

聚乳酸在中药浓缩胶囊中的应用前景探索

杨金鑫, 朱序浩, 夏雨欣, 李 萧, 刘佳鑫, 向紫嫣, 袁 祥, 祝久攀, 李俊儒*

成都大学临床医学院, 四川 成都

收稿日期: 2025年5月3日; 录用日期: 2025年5月27日; 发布日期: 2025年6月5日

摘 要

中药现代化进程中, 剂型创新是突破传统制剂局限性、实现精准化治疗的核心路径。聚乳酸(PLA)作为一种生物可降解材料, 凭借其独特的物理化学特性与动态响应机制, 为中药浓缩制剂的载体革新提供了革命性解决方案。本文聚焦PLA的分子拓扑设计(如L/D-乳酸比例调控)与多级结构演化(梯度结晶、介观球晶优化), 系统阐释其与中药复方多组分复杂体系的适配性机理: 通过构建“氢键网络-疏水微区”双位点结合模型, PLA可精准调控亲/疏水成分的时序释放, 复现“君臣佐使”的配伍逻辑; 其pH响应特性与酶促降解机制的协同作用, 则实现了从胃部保护到肠道靶向的智能递送, 显著提升黄酮类等敏感成分的生物利用度。结合缓释实验与临床前研究, 提出“PLA包衣+中药浓缩提取”的制剂开发范式——通过分子量梯度设计与结晶度调控, 使载体降解动力学与中药成分的肠肝循环周期动态匹配, 血药浓度波动系数降低至传统制剂的1/3。这一路径不仅为慢性病的长效调理(如高血压晨峰现象调控)提供技术支撑, 更通过“结构预设-动态响应-功能输出”的可编程设计, 推动中药制剂向精准用药时代迈进。本研究从材料-药理协同视角, 为中医药理论的现代化诠释与产业化升级提供了跨学科范式。

关键词

聚乳酸, 中药浓缩, 中药现代化, 缓释制剂, 生物利用度, 可降解材料

Exploration of the Application Prospects of Polylactic Acid (PLA) in Concentrated Traditional Chinese Medicine Capsules

Jinxin Yang, Xuhao Zhu, Yuxin Xia, Xiao Li, Jiaxin Liu, Ziyang Xiang, Xiang Yuan, Jiupan Zhu, Junru Li*

Clinical Medical College, Chengdu University, Chengdu Sichuan

Received: May 3rd, 2025; accepted: May 27th, 2025; published: Jun. 5th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 杨金鑫, 朱序浩, 夏雨欣, 李萧, 刘佳鑫, 向紫嫣, 袁祥, 祝久攀, 李俊儒. 聚乳酸在中药浓缩胶囊中的应用前景探索[J]. 临床医学进展, 2025, 15(6): 214-224. DOI: 10.12677/acm.2025.1561718

Abstract

In the process of modernizing traditional Chinese medicine (TCM), dosage form innovation represents a core pathway to break through the limitations of traditional formulations and achieve precision therapy. As a biodegradable material, polylactic acid (PLA), with its unique physicochemical properties and dynamic response mechanisms, has provided a revolutionary solution for the carrier innovation of concentrated TCM preparations. This paper focuses on the molecular topology design of PLA (such as the regulation of L/D-lactic acid ratio) and multilevel structural evolution (gradient crystallization, mesoscopic spherulite optimization), systematically explaining its adaptation mechanism with the complex multi-component system of TCM compound formulas: By constructing a “hydrogen bond network-hydrophobic microdomain” dual-site binding model, PLA can precisely regulate the time-sequential release of hydrophilic/hydrophobic components, reproducing the compatibility logic of “sovereign, minister, assistant, and guide”; the synergistic effect of its pH-responsive properties and enzymatic degradation mechanism enables intelligent delivery from gastric protection to intestinal targeting, significantly improving the bioavailability of sensitive components such as flavonoids. Combining sustained-release experiments and preclinical studies, a formulation development paradigm of “PLA coating + concentrated TCM extraction” is proposed—through molecular weight gradient design and crystallinity regulation, the degradation kinetics of the carrier are dynamically matched with the enterohepatic circulation cycle of TCM components, reducing the blood drug concentration fluctuation coefficient to 1/3 of that of traditional formulations. This approach not only provides technical support for the long-acting conditioning of chronic diseases (such as the regulation of morning blood pressure surge in hypertension), but also promotes TCM formulations to enter the era of precision medication through “structure-preset - dynamic response - function output” programmable design. This study provides an interdisciplinary paradigm for the modern interpretation of TCM theories and industrial upgrading from the perspective of material-pharmacology synergy.

Keywords

Polylactic Acid (PLA), Concentrated Traditional Chinese Medicine (TCM), Modernization of Traditional Chinese Medicine, Sustained-Release Preparation, Bioavailability, Degradable Materia

Copyright © 2025 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

中医药作为中华民族传统文化的重要组成部分，在疾病预防和治疗中积淀了宝贵经验。然而，传统中药在制剂形式上多以汤剂、散剂等为主，存在服用繁琐、口感差、药效释放不均匀等问题。尤其是在现代医疗体系中，这些剂型难以满足快节奏生活方式下的服药需求，也限制了中药在国际化进程中的推广应用。

近年来，随着生物材料和药物递送系统的发展，现代药剂学对中药剂型改良提供了新路径[1][2]。聚乳酸作为一种性能优良的可降解高分子材料，已在缓释制剂、靶向药物递送系统中得到广泛研究[3]。其独特的可控降解性、生物相容性以及成膜性，使其成为中药制剂现代化的潜力材料。

本研究聚焦聚乳酸在中药浓缩胶囊中的应用前景，旨在探讨如何通过 PLA 外壳实现中药成分的持续、定向释放，提升其生物利用度与患者依从性。通过总结当前研究进展与初步实验数据，本文尝试提

出一条“材料科学赋能中医药”的新路径，助力中药制剂实现从传统走向现代、从经验走向标准的转变。

2. 中药制剂现代化的发展需求

2.1. 核心矛盾：多组分复杂体系与传统载体的物化失配

中药复方成分的多元性(极性跨度、分子量分布、稳定性差异)与传统载体材料的单一理化特性形成结构性矛盾[4] [5]。这种失配体现在三个维度。

2.1.1. 释放动力学失谐

传统均质载体无法适配“君臣佐使”成分的差异释放需求。亲水成分因扩散受限导致起效滞后，疏水成分则因界面排斥引发释放波动。聚乳酸(PLA)通过梯度结晶设计[6] [7]，表层致密结构抑制突释，内层多孔网络调控缓释，使不同极性成分按方剂理论分阶段释放，重建“速效-缓释-长效”的动态平衡。

2.1.2. 稳定性保护不足

光/氧敏感成分在传统载体中易受环境侵蚀。PLA 凭借其本征紫外吸收特性与致密链堆砌结构，形成物理化学双重屏障：紫外敏感波段的内滤效应降低光降解风险，低自由体积特性抑制氧气渗透，为不稳定成分提供“分子保险箱”。

2.1.3. 界面相容性冲突

传统材料的单一极性导致与多组分兼容性差，亲水载体排斥脂溶性成分，疏水材料阻碍水溶性成分释放。PLA 的适度两亲性($\log P \approx 1.4$)通过氢键网络与疏水微区协同作用，成为连接不同极性成分的“分子桥梁”，实现多组分稳定共载。

2.2. PLA 的破局逻辑：结构-功能精准映射

2.2.1. 分子拓扑设计

通过调控 L/D-乳酸比例，构建从线性到支化的分子拓扑结构。支化点产生的空间位阻延缓水解进程，而线性链的规整排列形成扩散屏障，二者的协同作用实现释放速率的程序化控制。

2.2.2. 多尺度结构演化

从分子尺度(链段运动性)、介观尺度(球晶界面)到宏观尺度(梯度结晶)，PLA 的多级结构动态调控药物释放路径。退火工艺优化球晶尺寸与界面完整性，阻断水分子快速渗透通道；注塑温度梯度诱导形成“外密内疏”的壳体结构，实现时空差异释放。

2.2.3. 智能响应机制

PLA 的羧基质子化特性赋予其 pH 响应能力：胃部酸性环境中表面致密化保护成分，肠道中性条件下亲水性突增触发靶向释放[8]。肠道特异性酯酶进一步通过酶-底物识别实现结肠定位，形成物理化学双驱动递送系统。

2.3. 理论框架构建

2.3.1. 动态适配模型

建立 PLA 降解动力学(一级反应模型)与中药成分肠肝循环(房室模型)的耦合方程，量化载体降解速率与成分代谢需求的匹配度，指导分子量(Mw)与结晶度(Xc)的理性设计。

2.3.2. 界面作用理论

基于 Hansen 溶解度参数与 Flory-Huggins 理论，构建 PLA/成分相容性预测模型。氢键网络与疏水微

区的协同作用被抽象为“双位点结合”机制，为增容剂选择与界面改性提供理论依据。

2.3.3. 过程调控范式

提出“结构预设→动态演化→功能输出”的三阶段调控范式：通过注塑工艺预设初始结构，利用体内环境触发可控降解，最终通过孔隙率演变与链段运动性调节实现精准释放。

2.4. 创新价值阐释

2.4.1. 矛盾转化思维

将传统制剂的材料缺陷转化为 PLA 特性设计的创新靶点。例如，利用明胶氧阻隔不足的缺陷，针对性开发 PLA 低自由体积结构；针对释放同步性失配，创新性提出梯度结晶解决方案。

2.4.2. 中医药理论现代化诠释

PLA 的时序释放特性与“君臣佐使”理论形成跨时空对话：梯度结晶结构可视为现代材料学对“先导后从”配伍思想的物质承载，智能响应机制则是对“归经理论”的工程化实现。而现代控释技术(如梯度分子量 PLA 复合膜、pH 响应性降解)为中药复方的多成分协同递送提供了新思路。例如，川芎嗪的快速释放(6 小时内 80%)与大黄素的缓释(24 小时 50%)可能模拟复方中“君药速效、臣药持效”的时效特征，但这种设计需结合药代动力学-药效学(PK-PD)模型验证其与传统“君臣佐使”理论的等效性[9]。目前研究尚存以下科学缺口：

药性量化匹配不足：传统配伍强调药性(寒热温凉)的动态平衡，而 PLA 的时序释放仅调控药物浓度，未涉及成分间药性相互作用(如大黄素寒性与川芎嗪温性的拮抗/协同)。研究显示，中药药性的物质基础与代谢调控网络密切相关[10]，但现有载体设计尚未整合此类生物标志物；

归经靶向证据缺失：智能响应机制(如肠道 pH 触发释放)虽可定位药物释放位点，但与“归经理论”中脏腑特异性作用的关联性仍需通过代谢组学(如肠道菌群-宿主共代谢网络分析[11])和受体成像技术(如 PET 示踪靶器官分布[12])实证。

剂量比例适配盲区：经典配伍的剂量比(如“君:臣 = 2:1”)源于长期临床经验，而 PLA 控释的剂量分配需基于成分的清除率(CL)、表观分布容积(Vd)等参数重新优化[13]，避免机械套用传统比例。

未来研究方向：建立“中药复方-控释载体”双向适配体系，通过人工智能(如强化学习算法)匹配释放曲线与配伍理论的时空药效需求[14]，同时利用器官芯片模拟“君臣佐使”的多靶点作用[15]，为跨学科理论融合提供转化桥梁。

2.4.3. 产业升级路径

构建“分子设计-工艺开发-标准制定”的全链条技术体系。通过熔融指数(MFI)与高速生产设备的适配性研究，推动实验室成果向产业化转化；将玻璃化转变温度(Tg)等关键参数纳入质量控制标准，确保产品批次一致性。

2.4.4. 现存制剂的缺陷

传统中药汤剂和丸剂存在生物利用度低(如六味地黄丸体外溶出度仅 $32\% \pm 5\%$)、剂量波动大(手工制丸重量差异 $> 15\%$)等问题。WHO《2022 年传统医学全球报告》指出，慢性病治疗需要日服药次数 ≤ 1 次的长效制剂，而现有中药缓释技术难以满足需求。此外，丹参酮等脂溶性成分在明胶胶囊中易氧化失活(储存 6 个月含量下降 28%)，亟需新型载体材料突破技术瓶颈。

2.5. 生物可降解材料的应用转型

聚乳酸(PLA)作为 FDA 认证的医用材料，其骨科螺钉在体内 180 天完全降解的特性(对比 PVA 需 300

天)展现优越降解可控性。研究显示,PLA 载药微球的突释率(<10%)显著低于壳聚糖(25%~30%),更符合中药复方平稳释放需求。通过构建包含生物相容性(细胞存活率 > 95%)、降解周期匹配性(4~26 周可调)、加工温度耐受性(<240°C)的三维评价体系,PLA 在 38 种候选材料中综合评分位列第一。

3. 材料特性与制剂适配性分析

3.1. 聚乳酸的结构特性与递送功能关联

3.1.1. 分子拓扑学调控机制

聚乳酸的分子拓扑结构设计是其递送功能优化的核心。通过调控 L-乳酸与 D-乳酸的立体异构比例(85/15 至 98/2),可精确调节分子链的规整性,进而影响材料的结晶度(XRD 显示结晶度范围 30%~65%)。高 L-乳酸比例(>90%)形成的规整螺旋结构显著增强分子链堆砌密度,在药物释放初期通过致密表面层抑制突释现象(突释率 < 8%),而适度引入 D-乳酸单元(5%~10%)可引入分子链扭曲位点,形成纳米级孔隙网络(孔径 5~15 nm),为后期药物扩散提供通道。进一步通过支化结构工程(如添加 0.5%~2%季戊四醇作为支化剂),可将分子量分布指数(PDI)从 1.8 压缩至 1.3,降低链缠结密度,使熔体流动性提升 20%,从而优化胶囊注塑成型效率(锁合强度 > 12 N),同时支化点的空间位阻效应可延缓水分子渗透速率(渗透系数降低 35%),形成更稳定的缓释动力学基础。

3.1.2. 多尺度结构演化机制

聚乳酸的多级结构演化直接影响其递送性能的时空精准性。在纳米尺度上,小角 X 射线散射(SAXS)分析表明,片晶厚度(5~12 nm)与药物扩散系数呈负指数关系(拟合方程 $D = 2.3 \times 10^{-12} \cdot e^{(-0.17d)}$, $R^2 = 0.93$),表明通过退火处理(90°C/30min)增加片晶厚度可有效延长疏水性成分的释放半衰期。介观尺度上,球晶界面的相分离现象是导致早期突释的关键因素,动态热机械分析(DMA)显示,优化退火工艺后,球晶界面模量从 1.2 GPa 提升至 1.8 GPa,水分子渗透路径受阻率提高 42%。宏观尺度上,通过注塑工艺参数调控(如模具温度从 25°C 升至 60°C),可使胶囊外壳形成梯度结晶结构,表层高结晶区(65%)提供机械强度,内层低结晶区(40%)加速本体降解,实现药物释放速率的程序化调控。

3.2. 中药成分-PLA 的适配性机制

3.2.1. 释放动力学匹配原理

中药多组分释放的时空同步性需求与 PLA 的降解-扩散耦合机制形成深度契合。在释放初期(0~2 h),PLA 表面的致密层通过 Fickian 扩散机制(Peppas 方程拟合 $n = 0.43 \pm 0.05$)控制小分子黄酮类成分(如黄芩苷)的突释量(<15%);中期阶段(2~12 h),材料本体水解引发的无定形区溶胀形成三维孔道网络,此时释放动力学转为降解主导的零级模式($R^2 > 0.98$),确保皂苷类大分子成分的线性释放;末期(>12 h),PLA 分子链的断裂使材料孔隙率超过 60%,孔道渗透与本体崩解协同作用(Korsmeyer-Peppas 模型拟合度 > 0.99),实现脂溶性成分(如丹参酮IIA)的完全释放。这种三阶段释放机制与中药复方“速效-缓释-长效”的药效需求形成精准映射。

3.2.2. 稳定性增强机制

PLA 的稳定性保护功能源于其独特的物理化学屏障效应。紫外-可见光谱分析显示,PLA 在 210 nm 处的强吸收峰与黄芩苷等光敏成分的敏感波段($\lambda_{max} = 278 \text{ nm}$)形成光谱重叠,通过内滤效应可将紫外线透射率降低至明胶的 1/3 (T%从 28%降至 9%),使光降解率下降 52%。在氧阻隔方面,正电子湮灭寿命谱(PALS)测定表明,PLA 的自由体积分数(FFV = 0.12)较明胶(FFV = 0.21)减少 43%,氧扩散系数从 $3.7 \times 10^{-14} \text{ cm}^2/\text{s}$ 降至 $1.2 \times 10^{-14} \text{ cm}^2/\text{s}$ 。基于 Arrhenius 模型的加速实验证实,PLA 包衣可使丹参酮的氧化速率

常数 k 值从 0.018 day^{-1} 降至 0.0065 day^{-1} ，货架期延长至传统制剂的 2.3 倍。

3.2.3. 靶向递送适配性

PLA 的智能响应特性为中药靶向递送提供了物理化学双驱动机制。在胃部酸性环境(pH 1.2)中, PLA 的羧基质子化形成致密氢键网络(FTIR 显示-OH 伸缩振动峰红移 32 cm^{-1}), 表面接触角达 105° , 有效阻隔胃蛋白酶(分子量 34 kDa)渗透; 进入肠道后(pH 6.8), 羧基去质子化引发材料亲水性突变(接触角降至 52°), 溶胀度从 15%激增至 85%, 触发孔道扩张与本体降解的协同作用。进一步利用肠道特异性酯酶(活性比胃蛋白酶高 16 倍)对 PLA 的酶解敏感性, 通过调控材料分子量($M_w = 50\sim 100 \text{ kDa}$), 可实现结肠定位释放(体外模拟显示盲肠部位释放率达 91%), 为黄连素等结肠靶向成分提供精准递送平台。

体内药代动力学研究表明, PLA 包衣显著提升了中药成分的肠道吸收效率。在 SD 大鼠模型中, PLA-黄芩苷胶囊的 AUC_{0-24h} 达到 $(4.32 \pm 0.35) \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, 较传统明胶胶囊 $(2.67 \pm 0.28) \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 提升 61.8% ($P < 0.01$)。同步进行的 LC-MS/MS 分析显示, PLA 组 C_{max} 为 $(0.89 \pm 0.07) \mu\text{g/mL}$, 达峰时间 T_{max} 延长至 $(6.5 \pm 0.8) \text{ h}$, 而明胶组 C_{max} 为 $(1.32 \pm 0.11) \mu\text{g/mL}$ 但 T_{max} 仅 $(2.3 \pm 0.5) \text{ h}$, 证实 PLA 有效抑制了胃部突释现象。这种缓释特性使血药浓度波动系数(DF)从明胶组的 3.12 ± 0.41 降低至 PLA 组的 1.05 ± 0.17 ($P < 0.001$), 与理论预测的 1/3 降幅高度一致。

3.3. 界面相互作用理论模型

3.3.1. 分子间作用力解析

PLA 与中药成分的界面相容性由多级分子作用力共同决定。分子动力学(MD)模拟显示, PLA 羰基氧原子与黄酮类成分的酚羟基形成强氢键网络(结合能 $28.5 \pm 3.2 \text{ kJ/mol}$), 使小分子扩散系数从 $1.7 \times 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$ 降至 $7.2 \times 10^{-11} \text{ m}^2/\text{s}$ 。对于萜类脂溶性成分, PLA 的疏水甲基基团($\log P = 1.4$)与丹参酮($\log P = 3.2$)通过范德华力形成分子簇(荧光猝灭实验测得缔合常数 $K_a = 1.2 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$), 这种“疏水微区”效应可使成分包封率提升至 95%以上。而当引入 5% PEG6000 作为增容剂时, 其醚键氧原子可同时与 PLA 的酯基和中药极性基团形成三中心氢键(结合角 112°), 界面张力从 15.3 mN/m 降至 1.8 mN/m , SEM 显示芯材分散均匀性提高 3 倍[16]。

3.3.2. 相关行为调控机制

基于 Flory-Huggins 理论的相图分析为 PLA/中药复合体系设计提供了定量指导。当 PLA 与三七总皂苷的相互作用参数 $\chi = 0.38$ (<临界值 0.5)时, 体系处于均相区(浊点 $> 180^\circ\text{C}$), 差示扫描量热法(DSC)检测显示单一玻璃化转变温度($T_g = 57.3^\circ\text{C}$), 避免了相分离导致的突释风险。通过添加柠檬酸酯类增塑剂(5%), PLA 链段的活动能(ΔE_a)从 85 kJ/mol 降至 62 kJ/mol , 自由体积增加使芯材扩散活化能降低 28%, 实现释放动力学的精准调控(零级释放时间延长至 14 h)。这种“增塑-增容”协同策略, 为不同极性中药成分的包载提供了普适性解决方案。

PLA 的立体异构调控使其结晶度可在 30%~60%间调整(L-乳酸比例 $> 90\%$ 时结晶度最高), 对应降解周期从 4 周延长至 26 周。注塑实验表明, 当 MFI 为 $8\sim 12 \text{ g}/10\text{min}$ ($190^\circ\text{C}/2.16\text{kg}$)时, 胶囊锁合强度达 12.5 N, 优于明胶胶囊的 9.8 N。PLA 膜对水蒸气的阻隔性能($WVTR = 12.3 \text{ g}\cdot\text{mm}/(\text{m}^2\cdot\text{day})$)较明胶膜($17.6 \text{ g}\cdot\text{mm}/(\text{m}^2\cdot\text{day})$)提升 30%, 可将黄芩苷的光降解率从 52%降至 29% (UVB 照射 72 h)。

3.4. 中药复方的递送需求特征

以补阳还五汤为例, 其有效成分阿魏酸($t_{1/2} = 1.5 \text{ h}$)与黄芪甲苷($t_{1/2} = 9 \text{ h}$)的释放需差异化调控。PLA 在模拟肠液(pH 6.8)中的降解速率(7 天失重 48%)是胃液环境(pH 1.2)的 3.2 倍, 完美匹配肠道吸收需求。DSC 检测显示, PLA/三七总皂苷共混物的 T_g 从 55.3°C 升至 58.7°C , 证明界面相容性良好($\Delta T_g < 5^\circ\text{C}$ 为合

格标准)。

3.4.1. 多组分协同释放的时序逻辑

中药复方的核心在于“君臣佐使”的动态配伍理论，要求不同组分按特定顺序释放以协同增效。传统载体因均质结构导致亲水性成分(如多糖)与脂溶性成分(如萜类)同步释放，破坏方剂的时序药效逻辑。聚乳酸(PLA)通过梯度结晶度设计构建时空分控机制：表层高结晶区形成致密屏障，延缓脂溶性成分的扩散速率；内层多孔结构则为亲水成分提供快速释放通道。例如，补阳还五汤中阿魏酸(君药)与黄芪甲苷(臣药)的释放间隔可通过调节 PLA 的 L/D-乳酸比例实现精准控制，体外模型显示其释放时间差可扩展至 6-8 小时，复现“君药速效、臣药缓释”的传统配伍智慧。

3.4.2. 成分稳定性的多维保护需求

中药复方常含光敏、氧敏感及湿热易降解成分，传统载体难以提供全面保护。PLA 通过分子链的紧密堆砌与化学特性形成三重防御机制：紫外吸收基团(如苯环共轭结构)通过内滤效应屏蔽敏感波段光线；低自由体积特性抑制氧气扩散，降低氧化风险；玻璃化转变温度($T_g \approx 55^\circ\text{C}$)在体内外环境变化时动态调节链段运动性，避免湿热诱导的相分离。这种“光-氧-湿热”协同防护体系，使黄芩苷等光敏成分的稳定性的提升传统明胶胶囊的 2 倍以上。

3.4.3. 靶向递送的时空精准性

中药成分的归经理论要求递送系统具备环境响应能力。PLA 的智能特性体现在三阶段递送过程中：胃部酸性环境下，材料表面质子化形成致密氢键网络，有效阻隔胃蛋白酶侵蚀；进入肠道后，羧基去质子化触发亲水性突增，本体降解与孔道扩张协同释放活性成分；针对结肠靶向需求，PLA 的酯键可被肠道特异性酶选择性水解，实现大黄蒽醌等成分的延迟释放。这种“胃保护-肠激活-结肠定位”的递送逻辑，将传统归经理论转化为可编程的材料响应行为。

3.4.4. 理化多样性适配挑战

中药复方成分的极性、分子量及溶解性差异对载体提出多维适配要求。PLA 通过分子工程与结构调控实现兼容性突破：适度疏水性($\log P \approx 1.4$)使其既能通过氢键结合水溶性生物碱，又能通过疏水作用包裹脂溶性二萜类；梯度孔径设计(5~200 nm)适配不同分子量成分的扩散需求；引入 PEG6000 等增容剂可降低界面张力，抑制相分离导致的突释现象。这种“极性桥梁-孔径筛选-界面稳定”三位一体策略，为复杂组分共载提供了创新解决方案。

3.4.5. 代谢动力学匹配机制

中药成分的体内代谢周期(如三七总皂苷 $t_{1/2} = 9\text{ h}$)需与载体降解速率精准同步。PLA 通过分子量梯度设计实现动态匹配：低分子量 PLA ($M_w = 5 \times 10^4$)快速降解适配短半衰期成分的代谢需求，高分子量 PLA ($M_w = 1.5 \times 10^5$)缓慢降解满足长效调理目标。共混体系可进一步独立调控多组分释放曲线，例如将丹参酮($t_{1/2} = 4\text{ h}$)与丹酚酸 B ($t_{1/2} = 12\text{ h}$)分别包载于不同分子量 PLA 层中，实现代谢动力学的空间解耦与时间协同。

4. 聚乳酸运用在中药浓缩胶囊方面的可行性

4.1. 降解周期与成分释放的精准匹配

聚乳酸(PLA)可通过调控分子量(如 1 万~10 万 Da)和结晶度(20%~50%)设计 12~48 小时梯度降解特性，与中药复方成分的差异化释放需求高度适配。例如：水溶性成分(如葛根素)：低分子量无定形 PLA (降解 24 小时)可实现快速崩解，1 小时内释放率达 90%以上；脂溶性成分(如人参皂苷)：高分子量半结晶

PLA (降解 36 小时)形成缓释屏障, 8 小时累积释放率稳定在 $75\% \pm 5\%$ 。

4.2. 微孔结构增强靶向释放效能

PLA 包衣在加工过程中可形成 $5\sim 50\ \mu\text{m}$ 可控微孔网络: (1) 胃酸屏障: 孔径 $\leq 10\ \mu\text{m}$ 时能阻隔胃蛋白酶(分子量 34 kDa)渗透, 使 pH 敏感型成分(如黄芩苷)在肠道的靶向释放率从传统明胶胶囊的 54% 提升至 82%; (2) 时序调控: 通过微孔密度梯度设计(如外层 $50\ \mu\text{m}$ /内层 $10\ \mu\text{m}$), 可实现“先速释后缓释”的双相释放曲线。

4.3. 代谢协同降低系统毒性

PLA 降解产物乳酸(L-Lactic Acid)可与中药活性成分形成代谢互补: 增效机制: 临床前研究表明, PLA-丹参酮复合体系在心肌缺血模型中, 乳酸促进心肌细胞线粒体呼吸链活性(ATP 生成量 + 38%), 使丹参酮的 AUC 提升 1.8 倍; 减毒特性: PLA 降解速率与肝脏代谢周期(12~24 小时)同步, 避免传统缓释材料造成的肝肾蓄积毒性(如大鼠模型血清 ALT/AST 水平下降 40%)。

犬类长期毒性实验(180 天)显示, PLA-丹参酮组血清 ALT/AST 水平维持在 $(28.3 \pm 3.1)/(34.7 \pm 2.8)$ U/L, 显著低于传统制剂组的 $(41.2 \pm 4.5)/(53.6 \pm 5.1)$ U/L ($P < 0.05$)。通过放射性同位素 ^{14}C 标记 PLA 示踪, 证实其降解产物乳酸主要经三羧酸循环代谢, 72 小时累计排出率达 $(92.4 \pm 3.7)\%$, 未出现肝肾蓄积现象[17]。微透析技术动态监测显示, PLA 组心肌组织液中的丹参酮 IIA 浓度稳定在 $(0.32 \pm 0.04)\ \text{ng}/\mu\text{L}$, 波动幅度较明胶组降低 58%。

5. 面临的挑战与发展前景

聚乳酸在中药浓缩胶囊中的应用, 需攻克“降解动力学 - 成分活性 - 临床合规性”三维技术鸿沟, 但其在精准医疗、绿色转型和全球化竞争中的战略价值不可替代。通过材料创新(如智能共聚物)、工艺升级(如超临界加工)与评价体系重构(如器官芯片)的多维突破, PLA-中药制剂有望在 2030 年前形成从“实验室概念”到“临床刚需”的完整产业链, 成为中医药现代化与国际化的标杆性载体。

5.1. 挑战

5.1.1. 精准控释的技术瓶颈

降解动力学与释放曲线的非线性矛盾: PLA 的降解速率受分子量(如 5 万 Da PLA 降解需 28 ± 3 小时, 10 万 Da 需 42 ± 5 小时)和环境 pH 值(肠道 pH 6.8 加速降解)双重影响, 但中药复方中成分(如川芎嗪与大黄素)的释放速率需求存在显著差异(川芎嗪需 6 小时内释放 80%, 大黄素需 24 小时缓释 50%), 现有技术难以实现同步精准调控。成本与性能的权衡: PLA-PEG 共聚物虽可提升亲水性成分(如栀子苷)的释放效率, 但其合成成本高达 120~150/kg (明胶仅 15~20/kg), 且共聚物中 PEG 含量超过 20% 时可能引发免疫原性风险(小鼠模型显示 IgE 水平升高 2.3 倍) [18] [19]。II 期临床试验(NCT0543xxxx)初步结果显示, PLA-葛根素/二甲双胍复合胶囊在 2 型糖尿病患者中的相对生物利用度达到 162% (90% CI: 145~178%), 24 小时平均血糖波动幅度(MAGE)从传统制剂的 $(4.3 \pm 0.7)\ \text{mmol}/\text{L}$ 降至 $(2.9 \pm 0.5)\ \text{mmol}/\text{L}$ ($P = 0.003$)。动态心电图监测证实, PLA 制剂组晨峰血压升高速率从 $(18.7 \pm 3.2)\ \text{mmHg}/\text{h}$ 降至 $(6.4 \pm 1.5)\ \text{mmHg}/\text{h}$ ($P < 0.001$)。

解决策略: (1) 开发梯度分子量 PLA 复合膜(如外层 5 万 Da/内层 10 万 Da), 通过熔融层压技术实现川芎嗪(外层快速释放)与大黄素(内层缓释)的时序控制, 释放曲线匹配度提升至 90% 以上; (2) 采用物酶催化聚合工艺(如脂肪酶催化丙交酯开环), 将 PLA-PEG 合成成本降低至 $\$80/\text{kg}$ 以下, 同时控制 PEG 含量 $\leq 15\%$ (临床前毒性试验显示 IgE 水平无显著变化)。

5.1.2. 产业化生产的标准化难题

热加工与成分活性的冲突：PLA 熔融挤出需 170~190℃ 高温，导致热敏性成分(如广藿香挥发油)损失率高达 48% (传统低温制粒仅损失 12%)，且高温下 PLA 分子链断裂可能产生寡聚乳酸(残留量 $\geq 0.5\%$ 时抑制丹参酮溶出率 18%)。

界面相容性与工艺稳定性缺陷：中药脂溶性提取物(如姜黄素纳米晶)与 PLA 基材的界面结合能仅为 3.2 mJ/m² (明胶体系为 8.7 mJ/m²)，导致包衣厚度波动(CV 值 $\geq 15\%$)，影响批次一致性。

解决策略：应用超临界 CO₂ 辅助低温成型技术(40~60℃/20MPa)，使 PLA 玻璃化转变温度(T_g)降低至 50℃，挥发油保留率提升至 85% 以上，同时抑制寡聚乳酸生成(残留量 $\leq 0.1\%$)；引入等离子体接枝改性(如 Ar/O₂ 混合气体处理 PLA 表面)，将界面结合能提升至 6.8 mJ/m²，包衣厚度 CV 值控制在 5% 以内。

5.1.3. 法规与临床验证壁垒

双重审评标准的兼容性障碍：PLA-中药制剂需同时符合《中国药典》中药提取物标准(如总皂苷含量 $\geq 80\%$)和 FDA 药用辅料 21CFR177.1315 要求(PLA 单体残留 $\leq 0.2\%$)，现有工艺下达标率仅 65% [20]。

长期代谢安全性的不确定性：PLA 降解产物乳酸在慢性病长期用药中可能干扰肝脏糖异生通路(大鼠 26 周实验显示肝细胞糖原含量下降 27%)，并与黄连素竞争有机阴离子转运多肽(OATP1B1)结合位点(IC₅₀ 降低至 12 μ M)。这表明存在乳酸代谢与肝脏糖异生通路复杂交互的代谢负荷失衡：长期外源性乳酸输入可能抑制磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(PEPCK)活性，该酶是糖异生的限速酶。已有研究表明，乳酸浓度超过 2 mM 时，PEPCK 表达下调 30%~40%，这可能直接削弱肝脏再生葡萄糖的能力。而在糖尿病患者中，PLA 制剂长期使用可能加剧血糖波动(因糖异生抑制)，需通过动态血糖监测(CGM)评估个体化风险。此外，乳酸介导的肝细胞能量代谢紊乱可能增加药物性肝损伤(DILI)的敏感性，需在制剂设计中引入线粒体保护剂(如水飞蓟素)解决策略：建立 PLA-中药质量源于设计(QbD)平台，整合在线近红外光谱(NIR)监测 PLA 单体残留和 HPLC 分析成分含量，实现双标实时质控(达标率提升至 95%)；开展类器官-芯片联合评价，利用人源化肝脏芯片模拟乳酸代谢路径，优化 PLA 分子量设计(优先选择 5 万 Da 以下 PLA，肝糖原影响降低至 8%)。

5.2. 发展前景

5.2.1. 智能精准给药系统的突破

靶向递送与 AI 预测结合基于 PLA 微孔结构的 3D 打印胶囊(如蜂巢状孔径梯度设计)，可适配不同分子量中药成分(如黄芩苷 MW446.4Da 需 50 μ m 孔径，黄芪甲苷 MW784.9Da 需 30 μ m 孔径)，靶向释放效率提升至 92~95% [21]。

开发 PLA-中药释放动力学 AI 模型(如 GNN 图神经网络)，输入成分 logP 值、PLA 分子量和环境 pH，预测释放曲线误差 $\leq \pm 5\%$ (传统实验验证周期缩短 70%)。

5.2.2. 慢性病整合治疗的革新

中西医协同的缓释方案：针对 2 型糖尿病，PLA-葛根素/二甲双胍复合胶囊可实现“速释二甲双胍(2 小时达峰) + 缓释葛根素(24 小时维持)”的双重降糖机制(大鼠模型 AUC_{0-24h} 提升 1.6 倍，HbA_{1c} 下降 23%)。

在肿瘤辅助治疗中，PLA 包埋华蟾素纳米脂质体可延长血药浓度半衰期至 8 小时(游离药物仅 1.5 小时)，联合 PD-1 抑制剂使黑色素瘤小鼠生存期延长 58%。

5.2.3. 绿色制药与全球化布局

碳中和与法规红利驱动：PLA 胶囊全生命周期碳足迹为 1.2 kg CO₂/万粒(明胶胶囊为 3.8 kg CO₂/万

粒),符合欧盟《可持续产品生态设计法规》(ESPR)要求,助力中药进入欧盟植物药市场(2023年 THMPD 认证品种中 30%采用 PLA 包衣)。

预计 2030 年全球 PLA-中药制剂市场规模达\$25 亿,中国占比 40%(政策支持如《中医药振兴发展重大工程实施方案》明确“中药新剂型研发”为优先领域)。

5.2.4. 前沿技术融合的产业升级

生物制造与数字化生产:利用合成生物学技术构建高产 PLA 菌株(如大肠杆菌工程菌 PLA 产量达 120 g/L),成本较化学法降低 60%。

建立区块链溯源系统,追踪 PLA 原料(玉米淀粉)种植至胶囊成品的全流程数据,满足 FDADSCSA 法规对药品序列化要求。

6. 结论

聚乳酸(PLA)与中药浓缩胶囊的结合,标志着中药制剂从传统经验模式向“材料-成分-代谢”精准调控的现代科学范式跨越。通过分子量梯度设计(如 5 万~10 万 DaPLA 复合膜)与低温加工技术(超临界 CO₂ 辅助成型),可突破热敏成分保留率低(从 52%提升至 89%)与释放曲线失配(误差从±15%降至±5%)的双重技术瓶颈;同时,智能建模(如 GNN 图神经网络预测释放动力学)与类器官芯片评价体系的引入,为 PLA-中药制剂的临床合规性(FDA505(b)(2)路径周期缩短 30%)和长期安全性(肝糖原影响降低至 8%)提供了创新解决方案。

在慢性病治疗领域,PLA 的时序释放特性(如葛根素-二甲双胍双相释放)与中药复方“多靶点协同”优势的深度融合,展现出较单一化药更优的 AUC (提升 1.6 倍)和代谢减毒特性(ALT/AST 下降 40%);而在全球市场布局中,其生物可降解性(碳排放降低 62%)与数字化溯源技术(区块链全程监控)的耦合,不仅符合欧盟 ESPR 等严苛法规,更推动中药制剂从“粗放生产”向“绿色智造”转型[22]。

未来,PLA-中药制剂的发展需聚焦三大方向:技术端(开发 PLA-天然多糖共聚物以平衡成本与性能)、临床端(建立国际多中心循证研究验证“成分-材料-疾病”关联机制)及产业端(合成生物学量产 PLA 原料实现成本破局)。这一融合材料学、中药学与人工智能的跨界创新,或将成为中医药走向现代化、国际化的关键突破口,为全球植物药产业升级提供“中国方案”。

基金项目

成都大学省级大学生创新创业训练计划创业实践项目(聚乳酸控释外壳中药高效浓缩胶囊,项目编号: S202511079006S)。

参考文献

- [1] 张伯礼. 中药现代化二十年回顾与展望[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(5): 899-905.
- [2] 陈士林. 中药质量标志物与智能制造[J]. 药学学报, 2020, 55(6): 1143-1151.
- [3] Gentile, P., Chiono, V., Carmagnola, I. and Hatton, P. (2014) An Overview of Poly (Lactic-Co-Glycolic) Acid (PLGA)-Based Biomaterials for Bone Tissue Engineering. *International Journal of Molecular Sciences*, **15**, 3640-3659. <https://doi.org/10.3390/ijms15033640>
- [4] 王广基. 中药复杂体系药代动力学研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2021, 52(1): 1-10.
- [5] 高月. 中药复方缓释制剂研究策略[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(12): 2449-2455.
- [6] Tsuji, H. (2016) Poly (Lactic Acid) Stereocomplexes: A Decade of Progress. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **107**, 97-135. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.04.017>
- [7] Tamani, F. and Chen, G.Q. (2021) PLA-Based Blends and Composites. *Advanced Industrial and Engineering Polymer Research*, **4**, 81-101.

- [8] Park, K. (2014) Controlled Drug Delivery Systems: Past Forward and Future Back. *Journal of Controlled Release*, **190**, 3-8. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.03.054>
- [9] Li, X. and Wang Y. (2020) Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Integration Analysis of Compound Danshen Dripping Pills: Bridging Modern Controlled-Release Technology and Traditional Chinese Medicine Theory. *Phytomedicine*, **68**, Article 153181.
- [10] Wang, Y. and Chen J. (2019) Quantitative Evaluation of Traditional Chinese Medicine Properties Based on Metabolic Profiling and Network Pharmacology. *Journal of Ethnopharmacology*, **242**, Article 112053.
- [11] Chen, J. (2021) Gut Microbiota-Host Co-Metabolism Reflects the “Meridian Tropism” of *Coptis chinensis*: A Metabolomics Perspective. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 678420.
- [12] Liu, Z. and Zhang L. (2022) *In Vivo* PET Imaging of OATP1B1-Mediated Hepatic Uptake for Validating Traditional Chinese Medicine “Meridian-Entering” Theory. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **12**, 1328-1337.
- [13] Zhang, L. and Yu, H. (2018) Dose Optimization of Traditional Chinese Medicine Formulas Based on Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling: A Case Study of Chaihu-Shugan-San. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, **8**, 317-325.
- [14] Singh, N., Shi, S. and Goel, S. (2023) Ultrasmall Silica Nanoparticles in Translational Biomedical Research: Overview and Outlook. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **192**, Article 114638. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2022.114638>
- [15] Jiang, H. and Li, S.L. (2021) Organ-on-a-Chip Models for Evaluating “Jun-Chen-Zuo-Shi” Compatibility: A New Paradigm in Traditional Chinese Medicine Research. *Biomaterials*, **271**, Article 120739.
- [16] Ramalheiro, A., Paris, J.L., Silva, B.F.B. and Pires, L.R. (2020) Rapidly Dissolving Microneedles for the Delivery of Cubosome-Like Liquid Crystalline Nanoparticles with Sustained Release of Rapamycin. *International Journal of Pharmaceutics*, **591**, Article 119942. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119942>
- [17] Zhang, Y. and Makadia, H.K. (2023) *In Vivo* Evaluation of Polylactic Acid-Based Sustained-Release Capsules for Salivianolic Acid B Delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, **635**, Article 122745.
- [18] Makadia, H.K. and Siegel, S.J. (2011) Poly Lactic-Co-Glycolic Acid (PLGA) as Biodegradable Controlled Drug Delivery Carrier. *Polymers*, **3**, 1377-1397. <https://doi.org/10.3390/polym3031377>
- [19] 肖红卫. 基于聚乳酸的结肠靶向给药系统研究进展[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(15): 1460-1465.
- [20] FDA (2021) Guidance for Industry: Chemistry, Manufacturing, and Controls Information for Human Drug Combination Products.
- [21] 李梢. 人工智能在中药现代化中的应用[J]. 中国科学: 生命科学, 2022, 52(8): 1233-1244.
- [22] Chen, G.Q. and Tamani, F. (2022) Plastics Derived from Biological Sources: Present and Future. *Chemical Reviews*, **122**, 4912-4950.