

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.30.024

肺靶向抗癌药物脂质体的研究进展*

唐倩^{1,2}, 谈利红^{1,2}, 余瑜³综述, 兰作平^{1,2,△}审校

(1. 重庆医药高等专科学校 401331; 2. 重庆市药物制剂工程技术研究中心 401331;

3. 重庆医科大学药学院 400016)

[摘要] 肺癌是威胁人类生命健康的重大疾病之一,近年来临床上抗肺癌药物的研究发展迅速,但目前抗肺癌药物靶向性较弱,在攻击肺癌细胞的同时也杀死了正常的组织细胞,毒副作用大是研究抗肺癌药物的难点。肺靶向抗癌药物的研究与开发成为攻克这一难题的重要途径。目前各国对于肺靶向抗癌药物的研究主要集中在靶向药物的载体方面,脂质体作为靶向给药载体,是广大医药研发人员的研究热点。本文综述了近年来肺靶向抗癌药物的研究现状及发展的趋势,并在此基础上对肺靶向抗癌药物脂质体在研发中存在的问题提出自己的一点见解。

[关键词] 靶向;抗肿瘤药;脂质体;肺肿瘤

[中图法分类号] R979.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)30-3939-03

在世界范围内,每年大约有 150 万的癌症病例被诊断为肺癌,其中 85% 是非小细胞肺癌(NSCLC),通常治疗 NSCLC 的手段是手术或放疗^[1]。但更多情况下,为了防止肿瘤的转移、复发和提高生存率,还需要化疗。目前临床上常用铂类联合紫杉醇、多烯紫杉醇(DTX)、吉西他滨、长春瑞滨等药物治疗晚期 NSCLC。但紫杉醇或 DTX 注射液等抗癌药物,靶向性差,在杀伤肿瘤细胞的同时,也会破坏正常组织细胞,从而增强了药物的不良反应,因此,研究和开发肺靶向抗癌药物已成为解决这一问题的重要途径^[2]。脂质体具有靶向性强、细胞亲和性好、生物降解性强、缓释性好、毒性小等特点,作为药物运载体最具成药性^[3]。关于抗肺癌靶向药物脂质体的开发成为了医药工作者的研究热点。为此,本文就近年来抗肺癌药物脂质体的肺部靶向性问题、安全性问题、作用机制和制备工艺等方面进行综述,以期为其进一步的研究开发提供一定的理论基础。

1 靶向制剂

靶向制剂又称靶向给药系统(targeting drug systems, TDS),指能将药物通过局部或全身的血液循环而定位富集于靶器官、靶组织、靶细胞的给药系统。而肺靶向载体给药系统(lung-targeted delivery system, LTDS)是指利用载体将药物选择性地积集于肺部(病变的肺组织、细胞)的一种给药系统,最终达到提高药物疗效,降低不良反应的目的^[4]。按作用机制,靶向给药系统可分为被动靶向、主动靶向和物理化学靶向;根据药物载体材料的不同,常见的药物载

体有:微球、脂质体、毫微粒和乳剂等。理想的 TDS 必需满足 3 个条件:(1)能定位蓄积;(2)载体材料无毒且能生物降解;(3)控制药物释放。国内外大量研究表明,脂质体作为常见的药物载体其靶向给药系统的成药性最好。主要是因为脂质体是以类脂质的磷脂、胆固醇等为膜材,它们具有生物相容性好,能生物降解,毒性低,安全性高等优点,制成的脂质体具有类细胞膜结构,且可控制药物释放。近年来关于脂质体材料的研究很多,如刘建明等^[5]研究发现包衣脂质体可明显提高灯盏乙素的生物利用度,药物峰浓度显著增加;张兵锋等^[6]研究表明氯尼达明脂质体能较好地提高氯尼达明的生物利用度。总之,脂质体作为药物载体在药剂学上已显示出较好的发展前景。

2 脂质体给药途径

脂质体所包封的药物能够增加对肝、脾以外的组织、器官、细胞等的靶向作用,特别是对肺部的靶向作用。国内外大量的研究发现,脂质体的肺靶向作用主要是通过两条途径实现:第一条途径是采取局部给药方式,该法通过气管给药,涉及药物有:10-羟基喜树碱(抗肿瘤,肺部雾化,平均粒径约 167.6 nm)、两性霉素 B(抗感染药,肺部给药)、色甘酸钠(抗哮喘药,肺部给药)、谷胱甘肽(抗氧化剂,气管滴注)等,这些制剂一般需特殊包材,成本较高^[7-8]。第二条途径是采取静脉注射给药方式,该法主要利用微粒为 7~30 μm 的脂质体经过肺毛细血管床被机械性截留而实现肺部靶向,如盐酸川芎嗪脂质体(肺源性心脏病,平均粒径 6.5 μm),钆喷酸葡胺(GD-DTPA)脂质体(造影剂,平

* 基金项目:重庆市医学科技项目(20142116);重庆市教育委员会科技研究项目(KJ1726394)。 作者简介:唐倩(1979—),副教授,硕士,主要从事中药活性成分分析及质量标准制订。 △ 通信作者, E-mail:454435557@qq.com。

均粒径约 18 μm), 这些制剂因粒径太大可能会产生血栓, 导致临床用药安全性差等问题出现。人肺毛细血管管径为 6~9 μm , 当制剂微粒(7~30 μm)大于肺毛细血管管径时有可能导致微循环障碍, 形成血栓和静脉炎, 造成不同程度组织或器官损伤及坏死^[9]。另外, 大尺寸的微粒, 不能在体内降解, 只有粒径小于 2 μm 的微粒才有可能参加肾交换排出, 但粒径小于 0.5 μm 的微粒会随呼气排出。从上述研究成果不难发现, 为了提高安全性, 避免产生血栓, 涉及静脉注射的微粒粒径最好控制在 0.5~2.0 μm 。

3 脂质体的制备与靶向性

目前, 制备脂质体的方法非常多, 具体方法的选择要根据脂质体的应用目及包封药物的性质来确定, 其中常见的主要有: 固体分散技术结合水化技术、薄膜分散法、溶剂注入法、超声波法、反向蒸发法、冷融法、钙诱导融合法、涡旋分散法和预制囊泡法等。熊伟等^[10]采用基于静电吸引力的层层自组装技术, 以二氢杨梅素为内核, 依次组装阴离子脂质层、阳离子脂质层和羧甲基壳聚糖层, 构建三元复合脂质体, 在血浆中具有稳定的稳定性。刘清玮等^[11]采用薄膜分散-超声法制备大豆皂苷脂质体, 在低温条件下渗漏率较低, 稳定性较好。崔强等^[12]采用薄膜分散-挤出法制备多西他赛长循环脂质体, 与市售多西他赛注射液相比, 延长了药物在血浆中的滞留时间, 能达到长循环目的。不同制备方法和工艺组方可以实现不同器官、组织、细胞的靶向性, 例如固体分散技术组合水化技术制备的特定粒径和电荷的多烯紫杉醇脂质体可以实现高度肺靶向性^[13], 但有的制备方法和工艺组方制备得到的普通脂质体多数不具有靶向性, 给药后分布至全身各组织、器官。

4 肺靶向脂质体作用机制

在体内, 脂质体与生物系统之间的相互作用十分复杂, 脂质体与细胞可能有 4 种作用机制: 吸附、受体介导的胞吞、脂质交换和融合等。究竟发生哪一种相互作用, 涉及因素很多, 目前认为, 一方面取决于机体的细胞类型及是否在血液或血清等环境中, 另一方面在很大程度上取决于脂质体的特性如组成、粒径、电荷及是否含有靶向修饰成分^[14]。一般认为, 血液中的脂质体经蛋白(如血清蛋白等)介导被肝脾组织内的巨噬细胞及肝实质细胞摄取, 或只能在肝脾具有不连续内皮或有孔内皮的位点渗出血管, 但迄今为止, 仍未有说服力的证据。其他可能的位点还有如血管内皮细胞或血细胞等对于摄取血液循环中脂质体也有重要作用, 如心脏和肾脏有利于带正电荷脂质体的聚集, 在某些非正常或病理情况下, 如实体瘤或某些炎症或感染部位, 可能存在渗漏的血管内皮允许脂质体

的渗出^[15]。

关于肺靶向作用机制, 除前述粒径 7~30 μm 制剂被机械性截流而实现肺靶向的机制外; 有报道显示带负电荷脂质体在肺部的蓄积显著高于相同粒径的中性或带正电荷脂质体^[16]; 也有报道称带正电荷脂质体在肺部药物浓度最高, 但这些报道均未列出有力的具体证据。有试验表明, 带正电荷脂质体在体内易与血浆中蛋白(如血浆蛋白等)结合而生成聚集体, 极有可能在肺部引起肺栓塞^[17], 而带负电荷脂质体具有较好的生物稳定性和生物相容性, 则不易生成聚集体^[18-19]。另外, 不同磷脂制备的脂质体的体内生物行为也有明显差异。

6 结 论

综上所述, 脂质体作为 LTDS, 采用全身给药方式, 其靶向性跟脂质体的膜材选用、粒径大小与所带电荷有十分密切的关系。因此, 要制得肺靶向性脂质体, 已达到能提高抗肺癌疗效、降低不良反应的目的, 在制备此类脂质体时必须注意以下几个方面: (1) 脂质体膜材筛选与组成方面: 注意选用可生物降解且与肺毛细血管细胞组成相似的磷脂作为脂质体膜材, 以利于脂质交换; (2) 控制电荷: 建议修饰制备带负电脂质体, 其一阻止血液中蛋白吸附脂质体而介导的肝脾摄取, 其二可与水结合形成水合层, 减少粒子之间的聚集, 增加稳定性, 解决并提高脂质体物理性和生物稳定性; (3) 控制粒径: 制备并控制脂质体粒径小于 2 μm , 能解决注射大粒径脂质体可能导致血栓的临床安全性差且能提高肺靶向性的问题; (4) 肺癌中存在一种特有的“拟态血管”, 由癌细胞代替血管内皮, 直接与血液接触, 获取营养物质, 同时由于肺毛细血管的特殊通透性, 这些都有利于肺局部癌细胞与脂质体相互作用, 可以作为设计该类靶向性脂质体的切入点。

参考文献

- [1] LI K, LIANG N, YANG H, et al. Temozolomide encapsulated and folic acid decorated chitosan nanoparticles for lung tumor targeting: improving therapeutic efficacy both in vitro and in vivo[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(67): 111318-111332.
- [2] 梁汉霖, 彭杰文, 陈可绪. 姑息化疗对晚期肝癌疗效的 Meta 分析[J]. *沈阳医学院学报*, 2016, 18(6): 456-458.
- [3] CALIFANO R, ABIDIN A Z, PECK R, et al. Management of small cell lung cancer: recent developments for optimal care[J]. *Drugs*, 2012, 72(4): 471-490.
- [4] MEHNERT W, MODER K. Solid lipid nanoparticles: Production, characterization and applications[J]. *Advan Drug Deli Rev*, 2001, 47(2/3): 165.

- [5] 刘建明,徐子金,杨宇秀,等.灯盏乙素脂质体的制备及其在大鼠体内药动学[J].医药导报,2018(2):212-216.
- [6] 张兵锋,陶守松,易文奇,等.新型氯尼达明脂质体的制备及性质研究[J].宜春学院学报,2017,39(12):30-31.
- [7] GODET C,CATEAU E,RAMMAERT B, et al. Nebulized liposomal amphotericin b for treatment of pulmonary infection caused by *hormographiella aspergillata*: case report and literature review[J]. *Mycopathologia*, 2017, 182(7/8):709-713.
- [8] ZHEN L, LI H, FAN Y, et al. Combination treatment with *Rhizoma Paridis*, and *Rhizoma Curcuma longa*, extracts and 10-hydroxycamptothecin enhances the antitumor effect in H22 tumor model by increasing the plasma concentration[J]. *Biomed Pharmacoth*, 2016, 83:627-634.
- [9] CHAPMAN R, HARVEY M, DAVIES P, et al. Liposome supported peritoneal dialysis in rat amitriptyline exposure with and without intravenous lipid emulsion[J]. *J Liposome Res*, 2017(1):1-13.
- [10] 熊伟,李雄辉,胡居吾,等.薄膜-超声法制备二氢杨梅素脂质体的工艺研究[J].食品工业科技,2012,33(5):254-257.
- [11] 刘清玮,高延辉,王希.大豆皂苷脂质体的制备及稳定性研究[J].吉林农业大学学报,2017,39(5):619-623.
- [12] 崔强,侯明明.多西他赛长循环脂质体的制备与小鼠体内药动学评价[J].中国药师,2016,19(12):2254-2257.
- [13] ZHAO L, WEI Y M, WEI L, et al. Solid dispersion and effervescent techniques used to prepare docetaxel liposomes for lung-targeted delivery system: in vitro and vivo evaluation[J]. *J Drug Target*, 2011, 19(3): 171-178.
- [14] STANISIC S, BISCHOFF H G, HEIGENER D F, et al. Societal cost savings through bevacizumab-based treatment in non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Lung Cancer*, 2010, 1(Suppl1):24-30.
- [15] HU T, CAO H, YANG C, et al. LHD modified mechanism-based liposome co-encapsulation of mitoxantrone and prednisolone using novel lipid bilayer fusion for tissue-specific co-localization and synergistic anti-tumor effects[J]. *Acs Applied Mate Interfaces*, 2016, 8(10): 6586.
- [16] YANG L, TANG C, ZHANG E, et al. Colistin-entrapped liposomes driven by the electrostatic interaction: Mechanism of drug loading and in vivo, characterization[J]. *Int J Pharma*, 2016, 515(1/2):20.
- [17] 杨振磊.肺靶向的磷酸特地唑胺阳离子脂质体的构建及体内外评价[D].济南:山东大学,2017.
- [18] 王曾.长效靶向顺铂脂质体的制备及其抗肿瘤作用研究[D].长春:吉林大学,2016.
- [19] 陈静怡,张莉,姬文捷,等.脂质体镶囊的研究进展[J].中国药学杂志,2017,52(3):173-179.

(收稿日期:2018-05-18 修回日期:2018-06-16)

(上接第 3938 页)

- [13] 贺小威,徐玲.细胞周期相关基因 CDKN2A、TP53、RB1 和 BRCA2 在恶性肿瘤中的研究进展[J].现代肿瘤医学,2018,26(1):153-157.
- [14] STOLZ A, ERTYCH N, BASTIANS H. Tumor suppressor CHK2: regulator of DNA damage response and mediator of chromosomal stability[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(3):401-405.
- [15] PARAMESWARAN B, CHIANG H C, COATES J, et al. Damage-induced brca1 phosphorylation by chk2 contributes to the timing of end resection[J]. *Cell Cycle*, 2015, 14(3):437-448.
- [16] WALSH T, CASADEI S, LEE MK, et al. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(44):18032-18037.
- [17] HARTER P, HAUKEJ, HEITZF, et al. Prevalence of germline mutations in risk genes including BRCA1/2 in consecutive ovarian cancer patients(AGO TR-1)[J]. *Clin Oncol*, 2016, 34(9):553-558.
- [18] 杨佳欣,沈铿,吴令英,等.卵巢上皮性癌 BRCA 基因检测的中国专家讨论[J].中华妇产科杂志,2017,52(1):8-10.
- [19] GIROLIMETTI G, PERRONE A M, SANTINI D, et al. BRCA-associated ovarian cancer: from molecular genetics to risk management [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 787143.
- [20] WALSH C S. Two decades beyond BRCA1/2: Homologous recombination, hereditary cancer risk and a target for ovarian cancer therapy[J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 137(2):343-350.
- [21] 杨筱凤,郭艳平.重视与遗传相关的卵巢癌[J].西安交通大学学报(医学版),2017,9,38(9):627-632.
- [22] 马星光,黄春芳,刘仁权.基于“Web 7 C”网站评价研究[J].医学信息学杂志,2011,32(7):30-32,74.
- [23] 刘思嘉.公众对基因检测技术在医学领域中应用的认知调查[J].世界最新医学信息文摘,2017,17(92):137-139.
- [24] RISHHA, MCLAUGHLIN J R, COLE D E, et al. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada[J]. *J Natl Cancer Inst* 2006, 98(23):1694-1706.

(收稿日期:2018-05-26 修回日期:2018-06-30)