

基于中药微粉结构的新型药物递送系统研究进展

莫睿文^{1,2}, 贺唐唐^{1,2}, 李 岩^{1,2}, 尹少平^{1,2}, 陈 军^{1,2*}

1. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210023

2. 江苏省中医外用开发与应用工程研究中心, 江苏 南京 210023

摘 要: 随着对中药药效物质研究的不断深入, 花粉、孢子粉等中药微粉结构不仅具备显著的药理活性, 而且展现出作为药物递送系统的潜能。中药微粉结构性质稳定, 生物相容性良好, 具备较为均一的微粒结构, 既能够将药物吸附于表面, 也可以包载于内部空腔, 并能够通过修饰实现多功能化, 从而显著提高药物疗效。对近年来中药微粉结构在药物递送系统领域的研究进展进行总结, 系统整理了中药微粉结构作为药物递送载体的制备方法, 探讨了其在提高药物递送效率、增强治疗效果方面的潜力, 并对未来研究方向进行了展望, 为中药制剂现代化研究提供新思路。

关键词: 中药微粉结构; 结构成分组成; 结构治疗作用; 新型药物递送; 药辅合一; 花粉; 孢子粉

中图分类号: R283 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)21-8024-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.21.031

Research progress on novel drug delivery system based on structure of traditional Chinese medicine micropowder

MO Ruiwen^{1,2}, HE Tangtang^{1,2}, LI Yan^{1,2}, YIN Shaoping^{1,2}, CHEN Jun^{1,2}

1. School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

2. Jiangsu Provincial Engineering Research Center of TCM External Medication Development and Application, Nanjing 210023, China

Abstracts: With the deepening research on pharmacodynamic substances of traditional Chinese medicines, the micropowder structure of traditional Chinese medicines, such as pollen and spore powder, not only possesses significant pharmacological activities, but also shows the potential as a drug delivery system. The micropowder structure of traditional Chinese medicines exhibit stable properties and excellent biocompatibility, featuring a relatively uniform particle structure. They can adsorb drugs onto their surfaces or encapsulate them within internal cavities, and can be modified to achieve multifunctionality, thereby significantly enhancing drug efficacy. This paper summarizes recent research advances in the application of traditional Chinese medicine micropowder structures in the field of drug delivery systems. It systematically reviews preparation methods for these structures as drug delivery carriers, explores their potential in enhancing drug delivery efficiency and therapeutic efficacy, and provides an outlook on future research directions. It aims to provide new insights for the modernization of traditional Chinese medicine formulations.

Key word: traditional Chinese medicine micropowder structure; composition of structural components; structural therapeutic effects; novel drug delivery; unification of medicines and excipients; pollen; spore powder

近年来, 随着超分子化学、生物物理学、纳米生物学等学科的发展及各类电镜、成像和谱学分析技术的突破, 人们对中药的认识思路、研究方法和手段得到了极大拓展。自然界中存在丰富的中药资源, 植物花粉、孢子粉的外壁由孢粉素构成, 孢粉素是一种普遍存在且具有极强化学惰性的生物聚

合物, 能够抵抗胃酸的降解及消化道蛋白酶降解, 保护内容物^[1-2]。相较于化学合成的材料而言, 中药来源的载体是新生态友好材料, 并且中药植物花粉或孢子粉等中药微粉结构具有药理活性, 为天然的微米级结构, 尺寸均一, 生物相容性良好, 既可以作为活性成分发挥药效, 也可以作为药物递送载

收稿日期: 2025-06-03

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82474200); 中药学一流学科引领计划项目(ZYXYL2024-014)

作者简介: 莫睿文, 硕士研究生, 研究方向为中药外用制剂。E-mail: 2915511028@qq.com

*通信作者: 陈 军, 教授, 从事中药外用机制研究与创新制剂研发。E-mail: chenjun75@163.com

体,发挥“药辅合一”的作用。因此,将中药微粉结构用于药物递送系统领域,有望发展为新一代药物递送载体。

本文界定了中药微粉结构的概念,介绍了其制备方法和化学组成,总结了中药微粉结构成分的药理活性,重点概述了中药微粉结构在药物递送系统的应用,探讨其在提高药物递送效率、增强治疗效果方面的潜力,并对未来研究方向进行展望,为中药制剂现代化提供新的研究思路。

1 中药微粉结构概述

1.1 定义

中药药效相关的成分尺寸区域包括原子分子、亚纳米尺度和微纳米尺度等,对中药物质基础研究的不断深入,有研究发现物质在不同尺度的聚集状态是决定理化性质和生物活性的关键因素,如芍药甘草共煎形成的纳米粒影响芍药主要成分的释放和吸收^[3-4]。这些发现突破了传统研究理念,揭示了中药活性成分的存在形式对其药效具有关键作用。这一新观点和新进展为中药研究开辟了新的方向,推动了“结构中药学”这一新兴学科的诞生。其是以中药中天然存在或经加工形成的聚集态为对象,拓展了中药分子层次研究的边界和中药物质基础研究领域,为中药作用机制的研究提供新思路^[4]。

结构中药学研究了中药成分组成结构与活性功能的关联,引发本研究关于中药结构影响药物发挥疗效的思考。中药微粉结构是指中药中天然存在的,经提取分离得到的尺寸均一、具有自身特性,能够与其他药物或成分相辅相成发挥疗效的微米级结构。中药微粉结构主要包括自然存在的中药花粉或孢子粉,不同来源的中药微粉结构的粒径大小不同,如香蒲花粉粒径为 22 μm 、蒲公英花粉粒径为 28 μm 、山茶花花粉粒径为 38 μm ^[5]、向日葵花粉粒径为 33 μm 、油菜花粉粒径为 42.5 μm ^[6]、石松孢子粉的粒径为 33 μm ^[7],但均属于微米级。中药微粉结构稳定,具有中空的内腔,如松花粉、蒲黄和石松孢子粉等,在药物递送系统中有巨大的应用潜力。人工微载体复杂、昂贵、单分散性差,而中药微粉结构载体具有尺寸均匀、来源丰富、无毒、无过敏原和高温耐受性等内在优势,以及可经剂型修饰实现药物缓控释放^[8]、靶向释放^[9]等外在优势,并适于大规模生产,是一种理想的药物递送载体^[10]。

1.2 制备方法

中药微粉结构常见制备过程主要分为脱脂、去除内容物、洗涤 3 步。在脱脂过程中,将花粉或孢子粉置于有机溶剂中,进行搅拌或加热回流。其中最常使用的有机溶剂为丙酮^[7,11-16],也有使用乙醚^[6]、石油醚^[17-18]、无水乙醇^[19]等。接着在去除内容物步骤中,主要使用磷酸^[17,20]、氢氧化钾^[21]等酸或碱处理,去除内腔中的遗传物质、多糖、蛋白质等。有相关研究表明,花粉或孢子粉经过第 1 步脱脂处理、酸性条件处理得到的均为疏水性微载体,而经过碱性条件处理可以诱导载体由疏水性转变为亲水性,原理可能为碱处理去除了蛋白质和疏水性多糖等,并选择性地暴露更多的亲水基团,如羧基质子化,形成亲水性羧酸盐;而酸处理去除蛋白质,降解纤维素,暴露了更多的疏水基团,改变花粉、孢子粉的两亲性^[19,22-23]。第 3 步是洗涤,目的是除去上述步骤载体中残留的有机试剂及酸碱溶剂,获得干净的中药微粉结构,该步骤使用丙酮、水、酸、碱、乙醇等不同试剂多次洗涤^[11-12,18,24-25],最后在烘箱中干燥获得。

1.3 组成成分

多数中药微粉结构的壳由内壁和外壁组成,内壁层主要由纤维素、果胶、蛋白质和多糖组成,外壁层由交联的生物聚合物孢粉素形成^[10]。孢粉素是一种普遍存在且具有极强物理和化学抗性的生物聚合物,能够抵抗胃酸和消化道蛋白酶的降解,保护内容物^[1,26-32]。有研究表明,油菜孢粉素含有脂肪酸、对香豆酸、甾醇和多聚苯丙素衍生物,其中羟基脂肪酸交联的多聚苯丙素衍生物是孢粉素的核心结构^[27];对种子植物百合和柳杉的孢粉素成分进行研究发现其含有苯丙素类衍生物,包括对羟基苯甲酸酯、对香豆酸酯、阿魏酸酯和木质素愈创木基单元;在蕨类植物瓶尔小草和石松中发现了羟基苯甲酸酯、对香豆酸酯等苯丙素类衍生物^[26];在玉米和拟南芥的孢粉素中存在苯丙素衍生物,包括对羟基苯基、愈创木基和丁香基等木质素单元^[33];对石松孢子孢粉素成分进行分析发现酚类成分(苯丙素类),特别是阿魏酸和对香豆酸,是孢粉素的结构单元^[11]。因此,孢粉素中主要成分是苯丙素类衍生物。此外,还含有柚皮素、黄酮醇等,共同增强了花粉、孢子粉对环境的抗性^[34]。苯丙素类化合物^[35]是一类具有 $\text{C}_6\text{-C}_3$ 芳香核骨架的天然化合物的统称,包括苯丙烯类、苯丙醇、苯丙酸及其缩酯、香豆素、木脂素及木质素等,具有

抗肿瘤^[36]、抗菌、抗病毒^[37]、抗氧化^[38]、抗炎^[39]、调节免疫^[40]等生理活性。在不同种属花粉、孢子粉的孢粉素具体成分存在差异，具体物质还需具体分析。

1.4 治疗作用

《中国药典》2025 年版中含有以花粉、孢子粉入药治疗相应疾病的中药记载，如“蒲黄止血、化瘀、通淋”“松花粉收敛止血、燥湿敛疮”“海金沙清利湿热、通淋止痛”。且现有相关研究证实蒲黄对心肌缺血具有保护作用，能够调节脂代谢、抗动脉粥样硬化、改善糖代谢、调节免疫和抗炎^[41]；松花

粉具有抗氧化、抗炎作用^[42]、调节血脂及脂质代谢功能^[43]。随着现代的科学深入剖析，发现花粉富含蛋白质、维生素、矿物质等营养成分^[44]，能够调节免疫^[45]、调节脂肪^[46]及胆汁酸代谢^[47]；孢子粉的活性物质如多糖、孢子油、三萜，展现出抗氧化^[48]、抗炎^[49]等功效，为攻克疾病提供新思路。现代研究对花粉和孢子粉及其提取物的相关治疗及机制进行深入研究，发现其具有抗炎、调节氧化应激、诱导细胞凋亡^[50]、重构肠道菌群组成^[51]、抗氧化^[52-53]等作用，见表 1。

表 1 中药微粉结构的治疗作用

Table 1 Therapeutic effects of traditional Chinese medicine micropowder structures

来源	剂量	动物模型	质量浓度/分数	作用	文献
牡丹花粉	62.5、125、250 mg·kg ⁻¹	小鼠原发性痛经	没食子酸、氧化芍药苷、芍药苷、柠檬苦苷-3-O-β-D-槐糖苷和鞣花酸的质量浓度分别为 0.491、3.417、2.443、13.504、0.562 mg·g ⁻¹	调节环氧合酶-2/前列腺素 E ₂ 通路，抑制炎症反应，调节氧化应激和细胞凋亡，对小鼠原发性痛经有积极作用	50
桑黄孢子粉	100 mg·kg ⁻¹	小鼠结肠直肠癌	总糖、蛋白质、多酚、类黄酮、皂苷、脂肪、三萜类化合物、甾醇和生物碱质量分数为 39.00%、15.30%、2.65%、2.07%、1.34%、0.80%、0.39%、0.15%、0.07%	影响肠道微生物群和血清代谢物，进而影响 Janus 激酶/信号传导及转录激活蛋白信号传导，抑制 Apc ^{Min/+} 小鼠结肠癌肿瘤发展	51
灵芝孢子粉	1 400 mg·kg ⁻¹	小鼠动脉粥样硬化	灵芝酸 I、灵芝酸 C2、灵芝酸 C6、灵芝酸 G、灵芝烯酸 B、灵芝酸 N、灵芝酸 B、灵芝酸 A、灵芝酸 H、灵芝酸 D2、灵芝烯酸 D、灵芝酸 C1、灵芝甘露醇质量分数为 0.004%、0.026%、0.026%、0.058%、0.036%、0.002%、0.044%、0.338%、0.100%、0.094%、0.070%、0.112%、0.022%	改善磷酸腺苷结合盒转运体 A1/G1 介导的胆固醇流出、抑制 Runt 相关转录因子 2 介导的成骨作用，减轻 LDLR ^{-/-} 小鼠的动脉粥样硬化和动脉钙化	54
牛樟芝孢子粉	溶于 0.5% 羧甲基纤维素钠中 100、200 mg·kg ⁻¹	小鼠肝纤维化	三萜类成分质量分数为 1.31%	通过抑制肝星状细胞的活化，减少细胞外基质的合成，对肝纤维化有一定的改善作用	55
马勃孢子粉	—	大鼠糖尿病创口	—	激活蛋白激酶/核因子 E2 相关因子 2/ 血红素加氧酶-1 信号通路、减轻氧化应激、减少炎症浸润、改善胶原纤维的沉积和增强血管生成促进糖尿病伤口愈合	53
向日葵花粉	—	小鼠肝脏出血伤口	—	花粉冷冻凝胶促进红细胞和小板的聚集，并在初始阶段触发血小板活化，促进血液凝固，在小鼠肝脏穿透模型中表现出有效的止血性能	56

值得注意的是，中药微粉结构的治疗作用具有量-效关系，如 ig 牡丹花粉 62.5、125 mg/kg 于原发性痛经小鼠能够减少炎症细胞、缓解水肿、但存在腺体炎性分泌物，而 250 mg/kg 可以更有效的减轻水肿并无炎性分泌物^[50]；在骨质疏松模型大鼠中，灵芝孢子粉 400 mg/kg 的效果略优于 1 600

mg/kg，各剂量均能通过缓解去卵巢大鼠的雌激素缺乏，调节骨代谢，平衡骨形成与骨吸收过程^[57]；给予肝纤维化小鼠牛樟芝孢子粉后，小鼠肝组织中 α-平滑肌肌动蛋白和 I 型胶原蛋白的转录和翻译水平平均受到明显抑制，且呈剂量相关性^[55]；综上，不同剂量的中药微粉结构治疗疾病均有效，但疗效存

在差异,多数高剂量组的治疗效果优于低剂量,呈剂量相关性,但中药微粉结构治疗效果仍需具体分析。

中药微粉结构因组成成分的不同具有自身特有的治疗作用,可通过口服、外用及注射等给药途径在不同疾病中发挥作用。在调节代谢^[58]方面,中药微粉结构可以调节糖脂代谢、改善脂质蓄积等控制肥胖症、高脂血症和糖尿病的发生。在抗炎方面,炎症是一种重要的生理防御机制,但长期或过度的炎症会导致疾病,如未解决的系统性炎症和脂肪组织炎症是导致肥胖相关心血管疾病和 2 型糖尿病的主要因素^[59],中药微粉结构可以调节相关信号通路,下调炎症信号因子,抑制炎症反应。在肠道菌群方面,肠道菌群是人体最大的微生物群落,在人类健康和疾病中具有重要作用^[60],中药微粉结构可以影响肠道菌群,重组肠道菌群结构,维持肠道屏障功能。中药微粉结构的自身治疗作用值得深度挖掘,探寻其在多种疾病防治领域的应用价值。

2 基于中药微粉结构的药物递送系统

中药微粉结构呈微米级的球形或类球形结构,具有物理化学高抗性的孢粉素外壁和内部空腔结构,且尺寸均一、结构稳定,表面的刺突状结构有利于黏附于组织,发挥长效作用,因此在药物递送方面有着巨大的潜力。此外还可以通过对中药微粉结构进行剂型修饰实现缓控释、靶向递送等多功能化。因此,基于中药微粉结构的新型药物递送系统已引起广泛关注。

2.1 中药微粉结构递送药物

中药微粉结构来源广泛且易于获取,具有生物相容性,能够在体内降解,根据药物相对分子质量、给药方式、起效部位等可以设计将药物吸附在中药微粉结构表面或载入其内腔中以提高药物的稳定性,避免递送过程中被降解破坏。中药微粉结构具有刺突状结构,一方面能够黏附于靶组织,持续释放药物,发挥疗效,另一方面可能对细胞产生物理刺激,增强免疫反应,与负载药物共同发挥疗效^[61]。总体而言,基于中药微粉结构的新型药物递送系统凭借其天然优势和多样化功能,为高效精准递送药物开辟了新思路,有望在未来医药领域发挥重要作用。

现有研究发现,菊花粉负载乳剂作为鼻内佐剂和载体增强黏膜免疫和体液免疫反应,刺突状结构可增强鼻黏膜的黏附和保留,整体上实现卵清蛋白

的长效缓释^[62]。有研究发现灵芝孢子粉口服给药能够延长鼠李糖乳杆菌在结肠内的滞留时间,通过减轻结肠细胞损伤和抑制炎症反应而增强其对小鼠炎症性肠病的治疗效果^[63]。关于中药微粉结构载药递送中最常用的载体为向日葵花粉,其可以吸入给药或注射给药,递送药物到达靶部位发挥疗效:吸入给药后生物正交催化 Toll 样受体 7 激动剂的产生以促进肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)向抗肿瘤 M1 表型的极化,利用 CRISPR/Cas9 基因编辑技术减少 TAMs 上抗吞噬信号调节蛋白 α 蛋白的表达,并可以通过刺突状结构增强巨噬细胞的免疫作用^[64];负载富氧全氟化碳(perfluorocarbon, PFC)和阿霉素的向日葵花粉递送系统原位注射于三阴性乳腺癌模型小鼠后可通过超声响应使 PFC 产生氧气并释放出负载的阿霉素,氧气的释放可改善肿瘤缺氧,增加活性氧的产生并提高阿霉素的抗肿瘤疗效,共同发挥抗肿瘤作用^[8]。

未修饰的中药微粉结构的载药方式主要有 2 种:(1)利用中药微粉结构表面固有的结构,实现药物分子的黏附;(2)利用中药微粉结构的内部空腔将药物载入,并实现药物的缓控释放。通过各种处理方法制备得到中药微粉结构后可以与药物混合,超声载入药物;也可以混合孵育实现生物类药物的负载^[63],如灵芝孢子粉载体 5 mg 与鼠李糖乳杆菌混悬液 1 mL 1×10^9 CFU/mL 混合,在 25 °C 下孵育 30 min;或利用吸附的方法,使刺突状结构表面黏附药物。

2.2 修饰后的中药微粉结构递送药物

花粉及孢子粉制备成中药微粉结构用作新型药物递送载体可以保护药物在酸、碱性环境中维持稳定。但是中药微粉结构在靶向递送药物、pH 响应控释药物等方面还有欠缺,可以考虑对中药微粉结构进行剂型修饰^[65],在其表面涂布、包被或喷洒其他成分实现长效释放、靶向释放等作用,扩大其应用范围。花粉及孢子粉具备的可修饰性使其拥有丰富的可能性,能够精准地将药物递送到靶点或实现靶部位的长效释放,如实现药物的 pH 响应控释、实现微生物制剂给药、肠道靶向递送、体内移动及多重药效等。

中药微粉结构外层被其他物质包被可以提高递送药物的稳定性、实现 pH 控释、缓释或靶向释放。如羧甲基茯苓多糖(CMP)具有溶胀能力和 pH

敏感性,玉米醇溶蛋白不溶于胃酸环境,具有黏膜黏附性,能够避免在胃酸环境中快速释放药物,CMP-玉米醇溶蛋白包裹在负载有 β -半乳糖苷酶(β -galactosidase, β -gal)的中药微粉结构表面,二者形成保护性微胶囊提高药物稳定性及影响胃肠道中 β -gal的pH响应性释放^[17]。益生菌已被证明对各种胃肠道或非胃肠道疾病具有预防和改善作用,包括炎症性肠病、肠易激综合征、急性感染性腹泻、结直肠癌和尿路感染等,益生菌起效的关键在于益生菌能够在胃肠道中存活并定植^[66],海藻酸钙/CMP(Ca-Alg/CMP)包被负载植物乳杆菌的向日葵花粉外壁微囊(sporopollenin exine capsules, SECs)实现益生菌在胃肠道中生存,并且通过Ca-Alg/CMP壳层的进一步修饰实现缓释益生菌^[67]。口服给药剂型包括片剂、胶囊剂、颗粒剂等,其中片剂是使用最广泛的固体口服给药剂型^[68],脱脂松花粉添加黄原胶、藻酸盐制备的多颗粒片剂实现了肠靶向药物递送及控释^[9]。有研究发现,内腔载药的中药微粉结构可通过多层表面涂层应对不同环境实现靶部位递送发挥疗效,Eudragit® L100-55涂层能够抵抗胃酸环境并溶于肠道,保护药物抵达肠道发挥疗效;肠道病变部位的特征是黏液层减少,带正电荷的蛋白质和降解酶的表达增加,使用具有负电荷和酶解特性的抗坏血酸棕榈酸酯作为涂层材料,实现药物在局部炎症部位的靶向递送和控释;负载的药物凝血酶及地塞米松促进止血,调节肠道炎症,优化肠道菌群组成显著促进肠上皮屏障的恢复,减少肠道微血管的暴露,优化肠道微生物群的组成,有利于肠道稳态^[13]。

利用中药微粉结构具有的微米级粒径、刺突状结构、高物理化学抗性及稳定性还可以保护药物,增加滞留时间及黏附量,长期发挥疗效,及通过表面喷洒物质修饰实现在体内的移动。研究发现对花粉表面单侧喷射金属,如Mg或Au,前者可以通过与酸发生化学反应形成微马达移动^[69],后者可以利用自身的光热特性^[70],在近红外-II照射下产生自热泳效应而移动^[71],即向日葵花粉的中空结构和固有的刺状结构可以递送药物并黏附在周围组织上,使滞留时间延长,充分发挥疗效,对胃溃疡模型及溃疡性结肠炎显示出良好的治疗效果。

中药微粉结构具有的微米级特征,使其能够通过滴注的给药方式直达给药部位。研究发现通过滴注到原位膀胱癌模型小鼠的膀胱中发现向日葵

SECs因其表面的海藻酸盐涂层、固有的微尺度核壳结构,即使在多次排尿后也能与膀胱粘膜牢固黏附,实现药物有效缓慢释放,维持药物浓度,增强吡柔比星膀胱内化疗效果^[14]。

中药微粉结构成分具有微米级的粒径,奠定了多种给药方式的可能性;结构成分的高抗性保证了药物的稳定性,避免了环境对其的影响;独特的微观结构可以使其负载大量的药物并长时间停留于靶部位,实现药物的持续释放;可修饰性为其实现靶向、缓释控释创造了条件。但是目前的研究还存在局限性,对中药微粉结构表面的分子基团研究不透彻,对不同种类来源的中药微粉结构之间的异同不明确,无法实现分子层面的修饰改性、无法做到针对疾病特异性的选择。现阶段制备中药微粉结构用于药物递送的研究主要聚焦于向日葵花粉,其因栽培范围广、花粉量大、且不会引起过敏而广受研究^[72]。综上,基于花粉及孢子粉的独特特性,其作为新型药物递送系统的开发与应用值得进行系统研究。

3 中药微粉结构安全性评价

中药微粉结构主要包括花粉和孢子粉,其中花粉是研究较多的药物递送载体。有研究报道,花粉过敏个体在接触过敏原后会出现流涕、咳嗽、打喷嚏、瘙痒、流泪和眼部发红等临床症状,即过敏性鼻炎^[73]和过敏性结膜炎等由花粉过敏引发的疾病,严重影响患者在花粉季节的生活质量^[74-75]。花粉中含有大量蛋白质、糖蛋白、脂质和酶,这些成分可能是引起患者过敏的原因^[62,76]。因此,花粉用作药物递送系统时需特别关注其在药物递送过程中的安全性。十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳可用于比较天然和化学处理的花粉中的蛋白质含量,研究发现通过化学处理,花粉中蛋白质质量分数从 $(23.9 \pm 0.6)\%$ 降低到 $(1.2 \pm 0.1)\%$,即天然原始花粉经过化学处理,可以获得基本无蛋白的花粉壳^[76];有研究通过元素分析发现菊花粉中N元素的质量分数为7.05%,而菊花SECs中的N元素质量分数为0.72%,且菊花SECs给药后小鼠的血清免疫球蛋白E显著低于菊花粉,表明治疗后致敏性显著降低^[62]。花粉具有生物相容性,无毒,被食品药品监督管理局认可为公认安全材料,有研究发现用不同浓度的向日葵花粉处理细胞后,细胞存活率保持在95%以上,并且向日葵SECs组溶血率低于5%^[14];使用小鼠成纤维L929细胞和人永

生化表皮 HaCaT 细胞的 LIVE/DEAD™ 活力/细胞毒性试剂盒和细胞计数试剂盒测定细胞相容性,活力指数接近 95%,即使经过长时间的细胞培养也保持稳定,即向日葵花粉冷冻凝胶浸出液具有良好的细胞相容性^[56];溶血实验和生物相容性实验结果显示空白对照组和花粉衍生微电机组之间无显著性差异,表明花粉衍生微电机具有的理想生物安全性^[69]。

动物安全性验证包括观察记录实验动物的体质量变化,观察心、肝、脾、肺、肾等脏器的组织病理学切片是否存在病理特征,检测实验动物的血液学指标和生化参数是否正常等。如向日葵花粉载体原位注射后小鼠主要器官的苏木精-伊红(hematoxylin-eosin staining, HE)染色没有显著变化,证明其的生物安全性^[8];菊花粉用作载体鼻黏膜给药小鼠 28 d,心、肝、脾、肺、肾、大脑、胸腺及淋巴结 HE 切片未观察到刺激引起的病理特征^[62];小鼠 ig 灵芝孢子粉载体 20 g/kg 后,观察 14 d 内的小鼠情况,发现无小鼠死亡,小鼠体质量变化正常,第 14 天血液学指标和生化指标正常,与空白组一致,HE 染色切片未见明显损伤,即该灵芝孢子粉载体安全,未引起明显的动物器官或组织毒性^[63]。

此外,有研究发现,双氯芬酸钠(diclofenac sodium, DIC)是一种具有肝毒性的药物,将 DIC 负载于石松外壁微囊中口服给药与 DIC 直接口服给药进行比较,发现前者体质量显著增加,且血清生化分析与对照组无显著差异^[77]。中药微粉结构用作新型药物递送系统能够降低药物直接服用对人体的不良反应。

4 结语与展望

中药微粉结构中成分来源丰富,粒径为微米级且均一,内腔中空,物理化学高抗性,生物安全性良好,剂型修饰后可实现缓控释、靶向等多功能化。通过中药微粉结构递送药物,可以实现递送药物到靶部位的同时,其自身的药理活性与药物的作用相辅相成,即药辅合一,协同增效。因此,基于中药微粉结构的药物递送系统应用前景广泛,有望为广大患者带来福祉,提升药物治疗效果。

通过对中药微粉结构的研究得知其多数外壁主要成分为孢粉素,内壁主要成分是纤维素、果胶、蛋白质及多糖等。孢粉素是一种高度交联的天然生物聚合物,文献研究发现苯丙素类衍生物为其主要成分,但是不同来源的成分有所差异,可以用硫代

酸解或乙醇胺对孢粉素进行溶解提取,结合核磁、质谱等先进技术进行分析测定,对中药微粉结构外壁孢粉素组成成分有待进一步解析。

基于中药微粉结构的药物递送系统能够提高药物稳定性,发挥黏附、靶向及缓控释等作用,改善药物递送,但是目前对其自身的疗效与作用机制研究还存在不足,后续研究可以在关注其递送功能的同时探索其药理活性。中药微粉结构载入药物后仍保留了原本的结构特征并为粉末状;也可以经过剂型修饰制备成凝胶状等,均适用于外用给药治疗相应疾病。并且,中药微粉结构在已有研究中报道均被证明生物相容性好、无毒、无溶血性,并且能够降低药物直接服用的毒性,提高安全性。因此,中药微粉结构能够安全的用于多种给药方式,并有望在疾病治疗中发挥自身作用,但目前对其的认知和应用仍处在探索阶段,后续还需深入开展相关研究。

综上,尽管目前中药微粉结构组成成分、治疗机制及递送机制的研究仍处于基础阶段,基于中药微粉结构的药物递送系统在载药与递释方面还存在诸多挑战,如不同粒径大小或表面性质的中药微粉结构是否可能存在载药效果的不一致?所载入的药物成分从中药微粉结构中的释放是否可能受到中药微粉结构自身成分释放的影响?中药微粉结构载药是否能够保证工艺的稳定性与标准化从而实现工业化生产?但不可否认的是,中药微粉结构的性质使其用作药物递送系统有着广阔的应用前景。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Li F S, Phyo P, Jacobowitz J, *et al.* The molecular structure of plant sporopollenin [J]. *Nat Plants*, 2019, 5(1): 41-46.
- [2] Potroz M G, Mundargi R C, Gillissen J J, *et al.* Plant-based hollow microcapsules for oral delivery applications: Toward optimized loading and controlled release [J]. *Adv Funct Mater*, 2017, 27(31): 1700270.
- [3] 沈成英,朱君君,戴博,等.芍药甘草汤自组装纳米粒的形成及其对白芍主要成分释放和吸收的影响[J].中国中药杂志,2021,46(9): 2190-2196.
- [4] 乔宏志,陈熹,陈军,等.基于结构中药学思维的中药研究方法探讨:以外用中药为例[J].南京中医药大学学报,2022,38(11): 970-975.
- [5] Maric T, Nasir M Z M, Rosli N F, *et al.* Microrobots derived from variety plant pollen grains for efficient environmental clean up and as an anti-cancer drug carrier

- [J]. *Adv Funct Mater*, 2020, 30(19): 2000112.
- [6] Yang Y, Zhang Q W, Zhang J W, *et al.* Natural pollen extract for photothermal therapy [J]. *Mater Des*, 2021, 202: 109573.
- [7] Soto-Aguilar D, Scholten E, Fogliano V, *et al.* All-aqueous emulsions stabilized by sporopollenin exine capsules [J]. *Food Hydrocoll*, 2024, 148: 109447.
- [8] Wen B J, Huang D Q, Song C H, *et al.* Ultrasound-responsive oxygen-carrying pollen for enhancing chemosonodynamic therapy of breast cancer [J]. *Adv Sci*, 2023, 10(21): e2300456.
- [9] Prabhakar A K, Potroz M G, Tan E L, *et al.* Macromolecular microencapsulation using pine pollen: Loading optimization and controlled release with natural materials [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(34): 28428-28439.
- [10] Zhao D S, Li Y W, Zhang Z D, *et al.* Extraordinary microcarriers derived from spores and pollens [J]. *Mater Horiz*, 2023, 10(4): 1121-1139.
- [11] Uddin M J, Abidi N, Warzywoda J, *et al.* Investigation of the fate of proteins and hydrophilicity/hydrophobicity of *Lycopodium clavatum* spores after organic solvent-base-acid treatment [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(23): 20628-20641.
- [12] Atwe S U, Ma Y Z, Gill H S. Pollen grains for oral vaccination [J]. *J Control Release*, 2014, 194: 45-52.
- [13] Wang X Y, Qiu H Y, Chu C N, *et al.* Dual-responsive microsphere based on natural sunflower pollen for hemostasis and repair in inflammatory bowel disease [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16(24): 30658-30670.
- [14] Hu W M, Zhou Z X, Zou F, *et al.* Harnessing natural pollen as sustained-release, mucoadhesive, and biosafe drug microcapsules for intravesical instillation in bladder cancer treatment [J]. *Small*, 2024: e2406351.
- [15] Wu D, Liang Y Y, Huang K, *et al.* Leveraging plant exine capsules as pH-responsive delivery vehicles for hydrophobic nutraceutical encapsulation [J]. *Food Funct*, 2018, 9(10): 5436-5442.
- [16] Cao R Z, Zhang Z Y, Jiao J, *et al.* A novel surface molecularly imprinted polymer based on the natural biological macromolecule sporopollenin for the specific and efficient adsorption of resveratrol from *Polygonum cuspidatum* extracts [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 280(Pt 4): 136168.
- [17] Deng Z Y, Wang S S, Zhou B, *et al.* Carboxymethylpachymaran-zein coated plant microcapsules-based β -galactosidase encapsulation system for long-term effective delivery [J]. *Food Res Int*, 2020, 128: 108867.
- [18] Wu D, Liang Y Y, Pei Y Q, *et al.* Plant exine capsules based encapsulation strategy: A high loading and long-term effective delivery system for nobiletin [J]. *Food Res Int*, 2020, 127: 108691.
- [19] Li D, Sun L W, Shi L J, *et al.* Reversible switchable wettability of intrinsic micro/nanostructured pollen microcarriers via pH-induce from superhydrophobicity to superhydrophilicity [J]. *Chem Eng J*, 2023, 473: 145184.
- [20] Atalay F E, Culum A A, Kaya H R, *et al.* Different plant sporopollenin exine capsules and their multifunctional usage [J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2022, 5(3): 1348-1360.
- [21] Fan T F, Hwang Y, Ibrahim M S, *et al.* Influence of chemical and physical change of pollen microgels on swelling/de-swelling behavior [J]. *Macromol Rapid Commun*, 2020, 41(21): e2000155.
- [22] Liao N, Pang B, Jin H, *et al.* Modifications of *Ganoderma lucidum* spores into digestive-tissue highly adherent porous carriers with selective affinity to hydrophilic or hydrophobic drugs [J]. *Biomaterials*, 2023, 299: 122177.
- [23] Li D, Sun L W, Yang L, *et al.* Adsorption behavior and mechanism of modified *Pinus massoniana* pollen microcarriers for extremely efficient and rapid adsorption of cationic methylene blue dye [J]. *J Hazard Mater*, 2024, 465: 133308.
- [24] Mundargi R C, Potroz M G, Park J H, *et al.* Eco-friendly streamlined process for sporopollenin exine capsule extraction [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 19960.
- [25] Stamatopoulos K, Kafourou V, Batchelor H K, *et al.* Sporopollenin exine microcapsules as potential intestinal delivery system of probiotics [J]. *Small*, 2021, 17(7): e2004573.
- [26] Xue J S, Zhang B C, Zhan H D, *et al.* Phenylpropanoid derivatives are essential components of sporopollenin in vascular plants [J]. *Mol Plant*, 2020, 13(11): 1644-1653.
- [27] Chen X, Huang D D, Xue J S, *et al.* Polymeric phenylpropanoid derivatives crosslinked by hydroxyl fatty acids form the core structure of rape sporopollenin [J]. *Nat Plants*, 2024, 10(11): 1790-1800.
- [28] Diego-Taboada A, Sathyapalan T, Courts F, *et al.* Spore exines increase vitamin D clinical bioavailability by mucoadhesion and bile triggered release [J]. *J Control Release*, 2022, 350: 244-255.
- [29] Yaacob S F F S, Jamil R Z R, Suah F B M. Sporopollenin based materials as a versatile choice for the detoxification of environmental pollutants - A review [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 207: 990-1004.
- [30] Wang K, Guo Z L, Zhou W T, *et al.* The regulation of

- sporopollenin biosynthesis genes for rapid pollen wall formation [J]. *Plant Physiol*, 2018, 178(1): 283-294.
- [31] Irvani S, Varma R S. Plant pollen grains: A move towards green drug and vaccine delivery systems [J]. *Nanomicro Lett*, 2021, 13(1): 128.
- [32] Chiappe C, Demontis G C, Di Bussolo V, *et al.* From pollen grains to functionalized microcapsules: A facile chemical route using ionic liquids [J]. *Green Chem*, 2017, 19(4): 1028-1033.
- [33] Yang W Q, Yao D D, Duan H Y, *et al.* VAMP726 from maize and *Arabidopsis* confers pollen resistance to heat and UV radiation by influencing lignin content of sporopollenin [J]. *Plant Commun*, 2023, 4(6): 100682.
- [34] Xue J S, Qiu S, Jia X L, *et al.* Stepwise changes in flavonoids in spores/pollen contributed to terrestrial adaptation of plants [J]. *Plant Physiol*, 2023, 193(1): 627-642.
- [35] 李凯薇, 庄以彬, 唐俊, 等. 植物苯丙素类天然产物生物合成研究进展 [J]. 中国科学: 生命科学, 2025, 55(4): 647-660.
- [36] 林芷淇, 朱红波, 周堂, 等. 昆明山海棠的苯丙素类成分研究 [J]. 药学学报, 2024, 59(6): 1730-1740.
- [37] 吴思桐. 山茄子中苯丙素类化合物及其抗乙肝病毒活性的研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2022.
- [38] 李佳惠, 焦文雅, 靳秋霞, 等. 干姜苯丙素类成分及其抗氧化、降尿酸活性分析 [J]. 食品科学, 2023, 44(11): 26-31.
- [39] 蒋诗琴, 罗姣, 韦春玲, 等. 五加属植物苯丙素类成分及药理作用研究进展 [J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(7): 1335-1345.
- [40] 杨欣, 黄聪, 姚血明. 基于 UHPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS 技术分析土茯苓苯丙素类化学成分及其对类风湿关节炎特征基因的干预 [J]. 科学技术与工程, 2024, 24(27): 11586-11593.
- [41] 陈瑾, 郝二伟, 冯旭, 等. 蒲黄化学成分、药理作用及质量标志物 (Q-Marker) 的预测分析 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4729-4740.
- [42] Lee K H, Kim A J, Choi E M. Antioxidant and antiinflammatory activity of pine pollen extract *in vitro* [J]. *Phytother Res*, 2009, 23(1): 41-48.
- [43] 任志斌, 邓鹏, 尹雷, 等. 酶法破壁提取松花粉功能成分的工艺优化及抗氧化活性分析 [J]. 食品研究与开发, 2025, 46(8): 158-167.
- [44] Ourani-Pourdashti S, Azadi A. Pollens in therapeutic/diagnostic systems and immune system targeting [J]. *J Control Release*, 2021, 340: 308-317.
- [45] 汤如莹, 张建军, 朱依琳, 等. 灵芝孢子微温健脾对脾虚证小鼠能量代谢和免疫功能的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(5): 2406-2412.
- [46] Zhang X X, Wu X, Xiao G S, *et al.* Phenolamide extract of apricot bee pollen alleviates glucolipid metabolic disorders and modulates the gut microbiota and metabolites in high-fat diet-induced obese mice [J]. *Food Funct*, 2023, 14(10): 4662-4680.
- [47] Song X, Wang Y L, Guan R, *et al.* Effects of pine pollen wall on gut microbiota and biomarkers in mice with dyslipidemia [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(4): 2057-2073.
- [48] 王美丹, 胡扬, 宋辉, 等. 灵芝孢子粉化学成分和药理作用的研究进展及其质量标志物 (Q-Marker) 预测分析 [J]. 中草药, 2023, 54(23): 7918-7933.
- [49] 李兴阳, 王贝琦, 郭超, 等. 蝉花孢子油的提取工艺优化及对炎症和肠上皮细胞氧化损伤的影响 [J]. 食品工业科技, 2025, 46(5): 187-195.
- [50] Yang X, Tian Y Y, Liu J C, *et al.* Peony pollen protects against primary dysmenorrhea in mice by inhibiting inflammatory response and regulating the COX2/PGE₂ pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(24): 17245.
- [51] Yang H X, Li S Y, Qu Y D, *et al.* Anti-colorectal cancer effects of *Inonotus hispidus* (bull.: Fr.) P. karst. spore powder through regulation of gut microbiota-mediated JAK/STAT signaling [J]. *Nutrients*, 2022, 14(16): 3299.
- [52] Zhang J J, Cao W, Zhao H A, *et al.* Protective mechanism of *Fagopyrum esculentum* moench. bee pollen EtOH extract against type II diabetes in a high-fat diet/streptozocin-induced C57BL/6J mice [J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 925351.
- [53] He T T, Sun P F, Liu B, *et al.* Puffball spores improve wound healing in a diabetic rat model [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 942549.
- [54] Zheng G B, Zhao Y, Li Z H, *et al.* GLSP and GLSP-derived triterpenes attenuate atherosclerosis and aortic calcification by stimulating ABCA1/G1-mediated macrophage cholesterol efflux and inactivating RUNX2-mediated VSMC osteogenesis [J]. *Theranostics*, 2023, 13(4): 1325-1341.
- [55] Ren Y L, Li H X, Zhou L X, *et al.* Protective effect of spore powder of *Antrodia camphorata* ATCC 200183 on CCl₄-induced liver fibrosis in mice [J]. *Nutrients*, 2020, 12(9): 2778.
- [56] Deng J, Zhao Z, Yeo X Y, *et al.* Plant-based shape memory cryogel for hemorrhage control [J]. *Adv Mater*, 2024, 36(36): 2311684.
- [57] 罗添润, 孙继超, 王玮, 等. 灵芝孢子粉对去卵巢大鼠骨量、骨生物力学和骨代谢的影响 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2024, 30(3): 374-378.
- [58] Hu T Y, Liu C H, Lei M, *et al.* Metabolic regulation of the

- immune system in health and diseases: Mechanisms and interventions [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 268.
- [59] Soták M, Clark M, Suur B E, *et al*. Inflammation and resolution in obesity [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2025, 21(1): 45-61.
- [60] Huang S N, Li F F, Quan C H, *et al*. Intestinal flora: A potential pathogenesis mechanism and treatment strategy for type 1 diabetes mellitus [J]. *Gut Microbes*, 2024, 16(1): 2423024.
- [61] Luan X W, Du S Y, Liu Z Y, *et al*. Microneedle-loaded gene-editable nanohybrids engineer cancer cells by telomere stress induction and metabolic interference for enhanced cuproptosis and immunotherapy [J]. *Adv Funct Mater*, 2025, 35(9): 2416285.
- [62] Liu J, Yan X D, Li X Q, *et al*. *Chrysanthemum* sporopollenin: A novel vaccine delivery system for nasal mucosal immunity [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1132129.
- [63] Liao N, Wang J, Liu G W, *et al*. Modification of *Ganoderma lucidum* spore shells into probiotic carriers: Selective loading and colonic delivery of *Lactobacillus rhamnosus* and effective therapy of inflammatory bowel disease [J]. *Food Funct*, 2025, 16(3): 908-927.
- [64] Lu Q L, Chen R Y, Zeng F, *et al*. Inhalation of bioorthogonal gene-editable spiky-pollen reprograms tumor-associated macrophages for lung cancer immunotherapy [J]. *Adv Funct Mater*, 2024, 34(48): 2408767.
- [65] 崔娜, 史亚军, 白敏, 等. 脑靶向肽偶联药物研究进展 [J]. *中国药理学杂志*, 2024, 59(9): 768-775.
- [66] Han J Q, McClements D J, Liu X B, *et al*. Oral delivery of probiotics using single-cell encapsulation [J]. *Compr Rev Food Sci Food Saf*, 2024, 23(3): e13322.
- [67] Deng Z Y, Li J, Song R, *et al*. Carboxymethylpachymaran/alginate gel entrapping of natural pollen capsules for the encapsulation, protection and delivery of probiotics with enhanced viability [J]. *Food Hydrocoll*, 2021, 120: 106855.
- [68] Sohail Arshad M, Zafar S, Yousef B, *et al*. A review of emerging technologies enabling improved solid oral dosage form manufacturing and processing [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 178: 113840.
- [69] Cai L J, Zhao C, Cao X Y, *et al*. Chinese herb pollen derived micromotors as active oral drug delivery system for gastric ulcer treatment [J]. *Bioact Mater*, 2023, 32: 28-36.
- [70] Uusitalo M, Strach M, Eriksson G, *et al*. Photothermal properties of solid-supported gold nanorods [J]. *Nano Lett*, 2024, 24(40): 12529-12535.
- [71] Cai L J, Cao X Y, Zhao C, *et al*. Near-infrared-II-driven pollen micromotors for inflammatory bowel disease treatment [J]. *ACS Nano*, 2023, 17(20): 19993-20001.
- [72] Avasn Maruthi Y, Ramakrishna S. Sporopollenin - Invincible biopolymer for sustainable biomedical applications [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 222(Pt B): 2957-2965.
- [73] Bernstein J A, Bernstein J S, Makol R, *et al*. Allergic rhinitis: A review [J]. *JAMA*, 2024, 331(10): 866-877.
- [74] Sudharson S, Eckl-Dorna J, Meshcheryakova A, *et al*. Transcriptomic profiles of the nasal mucosa following birch pollen provocation differ between birch pollen-allergic and non-allergic individuals [J]. *Allergy*, 2025, 80(6): 1757-1769.
- [75] Bürgler A, Glick S, Luyten A, *et al*. Associations between airborne pollen, pollen-related allergic rhinitis and blood pressure: A systematic review and meta-analysis [J]. *Environ Int*, 2025, 200: 109517.
- [76] Uddin M J, Gill H S. From allergen to oral vaccine carrier: A new face of ragweed pollen [J]. *Int J Pharm*, 2018, 545(1/2): 286-294.
- [77] Meligi N M, Dyab A K F. Natural sporopollenin microcapsules: Biological evaluation and application in regulating hepatic toxicity of diclofenac sodium *in vivo* [J]. *Biomater Sci*, 2023, 11(18): 6193-6209.

[责任编辑 赵慧亮]