

表面修饰纳米粒脑靶向递药系统的研究进展

★ 周志友 王宏顺 (江西中医学院附属医院 南昌 330006)

摘要:本文综述了近几年乳酸-羟基乙酸共聚物纳米粒的制备方法,并概述其表面修饰手段及脑靶向性,包括 PEG 修饰、表面活性剂修饰、糖类修饰、生物黏附修饰、配基修饰等。

关键词:表面修饰;纳米粒;制备方法;脑靶向;综述

中图分类号:R 952 **文献标识码:**B

近年来,由于中枢神经系统疾病的不断增加,开发脑靶向制剂日益受到重视。理想的脑靶向制剂必须有两个特点:即趋脑性和能有效透过血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)。靶向性是纳米制剂技术的一个引人注目的特点,本文对纳米技术在脑部靶器官的应用进行综述,旨在为该类药物制剂的设计提供新的思路。

1 制备方法

对照组。

4 小结与展望

综上所述,近年来,中医药对特应性皮炎的病因病机、证候分型及辨证论治的研究积累了一定的经验,使中医药对特应性皮炎的认识更加深入和完善。但同时也存在一些问题,如对本病缺乏系统的研究,各医家主要从个人经验出发;中医辨证未被规范化,治疗方法缺乏可比性和重复性,从而不利于临床的交流和总结。基于此,今后对特应性皮炎的研究应着重探讨其中医辨证规律及中医证候分布规律和发展规律,进而形成一套完整的、系统的特应性皮炎证治体系。

参考文献

- [1] 尤立平,刘永生,杨顶权,等.北京地区 1 340 名学龄前儿童特应性皮炎调查[J].中日友好医院学报,2002,16(2):117-118.
- [2] 范瑞强,廖元兴.中西医结合临床皮肤性病学[M].广州:世界图书出版公司,2003,462.
- [3] 范瑞强.特应性皮炎的中医研究[J].广东医学,2003,24(9):913-914.
- [4] 林颖,陈达灿,莫秀梅.特应性皮炎中医证候分类现状与辨证施治疗效的评价[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2005,4(4):266-271.
- [5] 朱立宏.徐宜厚从心脾论治小儿皮肤病的经验[J].湖北中医杂志,2001,29(4):10-11.
- [6] 张玉环.异位性皮炎研究新进展[J].天津中医,2002,19(4):9-11.
- [7] 尤立平,刘永生,杨顶权,等.44 例特应性皮炎中医临床证候分析与辨证治疗[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2003,2(2):71-73.

1.1 乳化-溶剂蒸发法 该法适用于包裹疏水性药物。此法后改进为多重乳化技术,可用于包裹亲水药物和蛋白质。即将药物水溶液分散于含聚合物的有机相中制得初乳,加入外水相中二次乳化,同法除去溶剂。乳化-溶剂蒸发法需要高速均质或超声,较适于实验室制备。

1.2 乳化-溶剂扩散法 该法采用与水部分混溶的有机溶剂和与水完全混溶的有机溶剂所组成的二元溶剂体系(如二

- [8] 喻文球. 中医皮肤性病学[M]. 北京:中国医药科技出版社,2000:40.
- [9] 李忻红,田静. 补肾养血煎剂治疗儿童特应性皮炎的实验研究[J]. 中国中医药科技,2005,12(3):150-151.
- [10] 李元文,张丰川,周德瑛. 辨证治疗特应性皮炎 35 例[J]. 北京中医药大学学报,2002,25(5):69-70.
- [11] 张林. 中医辨证治疗异位性皮炎 110 例[J]. 四川中医,2003,21(12):76-78.
- [12] 周海啸. 中医辨证治疗异位性皮炎临床观察[J]. 中国中医药信息杂志,2000,7(10):52.
- [13] 余土根. 中西医结合诊治特应性皮炎的思路[J]. 浙江中西医结合杂志,2005,15(8):463-464.
- [14] 李正才. 分型辨治特应性皮炎[J]. 辽宁中医杂志,2003,30(11):911-912.
- [15] 付宏伟. 中药治疗婴儿期异位性皮炎 160 例[J]. 中国中医药信息杂志,2000,7(2):66.
- [16] 陈妙善. 健脾运湿法治疗异位性皮炎 45 例[J]. 江苏中医药,2003,24(9):39.
- [17] 黄咏菁,陈达灿,莫秀梅. 健脾渗湿冲剂治疗儿童异位性皮炎脾虚证的临床观察[J]. 陕西中医,2004,25(5):396-398.
- [18] 魏跃钢,等. 健脾化湿颗粒治疗儿童遗传过敏性皮炎 64 例[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志,2003,2(2):114.
- [19] 陈保疆,张玉环,焦振山. 脾虚湿盛型特应性皮炎患者部分免疫学特点研究[J]. 天津中医药,2005,22(5):380-383.
- [20] 尤立平. 特应性皮炎煎剂疗效及对血清总 IgE 和 EOS 的影响[J]. 中医药学刊,2003,21(6):929-930.

(收稿日期:2008-11-20 责任编辑:周茂福)

氯甲烷和丙酮),将聚合物溶于其中,再加入到含乳化剂的水相中并搅拌,溶剂蒸发形成纳米粒。因溶剂蒸发时残存的二氯甲烷可引起粒子聚结,故该法不适于大量制备,纯化时采用的超离心技术也不宜用于工业化生产。

1.3 乳液聚合法 该法将单体溶于有机溶剂中,在搅拌下加入含乳化剂的水相,形成 O/W 微乳液,然后在引发剂作用下发生成核、聚结、团聚,热处理后得纳米粒子。药物可加入单体前先溶于介质中,也可在聚合反应最后加入,或采用 W/O 反相乳液聚合法制备纳米粒。

1.4 其它方法 除上述方法,还有纳米沉降法、盐析法、阴离子胶化法和超临界技术等,这些方法可避免使用含氯溶剂。Gerardo 等^[1]用相转变纳米成囊法制备口服胰岛素纳米粒。Hannele 等^[2]用一种新的气雾剂流反应器法制备载药纳米粒。

2 纳米粒的表面修饰

纳米粒表面修饰主要有两种途径:一是用修饰材料包衣;二是修饰材料与载体聚合物化学结合后再制备纳米粒。

2.1 PEG 修饰 PEG 是应用最广泛的微粒表面修饰材料。通过改变 PEG 密度和分子量大小可使蛋白在 NP 表面的吸附程度降至最低^[3],增加 PEG 分子量使 NP 与 MPS 相互作用减弱,循环时间更长^[4]。

2.2 表面活性剂修饰 非离子表面活性剂包衣能减少纳米粒被 MPS 摄取。用 poloxamer 407 和 poloxamer 908 包衣的 PLGA 粒子能延长药物的半衰期,载药纳米粒给药 1 小时后仍有 30% 药物存留在用药者的血液循环中,而游离药物给药 5 分钟后用药者血液中只剩 8%。

2.3 糖类修饰 糖类用于修饰纳米粒也多见报道。PLA 与聚-赖氨酸的多糖接枝共聚物制备纳米粒用于 DNA 给药,可以抵抗自身聚结和对血清蛋白的非特异性吸附。氰基丙烯酸烷基酯(ACA)单体在沙奎那韦的羟丙基-G-环糊精包合物溶液中发生聚合反应,所得 PACA 纳米粒的载药量比不用羟丙基-B-环糊精时增长 20 倍^[5]。

2.4 生物黏附修饰 用壳聚糖和卡波普等生物黏性聚合物进行表面修饰,可赋予纳米粒生物黏附特性。PLGA-NPs 表面加入壳聚糖可增加大分子对粘膜的穿透力^[6]。壳聚糖修饰 PLGA-NPs 能提高粒子的 Zeta 电位,增加包裹蛋白破伤风类毒素(TT)的包封率^[7]。Kumar 等^[8]制备了用壳聚糖修饰的阳离子 PLGA 纳米粒作为 DNA 载体。

2.5 配基修饰 利用植物凝集素与小肠糖基化结构之间的生物识别,可用植物凝集素修饰载药纳米粒以增加肽类、蛋白质及 DNA 药物等难吸收药物的吸收,提高生物利用度^[9]。Rodrigues 等^[10]制备了以 poly(caprolactone)为内核、葡聚糖为外壳的纳米粒,将植物凝集素吸附至粒子表面后仍能保持其特异性和凝血活性,作为口服定位释药载体系统。

3 表面修饰方法

3.1 共价偶联 Li 等^[11]用牛血清蛋白为模型药物,以 PLGA 为载体,甲氧基聚乙二醇(mPEG)为修饰材料,采用复乳化-溶剂挥发法制备纳米粒。Matsumoto 等^[12]以分子量 6600 或 20000 的 PEG 为亲水性片段引进疏水性 PLA 中形 PLA-

PEG-PLA 嵌段共聚物,结果表明修饰后纳米粒的循环半衰期约为未修饰的两倍。

3.2 表面吸附 王杰等^[13]采用物理吸附法分别以 Brij78、Myrj53、Myrj593 种表面活性剂(亲脂端为硬脂基,亲水端分别为分子量 1000、2000、5000 的 PEG 链)对载环孢素 A 的 PLA 纳米粒进行表面修饰。结果随表面活性剂亲水性的增大(即 PEG 分子量的增大),巨噬细胞对纳米粒的吞噬作用减弱。

4 脑靶向性递药途径

4.1 吸附介导的胞吞转运 另有报道将药物神经生长因子与一种多胺,如腐胺共价结合后,能够增加神经生长因子穿过大鼠 BBB 的能力^[15]。纳米微粒能够吸载脂蛋白到微粒表面形成类似 LDL 微粒,可与 LDL 受体结合,介导载体转运^[16]。

4.2 受体介导的胞吞转运 由于转铁蛋白受体在脑毛细血管上高度表达,将药物连接于单抗转运载体能够使其穿过 BBB。这类给药系统能够被用于神经影像和神经诊断药物的脑部给药。抗人胰岛素受体单抗 83-14Mab 与人和恒河猴的胰岛素受体结合。

4.3 鼻腔给药 Wang 等^[17],用 3H 标记的双氢麦角胺考察静脉注射和鼻腔给药后大鼠脑部摄取的情况。结果经鼻腔给药 30min 后脑内药物浓度与静注给药后的相近,但嗅球中药物的浓度,前者要比后者高 4 倍,说明嗅球是鼻腔入脑直接通路的一部分。

5 展望

到目前为止,美国 FDA 已经相继批准了 Emend(阿瑞吡坦)、Rapamune(西罗莫司)、Abraxa~(紫杉醇)、Meg~e ES(醋酸甲地孕酮)等多种纳米产品上市。纳米控释给药系统呈现加速发展的趋势。相信,随着研究的不断深入,纳米制剂技术将为新药的开发提供更为广阔的空间。

参考文献

- [1] Gerardo P C, Jules S J, Edith M. Nanosphere based oral insulin delivery [J]. J Controlled Release, 2000, 65(1-2): 261-269.
- [2] Hannele E, K I K. Preparation of polymeric nanoparticles containing corticosteroid by a novel aerosol flow reactor method [J]. 2003, 263(1-2): 69-83.
- [3] Gref R, Luck M, Quellec P, et al. 'Stealth' corona-core nanoparticles surface modified by polyethylene glycol (PEG): influences of the corona (PEG chain length and surface density) and of the core composition on phagocytic uptake and plasma protein adsorption [J]. Colloids Surf B, 2000, 18: 301-313.
- [4] Tobio M, Sanchez A, Vila A, et al. The role of PEG on the stability in digestive fluids and in vivo fate of PEG-PLA nanoparticles following oral administration [J]. Colloids Surf B, 2000, 18: 315-323.
- [5] Beudat H, Legrand P, Lebas G, et al. Combined hydroxyl pro-pyl-eyelodextrin and poly(alkylcyanoacrylate) nanoparticles intended for oral administration of saquinavir [J]. 2001, 218(1-2): 113-124.
- [6] Janes KA, Calvo P, Alonso MJ. Polysaccharide colloidal particles as delivery systems for macromolecules [J]. Adv Drug Deliv, 2001, 47: 83-97.
- [7] Vila A, Sanchez A, Tobio M, et al. Design of biodegradable particles for protein delivery [J]. J Controlled Release, 2002, 78: 15-24.
- [8] MNVKumar, Ubakowsky, CMLehr. Preparation and characterization of cationic PLGA nanospheres as DNA carriers [J]. Biomaterials, 2004, 25: 1771-1777.

中医药治疗泌尿系结石研究进展

★ 蒋维晟 (广东省江门中医药学校中医教研组 江门 529000)

关键词:泌尿系结石;中医药治疗;综述

中图分类号:R 691.4 文献标识码:B

泌尿系结石是尿液中晶体物质和有机物异常积聚形成的产物,是一种世界范围的常见病、多发病,其发病率呈上升趋势。近年来随着环境污染的不断扩大,人们生活习惯的改变,泌尿系结石的病人在不断地增加,现就中医药治疗泌尿系结石概况综述如下。

1 关于证和名的研究

泌尿系结石据所在部位的不同可分为:肾结石、输尿管结石、膀胱结石和尿道结石,相当于祖国医学中“淋证”的“石淋”、“砂淋”、“血淋”和“腰痛”、“腰胀”的范围。石淋名出自《诸病源候论》又称砂淋,砂石淋,以小便排出砂石为主证。《金匱翼》说:“初则热淋,血淋,久则煎熬水液,稠浊如膏如砂如石也。”《金匱要略心典》说:“淋病有数证,云小便如粟壮者,即后世所谓石淋是也。”泌尿系结石的症状,中医书籍早有记载。如华佗《中藏经》就有“砂淋者,脐腹中隐痛,小便难,其痛不可忍,须臾从小便下如砂石之类”的记载。《诸病源候论》有“石淋者,淋而出石也,其病之状,小便茎中痛,尿不能足出,甚至塞痛”。田氏^[1]认为泌尿系结石与中医石淋、砂淋、血淋相对称。潘氏^[2]认为泌尿系结石属于祖国医学“石淋、砂淋”范畴。王氏^[3]认为泌尿系结石在《诸病源候论·淋病诸候》称之为石淋、砂淋、血淋。笔者通过临床观察认为输尿管结石、膀胱结石、尿道结石的临床表现一般与“石淋”、“血淋”的症状大致相吻合,肾结石的临床表现与“腰痛”和“腰胀”的症状大致相吻合,患者伴有“血淋”和“石淋”、“砂淋”的症状。但有些结石患者,无“砂淋”、石

淋”、“血淋”的症状,临床表现不明显,病情被忽略。随着现代科学技术的发展,运用 B 超、X 线检查均能发现。

2 病因病机研究

泌尿系结石的病因病机在《诸病源候论》载:“诸淋者,由肾虚而膀胱热故也”的影响,认为其病因病机主要是肾虚膀胱气化无力失司,湿热蕴结,煎熬津液,日久月累,聚而成石。《太平惠民和剂局方》指出:“肾气不足,膀胱有热,水道不通,淋漓不宣,出少且数,脐腹急痛,蓄作有时,劳倦即发,或尿如豆汁,或便出砂石”《古论医统》说:“热在脬中,煎熬日积,轻则凝如脂膏,甚则结为砂石。”《外台秘要》也有“肾虚热所乘,热则成淋”之说。“湿热蕴结下焦,尿液受其煎熬,日积月累,尿中杂质结为砂石”(《中医内科学》)。韩氏^[4]认为本病病位在肾、膀胱及输尿管,且和肝、脾关系密切。王氏^[5]认为病位在肾与膀胱,基本病机是下焦湿热,膀胱气化不利,气滞血瘀或肾气不足,气化不利,浊邪结滞。冼氏等^[6]认为泌尿系结石之形成,多缘于虚。笔者认为也与遗传、钙磷代谢异常、梗阻、感染、生活习惯有关。

3 临床研究

3.1 治法

研究泌尿系结石的传统治则有“留者攻之,坚者削之,积者行之,结者散之”和“诸淋家不可发汗”的原则。随着人们治疗泌尿系结石的研究不断深入和发展,治疗方面也增加了不少新的内容,但主要还是抓住湿热和肾虚这两方面的病因病机而立法。故清热利湿排石方面有清热祛湿通淋化石法、

[9] Franz G, Elisabeth B, Andrea W, et al. The lectin-cellin-teraction and its implications to intestine all ectin-mediated drug delivery[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2004, 56(4):459-480.

[10] Rodrigues JS, Santos - Magalhães NS, Coelho L CBB, et al. Novel core (polyester) -shell (polysaccharide) nanoparticles: protein loading and surface modification with lectins [J]. J Controlled Release, 2003, 92(122):103-112.

[11] Li Y, Pei Y, Zhang X, et al. PEG ylated PLGA nanoparticles as protein carriers: synthesis, preparation and biodistribution in rats [J]. J Controlled Release, 2001, 71(2):203-211.

[12] Matsumoto J, Nakada Y, Sakurai K, et al. Preparation of nanoparticles consisted of poly (L-lactide)-poly (ethylene glycol)-poly (L-lactide) and their evaluation in vitro[J]. Int J Pharm, 1999, 185(1):93-101.

[13] 王杰,张强,易翔等. 表面修饰对环孢菌素 A 聚乳酸纳米粒体内细胞摄取和体内组织分布的影响[J]. 北京医科大学学报, 2000, 32(3):235-238.

[14] Podulso JF, Curran GL, Gll JS. Putrescine-modified nerve growth factor: bioactivity, plasma pharmacokinetics, blood-brain/nerve barrier permeability, and nervous system biodistribution [J]. J Neurochem, 1998, 71(4):1651.

[15] Kreuter J. Nanoparticulate system for brain delivery of drugs[J]. Adv Drug Del Rev, 2001, 47(1):65.

[16] Wang Y, Ann R, Tse FL. Brain uptake of dihydroergotamine after intravenous and nasal administration in the rat[J]. Biopharm Drug Dispos. 1998, 19(9):571.

(收稿日期:2008-11-20 责任编辑:周茂福)