

· 中药现代化论坛 ·

浅谈纳米技术在中药中的应用

王永梅¹, 武振羽^{2,3}, 樊海明², 李前树³, 邹炳锁^{2*}

(1. 河北医科大学中医学院, 河北 石家庄 050081; 2. 中国科学院物理所 纳米物理与器件实验室, 北京 100080; 3. 北京理工大学化工与材料学院, 北京 100081)

摘 要: 中药现代化是目前中药研究的发展方向, 而中药的纳米化是其中最有前途的一个领域。在对目前国内中药领域的纳米化研究进行评述的同时, 对研究现状表明了一些看法, 提出了进行中药纳米化研究发展的新方向、新方法、新观点以及国外药物的纳米化方法可能在中药上的应用。新的研究技术在中药研究中的应用, 对中药纳米化研究中预计会出现的问题给出了可能的解决方案。

关键词: 纳米技术; 中药; 药物传递; 纳米化包裹

中图分类号: R283 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-2670(2003)03-0193-03

Consideration on nanotechnology applying to Chinese materia medica

WANG Yong-mei¹, WU Zhen-yu^{2,3}, FAN Hai-ming², LI Qian-shu³, ZOU Bing-suo²

(1. College of TCM, Hebei University of Medical Science, Shijiazhuang 050081, China; 2. Development of Nanophysics and Parts, Institute of Physics, CAS, Beijing 100080, China; 3. School of Chemical Engineering and Material Sciences, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081, China)

Abstract The modernization of Chinese materia medica (CMM) is an important field in the investigation of CMM with brilliant prospects and its nano-scale research has been one of the special interests in this field. While the applications of nanotechnology to CMM are discussing, the new methods, new viewpoints about development of nano-scale application to CMM, as well as nano-scale application in western medicine, are put forward. The coming questions and possible solutions in investigation of nanotechnology and CMM are presented.

Key words nanotechnology; Chinese materia medica (CMM); medical delivery; nano-package

随着纳米技术的飞速发展,它在生物医药里的应用已经是毋庸置疑了,在微生物和分子生物学研究领域的应用也将大为拓宽。中药的纳米化也将受到这种进程的影响。现在已经有人提出了“纳米中医药学”的概念。对纳米中药有效部位或组分、纳米中药原药材、纳米中药复方制剂、纳米外用药物及纳米保健品的研究与开发,将会给中医药这一古老的学科带来革命性的发展。

1 国内中药领域的纳米化研究

国内已经有关于中药纳米化的报道。徐辉碧采用真空或惰性气氛下的高能球磨机,以及超音速气流粉碎,在 $-30^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ 制出了 50~80 nm 的雄黄(对肿瘤有明显疗效),申报了专利并开始投入商业化^[1]。

研究者试图以中药药物有效部位为切入点,利用纳米给药系统和纳米剂型的优势,研究药物有效部位的纳米化技术、药物纳米粒子的储存技术、纳米控释剂的制备技术,建立一套与纳米给药系统相匹配、能最大限度发挥药物制剂“纳米效应”的制剂技术,解决药物传统剂型存在的生物利用度低、毒性等问题,并制定相应的质量标准,开发纳米药物新剂型。

1.1 中药纳米化的两种看法:事实上大家对中药的纳米化有些地方依旧存在着争论。有些研究者提出不需要将中药纳米化的观点,认为只要达到微米级就可以了^[2]。这有一定的道理。如果是口服,并且药没有直接达到病位区(或作用区)的话,药物在胃部微米与纳米并没有多大的区别,都需要将药溶解并

* 收稿日期: 2002-05-14

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(20173073); 中科院百人计划资助项目

作者简介: 王永梅(1967-),女,河北石家庄人,河北医科大学中医学院讲师,硕士,主要从事方剂学研究。Tel (0311)5057080
E-mail Wangym02@sohu.com

吸收到作用区;对于直接粉碎的粉末来说,里面还有很多无法溶解或不起任何正面作用的成分(即使是西药也有注射和口服两种不同的药物),溶解并最后吸收的速度并不会增加多少;问题是它们是否直接抵达了病患区?还是有许多成分随排泄流失?

另一种观点与西药一样,直接将药物带到作用区(中药也可以采用类似的方式——这也包括透皮释药的油膏类制剂),纳米化显然有它独到的优势。在中药的复方里,尽管有君臣佐使之分,但配方里彼此之间的质量比一般不会超过 10:1,有效的成分分子相互作用构成了一个复杂的作用体系,而这个体系内所有有效成分所构成的最小有效集合,大部分绝对是在纳米范围之内。从尺度量级上看,1 nm 时,可以包含 100 个原子;15 nm 时,包含 10^5 个原子。即使是 DNA,10 个碱基对也不过 3.4 nm;多数解构的植物性或动物性多肽、生物碱都不会达到蛋白质的量级,而细胞都是在微米量级上;在纳米量级上,我们就有可能将其包裹并且毫不影响它原来的疗效,甚至可以利用纳米化增大药物抵达病患区的机率,从而提高治疗效率。

1.2 中药纳米化的难点:需要引起注意的是,将中药纳米化并不是简单地将其粉碎破壁^[3]。现代的粉碎技术达到数十纳米的比率还比较低,能够达到纳米级的一般为矿物性粉末为多;对于纤维类植物来说,以剪切为主的超细粉碎在操作时温度的上升会导致粘度的增加,粉碎到纳米级是一件很困难的事情。目前已研制生产的适于中药超微粉碎的设备有超音速喷雾干燥机、CF 气流涡旋微粉机、CWM-80 型超级涡流磨、XFJ 超细粉体分级机及 BFM 系列微粉机等,超临界技术也许是一个不错的选择。从现在一些厂家的报道来看,除非采取一些特殊的手段,否则大都在 500 nm 以上,而公认的纳米效应的尺寸量级都是在 100 nm 以下,即使是粉碎勉强达到纳米级,但晶体的生长最终仍然会让研究者失望。因此需要在纳米化技术上有新的突破。

纳米药物的携带上,已经有以色列的研究人员制作出类似纳米火车的微型装置。在“车厢”里携带的就是可以溶解胆固醇的醇类溶剂,可以针对心血管的疾病。从这个角度上讲,如果我们在醇类溶剂里再带上一些溶质,理论上并不存在任何困难。例如现在已有中医采用吡霜的方法治疗白血病,据报道效果较好。上海市第九人民医院口腔颌面外科也用它来治疗口腔鳞癌。将吡霜纳米化并进行包裹复合磁性粒子,然后在外加的磁场作用下被引导到指定的

位置,应该是一条可行的道路。

2 中药纳米化的优势

一般的讲,药物纳米化的好处是可以定向释放,生物体吸收的效果更好,用量的减少可以避免因多次重复给药而破坏生物体内微妙的平衡。对于西药,口服的纳米包裹可在肠道内通过黏膜由小肠绒毛的尖端进入到血液和淋巴系统,药物在释放后可以直接进入血液,所以提高了药效。直接进行静脉注射或在肌肉和皮下分布,也是它的特点,这对于透皮释药的药膏就可利用这一特点。药物的纳米化还有一个好处是小尺寸的药物可以无阻碍的穿过诸多屏障。在纳米技术下,5~25 nm 的经过包覆的药物可以突破病人的血脑屏障(而正常人的却无法突破),Michigan 大学的 Raoul Kopelman 等已经成功地做到了这一点。这是个重要进展,我们相信中药应该也可以做到这一点。

将纳米技术应用在中药里,另外一个好处是对中药进行分子水平上的研究或机制研究时,对携带致病的细胞、细菌或病毒的相互作用,可以采用具有特殊磁性或光电性质的纳米级示踪粒子进行表征及药理学研究,结合与否的响应信号可以有明显的不同(这种技术已经成熟)。得到的结果可对后续的医疗和药物有明显的指导价值。

3 中药纳米化可能的缺陷

采用纳米化也有一个麻烦,就是纳米尺寸下的量子限域效应(quantum confinement effect)。如果是在 80~100 nm 时,还影响不大;但当尺寸小到 2~20 nm 时(这也是很多药物纳米包裹的范围),材料(在这里是药物)的物理和化学性质会有很大的跳跃。如果是相对分子质量很小的有机分子(西药),这个效应基本上不很明显,但对于无机的矿物性药物粒子来说就影响很大。对于复方的复杂作用体系,也许会使中药药效增大很多,也有很大的概率会使药物的副反应增大,尤其在多数情况下,中药偏低的性价比使得用量增大,累积的副反应可能也随之增多。无法进行精确计量的缺陷在量多的时候还可以马虎,在量少的时候却不能忍受,副反应的概率由此会更加增大。这种情况下合理的配比与精确的计量,就会变得非常的必要。中药有效成分指纹图谱技术的开发,也许能助一臂之力。

4 国外药物纳米化的新方法可能在中药中的应用

从纳米化或纳米携带的方式上讲,复乳化法技术、超声乳化法比较经典的界面沉淀法或脂质体包埋法已经有很多文献报道,让高聚物的外表面带有

一定的官能团,或制成微胶囊也是药物纳米化的很好方法;在只需要某些简单的中药(有效)成分时,甚至纳米粒子也可以直接吸引药物有效成分的某些官能团,如 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-O^-$ 等^[4,5]。

纳米化的材料,可以是明胶、淀粉或将纤维素改性以及一些树脂、聚异丁基氰丙烯酸酯、PLA乙醇酸聚合物等。目前我们还看好有机树状高分子(dendrimer),也是一条纳米包裹商业化的可能途径。Tomalia第一个做出了这种迷人结构^[6]。树状分子从里到外伸出分支,它的形状很像人们从树上取下的很多分枝并将它插入一个泡沫球上,这样分枝就出现在各个方向。树状聚合物的尺寸相当于典型蛋白质,但它们不像蛋白质那样容易分解或展开,因为它们是靠强力的化学键连在一起的,像成年树的树冠。Dendrimer内含有空隙,即它们含有巨大的内表面积,可以被裁剪为不同的空间尺寸——正好能够抓入药剂。我们相信,在进行了合适的处理之后,dendrimer的内腔可以具有在一定范围内的指定尺寸并装入中药复方的水溶性或醇溶性产物。由于树状高分子具有生物相容性,在让其携带了指定的磁性粒子后,可以在磁场的作用下,到达指定的位置,进行治疗。

药物的纳米化传递上,英国的Rice大学,在nanoshell的药物传递和治疗上有丰富的经验^[7,8],这是应用纳米金属微粒的红外吸收性质实现的。美国加州的Berkley分校对纳米微晶与生物体系中的基因、蛋白的复合作用研究得非常深入^[9,10]。Michigan大学和佐治亚理工学院都对利用纳米微粒及其探测技术在疾病的诊断和治疗进行了深入的研究,一些成果已经进入了实质性开发的程度,这些都值得中药研究借鉴。

5 中药纳米化可能出现的问题

将中药纳米化,最主要的理由就是同西药一样,在进行了靶向引导之后,目标攻击效率的提高会使药物量减少,有可能使得人体对药物的副反应(如纳米化的 As_2O_3)减少到忽略不计的程度。由此可以将某些现在对方剂配伍禁忌的比例在新的剂型里而有所改变,甚至在复方的方剂(一个复合的体系)或单剂(接近西药的路子)提高某些禁忌药(比如大黄、厚朴、木通、泽泻等)的比例,从而大幅提高药效。如小柴胡汤,在治疗肺结核和肝炎都有很好的疗效,但发现副作用很大,但在纳米级的药量里根本算不了什么,再调整一下柴胡的比例,是否会疗效更好呢?再以雄黄为例,矿物性粉末粉碎到50 nm,也许已经接

近它的极限了,作为纳米包裹的导向药物,尺寸还是有些偏大。但用共沉淀法或微乳液法合成的硫化砷,有可能做到10 nm上下,或者更低,这时就进入了量子局域效应的范围。值得我们进一步的研究。

6 讨论与展望

中草药作为一个复杂体系的作用机制有很多还是未知的。目前中药研究的现状多为令人难堪的低水平重复,缺少分子水平的设计方案。从1995年颁布《新药审批办法》以后,已批准的中药新药有近500种,其中三类以下为435种,占91.85%;没有一个是从小分子化合物研制成的新药,以有效部位研制的二类新药也是极少数,更没有一个新药能作为治疗药物进入国际市场。出于对植物中蕴藏丰富的药物资源的关注,中科院已经启动了药用植物基因库的计划,要将5000种以上的植物的有效成分列入基因库中。如果成功的话,很有可能,中药复方就会以有效成分的方式进行复配,改善现在的中药制剂。

配合已经将纳米与生物结合的研究列入国家重点研究方向,将使中药产品的纳米化前景更加光明。现在的中药纳米化只是初步的工作,如何能够认识其中规律并有效应用才是更进一步的工作。中药的纳米化并不是万能的,但对中药纳米化的深入研究,可以将由原来只注重化学结构与生物活性的构效关系,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,对理论研究和技术应用方面都会产生重大突破。我国是中药大国,这方面的进展将有助于我国的中医药走向世界。

References

- [1] Xie C S, Yang X L, Xu H B, *et al.* Preparation of nanoscale realgar [P]. China: CN1288723, 2001-03-28.
- [2] Lu F E, Ruan J L, Yu D J, *et al.* Statements of micrometer Chinese herbs [J]. *World Sci Tech Mod Tradit Chin Med* (世界科学技术·中药现代化), 2001, 1: 12-15.
- [3] He Y, Guo Q, Du X M. The influence of cell-scale smash in traditional Chinese medicine to the absorption in the body [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 1999, 21(11): 601-602.
- [4] Alivisatos A P, Johnsson K P, Peng X, *et al.* Organization of nanocrystals molecules using DNA [J]. *Nature*, 1996, 382: 609-611.
- [5] Marcel B J, Moronne M, Gin P, *et al.* Semiconductor nanocrystals as fluorescent biological labels [J]. *Science*, 1998, 281: 2013-2016.
- [6] Tomalia D A, Baker H, Dewald J, *et al.* New class of polymer starburst-dendritic macromolecules [J]. *Polymer J*, 1984, 17(1): 117.
- [7] Averitt R D, Westcott S L, Halas N J. Ultrafast electron dynamics in gold nanoshells [J]. *Phys Rev B*, 1998, 58: 10203-10206.
- [8] Radloff C, Halas N J. Enhanced thermal stability of silica-encapsulated metal nanoshells [J]. *Appl Phys Lett*, 2001, 79: 674-676.
- [9] Mao C, Sun W, Seeman N C. Designed two-dimensional DNA holiday junction arrays visualized by atomic force microscopy [J]. *J Am Chem Soc*, 1999, 121: 5437-5443.
- [10] Loweth C J, Alivisatos A P, Schultz P G. DNA-based assembly of gold nanocrystals [J]. *Angew Chem*, 1999, 38: 1808-1812.