

# 抗肿瘤药物纳米给药系统进展及分析

魏尚 李瑞 许铁峰 (通讯作者)

(海南医学院第一附属医院 海南省海口市 570100)

摘要: WHO 发布的一项关于恶性肿瘤统计的报告中, 显示全球 2012 年恶性肿瘤病例已高达 1400 万例, 预计二十年后数据会上升到 2200 万例, 虽然医学技术在持续发展, 但恶性肿瘤仍然是目前还未攻破的一个技术难题。化疗是恶性肿瘤常用的治疗方式, 为了让化疗药物可以更具目标性, 即直接在肿瘤上发挥药效, 减少健康组织的损伤, 相关研究者研制出了纳米给药系统, 实现了靶向治疗, 为广大恶性肿瘤患者带来福音, 此次研究对纳米给药系统的机制、进展进行分析总结, 为后期相关技术的开发提供新思路。

关键词: 抗肿瘤药物; 纳米给药系统; 进展

纳米给药系统是指微粒分散体系, 即粒径在 10-100nm 之间<sup>[1]</sup>, 具备如下特征: ①提高药物稳定性; ②提高药物溶解度; ③调节药物释放机制; ④肿瘤靶向性给药; ⑤体内循环时间长等; 其用于抗肿瘤药物治疗方案中, 可以实现靶向治疗, 减轻对机体的伤害, 即大大减少药物副作用, 具体报告内容如下。

## 1 肿瘤微环境

### (1) 血管新生

体内肿瘤直径若是大于 2mm, 会出现局部缺氧缺血的情况<sup>[2]</sup>, 对其他组织细胞也形成刺激, 例如肿瘤细胞在分泌的过程中, 诱导血管生成细胞因子, 进而内皮细胞发生转移, 病灶处出现大量毛细血管、未成熟的血管壁, 导致肿瘤细胞转移、恶性程度增加。

### (2) 酸性微环境

和正常组织相比, 肿瘤细胞内 pH 值与其接近, 细胞外 pH 值更低, 一般情况下, 正常组织细胞外液的 pH 值是 7.4 左右, 而大部分肿瘤组织的 pH 值在 6.0-7.0 之间<sup>[3]</sup>, 原因在于, 肿瘤细胞处于缺氧环境中, 发生无氧酵解反应, 产生碳酸、乳酸等酸性代谢产物, 因此表现为酸性微环境。

### (3) 实体瘤的滞留效应与高通透性

肿瘤血管在生成过程当中, 处于无序状态, 即失去了正常的控制效应, 具体表现是血流异常、内皮细胞间有缝隙 (100-600nm)<sup>[4]</sup>、无平滑肌细胞和完整的基底膜结构、血管增生多, 并且血管网分布状态十分混乱, 上述特征增加了肿瘤血管通透性, 导致渗漏增加, 并且肿瘤组织中无淋巴管结构, 静脉回流相对缓慢, 纳米粒、大分子在组织中长期滞留。

## 2 纳米给药系统的特性

### (1) 主动靶向

主动靶向的纳米粒表面连接存在特殊配体, 可以将对应细胞的特异性受体识别出来, 并与其结合, 主动靶向无法增加肿瘤部位的药物浓度, 其实际发挥识别靶细胞和促进纳米粒细胞中内转等功能的前提是: 纳米粒需要通过 EPR 效应聚集在肿瘤组织上, 才可增加靶细胞中药物浓度, 增强药效, 目前肿瘤细胞、肿瘤内皮细胞是正在研究的两大类靶细胞。

### (2) 被动靶向

纳米粒是通过血管内皮细胞间的间隙来穿透血管壁, 而无法跨膜转运, 实体瘤有 EPR 效应, 故纳米粒能够长时间聚集在肿瘤组织上, 即成为纳米粒的被动靶向性, 纳米载体需要有如下三个特性, 才有可能实现被动靶向。①表面电荷。研究发现, 正电荷可以促进纳米粒和肿瘤血管内皮相互作用, 因此考虑用阳离子纳米给药系统来包封抗血管生存的药物, 可用于治疗靶向肿瘤新生血管, 目前这种系统还处于研制阶段; ②粒径。最适宜肿瘤靶向的纳米粒粒径是 10-100nm 之间, 原因在于, 肿瘤血管内皮细胞的间隙无法通过粒径 400nm 以下的颗粒, 而 100nm 粒径以上的颗粒会滞留在肝脏,

10nm 以下的颗粒会被肾脏排泄掉, 并且若肿瘤组织间隙压力增高, 会对纳米粒向组织内渗透的过程形成阻碍, 因此粒径在 10-100nm 之间最佳; ③长循环。长循环是指将纳米粒在循环系统中停留的时间延长, 使能够聚集在肿瘤上的纳米粒更多。机体的单核巨噬细胞系统具有防御功能, 可以强效识别外来异物, 并通过对微粒上的调理素进行识别结合<sup>[5]</sup>, 将微粒吞噬掉, 调理素存在于血液中, 属于蛋白类物质, 能够吸附在纳米粒上, 结合巨噬细胞膜表面相关受体, 并诱导巨噬细胞将纳米粒识别出来并将其吞噬, 因此提高纳米粒表面亲水性, 可以实现调理素在纳米粒表面吸附减少的目的, 进而减少吞噬。在纳米粒表面连接聚乙二醇是目前比较常用的方法, 聚乙二醇有高分子亲水链<sup>[6]</sup>, 可以在纳米粒表面形成厚云层, 抑制对调理素的吸附过程, 促进纳米粒体内循环时间延长。

### (3) 触发释药

纳米系统理想状态下应该是在血液循环系统中保持比较稳定的状态, 当达到病灶后, 再开始释放药物, 在强化药效的同时, 也可以减少耐药性, 目前推出的是远程相应、局部相应, 但还无上市产品, 部分品种还处于临床试验阶段, 有望上市的是 Thermo Dox, 属于温度敏感型 PEG 化多柔比星脂质体, 在局部温度达到 39-42℃ 的情况下会熔融, 进而释放药物, 目前处于临床试验阶段的纳米载体除脂质体外, 还有例如聚合物纳米粒。

## 3 小结

纳米给药系统属于抗肿瘤药物理想剂型, 不但可增强药效, 还可减少不良反应和耐药性, 但是目前在研制过程中还存在诸多问题, 例如工艺比较复杂、缺少体内安全性评价的具体数据、靶向性还有提升空间等, 尤其是其毒性, 还缺少数据支持, 随着科学技术的不断发展, 相信在不久的将来, 势必会研制出不但高效, 而且安全的抗肿瘤纳米给药系统, 为众多肿瘤患者带来福音, 解决社会一大难题。

### 参考文献:

- [1]周艺林,刘淑兰,夏新华,等.氧化还原敏感型靶向纳米给药系统的研究进展[J].中国新药杂志,2021,30(2):132-138.
- [2]齐玲玲,高钟镐,黄伟.膀胱癌纳米给药系统研究进展[J].国际药学研究杂志,2020,47(11):907-913.
- [3]黄东伟,高山.拉帕替尼纳米给药系统研究进展[J].临床医药文献电子杂志,2020,7(51):187,189.
- [4]张攀,汪子翔,张宜凡,等.天然产物抗乳腺癌肿瘤纳米给药系统研究进展[J].中国药学杂志,2021,56(6):429-435.
- [5]陈云艳,瞿鼎,郭梦斐,等.抗肿瘤中药纳米给药系统的研究进展[J].世界科学技术-中医药现代化,2018,20(3):431-438.
- [6]王丽丽,祝美华,刘正平,等.纳米混悬剂给药系统的研究进展[J].中国药房,2017,28(10):1415-1418.