

TB3
11

现代生物技术前沿

纳米生物技术学

张阳德 编著



20509502

科学出版社

北京

效。纳米技术有可能在促进药物透过皮肤屏障方面起到作用。纳米中药由于小的粒径和大的选择吸附能力，可能有更强的穿透能力，使更多的纳米中药可以穿透皮肤屏障，进入血液循环。

7.2.1.6 提高与人体蛋白的相互作用性

纳米颗粒的一个重要特性是与人体内蛋白相结合，中药的毫微粒亦不例外。利用生物转运可将中药定量运送到细胞或组织内部，纳米颗粒与人体蛋白的结合或相互作用可阻断疾病的发展或治疗疾病，可提高中药对癌症、艾滋病等疑难病症的治疗效果。

总之，运用纳米技术制造的纳米中药与传统中药相比将可能有许多新的功能和特点。也正是由于这些新的特点和功能，纳米中药不同于简单的微细化的中药。

7.2.2 纳米技术在中药中的应用

7.2.2.1 中药材纳米颗粒

一味普通的中药，加工到纳米级的水平，其理化性质、生物利用度和疗效可发生惊人的变化。

(1) 纳米雄黄的制备与性质

矿物中药雄黄，主要成分为二硫化二砷 (As_2S_2)。雄黄的功能与主治为解毒杀虫、燥湿祛痰、截疟，用于痈肿疔疮、蛇虫咬伤、虫积腹痛、惊痫、疟疾等。现代药理研究表明，雄黄具有抗病原微生物作用、抗肿瘤作用等。

雄黄难溶于水，服用方法一般是将其研磨成粉末入药。过去一般认为中药防病治病的物质基础来自于生物活性成分或活性化学组分。但是中药产生的药理效应不能惟一地归功于该药物特有的化学组成，还可能与药物的物理状态密切相关。由于传统的中药加工方法缺少先进的加工手段，许多药物的生物利用度低，药效难于得到充分的发挥。华中科技大学徐辉碧教授采用温度可控真空（或惰性气氛）高能球磨法、超音速气流粉碎法将雄黄制成纳米粒径（1~100nm）的颗粒。实验证明纳米状态的雄黄具有更高的抗肿瘤作用。并研究了不同粒径（<100nm、<200nm、<500nm）雄黄对小鼠肉瘤 S_{180} 体外肿瘤细胞的抑制作用，10mg/ml 剂量组 2h 对 S_{180} 肿瘤细胞的毒杀作用分别为 93%、90%、8%；不同粒径（≤100nm、≤150nm、≤200nm、≤500nm）的雄黄颗粒对 ECV-304 细胞存活率、凋亡的影响，凋亡率分别为 68.15%、49.62%、7.51% 和 5.21%。结果表明矿物中药雄黄的抑瘤作用存在明显的尺寸效应。

1) 纳米雄黄的制备方法

温度可控真空 (或惰性气氛) 高能球磨法

0.1~2.0kg 原料雄黄粉末置于配有深冷外套的真空或惰性气体气氛的球磨罐中, 同时装入 1.0~20kg 的磨球, 使球与雄黄粉比保持在 (15:1 至 5:1) 范围, 控制高能球磨机的转速和时间, 使其在 200~400r/min 和 2~60h 范围以获取平均粒径小于 100nm 的雄黄粉末。球磨机采用双层外套结构, 其外套配有液氮注入口和温度检测装置, 操作温度是通过调节注入到双层外套液氮的量来控制的。控制范围是 -50~100℃。高能球磨机内操作气氛为真空或惰性气体。

超音速气流粉碎法

采用市售气流粉碎机, 机内操作气氛为惰性气体, 温度可控制范围是 -50~100℃。上述两种方法所用的惰性气体是氮气和二氧化碳。经电子显微镜观察, 这两种方法制备的雄黄粉末粒径全都达到纳米级, 即 1~100nm。

2) 纳米雄黄的药理性质

取纳米粉末雄黄和一般雄黄粉末作药效对比实验。目的在于研究粉末的粒径特别是纳米尺度时对其药理作用的影响。以人脐静脉内皮细胞系 ECV-304 作为研究对象, 开展了雄黄对其增殖作用影响的尺寸效应。研究了不同粒径 ($\leq 100\text{nm}$ 、 $\leq 150\text{nm}$ 、 $\leq 200\text{nm}$ 、 $\leq 500\text{nm}$) 的雄黄颗粒对 ECV-304 细胞存活率、凋亡的影响。结果表明, 对应粒径的雄黄, 凋亡率分别为: 68.15%、49.62%、7.51%、5.21%。纳米雄黄对 ECU-304 等细胞毒性和细胞凋亡作用呈现明显的尺寸效应。

3) 纳米雄黄的药代动力学

两组家兔分别单剂量口服 50mg 纳米级雄黄粉体和传统雄黄。结果表明纳米级雄黄粉体与传统雄黄比较, 其药代动力学发生显著变化, 吸收相增大而消除相减小, 为雄黄纳米化研究提供了有力依据。传统普遍雄黄组家兔的药动学参数为: $A = (0.0962 \pm 0.0093) \text{mg/L}$, $K_e = (0.0702 \pm 0.0074) \text{h}^{-1}$, $K_a = (0.4723 \pm 0.0712) \text{h}^{-1}$, $\text{Lagtime} = (0.0300 \pm 0.0000) \text{h}$, $T_{1/2}(K_a) = (0.151 \pm 0.238) \text{h}$, $T_{1/2}(K_e) = (10.056 \pm 0.895) \text{h}$, $T_{(\text{peak})} = (4.806 \pm 0.401) \text{h}$, $C_{(\text{max})} = (0.060 \pm 0.000) \text{mg/L}$, $\text{AUC} = (1.168 \pm 0.084) (\text{mg/L}) \text{h}$, $\text{CL}/F_{(\text{s})} = (43.078 \pm 3.495) \text{L/h}$, $\text{V}/F_{(\text{c})} = (620.696 \pm 29.649) \text{L}$; 纳米雄黄组家兔的药动学参数为: $A = (0.2443 \pm 0.0052) \text{mg/L}$, $K_e = (0.0227 \pm 0.0052) \text{h}^{-1}$, $K_a = (0.9225 \pm 0.0593) \text{h}^{-1}$, $\text{Lagtime} = (0.0300 \pm 0.0000) \text{h}$, $T_{1/2}(K_a) = 0.754 \pm 0.049 \text{h}$, $T_{1/2}(K_e) = (28.746 \pm 1.007) \text{h}$, $T_{(\text{peak})} = (4.066 \pm 0.174) \text{h}$, $C_{(\text{max})} = (0.216 \pm 0.005) \text{mg/L}$, $\text{AUC} = (9.822 \pm 0.394) (\text{mg/L}) \text{h}$, $\text{CL}/F_{(\text{s})} = (5.108 \pm 0.208) \text{L/h}$, $\text{V}/F_{(\text{c})} = (211.566 \pm 3.297) \text{L}$ 。见图 7.1 和图 7.2。

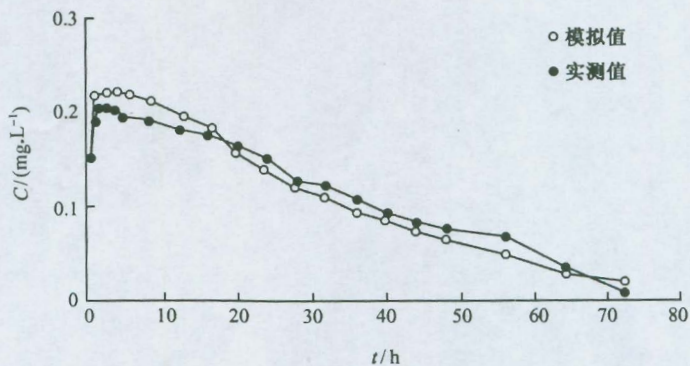


图 7.1 服用传统雄黄粉末 50mg 后家兔 72h 药时曲线

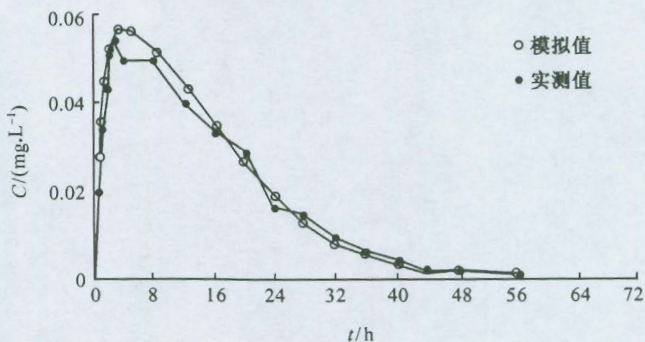


图 7.2 服用纳米雄黄粉体 50mg 后家兔 72h 药时曲线

(2) 纳米石决明的制备与性质

石决明是收载于《中国药典》的矿物中药，具有平肝潜阳、清肝明目的功效。石决明的成分为无机化合物。

应用纳米技术制备易于人体吸收的纳米石决明，将石决明原料粉末置于高能球磨机的罐中，使球粉比保持在 15:1 至 5:1 的比例，罐内为真空或惰性气体环境，控制高能球磨机的转速和时间，调节注入到高能球磨机的双层外套的液氮量，使球磨罐内温度保持在 $-50 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 之间。最佳温度范围为 $-30 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 。也可使用气流粉碎机来制备。

纳米石决明极易于吸收，药效实验证明可明显提高药效，而且纳米石决明可望成为一类新的高效低毒的抗肿瘤药。对“纳米石决明血清微量元素药效学”进行研究，以血清微量元素的变化观察不同粒径的石决明（纳米、微米、常态）的时效变化，以阐明血清微量元素药效学，实验结果见图 7.3、图 7.4 及图 7.5。

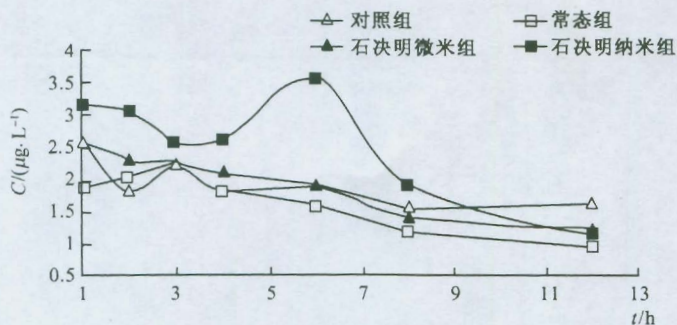


图 7.3 不同状态石决明血锌浓度变化

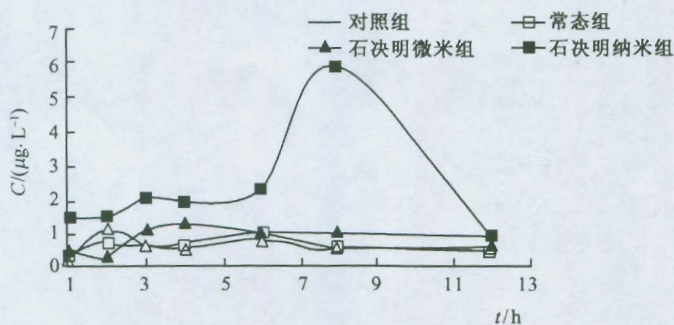


图 7.4 不同状态石决明血硅浓度变化

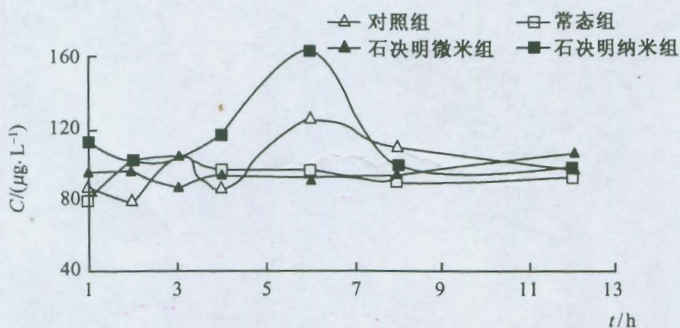


图 7.5 不同状态石决明血钙浓度变化

从图 7.3、图 7.4、图 7.5 看出，处于纳米状态 ($\leq 100\text{nm}$) 的石决明其性质与微米粒径比较有极显著的差异，血中锌、硅、钙含量极显著升高。

(3) 纳米中药饮片及其制备方法

饮片是单味中药经传统炮制加工供中药配方的基本药材。中医从古至今，中