

纳米载药系统应用于缺血性脑卒中的研究进展^Δ

吴雅云*, 庞鑫, 刘刚*(厦门大学公共卫生学院, 福建厦门 361102)

中图分类号 R944.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)10-1425-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.10.32

摘要 目的:了解纳米载药系统在缺血性脑卒中领域的研究现状,为新型药物制剂的研发提供参考。方法:以“Nanoparticles”“Ischemic stroke”“Brain”“Nanomedicine”“Liposome”“Imaging”等为关键词,在PubMed、Elsevier等数据库检索2010—2017年的相关文献,对纳米载药系统应用于缺血性脑卒中领域的研究进展进行总结。结果:共检索到相关文献1 115篇,其中有效文献49篇。神经保护剂等药物用于治疗缺血性脑卒中具有较好的效果,但血脑屏障的存在使得大部分药物无法入脑发挥疗效,而纳米载药系统可作为递送药物入脑的有效方法。用于缺血性脑卒中的纳米载药系统主要有脂质体、纳米粒、纳米凝胶、树状大分子胶束以及基于无机纳米材料的载药系统等类型,不同类型的载药系统各有不同的优缺点。其中,脂质体的载药率、入脑效率高,但稳定性和分散性较差;聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米粒稳定性好,但存在突释问题;壳聚糖纳米粒缓释性、靶向性较好,但分散性较差,可能有潜在的有机溶剂毒性;纳米凝胶缓释性能良好,但生物相容性还需提高;树状大分子载药系统包载性能良好,但有潜在的生物毒性;基于无机纳米材料的载药系统仍存在生物相容性问题。超顺磁性氧化铁与胆碱等已制成纳米系统用于脑缺血成像研究。结论:纳米载药系统在缺血性脑卒中领域的应用大多处于实验室研究阶段,今后需进一步重点解决现有纳米载药系统的稳定性、缓释性及生物相容性等问题。

关键词 纳米载药系统;缺血性脑卒中;治疗;脑靶向;血脑屏障;研究进展

脑卒中是一种由于脑部血管突然破裂或因血管阻塞导致血液不能流入大脑而引起脑组织损伤的疾病,主

要分为缺血性脑卒中(又称为“脑梗死”)和出血性脑卒中,临床上以缺血性脑卒中为多见,其发病率约占脑卒

施:(1)对医师和药师加强所涉及到的有关专科用药知识培训,并鼓励医师和药师加强沟通,鼓励院内各科室、各学科加强交流,参与者从各自专业角度(如临床诊断、药物治疗、不良反应上报等)出发提出各自见解。(2)对于常见疾病,严格执行临床路径诊疗;对于疑难杂症,加强多学科会诊,密切关注禁忌证,严格把握用药指征,必要时方予以“诊断性治疗”,激素类药物长疗程或冲击治疗需在相关专业中高年资医师/药师指导下进行。(3)对于激素类等治疗范围广、不良反应多的药物,在对症治疗的同时,需关注其对真实病情的掩盖,及时进行疾病鉴别,提高相关实验室检查指标检测频率。

3.5 未来的点评工作方向

(1)不断完善和提高《专项点评标准》,扩展点评范围。有文献报道,医院门诊处方中糖皮质激素类药物使用率已超10%,其中儿科、耳鼻咽喉科、皮肤科等是该类药物不合理使用的常见科室^[6]。而这些科室也将是今后点评工作关注的重点科室。(2)对于已有的点评结果,应通过会议、院内讲座培训、继教班等多种形式开展宣教,有助于实现对地塞米松磷酸钠注射液等糖皮质激素类药物不合理使用的持续控制,巩固已取得的成果。而接

下来的工作重点将是解决该类药物治疗中目前仍存在的一些争议问题,力争形成院内激素类药物使用规范。(3)及时跟进各版本专科药物治疗指南和原则,了解最新的临床和循证医学证据、成果,结合临床和循证思维进一步优化地塞米松磷酸钠注射液使用专项点评工作。

参考文献

- [1] 谢陶吟,邹素兰.某“三甲”医院2011—2013年门诊糖皮质激素类药物应用分析[J].中国医院用药评价与分析,2014,14(8):717-720.
- [2] 何光照,曾凡,张凤玲,等.5-羟色胺3受体拮抗药与地塞米松磷酸钠配伍相容性的研究进展[J].中国药房,2016,27(20):2875-2877.
- [3] BEERS MH.默克诊疗手册[M].王卫平,译.18版.北京:人民卫生出版社,2009:1454.
- [4] 成人慢性气道疾病雾化吸入治疗专家组.成人慢性气道疾病雾化吸入治疗专家共识[J].中国呼吸与危重监护杂志,2012,11(2):105-110.
- [5] 吴永佩,焦亚辉.临床静脉用药调配与使用指南[M].北京:人民卫生出版社,2009:59.
- [6] 中华医学会风湿病学分会.原发性痛风诊断和治疗指南[J].中华风湿病学杂志,2011,15(6):410-413.
- [7] 司继刚.地塞米松注射液临床应用安全性分析评价[J].中国药学杂志,2016,51(22):1972-1975.
- [8] 刘舜莉,麦毅忠,王小群.某院2013—2015年门诊糖皮质激素处方分析[J].中国药房,2015,26(35):4916-4918.

(收稿日期:2017-07-25 修回日期:2018-04-08)

(编辑:周 箫)

^Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81422023、U1705218);国家重点研发计划课题(No.2017YFA0205201)

* 硕士。研究方向:纳米药物。E-mail:cpu_wyy@126.com

通信作者:教授,博士。研究方向:分子影像探针、生物医用高分子、药物/基因传输体系。电话:0592-2880648。E-mail:gangliu.cmitm@xmu.edu.cn

中的80%以上^[1]。目前,缺血性脑卒中的临床最佳治疗方法是溶栓治疗,即在发病后4.5 h的最佳治疗时间窗内静脉注射抗血栓药物以溶解血栓,从而恢复脑部血流灌注^[2]。然而,由于最佳治疗时间窗较短,大部分患者无法及时接受有效治疗;此外,溶栓疗法也有引起再灌注损伤和出血等风险^[3]。许多临床前研究表明,神经保护剂(如抗氧化剂、细胞凋亡抑制剂)等药物在治疗缺血性脑卒中方面具有较好的效果,然而血脑屏障(BBB)的存在使得大部分神经保护类药物无法进入脑部发挥疗效^[4]。

BBB是存在于脑组织和血液系统之间的生理屏障,能够有效阻挡有毒物质入脑,为脑组织维持了相对稳定的内环境,但同时也阻断了大部分药物进入脑组织发挥对脑部疾病的治疗作用^[5]。将药物递送入脑的传统方法包括经鼻给药、将药物改造成亲脂性前药、破坏紧密连接蛋白使得BBB暂时打开等,但都有其各自的不足之处:经鼻给药在鼻屏障完好的条件下无法入脑;小分子药物通过酯化修饰后可入脑,但容易被BBB上的外排泵通道排出脑外;打开BBB使药物入脑的同时也可能导致有毒物质入脑而引发其他疾病。基于此,开发新的载药系统以更有效地将药物递送到脑缺血病灶区,已成为当前缺血性脑卒中治疗领域的研究热点。

近年来,纳米载药系统的迅速发展为治疗缺血性脑卒中提供了新的契机。纳米载药系统由于其尺寸小、比表面积大、水溶性较好、能进行靶向修饰等特点,成为了优良的脑部载药系统^[6]。理想的能透过BBB的载药系统应该具有如下优点:释放可控性、不破坏BBB、生物可降解性、靶向性、入脑药物浓度可达到有效范围^[7]。而通过设计和修饰后的纳米载药系统能基本符合上述要求。此外,纳米载药系统不仅能够装载疏水性或亲水性药物以及基因药物,还能够进行影像学探针的标记^[8],使其既能治疗缺血性脑卒中,也能对其进行示踪成像。目前关于缺血性脑卒中的载药系统的研究多见于国外文献,故笔者以“Nanoparticles”“Ischemic stroke”“Brain”“Nanomedicine”“Liposome”“Imaging”等为关键词在PubMed、Elsevier等数据库上查找2010年1月—2017年10月的相关文献。结果,共检索到相关文献1 115篇,其中有效文献49篇,并以此综述纳米载药系统用于缺血性脑卒中的研究进展,为新型药物制剂的研发提供参考。

1 缺血性脑卒中的病理特点

缺血性脑卒中所引起的脑损伤是一个动态过程:在急性期,氧和能量供应的匮乏引起一系列应激反应,使得活性氧自由基(ROS)和细胞因子上调并激活小胶质细胞和星形胶质细胞,随后胶质细胞分泌细胞因子破坏BBB完整性,中性粒细胞等白细胞迁移进入脑实质,使得炎症反应加剧,进一步引起脑水肿、BBB损伤和神经元死亡;在慢性恢复期,巨噬细胞进入脑缺血区参与神经元的再生^[9-10]。

缺血性脑卒中的发病机制主要有:(1)ROS损伤:ROS是体内氧分子的反应产物(如过氧化氢、羟自由基

等),缺血性脑卒中发生后脑损伤侧有大量ROS产生,打破了氧化平衡,引起氧化应激,过量的ROS会损伤细胞内的大环分子,引起细胞自噬和凋亡,导致组织进一步损伤^[11]。(2)炎症反应:脑缺血后会触发促进炎症因子如白细胞介素的释放,激活小胶质细胞和外周白细胞,白细胞黏附至脑血管内皮细胞并释放基质金属蛋白酶和一氧化氮等,加剧神经元的死亡^[12]。(3)谷氨酸的兴奋毒性:脑缺血后,谷氨酸大量释放,促进Ca²⁺、Na⁺大量内流,引起膜电位发生变化,导致神经元坏死^[13]。

2 纳米载药系统用于缺血性脑卒中的药效学研究

2.1 脂质体

在众多纳米载药系统中,脂质体是研究最成熟的一种。脂质体是由磷脂和胆固醇以不同比例混合制得的亲水亲脂两性分子的球状囊泡:双层结构使其能装载亲水性和疏水性药物;类细胞膜结构使其不仅具有较低的毒性和较好的生物相容性,还易于进行表面修饰以实现靶向和缓释的目的;而亲脂性使其能通过内吞作用透过BBB入脑^[14]。普通脂质体在体内会被机体网状内皮系统(RES)快速清除,而经聚乙二醇(PEG)修饰的脂质体可有效躲避RES的识别,显著提升其体内循环时间;再连接上转铁蛋白的抗体后,可靶向脑内皮细胞,从而成为优良的脑部给药载体^[15]。

缺血再灌注损伤主要是由于炎症细胞的募集和激活引起的。为了抑制中性粒细胞的浸润,Shimbo D等^[16]采用脂质体载血红蛋白(LEH)对大鼠中动脉缺血(MCAO)模型大鼠进行动脉灌注给药。结果显示,LEH组大鼠脑梗死面积虽比对照组减少了15%,但只抑制了20%的中性粒细胞浸润,且实验结果并不能说明通过抑制中性粒细胞能减少脑梗死面积。

大部分神经保护剂由于副作用较大使其止步于临床试验。为了减少药物用量并减少副作用,Ishii T等^[17]将载有神经保护剂他克莫司的脂质体载药系统作用于缺氧损伤的PC-12神经细胞,结果显示其能够将细胞存活率提高1倍;将其对模型小鼠尾静脉给药,和单纯药物相比,脂质体载药系统能使小鼠脑组织中的粒细胞浸润数减少一半;甚至给予仅载有1/3药物剂量的脂质体载药系统后,模型小鼠脑梗死面积也小于单纯药物组。该研究为其他神经保护剂的应用提供了新的思路。

促红细胞生成素(EPO)是一种能促进红细胞生成的糖蛋白,具有脑保护功效,但其过量使用会引起血栓并发症;而唾液酸红细胞生成素(A-EPO)是EPO的代谢物,不会引起上述副作用,但很难进入脑组织^[18]。Ishii T等^[19]用荧光染料DiI标记PEG修饰的脂质体并包载A-EPO,对短暂性局灶性脑缺血模型大鼠给药,24 h内解剖发现,大鼠脑缺血一侧荧光标记的药物浓度是非缺血一侧的2~3倍;与给予单纯包载A-EPO的脂质体相比,PEG修饰的载A-EPO脂质体对减少大鼠脑水肿和脑梗死面积的效果更显著。

脂质体的载药率高,少量脂质体所载药物即可达到

有效治疗浓度;而且对脂质体进行转铁蛋白或其他靶向肽等表面修饰,还能显著提高其入脑效率^[20]。然而作为载药系统,脂质体的稳定性和分散性较差,是其临床转化所面临的主要障碍^[21]。

2.2 纳米粒

纳米粒是指由天然或合成高分子材料组成的固态微粒,其中聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)、壳聚糖等是研究最广泛的材料,也是良好的载药系统。

2.2.1 PLGA 纳米粒 PLGA 是美国 FDA 批准的药物辅料,由乳酸和羟基乙酸两种单体聚合而成,具有较高的包封率和良好的生物相容性,可以将药物递送到病灶部位以实现可控性释放^[22]。PLGA 纳米粒的制备方法主要有复乳溶剂蒸发法、纳米粒沉淀法等。制备方法会影响其粒径大小和包封率,其中采用复乳溶剂蒸发法所得纳米粒的粒径较小,且有较好的稳定性和生物相容性^[23]。

超氧化物歧化酶(SOD)作为一种抗氧化酶,能清除 ROS 从而抑制细胞凋亡,但外源性 SOD 在体内半衰期短、无法透过 BBB^[24]。Reddy MK 等^[25]通过复乳溶剂蒸发法将 SOD 包裹于 PLGA 中,制备成粒径约为 80 nm 的纳米粒;与游离 SOD 和 PEG 修饰的 SOD 相比,PLGA-SOD 纳米粒在相同低剂量条件下,能使经过过氧化氢处理的神经细胞存活率提高 50%。有研究对模型大鼠分别经颈总动脉注射生理盐水、SOD、PLGA 和 PLGA-SOD 纳米粒,结果显示 PLGA-SOD 给药组大鼠的脑梗死面积为 25%,其他给药组大鼠的脑梗死面积均超过 50%;PLGA-SOD 组大鼠 28 d 存活率达到了 75%,而其他给药组大鼠只有 3 d 存活时间^[26]。除了清除 ROS,有研究采用 PLGA 包载 EPO 来提高氧气的递送量从而减轻脑损伤,结果显示,达到相同治疗效果的载药纳米粒所需 EPO 剂量仅为单纯 EPO 的 1/16,说明 PLGA 载体能显著提高 EPO 的入脑量^[27]。

为了进一步提高载药系统的靶向性,Mdzinarishvili A 等^[28]采用 PLGA 纳米粒装载神经保护剂甲状腺激素,并以谷胱甘肽进行修饰,结果发现该纳米粒能通过 BBB 上的谷胱甘肽转运子实现高效入胞,从而使甲状腺激素发挥促进新神经元发展分化的作用。然而,尽管 PLGA 纳米载药系统稳定性好,但其存在突释问题,往往会使到达靶器官的药物无法达到有效剂量^[29]。

2.2.2 壳聚糖纳米粒 除了 PLGA 之外,壳聚糖也常用于纳米粒的制备。壳聚糖是从虾壳中提取的多糖,具有生物可降解、稳定性高、毒性低等特点,可包载胰岛素、疫苗和基因药物等^[30]。壳聚糖纳米粒主要采用离子交联法制备,通过三聚磷酸钠与壳聚糖发生分子间或分子内交联而制得^[31]。Ahmad N 等^[32]采用该方法制备了包载抗氧化剂芦丁的壳聚糖纳米粒,其平均粒径为 92 nm,载药率约为 40%,能够在体外长效释放芦丁达 24 h;对缺血性脑卒中模型大鼠鼻腔给药后发现,与单纯芦丁给药相比,其能使大鼠脑梗死面积减少 15%;然而该载药系统也存在突释问题,1 h 内的药物释放量可约达 30%。

Verma SK 等^[33]采用聚山梨酯 80 修饰壳聚糖以透过 BBB,并包载神经保护剂利鲁唑,制备成粒径约为 50 nm 的载药纳米粒;以该纳米粒对模型小鼠进行腹腔注射,结果显示其能显著减少小鼠脑组织中环氧合酶 2 (COX-2)、一氧化氮合酶(NOS)的表达,并能减少神经元的死亡。为进一步提高纳米粒的入脑效率,Yemişçi M 等^[34]对包载有天冬氨酸蛋白水解酶(Caspase)抑制剂的壳聚糖纳米粒进行转铁蛋白修饰,使该纳米粒能通过转胞吞作用透过 BBB,达到抑制 Caspase-3 激活、改善脑损伤的目的。

尽管壳聚糖作为载药系统的缓释性和靶向性都较好,然而其制备过程中引入的有机溶剂有潜在的生物毒性,而且其分散性较差^[23]。若能进一步优化制备方法,将会有更大的应用价值。

2.3 纳米凝胶

纳米凝胶是一种粒径在 500 nm 以内的水凝胶,水凝胶是一种能保持一定形状、有三维网状结构的高分子体系,该载药体系能包载大量带电荷分子,如小干扰 RNA (siRNA)、DNA 和小分子化合物^[35]。相关研究表明,纳米凝胶体系能增加寡聚核苷酸的入脑量,其机制涉及脑微血管内皮细胞的转胞吞作用^[24]。血管内皮生长因子(VEGF)是在缺血性脑卒中研究中应用最多的促血管生成因子,其能促进血管内皮细胞增殖和新生血管形成,但是体内半衰期短,且入脑困难。Emerich DF 等^[36]用凝胶载药系统包载 VEGF 后,有效延长了其释放时间;将包载 VEGF 的纳米凝胶通过颅内注射到模型大鼠纹状体,结果显示其可减小大鼠脑梗死面积,而注射空白纳米凝胶载体则未见类似效果。有研究采用纳米凝胶对模型大鼠进行静脉注射来递送尿激酶,结果发现载药纳米凝胶能延长药物在体内的循环时间,并能降低溶栓后的出血性风险^[37]。

纳米凝胶是良好的缓释载药系统,但其生物相容性还有待提高,因此设计多重响应性凝胶载药系统并提高其靶向性成为了近年来的研究热点^[38]。

2.4 树状大分子胶束

树状大分子作为一类高度分支化、单分散的大环聚合物,具有良好的水溶性、可控的尺寸,内部拥有广阔的载药空间^[39]。此外,其端基官能团具有较好的化学反应性,可与不同功能基团连接而实现多种功能,与疏水或亲水基团结合后可形成单分子胶束^[40]。与传统胶束相比,树枝状大分子所形成的胶束体系具有更好的稳定性,能够在体循环中有效运输药物,避免提前释药。聚酰胺-胺(PAMAM)树枝状大分子是目前应用最为广泛的树枝状分子^[41]。Kim ID 等^[42]采用 PAMAM 树状大分子作为载体递送 siRNA 进入神经元,但转染效率较低;对 PAMAM 树状大分子进行 PEG 修饰及肽靶向修饰后再包载 siRNA,对模型小鼠进行尾静脉注射,结果发现小鼠脑组织中大量表达该外源基因,表明树状大分子有望作为中枢神经系统基因治疗的一种有效的非病毒载体。

树状大分子作为纳米载药系统也有潜在的生物毒性(如细胞毒性和血液毒性),因此限制了其在临床的应用^[43],如何解决以上问题是将来的研究方向。

2.5 基于无机纳米材料的载药系统

无机纳米材料在肿瘤的诊断和治疗中已得到广泛应用。碳纳米管是由石墨片绕中心轴环绕而成的一个管状物,进行功能修饰后能有效地递送基因药物。Costa PM等^[44]对碳纳米管进行氨基修饰后,对模型大鼠进行脑内定向给药,通过组织电镜观察证实该碳纳米管能被神经元细胞内吞;随后以氨基修饰的碳纳米管包载基因药物,对模型大鼠进行脑内定向给药后,发现大鼠脑皮质区域的细胞死亡数量显著减少。该研究提示将基因药物与新型载药技术联合,有望进一步提高药物疗效。然而碳纳米管自身的毒性一直是其不足之处^[45],其在脑内的滞留时间和代谢方式都需要进一步观察。

Kim CK等^[46]针对氧化铈纳米颗粒固有的清除ROS的能力进行研究,发现粒径为3 nm的氧化铈纳米颗粒只会进入模型大鼠的缺血侧脑组织,并能减小一半脑梗死面积,而不会进入正常脑组织。尽管氧化铈能较好地清除ROS,但其生物相容性问题限制了其在体内的应用^[47]。

3 纳米载药系统在缺血性脑卒中成像中的应用

分子生物学的发展为纳米载药系统提供了丰富的靶向配体,显著提升了纳米载药系统的亲和性。研究者开发了多种集靶向、成像和治疗于一体的多功能纳米载药系统,对于缺血性脑卒中的诊断和治疗具有重要的应用价值。

为了追踪干细胞在缺血性脑卒中模型大鼠体内的迁移情况,Hao L等^[48]利用磁共振成像(MRI)的造影剂超顺磁性氧化铁(SPIO)纳米颗粒对干细胞进行标记,再通过MRI对干细胞进行追踪,然而结果发现,SPIO标记的干细胞组与SPIO组在MRI特征上并没有明显区别。由于外源纳米颗粒主要会被巨噬细胞摄取,而缺血后的炎症反应主要由脑中的小胶质细胞和血液循环中的巨噬细胞组成,因此SPIO也被用于缺血性脑卒中模型的炎症成像^[38]。胆碱作为天然存在的神经保护剂,其在MRI中有化学位移饱和转移(CEST)信号,Liu H等^[49]利用CEST-MRI技术发现,载胆碱的脂质体载药系统主要集中于脑缺血一侧并逐渐累积,这一技术有望应用于临床试验。

4 结语

尽管纳米载药系统在缺血性脑卒中领域的应用发展蓬勃,但是仍存在巨大的挑战。首先,纳米载药系统的肝脏毒性、长期毒性等安全性研究相对缺乏制约了其发展。其次,纳米载药系统在体内透过BBB的分子机制尚不清楚,无法针对性地优化制备工艺、减少BBB对药物的泵出。再次,关于神经系统给药的靶点仍有待研究。此外,模型动物和临床患者的发病机制不尽相同,

且不同动物模型的病理学差异也会影响实验结果,这也是纳米载药系统难以转化为临床应用的原因之一。

综上,基于多种治疗缺血性脑卒中的药物因BBB的阻挡而使其临床效果不佳,研究者们通过设计不同的纳米载药系统来递送药物,并获得了一定成果。尽管不同纳米载药系统都有各自的优缺点,但是其在脑组织内的降解机制和滞留时间等研究都还不够深入,大部分研究都处于实验室阶段,其临床转化是一个较大的挑战。今后应更加关注纳米药物在体内以及脑内应用的效果及安全性。此外,考虑到缺血性脑卒中疾病的复杂性,载药系统所装载的药物不应只考虑到对其病灶的治疗,而应更多地考虑为神经系统提供综合性的保护。

参考文献

- [1] WANG W, JIANG B, SUN H, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: results from a nationwide population-based survey of 480-687 adults[J]. *Circulation*, 2017, 135(8): 759-771.
- [2] RIDKER PM, HENNEKENS CH, STAPFER MJ, et al. Prospective study of endogenous tissue plasminogen activator and risk of stroke[J]. *Lancet*, 1994, 343(8903): 940-943.
- [3] KHATRI R, MCKINNEY AM, SWENSON B, et al. Blood-brain barrier, reperfusion injury, and hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke[J]. *Neurology*, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182697e70>.
- [4] ZHENG S, BAI YY, LIU Y, et al. Salvaging brain ischemia by increasing neuroprotectant uptake via nanoagony mediated blood brain barrier permeability enhancement[J]. *Biomaterials*, 2015, 66: 9-20.
- [5] BANKS WA. From blood-brain barrier to blood-brain interface: new opportunities for CNS drug delivery[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15(4): 275-292.
- [6] LI X, TSIBOUKLIS J, WENG T, et al. Nano carriers for drug transport across the blood-brain barrier[J]. *J Drug Target*, 2017, 25(1): 17-28.
- [7] CHEN Z, ZHAI M, XIE X, et al. Apoferritin nanocage for brain targeted doxorubicin delivery[J]. *Mol Pharm*, 2017, 14(9): 3087-3097.
- [8] AGULLA J, BREA D, CAMPOS F, et al. In vivo theranostics at the peri-infarct region in cerebral ischemia[J]. *Theranostics*, 2013, 4(1): 90-105.
- [9] GRØNBERG NV, JOHANSEN FF, KRISTIENSEN U, et al. Leukocyte infiltration in experimental stroke[J]. *J Neuroinflammation*, 2013, 10(1): 115.
- [10] KIM JY, KAWABORI M, YENARI MA. Innate inflammatory responses in stroke: mechanisms and potential therapeutic targets[J]. *Curr Med Chem*, 2014, 21(18): 2076-2097.
- [11] RODRIGO R, FERNÁNDEZ-GAJARDO R, GUTIÉRREZ R, et al. Oxidative stress and pathophysiology of ischemic stroke: novel therapeutic opportunities[J]. *CNS & Neurol*

- Disord Drug Targets*, 2013, 12(5):698–714.
- [12] HUANG J, UPADHYAY UM, TAMARGO RJ. Inflammation in stroke and focal cerebral ischemia[J]. *Surgical neurology*, 2006, 66(3):232–245.
- [13] MOQIN AA. Disruption of ionic and cell volume homeostasis in cerebral ischemia: the perfect storm[J]. *Pathophysiology*, 2007, 14(3/4):183–193.
- [14] BONDÌ ML, DI GESÙ R, CRAPARO EF. Lipid nanoparticles for drug targeting to the brain[J]. *Method Enzymol*, 2012, 508:229–251.
- [15] SONALI S, SINGH RP, SINGH N, et al. Transferrin liposomes of docetaxel for brain-targeted cancer applications: formulation and brain theranostics[J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(4):1261–1271.
- [16] SHIMBO D, ABUMIYA T, SHICHINOHE H, et al. Post-ischemic intra-arterial infusion of liposome-encapsulated hemoglobin can reduce ischemia reperfusion injury[J]. *Brain Res*, 2014, 1554:59–66.
- [17] ISHII T, ASAI T, OYAMA D, et al. Treatment of cerebral ischemia-reperfusion injury with PEGylated liposomes encapsulating FK506[J]. *FASEB J*, 2013, 27(4):1362–1370.
- [18] NICHOL A, FRENCH C, LITTLE L, et al. Erythropoietin in traumatic brain injury (EPO-TBI): a double-blind randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2015, 386(10012):2499–2506.
- [19] ISHII T, ASAI T, OYAMA D, et al. Amelioration of cerebral ischemia-reperfusion injury based on liposomal drug delivery system with asialo-erythropoietin[J]. *J Control Release*, 2012, 160(1):81–87.
- [20] VIEIRA DB, GAMARRA LF. Getting into the brain: liposome-based strategies for effective drug delivery across the blood-brain barrier[J]. *Int J Nanomedicine*, 2016, 11:5381–5414.
- [21] BOZZUTO G, MOLINARI A. Liposomes as nanomedical devices[J]. *Int J Nanomedicine*, 2015, 10:975–999.
- [22] PATEL T, ZHOU J, PIEPMEIER JM, et al. Polymeric nanoparticles for drug delivery to the central nervous system[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, 64(7):701–705.
- [23] DANHIER F, ANSORENA E, SILVA JM, et al. PLGA-based nanoparticles: an overview of biomedical applications[J]. *J Control Release*, 2012, 161(2):505–522.
- [24] NAIR SB, DILEEP A, RAJANIKANT GK. Nanotechnology based diagnostic and therapeutic strategies for neuroscience with special emphasis on ischemic stroke[J]. *Curr Med Chem*, 2012, 19(5):744–756.
- [25] REDDY MK, WU L, KOU W, et al. Superoxide dismutase-loaded PLGA nanoparticles protect cultured human neurons under oxidative stress[J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2008, 151(2/3):565–577.
- [26] REDDY MK, LABHASETWAR V. Nanoparticle-mediated delivery of superoxide dismutase to the brain: an effective strategy to reduce ischemia-reperfusion injury[J]. *FASEB J*, 2009, 23(5):1384–1395.
- [27] CHEN H, SPAGNOLI F, BURRIS M, et al. Nanoerythropoietin is 10-times more effective than regular erythropoietin in neuroprotection in a neonatal rat model of hypoxia and ischemia[J]. *Stroke*, 2012, 43(3):884–887.
- [28] MDZINARISHVILI A, SUTARIYA V, TALASILA PK, et al. Engineering triiodothyronine (T3) nanoparticle for use in ischemic brain stroke[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2013, 3(4):309–317.
- [29] MOHAMMADI-SAMANI S, TAGHIPOUR B. PLGA micro and nanoparticles in delivery of peptides and proteins; problems and approaches[J]. *Pharm Dev Technol*, 2014, 20(4):385–393.
- [30] SOARES PIP, SOUSA AI, SILVA JC, et al. Chitosan-based nanoparticles as drug delivery systems for doxorubicin: optimization and modelling[J]. *Carbohydr Polym*, 2016, 147:304–312.
- [31] RAMPINO A, BORGOGNA M, BLASI P, et al. Chitosan nanoparticles: preparation, size evolution and stability[J]. *Int J Pharm*, 2013, 455(1/2):219–228.
- [32] AHMAD N, AHMAD R, NAQVI AA, et al. Rutin-encapsulated chitosan nanoparticles targeted to the brain in the treatment of cerebral ischemia[J]. *Int J Biol Macromol*, 2016, 91:640–655.
- [33] VERMA SK, ARORA I, JAVED K, et al. Enhancement in the neuroprotective power of riluzole against cerebral ischemia using a brain targeted drug delivery vehicle[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8(30):19716–19723.
- [34] YEMIŞCI M, GÜRSOY-ÖZDEMİR Y, CABAN S, et al. Transport of a caspase inhibitor across the blood-brain barrier by chitosan nanoparticles[J]. *Methods Enzymol*, 2012, 508:253–269.
- [35] GAO W, ZHANG Y, ZHANG Q, et al. Nanoparticle-hydrogel: a hybrid biomaterial system for localized drug delivery[J]. *Ann Biomed Eng*, 2016, 44(6):2049–2061.
- [36] EMERICH DF, SILVA E, ALI O, et al. Injectable VEGF hydrogels produce near complete neurological and anatomical protection following cerebral ischemia in rats[J]. *Cell Transplant*, 2010, 19(9):1063–1071.
- [37] TENG Y, JIN H, NAN D, et al. In vivo evaluation of urokinase-loaded hollow nanogels for sonothrombolysis on suture embolization-induced acute ischemic stroke rat model[J]. *Bioact Mater*, 2018, 3(1):102–109.
- [38] STOLL G, BENDSZUS M. New approaches to neuroimaging of central nervous system inflammation[J]. *Curr Opin Neurol*, 2010, 23(3):282–286.
- [39] MARINA K, KYRIAKI T, CHANIOTAKIS NA. Dendrimers as tunable vectors of drug delivery systems and biomedical and ocular applications[J]. *Int J Nanomedicine*, 2016, 11:1–12.
- [40] QIAO Z, SHI X. Dendrimer-based molecular imaging contrast agents[J]. *Prog Polym Sci*, 2015, 44:1–27.

牙周炎治疗用原位凝胶的研究进展^Δ

黄永杰^{1,2*}, 马守栋^{2#}, 苗青², 李明春², 向卓²(1.青岛大学药学院, 山东青岛 266021; 2.解放军第401医院药剂科, 山东青岛 266071)

中图分类号 R781.4⁺2; R944 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)10-1430-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.10.33

摘要 目的:为牙周炎的治疗及其新药制剂的开发提供参考。方法:以“牙周炎”“原位凝胶”“Periodontitis”“In-situ gel”等为关键词,检索PubMed、中国知网等数据库收录的1990—2017年国内外发表的牙周炎治疗用原位凝胶研究文献,进行归纳和总结。结果与结论:共获得有效文献38篇。原位凝胶作为一种新型给药系统,具有缓释时间长、疗效好、毒副作用小、可提高患者用药依从性、可节省临床治疗时间等优点。牙周炎治疗用原位凝胶目前主要分为温度敏感型原位凝胶、原位有机凝胶和聚合物沉淀型原位凝胶3类。药用高分子材料科学的发展和运用,为原位凝胶的处方优化提供了更多的选择和丰富的物质基础,使得原位凝胶尤其是聚合物沉淀型原位凝胶成为未来牙周炎治疗的主要研究方向和热点之一。

关键词 牙周炎;原位凝胶;研究进展

牙周炎是由微生物引起的牙齿周围组织的慢性感染性疾病^[1],其关键特征包括牙周袋形成、结缔组织粘连损失、牙槽骨吸收和牙龈炎症,如果没有得到适当的治疗则易导致牙齿脱落^[2]。同时,牙周炎还是其他具有炎症反应的慢性疾病(如动脉粥样硬化和糖尿病)的合并症之一^[3];牙周炎症状严重时还可能导致本身已存在的全身性炎症反应加剧^[4]。针对该病,通过在牙周袋内实施传统的龈下刮治疗法,存在治疗不彻底、器械适应性不足等弊端^[5];采用全身性应用抗菌药物的传统系统疗法,则存在到达病灶的药物浓度低、全身副作用大等弊端。原位凝胶作为一种新型给药系统,能使药物与病灶充分接触,并能在局部维持较长时间的有效浓度^[6],还可减少系统性不良反应和细菌耐药性的产生^[7],从而提高

患者用药依从性和节省临床治疗时间,为牙周炎的治疗开辟了一条新的途径。近年来,随着材料科学的发展,出现了一大批可生物降解、生物相容性好、可缓慢释放药物的天然和合成高分子材料,由此也带动了用于牙周炎治疗的原位凝胶给药系统的研发。鉴于此,笔者以“牙周炎”“原位凝胶”“Periodontitis”“In-situ gel”等为关键词,检索PubMed、中国知网等数据库收录的1990—2017年国内外发表的牙周炎治疗用原位凝胶研究文献(共获得有效文献38篇),进行归纳和总结,以期为牙周炎的治疗及其新药制剂的开发提供参考。

1 原位凝胶概述

原位凝胶是指以溶液状态给药后,迅速在用药部位发生相转变,由液体转化为非化学交联半固体凝胶的一

- [41] LABIENIEC-WATALA M, WATALA C. PAMAM dendrimers: destined for success or doomed to fail? Plain and modified PAMAM dendrimers in the context of biomedical applications[J]. *J Pharm Sci*, 2015, 104(1): 2-14.
- [42] KIM ID, LIM CM, KIM JB, et al. Neuroprotection by biodegradable PAMAM ester (e-PAM-R)-mediated HMGB1 siRNA delivery in primary cortical cultures and in the postischemic brain[J]. *J Control Release*, 2010, 142(3): 422-430.
- [43] DOBROVOLSKAIA MA. Dendrimers effects on the immune system: insights into toxicity and therapeutic utility [J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(21): 3134-3141.
- [44] COSTA PM, BOURGOGNON M, WANG JT, et al. Func-

- tionalised carbon nanotubes: from intracellular uptake and cell-related toxicity to systemic brain delivery[J]. *J Control Release*, 2016, 241: 200-219.
- [45] ZHANG L, ALIZADEH D, BADIE B. Carbon nanotube uptake and toxicity in the brain[J]. *Methods Mol Biol*, 2010, 625: 55-65.
- [46] KIM CK, KIM T, CHOI IY, et al. Ceria nanoparticles that can protect against ischemic stroke[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2012, 51(44): 11039-11043.
- [47] PENG L, HE X, ZHANG P, et al. Comparative pulmonary toxicity of two ceria nanoparticles with the same primary size[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(4): 6072-6085.
- [48] HAO L, ZOU Z, TIAN H, et al. Stem cell-based therapies for ischemic stroke[J]. *Bio Med Res Int*, 2014: e468748.
- [49] LIU H, JABLONSKA A, LI Y, et al. Label-free CEST MRI detection of citicoline-liposome drug delivery in ischemic stroke[J]. *Theranostics*, 2016, 6(10): 1588-1600.

(收稿日期:2017-11-14 修回日期:2018-04-03)

(编辑:段思怡)

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81703768);济南军区后勤科研计划重大课题(No.CJN14J003)

* 硕士研究生。研究方向:缓控释制剂。电话:0532-51870386。E-mail:hyj_autumn@163.com

通信作者:教授。研究方向:缓控释制剂。电话:0532-51870386。E-mail:leima518@126.com