

脑内药物传递方法的研究进展

江荣高^{1*}, 王立青¹, 杨宗发^{2#} (1. 重庆三峡医药高等专科学校, 重庆 404120; 2. 重庆医药高等专科学校, 重庆 400030)

中图分类号 R971 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)13-1236-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.13.30

摘要 目的: 介绍脑内药物传递方法, 为脑部疾病的有效治疗提供参考。方法: 查阅文献, 对脑内直接给药、选择性破坏血脑屏障(BBB)、绕过BBB、跨细胞传递4种给药方式进行分析、评价。结果与结论: 脑内直接给药在临床应用多年, 技术成熟、药物浓度可精确控制, 但费用高、需麻醉和住院, 药物传递距离有限; 选择性破坏BBB, 适用于急性疾病治疗药物的传递, 缺点是重复用药时需反复开孔, 且开孔易致毒性物质进入脑内; 鼻腔给药、经内耳给药等绕过BBB方法侵害性较小, 但转运剂量和转运效率均很低; 利用BBB受体系统、转运子和细胞穿膜肽等实现中枢神经系统药物传递的新方法更具发展前景。

关键词 脑内药物; 传递; 血脑屏障; 给药途径; 研究进展

血脑屏障(BBB)是介于血液-脑/脊髓之间的有选择性通透能力的动态屏障, 包括机械屏障、电荷屏障、转运子系统、受体系统、合成酶、分解酶和免疫屏障等。超过98%的小分子(分子质量<500 D)和几乎100%的大分子(分子质量>1 kD)都不能通过BBB。据估计, 当前全球有超过15亿人遭受中枢神经系统(CNS)疾病的困扰。CNS药物市场约为全球药品市场的1/3, 预计2015年将达到1 020亿美元^[1]。为了克服或绕过BBB屏障, 各种CNS药物转运系统得以迅速发展。2006、2010、2015年CNS药物转运系统概况见表1。

表1 2006、2010、2015年CNS药物转运系统概况

药物转运系统	市场份额, 亿美元		
	2006年	2010年	2015年(预计)
控释制剂	28	31	55
经皮转运	13	19	32
多肽/蛋白技术	13	15	20
注射/植入转运	9	11	20
鞘内注射	9	12	14
经鼻转运	7	8	15
脂质体转运	6	8	13
脑室内给药装置	5	7	11
经导管传递	5	7	12
细胞/基因/RNA干扰	0	10	20
吸入给药	5	08	15
其他	2	19	28
合计	102	155	255

鉴于脑部药物转运在CNS药物转运中的重要地位, 笔者查阅文献, 系统地介绍脑内直接给药、选择性破坏或绕过BBB及跨细胞传递等脑内药物传递方法, 以期对脑部疾病的有效治疗提供参考。

1 脑内直接给药

1.1 经颅给药

经颅给药包括脑室灌注、对流增强转运(CED)及植入。脑室灌注的优点是许多化合物均可直接注射, 缺点是药物在

* 副教授。研究方向: 缓控释、靶向和吸入药物传递系统。电话: 023-58567305。E-mail: jiangrg@163.com

通信作者: 副教授。研究方向: 药物制剂。电话: 023-86262375。E-mail: yzf3721@126.com

脑实质部位的扩散缓慢, 扩散深度只有1~3 mm。CED是采用立体定向技术将微导管植入颅内或瘤腔周围脑组织, 持续输注微量药物使之在间质内发生对流, 从而在肿瘤内达到广泛分布。CED法能将大分子蛋白输送至脑实质内2 cm以上深度, 其关注点包括导管数量及其位置、药物的剂型、药物在肿瘤内的分布等^[2]。

1.2 鞘内注射

鞘内注射是将药物注射到脑脊液(CSF)中。小分子亲脂性药物可迅速从CSF移除至全身血液循环, 但亲水性大分子的清除率很小, 因此鞘内注射近年来常作为蛋白和多肽绕过BBB的方法。

脑内直接给药临床应用多年, 技术成熟, 药物浓度可精确控制; 但费用高、需麻醉和住院, 药物传递距离有限。

2 选择性破坏BBB

2.1 渗透破坏

用渗透剂破坏BBB的方法已在临床治疗肿瘤时广泛应用, 通常采用颈动脉输注20%~25%甘露醇。注射甘露醇之后的给药时机可影响药效, 如甘露醇静脉注射8 min后注射重组2型腺病毒相关病毒, 其转导效率是5 min后或10 min后给药方案的10倍^[3]。甘露醇可逆性打开BBB的主要机制是诱导脑内皮细胞的 β -连环蛋白中酪氨酸残基磷酸化, 使 β -连环蛋白在细胞内重新分布, 致细胞间紧密连接(TJ)松动^[4]。大量输注甘露醇可致神经系统并发症, 采用短时低剂量灌注方式则有望减轻这种并发症^[5]。

2.2 聚焦超声

聚焦超声可实现颅内无创靶向给药。采用聚焦超声可将依文氏兰染色剂在肿瘤中的比例提高123%^[6]。为了减少头盖骨所致的能量衰减, 一般要求超声频率>3 MHz; 低频超声(如1 MHz)和大表面相控阵列等高级适配技术也可缓解聚焦超声的能量衰减问题^[7]。超声介导微泡技术可大幅降低破坏BBB所需能量并提高药物的靶向性, 如白蛋白包裹微泡制成的超声造影剂Optison[®]可将超声能量限制于血管壁, 对周围脑组织的损害作用很小。聚焦超声增加BBB通透性的机制主要是空化效应所致TJ分子结构松动; 也可能存在转胞吞作用^[8]。

2.3 光动力疗法(PDT)

PDT是一种局部治疗方式,是将光敏剂传送到肿瘤部位,然后用一定波长激发,使之产生光化效应或光学生理效应(特别是活性氧),导致组织可逆性破坏。PDT法已被证明可延长胶质瘤患者的存活期^[9]。PDT的作用机制是诱导微血管去极化,导致细胞收缩,使细胞间隙增大。

2.4 电磁场

电磁场可增强药物的BBB通透性^[10],机制主要取决于场致热效应^[11]。研究表明,环境的热量超过机体体温调节能力时可致BBB对大分子的通透性增加,如温度上升超过脑部温度1℃时,神经细胞对白蛋白的吸收明显增加^[12]。

2.5 其他破坏BBB的化学物质

短暂开放BBB的物质,还包括缓激肽、组胺等血管活性物质及冰片、萘酸钠等。冰片可致TJ可逆性松散、吞饮小泡增多增大,并抑制细胞膜上P糖蛋白(P-gp)活性,促进物质的脑内转运^[13]。萘酸钠可使细胞内钙离子水平升高,增强微丝肌动蛋白收缩,打开TJ^[14]。

选择性破坏BBB的缺点是重复用药时需反复开孔,且开孔易致毒性物质进入脑内。

3 绕过BBB

3.1 鼻腔给药

鼻和脑具有的独特联系为药物CNS递送提供了另一途径,如质粒DNA鼻腔给药进入脑内的药量是静脉给药的2600多倍^[15]。药物经鼻腔进入CNS的过程受药物性质、制剂因素、脑部体位、给药量和给药方法等因素的影响^[16]。

药物经鼻进入CNS的途径包括通过嗅球、三叉神经、脉管系统、CSF和淋巴系统。药物经鼻腔转运至脑主要利用了嗅神经通路,三叉神经途径主要是将药物转运至后部脑区和脊髓;非轴突的细胞外转运可能跟与脑组织或CSF直接相连的神经周隙、血管周隙和淋巴道有关^[17]。

3.2 经内耳给药

有学者认为内耳的外淋巴液通过耳蜗小管和CSF相连,经内耳途径给药可望实现脑靶向给药。陈钢等^[18]对比静脉和鼓室注射醋酸地塞米松固体脂质纳米粒发现,鼓室给药在CSF的局部生物利用度提高了2.5倍。

鼻腔给药、经内耳给药以及本文未讨论的经肺给药的主要优点是侵害性较小,局限是转运剂量和转运效率均很低。

4 跨细胞传递途径

4.1 被动扩散

药物跨BBB的被动扩散与其脂溶性的对数成正比,因此对药物适当酯化或酰胺化可提高其穿透能力。然而,酯化后药物分布容积增加(特别是血浆蛋白结合率更高),且更易被P-gp外排,因此迄今为止在临床上鲜有这种成功的前药。

4.2 转运子或受体

BBB毛细血管内皮细胞存在多种特异性转运系统,可转运氨基酸、葡萄糖与核苷等必需营养物。设计结构上与内源性化合物相似、或能与内源性化合物连接的药物,可增强药物入脑转运,L-多巴即是通过载体机制摄取入脑。葡萄糖转运子GLUT1是药物传递至CNS最具吸引力的靶点,其容量比氨基酸和羧酸转运子大10~50倍,许多研究将药物糖基化以增强其穿透力。

维持大脑正常功能的大分子是特异性受体转运的,如胰

岛素受体、转铁蛋白受体和低密度脂蛋白受体及其相关蛋白等。用转铁蛋白或转铁蛋白受体与抗体共价结合修饰人白蛋白纳米粒表面,可将BBB通透性很差的洛哌丁胺有效转运至大脑^[19]。

低密度脂蛋白受体相关蛋白(LRP)也可用于药物的跨BBB转运,如利用载脂蛋白B上的LRP结合部位,可将溶酶体酶-葡萄糖脑苷脂酶转运至神经细胞和星形细胞^[20]。此外,与LRP结合的蛋白衍生肽也可用于转运药物,AngioChem公司开发的Angiopep是迄今为止脑部药物转运最为先进的技术产物,Angiopep-2和Angiopep-7注射后1h即可到达脑实质^[21]。AngioChem公司新近开发的Angiopep-2与紫杉醇的结合物将药物的入脑量提高了86倍^[22]。

4.3 BBB药物外排转运系统

近年来,从脑转运至血液的外排转运系统也逐渐成为研究热点。BBB或脉络丛的细胞上均存在多种外排转运子,详见图1。

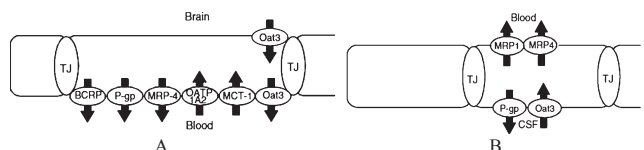


图1 药物外排转运子

A. 血脑屏障;B. 脉络丛

其中,以P-gp、多药耐药相关蛋白(MRP)和乳腺癌抵抗蛋白(BCRP)研究最多。许多CNS活性药物包括抗肿瘤药物、免疫抑制药物、抗菌药物等都是P-gp的底物,导致这些药物在脑内的浓度远低于治疗浓度。P-gp抑制剂他立喹达和依拉克达均可显著提高维拉帕米在鼠脑中的分布^[23],依拉克达可将地高辛的靶向性提高14倍^[24]。

外排转运子抑制剂已经发展到了第3代,一些BBB外排转运子及其抑制剂^[25]见表2。

表2 BBB外排转运子及其抑制剂

外排转运子	转运子抑制剂
P-gp	维拉帕米、硝苯地平、环孢素A、奎尼丁、胺碘酮、三氟拉嗪、氯丙嗪、普萘洛尔、右维拉帕米、伐司朴达、依拉克达、比立考达、唑啉达、普部尼克L-61、他立喹达、拉尼喹达、GF120918
MRP1	磺吡酮、维拉帕米、苯溴马隆、伐司朴达、比立考达
MRP3	磺吡酮
MRP1~2	MK-571、白三烯C4
MRP1~3	丙磺舒
BCRP	致龋性毒枝菌素C、依拉克达、GF120918、Ko132、Ko134、Cl-1033、泮托拉唑

4.4 细胞穿膜肽(CPPs)的应用

自1988年以来,陆续发现了一系列能穿透生物屏障的、被称之为蛋白转导域或CPPs的氨基酸序列,部分经典的CPPs及氨基酸序列见表3。

这些CPPs可携带多种蛋白、核酸、胶束、脂质体、纳米粒等物质进入细胞^[26]。如破伤风抗毒素修饰的环丙沙星纳米粒可进入神经组织细胞质^[27]。将CPPs用于镇痛药达拉根(Dalargin)的研究已经进入了II期临床试验^[28],表明CPPs具有潜在临床应用前景。

5 小结

CNS药物传递方法应根据药物的性质和疾病状况选定。应用营养载体的方法对小分子药物可行,但不适于大分子药物;BBB破坏法适用于急性疾病治疗药物的传递,对需长期给

表3 部分经典的CPPs及实例

CPPs	氨基酸序列
蛋白转导域	
Penetratin (pAntp)	RQIKIWFAQNRRMKWK
Tat 48-60	GRKKRRQRRRPPQ
嵌合体CPPs	
Transportan	GWTILNSAGYLLGKINLKALAALAKKIL
MPG	GALFLGFLGAGSTMGAWSPKPKKRRKV
合成CPPs	
Oligoarginine	(R) _n , 6<n<12
MAP	KLALKLALKALKAAALKA
第2代CPPs	
(R-Ahx-R) ₄	RAhxR RAhxR RAhxR RAhxRAhxR
Pip2b	(R-Ahx-R) ₃ -IHILFQN-dRRMKWHKBC*
Stearylated-TP10	Stearyl-AGYLLGKINLKALAALAKKIL

* dR: D-精氨酸

药的慢性脑部疾病则具较强毒性。利用BBB受体系统、转子和CPPs等新方法实现CNS药物传递更具发展前景。

此外,纳米技术的应用也得到一定重视,如纳米粒^[29]及胶束^[30]均可提高药物BBB穿透力,但需提防纳米粒妨碍正常的脑代谢功能^[31]。

参考文献

[1] Brasnjevic I, Steinbusch HW, Schmitz C, et al. Delivery of peptide and protein drugs over the blood brain barrier[J]. *Prog Neurobiol*, 2009,87(4):212.

[2] Debinski W, Tatter SB. Convection-enhanced delivery for the treatment of brain tumors[J]. *Expert Rev Neurother*, 2009,9(10):1519.

[3] Mccarty DM, Dirosario J, Gulaid K, et al. Mannitol-facilitated CNS entry of rAAV2 vector significantly delayed the neurological disease progression in MPS III B mice[J]. *Gene Ther*, 2009,16(11):1340.

[4] Farkas A, Szatmári E, Orbók A, et al. Hyperosmotic mannitol induces Src kinase-dependent phosphorylation of beta-catenin in cerebral endothelial cells[J]. *J Neurosci Res*, 2005,80(6):855.

[5] Wang M, Etu J, Joshi S. Enhanced disruption of the blood brain barrier by intracarotid mannitol injection during transient cerebral hypoperfusion in rabbits[J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2007,19(4):249.

[6] Yang FY, Wang HE, Lin GL, et al. Evaluation of the increase in permeability of the blood-brain barrier during tumor progression after pulsed focused ultrasound[J]. *Int J Nanomedicine*, 2012,7:723.

[7] Choi JJ, Pernot M, Small SA, et al. Noninvasive, transcranial and localized opening of the blood-brain barrier using focused ultrasound in mice[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2007,33(1):95.

[8] Kinoshita M, McDannold N, Jolesz FA, et al. Noninvasive localized delivery of hereceptin to the mouse brain by MRI-guided focused ultrasound-induced blood-brain barrier disruption[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006,103(31):11719.

[9] Eljamel MS, Goodman C, Moseley H. ALA and photofrin fluorescence-guided resection and repetitive PDT in glioblastoma multiforme: a single centre Phase III randomised controlled trial[J]. *Lasers Med Sci*, 2008,23(4):361.

[10] Kuo YC, Kuo CY. Electromagnetic interference in the permeability of saquinavir across the blood-brain barrier using nanoparticulate carriers[J]. *Int J Pharm*, 2008,351(1/2):271.

[11] Stam R. Electromagnetic fields and the blood-brain barrier [J]. *Brain Res Rev*, 2010,65(1):80.

[12] Kiyatkin EA, Sharma HS. Permeability of the blood-brain barrier depends on brain temperature[J]. *Neuroscience*, 2009,161(3):926.

[13] 翟志慧,沈琦.冰片对药物吸收影响机理研究进展[J].*现代中药研究与实践*,2010,24(5):86.

[14] Preston E, Slinn J, Vinokourov I, et al. Graded reversible opening of the rat blood-brain barrier by intracarotid infusion of sodium caprate[J]. *J Neurosci Methods*, 2008,168(2):443.

[15] Han IK, Kim MY, Byun HM, et al. Enhanced brain targeting efficiency of intranasally administered plasmid DNA: an alternative route for brain gene therapy[J]. *J Mol Med: Berl*, 2007,85(1):75.

[16] Dhuria WV, Hanson LR, Frey WH 2nd. Intranasal delivery to the central nervous system: mechanisms and experimental considerations[J]. *J Pharm Sci*, 2010,99(4):1654.

[17] Hanson LR, Frey WH 2nd. Intranasal delivery bypasses the blood-brain barrier to target therapeutic agents to the central nervous system and treat neurodegenerative disease [J]. *BMC Neurosci*, 2008,9(Suppl 3):S5.

[18] 陈钢,侯世祥,胡平,等.经内耳途径靶向脑给药的初步研究[J].*药学报*,2007,42(10):1102.

[19] Ulbrich K, Hekmatara T, Herbert E, et al. Transferrin and transferrin-receptor-antibody-modified nanoparticles enable drug delivery across the blood-brain barrier (BBB) [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2009,71(2):251.

[20] Spencer BJ, Verma IM. Targeted delivery of proteins across the blood-brain barrier[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007,104(18):7594.

[21] Demeule M, Currie JC, Bertrand Y, et al. Involvement of the low-density lipoprotein receptor-related protein in the transcytosis of the brain delivery vector Angiopep-2 [J]. *J Neurochem*, 2008,106(4):1534.

[22] Thomas FC, Taskar K, Rudraraju V, et al. Uptake of ANG1005, a novel paclitaxel derivative, through the blood-brain barrier into brain and experimental brain metastases of breast cancer[J]. *Pharm Res*, 2009,26(11):2486.

[23] Kuntner C, Bankstahl JP, Bankstahl M, et al. Dose-response assessment of tariquidar and elacridar and regional quantification of P-glycoprotein inhibition at the rat

月桂氮草酮的促渗和抑菌作用研究进展

宛超*, 黄明亚[#](上海交通大学医学院附属瑞金医院药剂科, 上海 200025)

中图分类号 R944.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)13-1239-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.13.31

摘要 目的:综述月桂氮草酮(氮酮)在药物制剂中的促渗作用及抑菌作用研究情况。方法:总结氮酮在不同剂型中促进药物渗透的浓度关联性及其与其他促渗剂的比较和联用,同时介绍氮酮抑菌作用的研究概况。结果与结论:外用药物制剂中单用氮酮在1%~6%浓度时促渗作用较好。氮酮的促渗作用对于多数药物和制剂优于其他化学促渗剂。氮酮与其他化学促渗剂或其他促渗方法联用,能增加药物的渗透速率和累积渗透量。氮酮对一些细菌、真菌有抑制作用。

关键词 月桂氮草酮;渗透促进剂;抑菌作用;药物制剂;研究进展

月桂氮草酮(Laurocapram,以下简称氮酮,Azone),化学名为1-正十二烷基氮杂环庚-2-酮。其在医药、农业及化妆品等领域均有广泛应用,主要用作渗透促进剂,也有文献报道其具有抑菌作用。本文就近年来有关氮酮在不同药物、不同剂型中的促渗性能研究,以及与不同渗透剂和渗透方法比较和联合应用的研究情况作了综述,同时也介绍了氮酮抑菌作用的研究结果,旨在更为客观、全面地认识氮酮的作用和性能,使其在药物制剂的应用中发挥更加有效的作用。

1 氮酮在不同剂型中的渗透促进作用

氮酮能增加脂质的流动性,从而改变皮肤角质层的通透性,降低药物的扩散阻力。宇克莉等^[1]用柴胡解热方水提液加2%氮酮涂实验小鼠脱毛腹部皮肤,8 h后处死小鼠,用KYYY-1000B扫描电子显微镜观察涂药皮肤超微结构可见,角质层细胞疏松,略有破损,皮肤表面裂隙增加,毛囊孔口径增宽,有利于药物渗入皮肤。

氮酮对不同药物透皮吸收的影响不同,对水溶性药物有不同程度的促渗作用,而对一些脂溶性较强的药物促渗作用不明显,甚至可能有负效应。氮酮的常用浓度<10%,并非其浓度越高,促进透皮吸收作用越强,用量过多反而会得到相反

效果。其最佳促渗浓度与物理化学性质及制剂剂型有关。

1.1 凝胶剂

氮酮对水溶性药物的促渗作用较强,且毒性低、安全性高,为最常用的凝胶促渗剂之一。现今市面上氮酮有水溶性和脂溶性两种,水性凝胶基质具亲水性,从而使水溶性氮酮容易分配进入细胞间部位,发挥其促渗作用。氮酮浓度过高会增加凝胶的黏稠性,不利于凝胶中药物的透皮吸收。Cid YP等^[2]在塞来昔布的3.0%壳聚糖凝胶中加入2.0%或3.0%氮酮的体外研究显示,其具有最佳的黏附性能及黏膜滞留时间,但随着壳聚糖和氮酮的浓度增加,塞来昔布口腔给药的释药量减少。

1.2 乳膏剂

氮酮在乳膏剂中作为促渗剂应用广泛。符棘玉等^[3]研究发现,加入不同浓度氮酮的布洛芬乳膏样品渗透速率普遍比不添加氮酮的乳膏样品要大;而且氮酮浓度为3%时,布洛芬的透皮速率最大,12 h的累积渗透率达到了(48.8±7.62)%。于波涛等^[4]研究显示,不同浓度的氮酮对马尼地平乳膏透皮吸收均有一定的促进作用,24 h内其促渗作用大小顺序为:3%氮酮>5%氮酮>1%氮酮>不含氮酮。

blood-brain barrier using (R)-[(11)C] verapamil PET[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010, 37(5):942.

[24] Sugimoto H, Hirabayashi H, Kimura Y, et al. Quantitative investigation of the impact of P-glycoprotein inhibition on drug transport across blood-brain barrier in rats[J]. *Drug Metab Dispos*, 2011, 39(1):8.

[25] Urquhart BL, Kim RB. Blood-brain barrier transporters and response to CNS-active drugs[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2009, 65(11):1 063.

[26] Said hassane F, Saleh AF, Abes R, et al. Cell penetrating peptides: overview and applications to the delivery of oligonucleotides[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2010, 67(5):715.

[27] Liu L, Guo K, Lu J, et al. Biologically active core/shell nanoparticles self-assembled from cholesterol-terminated

PEG-TAT for drug delivery across the blood-brain barrier [J]. *Biomaterials*, 2008, 29(10):1 509.

[28] Gabathuler R. Approaches to transport therapeutic drugs across the blood-brain barrier to treat brain diseases[J]. *Neurobiol Dis*, 2010, 37(1):48.

[29] 张洪,闫士君,张福明. 大黄素固体脂质纳米粒在小鼠体内的组织分布研究[J]. *中国药房*, 2012, 23(7):583.

[30] Batrakova EV, Kabanov AV. Pluronic block copolymers: evolution of drug delivery concept from inert nanocarriers to biological response modifiers[J]. *J Control Release*, 2008, 130(2):98.

[31] Yamada T, Jung DY, Sawada R, et al. Effects intracerebral microinjection and intraperitoneal injection of [60] fullerene on brain functions differ in rats[J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2008, 8(8):3 973.

(收稿日期:2012-04-25 修回日期:2012-07-29)

* 药剂师。研究方向:医院药学。E-mail:chriswan@126.com
通信作者:副主任药师。研究方向:医院制剂。电话:021-34186195。E-mail:im_hmy@163.com