

引用:徐诗博,符蕤鹭,苏晶晶,等. 延胡索乙素新型给药系统研究进展[J]. 聊城大学学报(自然科学版),2026,39(5): 737-745.
Citation: Xu Shibo, Fu Ruishi, Su Jingjing, Su Yijing, Zhang Wei. Research progress on tetrahydropalmatine novel drug delivery systems[J]. Journal of Liaocheng University (Natural Science Edition), 2026, 39(5): 737-745.
文章编号 1672-6634(2026)05-0737-09 DOI 10.19728/j.issn1672-6634.2025120006

延胡索乙素新型给药系统研究进展

徐诗博¹, 符蕤鹭², 苏晶晶¹, 苏奕婧¹, 张伟¹

(1. 四川农业大学 动物医学院药理学系, 四川 成都 611130; 2. 成都中医药大学 药学院, 四川 成都 611137)

摘要 延胡索乙素(Tetrahydropalmatine, THP)是延胡索中的原小檗碱类生物碱,具有镇静止痛、抗肿瘤、抗炎、保护心肌等多种药理作用。但延胡索乙素在水中几乎不溶(仅 32.47 mg/L)、生物利用率差(仅 6.59%)、体内易被代谢等缺陷影响了其临床效果,如何高效实现体内递送对于其疗效发挥至关重要。新型给药系统可以有效改善延胡索乙素的体内递送,提高延胡索乙素的溶解度、生物利用率和体内稳定性,从而充分发挥其临床疗效。本文通过对延胡索乙素纳米混悬剂、脂质体、金属有机框架、固体分散体、高分子水凝胶等新型给药系统的设计原理及延胡索乙素的递送效果在不同领域的应用进行了归纳,较为系统阐述了延胡索乙素新型递送系统的研究现状及发展趋势,以期为延胡索乙素的新药开发提供参考。

关键词 延胡索乙素; 新型给药系统; 生物利用度; 进展

中图分类号 R283.6

文献标志码 A

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



Research progress on tetrahydropalmatine novel drug delivery systems

XU Shibo¹, FU Ruishi², SU Jingjing¹, SU Yijing¹, ZHANG Wei¹

(1. Department of Pharmacy, College of Animal Medicine, Sichuan Agricultural University, Chengdu 611130, China;

2. College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China)

Abstract Tetrahydropalmatine(THP) is a protoberberine-type alkaloid derived from *Corydalis tuber*, exhibiting diverse pharmacological effects including sedation, analgesia, antitumour activity, anti-inflammatory properties, and myocardial protection. However, its clinical efficacy is compromised by inherent limitations: near-insolubility in water, poor bioavailability, and rapid metabolic clearance. Efficient delivery within the body is therefore paramount for realising its therapeutic potential. Novel delivery systems can effectively enhance the in vivo delivery of tetrahydropalmatine, improving its solubility, bioavailability, and stability within the body, thereby fully realising its clinical efficacy. This paper summarises the design principles and delivery efficacy of novel delivery systems for tetrahydropalmatine, including nanosuspensions(NPs), liposomes(LPS), metal-organic frameworks(MOF), solid dispersions(SD), and composite hydrogels. It provides a systematic overview of the current research status and development trends in novel delivery systems for tetrahydropalmatine, aiming to offer guidance for its novel drug development.

Keywords tetrahydropalmatine; novel drug delivery systems; bioavailability; progress

收稿日期:2025-12-06

基金项目:四川省三区人才支持计划项目(044-2312129070)资助

通信作者:张伟,男,汉族,硕士,讲师,研究方向:新型给药系统的研究与应用,E-mail:zhangwei26510c@126.com。

0 引言

延胡索(*Corydalis yanhusuo*)是罂粟科紫堇属多年生草本植物,别名延胡、元胡索、元胡等,史载于《开宝本草》。《本草纲目》中评价:“延胡索,能行血中气滞,气中血滞,故专治一身上下诸痛,用之中的,妙不可言。盖延胡索活血化气,第一品药也”。延胡索性温,味辛、苦,归心、脾、肝、肺经,具有止痛,活血,利气,通小便等功效。其主要药效成分是生物碱,目前从延胡索中分离出的生物碱大约有 80 种^[1]。

延胡索乙素(Tetrahydropalmatine, THP)是从延胡索中分离出的一种原小檗碱类生物碱(图 1),其分子式 $C_{21}H_{25}NO_4$,分子量 355.42。作为外消旋体,其发挥药效的部分为左旋体。作为延胡索的主要活性成分,THP 具有许多药理效应,包括镇痛、抗成瘾、抗炎^[2]、神经保护^[3]和抗癌活性^[4]。其中镇痛效果最为明显,常被用于改善血液循环,缓解血瘀引起的疼痛^[5],也可用于治疗痛经、药物成瘾、炎症性疾病、神经性疼痛、癌症、脑水肿和急性全球脑缺血再灌注损伤等疾病^[6]。但 THP 的水中溶解度低,仅有 32.47 mg/L,这就导致 THP 现有普通片生物利用度低,有报道其口服吸收生物利用度仅有 6.59 %^[7],这些缺点极大限制了 THP 的临床应用。

新型给药系统(Novel Drug Delivery Systems)一般指采用新型药物制备技术和新型药物载体开发的药物新剂型。THP 现阶段多以普通片剂、胶囊剂等传统剂型应用于临床,但其具有易受首过效应和胃肠道环境影响,导致生物利用度偏低及血药浓度波动较大,起效时间和疗效稳定性难以保证等临床应用缺点。研发其新型给药系统不仅可以改善溶解度、促进药物吸收,使药物在体内长时间保留和增强渗透,而且可以将 THP 在纳米尺度或细胞尺度上特异性运送到患病部位,从而提高药物疗效^[8-9]。近年来,随着药剂学技术的不断发展,国内外研究人员开发了一系列 THP 新型给药系统。本文对 THP 的新型给药系统研究现状进行归纳,为 THP 的新剂型开发提供参考和理论支撑。

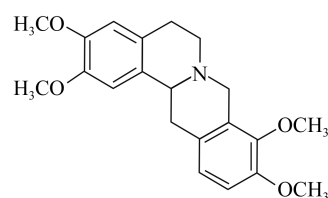


图 1 延胡索乙素的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of tetrahydropalmatine

1 基于脂质材料的递送系统

1.1 脂质体

脂质体(Liposomes, LPS)是由磷脂双分子层自组装形成的超微球形载体制剂。因独特的生物相容性和靶向性,脂质体在药物递送中发挥了重要作用^[10]。但普通脂质体同时也存在着药物包埋率不高、药物作用时间较短等缺点^[11],一些新型脂质体的开发受到了人们关注。目前研究报道的 THP 脂质体制剂主要有柔性脂质体、多囊脂质体以及以脂质体为基础的凝胶制剂。

柔性脂质体(Flexible Liposomes)是在脂质体的磷脂成分中不加或者少加胆固醇,同时加入表面活性剂形成具有高度变形能力的类脂质膜^[12]。该剂型与皮肤相容性好,可以增加药物的透皮吸收,用于 THP 的透皮给药取得了较好效果。刘广等^[13]通过薄膜分散法制备延胡索乙素柔性脂质体。延胡索乙素柔性脂质体 12 h 的累积渗透量约为延胡索乙素酊剂累积渗透量的 2 倍,且延胡索乙素在皮肤内滞留率 53.9 %,明显优于酊剂的 11.2 %。延胡索乙素柔性脂质体的透皮效果得到显著的改善。但其长期稳定性有限。

多囊脂质体(Multivesicular Liposomes, MVL)是一种运用贮库泡沫技术而制成的一种新型脂质体^[14]。该剂型的特点是其包含多重囊泡,当单个囊泡受外力因素破裂时,其余囊泡仍维持原状,故具有缓释性。刘建明等^[15]采用复乳法构建了延胡索乙素多囊脂质体(THP-MVL),并建立了以多潘立酮为内标测定大鼠血浆中 THP 含量的方法,测得 THP-MVL 72 h 时的累积释药率达 82.3 %, $t_{1/2}$ 较注射剂延长了 10.99 倍,表明 THP-MVL 具有良好的缓释性能,其原因可能是 MVL 起到药物储库的作用。值得注意的是,多囊脂质体通常含有表面活性剂或胆盐类成分,高浓度使用时可能引起皮肤或黏膜刺激反应。

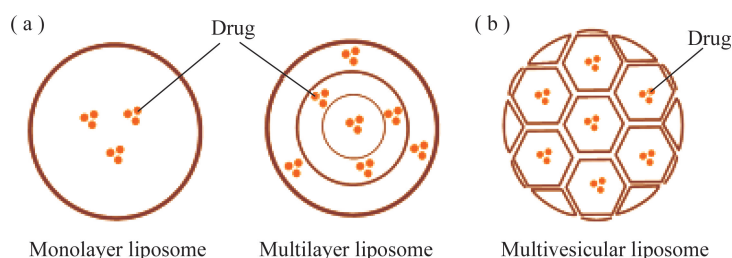


图2 不同脂质体的结构。

Fig. 2 Structures of different liposomes

为了提高脂质体制剂的透皮效果,基于脂质体的凝胶制剂近年来也备受关注。脂质体凝胶(Liposomal Gel, LP-Gel)是由脂质体混悬液分散在聚合物凝胶基质中形成的一种新型凝胶剂,LP-Gel 有较好的缓释效果,可使药物长时间释放度趋于稳定^[16],具有提升局部疗效、减少皮肤刺激、实现长效缓释等优势^[17]。为了更好地促进 THP 的透皮吸收,张桂珍^[18]采用薄膜分散法-高压均质法制备延胡索乙素脂质体(THP-LPS),并在 THP-LPS 的基础上,加入卡波姆 940、三乙醇胺等辅料制得延胡索乙素脂质体凝胶(THP-LP-Gel)。大鼠在体透皮实验表明,THP-LP-Gel 组皮肤中的 AUC_{0-24} 是 THP 乳膏剂组的 1.4 倍,且 THP-LP-Gel 组的 C_{max} 是 THP 乳膏剂组的 1.65 倍,表明 LP-Gel 在透皮使用时可为 THP 提供更高的生物利用度、更高的稳定性^[19]。脂质体凝胶虽可降低皮肤刺激性,但在长期外用条件下的累积效应仍需进一步评估。

醇质体(Ethosomes, ETS)是以 20%~50% 浓度醇作为主要原料的一种多层囊泡结构脂质体。与传统脂质体相比,ETS 具有渗透性好、变形性高、毒性小等优点^[20]。费雅蓉等^[21-22]采用乙醇注入-pH 梯度法制备延胡索乙素醇质体(THP-ETS)。在 24 h 的皮肤渗透实验中,THP-ETS 的单位面积皮肤累积渗透量为 $(2\,306.4 \pm 592.3) \mu\text{g}/\text{cm}^2$,相较于延胡索乙素酊剂累积渗透量 $(633.1 \pm 218.0) \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 提高了约 4 倍。ETS 作为载体可延长 THP 的皮肤渗透持续时间,在 THP 临床长效镇痛方面具有良好的应用前景。值得注意的是,目前 ETS 的作用机制尚未被完全阐明,近年出现的三元协同机制学说强调 ETS 并非单纯依赖乙醇促渗,而是通过乙醇、脂质囊泡与药物之间的协同作用,实现对药物经皮递送效率的显著提升。其刺激性问题,如乙醇对皮肤角质层脂质的破坏作用也应当被关注。LP-Gel 与 ETS 相比具有长效释放作用,在治疗慢性疼痛方面具有显著优势。ETS 则具有良好的皮肤透性,应用于快速透皮起效的镇痛。

1.2 纳米结构脂质载体

纳米结构脂质载体(Nanostructured Lipid Carriers, NLCs)是由固态脂质和与其空间不相容的液态脂质混合组成具有不规则晶格结构的纳米尺度新型给药系统^[23]。其载药能力显著高于脂质体,且可以通过控制加入液态脂质的量,在保持固体状态的前提下来控制药物的释放,尤其适合包载难溶性药物。此外固态基质还可减少 NLCs 中的药物泄漏,提高稳定性,使 NLCs 在药物递送中展现出独特优势。李阳杰等^[24]采用乳化-超声法制成延胡索乙素纳米脂质载体(THP-NLCs)。体外释药研究表明,其 2~36 h 释药速率缓释特征明显,符合 Weibull 模型。NLCs 具有一定的缓释性能,又因其具有较大的比表面积,能增加 THP 与胃肠道的接触面积,有效提高 THP 生物利用度。大鼠体内药动学结果显示,THP-NLCs 相对生物利用度提高到 206.01%。谢燕等^[25]采用乳化-溶剂挥发法制备 THP 固体脂质纳米粒混悬液。在此基础上,进一步选用乳糖作为冻干剂,羟丙基甲基纤维素(HPMC)作为缓释材料,制成 THP 固体脂质纳米粒缓释片。体外释药研究表明,其在 12 h 内的累积释放率为 93.56%,其释药行为符合 Higuchi 模型,能够实现 THP 在体内的缓慢释放,从而减少血药浓度波动较大的问题。除此之外,NLCs 的脂质成分氧化降解后产物对组织的潜在影响仍缺乏系统研究,故仍需进行进一步的风险评估实验。

2 磷脂复合物及其衍生制剂

磷脂复合物(Phospholipid Complex)通常是药物与磷脂通过非共价键结合形成的复合物。作为一种能够有效改善难溶性药物吸收的载体形式,磷脂复合物通过药物分子与磷脂之间的非共价相互作用形成复合物,无需脂质体所需的双层囊泡结构,因而制备工艺更为简便,且具有更高的载药量。磷脂复合物可通过增

强膜渗透性显著提高口服生物利用度。此外,磷脂复合物的固态特性有助于减少药物泄漏的风险,在稳定性方面优于传统脂质体。李君霞等^[26]通过对磷脂复合物不同剂型的设计显著提高了 THP 的生物利用度。其研究设计的磷脂复合物纳米混悬剂(PC-NPs)由药物与磷脂在非质子溶剂中通过非共价作用形成复合物,并与表面活性剂构成亚微米级胶体分散体系,不仅改善了药物的脂水分配系数,更有利于吸收。延胡索乙素磷脂复合物纳米混悬剂(THP-PC-NPs)在 4 h 内溶出率达到 95.67 %,显著优于原料药的 49.18 %,其相对生物利用度提高至 4.86 倍,显示出优异的吸收优势。药物与磷脂材料形成复合物可以改善药物分散度,类似于基于磷脂材料的固体分散体(PC-SD),药物可能形成固态无定形结构,提升药物的水中溶解度与分散性,该课题组设计的延胡索乙素磷脂复合物固体分散体(THP-PC-SD)的溶出率达 96.02 %,相对生物利用度提高了 4.11 倍。药物形成磷脂复合物后其脂溶性往往增加,使得更易与脂溶性溶剂混溶。该课题组利用这一特性,设计了磷脂复合物中链三酰甘油制剂(PC-OP)将复合物溶于中链三酰甘油等油相中,可避免复合物在水中解离,该油制剂在胃肠道形成微乳或胶束,显著提高药物稳定性与吸收效率,其相对生物利用度提升至 4.22 倍。三种基于磷脂的 THP 剂型中,THP-PC-NPs 通过将磷脂复合物与纳米混悬技术相结合,充分发挥了两者在溶解性与吸收性方面的优势,在增强溶出性、生物利用度及胃肠黏附性方面表现最为突出,为难溶性药物的口服制剂开发提供了有效策略和新思路。

3 基于高分子材料的递送系统

基于高分子材料的递送系统通常由一类或多类高分子材料与所需递送的药物共同构建而成。药物常常以分子或者微粒状态分散在高分子骨架或者包附在高分子形成的储库中。通过高分子材料的可设计性,这类递送系统可以改善药物的溶解性、稳定性、生物利用度,并减少毒副作用。目前基于高分子材料的 THP 递送系统主要包括聚乳酸纳米粒、胃漂浮微球、高分子水凝胶、纳米混悬剂、固体分散体等。

3.1 聚乳酸纳米粒

聚乳酸纳米粒(Polylactic Acid Nanoparticles, PLAN)是以高分子材料聚乳酸为载体制成的具有优良生物降解性的低口服毒性纳米给药系统。因聚乳酸包裹药物形成纳米粒的同时,药物可在水相中以微晶形式析出,故能改善脂溶性药物的吸收率。荆玲等^[27]采用改良的自乳化溶剂挥发法制得延胡索乙素聚乳酸纳米粒(THP-PLAN)。经小鼠药代动力学考察发现,聚乳酸纳米粒显著延长了药物的 $t_{\max}$ 和 $t_{1/2}$,而 $C_{\max}$ 、 $AUC_{0\sim t}$ 和 $AUC_{0\sim\infty}$ 均显著升高,使得 THP 的相对生物利用度增加 2.41 倍。但 PLAN 的降解产物乳酸在局部高浓度条件下可能导致微环境酸化,从而引发局部刺激或炎症反应。

3.2 胃漂浮微球

胃漂浮微球(Gastric Floating Microsphere)是一种具有胃内滞留功能的口服药物递送系统。胃漂浮微球通过制备过程中形成的中空结构产生浮力,且胃漂浮微球的体积密度低于胃液,因此可以在胃中长时间保持浮力,而不会影响胃排空率^[28]。冯超等^[29]选用乳化-溶剂挥发法制得延胡索乙素胃漂浮微球。因采用高分子辅料乙基纤维素,其在制备过程中引入了空隙,故其体外漂浮性能较好,放置 12 h 后仍均呈现漂浮状态。王群星等^[30]采用乳化-溶剂挥发法制得延胡索乙素胃漂浮微球。体外释放考察结果表明,4 h 内累积释放达 50 %,12 h 累积释药 90.55 %,且 0.5~12 h 的释药速度平稳而缓慢,释放机制与 Higuchi 释药模型较接近,具有显著的缓释特征。以胃漂浮微球作为载体可提高 THP 载药量,其低体积密度又可使药物缓慢释放,以维持长时间血药浓度的稳定。但长期应用可能增加胃黏膜接触刺激风险,尤其是在酸敏感患者或合并胃部疾病人群中,其安全性仍需进一步评估。

3.3 高分子水凝胶

高分子水凝胶(Composite Hydrogel)是由多种亲水性线型高分子在交联剂作用下交联形成的亲水性网状结构聚合物。这种亲水网络结构可通过扩散-溶胀机制缓慢释放药物,有利于持续发挥局部镇痛效果,而且具有生物相容性高和与细胞非特异性作用小等优点^[31]。常通过经皮给药,用于伤口敷料^[32]。阮伊湘等^[33]采用物理交联法制备了聚乙烯醇-壳聚糖水凝胶体系,其中高分子材料聚乙烯醇-壳聚糖能改善凝胶的力学性能和成膜性能。体外释放考察,药物 3 h 释放率为 13.51%~22.48%,表明复合水凝胶对 THP 具有

一定的缓释作用,可作伤口敷料,充分发挥 THP 的局部镇痛能力。但其安全性高度依赖于交联剂及功能性单体的种类。

3.4 纳米混悬剂

纳米混悬剂(Nanosuspensions, NPs)是一种利用表面活性剂或高分子材料的稳定作用,使药物微粒均匀分布于水相,形成的纳米胶态分散体系。NPs 可以有效改善脂溶性药物水中溶解度^[34]。周愉淇^[35]选用具有良好亲水化作用的高分子材料聚乙二醇-g-壳聚糖作为稳定剂,采用反溶剂沉淀法制备了延胡索乙素纳米混悬剂(THP-NPs)。后采用冷冻干燥技术将 THP-NPs 制备成冻干粉,以加强物理稳定性。体外溶出考察表明,在溶出 8 min 后,冻干粉药物颗粒的累积溶出百分率可达到 70.55%,而延胡索原料药仅为 4.03%,药物溶出得到明显改善。连王权等^[36]选用羟丙甲纤维素 E5 和十二烷基硫酸钠作为稳定剂,采用微型化介质研磨法制备 THP-NPs。其体外溶出考察中,THP-NPs 最大累积溶出率从(75.17±5.31)%提升到(95.91±2.09)%,THP 体外溶出特性得到明显改善。胡宇峰等^[37]采用沉淀-均质法制得的 THP-NPs。其 24 h 的累积溶出度达到 97.43%,体外溶出性能显著优于 THP 粗悬液。NPs 的组分简单,制备容易,只需药物与适宜稳定剂混合便可形成比表面积较大的体系,便于药物溶出^[38]。这类纳米剂型主要安全性问题集中在表面活性剂及助溶剂的用量选择上,用量过大则可能引发胃肠道刺激、溶血风险或黏膜屏障损伤。

3.5 固体分散体

固体分散体(Solid Dispersion, SD)是一种将药物以分子、胶态、微晶或无定形状态,分散在一种载体介质中所形成的药物-载体固体分散体系。SD 具有改善难溶性药物溶解度、便于加工、运输、储存等优势,是改善难溶性药物溶解度的有效策略之一。欧丽泉等^[39]采用喷雾干燥法制备延胡索乙素固体分散体(THP-SD),比较不同高分子载体对其药物含量、结晶度和溶出行为的影响。结果显示,载体材料对 SD 的成型性和稳定性的影响不一致,因此应在考虑成型性能的同时关注其稳定性,以筛选出更合适的载体。施婷婷等^[40]采用溶剂挥发法,以高分子材料聚乙炔吡咯烷酮为载体制得 THP-SD。测定结果显示,混合固体分散体中 THP 的溶出率较原料药略有提高,其相对生物利用度提升至 155%。Nguyen thach tung 等^[41]采用喷雾干燥法,以高分子材料羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)为载体制备延胡索乙素无定形固体分散体。家兔药代动力学研究结果表明,延胡索乙素无定形固体分散体的口服相对生物利用度较延胡索乙素原料药提升约 334.77%。原因可能是 HPMCP 减少了弱碱性药物在肠道中的沉淀,提高口服吸收率。

4 基于乳剂的递送系统

4.1 纳米乳

纳米乳(Nanoemulsion, NE),是一种由水相、油相、表面活性剂及助表面活性剂组成的热力学稳定且各向同性的纳米分散体系^[42]。NE 具有多种优点,包括高动力学稳定性、高溶剂容量、增加药物的溶解度和溶解速率等。陈子龙等^[43]通过亲水亲油平衡法合成延胡索乙素纳米乳(THP-NE),筛选最优制备工艺以油酸乙酯溶解 THP 为油相,以聚氧乙烯蓖麻油为乳化剂,以无水乙醇为助乳化剂加水乳化制得纳米乳。大鼠体外透皮吸收结果显示,纳米乳 24 h 的累积透过量达到了 1 100.92 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$,表明纳米乳制剂有助

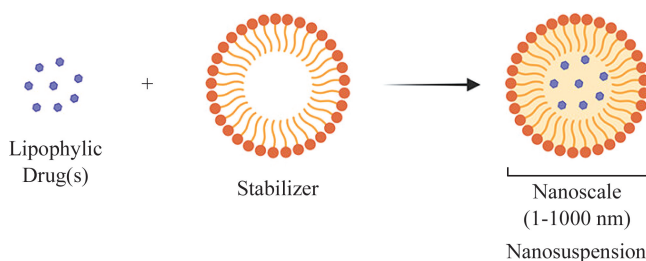


图3 纳米混悬剂形成机制

Fig. 3 Mechanism of Nanosuspensions formation

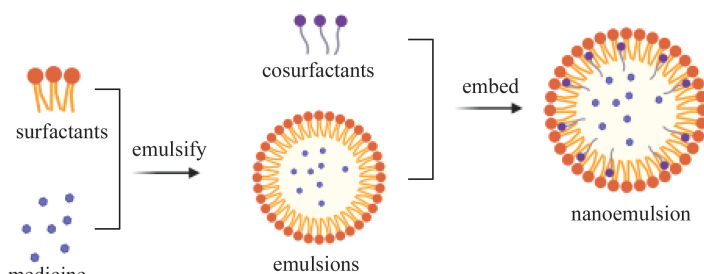


图4 纳米乳油滴形成机制

Fig. 4 Mechanism of Nanoemulsion Droplet Formation

于提升延胡索乙素在体外的皮肤渗透性,为 THP 开发新的给药途径提供了理论依据。但其表面活性剂及助溶剂的用量选择上需谨慎考虑,用量过大则可能引发胃肠道刺激、溶血风险或黏膜屏障损伤。

4.2 固体自微乳

固体自微乳(Solid Self Micro Emulsifying Drug, SSMED)是由油相、表面活性剂、助表面活性剂与固体载体组成的纳米尺度给药系统,可以提高液体自微乳的稳定性,增加剂型的多样性,使之更好的应用于临床。Nguyen Thach Tung 等^[44]在自微乳制备中使用单辛酸丙二醇酯为有机溶剂,表面活性剂为聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油,助表面活性剂为二乙二醇单乙醚,固体载体为 Aerosil 和 Avicel 制备延胡索乙素固体自微乳(THP-SSMED)。与延胡索乙素悬浮液相比,THP-SSMED 中的延胡索乙素在兔血浆中的生物利用度提高了约 198.63%。此外,药代动力学研究证明,SSMED 的 AUC 和 $C_{\max}$ 与液体自微乳相比没有显著差异,但 SSMED 改善了液体自微乳稳定性差、剂型单一、不易储存的问题。

5 金属有机框架

金属有机框架(Metal-Organic Framework, MOF)是由金属离子或离子簇与有机配体通过配位键组装而成的有机-无机杂化多孔结晶性材料。传统 MOF 常采用非生物可降解的配体和过渡金属,生物安全性问题制约其药用开发。环糊精金属有机骨架(Cyclodextrin Metal-Organic Framework, CD-MOF)作为可食用的 MOF 相较于传统 MOF 具有生物相容性上的优势^[45]。Priyanka Mittal^[46]运用反溶剂法制备呈立方体结构的载药 γ -CD-MOF。载药 γ -CD-MOF 的 2 h 释药率为 50%相较于原料药的 30%提升了约 1.67 倍,呈现良好的速释性能。Qin Nie 等^[47]制备了延胡索乙素金属有机框架(THP@CD-MOFs),使药物的浓度-时间曲线下面积和血药浓度较原料药分别增加了 85 倍和 37 倍。通过添加乳糖作为赋形剂改善制剂性能,提高了肺部沉积比例。此外,乳糖所含的半乳糖结构可与肺部上皮细胞及肺泡巨噬细胞表面的糖识别受体发生相互作用,从而增强载体在肺组织中的黏附与细胞摄取能力。与传统剂型相比,将 THP 与 CD-MOF 组合,不仅可以实现快速镇痛,还可通过直接将 THP 递送至肺部实现局部高浓度。MOF 作为新兴递送载体,在高载药量和结构可设计性方面具有显著优势,但其体内降解行为及代谢产物的毒性问题仍需进一步研究。例如,不同金属节点(如 Zn、Fe、Zr)在体内释放后可能引发不同程度的离子相关毒性,以及有机配体的长期生物安全性亦缺乏系统评价等。

延胡索乙素新型给药系统汇总详见表 1。

6 结语与展望

THP 具有镇静止痛、抗肿瘤、抗炎、保护心肌等多种药理活性,其临床效果已得到广泛证实,但由于理化性质的缺陷,特别是水溶性较差、生物利用度低、体内易被代谢等缺点限制了其临床应用,其新型给药系统如纳米粒、脂质体、金属有机框架、固体分散体、复合水凝胶等显示了诸多独特的优势,在提高溶解性、促进吸收、提高稳定性方面具有很大潜力。

值得注意的是,THP 新制剂的开发仍面临诸多亟待解决的问题,THP 新型给药系统制备工艺的重现性及在临床应用方面的深入研究还很少,目前大多数递送系统仅停留在实验阶段,仍亟需科研工作者进一步实现从实验到临床的重要转化;围绕肺部递送等新给药途径,系统开展 MOF 等新型载体的生物安全性与体内代谢行为研究较少,后续研究应重点关注其在呼吸系统中的蓄积风险及长期使用的安全边界;新型给药系统的长期毒性与慢性给药的安全性相关评价较少,后续研究应通过系统的药效学—毒理学联合研究,为 THP 新剂型的临床长期使用奠定科学基础。

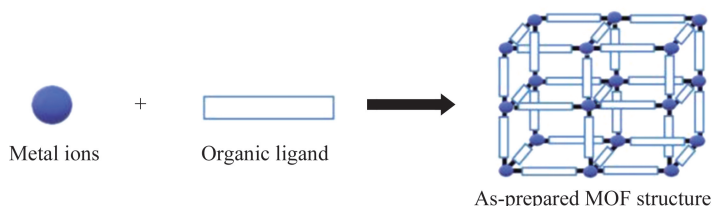


图 5 金属有机框架形成机制

Fig. 5 Mechanism of MOF formation

表 1 延胡索乙素新型给药系统汇总

Tab. 1 Summary of tetrahydropalmatine novel drug delivery systems

制剂类型	制备方法	优点	潜在缺陷	粒径/nm	参考文献
柔性脂质体	薄膜分散法	提高皮肤渗透性与滞留率	长期稳定性有限	(112.3±59.2)	[13]
多囊脂质体	复乳法	累积载药量高; 实现缓慢释药	高浓度使用时可能引起 皮肤或黏膜刺激反应	15 000~30 000 (因制备工艺引入空隙 导致粒径偏大)	[15]
脂质体凝胶	薄膜分散法- 高压均质法	透皮效果好	防腐剂和凝胶基质 长期安全性不足	约 68.56	[18]
醇质体	乙醇注入-pH 梯度 主动载药法	皮肤渗透量提高; 持续渗透时间延长	高乙醇含量,具有皮肤 刺激、屏障破坏风险	(85.8±0.9)	[21-22]
纳米结构 脂质载体	乳化-超声法	生物利用度提高; 具有一定的缓释性能	脂质长期滞留 后代谢路径不明	(193.57±7.14)	[24]
固体脂质 纳米粒	乳化-溶剂挥发法	生物相容性好; 可缓慢释放	肝脾系统富集风险与慢性毒性	(196.51±3.27)	[25]
磷脂复合物 纳米混悬剂	高压均质法	双效增溶(脂溶+纳米化), 显著提高溶解度和 生物利用度	制备工艺复杂	(184.57±10.41)	[26]
磷脂复合物 固体分散体	溶剂挥发法	亲水性及分散性良好; 体外溶出速率快	可能存在物理稳定性问题	—	[26]
磷脂复合物 油制剂	超声溶解法	促进淋巴吸收; 减少首过代谢	受油相种类影响,存在储存 稳定性不佳的问题	—	[26]
聚乳酸纳米粒	自乳化溶剂挥发法	减少药物降解; 改善口服生物利用度	降解产生乳酸, 局部酸化风险	(226.91±7.81)	[27]
胃漂浮微球	乳化-溶剂挥发法	提高载药量、 实现药物缓释	长期接触胃黏膜, 刺激风险增加	518 500(因制备 工艺引入空隙 导致粒径偏大)	[29-30]
高分子水凝胶	物理交联法	具有一定缓释性能、 作伤口敷料	交联剂残留或降解 产物潜在刺激性	—	[33]
纳米混悬剂	微型化介质研磨法	体外溶出性能良好; 制备工艺简单	稳定性差;颗粒聚集 导致剂量波动	约 200	[35-37]
固体分散体	溶剂挥发法	改善药物溶解度, 便于药物加工与储存	载体吸湿性强, 稳定性受限	—	[39-41]
纳米乳	亲水亲油平衡法	提高药物透皮吸收效果	表面活性剂用量大, 刺激与溶血风险	约 16.3	[43]
固体自微乳	挤出滚圆技术	提高生物利用度;改善 液体自微乳稳定性问题	高乳化剂比例, 长期用药安全性不足	35±15	[44]
金属有机框架	反溶剂法	实现药物速释,肺部靶向	金属离子与配体降解 产物毒性不明	小于 5 000	[46-47]

综上,新型给药系统的发展为解决延胡索乙素的不足提供了有效的解决方案。随着新材料和生物技术的发展,未来 THP 的递送系统有望突破剂型稳定性、生物相容性和靶向性方面的技术瓶颈,从而有效实现 THP 新型递送系统的临床转化,为更好推动 THP 的临床应用奠定基础。

参 考 文 献

[1] Feng J H, Chen K, Shen S Y, et al. The composition, pharmacological effects, related mechanisms and drug delivery of alkaloids from *Corydalis yanhusu*[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2023, 167: 115511.

- [2] 夏慧明, 李旻, 李影影. 延胡索总生物碱对溃疡性结肠炎小鼠的作用及机制研究[J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33(6): 777-785.
- [3] 田冰, 来杰, 黄树明. 延胡索总生物碱对慢性低灌注脑损伤大鼠神经保护的作用研究[J]. 中医药学报, 2020, 48(3): 16-20.
- [4] 尹逊哲, 刘作家, 汪劲. 延胡索乙素通过线粒体活性氧调控能量代谢表型转换促进人肝细胞癌凋亡[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(23): 6494-6504.
- [5] Alhassen L, Dabbous T, Ha A, et al. The analgesic properties of *Corydalis yanhusuo*[J]. *Molecules*, 2021, 26(24): 7498.
- [6] Du Q, Meng X, Wang S. A comprehensive review on the chemical properties, plant sources, pharmacological activities, pharmacokinetic and toxicological characteristics of tetrahydropalmatine[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 13: 890078.
- [7] 刘雪赟. 延胡索乙素大鼠体内药动学研究[J]. 南京中医药大学学报, 2012, 28(6): 555-557.
- [8] Huang L, Huang X H, Yang X, et al. Novel nano-drug delivery system for natural products and their application[J]. *Pharmacological Research*, 2024, 201: 107100.
- [9] Ajazuddin, Saraf S. Applications of novel drug delivery system for herbal formulations[J]. *Fitoterapia*, 2010, 81(7): 680-689.
- [10] 余炎蓝, 郑智元, 伊宸辰, 等. 青蒿素长循环脂质体的制备及体外性质评价[J]. 药科学报, 2018, 53(6): 1002-1008.
- [11] 樊星, 岳华, 王晓军. 多囊脂质体研究进展[J]. 过程工程学报, 2023, 23(10): 1371-1380.
- [12] 钟玮, 王俊, 张玉洁, 等. 白藜芦醇柔性脂质体的制备及其体外评价[J]. 中国新药杂志, 2024, 33(2): 187-193.
- [13] 刘广, 齐娜, 孙考祥, 等. 延胡索乙素柔性脂质体的制备与透皮吸收[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(8): 37-39.
- [14] 仇坤, 周利梅, 王朔, 等. 三七总皂苷多囊脂质体的制备及其质量评价[J]. 中国药科学杂志, 2023, 58(24): 2259-2266.
- [15] 刘建明, 王芳, 叶颖俊, 等. 延胡索乙素多囊脂质体的制备及其大鼠体内药代动力学分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(19): 124-127.
- [16] 缪艳燕, 徐剑. 延胡索乙素脂质体凝胶剂的制备及初步质量评价[J]. 贵阳中医学院学报, 2012, 34(2): 162-164.
- [17] 钟玮, 张玉洁, 时庆泽, 等. 白藜芦醇脂质体凝胶的制备及其药效学考察[J]. 沈阳药科大学学报, 2024, 41(8): 1087-1096.
- [18] 张桂珍. 左旋四氢巴马汀纳米凝胶制剂的制备及其透皮吸收的研究[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2023.
- [19] Zhang G Z, Li X J, Huang C Y, et al. Preparation of the levo-tetrahydropalmatine liposome gel and its transdermal study[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2023, 18: 4617-4632.
- [20] Garg V, Singh H, Bimbraw S, et al. Ethosomes and transfersomes: principles, perspectives and practices[J]. *Current Drug Delivery*, 2017, 14(5): 613-633.
- [21] 费雅蓉, 徐畅, 周丹婷, 等. 延胡索乙素醇质体的制备及其离体皮肤渗透特性研究[J]. 中草药, 2019, 50(5): 1088-1094.
- [22] Fei Y R. Preparation of dl-tetrahydropalmatine ethosomes and their ex vivo transdermal permeation properties[J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2019, 24: 1088-1094.
- [23] Belouqui A, Solinis M Á, Rodríguez Gascón A, et al. Nanostructured lipid carriers: promising drug delivery systems for future clinics[J]. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 2016, 12(1): 143-161.
- [24] 李阳杰, 周敬. 延胡索乙素纳米结构脂质载体的制备及其药动学行为[J]. 中成药, 2019, 41(12): 2990-2993.
- [25] 谢燕, 崔晓鸽, 张智强. 延胡索乙素固体脂质纳米粒缓释片制备及工艺优化[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(21): 2134-2140.
- [26] 李君霞, 曹亚蕊, 王金涛, 等. 延胡索乙素磷脂复合物及其固体分散体、油制剂、纳米混悬剂的制备及药动学研究[J]. 中草药, 2022, 53(14): 4307-4316.
- [27] 荆玲, 范炎峰, 邹梦梦, 等. 延胡索乙素聚乳酸纳米粒的制备及其体内药动学研究[J]. 中成药, 2021, 43(3): 579-584.
- [28] Sachan A K, Singh S, Kumari K, et al. Floating microsphere of curcumin as targeted gastro-retentive drug delivery system[J]. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 2021, 14(10): 5202-5206.
- [29] 冯超, 王群星, 熊雪丰, 等. 延胡索乙素胃漂浮缓释微球的制备[J]. 中成药, 2017, 39(2): 291-296.
- [30] 王群星, 熊雪丰, 何三民, 等. 延胡索乙素胃漂浮微球的体外漂浮及释药特征评价[J]. 中国现代应用药学, 2015, 32(9): 1093-1097.
- [31] 崔航, 王思琪, 郭世好, 等. 水凝胶的制备及应用进展[J]. 化工新型材料, 2021, 49(S1): 47-51.
- [32] Shang S, Zhuang K, Chen J, et al. A bioactive composite hydrogel dressing that promotes healing of both acute and chronic diabetic skin wounds[J]. *Bioactive Materials*, 2024, 34: 298-310.
- [33] 阮伊湘, 梁凤贤, 周浩龙, 等. 延胡索乙素复合水凝胶制备工艺及性能研究[J]. 广州化工, 2023, 51(16): 38-40.
- [34] Jacob S, Nair A B, Shan J. Emerging role of nanosuspensions in drug delivery systems[J]. *Biomaterials Research*, 2020, 24(1): 3.
- [35] 周愉淇. 多效应稳定剂构筑延胡索乙素纳米混悬剂的研究[D]. 济南: 齐鲁工业大学, 2017.
- [36] 连王权, 沈成英, 申宝德, 等. 微型化介质研磨法制备延胡索乙素纳米混悬剂[J]. 沈阳药科大学学报, 2020, 37(3): 202-209.
- [37] 胡宇峰, 马思媛, 王梦琳, 等. 延胡索乙素纳米混悬剂制备及体外评价[J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(8): 18-24.
- [38] Yan B, Wang Y, Wang L, et al. Design and synthesis of a novel multifunctional stabilizer for highly stable dl-tetrahydropalmatine nanosuspensions and in vitro study[J]. *Applied Nanoscience*, 2018, 8(6): 1285-1297.

- [39] 欧丽泉, 蔡萍, 赵国巍, 等. 载体材料对延胡索乙素固体分散体成型性与稳定性的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(18): 1830-1835, 1841.
- [40] 施婷婷, 洪超, 韩丽妹, 等. 元胡止痛方两种有效组分固体分散体的制备与评价[J]. 中国医药工业杂志, 2016, 47(9): 1151-1157.
- [41] Tung N-T, Tran C-S, Nguyen T L, et al. Effect of surfactant on the in vitro dissolution and the oral bioavailability of a weakly basic drug from an amorphous solid dispersion[J]. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2021, 162: 105836.
- [42] Chatterjee B, Gorain B, Mohananaidu K, et al. Targeted drug delivery to the brain via intranasal nanoemulsion: available proof of concept and existing challenges[J]. International Journal Of Pharmaceutics, 2019, 565: 258-268.
- [43] 陈子龙, 吕倩, 孙鑫, 等. 延胡索乙素纳米乳制备工艺优化及其性质研究[J]. 中国药业, 2025, 34(1): 47-53.
- [44] Tung N T, Tran C S, Pham T M H, et al. Development of solidified self-microemulsifying drug delivery systems containing l-tetrahydropalmatine: design of experiment approach and bioavailability comparison[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2018, 537(1/2): 9-21.
- [45] 薛茜, 胡雄伟, 蔡挺. 基于 γ -环糊精金属有机骨架的药物载体研究进展[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(6): 629-633.
- [46] Mittal P. 以环糊精金属—有机骨架为载体的延胡索乙素干粉吸入剂[D]. 上海: 中国科学院大学, 2020.
- [47] Nie Q, Wang C F, Xu H P, et al. Highly efficient pulmonary delivery of levo-tetrahydropalmatine using γ -cyclodextrin metal-organic framework as a drug delivery platform[J]. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2023, 82: 104296.

(责任编辑:刘庆松)

(上接第 736 页)

- [22] Chen T X, Zhou M, Chen W, et al. $\text{Cs}_2\text{AgInCl}_6$ double perovskite quantum dots decorated with Ag nanoparticles for photocatalytic CO_2 reduction[J]. Sustainable Energy & Fuels, 2021, 5: 3598-3605.
- [23] Chen Z H, Jiang X Y, Xu H P, et al. Rubidium doped $\text{Cs}_2\text{AgBiBr}_6$ hierarchical microsphere for enhanced photocatalytic CO_2 reduction[J]. Small, 2024, 20(40): 2401202.
- [24] Gao B, Tian C Q, Guo L F, et al. Copper modulated lead-free $\text{Cs}_4\text{MnSb}_2\text{Cl}_{12}$ double perovskite microcrystals for photocatalytic reduction of CO_2 [J]. Advanced Science, 2024, 11(6): 2307543.
- [25] Sun G T, Tai Z G, Zhang J J, et al. Bifunctional g- C_3N_4 nanospheres/ CdZnS QDs S-scheme photocatalyst with boosted H_2 evolution and furfural synthesis mechanism[J]. Applied Catalysis B: Environment and Energy, 2024, 358: 124459.
- [26] Liu P G, Huang Z X, Gao X P, et al. Synergy between palladium single atoms and nanoparticles via hydrogen spillover for enhancing CO_2 photoreduction to CH_4 [J]. Advanced Materials, 2022, 34(16): e2200057.
- [27] Tian J, Wang Z J, Hou Y Q, et al. Amplifying photoreduction efficacy of Bi-Sb bimetallic nanocrystals: manipulating carrier dynamics to boost CO_2 -to-CO conversion[J]. Applied Catalysis B: Environmental, 2024, 340: 123272.
- [28] Wu Z Z, Zhang X L, Niu Z Z, et al. Identification of Cu(100)/Cu(111) interfaces as superior active sites for CO dimerization during CO_2 electroreduction[J]. Journal of the American Chemical Society, 2022, 144(1): 259-269.

(责任编辑:陈梦圆)