

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2013.08.026 [http://www.crter.org]
令亚琴. 壳聚糖抗肿瘤缓释药物的特征[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(8):1489-1496.

壳聚糖抗肿瘤缓释药物的特征☆

令亚琴

兰州大学基础医学院病理生理学研究所, 甘肃省兰州市 730000

文章亮点:

- 1 壳聚糖抗肿瘤缓释药物材料具有良好的药物缓释性能以及抗肿瘤性能, 能够负载多种常用的抗肿瘤药物如阿霉素、表阿霉素、表柔比星、5-氟尿嘧啶、紫杉醇等。
- 2 壳聚糖抗肿瘤缓释药物材料延长药物作用时间, 维持有效的药物浓度, 降低药物的毒副作用, 对肿瘤细胞和肿瘤组织具有靶向性杀伤作用, 改善肿瘤的化学药物治疗效果。

关键词:

生物材料; 生物材料学术探讨; 抗肿瘤; 缓释; 药物; 壳聚糖; 细胞; 纳米; 去甲斑蝥素; 阿霉素; 表阿霉素; 表柔比星; 5-氟尿嘧啶; 紫杉醇; 叶酸

摘要

背景: 肿瘤严重危害人类的健康, 应用有效的化学药物治疗具有重要的意义。

目的: 分析壳聚糖载药缓释系统抗肿瘤的作用机制及治疗效果。

方法: 分析壳聚糖抗肿瘤药物缓释材料释放药物机制以及抗肿瘤的作用机制, 并分析壳聚糖及其衍生物负载多种抗肿瘤药物如阿霉素、表阿霉素、表柔比星、5-氟尿嘧啶、紫杉醇等的特征及抗肿瘤作用效果。

结果与结论: 壳聚糖抗肿瘤缓释药物材料具有良好的药物缓释性能以及抗肿瘤性能, 能够负载各种常用的抗肿瘤药物, 可以控制药物释放速率, 延长药物作用时间, 维持有效的药物浓度, 降低药物的毒副作用, 并且对肿瘤及组织器官具有靶向性作用, 明显提高了化疗药物对肿瘤的治疗作用。

令亚琴☆, 女, 1966年生, 甘肃省天水市人, 汉族, 2009年甘肃农业大学毕业, 博士, 副教授, 主要从事肿瘤的基础研究。
lingyq@lzu.edu.cn

中图分类号:R318
文献标识码:B
文章编号:2095-4344
(2013)08-01489-08

收稿日期: 2012-08-10
修回日期: 2012-11-20
(20120720003/SJ·C)

Characteristics of chitosan antitumor sustained-release drugs

Ling Ya-qin

Institute of Pathophysiology, School of Basic Medical Science, Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Abstract

BACKGROUND: Tumor is serious harmful to human health, and the application of effective chemical drug therapy has great significance.

OBJECTIVE: To analyze the mechanism and the therapeutic effect of drug-loaded chitosan sustained-release system on the treatment of tumor.

METHODS: The mechanism and the therapeutic effect of drug-loaded chitosan sustained-release system on the treatment of tumor was analyzed, as well as the characteristics and anti-tumor effect of chitosan and various chitosan-loaded anti-tumor drugs, such as doxorubicin, epirubicin, epirubicin, 5-fluorouracil and paclitaxel.

RESULTS AND CONCLUSION: Chitosan anti-tumor-sustained release drug materials have good drug release properties and anti-tumor properties, it can load variety of commonly used antitumor drugs, control the drug release rate, extend the drug action time, maintain the effective drug concentration and decrease the toxicity and side effects of drugs, it also has targeting effect on tumor and tissues and organs, and it can increase the therapeutic effect of chemotherapeutic drugs on tumor significantly.

Ling Ya-qin ☆, Doctor,
Associate professor, Institute of
Pathophysiology, School of
Basic Medical Science,
Lanzhou University, Lanzhou
730000, Gansu Province,
China
lingyq@lzu.edu.cn

Key Words: biomaterials; academic discussion of biomaterials; anti-tumor; sustained release; drugs; chitosan; cells; nanometer; norcantharidin; adriamycin; pharmorubicin; epirubicin; 5-fluorouracil; paclitaxel; folic acid

Ling YQ. Characteristics of chitosan antitumor sustained-release drugs. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2013;17(8): 1489-1496.

Received: 2012-08-10

Accepted: 2012-11-20

0 引言

肿瘤是威胁人类健康的疾病之一,近半个世纪以来,医学技术及药物研究快速发展,肿瘤的治疗有了一定的改善,但是肿瘤仍然是人类死亡的主要原因之一^[1]。据统计,目前世界人口为65亿,每年约新增癌症患者1 000万人,约600万人死于癌症,占死亡人数的12%,随着癌症发病率的不断上升,当世界人口达到80亿时,每年将有2 000万新增癌症患者,将有1 200万人死于癌症,因此肿瘤的有效治疗对于人类的生存具有重要的意义。

化疗是目前癌症治疗的主要方法,即应用有效的抗肿瘤药物进行治疗。化疗可以治愈部分早期肿瘤、防止肿瘤的转移扩散、抑制肿瘤的生长繁殖,并且可以减轻肿瘤引起的临床症状从而减轻患者的痛苦。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完全发挥,从而限制了化疗药物的应用^[2]。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^[3]。

壳聚糖是天然多糖甲壳素部分脱乙酰基的产物,是自然界惟一的碱性多糖,其分子链上有羟基和胺基2种活性反应基团以及各种丰富的功能基团,通过酯化、酰基化、羧基化、醚化、醛化以及水解等各种反应,引入亲水基团从而得到水溶性的壳聚糖衍生物,可在盐酸、醋酸等低pH水溶液以及酸性消化液中膨胀形成凝胶,从而阻止药物扩散和溶出,根据壳聚糖的以上特性制成壳聚糖载药缓释系统,对肝脏、脾脏、肺以及结肠等部位肿瘤发挥靶向缓释药物的作用^[4]。

壳聚糖及其衍生物具有良好的生物相容性、可降解性以及组织黏附性,还具有抗菌活性、抗肿瘤活性、抗感染以及抗凝血等药理活性,已被广泛应用于抗肿瘤药物载体缓释材料系统^[5-6],壳聚糖及其衍生物能够负载阿霉素、表阿霉素、5-氟尿嘧啶、紫杉醇等多种抗肿瘤药物,明显改善肿瘤化疗药物治疗的效果。

文章分析壳聚糖抗肿瘤药物缓释材料的抗肿瘤作用机制,并分析了壳聚糖抗肿瘤药物缓释材料负载阿霉素、表阿霉素、表柔比星、紫杉醇等多种常用抗肿瘤药物后的抗肿瘤效果,为肿瘤的化学药物缓释治疗提供可参考的理论信息。

1 资料和方法

1.1 资料来源 以检索数据库的方法获取^[7],检索时间范围2003至2012年,检索词为

“抗肿瘤; 缓释; 药物; 壳聚糖”, 选取实验分析文献 17 篇^[8-24]。

1.2 纳入标准 ①壳聚糖抗肿瘤药物缓释材料的抗肿瘤机制研究。②壳聚糖去甲斑蝥素复合物的抗肿瘤性能研究。③壳聚糖载阿霉素和表阿霉素偶合物的抗肿瘤性能研究。④壳聚糖载表柔比星偶合物的抗肿瘤性能研究。⑤壳聚糖载 5-氟尿嘧啶偶合物的抗肿瘤性能研究。⑥壳聚糖载紫杉醇偶合物的抗肿瘤性能研究。⑦叶酸偶联壳聚糖载药微粒的抗肿瘤性能研究。

1.3 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。

1.4 分析指标

1.4.1 壳聚糖抗肿瘤药物缓释材料的抗肿瘤机制 ①壳聚糖抗肿瘤药物缓释材料释放药物机制。②壳聚糖抗肿瘤药物缓释材料的抗肿瘤作用机制。

1.4.2 壳聚糖抗肿瘤药物缓释材料的抗肿瘤性能 ①壳聚糖去甲斑蝥素复合物的抗肿瘤性能。②壳聚糖载阿霉素和表阿霉素偶合物的抗肿瘤性能。③壳聚糖载表柔比星偶合物的抗肿瘤性能。④壳聚糖载 5-氟尿嘧啶偶合物的抗肿瘤性能。⑤壳聚糖载紫杉醇偶合物的抗肿瘤性能。⑥叶酸偶联壳聚糖载药微粒的抗肿瘤性能。

2 结果

2.1 壳聚糖抗肿瘤缓释药物材料的抗肿瘤机制

2.1.1 壳聚糖抗肿瘤药物缓释材料释放药物机制 壳聚糖纳米载药缓释材料的药物释放机制分为 3 种: ①解吸释放。解吸释放就是通过吸附方式结合在纳米粒上的药物解吸附的过程, 解吸释放过程与药物突释现象的产生相关。②通过纳米粒外壁的破裂释放。纳米粒外壁的破裂分为外壁降解和外壁崩解 2 种方式。纳米粒外壁的降解释放药物, 即纳米粒表面的逐层降解导致药物释放的过程, 其降解过程可分为生物降解、光降解、热降解以及氧化降解等形式。生物降解是通过形成纳米粒的聚合物主链断裂降解为小分子, 或者聚合物通过水解反应、离子化反应等途径降解为水溶性化合物或高分子的过程。载体材料的降解过程可以调控药物的释放速率。外壁崩解是由于纳米粒自

身稳定性差或者受到外界刺激而引起纳米粒的整体崩解, 外壁崩解过程也可以引起药物突释现象。③扩散释放。即药物从纳米粒迁移至生物体的物理过程。扩散释放药物分为通过纳米粒外壳扩散渗透和通过纳米粒外壳的空洞扩散 2 种途径。

影响壳聚糖纳米载药缓释材料的药物释放因素:

①纳米粒径。粒径越大, 药物缓释效果越好。②壳聚糖的分子量。分子量高的壳聚糖纳米粒缓释效果较好。原因是高分子量的壳聚糖溶解度较低, 与介质溶液接触的载药纳米微粒外围形成的凝胶层粘度较高, 药物释放相对缓慢。③壳聚糖浓度以及壳聚糖与药物的质量比例。一般认为, 壳聚糖浓度越高, 壳聚糖与药物质量比例越大, 药物载运率越小, 药物从壳聚糖基质中扩散进入生物介质的速率越低。

2.1.2 壳聚糖抗肿瘤缓释药物材料的抗肿瘤作用机制

①肿瘤细胞具有比正常细胞表面更多的负电荷, 而壳聚糖是带正电荷的生物大分子, 因此, 壳聚糖所带的正电荷对肿瘤细胞表面具有选择性吸附和电中和作用, 增加肿瘤部位的药物浓度以及作用时间, 从而发挥抗肿瘤的作用。②壳聚糖还可以直接抑制肿瘤细胞的增殖, 并通过活化免疫系统促进机体抗肿瘤作用, 从而与抗肿瘤药物发挥协同作用。③肿瘤细胞对壳聚糖纳米粒具有选择性吞噬作用, 增加药物对肿瘤细胞的抑制效果, 降低药物的外周毒副作用。

2.2 壳聚糖抗肿瘤缓释药物材料的抗肿瘤性能

2.2.1 壳聚糖去甲斑蝥素复合物的抗肿瘤性能 去甲斑蝥素是斑蝥属昆虫南方大斑蝥和黄黑小斑蝥的虫体所含斑蝥素的合成衍生物, 是治疗肝癌的药物。王红昌^[8]、欧阳海燕^[9]、冯炜玮^[10]和王钦^[11]分别对壳聚糖去甲斑蝥素复合物的抗肿瘤性能进行了研究, 发现壳聚糖去甲斑蝥素复合物药物缓释系统对肝癌细胞具有较强的杀伤作用, 具体分析结果见表 1。

2.2.2 壳聚糖载阿霉素和表阿霉素偶合物的抗肿瘤性能 阿霉素和表阿霉素都是蒽环糖甙抗生素, 具有广谱抗癌活性, 对各种实体瘤均有良好的治疗作用, 常用于治疗乳腺癌、胃癌、肺癌、结肠癌等, 是临床常用的抗肿瘤药物之一^[25]。张静^[12]、陈红丽^[13]和谢永美^[14]分别对壳聚糖载阿霉素、表阿霉素药物缓释系统的抗肿瘤作用进行了研究分析, 发现

壳聚糖载阿霉素、表阿霉素药物缓释系统不仅具有良好的药物缓释作用, 而且对肿瘤细胞具有靶向性

抑制作用, 是一种良好的抗肿瘤药物缓释系统, 具体分析结果见表 2。

表 1 壳聚糖去甲斑蝥素复合物的抗肿瘤性能

第一作者	肿瘤细胞类型	检测方法	药物成分	药物剂量	抑瘤率(%)
王红昌 ^[8]	H22 小鼠肝癌细胞	比较肿瘤质量差异	壳聚糖	4.6 mg/kg	40.4
			低剂量壳聚糖去甲斑蝥素复合物	3.3 mg/kg	37.5
			中剂量壳聚糖去甲斑蝥素复合物	6.6 mg/kg	44.8
			高剂量壳聚糖去甲斑蝥素复合物	13.2 mg/kg	49.2
欧阳海燕 ^[9]	肿瘤细胞 SPC-A	噻唑蓝比色法	O-去甲斑蝥素壳聚糖	-	47.7
			N-去甲斑蝥素壳聚糖	-	72.2
			O-去甲斑蝥素-N-琥珀酰壳聚糖	-	70.4
冯炜玮 ^[10]	肝癌细胞 BEL-7402	噻唑蓝比色法	去甲斑蝥素-羟丙基壳聚糖纳米粒	160-640 mg/L	66.4
王钦 ^[11]	H22 小鼠肝癌细胞	比较肿瘤质量差异	去甲斑蝥素壳聚糖纳米粒	0.5 mg/kg	22.2
				2.0 mg/kg	29.5
				4.0 mg/kg	54.0
			去甲斑蝥素 N-乳糖酰壳聚糖纳米粒	0.5 mg/kg	23.6
				2.0 mg/kg	44.3
			4.0 mg/kg	60.8	

表 2 壳聚糖载阿霉素和表阿霉素偶合物的抗肿瘤性能

第一作者	药物成分	粒径(nm)	载药量	包封率(%)	药物缓释作用	药物靶向作用	肿瘤细胞抑制作用	体内肿瘤抑制作用
张静 ^[12]	阿霉素-油酰壳聚糖纳米粒	315.2	>40.0%, 油酰壳聚糖纳米粒取代度越高, 载药量越大; 分子量越高, 载药量越小	-	6 h 内突释, 缓释至 72 h, 油酰壳聚糖纳米粒取代度提高和分子量的增大能够增强缓释效果	肝脏、脾脏以及肺部的分布较少, 在肾脏和血液中分布较多, 随着药物作用时间的延长, 药物在肝脏、脾脏和肺部的分布增加, 肾脏和血液中的含量降低	药物浓度在 0.05-1.00 mg/L 范围内对人肝癌细胞 SGC-7901 明显抑制; 药物浓度在 5.00-10.00 mg/L 范围内对宫颈癌细胞 HeLa 和人肺癌细胞 A549 明显抑制	抑制小鼠体内实体瘤生长, 表现出较强的抗肿瘤活性
陈红丽 ^[13]	壳聚糖纳米粒-表阿霉素	272.3±21.0	(3.9±0.1)%	74.7±2.6	24 h 内药物释放较快, 10 d 累积释放 (81.1±3.5)%	肿瘤细胞靶向性分布	48 h 人宫颈癌细胞 HeLa 存活率 (31.7±4.4)%	-
	生物素化壳聚糖纳米粒-表阿霉素	268.3±23.4	(3.9±0.1)%	74.7±2.6	24 h 内药物释放较快, 10 d 累积释放 (81.9±3.2)%	肿瘤细胞靶向性分布	48 h 人宫颈癌细胞 HeLa 存活率 (25.8±4.7)%	-
谢永美 ^[14]	N, O-羧甲基壳聚糖-阿霉素	162.0	3.4%	-	药物缓释作用 11 h	淋巴靶向性	注射药物 30 min 后, 腹股沟淋巴结中的药物浓度是血液中的 6 倍	-

2.2.3 壳聚糖载表柔比星偶合物的抗肿瘤性能 表柔比星是阿霉素的同分异构体, 是首选的抗肿瘤药物之一, 对乳腺癌、恶性淋巴瘤等多种肿瘤均有明显的抑制作用。表柔比星通过抑制肿瘤细胞的 DNA 和 RNA 合成发挥抑制肿瘤细胞的作用, 应用过程中会出现心脏毒性、骨髓抑制等不良反应, 因此, 常采用

药物缓释材料负载表柔比星治疗肿瘤, 既降低了药物的毒副作用, 又使药物更好的发挥抗肿瘤作用。郭立文^[15]和杨静^[16]分别对表柔比星壳聚糖抗肿瘤药物缓释系统的特性及肿瘤抑制作用进行了研究分析, 发现表柔比星壳聚糖药物缓释系统具有良好的药物缓释作用以及较强的肿瘤抑制作用, 具体结果见表 3。

表 3 壳聚糖载表柔比星偶合物的抗肿瘤性能

第一作者	药物成分	粒径	载药量(%)	封装率(%)	药物缓释作用	药物靶向作用	肿瘤细胞抑制作用	体内肿瘤抑制作用
郭立文 ^[15]	表柔比星壳聚糖 隐形纳米粒	322.0 nm	13.9±1.1	74.2±1.8	24 h 内释药量 65.0%, 72 h 后累积释药量 82.0%	鼻咽癌靶向性	随药物浓度增加和 作用时间延长, 对 5-8F 鼻咽癌细胞的 抑制率逐渐增加	对 S-180 肉瘤小鼠 体内肿瘤的抑制率 为 57.0%
杨静 ^[16]	表柔比星壳聚糖	105.0 μm	11.5±1.1	80.0±2.0	24 h 内释药量 38.0%, 2 周内累积释药 84.0%	肝癌靶向性	H22 肝癌细胞抑制 率 53.0%	联合微波后的肿瘤 抑制率 67.0%

2.2.4 壳聚糖载 5-氟尿嘧啶偶合物的抗肿瘤性能 5-氟尿嘧啶是临床常用的抗肿瘤药物之一, 通过抑制肿瘤细胞脱氧胸苷酸合成酶的活性, 抑制 DNA 的合成, 引起肿瘤细胞的生长停滞, 从而发挥抗肿瘤的作用。5-氟尿嘧啶主要用于治疗直肠癌和结肠癌, 应用过程中会产生胃肠道和骨髓的不良反应, 还会对心脑血管

系统产生影响, 并且在体内的生物利用度较差^[26-28], 因此, 常与药物缓释材料系统进行联合应用。王媛媛^[17]、张建莹^[18]和吴静等^[19]分别对壳聚糖载 5-氟尿嘧啶偶合物的抗肿瘤性能进行了研究, 发现壳聚糖载 5-氟尿嘧啶偶合物不仅降低了药物的毒副作用, 而且提高了对肿瘤细胞的抑制作用, 具体结果见表 4。

表 4 壳聚糖载 5-氟尿嘧啶偶合物的抗肿瘤性能

第一作者	药物成分	粒径	载药量(%)	封装率(%)	药物缓释作用	药物靶向作用	肿瘤细胞抑制作用
王媛媛 ^[17]	5-氟尿嘧啶壳聚糖纳 米复合物	-	-	-	2.6 h 内释放药量 56.0%, 48 h 累积释 放量 78.0%	结肠癌靶向性	24 h 对肿瘤细胞的杀伤率 53.0%, 48 h 对肿瘤细胞的杀伤 率 66.6%, 72 h 对肿瘤细胞的杀 伤率 77.0%
张建莹 ^[18]	5-氟尿嘧啶壳聚糖纳 米微球	180.0-280.0 nm	24.9	44.0	药物缓释作用良好	人肝癌肿瘤细 胞 Bel-7402、 人肺癌肿瘤细 胞 GLC-82	48 h 对人肝癌肿瘤细胞 Bel-7402 的杀伤率(65.2±3.2)%, 对人肺癌 肿瘤细胞 GLC-82 的杀伤率为 (57.1±2.2)%
吴静 ^[19]	5-氟尿嘧啶-羧甲基 壳聚糖	1.0-2.0 μm	17.6	45.4	10 d 药物累积释放 94.9%	-	-

2.2.5 壳聚糖载紫杉醇偶合物的抗肿瘤性能 紫杉醇是从红豆杉属植物紫杉的树干、树皮中提取的天然抗肿瘤药物, 对很多肿瘤均有明显的治疗作用, 应用过程中会出现严重过敏反应、中性粒细胞减少等毒副作用, 因此常采用药物缓释系统负载紫杉醇, 从而改善给药方式和作用效果^[29-31]。多西紫杉醇是由浆果紫杉针叶提取物经半合成所得的产物, 对转移性乳腺癌和非小细胞肺癌具有有效的治疗作用, 但是在应用过

程中也会出现溶血反应等多种不良反应, 因此应用时也常采用载体药物缓释系统, 从而降低药物的毒副作用, 提高肿瘤的治疗效果。刘占军等^[20]和庞廷媛等^[21]分别对壳聚糖药物缓释系统负载紫杉醇、多西紫杉醇的特性及抗肿瘤效果进行了研究分析, 具体结果见表 5。

2.2.6 叶酸偶联壳聚糖载药微粒的抗肿瘤性能 叶

酸是一种小分子量的维生素, 化学性质简单, 无免疫原性, 与叶酸受体有高度亲和性, 可通过叶酸受体介导的胞吞作用进入细胞内, 正常细胞表面很少过表达叶酸受体, 在肿瘤细胞表面则高表达叶酸受体, 尤其

是在体内叶酸缺乏时, 因此, 叶酸成为肿瘤治疗的靶向配体而被广泛应用^[32-37]。邢志华^[22]、柳时^[23]和龚金兰^[24]分别对叶酸壳聚糖载药缓释系统的抗肿瘤性能进行了研究分析, 具体结果见表 6。

表 5 壳聚糖载紫杉醇偶合物的抗肿瘤性能

第一作者	药物成分	粒径	载药量(%)	包封率(%)	药物缓释作用	药物靶向作用	肿瘤细胞抑制作用
刘占军 ^[20]	紫杉醇壳聚糖纳米粒	320.8 nm	2.0	93.6	24 h 药物释放 48.3%, 175 h 药物累积释放 75.9%	—	—
庞廷媛 ^[21]	多西紫杉醇壳聚糖微球	(8.6±0.3) μm	25.0±1.8	85.5±2.2	30 min 内释放药量 (30.2±4.8)%, 24 h 累积释放药量(80.6±2.0)%	肺肿瘤靶向性	肺组织中的药物浓度明显高于心、肝、脾、肾以及血浆中的药物浓度

表 6 叶酸偶联壳聚糖载药微粒的抗肿瘤性能

第一作者	药物成分	粒径	载药量(%)	包封率(%)	药物缓释作用	药物靶向作用
邢志华 ^[22]	阿霉素叶酸壳聚糖微球	32.8 μm	20.5±0.1	89.8±0.1	缓释作用良好, 无突释现象	—
柳时 ^[23]	阿霉素叶酸壳聚糖纳米粒	(271.0±3.2) nm	6.9	37.8	12 h 内释放药量 40.0%, 108 h 累积释放药量 50.0%	人宫颈癌 HeLa 细胞
龚金兰 ^[24]	紫杉醇叶酸壳聚糖纳米微球	282.8 nm	9.0	75.4	8 d 累积释放药量 80.0%	人宫颈癌 HeLa 细胞

3 讨论

壳聚糖是甲壳素脱乙酰基后的产物, 其本身就具有抑制肿瘤的作用。血管内皮细胞存在一种与癌细胞相结合的细胞因子, 癌细胞与该细胞因子结合后才能进入血管, 与血液中的细胞因子相结合后随着血液的流动发生转移, 到达其它部位的组织器官, 与其它部位的细胞因子相结合, 继而发生黏附、聚集, 形成肿瘤转移病灶。壳聚糖能够与血管内皮表面细胞因子相结合, 阻止癌细胞与血管内皮表面的细胞因子相结合, 从而抑制癌细胞随着血液流动发生转移。

人体内有大量的淋巴细胞, 能够分解体内正常的细胞和癌细胞, 在pH值为7.4左右, 淋巴细胞对癌细胞的杀伤作用最为活跃。但是癌细胞内及其周围环境中, 因癌细胞中的磷酸果糖激酶等活性很高, 会产生较多的酸性物质, 使癌细胞内及其周围环境

中的pH值偏向酸性, 淋巴细胞在此酸性环境中的功能受限, 免疫功能下降, 杀伤癌细胞的作用受到抑制, 壳聚糖与胆汁结合后使人体内的微环境偏向碱性, 增加的淋巴细胞攻击杀伤癌细胞的作用。

巨噬细胞表面存在细菌多糖的受体, 壳聚糖作为细菌多糖的类似物, 能够刺激活化巨噬细胞, 促进其对癌细胞的吞噬, 增加抗原性能, 并且同时增强巨噬细胞在免疫应答过程中的协同作用, 从而实现对T细胞、NK细胞以及B细胞等各种细胞的调节作用, 介导机体的细胞免疫应答和体液免疫应答, 发挥抗癌作用。

壳聚糖药物缓释系统已被制备成颗粒剂、片剂、纳米粒、缓释膜、缓释胶囊以及缓释凝胶。壳聚糖抗肿瘤缓释颗粒剂, 成产成本低, 药物释放安全, 在酸性介质中颗粒逐渐膨胀并漂浮, 能够广泛应用于药物胃内漂浮型控制制剂的制备, 并且可以用于防止药物对胃的刺激作用。

壳聚糖及其衍生物与淀粉或乳糖配合直接压片,均能够很快崩解,释放药物。壳聚糖易制备成药物缓释膜,具有较高的机械强度,对水、尿素等小分子物质有较好的渗透性,是一种较好的体外给药缓释系统。

药物传输系统中的纳米粒及相关技术主要用于促进药物溶解,改善药物吸收,提高药物靶向性以及有效性等作用。壳聚糖本身具有良好的生物相容性和生物黏附性,可以使药物在局部保持有效高浓度,增强药物对屏障的渗透作用。而壳聚糖作为缓释胶囊载体能够最大限度发挥药物的药效作用,使药物完全释放,载体则会被体内的溶菌酶分解并且完全被机体吸收。

壳聚糖缓释凝胶在水中溶胀、保持大量的水分但不溶解且保持壳聚糖三维结构,能够保护药物不被酶解或被胃酸等液体环境破坏,还可以改变结构延缓药物的释放。

壳聚糖具有多种生物活性,可以制备成多种类型的药物制剂,同时还能够负载多种不同类型的药物,具有良好的生物相容性,成为药物载体缓释系统中理想的药物载体材料。

壳聚糖作为抗肿瘤药物缓释载体材料引起人们的广泛关注和深入的研究,壳聚糖负载抗肿瘤药物缓释系统能够提高药物对肿瘤的靶向性,增加肿瘤的抑制效果,并且降低了药物的毒副作用。文章研究显示壳聚糖偶联去甲斑蝥素、阿霉素、表阿霉素、表柔比星、5-氟尿嘧啶以及紫杉醇等常见抗肿瘤药物后形成的抗肿瘤药物缓释系统具有良好的药物缓释性能,能够发挥靶向抗肿瘤的作用,同时明显提高了化疗药物的抗肿瘤效果,降低了药物的毒副作用,是一种较为理想的抗肿瘤缓释药物治疗方法。

作者贡献: 令亚琴负责实验设计及实施,并解析相关数据,令亚琴对本文负责并审校。

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] 吴金民,赵昌峻.实用肿瘤治疗手册[M].浙江:浙江科学技术出版社,2000:1-3.
- [2] 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.
- [3] 黄园,袁芳,张志荣.肿瘤靶向给药系统的研究进展[J].华西药学期刊,2006,21(6):566-569.
- [4] 许向阳,周建平,李玲,等.多柔比星壳聚糖聚合物胶束的制备及其在小鼠体内的组织分布[J].药学期刊,2008,43(7):743-748.
- [5] Mansouri S, Cuie Y, Winnik F, et al. Characterization of folate-chitosan-DNA nanoparticles for gene therapy. Biomaterials. 2006;27(9):2060-2065.
- [6] Nettles DL, Elder SH, Gilbert JA. Potential use of chitosan as a cell scaffold material for cartilage tissue engineering. Tissue Eng. 2002;8(6):1009-1016.
- [7] 中国知网.中国学术期刊总库[DB/OL].2012-09-16. <https://www.cnki.net>.
- [8] 王红昌.以壳聚糖及其衍生物为载体的高分子抗肿瘤药物的制备[D].江苏:苏州大学,2007:1-72.
- [9] 欧阳海燕.壳聚糖衍生物与抗肿瘤药物偶合物的制备及其活性研究[D].江苏:苏州大学,2009:1-59.
- [10] 冯炜玮.去甲斑蝥素-羟丙基壳聚糖纳米粒的制备及其体外抗肿瘤性能研究[D].山东:山东理工大学,2012:1-60.
- [11] 王钦.去甲斑蝥素N-乳糖酰壳聚糖纳米粒的制备与性质研究[D].江苏:苏州大学,2009:1-66.
- [12] 张静.油酰壳聚糖纳米粒作为抗肿瘤药物载体的研究[D].山东:中国海洋大学,2010:1-132.
- [13] 陈红丽.多糖修饰的PLGA纳米粒作为抗肿瘤药物载体的研究[D].北京:北京协和医学院,2009:1-108.
- [14] 谢永美.N,O-羧甲基壳聚糖-阿霉素偶联物的合成及其性质研究[D].四川:四川大学,2006:1-53.
- [15] 郭立文.表柔比星壳聚糖隐形纳米粒的制备及其抗肿瘤活性的检测[D].广东:南方医科大学,2009:1-46.
- [16] 杨静.负载表柔比星壳聚糖微球的制备联合微波消融治疗小鼠皮下肝移植瘤疗效观察[D].广东:南方医科大学,2010:1-42.
- [17] 王媛媛.抗肿瘤药物(5-氟尿嘧啶)的缓释作用研究[D].吉林:东北师范大学,2010:1-40.
- [18] 张建莹.5-氟尿嘧啶/壳聚糖纳米微球的制备及其药物性能评价[D].广东:暨南大学,2005:1-75.
- [19] 吴静,冯芳,林香春,等.羧甲基壳聚糖载药微粒的制备及其释药效能[J].中国现代医学杂志,2011,21(21):2584-2587.
- [20] 刘占军,张卫国,于九皋,等.负载紫杉醇壳聚糖纳米粒的制备、表征与释药性能[J].中国组织工程研究与临床康复,2009,13(3):493-495.
- [21] 庞廷媛,程国华,胡泽丽.肺靶向多西紫杉醇壳聚糖微球的制备与工艺优化[J].中国药师,2011,14(3):303-307.
- [22] 邢志华.载阿霉素的叶酸-壳聚糖微球的制备及其体外缓释性研究[J].黑龙江大学自然科学学报,2012,29(4):511-514.
- [23] 柳时.叶酸偶联壳聚糖纳米粒的制备及抗肿瘤作用研究[D].湖北:华中科技大学,2006:1-49.
- [24] 龚金兰.肿瘤靶向性药物载体叶酸-壳聚糖微球的制备及特性研究[D].广东:南方医科大学,2008:1-47.

- [25] Kumar D, Tomar RS, Deolia SK, et al. Isolation and characterization of degradation impurities in epirubicin hydrochloride injection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2008;869(1-2):45-53.
- [26] McCarron PA, Woolfson AD, McCarrdrtly DF, et al. Cytotoxicity of 5-fluorouracil released from a bioadhesive patch into uterine cervical tissue. *Int J Pharm.* 1997;151:77-86.
- [27] Gouvreur P, Dubernet C, Puisieux F. Controlled drug delivery with nanoparticles, current possibilities and future trends. *Eur J Pharm Biopharm.* 1995;41(41):2.
- [28] 李亚林,徐文方.口服氟尿嘧啶类抗癌药的研究进展[J].*国外医药: 合成药.生化药.制剂分册*,2001,22(6):323-326.
- [29] Rowinsky EK, Onetto N, Canetta RM, et al. Taxol: the first of the taxanes, an important new class of antitumor agents. *Semin Oncol.* 1992;19(6):646-662.
- [30] Mazzo DJ, Nguyen-Huu JJ, Pagniez S, et al. Compatibility of docetaxel and paclitaxel in intravenous solutions with polyvinyl chloride infusion materials. *Am J Health Syst Pharm.* 1997;54(5):566-569.
- [31] Zhang X, Burt HM, Von Hoff D, et al. An investigation of the antitumour activity and biodistribution of polymeric micellar paclitaxel. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1997;40(1):81-86.
- [32] Weitman SD, Lark RH, Coney LR, et al. Distribution of the folate receptor GP38 in normal and malignant cell lines and tissues. *Cancer Res.* 1992;52(12):3396-3401.
- [33] Garin-Chesa P, Campbell I, Saigo PE, et al. Trophoblast and ovarian cancer antigen LK26. Sensitivity and specificity in immunopathology and molecular identification as a folate-binding protein. *Am J Pathol.* 1993;142(2):557-567.
- [34] Toffoli G, Cernigoi C, Russo A, et al. Overexpression of folate binding protein in ovarian cancers. *Int J Cancer.* 1997;74(2):193-198.
- [35] Kamen BA, Capdevila A. Receptor-mediated folate accumulation is regulated by the cellular folate content. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986;83(16):5983-5987.
- [36] Sudimack J, Lee RJ. Targeted drug delivery via the folate receptor. *Adv Drug Deliv Rev.* 2000;41(2):147-162.
- [37] Reddy JA, Low PS. Folate-mediated targeting of therapeutic and imaging agents to cancers. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 1998;15(6):587-627.