

## 综述与编译

# 紫杉醇剂型、临床用药方式及联合用药的研究进展

陆红霞综述 徐丛剑, 李斌审校

(复旦大学附属妇产科医院, 上海 200011)

**摘要:**紫杉醇是治疗卵巢癌的一线化疗药物。为了增加其治疗的靶向性,减轻其不良反应,国内外对其剂型、给药方式、联合用药进行了广泛研究。本文对紫杉醇在这三方面的研究进展进行综述。

**关键词:**紫杉醇; 抗癌药; 卵巢癌; 纳米粒; 腹腔化疗; 联合用药

**中图分类号:** R979.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-0971(2005)02-0073-05

目前,紫杉醇是治疗卵巢癌的一线化疗药物,与铂类联合化疗已成为晚期卵巢癌的标准化疗方案。但是,紫杉醇会引起骨髓抑制、神经毒性、心脏毒性,并且制剂中为增加其水溶性而加入的聚氧乙烯蓖麻油会引起体内组胺释放,即使化疗前预先使用大剂量的地塞米松,仍有30%~50%的可能发生过敏反应。同时,聚氧乙烯蓖麻油还会浸出聚氯乙烯输液器中的增塑剂,引起毒性,这些都限制了紫杉醇的临床应用。为了增加其对卵巢癌的疗效,减轻其不良反应,国内外学者对其剂型、给药方式、联合用药方案进行了广泛的研究。

## 1 紫杉醇的剂型

为了增加紫杉醇的水溶性及靶向性,多年来药理学家们对其剂型进行了不懈的研究。从最初的环糊精包合物到目前成为研究热点的纳米粒,紫杉醇制剂逐步趋向完善,并应用于临床实践。

### 1.1 2-羟丙基- $\beta$ -环糊精包合物

2-羟丙基- $\beta$ -环糊精(2-HP- $\beta$ -CD)是 $\beta$ -环糊精的羟丙基衍生物,具有水溶性及热稳定性,无肾毒性。用2-HP- $\beta$ -CD制备的紫杉醇环糊精包合物,溶解度最大约 $3.4 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。此种制剂制备方法简单,但有机溶剂残留量难以控制,载药量达不到临床治疗所需浓度,且稀释时紫杉醇常会析出沉淀。

### 1.2 紫杉醇微球

聚乙二醇(PEG)是一种两亲性大分子,与疏水性药物结合后,能有效增加其水溶性。Ruan等<sup>[1]</sup>利用PEG的水溶性,采用溶剂抽提-挥发法制成聚乳

酸-聚乙二醇-聚乳酸(PLA-PEG-PLA)微球。扫描电镜测其粒径为 $13 \sim 23 \mu\text{m}$ , HPLC法测定其包封率为64%~82%。这种紫杉醇微球不仅具有很好的水溶性,而且药物可持续稳定释放1个月。

### 1.3 紫杉醇脂质体

紫杉醇为高度亲脂性药物,脂质体与之结合后,作为缓释载体可提高紫杉醇在体内的稳定性,延长紫杉醇在体内的循环时间,使其能充分进入肿瘤组织的血管。同时,脂质体也可以漏出到癌组织周围的血管外空间,直接在生长的瘤体里释放药物,有效地抑制肿瘤细胞生长。最近研究表明,紫杉醇阳离子脂质体可被肿瘤血管内皮细胞选择性摄取,具有肿瘤血管靶向性。Strieth等<sup>[2]</sup>采用紫杉醇阳离子脂质体MBT-0206治疗金黄地鼠黑素瘤,在实验观察结束时,紫杉醇普通制剂组肿瘤血管直径均有较明显增加,而MBT-0206治疗组肿瘤血管直径不增加,血管密度降低,血管灌注指数下降,肿瘤生长受到明显抑制,且凋亡的肿瘤细胞大多位于肿瘤血管周围。

### 1.4 紫杉醇微乳

微乳中含有PEG-二硬脂酰磷脂酰乙醇胺,可以在微乳表面形成位阻层,阻止血浆蛋白吸附,使其逃避单核巨噬细胞系统的捕获。从而延长其血循环时间,有利于靶向到癌组织。同时,心脏组织对其摄取也远低于游离紫杉醇,减轻了心脏毒性。Kang等<sup>[3]</sup>用聚乳酸-乙醇酸共聚物(PLGA)研制的自微乳化药物输送系统(SMEDDS),颗粒表面光滑,粒径为 $45 \sim 270 \text{ nm}$ ,药物释放呈双相,最初48 h为快相,其后的144 h为慢相。体内实验显示,SMEDDS对荷SKOV-3人卵巢癌裸鼠的抑瘤效果强大。

### 1.5 紫杉醇聚合物胶束

Le Garrec等<sup>[4]</sup>制成了聚N-乙烯吡咯烷酮-嵌段-

聚 *D, L*-丙交酯 (PVP-b-PDLLA)。这种两亲性嵌段共聚物能有效地提高紫杉醇的水溶性。体外和动物体内的生物相容性和毒性实验结果表明, PVP-b-PDLLA 胶束最大耐受剂量大于  $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 而普通紫杉醇制剂的最大耐受剂量为  $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。在  $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  时, PVP-b-PDLLA 显示出明显的抑瘤效果。

### 1.6 紫杉醇纳米粒

纳米粒是指大小为  $0.1 \sim 100 \text{ nm}$  的粒子, 具有表面反应活性高、表面活性中心多、催化效率高、吸附能力强等优良特性。作为抗肿瘤药物的缓释载体, 纳米粒可延长药物的作用时间; 在保证药效的前提下减少给药剂量, 从而减轻毒副作用, 提高药物的稳定性, 建立新的给药途径。由于紫杉醇巨大的市场潜力, 人们对紫杉醇纳米粒的研制一直没有停止过。

Feng 等<sup>[5]</sup>通过“抽提-蒸发”技术, 添加各种天然乳化剂如磷脂、胆固醇、维生素 E, 制备了聚乳酸-羟基乙酸紫杉醇纳米粒。然后以扫描电镜和原子显微镜测定外形, HPLC 法测定包封率及释放动力学。结果显示, 制成的纳米粒粒径小, 分布范围窄, 包封率为 100%, 释放动力学可以控制。将 HT-29 癌细胞系与该纳米粒共培养 24 h, 癌细胞死亡率比紫杉醇普通注射剂高 13 倍。

美国生物伙伴公司研制了不含蓖麻油的蛋白稳定的紫杉醇纳米粒 ABI007, 对 19 例恶性肿瘤病人进行了 I 期临床试验。化疗前不使用抗组胺药物, 所有病人均在 30 min 内完成静脉滴注。在静滴过程中未出现过敏反应, 血液系统不良反应轻且无累积性。最大耐受剂量为  $300 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ , 药代动力学分析显示, 在  $135 \sim 300 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$  范围内  $c_{\text{max}}$  和 AUC 与 ABI007 的剂量呈线性关系。ABI007 溶解在盐溶液中, 最终浓度可达  $2 \sim 10 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ , 而紫杉醇普通制剂仅为  $0.3 \sim 1.2 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ , 因此, ABI007 减少了输注的容积和时间。

## 2 紫杉醇的给药方式

目前, 卵巢癌标准的化疗方案为紫杉醇  $175 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$  加卡铂 (AUC = 5 ~ 7.5), 静脉给药, 每 3 周一次, 共进行 6 次。根据卵巢癌的病理特点及紫杉醇的药代动力学特点, 人们研究了改变紫杉醇给药途径或给药频率后的治疗效果。

### 2.1 紫杉醇腹腔给药法

由于卵巢位于盆腔深部, 卵巢癌的转移途径主

要是直接蔓延和腹腔种植。外观局限的肿瘤在腹膜、大网膜、腹膜后淋巴结、横膈等部位已有亚临床转移, 同时晚期病人的转移灶也常局限于腹腔内。这一生物学特性使腹腔内化疗有很多优势, 药代动力学显示, 紫杉醇腹腔给药时局部药物浓度为血浆药物浓度的 1 000 倍。这样既可增加抗癌效果, 又可减轻全身不良反应。

Plaisant 等<sup>[6]</sup>对进行过理想的细胞减灭术和系统化疗后复发的卵巢上皮癌患者在行二次减灭术时加用紫杉醇 ( $175 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ ) 腹腔化疗, 可提高术后中位生存时间及无瘤生存时间。

### 2.2 紫杉醇腹腔联合静脉给药法

局部治疗的主要问题是药物通过表面渗透入肿瘤的深度很有限, 紫杉醇深入肿瘤的深度取决于肿瘤-药物相互作用, 一般仅为数毫米。所以这种方法仅对肿瘤负荷小的病人有效 (残留灶结节  $< 1 \text{ cm}$ )。若用紫杉醇单药腹腔化疗作为卵巢癌镜下残留灶的二线治疗方案, 28 例病人 61% 对药物有手术般的完全反应, 但仅有 1 例完全缓解。这些数据提示, 紫杉醇理想的给药方式应为腹腔与静脉联合给药。

Rothenberg 等<sup>[7]</sup>对于经过理想减灭术的 III 期卵巢腺癌病人给予紫杉醇及顺铂腹腔化疗联合紫杉醇静脉化疗, 具体方案为: 第 1 天给予紫杉醇  $135 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$  持续 24 h 静滴, 第 2 天给予顺铂  $100 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$  腹腔用药, 第 8 天给予紫杉醇  $60 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$  腹腔给药, 每 3 周重复一次, 共 6 次。结果显示, 所有病例的 2 年生存率为 91%, 中位生存时间为 51 个月, 2 年无病生存率为 66%, 中位无病生存时间为 33 个月。结果表明这种方案可明显提高 2 年生存率。但是, 96% 的病人会出现一种 III ~ IV 级不良反应, 最常见的是中性粒细胞减少。

### 2.3 紫杉醇每周给药法

紫杉醇起作用具有明显的细胞周期特异性, 增加给药频率可以增加肿瘤细胞与药物的接触时间。而且除了抑制微管的生成, 紫杉醇还有抗血管生成的作用。连续每周给药可防止肉眼可见肿瘤的生成。妇科肿瘤协作组 (GOG) 对早期卵巢癌病人初次化疗后给予紫杉醇每周给药, 连续 24 周。观察到紫杉醇每周用药的优点是骨髓抑制、指甲改变、疲劳、神经毒性及脱发程度均较轻微。

Kita 等<sup>[8]</sup>对曾使用过大剂量多药联合化疗的卵巢癌病人每周给予紫杉醇  $80 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$  静滴 1 h, 连续治疗 3 周后间歇 1 周, 最少治疗 2 个周期。参加治

疗的37例病人中,总的缓解率为45.9%(5例完全缓解,12例部分缓解)。有可测量病灶的缓解率为25%,无可测量病灶的缓解率为56%,距离上次化疗时间超过6个月者效果更好。

### 3 紫杉醇联合用药方案

#### 3.1 紫杉醇加卡铂

紫杉醇加卡铂是目前的标准化疗方案,应用最普遍,关于这方面的报道也最多。这些报道大多证实了该方案的有效性。Balat<sup>[9]</sup>对18例已有腹腔转移的卵巢癌病人给予术前化疗,以减小肿瘤体积,为理想的减灭手术提供可能。其中8例病人给予环磷酰胺加卡铂,10例病人给予紫杉醇加卡铂,都进行6个疗程。术中发现,紫杉醇加卡铂组腹膜、膈、子宫直肠陷凹及肝表面的转移率均低于环磷酰胺加卡铂组,理想细胞减灭术的比例也显著高于环磷酰胺组。这提示紫杉醇加卡铂可作为卵巢癌腹腔转移的术前辅助治疗。

Mendez等<sup>[10]</sup>等报道一例30岁妇女于怀孕5周时检出卵巢癌,为乳头状浆液性囊腺癌Ⅲc期。从怀孕16~17周起,患者接受了6轮紫杉醇/卡铂化疗,于35.5周时行剖宫产加全子宫切除加左卵巢输卵管切除加盆腔、主动脉旁淋巴结活检及腹膜多点活检。患者术后另侧卵巢复发,继续化疗,随访至婴儿15个月,母婴状态均良好。

#### 3.2 紫杉醇加吉西他滨

吉西他滨是通过抑制DNA的修复起抗癌作用的,单药作为二线化疗药物治疗卵巢癌的有效率为15%~20%。Garcia等<sup>[11]</sup>对既往曾使用过紫杉醇并对铂类耐药的35例卵巢癌患者改用紫杉醇加吉西他滨每周疗法。具体方法为:第1,8,15天给予紫杉醇 $80\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ 静滴60 min,随后给予吉西他滨 $1\ 000\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ 静滴,每4周重复一次。结果总的应答率为40%,37%的病人病情转为稳定。中位无进展生存时间为5.7个月,总的中位生存时间为13.1个月。超过50%的病人存活达12个月,其中6例存活达24个月。该治疗方案耐受性良好,48.5%的病人出现3~4级中性粒细胞减少,20%的病人出现3级血小板减少,8.5%的病人出现3级贫血。其他不良反应包括恶心(14%)、呕吐(14%)、疲乏(34%)。总之,紫杉醇加吉西他滨每周给药方案对曾接受过大剂量化疗的病人耐受良好,并能显著提高生存时间,可作为铂类耐药病人的理想化疗方案。

#### 3.3 紫杉醇加卡铂和伊立替康

伊立替康(irinotecan)为半合成喜树碱类似物,是拓扑异构酶Ⅰ抑制剂。Escobar等<sup>[12]</sup>将紫杉醇、卡铂及伊立替康作为进展性卵巢癌初次化疗的一线方案和停止化疗 $\geq 12$ 个月时的二线方案,研究其毒性和有效性。具体方案为:紫杉醇 $150\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ ,伊立替康 $100\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ ,卡铂(AUC=5)。开始时为每3周一个疗程,后因为出现不良反应改为每4周一个疗程。总的临床应答率为83%。57%的病人出现4级中性粒细胞减少,其中3例因发热和脱水需住院治疗,3例病人出现3~4级血小板减少症。非血液系统不良反应主要为腹泻和乏力。该方案治疗进展性卵巢癌具有明显的但尚可耐受的不良反应。将治疗周期由3周改为4周,可使更多的病人完成所有疗程的治疗,同时避免了过度的不良反应。总的疗效与其他药物组合具有可比性。

#### 3.4 紫杉醇加卡铂和拓扑替康

Guppy等<sup>[13]</sup>为了避免多药同时应用时的不良反应,同时又保证单个药能以全量应用,采用卡铂两个疗程为主的单药序贯治疗作为进展期卵巢癌的初始化疗方案。具体为:第1,22天给予卡铂(AUC=5),第43,65天给予紫杉醇 $175\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ ,于第85,106,127,148天连续5 d给予拓扑替康 $1.5\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ 。根据CA125水平,83%的病人对此方案起应答;根据WHO标准,66%的病人对此方案起应答。单药使CA125下降超过50%的比例分别为:卡铂77%,紫杉醇65%,拓扑替康38%。结果有2例病人对卡铂不起应答而对紫杉醇起应答,有1例病人对前面的卡铂和紫杉醇都不起应答而对拓扑替康起应答。中位生存时间为22.41个月,无进展生存时间为10.61个月。3~4级血液系统不良反应在使用紫杉醇及卡铂时很少见,在使用拓扑替康时稍增多。说明该方案作为进展性卵巢癌的治疗方案有效而且耐受性良好。

#### 3.5 紫杉醇加卡铂和吉西他滨

Barlow等<sup>[14]</sup>对接受紫杉醇、卡铂和吉西他滨治疗的进展性卵巢上皮癌病人,采用皮下注射粒细胞集落刺激因子及化疗前采集自身外周血保存,于化疗后再回输的方法,缩短化疗周期至10 d左右,从而最大限度地抑制肿瘤细胞的生长。具体方法为:每个周期为10 d,共6个周期。于每个周期的第1天给予化疗药物,第2~9天给予粒细胞集落刺激因子 $5\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 皮下注射,第10天抽取外周血750 mL

保存,待下一次化疗后 18 h 再回输。在这个方案中紫杉醇剂量为  $175 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ ,卡铂 AUC 为 6,吉西他滨的剂量分别为 0, 800, 1 000, 1 250  $\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。总共 17 例入选,共进行了 93 轮化疗,其中有 4 例病人因不良反应或病情进展而退出。结果有 5 轮出现 3 ~ 4 级中性粒细胞减少,2 例需住院治疗。20 轮出现血小板减少,但未影响继续化疗。1 例病人在吉西他滨为  $1 000 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$  时出现肝功能损害。病人对该治疗的完全应答率为 36%,部分反应率为 41%。由于外周血中含有造血祖细胞,能促进骨髓功能恢复,使短周期化疗成为可能。同时,该试验还表明吉西他滨与紫杉醇、卡铂联合使用时,其最大耐受剂量不超过  $1 000 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。

### 3.6 紫杉醇加卡铂和环磷酰胺

Hofstra 等<sup>[15]</sup>研究了紫杉醇腹腔给药联合卡铂及环磷酰胺静脉给药对 I c ~ IV 期卵巢上皮癌的治疗效果、耐受性及药代动力学。结果显示,患者对该方案耐受性良好,腹痛和血液系统不良反应均很轻微,20% 的病人出现 I ~ II 级神经系统不良反应,24% 出现肌痛,均为可逆性。随访 30 个月,所有病例中位无进展生存时间为 28 个月,术后有残留的病人中位无进展生存时间为 13 个月,在接受过理想减灭术的病人中 60% 无进展生存时间达 48 个月。腹腔及血浆中紫杉醇的清除均遵循一级动力学原则。

### 3.7 紫杉醇加顺铂和异环磷酰胺

烷基类药物异环磷酰胺在治疗难治性或复发性卵巢癌时显示出很好的效果,它与紫杉醇和铂类的联合化疗已成为治疗晚期卵巢癌的公认有效方案。Rothenberg 等<sup>[7]</sup>对卵巢癌 III c 期病人进行细胞减灭术或仅作活检术后给予紫杉醇及顺铂腹腔化疗,同时加异环磷酰胺静脉滴注。共进行了 10 次化疗。在二次探查手术中发现 81% 的病人获临床完全缓解,其中 7 例经病理证实为完全缓解。中位生存时间为 53 个月,无瘤生存时间为 40 个月。主要不良反应为轻微腹痛及白细胞减少。

## 4 结语

紫杉醇用于卵巢癌治疗已近 10 年,人们对其剂型、临床给药方式及联合用药方案进行了很多改进,客观上改善了病人的生存质量和预后。但卵巢癌的 5 年生存率仍徘徊在 30% 左右,说明单独对剂型、临床给药方式及联合用药方案进行调整,不能使患者生存率根本改观。卵巢癌病人即使接受了理想的细

胞减灭术,淋巴系统的转移灶也无法完全清除,而淋巴结转移灶对化疗不及腹腔其他转移灶那样敏感,这也是导致生存率低的重要原因。因此,今后的研究方向应着重将紫杉醇剂型的改进与临床给药方式及联合用药方案的改进结合起来,增加药物对淋巴系统的靶向性,这对改善卵巢癌的预后将有重要意义。

## 参考文献

- [1] Ruan G, Feng SS. Preparation and characterization of poly (lactic acid)-poly (ethylene glycol)-poly (lactic acid) (PLA-PEG-PLA) microspheres for controlled release of paclitaxel[J]. *Biomaterials*, 2003, 24(27):5037 - 5044.
- [2] Strieth S, Eichhorn ME, Sauer B, et al. Neovascular targeting chemotherapy: encapsulation of paclitaxel in cationic liposomes impairs functional tumor microvasculature[J]. *Int J Cancer*, 2004, 110(1):117 - 124.
- [3] Kang BK, Chon SK, Kim SH, et al. Controlled release of paclitaxel from microemulsion containing PLGA and evaluation of anti-tumor activity *in vitro* and *in vivo* [J]. *Int J Pharm*, 2004, 286(1/2):147 - 156.
- [4] Le Garrec D, Gori S, Luo L, et al. Poly(N-vinylpyrrolidone)-block-poly-(D, L-lactide) as a new polymeric solubilizer for hydrophobic anticancer drugs: *in vitro* and *in vivo* evaluation[J]. *J Control Release*, 2004, 99(1):83 - 101.
- [5] Feng SS, Mu L, Win KY, et al. Nanoparticles of biodegradable polymers for clinical administration of paclitaxel[J]. *Curr Med Chem*, 2004, 11(4):413 - 424.
- [6] Plaisant N, Quenet F, Fabbro M, et al. Secondary debulking surgery and intraperitoneal chemotherapy in advanced or recurrent epithelial ovarian cancer[J]. *Gynecol Obstet Fertil*, 2004, 32(5):391 - 397.
- [7] Rothenberg ML, Lin PY, Braly PS, et al. Combined intraperitoneal and intravenous chemotherapy for women with optimally debulked ovarian cancer: results from an intergroup phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(7):1313 - 1319.
- [8] Kita T, Kikuchi Y, Takano M, et al. The effect of single weekly paclitaxel in heavily pretreated patients with recurrent or persistent advanced ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2004, 92(3):813 - 818.
- [9] Balat O. Paclitaxel/carboplatin versus cyclophosphamide/carboplatin in peritoneal carcinomatosis of the ovary[J]. *Eur J Gynecol Oncol*, 2004, 25(2):195 - 196.
- [10] Mendez LE, Mueller A, Salom E, et al. Paclitaxel and carboplatin chemotherapy administered during pregnancy for

- advanced epithelial ovarian cancer [J]. *Obstet Gynecol*, 2003, 102(5 Pt 2):1200-1202.
- [11] Garcia AA, O'Meara A, Bahador A, *et al.* Phase II study of gemcitabine and weekly paclitaxel in recurrent platinum-resistant ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2004, 93(2):493-498.
- [12] Escobar PF, Markman M, Rose P, *et al.* Phase 2 trial of carboplatin, paclitaxel, and irinotecan in ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancers[J]. *Gynecol Oncol*, 2004, 92(1):192-196.
- [13] Guppy AE, Nelstrop AE, Foster T, *et al.* A phase II study of sequential carboplatin, paclitaxel and topotecan in patients with previously untreated advanced ovarian cancer [J]. *Br J Cancer*, 2004, 90(4):810-814.
- [14] Barlow C, Nystrom M, Oesterling C, *et al.* Dose intense triplet chemotherapy with gemcitabine, carboplatin, paclitaxel with peripheral blood progenitor cell support for six cycles in advanced ovarian cancer[J]. *Br J Cancer*, 2004, 90(7):1318-1322.
- [15] Hofstra LS, Bos AM, de Vries EG, *et al.* Kinetic modeling and efficacy of intraperitoneal paclitaxel combined with intravenous cyclophosphamide and carboplatin as first-line treatment in ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2002, 85(3):517-523.

## 基因治疗中非病毒载体的研究进展

黄容琴综述 裴元英审校

(复旦大学药学院药剂学教研室, 上海 200032)

**摘要:** 基因治疗中非病毒载体具有病毒载体无法比拟的优点, 目前主要包括聚合物、微粒系统和肽介导的载体, 连接配体以后可以靶向性传释基因, 本文就其近年来的研究进展作一综述。

**关键词:** 非病毒载体; 聚合物; 靶向性传释

**中图分类号:** R94 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-0971(2005)02-0077-05

基因治疗(gene therapy)是通过合适的载体将目的基因传释到患者特定组织细胞(靶细胞)内进行适当的表达, 以纠正或改善该致病基因所产生的缺陷, 达到治疗疾病的目的。1980年, Cline 等对 2 名重症  $\beta$ -地中海贫血患者进行基因治疗研究, 开辟了基因治疗的新纪元。基因治疗问世 20 多年以来已给人类医疗卫生事业带来深远的影响。

目前, 用于基因治疗的目的基因主要是质粒 DNA, 带负电荷, 可直接注射(需依赖一些物理技术如电穿孔、超声等达到治疗效果), 也可与带正电荷的各类载体结合形成复合物后传释至靶细胞。基因治疗的关键是基因传释的载体, 它是将目的基因转运到患者体内靶细胞的工具, 一般分为病毒载体和非病毒载体两大类。病毒载体转染效率高, 靶向性好, 但可控性弱, DNA 装载量有限, 载体组装难度大, 具有潜在的致癌性和自身免疫原性, 还可能造成细胞病理改变, 应用受到了一定限制。因此, 开发无免疫原性、可调控、具有组织特异性、可长期表达、方便转移的理想载体迫在眉睫。非病毒载体是一种新

型的载体转移系统, 具有病毒载体无法比拟的优点, 它低毒、低免疫原性、外源基因整合概率低、无基因插入片段大小限制、使用简单、制备方便、易于生产、便于保存和检验, 因而受到人们的广泛关注, 但其携带基因表达时间短, 仍需进一步研究改善。

### 1 聚合物介导的基因传释

用于基因传释的聚合物都是带正电荷的高分子, 与 DNA 结合后具有下列功能: (1) 保护裸 DNA 不被降解; (2) 浓聚 DNA 至适当的大小使其易于被细胞内吞; (3) 提供功能性基团与配体进行化学偶联, 为受体介导的内吞提供条件。

#### 1.1 聚乙烯亚胺介导的基因传释

聚合物聚乙烯亚胺(PEI)是目前研究的热点, 在吞噬泡酸性环境中质子化, 正电荷增加, 对 DNA 提供更大的保护作用, 有利于质粒逃离吞噬泡。

Ahn 等<sup>[1]</sup>发现 PEI 的分子量决定其转染效率和细胞毒性, PEI 分子量从 1.8 ku 增至 25 ku 时, 对 293T 细胞的转染效率增加 3 倍, 但是细胞存活率从 80% 降到 40%, 毒性增加, 因此必须寻找具有较高转染效率和较低细胞毒性的载体。聚乙二醇(PEG)