

# 固体脂质纳米粒在中药经皮给药中的研究进展

王贤儿<sup>1\*</sup>, 钟希文<sup>2#</sup>, 梅全喜<sup>2</sup>, 张文霞<sup>2</sup>, 吴惠妃<sup>2</sup>(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<sup>[1]</sup>。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<sup>[2-3]</sup>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<sup>[2]</sup>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<sup>[3]</sup>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<sup>[4]</sup>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)

附着于皮肤表面而不是主动地将负载的药物透过皮肤<sup>[6]</sup>。这些都说明SLN的透皮性与载体结构有关,值得进一步探讨。另外,提高SLN透皮率的关键是控制其纳米颗粒径大小,粒径越小药物越能更好地透过皮肤角质层和黏膜。

### 3 SLN在经皮给药中的优劣

SLN作为新一代优良经皮给药载体,具有如下优势:(1)可将药物包载于固体脂质内,从而提高药物或有效成分本身的物理稳定性;(2)提高难溶性药物生物利用度,修饰一些具有良好药理活性但在体内因溶解性差、口服难以吸收等原因导致生物利用度低的有效成分或药物,改善其溶出速率;(3)与其他皮肤给药剂型如膏剂、凝胶剂或者酊剂等相比,SLN是由天然或合成的脂质材料和乳化剂构成,纳米级粒径使得其与皮肤具有良好的生物相容性,与角质层粘合,形成“闭塞效应”,同时可降低药物本身对皮肤的刺激性,减少不良反应;(4)在无促渗剂条件下,SLN能增加药物的渗透能力,具有一定的促渗作用;(5)由于药物被包载于纳米粒中,渗透需要一定时间,因此SLN具有一定的缓释性;(6)SLN还具有一定靶向性,能直接作用于病变部位,增强药物对靶组织定位的特异性,提高疗效,减少药物发生全身性或非靶向部位的不良反应。然而,SLN的载药量(1%~10%)相对较低也是制约其新药研发的一个瓶颈因素,且目前尚缺乏相应的药理学与毒理学系统评价,在制剂质量效果上缺乏具有说服力较强的规范<sup>[6]</sup>。

### 4 SLN在中药经皮给药中的应用

目前,SLN载体已成功地将许多药理作用明确的活性成分并运用于经皮给药,查阅相关文献<sup>[7-32]</sup>发现,将这些药效成分进行纳米粒包合基本上都是为了提高其透皮能力与生物利用度,因此SLN是一种良好的经皮给药载体。以下就SLN应用于相关中药的一些研究概况进行总结整理。

#### 4.1 鬼臼毒素SLN

鬼臼毒素(Podophyllotoxin)是从鬼臼类植物如桃儿七根茎部、西藏鬼臼等植物中提取出来的有毒活性成分,也叫足叶草毒素。

5%鬼臼毒素配剂是世界卫生组织(WHO)推荐治疗尖锐湿疣的一线外用药物。以往对鬼臼毒素的临床应用是以复方搽剂为主,但该制剂水溶性和脂溶性均较差,透皮能力不高。有研究表明,鬼臼毒素酊与乳膏等剂型副作用较大,且对上皮组织靶向性差,一般会损伤表皮,有时甚至会损伤周围正常组织或引起系统吸收毒副作用,并且对潜伏的感染无效,以上缺点限制了其在临床上的广泛运用。因此,近年来国内外学者不断寻求其载体改良,其中包括改良成微乳、脂质体、涂膜剂、凝胶剂<sup>[7-10]</sup>等,以求更好地发挥鬼臼毒素对人乳头瘤(HVP)、尖锐湿疣、浅表性上皮瘤生长的抑制作用,同时更好地诱导胃癌SGC-7901细胞<sup>[11]</sup>、肝癌H22细胞<sup>[12]</sup>的凋亡,抑制人表皮细胞体外的增殖<sup>[13]</sup>等。有研究表明,在有效观察时间和一定浓度范围内,鬼臼毒素SLN、鬼臼毒素酊对实验性豚鼠与大鼠均无严重系统吸收毒性;但前者与后者比较,不易引起皮肤急性炎症反应,不良反应程度轻且皮肤靶向性好<sup>[14]</sup>。

#### 4.2 灯盏花素SLN

灯盏花素是从菊科飞蓬属植物短葶飞蓬(亦称灯盏细辛、灯盏花)的全草中提取出来的一类黄酮类有效成分,主要包括灯盏乙素(占95%以上)和灯盏甲素。

现代药理研究表明,灯盏花素对高血压、脑血栓、脑栓塞、脑溢血、冠心病以及多发性神经炎有良好疗效且毒副作用小,成为现代临床治疗心脑血管疾病的常用药之一。由灯盏花素的黄酮母核结构可知其水溶性较差,而事实上其脂溶性也不

佳。石森林等<sup>[15]</sup>对其理化性质研究表明,pH的增加有助于改善灯盏花素在水性介质中的溶解度,但稳定性也大大降低。另外,也有学者为了将其制成比较合适的制剂而对灯盏花素本身进行了结构上的修饰。以往研究显示,其普通剂型生物利用度极低,如片剂、颗粒剂等口服吸收差<sup>[16]</sup>,注射剂、注射用无菌粉末给药半衰期短、体内消除迅速<sup>[17]</sup>,因此目前正在研发改进剂型,如凝胶膏剂<sup>[18]</sup>可改进本身缺点,发挥经皮给药特性。熊欣等<sup>[19]</sup>研制了不同脂质载体凝胶如SLN凝胶、传递体凝胶、脂质体凝胶以及普通凝胶,其中SLN凝胶24h单位面积累积透皮量最大,为普通凝胶的3.75倍,体外释药特性符合Higuchi动力学方程,提示SLN凝胶为4种脂质载体凝胶中的最佳促渗载体。

#### 4.3 雷公藤内酯醇SLN

雷公藤内酯醇(Triptolide)亦称雷公藤内酯、雷公藤甲素,是从卫矛科雷公藤属雷公藤、昆明山海棠以及苍山雷公藤等植物中提取分离出来的一种含有3个环氧基的二萜内酯化合物。

雷公藤内酯醇本身具有很强的生理活性,其具有的抗炎、抗肿瘤、抗生育及免疫调节作用等在临床上得到广泛运用。雷公藤可以用于治疗多种疾病如类风湿性关节炎、红斑狼疮、过敏性紫癜等,但据报道,不良反应也很多,主要发生在消化系统、泌尿系统、心血管系统以及生殖系统,还会引起复视、水肿等<sup>[20]</sup>。研究显示,雷公藤的药理活性及毒性均来源于其化学成分,其中包括雷公藤内酯醇。林建峰等<sup>[21]</sup>对雷公藤内酯醇的局部刺激性进行了研究,结果显示,1.11、2.22、4.44 mmol/L雷公藤内酯醇对家兔完整皮肤和破损皮肤均会引起明显的红斑及水肿反应,病理组织学检查显示家兔表皮真皮呈明显炎症反应;2.22、4.44 mmol/L雷公藤内酯醇可引起小鼠耳廓明显肿胀。由于其诱导的炎症反应不能为其自身的抗炎作用所拮抗,因此也限制了雷公藤内酯醇在临床以及经皮局部给药的应用。有研究表明,将雷公藤内酯醇包载于毒性较低、体内可以降解且有良好生物相容性的SLN载体中,能够降低其对小鼠的肝毒性:与空白组比较,雷公藤内酯醇SLN组小鼠肝匀浆中超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、丙二醛(MDA)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)与天冬氨酸氨基转移酶(AST)的水平差异无统计学意义( $P>0.05$ );而雷公藤内酯醇(20、30 mg/kg)组小鼠肝匀浆中SOD和GSH-Px的活性减弱,MDA含量增加,ALT和AST活性增强,表明雷公藤内酯醇对小鼠具有明显肝毒性<sup>[22]</sup>。梅之南等<sup>[23]</sup>采用热熔分散法制备雷公藤内酯醇SLN,其包封率可达92.3%;采用改进的Franz扩散池进行体外渗透试验,结果显示在12h内累积透皮百分率高达78.5%,而普通雷公藤内酯醇溶液为32.4%。雷公藤内酯醇SLN局部给药对Freund's完全佐剂所致的佐剂性关节炎有较强的治疗作用,SLN粒径越小,抗炎活性越强,因此以雷公藤内酯醇SLN透皮给药,可以延缓药物的释放,提高药物疗效,减少药品不良反应。

#### 4.4 青藤碱SLN

青藤碱(Sinomenine)是从防己科植物青藤根茎中提取出来的一类具有抗炎镇痛、免疫抑制、降压以及抗心律失常等活性的有效成分,副作用小。有研究表明,青藤碱还能诱导肺癌Calu-1细胞、肝癌HepG2细胞的凋亡<sup>[24-25]</sup>。

青藤碱本身对酸碱和光热均不稳定,生物利用度低,生物半衰期短,临床上可引起皮疹、胃肠道等少见不良反应。张先洲等<sup>[26]</sup>通过乳化蒸发-低温固化法将青藤碱制成SLN,包封率可达65.4%,可供口服给药,达到缓控释目的;也可经皮局部给药,避免其对胃肠道的刺激性,提高其生物利用度。

#### 4.5 其他中药以及中药成分 SLN

目前,SLN载体已成功地将许多药理作用明确的活性成分并应用于经皮给药,查阅近年文献<sup>[27-31]</sup>,就相关成分应用于固体脂质纳米粒的一些研究概况进行总结整理,详见表1。

表1 中药相关成分经皮给药SLN应用举例

| 模型药物    | 溶解性           | 封装率         | 改进目的                           | 药理作用                     | 文献   |
|---------|---------------|-------------|--------------------------------|--------------------------|------|
| 甘草次酸    | 水溶性差、<br>脂溶性好 | 64.75%<br>- | 提高生物利用度、<br>避免肝脏首关效应           | 抗炎、抑菌、抗肿瘤                | [27] |
| 龙血竭     | -             | 95%以上       | 提高其透皮性                         | 止痛、止血、收敛生肌               | [28] |
| 黄芪甲苷    | 水溶性差、<br>脂溶性差 | 93%以上       | 改善局部给药困难、<br>给药频率高等问题          | 修复创伤皮肤、抑制疤痕              | [29] |
| 石杉碱甲    | 水溶性差          | 73.26%      | 提高透皮性能、降低毒副作用、<br>提高用药人群特殊的依从性 | 提高大脑利用率、改善记忆损伤、改善老年记忆衰退等 | [30] |
| 氢溴酸高乌甲素 | 水溶性差、<br>脂溶性差 | 53.31%      | 无创给药、提高生物利用度、<br>减少患者给药次数      | 非成瘾性镇痛                   | [31] |

注:“-”为未提及该项

#### 5 结语

大量研究证实,SLN载体在经皮给药中有其独特优势,能够提高药物稳定性与生物相容性、靶向给药、缓控释以及促进药物经皮吸收等,具有广阔的应用前景。然而,SLN也有不足之处,如载药量低等,若新药问世还需大量研究。另外对于纳米载体应用于中药复方的研究尚空白,但要将SLN充分广泛应用于经皮给药途径以至中药现代化,必然要拓宽其包载药物的范围,同时也要基于中医临床给药特点和纳米载体技术的特征进行深入发展,才能达到两者相互充实和提高的目的<sup>[32]</sup>。因此,后续需要大量研究去证实和解决这类相关问题。

[注:本文为中山市科技局科技计划资助项目(No.20132A161)]。

#### 参考文献

[1] 谢秀琼. 中药新制剂开发与应用[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 485

[2] Andjelka B, Rainer H, Snežana D, et al. Solid lipid nanoparticles (SLN) stabilized with polyhydroxy surfactants: preparation, characterization and physical stability investigation[J]. *Colloids Surf A*, 2014, 444(2): 15.

[3] Kullavadee KO, Uracha R, Smith SM. Effect of surfactant on characteristics of solid lipid nanoparticles (SLN) [J]. *Adv Mater Res*, 2012, 364(10): 313.

[4] Shah KA, Date AA, Joshi MD, et al. Solid lipid nanoparticles (SLN) of tretinoin: potential in topical delivery[J]. *Int J Pharm*, 2007, 345(7): 163.

[5] Kuntsche J, Bunjes H, Fahr A, et al. Interaction of lipid nanoparticles with human epidermis and an organotypic cell culture model[J]. *Int J Pharm*, 2008, 354(8): 180.

[6] 丁立新, 柴佳丽, 李焕, 等. 固体脂质纳米粒的研究新进展[J]. *中国民康医学*, 2014, 26(20): 69.

[7] 曹健. 鬼臼毒素凝胶剂的研制与质量控制[J]. *医药导报*, 2003, 22(5): 327.

[8] 朱晓亮, 曾抗, 李建华, 等. 脂质体鬼臼毒素壳聚糖膜剂的制备及其体外生物黏附性的研究[J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2005, 21(1): 7.

[9] 李建华. 脂质体鬼臼毒素的制备和初步实验研究[D]. 广州: 第一军医大学, 2001.

[10] 曹健, 钟惠平, 李进. 鬼臼毒素涂膜剂的制备及质量控制

[J]. *中国药房*, 2001, 12(10): 18.

[11] Ji CF, Ji YB. Apoptosis of human gastric cancer SGC-7901 cells induced by podophyllotoxin[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7(5): 1 317.

[12] 张晓云, 倪京满, 乔华. 鬼臼毒素纳米脂质体抗肿瘤作用的研究[J]. *中国中药杂志*, 2006, 31(2): 148.

[13] 史毓杰, 曾抗, 李国锋, 等. 鬼臼毒素固体脂质纳米粒的制备及对人表皮细胞体外增殖的影响[J]. *解放军医学杂志*, 2008, 33(1): 42.

[14] 张敏, 曾抗, 李国锋, 等. 鬼臼毒素-固体脂质纳米粒与鬼臼毒素酞经皮外用的安全性比较[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2008, 12(1): 103.

[15] 石森林, 徐莲英, 毛展凯, 等. 灯盏花素的理化性质及其稳定性影响因素研究[J]. *中国中药杂志*, 2009, 34(7): 843.

[16] 刘奕明, 林爱华, 陈汇, 等. 灯盏花素在小鼠体内药动学研究[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2005, 10(3): 310.

[17] 蒋学华, 李素华, 兰轲, 等. 灯盏花素在家犬体内的药动学[J]. *药学学报*, 2003, 38(5): 371.

[18] 李琳, 宋西卫, 张倩, 等. 灯盏花素巴布剂经皮促渗作用研究[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2012, 14(9): 45.

[19] 熊欣, 项佳音, 尹晓琴, 等. 灯盏花素不同脂质载体凝胶体外经皮渗透性评析[J]. *中国中药杂志*, 2012, 37(23): 3 554.

[20] 刘为萍, 刘素香, 唐慧珠, 等. 雷公藤研究新进展[J]. *中草药*, 2010, 41(7): 1 215.

[21] 林建峰, 朱惠. 雷公藤内酯醇的局部刺激作用[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2000, 5(2): 131.

[22] 梅之南, 杨亚江, 徐辉碧, 等. 固体脂质纳米粒降低雷公藤内酯醇肝毒性的实验研究[J]. *中草药*, 2003, 34(9): 52.

[23] 梅之南, 杨祥良, 杨亚江, 等. 雷公藤内酯醇固体脂质纳米粒经皮渗透及抗炎活性的研究[J]. *中国药学杂志*, 2003, 38(11): 38.

[24] 史海龙, 崔亚亚. 青藤碱对人肝癌细胞 HepG2 增殖的抑制作用[J]. *中医临床研究*, 2012, 4(19): 18.

[25] 王晓洁, 牛剑明, 徐雨丹, 等. 青藤碱抑制肺癌细胞株 Calu-1 增殖、凋亡影响的实验研究[J]. *现代肿瘤医学*, 2013, 21(2): 267.

[26] 张先洲, 陈晓清, 潘细贵, 等. 青藤碱固体脂质纳米粒的制备[J]. *中国医院药学杂志*, 2008, 28(24): 2 081.

[27] 宋艳丽, 徐坤, 韩腾飞, 等. 甘草次酸固体脂质纳米凝胶的制备及体外透皮效应[J]. *西北药学杂志*, 2013, 28(2): 197.

[28] 郝吉福, 王建筑, 郭丰广, 等. 基于 Box-Behnken 实验优化龙血竭固体脂质纳米粒的制备[J]. *中成药*, 2011, 33(10): 1 713.

[29] 陈希. 黄芪甲苷固体脂质纳米粒凝胶的制备及其对创伤修复和疤痕抑制的研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2013.

[30] 李园. 石杉碱甲固体脂质纳米粒的研究[D]. 广州: 广东药学院, 2010.

[31] 陈桐楷. 氢溴酸高乌甲素固体脂质纳米粒作为经皮给药载体的研究[D]. 广州: 广东药学院, 2010.

[32] 薛梅, 李学军, 刘素嫒, 等. 固体脂质纳米粒在中药研究中的进展[J]. *南京中医药大学学报*, 2012, 28(6): 597.

(收稿日期: 2014-12-18 修回日期: 2015-02-14)

(编辑: 张 静)