

# 紫杉醇纳米脂质体的研究进展

郭倩倩\*

(山东大学(威海)海洋学院,威海 264209)

**摘要** 近年来,由于紫杉醇纳米脂质体在抗肿瘤方面疗效突出,已广泛应用于临床治疗。科学家对紫杉醇纳米脂质体进行大量研究,并取得了较大的进展。本文就如何增加紫杉醇的溶解度、提高纳米脂质体的靶向性、优化制备条件等方面研究进展进行总结,并对紫杉醇纳米脂质体的发展前景进行展望。

**关键词** 紫杉醇;纳米脂质体;靶向;治疗

中图分类号 R944 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2014)05-0599-08

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20140517

## Advances in the research of paclitaxel nanoliposomes

GUO Qianqian\*

Marine College, Shandong University (Weihai), Weihai 264209, China

**Abstract** With their antitumor advantages, paclitaxel nanoliposomes have been widely used in clinical treatment. Numerous works on paclitaxel nanoliposomes have been studied and have made great progress. This paper discusses the ways to improve the solubility of paclitaxel, to improve the targeting of nanoliposomes, and to optimize its preparation conditions, with also a prospect of the future development of paclitaxel nanoliposomes.

**Key words** paclitaxel; nanoliposomes; target ; treatment

紫杉醇(paclitaxel, PTX)是一种含二萜环类生物碱成分的抗肿瘤药物,由Wani等从太平洋红豆杉的树皮和木材中首次提取分离获得,并于1971年确定其化学结构。1994年7月,美国FDA批准紫杉醇作为一种新型抗微管、抗肿瘤药物进入市场,现已作为治疗多种肿瘤的一线用药。紫杉醇的抗肿瘤机制主要是聚合和稳定细胞内微管,致使快速分裂的肿瘤细胞在被牢牢固定在有丝分裂阶段,使微管不再分开,可阻断细胞于细胞周期的G<sub>2</sub>与M期,使肿瘤细胞复制受阻而死亡。

纳米脂质体是一种在常规脂质体的基础上结合纳米技术发展起来的新型载药系统。纳米脂质体具有辅料相容性好、体外释放可控性强、易于大规模生产等优点,且由于纳米脂质体的粒径小,能够很好地解决常规脂质体包封率低的缺点。紫杉醇对于心脏具有严重的损害作用和骨髓抑制等副反应,脂质体包裹能大大降低其对正常细胞的伤

害。目前紫杉醇纳米脂质体已经广泛应用于研究和临床治疗。

### 1 紫杉醇溶解度的改善

紫杉醇在水中的溶解度很小,临床使用时需在注射剂中加入表面活性剂聚氧乙烯蓖麻油(Cremophor EL)以提高其溶解度,但此方法会导致严重的过敏反应,并且还会在血液中形成小颗粒,影响抗肿瘤效果。Utreja等<sup>[1]</sup>进行了以柔性脂质体为基础的紫杉醇制剂的开发,客观消除了聚氧乙烯蓖麻油,明显降低了对人体的毒性。近年来,科学家人在不断探究改善紫杉醇溶解度的方法,已经取得了较大的进展。

#### 1.1 制备包合物

包合物中主、客体分子原有的化学性质不变,大多数包合物中主体分子与客体分子之间以范德华力或氢键相结合。郭涛等<sup>[2]</sup>采用等摩尔系列法

和相溶解度法测定羟丙基- $\beta$ -环糊精(hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin, HD- $\beta$ -CD)与紫杉醇在水溶液中的包合比和包合过程中热力学参数的变化,结果发现 HD- $\beta$ -CD 可增加紫杉醇的溶解度,升高温度有利于包合反应的进行。另外选择合适的投料比,适当的温度和恰当的水溶性辅料(HPMC)对包合物的制备十分关键。霍美蓉等<sup>[3]</sup>制备了紫杉醇壳聚糖自组装纳米胶束冻干粉针,实验结果表明最佳载药工艺为透析法,最佳冻干保护剂为 15 g/L 甘露醇。*N*-辛基-*O*,*N*-羧甲基壳聚糖(OCC)纳米胶束对紫杉醇具有优越的载药性能,药物以无定型或固态溶液的形式存在于胶束骨架中,是潜在的、优良的、可静脉注射的难溶性药物增溶载体。包合过程为单纯的物理过程,对包合反应影响最大的是反应温度,但是这种包合作用往往不可能达到完全,需要加入有机溶剂,使之析出沉淀。

## 1.2 应用助溶剂

助溶的机制主要是药物和助溶剂形成水溶性络合物、缔合物、复合物等。常用的助溶剂主要分为两大类:一类是某些有机酸及其钠盐,如苯甲酸钠、水杨酸钠、对氨基苯甲酸等;另一类是酰胺类化合物,如尿素、菸酰胺、乙酰胺等。田浤等<sup>[4]</sup>为获得可溶性聚乙二醇(PEG)化紫杉醇,制备了不同相对分子质量的 PEG 氨基酸衍生物,并通过氨基酸连接臂将 PEG 连接到紫杉醇上,获得了具有特殊连接臂的 PEG 化紫杉醇,发现 PEG 氨基酸衍生物对紫杉醇的化学修饰能够显著提高紫杉醇的水溶性,并保留其体外抗肿瘤活性。

## 1.3 超分子相互作用

超分子力相互作用已经成为现代医药学、信息学等领域的研究热点,分子间弱相互作用力(范德华力、氢键、堆砌作用力)可在一定条件下结合形成有一定方向性和选择性的强作用力,成为超分子形成、分子识别和分子组装的主要作用力。从分子层面上对分子进行计算机辅助设计,用于难溶性药物的增溶是方法学上的一大进步。刘薇等<sup>[5]</sup>基于寡肽与紫杉醇的非共价键相互作用促进 PTX 溶解的原理,设计了寡肽分子(*N* terminal-W (*L*)-FF-GREKD-C terminal, W8),并通过实验检测了 W8 对 PTX 的增溶效果。实验结果表明, W8 对 PTX 增溶作用明显, PTX 在水中的溶解度比其饱和溶解度提高了 28 倍。

如何提高紫杉醇的溶解度一直是科学家关注的焦点,纳米脂质体能够很好地解决这一难题。当然,除脂质体外,还有许多其他改善紫杉醇溶解度的方法。王竞等<sup>[6]</sup>以两亲性透明质酸-紫杉醇高分子前药(HA-PTX)为载体,制备包载 PTX 的高载药量纳米胶束;通过大鼠体内药代动力学实验考察载药胶束的体内过程,结果显示 PTX-HA-PTX 胶束可延缓 PTX 在体内的消除,延长滞留时间,提高药效。孙娟等<sup>[7]</sup>将包载 PTX 的 *N*-辛基-*O*-磷酸基壳聚糖(NOSC)胶束(PTX-M)载入温敏原位泊洛沙姆 407 (P470) 水凝胶中得到 PTX 胶束水凝胶(PTX-M-P407),提高了 P407 对 PTX 的增溶能力。

## 2 紫杉醇纳米脂质体靶向系统

肿瘤高表达蛋白(Hec1)是纺锤体检验点信号途径中的一个蛋白,在有丝分裂期位于着丝粒。Hec1 在肿瘤中高表达并且在部分肿瘤组织中表现出扩增。研究表明, Hec1 表达的抑制剂可以增强肿瘤细胞对紫杉醇的敏感性<sup>[8]</sup>。靶向紫杉醇脂质体可显著提高细胞吸收,可选择性地积累进入线粒体,从而导致细胞色素 C 的这种靶向药物释放发起了一连串的 caspase 9,3 反应,激活促凋亡的 Bax、Bid 蛋白和抑制凋亡的 Bcl-2 蛋白,通过作用于线粒体信号通路,从而促进细胞凋亡<sup>[9]</sup>。刘素兰等<sup>[10]</sup>以卵磷脂和两亲性材料 PLGA-PEG 为脂质体材料,同时在其表面引入靶向基团(angiopep),利用纳米沉淀的方法制备紫杉醇脂质体,实验结果表明,紫杉醇脂质体适合作为体内运输的药物载体材料,并且其对脑胶质瘤细胞 U87MG 具有一定的靶向性。在对大鼠的实验中表明<sup>[11]</sup>,除脑和睾丸,紫杉醇脂质体广泛分布于各种组织中,尤其是在肝和脾。

紫杉醇纳米脂质体广泛应用于临床抗肿瘤治疗,通过对其特定修饰,可以让其到达特定部位发生作用,增强靶向性,提高药物吸收,降低对正常细胞的毒性。科学家研究发现多功能纳米粒组装的多嵌段聚合物是现在一种最便捷、最有说服力的目标药物载体。多嵌段聚合物可以提供足够的载药能力和高效的目标配体偶联效力。刘永军等<sup>[12]</sup>用溶剂扩散法制备紫杉醇 PLA-PEG-PLL(新颖的多嵌段聚合物聚乳酸-聚乙二醇-聚 L-赖氨酸)纳米粒子(PNP)和血管内皮生长因子抗体修饰的 PTX 加载的 PLA-PEG-PLL 纳米粒(VPNP),对细胞摄取研

究表明,VPNP 更好的抗肿瘤效果归因于肿瘤细胞吸收的药物增加。研究表明,紫杉醇脂质体对 B 细胞具有免疫抑制作用,紫杉醇脂质体可以抑制 B 细胞增殖并且抑制其 IgG 分泌,因此可能具有治疗自身免疫性疾病潜在的临床价值<sup>[13]</sup>。近年紫杉醇已被成功用于预防和治疗多种 T 细胞介导的自身免疫疾病:类风湿关节炎、银屑病及多发性硬化等。赵建国等<sup>[14]</sup>通过回顾性分析 34 例接受紫杉醇脂质体联合卡培他滨的晚期胃癌患者的临床资料,发现紫杉醇脂质体联合卡培他滨治疗晚期胃癌安全、有效。另外,紫杉醇脂质体联合奈达铂对治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)也有一定的疗效<sup>[15]</sup>。

## 2.1 利用特定靶向的蛋白质或多肽链与紫杉醇纳米脂质体连接可以提高其灵敏度

周彩存等<sup>[16]</sup>合成一种双重靶向肿瘤的紫杉醇纳米脂质体,其特征在于其主要由双重靶向肿瘤的多肽、脂质连接物和紫杉醇脂质体 3 部分组成。采用薄膜超声分散法制备紫杉醇脂质体,有效地减少了各种不良反应,在增强抗肿瘤作用的同时降低药物对正常组织的毒性。NGR 多肽是一种能与肿瘤新生血管内皮细胞上的 CD13 受体结合的靶向肽,将 NGR 多肽与脂质体相连接得到 NGR 多肽修饰的脂质体。静脉注射该脂质体,NGR 多肽能与肿瘤新生血管上的 CD13 受体结合,将脂质体定位于肿瘤组织,使得脂质体中的药物集中于肿瘤部位,从而提高抗肿瘤效果。罗利民等<sup>[17]</sup>通过薄膜水化的方法制备了 NGR 改性的立体稳定紫杉醇脂质体紫杉醇(ngr-ssl-ptx)以评估它们潜在的靶向肽酶 N 受体表达于肿瘤血管内皮细胞和肿瘤细胞表面和其抗血管生成活性,结果发现 ngr-ssl-ptx 能够提高疗效,产生显著的抗肿瘤活性和在节律管理下的抗血管生成。整合素  $\alpha(V)$  在新形成的肿瘤的血管表面的过度表达,被选作目标和特定的配体制备了靶向血管的紫杉醇脂质体,孟淑燕等<sup>[18]</sup>将含 RGD 序列的 12 肽(可与整合素  $\alpha(V)$  特异性结合)整合到脂质双层中,显著提高了特异性靶向肿瘤血管的能力和溶解度。

## 2.2 根据抗原抗体特异性结合的原理可设计靶向性较强的药物

梁青等<sup>[19]</sup>用经巯基化的抗体和 PEG 化紫杉醇纳米脂质体连接得到内包裹紫杉醇外连接 EGFR 抗体的 PEG 化紫杉醇纳米脂质体,包含识别

并结合至实体瘤表面的 EGFR 抗原的抗体或抗体片段,并且还在免疫纳米脂质体中封装了抗肿瘤药物紫杉醇,用于治疗 EGFR 阳性肿瘤。

## 2.3 紫杉醇磁性纳米脂质体

磁性纳米脂质体在体内外均有良好的磁场响应性,应用磁性纳米脂质体加上磁场方式给药可以使紫杉醇有效聚集到靶部位。近年来,阳离子型高分子磁性脂质体中比传统的脂质体表现出更高的稳定性和长期的循环半衰期。赵明等<sup>[20]</sup>制备具有均匀的直径约为 20 nm 的超顺磁性紫杉醇磁性脂质体,研究了阳离子型高分子磁性紫杉醇脂质体输送药物进入大脑的能力,结果表明脑内高浓度保持 8 h 以上,显著长于单纯紫杉醇注射液。辛胜昌等<sup>[21]</sup>通过共沉淀法制备  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米粒,同时施加超声处理减少粒子的软团聚合,增加粒子的分散度,对粒子表面进行改性,粒子具有高质量磁化率、良好磁响应性,符合作为纳米磁靶向给药系统的条件。

## 2.4 pH 敏感性脂质体和热敏脂质体

为了解决紫杉醇对正常细胞的不良反应,科学家研究出 pH 敏感性脂质体。肿瘤组织在局部缺血时,肿瘤间质液会出现异常酸化现象,pH 比正常组织低,科学家利用这一特性对脂质体进行表面修饰来提高其靶向性,从而降低对正常细胞的毒性。钱秀珍等<sup>[22]</sup>发明了一种叶酸-羧甲基壳聚糖修饰的 pH 敏感紫杉醇纳米脂质体,使其具备 pH 敏感性、肿瘤靶向性并延长其体内长循环性能。李秋等<sup>[23]</sup>用 ATRP 和 click 反应合成聚己内酯-聚甲基丙烯酸- $N,N$ -二乙氨基乙酯-聚乙二醇嵌段共聚物(PDC),制备聚合物胶束,测定不同 pH 条件下胶束粒径和 Zeta 电位;包载紫杉醇,测定包封率和载药量;透析法考察胶束的体外释药行为等一系列实验表明,载紫杉醇 pH 敏感嵌段共聚物胶束有良好的 pH 敏感释药特点和抗肿瘤药效。另外,热敏脂质体也可以提高脂质体的靶向性。徐冬等<sup>[24]</sup>制备了紫杉醇热敏脂质体,并通过紫杉醇的高效液相色谱-电喷雾源-质谱联用(LC-MS/MS)方法对其进行检测,发现紫杉醇热敏脂质体特异性高、灵敏度高、能够控制药物的释放,在一定程度上减轻了急性毒性,提高机体耐受性。研究发现,紫杉醇和多西紫杉醇温敏纳米胶束的急性毒性和对外周血白细胞及血小板的影响小于传统制剂,且热疗时的毒性更

小<sup>[25]</sup>。用透析膜模型进行的体外释放实验表明,脂质体凝胶与脂质体、常用的凝胶和商业制剂的紫杉醇相比,药物释放时间更长<sup>[26]</sup>,表明嵌入热敏水凝胶的紫杉醇脂质体是一种很有前途的疏水性抗肿瘤药物。

## 2.5 单壁碳纳米管

单独碳纳米管(single-walled carbon nanotubes, SWCNTs)的硬度与金刚石相当,却拥有良好的柔韧性,是纳米制剂中性能较优越的一种。它具有非常大的表面积,可有效地沿碳纳米管侧壁装载多个分子。张艳艳等<sup>[27]</sup>用溶液共混法制备单壁碳纳米管-紫杉醇,将其连接 NGR 构建 NGR-单壁碳纳米管-紫杉醇载药系统,并对其进行表征。研究表明优化条件制备的 NGR-单壁碳纳米管-紫杉醇复合物制备工艺和储存稳定性好,载药量和包封率高,且能显著提高紫杉醇的肿瘤靶向性。然而,有研究表明不同浓度的单壁碳纳米管致使细胞内自由基介导的氧化加强、细胞存活率降低、细胞形态也发生变化<sup>[28]</sup>。由此可见,单壁碳纳米管对细胞的毒性还有待进一步研究。

除了以上几种方法,科学家还用其他方法修饰紫杉醇来对其进行优化。霍美蓉等<sup>[29]</sup>采用透析法制备紫杉醇阳离子壳聚糖胶束,研究其在小鼠体内的组织分布并进行靶向性评价,紫杉醇阳离子壳聚糖胶束具有优良的载药性能,相对于紫杉醇市售注射液,紫杉醇阳离子壳聚糖胶束的肝、脾、肺靶向性大大提高,有利于该组织的肿瘤治疗,并可显著降低紫杉醇的心脏和肾脏毒性。季冬英等<sup>[30]</sup>用开环反应合成不同比例的聚乳酸-聚乙二醇单甲醚(PLA-mPEG)共聚物,通过 DSC、IR、<sup>1</sup>H NMR 确证其结构,荧光法测定其临界胶束浓度(CMC)。以溶剂蒸发-固体熔融分散法制备多西紫杉醇聚合物胶束,正交设计优化其制备工艺。PLA-mPEG 聚合物胶束能显著提高多西紫杉醇在水中的溶解度。谭燕等<sup>[31]</sup>通过实验发现 F-68 (poloxamer-188, 含有 79% 的聚氧乙烯链段, 亲水性较强) 修饰后紫杉醇脂质体的大鼠体内药代动力学行为有明显的改变,消除半衰期和血中的循环时间均有不同程度的延长,AUC 增加,且与 F-68 的用量成正相关。

提高紫杉醇的靶向性,不仅可以增强其抗肿瘤效果,而且能够减少其对生物体其他组织器官的不良反应。随着人类对机体各种生化作用机制的进一

步了解,必将有更好的方法来提高紫杉醇的靶向性。

## 3 纳米脂质体的制备优化

纳米脂质体需要在脂质体的基础上进一步减小粒径,使粒径达到 100 nm 以下,常采用超声、挤压或高压均质等方法。评价紫杉醇纳米脂质体的性能主要从脂质体的粒径、包封率、载药量、Zeta 电位等方面来考虑。一般来说,粒径越小、载药量越大、包封率越高、Zeta 电位越小,脂质体的性能越好。李文婷等<sup>[32]</sup>以紫杉醇为模型药物,选用不同的脂质材料制备不同电性和粒径的紫杉醇脂质体,考察其体外药物释放特性。通过细胞摄取实验研究不同表面性质脂质体在肝肿瘤细胞系中的摄取,结果表明,随着制剂粒径的减小和表面 Zeta 电位的增大,细胞摄取药物增加。

利用微柱离心法能有效地将紫杉醇固体脂质纳米粒(PTX-SLN)与游离药物分离,柱回收率测定结果为 98.23%,3 次包封率的平均值为 94.07%,RSD 为 0.78%。微柱离心法简便,结果重现性好,适于 PTX-SLN 包封率的测定<sup>[33]</sup>。通常方法制备得到的脂质体的内部大多是水相溶液,脂溶性的紫杉醇只能嵌入磷脂双层中,因此载药量小,且脂质体的稳定性较差,易泄露。使用氯仿溶解紫杉醇,由于氯仿不溶于水,因此只能存在于脂质体内相中,由此紫杉醇不仅能嵌入磷脂双层中,还能存在于脂质体内相的氯仿中,从而提高了紫杉醇脂质体的载药量,溶剂挥发可以除去脂质体外的氯仿,因此紫杉醇将以无定形状态更稳定地存在于脂质体内部,储存过程中不易泄露,可以提高产品的放置稳定性<sup>[34]</sup>。研究发现复合囊泡展现出良好的稳定性、载药能力和细胞相容性,提高了单泡紫杉醇的释放<sup>[35]</sup>。

### 3.1 薄膜分散-超声法

薄膜分散-超声法是通过薄膜分散法制得纳米脂质体的混悬液,再利用超声法制备所需粒径的脂质体。此法制备的脂质体圆整均匀、粒径较小且操作简便易行,适合于紫杉醇类脂溶性及水溶性极低的药物。王淑君等<sup>[36]</sup>采用薄膜分散-超声法制备紫杉醇脂质体,利用正交设计筛选出紫杉醇脂质体的最优处方,并测定其粒径及 Zeta 电位。发现脂质体粒径及稳定性与处方中所加油酸钠等辅料有显著关系,且随着辅料量的增加,脂质体粒径变小,

Zeta 电位降低,稳定性提高。

### 3.2 超声乳化法

超声乳化法是指在超声波能量作用下,使两种不相溶液体混合均匀形成分散物系,其中一种液体均匀分布在另一液体之中而形成乳状液的工艺过程。超声波乳化与一般乳化工艺和设备相比,具有乳化质量高、乳化稳定、乳化产物稳定和所需功率小等特点。采用乳化溶剂挥发法,通过改变处方和工艺因素所制得的纳米粒,外观圆整,大小均匀,粒径可控,包封率多数可达 50% 以上。梅林等<sup>[37]</sup>采用超声乳化-溶剂挥发法制备载紫杉醇纳米粒,用物理吸附法对纳米粒进行表面修饰。将血管内局部灌注正电荷修饰的紫杉醇纳米粒悬液可有效抑制血管内皮增生,抑制效果随纳米粒悬液浓度的增加而提高。

### 3.3 冷冻干燥技术

冷冻干燥技术是基于脂质体混悬液在贮存期间易发生聚集、融合、药物泄漏以及磷脂氧化等问题而提出的。将磷脂以及紫杉醇分散于与水互溶的有机相,与水相形成单一的溶液,加入冻干保护剂冷冻干燥即得。刘丹等<sup>[38]</sup>采用高压乳匀结合冷冻干燥工艺制备注射用紫杉醇脂质纳米粒;对纳米粒起到了很好的保护作用,避免了药物的渗漏;载药量和包封率较高,粒径分布均匀;与注射液相比,脂质纳米粒的体外释放显著慢于注射液,具有缓释效果。

### 3.4 亚微乳乳滴

亚微乳乳滴粒径介于乳剂和微乳之间,由于分散度大,有利于药物吸收,并且具有淋巴定向输送和靶向定位的作用。亚微乳作为药物载体最突出的优点是可以提高难溶性药物或蛋白质类大分子药物口服制剂的生物利用度。马艳丽等<sup>[39]</sup>以市售紫杉醇注射液为参比制剂,对基于 L-OH 脂质复合物为中间载体的紫杉醇新型亚微乳大鼠单剂量(5 mg/kg)尾静脉给药的血浆药代动力学和组织分布进行比较研究,发现新型亚微乳使紫杉醇血液暴露量降低,血浆清除加快,有利于降低紫杉醇的血液、心、肾及胃肠毒性。

### 3.5 纳米混悬剂

纳米混悬剂利用表面活性剂的稳定作用,无需载体材料,通过粉碎或者控制析晶技术形成稳定的纳米胶态分散体。作为一种中间剂型,纳米混悬剂

可以进一步制备适合口服、注射或其他给药途径的新剂型,从而提高药物的吸收和生物利用度。李学明等<sup>[40]</sup>采用重结晶结合高压均质法制备紫杉醇纳米混悬剂,以纳米粒粒径和 Zeta 电位为指标,考察紫杉醇纳米混悬剂的影响因素,对制得的纳米混悬剂进行表征,结果表明紫杉醇纳米混悬剂不仅具有良好的肝、脾靶向性,而且能够减轻药物不良反应,降低对心、肾不良反应。

### 3.6 长循环脂质体

近年来科学家在优化脂质体的制备条件等方面也取得了很大的进展。有研究表明,紫杉醇素制备成长循环纳米脂质体有较好的胃肠黏附性,可有效延长药物与胃肠黏膜的接触时间,从而提高药物在肠道中的吸收<sup>[41]</sup>。长循环脂质体由于含有亲水基团而能阻止血液中许多不同组分特别是调理素与其结合,从而降低与单核吞噬细胞系统的亲和力,可在循环系统中稳定存在并使半衰期延长,增加肿瘤组织对它的摄取。孟淑燕等<sup>[42]</sup>采用薄膜超声分散法制备甲氧基聚乙二醇二硬脂酰磷脂酰乙醇(mPEG2000-DSPE)修饰的长循环紫杉醇纳米脂质体,证实紫杉醇包封于长循环脂质体后可显著增强肿瘤细胞对药物的摄取能力,对肿瘤细胞和血管内皮细胞有一定的特异性。

### 3.7 超声触发脂质体-微泡复合物

近年来,载药超声微泡的出现使得微泡在作为超声造影剂用于疾病诊断的同时,也可作为药物载体用于疾病的治疗。超声靶向微泡爆破介导药物或基因的靶向传递已经成为一种新型的给药方法,是目前药物传递系统研究的热点课题。研究表明,与没有超声触发的非共轭紫杉醇纳米脂质体和紫杉醇纳米脂质体微泡复合物相比,超声触发的脂质体微泡复合物能够明显提高肿瘤部位药物的浓度,并且无论在体内还是体外,超声触发的紫杉醇纳米脂质体微泡复合物比超声触发的紫杉醇纳米脂质体和没有超声触发的紫杉醇纳米脂质体微泡复合物能够更有效地抑制肿瘤的生长<sup>[43]</sup>。

## 4 改善紫杉醇纳米脂质体的局限性

### 4.1 克服多药耐药性

肿瘤化疗的主要障碍是进展中的多药耐药性(MDR)和严重的不良反应。细胞膜上的 P-糖蛋白

P-gP 既能与药物结合,又能与 ATP 结合,ATP 供能,使细胞内药物泵出细胞外,减低了细胞内的药物浓度使细胞产生耐药性。抑制 P-糖蛋白的表达能够有效地克服 MDR<sup>[44]</sup>。有研究表明紫杉醇纳米混悬剂用聚乙二醇维生素 E 琥珀酸酯(TPGS)作为稳定剂可以抑制 P-糖蛋白外排功能,显著提高了小鼠的耐受性<sup>[45]</sup>。Ji 等<sup>[46]</sup>将 SOLUTOL HS 15 (R)(hs-15),Pluronic F68(pf-68)和聚氧乙烯蓖麻油通过膜水化法分别插入到脂质体,平均粒径分别约在 110,180 和 110 nm 处,制备非离子表面活性剂紫杉醇纳米脂质体(NLPs),实验结果表明 NLPs 具有克服多药耐药的潜能。

#### 4.2 提高生物利用度

口服后紫杉醇后胃肠道上皮细胞的 P-糖蛋白对其有明显的外排作用,导致紫杉醇的口服生物利用度非常低。徐超等<sup>[47]</sup>制备了由甘露醇与人血清白蛋白包裹新型紫杉醇纳米药物颗粒,利用 Caco-2 细胞模型对紫杉醇纳米粒的跨膜转运量进行了测定,3 h 内紫杉醇纳米粒在 0.5~20 μmol/L 的浓度内的转运量呈线性状态,说明其具有更好的水溶性和较低的毒性。崔亚男等<sup>[48]</sup>以聚乙二醇维生素 E 琥珀酸酯(TPGS)与豆磷脂(PC)为载体制备紫杉醇混合胶束,研究大鼠在体肠吸收及药代动力学行为,发现 TPGS/PC 混合胶束能够促进紫杉醇的口服吸收,提高口服生物利用度。李草草等<sup>[49]</sup>通过对紫杉醇纳米粒进行表面修饰,发现硬脂酸-八聚精氨酸修饰的紫杉醇固体纳米粒能够促进紫杉醇的口服吸收。针对紫杉醇生物利用度低和血药浓度难以检测的问题,彭丽等<sup>[50]</sup>利用 LC-MS/MS(液质联用)的方法来检测血液中的微量紫杉醇浓度,这种方法灵敏度高、专属性强且简单快捷,采用加钠模式可增加紫杉醇检测的响应值。

#### 4.3 减少不良反应

紫杉醇虽然具有抗肿瘤谱广、疗效好的特点,但其复杂的临床不良反应直接制约了它的临床应用。紫杉醇易引起过敏反应、骨髓抑制、神经毒素、胃肠道反应等不良后果。叶冬梅等<sup>[51]</sup>比较 6 种常用抗肿瘤药物的致肝损害程度,综合各指标显示,6 种药物均可致肝损害,严重程度由大到小依次为:吉西他滨、多西紫杉醇、长春瑞滨、顺铂紫杉醇和卡铂。发现 6 种常用抗肿瘤药物在给药

第 3 天均出现不同程度的致肝损害,其中以吉西他滨和多西紫杉醇致肝损害较严重。科学家一直在这方面不断努力,尽量减少不良反应。对紫杉醇纳米脂质体进行一定的表面修饰可以降低其对细胞的毒性,实验表明紫杉醇脂质体结合十八烷基三苯基膦改性(三聚磷酸钠)可以改善线粒体共定位和紫杉醇耐药细胞系的细胞毒性<sup>[52]</sup>。另有研究表明蛋白结合型紫杉醇联合氟尿嘧啶类药物的毒性明显降低<sup>[53]</sup>。另外,邵军超等<sup>[54]</sup>合成一种新型紫杉醇-氮芥前药分子,化学模拟还原活化表明硝基还原后此前药可释放紫杉醇,并利用人胶质细胞瘤 LN229、D54MG、U251MG 3 个细胞株在正常及厌氧条件下对此前药的细胞毒性进行了初步评价,发现药物毒性明显降低。张倩等<sup>[55]</sup>用紫杉醇脂质体联合其他化疗药物治疗上消化道肿瘤 26 例,研究表明用紫杉醇脂质体前 30 min 给予甲强龙 40 mg,静脉注射,或用紫杉醇脂质体前 12 h 及 2 h 口服地塞米松 2.25 mg 是较好的预处理用药方案。

#### 4.4 提高稳定性

邵铖伟等<sup>[56]</sup>用聚乙二醇单甲醚-聚乳酸嵌段共聚物(mPEG-PLA)同时增溶紫杉醇和多西紫杉醇,并对比考察体外稳定性变化。体外药物释放实验表明,双药胶束的释药速度比单药胶束快。双药胶束作为一种高载药率和高稳定性的载药形式,是胶束设计的一个新的突破。

### 5 结语

随着现代科技的飞速发展,紫杉醇纳米脂质体在制备方法、工艺及给药途径等方面都日趋成熟,应用逐步广泛。纳米脂质体包裹能够大大减少紫杉醇对正常细胞的不良反应,并且提高其吸收度。随着电子科技的日新月异,在分子层面上对紫杉醇纳米脂质体进行修饰,连接不同的基团,提高其对不同器官的靶向性必将成为未来的研究热点,而如何提高紫杉醇在体内的稳定性和保留时间是需要解决的关键问题。当然,如何进一步提高紫杉醇的溶解度还在不断的探究中。紫杉醇纳米脂质体由于具有毒性低、易于大规模生产等优点而引起了广泛关注,虽然现在还存在一些缺陷,但相信在不久的将来,紫杉醇纳米脂质体一定会在临床治疗中发挥独特的治疗作用而造福于人类。

## 参考文献

- [1] Utreja P, Jain S, Tiwary AK. Localized delivery of paclitaxel using elastic liposomes formulation development and evaluation [J]. *Drug Deliv*, 2011, **18**(5): 367–376.
- [2] Guo T, Sun FD, Gao SC, et al. Study on 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin paclitaxel inclusion compound [J]. *China Pharm* (中国药师), 2012, **15**(1): 3–6.
- [3] Huo MR, Zhang Y, Zhou JP, et al. Preparation of paclitaxel-loaded chitosan self-assembled nanomicelles freeze-dried powder for injection and its physicochemical characterization [J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 2009, **44**(3): 199–204.
- [4] Tian H, Jin YH, Chen YJ, et al. Modification of taxol with amino acids derivatives of polyethylene glycol [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2011, **42**(1): 78–82.
- [5] Liu W, Guo T, Ge JW, et al. An oligopeptide improves solubility of paclitaxel by non-covalent interaction [J]. *Acta Pharm Sin* (药学学报), 2012, **47**(7): 947–952.
- [6] Wang J, Huo MR, Zhou JP, et al. Drugs-loaded micelles based on hyaluronic acid-paclitaxel prodrug: preparation and pharmacokinetic study in rats [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2013, **44**(6): 520–525.
- [7] Sun J, Ju CY, Zhang C. Preparation and anti-tumor activity of paclitaxel thermo-sensitive hydrogel [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2012, **43**(5): 424–429.
- [8] Mo QQ, Chen PB, Jin X, et al. Inhibition of Hecl expression enhances the sensitivity of human ovarian cancer cells to paclitaxel [J]. *Acta Pharmacol Sin* (中国药理学报), 2013, **34**(4): 541–548.
- [9] Zhou J, Zhao WY, Ma X, et al. The anticancer efficacy of paclitaxel liposomes modified with mitochondrial targeting conjugate in resistant lung cancer [J]. *Biomaterials*, 2013, **34**(14): 3 626–3 638.
- [10] Liu SL, Liu SY, Zhang HH. Study on the preparation of paclitaxel liposome and the tropism for the brain targeted therapy [J]. *China J Hosp Pharm* (中国医院药学杂志), 2012, **32**(24): 1 979–1 983.
- [11] Wang X, Song L, Li N, et al. Pharmacokinetics and biodistribution study of paclitaxel liposome in Sprague-Dawley rats and Beagle dogs by liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Drug Res*, 2013, **63**(11): 603–606.
- [12] Liu YJ, Liu CX, Li M, et al. Polymer-polymer conjugation to fabricate multi-block polymer as novel drug carriers: poly (lactic acid)-poly (ethylene glycol)-poly (l-lysine) to enhance paclitaxel target delivery [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2014, **10**(6): 948–958.
- [13] Wang YF, Chang ZF, Wang H, et al. Immunosuppressive effect of paclitaxel liposome on B lymphocytes [J]. *Chin New Drugs J* (中国新药杂志), 2009, **18**(24): 2 345–2 348.
- [14] Zhao JG, Wang JF, Wu DP, et al. Clinical observation of paclitaxel liposome combined with capecitabine in the first-line treatment of advanced gastric cancer [J]. *J China Pharm* (中国药房), 2010, **21**(14): 1 313–1 315.
- [15] Suo T, Ge W, Zhang JZ, et al. 17 cases of advanced non-small cell lung cancer treated with paclitaxel liposome plus nedaplatin [J]. *Chin Ger J Clin Oncol*, 2012, **11**(4): 196–198.
- [16] Zhou CC, Meng SY, Zhou W, et al. A dual targeting tumor paclitaxel nanoliposome and its preparation method: CN, 102166190A [P]. 2011-08-31 [2014-04-24].
- [17] Luo LM, Huang Y, Zhao BX, et al. Anti-tumor and anti-angiogenic effect of metronomic cyclic NGR-modified liposomes containing paclitaxel [J]. *Biomaterials*, 2013, **34**(4): 1 102–1 114.
- [18] Meng SY, Su B, Li W, et al. Integrin-targeted paclitaxel nanoliposomes for tumor therapy [J]. *Med Oncol*, 2011, **28**(4): 1 180–1 187.
- [19] Liang Q, Liang L, Han JW, et al. One kind of immune nanoliposomes paclitaxel and its preparation method and uses: CN, 102379848 A [P]. 2012-03-21 [2014-04-24].
- [20] Zhao M, Chang J, Fu XP, et al. Nano-sized cationic polymeric magnetic liposomes significantly improves drug delivery to the brain in rats [J]. *J Drug Target*, 2012, **20**(5): 416–421.
- [21] Xin SC, Wu XR, Zhou LZ. Preparation of magnetic solid liposome nanoparticles of paclitaxel [J]. *Acta Pharm Sin* (药学学报), 2006, **41**(10): 933–938.
- [22] Qian XZ, Xu YL, Han WY, et al. One kind of folic acid-carboxymethyl chitosan modified pH sensitive nanoliposome to paclitaxel: CN, 102488658A [P]. 2012-06-13 [2014-04-24].
- [23] Li Q, Li M, Jin GY, et al. Preparation and *in vitro* anti-cancer effect of paclitaxel-loaded pH-sensitive block copolymer micelles [J]. *J Int Pharm Res*, 2013, **40**(2): 233–241.
- [24] Xu D, Gong W, Liu N, et al. Quantification of paclitaxel in rat plasma by LC-MS/MS and pharmacokinetics of paclitaxel thermo-sensitive liposomes in rats [J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 2012, **47**(22): 1 839–1 843.
- [25] Shen ZT, Yang N, Yu LX, et al. The LD<sub>50</sub> and difference of paclitaxel and docetaxel thermosensitive nano-micelle [J]. *Jiangsu Med J* (江苏医药), 2008, **34**(1): 56–58.
- [26] Nie S, Hsiao WL, Pan W, et al. Thermoreversible Pluronic F127-based hydrogel containing liposomes for the controlled delivery of paclitaxel: *in vitro* drug release, cell cytotoxicity, and uptake studies [J]. *Int J Nanomed*, 2011, **6**: 151–166.
- [27] Zhang YY, Fu XD, Liu KD, et al. Preparation and tumor targeting of NGR-SWCNTs-paclitaxel [J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 2013, **48**(20): 1 748–1 754.
- [28] Shvedova AA, Castranova V, Kisin ER, et al. Exposure to carbon nanotube material: assessment of nanotube cytotoxicity using human keratinocyte cells [J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2003, **66**(20): 1 909–1 926.
- [29] Huo MR, Zhou JP, Wei Y, et al. Preparation of paclitaxel loaded

- cationic chitosan micelles and study of its biodistribution in mice [J]. *J China Pharm Univ*(中国药科大学学报),2006,37(2):132-136.
- [30] Ji DY, Wu QZ, Ping QN. Synthesis of PLA-mPEG and preparation of docetaxel of polymer micelles [J]. *J China Pharm Univ*(中国药科大学学报),2008,39(3):223-227.
- [31] Tan Y, Zhou JP, Tong XY, et al. Pharmacokinetics of F-68 modified paclitaxel liposomes in rats [J]. *J China Pharm Univ*(中国药科大学学报),2006,37(3):230-232.
- [32] Li WT, Wang L, Zhang C. Influence of surface characteristics on hepatocellular carcinoma cells uptake of nano-liposomes [J]. *J China Pharm Univ*(中国药科大学学报),2013,44(3):244-248.
- [33] Li SB, Liu D, Ning H, et al. Determination of entrapment efficiency of paclitaxel solid lipid nanoparticles [J]. *Chin Pharm J*(中国药学杂志),2008,43(21):1665-1668.
- [34] Zhang L, Li YH, Wang CX, et al. Preparation of liposomal paclitaxel and its toxicity and antitumor effect [J]. *Chin Pharm J*(中国药学杂志),2013,48(6):446-449.
- [35] Zhong C, Xiu LY, Yu SJ, et al. Modulation of release of paclitaxel from composite cerasomes [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2012,98:97-104.
- [36] Wang SJ, Hou W, Sun K, et al. Effects of several auxiliary materials on the particle size and Zeta potential of paclitaxel liposome [J]. *Med Plant*, 2011,2(10):52-55.
- [37] Mei L, Song CX, Jin X, et al. Surface modified paclitaxel loaded nanoparticles as local delivery system for the prevention of vessel restenosis [J]. *Acta Pharm Sin*(药学学报),2007,42(1):81-86.
- [38] Liu D, Li SB, Bao J, et al. Preparation *in vitro* release and pharmacokinetics of paclitaxel lipid nanoparticles for intravenous injection [J]. *Chin Pharm J*(中国药学杂志),2009,44(17):1320-1326.
- [39] Ma YL, Ye J, Zhang PX, et al. Comparative study on pharmacokinetics and tissue distribution of a novel microemulsion based on the paclitaxel/L-OH lipid complex and paclitaxel injection in cremophor [J]. *Acta Pharma Sin*(药学学报),2013,48(11):1698-1704.
- [40] Li XM, Cheng XD, Wang YL, et al. Preparation of paclitaxel nanosuspension and study of its pharmacokinetic and biodistribution behavior in rats [J]. *Chin Pharm J*(中国药学杂志),2011,46(9):680-685.
- [41] Tang Y, Li J, Zhang YD. Anticancer effect of long-circulating nanoliposome packaging paclitaxel *in vitro* and *in vivo* [J]. *China J Mod Med*(中国现代医学杂志),2012,22(10):29-32.
- [42] Meng SY, Zhou CC, Su B, et al. Preparation and characterization of PEGylated paclitaxel liposomes [J]. *Prog Mod Biomed*(现代医学生物进展)2009,9(13):2407-2409.
- [43] Yan F, Li L, Deng ZT, et al. Paclitaxel-liposome-microbubble complexes as ultrasound-triggered therapeutic drug delivery carriers [J]. *J Control Release*, 2013,166(3):246-255.
- [44] Patel NR, Rathi A, Mongay D, et al. Reversal of multidrug resistance by co-delivery of tariquidar (XR9576) and paclitaxel using long-circulating liposomes [J]. *Int J Pharm*, 2011,416(1):296-299.
- [45] Gao L, Liu GY, Ma JL, et al. Studies on pharmacokinetics and acute toxicity of paclitaxel nanosuspensions [C]. Beijing: 2012 Chinese Pharmaceutical Conference Abstract, 2013:277-281.
- [46] Ji XF, Gao Y, Chen LL, et al. Nano-hybrid systems of non-ionic surfactant inserting liposomes loading paclitaxel for reversal of multidrug resistance [J]. *Int J Pharm*, 2012,422(1/2):390-397.
- [47] Xu C, Jiang SG, Gong XF, et al. Nano-paclitaxel transport by human intestinal epithelial Caco-2 cells [J]. *Bull Botanical Res*, 2013,33(3):339-345.
- [48] Cui YN, Ge JJ, Li LB. Preparation of paclitaxel-loaded mixed micelles and enhancement on oral absorption of paclitaxel [J]. *J Shandong Univ (Health Sci)*(山东大学学报 医学版), 2012,50(11):107-112.
- [49] Li CC, Zhang ZH, Zhang YL, et al. *In situ* rat intestine absorption of paclitaxel-loaded solid lipid nanoparticles modified with cell-penetrating peptides [J]. *Acta Pharma Sin*(药学学报),2013,48(1):131-137.
- [50] Peng L, Kong Y, Liu SJ, et al. A rapid liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for determination of paclitaxel in plasma [J]. *Chin Hosp Pharm J*(中国医院药学杂志),2013,33(20):1682-1685.
- [51] Ye DM, Chen XY, Lan S. Comparison of liver injury degree in mice induced by 6 kinds of common antineoplastic drugs [J]. *J China Pharm*(中国药房),2011,22(29):2720-2722.
- [52] Solomon MA, Shah AA, D'Souza GG. *In vitro* assessment of the utility of stearly triphenyl phosphonium modified liposomes in overcoming the resistance of ovarian carcinoma Ovarc-3 cells to paclitaxel [J]. *Mitochondrion*, 2013,13(5):464-472.
- [53] Yan Z, Xia LP, Qiu HJ, et al. Short-term outcomes of albumin-bound paclitaxel (abraxane)-containing chemotherapy in patients with advanced gastric cancer: a report of 14 cases [J]. *Chin Ger J Clin Oncol*, 2013,12(1):30-34.
- [54] Shao JC, Lin HX, Cui YM, et al. Design, synthesis and evaluation of the cytotoxicity of a N-mustard and paclitaxel conjugate prodrug [J]. *J Chin Pharm Sci*(中国药学),2013,22(2):137-143.
- [55] Zhang Q, Huang XE, Gao LL. Safety of pretreatment protocols of paclitaxel liposome [J]. *J China Pharm*(中国药房),2009,20(11):841-843.
- [56] Shao CY, Li JP, Tu JS. *In vitro* stability of paclitaxel and docetaxel binary-drug loaded in micelles [J]. *J China Pharm Univ*(中国药科大学学报),2010,41(5):428-434.