

# 中药肝靶向微球载药系统的研究进展

唐颖楠\*,夏新华<sup>#</sup>(湖南中医药大学药学院,长沙 410208)

中图分类号 R944.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)01-0134-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.01.35

**摘要** 目的:为中药肝靶向微球制剂的研发提供参考。方法:以“中药”“微球”“肝靶向”“Chinese herbal medicine”“Microspheres”“Liver targeting”等为关键词,组合查询2005—2015年在PubMed、Web of Science、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献,对中药肝靶向微球的不同靶向方式及载体材料进行综述。结果与结论:共检索到相关文献265篇,其中有效文献32篇。中药肝靶向微球的靶向方式主要包括被动靶向、主动靶向、磁性靶向和栓塞靶向,并以被动靶向和栓塞靶向为主;在载体材料上,以多糖类、蛋白类、聚酯类研究较多。此类微球制剂通过靶向肝部位提高药物疗效、降低药物毒副作用;但研究大多针对单一有效成分,关于复方靶向制剂的研究较少;同时,靶向作用主要集中于肝器官,尚未深入至肝病灶部位。目前相关研究主要停留在基础研究阶段,临床试验研究较少。

**关键词** 中药;微球;肝靶向;被动靶向;主动靶向

肝是人体最大的腺体器官,具有合成、代谢、解毒等功能。多种因素如遗传、病毒感染、自身免疫等,都可能引起肝细胞的损伤、炎症,导致肝疾病。据统计,全世界约有3.5亿人患有肝病,每年因肝病死亡的人数超过100万<sup>[1]</sup>。我国是肝病的高发区,每年因肝病死亡的人数约30万<sup>[2]</sup>。目前,对于病毒性肝炎、肝硬化、肝纤维化等疾病仍以药物控制为主<sup>[3]</sup>。但多数药物在治疗时未能达到特异性的组织分布,只有少量药物进入治疗部位,且在血浆中较易被清除,循环时间较短<sup>[4]</sup>。这样的药物不仅疗效不佳,还容易对其他正常器官产生严重的毒副作用,给患者带来痛苦。因此,新型肝靶向制剂越来越受人们的重视<sup>[5]</sup>。笔者以“中药”“微球”“肝靶向”“Chinese herbal medicine”“Microspheres”“Liver targeting”等为关键词,组合查询2005—2015年在PubMed、Web of Science、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献265篇,其中有效文献32篇。现对中药肝靶向微球的不同靶向方式及载体材料进行综述,以期对相关制剂的研发提供参考。

## 1 被动靶向

被动靶向制剂又称自然靶向制剂,是利用载体的组成、电荷、粒径等特征,通过生物体内各组织细胞的吞、融合、吸附和材料交换、毛细血管截留,或利用病变组织毛细血管的高通透性等方式,将药物传递至不同靶组织区域,从而发挥靶向给药作用的制剂。狭义而言,被动靶向制剂是指载药微粒被单核巨噬细胞系统的巨噬细胞(尤其是肝巨噬细胞)摄取,通过正常生理过程运至肝、脾等器官的制剂<sup>[5]</sup>。

采用静脉注射的微球要实现药物靶向性,主要是通过控制微球的粒径<sup>[6]</sup>。由于网状内皮系统的吞噬作用,

粒径0.1~6 μm的微球经静脉注射后,很快被网状内皮系统的巨噬细胞尤其是肝巨噬细胞从血液中清除,经过正常生理过程运送至肝,最终到达肝巨噬细胞的溶酶体中,实现被动靶向。而粒径6~30 μm的微球静脉注射后可被分布在肺组织的网状内皮系统吞噬或被肺部毛细血管机械性摄取,使药物富集于肺<sup>[7]</sup>。

### 1.1 以合成高分子材料为载体

倪晨等<sup>[8]</sup>采用聚氧基丙烯酸正丁酯为药物载体,通过乳化聚合制备了氧化苦参碱的微球冻干灭菌粉末,测定给药大鼠各器官中氧化苦参碱的含量。结果,氧化苦参碱在肝内的含量最高,与其他脏器中含量比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),显示氧化苦参碱微球具有良好的肝靶向性。孙毅毅等<sup>[9]</sup>制备了以 $\alpha$ -氰基丙烯酸正丁酯为载体的土贝母有效成分的纳米粒,并进行其制剂学性质及毒理学研究,用透射电镜观察纳米粒在小鼠体内的靶向性。结果,土贝母有效成分纳米粒主要分布在肝中,且纳米粒对肺和肝的毒性明显较注射剂低。这表明采用纳米粒靶向给药,可使土贝母抗癌有效成分土贝母皂苷具有良好的肝靶向性。

### 1.2 以多糖类为载体

匡长春等<sup>[10]</sup>利用离子交联法制备去甲斑蝥素壳聚糖纳米粒,经小鼠尾静脉给药,采用高效液相色谱(HPLC)法检测去甲斑蝥素纳米粒不同时间、在小鼠不同器官中的浓度变化,以靶向指数(TI)评价制剂的靶向性,并与去甲斑蝥素溶液组进行比较。结果发现,去甲斑蝥素壳聚糖纳米粒组的小鼠在肝、脾的药物聚积浓度明显高于去甲斑蝥素溶液组,肝的TI值为4.43。这表明去甲斑蝥素纳米粒有肝靶向性,可以提高药物疗效,降低毒副作用。

### 1.3 以蛋白类为载体

陈永顺等<sup>[11]</sup>研究了去甲斑蝥素蛋白微球在小鼠体内的组织分布、体外细胞毒性及肝靶向性。结果,白蛋白微球的肝靶向效率为2.398,表明去甲斑蝥素白蛋白

\* 硕士研究生。研究方向:中药新制剂及制剂质量标准。E-mail: 2279303750@qq.com

<sup>#</sup> 通信作者:教授,博士生导师。研究方向:中药新制剂、新剂型、新技术及制剂质量标准。电话:0731-88458305。E-mail: xiaxinhua001@163.com

微球具有肝靶向性。陈永顺等<sup>[12]</sup>以牛血清白蛋白为载体制备了汉黄芩素白蛋白微球,并考察汉黄芩素在大鼠血浆及各组织中的浓度变化及大鼠体内药动学过程及组织分布情况。结果,汉黄芩素白蛋白微球在大鼠体内的药动学行为符合二室模型,其肝靶向效率为2.210。这表明汉黄芩素白蛋白微球制剂能提高对肝、脾的趋向性,有利于提高其治疗作用。陈永顺等<sup>[13]</sup>以靶向效率为指标评价水飞蓟宾明胶微球在大鼠体内的药动学和组织分布,结果显示水飞蓟宾明胶微球在大鼠体内的药动学行为符合二室模型,其肝靶向效率为2.093。

#### 1.4 以聚酯类为载体

李文雅<sup>[14]</sup>选择以聚乳酸-羟基乙酸共聚物为载体制备水飞蓟宾微球,并与注射用水飞蓟宾葡甲胺盐以及水飞蓟宾胶囊进行比较,从肝功能相关生化指标、肝组织形态和细胞外基质代谢等多方面观察了水飞蓟宾微球灭菌粉末作为肝靶向制剂的长效缓释效果。结果,水飞蓟宾微球灭菌粉末不但可以保证药物中水飞蓟宾的生物利用度,而且在降低血清转氨酶、层黏连蛋白水平和升高血清中总蛋白含量上甚至优于注射用水飞蓟宾葡甲胺盐和水飞蓟宾胶囊。王丹蕾等<sup>[15]</sup>通过小鼠尾静脉给药,研究葫芦素B聚乳酸-羟基乙酸微球在小鼠体内的分布情况,并采用HPLC法测定葫芦素B在小鼠各器官中的浓度。结果,葫芦素B聚乳酸-羟基乙酸微球给药15 min后,在肝中聚集量最大,为给药剂量的47.15%。这表明葫芦素B聚乳酸-羟基乙酸微球具有肝靶向性。

## 2 主动靶向

通过对载体材料的修饰,微球可以逃过肝巨噬细胞的吞噬或通过其连接的特异性抗体等物质定位于肝实质细胞,从而具有主动靶向作用<sup>[16]</sup>。肝细胞膜上有去唾液酸糖蛋白受体(ASGPR)、甘露糖受体及清除受体等受体,因此可对微球进行结构修饰(如经半乳糖苷修饰),再利用受体-配体结合或抗原-抗体结合而发生生物特异性相互作用,将药物定向地运送入肝细胞中浓集而产生主动肝靶向作用<sup>[17]</sup>。

ASGPR是肝细胞特异性表达的一种内吞型受体,ASGPR的糖结合特异性由其半乳糖基实现,故又称半乳糖特异性受体<sup>[18]</sup>。胡展红等<sup>[19]</sup>合成了以壳聚糖为载体的乳糖化-去甲斑蝥素壳聚糖纳米粒,通过乳糖化-去甲斑蝥素及其纳米粒对不同肿瘤细胞株的细胞毒作用,研究乳糖化-去甲斑蝥素及其纳米粒的体外抗癌活性。结果发现,乳糖化-去甲斑蝥素纳米粒的细胞毒性最强,小鼠抑制肿瘤效果最为明显,且胸腺和脾的脏器指数明显增加。这表明乳糖化-去甲斑蝥素纳米粒能有效地靶向于肝肿瘤组织,抑制肿瘤的生长,是一种具备体内外抗癌活性的新型肝靶向性制剂。王钦等<sup>[20]</sup>以N-乳糖酰壳聚糖作为肝靶向载体,采用离子诱导法制备去甲斑蝥素N-乳糖酰壳聚糖纳米粒,并优化设计了载药纳米粒的制

备工艺,考察其体外释放特性。结果显示,优化工艺制备的去甲斑蝥素N-乳糖酰壳聚糖纳米粒外观圆整,平均粒径为 $(118.7 \pm 8.84)$  nm,包封率为 $(57.92 \pm 0.40)\%$ ,载药量为 $(10.38 \pm 0.06)\%$ ,体外释药遵循Higuchi方程。这表明半乳糖修饰壳聚糖的载药纳米粒具有良好的缓释特性。

## 3 磁性靶向

磁性纳米粒是一种能在外加磁场作用下,使药物定向移动到病变部位,同时控制靶向药物释放的药物载体,具有高效低毒的特点<sup>[21]</sup>。

郑智武等<sup>[22]</sup>以氧化苦参碱为靶向药物,将聚乳酸-羟基乙酸共聚物作为载体材料,以四氧化三铁为导向磁流体,用复乳法制备了磁性聚乳酸-羟基乙酸氧化苦参碱纳米粒,同时观察该制剂对二甲基亚硝胺诱导的小鼠肝纤维化的防治作用。结果显示,在光镜下磁性聚乳酸-羟基乙酸氧化苦参碱纳米粒组小鼠肝纤维化程度较模型组明显减轻,证实了在外加磁场的作用下,其磁性纳米粒可增强氧化苦参碱对二甲基亚硝胺诱导的肝纤维化的防治作用。陈晓颀<sup>[23]</sup>采用熟化反应同步法制备了当归多糖磁性纳米粒,同时考察其在大鼠体内的药动学参数及组织分布。结果,在注射当归多糖磁性纳米粒后,肝中铁含量明显高于其他组织,显示其具有天然的肝靶向性及良好的磁靶向性。

## 4 栓塞靶向

由于肝是双重供血器官,肝动脉占20%~30%,门静脉占70%~80%,而肝细胞癌主要由肝动脉供血并且大多为多血供型。因此,用栓塞微球阻断靶区的营养与血供,可起到靶向化疗与栓塞的双重作用。栓塞微球的粒径相对较大,不仅载药量较高,而且也比较容易制备<sup>[24]</sup>。目前,栓塞微球经导管注射治疗肝癌,栓塞性能优越,临床疗效确切,不良反应少,是一种优良的肿瘤栓塞剂<sup>[25]</sup>。

### 4.1 以多糖类为载体

宋玉玲<sup>[26]</sup>采用乳化-化学交联法制备去甲斑蝥素壳聚糖肝动脉栓塞微球,并研究其作为肝癌介入治疗栓塞剂对肝的作用。结果,微球组兔VX2肝癌的肿瘤体积、生长曲线在观察期内受到持续抑制,表明去甲斑蝥素壳聚糖肝动脉栓塞微球经肝动脉栓塞对兔VX2肝癌具有一定的治疗作用。

### 4.2 以蛋白质为载体

施华平等<sup>[27]</sup>观察复方莪术油明胶微球肝动脉栓塞对大鼠移植性肝癌的治疗作用。病理组织学检查结果显示,复方莪术油明胶微球组给药大鼠的肝内移植瘤组织坏死程度高于莪术油单用组,说明复方莪术油明胶微球经肝动脉栓塞治疗大鼠移植性肝癌比单用莪术油明胶微球抗癌作用更明显。周玲玲等<sup>[28]</sup>对复方莪术油微球的机制进行研究时发现,复方莪术油微球经肝动脉栓塞对大鼠移植性肝癌有明显的治疗作用。

### 4.3 以聚酯类为载体

王炎等<sup>[29]</sup>以聚乳酸-羟基乙酸共聚物为载体,制备可生物降解的丹参酮ⅡA微球,经肝动脉介入给药后,考察其血管栓塞作用及在动物体内的分布行为。结果,各时间点中肝组织的丹参酮浓度最高,而心、脾、肺、肾组织中丹参酮浓度明显较低。这说明丹参酮ⅡA微球的靶向性强,使药物主要集中于肝中。

### 4.4 以聚酸酐类为载体

周利红等<sup>[30]</sup>采用乳化-化学交联法制备去甲斑蝥素-海藻酸/聚酸酐微球,结果显示大鼠肝动脉介入给药7 d后,丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶和白细胞指标恢复到正常水平。

### 4.5 以聚乳酸类为载体

潘旭旺等<sup>[31]</sup>用青蒿琥酯聚乳酸微球栓塞治疗兔 VX2 肝癌,治疗后7 d,各组肝肾功能均恢复至治疗前水平,表明青蒿琥酯聚乳酸微球经肝动脉栓塞对兔 VX2 肝癌具有一定的治疗作用。

### 4.6 以复合材料为载体

文庆怡等<sup>[32]</sup>观察去甲斑蝥素-N-乳糖酰壳聚糖/丝素蛋白微球对兔 VX2 肝癌的化疗栓塞术后抑瘤作用,结果载药微球组兔平均生存时间最长,达到36.25 d。这表明去甲斑蝥素-N-乳糖酰壳聚糖/丝素蛋白微球对兔 VX2 肝癌具有良好的治疗作用。

## 5 结语

中药肝靶向微球的靶向方式主要包括被动靶向、主动靶向、磁性靶向和栓塞靶向,并以被动靶向和栓塞靶向为主;在载体材料上,以多糖类、蛋白类、聚酯类研究较多。此类微球制剂通过靶向肝脏部位提高了药物疗效、降低了药物毒副作用;但研究大多针对单一有效成分,关于中药复方靶向制剂的研究较少。这与复方靶向制剂成分复杂、药效物质基础不明确,且缺乏有效的体内药动学研究手段有关。此外,中药肝靶向微球制剂靶向作用主要集中于肝器官,尚未深入至肝病灶部位。目前相关研究主要停留在基础研究阶段,临床试验研究较少,这些都有待进一步的研究和探索。

## 参考文献

[1] 王嗣予,黄辉煌,徐若男,等.肝病患者死亡原因分析:1 890例报告[J].解放军医学杂志,2014,39(5):392-395.  
[2] 王见义,王灵台,竺丽明.循证医学在慢性乙型病毒性肝炎辨证论治中的应用[J].辽宁中医杂志,2007,34(1):40-41.  
[3] 王蔚,袁直.肝靶向纳米给药系统的最新研究进展[J].高分子通报,2013,26(1):137-154.  
[4] 杨绍梅,张娜.肝癌治疗药物的研究进展[J].中国新药与临床杂志,2015,34(2):93-98.  
[5] Hoffman AS. The origins and evolution of "controlled" drug delivery systems[J]. *J Control Release*, 2008, 132(3):153-163.  
[6] 陆彬.药物新剂型与新技术[M]. 2版.北京:人民卫生出版社,2005:272-273.

[7] Kutscher HL, Chao P, Deshmukh M, et al. Threshold size for optimal passive pulmonary targeting and retention of rigid microparticles in rats[J]. *J Control Release*, 2010, 143(1):31-37.  
[8] 倪晨,赖春丽,王倩,等.氧化苦参碱微球冻干针剂器官靶向性研究[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(16):203-206.  
[9] 孙毅毅,李彤晖,汤臣康,等.土贝母抗癌有效成分肝靶向给药系统的研究[J].中国中药杂志,2005,30(11):817-821.  
[10] 匡长春,何文,罗顺德,等.去甲斑蝥素壳聚糖纳米粒在小鼠体内分布及肝靶向作用[J].中国医院药学杂志,2005,25(6):527-530.  
[11] 陈永顺,吴珍,董永成,等.去甲斑蝥素白蛋白微球在小鼠体内肝靶向作用[J].中国医院药学杂志,2011,31(18):1519-1522.  
[12] 陈永顺,吴珍.汉黄芩素白蛋白微球在大鼠体内的药代动力学及组织分布[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(8):137-140.  
[13] 陈永顺,吴珍.水飞蓟宾明胶微球在大鼠体内的药动学及组织分布[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(2):128-131.  
[14] 李文雅.水飞蓟宾微球粉针剂防治大鼠肝纤维化的药效学研究[D].北京:北京中医药大学,2009:1-2.  
[15] 王丹蕾,陈大为,郭涛,等.肝靶向葫芦素B聚乳酸-羟基乙酸毫微球的小鼠体内分布研究[J].中国药理学杂志:网络版,2005,3(4):220-225.  
[16] Cho K, Wang X, Nie S, et al. Therapeutic nanoparticles for drug delivery in cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(5):1310-1316.  
[17] 缪阳,陶玲,沈祥春.靶向微球在各脏器疾病中的应用研究进展[J].中国药房,2013,24(13):1225-1227.  
[18] 黄渊余,梁子才.去唾液酸糖蛋白受体及其在药物肝靶向递送中的应用[J].生物化学与生物物理进展,2015,42(6):501-510.  
[19] 胡展红,周奕,张学农.乳糖化-去甲斑蝥素纳米粒的肝靶向抗癌活性研究[J].中草药,2010,41(12):2005-2010.  
[20] 王钦,胡玮,张学农,等.去甲斑蝥素N-乳糖酰壳聚糖纳米粒的制备及其特性研究[J].中草药,2009,40(1):40-45.  
[21] 谢鸿蒙.异烟肼超顺磁性微球粉雾剂的研究[D].重庆:重庆医科大学,2014:1-2.  
[22] 郑智武,陈岳祥,陈伟忠,等.磁性聚乳酸羟基乙酸氧化苦参碱纳米微球的制备及抗小鼠肝纤维化作用[J].第二军医大学学报,2009,30(5):500-504.  
[23] 陈晓颀.当归多糖作为磁性纳米粒载体的可行性研究[D].武汉:华中科技大学,2009:1-2.  
[24] 周欣颖,王浩,贝永燕,等.去甲斑蝥素肝动脉栓塞缓释微球的制备及其体外释放性评价[J].中国药房,2011,22(13):1185-1189.  
[25] 邵海波,张曦彤,李红,等.栓塞微球在肝癌介入治疗中的

# 我院静脉药物集中调配中心设施设备的管理体会

浦周芳\*, 张学伟, 王学昌\*(云南省第三人民医院药剂科, 昆明 650011)

中图分类号 R197.32;R952 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)01-0137-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.01.36

**摘要** 目的:为静脉药物集中调配中心(PIVAS)设施设备的管理提供参考。方法:从制度的建立、档案的管理、重要设备的维护3个方面介绍我院PIVAS设施设备的管理经验,并通过核心净化设备进行性能检测以评价管理效果。结果与结论:我院PIVAS通过制定并完善7项管理制度、9项操作规程和5项应急预案,健全了27份档案资料,提高了档案管理的意识,规范了重点设备的维护方法。实施管理后的2014年和2015年,净化设备的各检测项目合格率均为100%。建议进一步提高设施管理水平,积极筹备智能化监测系统,注重完善信息系统和培养专业化管理人员。

**关键词** 静脉药物集中调配中心;设施设备;管理

## Experience in the Management of the Facilities and Equipment of Pharmacy Intravenous Admixture Service in Our Hospital

PU Zhoufang, ZHANG Xuwei, WANG Xuechang (Dept. of Pharmacy, the Third People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650011, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To provide a reference for the management of the facilities and equipment of the pharmacy intravenous admixture service (PIVAS). METHODS: The experience in the management of the facilities and equipment of PIVAS in our hospital was introduced in respect of system establishment, archives management and the maintenance of important equipment, and the performance of core purification equipment was tested to evaluate management effect. RESULTS & CONCLUSIONS: The PIVAS in our hospital established a practical system by developing and improving 7 management systems, 9 sets of operational procedures and 5 contingency plans, increased the awareness of archives management by perfecting 27 archive files and standardized and conducted the maintenance of key equipment. In 2014 and 2015, after implementing management, the passing rates of all test items of the purification equipment were 100%. It is suggested that facilities management should focus on active preparation of an intelligent monitoring system, the improvement of the information system and the training of professional management personnel.

**KEYWORDS** Pharmacy intravenous admixture service; Facilities and equipment; Management

静脉药物集中调配中心(PIVAS)是指在符合药品生产质量管理规范(GMP)标准、依据药物特性设计的操作

环境下,由受过培训的药学专业技术人员,严格按照操作程序,进行包括全静脉营养液、细胞毒药物和抗生素

应用[J].介入放射学杂志,2008,17(11):776-778.  
[26] 宋玉玲.去甲斑蝥素壳聚糖肝动脉栓塞微球的研制[D].苏州:苏州大学,2010:3-4.  
[27] 施华平,周玲玲,马健.复方莪术油微球肝动脉栓塞对大鼠移植性肝癌的治疗作用[J].上海中医药大学学报,2009,23(5):58-61.  
[28] 周玲玲,袁冬平,张兴德,等.复方莪术油微球肝动脉栓塞治疗大鼠移植性肝癌的机制[J].中国老年学杂志,2014,34(16):4575-4576.  
[29] 王炎,陈红宇,李琦,等.丹参酮ⅡA-聚乳酸/羧基乙酸微球肝动脉栓塞作用及体内组织分布研究[C]//第十一次

全国中西医结合影像学术研讨会暨全国中西医结合影像学研究进展学习班资料汇编.武汉:中国中西医结合学会医学影像专业委员会,2010:74-77.  
[30] 周利红,李琦,范忠泽,等.去甲斑蝥素控释微球的肝动脉栓塞作用和急性毒性实验[J].时珍国医国药,2009,20(5):1045-1048.  
[31] 潘旭旺,庄让笑,王维,等.青蒿琥酯聚乳酸微球栓塞治疗兔 VX2 移植性肝癌的研究[J].中国现代应用药学,2015,32(12):1440-1444.  
[32] 文庆怡,张光宇,周晓峰,等.去甲斑蝥素-N-乳糖酰壳聚糖/丝素蛋白微球在兔体内的抗肿瘤作用[J].中国新药杂志,2014,23(9):1075-1080.

\* 药师。研究方向:PIVAS管理。电话:0871-63195142。E-mail: puzhoufang-15763@163.com

# 通信作者:副主任药师。研究方向:医院药学。电话:0871-63188491。E-mail: kmwxc@126.com

(收稿日期:2016-03-28 修回日期:2016-06-14)

(编辑:余庆华)