

编者按: 纳米技术在新世纪将推动信息技术、生物医学、环境科学、自动化技术及能源科学的发展, 将极大地影响人类的生活、衣、食、住、行和医疗等方面。纳米药物药理药效和毒理学等基础理论及纳米中药的制备技术研究, 为纳米中药的产业化提供理论基础、技术支持, 然后再选择典型的纳米中药进行产品化和市场化, 从而带动纳米中药行业的发展。笔者概述了纳米药物靶向作用的研究进展, 对我国纳米技术的发展有所帮助。

纳米药物靶向作用的研究现状

王婧^{1,2}, 胡宏伟², 刘根新², 李冰², 张继瑜^{1*}

(1. 中国农业科学院兰州畜牧与兽药研究所新兽药重点开放实验室, 甘肃兰州730050; 2. 甘肃农业大学动物医学院, 甘肃兰州730070)

摘要 综述了纳米药物的靶向作用以及各主要器官靶向作用研究的现状。

关键词 纳米药物; 靶向作用; 纳米技术

中图分类号 S859.5 **文献标识码** A **文章编号** 0517-6611(2008)34-15019-03

Study Progress on Nano drugs Targeted Effect

WANG Jing et al (Key Laboratory of New Animal Medicine Project, Lanzhou Institute of Animal & Veterinary Pharmaceutics Sciences, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Lanzhou, Gansu 730050)

Abstract The study progress on nanotechnology and nano-drugs targeted effect of main organs as lung, liver, brain and so on were summarized.

Key words Nano-drugs; Targeted effect; Nanotechnology

近年来, 随着材料科学的飞速发展, 纳米技术的发展日新月异, 被广泛应用在纺织、食品、建材、化工和制药等各个行业。在医药研究领域, 药物的靶向作用研究和靶向制剂的研制受到了高度重视, 目前已有研究成功的新的纳米药物。纳米药物具有改善难溶药物的溶解度、延长药物作用时间、提高生物利用度和实现靶向治疗作用等优点, 其中靶向作用的研究具有广阔的应用前景, 受到了广泛重视。通过纳米粒药物载体输送系统可以改变和改善药物的动力学性质, 纳米技术还能给药物的传输提供新的方式和途径, 利用纳米粒制成的特殊药物可以进行局部定向治疗, 显示体内分布的靶向性, 从而提高药物疗效, 减少副作用^[1]。笔者主要从纳米药物的靶向作用和靶向器官的国内外研究进展进行了综述。

1 纳米药物的靶向作用

纳米药物的靶向作用是通过其特定的物理性能(如粒径、亲脂性、亲水性)和生物性能(如供体与受体的结合方式)来实现的。一般情况下, 未经表面修饰的纳米颗粒进入血循环后, 经调理作用, 大部分被单核巨噬细胞系统中的巨噬细胞吞噬, 将药物富集于肝(60%~90%)、脾(2%~10%)和肺(3%~10%)等器官中, 粒径小于50 nm的纳米粒易进入骨髓, 通过这些途径降低了由于治疗药物的非特定聚集而引起的毒性。这些器官和组织是载药纳米粒的天然靶器官, 因此, 利用巨噬细胞的吞噬作用以达到靶向给药的目的。但是, 对于其他的组织或器官来说, 由于仅少部分纳米颗粒经通透性大的血管进入, 加之这种载药纳米颗粒在血液循环中存在时间短(静脉注射后仅3~5 min), 渗透入组织的药物量极少, 难以达到所需的有效治疗浓度。所以, 近年来增强药

物靶向性问题受到医学界的高度重视^[2-4]。

纳米药物的靶向作用可以分为主动靶向作用和被动靶向作用, 主动靶向作用是指生物导向利用抗体, 细胞膜表面受体或特定基因片段的专一性作用, 将配位子结合在载体上, 在启动子的作用下与目标细胞表面的抗原性识别器进行特异性结合, 使药物能够准确送到靶细胞中, 实现靶向治疗^[5]。粒径小于4 μm的被动靶向载药微粒表面经受体的配体、单克隆抗体和其他化学物质修饰后, 能避免巨噬细胞的摄取而达到特定的靶部位。将药物修饰成前体药物, 也能通过在体内特定靶区激活而发挥作用^[3]。

被动靶向作用是依据机体不同生理学特性的器官对不同大小的微粒具有不同的阻留性, 采用脂质、类脂质、蛋白质和生物材料等作为载体材料, 将药物包裹或嵌入其中制成各种类型, 可被不同器官或组织阻留或摄取胶体或混悬微粒制剂^[3]。纳米微粒由于具有良好的稳定性、生物相容性、缓释性、靶向性和表面易修饰性而备受关注^[6]。为了保证纳米粒子的循环时间和靶向能力, 还可以用亲水聚合物或者分支共聚物来包被纳米粒子, 以避开网状内皮系统的吞噬和血浆蛋白质的吸附^[7]。

除此以外, 还有物理、化学靶向方法, 物理、化学靶向制剂是利用物理和化学的方法让药物达到特定的传输部位而发挥药效。例如, 可利用pH值敏感的材料制备pH敏感的给药制剂, 让药物达到特定的靶区释药; 利用磁性材料制备磁性载药制剂也是一项新技术, 利用外磁场的作用使药物达到特定部位; 还包括热导向技术等。纳米技术结合热疗的新方法已引起广泛重视, 热疗能够促进脂质体对细胞的特异性靶向^[8]。

2 纳米药物在各器官组织中的靶向作用

2.1 肝靶向性 常规的纳米微球主要被输送到单核巨噬细胞系统(MPS)(肝脏、脾脏、肺和骨髓), 因此MPS的巨噬细胞内吞及吞噬作用的习性为应用常规纳米粒子向这些细胞输

基金项目 国家高技术研究发展计划(863计划)重大课题(2006A-A10A203); 中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金项目(BRF070405)。

作者简介 王婧(1985-), 女, 四川绵阳人, 硕士研究生, 研究方向: 兽医药理与新药创制。* 通讯作者, E-mail: irfzjy@sina.com。

收稿日期 2008-10-10

送治疗因子提供了可能性。肝脏肿瘤多发生于实质细胞^[9]。孙世明等以注射用阿克拉霉素 A (ACM) 为参比制剂, 研究注射用阿克拉霉素 A 固体脂质纳米粒 (ACMSLN) 在裸小鼠体内的抗肝癌活性。结果表明, ACMSLN 组和 ACM 组抑瘤率分别为 78.4% 和 38.8%, ACMSLN 组的抑瘤率明显较 ACM 组高。表明采用靶向制剂技术制备的 ACMSLN 在肝组织的浓度高于 ACM, 从而可提高疗效^[10]。

肝脏中 Kupffer 细胞众多, 因此药物能在肝脏内聚集, 然后逐步释放入血液循环, 使肝脏药物浓度增加, 对其他脏器不良反应减少, 对肝脏有被动靶向作用, 当纳米粒足够小 (100~150 nm) 且表面覆以特殊包被后, 便可逃过 Kupffer 细胞的吞噬, 靠其连接的特异性抗体等物质定位于肝实质细胞发挥作用, 从而具有诸多靶向作用。因此, 纳米粒对于治疗各种肝脏疾病具有特殊意义^[11]。Qin 等通过对比发现, 小鼠尾静脉注射³²P 标记的乳酸-羟基乙酸共聚物装载的胸苷激酶基因纳米粒 (³²P-TK-PLGA-NB), 在肝脏的放射强度是总强度的 70% 以上, 比注射³²P 标记的胸苷激酶基因颗粒相比高 1 倍以上^[12]。

近年来, 有研究认为, 从恶性疟原虫孢子表面的环孢蛋白中得到的 19 肽氨基酸序列与疟原虫通过硫酸乙酰肝素蛋白多糖 (HSPGs) 在体内达到肝靶向作用有关^[13]。Kenneth J. 通过对小鼠尾静脉注射连接该肽的脂质体和未连接该肽的脂质体进行比较, 结果表明, 在注射后 15 min 内, 含该肽段组的小鼠血液清除速度明显较高。将小鼠各脏器取出, 通过脂质抽提, 结果表明, 接合该肽段的脂质体在小鼠肝脏的富集较高, 占平均总剂量的 77%^[14]。

肝实质细胞膜上存在有无唾液酸糖蛋白受体 (ASGP-R)、转铁蛋白受体等, 而非实质细胞膜上分布有甘露糖受体、低密度脂蛋白受体及清除受体等, 针对上述不同受体, 对药物或载体进行修饰, 通过受体-配体的特异相互作用, 达到药物或载体的细胞靶向^[15]。

胆酸在脂肪和脂溶性维生素的消化、吸收过程中起重要作用, 其高效率的肝肠吸收和高容量的胆酸传输使其潜在的载药和释药能力引人注目。以胆酸为载体, 口服途径给药, 有显著的肝靶向特征。胆酸可被肝脏特异性吸收, 该吸收是通过肝细胞膜上的 Na⁺ 依赖性转运系统 (NTCP) 及 Na⁺ 非依赖性转运系统 (OATP) 实现的^[16]。有人利用苯丁酸氮芥作为模型药物与胆酸偶联, 考察了偶合物的肝靶向性及抗肿瘤活性。结果表明, 原药对肝脏胆酸转运体只有微弱的效应, 而相应的胆酸偶合物强烈抑制了牛黄胆酸的肝吸收, 说明偶合物与胆酸转运体间有较强的相互作用。表明了偶合物具有胆酸的转运特性, 能增加药物的肝吸收, 达到靶向目的^[17]。

载体导入脂质体、微球等作为肝靶向载体, 具有稳定性好、载药量大、靶向性和缓慢释药等特点, 国内外学者已相继制成了含丝裂霉素、氟尿嘧啶、甲氨蝶呤、顺铂和多柔比星等抗癌药的微球制剂用于肿瘤的栓塞化疗^[18]。许利敏等通过对小鼠尾静脉注射齐墩果酸聚氰基丙烯酸正丁酯纳米囊 (OA-PBCA-NC), 并以齐墩果酸 (OA) 作为对照组, 用 HPLC 法测定小鼠心、肝、脾、肺、肾各脏器及血浆中 OA 的含量, 结果

表明, OA-PBCA-NC 能增强 OA 的肝靶向性^[19]。这是由于粒径为 200 nm 左右的载药聚氰基丙烯酸正丁酯纳米粒 (PBCA-NC) 经静脉注射后, 易被巨噬细胞吞噬而集中分布在网状内皮系统丰富的肝、脾等器官中, 从而实现药物的肝靶向性^[20]。

2.2 淋巴靶向性 淋巴转运和流动的动力主要来自于集合淋巴管的自发性节律收缩, 这一“节律泵”须在淋巴液的较低氧张力的微环境下得以维持。淋巴内皮细胞产生的内源性 NO 和对 AIP 敏感的钾离子通道 (KATP) 的激活均会影响“节律泵”的活性。在病理条件下, 炎症或癌症转移时, 病理细胞释放的化学物质和肿瘤衍生的甲状腺激素类肽 (PTHrP) 均通过产生 NO 和激活 KATP 来降低“节律泵”的活性, 从而影响淋巴的生成和转运^[21]。

在淋巴液形成的过程中, 一般认为毛细淋巴管由单层内皮细胞构成, 其基底膜不完整或基底膜缺乏, 因而淋巴上皮细胞间隙通透性大, 存在着淋巴引流的通道, 这一通道允许大分子或大小适合的胶体随着扩散而被淋巴引流带入, 并在流经淋巴结时被巨噬细胞捕获吞取。纳米给药系统的淋巴靶向就是通过这样的过程实现^[22]。最早制成淋巴靶向的药物是丝裂霉素 C, 做成 W/O 或 O/W 乳剂通过腹膜下或皮下给药。研究表明, 局部注射后产生淋巴靶向性的顺序是 O/W > W/O 水溶液。药物先制成纳米粒再分散于油中制成乳剂能显著增加淋巴靶向^[23]。在消化道给药时, 派伊尔氏集结 (Peyer's patches, PP), 占整个肠道黏膜的 1/4 左右。研究发现, 口服给药时, 微粒剂可透过小肠上皮细胞, 经过派氏淋巴集结到达脾脏等淋巴系统器官, 且粒度越小, 吸收效果越好^[24]。

曾经有研究证实, 用放射性元素标记的带小负电荷的脂质体经皮下给药能有效地靶向小鼠淋巴结^[25]。在小鼠体内, 通过腹腔给药能局部到达淋巴结的脂质体的最佳粒径约为 200 nm^[26]。Hong 等通过对小鼠腹腔注射紫杉醇纳米粒, 结果表明, 紫杉醇纳米粒能显著抑制乳腺癌细胞增生, 且在给药 48 h 后骨盆淋巴结中的紫杉醇纳米粒浓度达到最高, 且与紫杉醇组相比具有显著差别。药物在骨盆淋巴结大量蓄积, 并有效阻止了卵巢癌向淋巴系统的转移^[27]。

2.3 脑组织靶向性 化学治疗脑瘤失败是由于静脉给予抗肿瘤药物不能到达脑软组织。内皮细胞与周围的星型胶质细胞单层相连, 将大脑实质与血液隔开阻止药物渗透进入中枢神经系统。BBB 能阻止所有大分子药物和 98% 以上小分子药物的摄取。只有小于 5 000 Da, 脂溶性, 电中性的粒子在较薄的地方能扩散进入 BBB^[28]。表面修饰是目前改善脑靶向纳米囊 (Nanocapsules, NP) 最为常用的方法。一般选用亲水性非离子型表面活性剂, 为更好地实现脑靶向给药, 可通过抑制网状内皮系统 (RES) 的功能或对 NP 进行表面修饰以延长 NP 在循环系统的保留时间, 促进其透过 BBB^[29]。当 SLN 颗粒粒径在 200 nm 以下时, 可增加其在血液循环中的时间, 有利于药物透过 BBB。要使 SLN 颗粒能长时间循环, 最理想的粒径是 200 nm 以下; 若粒径大于 200 nm, 则需具有较好的可变形性使其能通过 IES 的滤过^[30]。

2.4 肺靶向性 肺表面活性物质蛋白 A 和 D 存在于肺泡表面, 具有特异的糖识别作用, 但只能选择性地与具有中纬线 3、4-OH 的糖反应^[31-33]。陈伟等通过选择 3 种具有中纬线

3-和4-OH的单糖:D-甘露糖、D-葡萄糖和甘露醇作为利福平的肺组织导向分子,证实含有5% D-甘露糖的利福平脂质体(Lip-RFP-Man)呈现最佳肺靶向作用,明显优于其他2种糖^[34]。

3 结语

纳米药物是一类新的给药系统,有良好的靶向、控释和缓释作用,具有改善难溶性药物的溶解度、提高生物利用度等优点。纳米药物的靶向作用研究和靶向制剂研制在临床疾病治疗中具有相当重要的作用和广阔前景,但目前还有许多问题尚待解决,例如,纳米药物的靶向作用机制还需进一步的探索,需要寻求毒性低、靶向效果好的纳米载体,提高其生物利用度,纳米颗粒的包封率以及释药时间等。在解决这些问题的同时,应当同病理研究情况相结合,以确定更加具体、有效的靶向作用位点,从而不断完善纳米给药系统的靶向作用。纳米药物的靶向性作用将对肿瘤以及其他目前难以治疗的疾病产生重要的作用。

参考文献

- [1] 高志贤,李小强. 纳米生物医药 M. 北京: 化学工业出版社,2007:58.
- [2] 刑宝玲,张东生. 纳米医药技术在恶性肿瘤治疗中的应用[J]. 中国新药与临床杂志,2004,23(5):303-306.
- [3] 陆彬. 药剂学 M. 北京: 中国医药科技出版社,2003:493.
- [4] 张亚臣,吕宝经,赵美华,等. 纳米药物载体在临床医学中的应用[J]. 临床内科杂志,2004,21(7):502-504.
- [5] 周泉波,陈汝福. 纳米靶向载体在肿瘤治疗中的应用[J]. 国外医学肿瘤学分册,2005,32(7):483-485.
- [6] KAWASHIMA Y. Nanoparticles systems for improved drug delivery[J]. Adv Drug Deliv Rev,2001,47(1):39-54.
- [7] MOGHIM S M, HUNIER A C. Ploaxanes and poloxarines in nanoparticle engineering and experimental medicine[J]. Trends Biotechnol,2000,18(10):412-420.
- [8] 王子好,张东生. 纳米药物的研究进展[J]. 东南大学学报,2004,23(2):131-135.
- [9] 汤庆超,王锡山. 纳米药物应用于肿瘤治疗的研究进展[J]. 实用肿瘤学杂志,2006,20(5):441-443.
- [10] 孙世明,何林,吴正中,等. 注射用阿克拉霉素A 固体脂质纳米粒小鼠体内抗肝癌活性及急性毒性研究[J]. 中国药房,2005,16(18):1372-1374.
- [11] 袁东锋,易以木. 肝靶向纳米粒的研究进展[J]. 医药导报,2003,22(2):113-112.
- [12] HE Q, YUAN WM, LIU J, et al. Study on in vivo distribution of liver-targeting nanoparticles encapsulating thymidine kinase gene (TK gene) in mice[J]. J Mater Sci Mater Med,2008,19:559-565.
- [13] ANSINJ B, KISLEVSKY R. A binding site for highly sulfated heparan sulfate is identified in the N-terminal of the circumsporozoite protein: significance for malarial sporozoite attachment to hepatocytes[J]. J Biol Chem,2004,279:21824-21832.
- [14] KENNETH J LONGMIR, RICHARD T ROBERTSON, SHERRY MHAYNES, et al. Effective targeting of liposomes to liver and hepatocytes in vivo by incorporation of a plasmodium acid sequence[J]. Pharmaceutical Research,2006,23:759-769.
- [15] 王黎,侯新朴. 肝靶向给药系统的研究[J]. 国外医学药学分册,2001,28(3):160-164.
- [16] 王婧雯,王晓蓉,刘媛媛,等. 肝靶向给药系统的研究进展[J]. 中国药房,2007,18(13):1027-1029.
- [17] KRAMER W, WESS G. Bleed transport systems as pharmaceutical targets[J]. Eur J Clin Invest,1996,26(9):715-732.
- [18] SARFARAZ M, KENNEDY A S, BAIG M H. Physical aspects of yttrium-90 microsphere therapy for nonresectable hepatic tumors[J]. Med Phys,2003,30(2):199-203.
- [19] 许利敏,李新中,肖菁,等. 齐墩果酸聚氰基丙烯酸正丁酯纳米囊在小鼠体内的肝靶向研究[J]. 中国医院药学杂志,2007,27(9):1198-1200.
- [20] VAUTHIER C, DUBERNET C, FATHAL E, et al. Poly(dicyanoacrylate) as biodegradable materials for biomedical applications[J]. Adv Drug Deliv Rev,2003,55(4):519-548.
- [21] OHHASHI T, MIZUNO R, IKOMI F T, et al. Current topics of physiology and pharmacology in the lymphatic system[J]. Pharmacol Ther,2005,105(2):165-188.
- [22] 刘执玉. 淋巴的基础与临床 M. 北京: 科学出版社,2003:13-14.
- [23] 纪海英,李振志. 纳米粒系统的淋巴靶向[J]. 山东医药工业,2003,22(1):24-25.
- [24] 严明志. 纳米给药系统的淋巴被动靶向作用研究[J]. 现代临床医学,2007,33(5):382-385.
- [25] VLADIMIR P TORCHILIN. Targeted pharmaceutical nanocarriers for cancer therapy and imaging[J]. The AAPS Journal,2007,9(2):128.
- [26] HRANO K, HUNT C A. Lymphatic transport of liposome-encapsulated agents: effects of liposome size following intraperitoneal administration[J]. J Pharm Sci,1985,74:915-921.
- [27] LUHX, LI B, KANG Y, et al. Paditaxel nanoparticle inhibits growth of ovarian cancer xenografts and enhances lymphatic targeting[J]. Cancer Chemother Pharmacol,2007,59:175-181.
- [28] ARNAUD B, PATRICK S, JEAN HERRE B. Active targeting of brain tumors using nanocarriers[J]. Biotechnol,2007,28:4947-4967.
- [29] 吴珍,杜士明,董永成. 纳米粒作为脑靶向给药系统的研究进展[J]. 中国药房,2007,18(13):1029-1031.
- [30] KAUR I P, BHANDARI R, BHANDARI S, et al. Potential of solid lipid nanoparticles in brain targeting[J]. Contrd Rel,2008,127:97-109.
- [31] LAURSENS B, THEL S, THESNER B. Bovine conglutinin binds to an oligosaccharide determinant presented by iC3b, but not by C3, C3b or C3c[J]. Immunology,1994,81(4):648-654.
- [32] HOLMSKOV U, MALHOTRA R, SIMR B, et al. Collectins: collagenous C-type lectins of the innate immune defense system[J]. Immunol Today,1994,15(2):67-74.
- [33] HOLMSKOV U, JENSENUS J C. Structure and function of collectins: humoral C-type lectins with collagenous regions[J]. Behring Inst Mitt,1993,93:224-235.
- [34] 陈伟,韩文瑜,雷连成,等. 肺靶向利福平脂质体在小鼠体内的分布及抑杀菌效果观察[J]. 中国兽医学报,2003,23(2):185-187.

(上接第14996页)

- [5] 王涛. 中国主要生物质燃料油木本能源植物资源概况与展望[J]. 科技导报,2005,23(5):12-14.
- [6] 李向勇,刘凡值. 麻疯树扦插育苗及移植[J]. 广西热带农业,2006(4):32.
- [7] 林娟,唐琳,陈放. 麻疯树的组织培养及植株再生[J]. 植物生理学通讯,2002,38(3):252.
- [8] HUIS R H, HONG T D, ROBERTS E H. Handbooks for genebanks NO.3. handbook of seed technology for genebanks. Vol. II. compendium of specific germination information and test recommendations[Z]. International Board for Plant Genetic Resources, Rome,1985.
- [9] 邓志军,向振勇,程红焱,等. 麻疯树种子的发育、萌发和脱水耐性的初步研究[J]. 云南植物研究,2008,30(3):355-359.

- [10] 杨琳,徐莺,陈放. 麻疯树种子萌发特性研究[J]. 种子,2007,26(5):88-89.
- [11] MA HY, GUO R, LI HG, et al. Study on salinity tolerance of tomatoes during seed germination under different salt stress conditions[J]. Agricultural Science & Technology,2008,9(4):4-7.
- [12] 李胜奇. ABT生根粉浸种对膏桐种子发芽的影响[J]. 西北林学院学报,2008,23(1):92-95.
- [13] MA E, FUS S, ZHANG H B. Effects of excessive Mg^{2+} on the germination characteristics of crop seeds[J]. Agricultural Science & Technology,2008,9(2):26-29.