

剂量受到严重的骨髓抑制及随后发生的嗜中性白细胞减少症的限制,苦马豆素恰能缓解这些副作用的发生。

5 结语

随着对苦马豆素研究的不断深入,我们相信苦马豆素将会广泛地应用于医学和兽医学临床,使许多疑难病症尤其是癌症得到有效的抑制和治疗。

References

- [1] Colegate S M, Dorling P R, Huxtable C R. A spectroscopic investigation of swainsonine, an α -mannosidase inhibitor isolated from *Swainsia canescens* [J]. *Aust J Chem*, 1979, 32: 2257-2264.
- [2] Molyneux R J, James L F. Loco intoxication: indolizidine alkaloids of spotted locoweed (*Astragalus lentiginosus*) [J]. *Science*, 1982, 216(6): 190-191.
- [3] Dong D W, Cao G R, Zhao X J. Isolation and identification of swainsonine from *O. kansuensis* Bunge [J]. *Acta Agric Boreali-occidentalis Sin* (西北农业学报), 2001, 10(2): 6-8.
- [4] Dong D W, Cao G R, Li S J. Isolation and identification of swainsonine from *O. kansuensis* Bunge [J]. *J Northwest Sci Tech Univ Agric For Nat Sci* (西北农林科技大学学报·自然科学版), 2001, 29(3): 5-7.
- [5] Molyneux R J, James L F, Panter K E, *et al.* Analysis and distribution of swainsonine and related polyhydroxyindolizidine alkaloids by thin layer chromatography [J]. *Phytochem Anal*, 1991, 2: 125-129.
- [6] Schneider M J, Ungemach F S, Broquist H P, *et al.* (1S, 2R, 8R, 8aR)-1, 2, 8-trihydroxyoctahydroindolizidine (swainsonine), an α -mannosidase inhibitor from *Rhizorhiza leguminicola* [J]. *Tetrahedron*, 1983, 29: 22.
- [7] Tasuda N, Tsutsumi H, Takaya T. Total synthesis of swainsonine [J]. *Chem Lett*, 1984, 3: 1201-1204.
- [8] Novikoff P M, Touster O, Novikoff A B, *et al.* Effects of swainsonine on rat liver and kidney: biochemical and morphological studies [J]. *J Cell Biol Chem*, 1985, 101(8): 339-349.
- [9] Warrant C D, Daniel P F, Bugge B, *et al.* The structure of oligosaccharides excreted by sheep with swainsonine toxicosis [J]. *J Biol Chem*, 1988, 263(29): 15041-15049.
- [10] Abraham D, Blakemore W F, Jolly R D, *et al.* The catabolism of mammalian glycoproteins [J]. *Biochem J*, 1983, 215: 573-579.
- [11] James L F, Panter K E. Swainsonine-induced high mountain disease in calves [J]. *Vet Hum Toxicol*, 1991, 33(3): 217-219.
- [12] Stegelmeier B L, Molyneux R J, Elbein A D, *et al.* The lesions of locoweed (*Astragalus mollissimus*), swainsonine, and castanospermine in rats [J]. *Vet Pathol*, 1995, 32(2): 289-298.
- [13] James L F. Effects of milk from animals fed locoweed on kittens, calves and lambs [J]. *Am J Vet Res*, 1977, 38: 1263.
- [14] Goss P E, Battiste J, Fernandes B, *et al.* A phase I study of swainsonine in patients with advanced malignancies [J]. *Cancer Res*, 1994, 54(6): 1450.

中药载体制剂的研究进展

贾献慧,刘汉清,郑颖

(南京中医药大学,江苏 南京 210029)

摘要: 总结近年来中药载体制剂的研究工作和文献报道,综述了有关脂质体、微粒、毫微粒、乳剂等作为载体在中药制剂中的应用。

关键词: 中药载体制剂;脂质体;毫微粒;乳剂

中图分类号: R283.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-2670(2003)04-附 7-03

Advances in studies on carrier preparations of Chinese Materia Medica

JIA Xian-hui, LIU Han-qing, ZHENG Ying

(Nanjing University of TCM, Nanjing 210029, China)

Key words carrier preparation of Chinese materia medica; liposome; nanoparticle; emulsion

载体是指能改变药物在体内的分布并将药物输送到靶器官的物质,它可以防止药物过早降解、灭活、排泄及发生人体免疫反应。一般来说,载体制剂比普通制剂能及时地释放药物,维持较高的血药浓度或靶器官浓度,并且毒副作用较小。目前,国内外对载体制剂的研究非常广泛,中药载体制剂也发展迅速,主要包括脂质体、各种微囊、微球及乳剂等。

1 脂质体制剂

自从1965年Bangham发现脂质体以来,脂质体作为药物载体制剂的研究一直备受广大药剂工作者的关注。近年来,随着生物技术的不断发展,脂质体制备工艺的逐步完善,加之脂质体具有无毒性 and 免疫原性,适合于生物体内降解,能够保护被包封的药物,能缓释、控释药物,具有靶向性,可

* 收稿日期: 2002-06-15

作者简介: 贾献慧(1977-),女,安徽太和人,中药学硕士生,研究方向: 中药制剂的研究与开发 Tel (025)6798159

E-mail njjxh@163.net

以提高药物疗效,降低毒副作用等^[1]优点,利用脂质体包裹药物已愈来愈受到重视并得到广泛应用。

抗癌药物采用脂质体为载体作体内研究的报道很多。如依托泊苷脂质体、人参皂苷、人红细胞膜脂三尖杉酯碱脂质体等。邓英杰等^[2]使用大豆磷脂制备的黄芪多糖脂质体,口服和注射给药的免疫增强效果均明显强于普通制剂。Riondel等以豆磷脂为载体材料,得到了抗癌活性明显优于注射剂的紫杉醇脂质体。闫家麒等^[3]研制了紫杉醇脂质体冻干型制剂,与以 Cremophor EL 为载体的紫杉醇脂质体相比,抗肿瘤活性更高而毒性降低。赵建斌等采用逆相蒸发法制备补骨脂素脂质体,在体外对 S₈细胞的杀伤率较补骨脂素提高 30 倍,而半数有效剂量仅为补骨脂素的 1/45。另外长春碱和长春新碱包结成脂质体后可显著降低其血浆廓清率,促进进入网状内皮系统,使药物的毒性降低 2.5 倍,提高对 P₃₈₈和 L₁₂₁₀白血病的疗效。从骆驼蓬生物碱中分离出抗肝癌成分—去氢骆驼蓬碱并制成脂质体^[4],发现给予同剂量的脂质体在不增加药物毒性的情况下,可较长时间保持其有效治疗浓度,延长作用时间。

对口服硫酸氢黄连素脂质体进行研究发现,脂质体与游离药物相比,增加吸收 4 倍多。对青蒿脂质体研究发现^[5],其对鼠疟原虫的抑制率明显高于单纯青蒿酯。而对汉防己甲素^[6]在脂质体包裹前后的细胞毒性观察发现,脂质体包裹可减轻其细胞毒性。盐酸川芎嗪可用于肺动脉高压症的防治,但应用时易发挥疗效过快并伴有心脏毒副作用,制成脂质体^[7]可使川芎嗪提高和延长疗效,缓和毒性,同时可以避免川芎嗪的耐药性。小檗碱口服不易吸收,而制成脂质体后可增加吸收,并明显增强降血糖作用。

蝎毒的多肽类成分^[8]具有较强的抗癫痫活性,但口服不易吸收,且易被胃肠酶破坏,将其制成脂质体后,实验表明对氨基脲所致癫痫有一定疗效。抗早孕药物天花粉蛋白^[9]采用改良乳化法制成脂质体后能减轻天花粉的毒性和过敏反应,有望开发成为抗早孕药物新剂型。而小鼠四氯化碳肝损伤保护实验表明,虫草多糖脂质体能显著降低 ALT,治疗慢性乙型肝炎,脂质体也较虫草多糖疗效显著。张海帆^[10]将斑蝥素采用超微载体技术制成脂质体用于晚期肝癌治疗。而茅勤等^[11]应用正交函数—分光光度法测定了蟾酥脂质体的含量,方法快速准确。

中药脂质体制剂已有了广泛发展,但还存在一些不足,研究品种不是很多,而且大多是被动靶向制剂,而缺乏特殊性能的脂质体如温度敏感型、pH 敏感型、光敏感型、磁性敏感型、抗体介导以及受体介导等类型的脂质体。但是,作为一种新型药物载体,它在近年来的发展十分迅速,相信随着研究的深入,其前景非常广阔。

2 各种微粒

微型包裹与微型成球技术是近 30 年来应用于药物的新工艺、新技术。形成的微囊或微球统称微粒;直径以纳米计的则称为毫微囊、毫微球,统称毫微粒。药物微囊化后,可以提高药物的稳定性,缓释或控释药物,防止药物在体内失活,使

药物浓集于靶区,提高疗效,降低毒副作用。而且由于所用材料便于进一步表面修饰,故可提高包封率、改变分布状态和靶向性可由被动靶向转变为主动靶向。

由于这些传统剂型无法比拟的优点,药物微粒的研究日益广泛。张志荣等^[12]用吸附—包裹法制备了羟基喜树碱聚氰基丙烯酸酯毫微粒,具有明显的肝靶向和缓释作用。杨时成等^[13]采用热融分散技术制备了喜树碱固体脂质纳米粒,与喜树碱溶液比较,iv 后药物在血液中的滞留时间显著延长,小鼠脑、心、肝、脾、血浆、肾和肺中的分布显著增加;口服给药后,在所考察的各器官中,其 AUC 和 MTR 均有显著提高,其中在脑中的 AUC 提高最多,说明毫微粒作为缓释和靶向制剂的载体有着广阔前景。高钟镐等^[14]研究制备出三尖杉酯碱毫微囊注射剂,其肿瘤抑制率明显提高。另有报道,用聚氰基丙烯酸酯包结长春碱,抗癌疗效可以得到提高。用 P₃₈₈和 P₁₂₁₀两种白血病系统比较游离红豆杉醇、红豆杉醇脂质体及红豆杉醇毫微粒的抗肿瘤活性,发现三者对抑制 P₃₈₈白血病系统体外细胞生长活性相似,而对 L₁₂₁₀白血病系统抑制活性则以毫微粒最强。潘卫三等^[15]以乙酸乙酯为油相,制备了去甲斑蝥素毫微囊,包封率较高。

盐酸川芎嗪制备成肺靶向明胶微球后,发现有缓释作用,并且肺内药物分布可提高 6 倍。吴海珊等^[16]以交联壳聚糖为载体,制备了绞股蓝总皂苷缓释微球,在人和人工胃液中均具有显著的缓释作用。邵礼铮^[17]采用疗效较好的中药复方“散结化瘀冲剂”浸膏和 5-氟嘧啶相结合组成的复合抗癌药,制成 MIM-TDS 的磁性微球,收率可达 83%。

近年来,毫微粒制剂发展迅速,但特殊性能的毫微粒如光敏毫微粒、磁性毫微粒、磷脂毫微粒、免疫毫微粒等在国内少有报道,不难看出,特殊性能的毫微粒将具有广阔的应用前景,特别是在抗肿瘤药物的释放系统中潜力更大。另一方面,有许多研究大多停留在实验阶段,进入临床的很少。而且各种特殊性能的毫微粒都还有一些问题需要解决,在临床应用方面还有值得探讨的问题,但总的来说,毫微粒作为药物载体将会发挥越来越大的作用。

3 乳剂

乳剂包括普通乳、复乳、微乳、亚微乳等。应用乳化技术制成乳剂作为药物载体,有以下优点:能增加易水解物质的稳定性;可改善药物对皮肤、粘膜的渗透性并减少对组织的刺激性;可增加药物吸收,提高生物利用度,减低毒副作用;可使药物缓释、控释,延长药效;使药物具有靶向性,提高靶部位浓度,并具有淋巴亲和性,尤其复乳中的小油滴与癌细胞有较强的亲和力,可成为良好的靶向给药系统。如抗肿瘤药物依托泊苷^[18]制成复乳可避免口服引起的胃肠道内失活,成为靶向给药系统。

蝮蛇抗栓酶是一种新的抗凝药,但临床静脉给药会产生过敏反应。以二步乳化法制备成 W/O/W 型复乳^[19],包封率达到 81.3%,而且可以扩大应用范围,减少过敏反应和胃肠道失活,并增进口服药物的吸收。何明焕等将月见草油以大豆卵磷脂为乳化剂制成 O/W 型乳剂,分散相平均粒径 1~2

^{13}C m,极易为机体吸收,且降甘油三酯和升高高密度脂蛋白胆固醇的总有效率都较其软胶囊有显著提高。临床上应用鸦胆子油乳来治疗胃肠癌,发现能减轻放疗、化疗的毒副作用。

4 结语

近年来中药载体制剂发展了脂质体、微粒、毫微粒、乳剂等靶向给药系统,但是由于这些微粒载体的特性,一般只发挥被动靶向的作用,常会被网状内皮系统的巨噬细胞吞噬,故应重点发展磁性毫微粒、磁性脂质体、磁性乳剂等磁性导向给药系统以及对其他因素敏感的靶向给药系统,增加主动靶向性。

药物治疗的未来方向可能不在于新化合物的开发,而在于对现有药物的修饰,即用合适的载体来降低药物的毒性,增强活性。这些药物载体无论是在老药的使用,还是在新药的输送上都有着重大的作用。预计随着药剂学、生物学等学科的发展,将有越来越多的中药载体制剂进入临床,发挥越来越广泛的作用。

References

- [1] Lu B. *New Dosage Forms and New Techniques of Drugs* (药物新剂型与新技术) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1998.
- [2] Deng Y J, Liu S W, Han L M, *et al.* A study on preparation and stability of APS liposomes [J]. *J Shenyang Pharm Univ* (沈阳药科大学学报), 1996, 13(1): 1-4.
- [3] Yan J L, Dong Y W, Wang J Y. Study on preparation and antitumor effect of taxol-containing liposome [J]. *Pharm Biotech* (药物生物技术), 1996, 3(3): 154-157.
- [4] Zhang X N, Sun D J, Lin G H. Study on liposome of harmine [J]. *Chin J Pharm* (中国医药工业杂志), 1994, 25(10): 441-444.
- [5] Sun Y Q, Xie X H. Study on artesunate liposome [J]. *Chin J Pharm* (中国医药工业杂志), 1992, 23(2): 69-72.
- [6] Yang S L, Yang X. The experimental studies on liposome encapsulation in cytotoxicity of tetrandrine [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1995, 26(9): 470-471.
- [7] Dong J X, Wang M J, Li Y H, *et al.* The grease reducing

action and antioxidation of liposome rich in ligustrazine on the experimental atherosclerosis rabbit [J]. *Chin J Tradit Med Sci Tech* (中国中医药科技), 1997, 4(6): cover 3.

- [8] Quan D Q, Su D S, Zhang J H. Studies on pro-liposome of scorpion venom [J]. *Chin J Biochem Pharm* (中国生化药物杂志), 1997, 18(3): 116-118.
- [9] Sun X C, Li W, Wu Q. The physical properties, pharmacology and antifertility action of crystal trichosanthin protein liposome [J]. *Acta Pharm Sin* (药科学报), 1993, 28(4): 204-205.
- [10] Zhang H F. Therapy study of cantharidin liposome peroral lipid on later liver cancer [J]. *Pract J Integration Chin West Med* (实用中西医结合杂志), 1996, 9(8): 510.
- [11] Mao Q, Wong G Y, Huang X X. The orthogonal functions spectrophotometric study of secretion bufonis liposome [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1989, 20(8): 12-14.
- [12] Zhang Z R, Lu W. Study on mitoxantrone albumin microspheres for liver targeting [J]. *Acta Pharm Sin* (药科学报), 1997, 32(2): 72-78.
- [13] Yang S C, Zhu J B, Liang B W, *et al.* Studies on camptothecin solid lipid nanoparticles [J]. *Acta Pharm Sin* (药科学报), 1999, 34(2): 146-150.
- [14] Gao Z G, Li H, Li C Y, *et al.* Preparation of harringtonine nanocapsule [J]. *J Med Sci Yanbian Univ* (延边大学医学院学报), 1997, 19(6): 1-2.
- [15] Pan W S, Sun W J, Hu J. Study on preparative methods of norcantharidin nanocapsules [J]. *J Shenyang Pharm Univ* (沈阳药科大学学报), 1994, 11(2): 124-127.
- [16] Wu H S, Li Y L. Study and preparation of sustained release microspheres of chitosan-gynosaponin [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 1997, 19(6): 1-2.
- [17] Shao L Z, Liu X H, Du W Q. Study on magnetic microspheres compounding both Chinese herbs extracts and 5-Fu for targeting social localization in mice body [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 1993, 24(1): 53-55.
- [18] Ma J L, Xiong Q M, Tao T. Study on formulation and stability of multiple emulsion containing etoposide [J]. *Chin J Pharm* (中国医药工业杂志), 1993, 24(2): 62-65.
- [19] Xu W G, Zhu S Z, Lu A Q, *et al.* Preparation of Ahy-lysantinfarctase multiple emulsion [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1993, 24(1): 13-14.

(上接第 361页)

Technology Publishing House, 1997.

- [3] Zhu Y Q. Research in hemodynamics of portal hypertension [J]. *Chin J Dig* (中华消化杂志), 1991, 11(3): 202.
- [4] Peng A G, Chen D F, Leng E R, *et al.* Research in the diagnosis value about fibroid the HA, PCIII, LN [J]. *Chin J Pract Intern Med* (中国实用内科杂志), 1996, 16(8): 495-496.
- [5] Huang Z W, Du H R. Evaluation of the diagnosis value of the three hemodynamics variables to fibroid [J]. *Chin J Pract Intern Med* (中国实用内科杂志), 1998, 18(7): 412-414.
- [6] Liang K H, Li S B. *Portal Hypertension* (门静脉高压症) [M]. Beijing: People's Military Surgeon Publishing House,

1999.

- [7] Ma Q J, Wang S L. *Modern Study and Clinic on Common Chinese Materia Medica* (常用中药现代研究与临床) [M]. Tianjing: Tianjing Science and Technology Publishing House, 1995.
- [8] Cheng B, Zhang B, Wang J J. *Chinese angelica* root to influence the blood viscosity and portal venous pressure in portal hypertension [J]. *Chin J Integrated Tradit Chin West Med* (中国中西医结合杂志), 1993, 13(6): 426.
- [9] Wang B X. *Chinese Hepaticology* (中国肝胆病学) [M]. Beijing: Chinese Medicinal Science and Technology Publishing House, 1993.