

纤维蛋白胶 - 药物缓释系统的研究进展*

杨 宇 王文秀

(哈尔滨医科大学第二临床医学院肿瘤内科 黑龙江 哈尔滨 150086)

摘要:纤维蛋白胶作为一种生物蛋白制剂,除了应用于伤口止血、封闭组织缺损、防止组织粘连之外,也可以作为药物缓释载体。本文就纤维蛋白胶—药物缓释系统的研究及临床应用作以综述。

关键词:纤维蛋白胶;药物;缓释;载体

中图分类号:R969.1 **文献标识码:**A

The recent advances on fibrin glue - drug sustained release system

YANG Yu, WANG Wen-xiu

(Department of oncology, the Second Affiliated hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang, China)

ABSTRACT: As a kind of bioprotein agent, fibrin glue has been used for the carrier of drug sustained release except for hemostasis, blocking tissue defect, preventing tissue from adhesion. In this paper, the study and clinical application of fibrin glue - drug sustained release system were reviewed.

Key words: Fibrin glue; Drug; Sustained release; Carrier

纤维蛋白胶(Fibrin Glue, FG)也叫纤维蛋白封闭剂,是一种生物蛋白制剂,最早应用于伤口止血。近20年来,FG逐渐应用于促进伤口愈合、封闭组织缺损、防止组织粘连^[1,2],尤其作为某些药物的缓释载体,其作用不可小觑。本文就FG作为药物缓释载体作用的研究现状作以综述。

1 纤维蛋白胶的组成及作用原理

1909年Bergel首次报道了纤维蛋白粉的止血功能。直至70年代,Matras采用冷沉淀技术提取了高浓度纤维蛋白原和凝血因子,制成高浓度的粘合剂,进行周围神经吻合并获得成功,标志着FG作为一种医用生物材料在临床应用的开端。现今生产的纤维蛋白胶都是由动物体内提取,含A、B两种试剂,试剂A包括纤维蛋白胶主体及主体溶解液两部分,主要含高浓度的纤维蛋白、凝血因子XIII;试剂B则包括催化剂及催化剂溶解液,主要含凝血酶原和氯化钙。当B试剂的溶解液和催化剂混合后,使凝血酶原激活转化为凝血酶。凝血酶能水解纤维蛋白原,使之转化为纤维蛋白单体。单体由于负电荷减少,自发聚合成不稳定的可溶性纤维蛋白多聚体。同时,在Ca²⁺存在的条件下,凝血酶能激活因子XIII。因子XIII能催化某些肽链间的残基共价结合,最后形成稳定的不溶性纤维蛋白多聚体。多聚体形成后,通过以下机理发挥止血、封闭、粘合作用:1)多聚体交织成网状,能网住红细胞及血小板,形成血凝块,发挥止血作用。2)不溶性纤维蛋白多聚体形成后,其机械强度显著增强,可粘合组织及封闭缺损,同时能刺激毛

细血管内皮细胞及成纤维细胞生长,并以纤维蛋白网为支架形成肉芽组织,从而促进伤口愈合。3)FG在创面形成的膜状凝胶能防止坏死组织细胞内溶酶体酶向细胞外泄漏,避免周围组织进一步受损,同时因减少创面出血,减轻机化程度,能防止组织粘连。

2 纤维蛋白胶的特性与缓释作用

FG对药物的缓释作用与FG的特性密切相关。混合后的凝胶形成极纤细的网架状结构类似一块海绵,其中的网眼形成储药库,随着凝胶的纤溶和吸收,药物缓慢释放。由于FG在体内具有相对稳定性,一般在1~2周内逐渐被机体降解吸收。这样,FG就起到暂时贮存和缓释药物的作用,能提高局部药物浓度,延长药物在局部的滞留时间,减少进入血液循环的药量。

3 纤维蛋白胶 - 药物缓释系统在临床中的应用及研究现状

大量国内外研究资料表明,纤维蛋白胶可以作为抗生素、止痛药及抗肿瘤药物的缓释载体,应用于许多临床科室,发挥着越来越重要的作用^[3-6]。

3.1 纤维蛋白胶 - 抗生素缓释系统在骨科中的应用

纤维蛋白胶 - 抗生素缓释系统在骨科常应用于防治开放性骨折感染,陈仲^[7]等将71例Gustilo's II、III型开放性骨折患者随机分为纤维蛋白胶组和对照组,前者在急诊手术时给予

* 基金项目:黑龙江省教育厅科研基金资助项目(No.1511218)

作者简介:杨宇,男,(1972-),博士研究生,副主任医师,研究方向:实体肿瘤的靶向治疗。E-mail: yangy@medmail.com.cn

王文秀,男,主任医师,博士生导师,研究方向:实体肿瘤的靶向治疗及肿瘤微小转移病灶检测。

(收稿日期:2006-05-17 接受日期:2006-08-10)

庆大霉素-纤维蛋白胶,后者单纯给予庆大霉素。将两组的第三天最高体温及白细胞计数进行比较,结果显示:纤维蛋白胶组32例患者中,24例患者3天内体温降至正常,余8例在其后4天内降至正常;21例患者白细胞在3天内降至正常,余11例患者在其后4天内降至正常。纤维蛋白胶组与对照组患者术后第3天体温、白细胞计数等数据进行独立样本t检验,差异有统计学意义 $p < 0.01$ 。从而得出结论:将纤维蛋白胶-庆大霉素复合体用于防治开放性骨折感染,具有局部高浓度、维持时间长、生物相容性高、自行吸收、可一期关闭伤口等优点,是防治开放性骨折感染的有效手段。

3.2 纤维蛋白胶-化疗药物缓释系统在肿瘤内、外科中的应用及研究

FG可作为某些抗肿瘤药的缓释载体,用于肿瘤的局部化疗。理论上,FG主要经淋巴吸收包含于其中的抗肿瘤药物可随之进入淋巴系统,发挥淋巴化疗的作用。Kawasaki^[8]等将FG用于颅脑恶性肿瘤的辅助化疗,他将氨甲蝶呤与FG的混合物喷涂与肿瘤切除术后的创面上,使药物在肿瘤区域缓慢释放,既减轻了药物的全身毒副作用,又避开了血脑屏障的阻挠。疗效非常理想。Isaka^[9]等对复发的恶性胶质瘤患者用纤维蛋白胶-嘧啶亚硝脲(ACNU)混合剂术中肿瘤腔内缓释化疗,术后随访6个月,复查MRI未见肿瘤复发。1998年Kraus等^[10]将23例体表鳞状细胞癌行5-Fu凝胶缓释系统瘤内注射局部化疗,每周一次,持续4周,4个月后经病理证实22例(95.7%)肿瘤完全消退。1999年,Disabato^[11]等对1例复发的顶盖区囊性星形细胞瘤患者采用博莱霉素3mg注入Ommaya肿瘤储液囊,治疗后随访2年,未见肿瘤复发。美国Matrix公司开发了顺铂缓释凝胶(Intrados-CDDP)。这种凝胶可直接注射到肿瘤内,它含有一种可生物降解的蛋白质基质及治疗药物(顺铂)和肾上腺素。目前,Wenig^[12]等已将顺铂/肾上腺素凝胶推广至三期临床试验阶段。首先将178例复发或难治性头颈部鳞癌病人随机分为两组,采取双盲法,实验组119例给予顺铂/肾上腺素凝胶直接肿瘤内局部注射,对照组59例仅给凝胶局部注射,每周一次,连续6周,剂量分别为0.25ml/cm²顺铂/肾上腺素或单纯凝胶,直至总量累计10ml。实验组119例中,完全缓解23例(19%);部分缓解12例(10%),有效率达29%,而对照组仅有2%的病例达到部分缓解($P < 0.001$)。可见肿瘤内注射顺铂/肾上腺素凝胶可使肿瘤消失或缩小,并减少肿瘤症状。纤维蛋白胶-化疗药物缓释系统除在颅脑各种肿瘤中被广泛应用并研究外,在其他系统肿瘤中也同样发挥作用。^[13,14,15]例如肝癌,虽然其治疗以手术为首选,但总的手术切除率仅有20%~30%,而且多数患者在确诊时因肿瘤大小、部位、肝功能水平、全身状况等原因已经失去手术机会。肿瘤局部给予化疗药缓释制剂既达到有效治疗又能显著减少全身毒副作用。CDDP肾上腺素注射凝胶(CDDP/EPI)是临床上第一个成功应用于瘤内注射治疗肝癌的缓释制剂。

3.3 纤维蛋白胶-镇痛药缓释系统在麻醉、镇痛中的应用

局麻药作用持续时间长短与血液吸收的快慢密切相关^[16,17]。车润平^[17]等将24例ASA I~III级上肢手术病人随

机分为两组,实验组于手术结束时注入医用生物蛋白胶-布比卡因混合剂,对照组于手术结束时注入生理盐水-布比卡因混合剂,两组布比卡因稀释后浓度相同,均为0.42%。结果:试验组平均镇痛时间为 43.8 ± 9.95 h,对照组病人平均镇痛时间为 8.29 ± 2.19 h。两组相比有极显著差异($P < 0.01$)。试验组病人术后均未使用镇痛剂,无发热、皮疹、瘙痒等局部及全身不良反应。而对照组病人则有6例需要口服镇痛剂,5例病人需要注射镇痛剂,使用镇痛药人数占全组人数的91.67%。

除以上所述外,纤维蛋白胶-药物缓释系统在腔镜下胆囊切除术及血管外科手术等领域也有应用^[18,19,20]。

4 展望

目前,国内、外对FG的研究方兴未艾,现今FG的用途已不再局限于止血、促进愈合、封闭缺损、防止粘连四大功能。作为某些药物的缓释载体这一用途已日渐为人们所重视。有些研究虽然尚处于实验阶段,但已展示了良好的前景。有关其具体的缓释特性及作用有待进一步的临床考证。

参考文献

- [1] Silver FH, Wang MC, Pins GD. Preparation and use of fibrin glue in surgery [J]. *Biomaterials*. 1995,16(12):891~903
- [2] Lau WY, leung KL, Zhu XL, et al. Laparoscopic repair of perforated peptic ulcer [J]. *Br J Surg*. 1995, 82:814~816
- [3] Spotnitz WD, Prabhu R. Fibrin sealant tissue adhesive - a review and update [J]. *Long Term Eff Med Implants*. 2005,15(3):245~270
- [4] Cruysberg LP, Nuijts RM, Gilbert JA, et al. In vitro sustained human transcleral drug delivery of fluorescein-labeled dexamethasone and methotrexate with fibrin sealant [J]. *Curr Eye Res*. 2005,30(8):653~660
- [5] Simpson AE, Gilbert JA, Rudnick DE, et al. Transcleral diffusion of carboplatin: an in vitro and in vivo study [J]. *Arch Ophthalmol*. 2002, 120(8):1069~1074
- [6] Moon MC, Molnar K, Yau L, et al. Perivascular delivery of losartan with surgical fibrin glue prevents neointimal hyperplasia after arterial injury [J]. *Vasc Surg*. 2004,40(1):130~137
- [7] 陈仲,马志坚,郭毅,等.纤维蛋白胶庆大霉素复合体防治开放性骨折感染[J].*中华外科杂志*,2005,43(4):252~253
- [8] Lardinois D, Jung FJ, Opitz I, et al. Intrapleural topical application of cisplatin with the surgical carrier Vivostat increases the local drug concentration in an immune-competent rat model with malignant pleuro-mesothelioma [J]. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2006,131(3):697~703
- [9] Stendel R, Scheurer L, Schlatterer K, et al. Taurolidine-Fibrin-Sealant-Matrix using spray application for local treatment of brain tumors [J]. *Anticancer Res*. 2004,24(2B):631~638
- [10] Kitazawa H, Sato H, Adachi I, et al. Microdialysis assessment of fibrin glue containing sodium alginate for local delivery of doxorubicin in tumor-bearing rats [J]. *Biol Pharm Bull*. 1997 Mar;20(3):278~281
- [11] Kawasaki H, Shimizu T, Takakura K et al. Pharmacodynamic study of

- mitomycin C mixed with fibrin glue for treatment of malignant brain tumors[J]. *No shinkei Geka*, 1994;22:819 ~ 825
- [12] Isaka T, Maruno M, Nakata H, et al. Effectiveness of spray application of ACNU in the local control of malignant gliomas: report of tow cases [J]. *Neurol Res*, 2000,22(2):181 ~ 184
- [13] Kraus S, Miller BH, Swinchart JM, et al. Intratumoral chemotherapy with fluorouracil/epinephrine injectable gel: a nonsurgical treatment of cutaneous squamous cell carcinoma[J]. *J Am Acad Dermatol*. 1998 Mar,38(3):438 ~ 442
- [14] Disabato JA, Handler MH, Strain JD, et al. Successful use of intracavitary bleomycin for low-grade astrocytoma tumor cyst[J]. *Pediatr Neurosurg*, 1999,31(5):246 ~ 250
- [15] Wenig BL. The role of intratumoral therapy with cisplatin/epinephrine injectable gel in the management of advanced squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2002,128(8):880 ~ 885
- [16] Kitajiri S, Tabuchi K, Hiraumi H, et al. Relief of post-tonsillectomy pain by release of lidocaine from fibrin glue[J]. *Laryngoscope*. 2001 Apr;111(4 Pt 1):642 ~ 644
- [17] 车润平,张莉.医用生物蛋白胶-布比卡因混合剂臂丛神经阻滞用于上肢术后镇痛临床观察[J].*中国疼痛医学杂志*,2001,7(4):248
- [18] Casani AP, Dellan I, Sellari-Franceschini S, et al. Intratympanic gentamycin in association with human fibrin glue in the treatment of Meniere's disease: preliminary results [J]. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2002 Aug,22(4):199 ~ 207
- [19] Nishimoto K, Yamamura K, Fukase F, et al. Subcutaneous tissue release of amikacin from a fibrin glue/polyurethane graft [J]. *Infect Chemother*. 2004 Apr,10(2):101 ~ 104
- [20] Christman KL, Fang Q, Yee MS, et al. Enhanced neovasculture formation in ischemic myocardium following delivery of pleiotrophin plasmid in a biopolymer[J]. *Biomaterials*. 2005 Apr,26(10):1139 ~ 1144

(上接第 123 页)

问题。目前国家正在努力建设国内药材的指纹图谱数据库,这将为药材的选择具有重要指导意义。同时,在实际工作中,要根据具体生产情况摸索不同产品的控制条件。比如配液过程和灭菌过程中 pH 值的控制,虽然药典里对每个注射液的 pH 都有严格要求,但是由于生产流程的差别,中间体的 pH 会有很大差异。这就需要企业根据自身情况,选择合适的中间体 pH 值进行严格控制。笔者相信,在新技术的指导下,企业结合具体生产条件定会很好地解决澄明度问题,获得好的经济效益。

参考文献

- [1] 屠鹏飞.高效液相色谱法制定中药材和中药注射剂特征指纹图谱的探讨[J].*中成药*,2000,22(7):516
- [2] 关昕,吴立军.丹参注射剂提取工艺研究[J].*中医药学报*,2005,33(3):6 ~ 7
- [3] 曹春林.中药药剂学[M].上海:科学技术出版社,1986
- [4] 张继明,刘芝芳.灭菌制剂技术改造的评价[J].*中国医学全科杂志*,2004,11(3):73 ~ 74
- [5] 赵广平,吴沪玲.pH 值对注射剂产品稳定性影响的探讨[J].*山东医药工业*,1994,13(2):23 ~ 24
- [6] 赵敏华,罗海宇,周颖江.pH 值与清咳液澄明度的关系[J].*中华综合临床医学杂志*,2003,5(4):29
- [7] 石进涛.中草药的增溶与混悬-板蓝根注射剂的澄明度研究[J].*中草药*,1995,26(9):474 ~ 475
- [8] 石进涛.中草药的增溶与混悬-茵陈黄注射剂的澄明度研究[J].*中草药*,1996,27(3):152 ~ 153
- [9] 乌耀华,贾晖,陈世忠.和厚朴酚注射剂制备工艺和含量测定的研究[J].*中成药*,2004,26(10):857 ~ 858
- [10] 黄晓丹,郑义民.影响注射剂澄明度因素的探讨[J].*中药材*,2001,24(10):756
- [11] 陈昆南.提高小容量注射剂澄明度合格率的探讨[J].*广东药学院学报*,1997,13(4):245 ~ 255
- [12] 张京军.浅谈安瓿封口“焦头”问题的改进[J].*机电信息*,2004,6(66):51
- [13] 谢六生,毛和平,张迅.灭菌条件对氯化钠注射液不溶性微粒的影响[J].*兰州医学院学报*,2003,29(4):17 ~ 18
- [14] 郁建生,李英伦.草珊瑚注射液稳定性试验研究[J].*四川农业大学学报*,2005,23(6):472
- [15] 曹勇刚,李会兰.金属离子对强力解毒敏注射液澄明度影响[J].*陕西中医学院学报*,2003,26(5):66 ~ 67
- [16] 王文清,李永进,方建国.温度与活性炭对磷酸川芎嗪氯化钠注射液含量的影响[J].*医药导报*,2004,23(10):765 ~ 766
- [17] 邹秀敏,陆海宁.安瓿瓶贮存过程中放置状态对制剂质量的影响[J].*中国药业*,2000,9(11):35 ~ 36
- [18] 周超凡,徐植灵,林育华.从中药组成看中中药注射剂[J].*中国中药杂志*,2006,31(11):951 ~ 953
- [19] 陈功平.最终灭菌与非最终灭菌小容量注射剂工艺设计的探讨[J].*医药工程设计杂志*,2002,23(5):26 ~ 28