

· 综 述 ·

载药金纳米粒的研究进展

张 鑫, 刘 颖, 冯年平 (上海中医药大学中药学院, 上海 201203)

[摘要] 近年来,作为一种新型药物递送系统,金纳米粒已引起了广泛关注。由于其特殊的物理化学性质,能与多种类型药物发生相互作用,如蛋白质、核酸、小分子药物等,从而可应用于肿瘤治疗和检测。笔者对载药金纳米粒的制备方法、载药方式和安全性等问题进行综述。

[关键词] 金纳米粒;制备方法;载药方式;安全性;轭合物

[中图分类号] R94 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2016)03-0196-06

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2016.03.002

Research progress of drug-loading gold nanoparticles

ZHANG Xin, LIU Ying, FENG Nianping (School of Pharmacy, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

[Abstract] In recent years, as a novel drug delivery system, gold nanoparticles have attracted widespread attention. Because of their special physicochemical properties, such as quantum size effect, unique optical phenomenon, easily reacting with thiol compounds or disulfides and so on, gold nanoparticles can delivery variety of types of drugs, like proteins, nucleic acid, small molecular drugs, therefore they can be applied in tumor treatment and detection. In this paper the preparation of drug-loading gold nanoparticles, their drug-loading ways and safety issues were reviewed.

[Key words] gold nanoparticles; preparation methods; drug-loading ways; safety; conjugate

金纳米粒(gold nanoparticles, GNPs)是近年来出现的一种新型药物载体。在递送抗肿瘤药物治疗方面,金纳米粒具有载药种类多、靶向递送及缓控释药、提高制剂稳定性、发挥放射增敏作用和光热效应治疗肿瘤等优点。金纳米粒递药系统已成国内外药剂学研究热点,其制备方法和载药方式众多,本文针对这两方面进行综述,并探讨其安全性。

1 金纳米粒的优点

金纳米粒具有特殊的电磁性质,当其处于共振激发状态时,可表现出奇特的光学现象,如表面等离子体共振^[1]、荧光现象^[2]。在递送药物和肿瘤治疗方面,金纳米粒具有以下优势:①金纳米粒可负载多种抗肿瘤药物递送至肿瘤细胞^[3],如小分子药物、蛋白质、核酸;②通过靶向配体修饰后,能递送药物至特定的靶器官或靶细胞,靶向递送药物,提高递送效率^[4];③肿瘤细胞内高浓度的谷胱甘肽与金纳米粒

有更强的亲和力,它可通过配体置换反应将金纳米粒所负载的药物置换下来,缓控释药物^[5];④由于金纳米粒结合药物后,形成了单分子层修饰的金纳米粒,可防止金纳米粒发生聚集,提高制剂的稳定性^[3];⑤金纳米粒可作为放射增敏剂,将能量聚集在肿瘤组织周围,给予肿瘤组织低能量的射线照射即可发挥较强作用^[6];⑥金纳米粒对光的强吸收可使光能高效地转换为热能,产生局部热效应,若金纳米粒靶向聚集于肿瘤细胞,这种热效应便可杀死肿瘤细胞,有助于肿瘤的治疗^[7]。

2 金纳米粒的制备

2.1 常用方法 目前金纳米粒的制备方法较多,较常用的有两相法、柠檬酸盐还原法和晶种生长法,如表 1 所示。

2.2 生物合成法 生物合成法是一种新兴的制备金纳米粒的方法。其简便、无毒、环境友好,故也有“绿色合成法”之称。所用物质包括生物材料(明胶、凝结多糖、亚硫酸还原酶、壳聚糖、支链淀粉)、微生物和植物提取物(姜提取物、甜菊叶提取物、龙葵叶提取液、天竺葵叶提取物、二氢杨梅素)等,由于这些物质具有羟基、羧基、氨基、苯环等结构,所以,在制

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81202925)

[作者简介] 张 鑫,硕士研究生,E-mail:qingxin3119@163.com

[通讯作者] 冯年平,教授,博士生导师,研究方向:中药新型给药系统.Tel:(021)51322198,E-mail:npfeng@hotmail.com

表1 金纳米粒制备方法的比较

| 体系 | 组成 | 温度控制 | 产物 | 粒径(nm) | 特点 | |
|---------|--------|------------------|---------|---------|--------|-------------|
| 两相法 | 有机相和水相 | 氯金酸、相转移剂、还原剂、稳定剂 | 冰浴还原 | 脂溶性金纳米粒 | <10 | 表面有烷基硫醇稳定配体 |
| 柠檬酸盐还原法 | 水相 | 氯金酸、还原剂 | 加热沸腾后还原 | 水溶性金纳米粒 | 10~150 | 表面有柠檬酸根稳定配体 |
| 晶种生长法 | 水相 | 氯金酸、还原剂 | 常温 | 水溶性金纳米粒 | <5 | 可进一步生长,形状可控 |

备金纳米粒时可以充当还原剂、保护剂、稳定剂。

Ganeshkumar 等^[8]在微波照射条件下,用支链淀粉溶液还原氯金酸溶液,制备支链淀粉稳定的金纳米粒。考察了微波功率和照射时间对金纳米粒形成的影响,经观察金纳米粒溶液的颜色随时间和微波功率的变化,选定较优制备条件:微波功率 420 W,照射 3 min,制备出的金纳米粒粒径约 20 nm;在相对湿度 75%,温度分别为 4、25、40 °C 的条件下,金纳米粒都处于稳定状态。

微生物合成金纳米粒的方法早在 1996 年就被报道^[9],其将纳米技术和微生物工程紧密联系,是一种环境友好的制备方法。所利用的微生物包括细菌和真菌,但采用此法合成的金纳米粒在效率和多分散性方面仍需改善,关键实验操作仍需注意,如微生物的培养和下游处理方法。Wen 等^[10]用巨大芽孢杆菌 D01 为还原剂,十二硫醇为稳定剂,在 26 °C 下合成了粒径为 (1.9±0.8) nm 的球形金纳米粒;用透射电镜和紫外可见光谱研究了金纳米粒形成的动力学,结果表明,在控制金纳米粒的形态方面,反应时间是一个重要的参数;稳定剂十二硫醇的加入可诱使小粒径球形金纳米粒的形成。

近几年,用植物提取物合成金纳米粒的进展较大,植物提取物分为植物提取液和植物单体。植物提取液在制备时先用去离子水清洗数次,除净异物,再用去离子水提取,提取完成后需收集提取物,在 4 °C 下冷藏保存;制备金纳米粒的植物单体一般具有还原性,制备出的金纳米粒分散液的成分组成较植物提取液制备的单一。Kumar 等^[11]用一定量的生姜水提液制备了粒径分布在 5~15 nm 的金纳米粒,Zeta 电位为 (-39±1.51) mV;同时与柠檬酸盐还原法制备的金纳米粒做对比,发现在生理条件下,生姜水提液制备的金纳米粒比较稳定,Zeta 电位由 (-39±1.51) mV 变为 (-36±1.43) mV,颜色保持不变,紫外可见最大吸收波长由 523 nm 红移至 524 nm,而柠檬酸盐还原法制备的金纳米粒易聚集,Zeta 电位由 (-47±2.75) mV 变为 (-16.4±1.40) mV,颜色由酒红色变为灰蓝色,紫外可见最大吸收波长发生大幅红移;他们认为生姜水提液中的水溶性淀粉含有大量羟基,可作为金纳米粒表

面的保护配体,稳定金纳米粒。Guo 等^[12]在无其它任何还原剂、保护剂和模板的条件下,仅用植物单体二氢杨梅素制备了金纳米粒;结果表明随氯金酸和二氢杨梅素的比值及溶液 pH 的增大,透射电子显微镜(TEM)观察到的金纳米粒逐渐由不规则形变为球形;红外光谱的结果表明二氢杨梅素的羟基参与了反应。

2.3 其他方法 Schmid 课题组首先提出了三苯基膦稳定的金纳米粒(triphenylphosphine-stabilized gold nanoparticles, Au-TPP)。Woehle 等^[13]在进行金纳米粒配体置换法的研究时,也制备出了 Au-TPP,制备方法是先将氯金酸和四正辛基溴化铵在水-甲苯两相中混合,逐渐加入三苯基膦和硼氢化钠,制备出粒径为 (1.5±0.5) nm 的 Au-TPP。

Shem 等^[14]制备了二乙基膦稳定的金纳米粒,其方法是将二乙基膦氯化金溶解在乙腈和四氢呋喃等体积的混合溶液中,混合均匀后,加入溶解在四氢呋喃的还原剂 9-硼双环[3.3.1]壬烷(9-borabicyclo[3.3.1]nonane, 9-BNN)。

此外,还可利用胺类^[15]、氨基酸^[16]等配体制备金纳米粒,不在此赘述。

3 金纳米粒的载药方式

根据药物的理化性质,金纳米粒的载药方式可以分为非共价结合和共价结合两种方式。

3.1 非共价结合 非共价结合是指金纳米粒通过静电作用、氢键结合、疏水作用等物理方法与药物相结合。结合的强弱取决于金纳米粒-药物复合物体系中的多种物理力的大小。

Kim 等^[17]在 2 nm 的金纳米粒表面修饰三亚乙基四胺,形成了表面有树枝状化合物的金纳米粒,依赖三亚乙基四胺的正电荷和 siRNA 的负电荷的相互吸引,将 siRNA 负载在金纳米粒上,从而进入细胞发挥调控基因表达的作用。载 siRNA 金纳米粒复合物的粒径为 11.7~15.7 nm,Zeta 电位为 26.1~30 mV,此复合物表面带有正电荷,可相互排斥避免聚集。

Kim 等^[18]报道了一种具有生物相容性的金纳米粒,其结构为粒径 (2.5±0.4) nm 的金核、烷基硫

醇组成的疏水性内核区域和由尾端修饰两性离子的四乙二醇组成的亲水性外壳。将两种脂溶性药物(他莫昔芬和 β -拉帕醌)和一种脂溶性染料(氟硼吡咯)分别与该金纳米粒结合,结果表明这些药物和染料均能稳固地包载在金纳米粒的疏水区,可以有效地在细胞中释放。

3.2 共价结合 共价结合是指金纳米粒直接或者经过表面修饰后,可以与药物通过共价键结合而负载药物。金纳米粒通过共价键载药比非共价键载药有更稳定、载药量可控、同时负载多种药物、更高效载入靶组织等优点。

3.2.1 金纳米粒负载抗肿瘤药物 金纳米粒在负载抗肿瘤药物方面已进行了很多实验研究,并有了诸多成果。

Ding 等^[19]利用化学合成的方式,将 PEG 的一端羟基和 2-巯基乙酸的羧基酯化,再将其酯化产物与紫杉醇通过戊二酸连接起来,形成紫杉醇巯基化产物,产物最终与金纳米粒以 Au-S 共价键结合,形成金纳米粒-PEG-紫杉醇轭合物,从而达到了负载紫杉醇的目的,且改善了紫杉醇水溶性。

除此之外,金纳米粒共价结合发挥抗肿瘤作用的药物还有奥沙利铂^[20]、顺铂衍生物^[21]、西妥昔单抗^[22]、氯喹^[23]等。奥沙利铂属于铂类抗癌药的一种,在世界各国广泛使用,用于治疗转移性结直肠癌。但奥沙利铂会非特异杀伤所有快速分裂细胞,在治疗肿瘤时有一定局限性,故 Brown 等^[20]通过一条连接链将其共价结合在金纳米粒上,改善其抗肿瘤效果。先用王氏树脂的羟基和丁二酸酐酯化,产生出一个游离羧基,产物再和聚乙二醇 ED-2003 的氨基酰胺化,产生出一个游离氨基,而后此氨基和硫辛酸的羧基酰胺化,再将王氏树脂保护的羧基游离出来,此合成产物为连接链;连接链中硫辛酸的二硫键可以和金纳米粒轭合,形成 Au-S 共价键;一分子的奥沙利铂的铂离子和两分子连接链的两个羧基共价结合,形成金纳米粒-奥沙利铂轭合物,粒径(176±25) nm, Zeta 电位为(14±7.0) mV。氯喹最初用来治疗疟疾,后来用途逐渐增多,用于治疗类风湿性关节炎等;Joshi 等^[23]将氯喹通过酰胺键共价结合在 11-巯基十一烷酸修饰的金纳米粒上,形成金纳米粒-氯喹轭合物。探索了此轭合物在肿瘤治疗方面的潜在应用,金纳米粒-氯喹轭合物对 MCF-7 乳腺癌细胞显示出浓度依赖性细胞毒作用。

Vigderman 等^[24]对金纳米粒负载抗肿瘤药物也有所总结,金纳米粒通过 Au-S 共价键结合抗肿瘤药物见图 1。

3.2.2 金纳米粒负载靶向配体 Choi 等^[25]将转铁蛋白(transferrin, Tf)通过巯基化的 PEG 共价结合在金纳米粒上,得到了转铁蛋白-聚乙二醇-金纳米粒轭合物(Tf-PEG-GNPs),粒径 77~81 nm, Zeta 电位-10.8~-9.9 mV;通过对荷瘤裸鼠尾静脉注射,发现 Tf-PEG-GNPs 在体内主要分布在过度表达 Tf 受体的肿瘤组织和其他器官中,如脑神经瘤细胞, Tf 在一定范围可剂量依赖性增加 Tf-PEG-GNPs 进入癌细胞的数量,而在低表达 Tf 受体的肝组织中,大多数 Tf-PEG-GNPs 仍在肝非实质细胞中,仅有少量 Tf-PEG-GNPs 进入肝细胞中。

Zhang 等^[26]将叶酸与金纳米粒共价结合,先将金纳米粒与谷胱甘肽通过 Au-S 共价键稳固相连后,形成表面有谷胱甘肽修饰的金纳米粒,谷胱甘肽有游离羧基,在缩合剂(N-羟基丁二酰亚胺和二环己基碳二亚胺)的存在下,可以与叶酸的游离氨基进行酰胺化反应,而形成金纳米粒-谷胱甘肽-叶酸轭合物,从而达到了在金纳米粒上负载叶酸的目的,此轭合物在过度表达叶酸受体的肿瘤组织处实现了靶向传递。

3.2.3 金纳米粒负载其他物质 近年来采用共价结合负载的药物或物质较多,如表 2 所示。

原卟啉IX是一种四吡咯类化合物,是一种光感物质,可发出强烈的荧光,化合物结构式中具有羧基,故 Eshghi 等^[28]将原卟啉IX通过酯键共价结合在 6-巯基己醇修饰的金纳米粒上,形成金纳米粒-原卟啉IX轭合物,发挥原卟啉IX的光动力治疗的作用;以 HeLa 细胞研究此轭合物的光动力治疗效果,细胞活性实验结果表明,在一定范围内,细胞存活率与原卟啉IX浓度、金纳米粒浓度、照射时间成负相关;细胞形态学结果表明,在光照射之下,多数 HeLa 细胞已凋亡。

硫普罗宁临床用于病毒性肝炎、酒精性肝炎、药物性肝炎等的治疗,由于其化学结构中含有一个游离巯基,易被氧化变质,因而普通注射剂在贮藏时必须遮光密封且在阴凉处保存。Bao 等^[29]将硫普罗宁直接与金纳米粒通过 Au-S 共价键结合,金纳米粒可保护硫普罗宁的巯基不被氧化,递送至细胞内后硫普罗宁可在高浓度的谷胱甘肽下游离出来;金纳米粒-硫普罗宁轭合物粒径 2 nm,在大鼠体内平均滞留时间比空白硫普罗宁组高 1 倍;在大鼠急性肝损伤模型中,金纳米粒-硫普罗宁轭合物不仅可以显著修复肝损伤,而且和空白硫普罗宁组相比可降低氨基转移酶至较低值。

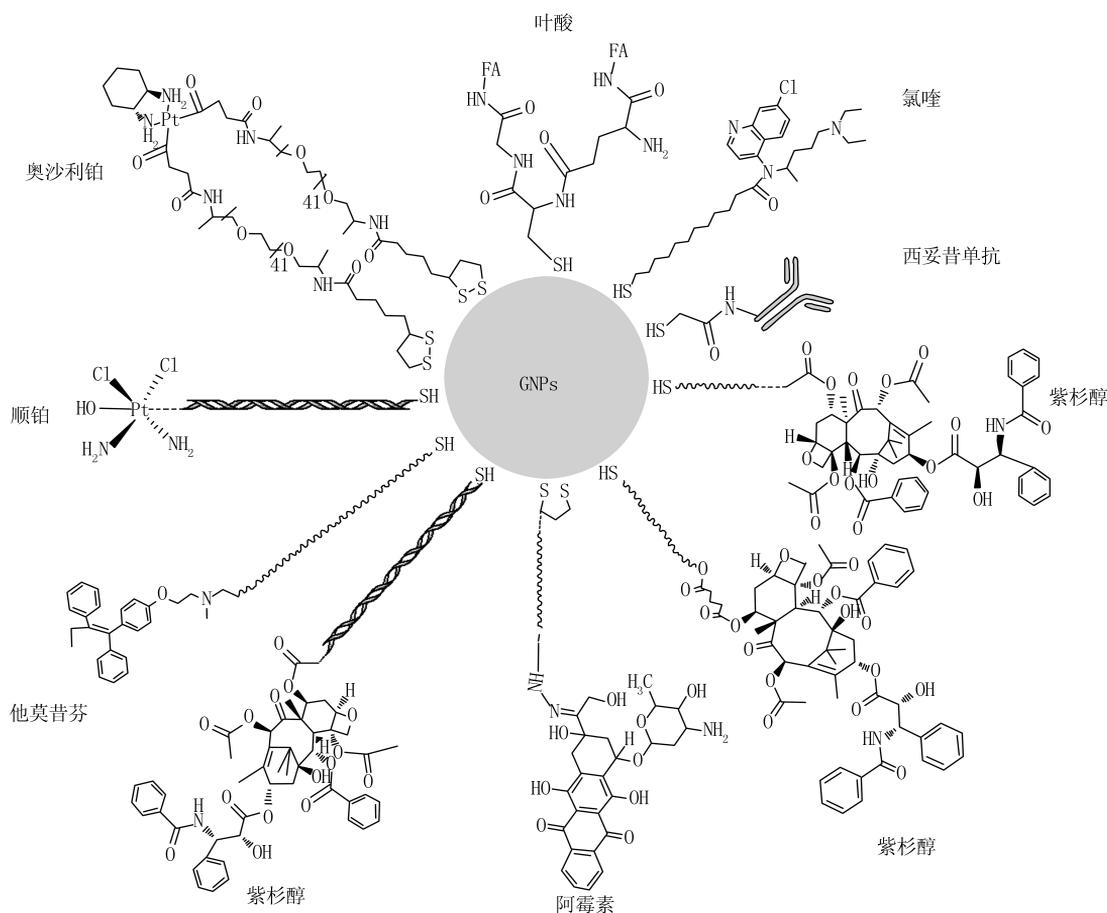


图1 金纳米粒-抗肿瘤药物轭合物示意图

---. 省略的连接链; . DNA核酸链; . 低聚乙二醇链

表2 金纳米粒以共价结合负载其他物质

| 物质 | 应用 | 资料来源 |
|---------------|------------------------------------|------|
| 木菠萝凝集素 | 癌症诊断 | [27] |
| 原卟琳 | 光动力治疗的光感剂 | [28] |
| 硫普罗宁 | 急性肝损伤的治疗 | [29] |
| 含巯基的DNA | 增强探测凝血酶的测流免疫信号 | [30] |
| 链霉素和素 | 增强多巴胺的伏安法探测 | [31] |
| 聚酰胺 | 基因治疗 | [32] |
| 丙二醛修饰低密度脂蛋白抗体 | 便捷检测心血管系统氧化应激产生的生物标志物(丙二醛修饰低密度脂蛋白) | [33] |
| 肽类 | 用于肽类和金纳米粒表面的分子动力学研究 | [34] |

4 安全性

金纳米粒作为一种无机载体,其安全性问题倍受关注。针对金纳米粒的安全性问题, Li等^[35]提出两个主要观点:①金核的毒性与金核表面负载的稳定剂或药物的毒性应给予区别。经大量体外研究发现,当金核与碳纳米管、金属氧化物等纳米粒子相比较时,其细胞毒性相对较小,但金纳米粒分散液体系可能存在潜在毒性。Connor等^[36]采用MTT法研

究了表面分别修饰柠檬酸根、生物素和十六烷基三甲基溴化铵(CTAB)后的金纳米粒对K562细胞的细胞毒性,结果表明修饰柠檬酸根和生物素的金纳米粒即使在250 μmol/L时也无细胞毒作用,而表面修饰CTAB的金纳米粒在仅有0.05 μmol/L时即有较大细胞毒作用,然而当去除CTAB后,金纳米粒的细胞毒性消失。②金原子的氧化状态决定其是否安全。银纳米粒之所以毒性大是因为Ag⁰极易氧化成具有内在毒性的Ag⁺,同理当Au⁰氧化成Au^I或Au^{III}时,其毒性也会增大。另外Au⁰的氧化状态也取决于金纳米粒的粒径、形状、表面稳定基团、体内的氧化还原反应等因素的综合作用,因此金纳米粒的安全性难以评价,仍需更多的体内研究来进一步考察。

5 展望

近年来,金纳米粒发展迅速,已应用到免疫标记物的检测和食品安全检测等方面。作为一种药物递送载体,已有不少研究关注金纳米粒递送抗肿瘤药物单体。此外,在递送中药的有效成分和中药提取

物方面,亦有相关研究报道。但应用金纳米粒递送中药乃至中药复方上,其制备、体内行为、安全性等方面仍需深入研究。综上所述,金纳米粒已在药物递送系统中发挥着重要作用,作为中药活性成分或有效组分的载体,具有较好的发展前景。

【参考文献】

- [1] Luan QF, Zhou KB, Tan HN, *et al.* Au-NPs enhanced SPR biosensor based on hairpin DNA without the effect of nonspecific adsorption[J]. *Biosens Bioelectron*, 2011, 26(5):2473-2477.
- [2] Lee H, Lee K, Kim IK, *et al.* Fluorescent gold nanoprobe sensitive to intracellular reactive oxygen species [J]. *Adv Funct Mater*, 2009, 19(12):1884-1890.
- [3] Rana S, Bajaj A, Mout R, *et al.* Monolayer coated gold nanoparticles for delivery applications[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, 64(2):200-216.
- [4] Kumar A, Zhang X, Liang XJ. Gold nanoparticles: Emerging paradigm for targeted drug delivery system [J]. *Biotechnol Adv*, 2013, 31(5):593-606.
- [5] Li L, Nurunnabi M, Nafiujjaman M, *et al.* GSH-mediated photoactivity of pheophorbide a-conjugated heparin/gold nanoparticle for photodynamic therapy [J]. *J Control Release*, 2013, 171:241-250.
- [6] Rahman WN, Corde S, Yaqi N, *et al.* Optimal energy for cell radiosensitivity enhancement by gold nanoparticles using synchrotron-based monoenergetic photo beams [J]. *Int J Nanomedicine*, 2014, 9:2459-2467.
- [7] Van de Broek B, Devoogdt N, D'Hollander A, *et al.* Specific cell targeting with nanobody conjugated branched gold nanoparticles for photothermal therapy [J]. *ACS Nano*, 2011, 5(6):4319-4328.
- [8] Ganeshkumar M, Ponrasu T, Raja MT, *et al.* Green synthesis of pullulan stabilized gold nanoparticles for cancer targeted drug delivery[J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2014, 130:64-71.
- [9] Southam G, Beveridge TJ. The occurrence of sulfur and phosphorus within bacterially derived crystalline and pseudocrystalline octahedral gold formed *in vitro* [J]. *Geochim Cosmochim Acta*, 1996, 60(20):4369-4376.
- [10] Wen L, Lin ZH, Gu PY, *et al.* Extracellular biosynthesis of monodispersed gold nanoparticles by a SAM capping route [J]. *J Nanopart Res*, 2009, 11(2):279-288.
- [11] Kumar KP, Paul W, Sharma CP. Green synthesis of gold nanoparticles with Zingiber officinale extract: Characterization and blood compatibility [J]. *Process Biochem*, 2011, 46(10):2007-2013.
- [12] Guo QQ, Guo QL, Yuan J, *et al.* Biosynthesis of gold nanoparticles using a kind of flavonol Dihydromyricetin [J]. *Colloids Surfaces A Physicochem Eng Asp*, 2014, 441:127-132.
- [13] Woehrle GH, Brown LO, Hutchison JE. Thiol-functionalized 15-nm gold nanoparticles through ligand exchange reactions: scope and mechanism of ligand exchange [J]. *J Am Chem Soc*, 2005, 127(7):2172-2183.
- [14] Shem PM, Sardar R, Shumaker-parry JS. Soft ligand stabilized gold nanoparticles: Incorporation of bipyridyls and two-dimensional assembly [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2014, 426:107-116.
- [15] Tatarchuk VV, Sergievskaya AP, Zaikovskiy VI, *et al.* Hydrophilic gold nanoparticles stabilized with tris(2-aminoethyl) amine: Preparation and characterization [J]. *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp*, 2014, 441:496-503.
- [16] Hamaguchi K, Kawasaki H, Arakawa R. Photochemical synthesis of glycine-stabilized gold nanoparticles and its heavy-metal-induced aggregation behavior [J]. *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp*, 2010, 367(1-3):167-173.
- [17] Kim ST, Chompoosor A, Yeh YC, *et al.* Dendronized gold nanoparticles for siRNA delivery [J]. *Small*, 2012, 8(21):3253-3256.
- [18] Kim CK, Ghosh P, Pagliuca C, *et al.* Entrapment of hydrophobic drugs in nanoparticle monolayers with efficient release into cancer cells [J]. *J Am Chem Soc*, 2009, 131(4):1360-1361.
- [19] Ding Y, Zhou YY, Chen H, *et al.* The performance of thiol-terminated PEG paclitaxel-conjugated gold nanoparticles [J]. *Biomaterials*, 2013, 34(38):10217-10227.
- [20] Brown SD, Nativo P, Smith JA, *et al.* Gold nanoparticles for the improved anticancer drug delivery of the active component of oxaliplatin [J]. *J Am Chem Soc*, 2010, 132(13):4678-4684.
- [21] Sánchez-Paradinas S, Pérez-Andrés M, Almendral-Parra MJ, *et al.* Enhanced cytotoxic activity of bile acid cisplatin derivatives by conjugation with gold nanoparticles [J]. *J Inorg Biochem*, 2014, 131:8-11.
- [22] Kao HW, Lin YY, Chen CC, *et al.* Biological characterization of cetuximab-conjugated gold nanoparticles in a tumor animal model [J]. *Nanotechnology*, 2014, 25(29):295102.
- [23] Joshi P, Chakraborti S, Ramirez-Vick JE, *et al.* The anticancer activity of chloroquine gold nanoparticles against MCF-7 breast cancer cells [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2012, 95(15):195-200.
- [24] Vigdeman L, Zubarev ER. Therapeutic platforms based on gold nanoparticles and their covalent conjugates with drug molecules [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2013, 65(5):663-676.
- [25] Choi CH, Alabi CA, Webster P, *et al.* Mechanism of active targeting in solid tumors with transferrin-containing gold nanoparticles [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(3):1235-1240.
- [26] Zhang ZW, Jia J, Lai YQ, *et al.* Conjugating folic acid to gold nanoparticles through glutathione for targeting and detecting cancer cells [J]. *Bioorg Med Chem*, 2010, 18(15):5528-5534.

容贴近临床实践。

5.2 Pharm D 学位师资队伍 的启示 我国药学院校师资队伍多以从事药学基础和应用研究的科研型教师为主,缺少有临床实践经验的药师型师资。2007年的统计数据显示,临床药学专业师资仅占全部药学师资的1.38%^[9]。我国药学教育师资知识结构单一而有缺陷,药学实践更是纸上谈兵,导致药学教育不能满足执业药师药学服务的定位和发展需求。据此,培育能够胜任执业药师培养的多元化师资队伍迫在眉睫。

6 结语

“窥一斑而知全豹。”通过考察美国匹兹堡大学药学院 Pharm D 学位教育模式,可以发现,美国在培养药师人才过程中坚持以市场需求为导向,经过多年的实践,已经在专业学位设置、人才培养规划、课程体系建构、教学方法创建、师资队伍培育等方面形成了相对有效的机制和做法。我国药学教育职业化程度不够,教学方法实证性不强,对药学实践重视程度不高。要实现跨越式发展,相关教育管理机构 and 培养单位可以借鉴美国的成熟经验,合理设置专业学位,发挥学术称号对专业人才培养的激励作用;围绕市场发展需求,准确定位药学专业人才的培养目标,并进一步优化课程设置、丰富教学内容、创新

教学模式以及加快培育师资队伍,着力培养学生自主学习、终身学习以及学以致用意识和能力,真正从源头提高我国执业药师的素质和水平。

【参考文献】

- [1] 宋建东.我国执业药师的素质缺陷及对策[J].口岸卫生控制, 2010,15(5):53-55.
- [2] 陈永法.美国的药学博士教育[J].药学教育,2005,21(4):61-62.
- [3] 庞挺,吴春福.美国药学人才培养现状与启示[J].中华医学教育杂志,2008,28(5):123-125.
- [4] 王培,缪朝玉.访学美国南加大后的观察和思考[J].药学实践杂志,2013,31(2):158-160.
- [5] 徐喜林,王巧琳,张倩.药学专业毕业生就业情况分析[J].药学教育,2011,27(5):57-59.
- [6] 廖沈涵.高等药学教育现状与执业药师继续教育面临的形势[J].中国执业药师,2007,37(1):17-18.
- [7] 梁海珊,茹正开,张新平.美国临床药学教育体系对我国药学教育的启示[J].中国社会医学杂志,2012,29(3):162-163.
- [8] 殷红,陈小林,黄越燕,等.新医药卫生体制改革框架下药学服务型人才培养的探讨[J].中华医学教育杂志,2010,30(4):517-518.
- [9] 彭司勋.中国药学年鉴(2007)[M].上海:第二军医大学出版社,2007:1.

[收稿日期] 2015-11-06 [修回日期] 2016-01-19

[本文编辑] 顾文华

(上接第200页)

- [27] Marangoni VS, Paino IM, Zucolotto V. Synthesis and characterization of jacalin-gold nanoparticles conjugates as specific markers for cancer cells [J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2013, 112:380-386.
- [28] Eshghi H, Sazgarnia A, Rahimizadeh M, et al. Protoporphyrin IX-gold nanoparticle conjugates as an efficient photosensitizer in cervical cancer therapy [J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2013, 10(3):304-312.
- [29] Bao QY, Geng DD, Xue JW, et al. Glutathione-mediated drug release from Tiopronin-conjugated gold nanoparticles for acute liver injury therapy [J]. Int J Pharm, 2013, 446(1-2):112-118.
- [30] Shen GY, Zhang SB, Hu X. Signal enhancement in a lateral flow immunoassay based on dual gold nanoparticle conjugates [J]. Clin Biochem, 2013, 46(16-17):1734-1738.
- [31] Liu L, Du J, Li SJ, et al. Amplified voltammetric detection of dopamine using ferrocene-capped gold nanoparticle/streptavidin conjugates [J]. Biosens Bioelectron, 2013, 41:730-735.
- [32] Figueroa ER, Lin AY, Yan JX, et al. Optimization of PAM-

AM-gold nanoparticle conjugation for gene therapy [J]. Biomaterials, 2014, 35(5):1725-1734.

- [33] Haller E, Lindner W, Lämmerhofer M. Gold nanoparticle-antibody conjugates for specific extraction and subsequent analysis by liquid chromatography-tandem mass spectrometry of malondialdehyde-modified low density lipoprotein as biomarker for cardiovascular [J]. Anal Chim Acta, 2015, 857:53-63.
- [34] Ramezani F, Habibi M, Rafii-Tabar H, et al. Effect of peptide length on the conjugation to the gold nanoparticle surface: a molecular dynamic study [J]. Daru, 2015, 23(1):9-13.
- [35] Li N, Zhao PX, Astruc D. Anisotropic gold nanoparticles: synthesis, properties, applications, and toxicity [J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2014, 53(7):1756-1789.
- [36] Connor EE, Mwamuka J, Gole A, et al. Gold nanoparticles are taken up by human cells but do not cause acute cytotoxicity [J]. Small, 2005, 1(3):325-327.

[收稿日期] 2015-10-29 [修回日期] 2016-01-29

[本文编辑] 顾文华