

靶向给药系统及其在肿瘤治疗上的应用

浙江医学研究院药物研究所 钟建平综述 陈国神审

给药系统(Drug Delivery System)的发展大致可分为四个阶段^[1]:第一代是一般剂型,如片剂、丸剂、胶囊剂和注射剂等;第二代是缓释制剂和前体药物;第三代是控释系统;第四代是靶向给药系统(Targeting Delivery System,简称TDS)。所谓靶向给药就是将药物递送到机体的特定部位或器官(又称靶组织 Target tissue),而不是到所有其它部位,以便获得最大的治疗效应和降低毒性。

目前药物治疗主要是依靠血浆中足够高的药物浓度,以产生所期望的治疗反应,这对于全身性的疾病状态来说是合理的。如果疾病状态集中在特定部位或器官上,那么这种给药方式就显得不合理^[2]。现在临床上所用药物的剂量基本上都是从整个循环系统来考虑的。因此,这个剂量比引起特定部位生物效应所需要的剂量要大得多。用常规方法给药后,药物被组织吸收进入血流后分布于组织间隙、细胞及细胞间液中,药物除在靶组织蓄积外,也在其它组织内蓄积,故时常会引起一些不必要的药物效应。特别是大多数抗癌药物因缺乏对肿瘤组织的特异作用,在应用治疗剂量时常会伤害宿主的正常组织,产生一些全身性毒副作用。这种因药物在循环系统中广泛分布所带来的全身毒副作用常常限制了不少化疗药物的应用价值。如果药物只作用于特定的病变部位,即能浓集或停留在靶组织,然后缓慢地释放,就能对靶组织形成直接的、持久而有效的作用。同

时所用的治疗剂量可大为减小,全身的毒副反应也会明显减轻。这种对全身非病变部位几乎不产生效应的治疗药物,其实用价值将会极大地提高。

从某种意义上说,这种非全身性的、集中在特定病变部位的药剂已研制和使用了许多年。例如作用于胃肠道抗腹泻的混悬剂,将支气管扩张药递送到肺部的气雾剂,以及将药物递送至五官或其它特定部位的外用制剂。非全身性的靶向药剂显然还较易得到,但若将靶向药物扩展到全身循环系统,就得设计具有细胞或器官特异性的给药系统。以往做的一系列工作是围绕药物结构的变化或给药途径的改变进行研究,而现在则向着改进剂型或使用药物载体的方向进行研究。

在寻找载体的过程中,人们已获得一些在内源性上能“识别”靶细胞的载体^[3],如抗肿瘤药物与免疫球蛋白载体形成复合物,能提高它对具有相应抗原的肿瘤细胞的细胞毒作用;大分子载体去唾液酸糖蛋白(AsialoglycoProteins)对肝实质细胞具有高度特异的亲和力;DNA与抗肿瘤药物结合后肿瘤细胞对药物的摄取增加,可提高药物对肿瘤的治疗效果。但是,由于这些载体的来源少,获取它们的操作技术也复杂,故目前尚不能在临床上得以应用。

为了寻找一些切实有效,易于获取的药物载体,近年来人们对胶体微粒给药系统进行了广泛的研究^[4-6]。胶体微粒系统的特点是能容纳相当量具药理作用的药物,且较易

制备。当它们被注入人体后,可选择性地浓集于肝、脾、肺和淋巴组织等部位中。

微粒大小与靶向性的关系可由下图表示^{[1][6]}

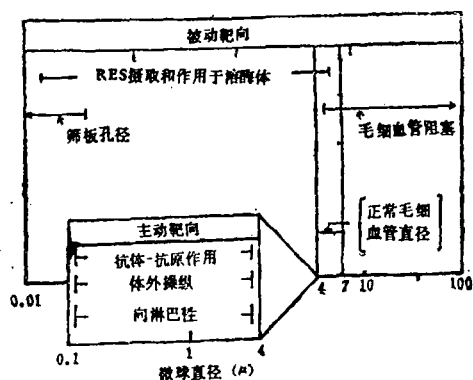


图 血管内注射后微粒大小与靶向性的关系

通常静脉、动脉或腹腔注射 $0.1 \sim 2.0 \mu\text{m}$ 的微粒后,很快被网状内皮系统 (RES) 的巨噬细胞从血流中清除,最终到达肝脏枯否氏细胞的溶酶体中。静脉注射 $7 \sim 12 \mu\text{m}$ 的微粒后,被肺机械性地滤取,而 $2 \sim 12 \mu\text{m}$ 微粒不仅在肺,而且在肝和脾中被毛细血管网摄取。动脉注射大于 $12 \mu\text{m}$ 粒子,阻滞于毛细血管床。

1. 脂质体 (Liposomes) ^[7-11]:

脂质体 (或称类脂小球) 是一种类似微型胶囊的新剂型。实验表明经脂质体包裹后的药物,其代谢动力学及组织分布都发生明显的改变,促进细胞的摄取,从而提高药理学效能。脂质体用作药物载体具有靶向释药、减少剂量、减轻药物毒副作用等优点。

脂质体为磷脂双分子定向整齐排列而成的单层或多层圆形结构,在单层的中心及多层的中心与夹层分别形成一个或多个亲水区,可容纳大量水溶性药物,而脂溶性药物则结合于双分子膜的脂质部分。

这类剂型的特点是^[12]: ① 平均粒径为 $0.01 \mu\text{m} \sim 10 \mu\text{m}$; ② 具组织相容性; ③ 具两亲性; ④ 体内可分解; ⑤ 具靶向性; ⑥ 可与

抗体 Fab' 结合。

可用作脂质体的材料有: 蛋磷脂酰胆碱、合成棕榈酰-DL- α -磷脂酰胆碱、脑磷脂、胆固醇、合成磷脂酰丝氨酸、(神经)鞘磷脂、磷脂酰肌醇和卵磷脂等。

常用的脂质体制法有^[8-10]: ① 注入法: 将磷脂与胆固醇等类脂质及脂溶性药物共溶于有机溶剂中,在搅拌下将此药物溶液注入磷酸盐缓冲液 (或含有水溶性药物) 中,蒸去溶媒即得。② 薄膜法: 将磷脂、胆固醇等类脂质及脂溶性药物溶于氯仿 (或其它有机溶媒) 中,将氯仿溶液在烧瓶中旋转蒸发,使烧瓶内壁形成一层薄膜,将水溶性药物溶于磷酸盐缓冲液中,加入烧瓶中不断搅拌即得。另外经改进的制备方法有超声波分散法、冷冻干燥法、表面活性剂处理法等。

脂质体静脉给药后在体内分布取决于它的大小、表面电荷及药物释放形式。脂质体有选择在网状内皮组织细胞释放活性物质的特性,主要被肝、脾摄取,少量被肺、骨髓摄取。脂质体肌肉注射后,则大部分集中于淋巴结中。为提高脂质体的靶向性,对脂质体进行表面修饰如掺入免疫球蛋白、糖脂或使用 pH 敏感的脂质体 (若干动物和人体肿瘤间质液的 pH 比正常组织显著为低)。此外,还可将脂质体经动脉插管直接运送至肿瘤部位^[13]。

Kaledin 报道将包封顺铂 (CDDP) 的脂质体经皮下注入患有肿瘤的小鼠中,对淋巴转移性肿瘤细胞生长的抑制率为 56.4%,而常规使用顺铂仅为 20%。

上海某医院使用脂质体 139 注射液一年多,对各型胃癌进行临床观察治疗表明,41 例胃癌病人经用脂质体 139 治疗一个疗程后,手术切除的瘤体组织中癌细胞大多坏死、萎缩、变形。据初步统计临床有效率达 66.7% ($P < 0.05$)^[8]。

日本 Hiroguki 报道^[13], 5 例肝癌病人经

肝动脉注入包封阿霉素的脂质体后, 癌肿生长均受到抑制, 其中一例癌肿缩小82%, 且毒副反应也很小。

脂质体作为一种新剂型尚存在以下几个问题: ① 药物囊化率低; ② 有时需用有机溶媒制备; ③ 不易长期保存; ④ 易浓集于肝、脾等特定部位; ⑤ 费用较高。今后需进一步研究的内容有 ① 提高囊化率; ② 提高贮存期和稳定性; ③ 开发不用有机溶剂的制备方法; ④ 防止药物从脂质体内泄漏; ⑤ 提高到达网状内皮系统以外细胞的性能; ⑥ 与抗体结合的脂质体制剂的开发^[12]。

2. 乳剂 (Emulsion)^{[8][11][16]}

乳剂是两种互不相混溶的液体借助乳化剂的乳化作用而制成的不稳定的液体药剂。复合型乳剂系在此基础上进一步乳化而成。

油状药物或亲脂性药物溶于油中, 形成高度分散的O/W型乳剂。静脉注射后, 油粒在肺、肝、肾中高度浓集, 油粒中溶解的药物在这些脏器中积蓄量也高。水溶性药物溶于水制成W/O乳剂, 犹如类脂化合物易于集中在淋巴中一样, W/O乳剂所含药物可富集于淋巴管内。因癌症的转移常常是通过淋巴进行的, 因此运用这种原理, 可使细胞抑制剂有选择性地集中于淋巴系统中。

若将水溶性药物溶解或混悬于高浓度(10~20%)的明胶溶液中, 通过胶凝可成为固状含药的“凝胶微球”, 再以油为外相制成较稳定的S/O型乳剂。这种乳剂如再在水中乳化还能进一步形成S/O/W复合型乳剂。同样, 若将初乳(O/W或W/O)再分散于油相或水相中, 经过二次乳化可制成O/W/O或W/O/W的复合型乳剂。

乳剂中的油相主要为植物油, 如麻油、玉米油、大豆油等, 一些有药用活性的油脂可直接作为油相。乳剂粒径一般在1—2 μ m以下, 以水为外相可供肌注和静脉注射, 以油为外相只能作为肌注或局部器官注射。

乳剂作为药物载体具有以下特点: ① 水与油脂可以广泛比例相混合; ② 运用乳化剂及乳化装置, 乳状液的平均粒径及粒度即可得以控制; ③ 能赋予在大幅度内变化的流变学特性; ④ 粒子表面的电学性质可在一定程度上予以控制; ⑤ 水难溶性药物可溶于油相中; ⑥ 可减少油滴中药物的水解, 增加制剂的稳定性; ⑦ 可使药物缓慢释放, 以延长药效; ⑧ 可缓和对组织的刺激; ⑨ 使药物趋向靶组织, 提高局部浓度; ⑩ 制成乳剂后, 可减少用量而降低费用^[12]。

Hashida用博莱霉素S/O乳剂对患有VX-2肿瘤的家兔作试验, 肌注后, 博莱霉素在家兔淋巴结中的浓度为血浆浓度的40倍。对照组家兔的肿瘤细胞转移至淋巴, 虽用外科切除原发性肿瘤, 仍全部死亡。给药组家兔在外科切除的同时, 在切除部位附近, 局部注射博莱霉素S/O乳剂进行辅助治疗, 能明显破坏转移性VX-2肿瘤细胞, 家兔的存活时间比对照组长两倍^[16]。

有人在临床上对13例病人使用阿霉素乳剂与水剂进行比较表明, 阿霉素乳剂具有定向浓集作用, 其药物的组织浓度也明显高于阿霉素水剂^[17]。

口服乳剂也具有靶向性。Fujita^[18]对患有胃癌的病人给予服用5-Fu乳剂, 经测定, 这些病人癌组织及淋巴组织中的5-Fu含量较高, 而血浆中5-Fu浓度很低。Kamano^[19]的实验也得出类似结果。说明5-Fu乳剂作为一种口服靶向制剂是可行的。

为使乳剂作为药物载体进一步推广应用, 今后所要研究的课题有: ① 开发注射安全度高的乳化用油及新乳化剂; ② 制定最佳乳化装置及机械乳化条件; ③ 提高高浓度乳剂及复合乳剂的制备技术与稳定性; ④ 建立快速评定乳状液稳定性的标准方法; ⑤ 提高乳状液粒子的微粒化和均一化技术; ⑥ 控制乳状液粒子表面的电学性质; ⑦ 提高趋向靶

部位的有效率^[12]。

3. 微球 (Microspheres)^{[4][20]}

与乳剂、脂质体相比，微球制剂稳定性好、包药量大、进入体内释药时间长。微球的直径一般有几十毫微米至几个微米，也有几十个至几百个微米的，这些微球可用于动脉栓塞或局部器官及组织中的埋植^[21-22]。

表 抗肿瘤微球给药系统

基 质	直径(μ)	使 用 建 议	实际或建议的活性分子
聚烷基氰基丙烯酸酯	0.2	静注后作用于溶酶体。	抗有丝分裂剂，如柔红霉素
磁性铁聚异丁基氰基丙烯酸酯	0.22	体外操纵的可生物降介的TDS。	放线菌素D
聚丙烯酰胺	0.3、18、36	腹腔、静注治急性白血病。	³ H-放线菌素
聚丙烯葡聚糖		可降介的TDS，输送蛋白质。	L-天冬酰胺酶
巴西棕榈	30~800	化学栓塞的TDS，经动脉输送细胞抑制剂。	蛋白质加L-天冬酰胺酶
乙基纤维素	225	动脉化学栓塞剂，输送细胞抑制剂至肾和肝。	5-氟尿嘧啶、甲氨蝶呤
磁性乙基纤维素	307	体外操纵，用于肿瘤。	丝裂霉素C
改性纤维素	40~160	非降解的注射用TDS，输送至肝脏。	丝裂霉素C
明 胶	1.6、1.9	淋巴内输送细胞抑制剂。	甲氨蝶呤
	0.28	静注后输送至肝和脾。	5-氟尿嘧啶，博来霉素
葡聚糖药物结合物与明胶中囊心	15	静注后输送至肺。	水溶性抗癌药
羧甲基化交联的葡聚糖	10~30	直接输送至肿瘤内。	丝裂霉素C/葡聚糖结合物
琼 脂 糖		注入肿瘤组织。	阿霉素、丝裂霉素C
淀 粉	40	与细胞抑制剂动脉内合并给药。	丝裂霉素C
蛋 白 质	0.1~1	静脉输送细胞抑制剂至肝和脾。	5-氟尿嘧啶，放线菌素D
	10~50	动脉内输送至肿瘤，栓塞肿瘤部位的末梢动脉。	5-氟尿嘧啶，阿霉素
磁性铁蛋白质	1~2	体外操纵输送至肿瘤	阿霉素、博来霉素、5-氟尿嘧啶、甲氨蝶呤、丝裂霉素C
	1~2、2~4、3~7	静脉输送至肺，肾动脉输送。	阿霉素

一般粒径小于1μm微球称之为毫微球^[20]。有关毫微球作为各种抗癌药物载体的报道很多，所包封的药物有5-Fu^[26]、阿霉素^[28]、丝裂霉素C^[27]、放线菌素D^[28]等，所用载体材料主要是白蛋白和明胶。制备微球的方法各异，其中白蛋白微球的制法是将25%的白蛋白水溶液0.5ml加入30ml棉油中，用超声波或乳匀机乳化后，在搅拌下滴入100ml棉油中，加热至125℃~180℃固化，或用乙醚洗去棉油，用2,3-丁二酮或戊二醛固化微球^[29-31]。控制乳化条件，可获得稍大直径的微球^{[6][29][32]}。

可作为微球基质的材料有二类^{[1][23-24]}

- ① 生物可降解的：白蛋白、明胶、淀粉、聚乳酸、聚氰基丙烯酸酯和聚丙烯葡聚糖等；
- ② 生物不可降解的：乙基纤维素、聚苯乙烯、聚丙烯酰胺、聚甲基丙烯酸甲酯及琼脂糖等。

动物试验表明，微球(小于1μm)进入人体循环后，绝大多数在肝、脾、肺中浓集，少数在骨髓中出现。有报道，将放线菌素D微球或5-Fu微球分别给予患有肿瘤的小鼠，并与游离药物作对照，结果表明，微球组的肿瘤生长抑制作用明显高于游离药物组^[33]。一些稍大直径的微球(几十~几百微米)可经动脉插管直接送入靶部位。对肿瘤患者注入这种微球后，可栓塞肿瘤部位的末梢动脉，阻断肿瘤部位的营养供给，同时，微球释放药物，使肿瘤部位的药物浓度远高于其它非病变部位，这样就有效地杀伤肿瘤细胞，

且药物的副反应也可大为减轻^{[21][34]}。靶向微球的这种双重功能在肿瘤化疗中有着十分重要的意义。

日本 Fujimoto 等报道^[35-36], 使用 MMC 微球(直径 $45\mu\text{m} \pm 8$)对患 VX-2 肿瘤的家兔实行股动脉内给药, 两周后, 观察 MMC 微球已包围了 VX-2 肿瘤, 其生长受到明显抑制; 而常规使用 MMC 的 VX-2 肿瘤, 其生长速度几乎与对照组一样。在 9 周内, 所有对照组和常规使用 MMC 组的家兔全部死亡; 而用 MMC 微球的家兔在上述时间内仍有 5/10 存活, 且它们的肿瘤已经消失。

在临床治疗方面, Kato 报道^[21], 采用 MMC 微球(直径 $225\mu\text{m}$)对 60 例分别患有肾癌、肝癌、膀胱癌、前列腺癌、宫颈癌、结肠癌及骨癌的病人进行动脉内给药治疗, 结果癌肿缩小超过 30% 的病人有 65%; 疼痛缓解者占 80%; 22 例患者接受这种治疗后, 能实施手术切除者有 18 例(82%); 总有效率为 77%。在整个治疗过程中毒副反应很小, 所有病人都能适应。2 年后, 仍有 37 例病人存活, 其中有的病人癌肿已经消失。另有 Fujimoto 报道^[36], 采用 MMC 微球(直径 $45\mu\text{m} \pm 8$)对 15 例肝癌病人进行治疗, 结果有 60% 的病人其癌肿缩小了 50% 以上。

近年来, 药物微球已试用于临床, 对数例肿瘤部位的微小动脉实行栓塞化疗取得了良好的效果^[37-41]。

微球作为药物载体应用于临床还需进一步做以下研究: ①平均粒径。粒度分布的精密控制; ②提高囊壁的柔软性; ③控制囊壁的表面电位; ④精密控制在靶部位的释药速度; ⑤使抗原性减少至最小而组织相容性增至最大; ⑥开发在体内能分解的新高分子物质。^[12]

虽然乳剂、脂质体、毫微球作为药物的特异性载体进入血循环可浓集在肝、脾等部位, 这些部位都是网状内皮细胞富集的地方,

因此, 它们受到靶组织的形态学及其位置的限制。为克服这些缺点, 有人利用磁性微球作为药物载体, 在外磁场的导向下浓集在靶部位释放药物, 对癌细胞进行持久有效的攻击。

磁性微球所用的材料和制法与微球相似^[42], 只是在所用材料中嵌入磁响应强的铁磁性颗粒(Fe_3O_4)。

Widder 等^[42]制成含超微磁性粒子的注射用盐酸阿霉素白蛋白微球, 在相应于靶区的体外应用磁场, 动脉注射此微球和静脉注射同量游离阿霉素进行比较, 靶区药物浓度前者比后者高出 100 倍。

实验证明^[43], 对患膀胱 VX-2 肿瘤的家兔向其膀胱内注入 MMC 磁性微球, 用外磁场将磁球浓集在肿瘤部位, 两周后肿瘤全部坏死、对照组按常规使用 MMC 针剂, 另加空白磁球作为安慰剂注入膀胱内, 观察两周, 未见肿瘤有明显变化。

抗癌药物磁性载体在肿瘤化疗中有着广阔的前景, 但在临床应用之前还必须解决以下几个关键问题: ①外磁场的立体定位; ②改变进药途径; ③载体对不同性质化疗剂的包封^[44]。

靶向给药系统目前尚处于研究开发阶段, 可以预期随着科学技术的不断进步, 经过生物化学、材料科学、药剂学等多学科的密切合作, 靶向给药系统必将能广泛应用于临床, 成为治疗恶性肿瘤中有希望的新途径。

主要参考文献

- [1] Tomlinson E: Int J Pharm Tech and Prod Mfr 4(3):49, 1983
国外药学一合、生、制剂分册 6(6):350, 1985
- [2] Banker GS, et al: Pharm Int 4(1):9, 1983
国外药学一合、生、制剂分册 5(1):10, 1984
- [3] Gregoridis G: Nature 265(5593):407, 1977
- [4] Marty J J, et al: Pharm Acta Helv 53:17,

1978

- [5] Lillum L: J Parent Sci Technol 36(6):242, 1982
国外医学、药学分册 11(3):(5), 1984
- [6] Burger J J, et al: Int J Pharm 23(3):333, 1985
- [7] Fender J H, et al: Life Sci 20(7):1109, 1977
国外医学药学分册 5(5):278, 1978
- [8] 顾学裘: 药物制剂新剂型选编, 人民卫生出版社, 1984
- [9] Bosworth M E, et al: J Pharm Sci 71(7): 806, 1982
- [10] 谢星辉等: 国外医学药学分册 11(1):5, 1984
- [11] Kreuter J: Pharm Acta Helv 58(8):217, 1983
- [12] 药局(日) 36(1):95, 1985
国外医学药学分册 13(1):22, 1986
- [13] Hiroguki S, et al: J Jpn Soc Cancer Ther 20(2):409, 1985
- [14] Kaledin V I, et al: Dokl Akad Nauk SSSR 242(2):473, 1978 C A 90:28963g
- [15] Hashida M, et al: J Pharmacokin and Biopharm 5(3):225, 241, 1977
国外医学药学分册 5(5):289, 1978
- [16] Hashida M, et al: Int J Pharm 2(5/6):245, 1979
- [17] Ito T, et al: J Jpn Soc Cancer Ther 17(2): 576, 1982
- [18] Fujita M, et al: J bid 18(2):547, 1983
- [19] Kamano T, et al: Ibid 18(2):542, 1983
- [20] Kreuter J: Pharm Acta Helv 58(7):196, 1983
- [21] Kato T, et al: JAMA 245(11):1223, 1981
- [22] Wood D A: Int J Pharm 7(1):1, 1980
- [23] Couvreur P: J Pharm Pharmacol 33(5):331,

1979

- [24] Oppenheim R C: Int J Pharm 8(3):217, 1981
- [25] Sugibayashi K, et al: Chem Pharm Bull 27(1):204, 1979
- [26] Morimoto Y, et al: Ibid 29(5):1433, 1981
- [27] Yoshioka T, et al: Int J Pharm 8:131, 1981
- [28] Couvreur P, et al: J Pharm Sci 68(12):1521, 1979
- [29] Gallo J M, et al: Int J Pharm 22(1):63, 1984
- [30] Kramer P A, et al: J Pharm Sci 63(10): 1646, 1974
- [31] Scheffel U, et al: J Nucl Med 13(7):498, 1972
- [32] William E, et al: J Pharm Sci 71(12):1323, 1982
- [33] Kreuter J: Pharm Acta Helv 58(9/10):242, 1983
- [34] Fujimoto S, et al: Cancer 55:522, 1985
- [35] Fujimoto S, et al: Cancer Drug Delivery 2(3):173, 1985
- [36] Fujimoto S, et al: J Jpn Soc Cancer Ther 19(2):288, 1984
- [37] Tsuji Y, et al: Ibid 17(2):579, 1982
- [38] Kato T, et al: Ibid 18(2):125, 1983
- [39] Masuda F, et al: Ibid 20(2):249, 1985
- [40] Chnishi K, et al: Ibid 20(2):247, 1985
- [41] Tamakawa Y, et al: Ibid 20(2):249, 1985
- [42] Widder K, et al: J Pharm Sci 68(1):79, 1979
- [43] Keto T, et al: J Jpn Soc Cancer Ther 15(5): 881, 1980
- [44] 戴志强: 国外医学, 药学分册 10(5):286, 1983