

纳米技术与中药

国秋菊, 郑少华, 任 振, 王 平

(济南大学 材料科学与工程学院, 山东 济南 250022)

摘 要: 纳米中药是近几年来迅速发展起来的前沿科技领域。将纳米科学技术和传统的中药相结合, 有力地推动了医药科技的发展。本文中主要介绍了纳米中药的概念、制备技术和收集纳米粒子的方法, 阐述了纳米中药的优点以及存在的问题, 并对其进行了展望, 指出纳米中药是中药走向国际化的一条途径, 具有着广泛地发展前景。

关键词: 纳米技术; 纳米医学; 中药;

中图分类号: TB383, R28 文献标识码: A

文章编号: 1008-5548(2005)05-0041-03

Nano-technology and Traditional Chinese Medicine

GUO Qiu-ju, ZHENG Shao-hua, REN Zhen, WANG Ping

(School of Material Science and Engineering, Jinan University, Jinan, 250022, China)

Abstract: Nano-traditional Chinese medicine is a new research field that is developing rapidly in recent years. That combining nanotechnology with traditional Chinese medicine produces an enormous influence on the development of medical science. The concept, special properties of nano-TCM and several kinds of preparation methods, merits and problems have been systematically introduced. And how to get and collect steady nano-particles and merits and is also discussed. The widely prospects of nano-TCM are expounded.

Key words: nano-technology; nanomedicine; traditional Chinese medicine

纳米技术是指在纳米尺度 (1×10^{-9} m) 空间内对物质和材料进行加工、制造的一种高新技术^[1]。纳米粒径的物质具有许多优异的特性和功能。正是这些特性和功能使纳米技术和纳米材料迅速渗透到其它学科和领域, 并且开拓了诱人的前景。目前, 世界各国对纳米技术都很重视。德、日、英、法和我国均已将纳米技术研究列入国家重点发展的领域。

纳米技术与药学的结合, 产生了一门崭新的学科——纳米药学。1991年, Drexler等在《Unbounding the Future》的著作中, 提出了纳米医学(nanomedicine)术语和概念, 即利用分子器具和对人

收稿日期: 2004-10-25, 修回日期: 2005-01-21。

基金项目: 山东省教育厅科技项目, 编号: 2003A03。

第一作者简介: 国秋菊(1981-), 女, 硕士研究生。

体分子知识进行诊断、治疗和预防疾病与创伤, 减轻病痛, 促进和保持健康的科学和技术^[2]。在我国, 中医药是中华民族的瑰宝, 几千年来为华夏民族的繁衍昌盛做出了巨大贡献。中药以其疗效好、价格低廉而深受民众喜爱。但是随着社会进步, 中药在栽培技术、生产工艺、质量标准、安全性等方面的发展已显得滞后。由于缺少先进的加工手段, 在中药制剂与生产工艺、质量控制、安全性与有效性、中药新药开发与评价等方面还缺少具有自主知识产权的技术和方法。因此, 将高新技术引入中药, 全面提升中药的生产水平, 在保持传统中药固有药效物质基础上使中药颗粒超微化、纳米化, 提高药物的生物利用率等已成为迫切的要求。1998年, 华中科技大学率先将纳米技术引入中药研发, 利用材料科学、工程学以及生命科学的学科优势, 相互补充进行“纳米中药”的研发, 并申请了纳米中药技术的第一个专利^[3]。

1 纳米技术在中医药领域的应用

1.1 纳米中药的概念

当颗粒粒度小到一定程度, 即所谓的“超细”(尤其是小于100 nm)以后, 其物理、化学性能及生物学特性将发生显著变化。纳米中药指的是运用纳米技术制造的中药有效成分、有效部位、原料及其复方制剂^[4]。这只是一个笼统的说法, 严格来讲, 只有中药微粒小到纳米尺寸并产生了新的特性的药物才能称之为纳米中药^[5]。

1.2 纳米中药的制备

纳米粒子或微米粒子作为给药系统, 其制备材料的基本要求是无毒, 生物相容性好, 有一定机械强度和稳定性, 与药物不发生化学反应; 当纳米粒子通过非胃肠道给药时, 还要求材料具有生物降解性。表1列出了近几年国内外用于研制开发微米粒子和纳米粒子的制备材料, 其中由脂质双分子层组成的脂质体具有类细胞膜结构, 受到国内外研究人员的广泛关注。另外, 能够生物降解的材料, 如淀粉、血清白

表 1 纳米粒子和微米粒子的制备材料

类型		材 料
天然	脂质	卵磷脂、神经鞘髓磷脂、二硬脂磷脂酰胆碱等
	多糖	琼脂糖、海藻酸盐、淀粉、- 环糊精、辅聚糖
	蛋白质	明胶、白蛋白、纤维蛋白
合成	生物降解型	亲水 聚烷基氰基丙烯酸酯、聚氨基酸
		疏水 乳酸 / 乙醇酸共聚物、聚正酯、聚内酯、聚酞
	非生物降解型	亲水 聚丙烯酰胺 (高交联度)、聚甲基丙烯酸甲酯
		疏水 聚苯乙烯、乙烯醋酸乙酯共聚物、硅酮弹性体

表 2 纳米粒子和微米粒子的制备方法

方法		材料 实例)
化学法	表面缩聚法	PACA PLA
	乳化聚合法	PACA PMMA 琼脂糖, 白蛋白
	辐射化学法	PACA
物理化学法	溶剂蒸发法	脂质体, PLAGA 聚苯乙烯, 乙烯 / 烯醋酸酯
	相分离法	PLAGA, PLA, 明胶
	复乳法	PLAGA
	喷雾干燥法	
物理机械法	流化床包衣	纤维素类
	静电沉积法	明胶 / 阿拉伯胶, 海藻酸盐 / 聚赖氨酸
	多孔离心法	

蛋白、聚烷基氰基丙烯酸酯 (PACA)、乳酸乙醇酸共聚物 (PLAGA)、聚酞、聚正酯等也受到人们的重视。

表 2 列出了一些纳米粒子的制备方法, 不同材料有各自或者类似的制备方法, 同一种材料也有不同的制备方法。制备方法的选择主要取决于材料的性质、粒径的大小以及被包埋的药物的性质和剂型的要求。

1.3 纳米中药的储备

由于表面活性高, 纳米微粒容易结合在一起形成带有若干弱连接面的尺寸较大的团聚体, 给纳米微粒的收集带来了很大的困难。为解决这一问题, 常使纳米粒子分散在溶液中进行收集, 利用布朗运动等因素阻止它们沉淀而形成一种悬浮液 (水溶胶或有机溶胶)。这种分散物系称作交替物系, 纳米微粒称为胶体。即使在这种情况下, 由于小微粒之间库仑力或范德华力团聚现象仍可能发生。团聚一旦发生, 通常用超声波将分散剂 (水或有机试剂) 中的团聚体打碎, 其原理是由于超声频振破坏了团聚体中小微粒之间的库仑力或范德华力, 从而使小颗粒分散于分散剂中^[9]。此外还有以下措施:

(1) 加入反絮凝剂。反絮凝剂的选择可依据纳米粒子的性质、带电类型来定, 即选择适当的电解质作为分散剂, 使纳米粒子表面吸引异电离子形成双电层, 通过双电子层之间库仑排斥作用使粒子之间发

生团聚的引力大大降低, 实现纳米微粒目的分散。

(2) 加表面活性剂包裹微粒。为了防止分散的纳米粒子团聚也可加入表面活性剂, 使其吸附在粒子表面, 形成微胞状态。由于活性剂的存在而产生粒子间的排斥力, 使得离子间不能接触, 从而防止团聚体的产生。如为了防止磁性纳米微粒的团聚, 需加入表面活性剂, 例如油酸, 使其包裹在磁性粒子表面, 造成粒子之间的排斥作用。

1.4 纳米中药的优点

中药产生的药理效应不能唯一地归功于该药特有的化学组成, 还与药物的物理状态密切相关^[7]。当药物颗粒粒径小到一定程度时, 即纳米化后药效可能会产生突发性的改变。纳米中药的优点有:

(1) 靶向给药。应用脂质体、纳米颗粒、胶体溶液、毫微乳等技术将中药 (主要是有效成分、有效部位或提取物) 运送到人体的病患部位, 可降低某些中药的副作用, 提高治疗效果^[7]。

(2) 控释效果。中药的纳米制剂可改变药物的体内作用方式^[8-9]。例如: 可以延长药物的体内半衰期, 解决因药物半衰期短而需每天重复给药多次的麻烦。纳米控释系统中药物的释放机理可以是药物通过囊壁沥滤、渗透和扩散出来, 也可以是基质本身的溶蚀而使其中的药物释放出来^[10]。

(3) 增加中药的溶解性和溶出速率。有些中药不但不溶于水、甚至不溶于有机溶剂, 利用纳米颗粒等纳米技术可有效地改善这些中药的溶解度和溶出度。药物的粒径越细, 则其比表面积越大, 越有助于药物有效成分的溶出^[11]。药物有效成分在胃肠道的溶解度明显增加, 从而提高了药物的吸收, 增加药物的生物利用度, 使以前由于药物自身难溶、所限制的临床应用得到改善。

(4) 改变给药途径, 提高临床疗效, 降低中药剂量。传统的中药制剂经纳米化后, 原本只能注射的药物可直接口服而不破坏疗效, 大大简化用药途径。利用纳米技术可有效提高该类中药的生物有效性和稳定性, 降低用药剂量, 改善病人用药的顺应性。

(5) 改善中药纳米微粒表面的亲水亲油性。纳米颗粒可进行表面改性改变一些重要制剂的亲水亲油性^[12], 从而可根据不同用药目的将中药颗粒制成不同溶解性能、不同溶解程度的微粒, 提高中药的生物有效性、靶向性和疾病治疗的特异性。

(6) 提高人体蛋白的相互作用性。纳米颗粒的一个重要特性是与人体蛋白相结合, 中药的毫微粒亦

不例外。利用生物转运可将中药定量运送到细胞或组织内部,纳米颗粒与人体内蛋白的结合或相互作用可阻断疾病的发展或疗效疾病,可提高中药对癌症、艾滋病等疑难病症的治疗效果。

(7)降低药物的个体差异。纳米技术在药物制剂领域应用的重要标志之一是降低药物的个体差异。目前临床上应用的中药制剂基本上都存在着一一定的个体差异,几乎没有一个中药制剂的临床有效率为100%(与个体差异有关)。应用纳米技术将中药制成毫微粒或进行表面改性后可降低其吸收方面的个体差异,提高药物对病群的有效率^[13]。

(8)降低用餐前后用药的差异性。由于纳米颗粒可进行表面修饰,可根据中药的理化性质、用药目的改变中药毫微粒表面的理化性质,改善或改变植物药自身的体内分布与转运特性,使其免受事物的影响,从而可改变药物服用时间上的差异性^[14]。

(9)促进中药制剂的标准化和国际化。传统中药及其方剂在加工过程中,由于成分复杂、处理工序繁琐落后,质量标准可控性差,难于达到国际市场的要求。而纳米技术在中药中的应用为中药制备提供新技术、新工艺,这将使中药制剂的研究、开发和生产规范化、标准化,利于中药制剂达到国际标准,迈向世界医药市场^[1]。

1.5 纳米中药面临的问题

纳米技术的飞速发展将有可能使中药的现代化迈上一个新台阶。但是目前关于纳米中药的新特点和新功能还处于探索阶段,要创造出真正意义上的纳米中药尚存在许多亟待解决的问题^[15]。

(1)中药基础问题的研究。有效成分的分离提纯、药效学、药理学、毒理学、质量标准、适应症等方面的问题是中药研究和开发的关键问题。这些问题并没有引入纳米技术而解决,不管中药现代化最终走向何方,解决这些基础问题应该是第一步。

(2)纳米中药的制备问题。目前纳米中药的制备也是纳米中药研制中的一个重点。虽然如化学合成法和球磨法等纳米材料的制备方法为我们制备纳米中药提供了基础,但是这些制备方法距真正的纳米中药制备技术和方法之间还有一定的距离;而且中药种类繁多,不同种类的中药要求有不同的加工方法。因此纳米中药的制备是一个很重要的问题。

(3)纳米中药稳定性问题。传统中药制成纳米中药之后,有可能增强原有功效,也有可能使原有功效减小或消失,甚至出现新的毒副作用。因此在纳

米中药的研制过程中,保持或增强原有功效,减小或消除毒副作用将也是需要我们解决的一大难题。

2 纳米技术在中医药领域的应用前景

尽管纳米中药尚处于起步阶段,其研制开发存在许多问题,但是我们相信,纳米中药蕴藏着无限前景和巨大的产业扩张潜力。随着纳米技术和中药研究的深入,今后应重点开发纳米中药制备技术,并建立相应的药效学和毒理学的系统评价方法,为纳米中药产业化构建技术平台。同时,可以以发展纳米技术为契机,向传统中药产业切入,调整中药产品结构,注入高科技含量,形成具有中国特色的世界一流的自主知识产权的中药技术平台。利用纳米技术是中药未来发展的一个重要方向。相信在不久的将来,纳米中药不仅可以造福于患者,为企业创造巨大的经济利益,而且也必将在国际上产生深远的影响。

参考文献:

- [1] 张景汀, 邱晓莉等. 纳米技术在中医药领域的应用[J]. 中国药房, 2004, 15(3): 178-181.
- [2] 梁勇. 纳米微粒在医药学中的应用[J]. 中国粉体技术, 2001, 7(5): 39-41.
- [3] 周郭煌, 张永成. 纳米技术与医药粉体[J]. 河北化工, 2003, (3): 1-4.
- [4] 杨祥良, 徐辉碧, 谢长生. 基于纳米技术的中药基础问题研究[J]. 华中理工大学学报, 2000, 28(12): 104.
- [5] 全从娟, 傅正义, 马培燕, 等. 纳米技术在中药开发中的应用[J]. 材料科学与工程学报, 2003, 21(4): 582-585.
- [6] 魏志龙, 齐冬建, 苏志国. 纳米技术在药物制剂中的应用[J]. 高技术通讯, 1996(9): 56-59.
- [7] 徐辉碧, 杨祥良, 谢长生. 纳米技术在中药研究中的应用[J]. 中国药科大学报, 2001, 32(3): 162.
- [8] 魏红, 李勇国, 等. 纳米技术在生物工程领域的应用 - 研究现状和发展趋势[J]. 国外医学生物医学工程分册, 1999, 22(6): 340.
- [9] Knight C G. Liposomes from Physical Structure to Therapeutic Applications[M]. Amsterdam: Elsevier, 1981.
- [10] Deng Y J, Xu F, Jin Y G, et al. Preparation stability and immunoenhancement of APS liposomes [J]. Chin Phar Sci, 1996, 5(2): 93-99.
- [11] 苏瑞强, 何煜, 林峰, 等. 超微粉碎技术提高愈风宁心片溶出度的研究[J]. 中成药, 2002(3).
- [12] Blunk T, Mark E Muller R H. Characterization of colloidal drug carriers: determination of surface hydrophobicity by hydrophobic interaction chromatography[J]. Pharm Ind, 1993, 55: 612-615.
- [13] 李冰雪, 王春龙, 李杰. 纳米技术在现代化中药制剂中的应用[J]. 中草药, 2002, 8(8): 673.
- [14] 黄郑爽. 纳米中药——中药现代化的新途径[J]. 中华综合临床医学杂志, 2003(6).
- [15] 李战. 纳米技术和纳米中药的研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2003-2-11.