

纳米中药研究进展

□ 李秀凤 殷辉安 唐明林 安连英

(成都理工大学 成都 610059)

摘要 本文介绍了纳米中药的概念,概述了纳米中药的分类、制备、优缺点等,并指出了其可能的发展方向。

关键词 纳米 中药 纳米中药 制备 进展

纳米是一长度单位, $1\text{ nm} = 10^{-9}\text{ m}$, 约等于45个原子排列起来的长度。国际上公认纳米尺度空间为0.1 - 100纳米之间, 100 - 1000纳米之间为亚微米体系^[1]。通常把1 - 1000纳米之间成为纳米空间, 在药剂学中纳米粒的尺寸界定在1 - 1000纳米之间。纳米技术是指用单个原子、分子制造或将大分子物质加工成粒径在1 - 100纳米间的物质的技术。也包括一些以高分子材料制成包嵌药物的纳米囊, 其粒径可能超过100纳米^[2]。纳米技术已广泛应用于材料学、电子学、生物学、显微学等多个领域并获得突破性进展。纳米技术在药学领域的应用, 已展现其推动药学发展的巨大潜力。

1 纳米中药的概念

2000年12月, 华中科技大学徐辉碧等人发现, 一味普通的中药牛黄, 加工到纳米级的水平, 其理化性质和疗效发生了惊人的变化, 甚至可以治疗疑难绝

症, 并具有极强的靶向作用^[3]。他们据此提出了“纳米中药”的概念, 并申请了相应的纳米中药技术专利。从中国科协2002年年会上获悉, 中药纳米颗粒已经问世, 朱颖安等人经过3年多对100多种中药进行的研究, 已经获得了平均粒径仅有17纳米的血竭, 23纳米的蜂胶等的纳米颗粒, 并已申请了12项专利。

纳米中药不是一种新的药种, 而是一些中药通过纳米化后的一种笼统的叫法。准确地说, 纳米中药是指运用纳米技术制造的、粒径小于100纳米的中药有效成分(中药的有效成分一般是指具有明确的化学结构和物性常数的化学物质)、有效部位(能够代表或部分代表原来中草药疗效的多组分混合物常称之为有效部位)、原药及复方制剂^[4]。作为纳米中药, 应当具有如下特点^[5]: (1) 突破传统中药的产业模式, 发展全新的中药加工方法和全新的中药剂型, 开发具有自主知识产权的中药新药。(2) 纳米中药的量子尺寸效应和表面效应将导致其物理化学性质、生物活性及

药理性质发生根本的变化,从而赋予传统中药全新的药效,拓展中药的治疗范围。(3)改善传统中药的治疗效果,提高生物利用度,减少用药量,节约有限的中药资源,降低中药的毒副作用。

2 纳米中药的类型

纳米中药一般不是简单地将中药材进行粉碎至纳米量级,而是针对组成中药方剂的某味药的有效部位甚至是有效成分进行纳米技术加工处理,赋予传统中药以新的功能。因为聚合物纳米粒作为中药的新剂型是可行的^[6],所以纳米中药又可分为药物纳米粒子和药物纳米载体。

药物纳米载体系指溶解或分散有药物的各种纳米粒,又可分为^[7]:

(1) 纳米脂质体 表面被修饰纳米脂质体有“长循环”和“隐形”的特点,所以对减少肝脏巨噬细胞对药物的吞噬、提高药物靶向性、阻碍血液蛋白质成分与磷脂等的结合、延长体内循环时间等具有重要作用。纳米脂质体也作为改善生物大分子药物的口服吸收以及其它给药途径吸收的载体,如透皮纳米柔性脂质体和胰岛素纳米脂质体等。

(2) 固体脂质纳米粒 是由多种类脂材料如脂肪酸、脂肪醇及磷脂等形成的固体颗粒,固体脂质纳米粒性质稳定、制备较简便,具有一定的缓释作用,主要适合于难溶性药物的包裹,用作静脉注射或局部给药达到靶向定位和控释作用的载体。

(3) 纳米囊和纳米球 主要由聚乳酸、聚丙交酯一乙交酯、壳聚糖、明胶等生物降解高分子材料制备。可用于包裹亲水性药物也可包裹疏水性药物,根据材料的性能,适合于不同给药途径,如静脉注射的靶向作用、肌肉或皮下注射的缓控释作用,口服给药的纳米囊和纳米球也可用非降解性材料,如乙基纤维素、丙烯酸树脂等。此外,还有聚合物胶束等。

3 纳米中药的制备

药物纳米粒子的制备是针对组成中药方剂的某味药的有效部位甚至是有效成分进行纳米技术加工处理。将纳米技术引入中药的研究时,必须考虑中药组方的多样性、中药成分的复杂性,例如:中药单味药

可分为矿物药、植物药、动物药和菌物药等,中药的有效部位和有效成分又包括无机化合物和有机化合物、水溶性成分和脂溶性成分等。因此,针对不同的药物,在进行纳米化时必需采用不同的技术路线,此外,还必需考虑中药的剂型。纳米中药与中药新制剂关系十分密切,如何在中医理论的指导下进行纳米中药新制剂的研究,将中药制成高效、速效、长效、剂量小、低毒、服用方便的现代制剂,也是进行中药纳米化时必需考虑的问题。^[6]

作为药物纳米制剂的载体材料,首先应该满足如下条件^[8]:(1)性质稳定,不与药物产生化学反应。(2)无毒、无刺激性,不影响人体正常的生理活动,具有良好的生物相容性。即不引起炎症反应、不导致凝血或溶血反应。对于可生物降解的材料,其降解产物应无毒副作用,且易于排出体外。(3)有适宜的药物释放速率。(4)能与药物配伍,不影响药物的药理作用和含量测定。(5)有一定的力学强度和可塑性。即易于形成具有一定强度的纳米粒,并能够完全包封药物或使药物较完全的进入到微球的骨架内。(6)具有符合要求的黏度、渗透性、亲水性、溶解性等性质,这与所用药物的性质、给药方式有关。近年来,可生物降解的高分子载体材料被认为是很有潜力的药物传递体系,因为他们性能多样,适应性广,且具有良好的药物控制性质、达到靶向部位的能力及经口服给药方式能够传递蛋白质、肽链、基因等药物的性能。目前常用的高分子材料有:淀粉及其衍生物、明胶、海藻酸盐、蛋白类、聚酯类等。

由于纳米技术的迅速发展,使得纳米材料的制备技术取得了很大进展,这些制备方法为制备纳米中药提供了基础,主要包括物理法和化学法。

(1) 乳化聚合法:系将 2 种互不相溶的溶剂在表面活性剂的作用下形成微乳液,在微乳滴中单体经成核、聚结、团聚、热处理后得纳米粒子。以水相作连续相的乳化聚合法是目前制备纳米囊和纳米球最重要的方法。如制备阿克拉霉素 A 聚氰基丙烯酸异丁酯纳米囊^[9],王杰等采用乳化蒸发—低温固化法制备硬酯酸纳米混悬液^[10]。

(2) 高压乳匀法^[11]:将磷脂或三酰甘油等加热融化,加入药物、表面活性剂,通过高压乳匀机循环

乳化即成,或将药物和类脂溶于适当的有机溶剂中,除去有机溶剂,加入表面活性剂的水溶液制成初乳,再通过高压乳匀机循环乳化即成。如杨时成等将喜树碱、豆磷脂和硬脂酸在通氮气的条件下制成了喜树碱脂质纳米粒^[10]。

(3) 熔融分散法:该法主要用于固体脂质纳米粒的制备。将药物溶解在熔融类脂材料中,在表面活性剂的水溶液中分散和乳化,将得到的粗乳高压匀化成O/W型乳剂,冷却至室温,脂质固化即得^[7]。

此外,还有球磨法^[12,13]、相分离法、溶剂蒸发法、凝聚分散法等,不同的制备技术和工艺适合于不同种类纳米中药的制备。

4 纳米中药的优缺点

任何技术的出现,都是一把双刃剑,在人们看到其光明前景时,也要看到其有害的一面。纳米中药也是如此,存在着两面性。其优点主要有:

(1) 增强组织靶向性 将中药载于纳米药物载体中,通过对载药纳米粒子的修饰,可使药物靶向到达病变部位,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。

(2) 节约有限的中药资源 提高生物利用度,减少用药量。目前生物的多样性保护,已成为国际社会瞩目的重大环境问题之一,同时亦是关系中药生存和发展的大事。由于人们盲目采挖开发对生态环境的破坏,不少名贵中药品种濒临灭绝的危险。纳米中药的出现,由于提高了生物利用度,减少了药物的使用量,因而可以缓解有限中药资源的无限开发,可以节约用药量,尽可能地避免浪费。同时,中药纳米技术可以开发研究出一批濒临灭绝名贵中药品种替代产品,从而可以保护资源,降低药价,减轻患者经济负担^[14]。

(3) 可丰富剂型选择 运用纳米技术将单味中药、复方进行纳米化处理,或在原有复方中加入纳米化的中药,这样可改变中药传统的加工方法,并有可能通过改变给药途径(如变汤剂为纳米粉剂,或外涂直接吸收等)、药物作用方式、作用部位等方面发挥出常态中药无法比拟的功效。可制成膜剂、透皮剂、栓剂、饮片、气雾剂等不同剂型,大大提高了中药的

使用领域和方便程度。如将纳米药物做成膏药贴在患处或体外的治疗处,可以治疗通过皮肤直接吸收而无需注射,这将使中医的外治法以及外治法治疗内科病发生重大的变革,使中医外用传统剂型迈上一个新的台阶^[15]。

(4) 缓释功能 将中药纳米粒进行一定的表面修饰后,可能使中药具有缓释作用。Muller等^[16]通过测定固体脂质纳米粒(SLN)溶液的浊度和游离脂肪酸,研究了采用不同脂质载体和表面活性剂制备的SLN在胰脂酶/复合脂酶中的降解情况,发现SLN的降解速度取决于所用脂质载体和表面活性剂的性质。这对设计有适宜降解速度的SLN具有指导意义。另有研究证实,纳米药物粒子表面所带电荷对其缓释作用也具有重要意义。中药纳米粒因非常小而易于被包裹,从而可以进行表面修复,也可控制其表面电荷,以达到缓释的目的^[17]。

纳米中药也有自己的缺点:

(1) 纳米化单味中药或复方,由于量子尺寸效应和表面效应,可能使其理化性质、生物活性等方面发生改变,药物会出现常态下没有的特性。纳米状态下的药物功能有可能增强,有可能减弱,亦有可能消失,还有可能出现新功效,且药物的毒副作用大小亦可能有相应的变化^[18]。这种纳米化后中药有效成份和药效学的不确定性,将给药物质量的稳定可控留下隐患。

(2) 纳米技术生产的产品由于构成微粒的尺寸太小,也可能直接对人产生威胁。一般的物品拿在手上,由于构成的微粒大小是微米或以上量级的尺寸,不会渗透到人的皮肤细胞内,以致进入血液。但是纳米技术生产的产品,由于构成微粒在纳米量级,正如薛增泉所说的,是漂浮和运动的,可以进入食品,进入人体细胞^[19],如果这种物质有毒的话,人体与之接触将是十分危险的。

(3) 纳米药物的范围如果限定在某些含低分子、无机分子或难溶性的矿物药,则具有重要实用价值;但若将纳米化范围推而广之,甚至包括中药饮片,则可能会损坏药物的有效成份。

(4) 在纳米粒生产过程中,对生产厂房、设备、放置措施等都有极其严格的规定,因此目前纳米颗粒

的制备成本很高,产业化难度大^[20],这样原本以质优价廉取胜的中药经纳米处理后,将失去价格优势。因此,即便纳米药物在技术上成熟,也将因价格因素而难以推广^[18]。

(5) 纳米药物由于粒度超细,其表面效应和量子效应显著增强,使药物有效成份获得了高能级的氧化或还原潜力,从而影响药物的稳定性,增加保质和储存的困难^[18]。

5 结 语

中药粒度在达到纳米级后,其理化性质发生了很大变化,这种变化可能会增强或减弱其疗效,也可能产生新的毒副作用,这就需要一部“纳米中药学”来具体指导其研发、生产及临床实践。尤其现在纳米中药的理论还不成熟,仍需要大量的理论积累,这时还不适合大规模的生产。并且,纳米中药是在颗粒细化、提高药效的方针下产生的,其本质还是中药。所以它的研究方向与西药相比,必须保持它的特色,即传统中医药特色。研究纳米中药,同样要在安全、有效、无毒、无副作用的指导原则下进行。不仅要注意到纳米中药的“神奇”之处,更要注意到其临床检验效果,需要在保证其临床疗效的基础上,进行科学有效的制剂、工艺等方面的创新。

参考文献

[1] 平其能. 纳米药物制剂的现在和将来. 中国药师. 2002, 5 (7): 421-423.
[2] 刘奕明, 陈汇, 曾繁典. 纳米技术在药学研究中的应用进展. 中国临床药理学杂志. 2001, 17 (5): 371-374.
[3] 董洪涛, 顾宁. 对纳米结合医学及中医药学的思考. 医学与哲学, 2001, 22 (11): 14-15.

[4] 杨祥良, 徐辉碧, 谢长生等. 基于纳米技术的中药问题研究. 华中理工大学学报, 2000, 28 (12): 104-105.
[5] 胡铭, 翟延君, 刘洋. 纳米中药技术的应用与前景评析. 中医药学刊, 2002, 20 (2): 163-164.
[6] 徐辉碧, 杨祥良, 谢长生. 纳米技术在中药研究中的应用. 中国药科大学学报, 2001, 32 (3): 161-165.
[7] 平其能. 纳米药物和纳米载体系统. 中国新药杂志, 2002, 11 (1): 42-46.
[8] 元英进. 中药现代化生产关键技术. 化学工业出版社, 2002, 416.
[9] 毕殿洲, 药剂学 (第四版), 北京人民卫生出版社, 1999, 450.
[10] 王建新, 张志荣. 固体脂质纳米粒的研究进展. 中国药理学杂志, 2001, 36 (2): 73-75.
[11] 王聚乐. 纳米药物的研究进展. 西藏大学学报, 2002, 17 (3): 43-46.
[12] Changsheng Xie, Junhui Hu, Run Wu, et al. Structure transition comparison between the amorphous nanosize particles and coarse-grained polycrystalline of cobalt. Nanostructural materials, 1999, 11 (8): 1061.
[13] Changsheng Xie. Evaluation of alloy element redistribution within laser-melted layers. Surface Coating & technology, 1999, 113: 1-4.
[14] 刘毅. 纳米中药-中药现代化的新思路之一. 中国中医基础医学杂志, 2001, 7 (7): 59-61.
[15] 董洪涛. 纳米与中医药学. 辽宁中医杂志, 2001, 28 (12): 715-716.
[16] Muller RH, Dorte R, Stephan AR. Bioegradation of solif lipifd nanoparticles as a function of lipise incubation time. Int Jpharm, 1996, 144 (11): 155.
[17] 何金洋, 郭兴伯. 纳米中药的功能与应用研究浅释 [J]. 中医药学刊, 2002, 20 (1): 37-38.
[18] 詹秀琴. 与时俱进的中药现代化制备技术-郭立玮教授谈纳米中药与微米中药. 南京中医药大学学报, 2002, 18 (4): 198-201.
[19] 翁开敏, 际元俊, 卢玉兰. 纳米技术在药学领域中的应用. 海峡药学, 2002, 14 (5): 7-9.
[20] 李冰雪, 王春龙, 李杰. 纳米技术在现代中药制剂中的应用. 中草药, 2002, 33 (8): 673-675.

《中西医结合肝病杂志》2005年征订启事

《中西医结合肝病杂志》是由中西医结合学会与湖北中医学院主办的、国内外肝病领域内唯一的一份中西医结合的国际标准连续出版物,系中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊。本刊所设栏目有专论、临床论著、基础理论研究、实验研究、临床检验、老中医心法、经验交流、病例报告、讲座、综述、会议纪要、患者之友、思路与方法等。本刊为双月刊,国际大16开,64页,单价5.00元,全年订价30.00元。国内外公开发售,可在全国各地邮局订阅,如错过邮局订阅时间,可直接汇款至编辑部邮购。邮发代号为38-179。编辑部地址:武汉市武昌区花园山4号(430061)。电话:027-88929354; 88854726。