

载药纳米微粒与中药现代化

肖延龄¹, 李 伯²

(1. 军事医学科学院卫生学环境医学研究所, 天津 300050; 2. 北京军区总医院 中医科, 北京 100020)

摘要: 载药纳米微粒是纳米技术与现代医药学结合的产物, 是一种新型的药物控释载体。载药纳米微粒作为药物的输送载体, 对一些疾病的动物模型已显示出极好的疗效, 使一些药物的应用打破了传统的模式, 具有光明的应用前景。中药现代化吸收纳米技术不仅是时代的需要, 而且是其本身发展的需要。如何将纳米技术应用于中药研究, 笔者提出了自己的一些看法。

关键词: 载药纳米微粒; 中药; 中药现代化

中图分类号: R283.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-2670(2002)05-0385-04

Drug-loaded nanoparticle and TCM modernization

XIAO Yan-ling¹, LI Bo²

(1. Institute of Hygiene and Environmental Medicine, Academy of Military Medical Sciences, Tianjin 300050, China; 2. Department of TCM in General Hospital of Beijing Military Region, Beijing 100020, China)

Key words drug-loaded nanoparticle; TCM; modernization of TCM

纳米技术(Nanotechnology)是指在小于100 nm的量度范围内对物质或结构进行制造的技术^[1], 是在纳米尺度空间内研究电子、原子和分子运动规律及特性的一门崭新的高科技学科。纳米技术研究始于20世纪80年代, 到了90年代, 研究获得突破性进展, 这一技术开始应用于从传统化学物质合成到单个蛋白质构型的一系列领域中。

1 载药纳米微粒

载药纳米微粒是纳米技术与现代医药学结合的产物。它包括纳米粒子(Nanoparticles)和纳米胶囊(Nanocapsules), 是直径在10~500 nm之间的、一种超微小球型药物载体的固状胶态粒子, 其活性部分(药物、生物活性材料等)通过溶解、包裹作用位于粒子内部, 或者通过吸附、附着作用位于粒子表面。突出优点是比细胞还小(10~1000 nm之间), 因此可被组织及细胞吸收^[2]。载药纳米微粒作为药物、基因传递和控释的载体, 是近年来出现的药物控释和缓释的新剂型。

理想的载药纳米微粒应具备以下性质^[3]: (1)较高的载药量(如>30%); (2)较高的包封率(如>80%); (3)适宜的制备及提纯方法; (4)载体材料可

生物降解, 毒性较低或没有毒性; (5)适当的粒径与粒形; (6)较长的体内循环时间。因此, 制备载药纳米微粒的材料大都是以合成的可生物降解的聚合物体系和天然的大分子体系, 前者如聚氰基丙烯酸烷基酯、聚乳酸-聚乙醇酸共聚物等, 它们在体内通过碳链的水解作用而降解, 降解产物对人体基本无毒性; 后者如天然的蛋白、明胶、多糖等。载药纳米微粒的药物释放机制, 可以是药物通过囊壁沥滤、渗透和扩散出来, 也可以是基质本身的溶蚀而使其中的药物释放出来。载药纳米微粒由于其特有的性质, 使其在药物输送方面具有许多优越性: (1)缓释药物, 从而延长药物作用时间; (2)达到靶向输送的目的; (3)在保证药物作用的前提下, 减少给药剂量, 从而减轻或减免毒副作用; (4)提高药物的稳定性, 有利于储存; (5)保护核苷酸, 防止其被核酸酶降解; (6)帮助核苷酸转染细胞, 并起到定位作用; (7)用以建立一些新的给药途径。这都是其他输送体系所无法比拟的。

2 载药纳米微粒打破了传统临床药物应用模式

载药纳米微粒作为药物的输送载体, 对一些疾病的动物模型已显示出极好的疗效, 使一些药物的应用打破了传统的模式, 具有光明的应用前景。

* 收稿日期: 2001-12-08

作者简介: 肖延龄(1964-), 男, 河北省武安市人, 副主任医师, 2000年毕业于天津中医学院针灸学专业, 获博士学位。现在军事医学科学院卫生学环境医学研究所做博士后研究, 研究方向为中医药防治应激性心脏损伤的研究。
通讯地址: 天津市和平区大理道1号 Tel: 022-84655430

2.1 延长药物的作用时间: 一些半衰期短的药物因需要每天重复给药, 可能会因患者的顺应性较差或无意识的漏服而影响治疗效果。一些研究报道, 纳米粒子缓释抗肿瘤药物延长了药物在肿瘤内的存留时间, 减慢了肿瘤的生长, 与游离药物相比延长了患肿瘤动物的存活时间。Kim等^[4]制备了载有硝苯地平的聚己内酯-聚乳酸-聚乙醇酸(1:1)共聚物 Eu-dragit(RL/RS)等3种纳米粒子, 粒子直径在120~210 nm范围内, 与硝苯地平的对照溶液相比, 纳米粒子的峰浓度(C_{max})下降, T_{max} 和 MRT都延长, Eu-dragit纳米粒子的相对生物利用度明显增加。给自发性高血压大鼠口服用药, 结果表明: 硝苯地平纳米粒子剂型的早期降压作用不明显或降低幅度减小, 降压作用的维持时间延长。所以, 纳米包裹的硝苯地平可起到缓释、长效、提高生物利用度和平稳降压的作用。Zimmer等^[5]用乳液聚合法制备了载有聚氰基丙烯酸丁酯纳米粒子, 在兔眼内压增高的动物模型中证明, 与药物水溶液相比, 载药纳米粒子悬液滴眼后, 对眼无刺激性, 并能使药物在房水中的AUC增加, 消除半衰期延长, 药效学与药动学一致; 在低药物含量时, 载药纳米粒子能显著延长药物作用时间。纳米控释系统还使多肽类药物的体内循环时间延长。Gautier等^[6]制备的载有生长激素释放因子(GRF)的可生物降解的聚氰基丙烯酸异己酯纳米粒子, 动物sc后证明缓慢释放GRF, GRF稳定血浆水平能够维持近24 h, 而游离的GRF注射后2 min血浆水平达高峰, 100 min已不再检测到, 显示纳米粒子所载GRF的生物利用度明显提高。一些中枢神经系统药物所治疗的疾病是慢性病, 需要长期用药, 载药纳米微粒能起到缓释作用, 特别适用于这些药物。Allemann等用乳液聚合技术制备的载有抗精神病- Savoxepine的聚乳酸纳米粒子, 药物在体外从不同粒子大小和药物含量的纳米粒子的释放过程可以几小时至30多天^[7]。

2.2 增强药物作用的靶向性: 通过对载药纳米粒子的修饰, 可以增强其对机体器官组织的靶向特异性。载药纳米微粒以颗粒的形式被肠吸收, 并分布在淋巴结、血液和肝、脾、骨髓等器官中, 它们被口服吸收后保持着对机体某些部位的靶向性。因此, 通过选用对机体各种组织或病变部位亲和力不同的载体制作载药微粒, 或将单克隆抗体与载体结合, 以使药物能够输送到治疗期望达到的特定部位, 因而称之为靶向定位给药。

由于纳米粒子聚集在网状内皮系统里, 因此早

已用作药物的载体治疗网状内皮系统的细胞内寄生物。纳米粒子包裹的药物沿着静脉迅速聚集在肝和脾等网状内皮系统的主要器官, 使由于治疗药物的非特定聚集而引起的毒性被降低。一项利用抗生素治疗细胞内感染的研究表明^[8], 被纳米粒子包裹的氨必西林比游离的氨必西林的疗效要高20倍。这种方法对大鼠的沙门氏菌病也是同样有效的^[9]。近年来, 也有关于抗人类免疫缺陷病毒药物装载到纳米粒子中的报道。因巨噬细胞在艾滋病的免疫病理中起重要作用, 所以, 把抗病毒药定向地输送到巨噬细胞, 就能使药物充分发挥作用, 从而可减少剂量, 减轻毒性反应。Lobenber等^[10]报道, 载有 azidothymidine (AZT)的纳米粒子iv后, 在大鼠网状内皮系统中的浓度比注射AZT水溶液后的浓度要高18倍, 经口给药, 纳米粒子可更有效地把AZT输送到网状内皮系统。纳米微粒还能够将DNA定向输送到特定细胞。在包裹浓缩DNA的聚乙二醇-聚赖氨酸纳米表面连接叶酸, 可靶向于膜相关叶酸盐结合蛋白阳性的内皮癌细胞^[11]。将反义寡核苷酸吸附于聚氰基丙烯酸己酯纳米微粒表面, 可使其在体内分布呈肝靶向性, 对肿瘤和抗病毒的反义治疗有重要意义^[12]。

磁性载药纳米微粒的出现为更好地发挥药物的作用带来了新的希望。磁性载药纳米微粒以适当的方式引入人体内, 在外加磁场的作用下, 载药纳米微粒具有位点特异的靶向性攻击^[13]。实验研究出阿霉素免疫磁性毫微粒^[14], 在进行了免疫活性检测和体外抑瘤实验后, 证实其具有抗体导向功能, 并且有较高的磁相应性, 为体内靶向治疗提供了依据。因而, 发生在一些特殊的局部和器官如关节、五官^[15, 16]等以前无法给药的疾病也会因此得到治疗。

2.3 运载药物通过生物屏障: 纳米粒子经过适当的修饰, 还可通过血脑屏障, 把药物定向地输送到中枢神经系统而发挥作用。给小鼠iv亮啡肽类药物 dalargin或载有 dalargin的聚氰基丙烯酸丁酯纳米粒子, 均不易通过血脑屏障, 不能产生镇痛作用, 而载有 dalargin的纳米粒子表面用吐温-80修饰, iv后即能产生镇痛作用^[17]。说明此种形式的纳米粒子能够通过血脑屏障。Alyautdin等也证明, 用吐温-80包裹聚氰基丙烯酸丁酯纳米粒子, 能输送阿片受体激动剂 loperamide通过血脑屏障, 从而发挥镇痛作用。纳米药物易通过血脑屏障转运的机制可能与脑毛细血管内皮细胞的胞吞作用有关: 纳米微粒经吐温-80包裹后, 血浆载脂蛋白E吸附于粒子表面, 使

其类似低密度脂蛋白(LDL),与 LDL受体相互作用后被内皮细胞摄取,随后药物自细胞释放并扩散至脑组织^[18,19]。

2.4 使某些药物能够以口服途径给药:载药纳米微粒经过修饰,可使多肽类和蛋白质类药物的口服给药有效。Damge^[20]等用界面聚合方法制备的含胰岛素的聚氰基丙烯酸异己酯纳米胶囊,给禁食的糖尿病大鼠单次 ig, 2 d后起效,使血糖水平降低 50%~60%,按每公斤体重 50单位胰岛素,以纳米囊形式给药,降血糖作用可维持 20 d;在同样的实验条件下,*p_o*游离的胰岛素并不影响血糖水平。国内有人^[21]对氰基丙烯酸异丁酯包裹胰岛素的机制进行了研究,结果大部分胰岛素分子(80%)与形成的纳米包裹颗粒紧密相连,处于包裹颗粒的表面,对蛋白酶降解有一定抵抗作用。当以胰岛素纳米脂质体形式经大鼠小肠给药后,0.25 h血糖下降(37.6±13.9)%,0.5 h下降(89.3±9.5)%,50%左右降血糖水平可维持 2 h,而同法给予的胰岛素溶液、生理盐水和空白纳米脂质体组均无降血糖作用,初步证实胰岛素纳米脂质体可保护胰岛素在小肠中的活性并促进其吸收^[22]。

3 载药纳米微粒为中药现代化提供了机遇与挑战

载药纳米微粒作为药物新的控释体系,引起了中医药学者的极大关注和兴趣。纳米技术在生物医药领域的应用渗透,也为传统中药实现现代化提供了机遇。

3.1 纳米技术可延长一些药性剧烈而药效时间较短中药的作用时间:在中药中有一些辛香走窜的药物,这些药物大都药性剧烈而药效时间较短,如麝香、樟脑、冰片等,选择合适的纳米微粒将其包裹、处理,使其在人体内缓释,可起到作用和缓而持久、副作用较少的效果。

3.2 应用纳米技术可显著增强中药的药效:中药成分复杂,尤其是中药复方,在系统、器官、细胞、分子等各层次上均有作用靶点。经口服、血液循环后,会丧失一部分有效成分,从而降低药物对病变器官、组织的疗效。应用载药纳米微粒包裹某些中药成分,将其定向输送到病变的靶器官,可维持对病变器官的有效血药浓度,从而增强中药的药效。此外,运用合适的纳米微粒(尤其是磁性纳米微粒)包裹的中药,经皮吸收,再配以中医的电针,对一些局部器官如关节、五官等的病变治疗,会取得满意的效果。

3.3 应用纳米技术可使某些中药更好地通过血脑屏障:在中药学中一些能够帮助其他药物到达某一

病变部位的药物,称之为引经药,如白芷引诸药治疗头痛。这实际上使某些中药通过血脑屏障,到达头颅发挥治疗作用。将载有中药的纳米微粒经过适当修饰,输送药物通过血脑屏障,到达中枢神经系统而起到更好的治疗效果,这会使中药在急、慢性脑病治疗方面发挥更大的作用。

3.4 改变中药的传统给药途径和剂型:中药的给药途径主要是经口服给药,无论是汤剂,还是丸、散、膏、丹,都有一个致命的弱点——起效缓慢。尽管现在已有一些中药可以肌注、静脉给药,但也是弊端很多。应用纳米微粒作为中药的载体,以纳米粒的形式进入体内,这将打破中药传统的口服给药方式,彻底改变中药的剂型。无论是口服,还是静脉给药,都能改变中药起效缓慢这一缺点,以满足临床治疗日益增加的用药需求。

3.5 纳米技术可使中药制剂标准化、国际化:传统中药及其方剂在加工过程中,由于药效成分复杂,处理工序繁琐落后,质量标准可控性较差,难于达到国际市场的标准和要求。纳米技术为药物制备提供的新技术、新工艺,将使中药制剂的研究、开发和生产规范化、标准化,利于中药制剂达到国际标准,走向世界医药市场。

4 结语

面对纳米技术在生物医药领域的应用渗透,如何使曾为中华民族繁衍昌盛作出过巨大贡献的中药这一老枝开出新花,拿来纳米技术为我所用,使中药走进现代科学的殿堂,实现中药现代化,这是目前中医药研究面临的重大课题。有人提出“纳米中药”的概念,但是,应该看到这项工作是十分艰巨的,有许多难点需要解决。例如:目前制备的中药药效成分尚不能满足纳米微粒包裹的要求,遴选与不同药效成分适合的载药纳米微粒材料、构建合适的纳米粒粒径等,需要做大量的基础性、探索性研究工作。因而,笔者认为将纳米技术应用于中药研究、开发,应当找准突破口边研究、边探索。

4.1 可以先将一些药效成分明确、质量标准可控的中药提取物如青蒿素、五味子素、葛根总异黄酮、银杏叶提取物等,进行纳米微粒的修饰研究,可望成为中药纳米微粒的突破口。

4.2 一些中药外用制剂如麝香虎骨膏、伤湿止痛膏等中的药效成分,多为挥发油,其体积细微,易于进行纳米微粒包裹,也可望成为中药纳米微粒的一个突破口。

4.3 借用现代医药学的制药技术和工艺,对中药复

方的有效成分进行深加工,使之符合纳米微粒包裹的要求,实现中药复方制剂的纳米化。

4.4 在实现中药纳米微粒的制备后,对适合药效成分的纳米材料进行遴选和纳米粒径的构建,将纳米技术全面用于中药制剂的研究,开发,使之实现规模化、标准化。

总之,纳米技术是一门新兴的、多学科交叉的技术领域。纳米技术的未来发展必将进一步开发利用物质微观结构的潜力,推动信息科学、材料科学、生物学、医学、卫生准备和人工智能软件等方面的不断进步,并对中医药发展产生深远影响。在中药实现现代化的今天,研究中药纳米技术具有重大意义。从长远观点看,发展中医药纳米技术将是保持长远、持续发展,实现跨越式发展科技的一次新的机遇。就人类向微观世界的深度和广度进军而言,21世纪必将是铸造纳米技术辉煌的世纪。纳米技术必将使中药的研究、开发实现剂型和标准化革命,从而走向国际。

- 参考文献:
- [1] Keahler T. Nanotechnology: basic concepts and definitions [J]. Clin Chem, 1994, 40(9): 1797-1799.
 - [2] Labhasetwar V, Song C, Levy R J. Nanoparticle and microparticle drug delivery system for restenosis [J]. Adv Drug Del Rev, 1997, 24: 63.
 - [3] Gref R, Minamitake Y, Peracchia M T, et al. Biodegradable long-circulating polymeric nanospheres [J]. Science, 1997, 263(5153): 1600-1603.
 - [4] Kim Y I, Fluckiger L, Hoffman M, et al. The antihypertensive effect of orally administered nifedipine-loaded nanoparticles in spontaneously hypertensive rats [J]. Br J Pharmacol, 1997, 120(3): 399.
 - [5] Zimmer A, Mutschler E, Lambrecht G, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of an ophthalmic pilocarpine nanoparticles-delivery-system [J]. Pharm Res, 1994, 11(10): 1435.
 - [6] Gautier J C, Grangier J L, Barbier A, et al. Biodegradable nanoparticles for subcutaneous administration of growth hormone releasing factor (hGRF) [J]. J Control Rel, 1992, 20: 67.
 - [7] Allemann E, Leroux J C, Gurny R, et al. *In vitro* extended-

- release properties of drugloaded poly (DL-lactic acid) nanoparticles produced by a salting-out procedure [J]. Pharm Res, 1993, 10(12): 1732.
- [8] Hnto-Alphandrary H, Balland O, Couvreur P, et al. Intracellular visualization of ampicillin-loaded nanoparticles in peritoneal macrophages infected *in vitro* with Salmonella typhimurium [J]. Pharm Res, 1994, 11: 38.
- [9] Fattal E, Rojas J, Rolot T L, et al. Ampicillin-loaded liposomes and nanoparticles: comparison of drug loading, drug release and *in vitro* antimicrobial activity [J]. J Microencapsulation, 1991, 8: 29.
- [10] Lobenberg R, Kreuter J. Macrophage targeting of azidothymidine: a promising strategy for AIDS therapy [J]. AIDS Res Hum Retroviruses, 1996, 12(18): 1709.
- [11] Bennis J M, Kim S W. Tailoring new gene delivery for specific targets [J]. J Drug Target, 2000, 8: 1.
- [12] Zimmer A. Antisense oligonucleotide delivery with polyhexylcyanoacrylate nanoparticles as carriers [J]. Methods, 1999, 19: 286.
- [13] Malaiya A, Vyas S P. Preparation and characterization of indomethacin magnetic nanoparticles [J]. J Microencapsul, 1998, 5(3): 243.
- [14] 常津. 具有复合靶向抗癌功能的纳米高分子材料 [J]. 中国生物工程学报, 1996, 15(2): 97.
- [15] Landry F B, Bazile D V, Spenlehauer G, et al. Peroral administration of ¹⁴C-poly (D, L-lactic acid) nanoparticles coated with human serum albumin or polyvinyl alcohol to guinea pigs [J]. J Drug Target, 1998, 6(4): 293.
- [16] Bourlais C L, Acar L, Za H, et al. Ophthalmic drug delivery systems—recent advances [J]. Prog Retin Eye Res, 1998, 17(1): 33.
- [17] Schoder U, Sable B A. Nanoparticles, a drug carrier system to pass the blood-brain barrier: permit central analgesic effects of i.v. dalargin injections [J]. Brain Res, 1996, 710: 121.
- [18] Gulyaev A E, Gelperina S E, Skidan I N, et al. Significant transport of doxorubicin into the brain with polysorbate 80-coated nanoparticles [J]. Pharm Res, 1999, 16: 1569.
- [19] Kreuter J. Nanoparticles systems for brain delivery of drugs [J]. Adv Drug Deliv Res, 2001, 47: 65.
- [20] Damge C, Michel C, Aprahanian M, et al. New approach for oral administration of insulin with polyalkylcyanoacrylate nanoparticles as drug carrier [J]. Diabetes, 1988, 37: 246.
- [21] 段明星, 乐志操. 羧基丙烯酸酯包裹胰岛素纳米颗粒的结构 [J]. 中国药理学杂志, 1999, 34(1): 23.
- [22] 张磊, 平其能, 郭健新, 等. 口服胰岛素纳米脂质体的制备及其降血糖作用 [J]. 中国药科大学学报, 2001, 32: 25.

亲脂性葡聚糖凝胶 LH-20

本品以葡聚糖凝胶 G-25为基质,经羟丙基化后所得,集凝胶过滤、分配色谱和吸附层析于一体,适合用有机溶剂分离的亲脂性小分子化合物纯化,能将结构性能非常相近的有机物得以分离,尤其适合中草药中具有生理活性有效成分的分离,如多酚类黄酮、胆固醇、脂肪酸、激素、维生素等。多年来我院从事葡聚糖凝胶系列产品生产,产品性能达到国外同类产品水平。欢迎大家来电来函,我们将提供性能稳定的合格产品。

目前我们还生产葡聚糖、琼脂糖类离子交换剂等产品。

单位:上海医药工业研究院

地址:上海市北京西路 1320号 电话:(021) 62479808转 475分机 传真:(021) 62791715转徐伟收

网站 [http //www. biosepcn. com](http://www.biosepcn.com) E-mail [webmaster@ biosepcn. com](mailto:webmaster@biosepcn.com) 邮编: 200040

联系人:王芝祥 徐伟