

5.1 中国传统医药信息网 (<http://www.medicchina.com>): 由国家药品监督管理局信息中心主办, 主要任务是宣传国家有关传统医药改革法规, 弘扬祖国中医药学, 展示中国传统医药全貌, 促进医药科研、技术、经济、市场信息的交流。可以检索网上全国中医药期刊的目录, 查阅产品、人物、国家基本药物数据库。

5.2 中国中医药信息网 (<http://www.cintcm.com/>): 中国中医药信息 WWW 检索系统有: 中医药文献数据库, 中医药报刊库, 中成药商品库, 中药企业库, 国外传统医学机构库, 中国中药数据库, OTC 产品数据库及临床医学数据库。提供了大量关于中药的信息。

5.3 世纪药网 (<http://21ccp.com/>): 从世纪药网的中药栏目里可以查询各种成品药、中药和保健品。其免费门诊里可以连接到国内 88 所医院。

5.6 澳大利亚植物药网 (<http://www.kcweb.com/herb/herbmain.htm>)

5.7 美国草药网 (<http://www.herbnet.com>): 提供草药交易、草药查询、中草药网站的连接等服务项目。

5.8 在线医药查询网 (<http://www.herbonline.com>)

基于 Web 方式的中药信息检索系统较多, 本文只简单介绍万维网上一些常见的与中草药科研、生产、管理相关的网址和数据库。面对 Internet 网上如此浩瀚的信息, 我们感到国内在中药信息现代化方面还有很多工作要做。

参考文献:

[1] 韦扬帆, 刘文杰. INTERNET 的中医学相关网页介绍 [J]. 广州中医药大学学报, 1999, 16(1): 78-80.

[2] 李梅, 吴娴波, 黄开颜. 医药卫生科技查新与网上信息资源的开发利用 [J]. 情报学报, 1999, 18(3): 165-167.

壳聚糖在药物研究中应用的最新进展

褚佩英¹, 章叶静², 李健², 孔繁智^{2*}

(1. 浙江省疾病控制中心, 浙江 杭州 310009; 2. 浙江省中医药研究院, 浙江 杭州 310007)

摘要: 介绍了壳聚糖在药物研究中应用的最新进展及壳聚糖作为药物增效剂、缓释剂等应用方面的广阔前景。

关键词: 壳聚糖; 药物研究; 应用

中图分类号: R94 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2001)03-0273-03

Recent advances on chitosan applicated in pharmaceutical studies

CHU Pei-ying¹, ZHANG Ye-jing², LI Jian², KONG Fan-zhi²

(1. Zhejiang Control Disease Center, Hangzhou Zhejiang 310009; 2. Zhejiang Academy of TCM, Hangzhou Zhejiang, 310007, China)

Key words chitosans; pharmaceutical studies; application

壳聚糖 (chitosans) 有类同于葡聚糖胺的结构特性, 因而有类同的功能。它作为药物载体有极大的优越性, 以壳聚糖为原料的药剂辅料有多种功能, 如助悬剂、粘合剂、缓释剂、控释剂、微球载体和药用膜等用途。

1 缓释剂

屈步华等^[1]介绍 Shozo 等曾用壳聚糖制备了消炎痛缓释颗粒, 用猎犬做试验, 显示有良好缓释效果, 且缓释性随壳聚糖胺配比增大而增加。实验还证明, 壳聚糖颗粒在低 pH 范围形成凝胶层, 具有抗酸腐性能, 这一特点可降低药物对胃肠道的刺激, 从而解决临床上因胃肠道副作用而限制使用的问题。Acarturk 等分别通过直接压片法和湿颗粒法制备了壳聚糖-双氯灭痛缓释片。结果表明, 壳聚糖含量越高, 缓释效果越大。释放按零级动力学方式进行。

此外, 刘向军等^[2]采用凝固溶成球法, 制备了镇痛壳

聚糖缓释小球。结果表明, 含药量为 56.7% 的缓释小球, 在模拟胃肠道液中, $T_{1/2}$ 分别可达到 40 和 180 min, 全部溶出时间可达 9 和 12 h; 而市售镇痛定片溶出 $T_{1/2}$ 为 3 min, 全部溶出时间仅为 30 min。

Sabnis 等^[3]用壳聚糖制备了 Diclofenac Sodium 压缩片, 由于脱乙酰化而改善了微结晶性和可压缩性; 该片剂在酸性环境中延缓了药物的释放, 并且药物的释放随着 pH 的增大而增加。同时壳聚糖的脱乙酰化程度明显地影响了药物的释放速度。Yashiaki^[4]用壳聚糖醋酸液加入阿司匹林制成片剂, 延长了阿司匹林的释放时间。

Mil^[5]介绍了生物降解的几丁质微囊的制备和释放特性, 相对分子质量约为 40 万 u, 6-mercaptopuine (6-MP) 作参照, 6-MP 的释放依赖于 pH, 低 pH 及中性时, 6-MP 的保留时间较长, 提示几丁质可用于药物的缓释剂。

* 收稿日期: 2000-10-28

作者简介: 褚佩英 (1944-), 女, 浙江桐乡人, 浙江省疾病预防控制中心, 副主任技师, 医学硕士, 1999 年赴澳大利亚北澳大学进修, 主要从事传染病预防工作。Tel: (0571) 7046224-3105

Vasudev 等^[6]用阿司匹林和肝素包埋于壳聚糖-聚乙烯醋酸复合基质,经扫描电镜研究发现有通过基质的药物释放速率减慢,并具有抗凝和抗血小板聚集作用。

2 控释剂及微球载体

Yataka 等^[7]观察了抗癌药顺氯氨铂-壳聚糖微球的释放特性及甲壳质掺入的影响。指出顺氯氨铂的释放率包藏量随壳聚糖胺浓度增加而增大,甲壳质的掺入对初速破裂有抑制作用,顺氯氨铂的释放率随甲壳质增多而减少,壳聚糖浓度从 1% 提高到 5% 时, T_1 由 0.5 h 延长到 4.5 h。

Thanoo 等^[8]报道,用磺化琥珀酸二辛酯作为稳定剂,通过戊二醛交联得交联壳聚糖微球,交联度不同微球膨胀度亦随之变化。在制备微球时加入茶碱、阿司匹林、灰黄霉素,微球可包埋 80% 以上药物,体外测定溶出度,表明该药物微球有非常理想的控制作用。

Takeuchi 等^[9]用壳聚糖制备成胰岛素的微脂体,大鼠血糖水平降低时间维持于 12 h 以上。Luessen 等^[10]对大鼠实验结果表明壳聚糖酸盐能增加大鼠小肠对 Buserelin 的吸收,促进了腹腔对多种药物的输送。

Jameela 等^[11]用戊二醛交联壳聚糖制备成含抗癌剂 Mitoxantrone 的微球,腹腔注射于 Ehrlich 肿瘤小鼠,发现小鼠平均存活时间与相同剂量自由药物的小鼠相比为 290:12.2,较 Doxorubicin 包被的微粒抗肿瘤效果亦明显得多;同时降低了药物的毒性,增加了药物的疗效。Akbuga 等^[12]制备了 5-氟尿嘧啶壳聚糖微粒,发现该微粒也使药物的初释速度增加。壳聚糖制备的 Diclofenac Sodium (一种抗炎剂) 微球也增加了药物的释放^[13]。Shibata 等^[14]于小鼠静脉内注入几丁质颗粒,发现可激活肺吞噬细胞功能。

3 控速药用膜

Thachrodi 等^[15]用壳聚糖制备成运载药物的控制膜,经家兔皮肤试验表明药物的运载完全被膜所控制,释放率依赖于被使用的生物膜,同时增加了药物的稳定性。

Saato 等^[16]对丝裂霉素 C (MMC) 与 *N*-琥珀酰壳聚糖的结合和药物的释放特点作了研究,发现 MMC 从结合物内的释放率在低 pH 时少量;高 pH 时加速;中性时缓慢。

4 水凝胶

聚乙烯醇和壳聚糖混合而成水凝胶,当壳聚糖超过 15% 时,成纤维细胞能附着并增殖;壳聚糖增加,着床也增加;当超过 40% 时,细胞的生长可超过胶原。壳聚糖浓度较低时,细胞形态为球形,而大于 15% 时,纺锤状细胞的数量随壳聚糖浓度的增加而增大^[17]。*N*,*O*-羧甲基壳聚糖可使大鼠术后愈合不受损伤,防止腹腔内粘连形成^[18]。

5 药物增效剂

壳聚糖是难吸收药物的吸收增强剂。低乙酰化、相对低分子量壳聚糖的增强作用依赖于剂量,并有细胞毒性作用;而高乙酰化、相对高分子量则较少出现对剂量的依赖,无毒性作用;壳聚糖通过所带正电荷增加了与细胞的结合,通过与细胞膜的相同作用导致紧密结合的膜蛋白结构的重构,从而使药物通过细胞旁径增加其转运^[19]。Kotz 等^[20]研究表

明,*N*-三甲基氯化壳聚糖能增强体外小肠上皮细胞粘膜对亲水性药物的吸收。Pate 等^[21]以冻干壳聚糖与聚合氧化乙烯制备成水溶胶半透膜,用于酸性胃液内抗生素的局部转运和吸收。Needleman 等^[22]研究了腹腔和口粘膜对壳聚糖水溶胶的保留时间,发现壳聚糖在腹腔内的保留时间较其它凝胶或水明显延长;在口腔粘膜内,壳聚糖保留时间为 42.6 min,表明水溶胶的生物粘性特性与腹腔内和口腔内的保留时间直接相关。

Arimoto 等^[23]用可溶性的叶绿素衍生物与壳聚糖结合得到不溶性的盐样物质,对杂环致癌剂有吸附作用,增强了该衍生物的抗诱变和抗癌变作用。Kochkina 等^[24]发现壳聚糖及两种衍生物能阻止两类不相关嗜菌体 1-97A 和 1-97B 感染的苏云菌的吞噬作用。Drozd 等^[25]表明壳聚糖能增强肝素的抗凝活性。壳聚糖对于术后可能有免疫增强剂作用^[26]。壳聚糖可增加着床于酵母的藻酸钙的稳定性^[27]。

综上所述,壳聚糖可通过降低药物对胃肠道的刺激,从而有望解决对胃肠道副作用的问题;它可促进腹腔对多肽药物的输送,从而增加某些抗生素和抗癌药物与靶细胞的结合。目前国内对壳聚糖在药物研究中的应用正在形成热点,但尚缺少市场有竞争力的产品,因此多学科联合开发在世界上有竞争力的壳聚糖产品已成为当务之急。

参考文献:

- [1] 屈步华,吴晴斋. 甲壳素和甲壳胺的缓释作用的研究概况 [J]. 中国海洋药物杂志, 1994, 13(3): 39-40.
- [2] 刘向军,谢世彬,张宇新,等. 颅痛定-壳聚糖药物缓释小球的制备 [J]. 药学报, 1991, 26(10): 782-787.
- [3] Sabnis S, Rega P, Block L H. Use of chitosan in compressed tablets of diclofenac sodium: inhibition of drug release in an acidic environment [J]. Pharm Dev Technol, 1997, 2: 243-255.
- [4] Yashiaki K. Preparation of prolonged release tablet of aspirin with chitosan [J]. Chem Pharm Bull, 1985, 33: 2107-2112.
- [5] Mi F L. Preparation and release properties of biodegradable chitin microcapsules II. Sustained release of 6-mercaptopurine from chitin microcapsules [J]. J Microencapsul, 1997, 14: 211-223.
- [6] Vasudev S C, Chandy T, Sharma C P. Development of chitosan/polyethylene vinyl acetate matrix: controlled release of aspirin-heparin for preventing cardiovascular thrombosis [J]. Biomaterial, 1997, 18: 375-381.
- [7] Yataka N, Nishioka Y, Kyotani S, et al. Release characteristics of cisplatin-chitosan microspheres and effect of containing chitin [J]. Chem Pharm Bull, 1990, 38: 2871-2873.
- [8] Thanoo B C, Sunny M C, Jayakrishnan A. Cross-linked chitosan microspheres: preparation and evaluation as a matrix for the controlled release of Pharmaceuticals [J]. J Pharm Pharmacol, 1992, 44: 283-286.
- [9] Takeuchi H, Yamamoto H, Niwa T, et al. Enteral absorption of insulin in rats from mucoadhesive chitosan-coated liposomes [J]. Pharm Res, 1996, 13: 896-901.
- [10] Luessen H L, de-Leeuw B J, Langemeyer M W, et al. Mucoadhesive polymers in peroral peptide delivery. VI. Carbomer and chitosan improve the intestinal absorption of the peptide drug buserelin in vivo [J]. Pharm Res, 1996, 13: 1668-1672.
- [11] Jameela S R, Latha P G, Subramoniam A, et al. Antitumor activity of mitoxantrone-loaded chitosan microspheres

- against Ehrlich ascites carcinome [J]. J Pharm Pharmacol, 1996, 48: 685-688.
- [12] Akbuga J, Bergisadi N. 5-Fluorouracil-loaded chitosan microspheres: Preparation and release characteristics [J]. J Microencapsul, 1996, 13: 161-168.
- [13] Acikgoz M, Kas H S, Orman M, *et al.* Chitosan microspheres of diclofenac sodium. I. application of factorial design and evaluation of release kinetics [J]. J Microencapsul, 1996, 13: 141-159.
- [14] Shibata Y, Foster L A, Metzger W J, *et al.* Alveolar macrophage priming by intravenous administration of chitin particles, polymers of *N*-acetyl-*D*-glucosamine in mice [J]. Infect Immun, 1997, 65: 1734-1741.
- [15] Thacharodi D, Rao K P. Rate-controlling biopolymer membranes as transdermal delivery systems for nifedipine: development and in vitro evaluations [J]. Biomaterials, 1996, 17: 1307-1311.
- [16] Sato M, Onishi H, Kitano M, *et al.* Preparation and drug release characteristics of the conjugates of mitomycin C with glycol-chitosan and *N*-succinyl-chitosan [J]. Bio Pharm Bull, 1996, 19: 241-245.
- [17] Koyano T, Minoura N, Nagura M, *et al.* Attachment and growth of cultured fibroblast cells on PV A/chitosan-blended hydrogels [J]. J Biomed Mater Res, 1998, 39: 486-490.
- [18] Costain D J, Kennedy R, Giona C, *et al.* Prevention of post-surgical adhesive with *N*, *O*-carboxymethyl chitosan: examination of the most efficacious preparation and the effect of *N*, *O*-carboxymethyl chitosan on postsurgical healing [J]. Surgery, 1997, 121: 314-319.
- [19] Schipper N C, Olsson S, Hoogstraate J A, *et al.* Chitosan as absorption enhancer for poorly absorbable drugs: 2 mechanism of absorption enhancement [J]. Pharm Res, 1997, 14: 923-929.
- [20] Kotze A F, Luessen H C, de-Leeuw B J, *et al.* *N*-trimethyl chitosan chloride as a potential absorption enhancer across mucosal surfaces; in vitro evaluation in intestinal epithelial cells (Caco-2) [J]. Pharm Res, 1997, 14: 1197-1202.
- [21] Patel V K, Amiji M M. Preparation and characterization of freeze-dried chitosan-poly (ethylene oxide) hydrogels for site-specific antibiotic delivery in the stomach [J]. Pharm Res, 1996, 13: 588-593.
- [22] Needleman I G, Snales F G, Martin G P. An investigation of bioadhesion for periodontal and oral mucosal drug delivery [J]. J Clin Periodontol, 1997, 24: 394-340.
- [23] Arimoto-Kobayashi S, Harada N, Tokunaga R, *et al.* Absorption of mutagens to chlorophyllin-chitosan, an insoluble form of chlorophyllin [J]. Mutat Res, 1997, 381: 243-249.
- [24] Kochkina Z M, Pospeshny G, Chirkov S N. Inhibition of phagocytosis in a *Bacillus thuringiensis* culture by chitosan [J]. Prikl Biokhim Mikrobiol, 1996, 32: 247-250.
- [25] Drozd N N, Makarov V A, Bashkov G V, *et al.* The effect of the joint administration of heparin and chitosan sulfate ether on hemostatic function [J]. Eksp Klin Farmakol, 1996, 59: 30-33.
- [26] Kosaka T, Kaneko Y, Nakada Y, *et al.* Effect of chitosan implantation on activation of canine macrophages and polymorphonuclear cells after surgical stress [J]. J Vet Med Sci, 1996, 58: 963-967.
- [27] Li X. The use of chitosan to increase the stability of calcium alginate beads with entrapped yeast cells [J]. Biotechnol Appl Biochem, 1996, 23: 269-272.

普洛托品的药理作用研究进展

邓敏¹, 宋秀媛¹, 王家富^{2*}

(1. 山东潍坊医学院 病理生理教研室, 山东 潍坊 261041; 2. 山东泰山医学院 病理生理教研室, 山东 泰安 277100)

摘要: 普洛托品 (Protopine, Pro) 是从夏天无、紫金龙、异紫堇、罂粟等植物中提取的一种异喹啉类生物碱。具有抑制血小板聚集、松弛平滑肌、抗心律失常、解痉止痛等药理作用。研究表明该药具有较广阔的开发应用前景。

关键词: 普洛托品; 异喹啉类生物碱; 药理作用; 原阿片碱

中图分类号: R282.71; R285 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-2670(2001)03-0275-03

Progress in studies on pharmacological effect of Protopine

DENG Min¹, SONG Xiu-yuan¹, WANG Jia-fu²

(1. Department of Pathophysiology, Weifang Medical College, Weifang Shandong 261041, China; 2. Department of Pathophysiology, Taishan Medical College, Tai'an Shandong 277100, China)

Key words Protopine; isoquinolin alkaloid; pharmacological effect; opioid alkaloid

普洛托品 (Protopine, Pro) 又名原阿片碱, 是从夏天无、紫金龙、异紫堇、罂粟等我国广泛分布的植物中提取的一种异喹啉类生物碱^[1-3]。它们在其他中草药如苦地丁、白屈菜、

南天竹中亦有分布^[4-6]。文献报道其具有与异喹啉类生物碱相似的药理作用, 如抑制血小板聚集^[7-14], 松弛平滑肌^[14-17], 抗心律失常^[18-22], 解痉止痛^[14,23]等作用。为进一步

* 收稿日期: 2000-06-12; 修回日期: 2000-07-17

作者简介: 邓敏 (1974-), 女, 山东省枣庄市人, 潍坊医学院药理学研究生。主要从事心血管药理学研究, 硕士论文为“普洛托品对平滑肌细胞增殖、凋亡及相关基因的影响”。Tel (0536) 8211844 E-mail Deng Min 1706@163.net