

三七制剂的临床应用和研究进展

王乙鸿*, 普俊学[#](昆明制药集团股份有限公司药物研究院, 昆明 650100)

中图分类号 R285;R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)39-3728-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.39.28

摘要 目的:为临床合理使用三七制剂和研究提供参考。方法:对三七的临床常用剂型和研发剂型进行分析、总结。结果:临床常用剂型有冻干粉针剂、片剂、胶囊剂、滴丸剂、散剂等,疗效确切且被广大患者接受;研发的剂型有缓控释制剂、水凝胶贴剂、鼻腔给药制剂和肺部给药制剂等。结论:通过结合现代制剂技术工艺的发展,有望开发出更多运用于临床的新剂型,充分发挥其中药大品种的价值。

关键词 三七;三七总皂苷;临床制剂;研究;开发

三七为五加科植物三七 *Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen 的干燥根和根茎,主产于云南、广西等地,别名田漆、参三七、田七。明代著名药学家李时珍也称其为“金不换”,并在《本草纲目》中记载:三七味甘、微苦,性温,归肝、胃经,具有化瘀止血、活血定痛之效。三七中含有三七总皂苷(PNS)、黄酮、挥发油、氨基酸、糖类化学成分,其中PNS是三七活血化痰功效的物质基础,是其主要的化学成分。PNS主要含有人参皂苷Rb₁、人参皂苷Rg₁、人参皂苷Re、人参皂苷Rd和三七皂苷R₁等,其结构属于达玛烷型四环三萜皂苷,按其结构特点可进一步分为:20(S)-原人参二醇型[20(S)-protopanaxadiol]和20(S)-原人参三醇型[20(S)-peotopanaxadiol]两类。现代药理学研究结果显示,三七具有明显的抗心脑血管缺血、抗心律失常、抗血小板聚集和血栓形成、改变血液循环、降脂和抗动脉粥样硬化等作用,已广泛用于心脑血管疾病中多个环节的治疗。其中以含PNS的注射剂和片剂最为常用。但是,近年来常报道含PNS注射剂导致的过敏反应极大地影响了其高生物利用度的优势^[1]。同时,由于PNS水溶性好,口服后在胃肠道内不稳定,肠壁黏膜透过能力差,从而导致其吸收较差^[2]。随着中药现代化的发展和临床应用剂型的紧缺,亟需生物利用度高、使用安全、用药顺应性好的三七新剂型。

1 临床常用制剂

1.1 静脉给药制剂

注射剂是PNS制剂在临床上运用最广、最有效的剂型,因其起效快、生物利用度高而成为心脑血管疾病常备要药。

1.1.1 注射液 血塞通或血栓通是PNS作为单一主药上市的通用名,将其制成注射液上市并被临床认可的药品有:血塞通注射液、血栓通注射液和路路通注射液。傅萍等^[3]通过指纹图谱比较三者的有效成分均为PNS,在临床上均采用静脉滴注,应用一致,只是在比例上存在差异。

1.1.2 注射用无菌粉末 由于PNS对热不稳定并易溶于水,故将注射液改进为粉针剂,增加其稳定性,同时改进了贮存方式,由安瓿瓶改为西林瓶,使运输更方便,实用性更强。改进后并广泛应用的粉针剂有:注射用血塞通无菌粉末、注射用血栓通无菌粉末和注射用络泰无菌粉末,在心脑血管疾病、糖尿

病并发的眼底病变等较重病症中发挥重要作用^[4]。

1.2 口服给药制剂

韩旻^[5]研究结果显示,PNS口服吸收的最佳部位为十二指肠,易与消化液形成黏稠的凝胶层,致使其在消化道中溶解度降低,加之在胃肠道停留时间较长,活性单体易受胃肠道酶、细菌及胃肠pH影响,从而使药效大打折扣。

1.2.1 普通片剂 片剂是指药物与药用辅料均匀混合后压制而成的片状制剂,其优势在于剂量准确、含量均匀,尤其是在包衣后化学成分稳定性好,携带、运输、服用方便。沈嘉华^[6]对不同批次的三七伤药片按2010版《中国药典》(一部)中的标准进行质量分析和统计,得出结论:需完善其质量标准,建立规范的标准,避免在治疗过程中疗效降低、延误患者病情。国家食品药品监督管理局(CFDA)网站上查询到已上市生产的三七制剂有75种,片剂占17种(22.7%)。但是,儿童和昏迷患者不易吞服片剂、压片时加的辅料有时会影响药物疗效等,故需要开发出更优的剂型。

1.2.2 分散片 由于PNS水溶性强,口服生物利用度低,故将普通片剂制成固体分散片,利用载体的包蔽作用,延缓药物的水解和氧化,以期提高其生物利用度。张宝华等^[7]利用正交试验法优选三七分散片的处方工艺,以CMS-Na为崩解剂,淀粉为黏合剂,制得的三七分散片在3 min内就能完全崩解,且在均匀性试验中能通过20目筛,溶出度也优于普通三七片。试验结果显示,该处方所得分散片其质量可控、崩解时间和溶出度可靠、制剂工艺简单,适合工业化大生产。

1.2.3 颗粒剂 颗粒剂是将药物粉末与适宜的辅料混合制成的具有一定粒度的干燥颗粒状制剂。复方三七颗粒剂是由三七、红参、琥珀组成,对中风和中风先兆等血栓性疾病具有良好的治疗效果,已被多年的临床疗效证实。张君利^[8]采用注射肾上腺素并置4℃水中的方法建寒凝血瘀模型,然后用放射免疫测定法测定三七复方颗粒剂对该模型大鼠的血栓素A₂(TXA₂)和前列环素(PGI₂)含量的影响;进而采用正交试验统计方法确定了该复方中三七为主要因素,琥珀和红参为重要因素,并确定了各自的处方量。为复方三七颗粒剂的临床应用提供更有效的证据。

1.2.4 散剂 散剂系指药物与适宜的辅料经粉碎、均匀混合制成的干燥粉末状制剂。在三七制剂中散剂大多都是复方,具有疗效高、治疗方法简单等优点,是临床外科和内科常用中药制剂。临床试验结果显示^[9],复方三七粉深受广大患者欢

* 硕士研究生。研究方向:中药制剂工艺与生产。E-mail: 909706424@qq.com

[#] 通信作者:高级工程师。研究方向:中药制剂工艺与生产。电话:0871-68183902。E-mail:pujunxue@sina.cn

迎,且效果良好。

1.2.5 胶囊剂 胶囊剂系指药物(或药物与辅料的混合物)充填于空心硬质胶囊壳或密封于弹性软质囊壳中的固体制剂。具有掩盖药物不良嗅味、提高药物稳定性、药物在体内起效快、使液态药物固态化同时延缓药物的释放和定位释药等优点。胶囊剂可以减少胃液对PNS的破坏,使其顺利进入肠道,增加其在胃肠道的吸收,从而充分发挥药物疗效。郑颖^[10]使用2:1:2(V/V/V)的明胶、甘油(增塑剂)和水(软化剂)作囊壳,用甲醛浸渍法制备软胶囊,使其在小肠内崩解释放以提高药物生物利用度。同时建立紫外分光光度法和液相色谱及液相色谱-质谱联用技术(HPLC-MS)对PNS含量进行分析,最后对其进行Beagle犬体内药物动力学研究。结果显示,单剂量给药后,自制制剂比普通软胶囊生物利用度高,达到了本试验预期的目的。

1.2.6 滴丸剂 滴丸剂系指固体或液体药物与适当物质(基质)加热熔化混匀后,滴入不相混溶的冷凝液中,收缩冷凝而制成的小丸状制剂。与片剂比较,滴丸剂生产设备简单、方便、成本低、质量易控;在剂型上,可提高生物利用度,属于中药急症制剂,疗效迅速;对于耳、鼻、口腔等局部用药,具有长效作用。娄桂芹等^[11]以滴丸成型率为评价指标,对PNS与不同基质配比、冷却剂进行选择试验,优选出最佳处方为:PNS与聚乙二醇4000 1:2(V/V)比例熔融,80℃保温滴制,2.3 mm的滴头内径,4.8 mm的外径,滴速20滴/min,冷却剂液体石蜡温度为5℃。采用HPLC法确定血塞通滴丸的质量标准,结果显示,R₁、R_g₁、R_b₁三者线性关系良好,r均为0.999 9,说明此方法重复性和回收率均符合要求。制备出的血塞通滴丸完全能满足2010年版《中国药典》(一部)滴丸剂通则的要求及本品定性、定量方法质量标准的有关规定。

1.2.7 糖浆剂 系指含药物或芳香物质的浓蔗糖水溶液。目前,市面上销售的景天三七糖浆就是利用蔗糖能掩盖三七的刺激性和苦味制成的,使患者易于服用,尤其受到儿童的欢迎。陶霞^[12]对其进行了微生物限度检查,通过3次独立平行试验,采用平皿菌落计数法和控制菌检查法均取得了较好的效果。该法克服了糖浆剂易被真菌、酵母菌和其他微生物污染,使其混浊或变质的缺点,并可随时监控该糖浆剂质量。

1.2.8 合剂 合剂指以水为溶剂含有一种或一种以上药物成分的内服液体制剂。肾病综合征(NS)是肾内科的常见病、多发病。谢席胜等^[13]将60例NS患者按随机数字表法分为治疗组和对照组,对照组给予一般治疗、对症治疗、免疫抑制治疗。治疗组在对照组治疗的基础上给予黄芪三七合剂。结果,治疗3个月后,治疗组尿蛋白及血脂水平明显下降,其中血清白蛋白水平、免疫球蛋白IgG和凝血各项指标与对照组比较,差异均有统计学意义(P<0.05)。

1.3 外用给药剂

1.3.1 软膏剂 软膏剂系指药物与油脂性或水溶性基质混合制成的均匀的半固体外用制剂。软膏剂具有热敏性和触变性的性质使其能长时间紧贴、黏附或铺展在用药部位,既可以起

到局部治疗作用,也可以起到全身治疗作用。蔡大可^[14]对三七活络膏进行研究,结果显示,集乳化、凝胶等技术应用于O/W软膏的制备工艺,集高效液相色谱(HPLC)法、气相色谱(GC)、紫外检测法(UV)、大孔树脂等技术于质量控制,保证了药品的安全有效,稳定可控。

1.3.2 酊剂 系指药物用规定浓度乙醇浸出或溶解而制成的澄清液体制剂。其中每100 ml酊剂等于20 g原料药。制备过程中要根据有效成分的溶解性选用适宜浓度的乙醇,以减少酊剂中杂质的含量;同时酊剂久贮会发生沉淀,在使用时应注意。如,市售三七药品中的三七透骨黄酊,早在20世纪80年代就用于临床,其消肿效果比伤湿止痛膏、樟脑酒疗效快而好。康亚萍等^[15]用复方三七酊治疗糖尿病足患者30例,症状均有不同程度的好转。

2 研究新剂型

2.1 口服给药剂

2.1.1 口腔崩解片 口腔崩解片是近几年迅速发展起来的剂型。临床中有一部分患者存在吞咽障碍,传统的剂型势必会增加患者的服药困难,同时也会影响药物的疗效。口腔崩解片的出现有效地解决了此问题。段琼辉等^[16]运用均匀设计优选处方:PNS16.67%,微晶纤维素+低取代羟丙基纤维素20%(即微晶纤维素18%+低取代羟丙基纤维素4%),聚乙烯吡咯烷酮(PVP)4%,甘露醇59.33%;同时采用单因素分析方法选择较理想的润湿剂和矫味剂(硬脂酸镁、阿斯帕坦、水果香精),处方用量各为0.5%、5%、0.5%。采用湿法制剂压片,生产5批规格为50 mg、片重0.30 mg的口腔崩解片。经HPLC法测定其含量均符合质量标准规定;同时采用加速试验法考察制剂稳定性。结果,各项检测均符合质量标准规定,说明PNS口腔崩解片质量稳定,初步确定其有效期为3年。

2.1.2 缓释片 由于PNS常规口服制剂生物利用度低,限制了其临床应用,为了提高临床应用和患者顺应性,使血药浓度的波动平稳,故开发设计PNS缓释片具有很大的临床意义。冯亮^[17]在对PNS吸收机制和药理学初步研究的基础上,用冰片或维拉帕米作为提高其生物利用度的模型药物,在生物药剂学和动力学理论指导下探讨其进行缓释制剂研制的思路和方法。采用正交试验考察优化PNS缓释片的处方,制备出3批PNS缓释片样品。试验结果显示,3批样品释放度重现性良好。同时,用HPLC法测定Beagle犬模型血浆中R_b₁、R_g₁和R₁的浓度,结果显示,该法能满足PNS缓释片在Beagle犬体内动力学研究的需要。研究显示,该课题自制的缓释片与市售普通片比较,具有更明显的缓释作用,生物利用度与普通片无明显差异。

2.1.3 微孔渗透泵片 微孔渗透泵片的释药驱动力主要依靠渗透压梯度。梯度是由于服用药物后,添加水溶性制孔剂的缓释包衣膜与水或消化液接触时,致孔剂溶解,形成微小释药孔,包衣膜进而形成微孔膜,水或消化液通过微孔膜扩散进入片芯,溶解芯中的药物及辅料,形成渗透梯度,从而控制药物的释放。许小红等^[18]以释放度为考察指标,采用正交设计法优

化渗透泵片的处方和工艺。得处方:乳糖用量为30%,氯化钠用量为4%,其余为主药和淀粉。包衣液中致孔剂PEG400的用量为0.5%,包衣增质量为12%。最后得出该渗透泵控释片在12 h内近零级速率释放的结论。

2.1.4 泡腾片 泡腾片是以泡腾物料为崩解剂制成的一种片剂,遇水可产生二氧化碳气体从而促使片剂在短时间内崩解,具有携带、使用方便,水中分布均匀,生物利用度高等优点,兼具了固体制剂和液体制剂的双重特点^[19]。李燕飞等^[20]通过优选处方和制备工艺自制水塞通泡腾片,在用高效液相色谱梯度洗脱法测定其主要成分含量的同时,也对其进行室温留样观察试验,研究该泡腾片的稳定性。结果显示,优化处方与制备工艺合理稳定、与放大设备相适应,药品质量可控,可工业化生产。对3批药品室温留样观察18个月后,药品试验前后性状和含量无明显变化,鉴别试验均呈阳正反应,崩解时限、质量差异、微生物限度检查均符合规定。

2.1.5 微丸 微丸系指药品直径 $<2.5\text{ nm}$ 的各类丸剂,由于其体积小,不受胃排空或食物的影响,易通过幽门进入十二指肠;同时又具有吸收率高、吸收模式均一、服用次数少、可与流质一起服用等优点,在国际上正以缓控释剂型的方向迅速发展。因此,在PNS制剂研究中,它扩大了PNS与吸收部位的接触面积,又避免了PNS在胃部的降解。赖春花等^[21]采用挤出滚圆技术制PNS载药丸芯,并用中心复合设计优化肠溶包衣处方,得自制的PNS肠溶微丸在人工胃液中2 h内累积释放百分数 $<5\%$,在模拟人体胃肠道环境中3 h内累积释放 $>85\%$ 。研究显示,制得的微丸抗酸性好,并具备较理想的肠溶特征,从而避免了PNS在胃液中的降解。

2.1.6 微粒 微粒系指粒径范围在 $1\sim 250\text{ }\mu\text{m}$ 间的微囊和微球,通称微型包囊技术。将药物进行微囊化后,外观圆整、密封率高,并具有一定的缓释作用。陆仕华等^[22]以聚丙烯酸树脂II为囊材,用溶剂-非溶剂法制备PNS肠溶微丸,考察其体外释放性能,符合2010年版《中国药典》对肠溶制剂的要求。同时,为了防止椎板切除术后硬膜周围瘢痕粘连的难题,吴静澜等^[23]依据PNS强抗血栓的作用,使其以白蛋白为载体,以加热固化法制备微粒,并通过正交试验优化处方。研究显示,PNS白蛋白微粒具有可行性。

2.1.7 口服微乳 微乳是由表面活性剂、助表面活性剂、油相和水相组成的澄清、稳定、各相同性的热力学稳定分散系统^[24]。研究显示,油包水(W/O)型微乳很适合水溶性好而黏膜透过性较差的药物。PNS符合制成微乳的条件^[25]。韩旻^[5]分别采用大鼠体内肠吸收、脂质体和平行人工膜(PAMPA)为模型,筛选口服W/O微乳处方以提高PNS中人参皂苷Rb₁的体内肠吸收。以凝脂、乙醇为表面活性剂,与PNS水溶液和不同油相分别制成11个W/O微乳处方。研究显示,多数处方可提高大鼠体内药物的肠吸收,也可不同程度地提高脂质体的膜流动性,PAMPA表面微乳中的组分可以提高药物的膜透过能力,可以尝试引入制剂处方研究的某些领域中。

2.2 经皮给药制剂

2.2.1 水凝胶贴剂 水凝胶贴剂(hydrogel patch)属于经皮给药系统(TDDS),即现代巴布剂,主要基质为水溶性高分子材料,将药物溶于基质中,然后涂于无纺布上制成的外用制剂^[26]。其具有载药量高、剂量准确、贴敷性和保湿性好、无致敏性与刺激性、使用方便与舒适等优点。随着制备技术的提高和新材料的开发,水凝胶贴剂逐渐由外科疾病集中应用扩展至某些内科疾病^[27],试验结果理想,临床应用意义大,值得研究开发。

2.2.2 脂质体凝胶 脂质体(hposomes)属新型胶体给药系统,是由脂质双分子层(磷脂和胆固醇)构成的封闭囊泡,具有与细胞亲和性、靶向性、缓释性、降低毒副性、提高药物稳定性和高透皮吸收性等优点。徐白等^[28]以薄膜分散法制备脂质体,通过正交试验设计优化PNS复方脂质体的处方,再以卡波姆为基质制成凝胶剂。研究显示,其脂质体凝胶剂能够增加药物的皮肤滞留量,提高药物在皮肤局部的生物利用度。

2.2.3 微乳凝胶剂 微乳凝胶剂兼具了微乳和凝胶的双重优点,保留了微乳强溶解性、高生物利用度、作用时间长和平稳血药浓度的优点^[29],又融合了凝胶的克服微乳因长期贮存水分蒸发导致的表面活性剂浓度升高、刺激皮肤的缺点^[30]。白志华等^[31]以D-半乳糖 $1000\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 复制小鼠衰老模型,然后背部涂PNS微乳42 d,测定其皮肤组织匀浆中超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化脂质代谢产物丙二醛(MDA)和皮肤羟脯氨酸含量。研究显示,PNS微乳经皮给药对D-半乳糖所致的衰老模型小鼠皮肤有显地抗衰老作用。

2.3 鼻腔给药制剂

鼻腔给药系统(NDDS)是指药物在鼻腔内使用,并经鼻黏膜吸收而发挥局部或全身治疗作用的一类给药制剂。研究显示,NDDS具有生物利用度高、吸收迅速、起效快、给药方便、患者依从性好、避免胃肠道破坏和肝脏首关效应,并具有脑靶向性等优点^[32-33]。同时,刘科秋等^[33]对近年来关于NDDS类型和临床应用的中外文献进行归纳、分析和总结,作出了鼻腔给药有望成为今后部分药物临床应用较理想的给药途径的预测。

2.4 肺部给药制剂

有研究报道,由于肺部吸收面积大、毛细血管丰富、肺泡壁薄、生物代谢酶活性低等特点,而且脂质体制剂能有效避开胃肠道对药物的不利影响,从而提高药物的生物利用度^[34]。利用薄膜分散法制备的PNS脂质体包封率为78.50%,平均粒径为 $1.5\text{ }\mu\text{m}$,外形圆整,体外泄漏慢。

3 结语

综上所述,科研工作者为了提高PNS在胃肠道的稳定性、吸收性、靶向性、生物利用度,对其三七新剂型进行了广泛的探索与研究。与传统片剂、胶囊剂比较,研究未上市的PNS剂型有诸多的优势,为特色中药三七的现代化发展提供了参考依据,也为临床研究做了指导。但是,相关的药理学基础研究还比较薄弱。因此,进一步加强各剂型的基础理论研究、解决应用技术工艺中存在的问题,对推动PNS新剂型的研发具有

积极意义。

参考文献

- [1] 赖玲,刘华刚,文丽,等.三七总皂苷肠溶微丸的体内外相关性[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(24):97.
- [2] Han M, Han LM, Wang QS, *et al.* Mechanism of oral absorption of panaxnotoginseng saponins[J]. *Yao Xue Xue Bao*, 2006, 41(6):498.
- [3] 傅萍,刘仲义.指纹图谱测定注射用血塞通、血栓通注射液及注射用血脉通的化学成分[J].华西药理学杂志,2007,22(1):76.
- [4] 文丽,刘华刚,赖玲,等.三七总皂苷制剂的研究进展[J].广西医科大学学报,2012,29(2):320.
- [5] 韩旻.三七总皂苷(PNS)口服吸收及W/O口服微乳的研究[D].上海:复旦大学,2006.
- [6] 沈嘉华.三七伤药片的质量分析与质量标准分析[J].大家健康:学术版,2013,29(4):32.
- [7] 张宝华,段惠静,王伶俐,等.三七分散片的制备工艺研究[J].中国伤残医学,2009,17(3):28.
- [8] 张君利.三七复方颗粒剂抑制血栓形成药效学研究及机制初探[D].沈阳:辽宁中医药大学,2010.
- [9] 陈冰,林汉钦.浅谈复方三七粉的临床应用[J].医学信息:下旬刊,2012,25(8):447.
- [10] 郑颖.三七总皂苷肠溶软胶囊的研制[D].石家庄:河北医科大学,2009.
- [11] 娄桂芹,贺宝灵,贾征.血栓通滴丸生产工艺及质量标准研究[J].中药材,2010,33(8):1332.
- [12] 陶霞.景天三七糖浆微生物限度检查法验证实验[J].临床合理用药杂志,2010,3(2):83.
- [13] 谢席胜,王宝福,王彦江,等.黄芪三七合剂对原发性肾病综合征临床疗效观察[J].中国中西医结合肾病杂志,2012,13(5):417.
- [14] 蔡大可.三七活络膏的制备工艺与质量标准研究[D].广州:广州中医药大学,2007.
- [15] 康亚萍,梁睿媛,康莹,等.复方三七酊外治糖尿病足30例观察[J].辽宁实用糖尿病杂志,2000,8(3):36.
- [16] 段琼辉,周毅生,贾永艳.三七总皂苷口腔崩解片的研究[D].郑州:河南中医学院,2006.
- [17] 冯亮.三七总皂苷吸收机制及其缓释制剂的研究[D].成都:四川大学,2006.
- [18] 许小红,黎聪,徐霞.三七总皂苷微孔渗透泵片释药机制[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(8):12.
- [19] 包强,刘效栓,李喜香,等.中药固体速释制剂及其工艺设计研究进展[J].中国药房,2013,24(43):4108.
- [20] 李燕飞,李健和,彭六保,等.血塞通泡腾片的处方工艺研究及稳定性考察[J].中国当代医药,2009,16(17):121.
- [21] 赖春花,郑琴,杨明,等.三七总皂苷肠溶微丸的制备及处方工艺优化[J].中国中药杂志,2009,34(11):1359.
- [22] 陆仕华,刘华刚,赖玲,等.三七总皂苷肠溶微囊的制备及体外释放度[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(14):11.
- [23] 吴静澜,陈红汝,陈白霜,等.三七总皂苷白蛋白微球的制备工艺[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(19):17.
- [24] Moulik SP, Paul BK. Structure, dynamics and transport properties of microemulsions[J]. *Adv Colloid Interface Sci*, 1998, 78:99.
- [25] Lawrence MJ, Rees GD. Microemulsion-based media as novel drug delivery systems[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2000, 45(1):89.
- [26] 许建朝,郭冬薇,郭圣荣.Viscomate NP-800基吡啶美辛水凝胶贴剂的研究[J].现代生物医学进展,2010,10(22):4356.
- [27] 闫菁华,豆婧婧,徐坤,等.甘草次酸醇质体水凝胶贴剂的制备与透皮给药研究[J].第二军医大学学报,2011,32(7):763.
- [28] 徐白,沈蕴琪,方晓玲,等.三七总皂苷复方脂质体凝胶剂的制备及皮肤给药研究[J].中国临床药学杂志,2007,12(3):144.
- [29] Wang X, Xue M, Gu J, *et al.* Transdermal microemulsion drug delivery system for impairing male reproductive toxicity and enhancing efficacy of *Tripterygium Wilfordii* Hook f.[J]. *Fitoterapia*, 2012, 83(4):690.
- [30] Lawrence MJ, Rees GD. Microemulsion-based media as novel drug delivery systems[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2000, 45(1):89.
- [31] 白志华,方晓玲.三七总皂苷微乳对小鼠模型的抗皮肤衰老作用[J].中国临床药学杂志,2007,12(4):221.
- [32] 曾立斌,任远.中药鼻腔给药制剂及安全性评价方法研究进展[J].中药药理与临床,2007,23(5):252.
- [33] 刘科秋,欧阳斌.鼻腔给药制剂研究方向[J].中国药师,2008,11(8):981.
- [34] 沈央,方晓玲.三七总皂苷脂质体的药剂学性质及大鼠肺部给药药动学研究[J].中草药,2004,35(7):745.

(收稿日期:2014-04-06 修回日期:2014-05-08)

《中国药房》杂志——中国生物医学期刊引文数据库(CMCI)收录期刊,欢迎投稿、订阅