

# 药用生物纳米材料

〔美〕库马尔 主编

梁伟 等译



科学出版社  
[www.sciencep.com](http://www.sciencep.com)

纳米科学技术大系

# 药用生物纳米材料

〔美〕库马尔 主编  
梁 伟 等 译

科学出版社

北 京

图字:01-2007-5361

## 内 容 简 介

本书系统地阐述了生物来源的DNA、蛋白质、肽类、多聚糖、脂质等具有重要药用价值的纳米材料及作为药物纳米载体的制备技术。全书分三个部分共12章;第1至第4章为第一部分,详细介绍了DNA纳米材料的制备方法、表征、性质及其脂质、壳聚糖复合物在基因治疗中的进展和未来发展趋势等;第5至第8章为第二部分,阐述了基于多肽和蛋白质的纳米材料的来源、修饰及其特殊的组装结构在给药系统中的应用;第9至第12章为第三部分,阐述了药物纳米粒的制备方法、定位药物输送的功能性固体脂质纳米粒的制备及在临床肿瘤诊断和治疗中的应用,并对纳米粒跨膜转运的机制进行了探讨。

本书可供从事药学、医学、材料科学、生命科学领域的工作者和高等院校大学生、研究生等参考。

Biological and Pharmaceutical Nanomaterials

Challa Kumar

© 2006 by WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

All Rights Reserved. This translation published under license.

版权所有。译本经授权译自威立出版的英文版图书。

### 图书在版编目(CIP)数据

药用生物纳米材料/(美)库马尔(Kumar, C. S. S. R.)主编;梁伟等译.  
—北京:科学出版社,2009  
(纳米科学技术大系)  
ISBN 978-7-03-025515-0

I. 药… II. ①库…②梁… III. 药物-生物材料:纳米材料 IV. TQ460.4

中国版本图书馆CIP数据核字(2009)第159060号

责任编辑:杨震 张淑晓 沈晓晶 / 责任校对:钟洋  
责任印制:钱玉芬 / 封面设计:王浩

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

双青印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2009年9月第一版 开本:B5(720×1000)

2009年9月第一次印刷 印张:22 3/4

印数:1—2 500 字数:437 000

定价:80.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈双青〉)

## 《纳米科学技术大系》编委会

顾 问：韩启德 师昌绪 严东生 张存浩

主 编：白春礼

副主编：朱道本 解思深 范守善 侯建国 林 鹏

编 委：(按姓氏汉语拼音排序)

封松林 顾 宁 汲培文 李亚栋 梁 伟

梁文平 刘 明 强伯勤 万立骏 王 琛

薛其坤 张先恩 张幼怡 赵宇亮 郑厚植

郑兰荪 周兆英 朱 星

## 《纳米科学技术大系》序

在新兴前沿领域的快速发展过程中,及时整理、归纳、出版前沿科学的系统性专著,一直是发达国家在国家层面上推动科学与技术发展的重要手段,是一个国家保持科学技术的领先权和引领作用的重要策略之一。

科学技术的发展和应用,离不开知识的传播:我们从事科学研究,得到了“数据”(论文),这只是“信息”。将相关的大量信息进行整理、分析、形成体系并实践,才变成“知识”。信息和知识如果不能交流,就没有用处,所以需要“传播”(出版),这样才能被更多的人“应用”,被更有效地应用,被更准确地应用,知识才能产生更大的社会效益,国家才能在越来越高的水平上发展。所以,数据→信息→知识→传播→应用→效益→发展,这是科学技术推动社会发展的基本流程。其中,知识的传播,无疑具有桥梁的作用。

整个 20 世纪,我国在及时地编辑、归纳、出版各个领域的科学技术前沿的系列专著方面,已经大大地落后于科技发达国家,其中的原因有许多,我认为更主要的是缘于科学文化的习惯不同:中国科学家不习惯去花时间整理和梳理自己所从事的研究领域的知识,将其变成具有系统性的知识结构。所以,很多学科领域的第一本原创性“教科书”,大都来自欧美国家。当然,真正优秀的著作不仅需要花时间和精力,更重要的是要有自己的学术思想和对这个学科领域的充分把握和高度概况的学术能力。

纳米科技已经成为 21 世纪前沿科学技术的代表领域之一。其对经济和社会发展所产生的潜在影响,已经成为全球关注的焦点。国际纯粹与应用化学联合会(IUPAC)会刊在 2006 年 12 月评论:“现在的发达国家如果不发展纳米科技,今后必将沦为第三世界发展中国家。”因此,世界各国,尤其是科技强国都将发展纳米科技作为国家战略。

兴起于 20 世纪后期的纳米科技,给我国提供了与科技发达国家同步发展的良好机遇。目前,各国政府都在加大力度出版纳米科技领域的教材、专著以及科普读物。在我国,纳米科技领域尚没有一套能够系统、科学地展现纳米科学技术各个方面前沿进展的系统性专著。因此,国家纳米科学中心与科学出版社共同发起并组织出版《纳米科学技术大系》,力求体现本领域出版读物的科学性、准确性和系统性,全面科学地阐述纳米科学技术前沿、基础和应用。本套丛书的出版以高质量、科学性、准确性、系统性、实用性为目标,将涵盖纳米科学技术的所有领域,全面介绍国内外纳米科学技术发展的前沿知识;并长期组织专家撰写、编辑出版下去。为

我国与纳米科技各个相关基础学科和技术领域的科技工作者和研究生、本科生等,提供一套重要的参考资料。

这是我们努力实践“科学发展观”思想的一次创新,也是一件利国利民、对国家科学技术发展具有重要意义的大事。感谢科学出版社给我们提供的这个平台,这不仅有助于我国在科研一线工作的高水平科学家,逐渐增强归纳、整理和传播知识的主动性(这也是科学研究回馈和服务社会的重要内涵之一),而且有助于培养我国各个领域的人士对前沿科学技术发展的敏感性和兴趣爱好,为提高全民科学素养做出贡献。

我代表《纳米科学技术大系》编委会,感谢为此付出辛勤劳动的作者、编委会委员、编辑和出版社的所有同仁们。

同时希望您,尊贵的读者,如获此书,开卷有益!

白春礼

中国科学院常务副院长

国家纳米科技指导协调小组首席科学家

二〇〇九年四月于北京

## 前 言

不久前出版了《生命科学领域中的纳米技术系列》丛书第一卷——《生物功能化的纳米材料》。在此,我很高兴地向大家推荐系列丛书的第二卷——《药用生物纳米材料》。全书共 12 章,深入地介绍了涉及 DNA、蛋白质、肽类、壳聚糖、脂质复合物、脂质以及药物各个方面的纳米技术。DNA 是重要的、研究较为充分的、其自身尺度在纳米范围内的一类生物分子。含有 DNA 产品的一个重要特征就是它们具有生产生物学特质材料的潜能。尽管基于 DNA 的纳米技术目前尚处于初期,但它很可能对电子、传感器、医学以及其他许多工业领域产生影响。本书有 4 章内容是关于 DNA 纳米材料的。第 1 章名为自组装 DNA 纳米管,由美国 Duke 大学 Thom LaBean 和 Sung Ha Park 实验室研究人员撰写,主要叙述具有独特设计思路和特征的自组装一维(1D)DNA 纳米管。该章对人工设计的片状网格 DX、TX、 $4\times 4$  以及 6BH 分支连接网格组装形成一维 DNA 纳米管进行了介绍。第 2 章对开发有效的核酸纳米载体的重要性和包载单链 DNA 分子的 DNA 纳米粒(可能的最小粒径)的制备方法以及它们的表征和性质进行了阐述,这一章是由法国 Illkirch 大学遗传化学实验室的 Guy Zuber 及其合作者共同完成的,他们对 DNA 纳米粒的合成策略以及采用癌细胞靶向配体功能化修饰的可能性进行了综述,将 DNA 与阳离子脂质混合自组装形成了名为脂质复合物的有序聚集体,该复合物的粒径受制备条件的影响可能在 100 nm 至数微米之间。第 3 章脂质体-核酸复合物由以色列 Technion 工学院的 Sarah Weisman 撰写,对当前的脂质复合物的研究状况进行了综述,特别论述了它们的微观结构以及结构与基因输送效率之间的关系。加拿大 Montreal 大学医学院 Julio C. Fernandes 及其合作者在第 4 章对 DNA-壳聚糖脂质复合物进行了详尽的评述。除了这些基本概念外,第 4 章还介绍了制备纳米和微米级 DNA-壳聚糖颗粒的不同制备工艺以及它们作为非病毒载体用于基因治疗的临床应用。

本书的另外 4 章是关于多肽和蛋白质的纳米材料。蛋白质是一类具有独特功能和潜在的生物学及材料领域用途的天然分子,源于蛋白质的纳米材料,尤其是蛋白质纳米粒可生物降解、可代谢且易于进行表面修饰以及与药物和配体共价连接。在第 5 章中,法国 St. Etienne du Rouvray 大学的盖伦药物实验室的 Anne-Marie Orecchioni 及其合作者对植物蛋白的合成和应用进行了详尽的介绍。第 5 章基于植物蛋白的纳米粒不仅对传统的植物蛋白纳米粒进行了介绍,而且还对修饰(如偶

联)的储存蛋白纳米粒进行了阐述。沿着这个相似的主题,德国 Main 大学法兰克福生物中心的 Klaus Langer 在第 6 章中对基于肽和蛋白质的纳米粒的制备技术以及它们在药物输送中的应用进行了深入的阐述。本书将第 5、第 6 章中描述的纳米粒的研究范围进一步缩小,在第 7 章中对白蛋白纳米粒进行了评论,血清白蛋白在物理化学、免疫化学以及药物输送中极其重要。在这一章中,来自西班牙 Navarra 大学盖伦中心的 Juan Manuel Irache 和 Socorro Espuelas 对白蛋白纳米粒的制备以及主要的药学应用进行了总结。第 8 章作为天然自组装系统的 S 层蛋白的纳米级模式,由奥地利维也纳农业大学纳米生物技术中心的 Margit Sára 及其合作者共同完成,他们对结晶状细菌细胞表面层蛋白(S 层)及其融合蛋白的一般特征进行了概述,S 层蛋白及其融合蛋白可开发用做结构模块,在微观和宏观尺度上生产功能性纳米结构并应用于生命以及非生命科学领域。

近年来,药物研究与开发进入了一个新阶段,这要归功于药物纳米制剂的出现,即用纳米粒来进行药物的制备。第 9 章药物纳米粒的制备方法,由来自韩国首尔大学纳米材料科学系的 Jonghwi Lee 及其合作者共同完成,他们对药物纳米粒的制备方法、表征以及相比于传统方法的优势进行了阐述。此外,第 10 章从实际应用的角度出发来定义和讨论差异性蛋白吸附的概念和通过表面修饰以实现功能化固体脂质纳米粒的概念。这章由德国柏林自由大学药物技术系的 Rainer H. Müller 及其合作者共同完成,他们介绍了通过对固体脂质纳米粒表面的修饰来实现固体脂质纳米粒功能化的方法,并结合一些定位药物输送的应用实例展开讨论。美国 St. John 大学物理系的 Mostafa Sadoqi 及其合作者在第 11 章对包载近红外染料(NIR)靛氰绿(ICG)的 PLGA 药物纳米粒及其在癌症诊断和治疗中的应用进行了阐述。最后,鉴于膜转运在诸如多药耐药(MDR)、细胞信号和细胞间通讯等细胞及亚细胞途径中发挥了重要的作用,在第 12 章对细胞膜的一般知识和药物穿过细胞膜时所遇到的问题以及药物纳米粒更受青睐的原因进行了讨论。这一章是由以色列 Hebrew 大学药物化学系的 R. Pawar, A. Avramoff 和 A. J. Domb 完成的。

我希望本书中由许多研究者费尽心思搜集到的信息对源于生物材料的纳米系统的进一步深入理解有所帮助,并产生新的有效的应用。我对本书所有的作者表示诚挚的谢意,感谢他们出色的论述和校正。同时,我也要感谢我的职员、家人、朋友和 Wiley-VCH 公司,感谢他们一如既往的支持和鼓励。最后,特别感谢本书的读者,感谢你们使用本书中提供的基础知识进行科学尝试,期待收到你们的意见和建议。



# 目 录

《纳米科学技术大系》序

前言

## 第一部分 基于 DNA 的纳米材料

<b>1 自组装 DNA 纳米管</b> .....	3
1.1 引言 .....	3
1.2 由 DX 基元自组装形成的 DNA 纳米管 .....	4
1.3 DAE-E DX 基元构成的纳米管 .....	4
1.4 DAE-O DX 基元纳米管 .....	9
1.5 TX 基元纳米管 .....	10
1.6 4×4 基元纳米管 .....	14
1.7 6HB 基元纳米管 .....	16
1.8 应用 .....	17
1.9 总结与展望 .....	18
参考文献 .....	19
<b>2 核酸纳米粒</b> .....	22
2.1 引言 .....	22
2.2 治疗用 DNA 的化学性质和物理性质 .....	24
2.3 核酸纳米粒的制备:合成和表征 .....	25
2.3.1 原理 .....	25
2.3.2 表面活性剂的合成、表征和优化 .....	29
2.3.3 表面活性剂-DNA 复合物的结构 .....	32
2.3.4 表面活性剂-DNA 复合物稳定性的量化 .....	33
2.4 用于细胞识别与内吞的 DNA 功能化 .....	34
2.4.1 功能化的策略 .....	34
2.4.2 嵌入 .....	35
2.4.3 与寡脱氧核糖核苷酸形成三螺旋结构 .....	36
2.4.4 肽核酸 .....	37
2.4.5 DNA 与融合蛋白的相互作用 .....	38
2.4.6 结合 DNA 小沟的试剂 .....	39

2.5	DNA 纳米粒:细胞识别和内化功能的复合	39
2.5.1	制备包被有保护性外壳和细胞内吞元素的纳米粒	39
2.5.2	生物医学应用:叶酸-PEG 包被的纳米粒的细胞靶向和内吞特性	41
2.6	总结	42
	参考文献	43
<b>3</b>	<b>脂质体-核酸复合物</b>	<b>47</b>
3.1	引言	47
3.2	DNA 脂质体复合物	47
3.2.1	组成	47
3.2.2	纳米结构和微结构	49
3.2.3	脂质体的转染效率	53
3.3	ODN/阳离子脂质体复合物	56
3.4	siRNA/阳离子脂质体复合物	57
	参考文献	58
<b>4</b>	<b>用于基因治疗的 DNA-壳聚糖纳米粒:目前的状况和发展趋势</b>	<b>64</b>
4.1	引言	64
4.2	壳聚糖作为基因治疗载体	64
4.2.1	壳聚糖化学	64
4.2.2	壳聚糖修饰的一般方法	66
4.2.3	壳聚糖-DNA 相互作用:未修饰壳聚糖的转染效率	69
4.3	壳聚糖的修饰:提高基因转染效率的策略	73
4.3.1	电荷密度、溶解度和乙酰化程度的影响	73
4.3.2	改善纳米粒的理化特性:溶解性、聚集性和网状内皮系统的吞噬	74
4.3.3	由细胞表面受体介导的靶向	75
4.3.4	疏水性修饰:保护 DNA 并增强细胞内化	77
4.4	壳聚糖纳米粒的制备方法	78
4.4.1	复合凝聚法	78
4.4.2	交联法	79
4.5	负载 DNA 的壳聚糖纳米和微米粒	83
4.6	DNA 释放及释放动力学	85
4.7	壳聚糖-DNA 复合物效率的评价	86
4.8	壳聚糖-DNA 在基因治疗中的潜在应用	88
4.9	总结	89
	参考文献	89

## 第二部分 基于蛋白质和多肽的纳米材料

<b>5 基于植物蛋白的纳米粒</b> .....	109
5.1 引言 .....	109
5.2 植物蛋白概述 .....	109
5.2.1 豌豆种子蛋白 .....	110
5.2.2 小麦蛋白 .....	111
5.3 蛋白纳米粒的制备 .....	111
5.3.1 豆球蛋白和豌豆球蛋白纳米粒的制备 .....	112
5.3.2 麸朊蛋白纳米粒的制备 .....	113
5.4 植物蛋白纳米粒的药物包裹 .....	114
5.4.1 麸朊蛋白包裹的维生素 A .....	114
5.4.2 麸朊蛋白包裹的维生素 E .....	115
5.4.3 亲脂性、亲水性或两亲性药物的包裹 .....	116
5.5 结合配基的麸朊蛋白纳米粒的制备 .....	117
5.6 麸朊蛋白纳米粒的生物黏附性 .....	118
5.6.1 胃肠道黏膜的体外研究 .....	119
5.6.2 实验动物的活体研究 .....	120
5.7 展望 .....	123
5.7.1 粒径优化 .....	123
5.7.2 动物免疫 .....	123
5.8 总结 .....	124
参考文献 .....	125
<b>6 肽纳米粒</b> .....	132
6.1 引言 .....	132
6.2 制备纳米粒的原材料 .....	133
6.3 制备方法 .....	134
6.3.1 乳化法制备纳米粒 .....	134
6.3.2 凝聚法制备纳米粒 .....	138
6.4 肽纳米粒基本性质鉴定技术 .....	142
6.5 载药纳米粒的靶向研究 .....	144
6.5.1 被动靶向载药微粒系统 .....	144
6.5.2 主动药物靶向的微粒系统 .....	145
6.5.3 蛋白纳米粒的表面修饰 .....	145
6.5.4 不同亲水性化合物的表面修饰 .....	145

6.5.5	聚乙二醇衍生物进行的表面修饰	145
6.5.6	药物靶向的配体表面修饰	146
6.5.7	不同的表面修饰策略	148
6.6	在药物载体和诊断中的应用	149
6.6.1	蛋白质纳米粒在基因治疗中的应用	149
6.6.2	非肠胃应用途径	151
6.6.3	蛋白质纳米粒的局部应用	152
6.6.4	蛋白质纳米粒口服给药的应用	153
6.7	蛋白微球的免疫反应	153
6.8	总结	154
	参考文献	154
7	白蛋白纳米粒	164
7.1	引言	164
7.2	血清白蛋白	164
7.3	白蛋白纳米粒的制备	166
7.3.1	“传统”白蛋白纳米粒	166
7.3.2	白蛋白纳米粒的表面修饰	170
7.3.3	白蛋白纳米粒中药物的包载	171
7.4	白蛋白纳米粒的生物分布	172
7.5	药学应用	173
7.5.1	作为诊断用途的白蛋白纳米粒	173
7.5.2	白蛋白纳米粒作为寡核苷酸和 DNA 的载体	174
7.5.3	白蛋白纳米粒在癌症治疗中的作用	176
7.5.4	磁性白蛋白纳米粒	179
7.5.5	白蛋白纳米粒作为眼部药物的递运	179
7.6	总结	181
	参考文献	182
8	作为天然自组装系统的 S 层蛋白的纳米级模式	195
8.1	简介	195
8.2	S 层蛋白的特性	195
8.2.1	结构、分离、自组装和重结晶	195
8.2.2	化学和分子生物学	196
8.2.3	S 层蛋白属于糖结合蛋白	198
8.3	S 层蛋白的纳米结构模式	199
8.3.1	S 层蛋白纳米结构的特点	199

8.3.2 用化学的方法进行功能固化 .....	200
8.3.3 用遗传学方法形成 .....	201
8.4 S层蛋白再组装的空间控制 .....	212
8.5 S层蛋白作为形成规则纳米粒的模板 .....	213
8.5.1 分子和纳米粒同功能区的结合 .....	213
8.5.2 基于S层蛋白的纳米粒的体内合成 .....	214
8.6 总结和展望 .....	215
参考文献 .....	215

### 第三部分 重要药用纳米材料

9 药物纳米粒的制备方法 .....	227
9.1 简介 .....	227
9.2 药物纳米粒的结构 .....	229
9.3 热力学方法 .....	229
9.3.1 基于脂质的药物纳米粒 .....	229
9.3.2 什么是脂质? .....	230
9.3.3 具有平面和弯曲界面的水合脂质的液晶相 .....	231
9.3.4 水包油型脂肪乳 .....	232
9.3.5 脂质体 .....	232
9.3.6 立方晶体和六角晶体 .....	233
9.3.7 其他脂质药物纳米粒 .....	233
9.4 机械法 .....	235
9.4.1 加工类型 .....	235
9.4.2 湿法粉碎的特点 .....	235
9.4.3 纳米分散体悬液的干燥 .....	237
9.5 SCF法 .....	239
9.5.1 SCF的特点 .....	239
9.5.2 SCF方法中颗粒成型流程的分类 .....	240
9.5.3 RESS .....	240
9.5.4 SAS .....	241
9.5.5 SEDS .....	242
9.6 静电法 .....	242
9.6.1 电势和界面 .....	243
9.6.2 静电喷射 .....	245
参考文献 .....	246

<b>10</b>	<b>定位药物输送的功能性固体脂质纳米粒的制备</b> .....	254
10.1	简介.....	254
10.2	差异吸附的概念.....	255
10.3	SLN 的制备 .....	258
10.4	功能化表面修饰.....	260
10.5	总结.....	263
	参考文献.....	263
<b>11</b>	<b>用于肿瘤诊断和治疗的生物相容性纳米粒系统</b> .....	269
11.1	简介.....	269
11.2	纳米粒系统及其构成成分.....	269
11.2.1	树枝状聚合物 .....	270
11.2.2	巴基球和巴基管 .....	272
11.2.3	量子点.....	273
11.2.4	聚合物胶束 .....	274
11.2.5	脂质体.....	274
11.3	生物降解纳米粒.....	275
11.4	可生物降解的感光纳米粒.....	277
11.4.1	感光纳米粒作为肿瘤诊断的潜在技术 .....	277
11.4.2	感光纳米粒作为肿瘤治疗的潜在技术 .....	278
11.5	光学成像和 PDT .....	279
11.5.1	光学成像 .....	279
11.5.2	PDT .....	281
11.5.3	ICG:一种理想的用于肿瘤诊断和治疗的 光敏剂 .....	283
11.6	包载 ICG 的 PLGA 纳米粒输送系统 .....	288
11.6.1	包载 ICG 的 PLGA 纳米粒输送系统的 基本原理.....	288
11.6.2	ICG 水溶液和 ICG 纳米粒的体内药代 动力学性质 .....	294
11.7	结语和展望.....	296
	参考文献.....	297
<b>12</b>	<b>纳米粒透过生物膜</b> .....	310
12.1	简介.....	310
12.2	细胞膜.....	311
12.2.1	生物膜的功能 .....	312
12.2.2	生物膜的动力学和热力学性质 .....	312
12.3	药物透过生物膜的困难.....	313
12.3.1	透过皮肤 .....	313

---

12.3.2	透过血脑屏障 .....	316
12.3.3	消化道屏障 .....	318
12.4	纳米粒给药 .....	319
12.4.1	皮肤 .....	320
12.4.2	固体脂质纳米粒的经皮转运 .....	321
12.4.3	聚合物纳米粒的经皮转运 .....	323
12.4.4	抗癫痫纳米粒药物的皮下给药 .....	323
12.4.5	抗癌纳米粒药物的给药 .....	324
12.4.6	无生物降解性的聚合物组成的纳米纤维 .....	326
12.5	纳米粒透过 BBB .....	327
12.5.1	多肽透过 BBB .....	328
12.5.2	可生物降解的聚合物类纳米粒载体透过 BBB .....	329
12.5.3	纳米粒基因载体透过 BBB .....	329
12.5.4	纳米粒药物载体透过 BBB 的机制 .....	330
12.5.5	硫胺包被的纳米粒载体透过 BBB .....	330
12.5.6	纳米粒光学性质和活细胞成像 .....	331
12.6	纳米粒的口服给药 .....	333
12.6.1	植物凝集素修饰纳米粒的口服给药 .....	334
12.6.2	多肽纳米粒的口服给药 .....	334
12.6.3	聚合物类多肽纳米粒的口服给药 .....	334
12.6.4	淋巴靶向的纳米粒口服给药 .....	335
12.6.5	纳米悬浮液的口服给药 .....	336
12.6.6	纳米粒口服用药后的黏膜黏附性 .....	337
12.6.7	蛋白质纳米粒的口服给药 .....	337
	参考文献 .....	338

# 第一部分 基于 DNA 的纳米材料



