姜黄素脂质包裹纳米粒的制备及药动学研究

程子明[1]，薛　雪[2]

（1. 同方药业集团有限公司，北京 102100；2. 悦康药业集团股份有限公司，北京 100176）

摘要：制备了基于脂质包裹中空介孔二氧化硅纳米粒的姜黄素递药系统（CUR-HMSN@lip），对其处方工艺参数进行优化，并考察了在大鼠体内的药动学行为。采用 TEM、PXRD、ζ 电位和热重分析法对 CUR-HMSN@lip 进行表征，结果说明负载姜黄素的中空介孔二氧化硅纳米粒（CUR-HMSN）成功被磷脂包裹。口服给予大鼠 CUR-HMSN@lip 后，t_{max} 为（1.83±0.41）h，AUC_{last} 为（570.82±48.07）h·ng·mL^{-1}，MRT_{last} 为（5.68±1.21）h；与 CUR-HMSN 处理组相比，CUR-HMSN@lip 处理组的药-时曲线未出现双峰现象；CUR-HMSN@lip 的相对生物利用度为 203.8%。该研究表明，CUR-HMSN@lip 递药系统能提高姜黄素的生物利用度，改善 CUR-HMSN 的突释现象。

关键词：磷脂；中空介孔二氧化硅纳米粒；姜黄素；递药系统；突释；生物利用度

中图分类号：R283.6；R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255（2024）06-0837-07

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.06.014

Preparation and Pharmacokinetic Study of the Lipid-coated Curcumin Nanoparticles

CHENG Ziming[1], XUE Xue[2]

（*1. Tongfang Pharmaceutical Group Co., Ltd., Beijing 102100; 2. Yuekang Pharmaceutical Group Co., Ltd., Beijing 100176*）

ABSTRACT: A drug delivery system of lipid-coated hollow mesoporous silica nanoparticles for curcumin（CUR-HMSN@lip）was constructed. Its formulation and process parameters were optimized, and its pharmacokinetic behavior in rats was investigated. The obtained CUR-HMSN@lip was characterized by TEM, PXRD, ζ potential, and thermogravimetric analyses, and the results indicated that the curcumin-loaded hollow mesoporous silica nanoparticles（CUR-HMSN）were successfully encapsulated by phospholipids. After orally administered of CUR-HMSN@lip to rats, the pharmacokinetic parameters of curcumin were determined and calculated. The results were as follows: t_{max} was（1.83±0.41）h, AUC_{last} was（570.82±48.07）h·ng·mL^{-1}, and MRT_{last} was（5.68±1.21）h. Compared with the CUR-HMSN treatment group, the plasma concentration-time curve of the CUR-HMSN@lip treatment group did not show a double peak phenomenon. The relative bioavailability of CUR-HMSN@lip was 203.8%. It was concluded that the CUR-HMSN@lip delivery system increased the bioavailability of curcumin and improved the burst release of CUR-HMSN.

Key Words: phospholipid; hollow mesoporous silica nanoparticle; curcumin; drug delivery system; burst release; bioavailability

介孔二氧化硅纳米粒是一类具有大比表面积、高孔隙率的无机材料，在药物增溶领域的应用广泛[1—2]。其中，中空介孔二氧化硅纳米粒（hollow mesoporous silica nanoparticle，HMSN）具有较大的空腔结构，可容纳更多的药物分子[3]。由于介孔孔道处于开放状态，药物接触到溶媒后易从孔道中释放，因此在初期往往会出现药物突释的现象，可能会引起潜在的不良反应[4—5]。脂质体具有良好的生物相容性，但稳定性差，药物易泄露[6]。有研究[7]用脂质包裹介孔二氧化硅纳米粒，得到了兼具二者

收稿日期：2024-03-25

作者简介：程子明（1987—），男，工程师，从事制药生产与检测方向的研究。

E-mail：409447154@qq.com

优势的药物载体，即具有比表面积大、尺寸可调、表面易修饰、免疫原性低等优点。

姜黄素（curcumin，**1**）是从姜科植物中提取的一种化学物质，具有抗炎、抗肿瘤等多种药理活性[8—11]。但 **1** 水溶性差、生物利用度低，限制了应用[12]。为了提高 **1** 的生物利用度，同时调控载有 **1** 的 HMSN（**1**-HMSN）的释药行为，实现药物的可控释放，本研究用脂质包裹 **1**-HMSN 得到新的递药系统，即 **1**-HMSN@lip，考察了处方和工艺因素对制品释药行为的影响，并通过大鼠体内药动学研究评价其生物利用度。

1　仪器与试药

KDC-140HR 型高速冷冻离心机（安徽中科中佳科学仪器有限公司）；RE-52A 型旋转蒸发仪（上海亚荣生化仪器厂）；BILON92-ⅡD 型超声波细胞粉碎机（上海比郎仪器制造有限公司）；Nano ZS-90 型激光粒度分析仪（英国马尔文公司）；RC8MD 型溶出试验仪（天津市天大天发科技有限公司）；WATERSe2695 型高效液相色谱仪（美国沃特世科技有限公司）；D/max-2500 型粉末 X 射线衍射仪（日本 Rigaku 公司）；H-7650 型透射电镜、JEM-2100 型场发射透射电镜（日本日立公司）；Lambda 35 型紫外分光光度计（美国珀金埃尔默仪器有限公司）；TGA 2 型热重分析仪（瑞士梅特勒托利多集团）。

1 对照品［萨恩化学（上海）技术有限公司，纯度 95%，批号 FI150095］；正硅酸乙酯［tetraethyl orthosilicate（TEOS），山东西亚化学科技有限公司，分析纯，批号 20210924］；DSPC（西安瑞禧生物科技有限公司，纯度>99%，批号 20210715）；胆固醇、十六烷基三甲基氯化铵［cetyltrimethylammonium chloride（CTAC）］、SDS、羧甲纤维素钠均购于天津市大茂化学试剂厂；尼群地平（内标）片（石家庄欧意药业有限公司，规格 10 mg，批号 373220202）；氯仿（天津市永大化学试剂有限公司）；依地酸二钠（EDTA-2Na，北京迈瑞达科技有限公司）；其他试剂均为分析纯，水为蒸馏水。

雄性 SD 大鼠 18 只，体质量为 200 ～ 220 g，购于河北伊维沃生物科技有限公司，动物许可证编号 SCXK（冀）2020-002，伦理许可证编号 TF2022060101。

2　方法与结果

2.1　**1**-HMSN 的制备与表征

参照文献[13—14]合成 HMSN。取乙醇 35.7 mL、蒸馏水 5 mL、氨水 0.8 mL，加至圆底烧瓶中，室温搅拌 1 h 后，离心（11 180×*g*）5 min，将得到的沉淀用无水乙醇洗 1 次、蒸馏水洗 1 次，即得实心二氧化硅纳米粒。将实心二氧化硅纳米粒分散到蒸馏水 20 mL 中，加入 10% 的 CTAC 溶液 20 mL、三乙醇胺 20 μL，室温搅拌 1 h 后，升温至 80 ℃，滴加 TEOS 0.15 mL，1 h 后降至 50 ℃，加入无水碳酸钠粉末 636 mg，继续反应 2.5 h。反应液经离心、水洗、焙烧得到 HMSN。

使用浸渍离心法制备 **1**-HMSN，具体制备步骤为：取 HMSN 100 mg 置烧杯中，照药载质量比为 1 ∶ 3 加入 **1** 丙酮溶液（40 mg/mL），密闭搅拌，2 h 后离心，取沉淀干燥得 **1**-HMSN。

粒径及 ζ 电位检测：使用激光粒度仪测定所得样品的粒径及 ζ 电位。将样品置 1 000 mL 的圆底烧瓶中，加入蒸馏水 900 mL，超声混匀后置电位杯中，测试粒径及 ζ 电位。结果显示，制备的 **1**-HMSN 粒径为（153.5±5.2）nm，ζ 电位为（－38.2±5.1）mV。采用 TEM、PXRD 分别表征产物的形态和产物中 **1** 的状态。

TEM 检测：取样品 1 g，分散于蒸馏水 100 mL 中；取样 1 mL，滴在铜网上，晾干，置场发射透射电镜下观察。

PXRD 检测：使用粉末 X 射线衍射仪进行检测。将样品研成粉末，并平铺于样品台上，电压、电流与扫描速度分别设置为 40 kV、100 mA 及 5（°）/min 进行检测。

结果如图 1 所示。**1**-HMSN 呈球形，有明显的壳层与空腔结构，介孔孔道呈有序排列。PXRD 图谱显示，**1** 在 2θ=8.82°、14.46°、17.18° 处出现了特征晶体衍射峰，表明 **1** 以晶体形式存在。与 **1** 和 HMSN（质量比 1 ∶ 3）的物理混合物（PM）相比，**1**-HMSN 的图谱中仅具有 HMSN 的衍射峰，未出现 **1** 的特征晶体衍射峰，表明 **1** 是以无定型状态填充在 HMSN 的孔道及空腔内。

2.2　**1**-HMSN@lip 的制备

称取 DSPC 84 mg、胆固醇 28 mg，置 100 mL 旋蒸瓶中，加入氯仿 8 mL，超声使 DSPC 和胆固

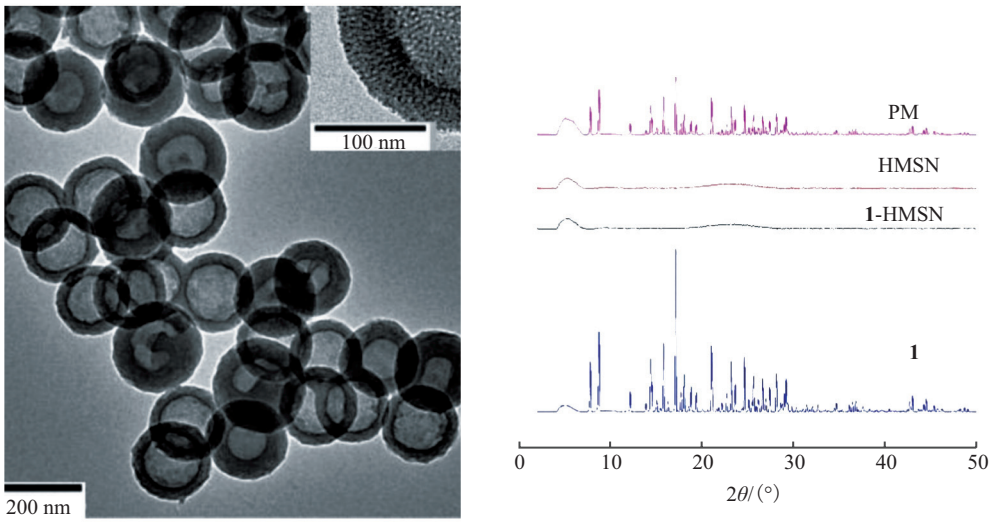


图 1 1-HMSN 的 TEM 照片［A，×150 000（放大图：×350 000）］**和 PXRD 谱图**（B）

Fig.1 TEM Image［A: ×150 000 (Enlarged Image: ×500 000)］and PXRD Pattern (B) of **1**-HMSN

醇溶解。37 ℃水浴下旋蒸除去氯仿，直至在旋蒸瓶的底部形成一层灰白色的薄膜。称取上述所得的 **1**-HMSN 106 mg，加至 PBS（pH 7.4）4 mL 中，超声使其分散均匀，并预热至 65 ℃；然后加至成膜的旋蒸瓶中进行超声水化，100 W 超声 15 min（工作循环为开 5 s、关 5 s），得乳白色混悬液。取该混悬液离心（1 789×*g*）5 min，沉淀用 PBS 洗 3 次，去除多余的脂质体后，冷冻干燥得 **1**-HMSN@lip。

2.3 1-HMSN@lip 制备工艺的优化

1-HMSN 能否被脂质包被受多种因素影响，包括：脂质体本身的性质（受胆固醇的加入量影响）、脂质体与 **1**-HMSN 的质量比（脂药比），以及制备工艺参数等。工艺参数中较为重要的是超声功率。使用适当功率的超声，可提供能量使 DSPC 成功融合在 HMSN 的外表面，但过高的超声功率会使 HMSN 破碎。因此，对胆固醇和 DSPC 的质量比（胆脂比）、脂药比以及超声功率进行优化。

2.3.1 处方工艺对粒度与 ζ 电位的影响

以表 1 所示的条件，按“**2.2**”项下方法分别制备 7 组样品，分别检测其粒度与 ζ 电位，平行试验 3 次。结果如表 1 所示。当超声功率为 100 W 时，**1**-HMSN@lip 的 ζ 电位值与 **1**-HMSN［（－38.2±5.1）mV］相比，发生了明显改变。这是因为脂质体发挥了屏蔽作用，即说明脂质体成功包裹住了 **1**-HMSN。而在超声功率为 50、75 W 时，脂质体未成功包裹 **1**-HMSN。因此，后续筛选试验在超声功率为 100 W 的条件下进行。由表 1 可见，随着脂药比的逐渐增大，所得制品的 ζ 电位值逐渐升高。而当胆脂比发生改变时，**1**-HMSN@lip 的 ζ 电位值并无明显变化，均约为 －15 mV。各组 **1**-HMSN@lip 的平均粒径与 **1**-HMSN 相比，未发

表 1 1-HMSN@lip 的水合粒径、ζ 电位（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Tab.1 Hydrodynamic Diameter and ζ Potential of **1**-HMSN@lip ($\bar{x}\pm s$, n=3)

组别	超声功率 /W	胆脂比	脂药比	平均粒径 /nm	ζ 电位 /mV
1	50	1∶3	1∶3	153.2±3.1	－36.2±4.3
2	75	1∶3	1∶3	156.2±2.8	－33.3±5.2
3	100	1∶3	1∶3	158.9±4.3	－15.2±4.9
4	100	1∶3	1∶2	160.9±5.7	－12.2±3.8
5	100	1∶3	1∶1	168.1±4.4	－7.9±2.8
6	100	1∶2	1∶3	156.1±3.9	－14.8±4.2
7	100	1∶6	1∶3	153.2±7.2	－15.8±3.6

生明显改变。这可能是因为粒径变化太小，被测量误差掩盖。

2.3.2 处方工艺对形态的影响

取表 1 中所示组 3 ～ 7 所得的 **1**-HMSN@lip 样品，采用 TEM 观察其形貌，结果如图 2 所示。当胆脂比为 1 ∶ 3（组 3 ～ 5 制品）时，随着脂质用量的增大，**1**-HMSN 外的脂质层逐渐变厚（图 2A ～ 2C），并且在脂药比达到 1 ∶ 1 时，脂质层厚薄不均，过多的脂质在 **1**-HMSN 表面堆积成块状（图 2C）。当脂药比为 1 ∶ 3（组 3、6 和 7 制品）时，胆脂比对脂质层的厚度影响不大（图 2A、2D 和 2E）；胆脂比为 1 ∶ 3、1 ∶ 2 时，脂质层较均匀，但当胆脂比为 1 ∶ 6 时，**1**-HMSN 外包裹的脂质层厚薄不均（图 2E）。

2.3.3 处方工艺对载药量的影响

供试品溶液的配制：分别称取约含 **1** 10 mg 的各组待测样品于 10 mL 量瓶中，加入适量无水乙醇，超声（100 W）10 min，放冷后用无水乙醇定容。室温下离心（11 180×*g*）10 min，取上清液，稀释成质量浓度约为 4 μg/mL 的 **1** 乙醇溶液。

对照品溶液配制：精密称取 **1** 对照品 10 mg 于 100 mL 量瓶中，加入适量无水乙醇，超声（100 W）10 min，用乙醇定容，得 **1** 标准贮备液（100 μg/mL）。精密量取 **1** 标准储备液 4.0 mL，置于 100 mL 量瓶中，加乙醇定容，即得对照品溶液。

采用紫外分光光度计，测定供试品溶液与对照品溶液在 425 nm 波长处的吸光度，平行试验 6 次。按式①计算 **1** 含量。

$$载药量=(D_i/D_s)\times c_s\times V_i/m_i\times 100\% \qquad ①$$

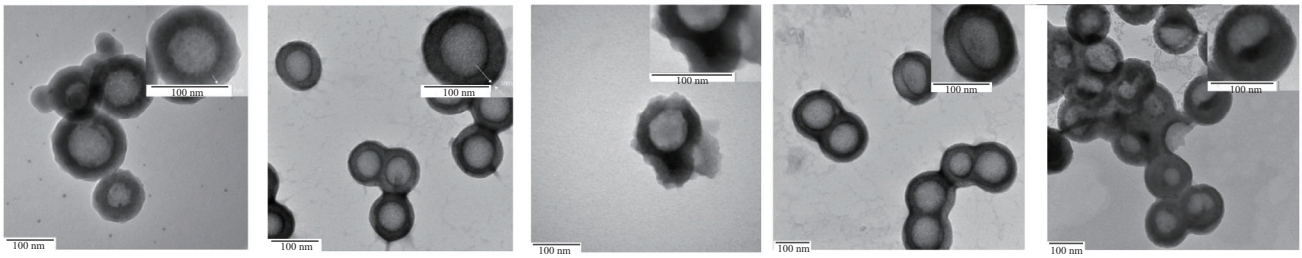
式中，D_i、D_s 分别表示供试品溶液和对照品溶液的吸光度，c_s 表示对照品溶液的浓度，V_i 表示供试品溶液的体积，m_i 表示待测样品的质量。

结果显示，**1**-HMSN 的载药量为（18.36±0.56）%。当胆脂比为 1 ∶ 3 时，脂药比为 1 ∶ 3、1 ∶ 2 和 1 ∶ 1 时，所得 **1**-HMSN@lip 的载药量分别为（13.39±1.27）%、（10.11±0.92）% 和（7.23±0.67）%。当脂药比为 1 ∶ 3，胆脂比分别为 1 ∶ 2 和 1 ∶ 6 时，所得 **1**-HMSN@lip 的载药量分别为（10.68±1.31）% 和（9.91±0.87）%。可见，**1**-HMSN 经脂质包裹后，载药量降低，一方面是由于部分 **1** 在脂质包裹过程中会从介孔孔道中释放出来，另一方面是由于脂质层增加了载体总质量。

2.3.4 处方工艺对体外溶出度的影响

照 ChP 2020 年版四部通则 0931 第二法测定溶出度。以含 0.2% SDS 的 PBS（pH 6.80）600 mL 为溶出介质，在 37.0 ℃、75 r/min 条件下试验。精密称取 **1**-HMSN、**1** 原料药及不同处方制备的 **1**-HMSN@lip 适量（均约含 **1** 5 g），置溶出杯中，分别于 5、10、20、30、45、60、90、120、180 min 时分别取样 5 mL（立即补充同温溶出介质 5 mL），离心（11 180×*g*）5 min，取上清液，测量吸光度（*D*），计算药物溶出率。结果如图 3 所示。

相对于 **1** 原料药而言，**1**-HMSN 的药物溶出速率提高，但存在明显的突释现象，30 min 时的溶出率为 81.22%。脂质包裹后明显改善了 **1**-HMSN 的突释现象，并表现出可控的溶出行为。当脂药比固定



A　　B　　C　　D　　E

A—组 3 制品；B—组 4 制品；C—组 5 制品；D—组 6 制品；E—组 7 制品。

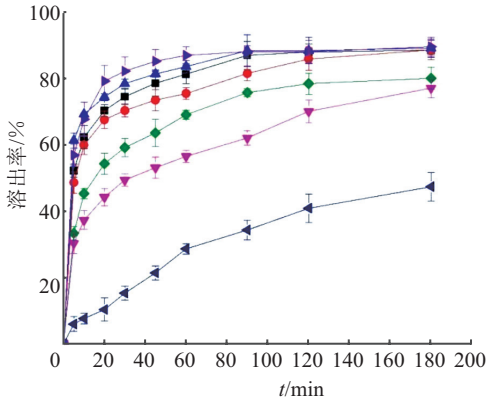
图 2　1-HMSN@lip 的透射电镜照片［×300 000（放大图：×500 000）］

Fig.2　TEM Images of **1**-HMSN@lip［×300 000（Enlarged Image: ×500 000）］

时，随着胆脂比的改变，**1** 的溶出速率改变（图 3）；其中，胆脂比为 1 ∶ 3 时，**1** 的溶出速率最慢，而脂药比为 1 ∶ 1 时 30 min 溶出率为 49.21%，但载药量只有（7.23±0.67）%。综合考虑载药量和体外溶出结果，选择的 **1**-HMSN@lip 的优化处方为：脂药比为 1 ∶ 2，胆脂比为 1 ∶ 3，超声功率为 100 W。

2.4 热重分析

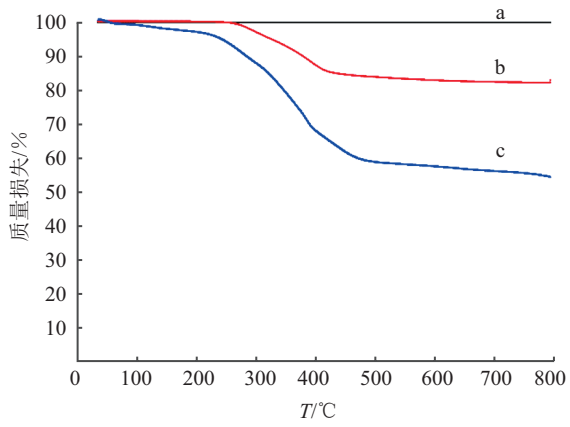
为了更深入地了解 **1**-HMSN@lip 的理化性质以及包裹过程中对脂质体的利用程度，取用优化处方制备的 **1**-HMSN@lip 进行热重分析。测试条件：升温范围为 25 ～ 800 ℃，升温速度为 10 ℃ /min。结果如图 4 所示。温度为 300 ～ 400 ℃时，观察到 **1**-HMSN、**1**-HMSN@lip 存在明显失重。这是因为 **1**、磷脂发生了热降解反应。从室温至 800 ℃，HMSN 的失重率为 0.82%；**1**-HMSN 的失重率为 17.03%，接近其载药量；**1**-HMSN@lip 的失重率为 45.66%，结合载药量分析，**1**-HMSN@lip 脂质层的质量比不小于 30%。说明 **1**-HMSN@lip 的制备过程中，大部分的脂质得到利用。



■—**1**-HMSN@lip（胆脂比 1 ∶ 2，脂药比 1 ∶ 3）；●—**1**-HMSN@lip（胆脂比 1 ∶ 3，脂药比 1 ∶ 3）；▲—**1**-HMSN@lip（胆脂比 1 ∶ 6，脂药比 1 ∶ 3）；▼—**1**-HMSN@lip（胆脂比 1 ∶ 3，脂药比 1 ∶ 1）；◆—**1**-HMSN@lip（胆脂比 1 ∶ 3，脂药比 1 ∶ 2）；◀—**1** 原料药；▶—**1**-HMSN。

图 3 1 原料药、1-HMSN 和 1-HMSN@lip 的体外溶出曲线（*n*=3）

Fig.3 *In vitro* Dissolution Curves of **1** Bulk Drug, **1**-HMSN and **1**-HMSN@lip (*n*=3)



a—HMSN；b—**1**-HMSN；c—**1**-HMSN@lip。

图 4 1-HMSN@lip、1-HMSN 和 HMSN 的热重曲线

Fig.4 TG Curves of **1**-HMSN@lip, **1**-HMSN and HMSN

2.5 大鼠体内药动学研究

2.5.1 色谱条件

色谱柱 EC C_{18} 柱（4.6 mm×150 mm，5 μm）；流动相 乙腈和 5%冰乙酸（体积比 55 ∶ 45）；检测波长 425 nm；流速 1 mL/min；柱温 35 ℃；进样量 50 μL。

2.5.2 溶液配制

内标溶液（2 mg/mL）：精密称取尼群地平片粉末约 160 mg（相当于尼群地平 20 mg），置 10 mL 量瓶中，用甲醇定容，过滤，即得。

1 混悬液：配制 0.5%的羧甲纤维素钠溶液，照 20 mg/mL 的质量浓度加入 **1** 原料药，研磨至糊状，即得。

2.5.3 血样预处理

精密量取大鼠血浆 150 μL，置 1.5 mL 离心管中，加入 2 mg/mL 的内标溶液 10 μL，涡旋混匀 30 s。加入乙酸乙酯 500 μL，涡旋 3 min 后，室温下离心（1 370×*g*）5 min。取上层液体于 2 mL 离心管中。下层液体加入乙酸乙酯 500 μL，再次提取，重复 2 次。乙酸乙酯层合并后用氮气吹干，加流动相 100 μL，涡旋 3 min 复溶，室温下离心（11 180×*g*）15 min，取上清液 50 μL 进样分析

2.5.4 方法学验证

在本色谱条件下，**1** 质量浓度（*c*）为 20 ～ 200 ng/mL 时，与峰面积比（$A_1/A_{内标}$）之间存在良好的线性关系，线性相关系数 R^2=0.998 5；本方法的回收率和精密度

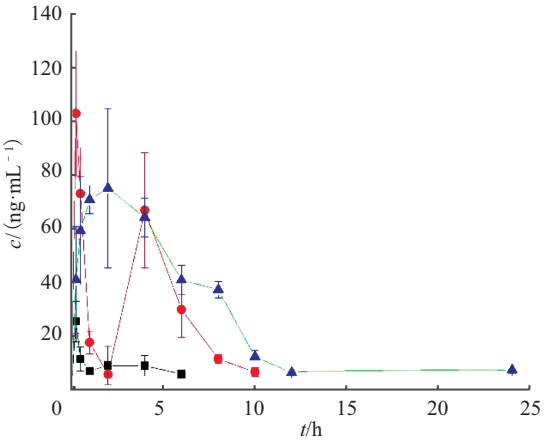
考察符合定量分析的要求。

2.5.5 药动学试验

取雄性健康 SD 大鼠 18 只，随机分为 3 组，每组 6 只。给药前禁食 12 h，自由饮水。3 组大鼠以 200 mg/kg 的剂量分别灌胃给予 **1** 混悬液、**1**-HMSN、**1**-HMSN@lip（后二者溶解后给药）。

在给药前，以及给药后 0.25、0.5、1、2、3、4、6、8、24 h 时于大鼠眼眶采静脉血 0.4 mL，置经 EDTA-2Na 处理的离心管中，室温下离心（1 789×*g*）15 min，分离所得的血浆于 2 ～ 6 ℃保存备用。

血样照“**2.5.3**”项下方法预处理后进样测定，计算血药浓度，绘制药 - 时曲线，结果如图 5 所示。采用 DAS 3.3.0 软件计算药动学参数，所得主要药动学参数如表 2 所示。



■—**1** 混悬液；●—**1**-HMSN；▲—**1**-HMSN@lip。

图 5　SD 大鼠体内药 - 时曲线（*n*=6）

Fig.5　Plasma Concentration-time Curves of **1** in SD Rats (*n*=6)

表 2　SD 大鼠血浆中 1 的药动学参数（$\bar{x}\pm s$，*n*=6）

Tab.2　Pharmacokinetic Parameters of **1** in SD Rats ($\bar{x}\pm s$, *n*=6)

药动学参数	**1** 混悬液	**1**-HMSN	**1**-HMSN@lip
$t_{1/2}$/h	—	1.67±0.38	1.68±0.32
t_{max}/h	0.54±0.71	0.87±1.40	1.83±0.41[2)]
c_{max}/(ng·mL^{-1})	26.46±6.69	105.62±17.89[1)]	85.03±13.30[2)]
AUC_{last}/(h·ng·mL^{-1})	57.38±9.02	280.15±42.84[1)]	570.82±48.07[4)]
MRT_{last}/h	2.96±0.38	3.68±0.17	5.68±1.21[3)]

注：[1)] 与 **1** 混悬液相比，*P*<0.05；[2)] 与 **1**-HMSN 组相比，c_{max} 降低、t_{max} 延后，*P*<0.05；[3)] 与 **1**-HMSN 组相比，MRT_{last} 明显增长，*P*<0.05；[4)] 与 **1**-HMSN 组相比，相对生物利用度为 203.76%。

结合 3 组大鼠的药 - 时曲线及药动学参数，3 种制剂在给药后 0.25 h 即有吸收，**1**-HMSN 的 c_{max} 显著高于 **1** 混悬液（*P*<0.05），而且与 **1** 混悬液相比，AUC_{last} 也显著升高（*P*<0.05）。与 **1**-HMSN 组相比，**1**-HMSN@lip 组的 c_{max} 降低、t_{max} 增大，与体外溶出结果相吻合。**1**-HMSN@lip 组的 MRT_{last} 相对于 **1**-HMSN 组明显增长，未出现双峰现象，使血药浓度处于相对稳定的水平。而且 **1**-HMSN@lip 组的生物利用度达到 **1**-HMSN 组的 203.76%。

3　讨论

本研究采用薄膜水化法制备脂质体包裹中空介孔二氧化硅载药体系，其制备步骤与制备脂质体的步骤相似。随着脂质体与 **1**-HMSN 质量比的增大，脂质层变厚；且当脂质体与 **1**-HMSN 质量比为 1 ∶ 1 时，**1**-HMSN@lip 表面的脂质层厚薄不均匀。这可能是因为脂质融合在支撑物表面的过程会受到脂质膜和支撑物表面电荷的影响[15]。DSPC 是两性离子脂质，与 **1**-HMSN 表面电荷差别较大，可在 **1**-HMSN 表面融合上一层磷脂双分子层，重新形成的粒子 ζ 电位比 **1**-HMSN 高。当脂质与 **1**-HMSN 的质量比升高时，已经覆盖上一层磷脂双分子层的 **1**-HMSN 仍带有负电荷，会继续吸引脂质；随着脂质层变厚，**1**-HMSN@lip 的 ζ 电位逐渐升高，对脂质的吸引力逐渐变小，脂质的堆积变得厚薄不均。综合载药量和体外溶出度的结果，优化工艺为：脂药比 1 ∶ 2，胆脂比 1 ∶ 3，超声功率 100 W。此工艺条件下制备的 **1**-HMSN@lip，经 TEM 观察、ζ 电位检测和热重分析，结果符合预期，脂质体成功包被 **1**-HMSN。

大鼠体内药动学结果表明，与 **1**-HMSN 相比，**1**-HMSN@lip 的 t_{max} 增大，相对生物利用度提高。**1**-HMSN 的药时曲线呈现双峰现象，可能是肝肠循环所致[16]。**1**-HMSN@lip 组血药浓度在 2 h 左右达峰，原因在于 **1**-HMSN 表面的脂质层阻滞了 **1** 的释放；MRT_{last} 显著增大，同时未出现双峰现象，可能是 **1** 持续释放所致，与 **1**-HMSN@lip 的生物黏附性相关[17]。

综上所述，本研究所得 **1**-HMSN@lip 的相对生物利用度提高，突释现象得到改善。

参考文献：

[1] ZHANG Y Z, ZHI Z Z, JIANG T Y, *et al*. Spherical mesoporous silica nanop-articles for loading and release of the poorly water-soluble drug telmisartan [J]. *J Control Release*, 2010, **145**(3): 257-263.

[2] GAO Z B, LV X Q, FU Y F, *et al*. Chiral mesoporous silica synthesized by a facile strategy for loading and releasing poorly water-soluble drug [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2020, **46**(7): 1177-1184.

[3] BAI Y M, MAO J, LI D X, *et al*. Bimodal antibacterial system based on quaternary ammonium silane-coupled core-shell hollow mesoporous silica [J]. *Acta Biomater*, 2018, **85**: 229-240.

[4] SHAH P, RAJPUT S J. Investigation of *in vitro* permeability and *in vivo* pharmacokinetic behavior of bare and functionalized MCM-41 and MCM-48 mesoporous silica nanoparticles: a burst and controlled drug release system for raloxifene [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2019, **45**(4): 587-602.

[5] TANG J, SLOWING I I, HUANG Y L, *et al*. Poly (lactic acid)-coated mesoporous silica nanosphere for controlled release of venlafaxine [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2011, **360**(2): 488-496.

[6] LIU X S, SITU A, KANG Y A, *et al*. Irinotecan delivery by lipid-coated mesoporous silica nanoparticles shows improved efficacy and safety over liposomes for pancreatic cancer [J]. *ACS Nano*, 2016, **10**(2): 2702-2715.

[7] BUTLER K S, DURFEE P N, THERON C, *et al*. Protocells: modular mesoporous silica nanoparticle-supported lipid bilayers for drug delivery [J]. *Small*, 2016, **12**(16): 2173-2185.

[8] 任 婧, 张丹参, 侯文书, 等. 姜黄素长循环脂质体的制备及表征 [J]. 河北科技大学学报, 2018, **39**(6): 532-539.

[9] WEISSENBÖCK A, WIRTH M, GABOR F. WGA-grafted PLGA-nanospheres: preparation and association with Caco-2 single cells [J]. *J Control Release*, 2004, **99**(3): 383-392.

[10] GURI A, GÜLSEREN I, CORREDIG M. Utilization of solid lipid nanoparticles for enhanced delivery of curcumin in cocultures of HT29-MTX and Caco-2 cells [J]. *Food Funct*, 2013, **4**(9): 1410-1419.

[11] LIU D F, BIMBO L M, MÄKILÄ E. Co-delivery of a hydrophobic small molecule and a hydrophilic peptide by porous silicon nanoparticles [J]. *J Control Release*, 2013, **170**(2): 268-278.

[12] SEZGIN Z, YUKSEL N, BAYKARA T. Investigation of pluronic and PEG-PE micelles as carriers of meso-tetraphenyl porphine for oral administration [J]. *Int J Pharm*, 2006, **332**(1/2): 161-167.

[13] FANG X L, CHEN C, LIU Z H, *et al*. A cationic surfactant assisted selective etching strategy to hollow mesoporous silica spheres [J]. *Nanoscale*, 2011, **3**(4): 1632-1639.

[14] 张 娟. 中空介孔二氧化硅纳米粒子靶向给药系统的构建 [D]. 北京: 中国矿业大学博士学位论文, 2018.

[15] CREMER P S, BOXER S G. Formation and spreading of lipid bilayers on planar glass supports [J]. *J Phys Chem B*, 1999, **103**: 2554-2559.

[16] 陈 曦, 肖衍宇, 陈祎楠, 等. 姜黄素纳米脂质载体的制备及大鼠体内药代动力学 [J]. 中国药科大学学报, 2012, **43**(5): 412-417.

[17] LIU Y, ZHAO Y Q, LIU J G, *et al*. Wheat germ agglutinin modification of lipid-polymer hybrid nanoparticles: enhanced cellular uptake and bioadhension [J]. *RSC Adv*, 2016, **6**(42): 36125-36135.