

中药纳米肝靶向给药系统的研究进展

宋大迁¹, 王炎², 李琦^{1*}

(1. 上海中医药大学附属曙光医院肿瘤科, 上海 201203;

2. 上海中医药大学附属龙华医院中医肿瘤研究所, 上海 200032)

[摘要] 通过查阅近几年文献,从被动靶向,主动靶向及物理化学靶向制剂三个方面对中药纳米靶向制剂在肝癌中的应用进行分析总结,重点介绍了中药纳米粒靶向治疗肝细胞癌的机制和方法,并对中药纳米肝靶向给药系统的前景进行了讨论与展望。肝细胞癌(HCC)是高发病率和死亡率的恶性肿瘤,临床上由于药物对肿瘤的选择性差,吸收率低和多药耐药的出现,肝癌患者的化疗效果并不理想。中药在治疗肝癌中具有特殊优势,纳米中药兼具中药与纳米的优势,有效地解决了上述问题,在肝癌的治疗中展现了丰富的应用前景,已成为肝癌靶向治疗研究中的热点。

[关键词] 中药; 纳米粒; 靶向治疗; 肝细胞癌

[中图分类号] R283.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1005-9903(2014)08-0241-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfix.2014080241

New Progression of Chinese Medicine Nanoparticles Drug Delivery System in Hepatocellular Carcinoma

SONG Da-qian¹, WANG Yan², LI Qi^{1*}

(1. Department of Medical Oncology, Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional

Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2. China and Tumor Institute of Traditional Chinese Medicine,

Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China)

[Abstract] In this paper, We performed a analysis andsummaryof numerous published papers about Chinese medicine NPs' targeted therapy in Hepatocellular carcinoma (HCC) from three aspects: focusing on the passive targeting, active targeting and physicochemical targetingagents, especially the mechanisms and methods. We also give a discussion and outlook about the further development of Chinese medicine NPs' drug delivery systems in HCC. (HCC) is a kind of malignancy with high morbidity and mortality, Due to the drug' poor selectivity to tumor, low absorption and the emergence of multidrug resistance clinically, the effect of chemotherapy in patients with liver cancer is not ideal. Where the chinese medicine play a significant role, The chinese medicine nanoparticles (NPs) combineing the advantages of nano-medicine and nano-medicine, solve the above problems effectively , show a wealth of potential applications in the treatment of liver cancer, and become the hot spot in HCC targeted therapy nowadays.

[Key words] traditional Chinese medicine (TCM); aanoparticles (NPs); targeted therapy; hepatocellular carcinoma (HCC)

肝细胞癌(HCC)高发且死亡率日益上升,已成为一个全球性健康问题。由于药物对肿瘤的选择性

差,吸收效率低^[1-2];加之化疗药物的多药耐药(MDR)也常常发生^[3-4],对于HCC患者的化疗效果

[收稿日期] 20130521(014)

[基金项目] 国家自然科学基金青年项目(81001594);上海市科委纳米专项项目(11nm0504500);上海市科委医学引导项目(114119A9500)

[第一作者] 宋大迁,硕士,从事中医药防治消化道肿瘤的研究,Tel:18817338827,E-mail:zhongliuyanjiu@126.com

[通讯作者] *李琦,博士,主任医师,从事中医药防治肿瘤的临床与基础研究,Tel(Fax):021-20256533,E-mail:Lzwf@hotmail.com

并不理想。纳米制剂能主动聚集于肿瘤区,使肿瘤组织处于较恒定的高浓度药物环境中,从而更直接地杀伤癌细胞,抑制种植性肿瘤的生长;由于药物在短时间内主动富集于肿瘤部位,而非随机弥散于全身,可以通过延缓药物释放速度,减慢其转化为代谢物,从而减轻其毒副作用^[5]。运用纳米技术制造的、粒径 < 100 nm 的中药有效成分、有效部位、原药及复方制剂被称为纳米中药。纳米中药集中药与纳米的优势于一身,在肝癌的治疗中展现了非常丰富的应用前景,已成为肝癌靶向治疗研究中的热点。

1 被动靶向的纳米中药治疗

肝脏中存在大量网状内皮细胞,被称为 Kupffer 细胞。载药纳米粒进入血液循环后,在调理素的作用下,被血浆蛋白、糖蛋白等多种成分吸附,随即被网状内皮系统吞噬。因此,被包载的抗癌药物能在肝脏积聚,然后逐步释放入血液循环,使肝脏药物浓度增加,而血液和其他脏器的药物分布减少,从而减轻其毒副作用,称之为肝脏的被动靶向作用。网状内皮细胞对中药纳米粒子的识别与吞噬,与其理化性质有关。通过对纳米粒的表面性质(大小、形状、亲水性、表面电荷、囊壁孔隙率)进行控制和修饰,可减少网状内皮系统对纳米粒的捕获,提高生物学稳定性和靶向性。一般而言,有较大疏水性和粒径的纳米粒,更易被网状内皮系统吞噬。

Feng 等^[6]成功制备了粒径为 97.5 nm 的冬凌草三嵌段共聚物纳米胶束,并与冬凌草甲素进行了对比研究,结果表明冬凌草三嵌段共聚物纳米胶束对小鼠 H22 瘤体的抑制率明显高于传统的冬凌草甲素。Li 等制备了丹参酮 II_A 聚乳酸纳米粒,并分别对小鼠和兔进行给药,结果显示在肝脏和肿瘤的药物浓度均显著高于心、脾、肺、肾和血液等组织且丹参酮 II_A 纳米粒在肝脏的药物浓度保留时间长于西药吉非罗奇,说明中药纳米药物不仅具有靶向性而且具有缓释性^[7]。白藜芦醇(Res)被制备成固体脂质纳米粒(Res-SLN)后,其对 H22 瘤体模型小鼠抑瘤作用明显增强,在有效剂量下,对荷瘤小鼠的免疫系统影响较小,生命延长作用明显,并有剂量依赖性,提高了白藜芦醇的生物利用度和对病灶部位的靶向性^[8]。

多药耐药(MDR)是导致肝癌化疗失败的重要原因,而纳米载药系统由于粒径小表面积大,表面吸附特性强,药物在理化性质、药动学和药效学等方面的表现和常规制剂有明显不同,这成为纳米载药系统能逆转肿瘤多药耐药的物质基础。通过纳米载体在细胞内的积累或者减少药物的外排,从而逆转肿

瘤耐药。纳米载体的内吞作用可以分为吞噬和吞饮两种,其中后者作用更为普遍。纳米载体可以通过非特异性和受体介导的吞饮作用吸附结合到细胞膜表面而被内化,内化后的纳米载药系统在细胞内酶的作用下或微酸性的 pH 环境下释放出药物。许多中药本身就具有逆转肝癌多药耐药的作用,将中药制成纳米材料或者进一步偶联特定的靶向分子在肝癌的治疗中具有广阔的研究前景^[9]。

2 主动靶向的纳米中药治疗

当中药纳米粒子足够小且应用抗体或配体等特异性靶向分子进行偶联时,它可以逃过 Kupffer 细胞的吞噬,将抗癌药物定向输送至肝癌部位,从而发挥主动靶向作用。

2.1 以抗体为靶标的中药纳米粒 针对肝癌抗原,对纳米药物进行免疫抗体修饰,制备免疫靶向纳米药物,利用抗原-抗体之间的特异性识别机制发挥主动靶向特定肿瘤细胞,特异性杀灭肿瘤细胞,集纳米药物的特性和免疫抗体的靶向性于一体,不仅提高了药物靶向性,选择性地发挥抗肿瘤作用,而且显著降低了药物对正常组织器官的不良反应。

Qin 等采用化学偶联技术将马钱子碱纳米微粒与抗人甲胎蛋白单克隆抗体结合,研制具有免疫靶向特点的药物制剂马钱子碱免疫纳米微粒。认为马钱子碱免疫纳米微粒在体内代谢过程属于非房室模型,半衰期为(15.69 ± 3.77)h,显著长于马钱子碱半衰期($P < 0.01$),表现出明显的缓释作用^[10]。

2.2 受体介导的中药纳米粒 目前研究较多的作为主动靶向载体作用靶点的受体主要有:去唾液酸糖蛋白受体(sialo glycoprotein receptor)、叶酸受体(folate receptor, FR)、甘草次酸受体 Glycyrrhetic acid receptor)、转铁蛋白受体(transferrin, TF)等。近年,兆蛋白受体、加兰肽受体和一些肽段受体介导其特异性配体的细胞内吞和靶向的研究亦有报道。

2.2.1 去唾液酸糖蛋白受体 肝细胞朝向肝窦一侧细胞膜上特异性的表达去唾液酸糖蛋白受体,专一性识别末端有半乳糖或乙酰胺基半乳糖的糖蛋白。目前常用的修饰糖蛋白有半乳糖、半乳糖神经酰胺、乳糖磷脂酰乙醇胺及三半乳糖基胆固醇等。

半乳糖受体介导的纳米粒子靶向治疗,肝细胞表面存在半乳糖受体,与含非还原末端的半乳糖残基的糖蛋白配体结合,并主动转入肝细胞内。把这种受体介导的胞吞机制应用于肝癌的靶向治疗实现抗癌药物的主动转运,成为近年来肝癌靶向治疗的一个研究热点^[11]。

Q. Wang 等^[12]利用离子交联法制备了半乳糖

去甲斑蝥素纳米粒和 CS-NCTD-CS 纳米粒相比, NCTD-GC 纳米粒子表现出了与肝癌细胞显著的肝靶向性,良好的兼容性和强大的细胞毒作用,而且其小鼠体内的抑制瘤效果,比 NCTD 或 NCTD-CS 纳米颗粒更好。Wang 等^[13]制备了半乳糖紫杉醇聚合物纳米粒,对 HepG2 细胞中有显著地靶向性和细胞毒性;和紫杉醇颗粒对比具有较高 PVLA-PLGA 比,尽管尺寸较大却有几乎相同的细胞摄取率和药物释放率。

2.2.2 叶酸受体 肝癌细胞膜表面叶酸受体(FR)的数量及活性显著高于正常细胞。叶酸具有免疫原性低、易于修饰、易穿透肿瘤、到达靶点时间短、血液清除快、稳定性高、成本低、易贮存等优点。叶酸对叶酸受体的亲和力比单克隆抗体对肝癌细胞表面的受体的亲和力强 100 倍以上。利用叶酸受体在肝肿瘤部位的过度表达而在正常组织低水平表达的特性可以实现叶酸偶联药物的肝靶向输送。因此,叶酸靶向可成为增加化疗药物对肝癌细胞敏感性的新途径^[14]。

Y. Wang 等^[15]研制的肝素-PEG-叶酸紫杉醇的纳米粒子(H-PEG-FT 的纳米粒子)实验表明对肿瘤细胞,特别是叶酸高表达的肿瘤细胞,加载叶酸的纳米粒子具备较高的细胞摄取率和更强的靶向性。

2.2.3 甘草次酸受体 甘草次酸(GA)具有良好的保肝解毒和一定的抗癌作用,并能促进癌细胞凋亡,甘草酸及甘草次酸尚具有较好的肝组织分布特征。肝细胞膜上含有甘草次酸及甘草酸结合位点且以甘草次酸/甘草酸修饰的载体材料具有趋肝性,因此,甘草次酸/甘草酸可作为肝靶向给药系统中的导向基因^[16]。实验证实甘草次酸纳米粒对 HepG2 细胞具有一定的肿瘤生长抑制作用,这可能与 HepG2 细胞中存在 GA 受体有关^[17]。He 等^[18]发现经 GA 修饰后的脂质体作为基因载体,可明显提高 HepG2 细胞的转染效率。

2.2.4 表皮生长因子受体 表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)能强烈刺激上皮细胞的生长,对于肿瘤的发生亦有促进作用。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)能与 EGF、转化生长因子等多种配基特异性结合,在正常组织中也有表达,但在肿瘤组织中的表达远远高于正常组织^[19]。

Milane 等研究发现,在动物实验中,靶向 EGFR 的紫杉醇的纳米粒首先聚集于肝脏,然后是肾脏和肿瘤组织,并且在给药 3 h 后在肿瘤组织中达到峰值^[20]。

2.2.5 其他 目前,双受体介导的药物靶向作为新型的靶向策略,能有效地将纳米粒靶向传递至肿瘤细胞,表现出良好的注射安全性、体内外稳定性、载药能力强和缓释特性^[21]。当然,如何实现靶向给药系统的稳定性和控制药物释放速率是一个有待解决的问题。一些受体在病灶部位高表达,在正常细胞可能也有少量表达,如何避免由于靶向给药对正常细胞的杀伤而导致的毒副作用亦是需要解决的问题。此外,受体-配体的结合存在饱和问题。当一定时间内受体结合达到饱和时,转运更多的配体则需要更长的时间。

3 物理化学靶向制剂

物理化学靶向是指将 pH 敏、热敏、磁性、超声波响应、红外线响应、电磁波响应等材料结合到纳米粒表面使纳米粒能响应体内外各种刺激(如 pH、温度、外加磁场、超声渡、红外线、电磁辐射),使药物直接定位于靶区,目前研究最多的磁性纳米粒。以磁载体为微载体的纳米磁控药物制剂,除能十分有效地、选择性地、定点定向地送到发病的器官组织中去外,它还具有磁特性,在外加磁场的作用下,抗肿瘤能非常及时并定点定向地聚集到病灶处,从而集中在病变部位发挥疗效,有高效低毒的特点;磁性颗粒与药物配合还可阻断肿瘤血管生成,使肿瘤组织缺血坏死,防止瘤细胞扩散,这种靶向方式被称为生物导弹。

4 讨论与展望

纳米中药是指中药的有效部位甚至是有效成分进行纳米技术加工处理,赋予传统中药以新的功能,拓展中药的治疗范围;改善了传统中药的治疗效果,提高生物利用度,减少用量,节约有限的中药资源,降低了中药的毒副作用。同时我们也应看到中药纳米粒的实际应用开发与基础研究仍存在一定距离。主要表现在:纳米粒载药量、包封率低率(纳米粒中的药物含量与初始含药量的比例);靶向药物与纳米载体结合的稳定强度低,靶向性药物存在毒性和组织特异性不理想,在体内环境中,纳米载体药物难以检测等问题。纳米材料具有的独特理化性质决定了其毒理学研究的特点,诸多研究已表明纳米物质可能具有与常规尺寸物质不同的毒性^[22]。特别需要注意的是,由于中药成分的复杂性,将其进行纳米化处理后,又可能在增强其某一效应的同时,减弱另一效应或出现新的不良反应。因此在纳米中药的研究过程中,要掌握纳米粒度与相关中药所含有效成分分子组成和相对分子质量关系,以免损伤其有效成分并力避其产生毒副反应。目前纳米中药的制备

成本偏高,且由于纳米中药粒度超细,其表面效应与量子效应显著增强,使药物有效成分获得了高能级的氧化或还原能力,影响了稳定性,不利其储存与保质。

在纳米中药对肝癌的研究和应用中,要发挥中医理论的指导作用,医为药之理,药为医之用,在辨证论治中探讨有中医特色的纳米中药,更好的发掘中医复方的优势,研究出更多的防治肝癌的复方纳米中药。纳米中药以其在肝癌治疗和研究领域所展现出的巨大优越性,使中医防治肝癌的潜在优势得到更好的发挥,从而对人类防治肝癌整体水平的提高起到了积极的推动作用。可以相信,随着医学科学和纳米生物技术的迅速发展,中药纳米粒以其靶向、高效和低毒等独特优势,将在今后肝癌治疗中发挥越来越重要的作用。

[参考文献]

[1] Jemal A, Bray F, Center M M, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61 (2):69.

[2] Ma S M, jiao B Z, Liu X, et al. Anti-tumor treatment; approach to radiation therapy in hepatocellular carcinoma [J]. Cancer Treat Rev, 2010, 36(2):157.

[3] De Palma M, Lewis C E. Cancer; Macrophages limit chemotherapy [J]. Nature, 2011, 472(7343):303.

[4] Gang Zhao, B Leticia Rodriguez. Molecular targeting of liposomal nanoparticles to tumor microenvironment [J]. Int J Nanome, 2013(8):61.

[5] Jain R K, Stylianopoulos T. Delivering nanomedicine to solid tumors [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2010, 7 (11):653.

[6] Feng N, Wu P, Li Q, et al. Oridonin in loaded poly (epsilon-caprolactone) poly (ethylene oxide) poly (epsilon-caprolactone) copolymer nanoparticles; preparation, characterization, and antitumor activity on mice with transplanted hepatoma [J]. J Drug Target, 2008, 16(6):479.

[7] Li Q, Wang Y, Feng N, et al. Novel polymeric nanoparticles containing tanshinone II_A for the treatment of hepatoma [J]. J Drug Target, 2008, 16(10):725.

[8] 熊清平,张强华,徐燕萍,等.白藜芦醇固体脂质纳米粒抑制小鼠移植性肿瘤 H22 的研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(2):153.

[9] Vlerken L E, Duan Z, Seiden M V, et al. Modulation of intracellular ceramide using polymeric nanoparticles to overcome multidrug resistance in cancer [J]. Cancer Res, 2007, 67(10):4843.

[10] Qin J M, Yin P H, Li Q, et al. Anti-tumor effects of brucine immuno-nanoparticles on hepatocellular carcinoma [J]. Inter J Nanomed, 2012, 7:369.

[11] Zheyu Shena, Wei Wei, Hideyuki Tanakab, et al. A

galactosamine-mediated drug delivery carrier for targeted liver cancer therapy [J]. Pharmacological Research, 2011, 64(4):410.

[12] Qin Wang, M Meda, Liang Zhang, et al. Norcantharidin-associated galactosylated chitosan nanoparticles for hepatocyte-targeted delivery [J]. Nanomedicine: Nanotechnology Biology and Medicine 2010, 6(2):371.

[13] Yujie Wang, Guoqiang Jiang, Tingting Qiu. Preparation and evaluation of paclitaxel-loaded nanoparticle incorporated with galactose-carrying polymer for hepatocyte targeted delivery [J]. Drug Development and Industrial Pharmacy, 2012, 38(9):1039.

[14] Low P S, Antony A C. Folate receptor-targeted drugs for cancer and inflammatory diseases [J]. Adv Drug Rev, 2004, 56(8):1055.

[15] Wang Ying, Wang Yiqing, Xiang Jiannan, et al. Target-specific cellular uptake of taxol-loaded heparin-PEG-Folate nanoparticles [J]. Biomacromolecules, 2010, 11 (12), 3531.

[16] Wang Y X, Xu Z X, Zhang R, et al. A facile approach to construct hyaluronic acid shielding polyplexes with improved stability and reduced cytotoxicity [J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2011, 84(1):259.

[17] Chuangnian Zhang, Wei Wang, Tong Liu, et al. Doxorubicin-loaded glycyrrhetic acid-modified alginate nanoparticles for liver tumor chemotherapy [J]. Biomaterials, 2012, 33:(7)2187.

[18] He Z Y, Zheng X, Wu X H, et al. Development of glycyrrhetic acid-modified stealth cationic liposomes for gene delivery [J]. Int J Pharm, 2010, 397(1/2):147.

[19] S Rahima Benhabbour, J Christopher Luft, Dongwook Kim, et al. *In vitro* and *in vivo* assessment of targeting lipid-based nanoparticles to the epidermal growth factor-receptor (EGFR) using a novel Heptameric ZEGFR domain. S. R. Benhabbour et al [J]. J Controlled Release, 2012, 158 (1):63.

[20] Milane L, Duan Z F, Amiji M, et al. Pharmacokinetics and biodistribution of lonidamine/paclitaxel loaded, EGFR-targeted nanoparticles in an orthotopic animal model of multi-drug resistant breast cancer [J]. Nanomedicine, 2011, 7(4):435.

[21] Liu Y H, Sun J, Cao W, et al. Dual targeting folate conjugated hyaluronic acid polymeric micelles for paclitaxel delivery [J]. Int J Pharm, 2011, 421 (1):160.

[22] Nel A, Xia T, Mdlar L, et al. Toxic potential of materials at the nanolevel [J]. Science, 2006, 311 (5761):622.

[责任编辑 邹晓翠]