

# 中药大分子的药理作用及其给药途径的研究进展

莫雪林\*,李 涛,程雪娇,刘玉杰,赵重博,张 超,吴纯洁\*(成都中医药大学药学院,成都 611137)

中图分类号 R943.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)19-2714-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.19.38

**摘要** 目的:为进一步研究中药大分子的药理作用及其给药途径提供参考。方法:以“Polysaccharide”“Traditional Chinese medicine”“Protein”“Route of administration”“Pharmacological action”“蛋白”“多糖”“给药途径”“剂型”“药理作用”等为关键词,组合检索1990年1月—2016年4月在PubMed、Wiley Online Library、Springer Link、Science Direct、中国知网、万方、维普等数据库中有关中药蛋白、多糖药理作用及其给药途径的文献,并进行总结和归纳。结果:共查阅到相关文献215篇,其中有效文献49篇。中药大分子如蛋白、多糖等具有抗肿瘤、抗氧化、免疫调节等多种药理活性。随着制药工艺和药剂学的发展,生物大分子的给药途径越来越多样化,除了传统的静脉注射的给药途径外,报道较多的有口服、肺部吸入、鼻腔、口腔黏膜以及透皮吸收等给药途径,各途径有各自特点。结论:中药大分子的药理作用比较明确,而其给药途径对保持活性、保证临床用药安全有效具有重要意义,需结合患者特点对其给药途径进行深入探索,以切实保障大分子药物的疗效和安全性。

**关键词** 中药;大分子物质;给药方式;多糖;蛋白质

中药大分子是与传统的中药小分子相对的一类成分,通常包括所有分子质量大于1.5 kD的生物体内源性成分或采用生物技术制得的物质,常见的中药大分子包括多糖、蛋白质、部分多肽等<sup>[1]</sup>。中药大分子由于结构复杂,且易受温度、酸碱环境等因素影响,其结构易被改变而降低生物活性,导致相关基础研究和临床应用都难以进行。合适的剂型和给药途径可以保障中药大分子的快速吸收和较高的生物利用度,对中药大分子的开发和应用意义重大。笔者以“Herbal polysaccharide”“Traditional Chinese medicine”“Protein”“Route of administration”“Pharmacological action”“蛋白”“多糖”“给药途径”“剂型”“药理作用”等为关键词,组合检索1990年1月—2016年4月在PubMed、Wiley Online Library、Springer Link、Science Direct、中国知网、万方、维普等数据库中有关中药蛋白、多糖药理作用及其给药途径的文献并进行分析。结果,共查询到相关文献215篇,其中有效文献49篇。现从文献中重点提取中药大分子物质蛋白质和多糖的相关文献,并对其药理作用和给药途径等进行综述,以深入了解中药大分子物质的临床疗效,为中药大分子物质临床新剂型的开发和应用提供参考。

## 1 中药大分子物质概述

中药大分子研究起步较晚,由于传统的提取工艺和落后的观念认识,中药有效成分的药理作用研究一直集中在在小分子层面。目前,关于中药大分子药理作用的研究多集中在蛋白质和多糖这两类成分。

### 1.1 蛋白质类大分子

1.1.1 蛋白质类大分子性质及常见类型 蛋白质是氨基酸以“脱水缩合”的方式连接的多肽链经过盘曲折叠形成的具有一定空间结构的物质。蛋白质按其结构和构象的不同可分为纤维状蛋白质和球状蛋白质两大类。一般存在于天然药物中的蛋白质多数为球蛋白,其分子的长短轴相差较小、呈球状或椭球状,肽链的构象常包含部分 $\alpha$ -螺旋、 $\beta$ -片层、 $\beta$ -折角和无规则的卷曲形成紧密的球状结构。多数非极性侧链位于分子内部,而极性侧链基团多数位于分子表面形成亲水区,故一般球蛋白均可溶于水,这些极性基团的种类、数量和分布与蛋白质的生物功能密切相关<sup>[2]</sup>。蛋白质是中药中一类重要的大分子化合物,是目前药物研发中的一个热门领域,常见于动物和植物类药材中。动物类常见的活性蛋白有水蛭素<sup>[3]</sup>、蟾蜍蛋白<sup>[4]</sup>、

*icine*, 2015, 30(10):4 239.

- [39] 王京霞,陈琳,高瑞兰.小儿止泻巴布剂体外抑菌及皮肤刺激性试验[J].浙江中西医结合杂志,2015,25(4):324.
- [40] 郭美华,宋永熙,刘世萍,等.六味千骨巴布剂的皮肤安全性试验研究[J].中国药师,2014,17(7):1 093.
- [41] 章建华,尹华,刘云飞,等.三黄散瘀巴布剂的急性毒性皮肤刺激性和皮肤致敏实验研究[J].医药导报,2013,32(12):1 574.
- [42] 吴樱,殷钰婷,钱亿柔,等.温灸凝胶膏剂的稳定性及生物安全性考察[J].中国药师,2014,17(2):207.
- [43] 高鹏飞,尹爱武.肉桂油巴布剂的皮肤毒理学研究[J].时珍国医国药,2011,22(2):497.

\* 硕士研究生。研究方向:中药炮制与制剂。E-mail: mouxelinde@126.com

# 通信作者:研究员,博士生导师,博士。研究方向:中药炮制与制剂。电话:028-61801001。E-mail:wcj-one@263.net

- [44] 朱波,朱丽.梔黄巴布剂的皮肤刺激性和致敏性试验研究[J].齐齐哈尔医学院学报,2012,33(17):2 291.
- [45] 吴康郁,陈小露,王淑英,等.双柏巴布剂的薄层鉴别及皮肤刺激性考察[J].中药材,2014,37(5):899.
- [46] 何诚.实验动物学[M]. 2版.北京:中国农业大学出版社,2013:266.
- [47] 李明艳,吴洪文,赖军华.白芥平喘凝胶膏剂毒性试验研究[J].黑龙江医药,2013,26(5):790.
- [48] 陆国才,袁伯俊.新药研究与评价[M].上海:第二军医大学出版社,2011:87.
- [49] 章建华,尹华,刘云飞,等.三黄散瘀巴布剂的长期毒性实验研究[J].中华中医药学刊,2014,32(4):825.
- [50] 李月梅,张东淑,许士敬,等.安宫牛黄巴布剂穴位敷贴的小鼠毒性实验研究[J].中医药导报,2012,18(12):19.

(收稿日期:2015-09-30 修回日期:2015-12-22)

(编辑:余庆华)

僵蚕蛋白<sup>[5]</sup>等;植物常见的活性蛋白有蓖麻毒素<sup>[6]</sup>、天花粉蛋白<sup>[7]</sup>、白花蛇舌草蛋白<sup>[8]</sup>、苦瓜蛋白<sup>[9]</sup>等。

1.1.2 蛋白质类大分子的药理作用 近年来,随着对蛋白质大分子药理作用的深入研究,发现大部分活性蛋白具有抗肿瘤、免疫调节、抗氧化、抗病原微生物、抗血栓、降血糖和降血脂等作用<sup>[10]</sup>。如王杰等<sup>[11]</sup>通过对小鼠体内超氧化物歧化酶(SOD)、脂质过氧化物(MDA)等指标检测发现复方水蛭素能显著提高小鼠血中SOD的活性、降低MDA代谢产物的含量,抑制肿瘤细胞的生长,具有明显的体内、外抗肿瘤作用。何义国等<sup>[12]</sup>探讨苦瓜籽蛋白MAP30及由聚乙二醇(PEG)化学修饰后的MAP30的抗肿瘤作用,结果表明MAP30和MAP30-PEG结合物均可抑制肿瘤细胞的产生,且这种抑制作用在一定范围内呈时效和量效依赖性。胡杏丽<sup>[13]</sup>研究黄芪糖蛋白的免疫调节功能,体外试验结果表明黄芪糖蛋白单药或协同脂多糖(LPS)、刀豆球蛋白A(Con A)均可显著抑制小鼠脾细胞生长;体内实验结果显示给予黄芪糖蛋白低、高剂量和对照药物后结果均为阳性,表明其具有明显的免疫调节功能。由以上研究可知,目前对中药蛋白类大分子药理作用的研究已经越来越深入,主要集中在其抗肿瘤、免疫调节等药理作用方面。

## 1.2 多糖类大分子

1.2.1 多糖类大分子性质及常见类型 多糖是由10个以上不同或相同的单糖分子通过糖苷键连接而成的长链高分子多聚物,大部分多糖由几百甚至上万个单糖分子组成,与蛋白质、核酸、脂质共同组成了生命体的四大基础物质<sup>[14]</sup>。近年来,关于中药多糖的研究报道日益增加,大量研究表明多糖是中药的有效成分之一,也是生物体内重要的生物大分子,具有重要的生物活性,主要存在于植物、动物和微生物中。植物多糖主要有纤维素、淀粉、菊糖等;动物多糖主要有糖原、肝素、硫酸软骨素、透明质酸等;微生物多糖主要有肽聚糖、葡聚糖、脂多糖等,其按来源不同亦可分为细菌多糖、真菌多糖和藻类多糖等<sup>[15]</sup>。

1.2.2 多糖类大分子的药理作用 中药多糖具有多种药理作用,包括抗肿瘤、抗炎、免疫调节、抗病毒、抗氧化、抗衰老、抗凝血、抗辐射、降血糖、降血脂、保护肝细胞等<sup>[16]</sup>。其中以免疫调节功能研究最为广泛,是近年来中药多糖研究的重点和主要方向。云芝多糖、山茱萸多糖、黄芪多糖、人參多糖、红花多糖、刺五加多糖、枸杞多糖、当归多糖等均报道具有免疫调节作用,主要通过免疫增强或刺激作用来调节机体的免疫状态,不仅能激活T淋巴细胞、B淋巴细胞、巨噬细胞、自然杀伤细胞等免疫细胞,还可促进细胞因子生成,激活补体系统,促进抗体产生,对免疫系统发挥多方面的调节作用<sup>[17]</sup>。因此,中药多糖类大分子有良好的发展前景。

## 2 中药大分子给药途径研究现状

由于药物自身的性质和不同的治疗特定靶点,中药的给药途径也较多,包括口服给药、皮肤给药、吸入给药、舌下给药、黏膜表面给药、直肠给药、皮下注射、穴位注射、静脉注射等。中药大分子因其分子质量大,生物体对其有一定的屏障作用,临床上多制成注射剂应用。随着制药工艺和药剂学的发展,生物大分子的给药途径越来越多样化,除了传统的静脉注射给药途径外,目前报道较多的有口服、肺部吸入、鼻腔、口腔黏膜以及透皮吸收等给药途径。

### 2.1 注射给药

注射给药(Injection delivery)是将无菌药液注入体内,从而达到预防和治疗疾病的目的。注射剂与其他剂型相比具有生物利用度高、作用迅速等特点,尤其在治疗急重症方面具有明显优势。

2.1.1 蛋白质类大分子注射给药 注射给药是蛋白质、多肽最常见的给药途径,但目前关于中药蛋白注射给药的研究较少,常见的注射给药途径主要是腹腔注射和静脉注射。现有的报道多直接采用注射给药的方式研究蛋白的药理药效。如陈学东等<sup>[18]</sup>研究地龙蛋白组分Ⅲ对裸鼠移植鼻咽癌细胞的影响,结果表明地龙蛋白组分Ⅲ腹腔注射可显著提高裸鼠抗肿瘤的疗效。熊术道等<sup>[19]</sup>研究苦瓜蛋白腹腔注射给药对肿瘤细胞的影响,结果表明苦瓜蛋白具有较强的体内抗肿瘤活性,其作用机制可能与苦瓜蛋白抑制基质金属蛋白酶(MMPs)的活性及表达、调节白细胞介素6(IL-6)与肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等细胞因子的表达水平有关。李承德等<sup>[20]</sup>研究表明,地龙降压蛋白通过单次静脉注射或多次腹腔注射的方式均可降低自发性高血压(SHR)模型大鼠的血压,并推断血管紧张素Ⅱ含量减少和肾脏血管紧张素Ⅱ的1型(AT1)受体表达降低是其主要作用机制。张玉娟等<sup>[21]</sup>对注射用水蛭低肽灭菌粉末进行了药效学研究,结果表明注射用水蛭低肽灭菌粉末具有明显的抗凝、降低血液黏稠度和降脂的作用。

2.1.2 多糖类大分子注射给药 由于多糖具有确切的免疫调节作用,目前临床上已有许多中药多糖或者复方中药多糖被制成注射剂。如乔海博等<sup>[22]</sup>提出能否在复方中药多糖注射剂中添加缓释剂,为研制缓释的复方免疫增强注射剂提供了新思路。目前,中药多糖常见的注射给药途径是静脉注射。如张磊等<sup>[23]</sup>研究发现玉屏风散总多糖静脉注射可明显增强免疫低下模型小鼠机体细胞的免疫功能。高其品等<sup>[24]</sup>研究银耳多糖注射液的药动学,结果表明银耳多糖静脉注射后在血液中清除速率较慢,绝大部分经肾脏排出体外。部分中药多糖通过腹腔注射给药途径也可以产生较好的疗效。如李雪燕等<sup>[25]</sup>通过腹腔注射当归多糖治疗老年痴呆模型小鼠,结果表明其具有较好疗效,其效用可能是通过逆转小鼠脑组织钙超载、减轻胆碱能神经系统的损害作用实现的。吕圭源等<sup>[26]</sup>发现腹腔注射黄芪生脉多糖可增强小鼠的免疫功能,而灌胃给药则对小鼠免疫功能基本无影响。徐文清等<sup>[27]</sup>通过比较银耳多糖口服给药途径和注射给药途径对辐射损伤小鼠造血功能的防护作用,结果表明银耳多糖注射剂对小鼠造血功能的保护作用显著强于银耳多糖胶囊。程秀娟等<sup>[28]</sup>通过研究不同给药途径降血糖效果后发现,高山红景天多糖不能被胃肠道吸收而发挥降血糖作用,其有效的给药途径为肌肉注射、静脉注射、皮下注射和腹腔注射。由以上文献可知部分多糖难以通过灌胃口服的方式吸收而发挥疗效,而注射给药是中药多糖的一个有效的给药途径。

综上,中药大分子注射给药相比口服给药等其他方式更能发挥药效,具有广阔的发展前景,但注射给药的安全性问题尚需进一步研究证实。

### 2.2 口服给药

口服给药(Administering oral medications)是临床药物疗法最常采用的给药途径,药物一般经胃肠道黏膜吸收而发挥作用。与注射给药相比,口服给药是相对传统、方便、易于接受的给药途径。一般说来,只要病情不重,患者的吸收功能良好,药物在胃液或肠液中性质稳定,或是慢性病患者等,通常宜采用口服的方式给药。但是,大分子类药物口服给药容易受到消化酶、酸碱环境等的影响而导致其结构发生变化而失去活性,且其分子质量较大难以被肠黏膜吸收利用。

2.2.1 蛋白质类大分子口服给药 蛋白质类药物多采用注射给药,但其半衰期短、长期用药时需要多次注射,因此,研究其口服给药途径具有重要意义。但是由于消化道中胃肠道的阻碍,蛋白质类口服药物的研究还存在一定的困难<sup>[29]</sup>。目前,对

于蛋白质类成分口服后在胃肠道的吸收释放与相关剂型的研究已有文献报道。如王征等<sup>[30]</sup>研究发现重组水蛭素肠溶包衣微丸在人工胃液中几乎不释药,在人工肠液中药物释放快速且完全,表明重组水蛭素肠溶包衣微丸口服制剂能有效避免水蛭素在胃中被胃蛋白酶降解,同时可增加水蛭素在肠道中的吸收速率。徐文杰等<sup>[31]</sup>研究重组水蛭素的壳聚糖微粒的口服药效学,结果表明其口服具有一定的疗效。

**2.2.2 多糖类大分子口服给药** 目前,多糖口服制剂的研究与应用受到了广泛的关注。李克剑等<sup>[32]</sup>在已知麦冬多糖具有降血糖作用的基础上,测定了大鼠口服麦冬多糖 MDG-1 后其含量在尿液及粪便中的变化。陈小云等<sup>[33]</sup>对多糖进行荧光标记,结果表明壳聚糖和鱼精蛋白吸收促进剂可促进黄芪多糖的吸收,且细胞毒性作用小,为黄芪多糖口服制剂的研制提供了参考。江益平等<sup>[34]</sup>探讨香菇多糖口服和注射两种不同给药途径对迟发型超敏反应小鼠耳后淋巴结和小肠派氏结中 T 淋巴细胞的影响,结果表明口服给药的疗效明显优于注射给药,推断其肠道黏膜免疫系统在口服药物发挥免疫调节作用中起到了重要作用。周华等<sup>[35]</sup>进一步研究了四君子汤复方总多糖的口服和注射两种不同给药途径对免疫功能的影响,结果发现口服给药对小鼠体液和细胞免疫功能有明显的促进作用。

综上,口服给药虽然安全性较好,但如何对剂型进行修饰或添加辅料以解决中药大分子的胃肠道吸收问题仍是保障其有效性的关键。

### 2.3 肺部给药

肺部药物传递系统(Pulmonary drug delivery system)是一种将药物输送到呼吸道和肺等传递部位,使药物直接作用于传递部位或在传递部位被吸收,产生局部或者全身疗效的给药系统<sup>[36]</sup>。其具有吸收面积大、清除快、生物利用度高、肺部生物代谢酶活性低、无肝脏首关效应等特点<sup>[37]</sup>。临床上常用于治疗各种肺部疾病,如肺炎、急慢性支气管炎、哮喘,肺癌等,也可用于治疗其他疾病,如心绞痛<sup>[38]</sup>等。

**2.3.1 蛋白质类大分子肺部给药** 肺部给药途径在临床应用中吸收效果明显,作为蛋白质的常用给药途径已成为当前的研究热点。如 Patton JS 等<sup>[39]</sup>以气管插管术分别给予正常大鼠不同种类的蛋白质、多肽吸入粉雾剂,结果表明蛋白质及多肽衍生物肺部给药后生物利用度均很高。而中药蛋白质肺部给药途径的研究较少,且多集中在气管内给药。如 Liu Y 等<sup>[40]</sup>通过 4 种不同的给药途径来研究水蛭素的最佳给药途径,结果显示水蛭素的生物利用度顺序依次为:气管内给药>鼻腔给药>口腔给药>直肠给药,肺部(气管内)给药优于其他 3 种给药途径,吸收更为迅速,因此将中药蛋白质的研究方向集中在肺部给药方式以达到更好的临床疗效可能是未来研究的重点。蛋白质多肽肺部给药系统虽然优点众多,但药物作用时间较短、给药次数多,如何有效地延长作用时间、减少给药次数也是需要攻克的难关之一。肺部缓释、控释给药制剂技术可以有效地解决这一问题,但药物须具有高度的可吸入性、能够避免气管和支气管中的纤毛清除、避免巨噬细胞吞噬等条件,才能更安全有效地发挥其局部或者全身治疗效果<sup>[41]</sup>。在肺部给药过程中,还可将药物制成纳米粒、微球、脂质体、微乳等以延长作用时间、避免酶的破坏或达到某些特殊要求<sup>[42]</sup>。

**2.3.2 多糖类大分子肺部给药** 关于中药多糖肺部给药途径的研究较少。傅洪瑞<sup>[43]</sup>研究发现采用超声雾化吸入肝素治疗小儿肺炎,能显著缩短患儿症状改善时间,具有高效持久的药理作用,且不良反应少。因此,有必要对其进行进一步研究和开发,为多糖吸收提供更加高效的给药途径。

综上,肺部给药与注射给药、口服给药相比具有一定的优势,但该途径仍需进一步研究探索。

### 2.4 其他给药途径

**2.4.1 蛋白质类大分子其他给药途径** 蛋白质大分子药物的给药途径除了口服、注射和肺部给药外,鼻腔、口腔黏膜、透皮吸收、眼部吸收等局部给药途径已被认可。关于蛋白质鼻腔给药制剂已有一定的研究,如 Frey WH 等<sup>[44]</sup>经鼻腔给予大鼠 1 型神经生长因子(I-NGF)蛋白(相对分子质量为 37 000),证实了相对分子质量较大的蛋白质也可通过鼻腔给药进入中枢神经系统。同时,蛋白质类药物可通过口腔黏膜缓释制剂给药,亦可发挥较好的疗效<sup>[45]</sup>。姚文兵等<sup>[46]</sup>研究重组干扰素 $\alpha$ -2a 口腔贴片,通过口腔黏膜给药,药物释放速度缓慢、药效稳定。蛋白质类药物透皮吸收目前最主要的障碍是皮肤的穿透性低,但皮肤的水解酶活性相当低,这给蛋白多肽类药物经皮给药创造了有利条件。眼部给药途径的研究主要集中在凝胶系统、微粒系统、脂质体给药、植入给药等方面,这些研究虽然对眼部疾病治疗有一定意义,但一些蛋白质类药物仍存在毒性较高、载药量较少、药物释放难以控制、眼后段给药剂量难以控制等问题<sup>[47]</sup>,因此需进行相关研究保证药物疗效,同时避免上述问题的发生。

**2.4.2 多糖类大分子其他给药途径** 多糖给药方式的研究相对蛋白质较少,除了常用的口服给药和注射给药外,关于多糖眼部给药制剂已有研究。如刘平安等<sup>[48]</sup>研究铁皮石斛多糖滴眼液的制备工艺,并将其制成滴眼液,疗效较好,可有效改善眼部疲劳及不适等症状。对于其他给药途径研究相对较少,尚需进一步的研究探索。

## 3 结语

中药大分子的药理活性已经越来越明确,从中药中寻找蛋白质类、多糖等成分进行新药开发是一个重要的研究方向。中药大分子药物在结构、功能和作用机制上与其他药物的不同导致了其在临床使用中的复杂性、困难性,有些大分子物质如多糖等难以通过胃肠道吸收,而采用注射给药又容易发生不良反应。因此,适宜的给药途径对保障大分子物质的活性、保证临床用药安全具有重要的意义。

多糖和蛋白多肽类药物主要用于免疫调节,应根据不同的疾病选择合适的给药系统,如全身给药系统(口服和静脉给药)或局部给药系统(肺部给药和眼部给药)等。对于口服给药,目前已有的研究多采用结构修饰、应用酶抑制剂、增加吸收促进剂以及制备新型载药、释药系统等手段来增加药物的亲脂性、减少酶解<sup>[49]</sup>,从而提高药物生物活性、在胃肠道中的稳定性和口服生物利用度。后续研究需要重视对中药大分子物质的研发,充分利用新技术开发新剂型,需结合疾病特点对给药途径进行深入探索,完善各给药系统,充分发挥各给药系统的优势,并在现有给药途径的基础上挖掘新的给药途径,以切实保障大分子药物的疗效和安全性。

### 参考文献

- [1] 谢瑛.生物大分子药物的标记及其药代动力学研究[D].上海:第二军医大学,2010:6-7.
- [2] 盘永才.天然药用植物蛋白质的理化性质与分离研究[J].中国科技信息,2007(10):168.
- [3] 崔美月,王兴福,闫怀玲.水蛭素活性因子抗癌作用的实验研究[J].中国医药导报,2014,11(2):8.
- [4] 邵伟伟,郑超,王新祚,等.中华大蟾蜍粗蛋白质与脂肪含量的测定[J].丽水学院学报,2014,36(2):39.
- [5] 徐冲,商思阳,刘梅,等.僵蚕化学成分和药理活性的研究

- 进展[J].中国药房,2014,25(39):3 732.
- [6] 肖世峰. Atg 5 在 TLR4 介导蓖麻毒素损伤中的作用机制研究[D].北京:中国人民解放军军事医学科学院,2015:2-5.
- [7] 张铎,路丽明.天花粉蛋白(TCS)诱导肿瘤细胞凋亡及其抗肿瘤作用机制的研究进展[J].复旦大学学报:医学版,2012,39(6):663.
- [8] 李文婷,戴紫函,程海波,等.白花蛇舌草活性成分及其协同抗肿瘤机制研究进展[J].世界科学技术:中医药现代化,2015,17(3):670.
- [9] 张美萍,叶淑红,王际辉,等.苦瓜籽蛋白的提取条件及其抗氧化性质[J].大连工业大学学报,2013,32(1):4.
- [10] 李春红,陈岑,夏之宁,等.植物源活性蛋白的药理作用及分析方法研究进展[J].中国中药杂志,2015,40(13):2 508.
- [11] 王杰,韩俊庆,李伯辉,等.复方水蛭素的药效学研究[J].山东大学学报:医学版,2007,45(8):852.
- [12] 何义国,赵兴秀,邓静,等.苦瓜籽蛋白 MAP30 的聚乙二醇化学修饰及抗肿瘤活性研究[J].天然产物研究与开发,2013,25(5):662.
- [13] 胡杏丽.黄芪糖蛋白的分离纯化、结构分析及免疫活性的研究[D].太原:山西大学,2013:46-47.
- [14] 钱珍,江国荣.多糖抗肿瘤作用的研究进展[J].中国药物警戒,2015,12(2):96.
- [15] 杨成,吴春英,骆文娟,等.多糖的研究现状与展望[J].湖南中医杂志,2013,29(6):146.
- [16] 崔换天,边育红,王丽.中药多糖对免疫功能调节的研究进展[J].中国现代中药,2013,15(4):286.
- [17] 张大鹏,赵雅.中药多糖免疫调节作用研究进展[J].临床医学工程,2012,19(8):1 423.
- [18] 陈学东,田道法,孙虹.地龙蛋白组分Ⅲ对鼻咽癌细胞裸鼠移植瘤血管密度和 MMP-9 表达的影响[J].中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志,2007,15(5):326.
- [19] 熊术道,尹丽慧,李景荣,等.苦瓜蛋白抗肿瘤作用及其分子机制[J].中草药,2008,39(3):408.
- [20] 李承德,康白,毛淑梅,等.地龙降压蛋白对自发性高血压大鼠降压作用及其机制的影响[J].中华中医药杂志,2008,23(5):450.
- [21] 张玉娟,李兆明,田景振.注射用水蛭低肽冻干粉针剂药理学研究[J].药学研究,2013,32(2):77.
- [22] 乔海博,谷新利,朱晓庆,等.复方中药多糖不同给药途径对鸡淋巴细胞转化率的影响[J].江苏农业科学,2013,41(10):183.
- [23] 张磊,王岚,吴瑕,等.玉屏风散总多糖不同给药方式和时相影响小鼠免疫功能的对比研究[J].中药药理与临床,2006,22(2):5.
- [24] 高其品,陈慧群,王坤,等.银耳多糖在大鼠体内的吸收、分布和排除[J].中国药理学杂志,2002,37(3):47.
- [25] 李雪燕,安方玉,李世功,等.当归多糖对老年痴呆小鼠脑组织钙超载及胆碱能神经损伤的影响[J].中医研究,2013,26(3):68.
- [26] 吕圭源,李立文,陈素红,等.黄芪生脉多糖两种给药途径对小鼠免疫功能的影响[J].中药新药与临床药理,2006,17(6):402.
- [27] 徐文清,高文远,沈秀,等.银耳多糖注射剂保护辐射损伤小鼠造血功能的研究[J].国际放射医学核医学杂志,2006,30(2):114.
- [28] 程秀娟,邸琳,吴岩,等.高山红景天多糖降血糖作用:不同给药途径的比较[J].中国中药杂志,1996,21(11):45.
- [29] 张文平,杨久春,吕正兵,等.多肽和蛋白质药物口服吸收机制及策略的研究进展[J].中国药理学与毒理学杂志,2013,27(5):903.
- [30] 王征,杨丽,唐星,等.重组水蛭素肠溶包衣微丸的制备及体外释行为考察[J].沈阳药科大学学报,2005,22(6):17.
- [31] 徐文杰,谭树华.乳酸菌表达的重组水蛭素的壳聚糖微粒的口服药效学研究[J].药物生物技术,2014,21(6):547.
- [32] 李克剑,谢华通,王硕,等.荧光凝胶色谱法测定大鼠口服麦冬多糖 MDG-1 排泄变化[J].当代医学,2013,19(24):17.
- [33] 陈小云,谭晓斌,孙娥,等.黄芪多糖口服吸收促进剂的研究[J].中国中药杂志,2014,39(7):1 243.
- [34] 江益平,徐晓飞,周联,等.香菇多糖口服和注射给药对 DTH 小鼠耳后淋巴结和小肠派氏结中 T 淋巴细胞的影响[J].中国免疫学杂志,2011,27(10):888.
- [35] 周华,刘良,王培训,等.四君子汤复方总多糖口服和注射给药对免疫功能影响的对比研究[J].中药新药与临床药理,2001,12(3):2 066.
- [36] 王萍.用于肺部给药的化疗药共传递体系的构建与抗肿瘤研究[D].长春:吉林大学,2015:2-3.
- [37] 韩飞,黄潇,赵志冬,等.肺部药物传递系统:雾化吸入剂的研究现状及分析[J].中华中医药杂志,2014,29(7):2 084.
- [38] 赵磊.中药雾化吸入治疗不稳定型心绞痛 34 例[J].江苏中医药,2006,23(1):18.
- [39] Patton JS, Trincherro P, Platz RM. Bioavailability of pulmonary delivered peptides and proteins:  $\alpha$ -interferon, calcitonins and parathyroid hormones[J]. *J Controlled Release*, 1994,28(s 1/2/3):79.
- [40] Liu Y, Lu WL, Zhang X, *et al.* Pharmacodynamics and pharmacokinetics of recombinant hirudin via four non-parenteral routes[J]. *Peptides*, 2005,26(3):423.
- [41] 朱金瑾,叶俊晓,汪兴生,等.肺部缓控释给药技术研究进展及其在中药中的应用展望[J].安徽医药,2011,15(4):404.
- [42] 王婷.蛋白多肽类口服给药微粒载体研究进展[J].药物生物技术,2012,19(4):357.
- [43] 傅洪瑞.微量肝素超声雾化吸入治疗小儿肺炎的疗效[J].临床合理用药杂志,2015,8(7C):57.
- [44] Frey WH, Liu J, Chen X, *et al.* Delivery of 125I-NGF to the brain via the olfactory route[J]. *Drug Delivery*, 1997,4(2):82.
- [45] 李丁,王健,侯惠民.口腔黏膜给药系统研究进展[J].中国医药工业杂志,2009,40(4):303.
- [46] 姚文兵,沈子龙,高向东,等.重组干扰素  $\alpha$ -2a 口腔粘贴片抗流感药效学作用研究[J].药物生物技术,2001,8(6):326.
- [47] 王旭慧,周冠怀,陈红.眼部给药途径的研究进展[J].国外医学药学分册,2005,32(6):407.
- [48] 刘平安,何群,李顺祥,等.铁皮石斛滴眼液的制备工艺研究[J].中国药师,2016,19(1):73.
- [49] 李盈,姜月芬.蛋白多肽类药物制剂的研究进展[J].现代生物医学进展,2012,12(19):3 762.

(收稿日期:2016-01-29 修回日期:2016-05-18)

(编辑:刘明伟)