

# 自乳化药物传递系统概述及研究进展

李伟男\*, 孙佳琳, 王 锐#(黑龙江中医药大学药学院, 哈尔滨 150010)

中图分类号 R977.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)37-3528-05  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.37.25

**摘要** 目的:介绍自乳化药物传递系统的研究情况及最新进展。方法:以“自乳化”“药物传递系统”等的中、英文词汇为关键词,组合查询Elsevier数据库中1995—2013年相关文献并结合其他资料进行统计分析。结果与结论:共查询到文献37篇,其中有效文献30篇。通过对自乳化药物传递系统的定义及特点、结构及形成机制,处方组成、处方筛选及优化、制备方法、质量评价等方面的阐述,发现自乳化药物传递系统能增加难溶性药物的溶解分散能力和生物利用度;同时,固体自乳化药物传递系统已成为该领域的研究热点,如自乳化脂质混悬剂和自乳化复方制剂等。随着研究的不断深入,会有更多基于自乳化技术的新剂型出现。

**关键词** 自乳化;药物传递系统;难溶性药物

在制药行业中,有许多新开发药物都属于难溶性药物或亲脂性药物。为了提高药物的溶解度、溶出速率和生物利用度,可将其制成盐类、超细粉碎、络合物等,以改变其理化性质来促进药物在胃肠道的吸收。但是,以上各方法均有一定的局限性。因此,难溶性药物口服生物利用度低的问题给制剂

开发带来了很大困难。目前,药剂学上用来增加难溶性药物的体内生物利用度的方法和技术,包括自乳化药物传递系统(SEDDS)、前药、包载脂质体的微胶囊、纳米粒和P糖蛋白抑制剂等。在众多技术和方法中,SEDDS得到了广泛应用。自20世纪70年代初开始,国外学者已将自乳化技术应用于药物

- the sustained release of thymopentin: stability, pharmacokinetics and pharmacodynamics[J]. *Pharmazie*, 2012, 67(6):507.
- [3] Kim S, Turker MS, Chi EY, *et al.* Preparation of multivesicular liposomes[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1983, 728(3):339.
- [4] Kim S, Sankaram MB. *Multivesicular liposomes with controlled release of encapsulated biologically active substances*: US, 6132766[P]. 2000-10-17.
- [5] Mantripragada S. A lipid based depot (DepoFoam technology) for sustained release drug delivery[J]. *Prog Lipid Res*, 2002, 41(5):392.
- [6] 邓英杰. 脂质体技术[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 260.
- [7] 陈庆华, 张强. 药物微囊化新技术及应用[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 226.
- [8] 张森, 于叶玲, 唐星. 阿糖胞苷多囊脂质体的制备及体外释放度考察[J]. 沈阳药科大学学报, 2009, 26(1): 1.
- [9] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学[M]. 15版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 674.
- [10] Dominguez AR, Hidalgo DO, Garrido RV, *et al.* Liposomal cytarabine (DepoCyt®) for the treatment of neoplastic meningitis[J]. *Clin Transl Oncol*, 2005, 7(6):232.
- [11] 陶涛. 脂质体递药系统的临床研究进展[J]. 药学服务与研究, 2008, 8(2):84.
- [12] Angst MS, Drover DR. Pharmacology of drugs formulated with DepoFoam: a sustained release drug delivery system for parenteral administration using multivesicular liposome technology[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2006, 45(12): 1 153.
- [13] Chen C, Han D, Zhang Y, *et al.* The freeze-thawed and freeze-dried stability of cytarabine-encapsulated multivesicular liposomes[J]. *Int J Pharm*, 2010, 387(1/2): 147.
- [14] Hartrick CT, Hartrick KA. Extended-release epidural morphine (DepoDur): review and safety analysis[J]. *Expert Rev Neurother*, 2008, 8(11): 1 641.
- [15] Gorfine SR, Onel E, Patou G, *et al.* Bupivacaine extended-release liposome injection for prolonged postsurgical analgesia in patients undergoing hemorrhoidectomy: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Dis Colon Rectum*, 2011, 54(12): 1 552.
- [16] 马培奇. 美国FDA批准布比卡因脂质体注射用悬浮液Exparel治疗术后疼痛[J]. 上海医药, 2012, 33(15): 29.
- [17] Katre NV. Liposome-based depot injection technologies[J]. *Am J Drug Deliv*, 2004, 2(4): 213.
- [18] 杨杜明, 徐永清, 李福兵, 等. 盐酸万古霉素阳离子多囊脂质体的制备及质量考察[J]. 中国修复重建外科杂志, 2013, 27(4): 443.
- [19] Jain SK, Jain RK, Chourasia MK, *et al.* Design and development of multivesicular liposomal depot delivery system for controlled systemic delivery of acyclovir sodium[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2005, 6(1): 35.
- [20] Wang T, Gao L, Quan D. Multivesicular liposome (MVL) sustained delivery of a novel synthetic cationic GnRH antagonist for prostate cancer treatment[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2011, 63(7): 904.
- (收稿日期: 2013-11-15 修回日期: 2013-12-24)
- \* 讲师, 博士。研究方向: 药物新剂型。电话: 0451-82689259。E-mail: tyler2046@163.com
- # 通信作者: 副教授。研究方向: 药物制剂新技术与新剂型。电话: 0451-87266893。E-mail: wrdx@sina.com

传递系统;至20世纪80年代,我国学者才将自乳化技术应用于提高难溶性或亲脂性的中药和天然药物活性成分的口服生物利用度研究。本文以“自乳化”“药物传递系统”等的中、英文词汇为关键词,查阅Elsevier数据库中1995—2013年相关文献,结果共查询到文献37篇,其中有效文献30篇。现扼要阐述SEDDS的定义、特点、结构和形成机制,SEDDS研究中涉及的处方组成、处方筛选及优化方法、制备方法、质量评价等内容,并列举基于自乳化技术的新剂型。

## 1 SEDDS的定义及特点

SEDDS是包含药物、油相、表面活性剂[亲水亲油平衡值(HLB)≥12]和助表面活性剂的固体或液体制剂,在环境温度(体温37℃)下、在胃肠道内水分稀释和蠕动的环境下,自发乳化形成粒径较小的水包油(O/W)型乳剂(粒径<5 μm)<sup>[1]</sup>。随着表面活性剂用量的增多(质量分数>40%),和在助表面活性剂的帮助下,这种自乳化系统可在胃肠道内自发乳化成粒径更小的透明澄清的乳剂(粒径5~100 nm),被称之为自微乳药物传递系统(SMEDDS)<sup>[2]</sup>或自纳米乳药物传递系统(SNEDDS)(5~30 nm)<sup>[3]</sup>。

近年来,研究人员针对传统液体SEDDS的软、硬胶囊剂的缺点,更多地开始研究固体SEDDS(SSEDDS)。SSEDDS与SEDDS相比,具有稳定性增加、贮存时间延长、胃肠道刺激性减少等优点,尤其可通过添加各种固体辅料制备缓控释制剂。

用以提高难溶性药物口服生物利用度的SEDDS,具有如下特点<sup>[4-5]</sup>:(1)药物存在于高度分散的乳滴中,乳滴具有较大的比表面积,可大大增加药物与胃肠道接触的机会;(2)油相可增强淋巴转运,促进抗肿瘤药和免疫抑制剂淋巴转运;(3)在胃肠道形成O/W型乳滴,可延缓药物水解,提高药物在胃肠道的稳定性;(4)药物吸收受胆酸盐分泌影响小,可避免食物对吸收的影响;(5)以微球或微丸作为自乳化药物的载体,可实现缓释和控释的目的;(6)药物存在于细小的油滴中,能快速分布于整个胃肠道中,减小了药物与胃肠壁的直接接触而引起的刺激;(7)一些表面活性剂可抑制肠细胞色素P<sub>450</sub>对药物的催化作用以及P糖蛋白对药物的外排作用。

## 2 SEDDS的结构和形成机制

由于水、油、表面活性剂三者之间在界面膜之间的相互作用,微乳或纳米乳可形成O/W型、水连续型、双连续型等多种结构。目前,对SEDDS乳滴形成机制的解释有界面膜-液晶理论、混合膜理论、增溶理论和热力学理论<sup>[6]</sup>四种。其中,界面膜-液晶理论被大多数人认为较好地解释了自乳化形成的机制:当将油相混合物(油/表面活性剂)加入水中,油相和水相之间会形成由表面活性剂组成的界面层;自乳化过程中,水相不断渗入油水之间的界面层,最终表面活性剂形成液晶相;界面液晶相一旦形成后,在轻微的搅拌下,引起界面液晶相的破裂,从而形成乳滴<sup>[7]</sup>。水分渗入油水界面间液晶相的速率和程度,会影响形成的最终乳滴的大小<sup>[8]</sup>。

## 3 SEDDS的处方组成

### 3.1 药物

SEDDS所选择的药物为生物药剂学分类系统(BCS)中的II类和IV类难溶性或亲脂性药物。处方中的油相是脂类物质,可经淋巴吸收转运,药物溶于油相后,可增强药物淋巴靶向作用,有利于抗肿瘤药和免疫抑制剂发挥药效。至今为止,国外已成功上市了4种SEDDS药物,分别是Neoral<sup>®</sup>(Cyclo-

sporine A; Novartis公司)、Norvir<sup>®</sup>(Ritonavir; Abbott公司)、Agenerase<sup>®</sup>(Amprenavir; GSK公司)和Fortovase<sup>®</sup>(Saquinavir; Roche公司)。

### 3.2 油相

SEDDS中的油相,要求能以较少的用量溶解处方量的药物,并在低温储藏条件下也不会有药物析出,并且遇水后容易被处方中的表面活性剂乳化。油相在SEDDS处方中的用量一般为35%~70%(m/m),同时要求其安全、稳定。

目前常采用长链和中链、而且有不同饱和度的甘油三酯油类来设计SEDDS;经过结构改造后的植物油,如聚乙二醇化的植物油,则更容易形成SEDDS。

### 3.3 表面活性剂

安全性高的天然乳化剂很少被使用,主要因其自乳化能力较弱。非离子型表面活性剂比离子型表面活性剂毒性小,溶血作用小;化学稳定性高,不受胃肠道中酸、碱的影响,与其他类型表面活性剂的相容性好,可与大多数药物配伍;可改善胃肠道生物膜对药物的透过性,故是处方中最常用的表面活性剂。

处方中一般选择高HLB(≥12)的非离子型表面活性剂<sup>[1]</sup>。在处方中的用量一般为30%~60%(m/m),用量过多则会刺激胃肠道。高HLB的表面活性剂降低水的表面张力的作用较强,可促进O/W乳滴的形成,有助于乳滴在水环境中扩散。

### 3.4 助表面活性剂

在SEDDS中加入助表面活性剂的作用是:(1)使乳化剂具有超低表面张力,有利于微小乳滴的形成和热力学稳定性;(2)改变油水界面的曲率;(3)增加界面膜的流动性,降低膜的刚性<sup>[9]</sup>。

处方中常使用且可口服的助表面活性剂通常是小分子的醇类,包括2~10个碳的醇及二醇类,如乙醇、丙二醇;也可以是低分子质量的聚乙二醇;具有不饱和双键的表面活性剂也有类似助乳化剂的作用。但需注意的是,乙醇等挥发性助表面活性剂对SEDDS的软、硬胶囊制剂的囊壁有溶解作用,可能导致胶囊中的内容物泄露<sup>[8]</sup>。

### 3.5 其他(辅料)

目前,SSEDDS研究得较多的是颗粒剂、片剂、固体分散体和缓释片剂等。所使用辅料均为各自剂型的相应辅料。但自乳化制剂首先是液态的乳剂,只有转变为相应的固态颗粒后才能经过一些列工艺制备成固体制剂,转变的过程涉及到液体剂型固态化技术。目前自乳化制剂制备成相应的固体颗粒过程中,主要使用具有吸附性的多孔微粉硅胶(Sylsilia<sup>®</sup>)<sup>[9]</sup>、硅酸铝镁(Neusilin<sup>®</sup>)<sup>[10]</sup>、无水磷酸氢钙(Fujicalin<sup>®</sup>)<sup>[11]</sup>和二氧化硅(Aerosil<sup>®</sup>)<sup>[12]</sup>等。

## 4 SEDDS的处方筛选及优化方法<sup>[13]</sup>

目前,对SEDDS的处方设计优化方法主要有(伪)三元相图法、正交设计法、均匀设计法、响应面优化法,包括星点设计效应面法(CCD-RSM)和Box-Behnken设计效应面法(BBD-RSM)、定量构效关系法(QSAR)、高通量处方筛选(HTFS)、D-优化法、单纯形网格法。这些方法各有优缺点,操作中针对实际情况可参照相关文献选用。但需注意的是,SEDDS研究的是难溶性药物,因此在筛选处方中所使用的表面活性剂和助表面活性剂时,应确定难溶性药物在各种物质中的溶解度后再进行处方筛选。

## 5 SEDDS的制备方法

传统液体 SEDDS 通常被设计为单剂量的胶囊剂,性质稳定、制备工艺简单。相对而言,固体形式的 SEDDS 药物含量更高,但难以确定药物在固体 SEDDS 中的分散状态,所以一般采用均相液体形式的 SEDDS。根据相图确定处方后,将其中各种成分按比例混合即可制得,且与各成分加入的顺序无关。

SSEDDS 的制备先是液态的 SEDDS 与固态的辅料混合<sup>[9]</sup>,包括:(1)将液态的 SEDDS 吸附在微孔性物质后,再与其他辅料混合;(2)直接与粉末辅料混合;(3)将固态自乳化基质加热熔融,作为黏合剂加到其余辅料中制粒。

其次,与普通固体制剂不同,SEDDS 处方中含大量油性辅料,因此 SEDDS 与辅料混合后,可采用挤出-滚圆法制备自乳化颗粒<sup>[14]</sup>,少数可采用高速剪切混合湿法制粒<sup>[15]</sup>,也可用喷雾干燥方法直接制粒<sup>[16]</sup>。

## 6 SEDDS的质量评价

### 6.1 液体自乳化制剂质量评价

液体 SEDDS 的评价方法一般包括:稳定性、粒径及多分散系数、Zeta 电位、形态学、昙点和体外释放研究等。需要注意的是,有学者论述了微乳和纳米乳的特点和区别。微乳(粒径 5~100 nm)是油、表面活性剂和助表面活性剂形成的热力学稳定的液体混合物。这个定义区别于只是动力学稳定的纳米乳(5~30 nm)<sup>[17]</sup>。也有学者质疑许多自乳化传递系统通过肠液稀释后形成的不是热力学稳定的微乳,实际上是纳米乳<sup>[18]</sup>。同时,SEDDS 口服给药后首先经过低 pH 的胃液,随后转运到稍高 pH 的肠液,在肠液环境下乳化成乳剂,pH 的改变可能会造成乳剂不稳定。因此,有必要对所研究的 SEDDS 进行热力学稳定性研究和乳剂稀释后不同 pH 环境的稳定性研究。热力学稳定性试验,可将乳剂置于 45 ℃ 和 4 ℃、-21 ℃ 和 25 ℃ 两种不同环境中恒温放置 48 h,离心后观察其稳定性<sup>[9]</sup>;稀释后不同 pH 环境稳定性试验,可将稀释 50、100、1 000 倍后的乳剂放置在 pH 为 1.2~6.8 的不同环境 12 h 后,观察其是否出现分层或沉淀现象。

对于一些聚氧乙烯类非离子表面活性剂,当温度升高到一定程度时,聚氧乙烯链与水之间的氢键断裂,致使其在水中的溶解度急剧下降并析出,溶液由清变浊或分层,发生起昙现象。当温度降低到昙点以下时,有些溶液恢复澄明,有的则难以恢复。因为 SEDDS 中需要使用到聚氧乙烯型非离子表面活性剂,当制剂需加热灭菌后使用时,昙点测定应格外注意<sup>[8]</sup>。

### 6.2 固体自乳化制剂质量评价

SEDDS 的制备大都会经历“颗粒化或粉末化”过程,然后由颗粒再进一步制备成最终的 SSEDDS。因此,除最终制成的 SSEDDS 固体制剂的常规质量评价外,“颗粒化或粉末化”后的固体自乳化颗粒或粉末质量会严重影响制剂的质量。对自乳化颗粒或粉末一般采用定性及形态学两种评价方法。

6.2.1 定性评价。差示扫描热量计(DSC)可用以定性评价固体剂型的质量。通过药物、多孔吸附性辅料、前两者物理混合物和最后的固体自乳化颗粒四者的热分析图可知,在整个测量温度中,一般具有一定晶型的小分子药物会出现明显的吸热峰(提示为熔点),而多孔吸附性辅料(如二氧化硅)不显示吸热峰;前两者的物理混合物会在药物熔点温度处出现较小的吸热峰(提示药物部分被多孔吸附性辅料吸附),而最终的固体自乳化颗粒会不显示吸热峰(提示药物的自乳化制剂完

全被多孔吸附性辅料吸附)<sup>[19]</sup>。

X 射线衍射(XRD)同样可用以定性评价固体制剂的质量。通过 X 射线照射,分析 4 种样品(同 DSC 技术中所述)的衍射图谱可知,具有一定晶型的小分子药物会出现多个衍射峰,而这些特征的衍射峰会在最终的固体自乳化制剂的衍射图谱中缺失,表明药物被完全包载于多孔吸附性辅料中<sup>[20]</sup>。

6.2.2 形态学评价。可通过扫描电子显微镜(SEM)对具有一定晶型的小分子药物、多孔吸附性辅料和最终固体自乳化颗粒的表面形态进行观察。一般具有一定晶型的小分子药物为具有一定棱角的不规则晶体;多孔吸附性辅料(如二氧化硅)表面为粗糙多孔;而固体自乳化颗粒应该为不聚集的球形颗粒,且表面不应见到具有晶型的药物,才能表明乳滴被多孔辅料完全包载<sup>[21]</sup>。

### 6.3 生物评价

对于 SEDDS 的生物评价,目前主要有体外的细胞摄取和细胞毒性评价、在体的渗透和肠吸收评价,还有体内的药动学评价。

激光扫描共聚焦显微镜(CLSM)是近代最先进的细胞生物学分析仪器之一。其是在荧光显微镜成像的基础上加装激光扫描装置,使用紫外光或可见光激光荧光探针,利用计算机进行图像处理。其可定性分析体外 SEDDS 的细胞摄取情况<sup>[22]</sup>,也可观察到 SEDDS 在体肠组织渗透情况。与其他检测设备(如高效液相色谱)联用,可达到定性和定量双重评价 SEDDS 的细胞摄取情况的目的。

MTT 比色法,是一种检测细胞存活和生长的方法。其检测原理为活细胞线粒体中的琥珀酸脱氢酶能使外源性 MTT 还原为水不溶性的蓝紫色结晶甲瓩(Formazan)并沉积在细胞中,而死细胞则无此功能。二甲基亚砜(DMSO)能溶解细胞中的甲瓩,用酶联免疫检测仪在 490 nm 波长处测定其光吸收值,可间接反映活细胞数量。在一定细胞数范围内,MTT 结晶形成的量与细胞数成正比。该方法灵敏度高、经济,已广泛应用于细胞毒性评价<sup>[23]</sup>。

乳酸脱氢酶(LDH)法。乳酸脱氢酶在胞质内含量非常丰富,细胞处于正常状态时其不能通过细胞膜,但当细胞受到损伤或死亡时其便可释放到细胞外。此时细胞培养液中 LDH 的活性与细胞的死亡数目成正比,通过用比色法测定,可计算出效应细胞对靶细胞的杀伤百分数。该方法也广泛应用于细胞毒性评价<sup>[24]</sup>。

## 7 基于自乳化技术的新型药物制剂

### 7.1 自乳化脂质混悬剂

SEDDS 处方中使用大量的脂质材料。脂质本身能够溶解难溶性药物,但是经过体内分散、稀释和胃肠道消化后,脂质的溶解能力将会消失。所以,SEDDS 经胃肠道体液稀释后易导致药物沉淀或结晶。同时,大量的脂质材料会造成胃肠道刺激性。

Shanmugam S 等<sup>[25]</sup>使用新的脂质材料磷脂酰胆碱和少量的表面活性剂及助表面活性剂,制备了难溶性药物叶黄素先不溶解于油相的脂质混悬剂。该混悬剂粒子大小为(16.72 ± 6.82) μm,黏度为(517.40 ± 27.80) cP。在体外该混悬剂经水稀释及温和搅拌后,可自发形成难溶性药物被溶解的乳剂,乳滴粒径为(1.67 ± 0.48) μm,多分散系数为(0.59 ± 0.17),Zeta 电位为(-24.05 ± 1.46) mV。该混悬剂与市售产品

相比,相对生物利用度提高了16.1倍。

基于自乳化理论的该脂质混悬剂,使用了人体内源性的具有表面活性的磷脂酰胆碱,因而减少了处方中添加的外源性表面活性剂的用量,可大大减小胃肠道的刺激性。虽然难溶性药物未完全溶解于油相中而制备成混悬剂,但是经胃肠道体液稀释后依然可自发形成乳剂并提高难溶性药物的生物利用度。因此,对于在油相中溶解度极低的药物来说,该剂型具有借鉴意义。

## 7.2 自乳化复乳剂

SEDDS一直以来都是制备O/W型乳剂,解决难溶性或亲脂性药物体内生物利用度的问题,但是采用水包油包水(W/O/W)型乳剂形式,可以很好地提高BCS中的Ⅲ类高溶解性和低渗透性药物的体内生物利用度。

Qi XL等<sup>[26]</sup>首先制备了高溶解性药物匹多莫德的W/O乳剂,根据该类型乳剂、亲水性表面活性剂、水三者的伪三元相图,制备了在水中可自发形成的W/O/W型复乳的自发双乳化药物传递系统(SDEDDS)。该复乳在25℃下可稳定6个月;相对匹多莫德溶液,体内相对生物利用提高了2.56倍。经组织病理学研究确认,该制剂可增进匹多莫德肠道吸收,同时未见严重的胃肠道局部损伤。采用该复乳剂形式,扩大了SEDDS的药物研究范围。

## 8 结语

大量的研究已证实,SEDDS能显著增加难溶性药物的溶解分散能力、增进其吸收和提高生物利用度。同时,作为SEDDS的改进,SEDDS在降低生产成本和增加稳定性方面有巨大的优势,并且在开发各种口服固体制剂方面也具有很大的灵活性,已成为该领域目前研究的热点。SEDDS存在着广阔的研究空间,不断有基于自乳化技术的新剂型研究出现,进一步扩大了其研究范围。随着研究的深入与发展,肯定会有更多的自乳化制剂投入市场。

## 参考文献

[1] Pouton CW. Lipid formulation for oral administration of drugs: nanoemulsifying, self-emulsifying and “self-microemulsifying” drug delivery system[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2000, 11(Suppl):S93.

[2] Poudel BK, Marasini N, Tran TH, et al. Formulation, characterization and optimization of valsartan self-microemulsifying drug delivery system using statistical design of experiment[J]. *Chem Pharm Bull*, 2012, 60(11):1 409.

[3] Marasini N, Yan YD, Poudel BK, et al. Development and optimization of self-nanoemulsifying drug delivery system with enhanced bioavailability by Box-Behnken design and desirability function[J]. *J Pharm Sci*, 2012, 101(12):4 584.

[4] Rahman MA, Hussain A, Hussain MS, et al. Role of excipients in successful development of self-emulsifying/microemulsifying drug delivery system (SEDDS/SMEDDS) [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2013, 39(1):1.

[5] Beg S, Swain S, Singh HP, et al. Development, optimization, and characterization of solid self-nanoemulsifying drug delivery systems of valsartan using porous carriers [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2012, 13(4):1416.

[6] Pouton CW. Formulation of self-emulsifying drug delivery systems[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 1997, 25(4):47.

[7] Craig D, Barker S, Banning D, et al. An investigation into the mechanisms of self-emulsification using particle size analysis and low frequency dielectric spectroscopy[J]. *Int J Pharm*, 1995, 114(1):103.

[8] 崔福德. 药剂学[M]. 7版. 北京:人民卫生出版社, 2012:370.

[9] Beg S, Jena SS, Patra ChN, et al. Development of solid self-nanoemulsifying granules (SSNEGs) of ondansetron hydrochloride with enhanced bioavailability potential[J]. *Colloid Surf B Biointerfaces*, 2013, 101:414.

[10] Kallakunta VR, Bandari S, Jukanti R, et al. Oral self-emulsifying powder of lercanidipine hydrochloride: formulation and evaluation[J]. *Powder Technol*, 2012, 221:375.

[11] Kamel R, Basha M. Preparation and in vitro evaluation of Rutin nanostructured liposolid delivery system[J]. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*, 2013, 51(2):261.

[12] Piao ZZ, Choe JS, Oh KT, et al. Formulation and in vivo human bioavailability of dissolving tablets containing a self-nanoemulsifying itraconazole solid dispersion without precipitation in simulated gastrointestinal fluid[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2014, 51:67.

[13] 吴成杨, 尹东东, 王杏林. 自乳化药物传递系统的处方优化方法和应用[J]. *中国新药杂志*, 2013, 22(2):190.

[14] Hu X, Lin C, Chen D, et al. Sirolimus solid self-microemulsifying pellets: Formulation development, characterization and bioavailability evaluation[J]. *Int J Pharm*, 2012, 438(1/2):123.

[15] Franceschinis E, Bortoletto C, Perissutti B, et al. Self-emulsifying pellets in a lab-scale high shear mixer: Formulation and production design[J]. *Powder Technol*, 2011, 207:113.

[16] Singh K, Tiwary AK, Rana V. Spray dried chitosan-EDTA superior microparticles as solid substrate for the oral delivery of amphotericin B[J]. *Int J Biol Macromol*, 2013, 58:310.

[17] McClements DJ. Nanoemulsions versus microemulsions: terminology, differences, and similarities[J]. *Soft Matter*, 2012, 8:1 719.

[18] Anton N, Vandamme TF. Nano-emulsions and micro-emulsions: clarification of the critical differences[J]. *Pharm Res*, 2012, 28(5):978.

[19] Umadevi SK, Thiruganesh R, Suresh S, et al. Formulation and evaluation of chitosan microspheres of aceclofenac for colon-targeted drug delivery[J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2010, 31(7):407.

[20] Oh DH, Kang JH, Kim DW, et al. Comparison of solid self-microemulsifying drug delivery system (solid SMEDDS) prepared with hydrophilic and hydrophobic solid carrier[J]. *Int J Pharm*, 2011, 420(2):412.

# 促进骨髓间充质干细胞增殖方法的研究进展

于海生<sup>1\*</sup>, 王宁<sup>2#</sup>(1.重钢总医院超声科, 重庆 400084; 2.重庆市肿瘤医院超声科, 重庆 400030)

中图分类号 R913; Q26 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)37-3532-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.37.26

**摘要** 目的: 寻求促进骨髓间充质干细胞增殖更加安全、有效的方法。方法: 以“骨髓间充质干细胞”“种子细胞”“组织工程学”“细胞增殖”等的中、英文词汇为关键词, 组合检索2000—2013年中国知网、万方数据库、PubMed等的相关文献, 综述有关促进骨髓间充质干细胞增殖的方法。结果与结论: 共查询到文献106篇, 其中有效文献27篇。经分析表明, 目前促进骨髓间充质干细胞增殖的方法主要包括中药诱导、电磁场刺激、细胞外基质结合、机械刺激、生长因子调节、基因转染等。其中, 中药诱导、电磁场刺激相比其他几种方法具有价格低廉、操作简便等优点, 已形成产品并应用于临床。但每种扩增方法均或多或少存在着作用机制不够明确、成本较高、技术难度较大等问题, 尚需进一步深入研究, 以寻求更加安全、高效的方法。

**关键词** 骨髓间充质干细胞; 种子细胞; 组织工程学; 细胞增殖

间充质干细胞属于中胚层的一类多能干细胞, 主要存在于结缔组织和器官间质中, 以骨髓组织中含有最为丰富, 因此统称骨髓间充质干细胞(Bone mesenchymal stem cells, BMSCs)。BMSCs具有来源方便且易于分离、培养、扩增和纯化等特点, 多次传代扩增后仍具有干细胞特性, 在一定的诱导条件下可分化为成骨细胞、软骨细胞、肌肉细胞、神经细胞和脂肪细胞等多种组织细胞, 且免疫原性弱。因此, BMSCs作为组织工程学中的理想种子细胞受到了越来越多学者的重视<sup>[1-4]</sup>。

研究表明, 生产组织工程化产品要获得临床的广泛应用, 需要大量的种子细胞<sup>[5]</sup>。尽管骨髓中BMSCs的含量相对较多, 但在正常状态下生长缓慢, 而且随着年龄增加BMSCs的数量将逐渐减少。因此, 要想获得数量多、活性高、分化功能良好的种子细胞以满足组织工程学应用要求, 就必须对BMSCs进行扩增。因此, 如何通过有效的技术手段来获得大规模、具有再生活力的种子细胞, 成为了当前组织工程研究亟需解决的关键问题。本文以“骨髓间充质干细胞”“种子细胞”“组织工程学”“细胞增殖”等的中、英文词汇为关键词, 组合检索2000—2013年中国知网、万方数据库、PubMed等中的文献, 结果共查询到文献106篇, 其中有效文献27篇, 现对有关促进骨髓间充质干细胞增殖的方法进行综述。

## 1 中药对BMSCs增殖的影响

目前, 中药促进BMSCs的增殖研究取得了很大进展。中药具有滋阴补阳、强身壮体、增智健脑、抗衰老和调节免疫功能、毒副作用小、疗效好等特点, 被广泛应用于诱导BMSCs增殖研究中, 并形成产品应用于临床中以促进BMSCs增殖, 如将中药用于治疗骨质疏松和骨折修复等。中药主要通过调动或调整机体细胞内在机制以促进BMSCs增殖。Chen DF等<sup>[6]</sup>研究发现, 龟板提取物能够促进BMSCs增殖, 细胞增殖活性明显活跃。同时, 筛选龟板提取物有效浓度范围为0.01~3.0 mg/ml, 经细胞周期分析表明, 龟板提取物能增加处于S期(增殖期)BMSCs的比例, 并证明了龟板提取物的主要化学成分(主要含有脂肪酸、类固醇及氨基酸等)和药理活性的机制。刘国岩等<sup>[7]</sup>利用不同质量浓度骨碎补(0.2、2、20 mg/ml)促进BMSCs增殖, 研究表明增殖活性因子之一碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)表达增加, 成骨能力明显增强, 从而加速了BMSCs增殖, 其中以质量浓度2 mg/ml促进作用最为明显。黄进等<sup>[8]</sup>利用黄芪多糖体外促进BMSCs增殖, 1、2、3 mg/ml黄芪多糖组均具有促进BMSCs增殖, MTT检测细胞吸光值(0.499 8 ± 0.005)、(0.496 3 ± 0.005)、(0.472 5 ± 0.005)明显高于空白对照组(0.360 8 ± 0.005), 其中以1 mg/ml促进作用最为明显( $P < 0.01$ )。

虽然中药促进BMSCs的增殖取得了很大进展, 但是中药

- [21] Seo TG, Kim DH, Ramasamy T, *et al.* Development of docetaxel-loaded solid self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) for enhanced chemotherapeutic effect [J]. *Int J Pharm*, 2013, 452(1/2): 412.
- [22] Kutza C, Metz H, Kutza J, *et al.* Toward a detailed characterization of oil adsorbates as “solid liquids” [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2013, 84(1): 173.
- [23] Jain S, Jain AK, Pohekar M, *et al.* Novel self-emulsifying formulation of quercetin for improved in vivo antioxidant potential: implications for drug-induced cardiotoxicity and nephrotoxicity [J]. *Free Radical Biol Med*, 2013, 65:

- 117.
- [24] Ujhelyi Z, Fenyvesi F, Váradi J, *et al.* Evaluation of cytotoxicity of surfactants used in self-microemulsifying drug delivery systems and their effects on paracellular transport in Caco-2 cell monolayer [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2012, 47(3): 564.
- [25] Shanmugam S, Park JH, Kim KS, *et al.* Enhanced bioavailability and retinal accumulation of lutein from self-emulsifying phospholipid suspension (SEPS) [J]. *Int J Pharm*, 2011, 412(1/2): 99.
- [26] Qi XL, Wang L, Zhu J, *et al.* Self-double-emulsifying drug delivery system (SDEDDS): a new way for oral delivery of drugs with high solubility and low permeability [J]. *Int J Pharm*, 2011, 409(1/2): 245.

(收稿日期: 2013-11-29 修回日期: 2014-01-08)

\* 住院医师, 硕士研究生。研究方向: 超声诊断。电话: 023-68840690。E-mail: yuhaisheng111305@sina.com

# 通信作者: 住院医师。研究方向: 超声诊断。电话: 023-65301201。E-mail: 471435535@qq.com