

# 纳米混悬剂给药系统的研究进展<sup>Δ</sup>

王丽丽<sup>1\*</sup>, 祝美华<sup>1</sup>, 刘正平<sup>2</sup>, 张建强<sup>1#</sup> (1. 山东省药学科学院, 济南 250101; 2. 山东福瑞达医药集团公司/山东省黏膜与皮肤给药技术重点实验室, 济南 250101)

中图分类号 R944 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)10-1415-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.10.32

**摘要** 目的: 为纳米混悬剂给药系统的深入开发及应用提供参考。方法: 以“纳米混悬剂”“纳米结晶”“Nanosuspensions”“Nanocrystal”等为关键词, 组合查询2005年1月—2016年5月在PubMed、Elsevier、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献, 对纳米混悬剂给药系统的研究进行综述。结果与结论: 共检索到相关文献106篇, 其中有效文献24篇。纳米混悬剂作为一种纯药物纳米颗粒的亚微细粒胶态分散体, 在口服、静脉注射、眼部、肺部、经皮给药等多种给药途径中的研究十分广泛, 其在实现靶向给药、缓释药物、特别是提高难溶性药物的溶解度与生物利用度等方面表现出良好的应用前景。目前较少涉及到药物在体内的主动靶向行为研究。因此, 通过对纳米混悬剂中药物粒子进行表面修饰实现药物的靶向给药是今后研究的发展趋势。

**关键词** 纳米混悬剂; 药剂学; 给药系统; 研究进展

随着组合化学、基因工程、高通量筛选等技术在药物研发中的广泛应用, 大量治疗心血管、肿瘤等疾病有良好疗效的候选药物被发现, 但由于存在水溶性差等缺陷, 40%左右的候选药物因生物利用度未达标而遭淘汰<sup>[1]</sup>。为了克服难溶性药物生物利用度低的难题, 科研工作者不断研发增加药物溶解度、加快药物溶出速率的方法, 如将药物微粒子化、纳米化等。其中, 纳米给药系统是当前国内外研究的热点, 在实现靶向给药、缓释给药、提高难溶性药物与多肽药物的生物利用度、降低药物的毒副作用等方面表现出良好的应用前景。近年来, 药物纳米混悬剂正引领纳米释药系统的快速发展。笔者以“纳米混悬剂”“纳米结晶”“Nanosuspensions”“Nanocrystal”等为关键词, 组合查询2005年1月—2016年5月在PubMed、Elsevier、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献。结果, 共检索到相关文献106篇, 其中有效文献24篇。现对纳米混悬剂给药系统的研究进行综述, 为其深入开发及应用提供参考。

## 1 纳米混悬剂的概念与优势

纳米混悬剂是一种纯药物纳米颗粒的亚微细粒胶态分散体, 以表面活性剂为增溶剂<sup>[2]</sup>。纳米混悬剂的制备方法主要有介质碾磨法、高压均质法、乳化法和纳米喷雾干燥法等<sup>[3]</sup>。与目前研究广泛的脂质体、微乳、固体脂质纳米粒、纳米脂质载体、聚合物纳米粒和胶束系统等新型载药系统比较, 纳米混悬剂具有其独特的优势: (1) 与脂质体、乳剂等脂质系统比较, 该技术可成功地将既难溶于水又难溶于油的药物制成制剂, 克服了制备其他制剂需先溶解药物的局限; (2) 纳米混悬剂载药量高, 适合大剂量给药, 同时可减少给药体积; (3) 通过简单的

工艺和处方, 既可提高难溶性药物的生物利用度, 又可避免大量附加成分对患者的毒副作用; (4) 制剂制备时保持了最佳结晶状态且具有足够小的药物粒度, 同时该剂型的微粒特性可改变药物静脉注射的药动学特征, 有高效、低毒的效果; (5) 将药物制成不同粒径或进行表面修饰, 制备被动靶向和主动靶向纳米混悬剂, 可增加病灶部位药物浓度, 降低给药剂量, 减少药物毒副作用。

## 2 纳米混悬剂给药系统的应用

药物纳米混悬剂有口服、静脉注射、眼部、肺部、经皮给药等多种给药途径。2016年5月前已上市的载药纳米混悬剂见表1。

表1 2016年5月前上市的载药纳米混悬剂

药品名称	商品名	研发公司	适应证	给药途径
紫杉醇	Abraxane <sup>TM</sup>	美国生命科学公司	转移性乳腺癌	静脉注射
西罗莫司	Rapamune <sup>TM</sup>	Elan Nanosystems	抑制免疫	口服
阿瑞吡坦	Emend <sup>TM</sup>	Elan Nanosystems	止吐	口服

### 2.1 口服给药系统

口服给药被认为是最安全、方便的药物递送系统。通常依据生物药剂学分类系统, 化合物II类和IV类水溶性差, 进入体内后不能获得满意的血药浓度, 无法产生预期的疗效。将其制备成纳米混悬剂后, 粒径小、比表面积大、对黏膜的黏附性较强, 可延长药物在胃肠道的滞留时间, 以提高其生物利用度。非布索坦属于水难溶性药物, 药物的溶解度、溶出速率会影响其口服生物利用度。Ahuja BK等<sup>[4]</sup>制备了非布索坦纳米混悬剂, 在所有测试的pH条件下非布索坦饱和溶解度和溶出速度均显著增加; 在SD大鼠体内进行的药动学实验中, 与普通非布索坦片比较, 纳米混悬剂显著提高了非布索坦在体内的 $c_{max}$ 和 $AUC_{0-\infty}$ , 生物利用度提高了221.6%。毛利娟等<sup>[5]</sup>制备了非诺贝特纳米混悬剂, 解决了非诺贝特水溶性差、吸收慢、生物利用度差的缺点, 为其临床更广泛地应用奠定了基础。目前, 国内多个课题组申请了药物制备成口服纳米混悬剂的专利。张建军等<sup>[6]</sup>申请了一种

Δ 基金项目: 山东省科技发展计划项目(No.2014GZX221002)

\* 主管药师, 硕士。研究方向: 药物新剂型与新技术。电话: 0531-81213061。E-mail: wll198755\_luck@163.com

# 通信作者: 高级工程师。研究方向: 药物制剂工艺与生产。电话: 0531-81213061。E-mail: zhangqiang@126.com

口服葛根素纳米混悬剂,涉及葛根素和白蛋白,可显著提高葛根素的生物利用度。谢燕等<sup>[7]</sup>申请了一种杨梅素纳米混悬剂专利,将杨梅素纳米混悬剂进行冷冻干燥,所得冻干粉加入适当赋形剂,进一步制备口服液、片剂、颗粒剂、胶囊剂等不同口服制剂。

口服纳米混悬液适用于临床上有吞咽困难的儿童和老人,但有时纳米混悬剂在溶液状态下不稳定,因此固体剂型纳米混悬剂成为研究的热点之一。罗开沛等<sup>[8]</sup>采用流化床法制备了水飞蓟素纳米结晶微丸,体外释放试验结果表明,与原料药比较,将水飞蓟素制成纳米结晶微丸的溶出度显著升高。Gora S等<sup>[9]</sup>采用高压均质法制备缬沙坦纳米混悬剂后进行冷冻干燥制成冻干粉末。Sun W等<sup>[10]</sup>制备了伊曲康唑纳米混悬剂后,再压制成纳米结晶片。Liu DD等<sup>[11]</sup>首先采用超声沉淀技术制备了卡维地洛纳米混悬剂冻干粉剂,然后将其与甘露醇、聚维酮S-630装入半透性胶囊壳中制备成载卡维地洛纳米混悬剂渗透泵控释胶囊。以上将纳米混悬剂制成胶囊或片剂的方法,均提高了药物的稳定性与口服生物利用度。

## 2.2 静脉注射给药系统

静脉注射被认为是在紧急情况下的最佳给药途径。然而,静脉注射给药体积通常为1~10 mL,对于水溶性差的药物很难配制至所需浓度。加入表面活性剂虽可达到要求(如紫杉醇注射液中加入聚氧乙烯蓖麻油可有效提高前者的浓度),但通常会带来严重的毒副作用。助溶剂混合应用(如聚乙二醇和乙醇)是增加水溶性差药物溶解的另一种方法,然而其输入体内过程中药物可能会重新沉淀。而制备成纳米混悬剂后可克服以上缺点,同时纳米混悬剂具有高载药量和合适的粒径,静脉注射后在人体中的分布具有明显的被动靶向特点,主要存在于单核巨噬细胞系统,如肝、脾、肺、淋巴结以及少量骨髓中。与溶液制剂比较,纳米混悬剂可能会改变药物静脉注射的药动学特征,如延长 $t_{1/2}$ 和MRT。本课题组以多西他赛为模型药物,以无毒、生物相容性好的脂质类材料为载体,采用高压均质法制备了可生物降解的脂质纳米混悬剂(DTX-LNS);小鼠体内组织分布实验表明,DTX-LNS在肿瘤组织蓄积的同时,在正常组织的分布减少,从而降低了对正常组织的毒副作用;药效学实验结果表明,与多帕菲<sup>®</sup>比较,DTX-LNS毒副作用很小<sup>[12]</sup>。本课题组于2010年申请了含有多西他赛的纳米结晶制剂及其冻干剂制备方法的专利<sup>[13]</sup>。

值得注意的是,混悬剂中的药物粒子可能会发生团聚导致毛细血管堵塞、阻碍血液流通。因此,确保注射用纳米混悬剂的稳定性至关重要,是目前研究的关键问题之一。Li YJ等<sup>[14]</sup>将 $\beta$ -乳球蛋白( $\beta$ -LG)包裹到紫杉醇纳米混悬剂(PTX-NS)粒子表面,并对其在体内评价,结果 $\beta$ -LG中蛋白质的疏水区和药物颗粒的疏水性表

面之间的相互作用显著提高了PTX-NS的稳定性。重要的是,PTX-NS能够以非能量依赖的方式直接穿过细胞膜易位到细胞质,在核内体-溶酶体系内没有滞留,从而避免被溶酶体内各种酶及酸性环境所破坏,利于药效的发挥。

## 2.3 眼部给药系统

由于血-眼屏障的作用,通过口服或静脉给药后药物暴露在眼组织的含量非常低。因此,眼病的治疗多以局部给药为主。目前,难溶性药物的眼部给药剂型主要是混悬液、黏稠溶液、软膏等。然而,难溶性药物的传统眼部给药剂型受流泪、眼结膜吸收、眼泪稀释等因素影响,使药物的生物利用度较低。将药物制备成纳米混悬剂后,粒径减小可增加药物与角膜的接触面积与滞留时间,提高药物在受感染组织中的浓度和难溶性药物的溶解度,增强疗效。Luschmann C等<sup>[15]</sup>制备了环孢素纳米混悬剂与胶束制剂,并以兔眼为模型评价了其耐受性与在眼角膜组织的药物释放量。结果表明,纳米混悬剂组与胶束组眼角膜组织中药物浓度远高于市售制剂Restasis<sup>®</sup>组。祝红达等<sup>[16]</sup>申请了一项伏立康唑眼用纳米结晶制剂及其制备方法的专利,其特点在于从纳米结晶技术和眼用渗透促进剂两方面提高了难溶性药物伏立康唑的溶解度,增强了其与角膜的黏附力和渗透性。

纳米混悬剂,特别是阳离子纳米混悬剂,尤其适用于难溶性、难吸收性药物的眼部给药。但是,多数纳米混悬剂的助悬剂为表面活性剂,可能对眼有一定的刺激性和毒性。因此,将纳米混悬液进行修饰或包裹在合适的凝胶基质、生物黏附基质中,甚至制成眼用植入剂,可能起到更好的缓释效果。

## 2.4 肺部给药系统

肺部疾病是复杂的呼吸道疾病,通常与肺部炎症相关。与口服、静脉注射给药比较,肺部给药有独特的优势,以较低的剂量就可得到较显著的疗效。肺部给药通常被认为是治疗肺部疾病的一线治疗策略;同时,作为非侵入性给药途径,肺部给药更易被患者接受。由于肺部肺泡囊表面积较大、毛细血管丰富、转运距离短,因此肺部给药吸收迅速,可避免胃肠道酶类的代谢作用和肝的首关效应。同时,纳米混悬液药物粒径小,又有较强的生物黏附性,可使药物不易被纤毛运动快速清除,延长药物在鼻腔内的滞留时间,从而提高药物的生物利用度。Zhang Y等<sup>[17]</sup>通过微射流法制备了布地奈德纳米混悬剂用于肺部给药,稳定性与分散性均较好;与正常颗粒和微粉化颗粒比较,纳米混悬剂更容易在肺内分布,又有较强的生物黏附性,提高了药物的生物利用度。李浩莹等<sup>[18]</sup>将二丙酸倍他米松分散在水中,获得悬浮液,经均质、灭菌,制得二丙酸倍他米松纳米混悬吸入剂,均质的压力为200~2 000 Bar(1 Bar=100 kPa)。据此制得的二丙酸倍他米松雾化吸入剂分散稳定性好、肺

部沉积率高、药物用量少、生物利用度高、毒副作用低。该吸入混悬剂的制备方法于2012年申请了专利。

纳米混悬剂能提高药物在肺部的生物利用度,但肺部给药系统中的团聚现象会影响药物的沉积量和位点,从而影响药效。因此,相关研究需要从沉积量和位点两方面控制纳米混悬剂的稳定性。

## 2.5 经皮给药系统

经皮给药避免了口服给药可能发生的首关效应及胃肠灭活作用,也可作为一种有效的药物储库,不断地将药物相对稳定、持久地释放到血液中。但经皮给药制剂会受到药物溶解度、稳定性、溶出速率的影响。

纳米混悬剂粒径小,可提高药物透过皮肤的速率,增加其在皮肤的累积量,提高治疗效果,延长作用时间,减少用药次数,增加患者用药依从性。Sato T等<sup>[19]</sup>采用碾磨法制备了亲水性药物核黄素的非水溶剂纳米混悬剂用于皮肤给药,其平均粒径为206~469 nm。药物渗透性评价结果表明,以油酸为溶剂的核黄素纳米混悬剂透过大鼠皮肤的累积量和渗透率约为未经处理的核黄素的3倍;核黄素纳米混悬剂的荧光成像结果也表明,核黄素可渗透到皮肤的角质层,提高亲水性药物的皮肤渗透性。

## 2.6 其他给药系统

纳米混悬剂也可用于其他给药途径。沈成英等<sup>[20]</sup>研制了波棱甲素新型纳米混悬速溶膜,用于舌下给药时在唾液中能快速崩解并释放药物,可提高水溶性差药物的生物利用度。Rana P等<sup>[21]</sup>制备了包含卡维地洛纳米混悬剂的口腔黏附片(含黏膜黏附层、纳米混悬剂层、背衬层),通过避免首关效应提高药物的生物利用度。Saindane NS等<sup>[22]</sup>采用溶剂超声沉淀法制备了卡维地洛纳米混悬剂,并将其掺入原位凝胶聚合物相,制备载纳米混悬剂的原位凝胶鼻喷制剂。结果发现,含有0.5%吉兰糖胶的鼻喷制剂具有良好的凝胶化能力,可连续释药12 h;兔体内药动学研究表明,原位鼻喷雾制剂的绝对生物利用度(69.38%)显著高于口服卡维地洛(25.96%),平均滞留时间延长至8.65 h。Bhavna K等<sup>[23]</sup>制备了多奈哌齐纳米混悬剂,该多奈哌齐壳聚糖纳米混悬剂可通过滴鼻给药途径递送药物到脑部,是治疗阿尔茨海默病潜在的新递送系统。Xu H等<sup>[24]</sup>首次合成海藻酸盐接枝N-异丙基丙烯酸酰胺共聚物,然后将制备的小檗碱纳米混悬剂嵌入共聚物,可以实现药物的持续释放,并可作为医用创伤敷料,有效用于促进伤口的愈合及防止感染。

## 3 结语

随着越来越多的药物纳米混悬剂的上市和临床研究的进行,纳米混悬剂已成为国内外研究的热点。然而,现有的纳米混悬剂研究主要针对难溶性药物的溶解度和溶出度问题,较少涉及到药物在体内的主动靶向行为。因此,通过对纳米混悬剂中药物粒子进行表面修

饰,以实现药物的靶向给药是今后研究的发展趋势。主动靶向纳米混悬剂在药动学、药效学及毒性反应方面显示出一定的优势,具有良好的临床应用前景。

## 参考文献

- [1] Shi Y, Porter W, Merdan T, *et al.* Recent advances in intravenous delivery of poorly water-soluble compounds[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2009, 6(12):1261-1282.
- [2] Chin WW, Parmentier J, Widzinski M, *et al.* A brief literature and patent review of nanosuspensions to a final drug product[J]. *J Pharm Sci*, 2014, 103(10):2980-2999.
- [3] 贺艳丽,张迎庆.难溶性药物纳米混悬剂的制备方法[J]. *中国药房*, 2016, 27(4):556-559.
- [4] Ahuja BK, Jena SK, Paidi SK, *et al.* Formulation, optimization and in vitro-in vivo evaluation of febuxostat nanosuspension[J]. *Int J Pharm*, 2015, 478(2):540-552.
- [5] 毛利娟,徐元龙,李学明,等.非诺贝特纳米混悬剂的制备及其体外溶出性考察[J]. *中国药房*, 2010, 21(45):4268-4271.
- [6] 张建军,吕慧侠,高缘,等.提高葛根素生物利用度的口服葛根素纳米混悬剂:中国,200910030365.8[P]. 2009-08-26.
- [7] 谢燕,林国钊,姚雅淑,等.一种杨梅素纳米混悬剂及其制备方法:中国,201310005185.0[P]. 2013-05-08.
- [8] 罗开沛,李小芳,杨露,等.流化床法制备水飞蓟素纳米结晶微丸[J]. *中成药*, 2016, 38(5):1024-1029.
- [9] Gora S, Mustafa G, Sahni J, *et al.* Nanosizing of valsartan by high pressure homogenization to produce dissolution enhanced nanosuspension: pharmacokinetics and pharmacodynamic study[J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(3):940-950.
- [10] Sun W, Ni R, Zhang X, *et al.* Spray drying of a poorly water-soluble drug nanosuspension for tablet preparation: formulation and process optimization with bioavailability evaluation[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2015, 41(6):927-933.
- [11] Liu DD, Yu SH, Zhu ZH, *et al.* Controlled delivery of carvedilol nanosuspension from osmotic pump capsule: in vitro and in vivo evaluation[J]. *Int J Pharm*, 2014, 475(1/2):496-503.
- [12] Wang LL, Liu ZH, Liu DH, *et al.* Docetaxel-loaded-lipid-based nanosuspensions (DTX-LNS): preparation, pharmacokinetics, tissue distribution and antitumor activity[J]. *Int J Pharm*, 2011, 413(1/2):194-201.
- [13] 张娜,王丽丽,孙晓利,等.含有多西他赛的纳米结晶制剂及其冻干剂的制备方法:中国,201010011486.0[P]. 2010-07-14.
- [14] Li YJ, Wu ZN, He W, *et al.* Globular protein-coated paclitaxel nanosuspensions: interaction mechanism, direct cytosolic delivery, and significant improvement in pharmacokinetics[J]. *Mol Pharm*, 2015, 12(5):1485-1500.
- [15] Luschmann C, Herrmann W, Strauss O, *et al.* Ocular delivery systems for poorly soluble drugs: an in-vivo evaluation

# 香鳞毛蕨的化学成分及药理作用研究进展<sup>Δ</sup>

朱冲冲<sup>1,2,\*</sup>, 彭冰<sup>1,2</sup>, 曾祖平<sup>1,2</sup>, 韩旭阳<sup>1,2</sup>, 王宏<sup>1,2</sup>, 王天园<sup>1,2</sup>, 何薇<sup>1,2,#</sup> (1.北京市中医研究所, 北京 100010; 2.首都医科大学附属北京中医医院, 北京 100010)

中图分类号 R282.71 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)10-1418-06  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.10.33

**摘要** 目的:为香鳞毛蕨进一步开发利用提供参考。方法:以“香鳞毛蕨”“化学成分”“药理作用”“*Dryopteris fragrans*”“*Dryofragin*”“*Aspidin BB*”“*Aspidin PB*”等为关键词,组合查询1980年1月—2016年7月在PubMed、Web of Science、Elsevier、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献,对香鳞毛蕨的化学成分及药理作用进行综述。结果与结论:共检索到相关文献232篇,其中有效文献55篇。香鳞毛蕨对各种皮肤病及类风湿性关节炎有很好的疗效,被誉为“皮肤病的克星”。迄今为止从香鳞毛蕨中分离得到了75个化合物,主要类型包括间苯三酚类、萜类、黄酮类及苯丙素类等,具有抗肿瘤、抗菌、止痒、抗过敏等多种药理作用。间苯三酚类是香鳞毛蕨的特征性化学成分,是发挥相关功效作用的主要有效成分,但也具有一定的毒性。除应对间苯三酚类成分进行深入探索外,还应对其有毒成分及其毒理机制进行深入系统地研究。

**关键词** 香鳞毛蕨;化学成分;药理作用

香鳞毛蕨 [*Dryopteris fragrans* (L.) Schott] 是鳞毛蕨科 (Dryopteridaceae) 鳞毛蕨属 (*Dryopteris* Adans.) 植物, 全草入药; 多生长于高寒地区的滑石坡、森林中的碎石坡上和火山周围的岩浆缝隙中; 新鲜植物揉碎闻之略具香味, 故称香鳞毛蕨; 主要分布于我国东北、华北各省, 俄罗斯、日本、朝鲜以及欧洲、北美洲亦都有分布<sup>[1]</sup>。香鳞毛蕨对各种皮肤病及类风湿性关节炎有很好的疗效, 尤其是我国黑龙江省北部的居民把香鳞毛蕨誉为“皮肤病的克星”, 当地居民用香鳞毛蕨的水提取液涂搽患处治疗牛皮癣、皮疹、皮炎、痤疮等<sup>[2]</sup>。香鳞毛蕨的化学成

分比较复杂, 从中分离得到了多种类型的化学成分。其中, 具有生物活性的成分主要有间苯三酚类、萜类、黄酮类及苯丙素类等。该植物所含有的化学成分具有抗肿瘤、抗菌、止痒、抗过敏等多种药理作用。笔者以“香鳞毛蕨”“化学成分”“药理作用”“*Dryopteris fragrans*”“*Dryofragin*”“*Aspidin BB*”“*Aspidin PB*”等为关键词, 组合查询1980年1月—2016年7月在PubMed、Web of Science、Elsevier、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献。结果, 共检索到相关文献232篇, 其中有效文献55篇。现对香鳞毛蕨的化学成分及药理作用进行综述,

- [J]. *Int J Pharm*, 2013, 455(1/2): 331-337.
- [16] 祝红达, 戴助, 徐瑶, 等. 一种伏立康唑眼用纳米结晶制剂及其制备方法: 中国, 201410507426.6[P]. 2014-12-10.
- [17] Zhang Y, Zhang J. Preparation of budesonide nanosuspensions for pulmonary delivery: characterization, in vitro release and in vivo lung distribution studies[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2016, 44(1): 285-289.
- [18] 李浩莹, 宋爽, 郭静, 等. 一种二丙酸倍他米松雾化吸入剂的制备方法: 中国, 201210568048.3[P]. 2013-03-20.
- [19] Sato T, Takeuchi H, Sakurai T, et al. Characterization of a riboflavin non-aqueous nanosuspension prepared by bead milling for cutaneous application[J]. *Chem Pharm Bull: Tokyo*, 2015, 63(2): 88-94.
- [20] 沈成英, 王治, 徐和, 等. Box-Behnken设计-效应面法优化波棱甲素新型纳米混悬速溶膜[J]. *中草药*, 2014, 45(1): 37-41.
- [21] Rana P, Murthy RS. Formulation and evaluation of mucoadhesive buccal films impregnated with carvedilol nanosuspension: a potential approach for delivery of drugs having high first-pass metabolism[J]. *Drug Deliv*, 2013, 20(5): 224-235.
- [22] Saindane NS, Pagar KP, Vavia PR. Nanosuspension based in situ gelling nasal spray of carvedilol: development, in vitro and in vivo characterization[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2013, 14(1): 189-199.
- [23] Bhavna K, Md S, Ali A. Donepezil nanosuspension intended for nose to brain targeting: in vitro and in vivo safety evaluation[J]. *Int J Biol Macromol*, 2014, 67(3): 418-425.
- [24] Xu H, Yuan XD, Shen BD, et al. Development of poly (N-isopropylacrylamide)/alginate copolymer hydrogel-grafted fabrics embedding of berberine nanosuspension for the infected wound treatment[J]. *J Biomater Appl*, 2014, 28(9): 1376-1385.

Δ 基金项目:北京市自然科学基金资助项目(No.7144200)

\* 硕士研究生。研究方向:中药化学。电话:010-52176919。E-mail: zhucongcong0108@163.com

# 通信作者:研究员。研究方向:中药制剂与成分分析。电话:010-52176919。E-mail: hewei1124@sina.com.cn

(收稿日期:2016-05-19 修回日期:2016-10-18)

(编辑:刘明伟)