

纳米抗癌药物载体的研究进展

郑楠, 郑玉斌*

(大连理工大学 化工与环境生命学部高分子材料系
辽宁省高分子科学与工程重点实验室, 大连 116024)

摘要: 与传统抗癌药物相比, 纳米抗癌药物载体具有可在体内实现长循环, 于癌症组织处富集, 在体内缓慢可控释放, 药物利用率高, 药效高, 并且生物相容性与可降解性良好的优点。目前已经实现包括纳米微粒、纳米胶束、树枝状大分子等多种结构的纳米抗癌药物载体的设计, 选用的药物载体材料也涵盖多种聚酯以及蛋白质多肽等生物相容性良好的材料。

关键词: 纳米抗癌药物载体; 可控释放; 生物相容性

引言

纳米技术作为一种新兴的科学技术, 目前被广泛应用于医药领域, 在纳米抗癌药物的研究中, 发挥了巨大的作用^[1]。纳米药物载体尺寸通常在 1~1000nm 范围内^[2], 其基本制备方法是将抗癌药物通过包埋或者共价相连的方式与纳米级物质(如纳米颗粒、纳米微球、纳米凝胶等)结合, 再通过载体表面靶向基团与癌症细胞表面进行特异性结合, 实现对癌症细胞的特异性治疗^[3]。纳米药物载体按照结构分类可分为纳米微粒、纳米胶囊、纳米微球、纳米凝胶等; 按照载体材料可分为脂质体纳米药物载体和高分子纳米药物载体^[4]。本文主要对不同材料的抗癌纳米药物载体进行概述, 并详细介绍高分子纳米药物载体系统的研究进展。

1 常用抗癌症药物

1.1 喜树碱

喜树碱(Camptothecin, CPT), 一种植物抗癌药物, 从中国中南、西南分布的喜树中提取得到, 通过体外研究发现了喜树碱的抗肿瘤活性。1976 年中国化学家已经成功人工合成消旋喜树碱。结构如图 1.1 所示。近年来, 通过临床试验与研究, 科学家发现, 10-羟基喜树碱的抗癌活性超过喜树碱, 目前, 对于高效、低毒性的喜树碱衍生物的探索仍在继续^[5]。

1.2 紫杉醇

紫杉醇(Paclitaxel), 1963 年美国化学家瓦尼(M. C. Wani)和沃尔(Monre E. Wall)首次从生长在美国西部大森林中称为太平洋杉的树皮和木材中分离到了紫杉醇的粗提物。在筛选实验中, Wani 和 Wall 发现紫杉醇粗提物对离体培养的鼠肿瘤细胞有很高活性, 并开始分离这种活性成份。由于该活性成份在植物中含量极低, 直到 1971 年, 他们才同杜克(Duke)大学的化学教授姆克法尔(Andre T. McPhail)合作, 通过射线分析确定了该活性成份的化学结构——一种四环二萜化合物, 并把它命名为紫杉醇^[6]。结构如图 1.2 所示。

1.3 阿霉素

阿霉素(Doxorubicin, ADM), 一种抗肿瘤抗生素, 可抑制 RNA 和 DNA 的合成, 对 RNA 的抑制作

收稿: 2011-07-08; 修回: 2011-08-01;

作者简介: 郑楠(1988-), 女, 本科生;

* 通讯联系人: E-mail: zybw1@163.com.

用最强,抗癌谱较广,对多种肿瘤均有作用,属周期非特异性药物,对各种生长周期的肿瘤细胞都有杀灭作用^[7]。结构如图 1 3 所示。

2 早期抗癌药物载体的发展

早期所采用的单纯的抗肿瘤药物在临床应用方面存在着诸多问题。通常,抗癌药物在体内循环时,会在体内不同组织处富集^[8],针对肿瘤组织的作用十分有限,在杀死肿瘤细胞同时往往也杀死了正常细胞,特别是增生相对旺盛的细胞(如骨髓细胞和小肠内皮细胞),毒副作用十分明显^[9]。这导致抗癌药物在治疗过程中药效差,毒性高。为了克服这一缺点,实验与临床研究发现,将抗癌药物与合适的纳米药物载体系统相连,可以提高抗癌药物在体内运输时对癌症组织的靶向作用,显著提高药效;并且在体内缓慢释放,降低了药物的毒副作用^[8-10]。

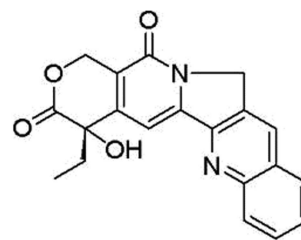


图 1 1 喜树碱结构式
Figure 1. 1 Structure formula of Camptothecin

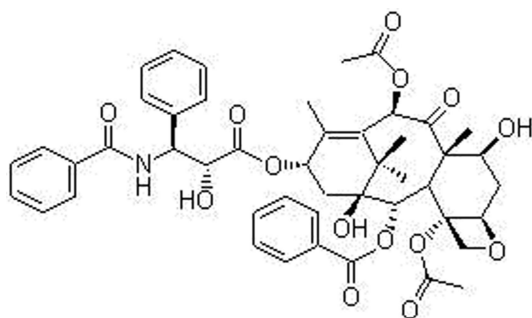


图 1 2 紫杉醇结构式
Figure 1 2 Structure formula of Paclitaxel

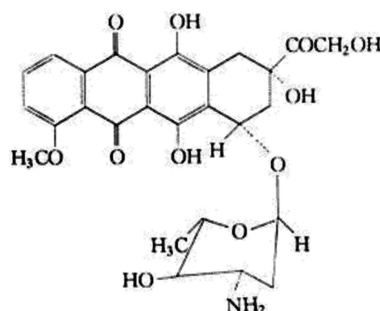


图 1 3 阿霉素结构式
Figure 1. 3 Structure formula of Doxorubicin

3 纳米抗癌药物载体的筛选

理想的纳米抗癌药物载体需具备以下特征:具有良好的生物相容性与生物可降解性,载体载药量大,载药效率高,纳米药物分子量分布窄,在体内可对癌症细胞靶向作用并且缓慢释放,降解后成分对人体无危害^[11-15]。

4 基于脂质体的纳米抗癌药物载体

早在 40 年前,纳米脂质体的概念被最先提出^[16],纳米脂质体为磷脂双分子膜结构球形囊泡,可包裹亲疏水性物质,如小分子药物、蛋白质等。层间和脂质体内核为水相,双分子膜间为油相^[17]。脂质体用作药物载体具有以下优点:(1)主要由天然磷脂和胆固醇组成,体内可降解,并且降解产物与人体相容;(2)可包埋两亲性药物,药物从脂质体中释放中无突释现象,药物持续时间长,药效高;(3)可以通过细胞内吞和融合作用,直接将药物送入癌症细胞内,也可在脂质体表面进行靶向基团功能化修饰,药物利用率高,可降低对其它组织的毒副作用^[18-19]。第一个得到美国食品药品监督管理局(FDA)批准的阿霉素纳米脂质体药物载体已成功用于卵巢肿瘤和骨髓瘤的治疗。目前,已有多种基于纳米脂质体的抗癌药物运输载体被研制,并得到FDA的批准,在临床医疗中得以应用^[20]。基于脂质体的药物载体包括脂质体微粒、固体脂质体微粒等,与最初研制的脂质体微粒相比,固体脂质体纳米微粒具有毒性更低,载药量更高,生物稳定性更好等特点^[20]。尽管脂质体纳米药物载体在极大程度上改善了抗癌药物作用于体内的药效,对肿瘤细胞具有靶向定位,在体内缓慢释放,为抗癌药物在临床治疗方面奠定了基础。但是,脂质体药物载体也存在着自身的局限。如稳定性差、载药效率低、药物易渗漏、易在体内沉降富集、储存期短、组织靶

向性差和易被网状内皮系统(RES)迅速清除等^[21]。

5 高分子纳米药物载体系统

由于可用作药物载体的物质必须具有良好的生物相容性与生物可降解性,聚乳酸及其衍生物作为一种优良的材料,目前被广泛研究,用于高分子纳米药物载体的设计制备^[22]。目前,人们已经成功研制尺寸在 1~1000nm 的多种形态的高分子纳米药物如高分子纳米微球、高分子纳米凝胶、高分子蛋白复合物、高分子纳米囊泡、树枝状大分子载体等^[23~30]。如图 2 所示。

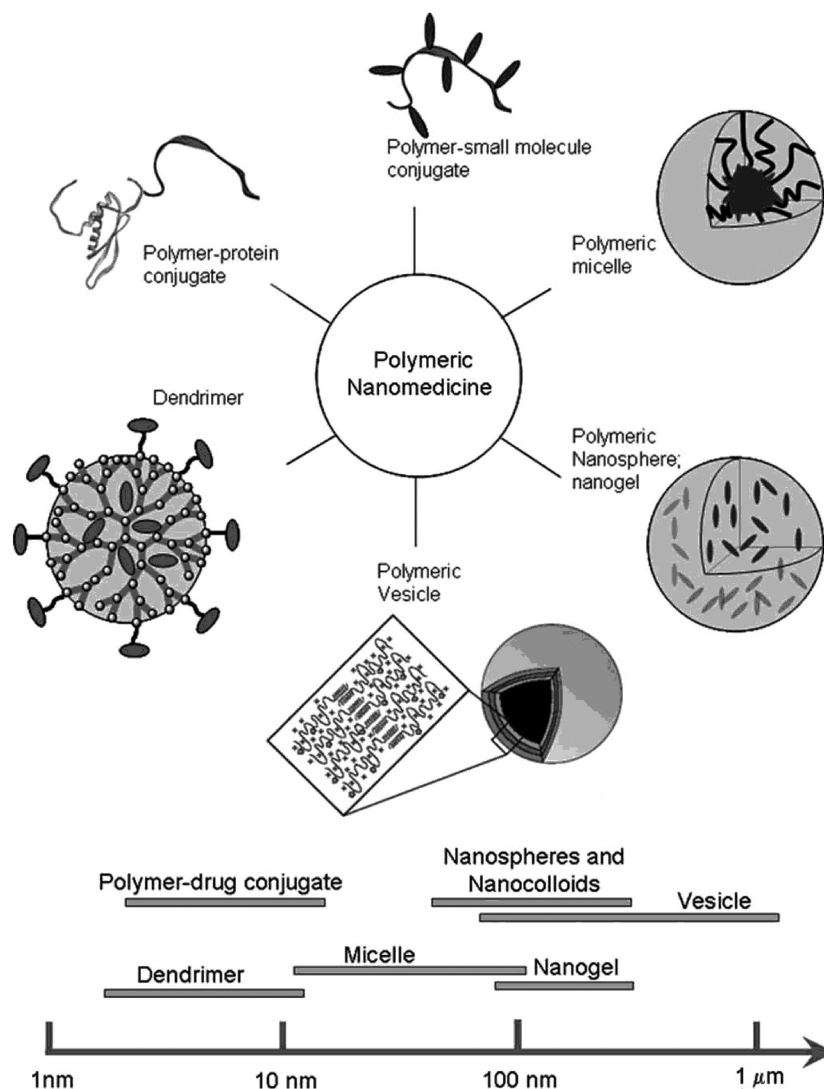


图 2 高分子纳米微粒药物载体

Figure 2 Polymeric nanomedicine carrier

6 高分子-蛋白质复合物纳米药物载体

近年来,由于蛋白质及多肽良好的生物相容性与生物可降解性,以此为材料设计合成纳米药物载体发展十分迅速。目前,已有超过 500 种此类型的生物制药被研制^[31]。是由于蛋白质、多肽存在体内免疫特性、不稳定、易被蛋白酶水解,体内循环时间短、溶解性低等缺点,科学家设计采用将蛋白质与亲水性聚合物结合的方式来克服其存在的缺点。通过对多肽或蛋白质中的氨基酸序列进行调控,可以有效地降低其在体内的免疫特性。通过与亲水性聚合物相复合的方式可以有效地保护蛋白质在体内不被蛋白酶降

解,延长其在体内的循环时间,增强其在体内的溶解性、稳定性。早在20世纪70年代初,科学家已经提出采用与亲水性聚合物相连的方式来设计纳米药物载体。起初用作亲水性聚合物的物质为葡聚糖,但后来,Davis提出采用聚乙二醇(PEG)作为良好的亲水性聚合物对蛋白质纳米药物进行表面修饰,此发现极大地推动了纳米药物载体的研究,目前,绝大多数的抗癌药物载体仍在采用聚乙二醇修饰的方式^[32~33]。

聚乙二醇的结构如图3所示,分子链末端具有两个羟基基团,具有良好的水溶性。同时,聚乙二醇难降解、无毒性、无免疫特性的优点可以有效地保护蛋白质多肽不被网状内皮系统(RES)清除^[34]。

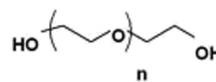


图3 聚乙二醇结构

Figure 3 Structure of PEG

7 聚合物胶束纳米药物载体

高分子纳米药物载体可以在在全身用药后于肿瘤组织处富集,但是,其尺寸、亲疏水性以及表面特性均会影响其在体内的分布。目前,主要限制高分子纳米药物载体全身用药的因素为其在体内可以被网状内皮系统(RES)特异性吸收,体内循环时间短。如何能实现高分子纳米药物载体在体内的长循环具有重大意义^[35]。

两亲性嵌段共聚物是指分子中同时具有亲水链段和疏水链段的聚合物,其能够在体内通过自组装过程形成内核疏水、外壳亲水的核-壳型纳米聚合物胶束结构^[36],如图4所示。研究表明,聚合物胶束中亲水性的壳层(通常为聚乙二醇 PEG)可以有效地保护位于核层的疏水性抗癌药物,延长其在体内的循环时间,避免药物在体内被 RES 特异性清除,阻止其在肺部等其它健康组织器官处得富集^[37~40]。目前,已有多种两亲性嵌段共聚物被设计合成聚合物胶束纳米药物载体,如 PEG-*b*-PLGA、PEG-*b*-PLA、PEG-*b*-polyester、PEG-*b*-PCL、PEG-*b*-pAsp、PEG-*b*-pGlu 等,丰富多彩的两亲性嵌段共聚物被广泛用于阿霉素、紫杉醇、喜树碱等抗癌药物的纳米载体制备^[41~43]。

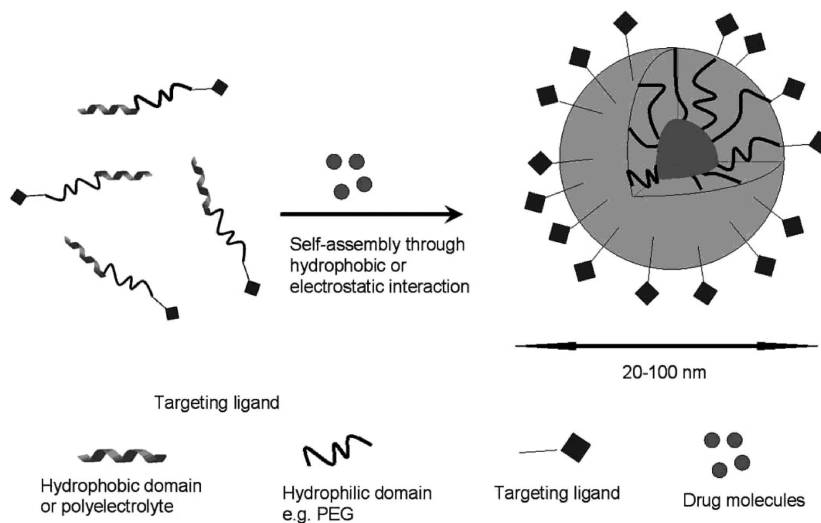


图4 聚合物胶束

Figure 4 Polymeric micelles

7.1 PEG 修饰的多肽-药物载体

Kataoka 首先提出采用聚乙二醇修饰的天冬氨酸(PEG-*b*-pAsp)与阿霉素的聚合物胶束作为纳米药物载体,此聚乙二醇多肽胶束直径约为15~60 nm^[44]。MacKay 与 Chen 共同研究制备了具有复杂的氨基酸序列的多肽链,与阿霉素相复合,通过体内自组装形成两亲性嵌段纳米药物载体如图5所示^[49]。

7.2 PEG-聚酯胶束纳米药物载体

除了多肽之外,具有良好生物相容性与生物可降解性的聚酯也可用作纳米胶束的疏水性壳层嵌段。通常使用的聚酯有聚己内酯(PCL)、聚乳酸(PLA)、聚乙醇酸(PGA)以及 PLA-PGA 共聚物等^[45~48]。目前,已经有多种此类载体通过 FDA 批准进入临床应用^[50]。由于此类聚酯没有丰富的官能化基团,早期

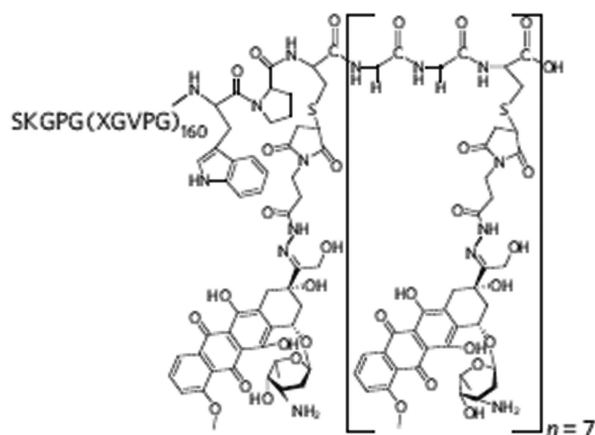


图 5 多肽-阿霉素纳米药物载体结构

Figure 5 Structure of polypeptide-Doxo nanomedicine carrier

通常采用物理包封的方法将抗癌药物掺杂在胶束的核层部分。Cheng 采用化学方法将喜树碱、紫杉醇、阿霉素等抗癌药物连到聚酯末端,载药效率可达 99%以上,载药量为 35.9%^[51]。如图 6 所示。

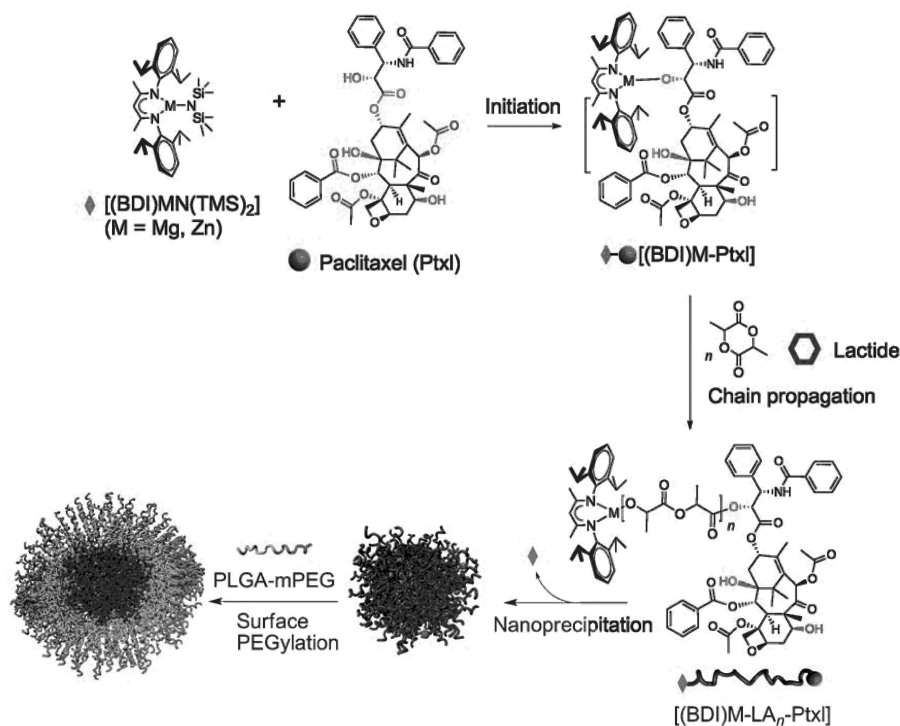


图 6 喜树碱引发的聚乳酸可控开环聚合体系纳米药物载体系统

Figure 6 Paclitaxel-initiated, controlled polymerization of Lactide for the formulation of nanomedicine carrier system

此方法采用含氮三甲基硅(N-TMS)为催化剂,抗癌药物为引发剂,引发丙交酯进行可控开环聚合,合成的聚合物具有一定分子量,并且分布窄,可以实现在体内的可控缓释^[52~27]。

8 树枝状聚合物纳米药物载体

树状大分子是近年出现的一类新型纳米级的合成高分子,最初是在 20 世纪 80 年代提出^[58]。树状大分子是指从核心出发,不断向外重复支化生长而得到的结构类似于树状的大分子,具有高度支化的结

构,呈单分散特性,尺寸通常为1~15nm,使其在作为药物载体方面具有诱人的应用前景^[59,60]。

抗癌药物可以通过物理包埋方法或者通过化学共价键相连方法附着在树状大分子表面或内部。Szoka与Frechet设计合成了可用于运输小分子药物的非对称树枝状大分子药物载体^[61]。与早期的非可降解的PAMAM相比,具有蝴蝶状结构,如图7所示。其中,聚乙醇酸的数量以及载药的位点可以进行调控。与脂质体以及聚合物胶束相比,树枝状大分子纳米药物载体具有更好的稳定性。然而,随着支化程度的提高以及负载不溶性药量的提高,可能会导致药物载体本身疏水性能增强,在体内沉降聚集。科学家尝试使用物理包埋的方式将药物包封在树枝状大分子中心,这样可以有效地避免药物载体在体内聚集,此项研究尚处于起步阶段^[62]。

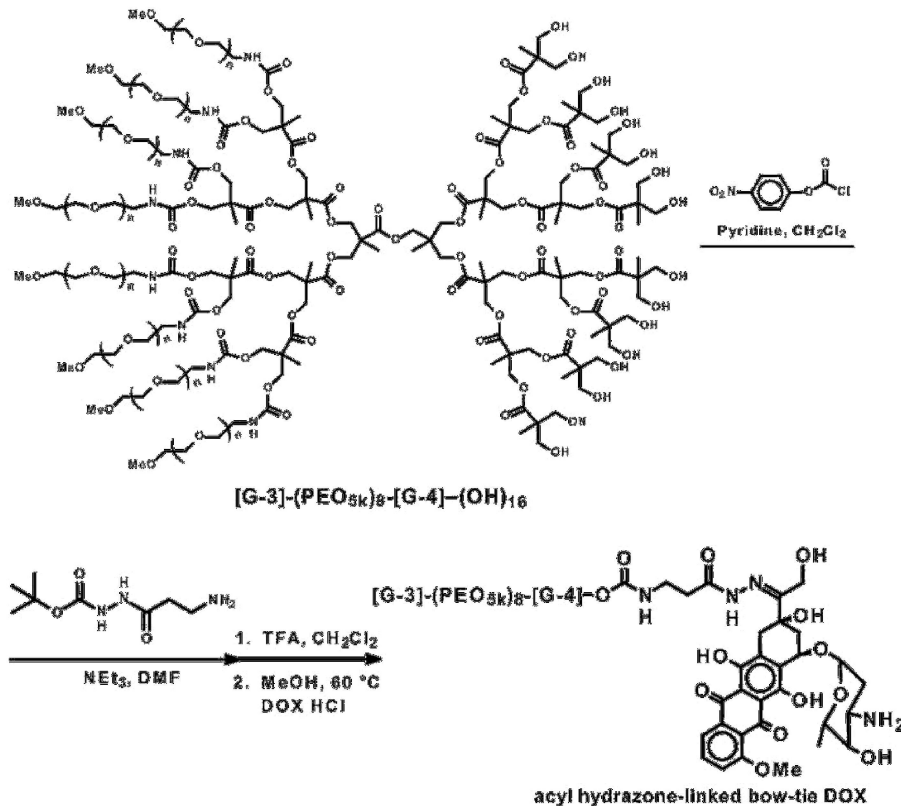


图7 树枝状大分子纳米药物载体

Figure 7 Dendrimer nanomedicine carrier

9 结语

基于纳米技术实现抗癌药物载体的设计现已成为医药领域的学科前沿,正逐步实现临床医学应用。人们已经成功研制了多种不同形态的抗癌药物载体,结果表明制备的抗癌药物载体在体内可以进行长效循环,并具备一定的靶向功能,在癌症组织处富集,通过体内缓慢释放对病变细胞进行治疗。但是,纳米抗癌药物载体的研制尚有很大的发展空间。如何对药物新型纳米抗癌药物载体进行进一步的设计与修饰,使其具有更精确的组织器官靶向定位,更优良、长久的药效已逐步成为此领域科学家的研究重点。科学家正尝试挖掘更新型的载体组成结构以及靶向作用机制,相信纳米抗癌药物载体在医药领域一定会具有更广阔的发展前景。

参考文献:

- [1] Farokhzad O C, Langer R. Adv Drug Deliv Rev. 2006. 58: 1456~1459.
- [2] Duncan R. Nat Rev Cancer. 2006. 6: 688~701.

- [3] Moghimi S M, Hunter A C, Murray J C. *FASEB J*, 2005, 19: 311~330.
- [4] Tong R, Cheng J. *Polym Rev*, 2007, 47: 345.
- [5] Hsiang Y H, Hertzberg R, Hecht S. *Bio1 Chem*, 1985, 260: 14873~14878.
- [6] 周勇义, 郭启华, 古学新. *化学教育*, 2004, 5: 10~13.
- [7] Laginha K M. *Clinical Cancer Res*, 2005, 11: 19.
- [8] Marty J J, Oppenheim R C. *Speiser Pham Acta Helv*, 1978, 53: 17~23.
- [9] Bangham A D, Standish M M, Watkins J C. *J Mol Biol*, 1965, 13: 238~252.
- [10] Gref R, Minamitake Y, Peracchia M, Trubetskoy V S, Torchilin V P, Langer R. *Science*, 1994, 263: 1600~1603.
- [11] Jain K K. *Med Prime Pract*, 2008, 17(2): 89~101.
- [12] 高志贤, 李小强. 北京: 化学工业出版社, 2007: 1~30.
- [13] Allen T M. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(10): 750~763.
- [14] 文声. *技术与市场*, 2009, 16(4): 93~94.
- [15] 郭会灿, 张丽云. *石家庄职业技术学院学报*, 2009, 21(2): 21~23.
- [16] Bangham A D, Standish M M, Watkins J C. *J Mol Biol*, 1965, 13: 238~252.
- [17] Salafsky B, He Y X, Li J. *American J Tropical Medicine and Hygiene*, 2000, 62(2): 169.
- [18] Barenholz Y. *Curr Opin Colloid Interface Sci*, 2001, 6: 66~77.
- [19] Gref R, Minamitake Y, Peracchia M, Trubetskoy V S, Torchilin V P, Langer R. *Science*, 1994, 263: 1600~1603.
- [20] Petri B, Bootz A, Khalansky A. *Controlled Release*, 2007, 22(1): 51.
- [21] Lavasanifar A, Samuel J, Kwon G S. *Adv Drug Deliv Rev*, 2002, 54: 169~190.
- [22] Duncan R, Ringsdorf H, Satchi-Fainaro R. *Drug Target*, 2006, 14: 337~341.
- [23] Haag R, Kratz F. *Angew Chem Int Ed*, 2006, 45: 1198~1215.
- [24] Duncan R, Ringsdorf H, Satchi-Fainaro R. *Adv Polym Sci*, 2006, 192: 1~8.
- [25] Torchilin V P. *Expert Opin Therapeutic Pat*, 2005, 15: 63~75.
- [26] Allen T M, Cullis P R. *Science*, 2004, 303: 1818~1822.
- [27] Savic R, Eisenberg A, Maysinger D. *Drug Target*, 2006, 14: 343~355.
- [28] Kataoka K, Hanada A, Nagasaki Y. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 47: 113~131.
- [29] Jones M C, Leroux J C. *Eur J Pharm Biopharm*, 1999, 48: 101~111.
- [30] Kwon G S, Kataoka K. *Adv Drug Deliv Rev*, 1995, 16: 295~309.
- [31] Lyczak J B, Morrison S L. *Arch Virol*, 1994, 139: 189~196.
- [32] Wieder K J, Palczuk N C, Van Es T, Davis F F. *J Biol Chem*, 1979, 254: 12579~12587.
- [33] Davis F, Abuchowski A, Van Es T, Palczuk N, Chen R, Savoca K, Wieder K. *Enzyme Eng*, 1978, 4: 169.
- [34] Wang Y S, Youngster S, Grace M, Bausch J, Bordens R, Wyss D F. *Adv Drug Deliv Rev*, 2002, 54: 547~570.
- [35] Kakizawa Y, Kataoka K. *Adv Drug Deliv Rev*, 2002, 54: 203~222.
- [36] Torchilin V P. *Expert Opin Ther Pat*, 2005, 15: 63~75.
- [36] Huang H Y, Remsen E E, Kowalewski T, Wooley K L. *J Am Chem Soc*, 1999, 121: 3805~3806.
- [39] Liu H B, Jiang A, Guo J A, Uhrich K E. *Polym Sci Part A: Polym Chem*, 1999, 37: 703~711.
- [40] Hagan S A, Coombes A G A, Garnett M C, Dunn S E, Davis M C, Illum L, Davis S S, Harding S E, Purkiss S, Gellert P R. *Langmuir*, 1996, 12: 2153~2161.
- [41] Avgoustakis K. *Current Drug Deliv*, 2004, 1: 321~333.
- [42] Kabanov A V, Slepnev V I, Kuznetsova L E, Batrakova E V, Alakhov V Y, Melik-Nubarov N S, Sveshnikov P G. *Biochem Int*, 1992, 26: 1035.
- [43] Moghimi S M, Davis S S. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 1994, 11: 31~59.
- [44] Kataoka K. *Controlled Release*, 1993, 24: 119~132.
- [45] Kwon G, Suwa S, Yokoyama M, Okano, T Sakurai Y, Kataoka K. *Controlled Release*, 1994, 29, 17~23.
- [46] Shin I L G, Kim S Y, Lee Y M, Cho C S, Sung Y K. *Controlled Release*, 1998, 51: 1~11.
- [47] Kim S Y, Shin I L G, Lee Y M, Cho C S, Sung Y K. *Controlled Release*, 1998, 51: 13~22.
- [48] Allen C, Han J, Yu N, Maysinger D, Eisenberg A. *Controlled Release*, 2000, 63: 275~286.
- [49] MacKay J A, Chen M, McDaniel J R, Liu W, Chilkoti A J S A. *Nature Mater*, 2009, 10: 1038~1045.
- [50] Sengupta S, Eavarone D, Capila I, Zhao G L, Watson N, Kiziltepe T, Sasisekharan R. *Nature*, 2005, 436: 568~572.
- [51] Tong R, Cheng J J. *Angew Chem Int Ed*, 47: 4830~4834.
- [52] Kim S C, Kim D W, Shim Y H, Bang J S, Oh H S, Kim S W, Seo M H. *Controlled Release*, 2001, 72: 191~202.
- [53] Kim T Y, Kim D W, Chung J Y, Shin S G, Kim S C, Heo D S, Kim N K, Bang Y J. *Clin Cancer Res*, 2004, 10: 3708~3716.

- [54] Brannon-Peppas L, Blanchette J O. Adv Drug Deliv Rev, 2004, 56: 1649~1659.
- [55] Farokhzad O C, Jon S Y, Khadelmhosseini A, Tran T N T, LaVan D A, Langer R. Cancer Res, 2004, 64: 7668~7672.
- [56] Farokhzad O C, Cheng J J, Teply B A, Sherifi I, Jon S, Kantoff P W, Richie J P, Langer R. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103: 6315~6320.
- [57] Gillies E R, Frechet J M. Chem Comm, 2003, 1640~1641.
- [58] Nishiyama N, Okazaki S, Cabral H, Miyamoto M, Kato Y, Sugiyama Y, Nishio K, Matsumura Y, Kataoka K. Cancer Res, 2003, 63: 8977~8983.
- [59] Sengupta S, Eavarone D, Capila I, Zhao G L, Watson N, Kiziltepe T, Sasisekharan R. Nature, 2005, 436: 568~572.
- [60] Kim T Y, Kim D W, Chung J Y, Shin S G, Kim S C, Heo D S, Kim N K, Bang Y J. Clin Cancer Res, 2004, 10: 3708~3716.
- [61] Lee C C, Gillies E R, Fox M E, Guillaudeu S J, Frechet J M. J Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103: 16649~16654.
- [62] Kim T Y, Kim D W, Chung J Y, Shin S G, Kim S C, Heo D S, Kim N K, Bang Y J. Clin Cancer Res, 2004, 10: 3708~3716

Research Progression of Nanoanti-cancer Drug Carrier

Zheng Nan, ZHENG Yu-bin *

(*Liaoning Province Key Laboratory of Polymer Science and Engineering, Department of Polymer Science and Engineering, School of Chemical Engineering, Dalian University of Technology, Dalian 116024, China*)

Abstract: Compared with traditional anticancer drug, nanoanticancer drug carrier has the advantage of long circulation in vivo, targeted to the tumor organization, controlled release increased therapeutic effects and efficiency, reduced toxicity and good biocompatibility and biodegradability. Now scientists have successfully design and synthesize different kinds of anticancer drug carrier including the structures of nano-particle, nano-micelle and dendrimer. Different kinds of polyester, protein and polypeptides, which are all with good biocompatibility, can be used to prepare the drug carrier.

Key words: Nanoanticancer drug carrier; Controlled release; Biocompatibility