

小檗碱微球的最新研究进展

刘善钊, 王慧敏*, 李斌

内蒙古医科大学中医学院, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2023年8月17日; 录用日期: 2023年9月13日; 发布日期: 2023年9月25日

摘要

目的: 综述小檗碱(BBR)微球的最新研究进展, 为进一步的相关工作提供有益参考。方法: 以“小檗碱”“盐酸小檗碱”“黄连素”“微球”“Berberine”“Berberine hydrochloride”“microsphere”为检索词, 逐一和联合检索中国知网、维普、万方和PubMed数据库, 对每一个检索界面进行逐一筛选。结果和结论: 最终筛选出23篇目标文献。文献分析表明: 微球可显著的增加BBR的生物利用度, 对BBR具有很好的缓释效应。未来应当着眼于对BBR微球功能的进一步开发, 丰富其制备材料的种类, 根据所需要的微球参数优化已有微球的制备方法和用量、开发相对于单一基质具有更多功能的复合剂型, 微球的药理作用与目标药物相结合, 进一步提高载药率、使药物精准释放, 解决相关微球的死吸附问题从而避免因微球基质的性质降低目标药物的利用率, 控时释放药物以进一步提高药物的利用率、安全性、精准给药和降低制备成本, 完善基础实验以便其能更早的服务于各行业。

关键词

小檗碱, 微球, 天然, 合成, 复合

The Latest Research Progress of Berberine Microspheres

Shanzhao Liu, Huimin Wang*, Bin Li

School of Traditional Chinese Medicine, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Aug. 17th, 2023; accepted: Sep. 13th, 2023; published: Sep. 25th, 2023

Abstract

Objective: To review the latest research progress of berberine (BBR) microspheres, and to provide useful reference for further related work. **Methods:** “小檗碱”“盐酸小檗碱”“黄连素”“微球”“Berberine”“Berberine hydrochloride”“microsphere”
*通讯作者。

rine” “Berberine hydrochloride” “microsphere” were retrieved one by one and jointly from CNKI, VIP, Wanfang and PubMed databases, and each retrieval interface was screened one by one. Results and Conclusion: 23 target literatures were selected. Literature analysis shows that microspheres can significantly increase the bioavailability of BBR and have a good slow-release effect on BBR. In the future, we should focus on the further development of the functions of BBR microspheres, enrich the types of preparation materials, optimize the preparation method and dosage of existing microspheres according to the required microsphere parameters, develop composite dosage forms with more functions than a single matrix, and combine the pharmacological action of microspheres with the target drugs to further improve the drug loading rate and enable accurate drug release. Solve the problem of dead adsorption of related microspheres to avoid reducing the utilization rate of target drugs due to the nature of microsphere matrix, control the release of drugs to further improve the utilization rate, safety, precise drug delivery and reduce the preparation cost, and improve the basic experiment so that it can serve various industries earlier.

Keywords

Berberine, Microsphere, Natural, Synthesis, Compound

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

小檗碱(BBR) (图 1)是一种存在于中药黄连、黄柏和三颗针中的生物碱, 具有广泛的抗菌作用[1], 主要被用在肠道的细菌性感染, 因其在热水中溶解, 在凉水中析出的特性, 因此不能静脉注射; BBR 的口味极苦导致患者口服的依从性低, 因此合适的剂型是 BBR 广泛应用的一种选择[2]。载药微球主要由微球状的基质和被载药物构成, 载药微球具有可以改变药物与生物体的接触形式、控制药物的释放速度、定点释放和控时释放药物的优点, 还可以改变药物的“溶解度”, 使目标药物具备了从包被材料上间接对药物进行修饰的潜力。从微球的基质材料来看, 微球可以分为天然高分子微球和合成的聚合物微球; 从微球基质的组成来看, 微球可以分为复合微球和非复合微球。近年来 BBR 微球的研究较为繁多, 因此本文将从天然高分子微球(壳聚糖类、明胶类、淀粉类、海藻酸类和 β -环糊精类), 合成高分子微球(β -环糊精聚合物类)和复合微球(海藻酸类、水凝胶类、其它类)这三方面来综述 BBR 微球的研究状况, 并提出其目前所面对问题所在, 并提出解决对应问题的相关建议, 以期为后来的相关研究提供参考[3]。

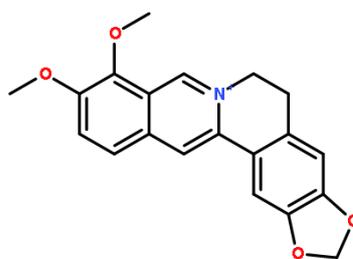


Figure 1. Chemical structure formula of berberine

图 1. 小檗碱化学结构式

2. 天然高分子微球

2.1. 壳聚糖微球

壳聚糖源自于甲壳类生物壳质内的甲壳素，具有良好的生物相容性、生物黏附性、安全无毒性、可降解性，还可使微生物的蛋白质变性、破坏细胞壁、改变细胞膜的通透性、阻止能量合成和干扰细胞的代谢从而发挥抗菌的作用[4]，此外，壳聚糖也可通过减少乙醛的产生、金属离子的螯合作用以及阻断自由基链反应从而发挥抗氧化的生理活性[5]，近年来多被用于组织工程和生物医药等领域，在作为载药材料和药物修饰等方面具有良好的应用前景[6]。林欣雨[7]等通过 SPG 膜乳化技术，制备了壳聚糖/BBR 缓释微球，膜透析法考察体外释药行为，结果表明，最佳条件为交联剂用量 8 mL，混合搅拌时间 112 min，体系温度 44℃，包封率 80.6%，载药量 13.89%，在 pH 值为 1.2、7.4 的释放介质中微球具有良好的缓释性能，释放均符合 Peppas 模型和 non-Fickian 扩散。证明该方法稳定可靠，可用于制备包封率高、缓释性能良好的壳聚糖/BBR 缓释微球。李海虹[8]等以壳聚糖、乙酸乙酯、Span-80、戊二醛为原料，用乳化交联法制备了负载 BBR 的壳聚糖载药微球，红外光谱证实 BBR 被装载于微球之中，以乙酸乙酯(50 mL)、1.5%壳聚糖(20 mL)、BBR (0.16 g)、Span-80 (3 mL)和 50%戊二醛(5 mL)为配比的处方制备的微球的载药率可达最大化。

由此可知，上述乳化交联法制备的微球比 SPG 膜乳化技术制备的微球载药量更大，但相对而言 SPG 膜乳化技术制备微球的粒径、包封率、缓释性能等更加的可控，再加上后来的快速膜乳化技术的兴起，使其在膜乳化的基础上更有操作简单、耗能低、条件温和和表面活性剂用量少的优点，对此，用快速膜乳化技术制备 BBR 相关的壳聚糖微球会更具优势，载药方法的更新或许可以改变其载药量低的状况。

2.2. 明胶微球

明胶源自于动物体内的胶质，具有无毒、无抗原性、缓释和可生物降解的优点[9]，在作为复合药物的基质材料和生物材料等方面作用突出，用其制备的药物传递系统可以提高药物的稳定性、疗效和降低药物的毒副作用，应用前景广阔[10]。杨红艳[11]等以 BBR、明胶、司盘和液体石蜡为原料制备了 W/O 型乳剂，而后以戊二醛作为交联剂制备了载药微球，单因素实验和效应面优化实验优化微球的制备工艺，当明胶质量占比为 12%、投药量为 25%、油水比为 4.79 时微球的包封率和载药率可达最大化，分别为 69.71%和 20.90%。扫描电镜结果显示，载药微球形态均匀圆整、表面光滑。由载药微球红外光谱图的结果分析可知，BBR 在 1389 和 1505 处的特征峰消失，这说明 BBR 被包裹在明胶的内部，在空白微球与 BBR 的混合物的红外光谱图显示，两者的特征峰并未消失，这说明两者之间不会发生反应，这为 BBR 的溶出提供了理论基础。X-射线衍射图谱也证实了 BBR 被物理性的填充到了明胶内部。通过浆法对体外溶出度进行考察，结果显示，0.5 h 的药物释放率低于 20%，12 h 的药物累计释放率为 90%以上，表明该载药体系的缓释性能优异。

由此可知，明胶制备的载药微球具有如下优点：① 0.5 h 的药物释放率低于 20%表明没有突释效应，药物总的释放时间在 12 小时以上，这间接地延长了药物的有效时间；② 12 h 内明胶微球中的有效成分可持续释放；③ 明胶微球的载药量相比于其它微球增加了 7.01%~19.721%，证明其具有大载药量的优点。基于不同的用药需求，可通过改善微球的制备方法以获得不同性能的微球，例如：粒径的调控、二次加工成复合剂型、根据所需要的药物峰值曲线拟合微球的缓释曲线、根据温度和湿度的需求设置温控和湿控微球等等。一般来说粒径对微球的影响主要体现在，粒径越大则其的释药速率越慢，施放时间长，相反则释药速率慢，释放的时间长。因此小颗粒明胶微球的未来应该集中在进一步提高药物的利用率、安全性、精准给药和降低制备成本等几方面。

2.3. 淀粉微球

淀粉是源自谷物中的一种多糖，基本结构为单糖分子，其价格低廉、无毒、吸附性优良和较好的生物相容性，在医药领域中多被用作赋形剂，微球是淀粉近年来比较新颖的研究方向，相关的研究集中在对其表面官能团的修饰、调节其的孔结构、引入新基团和符合机型的研发等方面[12]。杨黎燕[13]等以淀粉、司盘、吐温和环己烷为原料，用包埋法制备了装载 BBR 的缓释微球，均匀设计法优化微球的制备工艺。当 BBR 占比 5%，交联剂：0.9 g，乳化剂：0.9 g，反应时间：2 h 时，其包封率和载药量分别 87.96% 和 2.81%，微球的形态规整圆滑。但红外光谱和 X-衍射图谱结果显示，BBR 与微球之间并不是简单的物理混合而是发生了化学作用，形成了新的物质。

由此可知，该条件下淀粉微球对 BBR 的载药量相对较低，并且可能存在死吸附的问题，这其中的问题还有待进一步的研究，如果预先把 BBR 装载到纳米介孔材料中，再与淀粉微球进行复合或许可以解决此类问题的发生。因此，研发结构稳定、载药量大、缓释性能优异的淀粉微球将为 BBR 的淀粉微球药物传递系统提供前进的方向。

2.4. 海藻酸类微球

海藻酸源自于褐藻类生物，多被用作增稠剂和乳化剂，因其无毒、稳定、安全、可成凝胶和对 PH 敏感的特性，在医药领域中被广泛应用[14]。熊慧敏[15]等以 BBR、海藻酸钠、橄榄油、氯化钙、壳聚糖和乙酸为原料，采用乳化交联固化法制备了胃漂浮载药微球，Box-Behnken 实验优化微球配方。当橄榄油占比：15%，海藻酸钠：33.0 mg/mL，氯化钙：10.0 mg/mL，壳聚糖：10.0 mg/mL；其中橄榄油的占比影响了微球的漂浮能力。质量考察显示，微球的形状均匀、质硬且透明，平均粒径为 1.24 mm，密度比水低并且可漂浮在人工胃液中。微球表面的粗孔结构，为载药和缓释提供了结构基础，这使其包封率和累计释药量可达到 88.6%和 88.1%。李红桥[16]等以表面活性剂(辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯和聚氧乙烯醚-40 氢化蓖麻油)、助表面活性剂(1, 2-丙二醇)和油相(MCM)为原料制备了自乳化给药系统，以伪三元相图改良自乳化处方得到最佳比例为 32:32:16:20；而后以自乳化给药系统和海藻酸钠为原料制备成乳液，通过 SPG 膜把乳液注入到外油相中形成复乳，而后加入含有氯化钙的外油相乳液，而后超声交联使其形成自乳化微球载体。扫描电镜结果显示，载药微球为粒径 10.92 μm ，表面分布着大量约 300 nm 微孔的规整球体。差式热量扫描和 x 射线衍射证实 BBR 以无定形形态分布于自乳化微球的内部。体外释药结果显示，在酸性环境中自乳化载药微球的释药速率明显大于 BBR 的片剂，这可能与其的自由扩散、溶蚀和小乳滴的形成有关，所以增加其的缓释性能仍然具有挑战性。

因为 BBR 对胃肠道有刺激作用，所以多年来对其应用在口服给药的研究设计多集中在提高 BBR 在胃肠道中的缓释作用，胃漂浮微球的设计方面存在缺陷：首先其的粒径相对较大，这并不利于患者口服给药的依从性；其次虽然其是胃漂浮微球，但因胃体平时是蠕动的且并不会长时间的储蓄大量胃酸[17]，所以大颗粒的胃漂浮微球并没有太大的意义，若是想要控制 BBR 微球在胃里的释放速率，或许可以依据海藻酸钠的 PH 敏感性制备出 PH 敏感的小颗粒微球，并增加其的缓释性能，使 BBR 的释放和吸收更加的柔和。

此外，海藻酸钠本身具有抗氧化、调节免疫力、止血和稳定细胞结构的药理作用[18]，如果考虑到 BBR 和海藻酸钠协同去治疗消化相关的疾病，如：炎症性肠病，痢疾下血等疾病，考量其之间药理的共同机制以及最佳量比，而后进行相关的功能性修饰研究，这可为相关的消化道疾病提供参考。

2.5. β -环糊精微球

β -环糊精是一种源自于柑橘、苹果和葡萄之类的水果的果皮中提取的一种多糖，具有外亲水和内

亲脂的环状结构,在医药等领域方面,可改变药物的溶解性,并且具有掩味的作用,因此多被用作药物载体。尤静[19]等以 β -环糊精、环氧氯丙烷、司盘和吐温为原料采用反相乳液聚合法制得空白微球,而后通过温水浴和搅拌的方式把 BBR 装载在空白微球中,制得载药系统。体外释药结果显示,在人工胃液和人工肠液中的累计释药率分别为 23%和 98%,载药微球的累计释药规律主要是单纯扩散,并伴有 Fick 扩散。当 BBR 与 β -环糊精的质量比为 1:20 时可获得 70.12%的最佳包封率。由此可知, β -环糊精微球的 BBR 释药位置主要在肠道里,进一步的提高其的载药率和更加精确其的释药位置还有待进一步的研究。

3. 合成聚合物微球

β -环糊精聚合物类微球

β -环糊精聚合物是以 β -环糊精单体聚合而成,既保持了单体的优良特性,更有聚合物的高强度、易修饰和结构稳定的特性。吴文娟[20]等以 β -环糊精、环氧氯丙烷、乳化剂和煤油为原料,以反相乳液聚合的方法制备了装载 BBR 的 β -环糊精聚合物缓释微球。药物控释的结果显示,在人工胃液中微球的释药速率比人工肠液中的释药速率要大,并且在人工肠液中微球包合药物的稳定性相对更强。载药微球的释药规律符合稀释放,累计释药规律符合零级缓释方程。余丽丽[21]等以 β -环糊精和环氧氯丙烷的氢氧化钠水溶液作为分散相,以司盘-吐温为混合乳化剂合并煤油作为连续相制备空白微球;以浸泡法装载 BBR 制得 β -环糊精聚合物的载药微球。通过调节盐酸小檗碱和 β -环糊精之间的配比,结果得出,30:1配比的载药微球在 PH 值为 9.9 的释放介质中的缓释效果最佳,这为载药微球在肠中释放提供了条件。显微镜下结果显示,微球为 10 μm ~20 μm 的圆整球体。由此可知,相比于 β -环糊精微球而言 β -环糊精聚合物微球的释药位置可更加精准的控制胃里或肠里。

4. 复合微球

4.1. 海藻酸类复合微球

海藻酸类复合微球是在海藻酸应用的基础上,用其他的物质来取长补短的组合方式,这是改良单一基质应用的方法之一。江宇良[22]等用 BBR、海藻酸钠、淀粉、司盘、吐温和液体石蜡为原料,采用乳化凝胶法制备了装载 BBR 的复合式微球。微球呈分散的球态, BBR 被均匀的包裹在其内部,其的包封率可达 82.1%,具有良好的缓释效果,释药率可达 90%以上。许沛虎[23]等以海藻酸钠、大豆蛋白和氯化钙为原料,制备了装载 BBR 的复合式微球。所得产物为平均粒径在 $1000 \pm 100 \mu\text{m}$ 的光滑球体。其在模拟胃液中溶胀度小,溶出度为 20%;在模拟肠液中溶胀度为 2000%,溶出度为 98%;这说明 BBR 的溶出度可能与溶胀度有关,这可能与海藻酸钠对 PH 敏感有一定的联系。Wang [24]等以 BBR、海藻酸钠、明胶、司盘和交联剂(EDC/NHS)为原料制备成载药微球,而后把微球加入到壳聚糖醋酸酯溶液中制得被壳聚糖包被的微球缓释系统。其表现为平均粒径为 17.749 μm 的光滑微球,高比例的明胶和海藻酸钠可增大微球的粒径,增加转速和乳化时间则会降低微球的平均粒径。红外光谱结果证实微球内有新的化学键形成;微球的载药量和包封率分别为 3.52%和 98.92%;在人工胃液中的释药结果显示,开始 0.5 h 可释放 17.62%,8 h 的累计释放量可达到 71.29%,这说明此载药系统可具有良好的缓释效果。Zhang [25]等以海藻酸钠、明胶和 BBR 的冰醋酸水溶液为水相,以液体石蜡、司盘和吐温为油相,而后以水相、油相和异丙醇制成乳剂,然后再加入 EDC/NHS 的 MES 缓冲液,然后搅拌使载药微球形成,之后把载药微球干燥后浸泡在壳聚糖醋酸酯水溶液中,30 $^{\circ}\text{C}$ 环境下保持 30 min,最终形成负载 BBR 的壳聚糖包被的海藻酸钠/明胶缓释微球。所得产品为粒径在 368.2 μm 的海绵状球体。体外释药结果显示,在 0.5 h 和 8 h 的释

药率分别为 17.62%和 71.29%，这比市售的 BBR 片剂的体外释放的速率更慢，时间更长，并且没有突释情况的出现，这表明载药微球具有良好的缓释效果。动物实验结果显示，相对于 BBR 的市售片剂而言，载药缓释微球的药时曲线下面积(AUC)高出 152.5%，生物利用度要高 2.52 倍。

由此可知，复合微球可以改良非复合微球的缺陷，相比于淀粉微球与被载药物化学反应后的死吸附问题，海藻酸钠淀粉复合微球可以明显提高微球的载药率并具有缓释效果。相比于单一的海藻酸钠载药微球，其的复合载药微球的载药率和缓释率普遍较高，证明了复合微球具有更加优秀的缓释和载药性能。但其的粒径过于偏大，这限制了其的应用范围，因此接下来应当更加深化其的载药和释药性能，并根据应用所需赋予微球更经济的配方和生产工艺以及更多的功能，例如：PH 控释，靶向给药、湿度控释等等。

4.2. 水凝胶类微球

水凝胶是一种具有三维网状结构的亲水材料，具有良好的生物相容性、持续提供湿性环境和载药缓释的优点；水凝胶和微球结合载药或被制备成微球载药，可保持微球和水凝胶的双重特性。Zhu [26]等以 BBR 为目标药物，以海藻酸盐、液体石蜡、吐温和司盘为原料制备了装载 BBR 的海藻酸盐缓释微球，为了进一步对微球进行改性，后把海藻酸盐微球被覆于羧甲基壳聚糖水凝胶中。其结构表征提示，BBR 均匀的位于微球内部，把其被覆于水凝胶中大大提高了其的压缩性能；所得产品的包封率和载药量分别为 81.3%和 10.6%；体外释药结果显示，载药系统 80 h 的累计药物释放量可达到 82.6%，并且没有突释效果，这说明了载药系统的缓释性能良好。唐杰[27]等首先用海藻酸钙制备成微球并装载上 BBR，而后以载药微球、五水- β -甘油磷酸钠和胍基化壳聚糖为原料制备新型凝胶药物缓释系统。结构表征提示，其为平均粒径在 $65.39 \pm 10.34 \mu\text{m}$ 的光滑球体；在冷冻干燥后，微球的表面由光滑变得粗糙，这可能是因为微球在失去水的支撑后，微球内部的空室塌陷所致。红外光谱图和差式热量扫描图谱结果显示在载药微球中的 BBR 的特征峰形消失不见，说明其被装载到了微球之中。微球载药率可达到 7.9%。体外释药结果显示，将载药微球被覆于水凝胶中，药物的缓释速率有了极大的提高。以结肠炎小鼠模型为试药对象，结果显示，包被载药微球的水凝胶比单用 BBR 药物和载药微球的治疗效果要更好，可显著降低炎症因子的 mRNA 的表达，维持炎症细胞浸润的较低水平，这可有效地减少肠黏膜的损伤。蔡杰慧[28]等以 BBR、以海藻酸钙和壳聚糖盐酸盐为原料采用离子交联法制备载药微球，通过层层自组装的方法把羧甲基纤维素钠和壳聚糖盐酸盐(CHI)分别络合在载药微球的表面制备成新型载药缓释系统。结构表征提示，BBR 被均匀地装载在层层自组装载药微球的内部。电子千分尺和电子显微镜对载药微球的粒径表征，结果显示，微球大多分布在 $850 \mu\text{m} \sim 950 \mu\text{m}$ 。载药微球的体外溶胀性能测试的结果表明，随着时间的延长，当外环境为 $\text{pH} = 1.0$ 的盐酸溶液中时，表现出良好的抗溶胀性能，并且微球的外壳较少破裂，当外环境 pH 为 6.8 和 7.4 的 PBS 溶液时，表现出溶胀率先增大后减小的趋势，并出现外壳破裂和脱落的迹象，这为载药微球在肠中用药提供了实验条件的支持。其的包封率和载药量分别为： $(24.39 \pm 1.029)\%$ 和 $(4.25 \pm 0.015)\%$ 。体外释药结果显示，载药微球在碱性环境中更容易溶出，并且在 pH 值为 7.4 PBS 溶液中有突释的现象出现，这主要是由于载药微球的外壳脱落而引起某一时间段的释药现象。Tong [29]等用磺丁基醚- β -环糊精(SBE7- β -CD)和壳聚糖为原料，以甲氧嘧啶和 BBR 为被载药物，合成了凝胶微球。红外光谱显示，在凝胶微球中壳聚糖中的阳性离子基团与 SBE7- β -CD 中的阴性离子基团通过静电作用相互吸引形成了稳定的结构。差式热量扫描法对空白微球进行表征，结果显示， 59°C 的吸热峰对应了结晶水， 208°C 的吸热峰对应了空白微球的凝胶结构，这证实了 SBE- β -CD 与壳聚糖之间离子凝胶结构的形成；在载药微球中药物的特征峰消失，这证实了药物被装载在了微球里。BBR 的载药率和溶出度分别为 24.82%和 51.9%。结构表征提示，微球的分布多为球体和不规则体，载药微球可显著延长释药时间，并具有良好的

持续给药和杀菌作用。

由此可知, BBR 被载于外覆水凝胶的各类微球中时, 其的粒径普遍偏大, 载药率和释药率相对较小, 这可能与 BBR 在水中不易溶解的性能有关, 水凝胶的基质限制了其的溶出, 但若是首先把 BBR 包裹于类似于 β -环糊精这种内疏水外亲水的小球中, 然后再把其被覆于水凝胶中, 这或许可以提高其的载药率和释药性能。水凝胶因其大多数的制备材料简单, 具有优良的可再生性、三维网状的载药骨架、吸湿性, 并且容易被修饰成各种剂型, 可作为多种复合材料的中间链接, 这使得上述复合剂型的研发具有重要意义, 未来应当继续优化其的配方, 提高其的相关性能。

4.3. 其它

王哲[30]等以十二烷基磺酸钠和脯氨酸为原料, 采用水热沉淀法制备了中空微球, 再以 β -环糊精为载体包合 BBR, 然后将其被动载入上一步制成的中空微球中, 制得最终的载药系统中。结构表征提示, 载药微球表现为: 核-壳结构, 粒径为 $3\ \mu\text{m}\sim 5\ \mu\text{m}$, 壁厚为 $0.5\ \mu\text{m}\sim 1\ \mu\text{m}$, 微球内部结构表现为 $100\ \text{nm}\sim 300\ \text{nm}$ 棒状体相互交错排列。体外释药结果显示, 该载药微球的药物缓释时间可达 15 天, 并且没有突释现象。包封率和载药率实验结果显示, 20%的 β -环糊精的效果最好。Zhou [31]等以壳聚糖、吐温、乙基纤维素和聚磷酸钠为原料, 以 BBR 为被载药物, 以乳化溶剂挥发法制备了以壳聚糖装载药物的壳聚糖乙基纤维素的缓释微球。扫描电镜结果显示, 微球表现为平均 $5\ \mu\text{m}$ 的松散聚集的球体。体外释药结果表明, $c(\text{EC}): 1.5\%(\text{w/v})$, $c(\text{CS}): 2\%(\text{w/v})$, $V(\text{CS})/V(\text{EC}) = 1/2$ 为最佳制备条件; 在 PBS 中的累计药物释放可达 90%, 并且具有良好的缓释效果。史真[32]等以 BBR 为目标药物, 首先把 BBR 和磷脂制备成复合物, 通过单因素考察复合物的最佳制备条件; 而后以复合物、三聚磷酸钠和壳聚糖为原料把复合物包载于壳聚糖中制成微球。通过单因素考察和效应面法优化微球的制备条件, 结果得出, BBR 与壳聚糖的质量比为 1:0.99, 壳聚糖为 $2.48\ \text{mg/ml}$, 三聚磷酸钠为: $4.10\ \text{mg/ml}$ 。载药微球的体外释放采用透析法进行考察, 结果显示, 载药微球的缓释效果较好, 并且在离子强度高的释放介质中的缓释效果更好, 但释药量有所降低。用大鼠对载药微球做药动学实验研究, 结果显示, 血药浓度达到峰值的时间延迟了 4 倍, 达到峰值的浓度由 $0.168\ \text{mg/L}$ 增至 $0.651\ \text{mg/L}$, 表明在大鼠体内, 载药微球的生物利用度更高。

5. 结论及展望

由上可知, 部分微球可明显增加 BBR 的生物利用度, 可对 BBR 有缓释作用。但目前 BBR 微球剂型的种类并不充分, 粒径、载药率、释药率和缓释性能相差很大, 这说明其相关类目的可控阈值相对较宽泛, 这赋予了其更加广泛的应用空间。所以接下来 BBR 微球功能的进一步开发、丰富其制备材料的种类、根据所需要的微球参数优化已有微球的制备方法和用量、开发相对于单一基质具有更多功能的复合剂型是当前亟需面对的问题。此外, 微球的药理作用与目标药物相结合, 进一步提高载药率、使药物精准释放; 解决相关微球的死吸附问题, 尽量避免因微球基质的性质降低目标药物的利用率; 控时释放药物, 进一步提高药物的利用率、安全性、精准给药和降低制备成本; 完善基础实验以便其能更早的服务于各行业是当前应当着眼的问题。

BBR 是从中药黄连、黄柏和三颗针中提取的有效成分之一, 而中药自古以来就有良药苦口的说法, 这表明大多数中药的口感稍逊, 而改变中药的剂型不仅可以提高药物的生物利用度, 还可以提高患者对苦口良药的依从性, 再加上中药剂型的研究也是近些年来中药的研究热点所在, 因此广泛地开发适时有效的剂型, 使中药或中药单体与新剂型结合应用具有重要意义。

上述微球的相关参数如表 1 所示。

Table 1. Related parameters of various berberine microspheres**表 1.** 各种小檗碱微球的相关参数

制备方法	平均粒径, nm	封装率, %	载药量, %	释药率%/释药时间 h	0.5 h 释药率%	参考文献
SPG 膜乳化	50×10^3	80.6	13.89	85.7/24	5.3	[4]
乳化交联法	-	-	26.39	-	-	[5]
乳化化学交联法	131.81×10^3	69.71	20.90	90/12	40	[6]
包埋法	-	87.96	2.81	-	-	[7]
乳化交联固化法	1.24×10^6	88.6	-	88.1/12	-	[8]
SPG 膜乳化	10.92×10^3	32.57	-	23.5/2	-	[9]
反相乳液聚合法	-	70.12	-	23 (胃液)、98 (肠液)	-	[10]
反相乳液聚合法	-	-	-	-	-	[11]
反相乳液聚合法和共沉淀法	20×10^3	69.45	1.27	-	-	[12]
乳化凝胶法	-	82.1	-	90	-	[13]
-	1000×10^3	-	-	98/5	-	[14]
乳化法	17.749×10^3	98.92	3.52	71.29/8	17.62	[15]
乳化法	368.2×10^3	-	3.59	71.29/8	17.62	[16]
乳化/凝胶法	12.45×10^3	81.3	10.6	82.6/80	-	[17]
反向乳化/凝胶法	65.39×10^3	-	7.9	-	-	[18]
离子交联法	899.8×10^3	24.39	4.25	36/7.5	-	[19]
离子凝胶法	606.0	-	24.82	51.9	-	[20]
水热沉淀法	5×10^3	47.5	8.68	75/22	-	[21]
乳化溶剂挥发法	5×10^3	4.26	1.179	90/24	-	[22]
-	1307.0	79.750	-	94.05/24	-	[23]

参考文献

- [1] 杨彩云, 鲁启文, 罗桑, 等. 小檗碱靶向 Wnt5a/NPC1 信号通路调节脂自噬抑制动脉粥样硬化形成[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(18): 62-68. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.svfjx.20230936>
- [2] Lin, Y., Si, S. and Jiang, J. (2018) Antibacterial Activity of Berberine. *Acta Pharmaceutica Sinica*, **53**, 163-168.
- [3] 李昊宇. 负载纳米材料的聚醚醚酮功能化微球的制备及其在骨修复中的应用[D]: [博士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2023. <https://doi.org/10.27162/d.cnki.gjlin.2023.000929>
- [4] 刘卓冉, 李玉梅, 刘俊彦, 等. 口腔抗菌领域中壳聚糖及其衍生物的作用[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(21): 3361.
- [5] 刁体伟, 陈晓姣, 赖晓琴, 等. 壳聚糖及其衍生物在果酒中应用的研究进展[J]. 食品工业科技, 2022, 43(6): 467-473. <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2021050115>
- [6] 张丽文, 刘海兵, 陈玉妹, 等. 壳聚糖及其微球的研究进展[J]. 山东化工, 2023, 52(5): 75-77. <https://doi.org/10.19319/j.cnki.issn.1008-021x.2023.05.058>
- [7] 林欣雨, 李瑶琦, 周瑾, 等. 壳聚糖/盐酸小檗碱缓释微球的制备[J]. 中成药, 2019, 41(11): 2560-2566.
- [8] 李海虹, 吴晶. 盐酸小檗碱壳聚糖缓释微球[J]. 化学世界, 2012, 53(5): 278-281.
- [9] 刘明璐, 姜思涵, 谭瑶, 等. 基于 hiPSC-CM 的新型明胶水凝胶构建体外心肌微组织研究[J]. 组织工程与重建外科杂志, 2022, 18(3): 219.

- [10] 杨辉. 明胶基水凝胶药物缓释体系的构建与性能研究[D]: [硕士学位论文]. 太原: 太原理工大学, 2022. <https://doi.org/10.27352/d.cnki.gylgu.2022.002307>
- [11] 杨红艳, 周中流, 夏加亮. 盐酸小檗碱明胶微球的制备及其性能表征[J]. 天然产物研究与开发, 2022, 34(10): 1736.
- [12] 郭宝忠. 淀粉可溶性级分乳液体系的构建及其稳定机理研究[D]: [博士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2022. <https://doi.org/10.27232/d.cnki.gnchu.2022.001252>
- [13] 杨黎燕, 杨礼铭, 杨礼诚, 等. 盐酸小檗碱淀粉微球的制备研究[J]. 化工新型材料, 2013, 41(10): 42-44.
- [14] 黄丽丽, 黄诚宇, 许铭志, 等. 海藻酸盐复合水凝胶在癌症治疗中的应用进展[J/OL]. 中国现代应用药学, 2023, 40(16): 2295-2305. <https://doi.org/10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20223145>
- [15] 熊慧敏, 陈安琪, 于华, 张琳. 盐酸小檗碱胃漂浮海藻酸钙微球的制备与质量评价[J]. 西北药学杂志, 2022, 37(2): 88-93.
- [16] 李红桥, 易涛. 膜乳化法制备盐酸小檗碱自乳化微球及其体外表征[J]. 药科学报, 2013, 48(4): 554-559.
- [17] 周金池. 胃食管反流病相关危险因素流行病学调查[D]: [硕士学位论文]. 西安: 中国人民解放军空军军医大学, 2022. <https://doi.org/10.27002/d.cnki.gsjyu.2022.000278>
- [18] 陈小芳, 郑国爽, 李茂源, 等. 可注射海藻酸钠水凝胶的制备及应用[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(5): 789-794.
- [19] 尤静, 余丽丽, 杨黎燕. 盐酸小檗碱 β -环糊精微球的制备及体外释药研究[J]. 应用化工, 2013, 42(3): 447-449.
- [20] 吴文娟, 郑敦胜, 蔡诗填, 等. β -环糊精聚合物微球的合成及药物控释行为的研究[J]. 中药材, 2007, 30(3): 329-332.
- [21] 余丽丽, 尤静, 姚琳, 等. 盐酸小檗碱 β -环糊精聚合物微球的制备和释药性能研究[J]. 化工新型材料, 2013, 41(6): 53-55.
- [22] 江宇良, 刘庆林. 海藻酸钠/淀粉复合微球的制备及用于盐酸小檗碱的控制释放研究[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(1): 25-26.
- [23] 许沛虎, 郭锋峰, 黄进, 等. 盐酸小檗碱经海藻酸/大豆蛋白复合微球负载后的释放行为[J]. 武汉大学学报: 理学版, 2008, 54(2): 134-138.
- [24] Wang, Q.S., Cui, Y.L., Zhang, Y., *et al.* (2009) Preparation and Evaluation of Chitosan-Coated Alginate/Gelatin Sustained Releasing Microspheres Containing Berberine Hydrochloride *in Vitro*. 2009 3rd International Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering IEEE, Beijing, 11-13 June 2009, 1-4. <https://doi.org/10.1109/ICBBE.2009.5163231>
- [25] Zhang, Y. and Liu, H. (2016) Development of Bioadhesive Microspheres for Oral Bioavailability Enhancement of Berberine Hydrochloride. *International Journal of Polymer Science*, 2016, Article ID: 4235832. <https://doi.org/10.1155/2016/4235832>
- [26] Zhu, A.M., Liu, Q.L., *et al.* (2011) Controlled Release of Berberine Hydrochloride from Alginate Microspheres Embedded within Carboxymethyl Chitosan Hydrogels. *Journal of Applied Polymer Science*, 120, 2374-2380. <https://doi.org/10.1002/app.33433>
- [27] 唐杰. 载盐酸小檗碱-海藻酸钙微球的温敏凝胶直肠给药治疗溃疡性结肠炎的研究[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津中医药大学, 2022. <https://doi.org/10.27368/d.cnki.gtzyy.2022.000024>
- [28] 蔡杰慧, 杨英全, 许丹妮, 等. 层层自组装载盐酸小檗碱微球的制备及释药性研究[J]. 广州化工, 2018, 46(16): 58-61.
- [29] Tong, Q.P., Sun, H.S., Wang, J., *et al.* (2018) Preparation and Characterization of Berberine Hydrochloride and Trimethoprim Chitosan/SBE7- β -CD Microspheres. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 48, 300-310. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.10.002>
- [30] 王哲. 载盐酸小檗碱 β -环糊精-中空羟基磷灰石复合微球缓释系统初步研究[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2020.
- [31] Zhou, H.Y., Cao, P.P., Zhao, J., *et al.* (2014) Release Behavior and Kinetic Evaluation of Berberine Hydrochloride from Ethyl Cellulose/Chitosan Microspheres. *Frontiers of Materials Science*, 8, 373-382. <https://doi.org/10.1007/s11706-014-0269-1>
- [32] 史真. 盐酸小檗碱磷脂复合物壳聚糖微球的研究[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 河南大学, 2016.