

吴晓烽,秦 竹,史海健,等. 抗菌药物递送系统的研究进展[J]. 江苏农业科学,2018,46(10):5-9.
doi:10.15889/j.issn.1002-1302.2018.10.002

抗菌药物递送系统的研究进展

吴晓烽¹, 秦 竹², 史海健¹, 余 刚², 董 瑶¹

(1. 南京工业大学化学化工学院, 江苏南京 211800; 2. 江苏省农业科学院农业设施与装备研究所, 江苏南京 210014)

摘要:当前养殖环境下, 畜禽细菌感染性疾病的频发及抗生素长期滥用的风险, 使得高效广谱的抗菌药物创新研究迫在眉睫。药物递送系统可以将药物包裹于递送载体内部, 于特定部位控制释放, 具有提高药物靶向性、增加药物体内稳定性及提高药物治疗指数方面的优势, 是解决当前抗菌药物耐药性、体内残留、体内不稳定等几大突出问题的有效途径之一。从细菌耐药性机制及抗菌药物递送系统的设计思路入手, 总结纳米乳液、脂质体、聚合物纳米粒、固体脂质纳米粒等载体结构类型在抗菌药物递送中的最新研究进展, 对兽用抗菌药物递送系统的研究与商品化开发起到借鉴作用。

关键词:抗菌药物; 递送系统; 递送载体; 耐药性; 脂质体; 纳米粒

中图分类号: S853.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1002-1302(2018)10-0005-04

规模化饲养条件下, 细菌感染是引起畜禽发病和死亡最重要的因素之一, 往往造成重大的经济损失。饲用抗生素自 20 世纪 50 年代在欧洲及美国被批准使用以来, 在畜禽细菌性感染疾病的防治方面发挥了无与伦比的作用, 畜禽的发病率与死亡率大大降低, 并由此衍生出促进动物生长、提高饲料报酬、改善动物产品品质等积极效应, 因此, 过去几十年来全球畜牧行业中的抗生素用量飞速增长^[1]。据统计, 我国现在每年抗生素原料的生产量约为 21 万 t, 其中 9.7 万 t 用于畜禽养殖业, 占总生产量的 46.1%^[2]。但由于养殖行业长期对抗生素过于依赖, 大剂量或不规范的抗生素使用造成了细菌耐药性、畜产品药物残留等严重问题, 抗生素的应用前景受到了制约, 新型抗菌药物的研发迫在眉睫。

1 兽用抗菌药物的创新研究策略

针对细菌对现有抗生素的耐药性日趋严重的问题, 开展新一代抗生素的研发是最直接的策略。研究人员通过分析细菌的耐药机制, 对抗生素母体结构或药效基团进行化学改进, 研发了多种新型结构的抗生素药品。如 Huczynski 等研究了系列聚醚类抗生素莫能菌素 A 的二聚物^[3]。Park 等研究了 2-脱氧链霉素结构的氨基糖苷类抗生素的全生物合成过程, 以通过发酵法制备半人工修饰的该类抗生素^[4]。

同时, 考虑到抗生素滥用造成的畜产品中药物残留问题, 也随着欧盟近年来禁止所有抗生素作为促生长剂使用条例的

颁布^[5], 各类抗生素替代品如抗菌肽、抗菌疫苗、微生态制剂等产品, 或配伍了饲用酶、免疫调节剂、植物提取物等关键抑菌成分的饲用保健品应运而生, 成为当前的研究热点^[6]。然而, 现有的替代品在细菌抑制效果与自身稳定性方面均与抗生素存在差距。如抗菌疫苗可用于细菌感染性疾病的预防, 然而目前可控的疾病种类较少; 微生态制剂、免疫调节剂、及植物提取物等仅起到一定的预防保健作用, 还不能单独用于疾病的治疗; 抗菌肽、生物酶等一般通过作用于细菌的细胞膜而影响其渗透性, 使细胞内物质外泄造成细菌死亡, 被普遍认为是最有前途的抗生素替代品, 然而由于多肽类物质性质不够稳定, 易被体内蛋白酶水解, 且制备成本较高, 目前在实际生产中应用较少^[7]。

药物递送系统 (drug delivery system, 简称 DDS) 是 20 世纪末兴起的将药物通过载体材料包裹后进行给药的药物制剂方法, 在药物控释、提高靶向性、提高生物利用度、减少毒副作用等方面具有独特的优势, 目前已在人类药品特别是针对肿瘤、心血管疾病的药物研发与生产领域开展了广泛而深入的研究, 它在兽药新制剂上的潜在应用价值也日趋受到重视。对于抗菌药物而言, 若能将抗生素通过载体材料适当包裹, 利用载体的掩蔽作用避免部分细菌产生耐药机制, 通过药物的缓释效应减少药物的剂量, 由此可以显著降低抗生素应用过程中的负面效应, 不影响其发挥稳定的抑菌作用^[8]; 将抗菌肽、生物酶等潜在的抗菌多肽与载体材料结合, 保护其在体内运输过程中不被蛋白酶降解失活, 通过载体直接递送到靶标, 在低剂量高浓度的条件下实现抑制细菌生长的作用。当然, 递送载体作为外源性的化合物, 在体内运输过程中存在着能否有效控释药物、能否降解代谢完全、对体内细胞是否存在毒副作用等关键问题。作为抗菌药物的递送系统, 怎样降低抗生素的细菌耐药性, 则须要通过研究细菌的耐药机制设计针对性的结构。本文将从细菌的耐药机制与抗菌药物递送系统的设计方法着手, 综述脂质体、纳米聚合物胶囊、固体脂质纳米粒等多种载体材料在抗菌药物递送中的研究与应用。

收稿日期: 2016-12-06

基金项目: 国家自然科学基金 (编号: 31302141); 江苏省自然科学基金 (编号: BK20141379)。

作者简介: 吴晓烽 (1992—), 男, 江苏镇江人, 硕士研究生, 主要从事药物递送载体、及药物合成研究。E-mail: wuxiaofeng@njtech.edu.cn。

通信作者: 秦 竹, 博士, 副研究员, 主要从事兽药递送载体、及抗菌材料研究, E-mail: qinz0514@gmail.com; 史海健, 博士, 教授, 主要从事有机化学相关的合成研究, E-mail: shihj@njtech.edu.cn。

2 细菌耐药性

细菌的耐药机制主要分为以下 5 类: (1) 细菌编码产生 1 种或多种水解酶或钝化酶, 通过水解或修饰进入细菌的抗生素, 使之在发挥药效之前失活, 如通过 β -内酰胺酶来钝化青霉素 G。 (2) 细菌通过修饰或消除抗生素的结合靶位, 使得抗生素无法发挥作用, 如青霉素的结合靶位 2B 蛋白发生结构突变, 导致青霉素失效; DNA 拓扑异构酶的结构突变, 使得细菌对喹诺酮类药物产生耐药性。 (3) 细菌与抗菌药物接触后, 通过改变自身的代谢途径, 使得其不被抗生素消灭, 从而产生耐药性。如细菌对磺胺有耐药性, 可以通过产生较多的二氢叶酸合成酶, 也可以通过直接利用环境中的叶酸而实现。 (4) 抗菌药物必须进入细菌的细胞内才能发挥作用, 细菌可以通过改变细胞膜上通道蛋白的性质和数量来降低膜通透性, 阻止抗菌药物进入而产生耐药性。如细菌对杆菌肽的耐药性。 (5) 细菌普遍存在一种外排泵的耐药机制, 将进入胞内的抗菌药物主动排出膜外, 从而逃避抗菌药物的作用。主要的外排泵包括 MFS 族、ATP-ABC 族、SMR 族、RND 族、MATE 族等, 一般通过质子驱动或腺嘌呤核苷三磷酸水解来提供能量。大部分的外排泵机制是非特异性的, 因此可以导致多重耐药性。如大肠杆菌的主动外排系统 (AcrAB-TolC) 可以导致其对四环素、氟苯尼考、红霉素、恩诺沙星等多种药物产生耐药性^[9]。

3 抗菌药物递送系统设计

作为抗菌药物的递送载体, 其设计目的应为提高抗菌药物的治疗指数, 及降低细菌的耐药作用, 一般来说, 载体系统的结构设计可以针对以下 5 个方面改善抗菌药物的性能: (1) 增加抗菌药物在体内的溶解性; (2) 提高抗菌药物在体内循环中的稳定性, 掩蔽药物性质, 避免被体内的酶类降解; (2) 在体内血液循环过程中, 更易被网状内皮系统 (reticular endothelial system, 简称 RES) 识别并转移到感染部位, 提高作用位点的药物浓度; (3) 提高药物在感染部位的缓释能力, 从而保持一定的药物浓度, 抑制细菌增殖; (4) 增强抗菌药物对细菌细胞膜的渗透能力, 减少细菌内部通过药泵外排抗菌药物的耐药机制; (5) 递送载体可以特异性识别靶细胞受体, 通过受体介导作用进入靶细胞内杀死细菌。此外, 递送载体自身还应生物相容性良好, 释药后可被生物降解, 不在畜禽体内聚集^[10]。本文将以递送载体的具体结构特征进行分类, 综述各类抗菌药物递送系统的国内外最新研究进展。

3.1 纳米乳液

纳米乳液是结构最简单、制备最方便的药物递送系统, 一般通过油相与水相在外力条件 (高压均质、超声) 下分散制得。亲水性的药物可以溶解在水相中, 疏水性的药物则溶解在油相中, 反应时油相、水相交相互作用, 药物被包裹在其中形成具有纳米尺寸的非均相体系。该药物递送系统具有热力学稳定性、生物可降解性、及生物相容性等优点。Lin 等通过油包水技术制备了包封阿莫西林的壳聚糖/肝素纳米乳液, 该乳液制剂可以在细胞内定位于幽门螺旋杆菌感染的部位释放阿莫西林, 从而显著抑制幽门螺旋杆菌的增殖^[11]。Jain 等则采用水包油技术制得了尺寸约 278 nm 的球形纳米乳剂, 疏水性

的环丙沙星被包封在球形乳剂的核心, 该乳剂中环丙沙星的包封率较高, J774 巨噬细胞的共培养试验显示其无细胞毒性, 体外试验表明该乳剂对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌的抑制作用比环丙沙星原料药有所增强^[12]。杨雪峰等先后研制出了阿莫西林^[13]、恩诺沙星^[14]的纳米乳制剂, 用于鸡肠炎沙门菌感染的治疗, 取得了理想的抗菌效果。当前国内外的研究主要集中在如何增强抗菌药物纳米乳剂的细菌抑制效力方面, 而纳米乳剂作为一类位点特异性的递送系统, 未来的研究还应进一步关注其在抗菌药物持续释放及延期释放等方面的作用。

3.2 脂质体

脂质体是磷脂双分子层形成的单层或多层球形囊泡, 主体由天然或人工合成的长链磷脂酰胆碱或长链磷脂酰乙醇胺构成, 一般加入少量胆固醇, 用来调节脂质体的流动性与膜孔的通透性。脂质体在 1965 年被首次报道, 然后迅速应用于药物递送领域, 也是文献报道中最早用于抗菌药物递送的载体结构^[15]。脂质体的药物包封能力较强, 亲水性药物可以被包封在水性内核中, 亲脂性的药物则可以分散在磷脂双分子层中。脂质体还可以通过调节磷脂分子的表面电荷从而改变药物的包封效率和体内药物动力。

Gregoriadis 首次报导了脂质体作为抗菌药物递送载体的潜在价值, 他利用鸡蛋卵磷脂、胆固醇、磷脂酸、二棕榈酰卵磷脂、硬脂酸等组分制得的脂质体来包裹苄基青霉素钾, 该药物递送系统在小鼠的体内试验中成功穿透了 RES 的细胞膜, 且在肝脏和脾脏部位实现了靶点的定位^[16]。随后, 陆续有研究者报导了脂质体递送二氢链霉素、头孢噻吩、青霉素 G、万古霉素、替考拉宁等抗菌药物, 实现了多种敏感性或顽固性细菌的细胞内抑制。然而, 早期的研究者主要关注的是脂质体递药系统在靶向部位释药的潜力, 并没有特别研究提高该递送系统细菌抑制能力的方法。

随着研究的不断深入, 关注点逐步开始转移到怎样通过脂质体载体的表面改性以提高抗菌药物的治疗指数, 包括增加药物的抑菌效力、提高脂质体在体内循环中的稳定性、降低药物的毒副作用等^[17]。传统的脂质体在体内容易被 RES 吞噬, 虽然可以在细胞内发挥短期的抑菌作用, 但在血循环中滞留的时间较短, 抗菌药物的缓释效应不太理想。聚乙二醇修饰使得脂质体药物递送系统在延长体内循环时间、增加半衰期等方面迈出了成功的一步。如常规的万古霉素制剂在肺组织的聚集浓度较低, 很难治愈耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, 简称 MRSA) 感染引发的肺炎。Muppidi 等用聚乙二醇化的脂质体包裹万古霉素制得递送系统, 由于聚乙二醇化显著增加了该递送系统在体内循环的时间, 进一步增加了万古霉素在肺、肝脏、脾脏等器官内的浓度, 同时减小了药物在肾脏的沉积, 使得 MRSA 感染的肺炎得到了有效治疗, 并降低了药物的肾毒性风险^[18]。

脂质体还可以抑制细菌的部分耐药性。脂质体与细菌接触后, 可以通过表面的双层磷脂膜与细菌外膜的脂蛋白和脂多糖相互作用发生膜融合, 然后进入细菌细胞释放出抗菌药物从而抑制细菌增殖。因此, 避免了细菌因膜通透性改变和产生水解酶而产生的耐药机制。Rukholm 等利用二棕榈酰磷

脂酰胆碱与胆固醇配方的脂质体递送庆大霉素、妥布霉素至细菌感染部位,结果显示该脂质体可以与细菌外膜发生融合,约 6 h 即可将药物递送到耐药菌的细胞内,发挥抑制作用^[19]。

脂质体用于抗菌药物载体,能显著改善药物在组织内的分布,提高药物在靶向部位的释药能力,提高细菌细胞内的抗菌效力,降低毒副作用;也可以克服细菌的部分耐药性,增强对耐药菌的抑制活性;此外,脂质体可以被生物降解,无体内残留风险,是最经典的抗菌药物递送载体。但脂质体在目标分子的靶向识别,以及抗菌药物的控制释放方面还须进一步研究和提升。

3.3 聚合物纳米粒

聚合物纳米粒是粒径在 1 ~ 1 000 nm 之间的固体胶粒,不同的聚合物基质以包裹、吸附、共价结合等方式装载药物于纳米粒中^[20]。用于药物递送的聚合物可以是天然的,如壳聚糖、明胶、海藻酸钠等,也可以是人工合成的,如聚乳酸-羟基乙酸共聚物(poly lactic-co-glycolic acid,简称 PLGA)、聚丙烯酸、聚己酸内酯等^[21]。聚合物纳米粒提高抗菌药物治疗效果的作用机制与脂质体类似,通过网状内皮系统的快速吞噬,在肝、脾等部位富集,从而发挥治疗作用。但由于聚合物纳米粒可以通过不同的聚合物以不同方式合成及改性,其结构的可修饰性较强,与脂质体载体相比有以下优点:(1)聚合物纳米粒的结构在体内循环过程中更为稳定;(2)纳米递送系统的粒径分布更窄;(3)通过适当地选择聚合物、助剂、溶剂,纳米粒的粒径、表面电位、药物释放特性更为精确;(4)聚合物纳米粒的表面更易进行靶向基团的修饰,在体内转运过程中更易被感染部位的配体识别,精准释药^[22]。

聚乳酸-羟基乙酸共聚物的制备方法成熟,药物装载量高,生物降解性好,是最广泛应用于抗菌药物递送的聚合物。Jeong 等制备了包裹环丙沙星的 PLGA 纳米粒(粒径为 100 ~ 300 nm),在小鼠的体内试验中,与游离环丙沙星相比,载药的 PLGA 纳米粒显示出了较强的抑菌效力^[23]。Toti 等以 PLGA 制剂递送阿奇霉素治疗衣原体感染,亦增强了阿奇霉素在特定细胞的释放^[24]。Zakeri 等利用傅里叶变换红外、X 射线衍射、差示扫描量热法等方法,并将药物释放数据建立模型,结合原位通透性进行评价,结果显示 PLGA 纳米粒增强了万古霉素在大鼠肠道的通透性,Zakeri 等认为,该纳米粒小于 500 nm 的尺寸优势加强了细胞自身和旁道的内吞摄取^[25]。

在天然来源的聚合物中,壳聚糖由于自身具备抑制细菌与真菌增殖的能力,成为抗菌药物递送载体的研究热点。壳聚糖由于分子结构表面的正电性,可以有效破坏带负电的细菌细胞壁,破坏细胞膜的稳定性,从而进入细胞附着到 DNA 上,抑制其复制,发挥抑菌作用。Chakraborty 等合成了叶酸标记的壳聚糖聚合物,其运载着万古霉素成功穿越了耐万古霉素金黄色葡萄球菌(vancomycin resistant *S. aureus*,简称 VRSA)的细胞壁。众所周知,耐药菌 VRSA 及其感染疾病的治疗是抗菌领域的难题之一。该递送系统利用壳聚糖纳米粒的表面正电性穿透细菌细胞壁,叶酸作为细菌核酸合成所必需的营养物质,被细菌细胞上的受体特异性识别,帮助了壳聚糖纳米粒更易进入细菌细胞内部,递送万古霉素至细胞内释放,成功避免了 VRSA 的耐药机制。该递送系统用于 VRSA

的治疗,其最低抑菌浓度和最低杀菌浓度均显著降低^[26]。Maya 等利用离子交联凝胶技术,制备了包裹四环素的羧甲基壳聚糖纳米粒,同样可以有效杀灭细胞内的金黄色葡萄球菌^[27]。

因此,由于聚合物结构的多样性与可修饰性,聚合物纳米粒已是研究最广泛的抗菌药物递送载体材料,随着天然聚合物提纯成本及人工合成聚合物生产成本的进一步降低,聚合物药物递送系统应用在畜禽抗菌药物上将成为可能,就目前来说,利用该类递送系统进行更多商品化药物的研发,以及更多相关药品体内试验数据的报告,将是该类抗菌药物递送载体不断向前研究的动力。

3.4 固体脂质纳米粒(solid lipid nanoparticles,简称 SLN)

固体脂质纳米粒是将药物包裹在类脂材料,如脂肪酸、脂肪醇、磷脂等载体中制得的固体颗粒^[28]。SLN 特别适合于递送脂溶性药物,在 SLN 的制备过程中,脂溶性药物可以以较高的含量被封装于 SLN 的脂质内核中。而亲水性药物在 SLN 系统中的封装率较低,一般不采用该方式进行递送。SLN 递送系统常通过高压均质法与微乳化法制备,与其他递送系统相比,SLN 的最大优势就是避免使用有机溶剂、易于大规模生产^[29]。

多项研究表明,抗菌药物的 SLN 递送系统在药物缓释及延长抗菌作用方面的效果显著。Jain 等研发了一种递送环丙沙星的单剂量 SLN 系统,结果表明,环丙沙星在动物体内按照预期设想进行了可控的释放,释放效果优于对照试验中其他纳米递送系统^[30]。Wang 等以氢化蓖麻油为原料制备了替米考星的 SLN 递送系统,体内与体外试验均显示替米考星的抗菌活性得到了增强^[31]。该研究团队还以诺尔沙星为目标药物,评价了该 SLN 递送系统在稳定性、体外释放、体内抗菌活性及小鼠体内大肠杆菌感染的治疗效果等,结果显示,该递送系统在 4 ℃下可以稳定保存 9 个月,体外释放试验中药物可以缓慢释放 48 h;与裸药相比,该 SLN 制剂虽然在给药最初的 24 h 内治疗效果不及裸药,但在后续时间中的抑菌效力远远优于裸药,最终有效的抑菌时间达 144 h;在小鼠的体内试验中,先用大肠杆菌腹膜内感染小鼠 2 h,然后再给予该 SLN 制剂进行治疗,结果显示小鼠脾脏和肾脏中的细菌量显著减少,试验小鼠的存活率也较高,表明该制剂有较高的生物利用度^[32]。

尽管 SLN 是递送亲脂性药物的理想载体,但由于亲水性的抗菌药物是研究中的主流,SLN 在抗菌药物的递送应用上远不及其他 3 种递送系统。值得注意的是,最新的研究已成功利用离子配对及共轭技术将亲水性药物与 SLN 相连接,有望扩展 SLN 在亲水性抗菌药物领域的递送前景。

4 总结和展望

虽然抗生素的滥用造成了细菌耐药性、畜产品中药物残留等严重问题,但迄今为止,抗生素在防治畜禽细菌性感染、避免畜禽染病后大规模死亡等方面暂时还不可取代。抗菌肽、生物酶被普遍认为是具有前途的抗生素替代品,但多肽类物质在体内不够稳定,是制约其在实际应用中的瓶颈之一。药物递送系统可以将药物包裹于递送载体内部,在一定条件下将药物控制释放,由于该方式在提高药物靶向性、增加体内

稳定性、提高药物治疗指数等方面的优势,能以较少剂量的药物或较低的给药频次达到较好的治疗效果,同时可以避免药物在体内被蛋白酶降解。因此,药物递送系统是解决抗菌药物在畜禽养殖中几大突出问题的有效途径之一。目前,国内已有纳米乳液、纳米粒等形式的抗菌药物递送系统在畜禽养殖过程中展开了应用^[13-14,33],但大部分研究还处于实验室制备阶段。展望未来,若要进一步推进兽用抗菌药物递送系统的开发应用,既要开发更多低成本的递送载体材料与制备工艺方法,还要确保递送载体在体内的生物相容性与生物可降解性,更要不断借鉴药物递送系统在人类用药,特别是其他疾病领域的最新商品化成果。同时,抗生素的规范使用、抗生素及其替代品的创新研发依然是保证畜牧养殖行业健康、可持续发展的重要环节。

参考文献:

- [1]程古月,郝海红,谢书宇,等. 抗生素替代品的研究进展[J]. 中国农学通报,2014,30(35):97-106.
- [2]刘秀玲,卢静义. 抗生素在畜牧业中的应用现状及其潜在危害分析[J]. 兽医导刊,2012(2):46-47,54.
- [3]Huczyński A, Stefańska J, Pismienny M, et al. Spectroscopic, semiempirical studies and antibacterial activity of new urethane derivatives of natural polyether antibiotic; monensin A[J]. Journal of Molecular Structure, 2013, 1034(6):198-206.
- [4]Park S R, Park J W, Ban Y H, et al. 2-Deoxystreptamine - containing aminoglycoside antibiotics: recent advances in the characterization and manipulation of their biosynthetic pathways[J]. Natural Product Reports, 2013, 30(1):11-20.
- [5]李燕荣,兰邹然,姜平. 新型抗生素替代品研究进展[J]. 兽药天地, 2014(9):54-56.
- [6]Millet S, Maertens L. The European ban on antibiotic growth promoters in animal feed: from challenges to opportunities [J]. Veterinary Journal, 2011, 187(2):143-144.
- [7]王兴顺,耿艺介,李文楚. 抗菌肽抗菌机制及其应用研究进展[J]. 微生物学免疫学进展, 2012, 40(4):70-76.
- [8]陈卫,王永禄,李学明,等. 抗生素载体系统克服耐药细菌的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2012, 21(18):2168-2172.
- [9]Xiong M H, Bao Y, Yang X Z, et al. Delivery of antibiotics with polymeric particles[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2014, 78:63-76.
- [10]Stebbins N D, Ouimet M A, Uhrich K E. Antibiotic - containing polymers for localized, sustained drug delivery[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2014, 78:77-87.
- [11]Lin Y H, Chiou S F, Lai C H, et al. Formulation and evaluation of water - in - oil amoxicillin - loaded nanoemulsions using for *Helicobacter pylori* eradication[J]. Process Biochemistry, 2012, 47(10):1469-1478.
- [12]Jain V, Singodia D, Gupta G K, et al. Ciprofloxacin surf - plexes in sub - micron emulsions: a novel approach to improve payload efficiency and antimicrobial efficacy[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2011, 409(1/2):237-244.
- [13]杨雪峰, 孙红梅, 孙红武, 等. 阿莫西林纳米粒对沙门菌的体外抗菌后效应[J]. 畜牧与兽医, 2012, 44(2):79-81.
- [14]杨雪峰, 齐永华, 宁红梅, 等. 恩诺沙星纳米乳的制备及其质量评价[J]. 浙江大学学报(农业与生命科学版), 2012, 38(6):693-699.
- [15]Allen T M, Cullis P R. Liposomal drug delivery systems: from concept to clinical applications [J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2013, 65(1):36-48.
- [16]Gregoriadis G. Drug entrapment in liposomes[J]. FEBS Letters, 1973, 36(3):292-296.
- [17]Wang B, Zhang L, Bae S C, et al. Nanoparticle - induced surface reconstruction of phospholipid membranes[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2008, 105(47):18171-18175.
- [18]Muppidi K, Wang J, Betageri G, et al. PEGylated liposome encapsulation increases the lung tissue concentration of vancomycin [J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2011, 55(10):4537-4542.
- [19]Rukholm G, Mugabe C, Azghani A O, et al. Antibacterial activity of liposomal gentamicin against *Pseudomonas aeruginosa*: a time - kill study[J]. International Journal of Antimicrobial Agents, 2006, 27(3):247-252.
- [20]Misra R, Sahoo S K. Antibacterial activity of doxycycline - loaded nanoparticles[J]. Methods in Enzymology, 2012, 509:61-85.
- [21]Lai P, Daear W, Löbenberg R, et al. Overview of the preparation of organic polymeric nanoparticles for drug delivery based on gelatine, chitosan, poly (D, L - lactide - co - glycolic acid) and polyalkylcyanoacrylate[J]. Colloids and Surfaces B - Biointerfaces, 2014, 118:154-163.
- [22]Zhang L, Pornpattananangku D, Hu C M, et al. Development of nanoparticles for antimicrobial drug delivery[J]. Current Medicinal Chemistry, 2010, 17(6):585-594.
- [23]Jeong Y I, Na H S, Seo D H, et al. Ciprofloxacin - encapsulated poly (DL - lactide - co - glycolide) nanoparticles and its antibacterial activity[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2008, 352(1/2):317-323.
- [24]Toti U S, Guru B R, Hali M, et al. Targeted delivery of antibiotics to intracellular chlamydial infections using PLGA nanoparticles [J]. Biomaterials, 2011, 32(27):6606-6613.
- [25]Zakeri - Milani P, Loveymi B D, Jelvehgari M, et al. The characteristics and improved intestinal permeability of vancomycin PLGA - nanoparticles as colloidal drug delivery system[J]. Colloids and Surfaces B - Biointerfaces, 2013, 103(1):174-181.
- [26]Chakraborty S P, Sahu S K, Mahapatra S K, et al. Nanoconjugated vancomycin: new opportunities for the development of anti - VRSA agents[J]. Nanotechnology, 2010, 21(10):105103.
- [27]Maya S, Indulekha S, Sukhithasri V, et al. Efficacy of tetracycline encapsulated O - carboxymethyl chitosan nanoparticles against intracellular infections of *Staphylococcus aureus* [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2012, 51(4):392-399.
- [28]Kheradmandnia S, Vasheghani - Farahani E, Nosrati M, et al. Preparation and characterization of ketoprofen - loaded solid lipid nanoparticles made from beeswax and carnauba wax [J]. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine, 2010, 6(6):753-759.
- [29]Brewer E, Coleman J, Lowman A. Emerging technologies of polymeric nanoparticles in cancer drug delivery [J]. Journal of Nanomaterials, 2011, 2011:1-10.
- [30]Jain D, Banerjee R. Comparison of ciprofloxacin hydrochloride -

卢必慧,于 堃. 遥感信息与作物生长模型同化应用的研究进展[J]. 江苏农业科学,2018,46(10):9-13.

doi:10.15889/j.issn.1002-1302.2018.10.003

遥感信息与作物生长模型同化应用的研究进展

卢必慧,于 堃

(江苏省农业科学院农业信息研究所,江苏南京 210014)

摘要:卫星遥感技术能大面积、周期性地实时获取地表农作物信息,并且通过适当的反演方法能够定量地提供作物在区域尺度上的状况;作物生长模型应用物理数学方法从机制上定量地描述作物生长过程及其与环境因素之间的关系,在单点上对叶面积指数、生物量和产量等具有很好的模拟准确性。利用数据同化算法,将作物生长模型与遥感信息进行同化,已经成为当前农作物长势监测和产量预算研究中的重要手段。在简要回顾遥感数据和作物模型 2 种经典耦合方法的基础上,重点综述了连续同化和顺序同化 2 种不同同化方式的研究进展,并对数据同化算法进行了简单介绍,最后提出存在的一些问题并探讨了未来的研究方向。

关键词:遥感信息;作物生长模型;同化应用;数据同化算法

中图分类号: S127;TP79 **文献标志码:** A **文章编号:** 1002-1302(2018)10-0009-05

卫星遥感技术和作物生长模型经过多年的发展和完善,已经成为 2 种重要的农作物长势监测和估产手段。前者可以获取农作物区域尺度上的面状信息,后者则通过数学建模方法来模拟作物的生长发育过程并从机制上来解释该过程,虽然在模拟尺度上为单点模拟,但对叶面积指数、生物量和产量等的模拟精度比较高,在实际应用中被广泛认可^[1-4]。由于二者具有的优势互补性,遥感技术与作物生长模型的集成应用已经成为当前农业生产研究中的重要方法,在作物产量预测、品质预报、施肥决策和精准灌溉决策等方面得到应用^[4]。众多研究者在这方面开展了大量的研究工作。国外研究者以及国内研究者如赵艳霞等、邢雅娟等、李存军等先后对遥感数据与作物生长模型的结合方法进行了归纳和总结,大体上主要分为“驱动法”和“同化法”2 种^[1-9]。驱动法的原理是利用遥感数据提取出参数在作物整个生育期内的值,然后按照作物生长模型的模拟步长对其进行插值计算,将获得的数据序列带入模型并驱动模型运行,是一种比较简单的结合方法,也称为强迫法^[1-2,4]。在早期的研究中,驱动法应用的比较多,其中以 Maas 和 Delecolle 等的研究工作最为突出,他们利用遥感数据反演作物的状态变量叶面积指数(leaf area index,简称 LAI),并对参数作内插,输入到作物生长模型当中,有效提高了产量的模拟精度^[10-13]。但驱动法的局限性比较明显,它对遥感数据的观测时间、空间密度以及反演参数的精度要求比较高,这些因素会直接影响模拟结果的精度和误差。相较而言,同化法对遥感观测误差和时空不连续问题的容忍度更高,与遥感数据耦合得更为紧密。在近年来的研究中,作物生长模型同化遥感信息研究成为热点,研究者围绕同化变量的选择、同化算法研究、冠层辐射传输模型、模型待优化参数的选择以及作物生长模型的区域化方法等方面开展了大量工作。本文重点对同化法的应用以及数据同化算法进行综述。

称 LAI),并对参数作内插,输入到作物生长模型当中,有效提高了产量的模拟精度^[10-13]。但驱动法的局限性比较明显,它对遥感数据的观测时间、空间密度以及反演参数的精度要求比较高,这些因素会直接影响模拟结果的精度和误差。相较而言,同化法对遥感观测误差和时空不连续问题的容忍度更高,与遥感数据耦合得更为紧密。在近年来的研究中,作物生长模型同化遥感信息研究成为热点,研究者围绕同化变量的选择、同化算法研究、冠层辐射传输模型、模型待优化参数的选择以及作物生长模型的区域化方法等方面开展了大量工作。本文重点对同化法的应用以及数据同化算法进行综述。

1 遥感数据与作物生长模型的同化研究

同化法是通过同化算法来调整作物生长模型中与作物生长发育和产量形成密切相关的、一般方法难以获得的初始值或参数值以缩小同化变量的遥感观测值与相应的模型模拟值之间的差距,从而达到估计和优化这些初始值或参数值的目的^[1-2,14-15]。根据引入遥感观测方式的不同,同化法又分为连续同化和顺序同化。

1.1 连续同化

连续同化是利用整个时间序列的遥感数据或者遥感数据反演的状态变量对作物生长模型进行重新初始化或参数化。该法是基于最小二乘思想,将遥感观测值与作物生长模型的模拟值对比构建代价函数(或目标函数),利用同化算法,通过重复迭代的过程不断调整模型初始参数,使代价函数达到最小值,以达到优化的目的,这种方法也被称为“初始化/参数化法”^[1-2,4]。连续同化根据同化变量的不同,具体也分为

收稿日期:2016-12-07

基金项目:江苏省农业科技自主创新资金[编号: CX(14)5072];江苏省基础 Research 计划(编号: BK20140759)。

作者简介:卢必慧(1989—),女,安徽滁州人,硕士,助理研究员,研究方向为农业遥感与信息化应用。E-mail: 563921415@qq.com。

通信作者:于 堃,博士,副研究员,研究方向为资源与环境遥感。E-mail: 4140772@qq.com。

loaded protein, lipid, and chitosan nanoparticles for drug delivery [J]. Journal of Biomedical Materials Research Part B - Applied Biomaterials, 2008, 86(1): 105-112.

[31] Wang X F, Zhang S L, Zhu L Y, et al. Enhancement of antibacterial activity of tilmicosin against *Staphylococcus aureus* by solid lipid nanoparticles *in vitro* and *in vivo* [J]. Veterinary Journal, 2012, 191

(1): 115-120.

[32] Wang Y, Zhu L, Dong Z, et al. Preparation and stability study of norfloxacin-loaded solid lipid nanoparticle suspensions [J]. Colloids and Surfaces B - Biointerfaces, 2012, 98(10): 105-111.

[33] 黄平全. 头孢噻吩钠-壳聚糖纳米粒的制备及相关性质研究 [D]. 雅安: 四川农业大学, 2010.