

人参皂苷 CK 新型给药系统研究进展

浦滇^{1,2} 李俊^{1,2} 李芮³ 包崇卯³ 艾黎³ 饶高雄^{1,2} (1. 云南中医药大学 昆明 650500; 2. 云南省高校药食同源资源养生产品工程研究中心; 3. 云南与诺生物工程有限责任公司)

摘要 人参皂苷 Compound K(CK)为人参二醇型皂苷经肠道菌群转化得到的产物,具有多种药理活性。但由于人参皂苷 CK 的口服生物利用度低限制了应用,因此开发新型给药系统来提高药物的生物利用度已成为当前研究的热点。本文将通过文献检索对国内外人参皂苷 CK 新型给药系统研究进展进行综述,以期为开发安全、有效的人参皂苷 CK 新制剂提供理论依据。

关键词 人参皂苷 Compound K; 新型给药系统

中图分类号:R944.9 文献标识码:A 文章编号:1008-049X(2021)11-2077-05

DOI:10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2021.11.025

Research Progress in New Drug Delivery Systems of Ginsenoside CK

Pu Dian^{1,2}, Li Jun^{1,2}, Li Rui³, Bao Chongmao³, Ai Li³, Rao Gaoxiong^{1,2} (1. Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China; 2. Yunnan Provincial National Health Preservation Theory and Health Product Engineering Laboratory; 3. Yunnan Yvnuo Biological Engineering Limited Liability Company)

ABSTRACT Ginsenoside compound K(CK) is a product obtained from the transformation of panaxadiol-type saponins by intestinal flora, and has a variety of pharmacological activities. However, low oral bioavailability of ginsenoside CK limits its application, therefore, developing new drug delivery systems to improve the bioavailability has become a hot topic in the current research. In this paper, the research advances in novel administration systems of ginsenoside CK at home and abroad were reviewed through literature retrieval in order to provide theoretical basis for the development of a safe and effective new preparation of ginsenoside CK.

KEY WORDS Ginsenoside compound K; Novel drug delivery system

人参皂苷 Compound K(CK)为原人参二醇类人参皂苷,其结构是四环三萜达玛烷型人参皂苷。目前研究发现人参皂苷 CK 具有抗癌、抗炎、抗过敏、抗衰老、抗动脉粥样硬化、抗糖尿病、保护神经、保护肝脏等多种药理活性^[1],但其在人参属植物中含量极低,无法满足开发应用的需求,目前主要通过微生物转化和酶转化制备^[2]。人参皂苷 CK 的水溶性低,渗透性差,还存在 P-糖蛋白外排现象,严重影响其生物利用度,从而限制了多种药理活性的应用^[3]。为提高人参皂苷 CK 的溶解度和生物利用度,近年来进行了大量新型给药系统的研究,本文概述近年来人参皂苷 CK 新型给药系统的研究进展,以期为人参皂苷 CK 制剂的开发运用提供依据。

1 人参皂苷 CK 的发现与制备

1.1 人参皂苷 CK 的发现

1972年 Yasioka 等^[4]利用土壤中的细菌降解人参皂苷 Rb₁、Rb₂ 和 Rc 的混合物,从中首次发现了人参皂苷 CK,并鉴定其结构为 20(S)原人参二醇-20-O-β-D-吡喃葡萄糖苷,但其药理活性并未得到重视。直到 1991 年日本学者 Karikura 等^[5]在给予人

参皂苷 Rb₁、Rb₂ 的 Wistar 大鼠肠道代谢物中再次发现并鉴定出人参皂苷 CK,通过比较酸水解物和肠道代谢物证明其为肠道微生物代谢物,而不是胃酸的水解产物。Hasegawa 等^[6,7]系统研究了人参皂苷在体内的肠道细菌代谢产物和粪便菌群厌氧培养后的代谢产物,提出人参皂苷经过肠道细菌转化成人参皂苷 CK 的代谢过程,为其后续研究奠定了坚实的基础。Akao 等^[8]将人参皂苷 Rb₁ 分别给予无菌大鼠和植入 A-44 真杆菌的大鼠,结果发现无菌大鼠的血浆、肠道内容物和累积粪便中均未检测到人参皂苷 CK,在累积粪便中检测到了大量 Rb₁,而在植入 A-44 真杆菌大鼠的血浆、肠道内容物和累积粪便中均检测到人参皂苷 CK,结果说明人参皂苷 Rb₁ 在肠道中吸收较差,只是“天然活性前体”,其代谢产物人参皂苷 CK 才是真正被吸收和发挥药理活性的实体。因为人参皂苷 CK 是在细菌代谢物中发现的,曾经一度认为其在天然中并不存在。直到王继彦等^[9]在对人参果化学成分的研究中首次分离得到天然人参皂苷 CK,张伟云等^[10]应用高效液相测定人参各部位中的人参皂苷 CK 含量,结果人参花蕊

基金项目:云南省重大科技专项(编号:2018ZF014)

通信作者:李俊 Tel:13700650862 E-mail:411790624@qq.com

和果实中也检测到人参皂苷 CK, 含量分别为 0.02% 和 0.04%, 而其他部位中均未检测到人参皂苷 CK。

1.2 人参皂苷 CK 的制备

人参皂苷 CK 在天然中的含量极低, 无法满足其开发应用的需求, 主要通过化学法、微生物转化和酶转化制备来满足应用^[2]。辛文锋等^[11]以三七叶为原料, 采用冰乙酸-HCl 混酸水解法制备人参皂苷 CK, 经分离纯化后, 制得含量大于 98% 的人参皂苷 CK。郭从亮等^[12]用一株植物内生菌 *Coniochaeta* sp. 对三七总皂苷中的人参皂苷 Rb₁ 进行特异性转化, 获得人参皂苷 Rd 和人参皂苷 CK, 该转化可增加三七总皂苷中稀有人参皂苷 CK 的含量, 转化率达 11.62%。孙海明等^[13]用从人参栽培地土壤中筛选出的复合菌群 R2-A48 高效转化人参总皂苷制备人参皂苷 CK, 通过因子转化实验得到的最佳转化条件能将产物中人参皂苷 CK 的含量提高 1.4 倍。高娟等^[14]从东北农耕土壤中分离得到的黑曲霉 J7 真菌, 能够通过 Rb₁→Rd→F2→CK 的途径将人参皂苷 Rb₁ 高效转化生成人参皂苷 CK, 转化率为 74.7%。许春春等^[15]研究发现, 重组嗜热 β-葡萄糖苷酶能够将人参总皂苷中的 Rb₁、Rb₂ 和 R_c 转化为人参皂苷 CK, 转化路径为 Rb₁→Rd→CK, Rb₂→Rd→CK 以及 R_c→Rd/CMc→CK, 其中主要的转化途径是 Rb₁→Rd→CK, 人参皂苷 CK 的摩尔产率高达 93%。韩秀林等^[16]将一种氨基酸系列酶及其编码基因的组合物用于降解三七叶总皂苷中的人参皂苷 Rb₃ 和绞股蓝皂苷 IX, 结果发现该酶可能通过作用于人参皂苷 Rb₃ 和绞股蓝皂苷 IX 中 C20 位的木糖糖苷结构, 同时将其 C3 位的葡萄糖水解来获得人参皂苷 CK, 人参皂苷 CK 的转化率在 84% 以上。张儒等^[17]研发了一种利用双歧杆菌所产生的 β-葡萄糖苷酶转化人参皂苷 Rb₁ 制备稀有人参皂苷 CK 的方法, 转化率可达到 62%~68%。

2 人参皂苷 CK 的新型给药系统研究

人参皂苷 CK 虽然药理活性较多, 但其在水中的溶解度只有 35.2 μg · ml⁻¹^[18], 大鼠口服剂量 5 mg · kg⁻¹ 时的生物利用度只有 1.8%, 口服剂量 10 mg · kg⁻¹ 时生物利用度也只有 4.3%^[19], 且存在显著的 P-糖蛋白外排现象^[3]。金鑫等^[20]将人参皂苷 CK 分别与聚乙二醇琥珀酸酯 1000 和 Soluplus 按不同比例混合后在 Caco-2 细胞模型上进行转运研究, 结果发现聚乙二醇琥珀酸酯 1000 和 Soluplus 均有促进人参皂苷 CK 吸收和抑制 P-糖蛋白外排的作用, 且聚乙二醇琥珀酸酯 1000 的作用均优于 Solu-

plus。近年来, 对人参皂苷 CK 的新型给药系统的研究成为当前的热点。见图 1。

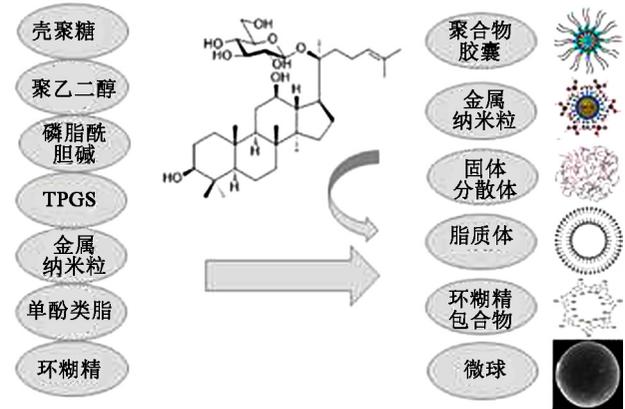


图 1 人参皂苷 CK 新型给药系统形成结构示意图

2.1 聚合物胶束

聚合物胶束是由两性亲水高分子聚合物在水中自组装形成的新型纳米载体, 结构由亲水和疏水基团组成, 当两种胶束达到一定范围时, 聚合物能够在水溶液中自组装形成核-壳结构的胶束, 可以将不同性质的药物包埋于胶束疏水核心中, 能够改善难溶性药物的溶解性和稳定性, 降低药品不良反应^[21]。Zhang 等^[22]以羧甲基壳聚糖、A54 肽和氨基端聚乙二醇为载体采用超声和透析相结合的方法制备得到人参皂苷 CK 负载型肝靶向 (APD-CK) 胶束作为肝靶向药物, 制备得到粒径为 171.4 nm 的球形胶束, 载药率为 3.18%, 包封率为 76.56%。使用透析袋扩散法发现该胶束的体外释放行为具有 pH 依赖性, 在 pH5.8 的条件下, 释放率达到 73.49%, 释放行为属于 Riger-Peppas 动力学模型。与原料药人参皂苷 CK 相比, 能够明显增加 HepG2 细胞和 Huh-7 细胞对胶束的摄取, 显著提高对 HepG2 细胞和 Huh-7 细胞的细胞毒性显著增高, 且能够通过上调蛋白表达显著促进细胞凋亡, 使人参皂苷 CK 用于肝癌治疗成为可能。Jin 等^[23]以磷脂酰胆碱 (PC) 和 1, 2-二硬脂酰-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺聚乙二醇 2000 (DP) 为辅料, 采用薄膜水化法制备得到人参皂苷 CK-PC/DP 混合胶束, 其粒径为 (18.58±2.65) nm, 负载效率为 (11.76±1.32)%, 溶解度增加了近 66 倍。人参皂苷 CK-PC/DP 胶束能够延长滞留时间, 改善吸收, 从而更有效的将 A549 细胞的细胞周期停滞在 G1 期, 使人参皂苷 CK 的抗侵袭性, 肿瘤靶向性和促细胞凋亡的能力显著增强, 使其抗肿瘤活性明显提高。Yang 等^[24]利用 TPGS 和 PEG-PLC 通过薄膜水化法制备得到人参皂苷 CK 混合胶束 (CK-M), CK-M 为球形, 粒径为 (53.07±1.31) nm, 载药量 (11.19±0.87)%, 包封率 (94.60±1.45)%, 人参皂

昔 CK 的溶解度提高了 107.35 倍。CK-M 能够提高 A549 和 PC-9 细胞对人参皂昔 CK 的摄取,增强其细胞毒性,并通过调节蛋白表达促进肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤细胞侵袭、转移和外排。体内实验也表明 CK-M 具有良好的肿瘤靶向作用。CK-M 可能是一种提高人参皂昔 CK 溶解度和抗肿瘤作用的合适载体。聚合物胶束通过自组装将人参皂昔 CK 包埋到胶束核心,从而提高人参皂昔 CK 的溶解度。形成的胶束粒径较小,肿瘤靶向性强,便于肿瘤细胞的吸收,从而更好的发挥人参皂昔 CK 的抗肿瘤作用。

2.2 金属纳米粒

金属纳米粒(GNPs)在诊断、治疗和药物递送方面的潜在应用已经得到广泛研究^[25]。Liu 等^[26]利用益生菌葡萄糖酸杆菌 kh-1 在细胞内合成负载人参皂昔 CK 的金属纳米粒(GNP-CK),与 CopA3 结合后形成 GNP-CK-CopA3 纳米粒。制得的纳米粒呈球形,直径为 10~30 nm。该纳米粒能够促进细胞对人参皂昔 CK 的摄取,能够明显的抑制巨噬细胞促炎细胞因子 mRNA 和蛋白的表达,能有效地抑制核因子 β (NF- β)和丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)信号通路的激活,从而更好的发挥人参皂昔 CK 的抗炎作用。Singh 等^[27]利用直接偶联法制备得到人参皂昔 CK 超顺磁性氧化铁纳米粒子(SPION-CK),该纳米粒对正常细胞没有细胞毒性,但能够明显抑制脂多糖激活的 RAW 264.7(小鼠巨噬细胞)中活性氧(ROS)的表达,显著减少 NO 和 iNOS 的产生,能够作为炎症性疾病细胞内释放人参皂昔 CK 的载体。Kim 等^[28]利用泡菜乳酸杆菌 DCY51T 通过生物合成法将人参皂昔 CK 非共价加载到金属纳米粒子上,制得 DCY51T-AuCKNps。其粒径为(134.25±1.63)nm,载药率达到 11.03%。与游离的人参皂昔 CK 相比,DCY51T-AuCKNps 对 A549 和 HT29 细胞的细胞毒性更强,促细胞凋亡能力更明显。人参皂昔 CK 经金属纳米粒负载后,粒径较小,便于细胞吸收,从而增强人参皂昔 CK 的药理活性。

2.3 固体分散体

固体分散体是将药物高度分散在适宜的固体载体中形成的固体制剂,药物以分子、无定形等多种形态分散在载体中,从而提高其溶解度和生物利用度^[29]。Zhao 等^[30]利用溶剂挥发法将人参皂昔 CK 载入聚合物胶束中制得纳米胶束固体分散体(CK-SSD8),其平均粒径小于 100 nm,人参皂昔 CK 的溶解度为游离 CK 的 130 倍,溶出速率高达(92.63±4.17)%,体内药动学研究表明,CK-SSD8 制剂的 $AUC_{(0-24)}$ 是纯 CK 制剂的 2.02 倍,能够明显提高人

参皂昔 CK 的溶解度和生物利用度。CK-SSD8 能够明显的降低心室率和心室传导速度,可作为一种潜在的载体候选物,提高人参皂昔 CK 的临床应用水平。刘其媛等^[31]以维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯(TPGS)为载体,利用溶剂法制备得到人参皂昔 CK 固体分散体,其溶出度从 15.6%提高至 91%,以 Caco-2 细胞为细胞模型,发现 TPGS 能够通过改善人参皂昔 CK 的溶出和抑制人参皂昔 CK 的 P-糖蛋白外排来促进细胞对人参皂昔 CK 的吸收,从而提高其生物利用度。固体分散体可通过高度分散的方式提高人参皂昔 CK 的溶出度,且形成的固体分散体粒径较小,部分辅料还能抑制 P-糖蛋白外排,从而促进细胞对人参皂昔 CK 的吸收,提高其生物利用度。

2.4 脂质体

脂质体是将药物包裹在磷脂双分子层中形成的超微球形载体制剂,具有良好的生物相容性^[32]。Jin 等^[33]将人参皂昔 CK 和单酚类脂与 tLyp1 脂质体结合制备得到单酚类酯/CK-tLyp-1 脂质体,该脂质体能够明显的增加活性氧水平,诱导线粒体凋亡。并可通过受体介导提高细胞的摄取,能够更好的发挥抗肿瘤作用。Yang 等^[34]采用薄膜水化法以 TPGS 修饰人参皂昔 CK 制备人参皂昔 CK 脂质体(CKT),该脂质体的平均粒径(119.3±1.4)nm,包封率达(98.4±2.3)%。与游离的人参皂昔 CK 相比,CKT 能够明显提高人参皂昔 CK 的溶解度,且表现出明显的缓释作用。细胞实验发现 CKT 脂质体能够明显的增加 A549 细胞的摄取,从而显著增强人参皂昔 CK 对 A549 细胞的杀伤作用。体内实验表明 CKT 脂质体能够明显的抑制肿瘤组织的生长,说明该脂质体能够显著提高人参皂昔 CK 的抗肿瘤作用。脂质体通过将人参皂昔 CK 包裹在磷脂双分子层中形成纳米制剂来提高人参皂昔 CK 的溶解度和细胞吸收,从而更好的发挥人参皂昔 CK 的药理活性。

2.5 其他

Nam 等^[35]以 β -环糊精为辅料制备得到人参皂昔 CK- β -环糊精包合物(CD-CK),并以四氧嘧啶诱导的糖尿病斑马鱼为模型,比较其与游离人参皂昔 CK 的降糖作用,结果发现 CD-CK 能够明显的恢复胰岛损伤,提高人参皂昔 CK 的降糖作用,使人参皂昔 CK 治疗 2 型糖尿病成为可能。Igami 等^[36]以 γ -环糊精为辅料采用捏合法制备得到人参皂昔 CK- γ -环糊精包合物,并以体外溶出实验和大鼠体内吸收实验比较其与人参皂昔 CK- β -环糊精包合物及 CK

与 γ -环糊精不同比例制得的包合物对人参皂苷 CK 增溶作用的影响。结果发现 γ -环糊精对人参皂苷 CK 的增溶作用明显高于 β -环糊精,人参皂苷 CK 与 γ -环糊精的比例 1:1 时的增溶作用明显高于 1:3,说明部分包合物比完全包合物更有利于改善人参皂苷 CK 的溶解度。Muthukumar 等^[37]以壳聚糖和双向磷酸钙为载体,制备了一种应用于骨再生的多孔壳聚糖/双相磷酸钙人参皂苷 CK 复合微球,该微球具有良好的生物相容性,能够明显提高 NIH/3T3 和 MG63 细胞的存活率,将其植入大鼠骨髓细胞后发现该微球能够显著增强细胞的成骨活性。

3 小结

制剂是药物传递的载体,是临床应用的最终形式。随着纳米科学和纳米技术的飞速发展,新型给药系统的研究成为制剂研究的热点,这为人参皂苷 CK 的开发应用带来了良好的契机。金属纳米粒、脂质体、环糊精包合物、微球等能够明显提高人参皂苷 CK 的溶解度,促进细胞吸收,从而提高其生物利用度。聚合物胶束还能增强人参皂苷 CK 的肿瘤靶向性,提高其抗肿瘤作用。固体分散体中部分辅料能够抑制人参皂苷 CK 的 P-糖蛋白外排,从而促进细胞对人参皂苷 CK 的吸收。在后续的研究中,应着重关注肿瘤靶向性材料和抑制 P-糖蛋白外排材料在人参皂苷 CK 新型给药系统中的应用,这有助于增强人参皂苷 CK 抗肿瘤作用,提高其生物利用度。人参皂苷 CK 新型给药系统的制剂开发具有极好的临床应用前景,开发安全、有效的人参皂苷 CK 新制剂将是医药领域工作者努力的方向。

参 考 文 献

- Sharma A, Lee HJ. Ginsenoside Compound K: Insights into recent studies on pharmacokinetics and health-promoting activities[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(7):1007-1028
- Yang XD, Yang YY, Ouyang DS, et al. A review of biotransformation and pharmacology of ginsenoside compound K [J]. *Fitoterapia*, 2015, 100:208-220
- Jin X, Yang Q, Cai N. Preparation of ginsenoside compound-K mixed micelles with improved retention and antitumor efficacy. [J]. *Intern J Nanomed*, 2018, 13:3827-3838
- Yosioka I, Sugawara T, Imai K, et al. Soil bacterial hydrolysis leading to genuine aglycone. V. On ginsenosides Rb₁, Rb₂ and Rc of the ginseng rootsaponins[J]. *Chem Pharm Bull*, 1972, 20(11): 2418-2421
- Karikura M, Miyase T, Tanizawa H, et al. Studies on absorption, distribution, excretion and metabolism of ginseng saponins. VII. Comparison of the decomposition modes of ginsenoside-Rb₁ and -Rb₂ in the digestive tract of rats[J]. *Chem Pharm Bull*, 1991, 39(9): 2357-2361
- Hasegawa H, Sung JH, Matsumiya S, et al. Main ginseng saponin metabolites formed by intestinal bacteria[J]. *Planta Med*, 1996, 62(5):453-457
- Hasegawa H, Sung JH, Benno Y. Role of human intestinal prevotella oris in hydrolyzing ginseng saponins[J]. *Planta Med*, 1997, 63(5): 436-440
- Akao T, Kida H, Kanaoka M, et al. Intestinal bacterial hydrolysis is required for the appearance of compound K in rat plasma after oral administration of ginsenoside Rb₁ from *Panax ginseng* [J]. *J Pharm Pharmacol*, 1998, 50(10):1155-1160
- 王继彦,李向高,杨秀伟. 人参中一个新的天然化合物的分离[J]. *中草药*,2006,37(12):1761-1764
- 张伟云,陈全成,郑毅男,等. RP-HPLC 测定人参各部位人参皂苷 Compound K 的含量[J]. *药物分析杂志*, 2007,27(1):1-3
- 辛文锋,蔡群虎,刘石磊,等. 一种人参皂苷 CK 的制备方法:中国专利,CN108912203B[P]. 2020-05-26
- 郭从亮,杨晓艳,陈子明,等. 一株植物内生菌 *Coniochaeta sp.* 对三七总皂苷中人参皂苷 Rb₁ 的特异性转化含量测定[J]. *中药材*, 2016, 39(5):1075-1078
- 孙海明,倪萍,王宇星,等. 人参皂苷 CK 转化复合菌群的筛选及条件优化[J]. *北华大学学报*, 2016, 17(4):473-476
- 高娟,周安东,原野,等. 黑曲霉降解人参皂苷 Rb₁ 制备稀有皂苷 Compound K[J]. *生物技术进展*,2016,6(2):0098-0104
- 许春春,于渤海,王红蕾,等. 重组嗜热 β -葡萄糖苷酶转化稀有人参皂苷 Rd 和 CK[J]. *高等学校化学学报*,2016, 37(2):281-289
- 韩秀林,李铭刚,赵江源,等. 一种酶及其编码基因和它们的应用以及制备人参皂苷化合物 K 的方法:中国专利,CN106011106 A [P]. 2016-10-12
- 张儒,张变玲,李谷才,等. 一种转化人参皂苷 Rb₁ 制备稀有人参皂苷 CK 的方法与应用:中国专利,CN105296587A[P]. 2016-02-03
- Zhang Y, Tong D, Che D, et al. Ascorbyl palmitate/d- α -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate monoester mixed micelles for prolonged circulation and targeted delivery of compound K for antitumor cancer therapy in vitro and in vivo[J]. *Nanomed*, 2017, 12:605-614
- Paek IB, Moon Y, Kim J, et al. Pharmacokinetics of a ginseng saponin metabolite compound K in rats [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2006,27(1):39-45
- 金鑫,谭晓斌,严红梅,等. 聚乙二醇琥珀酸酯 1000 与 Soluplus 对人参皂苷 CK 在 Caco-2 细胞模型上转运的影响[J]. *中国药理学杂志*, 2015, 50(22):1979-1982
- 李艳艳,毕韵梅. pH 响应性聚合物胶束在药物递送系统中的研究进展[J]. *化工管理*,2020(28):109-110
- Zhang J, Jiang Y, Li Y, et al. Micelles modified with a chitosan-derived homing peptide for targeted intracellular delivery of ginsenoside compound K to liver cancer cells[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2020, 230:1-30
- Jin X, Yang Q, Cai N. Preparation of ginsenoside compound-K mixed micelles with improved retention and antitumor efficacy[J]. *Intern J Nanomed*, 2018, 13:3827-3838
- Yang L, Zhang Z, Hou J, et al. Targeted delivery of ginsenoside compound K using TPGS/PEG-PCL mixed micelles for effective treatment of lung cancer[J]. *Intern J Nanomed*, 2017, 12:7653-7667
- Lopez-Chaves C, Soto-Alvaredo J, Montes-Bayon M, et al. Gold

- nanoparticles: distribution, bioaccumulation and toxicity. *In vitro* and *in vivo* studies[J]. *Nanomed Nanotechnol Biol Med*, 2018, 14(1): 1-12
- 26 Liu Y, Perumalamy H, Kang CH, et al. Intracellular synthesis of gold nanoparticles by gluconacetobacter liquefaciens for delivery of peptide CopA3 and ginsenoside and anti-inflammatory effect on lipopolysaccharide-activated macrophages[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2020, 48(1):777-788
- 27 Singh H, Du J, Singh P, et al. Development of superparamagnetic iron oxide nanoparticles via direct conjugation with ginsenosides and its *in-vitro* study[J]. *J Photochem Photobiol B*, 2018, 185:100-110
- 28 Kim YJ, PPerumalamy H, Markus J, et al. Development of lactobacillus kimchicus DCY51T-mediated gold nanoparticles for delivery of ginsenoside compound K; *in vitro* photothermal effects and apoptosis detection in cancer cells[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1):30-44
- 29 陈巧巧,董爽,王东凯. 固体分散体技术的研究进展[J]. *中国药理学杂志(网络版)*, 2019, 17(4):127-134
- 30 Zhao L, Wang L, Chang L, et al. Ginsenoside CK loaded self-nanomicellizing solid dispersion with enhanced solubility and oral bioavailability[J]. *Pharm Dev Technol*, 2020, 25(9):1127-1138
- 31 刘其媛. 基于维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯的人参皂苷 CK 固体分散体的研究[D]. 南京:南京中医药大学硕士学位论文, 2014
- 32 李秀英,曾凡,赵曜,等. 脂质体药物递送系统的研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2014, 23(16):1904-1911,1917
- 33 Jin X, Zhou J, Zhang Z, et al. The combined administration of parthenolide and ginsenoside CK in long circulation liposomes with targeted tLyp-1 ligand induce mitochondria-mediated lung cancer apoptosis[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018, 46(sup3):S931-S942
- 34 Yang L, Xin J, Zhang Z, et al. TPGS-modified liposomes for the delivery of ginsenoside compound K against non-small cell lung cancer: formulation design and its evaluation *in vitro* and *in vivo*[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2016, 68(9):1109-1118
- 35 Nam YH, Le HT, Rodriguez I, et al. Enhanced antidiabetic efficacy and safety of compound K/ β -cyclodextrin inclusion complex in zebrafish[J]. *J Ginseng Res*, 2017, 41(1):103-112
- 36 Igami K, Ozawa M, Inoue S, et al. The formation of an inclusion complex between a metabolite of ginsenoside, compound K and γ -cyclodextrin and its dissolution characteristics[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2016, 68(5):646-654
- 37 Thangavlu M, Adithan A, John Peter JS, et al. Ginseng compound K incorporated porous Chitosan/biphasic calcium phosphate composite microsphere for bone regeneration[J]. *Int J Bio Macromol*, 2020, 146:1024-1029

(2021-03-03 收稿 2021-05-17 修回)

百合地黄汤临床研究进展

朱巳昊 谢鸣 (北京中医药大学方剂学系 北京 100029)

摘要 百合地黄汤是中医清热养阴的著名方剂,原方主治心肺阴虚内热、扰乱心神所致的百合病,现代被用于多种疾病的治疗。本文对近 30 年来关于百合地黄汤临床运用方面的研究进行系统梳理和评析。目前有关本方的临床研究较多集中在临床疗效及安全性评价方面,治疗的病种主要包括失眠、抑郁、焦虑等在内的神经精神类疾病,同时还涉及内分泌、免疫系统及心脑血管等疾病;各种疾病的中医辨证多以阴虚内热为基本病机,该方的临床运用多以原方基础上的加味及其与西药联合使用,故原方的确切疗效仍有待评估。

关键词 百合地黄汤;临床研究;文献综述

中图分类号:R289 **文献标识码:**A **文章编号:**1008-049X(2021)11-2081-08

DOI:10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2021.11.026

Research Progress in Clinical Application of Baihe Dihuang Decoction

Zhu Sitai, Xie Ming (Department of Formulary, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

ABSTRACT Baihe Dihuang decoction is a famous prescription for clearing heat and nourishing yin in traditional Chinese medicine. The original prescription is mainly for Lily disease caused by yin deficiency of heart and lung and internal heat disturbing spirit, and it is used for the treatment of many kinds of diseases in modern times. Research on the clinical application of Baihe Dihuang decoction in the past thirty years was systematically combed and analyzed. Most of the clinical studies on this prescription currently focused on the evaluation of clinical efficacy and safety. Treated diseases mainly included neuropsychiatric diseases such as insomnia, depression and anxiety, as well as endocrine, immunological, cardiovascular and cerebrovascular disorders with basic pathogenesis as yin deficiency and internal heat. Baihe Dihuang decoction was mostly modified or combined with western medicine in clinical application, therefore, the exact curative effects of the original prescription remain to be evaluated.

KEY WORDS Baihe Dihuang decoction; Clinical study; Literature review

古方百合地黄汤出自《金匱要略·百合狐惑阴

阳毒病脉证并治第三》,由百合与生地黄两味药组