

纳米中药的研究进展

何华康

海口市食品药品监督管理局 570135

[摘 要] 综述纳米中药的发展, 阐述纳米中药的概念、特性, 介绍纳米中药的制备技术, 另外探讨了纳米中药面临的一些问题, 展望了纳米中药制剂广泛的前景。

[关键词] 纳米中药; 制备技术; 综述

[中图分类号] R28

[文献标识码] A

[文章编号] 1674-9561 (2018) 04-206-02

前言: 纳米技术是 20 世纪 80 年代末期诞生并迅速崛起的新技术, 在 0.1-100nm 的尺度下, 对物质进行研究、制备和工业化生产, 并相互交叉发展的综合性科学体系^[1]。目前, 世界许多国家都已将纳米研究列入国家重点发展领域。1998 年, 国内徐辉碧等学者率先提出“纳米中药”的概念^[2]。纳米中药是指运用纳米技术制造出粒径小于 100nm 的中药有效成分、有效部位、原药及复方制剂。人们通常认为, 中药防病治病的物质基础来自生物活性化学成分, 寻找具有各种生物活性的化合物成为医药研究人员的重点关注领域。生物机体对药物的吸收、代谢是一个复杂的过程。纳米技术为中药新药研制与开发提供了全新的思路和途径。纳米药物研究包括两方面, 中药纳米微粒的研究、纳米载体微粒与中药结合的研究。

1 纳米中药的特点

1.1 提高生物利用度: 纳米中药由于大的比表面积, 促进了药物溶解; 由于粒径的减小, 增大了药物在体内的分布, 极大提高了药物的生物利用度^[3]。一般中药 (除矿物药) 的细胞壁是完整的, 其有效成分只有很小的一部分穿透细胞壁被人体吸收利用。采用纳米技术加工中药将有可能使细胞破壁, 从而提高了中药的生物利用度。

1.2 增强药效或者出现新疗效: 中药被制成粒径 0.1-100nm 大小, 其物理、化学、生物学特性可能发生深刻变化, 使活性增强和产生新的药效。如灵芝经纳米级处理, 将孢子破壁, 并采用超临界流体萃取技术萃取出灵芝孢子的脂质活性物质, 从而增强抗肿瘤功效; 炉甘石纳米化后抑菌作用显著增强, 与未纳米化的炉甘石比较, 对金黄色葡萄球菌、埃希氏大肠杆菌和铜绿假单胞杆菌 3 种细菌的抑制作用有显著差异^[4]。

1.3 增强靶向性: 药物靶向性是指药物能选择性的分布于作用对象, 从而增强疗效, 减少用量。纳米药物控释系统的出现使药物靶向性得以实现。罗晓捷等^[5]用鱼腥草挥发油脂体肺靶向给药后肺脏提取液抑菌圈直径可达 1.2mm。同时证明以逆相蒸发搅拌超声法制备鱼腥草挥发油纳米酰化磷脂脂质体肺靶向效果优于乳剂^[5]。纳米中药由于其粒径和形态的特点, 可以利用磁性纳米载体负载药物^[6], 然后进行体外磁体导航, 使药物在目标部位聚集, 实现药物的靶向作用^[7], 并可主动搜索并攻击癌细胞或修补损伤组织, 或使药物在病变部位释放, 从而提高疗效^[8, 9]。

1.4 缓释功能: 将纳米中药和纳米载体通过各种方法制成缓释剂, 药物载体复合物通过某种方式进入体内后, 药物通过囊壁过滤、渗透和扩散而从纳米囊中释放出来, 或纳米粒基质本身的溶蚀使其中的药物被缓慢释放出来; 另外, 纳米载体可以对抗药物降解酶对药物的降解, 对药物起到保护作用, 延长了药物的作用时间^[10]。

1.5 增加药物对血脑屏障或生物膜的穿透性: 纳米粒能够穿透大分子难以进入的器官组织、血脑屏障及生物膜。如阿霉素 α -聚氰基丙烯酸正丁酯纳米粒 (NADM) 可以改变阿霉素的体内分布特征, 对肝、脾表现出明显的靶向性, 而血、心、肺、肾中的药物分布则减少^[11]。

1.6 丰富中药的剂型选择, 提升传统给药途径: 纳米中药

由于小的粒径和大的选择吸附能力, 有更强的穿透力, 使更多纳米中药穿透皮肤屏障, 进入血液循环。如杨柏灿等将应用乙醇滴入法所制备的纳米马钱子碱脂质体冻干制剂与注射用水混合制备成纳米马钱子碱脂质体喷雾制剂治疗类风湿性关节炎, 镇痛、消肿作用显著, 对局部皮肤无刺激性^[12]。

1.7 降低药物的毒副作用: 中药纳米微粒载体系统能发挥靶向给药, 缓释给药, 如梅之南用雷公藤内脂醇固体脂质体纳米粒小鼠试验, 发现能降低雷公藤内脂醇对肝脏的毒性作用^[13]。

2 纳米中药的制备方法

纳米中药的制备是将中药的有效成分 (单味或复方) 及药用部位 (矿物药、植物药、动物药、菌物药等原药) 加工成纳米尺度的药物纳米粒或者和载体系统结合形成药物纳米载体系统。针对中药组方的多样性, 不同来源、不同剂型的中药在进行纳米化是必须采用不同的纳米技术路线和方法。下面介绍几种纳米中药的制备技术。

2.1 现代粉碎技术: 最古老的方法是通过机械力使中药材粉碎, 使药物粒径减少, 现代粉碎技术能达到细胞破壁的程度, 这对加速中药材中有效成分的浸出、促进药物在生物体内的吸收有着重要的意义。最近我国研制出一种利用湍流原理进行粉碎的高湍流粉碎机, 对中药甘草的粉碎实验表明, 产品粒径在 1 微米以下, 对矿物药的粉碎则可达 100nm 以下, 而且粒径分布窄。该技术可能为用物理方法制备纳米粒子提供高效方便的途径, 且该技术实现产业化的前景十分广阔。

2.2 固体分散技术: 通过物理分散而获得纳米药物粒子。采用喷雾干燥法将中药丹参中的脂溶性有效成分丹参酮包埋于高分子聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 以及 PVP 和 EC (乙基纤维素) 的联合载体中, 分别形成了速释型和缓释型丹参酮固体分散物。固体分散技术在中药制剂青蒿素固体分散物、复方丹参滴丸、香连滴丸、苏冰滴丸等中已得到了应用^[14]。

2.3 包合技术: 它采用的载体材料本身就是一种纳米尺度的分子材料, 主要是环糊精。目前将中药有效成分包结到环糊精分子内的药物有紫苏叶挥发油、细辛挥发油、蟾酥、薄荷、人参提取物、无花果提取物、冰片等。

2.4 喷雾干燥法: 该法是通过喷雾方法使液体微粒化的方法。喷头的形状及喷射的压力与所成微粒的粒径及粒度分布有很大关系, 喷雾类型及液体性质等对喷雾所成微粒形态都会产生影响。喷出的雾滴快速干燥后就得到固体的药物微粒^[15]。为保证药物再制备时的稳定, 使之易于服用和溶解, 在药剂中常加赋形剂, 以便更精密地调节和控制粒径分布, 提高药物的回收率和保持药效。

2.5 化学气象沉积法: 在气体状态下发生化学变化形成所需要的化合物, 并在保护气体环境下快速冷凝形成纳米粒子。如用该法制备的硫磺纳米粒, 平均粒径达 30nm。

3 纳米中药面临的问题

纳米技术的飞速发展将有可能使中药的现代化迈上新的台阶。但目前关于纳米中药的新特点和新功能还处于探索阶段, 要创造出真正意义上的纳米中药尚存在许多亟待解决问题。

3.1 理论研究的问题: 纳米技术在中药现代化上的应用

刚起步, 缺乏理论指导, 尚待科技工作者努力。如何在中医理论指导下进行纳米中药新剂型的研究, 将中药制成“三效、三小、三便”的现代制剂, 也是中药纳米化必需考虑的问题。中医和中药是我国中医药体系中不可分割的两个部分。在理论基础, 两者的概念、范畴一脉相承; 在辨证论治中, 医为药之理, 药为医之用。所以, 只有将中医中药理论和纳米新药研究紧密的结合起来, 才能算是真正的纳米中药^[16, 17]。

3.2 生产应用的问题: 首先, 并不是所有的中药都可以纳米化。由于中药的成分十分复杂, 且作用机制不明, 对其进行纳米化处理, 有可能在增强某效应的同时, 减弱另一种效应, 或出现新的不良反应。其次, 目前纳米颗粒的制备成本过高, 原本以质优价廉取胜的中药纳米化处理后, 将因价格因素而难以推广。另外, 纳米中药由于粒度超细, 其表面效应和量子效应显著增强, 使药物有效成分获得了高能级的氧化或还原潜力, 从而影响药物的稳定性, 增加保质和储存的难度^[18]。

3.3 安全性问题: 纳米中药研究由于起步较晚, 目前仍主要集中于制备方法、剂型开发和药效的研究方面, 而对其毒性的研究, 多以药用载体纳米材料的毒性研究为主。纳米材料具有的独特理化性质决定了其毒理学研究的特点, 诸多研究已表明纳米物质可能具有与常规尺寸物质不同的毒性。首先, 纳米颗粒结构微小, 能够轻易进入机体, 并能穿透细胞膜, 引起类似环境超微颗粒所致的炎症反应。其次, 纳米材料的比表面积巨大, 具有高表面活性。另外, 常规纳米材料的主要暴露途径是通过呼吸道或皮肤, 而纳米药物的直接摄入途径更是大大增加了机体的暴露和受损的可能^[19]。

4 展望

在药物研究中, 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, 从理论研究和技术应用方面都可能产生重大突破。纳米技术在中医药领域的应用, 必将形成独具特色的纳米中医学。其将涉及中医临床、中药、中药制剂、中药化学等多学科领域。我国传统中药产生的众多产品尚不能符合国际医药市场的标准和要求, 目前仅有 3% 的国际市场销售份额有可能进一步萎缩。纳米技术与其说是为人类提供了更为丰富、精密的产品, 不如说是建立了一种崭新的思维方式。纳米中药的出现, 它的新技术及新工艺, 一旦用于中药的研究、开发和生产, 不仅可为制药企业创造巨大的经济效益, 造福于患者, 而且更有利于中药的现代化、国际化, 对中医药发

展的推动将是革命性的。

[参考文献]

- [1] Kreuker. Nanoparticles and microparticles for drug and vaccine[J]. J Aant, q9966, 189(pt3)
- [2] 杨祥良. 基于纳米技术的中药问题研究[J]. 华中理工大学学报, 2000, 28(12)
- [3] Chen J. Medication transfer through blood and brain barrier by nanotechnology[J]. Foreign Med Sci: Pharmacy(国外医学: 药学分册), 2002, 19(6)
- [4] 杨祥良. 纳米炉甘石及其制备方法和用途: 中国专利公告号 1385147[P]. 2002-12-18
- [5] 罗璇捷. 鱼腥草挥发油纳米脂质体的制备及其肺靶向效果[J]. 时珍国医国药, 2006, 17(1)
- [6] Wang Y. Recessive nanograin inner target[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2004, 39(1)
- [7] Gref R. Biodegradable long-circulating polymeric nanospheres[J]. Science, 1997, 263(5153)
- [8] Chang J. Nano control center research evolvement apply in medicine[J]. Chin Biomed Eng(中国生物医学工程学报), 2002, 19(4)
- [9] Xu HB. Nanotechnology applying Chinese traditional medicine investigation[J]. J China Pharm Univ(中国药科大学), 2001, 32(3)
- [10] 唐致远. 纳米中药研究进展[J]. 中草药, 2007, 4(38)
- [11] 咎旺. 纳米中药制剂研究进展[J]. 成都医学院学报, 2008, 3(3)
- [12] 杨柏灿. 运用纳米马钱子碱脂质体治疗类风湿性关节炎的临床研究[J]. 浙江中医杂志, 2007, 42(1)
- [13] 梅之南. 固体脂质纳米粒降雷公藤内脂醇肝毒性的实验研究[J]. 中草药, 2003, 34(9)
- [14] 邱洪. 纳米中药简介[J]. 中国药业, 2005, 4(15)
- [15] Gao MH. Nanograin communitte currency equipment[J]. Recent Dev Sci Technol Abroad(国外科技动态), 1997(1)
- [16] Nishioka Y. Lymphatic targeting with nano-par-ticulates system[J]. Adv Drug Del Rev, 2002, 47
- [17] Schofield JP. Non-viral approaches to gene therapy[J]. Br Merd Bull, 1995, 51(1)
- [18] Damge C. New approach for oral administration of insulin with polyalkycyanoacrylate nanoparticles as drug carrier[J]. Diabete, 1998, 37
- [19] 张立将. 纳米中药的安全性及毒理学研究[J]. 中国药房, 2010, 35(21)

(上接第 205 页)

- [5] 朱江. 线粒体抗氧化在老年大鼠心肌预处理早期保护中作用机制的研究[D]. 苏州大学, 2015.
- [6] 孙雪梅. 七氟烷预处理对心脏瓣膜置换术患者外周血单个核细胞内 Nrf2 蛋白和心肌抗氧化应激的影响[D]. 安徽医科大学, 2016.
- [7] 奚立慧. 清肺口服液对 RSV 感染小鼠 IL-2 水平及肺组织病理变化的影响[D]. 南京中医药大学, 2016.
- [8] 李晓倩. 小胶质细胞在七氟烷预处理大鼠脊髓缺血再灌注损伤中的作用的研究及机制[D]. 中国医科大学, 2015.
- [9] 冯安琪, 刘楠, 朴美花等. 异氟醚对缺锌 APP/PS1 转基因阿尔茨海默病模型小鼠海马神经元凋亡的影响[J]. 吉林大学学报(医学版), 2018, 44(1):24-29, 后插 3.
- [10] 张静, 余鹏, 刘琴等. 七氟烷后处理在心肌缺血-再灌注损伤中的保护作用及机制[J]. 临床麻醉学杂志, 2016, 32(1):96-99.
- [11] 刘发支. 吸入性/静脉麻醉药及其副作用研究进展[J]. 医药前沿, 2016, 6(6):22-22, 23.
- [12] 潘琼, 许乐, 李琳等. 氧化亚氮/氧气镇痛镇静及其护理运用的研究进展[J]. 中国实用护理杂志, 2016, 32(10):792-795.
- [13] 穆国军, 刘帅君, 董玉玲等. 奥拉西坦对新生大鼠缺氧缺血性脑病中 SDF-1 蛋白表达的影响[J]. 中国保健营养, 2016,

26(14):110-111.

- [14] 战琰, 韩建阁. 吸入性麻醉药和静脉麻醉药及其副作用研究新进展[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(13):200-202.
- [15] 王莹, 鲁元. 吸入麻醉药引起老年患者术后认知功能障碍的防治措施[J]. 内蒙古医学杂志, 2015, 47(1):51-54.
- [16] 曹高亚, 王新生. 吸入麻醉与术后认知功能障碍的关系[J]. 神经药理学报, 2015, 5(3):17-21.
- [17] 黄燕若. TASK-1、TASK-3 双孔钾离子通道与吸入麻醉药作用机制的研究进展[J]. 贵州医药, 2017, 41(4):416-418.
- [18] 何清泉, 陈建树, 杨海峰等. 七氟烷吸入麻醉对腹腔镜胆囊切除术患者应激反应和犬尿喹啉酸水平的影响[J]. 中国药师, 2016, 19(6):1102-1104.
- [19] Benveniste H, Lee H, Ding F, et al. Anesthesia with Dexmedetomidine and Low-dose Isoflurane Increases Solute Transport via the Glymphatic Pathway in Rat Brain When Compared with High-dose Isoflurane[J]. Anesthesiology, 2017;127(6):976-988.
- [20] Fang H, Wang ZH, Bu YJ, et al. Repeated inhalation of sevoflurane inhibits the information transmission of Purkinje cells and delays motor development via the GABAA receptor ϵ subunit in neonatal mice[J]. Mol Med Rep. 2018;17(1):1083-1092.