

## 长循环脂质体的研究进展

曹纯洁(上海市武警医院药剂科,上海 201103)

**摘要** 从长循环脂质体的分类、作用机制和新进展等几个方面概述了国内外脂质体的研究现状、研究思路和发展趋势。着重介绍长循环纳米脂质体、热敏长循环脂质体、磁性长循环脂质体、阳离子长循环脂质体,并对长循环脂质体今后发展的可行性进行了探讨。

**关键词** 长循环脂质体;纳米脂质体;热敏脂质体;磁性脂质体;阳离子脂质体

**中图分类号:**R944.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1006-0111(2005)-0001-03

脂质体(liposome)是磷脂依靠疏水缔合作用在水中自发形成的一种分子有序组合体,为多层囊泡结构,每层均为类脂双分子膜,层间和脂质体内核为水相,双分子膜间为油相,膜厚度约为4nm。脂质体之所以引起人们的极大兴趣,因为其粒子大小处于纳米级的介观范围,有许多独特的物理、化学性质,而且它是由磷脂在水中自发形成,制备工艺简单,在人体内具有无毒、无免疫原性、可降解、缓释等特点,所载药物广泛,并减少所需药量,增强其体内稳定性和药理作用,降低毒副作用,使药物具有被动靶向性特征,还可制成免疫脂质体实现主动靶向性。然而由卵磷脂(PC)和胆固醇(Chol)等组成的传统脂质体是热力学不稳定体系,在体内外的弱稳定性限制了它的使用,极大影响其作为药物载体的应用<sup>[1]</sup>。

脂质体在血液中的稳定性是发挥药物载体作用的关键。血液中有多种破坏因素:高密度脂蛋白(HDL)是破坏脂质体的主要成分,载脂蛋白A-1(apoA-1)易从HDL上脱落并与脂质体磷脂结合,且HDL和脂质体易发生apoA-1与磷脂的互换,脂质体膜形成孔洞;同时脂质体在血液中激活补体系统,最终形成攻膜复合体,脂质体膜出现亲水性通道,引起药物渗漏和水、电解质的大量进入,最终渗透裂解脂质体;血清白蛋白与脂质体磷脂结合形成复合物,降低其稳定性;血液中的磷脂酶可水解磷脂,该反应强弱由磷脂结构决定;脂质体进入循环系统后,未经修饰的脂质体大部分运转至肝脏和脾脏等单核吞噬细胞系统(MPS)丰富的部位,少量被肺、骨髓及肾摄取;肝细胞膜受体对直接暴露于表面的磷脂负电基进行识别,因而脂质体首先被肝细胞吞噬。这些因素综合使传统脂质体的半衰期仅十几分钟。

因而进入20世纪80年代后,出现了一种新型

脂质体——仿红细胞脂质体,延长了脂质体在血液循环中的滞留半衰期。虽然仿红细胞脂质体具有较长的半衰期,但由于神经节苷脂价格昂贵,合成和提取都较困难,因此人们开始寻找其他途径来制备长循环脂质体。

### 1 长循环脂质体的分类

现阶段的长循环脂质体有两类:含神经节苷脂(GM-1)的仿红细胞脂质体和聚乙二醇衍生物修饰的PEGs脂质体。GM-1增强膜刚性,降低血液成分破坏,减少MPS的摄取,脂质体在血液中的滞留量与被MPS摄取量的比值高于传统脂质体几十倍<sup>[2]</sup>,但GM-1难以大量获得,具有一定的免疫毒性。1990年Blume等研制出PEGs脂质体,该脂质体表面含聚乙二醇-二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺衍生物(PEG-DSPE)。PEG-DSPE是两亲线型聚合物,它们在脂质体表面交错覆盖成致密的构象云,形成较厚的立体位阻层,阻碍了MPS的作用(因此又称为立体稳定脂质体,S-liposome)。而且PEG-DSPE有很长的极性基团,增强脂质体的溶剂化作用,有效阻止其表面的调理作用,降低MPS对脂质体的亲和力<sup>[3]</sup>。正是PEGs脂质体使Doxil(盐酸多柔比星脂质体)上市成为可能。

### 2 长循环脂质体的作用机制

长循环脂质体由于含有亲水基团而能阻止血液中许多不同组分特别是调理素与其结合,从而降低与单核吞噬细胞系统(MPS)的亲和力,可在循环系统中稳定存在并使半衰期延长,增加肿瘤组织对它的摄取。还由于癌增长部位及感染、炎症部位病变引起毛细血管的通透性增加,含有药物的长循环脂质体能增加药物在这些部位的聚集量;又由于脂质体药物的缓释直接作用于病变部位,增强了治疗效果。此种增加药物的治疗指数的机制称为“被动靶

**作者简介:**曹纯洁(1975-),男,汉族,硕士,药师。

E-mail:mrzou@sina.com

向”。长循环脂质体的被动靶向作用已在许多动物模型上进行了研究。如小鼠结肠癌、乳腺癌、淋巴瘤以及人类癌症模型等,并验证了其体内靶向作用。如有人用实验表明,阿霉素的长循环脂质体比游离阿霉素静注后在肿瘤组织中的药物浓度增加了4~16倍。又如,由于人体免疫缺乏病毒(HIV)引起的卡巴氏瘤(KS),其癌变部位的血管通透性显著增加,长循环脂质体可将高于正常皮肤5~11倍的阿霉素输送到KS部位,其总体有效率高于80%,而且可降低阿霉素的心毒性等毒副作用。

PEG化脂质体延长血循环时间的机制目前还不完全清楚,初步认为有以下两种因素:①立体位阻假说:PEG-PE是一线性聚合物,其在脂质体表面呈部分延展的构象。有人指出,PEG5000能产生约2nm厚度的立体位阻层,也有人估计PEG1900能产生6nm厚度的立体位阻层。这一立体位阻层犹如一把“刷子”,将靠近的大分子或脂蛋白复合物推离脂质体,从而减弱血中各种成分的作用,特别是血浆蛋白的调理作用以及随后的RES摄取作用,同时脂蛋白的交换、磷脂酶的水解等均受到有效抑制。②提高膜表面亲水性:PEG-PE有很长的极性基团,能提高脂质体表面的亲水性,从而提高了MPS对其吸收破坏作用的能垒,有效组织了脂质体表面与血白蛋白的调理作用,并降低了脂质体的MPS的亲合作用。一般认为,立体位阻和提高膜表面的亲水性两个因素同时存在,共同作用,使PEG化脂质体成为一种长效脂质体。

### 3 新型长循环脂质体

**3.1 长循环纳米脂质体** 粒径控制在100nm左右并用亲水性材料如聚乙二醇进行表面修饰的纳米脂质体在静脉注射后兼具长循环(long-circulation)和隐形(stealthy)或立体稳定(stereo-stable)的特点,对减少肝脏巨噬细胞对药物的吞噬、提高药物靶向性、阻碍血液蛋白质成分与磷脂等的结合、延长体内循环时间等具有重要作用。

**3.2 长循环磁性脂质体** 磁性脂质体的技术,就是把一些对人体无害的极微小的氧化铁颗粒(约20nm)随同药物一道嵌入脂质体中,病人服用药物时在病灶区附近放置一块磁铁,通过磁铁和氧化铁的磁力作用把药物吸引到病灶区进行“精确制导”式的治疗,既提高了疗效,也可大大减轻药物对其他器官的损害。国内有报道研究了抗癌中药紫杉醇长循环磁性脂质体。

**3.3 长循环阳离子脂质体** 阳离子脂质体介导转染进入真核细胞的方法是近年来发展起来的一种最

具创新性的、高效的转染技术。阳离子脂质成分由带正电荷的亲水极性头联接亲脂基团所组成,即阳离子脂质体的表面带正电荷,能被核酸中带负电荷的磷酸根所吸附形成脂质体核酸复合物,也能被带负电荷的细胞表面吸附,这样通过阳离子脂质体的介导,可以把核酸物质结合到细胞膜上。用作长循环脂质体的脂质材料主要集中在PEG-脂质复合物中,其中以PEG-PE(磷脂酰乙醇胺的聚乙二醇衍生物)、PEG-DSPE(二硬脂酰磷脂酰乙醇胺的聚乙二醇衍生物)最为常见。较新的研究报告指出,在阳离子脂质体中应用PEG-PE后,得到修饰后的脂质体,显著提高了脂质体在体内的稳定性,增加了寡核苷酸的体内转染效率<sup>[4]</sup>。

**3.4 长循环热敏脂质体** 热敏脂质体又称温度敏感脂质体,是指在高于生理温度的条件下有效地释放药物到靶部位的脂质体。构建脂质体的磷脂都有特定的相变温度,在低于相变温度时,脂质体保持稳定;达到相变温度时,磷脂分子由原来排列紧密的全反式构象变为结构疏松的歪扭构象,膜的流动性和通透性增加,包封的药物释放速度增大。选择相变温度高的磷脂即可构建热敏脂质体,使其对于肿瘤等疾病的治疗效果显著增强。迄今为止,热敏脂质体已被尝试用于大分子物质、抗生素以及抗肿瘤药物的载体,其中作为抗肿瘤药物载体的研究较为深入。热敏脂质体实现了药物在病变部位的靶向释放,但仍存在注入体内后,易被网状内皮系统摄取的问题。Maruyama K<sup>[5]</sup>将神经节苷脂嵌在阿霉素热敏脂质体表面,制备了阿霉素长循环热敏脂质体,明显增加了药物的血循环时间。

### 4 结语

综上所述,长循环脂质体近十几年来的研究已从单纯的长循环脂质体向多功能长循环脂质体<sup>[5-7]</sup>如:长循环纳米脂质体、热敏长循环脂质体、磁性长循环脂质体、阳离子长循环脂质体等的方向发展,使原来阻碍其实际应用的稳定性、长效性、导向性、包封率等问题通过大量新工艺、新技术及复合新材料、新载体的实验研究获得了不同程度解决,又可获得专属性长循环脂质体。

国内开展长循环脂质体的研究也只是近几年兴起,专属性更强的循环脂质体必将引起人们的更大兴趣和关注。脂质体长循环化赋予了脂质体与众不同的特性,使脂质体的研究和应用进入了一个全新的阶段,随着研究的深入,进一步完善长循环脂质体的各项性能,必将产生更为适合临床应用的产品。

参考文献:

[1] Roux E, Stomp R, Giasson S, *et al.* Steric stabilization of liposomes by pH-responsive N-isopropylacrylamide copolymer [J]. *J Pharm Sci*, 2002, 91(8):1795.  
 [2] Bakker-Woudenberg IA. Long-circulating sterically stabilized liposomes as carriers of agents for treatment of infection or for imaging infectious foci [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2002, 19(4):299.  
 [3] Crommelin DJA. Liposomes as carriers for drugs and antigens; approaches to preserve their long term stability [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 1994, 20(4):547.  
 [4] Awasthi VD, Garcia D, Goins BA, *et al.* Circulation and biodistribution profiles of long-circulating PEG-liposomes of various sizes

in rabbits [J]. *Int J Pharm*, 2003, 253(1-2):121.  
 [5] Senior J. Influence of surface hydrophilicity of liposomes on their interaction with plasma protein and clearance from the circulation: studies with poly(ethylene glycol)-coated vesicle [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1991, 1062(2):142.  
 [6] Meyer O, Kirpotin K, Hong K, *et al.* Cationic liposome coated with polyethylene glycol as carriers for oligonucleotides [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(25):15621.  
 [7] Maruyama K, Unezaki S, Takahashi N, *et al.* Enhanced delivery of doxorubicin into tumor by long-circulating thermo sensitive liposomes and local hyperthermia [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1993, 1149:209.

收稿日期:2004-02-24

## 抑郁症及抗抑郁天然药物研究进展

韩迎辰 (济南军区联勤部卫生部, 山东 济南 250022)

**摘要** 简要介绍了抑郁症的概念、危害及其可能的发病机制, 并主要针对国内外天然抗抑郁剂的研究现状进行综述, 以期寻找和开发更理想的天然抗抑郁剂提供依据。

**关键词** 抑郁症; 发病机制; 抗抑郁剂; 药物治疗

**中图分类号:** R93      **文献标识码:** A      **文章编号:** 1006-0111(2005)-0003-03

### 1 抑郁症及其发病机制

抑郁症 (depression), 通常指的是情绪障碍, 是一种以心境低落为主要特征的综合征, 通常表现为长时间情绪低落或悲痛欲绝, 对日常生活丧失兴趣, 精神萎靡不振, 食欲减退, 严重者甚至会出现自杀等极端自残的念头。随着多种应激因素的加剧, 抑郁症已成为现代社会的常见病、高发病, 其发病率正在快速攀升, 预计到 2005 年, 抑郁症发病率将达到全球人口总数的 10%。据最新资料显示, 在我国精神障碍在疾病总负担中的排名已经跃居首位, 而上海的抑郁症患者已占总人口 5% 以上。在北美地区和欧盟各国, 抑郁症可造成每年高达 1500 亿美元的损失! 同时, 抑郁症患者的自杀率高达 15%。也就是说, 抑郁症既可以影响人们的工作、生活, 又可危及病人的生命。但是由于认识不足, 绝大部分的抑郁症患者没有得到正确的诊断治疗。因此增强对抑郁症的认识, 加强抗抑郁药的研究, 保证社会健康发展有着十分重要的意义, 并将产生较大的经济效益和社会效益。

直到现在抑郁症的发病机制尚不明确, 影响较大的几个学说主要有<sup>[1-5]</sup>: ①单胺类神经递质缺乏假说, 认为抑郁症主要是患者脑内单胺类神经递质缺乏或相对缺乏所致, 尤其是去甲肾上腺素 (NE) 或 5-羟色胺 (5-HT) 的缺乏; ②下丘脑-垂体-肾上

腺轴 (HPA) 负反馈失调假说, 认为内分泌系统功能异常在抑郁症的发生中起着非常重要的作用; ③细胞分子机制, 认为长期神经递质的异常改变, 会引起受体功能的适应性改变, 同时还会累及受体后信号转导功能甚至影响基因转录过程; 在细胞水平上, 长期、慢性应激可引发垂体、肾上腺的肥大, 使海马受体密度下调和海马炎症反应, 导致细胞死亡, 这也可能是抑郁症的发病机制。④其他: 有学者认为, 一些内分泌激素, 如甲状腺素、雌激素和一些细胞因子, 如白介素、干扰素、肿瘤坏死因子等, 多巴胺、神经肽、P 物质以及兴奋性氨基酸和抑制性氨基酸、遗传基因、免疫系统都可能与抑郁症的发病有关。

### 2 化学及天然抗抑郁剂研究现状

**2.1 化学抗抑郁剂** 目前临床上用于治疗抑郁症的化学药物主要分为以下几类<sup>[6]</sup>: 三环类抑郁剂 (tricyclines, TCAs) 如丙咪嗪、去甲丙咪嗪、阿米替林等; 单胺氧化酶抑制剂 (monoamine oxidase inhibitors, MAOIs) 如苯乙肼、吗氯贝胺、氯洁灵等; 单胺重吸收抑制剂如 5-HT、NE 再摄取抑制剂 (SNRIs) 文拉法新、选择性 NE 重吸收抑制剂 (NARIs) 马普替林、选择性 5-HT 重吸收抑制剂 (SSRIs) 氟西汀、舍曲林、帕罗西汀等; 四环类抗抑郁剂如米安舍林、三唑酮等; 其他类型的抗抑郁剂如苯基哌嗪衍生物奈