环糊精包合物脂质体技术及其在药物递送中的应用进展

周伟成，岳鹏飞，雷方方，陈颖翀*，杨　明
（江西中医药大学现代中药制剂教育部重点实验室，江西南昌 330004）

摘要：环糊精包合物脂质体（DCL）将环糊精包合物封装到脂质体中，结合两种给药系统的优势，可有效避免亲脂性药物在脂质双分子层中的渗漏和快速释放，有利于保持脂质体的完整性。环糊精和脂质体的双重保护可显著提高光敏性和热敏性药物的稳定性，更好地控制药物的释放，提高药物的治疗效果。DCL 的适用药物范围广泛，具有广阔的应用前景，本研究就 DCL 的分类、制备方法、特性及其在药物递药中的应用进展进行了综述，以期为 DCL 技术的研究应用提供方法和借鉴。

关键词：环糊精包合物；脂质体；环糊精包合物脂质体；药物递送
中图分类号：R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)07-0943-10
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.07.003

Drug-in-CD-in-liposome and Its Application in Drug Delivery System

ZHOU Weicheng, YUE Pengfei, LEI Fangfang, CHEN Yingchong*, YANG Ming
(*Key Lab. of Modern Preparation of TCM, Ministry of Education, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004*)

ABSTRACT: Drug-in-CD-in-liposome (DCL) is a new drug delivery system that encapsulates cyclodextrin inclusion complexes into liposomes, so it combines the advantages of the two drug delivery systems. DCL can effectively avoid the leakage and rapid release of lipophilic drugs incorporated in the membrane bilayers, which is beneficial to maintain the integrity of liposomes. The dual protection of cyclodextrin and liposome can drastically improve the stability of light-sensitive and heat-sensitive drugs. It allows better control of the release behaviors of drugs and improves the therapeutic effect of drugs. DCL has a wide range of applicable drugs and shows promising properties for applications. This paper reviews the classification, preparation methods, characteristics, and application progress of DCL in drug delivery, which provides methods and references for developing DCLs as a drug delivery system.

Key Words: cyclodextrin inclusion; liposome; drug-in-CD-in-liposome; drug delivery

脂质体是由磷脂和胆固醇（CHO）构成的双分子层封闭囊泡，作为药物载体具有良好的生物相容性和生物降解性、低免疫原性、能延长半衰期、防止局部刺激、降低药物毒性等特点，故应用广泛[1]。组成脂质体的分子含有亲水性头部和疏水性尾部[2]，这使其具有特殊的膜结构，不仅可携带亲水性物质，还可携带疏水性物质和两亲性物质[3]。但脂质体作为药物载体也存在一些不足，如难溶性药物的包封率取决于药脂比。由于脂质双分子层空间的限制，难溶性药物在脂质体中较难达到理想的包封率。此外，在脂质双分子层中的难溶性药物会迅速释放，并会破坏双分子层的结构和稳定性。因此，包封在脂质双分子层中的难溶性药物不能充分利用脂质体易通过生物膜的载体功能[4−5]。环糊精（cyclodextrin，CD）是淀粉经酶解环合后得到的环

收稿日期：2021-10-18
基金项目：江西省自然科学基金资助项目(20202BAB216038)、江西省教育厅科学技术研究项目(GJJ170749)、国家自然科学基金面上项目(81974524)
作者简介：周伟成(1998—)，男，硕士研究生，专业方向：药物新剂型与新技术。
通信作者：陈颖翀(1990—)，女，博士，硕士生导师，主要从事药物新剂型与新技术的研究。
E-mail：yc_chen1020@163.com

状低聚糖化合物，具有疏水性空腔和亲水性外壳。可将难溶性药物包裹在空腔结构内形成包合物，以提高难溶性药物的溶解度和生物利用度[6]。此外，CD 包合物还能改善药物的物理稳定性和热稳定性，并有助于控制药物毒性。

1994 年，MCCORMACK 等提出将 CD 包合物应用在脂质体中，形成的新型脂质体即环糊精包合物脂质体（drug-in-CD-in-liposome，DCL）结合了 CD 包合物与脂质体的优势[7]。传统脂质体和 DCL 的示意图如图 1 所示。由于药物经 CD 包合后水溶性增加，在 DCL 中，药物包合物被载入脂质体的内水相。DCL 还可提高脂质体的药脂比、增强脂质体的稳定性、抑制药物从包合物中解离，进而保持脂质双分子层的完整性，从而更好地控制体内药物的释放，增强药物的治疗效果，扩大药物的适用范围[8]。另外，CD 包合物被包封于脂质体内水相中可避免药物过早地从血液循环中清除，并防止发生药物置换现象[9]。本研究就 DCL 的分类、制备方法、特性及其在药物传递中的应用进展进行综述。

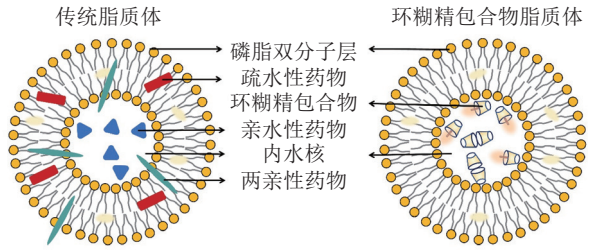


图 1　传统脂质体和 DCL 示意图

Fig.1　Schematic Diagrams of Conventional Liposome and DCL

1　DCL 的分类

根据脂质体种类不同，DCL 可分为 3 类：药物 -CD 包合物普通脂质体、药物 -CD 包合物柔性脂质体、药物 -CD 包合物双载药脂质体。下面分别对其组成和功能特点进行介绍。

1.1　药物 -CD 包合物普通脂质体

普通脂质体即只含有磷脂与 CHO 的脂质体，被广泛运用于荷载亲水性药物（包封于内水相中）及难溶性药物（包封于脂质双分子层中）[10]。普通脂质体按其粒径及所包含的双层磷脂膜层数可分为：多室脂质体（MLVs），粒径 >0.5 μm；小单室脂质体（SUVs），粒径为 20 ～ 100 nm；大单室脂质体（LUVs），粒径 >100 nm[11]。普通脂质体在 DCL 中最为常用。通常，磷脂酰胆碱（PC）、二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱（DMPC）、二棕榈酰磷脂酰胆碱（DPPC）及二肉豆蔻酰磷脂酰甘油（DMPG）等磷脂构成普通脂质体的基础结构，CHO 的加入可提高脂质体膜在生物体液中的稳定性，有效减少因脂质体膜破裂造成的药物渗漏[12]。当难溶性药物以包合物的形式装载在脂质体内水相中时，载药量被大幅提高，并且还可获得明显的缓释作用[8]。罗国平等分别制备了雷公藤甲素普通脂质体、雷公藤 β-CD 包合物普通脂质体和雷公藤羟丙基 -β- 环糊精（HP-β-CD）包合物普通脂质体[13]。结果表明，普通脂质体释药速率最快，4 h 累积释药率超过 50%，12 h 累积释药率接近 70%，24 h 累积释药率为 73.0%；β-CD 包合物普通脂质体已具有明显的持续缓释作用，但 24 h 累积释药率为 60%；HP-β-CD 包合物普通脂质体在释药初期（4 h）累积释药率为 20%，中期释药速度加快，12 h 累积释药率超过 80%，后期又趋缓，最终 24 h 累积释药率达到 90.0%，释药最充分，其原因为 HP-β-CD 具有良好的水溶性。对于光敏性药物而言，CD 包合物普通脂质体还可提高药物光稳定性。IOELE 等分别制备了巴尼地平的乙醇溶液、CD 包合物、脂质体及 CD 包合物普通脂质体，在经过 225 kJ/m^2 的辐射照射后，巴尼地平的残留率分别为 29.81%、72.03%、42.90% 和 90.78%，其中 DCL 的药物残留率接近固体制剂（96.03%），光稳定性显著提高[14]。

1.2　药物 -CD 包合物柔性脂质体

研究表明，普通脂质体经皮给药通常累积在角质层中，对深层组织及全身循环的渗透微乎其微。因此，CEVC 等于 1992 年提出柔性脂质体（变形

脂质体）的概念[15]。柔性脂质体主要由磷脂、水性介质和边缘激活剂等组成，即在脂质体的磷脂成分中不加或少加 CHO，并加入表面活性剂如胆酸钠、去氧胆酸钠（SDC）、聚氧乙烯、Tween 等作为膜软化剂，使类脂膜获得高度的变形能力[16]。因此柔性脂质体被认为是良好的透皮给药及鼻腔给药载体[17]。但存在于脂质双分子层中的亲脂性药物易影响该类脂质体的稳定性，CD 的加入可使亲脂性药物转移到内水相，从而提高柔性脂质体的稳定性。HP-β-CD 作为一种增溶剂和透皮增强剂，不仅可提高柔性脂质体的包封率，还能更好地促进柔性脂质体的经皮渗透[18]。ALOMRANI 等制备了伊曲康唑 CD 包合物柔性脂质体，由体外皮肤渗透性试验结果可知，给药 6 h 后，普通脂质体组在角质层、皮层与接收池中的药物浓度分别为 41.9、8.7 和 3.6 μg/cm^2，而 CD 包合物柔性脂质体组则分别为 128.7、31.9 和 25.6 μg/cm^2，说明包合物柔性脂质体中的药物对角质层及深层皮肤的渗透量更高[19]。

1.3 药物 -CD 包合物双载药脂质体

与脂质双分子层的体积相比，脂质体内水相的体积相对较小，限制了药物的包封量。因此，可利用“双载药技术”使难溶性药物最大限度地包封于囊泡中，即将游离的难溶性药物包封于脂质双分子层中，药物 - 包合物包封于内水相中[20]。双载药 DCL 不仅能提高 DCL 的药脂比，还可调节药物的释放行为，达到初期快速释放（包封于脂质双分子层中的游离药物迅速释放）、后期缓慢释放（内水相中的药物 - 包合物缓慢释药）的效果。如图 2 所示，JHAN 等制备了番茄红素 β-CD 双载药脂质体，体外释放结果表明其在 2 h 时药物累积释放率达到 30%，之后呈现缓慢释放特征，在 12 h 时累积释放 50%[21]。

2 DCL 的制备方法

目前，DCL 的制备方法主要分为 2 步法和 1 步法。2 步法，即先制成药物 -CD 包合物，然后进一步制备 DCL；1 步法，即直接制备 DCL[22]。表 1 总结了不同方法制备 DCL 的研究实例[19,23−35]，制备方法不同可导致制备的 DCL 的某些性质如粒径、稳定性等有所不同。

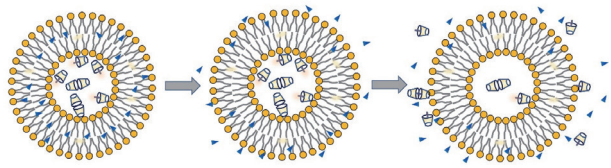


图 2 双载药脂质体的释放过程示意图

Fig.2 Schematic Diagram of Release Process of Double-loaded Liposomes

2.1 2 步法

2.1.1 薄膜水化法

薄膜水化法通过将一定比例磷脂与 CHO 溶解于有机溶剂中，旋转蒸除有机溶剂后，加入药物 -CD 包合物水溶液进行水化，用挤压等方式减小 DCL 粒径后即得；或将药物 -CD 包合物和一定比例的磷脂与 CHO 溶解于有机溶剂，旋转蒸除溶剂后加入缓冲液进行水化，即得 DCL。此法操作简便，是制备 DCL 最常用的方法。但采用薄膜水化法制备 DCL 时，水化过程易产生大小不均匀的产物，需通过挤压或超声处理达到理想粒径。MAESTRELLI 等使用薄膜水化法制备含苯佐卡因（BZC）和氨苯丁酯（BTM）的共载药 DCL[23]。结果表明，虽然所制备的脂质体粒径较大（390.2 ～ 720.2 nm），但共载药包合物脂质体与单载药包合物脂质体相比能显著提高麻醉强度和持续时间。

2.1.2 逆相蒸发法

逆相蒸发法通过将一定比例磷脂与 CHO 溶于有机溶剂中作油相，药物 -CD 包合物溶于水中作水相，两相混合后进行短时超声，直至形成稳定的 w/o 型乳剂；然后将该乳状液置圆底烧瓶中，减压蒸除有机溶剂，待形成凝胶后，滴加葡萄糖水溶液，旋转帮助圆底烧瓶壁上的凝胶脱落，继续减压蒸发适当时间，所得脂质体在冰浴条件下超声，即得 DCL。此法制备的脂质体内水相体积较大，因此包封率较高，较适于荷载水溶性药物和大分子物

表 1　制备 DCL 的不同方法

Tab.1　Different Preparation Methods of the DCLs

制备方法	CD的类型	磷脂的成分	药物	参考文献
薄膜水化法	β-CD/HP-β-CD	PC：CHO：硬脂胺(SA)	BZC、BTM	[23]
	–	蛋黄卵磷脂(EPC)、CHO	芒柄花素(FMN)	[24]
	β-CD、γ-CD、(2,6-二-*O*-甲基)-β-CD(Dimeb)、(2,3,6-三-*O*-甲基)-β-CD(Trimeb)、Kleptose® Crysmeb、甲基化-β-CD(Rameb)、HP-β-CD、HP-γ-CD	大豆磷脂酰胆碱(SPC)：CHO：SA	倍他米松	[25]
	HP-β-CD	EPC：α-生育酚	罗哌卡因(RVC)	[26]
	β-CD	普朗尼克(F127)：EPC	他克莫司(FK 506)	[27]
	HP-β-CD	大豆卵磷脂(Lipoid S100)：CHO：Tween-20：Tween -80：SDC	伊曲康唑	[19]
	HP-β-CD	SPC：CHO：SA	β-拉帕醌	[28]
逆相蒸发法	HP-β-CD	大豆卵磷脂(Lipoid S100)：CHO	利培酮(RS)	[29]
乙醇注入法	HP-β-CD	蛋黄卵磷脂(Lipoid E 80)	橙花叔醇(nerolidol)	[30]
冻融法	二甲基-β-CD	SPC：Tween-80	维A酸(tretinoin)	[31]
pH 梯度法	γ-CD	1,2- 硬脂酰磷脂酰胆碱（DSPC）：CHO ：二硬脂酰磷脂酰乙醇胺(DSPE)- 聚乙二醇（PEG）	多柔比星(DOX)	[32]
脱水-再水化法	β-CD/HP-β-CD	PC：CHO	泼尼松龙(PR)	[33]
喷雾干燥法	HP-β-CD	PC：甘露醇	甲硝唑(metronidazole)、维拉帕米(verapamil)	[34]
1 步法	HP-β-CD	SPC：CHO：甲氧基聚乙二醇(MPEG 2000)-DSPE	和厚朴酚(honokiol)	[35]

质。但制备过程使用的大量有机溶剂易造成有机溶剂残留。WANG 等分别采用薄膜水化法、逆相蒸发法和乙醇注入法制备利培酮普通脂质体及利培酮 DCL[29]，其中逆相蒸发法制备的利培酮普通脂质体和利培酮 DCL 的包封率分别为 (64.98±0.07) % 和 (35.98±0.83) %，均高于其他 2 种方法。稳定性试验结果显示，3 种方法制备的利培酮 DCL 在 16 d 内的稳定性均优于普通脂质体。

2.1.3　乙醇注入法

乙醇注入法通过将一定比例的磷脂与 CHO 溶于乙醇中，在搅拌下将有机相注入水相中，旋转蒸除有机溶剂即得 DCL。药物 -CD 包合物可溶于缓冲溶液，也可溶于有机相溶液中。此法可较快制得 DCL，不用通过挤压或超声处理，且制备的 DCL 粒径较小（约 100 nm），但易造成有机溶剂的残留[36]。AZZI 等采用乙醇注入法制备了橙花叔醇的普通脂质体及 DCL，结果表明 2 种脂质体的粒径为 87 ～ 150 nm，包封率均达到 90%；与普通脂质体相比，DCL 延长了橙花叔醇的释放时间（达 1 周以上），并能有效提高光稳定性[30]。

2.1.4　冻融法

冻融法是先将磷脂加入膜软化剂（如 Tween-80）中制备成 SUVs，随后在搅拌下加入含有药物 - 包合物的缓冲液；将 SUVs 反复冻融使囊泡融合，可得到 LUVs。此法制备的脂质体包封率较高，适合放大生产，尤其适用于在高温下不稳定的药物，如在光、热条件下不稳定的维 A 酸。ASCENSO 等采用冻融法制备的维 A 酸 DCL 粒径和包封率分别为 (117±0.9) nm 和 (88.7±6.7) %[31]。稳定性试验结果表明，90 d 时维 A 酸 DCL 的粒径及 ζ 电位变化较小，虽有少部分药物降解，但包封率仍在 80%以上。

2.1.5　主动载药法

对于一些弱酸性和弱碱性药物，通过跨膜梯度主动载药法可制得稳定性好、包封率高的脂质体[37]。ARIMA 等采用 pH 梯度法制备了 DOX 普通脂质体和 DOX-DCL[32]。结果表明，2 种脂质体的包封率分别为 (96.4±0.5) % 和 (91.1±1.1) %。和其他制剂相比，DOX-DCL 注射给予小鼠后，血浆和实体肿瘤组织中的 DOX 含量较高，肿瘤组织中的 $AUC_{0\rightarrow 72\ h}$ 为 (401.7±32.9) μg·h·ml^{-1}，相比普

通脂质体组 [(174.8±24.5) μg·h·ml^{-1}] 有显著提高（P<0.05），且 DOX-DCL 能提高小鼠存活率，但不抑制小鼠体质量增加。

2.1.6 脱水 - 再水化法

脱水 - 再水化法即将一定比例磷脂与 CHO 溶于有机溶剂中，旋转蒸除有机溶剂后形成磷脂薄膜层，然后使用含有药物 -CD 包合物的水相进行水化。将囊泡先冷冻干燥再使用氯化钠溶液水化以维持其渗透压。FATOUROS 等采用脱水 - 再水化法制备了 PR 普通脂质体及 PR-DCL[33]。结果表明，PR 普通脂质体的包封率为 27.1%～ 30.4%，PR-β-DCL 的包封率为 32.5%～ 67.0%，PR-HP-β-DCL 的包封率为 52.7%～ 82.3%，提示 DCL 可显著提高 PR 脂质体的包封率。

2 步法制备 DCL 的优点为药物以 CD 包合物形式包裹入脂质体内水相，药物存在于脂质体内的形式较确定，不易发生药物渗漏，稳定性高。但也存在以下缺点：①制备 CD 包合物所需时间较长；②常用的薄膜水化法不适宜工业化生产；③在制备 DCL 的过程中，药物在 CD 分子和脂质双分子层之间可能存在重新分配的过程。

2.2 1 步法

1 步法省略了药物 -CD 包合物的制备过程，将药物、CD 和脂质材料混合处理后，经过喷雾干燥等方法 1 步制成 DCL，制备过程简单且易放大生产。

将药物溶液、CD 溶液和脂质材料超声混匀后，直接将混合液进行喷雾干燥，然后将干燥粉末与磷酸缓冲液混合搅拌适当时间，即得 DCL。SKALKO-BASNET 等采用 1 步喷雾干燥法分别制备了甲硝唑和维拉帕米的普通脂质体及 DCL[34]。结果表明，采用 1 步喷雾干燥法制备的 DCL 外观呈规则球形，空白脂质体与含有药物、CD 或同时含有药物和 CD 的脂质体无形态学差异。

WANG 等采用了一种简单、快速的方法制备和厚朴酚 DCL[35]。首先在乙醇中溶解 HP-β-CD (2.0 mmol)，得到的溶液保持 0.5 h 自由膨胀，随后搅拌 0.5 h。然后，向溶液中加入和厚朴酚 (1.0 mmol)，在室温下搅拌 1 h，可形成自缔合的包合物溶液。再在包合物溶液中加入 SPC (1.500 mmol)、CHO (0.475 0 mmol)、MPEG 2000-DSPE (0.007 5 mmol) 和维生素 E (0.017 5 mmol)，于 60 ℃搅拌至脂质溶解。最后，用注射器在 600 r/min 的搅拌速度下缓慢注射有机相，形成和厚朴酚 DCL 并减压蒸除乙醇。所得和厚朴酚 DCL 的粒径为 123.5 nm，包封率达到 (91.09±2.76)%。

1 步法虽然操作容易、省时经济，易于放大生产，但以此制备的 DCL 中药物的携带形式及所在位置仍有待进一步证明。

3 DCL 的特性

DCL 作为一种理想的药物载体系统，其理化性质受到制备方法、材料类型及药物性质的影响。为了评估 DCL 的质量，需对 DCL 的粒径大小及分布、ζ 电位、形态、载药量、包封率、释放动力学和体内药动学等特征进行研究考察，不同脂质体性能比较时也能以这些特征为评价指标，进行定性及定量分析。

3.1 粒径大小及分布

DCL 的粒径大小及分布由脂质体类型及其制备方法决定。WANG 等分别采用薄膜水化法、逆相蒸发法和乙醇注入法制备利培酮的普通脂质体及 DCL，并测定不同脂质体的粒径[29]。结果表明，经薄膜水化法制备的普通脂质体及 DCL 粒径分别为 (124.2±3.0) 和 (166.8±2.4) nm；经逆相蒸发法制备的普通脂质体及 DCL 粒径分别为 (113.4±1.5) 和 (127.9±1.3) nm；经乙醇注入法制备的普通脂质体及 DCL 粒径分别为 (115.9±2.50) 和 (167.9±1.1) nm。

药物 -CD 包合物对脂质体粒径大小及分布的影响是具有争议的。有些学者认为包合物会显著增加脂质体粒径，有些学者持相反观点。这可能是由不同的试验环境及制备脂质体的技术差异导致的。MAESTRELLI 等采用不同方法制备了酮洛芬包合物 MLVs、酮洛芬包合物冻融多室脂质体 (FATMLVs)、酮洛芬包合物 SUVs 及酮洛芬包合物 LUVs[4]。结果表明，药物 -CD 包合物会显著增加 MLVs、FATMLVs、LUVs 的粒径，但对 SUVs 粒径的影响不显著。

3.2 ζ电位

ζ电位表示粒子在特定介质中的总电荷，是一种用于衡量胶体粒子之间相互作用的指标，常用来表征脂质体的稳定性。DCL的ζ电位主要与选择的磷脂类型有关，CD的加入对ζ电位无显著影响。MATLOOB等制备了姜黄素的脂质体及DCL[38]，由于脂质体由非荷电的两性离子型磷脂组成，故所制备脂质体的ζ电位均为（－4.2±2.7）～（－0.8±1.3）mV，两者的ζ电位无显著性差异。

3.3 形态学

一般情况下，DCL的形态呈规则且均匀的球形，常采用透射电镜（transmission electron microscopy，TEM）和共聚焦激光扫描显微（confocal laser scanning microscopy，CLSM）技术对DCL进行形态表征。MAESTRELLI等使用薄膜水化法制备共载BZC和BTM的DCL[23]。CLSM观察结果表明，普通脂质体与共载药DCL都呈均匀的球形状态。ALOMRANI等通过TEM观察到伊曲康唑CD包合物柔性脂质体和普通载药柔性脂质体的形态均为边界清晰的卵圆形，形态与柔性脂质体的形变性能相关[19]。以上研究均表明，处于脂质体囊泡内部的药物CD包合物并不影响脂质体的形态结构。

3.4 包封率与载药量

脂质体常采用微柱离心法、超速离心法及超滤离心法等测定包封率。如表1所示，FMN、倍他米松、RVC、他克莫司、伊曲康唑、姜黄素及维A酸等药物以包合物方式载入脂质体能显著提高包封率。然而，β-拉帕醌普通脂质体的包封率略高于β-拉帕醌的DCL；游离BZC和BTM溶于脂相中制备的MLVs的包封率高于共载药的DCL，推测这是由于脂溶性药物对囊泡亲脂相的亲和力高，以及MLVs的水相体积比普通脂质体小所致[23]。

CD种类会影响DCL的包封率。CHEN等分别使用β-CD及HP-β-CD制备吲哚美辛DCL，结果表明使用HP-β-CD制备的吲哚美辛DCL包封率高于使用β-CD制备的吲哚美辛DCL，推测原因是HP-β-CD有亲脂性内腔和较高的水溶性。同时CD的浓度不同也会影响DCL的包封率[39]。CD与磷脂物质的量比为1∶2时他克莫司DCL的包封率高于二者比例为1∶1时的制品[27]。PIEL等使用不同类型的CD（β-CD、γ-CD、Dimeb、Trimeb、Kleptose® Crysmeb、Rameb、HP-β-CD、HP-γ-CD）制备倍他米松DCL，结果表明倍他米松CD包合物的浓度与包封率有显著相关性[25]。

难溶性药物单用时通常被包封于脂质双分子层，但制成CD包合物后水溶性增加，包封时能进入脂质体内水相，因此可显著提高脂质体的药脂比。BHATT等采用薄膜水化法制备了PEG修饰的紫杉醇包合物双载药脂质体，结果表明其载药量增加到5.8%（普通紫杉醇脂质体的载药量为3%）[40]。MATLOOB等报道，姜黄素HP-γ-CD包合物脂质体的载药量比普通脂质体高2.0～2.7倍，而姜黄素HP-β-CD包合物脂质体的载药量则比普通脂质体高1.31～1.77倍；其中，含HP-γ-CD制品比含HP-β-CD制品高1.41～1.55倍[38]。

3.5 释放动力学

将药物-CD包合物包封于脂质体内水相中可能会导致药物分子的体外释放动力学的改变。通过比较载药脂质体与DCL的释放度，可考察CD包合物对脂质体释放的影响。研究表明，与普通脂质体相比，DCL可延长释放时间。廖灿城等制备了FMN脂质体及DCL并进行了体外释放度考察[24]。结果表明，FMN包合物溶液、FMN普通脂质体及FMN包合物脂质体的释放速率依序减慢；1 h累积释放率分别为42.00%、20.54%与8.31%，24 h累积释放率分别为88.30%、66.29%与56.12%。这表明与FMN包合物溶液和FMN普通脂质体相比，DCL具有明显的缓释作用。CHEN等分别使用β-CD及HP-β-CD制备吲哚美辛DCL，并进行了体外释放考察[39]。由于难溶性药物主要包封在脂质体的脂质双分子层中，因此吲哚美辛直接从脂质双层膜中快速释放。吲哚美辛DCL的释药有2种途径：①吲哚美辛CD包合物从内水相转移到脂质双分子层，然后释放完整的包合物，释放速率取决于包合物的扩散；②水相中游离药物的释放与包合物处于平衡状态。但CAVALCANTI等得出了相反的结

论[28]：相较于β-拉帕醌DCL，β-拉帕醌脂质体的释放更慢；尽管如此，无论是β-拉帕醌普通脂质体还是β-拉帕醌包合物脂质体，均可通过可控的方式释放。

此外，CD种类对DCL的体外释放也有影响。PIEL等报道用不同种类CD制备的倍他米松DCL的体外释放速率如下：HP-β-CD≈γ-CD<Rameb<HP-γ-CD≈无CD<Kleptose® Crysmeb[25]。

3.6 体内药动学

DCL可以提高药脂比、增强脂质体的稳定性、抑制药物从包合物中解离，有助于保持脂质双分子层的完整性，从而更好地控制药物的体内释放，提高药物的治疗效果。通过比较载药脂质体与DCL的体内药动学结果，可考察CD包合物对脂质体体内释放的影响[41]。ZHANG等制备了氟比洛芬的脂质体和DCL，体内药动学研究表明氟比洛芬DCL和普通脂质体的c_{max}分别为(11.81±0.96)和(4.33±0.86) μg/ml，t_{max}分别为1和0.5 h[42]。推测在DCL中，氟比洛芬包合物先从内水相转移到脂质双分子层中，并在脂质体双分子层中以包合物形式释放。最终，氟比洛芬DCL的$AUC_{0\to\infty}$为(88.40±18.73) μg·h·ml^{-1}，是普通脂质体的4.0倍。

4 DCL技术在药物递送中的应用

4.1 提高难溶性药物在脂质体中的载药量

大量难溶性药物会破坏脂质双分子层的结构完整性，因此不能达到有效载药[43]。而药物通过CD包合后水溶性增加，可被载入脂质体的内水相，因而能显著提高载药量。WANG等制备了包封率达到(92.50±2.10)%的布林佐胺DCL，其释放速度比普通药物脂质体缓慢，同时增加了角膜通透性并延长了布林佐胺降低眼压作用的时间[44]。

4.2 改善难溶性药物或不稳定药物的稳定性

将药物制备为包合物并载入脂质体的内水相，可使药物受到双重保护。同时，脂质体的脂质双分子层与CD的疏水性空腔形成的屏障可提高脂质体的药物保留率、降低泄漏率，因此可较大程度提高难溶性或不稳定药物的稳定性[45—46]。姜黄素不稳定、易降解，对其进行质量控制有一定难度，也大大降低了生物利用度，限制了临床应用[47]。MATLOOB等制备了不同脂质类型的姜黄素普通脂质体及DCL，血清稳定性试验结果表明，虽然姜黄素的稳定性主要与脂质体的组成和药物浓度有关，但相较而言DCL的稳定性更高[38]。茴香脑在紫外线及高温下极易发生氧化和异构化，GHARIB等采用乙醇注入法制备了茴香脑DCL，光稳定性研究结果表明用非氢化的SPC制备的DCL对茴香脑的保护作用更明显，与茴香脑水溶液相比，DCL的稳定性提高了66.7倍[48]。

4.3 增加脂质体的透皮吸收能力

CD包合物对药物具有增溶作用，同时对药物也有良好的促渗作用，协同柔性脂质体的促渗作用，能进一步增加脂质体的透皮吸收能力。JAIN等制备了美洛昔康DCL以提高美洛昔康的透皮给药效果，渗透性试验结果显示美洛昔康DCL的透皮通量是普通脂质体及溶液剂的1.4和9.1倍[49]。SINGH等制备了秋水仙碱DCL，与药物溶液相比，其透皮通量增加了6倍，同时药物沉积量是秋水仙碱溶液的12.4倍[50]。

4.4 延长脂质体在体内的滞留时间

药物从DCL中释放出来主要有2种方式：①药物先从CD空穴中扩散至脂质体脂质双分子层中，再由脂质双分子层释放到环境中；②药物以CD包合物的形式穿过脂质双分子层，再由CD的空穴结构释放至介质。将药物-包合物包封于脂质体的内水相中可延缓药物的释放[51—52]。为了进一步提高DOX在肿瘤细胞中的滞留时间，HAGIWARA等分别制备了PEG修饰的脂质体及包合物脂质体[53]。体外释放结果表明，在胎牛血清中PEG修饰的DOX包合物脂质体显著抑制了药物释放。细胞试验结果表明，小鼠结肠癌细胞（Colon-26细胞）对2种脂质体的细胞摄取量几乎相当，并且PEG修饰包合物脂质体在细胞中的药物释放速度也明显慢于PEG修饰脂质体。上述结果均提示DCL可延长脂质体在肿瘤细胞中的滞留时间。

4.5 提高脂质体的体内生物利用度

ZHANG等报道，相对于氟比洛芬原料药溶液、

氟比洛芬 CD 包合物及氟比洛芬普通脂质体，氟比洛芬 DCL 的相对生物利用度分别为 420%、201% 和 402% [42]，说明 DCL 可改善生物利用度。

5 总结与展望

DCL 为难溶性药物、易氧化或不良反应较大的药物提供了一种有效的递送载体，与传统脂质体相比可提高药脂比、增强脂质体的稳定性、抑制药物从包合物中解离，进而保持脂质双分子层的完整性，更好地控制体内药物释放，提高药效。虽然 DCL 具有独特的优势，但仍存在关键问题待解决。例如位于脂质体内水相中的 CD 分子可能与磷脂膜发生相互作用，在制备 DCL 的过程中，磷脂可能会进入 CD 疏水性空腔中取代药物，因此 CD 的存在可能会影响膜性质，如流动性和渗透性等 [54]。CD 对脂质体稳定性的影响不仅取决于脂质体磷脂的组成，还取决于 CD 的类型及浓度。研究显示 HP-β-CD 可加速脂质体中药物的释放 [55]，其他种类 CD 对药物释放行为的影响仍有待研究。综上所述，考察 DCL 的稳定性、理解 DCL 处方所形成的特定结构以及结构与体内行为之间的关系，进一步完善 DCL 的质量评价体系，对于 DCL 的设计开发及临床应用十分重要。

致谢：江西中医药大学重点学科青年教师培养计划资助项目（2016jzzdxk006）和江西中医药大学博士启动基金（2018WBZR001）给予资助。

参考文献：

[1] ALLEN T M, CULLIS P R. Liposomal drug delivery systems: from concept to clinical applications [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2013, **65**(1): 36-48.

[2] ZEIDI M, KIM C I. The effects of intra-membrane viscosity on lipid membrane morphology: complete analytical solution [J]. *Sci Rep*, 2018, **8**(1): 12845.

[3] 张　志, 张瑀峣, 顾景凯. 脂质体药代动力学分析方法研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2019, **50**(10): 1172-1179.

[4] MAESTRELLI F, GONZALEZ-RODRIGUEZ M L, RABASCO A M, *et al*. Preparation and characterisation of liposomes encapsulating ketoprofen-cyclodextrin complexes for transdermal drug delivery [J]. *Int J Pharm*, 2005, **298**(1): 55-67.

[5] HABIB L, JRAIJ A, KHREICH N, *et al*. Effect of erythrodiol, a natural pentacyclic triterpene from olive oil, on the lipid membrane properties [J]. *J Membr Biol*, 2015, **248**(6): 1079-1087.

[6] SCANTLEBERY A M L, OCHODNICKY P, KORS L, *et al*. β-Cyclodextrin counteracts obesity in Western dietfed mice but elicits a nephrotoxic effect [J]. *Sci Rep*, 2019, **9**(1): 17633.

[7] MCCORMACK B, GREGORIADIS G. Entrapment of cyclodextrin-drug complexes into liposomes: potential advantages in drug delivery [J]. *J Drug Target*, 1994, **2**(5): 449-454.

[8] GALLEZ A, PALAZZO C, BLACHER S, *et al*. Liposomes and drug-in-cyclodextrin-in-liposomes formulations encapsulating 17β-estradiol: an innovative drug delivery system that prevents the activation of the membrane-initiated steroid signaling (MISS) of estrogen receptor α [J]. *Int J Pharm*, 2020, **573**: 118861.

[9] GREGORIADIS G. Engineering liposomes for drug delivery: progress and problems [J]. *Trends Biotechnol*, 1995, **13**(12): 527-537.

[10] YOSHIDA P A, YOKOTA D, FOGLIO M A, *et al*. Liposomes incorporating essential oil of Brazilian cherry (*Eugenia uniflora* L.): characterization of aqueous dispersions and lyophilized formulations [J]. *J Microencapsul*, 2010, **27**(5): 416-425.

[11] SHERRY M, CHARCOSSET C, FESSI H, *et al*. Essential oils encapsulated in liposomes: a review [J]. *J Liposome Res*, 2013, **23**(4): 268-275.

[12] SALA M, DIAB R, ELAISSARI A, *et al*. Lipid nanocarriers as skin drug delivery systems: properties, mechanisms of skin interactions and medical applications [J]. *Int J Pharm*, 2017, **535**(1/2): 1-17.

[13] 罗国平, 闫梦茹, 孟会宁, 等. 雷公藤甲素普通脂质体与包合物脂质体体外释药特点对比分析[J]. 化工科技, 2020, **28**(1): 32-36.

[14] IOELE G, DE LUCA M, RAGNO G. Photostability of barnidipine in combined cyclodextrin-in-liposome matrices [J]. *Future Med Chem*, 2014, **6**(1): 35-43.

[15] CEVC G, BLUME G. Lipid vesicles penetrate into intact skin owing to the transdermal osmotic gradients and hydration force [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1992, **1104**(1): 226-232.

[16] 王 森, 欧水平, 朱卫丰, 等. 柔性脂质体在中药经皮给药制剂中的应用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, **17**(1): 30-34.

[17] HUSSAIN A, SINGH S, SHARMA D, *et al*. Elastic liposomes as novel carriers: recent advances in drug delivery [J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, **12**: 5087-5108.

[18] LOFTSSON T, BREWSTER M E. Pharmaceutical applications of cyclodextrins: effects on drug permeation through biological membranes [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2011, **63**(9): 1119-1135.

[19] ALOMRANI A H, SHAZLY G A, AMARA A A, *et al*. Itraconazole-hydroxypropyl-β-cyclodextrin loaded deformable liposomes: *in vitro* skin penetration studies and antifungal efficacy using Candida albicans as model [J]. *Colloids Surf B*, 2014, **121**: 74-81.

[20] BRAGAGNI M, MAESTRELLI F, MENNINI N, *et al*. Liposomal formulations of prilocaine: effect of complexation with hydroxypropyl-β-cyclodextrin on drug anesthetic efficacy [J]. *J Liposome Res*, 2010, **20**(4): 315-322.

[21] JHAN S, PETHE A M. Double-loaded liposomes encapsulating lycopene beta-cyclodextrin complexes: preparation, optimization, and evaluation [J]. *J Liposome Res*, 2020, **30**(1): 80-92.

[22] 王志宣, 邓英杰, 张晓鹏. 环糊精包合物脂质体给药系统的研究进展[J]. 沈阳药科大学学报, 2006, **23**(9): 607-612.

[23] MAESTRELLI F, GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ M L, RABASCO A M, *et al*. New "drug-in cyclodextrin-in deformable liposomes" formulations to improve the therapeutic efficacy of local anaesthetics [J]. *Int J Pharm*, 2010, **395**(1/2): 222-231.

[24] 廖灿城, 郭波红, 许丹翘, 等. 芒柄花素包合物脂质体的制备及质量评价[J]. 中国药房, 2018, **29**(3): 303-306.

[25] PIEL G, PIETTE M, BARILLARO V, *et al*. Betamethasone-in-cyclodextrin-in-liposome: the effect of cyclodextrins on encapsulation efficiency and release kinetics [J]. *Int J Pharm*, 2006, **312**(1/2): 75-82.

[26] NASCIMENTO VIEIRA A L, FRANZ-MONTAN M, CABECA L F, *et al*. Anaesthetic benefits of a ternary drug delivery system (ropivacaine-in-cyclodextrin-in-liposomes): *in vitro* and *in vivo* evaluation [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2020, **72**(3): 396-408.

[27] ZHU Q L, GUO T, XIA D N, *et al*. Pluronic F127-modified liposome-containing tacrolimus-cyclodextrin inclusion complexes: improved solubility, cellular uptake and intestinal penetration [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2013, **65**(8): 1107-1117.

[28] CAVALCANTI I M F, MENDONÇA E A M, LIRA M C B, *et al*. The encapsulation of β-lapachone in 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin inclusion complex into liposomes: a physicochemical evaluation and molecular modeling approach [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2011, **44**(3): 332-340.

[29] WANG W X, FENG S S, ZHENG C H. A comparison between conventional liposome and drug-cyclodextrin complex in liposome system [J]. *Int J Pharm*, 2016, **513**(1): 387-392.

[30] AZZI J, AUEZOVA L, DANJOU P E, *et al*. First evaluation of drug-in-cyclodextrin-in-liposomes as an encapsulating system for nerolidol [J]. *Food Chem*, 2018, **255**: 399-404.

[31] ASCENSO A, CRUZ M, EULETERIO C, *et al*. Novel tretinoin formulations: a drug-in-cyclodextrin-in-liposome approach [J]. *J Liposome Res*, 2013, **23**(3): 211-219.

[32] ARIMA H, HAGIWARA Y, HIRAYAMA F, *et al*. Enhancement of antitumor effect of doxorubicin by its complexation with γ-cyclodextrin in pegylated liposomes [J]. *J Drug Target*, 2006, **14**(4): 225-232.

[33] FATOUROS D G, HATZIDIMITRIOU K, ANTIMISIARIS S G. Liposomes encapsulating prednisolone and prednisolone-cyclodextrin complexes: comparison of membrane integrity and drug release [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2001, **13**(3): 287-296.

[34] SKALKO-BASNET N, PAVELIC Z, BECIREVIC-LACAN M. Liposomes containing drug and cyclodextrin prepared by the one-step spray-drying method [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2000, **26**(12): 1279-1284.

[35] WANG X H, DENG L Y, CAI L L, *et al*. Preparation, characterization, pharmacokinetics, and bioactivity of honokiol-in-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin-in-liposome [J]. *J Pharm Sci*, 2011, **100**(8): 3357-3364.

[36] LAOUINI A, JAAFAR-MAALEJ C, LIMAYEM-BLOUZA I, *et al*. Preparation, characterization and applications of liposomes: state of the art [J]. *J Colloid Sci Biotechnol*, 2012, **1**(2): 147-168.

[37] NAKAMURA K, YOSHINO K, YAMASHITA K, *et al*. Designing a novel *in vitro* drug-release-testing method for liposomes prepared by pH-gradient method [J]. *Int J Pharm*, 2012, **430**(1/2): 381-387.

[38] MATLOOB A H, MOURTAS S, KLEPETSANIS P, *et al*.

Increasing the stability of curcumin in serum with liposomes or hybrid drug-in-cyclodextrin-in-liposome systems: a comparative study [J]. *Int J Pharm*, 2014, **476**(1/2): 108-115.

[39] CHEN H L, GAO J Q, WANG F, *et al*. Preparation, characterization and pharmacokinetics of liposomes-encapsulated cyclodextrins inclusion complexes for hydrophobic drugs [J]. *Drug Deliv*, 2007, **14**(4): 201-208.

[40] BHATT P, LALANI R, VHORA I, *et al*. Liposomes encapsulating native and cyclodextrin enclosed paclitaxel: enhanced loading efficiency and its pharmacokinetic evaluation [J]. *Int J Pharm*, 2018, **536**(1): 95-107.

[41] DHULE S S, PENFORNIS P, FRAZIER T, *et al*. Curcumin-loaded γ-cyclodextrin liposomal nanoparticles as delivery vehicles for osteosarcoma [J]. *Nanomedicine*, 2012, **8**(4): 440-451.

[42] ZHANG L N, ZHANG Q, WANG X, *et al*. Drug-in-cyclodextrin-in-liposomes: a novel drug delivery system for flurbiprofen [J]. *Int J Pharm*, 2015, **492**(1/2): 40-45.

[43] SONG C K, BALAKRISHNAN P, SHIM C K, *et al*. A novel vesicular carrier, transethosome, for enhanced skin delivery of voriconazole: characterization and *in vitro*/*in vivo* evaluation [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2012, **92**: 299-304.

[44] WANG F Z, BAO X T, FANG A P, *et al*. Nanoliposome-encapsulated brinzolamide-hydropropyl-β-cyclodextrin inclusion complex: a potential therapeutic ocular drug-delivery system [J]. *Front Pharmacol*, 2018, **9**: 91.

[45] LOUKAS Y L, VRAKA V, GREGORIADIS G. Drugs, in cyclodextrins, in liposomes: a novel approach to the chemical stability of drugs sensitive to hydrolysis [J]. *Int J Pharm*, 1998, **162**(1/2): 137-142.

[46] VYAS A, SARAF S, SARAF P S. Cyclodextrin based novel drug delivery systems [J]. *J Incl Phenom Macrocycl Chem*, 2008, **62**(1/2): 23-42.

[47] 张　峰, 陈敬清, 岑　娟, 等. 具有高水解稳定性的姜黄素类似物的抗多药耐药肿瘤作用研究[J]. 中草药, 2014, **45**(12): 1736-1742.

[48] GHARIB R, AUEZOVA L, CHARCOSSET C, *et al*. Drug-in-cyclodextrin-in-liposomes as a carrier system for volatile essential oil components: application to anethole [J]. *Food Chem*, 2017, **218**: 365-71.

[49] JAIN S K, GUPTA Y, JAIN A, *et al*. Elastic liposomes bearing meloxicam-beta-cyclodextrin for transdermal delivery [J]. *Curr Drug Deliv*, 2008, **5**(3): 207-214.

[50] SINGH H P, TIWARY A K, JAIN S. Preparation and *in vitro*, *in vivo* characterization of elastic liposomes encapsulating cyclodextrin-colchicine complexes for topical delivery of colchicine [J]. *Yakugaku Zasshi*, 2010, **130**(3): 397-407.

[51] GHARIB R, GREIGE-GERGES H, FOURMENTIN S, *et al*. Liposomes incorporating cyclodextrin-drug inclusion complexes: current state of knowledge [J]. *Carbohydr Polym*, 2015, **129**: 175-186.

[52] 王　瑶, 张　磊, 王冠茹, 等. 多西他赛包合物脂质体的制备与体外评价[J]. 中国医药工业杂志, 2019, **50**(6): 646-652.

[53] HAGIWARA Y, ARIMA H, HIRAYAMA F, *et al*. Prolonged retention of doxorubicin in tumor cells by encapsulation of γ-cyclodextrin complex in pegylated liposomes [J]. *J Incl Phenom Macro*, 2006, **56**(1/2): 65-68.

[54] GHARIB R, FOURMENTIN S, CHARCOSSET C, *et al*. Effect of hydroxypropyl-β-cyclodextrin on lipid membrane fluidity, stability and freeze-drying of liposomes [J]. *J Drug Deliv Sci Tec*, 2018, **44**: 101-107.

[55] LIM H, JIN S, JEONG Y, *et al*. Preparation of hydroxypropyl-β-cyclodextrin-incorporated liposomes and evaluation of their rapid release property [J]. *J Ind Eng Chem*, 2021, **100**: 59-62.