• 专论 •

中药靶向给药系统的研究进展

张 颖

(中国医药集团四川抗菌素工业研究所有限公司, 四川 成都 610051)

摘 要: 中药靶向给药系统是指将中药或天然药物经提取分离得到有效部位或单体采用不同的载体制成的制剂, 能直接定向浓集于靶器官、靶组织、靶细胞或细胞内。按载体分类综述了近年来的脂质体、微球、纳米粒、乳剂等几类中药靶向给药系统的研究进展。此外, 由于中药对肠道疾病的特殊作用, 口服结肠靶向给药系统也是中药靶向给药的一个重要部分。中药靶向给药系统的研究在我国还处于试探阶段, 目前的研究大多数以天然有效成分为原料药物, 而用中药有效部位及中药复方研制的靶向制剂屈指可数, 这与制定中药有效部位及复方的质量标准及制剂工艺难度大有关系, 靶向给药系统是中药制剂今后发展的一个重要方向。

关键词: 中药; 靶向给药系统; 脂质体; 微球; 纳米粒; 乳剂; 口服结肠靶向给药系统

中图分类号: R283.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-2670(2006)05-0641-07

Advances in research on target-oriented drug delivery system of Chinese materia medica

ZHANG Ying

(Sichuan Industrial Institute of Antibiotic, Chengdu 610051, China)

Abstract: Target-oriented drug delivery systems (TODDS) of Chinese materia medica (CMM) is ascribed as preparations in which active fractions or single ingredient extracted from CMM or natural medicines are directly delivered with the help of different carriers to target organs, target tissues, and target cells or intracellularly. Recent advances of research on TODDSs of CMM classified according to carriers, such as liposomes, microspheres, nanocapsules, and emulsions are reviewed. In addition, due to the specific actions of CMM on intestinal diseases, oral colon targeting drug delivery system is considered substantial for TODDSs of CMM. Domestic researches on TODDS of CMM in its initial stage are limited to formulations using single natural active ingredient as raw material. While the fewer TODDSs using CMM active fractions or formula recipes are underway, which relates to the tremendous difficulties in both establishment of quality standard for CMM active fractions and technology for preparation of CMM. Nevertheless one of the important goals for the development on preparation of CMM is TODDS.

Key words: Chinese materia medica (CMM); target-oriented drug delivery system (TODDS); liposomes; microspheres; nanoparticles; emulsions; oral colon targeting drug delivery system (OCTDDS)

中药靶向给药系统是一类将传统中药或天然药物经提取分离得到有效部位、单体, 采用不同的载体制成的制剂, 能直接定位于靶区(靶器官、靶组织、靶细胞), 使靶区药物浓度高于其他正常组织, 从而提供疗效, 降低不良反应。靶向给药按载体不同可分为脂质体、微粒、纳米粒、乳剂等; 按靶向部位不同可分为肝靶向、肺靶向、脑靶向等制剂。靶向制剂的作用机制是将药物包裹或嵌入液晶、液膜、脂质、类脂蛋白以及生物降解高分子物质中制成微粒、复合型乳

剂、脂质体等各种类型的胶体或混悬系统, 通过注射或其他方法给药后, 这些微粒选择性的聚积于肝、脾、淋巴部位释放而发挥疗效。而口服结肠靶向释药系统是通过适当的方法, 使药物经口服后避免在胃、十二指肠、空肠和回肠前端释放, 而是运送至回盲肠后释放并发挥局部或全身治疗作用的一种新型靶向给药系统。本文按中药靶向给药系统的载体分类进行综述, 介绍了中药靶向给药系统的进展情况。

1 中药脂质体

收稿日期: 2005-09-06

作者简介: 张 颖(1972—), 女, 四川成都市人, 助理研究员, 硕士, 主要从事药物新制剂的研究。
Tel: (028)84383221 E-mail: zhangy0817@163.com

脂质体(liposomes)系指将药物包封于类脂质双分子层内而形成的微型泡囊。脂质体的制备方法主要有注入法、薄膜分散法、超声波分散法、逆向蒸发法和冷冻干燥法等。

1.1 普通脂质体:人参皂苷对癌细胞有直接杀伤作用或使癌细胞发生逆转,主要作用部位是肝脏。若将人参皂苷制成脂质体,将大大增强其靶向性,提高疗效,并可保护活性基团,使其在胃肠中不易被降解,提高生物利用度。丁玉玲等^[1]用薄膜分散法制备的人参皂苷脂质体是较早期的中药脂质体之一,人参皂苷脂质体的包封率为 51.4%,粒径在 0.7~1.2 μm。汉防己甲素是从汉防己中提取分离到的生物碱,可用于治疗矽肺,对抑制和逆转矽肺胶原纤维方面有较好的作用,但长期用药对细胞毒性较大,可产生皮肤色素沉着,肝肿大等副作用。杨赛丽等^[2]将汉防己甲素制备成多相脂质体后,可改变汉防己甲素对细胞吞噬功能的影响,使细胞对酵母的吸附率明显增加,可减轻汉防己甲素的细胞毒性,本品包封率达到 78.2%。三七总皂苷(*Panax notoginseng* saponins, PNS)是从三七中提取得到的总皂苷,口服给药由于 PNS 受胃肠酶、细菌及 pH 值等多种因素影响,生物利用度低,将药物包裹入经肺部给药,能够提高药物的生物利用度并降低药物的不良反应。沈央等^[3]用薄膜分散法制备 PNS 脂质体:称取处方量的注射用大豆磷脂、胆固醇,加适量乙醚使其溶解并转移至茄形瓶中,置 25℃ 恒温水浴中减压蒸发除去乙醚,使脂质在瓶壁上成均匀薄膜。茄形瓶置真空干燥箱内真空干燥过夜后,瓶内加入含处方量 PNS 的 pH 6.8 磷酸盐缓冲液适量以及直径为 0.8 mm 的搅拌珠,25℃ 恒温水浴旋转洗膜 1 h,得乳白色混悬液,得 PNS 脂质体。经检测,PNS 脂质体为大单室脂质体,外形圆整光滑,形态分布均一,平均粒径为 (1576.5 ± 321.4) nm,符合肺部给药对制剂粒径的要求,包封率为 $(78.5 \pm 2.15)\%$ 。PNS 脂质体应用于蟾蜍上腭黏膜后,几乎消除了纤毛毒性,具有良好的生理适应性。PNS 脂质体组大鼠的肺水肿指数和肺组织病理改变均显著轻于 PNS 溶液组,接近缓冲液组。

1.2 新型脂质体:由卵磷脂、胆固醇组成的传统脂质体在体内多被网状内皮系统吞噬,在血液循环中驻留时间较短,药物的靶向释放较少。所以近年来的研究逐渐倾向新型脂质体,将脂质体进行修饰后可将疏水表面亲水化,可以减少或避免单核-巨噬细胞系统的吞噬作用,有利于靶向于肝、脾以外的缺少单

核-巨噬细胞系统的组织。利用抗体修饰,可制成定向于细胞表面抗原的免疫靶向脂质体;利用体外磁相应导向至靶向部位的脂质体称为磁性脂质体。

1.2.1 长循环脂质体:脂质体表面经适当修饰后,可避免单核-巨噬细胞系统吞噬,延长在体内循环系统的时间,称为长循环脂质体(long-circulating liposomes),亦称隐形脂质体,具有主动靶向作用。

紫杉醇(Taxol, TAX)是从红豆杉属植物皮中分离到一种抗肿瘤化合物,其作用机制是促进细胞中的微管生成,并阻止微管正常的生理性解聚,从而避免细胞的快速分裂,它对多种肿瘤具有良好的治疗效果,但和多数抗癌药物相同,紫杉醇缺乏对肿瘤细胞的选择性。如将紫杉醇包入脂质体,则可改善其分布,减少药物用量,并增加其靶向性。但紫杉醇普通脂质体由于对网状内皮组织系统的被动靶向性,以及静注给药后,易因血中蛋白、酶等因素作用造成脂质体的破裂及包封药物的快速渗漏,为了进一步提高脂质体的靶向性、稳定性和包封率等,近年来国内外广泛关注紫杉醇新型脂质体的研究^[4]。

PEGs 脂质体是 20 世纪 90 年代后才开始研究的一种长循环脂质体,它是在脂质体中掺入二棕榈酸磷脂酰乙醇胺(DPPE)等类脂的 PEG 衍生物制备而成,可以阻止脂质体表面与血浆蛋白中的调理素相互作用、屏蔽网状内皮系统对脂体的识别,从而导致脂质体稳定性的提高和网状内皮吸收比率的降低。

Crosacc 等^[5]筛选出 TAX 的最佳 PEG-DPPE 脂质体处方为卵磷脂、磷酸酰甘油、胆固醇和 PEG 5000-DPPE 的物质的量比为 9:1:2:0.7。该 PEGs 脂质体比普通脂质体包裹药物的稳定性稍差,在 37℃ 时药物释放速度减慢;体内药动学和分布实验表明,其消除半衰期由普通脂质体的 9.27 h 延长到 48.6 h,而在肝、脾中的分布减少。在人腺癌和 MeWo 黑色素瘤细胞株进行的药效学实验中, TAX 的 PEGs 脂质体与游离药物活性相当。

阎家麒等^[6]采用共沉淀和微流态化两步法制备 TAX 隐形脂质体,用两性亲水聚乙二醇-二硬脂酰乙醇胺(PEG-DSPE)修饰脂质体膜。经检测,该 TAX 隐形脂质体粒径 ≤ 100 nm,药物包封率 $\geq 98\%$ 。均以 5 mg/kg 给小鼠 iv 脂质体 TAX 和游离 TAX,24 h 后 TAX 隐形脂质体在血液中驻留 35% 以上,在肝脾组织中摄取不足 10%。而膜材中不含 PEG-DSPE 的 TAX 传统脂质体在血液中驻留 10%,被单核吞噬细胞系统(MPS)捕获了 50% 以上。证明隐形脂质体延长了在血液中循环的时间并减少了 MPS 的吞噬。血

液 AUC 隐形是传统脂质体的 2.0 倍。

1.2.2 免疫脂质体: 在指质体表面接上某种抗体, 具有对靶细胞分子水平的识别能力, 可提高脂质体的专一靶向性。方瑾等^[7]采用新型偶联剂琥珀酰亚胺 S-乙酰硫代乙酸酯(SATA), 将抗人体大肠癌细胞表面抗原 LEA 的单克隆抗体 ND-1 与载有 TAX 的脂质体偶联制成免疫脂质体。检测结果显示, 该免疫脂质体稳定性良好, 4℃存放 10 d, 内含物无明显渗漏, 单抗免疫活性不丧失。体外细胞毒实验结果显示, TAX 免疫脂质体对细胞生长的抑制作用有明显的靶向专一性, 对人大肠癌细胞的体外细胞毒作用优于普通脂质和游离药物, IC_{50} 分别为两者的 6.70 和 88.7 倍, 对非靶细胞的作用与普通脂质体相似。说明免疫脂质体对靶细胞的作用具有专一性。

1.2.3 磁性长循环脂质体: 张景劼^[8]首次采用逆相蒸发法制备了紫杉醇磁性长循环脂质体(TAX-LMIP), 方法和磁性脂质体的制备方法基本相同, 只是在膜材中加入了聚乙二醇-二硬脂酰乙醇胺(PEG-DSPE), 并在得到 TAX-LMIP 后, 加入 8% 的乳糖作支架剂, 经冷冻干燥法制备得到 TAX-LMIP 的冻干品。TAX-LMIP 的外观饱满, 色泽均匀, 加入注射用水后, 稍加振摇即得均匀混悬液, 再分散性好, 其平均粒径为 640 nm, 包封率为 96.4%, 兔体内药动学符合三室模型。体内分布研究表明: TAX-LMIP 对小鼠 EMT-6 肿瘤生长均有较明显的抑制作用, 抑瘤作用较 TAX 注射液提高。将这种具有理化靶向和被动靶向双重靶向性质的新型脂质体作为载体运送紫杉醇, 不但能增强紫杉醇在血浆中的稳定性, 而且有助于紫杉醇向肿瘤组织靶向性聚集, 可在减少给药剂量的同时, 大大提高药物疗效, 降低药物对心、肺、肾等器官的毒性。

1.2.4 糖基修饰的脂质体: 不同的糖基结合在脂质体表面, 到体内可产生不同的分布。带有半乳糖残基时可被肝实质细胞所摄取, 带有甘露糖残基的可被 K 细胞摄取, 氨基甘露糖的衍生物集中分布于肺内。斑蝥素是从大斑蝥中提取的天然化合物, 对治疗原发性肝癌有较好的效果, 但因该药溶解性差, 体内吸收后在肝区不易集中, 较难达到有效血药浓度, 且有较大不良反应。何文等^[9]合成对肝区有特异性亲和力含氧乙基的半乳糖衍生物 $Gal \beta_1-(CH_2-CH_2-O)_3-C_{14}H_{29}$ 作为强化靶向材料, 在斑蝥素多相脂质体的基础上, 制备了强化靶向材料修饰的斑蝥素多相脂质体。强化靶向材料的加入并不影响脂质体的常规理化性质, 小鼠尾静脉注射 3.5 h 后, 强化斑蝥素多相脂质体是普

通斑蝥素多相脂质体在肝内浓度的 3.6 倍, 滞留时间亦延长, 具有明显的肝靶向作用。

2 中药微球与微囊

微球(microspheres)是指药物溶解和(或)分散在高分子材料基质中, 形成的骨架型微小球状实体。利用天然的或合成的高分子材料将药物包裹而成的药库型微型胶囊称为微囊(microcapsules), 两者统称为微粒, 通常微粒的粒径为 1~250 μm 。

有关中药有效部位靶向给药系统的研究以往报道较少。草乌生物碱对小鼠肝癌有明显抑制作用, 但抑瘤率随剂量增加的同时, 也显现了显著的毒性。黄园等^[10]以草乌抗肝癌有效成分醚溶性生物碱为原料, 牛血清白蛋白为载体, 采用常温乳化-化学交联法制备制备了肝靶向白蛋白微球, 微球平均粒径为 0.153 μm , 内载药量为 8.6~9.9 $\mu g/mg$, 平均总包封率为 21%, 体外释放特性符合指数双相动力学模型和单指数加 Higuchi 平方根定律。草乌白蛋白微球在肝脏的聚集达到 70%, 表明中药有效部位制成靶向微球具有一定的可行性。

汉防己甲素(tetrandrine, Tet)对慢性阻塞性肺疾病(COPD)肺动脉高压具有较好的疗效, 但长期使用对肝组织的细胞毒性较大。为了使药物主要分布于肺内, 达到提高疗效和降低副作用的目的, 程德云等^[11]采用喷雾干燥法制备 Tet 肺靶向微球, 观察其对大鼠低氧性肺动脉高压的急性治疗效果。低氧性肺动脉高压大鼠应用 Tet 肺靶向微球组肺动脉平均压(mPAP)的降低较 Tet 水溶剂治疗组更为明显, 且 mPAP 在注药后 60 min 仍明显低于注射前水平, 大鼠体循环平均压无显著变化。说明 Tet 肺靶向微球对肺循环具有较好的选择性, 可明显增强 Tet 降低 mPAP 的效应。李凤前等^[12]利用喷雾干燥热变性机制制成 Tet 缓释微囊, 其制备方法是微粉化的 Tet 混悬于牛血清白蛋白水溶液中, 在磁力搅拌下, 经蠕动泵将其导入喷嘴外, 进行喷雾干燥微囊化, 再将粉末状微囊在 120℃处理 6 h。Tet 微囊化后不仅可集中于肺部, 还具有缓释性, 体外释药规律符合 Higuchi 方程。从肺脏相对摄取量、各组织峰浓度比、靶器官肺脏相对于其他器官的相对靶向系数和微囊在肺部的平均滞留时间对微囊的肺靶向性进行了研究, 实验结果表明 Tet 经微囊化后, 相对水针剂具有明显的肺靶向性。

莪术油是从莪术的根茎中提取的有效成分, 具有抗癌活性, 临床上局部瘤体注射莪术汪治疗宫颈癌已取得显著疗效。邓嵘等^[13]将莪术油制成肝动脉

栓塞用明胶微球,其制备工艺以乳化交联法为基础,先将莪术油、明胶溶液及大豆磷脂制成初乳,以初乳为分散相,液体石蜡为连续相,加入乳化剂,甲醛交联固化,异丙醇脱水。球径在 40~160 μm 的微球占 97.16%,以莪术醇计,平均含药量为 3.13%,平均包封率为 19.36%,体外释药 12 h 累积释放达 80%,释药规律符合一级动力学模型,释药机制为溶蚀加扩散。肝动脉栓塞荷瘤大鼠平均生存率显著延长,肿瘤体积显著减小。

研究中的中药及中药提取物靶向微球还有喜树碱微球^[14]、苦参素白蛋白微球、白及微球、绞股蓝皂苷微球、土贝母甲苷靶向微球等。

3 中药纳米粒

纳米球和纳米囊合称纳米粒(nanoparticles),亦称为毫微粒,是一类以天然或合成高分子材料为载体的固态载药胶体微粒,一般粒径为 10~1 000 nm。纳米粒可分散于水中形成近似胶体溶液,与微球相比,其物理稳定性好,便于加热灭菌和储存;由于其属胶体系统,临床上,较混悬型微球制剂较易给药;由于其粒径小,表面能大,有利于在黏膜、角膜等处滞留,因而有利于药物的吸收和提高药物的生物利用度;可被单核巨噬细胞系统(MPS)摄取,被动达到肝脏、脾脏和骨髓靶向给药的效果;可对其表面进行修饰,从而达到主动靶向分布的目的。由于恶性肿瘤细胞膜的通透性增加,纳米级微粒较其他微粒更易进入肿瘤细胞内,有利于药物的胞内靶向传输,所以纳米粒是药物靶向给药系统很好的载体。近年来对中药靶向纳米粒的研究较多。

3.1 聚氰基丙烯酸酯纳米粒(毫微粒):聚氰基丙烯酸酯(polyalkylcyanoacrylate)纳米粒由氰基丙烯酸酯单体聚合而得,该类单体有氰基丙烯酸甲酯、乙酯、丙酯、丁酯等多种。纳米粒的靶向性主要与其粒径大小及表面的化学性质密切相关,粒径小于 300 nm 的粒子主要积聚在肝脏和淋巴系统。已有研究表明,毫微粒载药系统不仅可使给药量 80% 的药物集中于肝脏,并可进入肝细胞。

氧化苦参碱又称苦参素,是从苦豆子和苦参根中提取的有效成分,具有抗病毒、保肝降酶的作用,是治疗肝炎的有效药物。由于传统的给药方式全身分布,局部血药浓度低,达不到很好的治疗效果。为了提高氧化苦参碱的治疗指数,将其包封于高分子材料中,制成氧化苦参碱聚氰基丙烯酸酯毫微粒,可将药物靶向于肝,提高肝脏内的血药浓度。袁海龙等^[15]选用聚氰基丙烯酸正丁酯为药物载体,用乳化

聚合法制备氧化苦参碱毫微粒,平均粒径在 100~200 nm,包封率达 87%。

蕨麻具有抗病毒性肝炎的作用,其有效部位命名为蕨麻素,主要含有三萜类成分,具有抗病毒、调节免疫功能、保肝利胆等活性。袁海龙^[16]采用乳化聚合法制备了蕨麻素聚氰基丙烯酸正丁酯毫微粒,制备方法为将一定量的蕨麻素溶于适量聚乙二醇 400 中再加入适量的水配成一定浓度的溶液,精密称取 Pluronic F-68、Dextran-70、亚硫酸钠,溶于水中,将以上主药、辅料混合用稀盐酸调到 pH 为 2,加入聚氰基丙烯酸正丁酯,涡旋得澄清液。粒子均匀圆整,平均粒径 100~200 nm,包封率为 82%。

3.2 白蛋白毫微粒:易以木等^[17]用乳液固化方法制备了¹²⁵I-牛血清白蛋白-黄芪多糖毫微粒,透射电子显微镜测得粒径为(168±62) nm,小鼠 po 毫微粒后,可通过胃肠道吸收入大循环,主要分布在肝脏的 Kuffers 细胞和肝实质细胞中,以及在肺和脾脏的吞噬细胞中,心脏中也有少量分布,而脑组织中分布极少,说明毫微粒不易通过血脑屏障。

3.3 聚乳酸纳米粒:近年来具有可生物降解和生物相容性的聚乳酸作为载体的纳米粒研究异常活跃。葫芦素(cucurbitacin)是从甜瓜蒂中提取分离出的成分,具有抗肿瘤、保肝、抗肝炎、提高免疫功能等作用,但具有细胞毒性,为增加葫芦素的靶向性,提高药物疗效和生物利用度,降低其不良反应,杨凯等^[18]根据口腔癌周毛细淋巴管的解剖生理特点,研制了具有颈淋巴结靶向的葫芦素 BE 聚乳酸纳米微粒(CuBE-PLA-Np)冻干制剂。原理是当 CuBE-PLA-NP 口腔癌周局部注射时,使其能通过淋巴管内细胞的吞噬和内皮细胞间隙进入口腔癌周毛细淋巴管内,然后再通过淋巴回流到达区域淋巴结转移灶,以提高颈淋巴结转移灶内化疗药物的浓度,同时通过微粒的缓释延长药物的持续作用时间,以达到治疗颈淋巴结转移灶、降低血中药物浓度、降低全身不良反应的目的。用纳米粒作为淋巴靶向性载体对口腔癌淋巴结转移灶行化疗在国内外尚属首次。以微粒粒径、载药量和包封率为质量控制指标,在单因素试验的基础上用均匀设计法优化工艺,以乳化-溶剂挥发法制备 CuBE-PLA-NP,再加入 10% 的甘露醇作为支架剂,搅拌溶解后分装,冷冻干燥即得。CuBE-PLA-NP 平均粒径为 85 nm,包封率为 93%,体外释药规律符合 Higuchi 方程。用高颈淋巴结转移癌株 U14 建立昆明小鼠颊癌颈淋巴结转移模型,CuBE-PLA-NP 和葫芦素 BE 分别行癌周黏膜下注

射,用靶向指数、选择性指数、靶向效率、相对靶向效率和药物峰浓度比来全面评价 CuBE-PLA-NP 的颈淋巴结靶向性。实验结果表明,平均粒径为 85 nm 的 CuBE-PLA-NP 通过口腔癌周黏膜下注射后,对颈淋巴结转移灶具有良好的靶向性作用,既提高颈淋巴结转移灶内药物浓度和延长药物持续时间,同时也降低了血和其他器官中药物浓度^[19]。

杨凯等还对 CuBE-PLA-NP 的临床应用进行了研究^[20],这也是为数不多的中药提取物靶向纳米粒的临床研究之一。临床结果证明:平均粒径为 85 nm 的 CuBE-PLA-NP 行口腔癌周黏膜下注射后,对颈淋巴结转移灶具有高度的靶向性,且能在颈淋巴结转移灶内持续 8 d 以上维持较高药物浓度,达到了提高颈淋巴结转移灶内药物浓度和延长药物持续时间的目的,提高了疗效,同时降低了药物的全身不良反应。

雷公藤甲素(TP)是雷公藤的主要成分之一,经药理和临床试验表明它具有免疫抑制、抗炎、抗生育及抗肿瘤等生物活性。刘明星等^[21]采用改良的自乳化蒸发法制备 TP 聚乳酸纳米粒,考察了各工艺因素、表面活性剂浓度、药物浓度对纳米粒粒径、包封率和载药量的影响。并通过透射电子显微镜、动态激光粒度分析仪、傅里叶红外光谱及 X 射线粉末衍射初步研究了其载药性质。所得的纳米粒包封率为 74%,载药率为 1.36%,形态光滑规整,粒径分布均匀,且 TP 被有效地包裹在纳米粒中。这种方法适于制备脂溶性药物的聚合物纳米粒。

3.4 固体脂质纳米粒:固体脂质纳米粒(solid lipid nanoparticle,SLN)是一种以固态的天然或合成的类脂,如卵磷脂、脂肪酸及脂肪醇等为载体,将药物包裹于类脂核中制成粒径为 10~1 000 nm 的固体胶粒给药系统。SLN 主要适于亲脂性、难溶性药物的包裹,被用作静脉注射或局部给药,达到靶向定位和控释作用。近年来,SLN 已成为纳米释药系统的研究热点之一。

喜树碱是从喜树中提取的抗肿瘤生物碱,对腹水型肝癌、头颈部肿瘤、胃癌和膀胱癌有明显疗效,由于喜树碱的脂溶性高,制备理想制剂较困难,并且在 pH 6.5 以上内酯环易打开形成喜树碱盐,其药效显著降低且有不良反应,限制了临床应用。杨时成等^[22]采用热融分散技术制备了喜树碱固体脂质纳米粒,可阻止喜树碱的水解,延缓药物释放,并以可 iv 的 Poloxamer 188 为表面活性剂使之吸附在制剂表面,增加其亲水性,使其在血液循环中的滞留时间

延长,阻止单核吞噬系统的摄取,在非单核吞噬系统部位的靶向性增强,达到主动靶向作用,从而提高药物疗效,降低药物不良反应。经小鼠体内药动学研究,证明 Poloxamer 188 包衣的喜树碱固体脂质体 iv 后药物在血液中的滞留时间与喜树碱溶液相比显著延长,且在小鼠脑等器官中的分布显著增加。喜树碱固体脂质纳米粒有一定主动靶向作用,有助于对淋巴瘤和脑肿瘤等疾病的治疗。

水飞蓟宾(SLB)是从菊科植物水飞蓟果实中提取分离到的黄酮类化合物,具有明显的保护和稳定肝细胞的作用,对各种肝脏疾病都有不同程度的治疗,临床主要用于急性慢性肝炎的治疗。余江南等^[23]制备了水飞蓟宾脂质纳米粒并建立了其在小鼠肝脏中药物浓度的 HPLC 测定方法,小鼠尾 iv SLB 脂质纳米粒,对照组注射 SLB 普甲胺溶液,小鼠死后测定肝脏药物浓度,在相同时间点 SLB 脂质纳米粒组肝脏的药物浓度高于对照组,表明水飞蓟宾脂质纳米粒有肝靶向性。

4 中药乳剂

由于乳剂对淋巴的亲水性,其在体内有靶向分布的特点。油状药物或亲脂性药物制成 O/W 或 O/W/O 型乳剂 iv 后,油滴经巨噬细胞吞噬后在肝、脾、肾中高度浓集,因而油滴中溶解的药物在这些脏器中积蓄量也高。水溶性药物制成 W/O 或 W/O/W 型乳剂经肌内或皮下注射后易浓集于淋巴系统。乳剂的粒径不同对靶向部位也有影响,静注的乳剂在 0.1~0.5 μm 时,则为肝、脾、肺和骨髓的单核巨噬细胞所清除;静注 2~12 μm 粒径的乳剂可被毛细血管摄取,其中 7~12 μm 粒径的乳剂可被肺机械性滤阻。对中药靶向乳剂的研究相对较少。

白芷具有散风除湿、通窍止痛、消肿排脓等功效,临床常用于治疗感冒、头痛等疾病。龚志南等^[24]将白芷制成乳剂,以白芷主要有效成分欧前胡素和异欧前胡素为检测指标,考察了白芷乳剂大鼠鼻腔给药的药动学参数及脑组织中的药物水平。结果表明,白芷乳剂鼻腔给药达峰时间快,进入脑组织时间快,且脑组织中含药物的较高,证实白芷乳剂鼻腔给药后具有脑靶向性。

5 中药结肠靶向给药系统

口服药物在结肠阶段释放并被吸收发挥作用。称为口服结肠靶向制剂(oral colon targeting drug delivery system,OCTDDS)。OCTDDS 虽然不是特定意义上的靶向制剂,多为延迟、定位或专属给药,但目前也将其归入靶向制剂。将中药制成 OCT-

DDS,可以避免某些药物在胃肠道被破坏及肝脏分解的不利影响,提高药物的局部浓度从而大大提高疗效,减少不良反应;而且减轻病人痛苦,提高其顺应性同时为某些需局部治疗的疾病(如溃疡性结肠炎)提供有效、不良反应小,且方便的新的治疗方式。

果胶是存在于植物细胞壁中的一类大分子物质,其可被结肠内细菌产生的果胶酶特异性降解。刘晓华等^[25]应用经特殊处理的果胶,将经处理后的紫草、丹皮、黄芪提取物包衣后可使药物在上消化道不被破坏,进入结肠,被该处细菌产生的果胶水解酶降解,释放出药物,而果胶在体内降解产物为单糖,对机体无不良反应。经用放射性同位素在人体结肠定位释药情况考察,9 h 时药物到达结肠,且药物微丸包衣层部分降解,12 h 药物进入横结肠,药丸几乎全部溶解。证明该结肠靶向给药系统有能力携带药物穿过胃、小肠,并药物到达结肠,定位释放,使病变区处于高浓度作用。

肠安康微丸由黄芪、黄连等 6 味中药组成,诸药合用具清热止痢、温补脾胃之效,用于治疗溃疡性结肠炎。按中医理论采用整体与局部相结合的治疗方法,让肠安康方药中黄芪、补骨脂等治本药在胃中先行释放,使药物吸收入血,有助于增强病人免疫力,达到改善全身症状的整体调节作用;而黄连、金银花等抗菌消炎、收敛止血药物通过薄膜包衣,在通过胃和小肠后到达结肠释药,使结肠部位药物浓度富集,对病灶有针对性的治疗作用,促进局部症状的缓解或痊愈,达到标本兼治的目的。闫惠俊等^[26]采用时间依赖性的 Surelease 薄膜包衣和 pH 值依赖性、时间相结合的 Eudragit 薄膜包衣,制成 2 种微丸。对其进行的体外溶出实验表明,两种微丸在人工胃液中 2 h 均没有溶出,在人工小肠液中 3 h 时,分别溶出 13.3% 和 10.4%,在人工结肠液中 5 h 均溶出完全。利用医用 X 射线造影技术,将药物与医用硫酸钡干粉混合后制成微丸,在不同时间段测定其在人体胃肠道的分布,通过图象分析,可清晰观察药物到达结肠后开始大量释放。实验初步表明两种微丸都有能力携带药物通过胃、小肠,到达结肠后定位释放,使病变区处于高浓度,有利于疾病的治疗,且以 Eudragit 薄膜包衣较好,在结肠分布均匀,较少受胃肠运输时间的影响。

由于对原料的要求不高,制备工艺相对简单,口服结肠靶向给药系统的研究将成为中药新制剂研究的一个方向^[27]。

6 中药靶向给药系统存在的问题及展望

近年来国内对中药及中药提取物靶向制剂的研究较多,已取得了较大的发展。研究已逐渐由被动靶向向主动靶向发展,由传统的脂质体、纳米粒向修饰的脂质体、纳米粒以及前体药物发展;包封率和靶向性也有很大提高。但大多都还处在基础研究阶段,研究方向主要停留在制剂工艺和动物体内靶向分布,临床研究较少。到目前为止仅有注射用紫杉醇脂质体获得批准上市。对中药靶向制剂的研究大多数是以天然单一有效成分为原料药物,用中药有效部位研制的靶向制剂较少,这与制定中药有效部位的质量标准及制剂工艺难度大有关。研究品种也主要集中在有抗癌作用的中药。

结合目前靶向制剂研究现状,中药靶向制剂的研究与开发可以从两方面着手:1)从中药单一成分研究靶向制剂向中药有效成分或有效部位靶向制剂发展。2)向中药复方靶向制剂发展:选择药味较少、作用显著、质量可控的著名中药复方开展靶向制剂的研究。中药复方具有较好的临床优势和实用价值,但是中药复方靶向制剂研究报道较少,其主要难点是体内药动学研究、处方药味多及成分复杂。近年来国内学者认为,研究一种或几种已知有效成分的体内药动学,同研究化学药物无明显不同,主要是运用先进的仪器分析方法,对其中已知有效成分进行血药浓度测定。中药复方制剂体内的药动学研究应配合药理作用,以该有效成分为阳性对照,这样复方的测定结果才能为临床用药提供依据。随着中药复方的生物药剂学、药动学、体内药效等研究的深入,研究中药复方靶向制剂是完全可行的,并具有其独特临床意义和优势^[28]。

中药新剂型和新技术的开展是中药现代化的核心内容,也是中药国际化的关键。因此,要真正深入研究并开发出临床可用的靶向制剂只靠制剂学的知识和技术是不够的,还需要有组织地开展多学科合作,应用新技术,开发中药新剂型,特别是靶向制剂,是中医药今后发展的一个重要课题。

References:

- [1] Ding Y L, Ma S X, Lu X R, et al. Ginseng saponin liposome (GSL) [J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 1995, 30(7): 414-416.
- [2] Yang S L, Du Y J, Zeng Z Y, et al. Study on the effect of liposome entrapped tetrandrine on cellular toxicity [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1995, 26(9): 470-472.
- [3] Shen Y, Fang X L. Notoginsenoside liposomes: preparation and physiological compatibility study [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2004, 26(5): 352-355.
- [4] Zhang J Q, Zhang Z R. Development of paclitaxel targeted drug delivery systems [J]. *Chin J Mod Appl Pharm* (中国现代应用药学杂志), 2001, 18(4): 255-257.

- [5] Crosasse P, Ceruti M, Brusa P, et al. Preparation, characterization and properties of sterically stabilized paclitaxel-containing liposomes [J]. *J Contr Rel*, 2000, 63(1): 19-30.
- [6] Yan J Q, Wang Y, Wang J Y. Preparation of paclitaxel stealth liposomes and its tissue distribution in mice [J]. *Acta Pharm Sin* (药科学报), 2000, 35(9): 706-709.
- [7] Fang J, Wang Y Q, Song J D. Antibody-mediated targeting of taxol-containing immunoliposome against human colorectal carcinoma [J]. *Chin J Immunol* (中国免疫学杂志), 1998, 14(3): 198-200.
- [8] Zhang J Q, Zhang Z R, Qing R, et al. Study on long circulating magnetoliposome entrapped paclitaxel [J]. *Chin Pharm J* (中国药科学报), 2003, 38(7): 520-522.
- [9] He W, Yang J X, Yang J, et al. The research on liver targeting delivery system of cantharidin polyphase liposome modified by strengthened targeting materia [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 1998, 29(6): 413-417.
- [10] Huang Y, Hou S X, Lin J Y. Study on preparation of liver-targeted Caowu albumin microspheres [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 1999, 24(12): 731-733.
- [11] Cheng D Y, Chen W B, Lu B, et al. The acute effect of tetrandrine pulmonary targeting microspheres on hypoxic pulmonary hypertension in rats [J]. *Chin J Tuberc Respir Dis* (中华结核和呼吸杂志), 2000, 23(5): 289-291.
- [12] Li F Q, Lu B, Chen W B. Tetrandrine loaded sustained release microcapsules for lung targeting [J]. *Acta Pharm Sin* (药科学报), 2001, 36(3): 220-223.
- [13] Deng R, Chen J M, Yao C U. Zedoary turmeric oil genlatin microspheres for hepatic arterial embolization [J]. *Acta Pharm Sin* (药科学报), 2000, 35(7): 539-543.
- [14] Xu A X, Wang X X, Yu M, et al. Clinical study on super-selective camptothecin microsphere's embolization of internal iliac artery for bladder carcinoma [J]. *Natl Med J China* (中华医学杂志), 2000, 80(5): 358-359.
- [15] Yuan H L, Zhao Y L, Yang X C. Studies on the process of liver-targeted oxymatrine nanoparticle [J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol* (中药新药与临床药理), 2004, 15(1): 54-56.
- [16] Yuan H L, Xiao X H, Cai G M, et al. Studies on the process of liver-targeted Jumasu nanoparticle [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2004, 29(6): 589-590.
- [17] Yi Y M, Yang T Y, Pan W M. Studies on distribution of ¹²⁵I-bovine serum albumin in *Astragalus polysaccharide nanoparticle in vivo* [J]. *Acta Univ Med Tongji* (同济医科大学学报), 1999, 28(3): 244-246.
- [18] Yang K, Wen Y M, Li L J, et al. Preparation of cucurbitacin BE poly(lactic acid) nanoparticles for targeting cervical lymph nodes [J]. *West China J Stomatol* (华西口腔医学杂志), 2001, 19(6): 347-350.
- [19] Yang K, Wen Y M, Wang C M, et al. The study of cucurbitacin BE poly(lactic acid) nanoparticles delivering cucurbitacin BE to metastasized cervical lymph nodes in mice with oral cancer [J]. *West China J Stomatol* (华西口腔医学杂志), 2003, 21(6): 77-88.
- [20] Yang K, Wen Y M, Wang C M, et al. Clinical application of anticancer nanoparticles targeting metastasis foci of cervical lymph nodes in patients with oral carcinoma [J]. *West China J Stomatol* (华西口腔医学杂志), 2003, 21(6): 447-450.
- [21] Liu M X, Dong J, Yang Y J, et al. Research on system of triptolide-loaded poly(D, L-lactic acid) nanoparticles [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2004, 35(2): 117-121.
- [22] 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.
- [23] Yu J N, Tong S S, Xu X M, et al. HPLC Determination of silybin in mouse liver after dosing SLB lipid nanospheres [J]. *Chin J Pharm Anal* (药物分析杂志), 2003, 23(6): 461-463.
- [24] Gong Z N, Xu L Y, Song J Z, et al. Study on rat nasal administration with emulsion of Chinese herb *Angelica dahurica* [J]. *Chin J Clin Pharm* (中国临床药科学报), 2001, 10(6): 370-373.
- [25] Liu X H, Zhang J S, Li C Q, et al. Study on traditional Chinese drug colon targeting system [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2001, 23(12): 859-862.
- [26] Yan H J, Ling Z X, Wang Y R, et al. Verification of colon-targeted release of Changankang pellets [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2003, 25(7): 523-526.
- [27] Yang M, Qiu X L, Li Z, et al. The prospect on oral colon targeting drug delivery system of traditional Chinese drug [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2004, 26(10): 851-854.
- [28] Li C Y. The research and exploitation on targeting system of traditional Chinese drug [J]. *China J Tradit Chin Med Info* (中国中医药信息杂志), 2001, 12(8): 30-31.

药用植物生物工程研究进展 II. 分子标记、遗传转化及功能基因研究

黄璐琳, 胡尚钦, 杨 晓

(四川省农业科学院 中药材研究中心, 四川 简阳 641400)

摘要: 随着生物技术和天然产物开发的不断深入, 现代分子生物学研究的先进技术应用于药用植物研究领域, 对传统中药的现代化发展起着越来越重要的作用。利用分子标记技术, 对于药用植物种属间的亲缘关系多态性和系统树的建立发挥了重要作用; 利用农杆菌介导遗传转化技术, 可将有重要功能的基因通过基因重组转移到目的植株获得表达; 对药用植物重要功能基因的研究将有助于明确这些功能的重要遗传和生理调控功能, 为其进一步开发利用奠定基础。就药用植物的分子标记、遗传转化和功能基因研究进行综述。

关键词: 药用植物; 分子标记; 功能基因

中图分类号: R282.1

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2006)05-0647-05

收稿日期: 2005-09-16

作者简介: 黄璐琳(1978-), 女, 硕士研究生, 研究方向为生物化学与分子生物。 Tel: (0832)7013346 E-mail: huanglulin@163.com