

肺部吸入纳米制剂治疗肺癌的研究进展

李大伟^{1,2*}, 武玉敏³, 刘正平^{1,2}, 张建强^{1,2#} (1. 山东省药学科学院/山东省生物药物重点实验室, 济南 250101; 2. 山东福瑞达医药集团公司/山东省黏膜与皮肤给药技术重点实验室, 济南 250101; 3. 山东大学校医院, 济南 250013)

中图分类号 R944.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)31-4460-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.31.40

摘要 目的:为肺部吸入纳米制剂治疗肺癌提供参考。方法:以“肺部吸入”“纳米给药系统”“肺癌”“Inhalation”“Nanoparticle”“Lung cancer”等为关键词,组合查询2005—2015年在PubMed、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献,对包载紫杉醇、多柔比星、顺铂、9-硝基喜树碱等抗癌药物的聚合物纳米粒、脂质体、明胶纳米粒等纳米制剂肺部吸入给药治疗肺癌的情况进行综述。结果与结论:共检索到相关文献88篇,其中有效文献29篇。肺部吸入纳米制剂可改善药物生物利用度、提高药物稳定性,抗癌药物在肺部区域靶向性地停留可提高其治疗指数;同时,肺部吸入低剂量的药物局部起效,大大降低了药物对器官或健康细胞的毒性。基于纳米技术的药物通过肺部给药治疗肺癌还处于起步阶段,还面临纳米制剂在肺部的吸收和清除、机体外排蛋白的作用、给药器具的发展等挑战。纳米制剂的药剂学、免疫学、毒理学和大规模生产是未来开发可吸入纳米化疗药物需要重点考虑的。

关键词 肺部吸入;纳米制剂;脂质体;肺癌

肺癌是癌症中病死率最高的,5年生存率最低^[1],只有15%的肺癌患者诊断之后生存超过5年^[2]。化疗是治疗晚期肺癌的一线方案,化疗药物通常是静脉注射给药^[3-4]。然而,多数化疗药物存在较多的副作用。肺部吸入给药作为非侵入性药物传递途径应用广泛,相比其他给药途径如口服或静脉注射,肺部给药不仅可提高药物的生物利用度,降低细胞毒性药物造成的不可逆组织损伤,还能提高药物吸收率,从而可降低给药剂量^[5]。笔者以“肺部吸入”“纳米给药系统”“肺癌”“Inhalation”“Nanoparticle”“Lung cancer”等为关键词,组合查询2005—2015年在PubMed、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献88篇,其中有效文献29篇。现对包载紫杉醇、多柔比星、顺铂、9-硝基喜树碱等抗癌药物的聚合物纳米粒、脂质体、明胶纳米粒(GNP)等纳米制剂用于肺部吸入给药治疗肺癌的情况进行综述,以期对肺部吸入纳米制剂治疗肺癌提供参考。

1 聚合物纳米粒

聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)是给药系统开发中最常用的实现药物缓释的载体或辅料,具有良好的生物相容性和非细胞毒性。

Tomoda K等^[6]制备了含纳米粒的微粉化干粉,首先合成纳米粒,随后加入海藻糖作为辅料进行喷雾干燥制得。载抗癌药TAS-103的PLGA纳米粒的平均粒径约200 nm,PLGA纳米粒含有5%的TAS-103,具有较高的雾化性能和持续释放特性。喷雾干燥制剂的微粒分数(FPF)值是14.35%,而未喷雾干燥的TAS-103 PLGA纳米粒只有0.79%。喷干制剂比游离药物对A549细胞更有效,这可能是由于通过内吞作用或被动扩散作用增强了药物纳米粒的内化。与静脉注射给药相比,小鼠通过吸入给予喷雾干燥的载TAS-103的PLGA纳米粒后,肺部药物保留量大幅提高(约高13倍)。

Kim I等^[7]通过双水相(W/O/W)乳化方法合成了高度多孔

的PLGA微粒,其中含有多柔比星纳米粒,这些微粒使用干粉吸入器给药,质量平均空气动力学直径(MMAD)为 $(3.6 \pm 0.4) \mu\text{m}$,在C57BL/6小鼠肺内留存达2周。这些多孔微粒显著减小了B16-F10肺转移性肿瘤的质量,而对健康细胞的毒性可以忽略不计。为了增加肿瘤细胞靶向选择性,同一组研究人员试图借助肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体Apo2L/TRAIL,使表面多孔载多柔比星的PLGA微粒表面功能化^[8]。Apo2L/TRAIL能特异性结合死亡受体DR4(TRAIL-R1),它们通常在癌细胞过度表达。小鼠肺部给予上述微粒后,药物在原地停留了1周。此外,BALB/c(nu/nu)小鼠H226转移性肺癌细胞体积的减少更明显,表明多柔比星和Apo2L/TRAIL之间在促进凋亡方面有协同关系。

Feng T等^[9]对载多柔比星和紫杉醇的多孔PLGA微粒治疗转移性肺癌的协同效应进行了评价。在体外,多柔比星和紫杉醇以可溶性形式的组合(质量比5:1)对B16-F10细胞取得最优协同治疗效果。多柔比星和紫杉醇PLGA纳米粒联合吸入给药在降低肺损伤和肿瘤体积方面效果远优于两个成分单独给药,二者联合的PLGA纳米粒治疗的荷黑色素瘤肺癌小鼠的体质量为 $(284.0 \pm 19.49) \text{mg}$,单独使用多柔比星或紫杉醇治疗的小鼠体质量分别为 $(360 \pm 33.17) \text{mg}$ 和 $(420 \pm 35.36) \text{mg}$ ($P < 0.05$)。

2 脂质体

脂质体是一种自组装载体,根据不同的磷脂和胆固醇组成,可制备大小为50~1 000 nm的脂质体。脂质体是迄今为止最成功的纳米药物输送系统,美国FDA已经批准了几个脂质体制剂进入市场^[10]。磷脂层的存在使脂质体成为包载水不溶性药物的理想载体,特别是如紫杉醇和多柔比星等化疗药物^[11-12]。研究人员开发了一个包含两种细胞毒性药物(依托泊苷和多西他赛)和抑癌基因p53的脂质体制剂,以提高药物对A549和H1299细胞株的作用。该药由于恢复了p53的细胞凋亡作用,促进了细胞凋亡和坏死的发生,从而导致肺细胞对细胞毒性药物的敏感性增强。脂质体的平均粒径为200~350 nm,可持续释放大约24 h。该脂质体制剂具有非常好的空气动力学性能,FPF和MMAD分别为33%~37%和2~4 μm ^[13]。

* 副主任药师,硕士。研究方向:药物制剂。电话:0531-81213061。
E-mail:david9999@126.com

通信作者:主任药师。研究方向:药物制剂。电话:0531-81213060。E-mail:zhangjqiang@126.com

Koshkina NV等^[14]发现,环孢素A的存在提高了雾化紫杉醇脂质体对小鼠的抗癌作用。使用RenCa肺转移性小鼠模型,给BALB/c小鼠注射100 000个RenCa细胞,24 h后给予雾化紫杉醇脂质体或环孢素A-紫杉醇脂质体,雾化药物的MMAD约2 μm。在雾化给予环孢素A-紫杉醇脂质体治疗后22 d小鼠出现体质量减轻,组织病理学检查未发现毒性。

Verschraegen CF等^[15]对9-硝基喜树碱肺部给药脂质体的耐受性和安全性进行评估,并确定Ⅱ期试验的建议剂量。患者于第1、2、4或6周,连续5天/周接受雾化9-硝基喜树碱脂质体治疗。相比口服给药,肺部给药没有观察到血液毒性。雾化脂质体给药剂量的限制毒性是3级化学性肺炎,其他副作用包括恶心、呕吐、咳嗽、气喘、胸闷和喉咙痛。参与试验的有些患者癌症病情得到部分缓解,表明脂质体肺部给药治疗具有治疗潜力。

脂质囊泡包载(SLIT)的顺铂的体外细胞毒性和体内药理学研究分别使用人肿瘤细胞系NCI-H460和SD大鼠进行,结果SLIT顺铂与游离顺铂的半数抑制浓度(IC₅₀)分别是0.55 μg/ml和0.49 μg/ml,显示二者有相似的细胞毒性。气管滴注给药的SLIT顺铂表现出肺部积聚增加和肾脏暴露量减少,从而最大限度地降低了肾毒性风险。吸入SLIT顺铂14 d后未观察到肺组织、肾脏或骨髓病理学改变,表明该药无组织或器官毒性。在SLIT顺铂的抗癌潜力方面,吸入给药制剂比注射给药大幅减少了肿瘤转移模型的负担。Ⅰ期临床试验在17例原发性或转移性肺癌患者中开展,研究雾化SLIT顺铂的安全性、最大耐受剂量和药理学参数,给药方案是患者1~4 d连续吸入给药,治疗周期为21 d。结果雾化药物的MMAD和几何标准偏差分别是3.7 μm和1.9;在最大给药剂量下,没有出现限制给药的毒性;与顺铂有关的常见的全身毒性如血液毒性、肾毒性、耳毒性和神经毒性也未观察到;最常见的副作用有恶心和呕吐,以及1~2级用力呼气容积下降^[16]。

3 GNP

明胶是一种变性蛋白,通过酸或碱水解动物胶原蛋白获得。明胶的一个特点是含有正电荷或负电荷或疏水性氨基酸数目的比值约1:1:1^[17]。类似于其他纳米给药载体,GNP显示出抗癌活性增强和药物持续释放以及低细胞毒性的特点。

Tseng CL等^[18-20]制备了载顺铂GNP,并用肿瘤特异性配体表皮生长因子(EGF)进行了修饰,研究了修饰后纳米粒的体外和体内定位能力及抗癌效果。结果,载顺铂GNP的IC₅₀低至1.2 μg/ml,而游离顺铂是2.54 μg/ml,表明载顺铂GNP对体外A549细胞的疗效比游离顺铂更好。吸入顺铂纳米制剂后药物在小鼠肺部的积累比游离顺铂溶液要高得多($P < 0.05$),雾化液滴99%的微粒的MMAD为0.5~5 μm。

Karthikeyan S等^[21]制备了白藜芦醇(RSV)GNP,研究了其在NCI-H460细胞肺癌中的抗癌功效。RSV-GNPs为球形,平均直径294 nm,药物的包封率为93.6%。体外药物释放动力学表明,开始有一个突释阶段,然后持续释放RSV。RSV-GNPs比自由RSV能更快速和更有效地被细胞吸收。此外,RSV-GNPs对NCI-H460细胞的抗增殖效果大于RSV。RSV-GNPs治疗比游离RSV治疗具有更大的活性氧生成量、更多的DNA损伤和更高的细胞凋亡发生率。红细胞聚集试验表明,RSV-GNPs没有引起不良反应。高效液相色谱分析显示,RSV-GNPs的半衰期比RSV长。因此,GNPs可能是一个提高难溶性药物RSV治疗指数的有前途的给药系统。

4 其他纳米给药系统

Roa WH等^[22]在制备多柔比星纳米粒的过程中使用了泡腾分子作为辅料,评估了泡腾化可吸入多柔比星纳米粒的有效性。与非泡腾纳米粒相比,荷肿瘤小鼠给予泡腾纳米粒后存活时间延长。Al-Hallak MH等^[23]也证明含多柔比星泡腾纳米粒在肺深处沉积,主要分布在肺,在其他组织或器官的分布可以忽略。

Kaminskas LM等^[24]研究了聚乙二醇化赖氨酸聚合物-多柔比星复合物在原发性或转移性肺癌中的应用,对复合物延长化疗药物作用时间的可能性进行了探讨。气管内滴注给予小鼠后,在24 h内平均60%的聚合物分子从肺部清除,然后是一个缓慢清除阶段。多柔比星复合物的生物利用度范围为10%~13%,给药1周后约15%的药物仍然在肺部留存。复合物通过肺部给药2周后,减少肺部肿瘤负荷超过95%,而通过静脉注射给药只有30%~50%的减少。上述结果表明,肺部吸入给药大幅提高了生物利用度,并且延长药物的作用时间。

Choi SH等^[25]制备了一种疏水自组装纳米粒,包含多柔比星、辛醛和血清白蛋白(HSA),通过TRAIL蛋白修饰,增加了协同凋亡效应。雾化TRAIL-doxorubicin-HSA复合物很好地沉积在小鼠肺部,药物缓释达72 h。

Taratula O等^[26-27]探讨了介孔二氧化硅纳米粒(MSN)作为载体吸入给药特异性靶向治疗肺癌的可行性,结果发现较多的纳米粒聚集在肺。此外,这种给药途径保持了化疗药物和siRNA的活性,从而增强了肺细胞凋亡作用。

Patlolla RR等^[28]通过高压乳匀法制备了载环氧化酶2抑制剂塞来昔布的纳米脂质体,辅料包括三酰甘油、山嵛酸甘油酯和辛酸/癸酸三甘油酯等。纳米粒脂质体的平均粒径为(217 ± 20) nm,体外释放试验结果显示,药物释放呈控释动力学特征。雾化液滴的FPF、MMAD和几何标准偏差分别为75.6%、1.6 μm和1.2。此外,载塞来昔布的雾化纳米粒在肺组织中的药-时曲线下面积增大了4倍。上述结果表明,该纳米脂质体具有适合肺部吸入给药的药理学参数,给药后可提高局部药物浓度、增强药效。

有研究发现,仓鼠吸入5-氟尿嘧啶脂质涂层纳米粒30 mg/kg(相当于1.5 mg/kg的5-氟尿嘧啶)后,体内药理学显示该纳米粒具有治疗肺癌的可行性。纳米粒子主要沉积在呼吸道,特别是在肺、气管和咽喉,在24 h内被清除出呼吸道^[29],表明吸入药物主要起局部治疗作用,同时可以降低全身毒性。

5 结语

肺部吸入纳米给药系统是一个相对较新的概念,尤其是在肺癌治疗领域。肺部吸入纳米制剂可通过改善药物生物利用度、提高药物稳定性和抗癌药物在肺部区域靶向性停留来提高治疗指数;同时,肺部吸入低剂量的药物局部起效,大大降低了药物对器官或健康细胞的毒性。除了这些优点,在肺癌治疗中纳米给药系统还有额外的诊疗优势,包括成像、筛选和药物跟踪等。

然而,基于纳米技术的药物通过肺部给药治疗肺癌还处于起步阶段,因此还面临许多挑战,包括纳米制剂在肺部的吸收和清除、机体外排蛋白的作用、给药器具的发展等。纳米制剂的药理学、免疫学、毒理学和大规模生产是未来开发可吸入纳米化疗药物需要重点考虑的。

参考文献

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2):69.
- [2] Rodriguez E, Lilenbaum RC. Small cell lung cancer: past,

- present, and future[J]. *Curr Oncol Rep*, 2010, 12(5):327.
- [3] Chang A. Chemotherapy, chemoresistance and the changing treatment landscape for NSCLC[J]. *Lung Cancer*, 2011, 71(1):3.
- [4] Paumier A, Le Pêchoux C. Radiotherapy in small-cell lung cancer: where should it go? [J]. *Lung Cancer*, 2010, 69(2):133.
- [5] Loira-Pastoriza C, Todoroff J, Vanbever R. Delivery strategies for sustained drug release in the lungs[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2014, 75(2):81.
- [6] Tomoda K, Ohkoshi T, Hirota K, *et al.* Preparation and properties of inhalable nanocomposite particles for treatment of lung cancer[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2009, 71(2):177.
- [7] Kim I, Byeon HJ, Kim TH, *et al.* Doxorubicin-loaded highly porous large PLGA microparticles as a sustained-release inhalation system for the treatment of metastatic lung cancer[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(22):5 574.
- [8] Kim I, Byeon HJ, Kim TH, *et al.* Doxorubicin-loaded porous PLGA microparticles with surface attached TRAIL for the inhalation treatment of metastatic lung cancer[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(27):6 444.
- [9] Feng T, Tian H, Xu C, *et al.* Synergistic co-delivery of doxorubicin and paclitaxel by porous PLGA microspheres for pulmonary inhalation treatment[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2014, 88(3):1 086.
- [10] Lee WH, Loo CY, Traini D, *et al.* Nano- and micro-based inhaled drug delivery systems for targeting alveolar macrophages[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2015, 12(6): 1 009.
- [11] Lee WH, Loo CY, Young PM, *et al.* Recent advances in curcumin nanoformulation for cancer therapy[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2014, 11(8):1 183.
- [12] Song H, Zhang J, Liu X, *et al.* Development of a bone targeted thermosensitive liposomal doxorubicin formulation based on a bisphosphonate modified non-ionic surfactant[J]. *Pharm Dev Technol*, 2015, doi: 10.3109/10837450.2015.1045617.
- [13] Jinturkar KA, Anish C, Kumar MK, *et al.* Liposomal formulations of Etoposide and Docetaxel for p53 mediated enhanced cytotoxicity in lung cancer cell lines[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(8):2 492.
- [14] Koshkina NV, Golunski E, Roberts LE, *et al.* Cyclosporin A aerosol improves the anticancer effect of paclitaxel aerosol in mice[J]. *J Aerosol Med*, 2004, 17(1):7.
- [15] Verschraegen CF, Gilbert BE, Loyer E, *et al.* Clinical evaluation of the delivery and safety of aerosolized liposomal 9-nitro-20(S)-camptothecin in patients with advanced pulmonary malignancies[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(7):2 319.
- [16] Wittgen BP, Kunst PW, van der Born K, *et al.* Phase I study of aerosolized SLIT cisplatin in the treatment of patients with carcinoma of the lung[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(8):2 414.
- [17] Elzoghby AO. Gelatin-based nanoparticles as drug and gene delivery systems: reviewing three decades of research [J]. *J Control Release*, 2013, 172(3):1 075.
- [18] Tseng CL, Su WY, Yen KC, *et al.* The use of biotinylated-EGF-modified gelatin nanoparticle carrier to enhance cisplatin accumulation in cancerous lungs via inhalation [J]. *Biomaterials*, 2009, 30(20):3 476.
- [19] Tseng CL, Wang TW, Dong GC, *et al.* Development of gelatin nanoparticles with biotinylated EGF conjugation for lung cancer targeting[J]. *Biomaterials*, 2007, 28(27): 3 996.
- [20] Tseng CL, Wu SY, Wang WH, *et al.* Targeting efficiency and biodistribution of biotinylated-EGF-conjugated gelatin nanoparticles administered via aerosol delivery in nude mice with lung cancer[J]. *Biomaterials*, 2008, 29(20): 3 014.
- [21] Karthikeyan S, Rajendra Prasad N, Ganamani A, *et al.* Anticancer activity of resveratrol-loaded gelatin nanoparticles on NCI-H460 non-small cell lung cancer cells[J]. *Biomed Prev Nutr*, 2013, 3(1):64.
- [22] Roa WH, Azarmi S, Al-Hallak MHDK, *et al.* Inhalable nanoparticles, a non-invasive approach to treat lung cancer in a mouse model[J]. *J Control Release*, 2011, 150(1):49.
- [23] Al-Hallak MH, Sarfraz MK, Azarmi S, *et al.* Distribution of effervescent inhalable nanoparticles after pulmonary delivery: an in vivo study[J]. *Ther Deliv*, 2012, 3(6):725.
- [24] Kaminskas LM, McLeod VM, Ryan GM, *et al.* Pulmonary administration of a doxorubicin-conjugated dendrimer enhances drug exposure to lung metastases and improves cancer therapy[J]. *J Control Release*, 2014, 183(1):18.
- [25] Choi SH, Byeon HJ, Choi JS, *et al.* Inhalable self-assembled albumin nanoparticles for treating drug-resistant lung cancer[J]. *J Control Release*, 2015, 197(1):199.
- [26] Taratula O, Garbuzenko OB, Chen AM, *et al.* Innovative strategy for treatment of lung cancer: targeted nanotechnology-based inhalation co-delivery of anticancer drugs and siRNA[J]. *J Drug Target*, 2011, 19(10):900.
- [27] Taratula O, Kuzmov A, Shah M, *et al.* Nanostructured lipid carriers as multifunctional nanomedicine platform for pulmonary co-delivery of anticancer drugs and siRNA [J]. *J Control Release*, 2013, 171(3):349.
- [28] Patlolla RR, Chougule M, Patel AR, *et al.* Formulation, characterization and pulmonary deposition of nebulized celecoxib encapsulated nanostructured lipid carriers[J]. *J Control Release*, 2010, 144(2):233.
- [29] Hitzman CJ, Wattenberg LW, Wiedmann TS. Pharmacokinetics of 5-fluorouracil in the hamster following inhalation delivery of lipid-coated nanoparticles[J]. *J Pharm Sci*, 2006, 95(6):1 196.

(收稿日期:2016-01-11 修回日期:2016-06-01)

(编辑:余庆华)