



# 中药保肝药剂型及质量控制方法研究进展

居丽娜, 童珊珊, 王亮, 余江南\*, 徐希明

(江苏大学药学院, 江苏镇江 212013)

**[摘要]** 近年来已发现众多对肝脏损伤具有确切保护作用的中药保肝药,其临床应用也日益广泛。同时,随着中药保肝药的新剂型不断涌现,对其质量控制的方法与手段的要求也在不断提高。该文结合国内外相关文献资料,对中药保肝药的剂型及其质量评价方法的研究进展进行了综述,展望了中药保肝药新剂型的发展前景。

**[关键词]** 中药;保肝;剂型;质量控制

我国是肝病发生率较高的国家之一,肝脏疾病严重危害国民健康,寻找和研发具有确切肝脏保护作用的天然药物对提高人民健康水平具有重要意义。近年来,已发现众多从植物中提取的、对肝脏损伤具有确切保护作用的有效成分,如水飞蓟素、苦参碱、黄芩苷、大黄酸、五味子甲素、三七总皂苷、姜黄素等。这些植物保肝成分对肝脏疾病有一定疗效或者对肝脏具有一定保护作用,例如改善肝脏功能、促进肝细胞再生、增强肝脏解毒功能等作用。目前,中药保肝药的临床应用日益广泛,剂型也种类繁多。但由于丸、散、膏、丹及普通片剂、胶囊剂等中药或植物药传统剂型自身固有的缺陷,已远远不能满足人们的需要。近年来,随着复合物、固体分散体、缓控释制剂及微粒制剂制备技术的日臻成熟,研究人员开始将这些新型给药系统应用于中药制剂的开发。同时,随着中药保肝药的新剂型不断涌现,对其质量控制的方法与手段的要求也在不断提高。本文结合国内外相关文献资料,对中药保肝药的剂型及其质量评价方法的研究进展进行了综述,展望了中药保肝药新剂型的发展前景。

## 1 传统剂型

甘草酸类活性物质具有显著保护肝脏的作用,目前临床上常用的有甘草酸二铵注射液、甘草酸二铵胶囊剂、复方甘草甜素制剂等(商品名美能),复方甘草甜素制剂用于治疗慢性肝病,可改善肝功能,具有细胞膜保护作用,疗效确定,用药安全,临床应用广泛。水飞蓟素、苦参素等作为保肝药物近年来被应用广泛,市售剂型包括注射液、片剂、胶囊等,稳定性好,质量评价方法先进。叶茂等<sup>[1]</sup>采用超高效液相色谱-飞行时间质谱法测定苦参素注射液中苦参碱和氧化苦参碱,色谱柱为 Acquity UPLCBEH C<sub>18</sub> 色谱柱,以醋酸胺溶液

(用氨水调节 pH 8)-甲醇为流动相进行梯度洗脱;苦参碱和氧化苦参碱分别在 0.084 ~ 3.36 μg 和 0.086 ~ 3.44 μg 呈现良好的线性关系,平均加样回收率分别为 103%, 98.7%。

## 2 磷脂复合物

磷脂复合物(phystosome 或 phospholipid complex)系指在非质子传递体系溶剂中,药物与磷脂以一定配比关系结合而形成的复合物。通过与磷脂复合而形成载体系统或前体药物,可有效地提高天然活性成分的体内吸收,显著地改善其生物有效性。Xiao Y Y<sup>[2]</sup>等采用溶剂挥发法制备水飞蓟宾磷脂复合物,并利用大鼠考察其生物利用度情况,体内数据显示其生物有效性明显提高。Yue P F<sup>[3]</sup>等以磷脂为载体,制备了苦参素磷脂复合物,苦参素和磷脂以非共价键结合。并在大鼠体内做药代动力学研究实验,实验表明其口服生物利用度明显提高。史亚军<sup>[4]</sup>考察了黄芩苷与磷脂形成复合物的基本性质,对制备的黄芩苷磷脂复合物进行红外光谱(FTIR)、核磁共振氢谱(H-NMR)、量子化学及其溶解性、透膜性能等方面研究,发现黄芩苷磷脂复合物的形成并未在分子间产生新的化学键,它们之间是以一种弱的相互作用力相结合,从而形成一种较为稳定的复合体,形成复合物后黄芩苷的理化性质和生物学特性有明显改善。

## 3 固体分散体

固体分散体(solid dispersion, SD)是一种中间剂型,可以根据需要制成硬胶囊剂、软胶囊剂、片剂、微丸、滴丸、软膏、栓剂等。该技术不仅可以增加传统中药剂型的种类,便于患者服用,又可开发剂量小、生物利用度高的控释、缓释制剂,因而对中药制剂的发展起着至关重要的作用。

Ma Y 等<sup>[5]</sup>采用溶剂法制备水飞蓟宾的水溶性聚乙烯吡咯烷酮(PVPK30)固体分散体以提高其溶解度和溶出速率;通过平衡溶解度、溶出速率、差示热分析法(DSC)和 FTIR 等方法验证和定性分析制备的固体分散体。结果表明,水飞蓟宾的固体分散体与原料药及物理混合物相比,改善了药物的溶解度和溶出速率。DSC 曲线显示水飞蓟宾的吸热峰消失,表明水飞蓟宾以无定形物分散于载体材料中,FTIR 的

**[稿件编号]** 20120511013

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(30973677);教育部博士点基金项目(20113227110012);江苏省“六大人才高峰”项目(2011-YY-012)

**[通信作者]** \*余江南,教授,博士生导师, Tel: (0511) 88797078, E-mail: yjn@ujs.edu.cn



研究结果表明水飞蓟宾的羟基和 PVPK30 的碳基发生了反应。韩刚<sup>[6]</sup>选用 PVPK30 和聚乙二醇(PEG)为载体,将大黄酸制成固体分散体并对其体外溶出度进行考察,为大黄酸制剂的开发提供参考。建立测定大黄酸固体分散体体外溶出度的高效液相色谱方法,同时进行了 DSC 和 FTIR 分析以验证最终产物为固体分散体。

#### 4 缓控释制剂

缓控释制剂(sustained-release preparations)可按需要在预定期间内对人体提供适宜的血药浓度,减少服用次数并可获得良好的治疗效果。在保证有效治疗浓度的同时,降低药物的毒副作用,避免耐药性的产生。目前,中药微粒制剂的研究主要集中在中药单体化合物,而对成分比较复杂的单味中药有效成分提取物和中药复方的研究则相对较少。缓释制剂要求进行体内相关性试验,只有当体内具有相关性,才能通过体外释放曲线预测体内情况。缓释制剂的释放介质最好采用水或磷酸盐缓冲液,如此尽可能与体内情况保持一致。例如对姜黄素缓释滴丸的研究<sup>[7]</sup>,在体外磷酸盐缓冲液中具有较好的缓释行为。在最佳处方条件下,释药行为符合 Higuchi 方程,具有明显的缓释特征。

**4.1 胃内滞留型漂浮缓控释制剂** 为改善吸收、提高生物利用度,李松龙等<sup>[8]</sup>研制了甘草酸二铵胃内滞留漂浮型缓释片,以十八醇,乙基纤维素素(EC),羟丙甲基纤维素(HPMC),果胶等为辅料,高效液相色谱法(HPLC)测定体外参数,反相色谱系统分离检测。实验数据表明,漂浮型缓释片体外漂浮达 12 h 以上,延长了药物在胃内的滞留时间,与市售胶囊剂相比,胃内滞留漂浮型缓释片的生物利用度提高 25% 左右。

**4.2 缓控释片** 李宗伟等<sup>[9]</sup>以 HPMC 为主要辅料制备了苦参素凝胶骨架缓释片。反相 HPLC 测定体内释放参数,与市售苦参素胶囊相比较,其体内滞留时间延长,显示出良好的缓慢释放特征。经方差分析及双单侧检验,自制苦参素凝胶骨架缓释片与市售胶囊剂具有生物等效性,故苦参素凝胶骨架缓释片在达到相同疗效下,可减小血药波动降低峰浓度,达到减轻毒副作用的目的。

**4.3 缓控释微丸及微囊** 吴云珍等<sup>[10]</sup>采用挤出滚圆-微型流化床包衣法,以 HPMC,微晶纤维素,磷脂酰胆碱等为辅料,制备甘草酸二铵肠溶微丸,装胶囊得到甘草酸二铵肠溶胶囊,采用 HPLC 进行的体外释放实验表明肠溶胶囊的耐酸性好,在人工肠液中释放迅速完全,批次间差异较小。

YL Su 等<sup>[11]</sup>研究用高速离心粉碎机,制备了粒径为 133.5 nm 的丹参纳米结构,并用透射电子显微镜(TME)观察纳米粒子特性,采用干燥喷雾技术制备丹参微囊(microcapsule),并加入一定量的明胶和甲基纤维素钠(CMC-Na)。包封率由 HPLC 测得,产生的微囊进行 FTIR、扫描电镜(SEM)、X 射线衍射分析。结果表明,微囊拥有一个常规的球形,但大多数粗糙表面或有凹陷,体外释放研究表明,微

囊可以调节药物释放。

**4.4 渗透泵片** 渗透泵(osmotic pump)制剂是一种以渗透压为释药动力,具有零级释药特征的比较理想的缓控释制剂。由于渗透泵制剂一般而言具有释药行为不受胃肠蠕动、食物、介质环境 pH 等因素的影响,以及体内释药相关性好等特点,因此成为重要的研究热点之一。近年来,国内外已经有许多西药渗透泵缓控释制剂问世,但是由于中药成分复杂、含量较低、药效评价困难等一系列适用于多成分的瓶颈问题尚未完全解决,中药渗透泵制剂还未面市。

包衣膜的厚度是制约渗透泵制剂释放速率的因素之一。段洪云等<sup>[12]</sup>在三七总皂苷渗透泵控释片的研制已表明厚度越厚,释放速率越慢。包衣膜厚度应适中,太薄容易引起突释效应。吴晓丽等<sup>[13]</sup>采用湿法制粒制备苦参素微孔渗透泵片芯,然后进行薄膜包衣法,通过在包衣膜中加入致孔剂的方法制备苦参素微孔渗透泵片,色谱法测定体外释放参数。实验结果表明,苦参素微孔渗透泵片的体外释放具明显零级释放特征,而且其释放主要受渗透压的影响,该剂型可缓慢恒速地释放药物,减小浓度波动,以达到更好的治疗效果。

#### 5 微粒给药系统

微粒给药系统(micro-particle drug delivery system, MDDS)近年来成为国内外一个重要的研究热点,是给药系统中发展较快的领域。这是由于 MDDS 有助于提高难溶性药物的溶解度及生物利用度,改善药物的稳定性,具有明显的缓释作用,不同大小的微粒分散体系在体内分布上具有一定的选择性,从而具有靶向性。在药剂学中,粒径在 500 ~ 100 μm 属于粗分散体系的 MDDS,主要包括微囊、微球(microballoon sphere)等;粒径小于 1 000 nm 属于胶体分散体系的 MDDS,主要包括脂质体(liposome)、纳米乳(nanoemulsion, NE)、纳米粒(nanoparticles, NP)等。

**5.1 微球** 微型包囊与微型成球技术是近 30 年来应用于药物的新工艺、新技术。陈永顺等<sup>[14]</sup>采用乳化交联法制备水飞蓟宾明胶微球。在单因素考察的基础上,利用正交设计优化水飞蓟宾明胶微球制备工艺,并对微球的粒径、形态、体外释放特性及初步稳定性进行研究。微球载药量及包封率的测定采用甲醇充分研磨、超声处理、微孔滤膜过滤的方法制备供试品溶液,动态透析法测定水飞蓟宾微球的体外释放。随后,该实验继续采用 HPLC 研究水飞蓟宾明胶微球在大鼠体内的药动学及组织分布,计算药动学模型及药动学参数,用靶向效率来评价其在大鼠体内的组织分布及靶向性。

氧化苦参碱(oxymatrine, OMAT)是中药苦参、山豆根、苦豆子的主要活性成分,临床结果显示对慢性乙型肝炎、肝纤维化有良好的效果。传统的氧化苦参碱制剂在体内吸收分布广泛,到达肝脏的药物浓度低。为提高氧化苦参碱的肝靶向性,提高其生物利用度,倪晨等<sup>[15]</sup>将其制成微球冻干制剂。HPLC 测定给药动物的血浆、器官匀浆液中氧化苦参碱的含量,为研究靶向治疗肝脏疾病新药提供数据支持。各时



间氧化苦参碱在肝内的含量最高,与其他脏器含量有极显著性差异,证明氧化苦参碱微球具有良好的肝脏靶向性。

**5.2 脂质体** 已被临床大量应用并已证实疗效显著的植物保肝药水飞蓟素及其有效成分水飞蓟宾一直存在水溶性差,吸收量不稳定且生物利用度低等问题,大大降低了其临床疗效。将其制备成脂质体等剂型,可以达到提高药物溶解度和溶出速度的目的,进一步平稳血药浓度,减少给药次数,提高生物利用度,改善患者的顺应性。Xiao Y U 等<sup>[16]</sup>采用改进的薄膜分散法制备修饰水飞蓟素脂质体,血浆透析法比较脂质体与修饰脂质体的体外释放曲线,色谱法测定载药量和包封率。Jia L J 等<sup>[17]</sup>制备了水飞蓟宾纳米结构脂质体(NLCs)其平均粒径为232.1 nm,电动势为-20.7 mV, DSC表明水飞蓟宾在脂质体中以无定形态形式存在。体外释放药物的数据显示 NLCs 释放符合二级释放模型。以新西兰兔和昆明小鼠为实验动物,研究其药物代谢行为以及其在动物组织中的分布情况,相比于普通水飞蓟素注射剂, NLCs 显示出了更高的生物利用度和更长的血内流通时间。

何治尧等<sup>[18]</sup>合成甘草次酸-聚乙二醇-胆固醇偶合物,并通过荧光探针法测定其临界胶束浓度,再运用该材料制备具有肝细胞靶向作用的阳离子脂质体 DNA 复合物。吴超<sup>[19]</sup>制备了甘草次酸衍生物修饰去甲斑蝥素(NC)脂质体(GDNL),并考察其包封率和粒径等指标。另取小鼠分别尾静脉注射 GDNL 和 NC 水溶液,通过色谱测定给药后各组织中 NC 的浓度计算 GDNL 的肝靶向指数(TI)。

**5.3 纳米粒** 纳米粒(nanoparticle)是由高分子材料制成10~1000 nm的胶粒,给药后一般容易被单核巨噬细胞比较丰富的肝组织所摄取从而实现药物的被动靶向。肖菁等<sup>[20]</sup>采用界面聚合法制得了齐墩果酸聚氰基丙烯酸酯正丁酯纳米粒(OA-PBCA-NC),与齐墩果酸(OA)原药静脉给药相比,NC组能够明显改变OA在小鼠体内的分布情况,增加肝内药物量,同时延长药物清除时间,从而更加有利于其药效的充分发挥。

王钦等<sup>[21]</sup>合成了N-乳糖酰壳聚糖,并以此为材料制备了去甲斑蝥素纳米粒。通过FTIR, X射线衍射, DSC等技术考察纳米粒的相关性质,并考察纳米粒胶体和冻干粉末在不同释放介质中的释放行为。HPLC评价肝癌细胞SMMC-7721, HepG<sub>2</sub>对乳糖修饰去甲斑蝥素(Lac-NCTD),乳糖化去甲斑蝥素/N-乳糖酰壳聚糖纳米粒(Lac-NCTD GC NPs)的摄取作用。结果表明,经半乳糖修饰的壳聚糖纳米粒更可提高对小鼠实体瘤的抑制作用,表现出主被动双重靶向作用。

黄微等<sup>[22]</sup>将肝靶向分子甘草次酸偶联至聚乙二醇-聚(乳酸-羟基乙酸)(PEG-PLGA)嵌段共聚物上,以聚乙二醇维生素E(TPGS)为稳定剂,采用溶剂挥发法制备肝靶向纳米粒子,通过NMR, FTIR, 激光光散射, TME等方法对共聚物及纳米粒子的理化性质进行表征。结果表明,纳米粒子粒径为128.2 nm,电势为-16.2 mV,在电解质溶液中具

有较高的稳定性。细胞实验结果显示,该纳米粒子无明显细胞毒性,且甘草次酸的引入能显著增加肝癌细胞对纳米粒子的摄取几率,显示出其作为肝靶向药物载体的潜在价值。

**5.4 微乳** Wei Y G 等<sup>[23]</sup>以中链甘油酸,聚氧乙烯蓖麻油,癸酸酯,并加5%的羟丙基纤维素,将水飞蓟素制成自微乳化药物传递系统(self-microemulsifying concentrated microemulsion, SCM),微小的乳滴与小肠上皮细胞充分接触,极大地提高了药物的吸收表面积,而且表面活性剂也增加了药物的透过性。处方中加入的羟丙甲基纤维素,体内数据显示使得该系统比普通的自微乳制剂的生物利用度提高了3倍。

Li X R 等<sup>[24]</sup>制备和评价水飞蓟素自微乳化浓乳。以光散射法测定微乳的粒度及其分布,用透射电镜考察微乳的形态;加速试验法考察SCM的物理和化学稳定性;用透析袋法评价该SCM的释放特征;以市售水飞蓟素胶囊为对照, HPLC测定了SCM经家犬口服的生物利用度。韩昱等<sup>[27]</sup>筛选口服油包水(W/O)微乳(micro emulsion)处方以提高三七总皂苷(panax notoginsenoside, PNS)中人参皂苷Rb<sub>1</sub>的体内肠吸收,分别采用大鼠体内肠吸收、脂质体和并行人工膜(parallel artificial membrane permeability assay, PAMPA)等模型分别研究微乳的体内药代动力学及体外对膜流动性和药物膜转运性质的影响。谢珺等<sup>[26]</sup>研究了大鼠口服齐墩果酸自微乳给药系统后齐墩果酸的药动学特征。运用高效液相色谱-质谱联用法测定不同时间点血浆中齐墩果酸的质量浓度,选用了合适的内标,选择性离子监测,正离子及电喷雾离子化,并使用DAS 2.0统计软件分析。实验结果表明,与普通片剂对比,齐墩果酸自微乳给药系统显著提高了生物利用度。

**5.5 胶束** 聚合物胶束<sup>[27]</sup>(polymeric micelles, PMs)有高渗透率和保留效果,还可与许多配体分子如抗体片段、表皮生长因子、 $\alpha$ 2-糖蛋白、转铁蛋白和叶酸结合,更好的作用于靶细胞。这一特点已经用于运送多种肝靶向药物的临床前和临床研究。徐希明等<sup>[28]</sup>以聚维酮-磷酸-胆酸盐三元胶束为载体制备水飞蓟宾纳米胶束,水飞蓟宾纳米胶束多呈球形,平均粒径为61.2 nm,与参比制剂相比水飞蓟宾纳米胶束在小鼠体内吸收常数( $K_a$ )增大,达峰时间缩短,平均滞留时间(MRT)延长,峰浓度和生物利用度(AUC<sub>0-∞</sub>)增加。

## 6 展望

近年来,研究发现中药的多途径、多层次、多靶位的药理作用特点可作用于肝病发生的各个环节,因此在治疗肝炎、肝纤维化等方面有良好的应用价值。但是由于许多新型给药系统的设计、制备和质量评价理论一般仅适用于单一成分药物,并不适合成分繁多、理化性质复杂的中药。特别是中药复方由于成分更为复杂,因此研究难度加大。目前,大多数中药保肝药的新剂型还停留在单体化合物阶段,利用制剂新技术构建高效、长效的药物传递系统,制备中药或中药复方新剂型还很少。因此,将新型给药技术引入保肝中药的研究时,必须充分考虑中药与化学合成药物的不同,针对不同



的药物,采用不同的思路和方法,加强中药或和中药复方有效成分或有效部位的理化性质、生物药剂学和药物动力学研究,从而为肝脏疾病的防治提供安全可靠的治疗方案。

中药保肝药新型给药系统在制备工艺及质量控制等方面尚存在许多问题。例如,如何严格控制微粒粒度、如何保持体系的稳定性等问题尚未得到有效解决。建立质量评价方法时,首先需要确立以哪些活性成分作为指标,有时还需要根据药物性质与不同的剂型特征进行预处理,如破坏热力学稳定的胶束或微乳体系,对药物进行萃取,或采用灵敏度高的检测方法等。同时,必须建立一整套评价手段如 NMR, FTIR, DSC, 电镜等来表征给药体系是否已经稳定有效形成,这对质量评价体系的建立提出了更高的要求。

目前,微粒制剂因其能够提高药物稳定性、具有良好的缓释效果或明确的靶向作用而使其在提高中药保肝药药效、减小毒副作用等方面具有无可比拟的优势。而且由于所用材料便于进一步表面修饰,故可提高包封率、改变分布状态和靶向性可由被动靶向转变为主动靶向;同时,许多常用的保肝中药如水飞蓟素难溶于水和一般有机溶剂,口服后在体内的吸收率极低,因此采用制剂新技术设计新型药物传递系统以达到改善药物吸收、延长作用时间进而提高生物利用度,使药物浓集于靶区,提高疗效,降低毒副作用,是中药保肝药剂型研究的一个重点方向。随着受体介导的新型肝靶向材料不断合成,越来越多主动肝靶向制剂被开发出来,这将对中药肝靶向制剂的研究有显著推动作用。

#### [参考文献]

[1] 叶茂, 谢国祥, 赵爱华, 等. 超高效液相色谱-飞行时间质谱法测定苦参素注射液中苦参碱和氧化苦参碱[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(12): 1398.

[2] Xiao Y Y, Song Y M, Chen Z P, et al. The preparation of silybin-phospholipid complex and the study on its pharmacokinetics in rats[J]. Int J Pharm, 2006, 3(3): 77.

[3] Yue P F, Yuan H L, Li X Y, et al. Process optimization characterization and evaluation *in vivo* of oxymatrine-phospholipid complex[J]. Int J Pharm, 2006, 3(15): 139.

[4] 史亚军, 吴品江, 许润春, 等. 黄芩苷磷脂复合物基本性质研究[J]. 中草药, 2012, 43(1): 78.

[5] Ma Y, Li W Z, Gu J H. Preparation and evaluation of the solid dispersions of poorly soluble silybin[J]. Charm Pharm J, 2011, 20(6): 604.

[6] 韩刚, 王传胜, 索炜. 大黄酮固体体的制备[J]. 中国医院药学杂志, 2012, 13(26): 32.

[7] 方瑜, 向柏, 潘振华, 等. 姜黄素缓释滴丸的研究[J]. 中药材, 2010, 33(1): 111.

[8] 李松龙, 茹仁萍, 上官盈盈. 甘草酸二铵胃内滞留漂浮型缓释片兔体内的药理学[J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(3): 1709.

[9] 李宗伟, 李国锋, 张健泓. 苦参素凝胶骨架缓释片的 Beagle 犬药理学研究[J]. 中药材, 2010, 33(8): 1293.

[10] 吴云珍, 宋旭莹, 陆纪宏. 甘草酸二铵肠溶胶囊的制备与质量控制[J]. 医药导报, 2011, 30(11): 1079.

[11] Su Y L, Fu Z Y, Zhang J Y. Microencapsulation of Radix Salvia Miltiorrhiza nanoparticles by spray-drying[J]. Powder Technol, 2008, 184(1): 114.

[12] 段洪云, 张胜, 朱鹏飞. 三七总皂苷渗透泵控释片的研制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(6): 6.

[13] 吴晓丽, 王柏. 苦参素微孔渗透泵片的研制[J]. 中国药科大学学报, 2010, 41(1): 45.

[14] 陈永顺, 陈黎. 水飞蓟宾胶微球的制备及体外释药[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 24(7): 56.

[15] 倪晨, 赖春丽, 王倩, 等. 氧化苦参碱微球冻干制剂器官靶向性研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 16(21): 89.

[16] Xiao Y U, Song Y M, Ping Q N, et al. Preparation of silymarin proliposome: a new way to increase oral bioavailability of silymarin in beagle dogs[J]. Int J Pharm, 2006, 319(12): 162.

[17] Jia L j, Zhang D R, Li Z Y, et al. Nanostructured lipid carriers for parenteral delivery of silybin; biodistribution and pharmacokinetic studies[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2010, 80(2): 213.

[18] 何治尧, 何谷, 宋相容. 次酸修饰的长循环阳离子脂质体 DNA 复合物的制备[J]. 中国药理学杂志, 2011, 46(11): 846.

[19] 吴超, 郭伟英, 张磊. 甘草次酸衍生物修饰去甲斑蝥素脂质体的制备及其小鼠肝靶向性实验研究[J]. 中国药房, 2009, 20(28): 2184.

[20] 肖菁, 李新中, 刘韶, 等. 界面聚合法制备齐墩果酸聚氧基丙烯酸正丁酯纳米囊及其质量考察[J]. 中国药房, 2006, 17(20): 1553.

[21] 王钦, 陈晓艳, 贝永燕, 等. 去甲斑蝥素 N-乳糖酰壳聚糖纳米粒的肝靶向抗肿瘤药理学评价[J]. 中国新药杂志, 2010, 19(19): 1816.

[22] 黄微, 王平, 王蔚, 等. 甘草次酸修饰 PEG-PLGA 纳米粒的制备及与肝癌细胞的亲和性[J]. 高等学校化学学报, 2011, 32(2): 416.

[23] Wei Y G, Ye X L, Shang X G, et al. Enhanced oral bioavailability of silybin by a supersaturatable self-emulsifying drug delivery system (S-SEDDS)[J]. Colloid Surface A, 2012, 396: 22.

[24] Li X R, Pei Y S, Huang Y Q, et al. Invitro *in vivo* evaluation of a self-microemulsifying drug delivery system for silybin[J]. Charm Pharm J, 2009, 13(18): 342.

[25] 韩旻, 傅韶, 方晓玲. 三七总皂苷油包水微乳的处方筛选及体内外评价[J]. 药学学报, 2007, 42(7): 780.

[26] 谢珺, 温明, 刘建明. 齐墩果酸口服自微乳在大鼠体内的药理学研究[J]. 中成药, 2012, 2(26): 198.

[27] Utam K, Prasanna P, Supriya S. Advances in polymeric micelles for drug delivery and tumor targeting[J]. Nanomedicine, 2010, 6(6): 714.

[28] 徐希明, 朱源, 李强, 等. 水飞蓟宾纳米胶束的制备及其鼠体内药理学研究[J]. 中国药理学杂志, 2005, 40(24): 1874.



## Advance in hepatic protective formulations of traditional Chinese medicine and their quality control methods

JU Li-na, TONG Shan-shan, WANG Liang, YU Jiang-nan\*, XU Xi-ming  
(School of Pharmacy, Jiangsu University, Zhenjiang 212013, China)

[**Abstract**] As many traditional Chinese medicines have been founded to have protective effect on liver damage in recent years, they have also got involved in increasingly wide clinical application. Meanwhile, with the development of new hepatic protective formulations of traditional Chinese medicines, we have set increasingly higher requirements for quality control methods and measures. This essay summarizes the advance in studies on hepatic protective formulations of traditional Chinese medicine and their quality control methods in the combination of relevant domestic and foreign literatures, looking into the future of the development of new hepatic protective formulations of traditional Chinese medicines.

[**Key words**] traditional Chinese medicine; hepatic protection; formulation; quality control

doi:10.4268/cjcm20122002

[责任编辑 马超一]