

中药脂质体稳定性的研究进展

朱雨晴, 石森林*

(浙江中医药大学药剂教研室, 浙江 杭州 310053)

摘要: 稳定性是药物制剂质量研究的主要内容。采用脂质体新技术与传统中药结合制得的中药脂质体, 其稳定性不仅影响制剂成型, 同时也关系到中药的疗效与安全性。本文从中药脂质体稳定性的主要影响因素角度出发, 结合近年国内外相关文献, 分析、整理和归纳了提高中药脂质体稳定性措施的研究进展, 旨在为中药脂质体制备及质量研究提供参考。

关键词: 中药脂质体; 稳定性; 影响因素

中图分类号: R943

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2009) 11-1211-05

Progress in the study of stability of Chinese medicine liposomes

ZHU Yu-qing, SHI Sen-lin*

(Department of Pharmaceutics, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China)

Abstract: The stability of pharmaceutical preparations prepared Chinese medicine liposomes by liposome novel technology combined with traditional Chinese herbs is the main contents of quality study, not only affects preparations molding, but also relates to the efficiency and safety of traditional Chinese medicine. From the view of main influencing factors of stability about the Chinese medicine liposomes and combining with literatures published in home and abroad in recent years, the article analyzes, arranges and sums up measures of improving the stability of Chinese medicine liposomes, to provide reference for the study on the preparation of Chinese medicine liposomes.

Key words: Chinese medicine liposome; stability; influence factor

脂质体 (liposomes) 是一种类似于生物膜结构的双分子层微小囊泡, 可以包裹水溶性和脂溶性药物, 因其具有靶向、缓释长效、细胞亲和性及组织相容性等特点而倍受重视。以中国传统的医药学理论为指导应用的中药, 采用脂质体技术的研究也已取得了较大进展, 将中药的主要药理活性成分包封于脂质体囊泡中制得中药脂质体, 如苦参碱、丹参酮、猪苓多糖等脂质体的制备, 使中药药效增强, 同时结合了脂质体的优点。然而由中药 (中药活性成分、有效部位)、磷脂和胆固醇三者制备的中药脂质体是热力学不稳定体系, 在体内外易发生凝集、融合、渗漏、氧化破裂等现象, 影响其疗效和安全性。因此, 提高中

药脂质体稳定性是其研究发展的必经之路, 本文从影响中药脂质体稳定性的各因素出发, 对近年来提高中药脂质体稳定性的研究进展进行综述。

1 中药脂质体稳定性影响因素

1.1 物理稳定性

脂质体粒径大小 脂质体按结构类型分为小单层脂质体 (small unilamellar vesicles, SUV)、大单层脂质体 (large unilamellar vesicles, LUV) 和多层脂质体 (multilamellar vesicles, MLV)。根据 DLVO 理论, 粒径对脂质体的稳定性影响很大, 不同大小的中药脂质体其稳定性有一定区别。在体外, Sabin 等^[1]研究认为脂质体粒径大小与膜表面的疏水性能有密切关系, 不同粒径脂质体受外界环境影响, 发生化学反应速度不同、融合和聚集的程度不同, 缩短中药脂质体有效贮存时间, 影响稳定性。

收稿日期: 2009-03-23.

基金项目: 浙江省科技攻关重点计划项目 (2008C23068).

*通讯作者 Tel: 86-571-86613524, E-mail: pjstone@163.com

包封药物性质 包封药物的极性影响中药脂质体稳定性, 极性药物水溶性大, 主要分布在脂质体内水相中, 脂质体包封容积越大, 内水相中极性药物越多; 非极性药物其脂溶性大, 常包封在脂质体双分子层中; 当所包封药物在极性与非极性之间, 极性分配没有界线, 包封后的脂质体易渗漏破裂不稳定。一般使用药物在辛醇/水两相中分配系数 (P_{oct}) 作为药物极性指标^[2], 只有选择 P_{oct} 值在合适范围的药物进行包封才能保证制备的中药脂质体具备较好稳定性。

温度 温度升高加速磷脂的水解, 同时随温度升高, 磷脂在不同温度下所处的状态不同, 多数磷脂有从胶态转变为液晶态的相变过程, 此过程对应的温度称为相变温度 (phase transition temperature, T_c)。磷脂发生相变时, 可能会出现液态、液晶态和胶晶态共存现象, 相分离使膜的流动性增加, 导致包封药物泄漏^[2]。温度易造成磷脂发生相变、水解, 是破坏脂质体物理稳定性的因素。

1.2 化学稳定性

pH 值 研究表明, 卵磷脂、饱和大豆磷脂和磷脂酰甘油酯等的水解都受到 pH 的影响。pH 值也影响脂质体被氧化的速度, 合适的 pH 值有利于保证脂质体的化学稳定性^[3]。pH 值变化亦会引起脂质体发生相分离, 脂质体膜上形成孔洞或发生膜融合, 所载药物迅速渗漏。pH 值对脂质体的稳定性有较大的影响, 故在制备或贮存时将 pH 值调至脂质体最稳定的 pH 范围。

脂质体表面电荷 脂质体中磷脂按其所带电荷不同分为负电荷 (酸性) 磷脂, 正电荷磷脂和中性磷脂。在脂质体制备时加入带电荷的磷脂形成带电荷的脂质体, 可降低凝聚、融合, 氧化的速率, 提高脂质体的稳定性^[4], 不同脂质体其表面电荷的电性不同, 表面的 zeta 电位 (ζ) 绝对值大小不同, 稳定性也不同。

氧化因素 磷脂分子中含有很多的不饱和脂肪酸链, 是其易被氧化的薄弱环节^[2]。除 pH 值, 金属离子、辐射, 高温, 酶及脂质体所在环境等是加速磷脂氧化的因素。磷脂氧化的结果使磷脂疏水链断裂, 双分子膜流动性下降, 脂质体稳定性降低, 药物泄漏加剧, 且可能产生毒性。

1.3 生物稳定性

脂质体在血液中的稳定性是发挥药物载体作用的关键所在。血清中存在多种破坏因素: 高密度脂蛋白破坏脂质体膜形成孔洞; 补体系统使脂质体膜出现亲水性通道, 引起药物渗漏和水、电解质的进入;

血液中的磷脂酶可水解磷脂; 循环系统中的抗体、补体等与脂质体结合, 加速清除; 同时, 粒径大于 200 nm 的脂质体易被肝细胞识别吞噬、被脾摄取, 脂质体半衰期较短; 粒径小于 150 nm 的脂质体可以减少吞噬摄取, 在血循环中的时间较长^[5]。这些综合因素使脂质体生物稳定性快速降低。

2 提高中药脂质体稳定性的措施

2.1 包封药物性质选择

被包封药物的极性以 P_{oct} 值为指标, 使 P_{oct} 值的对数值 ($\lg P_{\text{oct}}$) 在一定范围内来保证制备中药脂质体的稳定性。一般被包封的中药 (天然药物、中药活性成分) 脂溶性或水溶性好 (即 $\lg P_{\text{oct}} < 0.3$ 或 $\lg P_{\text{oct}} > 5$), 可包封成具有较高包封率、稳定性良好的脂质体, 对于 $\lg P_{\text{oct}}$ 值在 0.3~1.7 的药物从脂质体内渗漏非常快, $\lg P_{\text{oct}} > 1.7$ 或 $\lg P_{\text{oct}} < 4$ 难于形成脂质体^[2], 所以使脂质体包裹的药物必须具有合适的 P_{oct} 值。被包封药物极性可通过修饰药物的化学结构来改变药物的 P_{oct} 值, 但对于中药脂质体, 此方法不适用被包封的中药 (中药活性成分、有效部位)。

2.2 优化处方

选择性质稳定的磷脂 中药脂质体的磷脂一般选择价格相对较低, 化学性质较稳定的磷脂酰胆碱 (卵磷脂, phosphatidyl cholines, lecithin, PC)^[5]。用饱和磷脂代替不饱和磷脂, 因饱和磷脂不易发生氧化水解反应, 能很好地提高脂质体稳定性, 此外脂质体在血液中还受到磷脂组成的影响, 饱和磷脂可以减少脂质体膜的流动性, 延长血液循环时间。如 Huang 等^[6]在制备苦参碱脂质体时选择的氢化大豆卵磷脂 (一种饱和卵磷脂), 其制备的苦参碱脂质体稳定性优良。在制备时, 因氢化磷脂的 T_c 较高, 可选择或掺入一定比例的氢化磷脂; 同时单一组分磷脂组成的脂质体的 T_c 值固定, 而由多种不同 T_c 的磷脂混合形成的脂质体, 其 T_c 值可调节, 使稳定性增强。提高中药脂质体稳定性, 在磷脂选择时应综合影响因素选择合适膜材。

处方配比优化 中药脂质体由药物、磷脂、胆固醇三者以一定的比例制备。胆固醇对脂质膜流动性有双向调节的功能, 改变磷脂膜的 T_c , 延长脂质体的血液循环时间, 可提高脂质体的稳定性和包封率, 但 Kokkona^[7]研究表明当磷脂的 T_c 较低时加入胆固醇, 其稳定性也无法改善, 因此加入胆固醇时首先要考虑磷脂的 T_c 。处方中三者之间的比例和使用量对稳定性有影响, 当胆固醇浓度比例达 50%, 脂质体膜相变消失, 脂质体最稳定。Zheng 等^[8]制备的氧化苦参

碱脂质体, 在处方设计时将磷脂与胆固醇、与包封药物的质量比作为均匀设计优化的主要考察因素, 目的是保证脂质体的稳定性。因此在中药脂质体制备中处方配比合理是控制稳定性的一个重要手段。

2.3 制备方法的选择

根据包封药物性质选择制备方法 对于被包封的主药(原料)必须具有合适的 P_{oct} 值, 在此前提下呈弱碱弱酸的药物在制备成脂质体时, 通常选择跨膜梯度主动载药法^[9]来改善或提高稳定性, 包括 pH 梯度法, 离子梯度法^[10], 利用药物在不同 pH 值, 离子强度溶液中解离状态的差异, 使药物在外水相中以分子状态存在, 透过脂质体双分子膜后在内水相中再形成离子型药物而被包封。中药活性成分阿魏酸(ferulic acid, FA)为当归、川芎等许多活血化瘀中药的有效成分之一, Qing 等^[11]根据药物两性的特点选择醋酸钙离子梯度法, 制得的 FA 脂质体为单层结构, 粒径大小在 150 nm 左右, 包封率高, 稳定性好。

根据粒径要求选择制备方法 随着脂质技术在中药领域的发展, 中药脂质体的制备方法也越来越多, 如薄膜分散法、逆向蒸发法、超声波分散法、注入法等^[2]。根据需要可选用不同的方法, 但方法不同, 所制备的脂质体的粒径、层次以及药物的包封率也不同, 根据粒径要求选择制备方法来提高稳定性。振摇水化法制得的是多层脂质体 (MLV), 粒径较大生物稳定性低; 超声法、乙醇注入法制备的脂质体是小单层脂质体 (SUV); 而乙醚注入法、钙融合法制备的脂质体是大单层脂质体 (LUV); 当方法相同时, 一般制备的脂质体层数越多其粒径也会越大。中药脂质体制备时, 可以考虑采用超声、喷雾、均质化等分散的方法进行改进, 以获得粒径较小、粒度较均匀的脂质体。Zhang 等^[12]将中药莪术挥发油采用微射流技术, 在射流直径 50 μm 和压力 120 MPa 条件下制成莪术油纳米脂质体, 平均粒度为 88.1 nm, 粒度分布为 67.7~114.7 nm。

两种制备方法与技术联合应用 中药脂质体的制备方法选择时, 可采用多种方法、多种技术联用, 综合各方优点来提高稳定性。Zhang 等^[13]采用薄膜超声分散法合并冷冻干燥制备蕨麻素脂质体, 结合了薄膜超声分散法能制备粒径小、分布均匀的特点和冷冻干燥法解决脂质体存储状态的优点。Wang 等^[14]用乙醇注入式硫酸胺梯度法制备马钱子碱长循环脂质体, 乙醇注入法的应用使所得脂质体粒径小而均匀, 同时考虑了马钱子碱药物属于吡啶型生物碱的性质, 采用硫酸胺梯度法制备改善稳定性。

2.4 辅助措施

抗氧化 脂质体膜易被氧化致使稳定性降低, 为提高稳定性, 常在制备过程中加入抗氧剂抑制其自动氧化, Mu 等^[15]研究不同类型抗氧剂对大豆磷脂脂质体的抗氧化作用, 证实维生素 E 可抑制大豆磷脂脂质体的氧化, 其抑制作用随着加入量的增加而增强, 同时加入的维生素 C 和 2,6-二叔丁基对甲酚 (BHT) 对维生素 E 的抗氧化作用具有明显的协同作用。

此外, 降低脂质体氧化可在制备中通入如氮气或氩气等惰性气体, Tian 等^[16]制备番茄红素脂质体时, 在制备过程中通入氮气防止脂质体被氧化, 提高稳定性。也可加入 EDTA 络合各种金属离子以降低氧化速率, 与此同时, 溶剂中含氧、杂质或水分可以加速脂质体氧化, 所以制备时选用无水、纯化和新鲜蒸馏的溶剂。

改变脂质体表面电荷 脂质体表面的电荷量可通过包覆材料来改变, Garg 等^[17]将半乳糖、海藻糖、甘露糖等糖类棕榈酰化后包覆于脂质体表面, 可以改变脂质体的 ζ 电位, 同时显著改变脂质体的粒径和形态, 提高脂质体的稳定性。Wu 等^[18]在制备苦参碱脂质体时, 用乳糖化羧甲基壳聚糖包覆脂质体膜, 包覆前后对比, 脂质体的表面电荷由负转正, 且 ζ 电位的绝对值升高, 包覆后的脂质体体系的稳定性提高。因乳糖化羧甲基壳聚糖链上含有疏水未水解的部分乙酰基, 与脂质体膜的外层衔接起来, 形成一定结构的保护层, 同时在脂质体表面引入乳糖基, 以提高肝靶向性及其稳定性。

降低脂质体间的化学能 在脂质体制备过程中掺入聚山梨醇(吐温)类非离子表面活性剂, 制备立体化学性稳定脂质体, 如 Xu 等^[19]使用 Tween 80 型表面活性剂制备茶树油纳米脂质体, 制得粒径小、包封率高的立体化学性稳定的中药脂质体。因表面活性剂的作用使两个立体稳定的脂质体接近时, 由于存在水溶性活性剂短链, 脂质体间的化学能降低, 渗透作用而使脂质体之间进入大量的水而分离, 阻止脂质体粒子间的聚集, 比普通的脂质体更稳定^[20]。

在制备中, 对于卵磷脂, 饱和大豆磷脂和磷脂酰甘油酯等膜材, 应将 pH 值调至脂质体最稳定的范围内, 一般 pH 值为 6.5 时最稳定、水解速率常数最小。在考虑表面电荷的影响中, 除上述用包覆材料改变电荷, Xu 等^[21]通过加入缓冲溶液的方法改变制备时电荷对稳定性的影响, 最终使用离子浓度 0.010 mol·L⁻¹、pH 6.6 的磷酸盐缓冲液制备姜黄素脂质体, 即同时考虑了制备过程中 pH 值及膜表面电荷这两方

面影响因素。

2.5 改善脂质体贮存条件

脂质体的稳定性与贮存的状态、温度环境等有较大关系,通常可采取在密封贮存时通入氮气防止脂质体被氧化^[16],选择避光、低温贮存的条件降低氧化速率提高稳定性。目前也可从制备方法着手解决脂质体的存储环境以提高稳定性。国外研究证明采用冻干法和冻融法制备脂质体均使脂质体稳定性提高^[22],对于中药脂质体的稳定性提高亦可采用冻干技术制备冻干、前体脂质体,可显著降低磷脂及内包药物的水解和氧化速度。同时,研究证明制备中加入的冻干保护剂能保持脂质体膜结构的完整性,克服脂质体聚集、融合及药物渗漏等不稳定因素^[23]。中药脂质体稳定性的提高也常采用喷雾干燥法与一般制备方法结合的措施,制得的中药前体脂质体瞬间干燥,解决了贮存和高温灭菌等问题,可使保存时间延长,稳定性提高。

如中药丹参根中的脂溶性成分丹参酮(I、IIA、IIB),Zhang等^[24]采用冷冻干燥法制备其脂质体,稳定性试验结果显示,脂质体稳定系数 K_E 、表面荷电量均下降,脂质体在16~25℃下6个月内形态、粒径分布及药物含量均无显著变化;Chun等^[25, 26]采用冻融法制备,所选附加剂不同程度的抑制丹参酮脂质体在冻融后粒子的显著增大,附加剂使脂质体的静电斥力增大、减少了脂质体周围的冰晶,其包封率、稳定性均提高。还采用薄膜法与喷雾干燥法结合制备,形成的前体脂质体为干燥的球形粒子,稳定性改善,平均粒径约5 μm,水合重建后的形态、粒径大小分布与喷雾干燥前相比无明显差别,且无明显团聚现象。

2.6 制备新型脂质体

纳米级脂质体 纳米级脂质体的粒径小,稳定性较好,体外不易发生聚集;体内不易被肝、脾摄取,半衰期延长,以达到在体内外的稳定性。Wang等^[27]将砂仁中的挥发油成分采用薄膜分散与探头超声相结合的方法制备成纳米脂质体,平均粒径90 nm、呈圆球形;脂质体物理稳定性研究表明,此纳米脂质体稳定性较好。Luo等^[28]将鱼腥草中的挥发油制备成纳米脂质体,体内药理作用研究表明,与乳剂相比,该脂质体粒径小、延长半衰期、提高药物在肺部治疗的靶向性,减小体内影响因素,提高生物稳定性,药理活性增加。

被修饰脂质体 脂质体在血液中的稳定性是发挥药物载体作用的关键所在,考虑中药脂质体生物

稳定性的影响因素,改变脂质体的组成以减少肝细胞识别吞噬、脾的摄取。目前中药脂质体多采用聚乙二醇(PEG)及其衍生物等材料修饰磷脂,得到PEGs脂质体,即称长循环脂质体、空间稳定脂质体、隐形脂质体。选择聚乙二醇及其衍生物修饰磷脂,可延长脂质体体内循环时间,可提高生物稳定性,中药脂质体中常用的PEG种类有PEG1000、PEG2000、PEG4000等,其种类、分子量及用量等对脂质体稳定性有影响^[29]。Wang等^[30]选择PEG2000修饰磷脂,制备猪苓多糖长循环脂质体,修饰后的猪苓多糖长循环脂质体的包封率提高、渗漏率降低、聚集和融合减少、体内有效期延长,达到了制剂设计的目的。

3 展望

将传统中药与现代脂质体制剂技术结合促进中药现代化的发展,国内也已取得了可喜的成绩。对于中药脂质体稳定性研究,不只是从单一影响因素,而是从处方选择,制备过程到脂质体贮存的各个环节综合考虑,已形成一整套的稳定性提高的措施和方法。但是针对体内生物影响因素,提高体内稳定性和靶向性,如热敏、pH敏感等新型脂质体技术在应用到中药脂质体稳定性提高方面还比较少。

此外,中药脂质体稳定性的提高手段存在将某种方法或技术单一使用的缺点,方法措施缺乏创新性,如长循环脂质体制备,多数从高分子材料修饰脂质体膜出发。目前较少报道将脂质体技术与其他制剂新技术相结合手段,制得如长循环纳米脂质体、长循环热敏脂质体和长循环阳离子脂质体等具有延缓药物的释放、长效及稳定性好的中药脂质体。随着对脂质体研究的不断深入,制剂新技术的不断发展,将脂质体技术应用到中药领域,其稳定性提高的方法和措施将更加全面和先进,效果将更加显著和理想。

References

- [1] Sabin J, Prieto G, Ruso JM, et al. Size and stability of liposomes: a possible role of hydration and osmotic forces [J]. Eur Phys J E Soft Matter, 2006, 20: 401-408.
- [2] Zhu SS. New Dosage Form of Drugs (药物新剂型) [M]. Beijing: Chemical Industry Publishing Houses, 2003: 414-416.
- [3] Su DS, Wang SN. Physical Pharmaceutics (物理药剂学) [M]. Beijing: Chemical Industry Publishing Houses, 2004: 78-79.
- [4] Pietzyk B, Henschke K. Degradation of phosphatidylcholine in liposomes containing carboplatin in dependence on composition and storage conditions [J]. Int J Pharm, 2000, 196: 215-218.

- [5] Ping QN. Modern Pharmaceutics (现代药剂学) [M]. Beijing: China Medicine and Science Technology Publishing Houses, 2001: 592–594.
- [6] Huang J, Wu WY, Xi ZX, et al. Preparation and encapsulation rate determination of matrine liposome [J]. Her Med (医药导报), 2008, 27: 87–88.
- [7] Kokkona M, Kallinteri P, Fatouros D, et al. Stability of SUV liposomes in the presence of cholate salts and pancreatic lipases [J]. Eur J Pharm Sci, 2000, 9: 245–252.
- [8] Zheng QZ, Liu LJ, Bai XZ. Preparation of oxymatrine liposomes and evaluation of the quality [J]. China Pharm (中国药房), 2007, 1: 760–761.
- [9] Mao CY, Deng SH, Li YH. Progress of remote loading of amphipathic drugs into liposomes [J]. Chin J Pharm (中国医药工业杂志), 2005, 36: 433–436.
- [10] Chen T, Wang Z, Han HN, et al. Advance research of prepare the liposomes drugs by ion gradient drug-loaded method [J]. Digest World Latest Med Inf (世界最新医学信息文摘), 2004, 3: 1204–1209.
- [11] Qing J, Chen DW, Hu HY, et al. Preparation of ferulic acid liposomes by calcium acetate gradient method and its evaluation *in vitro* [J]. Chin Pharm J (中国药理学杂志), 2008, 43: 40–43.
- [12] Zhang XN, Zhang Y, Ji HH, et al. Study on the preparation of zedoary nano-liposomes by micro-jet method [J]. Chin Pharm J (中国药理学杂志), 2004, 39: 356–358.
- [13] Zhang YM, Hou LX, Cai GM. Preparation and characterization of JMS liposomes [J]. Pharm J China PLA (解放军药学报), 2007, 23: 84–87.
- [14] Wang L, Cai BC, Li WD, et al. Preparation and quality evaluation of brucine long-circulating liposomes [J]. Chin Pharm J (中国药理学杂志), 2006, 41: 1397–1399.
- [15] Mu XM, Zhong ZS. Antioxidation effects of vitamin E, vitamin C and BHT on the soybean phospholipids liposome [J]. J Soybean Sci (大豆科学), 2006, 25: 434–437.
- [16] Tian YY, Duan XL, Chang YZ. Preparation of lycopene liposomes [J]. J Food Sci (食品科学), 2007, 4: 128–132.
- [17] Garg M, Dutta T, Jain NK. Stability study of stavudine-loaded *O*-palmitoyl-anchored carbohydrate-coated liposomes [J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2007, 8: E1–E8.
- [18] Wu WY, Liu S, Huang J, et al. Preparation of matrine liposomes coated by carboxymethyl galactosylate chitosan and its tissue distribution in rats [J]. Chin Pharm J (中国药理学杂志), 2008, 43: 439–443.
- [19] Xu YN, Wang W, Qian XZ. Optimization of the preparation and prescription of nano-sized tea tree oil liposomes [J]. J Shenyang Pharm Univ (沈阳药科大学学报), 2007, 24: 263–269.
- [20] Zhang XB, Xie JQ, Hou XP. Effect of surfactants on the *in vitro* and *in vivo* properties of amphotericin B liposome [J]. Acta Pharm Sin (药理学学报), 2003, 38: 471–474.
- [21] Xu HL, Sun Y, Shao JZ. Study on preparation of curcumin liposomes and the chemico-physical property [J]. Chin J Hosp Pharm (中国医院药学杂志), 2007, 27: 1363–1365.
- [22] Yadava P, Gibbs M, Castro C, et al. Effect of lyophilization and freeze-thawing on the stability of siRNA-liposome complexes [J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2008, 9: 335–341.
- [23] Wang J, Li MX. Profiles in improvements of liposomes stability by freeze-drying [J]. Chin J Pharm (中国医药工业杂志), 2005, 36: 576–580.
- [24] Zhang XW, Zhang LW, Yang P. Preparation of tanshinone IIA nano-liposomes by lyophilization [J]. Chin J Hosp Pharm (中国医院药学杂志), 2006, 26: 245–247.
- [25] Chun MQ, Gu HC, Liu GJ. Influence of cryoprotectants on particle size distribution of freeze-thawing tanshinone liposomes and cryoprotective mechanism [J]. Chin J Pharm (中国医药工业杂志), 2000, 33: 445–448.
- [26] Chun MQ, Gu HC, Liu GJ. Study on the preparation of tanshinone proliposomes by spray drying method [J]. Chin Pharm J (中国药理学杂志), 2002, 37: 32–35.
- [27] Wang N, Shi LY, Wu M, et al. Preparation and stability of nano-liposomes containing volatile oil extracted from villous amomum fruit [J]. J Shanghai Univ (上海大学学报), 2005, 11: 513–517.
- [28] Luo HJ, Li LS. Preparation of nano volatile oil of *Houttuynia cordata* Thunb. liposome and lung targeting effect [J]. LSZ Med Mater Med Rese (时珍国医国药), 2006, 17: 56–57.
- [29] Xu H, Deng YH, Chen DW. Recent advances in the study of cleavable PEG-lipid derivatives modifying liposomes [J]. Acta Pharm Sin (药理学学报), 2008, 43: 18–22.
- [30] Wang JH, Yang R, Wang KP, et al. Preparation and quality control of *Polyporus umbellatus* polysaccharides long circulating liposomes [J]. Chin Hosp Pharm (中国医院药学杂志), 2007, 27: 98–100.