

纳米颗粒的修饰及其在医药领域的应用

高萍, 张向荣, 徐晖, 王绍宁, 姬雅菊, 郑俊民, 陈大为

(沈阳药科大学药学院, 辽宁沈阳 110016)

摘要: **目的** 综述纳米颗粒的修饰及其应用。**方法** 根据纳米颗粒靶向机理的不同进行分类总结, 概述聚合物纳米颗粒修饰的研究进展; 对纳米技术在临床诊断和监测、治疗、药物制剂等领域的应用进行综述。

结果与结论 纳米颗粒的修饰可改善其长循环和靶向作用; 目前纳米颗粒在医药领域获得广泛应用。

关键词: 药剂学; 修饰; 综述; 纳米颗粒; 应用

中图分类号: R94 **文献标识码:** A

在生物医药领域, 纳米颗粒的研究主要集中于药物的控制释放和靶向, 以达到增强药效、降低毒性和改变药物的体内过程等目的。纳米颗粒药物传递系统作为抗肿瘤药物载体用于化疗, 以及在蛋白、多肽类药物和疫苗传递等方面具有广泛的应用前景。而特殊修饰的纳米颗粒已成为近期研究的重要方面, 如长循环和主动靶向纳米颗粒。

1 聚合物纳米颗粒的修饰

尽管纳米颗粒的修饰可能增加药物的包封和释放, 促进颗粒摄取, 提高颗粒与生物表面相互作用的敏感性, 改善表面黏附性并赋予纳米颗粒 pH、热或磁场响应性质等^[1, 2], 但修饰的最主要目的是改变纳米颗粒经静注给药后的体内过程, 使其具有长循环性或靶向性, 以增强药效和降低不良反应^[2]。

1.1 纳米颗粒的体内过程

纳米颗粒在人体内会被识别为外源物质而通过网状内皮系统 (RES) 的高吞噬性单核吞噬细胞系统 (MPS, 包括吞噬病原异物的单核细胞及衍生的巨噬细胞群) 摄取^[2]。静脉注射后, 首先血浆中的多种成分 (血浆蛋白、脂蛋白、免疫蛋白、补体 C 蛋白等) 会吸附于纳米颗粒表面使其易于被吞噬细胞识别, 即调理过程 (opsoinzation), 然后颗粒被 MPS 吞噬并迅速从血液循环中被清除^[3]。

由于单核吞噬细胞主要分布于肝 (肝巨噬细胞、Kupffer 细胞)、脾、肺、淋巴结, 少量分布于骨髓, 静注给药的纳米颗粒将主要集中于上述器官, 尤其是肝、脾和骨髓中。临床中利用这一机体自身的免疫防御性反应可实现对 MPS 器官的靶向作用 (被动靶向)。但对于非 MPS 器官而言, 由于普通的纳米颗粒血液循环时间极短, 往往到达靶器官之前即被 MPS 摄取, 如何躲避 MPS 的识别和避免随后的结合、吞噬作用, 成为近年来纳米颗粒研究的热点, 长循环 (或隐形) 纳米颗粒和主

收稿日期: 2004-08-26

作者简介: 高萍 (1979-), 女 (汉族), 山东淄博人, 在读博士; 徐晖 (1972-), 男 (汉族), 辽宁法库人, 副教授, 博士, 主要从事缓释制剂和药用功能聚合物的研究, Tel: (024)23843711-3661, E-mail: xuhuimail@21cn.com。

动靶向纳米颗粒的研制应运而生。

1.2 长循环纳米颗粒

研究人员曾尝试过多种避免纳米颗粒在体内被 MPS 快速清除的方法,如提前给予“致哑”剂量的胶体微粒饱和 MPS,再给予载药纳米颗粒。也有研究使用 MPS 抑制剂,如硫酸葡聚糖、甲基棕榈酸、氯化钆等。但这两种方法均易导致 MPS 自身的损伤,抑制宿主的免疫机能,还会增加机体对疾病的敏感性。人们从红细胞能在血液中循环 110~120 d 而不被免疫系统的巨噬细胞吞噬受到启发,发现粒子的表面性质(表面电荷、亲水亲油性及表面抗原等)和整体性质(粒径、形状及变形性等)对其被血浆中特异性 IgG 及 C3b 片段吸附或包裹的数量有影响,进而决定其体内过程。因此,比较理想的解决途径通过表面修饰调整微粒的表面性质。

1.2.1 表面修饰的基本原则

研究表明,影响纳米颗粒体内循环时间的因素包括免疫生理调节、纳米颗粒的特性(如亲水亲油性、表面电荷和粒径等)、纳米颗粒的空间特性(如纳米颗粒表面修饰长链的柔韧性、长度和链间距离等)及化学结构等。

一般地,纳米颗粒表面亲脂性越大则其对调理蛋白的结合能力越强,吞噬细胞的吞噬作用也就越强。所以在长循环纳米颗粒的研究过程中,亲水性高分子材料的表面修饰是经常被采用的方法。

有关表面电荷的被广泛认同的看法是,相对于表面荷正电或中性,表面荷负电的纳米颗粒在体内更易被清除。而与表面为解离性的粒子相比,中性表面对补体系统的激活能力更弱,更适于延长微粒的体内循环时间。一旦进入含有蛋白的介质中,颗粒大小会明显改变,因此颗粒应足够小,至少能避免毛细血管床的滤过作用。颗粒的大小(曲率)不仅与靶向性密切相关,同时也会影响其表面修饰的程度。首先,颗粒的曲率与修饰链的活动性和变形性有关。其次,颗粒的大小会影响修饰链的表面密度和吸附层的厚度。如小的颗粒单位面积吸附的聚合物分子少,因而链的活动性较强而吸附层厚度薄。在相同粒径时,修饰链的表面密度与其亲脂部分的大小有关。

表面修饰可以改变纳米颗粒的空间特性,修饰链的亲水亲油性、柔韧性、长度和链间距离都会影响机体对纳米颗粒的识别。亲水性的聚合物修饰链的柔韧性使纳米颗粒的空间结构时刻发生变化,从而使免疫系统难以对其产生有效的识别,能有效地减少体内调理蛋白对纳米颗粒的吸附。链长度会影响纳米颗粒的稳定及空间位阻,链越长则柔韧性越好,但并非链越长保护作用越强,长链会相互缠绕反而阻碍其活动。另外,只有修饰链间的距离适宜才可能有效阻止调理蛋白穿过链间的空隙与纳米颗粒的核心相互作用。人的调理蛋白粒径多在 6~8 nm,小的只有 2 nm,表面修饰的长链的链间距应在 1~1.5 nm。

此外,还应考虑到修饰链的组成,由于羟基易被免疫系统的补体 C3 选择性识别,而氨基易被免疫系统的补体 C4 选择性识别,因此具有羟基和氨基的材料可能不适于纳米颗粒的表面修饰。

1.2.2 表面修饰的途径

聚合物纳米颗粒的表面修饰可以采用物理吸附或共价键偶联的方式。

亲水性聚合物聚乙二醇 (PEG) 是应用最广泛, 而且得到 FDA 批准可用于人体的微粒表面修饰材料。可以先将 PEG 与聚乳酸 (或乳酸-乙醇酸共聚物)、聚氨基酸等通过化学偶联, 形成含有 PEG 嵌段的共聚物, 然后采用乳化-溶剂挥发或胶束化等方法制备纳米颗粒。也可以采用疏水键吸附或静电结合等物理吸附的方法。

PEG 的相对分子质量和包衣厚度及密度对长循环效果有明显影响^[4]。PEG 5000 或 PEG 20000 修饰的聚乳酸纳米颗粒衣层厚度分别约为 4.3 nm 和 7.8 nm, 前者能更有效地避免肝巨噬细胞的吞噬, 二者的效果均优于泊洛沙姆 188。PEG 修饰时, 纳米颗粒的粒径会影响 PEG 链的柔韧性, 较小的粒径往往对应较强的链活动性和柔韧性, 因而不易被吞噬细胞识别。Calvo 等^[5]发现, PEG 修饰的纳米颗粒能透过血脑屏障, 增加 PHDCA 脑内的浓度而不影响血脑屏障的通透性, 从而能延长纳米颗粒体内循环时间, 同时提高药物的脑靶向性。

研究表明, 表面活性剂包衣能降低微粒的肝摄取, 提高血清中药物浓度, 同时非 RES 器官的药物浓度也增加。由于中性粒子更利于延长循环时间, 因此通常用非离子型表面活性剂对纳米颗粒的表面修饰。含 PEG (或聚氧乙烯) 链段的非离子型表面活性剂是常用的长循环修饰材料, 包括聚山梨酯、Brij、Myrj、聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物 (即泊洛沙姆) 及其乙二醇衍生物 (poloxamine) 等, 修饰过程大多采用吸附包衣方法。纳米颗粒用聚山梨酯-80 等表面活性剂修饰可进一步增加药物对血脑屏障的透过, 显著提高脑内药物浓度而减少全身血液循环中的药量, 改善脑内实质性组织疾病和神经系统疾病治疗的有效性^[6]。环孢菌素 A 聚乳酸纳米颗粒用 Brij78、Myrj53 和 Myrj59 表面修饰后, 可明显降低体外小鼠腹腔巨噬细胞的摄取^[7]。有研究者发现泊洛沙姆 407 包衣的聚苯乙烯纳米颗粒 (粒径为 50~60 nm) 仅有 15% 被肝吞噬 (较多进入骨髓), 而未包衣的则高达 90%。

但有些研究表明, 非离子表面活性剂与纳米颗粒的结合并非长循环的必要条件, 在纳米颗粒静脉注射之前给予一定剂量的非离子表面活性剂同样能达到长循环的目的。推测表面活性剂的作用不在于改变纳米颗粒的表面性质, 而是改变了细胞表面的性质。例如嵌段聚合物能通过其亲脂性中心嵌段与细胞膜亲脂部分相结合, 或作为一种有效的膜跨越 (membrane-spanning) 物质。

其他一些合成或天然亲水性材料也可用于纳米颗粒的长循环修饰。Memisoglu 等^[8]用双亲性环糊精对纳米颗粒表面修饰, 可增加水溶性药物的包封率, 提高水溶性差的药物口服或注射给药的生物利用度。聚异丁基氰基丙烯酸酯纳米颗粒表面用羟丙基环糊精修饰可提高颗粒的载药量, 同时表面吸附的环糊精可减少纳米颗粒表面的电负性, 从而降低巨噬细胞的吞噬。

1.2.3 被动靶向纳米颗粒

利用吞噬细胞对外来粒子的吞噬、清除作用, 可以使纳米颗粒被动靶向于这些细胞, 如静脉注射后, 粒子会迅速被肝脏中带和门静脉周围的 Kupffer 氏细胞清除。这对靶向于其他巨噬细胞群和非巨噬细胞部位的治疗和诊断药物非常不利。而在特定的生理和病理条件下, 机体某些部位的特殊的变化为纳米颗粒的靶向提供了契机, 例如, 肿瘤血管渗漏性、炎症或感染部位血管的渗漏性、脾或淋巴的滤过性等^[9], 均可增加纳米颗粒在特定部位的聚集, 这对于某些疾病的治疗和临床诊断具有

重要意义。此时,除了局部的生理和病理条件外,调节纳米颗粒的大小和表面性质是实现靶向性的关键。

采用泊洛沙姆和 poloxamine 包衣的粒径 200 nm 以上的纳米颗粒,或未包衣但注射前注射给予 poloxamine 908 纳米颗粒,均能通过脾滤过作用使 40% 的纳米颗粒被截留在脾内,而只有 15% 被肝脏截留^[9]。

1.2.4 主动靶向纳米颗粒

主动靶向是指改变微粒体内的自然分布而到达特定的靶部位。真正意义的主动靶向纳米颗粒除了要表面修饰以避免吞噬细胞的摄取,还可偶联或吸附适当的配体(包括抗体、半抗原、糖、外源凝集素、叶酸等),利用上述配体与细胞表面特异性受体的强亲和力,理论上可以使微粒导向特定的细胞,从而改变其体内过程。

1.2.4.1 用糖修饰纳米颗粒

许多细胞(包括巨噬细胞)表面的膜多糖或糖蛋白在细胞的相互作用中扮演了重要的角色,如红细胞表面的低聚糖可使其避免巨噬细胞的识别。糖或糖的衍生物(如半乳糖、岩藻糖、甘露糖、6-氨基-甘露糖等)修饰纳米颗粒可实现对白细胞、肺泡囊和肝细胞等的靶向作用,如半乳糖修饰的纳米颗粒易被肝实质细胞摄取,而甘露糖修饰则易被 K 细胞摄取。

胡云霞等^[10]用 *O*-羧甲基壳聚糖作为乳化剂和表面修饰材料,采用超声乳化法制备聚乳酸纳米颗粒,并对载药纳米颗粒表面修饰。结果表明,*O*-羧甲基壳聚糖可与某些肿瘤细胞表面的多糖受体结合,从而提高药物的肿瘤靶向性。阴离子多糖类的肝素也可作为亲水性链段与聚甲基丙烯酸甲酯形成两亲性共聚物纳米颗粒,肝素的抗凝活性作用可以阻止血液成分对纳米颗粒的黏附以及对抗血浆蛋白质对药物的竞争,从而延长循环时间。

1.2.4.2 用抗体修饰纳米颗粒

化学偶联(或仅仅是吸附)单克隆抗体可以赋予纳米颗粒对细胞表面抗原决定簇的主动靶向性,这类免疫聚合物纳米颗粒和免疫脂质体有大量文献报道,其靶向性和循环时间与配基的表面密度有关。Allen 等^[11]发现,当免疫脂质体表面抗体的密度为 $50 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ 磷脂时,其清除速率比不含抗体的长循环脂质体快,表现出一定的靶向性;当密度达到 $100 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ 磷脂时,其清除速率非常快,大量免疫脂质体被 RES 的吞噬细胞摄取。但是,与靶向部位的结合并不一定意味脂质体能与细胞结合并将药物释放到细胞内,而抗体修饰的纳米颗粒则可能解决此问题。药物与单抗的偶联物虽然具有类似的效果,但单抗活性易受影响且载药量有限,而免疫纳米颗粒则不存在以上问题。

刘晓波等^[12]采用异型双功能交联剂 SPDP 将人肝癌单抗 Hab18 与载米托蒽醌的白蛋白纳米颗粒化学偶联,构建了人肝癌特异的免疫纳米颗粒。结果表明,免疫纳米颗粒体外能特异性结合并杀伤靶细胞 SMMC 7721 人肝癌株。

1.2.4.3 用其他特异性配体修饰纳米颗粒

由于用于药物靶向的抗体多数是异源性的,具有潜在的佐剂作用。因此,这些抗体会引发自身

免疫反应,尤其在多剂量给药后显著增强,并可能使其失去靶向活性。为解决传统的抗体修饰纳米颗粒所面临的困境,很多研究转向了其他具有成功潜力的配体,包括叶酸(肿瘤靶向)、糖蛋白和碳水化合物等。

与抗体相比,叶酸有很多优势:分子小(因而被认为无免疫活性),稳定,对肿瘤有高度的选择性。研究表明,多种人类癌症伴有叶酸受体表达的增强^[13]。Lee等^[14]合成了聚L-组胺酸或PEG-叶酸和聚L-乳酸或PEG-叶酸,采用透析-过滤的方法制备pH敏感的载阿霉素的混合胶束。体外研究表明,叶酸修饰的胶束能更有效地杀死肿瘤细胞,其原因是由于叶酸受体介导的肿瘤摄取作用。另外,其pH敏感的加速药物释放性能也具有一定的作用。

Rodrigues等^[15]用植物凝集素修饰纳米颗粒,使得与含较高浓度药物的纳米颗粒相接触的Caco-2细胞的存活率高达70%。另有研究表明,经转铁蛋白、葡萄糖修饰的壳聚糖微囊在转铁蛋白受体过度表达细胞的摄取量显著增加。

1.2.4.4 物理靶向纳米颗粒

虽然,有些研究也采用化学或物理修饰的方法赋予微粒热或pH等的敏感性^[16],但目前物理靶向纳米颗粒中研究最多的仍然是磁性纳米颗粒。随着纳米科技和医用高分子材料研究的进步,磁性纳米颗粒作为靶向药物载体成为研究热点之一。

纳米颗粒作为抗肿瘤药物的载体,主要通过改变药物的体内分布和药物动力学特性来确保药物对肿瘤的靶向性。磁性微粒的靶向机制是药物和适当的磁活性成分配合在微粒系统中,通过动脉将微粒注入到滋养肿瘤组织,在足够强的外磁场作用下使其逐渐定向于靶位,使药物定位释放和集中在病变部位发挥作用,达到高效、速效、低毒的效果。一些研究表明,以磁性纳米颗粒给药的剂量可能为游离药物给药剂量的1/40~1/100倍。当粒径达到纳米级时,磁性微粒所携带的药物增加,在外加磁场作用下能快速移动和分离,从而提高靶区药物浓度。

2 聚合物纳米颗粒在医药领域的应用

纳米科学技术是现代生命科学、医疗技术、信息技术及其他高技术领域的基础科学,是国内外医药学研究的重要方向。纳米颗粒技术的兴起与成熟为现代的疾病诊断、治疗、药物新剂型的开发与创新等提供了崭新的技术手段,在医药领域有着广泛的应用前景。

2.1 在药物制剂技术中的应用

聚合物纳米颗粒用于药物传递是现代药剂学发展的重要方向之一,纳米颗粒制剂具有普通制剂无法比拟的优点:缓释药物,延长药物作用时间;靶向输送药物;减少给药剂量,减轻或避免不良反应;提高药物的稳定性;保护药物,防止被体内酶降解;辅助核苷酸转染细胞等。上述优点也正是现代药剂学的主要目的。纳米颗粒也为体内局部给药、黏膜给药和多肽类药物的口服传递等奠定了基础。纳米颗粒是一类极具开发潜力的新型药物载体,同时运用纳米颗粒技术能够克服许多传统制剂技术所无法解决的问题。

许多有价值的新药由于存在溶解度和吸收问题而不能被广泛应用。采用纳米技术将药物纳米化可极大增加颗粒的比表面积,增大药物与周围溶液的接触面积。紫杉醇由于在水和大部分药用溶剂中的溶解度差而使其应用受到限制,将紫杉醇包裹在 PLGA 纳米颗粒中,药物随着微粒系统的降解而释放,可提高其生物利用度。

纳米颗粒可具有良好的缓释性能,能够平稳释放药物,减少血药浓度的波动,突破某些治疗窗较窄的药物应用的局限性,控制药物释放对某些时辰性疾病也有重要意义。理想情况时,靶向传递的纳米颗粒不仅能够提高到达治疗部位的药量,还能同时降低分布到身体其他部位的药量,在提高药效、减少给药剂量的同时,降低了药物全身性不良反应。调整构成纳米颗粒的材料种类和比例,控制微粒的大小和对纳米颗粒的表面修饰,可调节药物的释放速度,改变药物的体内过程,提高药物的靶向性和提高药物通过生物屏障的透过性。

文献报道,纳米颗粒可通过肠道 Payer's 结 M 细胞的吞噬进入体内循环,用纳米颗粒作为多肽和蛋白类药物口服给药的载体,可保护药物不被胃酸和消化道酶分解,增加在肠道上皮细胞的吸附,从而延长吸收时间,增加药物通过淋巴系统的转运,实现此类药物口服给药的有效性。目前,研究最多的是胰岛素的口服给药。

2.2 在疾病治疗中的应用

随着纳米技术的飞速发展,纳米颗粒技术已经成功应用到临床疾病的诊断和治疗中。如利用肿瘤、炎症或感染部位的特殊病理特点及某些组织的生理特点,可以用纳米颗粒诊断剂对多种疾病进行前期诊断和治疗^[9]。现就纳米颗粒在多个疾病治疗领域的应用作以介绍。

2.2.1 肿瘤的治疗

作为抗恶性肿瘤药物的传递系统是聚合物纳米颗粒最具前景的用途。由于肿瘤细胞有较强的吞噬能力,肿瘤组织血管通透性增大,静脉注射给药的纳米颗粒可输送至肿瘤内,从而提高疗效,减少给药剂量和毒性反应;通过对纳米颗粒的表面修饰,能增强其对肿瘤组织的靶向性。Bao 等^[17]用新型纳米材料 PAMAM-D 引导 SEAP 转染 A2780 细胞,再移植入免疫缺陷小鼠体内,研究血中 SEAP 活性与肿瘤负荷的相关性,从而监测皮下肿瘤的出现。Miura 等^[18]制备了喜树碱纳米颗粒,静脉注射后发现纳米颗粒明显增加了喜树碱在血液中的循环时间并且提高了药物的肿瘤靶向性。Pun 等^[19]用铁传递蛋白修饰的纳米颗粒传递 DNA 酶,显示出良好的肿瘤靶向性。Feng 等^[20]制备了具有长循环作用的聚乙二醇单甲醚-聚乳酸纳米颗粒,结果含紫杉醇的 PLGA 纳米颗粒与 HT-29 癌细胞培养 24 h 后,细胞死亡率是同样条件下游离药物的 13 倍^[21]。

2.2.2 基因治疗

基因治疗是临床治疗学的重大发现,将质粒 DNA 作为基因药物导入靶细胞,可以校正基因错序,修补遗传错误或产生治疗因子,阻碍或促进某些蛋白质的表达,从基因水平根本性的治疗某些疾病,而不仅仅局限于传统的对症治疗。基因治疗的关键在于如何把 DNA 输送到靶细胞,并进入细胞核。纳米技术的出现为这一问题的解决提供了可能。纳米颗粒能保护基因药物,避免其降解,具有提高

细胞转染率和定位靶向传递等优势。目前,众多科研人员利用纳米颗粒载体将 DNA 传递到不同的细胞,如肝细胞^[22]、肠细胞^[23]、肿瘤细胞^[24]、有丝分裂期的细胞等^[25]。Corsi 等^[26]用载有 DNA 的壳聚糖纳米颗粒转染间叶干细胞、MG63 和 HEK293 细胞,结果发现该纳米颗粒的细胞毒性较小,基因转染呈细胞类型依赖。

2.2.3 中枢神经系统疾病的治疗

用适当材料制备的纳米颗粒,或用适当的表面活性剂包衣后,可跨越血脑屏障实现脑靶向^[5,6]。Kreuter 等^[27]发现空白纳米颗粒及单纯用聚山梨酯-80 都不能使药物穿越血脑屏障,只有药物包裹在纳米颗粒内,聚山梨酯-80 才能显著提高药物对血脑屏障的透过性。而 Calvo 等^[5]发现 PEG 修饰的纳米颗粒能够穿透血脑屏障增加 PHDCA 在脑内的浓度,但不改变血脑屏障的通透性。表面修饰的纳米颗粒可用于携带抗炎药物用于中枢神经系统疾病的治疗。但是,许多脑功能调节素通过血脑屏障进入中枢神经系统的浓度很低,因此无法实现脑靶向释药。Lockman 等^[28]用维生素 B₁ 包衣纳米颗粒,结果表明维生素 B₁ 配基有助于纳米颗粒与血脑屏障中的硫酸载体结合,使纳米颗粒透过血脑屏障成为可能。

2.2.4 细胞内部感染的治疗

治疗细胞内部感染的抗生素、抗真菌药、抗病毒药物进入细胞内部通常是非常困难的,这些感染的细胞通常是 RES 吞噬细胞。普通的纳米颗粒静注后主要聚集在网状内皮系统,这一特点对上述问题的解决具有独特的优越性。因此纳米颗粒早已被研究用作药物的载体治疗网状内皮系统的细胞内寄生物。

2.2.5 内分泌系统疾病的治疗

许多内源性物质依赖型疾病,如胰岛素依赖型糖尿病,由于胰岛素在胃肠道内不稳定,注射给药的半衰期短,难以通过生物屏障,需要长期重复用药。采用纳米颗粒药物传递系统能很好的克服上述缺点,从而有望实现此类药物的口服有效^[29]。

2.2.6 其他疾病的治疗

纳米颗粒在眼部给药的潜在应用是改善传统的溶液型滴眼液的重要缺陷,即药物在角膜前区域的迅速消除。研究证实,纳米颗粒眼部应用时可透过角膜上皮,而不会对细胞膜造成损伤。其他的可能应用还包括将纳米颗粒应用于化妆品或经皮吸收制剂等^[2]。

2.3 其他应用

纳米技术在给各个领域带来革命性变化的同时,也会对中医药这一古老的学科带来革命性的发展。纳米颗粒技术在中药中的应用仍处于初始阶段,有很多问题急待解决。目前,纳米颗粒技术已经渗透到医药领域中的各个学科,应用非常广泛,如用组织工程的纳米生物材料进行口腔和骨修复,药物合成领域用纳米碳管做成的纳米反应器及具有纳米结构的催化剂等。

3 结语

经过数十年的不懈努力,在聚合物纳米颗粒的制备、修饰、体内过程研究和应用等方面已经取得了巨大的进步,如 Kataoka 的研究组已开始偶联阿霉素的聚乙二醇-聚天冬氨酸聚合物胶束的临床研究工作。对纳米颗粒药物载体与生物体相互作用的深入理解使这种胶体给药体系在药学和医学领域中许多潜在的应用(主要是提高药物的选择性和药效)成为可能。虽然,跨越探索性研究与实际应用(尤其是静脉注射的靶向给药系统)之间的鸿沟仍然是纳米颗粒药物传递系统研究所面临的严峻挑战,但这一领域中每一个令人兴奋的进展都会鼓舞人们投入更多的精力。

参考文献:

- [1] PAN Y, LI YJ, GAO P, *et al.* Enhancement of gastrointestinal absorption of chitosan-coated insulin-loaded poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles[J]. *Acta Pharm Sinica*, 2003, 38 (6): 467-470.
- [2] NAIWA HS. Handbook of nanostructured material and nanotechnology: Vol 5 [M]. Australia: Academic Press, 2000. 577-604.
- [3] 平其能. 纳米药物和纳米载体系统[J]. *中国新药杂志*, 2002, 11 (1): 42-46.
- [4] NAKADA Y, TUDOMI R, SAKURAI K. Evaluation of long circulating nanoparticles using biodegradable ABA triblock copolymers containing of poly B block *in vivo* [J]. *Int J Pharm*, 1998, 175 (1): 109-117.
- [5] CALVO P, GOURITIN B, CHACUN H, *et al.* Long-circulating PEGylated polycyanoacrylate nanoparticles as new drug carrier for brain delivery [J]. *Pharm Res*, 2001, 18 (8): 1157-1166.
- [6] ILLUM L, DAVIS SS, MULLER RH. The organ distribution and circulation time of intravenously injected colloidal carriers sterically stabilized with a block copolymer-poloxamine 908 [J]. *Life Sci*, 1987, 40 (4): 367-374.
- [7] 王杰, 张强, 易翔, 等. 表面修饰对环孢菌素 A 聚乳酸纳米颗粒体外细胞摄取和体内组织分布的影响[J]. *北京医科大学学报*, 2000, 32 (3): 235-238.
- [8] MEMISOGLU E, BOCHOT A, OZALP M, *et al.* Direct formation of nanospheres from amphiphilic beta-cyclodextrin inclusion complexes [J]. *Pharm Res*, 2003, 20(1): 117-125.
- [9] MOGHIMI SM, HAWLEY AE, CHRISTY NM, *et al.* Surface engineered nanospheres with enhanced drainage into lymphatics and uptake by macrophages of the regional lymph nodes [J]. *FEBS Lett*, 1994, 344: 25-30.
- [10] 胡云霞, 原续波, 张晓金, 等. 聚乳酸载药纳米微粒的表面修饰及体外评价[J]. *中国生物医学工程学报*, 2004, 23 (1): 30-36.
- [11] ALLEN TM, AHMAD I, de LOPES MENEZES DI, *et al.* Immunoliposome-mediated targeting of anticancer drugs *in vivo* [J]. *Biochem Soc Trans*, 1995, 23: 1073-1079.
- [12] 刘晓波, 蔡美英. 人肝癌免疫毫微粒的制备及体外免疫学性质的鉴定[J]. *中国免疫学杂志*, 2000, 16 (5): 262-265.
- [13] SUDIMACK J, LEE RJ. Targeted drug delivery via the folate receptor [J]. *Adv Drug Delivery Rev*, 2000, 41 (2): 147-162.
- [14] LEE ES, NA K, BAE YH. Polymeric micelle for tumor pH and folate-mediated targeting [J]. *J Controlled Release*, 2003, 91(1): 103-113.
- [15] RODRIGUE JS, SANTOS-MAGALHAES NS, COELHO LC, *et al.* Novel core (polyester)-shell (polysaccharide) nanoparticles: protein loading and surface modification with lectins [J]. *J Controlled Release*, 2003, 92 (1-2): 103-112.
- [16] CHAW CS, CHOOI KW, LIU XM, *et al.* Thermally responsive core-shell nanoparticles self-assembled from cholesteryl end-capped and grafted polyacrylamides: drug incorporation and *in vitro* release [J]. *Biomaterials*, 2004, 25 (18): 4297-4308.
- [17] BAO R, SELVAKUMARAN M, HAMILTON TC. Use of a surrogate maker (human secreted alkaline phosphatase) to monitor *in vivo* tumor growth and anticancer drug efficacy in ovarian cancer xenografts [J]. *Gynecol Oncol*, 2000, 78 (3): 373-379.
- [18] MIURA H, ONISHIH, SASATSU M, *et al.* Antitumor characteristics of methoxypolyethylene glycol-poly (dl-lactic acid) nanoparticles containing camptothecin [J]. *J Controlled Release*, 2004, 97 (1): 101-113.
- [19] PUN SH, BELLOCQ NC, CHENG J, *et al.* Targeted delivery of RNA-cleaving DNA enzyme (DNAzyme) to tumor tissue by transferrin-modified, cyclodextrin-based particles [J]. *Cancer Biol Ther*, 2004, 3 (7): in process.
- [20] DONG Y, FENG SS. Methoxy poly(ethylene glycol)-poly(lactide) (MPEG-PLA) nanoparticles for controlled delivery

- of anticancer drugs[J]. *Biomaterials*, 2004, 25(14): 2843-2849.
- [21] FENGSS, MU L, WIN KY, *et al.* Nanoparticles of biodegradable polymers for clinical administration of paclitaxel [J]. *Curr Med Chem*, 2004, 11(4): 413-424.
- [22] YAMADA T, IWASAKI Y, TADA H, *et al.* Nanoparticles for the delivery of genes and drugs to human hepatocytes[J]. *Nat Biotechnol*, 2003, 21 (8): 885-890.
- [23] LAMPRECHT A. Multiparticulate systems in the treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*, 2003, 2 (2): 137-144.
- [24] ITO A, MATSUOKA F, HONDA H, *et al.* Antitumor effects of combined therapy of recombinant heat shock protein 70 and hyperthermia using magnetic nanoparticles in an experimental subcutaneous murine melanoma [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2004, 53 (1): 26-32.
- [25] LIU G, LI D, PASUMARTHY MK, *et al.* Nanoparticles of compacted DNA transfect postmitotic cells [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278 (35): 32578-32586.
- [26] CORSI K, CHELLAT F, YAHIA L, *et al.* Mesenchymal stem cells, MG63 and HEK293 transfection using chitosan-DNA nanoparticles [J]. *Biomaterials*, 2003, 24(7): 1255-1264.
- [27] KREUTER J, RAMGE P, PETROY V, *et al.* Direct evidence that polysorbate-80-coated poly (butylcyanoacrylate) nanoparticles deliver drugs to the CNS via specific mechanisms requiring prior binding of drug to the nanoparticles[J]. *Pharm Res*, 2003, 20(3): 409-416.
- [28] LOCKMAN PR, OYEWUMI MO, KOZIARA JM, *et al.* Brain uptake of thiamine-coated nanoparticles [J]. *J Control Release*, 2003, 93(3): 271-282.
- [29] PAN Y, LI Y, ZHAO H, *et al.* Bioadhesive polysaccharide in protein delivery system: chitosan nanoparticles improve the intestinal absorption of insulin *in vivo* [J]. *Int J Pharm*, 2002, 249 (1-2): 139-147.

Modification and application in pharmaceuticals

GAO Ping, ZHANG Xiang-rong, XU Hui, WANG Shao-ning, JI Ya-ju, ZHENG Jun-min, CHEN Da-wei

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

Abstract: Objective To review the recent advances on the surface modification and application of polymeric nanoparticles. **Methods** The recent advances on the modification of polymeric nanoparticles were summarized according to different targeting mechanism; and its application in clinical diagnosis, clinical therapy and pharmaceuticals etc. were discussed in details. **Results and Conclusions** The modification can improve the long-circulation and targeting properties of nanoparticles; Nanoparticles are widely used in biomedical and pharmaceutical fields.

Key words: pharmaceuticals; surface modification; review; nanoparticles; application