doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2020.13.001

α－倒捻子素新型给药系统研究进展*

李武超[1],郝武常[2],李范珠[3],林茂铨[1],王　元[1△]
(1. 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心,北京　100044;　2. 陕西省新药审评中心,陕西 西安　710061;　3. 浙江中医药大学药学院,浙江 杭州　311400)

摘要:α－倒捻子素(α－MG)是从传统药材山竹干燥果皮中分离得到的氧杂蒽酮类化合物的主要成分之一,具有广泛的药理活性。其水溶性差,口服给药时生物利用度低,皮肤给药时渗透性差,毒副作用大,临床应用受限。该文对近年来国内外关于α－MG新型给药系统的研究进展进行了综述,考察α－MG新型给药系统,以解决α－MG成药性差的问题。

关键词:α－倒捻子素;新型给药系统;脂质体;纳米粒
中图分类号:R932;R288　　**文献标识码**:A　　**文章编号**:1006－4931(2020)13－0001－05

Advances for α－Mangostin in New Drug Delivery System

LI Wuchao[1], *HAO Wuchang*[2], *LI Fanzhu*[3], *LIN Maoquan*[1], *WANG Yuan*[1]
(*1. Center for Food and Drug Inspection of NMPA, Beijing, China 100044;　2. Shaanxi Center for Drug Evaluation, Xi'an, Shaanxi, China 710061;　3. School of Pharmacy, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, Zhejiang, China 311400*)

Abstract: α－mangostin(α－MG) is the most representative xanthone isolated from the pericarp of *Garcinia mangostana* L., possessing extensive pharmacological properties. Due to its poor water solubility, low bioavailability when administered orally, poor permeability when administered to the skin, and strong toxic side effects, its clinical application is limited. This paper reviews the recent research progress of α－MG in the new drug delivery system, in order to investigate the new drug delivery system and solve the problem of poor drug－forming properties of α－MG.

Key words: α－mangostin; new drug delivery system; liposome; nanoparticle

山竹 *Garcinia mangostana* L. 又名莽吉柿、倒捻子、凤果,为藤黄科藤黄属常绿乔木山竹的果实,其果皮作为东南亚国家的传统药材,广泛用于治疗痢疾、肿瘤、感染性创伤、慢性溃疡、淋病等疾病[1]。α－倒捻子素(α－MG)是从山竹干燥果皮中分离得到的氧杂蒽酮类化合物的主要成分之一,其在抗肿瘤、抗炎、抗氧化、抗老年痴呆、抗细菌真菌、抗结核、心脏保护等方面均有显著作用,有望成为治疗肿瘤、心血管系统疾病等的潜在候选药物,具有广阔的开发前景[2-5]。α－MG存在水溶性差、口服生物利用度低、皮肤给药渗透性差、毒副作用大等缺点。因此,就近年来有关α－MG的新型给药系统研究进展进行了综述。现报道如下。

1　脂质体

脂质体是一种新型药物载体,具有类似生物膜结构的磷脂双分子层构成的小囊泡,可将药物包埋在直径为几纳米或几微米的脂质微粒中,这种类似生物膜的结构在体内可生物降解,无免疫原性。BENJAKUL 等[6]采用反相蒸发法制备α－MG脂质体,呈单层囊泡,粒径为114 nm,Zeta电位为－2.56 mV,包封率和载药量分别为81%和4%;并比较了α－MG溶液、α－MG脂质体分别在各种肿瘤和正常细胞中的抗增殖活性,前者均显示较好的抗增殖活性,且具有较高的毒性,后者在同等作用情况下可减少α－MG剂量、降低毒副作用。根据脂质体给药系统在人体中的特点,α－MG脂质体可改变被包封药物的体内分布,且主要分布于肝、脾、肺、淋巴等组织器官,具有一定的器官靶向性[7];同时,正常人体的血管细胞间隙为7 nm,脂质体不能自由通过,而肿瘤血管有较大的间隙(200～1 000 nm),包裹药物的脂质体可渗透到肿瘤组织内部,且肿瘤组织缺少有效的淋巴引流作用,不能自由流动而在肿瘤部位积累,即肿瘤组织的高通透和长滞留(EPR)效应(增强的渗透和滞留作用)实现了被动靶向作用[8]。可见,α－MG脂质体对特定器官的肿瘤效果更好。吴飞跃等[9]研究发现,SPF级小鼠尾静脉注射α－MG脂质体的药代动力学结果显示,可改善脑部α－MG的暴露量,主要原因是脂质体粒径小,且具有磷脂双分子结构的特性,更易透过血脑屏障而进入大脑发挥药效。可见,α－MG脂质体具有一定的肿瘤或器官的靶向性,可改善α－MG的生物利用度,降低对其他组织或器官的毒副作用。

前非离子体是一种继脂质体、囊泡后的新型药物储库型剂型,具有脂质体类似生物膜的特性,由于处方中添加了非离子表面活性剂,可增加α－MG的溶解度,双重改善皮肤的渗透性,且添加的非离子表面活性剂可改善脂质体的稳定性,减少药物泄露。根据制备方法,前非

*基金项目:国家自然科学基金[81873014]。
第一作者:李武超,男,硕士研究生,主管药师,主要从事药品检查工作,(电子信箱)liwch@cfdi.org.cn。
△通信作者:王元,女,大学本科,主管药师,主要从事药品检查工作,(电子信箱)wangy@cfdi.org.cn。

离子体有半固体液晶凝胶和干颗粒散剂2种形式。凝胶状前非离子体皮肤给药时，具有附着于角质层的倾向，在水合后转变为脂质体，通过角质层渗透到皮肤中，在药物经皮给药系统中有明显优势[10]。CHIN等[11]采用凝聚相分离法制备了α-MG前非离子体，用10 mL水将α-MG前非离子体(100 mg)水合，在水浴[(70±5)℃，5 min]中用手摇动加热，形成α-MG囊泡；皮肤体外渗透试验结果显示，与对照悬浮液相比，由司盘、大豆卵磷脂、胆固醇组成的前非离子体制剂能提高α-MG皮肤渗透1.8~8.0倍。

2 纳米粒

纳米粒是一类将药物以溶解、分散、吸附或包裹于适宜的载体或高分子材料(天然或合成聚合物材料)中制得的粒径为10~1 000 nm的递药系统，与上述脂质体类似，与人体相容性良好，具有一定的器官靶向性和由肿瘤组织的EPR效应造成的被动靶向作用，以及良好的血脑屏障透过率。以纳米粒作为α-MG的载体，可改善α-MG脂溶性强、水溶性差、稳定性差的缺点，实现缓释给药及特定的靶向性来提高其生物利用度，可用于静脉注射、口服、透皮给药。

VERMA等[12]以聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)为载体材料制备了负载α-MG的纳米粒，可显著抑制KPC小鼠胰腺癌向胰腺导管和肝脏的转移。YAO等[13]以聚乙二醇-聚乳酸(PEG-PLA)为载体材料制备了负载α-MG的纳米粒，用于小鼠阿尔茨海默病(AD)模型，可透过血脑屏障，改善α-MG在脑部的分布，增强α-MG清除β-淀粉样蛋白的功能，减弱神经炎性反应，改善神经系统，逆转AD模型的行为缺陷，达到治疗AD的效果。

纳米粒与脂质体类似，可用于皮肤给药。PAN-IN等[14]以乙基纤维素、甲基纤维素为载体材料，采用喷雾干燥法制备α-MG纳米粒，考察其体外释放特性，结果10 h释放约55%，10~24 h释放约10%，2~7 d释放约25%。释放机制可能为扩散控制机制，释放速率可通过改变α-MG在纳米粒中的负载量来调节。将其分散在凝胶介质中制成贴剂，通过对20名健康志愿者进行为期2周、每日2次的开放应用测试，结果证实，α-MG纳米粒无明显的皮肤刺激性。6名健康志愿者用药部位皮肤区域拉出的毛发根部检测出α-MG纳米粒，表明α-MG纳米粒可在毛囊中沉积并驻留。对10例痤疮患者进行为期4周的随机、双盲、安慰剂对照试验，结果每日2次使用α-MG纳米粒的寻常型痤疮改善显著。

胃黏膜黏附纳米粒：可用于口服给药，主要通过既可抵抗胃酸(pH为1~2)快速降解和膨胀，又可吸附并滞留于感染的黏膜部位的载体材料，制备纳米粒，控制缓慢释放药物至黏膜，对胃黏膜幽门螺旋杆菌的治疗有较好的疗效。PAN-IN等[15]以乙基纤维素-甲基纤维素(1∶1，m/m)作为载体材料，山竹果皮提取物(GME)及其主要活性成分α-MG为药物，通过溶剂自组装法制备纳米粒，体外评价其抗幽门螺杆菌和黏附能力，并进一步考察了在大鼠体内治疗幽门螺杆菌的能力，试验效果良好，显示胃黏膜黏附纳米粒是α-MG治疗幽门螺杆菌较有效的制剂。

交联蚕丝蛋白纳米粒：蚕丝蛋白是从僵蚕中提取的天然蛋白，具有良好的生理学特性，即较高的强度、良好的生物相容性和生物可降解性，被广泛用于纳米粒的制备。PHAM等[16]将α-MG制备成蚕丝蛋白纳米粒，通过使用交联剂改善表面电荷，在-15~30 mV电压范围内，提高药物包封率(约为70%)和载药量(约为7%)，最终制备得到粒径为300 nm的交联蚕丝纳米粒。与游离的α-MG相比，α-MG交联蚕丝蛋白纳米粒药物溶解度增加了3倍，并具有超过3 d的持续释放特性，降低了游离药物的血液毒性。与游离药物相比，α-MG交联蚕丝蛋白纳米粒在Caco-2人结肠细胞和MCF-7人乳腺癌细胞显示了较强的细胞毒性。

固态脂质纳米粒：是以天然或合成的室温下为固态脂质而制得。纳米结构脂质载体是在此基础上发展而来的，即以一定比例的液态油或混合脂质代替了固体脂质纳米粒中的固体脂质，能改善固体脂质纳米粒载药量低、物理稳定性低等问题。YOSTAWONKUL等[17]制备了α-MG纳米结构脂质载体，包封率为(82.60±9.81)%，对雄性动物进行睾丸内注射时，表现出对精原细胞的抗增殖活性。因此，α-MG纳米结构脂质载体是雄性动物非手术阉割的非常有潜力的递药系统。

3 微乳

微乳是水、油、表面活性剂和助表面活性剂按适当比例混合，具有透明、稳定、粒径小的特点，有助于药物经皮进入体循环，是热力学稳定的分散体系。郭辉霞等[18]使用油酸、肉豆蔻酸异丙酯、聚氧乙烯蓖麻油、乙醇制备的α-MG微乳，与溶液剂相比，其关节部位注射给药显著提高了细胞摄取率，强化了对类风湿关节炎成纤维样滑膜(HFLS-RA)细胞中p38和核因子κB(NF-κB)信号通路的调控，并对该细胞的体外增殖产生了更高效的抑制作用；同时，相对于溶液体系，α-MG微乳进一步改善了药物对大鼠的关节保护作用，能增强滑膜组织对α-MG的摄取，提高滑膜细胞对药物刺激的敏感性，从而切实提高药物的疗效。单伟光等[19]制备α-MG亚微乳并观察了大鼠静脉给药后的药动学行为和血浆蛋白结合率，药-时曲线符合静脉注射给药二室模型(AIC值为1.31)，主要分为快速分布相和慢速消除相2个阶段，其中，分布相半衰期($t_{1/2\alpha}$)<5.0 min，消除相半衰期($t_{1/2\beta}$)>3.9 h，提示α-MG在周边室具有较强的组织

亲和力；血浆蛋白结合率试验结果显示，其平均血浆蛋白结合率为 60%，呈中等强度结合，即静脉给药初期血浆中游离型药物比例较高，因α－MG 为脂溶性，可促使其透过毛细血管向周边室扩散。ASASUTJARIT 等[20]采用超声技术，以油相、表面活性剂制备了 α－MG 微乳，在皮肤给药时可减少 α－MG 毒副作用，改善抗金黄色葡萄球菌和痤疮丙酸杆菌作用。

自微乳化给药系统是由天然或合成的油相、表面活性剂及助表面活性剂组成的各同向性的混合物，口服后遇体液在胃肠道蠕动下即可自发形成粒径小于 100 nm 的 O/W 型微乳，能提高难溶性药物在胃肠道的溶解度及其溶出速率，提高其口服生物利用度。XU 等[21]在伪三元相图指导下通过正交试验，建立了以油相肉豆蔻酸异丙酯 7.5 mL 和油酸 2.5 mL、表面活性剂聚氧乙烯氢化蓖麻油 26.7 mL、助表面活性剂乙醇 13.3 mL 为最佳处方工艺；制备的 α－MG 自微乳呈球形颗粒，平均粒径为 24.6 nm，包封率为 87.26%；单剂量口服给药 50 mg/kg 考察 α－MG 自微乳药代动力学过程和组织分布发现，与混悬剂相比，自微乳达峰时间缩短，达峰浓度增加，药时曲线下面积增加 4.75 倍，且淋巴器官的分布增加。

4 微球

微球是指药物分散或被吸附在高分子、聚合物基质中而形成的微粒分散体系，呈类球形或球形，通常粒径为 1～250 μm，制备微球的载体材料主要为天然高分子材料（如白蛋白、明胶、壳聚糖）和合成聚合物（如聚乳酸）可用于口服、注射或鼻及腔肺部给药。

ELSAID 等[22]以 PLGA 为骨架材料，采用改良的乳化溶剂蒸发法制备 α－MG 微球，通过响应面法研究聚乙烯醇（PVA）浓度、初乳水相油相比例、初乳超声时间、复乳超声时间对微球包封率、粒径、多分散系数的影响，结果最优处方工艺为 PVA 浓度（1%，m/V）、初乳水相∶油相比例（1∶10，V/V）、初乳超声时间 2 min、复乳超声时间 5 min，α－MG 微球包封率为（39.12±0.01）%，粒径为（2.06±0.017）μm，分散度（PDI）为 0.95±0.009；体外释放符合对数正态分布模型，4 周时间约可释放 44.4% 药物；α－MG 微球的热分析结果显示，α－MG 从结晶型物理转化为无定形物，改善了溶解度，进一步提高其生物利用度，包封后具有比游离药物更低的体外细胞毒性；α－MG 微球的空气动力学直径为（784.3±7.5）nm，表明适合于外周肺部给药。

5 纳米胶束

胶束是过量的表面活性剂在水中自组装形成的胶体溶液，表面活性剂分子缔合形成胶束时的最低浓度称为临界胶束浓度。聚合物纳米胶束是由两亲性嵌段聚合物自组装形成的纳米级大小的核－壳型胶束载药系统，在水溶液中疏水性药物进入胶束内核，增加药物溶解度和稳定性。

YANG 等[23]以两亲性嵌段聚合物 mPEG－PCL 为载体材料，采用薄膜水化法制备了 α－MG/mPEG－PCL 纳米胶束，平均粒径为 30 nm，Zeta 电位为－2.1 mV，包封率为 10%，载药量为 99.1%。体外释放结果显示，与游离药物相比，α－MG/mPEG－PCL 纳米胶束具有缓释特性。将此纳米胶束尾静脉给药后，相对于游离药物，5 min 时有更高的 C_{max}[（145.34±35.56）μg/mL 比（3.26±0.44）μg/mL]。α－MG/mPEG－PCL 纳米胶束可抑制黑色素瘤细胞的增殖，在体外通过内源性和外源性 2 种凋亡途径诱导细胞凋亡，在体内抑制肿瘤生长和抑制血管生成。与游离药物相比，纳米胶束具有更强的体外抗黑色素瘤作用，对非肿瘤细胞株的细胞毒性较低。结果表明，α－MG/mPEG－PCL 纳米胶束在黑色素瘤治疗中具有潜在的应用前景。

6 纳米纤维

纳米纤维是一种直径在纳米尺度的连续长纤维，具有小尺寸效应、表面效应和界面效应，在物理和化学性质方面表现出特殊的性能。静电纺丝被认为是制造聚合物纳米纤维的一种简单、快捷的常见技术方法，在药物递送方面最有应用前景[24]。聚合物材料包括合成材料、天然材料、杂化材料，目前已成功地被静电纺丝成纳米纤维，因此对于材料和药物的选择具有很大的灵活性。载药纳米纤维具有表面积大（可增强细胞附着）、载药量大、包封率高、操作简便、性价比高等优点，尤其适用于伤口敷料和术后局部化学治疗[25]。

SRIYANTI 等[26]报道了一种可植入的纳米纤维垫给药形式，采用静电纺丝技术将山竹果皮提取物（MPE，主要成分为 α－MG）和聚乙烯吡咯烷酮（PVP）连接起来，形成 MPE－PVP 纤维垫，期望达到快速释放的目的。MPE－PVP 纤维垫平整、无珠状物，粒径 387～586 nm。傅立叶变换红外光谱峰移表明 MPE 与 PVP 间形成氢键。差示扫描量热研究发现，在 MPE－PVP 纳米纤维垫中，119 ℃时有明显的吸热现象，表明水分残留物蒸发。与纯 MPE 相比，MPE－PVP 纤维垫具有更低的清除自由基活性（IC_{50}，55～67 μg/mL 比 69 μg/mL），在 60 min 内有更高的 α－MG 释放率（90% 比 35%），其释放依赖于 α－MG 的浓度和粒径。MPE－PVP 纤维垫明显增强了抗氧化活性和释放速率，有助于提高 MPE 的治疗效果。

此外，MPE－PVA 纳米纤维可用于透皮给药[27]，与壳聚糖/EDTA/PVA 混合纺丝用于伤口愈合[28]。

7 其他制剂

α－MG 在其他给药系统中的应用也有较多研究，包括膏剂、口腔气雾剂、β－环糊精包合物、pH 敏感型凝胶、成膜溶液等。SODATA 等[29]开发了含抗菌剂 α－MG 的膏剂，用于预防龋齿，主要以磷酸钙作为矿化剂，以二

氧化硅、Eudragit® udra、聚乙二醇和乙醇用量比例为考察因素，以干燥时间、冲蚀率、钙释放率和α－MG释放率为考察指标，应用试验设计对处方进行优化。采用pH循环模型研究其最佳处方比例，结果为二氧化硅0.060%、聚丙烯酸树脂0.053%、聚乙二醇0.380%、乙醇0.507%。最佳处方与市售酪蛋白磷酸肽－无定形磷酸钙在对牙釉质耐酸性方面比较，无明显差异，可作为牙科预防龋齿的替代产品。

NITTAYANANTA等[30]制备了含有α－MG(5 mg/mL)/2－甲氧基－1,4－萘醌(LME,250 μg/mL)的口腔喷雾剂，其对3种口腔病原体均显示出抗菌活性，且对白色念珠菌和链球菌的作用强于牙龈卟啉单胞菌。含有α－MG(2.5 mg/mL)和LME(125 μg/mL)的口腔喷雾剂在1～3 h使微生物的生长减少1～2 log cfu/mL，且在24 h内完成杀灭效果。基于生物膜测定，含有α－MG和LME的口腔喷雾剂比α－MG或LME具有更强的抑制作用。此外，含有α－MG和LME的口腔喷雾剂比单独的α－MG更能抑制一氧化氮的产生，且在较低质量浓度(＜6.25 μg/mL)下的抗炎活性和安全性更高。含有α－MG/ LME的口腔喷雾剂对常见口腔病原体有效，而无明显的细胞毒性。因此，其具有预防感染的潜力，可作为常规治疗的辅助治疗。

环糊精被广泛用作载体材料，用于包合药物分子，增强疏水性药物的溶解性和生物利用度。PHUNPEE等[31]采用高速剪切混合法制备α－MG包合物，通过分子动力学模拟和FTIR结果证实，α－MG能被包裹在β－环糊精腔的疏水核心内，使晶相向无定形相转变来提高其溶解度。采用透析法在37 ℃、pH＝6.8缓冲液(模拟唾液)中研究了α－MG在包合物中的释放曲线，结果α－MG的环糊精包合物中呈暴发释放，且符合阿弗拉米方程，其释放机制可能为α－MG通过环糊精的扩散；而游离α－MG在缓冲溶液中不溶解释放。α－MG包合物可增强抗菌和抗炎活性。

AHMAD等[32]将α－MG分散于PNIPAM－co－2VP组成的pH敏感型微凝胶体系中，模拟口服人体生理胃肠道pH，在胃(pH为1～2)内时，PNIPAM－co－2VP载体材料为类晶体形态；但处于肠道(pH＞6)时，处于塌陷状态，由表面相互作用引起的，分子结构并未发生变化，会包裹α－MG聚集成球形。其主要作用机制为，在此条件下，α－MG带负电荷与带正电荷的PNIPAM－co－2VP微凝胶发生相互作用。可见，其可显著改善α－MG水溶性，其释药动力学机制对将来研究人体药物给药系统有较好的应用前景。

ASASUTJARIT等[33]将α－MG使用Eudragit® RL PO和Klucel LF制备成膜溶液。根据溶液的流变性、pH和干膜的机械性能进行筛选，最终确定成膜溶液的pH控制为7.0，总聚合物含量、Eudragit RL PO/Klucel LF与α－MG的比例、柠檬酸三乙酯含量会影响干膜的机械性能，最佳处方比例为α－MG 1 mg/g，Eudragit RL PO/Klucel LF组合物(1∶5，*m*/*m*)8%、柠檬酸三乙酯1%。考察了膜的表面性质、体外释放，以及抗痤疮作用和皮肤刺激性，最佳处方薄膜表面光滑无孔、体外释放符合Higuchi方程，对丙酸杆菌引起的痤疮具有一定的治疗潜力，但仍需进一步进行体内研究来确定其对痤疮患者的临床疗效和安全性。

LIMWIKRANT等[34]使用高压均质技术降低α－MG在混悬液的粒径，研究了稳定剂、均质次数、均质力对α－MG粒径减小的影响。其中表面活性剂SLS，P188，SLP可增强α－MG的溶解度和润湿性。因此，表面活性剂与聚合物稳定剂相比，可有效降低α－MG粒径，增加均质次数和均质力可显著降低α－MG粒径。可见，难溶性化合物可通过降低化合物的粒径，来改善药物在体内的溶出速率；同时添加表面活性剂，可改善润湿性、增加溶解度，故α－MG的均质混悬液可改善其生物利用度。

8 展望

α－MG新型给药系统采用先进技术和剂型，主要解决α－MG水溶性差、口服给药时生物利用度低、皮肤给药时渗透性差，以及毒副作用大的问题，从而改善α－MG成药性。目前，尚存在很多问题，如脂质体、纳米粒、微球载药量低、物理稳定性差，以及放大生产工艺存在较大难度；微乳稳定性问题需重点关注；纳米纤维的放大生产问题；其他一些新型给药系统需进一步考察其对人体的疗效和安全性等。随着新技术和新材料的发展，将会有更多α－MG新型给药系统从实验室阶段走向临床应用阶段，最大限度地发挥其重要作用。

参考文献：

[1] 李武超，吕惠卿，陈学智，等. 响应面优化山竹果皮总黄酮的超声提取工艺及抗菌作用研究[J]. 中华中医药杂志，2017，32(8)：381－384.

[2] CHEN G，LI Y，WANG W，et al. Bioactivity and pharmacological Properties of α－mangostin from the mangosteen fruit：a review[J]. Expert Opin Ther Pat，2018，28(5)：415－427.

[3] HAN C，LI ZR，HOU JO，et al. Bioactivity evaluation of natural product α－mangostin as a novel xanthone－based lysine－specific demethylase 1 inhibitor to against tumor metastasis[J]. Bioorg Chem，2018，76：415－419.

[4] HERRERA－ACO DR，MEDINA－CAMPOS ON，PEDRAZA－CHAVERRI J，et al. Alpha－mangostin：Anti－inflammatory and antioxidant effects on established collagen－induced arthritis in DBA/1J mice[J]. Food Chem Toxicol，2019，124：300－315.

[5] ZHAO LX，WANG Y，LIU T，et al. α－Mangostin decreases β－amyloid peptides production via modulation of amyloidogenic pathway[J]. CNS Neurosci Ther，2017，23(6)：526－534.

[6] BENJAKUL R, KONGKANERAMIT L, SARISUTA N, et al. Cytotoxic effect and mechanism inducing cell death of α－mangostin liposomes in various human carcinoma and normal cells[J]. Anti-Cancer Drugs, 2015, 26(8): 824－834.

[7] RYAN PJ, DAVIS MA, MELCHIOR DL, et al . Liposomes containing modified cholesterol for organ targeting[P] . US Patent, 4544545, 1985.

[8] TORCHILIN V . Tumor delivery of macromolecular drugs based on the EPR effect[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2011, 63(3): 131－135.

[9] 吴飞跃, 林 珉, 顾卓珺, 等 . α－倒捻子素脂质体的药动学研究[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(5): 71－73.

[10] KHATOON M, SHAH KU, DIN FU, et al. Proniosomes derived niosomes: recent advancements in drug delivery and targeting[J]. Drug Deliv, 2017, 24(Supl 1): 56－69.

[11] CHIN GS, TODO H, KADHUM WR, et al. *In Vitro* Permeation and Skin Retention of α－mangostin Proniosome[J] . Chem Pharm Bull, 2016, 64(12): 1666－1673.

[12] VERMA RK, YU W, SHRIVASTAVA A, et al. α－Mangostin－encapsulated PLGA nanoparticles inhibit pancreatic carcinogenesis by targeting cancer stem cells in human, and transgenic (Kras(G12D), and Kras(G12D)/tp53R270H) mice [J] . Sci Rep, 2016, 6: 32743.

[13] YAO L, GU X, SONG QX, et al. Nanoformulated alpha－mangostin ameliorates Alzheimer's disease neuropathology by elevating LDLR expression and accelerating amyloid－beta clearance[J]. J Control Release, 2016, 226: 1－14.

[14] PAN－IN P, WONGSOMBOON A, KOKPOL C, et al. Depositing α－mangostin nanoparticles to sebaceous gland area for acne treatment[J]. J Pharmacol Sci, 2015, 129(4): 226－232.

[15] PAN－IN P, TACHAPRUETINUN A, CHAICHANAWONGSAROJ N, et al. Combating *Helicobacter pylori* infections with mucoadhesive nanoparticles loaded with Garcinia mangostana extract[J]. Nanomedicine, 2014, 9(3): 457－468.

[16] PHAM DT, SAELIM N, TIYABOONCHAI W. Alpha mangostin loaded crosslinked silk fibroin－based nanoparticles for cancer chemotherapy[J]. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2019, 181: 705－713.

[17] YOSTAWONKUL J, SURASSMO S, NAMDEE K, et al. Nanocarrier－mediated delivery of α－mangostin for non－surgical castration of male animals[J] . Sci Rep, 2017, 7(1): 16234.

[18] 郭辉霞, 陶梦情, 左 坚, 等 . 微乳载药体系对 α－倒捻子素抗滑膜细胞增殖的增效作用研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2017, 22(11): 1227－1231.

[19] 单伟光, 陶 蓉, 宋必卫 . α－倒稔子素亚微乳在大鼠体内的药动学及血浆蛋白结合率研究[J]. 浙江工业大学学报, 2013, 41(3): 237－240.

[20] ASASUTJARIT R, MEESOMBOON T, ADULHEEM P, et al. Physicochemical properties of alpha－mangostin loaded nanomeulsions prepared by ultrasonication technique[J] . Heliyon, 2019, 5(9): e02465.

[21] XU WK , JIANG H , YANG K , et al. Development and *in vivo* evaluation of self－microemulsion as delivery system for α－mangostin[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2017, 33(3): 116－123.

[22] ELSAID ALI AA, TAHER M, MOHAMED F. Microencapsulation of alpha－mangostin into PLGA microspheres and optimization using response surface methodology intended for pulmonary delivery[J]. J Microencapsul, 2013, 30(8): 728－740.

[23] YANG S, GAO X, HE Y, et al. Applying an innovative biodegradable self－assembly nanomicelles to deliver α－mangostin for improving anti－melanoma activity[J] . Cell Death Dis, 2019, 10(3): 146－159.

[24] 刘照伟, 汤玉斐, 赵 康 . 静电纺丝制备多孔纳米纤维的研究进展[J]. 中国材料进展, 2018, 37(6): 410－418.

[25] HU XL, LIU S, ZHOU GY, et al. Electrospinning of polymeric nanofibers for drug delivery applications[J]. J Control Release, 2014, 185: 12－21.

[26] SRIYANTI I, EDIKRESNHA D, RAHMA A, et al. Mangosteen pericarp extract embedded in electrospun PVP nanofiber mats: physicochemical properties and release mechanism of α－mangostin[J]. Int J Nanomedicine, 2018, 13: 4927－4941.

[27] OPANASOPIT P, RUKTANONCHAI U, SUWANTONG O, et al. Electrospun poly(vinyl alcohol) fiber mats as carriers for extracts from the fruit hull of mangosteen[J]. J Cosmet Sci, 2008, 59(3): 233－242.

[28] CHARERNSRIWILAIWAT N, ROJANARATA T, NGAWHIRUNPAT T, et al. Electrospun chitosan－based nanofiber mats loaded with Garcinia mangostana extracts[J] . Int J Pharm, 2013, 452(1－2): 333－343.

[29] SODATA P, JUNTAVEE A, JUNTAVEE N, et al. Optimization of Adhesive Pastes for Dental Caries Prevention[J] . AAPS Pharm Sci Tech, 2017, 18(8): 3087－3096.

[30] NITTAYANANTA W, LIMSUWAN S, SRICHANA T, et al. Oral spray containing plant－derived compounds is effective against common oral pathogens[J]. Arch Oral Biol, 2018, 90: 80－85.

[31] PHUNPEE S, SUKTHAM K , SURASSMO S , et al. Controllable encapsulation of α－mangostin with quaternized β－cyclodextrin grafted chitosan using high shear mixing[J]. Int J Pharm, 2018, 538(1－2): 21－29.

[32] AHMAD M, YAMIN BM, LAZIM AM. A study on dispersion and characterisation of α－mangostin loaded pH sensitive microgel systems[J]. Chem Cent J, 2013, 7(1): 85－90.

[33] ASASUTJARIT R, LARPMAHAWONG P, FUONGFUCHAT A, et al. Physicochemical properties and anti－Propionibacterium acnes activity of film－Forming solutions containing alpha－Mangostin－rich extract[J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2014, 15(2): 306－316.

[34] LIMWIKRANT W, AUNG T, CHOOLUCK K, et al. Size reduction efficiency of alpha－Mangostin suspension using high－pressure homogenization[J] . Chem Pharm Bull, 2019, 67(4): 389－392.

(收稿日期: 2019－12－05)