

## 纳米乳在中药制剂领域的应用优势及其研究进展

邹灵辉, 丁文雅, 黄秋艳, 吕婷婷, 曾英港, 奉建芳\*

(广西中医药大学药学院, 中药固体制剂制造技术国家工程研究中心 华南分中心, 南宁 530299)

**[摘要]** 纳米乳以其独特的递药优势在中药制剂领域得到了广泛的应用。通过对近年来国内外的文献报道进行检索、分类与整理, 笔者从提高口服生物利用度、增强靶向作用及延缓药物释放3个方面系统地阐述了纳米乳剂递送中药有效成分的应用优势及其产生机制; 归纳了目前中药纳米乳常用的处方优化策略、制备工艺及质量评价指标; 围绕不同有效成分中药纳米乳的研究现状探讨了中药纳米乳发展面临的共性问题及可能的解决方案, 并对中药纳米乳未来的研究热点和方向进行展望。该文明确了纳米乳对于丰富中药剂型选择的可行性, 可为后续合理设计及改良中药制剂提供参考依据; 同时, 揭示了未来中药纳米乳的研究重点在于中药复方的整体化研究, 且呈现出多学科联合、针对性研究的趋势。

**[关键词]** 纳米乳; 中药制剂; 有效成分; 生物利用度; 靶向技术; 制备工艺; 质量评价

**[中图分类号]** R22; R94; R28; G353.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)18-0217-10

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20211555

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210423.1336.002.html>

**[网络出版日期]** 2021-04-23 16:09

### Application Advantages of Nanoemulsion in Field of Traditional Chinese Medicine Preparation: A Review

ZOU Ling-hui, DING Wen-ya, HUANG Qiu-yan, LYU Ting-ting, ZENG Ying-gang, FENG Jian-fang\*

(School of Pharmacy, Guangxi University of Chinese Medicine,

South China Branch of National Engineering Research Center for Manufacturing Technology of  
Traditional Chinese Medicine Solid Preparation, Nanning 530299, China)

**[Abstract]** As a new technology with unique drug delivery advantages, nanoemulsion has been widely used in the field of traditional Chinese medicine (TCM) preparations. By searching, classifying and sorting out the literature reports at home and abroad in recent years, this paper systematically expounded the application advantages and production mechanism of nanoemulsion in delivering effective components of TCM from three aspects of improving oral bioavailability, enhancing targeting effect and delaying drug release. The current formulation optimization strategies, preparation processes and quality evaluation indicators commonly used in TCM nanoemulsion were summarized. Based on the research status of TCM nanoemulsion with different active components, the common problems and possible solutions in the development of TCM nanoemulsion were discussed, and the future research hotspots and directions of TCM nanoemulsion were prospected. This article clarifies the feasibility of nanoemulsion for enriching the selection of TCM dosage forms, which can provide reference for the subsequent rational design and improvement of TCM preparations. At the same time, it is revealed that the research focus of TCM nanoemulsion in the future lies in the integrated research of TCM compounds, and shows a trend of multi-disciplinary joint and targeted research.

**[收稿日期]** 20210319(005)

**[基金项目]** 国家自然科学基金青年基金项目(31802228); 中国博士后科学基金项目(219M661246); 广西中医药大学引进博士科研启动基金项目(2019BS006)

**[第一作者]** 邹灵辉, 在读硕士, 从事中药新型给药系统与新制剂研究, E-mail: 532543448@qq.com

**[通信作者]** \* 奉建芳, 博士, 研究员, 从事中药新型给药系统与新制剂、中药民族药新药研究, E-mail: fengjianfang@vip.163.com

**[Keywords]** nanoemulsion; traditional Chinese medicine preparations; active ingredients; bioavailability; targeting technology; processing technology; quality evaluation

纳米乳系由油、水、乳化剂和助乳化剂组成的,具各向同性、外观澄清的热力学稳定体系,其乳滴直径通常<100 nm,作为一种新型的载药系统受到了制剂领域广泛的关注<sup>[1-2]</sup>。随着中药开发研究的深入,许多中药有效成分在体外研究中表现出较强的药理作用,但其口服生物利用度却由于溶解性能差、易代谢、吸收少等原因达不到成药水平,临床应用受到严重限制。为了最大化中药有效成分的治疗效果,科研工作者将纳米乳载药技术应用于中药制剂领域,且大量研究表明中药纳米乳可明显改善药物的溶解性能、维持药物稳定、增强机体吸收,进而提高其口服生物利用度,此外,纳米乳递送中药有效成分还存在靶向和缓释作用<sup>[3]</sup>,可起到增效减毒的效果。基于此,笔者拟围绕纳米乳剂递送中药有效成分的应用优势及研究进展两方面进行综述,以期中药制剂研发提供新思路,并为剂型的合理选择提供参考依据。

## 1 纳米乳递送中药有效成分的应用优势

**1.1 提高中药有效成分的口服生物利用度** 在新药研发过程中,近40%的活性物质因其药代动力学特性表现出过低的口服生物利用度而被淘汰,而口服给药又是新开发的中药产品中最常见的给药途径之一,许多中药有效成分在溶解性、生物膜透过性及稳定性方面存在不足,成药性较差<sup>[4]</sup>。其生物利用度的高低主要受小肠的吸收、药物的溶解及代谢等因素影响,根据中药有效成分的吸收机制,归纳出中药纳米乳主要通过以下3个方面提升中药有效成分的口服生物利用度。

**1.1.1 改善难溶性中药有效成分的溶解度** 改善难溶性中药有效成分的水溶性是提高其口服生物利用度的关键,通过将药物包载于纳米尺寸的液滴中可以大幅提升药物的溶解度<sup>[5]</sup>;此外,药物载于纳米乳中,经口服进入体内后还可以刺激启动胃肠道中的“脂质传感”机制,导致胃脂肪酶的分泌,开始部分消化组成纳米乳的长链甘油三酯(LCT)或中链甘油三酯(MCT),产生更简单的甘油二酯、甘油单酯和游离脂肪酸,胃肠道中存在的油脂和油脂消化产物会刺激胆汁分泌,此时,胆汁可以充当内源性表面活性剂促进形成含有胶束结构的混合胶束来辅助纳米乳液的增溶<sup>[6]</sup>。穿心莲内酯具有抗病原微生物、保肝利胆、抗肿瘤、保护神经细胞等药理作

用,但由于二萜内酯类成分的水溶性不佳导致其口服生物利用度低,严重影响了穿心莲内酯的临床应用<sup>[7]</sup>。YEN等<sup>[8]</sup>研究发现在选择合适的油相及表面活性剂的情况下,纳米乳可以显著提高穿心莲内酯的溶解度,进而提升其口服生物利用度,穿心莲内酯的纳米乳相对于悬浮液的相对口服生物利用度为594.3%。柚皮素属于生物药剂学分类系统(BCS)Ⅱ类(低溶解度和高渗透性)药物,其水溶性差,故而导致口服生物利用度低,而制成自乳化纳米乳给药系统后增加了药物的溶解度,生物利用度较游离柚皮素提高了11.45倍<sup>[9]</sup>。纳米乳刺激胃肠道启动“脂质传感”机制的示意图见图1。

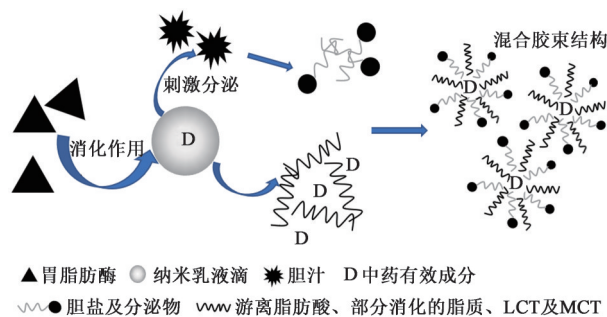
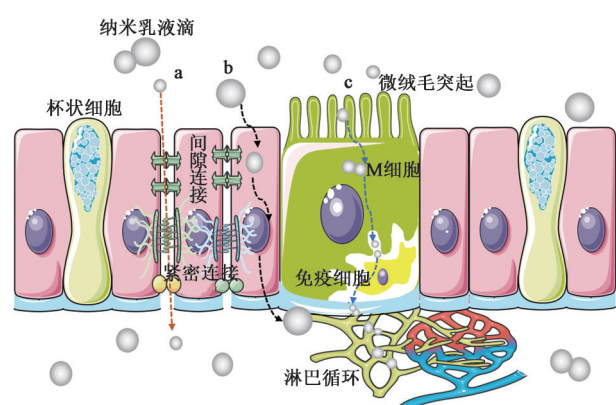


图1 纳米乳液滴进入胃肠道启动“脂质传感”机制达到增溶作用  
Fig. 1 Nanoemulsion drops enter gastrointestinal tract to initiate “lipid sensing” mechanism to achieve solubilization

**1.1.2 减少不稳定中药有效成分的代谢** 许多中药有效成分稳定性较差,进入体内后容易在酶的催化作用下发生氧化还原、水解等化学反应而失活,体内浓度降低,影响了药物的治疗效果,选择合适的剂型可以减少不稳定的中药有效成分的代谢进而提高其生物利用度。小檗碱是从黄连中分离出的一种异喹啉生物碱,常用于治疗由细菌感染引起的胃肠道疾病,此外,小檗碱还可通过增强胰岛受体的敏感性发挥降糖功效,但其在肠黏膜处易被细胞色素P450(CYP)介导的Ⅰ期氧化脱甲基反应部分代谢,进而影响口服生物利用度。XU等<sup>[10]</sup>研制了小檗碱纳米乳,通过对药物进行包裹而减少其与代谢酶的接触,起到了药物保护作用,体外肠道稳定性研究结果显示,小檗碱纳米乳在脂解前后形态均未发生明显差异,脂解后的纳米乳与CYP2D6酶共孵育时也展现出良好的稳定性,口服生物利用度较小檗碱提高了212.02%,降低小鼠血糖水平较小檗碱提高了3倍,说明纳米乳递药系统可显著提升

药物的口服稳定性,进而改善其生物利用度。

肝脏的首过代谢也会降低中药有效成分的口服生物利用度,纳米乳剂可以更好地促进药物的淋巴吸收,减少其在肝脏的代谢进而提高口服生物利用度。经消化作用后的纳米乳液滴可以通过细胞旁、跨细胞途径被小肠上皮细胞吸收,或被散布在小肠细胞间的M细胞吞噬吸收经淋巴滤泡进入肠系膜淋巴,此时药物可直接转运至全身循环而避免肝脏的首过代谢<sup>[11-12]</sup>。有研究报道称以大豆油为外相,乳酸乙酯和丙二醇为内相制备成的葛根素油包油型纳米乳可使药物的口服生物度提高至40%,对其吸收转运通路、淋巴和非淋巴转运进行定量研究发现,纳米乳递药增加了葛根素通过肠系膜淋巴摄取进入毛细淋巴管的转运量,有效减少了葛根素的肝首过代谢进而提高了生物利用度<sup>[13]</sup>。纳米乳液滴在小肠上皮处的吸收机制见图2。



a. 细胞旁途径;b. 跨细胞途径;c. 经M细胞淋巴吸收途径

图2 纳米乳液滴在小肠上皮细胞的吸收机制示意

Fig. 2 Schematic diagram of absorption mechanism of nanoemulsion drops in intestinal epithelial cells

**1.1.3 增强低膜透性中药有效成分的转运及肠道吸收** 影响中药有效成分口服吸收的屏障主要包括3个,即消化酶的代谢屏障、黏液层的清除屏障、小肠上皮细胞的吸收屏障。其中,小肠上皮细胞是影响低渗透性药物跨细胞吸收的主要屏障,而细胞间紧密连接(TJ)对药物的细胞旁运输也存在限制,通常存在于体内上皮细胞和内皮细胞,尺寸小于细胞接合处的分子可以通过TJ自由运输。纳米乳液包裹低渗透性药物,油相分子可以渗入生物膜中并与磷脂极性基团相互作用而改变生物膜的流动性,可以增加药物在肠道上皮细胞的膜渗透性,且纳米乳中的载药液滴尺寸微小,其中的脂质成分还能帮助打开TJ,故纳米乳递送低渗透性中药成分可以增加其在肠道处的转运进而提升药物的口服生物利

用度<sup>[14-16]</sup>。黄芩苷具有良好的抗炎、抗病毒和抗氧化作用,可用于治疗慢性肝炎,但其黄酮结构和葡萄糖苷酸结构易形成分子内氢键导致其溶解度低、肠道吸收差。WU等<sup>[17]</sup>将黄芩苷包裹于纳米乳内进行递药,单次肠灌注实验和大鼠药物代谢动力学研究显示,黄芩苷纳米乳在不同肠段均促进了药物的吸收,与黄芩苷悬浮液相比其吸收速度常数( $K_a$ )在十二指肠处提高了10.75倍,表观渗透系数( $P_{app}$ )提高了11.98倍,极大地增加了药物在肠道的转运与吸收;黄芩苷通过纳米乳剂递药后生物利用度也可得到显著提升,药时曲线下面积(AUC)是黄芩苷悬浮液的14.56倍。

P-糖蛋白(P-gp)是肠道产生外排作用的主要诱因,在具有排泄功能的细胞(如肝细胞)的顶膜上表达会使已经吸收的药物又被重新泵回到胃肠道中,限制药物经肠道吸收进入全身循环<sup>[18]</sup>,进而影响药物的口服生物利用度。KULSIRIRAT等<sup>[19]</sup>发现用于制备纳米乳的非离子型表面活性剂如0.1%聚山梨酯-80(tween-80)对P-gp表达具有抑制作用,3种不同浓度的tween-20对P-gp也同样具有抑制作用。除了纳米乳处方组分对于肠道外排作用的抑制外,陈苏菲<sup>[20]</sup>在制备丹皮酚纳米乳过程中加入了P-gp抑制剂维拉帕米,结果显示其 $P_{app}$ 从 $3.22 \times 10^{-6} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$ 增加至 $7.82 \times 10^{-6} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$ ,吸收明显增加,纳米乳递送丹皮酚可保护其免受P-gp识别,加入抑制剂后还可抑制肠道P-gp表达,减轻肠道的外排作用进而提升药物的口服生物利用度。

**1.2 增强中药有效成分的靶向作用** 纳米乳相较于传统乳液的乳滴粒径更小,有利于其载药性能的提升<sup>[21]</sup>。利用其颗粒尺寸小、比表面积大等特点可以克服传统制剂递送中药有效成分的解剖和生理障碍,尤其是肿瘤治疗领域,纳米乳自身的高渗透长滞留效应(EPR)可以使药物被动靶向癌变组织进而增强其疗效。为验证纳米乳增强中药有效成分靶向性,洪璐峰<sup>[22]</sup>对丹参酮II<sub>A</sub>(TSN)和川芎嗪复合纳米乳进行体内组织分布研究,结果发现复合纳米乳在各时间点的TSN脑内含量均显著高于原料药组,具有一定的脑组织靶向性。吴鸿飞等<sup>[23]</sup>对不同粒径葛根素纳米乳在动物体内的吸收和分布行为进行研究,结果发现粒径小[( $24.8 \pm 2.3$ ) nm]的纳米乳更易靶向于脑,可能原因是其易透过血脑屏障进而增加药物的靶向性。

沿着这个思路,纳米乳可以被设计成具有目标特异性结合能力的载药系统,除了能提高中药有效

成分的被动靶向作用之外,对纳米乳进行修饰后还可以实现高选择性的主动靶向。NIRAVKUMAR等<sup>[24]</sup>发现超过80%的卵巢癌患者其体内病理组织中叶酸受体- $\alpha$ (FR- $\alpha$ )的表达水平比非病理组织高10~100倍,通过内吞作用介导叶酸的摄取,于是研制了搭载多西紫杉醇的叶酸纳米乳,选择高表达水平FR- $\alpha$ 的细胞作为体外模型评估纳米乳的靶向效率,结果表明在纳米乳表面修饰叶酸分子后可以显著增加细胞对于载药纳米乳的摄取,使多西紫杉醇富集于靶标处,进而提升其安全性及有效性。FANG等<sup>[25]</sup>将微泡与超声应用相结合,制备出一种全氟化碳纳米乳作为喜树碱的递送载体,使用液态全氟化碳和椰子油制备出的声学活性喜树碱纳米乳在含油量较少的系统中,通过在靶向部位用频率1 MHz超声处理可实现纳米乳局部释药使喜树碱富集于靶标处进而提升药物疗效。通过对纳米乳进行修饰实现智能化靶向递送可以极大地增强中药有效成分的疗效,但随之产生的材料安全、大规模生产及质量控制等方面问题也不可避免,例如,常见的多功能纳米乳液系统大多携带靶向配体、成像剂等,对材料表征等技术要求更高,临床应用之前也需要对其在体内的分布和代谢进行全面评估,以最大限度发挥中药纳米乳靶向性在临床治疗中的潜力。纳米乳与常规乳剂性能的比较见表1。

表1 常规乳剂和纳米乳的性能比较

Table 1 Comparison of properties between conventional emulsion and nanoemulsion

| 剂型   | 液滴<br>直径/nm | 热力学<br>稳定性 | 动力学<br>稳定性 | 表面质量比<br>/m <sup>2</sup> ·g <sup>-1</sup> | 外观     |
|------|-------------|------------|------------|-------------------------------------------|--------|
| 常规乳剂 | >100        | 不稳定        | 亚稳         | 0.07~70                                   | 浑浊至不透明 |
| 纳米乳  | 1~100       | 稳定         | 稳定         | 70~330                                    | 透明至半透明 |

**1.3 延缓中药有效成分的释放** 纳米乳剂递送中药有效成分的释药速度受到载体材料生物降解速度的影响,通过改变载药纳米乳的结构和性能可改善中药纳米乳的理化性质,从而调节药物的释放速度和释放时间,以延长药物在体内的作用时间。中药有效成分包裹于纳米乳内所形成的天然屏障,可以保护药物免受胃酸及其他代谢酶的侵蚀降解进而延缓药物的释放。邹荣等<sup>[26]</sup>利用纳米乳对药物的保护特性制备了熊果酸纳米乳,在体外模拟胃液环境中释药表现为先快后慢,较熊果酸混悬液在24 h内具有良好的缓释作用,纳米乳递送熊果酸不仅增加了其载药量,而且延长了药物释放时间。白

藜芦醇对于心血管的保护作用十分明显,但由于体内代谢迅速影响了疗效,为了延长药物的体内作用时间,可以尝试将白藜芦醇代谢抑制剂与药物共同给药,或者选择新型给药系统。MARIARENATA等<sup>[27]</sup>通过透析释放曲线研究发现,未包封的白藜芦醇仅3 h便达到最大浓度,而白藜芦醇纳米乳剂则表现出了持续释放的效果,24 h后才达到最大药物浓度。

纳米乳剂递送中药有效成分在体内同样表现出良好的药物缓释作用。吴茱萸碱具有广泛的抗癌活性,但半衰期( $t_{1/2}$ )过短严重限制了其临床应用。晏声蕾等<sup>[28]</sup>先将吴茱萸碱与磷脂形成复合物,进一步制得了吴茱萸碱油包水型复合纳米乳,大鼠体内药物代谢动力学研究发现药物完全消除时间达72 h,可长时间维持在较高血药浓度,吴茱萸碱纳米乳与其原料药的 $t_{1/2}$ 比值约2.32,提示纳米乳载药成功延缓了吴茱萸碱在体内的释放。此外,通过对纳米乳进行表面修饰可以更好地实现药物的缓释作用,有报道称两亲性聚合物聚乙二醇(PEG)修饰后的纳米乳可以发挥出“隐形”效果,具体表现为减少单核吞噬细胞系统(MPS)的识别,持续释放药物进而延长药物的体内循环时间。ZHAO等<sup>[29]</sup>采用高压均质法制得PEG修饰的甜菜碱-油酸离子复合物纳米乳,体外释放研究表明该纳米乳中甜菜碱的释放稳定且缓慢;体内药物代谢动力学研究显示,该纳米乳相较于游离甜菜碱和未经修饰的甜菜碱纳米乳均具有较高的AUC,较低的清除率和较小的分布体积,与传统不经PEG修饰的纳米载体相比在血液中的滞留时间延长,可能是因为在胶体载体表面包覆亲水聚合物链可避免其与血清组分的静电和疏水相互作用,降低了MPS的摄取。纳米乳剂递药可实现缓慢且非恒速地释放药物,与传统中药给药方式相比可以减少给药频率,增加患者顺应性,降低药物的副作用并延长药物的体内作用时间,对中药有效成分的长效化应用具有重大的意义。

## 2 纳米乳应用于中药领域的研究进展

### 2.1 纳米乳的处方设计

**2.1.1 纳米乳形成的基本条件** 纳米乳的形成需要具备3个基本条件,即油水界面上存在短暂的负表面张力、有高流动的界面膜、油相与界面膜上乳化剂分子之间能相互渗透。满足这3个基本条件形成的纳米乳乳滴小、界面积大,故而为保证其形成及稳定需要大量乳化剂,且乳化剂的用量一般为油相用量的20%~30%(普通乳剂中乳化剂用量多低于

油相的10%)。纳米乳的制备还需要加入助乳化剂使乳化剂的溶解度增大,进一步降低超低界面张力 $\gamma$ ( $\gamma < 1 \times 10^{-5} \text{ N} \cdot \text{m}^{-1}$ 可自发形成稳定的纳米乳),有助于纳米乳的形成。

**2.1.2 处方的组成及筛选** 根据纳米乳形成的基本条件,可以确定纳米乳处方组成包括主药、乳化剂、助乳化剂、油相及水相。其中乳化剂应选择亲水亲油平衡值(HLB值)与药物HLB值接近的表面活性剂,更易于纳米乳的形成,利用乳化剂的复配发挥协同作用可以提高乳化效率,有助于减少乳化剂的用量<sup>[30]</sup>;助乳化剂一般用于协助乳化剂进一步降低界面张力,增大乳化剂的溶解度,形成的复合凝聚膜拥有更优的牢固性和柔顺性,常用的助乳化剂为中链、短链醇和胺类物质;油相分子应与界面膜分子之间存在一定作用,原则上油相分子体积越小,对药物的溶解能力越强,油相分子链过长则不易形成纳米乳,常用的油相有大豆油、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯等,为了提高药物在油相中的溶解度并增大纳米乳形成区域,常选择药物溶解度较大且无毒、无刺激性的短链油相。

纳米乳各处方组成的用量比例、制备时间及环境温度等因素也会对最终成乳的理化性质产生影响。因此,在正式制备前还应该筛选各处方组成的用量及实验条件,中药纳米乳的研制过程中常采用伪三元相图法<sup>[31-32]</sup>确定表面活性剂和助表面活性剂及二者质量比( $K_m$ ),该方法的优点是操作简单、效果直观。为了进一步优化处方,许多中药纳米乳处方研究中还引入正交试验<sup>[33]</sup>进行考察以提高伪三元相图法的优化效率和准确性。此外,近年来许多中药纳米乳研究案例中还常使用效应面法对处方进行优化,精度较正交试验更高,常见有星点设计效应面法和Box-Behnken效应面法<sup>[34-37]</sup>,且前者具有试验次数少、实验精度高等特点,应用更为广泛。根据文献<sup>[31]</sup>信息绘制的纳米乳假设相区见图3。

## 2.2 中药纳米乳的制备及质量评价

**2.2.1 制备工艺** 制备工艺是研究中药纳米乳过程中最重要也是最基础的问题,中药纳米乳处方组成与普通纳米乳剂的处方类似,均可根据常规的处方筛选方法进行确定,制备工艺的差异性主要体现在中药种类繁多、成分复杂,针对不同的药物,对其纳米乳化的制备技术也应有不同的考量,既需要保证载体材料的稳定性和生物相容性,也需要兼顾基质与中药有效成分是否存在相互作用。纳米乳常采用高能或低能乳化法制备,高能乳化法是利用机

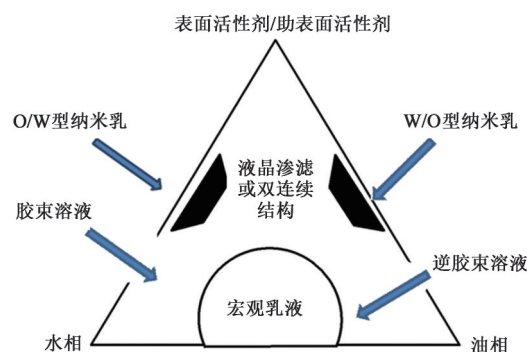


图3 纳米乳的假设相区<sup>[31]</sup>

Fig. 3 Hypothetical phase region of nanoemulsion<sup>[31]</sup>

械装置产生强烈的破坏力,使油相和水相破碎形成纳米级液滴,包括微射流法、高压均质法和超声波法等;低能乳化法通常是根据组分的相行为和性质,促进超小液滴的形成,多为低能耗技术,包括自发乳化法、相转变温度法、溶剂置换法、相转变组分法、溶剂蒸发技术、水凝胶法和气泡破裂法等<sup>[38-39]</sup>。

药物载体纳米化是中药纳米乳的递药模式,将中药有效成分通过各种包覆技术制成纳米乳是“从小到大”的纳米化,相较于中药有效成分自身“从大到小”的纳米化具有更稳定的递药优势<sup>[40]</sup>。通过分析国内外近期相关的文献报道,发现对于性质稳定的中药有效成分单体,常使用剪切搅拌、高压均质等方法以减少表面活性剂的用量、提高乳化效率,这也是目前中药纳米乳工业生产中应用最为广泛应用的方法;而低能乳化法如自发乳化法、相转变组分法等利用纳米乳体系的理化性质,使乳滴的分散能够自发产生,可以避免或减轻中药有效成分因高温或高压及机械过程对于药物造成的物理破坏。此外,有学者对中药纳米乳的制备方法进行了新尝试,武浩然<sup>[41]</sup>使用超重力技术制备水飞蓟素纳米乳,与自发乳化法比较,表面活性剂用量减少了75%,此时纳米乳液滴尺寸依然保持在15 nm左右且稳定性更为良好;也有研究尝试了转子-定子均质化技术<sup>[42]</sup>,克服了高压均质机工业生产中存在的纳米乳液黏度低的局限性,且大大缩短了生产时间和能耗,可以为高黏度中药纳米乳的制备提供参考。

**2.2.2 质量评价** 中药纳米乳的质量评价通常包括理化性质、乳滴粒径分布、乳剂稳定性及指标成分含量测定等,其中理化性质主要有黏度、折光率、电导率等评价指标,粒径分布和稳定性也会影响药物在体内的吸收和代谢,同样是评价纳米乳的重要质量指标<sup>[43]</sup>。目前,中药纳米乳的含量测定通常是针对某单一化合物(有效成分)进行<sup>[44]</sup>,而对于化学

成分复杂的中药而言,建立合适的含量测定方法较为困难。为了对多组分中药纳米乳进行质量评价,有研究者引入了指纹图谱技术,陈俭双等<sup>[45]</sup>建立了苍夷纳米乳原位凝胶的高效液相色谱法(HPLC)指纹图谱,并结合化学模式识别和多指标成分含量测定方法对多批样品进行了质量评价。

表 2 纳米乳递药系统在中药制剂研发中的应用

Table 2 Application of nanoemulsion delivery system in research and development of traditional Chinese medicine preparations

| 成分类型 | 主要处方组成                                                            | 制备方法         | 应用优势                                                                             |
|------|-------------------------------------------------------------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| 挥发油  | 石菖蒲挥发油(油相、主药), tween-80(乳化剂), PEG400(助乳化剂)                        | 磁力搅拌法        | 溶出速率和溶出度明显提升 <sup>[48]</sup>                                                     |
|      | 甜橙精油(油相、主药), tween-80(乳化剂), 无水乙醇(助乳化剂), 去离子水(水相)                  | 磁力搅拌法        | 具有良好抑菌效果, 对枯草芽孢杆菌的抑制加强 <sup>[49]</sup>                                           |
|      | 褚橙精油(主药、油相), tween-80 和司盘-80(乳化剂), 去离子水(水相)                       | 磁力搅拌法结合高速剪切法 | 使用复合表面活性剂提高了乳液稳定性, 且乳液的抑菌效果增强 <sup>[50]</sup>                                    |
| 黄酮   | 橙皮苷(主药), 油酸、蓖麻油(油相), 甘草酸(乳化剂), 去离子水(水相)                           | 高速剪切法结合高压均质法 | 提高橙皮苷的溶解度, 降低了乳液的毒性, 属于新型绿色纳米制剂 <sup>[51]</sup>                                  |
|      | 黄芩苷(主药), 相对分子质量为 1 万的 PEG-聚己内酯(载体材料)                              | 透析法(去溶剂化法)   | 具有较高的稀释稳定性和贮藏稳定性 <sup>[52]</sup>                                                 |
|      | 羟基红花黄色素 A(HYA, 主药), 磷脂、环糊精(包合材料), 壳聚糖、新型多壁碳纳米管                    | 滴定法          | 纳米乳各项药物代谢动力学参数得以提高并增加了主药在十二指肠、回肠的吸收, 生物利用度提高 <sup>[53]</sup>                     |
|      | 葛根素(主药), 甘草酸(乳化剂), 辛酸酸甘油酯(油相), 去离子水(水相)                           | 高速剪切法联合高压均质法 | 提高了纳米乳剂的安全性, 使用冻干技术改善了乳剂的稳定性 <sup>[54]</sup>                                     |
| 皂苷   | 槲皮素(主药), 乙酸乙酯(油相), 辛基酚聚氧乙烯醚(乳化剂), 无水乙醇(助乳化剂), 纯净水(水相)             | 水滴定法         | 显著增加主药的溶解度, 提高了药物的生物利用度 <sup>[55]</sup>                                          |
|      | 党参总皂苷(TSCP, 主药), 橄榄油(油相), 聚氧乙烯蓖麻油(乳化剂), 蒸馏水(水相)                   | 高速剪切法联合高压均质法 | 在体内可保护药物免于降解, 液滴小, 利于细胞对药物的摄取, 表面活性剂有类似磷脂的结构, 增强了液滴与细胞膜的融合 <sup>[56]</sup>       |
|      | 绞股蓝皂苷(GYP, 主药), 肉豆蔻酸异丙酯(油相), 聚氧乙烯蓖麻油(乳化剂), 1,2-丙二醇(助乳化剂), 水(水相)   | 水滴定法、磁力搅拌法   | 提高了药物的抗氧化能力, 改善了药物的溶血作用 <sup>[57]</sup>                                          |
|      | 人参皂苷(主药), 肉豆蔻酸异丙酯(油相), PEG15 羟基硬脂酸酯(乳化剂), PEG400(助乳化剂), 蒸馏水(水相)   | 水滴定法         | 实现了纳米化和药物储存库的功效, 改善了药物的吸收与分布 <sup>[58]</sup>                                     |
| 萜    | 积雪草苷(主药), 单亚油酸甘油酯(油相), 聚氧乙烯氢化蓖麻油 RH40(乳化剂), 二乙二醇单乙醚(助乳化剂), 水(水相)  | 水滴定法         | 油相用量为 5% 时, 药物的溶解度、包封率均明显增高, 利于药物的渗透 <sup>[59]</sup>                             |
|      | 紫杉醇(主药), 氧化锡锑、单硬脂酸甘油酯(油相), 蒸馏水(水相)                                | 熔融乳化法        | 紫杉醇纳米脂质载体经 AEYLR 小肽修饰后, 增加了药物的缓释, 对 NCL-H1299 和 S180 肿瘤细胞抑制率显著升高 <sup>[60]</sup> |
| 醛    | 肉桂醛(主药), 乙酸乙酯(油相), tween-80(乳化剂), 乙醇(助乳化剂), 蒸馏水(水相)               | 水滴定法         | 为水包油型微乳, 增加了药物溶解度和热力学稳定性, 对水产动物致病菌表现出较强的抑菌效果 <sup>[61]</sup>                     |
| 多酚   | 白藜芦醇(Res, 主药), 油酸乙酯(油相), 聚氧乙烯氢化蓖麻油(乳化剂), 无水乙醇(助乳化剂), 蒸馏水          | 水滴定法         | 红外光谱证明 Res 以活性的反式结构存在于纳米乳的油相中, 保证了药物的生物活性 <sup>[62]</sup>                        |
|      | 姜黄素(主药), 棕榈油(油相), 去离子水(水相)                                        | 高速剪切法联合高压均质法 | 姜黄素纳米乳剂的表面特性与机体细胞膜的生物学特性类似, 易被细胞摄取, 在改善溶解度的同时, 可增加药物在体内的摄取 <sup>[63]</sup>       |
| 多糖   | 鱼腥草多糖(主药), 液体石蜡(油相), 乙醇(助乳化剂), tween-80 和司盘-80(乳化剂), 鱼腥草多糖水溶液(水相) | 水滴定法         | 该纳米乳增强了药物的稳定性, 成乳粒径小, 便于药物的吸收, 为其新剂型研发奠定了良好基础 <sup>[64]</sup>                    |

分析后可知,不同的有效成分纳米乳的处方组成、制备方法、成乳的理化性质等方面均存在差异。例如,挥发油类成分由于易挥发、水溶性和稳定性

2.3 不同有效成分类型的中药纳米乳 中药有效成分涉及糖类、苷类、醌类、黄酮类、萜类、皂苷类、挥发油、甾体及生物碱等类别<sup>[46-47]</sup>,笔者按有效成分类型的不同,从处方组成、制备方法、应用优势等角度整理了近年来的中药纳米乳研究,并对其提升中药有效成分疗效的增效机制进行梳理,见表 2,3。

差等特点,处方中常使用 HLB 值高的乳化剂,一般选择低能乳化法制备,以避免高能乳化法对药物的破坏,确保其临床疗效<sup>[47]</sup>;黄酮类化合物是母核为

表 3 纳米乳增强中药有效成分疗效的作用机制研究

Table 3 Research on mechanism of nanoemulsion enhancing curative effect of effective ingredients in traditional Chinese medicine

| 有效成分  | 给药途径         | 评价模型                       | 增效机制                                                        |
|-------|--------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------|
| 穿心莲内酯 | 灌胃给药         | 吡啶美辛诱导的肠道损伤溃疡小鼠模型          | O/W 型纳米乳的增溶作用,包封后药物可避免氧化、水解和挥发 <sup>[8]</sup>               |
| 柚皮素   | 灌胃给药         | 7,12-二甲基苯并[α]蒽诱导的雌性大鼠乳腺瘤模型 | 在胃肠液中形成混合胶束辅助纳米乳液的增溶效果 <sup>[9]</sup>                       |
| 小檗碱   | 灌胃给药         | 高脂饮食诱导的糖尿病小鼠模型             | 保护药物免受 CYP 介导的 I 期氧化脱甲基反应代谢,增加肠道吸收 <sup>[10]</sup>          |
| 葛根素   | 肠道给药         | 大鼠的在体肠回流及分段肠吸收模型           | 增加了葛根素通过肠系膜淋巴摄取进入毛细淋巴管的量,避免了肝脏首过代谢 <sup>[13]</sup>          |
| 黄芩苷   | 肠灌注给药        | 单次肠道灌注实验模型                 | 纳米乳载药增加了药物跨细胞和细胞旁运输 <sup>[17]</sup>                         |
| 川芎嗪   | 静脉注射         | 大鼠组织分布实验模型                 | 含药纳米乳的 EPR 被动靶向癌变组织进而增加药物疗效 <sup>[22]</sup>                 |
| 吴茱萸碱  | 肠道灌注给药       | 大鼠在体肠吸收模型                  | 吴茱萸碱从乳剂和磷脂复合物中缓慢释放,延长了药物释放时间 <sup>[28]</sup>                |
| 甜橙精油  | 药浸纸片给药       | 不同浓度的细菌、霉菌菌落筛选模型           | 增强了甜橙精油的水溶性,且保护精油,增强了稳定性,减少挥发 <sup>[49]</sup>               |
| HYA   | 灌胃给药         | 大鼠药物代谢动力学研究模型              | 纳米乳油相提升了药物脂溶性和生物膜相容性,提高了生物利用度 <sup>[53]</sup>               |
| GYP   | 颈背部注射        | D-半乳糖亚急性衰老小鼠模型             | 包裹药物,减少药物在体内的酶解,提高胃肠道对药物的吸收 <sup>[57]</sup>                 |
| 肉桂醛   | 药浸纸片给药       | 嗜水气单胞菌、鳃败血假单胞菌、迟缓爱德华氏菌菌群   | 纳米乳减少了肉桂醛的挥发,增加了其水溶性 <sup>[61]</sup>                        |
| Res   | 灌胃给药         | 大鼠药物代谢动力学研究模型              | 难溶性活性成分溶解在油相液滴中,能够保护药物避免发生降解,同时纳米尺度的液滴有利于吸收 <sup>[62]</sup> |
| 姜黄素   | 缺血前 4 h 腹腔注射 | 冠状动脉左前降支结扎法建立的大鼠心肌缺血再灌注模型  | 改善姜黄素的溶解性能,增加其水溶性 <sup>[63]</sup>                           |
| 丹皮酚   | 共孵育细胞摄取      | Caco-2 细胞和卵泡相关上皮 (FAE) 模型  | 增加 Caco-2 细胞和 FAE 摄取并减少外排蛋白表达来改善丹皮酚吸收 <sup>[65]</sup>       |
| 积雪草苷  | 经皮给药         | 家兔体外透皮研究模型                 | 延长纳米乳在皮肤的滞留时间,增加药物稳定性,提高透皮吸收率 <sup>[66]</sup>               |

2-苯基色原酮的一类化合物,难溶于水,处方中常使用聚氧乙烯蓖麻油等 O/W 型乳化剂,制备常采用高速剪切法结合高压均质法,制得的纳米乳液滴粒径分布集中在 100 nm 以下;皂苷类成分由于苷元具有不同的亲脂性,故而这类成分在成乳过程中通常先将药物与乳化剂、助乳化剂及油相形成混合油相,再采取水滴定法制备纳米乳,且通常水相在处方的质量占比较大,可接近 50%;萜类、醛类和多酚类中药有效成分,大多由于难溶于水而对其进行纳米乳递药的尝试,故通常使用亲水性的乳化剂制备 O/W 型纳米乳以增强药物在水中的溶解度,制备工艺需根据药物的稳定性进行选择,常采用低能乳化法制备,也可以联合高压均质机进行制备,成乳液滴粒径主要分布在 20~200 nm;多糖类有效成分水溶性较好,可选择 HLB 值低的 W/O 型乳化剂或者混合乳化剂,常使用高能乳化法或低能乳化法制备。此外,尽管有效成分的性质不同,但目前中药纳米乳处方中大多使用合成表面活性剂作为乳化剂,有研究表明合成表面活性剂会对器官产生不良反应,增加慢性炎症疾病的发病率,可能的解决策略为增加处方中某一组成的比例,减少形成纳米乳所需乳化剂的用量,降低乳化剂用量大带来的潜在毒性。还

有研究将中药有效成分如甘草酸<sup>[54]</sup>作为乳化剂制备纳米乳,减少乳化剂用量的同时还增强了药物的疗效,但该方式适用范围较小,因此,选择合适的表面活性剂或寻求安全有效的替代品是今后中药纳米乳的重要研究方向之一。

2.4 中药纳米乳研究中存在的问题

2.4.1 中药研究的基础问题 对于中药纳米乳的研究,归根结底是依托于中药现有研究成果而进行的制剂探索。中药的药理作用机制复杂,将纳米乳剂应用于中药领域绝不能脱离传统中医药理论的指导,而现阶段中药有效成分的分离纯化、药理药效及毒理学、临床适应症、质量标准等研究是中药研发的关键问题,也是中药现代化进程中的基础问题,解决这些问题要求科研工作者将纳米乳技术与中医药理论相结合,保证中药多途径、多靶点、多成分发挥作用的同时也能实现中药新剂型的拓展。

2.4.2 中药纳米乳的制备问题 目前中药纳米乳的制备常采用传统方法,存在许多问题亟待解决。除了中药处方的多样性及中药成分的复杂性对纳米乳乳化时需要不同技术路线的要求之外,还必须考虑如何在中医理论指导下进行中药纳米乳新制剂的研究,将中药制成速效、长效、剂量小、低毒及

服用方便的纳米乳。同时,中药纳米乳有效成分和药效学的不确定性会给药物质量的稳定可控带来挑战,例如,中药有效成分载于纳米乳内,可能使其偏性得以纠正,增强疗效,但也有可能适得其反。对于中药中不稳定的有效成分,一般不能使用高能乳化法,而常用的低能乳化法效率却不高,达不到工业生产的标准,这些都是进行中药纳米乳研究所必须考虑的问题,故目前中药纳米乳的制备应进行系统化研究,进行制备工艺的完善和创新以最大限度地提高中药有效成分的药物疗效和临床应用价值。

**2.4.3 中药纳米乳的稳定性问题** 中药有效成分载于纳米乳内,微小的载药液滴使得药物粒子更容易发生团聚,稳定性降低而难以储存,中药纳米乳的稳定性问题是制约其推广与应用的主要因素,在储存的过程中,中药纳米乳的不稳定性主要表现在4个方面:乳剂分层,可能伴有乳滴的聚集现象;乳剂絮凝;奥斯瓦尔德熟化使得乳滴变大;乳滴合并导致最终乳剂油水两相完全分离。纳米乳不稳定机制讨论较多的是奥斯瓦尔德熟化和合并。在实际研究工作中,通过中药纳米乳的不稳定现象推测其引起稳定性破坏的主要机制,并针对特定机制对方剂进行优化或改变储存条件,目前可通过固化技术(冷冻干燥、喷雾干燥等)解决,固化后中药纳米乳粉末的复溶性和再分散性良好,是改善纳米乳稳定性的热点研究方向。

**2.4.4 中药纳米乳的质量标准问题** 由于许多中药有效成分的复杂性及其作用机制尚不确切,中药纳米乳的质量评价目前面临的主要问题就是对复杂中药成分的评价指标和分析方法研究较为缺乏,相关理论及研究不完善,同样也缺乏生产标准,不利于产品质量控制,药材及载体选取存在局限性,致使现阶段的研究多局限于中药有效成分单体制成的纳米乳。因此,建立一套中药纳米乳药理、药效和毒理学的理论与系统评价方法至关重要,其质量评价体系的完善可提高中药的现代化和标准化进程,确保中药纳米乳在临床应用中的安全有效。

### 3 总结与展望

纳米乳剂载药系统近年来备受中药制剂领域工作者们的青睐,作为一种极具市场潜力的新兴技术,其具有广阔的应用前景。为了对中药纳米乳有更进一步的了解,本文从纳米乳剂递送中药有效成分的应用优势出发,系统阐述了中药纳米乳的递药优势表现及其产生机制,并就近年来中药纳米乳的

研究实例总结了纳米乳剂在中药制剂领域的应用进展,发现其不仅丰富了中药新制剂的剂型选择,也有助于中药现有制剂的剂型改良,更有利于中药药效的提高和毒副作用的降低。然而,纳米乳在中药领域的发展目前仍然面临较多问题,例如,中药纳米乳的长期稳定性、有效性和安全性大多停留在实验室研究阶段,并未得到临床验证,工业化生产、质量控制等方面的研究均不成熟;此外,中药成分复杂,现阶段研制成功的中药纳米乳多是对单体成分的研究,对中药复方纳米乳的研究较少,后续可以是将中药复方纳米乳作为一个整体进行研究,探讨中药复方纳米乳治疗作用的物质基础,分离出中药复方的活性成分并分析其在复方中的分布及含量,重新评价中药复方纳米乳治疗作用的物质基础及作用机制。中药纳米乳现阶段的研究涉及内容广,单靠某一学科的力量是较为片面的,多学科研究是未来解决中药纳米乳技术局限性的重要手段和途径,明确针对某一局限性进行深入研究是促进纳米乳在中药制剂领域应用发展的关键。随着纳米乳剂相关理论、技术的不断完善,研发出高效可控、稳定安全的中药纳米乳制剂对我国中药产业的国际竞争力提高及中药现代化发展意义深远。

### 【参考文献】

- [1] NASEEMA A, KOVOORU L, BEHERA A K, et al. A critical review of synthesis procedures, applications and future potential of nanoemulsions[J]. Adv Colloid Interface Sci, 2020, 287: 102318.
- [2] GURPREET K, SINGH S K. Review of nanoemulsion formulation and characterization techniques[J]. Indian J Pharm Sci, 2018, 80(5): 781-789.
- [3] 张燕芳, 顾艳丽, 乌日娜, 等. 中药提取物纳米乳及其药代动力学研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(6): 141-144.
- [4] 蒋自飞, 刘颖, 冯年平. 中药有效成分有机-无机杂化纳米载体的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(5): 202-209.
- [5] DAVID J M. Advances in edible nanoemulsions: digestion, bioavailability, and potential toxicity [J]. Prog Lipid Res, 2020, 81: 101081.
- [6] YUVRAJ S, JAYA G M, KAVIT R, et al. Nanoemulsion: concepts, development and applications in drug delivery [J]. J Control Release, 2017, 252: 28-49.
- [7] 刘业茂, 王娟, 龙家英, 等. 穿心莲内酯增溶制剂技术的研究进展[J]. 中药与临床, 2019, 10(Z2): 75-79.

- [8] YEN C C, CHEN Y C, WU M T, et al. Nanoemulsion as a strategy for improving the oral bioavailability and anti-inflammatory activity of andrographolide[J]. *Int J Nanomed*, 2018, 13:669-680.
- [9] 王锐, 白皓天, 王明月, 等. 柚皮素纳米制剂的新剂型研究进展[J]. *现代药物与临床*, 2020, 35(10):2098-2104.
- [10] XU H Y, LIU C S, HUANG C L, et al. Nanoemulsion improves hypoglycemic efficacy of berberine by overcoming its gastrointestinal challenge[J]. *Colloids Surf B*, 2019, 181:927-934.
- [11] YAO M F, LI Z Z, DAVID J M, et al. Design of nanoemulsion-based delivery systems to enhance intestinal lymphatic transport of lipophilic food bioactives: Influence of oil type[J]. *Food Chem*, 2020, 317:126229.
- [12] KAEKO M. Absorption pathway of dietary flavonoids: the potential roles of the lymphatic transport in the intestine [J]. *Funct Foods Health Dis*, 2020, 10(7):274.
- [13] 王蕾, 吴鸿飞, 鲁传华, 等. 葛根素口服油基纳米乳大鼠体内吸收转运通路研究[J]. *药学报*, 2009, 44(7):798-802.
- [14] 宋文艺. 难溶性药物的自乳化纳米乳的设计及其口服吸收的研究[D]. 南昌:南昌大学, 2018.
- [15] WU J R, LAI X, CUI G M, et al. Dual effects of JNK activation in blood-milk barrier damage induced by zinc oxide nanoparticles [J]. *J Hazard Mater*, 2020, 399:122809.
- [16] GANTA S, DESHPANDE D, KORDE A, et al. A review of multifunctional nanoemulsion systems to overcome oral and CNS drug delivery barriers[J]. *Mol Membr Biol*, 2010, 27(7):260-273.
- [17] WU L, BI Y J, WU H F. Formulation optimization and the absorption mechanisms of nanoemulsion in improving baicalin oral exposure [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2018, 44(2):266-275.
- [18] ELMELIEGY M, VOURVAHIS M, GUO C, et al. Effect of P-glycoprotein (P-gp) inducers on exposure of P-gp substrates: review of clinical drug-drug interaction studies [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2020, 59(6):699-714.
- [19] KULSIRIRAT T, RUKTHONG P, DECHWONGYA P, et al. The potential of non-ionic surfactant against P-glycoprotein efflux transporters for drug development system [J]. *J Bioequivalence Bioavailability*, 2017, 9(6):528-529.
- [20] 陈苏菲. 丹皮酚口服纳米乳的制备及其吸收机制的研究[D]. 合肥:安徽中医药大学, 2018.
- [21] CHOI S J, DAVID J M. Nanoemulsions as delivery systems for lipophilic nutraceuticals: strategies for improving their formulation, stability, functionality and bioavailability [J]. *Food Sci Biotechnol*, 2020, 29(2):149-168.
- [22] 洪璐峰. 丹参酮Ⅱ<sub>A</sub>和川芎嗪复合纳米乳的制备及其初步药代动力学研究[D]. 合肥:安徽中医药大学, 2019.
- [23] 吴鸿飞, 周安, 鲁传华, 等. 不同粒径葛根素纳米乳动物体内吸收和分布研究[J]. *中国药理学杂志*, 2012, 47(1):44-49.
- [24] NIRAVKUMAR R P, ALEKSANDR P, SRINIVAS G, et al. *In vitro* and *in vivo* evaluation of a novel folate-targeted theranostic nanoemulsion of docetaxel for imaging and improved anticancer activity against ovarian cancers [J]. *Cancer Biol Ther*, 2018, 19(7):554-564.
- [25] FANG J Y, HUNG C F, HUA S C, et al. Acoustically active perfluorocarbon nanoemulsions as drug delivery carriers for camptothecin: drug release and cytotoxicity against cancer cells [J]. *Ultrasonics*, 2009, 49(1):39-46.
- [26] 邹荣, 要辉, 胡隼, 等. 熊果酸纳米乳的制备及质量评价[J]. *中南药学*, 2019, 17(6):830-835.
- [27] MARIARENATA S, MARIA L B, GIOVANN F, et al. Bioavailability of encapsulated resveratrol into nanoemulsion-based delivery systems [J]. *Food Chem*, 2014, 147:42-50.
- [28] 晏声蕾, 胡江波, 王薛, 等. 吴茱萸碱油包水型复合纳米乳的药代动力学和在体肠吸收[J]. *第二军医大学学报*, 2017, 38(2):249-252.
- [29] ZHAO H, LU H, GONG T, et al. Nanoemulsion loaded with lycobetaine-oleic acid ionic complex: physicochemical characteristics, *in vitro*, *in vivo* evaluation, and antitumor activity [J]. *Int J Nanomed*, 2013, 8:1959-1973.
- [30] 李佳璇, 施晓虹, 赵立杰, 等. 表界面特性在药物制剂研究中的应用现状[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(11):216-223.
- [31] THAKUR A, WALIA M K, KUMAR S L H. Nanoemulsion in enhancement of bioavailability of poorly soluble drugs: a review [J]. *Pharmacophore*, 2013, 4(1):15-25.
- [32] 罗国平, 妙苗, 白杨, 等. 伪三元相图法优化复方丁香油微乳制备工艺[J]. *中国药业*, 2020, 29(7):87-89.
- [33] 王慧蓉, 张慙, 刘亚萍. 芥末油纳米乳的制备及对酱油风味的影响[J]. *食品与生物技术学报*, 2019, 38(8):77-83.
- [34] 赵惠茹, 郭秋芸, 蒋本进, 等. 星点设计-效应面法优

- 化芸香苷纳米乳的制备工艺[J]. 中国药师, 2018, 21(2): 204-208.
- [35] 钟芮娜, 汪小涵, 王欣桐, 等. 石菖蒲挥发油自纳米乳的制备与质量评价[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(20): 4062-4068.
- [36] 郑宇, 李小芳, 吴超群, 等. 共载多西他赛和藤黄酸白蛋白纳米粒的处方优选和质量评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(16): 104-110.
- [37] 吴思晓, 周玥莹, 于慧敏, 等. 反式白藜芦醇纳米粒的制备及其体外评价[J]. 华侨大学学报: 自然科学版, 2019, 40(6): 771-778.
- [38] CHARLES L, ANTHONY A A. Current state of nanoemulsions in drug delivery [J]. J Biomater Nanobiotechnol, 2011, 2(5): 626-639.
- [39] BASHA S K, MUZAMMIL M S, DHANDAYUTHABANIL R. Nanoemulsion as oral drug delivery-a review[J]. Curr Drug Res Rev, 2020, 12(1): 4-15.
- [40] 马碧涛, 吴敏. 纳米中药的制备方法研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2009, 43(12): 77-80.
- [41] 武浩然. 超重力技术制备药物纳米乳[D]. 北京: 北京化工大学, 2019.
- [42] DILEK G R, IVAN L, SLAVKA T, et al. Food grade nanoemulsions preparation by rotor-stator homogenization [J]. Food Hydrocolloid, 2020, 102: 105579.
- [43] 陈绪龙, 梁新丽, 刘欢, 等. 不同载药量姜黄素自纳米乳体外分散后相行为与稳定性的相关性考察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(1): 154-161.
- [44] 郑转弟, 周安, 吴鸿飞. W/O型黄芩苷纳米乳的制备及质量评价[J]. 安徽中医药大学学报, 2019, 38(3): 89-92.
- [45] 陈俭双, 陈昊, 徐翠珊, 等. 苍夷纳米乳原位凝胶高效液相指纹图谱建立及多成分定量分析研究[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(5): 463-470, 489.
- [46] 朱俊平, 魏佳明, 刘瑞连, 等. 养精种玉汤的“点-线-面”质量标准分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(21): 12-18.
- [47] 杨波, 周阳, 王福玲, 等. 纳米载药系统在中药挥发油中的研究进展[J]. 药学研究, 2018, 37(1): 46-49.
- [48] 钟芮娜, 汪小涵, 王欣桐, 等. 石菖蒲挥发油自纳米乳的制备与质量评价[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(20): 4062-4068.
- [49] 任婧楠, 董曼, 范刚, 等. 甜橙精油纳米乳的制备及其抑菌作用研究[J]. 食品工业科技, 2018, 39(23): 80-83, 104.
- [50] 刘如楠, 黄凯, 管骁, 等. 褚橙精油纳米乳的制备及抑菌性[J]. 食品与生物技术学报, 2020, 39(5): 59-67.
- [51] 廖艳梅, 李小芳, 刘罗娜, 等. 橙皮苷纳米乳液的制备及其稳定性研究[J]. 中草药, 2019, 50(10): 2312-2318.
- [52] 王瑞. 负载黄芩苷的PEG-PCL纳米载药系统的构建及质量评价[D]. 郑州: 郑州大学, 2019.
- [53] 黄钰茹. 羟基红花黄色素A复合物纳米乳的初步研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2019.
- [54] 张琳琳, 李小芳, 宋佳文, 等. 甘草酸为稳定剂的葛根素纳米乳冻干粉的制备及体外评价[J]. 中草药, 2020, 51(11): 2929-2936.
- [55] 宁远兰, 沈文, 敖芬. 基于增溶磷脂素的稳定纳米乳的制备[J]. 陕西科技大学学报, 2020, 38(3): 34-40.
- [56] 曹发昊, 王艳萍. 党参总皂苷纳米乳对小鼠免疫功能的影响[J]. 西北农林科技大学学报: 自然科学版, 2019, 47(5): 125-131.
- [57] 杜楠. 绞股蓝皂苷纳米乳的制备及抗氧化效应探究[D]. 西安: 陕西师范大学, 2019.
- [58] 曹发昊, 张百胜, 王艳萍, 等. 复方人参皂苷纳米乳对OVA接种小鼠免疫功能的影响[J]. 西北农业学报, 2018, 27(12): 1731-1735.
- [59] 彭倩, 李京洋, 李慧敏, 等. 积雪草苷纳米乳的制备与质量评价[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(10): 1276-1280.
- [60] 韩翠艳, 周建文, 刘畅, 等. AEYLR小肽修饰的紫杉醇纳米结构脂质载体的制备及抗肿瘤效果评价[J]. 中国药房, 2019, 30(6): 770-775.
- [61] 王庆奎, 陆颖, 姚维林, 等. 肉桂醛纳米乳的制备及其抑菌效果研究[J]. 水生态学杂志, 2018, 39(2): 95-100.
- [62] 王建泽, 颜仁, 王兴荣, 等. 白藜芦醇纳米乳的制备及大鼠体内的药动学研究[J]. 中草药, 2019, 50(10): 2319-2324.
- [63] 李迪, 李杨, 吴迪. 姜黄素纳米乳的制备及对大鼠心肌缺血再灌注的保护作用[J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(5): 97-103.
- [64] 姚秋萍, 严敏, 何可群, 等. 鱼腥草多糖纳米乳的制备及质量评价[J]. 江苏农业科学, 2018, 46(22): 190-193.
- [65] 欧阳怡, 张敬, 吴鸿飞, 等. 丹皮酚纳米乳在肠细胞模型中吸收机制研究(英文)[J]. J Chin Pharm Sci, 2019, 28(3): 174-185.
- [66] 彭倩, 谢文利, 陈静怡, 等. 积雪草苷纳米乳和纳米乳凝胶的透皮特性及机制研究[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(9): 1857-1863.

[责任编辑 刘德文]