

纳米载药系统在静脉注射药物中的应用

王蓉, 原永芳* (上海交通大学医学院附属第三人民医院药剂科, 上海 201900)

摘要: 纳米药物载体在近年来的研究中取得了飞速的发展。纳米药物具有靶向输送、缓释药物、延长给药时间和减少毒副作用等优点, 因而具有广阔的应用前景。本文重点介绍了各种类型的纳米载药系统, 并以其在静脉注射药物中的不同应用为线索, 对纳米技术的研究进展作一综述。

关键词: 纳米载药系统; 静脉注射药物; 应用

中图分类号: R943.3 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2010)03-0206-04

Application of Nanoparticle Drug Delivery System in Intravenous Medicine Researches

WANG Rong, YUAN Yongfang* (Department of Pharmacy, No.3 People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University of Medicine, Shanghai 201900, China)

ABSTRACT: The research of nano-drug-loaded carrier has made fast progress as potential drug delivery systems. Nano-drugs possess several advantages including delivering drug targeting, releasing drug progressively, prolonging administering time, decreasing the effect of toxicity and so on. So as a new drug carrier, nanoparticles appear to be very promising. In this paper, kinds of the nanoparticle drug delivery system and application of nanotechnology in intravenous medicine study are introduced.

KEY WORDS: nanoparticle drug delivery system; intravenous medicine; application

静脉注射是临床上常用的给药方法, 它具有起效迅速、作用可靠、不受消化系统和食物的影响、无肝首过效应等优点。然而现有的静脉注射药物仍面临着许多问题: 药物稳定性差、溶解度低、需要频繁注射且容易引起不良反应等。纳米技术作为21世纪的关键技术之一, 为研究人员提供了一种改进药物剂型的手段。它的应用使药物具有缓释、靶向性等特点, 从而能够提高药物的疗效, 减少不良反应的发生。本文将重点介绍纳米载药系统及其在静脉注射药物中的应用。

1 纳米载药系统

1.1 纳米载药系统概述

纳米载药系统是利用纳米技术将天然或合成的高分子材料作为载体, 与药物一起制成的粒径为1~1 000 nm的药物输送系统。纳米载药系统包括纳米球(nanospheres, NS), 纳米囊(nanocapsules, NC), 纳米脂质体(nanoliposomes, NL), 固体脂质纳米粒(solid lipid nanoparticles, SLN), 纳米胶束(micelles)等。

纳米载药系统具有超微小的体积, 可以在血液

里自由运行, 通过人体最小的毛细血管、血脑屏障, 还可以穿过靶组织内皮细胞, 将药物通过囊壁沥滤、渗透、扩散或通过基质本身的溶蚀而使其中的药物在细胞/亚细胞水平释放出来。

因此, 纳米给药系统在药物输送方面具有许多优越性: ①缓释药物, 延长药物的作用时间; ②达到靶向输送的目的; ③适当减少给药剂量, 从而减轻或避免毒副反应; ④提高药物的稳定性, 有利于储存^[1]; ⑤提高药物的溶解度, 增加药物的吸收率; ⑥提高药物的活性, 降低微生物、肿瘤细胞等对药物的耐受性。因此, 纳米材料可作为理想的静脉注射药物载体。

1.2 纳米药物载体的基本类型

1.2.1 纳米脂质体(NL) 脂质体主要是由人工合成的磷脂化合物来制备的。目前纳米脂质体以粒径小于200 nm的小单室脂质体(SUV)居多。NL有许多优点: ①由磷脂双分子层包覆水相囊泡构成, 所以载体的生物相容性好; ②对所载的药物具有广泛的重应性, 即水溶性的药物载入水相, 脂溶性的载入脂膜, 两亲性的插入脂膜上; ③磷脂本

作者简介: 王蓉, 女, 硕士生 Tel: (021)56691101-6322 E-mail: wangrong198521@126.com *通信作者: 原永芳, 女, 硕士, 教授
Tel: (021)56786907 E-mail: nmxyyf@yahoo.cn

身是细胞膜成分,所以NL注入体内无毒,不引起免疫反应;④磷脂在血液中消除较为缓慢,因此药物能在病灶部位维持较长的治疗时间;⑤NL可穿越病灶部位血管内皮细胞间隙,在靶部位堆积释放,达到定向给药的目的^[2]。

1.2.2 固体脂质纳米粒(SLN) SLN是由多种类脂材料(如脂肪酸、脂肪醇、磷脂等)形成的固体颗粒。它是用熔融状态的脂质经高压匀浆等方法制得的纳米级大小的颗粒状脂类分散体。SLN物理化学性质稳定,生产制备工艺简单,生物毒性小,具有一定的靶向和缓释作用。它既能装载亲水性药物,又能用于疏水性药物,而且还能包裹难溶性药物用于静脉注射^[3-4]。

1.2.3 纳米囊(NC)和纳米球(NS) NC和NS统称为纳米微粒(nanoparticles, NP)。NP是将药物分散、溶解、包裹在高分子材料(如聚乳酸、聚丙交酯-乙交酯、壳聚糖、明胶等)中,制备成粒径在10~1 000 nm大小的颗粒。一般而言,纳米粒表面的亲水性越大,与调理蛋白的结合力越弱,被巨噬细胞吞噬的速度就越慢,这样能够延长纳米粒的体内循环时间。因此对纳米粒进行修饰时可以选择亲水型的材料。

1.2.4 纳米胶束(micelles) 纳米胶束属于多聚物-药物结合物(polymer-drug conjugate)。因多聚物有亲水性外壳和疏水性内核,所以胶束可以实现对不同性质药物的包裹以及增溶作用,再加上其末端的羟基和羧基,可以与含氨基的物质交联,如阿霉素。交联往往能增加药物在血液中的保留时间,维持药物在注射部位的持续释放,从而增强药效^[5-6]。目前研究较多有聚乳酸与聚乙二醇的嵌段共聚物、聚氧乙烯-聚氨基酸共聚物,而壳聚糖及其衍生物因其优良的生物相容性和生物降解性正在受到密切关注^[7]。

1.2.5 纳米混悬剂(nanosuspensions) 纳米混悬剂就是在表面活性剂和水等附加剂的存在下,利用高压匀浆的方法将药物制成纳米大小的悬液。许多药物因溶解度低,不能制成溶液用于静脉滴注,还有些因为溶解速度慢,不能达到血药浓度而影响疗效。所以直接将药物制成纳米级的微小颗粒是最有效的办法:这样不仅增加了药物的溶解度,促进了药物的吸收,而且提高了药物制剂的有效性、安全性和稳定性。

2 纳米载药系统的特征及其在静脉注射药物中

的应用

2.1 缓、控释放药物

静脉注射给药具有起效快、给药剂量准确等优点。但是注射的刺痛往往给患者带来恐惧,尤其是一些半衰期短、需要频繁给药的药物,使得患者的顺应性更差。同时,静脉注射给药作用相对强烈且难以逆转,加重了药物不良反应发生的频率和严重程度。

因此我们迫切需要一种载药系统能够缓、控释放药物,并使药物浓度较长时间维持在有效浓度内。纳米载体利用其小尺寸和高比表面效应等特点为药物的控释释放打开了一个新的局面。实验证明,纳米材料包封的药物在血循环中保留的时间,多数要比游离药物长得多。不同种类或配比的纳米粒材料具有不同的释放速度,因此可制备出控制性释放药物的载药纳米粒。

羟基喜树碱(HCPT)是最具前景的抗肿瘤药之一,但是由于其体内代谢快,半衰期短^[8],导致药效显著降低,不良反应增加^[9]。Wang等^[10]采用聚乙二醇-聚苯甲酸谷氨酸(PEG-PBLG)为载体,制备了羟基喜树碱纳米粒,结果显示,HCPT纳米粒体外释放稳定,符合双向动力学特征,相比于游离型的HCPT、HCPT纳米粒具有更好的长循环性、组织靶向性和肿瘤抑制效果。抗肿瘤药紫杉醇也由于水溶性差等问题限制了临床上的应用。Wang等^[11]用薄膜法制备了粒径在185 nm左右的P105/L101紫杉醇胶束。此纳米胶束体外释放稳定,在小鼠体内其 $t_{1/2}$ 和AUC均高于游离的紫杉醇。研究表明,紫杉醇胶束不仅能降低肝脏的吸收,而且能提高药物的长循环性。

两性霉素B(AmB)是一种多烯类全身抗真菌药,但静脉用药时不良反应较多。所以制备AmB的纳米载体有利于药物的控制释放并降低毒性。NAHAR等^[12]用去溶剂法制备并表征了多种胶剂纳米微粒(GNP_S)(A型或B型),装载AmB的GNP_S(GNP_{A300})粒径大小为(213±10)nm,具有较低的等电点PI(0.092±0.015)和较好的载药量(49.0±2.9)%。所有的GNP_S释放稳定,符合双相动力学特征。其中AmB-GNP_{A300}可作为一种安全的控释系统,溶血性和肾毒性均有降低。

2.2 靶向给药

纳米载体之所以引人注目是因为其能够解决靶向释药的问题。靶向定位给药就是根据临床需

要, 通过选用对机体各种组织或病变部位亲和力不同的载体制作的载药微粒, 或将单克隆抗体与载体结合, 使药物能够输送到治疗期望到达的特定部位^[13]。这样能提高病变部位的药物浓度, 增强疗效, 同时也降低其它部位的药物浓度, 减轻了毒副作用。纳米药物载体可通过被动、主动、物理化学等方式达到靶向作用。

2.2.1 被动靶向 被动靶向可通过巨噬细胞的吞噬、病变组织的通透性、血流动力学等机理靶向释药。纳米药物载体经静脉注射后很容易被网状内皮系统(RES)所吸收, 再运送至肝、脾、肺, 少量进入骨髓。Brusa等^[14]已证实大多数粒径大于7 μm 的微粒会被毛细血管所滞留; 粒径在100~200 nm之间的会被网状内皮系统所清除, 最终到达肝Kupfer细胞溶酶体; 50~100 nm 的能够进入肝实质细胞; 小于50 nm的则能传递到脾脏或骨髓。因此可以将药物制成不同大小的纳米粒子来实现对不同组织器官的靶向作用。

另外纳米药物可利用血流动力学来实现靶向给药: 药物载体流经血栓部位时所受的压力与其它非血栓部位不同, 从而使载体内部的药物在血凝块周围释放出来, 发挥药效。纳米载体还可利用病变组织的通透性靶向释药: 肿瘤组织和炎症组织部位的通透性均高于正常组织, 纳米载药因其体积小, 可以穿过血管内皮间隙而到达病变部位释放药物。

恶性肿瘤细胞具有较强的吞噬能力, 且肿瘤部位的血管通透性较大, 所以采取静脉途径给药的纳米载体可通过被动靶向到达肿瘤部位并在瘤体内被摄取。Le等^[15]研究了聚乙烯吡咯酮(PVP)包被的紫杉醇纳米粒, 结果表明, PVP纳米粒不仅可以降低药物对肿瘤周围组织的副作用, 而且能极大地提高肿瘤的治疗效果。还有研究者将羟基喜树碱包裹于牛血清白蛋白(BSA)纳米微粒中^[16], 得到的HCPT-BSA纳米粒具有良好的肝靶向作用。

青霉素的抗菌活性强, 毒性低。然而由于细菌耐药性的问题, 严重影响了药物的疗效^[17]。TUROS等^[18-19]用乳液聚合法把青霉素包裹在聚丙烯酸酯纳米粒中, 发现药物在恢复抗菌活性方面有较好的效果, 并进一步实验证明, 药物不仅能增强疗效, 同时对人体的毒性也大大减低。这可能是由于纳米粒利用其被动靶向作用, 更易于进入炎症部位, 提高了抗菌药的活性, 减少了非炎

症部位的细胞毒性。

2.2.2 主动靶向 主动靶向是通过周密的生物识别设计(如抗体识别、受体识别、免疫识别), 将药物载体表面修饰或将其联接特殊的识别分子即配体, 使得其能够逃避单核吞噬系统的作用而被靶部位识别。主动靶向制剂包括有抗体介导的载体、受体介导的载体等。

抗体介导的载体是利用抗原-抗体反应, 将连有(物理吸附或共价交联)抗体的载体, 主动地靶向传递至具有与所连抗体相对应抗原的器官、组织和细胞的一类载体。盛洁等^[20]用化学偶联法将抗人膀胱癌单克隆抗体分子偶联到阿霉素白蛋白纳米微球上, 构建的免疫纳米粒子可与人膀胱癌细胞有效的结合, 同时体外实验表明, 此免疫纳米粒子对靶细胞有高度的杀伤力, 而对于无关的人直肠癌细胞则无明显杀伤作用。

受体介导的载体是利用受体与其配体识别的特异性和结合的专一性设计的针对受体为靶的靶向药物载体。正常细胞和肿瘤细胞表面均存在着叶酸、转铁蛋白等受体, 但癌细胞表面的表达远远多于正常细胞。可以利用这种差异使抗肿瘤药物靶向输送到肿瘤部位。Yoo等^[21]以叶酸为配体, 制备了粒径在100 nm左右的PLGA-PEG-阿霉素胶束。结果表明, 人口腔表皮样癌(KB)细胞对叶酸修饰的微粒具有明显的摄取力; 阿霉素胶束的肿瘤抑制作用明显高于未被叶酸修饰的以及游离的阿霉素。

2.2.3 磁靶向 磁靶向是一种利用外力磁场将微粒导向特定部位发挥药效的靶向制剂。磁性纳米制剂由磁铁粒子、骨架材料以及药物组成。药物可在外磁场引导下通过静脉注射给药选择性地注入血管到达并定位于靶区。其中磁性物的直径应在10~100 nm, 过大不能从栓塞的血管外渗, 就不能在细胞水平产生药效, 而且还会引起血管栓塞, 损伤邻近健康组织; 过小则不易被截留^[22-23]。

近些年来纳米技术的发展为磁性靶向制剂开辟了新的领域。葡聚糖磁性纳米粒(dextran magnetic nanoparticles, DMN)具有良好的生物相容性、可溶解性和稳定性, 适合静脉注射给药。Aviehezer等^[24]将顺铂(CDDP)葡聚糖纳米粒注射进接种有卵巢癌的裸鼠体内, 结果表明, 顺铂纳米粒相比于游离的顺铂, 细胞毒性降低了35%, 体内存留时间延长了40%, 而裸鼠的存活率提高了30%, 治疗

指数(TI)提高了50%。壳聚糖纳米粒因具有较好的生物黏附性、促吸收效应和酶抑制载体作用等特性,成为了目前国内外研究开发的热点。郭跃华等^[25]以碳包铁纳米笼为磁核,壳聚糖为高分子骨架材料,卡铂为模型药物,研制了平均粒径为207 nm的卡铂碳包铁纳米笼壳聚糖微球。该磁性纳米粒具有较强的磁响应性,较高的载药量和缓释性,体外能有效抑制肝癌细胞的增殖,而且空白微球表现出良好的生物相容性。

3 展望

纳米科学技术作为一门新兴的技术,被认为是对21世纪高新技术的产生与发展有极为重要影响的热点学科。纳米医学是纳米科学的一个新的分支,它已经得到了成功的应用,最引人注目的是作为药物载体。纳米医药的研究始于70年代,但是一直受到不成熟的基础产业的制约,直到20世纪90年代才逐步走向市场,现在正加速发展。它不仅使药物的生产实现低成本、高效率、自动化和大规模,而且使药物的作用实现器官靶向性、释放稳定化同时延长给药时间和减少毒副作用。特别在静脉注射药物的应用中,既解决了水溶性、靶向性、毒副作用等问题,又克服了抗菌药物耐药性的问题,给患者带来了许多福音。笔者期望不久的将来纳米技术在药物的治疗以及基础研究和临床实践中发挥更为重要的作用。

REFERENCES

[1] ZHANG D Y, LI Y Y. Application of nanoparticle drug delivery system in the treatment for cancer [J]. *China J Mod Med*(中国现代医学杂志), 2004, 14(14): 63-68.

[2] JIANG Z P, ZHU P. New progress of nanoliposomes research [J]. *Strait Pharm J*(海峡药学), 2008, 20(11): 5-7.

[3] MEHNERT W, MADER K. Solid lipid nanoparticles: production, characterization and applications [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 47(2/3): 165-196.

[4] WISSING S A, KAYSER O, MULLER R H. Solid lipid nanoparticles for parenteral drug delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2004, 56(9): 1257-1272.

[5] ALIABADI H M, BROCKS D R, LAVASANIFAR A. Polymeric micelles for the solubilization and delivery of cyclosporine A: pharmacokinetics and biodistribution [J]. *Biomaterials*, 2005, 26(35): 7251-7259.

[6] YANG Z, ZHENG S, HARRISON W J, et al. Long-circulating near-infrared fluorescence core-cross-linked polymeric micelles: synthesis, characterization, and dual nuclear/optical imaging [J]. *Biomacromolecules*, 2007, 8(11): 3422-3428.

[7] HUO M R, ZHANG Y, ZHOU J P, et al. Solubilizing and sustained-releasing abilities and safety preliminary evaluation for paclitaxel based on N-octyl-O, N-carboxymethyl chitosan polymeric micelles [J]. *Acta Pharm Sin*(药科学报), 2008, 43(8): 855-861.

[8] LING Y N, XU B. Inhibition of phosphorylation of histone H₁&H₂ induced by 10-hydroxycamptothecin, DNA topoisomerase Inhibitor, in murine ascites hepatoma cells [J]. *Acta Pharm Sin*(药科学报), 1993, 14(6): 546-550.

[9] HATEFI A, AMSDEN B. Camptothecin delivery methods [J]. *Pharmacol Res*, 2002, 19(10): 1389-1399.

[10] WANG A X, LI S. Hydroxycamptothecin-loaded nanoparticles enhance target drug delivery and anticancer effect [J]. *BMC Biotechnol*, 2008, 8(46): 1-7.

[11] WANG Y Z, LI Y J, WANG Q S, et al. Pharmacokinetics and biodistribution of paclitaxel-loaded pluronic P105/L101 mixed polymeric micelles [J]. *Yakuqaku Zasshi*, 2008, 128(6): 941-950.

[12] NAHAR M, MISHRA D, JAIN N K, et al. Development, characterization, and toxicity evaluation of amphotericin B-loaded gelatin nanoparticles [J]. *Nanomedicine*, 2008, 4(3): 252-261.

[13] TANG S L, LIU Z S, AI Z L. Nanotechnology and treatment for cancer [J]. *Foreign Med Sci: cancer sect*(国外医学 肿瘤学分册), 2003, 30(4): 283-285.

[14] BRUSA P, DOSIO F, PACCHIONI D. Pharmacokinetics of an antibody-ricin conjugate administered intraperitoneally to mice [J]. *J Pharm Sci*, 1994, 83(4): 514-519.

[15] LE G D, GORI S, LUO L, et al. Poly(N-vinylpyrrolidone)-block-poly(D, L-lactide) as a new polymeric solubilizer for hydrophobic anticancer drugs: in vitro and in vivo evaluation [J]. *J Control Release*, 2004, 99(1): 83-101.

[16] LEI Y, FUDE C, DONG M C, et al. Preparation, characterization and biodistribution of the lactone form of 10-hydroxycamptothecin (HCPT)-loaded bovine serum albumin (BSA) nanoparticles [J]. *Int J Pharm*, 2007, 340(1/2): 163-172.

[17] MARTIN L. Antibiotics: A shot in the arm [J]. *Nature*, 2004, 431(7011): 892-893.

[18] TUROS E, REDDY G S, GREENHALGH K, et al. Penicillin-bound polyacrylate nanoparticles: Restoring the activity of β -lactam antibiotics against MRSA [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17(12): 3468-3472.

[19] GREENHALGH K, TUROS E. *In vivo* studies of polyacrylate nanoparticle emulsions for topical and systemic applications [J]. *Nanomedicine*, 2009, 5(1): 46-54.

[20] SHENG J, SAMTEN B K, XIE S S, et al. Study on the specific killing activity of albumin nanoparticles containing adriamycin targeted by monoclonal antibody BDI-1 to human bladder cancer cells [J]. *Acta Pharm Sin*(药科学报), 1995, 30(9): 706-710.

[21] YOO H S, PARK T G. Folate receptor targeted biodegradable polymeric doxorubicin micelles [J]. *J Control Release*, 2004, 96(2): 273-283.

[22] PULFER S K, CICCOTTO S L, GALLO J M, et al. Distribution of small magnetic particles in brain tumor-bearing rats [J]. *J Neurooncol*, 1999, 41(2): 99-105.

[23] ALEXIOU C, ARNOLD W, KLEIN R J, et al. Locoregional cancer treatment with magnetic drug targeting [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(23): 6641-6648.

[24] ALYAUTDIN R N, TEZIKOV E B, RAMGE P, et al. Significant entry of tubocurarine into the brain of rats by absorption to polysorbate 80-coated polybutylcyanoacrylate nanoparticles: an in situ brain perfusion study [J]. *J Microencapsul*, 1998, 15(1): 67-74.

[25] GUO Y H, LI F R, GUI L, et al. The inhibitive effect of the carboplatin-Fe@C nanocage-loaded chitosan nanoparticles on the proliferation of human hepatoma cell line HepG2 [J]. *Chin J Gen Surg* (中华普通外科杂志), 2006, 15(5): 360-364.

收稿日期: 2009-08-18