·综述·

纳米晶体技术改善中药活性成分成药性的研究进展

邹凯荣[1],田　瑞[2],李国文[1*],谢　燕[2*]

(1 上海中医药大学附属市中西医结合医院,上海 200082; 2 上海中医药大学公共健康学院,上海 201203)

[摘要] 许多在药物开发早期阶段具有优良药理效应的中药活性成分,由于水溶性差、膜渗透性低及稳定性不足等成药性问题,其制剂开发与应用受限。纳米晶体技术是将药物颗粒纳米化来改善其制药性能的一种有效策略,能克服中药活性成分的固有缺陷;除作为制剂形式的传统应用途径以外,近年来,该技术还被逐步拓展与 Pickering 乳液、水凝胶、可溶性微针、微球、脂质体等新型递送系统结合,展现出广阔的应用前景。本文系统梳理了中药活性成分纳米晶的形成机制与理化性质,并从溶解度、溶出度、生物利用度和稳定性 4 个方面探讨了其改善成药性的潜力和局限性。在此基础上,本文重点综述了纳米晶体融合多种新型递送系统的研究进展,以期为改善中药活性成分的成药性、开发高效制剂提供思路与借鉴。

[关键词] 中药活性成分;纳米晶;成药性;新型制剂;递送系统

[中图分类号] R943　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003 - 3734(2026)19 - 2072 - 10

Research progress in nanocrystal technology for improving the druggability of active ingredients in traditional Chinese medicine

ZOU Kai-rong[1], TIAN Rui[2], LI Guo-wen[1*], XIE Yan[2*]

(1 *Shanghai TCM-integrated Hospital*, *Shanghai University of Traditional Chinese Medicine*, *Shanghai* 200082, *China*; 2 *School of Public Health*, *Shanghai University of Traditional Chinese Medicine*, *Shanghai* 201203, *China*)

[**Abstract**] Many active ingredients of traditional Chinese medicine (TCM), exhibiting excellent pharmacological activity in early-stage development, still need to face the formulation development and application challenges due to druggability issues caused by low solubility, poor membrane permeability, and inadequate stability. Nanocrystal technology is an effective strategy that involves nano-sizing drug particles to improve the biopharmaceutics of drug molecules, which can be used to overcome these inherent limitations of TCM active ingredients. Beyond its conventional application as a standalone dosage form, this technology has recently been extended and integrated with novel delivery systems including Pickering emulsions, hydrogels, soluble microneedles, microspheres, and liposomes, demonstrating broad application prospects. This article systematically outlined the formation mechanisms and physicochemical properties of TCM active ingredient nanocrystals, and discussed their capability and constraints in enhancing druggability from four perspectives: solubility, dissolution rate, bioavailability, and stability. Furthermore, we focused on reviewing recent advances in hybrid systems combining nanocrystals with various novel drug delivery platforms, with the aim of offering insights and references to improve the druggability of TCM active ingredients and facilitate the development of efficient formulations.

[**Key words**] active ingredients in traditional Chinese medicine; nanocrystals; druggability; novel formulations; delivery system

[基金项目] 上海市东方英才计划拔尖项目(BJKJ2024041)

[作者简介] 邹凯荣,男,硕士研究生,主要从事中药纳米制剂研究。E-mail: zzz1231230326@163.com。

[通讯作者] *李国文,男,主任药师,硕士生导师,主要从事医院院内制剂研究与开发。E-mail: lgwshutcm@163.com。*谢燕,女,研究员,博士生导师,主要从事中药制剂新技术的研究与应用。E-mail: rosexie_2004@163.com。

[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.19.008

中药活性成分是从中草药中提取、分离的一类具有生物活性和药理作用的物质，通常被认为是中药发挥疾病治疗作用的物质基础，也是临床药物开发的重要来源。迄今，已有一些中药活性成分被成功应用于临床，例如：以青蒿素为基础的系列抗疟药物，其独特的过氧桥结构可被疟原虫体内的血红素激活，有较强的抗疟疾作用，大幅降低了该类疾病造成的死亡率[1]；而源自红豆杉物种的紫杉醇及其衍生物，因响应率高、耐药性低、不良反应少，被广泛用于临床癌症治疗[2]。然而，大多数中药活性成分因水溶性差、生物利用度低、化学稳定性不佳等问题，严重限制了其临床应用与开发。如何突破中药活性成分的成药性瓶颈，已成为中药制剂领域面临的重要挑战。

纳米晶体技术是指将原料药微粉化处理至纳米级别，形成无载体的亚微米胶体分散体系；其药物颗粒粒径通常在 100 ~ 1 000 nm，处方中仅包含药物活性成分（active pharmaceutical ingredients，APIs）和稳定剂[3]。该技术凭借其高载药量、高饱和溶解度与快速溶出速率等优势，近年来在改善难溶性中药活性成分的成药性领域展现出广阔的应用前景。此外，纳米晶还可作为中间体，进一步与多种新型递送系统结合，实现协同增效。

本文对中药活性成分纳米晶的现有研究进行系统梳理与总结，在阐明中药活性成分纳米晶形成机制与理化性质的基础上，回顾纳米晶体技术对中药活性成分的溶解度、溶出度、生物利用度及稳定性等成药性的改善作用，进一步介绍融合纳米晶体技术的新型制剂在递送中药活性成分方面的应用进展。本综述将为纳米晶体技术在中药领域的深入研究提供一定的借鉴和思考，促进中药活性成分纳米晶的开发与应用。

1　中药活性成分纳米晶概述

中药活性成分纳米晶是指借助纳米晶体技术，将中药活性成分和少量稳定剂制备成尺寸 <1 μm 的无载体型纳米分散体系，特别适用于难溶性中药活性成分的剂型设计[4-5]。根据分散形式不同，中药活性成分纳米晶分为纳米晶混悬液和固态晶体，纳米晶混悬液是指药物纳米晶体分散于液体介质中形成的胶体分散体系，而固态纳米晶则通常由混悬液经固化处理获得，为固体分散体系。

纳米晶体的制备可分为“自上而下”“自下而上”以及两者结合的方法。“自上而下”法，如高压均质、介质研磨等方法，通过高能机械力将块状颗粒减小至纳米尺度；而“自下而上”法，如反溶剂沉淀等方法，则是将药物从过饱和溶液中沉淀出来获得纳米级颗粒[3]。在制备过程中，由于粒径减小导致的高表面自由能，易引发颗粒团聚，因此通常添加聚合物或表面活性剂等稳定剂，通过空间位阻或静电排斥机制抑制颗粒聚集。具体而言，稳定剂迅速扩散并吸附在纳米晶体的颗粒表面，形成空间势垒，同时降低界面的表面张力，从而有效地稳定药物纳米晶体，增强体系的稳定性[6]。

根据 Ostwald-Freundlich 与 Noyes-Whitney 方程，纳米晶体技术通过减小中药活性成分的粒径，增加其表面积，从而提高药物的饱和溶解度，此外还能增大浓度梯度，显著提高溶出速率。同时，纳米晶体与肠壁的接触面积增大、药物在胃肠道的滞留时间延长，增加了药物对表面/细胞膜的黏附性，有益于提高药物的生物利用度。近年来，纳米晶体技术被广泛应用于中药活性成分研究，已出现许多中药单体（见表 1）、多组分纳米晶（见表 2）的研究，其成药性均得到较好改善[7-40]，为中药活性成分向药物的转化提供了可能性。

表 1　中药单体纳米晶的研究实例及成药性改善效果

中药活性成分	稳定剂	制备方法	粒径/nm	PDI	电位/mV	成药性改善情况	参考文献
黄酮类							
黄芩苷	十二烷基硫酸钠、poloxamer 188	探头超声-高压均质	281.90 ± 10.56	0.195 ± 0.043	−31.700 ± 2.100	—	[7]
染料木素	HPMC、poloxamer F68	湿法研磨	200 ~ 300	0.100 ~ 0.300	—	水中溶解度较原料药提高 5.8 倍，小鼠口服后血浆中的 $AUC_{0-24\ h}$ 约是原料药的 2.5 ~ 3 倍	[8]
水飞蓟宾	白蛋白	沉淀法	60.78 ± 1.51	0.121 ± 0.023	−22.330 ± 1.220	大鼠口服后血浆中的 $AUC_{0-12\ h}$ 约是原料药的 1.83 倍	[9]

续表 1

中药活性成分	稳定剂	制备方法	粒径/nm	PDI	电位/mV	成药性改善情况	参考文献
柚皮素	poloxamer F68、poloxamer F127、HPMC、PVP	湿法研磨	315.00	0.120	-10.600	60 min 内在模拟肠液中释放大于 75%	[10]
tilianin	PVA、TPGS	反溶剂沉淀-超声	94.27±1.19	0.250±0.040	10.300±0.990	水中溶解度较原料药提高约 15.6 倍	[11]
淫羊藿素	脱氧胆酸钠、poloxamer F68	微型介质研磨	191.30	—	-27.100	大鼠口服后血浆中的 $AUC_{0-24\ h}$ 约是原料药的 1.41 倍	[12]
木樨草素	羟乙基淀粉	高压均质	191.10±16.80	—	-23.000	饱和溶解度较原料药提高 7.49 倍，冻干粉 4 ℃下可储存 9 个月，大鼠口服后血浆中的 $AUC_{0-12\ h}$ 约是原料药的 3.56 倍	[13]
芹菜素	甜茶苷(rubusoside)	高压均质	916.00±1.00	—	-50.700±0.400	—	[14]
白杨素	Tween 80、大豆卵磷脂	反溶剂沉淀-超声	206.50±1.97	0.147±0.018	-22.200±1.200	—	[15]
葛根素	PVP K30、poloxamer F127	反溶剂沉淀	83.05±1.96	0.047±0.009	-22.410±1.190	大鼠口服后血浆中的 $AUC_{0-24\ h}$ 约是原料药的 4.80 倍	[16]
生物碱类							
粉防己碱	poloxamer 407	湿法研磨	128.22±6.25	0.130±0.020	7.570±0.420	60 min 内 37 ℃纯水(含 0.2% SDS)累积溶出度为(95.83±1.58)%	[17]
青藤碱	poloxamer F127	介质研磨	121.49±18.26	0.154±0.016	—	—	[18]
小檗碱	Cremophor EL、HPMC、poloxamer F68	新型相转化法	334.80±12.60	0.224	—	以粗混悬液为参比的相对生物利用度为 298%	[19]
靛玉红	poloxamer F68	湿介质研磨	229.60±3.00	0.210±0.020	1.400±0.002	120 min 在 1% Tween 80 的 PBS 缓冲液时释放度为(93.6±2.8)%	[20]
萜类							
穿心莲内酯	SDS-CS-TPGS	高压均质	573.20±3.90	0.223±0.024	—	水中溶解度较原料药提高约 1.7 倍，大鼠口服后血浆中的 $AUC_{0-24\ h}$ 约是原料药的 4.09 倍	[21]
银杏内酯 B	HPMC E5	反溶剂沉淀	83.48±1.77	0.082±0.006	-19.250±1.040	大鼠口服后血浆中的 $AUC_{0-24\ h}$ 约是原料药的 5 倍	[22]
积雪草苷	三七皂苷	溶剂蒸发-超声	158.70±10.99	0.180±0.012	-15.500±1.080	6 h 在含 0.5% Tween 80 释放约(83±2)%	[23]
人参皂苷 Rg3	poloxamer 188	沉淀-高压均质	284.00±14.00	0.156±0.007	—	—	[24]
冬凌草甲素	PVP	反溶剂沉淀	274.00±7.30	0.240±0.030	0.084±0.013	120 min 时在 PBS 缓冲液中累积溶出度为 67.9%	[25]
熊果酸	TPGS	反溶剂沉淀	187.80±5.90	0.156±0.044	-22.700±0.603	小鼠口服后血浆和肝脏中的 $AUC_{0-12\ h}$ 分别约是原料药的 1.31 倍和 1.26 倍	[26]
苯丙素类							
厚朴酚	poloxamer 407	反溶剂沉淀	34.88±0.33	0.032±0.001	—	—	[27]

续表 1

中药活性成分	稳定剂	制备方法	粒径/nm	PDI	电位/mV	成药性改善情况	参考文献
和厚朴酚	poloxamer 407	熔融-高压均质	30.10 ± 0.80	0.160 ± 0.010	−12.160 ± 1.420	冻干粉在 4 ℃下可储存 90 d,60 min 内在 PBS 缓冲液、模拟胃液、模拟肠液介质溶出度约 80%	[28]
醌类							
大黄素	大豆卵磷脂	反溶剂沉淀-高压均质	98.97 ± 0.43	0.110 ± 0.010	−14.500 ± 0.200	48 h 内累积释放 99.38%	[29]
隐丹参酮	poloxamer 407	沉淀-高压均质	315.67 ± 11.02	0.200 ± 0.010	0.070 ± 0.170	水中溶解度较原料药提高约 2.6 倍,冻干粉在 4 ℃下可储存 6 个月,大鼠口服后血浆中的 $AUC_{0-12\ h}$ 约是原料药的 2.87 倍	[30]
多酚类							
白藜芦醇	HPMC	反溶剂沉淀法	222.54 ± 1.66	0.125 ± 0.035	−9.410 ± 0.370	25 min 内累积释放 93.1%,大鼠口服后血浆中的 $AUC_{0-24\ h}$ 约是原料药的 3.52 倍	[31]
姜黄素	PVP K30	微流控-反溶剂沉淀法	168.40 ± 3.10	0.058 ± 0.028	−19.800 ± 2.740	大鼠口服后血浆中的 $AUC_{0-6\ h}$ 约是原料药的 3.14 倍	[32]

表 2 中药多组分纳米晶的研究实例及成药性改善效果

中药活性成分	稳定剂	制备方法	粒径/nm	PDI	电位/mV	成药性改善情况	参考文献
黄芩苷-小檗碱	poloxamer 188	高压均质	286.10 ± 2.21	0.220 ± 0.010	−23.600 ± 0.790	模拟结肠介质中 12 h 时,黄芩苷释放度为(80.78 ± 0.49)%,小檗碱释放度为(89.13 ± 5.88)%	[33]
黄芩苷-甘草酸	SDS	沉淀-高压均质	442.20 ± 5.70	0.225 ± 0.015	—	60 min 内黄芩苷的累积溶出度达 91.1%,甘草酸的累积溶出度为 98.5%	[34]
紫杉醇-和厚朴酚	PVP K30	反溶剂沉淀	130.10 ± 0.87	0.137 ± 0.005	−11.700 ± 0.500	—	[35]
甘草酸-胡椒碱	TPGS	反溶剂沉淀	225.60	—	−31.100	24 h 时胡椒碱的累积释放率为 96.55%	[36]
紫杉醇/喜树碱/虾青素	—	反溶剂共沉淀	291.74 ± 4.69	0.286 ± 0.004	−31.850 ± 1.760	48 h 后喜树碱的释放量大于 80%	[37]
葛根素/丹酚酸 B/阿魏酸/丹参酮ⅡA	—	探针超声-高压均质	696.67 ± 40.50	0.439 ± 0.032	—	—	[38]
葛根黄酮	TPGS	介质研磨	259.00 ± 7.80	0.195 ± 0.046	—	在大鼠血浆中的 $AUC_{0-24\ h}$ 约是原料药的 3 倍	[39]
银杏叶组分	PVP K30、SDS	超声-高压均质	305.50 ± 22.10	0.270 ± 0.020	−30.900 ± 1.200	—	[40]

2 纳米晶体技术对中药活性成分成药性的改善作用

大多数中药活性成分存在成药性问题,这阻碍了中药制剂的现代化进程。纳米晶体技术将这些活性成分加工成无载体纳米颗粒,能提高溶解度、溶出度及生物利用度并增强稳定性,是改善中药活性成分成药性的一种有效措施。

2.1 溶解度 药物研发过程中,90% 新化学实体的水溶性较差[41],难以满足成药需求。中药活性成分

作为新化学实体的重要来源,同样面临水难溶性的窘境,这极大地阻碍了新化学实体向临床应用的转化,是中药活性成分成药性研究的难点之一。溶解度是指在达到过饱和溶液状态时,药物在溶剂中的最大溶解能力。Amidon 等[42]提出的生物药剂学分类系统(biopharmaceutics classification system,BCS)强调了溶解和渗透在药物吸收中的关键作用。根据该分类系统,大多数中药活性成分被归类为 BCS Ⅱ类(低溶解性、高渗透性),此类中药活性成分由于溶解度的限制,在体内通常表现出较低的溶出速率和生物利用度。

近年来,作为一种新兴制剂技术,纳米晶体技术已被用于改善多个难溶性中药活性成分的溶解度。芦丁属于低溶解性、高渗透性的黄酮类成分,具有抗氧化、抗炎等药理活性,但其水溶性差(2.88 μg·mL^{-1})[43]且不稳定,常用剂型芦丁片难以充分发挥药效。Hassan 等[44]比较了不同稳定剂类型制备的芦丁固态纳米晶的饱和溶解度,发现制备成固态纳米晶后,芦丁的溶解度提升至原料药的 102 ~ 202 倍。这归因于纳米晶体技术的"尺寸效应",通过减小药物粒子的粒径、增大药物微粒间的比表面积,使芦丁的溶解度得到提高[45]。但是以吐温 80(Tween 80)为稳定剂制备的固态纳米晶比以聚乙二醇 6000(PEG 6000)为稳定剂的溶解度更高,这可能是由于 Tween 80 具有两亲性结构,在水溶液中形成胶束后,将芦丁包裹在疏水核心内,通过胶束的增溶作用使其水溶性进一步增加。因此,采用纳米晶体技术改善难溶性中药活性成分的溶解度时,还需关注稳定剂的类型,其选择应基于药物的性质,特别是疏水程度。

2.2 溶出度 溶出度可以用于描述药物活性成分在溶解中的动态过程,通过量化溶液浓度随时间的动态变化规律,直接反映制剂中药物的释放性能[46]。纳米晶体技术不仅能增加比表面积,还能诱导部分中药活性成分发生晶型转变,从有序的结晶态部分或完全转变为无定形态,从而改善其溶出性能。以黄酮类成分黄芩苷为例,所制备的黄芩苷固态纳米晶结肠靶向微丸的体外释放实验显示[7],在 pH 7.6 的磷酸盐缓冲液释放介质中,固态纳米晶载药微丸 10 h 内累积释放率为 93%,而物理混合载药微丸在 60% ~ 80%,制成纳米晶体制剂后,黄芩苷在 10 h 的释放度提高了约 13% ~ 33%。黄芩苷释药能力的增加可归因于 2 个关键因素:纳米晶体技术的"尺寸效应"和黄芩苷无定形态晶型比例的增加,使得药物分子在溶解过程中更易分散,加快了溶出速率。夏彦铭等[47]也发现黄酮类药物的晶型转变为无定形态后,表现出高分散性,伴随吉布斯自由能增加,药物的溶解度显著提高。

可见,纳米晶体技术能调控难溶性中药活性成分的晶型状态并利用其"尺寸效应",有效地改善它们的溶解度。另外,选择合适的稳定剂,也是助力纳米晶体技术改善中药活性成分溶解度的核心路径。然而,如何实现可控的药物溶解速率来满足不同的治疗需求,并使无定形态纳米晶体在胃肠道中保持高能量状态以维持其优异的溶解性能还需进一步研究[48]。

2.3 生物利用度 生物利用度是指药物活性成分从制剂中释放并被吸收进入血液循环的速度和程度[46]。水难溶性的药物活性成分必须以分子状态溶解后才能在胃肠道中被有效吸收[49],而生物利用度取决于其溶解和穿越胃肠道黏膜扩散至血液的能力。

纳米晶体技术通过提高溶解度和溶出速率等机制,有效克服 BCS Ⅱ类(低溶解性、高渗透性)中药活性成分在胃肠道中因低溶解度带来的吸收限制,从而改善其生物利用度[50]。羟基喜树碱是一种源于喜树碱的生物碱类化合物,临床上用于治疗乳腺癌、肝癌等恶性肿瘤,但因水溶性低、首过效应明显、化学稳定性较差等,致使其口服生物利用度低,药效难以充分发挥。Wang 等[51]开发了一种微粒纳米晶体(NCs/MPs)技术,将羟基喜树碱固态纳米晶包封于壳聚糖(chitosan,CS)和海藻酸钠形成的微粒基质中,大鼠药动学研究表明,其口服生物利用度较原料药提高了 18 倍,羟基喜树碱制成纳米晶体后,$AUC_{0-48\ h}$从(29.0 ± 3.3)增加至(250.6 ± 124.8) ng·mL^{-1}·h。这主要与 2 个方面因素有关:纳米晶体技术增加了羟基喜树碱的溶解速度,有助于药物吸收;羟基喜树碱固态纳米晶掺入具有生物黏附性的壳聚糖微粒中,延长 NCs 在胃肠道中的滞留时间,从而实现羟基喜树碱的持续释放。

然而,对于 BCS Ⅳ类(低溶解性、低渗透性)中药活性成分(如穿心莲内酯),溶出和透膜过程均被认为是吸收的限速步骤[52],仅通过改善溶解度难以提高此类成分的吸收,因为这类中药活性成分在胃肠道溶解后,在肠上皮细胞中积累受限,且可能受到 P 糖蛋白(P-glycoprotein,P-gp)外排转运体的清除或被酶促降解,吸收较差[52]。采用不同功能稳定剂合

成的聚合物修饰纳米晶体,能在多种机制的协同作用下促进此类成分的吸收,无需复杂的合成过程即可提供一种克服生物屏障的方法。Liu 等[21]合成了一种新型的壳聚糖共聚物(SDS-CS-TPGS)并用其修饰穿心莲内酯纳米晶混悬液,大鼠药动学结果表明,与单一稳定剂修饰的纳米晶体相比,这种聚合物修饰的纳米晶混悬液显著提高了穿心莲内酯的生物利用度,其 AUC 从 1.291 增加至 5.275 $mg\cdot L^{-1}\cdot h$(提高了 4.09 倍)。此外,稳定剂在维持纳米晶体过饱和状态中发挥着关键作用,若能阐明稳定剂在改善中药活性成分生物利用度的潜在机制,将大幅推动纳米晶体技术在中药研究中的应用。Zhang 等[10]以聚乙烯吡咯烷酮(polyvinylpyrrolidone, PVP)为稳定剂制备柚皮素纳米晶混悬液,发现 PVP 能有效抑制柚皮素二聚化,维持纳米晶体快速溶解后达到的过饱和状态,进而提高柚皮素的口服生物利用度。

尽管纳米晶体技术在改善中药活性成分的生物利用度方面取得一定进展,但还需考虑以下几个方面:① 稳定剂的筛选缺乏系统性方法,可以引入高通量方式作为辅助工具,通过模拟中药活性成分和稳定剂之间的相互作用,快速筛选出最佳的稳定剂组合,用于制备纳米晶体来改善其生物利用度;② 现有研究主要集中在单一中药活性成分的吸收,忽视了对整体生物利用度的贡献。Shen 等[53]采用荧光探针技术,比较了 280 和 550 nm 的槲皮素杂化纳米晶体(QT-HNCs)和总槲皮素在肝脏的绝对暴露量,发现在大鼠的药动学研究中,QT-HNCs-280 和 QT-HNCs-550 对槲皮素口服生物利用度增加的贡献分别为 40.27% 和 50.65%。后续研究可优化环境响应性荧光探针的设计,以实现对不同类别的中药活性成分纳米晶在体内环境中吸收行为的实时动态监测,从而促进更高效的药物递送,提高其生物利用度。

2.4 稳定性 中药活性成分的稳定性是影响其安全性和有效性的关键因素,中药活性成分所含官能团对环境因素的敏感性不同,导致其降解程度各异,从而引起化学稳定性的差异[54]。例如:萜类成分含内酯和桥环结构易发生开环降解;苷类成分则因苷键中的缩醛或缩酮结构而稳定性较差,易分解。

纳米晶体技术通过控制中药活性成分的粒径及其分布,结合稳定剂提供的静电排斥和空间位阻效应,有效抑制晶体生长和聚集,从而提高物理稳定性。同时,借助表面活性剂的屏蔽效应,在纳米晶体表面形成单分子层,减少中药活性成分与外界环境(如氧气和光线)的接触,保护其免受降解,进而增强其化学稳定性[50]。姜黄素是从中药姜黄中提取的一种多酚类活性成分,在胃肠液环境中的化学稳定性较差。Chen 等[55]使用辛烯基琥珀酸改性淀粉稳定姜黄素固态纳米晶,室温储存 30 d 后,姜黄素固态纳米晶的姜黄素保留率约 80%,而原料药姜黄素仅剩约 50%;紫外线照射 5 h 后,姜黄素和姜黄素固态纳米晶的保留率分别为 67.15% 和 88.20%。这些结果均表明,与姜黄素相比,姜黄素固态纳米晶具有较好的储存、热和光稳定性。这可能是由于辛烯基琥珀酸改性淀粉作为稳定剂,具有静电排斥和空间位阻效应,吸附在姜黄素纳米晶体表面形成保护层,抑制了姜黄素的降解反应。

纳米晶体技术虽能一定程度上改善中药活性成分的稳定性,但在制备和储存过程中,仍可能出现不稳定情况,这限制了其在临床应用中的转化潜力。而这些不稳定性主要源于纳米晶体的高表面自由能,使其易发生 Ostwald 熟化,导致晶体生长、颗粒聚集与沉降。对此,在未来的研究中可采取以下措施:① 改善纳米晶体体外稳定性的常用途径包括控制粒径、降低多分散系数(polydispersity index, PDI)、引入稳定剂、采用固化技术等[6];② 体内稳定性方面,尽管有相关研究通过表面修饰来延长纳米晶体在血液中的循环时间,但纳米晶体易被免疫系统识别并清除,实现体内长循环仍是一大难点,可构建新型仿生平台,通过细胞膜包覆纳米晶体,避免被机体过早清除以增强体内稳定性;③ 开发智能响应性纳米晶体,使其能够根据体内环境变化,动态调整表面特性及释放行为,在特定疾病环境中仍能保持较高的稳定性。

3 中药活性成分纳米晶的新型递送系统

为提升中药活性成分的递送效率,由纳米晶和新型载体相结合的递送系统已成为当前纳米晶制剂领域的研究热点。这种新型递送系统能帮助克服中药活性成分的低水溶性和生物利用度差等成药性问题,确保 APIs 有针对性地输送至特定部位,提高对疾病的治疗作用。

3.1 纳米晶自稳定 Pickering 乳液 Pickering 乳液是由难溶性固体微粒吸附于油-水界面而稳定的乳液,主要分为 2 类:亲水颗粒稳定的水包油(O/W)乳液和疏水性颗粒稳定的油包水(W/O)乳液[56]。与传统使用表面活性剂的乳液相比,Pickering 乳液因使用生物相容性材料,表现出良好的生物相容性,

且毒性更低;通过功能颗粒锚定在水/油界面上,长期稳定性好,抗聚结性也更高[57]。然而,Pickering乳液在药物递送中仍面临安全性不足与载药能力受限的双重挑战。Pickering乳液中应用最多的固体颗粒稳定剂如二氧化硅(SiO_2)等无机颗粒,常伴随有潜在的生物安全性问题。同时药物在油相中的溶解度有限,这也进一步限制了Pickering乳液的载药能力。

纳米晶体凭借高载药量和良好的溶解性优势,在局部递送中发挥较好的治疗作用,避免了异相固体微粒带来的安全隐患。在以纳米晶替代传统固体微粒稳定的Pickering乳液中,该体系的核心结构为乳滴,其界面由一层致密排列的药物纳米晶包覆。这些纳米晶在油水界面形成坚固的物理屏障,通过空间位阻效应有效抑制乳滴的聚结,从而增强乳液的稳定性。张焦等[58-59]开发了以葛根素为模型药的纳米晶自稳定Pickering乳液,在室温下可以稳定放置6个月,以葛根素原料药为参比,纳米晶自稳定Pickering乳液、纳米晶混悬液的相对生物利用度分别为262.43%、168.32%。张筠昊等[18]开发了一种载有青藤碱纳米晶的自稳定Pickering乳液(Sin-NS-SPE)关节腔注射剂,与青藤碱关节腔注射组相比,Sin-NSSPE关节腔注射剂能降低佐剂性关节炎大鼠的关节肿胀度和炎症指数,抑制炎症因子白细胞介素-1β(interleukin-1,IL-1β)、IL-6、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)的表达。

3.2 纳米晶-水凝胶复合体系 水凝胶是亲水性聚合物链构成的三维交联网络,具有高孔隙率和亲水性[60]。但单一凝胶体系在药物递送时常因胶凝时间具有滞后性,呈现出药物释放不足的特点[61]。纳米晶-水凝胶形成的复合体系能相互取长补短,发挥复合体系的协同作用。水凝胶通过水合作用松弛角质层并延长纳米晶滞留时间,协同纳米晶的快速溶释与高浓度梯度,共同增强药物在深层皮肤的渗透与扩散。

作为负载纳米晶的优良载体,水凝胶能将纳米晶体包封于凝胶基质中,极大增强其稳定性并调节药物的释放速率。Jabeen等[62]比较了水飞蓟素纳米晶混悬液与负载水飞蓟素纳米晶混悬液的热敏水凝胶的生物利用度,体内药动学研究显示,纳米晶体-水凝胶复合体系表现出最高的生物利用度,AUC为(244.14±6.98) $mg\cdot L^{-1}\cdot h$,并在48 h内显示出良好的控释特性,而水飞蓟素纳米晶体的AUC仅为(23.06±3.96) $mg\cdot L^{-1}\cdot h$。纳米晶与水凝胶的结合不仅提高了药物的生物利用度,还能增强药物在局部组织中的滞留和渗透能力。刘新颖等[63]制备了野黄芩素固态纳米晶的凝胶复合体系,用于干皮瘙痒小鼠,发现纳米晶-凝胶复合体系在使用7 d后能减少皮肤结痂和鳞屑,且效果优于单一凝胶体系。此外,给予1%野黄芩素后,小鼠在1 h内的抓挠次数为(89.7±5.0)次,而相同浓度下的复合载药体系小鼠的抓挠次数降低至(68.3±5.5)次。这些结果表明,纳米晶-凝胶复合体系能有效减轻局部刺激反应,缓解瘙痒症状。

3.3 纳米晶-可溶解微针复合体系 微针是单个或一系列微米级针头整齐排列在底座上,针体高度通常设置在10~2 000 μm,宽度为10~50 μm[64]。微针被视为一种无痛、微创的药物输送装置,通过穿透皮肤角质层形成微小通道,实现局部或全身给药。微针具有控制药物释放、便于患者自我给药的特点,还能克服传统给药方式中患者依从性差、注射疼痛和感染风险等问题。根据透皮给药方式的不同,微针可分为固体、涂层、空心、水凝胶和可溶解微针等类型。其中可溶解微针能够递送高剂量的药物,尤其适合与纳米晶体技术结合使用,加强透皮效果。

可溶解微针和纳米晶联用形成的复合体系,通过微针首先释放出纳米晶体,形成药物储库;在纳米晶体溶解产生的浓度梯度驱动下,药物逐渐溶出并渗透至皮肤中,实现药物的均匀分布及高效的透皮递送[65-66]。Diao等[67]先制备了白藜芦醇纳米晶混悬液以提高其溶解度,再与可溶解微针结合制成纳米晶-可溶解微针复合体系,用于治疗类风湿性关节炎。与白藜芦醇纳米晶体相比,复合体系在给药12 d后,模型大鼠的关节肿胀率显著降低。组织病理学HE染色观察到,复合体系治疗组中的典型蜂窝结构破坏得到明显改善,显著减少了滑膜和关节组织的中性粒细胞和淋巴细胞浸润,有效保护了滑膜结构,减轻炎症反应。

3.4 纳米晶-微球复合体系 微球是将药物溶解或分散在聚合物基质中形成的直径在1~1 000 μm的微小球状实体[68]。作为一种重要的药物递送载体,微球能根据治疗需求实现药物的受控释放和靶向给药。尽管纳米晶能够克服难溶性中药活性成分在体内的吸收障碍,进而改善其药动学特性,但它在胃肠道中的滞留时间通常较短,口服吸收效率仍然较低。为克服这一局限性,纳米晶常与微球体系联用,通过

降低给药频率并维持稳定的血药浓度,在疾病治疗中发挥积极作用。

纳米晶与微球结合形成的复合体系,集成了纳米晶的快速溶出和微球的控释特性,能在靶组织较长时间内稳定释放药物,该复合体系尤其适用于需要长期治疗的慢性疾病(如溃疡性结肠炎)。此外,这种新型递送系统还能通过增加难溶性中药活性成分的溶解度,延长在胃肠道的滞留时间来提高其生物利用度。李紫微等[69]制备了一种载有黄芩素纳米晶的结肠靶向微球体系,采用内源乳化法将黄芩素纳米晶混悬液包封于海藻酸钠-壳聚糖微球中。体外溶出度结果表明,黄芩素纳米晶-微球复合体系在结肠模拟介质中具有显著的缓释效果,24 h 内的药物释放量远高于普通微球。与单一的黄芩素纳米晶混悬液和黄芩素微球体系相比,黄芩素纳米晶-微球复合体系能较好地缓解溃疡性结肠炎炎症引起的体重减轻和症状恶化、修复结肠黏膜损伤。Wang 等[70]将水飞蓟宾制成固态纳米晶,并进一步装载至黏膜黏附性微球中,实现了 100% 的包封效率和高达(35.41 ± 0.31)% 的载药量,大鼠药动学研究显示,该纳米晶-微球复合体系将水飞蓟宾的口服生物利用度提高了 3 倍。

3.5 纳米晶-脂质体复合体系 脂质体是由磷脂和胆固醇组成的球形囊泡[71-73],具有类生物膜的双分子结构,表现出较好的生物相容性、生物降解性及非免疫原性[74]。同时,脂质体能够有效包封亲水性和疏水性药物,是药物递送系统中的理想载体。但脂质体存在药物载量有限和可能发生药物过早泄漏的问题,而纳米晶与脂质体联用形成的复合体系可以协同两者优点,弥补单一体系的不足。纳米晶在消化道中稳定性较差,脂质体包埋药物可保护其免受消化液和黏膜层的破坏,防止纳米晶过早溶解,从而提高中药活性成分的生物利用度。

在此复合体系中,纳米晶还能通过脂质体的双层膜结构增加其细胞摄取和跨膜转运能力。Cheng 等[75]制备了粒径仅为 29.42 nm 的阳离子姜黄素纳米晶混悬液(CUR-NCs),并通过静电相互作用将其封装至带负电的脂质体中,形成姜黄素纳米晶-脂质体复合体系(CUR-NCs@ Lipo-CS),纳米晶在消化道中的稳定性得到加强,并能有效穿透酶屏障、黏液屏障和细胞屏障。大鼠药动学研究表明,纳米晶-脂质体复合体系的 C_{max} 和 $AUC_{0-\infty}$ 分别是粗粉末的 6.006 和 5.427 倍,高于单一的纳米晶体系。细胞摄取实验进一步表明,CUR-NCs@ Lipo-CS 比 CUR-NCs 的黏液穿透能力更好,在脂质体的保护下,CUR-NCs 在模拟肠液中不易聚集,且受酶和电解质影响较小。

4 结语

中药活性成分因具有丰富的化学多样性和广泛的生物活性,在医疗保健中展现出巨大潜力。纳米晶体技术作为一种药物开发的创新策略,可应用于多种中药活性成分,有效改善其成药性。近年来,涌现出许多融合纳米晶体技术的新型制剂,以满足不同疾病的治疗需求。

然而,纳米晶体技术在中药活性成分中的应用仍面临一些挑战:① 纳米晶体技术多用于改善中药单体成分的成药性,对于中药复方和中药多组分,以及与化学药物联合的研究仍比较有限;② 纳米晶体进入体内可能引发的免疫反应和潜在毒性问题还不明确,生物安全性研究还需加强。未来研究应着重关注以下几个方面:① 加大对多种中药活性成分合理组合的探索,以中医药理论与临床经典方剂为指导,实现中药整体疗效的最大化;② 亟须开发易于放大的制备技术,并使用具有生物活性的天然稳定剂(如天然皂苷和植物多糖等),以提高纳米晶制剂的生物相容性和安全性;③ 需建立完善的质量控制标准,保证并推动中药活性成分纳米晶的工业化生产和扩大应用。随着纳米晶体技术的日益成熟和相关研究的不断深入,中药活性成分纳米晶在临床转化中的有效性与安全性将得到更充分验证,有望为药物研发与疾病治疗提供可行策略。

[参 考 文 献]

[1] MA N, ZHANG ZY, LIAO FL, *et al*. The birth of artemisinin [J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 216: 107658.

[2] SPENCER CM, FAULDS D. Paclitaxel. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in the treatment of cancer[J]. *Drugs*, 1994, 48(5): 794 - 847.

[3] GUO MR, QIN SG, WANG SY, *et al*. Herbal medicine nanocrystals: a potential novel therapeutic strategy[J]. *Molecules*, 2023, 28(17): 6370.

[4] 谢元彪, 许俊男, 陈颖翀, 等. 纳米晶体技术在难溶性药物中的应用进展与思考[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2016, 18(10): 1788 - 1793.

[5] 代孟孟, 张元元, 王绍花, 等. 纳米晶体药物制备技术的研究进展[J]. 中国粉体技术, 2019, 25(5): 56 - 62.

[6] 吕春艳, 厚晓庆, 崔闻宇, 等. 基于多效应稳定剂改善药物纳米结晶稳定性研究进展[J]. 中国药学杂志, 2024, 59(16): 1488 - 1494.

[7] 程玲, 郑娟, 沈刚, 等. pH 依赖型黄芩苷纳米晶体结肠靶向微丸的制备及体外释药研究[J]. 中成药, 2016, 38(2): 298 - 303.

[8] IQBAL FM, RODRÍGUEZ-NOGALES C, BOULENS N, *et al*. Formulation and optimization of transferrin-modified genistein nanocrystals: *in vitro* anti-cancer assessment and pharmacokinetic eval-

uation[J]. *Int J Pharm*, 2024, 667(Pt A): 124863.
[9] LUO SQ, YANG YP, ZHAO T, *et al*. Albumin-based silibinin nanocrystals targeting activated hepatic stellate cells for liver fibrosis therapy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15(6): 7747 - 7758.
[10] ZHANG GS, GUAN HS, LI JF, *et al*. Roles of effective stabilizers in improving oral bioavailability of naringenin nanocrystals: Maintenance of supersaturation generated upon dissolution by inhibition of drug dimerization[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2022, 17(5): 741 - 750.
[11] SUN M, GUO MR, HE ZS, *et al*. Enhanced anti-inflammatory activity of tilianin based on the novel amorphous nanocrystals[J]. *Pharmaceuticals*, 2024, 17(5): 654.
[12] 许士基. 淫羊藿素纳米晶的制备及其初步药代动力学研究[D]. 烟台: 烟台大学, 2022.
[13] LUO H, WANG XF, FANG MQ, *et al*. Combined hydroxyethyl starch luteolin nanocrystals for effective anti-hyperuricemia effect in mice model[J]. *Int J Nanomed*, 2024, 19: 5139 - 5156.
[14] LIU Y, WU ZF, CHEN YC, *et al*. Rubusoside as a multifunctional stabilizer for novel nanocrystal-based solid dispersions with a high drug loading: a case study[J]. *J Pharm Sci*, 2024, 113(3): 699 - 710.
[15] 何蕾, 庞小红, 张冬梅, 等. 白杨素纳米晶体的制备与药效评价[J]. 解放军药学学报, 2023, 36(5): 391 - 395.
[16] XIONG S, LIU W, LI DL, *et al*. Oral delivery of puerarin nanocrystals to improve brain accumulation and anti-Parkinsonian efficacy[J]. *Mol Pharm*, 2019, 16(4): 1444 - 1455.
[17] 薛飞, 程炳铎, 刘喜纲, 等. 粉防己碱纳米晶体的制备及质量评价[J]. 中成药, 2022, 44(10): 3098 - 3103.
[18] 张筠昊, 梁霄, 白皓天, 等. 关节腔注射剂青藤碱纳米晶自稳定 Pickering 乳液的制备及药效学研究[J]. 中草药, 2022, 53(20): 6412 - 6422.
[19] 周剑雄. 新型相转化法制备小檗碱纳米晶体及其药代动力学研究[D]. 天津: 天津大学, 2022.
[20] LI L, LIU C, FU J, *et al*. CD44 targeted indirubin nanocrystal-loaded hyaluronic acid hydrogel for the treatment of psoriasis[J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 243: 125239.
[21] LIU W, CHENG M, LU ZY, *et al*. Multi-functional chitosan copolymer modified nanocrystals as oral andrographolide delivery systems for enhanced bioavailability and anti-inflammatory efficacy[J]. *Drug Deliv*, 2022, 29(1): 3432 - 3442.
[22] LIU Y, LIU W, XIONG S, *et al*. Highly stabilized nanocrystals delivering Ginkgolide B in protecting against the Parkinson's disease[J]. *Int J Pharm*, 2020, 577: 119053.
[23] HUANG HM, SHEN YY, YANG XH, *et al*. Dissolvable microneedles loaded with asiaticoside nanocrystals stabilized by Panax Notoginseng saponins for hypertrophic scar treatment[J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2024, 98: 105854.
[24] 谢燕瑾, 俞婷婷, 楼炜. 人参皂苷 Rg3 纳米晶体的制备及抗肿瘤作用[J]. 医药导报, 2016, 35(11): 1186 - 1189.
[25] SHENG HG, ZHANG YY, NAI JJ, *et al*. Preparation of oridonin nanocrystals and study of their endocytosis and transcytosis behaviours on MDCK polarized epithelial cells[J]. *Pharm Biol*, 2020, 58(1): 518 - 527.
[26] HU MH, HUA XL, XIONG W, *et al*. Ursolic acid drug-drug nanocrystals ameliorate cholestatic liver injury via inhibiting oxidative stress and regulating bile acid metabolism[J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1586141.
[27] 邹清, 谈唯, 宁青, 等. 厚朴酚纳米晶体混悬剂的制备及质量评价[J]. 中国药房, 2019, 30(15): 2037 - 2041.
[28] LU XY, LU XY, ZHANG ZH, *et al*. Preparation and characterization of honokiol nanosuspensions and preliminary evaluation of anti-inflammatory effect[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2020, 21(2): 62.
[29] ZHANG CH, WANG YH, CUI XR, *et al*. Emodin nanocrystals enhanced mucus penetration and ameliorated bleomycin-induced pulmonary fibrosis by pulmonary delivery[J]. *J Drug Target*, 2025, 33(8): 1421 - 1431.
[30] ZHAO WZ, RUAN BH, SUN XY, *et al*. Preparation and optimization of surface stabilized cryptotanshinone nanocrystals with enhanced bioavailability[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1122071.
[31] XIONG S, LIU W, ZHOU YL, *et al*. Enhancement of oral bioavailability and anti-Parkinsonian efficacy of resveratrol through a nanocrystal formulation[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2020, 15(4): 518 - 528.
[32] ZHENG XJ, ZHANG J, ZHANG L, *et al*. Controlled preparation of curcumin nanocrystals by detachable stainless steel microfluidic chip[J]. *Int J Pharm*, 2024, 663: 124574.
[33] 黄小超, 胡艺雯, 沈鹏宇, 等. 黄芩苷-小檗碱复合物纳米晶肠溶微球的研制及其抗溃疡性结肠炎的药效学评价[J]. 中国中药杂志, 2025, 50(15): 4263 - 4274.
[34] 谢龙, 赵雨芯, 刘凯, 等. 黄芩苷-甘草酸纳米晶的制备工艺优化及体外释放考察[J]. 中国药房, 2023, 34(23): 2829 - 2834.
[35] 苏田田. 基于多药耐药的紫杉醇-和厚朴酚纳米晶给药系统[D]. 广州: 广州中医药大学, 2020.
[36] WU X, ZHANG Q, PENG L, *et al*. Colon-targeted piperine-glycyrrhizic acid nanocrystals for ulcerative colitis synergetic therapy via macrophage polarization[J]. *J Mater Chem B*, 2024, 12(6): 1604 - 1616.
[37] 詹宏磊, 刘娜, 谷明洋, 等. 聚多巴胺修饰的多药纳米晶体的制备及抗肿瘤活性[J]. 大连工业大学学报, 2024, 43(5): 313 - 319.
[38] 王艳华. 口服新剂型药物纳米晶自稳定 Pickering 乳用于通脉方组分中药的探索[D]. 重庆: 西南大学, 2021.
[39] CHEN HR, WANG GC, LI XL, *et al*. Multi-functional D-alpha-tocopheryl polyethylene glycol succinate surface modified nanocrystals improve the stability and oral bioavailability of pueraria flavonoids[J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2024, 95: 105623.
[40] 梁红宝. 一种银杏叶新型组分中药纳米晶固体分散体的制备及成药性研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2024.
[41] GUAN D, XUAN BF, WANG CG, *et al*. Improving the physicochemical and biopharmaceutical properties of active pharmaceutical ingredients derived from traditional Chinese medicine through cocrystal engineering[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(12): 2160.
[42] AMIDON GL, LENNERNÄS H, SHAH VP, *et al*. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability[J]. *Pharm Res*, 1995, 12(3): 413 - 420.
[43] SINGH D, RAWAT MSM, SEMALTY A, *et al*. Rutin-phospholipid complex: an innovative technique in novel drug delivery system-NDDS[J]. *Curr Drug Deliv*, 2012, 9(3): 305 - 314.
[44] HASSAN AS, SOLIMAN GM. Rutin nanocrystals with enhanced anti-inflammatory activity: preparation and *ex vivo/In vivo* evaluation in an inflammatory rat model[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(12): 2727.
[45] ZHOU YQ, DU J, WANG LL, *et al*. Nanocrystals technology for improving bioavailability of poorly soluble drugs: a mini-review[J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2017, 17(1): 18 - 28.
[46] JAIN S, PATEL N, LIN SS. Solubility and dissolution enhancement strategies: current understanding and recent trends[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2015, 41(6): 875 - 887.
[47] 夏彦铭, 陈慧, 叶天健, 等. 黄酮类中药活性成分晶型研究进展[J]. 药学学报, 2019, 54(7): 1190 - 1199.
[48] GAO L, LIU GY, MA JL, *et al*. Drug nanocrystals: *in vivo* performances[J]. *J Control Release*, 2012, 160(3): 418 - 430.
[49] DE OLIVEIRA MACEDO L, MASIERO JF, BOU-CHACRA NA. Drug nanocrystals in oral absorption: factors that influence pharmacokinetics[J]. *Pharmaceutics*, 2024, 16(9): 1141.
[50] JUNYAPRASERT VB, MORAKUL B. Nanocrystals for enhancement of oral bioavailability of poorly water-soluble drugs[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2015, 10(1): 13 - 23.
[51] WANG YT, XUAN JJ, ZHAO GC, *et al*. Improving stability and oral bioavailability of hydroxycamptothecin via nanocrystals in microparticles (NCs/MPs) technology[J]. *Int J Pharm*, 2021, 604: 120729.
[52] WANG Y, TAN XY, FAN XY, *et al*. Current strategies for oral delivery of BCS IV drug nanocrystals: challenges, solutions and future trends[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2021, 18(9): 1211 - 1228.
[53] SHEN BD, SHEN CY, ZHU WF, *et al*. The contribution of absorption of integral nanocrystals to enhancement of oral bioavailability of quercetin[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(4): 978 - 988.
[54] 王俊芳, 任晓亮, 王萌. 组分中药稳定性研究进展[J]. 中草

药, 2022, 53(14): 4545 - 4553.
[55] CHEN CY, YU GQ, ZHOU YY, *et al*. Enhanced stability and dissolution of curcumin nanocrystals stabilized by octenyl succinic anhydride modified starch[J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2024, 96: 105701.
[56] YANG YQ, FANG ZW, CHEN X, *et al*. An overview of Pickering emulsions: solid-particle materials, classification, morphology, and applications[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 287.
[57] ALBERT C, BELADJINE M, TSAPIS N, *et al*. Pickering emulsions: Preparation processes, key parameters governing their properties and potential for pharmaceutical applications[J]. *J Control Release*, 2019, 309: 302 - 332.
[58] 张焦, 王帆, 王计瑞, 等. 葛根素纳米晶自稳定 Pickering 乳液的制备可行性研究[J]. 中草药, 2017(1): 75 - 84.
[59] 张焦. 葛根素纳米晶自稳定 Pickering 乳液的研究[D]. 重庆: 西南大学, 2017.
[60] ABASALIZADEH F, MOGHADDAM SV, ALIZADEH E, *et al*. Alginate-based hydrogels as drug delivery vehicles in cancer treatment and their applications in wound dressing and 3D bioprinting[J]. *J Biol Eng*, 2020, 14: 8.
[61] 苏平, 曲柯润, 蒋金金, 等. 纳米载体-温敏凝胶复合体系递送抗癌药物的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(7): 791 - 796.
[62] JABEEN N, SOHAIL M, SHAH SA, *et al*. Silymarin nanocrystals-laden chondroitin sulphate-based thermoreversible hydrogels; A promising approach for bioavailability enhancement[J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 218: 456 - 472.
[63] 刘新颖, 王富江, 葛海涛. 野黄芩素纳米晶体的制备及治疗慢性瘙痒模型药效评价[J]. 中草药, 2024, 55(9): 2946 - 2954.
[64] HAO Y, LI W, ZHOU XL, *et al*. Microneedles-based transdermal drug delivery systems: a review[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2017, 13(12): 1581 - 1597.
[65] ZHI DF, YANG T, O'HAGAN J, *et al*. Photothermal therapy[J]. *J Control Release*, 2020, 325: 52 - 71.
[66] THOMAS BJ, FINNIN BC. The transdermal revolution[J]. *Drug Discov Today*, 2004, 9(16): 697 - 703.
[67] DIAO NN, LIU Y, WANG WX, *et al*. Resveratrol nanocrystals based dissolving microneedles with highly efficient for rheumatoid arthritis[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2025, 15(1): 203 - 215.
[68] MAHALE MM, SAUDAGAR RB. Microsphere: a review[J]. *J Drug Delivery Ther*, 2019, 9(3-s): 854 - 856.
[69] 李紫微. 黄芩素纳米晶结肠靶向微球的制备及对溃疡性结肠炎的药效学研究[D]. 天津: 天津中医药大学, 2023.
[70] WANG YT, LI HN, WANG LC, *et al*. Mucoadhesive nanocrystal-in-microspheres with high drug loading capacity for bioavailability enhancement of silybin[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2021, 198: 111461.
[71] 金璐, 俞文英, 张琪, 等. 他克莫司纳米新剂型的研究与应用[J]. 中国现代应用药学, 2025, 42(21): 3801 - 3809.
[72] 胡娜, 王静, 吕娟丽, 等. 多肽类药物的口服递送策略[J]. 中国现代应用药学, 2025, 42(16): 2854 - 2861.
[73] 潘岩, 张思彤, 丁艳芳, 等. 薯蓣皂苷脂质体的制备与体内药效学研究[J]. 中国医药导刊, 2025, 27(6): 634 - 638.
[74] ABU LILA AS, ISHIDA T. Liposomal delivery systems: design optimization and current applications[J]. *Biol Pharm Bull*, 2017, 40(1): 1 - 10.
[75] CHENG X, HAN XR, SI J, *et al*. Cationic curcumin nanocrystals liposomes for improved oral bioavailability: formulation development, optimization, *in vitro* and *in vivo* evaluation[J]. *Pharmaceutics*, 2024, 16(9): 1155.

编辑:刘卓越/接受日期:2025 - 12 - 15