

新型有机-无机复合脂质体 Cerasome 的研究及应用进展

康传哲^{1*}, 张明珠², 陈 岩¹, 马满玲^{1#} (1. 哈尔滨医科大学附属第一医院, 哈尔滨 150001; 2. 东北林业大学盐碱地生物资源环境研究中心/东北油田盐碱植被恢复与重建教育部重点实验室, 哈尔滨 150040)

中图分类号 R94;R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)05-0470-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.05.29

摘要 目的: 综述新型有机-无机复合脂质体 Cerasome 的研究及应用进展。方法: 以“硅质体”“Cerasome”“Cerasome+脂质体”为关键词查阅 1999 年 1 月 1 日—2013 年 4 月 30 日中国知网、PubMed 数据库, 对国内外的相关文献进行检索、分类和整理, 介绍 Cerasome 的性质、制备方法及其应用。结果与结论: Cerasome 又称“硅质体”, 是一种类脂质体囊泡, 具备脂质体所有的性质, 其表面覆盖的无机硅酸盐网络结构使其具有更好的形态稳定性, 并同时具有良好的生物相容性和缓释特性; Cerasome 的制备方法有乙醇溶胶注入法、超声分散法、薄膜水化超声法; Cerasome 作为药物载体时, 可根据受体细胞或组织的性质, 在其表面连接相应的配体, 进一步提高其靶向性。

关键词 有机-无机复合脂质体; Cerasome; 药物载体; 生物学; 研究进展

近年来纳米技术得到了迅速发展, 无机纳米粒子与有机聚合物复合制备有机-无机纳米复合材料成为目前材料学科研究的热点。这种材料与通常的聚合物/无机填料体系不同, 并不是无机相与有机相的简单加和, 而是由无机相和有机相在纳米至亚微米范围内通过较强或较弱化学键(范德华力、氢键)结合而成^[1], 兼具有机聚合物和无机材料的优异性能。纳米技术的迅速发展, 使其在细胞生物学领域的应用越来越广泛, 为生物医药的研究和发展提供了新的技术和手段。1999 年日本学者 Katagiri K 等^[2]设计并合成出了一种新型的有机-无机纳米复合材料, 该材料在水中通过溶胶-凝胶和自组装过程形成内部具有脂质双层结构和表面覆盖硅酸盐网络结构的球形粒子, 是一种类脂质体囊泡, 将其命名为 Cerasome, 又称硅质体。结构上的这一特点, 使 Cerasome 具有很强的形态稳定性, 并同时具有良好的水分散性和生物相容性, 使其在基因工

程、药物载体、生物学等领域具有巨大的潜力和广阔的应用前景。

笔者以“硅质体”“Cerasome”“Cerasome+脂质体”为关键词查询 1999 年 1 月 1 日—2013 年 4 月 30 日中国知网、PubMed 数据库, 对形成 Cerasome 的有机-无机复合脂质分子、Cerasome 的制备及应用新进展进行了综述, 并对 Cerasome 未来的研究及应用发展趋势进行了展望。

1 有机-无机复合脂质体 Cerasome

脂质体是由脂质双分子层构成的内部为水相的封闭囊泡。自 1964 年 Alec Bangham 等发现脂质体以来, 由于其易于在生物体内降解、无免疫原性、无毒性等特点备受人们关注。脂质体已广泛应用于药物载体、细胞生物学、基因工程、生物学等各个领域。然而传统脂质体在形态上的不稳定性限制了其广泛应用。20 世纪 80 年代开发出了稳定的肽脂质, 肽脂

antitumor agents[J]. *J Med Chem*, 2003, 46(14): 2 813.

[21] Modzelewska A, Pettit C, Achanta G, *et al*. Anticancer activities of novel chalcone and bis-chalcone derivative[J]. *Bioorg Med Chem*, 2006, 14(10): 3 491.

[22] Buolamwini JK, Addo J, Kamath S, *et al*. Small molecule antagonists of the MDM2 oncoprotein as anticancer agents [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2006, 5(1): 57.

[23] Xia Y, Yang ZY, Xia P, *et al*. Antitumor agents. Part 202: novel 2'-amino chalcones: design, synthesis and biological evaluation[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2000, 10(8): 699.

[24] Zhang SX, Ma JG, Bao YM, *et al*. Nitrogen-containing flavonoid analogues as CDK1/cyclin B inhibitors: synthesis, SAR analysis, and biological activity[J]. *Bioorg Med Chem*, 2008, 16(15): 7 127.

[25] Meng CQ, Zheng XS, Ni L, *et al*. Discovery of novel heteroaryl-substituted chalcones as inhibitors of TNF- α -induced VCAM-1 expression[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2004, 14(6): 1 513.

[26] Kelland LR. Farnesyl transferase inhibitors in the treatment of breast cancer[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2003, 12(3): 413.

[27] Jun N, Gao H, Jun K. Synthesis and evaluation of 2', 4', 6'-trihydroxychalcones as a new class of tyrosinase inhibitors[J]. *Bioorg Med Chem*, 2007, 15(6): 2 396.

[28] Cabrera M, Simoons M, Falchi G, *et al*. Synthetic chalcones, flavanones, and flavones as antitumor agents: biological evaluation and structure-activity relationships[J]. *Bioorg Med Chem*, 2007, 15(10): 3 356.

[29] Sikander M, Malik S, Yadav D, *et al*. Cytoprotective activity of a trans-chalcone against hydrogen peroxide induced toxicity in hepatocellular carcinoma (HepG2) cells[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2011, 12(10): 2 513.

(收稿日期: 2013-09-02 修回日期: 2013-11-14)

* 硕士研究生。研究方向: 药物制剂新技术的开发。电话: 0451-85555470。E-mail: 543839478@qq.com

通信作者: 主任药师, 博士。研究方向: 药物制剂新技术的开发。电话: 0451-53642755。E-mail: mamanling@126.com

质分子在水溶液中通过自组装形成脂质体,分子间酰胺键形成的氢键带大大提高了脂质体的稳定性。Katagiri K等^[2]在肽脂质结构的基础上设计合成了一种带有三乙氧基硅烷头部的有机-无机复合脂质分子,该分子在水中通过溶胶-凝胶和自组装过程形成囊泡,在囊泡的表面覆盖了一层硅氧烷(Si-O-Si)网络,从而大大提高了其稳定性,并同时具有良好的水分散性和生物相容性。

1.1 形成 Cerasome 的有机-无机复合脂质分子

形成 Cerasome 的有机-无机复合脂质分子一般都含有硅氧烷基团的头部和双链烷烃的尾部,连接部分含有酰胺键。形成 Cerasome 的有机-无机复合脂质分子见图1。

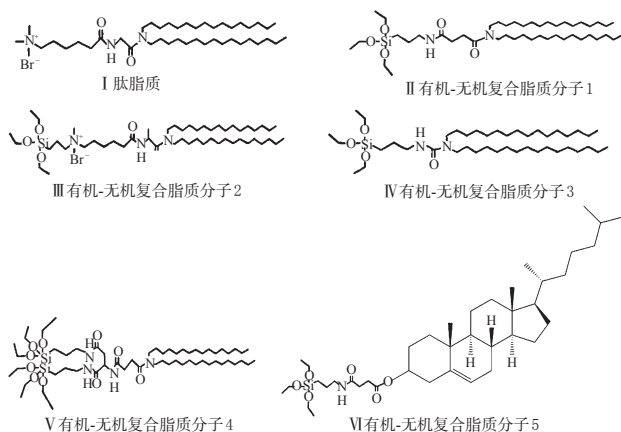


图1 形成 Cerasome 的有机-无机复合脂质分子

1999年, Katagiri K等^[2-3]首先设计合成了有机-无机复合脂质分子1(图1 II),并在酸性水溶液中用直接超声的方法成功制备了 Cerasome 囊泡;随后他们又合成了另一种含有季铵基团的有机-无机复合脂质分子2(图1 III)^[3],脂质分子2与脂质分子1不同,其本身就是一种两性分子,不需要水解硅氧烷形成硅烷醇。2003年 Hashizume M等^[4-5]合成出了有机-无机复合脂质分子3,随后他们又合成出了含双三乙氧基硅烷头部的有机-无机脂质分子4。这两种脂质分子形成的 Cerasome 形态稳定性试验表明,尽管双三乙氧基头部能提供更为充分的构成硅酸盐网络的基团,但是稳定性与单乙氧基头部形成的 Cerasome 相同。以上脂质分子形成的 Cerasome 的疏水尾部为双链烷烃,这样的结构使其具有较低相变温度,在作为药物载体于体内运输过程中,容易导致药物的提前泄露,引发严重的毒副作用,使得药物在靶位点的疗效大大降低。为了进一步提高 Cerasome 的生物相容性,马艳^[6]设计合成了含胆固醇的新型有机-无机复合脂质分子5(图1 VI),该脂质分子是以胆固醇作为疏水尾部。以该分子制备的胆固醇 Cerasome 与传统脂质体相比,显示出非常高的稳定性,与烷烃 Cerasome 相比,显示出更好的生物相容性。

1.2 Cerasome 的制备方法

Cerasome 是有机-无机复合脂质分子通过溶胶-凝胶和自组装过程而形成的类脂质囊泡。由于 Cerasome 结构和脂质体类似,所以在制备方法上可以参照脂质体的制备方法。目前脂质体的制备方法很多,如薄膜水化法、超声波分散法、逆相蒸发法、冷冻干燥法、冻融法等。现在 Cerasome 的制备方法已见文献报道的有乙醇注入法、超声分散法、薄膜水化超声法等。

1.2.1 乙醇注入法。首先在高于 Cerasome 相变温度的条件下使有机-无机复合脂质分子头部三乙氧基基团在 pH 为 3 的酸

性乙醇溶液中水解成硅醇基,然后于室温条件下边超声边将水解后的溶胶注入乙醇-水(1:9, V/V)中,如图2所示^[1];注入后溶液温度保持于 50 °C,静置 24 h。这种方法制备的 Cerasome 粒径在 100~300 nm。但是由于有机-无机复合脂质分子2含有季铵结构,本身就是一种两性分子,在形成 Cerasome 时,不必在酸性乙醇溶液中水解,在任何 pH 条件下都可直接形成 Cerasome,水解和缩聚过程是同时进行的^[7-8]。



图2 乙醇溶胶注入法制备 Cerasome 示意图^[1]

1.2.2 超声分散法^[9-10]。将有机-无机复合脂质分子溶于盐酸水溶液中,然后用涡旋振荡器振荡,直至得到分散均一的乳液,即形成大小约为几百纳米的多室囊泡;在高于 23 °C(多室囊泡的相变温度是 23 °C)的条件下用探头式超声仪超声,为防止溶剂蒸发,控制悬液的温度低于 70 °C;滤膜过滤除去杂质,室温放置过夜以使 Cerasome 头部的乙氧基水解,脱水缩合形成 Si-O-Si 网络。

1.2.3 薄膜水化超声法^[11-13]。将有机-无机复合脂质分子溶于三氯甲烷溶液中,超声使其充分溶解,缓慢旋转蒸发除去三氯甲烷;然后加入去离子水,置于 55 °C(高于相变温度)恒温水浴中水化 30 min;再用探头超声仪超声,静置 24 h 即得 Cerasome 悬液。

2 Cerasome 的应用

Cerasome 作为一种新型的有机-无机复合脂质体,与传统的脂质体相比,具有很多优势:(1) Cerasome 的结构形态与脂质体相似,且有良好的生物相容性,能装载亲水、疏水或者两性物质,具备作为基因和药物载体的特性。(2) Cerasome 因表层的硅氧聚合网络而拥有远优于脂质体等其他药物载体的稳定性和水分散性。(3) Cerasome 可通过调控聚硅烷表面的缩合度和空隙控制药物的体内外释放。(4) Cerasome 表面的硅醇基团具有良好的化学活性,易于将各种靶向分子和一些生物分子(抗体)连接到表面,因而具有开发成靶向给药载体的优势和潜力。正是由于 Cerasome 以上诸多的优势,使其逐步应用于基因工程、药物运输、生物医学等领域。

2.1 Cerasome 在基因工程中的应用

2006年, Matsui K等^[10]将带正电的 Cerasome 囊泡作为基因载体用于核酸转染研究,虽然常规的阳离子脂质体在体外基因转染中有很高的效率,但是在体内它会被血清迅速清除,容易在肺组织内累积而产生很强的毒性。将 Cerasome 囊泡应用于基因的转染,效率高、毒性低,和血清也有很好的相容性。2007年他们又将 Cerasome 作为 siRNA 载体用于 RNA 干扰基因沉默中。相比于传统的脂质体, Cerasome 作为载体与 siRNA 结合时,既不融合又不交联,发挥了很好的 RNA 干扰性能^[14]。

2.2 Cerasome 在药物运输系统中的应用

2010年, Cao Z等^[11]将 Cerasome 作为抗癌药物的载体用于药物运输,制备了紫杉醇和盐酸多柔比星 Cerasome,并对紫杉醇 Cerasome 的体外稳定性进行了系统的研究。与传统的脂质体相比,装载紫杉醇药物的 Cerasome 具有很高的化学和贮存

稳定性,并且有很好的生物相容性和缓释特性。Cao Z等^[12]采用薄膜水化超声法成功制备掺杂磷脂的紫杉醇的混合Cerasome,与传统脂质体相比确实有效减缓了药物的释放速率,并可通过调节磷脂的比例来控制药物释放速度。该试验结果为广大科研工作者提供了一种控制药物释放的新思路,为临床应用研究提供了前期的理论和试验基础。Jin YS等^[15]对盐酸多柔比星Cerasome的体外稳定性研究表明其具有长期贮存稳定性及良好的控制释放性能。传统的药物载体本身无治疗作用,大量载体随着药物进入到了人体,增加了机体的负担。因此,研制本身具有治疗效果的“活性”载体具有重要意义。Ma Y等^[16]设计合成了一种含胆固醇的复合脂质,并以此为原料制备了胆固醇Cerasome。研究发现,不携带任何药物时,这种Cerasome本身能选择性地杀死白血病细胞,而对正常血液细胞没有毒性;携带化疗药物多柔比星时,可显著增强多柔比星对白血病细胞的杀伤力。由于胆固醇Cerasome既能降低化疗药物的使用量,减少化疗引起的毒副作用,又能降低载体的使用量,减少机体的负担,因此在白血病治疗方面具有重要的应用前景,并为研制新型药物载体提供了新的理念。

2.3 Cerasome在医学诊断和治疗中的应用

Ma Y等^[16]以胆固醇复合脂质为基础,制备了一种多功能Cerasome复合物,即金壳修饰的Cerasome复合物,同时装载了多柔比星以及Fe₃O₄磁性纳米粒子。这种复合物既具有磁共振成像、磁靶向的药物运输功能,又具有光引发的药物释放以及光热治疗等多种功能。这种多功能的纳米复合物药物运输系统,在肿瘤的综合治疗中具有广阔的应用前景。

Zha ZB等^[17]以胆固醇复合脂质为原料,采用静电纺丝技术制备了一种新型的纳米纤维膜。研究发现,将识别白血病细胞的单克隆抗体固定在纤维膜上,此膜能选择性地捕获白血病细胞,在癌细胞的检测和治疗中具有重要的应用价值。

3 结语

Cerasome作为一种新型的有机-无机纳米杂化复合材料,随着纳米技术的发展,相信未来会设计合成出更多性能优越的有机-无机复合脂质分子。近年来对Cerasome的研究也越来越深入,也设计并制备出了一些具有特殊功能的Cerasome。但是Cerasome生物相容性的研究大多为体外试验,而体内试验比体外试验的影响因素更多、更复杂,因此还需要对Cerasome的体内生物相容性做系统的研究与分析,为Cerasome在生物医学领域的进一步应用奠定研究基础。Cerasome表面具有易于功能活化的硅醇基,在作为药物载体时,可根据受体细胞或组织的性质,在其表面连接相应的配体,进一步提高Cerasome靶向性。由于Cerasome的诸多优点,可以预见未来Cerasome将在材料学、细胞生物学、基因工程以及生物医药等领域得到广泛应用。

参考文献

[1] 张旭,孙凤久.有机/无机纳米复合材料的研究进展[J].材料导报,2006,20(7):212.
 [2] Katagiri K, Ariga K, Kikuchi J. Preparation of organic-inorganic hybrid vesicle “cerasome” derived from artificial lipid with alkoxyethyl head[J]. *Chemistry Letters*, 1999(7):661.
 [3] Katagiri K. Sol-gel nanohybrid materials prepared via supramolecular organization[J]. *J Sol-Gel Sci Technol*, 2008, 46(3):251.

[4] Hashizume M, Kawanami S, Iwamoto S, *et al.* Stable vesicular nanoparticle cerasome as an organic-inorganic hybrid formed with organoalkoxysilane lipids having a hydrogen-bonding unit[J]. *Thin Solid Films*, 2003, 438/439: 20.
 [5] Hashizume M, Inoue H, Katagiri K, *et al.* Cerasome as an organic-inorganic vesicular nanohybrid: characterization of cerasome-forming lipids having a single or a dual trialkoxysilyl head[J]. *J Sol-Gel Sci Technol*, 2004, 31(4): 99.
 [6] 马艳.热化疗用cerasome的制备及性能研究[D].哈尔滨:哈尔滨工业大学,2012:7-9.
 [7] Katagiri K, Hamasaki R, Ariga K, *et al.* Preparation and surface modification of novel vesicular nano-particle “cerasome” with liposomal bilayer and silicate surface[J]. *J Sol-Gel Sci Technol*, 2003, 26(1/3):393.
 [8] Katagiri K, Hashizume M, Ariga K, *et al.* Preparation and characterization of a novel organic-inorganic nanohybrid “cerasome” formed with a liposomal membrane and silicate surface[J]. *Chem Eur J*, 2007, 13(18):5 272.
 [9] Sasaki Y, Matsui K, Aoyama Y, *et al.* Cerasome as an infusible and cell-friendly gene carrier: synthesis of cerasome-forming lipids and transfection using cerasome[J]. *Nature Protocol*, 2006, 1(3):1 227.
 [10] Matsui K, Sando S, Sera T, *et al.* Cerasome as an infusible, cell-friendly, and serum-compatible transfection agent in a viral size[J]. *J Am Chem Soc*, 2006, 128(10): 3 114.
 [11] Cao Z, Ma Y, Yue XL, *et al.* Stabilized liposomal nanohybrid cerasomes for drug delivery applications[J]. *Chemical Communications*, 2010, 46(29):5 265.
 [12] Cao Z, Yue XL, Jin YS, *et al.* Modulation of release of paclitaxel from composite cerasomes[J]. *Colloids and Surfaces B*, 2012, 98(2):97.
 [13] Ma Y, Liang XL, Tong S, *et al.* Gold nanomicelles for potential magnetic resonance imaging, light-triggered drug release and photothermal therapy[J]. *Advanced Functional Materials*, 2013, 23(7):815.
 [14] Matsui K, Sasaki Y, Komatsu T, *et al.* RNAi gene silencing using cerasome as a viral-size siRNA-carrier free from fusion and cross-linking[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2007, 17(14):3 935.
 [15] Jin YS, Yue XL, Zhang QY, *et al.* Cerasomal doxorubicin with long-term storage stability and controllable sustained release[J]. *Acta Biomaterialia*, 2012, 8(5):3 372.
 [16] Ma Y, Dai ZF, Zha ZB, *et al.* Selective antileukemia effect of stabilized nanohybrid vesicles based on cholesteryl succinyl silane[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(35):9 300.
 [17] Zha ZB, Cohn C, Dai ZF, *et al.* Nanofibrous lipid membranes capable of functionally immobilizing antibodies and capturing specific cells[J]. *Advanced Materials*, 2011, 23(6):3 435.

(收稿日期:2013-04-11 修回日期:2013-05-20)