

(6): 503-507.

[30] 周 开, 廖丰蕴, 王利胜, 等. 微透析采样进行蛇床子软膏的皮肤局部药动学研究[J]. 中国医药导报, 2017, 14(12): 21-24; 38.

[31] 杜 清, 罗 晶, 管咏梅, 等. 基于微透析技术的雷公藤白芍微乳凝胶皮肤和血液药物动力学研究[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(16): 3569-3575.

[32] Shan Q Q, Jiang X J, Wang F Y, *et al.* Cubic and hexagonal liquid crystals as drug carriers for the transdermal delivery of triptolide[J]. *Drug Deliv*, 2019, 26(1): 490-498.

[33] 李 敏. 复方骆驼蓬子软膏剂与凝胶剂大鼠体内药物动力学研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2019.

[34] 尹华静, 戴学栋, 尹茂山, 等. 新药非临床药效学评价关注点[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(20): 2645-2648.

[35] 邵继征, 田 瑶. 青藤碱对家兔关节液中的精氨酸及瓜氨酸的抑制作用[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(13): 1029-1031.

[36] Delacher S, Derendorf H, Hollenstein U, *et al.* A combined *in vivo* pharmacokinetic-*in vitro* pharmacodynamic approach to simulate target pharmacodynamics of antibiotics in humans[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2000, 46(5): 733-739.

[37] 左 婷, 翁立冬, 刘 莉, 等. 隐丹参酮皮肤角质类脂质凝胶在大鼠痤疮局部的药动学-药效学相关性研究[J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(2): 200-205.

[38] 邵继征, 田 瑶, 周莉玲. 利用微透析技术进行青藤碱治疗类风湿性关节炎药动-药效学考察[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(19): 1576-1580.

[39] Vieira Manuela de L T, Singh R P, Derendorf H. Simultaneous HPLC analysis of triamcinolone acetonide and budesonide in microdialysate and rat plasma: application to a pharmacokinetic study[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2010, 878(29): 2967-2973.

[40] Tre E S, Patel C, Aghara S, *et al.* Optimization of perfusate pH to improve microdialysis recovery of lipophilic compounds[J]. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 2012, 66(3): 276-280.

[41] Stevens J, van den Berg D J, de Ridder S, *et al.* Online solid phase extraction with liquid chromatography-tandem mass spectrometry to analyze remoxipride in small plasma-, brain homogenate-, and brain microdialysate samples [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2010, 878(13-14): 969-975.

[42] 张英丰, 黄星星, 朱黎霞. 基于微透析技术的代谢组学研究策略探讨[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(1): 214-220.

[43] 韦园诗, 朱黎霞, 黄星星, 等. 微透析技术联用 UPLC-Q/TOF-MS 的大脑中动脉栓塞大鼠代谢组学研究[J]. 中草药, 2019, 50(13): 3155-3161.

[44] Wang L, Pi Z F, Liu S, *et al.* Targeted metabolome profiling by dual-probe microdialysis sampling and treatment using *Gardenia jasminoides* for rats with type 2 diabetes[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 10105.

难溶性成分口服吸收促进技术在中药复方中的应用进展

王艳华, 张继芬*
(西南大学药学院, 重庆 400716)

摘要: 中药复方发挥多途径、多靶点综合疗效的物质基础是一个复杂的多组分体系, 其中有相当一部分药效成分因水溶性差、口服吸收困难而影响了其临床应用。虽然有许多关于通过制剂技术提高中药难溶性成分口服吸收的报道, 但大多集中于中药单体, 尚无在中药复方中的应用。本文以低溶解度限制的口服吸收为立足点, 检索近 10 年来相关文献, 综述了各难溶性成分口服吸收促进技术在中药复方中的应用现状, 分析了存在的问题和困难, 探讨了未来的发展方向, 以期将这些技术应用于组分复杂的中药复方, 提高其所含难溶性成分的口服吸收, 从而为开发符合中医药特色的中药口服新制剂提供参考。

关键词: 中药复方; 难溶性成分; 口服吸收促进技术

中图分类号: R943 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2021)06-1559-06

doi: 10. 3969/j.issn.1001-1528. 2021. 06. 031

口服给药是中药传统的、临床最常用的方式, 其吸收效果受溶解性、渗透性、胃肠道及肝脏的降解等诸多因素

影响, 其中低溶解度导致的低生物利用度是许多中药有效成分面临的难题, 虽然固体分散体、包合物、脂质载体可

收稿日期: 2020-09-07
基金项目: 重庆市卫生局中医药科技项目 (ZY201701004, ZY201702121); 西南大学基本科研业务费专项资金项目 (XDJK2019B033)
作者简介: 王艳华 (1994—), 女, 硕士生, 研究方向为中药药剂。Tel: 13896953343, E-mail: 1554502588@qq.com
*** 通信作者:** 张继芬 (1978—), 女, 博士, 副教授, 从事中药新制剂与新型给药系统的研发。Tel: (023) 68251225, E-mail: zhjf@swu.edu.cn

改善这类成分的溶出，提高生物利用度^[1-2]，但它们在中药领域的应用大多集中于单体^[3-5]。众所周知，中医药特色为将多味药按辨证论治的需求配伍组成方剂，多成分共同作用来发挥多途径、多靶点的综合疗效，单一成分往往难以实现方剂的整体疗效。因此，研究如何将这些难溶性成分的口服吸收促进技术运用于中药复方更具有临床意义。

不同于结构、性质明确，纯度很高的单体，中药复方药效成分众多，性质复杂，各有效成分的理化性质也可能存在很大差异。此外，它还含有大量杂质，有效成分含量低，这些都给制剂新技术的应用带来巨大挑战。

本文以提高中药复方中难溶性成分的口服吸收为立足点，综述了近年来可提高难溶性成分口服吸收的各类制剂技术在中药复方中的应用，探讨现有研究中存在的问题、困难和发展方向，以期对相关新制剂的开发提供参考。

1 现有研究

早期报道的提高难溶性成分口服吸收的制剂技术主要有固体分散体、包合物、脂质载体、微乳与自微乳、纳米混悬液、聚合物纳米粒、聚合物胶束等，近年来还出现了 Pickering 乳液、共晶、树状大分子、立方液晶等新技术，其机制^[6-9]主要有①直接提高难溶性药物的溶解度，改善溶出，如固体分散体、包合物等；②生物相容性好，可提高药物渗透性，如脂质体、磷脂复合物等；③粒径小，分散度大，对胃肠道黏膜具有一定的黏附性，进而延长药物在胃肠道内的滞留时间，如微乳、纳米混悬液、聚合物纳米粒；④所含脂质、表面活性剂等辅料与消化道中的胆盐作用，形成胶束或混合胶束，提高溶解度，并增加药物与小肠上皮细胞的接触，如微乳、固体脂质纳米粒；⑤增强肠道淋巴转运，如脂质体、微乳、自微乳。目前，这些技术在中药领域的应用主要集中于单体，其次是单味药有效部位，如布渣叶总黄酮固体分散体^[10]、石菖蒲挥发油包合物^[11]、刺五加叶总黄酮脂质体^[12]、虎杖总蒽醌固体脂质纳米粒^[13]、山楂叶总黄酮磷脂复合物^[14]、玳玳果总黄酮自微乳^[15]、葛根总黄酮纳米混悬液^[16]、三七总皂苷长循环纳米粒^[17]等。

相对于单味药有效部位，中药复方的物质体系更复杂，它含有不少大分子杂质，有效成分种类多、含量低（往往不足 10%），性质差异大，既有水难溶性成分，又有水溶性成分，而且其酸碱性、溶解性、油水分配系数等还可能存在很大差异。因此，各制剂新技术在中药复方中的应用更少，仅有固体分散技术、包合技术、微乳/自微乳、磷脂复合物、固体脂质体纳米粒的少量报道。

1.1 固体分散技术 脑得生由三七、红花、川芎、葛根、山楂 5 味药材组成，临床主要用于缺血性脑血管疾病的预防及治疗。罗兰等^[18]将方中药材用 70% 乙醇提取后，经大孔吸附树脂纯化，制得总有效部位群（总皂苷、总黄酮质量分数分别为 7.9%、8.4%），再以聚乙二醇 PEG6000 为载体，采用熔融法制得了固体分散体，发现 10 min 时总黄酮溶出率达 100%。但该研究仅以总黄酮为指标，忽略了脑

得生中三七皂苷类有效成分。

目前，基于复方总提取物的固体分散体尚未见报道，但已有不少单味药材总提取物固体分散体的研究。王潇等^[19]以 PEG6000-F68（0.9：1）为载体，采用溶剂法将厚朴 70% 乙醇提取物制成固体分散体，厚朴酚、和厚朴酚总溶出率从不足 20% 提高至 97.12%。霍涛涛等^[20]将雷公藤用 95% 乙醇回流提取后过硅胶柱纯化，以三氯甲烷-甲醇（90：1）洗脱物为原料，PEG6000-F68（2：1）为载体，采用溶剂-熔融法制备固体分散体，发现它与原料药相比，在 60 min 内雷公藤内酯酮、雷公藤甲素、雷公藤次碱溶出度提高了 2~3 倍，雷公藤红素、雷公藤内酯甲的溶出率更是从原料药的低于检测限显著提高至 80% 以上；大鼠肠吸收动力学显示，固体分散体中 5 种成分吸收速率常数显著增大，但仅有雷公藤红素表观渗透系数升高，提示该固体分散体提高难溶性成分口服吸收的机制主要是改善溶出而非肠渗透性^[21]。而且，对虎杖提取物^[22]、布渣叶提取物^[23]也制备了固体分散体，可显著提高指标成分的体外溶出。

此外，已上市的滴丸剂，如藿香正气滴丸、复方丹参滴丸等也正是基于固体分散理论而制备的，证实它是适用于中药复方总提取物的制剂新技术。

1.2 包合技术 包合技术已成功用于中药复方挥发油，一方面可提高挥发油的稳定性，另一方面也能提高挥发油的口服吸收。席骏钻等^[24-25]采用饱和水溶液法，将香附四物汤的挥发油制成 β -环糊精包合物，发现灌胃给予 SD 大鼠后其主要活性成分洋川芎内酯 A、丁基苯酞、藁本内酯、去氢木香内酯、 α -香附酮的 AUC 分别较挥发油提高了 155.33%、167.14%、195.21%、124.08%、209.52%，可能与提高各成分的渗透性有关，同时跨 Caco-2 细胞单层的表观渗透系数分别是原挥发油的 2.82、2.34、4.53、1.91、2.81 倍。

除挥发油外，包合技术在中药总提取物中也得到应用。龙血竭是一种树脂类中药，具有活血散瘀、定痛止血、敛疮生肌的功效，钟鸣等^[26]采用共沉淀法制备其 HP- β -环糊精包合物，将主要有效成分龙血素 B 在 120 min 时的累积溶出率从原料药中的 0 提高到 88.9%。中药中难溶性成分大多采用乙醇提取，醇提物的包合工艺虽然可参考挥发油，但其中的成分性质差别比挥发油更大，给挥发油的包合工艺未必适用于醇提液，郑梦成等^[27]也证实了这一点，他们以石菖蒲中主要成分 β -细辛醚为指标，将金思维复方中石菖蒲、郁金用 95% 乙醇提取后，采用 β -环糊精将其包合，发现由于醇提液存在一定体积分数的乙醇，当采用饱和水溶液法、超声法时大量水会使醇提液中药物溶解度降低而易被析出，难以进入 β -环糊精笼状结构中，同时乙醇的存在使包合物在水中溶解度增加，冷藏时不能完全沉淀析出，致使包合物得率较低；球磨法依靠球磨机外力使其进入包合空腔，不必制备饱和溶液，水量可调至较合适范围，更适合金醇提物包合。刘玲等^[28]以穿心莲内酯包合率为评价

指标，采用超声法制备其 85% 乙醇提取物的 β -CD 包合物，并通过星点设计优化制备工艺，发现模型预测性良好，表明该优化方法同样适用于组分复杂的中药提取物。

1.3 微乳、自微乳技术 相比于单体，中药复方具有给药剂量大、理化性质复杂的特点，这就要求其口服药物传递系统载药能力高，受药物性质影响小，适用范围广。在各制剂新技术中，微乳可同时包载水溶性、水难溶性成分，同时中药挥发油还可充当油相，适合复杂的中药多组分体系。目前，已有中药复方总提取物制成微乳的研究，如复方沔清膏微乳^[29]、复方甘草汤微乳^[30]的经皮给药，但未见复方总提取物口服微乳的报道。中药复方由“饮片配伍”向“组分配伍”的发展，既符合中药复方的用药特点，体现中医药整体观，又满足现代制剂技术设计需求的第三代中药制剂——组分中药制剂，近年来受到越来越多关注，已有不少相关微乳/自微乳制剂被研制出。

交泰丸（黄连、肉桂组成）的镇静催眠成分主要是黄连生物碱、肉桂挥发油，杨丽娟等^[31]将黄连总碱（总碱质量分数 79.47%）、肉桂挥发油（桂皮醛质量分数>85%）配伍，先将黄连总碱完全溶于丙二醇，再与熔融的聚氧乙烯醚（40）氢化蓖麻油和辛酸/癸酸甘油三辛酸酯混匀，然后加入肉桂油，制备了交泰丸自微乳，它在 3 min 内能乳化形成粒径为（34.12±1.71）nm 的微乳；黄连总碱的大鼠在体肠吸收表观吸收速率常数是原料药的 1.5 倍，表明交泰丸自微乳化系统可显著提高黄连总碱的肠吸收。

丹参是临床常用活血药，其药效成分是以丹参酮类为主的脂溶性成分和以酚酸类为主的水溶性成分。蒋俏丽等^[32]将丹参总酮（纯度为 60%）分别溶于油相及混合表面活性剂，制得饱和溶液，再将两者混合均匀，而丹参总酚酸（纯度为 60%）则溶于纯化水中。搅拌下将水相逐滴加入混合油相中，制得澄清透明的含丹酚酸的丹参酮微乳。研究表明，水溶性丹酚酸的加入对复合微乳的粒径及丹参酮ⅡA 的包封率和载药量无明显影响，丹酚酸载药量仅与水相用量有关。杨少林等^[33]将脑得生处方中红花水提液的大孔吸附树脂纯化物、川芎醇提物、三七总皂苷、葛根总黄酮、山楂总黄酮配伍，制备了脑得生口服微乳制剂。大鼠灌胃给药后，微乳中主要活性成分羟基红花黄色素 A、人参皂苷 Rg1、葛根素、川芎嗪的 AUC 分别是原料药的 1.24、1.32、1.36、1.72 倍。

1.4 磷脂复合物 目前，单味药提取物制备磷脂复合物以促进吸收的研究相对较多，鲜有涉及中药复方。李婧琳等^[34]将丹参 90% 乙醇提取物与大豆磷脂复合，大鼠单向肠灌注实验证实，磷脂复合物中丹酚酸 B、丹参酮ⅡA 吸收速率常数分别是提取物的 2.70、2.29 倍，表观渗透系数分别是 2.90、2.21 倍。此外，也有天山雪莲提取物^[35]、红花提取物^[36]磷脂复合物的研究报道；国外还有银杏提取物、人参提取物等数 10 种单味药提取物的磷脂复合物保健品上市。

王景媛等^[37]将由葛根、穿山龙、川芎、蜂胶 4 味药材

组成的复方龙脉宁提取物制成磷脂复合物。先将葛根、穿山龙、川芎用 70% 乙醇回流提取，再用 AB-8 大孔吸附树脂纯化，收集 80% 乙醇洗脱液减压浓缩，加入除蜡后的蜂胶，混匀，喷雾干燥，制得提取物，将其与磷脂溶于无水乙醇，恒温搅拌一段时间，实现了提取物与磷脂的分子间结合，复合率为 86.72%，低于葛根素单体的 100%，这是因为提取物成分复杂，可能含有其他不含羟基的化合物，无法与大豆卵磷脂进行复合；外翻肠囊法结果表明，复方龙脉宁提取物与磷脂复合后葛根素肠吸收量分别较原料药提高了 60%，但并未报道复方总提取物的具体组成，口服吸收效果评价也仅选择葛根素单一指标。李晶晶等^[38]将人参茎叶水提液和红参麦冬水提醇沉液过 AB-8 大孔树脂纯化，分别收集 70%、95% 乙醇洗脱液，得皂苷类有效成分，两者合并后与磷脂共溶于乙醇，50℃下搅拌 1 h 后减压挥除乙醇，制得了复合率高达 97.8% 的参麦提取物皂苷类物质磷脂复合物。

1.5 固体脂质纳米粒 乳香、没药为临床常用的活血散瘀、消肿止痛对药，两者经常配伍使用，可达到气血兼顾、相互促进的作用，挥发油是其有效活性成分。施峰等^[39]先将乳香、没药挥发油与山嵛酸甘油酯共熔，再采用高压乳匀法制得固体脂质纳米粒，由于中药挥发油是由几十种甚至上百种结构不同的单体成分组成，仅采用单一成分作为指标时不能全面客观第进行质量评价，有可能存在所选指标成分包封良好，而其他成分甚至未被包裹的情况，故又将中药指纹图谱引入制剂评价中，通过超滤法分离，发现超滤管截留部分与原液指纹图谱的相似度高达 0.986 9，表明挥发油中大多数成分可被固体脂质纳米粒包裹，再结合醋酸辛酯、 β -榄香烯 2 个指标成分的总包封率，实现了从宏观到微观的全方位评价。

陈克玲等^[40]采用高剪切乳化超声法，将更复杂的复方一枝蒿（一枝蒿、板蓝根、大青组成）提取物制成固体脂质纳米粒，并对其处方和制备工艺进行了优化。但该研究未介绍提取物的制备复方、组成、含量，指标成分也仅有一枝蒿酮酸。

1.6 应用特点

1.6.1 药材多需经提取、纯化后方可进行制剂制备 与单体研究中直接以市售高纯度化合物为制剂原料不同，复方制剂研究中药材往往需要先提取、纯化、干燥，制得复方提取物，再以其为原料进行制剂工艺、质量等研究，提取以醇提为主，以尽可能提高难溶性成分的提取率；提取液经适当方法纯化，以去除杂质，减小浸膏质量，同时提高难溶性成分含量；干燥可去除溶剂，减小溶剂，尤其是乙醇对后续制剂的影响，这一过程对中药复方提取物的成分（包括有效物质、杂质）的种类、有效成分的含量、提取物表观理化性质都有巨大影响，甚至可能影响后续新技术应用的成败。不同的制剂技术对提取物有不同的要求，见表 1。

1.6.2 制剂工艺更复杂 由于复方制剂原料药组成复杂，

表 1 难溶性成分口服吸收促进制剂在中药复方中的应用特点

制剂新技术	应用特点
固体分散技术	提取物可溶解或分散于熔融载体中,故受物质化学结构和溶解性影响较小,对复方提取物纯度要求相对较低,适用于中药复方总提取物
包合技术	要求被包合的药效成分具有与包合材料空穴相适应的结构、大小,同时因包合材料空穴容量有限,还要求提取物纯度较高
微乳	能同时包载水溶性成分、水难溶性成分、挥发油类成分,较适合中药复方
自微乳	制剂中无水相存在,难以在油相、表面活性剂、助表面活性剂中溶解的药效成分或杂质可能影响制剂的质量,故要求提取物纯度较高
磷脂复合物	磷脂中磷原子上羟基中的氧原子有较强的得电子倾向,氮原子有较强的失电子倾向,多数中药有效成分可与磷脂的氧原子或氮原子形成氢键,因此适用范围较广
固体脂质纳米粒	载药量低,更适合于有效成分性质相近、含量较高的复方有效部位提取物。
聚合物纳米粒、聚合物胶束	载药量低,应用于复方困难

性质各异,在制剂成型时往往不能像单体那样,直接溶于某一辅料或溶剂中。课题组前期在用反溶剂法制备冠心宁复方提取物纳米混悬液时发现,无法完全参照单体的反溶剂工艺制备该纳米混悬液,这是因为提取物不能完全溶于乙醇等有机溶剂中。复方制剂在纯化时往往就会进行成分分离,故制备过程中需根据各自溶解性选择合适的溶剂^[31-32],以尽可能提高新制剂对复方中各类成分的载药能力。

1.6.3 质量评价的指标成分增多 在各载药系统的评价方面,多数复方制剂往往选用2~5个主要药效成分或总成分(如总皂苷、总黄酮等),体现了其多药效成分的特点,更有甚者,还将中药指纹图谱引入评价系统中^[39],以尽可能实现全面质量控制。

2 不足之处

2.1 研究模式仍照搬单体,没有体现中药复方多组分的特点 目前,各制剂技术应用于中药复方的研究模式都主要参照化药、中药单体,没有真正考虑到中药复方多组分的特点,也不一定适用于复杂的中药复方总提取物。以结构表征为例,对于总提取物而言,由于其成分复杂,含量低,杂质的大量存在对总提取物、物理混合物中药物的熔融峰、结晶衍射峰、结晶形态等特征信息干扰很大,甚至完全掩盖了这些信息^[16,19,22],这种情况下 DSC、X 射线衍射、SEM 等手段就难以正确表征提取物各成分的微观状态。同样,目前生物利用度研究仅以几个主要有效成分表征中药的整体吸收行为也是不妥的,这种评价模式获得的某一种或几种成分的生物药剂学参数缺乏整体性和系统性,也不能给后续的临床给药方案带来实质性的指导。

2.2 现有研究重工艺、体外表征与评价,体内行为研究欠缺 二十一世纪药剂学的发展已从以“剂型”为中心转变为以“人”为中心,越来越多的关注点集中在这些新制剂进入体内后的命运,如载体及药物变化、口服吸收行为、机制等。目前,对难溶性中药口服制剂的研究仍大多集中在制备方法优化、理化性质表征、体外溶出度与吸收、体外药动学,与药剂学发展趋势明显脱节。

2.3 复方制剂原料药的处方前研究薄弱 处方前研究是剂型设计、制剂研发的基础,现代中药制剂大多以药材提取

物为制剂原料,杂质多,有效成分含量低,组成复杂,黏性强,易吸潮,即使是含量较高的有效部位,其理化性质与单体成分也有所差异。杂质大量存在对制剂成型有何影响,提取物中主要药效物质的表观理化性质是否改变,这些基础问题对制剂工艺具有重要意义,但已发表的文献几乎没有对提取物(复方制剂原料)的理化性质进行研究。

3 发展方向

各种制剂新技术难以用于多组分的中药复方,主要原因在于中药的共性问题,即中药组分中化学成分复杂,物质基础不明,理化性质多样,导致组分整体性质难表征,作用机制不清楚,评价方法也存在局限。因此,中药复方口服给药系统具有广阔的研究空间。

3.1 加强药效物质基础研究,明确中药复方的质量标志物 搞清楚复方的药效物质基础是中药新制剂开发的基础,近年来已有网络药理学、血清药物化学、中医“征候”代谢组学、基因组学、蛋白质组合等多种先进手段用于相关研究^[41],但其药效物质基础复杂,往往有数十甚至上百个成分起到贡献,同时以如此多的成分为重点在现阶段是难以实现的。因此,科学合理地选择具有代表性、贡献度大的药效成分,使其性质能反映中药复方的整体特点,是相关口服新制剂研究的又一关键。刘昌孝院士提出了“中药质量标志物”这一概念^[42],可为中药复方研究过程中筛选重点考查成分提供了新思路。

3.2 开发适用于中药复方多组分特点的制剂新技术、新载体 新载体的开发需适应中药复方的特点,即载药量大,能同时兼顾水溶性、难溶性甚至挥发油,对药物的结构、酸碱性等理化性质无特殊要求。针对这些特点,课题组前期构建了一种新型乳液,即药物纳米晶自稳定 Pickering 乳液^[43],该系统中的中药难溶性成分部分溶于油相,部分以纳米晶形式作为固体微粒稳定剂吸附于油滴表面,形成固体微粒吸附膜而稳定乳滴,中药挥发油可充当油相,水溶性药物则主要溶解于水相。该制剂不仅将复方中各类溶解性成分载入其中,还能提高乳液的载药能力。

3.3 构建组分中药的多元口服递药系统 鉴于各药效组分的溶解性、酸碱性、渗透性、化学结构都可能存在很大差异,找到能同时兼容这些差异的新载体不是一蹴而就的事。

针对不同药效组分的性质，采用多元化的制剂技术修饰其性质缺陷，并在中医药理论指导下将各释药单元整合，制备由多组分、多单元构成的中药复方多元口服递药系统，既可缓解现有难溶性制剂新技术载药量低的压力，又能保持中药整体观，从而达到提高生物利用度、增强整体药效的目的，这也是中药复方口服制剂发展的方向之一。

3.4 完善制剂评价体系，突出中药复方的整体特性 中药复方质量评价虽已突破单一成分的局限，但数个有限的指标成分仍不能完全表征复方的整体质量。近年来，已有不少学者对中药多组分给药系统的体外释放评价模式进行了有益探索，提出了“统计矩总量动力学”“总量释放动力学”“多组分谱特征”等评价模式^[44]，但这些评价模式更多的还是停留在理论层面，如何在实践中用于复方制剂的评价还有待探索。对中药复方生物利用度的评价除了应注意单一代表性成分的吸收特性外，还应关注体系内各成分吸收特性之间的关系，以及其对复方整体生物疗效的影响。

3.5 加强体内行为及机制研究 对中药复方口服制剂的研究不应仅关注低吸收成分生物利用度的提高、各释药系统口服后的体内命运和吸收机制，也要重视体系中各类成分吸收的影响及其规律。同时，中药方剂按传统方式口服时难溶性成分口服吸收很少，而采用新制剂技术后其吸收增加，并且吸收速率、程度存在差异，这种入血成分的整体变化对临床给药剂量、疗效等方面到底产生多大的影响仍需进行研究，这对中药多复方口服给药系统设计，对临床应用都具有指导意义。

4 结语

中药制剂的发展必须从单体研究转移至成分复杂的复方研究，中医用药应立足于以复方为主。针对复方成分复杂、性质差异大、药效成分含量低的特点，需考察其口服给药系统，最终达到改善体系中各成分口服吸收、增强整体疗效、减临床用药剂量的目的，从而实现对中医药更好的继承与发展。

参考文献:

[1] 龙 宇, 向 燕, 谭裕君, 等. 黄芩苷药理作用及新剂型的研究进展[J]. 中草药, 2019, 50(24): 6142-6148.

[2] 钟 慧, 朱 源, 余江南, 等. 难溶性天然药物增溶方法的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2014, 39 (17): 3226-3231.

[3] 刘艳平. 自微乳释药系统在提高中药难溶性药物生物利用度中的应用[J]. 中国医药导报, 2017, 14(31): 36-39.

[4] 王 婷, 顾永卫, 刘继勇. 脂质纳米载体在改善难溶性中药成分口服吸收中的应用[J]. 药学服务与研究, 2020, 20 (2): 140-144.

[5] 高彩芳, 夏加璇, 朱 颖, 等. 纳米技术在改善中药有效成分成药性中的应用[J]. 中草药, 2018, 49 (12): 2754-2762.

[6] Pathak K, Raghuvanshi S. Oral bioavailability: issues and solutions via nanoformulations[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2015,

54(4): 325-357.

[7] Williams H D, Trevaskis N L, Charman S A, *et al.* Strategies to address low drug solubility in discovery and development[J]. *Pharmacol Rev*, 2013, 65(1): 315-499.

[8] Ghadi R, Dand N. BCS class IV drugs: highly notorious candidates for formulation development[J]. *J Control Release*, 2017, 248: 71-95.

[9] 李明玥, 倪 健, 尹兴斌. 改善中药口服生物利用度的制剂技术研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34 (2): 307-311.

[10] 孙冬梅, 徐文杰, 朱 颖, 等. 布渣叶总黄酮固体分散体片的大鼠体内生物利用度研究[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(8): 1936-1940.

[11] 胡 奎, 苏 梦, 徐 鑫, 等. 石菖蒲挥发油 β -环糊精、羟丙基- β -环糊精包合物在大鼠体内药代动力学研究[J]. 中药新药与临床药理, 2017, 28(2): 187-190.

[12] 简 勇, 丁 茹, 刘 舒, 等. 刺五加叶黄酮脂质体和滴丸的药动学差异比较[J]. 应用化学, 2017, 34 (1): 118-122.

[13] 熊晶晶. 虎杖总苷固体脂质纳米粒的制备及在体肠吸收研究[D]. 郑州: 河南中医学院, 2015.

[14] 童丽姣, 高 敏, 王鑫波, 等. 山楂叶总黄酮磷脂复合物大鼠在体肠吸收动力学研究[J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(8): 921-926.

[15] 程 清, 陈 丹, 黄庆德, 等. 玳玳果总黄酮自微乳在大鼠外翻肠囊模型的肠吸收[J]. 中成药, 2014, 36 (8): 1630-1634.

[16] 王治平, 周 群, 樊 化, 等. 口服葛根总黄酮纳米混悬液冻干粉的准备及其 4 种有效成分溶出度考察[J]. 中草药, 2014, 45(5): 635-641.

[17] 赵国巍, 陈绪龙, 梁新丽, 等. 三七皂苷长循环纳米粒的肠吸收及药动学研究[J]. 中国药房, 2014, 25 (43): 4052-4055.

[18] 罗 兰, 李明丽, 梁生旺. 脑得生固体分散体的制备工艺研究[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(3): 597-599.

[19] 王 潇, 王 婷, 成颜芬, 等. 厚朴乙醇提取物固体分散体的制备[J]. 中成药, 2020, 42(2): 283-289.

[20] 霍涛涛, 张美敬, 陶 春, 等. 基于多组分评价的雷公藤提取物固体分散体的制备及体外表征[J]. 中草药, 2018, 49(1): 128-134.

[21] 吴 珏, 刘志宏, 林 兵, 等. 雷公藤固体分散体大鼠在体肠吸收研究[J]. 中草药, 2019, 50(2): 462-470.

[22] 徐 艳, 张心怡, 狄留庆, 等. 基于热熔挤出技术的虎杖提取物速释固体分散体制备研究[J]. 中草药, 2017, 48 (23): 4865-4871.

[23] 涂瑶生, 朱 颖, 孙冬梅, 等. 热熔挤出法制备布渣叶提取物固体分散体[J]. 中成药, 2014, 36(4): 728-734.

[24] 席骏钻, 钱大玮, 段金彪, 等. β -环糊精包合物对香附四物汤挥发油中主要成分在 Caco-2 细胞模型中转运的影响[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(15): 2970-2974.

[25] 席骏钻, 钱大玮, 刘 培, 等. 香附四物汤挥发油 β -环糊精包合物的药动学研究[J]. 广州中医药大学学报, 2018,

35(6): 1088-1094.

[26] 钟 鸣, 林忆龙, 李世杰, 等. 龙血竭 HP-β-环糊精包合物的制备、表征及其抗炎作用研究[J]. 中药材, 2018, 41(5): 1166-1169.

[27] 郑梦成, 高 艳, 孙如煜, 等. 复方金思维醇提液包合工艺研究[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(13): 1565-1571.

[28] 刘 玲, 李小芳, 文怡静, 等. 星点设计-效应面法优选穿心莲提取物-β-环糊精包合物制备工艺[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(2): 22-25.

[29] 刘 伟, 张莹莹, 周文杰, 等. 复方彻清膏微乳的制备及稳定性研究[J]. 中草药, 2018, 49(14): 3252-3260.

[30] 马书伟, 王永洁, 陈 桢, 等. D-最优混料设计优化复方甘草微乳制备工艺的研究[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(6): 1131-1138.

[31] 杨丽娟, 刘起华, 黄 果, 等. 交泰丸有效部位自微乳系统的体内外评价[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(10): 1246-1250.

[32] 蒋俏丽, 刘乐环, 黄瑞雪, 等. 含丹酚酸的丹参酮微乳处方工艺研究[J]. 世界科学技术 (中医药现代化), 2016, 18(3): 498-504.

[33] 杨少林, 张晓翠, 向大雄. 脑得生口服微乳制剂与片剂在大鼠体内药动学比较[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(9): 727-731.

[34] 李婧琳, 张岁玲, 邹俊波, 等. 丹参提取物磷脂复合物的制备及在体肠吸收研究[J]. 中药材, 2019, 42(2): 369-374.

[35] 张雪峰, 杨 轲, 欧 燕, 等. 星点设计-效应面法优化天山雪莲提取物磷脂复合物制备工艺[J]. 中草药, 2014, 45(16): 2326-2332.

[36] 王 瑜, 史亚军, 邹俊波, 等. 红花提取物磷脂复合物的制备及其透膜性研究[J]. 中草药, 2019, 50(17): 4084-4090.

[37] 王景媛, 史亚军, 黄 维, 等. 复方龙脉宁磷脂复合物制备工艺及初步吸收评价[J]. 安徽医药, 2019, 23(9): 1733-1736.

[38] 李晶晶, 张会梅, 侯 健, 等. 参麦提取物中皂苷类物质磷脂复合物制备及基本性质研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(4): 57-60.

[39] 施 峰, 王 岚, 施晓琴, 等. 乳香没药挥发油固体脂质纳米粒包封率的评价[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(14): 1709-1712.

[40] 陈克玲, 郑瑞芳, 姜 雯. 复方一枝蒿提取物固体脂质纳米粒的制备[J]. 中成药, 2018, 40(9): 1949-1953.

[41] 毕肖林, 马世堂, 狄留庆, 等. 中药药效物质筛选与辨识的研究思路及进展[J]. 中草药, 2018, 49(22): 5229-5234.

[42] 刘昌孝. 中药质量标志物 (Q-marker): 提高中药质量标准及质量控制理论和促进中药产业科学发展[J]. 中草药, 2019, 50(19): 4517-4518.

[43] 张继芬, 刘 川, 张 焦, 等. 水飞蓟宾纳米晶自稳定 Pickering 乳液的制备及评价[J]. 药学学报, 2016, 51(5): 813-820.

[44] 岳鹏飞, 郑 琴, 朱根华, 等. 基于物质粗糙集理论的中草药复方缓释制剂“总量”释放动力学评价模式[J]. 药学学报, 2010, 45(11): 1354-1360.

银杏内酯 B 抗肿瘤活性研究进展

朱志斌¹, 冯自立^{1,2,3*}, 徐佳元¹, 陈 旺^{1,3}, 张宇航¹, 董梦尧¹
(1. 陕西理工大学生物科学与工程学院, 陕西 汉中 723001; 2. 秦巴生物资源与生态环境省部共建国家重点实验室, 陕西 汉中 723001; 3. 陕西理工大学维生素 D 生理与应用研究所, 陕西 汉中 723001)

摘要: 银杏内酯 B 是银杏内酯中药效活性最显著的拮抗血小板活化因子受体, 广泛应用于心脑血管、神经系统疾病等的防治。近年来越来越多研究表明, 该成分具有抗肿瘤活性, 可抑制卵巢癌、乳腺癌、结直肠癌、膀胱癌、前列腺癌等多种恶性肿瘤的增殖。本文旨将银杏内酯 B 近几年来抗肿瘤作用机制的研究进展进行综述, 以期为该成分开发利用提供参考。

关键词: 银杏内酯 B; 抗肿瘤活性; 研究进展

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2021)06-1564-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.06.032

收稿日期: 2020-08-01

基金项目: 陕西省重点研发计划项目 (2018ZDXM-SF-083); 陕西省教育厅服务地方专项计划项目 (18JC008); 陕南秦巴山区生物资源综合开发协同创新中心产业化培育项目 (QBXT-18-1)

作者简介: 朱志斌 (1993—), 男, 硕士, 研究方向为应用生物化学。Tel: 19891619691, E-mail: 2575049950@qq.com

* **通信作者:** 冯自立 (1979—), 男, 博士, 副教授, 从事天然药物制备工艺、构效关系研究。Tel: 13891697269, E-mail: fengzili2008@163.com