

- the radical scavenging and antioxidant activities of danshensu and salvianolic acid B [J]. *Food Chem Toxicol*, 2008, 46(1): 73-81.
- [7] Zhao G R, Xiang Z J, Ye T X, *et al.* Antioxidant activities of *Salvia miltiorrhiza* and *Panax notoginseng* [J]. *Food Chem*, 2006, 99(4): 767-774.
- [8] Zhou Z, Liu Y, Miao A D, *et al.* Protocatechuic aldehyde suppresses TNF- α -induced ICAM-1 and VCAM-1 expression in human umbilical vein endothelial cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2005, 513(1-2): 1-8.
- [9] Zhou Z, Liu Y, Miao A D, *et al.* Salvianolic acid B attenuates plasminogen activator inhibitor type 1 production in TNF- α treated human umbilical vein endothelial cells [J]. *J Cell Biochem*, 2005, 96(1): 109-116.
- [10] Zhang H S, Wang S Q. Nrf2 is involved in the effect of tanshinone A on intracellular redox status in human aortic smooth muscle cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2007, 73(9): 1358-1366.
- [11] Fu J, Huang H, Liu J, *et al.* Tanshinone A protects cardiac myocytes against oxidative stress-triggered damage and apoptosis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 568(1-3): 213-221.
- [12] Lee A R, Wu W L, Chang W L, *et al.* Isolation and bioactivity of new tanshinones [J]. *J Nat Prod*, 1987, 50(2): 157-160.
- [13] Ryu S Y, Oak M H, Kim K M. Inhibition of mast cell degranulation by tanshinones from the roots of *Salvia miltiorrhiza* [J]. *Planta Med*, 1999, 65(7): 654-655.
- [14] Choi H S, Kim K M. Tanshinones inhibit mast cell degranulation by interfering with IgE receptor-mediated tyrosine phosphorylation of PLC γ 2 and MAPK [J]. *Planta Med*, 2004, 70(2): 178-180.
- [15] Jeon S J, Son K H, Kim Y S, *et al.* Inhibition of prostaglandin and nitric oxide production in lipopolysaccharide-treated RAW 264.7 cells by tanshinones from the roots of *Salvia miltiorrhiza* Bunge [J]. *Arch Pharm Res*, 2008, 31(6): 758-763.
- [16] Jang S I, Kim H J, Kim Y J, *et al.* Tanshinone A inhibits LPS-induced NF- κ B activation in RAW 264.7 cells: possible involvement of the NIK-IKK, EPK1/2, p38 and JNK pathways [J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 542(1-3): 1-7.
- [17] 崔燎, 邹丽宜, 刘钰瑜, 等. 丹参水提物和丹参素促进成骨细胞活性和防治泼尼松所致大鼠骨质疏松 [J]. *中国药理学通报*, 2004, 20(3): 286-291.
- [18] Liu Y R, Qu S X, Maitz M F, *et al.* The effect of the major components of *Salvia miltiorrhiza* Bunge on bone marrow cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 111(3): 573-583.
- [19] Lee S Y, Choi D Y, Woo E R. Inhibition of osteoclast differentiation by tanshinones from the root of *Salvia miltiorrhiza* Bunge [J]. *Arch Pharm Res*, 2005, 28(8): 909-913.
- [20] Lee T Y, Chang H H, Wang G J, *et al.* Water-soluble extract of *Salvia miltiorrhiza* ameliorates carbon tetrachloride-mediated hepatic apoptosis in rats [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2006, 58(5): 659-665.
- [21] 贾娜, 项海芝, 杨松松. 丹参水溶性部分丹酚酸的进展述评 [J]. *辽宁中医学院学报*, 2006, 8(3): 41-42.
- [22] Liu P, Hu Y, Liu C, *et al.* Effects of salvianolic acid A (SA-A) on liver injury: SA-A action on hepatic peroxidation [J]. *Liver*, 2001, 21(6): 384-390.
- [23] Lin Y L, Wu C H, Luo M H, *et al.* In vitro protective effects of salvianolic acid B on primary hepatocytes and hepatic stellate cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2006, 105(1-2): 215-222.
- [24] 吴继洲, 阮汉利, 张勇慧. 加强天然活性成分构效关系研究提高中药新药研制水平 [J]. *世界科学技术-中药现代化*, 2002, 4(4): 32-34.
- [25] Liu J, Yang C F, Wasser S, *et al.* Protection of *Salvia miltiorrhiza* against aflatoxin-B1-induced hepatocarcinogenesis in Fischer 344 rats dual mechanisms involved [J]. *Life Sci*, 2001, 69(3): 309-326.
- [26] Lee W Y, Chiu L C, Yeung J H. Cytotoxicity of major tanshinones isolated from Danshen (*Salvia miltiorrhiza*) on Hep G2 cells in relation to glutathione perturbation [J]. *Food Chem Toxicol*, 2008, 46(1): 328-338.
- [27] Mosaddik M A. In vitro cytotoxicity of tanshinones isolated from *Salvia miltiorrhiza* Bunge against P338 lymphocytic leukemia cells [J]. *Phytomedicine*, 2003, 10(8): 682-685.
- [28] 陈坚, 林庚金. 丹参酮抗肿瘤的研究进展 [J]. *复旦学报: 医学版*, 2003, 30(6): 626-628.
- [29] Holland J F, Bast R C, Morton D L. *Cancer Medicine* [M]. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997.
- [30] Bian W, Chen F, Bai L, *et al.* Dihydrotanshinone I inhibits angiogenesis both in vitro and in vivo [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2008, 40(1): 1-6.
- [31] Hur J M, Shim J S, Jung H J, *et al.* Dihydrotanshinone but not tanshinone A inhibits angiogenesis in vitro [J]. *Exp Mol Med*, 2005, 37(2): 33-37.

自组装纳米粒及其作为药物载体的研究进展

柳琳, 蔡鑫君, 柴国宝, 夏爱晓, 赵宁, 李范珠*

(浙江中医药大学药学院, 浙江 杭州 310053)

摘要: 自组装纳米粒具有粒径小、长循环和独特的体内分布等特点, 为有效克服生理屏障和为药物靶向传递提供了很好的前景。综述了自组装纳米粒的形成原理和特点、处方组成、制备方法及其在药物载体方面的应用。

关键词: 自组装纳米粒 (SAN); 嵌段共聚物; 药物载体; 制备

中图分类号: R283.3

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2009)03-0479-05

Advances in studies on self-assembled nanoparticles and its application in drug carriers

LIU Lin, CAI Xin-jun, CHAI Guo-bao, XIA Ai-xiao, ZHAO Ning, LI Fan-zhu

(College of Pharmaceutical Science, Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310053, China)

Key words: self-assembled nanoparticles (SAN); block copolymer; drug carriers; preparation

* 收稿日期: 2008-07-02

基金项目: 浙江省新苗人才计划 (2007R40G2120044); 浙江省卫生高层次创新人才培养工程

作者简介: 柳琳 (1983-), 女, 浙江镇海人, 在读硕士研究生, 研究方向为中药新剂型与新技术。

Tel: (0571) 86613726 E-mail: ringe.1@163.com

* 通讯作者 李范珠 Tel: (0571) 86633030 E-mail: lifanzhu@zjtcn.net

近年来,纳米粒(nanoparticle)作为胶态药物载体的优点日益突显,可有效保护药物活性,实现缓释、控释,避免网状内皮系统(reticulo endothelial system, RES)吞噬,提高疗效,降低不良反应。但是,大部分纳米粒对药物均为被动包裹,而且药物在保存、体内传递过程中容易泄露,到达靶部前载体已被破坏。此外,亲脂性膜(如细胞膜等)会阻止部分纳米粒进入靶部位,使其无法被细胞内吞或被巨噬细胞吞噬,故药物只能在靶部位表面释放;更多的载药纳米粒受性质所限而无法到达靶部位^[1]。自组装纳米粒(self-assembled nanoparticle, SAN)以其柔顺性和小尺寸,为有效克服生理屏障提供了可行性,也为特定组织或细胞内的药物靶向传递提供了很好的前景。在体内环境中,SAN 比其他微粒分散体系更稳定,具有粒径小、粒度分布窄、载药范围广、载药量高、结构稳定、体内滞留时间长且体内分布独特等特点,对目前难以解决的抗肿瘤治疗和脑靶向给药方面有望取得突破^[2,3]。因此,大力开展 SAN 的研究具有重要意义。

1 形成原理和特点

SAN 是在平衡条件下,两亲性聚合物在选择性溶剂中通过非共价键作用,如氢键、范德华力以及弱的离子键作用,以自由能最小时状态最稳定为原则,自发地缔结成热力学稳定、核-壳结构、性能特殊的纳米微粒。其内核可通过疏水性相互作用、静电作用和氢键等使疏水性药物、基因治疗药物或蛋白多肽类增溶,从而提高生物利用度;其亲水性外壳与外界环境接触可有效防御生物活性化合物的吸附,从而避免分解,在体循环过程中体现出长久的活性。

SAN 具有小尺寸、靶向性和稳定释放等优点。其通常有较低的临界胶束浓度(critical micelle concentration, CMC),表现为载药胶束在血流中稳定,可延长循环时间。SAN 在制备过程中无需添加乳化剂、表面活性剂等有机溶剂,可减小载体的毒性。通过温度、pH 值、电场、磁场或酶的作用改变聚合物的性质,能使 SAN 产生主动或被动靶向性,从而影响药物在生物体内的分布^[4]。SAN 有别于普通纳米粒的突出优点是对疏水性药物包封率高、药物泄露少,且能够组成两亲性前药的完整个体。自组装技术简便易行,成本低,无须特殊装置,通常以水为溶剂,具有沉积过程和膜结构分子级控制的优点,因此具有很好的工业应用前景^[5,6]。

2 SAN 的处方组成

SAN 可负载的药物范围很广,可以是固体或液体,疏水性或亲水性,单方药或复方药。SAN 的载体材料多为两亲性嵌段共聚物,其在溶液中可自组装成特定的超分子有序聚集体——胶束,使表面自由能降到最低。两亲性聚合物胶束粒径小(<200 nm),药物可以陷入其中或吸附在其表面。

目前所用共聚物的嵌段多为人工合成的可生物降解材料,如聚乙二醇(PEG)、聚氧乙烯(PEO)、聚羟基乙酸(PGA)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)等亲水嵌段和聚乳酸(PLA)、乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)、聚己内酯(PCL)、聚β-苄基门冬氨酸(PBLA)、聚苄基谷氨酸等疏水嵌段。随着研究的不断深入,日益出现 ABA 型和 ABC 型三嵌段共聚

物,如 PEO-PLA-PEO、聚乙二醇-聚乙烯亚胺-聚谷氨酸苄酯(PEG-PEI-PBLG)等^[3]。

除上述人工合成的聚合物外,由天然多糖组成的纳米级自组装聚合物,如壳聚糖、芽孢菌糖和凝胶多糖,受到越来越多的关注^[2]。壳聚糖及其衍生物具有优越的生物相容性、生物降解性、生物活性和低免疫原性,在生物医学方面多用于药物和基因载体。壳聚糖的主链中含有伯胺,在生物学溶液中表面产生正电荷,带有负电荷的大分子药物(如肽类、蛋白质、基因等)能通过静电作用或化学键耦合与活性部位相结合,从而改善药物对作用点的靶向作用。经疏水性修饰的壳聚糖能高效吸附疏水性药物并持续释放。Parka 等^[7]开发了由去氧胆酸修饰的壳聚糖衍生物,其能在水溶液中形成纳米级自组装聚合物,作为药物和基因载体。而乙二醇壳聚糖(GC)则能在更大 pH 值范围的溶液中溶解,并且生物相容性好。Kim 等^[8]引入去氧胆酸形成乙二醇壳聚糖去氧胆酸(GCD),其含有疏水性多核,包含 2.3~4.9 GCD 链,可作为疏水性药物和基因载体,在生理环境下维持稳定可达 10 d。Yoo 等^[9]用 5β-去羟基胆酸通过共介键与壳聚糖上的伯胺相连制得经疏水性修饰的乙二醇壳聚糖(HGC),通过 HGC 和疏水性 DNA 之间的相互作用,自组装形成 DNA 纳米粒(HGC-DNA-SAN);HGC 量的增加能使 HGC-DNA-SAN 粒径减小,细胞毒性降低,DNA 包封率增加,并促进 COS-1 细胞对 HGC-DNA-SAN 的包吞作用,体内外结果均表明 HGC-DNA-SAN 对增加转染率具有重要作用。Parka 等^[7]将阿霉素与 HGC 主链相结合,能有效抑制肿瘤生长。也有研究用亚麻酸通过 1-乙基-3-(3-二甲氨基基噻吩)-碳化二亚胺-介导反应来修饰壳聚糖。结果表明,疏水化壳聚糖形成的水凝胶 SAN 能作为水溶性蛋白质(如牛血清白蛋白)的载体^[10]。

此外,环境敏感型高分子材料在 SAN 的控制释放中也具有重要意义。热敏性两亲性共聚物通常含有热敏性的亲水嵌段,如聚异丙基丙烯酸酯-聚丙烯酸(PIPPA-PAA)、PEG-PLGA-PEG、聚氧乙烯-聚乳酸-聚氧乙烯(PEO-PLA-PEO)和 PLA-PEO-PLA 等。在温度升高时内核疏水性增强,临界胶束浓度降低,利于胶束形成;进一步升温则可使胶束发生交联而形成凝胶,此温度称为最低临界溶解温度(lower critical solution temperature, LCST),低于 LCST 聚合物呈现水溶性,高于 LCST 则形成凝胶,利用此功能可开发 SAN 的靶向传递和缓释制剂。Chaw 等^[4]合成了热敏性胆固醇基封端的聚(*N*-异丙基丙烯酸酯-*cis*-*N*, *N*-二甲基丙烯酸酯)和胆固醇接枝的聚[*N*-异丙基丙烯酸酯-*cis*-*N*-(羟甲基)丙烯酸酯]两亲性聚合物,并采用透析法制备环孢霉素 A 和吡哆美辛的 SAN。在磷酸盐缓冲溶液(PBS)(pH 7.4)中,胆固醇封端和接枝的 SAN 临界胶束浓度分别为 16 和 8.5 mg/L,LCST 分别为 33.4 和 38.3℃,较低的成型温度和增加聚合物浓度均有利于提高药物包封率。吡哆美辛自 SAN 中的释放取决于温度变化,在 LCST 时释放加快,低于 LCST 则减慢。Liu 等^[11]用聚(*N*-异丙基丙烯酸酯-*cis*-*N*-二甲基丙烯酸酯)和胆固醇酞甲酸盐合成了两种不同链长比的胆固醇封端的热敏性共聚物(亲水/疏

水),在温度稍高于人体体温的水溶液中显示出可逆的相转变,LCST 分别为 37.7 和 38.2^[12],临界胶束浓度分别为 9 和 25 mg/L。用花作为疏水性复合物模型,包裹水平分别为 1.0 和 0.8 mg/g。这些新型的热敏性聚合物适用于药物(如疏水性抗肿瘤药物)的控制释放。

pH 敏感型两性亲水共聚物可通过调节嵌段组成比例或加入新嵌段来调控其物理化学性质,如聚乳酸-*b*-聚乙二醇-聚组氨酸(PLA-*b*-PEG-*b*-polyhis)、聚乳酸-聚磷酸(PLA-PPHOS)、聚-*L*-乳酸-聚乙二醇-聚磺胺二甲氧嘧啶(PLLA/PEG-PSD)嵌段共聚物等^[12,13]。pH 敏感型 SAN 能够对病灶部位的局部酸性环境作出应答,如肿瘤组织、局部缺血和炎症。Na 等^[14]将低聚-磺胺二甲氧嘧啶(OSDM)移入疏水性芽孢杆菌糖酸盐(PA),在 pH 值 9.5 制备 PA/OSDM 自组装水凝胶纳米粒,其能对微小的 pH 值变化做出反应,且状态稳定,临界胶束浓度低($< 12 \times 10^{-3}$ mg/mL)。透析时 pH 值(pH_{dia})能影响自组装水凝胶纳米粒的临界胶束浓度和 pH 值敏感性,从而改变药物释放行为。从 PA/OSDM 纳米粒中释放的阿霉素在生理学 pH 值(7.4)范围呈现 pH 依赖性,在 pH < 6.8 时释放度显著增加。

3 SAN 的制备

药物可通过物理包埋和化学结合等方法载入胶束的内核形成 SAN。

3.1 物理方法:主要有直接溶解法、乳化-溶剂蒸发法和透析法。其中透析法操作简单,无聚集反应,粒径小,外形圆整,并能有效保持药物活性,因而使用较多^[15,16];直接溶解法适用于水溶性好的共聚物;乳化-溶剂挥发法制得的 SAN 载药量比较高。

以上制备方法中,工艺参数(如有机相的性质和比例、有机相相对于核成型段的亲和力)和混合的方法可影响药物的包封率和最终产物的性质;有机相的性质、液相加入的顺序、共聚物在有机溶液中的浓度和有机溶剂的消除过程对 SAN 的粒径和分散指数具有重要影响。Sant 等^[17]发现 O/W 乳化制得的聚乙二醇-*b*-聚(丙烯酸酯-*co*-异丁烯酸)[PEG-*b*-P(A1A-*co*-MAA)]疏水性药物胶束比透析法制得的包封率增加 1.5 倍。Vangeyte 等^[18]采用不同的方法制得了粒径悬殊的聚乙二醇-*b*-聚己内酯(PEG-*b*-PCL)胶束,其中,透析法制得的胶束粒径不理想,而通过搅拌-快速沉淀可以得到单一的粒径分布。叶伟华等^[19]将溶剂蒸发法和逐层自组装技术相结合,将壳聚糖和海藻酸钠包覆到布洛芬-羧基丁酸和羧基戊酸共聚物纳米粒表面,包覆 6 层聚电解质后的载药纳米粒的突释量由包覆前的 70% 下降到 15%。

3.2 化学结合法:是利用药物与共聚物上的活性基团(如醛基或氨基等)发生化学反应,将药物共价结合在共聚物的疏水或亲水片段上,再采用物理方法制备得到 SAN。但本法需有能够反应的活性基团,同时要注意化学反应是否影响药物本身的活性,故在应用上受到限制。

除以上方法外,近年来还出现了“一步操作”的创新方法,将共聚物和药物在水/叔丁醇混合溶液中溶解后,对溶液

进行冷冻干燥。冻干所得的聚合物-药物团块再水化时可自发地重新构建为载药 SAN。此方法选择叔丁醇作为复合溶剂是因其具有较高的蒸气压,能加速升华和冻干过程,并使冻干产物具有较高的气孔率。Fournier 等^[20]已证明此方法可用于制备紫杉醇的聚乙烯吡咯烷酮-*b*-聚-DL-乳酸(PVP-*b*-PDLLA)-SAN,粒径为 20~60 nm。

4 SAN 在药物中的应用

4.1 抗肿瘤药物:在肿瘤诊断和治疗领域,SAN 表面的 PEG、PEO 等亲水性嵌段表现出良好的柔韧性,可在血浆中形成足够密度的“构象云”,防止微粒聚集;同时由于 SAN 粒径较小,可避免网状内皮系统、中性粒细胞、巨噬细胞的吞噬,表现出长循环特征。肿瘤组织的渗透和滞留效应能促进 SAN 在实体瘤的蓄积;且含有配位基的聚合物纳米粒能与肿瘤细胞的受体结合,显示出主动靶向性^[21],因此对难溶性抗肿瘤药物显示出不同于脂质体和微球载药系统的优势。Parka 等^[17]将 FITC 和阿霉素结合至乙二醇壳聚糖上制备 SAN,小鼠 iv 1d 后,血药浓度高达 14%,3 d 后仍达 8%,其与阿霉素单体具有相同的抗肿瘤效果,但毒性更低。Zhang 等^[22]采用透析法合成紫杉醇的聚乳酸-维生素 E-D- α -生育酚聚乙二醇 1 000 琥珀酸盐的丙交酯共聚物自组装纳米粒(PLA-TPGS-SAN),用于口腔化疗。PLA-TPGS-SAN 第 1 天释放 31%,30 d 后在 pH 值为 7.4 的 PBS 溶液中累计释放度为 80%;在 Caco-2 中的吸收比乳酸羟基乙酸纳米粒增加 1.8 倍,对 HT-29 细胞的半抑制浓度(IC₅₀)比上市的紫杉醇制剂(Taxol)低 40%。李立民等^[23]制备的紫杉醇 PLA-PEG 嵌段共聚物 SAN 由大鼠 ip 后,可明显增强药物淋巴靶向性,并显著减少肝、脾等组织的分布。此外亦有研究报道了紫杉醇聚乙二醇单甲醚-*b*-聚(*L*-乳酸)SAN 和紫杉醇聚乙二醇-聚谷氨酸苄酯 SAN 均显示出均匀的粒径分布、缓释特性、低毒和较好的抗肿瘤作用^[24,25]。

4.2 蛋白多肽类药物:蛋白多肽类药物生物活性强、治疗指数高,但大多存在半衰期短、稳定性差,且给药途径较为单一(以注射给药为主)等问题。为了开发有效的肽类药物载体, Parka 等^[2]将乙二醇壳聚糖(HGC)-SAN 作为合成肽 Arg-Gly-Asp(RGD)的载体,呈现出比其他低相对分子质量表面活性剂更低的临界聚集浓度(0.047~0.219 mg/mL),FITC 标记的肽类从 SAN 中可持续释放 1 d,FITC-RGD-SAN 能有效破坏肿瘤组织周围的血管生成;此外,由于 FITC 的疏水性和肽类含有的羧基能与 HGC 主链中的氨基产生氢键结合和静电作用,使自组装聚合物结合更加紧密。Mi 等^[26]将壳聚糖进行修饰,合成一系列不同季胺化程度的 *N*-三甲基壳聚糖(TMC),TMC 和聚(γ -谷氨酸)可形成 SAN 作为胰岛素口服给药的载体,包封率和载药量分别达 $(73.8 \pm 2.9)\%$ 和 $(23.5 \pm 2.1)\%$ 。与壳聚糖- γ -聚羧基乙酸(CS- γ -PGA)相比,TMC- γ -PGA 在广泛的 pH 值范围内均具有较高的稳定性,而且释放稳定;并且 TMC- γ -PGA 能打开 Caco-2 细胞的紧密连接,使胰岛素沿着旁细胞途径转运,能作为胰岛素在整个肠道环境中透黏膜传递的稳定载体。

4.3 脑靶向药物:一直以来被视为进入脑部的唯一介质——聚山梨酯 80 是通过其具有的毒性作用来改变血脑屏障(blood brain barrier, BBB)通透性从而进入脑部。而 Calvo 等^[27]发现,连有 PEG 的 SAN 能与 BBB 内皮细胞作用,在不改变 BBB 通透性的情况下有效提高药物进入脑内的浓度,且深入至脑部组织(纹状体、海马、下丘脑和丘脑)。而且 PEG 聚脲基丙烯酸酯(PACA)-SAN 比聚山梨酯 80 或泊洛沙姆 908 包裹的 PACA 纳米粒更易透过 BBB 进入脑内。Liu 等^[28]制备了环丙沙星末端脱氧核糖核酸 α 转移酶(TAT)-PEG *b*胆固醇 SAN, 纳米粒表面的 TAT 能增加脑内皮细胞对纳米粒的吸收,使其透过 BBB,定位于神经元细胞核周围,对治疗脑部感染具有重要意义。Xiang 等^[29]制备的聚-L-赖氨酸三氧化二铁 SAN (IONP-PLL-SAN)是一种非病毒基因载体,在广泛的浓度范围内均表现出低细胞毒性;体内实验均证明其能结合并保护 DNA,并透过 BBB 将外源 DNA 传递至脑部神经胶质细胞和神经元,可用于中枢神经系统疾病的基因治疗。王宇等^[30]制备了脑循环代谢改善剂长春西汀两亲性壳聚糖共聚物 SAN,以改善其生物利用度。

4.4 基因治疗药物:当前,很多基于基因组学的新型治疗分子,如 siRNA 和 DNA 需要有特殊的药物传递系统才能到达靶部位,但是实现体内靶向性并非易事。例如,即使在理想的条件下,iv 给药仅有 0.001%~0.01%的单克隆抗体能到达靶部位(如细胞核),而采用 SAN 载体便可克服此困难。SAN 通过细胞内吞作用陷入细胞内,被内体包围后与溶酶体融合,然后 SAN 克服溶酶体的类脂膜屏障从溶酶体中解离,透过核膜进入核内,使 DNA 及其合成物发挥生物效应^[31]。相比于传统的病毒载体,SAN 载体转染率高、生物相容性好、低或无免疫原性,且能参与代谢循环,产物能够通过新陈代谢排出体外,不会对人体产生不良反应。Yang 等^[32]合成了含有组氨酸的新型阳离子聚磷腈衍生物 PDHP 能和 DNA 形成 SAN,PDHP-DNA 为 10⁻¹时 zeta 电位为 +15 mV,与不含组氨酸的 PDAP 和 PEI25 相比,PDHP/DNA-SAN 对 293T 细胞的最大转染率远远高于 PDAP-DNA-SAN 和 PEI25-DNA-SAN,且 PDHP 的细胞毒性低于 PDAP 和 PEI25。如前所述,HGC 能促进 COS-1 细胞对 HGC-DNA-SAN 的包吞作用,HGC-SAN 在体内实验中的转染率高于裸露 DNA 和上市的转染试剂^[9]。

4.5 核苷类药物:含有核苷及其类似物或腺苷类似物的 SAN 可以作为前体药物传递系统。部分核苷类脂质衍生物在有机溶剂中可通过 H 键自组装,某些磷脂核苷也可以在水溶液中形成有序聚合物。阿昔洛韦为鸟嘌呤核苷类似物,Jin 等^[33]用其作为前药模型,制备了硬脂酰-甘油-琥珀酰-阿昔洛韦(SGSA)SAN,其呈现凝胶液晶状,相转变温度为 50.38^{°C};在水溶液表面或水溶液介质中,该核苷类似物的长链烷基衍生物分子自组装行为由烷基链的数目和荷电状态决定。Jin 等^[1]在阿昔洛韦 SAN 中加入 HCl 溶液、CaCl₂ 溶液、动物血浆、无机盐、碱性溶液、表面活性剂和类脂质等添加剂,均能使 SAN 保持稳定状态,高压灭菌和温浴

灭菌也不会对其造成影响。SGSA-SAN 在弱酸性环境和中性缓冲液中稳定性良好,但对碱性溶液和羧酸酯酶敏感;与 SGSA 在无序状态相比,双分子层结构的 SAN 能够保护 SGSA 不受水解作用的影响。家兔 iv 给药后,SAN 主要分布于肝、脾、肺,且消除缓慢($T_{1/2}$ 约 7 h),由此证明阿昔洛韦 SAN 能正确到达体内特定组织,是包含前药的自组装药物传递系统的成功实例,将有望开发为新型药物传递系统。

4.6 其他:除上述载体外,汤闽华等^[34]制备了阳离子亲水性药物乙酰甘氨酸重氮苯胺的葡聚糖-聚丙烯酸 SAN,初步尝试将合成的 SAN 作为水溶性阳离子的药物载体。

5 SAN在中药中应用的展望

在中药的研究上,目前已有紫杉醇、长春西汀、荆芥内酯等从中药中提取的单体化合物被制成 SAN,表现出稳定的理化性质、长循环和靶向性。中药抗肿瘤有效成分如紫杉醇、喜树碱等虽具有较高的活性和治疗效果,且不良反应较小,但其难溶性使临床应用受限;SAN 丰富的嵌段共聚物材料以及所具备的长循环和靶向性,能提高中药抗肿瘤药物的溶解性和对靶部位的选择性,从而可提高疗效,降低不良反应,因此,中药抗肿瘤有效成分亦可成为 SAN 的一大研究焦点。此外,资源丰富且疗效确切的动物药已成为现今关注的重点,蛋白多肽类及其衍生物作为动物药的主要成分之一,具有功能独特、活性强和作用范围广的优点,但其相对分子质量大和亲水性导致其稳定性差。选择适宜的两亲性嵌段共聚物材料(如 ABA 型共聚物)将蛋白多肽类成分制成 SAN,将有望改善其稳定性,提高靶向性和保持药物生物活性。因此,将 SAN 作为中药有效成分、有效部位、单方或者复方药的载体对于研制新型中药制剂具有良好前景。同时,研究安全性、靶向性的 SAN 制备技术和新型载体的材料,综合利用药物化学、生物化学、分子生物学、材料科学等学科的最新成果,将有利于 SAN 向更为完善的智能化药物传递系统发展,使其在中药学领域具有更大的应用潜力。

6 结语

SAN 在众多领域都有潜在价值,尤其在改善药物靶向性方面起到了重要作用。但是目前的研究尚存在不足,如用物理方法制备的 SAN 存在药物突释问题,而以化学键合制得的 SAN 可能会影响药物本身的药理活性,尤其是稳定性差、对空间构型要求较高的蛋白多肽类药物,有必要进一步优化制备工艺,提高 SAN 作为药物载体的安全性、有效性及临床应用价值。

参考文献:

- [1] Jin Y G, Tong L, Ai P, et al. Self-assembled drug delivery systems 1. Properties and *in vitro/in vivo* behavior of acyclovir self-assembled nanoparticles (SAN) [J]. *Int J Pharm*, 2006, 309(1-2): 199-207.
- [2] Parka J H, Kwona S, Nam J O, et al. Self-assembled nanoparticles based on glycol chitosan bearing 5beta-cholanic acid for RGD peptide delivery [J]. *J Controlled Release*, 2004, 95(3): 579-588.
- [3] Lavasanifar A, Samuel J, Kwon G S. Poly(ethylene oxide)-block-poly(L-amino acid) micelles for drug delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2002, 54(2): 169-190.
- [4] Chaw C S, Chooi K W, Liu X M, et al. Thermally responsive core-shell nanoparticles self-assembled from cholesterol end-capped and grafted polyacrylamides: drug incorporation and *in vitro* release [J]. *Biomaterials*, 2004, 25(18): 4297-

- 4308.
- [5] Park K, Kim J H, Nam Y S, *et al.* Effect of polymer molecular weight on the tumor targeting characteristics of self-assembled glycol chitosan nanoparticles [J]. *J Controlled Release*, 2007, 122(3): 305-314.
- [6] Salvage J P, Rose S F, Philips G J, *et al.* Novel biocompatible phosphorylcholine-based self-assembled nanoparticles for drug delivery [J]. *J Controlled Release*, 2005, 104(2): 259-270.
- [7] Park J H, Kwona S, Lee M, *et al.* Self-assembled nanoparticles based on glycol chitosan bearing hydrophobic moieties as carriers for doxorubicin [J]. *Biomaterials*, 2006, 27(1): 119-126.
- [8] Kim K, Kwon S, Park J H, *et al.* Physicochemical characterizations of self-assembled nanoparticles of glycol chitosan-deoxycholic acid conjugates [J]. *Biomacromolecules*, 2005, 6(2): 1154-1158.
- [9] Yoo H S, Lee J E, Chung H, *et al.* Self-assembled nanoparticles containing hydrophobically modified glycol chitosan for gene delivery [J]. *J Controlled Release*, 2005, 103(1): 235-243.
- [10] Liu C G, Desai K G H, Chen X G, *et al.* Linolenic acid-modified chitosan for formation of self-assembled nanoparticles [J]. *J Agric Food Chem*, 2005, 53(2): 437-441.
- [11] Liu X M, Yang Y Y, Leong K W, Thermally responsive polymeric micellar nanoparticles self-assembled from cholesterol end-capped random poly [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2003, 266(2): 295-303.
- [12] Lee E S, Oh K T, Kim D, *et al.* Tumor pH-responsive flower-like micelles of poly (L-lactic acid)-*b*-poly (ethylene glycol)-*b*-poly (L-histidine) [J]. *J Controlled Release*, 2007, 123(1): 19-26.
- [13] Ambrosio A M A, Allcock H R, Katti D S, *et al.* Degradable polyphosphazene/poly (α -hydroxyester) blends: degradation studies [J]. *Biomaterials*, 2002, 23(7): 1667-1672.
- [14] Na K, Lee K H, Bae Y H. pH-Sensitivity and pH-dependent interior structural change of self-assembled hydrogel nanoparticles of pullulan acetate/oligo-sulfonamide conjugate [J]. *J Controlled Release*, 2004, 97(3): 513-525.
- [15] He X, Ma J, Mercado A E, *et al.* Cytotoxicity of paclitaxel in biodegradable self-assembled core-shell poly (lactide-co-glycolide ethylene oxide fumarate) nanoparticles [J]. *Pharm Res*, 2008, 25(17): 1552-1562.
- [16] Kim J H, Kim Y S, Kim S W, *et al.* Hydrophobically modified glycol chitosan nanoparticles as carriers for paclitaxel [J]. *J Controlled Release*, 2006, 111(1-2): 228-234.
- [17] Sant V P, Smith D, Leroux J C. Novel pH-sensitive supramolecular assemblies for oral delivery of poorly water soluble drugs: preparation and characterization [J]. *J Controlled Release*, 2004, 97(2): 301-312.
- [18] Vangeyte P, Gautier S, Jérome R. About the methods of preparation of poly (ethylene oxide)-*b*-poly (ϵ -caprolactone) nanoparticles in water. Analysis by dynamic light scattering [J]. *Colloids Surf A*, 2004, 242: 203-211.
- [19] 叶伟华, 王朝阳, 郑颖, 等. IBU-PHBV 纳米粒的制备、逐层自组装包覆及体外释放 [J]. 华南理工大学学报: 自然科学版, 2006, 34(7): 12-16.
- [20] Fournier M H, Dufresne, Smith D C, *et al.* A novel one-step drug-loading procedure for water soluble amphiphilic nanocarriers [J]. *Pharm Res*, 2004, 21(6): 962-968.
- [21] Choa Y W, Park S A, Han T H, *et al.* In vivo tumor targeting and radionuclide imaging with self-assembled nanoparticles: mechanisms, key factors, and their implications [J]. *Biomaterials*, 2007, 28(6): 1236-1247.
- [22] Zhang Z P, Feng S S. Self-assembled nanoparticles of poly (lactide)-vitamin E TPGS copolymers for oral chemotherapy [J]. *Int J Pharm*, 2006, 324(2): 191-198.
- [23] 李立民, 陈庆华. 紫杉醇 PL A-PEG 嵌段共聚物纳米粒腹腔注射的组织分布 [J]. 中国医药工业杂志, 2007, 38(3): 185-190.
- [24] 邓联东, 孙多先, 董岸杰, 等. 紫杉醇的聚乙二醇单甲醚-*b*-聚(L-乳酸)二嵌段共聚物纳米粒的研究 [J]. 生物医学工程学杂志, 2005, 22(4): 715-718.
- [25] 余巧, 潘仕荣, 杜卓. 紫杉醇自组装核壳型纳米胶束的制备与性能 [J]. 药学报, 2008, 43(4): 408-414.
- [26] Mi F L, Wu Y Y, Lin Y H, *et al.* Oral delivery of peptide drugs using nanoparticles self-assembled by poly (gamma-glutamic acid) and a chitosan derivative functionalized by trimethylation [J]. *Bioconjug Chem*, 2008, 19(6): 1248-1255.
- [27] Calvo P, Gourtin B, Chacun H, *et al.* Long-circulating PEGylated polycyanoacrylate nanoparticles as new drug carrier for brain delivery [J]. *Pharm Res*, 2001, 18(8): 1157-1166.
- [28] Liu L H, Guo K, Lu J, *et al.* Biologically active core/shell nanoparticles self-assembled from cholesterol-terminated PEG-TAT for drug delivery across the blood-brain barrier [J]. *Biomaterials*, 2008, 29(10): 1509-1517.
- [29] Xiang J J, Tang J Q, Zhu S G, *et al.* IONP-PLL: a novel non-viral vector for efficient gene delivery [J]. *J Gene Med*, 2003, 5(9): 803-817.
- [30] 王宇, 乔明曦, 陈大为. 长春西汀两性壳聚糖共聚物自组装胶束的制备 [J]. 中国新药杂志, 2007, 18(16): 1495-1498.
- [31] Kakizawa Y, Kataoka K. Block copolymer micelles for delivery of gene and related compounds [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2002, 54(2): 203-222.
- [32] Yang Y X, Xu Z H, Chen S W, *et al.* Histidylated cationic polyorganophosphazene/DNA self-assembled nanoparticles for gene delivery [J]. *Int J Pharm*, 2008, 353(1-2): 277-282.
- [33] Jin Y G, Qiao Y X, Li M, *et al.* Langmuir monolayers of the long-chain alkyl derivatives of a nucleoside analogue and the formation of self-assembled nanoparticles [J]. *Colloids Surf B: Biointerfaces*, 2005, 42(1): 45-51.
- [34] 汤闻华, 袁红静, 孙康. 葡聚糖-聚丙烯酸纳米粒子的制备及载药性能 [J]. 华东理工大学学报: 自然科学版, 2006, 32(2): 140-144.

重楼属药用植物皂苷类化学成分及其生源途径的研究进展

黄贤校, 高文远*, 满淑丽, 赵志勇*

(天津大学药物科学与技术学院, 天津 300072)

摘要: 重楼属药用植物的皂苷类成分丰富, 种类多样, 具有重要的研究价值。以近几年发表的国内外文献为依据, 对重楼属植物皂苷类化学成分方面的研究进展做一综述, 并比较了各种重楼所含甾体皂苷的差异性和同一性, 同时对各类型皂苷的生源途径进行了探讨。由于南重楼与药用重楼化学成分极为相似, 有望作为药用重楼的替代植物; 薯蓣皂苷元可能是生物体内合成其他甾体皂苷的关键物质。

关键词: 重楼属; 甾体皂苷; 生源途径

中图分类号: R284.1

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2009)03-0483-07

* 收稿日期: 2008-07-25

基金项目: 国家自然科学基金项目(30873378); 基于化学和代谢组学的重楼属药用植物的系统生物学研究; 天津市自然科学基金重点项目(07JCZDC05400); 中药重楼皂苷主成分抗肿瘤增效减毒配伍规律的研究

作者简介: 黄贤校(1981—), 男, 浙江苍南人, 在读博士, 主要从事中药及天然产物化学方面的研究。

Tel: (022) 27408720 E-mail: hxx_19810918@hotmail.com

* 通讯作者 高文远 E-mail: pharmgao@tju.edu.cn