

靶向给药研究的新进展

周鹏举, 邓盛齐*, 龚前飞

(中国医药集团四川抗菌素工业研究所, 四川 成都 610052)

摘要: 靶向给药可使治疗部位的药物浓度明显提高, 可减少用量并使治疗费用降低, 降低药物对全身的毒副作用。因此, 靶向给药是目前研究的热点, 本文综述了近年来靶向给药的相关研究, 主要从被动靶向、主动靶向以及物理化学靶向 3 个方面阐述了靶向给药的研究进展。

关键词: 脂质体; 纳米粒; 被动靶向; 主动靶向; 物理化学靶向

中图分类号: R943

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2010) 03-0300-07

Recent development of targeted drug delivery system

ZHOU Peng-ju, DENG Sheng-qi*, GONG Qian-fei

(Sichuan Industrial Institute of Antibiotics, China National Pharmaceutical Group, Chengdu 610052, China)

Abstract: Targeted drug delivery can significantly increase the concentration of the drug in treatment site, and decrease the dosage of drugs, cost of treatment and the drug's adverse effects on the body. So targeted drug delivery is the hotspot of recent studies. This paper reviews the development of targeted drug delivery research in recent years, including three areas: passive targeting, active targeting, and physical and chemical targeting.

Key words: liposome; nanoparticle; passive targeting; active targeting; physical and chemical targeting

靶向给药系统 (targeted drug delivery system, TDDS), 是指载体将药物通过局部给药或全身血液循环而选择性地浓集定位于病变组织、器官、细胞或细胞内结构的新型给药系统。靶向治疗可使病变部位的药物浓度明显提高, 从而减少用量并使治疗费用降低, 最终减少药物对全身的毒副作用。靶向制剂按不同的作用方式分为: ① 被动靶向制剂 (passive targeting preparation); ② 主动靶向制剂 (active targeting preparation); ③ 物理化学靶向制剂 (physical and chemical targeting preparation)。

1 被动靶向制剂的研究进展

微粒给药系统是被动靶向给药系统的一个重要研究方向, 是给药系统中发展较快的领域。不同粒径的微粒在体内分布上具有一定的选择性, 从而具有靶向性, 本文主要从纳米粒、微球、乳剂、脂质体等研究热点进行归纳、分析。

1.1 纳米粒 Petri等^[1]研究表明, 阿霉素聚氰基丙烯酸正丁酯纳米粒 (ADM-PBCA-NP) 能显著提高阿霉素的抗脑肿瘤活性, 同时发现纳米粒 (NP) 表面附有载脂蛋白, 提示载脂蛋白对 NP 进入脑中具有促进作用。Shen 等^[2]报道了一种低毒且易降解的聚 β -氨基酸酯与聚乙二醇形成的共聚物 (BAE-PEG), 以这种材料制成的纳米粒对 pH 比较敏感, 具有肿瘤靶向的作用, 能够将药物靶向投递到肿瘤细胞质中。含有 2%~5% PEG 侧链的 BAE-PEG 纳米粒的粒径一般在 100 nm 左右, 能够快速进入癌细胞, 并定位于癌细胞的内涵体/溶酶体, 随后破裂并将药物释放到胞浆中。研究表明, 与游离的喜树碱相比, 搭载有喜树碱的 BAE-PEG 纳米粒对 SKOV-3 卵巢癌细胞杀伤更强。当前, 药物治疗神经失调经常会因为药物不能穿过血脑屏障而失败。最近, Vergoni 等^[3]研究表明用多肽 Gly-L-Phe-D-Thr-Gly-L-Phe-L-Leu-L-Ser (*O*- β -D-glucose)-CONH₂ 修饰的丙交酯乙交酯共聚物制备的纳米粒能够作为药物的载体, 研究表明, 静脉给药

收稿日期: 2009-08-07.

*通讯作者 Tel / Fax: 86-28-84216038, E-mail: dq1155@sina.com.cn

后, 模型药洛哌丁胺可以到达中枢神经系统 (CNS)。与以前报道的载药纳米粒相比, 这种载药纳米粒的药效更强, 且持续时间长。将洛哌丁胺纳米粒通过脑室内给药, 证明其有很强的脑靶向, 并且, 这种载药纳米粒在中枢内浓度比以前报道的载药纳米粒高出大约两个数量级。

1.2 微球 Harsha 等^[4]将氧氟沙星和白蛋白 (1:1) 的水溶液加入到芝麻油中, 得到粒径在 11.32 μm 左右的油包水型氧氟沙星白蛋白微球, 其载药量和载药率分别为 66.95% 和 94.8%, 微球体外释放曲线符合 Korsmeyer's Peppas 释放规律。静脉注射这种氧氟沙星白蛋白微球 15 min 后, 测得小白鼠肺部氧氟沙星的浓度为 432 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$, 而对照组小鼠肺部氧氟沙星白蛋白微球的最大浓度仅为 1.32 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$, 表明氧氟沙星白蛋白微球具有肺靶向。另外, 组织病理学研究表明氧氟沙星白蛋白微球的组织相容性比较安全。Grinberg 等^[5]制备了吉西他滨牛血清白蛋白微球, 该微球的粒径主要分布在 500 到 1 500 nm 之间, 载药量可以达到 30% 以上, 用肾癌细胞 (RCC, 786-O 细胞) 检验吉西他滨牛血清白蛋白微球的抗癌活性, 结果表明, 吉西他滨牛血清白蛋白微球在癌细胞中的浓度明显比对照组相同浓度吉西他滨在癌细胞中的浓度高, 表明其对肾癌细胞有一定靶向性。

1.3 乳剂 长春新碱 (VCR) 化疗易引发条件反射丧失、感觉异常和肌肉衰弱等毒副作用, 但采用适宜的制剂形式, 提高其靶向性, 可在提高疗效的同时降低上述不良反应。Wang 等^[6]研究了游离长春新碱 (F-VCR) 和长春新碱微乳 (M-VCR) 的体内分布, 结果发现, 注射 F-VCR 后, VCR 立即从血液进入脾组织; 注射 M-VCR 后, 脾、心和肝中的 VCR 量明显下降, 而癌细胞和肾中的 VCR 量明显增加, 特别是 M-VCR 在癌组织处的 $\text{AUC}_{0.08 \rightarrow 12 \text{ h}}$ 值大大高于 F-VCR。另一种抗癌药依托泊苷经微乳转运也能大幅度提高其在恶性卵巢癌组织的药物浓度 (相比正常卵巢提高了 4 倍以上)^[7]。这是由于肿瘤组织的毛细血管的通透性比正常组织大, 100 nm 以下的微乳较易通过病变部位的毛细血管壁渗透至肿瘤组织中, 从而增强了药物的被动靶向能力; 而正常组织的毛细血管通透性很小, 不允许微乳颗粒通过, 从而降低药物在正常组织的分布。两性霉素 B (AmB) 常规剂型在治疗真菌的过程中常出现肾毒性, 将其制成静脉注射乳剂可以提高药物靶向性, 有效降低肾毒性。器官分布研究显示, AmB 在肝、脾内聚集, 而在肾内的蓄积明显降低^[8]。

1.4 脂质体 Kojima 等^[9]以卵清蛋白作为抗原, C57BL/6 小鼠皮下注射包有卵清蛋白的干果寡糖脂质体进行免疫, 然后转染 OVA 抗原的 EL4 细胞系 E-G7-OVA 肿瘤细胞, 发现所有免疫过干果寡糖脂质体的 C57BL/6 小鼠都排斥 E-G7-OVA 肿瘤且小鼠脾细胞对 E-G7-OVA 肿瘤细胞的细胞毒性很强, 但并不排斥其亲本 EL4 细胞。注射干果寡糖包覆 OVA 脂质体, 考察其抑瘤效果。结果表明, 干果寡糖包覆的抗原脂质体对肿瘤细胞的生长抑制显著, 因此可以作为靶向抗肿瘤疫苗的有效载体。Sun 等^[10]研究发现, 多柔比星脂质体治疗肝癌的效果要远远优于游离多柔比星和游离多柔比星加空白脂质体混合物。Wang 等^[11]以薄膜蒸发法结合冻融法制备的阿奇霉素脂质体, 平均粒径为 6.582 μm , 表面电荷为 +19.5 mV, 包封率大于 75%, 小鼠尾静脉给药后阳离子脂质体主要被肺摄取, 在肺部的滞留时间明显延长, AUC 值约是阿奇霉素溶液的 8.4 倍。

2 主动靶向制剂的进展

2.1 表面修饰 细胞表面的膜多糖或糖蛋白在细胞相互表达中起重要作用。若对载药微粒表面用有机分子或多糖进行修饰, 可以明显增强对某些靶细胞的亲和力。Ishida 等^[12]研究表明静脉注射后, 与未修饰乳剂相比, 半乳糖苷化乳剂 (Gal-乳剂) 很快从血中消除, 并在肝中聚集。Gal-乳剂的肝摄取率比未修饰乳剂高 3.2 倍, 其肝实质细胞 (PC) 摄取率要比未修饰乳剂高, 说明 Gal-乳剂是有效的 PC 选择性靶向制剂。Yeeprae 等^[13]将甘露糖 (Man) 糖基化和海藻糖 (Fuc) 糖基化的 LE (lipid emulsions, LE) 分别静注给予小鼠, 肝脏对 Man-LE 和 Fuc-LE 的摄取分别是未修饰 LE 的 3.3 和 4.0 倍, 肝非实质细胞对实质细胞摄取率比分别为 0.4 (未修饰 LE)、2.0 (Man-LE)、2.9 (Fuc-LE), 结果表明, LE 通过 Man 和 Fuc 的修饰可以靶向作用于肝非实质细胞。研究发现, 用 PEG 表面修饰依托泊苷 (etoposide) 的脂肪乳剂 (PEG-EPE), 与市售制剂 (ETP) AUC 相比, PEG-EPE 的 AUC 提高了 5.5 倍, 组织分布的结果显示, 除脑和心脏外, 依托泊苷在所有组织中的水平都比 ETP 降低了, 具有更好的组织选择性, 且依托泊苷注射乳剂 (EPE) 与 PEG-EPE 的肿瘤生长抑制率均比 ETP 高^[14]。

2.2 抗体介导 抗体介导是利用抗体与抗原的特异性结合将药物导向特定的组织或器官, 使微粒具有对靶细胞分子水平上的识别能力。通常将各种毒素、放射性同位素、化疗药物与识别靶细胞的特异抗原或靶细胞相关抗原的抗体偶联后, 使药物集中作用于

靶细胞,既增强疗效又减少对机体的毒副作用。例如抗体 EGF mAbs、CD52 mAbs、anti-CD19^[15, 16]与化疗药物制成的脂质体可显著提高药物的靶向性,增强化疗效果,其主要原因是 mAbs 与肿瘤细胞结合后,触发补体和抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用。这一研究结果显示, mAbs 脂质体可能具有靶向性和协同细胞杀伤作用的双重优势。Atobe 等^[17]将一种特异性抗膜型 1-基质金属蛋白酶 (membrane type 1 matrix metalloproteinase, MT1-MMP) 的单克隆抗体连接到 PEG 修饰的多柔比星脂质体上,从而使药物的细胞靶向性显著增强。Suzuki 等^[18]用抗转铁蛋白受体 (TER) 单抗与脂质体偶联制备的可靶向富含 TER 细胞的免疫脂质体包裹阿霉素,结果表明这种脂质体能促进阿霉素进入人白血病 K562 细胞内,大大提高阿霉素对 K562 细胞的毒性作用。研究表明,脑微血管内皮细胞表面富含 TFR,所以抗鼠 TFR 单抗脂质体能选择性进入脑组织。Schnyder 等^[19]用这种免疫脂质体搭载柔红霉素将其特异性地运送到大鼠脑组织中,大大增强了柔红霉素的抗肿瘤作用。

2.3 受体介导 肿瘤细胞表面过度表达一系列受体,能与特异性的配体结合并诱导细胞内化。以这些受体为作用靶点,使抗肿瘤药物与特异性配体结合即可将药物主动靶向于肿瘤细胞。Nikanjam 等^[20]用肽段为桥链,将载脂蛋白 apoB-100 与制备好的紫杉醇油酸酯纳米粒相连,得到了一种具有 LDL 受体识别功能的纳米粒 (nLDL-PO)。体外毒性实验发现,LDL 受体抑制剂可以明显改善多形性胶质母细胞瘤 (GBM) 细胞存活率,证明纳米粒的摄取机制可能为 LDL 介导的内吞作用,暗示 nLDL-PO 可能成为一种靶向 LDL 受体表达阳性肿瘤细胞的药物载体。Yu 等^[21]以肝素-胆酸结合物 (HL) 作为有效成分,将其与叶酸分子偶联后得到了一种具有叶酸导向功能的 FHL 结合物。HL 和 FHL 的抗凝活性分别为 38% 和 28%。在叶酸受体表达较高的人口腔癌上皮细胞 (KB 细胞) 的体外实验表明, FHL 浓度为 $100 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 体外培育 24 h, KB 肿瘤细胞的成活率仅为 25%, 而相同条件下 HL 对 KB 细胞的生长无明显抑制作用。这种低抗凝血活性、高抗肿瘤活性的 FHL 有望成为一类新型叶酸靶向的抗肿瘤辅助药物。Wang 等^[22]用聚乙炔基磷酸 (ethyl ethylene phosphate) 与聚 ϵ -己内酯 (ϵ -caprolactone) 制得了活性微粒的二嵌段共聚物,然后用半乳糖胺对微粒表面进行修饰,得到了对表面表达有唾液糖蛋白受体 (ASGP-R) 的 HepG2 细胞的靶向配体微粒。该甘露糖胺配体通过与 HepG2 细

胞表面 ASGP-R 的识别、结合,进而发生受体介导的内吞作用,用流式细胞计数器测量标记有荧光染料若丹明 123 微粒的数量,结果显示,细胞的内吞作用活跃。对比甘露糖胺修饰的微粒和一般紫杉醇对 HepG2 细胞增殖的抑制作用,结果显示,在剂量较低时,甘露糖胺修饰的微粒抑制作用比普通紫杉醇要强的多。这主要是由于甘露糖胺修饰的紫杉醇微粒通过配体-受体作用提高了紫杉醇胞内的浓度,进而将 HepG2 细胞抑制在 G2/M 期,而没有甘露糖胺修饰的紫杉醇微粒则没有这种作用,表明配体-受体作用机制起着关键的作用,预示着这种配体微粒可以用作抗癌药物的靶向载体。

2.4 前体药物 前体药物制剂是将一种具有药理活性的母体药物,导入另一种载体基团 (或与另一种作用相似的母体药物相结合) 形成一种新的化合物,这种化合物在人体中通过生物转化 (酶或其他生物机能),释放出母体药物而呈现疗效,这些化合物大多以复盐 (或络盐、酯类等) 形式存在。非核苷类抗病毒药物 viramidine 是利巴韦林的前药,具有肝脏靶向性, viramidine 在肝脏的水平要比利巴韦林高 3 倍,在肝脏中被丙氨酸脱羧酶代谢,转化为利巴韦林,从而达到肝靶向的作用,该药已进入 III 期临床试验^[23, 24]。Cao 等^[25]将喜树碱与保肝药物结合制备成前体药物,实验结果显示,该前药可提高喜树碱的抑瘤活性,并使其毒性下降 4.17 倍,具有明显的体内分布靶向性。大量研究表明聚乙二醇是提高抗癌药物治疗指数潜在的载体。Zhao 等^[26]将 PEG 与蒽环类抗肿瘤抗生素相连,得到了抗肿瘤抗生素的前药。这种 PEG 与蒽环类抗生素形成的前药具有很好的细胞毒性。以多柔比星与载体 PEG-20000 制成的前药进行体内评价实验,结果表明,其在体内的存在时间明显延长,细胞毒性表明,这种高分子量的前药对 S-180 移植肿瘤的抑制作用明显比游离的多柔比星强的多,暗示其具有一定的靶向性。

3 物理化学靶向制剂进展

3.1 磁性靶向制剂 采用体外磁场导向靶部位的制剂称为磁性靶向制剂。由于磁性靶向制剂制备工艺简单,目前国内研究此类制剂颇多。Wu 等^[27]采用乳化-超声-固定化法制备了氟尿嘧啶清蛋白磁亚微球 (FU-AMOM),其平均载药量为 $(9.69 \pm 0.19)\%$, 平均包封率为 $(70.36 \pm 0.53)\%$ 。在荷瘤小鼠体内靶向性研究结果表明, FU-AMOM 在磁场作用下于肿瘤组织聚集,具有良好的磁靶向性。Ruiz-Hernández 等^[28]采用蒸法诱导的自装配方法加以气溶胶辅助法合成了

磁性中孔氧化硅微粒, 这种氧化硅微粒有规则的六边形中孔结构且给出很大的表面积和孔容积, 氧化硅微粒可以掺入高达 11% (重量比) 的单晶 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, 在外加磁场的作用下浓集于靶点, 最终的载药量和释放度表明磁性中孔微球是非常好的磁靶向给药载体。Alexiou 等^[29]用淀粉聚合物包覆氧化铁制成的磁性微球, 通过淀粉衍生物的磷酸基团与米托蒽醌结合得到了米托蒽醌的磁性微球, 用其治疗左后肢 VX-2 鳞状上皮细胞患有癌症的雌性新西兰白兔, 结果表明利用米托蒽醌磁性微球给药, 仅需全身剂量的 20%, 16 d 后, 肿瘤可完全消除, 且未发现任何不良反应; 而传统的股动脉给药方式治疗, 至少需 75% 的全身剂量才能完全消除肿瘤, 且不良反应大, 出现左后肢萎缩、脱毛、溃疡及皮肤发炎等不良症状。同时该工作组也指出铁磁流体不仅可以汇聚于癌症组织, 而且还能进入肿瘤细胞内发挥作用。Alexiou 还从细胞水平证明磁性纳米粒是抗肿瘤磁靶向治疗的良好载体, 电镜图显示肿瘤细胞内含有磁性纳米粒, 高效液相色谱法分析结果显示肿瘤区的药物浓度远高于身体其他部位, 磁靶向纳米球在肿瘤组织的药物浓度远高于普通化疗后药物的浓度^[30]。另外利用外加磁场使载药磁粒到达靶部位, 然后施加交变磁场, 据 Halbreich 等^[31, 32]介绍, 磁流体可吸收交变磁场中电磁波的能量进而转化为热能, 使局部的温度升高以杀伤肿瘤组织。

3.2 热敏靶向制剂 有研究^[33]证实某些肿瘤组织的温度可以高于正常组织 5~10 °C。又因为正常组织的血管内皮完整, 其间隙通常小于 6 nm, 而载体大小通常在几十到几百纳米以上, 无法溢出。肿瘤血管发育不全, 渗漏性高, 间隙可达 100~780 nm, 且加热可进一步增加肿瘤血管的渗漏。另外肿瘤组织无完整的淋巴系统, 导致了肿瘤组织中药物载体大量截留^[34]。利用肿瘤的这一特点, 也可以设计具有一定热敏靶向的载体药物。热敏脂质体 (thermosensitive liposome) 又称温度敏感脂质体, 就是基于肿瘤这一特点设计的一种能携带药物并在特定温度条件下释药的脂质体^[35]。热敏脂质体的膜中有对温度敏感的磷脂, 当温度达到磷脂的相变温度时, 组成脂质体的磷脂膜由“凝胶”态转到“液晶”态, 其磷脂的脂酰链紊乱度及活动度增加, 膜流动性增大, 所封装药物的释放速率增大。Zhu 等^[36]以二棕榈酰磷脂酰胆碱 (DPPC)-胆固醇为材料, 采用逆向蒸发法制备的甲氨喋呤 (MTX) 热敏磁靶向脂质体 (TMs), 将其作用于骨骼肌组织, 结果表明, 在外加磁场及加热升温

的条件下, 骨骼肌中 MTX-TMs 的浓度比没有施加磁场的对照组的浓度显著增加, 且当温度从 37 °C 升高到 41 °C 时, 有超过 80% 的 MTX 从 MTX-TMs 中释放, 而当温度维持在 37 °C 时, 60% 的药物可以保留在 TMs 中达 24 h。表明这种逆向蒸发法制备的热敏磁靶向脂质体具有很好的磁靶向作用和温度敏感的快速释药机制, 可以作为肿瘤靶向给药的载体。Pradhan 等^[37]以二棕榈酰磷脂酰胆碱、胆固醇、二硬脂酰磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000 和二硬脂酰磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000-叶酸为材料, 制备了叶酸磁靶向阿霉素脂质体 (MagFolDox), 其阿霉素和磁性纳米粒 (平均粒径 10 nm) 的包封率分别为 85% 和 24%, 这种阿霉素脂质体在磁场的存在下具有明显的靶向性, 将其与 50% FBS (43 °C) 培养 1 h, 其阿霉素的释放度达到了 52%, 在外加磁场的作用下, 将 MagFolDox、FolDox (一种市售的不具有磁靶向的叶酸阿霉素脂质体) 和阿霉素分别作用于表达有叶酸受体的肿瘤细胞株, 结果表明, MagFolDox 在肿瘤细胞中的浓度明显高于后两者, 且当温度升高到 42.5~43.5 °C 时, MagFolDox 的细胞毒性明显增强, 表明 MagFolDox 可以通过物理及生物靶向将药物运送到肿瘤细胞并释放, 从而达到杀伤肿瘤细胞的目的。

3.3 光敏靶向制剂 目前, 光动力疗法 (photodynamic therapy, PDT) 已成为第 4 种较成熟的肿瘤治疗方法。PDT 药物又称光敏剂, 是一种本身 (或其代谢产物) 能选择性浓集于作用部位的化学物质, 它 (或其代谢产物) 在适当波长的光激发下能发生光动力反应而破坏靶细胞。光敏剂是 PDT 中的核心物质。Lee 等^[38]以壳聚糖为材料, 在水相中采用自装配的方式制备出壳聚糖纳米粒 (CNPs), 用这种纳米粒为载体搭载光敏剂原卟啉 IX (PpIX), 采用透析的方法得到了平均粒径为 290 nm、包封率大于 90% 的原卟啉 IX 壳聚糖纳米粒 (PpIX-CNPs), 在没有光照的条件下, 其对肿瘤细胞没有杀伤作用。将这种纳米粒与肿瘤细胞共同培养, 结果发现 PpIX-CNPs 能被细胞快速摄取, 且 PpIX 很快从 PpIX-CNPs 中释放, 在可见光的作用下对肿瘤细胞具有很强的杀伤作用。另外 PpIX-CNPs 对 SCC7 荷瘤小鼠具有很强的肿瘤靶向性, 且疗效明显高于普通 PpIX, 暗示这种 CNPs 可以作为光敏剂的载体用于肿瘤的靶向治疗。van Hell 等^[39]用寡肽 Ac-Ala-Ala-Val-Val-Leu-Leu-Leu-Trp-Glu-Glu 通过自装配的方式制备了平均粒径为 120 nm 的肽纳米小球。向寡肽中引入疏水性的半胱氨酸残基, 可

以得到更为稳定的肽纳米球。流式细胞仪和激光共聚焦显微镜结果表明, 肽纳米球主要以吸附内吞方式进入细胞。以这种材料制备的酞菁肽纳米球在光的照射下, 显示很强的光活性, 能够有效地杀死细胞, 而游离的酞菁及不含酞菁的肽纳米球则没有这种光毒性。暗示这种多肽纳米球可以作为光敏剂的载体用于肿瘤的靶向治疗。但是目前常用的光敏药物仍不是选择性和特异性很强的光敏药物, 即临床上应用的光敏药物仍然缺乏肿瘤靶向特异性。所以利用肿瘤相关抗原特异性抗体结合光敏剂的靶位导向, 可以很大程度的提高光动力诊治恶性肿瘤的水平, 减少传统光敏药物的毒副作用^[40, 41]。Malatesti 等^[42, 43]将光敏剂与特定肿瘤细胞的单克隆抗体 (MAbs) 结合, 使之对肿瘤细胞表面的抗原具有靶向作用。此外还有低密度脂蛋白 (LDL) 靶向光敏剂^[44, 45], 如光敏剂与 LDL 结合以提高疏水性光敏剂的靶向性。肽靶向光敏剂, 如光敏剂与胰岛素和转铁蛋白 (transferrin)^[46]等多肽结合起来, 提高光敏剂的靶向性。

3.4 pH 靶向制剂 利用肿瘤间质液的 pH 值比周围正常组织显著低的特点, 设计了 pH 敏感脂质体, 在低 pH 肿瘤包内, 脂质体双层结构从板层相转变为六角相, 引起膜不稳定、膜融合、从而导致内容物释放并主动靶向病变组织, 避免网状内皮系统清除及溶酶体的降解, 从而增加组织对药物的摄取量。Li 等^[47]以 *N*-异丙基丙烯酸酰胺/壳聚糖 (4 : 1) 共聚物 (poly NIPAAm/chitosan) 为材料制备了具有肿瘤靶向的 pH 敏感纳米粒, 其包封率和载药量分别为 85.7% 和 9.6%。研究表明, 当 pH 低于 6.8 时, 药物在肿瘤组织的浓度明显高于正常组织。用这种载药纳米粒治疗小鼠肿瘤, 在小鼠体重仅有轻微减少的情况下, 肿瘤组织的重量减轻了 50% 以上, 且处理过的小鼠的生命周期显著增加, 表明 *N*-异丙基丙烯酸酰胺/壳聚糖共聚物可以作为抗肿瘤药物的靶向载体。Makhlof 等^[48]以聚乳酸-丙交酯 (PLGA) 和丙烯酸甲酯为材料制备了具有结肠靶向的布地奈德 (BSD) pH 敏感纳米球, 将其作用于三硝基苯磺酸 (TNBS) 诱导的大鼠结肠炎, 与常规布地奈德肠溶微粒相比, 这种载药 pH 敏感纳米球在结肠部位的浓度明显高于其他组织, 且布地奈德载药纳米球的药效明显高于常规肠溶微粒。另外荧光定量分析和共聚焦激光扫描结果表明 pH 敏感纳米球对大鼠溃烂和红肿的结肠黏膜组织有很强的靶向黏附性, 暗示这种 pH 敏感纳米球具有很好的结肠靶向性, 可以作为结肠靶向给药的载体。

4 展望

从发展趋势看, 靶向制剂研究的新热点将向着蛋白多肽药物和基因的定向输送, 生物功能载体、天然载体、长循环载体和非病毒载体的研究等方向发展; 随着各种新型材料的出现, 被动靶向的载体将向着更安全、靶向性更精确、疗效更高的方向发展; 表面修饰、抗体介导、受体介导以及前体药物等将更加成熟; 物理化学靶向也将进一步得到发展, 一些新技术如微透析等也会有更多的应用。

References

- [1] Petri B, Bootz A, Khalansky A, et al. Chemotherapy of brain tumor using doxorubicin bound to surfactant-coated poly (butylcyanoacrylate) nanoparticles: revisiting the role of surfactants [J]. J Control Release, 2007, 117: 51–58.
- [2] Shen YQ, Tang HD, Zhan YH, et al. Degradable poly (β -amino ester) nanoparticles for cancer cytoplasmic drug delivery [J]. Nanomedicine: NBM, 2009, 5: 192–201.
- [3] Vergoni AV, Tosi G, Tacchi R, et al. Nanoparticles as drug delivery agents specific for CNS: *in vivo* biodistribution [J]. Nanomedicine, 2009, 5: 369–377.
- [4] Harsha S, R C, Ranic S. Ofloxacin targeting to lungs by way of microspheres [J]. Int J Pharm, 2009, 380: 127–132.
- [5] Grinberg O, Gedanken A, Patra CR, et al. Sonochemically prepared BSA microspheres containing gemcitabine, and their potential application in renal cancer therapeutics [J]. Acta Biomater, 2009, 5: 3031–3037.
- [6] Wang JP, Takayama K, Nagai T, et al. Pharmacokinetics and antitumor effects of vincristine carried by microemulsions composed of PEG-lipid, oleic acid, vitamin E and cholesterol [J]. Int J Pharm, 2003, 251: 13–21.
- [7] Azevedo CH, Carvalho JP, Valduga CJ, et al. Plasma kinetics and up take by the tumor of a cholesterol-rich microemulsion (LDE) associated to etoposide oleate in patients with ovarian carcinoma [J]. Gynecol Oncol, 2005, 97: 178–182.
- [8] Schmidt S, Mueller RH. Plasma protein adsorption patterns on surfaces of amphotericin B containing fat emulsions [J]. Int J Pharm, 2003, 254: 3–5.
- [9] Kojima N, Biao L, Nakayama T, et al. Oligomannose-coated liposomes as a therapeutic antigen-delivery and an adjuvant vehicle for induction of *in vivo* tumor immunity [J]. J Control Release, 2008, 129: 26–32.
- [10] Sun DS, Chen JH, Ling R, et al. Treatment of hepatoma with liposome-encapsulated adriamycin administered into hepatic artery of rats [J]. World J Gastroenterol, 2006, 12: 4741–4744.

- [11] Wang JS, Zhu JB, Lü RQ, et al. Preparation of lung targeting azithromycin liposomes and its tissue distribution in mice [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2005, 40: 274–278.
- [12] Ishida E, Managit C, Kawakami S, et al. Biodistribution characteristics of galactosylated emulsions and incorporated probucol for hepatocyte-selective targeting of lipophilic drugs in mice [J]. *Pharm Res*, 2004, 21: 932–939.
- [13] Yeeprae W, Kawakami S, Higuchi Y, et al. Biodistribution characteristics of mannosylated and fucosylated O/W emulsions in mice [J]. *J Drug Target*, 2005, 13: 479–487.
- [14] Reddy PR, Venkateswarlu V. Pharmacokinetics and tissue distribution of etoposide delivered in long circulating parenteral emulsion [J]. *J Drug Target*, 2005, 13: 543–553.
- [15] Kim MJ, Lee HJ, Lee IA, et al. Preparation of pH-sensitive, long-circulating and EGFR-targeted immunoliposomes [J]. *Arch Pharm Res*, 2008, 31: 539–546.
- [16] Lapalombella R, Zhao X, Triantafillou G, et al. A novel Raji-Burkitt's lymphoma model for preclinical and mechanistic evaluation of CD52-targeted immunotherapeutic agents [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14: 569–578.
- [17] Atobe K, Ishida T, Ishida E, et al. *In vitro* efficacy of a sterically stabilized immunoliposomes targeted to membrane type 1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP) [J]. *Biol Pharm Bull*, 2007, 30: 972–978.
- [18] Suzuki R, Utoguchi N, Kawamura K, et al. Development of effective antigen delivery carrier to dendritic cells via Fc receptor in cancer immunotherapy [J]. *Yakugaku Zasshi*, 2007, 127: 301–306.
- [19] Schnyder A, Huwyler J. Drug transport to brain with targeted liposomes [J]. *NeuroRx*, 2005, 2: 99–107.
- [20] Nikanjam M, Gibbs AR, Hunt CA, et al. Synthetic nano-LDL with paclitaxel oleate as a targeted drug delivery vehicle for glioblastoma multiforme [J]. *J Control Release*, 2007, 124: 163–171.
- [21] Yu MK, Lee DY, Kim YS, et al. Antiangiogenic and apoptotic properties of a novel amphiphilic folate-heparin-lithocholate derivative having cellular internality for cancer therapy [J]. *Pharm Res*, 2007, 24: 705–714.
- [22] Wang YC, Liu XQ, Sun TM, et al. Functionalized micelles from polyphosphoester and poly (ϵ -caprolactone) block copolymer for receptor-mediated drug delivery [J]. *J Control Release*, 2008, 128: 32–40.
- [23] Aora S, Xu C, Teng A, et al. Ascending multiple-dose pharmacokinetics of viramidine, a prodrug of ribavirin, in adult subjects with compensated hepatitis C infection [J]. *J Clin Pharmacol*, 2005, 45: 275–285.
- [24] Watson J. Prospects for hepatitis C virus therapeutics: levovirin and viramidine as improved derivatives of ribavirin [J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2002, 3: 680–683.
- [25] Cao F, Ping QN, Cheng J. Research of oral prodrugs: opportunities and challenges [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2008, 43: 343–349.
- [26] Zhao YJ, Wei W, Su ZG, et al. Poly (ethylene glycol) prodrug for anthracyclines via *N*-Mannich base linker: design, synthesis and biological evaluation [J]. *Int J Pharm*, 2009, 379: 90–99.
- [27] Wu SL, Li G, Yi DD, et al. Study on properties *in vitro* of fluorouracil albumin magnetic deuto-microspheres [J]. *Chin Pharm J (中国药学杂志)*, 2007, 42: 598–601.
- [28] Ruiz-Hernández E, López-Noriega A, Arcos D, et al. Mesoporous magnetic microspheres for drug targeting [J]. *Solid State Sci*, 2008, 10: 421–426.
- [29] Alexiou C, Schmid RJ, Jurgons R, et al. Targeting cancer cells: magnetic nanoparticles as drug carriers [J]. *Eur Biophys J*, 2006, 35: 446–450.
- [30] Alexiou C, Jurgons R, Schmid R, et al. *In vitro* and *in vivo* investigations of targeted chemotherapy with magnetic nanoparticles [J]. *J Magn Magn Mater*, 2005, 293: 389–393.
- [31] Halbreich A, Groman EV, Raison D, et al. Damage to the protein synthesizing apparatus in mouse liver *in vivo* by magnetocytolysis in the presence of hepatospecific magnetic nanoparticles [J]. *J Magn Magn Mater*, 2003, 248: 276–285.
- [32] Mornet S, Vasseur S, Grasset F, et al. Magnetic nanoparticle design for medical diagnosis and therapy [J]. *J Mater Chem*, 2004, 14: 2161–2175.
- [33] Kong G, Dewhirst MW. Hyperthermia and liposomes [J]. *Int J Hyperthermia*, 1999, 15: 345–370.
- [34] Andresen TL, Jensen SS, Jorgensen K. Advanced strategies in liposomal cancer therapy: problems and prospects of active and tumor specific drug release [J]. *Prog Lipid Res*, 2005, 44: 68–97.
- [35] Fattal E, De Rosa G, Bochot A. Gel and solid matrix systems for the controlled delivery of drug carrier-associated nucleic acids [J]. *Int J Pharm*, 2004, 227: 25–30.
- [36] Zhu L, Huo ZL, Wang LL, et al. Targeted delivery of methotrexate to skeletal muscular tissue by thermosensitive magnetoliposomes [J]. *Int J Pharm*, 2009, 370: 136–143.
- [37] Pradhan P, Giri J, Rieken F, et al. Targeted temperature sensitive magnetic liposomes for thermo-chemotherapy [J]. *J Control Release*, 2010, 142: 108–121.
- [38] Lee SJ, Park K, Oh YK, et al. Tumor specificity and therapeutic efficacy of photosensitizer-encapsulated glycol chitosan-based nanoparticles in tumor-bearing mice [J]. *Biomaterials*, 2009, 30: 2929–2939.
- [39] van Hell AJ, Fretz MM, Crommelin DJ, et al. Peptide

- nanocarriers for intracellular delivery of photosensitizers [J]. J Control Release, 2010, 141: 347-353.
- [40] Van-Dongen GA, Visser GW, Vrouenraets MB. Photosensitizer-antibody conjugates for detection and therapy of cancer [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2004, 56: 31-52.
- [41] Gupta S, Mishra AK, Muralidhar K, et al. Improved targeting of photosensitizers by intratumoral administration of immunoconjugates [J]. Technol Cancer Res Treat, 2004, 3: 295-301.
- [42] Malatesti N, Smith K, Savoie H, et al. Synthesis and *in vitro* investigation of cationic 5, 15-diphenyl porphyrin-monoclonal antibody conjugates as targeted photodynamic sensitizers [J]. Int J Oncol, 2006, 28: 1561-1569.
- [43] Savellano MD, Pogue BW, Hoopes PJ, et al. Multiepitope HER2 targeting enhances photoimmunotherapy of HER2-overexpressing cancer cells with pyropheophorbide immunoconjugates [J]. Cancer Res, 2005, 65: 6371-6379.
- [44] Li H, Marotta DE, Kim S, et al. High payload delivery of optical imaging and photodynamic therapy agents to tumors using phthalocyanine-reconstituted low-density lipoprotein nanoparticles [J]. J Biomed Opt, 2005, 10: 41203.
- [45] Zheng G, Chen J, Li H, et al. Rerouting lipoprotein nanoparticles to selected alternate receptors for the targeted delivery of cancer diagnostic and therapeutic agents [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102: 17757-17762.
- [46] Laptev R, Nisnevitch M, Siboni G, et al. Intracellular chemiluminescence activates targeted photodynamic destruction of leukaemic cells [J]. Br J Cancer, 2006, 1795: 189-196.
- [47] Li F, Wu H, Zhang H, et al. Antitumor drug paclitaxel-loaded pH-sensitive nanoparticles targeting tumor extracellular pH [J]. Carbohydrate Polymers, 2009, 77: 773-778.
- [48] Makhlof A, Tozuka Y, Takeuchi H. pH-Sensitive nanospheres for colon-specific drug delivery in experimentally induced colitis rat model [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2009, 72: 1-8.

《药学报》入选 WHO 西太平洋地区医学索引 (WPRIM)

2009 年 12 月, 经过本刊编辑部申请, 以及 WHO 西太平洋地区医学索引 (The Western Pacific Region Index Medicus, WPRIM) 中国生物医学期刊评审委员会评审, 并经 WPRIM 期刊评审委员会审核, 《药学报》已获准加入 WPRIM。

为了促进卫生信息的全球共享与利用, 世界卫生组织 (WHO) 于 2005 年启动了全球卫生图书馆 (Global Health Library, GHL) 项目, 拟建立基于互联网的卫生虚拟图书馆, 旨在便捷地向全世界提供卫生相关信息。GHL 的一项重要内容是建立全球医学索引 (Global Index Medicus, GIM), 提供全世界的医学文献题录及文摘。WPRIM 是 GHL 项目的一个重要组成部分, 主要收录 WHO 西太平洋各成员国和地区所出版的覆盖卫生、生物医学领域的期刊及灰色文献的题录 (包括文摘) 信息。WPRIM 检索服务平台将于 2010 年 5 月正式开通。

本刊编辑部
2010 年 1 月