

# 新型脂质体作为中药靶向载体在肿瘤治疗中的作用

王燕

(江苏无锡市人民医院, 江苏 无锡 214023)

[摘要] 脂质体作为一种中药靶向载体, 经过多年的更新和改良, 各类新型脂质体具有了更高的靶向性, 可大大提高药物的治疗指数和疗效、降低药物的毒性、提高药物包封率等。采用新型脂质体作为中药载体治疗肿瘤是目前国际研究的热点。该文就中药靶向治疗原理及近年来各类新型脂质体技术在中药制剂治疗肿瘤的应用作一综述。

[关键词] 新型脂质体; 中药; 靶向; 肿瘤

[中图分类号] R285.6 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2010)16-0212-04

我国已上市或处于研制阶段的抗肿瘤药物, 其成分多从天然草药中提取, 少数几种化学合成药有米托蒽醌、羟基脲和顺铂。由于中草药种类繁多, 成分复杂, 单味中草药便可能同时含鞣质、有机酸、苷及生物碱等成分, 对于复方有效成分就更为复杂了, 所以在中药靶向药物制备过程中对载体材料的选择受到重视, 同时载体材料本身的性质对于靶向药物的药效也是一个重要的影响因素。要避免载体与药物本身的药理、化学作用而改变或降解药物的有效成分, 同时也要确保载体的生物相容性、靶向性、缓释功能、无毒和包封率等。

脂质体(Liposomes)作为药物靶向治疗载体近年受到广

泛关注, 它将药物包封于类脂质双分子层内而形成微型泡囊进行运载。脂质体可包封脂溶性和水溶性药物, 进入体内可被巨噬细胞作为外界异物而吞噬摄取, 在肝、脾和骨髓等单核-巨噬细胞等较丰富的器官中聚集浓度, 可用于治疗肿瘤和防止肿瘤的扩散转移, 也可用于治疗肝寄生虫病、利什曼病等单核-巨噬细胞系统疾病。脂质体可明显降低药物的毒性, 如锑酸葡胺(抗肝利什曼原虫药)被脂质体包封后, 药物在肝中的浓度比未包封提高 200~700 倍。脂质体属于胶体系统, 其组成结构与细胞膜非常相似(图 1), 有显著增强细胞摄取率和延缓克服耐药性作用。本文将对作为中药靶向治疗载体的各类新型脂质体特点进行分述<sup>[1]</sup>。

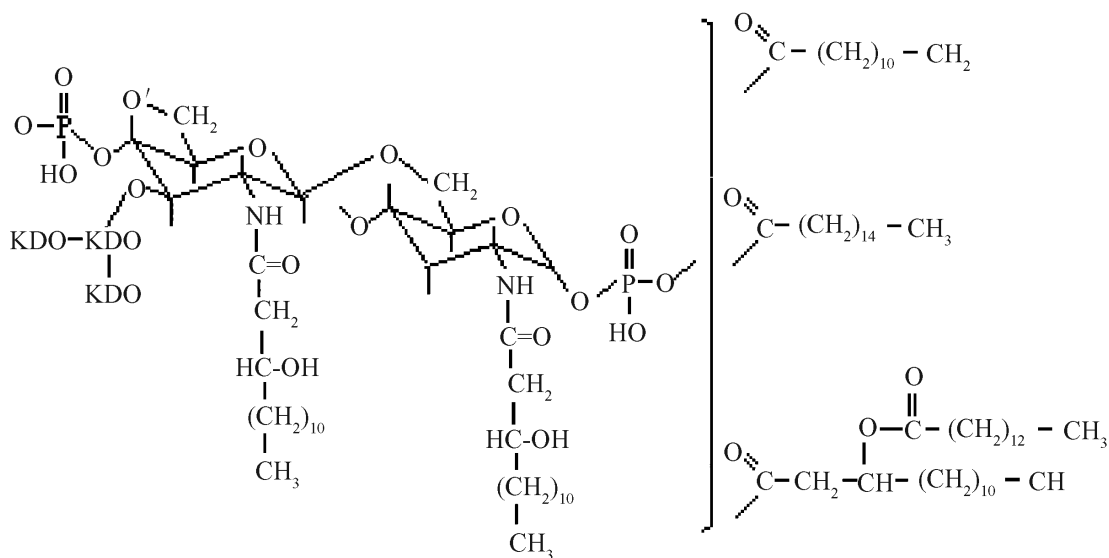


图 1 脂质体化学结构图

## 1 中药靶向治疗原理及信息传导通路

分子靶向治疗(Molecular targeted therapy)系指在肿瘤分子生物学的基础上, 将各种肿瘤相关特异分子作为药物靶点, 利用靶分子特异药物或制剂作为治疗的手段。药物靶向性是指药物能选择性地分布于作用对象, 从而增强疗效, 减

少用药量。目前以肿瘤的分子遗传学改变及其在肿瘤细胞水平的特殊表达为靶点的新开发抗肿瘤药物已经走向临床, 这相对于传统的手术、放疗及化疗, 具有了更可观的临床应用前景。药物靶向性和控释性长期以来一直是药学研究领域的热门课题。药物控释系统的出现使药物靶向性得以实现。罗琥捷等<sup>[2]</sup>以逆相蒸发-搅拌超声法制备鱼腥草挥发油纳米酰化磷脂脂质体, 用鱼腥草挥发油脂质体肺靶向给药后肺脏提取液抑菌圈直径可达 1.2 mm, 证明肺靶向效果优于乳剂。

在研究战略角度上看, 分子靶向治疗并非将杀伤肿瘤细

[收稿日期] 20100727(002)

[第一作者] 王燕, 主管药师, 主要从事医院药学研究, Tel: 0510-85350011, 13033507607, E-mail: bblvivian@sina.com

胞效果作为治疗目标,而是针对一些在肿瘤细胞内或细胞膜上特异性表达或高表达的分子,以此为作用靶点,能够更加特异性使药物作用于肿瘤细胞,从而阻断其生长、转移甚至诱导其凋亡,靶向治疗也降低了对正常细胞的杀伤作用,可谓相得益彰。到达靶点时,信号(其中包括激素、生长因子及细胞因子)与细胞表面或细胞膜中的特异受体结合,细胞随即接受分子信号,该信号再通过细胞膜经一系列步骤传递给

细胞内分子,后者再活化转录因子。这一系列的信号活动被统称为信号转导通路(Signal transduction pathway,见图2)。细胞外信号通过诱导细胞内信号转导通路而调控细胞活动,这些通路最终会聚于一种蛋白激酶上,常常涉及受体蛋白的磷酸化,后者再磷酸化其他细胞蛋白,化学信号通过数种蛋白磷酸化最终影响转录因子,使细胞内转录因子活化或失活。活化受体再与其他细胞成分作用后完成信号转导过程。

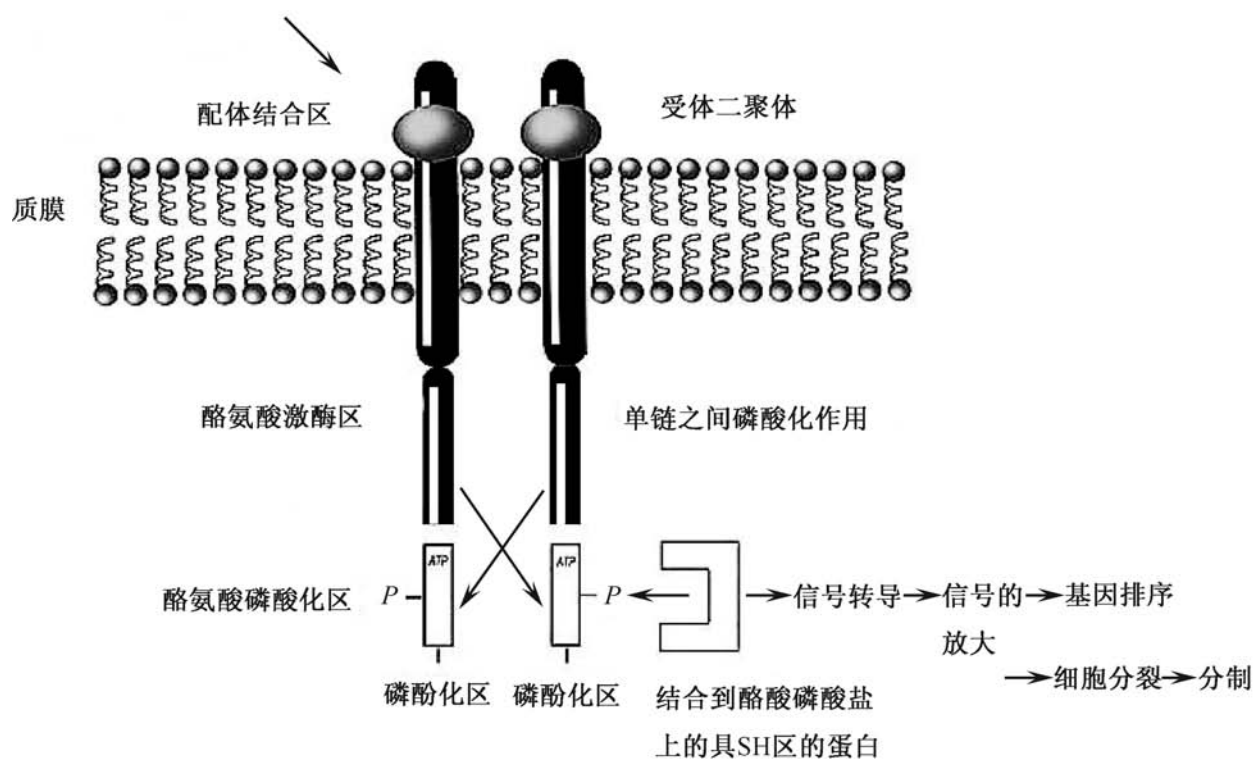


图 2 靶向治疗信息传递图

## 2 作为中药靶向载体的脂质体分类

### 2.1 传统脂质体

三七总皂苷(Panax notoginseng saponins, PNS)是从三七中提取得到的总皂苷,主要作用部位是肝脏,研究表明对癌细胞有直接杀伤作用,也可使癌细胞生长发生逆转。PNS通过口服给药受胃肠酶、细菌及pH等多种因素影响,生物利用度低。但是,若将类似的人参皂苷(Ginsenoside)制成脂质体经肺部给药,却能够提高药物的生物利用度并降低药物的不良反应。沈央<sup>[3]</sup>等用薄膜分散法制备PNS脂质体,经检测,PNS脂质体为大单室脂质体,外形圆整光滑,形态分布均一,较符合肺部给药对制剂形态的要求。将PNS脂质体与蟾蜍上腭黏膜作用,纤毛毒性几乎完全消除,故认为PNS脂质体具有良好的生理适应性。传统脂质体由卵磷脂、胆固醇组成,在体内多被网状内皮系统吞噬,在血液循环中驻留时间较短,药物的靶向释放较少,所以在临床运用中效果不明显。

### 2.2 新型脂质体

近年来的研究逐渐倾向新型脂质体,将脂质体进行修饰后可将疏水表面亲水化,可以减少或避免单核-巨噬细胞系统的吞噬作用,有利于靶向于肝、脾以外的缺少单核-巨噬细胞系统的组织。例如利用抗体修饰,可制成定向于细胞表面抗原的免疫靶向脂质体;利用体外磁相应导向至靶向部位的脂质体称为磁性脂质体等等。新型脂质体多具有特定功能(图3),已逐步成为中药靶向治疗的优质载体选择。以下将对长循环脂质体、免疫脂质体、磁性长循环脂质体、热敏脂质体、pH敏感脂质体等几类新型脂质体进行分述。

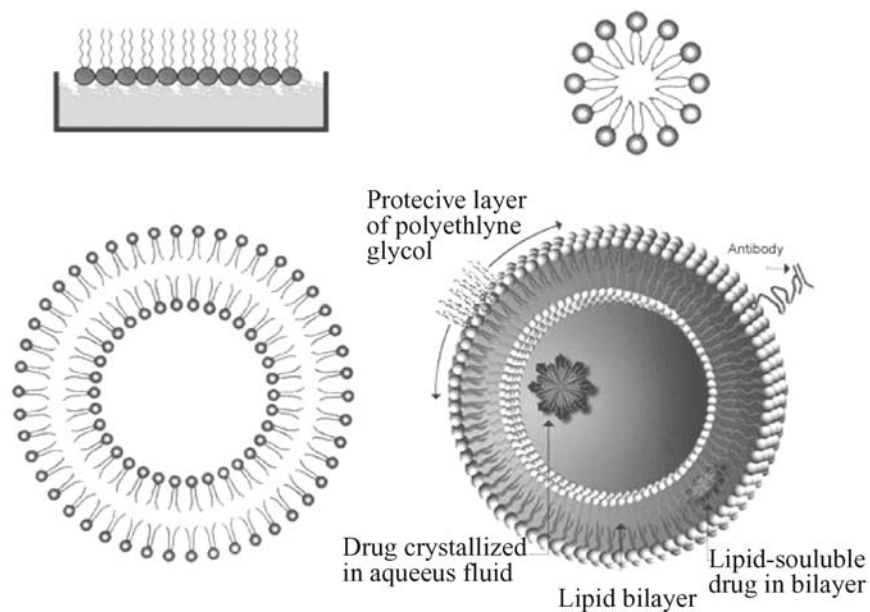


图 3 新型脂质体载体结构图

### 2.2.1 长循环脂质体(long-circulating liposomes)

这种载体可避免单核-巨噬细胞系统吞噬,延长在体内循环系统的时间,又称隐形脂质体,具有主动靶向作用。冬凌草甲素(oridonin)是从冬凌草中提取分离的一种四环二萜类化合物。半个多世纪以前,已证实冬凌草甲素具有免疫调节、抗炎、抗病毒等作用,对上呼吸道感染有特别明显的治疗作用。最近的实验室和临床研究表明<sup>[4]</sup>,冬凌草甲素是有效的抗移植性肿瘤-前列腺癌、乳腺癌、大叶肺细胞癌等的药物。由于冬凌草甲素易氧化、水溶性差、生物半衰期短,限制了作为临床化疗药物的使用。王传金<sup>[5]</sup>对冬凌草甲素长循环脂质体制备工艺,冬凌草甲素长循环脂质体在小鼠血液和组织中的

分布及冬凌草甲素长循环脂质体对荷 H22 肝癌小鼠的抗肿瘤作用进行了研究。体外释放结果表明,相对于普通脂质体,长循环脂质体中冬凌草甲素在 96 h 释放基本完全。确定的处方较好,工艺可行,高效液相色谱法简便、准确、快速,有利于控制冬凌草甲素脂质体的质量。

**2.2.2 免疫脂质体 (Immune liposomes)** 若在脂质体表面接上某种抗体,能对靶细胞具有分子水平的识别能力,从而提高了脂质体的专一靶向性。采用新型偶联剂琥珀酰亚胺 S-乙酰硫代乙酸酯 (SATA),将抗人体大肠癌细胞表面抗原 LEA 的单克隆抗体 ND-1 与载有紫杉醇 (paclitaxel, Taxol, TAX) 的脂质体偶联制成免疫脂质体。<sup>[6]</sup> 检测结果显示,该免疫脂质体稳定性良好,内含物无明显渗漏,单抗免疫活性不丧失。体外细胞毒实验结果显示, TAX 免疫脂质体对细胞生长的抑制作用有明显的靶向专一性,对人大肠癌细胞的体外细胞毒作用优于普通脂质和游离药物。姬利延<sup>[7]</sup> 等研究发现灯盏花素作为 TGF-1 抑制剂对肿瘤诱导的小鼠免疫抑制的逆转作用。将灯盏花素包封于脂质体之后,受脂质体外水相(外界环境)的 pH 的变化影响不大。因此,在酸性和弱酸性环境中灯盏花素的溶解度不受影响,从而克服了灯盏花素本身在酸性和弱酸性环境中溶解度差的弱点。同时,脂质体能提高药物对胃肠道的穿透能力。免疫脂质体这两个优点都能大大提高灯盏花素的口服生物利用度。

**2.2.3 磁性长循环脂质体 (Magnetic long-circulating liposomes)** TAX 对乳腺癌具有突出疗效,但其由溶剂聚氧乙烯代蓖麻油配制的注射液抗乳腺癌效果不甚理想,这与抗肿瘤药物在乳腺中分布较少有关。张景勍<sup>[8]</sup> 首次用逆向蒸发法制备了 TAX 磁性长循环脂质体,高效液相色谱法测定药物的含量。其粒径是 640 nm,包封率是 96.64%,将这种具有理化和被动双重靶向性质的新型脂质体作为载体运送 TAX,不但能增强 TAX 在血浆中的稳定性,而且有助于 TAX 向肿瘤组织靶向性聚集,对小鼠 EMT6 肿瘤生长均有较明显的抑制作用,抑瘤作用较 TAX 注射液提高。同时, TAX 磁性长循环脂质体可降低药物对心、肺、肾等器官的毒性。

**2.2.4 热敏脂质体 (Thermosensitive liposomes)** 又称温度敏感性脂质体,是一种能在温热条件下释放药物的脂质体。与普通脂质体相比,热敏脂质体具有更强的组织靶向性和控释特性。在高于脂质体相变温度的加热温度下,热敏脂质体携带的药物迅速释放于加热部位而产生热靶向作用。为了克服热敏脂质体现存的缺点,近年来又出现了许多新型热敏脂质体,如长循环热敏脂质体、磁性热敏脂质体、免疫热敏脂质体等,为进一步增加热敏脂质体在体内存留的时间和靶向性,展现了广阔的应用前景。姜庆伟<sup>[9]</sup> 制备多西紫杉醇长循环热敏脂质体。长期试验表明,脂质体在 4 条件下放置 12 个月较稳定;体内热敏释药特性研究表明,脂质体在小鼠体内有良好热敏释药特性;体内抑瘤试验表明,热敏脂质体具有良好的抑瘤效果,抑瘤率 > 70%;大鼠药代动力学试验表明,长循环热敏脂质体与普通长循环脂质体具有相当的体内

循环时间,并且明显长于普通注射剂,显示出良好的长循环特性。其性能良好,工艺稳定,重复性佳,体内初步研究表明具有良好的热敏释药特性、较长的循环时间以及抑瘤活性,将有望开发成为新药。

**2.2.5 pH 敏感脂质体 (pH sensitive liposomes)** pH 敏感脂质体利用肿瘤间质液的 pH 比周围正常组织显著低的特点,设计了 pH 敏感脂质体。这种脂质体在低 pH 范围内可释放药物,通常采用对 pH 敏感的一类脂(如 DPPC、十七烷酸磷脂)为类脂质膜。pH 敏感口服结肠定位给药系统可看作是一种物理化学靶向。如一种治疗便秘的口服中药胶囊,口服后到大肠,该包衣材料溶解释药而发挥疗效。文思远<sup>[10]</sup> 等设计及制备了一种肝靶向性脂质体,这种脂质体同时具有 pH 敏感性。采用竞争抑制实验及鸡红细胞溶血实验分析了该脂质体在肝细胞靶向性及 pH 敏感性。这种脂质体能够增强 HCV 特异性硫代反义寡核苷酸在细胞内的抑制活性,此项研究也为针对肝癌的反义寡核苷酸的体内活性评价提出了有用的转运体系。

### 3 结语

一般的脂质体的靶向性主要集中于网状内皮细胞丰富的器官,若想对其他组织器官进行治疗其靶向性不明显。通过查阅<sup>[11-12]</sup>,可以发现中药脂质体的制备方法与西药相比要少,而且受到中药有效成分的制约,许多新的方法都未能使用。在选择制备方法时,较多的选择传统的方法,如薄膜分散法和逆向蒸发法应用较多。由于中药有效成分结构复杂,所制得的脂质体的包分率和载药量、稳定性难以达到预期的要求。因此针对不同的成分要选择不同的方法,相同的成分也可用不同的方法制备脂质体,以期达到理想制剂的要求,使新型脂质体具有较高的稳定性,且具有制备工艺简单、操作方便、适合工业化生产的特点。目前中药新型脂质体的制备还处在不断的摸索研究阶段,相信随着对脂质体的研究进一步地深入,会有越来越多的新型载体产生为中药制剂注入新的活力。在药学、医学、化学等多学科的共同协作努力下,脂质体介导下的中药靶向治疗必将作为一种新的治疗技术为肿瘤患者带来福音。

### [参考文献]

- [1] 潘磊,陈培丰. 清热解毒中药抗肿瘤作用机理研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(3): 569.
- [2] 罗琥捷,李临生. 鱼腥草挥发油纳米脂质体的制备及其肺靶向效果[J]. 时珍国医国药, 2006, 17(1): 56.
- [3] 沈央,方晓玲. 三七总皂苷脂质体的制备及其生理适应性的初步考察[J]. 中成药, 2004, 26(5): 352.
- [4] 陈小. 中药诱导肿瘤细胞凋亡的研究概况[J]. 浙江中医杂志, 2007, 42(4): 245.
- [5] 王传金. 冬凌草甲素长循环脂质体的研究[D]. 南京理工大学, 2009: 210.
- [6] 杨洁,卢文娜. 辨证分型治疗头颈部恶性肿瘤放疗副

反应 411 例 [ J ]. 新中医, 2006, 38( 6 ): 77.

[ 7 ] 姬利延, 林海红. 灯盏花素对小鼠 lewis 肺癌放射治疗致机体损害的保护作用 [ J ]. 河南大学学报, 2009, 28( 3 ): 178.

[ 8 ] 张景勍, 张志荣, 罗恒, 等. 反相高效液相色谱法测定紫杉醇及其制剂的包封率 [ J ]. 华西药学杂志, 2001, 16( 2 ): 96.

[ 9 ] 姜庆伟. 多西紫杉醇长循环热敏脂质体的研究 [ D ]. 中国人民解放军军事医学科学院, 2007: 819.

[ 10 ] 文思远, 王小红. 肝细胞靶向 PH 敏脂质体的制备及性质分析 [ J ]. 化学工程, 2001, 28( 1 ): 113.

[ 11 ] 张荣, 刘国. 清热解毒法治疗肿瘤的研究进展 [ C ]. 2005 全国中药研究暨中药房管理学术研讨会论文汇编, 2005: 91.

[ 12 ] 吴柯, 周岐新. 黄连抗肿瘤作用研究进展 [ J ]. 中国药房, 2007, 18( 3 ): 226.

[ 责任编辑 顾雪竹 ]

( 上接第 211 页 )

[ 17 ] 姚珍松, 梁德, 何振辉, 等. 补气通络方对大鼠周围神经传导速度恢复的影响 [ J ]. 中国临床康复, 2006, 10( 19 ): 179.

[ 18 ] 马凯, 马建国, 李继安, 等. 活血康元汤对 Wistar 大鼠坐骨神经损伤保护作用的实验研究 [ J ]. 中国煤炭工业医学杂志, 2000, 3( 8 ): 859.

[ 19 ] 尹宗生, 顾玉东, 顾映红, 等. 中药治疗对大鼠坐骨神经损伤后神经生长因子蛋白表达的影响 [ J ]. 中华手外科杂志, 2003, 19( 1 ): 55.

[ 20 ] 张烽, 顾玉东, 徐建光, 等. 复方中药对神经损伤后感觉神经元超微结构变化的研究 [ J ]. 中华手外科杂志, 2000, 16( 3 ): 181.

[ 21 ] 季守贤, 魏壮, 谢升伟, 等. 周围神经损伤后再生的药物调控研究 [ J ]. 中国实验诊断学, 2004, 8( 3 ): 299.

[ 22 ] 季守贤, 魏壮, 谢升伟, 等. 坐骨神经损伤后神康灵对脊髓前角神经元的保护作用的初步观察 [ J ]. 中国实

验诊断学, 2004, 8( 2 ): 195.

[ 23 ] 汪宝军, 王和鸣, 王竹风. 复方太子参颗粒促进周围神经损伤后再生的实验研究 [ J ]. 福建中医学院学报, 2002, 12( 4 ): 28.

[ 24 ] 姜保国, 蒋岩, 李平均, 等. 复方红芪提取液对许旺细胞分化的影响 [ J ]. 中华显微外科杂志, 2002, 25( 1 ): 38.

[ 25 ] 魏光如, 姜保国, 赵富强, 等. 复方红芪减方对周围神经再生影响的实验研究 [ J ]. 中华手外科杂志, 2004, 20( 3 ): 1310.

[ 26 ] 杨德梅, 阿丽娅, 魏光如, 等. 复方红芪减方提取液对坐骨神经损伤后表达 bFGF, NGF 和 Trk 的影响 [ J ]. 中华手外科杂志, 2006, 22( 5 ): 308.

[ 27 ] 王和鸣, 汪宝军. 理气补血汤影响坐骨神经损伤修复的实验总结 [ J ]. 福建中医药, 2005, 36( 2 ): 35.

[ 责任编辑 邹晓翠 ]