

· 药学前沿 ·

## 新型药物递送系统研究新进展

武 曲, 霍美蓉, 周建平\*

(中国药科大学药剂学教研室, 南京 210009)

**摘 要** 近年来现代药剂学发展迅速, 新型药物递送系统成为药剂学领域的研究热点和难点。新型药物传递系统对于减少药物不良反应、提高药物疗效、保障用药安全具有重要意义, 尤其在国外已成为药物制剂领域一新的研究方向和市场走向。本文就有机药物递送系统、无机药物递送系统以及生物药物递送系统的最新研究进展进行了综述。

**关键词** 现代药剂学; 药物递送系统; 有机药物; 无机药物; 生物药物

**中图分类号** R944 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2013)02-0097-08

## Advances on novel drug delivery system

WU Qu, HUO Meirong, ZHOU Jianping\*

Department of Pharmaceutics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

**Abstract** Modern pharmaceutics has undergone a rapid development in recent years. For the significance of reducing adverse drug reaction, improving drug efficiency and ensuring safety of drugs, novel drug delivery system (DDS) shows expansive foreground. The latest advances on modern pharmaceutics including organic drug DDS, inorganic drug DDS and biopharmaceutics DDS, are reviewed in this paper.

**Key words** modern pharmaceutics; drug delivery system; organic drug; inorganic drug; biopharmaceutics

药物递送系统(DDS)系采用多学科的手段将药物有效地递送到目的部位, 从而调节药物的代谢动力学、药效、毒性、免疫原性和生物识别等。相对于传统制剂, 新型 DDS 具有以下优势: ①提高药物稳定性、减少药物降解; ②改善药物体内分布, 提高靶区药物浓度, 降低药物不良反应; ③实现药物定位、定时和靶向释放等。DDS 对减少药物的治疗剂量、降低药物毒性、提高药物治疗指数具有重要的意义。本文根据药物的性质特点, 分别就有机药物递送系统、无机药物递送系统以及生物药物递送系统的最新研究进展进行综述。

## 1 有机药物递送系统

有机药物统称化学合成药, 系结构较简单的化合物或具有一定基本结构的天然产物为原料, 经过一系列反应过程制得的对人体具有预防、治疗及诊断作用的原料药。目前, 有机药物除了传统的剂型, 如片剂、胶囊剂、溶液剂、软膏剂等, 其新型 DDS 的研究已成为研究和开发的热点, 并有不少产品已顺利进入临床研究阶段或成功进

入市场。

## 1.1 微(纳)米递送系统

微(纳)米递送系统可以提高药物疗效并且减少不良反应。普通纳米给药系统主要包括脂质体、纳米粒、胶束等。目前针对肿瘤药物已有不少纳米制剂上市或进入临床试验阶段<sup>[1]</sup>(表1)。阿霉素脂质体如 Caelyx 与传统阿霉素脂质体相比, 能显著降低阿霉素的心脏毒性, 同时可明显减少骨髓抑制、脱发、恶心呕吐等不良反应的发生率。2005 年上市的白蛋白紫杉醇纳米粒以高出市售 Taxol® 50% 的剂量静脉滴注后疗效是 Taxol® 的两倍。

针对肿瘤细胞特异表达受体, 在微纳米载体表面修饰上配体, 能够和受体特异性结合, 提高抗肿瘤药物在肿瘤的分布, 从而提高药效, 降低不良反应。奥曲肽是一种人工合成的生长抑素类似物, 能够和肿瘤细胞生长抑素受体特异性结合, Huo 等<sup>[2]</sup>成功合成靶分子奥曲肽-聚乙二醇-脱氧胆酸胶束(OPD)并用以修饰包载阿霉素的壳聚糖聚合物胶束, 对过度表达生长抑素受体的 MCF-7 细胞的细胞毒性显著。量子点是一种半导体纳米晶体材料, 生物相容

性好,具有独特的光谱特征以及可修饰性,采用量子点标记纳米载体,可以即时监测纳米载体的生物分布<sup>[3]</sup>,将该体系包载或键合药物,对药物靶向性的研究提供了良好的发展前景<sup>[4]</sup>。Chen 等<sup>[5]</sup>设计了一种多功能纳米载体(nanocarriers,NCs),将 ZnO 量子点与金纳米粒偶联形成内

核,以两亲性超支化嵌段共聚物(PLA-GPPS-FA)作为外壳,包载喜树碱进行细胞摄取实验,结果表明 CPT-NCs 可以特异性靶向至肿瘤细胞,靶部位药物浓度显著增加。目前,大多数靶向制剂还处于实验室研究阶段,只有少量靶向纳米制剂进入临床研究(表 2),并显示出良好的应用前景。

表 1 有机药物普通微(纳)米制剂研究现状<sup>[1]</sup>

名 称	组 成	适应证	研发阶段	研发公司
脂质体给药系统				
Doxil/Caelyx	PEG 化多柔比星脂质体	卵巢癌、Kaposi 瘤	已上市	Sequus
DaunoXome (Galen)	柔红霉素脂质体	Kaposi 瘤	已上市	NeXstar
Myocet (Sopherion)	多柔比星脂质体	乳腺癌	已上市	Elan
胶束给药系统				
Genexol-PM	紫杉醇 PEG-PLA 胶束	乳腺癌、肺癌	已上市	Samyang
NK911	多柔比星 PEG-pAsp 胶束	多种癌症	Ⅱ期临床	Nippon Kayaku Co.,Ltd.
NK012	PEG-PGlu (SN-38) 胶束	乳腺癌	Ⅱ期临床	Nippon Kayaku Co.,Ltd.
SP1049C	多柔比星 pluronic 胶束	胃癌	Ⅲ期临床	Supratek
NK105	紫杉醇 PEG-PAA 胶束	乳腺癌	Ⅲ期临床	Nippon Kayaku Co.,Ltd.
大分子偶联物给药系统				
OPAXIO	多聚谷氨酸-紫杉醇	卵巢癌	Ⅲ期临床	Cell Therapeutics
IT-101	喜树碱-环糊精	多种癌症	Ⅰ/Ⅱ期临床	Arrowhead Research
HPMA-DOX (PK1)	多柔比星-HPMA	肺癌、乳腺癌	Ⅱ期临床	Pfizer
HPMA-DOX-galactosamine	多柔比星-HPMA-半乳糖胺	肝癌	Ⅰ/Ⅱ期临床	Pfizer
CT-2106	聚-L-谷氨酸-喜树碱	多种肿瘤	Ⅰ/Ⅱ期临床	MedKoo Biosciences
白蛋白纳米粒给药系统				
Abraxane	白蛋白-紫杉醇纳米粒	转移性乳腺癌	已上市	Celgene

表 2 有机药物靶向制剂研究现状<sup>[1]</sup>

名 称	组 成	适应证	研发阶段	研发公司
MCC-465	抗胃癌 GAH 抗体靶向的 PEG 化多柔比星脂质体	转移性胃癌	Ⅰ期临床	National Cancer Center, Japan
BIND-014	多肽靶向的多西他赛纳米粒	晚期或转移性癌症	Ⅰ期临床	BIND bioscience

由于普通纳米载体对药物释放位置或释放速度不可控,而影响到其疗效的发挥或产生不良反应,环境敏感型递药系统可根据外部环境或机体产生的微小变化而呈现出明

显的结构和性质改变,从而实现药物的定时、定位释放,其研究日益受到关注。根据刺激来源,主要分为外部环境刺激型和内部环境调节型,如表 3 所示。

表 3 环境敏感型药物递送系统种类

因 素	载体材料种类	文献来源
外部刺激因素		
磁	金属氧化物(氧化铁纳米粒等)	[8]
热	聚( <i>N</i> -异丙基丙烯酸酯)(PNIPPA <sub>m</sub> )、聚( <i>N,N</i> -二乙基丙烯酸酯)(PDEAA <sub>m</sub> )、聚(2-异丙基-2 噁唑啉)、类弹性蛋白(ELPs)、聚氨酯	[9]
电	聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)、聚(2-甲基丙烯酸羟乙酯)(PHEMA)	[10]
光	光热效应(金纳米棒、异硫氰酸盐、叶绿酸铜)、光降解(邻-硝苄基丙烯酸酯、4,5-二甲氧基-2-硝苄基酯)、光异构化(邻-甲氧基肉桂酸、偶氮苯氧乙酯)、光二聚体(亚肉桂基乙酯、硝基肉桂酸酯、2-二噻-1,2-萘醌)	[11-12]
内部刺激因素		
pH	酸性基团类(聚丙烯酸、聚丙烯酸酯、聚赖氨酸)、碱性基团类(聚丙烯酰胺、丙烯酸酯、乙烯基吡啶)	[13-14]
酶	蛋白酶(组织蛋白酶 B、CAPs、PSA)、酯酶(PLA <sub>2</sub> )、糖苷酶(α-淀粉酶)、其他(尿素酶、葡萄糖氧化酶、过氧化物酶)	[15]
氧化还原	含有双硫键连接臂	[16]

外部环境刺激因素主要包括:磁、热、电、光等,内部环境刺激因素主要包括:pH、酶及氧化还原等。Tagami 等<sup>[6]</sup>以 L-α-二软脂酰磷脂酰胆碱(DPPC)和 Brij78 为原料制备温度敏感脂质体 HaT 并用其包载阿霉素(DOX),载药效率

为 95%。与已进入临床试验的 LTSL 制剂相比,当温度为 40~41℃时,药物在 3 min 内可完全释放,是 LTSL 的 3 倍。对肿瘤部位进行局部加热,与游离 DOX 相比,肿瘤部位对 DOX 的摄取增加 5.2 倍,而心脏中 DOX 的含量为游离

DOX 制剂的 1/16。肿瘤细胞中含有高浓度谷胱甘肽,而其他组织细胞中谷胱甘肽浓度很低。Li 等<sup>[7]</sup>制备了含有二硫键的还原敏感性胶束透明质酸-ss-脱氧胆酸(HA-ss-DOCA),包载紫杉醇后在浓度为 20 mmol/L 的谷胱甘肽作用下,24 h 药物释放即可达到 90%,而在 10  $\mu$ mol/L 的谷胱甘肽作用下 24 h 仅释放 14.3%,表明药物在肿瘤细胞中几乎可完全释放,在血液和普通细胞中释放较少。

1.2 微型海绵递送系统

微型海绵(microsponge delivery system, MDS)是近几年用于控释给药的新型药物递送系统。微型海绵是由交联聚合物构成,表面多孔,内部有囊泡状结构,由于微型海绵内部具有较多孔隙,可将药物吸附其中,作为药物贮库缓慢释放药物,延长药物作用时间。此外,微型海绵在 pH 为 1~11 的环境下都能保持稳定,热稳定范围广,最高温度可达 130  $^{\circ}\text{C}$ <sup>[17]</sup>。Jain 等<sup>[18]</sup>对双环胺微海绵片的释药性能进行了研究,前 6 h 药物无释放,第 7 小时受结肠部位酶的影响,药物迅速释放,与药物到达结肠的时间相一致,在结肠部位发挥疗效,作用时间可达 14 h。Orlu 等<sup>[19]</sup>制备了氟比洛芬微型海绵片,通过体外模拟胃液(pH 1.0)及肠液(pH 6.8)环境考察药物释放程度,结果表明微型海绵片在 pH 1 的环境下 2 h 内仅释放 4%,pH 6.8 时,药物在 15 min 内的释放量为 46.5%。

1.3 药物与装置相结合的递送系统

药物达到病灶部位会受到皮肤、黏膜、血脑屏障以及细胞核等多种阻碍,从而限制了其生物利用度。将药物与装置相结合的物理方法可克服生理屏障,定量将药物输送到病灶部位。目前,超声、电子流、微针等技术(如表 4 所示)在大分子透皮中已取得显著效果<sup>[20]</sup>,这些技术在黏膜、血脑屏障方面的应用也取得较大的研究进展。Serikov 等<sup>[21]</sup>分别通过超声介导的透皮给药和传统给药方式研究了布洛芬对关节炎患者疼痛的缓解作用,以 VAS 评估受试者的疼痛情况。结果表明,超声介导的透皮给药 VAS 下降更为显著。Ito 等<sup>[22]</sup>以硫酸软骨素为基质,利普安为固体分散相制备了可溶性微针,该微针长度为(469.8 $\pm$ 4.7)  $\mu\text{m}$ ,直径为(284.5 $\pm$ 9.8)  $\mu\text{m}$ ,利普安含量为(14.3 $\pm$ 1.6)  $\mu\text{g}$ 。体外溶出度实验表明药物在 3 min 内可全部释放。对大鼠腹部皮肤进行透皮给药研究,结果表明给药 15 min 后血药浓度达到最大,透皮效果良好。

表 4 药物递送装置的分类

装 置	类 别	文献来源
超声装置	超声促渗、声孔效、声消融	[23]
高压装置	液体喷射注射、粉末注射	[24]
微针	固体、中空、可降解微针	[25]
电装置	离子导入、电穿孔	[20]
光学装置	激光	[26]

2 无机药物递送系统

随着无机化学和分子生物学的发展,人们从细胞及分子层次上逐步认识到金属离子在生物体内的重要作用。无机药物在体内的转运规律及其活性和结构的关系,为无机药物的研究提供了方向。目前研究最多的无机药物为金属配合物,其优势在于改变药物的氧化还原状态、立体结构,有的甚至可以改变药理活性等。现在用于临床的最具有代表性的例子是具有抗肿瘤功能的铂(Pt)、钌(Ru)配合物以及茂金属类等有机金属化合物<sup>[27]</sup>。

纳米载体作为无机药物递送载体,不仅保护药物不被降解,还可实现药物的靶向递送,是目前无机药物递送载体的研究热点,根据其结构主要分为载体键合型和载体包埋型。

载体键合型是将无机药物与载体以化学键(酰胺、酯键等)相连。Dhar 等<sup>[28]</sup>将 Pt(IV)与单层碳纳米管(SWNT)相连,依赖于网格蛋白胞吞作用进入细胞。Pt(IV)与丁二酸酐相连后游离羧基可以与肿瘤细胞上的叶酸受体结合,另一羧基与碳纳米管上的氨基形成酰胺键,结果表明该制剂对肿瘤细胞杀伤作用可提高 9 倍。Dhar 等<sup>[29]</sup>将金纳米粒作为载体,将十二胺作为连接臂,将反义寡核苷酸和 Pt(IV)与金纳米粒通过酰胺键相连,制备 DNA-Au-NP 纳米递送系统。该纳米结构对不同的肿瘤细胞均有较强的摄取能力及杀伤能力。金纳米棒作为载体比金纳米粒更具应用前景,因为相对于球形结构,棒状结构在体内的循环时间更长。Min 等<sup>[30]</sup>将 PEG 化的纳米棒与 Pt(succ)<sub>2</sub> 连接,与市售顺铂相比,以 PEG 化的纳米棒为载体对肿瘤细胞的杀伤作用可增加 66 倍。

载体包埋型是将无机药物通过物理包埋的方法载入纳米载体中。与载体键合型相比,载体包埋型具有载药量高、不影响药物疗效发挥等优点。FcdiOH 是抗肿瘤药物他莫昔芬的二茂铁衍生物,在治疗乳腺癌方面有很好的疗效,但水溶性差。Huynh 等<sup>[31]</sup>制备了 FcdiOH 纳米微囊(FcdiOH-LNCs),体外实验表明 LNCs 对胶质瘤细胞有很好的疗效,进一步以 PEG 修饰纳米囊,能够有效提高药物在肿瘤细胞的蓄积。Yellepeddi 等<sup>[32]</sup>以生物素修饰 PAMAM 树状聚物,并将顺铂包载其中,载药量高达 21.1%,细胞摄取实验表明肿瘤细胞对其的摄取能力相对于游离顺铂提高 10 倍。Rieter 等<sup>[33]</sup>以硅酸作为载体包裹 Pt,并以 RGD 肽作为靶向基团,其释放时间比游离 Pt 提高 8 倍,对结肠癌细胞杀伤作用显著提高。

目前,有些医药企业也对无机药物的新型药物递送系统进行开发,并取得突破性的进展。Nanocarrier 公司开发了顺铂聚合物胶束 NanoPlatin<sup>®</sup>,目前正在开展临床 I/II 期试验<sup>[34]</sup>,临床数据证实该制剂不仅提高了药物疗效,还显著降低顺铂的耳毒性。此外,由 Regulon 公司开发的顺铂脂质体制剂 Lipoplatin<sup>®</sup>亦已进入临床试验,研究证实脂

质体制剂亦可显著降低顺铂毒性。2011 年初,Lipoplatin®与紫杉醇联合用药治疗非小细胞肺癌的Ⅲ期临床试验结果公布,结果表明采用 Lipoplatin®与紫杉醇疗效比游离顺铂与紫杉醇的疗效高两倍,具有优良的应用前景<sup>[27]</sup>。

3 生物药物递送系统

3.1 多肽和蛋白质类药物

多肽、蛋白质类药物是药用生物活性大分子物质,随

着生物技术的飞速发展,此类药物已成为生物药物的重要品种。由于多肽、蛋白质类药物具有一定的三维结构,结构改变会导致蛋白质的稳定性发生变化,活性降低;同时,给药剂量过高则会出现不良反应,如免疫应答等。因此保持多肽蛋白质类药物的稳定性和活性是该类给药系统的主要研究方向。目前多肽和蛋白质类药物的递送系统有:脂质体、纳米粒、微球、微凝胶、微囊等,可实现多种途径给药<sup>[35-36]</sup>(表 5)。

表 5 多肽和蛋白质类药物主要递送系统<sup>[35-36]</sup>

剂 型	给药途径	典型药物
脂质体	口服、肺部、眼用、鼻腔	前凋亡膜蛋白、胰岛素、血管活性肠肽、降钙素、各种疫苗等
微球	口服、鼻腔、注射	骨形态发生蛋白(BMP)、血管内皮生长因子、胰岛素、白蛋白等
微凝胶	口服、注射、眼用	胰岛素、降钙素、白蛋白等
微囊	口服、注射、眼用	BMP、胰岛素、各种疫苗等
纳米粒	口服、注射、眼用、鼻腔	外源性神经营养生长因子、BMP 等

3.1.1 脂质体 脂质体由于无毒、无免疫原性、靶向性、对水溶性药物和难溶性药物皆有较好的包载能力等特点而成为蛋白质多肽类药物递送载体的研究热点<sup>[37]</sup>。Camelo 等<sup>[38]</sup>采用薄膜水合法制备罗丹明-PEG 脂质体包载血管活性肠肽(VIP)用于眼部给药,玻璃体注射 24 h 后,视网膜内层、结膜、巩膜外层出现荧光,表明脂质体可将多肽类药物递送到眼病病灶部位。Christensen 等<sup>[39]</sup>用季铵盐类阳离子脂质体包载主要外膜蛋白(MOMP),给药 7 d 之后衣原体数量显著降低。Jain 等<sup>[40]</sup>通过复乳法制备壳聚糖多囊泡脂质体,对胰岛素载药量高达 58%~62%,鼻腔给药 48 h 后血糖浓度降低 35%。

3.1.2 微粒 蛋白多肽类药物微粒给药系统主要包含微球、微凝胶、微囊等。微球粒径一般为 1~250 μm,可用于口服、肌肉注射、皮下注射、黏膜给药等。Patel 等<sup>[41]</sup>采用扩散/吸附法用明胶微球包裹骨形态生成蛋白 BMP-2,粒径为 10 和 40 μm 的明胶微球突释现象最小,并可持续释放药物达 28 d。Builders 等<sup>[42]</sup>采用聚合物凝聚扩散法制备了包载胰岛素的黏蛋白-海藻酸钠微球,以黏蛋白和海藻酸钠不同比例进行口服给药实验,结果表明当黏蛋白和海藻酸钠比例为 1:3 时,给药 5 h 后血糖浓度降低 70%,效果最为显著,表明黏蛋白和海藻酸钠存在协同作用,在保护胰岛素稳定性的同时增强其在胃肠道的吸附。Balasse 等<sup>[43]</sup>采用界面交联法合成了一种生物相容、生物可降解的羟乙基淀

粉(HES)微球,包载牛血清白蛋白后平均粒径 8 μm,腹腔和皮下给药后都能诱导 Th1 和 Th2 免疫应答,有效控制感染程度和恶性细胞增殖。

微凝胶是一类粒径大小在 50~5 000 nm 之间分子内交联的聚合物微球。由于微凝胶的交联结构由介于物理和化学之间的相互作用或共价键构成,通过改变体内或体外某些条件可控制药物释放,因此敏感型微凝胶是目前的研究热点,其分类如表 6 所示<sup>[35]</sup>。Wong 等<sup>[44]</sup>制备了温度和磁双重敏感材料 Fe-PNIPAM、N-异丙基丙烯酰胺(PNIPAM)是温度敏感型材料,通过振荡磁场进行局部加热,当温度升高,凝胶收缩破裂并释放药物。Li 等<sup>[45]</sup>研究了氧化淀粉微凝胶对溶菌酶的摄取及释放作用。随着淀粉氧化程度的增加,淀粉微凝胶的负电荷逐渐增加,强烈吸附带有正电的溶菌酶。随着离子强度的增加,溶菌酶与微凝胶的静电作用被屏蔽,吸附作用降低,释放速率逐渐增加。

微囊是一种由层层自组装方法制备的聚电解质微囊。Shu 等<sup>[46]</sup>开发了新型的聚电解质微囊包载白蛋白口服制剂,将带正电的壳聚糖季铵盐逐滴加入带负电的葡聚糖硫酸盐溶液中,由于静电作用,二者相互吸附,形成稳定的球状结构。壳聚糖季铵盐在酸性及碱性条件下溶解性均较好,因此在 pH 1.4、2.5、6.0 时,季铵基团和硫酸基团相互作用增强,球形结构稳定,当 pH 为 7.4 时,静电作用下降使白蛋白迅速释放。

表 6 微凝胶敏感型载体材料<sup>[35]</sup>

类 别	载体材料
温度敏感型	聚-N 异丙基丙烯酸酯、聚乙二醇、纤维素醚、Pluronic、聚烯丙基胺盐酸盐、聚苯乙烯磺酸盐
pH 敏感型	聚甲基丙烯酸、聚-N 异丙基丙烯酸、甲基丙烯酸乙基丙烯酸酯
特定物质	葡萄糖敏感(刀豆蛋白、葡萄糖氧化酶和过氧化氢酶)、蛋白敏感(绿脓杆菌)、钙敏感(三氟拉嗪)等
外部环境	偶氮、葡聚糖(光敏感)、金属-聚-N 异丙基丙烯酸酯(磁敏感)等
自身降解	丙烯酸酯/双丙烯酸酯、含有二硫键的聚丙烯酸、羟乙基甲基丙烯酸酯、蛋白酶水解、核苷酸酶水解、化学结构修饰等

3.1.3 纳米粒 粒径较大的脂质体和微粒不易穿过内皮层或血-脑脊液屏障,纳米递送系统由于其具有更小的粒径从而可顺利穿过障碍到达靶部位。RGD 肽具有抗血管生成和抗肿瘤作用, Kim 等<sup>[47]</sup>通过溶剂蒸发法用胆胺酸修饰的壳聚糖纳米粒 HGC 包载 RGD 肽,粒径 335 nm,载药效率为 85%,RGD-HGC 纳米粒能够在肿瘤细胞内蓄积,药效学实验表明 RGD-HGC 纳米粒比游离 RGD 有更好的抑瘤作用。由于脑靶向中血-脑脊液屏障是一大阻碍,纳米粒靶向至脑部是一大难点。神经毒素 (NT-I) 因为低渗透性在脑靶向应用中受到限制。Cheng 等<sup>[48]</sup>以聚乳酸 PLA 为载体,通过双乳化溶剂蒸发法制备 NT-I PLA 纳米粒,载药量为 35%,粒径 65 nm。NT-I PLA 纳米粒能够显著提高 NT-I 在脑部的浓度,为中枢神经药物的应用提供了新方向。

3.2 基因药物

基因治疗是治疗后天性及遗传性疾病的有效手段,需

要将核酸递送至细胞内特定部位。非极性疏水细胞膜,包括血浆膜和胞内体,对于 DNA 和 RNA 的转运都形成了障碍,限制了基因转染效率。因此,递送载体是基因治疗有效性的重要因素。目前,基因药物一般采用病毒载体或非病毒载体将其递送至靶部位<sup>[49]</sup>。

3.2.1 病毒载体 常用病毒载体包括逆转录病毒 (RV)、慢病毒 (lentivirus)、腺病毒 (AV)、腺相关病毒 (AAVs) 和单纯疱疹病毒 (HSV-I) 等<sup>[50-51]</sup>,表 7 所示的 5 种病毒载体在人类基因治疗中占 50% 以上。其中逆转录病毒应用最早,也最广泛。虽然病毒载体经改造后去除了病原性,保留了高的基因转染效率,但因为自身免疫原性和生物安全性等问题使其应用仍然受到限制。特别是 1999 年出现首例因使用腺病毒载体在临床试验中导致患者死亡的事件发生后,美国许多科研机构已停止使用病毒类载体,重点转向非病毒类载体研究。

表 7 病毒载体类型及优缺点<sup>[50]</sup>

类 型	优 点	缺 点
逆转录病毒	转染效率高,基因表达持久而稳定,使用最广泛	只能感染分裂期细胞,载体容量 < 8 kb
慢病毒	感染非分裂期细胞,免疫反应小,表达持久	滴度低
腺病毒	易制备和操作,宿主范围广,转移效率高,对非分裂细胞有感染性,遗传毒性较低	缺乏靶向性,表达时间短,不能反复应用
单纯疱疹病毒	载体容量最大,为 40 ~ 50 kb。高度的易感性,嗜神经性	非整合载体,基因表达较为短暂
腺相关病毒	可以转染分裂细胞和非分裂细胞	难制备高滴度制剂

3.2.2 非病毒载体 病毒载体虽然转染效率高,但易受到人体免疫系统的影响,并可能会对正常细胞产生危害,非病毒载体的无毒安全,容易制备等优点使其更具应用前景。常用的非病毒载体包括阳离子多聚物载体、无机载体及其复合型载体、生物载体、超声敏感型载体等<sup>[49]</sup>。

3.2.2.1 阳离子多聚物 阳离子多聚物 (polycation) 可黏附到带负电的细胞膜上,被细胞内吞进入细胞内,从而使质粒表达。阳离子多聚物主要有两类:人工合成型如聚乙烯亚胺 (PEI),聚丙烯亚胺树状聚物,聚酰胺树突状物,多聚赖氨酸等;天然型包括壳聚糖及其衍生物、明胶等<sup>[52]</sup>。传统的阳离子多聚物载体由于易被单核吞噬细胞系统 (MPS) 摄取,与血液中的成分有强烈的相互作用等缺陷限制了其在基因治疗的应用,开发多功能型阳离子多聚物载体是目前的研究重点。Sato 等<sup>[53]</sup>设计了一种 pH 敏感型阳离子多聚物,可以增强溶酶体逃逸能力,有效提高 siRNA 的转染效率。Huang 等<sup>[54]</sup>将相对分子质量为 25 kD 的 PEI 与羟丙环糊精交联,并用寡肽修饰阳离子多聚物,使其毒性降低,抑瘤效果显著增强。

3.2.2.2 无机载体及其复合型载体 无机载体制备简单,具有良好的贮存稳定性,能够保护基因药物不受外界环境影响。对无机载体进行表面修饰形成复合载体是目前的研究热点。Namgung 等<sup>[55]</sup>设计了一种新型二氧化硅纳米管 (SNT),外表面连接正电荷、低相对分子质量的聚

乙烯亚胺 BPEI,可以有效包载 DNA,并且将其转运至细胞内。SNT 内部由氧化铁和荧光量子点 (CdSe/ZnS) 组成,可以通过监测荧光强度确定 SNT 的细胞摄取情况,结果表明细胞培养 1 h 后 BPEI-SNT 大部分存在于溶酶体中,说明 BPEI-SNT/DNA 可通过细胞吞噬入胞。Bhattarai 等<sup>[56]</sup>用聚阳离子修饰中空二氧化硅纳米粒 (MSN) 作为 DNA 或 siRNA 递送载体。趋溶酶体药物 (CQ) 是非病毒载体转染促进剂,细胞培养实验表明,同时包载 CQ 和 DNA 或 siRNA 的 MSN 载体比不含 CQ 的 MSN 载体具有更强的转染效率。McMahon 等<sup>[57]</sup>制备了高密度脂蛋白修饰的金纳米粒 (HDL AuNPs),发现该纳米粒可以吸附反义胆固醇化的 DNA,调节靶基因的表达。因为高密度脂蛋白是胆固醇转运蛋白,因此可以将胆固醇化的核酸高效转运至细胞。羟基磷灰石纳米粒 (hydroxyapatite nanoparticles, HAP) 的结构与骨骼和牙齿相似,具有良好的吸收能力和亲和力<sup>[58]</sup>。Tan 等<sup>[59]</sup>用阳离子多聚氨基酸和鱼精蛋白修饰的 HAP 纳米粒,粒径为 50 nm,在黑色素瘤细胞 (B16)、人鼻咽癌细胞 (CNE2) 等多种细胞上均可获得较高的转染率。稀土上转换发光纳米材料 (upconversion nanoparticles, UCNPs) 是一种将近红外光转化成可见光的发光纳米材料,具有毒性小、稳定性高等特点,在药物递送系统中具有很好的应用前景。Guo 等<sup>[60]</sup>用氨基硅烷修饰 UCNPs 后转染质粒 DNA,体外实验表明 UCNPs 可以保护质粒 DNA 不被

核酸酶降解。与阳离子多聚物相比,UCNPs 的转染效率相似但毒性更低。

3.2.2.3 生物载体 外泌体(exosomes)是多种活细胞体内分泌的 30~100  $\mu\text{m}$  的小囊泡体,表面含有大量的与其来源和功能密切相关的蛋白质和脂质成分。外泌体能够提高转染效率,因此可作为基因治疗的一种新型给药系统<sup>[61]</sup>。表8列举了目前所研究的不同外泌体的来源及其所加载的基因药物。Akao 等<sup>[62]</sup>以外泌体为载体传递 siRNA 可显著抑制肿瘤细胞的生长。Kosaka 等<sup>[63]</sup>将具有抑瘤作用的 miRNA 通过外泌体传递可对受体产生基因沉默效应,抑制肿瘤增殖。Mittelbrunn 等<sup>[64]</sup>通过外泌体将 miRNA 由 T 细胞转移至抗原提呈细胞,调控基因在受体细胞中的表达。

表8 外泌体来源及其模型药物<sup>[61]</sup>

负 载	外泌体来源
miRNA	人肝癌细胞、人鼻黏液、人唾液、B 淋巴细胞、鼠脂细胞、人卵巢癌细胞、巨噬细胞、人 HMC-1 肥大细胞
siRNA	人胚胎肾细胞、小鼠树突细胞
mRNA	人鼻黏液、唾液、血浆、乳汁、鼠腺癌细胞、鼠 MC/9 肥大细胞

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是细胞家族的重要成员,来源于发育早期的中胚层和外胚层。MSCs 能特异地向肿瘤以及它们的转移灶迁移,借助这一特性, MSCs 可用作特异性靶向载体<sup>[65]</sup>。Ren 等<sup>[66]</sup>将 MSCs 设计成为表达 IFN- $\beta$  基因的靶向载体,用于前列腺癌肺转移的治疗,结果发现表达 IFN- $\beta$  的 MSCs 具有很好的抑制肿瘤生长效果。Hu 等<sup>[67]</sup>用转染了肿瘤坏死因子诱导凋亡配体(TRAIL)基因的 MSCs 治疗肺癌小鼠模型,抑瘤效果显著。

3.2.2.4 超声敏感型载体 超声微泡(ultrasound-targeted microbubble destruction, UTMD)<sup>[68]</sup>是一种新型基因药物递送系统,超声会使细胞膜通透性增高,微泡通过此效应被摄入细胞内部并释放靶基因。超声微泡由于其靶向性、安全性等特点受到广泛关注。Negishi 等<sup>[69]</sup>用 PEG 修饰微泡脂质体,通过腹腔给药,联合超声辐射将基因药物靶向至骨骼,开发了一种安全有效的基因给药系统。Un 等<sup>[70]</sup>设计了一种包载 DNA 疫苗的甘露糖脂质体微泡,用于治疗转移及复发性恶性黑色素瘤,静脉给药后 DNA 疫苗在超声的辅助作用下转染 pUb-M,作用可持续至少 100 d。Vlaskou 等<sup>[71]</sup>开发了一种磁性超声多重敏感载体,小鼠静脉注射后观察到超声和磁场对核酸的靶向具有协同作用。研究表明超声介导的给药系统可以采用磁性敏感等有效方法加强药物在靶部位的滞留。

## 4 展 望

目前药物研发已进入制剂创新时代,药物递送系统成为药物创新的关注热点,但是这些新型药物递送系统也存在

在某些问题,如载体的稳定性、靶向性、释药性、安全性等。随着药物递送系统相关理论、设计理念、研究方法和水平技术的不断提高,多学科领域合作的日益加强,新型药物递送系统将逐步发展完善并步入更高层次领域,显示出更为广阔的发展前景,获得更加广泛的应用,极大地促进现代药剂学的发展。

## 参 考 文 献

- [1] Cheng Z, Al Zaki A, Hui JZ, *et al.* Multifunctional nanoparticles: cost versus benefit of adding targeting and imaging capabilities [J]. *Science*, 2012, **338**(6 109): 903–910.
- [2] Huo M, Zou A, Yao C, *et al.* Somatostatin receptor-mediated tumor-targeting drug delivery using octreotide-PEG-deoxycholic acid conjugate-modified *N*-deoxycholic acid-*O*, *N*-hydroxyethylation chitosan micelles [J]. *Biomaterials*, 2012, **33**(27): 6 393–6 407.
- [3] Liu Q, Yeh YC, Rana S, *et al.* Differentiation of cancer cell type and phenotype using quantum dot-gold nanoparticle sensor arrays [J]. *Cancer Lett*, 2012 Sep 26. doi:10.1016/j.canlet.2012.09.013.
- [4] Probst CE, Zrazhevskiy P, Bagalkot V, *et al.* Quantum dots as a platform for nanoparticle drug delivery vehicle design [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012 Sep 20. doi:10.1016/j.addr.2012.09.036.
- [5] Chen T, Zhao T, Wei D, *et al.* Core-shell nanocarriers with ZnO quantum dots-conjugated Au nanoparticle for tumor-targeted drug delivery [J]. *Carbohydr Polym*, 2013, **92**(2): 1 124–1 132.
- [6] Tagami T, Ernstring MJ, Li SD. Efficient tumor regression by a single and low dose treatment with a novel and enhanced formulation of thermosensitive liposomal doxorubicin [J]. *J Control Release*, 2011, **152**(2): 303–309.
- [7] Li J, Huo M, Wang J, *et al.* Redox-sensitive micelles self-assembled from amphiphilic hyaluronic acid-deoxycholic acid conjugates for targeted intracellular delivery of paclitaxel [J]. *Biomaterials*, 2012, **33**(7): 2 310–2 320.
- [8] Kumar CS, Mohammad F. Magnetic nanomaterials for hyperthermia-based therapy and controlled drug delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2011, **63**(9): 789–808.
- [9] Abulatefeh SR, Spain SG, Aylott JW, *et al.* Thermoresponsive polymer colloids for drug delivery and cancer therapy [J]. *Macromol Biosci*, 2011, **11**(12): 1 722–1 734.
- [10] Kost J, Langer R. Responsive polymeric delivery systems [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, **46**(1/2/3): 125–148.
- [11] Fomina N, Sankaranarayanan J, Almutairi A. Photochemical mechanisms of light-triggered release from nanocarriers [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, **64**(11): 1 005–1 020.
- [12] Tomatsu I, Peng K, Kros A. Photoresponsive hydrogels for biomedical applications [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2011, **63**(14/15): 1 257–1 266.

- [13] Qiu Y, Park K. Environment-sensitive hydrogels for drug delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, **64**: 49 – 60.
- [14] Sato K, Yoshida K, Takahashi S, *et al.* pH- and sugar-sensitive layer-by-layer films and microcapsules for drug delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2011, **63**(9): 809 – 821.
- [15] de la Rica R, Aili D, Stevens MM. Enzyme-responsive nanoparticles for drug release and diagnostics [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, **64**(11): 967 – 978.
- [16] Meng F, Hennink WE, Zhong Z. Reduction-sensitive polymers and bioconjugates for biomedical applications [J]. *Biomaterials*, 2009, **30**(12): 2 180 – 2 198.
- [17] Kumar S, Tyagi L, Singh D. Microsponge delivery system (MDS): a unique technology for delivery of active ingredients [J]. *Int J Pharm Sc Res*, 2011, **2**(12): 3 069 – 3 080.
- [18] Jain V, Jain D, Singh R. Factors effecting the morphology of eudragits-100 based microsponge bearing dicyclomine for colonic delivery [J]. *J Pharm Sci*, 2011, **100**(4): 1 545 – 1 552.
- [19] Orlu M, Cevher E, Araman A. Design and evaluation of colon specific drug delivery system containing flurbiprofen microsponges [J]. *Int J Pharm*, 2006, **318**(1/2): 103 – 117.
- [20] Mitragotri S. Devices for overcoming biological barriers: the use of physical forces to disrupt the barriers [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2013, **65**(1): 100 – 103.
- [21] Serikov NP. Efficacy of ibuprofen (nurofen gel) ultraphonophoresis for pain relief in osteoarthritis [J]. *Ter Arkh*, 2007, **79**(5): 79 – 81.
- [22] Ito Y, Murano H, Hamasaki N, *et al.* Incidence of low bioavailability of leuprolide acetate after percutaneous administration to rats by dissolving microneedles [J]. *Int J Pharm*, 2011, **407**(1/2): 126 – 131.
- [23] Timko BP, Kohane DS. Materials to clinical devices: technologies for remotely triggered drug delivery [J]. *Clin Ther*, 2012, **34**(11): S25 – 35.
- [24] Arora A, Prausnitz MR, Mitragotri S. Micro-scale devices for transdermal drug delivery [J]. *Int J Pharm*, 2008, **364**(2): 227 – 236.
- [25] Pettis RJ, Harvey AJ. Microneedle delivery: clinical studies and emerging medical applications [J]. *Ther Deliv*, 2012, **3**(3): 357 – 371.
- [26] Gomez C, Benito M, Teijon JM, *et al.* Novel methods and devices to enhance transdermal drug delivery: the importance of laser radiation in transdermal drug delivery [J]. *Ther Deliv*, 2012, **3**(3): 373 – 388.
- [27] Laine AL, Passirani C. Novel metal-based anticancer drugs: a new challenge in drug delivery [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2012, **12**(4): 420 – 426.
- [28] Dhar S, Liu Z, Thomale J, *et al.* Targeted single-wall carbon nanotube-mediated Pt(IV) prodrug delivery using folate as a homing device [J]. *J Am Chem Soc*, 2008, **130**(34): 11 467 – 11 476.
- [29] Dhar S, Daniel WL, Giljohann DA, *et al.* Polyvalent oligonucleotides of gold nanoparticle conjugates as delivery vehicles for platinum (IV) warheads [J]. *J Am Chem Soc*, 2009, **131**: 14 652 – 14 563.
- [30] Min Y, Mao C, Xu D, *et al.* Gold nanorods for platinum based prodrug delivery [J]. *Chem Commun (Camb)*, 2010, **46**(44): 8 424 – 8 426.
- [31] Huynh NT, Passirani C, Saulnier P, *et al.* Lipid nanocapsules: a new platform for nanomedicine [J]. *Int J Pharm*, 2009, **379**(2): 201 – 209.
- [32] Yellepeddi VK, Kumar A, Maher DM, *et al.* Biotinylated PAMAM dendrimers for intracellular delivery of cisplatin to ovarian cancer: role of SMVT [J]. *Anticancer Res*, 2011, **31**(3): 897 – 906.
- [33] Rieter WJ, Pott KM, Taylor KM, *et al.* Nanoscale coordination polymers for platinum-based anticancer drug delivery [J]. *J Am Chem Soc*, 2008, **130**(35): 11 584 – 11 585.
- [34] Baba M, Matsumoto Y, Kashio A, *et al.* Micellization of cisplatin (NC-6004) reduces its ototoxicity in guinea pigs [J]. *J Control Release*, 2012, **157**(1): 112 – 117.
- [35] Byssell H, Mansson R, Hansson P, *et al.* Microgels and microcapsules in peptide and protein drug delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2011, **63**(13): 1 172 – 1 185.
- [36] Tan ML, Choong PF, Dass CR. Recent developments in liposomes, microparticles and nanoparticles for protein and peptide drug delivery [J]. *Peptides*, 2010, **31**(1): 184 – 193.
- [37] Liguori L, Marques B, Villegas-Mendez A, *et al.* Liposomes-mediated delivery of pro-apoptotic therapeutic membrane proteins [J]. *J Control Release*, 2008, **126**(3): 217 – 227.
- [38] Camelo S, Lajavardi L, Bochot A, *et al.* Ocular and systemic bio-distribution of rhodamine-conjugated liposomes loaded with VIP injected into the vitreous of Lewis rats [J]. *Mol Vis*, 2007, **13**: 2 263 – 2 274.
- [39] Christensen D, Korsholm KS, Rosenkrands I, *et al.* Cationic liposomes as vaccine adjuvants [J]. *Expert Rev*, 2011, **10**(4): 513 – 521.
- [40] Jain AK, Chalasani KB, Khar RK, *et al.* Muco-adhesive multivesicular liposomes as an effective carrier for transmucosal insulin delivery [J]. *J Drug Target*, 2007, **15**(6): 417 – 427.
- [41] Patel ZS, Yamamoto M, Ueda H, *et al.* Biodegradable gelatin microparticles as delivery systems for the controlled release of bone morphogenetic protein-2 [J]. *Acta Biomater*, 2008, **4**(5): 1 126 – 1 138.
- [42] Builders PF, Kunle OO, Okpaku LC, *et al.* Preparation and evaluation of mucinated sodium alginate microparticles for oral delivery of insulin [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, **70**(3): 777 – 783.
- [43] Balasse E, Odot J, Gatouillat G, *et al.* Enhanced immune response induced by BSA loaded in hydroxyethylstarch microparticles [J]. *Int J Pharm*, 2008, **353**(1/2): 131 – 138.
- [44] Wong JE, Gaharwar AK, Muller D, *et al.* Dual-stimuli responsive PNIPAM microgel achieved via layer-by-layer assembly: magnetic and thermoresponsive [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2008, **324**(1/

- 2);47-54.
- [45] Li Y, de Vries R, Slaghek T, *et al.* Preparation and characterization of oxidized starch polymer microgels for encapsulation and controlled release of functional ingredients [J]. *Biomacromolecules*, 2009, **10**(7):1 931-1 938.
- [46] Shu S, Zhang X, Wu Z, *et al.* Gradient cross-linked biodegradable polyelectrolyte nanocapsules for intracellular protein drug delivery [J]. *Biomaterials*, 2010, **31**(23):6 039-6 049.
- [47] Kim JH, Kim YS, Park K, *et al.* Self-assembled glycol chitosan nanoparticles for the sustained and prolonged delivery of antian-tiogenic small peptide drugs in cancer therapy[J]. *Biomaterials*, 2008, **29**(12):1 920-1 930.
- [48] Cheng Q, Feng J, Chen J, *et al.* Brain transport of neurotoxin-I with PLA nanoparticles through intranasal administration in rats; a microdialysis study[J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2008, **29**(8):431-439.
- [49] Guo X, Huang L. Recent advances in nonviral vectors for gene delivery[J]. *Acc Chem Res*, 2012, **45**(7):971-979.
- [50] Giacca M, Zacchigna S. Virus-mediated gene delivery for human gene therapy[J]. *J Control Release*, 2012, **161**(2):377-388.
- [51] Lentz TB, Gray SJ, Samulski RJ. Viral vectors for gene delivery to the central nervous system[J]. *Neurobiol Dis*, 2012, **48**(2):179-188.
- [52] Sun X, Zhang N. Cationic polymer optimization for efficient gene delivery[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2010, **10**(2):108-125.
- [53] Sato Y, Hatakeyama H, Sakurai Y, *et al.* A pH-sensitive cationic lipid facilitates the delivery of liposomal siRNA and gene silencing activity *in vitro* and *in vivo*[J]. *J Control Release*, 2012, **163**(3):267-276.
- [54] Huang H, Yu H, Tang G, *et al.* Low molecular weight polyethyl- enimine cross-linked by 2-hydroxypropyl-gamma-cyclodextrin coupled to peptide targeting HER2 as a gene delivery vector[J]. *Biomaterials*, 2010, **31**(7):1 830-1 838.
- [55] Namgung R, Zhang Y, Fang QL, *et al.* Multifunctional silica nanotubes for dual-modality gene delivery and MR imaging[J]. *Biomaterials*, 2011, **32**(11):3 042-3 052.
- [56] Bhattarai SR, Muthuswamy E, Wani A, *et al.* Enhanced gene and siRNA delivery by polycation-modified mesoporous silica nanop- articles loaded with chloroquine[J]. *Pharm Res*, 2010, **27**(12):2 556-2 568.
- [57] McMahon KM, Mutharasan RK, Tripathy S, *et al.* Biomimetic high density lipoprotein nanoparticles for nucleic acid delivery [J]. *Nano Lett*, 2011, **11**(3):1 208-1 214.
- [58] Do TN, Lee WH, Loo CY, *et al.* Hydroxyapatite nanoparticles as vectors for gene delivery [J]. *Therap Deliv*, 2012, **3**(5):623-632.
- [59] Tan K, Cheang P, Ho IA, *et al.* Nanosized bioceramic particles could function as efficient gene delivery vehicles with target spe- cificity for the spleen[J]. *Gene Ther*, 2007, **14**(10):828-835.
- [60] Guo H, Hao R, Qian H, *et al.* Upconversion nanoparticles modi- fied with aminosilanes as carriers of DNA vaccine for foot-and- mouth disease [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2012, **95**(5):1 253-1 263.
- [61] Tan A, Rajadas J, Seifalian AM. Exosomes as nano-theranostic delivery platforms for gene therapy [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2013, **65**(3):357-367.
- [62] Akao Y, Iio A, Itoh T, *et al.* Microvesicle-mediated RNA molecule delivery system using monocytes/macrophages [J]. *Mol Ther*, 2011, **19**(2):395-399.
- [63] Kosaka N, Iguchi H, Yoshioka Y, *et al.* Secretory mechanisms and intercellular transfer of microRNAs in living cells [J]. *J Biol Chem*, 2010, **285**(23):17 442-17 452.
- [64] Mittelbrunn M, Gutierrez C, Villarroya C, *et al.* Unidirectional transfer of microRNA-loaded exosomes from T cells to antigen- presenting cells[J]. *Nat Commun*, 2011, **2**:282. doi:10.1038/ ncomms1285.
- [65] Porada CD, Almeida G. Mesenchymal stem cells as therapeutics and vehicles for gene and drug delivery[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2010, **62**(12):1 156-1 166.
- [66] Ren C, Kumar S, Chanda D, *et al.* Cancer gene therapy using mesenchymal stem cells expressing interferon-beta in a mouse prostate cancer lung metastasis model [J]. *Gene Ther*, 2008, **15**(21):1 446-1 453.
- [67] Hu Y, Huang B, Zhang T, *et al.* Mesenchymal stem cells as a no- vel carrier for targeted delivery of gene in cancer therapy based on nonviral transfection [J]. *Mol Pharm*, 2012, **9**(9):2 698-2 709.
- [68] Geis NA, Katus HA, Bekerredjian R. Microbubbles as a vehicle for gene and drug delivery current clinical implications and future perspectives [J]. *Curr Pharm Des*, 2012, **18**(15):2 166-2 183.
- [69] Negishi Y, Matsuo K, Endo Y, *et al.* Delivery of an angiogenic gene into ischemic muscle by novel bubble liposomes followed by ultrasound exposure[J]. *Pharm Res*, 2011, **28**(4):712-719.
- [70] Un K, Kawakami S, Suzuki R, *et al.* Suppression of melanoma growth and metastasis by DNA vaccination using an ultrasound- responsive and mannose-modified gene carrier [J]. *Mol Pharm*, 2011, **8**(2):543-554.
- [71] Vlaskou D, Mykhaylyk O, Krötz F, *et al.* Magnetic and acoustical- ly active lipospheres for magnetically targeted nucleic acid delivery [J]. *Adv Funct Mater*, 2010, **20**(22):3 881-3 894.