外医药-合成药、生化药、制剂分册，1996，17(3)：160.

[2] 张迎辉，王松俊，吴乐山. 药物制剂技术的发展[J]. 国外医学·药学分册，1999，26(6)：355.

[3] Cordero JA, Alarcon L, Escribano E, *et al*. A comparative study of the transdermal penetration of a series of nonsteroidal antiinflamatory drugs[J]. J Pharm Sci, 1997, 86(4):503.

[4] 甘黎光. 国外非甾体抗炎药的进展[J]. 中国新药杂志，1997，6(4)：252.

[5] Takayama K, Takahara J, Fujikawa M, *et al*. Formula optimization based on artificial neural networks in transdermal drug delivery [J]. J Controlled Release, 1999, 62(1-2):161.

[6] Kuramoto M, Tanaka T, Makita H, *et al*. Characteristics of shed snake skin permeability to indomethacin and fatty alcohols[J]. J Pharm Pharmacol, 1996, 48(7):680.

[7] Akimoto T, Kawahara K, Nagase Y, *et al*. Polymeric transdermal drug penetration enhancer. The enhancing effect of oligodimethylsiloxane containing a glucopyranosyl end group[J]. J Control Release, 2001, 77(1-2): 49.

[8] Touitou E, Godin B, Karl Y, *et al*. Oleic acid, a skin penetration enhancer, affects Langerhans cells and corneocytes[J]. J Control Release, 2002, 80(1-3): 1.

[9] Valenta C, Cladera J, O'Shea P, *et al*. Effect of phloretin on the percutaneous absorption of lignocaine across human skin[J]. J Pharm Sci, 2001, 90(4): 485.

[10] Fang JY, Yu SY, Wu PC, *et al*. In vitro skin permeation of estradiol from various proniosome formulations[J]. Int J Pharm, 2001, 215(1-2): 91.

[11] 高建青，梁文权. 月桂氮䓬酮和离子导入法对非甾体抗炎药经皮渗透的协同作用[J]. 中国医药工业杂志，1998，29(4)：169.

[12] Nishihata T, Kotera K, Nakano Y, *et al*. Rat percutaneous transport of diclofenac and influence of hydrigenated soya phospholipids[J]. Chem Pharm Bull, 1987, 35(9):3807.

[13] Kimura T, Nagahara N, Hirabayashi K, *et al*. Enhanced percutaneous penetration of flufenamic acid using lipid dispease systems containing glycosylceramide [J]. Chem Pharm Bull, 1989, 37(2):454.

[14] 孙华君、胡晋红、朱全刚. 脂质体对酮洛芬体外透皮特性的影响[J]. 第二军医大学学报，1999，20(6)：371.

[15] Asano J, Suisha F, Takada M, *et al*. Effect of pulsed output ultrasound on the transdermal absorption of indomethacina from an ointment in rats[J]. Biol Pharm Bull, 1997, 20(3):288.

[16] Friedman DI, Schwarz JS, Weisspapir M. Submicron emulsion vehicle for enhanced transdermal delivery of steroidal and nonsteroidal drugs[J]. J Pharm Sci, 1995, 84(3):324.

[17] Thorsteinsson T, Masson M, Loftsson T, *et al*. Diacyl glyceryl ester prudrugs for slow release in the skin: synthesis and in vitro degradation and absorption studies for naproxen derivatives [J]. Pharmazie, 1999, 54(1):831.

[18] Godwin DA, Michniak BB, Creek KE. Evaluation of transdermal penetration enhancers using a novel skin alternative[J]. J Pharm Sci, 1997, 86(9):1001.

[19] Yamaguchi Y, Usami T, Natsume H, *et al*. Evaluation of skin permeability of drugs by newly prepared polymer membranes[J]. Chem Pharm Bull(Tokyo), 1997, 45(3):537.

收稿日期：2003-03-24

新型脂质体研究进展

金英华(浙江省台州卫生学校，浙江 台州 317000)

摘要 **目的**：介绍新型脂质体研究进展。**方法**：查阅国内外新近文献资料，并加以分析、整理和归纳。**结果**：综述了几种新型的热敏脂质体、pH敏脂质体、免疫脂质体的优点和目前存在的问题。**结论**：随着科学技术的发展、制剂工艺研究的深入，以及多种方法的综合运用，必将有更好的脂质体问世而用于临床。

关键词 热敏脂质体；pH敏脂质体；免疫脂质体

中图分类号：R944.9 **文献标识码**：B **文章编号**：**文章编号**：1006-0111(2003)03-0149-04

脂质体是由磷脂双分子定向排列而成的直径几微米至几毫米的人工制备的超细粒子，自20世纪70年代开始，脂质体作为药物载体应用以来，由于其制备简单、对人体无害、无免疫原性反应、易实现靶向性等优点倍受人们重视，特别是近年来脂质体作为基因转移的有效载体，具有病毒类载体无法比拟的优点，因而受到基础及临床医学家的广泛关注，但由于天然磷脂、胆固醇制备的传统脂质体因稳定性较差、产品包封率较低和靶向性分布欠佳等原因，应用上受到一定限制。近年来，人们研制出前体脂质体、冻干脂质体、聚合膜脂质体、长循环脂质体等新型脂质体以提高脂质体的稳定性；设计开发了热敏脂质体、pH敏脂质体、免疫脂质体、磁性脂质体、光敏脂质体、超声波敏脂质体等新型脂质体以提高脂质体的靶向性，并将多种制剂工艺、方法加以综合，制备出具有更佳稳定性、靶向性的较为完美脂质

体，如热敏长循环脂质体、热敏免疫脂质体、空间稳定免疫脂质体、pH 敏免疫脂质体、热敏磁性脂质体、pH 敏前体脂质体等新型脂质体。本文分别予以简要介绍。

1 新型热敏脂质体

热敏脂质体是一种能携载药物并能在温热条件释放药物的脂质体，热敏脂质体借助病变部位升温可实现药物靶向传递，但仍存在以下问题：①热敏脂质体注入体内后，易被网状内皮系统（RES）摄取而从循环中快速清除，不但影响了病变部位的药物浓度，还造成对 RES 的损害；②热敏脂质体在病变部位的聚集是被动靶向分布，其特异性有限；③加热时间过长可造成正常结缔组织损伤；④脂质体的稳定性和包封率仍有待提高等。为了克服热敏脂质体现存的缺点，并进一步地提高其稳定性和靶向性，有关学者设计制备了热敏长循环脂质体、热敏免疫脂质体、热敏磁性脂质体及多聚物热敏脂质体等。

1.1 热敏长循环脂质体

将亲水性大分子如聚乙二醇（PEG）等镶嵌到热敏脂质体表面，可减少 RES 对热敏脂质体的摄取和识别，一方面增加其靶向性而提高其疗效；另一方面延长其在体内循环的时间，达到长循环的目的。Iga 等[1]应用硬脂酰聚乙二醇衍生物作为膜修饰剂，插入由二硬脂酰磷脂酰胆碱（DSPC）和二棕榈酰磷脂酰胆碱（DPPC）组成的脂质双层，可降低脂质体聚集，还可逃避 RES 摄取，增加脂质体循环时间。Unezak 等[2]也证明将 DSPE - PEG 插入 DPPC\DSPC 脂质双层能减少 RES 摄取，并相应延长循环时间。这种脂质体携载阿霉素（DXR）静脉注射，肿瘤中 DXR 水平分别是普通热敏脂质体的 2 倍，游离 DXR 的 6 倍。Gaber MH[3]在阿霉素长循环热敏脂质体的研究过程中，进一步采用长循环脂质体研究中通常使用的亲水性大分子聚氧乙烯醇磷脂酰乙醇胺（PEG - PE）作为脂质体稳定剂，并对这种脂质体的体外释放特征和释放机制进行研究后，取得了相似的结果。

1.2 热敏磁性脂质体

将磁性物质如 Fe_3O_4 等包裹在热敏脂质体中，体内给药后，身体的局部施加固定磁场，并同时进行加热控释，以进一步提高热敏脂质体的靶向性。Viroonchatapan E 等[4]将葡聚糖磁珠（dextran magnetite, DN）插入到热敏脂质体中，构成热敏磁性脂质体，比普通的磁珠（Fe_3O_4）更易插入脂质体中，不影响脂质体的温度敏感性和脂质完整性，载体外安置一块永久性磁铁能将其靶向到小鼠肝脏，结合局部升温显著提高药物在鼠肝脏聚集的浓度。

1.3 热敏免疫脂质体

将肿瘤细胞作为抗原细胞，培养对抗这种肿瘤细胞的单克隆抗体，将单克隆抗体连接到热敏脂质体表面，同时在体外进行加热控释，制成的热敏质体由于抗原抗体反应的专一性而增加了肿瘤细胞对药物的摄取。Sullivan SM 等[5]将 RDM_4 细胞的单抗连接到尿嘧啶核苷酸热敏脂质体的表面，制备了热敏免疫脂质体，并对药物摄取量进行体外考察，实验结果表明与细胞共育 1min 后，普通热敏脂质体和游离药物在细胞内的分布基本为 0，而热敏免疫脂质体的药物分布量为 17.5pmol/10^7cell，5min 后细胞对尿嘧啶的摄取量分别为：32pmol/10^7cell、热敏脂质体 13.0pmol/10^7cell、游离药物 6.0pmol/10^7cell，而单独使用免疫脂质体对药物的吸收无促进作用。

1.4 多聚物热敏脂质体

将热敏多聚物镶嵌到脂质体表面或作为稳定剂制备热敏脂质体，则在浊点以下，多聚物在脂质体表面形成亲水性薄膜，对脂质体具有稳定作用，当温度达到浊点以上时，亲水性薄膜破坏，保护作用消失，从而将药物释放出来，达到较好的治疗目的。刘振华等[6]以合成的磷脂酰乙醇胺型聚磷酸酯为膜材，采用 REV 法制备脂质体。偏振显微镜结果表明，制得的热敏脂质体 M_1 - M_3 为大单室脂质体，对 5 - 氟尿嘧啶的包封率约为 43% ~45%，热敏试验表明 M_1 在 39℃ ~41℃、M_2 在 37℃ ~39℃、M_3 在 37℃ ~39℃对包封药物有最大泄漏率，DSC 曲线表明 M_2 的相变温度 t_m 为 38.5℃，与热敏试验相吻合，说明合成的聚磷酸酯膜材均能形成良好脂质体，热敏试验和 DSC 曲线证实通过混配可获得较好的热敏脂质体。

2 新型 pH 敏脂质体

pH 敏脂质体是一种具有细胞内靶向和控制药物释放的功能性脂质体，其原理是 pH 低时可导致脂肪酯羧基的质子化而引起六角晶相的形成，这是膜融合的主要机制。在酸性条件下，即在核内体形成后几分钟内，进入溶酶体之前，pH 从 7.4 降至 5.3 ~6.3 左右时，pH 敏脂质体发生结构改变，促使脂质体膜与核内体/溶酶体膜的融合，将包封的物质导入胞浆及主动靶向病变组织，避免 RES 清除及溶酶体的降解，增加了组织对药物的摄取量，但 pH 敏脂质体的应用程度受其稳定性的限制。pH 敏脂质体的稳定性比普通脂质体低，在储存中可自发转变

成六角晶相，从而诱发聚集、融合及内容物渗漏；注射入体内后，受血浆成分的影响，也易致脂质体不稳定，内容物渗漏增加。为了提高 pH 敏脂质体的体内外稳定性和进一步提高其靶向性，人们研制出 pH 敏免疫脂质体、pH 敏长循环脂质体、pH 敏前体脂质体、多聚物 pH 敏脂质体等新型脂质体。

2.1 pH 敏免疫脂质体

将受体或抗体结合到 pH 敏脂质体表面构建成 pH 敏免疫脂质体，可提高 pH 敏脂质体的稳定性，促使包封药物快速释放到肿瘤细胞内，达到有效治疗浓度。Briscoe 等[7] 将 surfactant protein A（SP－A）插入 pH 敏脂质体表面，可获得表达 SP－A 高亲和性受体的肺上皮细胞的特异靶向性，由此携载 SOD 与肺上皮细胞孵育，可使细胞的 SOD 活性增加。

2.2 pH 敏长循环脂质体

将亲水性大分子物质如 PEG 等修饰 pH 敏脂质体表面，利用其立体稳定作用，可延长 pH 敏脂质体的血循环时间，Slepushkin 等[8] 应用 PEG－PE 插入脂质双层中，利用 PEG 的立体屏障作用，可使脂质体逃避 RES 的摄取，而显著延长其在血流中时间，同时 PEG－PE 的插入并不改变脂质体对 pH 的反应能力。Liu 等[9] 将神经节甘脂 GM1 插入 DOPE/DPSG 脂质体的脂质双层中表明也能有效逃避 RES 的摄取，而延长其在血循环中停留的时间。

2.3 pH 敏前体脂质体

将 pH 敏脂质体用冷冻干燥或喷雾干燥等方法制成具有良好流动性的干燥颗粒或粉末，应用前与水混合，即可形成等张的脂质体溶液，这种 pH 敏脂质体具较强的稳定性和靶向性。王弘等[10] 为了提高反义寡核苷酸的稳定性和生物利用度，以及避免在溶酶体内的降解，采用薄膜蒸发－薄膜水化、超声挤压、冻干三步法完成 pH 敏前体脂质体的制备，研究了体外释药规律，以反义寡核苷酸为实验对象，测定了包封率。制备的 pH 敏前体脂质体复水后形成的 pH 敏脂质体形态圆整，粒径在 12.3～389.9nm 范围内，平均粒径为 22.7nm，三批 pH 敏脂质体的平均包封率为 68.3%，体外释药方程为 $Q = 173.72 - 251.86 \times 10E-2T$（$r = 0.9913$）。结果表明，制备的 pH 敏前体脂质体水合形成的 pH 敏脂质体，形态圆整，包封率较高，可用于反义寡核苷酸的包封。

2.4 多聚物 pH 敏脂质体

将 pH 敏聚合物修饰脂质体表面或作为稳定剂制备 pH 敏脂质体，可促进脂质体与核内体和溶酶体膜的融合，促使内容物快速进入胞浆，达到有效治疗浓度。有关学者将可裂解脂质复合物与 pH 敏膜材一起制备稳定 pH 敏脂质体，在靶位 PEG－脂质复合物裂解后，脂质体 pH 敏感性恢复，达到快速释药的目的。Kono 等[11] 用 pH 敏聚乙二醇衍生物修饰的蛋黄卵磷脂脂质体介导降钙素的细胞浆给药，组成为蛋黄磷脂酰胆碱和聚乙二醇衍生物（琥珀酰化聚缩水甘油）的一种新型脂质体，在弱酸酸性条件下具有融合能力，降钙素由琥珀酰化聚缩水甘油修饰的脂质体向胞浆转运。CV－1 细胞、绿猴肾细胞与非修饰降钙素脂质体在 37℃孵育，胞浆内降钙素发散微弱的荧光，相反，聚合物修饰的降钙素脂质体则发散很强的荧光，表明降钙素转运至细胞浆。实验表明：用大量的聚合物修饰脂质体使胞浆转运更有效，且聚合物含量越高，脂质体与溶酶体和核内体的融合百分率越高。

3 新型的免疫脂质体

免疫脂质体是指将抗体或受体连接到脂质体表面，利用抗原抗体特异性结合反应，将脂质体靶向到特异性细胞和器官，从而大大提高了药物的作用，但免疫脂质体仍存在以下几方面的问题：①大部分可用于制备单克隆抗体的肿瘤抗原在相关或不相关的正常细胞上也有低水平表达；②免疫脂质体被当作外源颗粒易被 RES 及巨噬细胞快速除去；③瘤细胞也存在不均一的抗原表达；④反复应用易引起免疫反应等。为了解决以上问题，人们研制出一些新型的免疫脂质体，如空间稳定免疫脂质体、热敏免疫脂质体、pH 敏免疫脂质体，聚合物修饰的免疫脂质体等。

3.1 空间稳定免疫脂质体

传统的免疫脂质体在血液中由于血浆蛋白吸附、补体结合、调理素调理促吞噬作用以及 Fc－受体介导的吞噬作用，很快被 RES 的细胞识别、摄取而清除，为了延长免疫脂质体的血循环时间，在免疫脂质体表面引入 PEG 脂质复合物可得到兼有主动靶向和长循环的空间稳定免疫脂质体。Torchilin 等[12] 用含抗心肌球蛋白抗体的 PEG－脂质体进行了体内试验进一步确证一定条件下 PEG 修饰的长效脂质体可在其表面接上抗体达到靶向目的。该抗体可在局部缺血或坏死的心肌细胞内使肌球蛋白与变化的或破坏的细胞膜有效结合，但因为不能穿过完整的浆膜而不能与正常细胞作用。

3.2 聚合物修饰的免疫脂质体

在免疫脂质体膜中加入可裂解 PEG－脂质复

合物、可酶解的肽－脂质复合物或本身有融合活性的肽－脂质复合物等均可促使脂质体到达肿瘤组织之后快速释药，从而达到有效治疗浓度。

综上所述，近年来发展起来的几种新型脂质体在包封率、稳定性、靶向性等方面与传统脂质体相比较，有很大的改进，但它们各自仍存在自身的缺点。如热敏长循环脂质体由于亲水性大分子的嵌入，在一定程度上降低了脂质体的热敏性；热敏磁性脂质体易被RES吞噬而影响疗效；pH敏免疫脂质体等新型的免疫脂质体易引起免疫反应等。当然，随着科学技术的发展和脂质体生产工艺研究的深入，必将创造出更多更好的新型脂质体，使脂质体成为临床治疗的重要手段。

参考文献：

[1] Iga K, Ohkouchi K, Ogawa Y, *et al*. Membrane modification by negatively charged stearyl-polyoxyethylene derivatives for thermosensitive liposomes; reduced liposomal aggregation and avoidance of RES uptake[J]. J Drug Target, 1994,2(3):259.

[2] Unezaki S, Maruyama K, Takahashi N, *et al*. Enhanced delivery and antitumor activity of doxorubicin using long-circulating thermosensitive liposomes containing amphipathic polyethylene glycol in combination with local hyperthermia [J]. Pharm Res, 1994,1(8):1180.

[3] Gaber M H, Hong K, Huang S K, *et al*. Thermosenstitive sterically stabilized liposomes; formulation and in vitro studies on mechanism of doxorubicin release in bovine serum and human plasma[J]. Pharm Res , 1995,12(10):1407.

[4] Viroonchatapan E, Sato H, Veno M, *et al*. Megnetic targeting of thermosensitive magnetoliposomes to mouse livers in an in situ online perfusion system[J]. Life Sci, 1996, 58(24):2251.

[5] Sullivan S M. Huang L. Preparation and characterization of heat sensitive imminoliposomes [J]. Biochim Biophys Acta, 1985, 816(1):116.

[6] 刘振华，陈 懋，张 杰，等. 聚合脂质体的热敏性研究[J]. 中国药学杂志，1997,32(10):593.

[7] Briscoe P, Caniggia I, Graves A, *et al*. Delivery of supeoxide dismutase to pulmonary eptihlium via pH-sensitive liposomes[J]. Am J Physiol, 1995, 268(3):374.

[8] Slepushkin VA, Simoes S, Dazin P, *et al*. Sterically stabilized pH-sensitive liposomes: intracellular delivery of aqueous contents and prolonged circulation in vivo[J]. J Biol Chem, 1997,272(4):2384.

[9] Liu D, Huang L. pH-sensitive plasma stable liposomes with relatively prolonged residence in circlation [J]. Bionchim Biophys Acta, 1990,1022(3):348.

[10] 王 弘，王升启，王志清. 反义寡核苷酸pH敏前体脂质体的制备及性质分析[J]. 生物化学与生物物理进展，2000, 27(2):178.

[11] Kono K, Igawa, T, Takagishi T. Cytoplasmic delivery calcein mediated by liposomes modified with a pH-sensitive poly(ethylene glycol) derivative[J]. Biochim Biophy Acta, 1997. 1325(2):143.

[12] Torchilin VP, Narula J, Halpern E, *et al* . Poly(ethylene glycol)-coated anti-cardiac myosin immunoliposomes: factors influencing targeted accumulation in the infarcted myocardium[J]. Biochim Biophys Acta, 1996,1279(1):75

收稿日期：2003－02－16

考察颠茄合剂三种处方对微生物限度检查的影响

严炎中，吴晓晔，娄牡英，马文娟(绍兴市人民医院，浙江 绍兴 312000)

关键词 颠茄合剂；三种处方；微生物限度检查

中图分类号：R944.1 **文献标识码**：A **文章编号**：1006－0111(2003)03－0152－02

颠茄合剂为解痉药，用于治疗胃肠痉挛效果较佳，为各医院制剂室的常规规范制剂。浙江省现行的制剂规范为《浙江省医院制剂规范》(以下简称处方Ⅰ)[1]和《中国医院制剂规范》第二版(以下简称处方Ⅱ)[2]，两规范在处方上略有不同，但均为法定有效规范。笔者在工作中发现按处方Ⅱ配制的颠茄合剂，其微生物限度检查结果虽符合国家标准，但总离标准限不远，而有的兄弟医院在执行处方Ⅰ时，结果较理想，故做了对比实验，以考察不同处方对微生物限度检查结果的影响。

1 方法与结果

1.1 仪器与材料

TYJ-2A菌落计数器(上海宏汇电器厂)；隔水式电热恒温培养箱(浙江绍兴柯桥医疗器械厂)；SXP

作者简介：严炎中(1968～)，男，主管药师.