2026, 51(5): 1334-1343.
- [25] Keurentjes A J, Jakasa I, Kezic S. Research techniques made simple: Stratum corneum tape stripping [J]. *J Invest Dermatol*, 2021, 141(5): 1129-1133.
- [26] 常翠, 陈思思, 王娟, 等. HPLC 法测定大鼠皮肤中三七皂苷 R₁ 和人参皂苷 Rb [J]. *中成药*, 2017, 39(9): 1885-1888.
- [27] Chatterjee B, Reddy A, Santra M, *et al*. Amorphization of drugs for transdermal delivery-A recent update [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(5): 983.
- [28] Badhe Y, Sharma P, Gupta R, *et al*. Elucidating collective translocation of nanoparticles across the skin lipid matrix: A molecular dynamics study [J]. *Nanoscale Adv*, 2023, 5(7): 1978-1989.
- [29] Liu J Y, Zheng A J, Peng B W, *et al*. Size-dependent absorption through stratum corneum by drug-loaded liposomes [J]. *Pharm Res*, 2021, 38(8): 1429-1437.
- [30] Zhou X L, Hao Y, Yuan L P, *et al*. Nano-formulations for transdermal drug delivery: A review [J]. *Chin Chem Lett*, 2018, 29(12): 1713-1724.
- [31] Zuo J H, Gao X, Xiao J R, *et al*. Carrier-free supramolecular nanomedicines assembled by small-molecule therapeutics for cancer treatment [J]. *Chin Chem Lett*, 2023, 34(5): 107827.

[责任编辑 郑礼胜]