

中草药抗癌药物的剂型研究进展

Reviewing the Study on Dosage Forms of Chinese Medicinal Herb in Cancer Chemoprevention

刘华钢, 梁秋云, 黄慧学

LIU Hua-gang, LIANG Qiu-yun, HUANG Hui-xue

(广西医科大学, 广西南宁 530021)

(Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi, 530021, China)

摘要:当前国内外中草药抗癌药物新剂型主要有动脉栓塞剂型、脂肪乳剂型、前体剂型、脂质体剂型、聚酯微粒剂型、聚合物胶束剂型、埋植剂型及纳米粒剂型等,这些新剂型不仅增加了给药途径,而且有服用方便、生物利用度提高,给药剂量及不良反应减少等诸多优点,使用药更加科学合理。新剂型在中草药抗癌药物研发方面具有不可替代的位置,开发前景巨大。

关键词:抗癌药物 中草药 剂型 研究进展

中图分类号:R9 文献标识码:A 文章编号:1002-7378(2007)01-0057-04

Abstract: Now dosage forms of Chinese medicinal herb in cancer chemoprevention mainly include embolism, fat emulsion, antecedent, bangosome, polyester fine granule, polymeric micelle, implantation, nano-formulation, etc. They can not only add to administration approaches and raise bioavailability, but also reduce administration doses and side effects, which makes administration more scientific and reasonable. New dosage forms of Chinese medicinal herb are irreplaceable and show great prospect in cancer chemoprevention.

Key words: anticancer drugs, Chinese medicinal herb, dosage form, review

恶性肿瘤是严重威胁人类健康的常见病和多发病,据世界卫生组织报告(2003-07-01),全球人口中,每年新诊断的肿瘤患者约为900万人,到2020年因肿瘤而死亡者达700万人/年,占总病死率20%。目前恶性肿瘤主要采用手术、化疗、放疗、生物治疗等综合措施,但其疗效难以令人满意。随着对癌症研究的深入,传统的中草药在肿瘤的治疗方面已得到广泛的应用,特别是随着现代科学技术的发展,借鉴西药制剂手段,人们从民族医药中研究和开发出了一批疗效确切、不良反应小的新剂型中草药抗癌药物,使得中草药在抗癌方面取得了突破性进展。现就近十几年中草药抗癌药物的新剂型研究作一综述。

1 中草药抗癌药物新剂型

1.1 动脉栓塞剂型

动脉栓塞剂型是注入能使支配癌组织的微动脉发生机械性栓塞,以阻断癌细胞增殖所需营养来源,并定向释出药物,杀伤癌细胞。有实验研究表明^[1],中药栓塞乳剂通过局部注射给药,对兔耳血管有明显的破坏作用,导致出血性坏死改变;对鸡绒毛尿囊膜血管生长有明显的抑制效应,能显著地阻抑荷人胃癌细胞裸鼠肿瘤的生长。以川乌、草乌、莪术、虎杖等中药制成的抗癌栓塞剂,具有明显的肿瘤抑制和杀伤作用,并可通过机械性栓塞肿瘤末梢血管,阻断、破坏供血而抗肿瘤^[2]。

1.2 脂肪乳剂型

脂肪乳剂是一种能通过静脉输注的营养要素,被许多研究证实,是创伤、败血症及其他危重症患者有效的能量来源^[3]。但脂肪乳剂除了提供高能营养外,还可做为许多油性或脂溶性药物的载体,获得高

收稿日期:2006-04-24

修回日期:2006-09-04

作者简介:刘华钢(1956-),女,教授,主要从事中药新剂型新技术研究。

分散性和高生物利用度。

目前应用于临床的脂肪乳剂有两种,一种为静脉乳剂,如鸦蛋子油乳、榄香烯乳、薏苡仁油乳、五味子乳等。陈世晞等^[4]报道中药抗癌剂鸦胆子油,碘油制成超液化乳剂后治疗肝癌的结果是:治疗组10例大肝癌治疗后肿块缩小率达到50%以上,二期切除病理显示肿瘤区域细胞全部凝固性坏死,边缘有淋巴细胞浸润;286例患者治疗后一年、二年生存率分别为55.2%和34.5%;8例生存3年,3例生存5年,其中1例已生存10年,目前仍在随访中。邹丽娟等^[5]观察榄香烯乳剂的抗癌疗效及其作用机制,发现它均能明显抑制 K562 细胞生长,作用机制主要是诱导细胞凋亡,阻滞细胞周期(G1期细胞升高,S期细胞下降)。脂肪乳剂的另一种是非静脉乳剂。刘都户等^[1]报道,采用皮下或肿瘤周围组织局部注射途径,将中药乳剂应用于针对肿瘤血管的抗癌研究,结果表明,中药乳剂可以破坏血管壁,使红细胞外渗,血栓形成,可作为血管生长抑制因子,抑瘤效果达95.47%。同时文献^[1]还根据中西医结合的原则,针对肿瘤血供进行抗癌治疗,对中药消痔灵进行剂型改制,拟以消痔灵、国产碘化油为主药制成乳剂型药物,通过局部注射给药,减少药物副作用,尽可能使药物长久地留置于癌肿周围,破坏肿瘤血供来达到治疗肿瘤的目的。

乳剂型抗癌药在肿瘤治疗上有其独到之处,但还有一些技术难题有待进一步研究,例如碘油和抗癌药直接混合油水很快分离,很难混合均匀,不能充分发挥碘油的载体作用等。为了进一步提高疗效,目前国内外学者对改进该剂型的研究十分活跃。

1.3 前体制剂

靶向型前体制剂是将与癌细胞或癌组织有亲和力的物质与抗癌药结合,给药后能将药物选择性地运载到癌靶区,释放出活性药物的制剂^[6]。由于癌组织处血管增生,血管壁疏松,通透性增强,导致癌组织对大分子物质摄取量增加。因此将抗癌药物与某些大分子物质结合成前体制剂后,能显著提高药物的癌靶区分布量。

胡成久等^[7]将喜树碱与保肝药物结合成前体制剂,使喜树碱毒性下降4.17倍,抑瘤活性略有提高,具有明显的体内分布靶向性,将其包封在脂质体内,测定药物的体内分布证明,该前体制剂在肝脏分布量比喜树碱提高10倍,在肺部的分布量提高100倍,因此适用于治疗肝癌和肺癌。

近几年来,肿瘤的分子靶向治疗取得了较大的

进展,靶向治疗新药不断涌现,在临床试验或正式临床应用中取得了不错的结果。

1.4 脂质体制剂

脂质体制剂是由磷脂双层定向排列成洋葱状小球体,双分子层内外分别包封脂溶性和水溶性药物。脂质体制剂的靶向性主要在网关内皮系统,目前已被包封成脂质体的抗癌中草药有喜树碱、高三尖杉酯碱、唐松草新碱、鹤草酚等。

Sharma 等^[8,9]用卵磷脂和磷脂酰甘油等脂质体作为载体进行了一系列紫杉醇脂质体的研究,与 Taxol 相比,紫杉醇脂质体的毒性显著降低;紫杉醇脂质体的缺点之一是载药量低,只有3%(摩尔分数)左右,在更高载药量时,紫杉醇不能稳定包封而会从双层膜中析出并结晶;其二是胶囊的稳定性差。Needham 等^[10]虽制备出载药量为12%的微脂粒,提高了载药量,但所使用的脂质体的毒性限制了其在临床的应用。为了提高紫杉醇脂质体的载药量,人们研制出立体稳定的紫杉醇脂质体^[11,12],其制法是在脂质体上连接水溶性聚乙二醇,然后采用自乳化溶剂蒸发法制备出载药量高脂质体;体内、外实验发现,这种脂质体的毒性远低于 Taxol。此外,用脂质体还可包裹不同的水溶性紫杉醇前药,通过在稳定性、包封率、载药量等方面进行比较,发现含有2-聚乙二醇单醚(mPEG)-紫杉醇脂质体的性能最好,延长了紫杉醇的生物半衰期^[13]。

脂质体作为抗肿瘤药物的载体的研究,因其制作简单、对机体无毒、能显著降低药物毒副作用及容易实现肿瘤靶向等优点而倍受关注。但是,脂质体本身也存在一些问题,如还有较高的药物泄漏率、稳定性差、长期保存困难等缺点。研制更稳定、肿瘤靶向性更好的脂质体是今后的发展方向。

1.5 聚酯微粒剂型

聚酯微粒剂型是可生物降解的油/水型乳液,广泛用于药物控制释放给药系统,以提高疗效和减少毒副作用,以聚乳酸、聚己内酯为代表^[14]。采用溶剂蒸发法制备的紫杉醇聚 L-乳酸微粒,粒径一般在50~90 μm 之间,细胞毒性实验表明,其能够有效抑制肿瘤细胞的生长^[14]。采用聚乳酸-乙醇酸共聚物制备的自微乳化药物输送系统(SMEDDS),颗粒表面光滑,粒径为45~270nm,药物释放呈双相,最初48h为快相,其后的144h为慢相,体内实验显示,SMEDDS对荷 SKOV-3 人卵巢癌裸鼠的抑瘤效果强大^[15]。

1.6 聚合物胶束剂型

聚合物胶束剂型是由嵌段共聚物在水中自组装成球形胶束,胶束由数百个共聚分子组成,粒径大约20~50nm,两亲性嵌段共聚物能有效地提高疏水性药物的水溶性^[16]。Le Garrec等^[17]报道两亲性嵌段共聚物能有效地提高紫杉醇的水溶性,体外和动物体内的生物相容性和毒性实验结果表明,胶束最大耐受剂量大于100mg/kg,而普通紫杉醇制剂的最大耐受剂量为20 mg/kg,在60 mg/kg时,胶束就显示出明显的抑瘤效果。

Burt等^[18~20]对聚合物胶束紫杉醇(PMT)进行了大量研究,在体外,PMT对肿瘤细胞的细胞毒性与Taxol类似,但在体内的抗肿瘤效果比Taxol好,动物的生命明显延长。Kim等^[21]也研究发现,注射PMT 50mg/kg和Taxol 20mg/kg后,受试动物血液中紫杉醇的浓度相似,但使用PMT的动物在肝、肾、脾、肺、心脏和肿瘤等处的紫杉醇浓度比使用Taxol提高了2~3倍。

1.7 埋植剂型

埋植剂是由药物和赋型剂采用熔融、热压、辐射等方法制备,与其他常规给药剂型和给药途径相比,其具有独特的优点^[22]。在治疗脑部肿瘤时,由于血脑屏障的存在,紫杉醇很少能到达脑部肿瘤组织^[23],而紫杉醇埋植剂则解决了此难题。Fung等^[24]将紫杉醇埋植剂埋植于猴子的脑内,局部稳定的紫杉醇浓度维持了30d,用药100d时紫杉醇仅释放7%。Walter等^[25]则研究发现紫杉醇释放速度与聚合物的亲水性有关,可通过改变聚合物亲水性来调节释药速度,以P(CPP-SA, 20%~40%)为骨架的紫杉醇埋植剂于用药30d时紫杉醇释放45%~65%。

埋植剂作为一种新的药物剂型,其开发和合理利用受到了越来越广泛的重视。

1.8 纳米粒剂型

纳米粒是指大小为0.1~100nm的粒子,其具有表面反应活性高、表面活性中心多、催化效率高、吸附能力强等优良特性。纳米粒作为抗肿瘤药物的缓释载体,可延长药物的作用时间,提高药效^[26]。Feng等^[27]制备的聚乳酸-羟基乙酸紫杉醇纳米粒与HT-29癌细胞系共培养24h,癌细胞死亡率比紫杉醇普通注射剂高13倍。孙铭等^[28]制备的去甲斑蝥纳米粒,体内抑瘤实验表明:其间隔给药疗效已优于未包载药物每日给药的疗效,量-效关系明显,且毒性低,经静脉途径试用无任何不良反应。

纳米粒剂型的研发是当今新药研究的前沿课题。由于尺寸和表面效应,使其产生新的生物活性并显著提高生物利用度;使其在保证药效的前提下减少给药剂量,从而减轻毒副作用,提高药物的稳定性。纳米粒制剂独特的优越性,使其具有广阔的开发应用前景,尤其是对临床广泛应用的抗肿瘤药物价值更大。

2 展望

药物新剂型研究是新药研发的活跃领域。为了提高疗效,控制药物毒性反应,各类新剂型正在不断地研究与开发,特别是在抗肿瘤药物方面。这些新剂型不仅增加了给药途径,且有服用方便、生物利用度提高,给药剂量及不良反应减少等诸多优点,使用药更加科学合理。

中草药抗癌的生物效应独具特色,即有抗癌,又有扶正、增效减毒及抗转移等特殊作用,这种多层次的效应是西药所不具备的,但中草药也存在剂量大,起效慢等问题。这可以通过利用新剂型加以克服,所以新剂型在中草药抗癌药物研发方面具有不可替代的位置,且具有巨大的开发前景。

目前随着中医药及中西医结合防治肿瘤的研究日益增多,及对中草药抗癌剂型的不断改革,使中草药逐渐向着高效、低毒抗癌药物方面发展。今后的研发重点应该是:开发靶向性及生物相容性好、无毒、无不良反应的中草药抗癌药物和导向化疗结合,开发更有效地治疗恶性肿瘤的药物新剂型。相信随着医药学科学的发展,同时借鉴和利用国外现有的新制剂、新技术,人们会研制开发出更多高效、低毒的新剂型的中草药抗癌药物。

参考文献:

- [1] 刘都户,许才绂. 中药乳剂破坏肿瘤血管的抗癌实验研究[J]. 癌症,1996,15(6):426-428.
- [2] 郑宜,江立富,王希锐,等. 抗癌中药栓剂的研制[J]. 中国医药学报,1998,13(3):54-55.
- [3] 张学农,张强. 紫杉烷类新剂型的研究进展及其临床应用[J]. 国外医学药学分册,2002,29(6):321-325.
- [4] 陈世晔,陆保成,张仁希,等. 表阿霉素、鸦胆子的碘油超液化乳剂介入性治疗286例肝癌[J]. 中国癌症杂志,1999,9(5/6):389-391.
- [5] 邹丽娟,王丽,卢步峰,等. 不同剂型 β -榄香烯类药物抗癌疗效及其机制的研究[J]. 中国肿瘤临床,2001,28(5):344-346.
- [6] 张永恒,吴玉波. 抗癌药物靶向制剂的研究进展[J]. 中

国药学杂志,1992,27(7):389-393.

- [7] 胡成久,周晓燕,顾学裘.喜树碱前体多相脂质体的药理研究[J].沈阳药学院学报,1990,7(2):118.
- [8] SHARMA A,MAYHEW E,STRAUBINGER R M. Antitumor effect of taxol-containing liposomes in a taxol-resistant murine tumor model[J]. Cancer Res, 1993,53(24):5877-5881.
- [9] SHARMA A,SHARMA U S,STRAUBINGER R M. Paclitaxel-liposomes for intracavitary therapy of intraperitoneal p388 leukemia[J]. Cancer Lett, 1996, 107(2):265-272.
- [10] SARPAL R,NEEDHAM D. Binding of paclitaxel to lipid interfaces: correlations with interface compliance [J]. J Liposome Res, 1998(8):147-164.
- [11] PERKINS W R,AHMAD I,LIX,et al. Novel therapeutic nano-particles (lipocores): trapping poorly water soluble compounds[J]. Int J Pharm, 2000, 200(1):27-39.
- [12] CROSASSO P,CERUTI M,BRUSA P,et al. Preparation, characterization and properties of sterically stabilized paclitaxel-containing liposomes[J]. J Control Rel, 2000,63(1/2):19-30.
- [13] CROSASSO P,CERUTI M,BRUSA P,et al. Preparation, characterization, cytotoxicity and pharmacokinetics of liposomes containing water-soluble prodrugs of paclitaxel[J]. J Control Rel, 2000,63:141-153.
- [14] 姜铁夫,佟志清,刘红霞,等. 毫微粒载体的研究进展[J]. 辽宁药物与临床, 2003,6(1):43-45.
- [15] KANG B K,CHON S K,KIM S H,et al. Controlled release of paclitaxel from micro emulsion containing PLGA and evaluation of anti-tumor activity in vitro and in vivo[J]. Int J Pharm, 2004, 286(1/2):147-156.
- [16] 陆红霞,徐丛剑,李斌. 紫杉醇剂型、临床用药方式及联合用药的研究进展[J]. 国外医学药学分册, 2005, 32(2):73-77.
- [17] LE GARREC D,GORI S,LUO L,et al. Poly(N-vinylpyrrolidone)-block-poly-(D, L-lactide) as a new polymeric solubilizer for hydrophobic anticancer drugs: in vitro and in vivo evaluation[J]. J Control Release, 2004,99(1):83-101.
- [18] ZHANG X C,BURT H M,HOFF D V,et al. An investigation of the antitumor activity and biodistribution of polymeric micellar paclitaxel [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 1997,40:81-86.
- [19] RAMASWAMY M,ZHANG X,BURT H M. Human plasma distribution of free paclitaxel and paclitaxel associated with diblock copolymers[J]. J Pharm Sci, 1997,86(4):460-464.
- [20] BURT H M,ZHANG X,TOLEIKIS P,et al. Development of copolymers of poly(D, L-lactide) and methoxy-polyethylene glycol as micellar carriers of paclitaxel [J]. Colloid and Surfaces B: Biointerfaces, 1999(16):161-171.
- [21] KIM S C,KIM D W,SHIM Y H,et al. In vivo evaluation of polymeric micellar paclitaxel formulation: toxicity and efficacy[J]. J Control Rel, 2001,72:191-202.
- [22] 王新超,范健. 埋植剂治疗恶性肿瘤的研究进展[J]. 医师进修杂志:外科版, 2004,27(11):51-54.
- [23] DHANIKULA A B,PANCHAGNULA R. Localized paclitaxel delivery [J]. International Journal of Pharmaceutics, 1999,183(2):85-100.
- [24] FUNG L K,EWEND M G,SILLS A,et al. Pharmacokinetics of interstitial delivery of carmustine, 4-hydroxy-cyclophosphamide and paclitaxel from a biodegradable polymer implant in the monkey brain [J]. Cancer Res, 1998,58(4):672-684.
- [25] WALTER K A,CAHAN M A,GUR A,et al. Interstitial taxol delivered from a biodegradable polymer implant against experimental malignant glioma [J]. Cancer Res, 1994,54(8):2207-2212.
- [26] 奉建若. 纳米药物技术研究报告[J]. 中国医学工程, 2005,13(2):215-216.
- [27] FENG S S,MU L,WIN K Y,et al. Nanoparticles of biodegradable polymers for clinical administration of paclitaxel[J]. Curr Med Chem, 2004,11(4):413-424.
- [28] 孙铭,朱争艳,于美丽,等. 去甲斑蝥素纳米控释制剂抗肿瘤的实验研究[J]. 肿瘤学杂志, 2001,7(6):321-325.

(责任编辑:韦廷宗)