

# 雷公藤红素口腔溃疡膜剂的制备及其质量初步评价<sup>Δ</sup>

龚琴琴\*,王倩,郭玲#,徐剑,张永萍(贵州中医药大学药学院,贵阳 550025)

中图分类号 R283.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)21-2574-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.21.03

**摘要** 目的:制备雷公藤红素口腔溃疡膜剂,并初步评价其质量。方法:以药膜外观、成膜性、韧性的综合评分为指标,控制处方中主药雷公藤红素的用量为0.05%,通过正交试验优选口腔溃疡膜剂中辅料淀粉、羧甲基纤维素钠、甘油、炼蜜的用量,筛选最佳处方,并进行验证试验。测定按最优处方制备的膜剂的黏附力,并采用紫外-可见分光光度法测定膜剂中雷公藤红素的含量。结果:雷公藤红素口腔溃疡膜剂中各辅料的最佳处方用量分别为淀粉1.0 g、羧甲基纤维素钠0.2 g、甘油0.4 g、炼蜜1.5 g;3次验证试验中,所制膜剂的外观形态均较好。按最优处方制备的膜剂的平均黏附力为4.2 g,雷公藤红素的平均含量为0.135 3 mg/cm<sup>2</sup>(RSD=1.90%,n=3)。结论:本研究优选出了可用于治疗口腔溃疡的雷公藤红素膜剂的最佳处方,所制膜剂成膜性好、质量稳定均一。

**关键词** 雷公藤红素;口腔溃疡;膜剂;质量评价

## Preparation and Primary Quality Evaluation of Celastrol Oral Ulcer Film

GONG Qinqin, WANG Qian, GUO Ling, XU Jian, ZHANG Yongping (School of Pharmacy, Guizhou University of TCM, Guiyang 550025, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To prepare Celastrol oral ulcer film, and to evaluate its quality primarily. METHODS: The comprehensive scores of the appearance, film formation and toughness of the drug film were used as indicators, and the amount of celastrol was controlled to 0.05%. Orthogonal test was used to optimize the amount of excipients as starch, sodium carboxymethyl cellulose, glycerol and condensed honey, so as to optimize the formulation; the validation test was performed. The adhesion force of the film prepared by the optimal formulation were determined. UV spectrophotometer was used to detect the content of celastrol in the film. RESULTS: The optimal dosage of each excipient in Celastrol oral ulcer film was starch 1.0 g, sodium carboxymethyl cellulose 0.2 g, glycerin 0.4 g, condensed honey 1.5 g. In 3 times of validation tests, the appearance of the prepared film was good. The average adhesion of the film prepared by the optimal formulation was 4.2 g, and the average content of celastrol was 0.135 3 mg/cm<sup>2</sup> (RSD=1.90%, n=3). CONCLUSIONS: In this study, the best formulation of Celastrol oral ulcer film was optimized, and the film forming ability of the prepared film is good and the quality is stable and uniform.

**KEYWORDS** Celastrol; Oral ulcer; Film; Quality evaluation

口腔溃疡是一种常见的发生于口腔黏膜的溃疡性损伤病症,具有自发性和复发性的特点,其发病率居于口腔黏膜疾病的首位<sup>[1]</sup>,我国至少有20%的人群曾患有口腔溃疡<sup>[2]</sup>。口腔溃疡的发病机制至今尚未完全阐明,普遍认为机体内促炎与抗炎因子失衡引起的免疫反应是导致口腔溃疡的主要因素<sup>[3]</sup>。目前,从抗炎、免疫调节、减轻疼痛和促进溃疡面愈合出发的对症治疗仍是口

腔溃疡的主要治疗方式<sup>[3]</sup>。糖皮质激素、非甾体类抗炎药等是复发性口腔溃疡的常用药物,但长期使用易产生毒性反应和副作用,诱发或加剧感染<sup>[4]</sup>。随着中医药技术的进步和中医学对口腔溃疡发病机制的深入认识,中药制剂因其在抗复发和并发症治疗方面具有优势,且副作用小<sup>[4]</sup>,因而被广泛用于口腔溃疡的治疗。然而,目前市场上常用于治疗口腔溃疡的冰硼散、意可贴、蜂胶口腔膜和西瓜霜等中药制剂并不能根治溃疡,且停药后易复发。因此,研发一种能根治口腔溃疡且使用方便的新剂型药物很有必要。

雷公藤红素(Celastrol)是从我国传统中药雷公藤中分离出的一种活性较高的五环三萜类化合物<sup>[5]</sup>,具有显著的抗炎和免疫抑制活性<sup>[6]</sup>。现代药理学研究表明,雷

<sup>Δ</sup> 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81960650);贵州省中医药管理局中医药、民族医药科学技术研究课题(No.QZYY-2019-054);贵阳中医学院博士科研启动基金项目(No.[2019]15号)

\* 硕士研究生。研究方向:中药新技术与新制剂。E-mail: 1605947845@qq.com

# 通信作者:讲师,博士。研究方向:中药新技术与新制剂。E-mail: glgwz1989@163.com

公藤红素可以通过调节炎症信号通路,抑制炎症因子产生和调节T、B淋巴细胞的增殖和活化来发挥抗炎及免疫抑制作用<sup>[7]</sup>,且不会引起如糖皮质激素类药物一样的毒副作用,极具治疗口腔溃疡的开发潜能<sup>[8-11]</sup>。目前,临床上用于治疗口腔溃疡的多种药物剂型中,膜剂由于其局部给药、稳定性好、剂量准确和使用方便等优点被广泛使用<sup>[12-13]</sup>。鉴于雷公藤红素的药理活性,本课题组拟制备雷公藤红素口腔溃疡膜剂(以下简称“雷公藤红素膜剂”),并采用正交试验优化其处方,以期利用膜剂的直接接触、贴附持效的给药优势,充分发挥雷公藤红素的治疗作用,为治疗口腔溃疡的新药以及新制剂的开发奠定基础。

## 1 材料

### 1.1 仪器

UV-900S型紫外-可见分光光度计(上海元析仪器有限公司);AE/240型十万分之一电子天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司];HPD-101-3A型电热恒温干燥箱(常州市华普达教学仪器有限公司);SB-4200D型超声仪(宁波新艺超声设备有限公司);DRHH-S4型数显恒温水浴锅(上海双捷实验设备有限公司)。

### 1.2 药品与试剂

雷公藤红素对照品(成都普菲德生物科技有限公司,批号:18032109,纯度: $>98.0\%$ );蜂蜜(南京常力蜂业有限公司,批号:20190528);液体石蜡(成都金山化学试剂有限公司,批号:20160417);甘油(重庆茂业化学试剂有限公司,批号:20181028);淀粉(天津市科密欧化学试剂有限公司,批号:20180110);羧甲基纤维素钠(上海源叶生物科技有限公司,批号:s14016);其余试剂均为分析纯,水为实验室自制蒸馏水。

## 2 方法与结果

### 2.1 雷公藤红素膜剂的制备工艺

将处方量的淀粉加至7倍量(mL/g)的水中,在80℃水浴中加热使其糊化而成糊状。向处方量的羧甲基纤维素钠中加入50倍量(mL/g)60℃的水,静置10 min后,轻轻搅拌使其溶解充分。将处方量的蜂蜜在110℃下稍稍加热后加入适量水,炼制成嫩蜜(即色泽变化不明显,稍有黏性)(简称“炼蜜”),放凉,备用。称取处方量的甘油、雷公藤红素(使处方中主药含量为0.05%<sup>[14]</sup>),将其与上述制备好的淀粉糊、羧甲基纤维素钠溶液、炼蜜混合,并搅拌使其混合均匀,超声(功率:400 W,频率:53 kHz)10 min除气泡后,平铺于预热至60℃且涂有液体石蜡的玻璃板上,然后将玻璃板放入干燥箱内,于60℃下烘干得到药膜<sup>[15]</sup>,揭下后切成1.0 cm×1.0 cm的

大小,即得成品。

### 2.2 雷公藤红素膜剂的成型性评价标准

雷公藤红素膜剂的成型性评价标准包括成膜性、外观和韧性。(1)成膜性——依据成膜时间和脱膜的难易程度进行评价,成膜时间短、脱下的膜越完整者分值越高,满分为10分<sup>[16]</sup>。具体为:成膜时间小于60 min且脱膜完整,评分为10分;成膜时间60~70 min,且脱膜完整,评分为9分;成膜时间70~80 min,脱膜过程有1~2个裂孔,评分为8分;成膜时间80~90 min,脱膜过程有3~4个小孔,评分为7分;成膜时间90~100 min,脱膜过程有部分膜剂(小于总面积的30%)难以脱下,评分为6分;成膜时间110~120 min,脱膜过程有部分膜剂(约为总面积的30%~50%)难以脱下,评分为5分;成膜时间120~130 min,脱膜过程有大部分膜剂(大于总面积的50%)难以脱下,评分为4分;成膜时间大于130 min,且不能脱膜,评分为0。(2)外观——通过随机选取10名志愿者采用目测、手触摸膜剂表面以及观察气泡量来评价,满分为10分<sup>[15]</sup>。具体为:膜剂色泽均匀、表面光滑、无气泡,评分为10分;膜剂色泽均匀、表面光滑,有1~7个气泡,评分分别为9~3分;膜剂色泽均匀、表面粗糙,有少量气泡(8~24个),评分为2分;膜剂色泽不均匀、表面粗糙,有大量气泡( $\geq 25$ 个),评分为1分;膜剂不成型,评分为0分。取10名志愿者评分的平均值作为最终的外观评分。(3)韧性——以耐折度(折叠次数)评价膜剂的柔软性,取相同大小的膜剂(1 cm×1 cm)反复折叠,折叠次数越多且膜无破损的分值越高,满分为10分<sup>[17]</sup>。具体为:可折叠6次,评分为10分;可折叠5次,评分为9分;可折叠4次,评分为8分;可折叠3次,评分7分;可折叠2次,评分为6分;可折叠1次,评分为5分;可折叠0次,评分为0分。

### 2.3 正交试验优选雷公藤红素膜剂的最优处方

2.3.1 试验设计 淀粉可作为填充剂,且具有黏合作用,在膜剂中也可作为黏合剂<sup>[15]</sup>;羧甲基纤维素钠与直链淀粉相似,具有很好的黏合、增稠作用,在膜剂中作增稠剂<sup>[18]</sup>;甘油具有3个羟基,与水的亲和力很强,在膜剂中可起到增塑的作用<sup>[15]</sup>;炼蜜是蜂蜜经炼制而成,除去了蜂蜜中的杂质和微生物,也增强了黏合力,且蜂蜜具有抗菌、抗炎等药理作用<sup>[18]</sup>,可以增强雷公藤红素口腔溃疡膜剂的药效。因此,本课题组在研究辅料对膜剂成型影响的预试验基础上,以淀粉、羧甲基纤维素钠、甘油、炼蜜的用量为考察因素,每个因素各取3个水平,以成膜性、外观、韧性的综合评分(即3项评分相加,总分最高为30分)为指标,通过 $L_9(3^4)$ 正交试验来确定4种辅料

的最佳用量。因素与水平见表1,正交试验安排与结果见表2,方差分析结果见表3。

表1 因素与水平表

Tab 1 Factors and levels

水平	因素			
	A(淀粉用量),g	B(羧甲基纤维素钠用量),g	C(甘油用量),g	D(炼蜜用量),g
1	0.5	0.1	0.2	1.5
2	1.0	0.2	0.3	2.0
3	1.5	0.3	0.4	2.5

表2 正交试验安排与结果

Tab 2 Orthogonal test arrangement and results

处方号	A	B	C	D	成膜性	外观	韧性	综合评分
1	0.5	0.1	0.2	1.5	8.5	8.0	8.0	24.5
2	0.5	0.2	0.3	2.0	8.5	8.0	9.0	25.5
3	0.5	0.3	0.4	2.5	8.7	8.5	9.0	26.2
4	1.0	0.1	0.3	2.5	8.0	8.0	8.3	24.3
5	1.0	0.2	0.4	1.5	9.0	9.0	9.0	27.0
6	1.0	0.3	0.2	2.0	8.3	8.8	9.0	26.1
7	1.5	0.1	0.4	2.0	8.5	8.3	8.0	24.8
8	1.5	0.2	0.2	2.5	8.8	9.0	8.8	26.6
9	1.5	0.3	0.3	1.5	8.8	8.5	8.5	25.8
$K_1$	25.40	24.53	25.73	25.77				
$K_2$	25.80	26.37	25.20	25.47				
$K_3$	25.73	26.03	26.00	25.70				
R	0.40	1.83	0.80	0.30				

表3 方差分析结果

Tab 3 Results of variance analysis

方差来源	SS	MS	F	P
A	0.276	0.138	0.120	>0.05
B	5.722	2.861	12.089	<0.05
C	0.996	0.498	0.486	>0.05
D(误差)	0.149	0.074	0.064	>0.05

注:  $F_{0.05}(2,2)=19.000$

Note:  $F_{0.05}(2,2)=19.000$

从直观分析和方差分析结果来看,影响药膜质量的因素主次顺序依次为  $B>C>A>D$ ,最优处方为  $A_2B_3C_3D_1$ ,即处方中各辅料的最优用量分别为淀粉1.0 g、羧甲基纤维素钠0.2 g、甘油0.4 g、炼蜜1.5 g。总处方量为3.1 g,其中雷公藤红素的含量为0.05%。

2.3.2 验证试验 按照正交试验筛选出的最优工艺平行制备3份雷公藤红素膜剂,按“2.2”项下的评分标准进行评价并计算综合评分。结果显示,所得膜剂为橙黄色半透明状,外观状态良好,综合评分均在27分左右,见表4。按最优处方制备的雷公藤红素膜剂外观见图1。

#### 2.4 雷公藤红素膜剂黏附力的测定

取2块同等大小的钢盘,一块固定在天平托盘下,一块固定在桌面上;取按“2.3”项下最优处方制备所得雷公藤红素药膜(1 cm×1 cm),用水润湿(约10 s)后将其放在衬有橡皮层的2块钢盘间紧压1 min,在天平的另一托盘上增加砝码,直到橡皮层的接触面分离,其分离时所用

表4 最优处方验证试验结果(分)

Tab 4 Results of validation test of the optimal formulation(score)

样品编号	成膜性	外观	韧性	综合评分
1	9.3	9	9	27.3
2	9.1	9.1	9	27.2
3	9.1	9.2	9	27.3

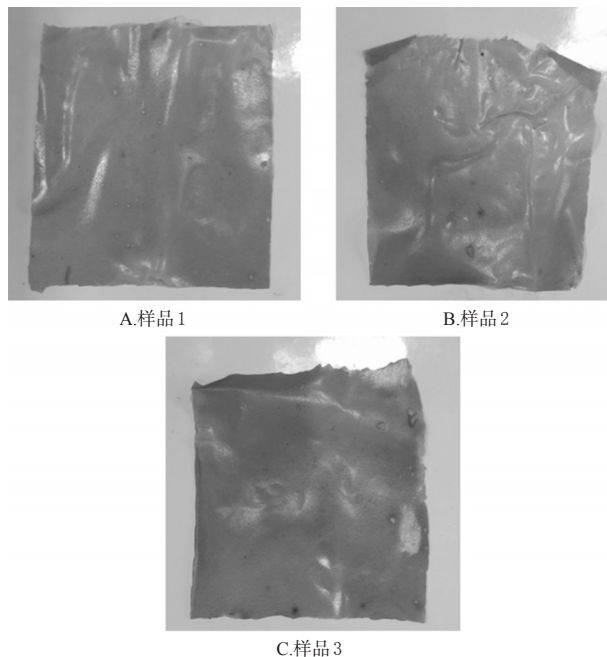


图1 最优处方下的雷公藤红素膜剂外观

Fig 1 Appearance of cleastrol film under the optimal formulation

砝码的质量即为药膜的黏附力<sup>[19]</sup>。重复测定5次。结果显示,雷公藤红素膜剂的黏附力为3.5~4.7 g,平均黏附力为4.2 g,黏附力适中<sup>[20]</sup>。

#### 2.5 雷公藤红素膜剂的含量测定

采用紫外分光光度法测定膜剂中雷公藤红素的含量。

2.5.1 溶液的制备 ①雷公藤红素对照品贮备液:精密称定雷公藤红素对照品适量,置于10 mL棕色量瓶中,加适量甲醇超声(频率:400 W,功率:53 kHz)10 min使其溶解,再用甲醇定容至刻度,制成质量浓度为218 μg/mL的对照品贮备液。②供试品溶液:取雷公藤红素膜剂约2.0 cm×3.0 cm,剪碎,加入30 mL甲醇,于36 ℃水浴加热使其溶解,转移到50 mL棕色量瓶中,再用甲醇定容至刻度,然后以0.22 μm微孔滤膜过滤,收集滤液,即得。

2.5.2 专属性试验 按照“2.3”项下最优处方的辅料用量,按“2.2”项下方法制备不含雷公藤红素的空白膜剂,然后按“2.5.1②”项下方法制备成空白溶液。另取“2.5.1

①”下雷公藤红素对照品贮备液1 mL至10 mL棕色量瓶中,用甲醇稀释至刻度,得到雷公藤红素标准溶液。分别将空白溶液和雷公藤红素标准溶液于300~600 nm波长范围内进行紫外-可见光扫描。结果显示,雷公藤红素在可见光区425 nm波长处有最大吸收,而空白膜剂无吸收,不会干扰雷公藤红素的测定,所以确定425 nm为雷公藤红素的检测波长。雷公藤红素对照品及空白膜剂的紫外-可见光扫描图见图2。

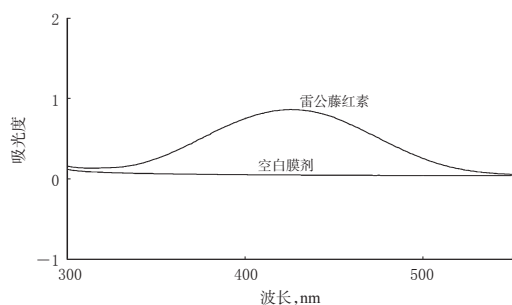


图2 紫外-可见光扫描图

Fig 2 UV-vis spectral scanning diagram

2.5.3 标准曲线的建立 分别精密量取“2.5.1①”项下雷公藤红素对照品贮备液0.4、0.6、0.8、1.2、1.5 mL到10 mL棕色量瓶中,再用甲醇定容至刻度,得到质量浓度范围为8.72~32.70  $\mu\text{g/mL}$ 的系列标准溶液。分别采用紫外-可见分光光度计测定其在425 nm波长处的吸光度( $A$ )值。以 $A$ 为纵坐标、雷公藤红素质量浓度( $X, \mu\text{g/mL}$ )为横坐标绘制标准曲线,得到回归方程为 $A=0.0222X+0.017(R^2=0.9999)$ ,表明雷公藤红素质量浓度在8.72~32.70  $\mu\text{g/mL}$ 范围内与其吸光度具有良好的线性关系。

2.5.4 精密度试验 分别量取“2.5.1①”项下雷公藤红素对照品贮备液0.5、0.8、1.3 mL至10 mL棕色量瓶中,用甲醇定容至刻度,制成低、中、高质量浓度的溶液,每个质量浓度平行5份。分别采用紫外-可见分光光度计测定其在425 nm波长处的 $A$ 值。结果显示,低、中、高质量浓度溶液 $A$ 值的RSD分别为0.38%、1.04%、0.86% ( $n=5$ ),表明仪器精密度良好。

2.5.5 重复性试验 取按“2.3”项下按最优处方制备所得的雷公藤红素膜剂约2.0 cm $\times$ 3.0 cm,共6份,分别按“2.5.1②”项下方法制备供试品溶液,然后采用紫外-可见分光光度计在425 nm波长处测定其 $A$ 值,并根据建立的标准曲线计算雷公藤红素的含量。结果,雷公藤红素含量的RSD为1.81% ( $n=6$ ),表明本方法重复性良好。

2.5.6 稳定性试验 取按“2.3”项下按最优处方制备所得的雷公藤红素膜剂约2.0 cm $\times$ 3.0 cm,按“2.5.1②”项下方法制备成供试品溶液,分别在室温下放置0、2、4、6、8 h时,采用紫外-可见分光光度计测定其在425 nm波长处

的 $A$ 值。结果, $A$ 值的RSD为1.40% ( $n=5$ ),表明供试品溶液在室温下放置8 h内稳定性良好。

2.5.7 加样回收率试验 取已知含量的按“2.3”项下最优处方制备所得的雷公藤红素膜剂适量,平行9份,按“2.5.1②”项下方法制备供试品溶液,分别按已知药物含量的80%、100%、120%加入雷公藤红素对照品,每个质量浓度平行3份,采用紫外-可见分光光度计测定加入对照品后供试品溶液的 $A$ 值,根据建立的回归方程计算出相应的样品含量并计算加样回收率。结果显示,各样品的加样回收率在95%~105%之间,平均加样回收率为98.36%,RSD为1.48% ( $n=9$ ),表明该方法准确度较好。加样回收率试验结果见表5。

表5 雷公藤红素加样回收率试验结果( $n=9$ )

Tab 5 Recovery test result of celastrol( $n=9$ )

试验号	已知含量,mg	加入量,mg	测得量,mg	加样回收率,%	平均加样回收率,%	RSD,%
1	0.70	0.54	1.23	98.60		
2	0.66	0.52	1.17	98.87		
3	0.68	0.55	1.22	98.90		
4	0.69	0.69	1.38	100.00		
5	0.69	0.67	1.33	95.31	98.36	1.48
6	0.70	0.71	1.40	98.59		
7	0.68	0.82	1.48	97.56		
8	0.64	0.76	1.38	97.37		
9	0.67	0.81	1.49	100.00		

2.5.8 膜剂中雷公藤红素含量的测定 取按“2.3”项下最优处方制备所得雷公藤红素膜剂约2.0 cm $\times$ 3.0 cm,平行3份操作。分别按“2.5.1②”项下方法制备供试品溶液,采用紫外-可见分光光度计在425 nm波长下测定其 $A$ 值,并通过建立的标准曲线计算雷公藤红素的含量。结果显示,膜剂中雷公藤红素的含量分别为0.136 0、0.137 5、0.132 5 mg/cm<sup>2</sup>,平均含量为0.135 3 mg/cm<sup>2</sup>,RSD为1.90% ( $n=3$ )。

### 3 讨论

雷公藤红素具有良好的消炎作用,为口腔溃疡的治疗提供了药理学基础,且其无糖皮质激素类药物的毒副作用,极具治疗口腔溃疡的优势。然而,雷公藤红素的难溶性严重限制了其在肠道的吸收,导致其口服生物利用度低<sup>[21-22]</sup>,从而影响了口服雷公藤红素疗效的发挥。因此,选择一种能使其药效得以充分发挥的剂型尤为重要。市面上现有的散剂、含漱液、含片、软膏、喷雾剂等剂型在治疗口腔溃疡时,由于其作用时间短、易受唾液影响、局部药物浓度低等原因不能很好地发挥疗效。相比之下,膜剂可牢固地黏附于溃疡面上,可保护溃疡面<sup>[23]</sup>、延长药物的作用时间,从而提高局部药物浓度,更好地发挥治疗作用<sup>[1]</sup>;同时,膜剂不需要吞咽,提高了患者服药的顺应性<sup>[12]</sup>。因此,本课题组将雷公藤红素制备

成膜剂,以实现对口腔溃疡的靶向、长效的治疗。

膜剂的成膜材料要求安全、稳定、无刺激,因此本课题组采用淀粉、羧甲基纤维素钠、甘油、炼蜜作为辅料。本课题组前期通过预试验发现,辅料的种类和用量对膜剂的成型质量影响较大,淀粉和羧甲基纤维素钠既是填充剂又是黏合剂,过少会使成膜性不好,过多又可能会因其黏稠作用而使药物分散不均匀,且容易产生气泡。而仅以淀粉和羧甲基纤维素钠作为辅料时,所形成的膜容易产生龟裂,甘油的加入可以润湿膜剂,增加膜剂的柔韧性<sup>[24]</sup>。炼蜜具有抗菌、防腐、增强药效等作用,但是过多的炼蜜会使膜剂的脆性增加<sup>[15]</sup>。本课题组通过查阅相关文献<sup>[25]</sup>并开展前期预试验,制定了各辅料的用量范围,然后在本研究中通过正交试验筛选出各辅料的最佳处方用量。结果显示,通过最优处方制得的膜剂色泽均匀、表面光滑、无气泡,且黏附力及稳定性良好,药物含量均匀(RSD均小于2%)。

综上所述,本课题组通过正交试验优选出了可用于治疗口腔溃疡的雷公藤红素膜剂的最佳处方,所制膜剂成膜性好、质量稳定均一。后期,笔者将进一步对该膜剂治疗口腔溃疡的疗效进行研究。

## 参考文献

[1] 颜璐璐.冰穿膜剂的制备及对大鼠口腔溃疡的治疗作用[D].开封:河南大学,2019.

[2] 张军,李玉荣.复发性口腔溃疡的治疗研究进展[J].世界最新医学信息文摘,2018,18(73):21-22.

[3] HAMED I S, SADEGHPOUR O, SHAMSARDEKANI MR, et al. The most common herbs to cure the most common oral disease: stomatitis recurrent aphthous ulcer (RAU)[J]. *Iran Red Crescent Med J*, 2016. DOI: 10.5812/ircmj.21694.

[4] 杨文团,袁红霞.中药治疗复发性口腔溃疡概况[J].实用中医内科杂志,2017,31(6):89-91.

[5] 周幽心,黄煜伦,许期年,等.雷公藤单体体外抑制胶质瘤细胞的实验研究[J].肿瘤研究与临床,2002,14(6):372-373.

[6] TROTT A, WEST JD, KLAÍĆ L, et al. Activation of heat shock and antioxidant responses by the natural product celastrol: transcriptional signatures of a thiol-targeted molecule[J]. *Mol Biol Cell*, 2008, 19(3):1104-1112.

[7] 钟点,陈渊,赵伟.雷公藤红素抗炎及免疫抑制的研究进展[J].药物生物技术,2018,25(1):64-69.

[8] ALLISON AC, CACABELOS R, LOMBARDI VR, et al. Celastrol, a potent antioxidant and anti-inflammatory drug, as a possible treatment for Alzheimer's disease[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2001, 25(7):1341-1357.

[9] LEE JH, KOO TH, YOON H, et al. Inhibition of NF-kappa B activation through targeting IκB kinase by celastrol, a quinone methide triterpenoid[J]. *Biochem Pharmacol*, 2006, 72(10):1311-1321.

[10] 钟丽芳,吴春敏.8种雷公藤单体免疫抑制活性的筛选[J].福建中医药大学学报,2014,24(5):28-31.

[11] 方晓,李锦燕,欧阳红,等.雷公藤口腔缓释膜治疗复发性口腔溃疡[J].南昌大学学报(医学版),2006,46(4):154-155.

[12] 邓言欢,陈贵.中药膜剂研究进展[J].亚太传统医药,2017,13(8):78-81.

[13] 杨坤.敦煌古方“治喉痹方”结合西药治疗老年口腔黏膜病的临床疗效观察[D].兰州:甘肃中医药大学,2018.

[14] 崔永鹏.雷公藤甲素和雷公藤红素涂膜剂对银屑病小鼠模型的影响[D].上海:复旦大学,2007.

[15] 王雅蕾,郭鹏杰,王铁涵,等.小檗木蹄口腔溃疡药膜的研制与药效学分析[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(20):20-24.

[16] 李雪梅,赵倩,陆媛媛,等.正交设计试验多目标同步优化氨基口膜剂处方[J].中国药师,2014,17(3):400-403.

[17] 丁盛,黄健,乔玉清,等.他达拉非口膜剂的制备与质量评价[J].中国药房,2016,27(13):1845-1847.

[18] 胡新宇,李新华.可食性淀粉膜制备材料与工艺的研究[J].沈阳农业大学学报,2000,31(3):267-271.

[19] 袁凯,吴萍.香菇多糖口膜剂的制备工艺[J].医学研究杂志,2010,39(10):115-118.

[20] 庄德康,莹丽华,施鹤高.改善口腔用膜剂黏附性的研究[J].中国医院药学杂志,1988,8(6):31-33.

[21] YUAN L, LIU C, CHEN Y, et al. Antitumor activity of tripteryne via cell-penetrating peptide-coated nanostructured lipid carriers in a prostate cancer model[J]. *Int J Nanomedicine*, 2013. DOI: 10.2147/IJN.S51621.

[22] ZHOU L, CHEN Y, ZHANG Z, et al. Preparation of tripteryne nanostructured lipid carriers and their absorption in rat intestine[J]. *Pharmazie*, 2012, 67(4):304-310.

[23] 李好,刘金来,李笑慧,等.复方奥硝唑壳聚糖口腔溃疡药膜的制备及其质量控制[J].中国药房,2014,25(17):1595-1597.

[24] 李杰,陈哲杰,石金凤,等.美洲大蠊口腔贴膜剂的制备及其抗口腔溃疡作用考察[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(23):29-36.

[25] 王雅蕾,郭鹏杰,王铁涵,等.小檗木蹄口腔溃疡药膜的研制与药效学分析[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(20):20-24.

(收稿日期:2020-07-24 修回日期:2020-09-02)

(编辑:林 静)