

· 药剂与炮制 ·

## 阿魏酸脂质体的体外释放度考察

张越<sup>1</sup>, 瞿叶清<sup>2</sup>, 陈军<sup>1\*</sup>, 潘自皓<sup>1\*</sup>, 崔梦迪<sup>1</sup>, 潘立群<sup>1</sup>, 吴叶鸣<sup>1</sup>

(1. 南京中医药大学药学院, 第一临床医学院, 南京 210023;

2. 南京大学医学院附属鼓楼医院, 南京 210008)

**[摘要]** **目的:**通过优化处方和工艺制备缓释、长效的阿魏酸脂质体植入制剂。**方法:**采用 HPLC 测定阿魏酸含量, 流动相乙腈-0.1% 磷酸(22:78), 检测波长 324 nm。运用醋酸钙主动载药技术制备阿魏酸脂质体, 使用透析法考察阿魏酸脂质体的释放度。通过单因素试验考察磷脂材料、胆固醇含量、粒径及不同血液成分对阿魏酸脂质体释放度的影响, 利用温敏凝胶技术进一步延长阿魏酸脂质体的缓释效果。**结果:**阿魏酸脂质体选择氢化大豆磷脂(HSPC)为脂质体膜材, HSPC 与胆固醇的摩尔比 4:1, 超声时间 1 min, 脂质体平均粒径 397.7 nm, 可实现 12 h 缓释效果, 血液成分能够加速脂质体的释放但不同血液成分无显著性差异。采用温敏凝胶技术可延长阿魏酸脂质体的缓释效果, 体外释药符合 Higuchi 方程且持续释放时间 > 48 h。**结论:**胎牛血清和大鼠血浆可替代人血清用于阿魏酸脂质体的释放度考察。通过控制脂质体的处方与工艺因素, 并结合温敏凝胶技术可实现阿魏酸脂质体的缓释、长效。

**[关键词]** 阿魏酸; 脂质体; 体外释放度; 温敏凝胶; 胆固醇

**[中图分类号]** R283.6; TS941.498; R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)19-0001-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2016190001

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160512.1554.002.html>

**[网络出版时间]** 2016-05-12 15:54

## Investigation of *in Vitro* Release Properties of Ferulic Acid Liposomes

ZHANG Yue<sup>1</sup>, QU Ye-qing<sup>2</sup>, CHEN Jun<sup>1\*</sup>, PAN Zi-hao<sup>1\*</sup>, CUI Meng-di<sup>1</sup>, PAN Li-qun<sup>1</sup>, WU Ye-ming<sup>1</sup>

(1. School of Pharmacy, First Clinical Medical College, Nanjing University of Chinese Medicine,

Nanjing 210023, China; 2. Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing

University Medical School, Nanjing 210008, China)

**[Abstract]** **Objective:** To obtain sustained-release preparations of ferulic acid liposomes by optimizing its formulation and technology. **Method:** The content of ferulic acid in liposomes was determined by HPLC. Ferulic acid was encapsulated into liposomes by calcium acetate gradient method, dialysis method was used to investigate release of ferulic acid. The factors such as phospholipids, the content of cholesterol, particle size and the addition of blood components were intensively investigated. Moreover, thermosensitive hydrogel technique was further applied to obtain the satisfactory sustained-release effect. **Result:** Hydrogenated soybean phosphatidylcholine (HSPC) was selected as the phospholipid composition. Optimum molar ratio between HSPC and cholesterol was determined at 4:1. Optimum average size of liposomes was found to be 397.7 nm. Blood

**[收稿日期]** 20151014(014)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81373534);教育部高等学校博士学科点专项(20123237110003);江苏省青蓝工程项目(2014);江苏省高校优势学科项目(2014)

**[第一作者]** 张越,在读硕士,从事中药新型给药系统研究, Tel:025-85811050, E-mail:2726072182@qq.com

**[通讯作者]** \* 陈军,教授,从事中药新型给药系统研究, Tel:025-85811050, E-mail:chenjun75@163.com;

\* 潘自皓,助理研究员,从事中药生物技术研究, Tel:025-86798185, E-mail:Lance814@163.com

components could accelerate the release of ferulic acid liposomes and there was little difference among different blood (human serum, fetal calf serum and rat plasma). Moreover, with the application of thermosensitive hydrogel technique, sustained-release effect was obtained in 48 h and the kinetics was fitted with Higuchi equation. **Conclusion:** Fetal calf serum and rat plasma can be used in drug release studies of liposomes to mimic human serum. Optimization of formulation and technique factors as well as the combined application of thermosensitive hydrogel technique can result in the satisfactory sustained-release properties of ferulic acid liposomes.

[ **Key words** ] ferulic acid; liposomes; *in vitro* release; thermosensitive hydrogel; cholesterol

脂质体是由磷脂材料构成的超微型球状载体,具有细胞亲和性和组织相容性,常用作药物载体,可以实现靶向、缓释等递药效果,从而显著提高药效<sup>[1]</sup>,将中药活性成分如阿魏酸制成脂质体可显著提高其药理活性和稳定性<sup>[2-3]</sup>。

阿魏酸是当归、川芎等中药材的主要有效单体成分,属于酚酸类化合物,具有较强的药理活性<sup>[4]</sup>。现代药理学研究表明其具有明确的抗氧化、清除自由基、抗炎、抗凋亡、抗动脉粥样硬化、抗血小板凝集、抗肿瘤、抗衰老及神经保护作用<sup>[5-6]</sup>。阿魏酸局部给药具有促进创面愈合<sup>[7]</sup>、治疗骨关节炎等药效<sup>[8]</sup>,将阿魏酸制成缓释制剂用于局部注射或植入给药有望实现缓释长效作用以改善治疗效果<sup>[9]</sup>。现已有阿魏酸包埋于环糊精,形成稳定和无毒副作用的包合物,可以充分发挥其功效并达到缓释效果<sup>[10]</sup>。为达到临床更持久的缓释效果,本实验拟采用醋酸钙梯度法<sup>[3]</sup>制备阿魏酸脂质体,并系统考察处方和制备工艺对其释放度的影响,在此基础上结合温敏凝胶技术,为阿魏酸脂质体缓释植入制剂的研究与开发提供参考。

## 1 材料

JA1203A 型电子分析天平(上海天平仪器厂),HP1260 infinity 型高效液相色谱仪(美国安捷伦公司),PCS3000 型纳米粒径测定仪(英国马尔文公司),Lipex™型脂质体挤出仪(加拿大北方脂质体公司),TK-12D 型透皮扩散试验仪(上海锠凯科技贸易有限公司),TGL-20BR 型高速冷冻离心机(上海安亭科学仪器厂),BT25S 型分析天平(赛多利斯科学仪器有限公司),JY92-II 型超声波细胞粉碎机(宁波新芝科学仪器研究所),RCZ-1B 型溶出试验仪(上海黄海药检仪器有限公司)。

注射用大豆磷脂(SPC),氢化大豆磷脂(HSPC)和二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC)(上海艾韦特医药科技有限公司);葡萄糖凝胶 G-50(Sephadex G-50, Pharmacia 公司),透析袋(截留相对分子质量 6~8 kDa,美国 Sigma 公司),超滤管(截留相对分子质量

10 kDa, Biosharp 公司),聚碳酸酯膜(膜孔径 400 nm, Whatman 公司),胆固醇(上海惠兴生化试剂有限公司),阿魏酸原料药(南京泽朗医药技术有限公司,纯度 > 98%),阿魏酸对照品(中国食品药品检定研究院,批号 110770-201313),胎牛血清(浙江天杭生物科技有限公司),人血清(南京市鼓楼医院),泊洛沙姆 407 和 188(德国 BASF 公司),羟丙基甲基纤维素(山东光大科技发展有限公司),甲醇、乙腈为色谱级,其他试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 阿魏酸的含量测定

**2.1.1 色谱条件** Zorbax Eclipse C<sub>18</sub> 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm),流动相乙腈-0.1% 磷酸(22:78),柱温 30 °C,流速 1.0 mL·min<sup>-1</sup>,进样量 20 μL,检测波长 324 nm。

**2.1.2 标准曲线** 精密吸取 1.0 g·L<sup>-1</sup>阿魏酸对照品溶液适量,分别加甲醇稀释成 1.5, 3.0, 6.0, 12.0, 24.0, 48.0, 60.0 mg·L<sup>-1</sup>的系列对照品溶液,以质量浓度为横坐标,峰面积为纵坐标,得标准曲线  $Y = 30.350X - 0.083$  ( $r = 0.9996$ ),线性范围 1.5 ~ 60.0 mg·L<sup>-1</sup>。

**2.1.3 精密度考察** 取高(60.0 mg·L<sup>-1</sup>),中(12.0 mg·L<sup>-1</sup>),低(1.5 mg·L<sup>-1</sup>)质量浓度的阿魏酸对照品溶液,按 2.1.1 项下条件连续进样 6 次,计算日内精密度 RSD 分别为 0.9%, 1.1%, 1.0%, 连续测定 5 d, 计算日间精密度 RSD 分别为 0.8%, 1.2%, 1.1%。

**2.1.4 加样回收率测定** 分别精密量取用 PBS 溶液稀释至 100.0 mg·L<sup>-1</sup>的脂质体溶液 0.2, 0.6, 1.0 mL, 分别加入 100.0 mg·L<sup>-1</sup>阿魏酸对照品溶液 0.2, 0.6, 1.0 mL, 加甲醇定容至刻度,以空白脂质体为对照,按 2.1.1 项下条件测定,计算平均加样回收率分别为 99.50%, 100.08%, 100.70%, RSD 依次为 0.3%, 0.6%, 0.4%。

### 2.2 阿魏酸脂质体的制备与理化性质考察

**2.2.1 制备** 采用薄膜法制备空白脂质体,醋酸钙

梯度法主动载药<sup>[2-3]</sup>。精密称取磷脂材料溶于适量三氯甲烷中(磷脂材料质量浓度  $16 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ),减压蒸发除去三氯甲烷成膜,  $37 \text{ }^\circ\text{C}$  真空干燥过夜以去除残留的有机溶剂。取出,加入  $120 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  乙酸钙溶液,室温水化 1 h,探头超声(500 W),得有乳光的空白脂质体。以  $120 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  硫酸钠溶液 100 mL 为介质,室温透析(透析袋截留相对分子质量 6 ~ 8 kDa)4 次,于  $500 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  磁力搅拌,每次 2 h,得空白脂质体。将阿魏酸按一定的脂-药摩尔比加入到空白脂质体溶液中,  $60 \text{ }^\circ\text{C}$  恒温水浴振荡 1 h,得阿魏酸脂质体。

**2.2.2 粒径与电位的测定** 取脂质体样品,用水稀释至一定浓度,采用粒径测定分析仪测定粒径和 Zeta 电位。

**2.2.3 包封率的测定** 精密量取脂质体溶液 0.10 mL,用甲醇溶解并定容到 10 mL,按 2.1 项下方法测定阿魏酸含量( $W_T$ )。取适量阿魏酸脂质体至超滤管(截留相对分子质量 10 kDa)中,于  $12\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心收集超滤液,用甲醇稀释,按 2.1 项下方法测定游离的阿魏酸含量( $W_1$ )。按  $(W_T - W_1) / W_T \times 100\%$  计算包封率。

**2.3 释放度测定与制备工艺考察**

**2.3.1 释放度测定** 精密吸取阿魏酸脂质体 1.00 mL,置于透析袋(截留相对分子质量 6 ~ 8 kDa)中,扎紧,置于 100 mL 含 0.5% 十二烷基硫酸钠的磷酸盐缓冲液(PBS, pH 7.4)中,于  $37 \text{ }^\circ\text{C}$ ,  $500 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  磁力搅拌,在 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 h 取袋外释放介质 1 mL,同时补充同温等体积空白释放介质。按 2.1 项下方法测定阿魏酸含量,计算累计释放度。

**2.3.2 磷脂组成** 分别采用 SPC, DPPC, HSPC 制备阿魏酸脂质体,其理化性质分别见表 1。结果发现各脂质体的粒度分布均匀,且由于制备脂质体时没有加入任何荷电物质,故电位接近中性。释放度曲线见图 1。结果显示在 4 h 左右, HSPC 制备的脂质体中阿魏酸累计释放度 60%, 显著优于 DPPC 脂

表 1 不同磷脂组成对阿魏酸脂质体性质的影响( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Table 1 Effect of lipid composition on properties of ferulic acid liposomes( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

磷脂材料	粒径 /nm	多分散系数 (PDI)	Zeta 电位 /mV	包封率 /%
SPC	$159.72 \pm 2.85$	$0.217 \pm 0.065$	$-2.28 \pm 0.22$	$59.64 \pm 0.53$
HSPC	$107.00 \pm 0.12$	$0.227 \pm 0.002$	$-2.31 \pm 0.19$	$59.57 \pm 0.79$
DPPC	$210.41 \pm 1.10$	$0.218 \pm 0.062$	$-2.25 \pm 0.14$	$54.23 \pm 1.01$

质体的 85% 和 SPC 脂质体的 90%, 说明其缓释效果更好,故选择 HSPC 作为脂质体的磷脂材料。

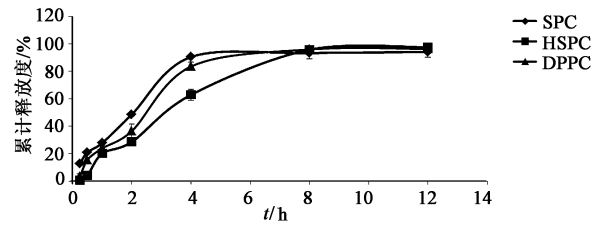


图 1 不同磷脂材料对阿魏酸脂质体释放度的影响( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Fig. 1 Effect of lipid composition on release profiles of ferulic acid liposomes( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

**2.3.3 磷脂与胆固醇的比例** 固定磷脂用量(HSPC 125 mg),分别制备磷脂-胆固醇不同摩尔比的阿魏酸脂质体,其理化性质见表 2。结果表明随着胆固醇比例的增高,脂质体粒径明显增加,且粒度分布均匀,电位接近中性。释放度曲线见图 2,结果显示 HSPC-胆固醇(4:1)的缓释效果最好。

表 2 磷脂与胆固醇的比例对阿魏酸脂质体性质的影响( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Table 2 Effect of cholesterol-phosphatidylcholine ratio on properties of ferulic acid liposomes( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

HSPC-胆固醇	粒径 /nm	PDI	Zeta 电位 /mV	包封率 /%
1:0	$107.00 \pm 0.12$	$0.207 \pm 0.002$	$-2.32 \pm 0.12$	$59.75 \pm 0.88$
4:1	$171.01 \pm 2.29$	$0.217 \pm 0.030$	$-2.41 \pm 0.09$	$64.01 \pm 0.93$
2:1	$225.42 \pm 1.36$	$0.238 \pm 0.062$	$-2.15 \pm 0.29$	$66.23 \pm 1.21$

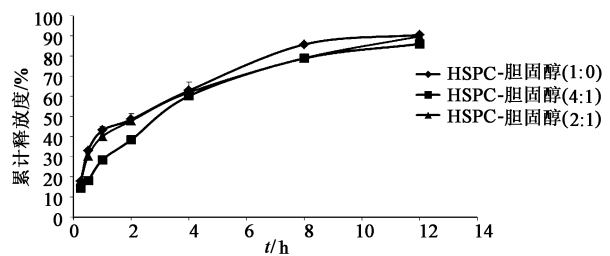


图 2 磷脂-胆固醇比例对阿魏酸脂质体释放度的影响( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Fig. 2 Effect of cholesterol-phosphatidylcholine molar ratio on release profiles of ferulic acid liposomes( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

**2.3.4 粒径** 选用 HSPC-胆固醇(4:1)的磷脂组成制备阿魏酸脂质体,分别探头超声 1, 5, 15 min,通过挤出仪挤出(膜孔径 400 nm)以使粒径均一,制备得不同粒径的阿魏酸脂质体,见表 3。结果发现通过超声和挤出可有效控制脂质体的粒径。释放度曲线见图 3,表明相同磷脂组成的脂质体粒径越大,其释放越慢,释放度越好。这可能是因为粒径越小,相对比表面积越大,导致其释放越快。故选择超声时间 1 min。

表 3 不同超声时间对阿魏酸脂质体性质的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Table 3 Effects of ultrasound time on properties of ferulic acid liposomes ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

超声时间 /min	粒径 /nm	PDI	Zeta 电位 /mv	包封率 /%
1	397.71 ± 2.77	0.275 ± 0.065	-2.28 ± 0.22	79.31 ± 1.25
5	167.82 ± 0.11	0.253 ± 0.016	-2.31 ± 0.19	67.81 ± 0.89
15	115.84 ± 1.02	0.218 ± 0.062	-2.25 ± 0.14	61.62 ± 1.19

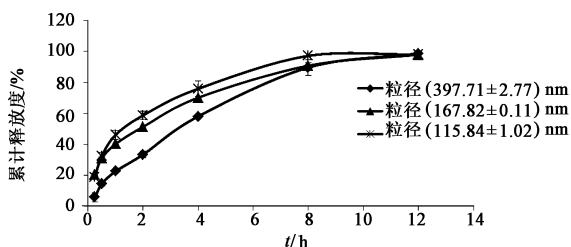


图 3 粒径对阿魏酸脂质体释放度的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Fig. 3 Effect of particle size on release profiles of ferulic acid liposomes ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

## 2.4 阿魏酸脂质体在不同血液介质中释放度比较

研究表明血浆蛋白可通过脂交换等方式破坏脂质体的稳定性,导致药物泄漏增加,因此血浆的加入可能会加快药物的释放。为了模拟阿魏酸脂质体的真实释放环境,在透析袋中分别添加与脂质体等体积的 PBS 或不同血液介质(新鲜大鼠血浆、胎牛血清或人血清),释放曲线见图 4。结果显示阿魏酸脂质体在 PBS 中释放的最慢,而在 3 种血液介质中的差别不大。各介质中阿魏酸累计释放度( $Q$ )-时间( $t$ )曲线的动力学 Higuchi 方程分别为  $Q = 3.832t^{1/2} - 10.086$  ( $r = 0.995$ ),  $Q = 6.395t^{1/2} - 11.758$  ( $r = 0.993$ ),  $Q = 6.263t^{1/2} - 14.278$  ( $r = 0.994$ ),  $Q = 6.676t^{1/2} - 18.061$  ( $r = 0.998$ ),说明阿魏酸脂质体在人血清、胎牛血清和大鼠血浆的释放速度区别不大,故采用动物血浆或血清替代人血进行释放度研究。

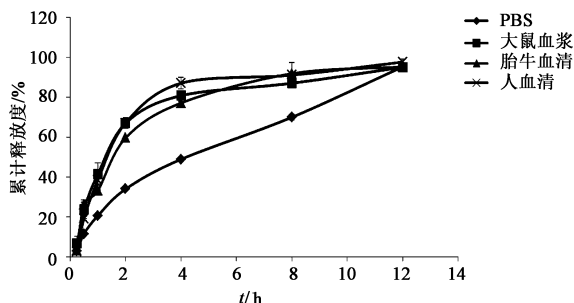


图 4 加入血浆或血清对阿魏酸脂质体释放度的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Fig. 4 Effect of addition of plasma or serum on release profiles of ferulic acid liposomes ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

## 2.5 阿魏酸脂质体温敏凝胶的释放度

### 2.5.1 温敏凝胶的制备与相变温度的测定

取泊洛沙姆 407,泊洛沙姆 188 和羟丙基甲基纤维素 2.50,0.25,0.03 g,均匀分散于 10 mL 的脂质体混合溶液中,置于 4 °C 冰箱中,直至材料完全溶解,得脂质体温敏凝胶(胶凝温度 30 °C)<sup>[11]</sup>。

2.5.2 阿魏酸脂质体温敏凝胶的释放度 分别取阿魏酸原料药、阿魏酸脂质体、阿魏酸温敏凝胶、阿魏酸脂质体温敏凝胶等量(18.4 mg)于称量瓶中,置于 400 mL 的 PBS(含 0.5% 十二烷基硫酸钠)释放介质中,于溶出试验仪中 37 °C 恒温搅拌,转速 100  $r \cdot \text{min}^{-1}$ ,分别于 1,2,4,8,12,24,36,48 h 取溶液 1 mL(每次补充等温释放介质 1 mL),用超滤管于 12 000  $r \cdot \text{min}^{-1}$  离心 10 min,取上清液 0.5 mL, HPLC 测定药物浓度,计算累计释药率,见图 5。阿魏酸脂质体、阿魏酸温敏凝胶、阿魏酸脂质体温敏凝胶的释放动力学拟合均符合 Higuchi 方程,方程分别为  $Q = 4.605t^{1/2} - 12.881$  ( $r = 0.995$ ),  $Q = 7.653t^{1/2} - 37.217$  ( $r = 0.996$ ),  $Q = 1.060t^{1/2} + 10.635$  ( $r = 0.998$ )。阿魏酸脂质体温敏凝胶的释放速度较脂质体延缓了 4.6 倍。

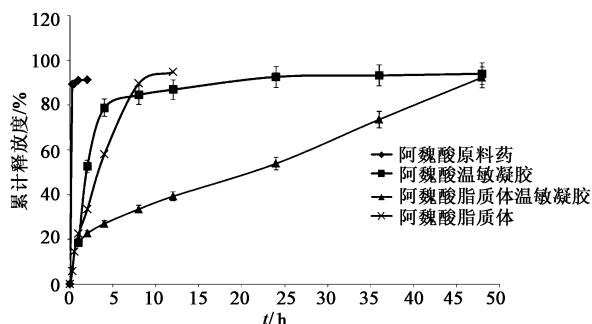


图 5 不同阿魏酸药物的体外释放曲线 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Fig. 5 In vitro release profiles of different ferulic acid drug ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

## 3 讨论

磷脂组成是影响脂质体性质的重要因素,一般而言,高相变温度磷脂制成的脂质体稳定性更好,释放度更小<sup>[12]</sup>。本文考察的 3 种磷脂材料中,SPC 的相变温度  $< 0$  °C,而 DPPC 和 HSPC 的相变温度分别为 42,53 °C。实验结果表明 HSPC 阿魏酸脂质体的释放度最小,缓释效果最好。胆固醇的加入能够稳定脂质体膜,有利于缓释,本文通过固定磷脂用量,采用不同磷脂-胆固醇摩尔比制备了 3 批脂质体,结果表明胆固醇用量存在 1 个范围,当磷脂-胆固醇摩尔比为 4:1 时,缓释效果最佳,但总体看来胆固醇对释放度的影响不大。粒径是影响释放度的另一个因素,脂质体的粒径越小,比表面积越大,越有利于药物释放加快,因此适当增加粒径,有利于提高脂质体

的缓释效果。

透析法是脂质体释放度考察的常用方法<sup>[13]</sup>,可有效分离脂质体和游离药物。同时,为模拟脂质体的体内释放,常采用胎牛血清、大鼠血浆等血液成分与脂质体共同孵育,并考察脂质体在其中的释放度<sup>[14-15]</sup>。本文比较了胎牛血清、大鼠血浆与人血清对释放度的影响,结果表明胎牛血清和大鼠血浆可有效替代人血清用于释放度研究。

温度敏感型原位凝胶可随温度变化发生凝胶反应,从而缓慢持久地释放药物,提高药物的生物利用度,是一种很有开发价值的新型药物传递系统<sup>[16-17]</sup>。将脂质体载入温敏凝胶制备植入剂操作简单、无有机溶剂残留、成本低廉,而且制备的植入剂体外释药平稳、释药周期长,可达到缓释给药的目的<sup>[11,18]</sup>。温敏凝胶可选材料有多种,最常用的有泊洛沙姆 407 和 188。研究发现当泊洛沙姆 407 溶液质量浓度  $< 16 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$  时无法胶凝,  $> 18 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$  时受热后能够形成透明凝胶,温度降低时则恢复为溶液,质量浓度越大,相变温度越低;另外,加入泊洛沙姆 188 可使相变温度上升<sup>[19]</sup>。温敏凝胶药物在溶蚀型骨架系统中的释放速率取决于聚合物的溶蚀速度及药物在聚合物中的扩散速率,在释药的不同阶段是以扩散为主还是以聚合物的溶蚀为主,主要取决于材料的溶蚀情况和药物的性质<sup>[11]</sup>。本文结合脂质体和温敏凝胶技术,将抗氧化、抗动脉粥样硬化的阿魏酸制备成脂质体再分散进入温敏凝胶中制成植入剂,实现了最佳的缓释效果。

#### [参考文献]

[ 1 ] Chang H I, Yeh M K. Clinical development of liposome-based drugs: formulation, characterization, and therapeutic efficacy [ J ]. *Int J Nanomed*, 2012, doi: 10.2147/IJN.S26766.

[ 2 ] 秦晶,陈大为,胡海洋,等. 醋酸钙梯度法制备阿魏酸脂质体的研究及体外评价 [ J ]. *中国药学杂志*, 2008, 43(1): 40-43.

[ 3 ] 陈宝玉. 注射用阿魏酸脂质体(冻干)药学研究 [ D ]. 沈阳:沈阳药科大学, 2008.

[ 4 ] 黄瑾,胡晋红,朱全刚. 阿魏酸及其衍生物的药理作用 [ J ]. *中药材*, 2001, 24(7): 522-526.

[ 5 ] Gururaj J, Marzia P, Rukhsana S, et al. *In vivo* protection of synaptosomes by ferulic acid ethyl ester (FAEE) from oxidative stress mediated by 2, 2-azobis (2-amidinopropane) dihydrochloride (AAPH) or  $\text{Fe}^{2+} / \text{H}_2\text{O}_2$ : insight into mechanisms of neuroprotection and relevance to oxidative stress-related neurodegenerative disorders [ J ]. *Neurochem Int*, 2006, 48(4): 318-327.

[ 6 ] Srinivasan M, Sudheer A R, Pillai K R, et al. Influence of ferulic acid on gamma- radiation induced DNA damage, lipid peroxidation and antioxidant status in primary culture of isolated rat hepatocytes [ J ]. *Toxicology*, 2006, 228(2/3): 249-258.

[ 7 ] 王耀军. 阿魏酸钠对大鼠背部随意皮瓣成活影响的实验研究 [ D ]. 成都:四川大学, 2007.

[ 8 ] 刘保新,陈廖斌,汪晖,等. 当归阿魏酸钠局部用药治疗骨关节炎的实验研究 [ J ]. *中国矫形外科杂志*, 2008, 16(17): 1316-1318.

[ 9 ] 张继芬,王琴,贾兰,等. 阿魏酸载脂质体壳聚糖缓释微球的制备及体外研究 [ J ]. *中国中药杂志*, 2010, 35(22): 2972-2975.

[ 10 ] Casolaro M, Anselmi C, Piccocchi G. The protonation thermodynamics of ferulic acid/ $\gamma$ -cyclodextrin inclusion compounds [ J ]. *Thermochim Acta*, 2005, 425(1): 143-147.

[ 11 ] 乔明曦,陈大为,陈秀珍,等. 注射用蜂毒多肽温度敏感型缓释凝胶的制备及体外释放研究 [ J ]. *沈阳药科大学学报*, 2005, 22(4): 252-254.

[ 12 ] Lindner L H, Hossann M. Factors affecting drug release from liposomes [ J ]. *Curr Opin Drug Discov Devel*, 2010, 13(1): 111-123.

[ 13 ] 陈军,平其能,郭健新,等. 9-硝基喜树碱脂质体的释放度研究 [ J ]. *中国药学杂志*, 2006, 41(18): 1393-1396.

[ 14 ] Chen J, Yan G J, Hu R R, et al. Improved pharmacokinetics and reduced toxicity of brucine after encapsulation into stealth liposomes: role of phosphatidylcholine [ J ]. *Int J Nanomed*, 2012, 7(2): 3567-3577.

[ 15 ] Zong T, Mei L, Gao H, et al. Synergistic dual-ligand doxorubicin liposomes improve targeting and therapeutic efficacy of brain glioma in animals [ J ]. *Mol Pharmaceutics*, 2014, 11(7): 2346-2357.

[ 16 ] 郝吉福,赵雪梅,王建筑,等. 温度敏感型盐酸小檗碱眼用原位凝胶的制备研究 [ J ]. *中草药*, 2010, 41(4): 550-555.

[ 17 ] 肖金宝,李洪斌,刘福强,等. 银杏叶提取物温度敏感型鼻用原位凝胶体外释放研究 [ J ]. *中成药*, 2013, 35(1): 46-49.

[ 18 ] Qi H Y, Chen W W, Huang C Y, et al. Development of a poloxamer analogs/carbopol-based in situ gelling and mucoadhesive ophthalmic delivery system for puerarin [ J ]. *Inter J Pharm*, 2007, 337(1/2): 178-187.

[ 19 ] 张秋菊,黑晶,刘晨,等. 几种药物、载体和附加剂对泊洛沙姆体系胶凝行为的影响 [ J ]. *中成药*, 2014, 36(7): 1397-1401.

[责任编辑 刘德文]