

综 述

环维黄杨星 D 新型纳米递药系统的研究进展

鲁 毅, 贾奕扬, 段 靖综述, 刘 梅审校

【摘要】 环维黄杨星 D (CVB-D) 属于一种孕甾烷类生物碱, 在临床上治疗心血管方面的疾病具有良好的疗效, 近期也有研究表明其具有抗肿瘤活性。CVB-D 水溶性差、生物利用度较低等问题严重限制了其应用范围。因此对 CVB-D 进行药物制剂学改造, 如新型纳米递药系统, 改善 CVB-D 溶解度, 提高治疗效果, 降低其毒副作用具有重要的意义。近年围绕环维黄杨星 D 的纳米递药系统进行了大量研究, 文章主要对 CVB-D 新型纳米递药系统的研究进展进行综述。

【关键词】 环维黄杨星 D; 纳米药物; 递药系统

【中图分类号】 R28 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2022)05-0524-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2022.05.016

Recent progress of novel nano-drug delivery system of Cyclovirobuxine D

LU Yi, JIA Yi-yang, DUAN Jing reviewing, LIU Mei checking

(Department of Pharmacy, the Air Force Hospital of Eastern Theater Command, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

【Abstract】 Cyclovirobuxine D is the progesterone alkaloids, which has good therapeutic effect in the treatment of cardiovascular diseases, and recent studies have also shown that it has certain anti-tumor activity. However, the application of Cyclovirobuxine D is limited by its poor water solubility and low bioavailability. Therefore, it is of great significance for the treatment of pharmaceutical engineering of Cyclovirobuxine D, such as novel nano-drug delivery system, to improve the solubility and therapeutic effect and reduce its toxicity and side effects. Recently, a large number of studies have been carried out on the nano-drug delivery systems of Cyclovirobuxine D and the research progress of novel nano-drug delivery systems of Cyclovirobuxine D is reviewed in this paper.

【Key words】 Cyclovirobuxine D; nanodrug; drug delivery systems

0 引 言

中药黄杨宁, 一种孕甾烷类生物碱, 可从黄杨科植物小叶黄杨及其同属植物中提取, 其主要成分为环维黄杨星 D (Cyclovirobuxine D, CVB-D)。CVB-D 有保护神经元、抗心律失常和心肌缺血, 舒张血管以及改善血脂等作用, 在临床上用于治疗心血管方面的疾病, 如心力衰竭、冠心病和心肌缺血等^[1-4]。研究证实 CVB-D 可通过抑制 p38 通路而具有防止心肌肥厚作用^[5], 并且通过激活 Nrf2 介导的抗氧化

反应对糖尿病心肌病具有保护作用^[6]。CVB-D 还具有抗氧化、抗炎以及自噬调节等药理作用^[7]。近期有研究发现环维黄杨星 D 在抗肿瘤方面的效用, 其对乳腺癌^[8], 胃癌^[9], 结肠癌^[10], 肝癌^[11]以及多形性胶质母细胞瘤和低分级胶质瘤^[12]均具有较好的抗肿瘤效果。

CVB-D 目前在临床应用广泛, 但因其水溶性差 (水中溶解度约 0.06 mg/mL, 油水分配系数为 2.4)、生物利用度低、临床需要多次给药造成的血药浓度“峰谷”波动等因素, 导致其安全使用范围较窄, 严重限制了应用范围。因此, 对 CVB-D 进行制剂学改造, 提高治疗效果, 降低其不良反应具有重要意义。脂质体、醇质体、纳米粒、自乳化和自微乳等新型药物纳米递送系统^[13], 具有改善难溶性药物的溶解度, 增强组织靶向性, 提高药物的选择性

基金项目: 南京市药学会基金 (2019YX002)

作者单位: 210002 南京, 东部战区空军医院药剂科 (鲁 毅、贾奕扬、段 靖、刘 梅)

通信作者: 刘 梅, E-mail: 11667808@qq.com

和安全性等优点,近年来被广泛研究。本文主要对 CVB-D 新型纳米递药系统的研究进展作一综述。

1 脂质体递送系统

脂质体是由两亲分子自组装成的双层球体,其中亲水性的头部在外,烃链疏水性部分在内部。脂质体的两亲性使其成为不同极性药物分子的理想载体^[14]。

采用脂质体负载药物来克服环维黄杨星 D 水溶性差,生物利用率低,导致临床上需要多次给药来稳定血药浓度的问题,邓晓冬等^[15]按照磷脂浓度 15 mg/mL,卵磷脂:胆固醇=7:1,卵磷脂:CVB-D=20:1,采用薄膜分散-探头超声法制备得到包封率为 85%,平均粒径为(174.3±6.1) nm, zeta 电位为 -22.2 mV 的稳定的 CVB-D 脂质体。而张景勍等^[16]同样以卵磷脂和胆固醇为载体制备负载 CVB-D 的脂质体,并且建立高效液相色谱法测定 CVB-D 脂质体中药物的含量。CVB-D 在 0.0202~0.2020 mg·mL⁻¹ 的浓度范围内与峰面积呈良好的线性关系,回归方程: $A = 461.6C + 7.5885$, $r = 0.9994$ ($n = 5$), 平均回收率为 99.13%, RSD 为 0.77% ($n = 9$), 方法灵敏、准确度高、专属性好,且稳定性、精密度均符合要求。

蒋心惠等^[17]选用乙醇为反应溶剂,60℃ 为反应复合温度,采用星点设计实验,以大豆卵磷脂 S75 与 CVB-D 的投药分子比(molar ratio, X1)、CVB-D 的反应浓度(x2, mg·mL⁻¹) 2 个因素作为考察指标,每因素设 5 个水平(X1:0.50、0.87、1.75、2.63、3; X2:1、1.59、3、4.41、5),并以 CVB-D 磷脂复合物的复合率(y)为效应进行星点设计-效应面法优化实验,并拟合实验结果可得大豆卵磷脂 S75 与 CVB-D 的投药分子比为 2.40、CVB-D 的反应浓度为 3.74 mg/mL 为其最优处方配比。经口服灌胃吸收后在 SD 大鼠体内的药代动力学结果可知,相比于游离的 CVB-D,其磷脂复合物的生物利用度为 274.84%,表明磷脂复合物可有效增加 CVB-D 的体内吸收,提高了药物的口服生物利用度;同时磷脂复合物中药物的血浆清除率是游离药物的 0.37 倍,说明磷脂复合物在大鼠体内的半衰期延长、体内滞留的时间增加、清除率降低,有利于药物在体内的吸收。

为克服血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)对脑缺血再灌注损伤、帕金森综合征、脑肿瘤等脑血管

疾病的影响,纳米技术已发展成为向大脑输送药物的有效手段,特别是脂质体,显示出较好的穿越血脑屏障的能力。Angiopep-2(ANG)是低密度脂蛋白受体相关蛋白-1(LRP1)的配体,是脂质体脑靶向给药的理想配体。而且表面活性剂聚山梨酯 80(tween80, T80)通过抑制 P-gp 的外排药物作用并产生抗伤害活性。T80 吸附载脂蛋白 E 在药物表面形成球状物,可有效将药物从血液递送至脑部。并且模拟成低密度脂蛋白粒子的 T80 药物载体可被低密度脂蛋白受体识别,通过内吞作用进入大脑。此外,鼻腔给药方法因其具有优异的脑靶向性作用而在脑血管疾病的临床治疗中受到较多研究。基于以上研究背景,于洋等^[18]通过薄膜分散法超声制备了 DSPE-PEG2000-Angiopep-2 为靶向载体,负载 CVB-D 的脑靶向脂质体(T80-An2-CVB-D-Lps)。T80-An2-CVB-D-Lps 呈球形,粒径小(约 80 nm),分散均匀,带负电荷,具有较高的包封效率。相比于游离药物, T80-An2-Lps 可增强药物的 BBB 通透性,改善 CVB-D 向脑的转运。

2 醇质体递送系统

醇质体是一种新型脂质载体,相比于普通脂质载体,载体中含有高浓度的乙醇(20%~50%),增加了脂质的穿透能力和流动性,在透皮吸收药物递送方面研究较多^[19-20]。

于洋等^[21]以 CVB-D 0.65%、大豆磷脂 2.85%、无水乙醇 35.5%、双蒸水加至 100% 为配置处方,于冰水浴下探头式超声 5 min,过 0.22 μm 微孔滤膜得 CVB-D 醇质体。并采用体外经皮渗透法,将其与 CVB-D 普通脂质体、过饱和水溶液及 35.5% (质量分数)乙醇溶液进行比较,可得醇质体明显提高药物的稳态透皮速率,有利于药物发挥全身作用。后续该课题组将此醇质体制备为凝胶贴剂^[22],采用正交设计法,以初粘力、持粘力、胶体性能为评价指标,得到以粘性聚丙烯酸钠(ViscomateNP-700)为凝胶基质,甘羟铝用量为 0.15 g,酒石酸为 0.1 g,甘油为 12 g 的优化处方,制得方便使用的醇质体凝胶贴剂。

3 纳米粒递送系统

纳米粒^[23],粒径在 1~1000 nm 范围内,具有粒径小、缓释性、降低毒性等独特的物理化学性质

以及器官靶向作用,作为药物载体有着广阔的应用前景。于洋等^[24]以 CVB-D 为模型药物,采用改进的离子凝胶法制备了负载 CVB-D 的壳聚糖纳米粒(CS-CVB-D-NPs),通过单因素筛选并优化了纳米粒的处方。相比于游离药物,载药纳米粒 NPs 具有缓释作用,24 h 体外释放率为 $88.03 \pm 2.30\%$ 。并且经由鼻腔给药,药物体内的生物利用度高,具有有效的脑靶向作用。

4 自乳化与自微乳递送系统

自乳化药物递送系统(Self-Emulsifying Drug Delivery System, SEDDS)是由油相、非离子表面活性剂和助表面活性剂组成的固体或液体制剂,可在胃肠道内或环境温度适宜及温和搅拌的条件下,自发乳化形成粒径在 100~500 nm 左右的乳剂^[25]。而当亲水性表面活性剂(HLB > 12)含量较高($\geq 40\%$, W/W)或同时使用助乳化剂时,轻微搅动下可制得更精细的乳剂(粒径 50 nm 左右),则被称为自微乳化药物传递系统(SMEDDS)^[26-27]

贾晓斌等^[28]为改善 CVB-D 较差的水溶性,制备了负载 CVB-D 纳米自微乳递送系统。采用溶解度实验,纳米乳化实验和伪三元相图筛选纳米递药系统的处方,最终以 CVB-D、油酸、聚乙二醇硬脂酸酯 15(Solutol SH15)和丙二醇质量比为 3:24:38:38 制备得到处方优化的负载 CVB-D 纳米自微乳递送系统。优化后的纳米递送系统能自乳化成粒径为 (64.80 ± 3.58) nm 的纳米乳,显著增加了药物的溶解度,加快了药物的吸收速度,而且药物渗透增加,外排减少,药物曲线下面积增大,生物利用度得到有效提高。同时,纳米递送系统对 Caco-2 细胞没有明显的细胞毒性作用。与市售 CVB-D 片剂相比,纳米递送系统在家兔体内的相对生物利用度为 200.22%,显著提高 CVB-D 的效用。

陈淑奎等^[29]采用喷雾干燥法制备固态自微乳,选用的油相为油酸和 MCT 的混合物, Cremophor® EL 为表面活性剂, Transcutol® P 为助表面活性剂,同时绘制伪三元相图来确定辅料的比例,优化所得处方为 Oleic acid:WL 1349=2:1, EL:Transcutol® P=2:1, (Oleic acid + WL 1349):(EL+Transcutol® P)=6:4,并且选择羟丙甲纤维素(HPMC)为固体载体负载 CVB-D,喷雾干燥后所得固态自微乳重分散性能好,在水溶液中再分散粒径可达 100 nm,

可有效改善难溶性药物的生物利用度低的问题。

5 结 语

综上所述,CVB-D 为中药黄杨宁的主要活性成分,在心血管疾病方面具有很好的治疗效果。并且近期也有研究表明 CVB-D 可诱导癌细胞发生自噬,并也可以诱导线粒体介导的凋亡,从而抑制癌细胞的增殖^[8-9]。然而 CVB-D 在水溶液中溶解度较差(仅为 0.06 mg/mL)、口服吸收生物利用度低以及多次给药带来的严重毒副作用极大限制了其临床应用。为克服 CVB-D 的应用局限,对其进行药物制剂学改造具有十分重要的意义。新型纳米药物递送系统能显著提高 CVB-D 的溶解度、降低体内药物毒性以及延长体内循环时间等,可极大提升药物的生物利用度,有效解决 CVB-D 在临床使用中的问题。

虽然负载 CVB-D 的新型纳米递送系统基础研究已经取得了一定的成果,但是目前还没有进入临床试验的 CVB-D 纳米制剂。从基础研究走向临床试验,这需要对 CVB-D 进行深入的制剂学修饰研究,设计合成生物利用度更高,安全性更好的 CVB-D 纳米制剂。因此,研究 CVB-D 的制剂学修饰,合理构建纳米药物递送系统,对提高其治疗效果,降低不良反应具有重要的临床意义。

【参考文献】

- [1] 陈聪地, 杜琳, 王洁雪, 等. 黄杨宁及其衍生物的研究进展[J]. 山东化工, 2020, 49(8): 82-86.
- [2] 梁秉文, 邓晨安, 王学斌, 等. 黄杨木碱 I、II、III、IV 的分离与结构研究[J]. 中国药学杂志, 1981, 16: 3-4.
- [3] 柯仲成, 桂双英, 虞盛舟, 等. 黄杨宁的研究进展[J]. 甘肃中医学院学报, 2011, 28(1): 71-73.
- [4] 黄丹丹, 许立. 环维黄杨星 D 心血管系统药理作用研究进展[J]. 贵阳中医学院学报, 2013, 35(1): 241-243.
- [5] Wu JB, Zhou Y, Liang CL, et al. Cyclovirobuxinum D alleviates cardiac hypertrophy in hyperthyroid rats by preventing apoptosis of cardiac cells and inhibiting the p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway[J]. Chin J Integr Med, 2017, 23(10): 770-778.
- [6] Jiang ZH, Fu LY, Xu YN, et al. Cyclovirobuxine D protects against diabetic cardiomyopathy by activating Nrf2-mediated antioxidant responses[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 6427.
- [7] Guo Q, Guo JB, Yang R, et al. Cyclovirobuxine D attenuates doxorubicin-induced cardiomyopathy by suppression of oxidative damage and mitochondrial biogenesis impairment[J]. Oxid Med

- Cell Longev, 2015, 2015; 151972.
- [8] Lu J, Sun DP, Gao S, *et al.* Cyclovirobuxine D induces autophagy-associated cell death via the Akt/mTOR pathway in MCF-7 human breast cancer cells[J]. *J Pharmacol Sci*, 2014, 125(1): 74-82.
 - [9] Wu J, Tan ZJ, Chen J, *et al.* Cyclovirobuxine D inhibits cell proliferation and induces mitochondria-mediated apoptosis in human gastric cancer cells [J]. *Molecules*, 2015, 20 (11): 20659-20668.
 - [10] Jiang FQ, Chen YD, Ren S, *et al.* Cyclovirobuxine D inhibits colorectal cancer tumorigenesis via the CTHRC1-AKT/ERK-Snail signaling pathway[J]. *Int J Oncol*, 2020, 57(1): 183-196.
 - [11] Zhang JW, Chen YD, Lin J, *et al.* Cyclovirobuxine D exerts anticancer effects by suppressing the EGFR-FAK-AKT/ERK1/2-Slug signaling pathway in human hepatocellular carcinoma [J]. *DNA Cell Biol*, 2020, 39(3): 355-367.
 - [12] Zhou LQ, Tang H, Wang F, *et al.* Cyclovirobuxine D inhibits cell proliferation and migration and induces apoptosis in human glioblastoma multiforme and low-grade glioma [J]. *Oncol Rep*, 2020, 43(3): 807-816.
 - [13] Moghimi SM, Hunter AC, Murray JC. Nanomedicine: Current status and future prospects [J]. *FASEB J*, 2005, 19 (3): 311-330.
 - [14] Large DE, Abdelmessih RG, Fink EA, *et al.* Liposome composition in drug delivery design, synthesis, characterization, and clinical application [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 176: 113851.
 - [15] 邓晓冬. 环维黄杨星 D 脂质体的制备与质量研究 [D]. 广州中医药大学, 2016.
 - [16] 胡江波, 杨 林, 王 红, 等. 高效液相色谱法测定环维黄杨星 D 脂质体的含量 [J]. *激光杂志*, 2014, 35: 112-113.
 - [17] 陈 静, 张景勃, 何 丹, 等. 环维黄杨星 D 磷脂复合物药代动力学评价 [J]. *第二军医大学学报*, 2016, 37: 17-21.
 - [18] Wei HM, Liu T, Jiang N, *et al.* A novel delivery system of Cyclovirobuxine D for brain targeting: Angiopep-conjugated Polysorbate 80-coated liposomes via intranasal administration [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2018, 14(7): 1252-1262.
 - [19] Touitou E, Dayan N, Bergelson L, *et al.* Ethosomes - novel vesicular carriers for enhanced delivery: characterization and skin penetration properties [J]. *J Control Release*, 2000, 65 (3), 403-418.
 - [20] 李理宇, 王洪权. 新型经皮给药载体—醇质体的研究进展 [J]. *中国新药杂志* 2010, 19(1): 33-38.
 - [21] 于 洋, 周莉玲, 刘新国. 环维黄杨星 D 醇质体体外经皮渗透性研究 [J]. *广州中医药大学学报* 2010, 27(3): 279-281.
 - [22] 于 洋, 周莉玲, 李秀梅. 正交实验优化环维黄杨星 D 醇质体凝胶贴剂的制备研究 [J]. *时珍国医国药* 2010, 21(2): 402-403.
 - [23] De JongWH, Borm PJ. Drug delivery and nanoparticles: Applications and hazards [J]. *Int J Nanomedicine*, 2008, 3 (2): 133-149.
 - [24] Wei HM, Lai SS, Wei JB, *et al.* A novel delivery method of Cyclovirobuxine D for brain-targeting: Chitosan coated nanoparticles loading Cyclovirobuxine D by intranasal administration [J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2018, 18(8): 5274-5282.
 - [25] Shah NH, Carvajal MT, Patel CI, *et al.* Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) with polyglycolized glycerides for improving in vitro dissolution and oral absorption of lipophilic drugs [J]. *Int J Pharm*, 1994, 106(1): 151.
 - [26] Constantinides PP. Lipid microemulsions for improving drug dissolution and oral absorption: physical and biopharmaceutical aspects [J]. *Pharm Res*, 1995, 12(11): 15611.
 - [27] 李兆明, 陈 智, 于 峰, 等. 自微乳制剂的研究进展 [J]. *齐鲁药事*, 2009, 128(12): 98-100.
 - [28] Ke ZC, Hou XF, Jia XB. Design and optimization of self-nanoemulsifying drug delivery systems for improved bioavailability of Cyclovirobuxine D [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016, 10: 2049-2060.
 - [29] 陈淑奎. 环维黄杨星 D 固态自微乳处方研究及伏立康唑注射剂药代动力学初步研究 [D]. 华中科技大学, 2012.

(收稿日期:2022-06-02; 修回日期:2022-07-19)

(责任编辑:刘玉巧; 英文编辑:吕鏖烽)