

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.28.053

纳米载药系统在肿瘤多药耐药中的应用

秦雁 李敏 邱权 皮静婷 陈鸿雁[△]

(重庆医科大学附属第一医院耳鼻喉科 重庆 400016)

摘要: 当今世界,肿瘤已经成为威胁人类健康的重大疾病。在肿瘤疾病中,化疗可控制肿瘤的生长和转移,增强放疗的疗效,是治疗肿瘤疾病的主要手段之一。而肿瘤多药耐药是影响化疗药物疗效、引起化疗失败的重要原因,影响肿瘤患者的治愈效果,降低生存率。如何提高化疗的疗效,延长肿瘤患者的寿命成为医学界的难题。纳米载药系统是生物医学领域研究的热点,相对于单一药物,纳米载药体现了许多优越性,具有良好的应用前景。纳米级颗粒更有利于药代动力学,这些纳米载药颗粒通过被动和主动的机制表现出在全身血液循环寿命延长,持续的释药动力,使其能更好的在肿瘤细胞中积累而发挥作用,提高化疗的疗效。本文综述了肿瘤多药耐药研究中主要的纳米载体以及它们在逆转多药耐药方面的应用,并展望载药系统的有更好更多的发展趋势。

关键词: 纳米载体;肿瘤;多药耐药

中图分类号: R730.53;R96 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)28-5599-02

The Application of Nanoparticles Drug System in Cancer Multidrug Resistance

QIN Yan, LI Min, QIU Quan, PI Jing-ting, CHEN Hong-yan[△]

(Department of Otorhinolaryngology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

ABSTRACT: At present, cancer is a serious disease that is threatening the health of human. Chemotherapy has been one of the most treatment method for cancer that can control the growth and transference for cancer, enhance the efficacy of radiotherapy. Cancer multidrug resistance is the important element that influences treatment efficacy for cancer, and is the most important failure reason for treating cancer, influences the efficacy of treating and decreases the survive rate. How to elevate the efficacy of chemotherapy and postpone the life of patient is the challenge for medicine. Nano particle is better beneficial for the pharmacokinetics, those nano particle prolongs lifetime in the blood circulation by active and passive mechanism, extends dynamic of drug release consistently, it can be better for accumulating and developing function, so that it can highlight the efficacy of drug. The nanoparticles drug system is the hot topic in bimedical, it has much more advantages than single drug. There is a super prospective in medical application. We clarify the major nanocarriers and their applications in multidrug resistance, and the uses in the field of reversion nanoparticle drug, hope that the future developing trend.

Key words: Nanoparticle carrier; Tumor; Nanoparticle

Chinese Library Classification(CLC): R730.53; R96 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)28-5599-02

化疗是治疗肿瘤的主要手段之一,而肿瘤多药耐药是影响化疗药物疗效、引起化疗失败的重要原因,就研究表明,肿瘤多药耐药的机制主要包括5个方面:减少化疗药物进入细胞;增加细胞内药物外排,这主要依赖于ATP结合盒式蛋白超家族(ABC)超家族;改变药物代谢;细胞凋亡途径的失活和DNA修复功能^[1]。肿瘤多药耐药机制复杂,以至于逆转剂在克服肿瘤多药耐药的研究上受到很多限制,而纳米技术的进步在药物控制释放和组合上开辟了新的策略。

研究表明,对于小分子药物,直径在10和200 nm之间的纳米级颗粒更有利于药代动力学,这些纳米载药颗粒通过被动和主动的机制表现出在全身血液循环寿命延长,持续的释药动力,使其能更好的在肿瘤细胞中积累而发挥作用^[2]。各种纳米粒子平台与治疗药物共同封装作用于病变细胞已广泛用于

治疗研究,封装的药物包括细胞毒性药物、化学增敏剂、siRNA等。本文综述了肿瘤多药耐药研究中主要的纳米载体以及它们在逆转多药耐药方面的应用。

1 脂质体

脂质体是磷脂双分子层组成的球形囊泡,其含有亲水内核和疏水双分子夹层,能够分别携带亲脂性和亲水性的药物。脂质体包载药物主要特点:(1)免疫原性小;(2)缓释作用;(3)副反应小;以内吞或融合方式进入细胞,减少游离药物;(4)淋巴定向性。

脂质体载药可以增加药毒性,周文菁等^[3]利用阿霉素脂质体作用于肿瘤细胞,结果发现较阿霉素具有更强的抗肿瘤性,可部分克服多药耐药。随后又相继出现了免疫脂质体、聚乙二醇脂质体、热敏脂质体,在疗效和副反应上都有不少改善。Bayne^[4]等还实现了阿糖胞苷/柔红霉素的双包封。

2 高分子纳米粒

高分子纳米粒是具有高分子基质骨架的纳米载体,含有固体聚合物内核,更适合不溶于水性药物的负荷。坚实的结构使

作者简介:秦雁(1986-),女,硕士研究生,住院医师,主要研究方向:头颈肿瘤,多药耐药,电话:13527449616,
E-mail:236782293@qq.com

[△]通讯作者:陈鸿雁,教授,博士生导师,E-mail:cchhy2817@sohu.com

(收稿日期:2014-03-21 接受日期:2014-04-18)

高分子纳米粒具有稳定性更高,药物释放更持久,尺寸均匀的特点。多种聚合物可用于制作纳米粒,包括聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)、聚己内酯(PCL)、聚乳酸(PLA)等和天然聚合物,如多糖和多肽。Gyulai 等^[5]将聚醚酰亚胺(PEI)和聚氧乙烯聚氧丙烯(Pluronic)制备 PLGA 纳米粒子,具有高稳定性和膜亲和力。Duan 等^[6]利用乳化聚合和界面聚合法,联合包封姜黄素(CUR)和阿霉素(DOX)制备了氨基丙烯酸正丁酯纳米粒(CUR-DOX-PBCA-NPS),对乳腺癌细胞 MCF-7 及其耐药细胞系 MCF-7/ADR 进行研究,结果显示双剂型 CUR-DOX-PBCA-NPS 和两个单剂装 PBCA-NPS (DOX-PBCA-NPs 的 CUR-PBCA-NPS)细胞毒作用无明显差异,但下调 P-糖蛋白更有优势,这显示了多剂型药物纳米粒子在逆转肿瘤多药耐药上的潜力。

3 固体脂质体纳米粒

固体脂质纳米粒(SLN)是指粒径在 10~1000 nm 的固体微粒给药系统。药物包封或夹嵌于类脂核。其特点是毒性低、生物相容性好。Muller 等^[7]研究表明,SLN 的毒性比聚乳酸/羟基乙酸纳米粒低 90%,比聚氨基丙烯酸纳米粒低 99%,适用于静脉给药。

Ma 等^[8]利用阿霉素 SLN 对白血病耐药细胞株 P388/ADR 进行体外实验,结果显示 DOX-SLN 作用细胞的 IC₅₀(半数抑制率)较游离 DOX 降低了 9 倍。

MCF-7 细胞对阿霉素产生耐药的主要机理是 P-糖蛋白介导的多药耐药^[9],Kang 等^[10]将阿霉素 SLN(SLN-DOX)和阿霉素分别作用于 MCF-7/ADR 细胞,荧光光谱结果表示 1 分钟左右时二者浓度无差别,将药物作用后的细胞继续培养,分别在 60 分钟及 120 分钟时检测,发现 SLN-DOX 在胞内的浓度分别是阿霉素的 17.1 倍(60 分钟)和 21.6 倍(120 分钟),这意味着利用 SLN 运载的药物可以通过减少 P-糖蛋白介导的药物外排,表明了 SLN 克服肿瘤多药耐药的发展空间。SLN 存在的不足主要在于运载能力有限。

4 高分子聚合物偶联药物

高分子聚合物偶联药物是药物共价连接水溶性聚合物。其优势在于提高药物全身循环寿命;减少对正常组织的反应。许多低分子抗癌药物,如紫杉醇、阿霉素、喜树碱已和高分子聚合物偶联作用肿瘤,结果显示更好药代动力学性质和临床疗效^[11]。聚乙二醇,聚(L-谷氨酸),和聚甲基丙烯酸羟丙酯(HPMA)已作为高分子聚合物携带药物进入临床实践。药物需要脱离聚合物发挥作用,研究偶联酶类可以控制药物释放成为新的研究方向。

5 树枝状聚合物

树枝状聚合物是指具有球状外形和树枝状骨架的聚合物,其表面有众多官能团。在靶向载药系统中,药物既可以包封于聚合物的内部空腔,也可以偶联表面官能团。药物联合聚合物可以免受体内化学降解和酶解、屏蔽抗原作用点、降低药物代谢率,从而提高药物的稳定性、延长药效时间和增加药物的细胞毒作用。

Gu 等^[12]开发了一个金(Au)阿霉素(DOX)纳米共轭系统以克服 MDR,制备是将金纳米粒子(AuNPs)聚乙二醇化,形成 Au-PEG-NH₂,然后通过二硫键将阿霉素嫁接到 AuNPs,最终

形成 Au-PEG-SS-DOX 树枝状聚合物,聚焦成像显示其在耐药细胞内的含量远高于游离 DOX,电感耦合等离子体质谱法也进一步证实了纳米颗粒在耐药细胞中的积累量大于 15 μM,采用 MTT 法测定 Au-PEG-SS-DOX 针对 HepG2 细胞的细胞毒作用,IC₅₀ 显示聚合物的细胞毒作用远高于游离 DOX。纳米金已经发展成为有效的药物输送载体,因为它们的组织渗透性高,稳定性好,小分子药物可以很容易地通过物理吸附、离子键和共价键连接到金纳米聚合物上。

6 介孔二氧化硅纳米粒子(MSNs)

根据制备工艺的区别,MSN 可以具备多种形状和大小,不同特性的 MSN 即使携带同一药物,在克服多药耐药的能力上也有差异。

Gao 等^[13]设计了不同尺寸 MSN 加载 DOX(DMSN),作用乳腺癌耐药细胞 MCF-7/ADR,提示 MSN 的抗癌活呈现孔隙大小依赖。孔径较大的 DMSN 可介导的癌细胞更快摄取 DOX,使胞内药物快速积累起到强的 MDR 逆转作用,其机制可能是通过高效的细胞摄取、抑制 P-gp、耗竭 ATP。

大多数情况下,MSN 用于包裹小的疏水性药物,但最近研究表明,在传递基因序列成为新的热点^[14]。Chen 等^[15]将阿霉素与靶向抗凋亡基因 Bcl-2 的 siRNA 载入于 MSN 载药系统,作用人卵巢癌细胞,显著增加了多药耐药细胞的凋亡。Meng 等^[16]将阿霉素与靶向 P-gp 的 siRNA 载入磷酸化的 MSN 作用鳞癌 KB-V1 耐药细胞,结果显示阿霉素共载 MSN 系统提高了细胞内和核内的药物浓度,显著增加了耐药细胞的凋亡。显然,纳米颗粒作为靶向基因治疗的载体针对克服多药耐药有巨大潜力。

7 其它纳米载药系统

目前用于研究的载体的纳米材料还有油纳米乳液、氧化铁纳米粒子。对于油纳米乳液,Ganta 等^[17]用亚麻籽油纳米乳液封装紫杉醇(PTX)和姜黄素(CUR),作用人卵巢腺癌细胞(SKOV3)及其耐药细胞系,结果表明,组合 PTX 和 CUR 的油纳米乳液有效地传递到两种细胞内,抑制 NF-κB 活性,下调 P-gp 在耐药细胞中的表达,促进细胞凋亡,逆转多药耐药。

Dilnawaz 等^[18]研究磁性纳米粒子,发现其包载药物包封率高,具有超过两个星期的药物缓释能力,作用乳腺癌细胞系(MCF-7),发现潜在的抗增殖作用,因此,磁性纳米子是肿瘤治疗中具有潜力的药物载体。

与传统的抗肿瘤药物相比,纳米载药系统在逆转肿瘤多药耐药方面显示出明显的优势。通过不同工艺合成的纳米载体,各有所长,也存在不足。理想的载药纳米材料应具备:药物包封率高,靶向性强,能携带大剂量药物,组织相容性好,易控制的药物释放过程。各种纳米载体的研究正朝着这些方向努力,不少问题已经得到解决,有些还在解决的路上。随着部分纳米载药系统进入临床试验,部分已开始临床应用,纳米载药系统在逆转肿瘤多药耐药上显示出巨大的潜力。

参考文献(References)

- [1] Assaraf YG. Molecular basis of antifolate resistance [J]. Cancer metastasis reviews, 2007,26(1):153-181
- [2] Hu CM. Therapeutic nanoparticles to combat cancer drug resistance [J]. Current drug metabolism, 2009,10(8):836-841
- [3] 周文菁. 阿霉素脂质体对克服肿瘤多药耐药的细胞学体外评价[J]. 中国医院药学杂志,2012,32(17):1349-1352 (下转第 5564 页)

479-482

- [5] Coates T, Slavotinek JP, Rischmueller M, et al. Cerebral white matter lesions in primary Sjögren's syndrome: a controlled study [J]. *J Rheumatol*, 1999, 26(6): 1301-1305
- [6] Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, et al. Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome: a study of 82 patients [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2004, 83(5): 280-291
- [7] Massara A, Bonazza S, Castellino G, et al. Central nervous system involvement in Sjögren's syndrome: unusual, but not unremarkable--clinical, serological characteristics and outcomes in a large cohort of Italian patients[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2010, 49(8): 1540-1549
- [8] Tzarouchi LC, Tsigetaki N, Konitsiotis S, et al. CNS involvement in primary Sjogren Syndrome: assessment of gray and white matter changes with MRI and voxel-based morphometry [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2011, 197(5): 1207-1212
- [9] Hayashi K, Morofuji Y, Suyama K, et al. Recurrence of subarachnoid hemorrhage due to the rupture of cerebral aneurysms in a patient with Sjögren's syndrome[J]. *Case report. Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2010, 50(8): 658-661
- [10] 中华医学会风湿病学分会.干燥综合征诊断及治疗指南[J]. *中华风湿病学杂志*, 2010, 14(11): 766-768
- Rheumatology Association of China. Diagnosis and Treatment of Sjogren's Syndrome[J]. *Chin J Rheumatol*, 2010, 14(11): 766-768
- [11] Alexander EL, Ranzanbach MR, Kumar AJ, et al. Anti-Ro(SS-A) autoantibodies in central nervous system disease associated with Sjögren's syndrome (CNS-SS): clinical, neuroimaging, and angiographic correlates[J]. *Neurology*, 1994, 44(5): 899-908
- [12] Gono T, Kawaguchi Y, Katsumata Y, et al. Clinical manifestations of neurological involvement in primary Sjögren's syndrome [J]. *Clin Rheumatol*, 2011, 30(4): 485-490
- [13] Wandinger KP, Stangel M, Witte T, et al. Autoantibodies against aquaporin-4 in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus and primary Sjögren's syndrome [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(4): 1198-1200
- [14] Kato H, Ichikawa H, Hayashi D, et al. A 25-year-old woman with primary Sjögren syndrome who developed optic neuritis and encephalomyelitis associated with an anti-aquaporin 4 antibody[J]. *Rinsho Shinkeigaku*, 2009, 49(9): 576-581
- [15] Rossi R, Valeria Saggi M. Subacute aseptic meningitis as neurological manifestation of primary Sjogren's syndrome [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2006, 108: 688-691
- [16] Khanna D, Vinters HV, Brahn E. Angiocentric T cell Lymphoma of the central nervous system in a patient with Sjogren's syndrome[J]. *Rheumatology*, 2002, 29: 1548-1550
- [17] Michel L, Toulgoat F, Desal H, et al. Atypical neurologic complications in patients with primary Sjögren's syndrome: report of 4 cases [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2011, 40(4): 338-342
- [18] Govoni M, Padovan M, Rizzo N, et al. CNS involvement in primary Sjogren's syndrome: prevalence, clinical aspects, diagnostic assessment and Therapeutic approach[J]. *CNS Drugs*, 2001, 15(8): 597-607
- [19] Rogers SJ, Williams CS, Roman GC. Myelopathy in Sjogren's Syndrome: role of nonsteroidal immunosuppressants [J]. *Drugs*, 2004, 64(2): 123-132
- [20] Mekinian A, Ravaud P, Larroche C, et al. Rituximab in central nervous system manifestations of patients with primary Sjögren's syndrome: results from the AIR registry [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2012, 30(2): 208-212

(上接第 5600 页)

- Zhou Wen-qian. The evaluation that adriamycin overcome the cancer multidrug resistance out of the cell [J]. *Chinese Journal of hospital pharmacy*, 2012,32(17):1349-1352
- [4] Bayne WF, Mayer L D, Swenson C E. Pharmacokinetics of CPX-351 (cytarabine/daunorubicin HCl) liposome injection in the mouse [J]. *Journal of pharmaceutical sciences*, 2009,98(7):2540-2548
- [5] Gyulai G. Influence of surface properties of polymeric nanoparticles on their membrane affinity [J]. *European Polymer Journal*, 2013(in press)
- [6] Duan J. Reversion of multidrug resistance by co-encapsulation of doxorubicin and curcumin in chitosan/poly (butyl cyanoacrylate) nanoparticles [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2012,426(1-2):193-201
- [7] Muller RH. Cytotoxicity of solid lipid nanoparticles as a function of the lipid matrix and the surfactant [J]. *Pharmaceutical research*, 1997,14(4):458-462
- [8] Ma P. Development of idarubicin and doxorubicin solid lipid nanoparticles to overcome P-gp-mediated multiple drug resistance in leukemia [J]. *Journal of biomedical nanotechnology*, 2009,5(2): 151-161
- [9] Han CY. Role of FoxO1 activation in MDR1 expression in adriamycin-resistant breast cancer cells [J]. *Carcinogenesis(Oxford)*, 2008,29(9):1837-1844
- [10] Kang KW. Doxorubicin-loaded solid lipid nanoparticles to overcome multidrug resistance in cancer therapy [J]. *Nanomedicine:Nanotechnology, Biology and Medicine*, 2010,6(2):210-213
- [11] Li C. Polymer-drug conjugates: Recent development in clinical oncology [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2008,60(8):886-898
- [12] Gu YJ. Gold-doxorubicin nanoconjugates for overcoming multidrug resistance[J]. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 2012,8(2):204-211
- [13] Gao Y. Controlled intracellular release of doxorubicin in multidrug-resistant cancer cells by tuning the shell-pore sizes of mesoporous silica nanoparticles [J]. *ACS nano*, 2011,5(12):9788-9798
- [14] Mamaeva V. Mesoporous silica nanoparticles in medicine—Recent advances [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2013,65(5):689-702
- [15] Chen AM. Co-delivery of doxorubicin and Bcl-2 siRNA by mesoporous silica nanoparticles enhances the efficacy of chemotherapy in multidrug-resistant cancer cells [J]. *Small(Weinheim an der Bergstrasse, Germany)*, 2009,5(23):2673-2677
- [16] Meng H. Engineered design of mesoporous silica nanoparticles to deliver doxorubicin and P-glycoprotein siRNA to overcome drug resistance in a cancer cell line [J]. *ACS nano*, 2010,4(8):4539-4550
- [17] Ganta S. Coadministration of Paclitaxel and Curcumin in Nanoemulsion Formulations To Overcome Multidrug Resistance in Tumor Cells [J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2009,6(3):928-939
- [18] Dilnawaz F. Dual drug loaded superparamagnetic iron oxide nanoparticles for targeted cancer therapy [J]. *Biomaterials*, 2010,31(13):3694-3706