

吩噻嗪类化合物的生物活性及其机制研究进展

崔剑锋*, 陈鹏翔, 储庆, 王闻博, 郭云亮, 周亚滨[†](山东大学医学院病原生物学系, 济南 250012)

中图分类号 R969;R971[†].41 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)13-1857-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.13.40

摘要 目的:综述吩噻嗪类化合物的生物活性及其机制。方法:以“Phenothiazine”“Chlorpromazine”“Trifluoperazine”“吩噻嗪类化合物”“三氟拉嗪”“吩噻嗪衍生物”等为关键词,组合查询1989年1月—2014年5月PubMed、ScienceDirect、中国知网、万方等文献数据库,对吩噻嗪类化合物的生物活性及其作用机制等内容进行归纳和总结。结果:共查到文献55篇,其中有效文献26篇。经分析表明,吩噻嗪类化合物随2号位和10号位取代基的改变而表现出不同的生物活性,这些取代基主要包含甲硫基和二唑环等。吩噻嗪类化合物具有抗菌、抗病毒、抗寄生虫等抗病原微生物作用,同时在抗肿瘤、抗多重耐药性等方面也发挥了积极作用。另外,吩噻嗪类化合物在体内可与血红蛋白、钙调蛋白和DNA相互作用,参与其他代谢途径,产生相应效应。结论:吩噻嗪类化合物作为老药新用的代表之一,具有较好的应用前景。

关键词 吩噻嗪;取代基;药理作用;作用机制

吩噻嗪类化合物作为经典抗精神病药在全球使用极为广泛^[1]。由于新一代抗精神病药的研发已获得了突破性进展,因此吩噻嗪类化合物在该领域的应用热度大大降低。不过近年来的研究表明,吩噻嗪类化合物随着其取代基位置、结构及数目的改变而呈现出不同的生物活性及药理作用。因此,通过转换其取代基可合成多种衍生物,对不同疾病起到治疗作用,部分化合物甚至比经典药物的药效更强。在结构上,吩噻嗪类化合物是一种含硫的三环有机化合物,其可根据不同的氮取代基分成3个亚类:脂肪族化合物、哌啶类、哌嗪类。具有代表性的吩噻嗪类化合物包括氯丙嗪、三氟丙嗪、三氟拉嗪(TFP)、氟奋乃静(FPZ)、硫利达嗪、丙氯拉嗪等。

目前,吩噻嗪类化合物不仅用于抗精神病,而且在抗病原微生物、抗肿瘤和抗多药耐药性(MDR)等方面也起到了重要的作用,这使得吩噻嗪类化合物重新受到重视。笔者以“Phenothiazine”“Chlorpromazine”“Trifluoperazine”“吩噻嗪类化合物”“三氟拉嗪”“吩噻嗪衍生物”等为关键词,组合查询1989年1月—2014年5月PubMed、ScienceDirect、中国知网、万方数据库等,对吩噻嗪类化合物的生物活性及其作用机制等方面的内容进行归纳和总结,结果查到文献55篇,其中有效文献26篇,现报道如下。

1 吩噻嗪类化合物的生物活性

1.1 吩噻嗪类化合物取代基与生物活性的关系

吩噻嗪类化合物的生物活性可随其取代基的不同而发生改变。例如,三氟丙嗪的10号位上为丙胺基,2号位上为三氟甲基,均表现出了显著的抗菌活性;10号位被二唑环取代的吩噻嗪类化合物(见图1A)表现出体内抗炎活性,不仅比阳性对照药物保泰松(化学名为苯基丁氮酮)的抗炎效果好,引发II期溃疡发生的概率也较低^[2]。

吩噻嗪环10号位上的取代基对于该类药的抗精神病疗效起到了重要作用;同时,2号位上的取代基也会显著影响其药效。研究表明,药效与2号位取代基的吸电子性、亲脂性有关^[3]。药物发挥抗精神病作用的基本结构,是在吩噻嗪环的氮原子和侧链末端的氮原子之间的一个三碳链。这些结构上的

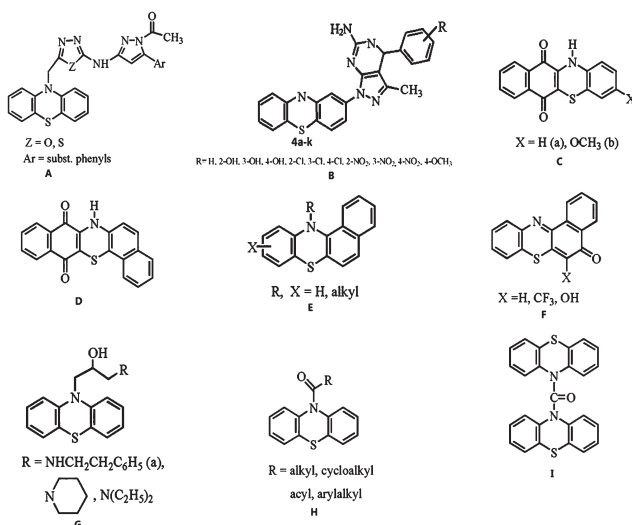


图1 吩噻嗪类化合物

差异使得吩噻嗪类化合物表现出不同的生物活性,因此有必要对吩噻嗪类化合物的抗病原微生物、抗肿瘤和抗MDR等非抗精神病作用进行系统综述。

1.2 吩噻嗪类化合物的抗病原微生物作用

1.2.1 抗菌作用 吩噻嗪类化合物能抑制人巨噬细胞中结核分枝杆菌和鸟型分支杆菌(MAC)的增殖。李艳艳等^[4]采用琼脂斜面法测定了6种吩噻嗪类化合物对24种临床分离结核菌的最低抑菌浓度(MIC),结果表明TFP、癸氟奋乃静质量浓度为0.1 μg/ml时即对结核杆菌显示出抑制作用,半数抑菌浓度(MIC₅₀)均在0.2 μg/ml左右。Siddiqui AB等^[5]也发现,3-甲基-6-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]噻吩吩噻嗪类化合物(见图1B)有明显的抗结核分枝杆菌作用。除此之外,Sohaskey C^[6]指出,硫利达嗪对于耐药性结核杆菌有效且不会导致结核菌耐药性的产生。

Galgóczy L等^[7]研究表明,对白假丝酵母菌联合应用质量浓度为1.56~25 μg/ml的氯丙嗪与0.125~2 μg/ml的两性霉素B,在两性霉素B剂量相同的情况下,联用低剂量氯丙嗪时对白假丝酵母菌有抑制和杀伤作用,而联用高剂量氯丙嗪时两种药物表现出拮抗作用。这些作用均与其亲脂性和拮抗钙调蛋白(Calmodulin, CaM)途径有关。

另外,Poulsen MØ等^[8]利用秀丽隐杆线虫作为本体感染耐

* 本科生。研究方向:泌尿系统病原微生物感染的致病机制。E-mail: cjt5945@sina.com

[†] 通信作者:副教授,硕士生导师,博士。研究方向:病原微生物的致病机制及其干预手段。电话:0531-88382579。E-mail: zyb@sdu.edu.cn

甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)来研究硫利达嗪和双氯西林联合应用对MRSA的抑制作用。结果证实,将质量浓度为8 mg/L的双氯西林和8 mg/L的硫利达嗪联用进行抗感染治疗2 d,可使MRSA菌负电荷量减少到原来的1/14,而使用双氯西林单药治疗菌负电荷量只减少到原来的1/3~1/2,从而验证了吩噻嗪类化合物对于MRSA具有强大的抑制作用。

四环吩噻嗪(经萘醌环修饰后,见图1C)可表现出明显的抗细菌活性,包括抗金黄色葡萄球菌(MIC_{50} 为12.5 $\mu\text{g/ml}$),其抗菌效果甚至比阿米卡星(MIC_{50} 为16.0 $\mu\text{g/ml}$)还强^[9]。但四环吩噻嗪和五环吩噻嗪(经萘和萘醌环修饰后,见图1D)的抗真菌活性较弱($MIC_{50} \geq 50 \mu\text{g/ml}$),而抗肿瘤活性较强^[10]。

1.2.2 抗病毒作用 Chamoun-Emanuelli AM等^[11]发现,吩噻嗪类化合物可进入细胞膜中的胆固醇富含区域并增加膜流动性,从而在病毒-宿主细胞融合的过程中抑制乙型肝炎病毒(HBV)进入细胞,使吩噻嗪类化合物作为潜在有效的HBV抑制剂。

对于在非洲绿猴肾细胞(Vero细胞)中复制的2型单纯疱疹病毒(HSV-2),苯并吩噻嗪(见图1E和图1F,为一类化合物,只是两种化合物的取代基不同)与阿昔洛韦(ACV)联用可表现出抗病毒作用^[12]。这种组合可能是通过降低病毒的致DNA突变率来增强细胞的抗病毒活性,而苯并吩噻嗪自身的抗病毒作用机制尚不清楚,可能是由于其能抑制病毒的DNA复制。

1.2.3 抗寄生虫作用 氯丙嗪和TFP在体外对阿米巴原虫有抑制作用,如福氏纳格里阿米巴原虫、棘阿米巴属原虫等。虽然其作用机制还不明确,但可能是由于吩噻嗪介导的拮抗CaM(存在于阿米巴原虫的CaM)作用或其亲脂作用所致。虽然吩噻嗪类化合物有潜在的毒性,尤其是大剂量使用时更为明显,但在治疗人类蛲虫感染方面并没有明显的毒性。

1.3 抗肿瘤作用

10-氨基(羟基)丙基吩噻嗪(见图1G)是一种细胞周期抑制剂。质量浓度为5 $\mu\text{mol/L}$ 的该化合物培养转化人WI-38VA细胞2 d后可诱导细胞周期G₂/M相停止,并继发细胞死亡。该化合物在质量浓度为10 $\mu\text{mol/L}$ 时也可导致海拉60细胞全部死亡和海拉细胞大量死亡^[13];相比之下,非转化人WI-38细胞使用药物处理1 d后的存活率为90%^[13]。该化合物通过作用于有丝分裂驱动蛋白Eg5,可抑制微管激活ATP酶^[13](MIC_{50} 为1.52 $\mu\text{mol/L}$)。Zong D等^[14]通过体外实验发现,TFP、FPZ等还能通过诱导溶酶体功能紊乱治疗小细胞肺癌。Park MS等^[15]报道,通过向裸鼠异种移植人类卵巢肿瘤细胞制造移植瘤动物模型,每3天注射25 mg/kg硫利达嗪,共4周,结果发现实验组裸鼠肿瘤的体积比对照组(平均体积为100 mm³)裸鼠平均降低了约30%,由此表明硫利达嗪对于卵巢肿瘤具有抑制作用。佐剂(非特异性免疫增强剂)可增加小剂量化疗药物对肿瘤细胞的杀伤作用。而吩噻嗪类化合物可增强放射线对肿瘤细胞株的辐射作用,还可增加许多其他药物对肿瘤的杀伤力度。Yeh CT等^[16]研究表明,TFP可抑制癌症干细胞(CSC)肿瘤球的形成,并减少CSC标志物(CD44/CD133)的表达,与吉非替尼或顺铂联用时可降低肺癌干细胞的耐药性,提高其杀伤肿瘤细胞的能力。安静等^[17]的研究也证明,TFP可抑制海拉细胞的生长;同时,TFP对正DNA-蛋白激酶(DNA-PKs)的表达和P38的磷酸化都有抑制作用。因此,吩噻嗪类化合物为放疗佐剂的发展起到了积极的推动作用。

另外,吩噻嗪类化合物的抗肿瘤作用还可能与人体内长链脂肪酸(LCFA)的水平以及身体状况有关。药物在体内通

常以游离状态进入细胞发挥作用,且进入体内的药物常常和人血清白蛋白(HSA)结合,凡干扰这一过程的因素均可改变血液中游离药物浓度从而影响其生物活性。有研究发现,随着LCFA/HSA的升高,TFP的结合指数(KM-1)会降低,而LCFA/HAS受身体状况的直接影响,从而说明TFP游离药物浓度和LCFA以及身体状况可能存在密切联系^[18]。

1.4 抗MDR作用

临床资料表明,肿瘤患者体内过度表达的蛋白有3种:P糖蛋白(P-gp)、多重耐药相关蛋白1(MRP1)和乳腺癌耐药蛋白(BCRP),这些蛋白可促进肿瘤耐药性的发生^[19]。

TFP是一种有效的钙调素、蛋白激酶C和腺苷酸环化酶抑制剂。TFP是第一批进行临床试验的多重耐药性调节剂之一,不同的细胞模型均证明TFP能抑制P-gp转运体的活性。其他吩噻嗪类抗精神病药如氯丙嗪、FPZ和硫乙拉嗪也被证实能减少P-gp介导的药物外排。

Dönmez Y等^[20]证明,在基因表达和转运活性水平的层面上,异丙嗪可显著降低耐阿霉素的MCF-17细胞中MRP1的表达。另外,有研究检测到吩噻嗪类化合物可影响MRP1的转运活性,该研究利用整个红细胞和外翻的囊泡进行观察,发现吩噻嗪类化合物刺激了细胞主动转运系统,而没有改变膜的通透性^[21]。然而,吩噻嗪类化合物的刺激效果是单一物质的特异性还是普遍现象,仍有待进一步研究。

2 吩噻嗪类化合物的作用机制

2.1 与血红蛋白(Hb)相互作用

吩噻嗪类化合物可渗透入红细胞并通过浓度依赖的方式与Hb相互作用来释放氧气。此外,TFP和Hb作用后会有部分血红素的降解。在等量Hb的情况下,TFP剂量越大则Hb释放的血红素越多。这说明,TFP可刺激血红素从Hb中释放,导致有效Hb浓度的降低,从而引起组织缺氧。

此外,体内游离血红素由于具有氧化活性而存在副作用,因为游离血红素会进一步降解,导致铁介导自由基反应的发生。而吩噻嗪类化合物可作用于血红素从而抑制Hb变性,减少血红素释放。其与血红素的相互作用取决于吩噻嗪环上的取代基,取代基上的电子供体越强,越能更好地防止Hb变性。

2.2 参与修饰CaM

许多由钙离子(Ca²⁺)调控的生化改变是通过修饰CaM实现的。Ca²⁺通过使CaM疏水断裂诱导其发生明显的构象变化,这些疏水断裂点是重要的靶酶结合位点。TFP与CaM结合后影响 α 螺旋和氢键,导致CaM构象变化,进而导致Fas二级结构和Fas-CaM复合体的变化,影响细胞凋亡^[22]。

Chae YJ^[23]研究发现,TFP的作用并不受KN93(CaM通道阻滞剂)的影响,其可延长Kv4.3钾通道从失活状态恢复的时间,从而说明TFP可以不依赖CaM而作用于Kv4.3通道的开放相。

2.3 改变DNA结构

近年来,有很多关于DNA双链断裂作用(DSBs)的研究。细胞DNA双链断裂修复主要有两种途径——非同源末端连接和同源重组。在真核细胞中,非同源末端连接需要DNA依赖蛋白激酶(DNA-PK)。Gangopadhyay S等^[24]的研究表明,TFP可抑制DNA双链断裂修复,从而降低细胞的存活率。Ronald S等^[25]发现,TLKs(淋巴因子)可以磷酸化Asf1、Rad9(组蛋白),其可调节DSBs修复。

另外,吩噻嗪类化合物可诱导各种肿瘤细胞株凋亡,尤其是人卵巢癌细胞的凋亡。此外,应用X线照射肿瘤细胞时,联

合应用质量浓度为5~10 μg/ml的氯丙嗪可加强其杀伤肿瘤细胞的能力^[26]。总之,细胞凋亡的起始可能是通过某种吩噻嗪类化合物对DNA修复的干扰和/或这类化合物诱导的负调控细胞生长信号来介导的。同时,Gangopadhyay S等^[24]的实验数据表明,在与电离辐射联合时,TFP在质量浓度为2.5 μg/ml时可诱导细胞凋亡和抑制DNA修复。

3 结语

吩噻嗪类化合物曾经在抗精神病领域发挥了重要作用,为临床中精神病的治疗作出了很大贡献。近年来,对其在包含不同取代基时所表现出的不同活性有了新的研究进展。吩噻嗪类化合物2号位和10号位上的取代基(主要有甲硫基、二唑环等)不同时,会相应表现出不同的生物活性。由于在多个不同位点上可以结合多种相异的取代基,吩噻嗪类化合物的生物活性包括很多非抗精神病方面,包括抗菌、抗肿瘤、抗MDR以及抗病毒等。同时,其抗菌、抗肿瘤作用是通过拮抗CaM途径、诱导细胞凋亡和诱导溶酶体功能紊乱来实现的,而抗MDR的机制则涉及P-gp和MRP-1等分子途径,抗病毒的机制则可能涉及抑制病毒DNA复制。

目前,对吩噻嗪各方面的作用机制还没有充分的认识,相关研究有待进一步深入。另外,吩噻嗪类化合物作为一种放、化疗的佐剂蕴藏着巨大潜力。作为老药新用的代表之一,吩噻嗪类化合物将具有较好的应用前景。

参考文献

[1] Fourrier A, Gasquet I, Alticar MP, et al. Patterns of neuroleptic drug prescription: a national cross-sectional survey of random sample of French psychiatrists[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2000, 49(1): 80.

[2] Sharma S, Srivastava VK, Kumar A. Synthesis and anti-inflammatory activity of some heterocyclic derivatives of phenothiazine[J]. *Pharmazie*, 2005, 60(1): 18.

[3] Ford, JM, Prozialeck, WC, Hait WN. Structural features determining activity of phenothiazines and related drugs for inhibition of cell growth and reversal of multidrug resistance[J]. *Mol Pharmacol*, 1989, 35(1): 105.

[4] 李艳艳,董梅,佟爱华,等. 噻嗪类药物对结核菌的体外抑菌作用[J]. *山东医药*, 2010, 50(27): 67.

[5] Siddiqui AB, Trivedi AR, Kataria VB, et al. 5-Dihydro-1H-pyrazolo[3, 4-d]pyrimidine containing phenothiazines as antitubercular agents[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24(6): 1 493.

[6] Sohaskey C. Latent tuberculosis: is there a role for thioridazine? [J]. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*, 2011, 6(2): 139.

[7] Galgóczy L, Bácsi A, Homa M, et al. In vitro antifungal activity of phenothiazines and their combination with amphotericin B against different *Candida* species[J]. *Mycoses*, 2011, 54(6): 737.

[8] Poulsen MØ, Schøler L, Nielsen A, et al. Combination of thioridazine and dicloxacillin combats methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in *Caenorhabditis elegans*[J]. *J Med Microbiol*, 2014, 63(9): 1174

[9] Tandon VK, Maurya HK, Mishra NN, et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel nitrogen and sul-

fur containing hetero-1, 4- naphthoquinones as antifungal and antibacterial agents[J]. *Eur J Med Chem*, 2009, 44(8): 3 130.

[10] Tandon VK, Maurya HK, Tripathi A, et al. 2, 3-disubstituted-1, 4-naphthoquinones, 12H-benzo [b]phenothiazine-6, 11-diones and related compounds: synthesis and biological evaluation as potential antiproliferative and antifungal agents[J]. *Eur J Med Chem*, 2009, 44(3): 1 086.

[11] Chamoun-Emanuelli AM, Pecheur EI, Simeon RL, et al. Phenothiazines inhibit hepatitis C virus entry, likely by increasing the fluidity of cholesterol-rich membranes[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(6): 2 571.

[12] Mucsi I, Molnar J, Motohashi N. Combination of benzo[a] phenothiazines with acyclovir against herpes simplex virus [J]. *Int J Antimicrob*, 2001, 18(1): 67.

[13] Okumara H, Nakazava J, Tsuganezawa K, et al. Phenothiazine and carbazole-related compounds inhibit mitotic kinesin Eg5 and trigger apoptosis in transformed culture cells[J]. *Toxicol Lett*, 2006, 166(1): 44.

[14] Zong D, Zielinska-Chomej K, Juntti T, et al. Harnessing the lysosome-dependent antitumor activity of phenothiazines in human small cell lung cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5(3): 1 111.

[15] Park MS, Dong SM, Kim BR, et al. Thioridazine inhibits angiogenesis and tumor growth by targeting the VEGFR-2/PI3K/mTOR pathway in ovarian cancer xenografts [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(13): 4 929.

[16] Yeh CT, Wu AT, Chang PM, et al. Trifluoperazine, an anti-psychotic agent, inhibits cancer stem cell growth and overcomes drug resistance of lung cancer[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(11): 1 180.

[17] 安静,隋建丽,徐勤枝,等. 三氟拉嗪诱发细胞凋亡及对DNA依赖蛋白激酶催化亚单位表达和P38磷酸化的抑制作用[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2005, 19(2): 98.

[18] Kitamura K, Takegami S, Tanaka R, et al. Effect of long-chain Fatty acids on the binding of triflupromazine to human serum albumin: a spectrophotometric study[J]. *Sci Pharm*, 2013, 82(2): 233.

[19] Sharom FJ. ABC multidrug transporters: structure, function and role in chemoresistance[J]. *Pharmacogenomics*, 2008, 9(1): 105.

[20] Dönmez Y, Akhmetova L, İşeri ÖD, et al. Effect of MDR modulators verapamil and promethazine on gene expression levels of MDR1 and MRP1 in doxorubicin-resistant MCF-7 cells[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 67(4): 823.

[21] Wesolowska O, Mosiadz D, Motohashi N, et al. Phenothiazine maleates stimulate MRP1 transport activity in human erythrocytes[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1 720(1/2): 52.

[22] Pan D, Yan Q, Chen Y, et al. Trifluoperazine regulation of calmodulin binding to fas: a computational study[J]. *Proteins*, 2011, 79(8): 2 543.

[23] Chae YJ, Choi BH, Choi JS, et al. Block of Kv4.3 potassium channel by trifluoperazine independent of CaMK II [J].

固体脂质纳米粒在中药经皮给药中的研究进展

王贤儿^{1*}, 钟希文^{2#}, 梅全喜², 张文霞², 吴惠妃²(1.广州中医药大学药学院, 广州 510006; 2.中山市中医院, 广东中山 528400)

中图分类号 R912;R944 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)13-1860-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.13.41

摘要 目的:介绍固体脂质纳米粒作为载体应用于中药经皮给药的研究进展。方法:以“固体脂质纳米粒”“中药”“经皮给药”“纳米载体”“Solid lipid nanoparticles”“Traditional Chinese medicine”“Transdermal drug delivery”“Nano-carrier”等为关键词,组合查询2000—2014年PubMed、中国知网全文数据库、维普中文期刊数据库和万方数据库中有关固体脂质纳米粒的常用脂质材料、透皮机制、优劣势及其在中药经皮给药研究进展的相关文献并进行综述。结果与结论:共查阅文献167篇,有效文献32篇。固体脂质纳米粒常用脂质材料为甘油三酯、甘油酯、类胆固醇等,经皮给药时常用表面活性剂有豆磷脂、卵磷脂等。其透皮机制尚不明确,可提高药物物理稳定性、提高难溶性药物生物利用度、降低药物刺激性,同时具有促渗、缓释、靶向作用。其劣势为载药量相对较低。现已有鬼臼毒素、灯盏花素、雷公藤内酯醇、青藤碱固体脂质纳米粒等用于经皮给药中。存在的不足有药物包载有限以及在安全性和有效性方面尚缺乏系统评价等,尚需深入研究。

关键词 固体脂质纳米粒;中药;经皮给药;纳米载体

固体脂质纳米粒(Solid lipid nanoparticles, SLN)是一种较有研发前景的新型纳米级载药载体,系指由熔点较高的脂质材料和表面活性剂等制成骨架材料,将模型药物内嵌于纳米粒中或吸附于表面,粒径约为50~1 000 nm的固体胶粒给药系统。其安全性比合成高分子材料好,理化性质稳定,可以克服脂质体、类脂质体、乳剂等不稳定问题,且制备简单,易于工业化大生产^[1]。SLN主要给药途径有口服、注射与经皮给药等,而SLN的特性决定其在经皮给药中具有独特优势,为近年来的研究热点之一。与口服、注射给药等途径相比,经皮给药能够避免首关效应以及在胃肠道中的酶解作用,具有减少胃肠道副作用、及时通过给药面积调节剂量、减少个体差异等优点,因此也是药剂学范畴中研究较热门的一种给药途径。为此,笔者以“固体脂质纳米粒”“中药”“经皮给药”“纳米载体”“Solid lipid nanoparticles”“Traditional Chinese medicine”“Transdermal drug delivery”“Nano-carrier”等为关键词,组合查询2000—2014年PubMed、中国知网全文数据库、维普中文期刊数据库和万方数据库中相关文献共有167篇,其中有效文献32篇,笔者将有关固体脂质纳米粒的常用脂质材料、透皮机制、优劣势及其在中药经皮给药中的研究进展进行综述。

1 SLN的脂质材料与表面活性剂

1.1 脂质材料

SLN常用的脂质材料一般为天然或合成的脂类,包括甘油三酯如三硬脂酸、三月桂酸等,甘油酯如单硬脂酸甘油酯、硬脂酸、山嵛酸甘油酯等,以及脂肪酸、类胆固醇、蜡等。不同

的脂质材料制成的纳米粒有不同的结构特性,但所选材料应具有生物相容性高、毒性低、易降解的特点。

1.2 表面活性剂的选用

表面活性剂也称乳化剂,其选择常依赖于给药途径。笔者查阅文献^[2-3]发现SLN用于经皮给药时常用的表面活性剂为豆磷脂、卵磷脂、聚山梨酯80以及泊洛沙姆188等。另有研究表明,表面活性剂的加入能更加有效地阻止SLN粒子聚集从而保证其稳定性。Andjelka B等^[2]研究表明,含有多羟基化学结构的表面活性剂能够影响SLN粒子的接触角、粒径和结晶度,使用低浓度的多羟基表面活性剂(1%, m/m)能够使SLN粒子平均粒径小于200 nm,多分散性指数小于0.1,物理稳定性维持至少6个月。另外,表面活性剂对SLN粒子的物理特性有着重要的影响,Kullavadee KO等^[3]采用阳离子表面活性剂取代十六烷基吡啶(SLN-C)和非离子表面活性剂聚山梨酯80(SLN-T)分别制备无模型药物的空白SLN粒,结果显示该两种表面活性剂对SLN的结晶度无影响,但SLN-C粒呈球状而SLN-T粒呈棒状。

2 SLN透皮机制

目前对SLN的透皮机制尚不明确。Shah KA等^[4]通过对比市售的维甲酸软膏和自制的维甲酸SLN对家兔进行皮肤刺激性实验,发现SLN载体对皮肤刺激性大大减小,因此推测固体脂质包载药物附着于皮肤时发生多晶型转变,从而将药物完整地透过角质层,而不是直接将药物释放进入皮肤。也有研究推测SLN是一个具有连续矩阵的非极性脂质纳米粒,其

Neurosci Lett, 2014, 578: 159.

- [24] Gangopadhyay S, Karmakar P, Dasgupta U, *et al.* Trifluoroperazine stimulates ionizing radiation induced cell killing through inhibition of DNA repair[J]. *Mutat Res*, 2007, 633(2): 117.

* 硕士研究生。研究方向:新药开发与中药药理学。电话:0760-88815106。E-mail:wangxianer0407@163.com

通信作者:主任中药师,硕士生导师。研究方向:新药开发与中药药理学。电话:0760-88815106。E-mail:zsxw@163.com

- [25] Ronald S, Awate S, Rath A, *et al.* Phenothiazine inhibitors of TLKs affect double-strand break repair and DNA damage response recovery and potentiate tumor killing with radiomimetic therapy[J]. *Genes Cancer*, 2013, 4(1/2): 39.

- [26] Karmakar P, Dasgupta UB, Poddar RK. Cytotoxic and genetic effects of X-irradiation of human cells in the presence of chlorpromazine[J]. *Mutat Res*, 1994, 321(3): 159.

(收稿日期:2014-06-10 修回日期:2014-07-30)

(编辑:杨小军)