

脑靶向制剂的研究进展

陈振振, 陆洋, 杜守颖*

(北京中医药大学中药学院, 北京 100102)

[摘要] 介绍了近年来脑靶向制剂的研究现状,为新型中药脑靶向制剂的研究和开发提供参考。通过查阅国内外相关文献资料并进行分析、归纳和总结,解释了血脑屏障的生理结构特点,介绍了常用的促进药物透过血脑屏障的方法;通过了解脑靶向制剂的给药方式及新剂型研究(β -环糊精包合物、前体药物、脂质体、纳米粒、微乳、原位凝胶),阐述了中药经鼻腔给药发挥中枢治疗作用的优势和可行性,认为中药在脑靶向给药方面必将有更加广阔的应用前景。

[关键词] 血脑屏障; 脑靶向制剂; 给药方式; 新剂型

[中图分类号] R283 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)19-0307-04

Process on Drug Delivery for Brain Targeting

CHEN Zhen-zhen, LU Yang, DU Shou-ying*

(School of Chinese Pharmacy, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

[Abstract] Process on drug delivery for brain targeting was summarized to provide basis for traditional Chinese medicine (TCM). Literatures about the development of brain-targeted preparation in recent years were reviewed and analyzed. This paper not only described the physiological structure characteristics of blood-brain-barrier, but also introduced some common methods for promoting drugs through the blood-brain-barrier. The paper also described the administration methods and new preparations (β -CD, prodrug, liposomes, nanoparticles, micro emulsion, in situ gel) to understand the advantages and feasibility of traditional Chinese medicine (TCM) nasal administration. Brain-targeted preparations of TCM had wide development prospect.

[Key words] blood-brain-barrier; brain-targeted preparation; administration methods; new preparations

随着老龄化社会的到来,脑病已成为医学界及社会异常关注的热点问题,脑部疾病如脑肿瘤、脑梗死、脑出血、老年痴呆症、癫痫、帕金森和中风等对人的身体健康影响巨大。多数药物必须进入脑内才能发挥疗效,但由于血脑屏障(blood brain barrier, BBB)的存在,常规途径给药后脑内的药物浓度都比较低,从而限制了其对疾病的治疗作用^[1],故脑靶向给药日益受到重视。近年来,中药脑靶向制剂的研究取

得了较大进展,实现了药物有效通过血脑屏障,治疗中枢神经系统(central nervessystem, CNS)疾病的目的,现就脑靶向制剂在促透方法、给药方式和新剂型等方面的研究进展介绍如下。

1 血脑屏障

1.1 血脑屏障的生理结构 血脑屏障是一个介于血液与脑及脊髓之间、通透性较低、选择性透过的动态界面。在解剖学上,它是一层连续的、覆盖在 99% 脑毛细血管表面的内皮细胞膜,由三部分组成:最内层为脑毛细血管内皮细胞及其紧密连接,中间为基质和周细胞,最外层是星形胶质细胞和细胞外基质。血脑屏障毛细血管内皮细胞紧密连接,围绕着整个毛细血管壁,相邻内皮细胞间有 10~20 nm 间隙,这种紧密连接和狭窄的间隙限制了 98% 药物分子的通过。

1.2 促进药物透过血脑屏障的方法 物质透过血脑屏障主要有 4 条途径:①水溶性小分子直接经细胞间隙扩散;②脂溶性分子跨膜扩散;③特异受体介导的胞饮作用;④特异载体通道和酶系统的激活。

为了促进药物透过血脑屏障,多采用以下方法:①造成

[收稿日期] 20120312(002)

[基金项目] “重大新药创制”专项(2009ZX09502008);国家自然科学基金项目(81073057, 81102816);教育部博士点基金(20090013110007);北京中医药大学创新团队项目(2011-CXTD-13)

[第一作者] 陈振振,在读博士,从事中药有效成分经鼻入脑转运机制研究, E-mail: chenzhzhen1@126.com

[通讯作者] * 杜守颖,教授,博士生导师,从事中药制剂关键技术研究, Tel:010-84738615, E-mail: dushouying@263.net

血液高渗,使脑毛细血管内皮细胞紧密连接瞬时开放。如甘露醇、阿拉伯糖、尿素等可引起高渗,使脑毛细血管内皮细胞紧密连接瞬时开放而促进药物入脑,芳香类中药如薄荷、冰片等也可以提高血脑屏障的渗透性。②将药物制成亲脂性前体药物。为了增加药物的亲脂性使其容易透过血脑屏障,将药物的-OH,-NH₂,-COOH 结构进行酯化、酰胺化、氨基甲基化、醚化、环化/开环化等制成前药,进入 CNS 后其亲脂性基团被水解而释放出活性成分。③改变给药途径,如直接注射入脑、颈动脉输注药物及鼻腔给药等。④通过受体、载体和吸附介导。血脑屏障上具有受体介导的转运系统,能够与特异的配体结合(如胰岛素、转铁蛋白等),使内源性极性物质和大分子物质通过血脑屏障。一些营养物质如氨基酸、己糖、维生素、低密度脂蛋白、神经肽以及核酸,可通过血脑屏障中的特异性载体介导转运入脑。将药物进行修饰,使其具有与体内营养物质相似的结构,利用载体介导转运入脑。经阳离子修饰的蛋白如阳离子白蛋白,可吸附血脑屏障上的阴离子,包括腔面侧的唾液酸部分和基膜侧的硫酸肝素。这种静电引力能够激发吸附介导转运,促进蛋白入脑。⑤运用 P-糖蛋白(P-gp)抑制剂。P-糖蛋白是多药耐药基因表达产物,可作为外排泵排出 CNS 的毒性产物或外源性物质如细胞毒药物,从而保护脑实质,合理运用 P-gp 抑制剂,可有效促进药物透过血脑屏障。

2 脑靶向给药方式

2.1 破坏血脑屏障 颈动脉注射高渗溶液如甘露醇、阿拉伯糖等,能使脑毛细血管内皮细胞(BMECs)皱缩、闭锁小带分离导致 BMECs 间的距离加大,使原本不能透过 BBB 的药物自由扩散入脑。

渗透性开放 BBB 的程度主要取决于高渗溶液的浓度、注射时间和速度,这种开放具有时间性和可逆性,当高渗作用消失后,BBB 即恢复原来的关闭状态。此给药方式的缺点是溶液浓度过高或作用时间过长易引起脑水肿等严重不良反应。

2.2 脑内注射或植入 将药物溶液通过插入脑室的插管注入脑脊液(cerebral spinal fluid, CSF),利用药物分子的扩散作用进入脑实质,或采用可降解的、脑组织生物相容性好的聚合物将药物制成微球,通过立体定位法直接植入脑内,发挥治疗作用。

Gutman 等^[2]在荷神经胶质瘤小鼠脑内植入卡铂聚乳酸共羟基乙酸微球,与静注卡铂溶液比较,微球植入组小鼠体重减轻最少,存活期延长 18 d,瘤内、瘤周围及对侧半球的药物浓度分别为(283.63 ± 50.32), (8.01 ± 0.35), (3.50 ± 0.22) μg·g⁻¹,通过对微球参数的优化,能使其以近似零级释药,维持时间 30 d 以上,该法给药能将药物集中在脑瘤,且可缓控释,防止脑瘤的复发。

2.3 脑靶向鼻腔给药 根据功能及组织结构的不同将鼻腔分为 3 个区域,即鼻前庭、嗅区和呼吸区。鼻前庭几乎无吸收功能;嗅区位于上鼻甲,药物可由此吸收进入脑脊液,从而进入中枢神经系统;呼吸区是鼻腔中最大的部分,其黏膜富

含毛细血管,药物由此吸收进入体循环。药物经鼻腔进入脑组织的途径有^[3]:①嗅神经通路。②黏膜上皮通路,此通路又有经细胞转运通路和细胞旁通路两种方式。③血液循环通路。此外,还有淋巴系统、三叉神经、视神经等通路。

影响药物鼻腔吸收的主要因素有:①药物的相对分子质量:鼻腔给药后脑脊液的药物累积与相对分子质量成反比。②药物的脂溶性:在一定范围内,经鼻黏膜吸收入脑的药物浓度,随脂溶性的增加而增高。③药物的分子解离度:非解离型的药物易通过鼻腔吸收进入脑脊液,其转运服从 pH 分配理论。④药物结构修饰:为了促进鼻腔对药物的吸收,可从吸收促进剂、酶抑制剂、生物黏附剂、结构修饰及改变剂型等方面对药物加工修饰。

钟荣玲等^[4]采用硝酸甘油制备实验性偏头痛大鼠模型,在给予鼻疗法喷雾剂治疗后,模型大鼠行为学症状有较明显的缓解作用,并呈一定的量效关系。王瑞等^[5]通过制备闲庭喷鼻粉剂,治疗青霉素致癫痫模型大鼠有显著作用,认为经鼻给药治疗癫痫是可行的。

石森林等^[6]研究表明灯盏乙素鼻腔给药后嗅球、嗅区、CSF 的 AUC₀₋₂₄₀ 分别为静注的 5.54, 5.07, 5.51 倍,灯盏乙素鼻腔给药后各脑组织的 AUC_{brain}/AUC_{plasma} 均显著高于静注给药,5 min 时嗅球、CSF、大脑的 AUC_{CR}/AUC_{plasma} 值分别是静注的 56.93, 30.45, 6.14 倍,提示灯盏乙素鼻腔给药具有明显的脑靶向性。

2.4 经内耳途径脑靶向给药 内耳的外淋巴液通过耳蜗小管和脑脊液相连,圆窗膜是中耳和内耳的重要界面,药物及 1 μm 微球均能通过。临床上采用的鼓室给药方法,可避开血-外淋巴屏障将药物直接穿过圆窗膜送入内耳,从而进入内耳外淋巴液。

陈刚等^[7]经静脉和鼓室注射醋酸地塞米松固体脂质纳米粒(DA-SLN),并与地塞米松磷酸钠(DSP)溶液相比较。得到鼓室注射 DA-SLN 在 CSF 的局部生物利用度比静注提高 2.5 倍,鼓室注射 DSP 溶液比静注高 4.3 倍,提示经内耳途径给药有望成为一种新的脑靶向方法。

3 给药新剂型

3.1 β-环糊精包合物(β-CD) 环糊精包合是将难溶性药物分子包被于 β-CD 分子空腔中,提高分散度,且由于 β-CD 的亲水性,使包合物易于润湿,药物得到增溶,从而改善药物的体外溶出特性和生物利用度。

王光明等^[8]以细辛脑羟丙基-β-环糊精溶液家兔鼻腔灌流后,测得家兔血液、嗅脑、大脑、筛鼻甲部位的吸收量均高于水饱和溶液,β-CD 包合后细辛脑的生物利用度得到提高。

3.2 前体药物 前体药物系指将一种具有药理活性的母体药物,导入到另一种载体基团形成一种新的化合物,这种化合物在人体中经生物转化,释放出母体药物而呈现疗效。

潘见等^[9]制备了银杏内酯 B 及其前药,采用摇瓶法和高效液相色谱法测定两者在正辛醇-水体系中的脂水分分配系数。在 25 °C 下,银杏内酯 B 及其前药的脂水分分配系数分别为 0.59, 1.05, 前药脂水分分配系数有所提高,推测其具有良好

的血脑屏障通透性。

3.3 脂质体 脂质体为包裹水溶性或脂溶性药物的磷脂双层小囊(50~100 nm),通过降低药物分布体积,选择性地增加药物在靶部位的浓度而提高治疗指数,并可持续性释放药物。脂质体具有很高的亲脂性,通过被动扩散、细胞膜融合及内吞等多种途径,将其包载的内容物转运至脑实质。

闫润民等^[10]制备磁性紫杉醇载药脂质体,尾静脉注入大鼠体内,头部一侧外加永磁磁场1 h。测得磁场靶区脑组织内紫杉醇浓度是对照组的5倍以上,表明磁性紫杉醇载药脂质体是一种较理想的药物载体。

黄静^[11]采用逆向蒸发法制备天麻素脂质体,小鼠尾静脉给药后,于不同时间点取脑组织及血浆,处理后HPLC检测,天麻素纳米脂质体与其水溶液相比,靶向指数>1,脑靶向作用显著提高。

3.4 纳米粒 纳米粒系用高聚物为膜材,将液体或固体药物包裹成直径在1~1 000 nm的固态胶体颗粒,将治疗药物靶向于病灶部位,而对非靶组织影响很小,从而达到给药精密化。

张海燕等^[12]采用复乳-溶剂蒸发法制备得到经壳聚糖修饰的栀子苷聚乳酸-羟基乙酸纳米粒(栀子苷CS-PLGA-NPs),经鼻腔给药后CS-PLGA-NPs能促进药物经鼻腔直接转运入脑,具有一定的靶向性。

3.5 微乳 微乳为表面活性剂、助表面活性剂、油及水组成的各相同性的热力学稳定体系。由于制备工艺简单、性质稳定、粒径小且均匀等特点,微乳作为新型给药系统已被广泛研究。

川芎嗪具有改善微循环、抑制血小板聚集、防止血栓形成等作用,但其脑内分布并不高。为提高川芎嗪对脑血管类疾病的治疗作用,王利胜等^[13]制备川芎嗪微乳并以川芎嗪水溶液作为对照,小鼠尾静脉注射给药后,微乳提高了川芎嗪在脑、血、肝,特别是脑中的分布。

赖宝林等^[14]以川芎嗪(TMP)为指标成分,以大鼠灌胃、静脉注射给药为对照,结合血液和脑部微透析采样技术,得出芎冰微乳鼻腔给药后TMP在脑内的AUC_{0-∞}与静注给药相似,部分药物可直接转运入脑,且药物在脑部驻留时间延长。

3.6 原位凝胶 原位凝胶是一类以溶液状态给药后,能在用药部位立即发生相转变,由液态转化形成非化学交联半固体凝胶的制剂。凝胶剂具有良好的组织相容性,给药后能黏附于黏膜表面,减少药物流失,延长药物的作用时间,增加药物吸收。

蔡铮等^[15]发现经鼻给予天麻素鼻用原位凝胶大鼠脑组织中的药物分布与静注天麻素溶液比显著增加($P < 0.01$),大脑、小脑及嗅球的AUC分别增加1.16,0.77,3.34倍,脑靶向指数分别为2.66,2.18,5.34,药物平均滞留时间增加近4倍,提示天麻素鼻用原位凝胶具有一定的脑靶向性与缓释作用。

李楠等^[16]研究发现经鼻给予黄芩苷磷脂复合物混悬液

和原位凝胶后,大鼠脑组织中黄芩苷的浓度高于静注黄芩苷磷脂复合物溶液,且原位凝胶组的脑靶向指数高于混悬液组,嗅区转移率分别为88.8%,79.1%,药物平均滞留时间前者比后者增加近3倍。

4 结语

近年来,脑部疾病发病率不断增加,相关疾病治疗的瓶颈问题在于,如何使药物有效成分顺利透过BBB到达脑组织内发挥治疗作用。在诸多脑靶向给药方式中,以鼻腔给药伤害性最小,易为患者接受。中医经鼻腔给药治病历史悠久,中药经鼻给药发挥其局部或全身治疗作用,特别是经鼻给药发挥中枢治疗作用具有广阔的应用前景^[17-18]。目前,中药经鼻腔给药已有大量的基础性实验研究,包括剂型的选择、辅料的选择、体外释药评价、药代动力学研究、药效学研究、脑靶向性、安全评价等,制剂研究涉及中药单体成分、单味中药及中药复方,因此,经鼻给药脑靶向制剂具有很大的开发潜力和可行性,可以作为今后工作的重点研究方向加以突破。

[参考文献]

- [1] William M Pardridge. Drug targeting to the brain[J]. Pharm Res, 2007, 24(9):1733.
- [2] Gutman R L, Peacock G, Lu R. Targeted drug delivery for brain cancer treatment[J]. J Controlled Release, 2000, 65:31.
- [3] Wu H, Hu K, Jiang X. From nose to brain: understanding transport capacity and transport rate of drugs[J]. Expert Opin Drug Deliv, 2008, 5(10):1159.
- [4] 钟荣玲,黄厚才,杨德功,等.鼻喷雾剂对硝酸甘油所致偏头痛大鼠模型行为症状的影响[J].实验动物科学, 2009, 26(4):20.
- [5] 王瑞,王苏会,闫芸,等.闲庭喷鼻粉剂对青霉素致痫大鼠作用的实验研究[J].北京中医药大学学报, 2009, 32(1):50.
- [6] 石森林,吴瑾瑾,戴文芸,等.灯盏乙素麻醉大鼠鼻腔给药脑内靶向性评价[J].中国中药杂志, 2010, 35(18):2453.
- [7] 陈钢,侯世祥,胡平,等.经内耳途径靶向给药的研究[J].药学学报, 2007, 42(10):1102.
- [8] 王光明,潘艳,孔秋玲,等.羟丙基-β-环糊精包合对组胺脑靶向生物利用度的影响[J].中国实验方剂学杂志, 2011, 17(15):21.
- [9] 潘见,吴泽宇,惠爱玲,等.银杏内酯B及其前药脂水分系数测定[J].时珍国医国药, 2011, 22(10):2397.
- [10] 闫润民,梁超,赵明,等.磁性紫杉醇-四氧化三铁-载药脂质体复合体微粒磁靶向脑内分布的实验研究[J].生物医学工程与临床, 2011, 15(2):103.

姜黄素与类风湿性关节炎的相关实验研究进展

涂燕华^{1,2}, 孙连娜^{2*}

(1. 福建中医药大学药学院生药学教研室, 福州 350108;
2. 第二军医大学药学院生药学教研室, 上海 200433)

[摘要] 对姜黄素在类风湿性关节炎方面的相关研究进行综述, 为姜黄素在类风湿性关节炎方面进一步应用和研究提供参考。对1992-2012年CNKI数据库以题名或关键字为“姜黄素”和/或“类风湿性关节炎”, 以及PubMed数据库系统以题名或关键字“curcumin”或“rheumatoid arthritis”进行检索, 整理近10年来姜黄素在类风湿性关节炎方面的相关研究。在类风湿性关节炎的病程进展中, 姜黄素可针对性地影响滑膜成纤维细胞、细胞因子、基质金属蛋白酶和炎症信号通路。从文献来看, 目前尚缺乏姜黄素与类风湿性关节炎相关性的系统总结, 为此, 作者从多个方面分析并总结两者的相关性, 以期姜黄素在类风湿性关节炎的应用提供依据。

[关键词] 姜黄素; 类风湿性关节炎; 细胞因子; 滑膜成纤维细胞; 基质金属蛋白酶; 信号通路

[中图分类号] R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)19-0310-05

Advances on Curcumin in Treatment of Rheumatoid Arthritis

TU Yan-hua^{1,2}, SUN Lian-na^{2*}

(1. Department of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350108, China; 2. Department of Pharmacognosy, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] To summarize the relevant research on curcumin in treatment of rheumatoid arthritis and provide useful references for the further research. Literatures were collected inform CNKI and PubMed databases from 1992 to 2012. In the pathological process of rheumatoid arthritis, curcumin could influence synovial fibroblasts, cell factor, matrix metalloproteinases and signal pathways. Up to now, there is no systemic summary on the relation between curcumin and rheumatoid arthritis, this paper provides a foundation for the application of

[收稿日期] 20120511(013)

[第一作者] 涂燕华, Tel: 15005936710, E-mail: tutuxiaohutu_1988@163.com

[通讯作者] * 孙连娜, Tel: 021-81871308, E-mail: sssnmr@yahoo.com.cn

[11] 黄静, 何文, 李秀芳, 等. 天麻素纳米脂质体的研制及其脑靶向性的初步研究[J]. 广东药学院学报, 2011, 27(4): 345.

[12] 张海燕, 陈晓燕, 万娜, 等. 壳聚糖修饰栀子苷聚乳酸-羟基乙酸纳米粒的制备及经鼻入脑的靶向性[J]. 中国新药与临床杂志, 2010, 29(6): 448.

[13] 王利胜, 郭琦, 韩坚, 等. 川芎嗪在小鼠血、脑和肝中的药动学研究[J]. 中草药, 2009, 40(6): 935.

[14] 赖宝林, 王利胜, 夏祖猛, 等. 微透析采样技术进行芎冰微乳经大鼠鼻腔给药的脑靶向性研究[J]. 中国药理学杂志, 2011, 46(24): 1906.

[15] 蔡铮, 侯世祥, 杨兆祥, 等. 天麻素鼻用原位凝胶脑靶向性研究[J]. 四川大学学报, 2008, 39(3): 438.

[16] 李楠, 叶英杰, 杨明, 等. 鼻用黄芩苷磷脂复合物原位凝胶脑靶向性研究[J]. 中国药理学杂志, 2011, 46(16): 1254.

[17] 李思佳, 杨俊, 陈锋, 等. 经鼻脑靶向给药研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(14): 289.

[18] 邬伟魁, 张海燕, 宋伟, 等. 中药经鼻腔给药研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(20): 288.

[责任编辑 邹晓翠]