

纳米药物的靶向作用及不良反应

白 荣

Targeting and adverse reactions of nanometer drugs

Bai Rong

Abstract

OBJECTIVE: To explore targeting of nanometer drugs and the adverse reaction during disease treatment.

METHODS: The first author retrieved China National Knowledge Infrastructure with the key words of "nanometer drug, nanometer particle, drug carrier, targeting, adverse reaction" for articles published from 2001 to 2009 in Chinese. The articles addressing close content of targeting and adverse reactions of nanometer drugs were included, and Meta analysis, irrelevant or duplicated articles were excluded. Finally, 18 articles were included. We summarized the present studies concerning targeting and adverse reactions of nanometer drugs.

RESULTS: Compared with common drugs, nanometer drugs had great surface area, strong chemical activity, and rapid rate of absorption. Nanometer drugs process a superiority compared with common drugs in aspects of traversing various barriers of the body, controlling release speed of drugs, and setting drug targeting.

CONCLUSION: Compared with previous drugs, the targeting nanometer drugs present significant targeting. *i.e.* it can bring drugs to the targeting site. It not only can elevate curative effects, but decrease adverse reactions. Nanometer drugs as a new preparation provide a new thought for treating some refractory diseases, and bring a reformation for medical research. However, some nanometer materials show toxic properties, and especially the outcomes of interaction of nanometer materials to human or environment are still unclear. Therefore, the biological effects, action mechanism and elimination measures of toxicity of nanometer materials should be completely studied prior to the nanometer materials are made into commercialization products, which will bring a basic rationale for reasonable application of nanometer materials.

Department of
Pharmacy, Renhe
Hospital, China Three
Gorges University,
Yichang 443001,
Hubei Province,
China

Bai Rong,
Pharmacist-in-
charge, Department
of Pharmacy, Renhe
Hospital, China Three
Gorges University,
Yichang 443001,
Hubei Province,
China
brlk933@163.com

Received: 2009-12-01
Accepted: 2010-01-02

Bai R. Targeting and adverse reactions of nanometer drugs. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(8): 1463-1466. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

目的: 探讨纳米药物的靶向作用及其在疾病治疗中的不良反应。

方法: 由第一作者以“纳米药物, 纳米微粒, 药物载体, 靶向作用, 不良反应”为检索词, 在中国期刊全文数据库(CNKI: 2001/2009)中, 采用电子检索的方式进行文献检索, 语言设定为中文。纳入主题内容与纳米药物的靶向作用及不良反应联系紧密的文章, 排除 Meta 分析、与主题无关的文章及重复性研究。共纳入 18 篇文章, 归纳总结纳米药物靶向作用及不良反应的研究现状。

结果: 纳米药物与普通制剂的药物相比, 具有较大的表面积、较强的化学活性、较快的吸收速度, 在通过生物体的各种屏障、控制药物的释放速度、设定药物的靶向性等许多方面, 纳米药物都具有一般药物不可替代的优越性。

结论: 靶向性纳米药物制剂与以往药物剂型比较, 最突出的优点是具有明显的靶向性, 也就是说它能将药按设计途径输送到药物的靶位。不仅可提高疗效, 而且可降低药物的不良反应。纳米药物作为崭新的一类制剂, 为治疗一些难治性疾病提供了崭新的思路, 给医药界带来了观念性变革。但一些纳米材料显示出毒性特征, 特别是纳米材料与人体或环境相互作用的后果还不清楚。因此在纳米材料被加工成商业化产品之前, 应充分研究其生物学效应、作用机制及其毒性的消除措施, 为合理利用纳米材料奠定理论基础。

关键词: 纳米药物; 纳米微粒; 药物载体; 靶向作用; 不良反应

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.08.032

白荣. 纳米药物的靶向作用及不良反应[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(8):1463-1466. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

三峡大学仁和医
院药剂科, 湖北省
宜昌市 443001

白 荣, 女, 1962
年生, 河北省新河
市人, 回族, 主管
药师, 主要从事医
院药学方面的研
究。
brlk933@
163.com

中图分类号:R318
文献标识码:B
文章编号:1673-8225
(2010)08-01463-04

收稿日期: 2009-12-01
修回日期: 2010-01-02
(20100113003/G·Q)

0 引言

纳米技术(nanotechnology)是世纪科技发展的重点, 是一次技术革命, 国内已把纳米研究列入国家重点发展领域并在医药学领域也给予了较大力度的支持。随着研究的深入, 纳米材料在药学领域中得到了广泛的应用。在技术不断进步的过程中, 人们从实现靶向治疗以及提高药物利

用度等方面考虑, 把目光更多地集中到了能够作用于细胞水平的医学技术领域上。为了实现靶向治疗及提高药物利用度等目的, 一类具有智能效应(如热敏感、pH敏感、磁敏感以及光敏感等)的纳米材料已被应用到细胞水平治疗疾病的领域中。它们是通过药物靶向缓释、热效应和可控机械力等方式, 杀死靶组织内的病理细胞, 进而实现疾病的治愈。本文仅就纳米药物的靶向作用及其在疾病治疗中的不良反应作一论述。

1 资料和方法

检索策略: 由第一作者以“纳米药物, 纳米微粒, 药物载体, 靶向作用, 不良反应”为检索词, 在中国期刊全文数据库(CNKI: 2001/2009)中, 采用电子检索的方式进行文献检索, 语言设定为中文。

纳入标准: 主题内容与纳米药物的靶向作用及不良反应联系紧密的文章。

排除标准: ①Meta分析。②与主题无关的文章。③重复性研究。

文献检索结果: 共检索到27篇文献。由作者按纳入及排除标准筛选后, 共纳入18篇文章。归纳总结纳米药物靶向作用及不良反应的研究现状。

2 结果

2.1 纳米材料在医学中的应用 在医学领域, 纳米材料的应用近年来虽刚刚开始, 但随着人们对其独特性能的深入认识和开发, 在疾病的诊断、治疗以及卫生保健等方面将发挥重要的作用。

在诊断方面的应用: 在影像学诊断中, 纳米粒可被广泛应用。例如, 静脉注射纳米氧化铁造影剂以后, 氧化铁颗粒被血液带到身体的各部位, 但只在肝脏和脾脏被网状内皮细胞吸收。恶性肿瘤组织仅含极少量的网状内皮细胞, 只能吸收少量氧化铁。纳米氧化铁造影就是利用正常组织和恶性肿瘤组织之间的这种功能差别, 显示出其对病灶诊断的特异性。由于纳米氧化铁在正常组织和肿瘤组织的数量不同, 会造成信号强度的差别, 因此病灶与正常组织在磁共振图像上会有较大的对比。肝癌患者由于早期没有明显症状, 一旦发现常已到晚期, 难以治愈, 因而早期诊断极为重要。

在治疗方面的应用: 目前, 恶性肿瘤的常规治疗方法有手术、放疗、化疗、介入治疗、聚焦超声刀、伽玛刀等。手术不能切除肉眼看不到的微小转移病灶, 如术后不注意后续治疗, 肿瘤会很快转移复发。放疗对正常组织可造成永久性有时甚至是致命性损伤。化疗对正常组织的损伤, 不仅有各种毒副作用, 还使免疫系统处于抑制状态, 体质下降。介入治疗、聚焦超声刀、伽玛刀等治疗手段都属于局部治疗, 不能解决全身转移和复发问题。在技术不断进步的过程中, 人们从实现靶向治疗以及提高药物利用度等方面考虑, 把目光更多地集中到了能够作用于细胞水平的医学技术领域上。作为药物载体纳米材料在医学领域中的应用, 最引人注目的是作为药物载体。纳米粒用作药物载体的显著优势即靶向定位, 载药纳米粒可作为异物而被巨噬细胞吞噬, 在网状内皮系统聚集, 将磁性纳米颗粒与药物结合, 注入到人体内,

在外磁场作用下, 药物向病变部位集中, 从而达到定向治疗的目的, 将显著提高肿瘤的药物治疗效果。龚连生等^[1]用放射性标记的阿霉素白蛋白磁纳米粒进行肝癌治疗的研究, 结果发现, 在肿瘤区加磁场之后, 肿瘤组织的放射活性为正常肝组织的20倍。他们的研究还发现, 在对照组没有磁场的条件下, 肿瘤组织的放射活性也较正常肝组织的放射活性高倍, 说明纳米粒本身对肿瘤组织有一定的选择性。鼻咽癌是中国华南地区特别是广东省最常见的恶性肿瘤之一。目前认为放射治疗是鼻咽癌的根治手段, 但5年生存率仅50%左右, 化学治疗对原发灶的控制和防止或减少远处转移有十分重要的作用。国内外研究表明, 顺铂是治疗头颈肿瘤最有效的药物之一, 但存在血循环停留时间短、毒副作用大、易产生耐药性等缺点。因此, 有必要寻找高效而低毒的衍生药物或给药方法。靶向化疗为本问题的解决提供了新的手段^[2]。

2.2 纳米药物制剂的制备方法 纳米技术已在药物制剂领域被广泛深入地研究和应用, 通过纳米技术可制成载药纳米微粒和纳米药物制剂。纳米技术在医药和环保方面的应用是很广泛的, 它可以诊断只有几个癌细胞的早期癌症。药剂学一般将纳米粒的尺寸范围界定为1~10 nm, 该范围包括>100 nm的微米粒子。用纳米技术可制成两类纳米粒: ①载药纳米微粒。②纳米药物制剂。后者是指直接将原料药加工成纳米粒, 其实质是微粉化技术和超细粉技术的发展。以纳米囊、脂质体等纳米制剂为药物载体, 已应用于抗肿瘤药物、抗寄生虫药物、抗菌药物、激素类药物、酶、解毒药等多种药物。而某些不载药物、无毒性、非刺激性的表面活性纳米乳剂或纳米脂质体本身就具有广谱的抗菌、抗包膜病毒、抗真菌活性。值得注意的是, 近年来对传统中药的纳米剂型改造研究亦逐步开展起来, 如中药微囊制剂, 中药缓释、控释制剂和靶向制剂等方面的研究已取得一定的成果。在深入研究中药的成分、药效、体内吸收、分布代谢的基础上, 采用纳米制剂的制备工艺, 克服传统中药制剂的缺点, 提高中药的疗效, 降低不良反应, 已成为中药现代化的新兴生长点^[3]。

生物降解聚合物长循环纳米技术是世纪战略技术的制高点, 其主要内容是纳米粒子、纳米结构、纳米材料和纳米器件。药物传输系统中的纳米粒及相关技术主要用于促进药物溶解、改善吸收、提高靶向性从而提高有效性等。通过直接操纵单个原子、分子来组装和创造具有特定功能的新物质, 使其物理、化学及生物活性产生意想不到的巨变, 其中用作抗癌药物载体是纳米粒的最有价值的应用之一^[4]。

纳米药物的制备方法: ①固相法是通过从固相到固相的变化来制造粉体药物。目前很多中药的纳米制剂是固相法获得的。②气相法是直接利用气体或者通过各种手

段将物质变成气体,使之在气体状态下发生物理变化或化学反应,最后在冷却过程中凝聚形成纳米微粒的方法。③液相法以均相的溶液为出发点,通过各种途径使溶质与溶剂分离,溶质形成一定形状和大小的颗粒,经热解或水解等处理后得到纳米微粒。④微乳液法是利用两种互不相溶的溶剂在表面活性剂的作用下形成一个均匀的乳液,从乳液中析出固相^[5]。

智能化药物制剂:所谓智能化药物制剂,是指能依据病理变化将药物送到指定的病变部位,发挥出药物的最大疗效,而对正常组织的伤害降到最低限度的药物制剂。同时能控制药物的释放速度,使血药浓度稳定在安全有效的范围的药物制剂。该类药物制剂广泛用于实质性肿瘤的治疗。新的药物制剂的特点是:药物能主动或被动地流向或滞留在靶位,并且根据病理变化决定药物的释放速度。流向或滞留在靶位的方式有:①依据机体不同组织部位对不同大小微粒的滞留性不同而建立的称为被动靶向,如微球剂、毫微球剂、脂质体、复乳等。②利用生物的复合体,免疫机能而设计的靶向给药系统,如肝细胞上存在的糖蛋白复合体,因此采用糖蛋白做药物载体将药物导向肝细胞,又如利用肿瘤单克隆抗体将药物导向肿瘤细胞。智能化药物制剂是当前药学界研究的核心内容之一。

2.3 纳米药物制剂的作用 制备药物缓释制剂纳米药物制剂不但可以增强难溶药物的溶解速率并改善其吸收,而且按载体材料,还可使一些在体内被快速代谢失效的速溶药物减慢溶出度,延长体内的药效时间。目前采用类脂、薄膜、糖脂、可生物降解材料、亲水性凝胶等材料作为药物载体,即可达到此目的。现已制成含药的纳米囊、纳米球、脂质体等药物微粒在体内随着其载体的缓慢降解而逐步溶出,达到溶解速率过快的药物在体内的缓慢释放,延长药效的目的。

纳米药物制剂可透过人体内各种屏障。

纳米药物制剂在诊断和辅助治疗中的应用目前用于诊断的纳米制剂如造影剂、定位剂、染色剂等发展很快,现已有多种应用于临床。如纳米氧化铁造影剂静脉注射后,只被肝脏和脾脏的网状内皮细胞吸收,恶性肿瘤细胞不能大量吸收氧化铁。利用这种正常细胞和恶性肿瘤细胞之间的功能差异发现病灶。

中药的有效部位中或复方中药的提取物中的有效成分很难自动运送到人体的病患部位,只有利用特定技术才可能有效地将中药运送到预防疾病部位发挥药物作用效果。药物颗粒纳米化后可以将药物输送到身体任何极微细的组织管道(如血管、支气管)及疾病变异的组织细胞(如肿瘤细胞)中,因此可大幅度地提高药物的定位性、时效性和功效,使疾病能更有效地得到控制和治疗。并可降低某些中药的副作用,提高治疗效果^[6]。在中药开发中的应用借助纳米技术,可在纳米中药的制药

技术、药效研究等方面建立一系列具有自主知识产权的专利技术和创新方法;纳米技术的应用,可显著提高中医药的现代化和标准化程度,加速中医药与国际医药业发展接轨的步伐,更有利于药物的规范化研究、开发、生产、管理;纳米技术不但可大幅度提高药物的活性和生物利用度,甚至可能产生新的药效及降低毒副作用,并有极强的靶向作用;通过纳米技术,可减少患者用药剂量,从而节约有限中药资源。

2.4 纳米药物制剂的不良反应 纳米材料给肿瘤的诊断治疗带来了新的机遇,展示出诱人的美好前景。但是,如何科学、合理地应用纳米材料,也面临着新的挑战。如纳米材料的新特性对生产者、消费者、公共场所与环境可以引起新的危险。一些纳米材料显示出毒性特征,特别是纳米材料与人体或环境相互作用的后果还不清楚。这些危险与不确定性高度提示纳米技术应该被视作为双刃剑,在纳米材料被加工成商业化产品之前,应充分研究其生物学效应、作用机制及其毒性的消除措施,为合理利用纳米材料奠定理论基础^[7]。

口服制剂的研究中多种药物由于颗粒较大,水溶性差及胃肠黏膜细胞难吸收的原因,使其口服生物利用度很低。通常以静脉给药为主增加了患者的精神、经济负担及感染的机会,当今许多药学工作者在研究改进这些药物的口服制剂。而纳米药物口服制剂的出现克服了上述诸多不足。如将顺铂制成纳米微晶进行小鼠灌胃实验,由于微晶粒径小,表面积大,与胃肠黏膜接触面积广,接触时间长,从而使顺铂的生物利用度明显提高,且能在胃组织及血液中较长时间内保持较高浓度,对胃癌及卵巢癌等有较好的治疗作用。纳米囊的研究为许多口服药物提供了理论依据。将纳米药物包被上一层脂质体,脂质体是可以包裹水溶性或脂溶性药物的磷脂双层小囊,亲水性纳米药物可被包裹在囊中。而脂溶性纳米药物则结合在磷脂疏水双层内,通过控制脂质体内YV值或加入反离子使药物稳定,存在于这些小的油滴中的药物快速分布于整个胃肠道减少了药物与胃肠黏膜直接接触引起的刺激。细小油滴的巨大比表面积显著提高了水不溶性药物的溶出,提高了药物的生物利用度,避免了水不稳定药物的水解及药物对胃肠道的不良刺激。自乳化释药系统的研究自乳化释药已成为当今药物研究的一个热点^[8-9]。

3 讨论

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为1~100 nm物质的技术。纳米技术已在药物制剂领域被广泛深入地研究和应用,通过纳米技术制成载药纳米微粒和纳米药物制剂。纳米药物与普通制剂的药物相比,具有较大的表面积、较强的化学活性、

较快的吸收速度,在通过生物体的各种屏障、控制药物的释放速度、设定药物的靶向性等许多方面,纳米药物都具有一般药物不可替代的优越性。靶向性纳米药物制剂与以往药物剂型比较,最突出的优点是具有明显的靶向性,也就是说它能将药按设计途径输送到药物的靶位。当前大多数纳米药物制剂的靶向性研究都选择肿瘤细胞为靶位。研究的目的是:将药物送到特异的组织、器官,甚至单个细胞、细胞器区域浓集或释药,使药物在靶位保持有效浓度和足够的时间,而摄取到全身的剂量很少。这样不仅可提高疗效,而且可降低药物的不良反应。纳米药物作为崭新的一类制剂,为治疗一些难治性疾病提供了崭新的思路,给医药界带来了观念性变革,已受到医药界的广泛关注^[10-18]。

4 参考文献

- [1] 龚连生,张阳德.磁性化疗纳米粒治疗大鼠移植性肝癌[J].中国现代医学杂志,2001,11(3):14-16.
- [2] 黄水仙,谢民强,李仲汉,等.改性载顺铂磁性纳米药物靶向治疗鼻咽癌的实验研究[J].中国现代医学杂志,2007,17(24):2974-2978.
- [3] 王凤秀,王军.纳米药物制剂的研究现状[J].医药导报,2005,24(10):925-926.
- [4] 仇君,黄丽娟,张丽香.纳米药物和纳米载体系统[J].中国药业,2004,13(3):28-29.
- [5] 陈智成.纳米药物研究进展及前景展望[J].医药世界,2006,8(10):73-74.
- [6] 张敏,丁安伟,张丽.纳米药物的药代动力学研究概述[J].中华中医药学刊,2008,26(1):127-128.
- [7] 彭坤,甘晓玲,段巧玲,等.智能纳米材料在细胞水平治疗疾病时的应用[J].中国组织工程研究与临床康复,2009,13(29):5763-5766.
- [8] 蔡波涛,薛大权.靶向长效纳米粒的研究现状及展望[J].数理医学杂志,2009,22(1):83-84.
- [9] 陈帅君,谢民强,王蕾,等.顺铂磁性纳米药物的安全性评价[J].中国药房,2008,19(25):1941-1943.
- [10] 曹献英,杜晶晶.纳米技术在医学中的应用[J].医学综述,2009,15(7):969-971.
- [11] 彭坤,甘晓玲,段巧玲,等.智能纳米材料在细胞水平治疗疾病时的应用[J].中国组织工程研究与临床康复,2009,13(29):5763-5766.
- [12] 易承学,余江南,徐希明.纳米药物载体在中药制剂研发中的应用[J].中国中药杂志,2008,33(16):1936-1940.
- [13] 崔大祥.纳米材料在肿瘤生物治疗中的潜在应用[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2006,13(2):79-82.
- [14] 张阳德,肖志刚,张浩伟.载药纳米粒在肝癌靶向治疗中的研究进展[J].中国医学工程,2005,13(6):609-613,616.
- [15] 董岸杰,邓联东.可生物降解聚合物纳米胶囊型药物载体及组合胶囊的药物控制释放[J].中国医学工程,2005,13(2):128-131.
- [16] 刘新生,张阳德,王欣,等.纳米技术在疾病治疗中的应用现状与展望[J].新乡医学院学报,2004,21(2):143-147.
- [17] 孙晶,房学强,崔晔.纳米药物的研究现状[J].药学服务与研究,2003,3(2):87-89.
- [18] 张文萍,张志耘.我国纳米技术在药学领域中应用现状[J].天津药学,2002,14(5):17-20.

2010-02/2011-02 《中国组织工程研究与临床康复》 (CRTER)杂志执行编委名单

经过审稿工作的考核及编委会讨论,聘任下述专家为本刊执行编委,聘任时间为2010年2月至2011年2月,任期1年。感谢这些执行编委和审稿专家为保证本刊客观、公正、及时、规范的审稿工作所做出的贡献。

干细胞研究方面:

邓宇斌 黄一虹 金哈斯 吕晓霞 章涛 周高速

生物材料研究方面:

于美丽 陈忠敏 张良珂

生物工程相关研究方面:

邹凌

骨科相关研究方面:

陈华江 侯黎升 伍骥 许伟华 崔新刚 戴钟铨 夏长所 阎作勤 杨民 陈建文

神经系统相关研究方面:

孙红梅 肖农 步星耀 陶陆阳 吴正治 薛一雪

杨红旗 尤永平 张开刚 赵斌 朱元贵 邹仲敏

外科相关研究方面:

李曙明 张更 朱亮

五官及整形研究方面:

康宏 杨壮群 胡敏

内科及运动医学相关研究方面:

黄元华

心内科相关研究方面:

褚银平 孔宏亮 钟久昌

中医相关研究方面:

杨华元

其他相关研究方面:

陈晓 陈丽新

CRTER杂志执行编委及青年审稿人应具备的条件:教学医院科研或临床工作者,有副高或以上职称者;或主治医师+博士+海外学习或工作经历(最好)。

执行编委的工作任务:①能提出对文章选题、科研设计、学术水平、创新性、严谨性及对文章具体内容修改的质疑和评价。②对每篇所审文章的研究背景、创新要点、应用意义、不足之处等要给予150~200字的综合评价。③审稿时间为每篇3~7天,对文内修改可在word版上直接以批注形式修改。④聘用时间为1年,能够完成工作者,将连任下一届,不能完成相应工作时,下一届将不再被聘任,下一届聘任时间为1年后的同一月份。被聘者将收到聘书和在杂志上发出聘任公告的杂志。

按照上述条件愿意成为本刊执行编委或青年审稿人的专家可自荐,可登陆<http://oa.crter.org/zglckf/ch/index.aspx>在线申请,或将信息发至:crter1200wsb@126.com

咨询电话:024-23394178