

水凝胶在抗肿瘤药物中的研究进展

徐杉, 吴敬波*, 傅少志(四川医科大学附属第一医院肿瘤科, 四川 泸州 646000)

摘要: 水凝胶是具有亲水性而又不溶于水的, 并呈三维网状空间结构的一类高分子材料, 具有良好的理化性质和生物学性质, 目前在药物和生物医学领域得到广泛应用。本文将不同水凝胶在抗肿瘤药物的应用上进行了综述, 并对其发展进行展望。

关键词: 水凝胶; 肿瘤治疗; 应用; 进展

中图分类号: R943

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2016)05-0676-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.05.040

Research Progress of Hydrogels in the Field of Antitumor Drugs

XU Shan, WU Jingbo*, FU Shaozhi(Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Sichuan Medical University, Luzhou 646000, China)

ABSTRACT: Hydrogels are widely used in drug and biomedical fields due to their hydrophilicity, moderate, crosslinked, branched polymers and excellent physicochemical and biological properties. In this paper, different hydrogels used to antitumor drugs were reviewed. In addition, some suggestions for the future application research of hydrogels were given.

KEY WORDS: hydrogel; oncotherapy; application; progress

随着我国人口老龄化趋势的加剧、环境及生活方式的改变, 恶性肿瘤的发病率已呈逐年上升趋势, 肿瘤的治疗备受人们关注^[1]。化疗在目前肿瘤治疗中发挥着重要的作用, 化疗药物直接作用于肿瘤细胞, 通过蛋白沉淀、与细胞膜结合、抑制核酸合成等途径, 阻碍肿瘤细胞代谢, 诱导其凋亡^[2]。但化疗是一种全身治疗措施, 其药物缺乏肿瘤细胞的靶向性, 大部分化疗药物在杀伤肿瘤细胞的同时也损伤了正常组织细胞, 造成全身毒性反应, 而且化疗药物在肿瘤内部不能达到有效的药物浓度, 使化疗药物的抗肿瘤作用不能完全发挥, 导致疗效不理想^[3-6]。

近年来, 随着高分子聚合物在药物和生物医学中的不断发展, 将高分子聚合物和药物相结合, 形成药物控制释放体系已经受到越来越多学者关注^[7-10]。药物控制释放体系不仅能够控制药物的释放速率, 对肿瘤细胞或肿瘤组织产生靶向作用, 维持有效的药物浓度, 延长药物作用时间, 使化疗药物更好地发挥抗肿瘤作用, 改善了肿瘤化疗药物治疗的效果^[11-13]。水凝胶是近年来发展很快的一种高分子材料, 将药物装载在水凝胶中, 并将水凝胶植入体内, 原位形成类组织结构, 发挥应有的生物学物理学作用, 使其成为一种药物控

制释放体系, 从而大大增强治疗效果, 并显著改善不良反应^[14-20]。

1 水凝胶特性

水凝胶是线性高分子链通过交联形成三维网状空间结构, 具有杰出吸取水分能力(从自身干重的 10%到几千倍吸水量)却不溶于水的一类高分子材料。它具有环境敏感性, 良好的生物相容性, 生物可降解和对多种刺激有响应等特点。此外, 水凝胶的表面蛋白和细胞黏附很小, 含有的大量水与充盈有大量水性液体的机体组织非常相似, 柔软、润湿的表面以及与组织的亲和性大大减少了对人体的刺激。大多数制作水凝胶的材料无毒。根据对外界刺激的响应, 水凝胶可分为普通水凝胶和智能水凝胶, 前者对环境的变化不敏感, 后者受到 pH、温度、光电等影响, 凝胶体积及性状可以发生改变。这些水凝胶目前已广泛应用于组织工程、药物传输等领域^[18, 21-23]。笔者按照智能水凝胶种类、性质综述了近年来不同水凝胶在肿瘤药物方面的应用, 并对其发展进行展望。

2 水凝胶的分类及抗肿瘤应用

目前智能水凝胶应用到抗肿瘤治疗中有很多, 包括温度敏感性水凝胶、pH 敏感性水凝胶、温度 pH 双敏感性水凝胶、磁场响应性水凝胶等。

作者简介: 徐杉, 男, 硕士, 医师 Tel: 15298293545
Tel: 13980257136 E-mail: wjb6147@163.com

E-mail: adoif_d_alex@163.com

*通信作者: 吴敬波, 男, 硕士, 教授

2.1 温度敏感凝胶在抗肿瘤药物中的应用

温度敏感性水凝胶是指能随着环境温度变化, 体积发生改变的水凝胶, 这种凝胶具有一定比例的疏水和亲水基团, 温度的变化可影响这些基团的疏水作用以及大分子链间的氢键作用, 从而使凝胶结构改变, 发生体积变化。其体积发生变化的温度称为“低临界相变温度(lower critical solution temperature, LCST)”。这类水凝胶低于这个温度, 凝胶在水溶液中溶胀, 当温度升高至 LCST 时, 凝胶发生收缩。它的这种独特性能可作为药物载体, 在低温条件下与药物结合后注射到体内, 通过体温形成凝胶, 使其成为一个药物缓释系统, 这样不仅可以简化医疗手段, 同时降低患者痛苦^[24]。

Cheng 等^[25]将紫杉醇载入到 PELG-PEG-PELG 温敏性水凝胶中, 这种水凝胶临界溶解温度低, 在降解后不会产生酸性微环境, 此外这种水凝胶的凝胶性可以被不同疏水或亲水氨基酸的共聚作用调整, 使得这种具有溶胶-凝胶特性的水凝胶成为一种理想的载药体系。将药物在体外与液态水凝胶融合, 注射到肿瘤组织中, 在体温作用下形成水凝胶并持续释放药物可以超过 21 d。这种聚合物水凝胶不仅具有良好的生物相容性, 明显延长药物持续释放时间, 还可以有效抑制肿瘤的生长, 并且没有明显的全身不良反应。

Liu 等^[26]制备了含有阿糖胞苷的 PLGA-PEG-PLGA 温敏性水凝胶。此水凝胶由聚己丙酰胺和聚乳酸聚合而成, 这种嵌段共聚物是温敏水凝胶中的一种, 利用温敏性水凝胶特性, 将药物在体外与液态水凝胶融合, 注射到肿瘤组织后, 在体温作用下将药物包裹成凝胶, 持续将药物传递到目标区域可以超过 10 d, 同时增加了药物对组织的渗透性。

Chen 等^[27]通过将平阳霉素装载在壳聚糖/甘油磷酸钠(CS/GP)温敏性水凝胶上。这种具有壳聚糖和甘油磷酸钠、可在中性条件下保持稳定的溶液状态, 为该系统加载蛋白质类的药物甚至活的细胞提供了便利条件, 而且具有温度敏感性, 可以形成一个局部药物缓释体系。在室温下将药物与液态水凝胶融合, 并将其注射到体内, 在体温条件下形成凝胶, 当注射到血管中, 这种半固体栓塞可以闭塞血管, 减少对目的组织的营养, 并持续延长释放平阳霉素(体外 12 d, 体内 18 d), 达

到一个有效的药物浓度。将这类给药方式用于肿瘤的治疗, 不仅可以堵塞血管减少肿瘤组织的营养, 还能提高药物对肿瘤的药效, 同时也减少了其他正常组织的不良反应, 是一种理想的治疗方式。

Cheng 等^[28]将顺铂与聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)-羧甲基壳聚糖水凝胶结合。聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)是一种典型的温度敏感聚合物, 在温度的控制下水凝胶发生溶胀和收缩反应; 羧甲基壳聚糖具有良好的水溶性、成膜性和极强的重金属螯合能力。将二者结合形成的水凝胶具有良好的大孔结构与溶胀能力, 这种无毒、具有生物相容性的水凝胶不仅可以避免顺铂不良反应, 作为载体还可以将药物输送到靶区域, 并持续释放顺铂超过 16 d。

此类水凝胶与不同肿瘤药物结合的研究也很多, 利用温度敏感性不仅可以靶向地将药物传输到目标区域, 形成一个药物的存储中心, 稳定、持续地释放药物到目的组织中, 提高靶组织药物浓度, 增加药效, 同时减少了其他正常组织器官的药物毒性。如 Soni 等^[29]将依托泊苷装载到泊咯沙姆; Chang 等^[30]将托泊替康嵌入 PLGA-PEG-PLGA 温敏性水凝胶上等等都取得了理想的结果, 这些都为温敏性水凝胶的应用带来了新的方法。

2.2 pH 敏感性水凝胶在抗肿瘤药物中的应用

pH 敏感性水凝胶是指水凝胶体积随外界环境 pH 值、离子强度变化而变化的高分子凝胶。这类凝胶中含有大量易水解或质子化的酸、碱基团, 如羧基和氨基。这些基团的解离受外界 pH 的影响, 当外界 pH 变化时, 这些基团的解离程度相应改变, 造成内外离子浓度改变, 另外这些基团的解离还会破坏凝胶内相应的氢键, 使凝胶网络的交联点减少, 造成凝胶网络结构发生变化, 引起水凝胶溶胀度的变化。利用这种性质可以方便地调节和控制凝胶内药物的扩散和释放速率^[31]。

Sun 等^[32]通过将丙烯酸嫁接到半纤维素, 形成半纤维素 pH 敏感性水凝胶。半纤维素是由几种不同类型的单糖构成的异质多聚体, 具有无毒、生物可降解性、亲水性、高物质渗透性及良好的智能回弹性等优点。这种水凝胶可以在 pH 1.5 时吸收水分, 在 pH 7.4~10 时候将其释放出来。阿司匹林在近年的研究中发现, 可通过抑制环氧合酶, 诱导一氧化碳合酶, 抑制亚硝酸盐介导的 DNA 损伤, 降低生存素, 抑制核转录因子, 蛋白酶体以

及钙激活中性蛋白酶体基因的表达等机制发挥抗肿瘤作用^[33]。将阿司匹林装载到半纤维素水凝胶后发现,在 pH 7.4 的环境下,85%的药物可以持续释放达 5~6 h。叶青等^[34]利用自由基聚合成功制备了一系列丙烯酸和丙烯酰胺共聚接枝半纤维素水凝胶。将阿司匹林与其结合后发现,药物在模拟胃液中的释药速率较慢,而在模拟肠液中的释药速率明显快于模拟胃液,释放时间为 12 h 时,其累积释药率最大能达到 90%左右,显示出优异的缓释性。

Islam 等^[35]将壳聚糖、聚乙烯醇在正硅酸乙酯反应下生成壳聚糖-聚乙烯醇 pH 敏感性水凝胶。壳聚糖水凝胶是一种可以被体内酶代谢、具有良好的生物相容性、可降解性以及组织黏附性的高分子物质且具有 pH 敏感性,是一种新型药物载体。但是壳聚糖水凝胶脆性大,力学性能欠佳,限制了其应用;聚乙烯醇是一种用途相当广泛的无毒、水溶性高分子聚合物,二者结合后,可以改善水凝胶凝胶力学性能与溶胀性等性能;地塞米松与其他糖皮质激素一样,具有抗炎、抗内毒素、增强应激反应等药理作用,目前应用于一些激素依赖肿瘤中。将地塞米松装载到此水凝胶后发现,当 pH 6.8 时,90.6%药物可以从水凝胶中持续释放超过 7 h。同样的,Islam 等^[36]将阿司匹林装载到壳聚糖-聚乙烯醇水凝胶中也发现,在 pH 6.8 时,83.25%药物可以从水凝胶中释缓慢放出来超出 7 h。

此外,Wang 等^[37]先将地塞米松磷酸嵌入分子印迹聚合物纳米微球中,再将这个聚合物装载在一种 pH 温敏性水凝胶上,使其成为一种可以抑制炎症反应的生物传感器。由于炎症反应可以导致酸性环境,这种 pH 敏感性水凝胶可以在 pH 6.0~7.4 时快速释放出药物,达到抑制炎症的作用,这种不同的方法都为 pH 敏感性水凝胶在抗肿瘤药物的应用上带来了新的思路。

2.3 温度-pH 双敏感性水凝胶在抗肿瘤药物中的应用

随着水凝胶技术的发展和人们对于药物缓控释精密度要求的不断提高,多重敏感性水凝胶受到了越来越多的关注。特别是兼具温度和 pH 双敏感性水凝胶。温度和 pH 值是生理、生物和化学系统中的 2 个重要因素,并且这 2 个因素容易被控制。温度-pH 双敏感性水凝胶由温度敏感和 pH 值

敏感 2 个部分的亲水性聚合物网络组成,制备这种凝胶的材料通常为 2 种及以上的单体或聚合物,一种对温度有响应,而另一种对 pH 值有响应。

Huynh 等^[38]将苯丁酸氮芥装载在四臂聚乙二醇-聚氨基甲酸酯聚合物水凝胶中。聚乙二醇是一种 pH 中性、无毒、水溶性良好的亲水聚合物;聚氨基甲酸酯也是一种具有良好亲水性和生物兼容性的聚合物,且随环境温度及 pH 的变化发生可逆性的膨胀-收缩的一种水凝胶。通过加成聚合反应将二者合成为嵌段共聚物,将得到的共聚物和药物一起溶于水溶液,通过聚合物的交联将药物包埋在聚合物内。随后注射到目标组织内部或周边,受到体温和 pH 的影响(37 °C, pH 7.4)后,形成不流动的凝胶吸附在组织上,随后水凝胶中的药物以自由扩散的形式向外恒速释放超过 14 d,随后水凝胶逐步溶解。

Seo 等^[39]制备出载有粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子与环磷酰胺的壳聚糖水凝胶。壳聚糖水凝胶是一种可以被体内酶代谢、具有良好的生物相容性、可降解性以及组织黏附性的高分子物质。它的作用原理是将壳聚糖完全溶解后,将药物添加到溶液中,并吸附在壳聚糖上,通过注射器,将混合液传输到肿瘤组织内部,在体温和生理 pH(37 °C, pH 7.4)作用下形成水凝胶。随后药物从水凝胶中不断解吸释放到肿瘤组织可以超过 7 d,随后水凝胶逐渐被体内酶清除。这种药物传输的方式不仅增加药物对肿瘤细胞的靶向性,提高了药物对肿瘤细胞的杀伤作用。与粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子连用还可以引起肿瘤特异性 CD8⁺ T 细胞的免疫反应,从而增强机体抗肿瘤免疫力,引起肿瘤细胞凋亡,肿瘤消退,并且没有严重的系统毒性。

Lo 等^[40]将表柔比星装载在普朗尼克-聚丙烯酸 pH、温度敏感性水凝胶上。普朗尼克具有无毒、无刺激、无免疫原性、可溶于体液、温度敏感性等优点;而聚丙烯酸也具有有良好的生物黏附性,且具有优越的反应性能及其特有的 pH 敏感性,二者结合后成为一种理想的药物缓释体系。将药物在体外与液态水凝胶融合,通过口服混合液后,在体内温度、pH 值分别达到 37 °C、6.8 时形成凝胶。这种具有良好的胶凝时间、生物黏附、可降解的水凝胶,可以将药物传递给与之凝胶条件相似的结肠,并在肠道至少保留 12 h,持续释放出

药物。

Huynh 等^[41]制备出由聚 β -氨基甲酸酯与聚乙二醇组成的 pH、温度敏感性水凝胶,并将阿霉素嵌入其中。聚乙二醇是一种水溶性高、无毒、生物相容性好、易结晶的生物医学和药学材料;聚 β -氨基甲酸酯是一种无毒、有良好的物理交联结构、同时具有良好的温度敏感性的阳离子聚合物。二者结合后形成一种无毒、降解率低、同时具有 pH-温度敏感性的有前景的药物缓释系统。药物在体外与聚合物水溶液混合,注射到体内后,在生理条件下(体温 37 °C, pH 7.4)快速形成凝胶,随后逐步释放出药物可达 5 周。

这种水凝胶受到温度与 pH 双重刺激,更能适应人体体液这种复杂的环境。此外应用 2 种及 2 种以上的材料,通过它们之间相互作用,不仅可以提高水凝胶的机械强度,增加生物黏附性,还能提升缓控释精密度,是一种很有前景的药物缓释载体。

2.4 磁场敏感性水凝胶在抗肿瘤药物中的应用

磁场敏感性水凝胶是一类具有良好磁场响应特性的聚合物-无机磁性粒子复合材料。赋予水凝胶磁场响应特性的功能组分多为无机磁性粒子,最常见的有 Fe_3O_4 、 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 等金属氧化物 CoFe_2O_4 以及等铁酸盐类物质^[42]。它的原理是将药物与磁性粒子包埋在凝胶骨架中,通过外加磁场(铁磁材料被加热而使凝胶的局部温度上升,导致凝胶膨胀或收缩)使药物脉冲释放。外加磁场的强度和频率、共聚物的组成、磁性粒子的磁强度和方向性等均可影响药物释放速度^[43]。

Liu 等^[44]研究了化学交联的明胶/ Fe_3O_4 磁场响应性凝胶对药物的缓释作用,他将维生素 B_{12} 载入其中。维生素 B_{12} 作为辅酶参与了嘌呤和嘧啶的合成,它们的不平衡可能影响核酸代谢,并且造成 DNA 的合成与修复障碍,进而参与了致癌的过程,提高组织维生素 B_{12} 浓度可预防肿瘤的发生^[45]。将药物与聚乙烯醇、 Fe_3O_4 磁性粒子通过冻融循环混合后,在体外实验发现,在没有外加磁场时,凝胶体系中的磁性粒子之间没有相互作用,凝胶的孔径和孔隙率都较大,药物的释放速率较快,而应用外加磁场后,磁性粒子由于彼此之间的相互作用而发生聚集,导致聚合物网链运动,凝胶网络的孔径和孔隙率减小,药物的扩散受到阻滞,减慢了药物的释放。

Zhang 等^[46]在对膀胱癌的研究中发现,将卡介苗装载到由壳聚糖、 β -甘油磷酸钠和 Fe_3O_4 组成的磁性温敏水凝胶,可以增强药物的靶向性,延长药物的释放,最终提高抗肿瘤的作用。卡介苗通过局部免疫起到抗肿瘤作用,目前在膀胱癌中有很好的疗效;壳聚糖-甘油磷酸钠是一种可降解、无毒、孔径大的可注射温度敏感性水凝胶,是目前很有前景的一种药物传输体系。将药物在体外与液状水凝胶混合后,注射到膀胱后,通过体外磁场作用于水凝胶中的磁性粒子,将注射到膀胱的液体水凝胶引导到特定区域,并在体温的作用下形成凝胶。药物在之后的 48 h 中持续释放出来,随后水凝胶被降解。这种载有卡介苗的磁性温度敏感性的水凝胶相比于直接注射药物的形式,明显延长了药物在膀胱停留时间,增强了药物的抗肿瘤作用。

魏亚超等^[47]制备了含磁性纳米粒的 PLGA-PEG-PLGA 温敏水凝胶,并将曲克芦丁嵌入其中。磁流体是指经表面活性剂处理的磁性纳米粒子均匀分散在基液中形成磁性胶体溶液。在交变磁场中磁流体会吸收磁场的能量而产热,目前已被用于肿瘤的热疗研究。纳米级的磁流体不仅产热性能稳定,生物相容性较好,而且急性毒性低;PLGA-PEG-PLGA 这种三嵌段共聚物是温敏水凝胶中的一种,它可以在体内自行降解并具有良好的生物相容性。将药物和纳米级的磁流体在体外与液体状水凝胶混合,注射到体内后,通过体外交变磁场可以使磁性温敏水凝胶升温并达到相变温度而发生相变,当撤去交变磁场后,温度下降,磁性温敏水凝胶又可重新恢复到原来的溶液状态。这样就可以在体外通过交变磁场控制磁性温敏水凝胶的温度来控制水凝胶的收缩与溶胀,进而控制药物的释放,使其按照患者的病情需要进行脉冲式释放。

磁场敏感性水凝胶由于独特的磁场响应特性,作为药物传输系统具有良好的应用前景。但是这类水凝胶的研究目前还处于初步阶段,水凝胶的结构均匀性、快速响应特性、物理化学稳定性等还需要进一步完善。

2.5 其他水凝胶在抗肿瘤药物中的应用

闫宏吉^[48]等将透明质酸和 IV 型胶原中的活性肽段通过化学交联的方法制备出可注射的水凝胶,并将 nodal 受体 *cripto-1* 的封闭抗体接枝到水

凝胶的骨架上。这种以源自胚胎微环境中的透明质酸分子为基本骨架材料构建的可注射水凝胶系统具有可控的力学性能、通透性良好、疏松多孔结构等特点，而且不损伤正常的组织器官，并能在肿瘤组织局部形成逆转肿瘤的微环境。将液态凝胶注射到小鼠肿瘤部位后，在瘤体内固化形成不溶的胶体，局部形成逆转肿瘤的微环境，促进细胞凋亡，降低细胞侵袭，显示出杰出的抗肿瘤效果，在注射后 10 d 水凝胶逐步降解。这种类型的水凝胶为肿瘤的治疗开辟了新的途径。

王慧等^[49]对壳聚糖水凝胶研究发现，这类水凝胶本身对肿瘤在体内外的生长具有一定抑制作用。壳聚糖水凝胶是一种可以被体内酶代谢、具有良好的生物相容性、可降解性以及组织黏附性的高分子物质，但壳聚糖在水中的溶解性差，且在酸溶液中不稳定，这在很大程度上限制了它的应用。然而壳聚糖基水凝胶可以改善壳聚糖在液体环境中的稳定性，并且表现出对温度或 pH 的敏感性。通过实验证明凝胶能轻微抑制肿瘤细胞的体外生长，提高荷瘤小鼠免疫器官指数和细胞因子水平，显著抑制荷瘤小鼠体内肿瘤组织的生长。这种本身具有抗肿瘤药物特性的水凝胶，可能会使凝胶系统在抗肿瘤的治疗中发挥重要的角色。

Koehler 等^[50]装载地塞米松在含有马来酰亚胺的水凝胶中，并通过狄尔斯-阿尔德反应控制药物的释放。这种利用狄尔斯-阿尔德反应制备的聚

合物，不需要催化剂，也不生成副产物，且水溶液对该反应有促进作用，该反应特别适合于水凝胶的合成。将载有药物的水凝胶用于人间充质干细胞，发现受到狄尔斯-阿尔德反应控制后，药物可以持续释放至靶区域超过 21 d，释放的药物浓度非常利于成骨细胞的分化。这种方式为我们将地塞米松用于骨肿瘤的治疗带来了新的思路。

Moysan 等^[51]制作了一种具有纳米颗粒结构的水凝胶，他先将吉西他滨密封在脂质纳米胶囊中，随后通过脂质纳米胶囊的浓度自发形成凝胶，其凝胶反应迅速不需要模板或凝胶因子。将药物装载在这类水凝胶中，可以通过注射的方式将载有药物的纳米颗粒传递到肿瘤组织，在其内部或周边自发的形成水凝胶，药物可持续释放对肿瘤细胞造成杀伤超过 1 周，并逐步溶解。这种方式为吉西他滨的应用提供了新的途径。

其他类型如葡萄糖响应性水凝胶、蛋白基水凝胶、光敏感性水凝胶在药物的传输中也发挥着重要作用。这些通过不同刺激引起水凝胶变化、最终达到控制药物释放的凝胶体系，目前仍然有许多要解决的问题，比如在人体复杂环境中，这些水凝胶受到刺激后的响应时间长短、机械强度强弱、降解途径及产物对人体有无危害等等。随着研究的不断进展，相信这些在今后的肿瘤治疗中可能会有更新的突破。

以上凝胶分类及应用整理见表 1。

表 1 不同水凝胶在抗肿瘤药物中的应用

Tab. 1 The application of different hydrogels in anti-cancer drugs

响应类型	聚合物基质	药 物	持续时间	参考文献
pH 敏感性	半纤维素接枝聚丙烯酸	阿司匹林	12 h	[34]
	壳聚糖-聚乙烯醇	地塞米松/阿司匹林	7 h	[35]
	聚丙烯酸	泼尼松龙	5 h	[52]
温度敏感性	聚丙位己内酯谷氨酸	紫杉醇	21 d	[25]
	壳聚糖/甘油磷酸钠	平阳霉素	18 d	[27]
	聚乳酸共聚物	阿糖胞苷	10 d	[26]
	聚(N-异丙基丙烯酰胺)-羧甲基壳聚糖	顺铂	16 d	[28]
pH-温度敏感性	四臂聚乙二醇-聚氨基甲酸酯	苯丁酸氮芥	14 d	[38]
	普朗尼克-聚丙烯酸	表柔比星	12 h	[40]
	聚β-氨基甲酸酯/聚乙二醇	阿霉素	35 d	[41]
磁场敏感性	壳聚糖/β-甘油磷酸钠/Fe ₃ O ₄	卡介苗	48 h	[46]
葡萄糖敏感性	丙烯酰胺与葡萄糖烯丙基酰胺	阿司匹林	8 h	[53]
电场敏感性	聚吡咯/聚乳酸共聚物	柔红霉素	7 d	[54]

3 总结与展望

恶性肿瘤已经成为全世界人类最大的致死原因，发病率与死亡率均呈持续上升趋势。化疗药物由于缺乏靶向性，产生严重的不良反应限制了

其在临床的应用。随着高分子聚合物的不断发展，水凝胶作为一种高分子材料用于药物传输已经获得长足的进步，将化疗药物与之结合已经成为目前肿瘤防治的热点之一。但是将载药水凝胶用于

临床仍然有许多需要改进的地方。首先,一些水凝胶制作工艺复杂,制作过程繁琐,并不利于大规模生产,如水凝胶的制作过程需不断的加入不同类型、剂量的交联剂,大量生产时,这些溶剂能否分布均匀?有些水凝胶则需要反复冻融等也为水凝胶的制备带来了难题;其次,制作水凝胶过程中需要使用一些有机溶剂或交联剂,如硼酸、环氧氯丙烷、重金属盐等,这些添加剂反应不完全而残留在体内对人体可能会产生毒害作用,而且水凝胶在体内分布、降解途径及降解产物对组织器官的影响,目前还不清楚,还需要进一步的探索;再次,不少水凝胶材料存在性能不稳定、响应速率慢、生物降解、生物相容性差和机械强度差等缺点;此外,水凝胶的消毒也将是我们面临的难题。因此,在今后的研究中需要不断探索解决这些问题,使水凝胶作为抗肿瘤药物载体更好地应用于临床,为治疗恶性肿瘤做出贡献。

REFERENCES

- [1] JEMAL A, BRAY F, CENTER M M, et al. Global cancer statistics [J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] MUGGIA F M. Concepts, Clinical Developments, and Therapeutic Advances in Cancer Chemotherapy [M]. Springer Science & Business Media: 2012.
- [3] HU C M, ZHANG L. Nanoparticle-based combination therapy toward overcoming drug resistance in cancer [J]. *Biochemical Pharmacol*, 2012, 83(8): 1104-1111.
- [4] FAJE A T, NACHTIGALL L, WEXLER D, et al. Central diabetes insipidus: a previously unreported side effect of temozolomide [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(10): 3926-3931.
- [5] LI Y, KLIPPEL Z K, SHIH X, et al. Effect of timing of pegfilgrastim administration on absolute neutrophil count (ANC) trajectory among cancer patients (pts) receiving myelosuppressive chemotherapy (chemo) [C]. 2015 ASCO Annual Meeting Proceedings, 2015: e20674.
- [6] KAMEN C, TEJANI M A, CHANDWANI K, et al. Anticipatory nausea and vomiting due to chemotherapy [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014(722): 172-179.
- [7] MOHANTY A K, DILNAWAZ F, MOHANTA G P, et al. Polymer-drug conjugates for targeted drug delivery. in targeted drug delivery: concepts and design [M]. Springer, 2015: 389-407.
- [8] CUI J, YAN Y, WANG Y, et al. Templated assembly of pH-labile polymer-drug particles for intracellular drug delivery [J]. *Adv Func Mater*, 2012, 22(22): 4718-4723.
- [9] DU J Z, DU X J, MAO C Q, et al. Tailor-made dual pH-sensitive polymer-doxorubicin nanoparticles for efficient anticancer drug delivery [J]. *J Am Chem So*, 2011, 133(44): 17560-17563.
- [10] CHACKO R T, VENTURA J, ZHUANG J, et al. Polymer nanogels: a versatile nanoscopic drug delivery platform [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, 64(9): 836-851.
- [11] ALLEN T M, CULLIS P R. Liposomal drug delivery systems: from concept to clinical applications [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2013, 65(1): 36-48.
- [12] BERNKOP-SCHNÜRCH A, DÜNNHAUPT S. Chitosan-based drug delivery systems [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2012, 81(3): 463-469.
- [13] MODI S A, GAIKWAD P, BANKAR V, et al. Sustained release drug delivery system: a review [J]. *IJPRD*, 2011, 2(12): 147-159.
- [14] QIU Y, PARK K. Environment-sensitive hydrogels for drug delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 53(3): 321-339.
- [15] MATRICARDI P, DI MEO C, COVIELLO T, et al. Interpenetrating polymer networks polysaccharide hydrogels for drug delivery and tissue engineering [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2013, 65(9): 1172-1187.
- [16] BERTZ A, WÖHL-BRUHN S, MIETHE S, et al. Encapsulation of proteins in hydrogel carrier systems for controlled drug delivery: Influence of network structure and drug size on release rate [J]. *J Biotechnol*, 2013, 163(2): 243-249.
- [17] LEE S C, KWON I K, PARK K. Hydrogels for delivery of bioactive agents: a historical perspective [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2013, 65(1): 17-20.
- [18] HOFFMAN A S. Hydrogels for biomedical applications [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, 64(1): 18-23.
- [19] JIANG Y, CHEN J, DENG C, et al. Click hydrogels, microgels and nanogels: emerging platforms for drug delivery and tissue engineering [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(18): 4969-4985.
- [20] HUEBSCH N, KEARNEY C J, ZHAO X, et al. Ultrasound-triggered disruption and self-healing of reversibly cross-linked hydrogels for drug delivery and enhanced chemotherapy [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(27): 9762-9767.
- [21] MALLIKARJUNA C, BHASKAR V H, KUMAR J M, et al. Review on hydrogel-A novel carrier [J]. *Pharmatutor*, 2014, 2(6): 42-51.
- [22] KALSHETTI P P, RAJENDRA V B, DIXIT D N, et al. Hydrogels as a drug delivery system and applications: a review [J]. *Int J Pharm Pharm Sci*, 2012, 4(1): 1-7.
- [23] VASHIST A, VASHIST A, GUPTA Y, et al. Recent advances in hydrogel based drug delivery systems for the human body [J]. *J Mater Chem B*, 2013, 2(2): 147-166.
- [24] LI Z Q, GUAN J J. Thermosensitive hydrogels for drug delivery [J]. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2011, 8(8): 991-1007.
- [25] CHENG Y, HE C, DING J, et al. Thermosensitive hydrogels based on polypeptides for localized and sustained delivery of anticancer drugs [J]. *Biomaterials*, 2013, 34(38): 10338-10347.
- [26] LIU J, JIANG Y, CUI Y, et al. Cytarabine-AOT catanionic vesicle-loaded biodegradable thermosensitive hydrogel as an efficient cytarabine delivery system [J]. *Int J Pharm*, 2014, 473(s1/2): 560-571.
- [27] CHEN F, SONG S, WANG H, et al. Injectable chitosan thermogels for sustained and localized delivery of pingyangmycin in vascular malformations [J]. *Int J PHarm*, 2014, 476(1/2): 232-240.
- [28] CHENG C, XIA D, ZHANG X, et al. Biocompatible poly(N-isopropylacrylamide)-g-carboxymethyl chitosan hydrogels as carriers for sustained release of cisplatin [J]. *J Mater Sci*, 2015, 50(14): 4914-4925.
- [29] SONI G, YADAV K S. High encapsulation efficiency of poloxamer-based injectable thermoresponsive hydrogels of etoposide [J]. *Pharm Dev Technol*, 2013, 19(6): 651-661.
- [30] CHANG G, CI T, YU L, et al. Enhancement of the fraction of the active form of an antitumor drug topotecan via an injectable hydrogel [J]. *J Control Release*, 2011, 156(1): 21-27.
- [31] PETERSON D S. pH-Sensitive Hydrogel [M]. NewYork:

- Springer, 2014: 1-5.
- [32] SUN X F, WANG H H, JING Z X, et al. Hemicellulose-based pH-sensitive and biodegradable hydrogel for controlled drug delivery [J]. Carbohydr Polym, 2013, 92(2): 1357-1366.
- [33] LI S, YAN H, HUANG Z K. Effect and mechanism of action of aspirin induced apoptosis of human cervical cancer cell lines Hela [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2012, 32(9): 675-678.
- [34] YE Q, SUN X F, JING Z X, et al. Preparation of pH-sensitive hydrogels based on hemicellulose and its drug release property [J]. Mod Chem Ind(现代化工), 2012, 32(5): 62-66.
- [35] ISLAM A, YASIN T. Controlled delivery of drug from pH sensitive chitosan/poly (vinyl alcohol) blend [J]. Carbohydr Polym, 2012, 88(3): 1055-1060.
- [36] ISLAM A, YASIN T, BANO I, RIAZ M. Controlled release of aspirin from pH-sensitive chitosan/poly(vinyl alcohol) hydrogel [J]. J Appl Polym Sci, 2012, 124(5): 4184-4192.
- [37] WANG C, JAVADI A, GHAFARI M, et al. A pH-sensitive molecularly imprinted nanospheres/hydrogel composite as a coating for implantable biosensors [J]. Biomaterials, 2010, 31(18): 4944-4951.
- [38] HUYNH C T, NGUYEN M K, HUYNH D P, et al. pH/temperature-sensitive 4-arm poly(ethylene glycol)-poly(amine urethane) copolymer hydrogels [J]. Polymer, 2010, 51(17): 3843-3850.
- [39] SEO S H, HAN H D, NOH K H, et al. Chitosan hydrogel containing GM-CSF and a cancer drug exerts synergistic anti-tumor effects via the induction of CD8+ T cell-mediated anti-tumor immunity [J]. Clin Exp Metastasis, 2009, 26(3): 179-187.
- [40] LO Y L, HSU C Y, LIN H R. pH- and thermo-sensitive pluronic/poly(acrylic acid) in situ hydrogels for sustained release of an anticancer drug [J]. J Drug Target, 2013, 21(1): 54-66.
- [41] HUYNH C T, NGUYEN M K, KIM J H, et al. Sustained delivery of doxorubicin using biodegradable pH/temperature-sensitive poly(ethylene glycol)-poly(β -amino ester urethane) multiblock copolymer hydrogels [J]. Soft Matter, 2011, 7(10): 4974-4982.
- [42] RAO S Q, XU Z S, LU G H. Preparation and application of magnetic sensitive hydrogel [J]. New Chem Materials(化工新型材料), 2013, 41(11): 187-189.
- [43] LIAO P, CHEN Y Z, LYU Z F. Application of intelligent hydrogels for drug pulstile controlled release [J]. Chin J Mod Drug Appl(中国现代药物应用), 2009, 3(18): 180-182.
- [44] LIU T Y, HU S H, LIU T Y, et al. Magnetic-sensitive behavior of intelligent ferrogels for controlled release of drug [J]. Langmuir, 2006, 22(14): 5974-5978.
- [45] SONG Y Q M, MANSON J E, LEE I M, et al. Effect of combined folic acid, vitamin B6, and vitamin B12 on colorectal adenoma [J]. J Natl Cancer Inst, 2012, 104(20): 1562-1575.
- [46] ZHANG D, SUN P, LI P, et al. A magnetic chitosan hydrogel for sustained and prolonged delivery of Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of bladder cancer [J]. Biomaterials, 2013, 34(38): 10258-10266.
- [47] 魏亚超. 磁性温敏水凝胶的制备和应用[D]. 河北北方学院, 2011.
- [48] 闫宏吉. 用于肿瘤逆转的新型可注射生物活性水凝胶材料的研究[D]. 哈尔滨工业大学, 2007.
- [49] WANG H, SONG F L, LIU W S, et al. Effects of a chitosan-based hydrogel on tumor growth *in vitro* and *in vivo* study [J]. Periodic Ocean Univ China(中国海洋大学学报: 自然科学版), 2015, 57(3): 87-92.
- [50] KOEHLER K C, ALGE D L, ANSETH K S, et al. A Diels-Alder modulated approach to control and sustain the release of dexamethasone and induce osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells [J]. Biomaterials, 2013, 34(16): 4150-4158.
- [51] MOYSAN E, GONZÁLEZ-FERNÁNDEZ Y, LAUTRAM N, et al. An innovative hydrogel of gemcitabine-loaded lipid nanocapsules: when the drug is a key player of the nanomedicine structure [J]. Soft Matter, 2014, 10(11): 1767-1777.
- [52] BILIA A, CARELLI V, COLO G D, et al. *In vitro* evaluation of a pH-sensitive hydrogel for control of GI drug delivery from silicone-based matrices [J]. Int J Pharm, 1996, 130(1): 83-92.
- [53] XI Y, LI L, TAN Y. Synthesis and the drug release properties of poly(acrylamide-co-glycosylallylamide) hydrogels [J]. J Biomed Eng(生物医学工程学杂志), 2007, 24(3): 603-606.
- [54] GE J, NEOFYTOS E, CAHILL T J, et al. Drug release from electric-field-responsive nanoparticles [J]. Acs Nano, 2012, 6(1): 227-233.

收稿日期: 2015-08-16

(上接第 666 页)

头孢西丁为头霉素抗菌药物,其抗菌作用类似于二代头孢菌素,说明书和文献报道不良反应有消化道反应(肠炎、恶心等)、血液系统反应(血栓性静脉炎、血细胞减少)以及过敏反应(皮疹、瘙痒、呼吸困难、嗜酸性粒细胞增多等),实验室检查异常(一过性转氨酶及胆红素升高)。以“cefoxitin and liver injury”、“cefoxitin and DILI”为检索词检索 PubMed 数据库,1989 年 Takegosh 等报道头孢西丁的过敏反应可致轻度肝功能障碍,未检索到头孢西丁引起 DILI 的相关报道。以“头孢西丁钠和肝损伤”、“头孢西丁钠和药物性肝损伤”为检索词检索中国知网(CNKI)期刊全文数据库、万方数据、维普期刊资源整合服务平台等,均没有

检索到头孢西丁钠引起 DILI 的相关报道。以相同方式检索其他头霉素类药物,未见其他头霉素类药物致 DILI 的报道。相较于头霉素类药物,其他头孢菌素类药物致 DILI 的报道比较多见,如江红接报道头孢哌酮舒巴坦钠,邵晓冬等报道头孢氨苄,陈英杰等报道头孢拉定,张俊忠等报道头孢曲松等。

本病例提醒临床医师,需关注头孢西丁钠引起的 DILI,用药过程中严密观察病情变化,一旦发现患者出现 DILI 后及时停用药物,并给予保肝治疗,且用药前需详细询问患者过敏史,对头孢类过敏者禁用。本例患者停用头孢西丁钠后积极保肝治疗,患者疾病好转。

收稿日期: 2015-12-07