

丹参酮 II_A 药物传递系统的研究进展^Δ

刘 勋^{1,2*}, 王慧敏³, 马 岚¹, 武旭芳¹, 曹人邴¹, 王小凤¹, 杨彩静¹, 顾艳丽^{1#}(1. 内蒙古医科大学药学院, 呼和浩特 010110; 2. 通辽职业学院药品食品系, 内蒙古通辽 028000; 3. 内蒙古医科大学中医学院, 呼和浩特 010110)

中图分类号 R944.9; R283.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)18-2570-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.18.27

摘要 目的: 综述丹参酮 II_A 药物传递系统研究进展, 为其进一步设计及开发提供参考。方法: 以“丹参”“丹参酮 II_A”“药物传递系统”“*Salvia miltiorrhiza* Bge.”“Danshen”“Tanshinone II_A”“Drug delivery system”等为关键词, 组合检索中国知网、维普、万方、PubMed、Web of Science 等数据库中收录的 1996—2018 年发表的有关丹参酮 II_A 药物传递系统的研究文献, 就丹参酮 II_A 的纳米粒、纳米乳、自微乳、胶束、微球、固体分散体等药物传递系统的相关研究进展进行归纳、总结。结果与结论: 共检索到 7 482 篇相关文献, 其中有效文献 56 篇。文献分析表明, 丹参酮 II_A 纳米药物传递系统及固体分散体的相关研究较多, 其他药物传递系统研究较少。载体材料主要以可降解、无毒高分子材料为主; 其设计目的主要为提高药物溶出度及增加药物局部生物利用度或靶向性; 主要应用于心血管疾病及癌症治疗领域。未来研究应着眼于丹参酮 II_A 与化学药、基因及生物芯片相结合的传递系统。

关键词 丹参; 丹参酮 II_A; 药物传递系统; 研究进展

丹参为唇形科植物丹参(*Salvia miltiorrhiza* Bge.) 的干燥根及根茎, 具有活血化瘀、凉血消痈、清心除烦、调经止痛之功效^[1]。其主要有效成分包括脂溶性的丹参酮类、隐丹参酮类和水溶性的丹酚酸类及丹参素^[2]。丹参酮 II_A(Tanshinone II_A, TSN) 为丹参中的主要脂溶性有效成分。近年来, 国内外学者的大量研究表明, TSN 具有治疗冠心病、改善微循环、抗炎、抗氧化、抗肝纤维化等多重药理作用^[3-4], 尤其在治疗肝癌、胃癌及乳腺癌方面显示出较好疗效^[5-6]。但是, 由于 TSN 理化性质等因素的影

响, 导致其口服吸收差、生物利用度低, 使其临床应用受限^[7-8]。有研究表明, 对 TSN 进行磺化处理可明显提高其水溶性, 进而可供注射使用, 但丹参酮 II_A 磺酸钠极性较大而无法透过生物屏障, 且其注射剂的不稳定性易导致临床不良反应的发生^[9-10]。因此, 积极开发 TSN 新剂型及新型药物传递系统已成为该领域的研究热点。笔者以“丹参”“丹参酮 II_A”“药物传递系统”“*Salvia miltiorrhiza* Bge.”“Danshen”“Tanshinone II_A”“Drug delivery system”等为关键词, 组合检索中国知网、维普、万方、

- 肿瘤的 药物中的应用: 中国, 201610055397.3[P]. 2016-01-28.
- [22] WANG H, WANG Q, XIAO SL, et al. Elucidation of the pharmacophore of echinocystic acid, a new lead for blocking HCV entry[J]. *Eur J Med Chem*, 2013, 64(6): 160-168.
- [23] 周敏德, 王晗, 叶敏, 等. 刺囊酸衍生物及其生物转化方法和用途: 中国, 201210015068.8[P]. 2012-07-18.
- [24] FENG X, ZOU Z, FU S, et al. Microbial oxidation and glucosidation of echinocystic acid by Nocardiacorallin[J]. *J Mol Catal B Enzym*, 2010, 66(1/2): 219-223.
- [25] XIAO S, WANG Q, SI L, et al. Synthesis and biological evaluation of novel pentacyclic triterpene α -cyclodextrin conjugates as HCV entry inhibitors[J]. *Eur J Med Chem*, 2016. DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.08.020.
- [26] 黄文斐, 尤玲, 朱红, 等. 从天然产物筛选 SIRT5 抑制剂[J]. 中国新药杂志, 2015, 24(23): 2724-2728.
- [27] 韦炳华, 陈杰, 许静, 等. 刺囊酸预处理对大鼠心肌细胞缺氧/复氧损伤的保护作用[J]. 中国药学杂志, 2013, 48(3): 177-180.
- [28] 李沛鸿, 张卫泽, 马凌, 等. 刺囊酸对异丙肾上腺素诱导大鼠心肌缺血损伤的影响[J]. 西北国防医学杂志, 2013, 34(6): 513-515.
- [29] 陈杰, 沈映冰, 许静, 等. 刺囊酸对缺氧复氧诱导心肌细胞凋亡相关基因表达的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(2): 135-138.
- [30] 赵全成, 陈声武, 赫玉芳, 等. 刺囊酸的制备方法、药物制剂及医药新用途: 中国, 03100676.0[P]. 2003-01-21.
- [31] 赖朋, 刘怡欣. 刺囊酸对于氧化型低密度脂蛋白诱导的血管内皮祖细胞损伤的保护作用及机制[J]. 天然产物研究与开发, 2015. DOI: 10.16333/j.1001-6880.2015.05.007.
- [32] 郭礼新, 万丽鹤. 刺囊酸在制备预防和治疗心血管疾病的药物中的应用: 中国, 201010168934.8[P]. 2013-04-24. (收稿日期: 2018-03-16 修回日期: 2018-07-06) (编辑: 孙 冰)
- ^Δ 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.81673695); 内蒙古自治区科技创新引导项目(No.1639002); 内蒙古医科大学科技百万工程项目(No.YKD2015KJBW002)
- * 硕士。研究方向: 药物新剂型及药物动力学。电话: 0471-6653159。E-mail: liuxun779728828@vip.qq.com
- # 通信作者: 教授, 硕士。研究方向: 药物新剂型及药物动力学。电话: 0471-6653159。E-mail: gyl0303@sina.com

PubMed、Web of Science 等数据库中收录的 1996—2018 年发表的有关 TSN 药物传递系统的研究文献。结果,共检索到 7 482 篇相关文献,其中有效文献 56 篇。现就多种 TSN 药物传递系统的研究进展进行综述,以期为其进一步设计及开发提供参考。

1 TSN 的理化性质

药物的理化性质是药物吸收及分布的重要影响因素,且为药剂学处方研究的有力参考依据。由 TSN 的化学结构式(如图 1 所示)可知,其基本母核结构为非醌类,故其溶解度极低(水中约为 2.8 ng/mL)^[11],属于水不溶物质。此外,有研究表明 TSN 的生物半衰期约为 2 h^[12],溶出度低^[13],存在肠首过消除效应^[14]。由此可见,TSN 的理化性质严重制约了其临床应用,故其药物传递系统的研究具有重要意义。

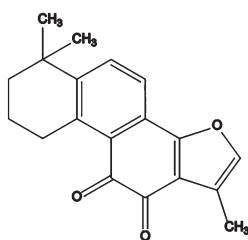


图 1 TSN 的化学结构式

2 纳米药物传递系统

2.1 纳米粒

随着高分子材料的快速发展,聚酯、聚氨酯、壳聚糖、聚氨基酸等一系列高分子聚合物均被应用于纳米粒药物传递系统的合成^[15]。纳米粒具有一定的被动靶向性,可随着体内循环系统到达肝、脾、肺、淋巴等网状内皮系统分布集中的靶部位;也可通过嫁接靶向分子实现主动靶向。同时,纳米粒的小尺寸有利于透过生物屏障,进而增强药物的生物利用度。目前,TSN 纳米粒有多种制备方法,所制备的纳米粒的粒径、包封率和载药量也有所区别,详见表 1。

表 1 各种 TSN 纳米粒的相关参数

制备方法	平均粒径, nm	包封率, %	载药量, %	参考文献
离子凝胶法	100	82.1	不详	[16]
溶剂挥发法	192.5	86.35	1.61	[17]
溶剂挥发法	190	96	2.3	[18]
溶剂挥发法	154	91.81	0.14	[19]

壳聚糖是一种无毒、生物相容性、黏附性和可降解性良好的天然高分子聚合物。其可延长药物在体内的滞留时间,达到药物缓/控释目的,进而提高药物的生物利用度。车环宇等^[16]利用壳聚糖合成的 TSN 纳米粒可明显延长 TSN 的体外释放时间;对人肝癌 SMMC-7721 细胞的毒性试验结果显示,TSN 壳聚糖纳米粒较游离药物显示出更好的细胞抑制作用,表明该纳米粒可明显提高肿瘤细胞对药物的摄取能力。

聚乳酸(PLA)及其共聚物是一类无毒的合成高分子

聚合物,现已被作为药物载体广泛应用于药剂领域^[20]。Li Q 等^[17]制备的 TSN-PLA 缓释纳米粒释药时间可超过 7 d,其组织分布、细胞毒性及肿瘤抑制生长实验均证明,TSN 在肝肿瘤中的浓度明显高于其他组织,肿瘤抑制率高达 70.2%。由此可见,TSN-PLA 缓释纳米粒对肝肿瘤治疗具有较好疗效。该课题组为实现 TSN 的靶向传递,以 cRGD 肽为靶向分子,利用聚乙二醇单甲醚(mPEG)提高纳米粒的高通透性和滞留(EPR)效应,利用聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)和聚赖氨酸(PLL)增强纳米粒的缓释效应,所合成的 TSN-mPEG-PLGA-PLL-cRGD 纳米粒可明显抑制肝癌 HepG2 细胞的生长^[19]。该纳米粒的释药时间长达 120 h,与 EPR 效应相结合可显著提高 TSN 的生物利用度。

Zhang X 等^[20]合成的高包封率 TSN/丹酚酸 B/三七总皂苷-PLGA 纳米粒通过内耳给药可实现脑靶向传递。与 5 种原料药(TSN、丹酚酸 B 和三七皂苷 R₁、R_g₁、R_b₁)相比,该混合载药 PLGA 纳米粒的各药释药时间均延长至 72 h,具有明显的缓释效果。通过评价豚鼠的氧化应激指标(丙二醛、一氧化氮合酶、超氧化物歧化酶)可进一步证明该载药体系对脑缺血再灌注损伤具有较好的保护作用。为进一步证明上述载药体系可显著提高 5 种原料药的生物利用度并了解其传递途径,该课题组的另一项研究以香豆素 6 为荧光标记物,将其载入空白 PLGA 纳米粒进行实验,药动学研究结果表明,以纳米粒给药的香豆素 6 血药浓度为香豆素 6 溶液给药的 4.7 倍,且该载药体系的 5 种药物血药浓度同样均高于各自溶液给药^[21]。由此可见,该纳米粒可携带模型药物高效透过圆窗膜,提高药物在内耳的局部生物利用度。

由上述研究可见,以纳米粒作为载体既可延长 TSN 的释药时间,亦可实现 TSN 靶向传递,有利于药效发挥且可提高药物的生物利用度。若将响应刺激分子嫁接到纳米粒表面,或利用脉冲式给药实现对药物的控释,可进一步提高 TSN 在临床上的潜在应用潜力。

2.2 纳米乳与自微乳

纳米乳是由水相、油相、乳化剂和助乳化剂形成的粒径在 10~100 nm 之间的热力学稳定体系,其作为药物载体具有以下优点:①提高药物稳定性;②提高难溶性药物溶解度;③粒径小且可透皮吸收;④实现药物缓/控释及靶向传递^[22]。为解决 TSN 低水溶性及低溶出度问题,Chang LC 等^[23]利用高压均质法制备了 TSN 纳米乳,并以粒径、包封率及多分散性为考察指标进行处方优化。结果显示,最优工艺条件下的 TSN 纳米乳在 20 min 内的溶出度为 100%,极大地提高了 TSN 的溶出度,且该纳米乳稳定性良好;细胞毒性试验表明,T24 膀胱癌细胞存活率在给药 72 h 后接近 0。

自微乳是由药物、油相、表面活性剂及辅助表面活

性剂构成的一种均一透明溶液,可通过体液及胃肠道蠕动自乳化形成水包油(O/W)型微乳。由于其剂量精准、制备简单、适用于大规模生产等特点,逐渐成为一种新型给药系统。TSN自微乳虽可明显提高药物溶出度及生物利用度,但其稳定性仍需进一步探讨^[24]。而将自微乳固化制成固体自微乳制剂可解决其稳定性低、可携带性差及药物易泄漏等问题^[25]。Bi XL等^[26]将甘露醇及右旋糖酐40作为赋形剂,利用冻干法制备丹参混合固体自微乳,可显著提高包括TSN在内的6种丹参有效成分的口服生物利用度。

乳剂长期储存的稳定性是需要考察的重要指标,若将其固化、冻干,进而制成缓释片、胶囊、注射用冻干粉末则可提升其临床应用潜力。若制成TSN靶向自微乳,则可进一步提高TSN的局部生物利用度,有望成为未来研究的另一趋势。

2.3 胶束

聚合物胶束为两亲性物质自组装形成的粒径在10~100 nm之间的药物传递系统,其中,核-壳型聚合物胶束由疏水性内核及亲水性外壳组成^[27]。其内核可作为难溶性药物储库,外壳可增强EPR效应。故以此类胶束制成TSN药物传递系统可提高药物溶解度并实现肿瘤细胞靶向。

混合胶束为两种或多种聚合物所合成的胶束体系,Zhang JM等^[28]以聚乙二醇1000维生素E琥珀酸酯嫁接PLGA(TPGS-g-PLGA)/泊洛沙姆188混合胶束为载体制备TSN药物传递系统,用于抑制HepG2细胞。结果显示,以载药量及包封率为评价指标,利用响应面法优化TSN混合胶束的处方工艺,其最优处方的释药时间长达96 h,且48 h后的HepG2细胞抑制率高达80%。药理学实验进一步证明了该载药系统可实现大鼠体内长循环。该课题组利用甘草次酸(GA)的肝肿瘤靶向性特点,合成了生物相容性良好的具有氧化还原敏感性及肝靶向性的GA-PEG-SS-PLGA双功能TSN胶束^[29]。实验表明,该胶束体系给药48 h后HepG2细胞存活率接近0,且其对大鼠实体瘤模型具有较高的抑制率。

药物传递系统的生物相容性及可降解性一直是药剂学领域备受关注的焦点,无毒、生物相容性及可降解性良好的载药系统具有较大的临床应用价值。聚合物胶束同纳米粒一样,均采用符合美国FDA标准的高分子材料进行合成,生物相容性及可降解性良好,但其也具有药物突释、泄漏及临界胶束浓度导致的结构不稳定等缺陷,若将模型药物通过化学键嫁接于胶束内可有望解决上述问题。

3 微球

微球为药物溶解或分散于高分子材料中所形成的粒径在5~250 μm 之间的微小球体。药物随着微球降解

逐渐释放,可实现缓释效应,减少血药浓度峰谷现象^[30]。微球制剂的研发及制备工艺目前已较为成熟,已有多种微球制剂上市并广泛应用于临床治疗,如亮丙瑞林^[31]、利培酮^[32]、纳曲酮^[33]等。

因酯封端左旋聚乳酸(OH-PDLLA-OR)的体内降解时间较快且可抑制水解进而提高微球稳定性,Zhu YF等^[34]制备了TSN-OH-PDLLA-OR缓释微球,并利用正交试验设计对方进行了优化,其制备的微球TSN释药时间可长达72 h,但溶出度仅为19%。Dong H等^[35]利用液滴微流控技术调节四异丙醇钛和PLGA的质量比,制得表面结构可调的有机/无机[PLGA/二氧化钛(TiO_2)]杂化微球,并实现对TSN的控释。结果表明,杂化微球表面的褶皱与TSN包封率之间无明显量效关系,但褶皱结构可增加微球的比表面积,而TSN的释药速度与杂化微球表面褶皱结构的深度及密集程度呈线性关系,故该微球有利于控制TSN的释放。但由于 TiO_2 的引入,该微球对细胞、组织的生物毒性尚有待进一步研究。

近年来,关于TSN微球的研究相对较少,若将TSN包封于磁性、长效注射、生物黏附等微球中,或其制成微球缓释片实现药物逐级释放,可进一步提高其生物利用度并实现靶向、长效传递。而微球的粒径、表面结构对药物释放行为的影响及其传递机制仍需深入探索。

4 固体分散体

固体分散体(SD)技术可用于提高难溶性药物的溶出度及口服生物利用度^[36]。但研究表明,二元SD在提高药物溶出度的同时,可能使药物过饱和进而产生重结晶现象,故有再次降低药物溶解度及溶出度的风险^[37]。三元SD可因表面活性剂的引入,避免上述现象的发生^[38]。

Li J等^[39]以聚乙烯吡咯烷酮(PVP)-K30及泊洛沙姆188为分散载体,通过一步流化床包衣技术制得一系列TSN二元、三元SD,并与物理混合体系进行对比。结果表明,TSN-SD的释药速度较物理混合体系快。其中,TSN二元SD(TSN:PVP=1:4, m/m)的溶出度为原料药的10倍,并且TSN的溶出度随着PVP比例的增大而提高。引入表面活性剂泊洛沙姆188的三元体系进一步提高了TSN的溶出度,当TSN:PVP:泊洛沙姆188的比例为1:4:1($m/m/m$)时,其TSN溶出度为二元SD(TSN:PVP=1:4, m/m)的1.67倍。PVP及泊洛沙姆188的用量与TSN的溶出度呈抛物线关系,即随着辅料用量增加,TSN的溶出度呈现先提高后降低的趋势。当二者达到一定加入量时,可因PVP在药物粒子周围形成的浓缩层或泊洛沙姆胶束的产生而降低TSN的溶出度。该课题组的另一项研究基于上述研究,将TSN三元SD进行聚乙酸乙烯酯-聚乙烯醇-聚乙二醇(PVAc-PVA-PEG)膜覆盖,进而增强其缓释效果(释药时间长达24 h)。体内药理学研究表明,该释药体系的最大血药浓度、半衰

期及平均滞留时间较 TSN 三元 SD 均有所提高,且体内外相关性良好($r=0.9772$)^[40]。总之,此药物传递系统既可提高 TSN 的溶解度及生物利用度,也可通过膜覆盖手段实现缓释。该课题组利用反卷积法分析药-时曲线,进而重新设计了上述 TSN-SD 缓释片的处方工艺,以提高患者服药的顺应性及疗效^[41]。与原来的处方相比,该体系降低了用于慢性治疗的缓释药物传递系统处方设计的盲目性及复杂性,并对其他药物及剂型的设计提供了借鉴。

Chen T 等^[42]首先合成 TSN-磷脂复合物(PC)以增大 TSN 的膜通透性,而后利用溶剂蒸发法制得 TSN-PC/介孔二氧化硅(SBA-15 及 MCM-48)-SD,结果不仅提高了 TSN 的溶出度,其血药浓度也较原料药提高了 2.19 倍。该复合载药体系将 PC 及 SD 两种药物传递系统各自相结合,弥补了两种传递系统各自的不足。若将 TSN 制成渗透泵-SD 则既可控制释药速度,也能提高 TSN 的溶出度。故此类复合药物传递系统可成为日后药物制剂发展的另一重要方向。

综上,制成 SD 可明显提高 TSN 的溶解度及溶出度,这是由于 SD 技术可减小药物粒径、增加药物润湿性并维持药物分子非晶型状态所致。除 PVP、PEG 及泊洛沙姆等可用于制备 TSN-SD 外,低分子量壳聚糖 SD^[43]、纳米或多孔二氧化硅 SD^[44-45] 及羟基磷灰石 SD^[46] 同样可提高 TSN 的生物利用度。

5 其他

介孔分子筛是一类大孔径、大孔容、高比表面积、易于修饰的介孔二氧化硅无机材料^[47]。笔者曾以 SBA-15 型介孔分子筛作为 TSN 的载体,利用真空初湿润浸渍法载药,实现了对 TSN/SBA-15 载药量的控制^[48]。SBA-15 孔道内部的硅羟基与 TSN 药物分子中的羰基可形成氢键,该作用力可在提高药物溶出度的同时,实现药物缓慢释放。以 SBA-15 介孔分子筛作为 TSN 载体可明显提高药物溶出度,其值在释药 0.5 h 时约为原料药的 3 倍,在释药 12 h 时约为原料药的 1.6 倍。此外,利用该材料的特殊介观结构还可提高 TSN 的药物稳定性。

环糊精可将脂溶性药物包封于其空洞结构中进而提高药物溶解度及溶出度。吴妮等^[49]利用响应面法优化包合工艺进而制备了 TSN/ β -环糊精(TSN/ β -CD)包合物。体外释放试验表明,该包合物可将 TSN 溶出度提高 2 倍以上。相比其他种类环糊精,羟丙基- β -环糊精(HP- β -CD)拥有更佳的水溶性及包封能力^[50]。Wang L 等^[51]制备的 TSN/HP- β -CD 包合物的 TSN 溶解度与 HP- β -CD 浓度呈正相关,且最优处方的 TSN 溶解度为原料药溶解度的 17 倍,60 min 之内的药物溶出度达 97.2%。外翻肠囊及稳定性实验证明,该包合物对大鼠肠道并无损害且可提高 TSN 的稳定性。由此可见,HP- β -CD 可作为适宜的药物载体用于提高 TSN 口服制剂的胃肠道吸收。

水凝胶是一种三维网络高分子体系,其在药物缓/控释、细胞分离与培养、生物组织修复与再生等诸多领域均有应用^[52]。其中,多肽水凝胶因无毒、生物相容性良好,受到研究者的广泛关注。Yin YJ 等^[53]设计合成了 3 种不同浓度的注射用八肽水凝胶作为 TSN 的载体,发现 TSN 溶出度与水凝胶浓度呈负相关,释药时间长达 72 h 且符合菲克扩散机制;其细胞毒性试验表明,该 TSN 八肽水凝胶对肺癌 A549 细胞具有较强抑制作用。植入膜剂作为一种长期给药体系,因具有药物快速吸收、无首关效应、恒速释放药物、减少给药次数等众多优点而应用于多个治疗领域。Zhao HR 等^[54]制备了 TSN 缓释壳聚糖凝胶植入膜剂,体外释放试验表明,TSN 释放行为遵循 Higuchi 方程;体内生物降解实验表明,给予 TSN 28 d 后该载药体系可完全降解,且大鼠腹部切口处愈合完好。

超声微泡(MB)药物传递系统有诸多独特优势,如可穿透生物屏障、定位释放药物、实现靶向传递等^[55]。Lv YJ 等^[56]设计合成了一种 TSN-叶酸修饰介孔二氧化硅纳米粒子微泡(MSN-FA-TSN-MB)用于肺癌及宫颈癌治疗,其具有加强细胞膜转位、提高载药量、透过内皮层等优势。

6 结语

目前 TSN 药物传递系统的研究工作主要集中在对载体及其生物功能的研究方面。在制剂上,固体分散体研究相对较多;载体材料方面,以可降解、无毒高分子材料的研究居多;其设计目的主要为提高药物溶出度及增加药物局部生物利用度或靶向性;应用目的主要以心血管疾病及癌症治疗为主。今后开展相关研究可考虑如下几个方向:(1)设计合成多功能药物载体,制备 TSN 与化学药的共载药物传递系统,增强药物的协同效应,同时可降低药物毒副作用及耐药性。(2)可将基因载入或嫁接至 TSN 载药体系中,实现药物、基因双重治疗。(3)将 TSN 控释/靶向载药体系与生物芯片相结合,实现生物检测、药物精准传递及控释、体内信息反馈的一体化。

参考文献

- [1] LI YG, SONG L, LIU M, et al. Advancement in analysis of *SalviaemiltiorrhizaeRadix etRhizoma* (Danshen) [J]. *J Chromatogr A*, 2009, 1216(11):1941-1953.
- [2] 吕亚青. 丹参的化学成分及临床应用进展[J]. *中国药房*, 2007, 18(12):947-948.
- [3] FU JJ, HUANG HQ, LIU JJ, et al. Tanshinone II_A protects cardiac myocytes against oxidative stress-triggered damage and apoptosis[J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 568(1/3):213-221.
- [4] ZHOU W, WANG YH. A network-based analysis of the types of coronary artery disease from traditional Chinese medicine perspective: potential for therapeutics and drug-discovery[J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 151(1):66-77.
- [5] SU CY, MING QL, RAHMAN K, et al. *Salvia miltior-*

- rhiza: traditional medicinal uses, chemistry, and pharmacology[J]. *Chin J Nat Med*, 2015, 13(3):163-182.
- [6] ZHOU LM, ZUO Z, CHOW MSS. Danshen: an overview of its chemistry, pharmacology, pharmacokinetics, and clinical use[J]. *J Clin Pharmacol*, 2005, 45(12):1345-1359.
- [7] SHANG QH, XU H, HUANG L. Tanshinone II_A: a promising natural cardioprotective agent[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012. DOI:10.1155/2012/716459.
- [8] SONG M, HANG TJ, ZHANG ZX, et al. Effects of the coexisting diterpenoid tanshinones on the pharmacokinetics of cryptotanshinone and tanshinone II_A in rat[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2007, 32(4/5):247-253.
- [9] ZHAO X, LIU X, GAN LS, et al. Preparation and physicochemical characterizations of tanshinone II_A solid dispersion[J]. *Arch Pharm Res*, 2011, 34(6):949-959.
- [10] QIN WW, WANG B, LU XP, et al. Determination of sodium tanshinone II_A sulfonate in human plasma by LC-MS/MS and its application to a clinical pharmacokinetic study[J]. *J Pharm and Biomed Anal*, 2016, 121:204-208.
- [11] 李素春, 刘建平, 曾昭征, 等. 丹参酮 II_A 溶解渗透性以及常用辅料对其增溶促渗的研究[J]. *时珍国医国药*, 2008, 19(7):1724-1726.
- [12] ZHANG WL, HE HL, LIU JP, et al. Pharmacokinetics and atherosclerotic lesions targeting effects of tanshinone II_A discoidal and spherical biomimetic high density lipoproteins[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(1):306-319.
- [13] 何丹, 杨翠平, 杨林, 等. 丹参酮 II_A-聚乙烯吡咯烷酮 K30 固体分散体的稳定性考察[J]. *中国药房*, 2008, 19(18):1408-1409.
- [14] HAO HP, WANG GJ, CUI N, et al. Identification of a novel intestinal first pass metabolic pathway: NQO1 mediated quinone reduction and subsequent glucuronidation[J]. *Curr Drug Metab*, 2007, 8(2):137-149.
- [15] SOPPIMATH KS, AMINABHAVI TM, KULKARNI AR, et al. Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices[J]. *J Control Release*, 2001, 70(1/2):1-20.
- [16] 车环宇, 刘明, 朱冰雅, 等. 丹参酮 II_A 壳聚糖纳米粒的制备及抗肿瘤活性研究[J]. *中成药*, 2015, 37(3):646-649.
- [17] LI Q, WANG Y, FENG NP, et al. Novel polymeric nanoparticles containing tanshinone II_A for the treatment of hepatoma[J]. *J Drug Target*, 2008, 16(10):725-732.
- [18] WANG Y, SONG DQ, COSTANZA F, et al. Targeted delivery of tanshinone II_A-conjugated mPEG-PLGA-PLL-cRGD nanoparticles to hepatocellular carcinoma[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2014, 10(11):3244-3252.
- [19] 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(4/5):595-603.
- [20] 卢建忠, 刘婷婷, 刘冬蕊, 等. 阿司匹林-β-环糊精包合物 PLGA 微球的制备及其质量控制[J]. *中国药房*, 2016, 27(19):2687-2689.
- [21] CAI H, WEN XX, WEN L, et al. Enhanced local bioavailability of single or compound drugs delivery to the inner ear through application of PLGA nanoparticles via round window administration[J]. *Int J Nanomedicine*, 2014, 9:5591-5601.
- [22] MCCLEMENTS DJ. Nanoemulsions versus microemulsions: terminology, differences, and similarities[J]. *Soft Matter*, 2012, 8(6):1719-1729.
- [23] CHANG LC, WU CL, LIU CW, et al. Preparation, characterization and cytotoxicity evaluation of tanshinone II_A nanoemulsions[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2011, 7(4):558-567.
- [24] 徐月红, 陈可奇, 杨蕾. 丹参酮 II_A 自微乳释药系统的制备和性质研究[J]. *中草药*, 2008, 39(5):686-688.
- [25] GUAN QX, ZHANG GY, SUN SL, et al. Enhanced oral bioavailability of puerariaflavones by a novel solid self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) dropping pills[J]. *Biol Pharm Bull*, 2016, 39(5):762-769.
- [26] BI XL, LIU X, DI LQ, et al. Improved oral bioavailability using a solid self-microemulsifying drug delivery system containing a multicomponent mixture extracted from *Salvia miltiorrhiza*[J]. *Molecules*, 2016, 21(4):456-470.
- [27] 马晓星, 韩翠艳, 刘畅, 等. 葛根素聚合物胶束的制备及包封率的测定[J]. *中国药房*, 2016, 27(22):3122-3124.
- [28] ZHANG JM, LI YB, FANG XF, et al. TPGS-g-PLGA/Pluronic F68 mixed micelles for tanshinone II_A delivery in cancer therapy[J]. *Int J Pharm*, 2014, 476(1/2):185-198.
- [29] CHEN FQ, ZHANG JM, HE Y, et al. Glycyrhretinic acid-decorated and reduction-sensitive micelles to enhance the bioavailability and anti-hepatocellular carcinoma efficacy of tanshinone II_A[J]. *Biomater Sci*, 2016, 4(1):167-182.
- [30] CAO YL, DING YY, ZHANG LP, et al. Preparation of surface-modified, micrometer-sized carboxymethyl chitosan drug-loaded microspheres[J]. *J Appl Polym Sci*, 2018, 135(4):45731.
- [31] PERITI P, MAZZEI T, MINI E. Clinical pharmacokinetics of depot leuporelin[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2002, 41(7):485-504.
- [32] HARRISON TS, GOA KL. Long-acting risperidone: a review of its use in schizophrenia[J]. *Cns Drugs*, 2004, 18(2):113-132.
- [33] GARBUTT JC, KRANZLER HR, O' MALLEY SS, et al. Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence[J]. *J Am Med Assoc*,

- 2005, 293(13):1617-1625.
- [34] ZHU YF, XU YN, WU CH, et al. Preparation and characterization of tanshinone II_A-OH-PDLLA-OR microspheres [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2016, 32:43-48.
- [35] DONG H, TANG GN, MA T, et al. One-step fabrication of inorganic/organic hybrid microspheres with tunable surface texture for controlled drug release application[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2016, 27(1):7-14.
- [36] BREITENBACH J. Melt extrusion: from process to drug delivery technology[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2002, 54(2):107-117.
- [37] SERAJUDDIN ATM. Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs[J]. *J Pharm Sci*, 1999, 88(10):1058-1066.
- [38] WANG X, MICHOEL A, MOOTER GVD. Solid state characteristics of ternary solid dispersions composed of PVP VA64, Myrj 52 and itraconazole[J]. *Int J Pharm*, 2005, 303(2):54-61.
- [39] LI J, LIU P, LIU JP, et al. Novel Tanshinone II_A ternary solid dispersion pellets prepared by a single-step technique: in vitro and in vivo evaluation[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2012, 80(2):426-432.
- [40] LIU P, LI J, LIU JP, et al. Release behavior of tanshinone II_A sustained-release pellets based on crack formation theory[J]. *J Pharm Sci*, 2012, 101(8):2811-2820.
- [41] YAN HX, LI J, LI ZH, et al. Tanshinone II_A-loaded pellets developed for angina chronotherapy: deconvolution-based formulation design and optimization, pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2015, 76:156-164.
- [42] CHEN T, YANG JH, CHEN LH. Use of ordered mesoporous silica-loaded phyto-phospholipid complex for BCS IV class plant drug to enhance oral bioavailability: a case report of tanshinone II_A[J]. *RSC Adv*, 2016, 116(6):115010-115020.
- [43] LIU QY, ZHANG ZH, JIN X, et al. Enhanced dissolution and oral bioavailability of tanshinone II_A base by solid dispersion system with low-molecular-weight chitosan [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2013, 65(6):839-846.
- [44] JIANG YR, ZHANG ZH, LIU SY, et al. Preparation, characterization, and in vivo evaluation of tanshinone II_A solid dispersions with silica nanoparticles[J]. *Int J Nanomedicine*, 2013, 8:2285-2293.
- [45] 蒋艳荣,张振海,丁冬梅,等.不同方法制备的丹参酮-多孔二氧化硅固体分散体的比较研究[J]. *中国中药杂志*, 2013(19):3271-3276.
- [46] WANG XP, LI L, HUO W, et al. Characterization and stability of tanshinone II_A solid dispersions with hydroxyapatite[J]. *Materials (Basel)*, 2013, 6(3):805-816.
- [47] 刘勋,顾艳丽,王瑛,等.介孔分子筛作为药物载体应用于缓/控释及靶向制剂的研究进展[J]. *中国药房*, 2017, 28(34):4885-4890.
- [48] LIU X, GU YL, ZHANG BB, et al. The construction of sustained-release systems of tanshinone II_A and sodium tanshinone II_A sulfonate by SBA-15 mesoporous material [J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2018. DOI: 10.1166/jnn.2018.15734.
- [49] 吴妮,于洁,张峡,等.丹参酮II_A/β-环糊精包合物制备工艺优化及体外溶出性能研究[J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(23):4611-4617.
- [50] LOFTSSON T, BREWSTER ME. Pharmaceutical applications of cyclodextrins. 1.drugsolubilization and stabilization[J]. *J Pharm Sci*, 1996, 85(10):1017-1025.
- [51] WANG L, JIANG XH, XU WJ, et al. Complexation of tanshinone II_A with 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin: effect on aqueous solubility, dissolution rate, and intestinal absorption behavior in rats[J]. *Int J Pharm*, 2007, 341(1/2):58-67.
- [52] PEPPAS NA, BURES P, LEOBANDUNG W, et al. Hydrogels in pharmaceutical formulations[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2000, 50(1):27-46.
- [53] YIN YJ, WU C, WANG JL, et al. A simply triggered peptide-based hydrogel as an injectable nanocarrier of tanshinone II_A and tanshinones[J]. *Chem Commun (Camb)*, 2017, 53(3):529-532.
- [54] ZHAO HR, WANG K, ZHAO Y, et al. Novel sustained-release implant of herb extract using chitosan[J]. *Biomaterials*, 2002, 23(23):4459-4462.
- [55] UNGER E, PORTER T, LINDNER J, et al. Cardiovascular drug delivery with ultrasound and microbubbles[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2014, 72:110-126.
- [56] LV YJ, CAO Y, LIP, et al. Ultrasound-triggered destruction of folate-functionalized mesoporous silica nanoparticle-loaded microbubble for targeted tumor therapy[J]. *Adv Healthc Mater*, 2017, 6(18):1700354-1700363.

(收稿日期:2018-05-03 修回日期:2018-08-09)

(编辑:孙 冰)