

· 综述 ·

肿瘤靶向纳米递释系统存在问题的分析

李文清, 邹豪, 钟延强 (第二军医大学药学院药剂学教研室, 上海 200433)

[摘要] **目的** 探究目前肿瘤靶向纳米递释系统存在的问题。**方法** 在全面搜集查阅有关文献的基础上, 对肿瘤靶向纳米递释系统研究现状进行归纳整理。**结果** 从3个方面对肿瘤靶向纳米递释系统存在的问题以及新的发展趋势提出建议与对策。**结论** 要在研究中取得突破, 需要对人体生理学及肿瘤生物学进行深入研究, 并在现有的给药策略和实验方法等方面进行调整。

[关键词] 肿瘤靶向; 纳米递释系统; 主动靶向; PEG化

[中图分类号] R943.42 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2015)02-0106-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2015.02.003

Analysis of problems on tumor-targeting drug delivery system

LI Wenqing, ZOU Hao, ZHONG Yanqiang (Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the current problems on tumor-targeting nanoparticle drug delivery system. **Methods** Recent researches of tumor-targeting nanoparticle drug delivery system were collected, read and summarized. **Results** Three research fields on tumor-targeting nanoparticle drug delivery system were reviewed in this article. **Conclusion** Not only a deeper understanding of the human physiology and tumor biology, but changes in strategies and experimental methods are needed to make new achievements on nanoparticle drug delivery system.

[Key words] tumor-targeting; nanoparticle drug delivery system; active targeting; PEGylation

1 肿瘤靶向纳米给药系统简介

20世纪60年代至今,对药物控释系统的研究已经获得了较大进展,其中,肿瘤的靶向给药系统成为近年来研究的热点。随着纳米技术的发展和不断成熟,众多纳米级载体应用于肿瘤靶向给药,如脂质体、纳米乳、高分子胶束、树枝状聚合物等。纳米给药系统(nanoparticle drug delivery system, NDSS)是药物与药用辅料形成的分散相粒径为1~1000 nm的药物输送系统。传统药物在体内主要以游离分子态被吸收,而纳米给药系统除了传统分子态吸收之外,相当一部分药物会以纳米聚集态形式被吸收。纳米粒子在肿瘤的靶向给药中的优势主要体现在以下几方面:①靶向作用强。实体瘤的增强渗透阻滞效应(enhanced permeability and retention effect, EPR effect)称为EPR效应。EPR效应促进

了大分子类物质在肿瘤组织的选择性分布,提高药效并减少副作用,可以说肿瘤的纳米靶向给药系统就是以EPR效应为基石的。在正常组织的血管中,2个内壁细胞之间的距离约为2 nm,而在肿瘤血管中,2个内壁细胞之间的距离为100~150 nm,这种结构特征导致了肿瘤组织具备EPR效应。抗肿瘤纳米粒的粒径一般为10~150 nm,具有超强的渗透力,可以渗透入肿瘤组织并产生蓄积,对于肿瘤多药耐药(multi-drug resistance, MDR)有一定意义,这是纳米粒在抗肿瘤治疗中最突出的优势。近年来,研究人员对抗肿瘤纳米粒的主动靶向修饰开展了大量研究,包括受体介导类(叶酸、黄素单核苷酸、转铁蛋白等)、多肽类(RGD肽、K237肽等)、糖类(肝磷脂、透明质酸)以及抗体类(单链抗体片段、单克隆抗体AMG 655)等。②肿瘤靶向纳米载体均采用具有生物适应性及可生物降解的材料,如聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)、壳聚糖、脑磷脂等,它们进入体内后不会引起机体免疫反应并且能生物降解,对人体的毒副作用很低;但由于普通纳米粒易被单核吞噬细胞系统(mononuclear phagocyte system, MPS)清除,且包裹率并不理想,直接导致了长循环

[作者简介] 李文清, 硕士研究生. Tel: (021) 81871288, E-mail: lwqlpp@163.com

[通讯作者] 钟延强, 教授. 研究方向: 药剂学研究. Tel: (021) 81871285, E-mail: yqzhong@smmu.edu.cn

纳米粒的出现。长循环纳米粒性能更为稳定,循环半衰期更长,可在肿瘤部位富集。最常用的聚合物包膜是聚乙二醇(PEG),利用PEG对纳米粒子进行表面修饰,可减少MPS的吸收,增加在血液中的滞留时间。③通过控制纳米粒的粒径可控制药物的释放,粒径小的纳米粒释放较快,粒径较大的则释放较慢。④增加难溶性药物的溶解度,提高生物利用度。⑤可改变药物的药动学特性,延长某些药物的半衰期;⑥纳米粒表面积大,载药量较高。

然而,纳米给药系统尚存在一些问题,目前还未完全达到研究人员期望的效果,本综述从主动靶向效果欠佳、PEG化纳米粒存在的问题和肿瘤微环境复杂3个方面,阐述纳米给药系统面临的问题和针对这些问题取得的最新研究进展。

2 主动靶向效果欠佳

肿瘤细胞与正常组织的生理状态有很大差异,利用这些差异对纳米粒材料或者表面进行特定修饰,使纳米粒可与肿瘤组织或细胞实现特异性结合,这就是主动靶向的纳米制剂。目前常用的主动靶向纳米制剂包括受体介导类、抗体类、多肽类等。经过主动靶向修饰过的纳米粒更加智能且靶向性更强,然而其靶向效果却未能达到我们的预期。

2.1 肿瘤异质性导致主动靶向难以实现 主动靶向的纳米制剂一个很重要的分支就是在纳米粒表面连接配体,通过配体与肿瘤细胞表面特定受体的特异性结合实现主动靶向。但是,癌症是一系列高度异质化的病症的集合,不可能用某一种癌症代表全部癌症。例如,在乳腺癌细胞中会出现叶酸受体的过表达现象^[1],我们可以在纳米粒上连接叶酸受体的配体来实现乳腺癌的靶向治疗,而在肝癌细胞中则会出现FAT10蛋白的过表达现象^[2],此时再使用对乳腺癌细胞有靶向性的叶酸受体纳米粒,其靶向治疗效果就未必理想。因此,一种配体往往只能针对某一类肿瘤具备靶向特征。具体到某种特定癌症来说,个体间的差异也是巨大的。即使在同一患者体内,癌细胞在不同阶段也会表现出不同的生理特征^[3]。因此,癌细胞的受体在密度或结构上也具有高度特异性。这就是为什么说肿瘤细胞表面靶点的识别仅仅实现了靶向治疗的第一步,并不意味着由此推断它可以对癌症产生疗效。

Lu^[4]的实验表明,纳米粒表面的配体可以促进受体介导的胞吞转运作用,可以有效地将纳米粒运输至距肿瘤脉管系统40~50 μm(3~5层细胞)的外围。这预示着用配体修饰的纳米粒可通过胞吞转

运作用到达肿瘤核心。

2.2 肿瘤组织特异性靶向差——过表达是个相对概念 由于纳米粒本身没有任何动力,那么要实现药物的靶向递送,还需依赖靶点附近的血液循环^[5]。可以说,药物在肿瘤部位的蓄积是以血液循环为基础的。如果肿瘤部位没有良好的血液循环,连接配体的纳米粒对于肿瘤的靶向治疗效果也势必受到影响。另外很重要的一点是,在机体内,肿瘤细胞比起正常组织细胞来说数量很少,而由于正常组织细胞中也可能出现相应受体的表达现象,那么或许很大一部分连接配体的纳米粒会被正常组织细胞所摄取,造成药物的浪费以及较为严重的副作用。叶酸是细胞分裂增殖所需的重要原料,所以在细胞分裂增殖活动旺盛的肿瘤组织中会出现叶酸受体的高表达现象。但是,Yoo^[6]的研究表明,叶酸偶联的PLGA纳米粒的药动学及生物消除率与胶束对照组相比并未见显著性差异,笔者认为可能是由于肝作为过量叶酸的主要储存器官,摄取了大部分的偶联了叶酸的纳米粒。

另外,其他一些用于纳米粒表面修饰的配体也不同程度的存在靶向性不足的缺点。如Chung等^[7]合成了以肝素衍生物为配体的纳米粒,体外实验证实肿瘤细胞摄取增加,但体内实验并未发现靶向性明显改善。Kirportin等^[8]描述的一个例子指出,靶向脂质体上的配体与靶向性并无相关。与对照组(非靶向)相比,免疫脂质体上的单克隆抗体(抗HER2)的存在并没有显著增加它们在肿瘤部位的蓄积。实验显示,对照组和免疫脂质体的药动学几乎相同。最近Rooy^[9]的研究也表明,许多连接了脑靶向配体的脂质体并没有在体内真正实现脑靶向作用。设计纳米给药系统的目的是将肿瘤组织中的药物浓度最大化。因此,细胞摄取得越快越好。受体介导的内吞作用(受体特异性)与胞饮作用(无特异性)之间的比较性研究已经表明前者明显比后者速率更快,效率也更高^[10]。但是,受体介导的内吞作用是可饱和的,所以一旦受体出现饱和,内吞作用的效率势必会降低。另外,受体再循环速度的快慢能影响药物的摄取效率。肿瘤组织内叶酸受体的循环时间在6~20 h不等,取决于肿瘤细胞的类型^[11]。因此,如何在临床用药时确定合适的给药剂量和给药间隔将会是一个需要考察多方面因素的复杂工作。

3 PEG化纳米粒存在的问题

PEG是常用亲水性修饰材料,其免疫原性和抗

原性极低,且通过 FDA 认可作为人体内使用的聚合物,已被广泛研究和使⤵用。研究发现,用 PEG 对纳米粒进行表面修饰后,PEG 长链的柔韧性使纳米粒的空间结构时刻发生着变化,而使巨噬细胞难以对其产生有效识别,从而避免了 MPS 的吸收和血浆蛋白的调理作用,增加了在血液中的循环时间,有利于顺利到达靶位。PEG 化是近年来较常用的纳米粒表面修饰方法,然而这种方法也有其局限性。

3.1 体内药物渗漏严重 目前对于纳米给药系统的研究希望获得这样的预期结果:纳米粒中包载的药物只有在纳米粒随血液循环到达靶点之后才会释放。但实验证实,纳米粒中包载的药物在静脉注射之后就立即释放。Smet^[12]的研究显示,PEG 化的脂质体包载的多柔比星在静脉注射后的消除速度比脂质体载体本身要快得多。3 h 之后,血液中只残留注射药物总量的 10% 左右,而此时脂质体尚存约 50%。药物比纳米粒消除得更快,这是 PEG 化纳米粒面临的一个较为棘手的问题。或许我们选用脂溶性药物会不太容易泄漏,但这会大大限制 PEG 化纳米粒的适用范围。如果纳米粒包载的药物在到达肿瘤靶点前就发生了渗漏,那么即使通过 PEG 化等方式延长纳米粒的滞留时间,给药效果也未必像预期一样。况且在给药 24 h 之后,血液中的 PEG 化纳米粒含量已经远小于注射总量的 10%,这已经比我们预期的浓度降低了很多。然而,聚合物胶束也存在体内渗漏现象,Chen^[13,14]的实验结果显示,由于胶束与血液组分的相互作用,胶束中包载的药物也是在静注 15 min 之后就释放了。

另外,药物渗漏会导致一部分空白纳米粒被肿瘤组织通过 EPR 效应摄取,而这些空白纳米粒在肿瘤处的蓄积会持续数日,它们像屏障一样,将进一步影响到载药纳米粒的摄取,给靶向给药带来困难。

要解决体内药物渗漏的问题,可选用其他的纳米粒优化方式来减少药物的提前释放。最近关于聚合物胶粒的研究^[15]表明,只要包载的药物与聚合物胶粒的外壳或者核心进行交联,药物就可等到纳米粒被肿瘤细胞内吞之后才释放。该实验指出,由于 EPR 效应以及纳米粒可以在血液中长期稳定循环的优点,交联胶束(DTX-SSCLM)与非交联的胶束(DTX-NCLM)相比表现出更强的肿瘤特异性和控释性。从该实验的结论我们可以预见,药物与载体的交联是有效提高纳米粒的抗肿瘤疗效的一种方法。

3.2 加速血液消除 PEG 化纳米粒面临的另一问题在于脾脏诱导下的加速血液消除(accelerated

blood clearance,ABC)。研究表明,PEG 化的纳米粒在体内可以滞留更久,但在 Ishida^[16]的多剂量给药实验中,由于脾脏的免疫反应,抗 PEG 的免疫球蛋白 M 被诱导产生,第二次给药之后纳米粒的稳定性会受到影响,体内滞留时间明显缩短。Lu^[17]的实验也发现,PEG 化的 CBSA-NP 在多剂量给药中会出现 ABC 现象。随着纳米粒 PEG 化诱导产生 ABC 现象的机制被进一步阐明,相信我们会找到合适的应对措施来确保纳米粒的稳定性,比如在 PEG 化过程中使用新的聚合物结构,如支链的 PEG 和含 PEG 的嵌段共聚物等^[18]。

4 肿瘤微环境不利于纳米粒摄取

靶向给药的最终目的是实现器官和细胞的双重靶向。除非纳米粒被直接注射到靶细胞,否则细胞靶向只有在成功进行器官靶向之后才能实现。因此,对器官靶向的研究更为重要。然而,器官靶向之后的药物递释仍存在重重阻力。

4.1 肿瘤细胞外基质致密 肿瘤微环境跟正常组织的细胞外基质有很大差异。众所周知,肿瘤细胞会产生抗药性,这与肿瘤周围的细胞外基质以及它的再生性有关^[19]。比起正常组织,肿瘤微环境有更为稠密的细胞外基质,这导致药物的渗透更加困难。靶向给药另一个需要考虑的因素是细胞堆积密度,Grantab^[20]在实验中使用了不同细胞堆积密度的癌细胞来组成多细胞层,并通过 4 种抗癌药物(紫杉醇、多柔比星、甲氨蝶呤和氟尿嘧啶)渗透过多细胞层的难易来衡量细胞堆积密度的大小。结果表明,即便对小分子药物来说,紧密堆积的上皮细胞也比松散堆积的球形细胞更加难以渗透。那么,比药物分子大得多的纳米粒要扩散穿透肿瘤微环境以及紧密堆积的肿瘤细胞,其难度可想而知。

4.2 肿瘤间质液压高 肿瘤间质液压的提升以及异常的细胞堆积密度会造成药物运输障碍,这使靶向给药的难度进一步增大^[21,22]。固体瘤的间质液压较高,在肿瘤外围急剧减小。尽管机制没有被完全阐明,我们认为间质液压的升高是由血管瘤的异常特性导致的;血管通透性较高以及正常淋巴管较少。间质液压的升高减少了有效药物的渗透,随之带来的肿瘤外层间质液放射状的外渗进一步降低了药物浓度。两者直接导致了输送到肿瘤内部的药物不足,并限制了药物渗透出肿瘤部位。

因此,肿瘤间质液压的升高使肿瘤间隙的药物递释主要靠扩散进行。但胶原蛋白及胶原纤维组织含量越高,有效药物含量就越低。并且,Ramanu-

jan^[23]和 Alexandrakis^[24]通过实验指出,由于药物分子粒径越大扩散就越难,胶束和纳米粒的转运就被很大程度地限制在肿瘤组织内部。

综上两点,要成功实现间质内药物的转运,就必须解决这些代谢动力学问题。研究人员已经提出了多种方法以促进间质内药物转运,主要策略包括使用抗血管生成药物作用于肿瘤血管、使用抗前列腺素生成剂作用于间质成纤维细胞,以及降低细胞堆积密度等^[25]。然而,由于机体内的物质吸收、分布、代谢、储存与转运复杂,如何有效实现这些策略仍需进一步深入细致的研究。

5 展望

纳米给药系统是目前靶向给药研究的热点之一。但靶向给药的实验不能只使用体外培养的细胞模型,因为这些模型缺少复杂的生物转运过程。我们将纳米粒直接引入细胞时,由于物理性质相似,它们之间的相互作用会变得很容易,纳米粒上的配体促进了癌细胞对纳米粒的内吞作用,但这并不是笔者期望的靶向给药。靶向给药的评估必须要建立体内模型,注入活体内的纳米粒需要经过网状内皮系统的消除以及在体内正常组织和肿瘤组织中分布以后,笔者才能进行靶向性好坏的评估。肿瘤异体移植模型是目前研究体内分布和靶向给药最常用的模型,它在保留人体肿瘤生物特性的同时具有很强的再生性^[26]。在肿瘤异体移植模型中,纳米粒可以明显增强肿瘤靶向给药的效果。但实际上,很大比例的药物最终还是在正常组织处消除。

与任何其他给药策略相同,靶向给药的另一个挑战是有效药物要产生疗效必须达到足够的释放速率。真正的靶向给药系统不仅仅是简单的实现控制释放,而且要尝试将大部分药物释放到肿瘤组织,要想在研究中获得突破,我们必须在现有的给药策略、实验方法和成功靶向的评价标准等方面进行调整。肿瘤靶向给药的难点并不在于新类型纳米粒的制备。纳米粒需要渗透高度复杂的肿瘤细胞外间质,即使在同一部位、同一阶段,这些基质在不同患者体内的生物、机械及化学特性上也不尽相同,这才是研究者目前面临的真正困难之一。随着人体生理学和肿瘤生物学的进一步深入研究,纳米靶向给药系统必定会有新的发展。

【参考文献】

[1] 傅刘鹏,徐俊,黄思超,等. 叶酸脂质体对乳腺癌 4T1 细胞的体内靶向性研究[J]. 山东医药, 2010, 50(7): 23-25.

- [2] 高芸,李少一,商雪莹,等. FAT10 过表达对肝癌细胞 HepG2 侵袭及迁移能力的影响[J]. 实用预防医学, 2013, 20(5): 517-520.
- [3] Giovanna D, Maurizio D. Contemporary pre-clinical development of anticancer agents - What are the optimal preclinical models? [J]. Eur J Cancer, 2009, 45(16): 2768-2781.
- [4] Lu W, Xiong C, Zhang R, et al. Receptor-mediated transcytosis: a mechanism for active extravascular transport of nanoparticles in solid tumors [J]. J Control Release, 2012, 161(3): 959-966.
- [5] Ruenraroengsak P, Cook JM, Florence AT. Nanosystem drug targeting: facing up to complex realities [J]. J Control Release, 2010, 141(3): 265-276.
- [6] Yoo HS, Park TG. Folate receptor targeted biodegradable polymeric doxorubicin micelles [J]. J Control Release, 2004, 96(2): 273-283.
- [7] Chung YI, Kima JC, Kim YH, et al. The effect of surface functionalization of PLGA nanoparticles by heparin-or chitosan-conjugated Pluronic on tumor targeting [J]. J Control Release, 2010, 143(3): 374-382.
- [8] Kirpotin DB, Drummond DC, Shao Y, et al. Antibody targeting of long-circulating lipidic nanoparticles does not increase tumor localization but does increase internalization in animal models [J]. Cancer Res, 2006, 66(13): 6732-6740.
- [9] Rooy I, Mastrobattista E, Storm G, et al. Comparison of five different targeting ligands to enhance accumulation of liposomes into the brain [J]. J Control Release, 2011, 150(1): 30-36.
- [10] Bareford LM, Swann PW. Endocytic mechanisms for targeted drug delivery [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2007, 59(8): 748-758.
- [11] Paulos CM, Reddy JA, Leamon CP, et al. Ligand binding and kinetics of folate receptor recycling *in vivo*: impact on receptor-mediated drug delivery [J]. Mol Pharmacol, 2004, 66(6): 1406-1414.
- [12] Smet M, Heijman E, Langereis S, et al. Magnetic resonance imaging of high intensity focused ultrasound mediated drug delivery from temperature-sensitive liposomes: an *in vivo* proof of concept study [J]. J Control Release, 2011, 150(1): 102-110.
- [13] Chen H, Kim S, He W, et al. Fast release of lipophilic agents from circulating PEG-PDLLA micelles revealed by *in vivo* Forster resonance energy transfer imaging [J]. Langmuir, 2008, 24(10): 5213-5217.
- [14] Chen H, Kim S, Li L, et al. Release of hydrophobic molecules from polymer micelles into cell membranes revealed by Forster resonance energy transfer imaging [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(18): 6596-6601.
- [15] Koo AN, Min KH, Lee HJ, et al. Tumor accumulation and antitumor efficacy of docetaxel-loaded core-shell-corona micelles with shell-specific redox-responsive cross-links [J]. Biomaterials, 2012, 33(5): 1489-1499.

2007, 61(4):653-662.

- [14] Meltzer HY, Bobo WV, Nuamah IF, *et al.* Efficacy and tolerability of oral paliperidone extended-release tablets in the treatment of acute schizophrenia: pooled data from three 6-week, placebo-controlled studies[J]. *J Clin Psychiatr*, 2008, 69(5): 817-829.
- [15] Einarson TR, Hemels ME, Nuamah I, *et al.* An analysis of potentially prolactin-related adverse events and abnormal prolactin values in randomized clinical trials with paliperidone palmitate[J]. *Ann Pharmacother*, 2012, 46(10):1322-1330.
- [16] Molitch ME. Drugs and prolactin[J]. *Pituitary*, 2008, 11(2): 209-218.
- [17] Bankowski BJ, Zacur HA. Dopamine agonist therapy for hyperprolactinemia[J]. *Clin Obstet Gynecol*, 2003, 46(2):

349-362.

- [18] 郭金宏,曹长安. 溴隐亭治疗抗精神病药物致高泌乳素血症的临床研究[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2003, 3(3): 244.
- [19] Lee MS, Song HC, An H, *et al.* Effect of bromocriptine on antipsychotic drug-induced hyperprolactinemia: eight-week randomized, single-blind, placebo-controlled, multicenter study[J]. *Psychiatr Clin Neurosci*, 2010, 64(1):19-27.
- [20] Rocha FL, Hara C, Ramos MG. Using aripiprazole to attenuate paliperidone-induced hyperprolactinemia[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatr*, 2010, 34(6):1153-1154.
- [21] 魏桂林,徐小薇,李大魁. 药物与高催乳素血症[J]. *药物不良反应杂志*, 2000, 2(2):73-75.

[收稿日期] 2014-02-17 [修回日期] 2014-09-22

[本文编辑] 李睿旻

(上接第 109 页)

- [16] Ishida T, Ichihara M, Wang X, *et al.* Spleen plays an important role in the induction of accelerated blood clearance of PEGylated liposomes[J]. *J Control Release*, 2006, 115(3): 243-250.
- [17] Lu W, Wan J, She Z, *et al.* Brain delivery property and accelerated blood clearance of cationic albumin conjugated pegylated nanoparticle[J]. *J Control Release*, 2007, 118(1):38-53.
- [18] Park K. To PEGylate or not to PEGylate, that is not the question[J]. *J Control Release*, 2010, 142(2): 147-148.
- [19] Cukierman E, Khan DR. The benefits and challenges associated with the use of drug delivery systems in cancer therapy[J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 80(5): 762-770.
- [20] Grantab R, Sivanathan S, Tannock IF. The penetration of anticancer drugs through tumor tissue as a function of cellular adhesion and packing density of tumor cells[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(2): 1033-1039.
- [21] Netti PA, Berk DA, Swartz M A, *et al.* Role of extracellular matrix assembly in interstitial transport in solid tumors [J].

Cancer Res, 2000, 60(9): 2497-2503.

- [22] Brown E, Mckee TD, Tomaso ED, *et al.* Dynamic imaging of collagen and its modulation in tumors in vivo using second-harmonic generation[J]. *Nat Med*, 2003, 9(6): 796-800.
- [23] Ramanujan S, Pluen A, Mckee TD, *et al.* Diffusion and convection in collagen gels: implications for transport in the tumor interstitium[J]. *Biophys J*, 2002, 83(3): 1650-1660.
- [24] Alexandrakis G, Brown E, Tong RT, *et al.* Two-photon fluorescence correlation microscopy reveals the two-phase nature of transport in tumors[J]. *Nat Med*, 2004, 10(2): 203-207.
- [25] Ernsting MJ, Murakami M, Roy A, *et al.* Factors controlling the pharmacokinetics, biodistribution and intratumoral penetration of nanoparticles[J]. *J Control Release*, 2013, 172(3): 782-794.
- [26] Damia G, D'Incalci M. Contemporary pre-clinical development of anticancer agents-what are the optimal preclinical models[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(16): 2768-2781.

[收稿日期] 2014-01-14 [修回日期] 2014-09-23

[本文编辑] 李睿旻

(上接第 149 页)

本实验结论大蒜素抑菌效果优于红霉素和环丙沙星,与国外报道有差异^[2]。大蒜素粗提取物的含量测定参照《中华人民共和国药典(一部)》2010年版^[8],含二烯丙基三硫化物不含二烯丙基一硫和二硫化物,而国外资料没有明确提出其成分,所用菌株是否存在差异。另外,我国自古以来常以大蒜作为调料和食品(如甜蒜),能否产生细菌抗药性,值得进一步研究。

【参考文献】

- [1] Cavallito CJ, Bailey JH. Allicin, the antibacterial principle of *Allium sativum*. I. isolation, physical properties, and antibacterial action[J]. *Am Chem Soc*, 1944, 66(11):1950.
- [2] Lu X, Samuelson DR, Rasco BA, *et al.* Antimicrobial effect of diallyl sulphide on *Campylobacter jejuni* biofilms[J]. *J*

Antimicrob Chemother, 2012, 67(8):1915-1926.

- [3] 骆海明,陈倩. 弯曲菌菌株冷冻保存及复苏方法研究[J]. *中国食品卫生杂志*, 2007, 19(6):518.
- [4] 韩新锋,刘书亮,张晓利,等. 鸡肉空肠弯曲杆菌的分离鉴定及耐药性分析[J]. *中国人兽共患病学报*, 2012, 28(1):31.
- [5] Clinical and Laboratory Standards Institute. Approved standard M07-A8 methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically [S]. 8th ed. Villanova, PA:NCCLS, 2009, 29(2).
- [6] 孙长贵,曾向铭,杨燕. 肉汤稀释法酵母菌药物敏感性试验及质量控制介绍[J]. *江西医学检验*, 2007, 25(1):57.
- [7] 陈振华,刘文恩. 碳青霉烯酶研究进展[J]. *国际检验医学杂志*, 2010, 31(6):848.
- [8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 2010年版一部[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2010:23.

[收稿日期] 2014-03-03 [修回日期] 2014-09-24

[本文编辑] 李睿旻