

中图分类号: R932; R283

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2026)09-0061-07

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.09.013



含青蒿素纳米脂质体与紫草辅药的“药辅合一” 复方紫云膏制备研究*

胡萍萍^{1,2}, 夏伟¹, 陈婷¹, 李颜鹏^{1,2}, 贺娟^{1△}

(1. 中国人民解放军联勤保障部队第九二〇医院, 云南 昆明 650032; 2. 大理大学药学院, 云南 大理 671000)

摘要:目的 基于“药辅合一”理念制备含青蒿素纳米脂质体与紫草辅药的复方紫云膏。方法 以大豆卵磷脂和胆固醇为载体, 采用薄膜水化-超声法制备青蒿素纳米脂质体, 采用高效液相色谱法测定其包封率, 采用透射电子显微镜验证脂质体的形态特征, 采用傅里叶红外光谱仪测定脂质体对青蒿素的包埋作用。通过 Box-Behnken 响应面法优选青蒿素纳米脂质体的制备工艺。结果 最佳制备工艺为药脂比 12:1, 胆磷比 2:1, 成膜温度 40℃。制备的青蒿素纳米脂质体呈规则球形, 分布无聚集, 粒径均一, 平均粒径为 (80 ± 5) nm, 且稳定性良好。用该青蒿素纳米脂质体制备的复方紫云膏外观质地均匀, 呈紫红色的软膏半固体; 且其基质分布均匀, 无明显聚集或结晶析出。结论 成功制备了理化性质良好的青蒿素纳米脂质体溶液, 并将复方紫云膏基质与脂质体载药功能结合, 保留了复方紫云膏的皮肤促渗活性。验证了辅料与药物协同增效的可行性, 可提升药物的协同作用与传递效率。

关键词: 药辅合一; 青蒿素; 纳米脂质体; 薄膜水化法; Box-Behnken 响应面法; 复方紫云膏

Preparation of Compound Ziyun Ointment Containing Artemisinin Nanoliposomes and Arnebiae Radix Based on the Concept of "Drug - Excipient Integration"

HU Pingping^{1,2}, XIA Wei¹, CHEN Ting¹, LI Yanpeng^{1,2}, HE Juan^{1△}

(1. The 920th Hospital of Joint Logistics Support Force of the PLA, Kunming, Yunnan 650032, China; 2. School of Pharmacy, Dali University, Dali, Yunnan 671000, China)

Abstract: Objective To prepare Compound Ziyun Ointment Containing artemisinin nanoliposomes and Arnebiae Radix based on the concept of "drug - excipient integration", and to optimize its formulation process. **Methods** With soybean lecithin and cholesterol as carriers, a thin - film hydration - ultrasound method was used to prepare artemisinin nanoliposomes. The encapsulation efficiency of nanoliposomes was determined by the high - performance liquid chromatography (HPLC), and the morphological characteristics of nanoliposomes were verified by transmission electron microscopy. The encapsulation effect of the nanoliposomes on artemisinin was determined by the Fourier transform infrared spectroscopy. The preparation process of artemisinin nanoliposomes was optimized by the Box - Behnken response surface methodology. **Results** The optimal preparation process was as follows: the drug - lipid ratio was 12:1, the bile - phosphorus ratio was 2:1, and the film - forming temperature was 40℃. The prepared artemisinin nanoliposomes had a regular spherical shape, no aggregation, uniform particle size, with an average particle size of (80 ± 5) nm, and good stability. The Compound Ziyun Ointment prepared with artemisinin nanoliposomes had a uniform appearance and texture, appearing as a purple red semi - solid ointment. The microscopic observation results showed that the matrix distribution was uniform, without obvious aggregation or crystal precipitation. **Conclusion** The artemisinin nanoliposome solution with favourable physicochemical properties was successfully prepared. By integrating the Compound Ziyun Ointment matrix with the drug - loading functionality of the liposomes, the formulation retains the skin permeation - enhancing activity of Compound Ziyun Ointment, and verifies the feasibility of synergistic enhancement between excipients and drugs, which can improve the synergistic effect and delivery efficiency of drugs.

Key words: drug - excipient integration; artemisinin; nanoliposome; thin - film hydration - ultrasound method; Box - Behnken response surface methodology; Compound Ziyun Ointment

“药辅合一”是中药制剂工艺的核心特征, 体现药材功能组分与制剂辅料间的协同关系。该理论基础在于发现特定物质的双向功能特性, 即既具备生物活性组分与主方配伍的协同效应, 又能通过其理化性质实

现制剂的结构构建。通过筛选具备双重功能的组分材料, 在实现协同增效的同时满足制剂的成型需求, 从而达成制剂工艺的多重优化目标。青蒿素是一种从中药青蒿中提取的倍半萜内酯化合物^[1], 自20世纪70年代

*基金项目: 中国人民解放军联勤保障部队第九二〇医院院管课题军事医学研究专项[2023YCGJ05]。

第一作者: 胡萍萍, 女, 硕士研究生在读, 药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)18853661070@163.com。

△通信作者: 贺娟, 女, 硕士研究生, 副主任药师, 研究方向为药理学, (电子信箱)hhejuan@126.com。

屠呦呦教授发现青蒿素以来,诸多研究发现,青蒿素具有抗疟疾^[2]、抗肿瘤^[3]、抗炎杀虫^[4]、调节免疫^[5]等功效。青蒿素始载于《肘后备急方·卷三》,曰:“青蒿一握,以水二升渍,绞取汁,尽服之。”^[6]但低水溶性与化学不稳定性限制了其经皮递送的效率。紫云膏由紫草、当归、麻油、蜂蜡等天然成分精制而成^[7],其组方承袭了中医“活血化瘀、解毒生肌”的理论精髓,历代医籍如《本草纲目》^[8]、《医宗金鉴·外科心法要诀》^[9]等均记载其用于治疗疮疡肿毒、烫伤、湿疹、皮肤皲裂等。其核心成分紫草富含萘醌类化合物如紫草素,具有显著的抗炎^[10]、抗菌^[11]、促表皮修复作用^[12]。当归中的阿魏酸、挥发油等则通过调节局部微循环、抑制氧化应激协同增强疗效^[13]。两者配伍可加速深层组织修复,使创面保湿。为了提高复方紫云膏的稳定性,本研究中运用“药辅合一”理念设计青蒿素纳米脂质体,优化青蒿素的缓释性能与皮肤渗透性,探索中药复方经皮给药系统的新路径。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

Acquity UPLC I - Class Plus 型高效液相色谱(HPLC)仪(美国 Waters 公司);JEM - 1400 Flash 型透射电子显微镜(日本 Jeol 电子株式会社);R - 210 型旋转蒸发仪(瑞士 Buchi 公司);UV5 型紫外分光光度计(梅特勒托利多仪器 <上海> 有限公司);FT IR - 1500 型傅里叶红外光谱(IR)仪(中世沃克公司);TG16 - W 型离心机(湖南湘仪仪器有限公司);AK - 040SD 型智能超声波清洗器(上海科导超声仪器有限公司,功率为 240 W,频率为 40 kHz);BP121S 型分析天平(北京赛多利斯科学仪器有限公司,精度为 0.1 mg);FD - 1 - 50 型真空冷冻干燥机(上海比朗仪器有限公司);DF - 1012 型焦热式恒温加热磁力搅拌器(上海力辰邦西仪器科技有限公司)。

1.2 试药

青蒿素对照品(合肥博美生物科技有限责任公司,批号为 RT310022,含量 $\geq 98\%$);胆固醇(上海麦克林生化科技股份有限公司,批号为 C16427967);大豆卵磷脂(天津众联化学试剂有限公司,批号为 20240518);二氯甲烷(西陇科学股份有限公司,批号为 20240320);甲醇(国药集团化学试剂有限公司,批号为 20230410);磷酸(上海麦克林生化科技股份有限公司,批号为 P829844);紫草(安徽润芙蓉药业有限公司,批号为 01 - 2130101);白芷(安徽亳州药材市场,批号为 01210102);冰片(云南林缘香料有限公司,批号为 200616);蜂蜡(河北徐氏蜂蜡有限公司,批号为 F210102);初榨芝麻油(云南华辉盛粮油有限公司,批号为 20230423);乙腈(色谱纯,美国 Thermo 公司,批号为 184856);水为娃哈哈纯净水。试验

用中药材经中国人民解放军联勤保障部队第九二〇医院胡萍萍药师鉴定为正品。

2 方法与结果

2.1 复方紫云膏制备

2.1.1 样品制备^[14]

采用分阶段控温法制备。将初榨芝麻油升温至 $(130 \pm 2)^\circ\text{C}$,加白芷、当归,当白芷呈均匀琥珀色时投入主药紫草,持续加热,转移至 50°C 恒温培养箱中浸渍 24 h,投入蜂蜡及冰片,过滤,磁力搅拌,充分熔融,冷却凝固,即得。

2.1.2 考察指标与考察结果

考察指标:1)外观性状。室温下观察样品的色泽、均匀性等外观性状,应符合 2020 版《中国药典(四部)》^[16]相关规定。2)肤感测试。取样品 $(0.5 \pm 0.05)\text{g}$,均匀涂抹于手臂,观察其铺展难易程度及皮肤油润程度。3)离心稳定性。取样品 10 g,置离心管,离心(转速为 $3\,500\text{ r/min}$)15 min,采用目视检查法判定样品有无乳析及油水分离现象。4)耐热稳定性。取样品 10 g,置恒温培养箱中, 50°C 条件下放置 6 h,取出,待恢复至室温 $(20 \sim 25^\circ\text{C})$ 后,评估样品的色泽、质地等表观特征变化,以及有无渗液、分层、起泡等不稳定现象。5)耐寒稳定性。取样品 10 g,分别置 4°C 和 -20°C 低温冰箱冷藏层中放置 24 h,取出,待恢复至室温 $(20 \sim 25^\circ\text{C})$ 后,评估样品的色泽、质地等表观特征变化,以及有无渗液、分层、起泡等不稳定现象。6)长期储存稳定性。取样品 10 g,置软膏盒内,室温 $(20 \sim 25^\circ\text{C})$ 条件下放置 3 个月,观察其外观性状是否变化,以及有无渗液、分层、起泡等不稳定现象。

考察结果:样品外观有光泽,均匀细腻;肤感无颗粒,吸收较快;离心后不分层,颜色均匀;油水不分离,无析出物。

2.2 青蒿素纳米脂质体制备与表征

2.2.1 样品制备

采用薄膜水化 - 超声法制备。按比例精密称取青蒿素 10 mg、胆固醇 20 mg、大豆卵磷脂 80 mg,置圆底烧瓶中,加二氯甲烷与甲醇的混合溶剂,超声处理(功率为 240 W,频率为 40 kHz)20 min,使物料充分溶解,用旋转蒸发仪在 $(40 \pm 5)^\circ\text{C}$ 恒温水浴中缓慢减压,形成均匀的脂质薄膜,随后加水进行水合处理,置 50°C 恒温振荡器中持续振荡 30 min 使薄膜分散,再次超声处理 20 min,得悬浮液,经 2 次梯度过滤(依次通过 $0.45, 0.22\ \mu\text{m}$ 微孔滤膜),得淡黄色混悬液,即青蒿素纳米脂质体溶液,密封,暂存于 -4°C 低温环境中,备用。

2.2.2 结构表征

取青蒿素纳米脂质体溶液适量,用水稀释,取少量

滴在载玻片表面,经磷钨酸染色处理后转移至观察铜网,待溶剂完全挥发后,采用透射电子显微镜观察,可见分散性良好的纳米颗粒,呈规则球形,表面无明显粗糙特征,分布无聚集,粒径均一,平均粒径为 (80 ± 5) nm,且稳定性良好,符合单层囊泡的典型形貌特征。详见图1。

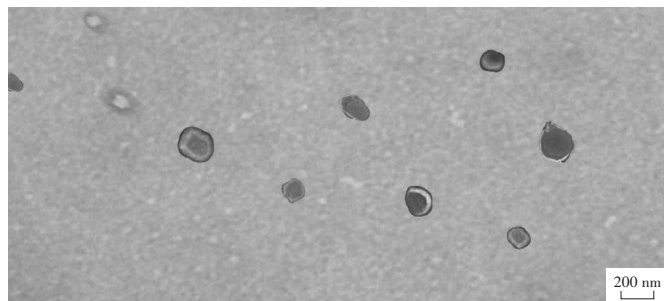


图1 青蒿素纳米脂质体电子显微镜图($\times 50\,000$)

Fig. 1 TEM image of artemisinin nanoliposome ($\times 50\,000$)

2.2.3 结构性质

取青蒿素对照品和青蒿素纳米脂质体各适量,采用傅里叶IR仪测定其结构。结果青蒿素对照品磷脂的特征峰分别出现在 $2\,923$, $2\,860$, $1\,735\text{ cm}^{-1}$ 处,青蒿素的特征峰分别出现在 $6\,679.752\,6$, $5\,978.649\,1$, $5\,802.981\,2$, $5\,279.674\,1$, $4\,982.136\,2$, $4\,646.975\,1\text{ cm}^{-1}$ 处。在青蒿素纳米脂质体的IR图中,磷脂的特征峰分别出现在 $5\,167.501\,2$, $4\,521.178\,9$, $4\,392.562\,8\text{ cm}^{-1}$ 处,青蒿素的特征峰分别出现在 $5\,887.965\,8$, $5\,478.352\,9\text{ cm}^{-1}$ 处,表明脂质体对青蒿素具有包埋作用。详见图2。在青蒿素纳米脂质体的IR图中,观察到磷脂特征峰的显著位移现象,原位于 $2\,923$, $2\,860$, $1\,735\text{ cm}^{-1}$ 的吸收峰分别迁移至 $5\,167.501\,2$, $4\,521.178\,9$, $4\,392.562\,8\text{ cm}^{-1}$ 。表明磷脂分子的化学环境发生了改变,其羰基及烷基链的振动能级因分子间的相互作用而升高,提示磷脂极性头或疏水尾与青蒿素分子间存在氢键或范德华力作用。同时,脂质体IR图中,在 $5\,887.965\,8$, $5\,478.352\,9\text{ cm}^{-1}$ 处清晰地检出了青蒿素特征峰,虽较对照品的峰位(如 $5\,978.649\,1$, $5\,802.981\,2\text{ cm}^{-1}$)发生了位移,但其关键官能团振动模式的保留性出现,表明青蒿素的分子结构在包埋过程中保持完整,未发生化学降解。磷脂特征峰位移与青蒿素特征峰共现的综合证据链确证脂质体双分子层成功将青蒿素包封于其疏水腔或界面区域,形成了物理包埋复合物,该结论与图2所示IR图特征高度吻合,为青蒿素纳米脂质体的结构稳定性及载体功能提供了直接的谱学依据。

2.3 青蒿素纳米脂质体包封率与载药量考察

2.3.1 色谱条件

色谱柱:Agilent Eclipse Plus C_{18} 柱($250\text{ mm} \times 4.6\text{ mm}$,

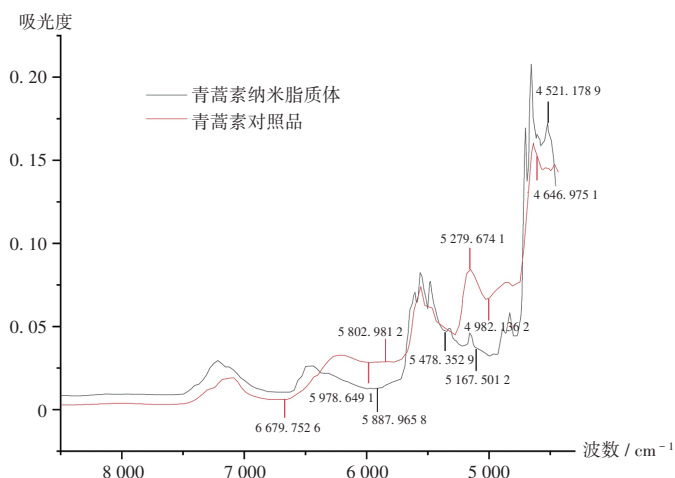


图2 青蒿素对照品和青蒿素纳米脂质体的红外光谱图

Fig. 2 Infrared spectra of artemisinin reference substance and artemisinin nanoliposomes

$5\text{ }\mu\text{m}$);流动相:乙腈-水($45:55, V/V$);流速: 1.0 mL/min ;检测波长: 292 nm ;柱温: $30\text{ }^{\circ}\text{C}$;进样量: $10\text{ }\mu\text{L}$ 。

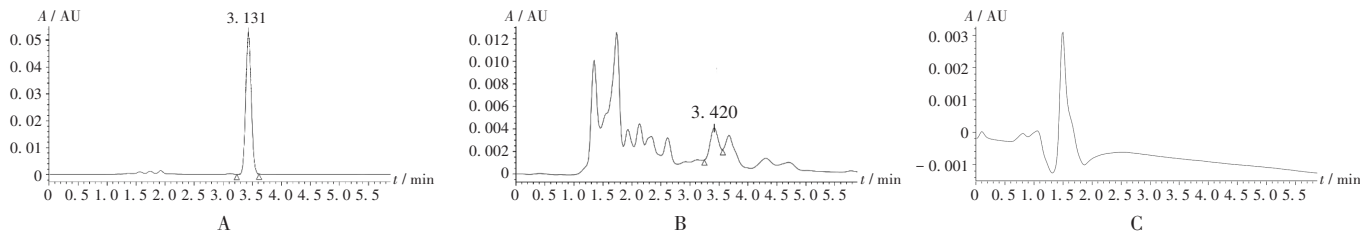
2.3.2 方法学考察

专属性试验:取2.2.1项下青蒿素纳米脂质体溶液、加甲醇至青蒿素破乳后的溶液及不含青蒿素的辅料空白载体溶液(空白胶束溶液),按2.3.1项下色谱条件进样测定,记录色谱图。结果青蒿素破乳后溶液的保留时间约为 3.420 min ,青蒿素纳米脂质体溶液在相应保留时间处有色谱峰出现,空白胶束溶液在相应时间处无色谱峰出现。表明空白胶束的辅料(胆固醇和大豆卵磷脂)对青蒿素含量的测定无干扰,方法专属性良好。详见图3。

线性关系考察:取青蒿素对照品 10 mg ,精密称定,置 10 mL 容量瓶中,加流动相溶解并定容,制成质量浓度为 $1\,000\text{ }\mu\text{g/mL}$ 的对照品贮备液。精密吸取 5 mL ,置 10 mL 容量瓶中,加流动相定容,制成质量浓度为 $500\text{ }\mu\text{g/mL}$ 的对照品溶液,加流动相逐级稀释成质量浓度分别为 $1\,000.000$, 500.000 , 250.000 , 125.500 , 62.500 , 31.250 , $15.625\text{ }\mu\text{g/mL}$ 的系列对照品溶液。分别吸取上述系列对照品溶液 $10\text{ }\mu\text{L}$,经 0.45 , $0.22\text{ }\mu\text{m}$ 微孔滤膜过滤,按2.3.1项下色谱条件进样测定,以进样质量浓度($X, \mu\text{g/mL}$)为横坐标、峰面积(Y)为纵坐标进行线性回归,得回归方程 $Y=9\,139.980\,6X+8\,918.432\,8$ ($R^2=0.999\,9$, $n=7$)。结果表明,青蒿素的质量浓度在 $15.625\sim 1\,000.000\text{ }\mu\text{g/mL}$ 范围内与峰面积线性关系良好。

2.3.3 包封率与载药量计算公式

包封率($\%$)=脂质体中药物量/青蒿素投药量 $\times 100\%$;载药量($\%$)=脂质体中药物量/(青蒿素投药量+辅料总质量) $\times 100\%$ 。



A. 青蒿素纳米脂质体溶液 B. 破乳后的溶液 C. 空白胶束溶液

图 3 高效液相色谱图

A. Artemisinin nanoliposome solution B. Post - demulsification solution C. Blank micelle solution

Fig. 3 HPLC chromatograms

2.4 青蒿素纳米脂质体冻干粉制备

取 2.2.1 项下青蒿素纳米脂质体溶液适量,加磷酸盐缓冲液,先置- 40 ℃条件下预冻 24 h,再置- 60 ℃冷冻干燥机中真空冷冻干燥(≤ 0.01 mbar),得外观呈白色、质地疏松的粉末状固体,即得。测得其平均包封率为(51.20 ± 2.42)%,粒径为(80.67 ± 10.96)nm。

2.5 青蒿素纳米粒脂质体制备工艺优化

2.5.1 单因素试验

分别考察药物与脂质体质量比(药脂比,8:1,10:1,12:1,14:1,16:1),胆固醇与磷脂比质量比(胆磷比,2:1,3:1,4:1,5:1,6:1),成膜温度(20,30,40,50 ℃)对青蒿素纳米脂质体包封率的影响,结果见图 4。可见,药脂比、胆磷比、成膜温度 3 个因素对包封率均有显著影响。其中,药脂比和成膜温度对包封率的影响趋势相似,均呈先升后降的抛物线趋势,分别在 12:1 和 40 ℃时达最大值;胆磷比对包封率的影响随比例增大而递减。

2.5.2 Box - Behnken 响应面法

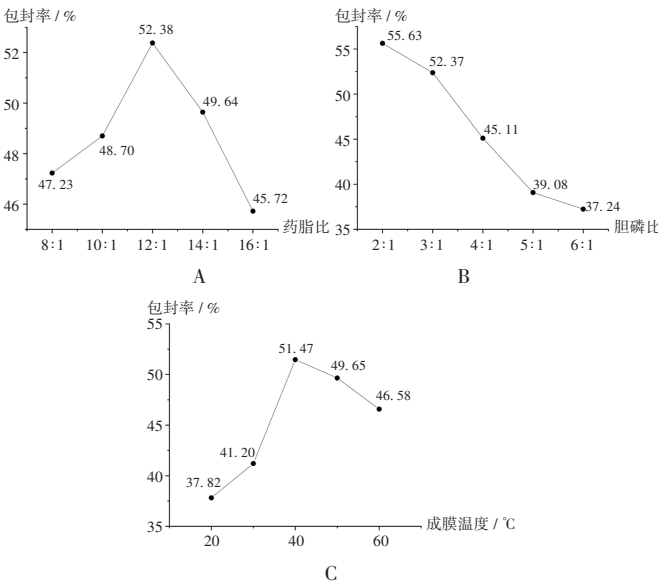
试验设计与结果:采用 Design Expert 13.0 软件建立三因素三水平的 Box - Behnken 中心组合试验,根据单因素考察结果,分别以药脂比(因素 A)、胆磷比(因素 B)、成膜温度(因素 C)为考察因素,以包封率(Y)为响应值,采用 Box - Behnken 响应面法优选青蒿素纳米脂质体的制备工艺。因素与水平见表 1,试验设计与结果见表 2。

表 1 Box - Behnken 响应面法试验设计因素与水平

Tab.1 Design factors and levels of the Box - Behnken response surface methodology

水平	因素 A	因素 B	因素 C(℃)
- 1	8:1	2:1	30
0	10:1	4:1	40
1	12:1	6:1	50

模型建立与方差分析:采用 Design Expert 13.0 软件建立 Box - Behnken 模型,并进行方差分析,得二次项回归方程 $Y = 62.32 - 0.4925A + 0.0625B + 0.57C + 0.525AB + 0.21AC - 1.03BC - 5.37A^2 - 5.96B^2 - 6.04C^2$ 。由表 3 可见,模型决定系数(R^2)为 0.9895,模



A. 药脂比 B. 胆磷比 C. 成膜温度

图 4 各因素对青蒿素纳米脂质体包封率的影响

A. Drug - lipid ratio B. Bile - phosphorus ratio C. Film - forming temperature

Fig. 4 Effects of various factors on the encapsulation efficiency of artemisinin nanoliposomes

表 2 Box - Behnken 响应面法试验设计与结果

Tab.2 Design and results of the Box - Behnken response surface methodology

序号	因素 A	因素 B	因素 C	包封率(%)	序号	因素 A	因素 B	因素 C	包封率(%)
1	-1	-1	0	52.16	10	-1	0	1	51.83
2	0	0	0	62.32	11	0	0	0	61.63
3	0	1	-1	51.12	12	0	1	1	50.31
4	-1	0	-1	51.22	13	0	0	0	61.96
5	0	0	0	61.61	14	1	-1	0	50.36
6	1	1	0	50.88	15	-1	1	0	50.58
7	1	0	1	51.03	16	0	0	0	61.06
8	0	-1	1	51.59	17	0	-1	-1	48.28
9	1	0	-1	49.58					

型 $P < 0.001$, 失拟项 $P > 0.05$, 变异系数(CV)为 1.58%,故可排除试验因素带来的不利影响,表明该模型拟合良好,可反映试验方法对青蒿素纳米脂质体包封率的影响。通过比较各因素间 F 值的大小可知,影响

青蒿素纳米脂质体包封率响应值的顺序从大至小为成膜温度(C) > 药脂比(A) > 胆磷比(B)。

响应面二次项相互作用对包封率的影响: 进一步

表 3 二次回归模型的方差分析结果

方差来源	平方和	自由度	均方	F 值	P 值
模型	483.71	9	53.75	73.34	< 0.000 1
A	1.94	1	1.94	2.65	0.147 7
B	0.03	1	0.03	0.04	0.842 3
C	2.60	1	2.60	3.55	0.101 7
AB	1.10	1	1.10	1.50	0.259 7
AC	0.18	1	0.18	0.24	0.638 7
BC	4.24	1	4.24	5.79	0.047 0
A ²	121.22	1	121.22	165.40	< 0.000 1
B ²	149.34	1	149.34	203.78	< 0.000 1
C ²	153.38	1	153.38	209.29	< 0.000 1
残差	5.13	7	0.73		
失拟项	0.99	3	0.33	0.32	0.811 9
纯误差	4.14	4	1.03		
总和	488.84	16			

注: $R^2 = 0.989\ 5$, $R^2_{\text{Adj}} = 0.976\ 0$, $R^2_{\text{Pre}} = 0.954\ 3$ 。

Note: $R^2 = 0.989\ 5$, $R^2_{\text{Adj}} = 0.976\ 0$, $R^2_{\text{Pre}} = 0.954\ 3$ 。

分析响应面二次项相互作用对包封率的影响, 结果见图 5。可见, 各因素间交互作用的响应面图均呈曲面, 表明各因素交互作用对响应值均存在影响。从三维响应面图来看, 包封率随药脂比(A)和胆磷比(B)的变化均呈先升后降趋势, 响应面呈倒“U”型曲面, 表明 2 个因素对包封率的影响存在最优区间; 从二维等高线图来看, 等高线呈近似椭圆形, 表明 2 个因素间存在一定交互作用, 但交互效应相对较弱。二维等高线中心区域对应包封率的最高值, 进一步验证了最优工艺参数的范围。这与表 3 中的方差分析结果一致, 具有一定可靠性。综合考虑各因素间的交互作用均较弱, 二维等高线均趋于圆形。采用 Design Expert 13.0 软件对响应面试验数据进行分析, 得优化后各组分的最优配比, 即药脂比 12:1、胆磷比 2:1、成膜温度 40 °C, 此工艺条件下, 包封率最高可达 62.32%。

2.5.3 验证试验

按优选工艺条件制备 3 批(编号分别为 ART1, ART2, ART3)青蒿素纳米脂质体样品, 采用透射电子显微镜测定粒径, 按 2.3 项下方法测定包封率和载药量。结果见表 4, 表明优化后的工艺重复性良好, 可行性高,

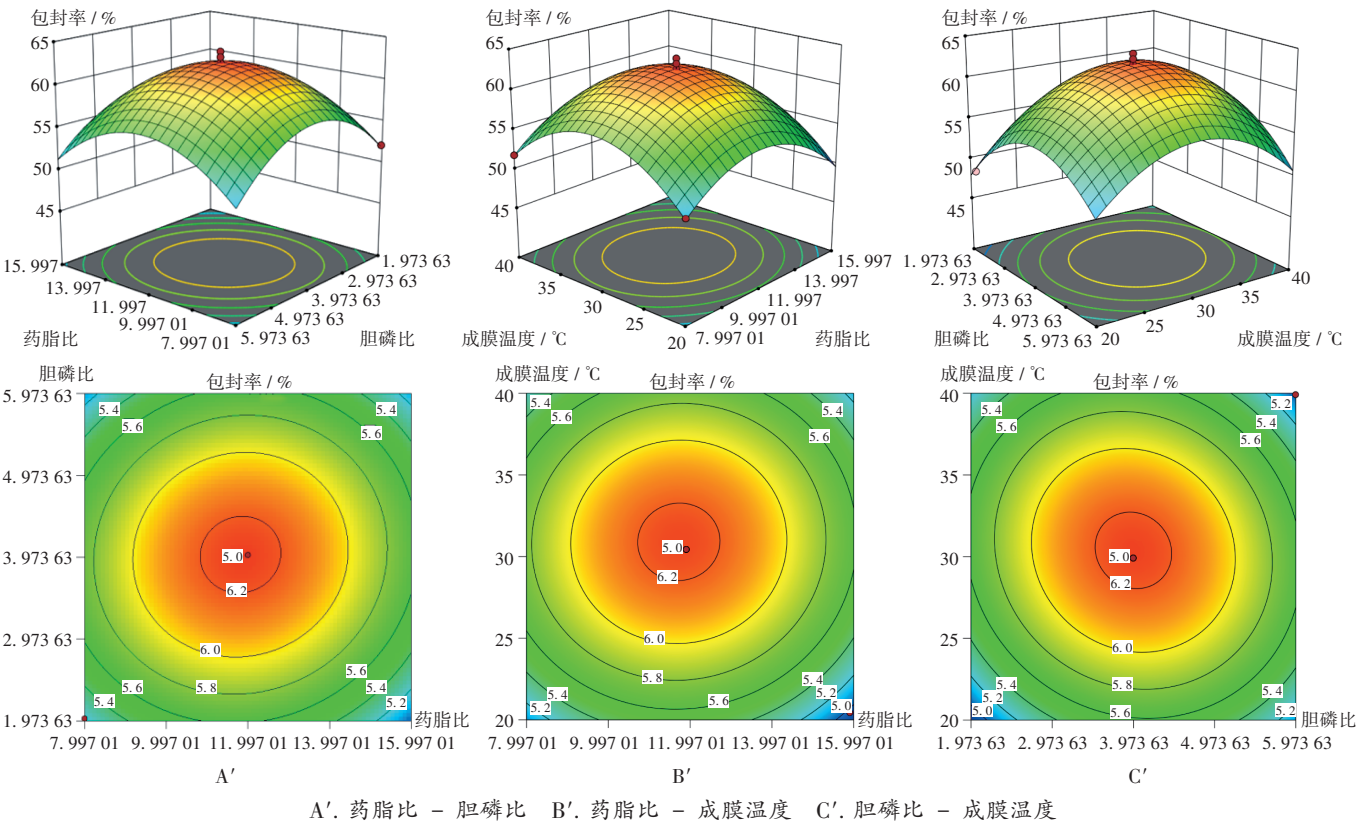


图 5 二次项交互作用对包封率影响的三维响应面图和二维等高线图

A'. Drug - lipid ratio - bile - phosphorus ratio B'. Drug - lipid ratio - film - forming temperature C'. Bile - phosphorus ratio - film - forming temperature

Fig. 5 Three - dimensional response surface and two - dimensional contour map of quadratic interaction on the encapsulation efficiency

且青蒿素粒子在溶液中的状态较稳定。

表 4 验证试验结果 (n = 3)

Tab. 4 Results of the validation test (n = 3)

编号	载药量 (%)	包封率 (%)	粒径 (nm)
ART1	12.07	54.30	85.67
ART2	11.58	56.71	88.93
ART3	11.73	55.63	95.97
$\bar{X} \pm s$	11.79 ± 0.25	55.55 ± 1.21	90.19 ± 5.26

2.6 含青蒿素纳米脂质体复方紫云膏制备与性质考察

2.6.1 样品制备

取 2.4 项下青蒿素脂纳米质体冻干粉适量,精密称定,以 200 r/min 的速率持续搅拌,缓慢、均匀地撒入复方紫云膏基质中,在 40℃ 条件下均匀搅拌,直至冻干粉完全分散均匀,无肉眼可见颗粒。继续搅拌至室温固化,即得含青蒿素纳米脂质体复方紫云膏。

2.6.2 基本性质考察

含青蒿素纳米脂质体复方紫云膏成品为质地均匀,呈紫红色的软膏状半固体;透射电子显微镜下可见基质分布均匀,无明显聚集或结晶析出。

3 讨论

紫云膏适用于皮肤炎症性疾病、感染性创面、瘙痒、光损伤等皮肤病^[16-17],其“药辅合一”的研发理念在皮肤病治疗领域具有显著优势。该制剂以青蒿素提取物为核心活性成分,针对其固有亲脂性导致的透皮吸收受限特性,采用大豆卵磷脂构建纳米结构脂质载体系统,实现了药物递送体系与功效成分的深度整合,在保持较高载药量的同时有效降低了生产成本,其含有的必需脂肪酸同时协同青蒿素发挥抗炎、修复作用^[18],体现了药用辅料与活性成分的协同增效作用。这种“载体即药效”的设计思路,使辅料系统突破了传统惰性介质的定位,直接发挥药效而参与治疗过程。处方中白芷(臣药)所含香豆素类成分与冰片(使药)的促渗作用形成协同效应^[14],构建多层次透皮吸收网络。临床前研究显示,青蒿素对 2,4-二硝基氯苯诱导的小鼠特异性皮炎能有效改善其症状^[19]。纳米级粒径的载体系统能有效穿透皮肤角质层屏障,其特有的脂质基层结构不仅增强了青蒿素在表皮层的蓄积,还通过调控药物在皮肤各层的梯度释放,使局部组织生物利用度提升 2.3~3.6 倍^[20]。这种“药辅合一”体系可解决天然活性成分经皮给药的关键技术瓶颈,为青蒿素类药物的局部给药开辟了新途径,体现了现代制剂技术与传统中药理论的深度融合。

本研究中制备了青蒿素纳米脂质体,其粒径较小,包封率较高。通过使用旋转蒸发仪蒸发出甲醇和二氯甲烷有机溶剂,可缩短制备时间。通过 Box-Behnken 响

应面法优化获得青蒿素纳米脂质体的最佳制备工艺为药脂比 12:1,胆磷比 2:1,成膜温度 40℃。该制剂兼具缓释与皮肤促渗功能,验证了中药复方“药辅合一”的可行性。本研究结果为后续动物模型验证制剂的抗炎与促修复活性提供了参考。

参考文献

[1] ZONGXIA YU, LI JX, YANG CQ, et al. The Jasmonate - Responsive AP2/ERF Transcription Factors AaERF1 and AaERF2 Positively Regulate Artemisinin Biosynthesis in *Artemisia annua* L. [J]. Molecular Plant, 2012, 5(2): 353 - 365.

[2] HERRMANN L, LEIDENBERGER M, QUADROS HC, et al. Access to Artemisinin - Triazole Antimalarials via Organo - Click Reaction: High In Vitro / In Vivo Activity against Multi - Drug - Resistant Malaria Parasites [J]. JACS Au, 2019, 171: 401 - 419.

[3] 郭玉婷, 郑海荣, 张 钰, 等. 青蒿的化学成分及药理作用的最新研究进展[J]. 西北药学杂志, 2023, 38(6): 241 - 249.

[4] GUSTAVO HRDS, GERONIMO G, GARCÍA - LÓPEZ JP, et al. Articaine in functional NLC show improved anesthesia and anti - inflammatory activity in zebrafish [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 19733.

[5] LONG Z, XIANG W, XIAO W, et al. Advances in the study of artemisinin and its derivatives for the treatment of rheumatic skeletal disorders, autoimmune inflammatory diseases, and autoimmune disorders: a comprehensive review [J]. Front Immunol, 2024, 15: 1432625.

[6] 葛 洪. 肘后备急方: 卷三[M]. 北京: 中华书局, 2000: 66.

[7] 陈实功. 外科正宗[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1956: 47 - 48.

[8] 李时珍. 本草纲目: 第 3 册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1979: 902 - 904.

[9] 吴 谦. 医宗金鉴·外科心法要诀[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1981: 201.

[10] SYARIFAH AN, SURYADI H, HAYUN H, et al. Detoxification of comfrey (*Symphytum officinale* L.) extract using natural deep eutectic solvent (NADES) and evaluation of its anti - inflammatory, antioxidant, and hepatoprotective properties [J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1012716.

[11] SHU G, XU D, ZHANG W, et al. Preparation of shikonin liposome and evaluation of its *in vitro* antibacterial and *in vivo* infected wound healing activity [J]. Phytomedicine, 2022, 99: 154035.

[12] CAO Y, YANG X, XING F, et al. Explore the action of MiRNA - 21 on shikonin and epidermal growth factor in regulating the proliferation and Apoptosis of HaCaT Cell [J]. Dermatologica Sinica, 2019, 38(4): 211 - 218.

[13] NAI JJ, ZHANG C, SHAO HL, et al. Extraction, structure, pharmacological activities and drug carrier applications of Angelica Sinensis polysaccharide [J]. Int J Biol Macromol, 2021, 183: 2337 - 2353.

[14] 王一帆, 熊 雄, 李 皓, 等. 复方紫云膏制备工艺的优化