

靶向微球在各脏器疾病中的应用研究进展[△]

缪阳^{1*},陶玲^{2#},沈祥春²(1.盐城市第一人民医院药剂科,江苏盐城 224005;2.贵阳医学院药学院,贵阳 550004)

中图分类号 R944 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)13-1225-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.13.26

摘要 目的:为靶向微球的应用提供新的思路与方法。方法:查阅近年中国知网、万方数据库、维普数据库、PubMed、Ovid-LWW、WILEY等数据库中靶向治疗中有关微球制剂应用的国内外文献,并进行整理、归纳和分析,综述靶向微球制剂在各脏器疾病中应用研究的新进展。结果与结论:靶向微球尤其是对肺、肝、脑等各脏器靶位疾病及肿瘤的治疗,具有独特的优势;各类疾病对微球的材料及粒径的要求各有其特征,必须根据靶向部位进行筛选、再设计并制备微球。目前生物降解型高分子微球载体系统已成为国内外药学工作者热衷研究的方向。

关键词 靶向制剂;微球;脏器;研究进展;综述

靶向制剂的概念是由Paul Ehrlich于1906年提出的。靶向给药系统(Targeted drug delivery system, TDDS)是指运用特殊的药物载体或者给药技术,将药物通过局部给药或全身血液循环而选择性地浓集定位于病变组织、器官、细胞或细胞内结构的新型给药系统。近年来微球因其优异的性能成为靶向制剂载体的研究热点。笔者查阅近年中国知网、万方数据库、维普数据库、PubMed、Ovid-LWW、WILEY等数据库中靶向治疗中有关微球制剂应用的国内外文献,并进行整理、归纳和分析,综述靶向微球制剂在各脏器疾病中应用研究的新进展,以期为其应用提供新的思路与方法。

1 肺靶向给药

1.1 被动靶向

粒径6~30 μm的微球静脉注射后可被分布在肺组织的网状内皮系统(RES)吞噬或被肺部毛细血管机械性摄取^[1],使药物富集于肺,增加肺部血药浓度,提高药物疗效,且全身药物浓度降低,毒副作用减少。白蛋白、明胶、聚乳酸、海藻酸盐等天然或合成的高分子材料组织相容性好,进入体内后能逐渐降解,且降解产物无毒副作用,目前被广泛用作被动肺靶向微球的载体。Harsha S等^[2]采用白蛋白包封药物制得氧氟沙星白蛋白肺靶向微球,组织相容性好,且具有良好的肺靶向效果。Zhang S等^[3]以聚乳酸-羟基乙酸共聚物[Poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA]为载体制备的芫花酯甲肺靶向微球,经动物实验证实,该微球在肺部的分布量约为肝中的8倍、其他器官的70倍,且PLGA作为载体进入体内后会逐渐吸水膨胀、软化、溶蚀,不会长时间阻塞在肺部而致使组织感染和坏死。

许多研究证实,影响微球肺靶向的主要因素是微球的粒径大小与表面性质等。带正电荷的粒子较易到达肺,疏水性的粒子易在肺中沉淀。要使微球集中于肺,还可用非离子型表面活性剂包裹微球,或在给药前先给大剂量的空白微球以阻止单核-吞噬细胞系统将载药微球摄取入肝。Tomoda K等^[4]

研究发现,在利福平-PLGA缓释微球表面吸附肺部表面活性剂后,微球在肺部的释放加快,有利于药物的肺部吸收。

1.2 物理化学靶向

临床上治疗大咳血与长期反复咳血的患者主要采用支气管动脉栓塞疗法,但现在广泛使用的以明胶海绵与聚乙烯醇等材料为栓塞剂的栓塞颗粒大小不易控制,在血管中分布不均匀,一定时间内会被吸收,造成部分栓塞血管再通。而用栓塞微球作为其替代产品可有效解决以上问题。黄沁等^[5]研究发现,海藻酸钠微球(KMG)进行支气管动脉栓塞治疗肺结核大咯血,靶向定位好,栓塞确切。此外,由于肺癌的血供主要来自支气管动脉,通过支气管动脉将化疗药物的微球制剂直接注入肿瘤病灶,可显著提高肿瘤局部的血药浓度,并使药物持续在病灶内保持高浓度,不仅能有效杀伤肿瘤细胞,还可阻断肿瘤血供使其缺血坏死。蒙志斌等^[6]经支气管动脉灌注吉西他滨、顺铂后用KMG栓塞治疗非小细胞肺癌,发现以KMG作为栓塞剂,药物在肺部有较高的浓度,且安全、高效,能有效地减少复发和并发症。

2 肝靶向给药

2.1 被动靶向

由于RES的吞噬作用,粒径0.1~6 μm的微球和纳米粒经静脉注射后,很快被RES的巨噬细胞尤其是肝的Kupffer细胞从血液中清除,通过正常生理过程运送至肝脏,最终达到肝枯否细胞的溶酶体中,通过被动靶向实现肝靶向^[1]。Lai LF等^[7]以玉米蛋白为载体,采用相分离法制得了平均粒径为(114.9±59.4) nm的氟尿嘧啶玉米蛋白纳米粒,小鼠尾静脉注射后主要被肝摄取,摄取率达到2.79%。

2.2 主动靶向

微球进行某些修饰后,可逃过肝Kupffer细胞的吞噬或靠其连接的特异性抗体等物质定位于肝实质细胞,从而具有主动靶向作用^[8]。肝细胞膜上存在有去唾液酸糖蛋白受体、甘露糖受体及清除受体等,因此可对微球进行结构修饰(如经半乳糖苷修饰等),利用受体-配体结合或抗原-抗体结合等生物特异性相互作用,将药物定向地运送入肝细胞中浓集而产生主动肝靶向作用。Lin A等^[9]将壳聚糖纳米粒表面用甘草次酸修

△ 基金项目:贵州省科技计划项目资助(No.黔科合[2010]3142);贵州省国际科技合作计划项目资助(No.黔科合外G字[2012]7041)

* 药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail:352380337@qq.com

通信作者:教授,硕士。研究方向:药物新剂型与新技术。电话:0851-6908218-721。E-mail:taoling6689@yahoo.cn

饰,由于肝实质细胞表面存在很多甘草次酸结合位点,制得的微球在肝实质细胞中的浓度是其他组织浓度的4.9倍,肝靶向性大大增加。另外,微球表面亲水性越大,巨噬细胞对其摄取越少。Jiang X等^[10]用亲水性的聚乙二醇(PEG)对抗蚜虫基因PPA/DNA纳米粒进行表面修饰后,由于PEG长链可吸附大量水分子,从而在纳米粒表面形成一层水分子的空间位阻减少了巨噬细胞对其摄取,且修饰后的纳米粒在各种释放介质中的稳定性也显著提高。

2.3 物理化学靶向

物理化学方法制备肝靶向微球也是近年来的研究热点之一,主要有肝靶向磁性微球和栓塞微球等。磁性微球是将药物和磁性材料一起包封于载体材料中,当外加磁场聚焦于肝脏时便有肝靶向作用。郑智武等^[11]研究发现,使用磁性聚乳酸羟基乙酸氧化苦参碱纳米粒(M-PLGA-OM-NP)的小鼠肝脏纤维化程度较模型组和单纯氧化苦参碱用药组均明显改善,肝星状细胞活化的标志物 α -SMA的表达也明显减弱,证实了M-PLGA-OM-NP在外加磁场的作用下,可增强氧化苦参碱对二甲基亚硝胺诱导的肝纤维化的防治作用。

正常肝细胞通常由门脉循环供血,而转移瘤细胞主要由肝动脉供血。因此,用栓塞微球阻断靶区的血供与营养,可起到栓塞与靶向化疗的双重作用。且栓塞微球具有粒径大的优点,一般在几十微米,甚至几百微米,制备比较容易,载药量也高^[12]。Kim JS等^[13]采用壳聚糖为载体制得阿霉素壳聚糖微球,进行肝动脉化疗栓塞治疗兔VX2肝细胞癌,可以快速闭塞肿瘤血管,导致肿瘤明显坏死。目前,栓塞微球已成为治疗肝癌的首选方法,并已进入临床研究阶段。

3 脑靶向给药

脑靶向给药需克服两个问题:药物的趋脑性和是否能有效透过血脑屏障(Blood-brain-barriers, BBB)。纳米粒包括亚微球,即粒径在10~1 000 nm的微球,能转运药物透过BBB,其载药量高,且能持续释药,是一种优秀的脑靶向制剂。目前对其透过BBB的机制还不是很清楚,可能是因为被脑血管内皮细胞内吞后在脑内释药^[14]。载药纳米粒进入体内后很容易被单核-巨噬细胞系统丰富的器官如肝、脾等摄取,在循环系统停留时间短,要达到非单核-巨噬细胞系统的器官中如脑等就比较困难。但通过共价偶联或表面吸附等方式对纳米粒进行修饰,如表面亲水性修饰、中性电荷修饰等,即可达到主动靶向的目的。聚氰基丙烯酸正丁酯(PBCA)纳米粒是目前研究最广泛的能透过BBB的纳米粒。早在1995年,Alyaudin R等^[15]就将具有中枢镇痛作用的Dalargin吸附于吐温80包被的PBCA纳米粒,静脉注射于小鼠后,能够产生止痛作用,这说明吐温80修饰后的纳米粒可透过BBB携带药物进入脑内。而Wilson B等^[16]用吐温80包衣得到的他克林PBCA纳米粒同样证实了这点。

4 结肠靶向给药

结肠靶向给药是利用结肠高pH值条件下,溶解包衣材料和结肠特殊酶或正常菌株分解特异性聚合物来释放药物的,如Makhlof A等^[17]制得的布地奈德pH敏感纳米粒在结肠部位的浓度明显高于其他组织,显著提高了药效。此外,天然高分子材料中的多糖类包括葡聚糖、壳聚糖和硫酸软骨素等^[18],无毒且能避免胃酸和各种消化酶对药物的破坏,到达结肠后可被结肠中菌群产生的酶所分解而释放所载有的药物;同时作

为载体,其生物黏附性能可使微球黏附于结肠黏膜,延长了药物作用时间,提高了疗效。李扬等^[19]采用羧甲基壳聚糖为载体制得的左氧氟沙星微球在盲肠和结肠中的药量远高于左氧氟沙星原药组的血药含量,具有良好的结肠靶向性。李可欣等^[20]研究发现,5-氟尿嘧啶壳聚糖微球与溶液剂相比,在大鼠体内具有一定的结肠定位性和缓释性。

5 小结

近年来,微球作为靶向制剂载体,发展非常迅速,有些制剂已用于临床,尤其是对肺、肝、脑等各脏器靶位疾病及肿瘤的治疗,具有独特的优势,显示出了令人鼓舞的前景。系统分析不难发现,各类疾病对微球的材料及粒径的要求各有其特征,必须根据靶向部位进行筛选、再设计并制备微球。随着分子生物学、细胞生物学和材料学等科学的飞速发展,微球作为靶向制剂的载体已经越来越受到人们的重视,目前生物降解型高分子微球载体系统已成为国内外药学工作者热衷研究的方向。相信在各学科共同协作努力下,微球给药系统与靶向药物控释体系的结合一定会给提高药效带来更大的发展。

参考文献

- [1] Kutscher HL, Chao P, Deshmukh M, et al. Threshold size for optimal passive pulmonary targeting and retention of rigid microparticles in rats[J]. *J Control Release*, 2010, 143(1):31.
- [2] Harsha S, RC, Rani S. Ofloxacin targeting to lungs by way of microspheres[J]. *Int J Pharm*, 2009, 380(1/2):127.
- [3] Zhang S, Gao X, Shen K, et al. Evaluation of poly(D, L-lactide-co-glycolide) microspheres for the lung-targeting of yuanguanine, a novel DNA topoisomerase I inhibitor [J]. *J Drug Target*, 2009, 17(4):286.
- [4] Tomoda K, Makino K. Effects of lung surfactants on rifampicin release rate from monodisperse rifampicin-loaded PLGA microspheres[J]. *Colloids Sur B Biointerfaces*, 2007, 55(1):115.
- [5] 黄沁, 田媛, 敖国昆, 等. 海藻酸钠微球与明胶海绵栓塞肺结核大咯血的效果比较:143例分析[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2010, 14(42):7 959.
- [6] 蒙志斌, 马亦龙, 康平, 等. KMG微球与碘油在选择性支气管动脉栓塞治疗中晚期肺癌的疗效分析[J]. *广西医学*, 2009, 31(7):930.
- [7] Lai LF, Guo HX. Preparation of new 5-fluorouracil-loaded zein nanoparticles for liver targeting[J]. *Int J Pharm*, 2011, 404(1/2):317.
- [8] Cho K, Wang X, Nie S, et al. Therapeutic nanoparticles for drug delivery in cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(5):1 310.
- [9] Lin A, Liu Y, Huang Y, et al. Glycyrrhizin surfacemodified chitosan nanoparticles for hepatocyte-targeted delivery[J]. *Int J Pharm*, 2008, 359(1/2):247.
- [10] Jiang X, Leong D, Ren Y, et al. String-like micellar nanoparticles formed by complexation of PEG-b-PPA and plasmid DNA and their transfection efficiency[J]. *Pharm Res*, 2011, 28(6):1 317.
- [11] 郑智武, 陈岳祥, 陈伟忠. 磁性聚乳酸羟基乙酸氧化苦参

潜在的代谢性疾病治疗靶点孤核受体NR4A的生物学特征及调控机制^Δ

刘艳^{1*}, 田怀平¹, 徐阿晶¹, 林志燕¹, 杨萍¹, 王芳¹, 孙建新^{2#}, 张健¹(1.上海交通大学医学院附属新华医院药剂科, 上海 200092; 2.美国托马斯-杰弗逊大学转化医学中心, 费城 19107, 美国)

中图分类号 R977.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)13-1227-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.13.27

摘要 目的:综述孤核受体NR4A在代谢性疾病药物治疗靶点中的潜在作用。方法:查阅1991—2011年的相关文献,总结NR4A的生物学特征及其参与糖类、脂质和能量代谢的调控机制。结果与结论:NR4A具有典型的核受体结构域特征,包括可变的氨基酸末端区(N末端,A/B区)、高度保守的DNA结合区(C区)、一个可变的连接D区、C末端的E/F区。NR4A能够调控糖原合成,是激素调控下游代谢基因途径中不可或缺的中间环节;也可能与脂肪细胞分化中一些相关基因存在交叉反应,从而在脂肪细胞分化中产生重要作用;还是机体维持能量平衡和调控食物摄入非常重要的调控因子,但目前机制尚未明确。因此,许多可激动NR4A的合成或天然化学物质,如6-巯基嘌呤、前列腺素A₂、苯并咪唑衍生物、二咪唑基甲烷衍生物等,可能是未来治疗代谢性疾病的潜在药物。

关键词 孤核受体NR4A;能量代谢;代谢性疾病;治疗靶点;潜在作用;综述

自发现核受体(Nuclear receptor, NR)以来,研究者意识到NR是肥胖、糖尿病和心血管疾病潜在的重要治疗靶点。虽然这些疾病都受到复杂信号网络的调控,但NR仍是调解网络中非常重要的一部分。因此研究NR对外界环境、体内激素等各种刺激因子的反应及其在调控体内代谢和心血管系统的作用,将有助于深入了解心血管和代谢性疾病的病理生理^[1]。

到目前为止,人类已发现NR家族有48个成员,如果包括全部激素类受体和孤核受体,NR家族将更加庞大。孤核受体是一类尚未发现配体和功能的核受体,虽然众多孤核受体的生理作用和调控靶基因的功能尚不清楚,但这些NR在进化过程中保持了高度的保守性,说明其在基因转录表达的过程中起重要作用。NR4A(Nuclear receptor 4A, NR4A)亚家族包括3

个成员:Nur77(NR4A1,也称TR3或NGFI-B)、Nurr1(NR4A2)和NOR-1(NR4A3)。鉴于以往研究^[1-3],NR4A在细胞周期调控、血管重构、能量代谢中起关键作用。笔者查阅1991—2011年的相关文献,就NR4A生物学特征及其在机体代谢中的调控机制进行了综述,旨在探寻其在代谢性疾病药物治疗靶点中的潜在作用。

1 NR4A亚家族的分子生物学特征

和所有的NR一样,NR4A亚家族有着核受体的典型结构域,即包括可变的氨基酸末端区(N末端,A/B区)、高度保守的DNA结合区(DNA-binding domain, DBD,C区)和一个可变的连接D区、C末端的E/F区,E/F区包含配体结合区域(Ligand binding domain, LBD)。其中A/B区包含不依赖配体激活的

=====

碱纳微米球的制备及抗小鼠肝纤维化作用[J].第二军医大学学报,2009,30(5):500.
[12] 周欣颖,王浩,贝永燕,等.去甲斑蝥素肝动脉栓塞缓释微球的制备及其体外释放性评价[J].中国药房,2011,22(13):1185.
[13] Kim JS, Kwak BK, Shim HJ, et al. Preparation of doxorubicin-containing chitosan microspheres for transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma[J]. *J Microencapsul*, 2007, 24(5):408.
[14] Barbu E, Molnár E, Tsibouklis J, et al. The potential for nanoparticle-based drug delivery to the brain: overcoming the blood-brain barrier[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2009, 6(6):553.
[15] Alyaudtin R, Gother D, Petrov V, et al. Analgesic activity

of the hexapeptide dalargin absorbed on the surface of polysorbate 80-coated poly(butyl cyanoacrylate) nanoparticles[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 1995, 41(1):44.
[16] Wilson B, Samanta MK, Santhi K, et al. Targeted delivery of tacrine into the brain with polysorbate 80-coated poly(n-butylcyanoacrylate) nanoparticles[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 70(1):75.
[17] Makhlof A, Tozuka Y, Takeuchi H. PH-sensitive nanospheres for colon-specific drug delivery in experimentally induced colitis rat model[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2009, 72(1):1.
[18] Chourasia MK, Jain SK. Polysaccharides for colon targeted drug delivery[J]. *Drug Deliv*, 2004, 11(2):129.
[19] 李扬,王强,陈涵,等.左氧氟沙星羧甲基壳聚糖微球结肠靶向释药的实验研究[J].中国新药杂志,2007,13(24):2062.
[20] 李可欣,赵秀峰,庞大海,等.5-氟尿嘧啶结肠定位壳聚糖微球在大鼠体内的药物动力学及生物利用度考察[J].沈阳药科大学学报,2008,25(6):439.

(收稿日期:2012-04-26 修回日期:2012-08-27)

Δ基金项目:国家自然科学基金青年基金资助项目(No.81202598);上海市科委资助课题(No.11DZ1972500,12DZ1930404)
* 主管药师,硕士。研究方向:临床药理。电话:021-25077156。E-mail:Liuyan160@163.com
通信作者:教授,博士。研究方向:心血管转化医学。电话:021-25077156。E-mail:Jianxin.sun@jefferson.edu