

基于传统煮散的复方巴戟天纳米混悬剂的制备及其预防性治疗阿尔茨海默病记忆衰退的评价

张 鑫, 李孝栋*

福建中医药大学药学院, 福建 福州 350122

摘要: **目的** 优化复方巴戟天纳米混悬剂的制备工艺, 开展性能表征后的纳米混悬剂预防性治疗记忆衰退型阿尔茨海默病小鼠的药效评价。**方法** 以复方巴戟天为研究对象, 在单因素考察的基础上, 通过高压均质法, 以稳定剂用量、均质压力、均质次数为影响因素, 优化复方巴戟天纳米混悬剂剂型工艺, 并对其进行性能表征; 运用桨法筛选最佳体外释放介质, 考察复方巴戟天纳米混悬剂中多糖的体外释放行为; 对制得的纳米混悬剂开展预防性治疗记忆衰退型阿尔茨海默病小鼠的药效实验。**结果** 确定复方巴戟天纳米混悬剂制剂优化工艺: 生药材与大豆卵磷脂的质量比为 1 : 0.6, 高压均质压力为 40.0 MPa (400 bar), 均质次数为 7 次。测得纳米混悬剂的粒径为 (203.46 ± 2.67) nm, PDI 为 0.200 ± 0.002 。复方巴戟天纳米混悬剂体外最佳释放介质为 10 mg/mL SDS 水溶液, 总多糖的 24 h 累积释放率达到 (72.10 ± 1.19) %。优化纳米混悬剂口服给药 30 d 后, 与模型组比较, 小鼠定位航行实验中阳性对照组和复方巴戟天纳米混悬剂中、高剂量组小鼠逃避潜伏期显著缩短 ($P < 0.05$ 、 0.01)。小鼠空间探索实验中阳性对照组、汤剂组和复方巴戟天纳米混悬剂低、中、高剂量组小鼠进入目标象限的次数显著增加, 阳性对照组和复方巴戟天纳米混悬剂低、中、高剂量组目标象限游泳路程显著增加 ($P < 0.05$ 、 0.01)。阳性对照组和复方巴戟天纳米混悬剂低、中、高剂量组小鼠海马和前脑皮层乙酰胆碱 (acetylcholine, ACh) 含量显著升高, 阳性对照组和复方巴戟天纳米混悬剂中、高剂量组小鼠海马和前脑皮层胆碱乙酰转移酶 (choline acetyltransferase, ChAT) 活性显著升高, 阳性对照组和复方巴戟天纳米混悬剂中、高剂量组小鼠海马和前脑皮层乙酰胆碱酯酶 (acetylcholinesterase, AChE) 活性显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01)。**结论** 复方巴戟天纳米混悬剂的剂型优化工艺合理、可行, 制剂性能符合纳米要求, 分散均匀稳定, 具有缓慢且持续释放的特性, 体外释放行为良好, 对阿尔茨海默病引发的记忆衰退具有良好的预防作用, 且优于优化后的汤剂作用, 为传统剂型的现代技术升级提供有益的启示。

关键词: 复方巴戟天; 阿尔茨海默病; 煮散; 纳米混悬剂; 制剂工艺; 增强记忆

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253 - 2670(2026)19 - 7602 - 13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.19.010

Preparation of Bajitian Formula nano-suspension based on traditional decoction powder and evaluation of its prophylactic effect on memory decline in Alzheimer's disease

ZHANG Xin, LI Xiaodong

College of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China

Abstract: **Objective** To optimize the preparation process of Bajitian Formula (复方巴戟天) nano-suspension and evaluate its pharmacological efficacy in prophylactic treatment for mice with memory-impaired Alzheimer's disease after performance characterization. **Methods** Taking Bajitian Formula as the study subject, and based on single-factor analysis, the formulation process of Bajitian Formula nano-suspension was optimized via high-pressure homogenization with stabilizer dosage, homogenization pressure, and number of homogenization cycles as influencing factors, followed by performance characterization. The paddle method was employed to identify the optimal *in vitro* release medium, and the *in vitro* release behavior of polysaccharides in the Bajitian Formula nano-suspension was investigated. Pharmacodynamic experiments were performed to evaluate the preventive effect of the

收稿日期: 2026-04-08

基金项目: 福建省高校产学研合作项目 (2021Y4016); 技术创新重点攻关及产业化项目 (2023XQ014)

作者简介: 张 鑫, 硕士研究生, 研究方向为药物制剂及质量控制。E-mail: 2326664506@qq.com

*通信作者: 李孝栋, 教授, 硕士生导师, 从事中药制剂及其体内药动学研究。E-mail: lxdtcm@163.com

nano-suspension on memory impairment in Alzheimer's disease model mice. **Results** The optimized formulation process for Bajitian Formula nano-suspension was determined as follows: the mass ratio of crude herbs to soybean lecithin was 1:0.6, high-pressure homogenization pressure was 40.0 MPa (400 bar), and homogenization cycles were 7. The particle size of the nanoparticle suspension was measured as (203.46 ± 2.67) nm, with a PDI of 0.200 ± 0.002 . The optimal *in vitro* release medium was a 10 mg/mL SDS aqueous solution, achieving a cumulative total polysaccharide release rate of $(72.10 \pm 1.19)\%$ after 24 h. After 30 d of oral administration of the optimized nanoparticle suspension, compared with the model group, the latency period of escape behavior was significantly shortened in both the positive control group and the medium- and high-dose groups of Bajitian Formula nano-suspension in the spatial navigation experiment ($P < 0.05, 0.01$). In the spatial exploration experiment, the number of target quadrant entries was significantly increased in the positive control group, decoction group, and low-, medium-, and high-dose groups of Bajitian Formula nano-suspension. The swimming distance to target quadrants was significantly increased in the positive control group and low-, medium-, and high-dose groups of Bajitian Formula nano-suspension ($P < 0.05, 0.01$). In the positive control group and low-, medium-, and high-dose groups of Bajitian Formula nano-suspension, the acetylcholine (ACh) content in the hippocampus and prefrontal cortex was significantly increased. In the positive control group and medium- and high-dose groups of Bajitian Formula nano-suspension, choline acetyltransferase (ChAT) activity in the hippocampus and prefrontal cortex was significantly elevated, while acetylcholinesterase (AChE) activity in these regions was significantly reduced ($P < 0.05, 0.01$). **Conclusion** The formulation optimization process of Bajitian Formula nano-suspension is rational and feasible, with preparation properties meeting nanoscale requirements, demonstrating uniform particle dispersion and good stability. Characterized by slow and sustained release, with excellent *in vitro* release behavior. It exhibits significant preventive effects against memory decline induced by Alzheimer's disease, surpassing the efficacy of optimized decoction formulations. This study provides a beneficial reference for the modernization and technical upgrading of traditional dosage forms.

Key words: Bajitian Formula; Alzheimer's disease; decoction powder; nano-suspension; preparation process; memory enhancement

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种复杂且进行性的神经退行性疾病, 具有从临床前/无症状阶段到严重痴呆的连续阶段^[1]。其发病机制较为复杂, 目前, 临床上仍缺乏有效的治疗方法^[2]。《2022 年中国阿尔茨海默病报告》显示, 我国 60 岁及以上人群中痴呆患者超过 1 500 万, 其中约三分之二为 AD 患者^[3], 同年, 全球痴呆病例达到 7.205 亿^[4]。2023 年我国发布的《阿尔茨海默病患者需求洞察报告》显示, AD 药物研发的失败率极高, 达到了 99.6%, 在全球范围内位居首位, 尽管 A β 沉积和 tau 蛋白是 AD 研究的 2 个核心靶点, 但仅有 25% 的药物研究聚焦于这 2 个领域^[5]。现有的药物如 Lecanemab 等虽然在一定程度上减缓了病情进展, 但无法完全阻止疾病的恶化, 并且由于 AD 在不同个体中的表现和进展存在较大差异, 这使得 AD 个体化治疗方案的制定仍面临疗效确切新药缺乏的挑战^[6]。

巴戟天丸收载于明代《古今医统大全》, 可令人聪明善记, 主健忘, 多用于治疗老年性记忆减退, 处方为巴戟天半两、石菖蒲 1 两、地骨皮 1 两、白茯苓 1 两、远志 1 两、白茯神 1 两、人参 3 钱。历代中医药对 AD 的治疗大多以唐代《备急千金要方》开心散进行的加减^[7-8], 普遍认同开心散可改善人的

学习、记忆能力有关^[9]。

与开心散的处方比较, 巴戟天丸处方中增加了巴戟天和地骨皮, 另茯苓 2 两改为白茯苓 1 两和白茯神 1 两, 已有研究表明巴戟天丸可显著改善 A β 损伤成骨细胞的增殖抑制, 骨质疏松症往往伴随着 A β 沉积导致的认知缺陷, 而巴戟天丸方可作为抗氧化剂改善氧化应激导致的 A β 沉积, 从而达到治疗 AD 的效果^[10-11], 研究也发现巴戟天^[12]中的蒽醌类、石菖蒲^[13]中的挥发油、远志^[14]中的皂苷类、寡糖酯类及芥子酸、地骨皮^[15]中的酚酰胺类及生物碱、茯苓和茯神^[16]中的三萜类及多糖、人参^[17]中的人参皂苷均有抑制 A β /tau、抗氧化、抗炎等作用, 通过调控相关通路, 可调节胆碱能障碍, 从而达到保护神经干细胞、治疗 AD 的作用; 此外复方巴戟天丸处方中多种多糖能够直接或间接地拮抗异常 A β 和 Tau 蛋白的毒性, 综上所述, 巴戟天丸通过加味优化开心散的方剂组成, 具有安神益智、补肾清热的功效, 多成分-多靶点-多通路协同干预 AD 可补充治疗 AD 之肾阳虚损、热扰神明的病症, 提高治疗 AD 的疗效。

因传统丸剂制备工艺较为粗糙, 存在生产效率较低、质量参差不齐、难以实现精准治疗的现象^[18], 急需通过现代技术升级, 或转向替代剂型, 以满足

“质量可控、剂量精准、生物等效、国际注册”的新要求^[19-20]。基于纳米颗粒的药物递送系统具有通过血脑屏障(blood brain barrier, BBB)、将药物直接递送到病灶脑区的特点^[21-24],可实现纳米颗粒的选择性和高效摄取。

中药传统煮散指将中药材或饮片粉碎至特定粒度后,加水煎煮,去渣取汁或连同粉末服用的液体制剂^[25-26],与传统汤剂相比,既保留了汤剂的易吸收和起效快特点,同时又节省药材、提高煎出率、降低生产成本^[27-31]。随着胶体磨和高压均质机等高端设备的普及,中药纳米混悬剂的报道增多^[32-35],纳米混悬剂作为一种亚微胶体分散体系,进入体内后,颗粒表面的药物可快速吸收,颗粒内部的药物则缓慢扩散,达到高效和长效的目的^[36-37],在保留原方丸剂缓释作用的基础上,为 AD 提供了多功能、高效安全的新剂型治疗候选方案^[38-39]。

“煮散-纳米化”策略是一种从中医“整体观”出发、融合了“过程控制”理念的前沿纳米制剂策略。通过“煮散”这一过程,将中药原方复杂的化学成分“重组”为具有天然协同作用的纳米体系,再由纳米技术予以稳定和强化。与直接使用单体或粗提物进行纳米化不同,最大程度地保留了原方潜在的、尚未被完全解析的分子间协同网络,为探索中药复杂体系作用提供了新的工具,也为经典名方的现代化开发提供创新路径。考察纳米混悬剂的体外释放行为可以预测和解释纳米制剂在体内的释放、吸收与药效行为,为制剂优化与机制阐明提供数据支撑。

综上所述,本实验在课题组纳米煮散(中药复方煎煮获得的纳米混悬剂)研究的基础上^[40-42],拟以安神益智、补肾清热的巴戟天丸组方(简称复方巴戟天)为研究对象,开展其基于传统煮散的中药纳米混悬剂的剂型工艺优化、制备、表征与体外释放行为的考察;由于小鼠丸剂精准给药实际操作困难性,本实验以生物利用度高的复方巴戟天汤剂为参比,评价优化复方巴戟天纳米混悬剂预防性治疗 AD 记忆衰退的作用,拟为新剂型复方巴戟天纳米混悬剂的新药研发奠定基础,为记忆衰退型 AD 患者的预防性临床治疗增加一种疗效确切的新的制剂选择。

1 仪器与材料

1.1 仪器

FB-110X55 型高压均质机,上海励途超高压设

备有限公司;380ZLS 型激光粒径测定仪,美国 Santa Bbarbara 公司;H-7650 型透射电子显微镜,日本 Hitachi 公司;RCZ-1B 型溶出试验仪,上海黄海药检仪器有限公司;FA2004N 型万分之一分析天平,上海精密科学仪器有限公司;KQ-500DE 型超声波清洗器,昆山市超声仪器有限公司;UV-9600 型紫外可见分光光度计,北京瑞利分析仪器有限公司;Morris 水迷宫实验分析系统,上海欣软信息科技有限公司。

1.2 材料与试剂

药材饮片巴戟天(批号 251201,产地广东肇庆)、地骨皮(批号 250601,产地河北邢台)、远志(批号 2602001,产地山西运城)、石菖蒲(批号 260101,产地安徽六安)、人参(批号 26030135,产地吉林通化)、茯苓(批号 2606001,产地安徽岳西)、茯神(批号 250502,产地安徽安庆)均购自福州闽侯上街致诚药店,由福建中医药大学中药鉴定教研室黄泽豪副教授鉴定为合格药材,符合《中国药典》2025 年版规定,巴戟天为茜草科巴戟天属植物巴戟天 *Morinda officinalis* How 的干燥根,地骨皮为茄科枸杞属植物枸杞 *Lycium chinense* Mill. 的干燥根皮,远志为远志科远志属植物远志 *Polygala tenuifolia* Willd. 的干燥根,石菖蒲为天南星科石菖蒲属植物石菖蒲 *Acorus tatarinowii* Schott 的干燥根茎,人参为五加科人参属植物人参 *Panax ginseng* C. A. Mey. 的干燥根和根茎,茯苓为多孔菌科茯苓属真菌茯苓 *Poria cocos* (Schw.) Wolf 的干燥菌核,茯神为多孔菌科茯苓属真菌茯苓菌核中间天然抱有松根的白色部分。

大豆卵磷脂,批号 XL20250114-1,西安欣禄生物科技有限公司;十二烷基硫酸钠(sodium dodecyl sulfate, SDS),批号 EZ66154782,德国 BioFroxx 公司;聚山梨酯-80,批号 JS249580,上海源叶生物科技有限公司;泊洛沙姆 188 (Poloxamer 188, P188),批号 WPCE634B,北京凤礼精求商贸有限责任公司;苯酚,批号 171116,西陇科学股份有限公司;浓硫酸,批号 20250815,国药集团化学试剂有限公司;D-无水葡萄糖对照品,批号 JB6019,质量分数≥98.0%,上海源叶生物科技有限公司;东莨菪碱注射液,批号 1230702,广州白云山明兴制药有限公司;甲醇,批号 250721A1,分析纯,西陇科学股份有限公司。乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AChE)、胆碱乙酰转移酶(choline acetyltransferase, ChAT)、

乙酰胆碱 (acetylcholine, ACh) 试剂盒, 批号分别为 L250410147、L250410159、L250410127, 均购自北京兰博利德商贸有限公司; 生理盐水, 批号 N25031206, 四川科伦药业股份有限公司; 多奈哌齐片, 批号 2408150, 卫材药业有限公司。

1.3 动物

SPF 级雄性 KM 小鼠 42 只, 体质量 (18±2) g, 由福建中医药大学实验动物中心提供, 生产许可证号 SYXK (闽) 2023-0004。小鼠于动物笼中饲养, 环境温度为 (20±2)℃, 相对湿度为 (45±3)%, 可自由饮食。本实验经福建中医药大学动物伦理委员会批准 (批准号 2025023)。

2 方法与结果

2.1 复方巴戟天纳米混悬剂的制备

称取巴戟天 5 g、石菖蒲 10 g、地骨皮 10 g、白茯苓 10 g、远志 10 g、白茯神 10 g、人参 3 g, 粉碎, 过 24 目筛, 加 8 倍量水, 煎煮至沸, 保持微沸 10 min, 加入溶有适量稳定剂的蒸馏水溶液中, 定容至 500 mL, 充分搅拌均匀后, 过胶体磨, 得到粗混悬液; 所得粗混悬液在一定压力下, 循环均质数次, 得到复方巴戟天纳米混悬剂。

2.2 单因素考察复方巴戟天纳米混悬剂剂型工艺

取适量纳米混悬剂, 用过滤后的超纯水稀释至适宜浓度, 将稀释后的样品缓慢转移至比色皿中, 放入样品池, 等待温度平衡 120 s, 启动测量, 软件自动采集散射光强度波动数据, 计算粒径及 PDI。

2.2.1 稳定剂种类考察 固定稳定剂量与生药材比例皆为 1:1, 按照“2.1”项下方法制备粗混悬液。粗混悬液在 60.0 MPa (600 bar) 均质压力下循环均质 2 次, 分别考察大豆卵磷脂、聚山梨酯-80、SDS、P188 对复方巴戟天纳米混悬剂粒径的影响。由表 1 可知, 加入同等比例的稳定剂后测定混悬剂的粒径并观察其沉降现象, 选用大豆卵磷脂所制得的混悬剂放置 7 d 后未出现分层现象, 表现较稳定; 选用聚山梨酯-80、SDS、P188 所制得的混悬剂均出现凝絮和分层现象, 且测得大豆卵磷脂的粒径最小。因

表 1 稳定剂种类考察 (x̄ ± s, n = 3)

稳定剂	粒径/nm	PDI	现象
大豆卵磷脂	325.54±25.76	0.222±0.024	放置7 d后未出现分层
聚山梨酯-80	937.69±33.78	0.472±0.039	放置7 d后出现凝絮和分层
SDS	673.88±21.39	0.373±0.009	放置7 d后出现分层
P188	1 674.88±170.33	0.477±0.076	放置7 d后出现凝絮和分层

此后续实验选用大豆卵磷脂作为稳定剂。

2.2.2 生药材与大豆卵磷脂比例考察 按照“2.1”项下方法制备粗混悬液, 于 60.0 MPa (600 bar) 压力下, 循环均质 2 次, 考察生药材与大豆卵磷脂比例为 1:1.25、1:1.00、1:0.75、1:0.50 对复方巴戟天纳米混悬剂粒径的影响。由表 2 可知, 当生药材与大豆卵磷脂比例为 1:1 时粒径最小, 但测试后发现该比例制得的混悬剂过于浓稠, 流动性不佳, 因此, 选择 1:0.5 为稳定剂比例单因素考察最优结果。故选用生药材与大豆卵磷脂比例分别为 1:0.4、1:0.5、1:0.6 作为正交试验单因素水平。

表 2 稳定剂用量单因素考察 (x̄ ± s, n = 3)

生药材与大豆卵磷脂比例	粒径/nm	PDI	现象
1:0.50	311.95±6.00	0.210±0.010	可自由流动, 倾倒顺畅
1:0.75	388.07±5.36	0.213±0.011	可流动, 倾倒稍慢
1:1.00	298.45±3.13	0.208±0.013	半流动呈糊状
1:1.25	443.40±15.87	0.207±0.016	半流动呈糊状

2.2.3 均质压力考察 固定生药材与大豆卵磷脂比例为 1:0.5, 按照“2.1”项下方法制备粗混悬液, 分别在 20.0、40.0、60.0、80.0 MPa (200、400、600、800 bar) 压力下, 循环均质 2 次, 考察不同均质压力对复方巴戟天纳米混悬剂粒径的影响。由表 3 可知, 当均质压力在 40.0 MPa 时粒径最小, 因此选用均质压力 30.0、40.0、50.0 MPa 作为正交试验单因素水平。

表 3 均质压力单因素考察 (x̄ ± s, n = 3)

均质压力/MPa	粒径/nm	PDI
20.0	474.61±29.03	0.226±0.016
40.0	251.82±28.63	0.199±0.008
60.0	340.38±20.29	0.237±0.034
80.0	307.42±30.66	0.222±0.020

2.2.4 均质次数考察 固定生药材与大豆卵磷脂的比例为 1:0.5, 按照“2.1”项下方法制备粗混悬液, 在 60.0 MPa (600 bar) 均质压力下, 分别循环均质 2、4、6、8、10、12、14、16 次, 考察不同均质次数对复方巴戟天纳米混悬剂粒径的影响。由表 4 可知, 当均质次数为 6 次时, 混悬剂粒径最小, 因此选用均质次数 5、6、7 次作为正交试验单因素水平。

表 4 均质次数单因素考察 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 4 Single-factor investigation of homogenization times ($\bar{x} \pm s, n=3$)

均质次数	粒径/nm	PDI
2	469.18±7.03	0.214±0.008
4	350.65±21.40	0.200±0.015
6	247.61±9.74	0.156±0.012
8	276.65±18.27	0.206±0.018
10	260.29±30.37	0.224±0.019
12	273.85±22.97	0.248±0.024
14	277.84±37.68	0.215±0.014
16	270.14±24.65	0.213±0.018

2.3 复方巴戟天纳米混悬剂剂型工艺

2.3.1 正交试验设计与结果 在单因素实验的基础上,以生药材与大豆卵磷脂的质量比(A)、均质压力(B)、均质次数(C)为主要影响因素,以粒径和PDI为评价指标,本研究采用等权重(0.5:0.5)对粒径和PDI进行综合评分[综合评分=(粒径/粒径最小值×0.5+PDI/PDI最小值×0.5)×100,评分低为优]。

粒径决定药物的溶出速率和生物利用度,PDI反映体系的均一性和稳定性,两者在本研究中对制剂稳定性、溶出行为及体内递送效率具有同等重要的影响,因此,等权重评分可避免主观偏倚,保证处方筛选的客观性和可重复性。以最小值为基准,消除了粒径(nm)和PDI(无量纲)量纲不同的问题,使两者可直接相加。采用正交试验优化复方巴戟天纳米混悬剂的制备工艺,试验设计与结果见表5,方差分析见表6。

由表6极差值R(327.56、120.42、174.54)可以得出,各项因素的影响指标从大到小依次为A>C>B,A(稳定剂用量)有显著影响($P<0.05$),其他条件影响均不显著,确定最佳制剂方案为A₃B₂C₃,即生药材与大豆卵磷脂的质量比为1:0.6,均质压力为40.0 MPa,均质次数为7次。

2.3.2 优化结果的验证 按优选工艺平行制备3批复方巴戟天纳米混悬剂,并测定其粒径与PDI。由表7可知,其粒径与PDI值优于正交试验结果,且PDI<0.3,说明复方巴戟天纳米混悬剂分布均匀,由此可判断,优选的工艺可行、稳定。

2.4 复方巴戟天纳米混悬剂的性能表征

2.4.1 沉降体积比(F_t)和重新分散性考察 取优化后的3批复方巴戟天纳米混悬剂10 mL,稀释50 mL倒入具塞量筒中,振摇后静置,计算沉降体积比(F_t ,

表 5 正交试验因素水平、试验设计与结果

Table 5 Factor level, experimental design and results of orthogonal test

序号	A	B/MPa	C	D (误差)	粒径/ nm	PDI	综合 评分
1	1:0.4(1)	30.0(1)	5(1)	(1)	431.55	0.300	380.00
2	1:0.4(1)	40.0(2)	6(2)	(2)	371.42	0.241	327.58
3	1:0.4(1)	50.0(3)	7(3)	(3)	322.63	0.205	284.83
4	1:0.5(2)	30.0(1)	6(2)	(3)	382.12	0.218	337.23
5	1:0.5(2)	40.0(2)	7(3)	(1)	308.87	0.199	272.72
6	1:0.5(2)	50.0(3)	5(1)	(2)	402.91	0.217	355.58
7	1:0.6(3)	30.0(1)	7(3)	(2)	265.44	0.162	234.61
8	1:0.6(3)	40.0(2)	5(1)	(3)	261.61	0.187	231.12
9	1:0.6(3)	50.0(3)	6(2)	(1)	225.28	0.169	199.12
K ₁	992.41	951.84	966.70	851.84			
K ₂	965.53	831.42	863.93	917.77			
K ₃	664.85	839.53	792.16	853.18			
R	327.56	120.42	174.54	65.93			

表 6 正交试验方差分析

Table 6 Variance analysis of orthogonal experiment

误差来源	偏差平方和	自由度	均方	F值	P值
A	22 047.394 5	2	11 023.697 2	23.288 3	0.041
B	3 020.031 6	2	1 510.015 8	3.190 0	0.239
C	5 130.757 5	2	2 565.378 7	5.419 5	0.156
D(误差)	946.714 3	2	473.357 1		

表 7 复方巴戟天纳米混悬剂制备工艺正交试验验证结果
($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 7 Validation results of orthogonal experiment for preparation process of Bajitian Formula nano-suspension
($\bar{x} \pm s, n=3$)

批次	粒径/nm	PDI	综合评分
1	201.35	0.199	199.01
2	206.47	0.198	204.07
3	202.57	0.202	200.20
平均值	203.46±2.67	0.200±0.002	
RSD/%	1.31	1.04	

$F_t=H_t/H_0$,其中, H_0 为初始高度, H_t 为沉降高度)。静置3 h后振摇,记录能重新分散的振摇次数。沉降体积比与重新分散性考察结果见表8和图1。3批复方巴戟天纳米混悬剂的F均>0.90,振摇后可重新分散,符合《中国药典》2025年版四部通则0123要求。3批纳米混悬剂在3 h沉降稳定,且重新分散性良好。

2.4.2 微观形态观察 采用透射电子显微镜(transmission electron microscope, TEM)观察复方

表 8 F_t 与重新分散性试验结果

实验 批次	F_t						振摇 次数
	0 h	0.25 h	0.5 h	1 h	2 h	3 h	
1	1.000	0.995	0.990	0.990	0.980	0.965	1
2	1.000	0.995	0.990	0.990	0.980	0.965	1
3	1.000	0.995	0.990	0.990	0.980	0.980	1



图 1 复方巴戟天纳米混悬剂的沉降体积比实验
Fig. 1 Settling volume ratio experiment for Bajitian Formula nano-suspension

巴戟天纳米混悬剂的微观形态。吸取 1 mL 优选工艺制备的复方巴戟天纳米混悬剂稀释 500 倍，涡旋混匀，吸取 20 μ L 滴至铜网上，静置约 3 min，滤纸吸干多余液体，4%磷酸铵试剂染色，静置 3 min 观察形态。具体现象见图 2。复方巴戟天纳米混悬剂的粒子在 500 nm 视野下整体分散性好，形态多为椭圆形与球形囊泡状，可能与稳定剂大豆卵磷脂的双亲性结构有关。

2.4.3 粒径、多分散指数 (polydispersity index, PDI) 测定 按照优选工艺平行制备 3 批复方巴戟天纳米混悬剂，分别测定其粒径和 PDI。测得复方巴戟天

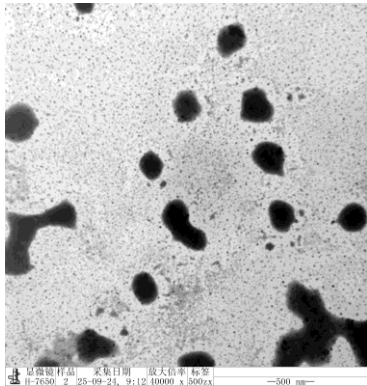


图 2 复方巴戟天纳米混悬剂 TEM 图 ($\times 40\ 000$)
Fig. 2 TEM image of Bajitian Formula nano-suspension ($\times 40\ 000$)

纳米混悬剂的平均粒径为 (203.46 ± 2.67) nm, PDI 为 0.200 ± 0.002 , 复方巴戟天纳米混悬剂的粒径分布见图 3。结果表明正交试验优化工艺后的纳米混悬剂粒径小且均匀稳定, 制剂工艺稳定可行。

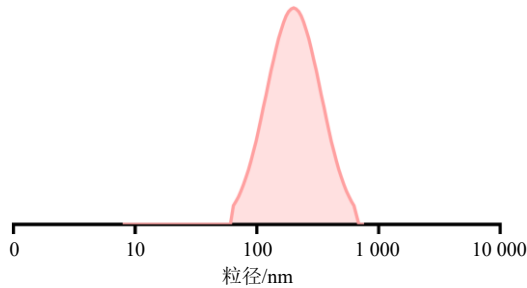


图 3 复方巴戟天纳米混悬剂的粒径分布
Fig. 3 Particle size distribution of Bajitian Formula nano-suspension

2.5 复方巴戟天纳米混悬剂的体外释放度评价

2.5.1 对照品溶液的制备 精密称取 *D*-无水葡萄糖对照品 5 mg, 置于 50 mL 量瓶中, 加蒸馏水溶解, 稀释至刻度, 得 0.1 mg/mL 的 *D*-无水葡萄糖对照品溶液, 备用。

2.5.2 供试品溶液的制备 精密吸取 0.3 mL 的复方巴戟天纳米混悬剂置于 200 mL 量瓶中, 加入 10 mg/mL SDS 水溶液, 超声溶解并定容, 得供试品溶液, 备用。

2.5.3 线性关系考察 制备 0.1 mg/mL 的 *D*-无水葡萄糖对照品后, 分别精密量取对照品溶液 1、2、3、4、5、6 mL 置于 10 mL 量瓶中, 加入蒸馏水稀释至刻度, 配制得 0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06 mg/mL 葡萄糖对照品溶液。分别取上述对照品溶液各 1 mL, 加入新配的 5% 苯酚溶液 1 mL, 摇匀, 再加入浓硫酸 5 mL, 沸水浴加热 15 min 后, 取出, 置冰水中冷却 10 min, 于紫外可见分光光度计 490 nm 波长处测定吸光度 (A), 随行空白。绘制标准曲线, 进行线性回归, 得 *D*-无水葡萄糖对照品溶液 A 值标准曲线回归方程 $Y=8.894\ 3\ X+0.043\ 9$, $r=0.999\ 5$, 结果表明该方法在 *D*-无水葡萄糖质量浓度为 0.01~0.06 mg/mL 线性关系良好。

2.5.4 精密度考察 取对照品储备液适量, 配制得质量浓度分别为 0.02、0.04、0.06 mg/mL 的葡萄糖对照品溶液, 用苯酚-硫酸法制备待测液, 于紫外分光光度计在 490 nm 波长下测定 A 值, 重复测定 6 次。结果该方法所测得 A 值的 RSD 分别为 0.405%、0.467%、0.364%, 表明该仪器精密度良好。

2.5.5 稳定性考察 取供试品溶液适量, 用苯酚-硫

酸法制备待测液,在制备后 0、2、4、6、12 h 于紫外分光光度计 490 nm 波长下分别测定 A 值。结果该方法所测得 A 值的 RSD 为 0.716%,结果表明供试品溶液在 12 h 内稳定性良好。

2.5.6 重复性考察 平行制备 6 份供试品溶液,用苯酚-硫酸法制备待测液,于紫外分光光度计 490 nm 波长下测定 A 值。结果发现不同批次间所测得总多糖质量浓度的 RSD 为 0.61%,结果表明该方法重复性良好。

2.5.7 加样回收率考察 制备供试品溶液 9 份(每份各 1 mL),平均分为 3 组,分别加入质量浓度为 37.0、46.5、55.5 $\mu\text{g/mL}$ 的对照品溶液 1 mL(所加对照品溶液中葡萄糖含量约相当于 1 mL 供试品溶液中总多糖含量的 80%、100%、120%),配制低、中、高 3 个质量浓度分别为 41.61、46.36、50.86 $\mu\text{g/mL}$ 的样品溶液。用苯酚-硫酸法制备待测液,于紫外分光光度计 490 nm 波长下测定低、中、高 3 个样品溶液的 A 值,并计算加样回收率和 RSD 值。结果低、中、高 3 个质量浓度的平均加样回收率分别为 99.80%、100.04%、100.97%,RSD 分别为 1.27%、1.48%、1.41%,结果表明该方法加样回收率满足《中国药典》2025 年版的要求,准确度良好。

2.5.8 复方巴戟天纳米混悬剂中多糖总含量的测定 量取 0.116 g/mL 的复方巴戟天纳米混悬剂 3 mL,加 8 倍量甲醇,60 kHz 超声提取 2 次,每次 60 min,滤过,滤饼加蒸馏水溶解,置于 100 mL 量瓶中,加蒸馏水稀释至刻度,再稀释 30 倍,即得多糖供试品溶液,用苯酚-硫酸法制备待测液,于紫外分光光度计 490 nm 波长下测量其 A 值。由表 9 可得,测得复方巴戟天纳米混悬剂中多糖平均质量浓度为 $(69.7 \pm 0.3) \mu\text{g/mL}$ 。

表 9 复方巴戟天纳米混悬剂中多糖总含量的测定 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

批次	A 值	质量浓度/ $(\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$
1	0.663 ± 0.004	69.6 ± 0.4
2	0.663 ± 0.002	69.6 ± 0.2
3	0.665 ± 0.003	69.8 ± 0.3

2.5.9 释放介质的筛选 参照《中国药典》2025 年版四部“通则 0931”第二法浆法,选用水作为复方巴戟天纳米混悬剂的释放介质,但由于药材中存在部分不溶于水的多糖,为提高复方巴戟天纳米混悬

剂体外释放实验的准确性,通过查阅文献资料^[43-44],发现适宜浓度的 SDS 水溶液,可有效维持纳米混悬剂体外释放体系的稳定性,其温和的增溶作用能模拟生物膜环境,促进药物释放,故选择 SDS 作为复方巴戟天纳米混悬剂体外释放介质的增溶剂,现考察 SDS 水溶液作为复方巴戟天纳米混悬剂体外释放介质时浓度的选择。称取 5、10、20 g SDS,分别溶于少量水中,搅拌直至完全溶解,再倒入 1 000 mL 量瓶中,最后加水定容至 1 000 mL,配制成质量浓度分别为 5、10、20 mg/mL 的 SDS 水溶液。

取 3 mL 复方巴戟天纳米混悬剂置于 1 000 mL 释放介质中,在 37 $^{\circ}\text{C}$ 、100 r/min 下考察复方巴戟天纳米混悬剂 24 h^[45-47]内总多糖的释放行为。分别于释放开始后 0.5、1、2、4、6、8、12、24 h 时间点取 5 mL 接收液,并补充 5 mL 等温溶出介质,每组浓度平行测定 3 次,考察复方巴戟天纳米混悬剂在 5、10、20 mg/mL SDS 水溶液中 24 h 内的累积释放率。计算公式如下。

$$Q_n = (C_n V_0 + \sum_{i=1}^{n-1} C_i V) / W$$

Q_n 为第 n 个取样点累积释放率, C_i 为不同时刻测得的药物质量浓度, V_0 为释放介质总体积, V 为每次取样体积, W 为投入药物总质量

由图 4 可知,5 mg/mL SDS 水溶液表面活性剂浓度偏低,药物增溶能力不足,释放速率缓慢、累积释放率偏低;10 mg/mL SDS 水溶液增溶能力适中,药物释放速率平稳,药物释放率高、药物释放曲线具有良好的区分力与重现性;20 mg/mL SDS 水

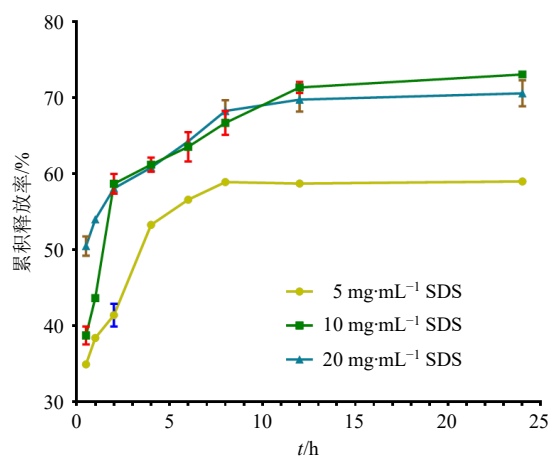


图 4 复方巴戟天纳米混悬剂在不同质量浓度 SDS 水溶液中 24 h 内的累积释放情况 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

Fig. 4 Cumulative release profile of Bajitian Formula nano-suspension in water solutions containing different mass concentrations of SDS over 24 h ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

溶液浓度过高, 药物增溶过强、释放速率过快, 药物于 0.5 h 内迅速释放, 药物释放曲线过于陡峭, 难以区分处方、工艺及制剂差异, 方法适用性差。因此, 选用 10 mg/mL SDS 水溶液为复方巴戟天纳米混悬剂体外释放最佳溶出介质。

2.5.10 体外释放行为的验证 参照《中国药典》2025 年版四部“通则 0931”第二法桨法。取 3 mL 复方巴戟天纳米混悬剂置于 1 000 mL 10 mg/mL SDS 水溶液中, 在 37 ℃、100 r/min 条件下, 分别于释放开始后 0.5、1、2、4、6、8、12、24 h 时间点取 5 mL 接收液, 并补充 5 mL 等温溶出介质, 验证复方巴戟天纳米混悬剂在 10 mg/mL SDS 水溶液下 24 h 内的体外释放情况。由图 5 可知, 复方巴戟天纳米混悬剂在 10 mg/mL SDS 水溶液中体外释放情况良好, 总多糖的 24 h 累积释放率达到 (72.10±1.19)%, 其释放曲线呈现前期快速释放与后期缓慢持续释放的特征, 提示纳米混悬剂在改善药物溶出的同时具有一定的缓释潜力。

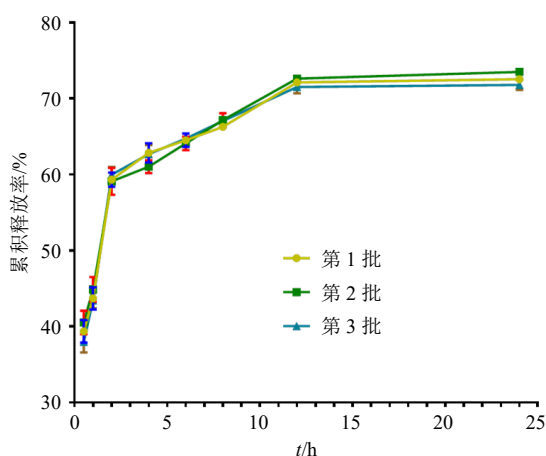


图 5 复方巴戟天纳米混悬剂在 10 mg·mL⁻¹ SDS 水溶液中 24 h 内的体外释放情况 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

Fig. 5 *In vitro* release profiles of Bajitian Formula nano-suspension in 10 mg·mL⁻¹ SDS aqueous solution within 24 h ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

2.6 复方巴戟天纳米混悬剂增强 AD 记忆的药效实验

2.6.1 分组、造模与给药 将健康 KM 小鼠按体质量随机分为正常对照组、模型组、阳性对照 (多奈哌齐片 2 μg/g) 组^[48]、复方巴戟天汤剂 (11.6 mg/g) 组和复方巴戟天纳米混悬剂低、中、高剂量 (5.8、11.6、23.2 mg/g) 组。适应性饲养 3 d 后, 各组 ig 给予相应药物, 阳性对照组 ig 多奈哌齐片, 正常对照组和模型组给予等体积生理盐水, 1 次/d, 连续 25

d。第 26~29 天给药 30 min 后, 正常对照组 ip 生理盐水, 模型组、阳性对照组、汤剂组和复方巴戟天纳米混悬剂组 ip 东莨菪碱 1 mg/kg 造模^[49]。30 min 后, 采用 Morris 水迷宫评价复方巴戟天纳米混悬剂对模型小鼠定位航行能力的影响, 1 次/d, 连续观察 4 d。第 30 天给药后, 正常对照组 ip 生理盐水, 模型组、阳性对照组、汤剂组和复方巴戟天纳米混悬剂给药组 ip 东莨菪碱 1 mg/kg。30 min 后, 采用 Morris 水迷宫评价复方巴戟天纳米混悬剂对模型小鼠空间探索能力的影响。

2.6.2 Morris 水迷宫实验 依据文献方法^[50-54]。实验前 1 d, 小鼠自由游泳 2 min 以熟悉环境, 其间引导动物站上平台 10 s, 次日开始训练。Morris 水迷宫圆形水池为一圆柱形水桶, 直径 120 cm, 高 40 cm, 水池水深 30 cm, 圆形平台直径约 8 cm, 藏匿于 1 cm 的水面之下, 恒温设备使水温保持在 23~25 ℃。在圆桶的上缘等距离设东、南、西和北 4 个标记点, 作为动物进水池的入水点, 以这 4 个入水点在水面和水桶底部的投影点作为参照位点, 将水面和水桶部分均等分为 4 个象限, 按实验要求, 可任意将平台设置于某一象限的中间。

(1) 定位航行实验: 第 26~29 天给药后, 将小鼠从某一特定象限面向池壁入水, 记录 120 s 内小鼠寻找并爬上平台的路线图。从入水至找到水下隐蔽平台并站立其上所需的时间为逃避潜伏期。若实验动物 120 s 内未找到平台, 引导其站上平台并停留 10 s, 其潜伏期为 120 s。由表 10 可知, 小鼠定位航行实验训练第 4 天, 与正常对照组比较, 模型组逃避潜伏期显著延长 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 阳性对照组和复方巴戟天纳米混悬剂中、高剂量组小鼠定位航行实验逃避潜伏期显著缩短 ($P < 0.05$ 、 0.01)。

(2) 空间探索实验: 第 30 天给药后, 将水下平台撤除, 按照定位航行试验的方法重复试验, 动物每次从某一特定象限入水点入水, 记录 120 s 内小鼠的运动轨迹, 据此推算穿越平台位置的次数及在该区域滞留的时间和游泳路程, 用来反映小鼠对平台所在位置的空间记忆能力, 以判断动物记忆储存及提取再现能力。

由表 10 和图 6 可知, 与正常对照组比较, 模型组小鼠进入目标象限的次数显著减少, 目标象限游泳路程显著减少 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 阳性对照组、汤剂组和复方巴戟天纳米混悬剂低、中、

表 10 小鼠定位航行实验不同训练天数的逃避潜伏期、小鼠进入目标象限次数及游泳路程比较 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)Table 10 Comparison of escape latency across training days in spatial navigation test, number of target quadrant entries and swimming distance of mice ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量/ (mg·g ⁻¹)	逃避潜伏期/s				进入目标象限 次数/次	目标象限游泳 路程/mm
		第1天	第2天	第3天	第4天		
正常对照	—	82.50±46.26	71.12±47.45	58.36±35.51	27.47±23.66	15.83±2.64	10 083.18±1 332.59
模型	—	117.02±7.30	100.58±30.09	98.31±35.45	75.56±49.01**	4.50±2.17**	2 747.11±992.96**
阳性对照	0.002	91.16±40.65	65.29±49.82	36.31±34.05 ^{##}	18.53±9.94 ^{##}	18.33±4.27 ^{##}	10 617.57±1 979.02 ^{##}
汤剂	11.6	109.70±13.01	88.36±37.35	69.79±29.94	68.27±34.42	9.67±4.68 [#]	4 787.25±2 545.78
纳米混悬剂	5.8	112.43±18.37	86.85±51.51	81.89±30.57	69.20±28.10	10.83±3.54 ^{##}	5 983.73±1 403.67 [#]
	11.6	103.56±32.76	74.18±34.64	64.95±50.73	41.78±22.57 [#]	15.33±3.39 ^{##}	10 212.63±2 192.47 ^{##}
	23.2	96.18±42.01	78.75±47.73	51.87±41.53 [#]	22.80±12.01 ^{##}	18.50±3.83 ^{##}	10 402.30±5 736.34 ^{##}

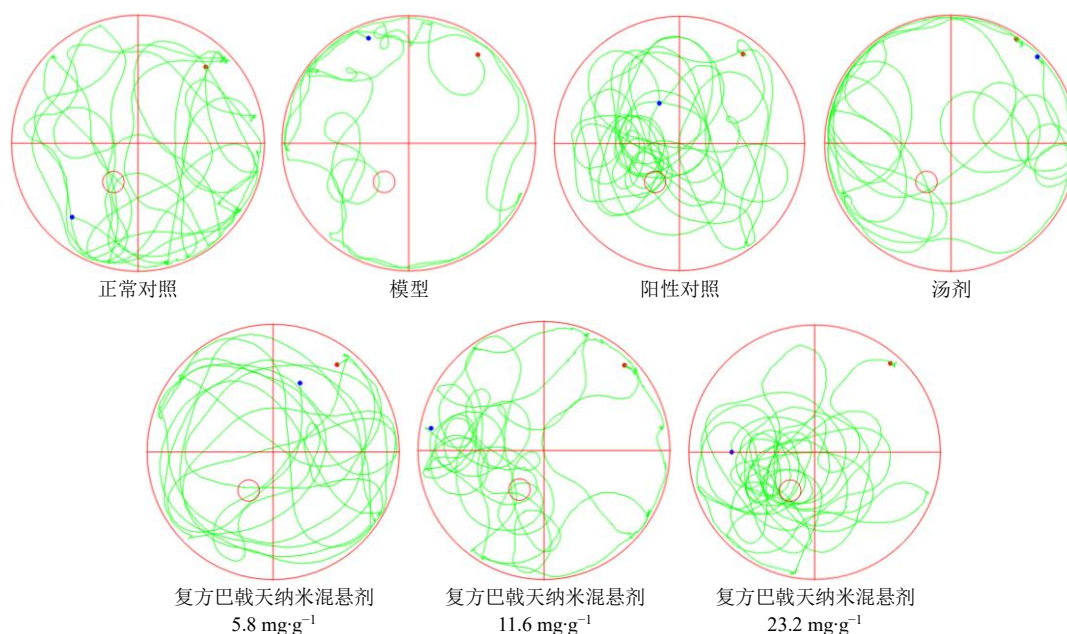
与对照组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$; 表 11 同。** $P < 0.01$ vs control group; [#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$ vs model group; Same as table 11.

图 6 各组小鼠游泳轨迹对比

Fig. 6 Comparison of swimming trajectories of mice in each group

高剂量组小鼠进入目标象限的次数显著增加, 阳性对照组和复方巴戟天纳米混悬剂低、中、高剂量组目标象限游泳路程显著增加 ($P < 0.05, 0.01$)。

2.6.3 AChE、ChAT 活性及 ACh 含量测定 第 30 天测试结束后立即处死小鼠, 断头、冰台迅速取脑组织并剥离出大脑, 用滤纸吸取大脑皮质上的血液, 用手术刀片切取前脑皮层并分离出海马, 精密称质量, 加入 0.5 倍体积预冷 PBS, 置于匀浆机中制成脑匀浆, 以 3 500 r/min ($2\ 192 \times g$) 离心 10 min, 取上清液。用 ELISA 法测定海马和皮层中 AChE、ChAT 活性及 ACh 含量^[55-58]。

由表 11 可知, 与正常对照组相比, 模型组小鼠海马和前脑皮层 ACh 含量、ChAT 活性显著降低,

AChE 活性显著升高 ($P < 0.01$); 与模型组相比, 阳性对照组和复方巴戟天纳米混悬剂低、中、高剂量组小鼠海马和前脑皮层 ACh 含量显著升高 ($P < 0.05, 0.01$); 阳性对照组和复方巴戟天纳米混悬剂中、高剂量组小鼠海马和前脑皮层 ChAT 活性显著升高 ($P < 0.05, 0.01$); 阳性对照组和复方巴戟天纳米混悬剂中、高剂量组小鼠海马和前脑皮层 AChE 活性显著降低 ($P < 0.05, 0.01$)。

2.7 统计学处理

分别用 SPSS 26.0 软件、GraphPad Prism 8.0.1 软件进行统计学分析, 计算所需数值 ($\bar{x} \pm s$), 多组间比较采用 One-Way 单因素方差分析法判断差异, 方差齐时, 组间两两比较采用 LSD- t 检验, 方

表 11 小鼠海马和前脑皮层中 ACh 含量和 ChAT、AChE 活性及比较 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)Table 11 Comparison of ACh content, and ChAT and AChE activities in hippocampus and prefrontal cortex of mice ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量/(mg·g ⁻¹)	ACh/(pg·g ⁻¹)	ChAT/(ng·g ⁻¹)	AChE/(ng·g ⁻¹)
正常对照	—	589.85±68.66	1 280.7±124.3	227.25±16.69
模型	—	409.22±55.14**	973.2±70.2**	295.06±48.87**
阳性对照	0.002	650.43±117.12 ^{##}	1 293.2±185.1 ^{##}	218.60±15.40 ^{##}
汤剂	11.6	493.95±48.21	1 044.9±120.3	265.39±29.70
纳米混悬剂	5.8	522.93±107.46 [#]	1 052.0±111.5	285.53±33.92
	11.6	573.13±67.60 ^{##}	1 150.3±65.3 [#]	257.54±29.31 [#]
	23.2	605.53±135.11 ^{##}	1 175.1±271.5 [#]	237.25±25.15 ^{##}

差不齐时,采用 Games Howell 检验,如不符合正态分布则采用独立样本非参数检验(检验水准 $\alpha = 0.05$), $P < 0.05$ 有统计学意义。

3 讨论

本实验综合考虑粒径、PDI 与沉降现象等多个指标,最终确定以大豆卵磷脂为稳定剂。大豆卵磷脂通过吸附在药物粒子表面,提供电荷斥力,防止药物粒子的聚集,以维持制剂的稳定性。通过正交试验结果可知,稳定剂的比例对粒径的影响最大,重复验证优选工艺,制得的复方巴戟天纳米混悬剂粒径小于正交试验所得纳米混悬剂的最小粒径,说明优选工艺稳定可行。根据透射电镜图可知,粒子为囊泡状,可能因为大豆卵磷脂是一种两亲性结构,它可能与皂苷和多糖类成分形成复合物或将其包裹,从而能够帮助提高药物的肠吸收程度和生物利用度。

学习和记忆是神经系统的高级思维活动,与多种神经递质有关。ACh 是一种重要的神经递质,在体内由乙酰辅酶 A 和胆碱在 ChAT 的作用下生成,然后以囊泡胞吐的形式进入突触间隙,作用突触后膜上的 ACh 受体,介导信息传递、参与学习记忆功能。大脑胆碱能神经系统与学习记忆功能密切相关,寻找增强中枢胆碱能神经功能的药物是治疗 AD 的重要方向。东莨菪碱为胆碱能阻断剂,可降低中枢 ACh 含量,减弱甚至可阻断 ACh 参与的学习记忆过程,干扰小鼠学习记忆的获得。本研究结果显示, Morris 水迷宫实验中,模型组小鼠进入目标象限的次数显著减少,目标象限游泳路程显著减少 ($P < 0.01$),说明模型组小鼠发生严重空间分辨性障碍;给予复方巴戟天纳米混悬剂后,小鼠进入目标象限次数显著增加,目标象限游泳路程显著增加 ($P < 0.05, 0.01$),其空间辨别行为障碍显著改善,

说明复方巴戟天纳米混悬剂可提高东莨菪碱所致的 AD 小鼠学习记忆能力。小鼠学习记忆中枢位于海马和前脑皮层,通过测定小鼠海马和前脑皮层中 AChE、ChAT 活性和 ACh 含量发现,复方巴戟天纳米混悬剂可显著提高小鼠海马和前脑皮层中 ACh 的含量和 ChAT 活性,对 AChE 活性有显著的抑制作用 ($P < 0.05, 0.01$)。表明复方巴戟天纳米混悬剂可通过抑制大脑海马和前脑皮层中 AChE 活性、提高 ChAT 活性来提高 ACh 含量而发挥对学习和记忆的改善作用;从而预防性治疗 AD 小鼠的记忆衰退,且复方巴戟天纳米混悬剂的中、高剂量的改善作用优于优化后的汤剂,说明基于创新煮散的复方巴戟天纳米混悬剂可提高传统剂型的药理作用。

总多糖的体外释放行为是其发挥抗 AD 作用的起点,它决定了多糖能否以及以何种形式通过消化系统,最终到达靶点发挥多靶点活性。其体外释放、消化降解特性通常与后续的细胞、动物药效学研究相结合,是当前该领域的主流研究方法,也是未来研究的重要方向,能为多糖类药物的开发提供更全面的科学依据。结果显示,复方巴戟天纳米混悬剂在 10 mg/mL SDS 水溶液中体外释放情况良好,其释放曲线呈现前期快速释放与后期缓慢持续释放的特征,提示纳米混悬剂在改善药物溶出的同时具有一定的缓释潜力;磷脂双分子层囊泡结构对药物形成包裹,赋予制剂一定的缓释特性,避免了药物在胃肠道过饱和析出,为药物更有效地穿越血脑屏障、在靶器官建立并维持有效的药物浓度创造了条件,这种优化的体内过程,转化为动物实验中观察到的认知功能改善等药效学结果。

传统丸剂(尤其是未经特殊处理的普通丸剂)普遍存在生物利用度低且个体差异大的问题。其溶散时限、释放行为受辅料、工艺、储存条件影响显

著。若将其纳入对照,观察到的药效差异可能主要源于物理释放过程的局限,而非药物成分本身的药理活性差异,这会模糊纳米技术与传统工艺之间比较的焦点。且传统丸剂以重量或丸数给药,难以实现与汤剂、纳米混悬剂在等生药量层面的精准对照。其较大的丸径(6~9 mm)也给动物实验的精准灌胃给药带来技术困难和伦理压力(如可能造成的机械损伤或应激),影响实验结果的可信度。当前对经典名方的现代化研究,主流方向集中于从汤剂到现代提取物、再到精制组分或单体,纳米混悬剂是这一链条上的高阶剂型探索。相比之下,对传统丸剂原封不动的药理研究,其科学创新性和对现代制药的指导意义有限,而纳米混悬剂作为一种亚微胶体分散体系,进入体内后,颗粒表面的药物可快速吸收,颗粒内部的药物则有个缓慢扩散的过程,达到高效和长效的目的,可以降低药物对正常脑组织的影响,减少药物的不良反应,在保留原方丸剂缓释作用的基础上,为阿尔兹海默症提供了多功能、高效安全的新剂型治疗候选方案。因此本研究优先对比汤剂与纳米混悬剂在治疗阿尔兹海默症方面的药效作用。鉴于小鼠在精准给予丸剂剂型时存在技术上的操作困难,本研究未设置丸剂对照组,此为药效学实验的一项局限,后续研究计划引入比格犬作为实验动物,通过给予巴戟天丸剂进一步完善对照设计。

本研究目前已初步证实复方巴戟天纳米混悬剂在东莨菪碱致记忆衰退模型中显示出优于汤剂的药效。明确复方巴戟天纳米混悬剂中的活性成分(或成分群)以及以何种效率穿越 BBB,从药动学角度解释其药效增强的可能机制,比较其与汤剂在脑内分布动力学上的差异,定量检测血液及脑组织中特征性标志成分,为当前研究的核心局限性与未来方向。若能证实纳米混悬剂能显著提高活性成分的脑内暴露量,则可从药动学层面直接支撑其药效学优势,使研究结论更加完整坚实。后续实验还将补充对纳米混悬剂稳定性的考察,为 BBB 跨越等动力学机制研究提供稳定样品基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wu C K, Fuh J L. A 2025 update on treatment strategies for the Alzheimer's disease spectrum [J]. *J Chin Med Assoc*, 2025, 88(7): 495-502.
- [2] 张瑶瑶, 苏峰, 曹俊如, 等. 阿尔茨海默病的小干扰 RNA 疗法药物递送研究进展 [J]. *中国新药杂志*, 2024, 33(15): 1571-1579.
- [3] Ren R J, Qi J L, Lin S H, *et al*. The China Alzheimer report 2022 [J]. *Gen Psychiatry*, 2022, 35: e100751.
- [4] Adeleke T, Knelsen-Dobson A, McGinity S, *et al*. Alzheimer's disease in Illinois: Analyzing disparities and projected trends [J]. *Geriatrics*, 2025, 10(5): 132.
- [5] Busche M A, Hyman B T. Synergy between amyloid- β and tau in Alzheimer's disease [J]. *Nat Neurosci*, 2020, 23(10): 1183-1193.
- [6] Livingston G, Huntley J, Liu K Y, *et al*. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 Report of the Lancet Standing Commission [J]. *Lancet*, 2024, 404(10452): 572-628.
- [7] 柴媛. 状元丸对 AD 模型小鼠记忆和空间探知力影响的实验研究 [D]. 昆明: 云南中医学院, 2017.
- [8] Jing R, Mu L H, Wang C C, *et al*. KaiXinSan improves learning and memory impairment by regulating cholesterol homeostasis in mice overloaded with 27-OHC [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2025, 245: 106622.
- [9] Yang L X, Ao Y T, Li Y N, *et al*. *Morinda officinalis* oligosaccharides mitigate depression-like behaviors in hypertension rats by regulating Mfn2-mediated mitophagy [J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 31.
- [10] 姜涛, 徐卫凡, 蒋益萍, 等. 巴戟天丸组方对 A β 损伤成骨细胞的作用及基于网络药理学的机制研究 [J]. *药学实践与服务*, 2024, 42(7): 285-290.
- [11] 徐卫凡, 徐武牧, 丁卢颖, 等. 巴戟天丸防治 D-半乳糖损伤成骨细胞骨丢失的作用及机制研究 [J]. *药学实践与服务*, 2023, 41(3): 155-159.
- [12] 邓少东. 巴戟天低聚糖益脑作用机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2013.
- [13] 廖忠鑫, 谢石凤, 朱梅菊, 等. 基于 RGS14/MEK/ERK 信号通路研究石菖蒲和 α -细辛醚促进疲劳运动大鼠学习记忆的作用机制 [J]. *天然产物研究与开发*, 2025, 37(2): 304-310.
- [14] Jiang N, Zhang Y W, Yao C H, *et al*. Tenuifolin ameliorates the sleep deprivation-induced cognitive deficits [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(2): 464-476.
- [15] 丁梁斌, 徐铮, 朱展慧. 地骨皮多糖提取工艺优化及其抗氧化活性研究 [J]. *保鲜与加工*, 2024, 24(12): 68-74.
- [16] 秦劭晨, 王爱梅, 李若瑜. 茯苓酸对 TNF- α 诱导 SH-SY5Y 细胞炎症氧化应激反应和凋亡的拮抗作用研究 [J]. *中国中医药科技*, 2019, 26(6): 854-858.
- [17] Hwang J, Keum M, Choe Y M, *et al*. *Panax ginseng*: A modulator of amyloid, Tau pathology, and cognitive function in Alzheimer's disease [J]. *J Ginseng Res*, 2025, 49(4): 348-355.

- [18] 杨燕, 商勋, 祁玲玲, 等. 中药传统丸剂与现代丸剂制备工艺研究概述 [J]. 中国民族民间医药, 2025, 34(3): 61-66.
- [19] 李健平. 新技术及装备在中药丸剂现代制造中的应用研究 [J]. 流程工业, 2025(4): 14-18.
- [20] 吴思俊, 张晓阳, 郭抒博, 等. 中药丸剂生产过程控制及质量表征技术研究进展 [J]. 分析测试学报, 2023, 42(8): 1012-1025.
- [21] Kochman U, Sitka H, Kuźniar J, *et al.* Targeted nanoparticles for drug delivery across the blood-brain barrier in early and late stages of Alzheimer's disease: A review [J]. *Mol Neurobiol*, 2025, 63(1): 75.
- [22] Deghiedy N M, Abdel-Naby D H, Aziz M M, *et al.* Fisetin-loaded pluronic-based nanogel: Radiation synthesis for alleviating neurocognitive impairments in a rat model of Alzheimer's disease via modulation of the apoptotic cascade [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 274(Pt 2): 133472.
- [23] Pramoda G, Verma R K, Kesharwani P, *et al.* Surface-functionalized nanoparticles for targeted drug delivery across the blood-brain barrier: Advances and challenges in neurodegenerative disease therapy [J]. *J Mol Liq*, 2025, 433: 127938.
- [24] Seo Y, Lim H, Park H, *et al.* Recent progress of lipid nanoparticles-based lipophilic drug delivery: Focus on surface modifications [J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(3): 772.
- [25] 俱蓉, 李响, 朱向东, 等. 中药煮散的历史沿革、制备工艺及药效学研究进展 [J]. 中国药房, 2020, 31(23): 2924-2927.
- [26] 樊华, 张伟, 董玉峰, 等. 基于层次分析法-熵权法结合 Box-Behnken 响应面法优选朝鲜淫羊藿煮散剂煎煮工艺 [J]. 药学前沿, 2025, 29(11): 1830-1837.
- [27] 王梦蓝, 张淑涵, 郭宁, 等. 细辛标准煮散剂的质量评价 [J]. 世界中医药, 2023, 18(15): 2121-2127.
- [28] 刘佩沂, 赖岳晓, 田素英, 等. 肺热清解煮散指纹图谱建立三种剂型中 4 种活性成分含量比较 [J/OL]. 医药导报, (2025-10-23) [2026-01-07]. <https://link.cnki.net/urlid/42.1293.r.20251023.1042.002>.
- [29] 柳子扬, 苏倩榕, 黄金伟, 等. 基于 Box-Behnken 设计-响应面法优选解毒复正煮散提取工艺及指纹图谱研究 [J]. 中南药学, 2025, 23(10): 2814-2821.
- [30] 邓琦, 肖小林, 柯瑞, 等. 茶芎煮散粒度均匀化及质量控制研究 [J]. 亚太传统医药, 2025, 21(12): 46-51.
- [31] 张雨蒙, 靳海珠, 贾文悦, 等. 基于挥发性成分和抗类风湿关节炎活性考察二妙散煮散、饮片汤剂差异 [J]. 中成药, 2025, 47(8): 2514-2522.
- [32] 卓虹伊, 幸鑫. 中药难溶活性成分纳米混悬剂研究进展 [J]. 山东化工, 2024, 53(15): 133-136.
- [33] 杨洁仪, 陆佳余, 杜启帆, 等. 中药防脱纳米混悬剂的制备及其质量控制研究 [J]. 时珍国医国药, 2022, 33(4): 881-884.
- [34] 马旭彤. 黄芩苷-小檗碱复合物纳米混悬剂的制备及评价 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2020.
- [35] 王迪, 詹固, 俞佳, 等. 中药新型递药系统在脑部疾病中的研究进展 [J]. 成都中医药大学学报, 2021, 44(2): 95-100.
- [36] Habib S, Singh M. Angiopep-2-modified nanoparticles for brain-directed delivery of therapeutics: A review [J]. *Polymers*, 2022, 14(4): 712.
- [37] Puranik N, Yadav D, Song M. Advancements in the application of nanomedicine in Alzheimer's disease: A therapeutic perspective [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(18): 14044.
- [38] Gungor D, Muratoglu S, Aytakin E, *et al.* Assessment of intranasal permeability and pharmacological activity of glyburide-loaded nanosuspension formulation for Alzheimer's disease [J]. *J Pharm Sci*, 2026, 115(2): 104064.
- [39] 王方圆. 芹菜素纳米混悬剂的制备及其对 AD 模型大鼠学习记忆能力的改善作用 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2022.
- [40] 张熠, 陈银, 张红雷, 等. 参白纳米混悬剂调节免疫低下小鼠免疫功能的作用 [J]. 药学研究, 2025, 44(12): 1165-1172.
- [41] 刘伟婷, 简凤娇, 黄可心, 等. 基于中药整体成分的参白纳米混悬剂大鼠体内药代动力学分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(2): 164-171.
- [42] 简凤娇, 郭敏, 吴沛杭, 等. 参白药效部位纳米混悬剂的剂型工艺优化及其升白作用的研究 [J]. 药学研究, 2022, 41(6): 378-383.
- [43] 朱雷, 何训贵. 十二烷基硫酸钠在药学研究领域中的应用 [J]. 中国药剂学杂志, 2020, 18(6): 288-295.
- [44] 白艳艳, 曹月欣, 张宪玺, 等. SDS 对香豆素在 SB-16 胶束增溶行为影响 [J]. 山东大学学报: 工学版, 2016, 46(3): 99-105.
- [45] 胡宇峰, 朱海婷, 张俊丽, 等. 基于响应面法、BP 神经网络结合 GA 的蛇床子素纳米混悬剂制备工艺优化及体外评价 [J]. 中国现代中药, 2026, 28(3): 565-574.
- [46] 陈悦, 官智超, 樊文洁, 等. 以甘草酸为稳定剂的白藜芦醇纳米混悬剂的制备及评价 [J]. 广东药科大学学报, 2025, 41(4): 16-22.
- [47] 刘俊峰, 王君吉, 赵源, 等. 2 种美洛昔康混悬剂的制备及其体内外释药行为考察 [J]. 中国医药工业杂志, 2022, 53(12): 1743-1751.
- [48] 陈祥东, 刘顶鼎, 肖卓霖, 等. UHPLC-QTOF-MS 联合网络药理学及分子对接探讨蓝布正提取物治疗阿尔茨

- 海默病的物质基础及作用机制 [J]. 微量元素与健康研究, 2026, 43(2): 58-74.
- [49] 李舒婷. 人参皂苷 Rd 调控 BDNF/PI3K/Akt 通路改善东莨菪碱诱导认知障碍的机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2025.
- [50] 张海燕, 孟钢, 王萍, 等. 金线莲超微粉改善东莨菪碱致小鼠认知功能障碍研究 [J]. 中药材, 2024, 47(7): 1780-1786.
- [51] 周国燕, 曾玉萍. 亚麻籽油对东莨菪碱诱导小鼠记忆功能障碍的保护作用及机制研究 [J]. 中国食品添加剂, 2025, 36(6): 139-146.
- [52] 白云娅, 陈娜, 程子昭, 等. 参乌胶囊对东莨菪碱致小鼠认知功能障碍的影响 [J]. 中国医药导报, 2025, 22(15): 14-19.
- [53] Ali Smach M, Hammami R, Zarrouk A, *et al.* In silico and *in vivo* biological evaluation of extracts from Tunisian Desert truffles (*Tirmania nivea* and *Terfezia boudieri*) on scopolamine-induced memory impairment in mice [J]. *J Med Food*, 2025, 28(7): 673-681.
- [54] Park J O, Hong N, Lee M Y, *et al.* Photobiomodulation regulates astrocyte activity and ameliorates scopolamine-induced cognitive behavioral decline [J]. *Front Cell Neurosci*, 2024, 18: 1448005.
- [55] 董李晋川, 蔡维艳, 冯利, 等. 椒红丸及其组方药物对东莨菪碱诱导阿尔茨海默病小鼠的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(2): 37-45.
- [56] 陈阳, 高慧, 熊晓莉, 等. 江西建昌帮炆远志对东莨菪碱致小鼠学习记忆障碍的影响 [J]. 江西中医药大学学报, 2022, 34(6): 79-83.
- [57] 王双, 王婷婷, 田俊娜, 等. 益智方改善东莨菪碱致小鼠学习记忆障碍的药理作用研究 [J]. 中医药导报, 2021, 27(8): 6-9.
- [58] Ahsan R, Khan M M, Mishra A, *et al.* Plumbagin as a potential therapeutic agent for scopolamine-induced Alzheimer's disease: Mechanistic insights into GSK-3 β inhibition [J]. *Brain Res*, 2025, 1859: 149650.

[责任编辑 郑礼胜]