

文章编号: (2007)03-0119-07

抗肿瘤药物纳米粒载体材料研究进展

徐士钊, 孙进, 何仲贵

(沈阳药科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110016)

摘要: **目的** 介绍抗肿瘤药物纳米粒载体材料的研究与应用。**方法** 采用文献综述方法, 对国内外 24 篇代表性文献进行分类、归纳和整理。**结果** 用于运载抗肿瘤药物的纳米粒材料有人工合成的有机高分子材料、天然生物大分子材料等, 用其制备的纳米粒作为药物的载体可以有效降低抗肿瘤药物的不良反应并提高其疗效。**结论** 纳米粒是抗肿瘤药物的理想载体, 对于新型纳米粒载体材料的研究具有重要的科学价值和应用价值。

关键词: 药剂学; 抗肿瘤药物; 纳米粒; 载体材料

中图分类号: R94 **文献标志码:** A

大多抗肿瘤药物, 由于其对肿瘤部位的靶向性不明显, 在治疗过程中经常会对机体正常组织造成不可逆转的损害, 使人体免疫力降低, 不利于肿瘤患者的治疗。因此, 选择合适的药物载体是提高抗肿瘤药物疗效的关键。纳米粒 (nanoparticles) 作为抗肿瘤药物载体, 有着一系列的优点: 毒性低, 能增加药物的溶解度, 延长药物在肿瘤部位的滞留时间, 提高药物生物利用度和具有一定的靶向性等。肿瘤部位的生理特征使得纳米粒优先聚积在肿瘤区域, 进而使大量药物富集于肿瘤部位, 从而提高抗肿瘤药物的疗效和减少化疗中的非特异性不良反应^[1]。纳米粒作为抗肿瘤药物载体的应用对于肿瘤的治疗有着巨大的潜力。制备纳米粒的关键是载体材料, 目前纳米粒载体材料有很多种。作者仅对常用的抗肿瘤药物的载体材料如人工合成的有机高分子材料、天然生物大分子材料等进行分类讨论。

1 人工合成的有机高分子材料

人工合成的有机高分子材料纯度高, 性能容易控制, 并且具有良好的生物降解性能, 已经成为世界范围内的开发热点。目前研究较多的有聚氰基丙烯酸烷基酯、聚乳酸、聚乳酸聚乙醇酸共聚物、聚酰胺-胺型树枝状高聚物等。

1.1 聚氰基丙烯酸烷基酯

聚氰基丙烯酸烷基酯 (PACA) 纳米粒有较好的被动肝靶向性、制剂稳定等诸多优点, 经表面修饰后可成为隐形纳米粒, 实现主动肝靶向^[2]。在此类材料中, 较为常用的有聚氰基丙烯酸正丁酯 (PBCA)、聚氰基丙烯酸异丁酯 (PIBCA)、聚氰基丙烯酸异己酯 (PIHCA)。

该类材料具有随着骨架烷基链的延长毒性下降的特性。近年研究的热点是毒性较低的聚乙二醇化聚十六烷基氰基丙烯酸酯 (PEG-PHDCA), 其主要特点是聚合度可控, 毒性小, 降解速度慢。另

收稿日期: 2006-09-17

作者简介: 徐士钊(1983-), 男(满族), 河北承德人, 硕士研究生, E-mail zuanshi317@163.com; 孙进(1975-), 男(汉族), 安徽金寨人, 副教授, 博士, 主要从事生物药剂学研究, Te1.024-23986325, E-mail sunjin66@hotmail.com; 何仲贵(1965-), 男(汉族), 宁夏盐池人, 教授, 博士, 主要从事药物新剂型与新技术研究, Te1.024-23986321, E-mail cnhgz@tom.com。

外, PEG 链亲水性、柔性的特点赋予了共聚物纳米粒长循环特性, 例如 PEG-PHDCA 可以明显延长重组人肿瘤坏死因子- α (rHuTNF- α) 的半衰期, 并且能够增加 rHuTNF- α 在肿瘤部位的聚积^[3]。Fang 等^[4]用双乳化法制备 rHuTNF- α 纳米粒, 并研究了 3 种不同 PEG 段的 PEG-PHDCA, 结果发现 PEG 分子链较长并且粒径较小的纳米粒具有较好的体内肿瘤靶向作用。

PEG-PHDCA 载体材料在毒性、生物相容性、降解速度等方面都优于其他的聚氰基丙烯酸烷基酯类, 但仍有一定的毒性。目前, 国内外的研究在烷基上尚未超过 16 个碳, 据此对具有更长烷基链的 PACA 也值得进行深入研究。

1.2 聚乳酸类

聚乳酸 (PLA) 在体内的降解产物是人和所有高级动物在体内的正常代谢产物乳酸, 最终分解为无毒的二氧化碳和水。PLA 广泛应用于药物载体系统, 并且被美国 FDA 批准用做制剂辅料。

Xie 等^[5]制备了可生物降解的自组装紫杉醇 PLA 纳米粒, 该纳米粒能够穿透 C6 神经胶质瘤细胞膜进而被摄取, 并且由于其对细胞质的穿透力和缓释特性能够增强紫杉醇的细胞毒性。Yi 等^[6]用两种聚乳酸的共聚物通过溶剂蒸发法制备了阿霉素共聚物纳米粒 (DOX-PNP)。结果显示, 纳米粒粒径分布为 20 ~ 25 nm, 包封率大于 95%。体外研究证明, DOX-PNP 与游离阿霉素溶液相比, 对于人乳腺癌细胞 (MCF-7) 和人子宫癌细胞 (MES-SA) 尤其是耐药细胞 (MCF-7/ADR 和 MES-SA/DX-5) 具有更高的细胞摄取率。药物动力学和组织分布研究结果显示, DOX-PNP 在大鼠体内的生物利用度比游离阿霉素高 69.8 倍, 在荷瘤小鼠体内为游离阿霉素的 2 倍。

聚乳酸具有良好的生物相容性及生物可吸收性, 降解后不会遗留任何环保问题, 在医用领域已被认为是最有前景的可降解高分子材料。但由于其结晶性强, 降解速率慢, 许多研究中用 PEG 等亲水链对 PLA 纳米粒进行修饰, 以改善 PLA 的性质。

1.3 聚乳酸聚乙醇酸共聚物

聚乳酸聚乙醇酸共聚物 (PLGA) 可以改善 PLA 降解速度慢的性质, PLGA 通过水解作用降解, 并且通过调节 PGA 与 PLA 的比率以及共聚物的相对分子质量, 可得到不同的降解模式。另外, PLGA 的降解产物为乳酸和羟基乙酸, 这些产物在体内自然存在。

半胱氨酸蛋白酶抑制剂能抑制细胞内的半胱氨酸蛋白酶 (组织蛋白酶 B 和 L) 的肿瘤相关行为, 可作为一种潜在的抗肿瘤药物。Cegnar 等^[7]利用双乳化溶剂分散法制备了半胱氨酸蛋白酶-PLGA 纳米粒, 粒径分布在 300 ~ 350 nm。从纳米粒中释放的半胱氨酸蛋白酶抑制剂, 有效地抑制了组织蛋白酶 B 的行为。相比之下, 同等剂量的游离半胱氨酸蛋白酶抑制剂却对组织蛋白酶 B 没有抑制作用。

McCarthy 等^[8]制备了 PLGA 纳米粒, 并将光敏剂 meso-tetraphenylporpholactol 包裹在其中。这些纳米粒稳定且在全身给药时不产生光毒性, 而肿瘤细胞摄取后, 光敏剂从纳米粒中释放表现出高活性。通过可见光的照射, 可专一性的杀死肿瘤细胞, 通过小鼠肿瘤模型而建立的体内实验已获得了良好的结果。

1.4 聚酰胺-胺型树枝状高聚物

聚酰胺-胺型树枝状高聚物 (PAMAM-D) 是一种人工合成的新型纳米粒制备材料, 可以作为水

溶性聚合物药物载体。所制备的颗粒直径小,易纯化,载药量高,可生物降解,且其结构的特殊性、表面荷电性、无免疫原性和遗传毒性等特点,使其作为抗肿瘤药物载体具有一定的优势。

Nigavekar等^[9]研究了不同电荷的PAMAM-D在黑色素瘤细胞(小鼠)和人前列腺癌(小鼠)DU145肿瘤细胞模型系统中的组织分布。通过氙标记的醋酸酐合成了中性(NSD)和正表面电荷(PSD)的第5代($d=5$)PAMAM树枝状物纳米粒。液体闪烁计数结果表明,正表面电荷纳米粒在组织中沉积比中性纳米粒要高,树枝状物在血液中迅速清除,并且两种树枝状物都没有表现出急性毒性。Malik等^[10]研究了经羧酸钠表面修饰的PAMAM-D与顺铂形成的复合物,结果发现该复合物与游离顺铂相比,有更好的抗癌作用,在固体肿瘤中有选择性沉积,并且毒性较低。

Kobayashi等^[11]对多种Gd标记的PAMAM进行了比较,研究发现,Gd标记的树状物注射后24~36 min,在淋巴系统中浓度最高,该浓度足够应用于局部淋巴结的钆中子捕获疗法,因此,PAMAM-Gd不仅为乳腺癌手术前的淋巴结造影提供了很好的造影剂,而且可以作为靶向治疗乳腺癌的潜在载体。

2 天然生物大分子材料

天然生物大分子壳聚糖、白蛋白、明胶、淀粉等作为纳米粒载体材料,可以避免工业化生产中的有机溶剂残留,具有良好的生物相容性、可降解性以及低毒性的特点。其缺点是材料纯度普遍不高,不利于大批量生产(批间重复性差)。

2.1 壳聚糖

壳聚糖(chitosan)为壳多糖的去乙酰衍生物,是一种可再生、无毒和生物可降解的糖类共聚物,可以从有壳的水生动物和昆虫中大量获得。壳聚糖具有多种生物活性,包括免疫增强作用,抗肿瘤、抗真菌以及抗微生物活性等^[12-13]。

壳聚糖纳米粒本身即具有细胞毒性,带正电荷的壳聚糖纳米粒能吸附到带负电的肿瘤细胞表面,通过电荷中和,抑制肿瘤生长。Qi等^[14]在细胞毒性研究中发现,壳聚糖纳米粒以及包裹Cu的壳聚糖纳米粒对肿瘤细胞具有显著的抗增殖作用,表现出更高的肿瘤细胞亲和力,对L-02人体正常肝细胞的生长几乎不产生影响,且壳聚糖溶液的细胞毒活性很小。

药物包封于壳聚糖纳米粒后,其释放主要取决于壳聚糖的生物降解和溶蚀,因此药物的释放明显延长。Kim等^[15]制备了经过用乙二醇疏水修饰的粒径为400 nm的壳聚糖(HGC)自组装纳米粒作为紫杉醇的载体,与用聚氧乙烯蓖麻油制备的紫杉醇注射剂相比具有明显的缓释特征。

目前,大多关于壳聚糖纳米粒的研究都是在体外进行的,需要进行更多的体内试验使其得到进一步的验证。另外,壳聚糖的化学修饰对于改善其物理化学性质例如溶解性、亲水性等起着重要的作用。

2.2 明胶

明胶是由18种氨基酸与肽交联形成的直链聚合物,是目前应用较多的一种天然载体材料,其最大的特点是无毒、无抗原性。

将紫杉醇包裹在明胶纳米粒中,包封率较高,释药速度快,有一定的靶向作用。Lu等^[16]通过去

溶剂化法制备了紫杉醇明胶纳米粒, 广角X-射线衍射分析表明, 纳米粒子为无定型状态, 比晶型纳米粒具有更高的水溶性。狗体内给予紫杉醇明胶纳米粒, 在膀胱上皮和固有膜组织层 (Ta和T1肿瘤细胞聚集的地方) 的药物浓度是紫杉醇市售制剂的2.6倍。

明胶纳米粒亦可作为基因疗法的载体。Kaul等^[17]通过溶剂置换法制备了为 β -半乳糖苷酶编码的质粒DNA (pCMV- β) 明胶纳米粒, 并用PEG进行了表面修饰。当药物质量分数为0.5%时, 几乎100%的pCMV- β 被包裹进了明胶纳米粒 (平均粒径200 nm)。体外和体内结果显示, PEG修饰的质粒DNA明胶纳米粒能有效转染路易士肺癌 (LLC) 细胞。

2.3 淀粉

淀粉材料用作药物载体有着其他人工合成材料不具备的优点, 如良好的生物相容性, 可生物降解, 材料来源广, 成本低。淀粉在水中可膨胀而具有凝胶的特性, 这也有利于其应用于人体。当淀粉制备成小于1 μm 的纳米粒时, 静脉注射可被人体的网状内皮系统 (RES) 迅速消除, 因此具有被动靶向的优良特性。

王晋等^[18]用吸附法与改进包埋法制备了甲氨蝶呤和盐酸阿糖胞苷的载药淀粉纳米粒, 结果发现, 盐酸阿糖胞苷的包封率比甲氨蝶呤低10%左右。实验证明小分子药物的淀粉纳米粒以骨架扩散机制释放药物, 对于水溶性极好的药物, 纳米粒的包封率低, 释放快, 因此不适于包载。

2.4 白蛋白

白蛋白材料具有安全无毒、无免疫原性、可生物降解、生物相容性好等优点。白蛋白纳米粒可包裹不同类型的药物, 应用较广的还是作为抗肿瘤药物的载体。用白蛋白纳米粒包封研究的抗肿瘤药已有阿霉素、丝裂霉素、5-氟脲嘧啶和甲氨蝶呤等。

为了避免RES巨噬细胞的吞噬, 可以利用配体与受体的特异性结合将白蛋白纳米粒直接靶向癌细胞。Zhang等^[19]通过凝聚法制备了牛血清白蛋白纳米粒 (BSANPs), 并用叶酸进行修饰以提高人卵巢癌细胞系SKOV3细胞对其的摄取。通过透射电镜和激光散射法粒径分析, 纳米粒呈明显的球形, 平均粒径为70 nm。细胞摄取研究表明, 叶酸修饰的纳米粒的摄取程度比非叶酸修饰的要高。叶酸修饰的BSANP和SKOV3之间的结合可被过量的叶酸所抑制, 表明结合和摄取都是通过叶酸受体介导的。

ABI-007是一种新型非溶剂依赖型白蛋白纳米粒^[20-21], 使用其制备的粒径为130 nm的紫杉醇纳米制剂避免了毒性溶剂 (如克列莫佛) 的使用。该制剂是由内皮细胞表面白蛋白受体 (gp60) 和肿瘤细胞表达的一种白蛋白凝结蛋白将紫杉醇运送到肿瘤部位。I期和II期临床试验结果表明, ABI-007比聚乙烯蓖麻油包裹的紫杉醇制剂有更高的治疗指数和安全性, 并且避免了使用皮质类固醇的术前给药。

3 其他材料

3.1 酸碱度敏感型材料

包载于纳米粒中的抗肿瘤药物的释药速率是很重要的, 释放过快会导致药物过早流失, 且产生

全身的不良反应，释放过慢会降低药物效能并产生多药耐药性。酸碱度敏感型材料在酸碱度不同时产生不同的释药速率。Na 等^[22]由支链淀粉醋酸盐(PA)和氨苯磺胺(SDM)制备了装载阿霉素(ADR)的纳米粒，称为PA-SDM纳米粒。这种纳米粒能够随着酸碱度的变化而改变ADR的释药速率。由于肿瘤部位与正常组织处的pH值存在差异，PA-SDM纳米粒能选择性的聚积于乳腺癌细胞MCF-7处，加快释药速率，增强细胞毒性。

3.2 磁性纳米粒材料

在纳米粒中加入磁性物质构成载药系统，可通过外加磁场将药物导向靶位，适用于治疗浅表部位或外加磁场易触及部位的肿瘤，如乳腺癌、食管癌、膀胱癌、皮肤癌等。早期应用的纳米粒多为葡聚糖磁性纳米粒，但其易被RES吞噬，被动靶向于肝和脾，难于实现其他组织的靶向给药。现在采用羧甲基葡聚糖磁性纳米粒做载体，改变了载体表面的特征，使其具有一定电负性，可更好地应用于主动靶向治疗。羧甲基葡聚糖磁性纳米粒磁导向性好，应用前景较为广阔^[23]。

此外，Liu等^[24]通过将维生素H和卵白素在DNA中进行交联反应制备了多孔疏松的新型载体系统HASM纳米粒，并进行了体外体内试验以考察HASM纳米粒装载阿霉素的能力。载有阿霉素的HSAM纳米粒能在体外和大鼠体内有效抑制癌细胞的增长。此种纳米粒可以将 $180 \text{ ng}\cdot\text{mg}^{-1}$ 的阿霉素传送到靶肿瘤组织，是全身毒性剂量($12 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)的15倍。这些结果表明，HSAM纳米粒既可生物降解又具有良好的生物相容性，在抗肿瘤药物的传递中是个有价值的新型载体。

4 结语

纳米粒作为抗肿瘤药物的载体展现出了各种优越性，因而成为抗肿瘤药物传递系统研究中的热点。但由于用于制备纳米粒的材料众多，同时又各有不同的性质和用途，也存在不同的缺陷和问题，如何根据药物性质和作用特点选择合适的纳米粒材料成为研究的关键。今后在医药工作者的不断努力下，随着纳米粒载体研究工作的不断深入，有望发明或发现具有更强大功效的运载抗肿瘤药物的新型纳米粒材料。

参考文献：

- [1] VAN VLERKEN L E, AMIJI M M. Multi-functional polymeric nanoparticles for tumour-targeted drug delivery [J]. *MuExpert Opin Drug Deliv*, 2006, 3(2): 205-216.
- [2] 张阳德, 刘金波. 聚氰基丙烯酸烷酯纳米粒的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2003, 13(4): 31-37.
- [3] LI Ya-ping, PEI Yuan-ying, ZHOU Zhao-hui, et al. Stealth polycyanoacrylate nanoparticles as tumor necrosis factor- α carriers: pharmacokinetics and anti-tumor effects[J]. *Biol Pharm Bull*, 2001, 24(6): 662-665.
- [4] FANG Chao, SHI Bin, PEI Yuan-ying, et al. *In vivo* tumor targeting of tumor necrosis factor- α -loaded stealth nanoparticles: Effect of MePEG molecular weight and particle size[J]. *Eur J Sci*, 2006, 27(1): 27-36.
- [5] XIE Jiang-wei, WANG Chi-hwa. Self-assembled biodegradable nanoparticles developed by direct dialysis for the delivery of paclitaxel[J]. *Pharm Res*, 2005, 22(12): 2079-2090.
- [6] YI Y, KIM J H, KANG H W, et al. A polymeric nanoparticle consisting of mPEG-PLA-Toco and PLMA-COONa as

- a drug carrier: improvements in cellular uptake and biodistribution[J]. *Pharm Res*, 2005, 22(2): 200-208.
- [7] CEGNAR M, PREMZL A, ZAVASNIK-BERGANT V, et al. Poly(lactide-co-glycolide) nanoparticles as a carrier system for delivering cysteine protease inhibitor cystatin into tumor cells[J]. *Exp Cell Res Exp*, 2004, 301(2): 223-231.
- [8] MCCARTHY J R, PEREZ J M, BRUCKNER C, et al. Polymeric nanoparticle preparation that eradicates tumors [J]. *Nano Lett*, 2005, 5(12): 2552-2556.
- [9] NIGAVEKAR S S, SUNG L Y, LLANES M, et al. 3H dendrimer nanoparticle organ/tumor distribution[J]. *Pharm Res*, 2004, 21(3): 476-483.
- [10] MALIK N, EVAGOROU E G, DUNCAN R. Dendrimer-platinate: a novel approach to cancer chemotherapy[J]. *Anticancer Drugs*, 1999, 10(8): 767-776.
- [11] KOBAYASHI H, KAWAMOTO S, BERNARDO M, et al. Delivery of gadolinium-labeled nanoparticles to the sentinel lymph node: Comparison of the sentinel node visualization and estimations of intra-nodal gadolinium concentration by the magnetic resonance imaging[J]. *J Control Release*, 2006, 111(3): 343-351.
- [12] CAI Qin-qin, DU Yu-min, XIAO Ling, et al. Enzymic preparation of water-soluble chitosan and their antitumor activity[J]. *Int J Biol Macromol*, 2002, 31(1/2/3): 111-117.
- [13] ROLLERS S, COVILL N. The antifungal properties of chitosan in laboratory media and apple juice[J]. *Int J Food Microbiol*, 1999, 47(1/2): 67-77.
- [14] QI Li-feng, XU Zi-rong, JIANG Xia, et al. Cytotoxic activities of chitosan nanoparticles and copper-loaded nanoparticles[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, 15(5): 1397-1399.
- [15] KIM J H, KIM Y S, KIM S, et al. Hydrophobically modified glycol chitosan nanoparticles as carriers for paclitaxel[J]. *J Control Release*, 2006, 111(1/2): 228-234.
- [16] LU Z, YEH T K, TSAI M, et al. Paclitaxel-loaded gelatin nanoparticles for intravesical bladder cancer therapy[J]. *Chin Cancer Res*, 2004, 10(22): 7677-7684.
- [17] KAUL G, AMI J M. Tumor-targeted gene delivery using poly(ethylene glycol)-modified gelatin nanoparticles: *In vitro* and *in vivo* studies[J]. *Pharm Res*, 2005, 22(6): 951-961.
- [18] 王晋, 吕球军, 胡新 等. 淀粉纳米粒包载小分子抗癌药物的研究[J]. *中国药理学杂志*, 2002, 37(8): 598-601.
- [19] ZHANG Liang-ke, HOU Shi-xiang, MAO Sheng-Jun, et al. Uptake of folate-conjugated albumin nanoparticles to the SKOV3 cells[J]. *Int J Pharm*, 2004, 287(1/2): 155-162.
- [20] NYMAN D W, CAMPBELL K J, HERSH E, et al. Phase I and pharmacokinetics trial of ABI-007, a novel nanoparticle formulation of paclitaxel in patients with advanced non hematologic malignancies[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(31): 7785-7793.
- [21] GRADISHAR W J, TJULANDIN S, DAVIDSON N, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(31): 7794-7803.

- [22] NA K, LEE E S, BAE Y H. Adriamycin loaded pullulan acetate /sulfonamide conjugate nanoparticles responding to tumor pH: pH-dependent cell interaction, internalization and cytotoxicity *in vitro*[J]. *J Controlled Release*, 2003, 87(1/2/3): 3-13.
- [23] 许剑, 马净植. 磁控纳米载药系统在肿瘤治疗领域的应用[J]. *临床口腔医学杂志*, 2004, 20(10): 638-639.
- [24] LIU Bin, JIANG Shi-quan, ZHANG Wan-dong, et al. Novel biodegradable HSAM nanoparticle for drug delivery [J]. *Oncol Rep*, 2006, 15(4): 957-961.

Recent advance on materials of antitumor drug nanoparticles

XU Shi-zhao, SUN Jin, HE Zhong-gui

(*School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China*)

Abstract: Objective To introduce the types and main actions of nanoparticle carrier materials that loaded antitumor drugs. **Methods** The correlative literatures at home and abroad were collected and analyzed. **Results** There are many kinds of materials to produce nanoparticles. As the carriers of antitumor drugs, the nanoparticles can effectively improve the therapeutic effect and reduce side effects and toxicity. **Conclusions** Nanoparticles are ideal carriers of antitumor drugs, it is of great value to investigate more new materials.

Key words: pharmaceutics; antitumor drug; nanoparticle; carrier material

(本篇责任编辑：高明)