

编 译

载体介导的脑肿瘤治疗药物和基因的递送难题及策略

黄 健, 高春生, 梅兴国*

(军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850)

摘要: 脑肿瘤仅仅依靠肿瘤影像、脑外科手术和放射技术等不能得到根治。而很多体外对脑肿瘤有效的化疗药物, 因不能透过脑部生理屏障, 也无法发挥自身的治疗效果。为提高药物在脑实质内的递送效率, 过去10年中, 出现了很多方法。本文将结合液体和溶质在脑内的转运进出, 围绕载药脂质体和聚合物, 对当前提高药物在脑实质区递送效率的方法进行讨论。

关键词: 脑肿瘤; 基因治疗; 聚合物载体; 脂质体

中图分类号: R979.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-0971(2007)02-0127-03

1 引言

目前脑肿瘤治疗药物以低分子量、高脂溶性药物为主, 因为这些药物容易透过血脑屏障达到脑实质。尽管很多小分子药物对治疗脑内与受体或载体有关的疾病有所帮助, 比如抑郁症, 但对治疗诸如阿尔茨海默病、亨廷顿病、中风或脑肿瘤等疾病却没有多少效果。而大分子药物由于能够高度特异性地作用于一些新的靶点, 有望对这些中枢神经系统疾病产生较好的疗效, 遗憾的是很多治疗脑部疾病的大分子药物往往由于很难被递送到脑实质区的缘故终被放弃。

2 脑的生理与解剖

脑是神经系统的中枢, 是主要的生理调节和信息交流器官, 具有调整机体平衡以适应体内外环境变化的功能。脑主要分为3个部分: 大脑、小脑和脑干。脑肿瘤的发病部位主要集中在大脑实质区。在脑内, 由于血脑屏障的存在, 很大程度上限制了血管内皮细胞膜的通透性, 使药物难以向脑内转运; 另一方面, 却有很多机制加快药物从脑内排出, 比如多药耐药转运子能够主动将药物排出脑外, 同时脑脊液的更新率要比已知的多数外周组织淋巴液的更新率快得多, 细胞外液的生成、流动和外排均会对脑内药物的转运产生很大影响。

收稿日期: 2006-09-26

作者简介: 黄 健, 男, 在读博士研究生, 研究方向: 主要从事缓控释、靶向制剂研究, E-mail: hysamms@.com

* 通讯作者: 梅兴国, 男, 教授, 博士生导师, 研究方向: 药物新剂型与新技术。Tel: 010-66932644, E-mail: xg_mei@163.com

2.1 细胞外液

一个成人的颅内约含170 mL血液, 880 mL脑实质和350 mL细胞外液。在创伤时细胞外液能起到对脑组织的缓冲作用, 并且充当脑实质区物质外排的载液。

2.2 脑脊液

人脑中约含脑脊液110~150 mL; 20%的脑脊液分布在脑室中, 80%分布于蛛网膜下腔。脑脊液来自流经脑部的血液。由沿侧脑室、第三和第四脑室排列的上皮细胞所分泌。

2.3 细胞间液

成年人脑实质区细胞外约有细胞间液200~250 mL, 约占脑实质体积的15%。细胞间液生成后很少能进入实质区, 其流动主要被限制在白质和血管周边区域。

2.4 脑肿瘤带来的生理学变化

脑内肿瘤的生长会限制到达肿瘤部位的血流量, 并使组织间隙压升高, 同时由于肿瘤细胞药物外排载体的存在, 均减少了药物到达肿瘤部位的整体递送量。

3 脑肿瘤小型动物模型

建立适当的脑肿瘤动物模型, 对开展化疗研究非常重要。不仅需要考虑到动物和瘤株的种类, 还要考虑植入肿瘤的方法和部位, 同时还需制定合适的给药计划以便评价治疗方案的优劣。

4 脑靶向给药

目前脑部肿瘤药物递送系统的研发, 主要依从

下列给药途径:静脉、动脉、脑室、鞘膜和脑实质内,以上方法能将药物引入组织间液/脑脊液通路的不同空间区域。因此,将药物递送到脑内不同区域后,药物的代谢将受到这些部位室体积和液体生成与外排比率的影响。不同的给药途径对药物在肿瘤区、正常脑组织和全身器官中的药物浓度会有很大影响,时常使药物的治疗作用和毒性发生极大变化。药物的性质对其在脑实质区内的递送效率具有很大影响。药物自身的很多因素,比如在血浆和脑脊液中的半衰期,与血浆蛋白的非特异性结合,穿越血脑屏障进入周边组织的能力,以及代谢率或与脑组织的结合,将共同决定药物在脑实质中的浓度。

在脑肿瘤的给药途径中,广泛采用静脉注射方式全身给药,其特点是将最大剂量的药物送入人体。但是,静脉给药后药物在外周器官的浓度往往过大,而在脑中的蓄积量几乎为零,药物难以通过血脑屏障以及在细胞外液中的快速消除是造成上述情况的主要原因。为增加脑部的药物剂量,并减少药物在外周全身性的分布,可进行脑室内或鞘膜内给药,以便药物直接进入脑脊液内。不过这两种给药途径仅有利于侧脑室旁肿瘤和脑膜瘤的治疗,对脑实质区的药物递送能力很有限,只有极少量的药物能够到达实质区肿瘤部位。为提高药物在脑实质区的蓄积,有时需要采用实质内直接给药。以下将围绕脑肿瘤的给药,简述全身和局部给药的脑内药物递送方法。

4.1 全身性给药

为提高全身给药后的药物脑组织递送效率,采用了很多办法来增加小分子药物在血脑屏障的通透性,包括对药物进行化学修饰、动脉内给药及血脑屏障的破坏等。比如为提高一些化疗药物在血脑屏障的渗透能力,可用化学键合方法引入一些对血脑屏障内皮细胞具有亲和力的基团,或提高药物的脂溶性。但是,这些变化常常改变药物的血浆动力学,可能降低药物分子对肿瘤细胞的毒性。动脉内给药能够在避免对药物结构改造的前提下,让药物在进入周边组织前进入到脑血管中,减少肝脏首过代谢的影响。用于动脉内给药的化学疗法药物常结合在增加血脑屏障通透性的介质中,如缓激肽受体激动剂或高渗甘露醇。由于这些分子增加了整个脑部血脑屏障的通透性,所以需要严密监护病人以减少医源性癫痫发作和颅内压升高的风险。虽然小分子药物的全身给药取得了一定进展,但是,由于大多数小分

子药物血浆半衰期短,需要频繁给药。为延长药物消除半衰期,可采用聚合物或脂质体作为处方中的药物载体。

4.1.1 微粒药物载体 微粒药物载体的粒径大小为100~300 nm。这类载体能在肿瘤内蓄积,原因是肿瘤处的血管渗透性高,淋巴系统发育不全,即常说的渗透和贮留的增强效应。药物脂质载体的全身给药,当前仍处于临床前动物模型和临床试验研究阶段。目前该方法以非靶向为主,但也可利用抗体/受体识别机制,如转铁蛋白受体、低分子量多肽或糖类,使药物递送系统具有靶向性。

4.1.2 脑肿瘤病人静脉内注射药物载体的临床试验 根据临床前动物试验,以脂质体或聚合物为药物载体进行全身给药,能显著提高药物在脑部的浓度,并增强小分子药物的治疗效果。但还需要进一步依靠临床试验来验证静脉注射脂质体给药对脑肿瘤治疗的优点。此外,静脉注射用脑靶向脂质或聚合物载体是否对人体脑肿瘤有效还是未知;它们的功效还主要集中在外周肿瘤和临床前研究。

4.2 中枢神经系统给药

要使药物在脑部的浓度大幅提高,可将药物直接注入脑脊液或实质区,同时还可明显减少全身其他组织的药物暴露。注入的药物在实质和脑脊液中的分布由很多因素决定,比如注射点,脑脊液的产生、移动和消除率,以及药物在脑脊液-脑边界的扩散或转运效率。

4.2.1 脑脊液给药 可通过鞘内或脑室内注射的方法将药物直接注入脑脊液中。虽然鞘膜内注射可将药物递送至小脑延髓池,对脑组织的损伤比脑室内给药小得多,但是鞘内给药不能使药物在脑实质结构深部蓄积。通常,沿着脊椎管,药物会发生显著扩散,比如采用鞘内注射的方式,将抗癌药物依托泊苷注射到犬的小脑延髓池时就能观察到这一现象。脊髓的大量暴露会导致犬出现共济失调。因此,鞘膜内抗肿瘤药物给药更适于播散性脑膜和脊髓病变的治疗,而不适于较大实质瘤,比如恶性胶质瘤的治疗。中枢神经系统药物脑室内给药,能使药物更加高度合理地分散在脑室和蛛网膜下腔中,但渗透入脑实质中的量却很有限。因此,脑室内给药仅适于脑膜瘤的治疗及预防转移瘤通过细胞漂移的方式进入脑脊液,而不适于神经胶质瘤的治疗。

4.2.2 实质内给药 实质内给药采用注射针头直接将药物推注到目标实质区或将药物连续输注到间

质间隙。该技术已用于递送微粒药物载体和小分子治疗物质如双氯乙亚硝脒和碳铂。这种疗法病人基本上能够忍受,并且在动物模型和临床试验中能发挥疗效。另一可供选择的直接注射方案是对流增强给药(convection enhanced delivery, CED),即连续输注治疗药物,利用体液对流能使药物在较大范围内分遍于病变组织区域。

4.2.3 微粒药物载体 目前已通过直接注射的方式将药物载体,如脂质体或聚合物的毫微粒施加到肿瘤部位。与全身用药相比,直接注射可增加药物浓度,延长药物在脑内的半衰期,并使药物免于降解和在血脑屏障处与外排蛋白结合。药物微粒的低扩散系数明显减弱了微粒由给药区域向周围的扩散。另外,还有一些正面因素决定着微粒在肿瘤区的分布。比如将微粒粒径大小限制在80nm以下,并使其荷负电或处于中性,能提高微粒药物载体的组织渗透率。还可通过在灌注液中加入甘露醇或过量的空白脂质体以增加给药系统的渗透距离。将药物与配体结合,不仅能提高目标细胞对微粒载体的选择性吸收,还能增加微粒载体的渗透距离。

4.2.4 聚合物贮藏型制剂 采用聚合物贮藏型制剂进行肿瘤内给药,目前已有很多文献报道。很多以聚合物为骨架材料的肿瘤药物贮藏给药系统已用于动物模型和临床研究。药物的释放主要由以下因素控制:所用聚合物基质的类型、药物的性质及载药量。目前在聚合物贮藏型制剂中, GliadelTM 薄片已通过审批用于脑肿瘤临床治疗,该药含3.85%双氯乙亚硝脒。通过外科手术将薄片植入瘤腔内,双氯乙亚硝脒随着聚合物的降解而释放,释药时间在5d以上;聚合物完全降解大约需要6周。

4.3 基因治疗

可借助病毒、脂质体、聚合物及细胞等载体,将治疗性基因靶向到脑肿瘤部位。其中,病毒载体的递送效率被认为是最高的,并已用于大量动物模型和大部分临床研究中。对以脂质和聚合物为载体的基因递送也进行了广泛研究。与病毒载体相比,脂质和聚合物载体的递药系统比较简单,易于制备,通常不易引发免疫反应,并且神经毒性较低。

4.4 递送方式比较

尽管目前脑部药物递送以全身给药方式为主,

但目前已采用一些替代途径,对最常见的一些小分子化疗药物进行给药,以减少全身毒性,并增加药物在脑中的浓度。对全身给药方式的改进有利于减少全身毒性,但是由于作用范围广的特点,往往会增加脑正常组织对药物的暴露。因此,该方式主要适合于弥散性脑部疾病的治疗。对于小范围脑部疾病的治疗,应采用脑脊液、脑实质内注射的方式。脑脊液内的给药方式能在脑脊液内产生很高的药物浓度,但进入实质区的药物却很有限。因此,脑脊液内给药的方式主要针对脑膜和脑室病症的治疗。为了在脑实质区局部获得较高的药物浓度,脑实质内注射是最佳的选择,这种方法可以将药物限定在较小的区域内,尤其适用于实体瘤和退行性疾病的治疗。脑实质内注射的基本要求有两点,一是注射部位必须是外科手术可以进入的,二是病变部位限定在脑实质的单一结构区。

5 脑内建模

采用房室模型(compartmental models)描述药物在脑内的分布出现于上世纪70年代中期。为了描述脑实质内直接注射或高分子载体植入后药物在脑实质区的渗透扩散情况,还建立了一些其他专用模型。但是这些模型均存在固有的局限,因为它们都假设脑组织是各向均一的。针对上述情况,目前利用更为复杂的数学方法,已建立了一些更为全面的生理模型,不仅能够更加准确地预测药物在脑内的分布,还有助于指导更加合理的药物和给药系统研发设计。

6 结语

目前大量临床前研究已显示出对肿瘤早期治疗的重要性,因为这时肿瘤体积较小,药物能够分布到整个肿瘤区域,另外针对不同的给药途径,还可以利用与肿瘤相关的特征或机制触发药物在肿瘤部位的释放,以提高脑部肿瘤治疗的靶向性。同时随着核磁或远红外等成像技术与导管技术的结合,能更加准确地将导管定位到肿瘤区,提高了药物递送的靶向性。尽管上述进展显示了良好的发展前景,但要实现对病人脑肿瘤的有效治疗,还需要对控制脑内液体特征的新方法进行更加清晰的探索研究。