

纳米微粒系统介导小干扰RNA体内递送的研究进展

卫英*, 陆国椿#(复旦大学附属肿瘤医院科技服务部康实药房/复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032)

中图分类号 R945 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)09-0845-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.09.28

摘要 目的:为开发新型纳米微粒系统用于体内递送小干扰RNA(siRNA)提供参考。方法:总结siRNA体内递送障碍并综述近年来纳米微粒系统介导siRNA体内递送的研究现状。结果与结论:siRNA需要解决肾滤过、吞噬细胞摄取、血清蛋白凝聚以及内源性核酸酶降解等障碍。聚乳酸-乙醇酸共聚物纳米微粒系统能有效包载siRNA,改善其体内稳定性,但存在内含体逃逸及不能及时释放siRNA的缺陷;壳聚糖纳米微粒系统包载siRNA稳定性高、包封率达83%~94%、基因沉默效率接近80%;环糊精纳米微粒系统包载siRNA未见严重毒副作用;胶束纳米微粒系统能有效保护siRNA免受核酸酶降解,并能适时释放siRNA;阳离子共聚物纳米微粒系统能有效防止siRNA被核酸酶降解,但转染效率低;脂质纳米微粒系统可显著提高siRNA对靶基因的沉默效果,但存在一定毒性及易引起siRNA脱靶效应。部分荷载siRNA的纳米微粒系统用于临床试验已得到了令人鼓舞的成果,但仍有较多问题亟待解决。联合应用多种递送系统传递siRNA可能是未来研究发展趋势。

关键词 小干扰RNA;纳米微粒系统;体内递送;基因疗法

RNA干扰(RNA interference, RNAi)的发现与研究,为基因治疗带来了新的契机,其已发展成为一种非常有潜力的基

因治疗手段。1998年, Kim WJ等^[1]在线虫体内首次发现双链RNA(Double strand RNA, dsRNA)能使基因表达沉默。外源

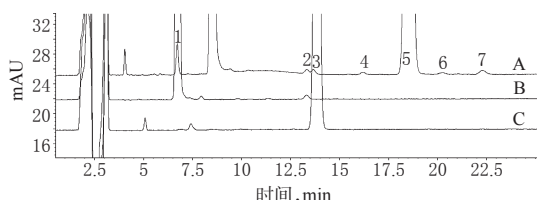


图4 杂质的定位试验高效液相色谱图

A. 供试品; B. 地塞米松对照品; C. 醋酸可的松对照品; 1. 地塞米松; 2. 地塞米松降解物; 3. 醋酸可的松; 4、6. 未知杂质; 5. 醋酸地塞米松; 7. 樟脑

Fig 4 HPLC chromatograms of location test of impurities

A. test samples; B. dexamethasone control; C. cortisone acetate control; 1. dexamethasone; 2. dexamethasone degradation products; 3. cortisone acetate; 4, 6. unknown impurities; 5. dexamethasone acetate; 7. camphor

松降解物, 3号峰为醋酸可的松, 4号峰为醋酸地塞米松引入的未知杂质, 5号峰为醋酸地塞米松, 6号峰为未知杂质, 7号峰为另一主药樟脑。其中, 2、4、6号峰需做进一步研究。可见, 地塞米松和醋酸可的松为复方醋酸地塞米松乳膏的杂质。

3 讨论

3.1 流动相的选择

在前期试验中先后尝试了甲醇-水(70:30)和乙腈-水(40:60)作为流动相, 但保留时间和分离效果均不理想。后经摸索, 并参考了文献^[9]资料, 发现当流动相调整为乙腈-水(含0.1%醋酸)(43:57)时, 各杂质分离度符合要求, 对称因子较

好, 故选用其为流动相。

3.2 溶剂的选择

样品最初用流动相溶解, 结果溶解后不易过滤; 根据醋酸地塞米松的性质^[1], 尝试用无水乙醇溶解, 发现出现双峰现象; 而用甲醇溶解, 样品容易过滤, 色谱峰峰形较好。故选择甲醇作为溶剂。

地塞米松和醋酸地塞米松抗炎活性相当, 但在乳膏剂中, 后者由于亲脂性增加, 比前者更容易溶解在角质层中, 较快透过表皮到达皮下血管发挥作用; 而醋酸可的松抗炎活性不强, 更存在钠潴留作用^[9]。因此, 这2种杂质的存在不仅影响药物的纯度, 还可使药物疗效、安全性下降, 因此分析研究其杂质对提高药品安全性和有效性有着重要的意义。本方法的建立有助于保证复方醋酸地塞米松乳膏的药理活性和安全性, 对进一步控制该制剂的质量有一定的参考作用。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 二部[S]. 2010年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 593-594, 1 120-1 121.
- [2] 阮宝强, 杨腊虎. 醋酸地塞米松片及其有关物质分析[J]. 药物分析杂志, 2007, 27(3): 412.
- [3] 张学斌, 施介华. HPLC鉴定抗风湿中药制剂中非法添加的6种西药成分[J]. 中国现代应用药学, 2010, 27(2): 160.
- [4] 徐亚玲, 申瑾, 罗曼, 等. HPLC法同时检测乳癖消片(胶囊)中是否非法掺入甾体激素类药[J]. 中国药房, 2011, 22(36): 3 440.
- [5] 尤启东. 药物化学[M]. 1版. 北京: 化学工业出版社, 2003: 583-584.

(收稿日期: 2012-04-17 修回日期: 2012-06-06)

* 药师。研究方向: 抗肿瘤药理学。电话: 021-64175590-3211。E-mail: frank_sky1997@126.com

通信作者: 主任药师。研究方向: 抗肿瘤药理学。电话: 021-64175590-3211

性 dsRNA 进入细胞后,可被 Dicer 酶识别加工成 21~23 个核苷酸的短链 RNA,即为小干扰 RNA (siRNA)。siRNA 进入细胞后,可与细胞质中的蛋白质形成 RNA 诱导沉默核酸蛋白复合物(RNA-induced silencing complex, RISC),与序列互补的靶 mRNA 结合,对 mRNA 进行酶切,阻断相应蛋白的翻译。siRNA 具有特异性、高效性,是特异性抑制基因表达的强效方法。目前, RNAi 技术已用于肿瘤、癌症、糖尿病以及基因探测等。但是, siRNA 在体内易被核酸酶快速降解,其跨细胞膜转运能力弱、半衰期短、体内基因沉默效率很低。因此, siRNA 需要借助合适的、安全的、有效的体内递送系统才能很好地发挥治疗作用。

目前, siRNA 的递送策略主要分为物理策略、共价结合策略以及病毒和非病毒载体递送策略。近年来, 纳米微粒递送系统如纳米粒、纳米颗粒、树枝状聚合物以及脂质体等用于体内递送 siRNA 备受青睐并被广泛应用研究,其能够改善 siRNA 体内稳定性,增强靶向特异性,提高细胞/组织对 siRNA 的摄取,最终提高基因沉默效率,降低毒副作用。因此,本文对现行 siRNA 纳米微粒系统的体内递送研究现状进行了综述,为开发新型体内递送 siRNA 纳米微粒系统开阔思路。

1 siRNA 体内递送障碍

体内递送 siRNA 最主要的障碍就是递送效率低。siRNA 复合物体内注射后,必须在流经体循环系统时避免肾滤过、吞噬细胞摄取、血清蛋白的凝聚以及内源性核酸酶的降解才能到达靶细胞^[2]。因此, siRNA 递送系统必须要具有以下能力:(1)在体循环过程中保护 siRNA 免受酶的降解;(2)靶向递送 siRNA 至靶细胞,避免递送至非靶细胞;(3)增强胞内摄取以及溶酶体逃逸;(4)胞内释放 siRNA 发挥其治疗作用。纳米微粒载体系统能很好地保护 siRNA 免受核酸酶的降解,改善组织和细胞对 siRNA 纳米微粒系统的摄取;当纳米颗粒的粒径足够小时,其能避免被网状内皮系统捕获,延长纳米微粒在体循环中的时间;靶向纳米微粒系统还能有效地增加纳米微粒在局部治疗部位的靶向富集。

2 纳米微粒系统用于体内递送 siRNA

2.1 聚乳酸-乙醇酸共聚物 (PLGA) 纳米微粒系统

PLGA 是美国 FDA 批准上市的可生物降解聚合物。近年来, PLGA 纳米微粒系统已广泛用于体内递送 siRNA。PLGA 能够有效包载 siRNA,改善其体内稳定性。但是, PLGA 纳米微粒系统存在内含体逃逸缺陷,以及不能及时地释放包裹的 siRNA^[3]。因此,后续研究可针对 PLGA 进行结构修饰,如在 PLGA 纳米微粒系统中加入内含体逃逸肽增加 siRNA 内含体逃逸;也可对 PLGA 进行结构修饰,增加 siRNA 释放,使 siRNA 能够及时从 PLGA 纳米微粒复合物中释放至细胞质,从而发挥作用。

近年来, 荷载 siRNA 的 PLGA 纳米微粒系统已用于抑制多种癌细胞的体内增长。体内给予同时荷载抗癌药物(紫杉醇)与抑制肿瘤药物耐受的靶向 p 糖蛋白 siRNA,能够显著抑制鼠肿瘤细胞的生长,而仅给予相同剂量的紫杉醇不能有效地抑制鼠肿瘤细胞的生长^[4]。采用喷雾干燥的方法制备荷载 siRNA PLGA 纳米微粒系统,以吸入疗法肺部局部给药成为了一条新的递送途径。荷载 siRNA PLGA 纳米微粒仍能保持 siRNA 的完整性及其生物活性,但该纳米微粒表面带有负电荷。为解决该问题,采用具有生物相容性以及生物可降解的壳聚糖修饰 PLGA 纳米微粒,修饰后的纳米微粒具有高的 siRNA 包

封率、高的转染效率,且毒性较低^[5]。

2.2 壳聚糖纳米微粒系统

壳聚糖是壳多糖的去乙酰化衍生物,是一种无毒、具生物黏附性、生物相容性以及生物可降解性的天然高分子多糖。在生理条件下,带正电荷的壳聚糖可通过静电相互作用荷载带负电荷的 siRNA 形成纳米微粒复合物用于体内递送 siRNA。该纳米微粒复合物呈球形或类球形,稳定性高,包封率可达 83%~94%,基因沉默效率接近 80%。荷载 siRNA 壳聚糖纳米微粒复合物系统用于癌症疗法已得到了令人鼓舞的成果。

de Martimprey H 等^[6]研究发现静脉注射荷载 siRNA 壳聚糖纳米微粒递送系统能够产生强的抗肿瘤活性,肿瘤生长几乎停止;然而与对照组药品比较,肿瘤大小较静脉注射荷载 siRNA 壳聚糖纳米微粒递送系统至少增长 10 倍之多。荷载 siRNA 壳聚糖纳米微粒递送系统能够显著延长 siRNA 体内滞留时间。一般情况下,裸 siRNA 表现出较快的肾清除,体内循环半衰期小于 5 min;而其与壳聚糖形成纳米微粒后体内循环半衰期延长至 30 min 以上,并且体内给予荷载 siRNA 壳聚糖纳米微粒 24 h 后在肾脏发现有大量纳米微粒聚集^[7]。

2.3 环糊精及胶束纳米微粒系统

环糊精(Cyclodextrins, CD)是直链淀粉在芽孢杆菌产生的环糊精葡萄糖基转移酶作用下生成的一系列环状低聚糖的总称。环糊精无免疫原性,可生物降解,已开发为 siRNA 纳米微粒递送载体。美国 Calando 公司的 CALAA-01 是基于环糊精的靶向核糖核苷酸还原酶 M2 亚基的 siRNA 多聚纳米微粒。其是首例用于治疗人实体瘤的 siRNA 靶向纳米微粒系统。该纳米微粒系统由环糊精、靶向转铁蛋白受体的人转铁蛋白配体、亲水性聚乙二醇(PEG)聚合物和抗核糖核苷酸还原酶 siRNA 组成。在所有参与试验患者中,均未观察到严重的毒副作用。癌症靶组织的活组织检查结果发现纳米微粒复合物以及 siRNA^[8]。

胶束是一种自组装纳米化胶体粒子,具有疏水性内核以及亲水性外壳,目前已成功应用于 siRNA 体内递送。Kim SH 等^[9]将 siRNA 与 PEG 通过二硫键共价结合形成络合物,再与阳离子聚乙烯胺(PEI)相互作用制成荷载 siRNA 的 PEG/PEI 聚电解质胶束纳米微粒系统。该胶束微粒系统能够有效保护 siRNA 免受核酸酶降解,并在其达到靶细胞后, siRNA 能够完好地从纳米微粒复合物中释放出来。大鼠给药 36 d 后,荷载 siRNA 的 PEG/PEI 聚电解质胶束纳米微粒系统、荷载 siRNA 的 PEI 纳米微粒系统和裸 siRNA 的抑瘤率分别为 55.4%、32.8% 和 13.3%。

2.4 阳离子共聚物纳米微粒系统

阳离子共聚物能与 siRNA 通过静电吸附作用而自组装呈纳米微粒,从而有效防止 siRNA 被核酸酶降解。阳离子共聚物由于合成简便、储存稳定、基因荷载率高、免疫原性低等优点而被广泛用于荷载 siRNA 制备纳米微粒复合物。然而,转染效率低是合成纳米载体存在的最大问题。因此,后续研究可考虑采用靶向配体修饰共聚物,利用受体介导的靶向作用增加细胞或者组织的摄取等。其中 PEI 与树枝状聚合物是近年来研究最为广泛的阳离子共聚物。

生理条件下, PEI 分子中有 1/6~1/5 的氮原子是质子化的,具有“质子海绵效应”,高的电荷密度及较强的缓冲能力,能增强 siRNA 纳米微粒从内涵体中释放。以小鼠皮下注射肿瘤细

胞作为肿瘤模型,小鼠腹腔注射荷载 siRNA PEI 纳米微粒系统后,肿瘤细胞生长速度较对照组显著减慢,但 PEI 分子表面高的正电荷密度会导致严重的细胞毒性,限制其应用。因此,可通过对 PEI 进行结构修饰以降低毒性并保持基因递送效率。PEG 修饰的荷载 siRNA PEI 纳米微粒已成功应用于体内递送 siRNA。该纳米微粒系统能够靶向胃癌细胞的 CD44v6 受体,经 PEG 修饰后纳米微粒的细胞毒性降低,体内稳定性增加,与血清蛋白的非特异性结合减少,转染效率仍较高。C57BL/6 小鼠尾静脉注射给予 3 μg 荷载 siRNA PEI-PEG 纳米微粒系统后无死亡现象,也未观察到急性毒性,纳米微粒的半衰期大于 30 min,而荷载 siRNA PEI 纳米微粒的半衰期仅为 13 min^[10]。

树枝状高聚物聚酰胺-胺(Polyamidoamine, PAMAM)已用于荷载及体内递送 siRNA。PAMAM 递送 siRNA 的效率与其代数有较大的关系。PAMAM 内部正电荷能够荷载 siRNA,有效保护 siRNA 在体循环过程中免受核酸酶的降解。荷载 siRNA PAMAM 纳米微粒能够有效地将 siRNA 递送至癌细胞,使其在肿瘤组织部位聚集,避免化疗产生的副作用^[11]。

2.5 脂质纳米微粒系统

脂质体是由磷脂、胆固醇等膜材包合而成,具有类似生物膜结构的双分子小囊。阳离子脂质可与带负电的 siRNA 通过静电相互作用将核酸结合到脂质囊泡上形成脂质纳米微粒复合物。利用脂质纳米微粒体内递送 siRNA 可显著提高 siRNA 对靶基因的沉默效果。其中阳离子脂质体,如 1,2-二油酰基-3-三甲基氨基内烷(DOTAP)已广泛用于制备荷载 siRNA 脂质纳米微粒。目前,文献报道将 DOTAP、鱼精蛋白硫酸盐以及 siRNA 制成新型脂质纳米微粒,得到的三重脂质纳米微粒粒径大约在 100 nm 左右,该脂质纳米微粒的基因沉默效率高于荷载 siRNA DOTAP 脂质纳米微粒,同时也证实了鱼精蛋白可以有效地压缩核酸类物质^[12-14]。

采用阳离子以及融合类脂质制备稳定的荷载核酸脂质纳米微粒能够有效地增加胞内摄取以及内含体逃逸。静脉注射荷载抗乙型肝炎病毒的 siRNA 脂质纳米微粒能够有效地延长其血浆半衰期。Judge AD 等^[15]制备了荷载抗 PLK1 和 KSP 的 siRNA 脂质纳米微粒,小鼠尾静脉注射该脂质纳米微粒在小鼠肝脏肿瘤模型以及皮下肿瘤模型均表现出抗肿瘤活性。

脂质纳米载体是现在较为热门的 siRNA 体内递送系统,但是其毒性以及易引起 siRNA 脱靶效应等问题,限制了其在体内的应用。后续可考虑对脂质纳米微粒进行 PEG 化修饰,以及降低其毒性;采用有效的配体修饰脂质纳米微粒,有效地靶向靶细胞及靶组织,降低其脱靶效应。目前 PEG 化的多柔比星已成功在美国上市,这也显示了脂质纳米微粒在临床应用方面的潜力。

3 siRNA 纳米微粒系统的临床试验

目前,荷载 siRNA 纳米微粒系统用于体内递送 siRNA 已有部分进入临床试验阶段。美国 Calando 公司的 CALAA-01 纳米微粒系统进行体内递送 siRNA,用药后患者疾病稳定,肿瘤生长缓慢,肿瘤组织切片检测到纳米微粒及 siRNA。转移性黑色素瘤患者在不同治疗周期阶段治疗后,在自愿的基础上获得活检组织 3 例,与用药前组织水平相比,核糖核苷酸还原酶 M2 mRNA 和蛋白量降低,并显示 siRNA 纳米微粒呈剂量依赖性地在肿瘤组织中累积,证明了 siRNA 可在人体肿瘤中引起 RNA 干扰效应,可用作特异性基因疗法。其他,如加拿大 Tekmira 公司、美国 Alnylam 公司和美国 Marina 公司等也有荷

载 siRNA 纳米微粒系统产品进入临床前或者临床试验。

4 小结与展望

RNA 干扰机制的发现以及 siRNA 作为有潜力的疗效基因,为人类疾病的治疗提供了新的途径。荷载 siRNA 的不同纳米微粒系统用于体内递送 siRNA,并且部分荷载 siRNA 纳米微粒复合物系统用于临床试验已得到了令人鼓舞的成果。但是为了开发更成功的纳米微粒系统应用于临床,仍有较多问题亟待解决,如提高包封率、增加 siRNA 纳米微粒的稳定性、避免 siRNA 在体循环过程中的降解、增加内含体逃逸、增加递送效率、增强靶向性、降低毒副作用、考察纳米微粒的粒径以及电位、改变给药途径、时效关系及量效关系等。此外,siRNA 纳米微粒系统的药理学性质以及药动学性质,及其与小分子纳米微粒系统的药动学性质差别仍需考察。siRNA 的脱靶效应、免疫激活以及炎症反应等安全性问题也应引起极大关注,其中 siRNA 脱靶效应有可能成为限制 siRNA 临床应用的主要因素。如何避免 siRNA 对机体免疫系统的脱靶副作用,将是 siRNA 设计的关键。

在未来几年内,随着研究的深入,RNA 干扰方法快速发展并逐步走向成熟,更多的荷载 siRNA 递送系统或许并不局限于纳米微粒系统,如多种递送系统互取所长、联合应用,可能也是未来研究的发展趋势。这些递送系统也将进入临床试验的不同阶段,很难预测哪个系统最终能够成功开发并应用于患者。但考虑到载体材料的安全性以及美国 FDA 批准,生物可降解以及生物相容性的纳米微粒系统用于体内递送 siRNA 具有良好的发展前景。

参考文献

- [1] Kim WJ, Kim SW. Efficient siRNA delivery with non-viral polymeric vehicles[J]. *Pharm Res*, 2009, 26(3): 657.
- [2] Schroeder A, Levins CG, Cortez C, et al. Lipid-based nanotherapeutics for siRNA delivery[J]. *J Intern Med*, 2010, 267(1): 9.
- [3] Cun D, Foged C, Yang M, et al. Preparation and characterization of poly (DL-lactide-co-glycolide) nanoparticles for siRNA delivery[J]. *Int J Pharm*, 2010, 390(1): 70.
- [4] Patil YB, Swaminathan SK, Sadhukha T, et al. The use of nanoparticle-mediated targeted gene silencing and drug delivery to overcome tumor drug resistance[J]. *Biomaterials*, 2010, 31(2): 358.
- [5] Andersen MO, Lichawska A, Arpanaei A, et al. Surface functionalization of PLGA nanoparticles for gene silencing[J]. *Biomaterials*, 2010, 31(21): 5 671.
- [6] de Martimprey H, Bertrand JR, Malvy C, et al. New core-shell nanoparticles for the intravenous delivery of siRNA to experimental thyroid papillary carcinoma[J]. *Pharm Res*, 2010, 27(3): 498.
- [7] Gao S, Dagnaes-Hansen F, Nielsen EJ, et al. The effect of chemical modification and nanoparticle formulation on stability and biodistribution of siRNA in mice[J]. *Mol Ther*, 2010, 17(7): 1 225.
- [8] Castanotto D, Rossi JJ. The promise and pitfalls of RNA interference-based therapeutics[J]. *Nature*, 2009, 457(7 728): 426.
- [9] Kim SH, Jeong JH, Lee SH, et al. LHRH receptor-mediated

固体脂质纳米粒用于细胞毒性药物传递系统综述的研究进展

李慧^{1*}, 张志岳², 孙萍^{3#} (1. 山东中医药大学, 济南 250000; 2. 山东大学, 济南 250012; 3. 山东中医药大学附属医院, 济南 250011)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)09-0848-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.09.29

摘要 目的: 介绍固体脂质纳米粒(SLN)用于细胞毒性药物传递系统以治疗癌症的情况。方法: 依据文献综述SLN用于抗癌药物载体的原理、包载细胞毒性药物后可解决的主要问题、用于癌症治疗的未来研究方向。结果与结论: 设计合理的SLN可利用实体瘤组织的高通透性和滞留效应达到被动靶向的目的; 解决的主要问题有提高对水溶性抗癌化合物的包封率、改进药物的控释速率和释放程度、避免被网状内皮系统清除; 未来的研究方向为细胞毒性药物与增敏剂的联合治疗、细胞毒性药物SLN的特异性靶向, 以及用于肿瘤治疗的基因传递。

关键词 固体脂质纳米粒; 癌症; 细胞毒性药物; 药物传递系统; 特异性靶向

细胞毒性药物是一类可有效杀伤免疫细胞并抑制其增殖的药物, 可用于抗恶性肿瘤, 也可用作免疫抑制剂, 是化疗的主要用药, 主要通过毒化某些快速增长和分裂的细胞来治疗癌症。这类药物因具有致癌、致畸、生殖毒性以及低剂量时致系列器官毒性等毒副作用, 从而影响了其临床疗效的发挥^[1]。近年来国内外的一些研究人员采用高分子生物可降解物质为膜材, 制备固体脂质纳米粒(Solid lipid nanoparticles, SLN), 用于传递细胞毒性药物, 以期达到降低其毒副作用、提高临床疗效的目的。

SLN的研究起始于20世纪90年代, 其是新型的亚微粒胶体给药系统, 是一种以室温下为固态的天然的或合成的脂质或类脂。如以卵磷脂、三酰甘油等及稳定的生物相容性好的表面活性剂(非离子型或离子型)为基质, 将药物包裹于类脂核中制成粒径为50~1 000 nm的固体脂质粒子给药体系^[2]。本文综述了传统细胞毒性化疗药物的常见问题和当前SLN在癌症治疗过程中的应用情况, 讨论癌症治疗中SLN用于药物传递系统的未来研究方向。

1 传统细胞毒性化疗药物存在的问题

传统的细胞毒性药物对肿瘤细胞的特异性不高, 常大量且无目的地与身体组织和血清蛋白以一种高效的不可预知的

方式结合, 只有一小部分药物能到达肿瘤部位, 在杀伤肿瘤细胞的同时也严重损坏正常组织细胞。因而不能用足够高的剂量来根除少数敏感的肿瘤细胞, 易引起肿瘤细胞出现耐药性, 最终导致肿瘤治疗失败^[3-5]。非特异性细胞毒性药物对不同器官和组织的一些副作用为某些药物所特有, 例如蒽环类药物可引起心脏毒性, 作用明显而持久, 其中部分副作用会不断积累以致危及生命, 限制治疗过程中药物剂量的提高, 影响了疗效^[6]。典型的细胞毒性药物所显现的陡峭的剂量-反应曲线以及高剂量强度是确保治疗成功所必需的, 但增加剂量势必增加全身毒性反应, 使临床应用受到很大限制。研究发现肿瘤细胞形成多细胞球后, 会降低其对多种化疗药物的敏感性, 这种耐受能力的增强是由于药物不易进入球体内所致, 此现象称为“多细胞耐药(MCR)”^[7]。癌症细胞运用多种细胞水平机制减少化疗制剂对其的毒性, 其中最著名的多药耐药性(MDR)^[8-9]表型就是能将细胞毒性药物分子移出细胞质的膜约束转运蛋白。此外, 实体瘤中的癌症细胞也比非聚集型癌症细胞表现出更强的化疗耐受性。

2 应用SLN作为抗癌药物载体的原理

肿瘤血管的生成本身不易调节, 通常伴随着不健全的、破损的血管结构生长, 因此血管生成是许多肿瘤生长和转移的

ed delivery of siRNA using polyelectrolyte complex micelles self-assembled from siRNA-PEG-LHRH conjugate and PEI[J]. *Bioconjug Chem*, 2008, 19(2): 156.

[10] Wu Y, Wang WW, Chen YT, et al. The investigation of polymer-siRNA nanoparticle for gene therapy of gastric cancer in vitro[J]. *Int J Nanomedicine*, 2010, 5: 129.

[11] Yuan X, Naguib S, Wu Z. Recent advances of siRNA delivery by nanoparticles[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2011, 8(4): 521.

* 硕士研究生。研究方向: 中药制剂新剂型。E-mail: lihui01_lihui@yeah.net
通信作者: 主任药师, 硕士研究生导师。研究方向: 药物新剂型、新技术和中药制剂质量标准。电话: 0531-68617919。E-mail: tsunping@163.com

[12] 董文娟, 周银键, 梁伟. siRNA脂质纳米输送载体的研究进展[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2012, 39(5): 396.

[13] Scholz C, Wagner E. Therapeutic plasmid DNA versus siRNA delivery: common and different tasks for synthetic carriers[J]. *J Control Release*, 2012, 161(2): 554.

[14] Akinc A, Zumbuehl A, Goldber GM. A combinatorial library of lipid-like materials for delivery of RNAi therapeutics[J]. *Nat Biotechnol*, 2008, 26(5): 561.

[15] Judge AD, Robbins M, Tavakoli I, et al. Confirming the RNAi-mediated mechanism of action of siRNA-based cancer therapeutics in mice[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(3): 661.

(收稿日期: 2012-09-05 修回日期: 2012-12-05)