

脑靶向制剂研究进展

王 静^{1,2*}, 陈云建^{2#}, 杨兆祥²(1.大理学院药学与化学学院, 云南 大理 671000; 2.昆明制药集团股份有限公司, 昆明 650100)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)17-2442-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.17.47

摘要 目的: 为治疗中枢神经系统疾病的脑内给药研究提供参考。方法: 查阅近年来国内外相关文献, 对脑靶向制剂的研究进展进行归纳和总结。结果: 脑靶向制剂研究主要集中在趋脑性给药和克服血脑屏障上。结论: 脑靶向制剂的研究总体处于基础研究的层面, 也存在一些普遍性的问题, 但脑靶向制剂已经成为药剂学的热点研究领域, 也取得了一定进展, 具有十分广阔的应用前景和价值。

关键词 脑靶向; 趋脑性; 血脑屏障

随着人类社会的老龄化和全球生态环境的恶化, 脑部疾病如脑肿瘤、中枢神经系统感染、精神分裂症等对人类的健康影响日益增大。目前, 其治疗方法主要包括全身给药、鞘内(脑室内)注射和脑植入等, 都存在一定的局限性, 应用受到限制。脑靶向制剂是基于克服上述局限性而提出的概念, 为药物的脑内递送和脑部疾病治疗提供了可能。脑靶向制剂能使药物浓集于脑部、增加疗效、降低药物毒副作用, 已经成为

了全球神经系统疾病药物研发的热点。理想的脑靶向制剂应具备两点: 趋脑性和能够有效透过血脑屏障(Blood brain barrier, BBB)。本文拟从趋脑性给药和克服BBB两方面介绍了脑靶向制剂的研究进展情况, 为治疗中枢神经系统疾病的脑内给药研究提供参考。

1 趋脑性给药系统研究

1.1 脂质体

- enhances vancomycin release and antimicrobial efficacy of antibiotic-loaded acrylic bone cement in vitro and in vivo[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2007, 82(1): 57.
- [22] 孙长根, 陈海峰, 陈春, 等. 不同时相抗生素骨水泥的释放特性研究[J]. 东南大学学报, 2012, 31(4): 460.
- [23] Dunne NJ, Hill J, McAfee P, *et al.* Incorporation of large amounts of gentamicin sulphate into acrylic bone cement: effect on handling and mechanical properties, antibiotic release, and biofilm formation[J]. *Proc Inst Mech Eng H*, 2008, 222(3): 355.
- [24] 杨玉辉, 王金成, 赵长福, 等. 万古霉素骨水泥抗压强度的影响因素[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(1): 77.
- [25] 周勇刚, 肖逸鹏, 王岩, 等. 二期翻修在人工髌关节置换术后感染治疗中的作用[J]. 中华矫形外科杂志, 2007, 15(11): 808.
- [26] DeLuise M, Scott CP. Addition of hand-blended generic tobramycin in bone cement: effect on mechanical strength [J]. *Orthopedics*, 2004, 27(12): 1 289.
- [27] Isefuku S, Joyner CJ, Simpson AH. Gentamicin may have an adverse effect on osteogenesis[J]. *J Orthop Trauma*, 2003, 17(3): 212.
- [28] 杨玉辉, 王金成, 赵长福, 等. 万古霉素骨水泥抗压强度的影响因素[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(1): 77.
- [29] Schmolders J, Hischebeth GT, Friedrich MJ, *et al.* Evidence of MRSE on a gentamicin and vancomycin impregnated polymethyl-methacrylate (PMMA) bone cement-spacer after two-stage exchange arthroplasty due to periprosthetic joint infection of the knee[J]. *BMC Infect Dis*, 2014, 18(14): 144.
- [30] Hansen EN, Adeli B, Kenyon R, *et al.* Routine use of antibiotic laden bone cement for primary total knee arthroplasty: impact on infecting microbial patterns and resistance profiles[J]. *J Arthroplasty*, 2014, 29(6): 1 123.
- [31] Richter-Hintz D, Rieker J, Ranch L, *et al.* Sensitivity to constituents of bone cement in a patient with joint prosthesis[J]. *Hautklin*, 2004, 55(10): 987.
- [32] 师晓琴, 彭娜, 韩保君, 等. 骨水泥植入综合征研究进展[J]. 国际骨科学杂志, 2009, 30(3): 186.
- [33] 姜文军, 王志波, 于文杰, 等. 髌关节置换术中骨水泥反应综合征发生率分析[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2010, 25(12): 1 144.
- [34] 韦敏, 吴昌强, 符光. 骨水泥植入综合征死亡1例分析[J]. 中国误诊学杂志, 2010, 10(21): 5 184.

* 硕士研究生。研究方向: 药物新剂型及标准。E-mail: 1542176091@qq.com

通信作者: 高级工程师。研究方向: 药物新剂型及标准。电话: 0871-68319868-2044。E-mail: chyjkm@163.com

(收稿日期: 2014-12-26 修回日期: 2015-05-04)

(编辑: 陶婷婷)

脂质体可包封亲水性药物和亲脂性药物,是一种经典的药物递释系统载体,目前国内外已上市的脂质体包括两性霉素B脂质体、阿霉素(Dox)脂质体、紫杉醇脂质体、柔红霉素脂质体等。近年来有不少研究表明,在脂质体表面修饰脑毛细血管内皮细胞的靶向功能分子后可实现药物的脑内递送,给脑部疾病的治疗带来了希望。Huang FY等^[9]利用脑靶向分子乳铁蛋白(Lf)修饰聚乙二醇(Polyethylene glycol,PEG)化的脂质体并加载放射性标记的药物。结果显示,诊断脂质体可以被脑部高效地摄取,实现单光子发射计算机断层显像(SPECT),从而为脑部疾病的诊断提供了有效的途径。刘素兰等^[10]制备了紫杉醇脂质体,并在其表面修饰靶向基因(Angiogenesis)使紫杉醇脂质体具备了脑靶向功能,有望用于脑部疾病的靶向治疗。

1.2 微乳和纳米乳

微乳和纳米乳是一类很有应用前景的新型纳米载药系统,已有研究表明微乳和纳米乳经静脉注射能增加BBB的通透性,从而提高脑内药物浓度。姚静等^[11]用玻璃酸聚糖修饰聚乙氧基蓖麻油(Cremophor EL)微乳,提高了伊文思蓝的脑内浓度,脑趋向性明显优于普通微乳组,并降低了其在肝、肾的分布。还有研究表明,微乳和纳米乳作为药物载体经鼻给药后可通过鼻脑通道使药物到达脑部。张龙开等^[12]评价了 β -细辛醚微乳鼻腔给药后的脑靶向性,结果发现鼻腔给予含药微乳后脑靶向性良好。徐雄波等^[13]研制了鼻腔给药尼莫地平纳米乳制剂,并对其脑靶向性作出了初步评价。结果显示,尼莫地平纳米乳鼻腔给药后不仅能够到达脑组织实现脑靶向,而且还具有一定的缓释效果,是药物脑靶向的良好载体。

1.3 聚合物纳米粒

纳米粒是由聚合物材料制备的粒径在1~1 000 nm的固态胶体粒子,纳米粒具有许多优点,目前在脑靶向递药系统的研究中得到了广泛应用,但是聚合物纳米粒进入人体后会被巨噬细胞吞噬,从而在体循环中迅速被清除。因此,为了实现主动脑靶向给药,必须对聚合物纳米粒进行表面修饰和靶向修饰。Sun W等^[14]采用非离子表面活性剂聚山梨酯(Tween)-80对聚乳酸(Polylactic acid,PLA)纳米粒进行修饰,并用叶绿素铜标记PLA纳米粒。电子显微镜和荧光显微镜分析结果表明,PLA纳米粒通过Tween-80介导穿越小鼠BBB,实现了药物的脑靶向递送。Tosi G等^[15]在乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)纳米粒表面修饰具有BBB渗透性的类阿片样的短肽,同时还修饰了唾液酸残基,使纳米粒与脑组织中的唾液酸特异性受体结合,不仅促进纳米粒跨过BBB,而且延长了纳米粒在脑内的滞留时间。颜露^[16]制备了胰岛素的PLA羟基乙酸共聚物纳米粒,采用细胞穿膜肽(TAT)修饰后其入脑量有了显著提高。目前,已有不少药物以纳米粒为载体,经过修饰后实现了主动脑靶向,这些药物包括:阿柔比星、六肽化合物Dalargin、地塞米松、阿霉素、依托泊苷、吉西他滨、京都啡肽、洛派丁胺、甲氨蝶呤、他克林、丙戊酸、筒箭毒碱、替莫唑胺等。

1.4 聚合物胶束和泡囊

聚合物胶束的粒径较小,一般在10~100 nm之间,为有效

到达脑部提供了必要条件,在聚合物胶束上修饰相应的脑靶向配体或抗体能有效提高药物在脑中的浓度。Zhang P等^[17]用转铁蛋白和聚己内酯-聚磷酸酯(PCL-PEEP)修饰的聚乙二醇-聚己内酯(PEG-PCL)制备了紫杉醇的聚磷酸酯混合胶束(TPM),可显著增加紫杉醇在脑内的传递。聚合物泡囊与脂质体类似都有一个亲水性的内核,但与脂质体相比,聚合物泡囊膜层较厚,不易被氧化,稳定性也更好,该载体已被证实可以用于脑靶向递药研究。冯亮^[18]采用乳铁蛋白修饰的聚合物泡囊(PO)加载Dox和粉防己碱(Tex)得到的Lf-PO-Dox/Tet,脑组织分布测定表明,Lf-PO-Dox/Tet可以进入脑内并向肿瘤部位浓集。Pang Z等^[19]合成了阳离子化牛血清白蛋白(CBSA)修饰的PEG聚己内酯泡囊,bEnd.3细胞摄取定量实验结果显示,CBSA修饰的泡囊是未修饰的泡囊的摄取量的2.6倍。

1.5 树状大分子

树状大分子是通过聚合物分子高度接枝而成,最早于20世纪80年代初由Tomalia合成得到。树状大分子的空腔可以包覆药物分子,并且末端基团经过修饰可连接脑靶向功能分子,因此在脑靶向传递系统中具有很大的应用价值。Huang RQ等^[20]将聚酰胺-胺型树状高分子(PAMAM)表面修饰转铁蛋白用于递送基因入脑。黄容琴等^[21]合成了载体高分子PAMAM-PEG-Lf,并加载了编码人源性胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)的治疗基因(hGDNF)。研究表明,PAMAM-PEG-Lf/DNA纳米粒是一种高效的非病毒基因载体,并且通过多次静脉注射可持续提高非病毒载体的脑内基因表达。He H等^[22]在PAMAM-PEG-Tf的基础上连接了一个新的脑靶向配基麦胚凝集素(WAG)成功构建了双重靶向药物载体PAMAM-PEG-WAG-Tf,载入多柔比星后发现PAMAM-PEG-WAG-Tf/多柔比星复合物能有效抑制胶质瘤细胞的生长,而且在给药2 h后,有13.5%的PAMAM-PEG-WAG-Tf/多柔比星复合物可通过BBB。以上研究充分证实,树状大分子材料比较适合做脑靶向载体。

1.6 固体脂质纳米粒和纳米结构脂质载体

很多研究表明,固体脂质纳米粒(Solid lipid nanoparticles,SLN)和纳米结构脂质载体(Nanostructure lipid carrier,NLC)在脑靶向方面有非常好的应用前景,而且经过表面修饰的SLN和NLC具有更好的脑靶向性。Montenegro L等^[23]将SLN包载抗氧化剂艾地苯醌,结果显示药物经SLN包载后能有效地跨过体外BBB模型。Venishetty VK等^[24]采用SLN包载化疗药多西紫杉和P糖蛋白抑制剂酮康唑,并采用脑靶向分子叶酸修饰。实验结果显示,经过叶酸修饰的双载药纳米粒可以增加多西紫杉醇在脑部的蓄积。氯氮平是一种经典的精神分裂症治疗药物,但其生物利用度较差。Manjunath K^[25]采用不同的脂质材料(三肉豆蔻酸甘油酯、棕榈酸甘油三酯、硬脂酸甘油三酯)制备了氯氮平SLN。药理学研究表明,大鼠十二指肠给药后,与氯氮平混悬液相比,氯氮平SLN显著提高了氯氮平的生物利用度(3.1~4.5倍);组织分布研究表明,在静脉注射后,氯氮平SLN在脑中的浓度明显高于其他组织,氯氮平SLN能有效跨过BBB到达脑部,提高氯氮平的疗效。Alam M等^[26]制备了度洛西汀NLC,大鼠鼻腔给药后发现其具有良好的脑靶

向性,体内药效学研究表明其有望用于抑郁症的治疗。方敏^[19]制备了姜黄素 NLC,并研究了其在大鼠体内的分布及靶向性,结果表明姜黄素 NLC 具有极显著的脑靶向性。

1.7 原位凝胶

原位凝胶不仅具有良好的组织相容性,而且还能延长药物的作用时间、增加药物的吸收。目前,已有不少研究表明,将药物制备成鼻用原位凝胶后不仅可以提高药物的脑靶向性,而且还能延长药物在体内的作用时间。谢悦良^[20]将川陈皮素制成鼻用原位凝胶,提高了川陈皮素脑内浓度和靶向性。李楠等^[21]的研究发现,经鼻给予黄芩苷磷脂复合物混悬液和原位凝胶后,原位凝胶组的脑靶向指数高于混悬液组。陈溪等^[22]制备了温敏型姜黄素鼻用原位凝胶,并以大鼠为模型考察了其脑靶向性及脑内分布,结果表明原位凝胶显著增强了姜黄素的脑靶向性。

1.8 纳米凝胶

纳米凝胶的概念由 Vinogradov SV^[23]提出,为载药/生物大分子的靶向治疗展现了新的前景。纳米凝胶是由离子型聚乙烯亚胺(PEI)和非离子型 PEG 链段交联形成的网状结构。在纳米凝胶表面修饰脑靶向分子可实现主动脑靶向,Kabanov AV 等^[24]报道转铁蛋白或胰岛素修饰纳米凝胶后可透过 BBB。纳米凝胶可作为药物尤其是寡脱氧核苷酸(ODN)药物的脑靶向载体,将药物递送至脑内。已有动物实验表明,与游离 ODN 相比,载 ODN 纳米凝胶在静脉注射 1 h 后,ODN 不仅在脑部的累积量提高了 15 倍,而且在肝脏及脾脏的累积量降低了 2 倍。研究表明,纳米凝胶有望作为一种新型的脑靶向基因药物载体^[25]。

1.9 碳纳米管

碳纳米管(Carbon nano-tube, CNTs)是纳米材料研究里最为活跃的一个分支,尤其是经过功能修饰的 CNTs 具有良好的生物相容性、细胞毒性低,可作为化学药物、蛋白质、DNA 和生物大分子体内输送载体。已经有学者将其用于脑部治疗,并取得了较好的效果^[26]。与其他纳米载体相比,CNTs 不仅能将药物递送入脑,还能通过肿瘤部位的通透性增强及滞留(EPR)效应将药物富集到脑胶质瘤内,从而达到双级靶向的目的。基于 CNTs 的这一特性,任锦峰^[27]采用多壁碳纳米管(Multi-walled carbon nano-tube, MWNT)作为抗肿瘤药物载体,并在其表面进一步修饰具有脑和胶质瘤双靶向功能的 Angiopep 多肽用于脑胶质瘤的治疗。

2 BBB 及促进药物透过 BBB 的方法

BBB 为脑组织营造了一个相对稳定的内环境,保障了中枢神经系统的正常生理功能,但同时也使多数药物难以进入脑内。在生理状态下,BBB 严格控制水溶性物质如小分子的电解质进入脑组织,仅有脂溶性的物质才可能通过 BBB 弥散进入脑组织,如何顺利穿透 BBB 并成功释药,已成为国内外研究的热点^[28]。为了促进药物透过 BBB,增加药物的脑内递送,国内外学者尝试了多种方法,目前研究较多的促进药物透过 BBB 的方法有化学方法和生物学方法。

2.1 化学方法

将水溶性药物制成脂溶性较大的前药,可以增加 BBB 的透过性,但是脂溶性前药在增加 BBB 透过的同时也可能增加其他组织器官的摄取,从而影响脑内递药效果。化学传递系统是基于克服前体药物的缺点而提出的,不仅可以增加药物在脑内的滞留时间,还能达到缓释的效果。目前研究的化学传递系统主要有二氢吡啶类脑靶向化学药物传递系统和硫胺素类脑靶向传递系统。姚念等^[29]设计合成了硫胺素二硫化物类脑靶向药物载体,并将硫胺素二硫化物类脑靶向药物载体与神经保护剂茶普生偶联,体内脑靶向研究结果显示,载体 Vg 与 Vf 具有较好的脑靶向性。

2.2 生物学方法

2.2.1 受体介导转运(Receptor mediated transport, RMP) 目前,大量研究已经表明脑毛细血管内皮细胞上存在多种特异性受体,如转铁蛋白受体、低密度脂蛋白受体、胰岛素受体、胰岛素样生长因子受体、N-乙酰胆碱受体等,采用这些受体的配体或抗体作为脑靶向分子,将脑靶向分子修饰到载药系统表面,实现 BBB 的跨越,从而将药物递送至脑内,这是目前研究较多且比较理想的脑内递药方法。

2.2.2 转运体介导转运(Carrier mediated transport, CMT) 脑毛细血管内皮细胞上存在 30 多种转运体,主要包括氨基酸转运体系统、己糖转运体系统、单羧酸转运体系统,脑组织需要的大量营养物质如氨基酸和糖类,就是通过这些 CMT 入脑。将药物的结构修饰成氨基酸、己糖等类似物,或与其制成复合物,能经 CMT 药物通过 BBB。石浙秦等^[30]将葡萄糖的 6 位与去甲文拉法辛偶联制成前药后实现了主动脑靶向作用,极大地提高了去甲文拉法辛进入脑中的浓度。

2.2.3 吸附介导转运(Absorption mediated transport, AMT)

BBB 膜荷负电荷,多种蛋白或肽类,如阳离子化蛋白和碱性多肽等,可以通过吸附介导的方式实现跨 BBB 转运入脑,将药物或载药系统与阳离子化蛋白或碱性多肽结合,有助于药物跨越 BBB 进入脑内。

2.2.4 主动外排转运(Active excretion transport, AET) P-糖蛋白(P-gp)是 BBB 的重要组成部分,能阻止药物向脑内的递送。由于 P-gp 的外排作用临床上常用的药物如环孢素、尼莫地平、长春新碱等不能有效递送至脑内。因此,使用 P-gp 抑制剂或采用药物抑制 P-gp 的表达可以提高药物的脑内浓度。

2.3 其他方法

其他促进药物透过 BBB 和克服 BBB 的方法包括:(1)使用血管活性物质开放 BBB。大量研究表明,有效而正确地使用血管活性开放物质可增加 BBB 的通透性提高脑中药物浓度。(2)渗透性开放 BBB。颈动脉输注甘露醇等高渗溶液也可以增加 BBB 的通透性提高脑中药物浓度,但该方法具有危险性,从而限制了其临床应用。(3)改变给药途径。现代解剖学表明,鼻腔和脑之间存在一条可以绕过 BBB 的直接通路,众多文献表明,经鼻给药后药物能有效进入脑内。陈晓兰等^[31]比较了通窍散瘀方经不同途径给药后的血药浓度和脑药动力学,发现鼻腔给药组脑靶向性要高于灌胃给药组和注射组。还有研究表明,经内耳途径给药有望成为一种新的脑靶向方

法^[32]。(4)通过磁靶向介导可使药物跨过BBB,进入到脑内。(5)许多研究表明,TAT肽、聚精氨酸、低分子量鱼精蛋白等细胞穿膜肽也可介导药物透过BBB进入脑内。

3 结语

近年来,中枢神经系统疾病的发病率呈逐年上升的趋势,脑靶向制剂已经成为药剂学的研究热点,也取得了一定进展。目前,通过噬菌体展示技术和核酸适体筛选技术筛选和优化出新的靶向功能分子,再利用后插入和生物素-链亲和素技术将靶向功能分子与纳米载药系统连接,是非侵入性治疗脑部疾病的有效手段,在治疗中枢神经系统疾病方面具有很好的应用前景。但是,脑靶向制剂的研究总体还处于基础研究的层面,脑靶向效率低、组织选择性差等是普遍存在的问题,而且对于药物入脑后如何分布的关注也不多。因此,寻找BBB选择性更高的作用靶点、新的药物载体和靶向功能分子,成为了脑靶向制剂研究的重点。随着人们对BBB转运机制以及脑内发病机制的深入认识,以及科学技术和生物工程技术的进一步发展,脑靶向制剂终将取得重大突破,并具有十分广阔的应用前景和价值。

参考文献

[1] Huang FY, Chen WJ, Lee WY, *et al.* In vitro and in vivo evaluation of lactoferrin-conjugated liposomes as a novel carrier to improve the brain delivery [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(2): 2 862.

[2] 刘素兰,刘诗洪,张海红. 脑靶向性紫杉醇脂质体的制备与靶向性研究[J]. 中国医院药学杂志, 2012, 32(24): 1 979.

[3] 姚静,周建平,平其能,等. 类透明质酸壳聚糖微乳对小鼠血脑屏障通透性的影响[J]. 药学学报, 2006, 41(7): 615.

[4] 张龙开,许日鑫,蒋梅,等. β -细辛醚微乳鼻腔给药脑内靶向性评价[J]. 中草药, 2014, 45(1): 86.

[5] 徐雄波,潘育方,黄志军,等. 鼻腔给药尼莫地平纳米乳的制备及脑组织靶向性初步评价[J]. 中国药理学杂志, 2012, 47(8): 594.

[6] Sun W, Xie C, Wang H, *et al.* Specific role of polysorbate 80 coating on the targeting of nanoparticles to the brain [J]. *Biomaterials*, 2004, 25(15): 3 065.

[7] Tosi G, Vergoni AV, Ruozi B, *et al.* Sialic acid and glycopeptides conjugated PLGA nanoparticles for central nervous system targeting: In vivo pharmacological evidence and biodistribution[J]. *J Control Release*, 2010, 145(1): 49.

[8] 颜露. Tat修饰胰岛素PLGA纳米粒制备及脑靶向研究[D]. 杭州:浙江中医药大学, 2012.

[9] Zhang P, Hu L, Yin Q, *et al.* Transferrin-Modified c[RGDfK]-paclitaxel loaded hybrid micelle for sequential blood-brain barrier penetration and glioma targeting therapy[J]. *Mol Pharm*, 2012, 9(6): 1 590.

[10] 冯亮. 乳铁蛋白修饰聚合物泡囊对脑胶质瘤的递药特性研究[D]. 上海:复旦大学, 2010.

[11] Pang Z, Gao H, Chen J, *et al.* Intracellular delivery mechanism and brain delivery kinetics of biodegradable cationic bovine serum albumin-conjugated polymersomes[J]. *Int J Nanomedicine*, 2012(7): 3 421.

[12] Huang RQ, Qu YH, Ke WL, *et al.* Efficient gene delivery targeted to the brain using a transferrin-conjugated poly-ethyleneglycol-modified polyamidoamine dendrimers[J]. *FASEB J*, 2007, 21(4): 1 117.

[13] 黄容琴,蒋晨,裴元英. 乳铁蛋白修饰的脑靶向载基因纳米粒治疗帕金森病的研究[C]// 2010年中国药学会暨第十届中国药师周论文集. 天津:中国药学会,天津市人民政府, 2010: 16.

[14] He H, Li Y, Jia XR, *et al.* PEGylated poly(amidoamine) dendrimer-based dual-targeting carrier for treating brain tumors[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(2): 478.

[15] Montenegro L, Trapani A, Latrofa A, *et al.* In vitro evaluation on a model of blood brain barrier of idebenone-loaded solid lipid nanoparticles[J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2012, 12(1): 330.

[16] Venishetty VK, Komuravelli R, Kuncha M, *et al.* Increased brain uptake of docetaxel and ketoconazole loaded folate-grafted solid lipid nanoparticles [J]. *Nanomedicine*, 2013, 9(1): 111.

[17] Manjunath K. Pharmacokinetics, tissue distribution and bioavailability of clozapine solid lipid nanoparticles after intravenous and intraduodenal administration [J]. *J Controlled Release*, 2005, 107(2): 215.

[18] Alam M, Baboota S, Ahuja A, *et al.* Intranasal administration of nanostructured lipid carriers containing CNS acting drug: pharmacodynamic studies and estimation in blood and brain [J]. *J Psychiatr Res*, 2012, 46(9): 1 133.

[19] 方敏. 姜黄素纳米结构脂质载体的制备及其靶向性研究[D]. 武汉:华中科技大学, 2013.

[20] 谢悦良. 川陈皮素鼻用原位凝胶的制备及其脑靶向性研究[D]. 长沙:中南大学, 2010.

[21] 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): 1 254.

[22] 陈溪,杨洪斌,胡一桥,等. 温敏型姜黄素鼻用原位凝胶增强脑靶向性[J]. 药学与临床研究, 2013, 21(1): 9.

[23] Vinogradov SV. Polymeric nanogel formulations of nucleoside analogs[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2007, 4(1): 5.

[24] Kabanov AV, Batrakova EV. New technologies for drug delivery across the blood brain barrier[J]. *Curr Pharm Des*, 2004, 10(12): 1 355.

[25] 杨祥良,徐辉碧,廖明阳,等. 纳米药物安全性[M]. 1版. 北京:科学出版社, 2010: 47.

[26] Yang Z, Zhang Y, Yang Y, *et al.* Pharmacological and toxicological target organelles and safe use of single-walled

银屑病外用药物治疗进展

张培*,单葵#(重庆医科大学附属第一医院皮肤科,重庆 400016)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)17-2446-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.17.48

摘要 目的:为外用药物治疗银屑病的研究提供参考。方法:查阅近年来国内外相关文献,对治疗银屑病的外用药物进行归纳和总结。结果与结论:银屑病的外用药物有多种,常用的有糖皮质激素、维生素D₃衍生物、维A酸、地萘酚、焦油制剂和钙调磷酸酶抑制剂等,随着人们对银屑病不断研究及临床实践,越来越多新型的、安全的、疗效更好的外用药物出现,为银屑病的治疗提供了更广阔的前景。

关键词 银屑病;外用药物;进展

银屑病是一种常见的慢性、复发性、炎症性皮肤病,临床上主要表现为红斑、鳞屑,在自然人群中的发病率0.1%~3%。据丁晓岚等^[1]关于我国六省市银屑病流行病学调查表明,其选取的调查点人群的银屑病总患病率为0.47%,与以往国内其他的同类调查相比有升高。银屑病发病机制复杂,虽然临床上治疗方法较多,但疗效不理想,严重影响患者的生活质量。随着近年对银屑病的研究发现,银屑病是一种免疫介导的炎性皮肤病,由于树突状细胞的激活,导致在T细胞的分化过程中占有重要地位的白细胞介素(IL)-12、IL-23、IL-17的释放,刺激角质形成细胞增生,促发并参与银屑病的形成^[2]。在银屑病的治疗方法中,外用药物治疗是主要方法之一,占有不可或缺的地位。银屑病的外用药物有多种,常用的有糖皮质激素、维A酸、维生素D₃衍生物、地萘酚、焦油制剂以及钙调磷酸酶抑制剂等。

1 糖皮质激素

外用皮质类固醇激素自20世纪50年代被应用于临床,发展到现在已成为银屑病的主要外用治疗药物之一。其治疗银屑病的机制属非特异性,对不同病因导致的炎症及炎症的不同阶段均有抑制作用,可抑制巨噬细胞对抗原的吞噬和递呈,干扰淋巴细胞的增殖,抑制免疫反应,抑制成纤维细胞的增殖及胶原的合成,抑制有丝分裂等^[3-5]。临床在治疗银屑病时可选择多种类型皮质类固醇激素。一般红皮病型和脓疱型银屑病选用弱效或中效的糖皮质激素,寻常型银屑病可选用中效或强效糖皮质激素。此外,根据病变部位的差异选择的糖皮

质激素也不同:腋窝、阴囊穿透力高的部位以及儿童、妇女的面部可选用弱效或中效的非氟化的糖皮质激素,如丁酸氢化可的松、糠酸莫米松;掌跖可用强效或超强效糖皮质激素,如二丙酸倍他米松、丙酸卤倍他索等。

糖皮质激素最常见的副作用是用药部位出现萎缩,轻度的萎缩停药后尚可恢复,但萎缩纹不易恢复,应予以注意。其他副作用如毛细血管扩张、毛囊炎及皮炎,一般在用药1~2个月后才出现,因此糖皮质激素不宜长期使用。除此之外,糖皮质激素与其他药物(如地萘酚、维生素D₃衍生物、维A酸)联用,不仅可以提高疗效,还可减少副作用。毕志刚等^[6]用复方氯倍他索(0.05%氯倍他索+0.025%维A酸混合软膏)与其各自单独对照治疗寻常型银屑病共360例,结果两药混合组疗效明显优于单独治疗的两组,并且不良反应明显减少。

外用糖皮质激素应用于临床至今,已被加工成各种制剂:软膏剂、乳剂、洗剂、凝胶剂、喷雾剂、洗发水^[7]。新的剂型为患者提供了新的选择,如0.05%丙酸氯倍他索喷雾不仅显示出优于常规激素制剂的疗效,而且使一些不能使用激素制剂的部位(如头皮)成为可能^[8]。丙酸氯倍他索及戊酸倍他米松泡沫剂因其吸收速度快和最小残留的优点,在患者中备受青睐,其有效性已在临床研究中证实^[9],且这两种制剂均适用于头皮银屑病的治疗。

2 维生素D₃衍生物

维生素D在正常皮肤结构与功能中是不可缺少的。维生素D₃发挥生理作用的活性形式是1,25-二羟维生素D₃,可抑制

carbon nanotubes as drug carriers in treating Alzheimer disease[J]. *Nanomedicine*, 2010, 6(3): 427.

[27] 任锦峰. 碳纳米管用于脑胶质瘤靶向递药和肿瘤热疗的研究[D]. 上海: 复旦大学, 2012.

[28] Deeken JF, Löscher W. The blood-brain barrier and cancer: transporters, treatment, and Trojan horses[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(6): 1 663.

[29] 姚念, 樊维, 余永国, 等. 硫酸素二硫化物类脑靶向药物载体的设计与合成[J]. *华西药学杂志*, 2012, 27(2): 115.

[30] 石浙秦, 任云, 樊维, 等. GLUT1介导的脑靶向去甲文拉法辛前药的设计与合成[J]. *华西药学杂志*, 2012, 27(2): 118.

[31] 陈晓兰, 陆洋, 杜守颖, 等. 通窍散瘀方经不同途径给药血药和脑药动力学的比较研究[J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29(8): 2 668.

[32] 陈刚, 侯世祥, 胡平, 等. 经内耳途径靶向脑给药的初步研究[J]. *药理学报*, 2007, 42(10): 1 102.

* 硕士研究生。研究方向: 皮肤变态反应性疾病。电话: 023-89012827。E-mail: 952853637@qq.com

通信作者: 副教授, 硕士生导师。研究方向: 皮肤变态反应性疾病及皮肤组织病理。电话: 023-89012820。E-mail: 13983185859@163.com

(收稿日期: 2014-12-24 修回日期: 2015-02-06)

(编辑: 陶婷婷)