

生物医用高分子在癌症药物治疗中的应用

邓先模 李孝红

(中国科学院成都有机化学研究所, 成都, 610041)

提要 利用生物医用高分子作载体, 化学结合或物理包裹抗肿瘤化学药物、生物工程药物和放射药物, 制剂通过植入或靶向运输至肿瘤区域, 可增强药物在运输及吸收过程中的稳定性, 提高药物的生物利用度; 药物以一定速率从制剂中缓慢释放, 可简化服用程序, 在肿瘤区域维持较高的药物浓度, 同时降低药物对全身的毒副作用。本文综述了生物医用高分子在导向药物、抗肿瘤药物聚合物微球制剂、植入制剂以及肿瘤栓塞治疗中的应用。

关键词 生物医用高分子, 抗肿瘤药物, 药物传递系统

全世界每年有 700 多万人患癌症, 其中约有 500 多万人被癌症夺去生命, 约占死亡总数的 10%。癌症向人类提出了严峻的挑战, 癌症的预防和治疗仍是二十一世纪人类生物医学领域三大奥妙和难题(基因研究、大脑研究和肿瘤研究)之一。如今在临床上抗癌治癌的方法主要有手术疗法、药物疗法(包括化学药物、生物工程药物和放射药物疗法)和物理疗法(如利用光、热、超声波等的作用)。化学药物和放射药物的选择性不高, 既能抑制和杀伤肿瘤细胞, 也可损伤体内正常组织和细胞, 在治疗中出现明显的毒副作用, 给病人带来极大的生理上和心理上的痛苦。随着生物工程技术的发展, 发现一些多肽、蛋白药物具有明显的抑癌治癌效果, 但在体内半衰期短及不易透过生物膜。因此, 对抗肿瘤药物的长效缓释、控释制剂, 尤其是靶向制剂研究, 降低化学和放射药物对正常组织的毒性, 延缓机体耐药性的产生, 提高生物工程药物的稳定性和疗效, 是癌症药物治疗研究的主要目标。

1 抗肿瘤药物制剂的研究

抗肿瘤药物靶向制剂是利用特异性的载体, 把药物或其他具有杀伤肿瘤细胞的活性物质选择性地运送到肿瘤部位, 以提高疗效, 降低毒性反应的制剂。根据载体的靶向机理可以分为: (1) 主动靶向, 即载体能与肿瘤表面的肿瘤相关抗原或特定的受体发生特异性结合, 导向载体多为单克隆抗体和某些细胞因子; (2) 被动靶向, 即具有特定粒径范围和表面性质的微粒, 在体内吸收和运输过程中能被特定的器官或组织吸收, 此类体系有脂质体、聚合物微粒、毫微粒等; (3) 物理靶向, 即利用肿瘤部位与正常组织在温度、酸度的差异, 或利用制剂在磁场作用下定向移动, 制剂到达肿瘤部位后释放药物。

自 80 年代以来, 以单克隆抗体为导向载体, 与放射性核素、药物和毒素等连接而成化学免疫偶联物或免疫毒素, 在体内显示特异性分布, 在靶肿瘤的药物浓度较高, 可选择性杀伤肿瘤细胞。特别是近年来通过基因工程技术改性单抗, 降低单抗偶联物的免疫原性, 提高偶联物在肿瘤部位的浓度, 已为临床应用可行性提供了可靠保证。用于治疗非何杰金氏淋巴瘤(Non-Hodgkin's Lymphomas)的放射性免疫药物单抗- I^{131} , 已完成临床研究, 预计在 2000 年美国食品与药品管理局(FDA)将批准上市。

脂质体作为药物载体, 自 70 年代以来已作过广泛而深入的研究。通过聚乙二醇修饰制备长效脂质体, 增加制剂在血液中的循环寿命; 利用聚合脂质体提高制剂在体内的稳定性; 利用体内局部环境的酸性、温度及受体的差异, pH 敏感脂质体、温度敏感脂质体及免疫脂质体等具有较好的靶向作用。目前抗癌药 doxorubicin 的脂质体制剂已在美国上市(牌号 Doxyl[®]和 Daunosome[®])。

合成高分子化合物不具有免疫原性, 具有丰富的链结构, 以及链结构的可设计、修饰性, 同时一些聚合物被证明具有良好的生物相容性, 广泛应用于生物医用领域。研究表明某些高分子本身具有抗肿瘤活性。由于固体肿瘤表面带负电荷, 阳离子聚合物, 如聚乙烯亚胺可诱导癌细胞发生凝聚现象, 对固体肿瘤具有一定的抗癌活性。含羧基的阴离子聚合物, 如二乙烯基醚和马来酸酐的交替共聚物(DJVEMA)可诱导干扰素的产生, 调节网状内膜功能和

生成免疫辅助剂等,显示了较好的抗肿瘤活性^[1]。利用生物医用高分子作载体,化学结合或物理包裹抗肿瘤药物,制剂通过植入或靶向运输至肿瘤区域,并通过药物扩散、药物结合链断裂或聚合物降解,药物以一定速率缓慢释放。因此可简化服用方式,减少服用次数,提高药物的生物利用度,降低药物对全身的毒副作用。本文旨在综述生物医用高分子在抗肿瘤药物制剂中的应用研究近况。

用于抗肿瘤药物制剂的聚合物可分为三类:(1)天然高分子,如白蛋白、纤维素、淀粉等;(2)合成可生物降解高分子,有聚酯,如聚乳酸(PLA)、乙交酯丙交酯共聚物(PLGA);聚酸酐,如二(对羧基苯氧基)丙烷与癸二酸共聚物(PCPP-SA)、脂肪酸二聚体与癸二酸共聚物(PFDA-SA);聚原酸酯等;(3)合成非生物降解高分子,有乙烯基共聚物,如乙烯-醋酸乙烯共聚物(EVAc);聚氰基丙烯酸烷基酯等。

2 结合型高分子导向药物

根据药物在体内的代谢动力学以及导向药物的设计思想,Ringsdorf 指出用于结合型药物载体的聚合物,其主链上至少含有三个功能单位,即增溶单元、药物连接单元和定向传输单元。增溶单元使整个药物制剂可溶且无毒;将药物连接在高分子主链上的反应条件必须温和,在蛋白质合成领域里普遍采用的一些络合方法可应用于聚合物连接药物分子,同时为屏蔽或减弱高分子化合物与抗肿瘤药物间的相互作用,通常引入间隔臂(Spacer);而定向传输系统是通过各种生理及化学作用使整个高分子药物进入病变部位。

肿瘤组织能选择吸收磺胺类药物,利用磺胺类单元作为定向传输系统可制备高分子导向药物。黄骏廉等用稳定的磺酸钠盐引发环氧乙烷开环聚合,然后接上与放射性同位素¹⁵³Sm 螯合的二乙撑三胺五己酸(DTPA),制备高分子药物制剂。实验结果表明高分子药物能在昆明小白鼠的肉瘤 180 组织中富集,6 h 后在小白鼠肿瘤组织与肝、肌肉、血液等组织中的放射性剂量之比为 2/1~4/1;24 h 后除肾脏外,其他组织中的放射性浓度均比肿瘤组织低,这也是关于人工合成高分子药物在肿瘤中富集的首次报道^[2]。Seymour 等用聚 N-羟丙甲基丙烯酰胺化学结合抗肿瘤药物 Doxorubicin,与自由药物相比,高分子药物制剂在肿瘤部位血药浓度提高了 17~77 倍,延长患癌动物平均寿命 320%^[3]。

在 高分子药物设计过程中,聚合物特别是非生物降解型聚合物的分子量是存在的一个重要问题。一般而言,分子量高于 8~10 万的分子无法通过管状上皮,因为肾脏中高度孔状的肾小球膜限制了高分子化合物的通过,但可以通过肝脏及其胆汁系统缓慢排入肠中。Ottenbrite 等制备了含咪唑环的聚合物,结果表明分子量大的聚合物(1~3 万)易引起肝脾肿大,抑制微粒酶的产生,出现药物代谢受阻和对毒素敏感性增强等现象;而分子量低(0.1~1 万)的聚合物则完全避免了这些毒副作用的产生,且可有效刺激网状内皮系统。因此高分子导向药物的研究及开发过程中,控制分子量是一重要环节。

3 药物包埋型聚合物制剂

自 60 年代以来,用聚合物作为药物缓释控释制剂作过广泛研究,已有相关制剂上市,如用硅橡胶包埋类固醇激素,作为植入型避孕制剂,可维持 5 年时间,1990 年在美国上市(商品名 Norplant[®]);治疗青光眼的皮罗卡品聚合物制剂也已上市(商品名 Ocusert[®])。用聚合物包埋抗肿瘤药物,通过植入或靶向运输至肿瘤区域,利用药物扩散

表 1 上市的抗肿瘤药物聚合物制剂

商品名	聚合物	抗肿瘤药物	适应症
Decapeptyl [®]	PLGA	(D-Trp ⁶)LHRH	前列腺癌
Lupron Depot [®]	PLGA	Leuprolide	前列腺癌
Zoladex [®]	PLGA	(D-Ser(Bu) ⁶)GRH	前列腺癌
Gliadel [®]	PCPP-SA	Carmustine	恶性神经胶质瘤

及材料降解等手段可实现药物长效缓释,减化服药程序,维持有效的血药浓度。根据药物的性质、释放要求及给药途径,可以制成植入型的块状、圆柱状等制剂,也可以制成注射、口服用的微球、微胶囊制剂。迄今为止已经上市的抗肿瘤药物聚合物制剂如表 1 所示。

3.1 微球制剂

抗肿瘤药物聚合物微球除可缓慢释放药物,维持一定的血药浓度,降低药物的毒副作用外,微球在体内运输过程中能选择性地被特定的器官和组织吸收,而微球在体内各器官和组织中的分布与微球粒径大小及服药方式有关。对肌肉或皮下注射而言,粒径小于 10 μm 的微球能被巨噬细胞吞噬而转移到注射部位的淋巴结及毛细血管中;而粒径大于 10 μm 的微球停留在注射部位,由于聚合物降解微球粒径减小或分成几部分被吞噬。对口服微球而言,粒径大于 10 μm 的微球不能被有效吸收,粒径小于 10 μm 的微球经胃肠道可被小肠集合淋巴结吸收;吸收后粒径大于 5 μm 的微球仍滞留在肠道集合淋巴结的巨噬细胞中,而粒径小于 5 μm 的微球停留一段时间后可通过淋巴转移到肠系膜淋巴结,进而进入血液循环。经注射或口服进入血液的微粒,粒径大于 7 μm 的可被肺机械摄取,富集于肺组织中;粒径在 0.1 μm~5 μm 的微球很快被网状内皮系统(RES)的吞噬细胞从血液中消除,到达网状内皮组织丰富的肝、脾组织中;而粒径小于 0.1 μm 的微球可到达骨髓等组织中。

目前在治疗乳腺癌、前列腺癌及子宫内膜异位症等与体内激素水平有关的肿瘤时,通常需频繁注射激素。此类激素为多肽,半衰期短,如阻止前列腺癌生长而注射的促黄体激素释放激素(LHRH)半衰期只有 2 h~4 h,因此需每天注射以维持正常的激素水平。用 PLGA 包埋 LHRH 制成微球制剂(表 1 中 Lupron Depot®)通过皮下或肌肉注射后停留在注射部位,缓慢释放 LHRH,可在 4 周内保持良好的治疗效果。表 2 所示为报道的抗肿瘤药物聚合物微球制剂的临床研究情况。治疗乳腺癌的孕酮醋酸盐 PLGA 微球制剂、治疗肝癌的顺铂白蛋白微球制剂、治疗肺癌的人体干扰素明胶微球制剂以及治疗直肠癌的顺铂 PLGA 微球制剂,动物实验结果已表明具有明显的肿瘤抑制效果,同时用药次数大幅度减少,用药剂量降低,毒副作用症状减轻^[1]。

表 2 临床研究的抗肿瘤药物聚合物微球制剂

聚合物	包埋药物	制剂作用	适应症	病例数
淀粉	丝裂霉素 C	药物化疗	转移性肝癌	24
淀粉	丝裂霉素 C	药物化疗	不可切除性肝癌	39
淀粉	5-氟尿嘧啶	药物化疗	胃癌	18
淀粉	5-氟尿嘧啶	药物化疗	转移性肝癌	14
白蛋白	/	肿瘤栓塞	转移性肝癌	7
白蛋白	阿霉素	药物化疗	乳腺癌	1
明胶	/	肿瘤栓塞	不可手术性肝癌	9
PLGA	戈舍瑞林醋酸盐	激素治疗	前裂腺癌	38
PLGA	亮丙瑞林醋酸盐	激素治疗	前裂腺癌	53

根据肿瘤的位置可以选择适当粒径范围微球,但在肿瘤治疗过程中往往需避免网状内皮系统对微球的吞噬。通过改变微球的表面性质,如在聚合物链中引入聚氧乙烯链段或在微球表面接枝聚乙二醇等,增强微球表面的亲水性,可有效减少巨噬细胞的吞噬,增加微球在血液中的循环寿命,有利于到达肿瘤区域^[5]。

3.2 植入型聚合物制剂

肿瘤可以分成二类,即固体肿瘤和非固体肿瘤。血液相关肿瘤,如白血病和淋巴瘤等属非固体肿瘤,而 90% 以上的肿瘤属于固体肿瘤,如肺癌、乳腺癌和前列腺癌等。对于固体肿瘤,特别是体积较大及难于血管化的区域,常规通过血液运输进行化疗和放疗,往往效果不甚理想。而对于大脑内部的肿瘤,药物难于穿过血脑屏障到达肿瘤区域。因此对于固体肿瘤和脑瘤,在手术切除后,植入抗肿瘤药物的聚合物制剂,在肿瘤区域长期缓慢释放药物,可有效防止肿瘤的迁移和复发。

研究得最多且较为成功的是用 PCPP-SA 包埋抗肿瘤药物 Carmustine(表 1 中 Gliadel[®]) 用于治疗恶性神经胶质瘤。对制剂的生物相容性、有效性、剂量及动力学特征进行了详细的研究^[6], 在美国和欧洲已通过临床评价, 上市销售。表 3 所示为处于临床评价阶段的抗肿瘤药物聚合物植入制剂。

表 3 临床评价的抗肿瘤药物聚合物植入制剂

聚合物	包埋药物	适应症	病例数
EVAc	亮丙瑞林醋酸盐	前列腺癌	5
PMAA	丝裂霉素 C, 阿霉素, 5-氟尿嘧啶, 丝裂霉素 C	恶性脑部肿瘤	55
PLA	丝裂霉素 C	不可切除性胰癌、肝癌	220
PLA	Nimustine Chloride	复发性脑瘤	11
PCPP-SA	Carmustine	恶性神经胶质瘤	222
PCPP-SA	Carmustine	复发性恶性神经胶质瘤	21
PCCP-SA	Carmustine	首发恶性神经胶质瘤	22

在动物实验阶段, 治疗脑部肿瘤的地塞米松 EVAc 植入制剂、抗肿瘤药物 Taxol 的 PCPP-SA 植入制剂、肝素和氢可的松醋酸盐的 PCPP-SA 植入制剂、抗肿瘤药物 Methotrexate 的 PFDA-SA 植入制剂在抑制脑内部肿瘤生长、复发等方面具有明显作用^[7], 克服了这些药物不能穿过血脑屏障的缺点。同时, 治疗肝癌的 5-氟尿嘧啶聚乳酸植入制剂、治疗乳腺癌的阿霉素 EVAc 植入制剂、治疗食道癌的布莱霉素聚乳酸植入制剂以及治疗骨肉瘤的顺铂 EVAc 植入制剂, 与常规药物相比, 在肿瘤组织中产生较强的药物活性, 而在体内其他组织的副作用大为降低^[8]。

用聚合物作基质材料包埋药物制成片状、块状和柱状等埋植剂, 目前发现仍存在三点不足: (1) 需手术植入和取出; (2) 肌纤维逐渐沉积其上形成一层囊状物, 阻碍药物的平稳释放; (3) 分子量大的药物难以以扩散方式释放出来, 因此不太适用于多肽、蛋白及多糖等生物大分子药物。

4 肿瘤的栓塞治疗

用适当粒径的聚合物微球经插管输入靶组织和器官, 粒径大小不同的微球可滞留栓塞于肿瘤血管中, 切断对组织的血供应, 微球中的抗肿瘤药物逐渐释放, 使药物在肿瘤组织保持较高的浓度, 维持较长的时间, 故可大大提高抗肿瘤药物的疗效, 降低其毒副作用。

目前研究较多的是肝动脉栓塞, 这是建立在肝脏受肝动脉和门静脉双重供血, 而肝癌供血基本上来自肝动脉的基础上的。肝动脉栓塞能引起肿瘤缩小、坏死, 而门静脉供血不会产生肝功能衰竭等。顺铂的乙基纤维素微球、阿霉素的羧甲基葡聚糖微球、5-氟尿嘧啶聚乳酸微球在肝动脉栓塞实验中, 与相应抗肿瘤药物相比, 肿瘤部位药物浓度与血药浓度之比可达 40/1, 可明显使肿瘤缩小, 减少肿瘤的复发和迁移, 延长病人生存期^[9]。用丝裂霉素 C 葡聚糖微球进行肝动脉栓塞, 临床研究了 100 例晚期肝癌患者, 肿块缩小小于 25%、25%~50% 和大于 50% 的病例分别占 44%、10% 和 36%, 而只有 10% 的患者无明显变化。除肝动脉栓塞外, 栓塞治疗也已应用于肾癌、胰癌和乳腺癌的治疗中。

栓塞治疗用微球的粒径文献报道不一, 一般认为, 微球过小(如 30 μm 以下) 栓塞不够安全, 而微球过大(如 300 μm 以上) 则易形成侧枝循环, 栓塞效果欠佳, 所以通常采用 50 μm~150 μm 为宜。至今聚合物微球栓塞治疗处于临床研究阶段, 仍无产品上市。

5 其他药物制剂

随着肿瘤分子生物学、生物工程技术的发展, 一些具有良好预防和治疗效果的肿瘤药物相继问世, 且多属蛋白及多肽类, 存在半衰期短及难于透过生物膜等缺点, 因此蛋白及多肽的聚合物制剂对于癌症治疗具有重要作用。粒

细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、干扰素、免疫毒素等的聚合物制剂,与常规药物相比,可保护药物在体内运输、吸收过程中的稳定性,可靶向免疫器官或肿瘤组织,药物生物利用度明显提高,对肿瘤有更好的预防和治疗效果^[10]。

近来,基因药物预防和治疗肿瘤的研究方兴未艾,显示出独特的优势,开展基因传递系统的研究,是保护基因结构完整性、靶向传运基因、提高转染效率的重要手段。目前常用病毒及脂质体作为载体,设计特定结构的生物医用高分子作为基因载体,在基因传递系统中将具有明显优势。

6 参考文献

- 1 Regelson W·ACS Symp Ser,1991,467:368
- 2 蒋霁,贾新桥,黄骏廉·复旦学报(自然科学版),1997,36:409
- 3 Seymour L W,Ulbrich K,Steyger P S,et al·Brit J Cancer,1994,70:636
- 4 Verrijck R,Smolders I J,Bosnie N,et al·Cancer Res,1992,52:6653
- 5 Stolnik S,Illum L,Davis S S·Adv Drug Deliv Rev,1995,16:195
- 6 Fung L K,Shin M,Tyler B,et al·Pharm Res,1995,13:671
- 7 Brem H,Domb A,Lenartz D,et al·J Control Rel,1992,19:325
- 8 Fukuzaki H,Yoshida M,Asano M,et al·Biomaterials,1990,11:441
- 9 Jones C,Burton M A,Gray B N·Brit J Cancer,1989,59:743
- 10 Phillips P C,Levow C,Catterall M,et al·Cancer Res,1994,54:1008

Trends in Biomedical Polymers for Cancer Therapy

Deng Xianmo, Li Xiaohong

(Chengdu Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Chengdu 610041)

Summary Cancer chemotherapy is not always effective. Difficulties in drug delivery to the tumor, drug toxicity to normal tissues, and drug stability in the body contribute to this problem. Biomedical polymers provide an alternative means for delivering chemotherapeutic agents. This article reviews the principle of chemotherapy using polymeric targeting drugs, polymer implants, injectable microspheres and polymeric chemoembolization, and summaries recent preclinical and clinical studies of these new technology for treating cancer.

Key words Biomedical polymer, Drug delivery system, Cancer chemotherapy

欢迎订阅《高分子通报》

《高分子通报》为 16 开本,季刊,96 页。2000 年定价:8 元/期,全年 4 期,共计 32 元。每季末出版,欢迎到各地邮局订阅。邮发代号:18-109。