

# 基于中药的靶向制剂的载体应用和研究

贺亚萍

烟台大学药学院，山东省烟台市，264005；

**摘要：**靶向制剂在复杂疾病的治疗中具有良好的疗效，但存在生产成本低、安全性差、生物相容性低等缺点。因此，建立一种安全有效的新型载药系统来解决这一问题就显得尤为重要。中药中含有多种活性成分，大多都可被用于药物载体的制备。然而，目前尚缺乏对中药作为载体制备的靶向制剂的综述，以探索和分析目前的研究成果和进展。本文重点介绍了中药作为载体制备的靶向制剂的研究进展和成果。希望本研究能为今后中医药现代化、新型给药系统设计、新药研发提供参考和依据，并为中药的创新做出贡献。

**关键词：**中药；载体；靶向制剂

DOI:10.69979/3029-2808.24.7.036

## 前言

靶向制剂<sup>[1]</sup>又称靶向给药系统(targeting drug system, TDS)，指的是载体将药物通过局部给药或全身血液循环，有选择地浓集定位于靶组织、靶器官、靶细胞或细胞内结构的给药系统。由于靶向制剂可以提高药效、降低毒性，可提高药品的安全性、有效性、可靠性和病人用药的顺应性，因此在国内外医药界备受关注。因此，靶向制剂可以作为一些复杂疾病的首选给药系统，如肿瘤、胃溃疡、细菌感染等。靶向制剂作为一种新兴的治疗制剂，以多种形式存在，其中脂质体、胶束、纳米粒较为常见，但这些制剂都存在一定的不足。如纳米材料由于其较大的比表面积和可调节的多孔结构以及稳定的物理化学性质，非常适合缓控释药物传递系统的运载工具，但由于其孔道开放性，存在突释、靶向性差、载药率低等缺点，限制了作为药物递送载体的应用等。

中药中往往含有多种活性成分，这些成分可以作为药物的载体，提高药物的耐受性，从而增强药物的治疗效果；其在人体内具有良好的生物相容性，可以降低药物对正常组织的刺激和损伤；且中药在人体内具有良好的生物相容性，可以降低药物对正常组织的刺激和损伤<sup>[2]</sup>。若纳米技术将中药转化为纳米药物，则会提高该药物的生物利用度、靶向影响药物在体内分布、缓控释，增强疗效，降低毒性。因此，本文简要综述了靶向制剂及其特性、存在的问题和作用机制，重点介绍了中药作为载体制备的靶向制剂的研究进展和成果，为中药现代化和靶向药物传递体系的开发提供新的思路。

## 2 中药作为载体制备的靶向制剂的应用

### 2.1 中药作为载体制备的靶向制剂的研究

目前，中药作为载体制备的靶向制剂在肿瘤研究领域展现出了巨大的潜力与多样性，其独特的优势在于中药成分的复杂性和多效性，能够为疾病治疗提供新颖的策略。以下是一些具体的实例，展示了如何利用中药的不同成分来构建高效的靶向递送系统：1. 基于中药多糖的载体：中药多糖因其良好的生物相容性和较低的毒性，成为制备靶向制剂的理想材料之一。2. 基于中药三萜的载体：人参作为传统中药中的瑰宝，其衍生的纳米颗粒和人参皂苷脂质体展现了独特的肿瘤靶向能力。3. 基于中药生物碱的载体：如姜黄素和喜树碱，以其显著的抗炎、抗氧化及抗肿瘤活性而受到关注。4. 基于中药细胞外囊泡的载体：来源于中药如葡萄柚和人参的细胞外囊泡，因其具有天然的细胞亲和性和低免疫原性，成为递送药物至肿瘤部位的新途径。

### 2.2 中药作为载体制备的靶向制剂的应用

#### 2.2.1 基于中药多糖的载体

中药多糖<sup>[3]</sup>是指从中草药中提取的一类活性多糖，一般不包括淀粉和纤维素，通常被用作生物活性物质来维持或提升机体生理功能，具有免疫调节、抗肿瘤、抗病毒、降血糖、抗衰老等作用。研究表明，利用中药天然多糖作为纳米给药系统在肿瘤诊断和治疗方面具有相当大的潜力。在靶向治疗的基础上，结合天然多糖和天然中药的优势，设计功能化纳米颗粒，通过细胞膜封装和免疫治疗可提高治疗效果。

当归多糖(ASP)是当归重要的生物活性成分之一，具有重要的体内外药理活性，如增强免疫、抗肿瘤、抗氧化、抗辐射、保护肝脏等。ASP除了具有多种药理活性外，还可以作为药物载体进行药物传递<sup>[4]</sup>。基于ASP的纳米颗粒(NPs)在靶向给药系统中具有重要意义，它

可以靶向结肠、肺、脾、肝、间充质干细胞等。Wang 等人通过构建酶敏感肿瘤靶向纳米给药系统(ASP-PP(肽)-DOX(多柔比星)),证明了多柔比星为载体构建的给药系统具有杀伤肿瘤细胞和改善肿瘤微环境的双重功能<sup>[5]</sup>。Zhang 等人制备了一种新的具有活性肝癌靶向能力的生物相容性多糖 ASP-DOCA NPs,用于 DOX 的控制和靶向递送。证明了 ASP-DOCA NPs 可以通过受体介导的内吞作用内化到肝癌细胞中,并可能作为一种有前景的肝癌治疗药物递送系统<sup>[6]</sup>。

Chen 等人构建了巨噬膜封装活性氧(ROS)反应的桔梗多糖纳米粒子(PNPs)给药平台(MNPs),以平息细胞因子风暴,改善肺部炎症。通过加载抗炎剂姜黄素(Cur),证明 MNPs@Cur 通过抑制促炎因子的产生和炎症细胞的浸润,显著减轻急性肺损伤(ALI)小鼠的炎症和细胞因子风暴综合征。进一步证实了中药多糖由于其良好的生物相容性和制备方法的简化,将为相关经典中药处方提供强有力的科学依据,并为寻找天然靶向给药系统提供便利,具有进一步临床转化的潜力<sup>[7]</sup>。

## 2.2.2 基于中药萜类化合物的载体

萜类化合物<sup>[8]</sup>是由甲戊二羧酸衍生、且分子骨架以异戊二烯单元(C5 单元)为基本结构单元的化合物及其衍生物。三萜及其苷具有溶血、抗癌、抗炎、抗菌等广泛的生物活性,是一类重要的中药化学成分。然而,由于其疏水性强、渗透性差、代谢快等特点,导致其口服生物利用度较低,极大地阻碍了其临床应用。特别值得关注的是,将它们调配成纳米结构也可以作为生物活性化合物或药物的功能性递送载体,具有各种优势,如提高稳定性、控释、提高口服生物利用度、协同生物活性和靶向递送。

人参皂苷这一组源自人参属植物的天然甾体糖苷和三萜皂苷,人参皂苷种类繁多,包括原人参二醇型(PPADs)和原人参三醇型(PPTs)两大类,它们共同的特点是具有一个共同的甾醇骨架,并通过不同位置的糖基化修饰形成多种异构体。其中,Rg1、Re、Rb1、Rb2、Rc 和 Rd 等是常见的人参皂苷代表。其具有免疫调节、抗肿瘤、中枢神经系统保护等药理作用。李铭莹等人<sup>[9]</sup>证明了人参皂苷可作为双功能药物和纳米载体用于增强抗肿瘤治疗,进一步说明了人参皂苷可以作为载体制备聚合物纳米粒子、脂质体、囊状纳米粒子、微乳液等。

Cheng 等人发现并开发了四种具有良好抗癌活性的新型自组装三环二萜酸,可用于协同和安全的抗肿瘤化疗。例如,筛选优化后的枞酸(AA)通过多个氢键与紫杉醇共给药,制备增效抗肿瘤药物 AA-ptx NPs。这项工

作为探索小分子的自组装行为提供了新的见解,拓宽了自组装活性 NSMP 的类型,为制备活性 NSMP 介导的多种协同治疗药物提供了一个有希望的前景<sup>[10]</sup>。

## 2.2.3 基于中药生物碱的载体

生物碱是一类含氮有机化合物,能与酸结合成盐。大多数生物碱都有复杂的环状结构,氮原子在环内,但也有少数例外,如麻黄碱的氮原子则在侧链上而不在环内。化学结构类似的生物碱往往不仅存在科属上的亲缘关联,在药理效用上也有一定关系。对中枢神经系统、肿瘤等均有一定的作用<sup>[11]</sup>。

小檗碱(BBR)是一种来源于黄连等草药的异喹啉类生物碱,已知具有抗肿瘤活性。BBR 在抑制肿瘤生长和诱导肿瘤细胞凋亡中的多重作用机制。肉桂酸及其衍生物通常用于香料材料、食品和化妆品中,由于吸收性差,其作为药物的用途比较有限。但有研究发现,天然肉桂酸设计合成的新型衍生物展现出显著的抗结直肠癌活性,通过多靶点、多途径干扰 CRC 细胞的生长和存活,且具有良好的选择性、体内抗肿瘤效果及安全性。此外,植物化学物质小檗碱和肉桂酸可以直接自组装成具有良好抑菌活性的纳米颗粒(NPs)<sup>[12]</sup>。与几种一线抗生素相比,所获得的纳米结构对耐多药金黄色葡萄球菌(MRSA)具有更好的抑制效果和更强的生物膜去除能力。

还有研究发现,食用生姜中可分离出一类特定的纳米颗粒,并且利用这些纳米颗粒可以让食用生姜中的脂质-自然产生分子,包括脂肪,让它们重新组装,从而形成生姜源性纳米脂质,也被称作纳米载体,它可以作为多柔比星(Dox)治疗结肠癌的给药平台。Dox 是一种多功能的抗癌药物,但其水溶性差、易降解、不稳定。研究发现一种由生姜提取的脂质制成的纳米载体,它可以作为多柔比星(Dox)靶向给药平台,这得益于它的高度稳定性、水溶性和生物相容性。生姜衍生纳米载体(GDNVs)是一种由生姜提取的脂质制成的新型载体,它具有高度稳定性、水溶性和生物相容性。GDNVs 可在近红外光下发生聚合反应,产生聚合物纳米粒子,这种纳米粒子具有肿瘤靶向性。动物实验表明,在体外和体内试验中,该纳米载体均显示出有效的抗肿瘤作用<sup>[13]</sup>。

## 2.2.4 基于中药细胞外囊泡的载体

细胞外囊泡是由细胞主动释放的纳米级膜泡,它们可以携带细胞内的物质和信息,并在细胞间传递。研究表明,细胞外囊泡在多种生理和病理过程中都发挥着重要作用,如免疫应答、神经系统信号传递、血管生成等<sup>[14]</sup>。此外,细胞外囊泡还可以作为疾病的生物标志物和药物传递的载体。为了增加药物的有效剂量,同时减轻

副作用,通常将药物或具有抗肿瘤作用的物质(如蛋白、多肽、核酸等)与脂质体和纳米颗粒等载体结合,形成纳米颗粒-脂质体-药物体系,用于肿瘤治疗。

葡萄柚衍生的细胞外囊泡(GEVs)在促进皮肤细胞增殖、迁移、抗氧化、血管生成以及抗炎等方面具备有益效果,这些特性使其成为一种有潜力的无细胞伤口愈合治疗工具<sup>[15]</sup>。例如,葡萄柚细胞外囊泡 EV 可作为纳米载体将化疗药物、蛋白质和短干扰 RNA 运送到不同类型的细胞中。与其他脂质体一样,葡萄柚细胞外囊泡 EV 的过程中,是通过将亲脂性叶酸配体与其他葡萄柚纳米载体脂质组分混合,使叶酸配体被纳入脂质体双分子层中从而制成。葡萄柚 EV 富含黄酮类化合物,这些化合物可以通过降低肿瘤细胞中 ROS 的浓度来抑制肿瘤生长。葡萄柚 EV 的另一个优势在于其较低的毒性。与其他药物相比,葡萄柚 EV 具有更好的安全性,因而可用于化疗和基因治疗等治疗癌症的方法中。

Niu 等人通过将负载阿霉素的基于肝素的纳米颗粒(DNs)贴片到天然葡萄柚细胞外囊泡(Ev)表面,设计了仿生 EV-DNs。研究发现, EV-DNs 能够利用其自然的细胞间通讯特性,通过受体介导的跨细胞转运和膜融合机制,有效地穿越血脑屏障/血-脑肿瘤屏障(BBB/BBTB),从而直接进入神经胶质瘤组织。在体内实验中, EV-DNs 在神经胶质瘤模型中表现出显著的积累,提高了药物在脑肿瘤部位的吸收,与单独使用 DOX 相比,显著增强了抗胶质瘤疗效,同时减少了药物的全身毒性。在体外实验中, EV-DNs 的使用显著提高了小鼠的生存率,表明这种新型递送系统在神经胶质瘤治疗中具有显著的治疗潜力<sup>[16]</sup>。

此外,葡萄柚 EV 还可以通过局部给药来治疗肿瘤。Liu 等将葡萄柚 EVs 包载 5-氟尿嘧啶,可以有效地在肿瘤部位聚集,从而显著提高化疗效果。研究还发现葡萄柚 EVs 能够增强绿色荧光蛋白基因的表达,从而发挥靶向治疗作用。miR17 也可以由葡萄柚 EVs 携带,通过鼻内给药快速输送到小鼠大脑。Liu 等将葡萄柚 EVs 和 miR-17 结合,形成靶向至小鼠脑肿瘤的葡萄柚 EVs,在提高药物有效剂量的同时,降低了药物的毒副作用。通过这种方式,葡萄柚 EVs 可以作为一种新的分子载体,将小鼠脑肿瘤细胞靶向到肿瘤组织<sup>[17]</sup>。

### 3 中药作为载体的制备的靶向制剂的潜在优势

中药作为载体在制备靶向制剂时展现出多方面的潜在优势:①自然相容性与低毒副作用:中药成分,尤其是来自天然植物的提取物,通常具有较好的生物相容

性,易于被机体接受,且相比于合成材料,它们可能具有更低的毒副作用。②改善药物溶解性和稳定性:中药载体如脂质体、微粒等能够包裹水溶性差或不稳定药物,增加其在体内的溶解度和稳定性,延长作用时间,提高药物效率。③靶向性:通过表面修饰,中药载体可以被设计成具有特定靶向能力的系统,如利用配体、抗体或受体结合技术,使药物更精确地到达病灶部位,减少对正常组织的损伤。

综上所述,中药作为载体在靶向制剂中的应用不仅能够发挥其固有的治疗作用,还能通过现代科技手段增强药物的传输效率与治疗效果,是中药现代化和国际化的一个重要方向。

### 4 结论与展望

尽管中药作为载体制备靶向制剂在疾病治疗中展现出诸多优势,但仍存在一些问题与不足。首先,中药成分复杂,可能导致制备工艺的稳定性 and 可控性受到影响。其次,中药与药物的结合方式及靶向性释放机制仍需深入研究。为了改进这些问题,可以从以下几个方面着手:一是加强中药成分的提取与纯化技术的研究,提高中药载体的稳定性和可控性;二是探索更为高效的中药与药物结合方式,以实现更好的靶向性释放;三是加强临床研究与验证,为中药作为载体制备靶向制剂的广泛应用提供有力支持。

总而言之,近几年以中药作为载体制备靶向制剂的方法已经引起了很多学者的关注,尤其是在中药多糖相关研究上已经有了重大突破。中药为载体制备的相关剂型在疾病的治疗上体现出了巨大的优势,它不仅可以增强药物的疗效,还能降低一些化学药物的毒副作用,为医药开发提供了新思路。随着科技的发展,中药作为载体制备靶向制剂的研究将取得更多的突破。未来,我们可以期待更加精准、高效的中药载体制剂的出现,为疾病治疗提供更多的选择。同时,这也需要我们不断地深入研究,挖掘中药的潜力,推动中药现代化和国际化的进程。

### 参考文献

- [1]郭晓霏,刘春峰,王扬阳. 靶向制剂及其临床应用研究进展[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2023, 44(21): 2052-2056.
- [2]王兆宇,杜茂波,谷丽维,等. 中药皮肤靶向纳米制剂的研究进展[J]. 中草药, 2024, 55(21): 7557-7566.
- [3]Zeng P, Li J, Chen Y, Zhang L. The structur



- es and biological functions of polysaccharides from traditional Chinese herbs. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2019;163:423-444. doi:10.1016/bs.pmbts.2019.03.003.
- [4] 周美丽, 韩妮萍. 当归的有效成分及药理作用研究进展[J]. *环球中医药*, 2024, 17(07):1420-1427.
- [5] Wang MZ, He X, Yu Z, Wu H, Yang TH. A Nano Drug Delivery System Based on Angelica sinensis Polysaccharide for Combination of Chemotherapy and Immunotherapy. *Molecules*. 2020 Jul 7;25(13):3096. doi: 10.3390/molecules25133096.
- [6] Zhang Y, Cui Z, Mei H, Xu J, Zhou T, Cheng F, Wang K. Angelica sinensis polysaccharide nanoparticles as a targeted drug delivery system for enhanced therapy of liver cancer. *Carbohydr Polym*. 2019 Sep 1;219:143-154. doi: 10.1016/j.carbpol.2019.04.041.
- [7] Li Y, Guo C, Chen Q, Su Y, Guo H, Liu R, Sun C, Mi S, Wang J, Chen D. Improvement of pneumonia by curcumin-loaded bionanosystems based on platycodon grandiflorum polysaccharides via a calming cytokine storm. *Int J Biol Macromol*. 2022 Mar 31;202:691-706. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2022.01.194.
- [8] 周佩娜, 陈斌, 束成杰, 等. 积雪草三萜类成分生物合成研究进展[J/OL]. *中国中药杂志*, 1-11[2024-12-04]. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20241114.103>.
- [9] 李铭莹, 林霖, 王岩, 等. 人参皂苷抗肿瘤机制及其纳米药物递送系统的研究进展[J]. *中草药*, 2024, 55(02):688-696.
- [10] Cheng J, Fu S, Qin Z, Han Y, Yang X. Self-assembled natural small molecule diterpene acids with favorable anticancer activity and biosafety for synergistically enhanced antitumor chemotherapy. *J Mater Chem B*. 2021 Mar 21;9(11):2674-2687. doi: 10.1039/d0tb02995e. Epub 2021 Mar 4. PMID: 33662091.
- [11] 陈亮. 基于对肿瘤微环境的影响探讨生物碱的抗肿瘤作用[J]. *中国民族民间医药*, 2024, 33(17):5-8.
- [12] 卓虹伊, 幸鑫. 小檗碱纳米制剂的研究进展[J]. *山东化工*, 2024, 53(11):79-82. DOI:10.19319/j.cnki.issn.1008-021x.2024.11.034.
- [13] Zhang M, Viennois E, Prasad M, Zhang Y, Wang L, Zhang Z, Han MK, Xiao B, Xu C, Srinivasan S, Merlin D. Edible ginger-derived nanoparticles: A novel therapeutic approach for the prevention and treatment of inflammatory bowel disease. *Journal of Nanobiotechnology* (2020).
- [14] 黄宁宁, 齐莉莉, 王进波, 等. 细胞外囊泡的靶细胞摄取机制及其在疾病诊疗中的应用[J/OL]. *生物化学与生物物理进展*, 1-15[2024-12-04]. <https://doi.org/10.16476/j.pibb.2024.0156>.
- [15] 张宁, 谢姝钰, 常国欣, 等. 细胞外囊泡在肿瘤靶向治疗中的作用及应用[J]. *药学进展*, 2022, 46(02):93-115.
- [16] Niu W, Xiao Q, Wang X, Zhu J, Li J, Liang X, Peng Y, Wu C, Lu R, Pan Y, Luo J, Zhong X, He H, Rong Z, Fan JB, Wang Y. A Biomimetic Drug Delivery System by Integrating Grapefruit Extracellular Vesicles and Doxorubicin-Loaded Heparin-Based Nanoparticles for Glioma Therapy. *Nano Lett*. 2021 Feb 10;21(3):1484-1492. doi: 10.1021/acs.nanolett.0c04753.
- [17] Yang, Meng, et al. "An efficient method to isolate lemon derived extracellular vesicles for gastric cancer therapy." *Journal of Nanobiotechnology* (2020).
- 作者简介: 贺亚萍 (2002-) 女, 汉族, 甘肃民乐, 硕士研究生 在读, 研究方向: 药学, 烟台大学药学院, 山东省烟台市。