·综述·

穿心莲内酯新剂型研究进展

许杜娟[1,2],刘萌芽[1],刘改枝[1],蔡邦荣[1]
(1 河南中医药大学药学院,郑州 450046;2 偃师市中医院,洛阳 471900)

[摘要] 穿心莲内酯具有抗炎、抗肿瘤、抗病毒、抗 HIV 和保肝等多种药理活性,药理活性广泛。但由于其稳定性差、水溶性和口服生物利用度低等问题限制了其临床应用,为了改善其临床应用的诸多缺陷和不足,国内外学者通过制剂的手段对穿心莲内酯的制剂新技术和新剂型进行了大量研究。本文总结了近 10 年来穿心莲内酯新剂型的研究进展,以期为穿心莲内酯新制剂的研发和临床转化提供参考。

[关键词] 穿心莲内酯;新剂型;研究进展
[中图分类号] R944.9 [文献标志码] A [文章编号] 1003-3734(2021)13-1207-06

The research progress on new formulations of andrographolide

XU Du-juan[1,2], LIU Meng-ya[1], LIU Gai-zhi[1], CAI Bang-rong[1]
(1 *College of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou* 450046, *China*;
2 *Traditional Chinese Medicine Hospital of Yanshi, Luoyang* 471900, *China*)

[**Abstract**] Andrographolide (AG) has been found extensively pharmacological activities such as anti-inflammatory, anti-tumor, anti-virus, anti-HIV, hepatic protection, etc. However, the poor solubility with low oral bioavailability of AG limits the clinical application. New formulations of AG using advanced techniques have been developed to improve these disadvantages. In this review, we summarizes the recent advancement of AG formulation studies, providing references on novel formulation development and clinic translation of AG.

[**Key words**] andrographolide; new formulations; research progress

穿心莲内酯(andrographolide,AG,见图 1)是爵床科穿心莲属植物穿心莲(*Andrographis panicultata*)的主要有效成分之一[1],为二萜内酯类化合物[2-3]。具有抗炎[4-6]、抗肿瘤[7-9]、抗病毒[10-12]、抗 HIV[13]、免疫调节[14]和保肝[15-16]等广泛的药理活性,近年来大量研究发现 AG 及其衍生物在中枢神经系统疾病方面也有很好的活性[17-18],具有广阔的研究和应用前景。临床上常用于癌症、风湿性关节炎、腹泻、上呼吸道感染和喉炎等疾病的治疗[19]。虽然 AG 具有良好的生物学活性,但因其水溶性差、口服生物利用度低、在胃肠道酸碱环境中不稳定、体内半衰期短等原因,严重限制其临床应用[20-21]。

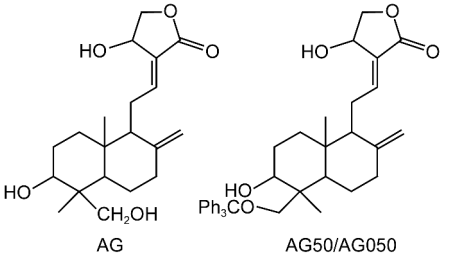


图 1 穿心莲内酯(AG)及其衍生物结构

[基金项目] 河南省科技攻关项目(202102310514);河南中医药大学博士基金项目(00104311-2019-33)
[作者简介] 许杜娟,女,硕士研究生,研究方向:药剂学。E-mail:1046479528@qq.com。
[通讯作者] 蔡邦荣,男,博士,讲师,研究方向:天然产物修饰、新剂型开发和神经药理学。E-mail:cbr2018@hactcm.edu.cn。刘改枝,女,硕士生导师,副教授,研究方向:天然产物修饰、新剂型开发和神经药理学。E-mail:liugaizhi@126.com。

制剂新技术与新剂型在提高药物溶解度、改善生物利用度等方面有突出优势，例如难溶性药物通过固体分散技术或包合技术可显著提高其溶解度和稳定性；多种新型微纳米剂型如微乳、微球、脂质体、胶束和纳米粒也可改善 AG 溶解度和稳定性，显著提高药物靶向性及半衰期。本文就近 10 年有关 AG 新剂型的研究进展进行综述，为后期研究和开发高效、低毒的 AG 新型制剂提供思路和参考。

1 固体分散体

固体分散体将难溶性药物以分子、胶态、微晶或无定型状态分散在适宜载体中形成的分散体系，可大大增加药物粒子的比表面积，从而增加难溶性药物的溶解度和溶出速率，还可提高药物的稳定性及生物利用度。Ma 等[22]以聚合物羟丙基甲基纤维素（HPMC）为分散剂，3 种超级崩解剂（CPD，CMS 和 SCS）为助分散剂，AG 为模型药物制备了溶出快速、载药量高、无表面活性剂的 AG 固体分散体，该制剂使 AG 的溶出度和生物利用度得到显著提高。刘磐等[23]以聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物（soluplus）为载体，AG∶soluplus = 1∶2（*m*/*m*）混合，采用热熔挤出技术制备穿心莲提取物固体分散体，穿心莲提取物的溶解度和溶出度显著提高。何国林等[24]以 PEG6000，Poloxamer188，HPC，PVPVA，PVPK30 及 PVPK12 为载体，采用熔融挤出法制备 AG 固体分散体，对比不同载体及载药比的体外溶出度，其中以 PVPK30，PVPK12 为载体，药物-载体比为 1∶5 时增溶效果最为显著。上述研究结果表明，AG 高度分散在载体材料中可显著提高其溶解度和溶出速度，一方面是因为 AG 以分子或无定型分散在载体中可有效阻止其聚集形成晶体，有利于药物溶出；另一方面，PEG，Poloxamer188 和 HPC 等载体材料具有一定增溶和润湿作用，促使药物的润湿和溶解。但固体分散体可能存在储存时间过长，会出现硬度大、药物溶出度降低以及老化等问题，因此在制备固体分散体时，应当注意制剂的储存稳定性问题。

2 包合物

包合物是将药物全部或部分包合于环糊精或其衍生物疏水空腔内形成的复合物，不仅可提高难溶性药物的溶解度和稳定性，降低毒副作用，掩盖药物不良气味，还可调节药物的释放速率和生物利用度。Zhang 等[25]开发了 AG β-环糊精包合物，利用吸入疗法治疗金黄色葡萄球菌肺炎，显著改善了 AG 的溶解度和生物利用度，增加了 AG 在肺部的富集，并表现出更好的抗肺炎效果。张丹妮等[26]用羟丙基-β-环糊精（HP-β-CD）对 AG 及其乙酰化衍生物进行包合，二者的溶解度均显著增加，对大肠杆菌、单增李斯特菌、沙门菌、金黄色葡萄球菌的抑菌效果也增强。陈梅莉[27]以磺丁基醚-β-环糊精为载体，分别采用研磨法、超声波法和共沉淀法制备 AG 的包合物，极大地增加了 AG 的溶解度和溶出度，其中研磨法制备的样品溶出度最高，其次是共沉淀法和超声波法。马海涛[28]以同样的方法制备了 AG 的 HP-β-CD 包合物，通过比较包合物与 AG 及其物理混合物的溶解度和溶出度发现，HP-β-CD 包合物极大地增加了 AG 的溶解度和溶出度，其中研磨法的溶出度最高，共沉淀法次之，超声波法最低。李清波[29]采用饱和水溶液法制备了 AG 环糊精包合物，利用相溶解度法考察其增溶效果，发现形成包合物后明显改善了 AG 的溶出，并能促进药物的经皮吸收，达到促渗的效果。AG 主要通过范德华力与包合材料通常以 1∶1 形成包合物，属于物理过程，形成包合物可提高药物的水溶性和稳定性，使药物溶出加速，提高其生物利用度。

3 纳米混悬剂

纳米混悬剂是利用适量稳定剂将药物分散在介质中，并通过粉碎或控制析晶的技术形成稳定的纳米胶态分散体，增加药物的比表面积，从而提高难溶性药物的溶出速率、溶解度和生物利用度。Qiao 等[30]采用加液研磨法制备了分散性、稳定性良好的 AG 纳米混悬剂，不仅显著提高了 AG 的溶解度和口服生物利用度，而且药物的生物效能和细胞膜通透性也显著提高。Xu 等[31]开发了一种新型的 AG 纳米混悬剂，该制剂的 C_{max} 和 $AUC_{0-\infty}$ 显著高于 AG，且 AG 的溶解度和口服生物利用度也显著提高。王中连[32]借助脂质载体技术制备载药量较高的新型注射用 AG 纳米混悬剂，不但克服了 AG 溶解度差的问题，而且大幅度地降低了其致敏性和急性毒性。王静娴等[33]采用介质研磨法制备了 AG 纳米混悬剂，与 AG 或其滴丸相比，制备成纳米混悬剂后溶出速率与溶出度显著提高。在直肠癌细胞（Caco-2）单层模型中，AG 纳米混悬剂的膜渗透性也显著提高，但是否提高了生物利用度，有待进一步研究。孔东倩[34]通过湿法研磨法也制备了 AG 纳米混悬剂，该制剂具有良好的重新分散性和灭菌稳定性，与口服剂相比，相对生物利用度高，肌内注射给药后呈现缓

释特征。上述针对 AG 纳米混悬剂的研究均是通过增加难溶性药物的溶出度,进而促进药物的吸收,提高其生物利用度,降低其毒副作用。但针对该新型给药系统可能会存在一些稳定性问题,因此在制备该剂型时应选择适宜的技术方法来提高其稳定性。

4 纳米乳

纳米乳是由水、油、表面活性剂和助表面活性剂等自发形成,粒径为 1 ~ 100 nm 的热力学稳定、各向同性、透明或半透明的液体。其制备工艺简单,具有提高药物溶解度、改善药物吸收、避免药物被外界环境降解的优势。与其他剂型相比,纳米乳最突出优点是对难溶性药物的增溶作用。因此,纳米乳作为一种药物载体受到广泛关注。

Du 等[35]以肉豆蔻酸异丙酯为油相、吐温 80 为乳化剂、乙醇为助乳化剂,与水制备了 O/W 型 AG 纳米乳,和普通 AG 片相比,其抗炎活性、溶解度和口服生物利用度均明显改善,急性口服毒性也显著下降。Sermkaew 等[36]开发了穿心莲提取物的液体和颗粒形式的自微乳给药系统(SMEDDS),体外释放度实验表明该 SMEDDS 制剂显著增加了 AG 的溶出度,并显著提高了口服生物利用度。Yen 等[37]用 α-生育酚、乙醇、聚氧乙烯蓖麻油和水,采用高压匀质法制备了 AG 纳米乳剂(AG-NE),与其普通混悬剂相比,AG-NE 中 AG 的吸收明显增强,AG 的溶解度、透过性和口服生物利用度也显著提高。AG 形成自微乳不仅大大改善其溶解度,而且形成 O/W 型乳剂后,AG 分布于油相,与水隔绝,阻止药物与胃肠液接触从而避免药物降解。此外,O/W 型 AG 微乳比表面积大,可促进淋巴系统对 AG 纳米乳的吸收,从而增加其生物利用度。

5 微球

微球指药物溶解或分散于高分子材料中形成的微小球形或类球形实体,一般制备成混悬剂供注射或口服用。粒径一般为 1 ~ 500 μm,具有良好的靶向性和缓释作用。Jiang 等[38]利用聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)包载 AG,采用乳化溶剂挥发法制备了包封率高、粒径小的 AG 微球,并证实该制剂确实具有良好的载药能力和缓慢释药性能。微球作为常用的新制剂类型,在 AG 及其衍生物的应用方面却并不多见,这可能与 AG 微球的疗效与原药并没有显著改善有关,所以 AG 微球还有待进一步深入研究。

6 胶束

胶束是将两亲性聚物在水中自发形成的具有亲水性外壳和疏水性内核的热力学稳定组装体,脂溶性药物包裹在疏水核中,增强其溶解性。胶束的亲水外壳可避免载药系统被网状内皮系统非特异性识别并吞噬,可大大提高药物半衰期。此外,粒径为纳米尺寸的胶束还可以实现高渗透长滞留及靶向作用。因此,胶束给药系统是一种极具开发前景的药物递送载体。

Wu 等[39]以聚乙二醇和聚丙烯硫醚嵌段共聚物为载体,制备了具有良好靶向性的载 AG 胶束,有效抑制了 IL-6 和 MCP-1 的表达,同时与活性氧反应,降低巨噬细胞的氧化应激。Zhang 等[40]制备了载 AG 的 PLGA-PEG-PLGA 胶束,与传统剂型相比具有良好的稳定性,并实现了长循环,提高了药物生物利用度和抗癌效果。Li 等[41]制备了粒径小、载药量大、稳定性高的负载 AG 的甘草酸胶束,体外实验结果显示,该剂型显著增强了 AG 的溶解度和抗肿瘤活性。

1,9-氧-三苯基甲基穿心莲内酯(AG50,见图 1)是 AG 的衍生物,对多种癌细胞株均有较强的细胞毒性,但因水溶性差,Eawsakul 等[42]采用薄膜分散法成功将 AG50 包载于 PEG-b-PCL 和 PEG-b-PLA 这 2 种聚合物中,制备了粒径在 10 ~ 100 nm 的纳米胶束,与 AG50 相比,形成胶束后其溶解度提高了近 900 倍,抗癌活性也显著增强。由此可见,将其制备成纳米胶束可有效提高 AG 衍生物的生物利用度。Puntawee 等[43]通过质子化法制备了 AG 衍生物 AG050(见图 1)的盐酸盐(AG050-P)以期提高其溶解度,并将该盐酸盐 AG050-P 包载于 PEG-b-PLA 中制备成纳米胶束,与 AG050 相比,其盐酸盐的溶解度增加了 15 倍。该盐酸盐进一步做成胶束后溶解度增加了 280 倍,且 AG050-P 胶束对 KKU-M213 细胞有良好的细胞毒性并具有缓释效果。胶束制备工艺简单,增溶效果显著,可延长药物体内作用时间。当然,上述聚合物形成的 AG 胶束剂型均存在特异性低、稳定性差等问题,一定程度上限制其临床使用。因此,开发多功能高分子材料,提高 AG 胶束的稳定性和靶向性还有待进一步研究。

7 脂质体

脂质体指将药物分子包封于类脂质双分子层内形成的微型小囊,具有良好的生物相容性和改善难溶药物溶解度作用。一般脂质体可通过(EPR)效应被动靶向于病灶部位。对其表面进行修饰可将其富集于特定组织部位,实现药物的靶向性,控制药物释

放,提高药物稳定性和透膜能力等优点。

Graverini 等[44]制备了载 AG 的固体脂质体,该脂质体具有良好的物理化学稳定性,体内外实验均表明将 AG 制备成脂质体后对血脑屏障(BBB)的透过性大大提高,是一种潜在的新型脑靶向递药系统。Li 等[45]以大豆卵磷脂和胆固醇为载体,采用注入法制备了粒径小、稳定性好的 AG 脂质体干粉,较 AG 有更强的抗金黄色葡萄球菌肺炎作用,且显著降低了 I B-α 的磷酸化水平和 TNF-α,IL-1β 等多种促炎细胞因子的表达。Piazzini 等[46]通过单独加入吐温 80 或吐温 80 与双十二烷基二甲基溴化铵(DDAB)联用,制备了物理化学稳定性良好的 AG 脂质体和 AG 阳离子脂质体,体外实验表明 2 种脂质体均增加了 AG 的溶解度和细胞摄取率,且不改变细胞活力和细胞膜完整性。Tu 等[47]以司盘 60 和胆固醇为载体,采用薄膜水化-超声法制备了包封率和载药量高且具有缓释作用的 AG 脂质体,与 AG 相比,该制剂不仅显著提高了 AG 的生物利用度,而且增强了其在病灶部位的富集,具有肝靶向性。上述所制备脂质体不仅解决了 AG 溶解性差和生物利用度低等问题,还可通过主动靶向使其在病灶部位富集,提高疗效降低毒副作用。但脂质体稳定性差,易被氧化降解,载药量和药物突释等问题也是影响制剂质量的重要因素,还需进一步完善。

8 纳米粒

纳米粒是一类将药物分子以溶解、分散、吸附或包裹于适宜的载体材料中,制得粒径为 10 ~ 100 nm 的递药系统。与纳米胶束、脂质体及纳米乳相似,纳米粒也具有显著提高 AG 的稳定性、改善其水溶性、生物利用度、延长药物的体内循环时间、靶向和缓控释作用等特点。

Bilia 等[48]采用热交联法制备了载药量大、耐受性好的 AG 纳米粒,该纳米粒可通过 BBB,改善 TgCRND8 小鼠的认知障碍,显著降低氧化应激水平。Chakraborty 等[49]使用聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)制备了包载 AG 的纳米粒,由血浆和肺药动学结果显示,口服或经肺给药均显著提高了 AG 的生物利用度。且经肺给药对轻、重度哮喘的控制较口服给药更有效。由此可见,通过制剂手段可有效提高 AG 的生物利用度,提高其临床疗效,丰富其给药途径。Das 等[50]同样以 PLGA 包载 AG,采用乳化溶剂蒸发法制备了 AG 纳米粒,与 AG 相比,该纳米粒对砷造成的肝损伤有更好疗效。

Das 等[51]采用一锅法设计并合成了 AG-金纳米粒,该金纳米粒对野生型葡萄球菌[IC_{50}为(19 ± 1.7) μmol·L^{-1}]和葡萄糖酸钠[IC_{50}为(55 ± 7.3) μmol·L^{-1}]/帕洛霉素[IC_{50}为(41 ± 6) μmol·L^{-1}]耐药菌株均有较强的活性,并且对耐药菌变体有高度选择性表达。细胞毒性实验显示 AG-金纳米粒对巨噬细胞毒性显著低于两性霉素 B,有望成为防治野生型和耐药型葡萄球菌的候选药物。Govindan 等[52]以 Fe_3O_4/HAp 纳米复合材料为载体,制备了生物相容性好、载药量高、有缓释作用的 AG/Fe_3O_4/HAp 纳米粒,该制剂对人表皮癌细胞(A431 细胞)有较强的抗增殖和诱导凋亡作用。Guccione 等[53]分别用热交联法和乳液聚合法制备了 AG/HSAT NPs 纳米粒和 PECA NPs 纳米粒,实验表明两者均可增加 BBB 的通透性,但 PECA NPs 通过 BBB 时会造成 BBB 暂时受损,而 HSAT NPs 则不会破坏 BBB 的完整性,但作者并没有深入研究出现这种结果的原因。Parveen 等[54]采用有机溶剂注射法制备了 AG 固体脂质纳米粒,与 AG 相比,该纳米粒的溶解度和生物利用度均显著提高,且具有缓释的特性,在 EAC 荷瘤小鼠中其抗肿瘤活性增强,小鼠寿命明显延长。Yang 等[55]采用高压均质法制备了载 AG 的固体脂质纳米粒,使 AG 的溶解度和稳定性均显著提高,生物利用度增加约 2.41 倍,从而抗高血脂活性也得到增强。Kim 等[56]用苯硼酸(pPBA)与顺式-1,3-二醇形成硼酸酯制备了载 AG 的水溶性纳米粒,该制剂表现出良好的靶向性,且 AG 的抗肿瘤活性显著增强。由于此类制剂只注重剂型制备、结构表征及活性评价,对纳米粒的毒理学和制剂的体内药动学研究不够深入,目前大部分纳米粒制剂仅处于理论研究阶段,这也许是纳米粒制剂难以应用到临床的原因,也是 AG 纳米粒制剂未来研发的重要方向。

9 总结与展望

AG 的药理活性广泛,由于其溶解性差、生物利用度低、稳定性差等问题限制了其临床应用。国内外学者运用各种制剂新技术(固体分散体和包合技术)和新剂型(纳米乳、脂质体、胶束、纳米粒)手段,不同程度地改善了 AG 的水溶性、稳定性及生物利用度。此外,新剂型可延长药物体内作用时间,使其缓慢释放;纳米制剂的靶向性使其靶向富集于病灶部位,减少药物毒副作用。目前研究的 AG 新剂型在动物体内实验均取得了良好的效果,但这些研究只处于实验室研究阶段,距临床应用还有很大距离。

这是因为制备新剂型存在所用的高分子材料安全性、纳米粒的小尺寸效应、表面效应、制剂的稳定性、靶向性以及纳米粒的毒性等问题尚未得到充分研究,因此后期研究应更多关注纳米制剂在体内的蓄积特征及毒性作用。此外,可生物降解、生物相容性好的新型多功能高分子载体材料的开发将推动 AG 新剂型快速发展和临床转化,具有重大意义。

[参 考 文 献]

[1] 吕巧莉, 涂国刚, 王嘉琦, 等. 穿心莲内酯的研究进展及临床应用[J]. 南昌大学学报(医学版), 2013,53(1): 83 - 86.

[2] LIU L, YAN Y, ZHENG LH, *et al*. Synthesis and structure anti-inflammatory activity relationships studies of andrographolide derivatives[J]. *Nat Prod Res*, 2020, 34(6): 782 - 789.

[3] 杨雪松, 高慧媛, 张又夕,等. 穿心莲内酯药理作用的研究进展[J]. 热带医学杂志, 2019,19(4): 518 - 522.

[4] DAI GF, ZHAO J, JIANG ZW, *et al*. Anti-inflammatory effect of novel andrographolide derivatives through inhibition of NO and PGE2 production[J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(12): 2144 - 2149.

[5] GUAN SP, TEE W, NG DSW, *et al*. Andrographolide protects against cigarette smoke-induced oxidative lung injury via augmentation of Nrf2 activity[J]. *Br J Pharmacol*, 2013, 168(7): 1707 - 1718.

[6] NIE X, CHEN SR, WANG K, *et al*. Attenuation of innate immunity by andrographolide derivatives through NF-κB signaling pathway[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 4738.

[7] EKALAKSANANAN T, SOOKMAI W, FANGKHAM S, *et al*. Activity of andrographolide and its derivatives on HPV16 Pseudovirus infection and viral oncogene expression in cervical carcinoma cells[J]. *Nutr Cancer*, 2015, 67(4): 687 - 696.

[8] PREET R, CHAKRABORTY B, SIDDHARTH S, *et al*. Synthesis and biological evaluation of andrographolide analogues as anticancer agents[J]. *Eur J Med Chem*, 2014, 85: 95 - 106.

[9] NANDURI S, NYAVANANDI VK, THUNUGUNTLA SS, *et al*. Synthesis and structure-activity relationships of andrographolide analogues as novel cytotoxic agents[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2004, 14(18): 4711 - 4717.

[10] CHEN JX, XUE HJ, YE WC, *et al*. Activity of andrographolide and its derivatives against influenza virus *in vivo* and *in vitro*[J]. *Biol Pharm Bull*, 2009, 32(8): 1385 - 1391.

[11] KISHORE V, YARLA NS, BISHAYEE A, *et al*. Multi-targeting andrographolide and its natural analogs as potential therapeutic agents[J]. *Curr Top Med Chem*, 2017, 17(8): 845 - 857.

[12] PANRAKSA P, RAMPHAN S, KHONGWICHIT S, *et al*. Activity of andrographolide against dengue virus[J]. *Antiviral Res*, 2017, 139: 69 - 78.

[13] KANDANUR SGS, TAMANG N, GOLAKOTI NR, *et al*. Andrographolide: a natural product template for the generation of structurally and biologically diverse diterpenes[J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 176: 513 - 533.

[14] 吕世明, 韩俊伟, 谭艾娟, 等. 穿心莲内酯对小鼠呼吸道非特异性免疫的影响[J]. 中国兽医杂志, 2009,45(3): 61 - 62.

[15] TANG CL, GU GL, WANG B, *et al*. Design, synthesis, and biological evaluation of andrographolide derivatives as potent hepatoprotective agents[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2014, 83(3): 324 - 333.

[16] 杨新娟. 穿心莲内酯对脓毒血症大鼠肝损伤的保护作用[J]. 中成药, 2015,37(10): 2296 - 2298.

[17] DAS S, MISHRA KP, GANJU L, *et al*. Andrographolide-A promising therapeutic agent, negatively regulates glial cell derived neurodegeneration of prefrontal cortex, Hippocampus and working memory impairment[J]. *J Neuroimmunol*, 2017, 313: 161 - 175.

[18] 丁红群. 积雪草酸及穿心莲内酯靶向线粒体抵御神经退行性疾病的作用及相关机制研究[D]. 镇江: 江苏大学, 2019.

[19] 张晓, 唐力英, 吴宏伟, 等. 穿心莲现代研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018,24(18): 222 - 234.

[20] 黄平, 周兴卓, 陈慧. 穿心莲内酯制剂研究进展[J]. 亚太传统医药, 2017,13(22): 77 - 79.

[21] 单冬媛, 裴英, 孟晴, 等. 穿心莲内酯固体分散体的制备[J]. 中成药, 2017,39(4): 719 - 723.

[22] MA Y, YANG Y, XIE J, *et al*. Novel nanocrystal-based solid dispersion with high drug loading, enhanced dissolution, and bioavailability of andrographolide[J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13: 3763 - 3779.

[23] 刘磐, 贺倩, 邓丽红, 等. 热熔挤出技术制备穿心莲提取物固体分散体[J]. 中国药房, 2014,25(31): 2901 - 2904.

[24] 何国林, 王羚鄙, 李庆国. 穿心莲内酯固体分散体的制备[J]. 云南中医中药杂志, 2013,34(6): 53 - 55.

[25] ZHANG TT, ZHU LF, LI M, *et al*. Inhalable andrographolide-β-cyclodextrin inclusion complexes for treatment of Staphylococcus aureus pneumonia by regulating immune responses[J]. *Mol Pharm*, 2017, 14(5): 1718 - 1725.

[26] 张丹妮, 黄瑶, 乔颖, 等. 羟丙基-β-环糊精包合穿心莲内酯及其衍生物的抑菌活性研究[J]. 南京农业大学学报, 2016, 39(2): 318 - 324.

[27] 陈梅莉. 磺丁基醚-β-环糊精对穿心莲内酯的增溶效应[J]. 中国药师, 2012,15(1): 58 - 60.

[28] 马海涛. 羟丙基-β-环糊精包合对穿心莲内酯的增溶作用[J]. 中国药业, 2012,21(13): 10 - 12.

[29] 李清波. 穿心莲内酯 β-环糊精包合物的透皮吸收研究[D]. 长春: 吉林大学, 2009.

[30] QIAO H, CHEN L, RUI T, *et al*. Fabrication and *in vitro*/*in vivo* evaluation of amorphous andrographolide nanosuspensions stabilized by d-α-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate/sodium lauryl sulfate[J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, 12: 1033 - 1046.

[31] XU JN, MA YQ, XIE YB, *et al*. Design and evaluation of novel solid self-nanodispersion delivery system for andrographolide[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2017, 18(5): 1572 - 1584.

[32] 王中连. 注射用穿心莲内酯纳米混悬剂毒理学研究[D]. 泰安: 山东农业大学, 2018.

[33] 王静娴, 李文, 陈婷, 等. 穿心莲内酯纳米混悬剂的制备及评价[J]. 南京中医药大学学报, 2017,33(3): 313 - 316.

[34] 孔冬倩. 新型纳米混悬长效释药系统的构建与评价[D]. 保定: 河北大学, 2016.

[35] DU H, YANG XZ, LI HY, *et al*. Preparation and evaluation of andrographolide-loaded microemulsion[J]. *J Microencapsul*, 2012, 29(7): 657 - 665.

[36] SERMKAEW N, KETJINDA W, BOONME P, *et al*. Liquid and solid self-microemulsifying drug delivery systems for improving the oral bioavailability of andrographolide from a crude extract of Andrographis paniculata[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2013, 50(3 - 4): 459 - 466.

[37] YEN CC, CHEN YC, WU MT, *et al*. Nanoemulsion as a strategy for improving the oral bioavailability and anti-inflammatory activity of andrographolide[J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13: 669 - 680.

[38] JIANG YX, WANG F, XU H, *et al*. Development of andrographolide loaded PLGA microspheres: Optimization, characterization and *in vitro-in vivo* correlation[J]. *Int J Pharm*, 2014, 475(1 - 2): 475 - 484.

[39] WU T, CHEN XY, WANG Y, *et al*. Aortic plaque-targeted andrographolide delivery with oxidation-sensitive micelle effectively treats atherosclerosis via simultaneous ROS capture and anti-inflammation[J]. *Nanomed-Nanotechnol Biol Med*, 2018, 14(7): 2215 - 2226.

[40] ZHANG JM, LI YB, GAO W, *et al*. Andrographolide-loaded PLGA-PEG-PLGA micelles to improve its bioavailability and anticancer efficacy[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2014, 11(9): 1367 - 1380.
[41] LI Y, WANG LF, WANG JL, *et al*. Research on preparation process of andrographolide-glycyrrhizic acid polymeric micelles [J]. *Chin J Chin Materia Medica*, 2018, 43(1): 79 - 85.
[42] EAWSAKUL K, CHINAVINIJKUL P, SAEENG R, *et al*. Preparation and characterizations of RSPP050-loaded polymeric micelles using poly(ethylene glycol)-b-poly(ε-caprolactone) and poly(ethylene glycol)-b-Poly(D, L-lactide)[J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2017, 65(6): 530 - 537.
[43] PUNTAWEE S, THEERASILP M, REABROI S, *et al*. Solubility enhancement and *in vitro* evaluation of PEG-b-PLA micelles as nanocarrier of semi-synthetic andrographolide analogue for cholangiocarcinoma chemotherapy[J]. *Pharm Dev Technol*, 2016, 21(4): 437 - 444.
[44] GRAVERINI G, PIAZZINI V, LANDUCCI E, *et al*. Solid lipid nanoparticles for delivery of andrographolide across the blood-brain barrier: *in vitro* and *in vivo* evaluation[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2018, 161: 302 - 313.
[45] LI M, ZHANG T, ZHU L, *et al*. Liposomal andrographolide dry powder inhalers for treatment of bacterial pneumonia via anti-inflammatory pathway[J]. *Int J Pharm*, 2017, 528(1 - 2): 163 - 171.
[46] PIAZZINI V, LANDUCCI E, GRAVERINI G, *et al*. Stealth and cationic nanoliposomes as drug delivery systems to increase andrographolide BBB permeability[J]. *Pharmaceutics*, 2018, 10(3): 128.
[47] TU YS, SUN DM, ZHANG JJ, *et al*. Preparation and characterisation of andrographolide niosomes and its anti-hepatocellular carcinoma activity[J]. *J Microencapsul*, 2014, 31(4): 307 - 316.
[48] BILIA AR, NARDIELLO P, PIAZZINI V, *et al*. Successful brain delivery of andrographolide loaded in human albumin nanoparticles to TgCRND8 mice, an Alzheimer's disease mouse model [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 910.
[49] CHAKRABORTY S, EHSAN I, MUKHERJEE B, *et al*. Therapeutic potential of andrographolide-loaded nanoparticles on a murine asthma model[J]. *Nanomedicine*, 2019, 20: 102006.
[50] DAS S, PRADHAN GK, DAS S, *et al*. Enhanced protective activity of nano formulated andrographolide against arsenic induced liver damage[J]. *Chem Biol Interact*, 2015, 242: 281 - 289.
[51] DAS S, HALDER A, MANDAL S, *et al*. Andrographolide engineered gold nanoparticle to overcome drug resistant visceral leishmaniasis[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018, 46(Suppl 1): S751 - S762.
[52] GOVINDAN B, SWARNA LATHA B, NAGAMONY P, *et al*. Designed synthesis of nanostructured magnetic hydroxyapatite based drug nanocarrier for anti-cancer drug delivery toward the treatment of human epidermoid carcinoma[J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2017, 7(6): E138.
[53] GUCCIONE C, OUFIR M, PIAZZINI V, *et al*. Andrographolide-loaded nanoparticles for brain delivery: Formulation, characterisation and *in vitro* permeability using hCMEC/D3 cell line [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2017, 119: 253 - 263.
[54] PARVEEN R, AHMAD FJ, IQBAL Z, *et al*. Solid lipid nanoparticles of anticancer drug andrographolide: formulation, *in vitro* and *in vivo* studies[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2014, 40(9): 1206 - 1212.
[55] YANG T, SHENG HH, FENG NP, *et al*. Preparation of andrographolide-loaded solid lipid nanoparticles and their *in vitro* and *in vivo* evaluations: characteristics, release, absorption, transports, pharmacokinetics, and antihyperlipidemic activity [J]. *J Pharm Sci*, 2013, 102(12): 4414 - 4425.
[56] KIM J, LEE J, LEE YM, *et al*. Andrographolide-loaded polymerized phenylboronic acid nanoconstruct for stimuli-responsive chemotherapy[J]. *J Control Release*, 2017, 259: 203 - 211.

编辑:杨青/接受日期:2020 - 11 - 18