

介导基因传递的新型阳离子脂质体的研究[△]

王利媛*, 林华庆#, 陈靖文, 李浩贤(广东药科大学药学院/广东省药物新剂型重点实验室, 广州 510006)

中图分类号 R944.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)15-2152-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.15.31

摘要 目的:为加强对新型阳离子脂质体的开发与应用提供参考。方法:以“基因传递”“新型阳离子脂质体”“阳离子脂质材料”“表面修饰”“Gene transfer”“New cationic liposomes”“Cationic lipid material”“Surface finish”等为关键词,组合查询2005年1月—2018年3月在中国知网、万方数据、维普网、PubMed、ScienceDirect等数据库中相关文献,对介导基因传递的新型阳离子脂质体进行论述。结果与结论:共检索到相关文献429篇,其中有效文献36篇。目前新型阳离子脂质体主要通过采用新型阳离子脂质材料、进行表面修饰和改进制备方法研制得到。近年来主要包括以酒石酸为骨架合成、基于胆固醇和其他新型阳离子脂质材料如寡肽制备的新型阳离子脂质材料。阳离子脂质体结构表面易于修饰,其靶向特异性差导致基因传递率低,因此可使用不同物质如非表面活性剂及聚乙二醇等多聚阳离子和其他物质如聚乙二醇进行表面修饰以提高基因传递率,也可通过对特定部位的抗体和蛋白等偶联进行表面修饰,从而提高靶向传递基因率;且经表面修饰后的阳离子脂质体还可解决对特定部位靶向特异性差的问题。目前阳离子脂质体改进的制备方法包括改进的乙醇注入法、高压均质法、薄膜-冻融法、二氧化碳超临界法、真空干燥-超声法、薄膜-挤出法、薄膜-冻干法和小单室脂质体融合法等,可制备不同粒径阳离子脂质体并应用于工业化生产。目前新型阳离子脂质体制备趋向于多种技术联合,因此如何通过更深入的研究阳离子脂质体基因传递机制和临床治疗要求等方面从而合成新型阳离子脂质体以及怎样进一步用于临床是今后的重点方向。

关键词 阳离子脂质体;基因传递;脂质材料;表面修饰;制备方法

近年来,基因治疗日趋兴盛,基因治疗传递基因是否有效取决于基因载体的传递能力^[1]。基因传递是通过载体或物理等方法传递基因并导入靶细胞发挥作用的过程。目前常用的基因载体为病毒载体和非病毒载体。与病毒载体比较,非病毒载体更易于制备、生产成本低、可重复转染、低毒、免疫原性低;病毒载体虽仍在临床使用,但其安全性较低、免疫原性高、容量小、生产成本高及有致瘤性等^[2]。常见的非病毒载体包括裸DNA、阳离子脂质体、阳离子聚合物、阳离子多聚物(聚乙烯亚胺及壳聚糖)和分子偶联体等,其中发展最为成熟的为阳离子脂质体^[3]。在2005年美国基因治疗方案中,有12项内容涉及阳离子脂质体作为载体介导基因传递^[2]。为进一步提高阳离子脂质体传递基因效率和安全性,研发新型阳离子脂质体非常重要。笔者以“基因传递”“新型阳离子脂质体”“阳离子脂质材料”“表面修饰”“Gene transfer”“New cationic liposomes”“Cationic lipid material”“Surface finish”等为关键词,组合查询2005年1月—2018年3月在中国知网、万方数据、维普网、PubMed、ScienceDirect等数据库中相关文献。结果,共检索到相关文献429篇,其中有效文献36篇。现对介导基因传递的新型阳离子脂质体进行论述,以期为加强新型阳离子脂质体的开发与应用提供参考。

1 采用新型阳离子脂质材料制得的阳离子脂质体

[△] 基金项目:广东省科技计划项目(No.2013B090800007)

* 硕士研究生。研究方向:药物研发与转化。电话:020-39352512。E-mail:wly1724798252@163.com

通信作者:教授,硕士生导师。研究方向:缓控释制剂和中药新剂型研究与开发。电话:020-39352518。E-mail:huaqing_@163.net

阳离子脂质体通常由阳离子脂质和辅助脂质(或称中性脂质)组成。常用阳离子脂质有 3β -[N-(N',N'-二甲基胺乙基)胺基甲酰基]胆固醇(DC-Chol)、N-[1-(2,3-二油酰氧基)丙基]-N,N,N-三甲基氯化铵(DOTMA)、1,2-二油酰氧基-N,N,N-三甲基溴化铵(DOTAP)和2,3-二油酰氧-N-[2-(精胺羧基酰胺)乙基]-N,N-二甲基-1-丙基-三氯乙酸铵(DOSPA)等^[4]。然而,这些阳离子脂质有一定细胞毒性,不同分子结构和所带电荷不同的阳离子脂质对基因传递有影响。近年来,包括以酒石酸为骨架的、基于胆固醇的和其他新型阳离子脂质材料如寡肽制备的新型阳离子脂质材料相继出现。酒石酸廉价易得且结构易于修饰,是制备新型阳离子脂质材料的理想选择;胆固醇是天然生物膜重要组成部分且骨架扁平亲脂性良好,可降低合成的阳离子脂质体细胞毒性并有助于其更易透过细胞膜;其他新型阳离子脂质材料如阳离子寡肽脂质材料也能合成更高效低毒的阳离子脂质体。

1.1 以酒石酸为骨架的新型阳离子脂质材料制得的阳离子脂质体

阳离子脂质是由阳离子头部,连接键和疏水烃尾3部分组成,其中疏水基团通常是由脂肪链(饱和或不饱和)或胆固醇组成^[5]。高韩等^[6]以天然酒石酸为骨架的新型阳离子脂质材料T-C12-AH和T-C16-AH制得的阳离子脂质体,与DC-Chol和DOTAP制得的阳离子脂质体相比较等效但毒性降低。贾奕扬^[7]以L-(+)-酒石酸、6-氨基己酸、辛胺、十二胺、十六胺、辛醇、十二醇、十六醇等的单链(TS1-TS3)和双链(TD1-TD3)两类新型阳离子脂质材料并以薄膜分散法得到阳离子脂质体。在MTT

细胞毒性试验中,以DOTAP/磷脂酰乙醇胺(DOPE)(物质的量比为1:1)为阳性对照,结果上述新型阳离子脂质体毒性较低,生物相容性较好;人肾上皮细胞293T基因转染活性测定结果表明,与阳性对照DOTAP比较,TD2和TD3的平均荧光强度与DOTAP无显著性差异($P>0.05$),但TD2与TD3的阳性转染细胞百分数均高于DOTAP($P<0.01$),转染活性更高。人宫颈癌细胞HeLa转染试验结果表明,TD2的阳性转染细胞百分数仍优于DOTAP($P<0.05$),具有较强的基因转染能力。

1.2 以胆固醇为基础的新型阳离子脂质材料制得的阳离子脂质体

胆固醇为阳离子脂质的疏水基团,胆固醇亲脂性良好且人体能自身合成。巨佳^[8]以胆固醇、1,6-己二醇、赖氨酸、组氨酸、精氨酸、二甲胺盐酸盐、二乙胺、三乙胺、1,4-二溴乙醚、1,4-二溴丁烷、1,6-二溴己烷、1,12-二溴十二烷等为原料,合成了单胺基头部(M1~M6)、碱性氨基酸头部(A1~A6)和双生脂质(G1~G4)3个阳离子脂质材料并制得阳离子脂质体。在基因转染试验中,除M3、M5和G1外,其余13种阳离子脂质材料所得阳离子脂质体转染活性良好。M1、M6和A1~A6的转染活性优于DC-Chol($P<0.05$ 或 $P<0.01$),其中M6、A4和A6的转染活性最好,M6和A4转染率与Lipofectamine 2000相当($P<0.05$)。赵轶男等^[9]用阳离子类脂与胆固醇以1:1、1:2、1:4物质的量比混合制备胆固醇嵌入式脂质体,采用MTT法测定不同物质的量比脂质体对人喉癌细胞Hep-2毒性并进行体外细胞转染。结果表明,阳离子类脂与胆固醇以1:1、1:2、1:4物质的量比混合制备的脂质体存活率均能达到80%以上且体外细胞转染率高。

1.3 基于其他新型阳离子脂质材料制得的阳离子脂质体

其他如阳离子寡肽脂质材料、*N*-[1-(2,3-含氧十二烷基氨基甲酰)丙基]-*N,N,N*-三甲基色氨酸铵碘化物(DDCTMA)等新型阳离子脂质材料也可制得高效低毒的阳离子脂质体。崔焯等^[10]以实验室自制的赖氨酰化谷氨酸双十四醇酯为阳离子寡肽脂质材料,混合大豆磷脂S100制备得到基于寡肽的阳离子脂质体,与增强型绿色荧光蛋白质粒(pEGFP)静电结合成复合物(CL/pDNA),当CL与pDNA的N/P之比为3、质粒用量为4 μg时,CL/pDNA的转染率最佳;通过MTT法测人源非小细胞肺癌细胞A549存活率,与Lipofectamine 2000/pDNA组比较,脂质质量浓度增大至100 μg/mL时,CL/pDNA组细胞存活率接近60%,Lipofectamine 2000/pDNA组细胞存活率低于5%,表明此胆固醇嵌入式脂质体更高效、低毒。关迪等^[11]以合成的新型阳离子类脂DDCTMA制得传递基因率较高的阳离子脂质体,但加大其质量浓度,细胞的存活率下降,表明DDCTMA阳离子脂质体浓度与细胞毒性成正比关系。钱佳^[5]以豆甾醇、丁二酸酐、

马来酸酐等为原料,设计合成5个豆甾醇衍生物系阳离子脂质材料。Obata Y等^[12]制备由1,5-dihexadecyl *N*-arginyl-*L*-glutamate(Arg-Glu 2C(16))组成的阳离子脂质材料的阳离子脂质体,用人神经母细胞瘤细胞SH-SY5Y研究其转染率和细胞毒性。结果表明,转染率更高且细胞毒性降低。此外,还可添加其他辅助材料,以提高阳离子脂质体基因传递率。Igarashi S等^[13]通过添加糖酯生物表面活性剂甘露糖赤藓糖醇脂-A(MEL-A)以及DC-Chol辅助材料和DOPE(物质的量比为2:3:2)制备MEL-脂质体,MEL-A能增强脂质体与靶细胞的相互作用,并且与细胞相关的DNA的数量迅速增加。

2 进行表面修饰制得的阳离子脂质体

阳离子脂质体结构表面易于修饰,且因其靶向特异性差致基因传递率低,因此可使用非表面活性剂、聚乙烯亚胺(PEI)等多聚阳离子以及如聚乙二醇(PEG)等的不同物质进行表面修饰以提高基因传递率,也可通过对特定部位的抗体和蛋白等偶联进行表面修饰增加靶向传递基因率。

2.1 不同物质进行表面修饰的阳离子脂质体

2.1.1 以非离子表面活性剂进行表面修饰的阳离子脂质体 非离子表面活性剂是用于修饰阳离子脂质体常见物质,可通过影响其物理化学性质而提高基因传递率。黄永焯等^[14]采用失水山梨醇酯脂肪酸酯系列表面活性剂修饰阳离子脂质体,分别选用失水山梨醇酯脂肪酸酯85、80、40和20修饰阳离子脂质体,在体外培养COS-7和RKO细胞并考察细胞摄取率。结果表明,与普通阳离子脂质体比较,失水山梨醇酯脂肪酸酯阳离子脂质体尤其是失水山梨醇酯脂肪酸酯80和40可提高细胞对反义寡核苷酸的摄取。

2.1.2 以PEI等多聚阳离子进行表面修饰的阳离子脂质体 多聚阳离子包括鱼精蛋白、壳聚糖、PEI等,其中PEI最常用于阳离子脂质体的表面修饰。黄学勤^[15]设计两种微流控芯片(MF1、MF2)制备阳离子脂质与PEI复合得到纳米载体P/LNPs-MF。Chen JL等^[16]用PEI和胆固醇修饰多聚阳离子脂质体(PCLs)。对PCLs进行转染试验,结果表明PEI可提高PCLs的稳定性,提高其转染率;利用硫丹丁(SRB)蛋白染色方法研究PCLs的细胞毒性,结果显示与Lipofectamine 2000比较,随着脂质浓度增加,PCLs的细胞毒性明显降低。因PEI有明显的细胞毒性,可采用与其他物质如聚天冬氨酸偶联或合成交联聚乙烯亚胺等降低其毒性。

2.1.3 以其他物质进行表面修饰的阳离子脂质体 目前主要有PEG、精氨酸八肽、透明质酸及多肽类如精氨酸等可进行表面修饰。与未修饰的阳离子脂质体比较,PEG修饰阳离子脂质体免疫原性较低。裴希为等^[17]利用PEG修饰得到共包载和厚朴酚与siRNA的阳离子脂质体,实现和厚朴酚与siRNA的共递送从而增强肿瘤治

疗的效应。有时针对某一特定的疾病也会采用2种或2种以上的物质修饰阳离子脂质体提高治疗效果。Maeda T等^[18]用精氨酸八肽和PEG修饰制得PEG-S-S-DOPE-脂质体,通过添加L-半胱氨酸等减缩剂,更增强其与细胞间的相互作用,并以可控的方式释放药物到特定的靶部位。透明质酸(HA)在体内广泛存在,刘婷先等^[19]制备HA修饰的载基因阳离子脂质体三元复合物,体外细胞试验发现经HA修饰后的脂质体/DNA细胞毒性明显降低。此外,多肽类修饰的阳离子脂质体也可提高基因传递率。Jiang Q等^[20]将含精氨酸的阳离子脂质体与Lipofectamine 2000进行体外基因转染,结果在有血清条件下,含精氨酸的阳离子脂质体体外基因转染提高到190倍。

2.2 对不同部位进行靶向表面修饰的阳离子脂质体

2.2.1 肿瘤靶向表面修饰型阳离子脂质体

阳离子脂质体对特定的肿瘤部位无靶向性,通常用具有特异性的基因如抗体或配体等与脂质体表面偶联。Yoshizawa T等^[21]以叶酸-PEG2000-DSPE为原料制备了siRNA阳离子脂质体复合物,考察其对人口腔表皮癌细胞KB异种移植的肿瘤生长情况。结果表明,叶酸修饰的阳离子脂质体对其能选择性抑制且对肿瘤细胞的靶向性明显增加。李学涛等^[22]以长春碱亲水基修饰阳离子脂质体,以荷瘤小鼠生存时间、瘤体积、瘤质量及组织病理切片等指标考察其抗肿瘤作用。结果表明,与长春碱阳离子脂质体组比较,长春碱亲水基修饰阳离子脂质体组小鼠生存时间更长、瘤体积更小、瘤质量更轻,差异具有统计学意义($P < 0.05$),组织病理切片中小鼠肿瘤细胞核凝固坏死、核破碎溶解。表明长春碱亲水基修饰阳离子脂质体有明显的抗肿瘤作用。

2.2.2 肝靶向表面修饰型阳离子脂质体

肝靶向性载体是众多靶向性基因载体中研究最多的。赵娜^[23]将普通阳离子脂质体与载脂蛋白E(apo E)偶联,得到具有与肝(癌)细胞结合特异性的apo E修饰脂质体,并考察与普通阳离子脂质体比较二者对人正常肝细胞HL-7702和人肝癌细胞HepG2、HuH-7和Li-7的转染率,结果表明apo E修饰脂质体较普通阳离子脂质体转染率更高。孟凡秀^[24]将普通阳离子脂质体与GP73抗体偶联,构建由GP73抗体修饰后能特异性结合肝癌细胞并靶向治疗的新型阳离子脂质体。大豆糖苷是有肝靶向作用的配体。石靖等^[25]以大豆糖苷(SG)、SG/卞泽-35(Brij-35)修饰阳离子脂质体,分别用SD大鼠和人肝癌细胞HepG2进行肝灌注和细胞转染。结果表明,与未修饰的阳离子脂质体比较,SG单独修饰的阳离子脂质体细胞转染率显著提高($P < 0.05$),且SG/Brij-35修饰的阳离子脂质体在肝实质细胞聚集多于非实质细胞,表明其具有肝实质细胞靶向性。

2.2.3 肺靶向表面修饰型阳离子脂质体

D-甘露糖能被肺泡表面的活性蛋白A和D识别使药物向肺部聚

集。赵广波^[26]通过D-甘露糖修饰肺靶向盐酸伊立替康阳离子脂质体,以相对摄取量和综合靶向率为指标考察盐酸伊立替康阳离子脂质体在小鼠体内的分布。结果表明其在小鼠体内有明显的肺靶向趋势。杨振磊^[27]以硬脂胺修饰制备磷酸特地唑胺阳离子脂质体(SA-TDZA-Lips),采用高效液相色谱(HPLC)法测定其在小鼠肺部的浓度。结果,经硬脂胺修饰后的SA-TDZA-Lips组在肺部的AUC增加了0.72倍,表明肺靶向性增强。

3 改进制备方法制得的阳离子脂质体

传统的阳离子脂质体制备方法有薄膜分散法、逆相蒸发法、冻融法、钙融合法、去污剂法和挤出法等^[2,28],如任翔等^[29]采用薄膜分散法制备积雪草苷阳离子脂质体等等。由于制备过程中使用的有机溶剂或表面活性剂残留对阳离子脂质体有影响,且这些技术难以大量制备阳离子脂质体。目前新型制备方法包括改进的乙醇注入法、高压均质法、薄膜-冻融法、二氧化碳(CO₂)超临界法、真空干燥-超声法、薄膜-挤出法、薄膜-冻干法和小单室脂质体(SUV)融合法等^[28]。

3.1 以改进的乙醇注入法制得的阳离子脂质体

杜琳等^[30]使用乙醇注入法制备人参皂苷阳离子脂质体,并用冷冻干燥法制备人参皂苷前体阳离子脂质体。乙醇注入法存在脂质体在乙醇中溶解量不高问题。Maitani Y等^[31]使用改进的乙醇注入法制备阳离子脂质体(DC-Chol/DOPE物质的量比1:2),通过改变水相和有机相混合方式,增加脂质体在乙醇中的溶解,在体内和体外转染试验中,与薄膜分散法比较,使用改进的乙醇注入法制备阳离子脂质体在体内血清和体外转染时对人宫颈癌细胞HeLa基因传递率更高且毒性不增。

3.2 以高压均质法制得的阳离子脂质体

高压均质法使脂质体微粒化、均匀化,并可制备不同粒径的脂质体,操作也比传统制备方法更简便,因此广泛用于工业化生产。Pupo E等^[32]将阳离子脂质体先用传统脱水-水合法再采用高压均质技术得到粒径在27~76 nm的小单室脂质体,且此法制得的小单室脂质体能保留大多数的质粒。刘凤等^[33]采用薄膜分散和高压均质法制得负载基质金属蛋白酶2(MMP-2)siRNA的阳离子脂质体,在体外转染肝星状细胞(HSC)-T6,结果细胞毒性低,转染率达到72.4%。

3.3 以薄膜-冻融法制得的阳离子脂质体

张伟光等^[34]使用大豆粉状磷脂,采用薄膜-冻融法制得的阿奇霉素阳离子脂质体,在体外可缓慢释药,达到长效缓释作用。在小鼠体内心、肝、脾、肺、肾组织中分布良好。宋金春等^[35]采用薄膜-冻融法,用D-甘露糖修饰并添加十八胺修饰制得平均粒径为2.286 μm,包封率大于65%的羟基喜树碱阳离子脂质体,其体外释药行为符合Higuchi方程,此法所制的阳离子脂质体能提高羟基喜树碱的肺靶向性和基因传递率。

3.4 以其他制备方法制得的阳离子脂质体

CO₂超临界法以CO₂为溶剂,环保、无毒和安全,是制备阳离子脂质体较为理想的选择;真空干燥-超声法可在阳离子脂质体制备过程中除去有机溶剂,有效避免被包封有效成分的损失;薄膜-挤出法是由薄膜分散法发展而来的新型制备方法,与单层薄膜法比较,可制备出粒径较小且更均匀的单层阳离子脂质体;薄膜-冻干法可用于热不稳定性材料的阳离子脂质体的制备;SUV融合法即能将各种功能的小单室脂质体组装成完整的脂质体并在特定时间和部位发挥作用。由于单一制备技术有缺陷,今后阳离子脂质体趋向多种技术联合制备^[28]。

4 结语

阳离子脂质体作为发展成熟的非病毒基因载体,虽然有种种优势,但目前在基因治疗过程中大都还处于临床前研究阶段,如徐佳茗等^[36]研究的紫杉醇阳离子脂质体虽然目前已完成对胰腺癌、头颈部鳞癌和三阴性乳腺癌的I/II期临床研究,但临床研究时发现给药前仍要进行脱敏预处理如给予抗组胺药等。因此为使阳离子脂质体进一步用于临床仍需继续研究。

采用新型脂质材料进行表面修饰和改进制备方法研制得到的新型阳离子脂质体有助于更高效、低毒地传递基因,并可克服阳离子脂质体靶向特异性差和易受多种因素影响等问题。但如何设计传递基因率更高、靶向性更好的阳离子脂质体载体和进一步用于临床需继续研究,制备过程的复杂性及成本问题也需考虑;通过其他方法如深入探究阳离子脂质体基因传递机制和临床治疗要求设计合成新型阳离子脂质体也是今后研究的重点方向。随着分子生物和基因工程等学科不断发展,加上各学科的交叉渗透,相信阳离子脂质体未来具有更广阔的发展前景。

参考文献

[1] 杨硕晔,陈西敬.阳离子脂质体用做基因传递载体的研究进展[J].中国新药杂志,2010,19(20):1866-1870.

[2] 曹咏梅.用于基因转染的阳离子脂质体研究进展[J].化学试剂,2015,37(6):515-518.

[3] 杨雪琴,李雁.基因治疗中非病毒载体研究进展[J].武汉大学学报(医学版),2008,29(2):279-282.

[4] 钱佳.豆甾醇衍生物系新型阳离子脂质的合成与表征[D].南昌:南昌大学,2007.

[5] LEE TW, MATTHEWS DA, BLAIR GE. Novel molecular approaches to cystic fibrosis gene therapy[J]. *Biochem J*, 2005, 387(1):1-15.

[6] 高韩,巨佳,马茜茜,等.阳离子脂质材料及其在基因转染中的应用[J].西北药学杂志,2017,32(6):813-817.

[7] 贾奕扬.酒石酸衍生的阳离子脂质材料的制备及其基因转染活性研究[D].西安:第四军医大学,2016.

[8] 巨佳.基于胆固醇的阳离子脂质材料的设计合成及其在基因转染中的应用研究[D].西安:第四军医大学,2015.

[9] 赵轶男,张树彪,崔韶晖,等.胆固醇嵌入式阳离子脂质体运载基因研究[J].中国细胞生物学学报,2014,36(9):1257-1261.

[10] 崔焯,王璐,孙琼,等.寡肽阳离子脂质体作为基因载体的体外研究[J].中国药科大学学报,2013,44(4):328-333.

[11] 关迪,崔韶晖,杨珺,等. DDCTMA 阳离子脂质体对人喉癌细胞的毒性作用机制[J].沈阳药科大学学报,2015,32(2):135-140.

[12] OBATA Y, CIOFANI G, RAFFA V, et al. Evaluation of cationic liposomes composed of an amino acid-based lipid for neuronal transfection[J]. *Nanomedicine*, 2010, 6(1):70-77.

[13] IGARASHI S, HATTORI Y, MAITANI Y. Biosurfactant MEL-A enhance cellular association and gene transfection by cationic liposome[J]. *J Control Release*, 2006, 112(3):362-368.

[14] 黄永焯,陈海靓,陈金亮,等.反义寡核苷酸/司盘修饰阳离子脂质体复合物的制备和特性[J].中国药学杂志,2005,39(24):1880-1883.

[15] 黄学勤.微流控技术制备 siRNA 纳米载体的研究[D].长春:吉林大学,2017.

[16] CHEN JL, WANG H, GAO JQ, et al. Liposomes modified with polycation used for gene delivery: preparation, characterization and transfection in vitro[J]. *Int J Pharm*, 2007, 343(1/2):255-261.

[17] 裴希为,冯强,王坚成.和厚朴酚与 siRNA 共递送的阳离子脂质体研究[J].中国药学杂志,2015,50(18):1613-1618.

[18] MAEDA T, FUJIMOTO K. A reduction-triggered delivery by a liposomal carrier possessing membrane-permeable ligands and a detachable coating[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2006, 49(1):15-21.

[19] 刘婷先,冯立霞,刘凤喜,等.透明质酸修饰阳离子脂质体的制备及初步评价[J].药物生物技术,2013,20(5):400-404.

[20] JIANG Q, YUE D, NIE Y, et al. Specially-made lipid-based assemblies for improving transmembrane gene delivery: comparison of basic amino acid residues-rich periphery[J]. *Mol Pharm*, 2016, 13(6):1809-1821.

[21] YOSHIZAWA T, HATTORI Y, HAKOSHIMA M, et al. Folate-linked lipid-based nanoparticles for synthetic siRNA delivery in KB tumor xenografts[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 70(3):718-725.

[22] 李学涛,程岚,姜英,等.长春碱亲水基修饰阳离子脂质体对荷瘤小鼠的抗肿瘤作用研究[J].中国药房,2015,26(31):4339-4341.

[23] 赵娜. ApoE 修饰阳离子脂质体的制备及其功能的初步研究[D].太原:山西医科大学,2016.

[24] 孟凡秀. GP73 抗体修饰阳离子脂质体介导 HSV-tk 基因对肝癌细胞的选择性杀伤作用研究[D].太原:山西医科

介孔二氧化硅纳米粒的功能化修饰及其在药物研究中的应用^Δ

马博乐*,陈雨晴,祝星宇,陈洋洋,曹力源,阎雪莹[#](黑龙江中医药大学药学院,哈尔滨 150040)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)15-2156-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.15.32

摘要 目的:提高介孔二氧化硅纳米粒作为药物载体的性能,促进其在药物治疗中的应用。方法:以“介孔二氧化硅纳米粒”“功能化修饰”“药物”“Mesoporous silica nanoparticles”“Functionalized modification”“Drug”等为关键词,组合查询2012年1月—2018年3月在中国知网、万方数据、维普网、PubMed、SpringerLink、Elsevier等数据库中的相关文献,主要对介孔二氧化硅纳米粒的肿瘤靶向性修饰、内源性刺激响应性修饰、外源性刺激响应性修饰及其在药物研究中的应用进行论述。结果与结论:共检索到相关文献292篇,其中有效文献43篇。根据肿瘤部位的靶向受体(包括叶酸受体、线粒体受体、透明质酸受体等)和肿瘤内部微环境(包括酸性pH环境、还原性环境、多种酶环境等)以及外部环境刺激(包括温度变化、光和磁场等),采用肿瘤靶向性材料(如叶酸、线粒体靶向肽三苯基膦、转铁蛋白等)、内源性刺激响应性材料(如pH敏感性接头、二硫键、酶响应性材料等)、外源性刺激响应性材料(如温敏性材料聚N-异丙基丙烯酰胺、光敏性材料偶氮苯、超顺磁性四氧化三铁等)对介孔二氧化硅纳米粒进一步功能化修饰,可实现药物的特异性递送,避免药物提前释放,提升药物的抗肿瘤效率,提高药物的生物利用度。介孔二氧化硅纳米粒要应用于临床,还需要解决其大规模生产问题、稳定性问题以及在动物实验中的良好效果能否在临床重现的问题,此外对其毒性和体内分布、代谢过程也需进行深入研究。

关键词 介孔二氧化硅纳米粒;功能化修饰;药物;靶向性修饰;刺激响应性修饰

介孔二氧化硅纳米粒(Mesoporous silica nanoparticles, MSNs)因其独特的介孔结构和高比表面积,在药物传递系统(Drug delivery system, DDS)中显示出优于其他纳米载体(如脂质体、纳米球、聚合胶束等)的特点^[1]。且MSNs粒径可控、稳定性和生物相容性强,药物负载能力强^[2],在过去的10年中,以二氧化硅为基础的介孔材料成为研究热点^[3]。在当前的肿瘤治疗中,主要采用手

术治疗、放射治疗、化学药物治疗等方法,但却会产生严重的副作用。而纳米载体可通过实体瘤的高通透性和滞留效应(EPR效应)被动靶向^[4]或功能化修饰后主动靶向到肿瘤组织,使药物在肿瘤组织中富集,而对正常组织不产生过多的破坏^[5]。MSNs作为纳米载体,对药物分子的负载主要是利用氢键、物理吸附、静电作用和p-p堆积来实现,而这些作用力普遍较弱^[6]。介孔二氧化硅纳

大学,2017.

- [25] 石靖,齐荣荣,杨莉,等.大豆糖苷修饰阳离子脂质体的体外肝细胞靶向性[J].药学学报,2006,41(1):19-23.
- [26] 赵广波.D-甘露糖修饰的肺靶向盐酸伊立替康阳离子脂质体的研制[D].石家庄:河北医科大学,2011.
- [27] 杨振磊.肺靶向的磷酸特地唑啉阳离子脂质体的构建及体内外评价[D].济南:山东大学,2017.
- [28] 周育丹,李娟.用作基因载体的阳离子脂质体及其相关材料与制备技术[J].药学进展,2009,33(7):297-304.
- [29] 任翔,刘琨,张莉.星点设计-响应面法优化积雪草阳离子脂质体的处方[J].中国药房,2016,27(16):2272-2275.
- [30] 杜琳,刘知源,赵凌志.人参皂苷前体阳离子脂质体的制备及体外释放研究[J].吉林中医药,2017,37(10):1041-1045.
- [31] MAITANI Y, IGARASHI S, SATO M, et al. Cationic liposome (DC-Chol/DOPE=1:2) and a modified ethanol in-

jection method to prepare liposomes, increased gene expression[J]. *Int J Pharm*, 2007, 342(1/2):33-39.

- [32] PUPO E, PADRÓN A, SANTANA E, et al. Preparation of plasmid DNA-containing liposomes using a high-pressure homogenization-extrusion technique[J]. *J Control Release*, 2005, 104(2):379-396.
- [33] 刘凤,陈平圣.负载MMP-2 siRNA阳离子脂质体的制备及体外转染肝星状细胞的研究[EB/OL]. (2012-03-31) [2018-03-15]. <http://www.paper.edu.cn/releasepaper/content/201203-857>.
- [34] 张伟光,梁继宏,肖英慧,等.大豆磷脂阿奇霉素阳离子脂质体的制备及性质研究[J].中国酿造,2009,28(4):153-156.
- [35] 宋金春,黄岭,陈佳丽.肺靶向羟基喜树碱脂质体的制备及体外释药性质研究[J].中国药学杂志,2008,43(20):1564-1568.
- [36] 徐佳茗,夏学军,刘玉玲.紫杉醇新型制剂及临床研究进展[J].实用药物与临床,2016,19(4):510-517.

(收稿日期:2018-03-15 修回日期:2018-06-08)

(编辑:余庆华)

^Δ 基金项目:黑龙江省自然科学基金资助项目(No.ZD2016019)

* 硕士研究生。研究方向:缓释制剂、中药体内代谢、中药新药研发。电话:0451-87266988。E-mail:523319985@qq.com

[#] 通信作者:教授,博士。研究方向:缓释制剂、中药体内代谢、中药新药研发。电话:0451-87266988。E-mail:15159267@qq.com