

纳米粒作为抗肿瘤药物载体的研究进展*

林苏娜 综述 林华庆 审校

摘要 纳米粒载药系统可以改变药物的体内分布特征,具有缓控释和靶向给药特性,增加药物的稳定性,提高药物的生物利用度。纳米粒的靶向选择性可以通过增强渗透滞留效应(EPR)、偶联特定的配体,或由于生理条件如pH值、温度等的改变实现。纳米粒可以由多种材料制备并且用于包含各种化学治疗药物以降低药物不良反应,其中,磁性纳米粒作为抗肿瘤药物载体不仅可以用来治疗还能用于成像诊断。本文综述了纳米粒被动靶向、主动靶向、物理化学靶向给药系统用于抗肿瘤药物载体的研究进展。

关键词 纳米粒 抗肿瘤药物 药物载体

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2013.06.015

Research progress in nanoparticles as anticancer drug carrier

Suna LIN, Huaqing LIN

Correspondence to: Huaqing LIN; E-mail: huaqing_@vip.tom.com

Guangdong Pharmacy College, Guangdong Key Laboratory for New Pharmaceutical Dosage Forms, Guangzhou 510006, China

This work was supported by funds from Guangzhou Municipal Key Project for Special Scientific Plan (Grant No.2008A1-E4101)

Abstract A nanoparticle drug carrier system that can change the characteristics of drug distribution in vivo has sustained and controlled release features as well as targeted drug delivery. The system can increase the stability of the drug and raise drug bioavailability. The selective targeting of nanoparticle (NPs) can be achieved through enhanced permeability and retention effect and a conjugated specific ligand or through the effects of physiological conditions, such as pH and temperature. Nanoparticles can be prepared using a wide range of materials and can be used to encapsulate chemotherapeutic agents to reduce toxicity with which the magnetic nanoparticles as the anticancer drug carrier can be used for imaging, therapy, and diagnosis. In our study, we reviewed recent progress on nanoparticles as a targeted drug delivery system, including positive-targeting, negative-targeting, and physicochemical-targeting used as anticancer drug carrier.

Keywords: nanoparticles, anticancer drugs, drug carrier

化学治疗是目前治疗恶性肿瘤的主要手段之一,但很多抗肿瘤药物治疗指数低,毒性高,在杀灭癌细胞的同时,也杀灭大量的正常细胞,对机体产生较大的毒副作用。因此有必要寻找一种针对性强、能够局部浓集的给药系统,具有提高药效,降低毒副作用的靶向给药系统。2004年Allen等^[1]在Science杂志上以“Drug Delivery Systems: Entering the Mainstream(药物传递系统正成为药物的主流)”为题对纳米技术在药物传递中的应用发表评论:精心设计的脂质纳米粒或聚合物纳米粒能够改善药物的药理学和治疗学特性。过去影响药物临床应用的许多问题已经被微粒载体药物传递系统所克服。纳米粒的粒径和表面性质对药物的体内分布起着重要作用,纳米粒表面具有大量可供修饰的基因以及通过一些特殊材料的使用达到靶向目的^[2]。纳米粒可以实现对

肿瘤组织靶向、肿瘤细胞靶向以及细胞内靶向。因此,纳米粒作为抗肿瘤药物载体在肿瘤治疗领域有着广阔的应用前景。

1 被动靶向给药系统

被动靶向是指通过减少与非靶器官、组织及细胞的非特异性相互作用来增加靶部位/非靶部位的药物水平比率。肿瘤组织中血管丰富、血管壁间隙较宽、结构完整性差,纳米粒能穿透肿瘤的毛细血管壁的“缝隙”进入;同时淋巴系统回流不完善,造成纳米粒的积聚,这种现象称作增强渗透滞留效应(enhanced permeability and retention, EPR),被动靶向向纳米粒正是基于EPR效应富集到肿瘤组织中^[3]。然而纳米粒经静脉注射后,易被体内吞噬细胞作为外来异物识别而吞噬。巨噬细胞多存在于血流丰富的网状内皮系统(reticuloendothelial system, RES),主要分布于

作者单位:广东药学院,广东省药物新剂型重点实验室(广州市510006)

*本文课题受广州市重大科技专项计划项目(编号:2008A1-E4101)资助

通信作者:林华庆 huaqing_@vip.tom.com

肝、脾、骨髓、肺等器官^[4]。因此,载有抗肿瘤药物的纳米粒在静脉注射后对于治疗肝、脾等器官的肿瘤较为有利,而用于治疗其他器官的肿瘤就比较困难。针对这一问题,人们开展了装载抗肿瘤药物的长循环纳米粒(long-circulating nanoparticles)研究以解决这一问题。长循环纳米粒具有减少肝、脾等部位巨噬细胞对药物的吞噬、提高药物靶向性、阻碍血浆蛋白对粒子的调理、延长体内循环时间等重要作用。由于聚乙二醇(PEG)具有无毒、无免疫作用,也是获得FDA批准可用于口服和注射的材料,目前常用PEG对纳米粒表面进行修饰而得到长循环纳米粒。Moghimi等^[5]指出PEG化的纳米粒在小鼠和大鼠体内的半衰期为2~24 h,在人体内为45 h。体外实验表明,PEG化的紫杉醇纳米粒与市售商品Taxol[®]诱导细胞凋亡的效果相似,荷瘤裸鼠体内实验结果表明,注射PEG化的紫杉醇纳米粒的荷瘤裸鼠存活时间比注射Taxol[®]长,这是由于PEG化的紫杉醇纳米粒通过EPR效应使紫杉醇达到肿瘤组织并维持有效的治疗浓度^[6]。

2 主动靶向给药系统

被动靶向纳米粒的局限性在于对肿瘤组织的特异性低。主动靶向给药不同于被动靶向给药,是经过特殊和周密的生物识别设计,将药物导向至特异性的识别靶区,实现到达预定目标的靶向给药。肿瘤组织相对于正常组织,过度表达某些受体或抗原,以及存在一些特异抗原。靶向受体的配体结合这些肿瘤细胞表面过度表达的受体,受体与其配体的结合具有特异性、选择性、饱和性、亲和力强和生物效应明显等特点。靶向抗原的配体通过靶向结合肿瘤细胞表面存在的肿瘤相关抗原(TAA)、肿瘤特异性抗原(TSA)或肿瘤血管发生相关的抗原,达到主动靶向性,因此主动靶向纳米粒对肿瘤组织特异性高,更能达到靶向治疗的目的^[7]。常用的靶向分子有叶酸、转铁蛋白、肽类及单克隆抗体(MAbs)等。

2.1 叶酸

叶酸受体(Folate Receptor, FR)在一部分人体肿瘤如卵巢癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、鼻咽癌等细胞表面均有过度表达,而在正常组织的表达又高度保守^[8]。人宫颈癌细胞HeLa细胞表面具有过表达的FR受体,Shen等^[9]制备了一种与叶酸结合的载阿霉素白蛋白纳米球(doxorubicin-loaded folic acid-conjugated albumin nanospheres, FA-DOX-AN)与载阿霉素白蛋白纳米球(doxorubicin-loaded albumin nanospheres, DOX-AN)相比,FA-DOX-AN通过受体-配体相互作用,很快进入HeLa细胞内,HeLa细胞存活率低,而表面没有过表达FR的主动脉平滑肌细胞的

存活率比HeLa细胞高,这表明FA-DOX-AN对正常细胞的杀伤作用较低,因此可降低阿霉素的副作用。将药物制成靶向纳米粒后与细胞表面受体结合,通过细胞内吞作用进入细胞,避免被P-糖蛋白识别从而克服耐药性。Wang等^[10]通过体外实验发现叶酸修饰的肝素紫杉醇纳米粒(heparin-folate-paclitaxel, HFT-T)能明显降低耐药细胞株KB-8-5细胞的活性,比游离的紫杉醇及非靶向纳米粒对产生耐药性的肿瘤细胞的杀伤作用强。体内实验表明注射HFT-T的小鼠肿瘤体积比注射游离紫杉醇的明显减小。这些结果表明,与游离的紫杉醇相比,HFT-T纳米粒能降低与P-糖蛋白相关的耐药性,提高疗效。此外,有研究^[11]表明,叶酸修饰的纳米粒不仅可以用于药物传递还可以用于肿瘤成像。

2.2 转铁蛋白(Tf)

转铁蛋白受体(transferrin receptor, TfR)是一种跨膜糖蛋白,其功能是通过与转铁蛋白的相互作用介导铁的吸收。在正常细胞中,受体的表达水平较低,由于快速生长的肿瘤细胞对铁的需求量增加,肿瘤细胞(如肝癌、乳腺癌、胰腺癌、神经胶质瘤、肺腺癌、慢性淋巴细胞性白血病和非何杰金瘤等)中转铁蛋白受体的表达显著增加^[12]。Xu等^[13]制备了Tf偶联于紫杉醇纳米粒(paclitaxel-loaded nanoparticles with transferrin, PTX-Tf-NPs)中,PTX-Tf-NP对过表达TfR的HeLa细胞的杀伤作用比PTX-NPs高1.34倍,而对无TfR的人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)的细胞杀伤作用与PTX-NPs一致。此外,长期使用阿霉素肿瘤细胞易产生药物抗性,结合Tf的轭合物能利用TfR介导的内吞作用进入细胞,克服外流泵造成的药物胞内浓度低的问题,增加肿瘤细胞对阿霉素的敏感性。其他药物如顺铂、瘤可宁、丝裂霉素C、吉西他滨、柔红霉素等共价偶联Tf后,对肿瘤细胞的选择性和敏感性明显增强^[14]。

2.3 肽类

RGD肽是一类含有精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(Arg-Gly-Asp)的短肽,RGD肽可以与过度表达的肿瘤新生血管内皮细胞的整合素受体(主要是 $\alpha v \beta 3$ 蛋白)结合^[15]。有研究^[16]表明RGD肽可以抑制肿瘤细胞的粘附和迁移,诱导肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤组织的新生血管形成,增加药物对肿瘤的靶向性作用,因此纳米粒上偶联RGD肽可以使得其对肿瘤血管的靶向作用增强。偶联RGD肽的吉西他滨白蛋白纳米粒(RGD-BSANP-GEM)对高表达 $\alpha v \beta 3$ 受体的人胰腺癌BxPC-3细胞株抑制作用增强,而对低表达 $\alpha v \beta 3$ 受体的人胰腺癌PANC-1细胞株抑制作用与未偶联时

RGD肽的纳米粒相比无明显差别。Dubey等^[17]对偶联RGD肽的氟尿嘧啶纳米粒、氟尿嘧啶纳米粒、氟尿嘧啶对接种黑色素瘤细胞的裸鼠进行尾静脉注射,发现RGD肽氟尿嘧啶纳米粒在肿瘤内浓度比氟尿嘧啶纳米粒高1.54倍,比氟尿嘧啶高9.1倍。RGD肽偶联的氟尿嘧啶纳米粒能明显减缓肿瘤的生长速度。近年来,受体显像技术作为一项重要的生物医学研究工具受到越来越多的关注,整合素 $\alpha v \beta 3$ 受体有望成为新型放射性药物的靶点,放射性核素标记的RGD肽可能成为潜在的肿瘤受体显像剂而应用于临床^[18]。

2.4 单克隆抗体(MAbs)

肿瘤细胞生长、扩增和分化,需要各种生长因子的持续性刺激,而这些生长因子也参与肿瘤的侵袭、转移和血管生成。单克隆抗体与其受体竞争性结合,可抑制配体-受体的相互作用,从而使得这些肿瘤细胞缺乏相关生长因子的刺激而自行死亡。目前针对人类表皮生长因子受体(HER)、细胞分化抗原(CD)20、血管内皮生长因子(VEGF)的这三类单克隆抗体已有药物批准在临床正式应用,分别有曲妥珠单抗、利妥昔单抗、贝伐单抗等。但应用发现单克隆抗体也有耐药、副作用,同时该类抗肿瘤药的分子量较大,不易进入实体瘤内部而影响疗效^[19]。传统抗肿瘤药普遍存在的一个严重缺陷就是对正常细胞也具有较大的毒性。因此将细胞毒性药物通过化学、生物方法与单抗偶联,利用抗原抗体特异性结合的能力,将其精确地运送到靶细胞,有效地提高了肿瘤局部的药物浓度,极大地降低了体内其他组织、器官的药物浓度,从而达到增效减毒的作用^[20]。Cirstoiu-Hapca等^[21]研究了偶联曲妥珠单抗的紫杉醇纳米粒治疗卵巢癌的效果和接种SKOV-3细胞的裸鼠的体内分布,结果表明,载紫杉醇纳米粒较游离的紫杉醇有更高的抗肿瘤作用,载偶联曲妥珠单抗的紫杉醇纳米粒能更有效地抑制肿瘤生长并提高荷瘤裸鼠的成活率。这是由于SKOV-3细胞过表达HER受体,通过偶联曲妥珠单抗可以使药物有更强的选择性分布和更高的细胞内聚集紫杉醇。

3 物理化学靶向给药系统

磁性纳米粒作为药物载体的研究大多数趋向用于癌症的治疗和诊断。在疾病治疗方面顺磁性或超顺磁性的纳米铁氧颗粒在外加磁场的作用下,温度上升至40~45℃,可达到杀死肿瘤的目的。用外加磁场进行定向定位固定药物磁粒子,然后使用交变磁场加热磁子消灭癌细胞。在疾病诊断方面磁性纳米材料经过表面包衣等处理后,超顺磁氧化铁纳米材料用于核磁共振成像跟踪药物输送过程及其在生物体内的分布^[22]。

Hayashi等^[23]制备了经叶酸(FA)和 β -环糊精(CD)表面修饰的功能化超顺磁性纳米粒子(folic acid and β -Cyclodextrin-functionalized superparamagnetic iron oxide nanoparticles, FA-CD-SPIONs),其中CD对于药物具有良好的包容性,FA作为乳腺癌肿瘤靶向配体并赋予FA-CD-SPIONs癌症靶向功能。分析结果显示,FA-CD-SPIONs粒径为12.4 nm,能够在水中稳定存在。在特定的低频交变磁场(230kHz、1000e)作用下,FA-CD-SPIONs有着特定的吸收率($132 \text{ W} \cdot \text{g}^{-1}$),通过改变磁场,FA-CD-SPIONs可以感应磁热从CD中释放药物。同时,FA-CD-SPIONs对细胞无毒副作用,可以用于药物输送和磁热疗。

磁共振成像技术(magnetic resonance imaging, MRI)由于可以用来对生物体内脏器官和软组织进行无损的快速检测,已成为诊断软组织病变尤其是检测肿瘤最为有效的临床诊断方法之一。以超顺磁氧化铁微粒为探针的磁共振成像利用影像学的方法,在活体条件下无创性测量和标记细胞水平的生物过程,包括细胞的增生、分化、迁移和聚集等。具有完全无创伤性和高空间分辨率等优点。此外,超顺磁氧化铁微粒造影剂还可用于磁共振分子影像。通过将超顺磁氧化铁微粒可与单/多克隆抗体偶联,形成分子探针。这种探针可用于识别生物体内与偶联抗体相对应的抗原,并通过改变其周围质子的弛豫时间,显示特异性抗原所处的位置(即探针沉积的部位)与浓度^[24]。该技术力图在分子和细胞水平上将疾病特异性生物标志物可视化。Ling等^[25]对偶联抗体scAbPSCA的多西紫杉醇磁纳米粒和超顺磁纳米粒(theragnostics polymer nanoparticles loaded simultaneously with anticancer drug docetaxel and superparamagnetic iron oxide with prostate stem cell antigen antibodies, scAbPSCA-Dtxl/SPIO-NPs)治疗前列腺癌进行一系列研究,结果表明,scAbPSCA-Dtxl/SPIO-NPs不仅能特异性地靶向前列腺癌细胞并抑制其生长,而且能作为MRI的造影剂,这可归因于scAbPSCA-Dtxl/SPIO-NPs的特异性及聚集效应。这对前列腺癌及其他疾病的治疗中药物输送和实时治疗效果的监测有很好的前景。此外,pH敏感纳米粒和温度敏感纳米粒也较多的研究。

4 问题与展望

随着临床研究的不断深入,纳米粒用于肿瘤的治疗会得到进一步改进和发展,外排泵介导的多药耐药可能会被克服,在提供更好疗效且不出新的副作用前提下,抗肿瘤药物的毒副作用能够明显被降低。将药物制成靶向纳米粒后与细胞表面受体结合,通过细胞内吞作用进入细胞,避免被P-糖蛋白识

别从而克服耐药性。

实践表明,靶向药物在临床应用中仅对部分患者有效,有专家指出,首先必须筛选出合适某种靶向药物的患者,判断其能否通过用药而获得疗效,在治疗过程还应监测靶向药物是否失效,一旦发现疗效明显减弱就可以及时停用或换用其他药物。传统的病理活检标本均是在治疗之前从肿瘤组织中取得的,无法反映治疗过程中各种靶分子的变化情况。为解决这一问题可以制备一种集造影和治疗于一体的复合功能纳米粒或分别制备造影纳米粒和治疗纳米粒,利用造影纳米粒对疾病进行靶向定位,然后利用治疗纳米粒进行靶向治疗。由于二者的粒径及表面性质极为相似,因此治疗纳米粒可以到达疾病的分子靶点,而且后续的造影剂成像还可以确认治疗纳米粒是否到达分子靶点以及治疗是否有效。

纳米药物作为运用纳米技术研究开发的一类新的药物制剂,在呈现诱人的纳米生物效应的同时,其安全性问题也不容忽视。纳米材料进入生命体后,是否会导致特殊的生物效应,是否产生病理生理学和毒理学效应等问题均要求研究人员对纳米药物的生物安全性评价。

参考文献

- Allen TM, Cullis PR. Drug delivery systems: entering the mainstream [J]. *Science*, 2004, 303(5665):1818-1822.
- 杨祥良,徐辉碧,廖明阳,等,主编.纳米药物安全性[M].北京:科学出版社,2010:96-97.
- Maeda H, Bharate GY, Daruwalla J. Polymeric drugs for efficient tumor-targeted drug delivery based on EPR-effect[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2009, 71(3):409-419.
- 于莲,崔丹,应晓英,等.表面修饰脂质纳米粒给药系统的研究进展[J].*中国现代应用药学*,2011,28(2):108-112.
- Moghimi SM, Hunter AC, Murray JC. Long-circulating and target-specific nanoparticles: theory to practice[J]. *Pharmacol Rev*, 2001, 53(2):283-318.
- Danhier F, Lecouturier N, Vroman B, et al. Paclitaxel-loaded PEGylated PLGA-based nanoparticles: in vitro and in vivo evaluation [J]. *J Control Release*, 2009, 133(1):11-17.
- 刘杰,高福平,唐劲天.肿瘤主动靶向磁性纳米粒子研究现状及其在肿瘤热疗中的应用[J].*科技导报*,2010,28(19):108-112.
- Lu Y, Low PS. Folate-mediated delivery of macromolecular anticancer therapeutic agents[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2002, 54(5):675-693.
- Shen Z, Li Y, Kohama K, et al. Improved drug targeting of cancer cells by utilizing actively targetable folic acid-conjugated albumin-nanospheres[J]. *Pharmacol Res*, 2011, 63(1):51-58.
- Wang X, Li J, Wang Y, et al. A folate receptor-targeting nanoparticle minimizes drug resistance in a human cancer model[J]. *ACS Nano*, 2011, 5(8):6184-6194.
- Low PS, Kularatne SA. Folate-targeted therapeutic and imaging agents for cancer[J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2009, 13(3):256-262.
- Daniels TR, Delgado T, Rodriguez JA, et al. The transferrin receptor part I: Biology and targeting with cytotoxic antibodies for the treatment of cancer[J]. *Clin Immunol*, 2006, 121(2):144-158.
- Xu Q, Liu Y, Su S, et al. Anti-tumor activity of paclitaxel through dual-targeting carrier of cyclic RGD and transferrin conjugated hyperbranched copolymer nanoparticles[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(5):1627-1639.
- Daniels TR, Delgado T, Helguera G, et al. The transferrin receptor part II: targeted delivery of therapeutic agents into cancer cells[J]. *Clin Immunol*, 2006, 121(2):159-176.
- Hallahan D, Geng L, Qu S, et al. Integrin-mediated targeting of drug delivery to irradiated tumor blood vessels[J]. *Cancer Cell*, 2003, 3(1):363-374.
- 吉顺荣,张波,吴闻哲,等.RGD偶联吉西他滨白蛋白纳米粒对胰腺癌细胞周期和凋亡的影响[J].*中国癌症杂志*,2012,22(2):91-95.
- Dubey PK, Singodia D, Verma RK, et al. RGD modified albumin nanospheres for tumour vasculature targeting[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2011, 63(1):33-40.
- 张丽,张春丽,王荣福.RGD肽类肿瘤靶向受体显像的研究现状及前景[J].*中国医学影像技术*,2010,26(6):1176-1178.
- 梁宁生.单克隆抗体抗肿瘤药研究和应用新进展[J].*中国药房*,2010, 21(14):1261-1263.
- 杨春娥,石小鹏.单克隆抗体类抗肿瘤药物的临床应用和进展[J].*中国新药与临床杂志*,2005,24(2):136-138.
- Cirstoiu-Hapca A, Buchegger F, Lange N, et al. Benefit of anti-HER2-coated paclitaxel-loaded immuno-nanoparticles in the treatment of disseminated ovarian cancer: Therapeutic efficacy and biodistribution in mice[J]. *J Control Release*, 2010, 144(3):324-331.
- 张阳德,主编.纳米药物学[M].北京:化学工业出版社,2005:83.
- Hayashi K, Ono K, Suzuki H, et al. High-frequency, magnetic-field-responsive drug release from magnetic nanoparticle/organic hybrid based on hyperthermic effect[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2010, 2(7):1903-1911.
- 魏黎,雷皓.以超顺磁氧化铁微粒为探针的磁共振影像技术[J].*生物物理学报*,2009,25:62-63.
- Ling Y, Wei K, Luo Y, et al. Dual docetaxel/superparamagnetic iron oxide loaded nanoparticles for both targeting magnetic resonance imaging and cancer therapy[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(29):7139-7150.

(2012-06-04收稿)

(2012-09-02修回)

(本文编辑:邢颖)