

本文引用:陈红丽,秦靖雯,南文滨,等. 多功能化乳酸-羟基乙酸共聚物纳米粒作为抗肿瘤药物载体研究进展[J]. 新乡医学院学报,2016,33(5):349-351,355.
DOI:10.7683/xyxyxb.2016.05.001.

【国家自然科学基金专题述评】

作者简介:陈红丽(1978-),女,河南安阳人,博士,副教授,研究方向:生物医用材料;E-mail:chenhlhl@126.com。

对其特殊的微环境或外加刺激因子做出响应而被激活,与肿瘤细胞相互作用而提高摄取率,进入肿瘤细胞后,对细胞内微环境做出进一步响应释放抗肿瘤药物。根据响应信号的不同,可将环境刺激响应性纳米药物载体分为 pH 响应、酶响应、还原响应及其他响应类型。

KE 等^[12-14]报道了基于 PLGA 微球的 pH 响应性智能药物传输系统,化学治疗药物阿霉素的释放依赖于 pH 值的变化,当该释药体系进入细胞的溶酶体后,在 pH 值为 5.0 时,药物迅速释放。这是由于“Warburg 效应”使肿瘤组织的 pH 值略低于正常组织,如实体瘤微环境的 pH 值为 6.5。当纳米药物进入肿瘤组织时,pH 敏感基团发生结构变化,对肿瘤微环境做出响应,当进一步摄取进入肿瘤细胞后,pH 更低的溶酶体 (pH 值为 4.5 ~ 5.0) 和内涵体 (pH 值为 5.0 ~ 5.5) 将使药物载体做出更大的响应,达到稳定靶向释放药物的目的。由于在肿瘤微环境 pH 值低于正常组织,因而该释药系统可以靶向酸性微环境的肿瘤组织,实现靶向释药。

1.3 双药输送功能 肿瘤细胞和血管内皮细胞始终相互共存,相互促进,抗肿瘤血管生成治疗与放射治疗或化学治疗联合可以同时靶向肿瘤血管内皮细胞和肿瘤细胞,具有协同抗肿瘤作用^[15]。美国麻省理工学院 SHILADITYA 等研制了针对肿瘤新生血管及肿瘤细胞的“纳米细胞”药物输送体系,该体系为双层载药系统,外层包载抗血管新生药物康普立停,内层为阿霉素-PLGA 纳米粒,该体系可以先后释放抗肿瘤血管药物及化学治疗药物,在体外及动物体内达到显著的抗肿瘤作用^[16]。

透明质酸修饰的 PLGA 纳米粒包载化学治疗药物多柔比星与依立替康,可以增强对化学治疗药物耐药的肿瘤干细胞的抑制作用,相对于简单 2 种药物的混合,此双药输送体系体内外均显示良好的抑瘤效果^[17]。这种双层或功能化的纳米粒从多方面控制肿瘤及营养供应,且实现了对多种药物的联合输送和控制释放,是目前紧密结合临床需求的缓控释制剂开发研究新方向^[18-20]。

2 基因治疗/化学治疗多功能

2.1 逆转耐药基因/化学治疗多功能 化学治疗是临床肿瘤治疗的一个重要手段,然而由于多数肿瘤很容易产生多药耐药 (multidrug resistance, MDR),因而多数患者常会因肿瘤细胞的 MDR 导致化学治疗无效而死亡。瘤产生 MDR 的主要原因是包括 mdrl 基因/P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 以及 MDR 相关蛋白 (multidrug resistance-associated protein, Mrp) 等多种转运蛋白过度表达,通过消耗三磷酸腺苷将化学治疗药物泵出细胞外,降低抗肿瘤药物的细

胞内浓度和效果。因此,逆转 MDR 是肿瘤研究中亟待解决的难题和化学治疗取得重大进展的关键。目前,基因逆转方法是逆转肿瘤 MDR 策略的一种主要手段,主要包括 RNA 干扰技术,即根据 MDR1 基因序列设计相应 RNA,通过 RNA 干扰 (RNA interference, RNAi) 技术沉默靶基因,从而降低肿瘤细胞对抗肿瘤药物的耐药指数,其中 RNAi 治疗是近几年发展的能使靶基因沉默的最具潜力的遗传治疗方法,将其应用于针对 MDR 的基因治疗与化学治疗的联合应用,会在很多肿瘤的临床治疗方面取得突破性进展^[21]。

PLGA 具有有效的细胞摄取、快速的溶酶体逃逸以及有助于药物在细胞内的持续释放等优点,使得 PLGA 纳米粒适合应用于传递微小 RNA (small interfering RNA, siRNA) 的载体。PLGA 纳米粒通过内吞作用进入细胞后,可以逃逸内溶酶体,然后在细胞质中慢慢释放负载物^[22]。但是,仅使用 PLGA 来制备纳米粒,只能得到较低的 siRNA 包裹率,如果在 PLGA 中加入聚亚乙基亚胺 (polyetherimide, PEI),就可以显著提高 siRNA 包裹率以及获得理想的 siRNA 释放速度,实现有效的基因沉默效应与治疗效果^[23-24]。2010 年, PATIL 等^[25]进一步报道了采用 PLGA 和 PEI 制备的纳米粒体系作为 P-gp 靶向的 siRNA 和紫杉醇的载体,该体系成功减小了肿瘤细胞对紫杉醇的耐药性,增强了化学治疗药物的作用。

PARK 等^[26]、XU 等^[27]报道了一种内层为 PLGA 微球、外层包裹聚乳酸的双层载体体系,同时包载了 p53 抑制蛋白质粒 DNA 和多柔比星化学治疗药物, DNA 首先释放,发挥逆转肿瘤细胞耐药的作用,接着化学治疗药物零级平稳释放,从而达到提高化学治疗药物抑制杀灭肿瘤细胞的作用。

2.2 其他 Survivin 基因是近年来新发现的一种抗凋亡蛋白, mPEG-PLGA 和多聚赖氨酸双层纳米粒包载了靶向 survivin 基因 siRNA 和化学治疗药物多柔比星和紫杉醇,可以促进化学治疗药物对小鼠皮肤黑色素瘤细胞的凋亡,增加其抑瘤作用^[28]。

3 诊断/治疗多功能

利用纳米载体结合抗癌药物和高准确度的癌症诊断探针,整合药物靶向运输、活体示踪、药物治疗和预后监测等功能于一体的多功能纳米体系将是未来研究和应用的趋势。这种同时肩负“侦察”和“攻击”2 种功能的纳米粒子,与常规方式相比可提高有效抵达肿瘤部位的药物量^[29-30]。

纳米材料应用于药物输送和成像的优势体现于其多功能性,通过在载体内包埋对比试剂,实现成像信号的放大,可以同时实现治疗和监测药物在体内

的作用位点及治疗效果。

例如加载 nutlin-3 α (Mdm2 抑制剂) 的 PLGA 纳米粒,表面修饰了上皮细胞黏附分子适配体和量子点,此种具有诊断功能的纳米粒对于上皮细胞黏附分子高表达的肿瘤,体外细胞实验和肿瘤动物实验中均具有良好的成像诊断功能^[31]。

纳米金拥有表面等离子体共振性质,有着特殊的辐射和非辐射特性,广泛应用于生物和生物医学领域,包括生物传感、生物医学成像、基因和药物输送、疾病检测、诊断和治疗。将纳米金包载于 PLGA 纳米粒,表面修饰脂质聚乙二醇衍生物,对于乳腺癌细胞(SUM-159)和多形性胶质母细胞瘤细胞(U87-MG)中曾现良好的光热性能,预测对皮下深层组织的癌细胞能同时起到成像诊断和光热治疗的双重作用^[32]。

4 结语

PLGA 纳米粒经过修饰,赋予其多种功能,可以扩大其应用范围,更好地用作抗肿瘤药物特别是基因、疫苗及抗原等某些特殊药物的载体。由于目前针对 PLGA 纳米粒修饰大都仅限于上述方面,国内外对于许多修饰的方法研究还处于探索研究阶段,有些机制研究得不太深入,尚未形成系统理论。主要还存在如下问题:(1)多功能化的纳米粒的粒径、降解特性、载药量、释药速率等与单一 PLGA 纳米粒的性质发生改变,还需要进一步研究;(2)将多种材料组合到纳米粒,是否会进一步提高纳米粒稳定性、靶向性还有待进一步临床研究考察;(3)多功能化的 PLGA 纳米体系对人体细胞、组织器官的影响以及安全性等基础问题还需深入探究。今后,随着研究的深入,多功能化 PLGA 纳米粒的应用机制将更加清晰。作者相信多功能化 PLGA 纳米粒作为抗肿瘤药物载体具有研究价值和广阔的应用前景。

参考文献:

[1] KAPOOR D N, BHATIA A, KAUR R, *et al.* PLGA: a unique polymer for drug delivery[J]. *Ther Deliv*, 2015, 6(1): 41-58.

[2] WALTERS A A, SOMAVARAPU S, RIITHO V, *et al.* Assessment of the enhancement of PLGA nanoparticle uptake by dendritic cells through the addition of natural receptor ligands and monoclonal antibody[J]. *Vaccine*, 2015, 33(48): 6588-6595.

[3] TIECCO M, CORTE L, ROSCINI L, *et al.* A novel, rapid and automated conductometric method to evaluate surfactant-cells interactions by means of critical micellar concentration analysis[J]. *Chem Bio Interact*, 2014, 218(7): 20-27.

[4] CHEN H L, WANG Y X, ZHOU P, *et al.* Chitosan surface modified PLGA nanoparticle: preparation, characterization, *in vitro* drug release behavior and cytotoxicity[J]. *Curr Nanosci*, 2014, 10(2): 255-262.

[5] 陈红丽,吕洁丽,晏杰,等.壳聚糖修饰的 PLGA 纳米粒作为蛋白多肽类药物载体的研究[J]. *功能材料*, 2011, 42(2): 202-205.

[6] LIU Y J, CHEN Z J, LIU C X, *et al.* Gadolinium-loaded polymeric nanoparticles modified with anti-VEGF as multifunctional MRI contrast agents for the diagnosis of liver cancer[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(22): 5167-5176.

[7] 李宗祥,孙平.转铁蛋白与 RGD 共修饰 PLGA 纳米粒的制备及其对黑色素瘤的靶向性研究[J]. *中国生化药物杂志*, 2014, 34(4): 19-21.

[8] 黄微,王平,王蔚,等.甘草次酸修饰 PEG-PLGA 纳米粒的制备及与肝癌细胞的亲和性[J]. *高等学校化学学报*, 2011, 32(2): 416-420.

[9] DHAR S, GU F X, LANGER R, *et al.* Targeted delivery of cisplatin to prostate cancer cells by aptamer functionalized Pt(IV) prodrug-PLGA-PEG nanoparticles[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(45): 17356-17361.

[10] 陈红丽,唐红波,杨文智,等.生物素化壳聚糖修饰的 PLGA 纳米粒的制备及表征[J]. *高等学校化学学报*, 2010, 31(8): 1682-1687.

[11] CHEN H L, XIE L Q, QIN J W, *et al.* Surface modification of PLGA nanoparticles with biotinylated chitosan for the sustained *in vitro* release and the enhanced cytotoxicity of epirubicin[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2016, 138: 1-9.

[12] KE C J, LIN Y J, HU Y C, *et al.* Multidrug release based on microneedle arrays filled with pH-responsive PLGA hollow microspheres[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(20): 5156-5165.

[13] KE C J, SU T Y, CHEN H L, *et al.* Smart multifunctional hollow microspheres for the quick release of drugs in intracellular lysosomal compartments[J]. *Angew Chem*, 2011, 50(35): 8086-8089.

[14] KE C J, CHIANG W L, LIAO Z X, *et al.* Real-time visualization of pH-responsive PLGA hollow particles containing a gas-generating agent targeted for acidic organelles for overcoming multi-drug resistance[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(1): 1-10.

[15] SHILADITYA S, DAVID E, ISHAN C, *et al.* Temporal targeting of tumour cells and neovasculature with a nanoscale delivery system[J]. *Nature*, 2005, 436(7050): 568-572.

[16] DAVIS M E, CHEN Z G, SHIN D M, *et al.* Nanoparticle therapeutics: an emerging treatment modality for cancer[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7(9): 771-782.

[17] WANG H, AGARWAL P, ZHAO S, *et al.* Hyaluronic acid-decorated dual responsive nanoparticles of Pluronic F127, PLGA, and chitosan for targeted co-delivery of doxorubicin and irinotecan to eliminate cancer stem-like cells[J]. *Biomaterials*, 2015, 72: 74-89.

[18] HE Y Y, ZHANG Y, XIAO Y, *et al.* Dual-response nanocarrier based on graft copolymers with hydrazone bond linkages for improved drug delivery[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2010, 80(2): 145-154.

[19] DING G B, YI G, LV Y Y, *et al.* A double-targeted magnetic nanocarrier with potential application in hydrophobic drug delivery[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2012, 91: 68-76.

[20] SHEN J M, GAO F Y, YIN T, *et al.* cRGD-functionalized polymeric magnetic nanoparticles as a dual-drug delivery system for safe targeted cancer therapy[J]. *Pharmacol Res*, 2013, 70(1): 102-115.

特定基因沉默的效果;目前 RNAi 技术已广泛应用于生物工程学、医学及药学研究等众多领域中,为临床众多包括食管癌在内的恶性肿瘤患者开辟了靶向基因治疗的新路径。

本研究中利用靶向 survivin 基因的真核表达质粒 pRNAT-siRNA-survivin 成功转染食管癌 Eca-109 细胞,结果显示,干扰组细胞 survivin 蛋白表达水平显著低于阴性对照组和空白对照组,镜下观察显示裸鼠移植瘤模型构建成功,干扰组裸鼠平均瘤结节质量显著低于阴性对照组和空白对照组,说明沉默 survivin 基因表达能抑制体内肿瘤细胞增殖,延缓肿瘤组织的生长;移植瘤细胞 AI 检测显示,干扰组裸鼠移植瘤细胞 AI 明显高于阴性对照组和空白对照组,说明干扰 survivin 基因表达能诱导食管癌 Eca-109 细胞的体内凋亡,与 survivin 基因的重要抗凋亡作用相一致。

综上所述,本研究证实了靶向 survivin 的 siRNA 能特异性沉默 survivin 基因表达,诱导细胞凋亡,进而抑制人食管癌 Eca-109 细胞的体内增殖,为临床食管癌患者的靶向基因治疗提供了新思路。

参考文献:

[1] 孟祥丽,李伟伟,崔艳慧,等. 二甲双胍对顺铂治疗食管鳞癌的

增敏作用[J]. 新乡医学院学报,2014,31(4):253-255.

[2] 张朝霞,刘子勤,陈燕飞,等. 小分子干扰 RNA 对肝癌细胞株 MHCC-97H 增殖和凋亡及 Survivin 表达的影响[J]. 中华实用儿科临床杂志,2015,30(9):707-710.

[3] ENDO T, ABE S, SEIDLAR H B, et al. Expression of IAP family proteins in colon cancers from patients with different age groups [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2004, 53(9):770-776.

[4] ALTIERI D C. Survivin, cancer networks and pathway-directed drug discovery [J]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(1):61-70.

[5] 胡梦泽,师晓东,王天有,等. 小干扰 RNA 沉默 survivin 基因表达对肿瘤细胞 A549、Hela S3 和 K562 的影响及小干扰 RNA 序列的筛选[J]. 中华实用儿科临床杂志,2014,29(3):194-198.

[6] 杨丹,余德立,余资江. 复方五花血藤对鼠视网膜缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 眼科新进展,2014,34(8):713-717.

[7] YANG L, ZHU H J, LIU D X, et al. Aspirin suppresses growth of human gastric carcinoma cell by inhibiting survivin expression[J]. *J Biomed Res*, 2011, 25(4):246-253.

[8] BONGIOVANNI L, D'ANDREA A, ROMANUCCI M, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition: immunohistochemical investigation of related molecules in canine cutaneous epithelial tumours[J]. *Vet Dermatol*, 2013, 24(1):195-203.

[9] HAFEEZ B B, ZHONG W, FISCHER J W, et al. Plumbagin, a medicinal plant (Plumbago zeylanica)-derived 1,4-naphthoquinone, inhibits growth and metastasis of human prostate cancer PC-3M-luciferase cells in an orthotopic xenograft mouse model[J]. *Mol Oncol*, 2013, 7(3):428-439.

(本文编辑:李胜利 英文编辑:杨 博)

(上接第 351 页)

[21] VERMA R K, YU W, SINGH S P, et al. Anthothecol-encapsulated PLGA nanoparticles inhibit pancreatic cancer stem cell growth by modulating sonic hedgehog pathway[J]. *Nanomedicine*, 2015, 11(8):2061-2070.

[22] DAS J, DAS S, PAUL A, et al. Assessment of drug delivery and anticancer potentials of nanoparticles-loaded siRNA targeting STAT3 in lung cancer, *in vitro* and *in vivo*[J]. *Toxicol Lett*, 2014, 225(3):454-466.

[23] GONÇALVES C, BERCHEL M, GOSSELIN M P, et al. Lipopolyplexes comprising imidazole/imidazolium lipophosphoramidate, histidinylated polyethyleneimine and siRNA as efficient formulation for siRNA transfection[J]. *Int J Pharm*, 2014, 406(1/2):264-272.

[24] JEON S Y, PARK J S, YANG H N, et al. Co-delivery of SOX9 genes and anti-Cbfa-1 siRNA coated onto PLGA nanoparticles for chondrogenesis of human MSCs[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(17):4413-4423.

[25] PATIL Y B, SWAMINATHAN S K, SADHUKHA T, et al. The use of nanoparticle-mediated targeted gene silencing and drug delivery to overcome tumor drug resistance [J]. *Biomaterials*, 2010, 31(2):358-365.

[26] PARK J S, YANG H N, JEON S Y, et al. The use of anti-COX2 siRNA coated onto PLGA nanoparticles loading dexamethasone in the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Biomaterials*, 2012, 33

(33):8600-8612.

[27] XU Q, XIA Y, WANG C H, et al. Monodisperse double-walled microspheres loaded with chitosan-p53 nanoparticles and doxorubicin for combined gene therapy and chemotherapy[J]. *J Control Release*, 2012, 163(2):130-135.

[28] WANG H, WU Y, ZHAO R, et al. Engineering the assemblies of biomaterial nanocarriers for delivery of multiple theranostic agents with enhanced antitumor efficacy[J]. *Adv Mater*, 2013, 25(11):1616-1622.

[29] 郑明彬,赵鹏飞,罗震宇,等. 纳米技术在癌症诊疗一体化中的应用[J]. 科学通报,2014,59(31):3009-3024.

[30] FANG K, SONG L, GU Z, et al. Magnetic field activated drug release system based on magnetic PLGA microspheres for chemothermal therapy[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2015, 136:712-720.

[31] DAS M, DUAN W, SAHOO S K. Multifunctional nanoparticle-EpCAM aptamer bioconjugates: a paradigm for targeted drug delivery and imaging in cancer therapy[J]. *Nanomedicine*, 2015, 11(2):379-389.

[32] CARMEN I, ANTONIO C, ANNALISA P, et al. Enhancing photothermal cancer therapy by clustering gold nanoparticles into spherical polymeric nanoconstructs [J]. *Optics Lasers Engineering*, 2016, 76(1):74-81.

(本文编辑:孟 月)