

新型抗结核药物制剂研究进展

王欣, 邓丰业, 孙玉林, 敦洁宁^{*}(河北医科大学药学院, 石家庄 050017)

摘要: 结核病(tuberculosis, TB)是一种由结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)引起的慢性传染病, 它积聚在各个器官, 特别是肺部。目前临床上常用的抗结核药物主要以胶囊剂、片剂或注射剂为主, 但这些常规剂型往往难以在结核病核心病灶区域有效分布, 药物通过全身循环向其他组织和器官非特异性分布, 导致局部药物浓度低, 易产生不良反应, 进而影响抗结核药的治疗效果。微球、脂质体、纳米粒等新剂型能够选择性地将药物浓集于结核病变部位, 从而达到降低药物不良反应, 提高患者依从性的目的。因此, 本文旨在对抗结核药物新剂型的相关研究进行综述。

关键词: 抗结核药物; 纳米粒; 脂质体; 微球; 依从性

中图分类号: R943

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2023)11-1578-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20221800

引用本文: 王欣, 邓丰业, 孙玉林, 等. 新型抗结核药物制剂研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(11): 1578-1584.

Advance of New Anti-tuberculosis Drug Preparation

WANG Xin, DENG Fengye, SUN Yulin, DUN Jiening^{*}(School of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China)

ABSTRACT: Tuberculosis(TB) is a chronic infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*(MTB). It can accumulate multiple organs, of which tuberculosis is the most common attack on the lungs. At present, the commonly used anti tuberculosis drugs are mainly oral tablets, capsules or injections, but these conventional formulations are often difficult to distribute effectively in the core lesion area of the tuberculosis, so that the drugs are distributed nonspecific to other tissues and organs through the circulation of the body, resulting in low local drug concentration and easy to produce adverse reactions, thus affecting the therapeutic effect of antitubercular drugs. Microspheres, liposomes, nanoparticles and other new dosage forms can selectively concentrate drugs on tuberculosis lesions, thereby reducing the side effects of drugs and improving patient compliance. Therefore, this article aimed to provide a comprehensive review of the correlation research on new formulations of tuberculosis drugs.

KEYWORDS: anti-tuberculosis drugs; nanoparticles; liposomes; microspheres; compliance

世界卫生组织《2021 年全球结核病报告》显示, 2020 年全世界新增了 900 多万例结核病例, 发病率超过千分之一, 这可能导致约 200 万人死亡, 对全球经济和健康发展产生巨大影响。同年中国的结核病发病率持续增加, 据估计, 在全世界结核病高负担国家中, 中国的结核病发病率位居第二^[1]。肺结核的典型临床表现为咳嗽、发热、咳血, 其早期症状较轻, 容易被忽视, 但随着疾病发展到中期和晚期, 治疗难度上升, 给患者的生理和心理带来极大压力, 因此肺结核的预防与治疗成为世界范围内备受关注的课题。

目前, 一线和二线的抗结核药物主要是片剂、胶囊剂和注射剂等, 见表 1。这些剂型虽然在临床上广泛使用, 但也存在诸多问题, 如吸收后的非

特异性分布、首过消除及不良反应大等问题。抗结核药物导致的药物性肝损伤比例高达 21.99%^[2]。例如, 正常剂量下服用抗结核药物利福平(rifampicin, RFP)会有恶心、流感样症状, 引起转氨酶和游离胆红素含量升高, 并伴有急性肾功能衰竭、肝毒性等^[3], 其所带来的肝损伤在停药后也可使相关症状加重^[4]。除此之外, 还有很多为了提高肺组织药物分布增加给药剂量而导致严重不良反应, 甚至治疗中断的研究报道^[5-8]。因此, 开发具有缓释、靶向、高效、低毒等特性的抗结核药物新剂型尤为紧迫。

1 纳米粒

纳米粒是由天然或合成高分子材料制成的固体制剂, 其粒径小, 物理稳定性好, 容

基金项目: 河北省自然科学基金项目(H2022206404)

作者简介: 王欣, 女, 硕士生 E-mail: 1990987192@qq.com

共同第一作者: 邓丰业, 男, 硕士生

E-mail: 937662601@qq.com

^{*}通信作者: 敦洁宁, 女, 博士, 副教授 E-mail: jeaneyton@163.com

易透过血管壁进入靶组织间隙。结核病病变部位在肺部时,小粒径纳米粒较易于进入肺部并进行沉积和黏附,从而达到滞留效果并提高其生物利用度。根据载体材料的不同,纳米粒子通常分为聚合物纳米粒子、白蛋白纳米粒、固体脂质纳米粒(solid lipid nanoparticles, SLN)等类型。

表 1 一线和二线抗结核药物

Tab. 1 First- and second-line anti-tuberculosis drugs

药物	常用剂型	肝损伤发生率 ^[9-12]
一线药物		
异烟肼	片剂、注射液	高
利福平	片剂、胶囊剂、注射液	高
吡嗪酰胺	片剂、胶囊剂	高
乙胺丁醇	胶囊剂、片剂	低
链霉素	注射剂	低
二线药物		
卡那霉素	注射剂	少见
卷曲霉素	注射剂	少见
阿米卡星	注射剂	少见
喹诺酮类(氧氟沙星、左氧氟沙星等)	注射剂、片剂、胶囊剂等	低
丙硫异烟胺	肠溶片剂	高
环丝氨酸	胶囊剂	少见
乙硫异烟胺	肠溶片剂	高
氯法齐明	软胶囊剂	低
利奈唑胺	片剂、注射剂	少见
贝达喹啉	片剂	*
德拉马尼	片剂	*
对氨基水杨酸	片剂、注射剂	高
阿莫西林克拉维酸钾	胶囊剂、片剂	少见
氨硫脲	片剂	高
亚胺培南-西司他丁钠	注射剂	*
美罗培南	注射剂	*

注: “*” 为研究例数较少, 不能给出具体结论。

Note: “*” Due to the limited number of research cases, specific conclusions could not be drawn.

1.1 聚合物纳米粒

聚合物纳米粒常用的高分子材料如聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸-羟基乙酸共聚物等通常无毒且具有可生物降解的特点, 将纳米粒子引入到抗结核药物载体中, 可提高药物对肺组织或细胞的靶向性并降低其不良反应。在一项研究中^[13], 有学者采用改性乳液扩散蒸发法制备了载乙硫酰胺的聚乳酸-羟基乙酸共聚物 [poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA] 纳米颗粒, 用于治疗耐多药结核病。结果显示, 载乙硫酰胺纳米颗粒粒径为

(286±26)nm, Zeta 电位为(-13±2.5)mV, 药物包封率为(35.2±3.1)%。体内药动学显示, 载乙硫酰胺的 PLGA 纳米颗粒在血浆中持续释放乙硫酰胺 6 d, 而乙硫酰胺混悬液施放时间则为 6 h。组织分布结果显示, 载乙硫酰胺的 PLGA 纳米颗粒在器官(肺、肝和脾脏)中维持药物释放 5~7 d, 同时器官维持水平高于最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)达 5 d, 而游离乙硫酰胺组在 12 h 任何组织均未检测到乙硫酰胺。因此, 将乙硫酰胺制备成 PLGA 纳米颗粒, 可以达到缓慢释药的效果并且其组织分布也显示出较好的效果, 这说明载乙硫酰胺的纳米颗粒在治疗耐多药的结核病方面有巨大的潜力。

1.2 SLN

结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)能够寄生于肺泡巨噬细胞和淋巴结中引起潜伏性结核感染, 甚至通过淋巴和血行播散过程导致肺外疾病的暴发^[14-16]。SLN 是以天然或合成的固态类脂为载体, 将药物包埋在类脂核内制成的固体胶粒给药系统^[17], 修饰后, 可以增强靶向性, 将药物特异性地运送至靶部位或靶器官。抗结核药物与修饰过的 SLN 结合, 能够特异性地作用于肺巨噬细胞, 发挥抗结核作用。

中山大学的学者^[18]设计了一种甘露糖(mannose, MAN)修饰的巨噬细胞内靶向固体脂质纳米粒(MAN-IC-SLN)负载异烟肼(isoniazid, INH)的 pH 敏感前药, 用于潜伏期细胞内 MTB 感染的靶向治疗。首先是通过自组装的 6-十八烷基胺己烷-1,2,3,4,5-戊醇甘露糖(MAN-SA)对 SLNs 表面进行修饰, 使其可以靶向巨噬细胞, 然后将 pH 敏感的连接臂连接到 INH 的疏水臂上形成异烟酸辛酰肼(INH-CHO)前药, 以期在巨噬细胞的酸性环境中可以迅速释放 INH。最终, 通过微乳法制备 MAN 修饰的巨噬细胞内靶向 SLN。研究在不同 pH 中 INH-CHO 前药的降解速度, 发现在 pH 5.5 的培养基中前药可以迅速转化为 INH, 实现在巨噬细胞内有较高浓度的药物表达来提高疗效。研究者还以耻垢分枝杆菌作为 MTB 的替代品研究该制剂的抗结核效果, 结果显示, MAN-IC-SLN 由于 INH-CHO 的酸敏感性和 MAN-SA 修饰, 使药物在胞内的抑菌率提高 4 倍, 巨噬细胞摄取增强。动物体内抗菌活性结果显示, 经过修饰和改性的 SLN 比游离药物组、未修饰组、未改性的和

正常药物组显示出更好的抗结核效果。

1.3 白蛋白纳米粒

白蛋白纳米粒^[19]作为一种新型药物载体,本身具有水溶性、可生物降解性、生物相容性、无毒、无免疫原性等多种特点,并表现出独特的肿瘤靶向特性。有学者^[20]观察负载 INH 和 RFP 的牛血清白蛋白纳米粒(INH-RFP-BSA-NPs)治疗兔脊柱结核的临床疗效,结果显示,制剂组 6 周和 12 周后体质量不同程度增加,6 周后脊柱体内 INH 和 RFP 的浓度维持在 $1.96 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 和 $22.35 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 以上,高于杀菌浓度(INH 和 RFP 的抑菌浓度分别为 $1.64 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 和 $21.36 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$),且治疗 12 周后,CT 扫描显示所有坏死组织均被正常骨组织取代。而应用经典剂型 INH 和 RFP 处理组 6 周及 12 周体质量无明显变化,偶有兔后腿麻痹现象,且脊柱椎体中药物浓度远低于制剂组,CT 扫描治疗 12 周后坏死组织仅部分修复。结果显示制剂在体内持续释放药物并靶向作用于脊柱椎体中的特性。证实该制剂在兔脊柱结核中的治疗效果远优于普通 INH 和 RFP。

1.4 多孔纳米粒-聚合颗粒(porous nanoparticles-aggregate particles, PNAPs)

PNAPs 是一类能够使纳米粒聚合成微米级结构的新型微粒。载药微粒的空气动力学直径为 $1\sim 5 \mu\text{m}$,可以沉积在肺部从而克服纳米粒在肺内易随气流呼出的问题。由纳米粒组成的中空或多孔微粒更易被吸入装置快速输送至肺内,迅速分布均匀,并使药物持续释放。Sung 等^[21]制备的载有 RFP 的 PLGA 纳米颗粒,以 PLGA 为载体,制备了 RFP 多孔纳米粒聚合粒子,该粒子呈表面光滑的球形结构,粒径为 $(2.7\pm 0.1)\mu\text{m}$,符合肺部吸入给药的粒径要求。体外释放曲线显示约 80% 的药物给药后立刻释放,随后缓慢释放药物。在豚鼠雾化吸入的药动学参数中,多孔纳米粒聚合粒子组的 AUC 为 $(1.06\pm 0.38)\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$ 是原药组 $(0.31\pm 0.09)\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的 3 倍以上。

2 脂质体

MTB 感染与多种疾病关系密切。其中结核菌引起的肺部病变最为常见和严重。肺泡主要成分为脂质^[22],其中磷脂又占脂质成分的 80%,而脂质体也由磷脂组成,因此两者间有组织相容性;以脂质体作为抗结核药物的载体,可提高包载药物的溶解度,提高其生物利用度并延长药物在体内

的滞留时间,提高递送的靶向性,降低药物的不良反应^[23]。

古秀娟等^[24]采用乙醇注入法制备载双氢青蒿素脂质体,采用碘化丙啶双染色法、流式细胞技术、染色技术和荧光实时定量 PCR 技术检测载双氢青蒿脂质体对耐药结核分枝杆菌(DR-MTB)的抑菌效果,发现抑菌率最高可达 $(40.3\pm 1.1)\%$,并探讨其作用机制,推测可能是该制剂通过破坏 DR-MTB 的细胞壁结构而发挥抑菌作用,这一发现希望对结核病耐药新药的研发有所帮助。

2.1 糖基化脂质体

肺泡巨噬细胞表面有大量的甘露糖受体表达,通过对脂质体特性(例如大小、电荷)以及包含多糖、糖脂、蛋白质等的表面配体进行修饰,可以选择性地将脂质体靶向至单核细胞和巨噬细胞^[25],从而能够将糖基化修饰的药物递送系统靶向到肺部,是治疗肺部疾病的有效方式。

Song 等^[26]采用薄膜均质法制备了载利福平未修饰脂质体(RFP-NLCs)和载利福平甘露糖基化的脂质体(RFP-MAN-NLCs),2 种制剂呈球形且分布均匀,RFP 的包封率高达 90%。RFP 溶液、RFP-NLCs 和 RFP-MAN-NLCs 3 组间大鼠主要药动学参数无显著差异,见图 1,说明 3 种制剂具有较好的生物等效性。体内外细胞摄取试验、肺部冷冻切片和分离的肺泡巨噬细胞结果(图 2)均证实了大鼠肺泡巨噬细胞对 RFP-MAN-NLCs 中药物的摄取显著高于 RFP-NLCs,且增加在 ICR 小鼠肺部蓄积量。细胞毒性和组织学分析显示该制剂毒性低,不会引起炎症反应,因此 RFP-MAN-NLCs 可作为结核病治疗载体,提高药物在肺部的靶向性和滞留时间。

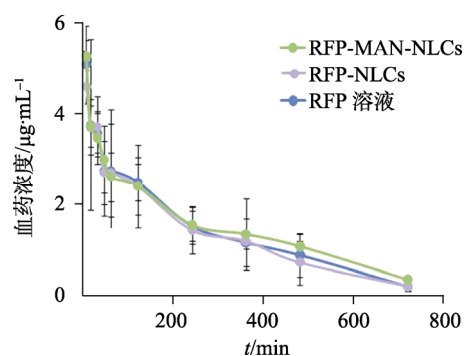


图 1 大鼠静脉注射 RFP 溶液、RFP-NLC 和 RFP-MAN-NLC 后 RFP 平均血药浓度-时间曲线^[26]

Fig. 1 Average blood concentration-time curve of RFP after intravenous injection of RFP solution, RFP-NLC and RFP-MAN-NLC in rats^[26]

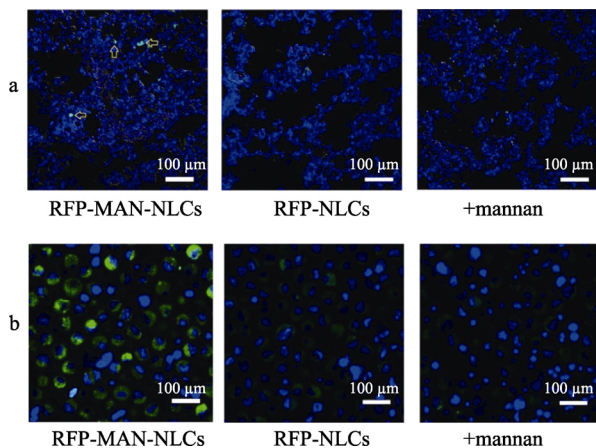


图 2 RFP-MAN-NLCs 和 RFP-NLCs 的细胞摄取
a-大鼠静脉注射后肺冷冻切片的共聚焦激光扫描显微镜图像, 箭头表示肺泡巨噬细胞在体内摄取细胞; b-大鼠静脉注射后离体肺泡巨噬细胞共聚焦激光扫描显微镜图像, 通过激光共聚焦扫描显微镜观察到的绿色荧光为 FITC 标记的 RFP-MAN-NLCs, 蓝色荧光为 RFP-NLCs 和 DAPI, 并显示合并图像^[26]; +mannan 代表试验的对照组, 即在注射利福平甘露糖基化的脂质体(RFP-MAN-NLCs)之前注射甘露聚糖。

Fig. 2 Cell uptake of RFP-MAN-NLCs and RFP-NLCs
a-confocal laser scanning microscope image of lung cryosections after intravenous injection in rats, arrows indicated that alveolar macrophages uptake cells *in vivo*; b-*in vitro* alveolar macrophage confocal laser scanning microscopy image of *ex vivo* alveolar macrophages after intravenous injection in rats, the green fluorescence observed by laser confocal scanning microscopy was FITC-labeled RFP-MAN-NLCs and blue fluorescence was RFP-NLCs and DAPI, and the merged images were displayed^[26]; +mannan represents the control group of the trial, i.e. injection of mannose prior to the injection of rifampicin mannoseylated liposomes(RFP-MAN-NLCs).

2.2 前体脂质体

前体脂质体是英国学者为解决脂质体载药系统存在的一系列问题而提出的, 载药的前体脂质体能够增强药物靶向性, 促进药物吸收, 加速药物排出体外。

Patil-Gadhe 等^[27]通过喷雾干燥法制备了载利福喷丁(rifapentin, RPT)的前体脂质体干粉吸入剂(RLDPI)。该研究通过人肺癌细胞系(A549 细胞系)的细胞毒性研究表明, 与游离 RPT 相比, RLDPI 组的细胞安全性更高。体内毒性研究表明, RLDPI 形式的 RPT 在 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量下是安全的, 表明将合适的药物制备成前体脂质体在治疗肺结核方面具有一定的潜力。

3 微球

微球是指药物分散或被吸附在高分子聚合物基质中而形成的微小球状实体, 具有比表面积大、易于吸收和分布及靶向性高等特点, 采用物理或化学的方法将抗结核药物包覆在基材上形成载药微球, 可实现在体内缓慢平稳释药, 从而提高生物利用度和临床疗效。目前, 制备载药微球的方法主要有乳化溶剂挥发法^[28-30]、相分离法^[31]、喷

雾干燥法^[32]、自组装法^[33]、超临界流体法^[34]、复凝聚法和化学交联法等^[35-36]。

林健泽等^[37]通过喷雾干燥的方法制备了异烟肼-壳聚糖微球, 其表面光滑, 球粒完整, 大小均匀, 无黏连, 无杂质, 分散性好, 无聚集现象, 缓释微球体外释药达到 83%左右, 释药平稳; 进行动物试验时, 在不同时间进行药物浓度监测, 灌胃组及原药组药物浓度相对微球组较低, 表明该制剂无论在体内或体外, 均可缓慢平稳且持续释放异烟肼, 在动物体内表现出较好的疗效。

丝素蛋白是负载 RFP 的一种较为理想的控释材料, 许燕等^[38]采用丝素蛋白溶液为水相、液体石蜡为油相、司盘 80 为乳化剂, 采用乳化溶剂挥发法制备载药 RFP 的丝素蛋白微球, 用于骨结核治疗。通过正交试验选择合适的制备条件, 其制备的载药微球表面光滑圆整, 成球效果好, 微球粒径约 $11.18 \mu\text{m}$, 载药量为 10.56%, 包封率为 42.78%。丝素蛋白微球的释药机制为 Fick 扩散, 144 h 内药物的累积释放率为 68.4%, 释药稳定连续, 无明显突释现象, 具有良好的缓释性能, 见图 3。此外, 该载药微球对结核菌显示了良好的抑菌作用。提示负载 RFP 丝素蛋白微球在骨结核的治疗中具有潜在的应用价值。

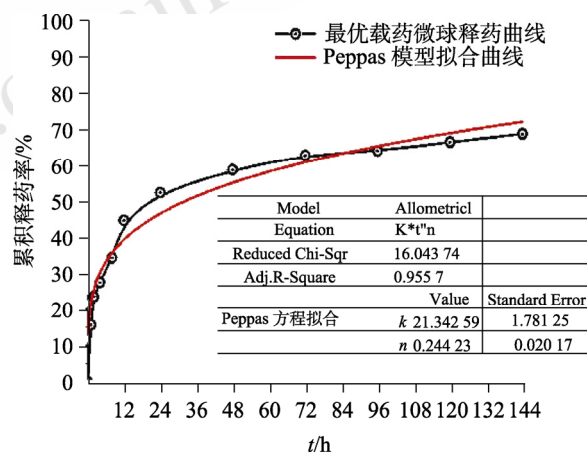


图 3 负载利福平丝素蛋白微球累积释药率变化^[38]

Fig. 3 Variation of cumulative release rate of complex rifampin silk microspheres^[38]

梁秋珍等^[39]报道了基于脂蛋白多乳酸微球治疗感染的新型抗结核双输送系统, 用于治疗骨结核。将 RPT 封装在聚乳酸微球中, 并将这些微球与脂肪干细胞整合到羟基磷灰石/磷酸三钙中, 羟基磷灰石/磷酸三钙由用于骨组织工程的双递送抗

结核支架制成，有优异的骨传导性能。有助于填补骨结核造成的骨缺损并加速骨骼形成。

孟磊等^[40]依据 3D 打印技术制造出多孔 β -TCP 支架，再经离心技术和明胶黏接技术将包裹异烟肼和 RFP 的 PLGA 缓释微球负载到多孔 β -TCP 支架上，最终制备成 3D 打印多孔 β -TCP 负载 PLGA 抗结核药物缓释微球复合材料，用于骨关节结核的治疗。进行了细胞毒性试验、致敏试验、体内毒性试验、血常规和肝肾功能的分析试验、HE 染色及复合材料的生物相容性试验，结果证明，3D 打印多孔 β -TCP 负载 PLGA 抗结核药物缓释微球复合材料具有优良的生物相容性和生物学性能，有望在未来骨关节结核的治疗中得到广泛的应用。

4 复合给药体系的研究

目前，抗结核药物新制剂的研究不断涌现，除上述介绍的纳米粒、脂质体、微球外，还有无机纳米载体^[41]、明胶纳米载体^[42]、纳米乳^[43]等，见表 2。这些制剂的靶向性可使药物在靶部位进行浓集，但是要保证药物在肺部深沉积和滞留必须考虑很多参数，如气溶胶粒子直径(质量中位气动直径)、形状、密度、吸湿性和呼吸系统复杂性^[44-45]，纳米制剂和微粒制剂虽具有较好的浓集作用，但其在靶部位的滞留时间相对较短，导致纳米制剂对 MTB 的抑制作用减弱。这是由于 MTB 需要长时间暴露于一定浓度的抗结核药物的环境下，才可以使之活性被持续地抑制或者被消灭，否则，会使之不断地适应环境，抗药性增加，治疗效果下降。原位凝胶以溶液形式给药，在生理状态下成为凝胶态，可增加药物在体内的滞留时间，减少给药次数，提高生物利用度。将原位凝胶作为药物载体或者作为纳米粒、微球的载体，所得到的复合给药系统可以结合 2 种给药制剂的优点，相互取长补短，

发挥更强大的抗 MTB 效果。张妍等^[46]将异烟肼与链霉素复配制成温敏型原位凝胶，应用于局部抗结核注入给药，通过处方优选和体外评价，减少两者用量，体外溶蚀时间达 8 h，溶蚀率>90%，说明该制剂可增加药物在用药部位的时间，显著提高用药部位的药物浓度，减轻不良反应和降低药物刺激性。目前，复合制剂的研究也逐渐进入人们的视野，胡春晖等^[47]制备 RFP-PLGA 微球-离子敏感性原位凝胶复合给药系统用于结核病局部给药，采用气管插管将 0.2 mL 载有微球的离子敏感型原位凝胶打入大鼠肺部，然后迅速打入 0.1 mol·L⁻¹ CaCl₂，在不同时间处死大鼠并观察其肺部滞留情况。结果显示，其可在肺部形成凝胶并且胶凝时间可达 6 h。该研究利用原位凝胶达到局部滞留效果，通过溶蚀作用释放出微球，达到缓慢释药的目的。

5 结语与展望

相比于传统剂型，抗结核药物纳米粒、微球、脂质体等新剂型可以增加药物靶向性，将药物浓集于结核病灶部位、延长药物在体内的滞留时间和提高其生物利用度，提高治疗效果。当然新技术也存在诸多不足，例如纳米粒的药物泄漏和变质，微球载药量少、生产工艺复杂、脂质体不稳定等问题突出，此外以吸入形式给药要想达到肺部最低抑菌浓度，必须要考虑微粒在肺部的有效沉积率，因此对微粒的空气动力学粒径要求较严格，这在很大程度上增加了制剂难度。2018 年 9 月，阿米卡星脂质体吸入制剂在美国获批上市，用于治疗鸟型分枝杆菌导致的非 MTB 肺病。研究显示，与吸入游离阿米卡星相比，吸入阿米卡星脂质体吸入制剂使体内肺泡巨噬细胞中阿米卡星的摄取增加 5~8 倍^[48]。虽然该制剂并非肺结核治疗用药，但是也为抗肺结核纳米制剂靶向给药的商品化提供了参考。除此以外，要解决这个问题

表 2 不同药物采用不同技术制备工艺

Tab. 2 Different drugs prepared using different techniques

药物	技术	剂型	给药途径	制剂优势
利福平 ^[49] 、利福喷丁 ^[50]	脂质体	气雾剂、溶液剂	雾化吸入纤支镜介入肺部灌注给药	有局部靶向性并可促进空洞闭合，使肺内膜结核治愈周期缩短
利福平、异烟肼 ^[51]	纳米粒	注射剂	静脉滴注	良好的体内缓释特性以及病灶骨组织中的有效生物分布
利福喷丁 ^[52]	微球	植入制剂	手术治疗	载药量和包封率高，组织相容性好且可达至缓释效果
异烟肼-链霉素、异烟肼 ^[53]	原位凝胶	注射剂	局部注射给药	靶向性好，可达到缓慢释药，提高生物利用度，有局部浓集作用
利福平 ^[54]	注射液	注射剂	皮下注射	载药量提高，给药方便，依从性好

还可以从复合给药系统着手,如前文提到的经气管镜给药的原位凝胶复合给药系统,与各种纳米制剂结合,可以将载药粒子直接运送到病灶部位,不用考虑微粒的沉降问题,还能延长药物滞留时间,相较于其他新剂型更具优势。另外,MTB 容易在胞内生长繁殖,一般抗菌药物进入细胞的能力相对较弱,使得目前胞内感染的化疗效果很差,所以还可以考虑将修饰后的主动靶向纳米粒子引入复合系统中,增加药物的跨膜能力,以得到更好的治疗效果。

总之,纳米制剂复合给药系统应该是一种具有较好应用前景的抗结核药物给药方式,随着新型可生物降解型材料的出现,其安全性和生物相容性必然会越来越理想。但是考虑到目前载药纳米粒扩大化生产方面的难度,后面的路途还是任重而道远。

REFERENCES

- [1] 杨娜. 抗击结核病, 规范治疗最关键[N]. 中国妇女报, 2022-03-02(8).
- [2] SHEN T, LIU Y X, SHANG J, et al. Incidence and etiology of drug-induced liver injury in mainland China[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(8): 2230-2241.e11.
- [3] YU G L. Observation on adverse reactions of drugs in treating tuberculosis resistant to isoniazid and rifampicin[J]. *J China Prescr Drug(中国处方药)*, 2017, 15(11): 46-47.
- [4] DU L N, YANG Y. Establishment and application of animal models of cholestasis[J]. *J Clin Hepatol(临床肝胆病杂志)*, 2019, 35(2): 444-447.
- [5] ARBEX M A, DEC VARELLA M, SIQUEIRA H R, et al. Antituberculosis drugs: Drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 1: First-line drugs[J]. *J Bras Pneumol*, 2010, 36(5): 626-640.
- [6] YEE D, VALIQUETTE C, PELLETIER M, et al. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167(11): 1472-1477.
- [7] DU TOIT L C, PILLAY V, DANCKWERTS M P. Tuberculosis chemotherapy: Current drug delivery approaches[J]. *Respir Res*, 2006, 7(1): 118.
- [8] SONG S L, GONG Z J. Analysis of rare adverse reactions of isoniazid[J]. *Pharm J Chin People's Liberation Army(解放军药学学报)*, 2013, 29(5): 476-479.
- [9] 中华医学会结核病学分会,《中华结核和呼吸杂志》编辑委员会. 抗结核药所致药物性肝损伤诊断与处理专家建议[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(10): 732-736.
- [10] ABBARA A, CHITTY S, ROE J K, et al. Drug-induced liver injury from antituberculous treatment: A retrospective study from a large TB centre in the UK[J]. *BMC Infect Dis*, 2017, 17(1): 231.
- [11] CHEN L B, BAO D J, GU L, et al. Co-infection with hepatitis B virus among tuberculosis patients is associated with poor outcomes during anti-tuberculosis treatment[J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18(1): 295.
- [12] LEISE M D, POTERUCHA J J, TALWALKAR J A. Drug-induced liver injury[J]. *Mayo Clin Proc*, 2014, 89(1): 95-106.
- [13] KUMAR G, SHARMA S, SHAFIQ N, et al. Pharmacokinetics and tissue distribution studies of orally administered nanoparticles encapsulated ethionamide used as potential drug delivery system in management of multi-drug resistant tuberculosis[J]. *Drug Deliv*, 2011, 18(1): 65-73.
- [14] GETAHUN H, MATTEELLI A, CHAISSON R E, et al. Latent Mycobacterium tuberculosis infection[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(22): 2127-2135.
- [15] O'CONNOR G, KRISHNAN N, FAGAN-MURPHY A, et al. Inhalable poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) microparticles encapsulating all-trans-Retinoic acid (ATRA) as a host-directed, adjunctive treatment for Mycobacterium tuberculosis infection[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2019(134): 153-165.
- [16] BUSSI C, GUTIERREZ M G. Mycobacterium tuberculosis infection of host cells in space and time[J]. *FEMS Microbiol Rev*, 2019, 43(4): 341-361.
- [17] GUO T L, WANG C, SHEN L X. Research progress of solid lipid nanoparticles[J]. *Acta Neuropharmacol(神经药理学报)*, 2017, 7(6): 15-21.
- [18] MA C, WU M J, YE W F, et al. Correction: Inhalable solid lipid nanoparticles for intracellular tuberculosis infection therapy: Macrophage-targeting and pH-sensitive properties[J]. *Drug Deliv and Transl Res*, 2022, 12(11): 2893.
- [19] CHEN X, XU Y F, WU X, et al. Research advances in preparation technology and surface modification of albumin nanoparticles[J]. *Chin J New Drugs(中国新药杂志)*, 2021, 30(16): 1477-1482.
- [20] MA R, ZHANG J Q, CHEN Z, et al. Treatment of spinal tuberculosis in rabbits using bovine serum albumin nanoparticles loaded with isoniazid and rifampicin[J]. *Neurol Res*, 2022, 44(3): 268-274.
- [21] SUNG J C, PADILLA D J, GARCIA-CONTRERAS L, et al. Formulation and pharmacokinetics of self-assembled rifampicin nanoparticle systems for pulmonary delivery[J]. *Pharm Res*, 2009, 26(8): 1847-1855.
- [22] CHEN J, FANG Y. Recent researches on pulmonary drug delivery of liposomes[J]. *Prog Pharm Sci(药学进展)*, 2003, 27(2): 85-88.
- [23] GUIMARÃES D, CAVACO-PAULO A, NOGUEIRA E. Design of liposomes as drug delivery system for therapeutic applications[J]. *Int J Pharm*, 2021(601): 120571.
- [24] GU X J, ZENG Y L, DENG J J, et al. Preparation of dihydroartemisinin liposomes and investigation on mechanism of inhibition of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis[J]. *Chin J Pharm(中国医药工业杂志)*, 2020, 51(7): 882-888.
- [25] MO L Y, WU C Y, WANG X L, et al. Research overview of targeted drug delivery systems based on glycosylation modification[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志)*, 2018, 24(13): 209-219.
- [26] SONG X, LIN Q, GUO L, et al. Rifampicin loaded mannosylated cationic nanostructured lipid carriers for

- alveolar macrophage-specific delivery[J]. *Pharm Res*, 2015, 32(5): 1741-1751.
- [27] PATIL-GADHE A A, KYADARKUNTE A Y, PEREIRA M. et al. Rifapentine-proliposomes for inhalation: *In vitro* and *in vivo* toxicity[J]. *Toxicol Int*. 2014, 21(3): 275-278.
- [28] SHAO W Y, HE C Y, FENG Y L, et al. Make microspheres through emulsion-solvent evaporation method[J]. *J Funct Mater(功能材料)*, 2015, 46(3): 3121-3126.
- [29] LIU Y Z, QIU X M, LI S K. Orthogonal optimization of vancomycin/poly(lactic-co-glycolic acid) microspheres: preparation and drug release *in vitro*[J]. *Chin J Tiss Engin Res(中国组织工程研究)*, 2019, 23(2): 211-217.
- [30] CHEN Y, LIU Z N, LI B, et al. Preparation of aspirin sustained-release microsphere and its *in vitro* releasing property[J]. *J Peking Univ Health Sci(北京大学学报: 医学版)*, 2019, 51(5): 907-912.
- [31] MI F L, SHYU S S, LIN Y M, et al. Chitin/PLGA blend microspheres as a biodegradable drug delivery system: A new delivery system for protein[J]. *Biomaterials*, 2003, 24(27): 5023-5036.
- [32] MENDES C, ANDRZEJEWSKI R G, PINTO J M O, et al. Impact of drug-polymer interaction in amorphous solid dispersion aiming for the supersaturation of poorly soluble drug in biorelevant medium[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2020, 21(5): 189.
- [33] DU S, ZHOU W T, ZHANG Y M, et al. Preparation of mesoporous tussah silk fibroin particles and their drug delivery property[J]. *J Mater Sci Engin(材料科学与工程学报)*, 2019, 37(5): 736-740.
- [34] MATOS R L, LU T J, LEEKE G, et al. Single-step coprecipitation and coating to prepare curcumin formulations by supercritical fluid technology[J]. *J Supercrit Fluids*, 2020(159): 104758.
- [35] ZHAO M, HUANG X, ZHANG H, et al. Probiotic encapsulation in water-in-water emulsion via heteroprotein complex coacervation of type-a gelatin/sodium caseinate[J]. *Food Hydrocoll*, 2020(105): 105790.
- [36] HUANG L X. Fabrication of chitosan micro/nano functional materials and biomedical application research[D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2019.
- [37] LIN J Z, LAN T, TIAN C Q, et al. Preparation of isoniazid carrier sustained-release microspheres and analysis of drug release characteristics in rabbits[J]. *Shenzhen J Integr Tradit Chin West Med(深圳中西医结合杂志)*, 2020, 30(9): 1-4, 199.
- [38] AN T T, XU Y, CHEN H M, et al. Preparation and performance of rifampicin-silk fibroin microspheres[J]. *Chin J Tiss Eng Res(中国组织工程研究)*, 2022, 26(10): 1515-1521.
- [39] LIANG Q Z, SONG X H, SHE S L, et al. Development of dual delivery antituberculous system containing rifapentine microspheres and adipose stem cells seeded in hydroxyapatite/tricalcium phosphate[J]. *Drug Des Dev Ther*, 2019(13): 373-384.
- [40] MENG L. The preparation and preliminary study of composite material of A 3D printing porous β -TCP scaffold loaded with anti-tuberculosis drugs control-release PLGA microspheres[D]. Lanzhou: Gansu University of Chinese Medicine, 2016.
- [41] TENLAND E, POCHERT A, KRISHNAN N, et al. Effective delivery of the anti-mycobacterial peptide NZX in mesoporous silica nanoparticles[J]. *PLoS One*, 2019, 14(2): e0212858.
- [42] ZHANG H L, WANG H Y, LI Z, et al. *In vitro* anti-tuberculosis effect of chitosan-gelatin/poly(lactic acid co-glycolic acid) combined with drug-loaded hydrogel[J]. *Chin J Tissue Eng Res(中国组织工程研究)*, 2020, 24(22): 3480-3485.
- [43] LIAO Y M, LI X F, LIU L N, et al. Formation and stability of hesperidin nanoemulsion[J]. *Chin Tradit Herb Drugs(中草药)*, 2019, 50(10): 2312-2318.
- [44] FERRON G A, UPADHYAY S, ZIMMERMANN R, et al. Model of the deposition of aerosol particles in the respiratory tract of the rat. II. Hygroscopic particle deposition[J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2013, 26(2): 101-119.
- [45] FERRON G A, UPADHYAY S, ZIMMERMANN R, et al. Model of the deposition of aerosol particles in the respiratory tract of the rat. II. Hygroscopic particle deposition[J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2013, 26(2): 101-119.
- [46] ZHANG Y, ZHENG M F, CAI X J, et al. Study on *in situ* gel preparation by injection of isoniazid-streptomycin[J]. *Zhejiang J Integr Tradit Chin West Med(浙江中西医结合杂志)*, 2021, 31(4): 372-374.
- [47] HU C H, DANG Y J, ZHU C Y. Study on rifampicin microspheres-*in situ* gel complex drug delivery system[J]. *Chin Pharm J(中国药理学杂志)*, 2011, 46(4): 283-286.
- [48] ZHANG J M, LEIFER F, ROSE S, et al. Amikacin liposome inhalation suspension (ALIS) penetrates non-tuberculous mycobacterial biofilms and enhances amikacin uptake into macrophages[J]. *Front Microbiol*, 2018(9): 915.
- [49] VYAS S P, KANNAN M E, JAIN S, et al. Design of liposomal aerosols for improved delivery of rifampicin to alveolar macrophages[J]. *Int J Pharm*, 2004, 269(1): 37-49.
- [50] SHU J Y, QUAN X Y, SHU Y, et al. Preparation, characterization, and pulmonary delivery of rifapentine liposomes modified by lauric diethanolamide[J]. *Acta Pharm Sin(药理学学报)*, 2006, 41(8): 761-764.
- [51] GE Z H, MA R, CHEN Z, et al. Experimental study of the treatment of spinal tuberculosis in rabbit with isoniazid and rifampicin loaded albumin nanoparticles in rabbits[J]. *Chin J Spine Spinal Cord(中国脊柱脊髓杂志)*, 2018, 28(3): 253-261.
- [52] WANG Z. Research on construction of rifapentine polylactic acid sustained-release microspheres complex and application in the treatment of rabbit spinal tuberculosis[D]. Urumqi: Xinjiang Medical University, 2020.
- [53] ZHOU Z Y, CAI X J, NI J J. Optimization of the prescription of isoniazid thermosensitive *in situ* gel for pulmonary administration through fiberoptic bronchoscopy by central design-response surface methodology[J]. *Zhejiang J Trauma Surg(浙江创伤外科)*, 2020, 25(1): 145-147.
- [54] MAHDI W A, HUSSAIN A, ALTAMIMI M A, et al. Experimental solubility, thermodynamic/computational validations, and GastroPlus-based *In silico* prediction for subcutaneous delivery of rifampicin[J]. *AAPS Pharmscitech*, 2021, 22(3): 116.

收稿日期: 2022-05-16
(本文责编: 曹粤锋)