

# 葛根素的临床应用及新剂型研究进展

张艺馨<sup>1,2\*</sup>, 谷福根<sup>2#</sup>(1.内蒙古医科大学药学院, 呼和浩特 010110; 2.内蒙古医科大学附属医院, 呼和浩特 010050)

中图分类号 R283.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)09-1293-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.09.45

**摘要** 目的:为葛根素(Pue)的临床应用及剂型研究提供参考。方法:查阅近年来Pue的相关研究文献,对其临床应用及新剂型研究情况进行总结和概述。结果与结论:Pue在治疗突发性耳聋、视网膜病变、支气管哮喘、糖尿病并发症、脑梗死、心绞痛等疾病方面有一定的进展;另在乳剂、微丸、环糊精包合物、固体分散体、分散片、脂质体、纳米粒等新剂型研究方面也有长足进步。了解上述进展与进步,有助于临床合理用药,推动新剂型研发深入开展。

**关键词** 葛根素;临床应用;新剂型;研究进展

葛根素(Puerarin, Pue)是从豆科植物野葛 *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi 的干燥根中提取得到的异黄酮类成分,具有扩张心脑血管、保护血管内皮与神经组织、改善血脂水平、降低血糖水平、抗氧化、抗肿瘤、免疫调节以及解酒等多种药理作用,目前临床主要用于心律失常、心肌缺血、高血压等心脑血管疾病的治疗<sup>[1-2]</sup>。Pue的药理作用广泛、毒副作用小、安全范围大,近年来其临床应用范围也日趋扩大。但该药物极性较大,水溶性与脂溶性均较小,口服吸收差,生物利用度低,药效作用短暂。为了克服Pue的上述固有缺点,近年来国内药学科工作者对其新剂型的研究也非常活跃,展现了良好的应用前景<sup>[3-4]</sup>。因此,笔者通过查阅近年来Pue的相关研究文献,系统介绍Pue在临床应用及新剂型研究方面的最新进展,旨在为

其今后更好地用于临床及进一步开展剂型研究提供参考。

## 1 临床应用

### 1.1 治疗突发性耳聋

李冰慧<sup>[5]</sup>观察了Pue联合利多卡因治疗突发性耳聋的临床疗效。将97例突发性耳聋患者随机分为Pue组(49例)和血栓通组(48例),Pue组患者给予Pue联合利多卡因治疗,血栓通组患者给予血栓通注射液联合利多卡因治疗。结果,Pue组患者治疗后总有效率为88.68%,显著高于血栓通组的73.08% ( $P < 0.05$ );两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

### 1.2 治疗视网膜病变

田波新<sup>[6]</sup>探讨了复方樟柳碱联合Pue配合激光治疗缺血型

题的能力。但是,也有少部分自身基础知识较差、沟通能力较弱的学生,无法完全适应这种以自我为主体的教学模式,这提示授课教师在以后的教学设计时应注意相关问题的设计。实施PBL教学法要求相关授课教师必须具备专业的药学知识和临床医学知识,熟悉临床常用药物,拥有丰富的临床药学实践经验;其次,PBL教学法在国内医学院校尚处于尝试期,普遍缺乏PBL相关专业教材。

## 参考文献

[1] Bland JM. Teaching statistics to medical students using problem-based learning: the Australian experience[J]. *BMC Med Educ*, 2004, 4(1):31.  
[2] 龙锐,张成志,朱深银,等.临床药理学中以问题为基础的教学模式的探索与实践[J]. *中国药房*, 2014, 25(12): 1150.  
[3] Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Epidemiology of hyponatremia[J]. *Semin Nephrol*, 2009, 29(3):227.  
[4] 黄莺,张春红.心力衰竭合并低钠血症患者的临床特征分析及其疗效观察[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2013, 21(4):34.

[5] 高倩.托伐普坦片治疗低钠血症的效果及安全性观察[J]. *实用医药杂志*, 2011, 28(5):387.  
[6] 张红梅.托伐普坦治疗心力衰竭合并低钠血症的疗效[J]. *现代诊断与治疗*, 2013, 24(5):1158.  
[7] Gheorghide M, Konstam MA, Burnett JC, et al. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials[J]. *JAMA*, 2007, 297(12):1332.  
[8] Gheorghide M, Gattis WA, O'Connor CM, et al. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2004, 291(16):1963.  
[9] Matsue Y, Suzuki M, Seya M, et al. Tolvaptan reduces the risk of worsening renal function in patients with acute decompensated heart failure in high-risk population[J]. *J Cardiol*, 2013, 61(2):169.  
[10] Kramer BK, Schweda F, Riegger GA. Diuretic treatment and diuretic resistance in heart failure[J]. *Am J Med*, 1999, 106(1):90.

\* 硕士研究生。研究方向:鼻腔给药新剂型。电话:0471-6636650。E-mail:2839111506@qq.com

# 通信作者:主任药师,硕士生导师,博士。研究方向:环糊精包合物及药物新剂型。电话:0471-6636650。E-mail:fgczh@sina.com

(收稿日期:2015-04-08 修回日期:2015-08-10)  
(编辑:刘柳)

视网膜中央静脉阻塞的临床疗效。将缺血型视网膜中央静脉阻塞患者(56例,56眼)分为治疗组(28例,28眼)和单纯激光对照组(28例,28眼)。结果,治疗组患者的视力改善不同程度地优于对照组。治疗组患者复查眼底荧光血管造影(FFA)显示视网膜出血、毛细血管无灌注区和新生血管均较治疗前明显减少;显效20眼(71.4%),有效7眼(25.0%),总有效率为96.4%;治疗后视力提高16眼(57.1%)。

### 1.3 治疗支气管哮喘

许建涛<sup>[7]</sup>探讨了Pue联合雷公藤多苷治疗支气管哮喘的临床疗效。将88例支气管哮喘患者随机均分为两组,两组患者均给予吸氧、解痉、平喘等一定的常规治疗。治疗组患者在常规治疗的基础上应用Pue注射液200 mg,静脉滴注,每日1次,20 d为1个疗程,并服用雷公藤多苷片1.0 mg,分3次饭后服用,共服4周。结果,治疗组患者的总有效率为95.5%,对照组患者的总有效率为77.3%,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 1.4 治疗糖尿病并发症

1.4.1 糖尿病肾病 马昌军等<sup>[8]</sup>观察了Pue注射液对2型糖尿病(T2DM)并发早期糖尿病肾病(DN)的临床疗效。将160例伴早期DN的T2DM患者随机分为常规治疗组和Pue治疗组(各80例)。治疗前后检测尿微量白蛋白(UAER)、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平和血流动力学的变化情况。结果,Pue注射液可显著减少UAER,降低TG、TC水平,提高HDL-C水平,两组患者各指标比较差异均有统计学意义( $P < 0.01$ );Pue注射液可使患者血流动力学显著改善,血液黏度显著下降,两组患者比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

1.4.2 糖尿病动脉硬化闭塞症 林杉等<sup>[9]</sup>研究了Pue联合阿加曲班治疗糖尿病动脉硬化闭塞症的临床疗效。选择糖尿病动脉硬化闭塞症患者124例,随机分为观察组与对照组(各62例),观察组患者给予阿加曲班联合Pue治疗,对照组患者单用阿加曲班治疗。结果,对照组和观察组患者在改善糖尿病动脉硬化闭塞症的临床症状方面均有良好的效果,但观察组比对照组的治疗效果更佳( $P < 0.01$ );在足背动脉血流量、踝/肱动脉压比值等指标的改善方面,观察组亦显著优于对照组( $P < 0.05$ )。

1.4.3 糖尿病周围神经病变 朱建国<sup>[10]</sup>观察了Pue注射液对T2DM并发周围神经病变(DPN)的临床疗效。将62例T2DM并发DPN患者随机分为治疗组和对照组(各31例),均给予饮食控制及T2DM基础治疗,在此基础上治疗组患者加用Pue注射液400 mg,加入0.9%氯化钠注射液250 ml中静脉滴注,每日1次;对照组患者则加用B族维生素治疗。两组均以4周为1个疗程。结果,治疗组患者的总有效率为92.8%,对照组患者的总有效率为57.4%,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

1.4.4 胰岛素抵抗(IR) IR是指正常剂量的胰岛素产生低于正常生物学效应的一种状态。王宪等<sup>[11]</sup>观察了Pue注射液对T2DM患者IR的影响。将48例T2DM患者随机分为Pue组和罗格列酮组(各24例),另取40例健康志愿者作为对照组。检测治疗前和治疗2周后的FPG、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 和视黄醇结合蛋白4(RBP4)的变化情况。结果,治疗2周后,Pue组和罗格列酮组患者各项指标均较治疗前有显著好转( $P < 0.05$ )。提示Pue注射液有改善T2DM患者IR的作用。

### 1.5 治疗脑梗死

宋清安等<sup>[12]</sup>观察了Pue联合纳洛酮治疗外伤性脑梗死

(TCI)的临床疗效。将52例TCI患者随机分为治疗组和对照组,治疗组28例(单纯TCI 9例,合并脑挫伤、颅内出血TCI 19例)采用Pue联合纳洛酮治疗,对照组24例(单纯TCI 7例,合并脑挫伤、颅内出血TCI 17例)采用常规治疗。结果,治疗组患者总有效率显著优于对照组(82.14% vs. 62.50%,  $P < 0.05$ ),生活能力状态显著优于对照组( $P < 0.05$ );且治疗组患者中单纯TCI的治疗效果优于合并脑挫伤、颅内出血TCI( $P < 0.05$ )。

### 1.6 治疗心绞痛

朱明真等<sup>[13]</sup>观察了Pue葡萄糖注射液联合马来酸桂哌齐特治疗冠心病心绞痛的临床疗效。将60例冠心病心绞痛患者随机分为对照组和治疗组(各30例),采用双盲方式,两组均给予常规治疗,对照组患者在常规治疗的基础上加用马来酸桂哌齐特治疗;治疗组患者在对照组治疗的基础上加用Pue葡萄糖注射液治疗。两组疗程均为1周。结果,治疗组患者的总有效率为93.33%,优于对照组的83.33%( $P < 0.05$ )。

## 2 新剂型研究

### 2.1 乳剂

2.1.1 亚微乳注射剂 亚微乳载药系统常作为胃肠外给药的载体,可避免药物直接与外界或体液接触,既增加了药物的稳定性,又能明显减少其毒副反应,且具有淋巴定向输送和靶向定位作用<sup>[14]</sup>。岳鹏飞等<sup>[15]</sup>采用药物磷脂复合物-相转变-高压乳化法制备Pue亚微乳。处方:Pue 1 g、磷脂 1.2 g、注射用大豆油 12 ml、甘油 2.5 g、泊洛沙姆 188 0.2 g、维生素E 0.3 g,加注射用水适量至100 ml。结果,所制得Pue亚微乳注射剂理化性质稳定,平均粒径188.14 nm, Zeta电位-29.03 mV,包封率89.72%。溶血试验结果表明,Pue亚微乳组与空白对照组比较差异无统计学意义,而市售Pue注射液组则出现血管内溶血现象。

2.1.2 口服自微乳给药系统(SMEDDS) SMEDDS是由油相、非离子表面活性剂和助表面活性剂形成的各相同性、均一透明并包含药物的混合溶液,在37℃以及温和搅拌的情况下,自发乳化形成粒径 $< 100$  nm的微乳。SMEDDS能提高难溶性药物的溶解度,改善其口服吸收,提高药物生物利用度<sup>[16]</sup>。陈小新等<sup>[17]</sup>通过溶解度试验、油和表面活性剂配伍试验以及伪三元相图的绘制,筛选了Pue自微乳的处方,最后确定Pue自微乳处方组成为:Pue(5.0%, W/V)、中链甘油三酯(19.0%)、油酸(19.0%)、聚山梨酯80(19.0%)、聚氧乙烯蓖麻油(19.0%)、1,2-丙二醇(19.0%)。结果,所制备的SMEDDS乳化后粒径为17.28 nm,自微乳化时间 $< 120$  s,室温下稳定性良好。

### 2.2 微丸

常乃丹等<sup>[18]</sup>采用离心制丸法制备了Pue微丸。取微晶纤维素(MCC)适量投入滚圆机的转盘上,喷入水作为粘合剂,转盘转速250 r/min,进风温度10℃、蠕动泵转速20 r/min,随着转盘旋转并鼓风,逐渐形成球形母核,少量多次加入MCC,不断包敷使母核逐渐增大,至圆整度较好时取出,置于烘箱中经5~6 h烘干,过筛即得空白丸芯。取空白丸芯适量,置于滚圆机的转盘上,喷入3%羟丙甲纤维素(HPMC)溶液作为粘合剂,转盘转速140 r/min,进风温度10℃,蠕动泵转速10 r/min,待转盘匀速运转并使空白丸芯得到足够润湿后少量多次加入Pue提取物,使Pue均匀地包敷于空白丸芯上,待微丸逐渐长大,圆整度良好时,打开出料阀,将微丸置于烘箱中5~6 h,过筛即得Pue微丸。结果,所制备微丸产率达80%以上,成型性好,易于控制,生产设备较为简单。

### 2.3 环糊精包合物及冻干注射剂

羟丙基- $\beta$ -环糊精(HP- $\beta$ -CD)是 $\beta$ -CD的一种亲水性衍生物,作为药用辅料主要用作增溶剂、稳定剂和促渗剂等,且其低毒、安全。宋金春等<sup>[19]</sup>通过冷冻干燥法制备Pue-HP- $\beta$ -CD包合物,按照主、客分子摩尔比1:1分别称取HP- $\beta$ -CD和Pue,加入纯化水溶解,搅拌6 h,溶液置于-60℃冰箱预冻24 h,真空干燥得Pue包合物。溶出度测定可见,Pue-HP- $\beta$ -CD包合物完全溶出约需5 min,而Pue原药超过2 h。此外,Pue普通冻干注射用粉末存在一些缺陷,如溶解后往往短时间内就出现漂浮物,且冻干后药柱出现裂痕,用力振荡后易碎裂,复溶后会出现胶化现象等。李维娜等<sup>[20]</sup>研究了Pue-HP- $\beta$ -CD包合物冻干注射用粉末的制备工艺。结果发现,当Pue与HP- $\beta$ -CD的包合比例>5时,所制备冻干注射用粉末外观完整,溶解性及溶液物理稳定性良好。

### 2.4 固体分散体和滴丸

固体分散体是指药物以分子、胶态、微晶等状态均匀分散在某一固态载体物质中所形成的固体分散体系,可增加药物的溶解度和溶出速率,从而提高药物的生物利用度<sup>[21]</sup>。韩立炜等<sup>[22]</sup>以聚维酮(PVP)K30为载体,采用溶剂法制备Pue固体分散体。结果,以药物与载体质量为1:3的比例所制备的固体分散体中,Pue的溶出速率是原料药的2倍,固体分散体中药物以无定形形式存在。

滴丸是利用固体分散体技术制备而成的一种新型药物制剂。孙海慧等<sup>[23]</sup>以聚乙二醇(PEG)4000为基质,药物与基质比例为1:8制备了Pue滴丸。结果,所制备的Pue滴丸成型率较高,载药量大,外观圆整均匀,色泽一致,重量差异及溶散时限等均符合要求。此外,高秀蓉等<sup>[24]</sup>以PEG 6000为基质,Pue与载体比为1:5制备了滴丸丸芯,然后其表面包覆一层薄膜衣,包衣液含3%二醋酸纤维素、0.6%邻苯二甲酸二乙酯、0.1%~0.2%PEG 200,包衣增重5%~7%。结果,所制备滴丸在增加Pue体外溶出度的同时也有很好的缓释效果。

### 2.5 分散片

分散片是指在水中能迅速崩解并均匀分散的片剂,除了具有稳定性好、便于携带、服用方便等优点外,还有生物利用度较高的优点。周臻<sup>[25]</sup>采用正交试验法,以崩解时限为指标,考察了MCC加低取代羟丙基纤维素(L-HPC)、交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)和硬脂酸镁3个因素对崩解时限的影响。结果,得到最优处方为:MCC+L-HPC用量为20%,PVPP用量为1.5%,硬脂酸镁用量为0.8%。所制备的Pue分散片的崩解时间为25 s,分散时间在70 s以内,制剂中药物在30 min内基本完全溶出,具有溶出快的特性。

### 2.6 脂质体

为了改善Pue的口服吸收,顾一珠等<sup>[26]</sup>采用薄膜分散-超声法制备了该药物的脂质体制剂。制备工艺为:取Pue、大豆磷脂和胆固醇,加入适量无水乙醇溶解后,在40℃恒温水浴下减压蒸发成薄膜,然后加入一定量的pH 7.0的磷酸盐缓冲液将薄膜洗脱分散,最后将此混悬液进行超声处理,经0.45  $\mu$ m微孔滤膜滤过,即得。结果,所制备脂质体中Pue的包封率为53.0%,其外观为圆形或椭圆形,粒径范围在50~300 nm,在大鼠体内对于其水溶液的相对生物利用度为168%,表明脂质体对Pue口服吸收有显著促进作用。

### 2.7 纳米粒

纳米粒是近年发展起来可提高难溶性药物口服生物利用度的一项新技术。其强黏附性以及微粒分散状态,有利于增加药物与肠壁接触时间、接触面积,从而提高药物的口服生物

利用度<sup>[27]</sup>。王陆军等<sup>[28]</sup>以壳聚糖为载体,泊洛沙姆188为乳化剂,三聚磷酸钠(TPP)为交联剂,丙烯酸树脂S100为肠溶材料,制得Pue肠溶纳米粒。该药物纳米粒平均粒度为217.0 nm,包封率较高,90 min时在pH 7.2的磷酸盐缓冲液中累积释放可达70%以上,具有良好的肠溶效果。

### 2.8 眼用凝胶剂

眼用温敏凝胶剂滴入眼内,因眼表温度比室温高,凝胶溶液中的高分子聚合物材料在疏水作用下迅速发生胶凝,与角膜前覆盖的黏糖蛋白结合,从而可延缓药物的释放,达到延效和增效作用。宋成君等<sup>[29]</sup>采用20%的泊洛沙姆407和10%的泊洛沙姆188作为Pue眼用凝胶基质,制备了该药物的温敏凝胶剂,即原位凝胶剂。制备工艺:将泊洛沙姆制成一定比例的水溶液,再将Pue、0.5%依地酸二钠、0.01%苯扎溴铵、硼酸、硼砂用水溶解后,与上述凝胶基质混合,室温搅拌过夜,即得。该制剂在室温下为液体,滴入眼内后即转变为凝胶,具有剂量准确、延迟药物释放及延长药效的特点。

### 2.9 胃漂浮片

胃漂浮片是指一类能迅速吸水膨胀、形成凝胶使其比重减轻而滞留于胃内、延长药物释放时间、改善药物吸收、提高生物利用度的片剂。Pue在肠上段的吸收较肠下段好,故可通过延长制剂的胃滞留时间,达到提高药物生物利用度的目的<sup>[30]</sup>。廖正根等<sup>[31]</sup>以体外释放度和漂浮性为指标进行Pue胃漂浮片的处方筛选。优化后处方(每片)为:Pue 75 mg,白芷挥发油 75  $\mu$ l,十六醇 80 mg,碳酸氢钠(NaHCO<sub>3</sub>) 20 mg, PVPP 40 mg,硬脂酸镁 4 mg,乳糖 17 mg,壳聚糖 82 mg, HPMC 59 mg,丙烯酸树脂L100-55 23 mg。所制胃漂浮片能在2.0 min起漂,持续漂浮10.5 h,可有效提高药物肠吸收。

### 2.10 口腔崩解片

口腔崩解片是一种新型口服剂型,可在无水的条件下或仅有少量水存在于口腔中时快速崩解。与普通制剂相比,具有服用方便、吸收快、生物利用度高、对消化道黏膜刺激性小等优点。黄翠玉等<sup>[32]</sup>采用单因素考察和正交试验法,以崩解时限为指标,优选出Pue口腔崩解片的最佳处方:40%Pue,24%MCC,6%PVPP,0.5%硬脂酸镁,2%阿斯巴甜,27.5%甘露醇,1%HPMC的醇溶液适量。结果,所制Pue口腔崩解片在35 s内完全崩解,20 min内基本释放完全,口感良好,服用方便,制备工艺简单。

### 2.11 渗透泵控释片

渗透泵控释片具有零级释药特征,可减少给药次数,提高患者的顺应性,已成为国内外制剂研究开发的热点。王立等<sup>[33]</sup>以碳酸氢钠和柠檬酸为泡腾剂,聚氧乙烯-N80为助悬剂制备片芯,醋酸纤维素为包衣材料,邻苯二甲酸二乙酯为增塑剂,聚乙二醇-400为致孔剂制备了Pue的泡腾性单层渗透泵片。确定最佳处方(每1 000片):片芯为Pue 100 g、聚氧乙烯-N80 10 g、无水柠檬酸43.25 g、无水碳酸钠56.75 g、PEG 6000 0.5 g、10%PVP K30无水乙醇溶液适量;包衣液为醋酸纤维素12.6 g、PEG 400 3.78 g、邻苯二甲酸二乙酯(DEP)1.26 g、丙酮315 ml。所制Pue渗透泵控释片在体外持续零级释放12 h,且药物释放比较完全,制备工艺简单。

### 2.12 混合胶束

胆盐/磷脂混合胶束是一种生物相容性载体,可显著提高难溶性药物的溶解度。何典鸿等<sup>[34]</sup>以去氧胆酸钠和卵磷脂为辅料,制备了Pue胆盐/磷脂混合胶束。制备工艺:取Pue原料药,按比例加入去氧胆酸钠与大豆磷脂,三者摩尔比为3:4:2,用甲醇-氯仿(1:1, V/V)溶解,在30℃下旋转蒸发除去有机溶

剂,然后加水溶解,4 000 r/min 离心 15 min,除去不溶物,即得药物的混合胶束。该药物混合胶束粒径为 64.8 nm,其溶解度是 Pue 原料的 22.3 倍,表明混合胶束技术可显著提高该药的溶解度。

### 2.13 骨架缓释片

周珊珊等<sup>[39]</sup>采用两种不同型号的 HPMC 为复合骨架材料,以药物释放度为指标,采用单因素试验法对方剂进行优化并制备了 Pue 骨架缓释片。最佳处方为:40% Pue、10% HPMC K100M、20% HPMC E4M、30% 乳糖、硬脂酸镁及 10 g/L PEG 4000 的 50% 乙醇溶液适量,片质量为 250 mg,药物含量为 100 mg/片。所制 Pue 骨架缓释片 12 h 体外释药特性良好,释药均匀性亦良好,释药行为符合 Ritger-Peppas 方程,释药过程为药物扩散和骨架溶蚀协同作用的结果。

### 3 结语

Pue 作为中药中重要的单体有效成分,因其药理活性广泛、毒副作用小、使用安全等特点,目前已受到广大医药工作者的高度关注。国内围绕其临床用途以及新剂型的研究也日趋增多。相信随着对其相关研究的不断深入,Pue 在临床疾病治疗中的重要性也将大幅提升。

### 参考文献

[1] 姚丹,丁选胜.葛根素药理作用机制探讨及临床应用[J].中国临床药理学与治疗学,2008,13(4):468.

[2] 尚宏伟.葛根素联合西药治疗冠心病心绞痛随机平行对照研究[J].实用中医内科杂志,2014,28(10):121.

[3] 何典鸿.以混合胶束制备技术提高葛根素生物利用度的研究[D].北京:北京中医药大学,2008.

[4] 金玉婷,石森林.葛根素新剂型的研究进展[J].中国医院药学杂志,2010,30(12):1 048.

[5] 李冰慧.葛根素联合利多卡因治疗突发性耳聋 49 例(53 耳)疗效观察[J].临床合理用药杂志,2014,7(22):40.

[6] 田波新.复方樟柳碱联合葛根素治疗缺血型视网膜中央静脉阻塞的疗效观察[J].临床医学,2014,34(7):105.

[7] 许建涛.雷公藤多苷联合葛根素治疗支气管哮喘的临床观察[J].中国医药科学,2014,4(15):37.

[8] 马昌军,毛爱,冯潇宇.葛根素对早期糖尿病肾病治疗作用的临床研究[J].西部医学,2011,23(11):2 156.

[9] 林杉,杨红,纪艳超,等.阿加曲班与葛根素联合治疗糖尿病下肢动脉硬化闭塞症的临床研究[J].现代生物医学进展,2012,12(19):3 678.

[10] 朱建国.葛根素治疗糖尿病周围神经病变 31 例疗效观察[J].中国药物经济学,2013,8(7):232.

[11] 王宪,赵晓燕,李建.葛根素对 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗作用的研究[J].中华全科医学,2010,8(1):46.

[12] 宋清安,陈志标,陈丹.葛根素合纳洛酮治疗外伤性脑梗死的临床疗效观察[J].中国中西医结合急救杂志,2006,13(1):57.

[13] 朱明真,孙波,许桂祥,等.葛根素葡萄糖注射液联合马来酸桂哌齐特治疗冠心病心绞痛的临床疗效观察[J].中国医学工程,2014,22(1):130.

[14] Carvalho PO, Maranhão RC, Stolf NA. A lipid nanoemulsion carrying paclitaxel improves the gene expression of inflammatory factors of heart grafts in rabbits[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 148(4): 1 765.

[15] 岳鹏飞,袁海龙,杨明,等.葛根素亚微乳的制备及表征.

药学学报,2007,42(6):649.

[16] Chudasama AS, Patel VV, Nivsarkar M, *et al.* In vivo Evaluation of Self Emulsifying Drug Delivery System for Oral Delivery of Nevirapine[J]. *Indian J Pharm Sci*, 2014, 76(3):218.

[17] 陈小新,原素,谢称石,等.葛根素自微乳给药系统的制备及其质量评价[J].中草药,2011,42(8):1 512.

[18] 常乃丹,于辉,彭海生,等.葛根素微丸制备及含量测定方法[J].中国医药导报,2011,8(30):60.

[19] 宋金春,邓睿园,陈佳丽,等.羟丙基-β-环糊精对葛根素的增溶作用及其包合物的研制[J].中国医院药学杂志,2008,28(13):1 070.

[20] 李维娜,包晗,张英起,等.葛根素冻干粉针剂剂工艺的改进[J].中国药业,2007,16(11):25.

[21] Tian B, Zhang L, Pan Z. A comparison of the effect of temperature and moisture on the solid dispersions: Aging and crystallization[J]. *Int J Pharm*, 2014, 475(1/2):385.

[22] 韩立炜,张贵英,龚卫红,等.葛根素聚维酮 K30 固体分散体的制备及体外评价[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(20):1.

[23] 孙海慧,郝吉福,邦丰广,等.葛根素总黄酮滴丸剂的制备与质量控制[J].泰山医学院学报,2009,30(4):251.

[24] 高秀蓉,许小红,张永模,等.葛根素包衣缓释滴丸的制备及其体外释放度研究[J].时珍国医国药,2011,22(6):1 417.

[25] 周臻.葛根素分散片的处方筛选及其溶出度测定[J].广东药学院学报,2011,27(6):555.

[26] 顾一珠,周文,翟光喜.葛根素脂质体的研制及其大鼠口服吸收[J].中药材,2007,30(8):970.

[27] Wang XQ, Dai JD, Chen Z, *et al.* Bioavailability and pharmacokinetics of cyclosporine A-loaded pH-sensitive nanoparticles for oral administration[J]. *J Control Rel*, 2004, 97(3):421.

[28] 王陆军,邱瑞桂,李建宇,等.葛根素肠溶纳米粒的制备及体外释放度研究[J].解放军药科学学报,2009,25(6):514.

[29] 宋成君,刘志东,田蕾,等.葛根素温度敏感凝胶剂的研究[J].中国药学杂志,2008,43(15):1 157.

[30] 周冬菊,赵会英,杨英禄,等.大鼠小肠对葛根素吸收的动力学研究[J].北京化工大学学报:自然科学版,2006,33(5):106.

[31] 廖正根,赖珺,梁新丽,等.葛根素胃漂浮片处方工艺研究[J].中国医药工业杂志,2010,41(2):111.

[32] 黄翠玉,陈龙青,吴宏锋,等.葛根素口腔崩解片的制备工艺研究[J].中医学报,2012,27(12):1 619.

[33] 王立,张君,王文倩,等.葛根素泡腾性渗透泵控释片的制备及其体外评价[J].中草药,2013,44(6):686.

[34] 何典鸿,韩立炜,王媛,等.以胆盐/磷脂混合胶束制备技术提高葛根素溶解度的研究[J].中国中药杂志,2010,35(11):1 395.

[35] 周珊珊,谭睿,谢彬,等.葛根素骨架缓释片的研制及体外释放评价[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(3):23.

(收稿日期:2015-04-09 修回日期:2016-02-04)

(编辑:周 箐)