

· 综 述 ·

脂质体作为药物载体的作用、应用与发展前景

中国药科大学(南京) 屠 健 屠锡德

脂质体是内含一含水空间的连续双层脂类分子。脂质体的主要成份是天然磷脂和类固醇,因而是生物可适合的、生物可降解的,无毒且无免疫原性。现在已有多种类型的脂质体^[1],它们都含有水和脂的间隔,因此水溶性以及脂溶性分子和离子容易包入脂质体颗粒中。这一独特的性质使脂质体成为多种药物通用的载体。药物载体本身不是一种药物,但它至少可以通过下列途径之一改善药物的疗效:(1)改变药剂的药物代谢动力学如清除、代谢、排泄;(2)有选择地将药物异入靶器官;(3)降低药物毒性;(4)在有利部位使药物持续释放。脂质体用作药物载体已经广泛试验并有许多成功的报道^[2-7]。特别令人鼓舞的是用于顽固性全身真菌感染^[2]、寄生虫病^[3,4]、细菌感染^[5]、病毒感染^[6]以及抗肿瘤转移^[7]等治疗时,脂质体药物具有化疗控制定位作用。

一、脂质体与细胞在体外的相互作用

已证明脂质体与细胞在体外有五种相互作用机制^[8]。当然,这五种机制并非都在同一时间和同一细胞系中起作用。甚至在某些情况下,个别机制还有争议。

吸附 在接近或低于脂质体脂质双层相转移温度时,电子显微镜观察发现:流动性低的脂质体可以稳定地吸附到培养的表面。

脂类交换 脂质体的脂类与培养细胞的细胞膜上的脂类发生交换。然而交换时,脂质体的内含物并未进入培养的表面。交换发生

在脂质体双分子层中外部的单分子层和细胞膜外部的单分子层之间,其过程为:脂质体与细胞先是物理接触,然后在细胞表面蛋白的介导下,特异性交换脂类的极性顶部基团或非特异性的交换酰基链。

融合 用聚乙二醇(PEG)或二甲基亚砜(DMSO)等融合剂处理后,脂质体可以将生物活性分子(如 mRNA、cAMP、酶或毒素)以细胞融合方式传递到培养的动物细胞或植物原生质体内。

内吞 是脂质体与细胞间相互作用的主要机制。各种类型的脂质体都可被巨噬细胞吞噬,通常由较长酰基链的脂类组成的脂质双分子层的流动性较大,便于巨噬细胞吞噬^[9]。巨噬细胞吞噬了脂质体后与溶酶体融合,内包的脂质体被传送到次级溶酶体中消化。而带有抗体标记的脂质体则需要受体的介导。

细胞诱导脂质体渗漏 许多细胞都可诱导脂质体渗漏。这些细胞包括成纤维细胞、肝癌细胞、肝及胆囊细胞、脂肪和结缔组织细胞。目前还不清楚诱导机制,但一般认为是细胞表面蛋白与脂质体相互作用的结果。含有胆固醇的脂质体膜能稳定脂质体而防止渗漏^[10]。

二、脂质体与细胞在体内的相互作用^[10]

静脉注射的脂质体接触血液后,其性质迅速变化,包括脂质体崩解、聚集、渗漏以及蛋白质复盖等^[11,12]。这些效应取决于脂

质体的组成,若含有高浓度胆固醇($\geq 50\%$),则脂质体崩解明显减少。而被网状内皮系统的细胞所摄取。肝脾中的巨噬细胞摄取绝大部分的脂质体。同时,循环中的单核细胞也能摄取相当数量的脂质体。肺中的单核细胞吞噬了脂质体后,能逐渐移向肺泡成为肺泡巨噬细胞。巨噬细胞摄取脂质体后与溶酶体融合,脂质体的类脂成份被溶酶体酶迅速降解,脂质体内含物释放^[13]。若仅含微量甚至没有胆固醇,脂质体的脂类则转移给血液蛋白(包括血清蛋白和脂蛋白),同时其自身的内含物渗漏出来。

口服的脂质体在肠道或许完全被胆汁盐的去污作用所降解,唯有像多聚脂质体等较稳定的脂质体才可能避免肠道的破坏。

其它给药途径可使脂质体较慢地出现在循环系统中。

三、脂质体的毒性

脂质体在体内、体外的毒性都很低,主要表现为暂时性网状内皮系统阻塞或肝坏死,但只有大剂量、大颗粒的脂质体才可能产生这种中毒效应。即使发生中毒现象,也会随着脂质体的生物降解在几天内完全复原,因此,认为脂质体是相对无毒的。

四、脂质体用作药物载体的化疗定位

脂质体具有自然回到网状内皮系统细胞或巨噬细胞的趋势,因此,可用作网状内皮系统的药物载体^[14]。下面简要地归纳迄今取得的临床成果。

抗寄生虫病 一些寄生虫如利什曼原虫(*Leishmania*)侵入人体后,于网状内皮系统的巨噬细胞内大量繁殖,引起黑热病(*Kala-azar*)的全身症状。包裹了锑剂或8-氯苯乙炔氯喹(8-aminoquinolines)的脂质体被网状内皮系统的巨噬细胞吞噬后能有效地抑制利什曼原虫的生长,与常规剂型的药物相比,其有效剂量可降低1000倍^[15]。另外含中性糖脂以及在末端带有葡萄糖或半乳

糖侧链的脂质体对小鼠疟疾模型有明显的疗效^[16]。

抗感染 某些细菌或病毒引起的网状内皮系统细胞的胞内感染。例如布氏杆菌经皮肤、消化道进入人体后,被网状内皮系统的细胞所吞噬。布氏杆菌在细胞内繁殖并播散全身致布氏杆菌病(*Brucellosis*)。特异性抗体和常规剂型的抗菌药物均不易到达细胞内,因此,布氏杆菌病也是难以治愈的人畜共患传染病。而链霉素脂质体给药,被巨噬细胞吞噬,则能有效地控制这种细胞内感染。另外,用脂质体包裹干扰素治疗肝炎的研究也获得类似结论^[17]。

抗肿瘤转移 已经证明在肺内活化的巨噬细胞对转移的肿瘤细胞具有毒性作用。注入游离的巨噬细胞活化因子或合成的胞壁酰二肽难以使巨噬细胞活化。但是,当这些免疫调节剂包裹于脂质体后,巨噬细胞对它们吸收增加,而极有效地增强巨噬细胞的活性,使其在体内和体外有明显的杀死癌细胞的效果^[18]。

五、脂质体作为药物缓释的载体

循环过程中的脂质体为游离态,当脂质体与细胞结合或被内吞进入细胞后,药物从脂质体中缓慢释放出来,释放的速率取决于脂质体的组成成份及其类型的敏感性。例如在37℃双十八磷酸胆碱(DSPC)组成的脂质体为刚性的双分子层或以胆固醇稳定的脂质体,在循环中生物降解缓慢,从而延长内含药物的释放时间。另外,同一组成成份的多层脂质体比单层的释放速率慢,因为前者药物必须透过许多脂类双分子层。曾试验多种抗癌药物的脂质体对不同类肿瘤的动物疗效,发现与常规剂型的药物相比,其治疗指数有所改进,主要是由于脂质体的缓释机制延长了药物的有效半衰期。

六、脂质体降低药物的毒性

脂质体包裹药物可以降低毒性。例如:

亚德里亚霉素 (Adriamycin) 是治疗白血病的常用药物。但它具有心脏毒性, 常引起心律失常、心肌损害, 甚至心功能不全。经脂质体包裹后, 在提高治疗指数的同时对心脏的毒性作用大大降低。对小鼠^[19]和人^[20]的体内研究表明亚德里亚霉素脂质体降低毒性与脂质体改变了药物在体内的分布有关。另外, 两性霉素 B 是一种毒性较大的高效抗真菌药物。若用含甾醇或氢化卵磷脂成份的脂质体包裹, 则可使其毒性降低 10—20 倍而不影响抗真菌活性, 这就使临床治疗中可能加大药物剂量以增强疗效^[21]。

七、脂质体作为药物载体的前景

脂质体作为一种新型有潜力的药物传递体系正在不断完善。用脂质体药物成功地治疗多种疾病的实践表明: 只要充分认识脂质体的理化特性及其体内作用机制, 正确地选择内含物包括药物和生物大分子, 脂质体作为药物载体的前景是很光明的。近来, 大规模生产脂质体药物的技术水平不断提高^[22-27], 新型脂质体层出不穷^[28-32]。单克隆抗体标记的脂质体药物已有报道^[28-30]。IgG 抗体分子由四条多肽链构成, 其中两条重链和两条轻链以二硫键联接。IgG 分子经胃蛋白酶处理后, 裂解成 $F(ab')_2$ 二聚体和 Fc 片段。再用 pH5.5 的二巯苏糖醇 (DTT) 处理 $F(ab')_2$ 二聚体, 则产生两个带巯基的 Fab' 单体, Fab' 上的游离巯基可与脂质体结合。Martin 等将磷脂酰乙醇胺 (PE) 和 3-(2-吡啶-2-二硫) 丙酸 N-琥珀酰亚胺脂, 在三乙胺存在下于无水甲醇中, 氩气流下反应, 产生 N-3-(吡啶-2-二硫) 丙酰基磷脂酰乙醇胺 (PDP-PE)。将胆固醇、卵磷脂、PDP-PE 以 10: 9: 1 的克分子浓度比混合, 用反相蒸馏法制成脂质体。在 pH0.8 条件下, 这种脂质体与上述 Fab' 反应, 能产生表面带有 Fab' 抗体标记的脂质体。另外, 根据脂质体在脂质双层相转移温度下极易渗漏的

特性, 设计了一种热—敏感脂质性^[31], 它只需高于体温几度便能发生脂质体渗漏。肿瘤细胞代谢率高而产生局部升温, 可以使热—敏感脂质体在肿瘤部位迅速释放所包裹的抗癌药。还按照肿瘤附近的 pH 比周围正常组织低设计了对低 pH 敏感的脂质体^[32]。它在低 pH 时成为高度融合感受态, 可以在肿瘤部位选择性释放携带的药物。

脂质体作为药物的载体具有许多独特的优点^[33], 随着脂质体工程的发展, 它很可能成为最好的药物载体。

参 考 文 献

- [1] Szoka F and Papahadjopoulos D: *Annu Rev Biophys Bioeng* 1980, 9:465—506.
- [2] Lopez-Berestein G, McQueen T and Mehta K: *Cancer Drug Delivery* 1985, 2:183—189.
- [3] Panosian CB, Barza M, Szoka F et al: *Antimicrob Agents Chemother* 1984, 25: 655—656.
- [4] Pirson P, Steiger R and Trouet A: *Biochem Pharmacol* 1982, 31:3501—3507.
- [5] Desiderio JV and Campbell SG: *J. Infect Dis* 1983, 148:563—570.
- [6] Koff WC, Showalter SD, Seniff DA et al: *Infect Immun* 1983, 42:1067—1072.
- [7] Gabizon A, Dagan A, Goren D et al: *Cancer Res* 1982, 42:4734—4739.
- [8] Papahadjopoulos D: *Annu Repts Med Chem Vol. 14*, ed by Hess H-J, Acad Press, N. Y. 1979, 250.
- [9] Gabriel Lopez-Berestein: *Antimicrob Agents Chemother* 1987, 31(5):675—678.
- [10] Patal HM and Ryman BE: *Res Monogr Cell Tissue Physiol* 1981, 41(7):407
- [11] Harish MP: *Biochemical Society Transactions* 1984, 12:333—335.
- [12] Abra RM: *Res Commun Chem Pathol Pharm* 1980, 29(2):349.
- [13] Irmaa JM, Bakker-Woudenberg: *J. Antimicrob Chemother* 1986, 17 (5):547—552.

- [14] Alving CR: Science 1979;205(4411):1142.
- [15] Alving CR, Steck EA, Chapman wt et al: Life Sci. 1980, 26:2231—2238.
- [16] Caoft SH: Pharm Int 1986, 7(9):229.
- [17] La Bonnardiere C: Ann. Microbiol. (Paris) 1978, 129A:397—402.
- [18] Lopez-Berestein G, Milas L, Hunter N et al: Clin Exp Metastasis 1984, 2:127—137.
- [19] Lopez-Berestein G, Rosenblum MG and Mehta R: Cancer Drug Delivery 1984, 3:199—205.
- [20] Lopez-Berestein G, Kasi L, Rosenblum MG et al: Cancer Res 1984, 44:375—378.
- [21] New RRC, Chance ML and Heath S:J. Antimicrob Chemother, 1981, 8:371—381.
- [22] Qlson F: Biochem Biophys Acta 1979.

557(1):9.

- [23] Barrow DA: ibid 1980, 597(1):92.
- [24] Zumbuehl Q: ibid 1981, 640(1):252.
- [25] Allen TM: ibid 1980, 601(2):328.
- [26] Szoka F: ibid 1980, 601(3):559.
- [27] Kim S: ibid 1981, 646(1):1.
- [28] Ford CHJ: Canar Chemother Pharmacol 1986, 17(3):191.
- [29] Sullivan SM: Med Res Rev 1986, 6(2):171.
- [30] Martin FJ: Biochem 1981, 20:4229.
- [31] Noordam PC: Chem Phys Lipids 1982, 31(2):191.
- [32] Borbet J: Biochem Biophys Acta 1984, 772(3):347.
- [33] Azmin MN, Flcrence AT: J. Pharm Pharmacol 1985, 37:237.