

抗肿瘤药物人参皂苷新型给药系统研究进展

刘喜华¹, 黄敏琪¹, 林忠文¹, 刘安韬¹, 尹艳春¹, 甄汉深^{2*}

(1. 广西卫生职业技术学院, 南宁 530023; 2. 广西中医药大学药学院, 南宁 530001)

[摘要] 人参皂苷作为人参主要成分,具有抗肿瘤作用。由于水溶性差,人参皂苷在临床生物利用度很低。文章查阅了近年来的国内外人参皂苷新型给药系统相关文献,主要有脂质体给药系统、纳米粒给药系统、乳剂给药系统、微球给药系统。这些给药系统大大提高人参皂苷生物利用度,并具有一定的缓控释或靶向能力。此外,胶束、囊泡、纤维膜等也被用于人参皂苷给药系统的开发。目前用于人参皂苷上的载药系统开发不够深入全面,今后,人参皂苷新型给药系统发展越来越趋向于多功能及多种给药系统相结合。本文通过人参皂苷新型给药系统综述及展望,可对更多抗肿瘤药物新剂型的研究与开发有指导意义。

[关键词] 人参皂苷; 抗肿瘤; 新型给药系统

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)09-0231-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015090231

Progress in Novel Drug Delivery System of Anti-tumor Medicine-ginsenosides LIU Xi-hua¹, HUANG Min-qi¹, LIN Zhong-wen¹, LIU An-tao¹, YIN Yan-chun¹, ZHEN Han-shen^{2*} (1. Department of pharmacy, Guangxi Medical College, Nanning 530023, China; 2. College of Pharmacy, Guangxi University of Chinese Medical, Nanning 530001, China)

[Abstract] Ginsenosides, as the major constituent of Ginseng Radix et Rhizoma, possess significant anti-tumor effect. However, ginsenosides exhibit poor clinical bioavailability due to the low water solubility. This paper reviewed the development and researches on novel drug delivery systems for ginsenosides in recent years, including liposomes, nanoparticles, emulsions, microspheres, etc. These drug delivery systems could endow ginsenosides improved bioavailability as well as certain controlling release or targeting capability. In addition, micelles, fibrous membranes are also employed for ginsenosides delivery. To date, ginsenosides delivery systems are not deeply developed, the trend in the future is the combination of multi-functional systems. This review may provide certain guidance or instruction for developing novel anti-tumor drug delivery systems in the future.

[Key words] ginsenosides; anti-tumor; novel drug delivery system

人参在中国的使用已有上千年,因其具有提高人体精力和活力、增强免疫力、清除体内自由基等作用而成为了世界上最被人们广泛熟知的一种草药^[1]。人参皂苷为其中的有效化学成分,目前已从人参中分离出 40 多种人参皂苷单体成分。根据其结构的不同,可分为三大类:①人参二醇类,包括 Rb1, Rb2, Rb3, Rc, Rd, Rh2, Rg3 及 Rs1 等。②人参三醇类,包括 Re, Rf, Rg1, Rg2 及 Rh1 等。③齐墩果酸类,包括 Ro 等^[2]。现代医学研究发现上述人参皂苷具有确切的抗肿瘤作用,可抑制肿瘤细胞的黏附、浸润、增殖;抗肿瘤新生血管的形成;促进肿瘤细胞的凋亡以及逆转肿瘤多药耐药性^[3],如人参皂苷 Rg3,是我国自行研发的第一个抗肿瘤转移复发类中药抗癌新药“参一胶囊”的主要活性成分。临床上,“参

一胶囊”不仅在非小细胞肺癌治疗方面有独特的优势,而且适用于肺癌、胃癌、结直肠癌、乳腺癌、食道癌、白血病及淋巴瘤等多种恶性肿瘤^[4-6],故人参这种古老的草药在现代医学中越来越受到人们的重视。但是人参皂苷普遍水溶性不好,再加上 P 糖蛋白外排和肠道菌落代谢作用,导致其生物利用度很低^[7]。庞焕等^[8]研究了“参一胶囊”人体药代动力学,发现其口服后血药浓度很低(仅 3.12 mg·kg⁻¹),口服后的最大血药浓度(C_{max})仅为(16±6) μg·L⁻¹,由此可见口服“参一胶囊”生物利用度非常低。文献[7]也报道人参皂苷 Rh2 在犬的生物利用度仅为 17.6%(雄性)和 24.8%(雌性)。如此低的生物利用度极大地限制了人参皂苷发挥其最大的功能。为了增强人参皂苷水溶性,增加其体内生物利

[收稿日期] 20140831(008)

[基金项目] 广西教育厅科研项目(2013YB346);广西科学研究与技术开发重大专项计划(1355001-5-9);广西自然科学基金项目(2010GXNSFD013042)

[第一作者] 刘喜华, 硕士, 讲师, 从事中药、民族药的质量与成分分析研究, Tel:13647819061, E-mail:liuxihua104@163.com

[通讯作者] *甄汉深, 教授, 博士生导师, 从事中药、民族药研究, Tel:13557719981, E-mail:8Zhen@163.com

用度,各式各样的给药系统应运而生,特别是一些新型给药系统如脂质体、纳米粒等。本文就近年来人参皂苷新型给药系统的研究进展作一综述,对抗肿瘤新剂型的研发具有重要的指导意义。

1 脂质体给药系统

脂质体是一种生物可降解的,无天然毒性的载体,可以包载亲水和疏水性的药物,显著增强药物水溶性^[9]。此外,脂质体还可以保护包载在里面的药物不被水解及代谢,持续维持较高的治疗浓度。主要优点在于其生物亲和性良好,可通过调节其组成成分来控制其药动学性质,制作技术简单,便于进一步修饰等^[10]。

最简单的脂质体仅由磷脂和胆固醇组成。丁玉玲等^[11]用卵磷脂、脑磷脂和胆固醇采用薄膜分散法制得了包载人参皂苷的脂质体,是我国最早的中药脂质体剂型之一,其包封率为 51.4%,粒径在 0.7 ~ 1.2 μm 。Yu 等^[12]用卵黄磷脂酰胆碱和胆固醇采用薄膜分散法制得了包载 Rg3 的脂质体,相对于之前的脂质体,这种脂质体对 Rg3 的平均包封率可达 82.47%,粒径达到纳米级别(133.9 nm)。减少脂质体的粒径可增加表面积,潜在地提高溶解性,增加生物利用度^[13],而且脂质体内药动学性质与粒径有很大的关系,400 nm 以下的脂质体相对于大粒径的脂质体具有更好的体内循环及肿瘤靶向效应。Rg3 水溶液在肿瘤细胞 A549(人肺癌细胞)和 HepG-2(人肝癌细胞)中的半数抑制浓度(IC₅₀)分别为 126.43, 99.74 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$,但 Rg3 脂质体(L-Rg3)在上述两种细胞中的 IC₅₀ 分别下降到 84.68, 65.87 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$,IC₅₀ 下降了 30% 以上,说明 Rg3 包裹进脂质体后,对肿瘤细胞的杀伤作用显著增强。体内药动学实验表明 L-Rg3 的 C_{max} 及药时曲线下面积(AUC)比 Rg3 水溶液分别增加了 1.19, 1.52 倍。体内分布实验亦表明 L-Rg3 能增强 Rg3 在所有组织器官的分布,特别是肝和肺。此外,L-Rg3 还能显著抑制肿瘤微血管的生成,体内抑瘤效率比水溶液的 Rg3 明显提高。

除了最简单的普通脂质体外,常见的还有长循环脂质体。表面修饰了聚乙二醇(PEG)的脂质体通常可称为长循环脂质体。Tsai 等^[14]用二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC),胆固醇,和 0.03 mol 的二硬脂酰磷脂酰乙醇胺-PEG₂₀₀₀(DSPE-PEG₂₀₀₀)采用薄膜分散法制得了包载人参皂苷的长循环脂质体,粒径 150 nm 左右,载药量可达(234.1 ± 13.9) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。体外细胞实验显示在针对氧化损伤的 L929(小鼠成纤维细胞)的逆转上,0.03 mol PEG 修饰的载有人参皂苷的脂质体(PEG3.0-GELN)具有最好的疗效,细胞存活率增加超过 50%,相比较而言,PEG1.5-GELN 增加 40.8%,PEG0.5-GELN 增加 24%,而无 PEG 修饰的脂质体只增加了 20.3%。这是因为增加脂质体表面 PEG 含量可增强脂质体稳定性,使其拥有更大的载药量。此外,PEG 在脂质体表面能形成立体位阻,阻止脂质体相互聚集沉淀。同时,PEG 也可阻挡脂质体与血液中的蛋白等发生作用,进一步增强脂质体在体内的循环时间,从而靠实体瘤的增强的肿瘤渗透及滞留(EPR)效应被动靶向于肿瘤组织。

2 纳米粒给药系统

纳米粒是一类粒径在 10 ~ 1 000 nm,用天然或合成聚合

物材料制得的递药系统。依材料不同和药物种类不同,药物可通过包埋、溶解或吸附作用与纳米粒结合。天然聚合物材料有蛋白(白蛋白、明胶、植物蛋白等)和多糖(纤维素、壳聚糖等),而合成聚合物材料有聚- α -氰基丙烯酸烷酯、聚乙醇醇、聚乳酸等。

Zhang 等^[15]用聚乳酸-羟基乙酸共聚物(poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA)采用双乳化/溶剂挥发法制得了同时载有丹酚酸 B、丹参酮 II_A 及三七提取物(其中含有人参皂苷 Rg1, 人参皂苷 Rb1 等)的纳米粒给药系统。粒径大约 154 nm,人参皂苷 Rg1, Rb1 包封率分别为 44.98%, 93.56%,载药量分别为 7.32%, 8.43%。体外释药实验显示包载进 PLGA 纳米粒的 Rg1 和 Rb1 具有明显的缓释能力(与水溶液相比,释放时间可延长 12 倍)。

固体脂质纳米粒(SLN)是近年来发展起来的一种新型纳米给药系统,利用纳米粒的黏附性可增加载药粒子在药效部位或药物吸收部位的停留时间和接触面积,能够促进吸收性差的药物在肠道的传递,从而提高生物利用度^[16]。此外,药物包裹进某些功能性纳米粒后还可以达到缓释、长效的效果^[17-18]。刘德育等^[19]用单硬脂酸甘油酯、大豆卵磷脂,采用高压乳匀法制备了含有人参皂苷 Rd 的固体脂质纳米粒(Rd-SLN),粒径(102.7 ± 27.0) nm,包封率(81.8 ± 2.6)%,载药量达到(6.37 ± 0.21)%,并进一步考察了体外释放和大鼠的在体吸收^[20]。体外释药结果显示,Rd-SLN 前 12 h 内释药速率较快,但随后释放减慢,经过 120 h 药物累积释放率为(89.6 ± 1.6)%;而人参皂苷 Rd 对照溶液在介质中 12 h 释放已接近完全,释放率为(97.21 ± 1.19)%,Rd-SLN 显示出明显的缓释效果。大鼠灌胃给药实验显示,Rd-SLN 组和对照组的血药浓度峰值出现的时间相近,但前者血药水平维持时间更长,在相同剂量条件下,Rd-SLN 组与对照组比较,血药浓度峰值明显升高。

与此同时,一些特殊材料制得的纳米粒也应运而生,如金纳米粒。Leonard 等^[21]采用全新的一步绿色合成法(不使用任何还原),制得了人参皂苷 Rg1 金纳米粒,其在各种测试的缓冲剂条件下都显示出很好的稳定性(半胱氨酸,组氨酸,生理盐水,氯化钠及各种 pH 环境)。而且,由于金纳米粒表面连接了人参皂苷,屏蔽了其毒性,使其对正常人宫颈细胞 SiHa, Caski 和 LucNeo#2 细胞均无明显的毒性。此方法为人参皂苷金纳米粒的应用提供了一种全新的思路。

3 乳剂给药系统

乳剂是一类非均相分散体系,它由 2 种互不相溶的液体构成,其中一种液体以液滴的形式溶于另一种液体。根据粒径大小,乳剂可分为普通乳剂(0.1 ~ 100 μm),微乳(10 ~ 100 nm)和亚微乳(100 ~ 600 nm)。药物被包裹在乳剂内相,也可达到缓释目的,此外,乳剂在体内还有天然的靶向淋巴的作用,可用作靶向制剂。

孙考祥等^[22]以油酸乙酯(油相),聚山梨酯 280(乳化剂),Transcutol P(助乳化剂)制得载有人参皂苷 Rh2 的自微乳释药系统(SMEDDS),SMEDDS 在小肠的吸收呈一级速率过程,吸收速率常数显著高于人参皂苷 Rh2 溶液($P < 0.01$),SMEDDS 在 2 h 的吸收百分率为 56.8%,明显高于人

参皂苷 Rh2 溶液 (33.6%) ,说明 SMEDDS 可以改善人参皂苷 Rh2 在小肠的吸收。曹发昊等^[23]筛选出 Cremophor RH 40/甘油/IPM/水 (K_m 1:1) 作为处方,制备 $20 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 人参皂苷纳米乳 (GS-NE),平均粒径为 72.2 nm。GS-NE 组 IgG, IgG1 和 IgG2a 抗体水平均显著高于人参皂苷溶液组,GS-NE 组的 IgG 和 IgG1 抗体水平与铝佐剂组无显著性差异,但 GS-NE 组 IgG2a 抗体水平均显著高于铝佐剂组。说明此人参皂苷纳米乳能增强机体对抗原的抗体产生能力,具有开发佐剂的应用价值。

为了提高以人参皂苷 Rg1 和 Rb1 制得的脑清剂的药动学性质和脑靶向效率,Li 等^[24]将其制成微乳剂,其粒径为 $(19.9 \pm 5.07) \text{ nm}$,人参皂苷 Rg1 和 Rb1 的载药量分别为 (8475.13 ± 54.61) , $(6633.42 \pm 527.27) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。将此微乳剂通过滴鼻给药后,相对于胃内给药,在脑中具有更短的 T_{\max} ($0.08 \text{ h VS } 1 \text{ h}$),更高的 C_{\max} ($16.65 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} \text{ VS } 11.29 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$) 和更高的 AUC ($592.91 \mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{mL}^{-1} \text{ VS } 101.70 \mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{mL}^{-1}$)。说明脑清微乳剂通过滴鼻给药后可达到在脑中快速起效的作用。

4 微球给药系统

一些聚合物材料制得的粒径在 $1 \sim 300 \mu\text{m}$ 的颗粒剂具有类实心球体结构,药物可以被包裹或溶解于这些材料中,形成微球。根据微球材料的降解性,可分为生物可降解微球和生物不可降解微球。生物可降解微球包括白蛋白微球,淀粉微球,明胶微球,聚乳酸微球等,其中,聚乳酸是唯一被允许用于人体的聚合物。由于微球粒径属于微米级别,它们可以被特异性地注射入组织或器官,达到器官靶向的目的^[25]。

Wei 等^[26]将人参皂苷 Rg1 包裹进明胶微球,并采用京尼平将其相互交联,其粒径为 $(35.3 \pm 4.5) \mu\text{m}$ 。通过肌肉注射入后心肌梗死大鼠模型后,可阻止大鼠左心室的增大,减少心肌纤维化,在梗死处的微血管明显增多。这些结果均说明 Rg1 明胶微球可保持左心室的正常功能,对心肌梗死具有明显的治疗作用。Liu 等^[27]用聚乳酸,采用乳化溶剂蒸发法制得了包载人参皂苷 Rg3 的微球,其平均粒径为 $40 \mu\text{m}$,载药量和包封率分别为 28.53%,78%。体外释药实验显示 Rg3 的释放分为突释和缓释两个过程,其释药行为符合海勒-贝克模型。

5 其他给药系统

除了上述之外,还有一些给药系统也被用于人参皂苷。

5.1 胶束 Xiong 等^[28]在两亲性分子存在条件下,将人参皂苷 Rg1 和 Rb1 溶于水相,自发形成人参皂苷的胶束,其疏水端聚集在内,亲水端暴露在外,临界胶束质量浓度 (CMC) 为 $0.339 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。随着人参皂苷质量浓度的增大 ($120 \sim 600 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$),粒径也逐渐增大 ($11.06 \sim 40 \text{ nm}$)。将其原位注射到大鼠空肠,低浓度的人参皂苷溶液 ($12 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$) $0 \sim 6 \text{ h}$ 的 AUC 是高浓度的人参皂苷溶液 ($120 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$) 的 3 倍以上。Xia 等^[29]更进一步考察了胶束的性质,用原人参二醇 (PPD)-磷脂复合物通过溶剂蒸发法制得了胶束,粒径 $(90.5 \pm 0.8) \text{ nm}$,包封率和载药量分别为 $(93.53 \pm 2.28)\%$ 和 $(17.24 \pm 2.09)\%$ 。其溶解性相对于 PPD 水溶液有大幅度的提高 [$(192.41 \pm 1.13) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 对 $3 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$]。体外释

药实验显示 PPD 水溶液显示突释的过程,PPD-磷脂胶束具有缓释和持续释放的作用。药动学实验中,相对于 PPD 水溶液的 $\text{AUC}_{0-\infty}$,PPD-磷脂胶束的 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 增加了 216.36%。这些实验表明 PPD-磷脂胶束可极大地增加 PPD 溶解性,增加生物利用度,可作为有潜力的 PPD 载药系统用于肿瘤或癌症的治疗。

5.2 囊泡 Chen 等^[30]报道了用 mPEG₂₀₀₀-Hz-CHEMS 和 mPEG₂₀₀₀-IS 包裹人参皂苷 Rh2 制得了一种双 pH 敏感性的囊泡,其粒径在 $100 \sim 200 \text{ nm}$,包封率达到 90% 以上。由于具有敏感性,其在 pH 7.4 的环境下药物释放比较少,但在 pH 5.0 的环境下释放迅速。由于肿瘤部位 pH 一般较低,故人参皂苷 Rh2 能在肿瘤部位速释,而在其他部位释放缓慢。体内抗肝癌肿瘤实验也显示相比于生理盐水或 Rh2 的胶束,Rh2 囊泡具有最好的抑瘤效果。

5.3 纤维膜 Cheng 等^[31]报道了一种可植入的纤维膜给药形式,采用共静电纺丝技术将 Rg3 和聚乳酸 (PLA) 连接起来,形成 Rg3-PLA 纤维膜,期望达到控释及增加 Rg3 生物利用度的目的。根据 PLA 用量的不同,纤维膜的直径在 $1.08 \sim 1.41 \mu\text{m}$,将此 Rg3 纤维膜植入兔增生性疤痕模型耳皮肤中,监测发现此纤维膜可持续释放 3 个月以上。由于 Rg3 可介导成纤维细胞的凋亡,抑制炎症的发生,下调血管内皮生长因子的表达,因此,此 Rg3 纤维膜对增生性疤痕有显著的治疗效果。此种纤维膜为人参皂苷缓释制剂及植入制剂的研发提供了依据。

6 展望

人参皂苷作为一种重要的抗肿瘤药物,被越来越多的当作模型药物以探索它的抗肿瘤机制及给药系统的开发。本文综述了近年来出现的很多用于人参皂苷的给药系统,但总的来说,目前用于人参皂苷上的载药系统开发得还不够全面。近年来给药系统的发展越来越趋向于多功能性及多种给药系统结合性,如将脂质体与纳米粒结合起来,将脂质体包裹到纳米粒外,可同时发挥脂质体易于表面修饰和新材料纳米粒带来的生物可降解性等优点,进而得到同时具有主动靶向能力和快速释药能力的多功能给药系统。除上述之外,很多多功能性给药系统都还未应用于人参皂苷上。因此,将来有必要更进一步,全面、深入、并结合其他给药系统,针对性的设计出适合的制剂,以最大限度的发挥其抗癌的作用。通过人参皂苷给药系统及未来给药制剂的展望,必将推动更多抗肿瘤药物新剂型的研究与开发。

[参考文献]

- [1] Kitts D D, Wijewickreme A N, Hu C. Antioxidant properties of a north American ginseng extract[J]. Mol Cell Biochem, 2000, 203(1/2): 1-10.
- [2] Tachikawa E, Kudo K, Harada K, et al. Effects of ginseng saponins on responses induced by various receptor stimuli[J]. Eur J Pharmacol, 1999, 369(1): 23-32.
- [3] 张南生,张秀华,李文峰. 人参皂苷 Rg3 研究新进展[J]. 医药导报, 2006, 25(7): 687-689.
- [4] 华勇. NP 方案联合参一胶囊治疗晚期非小细胞肺癌疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2006, 15(14):

- 1922-1923.
- [5] 刘基巍,孙亮新,赵翌,等. 参一胶囊对乳腺癌化疗患者免疫扶正Ⅱ期临床研究[J]. 中国肿瘤临床,2000,27(7):534-536.
- [6] 林洪生,朴炳奎,李树奇. 参一胶囊治疗肺癌Ⅱ期临床实验总结[J]. 中国肿瘤临床,2002,29(4):276-279.
- [7] Xie H T, Wang G J, Lv H, et al. Development of a HPLC-MS assay for ginsenoside Rh2, a new anti-tumor substance from natural product and its pharmacokinetic study in dogs[J]. Eur J Drug Metab Pharmacokine, 2005,30(1/2):63-67.
- [8] 庞焕,汪海林,膏力,等. 20(R)-CRO 人体药代动力学研究[J]. 药学学报,2001,36(3):170-173.
- [9] Medina O P, Zhu Y, Kairemo K. Targeted liposomal drug delivery in cancer[J]. Cur Pharmaceut Des,2004,10(24):2981-2989.
- [10] Terreno E, Delli Castelli D, Cabella C, et al. Paramagnetic liposomes as innovative contrast agents for magnetic resonance (MR) molecular imaging applications [J]. Chem Biodiver, 2008, 5 (10): 1901-1912.
- [11] 丁玉玲,马淑贤,卢秀荣,等. 人参皂甙脂质体(GSL)的研制[J]. 中国药学杂志,1995,30(7):414-417.
- [12] Yu H, Teng L, Meng Q, et al. Development of liposomal Ginsenoside Rg3; Formulation optimization and evaluation of its anticancer effects [J]. Int J Pharm, 2013,450(1/2):250-258.
- [13] Sozer N, Kokini J L. Nanotechnology and its applications in the food sector [J]. Trends Biotechnol, 2009,27(2):82-89.
- [14] Tsai W C, Li W C, Yin H Y, et al. Constructing liposomal nanovesicles of ginseng extract against hydrogen peroxide-induced oxidative damage to L929 cells[J]. Food Chemistry,2012,132(2):744-751.
- [15] Zhang X, Chen G, Wen L, et al. Novel multiple agents loaded PLGA nanoparticles for brain delivery via inner ear administration; *in vitro* and *in vivo* evaluation [J]. Eur J Pharm Sci,2013,48(4):595-603.
- [16] Uner M, Yener G. Importance of solid lipid nanoparticles (SLN) in various administration routes and future perspectives[J]. Int J Nanomedicine,2007,2(3):289-300.
- [17] Murali R, Vidhya P, Thanikaivelan P. Thermoresponsive magnetic nanoparticle-Aminated guar gum hydrogel system for sustained release of doxorubicin hydrochloride [J]. Carbohydr Polym, 2014, 110: 440-445.
- [18] Liao Y T, Wu K C, Yu J. Synthesis of mesoporous silica nanoparticle-encapsulated alginate microparticles for sustained release and targeting therapy[J]. J Biomed Mater Res B Appl Biomater,2014,102(2):293-302.
- [19] 刘德育,罗德凤,叶建涛. 人参皂苷 Rd 固体脂质纳米粒的制备[J]. 中国医院药学杂志,2010,30(1):25-30.
- [20] 罗德凤,叶建涛,张毅珊,等. 人参皂苷 Rd 固体脂质纳米粒的体外释放和大鼠的在体吸收[J]. 中国药理学通报,2009,25(7):923-926.
- [21] Leonard K, Ahmmad B, Okamura H, et al. In situ green synthesis of biocompatible ginseng capped gold nanoparticles with remarkable stability [J]. Colloids Surfaces B,2011,82(2):391-396.
- [22] 孙考祥,慕宏杰,张小喜,等. 人参皂苷 Rh-2 自微乳释药系统的制备和评价[J]. 中国药学杂志,2008,43(9):683-687.
- [23] 曹发昊,欧阳五庆,王艳萍. 人参皂苷纳米乳的制备及其免疫佐剂效应研究[J]. 中国中药杂志,2010,35(4):439-443.
- [24] Li T, Shu Y J, Cheng J Y, et al. Pharmacokinetics and efficiency of brain targeting of ginsenosides Rg1 and Rb1 given as Nao-Qing microemulsion [J]. Drug Dev Ind Pharm,2015,41(2):224-231.
- [25] Şanlı O, Karaca I, Işıklan N. Preparation, characterization, and salicylic acid release behavior of chitosan/poly (vinyl alcohol) blend microspheres[J]. J Appl Polym Sci, 2009,111(6):2731-2740.
- [26] Wei H J, Yang H H, Chen C H, et al. Gelatin microspheres encapsulated with a nonpeptide angiogenic agent, ginsenoside Rg1, for intramyocardial injection in a rat model with infarcted myocardium [J]. J Control Release,2007,120(1/2):27-34.
- [27] Liu C, Zhang D, Li D, et al. Preparation and characterization of biodegradable polylactide (PLA) microspheres encapsulating ginsenoside Rg3 [J]. Chem Res Chi Univer, 2008,24(5):588-291.
- [28] Xiong J, Guo J, Huang L, et al. Self-micelle formation and the incorporation of lipid in the formulation affect the intestinal absorption of Panax notoginseng [J]. Int J Pharm,2008,360(1):191-195.
- [29] Xia H, Zhang Z, Jin X, et al. A novel drug-phospholipid complex enriched with micelles: preparation and evaluation *in vitro* and *in vivo* [J]. Int J Nanomedicine, 2013,8:545-554.
- [30] Chen D, Yu H, Mu H, et al. Novel multicore niosomes based on double pH-sensitive mixed micelles for Ginsenoside Rh2 delivery [J]. Artificial Cells Nanomed Biotechnol, 2014,42(3):209-219.
- [31] Cheng L, Sun X, Hu C, et al. *In vivo* inhibition of hypertrophic scars by implantable ginsenoside-Rg3-loaded electrospun fibrous membranes [J]. Acta Biomater,2013,9(12):9461-9473.

[责任编辑 邹晓翠]