

纳米中药研究进展

唐致远, 凌国维

(天津大学化工学院 应用化学系, 天津 300072)

摘要:纳米技术与基因、网络并列为21世纪的三大科技革命。纳米技术为中药新药的研制与开发提供了全新的思路和途径。由于中药产生的药理效应不能唯一地归功于该药物特有的化学组成,还与药物的物理状态(如颗粒尺寸等)密切相关。综述纳米中药的发展,阐述了纳米中药的概念、特性,介绍纳米中药的制备技术,另外探讨了纳米中药面临的一些问题,展望了纳米中药制剂广泛的前景。

关键词:纳米中药;制备技术;纳米技术

中图分类号:R283.3

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2007)04-0627-03

Advances in studies on nano-Chinese materia medica

TANG Zhi-yuan, LING Guo-wei

(Institute of Chemical Engineering and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

Key words: nano-Chinese materia medica; preparation technique; nanotechnology

中药在我国有着几千年的悠久历史,其独特的药效在世界医学界占有举足轻重的地位。但传统的加工方法使得中药服药量大且机体吸收率低,很难充分发挥其效能。一方面中药产品剂型落后,和国外及西药的新剂型相比,中药剂型面临着严重的不足;另一方面,我国中药提取工艺及设备相对落后。中药的现代化发展迫切需要现代科学技术与医药科学相结合^[1]。

纳米技术(nanotechnology)^[2]与基因、网络并列为21世纪的三大科技革命,其对各个专业领域将产生深远的影响,也给中医药这一古老的学科带来革命性的发展。

1 纳米中药的概念

现代研究表明,药物在生物体内的起效时间、作用强度和持续时间除了与药物本身的化学结构有关外,还与药物的物理状态密切相关。而改变药物的单元尺寸是改变其物理状态的有效方法,中药纳米化后可能导致药物的理化性质、生理活性发生重要变化,甚至改变中药药性,产生新的功效。纳米技术为中药新药的研制与开发提供了全新的思路和途径。

将纳米技术引入中药研究的是武汉华中科技大学的徐辉碧、杨祥良和谢长生3位教授。利用材料学、工程学以及生命科学的学科优势,相互互补进行纳米中药的研究。如一味普通的中药牛黄,加工到纳米级的水平,甚至可以治疗疑难杂症,并且有极强的靶向作用。徐辉碧等据此提出了“纳米中药”的科学概念,并申请了纳米中药技术的第1个专利^[3]。纳米中药是指运用纳米技术制造的、粒径小于100 nm的中药有效成分、有效部位、原药及中药复方制剂。

2 纳米技术应用于中药的优势

2.1 提高中药的生物利用度:纳米中药由于大的比表面积,促进了药物的溶解;由于粒径的减小,增大了药物在体内的分布,因而大大提高了药物的生物利用度。并且一般中药(除矿物药)的细胞壁是完整的,其有效成分只有很小的一部分穿透细胞壁被人体吸收利用。采用纳米技术加工中药将有可能使细胞破壁,使更多的有效成分被释放出来,从而提高了中药的生物利用度^[4]。

2.2 增强靶向性:纳米中药由于其粒径和形态的特点,可以利用磁性纳米载体负载药物^[5],然后进行体外磁体导航,使药物在目标部位聚集,实现药物的靶向作用^[6],并可主动搜索并攻击癌细胞或修补损伤组织,或使药物在病变部位释放,从而提高疗效^[7,8];发生在一些特殊的局部和器官如关节、五官、子宫等的疾病也会因此而得到治疗。

2.3 缓释功能:将纳米中药和纳米载体通过各种方法制成缓释剂,药物载体复合物通过某种方式进入体内后,药物通过囊壁过滤、渗透和扩散而从纳米囊中释放出来,或者纳米粒基质本身的溶蚀使其中的药物被缓慢释放出来;另外,纳米载体可以对抗药物降解酶对药物的降解,对药物起到保护作用,增加了药物的半衰期,延长了药物的作用时间。

2.4 增强原有功效,增加新的功效:改变药物的物理状态,如改变药物的单元尺寸,有可能对药物的功效产生影响。徐辉碧等^[9]研究了不同粒径的雄黄对人脐静脉内皮细胞系ECV-304细胞存活率、凋亡率的影响。结果表明,粒径100~500 nm的雄黄对ECV-304细胞凋亡率分别为68.15%、

收稿日期:2006-08-14

作者简介:唐致远(1946—),男,安徽定远人,天津大学化工学院教授、博士生导师,长期从事应用化学领域的科研工作,国家“有突出贡献留学回国人员和中青年突出贡献专家”,分别享受国务院和天津市政府的特殊津贴,在该领域已发表论文100多篇,获国家发明三等奖二项,国家教委科技进步二等奖二项,科技进步三等奖一项,国防科工委光华基金三等奖一项。

Tel: (022)27401684 Fax: (022)27401684 E-mail: zytang@tju.edu.cn

49.62%、7.51%、5.21%，显示了明显的尺寸之后，其细胞内原有不能被释放出来的某些活性成分由于破壁而被释放出来，有可能使纳米中药具有新的功能。

2.5 提升传统给药途径：药物敷贴疗法是中医外治法之一，药物敷贴疗法的难点之一是如何使更多的药物透过皮肤，进入血液循环，从而提高药物的功效。纳米技术有可能在促进药物透过皮肤屏障方面起到作用。纳米中药由于小的粒径和大的选择吸附能力，有更强的穿透能力，使更多的药物可以穿透皮肤屏障^[10]，进入血液循环。如将纳米药物做成膏药贴在患处或体有治疗处，通过皮肤直接吸收而无需注射，这将使中医的外治法以及外治法治疗内科病发生重大的变革，使中医外用传统剂型迈上一个新的台阶。

2.6 研制新药：纳米技术与传统中药相结合，有助于突破传统中药的产业模式，发展全新的中药加工方法和全新的中药剂型，开发具有自主知识产权的中药新药。运用纳米技术将单味中药、中药复方进行纳米化处理，或在原有复方中加入纳米化的中药，可改变中药传统的加工方法，并有可能通过改变给药途径（如变汤剂为纳米粉剂，或外涂直接吸收等）、药物作用方式、作用部位等方面发挥出传统中药剂型无法比拟的功效。可制成膜剂、透皮剂、栓剂、气雾剂等不同剂型，大大提高中药的使用范围和方便程度。

3 纳米中药研究现状

首项将纳米技术应用于中药加工领域的纳米中药微胶囊生产技术，最近在西安国家高新技术产业开发区诞生，并通过了产品技术鉴定。这项技术主要是通过对中药生理活性成分和有效部位进行提取，并用超音速干燥术制成纳米级包裹。中国地质大学的“纳米蒙脱石（俗称膨润土）的制备与应用”研究成果，2003年初在武汉通过专家鉴定。该技术首创了药用纳米蒙脱石材料微波制备法，对散剂的稳定技术研究以及对药物的控释技术研究处于国家领先水平。专家介绍，用微波法制备的纳米蒙脱石材料，是一种性能优异的控释载体。如果将其用于中药研究与开发，将会使中药生产、储存、服用可能达到西药的标准。

4 纳米中药的制备

纳米中药的制备是研究纳米中药最基础、最重要的问题，针对不同的药物，在进行纳米化时必须采用不同的技术路线。目前用于制备纳米中药的方法尚在探索之中，较为普遍的方法有喷雾干燥法和高能球磨法^[11]。

4.1 喷雾干燥法：是通过喷雾方法使液体微粒化的方法^[12]。喷头的形状及喷射的压力与所成微粒的粒径及粒度分布有很大关系，喷雾类型及液体性质等对喷雾所成微粒形态都会产生影响。喷出的雾滴快速干燥后就可得到固体的药物微粒^[13]。为保证药物再制备时的稳定，使之易于服用和溶解，在药剂中常加赋形剂，以便更精密地调节和控制粒径分布，提高药物的回收率和保持药效。

4.2 高能球磨法：将中药原料粉末置于高能球磨机罐中^[14]，使球粉比保持一定比例，罐内保持真空或惰性气体气氛，控制高能球磨机的转速和时间，并通过温度控制（50~

100℃），来完成中药的微粒化过程。温度可通过调节注入到高能球磨机的双层外套液氮的量来控制^[15,16]。

5 纳米中药面临的主要问题

5.1 在理论研究方面存在的问题：纳米技术在中药现代化上的应用还仅仅是刚起步，缺乏理论指导，尚待科技工作者的艰苦努力。如何在中医理论的指导下进行纳米中药新剂型的研究，将中药制成“三效、三小、三便”的现代制剂，也是进行中药纳米化时必需考虑的问题。中医和中药是我国中医药体系中不可分割的两个部分。在理论上，两者的概念、范畴一脉相承；在辨证论治中，医为药之理，药为医之用。所以，只有将中医中药理论和纳米新药研究紧密的结合起来，才能算是真正的纳米中药^[17,18]。

5.2 在生产应用方面存在的问题：首先，并不是所有的中药都可以纳米化。由于中药的成分十分复杂，且作用机制不明，对其进行纳米化处理，有可能在增强某效应的同时，减弱另一种效应，或出现新的不良反应。若将纳米化范围推而广之，则需要谨慎掌握纳米粒度与相关中药所含有效成分分子组成和相对分子质量的关系，以免损坏药物的有效成分。其次，目前纳米颗粒的制备成本过高，原本以质优价廉取胜的中药纳米化处理后，将因价格因素而难以推广。另外，纳米中药由于粒度超细，其表面效应和量子效应显著增强，使药物有效成分获得了高能级的氧化或还原潜力，从而影响药物的稳定性，增加保质和储存的难度^[19,20]。

5.3 在纳米载体方面存在的问题：对纳米粒进行表面修饰可以改变其表面性质和作用。中药纳米化还要考虑纳米药物表面修饰材料的选择，才能靶向定位给药而发挥作用。固体脂质纳米粒载药量一般只有1%~5%，单一脂质纳米材料载药量有限，并且药物从晶格中排出，使用甘油单酯、双酯和三酯的缓和物作为脂质材料或由不同链长脂肪酸组成混合脂质可降低结晶度，容纳更多药物分子，但易于形成过冷熔融液而非固态粒子，因此难以达到缓释效果^[21]。研究寻找合适的纳米载体也是中药纳米化中的一个重要问题。

6 纳米中药的前景与展望

纳米技术是近年迅速发展起来的新技术，将纳米技术引入现代化中药的研究开发中，能在中药的制药技术、药效等诸方面建立一系列具有自主知识产权的专利技术，并能使中药的质量评价有国际化的标准。对纳米中药的深入研究，可以将由原来只注重化学结构与生物活性二者之间的关系，扩展到探讨物理性状、化学结构和生物活性三者之间的关系，这对中医药理论研究和技术应用方面都会产生重大突破^[22]。作为我国中药现代化最前沿的创新成果，纳米中药蕴藏着无限的商机、财富和巨大的产业扩张潜力。可以预言，纳米中药的发展，必将成为新时代中医药研究的新时尚，是中医药现代化的又一转折点。独具特色的纳米中药具有广阔的应用前景。

References:

- [1] Ping Q N. The present and future of Nano-TCM preparation [J]. *Chin Pharm* (中国药师), 2002, 5(7): 421-423.
- [2] Keahler T. Nanotechnology: basic concepts and definitions [J]. *Clin Chem*, 1994, 40(9): 1797-1799.

- [3] Yang X L, Xu H B, Wu J Z, *et al.* Application of nano-technology in the research of traditional Chinese medicine [J]. *J Huazhong Univ Sci Technol* (华中理工大学学报), 2000, 28(12): 104-105.
- [4] Chen J, Wu Z H. Medication transfer through blood and brain barrier by nanotechnology [J]. *Foreign Med Sci: Pharmacy* (国外医学: 药学分册), 2002, 19(6): 333-336.
- [5] Wei H, Li Y G. Nanotechnology apply on biomedicine engineering-research actuality and development current [J]. *Foreign Med Sci: Sect Biomed Engin* (国外医学: 生物医学工程分册), 1999, 22(6): 340.
- [6] Wang Y, Wu W. Recessive nanograin inner target [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2004, 39(1): 7-11.
- [7] Gref R, Minamitake Y, Peracchia M T, *et al.* Biodegradable long-circulating polymeric nanospheres [J]. *Science*, 1997, 263(5153): 1600-1603.
- [8] Chang J, Liu H F, Yao K D, *et al.* Nano control center research evolvement apply in medicine [J]. *Chin Biomed Eng* (中国生物医学工程学报), 2002, 19(4): 424.
- [9] Xu H B, Yang X L, Xie C S, *et al.* Nanotechnology apply in Chinese traditional medicine investigation [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学), 2001, 32(3): 161-162.
- [10] Maeda H. The enhanced permeability and retention (EPR) effect in tumor vasculature: the key role of tumor-selective macromolecular drug targeting [J]. *Adv Enzyme Regul*, 2001, 41: 189.
- [11] Zhang Y, Cheng S L, Gai G S, *et al.* Chinese traditional and heral drugs and dissolve medicine exceed slender comminution technology [J]. *World Sci Technol* (世界科学技术), 2001, 3(2): 9-12.
- [12] Xu J Z. Sprayer desiccation apply on Chinese traditional medicine preparation [J]. *Primary J Chin Mater Med* (基层中药杂志), 1999, 13(3): 55-56.
- [13] Gao M H. Nanograin comminute currency equipment [J]. *Recent Dev Sci Technol Abroad* (国外科技动态), 1997(1): 47.
- [14] Benjamin J S. The mechanical alloying process [J]. *Mod Dev Powder Metal*, 1988, 21: 397-414.
- [15] Xie C S, Hu J H, Wu R, *et al.* Structure transition comparison between the amorphous nanosize particles and coarse-grained polycrystalline of cobalt [J]. *Nanostruct Mater*, 1999, 11(8): 1061-1062.
- [16] Xie C S. Evaluation of allog emement redistribution within laser melted layer [J]. *Surf Coat Technol*, 1999, 113: 1-3.
- [17] Nishioka Y, Yoshino H. Lymphatic targeting with nanoparticulate system [J]. *Adv Drug Del Rev*, 2002, 47: 55-64.
- [18] Schofield J P, Caskey C. Non-viral approaches to gene therapy [J]. *Br Merd Bul*, 1995, 51(1): 56.
- [19] Dange C, Michel C, Aoprahanian M, *et al.* New approach for oral administration of insulin with polyalkyanoacrylate nanoparticles as drug carrier [J]. *Diabete*, 1998, 37: 246.
- [20] Kawashima Y, Yamamoto H, Takeuchi H, *et al.* Mucoadhesive DLLactide/glycolide copolymer nanospheres coated with chitosan to improve oral delivery of elcatonin [J]. *Pharm Dev Technol*, 2000, 5: 77.
- [21] Damage C, Michel C, Aprahanian M, *et al.* New approach for oral administration of insulin with pnialkyeyanoacry nanoparticles as drug career [J]. *Diabates*, 1988, 37: 246.
- [22] Guo L W. *Chinese Traditional Medicine Dynamics Method and Application* (中药药动力学方法与应用) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2002.

块菌活性成分及其人工栽培研究进展

汤亚杰, 孔国平, 朱伶俐, 刘瑞桑, 李冬生

(湖北工业大学生物工程学院 工业微生物湖北省重点实验室, 湖北 武汉 430068)

摘要: 块菌是生长在森林地下的药食两用真菌, 生物分类学上属于子囊菌亚门、块菌目、块菌科、块菌属, 其主要活性成分有 α -雄烷醇、神经酰胺、块菌多糖等。 α -雄烷醇是一种类固醇化合物, 具有调节女性月经周期、引起女性性兴奋的功能; 神经酰胺具有保湿(可以作为皮肤屏障)、诱导细胞凋亡、抗肿瘤、免疫调节等功能; 块菌多糖具有抗肿瘤并参与免疫调节等功能。在半人工模拟栽培中, 块菌易受到其他外生菌根的影响, 从接种到收获, 一般需要 7~9 年的时间。块菌具有可培养性, 利用微生物发酵技术大规模生产块菌中的活性成分具有广阔的应用前景。

关键词: 块菌; α -雄烷醇; 神经酰胺; 多糖; 半人工模拟栽培

中图分类号: R282

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2007)04-0629-04

Advances in studies on active constituents from truffle and its artificial cultivation

TANG Ya-jie, KONG Guo-ping, ZHU Ling-li, LIU Rui-sang, LI Dong-sheng

(Hubei Provincial Key Laboratory of Industrial Microbiology, College of Bioengineering, Hubei

University of Technology, Wuhan 430068, China)

Key words: truffle; α -androsthenol; ceramide; polysaccharide; semi-artificial simulation cultivation

块菌是世界上最珍贵的药食两用真菌之一, 其子囊果呈球形、半球形或块状, 直径一般在 1.5~12 cm, 成熟后为褐

色、红褐色至深褐色, 基部常凹陷, 表面布以大小不一的小疣。块菌的产地狭窄, 主要分布于欧洲大陆的北温带和寒带

收稿日期: 2006-08-25

基金项目: 人事部留学人员科技活动择优资助优秀项目; 教育部留学回国人员科研启动基金; 湖北省“楚天学者”奖励计划; 湖北省高等学校优秀中青年科技创新团队(T200608); 湖北省自然科学基金青年杰出人才(2006ABB034); 武汉市青年科技晨光计划(20065004116-31); 湖北工业大学科学技术基金重大项目(306.18002)

作者简介: 汤亚杰(1973—), 男, 湖北武汉人, 博士, 教授, 2005年毕业于美国麻省理工学院(MIT), 2006年被聘为湖北省生物工程学科“楚天学者”特聘教授。研究方向为代谢调控药用真菌深层发酵过程高效生产次级代谢产物; 生物转化修饰天然活性先导产物分子结构。 E-mail: yajietang@hotmail.com Tel&Fax: (027)88015108