

纳米药物

任红轩 万菲 窦凯飞

(国家纳米科学中心 100190)

纳米生物学是纳米技术在生物学中的应用,也是二者的有机结合,包括纳米科技推动生命科学的发展、纳米药物与药物载体技术、疾病诊断的纳米材料与技术、以医学应用为目标的纳米材料与纳米器件、生命科学研究中的纳米表征技术、再生医学中的多肽分子自组装技术、纳米材料对健康和影响及分析评价等。纳米药物是其中一个重要的分支,主要包括纳米化载体药物和纳米晶药物。

纳米药物具有颗粒小、比表面积大、表面反应活性高、活性中心多、吸附能力强等特性,在保证药效的前提下,能够减少用药量,减轻或消除毒副作用。例如,纳米药物可以制成缓释剂型,改变药物在体内的半衰期(药物半衰期一般可称作生物半衰期或者是生物半衰期,指的是血液中药物浓度或者是体内药物量减低到二分之一所花费的时间),延长药物的作用时间;也可以制成导向药物,作为“生物导弹”达到靶向输药至特定组织、器官的目的。因此,纳米药物已成为医药研究领域的新热点。鉴于纳米药物的优良特性和巨大的市场前景,美国、日本、德国等发达国家都斥巨资进行研发,目前已经推出了多种经食品药品监督管理局批准的纳米药物。

一、纳米材料特性及作为药物载体的优势

临床上,药物治疗的一个关键就是如何把药物定向输送到病变细胞而又不损伤正常细胞,所以理想的药物载体应具备以下性质:①具有较高的载药量;②具有较高的包封比率;③有适宜的制备及提纯方法;④载体材料可生物降解,载体及其生物降

解产物毒性较低或没有毒性,并且容易被代谢掉;⑤具有适当的粒径与粒形;⑥具有较长的体内循环时间。为此,针对药物载体的研究和发展重点:如何应用药物载体与靶向技术使普通药物获得靶向性、缓释性等特性,延长药物在体内的存留时间,减少给药次数和毒性反应,提高疗效。纳米材料的一些特性,使它成为理想的药物载体之一。

纳米材料具有微米材料所没有的一些新的理化特性,正是这些特性,使其在药物和基因输送方面有许多优越性:①纳米材料具有比表面积巨大的特点,可以加工成多孔结构,能携带多种化学药物。吸附药物或包裹药物后,就使药物具有缓释的特性,许多半衰期短的药物制备成缓释药物后,可以大大延长药物作用时间,避免每天多次重复给药。②由于纳米材料的缓释特性,可在保证有效药物浓度的前提下,减少给药剂量,减少药物的毒副作用。③纳米材料易于进行修饰,可以将具有靶向性的基团,如特定的抗原、抗体等修饰到纳米材料的表面,就可以进行靶向给药,更加准确地将药物输送到目标组织或器官,减少药物对人体其他部位的不良反应。④纳米材料可能具有不同的膜转运机制,载药纳米粒可增加药物对生物膜的透过性,有利于药物透皮吸收与在细胞内药物发挥作用,可以利用这种机制形成新的给药方式。⑤选择不与胃蛋白酶等消化酶发生反应的纳米材料作为药物载体,可以尽可能降低药物与胃蛋白酶等消化酶接触的机会,解决口服易水解药物的给药途径问题。⑥由于部分纳米材料具有能够突破血脑屏障等特殊生物屏障的能力,可用于制造突破这些特殊生物屏障的药物,实现某些特殊疾病的针对性治疗。

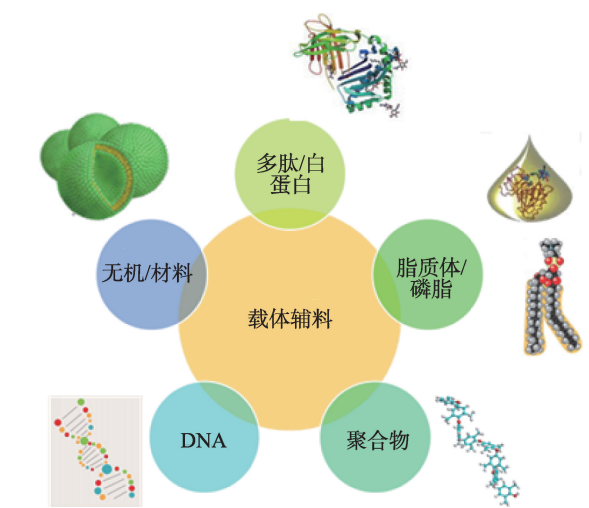


图1 常见纳米药物载体

二、纳米化载体药物

纳米化载体药物是利用纳米材料作为载体开发出的药物递送系统。药物载体在体内运输的过程中,可以起到保护药物的作用,如果装配上识别病变部位的探针,可以定向输送到需要药物治疗的部位,类似导弹的制导部,可以实现指哪打哪,进而降低在正常组织器官中的药物浓度,降低药物的毒副作用,同时在需要药物治疗的部位增加浓度,提高疗效。目前常见的纳米药物载体与靶向技术包含了脂质体药物载体(主要由磷脂为膜材料及附加剂构成,其成分既是形成脂质体双分子层的基础物质,也具有极为重要的生理功能);磁靶向纳米药物载体,可获得核-壳型、反核-壳型、夹心型和镶嵌型四种类型复合磁性纳米粒子;介孔纳米颗粒药物载体,具有可调的纳米尺度孔径、高比表面积和比孔容、丰富的化学官能团,以及良好的生物相容性和可降解性,实现对不同药物的负载和控制释放;纳米智能多肽药物载体结合靶向给药和智能释药优点,用纳米技术实现根据用药环境的变化定点给药;DNA 药物载体可以装载药物,结合靶向定位和识别功能,实现治疗的目的。

1. 脂质体载体药物

脂质体是一种定向药物载体,由双分子层组成,主要由磷脂为膜材及附加剂构成,其成分不但是形成脂质体双分子层的基础物质,而且本身也具

有极为重要的生理功能。应用脂质体包裹的化疗药物,能显著减轻药物的毒副作用,从几种途径提高化疗药物的疗效指数;脂质体可连接单克隆抗体,借助于抗原与抗体的特异反应,将载药脂质体定向送入;此外,将基因载入脂质体中,利用脂质体特殊的运载功能,可实现基因修补。脂质体或微胶囊作为药物载体可增加药物的水溶性,使药物获得靶向性,用于缓释抗肿瘤药物,可以延长药物在肿瘤内的存留时间,减少给药次数和毒性反应,延长了患肿瘤患者的存活时间。

例如,柔红霉素脂质体,商品名为 DaunoXome,其粒径约为 50~60 nm。由于其粒度小,进入血液循环后不易被网状内皮系统的吞噬细胞所识别,从而能在血液循环中滞留比较长的时间,同时由于分布性能的改变,该药物制剂没有明显的心脏毒性。

2. 磁靶向纳米载体药物

磁性纳米粒子中,以磁性氧化铁纳米粒子的应用最为广泛。磁性纳米粒子具有较高的表面能,在溶液中有强烈的聚集倾向,使其应用受限。在生物和医药领域,特别要求磁性纳米粒子有很好的稳定性、生物相容性和生物可降解性,因此,必须对其进行表面修饰以赋予其良好的水溶性和生物相容性。采用无机材料修饰磁性纳米粒子,可获得具有明显核壳结构的复合粒子,赋予其优异的物理化学性质。通过原位法和合成后包覆法,使用有机高分子修饰的磁性纳米粒子可形成核-壳型、反核-壳型、夹心型和镶嵌型四种类型复合磁性纳米粒子,以满足不同的医学使用要求。

例如,纳米粒中加入磁性物质,通过外加磁场对其导向定位,对于浅表部位病灶具有一定的可行性。在影像学诊断中,纳米氧化铁在病灶与正常组织的磁共振图像上,会有较大的对比。在体外交变磁场作用下,纳米磁靶向药物载体产生磁滞、Neel 松弛或诱导涡流等物理现象,使导入癌灶局部的磁粒产热,磁材的热传导到肿瘤细胞,达到一定温度后,能引起肿瘤细胞死亡。目前,应用于磁性热疗的磁靶向药物载体主要有磁性纳米粒和磁性脂质体。将载阿霉

素磁性脂质体与游离阿霉素分别静脉注入右后肢荷骨肉瘤叙利亚仓鼠体内,把一块永久磁铁(0.14T)种植到实体瘤内。结果,阿霉素磁性脂质体组肿瘤组织中药物浓度为游离阿霉素组药物浓度的4倍。

3. 介孔纳米载体药物

介孔纳米生物材料以其灵活的合成方法、可调的纳米尺度孔径、独特的介孔结构、高比表面积和比孔容、丰富的化学官能团、易于表面功能化、以及良好的生物相容性和可降解性,在生物医学方面特别是作为多功能药物输送载体装载各种化学药物、生物大分子、基因,以及作为多功能诊治平台复合磁性、荧光等性能方面受到越来越多的关注,是目前国际纳米生物医药领域研究的重点之一。其中,介孔 SiO_2 纳米粒子的研究尤为活跃。选择性地对介孔 SiO_2 纳米粒子表面进行功能化修饰,可实现对不同药物的负载和控制释放。

4. 多肽/蛋白载体药物

纳米智能药物载体的制备是纳米生物技术的一个分支,智能纳米药物载体就是在靶向给药的基础上,设计合成缓释药包膜,采用纳米技术制备纳米药物粒子,结合靶向给药和智能释药优点,用纳米技术完成制备智能纳米缓释药的目的。即除了能定点给药之外,还能根据用药环境的变化,自我调整自动给药。

例如,2005年上市的蛋白结合紫杉醇纳米粒注射混悬液是把活性成分紫杉醇和只有百分之一红细胞大小的纳米白蛋白颗粒结合在一起,从而避免了各种溶解可能性,是第一个非溶解纳米白蛋白结合化疗药物,可以有效的利用白蛋白传输药物,使其通过肿瘤新生血管内皮细胞壁。比起原先的紫杉醇剂型,其作用时间更长,疗效增加近100%,副作用得到大幅度改善,可用于转移性乳腺癌联合化疗失败后或辅助化疗6个月内复发的乳腺癌的治疗。

5. DNA 载体药物

DNA的链段间距为0.4~2纳米之间,它不仅是遗传物质,也是天然的纳米材料。形状有点像我们

吃的麻花,由两条链螺旋状扭曲。病毒尺寸在数百纳米,上面布满狼牙棒状的结构,是它能够快速传播的结构因素。科学家也会利用它做纳米药物的载体,实现特殊药物的靶向功能。

例如,利用DNA折纸术构建智能化的分子机器,通过自组装将“货物”凝血酶包裹在分子机器的内部空腔,使其与外界底物隔绝而处于非活性状态;分子机器两端装载有“雷达”核酸适配体,提供靶向识别和定位功能;当DNA纳米机器人到达肿瘤血管时,纳米机器上的“锁”识别特异标志物而发生结构变化,使得“锁”被打开,整个纳米机器由管状结构变为平面结构,暴露出内部装载的“货物”进而实现诱导栓塞的功能。研究结果显示,这种DNA纳米机器人可以实现凝血酶在活体内的精准运输和定点栓塞,对于包括乳腺原位肿瘤、黑色素瘤、卵巢皮下移植瘤和原发性肺部肿瘤在内的多种肿瘤都有良好的治疗效果。由于DNA纳米机器人可以实现精确的肿瘤定位,整个体系有效用量很低;同时DNA纳米机器人还有极好的识别响应功能,仅在肿瘤血管标志物存在时才启动活化凝血酶。这些性质保证了装载有凝血酶的DNA纳米机器人具有极高的特异性,在小鼠模型和迷你猪模型上都表现出良好的安全性。

6. 高分子纳米载体药物

可降解性高分子纳米药物已成为目前恶性肿瘤诊断与治疗研究中的主流,研究和发明中超过60%的药物采用可降解性高分子生物材料作为载体,如聚丙交酯(PLA)、聚己交酯(PGA)、聚己内脂(PCL)、PMMA、聚苯乙烯(PS)、纤维素、纤维素-聚乙烯、聚羟基丙酸酯、明胶以及它们之间的共聚物。这类材料最突出的特点是生物降解性和生物相容性。通过成分控制和结构设计,生物降解的速率可以控制,部分聚丙交酯、聚己交酯、聚己内脂、明胶及它们共聚物可降解成细胞正常代谢物质——水和二氧化碳。

例如,和其他的化疗药物相同,阿霉素在发挥它的治疗作用的同时,具有很强的毒性。通过将具

有活性的阿霉素分子包裹进羟甲基聚乙二醇的发丝状长链修饰的脂质体内,其粒径控制在200 nm以下,平均约为100 nm,可以帮助阿霉素逃避体内免疫系统的监测,从而增加药物在体内的有效时间,主要用于HIV引起的卡巴氏瘤。在血液中至少90%的活性物质都保存在脂质体内,让阿霉素有充足的时间到达肿瘤组织,并且降低药物的系统毒性。

7. 纳米金载体药物

将金纳米颗粒表面修饰多肽,与带负电荷携带信息的Cas9蛋白和引导RNA的质粒结合,形成一个整体上带负电荷的“纳米核”,再在该“核”外包裹带正电荷的脂质体层,形成一个具有元宵结构的纳米颗粒。该纳米颗粒可以通过细胞的胞吞及溶酶体逃逸途径进入细胞浆,在514纳米激光照射下金颗粒和多肽之间的金-硫键被打开从而将修饰在金颗粒上的多肽解离下来,与多肽通过静电相互作用结合的基因片段也随之解离下来并在多肽的指引下穿过细胞核膜进入细胞核。利用该纳米载体,在体外体内均可实现对肿瘤癌基因的靶向敲除并有效控制肿瘤的生长和转移。

三、纳米晶药物

纳米晶药物是尺寸在纳米尺度同时具有其他药物功能的材料,如富勒烯、蒙脱石散、纳米活性炭和纳米晶制剂等。其特点是不借助载体直接把药物纳米化。

1. 金属富勒醇

现有的放疗、化疗等肿瘤治疗方法是建立在杀死肿瘤细胞的基础上,它同时也杀死正常细胞。一种新型纳米药物(含钆金属富勒醇)并不直接杀死细胞,而是通过改变肿瘤细胞的生长环境,将肿瘤细胞“监禁”起来,阻止它们继续生长和转移。这种药物一旦进入临床,就会改变现有的肿瘤治疗方法。

2. 蒙脱石散

蒙脱石,也称胶岭石、微晶高岭石,是由火山凝结岩等火成岩在碱性环境中蚀变而成的膨润土为

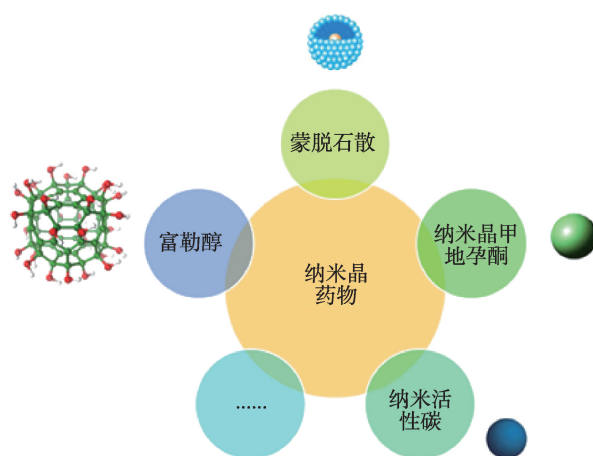


图2 纳米化药物

主要组成部分。蒙脱石散又名思密达,是基于蒙脱石的亚微米级灰白色粉末或微黄色细粉,味香甜。用于治疗成人及儿童急、慢性腹泻,或用于食道、胃、十二指肠疾病引起的相关疼痛症状的辅助治疗,但不作解痉剂使用。蒙脱石散具有层纹状结构及非均匀性电荷分布,对消化道内的病毒、病菌及其产生的毒素有固定、抑制作用;对消化道粘膜有覆盖能力,并通过与粘液糖蛋白相互结合,从质和量两方面修复、提高粘膜屏障对攻击因子的防御功能。蒙脱石散不进入血液循环系统,并连同所固定的攻击因子随消化道自身蠕动排出体外。蒙脱石散不影响X光检查,不改变大便颜色,不改变正常的肠蠕动。

3. 纳米活性炭混悬注射液

纳米炭混悬注射液又名卡纳琳,为实体肿瘤手术中配合使用的淋巴示踪剂,是由纳米炭、助悬剂(PVP)和生理盐水组成。纳米炭是一种经过炭黑精制处理而得的超细炭颗粒,大小均匀,平均粒径21 nm,并且对很多化疗药物都有吸附能力。炭黑致突变试验结果为阴性,对接触炭黑的人群长期观察也无致癌性。与药物同时混合使用时,将改变药物在体内的分布和释放特征。但是,因为纳米炭混悬注射液为局部用药,并随手术清除,不进入血循环,故对非与之同时混合使用的药物的吸收和代谢不产生影响。

4. 纳米晶免疫抑制剂雷帕霉素

2000年上市的第一个使用纳米晶技术改造的药物是纳米晶免疫抑制剂雷帕霉素(Rapamune,又名 sirolimus)的固体制剂型。而在此之前,由于雷帕霉素必须以口服溶液形式使用,因此需要冷冻储存,服用时再与水或者橙汁一起混合吞服。经纳米晶技术改造后,可以制成多种剂型,避免了冷冻储存的麻烦。

5. 纳米晶甲地孕酮

2004年上市的使用纳米晶技术进行药物改造后的甲地孕酮(Megace ES)制剂,也为患者带来了方便,新制剂能够以浓缩口服悬液的方式治疗厌食症,化疗恶病质,以及艾滋病患者的一种不明原因的显著的体重下降。原始的甲地孕酮是一种粘稠的糖浆状液体,患者必须在每餐饭后口服20毫升。通过纳米晶技术改造后,使药物的粘稠度降低到原来的十六分之一,并且服用剂量从20毫升减少到了5毫升。但更重要的是,不再要求患者必须先用餐再服用,这对于患者而言是极大的便利。

综上所述,以纳米技术为基础的纳米药物传递系统的研究已成为现代医药发展的重要方向之一。纳米药物载体的发展,为现代给药系统的研究提供了新途径,它所具有的优越特性预示着其在临床疾病治疗和诊断中具有十分广泛的应用前景。目前国内外已开发并上市了许多纳米药物制剂,以提高原制剂的口服生物利用度、延长药物作用时间、降低药物不良反应和提高治疗效果等,但是国际和国内纳米药物标准化却还没有完全建立,特别是纳米药物的生物安全性评价流程尚未确立,所以在纳米医药开发的过程中不可避免会受到制约和影响。虽然目前全世界范围内纳米药物传递系统应用已进入产业化阶段,但是仍有许多问题需要解决。除了目前已经发现并应用的性质之外,还有哪些性质可以应用;纳米材料在细胞层次、组织层次和器官层次上,分别对生物产生的综合影响;药物或诊断试剂对纳米材料尺寸和其他性质的依赖程度;纳米材料在生物体内的分散及循环问题;纳米材料的生物效应等。

封底说明

重大突破——我国克隆猴诞生

2018年年初传来好消息:中国克隆猴项目终于成功啦!两只体细胞克隆猴在2018年年初相继诞生在中国科学院的实验室里,该成果受到世界各国科学家的关注与称赞。这两只取名“中中”和“华华”的雌性克隆猴是由中国科学院神经科学研究所的科学家们完成的,它们的基因都来自同一个流产的雌性猕猴胎儿,科学家们提取了其体细胞,然后将细胞核“植入”若干个“摘除”了细胞核的卵细胞内,最终诞生了“中中”和“华华”。从克隆羊“多莉”到这次克隆猴“中中”和“华华”,历经21年。其间人们先后克隆出牛、马、羊、鼠、猫、狗、猪等动物。克隆猴一直是世界上许多科学家追逐的目标,但克隆猴操作难度大,尤其是猴的卵细胞核去核难于把控,卵细胞易被提前激活,以及体细胞克隆胚胎的发育效率低等因素,克隆猴一直迟迟未被攻克。这次中国研究团队历时五年,成功完成了克隆猴,这无疑是人类生命科学领域里的一项重大突破。克隆猴除了在基础研究上有着重大意义外,还将在疾病研究、新药测试等领域发挥至关重要的作用。也许有人会问:克隆猴都诞生啦,何时能克隆人呢?从技术上讲,克隆猴技术的成功突破,克隆人在技术上已不是问题,但是克隆人牵扯到人类的传统伦理道德,所以要慎之又慎。2005年2月联合国大会通过《联合国关于人类克隆宣言》,呼吁成员国禁止一切形式的人类克隆。但这只是一份宣言,不是国际公约,不具有法律约束力。所以,没有了技术壁垒,克隆人的诞生也许只是个时间问题。

(晓 秋/供稿)