

抗肿瘤纳米药物载体材料的安全性**☆

陈清江, 张明智, 陈小兵

Safety of anti-tumor nano-materials for drug delivery

Chen Qing-jiang, Zhang Ming-zhi, Chen Xiao-bing

Abstract

OBJECTIVE: To introduce the advantages of anti-tumor nano-materials as drug carrier in prolonging the drug persistence in tumor, slowing tumor growth and reducing side effects, to investigate the safety of anti-tumor nano-materials for drug delivery.

METHODS: Using "cancer, drug carriers, carrier materials, nanotechnology, targeting" in Chinese and in English as the key words, a computer retrieval of articles between January 1990 and December 2009 was performed.

RESULTS: The nano-materials used for anticancer drug delivery include synthetic organic polymer materials, natural biological macromolecules materials and so on, as a drug carrier it can effectively reduce the adverse effects of anticancer drugs and improve its efficacy. Synthetic organic polymer materials have high purity, controllable performance, and good biodegradability, they have become the worldwide development hotspots. Most researches focus on alkyl cyanoacrylate polymer, polylactic acid, polylactic acid polyglycolic acid copolymer, polyamide-dendritic polymers and so on. Natural biological macromolecules chitosan, albumin, gelatin and starch can be used as carrier nanoparticles and exhibit good biocompatibility, biodegradability and low toxicity.

CONCLUSION: The nano-material is an ideal carrier for anticancer drugs, it has important scientific value and application, can provide a new and effective means for clinical anti-tumor treatment.

Chen QJ, Zhang MZ, Chen XB. Safety of anti-tumor nano-materials for drug delivery. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(47):8861-8864. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

目的: 介绍抗肿瘤纳米药物载体材料在延长肿瘤内药物存留时间, 减慢肿瘤生长, 降低毒副作用中的优势, 探讨抗肿瘤纳米药物载体材料的安全性。

方法: 以“肿瘤, 药物载体, 载体材料, 纳米技术, 靶向”为中文关键词, “cancer, drug carrier, carrier material, nanotechnology, targeting”为英文关键词, 采用计算机检索 1990-01/2009-12 相关文章。

结果: 用于运载抗肿瘤药物的纳米材料有人工合成的有机高分子材料、天然生物大分子材料等, 用其作为药物的载体可以有效降低抗肿瘤药物的不良反应并提高其疗效。人工合成的有机高分子材料纯度高, 性能容易控制, 并且具有良好的生物降解性能, 已经成为世界范围内的开发热点。研究较多的有聚氰基丙烯酸烷基酯、聚乳酸、聚乳酸聚乙醇酸共聚物、聚酰胺-胺型树枝状高聚物等。天然生物大分子壳聚糖、白蛋白、明胶、淀粉等可作为纳米粒载体材料, 具有良好的生物相容性、可降解性以及低毒性的特点。

结论: 纳米材料是抗肿瘤药物的理想载体, 具有重要的科学价值和应用价值, 为临床抗肿瘤提供了新的有效手段。

关键词: 药物载体; 肿瘤; 载体材料; 纳米技术; 靶向

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.47.030

陈清江, 张明智, 陈小兵. 抗肿瘤纳米药物载体材料的安全性[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(47):8861-8864. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

非选择性药物对肿瘤部位的靶向性不明显, 在治疗过程中经常会对机体正常组织造成不可逆转的损害, 使人体免疫力降低, 对肿瘤患者不利。因此, 选择合适的药物载体是提高抗肿瘤药物疗效的关键。应用纳米材料作为药物载体具有靶向及特异性的优势, 纳米材料作为抗肿瘤药物载体的应用对于肿瘤的治疗有着巨大的潜力。载体材料必须是可生物降解的聚合物, 包括天然和合成两类。较早应用的血清蛋白、血红蛋白骨胶原、明胶等天然可生物降解高分子材料, 生物相

容性好, 但制备困难, 成本高, 质量无法控制, 不能大规模生产。近年研究转向了合成类的可生物降解聚合物, 如脂肪族聚酯、聚氰基丙烯酸烷基酯、聚原酸酯、聚氨基酸等。这些超微载体一方面可对药物起到缓释、控释作用, 另一方面, 可对病变部位靶向给药, 同时还有载药量大的特点, 有望提高药物治疗效果, 降低药物对正常组织的不良反应。本文仅对常用的抗肿瘤药物载体材料如人工合成的有机高分子材料、天然生物大分子材料等进行分类讨论。

文章通过分析人工合成有机高分子材料、天然生物大分子材料等作为抗肿瘤纳米药物载体材料在临床上的应用效果, 同时分析众多纳米药

Department of Oncology, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Chen Qing-jiang ☆, Studying for doctorate, Associate professor, Associate chief physician, Department of Oncology, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China chenqingjiang69@163.com

Supported by: Medical Science and Technology Research and Development Projects in Henan Province, No. 200903038*, Medical Key Discipline Construction Project of Henan Province*

Received: 2010-09-23 Accepted: 2010-10-12

郑州大学第一附属医院肿瘤内科, 河南省郑州市 450052

陈清江 ☆, 男, 1969年生, 在读博士, 副教授, 副主任医师, 主要从事恶性肿瘤的防治研究。 chenqingjiang69@163.com

中图分类号: R318
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225 (2010)47-08861-04

收稿日期: 2010-09-23
修回日期: 2010-10-12 (20101022022/GW ·Y)

物载体材料不同的性质和用途, 存在的缺陷和问题, 探讨它们的应用前景。

1 资料和方法

1.1 资料的纳入与排除标准

纳入标准: ①抗肿瘤纳米药物载体研究的相关文献。②纳米微粒体外抗肿瘤作用的相关文献。③纳米技术在肿瘤中应用的研究进展。

排除标准: 重复研究或Meta分析类文章。

1.2 资料提取策略

检索人相关内容: 第一作者。

检索时间范围: 1990-01/2009-12。

关键词: 中文关键词为“肿瘤, 药物载体, 载体材料, 纳米技术, 靶向”; 英文关键词为“cancer, drug carrier, carrier material, nanotechnology, targeting”。

检索数据库: PubMed 数据库(网址 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>); 维普数据库(网址 <http://www.cqvip.com/>)。

1.3 对纳入文献的评价 经检索共查到相关文献 150 余篇。经阅读标题、摘要、全文后, 排除内容重复、普通综述后筛选纳入 16 篇文献进行评价。文献的类型主要包括动物实验, 体内临床研究, 体外实验, 综述、述评类文献。

2 结果

2.1 研究人群/对象 在检索到的相关文章中, 其中临床研究方面的比较多, 其次是实验动物学方面的研究, 所选动物主要集中在兔、鼠等实验动物上。

2.2 结果分析 在检索到的文章中, 涉及到关于抗肿瘤纳米药物载体材料在临床应用及动物实验的文章比较多, 其中抗肿瘤纳米药物载体材料应用的文章包含两个方面内容: 人工合成有机高分子材料作为抗肿瘤纳米药物载体的临床应用或动物实验研究, 主要集中于人工合成有机高分子材料存在的优势研究; 其次, 是关于天然生物大分子材料作为纳米粒载体材料的临床应用及动物实验文章, 明胶是目前应用较多的一种天然载体材料; 淀粉材料和白蛋白材料相关文章都是在临床上。对于其他材料或药物的文章, 例如: 壳聚糖, 大多研究都是在体外进行的, 需要进行更多的体内实验使其得到进一步的验证。

2.3 样本量 在检索到的文章中, 临床应用文章样本量通常较大, 而动物实验中通常样本量较小。在关于实验动物的文章中, 研究对象除了兔以外, 其余均为鼠。在小型的动物研究上所取得的实验结果可能对今后临床应用的指导意义并没有在与人类相似的大型哺乳动物上得到的结果那么有意义, 这也是关于这个课题研究的一个缺陷。

2.4 临床意义 检索到的文章中, 纳米材料生物效应和毒理学研究表明, 当粒径减小到一定程度时原本无毒或毒性较小的材料也显示出毒性或者毒性增强。在研究纳米技术诊断治疗恶性肿瘤的同时, 也应积极地研究纳米材料对人体的毒理学研究, 而这方面恰恰是目前世界纳米研究领域所忽视和欠缺的。

2.5 不足之处 在检索到的文章中, 除去综述性文章, 不论是在临床应用还是在动物实验中, 缺少相同或相近病例采用 3 种以上不同药物或材料进行研究和比对, 在其他条件(比如医生的手术水平, 医院的医疗护理水平等)相对接近的情况下, 才能发现哪种药物或材料更具好的医疗效果。另外, 所有文章都局限于一种药物或材料的单独运用, 无在同一研究对象中综合使用两种或以上的药物和材料。当然在动物实验中, 这种研究可能相对简单一些, 也具有可操作性。在实际临床中, 可能由于各种因素的不断变化而使得研究结果具有难操控性, 从而缺乏科学性和说服力。

3 讨论

3.1 常用抗肿瘤药物的载体材料 纳米粒作为抗肿瘤药物载体, 有着一系列的优点: 毒性低, 能增加药物的溶解度, 延长药物在肿瘤部位的滞留时间, 提高药物生物利用度和具有一定的靶向性等。肿瘤部位的生理特征使得纳米粒优先聚积在肿瘤区域, 进而使大量药物富集于肿瘤部位, 从而提高抗肿瘤药物的疗效和减少化疗中的非特异性不良反应^[1]。较早应用的血清蛋白、血红蛋白、骨胶原、明胶等天然可生物降解的高分子材料, 生物相容性好, 但制备困难, 成本高, 质量无法控制, 不能大规模生产。近年, 研究转向了合成类的可生物降解聚合物, 如脂肪族聚酯、聚氰基丙烯酸烷基酯、聚原酸酯、聚氨基酸等。本文仅对常用的抗肿瘤药物的载体材料如人工合成的有机高分子材料、天然生物大分子材料等进行分类讨论。

3.2 人工合成的有机高分子材料特点 人工合成的有机高分子材料纯度高, 性能容易控制, 并且具有良好的生物降解性能, 已经成为世界范围内的开发热点。目前研究较多的有聚氰基丙烯酸烷基酯、聚乳酸、聚乳酸聚乙醇酸共聚物、聚酰胺-胺型树枝状高聚物等。

聚氰基丙烯酸烷基酯: 聚氰基丙烯酸烷基酯纳米粒有较好的被动肝靶向性、制剂稳定等诸多优点, 经表面修饰后可成为隐形纳米粒, 实现主动肝靶向^[2]。该类材料具有随着骨架烷基链的延长毒性下降的特性。赵锦花等^[3]用自由基聚合制备了聚氰基丙烯酸烷基酯, 亲水/亲油两亲共聚物在选择性溶剂中形成以亲油段为核, 亲水段为壳的球形胶束, 挥发出去有机溶剂, 即可固化成球。空白微球平均粒径为 101 nm, 载药后微球粒径增大为

151 nm, 但满足静脉注射的要求。

近年研究的热点是聚烷基氰基丙烯酸酯微球, 聚烷基氰基丙烯酸酯是由单体烷基氰基丙烯酸酯通过聚合而成, 其载药系统毫微球, 具有人体可亲和性、器官靶向性、生物可降解性、缓释性和无毒的特点。与其他可降解高分子材料相比, 其优势在于单体聚合后可以得到稳定且均一的纳米颗粒。研究表明, 通过静脉注射进入血液循环的聚合物微球很快被巨噬细胞吞噬而集中到肝、脾、骨髓等网状内皮系统, 用亲水性物质, 如聚乙二醇修饰微球表面时, 巨噬细胞对它不具有识别性, 从而延长药物在血液中的半衰期^[4]。

聚乳酸类:聚乳酸在体内的降解产物是人和所有高级动物在体内的正常代谢产物乳酸, 最终分解为无毒的二氧化碳和水。聚乳酸广泛应用于药物载体系统, 具有良好的生物相容性及生物可吸收性, 降解后不会遗留任何环保问题, 在医用领域已被认为是最有前景的可降解高分子材料。迄今为止, 最广泛的研究是对聚乳酸及其衍生物的研究。利用复乳技术可制备出各种药物的聚乳酸球。由于聚乳酸本身的亲油疏水性, 影响其在水溶液中的悬浮性。对聚乳酸进行改性是必然的, 常用聚乙二醇或者加入己交酯共聚, 且这些亲水性物质的加入可调节聚乳酸的降解时间。

聚乳酸羟基乙酸共聚物经美国FDA批准作为注射用微料、纳米粒、植入剂等制剂的材料, 广泛应用于药物给药系统的研究, 它具有生物相容性好、无毒、无免疫原性、可生物降解等优点。在生物体内经过酶分解, 最终形成二氧化碳和水, 不污染环境, 因而被认为是最有发展前途的生物可降解高分子材料, 备受国内外关注。Xie等^[5]制备了可生物降解的自组装紫杉醇PLA纳米粒, 该纳米粒能够穿透C6神经胶质瘤细胞膜进而被摄取, 并且由于其对细胞质的穿透力和缓释特性能够增强紫杉醇的细胞毒性。蔡晨等^[6]运用超声乳化2溶剂挥发法制备磁性聚乳酸羟基乙酸氧化酚砷纳米微粒, 平均包封率为34.2%, 平均载药量为3.2%, 工艺稳定性、重现性好, 纳米微粒呈圆形, 表面光滑, 分布均匀, 不粘连, 粒径分布范围窄(140~500 nm), 平均290 nm, 具有一定的磁响应性。体外释放实验表明:氧化酚砷经过最初的快速释放后, 进入缓慢控释阶段, 于第8天时达到最终基本稳定的平台期, 说明具有良好的药物缓释作用。

3.3 天然生物大分子材料的特点 天然生物大分子壳聚糖、白蛋白、明胶、淀粉等作为纳米粒载体材料, 可以避免工业化生产中的有机溶剂残留, 具有良好的生物相容性、可降解性以及低毒性的特点。

壳聚糖:壳聚糖为壳多糖的去乙酰衍生物, 是一种可再生、无毒和生物可降解的糖类共聚物, 可以从有壳的水生动物和昆虫中大量获得。壳聚糖具有多种生物活性, 包括免疫增强作用, 抗真菌以及抗微生物活性等^[7-8]。

另外, 壳聚糖本身亦有抑癌作用^[9]。Lee等^[10]制备的壳聚糖纳米粒, 包裹的是光敏剂原卟啉IX。该纳米粒载药量达到90%以上, 平均纳米粒径为290 nm, 在水溶液中能保持稳定1个月。体外实验显示光敏剂稳定缓慢释放, 在无照射条件下对癌细胞无杀伤作用, 并且观察到了细胞快速吸收光敏剂, 在细胞中释放的光敏剂在可见辐射照射下对细胞产生了高光毒性。荷瘤小鼠在体实验显示了壳聚糖光敏剂纳米粒较游离光敏剂增强的肿瘤特异性和增强的治疗效果。Kim等^[11]制备了经过用乙二醇疏水修饰的粒径为400 nm的壳聚糖自组装纳米粒作为紫杉醇的载体, 与用聚氧乙烯蓖麻油制备的紫杉醇注射剂相比具有明显的缓释特征。目前, 大多关于壳聚糖纳米粒的研究都是在体外进行的, 需要进行更多的体内实验使其得到进一步的验证。另外, 壳聚糖的化学修饰对于改善其物理化学性质例如溶解性、亲水性等起着重要的作用。因此, 壳聚糖纳米微球包裹药物有望成为肿瘤靶向治疗的新途径。

明胶:明胶是由18种氨基酸与肽交联形成的直链聚合物, 是目前应用较多的一种天然载体材料, 其最大的特点是无毒、无抗原性。将紫杉醇包裹在明胶纳米粒中, 包封率较高, 释药速度快, 有一定的靶向作用。蔡梦军等^[12]采用凝聚成球法, 制备得到了阿霉素明胶纳米粒子, 粒径约为100 nm, 粒径分布均匀, 平均载药量为25 mg/g, 体外药物缓释效果显著。另外, 蔡梦军等^[13]采用单凝聚法制备磁性Fe₃O₄明胶复合纳米粒子, 粒径约为16 516 nm, 而且粒径分布范围较窄, 磁性明胶复合粒子有蛋白质与磁性Fe₃O₄分子发生了键合作用, 具有良好的热稳定性。Kaul等^[13]通过溶剂置换法制备了为β-半乳糖苷酶编码的质粒DNA明胶纳米粒, 并用PEG进行了表面修饰。当药物质量分数为0.5%时, 几乎100%的β-半乳糖苷酶编码的质粒DNA被包裹进了明胶纳米粒。体外和体内结果显示, PEG修饰的质粒DNA明胶纳米粒能有效转染路易士肺癌细胞。

白蛋白:白蛋白材料具有安全无毒、无免疫原性、可生物降解、生物相容性好等优点。白蛋白纳米粒可包裹不同类型的药物, 应用较广的还是作为抗肿瘤药物的载体。但早期制备的白蛋白微球粒径偏大, 临床应用会引起栓塞, 限制了其进一步的应用。用白蛋白纳米粒包封研究的抗肿瘤药已有阿霉素、丝裂霉素、5-氟脲嘧啶和甲氨蝶呤等。为了避免RES巨噬细胞的吞噬, 可以利用配体与受体的特异性结合将白蛋白纳米粒直接靶向癌细胞。周洁等^[14]使用优化的交联固化的方法制备的As₂O₃蛋白微球体外实验证明具有明显的缓释功能。ABI-007是一种新型非溶剂依赖型白蛋白纳米粒^[15-16], 使用其制备的粒径为130 nm的紫杉醇纳米制剂避免了毒性溶剂的使用。该制剂是由内皮细胞表面白蛋白受体和肿瘤细胞表达的一种白蛋白凝结蛋白将紫杉醇运送

到肿瘤部位。I 期和 II 期临床试验结果表明, ABI-007 比聚乙烯蓖麻油包裹的紫杉醇制剂有更高的治疗指数和安全性, 并且避免了使用皮质类固醇的术前给药。

4 参考文献

[1] van vierken LE, Amiji MM. Multi-functional polymeric nanoparticles for tumour-targeted drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv.* 2006; 3(2): 205-216.
 [2] 张阳德, 刘金波. 聚氰基丙烯酸酯纳米粒的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2003, 13(4): 31-37.
 [3] 赵锦花, 孙多先. 新型微球载体材料--PACA-co-PEG 的性能[J]. *应用化学*, 2003, 20(5): 502-504.
 [4] 蔡林, 胡治平, 牛光峰, 等. 磁性阿霉素纳米药物研制及其靶向性的实验研究[J]. *中国骨肿瘤骨病*, 2008, 7(4): 225-230.
 [5] Xie J, Wang CH. Self-assembled biodegradable nanoparticles developed by direct dialysis for the delivery of paclitaxel. *Pharm Res.* 2005; 22(12): 2079-2090.
 [6] 蔡晨, 董勤, 蔡洪培, 等. 磁性聚乳酸-羟基乙酸氧化酚钠纳米微粒的制备及其特性[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2008, 12(6): 1140-1144.
 [7] Qin C, Du Y, Xiao L, et al. Enzymic preparation of water-soluble chitosan and their antitumor activity. *Int J Biol Macromol.* 2002; 31(1-3): 111-117.
 [8] Roller S, Covill N. The antifungal properties of chitosan in laboratory media and apple juice. *Int J Food Microbiol.* 1999; 47(1-2): 67-77.
 [9] 余有宁. 甲壳质学术报告[C]. *辽宁省甲壳质研究会*, 1998: 4-12.
 [10] Lee SJ, Kyeongsun P, Oh YK, et al. Tumor specificity and therapeutic efficacy of photosensitizer-encapsulated glycol chitosan-based nanoparticles in tumor-bearing mice. *Biomaterials.* 2009; 30(15): 2929-2939.

[11] Kim JH, Kim YS, Kim S, et al. Hydrophobically modified glycol chitosan nanoparticles as carriers for paclitaxel. *J Control Release.* 2006; 111(1-2): 228-234.
 [12] 蔡梦军, 朱以华, 杨晓玲. 磁性 Fe₃O₄ 明胶复合纳米粒子的制备与表征[J]. *华东理工大学学报: 自然科学版*, 2006, 32(3): 290-295.
 [13] Kaul G, Amiji M. Tumor-targeted gene delivery using poly(ethylene glycol)-modified gelatin nanoparticles: In vitro and in vivo studies. *Pharm Res.* 2005; 22(6): 951-961.
 [14] 周洁, 曾甫清, 高翔, 等. 三氧化二砷白蛋白纳米微球的制备及体外释药特性[J]. *中国新药杂志*, 2005, 14(1): 54-57.
 [15] Nyman DW, Campbell KJ, Hersh E, et al. Phase I and pharmacokinetics trial of ABI-007, a novel nanoparticle formulation of paclitaxel in patients with advanced non hematologic malignancies. *J Clin Oncol.* 2005; 23(31): 7785-7793.
 [16] Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23(31): 7794-7803.

来自本文课题的更多信息一

基金资助: 河南省医学科技公关计划项目(200903038), 河南省医学重点学科建设项目。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

CRTER 杂志微创介入方面生物材料研究的发稿方向: 本刊学术部

- 颅内动脉瘤血管内介入材料的应用
- 壳聚糖及其衍生物微球的制备以及作为介入治疗材料的基础研究
- 壳聚糖/肝素共价包被先天性心脏病介入封堵材料血液相容性的体外试验研究
- 医用介入导管材料聚丙烯的亲水性及生物相容性表面改性研究
- 介入器械生物学评价要求及其表面改性
- 微创介入医疗器械与材料产业现状和发展趋势
- 纳米颗粒在电化学生物传感器中的应用研究
- 介入治疗用生物材料与器械设计

- 与研制
- 生物材料植入后发生感染与表皮葡萄球菌生物膜
- 新型纳米仿生骨植入材料的生物相容性的初步研究
- 大鼠皮下植入新型生物可降解材料聚-β-羟基丁酯的生物相容性
- 医用钛合金植入材料生物相容性改进方法及对成骨影响的研究
- 关于医用生物材料(植入体)的安全性评价与评价标准
- 模拟骨骼的新型材料应用于生物医学植入物领域
- 可控降解速率的生物医用植入材料及其应用
- 评价植入体内医用材料的生物

相容性

- 角膜基质内植入改性聚羟基乙基丙烯酸甲酯材料的生物学反应
- 骨植入材料表面生物化改性研究
- 生物材料和外科植入物生物学试验和评价
- 球形异体生物膜眼窝植入物的临床应用
- 一种生物材料整体植入式耳软骨仿生支架的制备
- 氟橡胶 246B 制成仿生阀门人工胆管植入犬体内的生物学效应
- 骨植入用生物可降解材料新合成方法及生物相容性的研究
- 多种植入物在预防硬膜外纤维化及粘连中的应用
- 生物活性经皮骨植入材料和植入式智能假肢研究