

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2013.08.025

[http://www.crter.org]

张伟, 康海涵, 张永磊, 孔 烨, 花亚伟. 缓释药物治疗胃癌的不同缓释性能及靶向效应[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(8):1481-1488.

缓释药物治疗胃癌的不同缓释性能及靶向效应★

张 伟, 康海涵, 张永磊, 孔 烨, 花亚伟

河南省肿瘤医院, 河南省郑州市 450003

文章亮点:

- 1 已知信息: 化疗是目前治疗癌症的主要方法, 大部分化疗药物在杀伤肿瘤细胞的同时也损伤正常细胞, 并且不易达到有效的药物浓度, 完全发挥抗肿瘤的作用。
- 2 新增信息: 抗肿瘤药物缓释系统能够控制药物的释放速率, 维持有效的药物浓度, 延长药物作用时间, 更好的发挥化疗药物的抗肿瘤作用, 改善肿瘤化疗药物的治疗效果。
- 3 临床意义: 目前胃癌的主要治疗方法是癌组织切除联合化疗。5-氟尿嘧啶聚乳酸、5-氟尿嘧啶壳聚糖、纳米活性炭吸附丝裂霉素以及几丁糖-顺铂缓释药物对胃癌均有较好的药物缓释功能和较强的靶向治疗作用。

关键词:

生物材料; 生物材料学术探讨; 胃癌; 缓释; 药物; 5-氟尿嘧啶; 丝裂霉素; 顺铂; 聚乳酸; 壳聚糖; 活性炭; 几丁糖

摘要

背景: 化疗药物缓释系统能够改善化疗药物对胃癌的治疗效果, 是目前药物材料研究的热点。

目的: 评价不同缓释药物系统治疗胃癌的缓释性能及靶向作用效果。

方法: 通过不同的制备方法获得 5-氟尿嘧啶聚乳酸缓释药物、5-氟尿嘧啶壳聚糖缓释药物、纳米活性炭吸附丝裂霉素缓释药物以及几丁糖顺铂缓释药物, 并检测上述药物的缓释性能特征, 同时明确上述缓释药物对胃癌的靶向作用以及对胃癌的治疗效果。

结果与结论: 5-氟尿嘧啶聚乳酸缓释药物、5-氟尿嘧啶壳聚糖缓释药物、纳米活性炭吸附丝裂霉素缓释药物以及几丁糖顺铂缓释药物具有良好的药物缓释性能, 可以延长药物与肿瘤组织的作用时间, 使化疗药物发挥更强的胃癌细胞抑制和杀伤作用, 改善胃癌患者的预后, 延长胃癌患者的生存。此外, 采用腹腔灌注化疗药物的给药方式, 可以进一步提高化疗药物对胃癌组织的杀伤作用。

张伟★, 男, 1986年生, 河南省漯河市人, 汉族, 郑州大学在读硕士, 从事胃肠道肿瘤基础与临床研究。

zzuzwys@163.com

通讯作者: 花亚伟, 硕士, 主任医师, 硕士生导师, 河南省肿瘤医院, 河南省郑州市 450003
yaweihua@qq.com

中图分类号: R318

文献标识码: B

文章编号: 2095-4344
(2013)08-01481-08

收稿日期: 2012-06-18

修回日期: 2012-08-27

(20120630002/SJ·C)

Different release properties and targeting effects of sustained-release drugs for the treatment of gastric cancer

Zhang Wei, Kang Hai-han, Zhang Yong-lei, Kong Ye, Hua Ya-wei

Henan Tumor Hospital, Zhengzhou 450003, Henan Province, China

Abstract

BACKGROUND: The delivery system of chemotherapy drugs can improve the therapeutic effect of chemotherapy drugs on gastric cancer, and it is a hot spot of the research of drug materials.

OBJECTIVE: To evaluate release properties and targeting effects of sustained-release drugs for the treatment of gastric cancer.

METHODS: The 5-fluorouracil polylactic acid sustained-release drugs, 5-fluorouracil chitosan sustained-release drugs, nano-activated carbon mitomycin sustained-release drugs and chitosan cisplatin sustained-release drugs were prepared through different methods. Sustained-release performance and characteristics of the drugs above were detected, and the targeting effects and therapeutic effect of the drugs on gastric cancer were identified.

Zhang Wei★, Studying for master's degree, Henan Tumor Hospital, Zhengzhou 450003, Henan Province, China
zzuzwys@163.com

Corresponding author: Hua Ya-wei, Master, Chief physician, Master's supervisor, Henan Tumor Hospital, Zhengzhou 450003, Henan Province, China
yaweihua@qq.com

Received: 2012-06-18

Accepted: 2012-08-27

RESULTS AND CONCLUSION: The 5-fluorouracil polylactic acid sustained-release drugs, 5-fluorouracil chitosan sustained-release drugs, nano-activated carbon mitomycin sustained-release drugs and chitosan cisplatin sustained-release drugs have good sustained-release properties which can prolong the effective time of drugs on tumor tissues, help the chemotherapy drugs play a stronger inhibition and killing effect on gastric cancer cells, improve prognosis and prolong the survival of patients with gastric cancer. In addition, the application of peritoneal perfusion of chemotherapy drugs can further improve the killing effect of chemotherapy drugs on gastric cancer tissues.

Key Words: biomaterials; academic discussion of biomaterials; gastric cancer; sustained-release; drugs; 5-fluorouracil; mitomycin; cisplatin; polylactic acid; chitosan; activated carbon; chitosan

Zhang W, Kang HH, Zhang YL, Kong Y, Hua YW. Different release properties and targeting effects of sustained-release drugs for the treatment of gastric cancer. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2013;17(8): 1481-1488.

0 引言

胃癌是最常见的消化道恶性肿瘤之一,其死亡率居各类恶性肿瘤的第2位^[1],在中国,每年因胃癌死亡的人数达16万以上^[2],肿瘤切除是胃癌治疗的主要方法,然而,即使行根治性胃癌切除,仍有一半以上患者5年内出现复发和转移,一旦发生腹膜转移,预后极差^[3],因此胃癌的复发和转移是导致胃癌患者死亡的主要原因,出现腹膜复发转移的患者5年生存率低于20%^[4],因此,采取有效措施预防和治疗胃癌细胞腹膜转移是改善胃癌患者预后的关键。

腹腔化疗可以使腹腔内化疗药物的浓度较血浆药物浓度高出几十到数百倍^[5-6],同时,腹腔化疗因腹膜-血液屏障的存在,使进入血液循环中的化疗药物浓度较低,从而保证了腹腔内有效的高浓度药物作用于肿瘤局部,使化疗药物杀伤癌细胞能力增强。化疗药物杀伤肿瘤细胞的疗效不但与局部化疗药物的浓度有关,还和药物与肿瘤细胞的作用时间有关^[7]。因此,提高化疗效果的主要措施是延长肿瘤细胞暴露于高浓度化疗药物中的时间^[8]。传统的腹腔化疗大多使用水溶剂化疗药物,药物在腹腔内吸收快,作用时间短,使药物与肿瘤细胞作用的时间缩短,从而降低了腹腔化疗的效果。局部缓释化疗,药物直接作用于特定部位,维持局部药物的高浓度,作用时间长,且毒副作用小,成为肿瘤化疗研究的热点,现已制备出多种化疗药物的缓释制剂,并取得较好的临床效果^[9-10]。

5-氟尿嘧啶、丝裂霉素和顺铂都是临床常用的抗肿瘤药物,但是单纯的药物应用于胃癌的治疗,药物在局部不能长时间维持有效地高浓度,与肿瘤的作用时间短,并且化疗药物对癌细胞和人体健康细胞的非特异性,使其在杀伤癌细胞的同时,也产生了严重的毒副作用,从而不能达到满意的治疗效果。而化疗药物载体缓释系统将化疗药物包埋于某种基质或载体中,利用基质的吸附、增黏、支架连接或膜屏障等作用提高药物稳定性,延缓药物释放速度,使药物吸收缓慢,作用时间延长,提高了肿瘤的杀伤作用^[11-12]。

文章重点分析了5-氟尿嘧啶药物缓释系统、丝裂霉素药物缓释系统以及顺铂药物缓释系统靶向治疗胃癌的缓释作用特征及其靶向治疗效果。

1 资料和方法

1.1 资料来源 以检索数据库的方法获取^[13],检索时间范围 2003 至 2012 年,检索词

为“胃癌; 缓释; 药物”, 选取实验分析文献 9 篇^[14-22]。

1.2 入选标准

纳入标准: ①5-氟尿嘧啶缓释药物治疗胃癌的研究文献。②丝裂霉素缓释药物治疗胃癌的研究文献。③几丁糖顺铂缓释药物治疗胃癌的研究文献。

排除标准: ①非原著类文献, 如综述及荟萃分析等。②重复研究的文献。③与研究目的无关的文献。④未发表的文献。

1.3 资料提取 纳入的 9 篇研究文献文题及来源见表 1。

表 1 缓释药物治疗胃癌的不同缓释性能及靶向效应评价纳入的 9 篇研究文献

文题	应用药物种类	作者	文献来源	发表时间
5-氟尿嘧啶壳聚糖缓释微球抑制裸鼠腹腔种植胃癌细胞生长的实验研究 ^[14]	5-氟尿嘧啶缓释类药物	易兵鸿	南昌大学硕士学位论文	2010
应用载药微球局部化疗治疗胃癌的实验性研究 ^[15]	5-氟尿嘧啶缓释类药物	马菲菲	天津医科大学硕士学位论文	2008
5-氟尿嘧啶聚乳酸载药纳米微粒对人胃癌和结肠癌细胞株的体外杀伤效应 ^[16]	5-氟尿嘧啶缓释类药物	黄开红, 赵晓龙, 朱兆华, 等	中国实验外科杂志	2005
聚乳酸载药纳米微粒的表面修饰及体外评价 ^[17]	5-氟尿嘧啶缓释类药物	胡云霞, 原续波, 张晓金, 等	中国生物医学工程学报	2004
复方氟尿嘧啶的术前腹腔应用及其在胃癌组织中的分布 ^[18]	5-氟尿嘧啶缓释类药物	李勇, 刘滨伟, 杜文力, 等	中华肿瘤杂志	2004
淋巴靶向抗癌药物卡波霉素载体制备方法优化及药效研究 ^[19]	丝裂霉素缓释类药物	张浩	中国人民解放军军事医学科学院硕士学位论文	2011
纳米炭吸附丝裂霉素 C 腹腔化疗的药代动力学研究 ^[20]	丝裂霉素缓释类药物	张李	天津医科大学硕士学位论文	2007
几丁糖-顺铂缓释药膜抑制胃癌腹膜亚临床转移的实验研究 ^[21]	顺铂缓释类药物	朱共元	南昌大学硕士学位论文	2009
几丁糖-顺铂缓释药膜的制备及体外抑制胃癌细胞生长的研究 ^[22]	顺铂缓释类药物	魏玉亮	南昌大学硕士学位论文	2008

1.4 分析指标 ①5-氟尿嘧啶药物载体缓释系统治疗胃癌的缓释作用及靶向效应。②丝裂霉素药物载体缓释系统治疗胃癌的缓释作用及靶向效应。③几丁糖-顺铂药物载体缓释系统治疗胃癌的缓释作用及靶向效应。

2 结果

2.1 5-氟尿嘧啶药物载体缓释系统治疗胃癌的药物缓释特性 5-氟尿嘧啶是临床上常用的抗代谢类抗肿瘤类药物, 血浆半衰期仅为 10-20 min, 治疗剂量和中毒剂量接近, 为了达到较好的治疗效果, 大剂量应用 5-氟尿嘧啶会增加药物的毒副作用, 同时 5-氟尿嘧啶在体内不断地被分解代谢, 不能维持有效的药物浓度。聚乳酸和壳聚糖是目前常用的药物缓释载体, 聚乳酸

具有良好的生物相容性和可降解性, 在体内最终的代谢产物是水和二氧化碳, 而中间产物乳酸是机体内糖代谢的产物, 不会在重要器官组织内聚集^[23-25]。壳聚糖也具有有良好的生物相容性和可降解性, 对其进行改性后可制备成各种性质的药物缓释载体, 常用的有壳聚糖微球、壳聚糖缓释片、壳聚糖缓释膜以及壳聚糖缓释凝胶等, 壳聚糖缓释药物载体具有抗菌、抗肿瘤和抗突变、免疫刺激、调节凝血功能及脂质代谢等多种药理活性^[26-32]。易兵鸿^[14]、马菲菲^[15]、黄开红等^[16]和胡云霞等^[17]分别对 5-氟尿嘧啶聚乳酸、5-氟尿嘧啶壳聚糖缓释药物的特征以及对胃癌的治疗作用进行了研究分析, 发现 5-氟尿嘧啶聚乳酸、5-氟尿嘧啶壳聚糖缓释药物具有良好的药物缓释性能以及较好的胃癌治疗效果, 能够延长药物与肿瘤组织的作用时间, 发挥更强的胃癌治疗作用, 具体分析结果见表 2。

表 2 5-氟尿嘧啶药物载体缓释系统治疗胃癌的实验研究

第一作者	药物成分	粒径	载药量(%)	包封率(%)	药物缓释作用	抑瘤率(%)	胃癌细胞凋亡指数(%)
易兵鸿 ^[14]	5-氟尿嘧啶壳聚糖缓释微球	(185.5±15.0) nm	35.2±0.8	49.3±2.1	24 h 释 放 药 量 (61.6±1.8)%, 7 累积释放药量(90.5±1.4)%	—	43.8±2.3
马菲菲 ^[15]	5-氟尿嘧啶聚乳酸微球	1.0 μm	5.8	17.6	药物缓释良好, 18 h 后仍持续缓释作用	19.2	29.9±2.9
		5.0 μm	8.2	24.7	药物缓释良好, 18 h 后仍持续缓释作用	19.7	31.3±2.0
黄开红 ^[16]	5-氟尿嘧啶聚乳酸纳米微粒	(191.0±17.0) nm	15.2	45.6	12 h 释放药量 40.0%, 10 d 累积释放药量 94.3%	94.1±5.5	—
胡云霞 ^[17]	5-氟尿嘧啶聚乳酸-羧甲基壳聚糖纳米微粒	50.0 nm	20.0	—	药物缓释良好, 持续释放药物 12 d	72.8	—

上述 4 组实验研究显示了 5-氟尿嘧啶缓释药物系统良好的药物缓释作用, 并且具有较强的肿瘤抑制和杀伤作用。李勇等^[18]对 5-氟尿嘧啶缓释药物系统

的肿瘤靶向作用进行了研究分析, 发现药物的分布浓度由高到低依次为癌周淋巴结、胃癌组织、腹膜、胃黏膜、大网膜、小网膜。具体结果见表 3。

表 3 李勇等^[18]研究中 5-氟尿嘧啶药物载体缓释系统治疗胃癌的结果

药物成分	给药方法	不同组织的药物浓度($\bar{x} \pm s$, mg/L)					
		癌周淋巴结	胃癌组织	腹膜	胃黏膜	大网膜	小网膜
5-氟尿嘧啶药物载体缓释系统	腹腔灌注	8.37±0.18	6.14±0.19	6.01±0.26	5.18±0.25	4.43±0.22	4.16±0.32
5-氟尿嘧啶药物载体缓释系统	静脉滴注	6.40±0.18	5.01±0.17	4.05±0.32	4.40±0.12	3.94±0.10	3.88±0.20
<i>P</i>		< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.05

对 5-氟尿嘧啶缓释药物系统的肿瘤靶向作用进行研究分析, 发现由腹腔灌注化疗缓释药物而导致化疗药物分布浓度由高到低依次为癌周淋巴结、胃癌组织、腹膜、胃黏膜、大网膜、小网膜, 而由静脉滴注化疗缓释药物而导致化疗药物分布浓度由高到低依次为癌周淋巴结、胃癌组织、胃黏膜、腹膜、大网膜、小网膜。腹腔灌注化疗缓释药物使局部组织的药物浓度更高。

2.2 丝裂霉素药物载体缓释系统治疗胃癌的药物缓释特性

丝裂霉素是一种广谱抗肿瘤药物, 属于细胞周期非特异性药物, 固体状态时性质稳定, 在酸性和碱性溶液中容易失去活性, 易溶于水、甲醇和丙酮等有机溶剂, 微溶于苯、乙醚和四氯化碳, 不溶于石油醚。静脉注射时初始相半衰期为 17 min, 终止相半衰期为 50 min, 经肝脏代谢, 肾脏排出体外。活性炭吸

附丝裂霉素具有较高的吸附性和良好的缓释功能, 以及良好的淋巴靶向性, 毒副作用小^[33]。直径较小的缓释药物可以选择性地进入淋巴管, 聚集到区域淋巴结内, 而较大直径的缓释药物则可以被乳糜斑摄入^[34-35]。活性炭作为载体吸附丝裂霉素缓释药物已被证明具有良好的抗肿瘤活性^[36-37]。张李^[20]研究分析了纳米活性炭吸附丝裂霉素 C 对胃癌的靶向作用, 发现纳米活性炭吸附丝裂霉素 C 对胃癌组织周围的淋巴结具有更强的靶向性。具体分析结果见表 4。

张浩^[19]对活性炭吸附丝裂霉素缓释药物的药物缓释特性以及抗肿瘤作用进行了分析, 实验获得活性炭吸附丝裂霉素缓释药物微球的粒径为 (60.0±20.0) nm, 载药量为 20.0%, 具有良好的药物缓释作用, 可持续缓释药物 28 d, 累积释放药量 70.1%。对胃癌组织的抑制作用明显高于单纯应用丝裂霉素, 而

对正常组织的损伤作用明显小于单纯应用丝裂霉素, 能够有效抑制胃癌的转移和复发。

表 4 纳米活性炭吸附丝裂霉素 C 对胃癌的靶向作用

时间(h)	不同组织器官的药物浓度(ng/g)			
	腹腔淋巴结	肠系膜	腹腔液	血浆
0.5	1 235	3 512	5 646	109
1	2 651	3 941	5 180	186
2	7 865	4 676	4 062	247
3	6 427	5 943	3 795	223
6	4 532	4 607	2 483	215
12	3 194	2 853	1 679	106
24	2 867	1 658	1 501	83

文章研究显示纳米活性炭吸附丝裂霉素对胃癌有较强的靶向治疗作用, 尤其是对癌组织周围的淋巴靶向作用更强, 其次是肠系膜和腹腔液, 而血浆中的药物浓度很低。纳米活性炭吸附丝裂霉素对胃癌的治疗具有肿瘤高度选择性, 采用腹腔灌注药物的给药途径, 缩短了药物到达肿瘤的时间, 延长了药物与肿瘤的作用时间, 维持腹腔内较高的有效药物浓度, 明显提高了药物对胃癌组织的抑制和杀伤作用。因此, 纳米活性炭吸附丝裂霉素缓释药物是一种较为理想治疗胃癌的缓释药物系统, 具有广泛应用的可能性。

2.3 几丁糖-顺铂药物载体缓释系统治疗胃癌的药物缓释特性 顺铂是临床常用的化疗药物之一, 属于细胞周期非特异性药物, 具有细胞毒性, 可抑制肿瘤细胞的DNA复制过程, 并损伤其细胞膜结构, 从而发挥抗肿瘤的作用, 具有广谱抗肿瘤的作用。但单纯应用顺铂治疗胃癌, 会产生骨髓抑制、肾脏毒性以及神经毒性等各种毒副作用, 因此, 应用时常采用缓释药物材料负载化疗药物。几丁糖是甲壳素经浓碱水脱去乙酰基后生成的阳离子水溶性聚合物, 其分子内的活性基团亚胺基, 可以与含双官能团的醛或酸酐药物化学偶联, 使化疗药物大量分布于偶联结构内, 发挥缓释抗肿瘤的作用^[38]。几丁糖能够溶于酸性溶液中, 具有良好的生物黏附性、良好的组织相容性、良好的自然降解性和较强的吸附性能, 是一种较为理想的缓释药物载体^[39-42]。朱共元^[21]和魏玉亮^[22]分别对几丁糖-顺铂药物载体缓释系统的特征以及对胃癌的治疗作用进行了研究分析, 发现几丁糖-顺铂缓释药膜能够持续释放药物7 d, 具有良好的药物缓释性能, 同时具有

较强的胃癌组织抑制作用。对几丁糖-顺铂药物缓释系统进行体外实验研究发现, 与单纯药物顺铂、几丁糖相比较, 几丁糖-顺铂缓释药膜对肿瘤组织的作用时间更长, 并且药物浓度明显高于单纯药物应用时的浓度, 对肿瘤组织的抑制作用也明显高于单纯药物的应用, 具体结果见表5-7。

表 5 几丁糖-顺铂药物载体缓释系统药物缓释特点分析

第一作者	药物成分	载药率(%)	封装率(%)	药物快速释放时间(d)
朱共元 ^[21]	几丁糖-顺铂缓释药膜	6.8±0.5	42.4±3.9	1
魏玉亮 ^[22]	几丁糖-顺铂缓释药膜	7.3±0.2	51.8±2.1	1

第一作者	快速释放药物浓度(mg/L)	第2天稳定释放药物浓度(mg/L)	药物累积释放时间(d)	药物释放浓度(mg/L)
朱共元 ^[21]	154.2	25.7	7	4.1
魏玉亮 ^[22]	75.4	21.3	7	3.9

表 6 朱共元^[21]研究中几丁糖-顺铂药物载体缓释系统治疗胃癌模型大鼠的靶向效应分析

药物成分	肿瘤抑制作用评估			
	治疗后大鼠 体质量(g)	腹膜癌结节数 (个)	大鼠2周生 存率(%)	组织内铂含量 (ng/g)
几丁糖-顺铂 缓释药膜	20.60±1.98	3.50±1.51	100.00	1 247.23±179.46
顺铂	18.75±2.23	8.13±2.14	100.00	299.11±47.29
几丁糖	17.72±1.47	10.50±2.15	87.50	-

表 7 魏玉亮^[22]研究中几丁糖-顺铂药物载体缓释系统干预人胃腺癌细胞株 SGC-7901 的靶向效应分析

药物成分	肿瘤抑制作用评估			
	应用药物后第 1天抑制率(%)	应用药物后 第3天抑 制率(%)	应用药物后 第5天抑制 率(%)	应用药物后 第7天抑制 率(%)
几丁糖-顺铂缓 释药膜	84.24	56.44	31.29	29.81
几丁糖	35.15	16.76	9.67	8.73

2.4 PubMed数据库2007至2012年收录不同缓释药物治疗胃癌的相关研究文献 举例10篇, 见表8。

表 8 PubMed 数据库 2007 至 2012 年收录不同缓释药物治疗胃癌的研究文献举例

文题	作者	来源期刊	发表时间
Ibuprofen delivered by poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) nanoparticles to human gastric cancer cells exerts antiproliferative activity at very low concentrations ^[43]	Bonelli P, Tuccillo FM, Federico A, et al.	<i>International Journal of Nanomedicine</i>	2012
cRGD conjugated mPEG-PLGA-PLL nanoparticles for SGC-7901 gastric cancer cells-targeted Delivery of fluorouracil ^[44]	Liu P, Wang H, Wang Q, et al.	<i>Journal of Nanoscience and Nanotechnology</i>	2012
NC-6301, a polymeric micelle rationally optimized for effective release of docetaxel, is potent but is less toxic than native docetaxel <i>in vivo</i> ^[45]	Harada M, Iwata C, Saito H, et al.	<i>International Journal of Nanomedicine</i>	2012
Synergistic anticancer activity of triptolide combined with cisplatin enhances apoptosis in gastric cancer <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> ^[46]	Li CJ, Chu CY, Huang LH, et al.	<i>Cancer Letters</i>	2012
Inhibitory effects of ethyl pyruvate administration on human gastric cancer growth via regulation of the HMGB1-RAGE and Akt pathways <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> ^[47]	Zhang J, Zhu JS, Zhou Z, et al.	<i>Oncology Reports</i>	2012
β -Casein nanoparticle-based oral drug delivery system for potential treatment of gastric carcinoma: stability, target-activated release and cytotoxicity ^[48]	Shapira A, Davidson I, Avni N, et al.	<i>European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics</i>	2012
Stomach-specific drug delivery of 5-fluorouracil using ethylcellulose floating microspheres ^[49]	Vaghani S, Vasanti S, Chaturvedi K, et al.	<i>Pharmaceutical Development and Technology</i>	2010
<i>In vitro</i> evaluation of poly(ϵ -caprolactone) grafted dextran (PGD) nanoparticles with cancer cell ^[50]	Prabu P, Chaudhari AA, Aryal S, et al.	<i>Journal of Materials Science-Materials in Medicine</i>	2008
Type 1 and 2 gastric carcinoid tumors: long-term follow-up of the efficacy of treatment with a slow-releasesomatostatin analogue ^[51]	Manfredi S, Pagenault M, de Lajarte-Thirouard AS, et al.	<i>European Journal of Gastroenterology and Hepatology</i>	2007
Aloe-emodin-induced apoptosis in human gastric carcinoma cells ^[52]	Chen SH, Lin KY, Chang CC, et al.	<i>Food and Chemical Toxicology</i>	2007

3 讨论

化疗仍是目前癌症治疗的主要方法,大部分化疗药物在杀伤肿瘤细胞的同时也损伤正常组织细胞,此外,应用传统化疗药物治疗肿瘤时,在肿瘤内部不能达到有效的药物浓度,使化疗药物的抗肿瘤作用不能够完全发挥,从而限制了化疗药物的应用^[53]。

抗肿瘤药物缓释系统对肿瘤的靶向性治疗成为肿瘤药物治疗研究的重点,它不仅能够控制药物的释放速率,维持有效的药物浓度,延长药物作用时间,还能够对肿瘤细胞或肿瘤组织产生靶向性作用,从而使化疗药物更好的发挥抗肿瘤作用,改善了肿瘤化疗药物治疗的效果^[54-55]。

目前胃癌的死亡率仍然很高,治疗后的5年生存率仍较低,死亡的主要原因是癌组织的腹腔转移和复发,常规化疗药物的应用以及常规的给药方法,使药物治疗效果非常有限,极大限制了药物的治疗作用。应用缓释药物系统以及采用腹腔灌注给药的方法,不仅对肿瘤组织产生靶向作用,而且能够控制药物释放的速率,缩短药物到达肿瘤组织的时间,延长药物与肿瘤的作用时间,使药物几乎完全释放,最大程度发挥对肿瘤的治疗作用,达到最佳的治疗效果。

文章研究显示目前胃癌的主要治疗方法是癌组织切除联合化疗药物的应用,预防胃癌的腹腔转移及复发。5-氟尿嘧啶聚乳酸、5-氟尿嘧啶壳聚糖、纳米活性炭吸附丝裂霉素以及几丁糖-顺铂缓释药物持续释放药物的时间均可以达到7 d以上,具有良好的药

物缓释作用,并且体外实验研究显示上述药物缓释系统对胃癌组织均有较强的靶向治疗作用,是治疗胃癌较理想的化疗药物缓释系统。

作者贡献: 张伟负责实验设计及实施,并解析相关数据,花亚伟审校。

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。

伦理要求: 无涉及伦理冲突的内容。

作者声明: 文章为原创作品,数据准确,内容不涉及泄密,无一稿两投,无抄袭,无内容剽窃,无作者署名争议,无与他人课题以及专利技术的争执,内容真实,文责自负。

4 参考文献

- [1] Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer*. 1999; 80(6):827-841.
- [2] 周有尚,张思维.我国人口死亡和恶性肿瘤死亡情况分析[J]. *中国肿瘤*,1997,6(10):9-12.
- [3] Maehara Y, Moriguchi S, Kakeji Y, et al. Pertinent risk factors and gastric carcinoma with synchronous peritoneal dissemination or liver metastasis. *Surgery*. 1991;110(5): 820-823.
- [4] Yoo CH, Noh SH, Shin DW, et al. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *Br J Surg*. 2000; 87(2):236-242.
- [5] 陆枫林,陆亚琴.腹腔化疗前后对腹水端粒酶活性影响研究[J]. *中华消化杂志*,2004,24(2):110-111.
- [6] Elias D, Bonnay M, Puizillou JM, et al. Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics and tissue distribution. *Ann Oncol*. 2002;13(2):267-272.
- [7] 王江.比较顺铂不同给药方式对腹膜移植瘤的影响[J]. *中国实用医药*,2007,2(16):11-13.
- [8] 唐贺文.活性碳吸附丝裂霉素C腹腔化疗的药代动力学研究[D]. 天津:天津医科大学,2002:1-76.
- [9] Shanmuganathan S, Shanmugasundaram N, Adhirajan N, et al. Preparation and characterization of chitosan microspheres for doxycycline delivery. *Cabohydr Polym*. 2008;73(2): 201-211.
- [10] Park SH, Chun MK, Choi HK. Preparation of an extended-release matrix tablet using chitosan/Carbopol interpolymer complex. *Int J Pharm*. 2008;347(1-2):39-44.
- [11] Tomlinson E. Site-specific drug carriers. *Eng Med*. 1986;15(4):197-202.
- [12] Gavrillo K, Saltzman WM. Therapeutic siRNA: principles, challenges, and strategies. *Yale J Biol Med*. 2012; 85(2): 187-200.
- [13] 中国知网.中国学术期刊总库[DB/OL].2012-11-16. <https://www.cnki.net>.
- [14] 易兵鸿.5-氟尿嘧啶壳聚糖缓释微球抑制裸鼠腹腔种植胃癌细胞生长的实验研究[D]. 江西:南昌大学,2010:1-31.
- [15] 马菲菲.应用载药微球局部化疗治疗胃癌的实验性研究[D]. 天津:天津医科大学,2008:1-62.
- [16] 黄开红,赵晓龙,朱兆华,等.5-氟尿嘧啶聚乳酸载药纳米微粒对人和胃癌和结肠癌细胞株的体外杀伤效应[J]. *中国实验外科杂志*, 2005,22(5):606-608.
- [17] 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.
- [18] 李勇,刘滨伟,杜文力,等.复方氟尿嘧啶的术前腹腔应用及其在胃癌组织中的分布[J]. *中华肿瘤杂志*,2004,26(10):638-640.
- [19] 张浩.淋巴靶向抗癌药物卡波霉素载体制备方法优化及药效研究[D]. 北京:中国人民解放军军事医学科学院,2011:1-76.
- [20] 张李.纳米炭吸附丝裂霉素C腹腔化疗的药代动力学研究[D]. 天津:天津医科大学,2007:1-52.
- [21] 朱共元.几丁糖—顺铂缓释药膜抑制胃癌腹膜亚临床转移的实验研究[D]. 江西:南昌大学,2009:1-39.
- [22] 魏玉亮.几丁糖—顺铂缓释药膜的制备及体外抑制胃癌细胞生长的研究[D]. 江西:南昌大学,2008:1-31.
- [23] 秦仁义,裘法祖.纳米生物技术在实验外科的应用前景[J]. *中华实验外科杂志*,2003,20(9):773-775.
- [24] 周平红,姚礼庆,秦新裕,等.磁性阿霉素纳米脂质体的研制及其靶向定位研究[J]. *中华实验外科杂志*,2004,21(4):492.
- [25] Mukherji G, Murthy RSR, Miglani BD. Preparation and evaluation of polygluteraldehyde nanoparticles containing 5-fluorouracil. *Int J Pharm*. 1989;50:15-19.
- [26] 郑连英,朱江峰,孙昆山.壳聚糖的抗菌性能研究[J]. *材料科学与工程*,2000,18(2):22-24.
- [27] 王红昌,孙晓飞.不同分子量高脱乙酰度壳聚糖的制备及表征[J]. *中国海洋药物*,2007,26(1):16-19.
- [28] Seyfarth F, Schliemann S, Elsner P, et al. Antifungal effect of high- and low-molecular-weight chitosan hydrochloride, carboxymethyl chitosan, chitosan oligosaccharide and N-acetyl-D-glucosamine against *Candida albicans*, *Candida krusei* and *Candida glabrata*. *Int J Pharm*. 2008;353(1-2):139-148.
- [29] 陈威,吴清平,张菊梅,等.壳聚糖抑菌机制的初步研究[J]. *微生物学报*,2008,48(2):164-168.
- [30] 宋永焕,刘一,于铁成,等.壳聚糖纳米颗粒免疫刺激作用的初步研究[J]. *浙江医学*,2008,30(11):1208-1210.
- [31] Cho EJ, Rahman MA, Kim SW, et al. Chitosan oligosaccharides inhibit adipogenesis in 3T3-L1 adipocytes. *J Microbiol Biotechnol*. 2008;18(1):80-87.
- [32] 房国坚,蒋玉燕,毕忆群,等.壳聚糖纳米混悬剂抗突变生物学效应:原核细胞基因突变试验[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2008,12(45):8867-8869.
- [33] Frasci G, Iaffaioli RV, Comella G, et al. Intraperitoneal adjuvant immunochemotherapy in operable gastric cancer with serosal involvement. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1994; 6(6):364-370.
- [34] 梁寒,王殿昌,张高嘉.胃镜下胃粘膜注墨32例临床应用[J]. *重庆医学*,1998,27(增):265-266.
- [35] Hagiwara A. Mitomycin C adsorbed to activated carbon particles as a new drug dosage form for cancer chemotherapy. *Akita J Med*. 1983;10:187-189.
- [36] 梁寒,王殿昌,孙慧,等.活性碳吸附丝裂霉素C腹腔化疗的临床实验研究[J]. *中国肿瘤临床*,2000,27(12):897-901.
- [37] Shimotsuma M, Shields JW, Simpson-Morgan MW, et al. Morpho-physiological function and role of omental milky spots as omentum-associated lymphoid tissue (OALT) in the peritoneal cavity. *Lymphology*. 1993;26(2):90-101.
- [38] Felt O, Buri P, Gurny R. Chitosan: a unique polysaccharide for drug delivery. *Drug Dev Ind Pharm*. 1998;24(11):979-993.
- [39] Felt O, Furrer P, Mayer JM, et al. Topical use of chitosan in ophthalmology: tolerance assessment and evaluation of precorneal retention. *Int J Pharm*. 1999;180(2):185-193.

- [40] Yuan Y, Zhang P, Yang Y, et al. The interaction of Schwann cells with chitosan membranes and fibers in vitro. *Biomaterials*. 2004;25(18):4273-4278.
- [41] Mi FL, Tan YC, Liang HF, et al. In vivo biocompatibility and degradability of a novel injectable-chitosan-based implant. *Biomaterials*. 2002;23(1):181-191.
- [42] 田冶, 焦延鹏, 陈义康, 等. 不同脱乙酰度对壳聚糖表面物理及吸附性能的影响[J]. *广州化学*, 2005, 30(2): 20-25.
- [43] Bonelli P, Tuccillo FM, Federico A, et al. Ibuprofen delivered by poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) nanoparticles to human gastric cancer cells exerts antiproliferative activity at very low concentrations. *Int J Nanomedicine*. 2012;7: 5683-5691.
- [44] Liu P, Wang H, Wang Q, et al. cRGD conjugated mPEG-PLGA-PLL nanoparticles for SGC-7901 gastric cancer cells-targeted Delivery of fluorouracil. *J Nanosci Nanotechnol*. 2012;12(6):4467-4471.
- [45] Harada M, Iwata C, Saito H, et al. NC-6301, a polymeric micelle rationally optimized for effective release of docetaxel, is potent but is less toxic than native docetaxel in vivo. *Int J Nanomedicine*. 2012;7:2713-2727.
- [46] Li CJ, Chu CY, Huang LH, et al. Synergistic anticancer activity of triptolide combined with cisplatin enhances apoptosis in gastric cancer in vitro and in vivo. *Cancer Lett*. 2012;319(2): 203-213.
- [47] Zhang J, Zhu JS, Zhou Z, et al. Inhibitory effects of ethyl pyruvate administration on human gastric cancer growth via regulation of the HMGB1-RAGE and Akt pathways in vitro and in vivo. *Oncol Rep*. 2012;27(5):1511-1519.
- [48] Shapira A, Davidson I, Avni N, et al. β -Casein nanoparticle-based oral drug delivery system for potential treatment of gastric carcinoma: stability, target-activated release and cytotoxicity. *Eur J Pharm Biopharm*. 2012;80(2):298-305.
- [49] Vaghani S, Vasanti S, Chaturvedi K, et al. Stomach-specific drug delivery of 5-fluorouracil using ethylcellulose floating microspheres. *Pharm Dev Technol*. 2010;15(2):154-161.
- [50] Prabu P, Chaudhari AA, Aryal S, et al. In vitro evaluation of poly(caprolactone) grafted dextran (PGD) nanoparticles with cancer cell. *J Mater Sci Mater Med*. 2008;19(5): 2157-2163.
- [51] Manfredi S, Pagenault M, de Lajarte-Thirouard AS, et al. Type 1 and 2 gastric carcinoid tumors: long-term follow-up of the efficacy of treatment with a slow-releasesomatostatin analogue. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007;19(11): 1021-1025.
- [52] Chen SH, Lin KY, Chang CC, et al. Aloe-emodin-induced apoptosis in human gastric carcinoma cells. *Food Chem Toxicol*. 2007;45(11):2296-2303.
- [53] 王银松, 李英霞, 宋妮, 等. 靶向抗肿瘤药物甲氨喋呤—琥珀酰壳聚糖缀合物的制备及其体外稳定性的初步探讨[J]. *高等学校化学学报*, 2003, 24(11): 2103-2106.
- [54] 黄园, 袁芳, 张志荣. 肿瘤靶向给药系统的研究进展[J]. *华西药杂志*, 2006, 21(6): 566-569.
- [55] Ikehara Y, Niwa T, Biao L, et al. A carbohydrate recognition-based drug delivery and controlled release system using intraperitoneal macrophages as a cellular vehicle. *Cancer Res*. 2006;66(17):8740-8748.