

纳米技术在药学研究中的应用及展望

王锦玉, 仝 燕, 王智民

(中国中医研究院中药研究所, 北京 100700)

摘要: 以纳米技术在药物研究中不同学科的应用为线索, 对近年来国际与国内药学领域里纳米技术的研究进展及展望作一综述。介绍了纳米技术在提高难溶药物的吸收利用度、有效控释药物、改善生物大分子的给药途径、研究药物作用机理、分析药物活性成分及合理开发新药等方面的应用。

关键词: 纳米; 药学研究; 应用进展

中图分类号: R282.6 文献标识码: A 文章编号: 1005-9903(2005)01-0069-04

The Application and Prospect of Nanotechnology in Pharmaceutical Researches

WANG Jin-yu, TONG Yan, WANG Zhi-min

(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

Abstract: This paper reviews the progress on the researches and applications of nanotechnology in pharmaceutical field recent years, including the increasing bioavailability of insoluble medicines and biological molecular, new drug delivery system, drug discovery and mechanism et al.

Key words: Nanotechnology; pharmaceutical research; progress of application

任何物质都是由原子构成的, 物质的性质不仅依赖于原子的种类, 原子的排列形式也发挥着重要的作用, 如果将碳原子重新排列, 就能得到钻石; 如果向沙子中加入一些微量元素, 并将其原子重新排列, 就能制成电脑芯片; 而土壤、水和空气的原子重新排列后就能产生出马铃薯, 听起来是不是有点玄, 但这确实已经被人类想到并做到了, 这就是纳米科技的杰作。一个崭新的 1~100 纳米的世界提供给人类的将是不同于以往任何经验的东西, 它不仅给人类的生活带来了一场革命, 还会使人们再一次感受到: 科学与技术正以日新月异的速度发展着, 远没有终结的时候。

纳米科学泛指研究 1~100nm 之内的物质所具有的物理、化学性质和功能的科学^[1]。纳米技术是 1990 年 7 月在美国巴而的摩召开国际首届纳米科学技术会议上提出的, 是指在纳米尺度下对物质进行制备、研究和工业化, 以及利用纳米尺度物质进行交叉研究和工业化的一门综合性的技术体系。纳米技术其实就是一种用单个原子、分子进行排列组合, 对之进行操作而制造物质的技术。它被国际上公认为 21 世纪最具有前途的技术。纳米技术大概有以下分支: 纳米材料学、纳米电子学、纳米生物学、纳米物理学、纳米化学、纳米机械学、纳米加工学等学科, 其中每一门都是跨学科的边缘学科, 是许多基础理论、专业工程理论与当代尖端高新技术

的结晶, 作为一大类新型的边缘学科, 已成为各国科学家研究的热点之一。

近几年纳米技术迅猛发展, 涉及的学科范围十分广泛, 在此, 仅就国际和国内纳米技术在药学领域的研究进展作一综述。

1 纳米技术在药剂学中的应用

1.1 有利于难溶药物的吸收 难溶药物的吸收一直是困扰医药工作者的难点, 通过高通量筛选技术发现的具有药用潜力的新化合物大多是憎水物质, 还有近 40% 是完全水不溶的, 临床应用的难度较大, 如紫杉醇。纳米技术的发展使这些产品进入市场成为可能, 在增加药物溶解度, 加快药物吸收与分布等方面发挥了重要作用。原因可能是: 当药物的粒径缩小时, 药物与胃肠道液体的有效面积增加, 纳米级的小分子能够穿透组织间隙, 通过人体的毛细血管等从而提高药物的生物利用度, 同时药物粒子达到纳米级别时, 由于量子尺寸效应和表面效应, 药物的溶出度、溶解度与黏附性均增加, 或者形成了亚稳态晶型或无定型, 从而提高了药物吸收的速度与程度。但是随着药物粒径的减小, 粒子的静电骤增, 达到纳米级的药物粒子很容易重新聚集成团。为了解决这个问题, 人们对纳米粒子进行表面改性, 通过表面修饰可以改善或改变纳米粒子的分散性, 提高表面活性。在不同的表面活性剂和水的存在下, 直接将药物粉碎成纳米混悬剂 (Nano suspension), 特别适合于大剂量的难溶性药物的口服吸收和注射给药。开发输送系统的 EPT (Elan Pharmaceutical Technology) 公司已经取得纳米晶体技术 (Nano Crystallogy) 的专

收稿日期: 2004-04-09

通讯作者: 仝燕, Tel: (010) 84027721,

E-mail: tongyan1012@sohu.com

利,这是一种粉碎技术,可使固体药物粒子的粒径从 1~ 5 μm 降到 40nm 以下。这些纳米粒子可以与药物组合,包括口服、注射或喷雾剂。有了这项技术,象阿司匹林、异丁苯甲酸这样的口服抗炎药的达峰时间从 2h 降到 20min^[2]。我国应用纳米科技的一项发明是纳米粒径超微化通用装置,其主要作用是获取大量的纳米结构材料,将物质的大分子进行破碎、乳化、均质、分散,粒化成纳米级粒径的小分子;该装置可以合成药用钙剂的关键原料乳酸钙,它合成的钙剂经口服 98% 的有效成分将被人体吸收,而现有的钙制剂只能被人体吸收约 30%。徐辉碧^[3]等人研究了中药雄黄(主含 As_2S_3) 粒径不同时对 ECV-304 细胞存活率、凋亡的影响。结果表明对应不同粒径($\leq 100\text{nm}$ 、150nm、200nm、500nm)的雄黄凋亡率分别为 68.15%、49.62%、7.51%、5.21%。可见粒径的减小,尤其是当粒径达到纳米级别时,药效得到了显著的增强。目前,纳米中药的开发还多见于矿物药材,例如朱砂、雄黄、石决明、炉甘石等,由于矿物药成分作用相对单一,能在保持原药成分的基础上,使药物有效成分被人体充分吸收,形成独具特色的纳米中药原料。

1.2 纳米控释系统 纳米控释系统从狭义来说,指单纯的纳米缓控释制剂,即延长药物释放时间及在预定的时间内自动以预定的速度释放药物。从广义上说,既包括缓控释制剂,也包括纳米定位释放制剂和纳米靶向制剂。属于纳米控释系统的药物多以纳米粒(nanoparticles)作为药物载体。纳米粒是以高分子物质为辅料,将药物溶解、吸附或包裹于辅料中,分散制成纳米级的固态或液态微粒,是一种新型纳米粒给药系统,一般将其粒径大小界定在 1~ 1000nm^[4],已研究的纳米粒包括聚合物纳米囊与纳米球、药质体、脂质纳米球、纳米乳和聚合物胶囊。

1.2.1 纳米缓控释制剂 可以达到缓释目的的药物剂型较多,鉴于纳米制剂的成本高,除少数可降解的埋剂外,单纯以缓释为目的的纳米粒药物研究较少。Caspar 等^[5]用聚乳酸-羟基乙酸共聚物 370(PLGA 370)制备了天门冬酰胺酶纳米粒,其载药量高,可持续释放活性酶长达 20 天,真正起到缓释的效果。吴道澄^[6]用复凝聚法制备 Se 和 Si 的明胶纳米微粒与单纯 Se 和 Si 对照组相比,体内滞留时间延长 2~ 4 倍,具有缓释作用,生物利用度提高 1.6~ 2.2 倍。Dange 等^[7]报道载有胰岛素的生物降解 PBCA 纳米囊经皮下及肌肉注射给药,降血糖作用可持续 24h,减少了糖尿病患者的注射次数。

1.2.2 纳米靶向制剂 药物靶向性包括靶器官、靶细胞和细胞内靶结构,而这三级靶治疗的方法均可通过纳米控释系统得以完成,载药纳米粒可更精确的靶向定位给药,减少药物的不良反应。纳米粒在体内有长循环、隐形和立体稳定等特点,这些特点均有利于药物的靶向定位,如抗肿瘤药可直接作用于癌细胞而不影响正常细胞的功能;心血管用药可直接用于治疗部位而不在通过体循环引起全身反应;发生在关节、子宫、五官等特殊部位以前无法给药的疾病也可因此得以很好治疗。纳米粒进入血液循环后,可能与血浆蛋白、糖蛋白等多种成分结合,进而作为异物被网状内皮系统(RES)

尤其是肝脏的 Kupffer 细胞所吞噬,致使肝脏药物浓度大大增加,此捕获吞噬过程受到纳米颗粒的粒径大小和表面性质影响,当颗粒足够小(100~ 150nm),表面带疏水基的纳米颗粒很快自血液清除,表面带亲水基的纳米颗粒被 Kupffer 细胞摄取^[8]。张志荣等^[9-11]以米托蒽醌、羟基喜树碱、万乃洛韦等为模型药物,在肝靶向纳米囊的载药机制与提高载药量的方法等方面取得突破性进展,在国内首先证实了纳米囊对肝细胞的通透性,并通过电镜在肝细胞中观察到了纳米囊。抗肝癌及抗肝病病毒药物经制成纳米囊后,药物具有显著的肝靶向性,其抗肝癌和抗肝病病毒的药理作用明显提高。纳米粒的靶向作用也同时适用于网状内皮系统的其它组织器官,如脾、淋巴及骨髓等。相反,如果想使载药微粒逃离 RES 系统,也可以通过对载药微粒进行表面修饰,用高分子化合物如聚乙二醇(PEG)覆盖表面或者与单克隆抗体结合,不被 RES 系统吞噬,达到较好的治疗效果。在靶向纳米制剂中,磁性纳米粒也得到了人们的广泛关注。放线菌素 D、纤维素酶、丝裂霉素、寡核苷酸、阿霉素等均被研制成磁性纳米粒载药制剂。张德阳等^[12]将 Fe_3O_4 泥糊,盐酸阿霉素,人体血清白蛋白按一定比例混合,通过在棉籽油中超声乳化,加热变形,乙醚洗涤等工艺制作出磁性阿霉素白蛋白纳米粒,包封率达到 98.3%,用此方法得到的阿霉素白蛋白纳米粒具有磁性稳定,靶向性强,药物包封率高,释药速度可控制的特点,为靶向药物治疗提供了可靠的载药工具。另外,机体有许多天然的生物屏障,如血脑屏障、血眼屏障、细胞生物膜屏障等,保护机体不受损伤,但也给一些病变的治疗带来困难,随着载药微粒靶向问题的解决及与细胞有较大亲和力的基质的研制,将会有特效药物被输送到上述屏障部位来治疗目前不得不手术的疾病。研究发现,阿霉素除上述将其制成磁性纳米球以外,还可以用吐温 80 包衣制成阿霉素 PBCA 纳米粒,大鼠静脉注射后,脑组织药物浓度比没有经过吐温包衣的 PBCA 纳米粒高 60 倍,表明通过吐温 80 的修饰可以大大促进药物通过血脑屏障,同样,Schroeder 等^[13]将氟标识的亮啡肽类药 Dalargin 装载到表面用吐温 80 修饰的聚氧基丙烯酸丁酯上,给小鼠静脉注射,通过测定不同组织的放射性,发现脑中 Dalargin 含量有显著提高,从而起到镇痛作用。类似研究的药物还有甲硫脑啡肽、咯哌丁胺、筒箭毒碱、N-甲基 D 天冬氨酸、受体拮抗剂 MRZ2/576 等多种药物。

1.2.3 肽类及蛋白质纳米制剂 随着分子生物学及其技术的发展,肽类及蛋白质显示出优于传统药物的治疗效果,但这类药物有其固有的缺点,口服易被蛋白水解酶降解,半衰期短,需要重复注射给药。胰岛素是这类药物的典型代表,糖尿病患者目前最有效的维持血糖正常浓度的办法就是注射胰岛素,但注射给患者带来很大的不便,如能改为口服给药则较为理想,然而作为多肽激素,若不经特殊包埋技术处理而直接口服给药的话,其生物利用度只有 0.1~ 2%,没有临床使用价值。其原因主要有三:第一,在胃液酸性环境和消化道中各种蛋白酶作用下,胰岛素易降解失活;第二,胰岛素分子量已达 6000 左右,且分子间有很强的聚合趋势,从

而难以通过扩散被胃肠壁的上皮细胞层吸收:第三,肝脏的首过效应。利用纳米粒作为多肽与蛋白质药物的载体,口服后主要通过小肠的 Peyer's 结(主要是 M 细胞摄取)而进入循环系统;同时利用纳米粒的粒径较小,可穿过肠系膜的细胞间通路进入循环的机制设计口服多肽纳米制剂,该机制主要依赖于粒子的粒径、亲脂性、电荷及聚合物的组成来实现,如 Dange 等^[7]用界面聚合方法制备的聚氰基丙烯酸异己酯口服胰岛素纳米囊,给禁食的糖尿病大鼠单次灌胃后,第二天血糖下降 50%~60%,按每公斤体重 50 单位胰岛素,以纳米粒形式给药,降血糖作用可维持 20d,而在同样条件下,口服游离胰岛素却无降低血糖作用。

1.2.4 纳米定位释放制剂 结肠中消化酶活性低,内容物滞留时间可长达 10~24h,并存在大量偶氮还原酶与多糖酶(糖苷酶),这些特性使得结肠有可能成为吸收的最佳部位。利用偶氮聚合物、果胶和葡聚糖等载体包裹胰岛素并添加结肠吸收促进剂,使胰岛素结肠定位给药成为可能。Saffran 等^[14]用交联剂 4,4'-二乙烯基偶氮苯共聚聚乙基甲基丙烯酸酯与苯乙烯得到的偶氮聚合物包裹胰岛素与加压素,大鼠口服后 5h 出现低血糖与抗利尿作用,该时间与药物从胃转运到结肠的时间相当。另外,发现用偶氮聚合物作为骨架材料或包衣材料制成胰岛素微丸,加入水杨酸类作为吸收促进剂,口服后,可有效避免胃及小肠酶的破坏,到达结肠近端后,衣层降解药物释放,可产生明显降血糖作用。非淀粉类多糖(食用纤维和木质素)与短链直链淀粉也可作为胰岛素包裹材料,它们可抵抗小肠内源性酶的作用,只能作为细菌酶的底物被结肠中微生物发酵降解。有较好的结肠定位释药性能。肠溶性材料如丙烯酸树脂制备的口服纳米粒也可以达到结肠定位释放的效果。

2 纳米技术在药理学中的应用

在药理学研究上,人们发明了纳米传感器(Nanosenor),这种设备的尖端直径很小,可以插入活细胞内而又不严重干扰细胞正常生理过程。通过这种方法,能够获得活细胞内大量的动态信息,反映机体的功能状态并深化对生理及病理过程的理解,为药理学研究提供了精确的细胞水平模型。此外,随着受体药理学研究的发展,发现受体不仅可以识别并选择性结合生物活性物质,而且也是大多数药物发挥药理作用的主要对象。以前,人们利用分子克隆技术获得受体蛋白的一级结构,这一方法步骤繁多,技术复杂,而 DNA 纳米技术可以利用荧光纳米粒直接探测到单链 DNA 分子的序列,为受体药理学的进一步发展奠定了技术基础。如 Mirkin 等^[15]利用 DNA 介导的纳米金颗粒与烷基基修饰的寡核苷酸共价键结合形成探针可与目的多核苷酸序列杂交的原理,建立了比色法检测特定 DNA 序列的新方法。该方法具有高度的选择性和较好的灵敏度,可用于斑点杂交,芯片检测等领域。此外,通过对纳米药物的药理药效实验,发现了一些物质的纳米级微粒会呈现出传统概念上微粒所没有的新的药理活性。这使开发新的药物成为可能。例如:单质硒几乎无生物活性,而杨陟华等^[16]发现纳米硒(一种经蛋白介导转化

而成的纳米级无定形硒)对小鼠的免疫和氧化损伤有保护作用。无机纳米粒强大的离子交换能力和极化力可与肿瘤细胞表面发生作用,或进入癌细胞内,与其中某些组分发生作用,从而产生抑制癌细胞的作用^[17]。应用纳米技术以氟石和磷酸盐为载体的无机银离子抗菌药具有抗菌力强、抗菌谱广、不良反应少、无耐药性和理化性质稳定等优点。李彦峰等^[18]研究的新型抗菌材料光催化半导体材料纳米氧化锌,与有机抗菌剂相比,具有广谱、耐久和安全的特点;经实验证明纳米氧化锌具有较强的持久抗菌性能,对人肠杆菌、金黄色葡萄球菌等致病菌有强烈的抑制和杀灭作用,抗菌能力随着纳米氧化锌浓度的提高而提高。

3 纳米技术在药物分析中的应用

目前,由直链烷烃,表面活性剂和缓冲液通过超声处理组成的纳米级微乳液滴,在分离分析化学中显示出较大的优势。微乳液最初用于高效液相色谱,1991 年,Waterai 将其应用于毛细管电泳色谱,最初主要用于测定疏水常数;近年来,毛细管微乳液电泳的研究主要集中于分离分析一些难溶于水的中性化合物及其机理的研究。和其他电泳模式相比,它可分析化合物的极性范围更宽,分离容量更大,尤其适合分析具有疏水性的大环化合物^[19]。在分析中药活性成分及含量测定等方面将有更加广阔的发展前景。

4 纳米技术在药物化学中的应用

人们通过纳米机械装置如扫描隧道显微镜(SEM),可在自然条件下对蛋白质、核酸和多糖等生物大分子进行原子级直接观察,获得病原微生物、寄生虫等致病原的分子或细胞在纳米尺度的结构信息。通过计算机模拟程序,设计出专门破坏致病原的蛋白质或更多合理的新化合物,有助于确定正确的药物设计研究方向。另外,在药物合成反应中,具有纳米结构的催化剂性能十分优越,粒径的缩小使纳米催化剂的比表面积骤增,从而增加了大量的活性中心,使催化效率显著提高。目前,可直接用纳米微粒如铂黑、银、氧化铝、氧化铁等在高分子聚合物氧化、还原及合成反应中作催化剂,大大提高了反应效率和产品收率。

5 纳米技术展望

随着数学、物理学、化学、光学等学科基础研究的进展,纳米技术的应用将更为广阔,诺贝尔奖获得者 Ronald Hoffmann 说:“纳米技术是控制具有复杂特性的大大小小结构的真正方法,它是未来的方法”。纳米技术的发展趋势:(1)在纳米尺度上按照预定的对称性与排列制备具有生物活性的蛋白质、核酸,在纳米材料与器件中植入生物材料,使其兼具生物功能和其他功能,使人造器官的排斥率降低,模拟人体组织成分、结构与力学性能的纳米生物活性仿生医用复合材料是一个非常重要的研究方向;(2)纳米技术与分子生物学技术相结合,将有助于生物大分子各级结构与功能的破译,动植物的基因改善和测定 DNA 的基因芯片研制等;(3)纳米技术将使诊断、检测及治疗技术向微型、微观、微量、微创及快速、动态、智能化方向发展,使用极微小的医疗器件,将对人体组织的损害降到最低程度,通过生物传感器实现对

疾病的早期检测; (4) 纳米生物导弹将直接用于治疗各种细胞水平的疾病, 对病变组织和细胞有特异性杀伤作用。将基因或药物输送到癌细胞和器官以达到直接的治疗效果; (5) 纳米技术应用用于分子之间的相互作用、分子复合物和分子组装的研究, 将在病毒结构、细胞器结构细节和自身装配机制上取得进展; (6) 纳米微电子控制的纳米机器人的问世将会使人类的医疗发生深刻的革命, 是纳米生物学研究的热点, 将酶和纳米齿轮结合制成纳米机器人注入血管内, 进行人体全身检查和治疗, 例如直接消除脑血栓, 清除心脏动脉脂肪沉积物, 吞噬病菌, 杀死癌细胞等。

6 结语

虽然纳米技术的诞生, 使人类看到了更加光明的未来, 但纳米药物的应用范围却不能任意扩大, 有些药物达到纳米级别时, 药理与毒理方面都可能会有所变化, 尤其是含有多种成分, 对机体进行整体调节作用的中药, 生物活性增强的同时, 是否产生新的药理作用, 毒副作用是否大幅度增加等问题是值得深思和研究。

纳米技术、信息技术和生物技术是人类二十一世纪的三大基本战略技术, 作为信息技术和生物技术的共同基础的纳米科学技术, 当然倍受关注: 这是纳米科学技术事业之幸, 也是其健康发展的保障, 将其科学合理的应用于医药领域, 将为人类的健康事业做出巨大的贡献。

参考文献:

[1] 王世敏, 许祖勋, 傅晶. 纳米材料制备技术[M]. 北京, 化学工业出版社, 2002, 1.
[2] 钱跃言. 不溶药物的输送[J]. 浙江化工, 2001, 32(4): 57.
[3] 徐碧辉, 杨祥良, 黄开勋. 雄黄抑制小鼠肉瘤 S180 的尺寸效应的初步研究[J]. 武汉大学学报(自然科学版). Mar. 2000, 288-289.
[4] 陆彬. 纳米粒给药系统[J]. 中国药师, 2003, 6(7): 399.
[5] Gaspar MM, Blanco D, Cruz ME, et al. Formulation of L-asparaginase loaded poly (lactide-co-glycolide) nanoparticles: influence of polymer properties on enzyme loading, activity and invitro release[J]. J Controlled Release, 1998, 52(2):

53.
[6] 吴道澄. 硒和锶明胶纳米微粒的制备及其代谢动力学[J]. 营养学报, 2003, 25(1): 74-78.
[7] Dange C, Michel C, Aprahamian M, et al. New approach for oral administration of insulin with polyalkylcyanoacrylate nanocapsules as drug carriers[J]. Diabete, 1988, 37: 264.
[8] David S, Biomedical applications of nanotechnology-implications for drug targeting and gene therapy[J]. Trends Biotechnol, 1997, 15: 217-224.
[9] 张志荣, 钱文景. 肝靶向米托蒽醌白蛋白微球的研究[J]. 药学学报, 1997, 32(1): 72.
[10] 张志荣, 路伟. 肝靶向羟基喜树碱缓释毫微粒的研究[J]. 药学学报, 1997, 32(3): 222.
[11] 张志荣, 何勤. 肝靶向万乃洛韦毫微粒的研究[J]. 药学学报, 1998, 33(9): 702.
[12] 张德阳. 磁性阿霉素白蛋白纳米粒的研制[J]. 中国现代医学杂志, 2001, 11(3): 1-3.
[13] Schroder U, Sabel BA. Nanoparticles, a drug carrier system to pass the blood-brain barrier, permit central analgesic effect of i. v. Dalargin injection[J]. Brain Res, 1996, 710: 121-124.
[14] Saffran M, Kumar GS, Savariar C, et al. A new approach for the oral administration of insulin and other peptide drug[J]. Science, 1987, 233: 1081-1084.
[15] 谷宇, 何农跃. 纳米金标记法在 DAN 检测及基因芯片技术中的应用[J]. 中国药科大学学报, 2003, 22(2): 170-182.
[16] 杨陟华, 朱茂祥, 龚治芬, 等. 纳米硒对 D-半乳糖所致小鼠免疫和氧化损伤的保护作用[J]. 微量元素与健康研究, 1999, 16(1): 4-6.
[17] 夏东, 刁路明, 杨飞, 等. 无机纳米粒子对人肺癌细胞 A549 和小鼠成纤维细胞 L929 生物学特性的研究[J]. 湖北医科大学学报, 2002, 21(2): 109-111.
[18] 李彦峰, 汪斌华, 黄婉霞, 等. 纳米无机抗菌材料抗菌性能研究[J]. 化工新型材料, 2002, 30(6): 44-46.
[19] 薄涛. 毛细管微乳电泳色谱在药物分析中的应用[J]. 首都医药, 2002, 11: 51-52.