

聚乳酸乙醇酸的生物降解和安全性研究进展

韦宝伟, 刘布鸣*

广西中医药研究院 广西中药质量标准研究重点实验室, 广西 南宁 530022

摘要: 聚乳酸乙醇酸 (PLGA) 的降解主要是通过酯键水解, 自催化作用和巨噬细胞吞噬; 水解产物为乳酸和乙醇酸, 均可代谢分解生成二氧化碳和水, 分别通过肺和肾排出体外, 仅有微量的原型聚合物经尿液排出, 体内没有蓄积现象。PLGA 具有良好的生物相容性和可生物降解性, 作为组织工程支架和药物控释系统材料是安全的。美国食品药品监督管理局 (FDA) 已经批准将 PLGA 作为组织工程细胞支架和药物载体, 在美国、日本市场应用多年, 未见严重的不良反应报道。目前国产 PLGA 的质量和控释微球药品的开发研究仍需要提高, 尤其是制剂的载药量、控释技术以及稳定性技术。介绍 PLGA 的生物降解与安全性研究进展, 为开发 PLGA 控释系统提供参考。

关键词: 聚乳酸乙醇酸; 体内代谢; 生物降解; 安全性

中图分类号: R943 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2012)04-0422-07

Advances in studies on biodegradation and safety of poly lactic-co-glycolic acid

WEI Bao-wei, LIU Bu-ming

Guangxi Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Quality Standards, Guangxi Institute of Chinese Medicine & Pharmaceutical Science, Nanning 530022, China

Abstract: Poly lactic-co-glycolic acid (PLGA) is biodegraded mainly through hydrolysis of its ester linkages, self-catalysis, or phagocytosis by macrophage. Lactic acid and glycolic acid, the products of hydrolysis process, are then eventually catabolized into carbon dioxide and water which are eliminated via lungs and kidneys, respectively. Only trace PLGA is excreted in urine. No accumulation of PLGA is found in the body. PLGA showed excellent biocompatibility and biodegradability, so it is safe for using as materials for scaffolds of tissue engineering and drug controlled release system, and the US Food and Drug Administration (FDA) has approved its use for preparation of scaffolds for tissue engineering and carrier of drug. It has been used in the market in United States and Japan for many years, and no serious side effects have been reported. At present, the quality of domestic PLGA and the development of drug controlled release system with this material still need improving, especially amount of drug loading, release controlling, and stability of the preparation. This paper describes recent advances in the studies on biodegradation and safety of PLGA, which will provide the reference for the development of PLGA controlled release system.

Key words: PLGA; metabolism *in vivo*; biodegradation; safety

聚乳酸乙醇酸 (PLGA) 是聚乳酸 (PLA) 与聚乙醇酸 (PGA) 的共聚物, 用于制备可生物降解的药物载体和细胞支架, 具有良好的生物相容性及安全性。应用这种材料包被生物大分子药物较传统治疗途径有许多优势, 能够缓慢释放活性物质, 具有靶向作用, 延长药物的半衰期, 增加体内生物利用度等。PLGA 是美国食品药品监督管理局 (FDA) 唯一批准可用于注射剂的生物降解高分子聚合物^[1],

目前已经有多个产品上市, 如 WHO 批准的第一个一次性注射疫苗为破伤风类毒素 PLGA 控释微球注射剂, 全球第一个多肽 PLGA 控释微球注射剂, 日本、法国、中国等国家也先后批准使用 PLGA。

自从 30 年前生物可降解聚合物成为生物可吸收的外科器材以来, 大量的研究集中到药物控释系统。所有生物材料中, PLGA 具有可成为药物控释载体和组织工程支架的巨大潜力。PLGA 是一类生

收稿日期: 2012-04-19

作者简介: 韦宝伟 (1956—) 男, 壮族, 高级实验师, 主要从事神经药理、内分泌药理和缓释制剂工作。

Tel: (0771) 5869102 E-mail: weibaowei@163.com

*通讯作者 刘布鸣 (1956—) 男, 研究员, 研究方向为有机与天然产物化学成分、新药开发与质量控制。

Tel: (0771) 5883405 E-mail: liubuming@yahoo.com.cn

物可降解聚合物,物理性能好,生物相容性高,作为药物、蛋白、以及其他大分子(DNA、RNA、多肽)控释载体得到了广泛研究^[2],目前成为微囊等控释制剂使用较多的聚合物。近来的研究证明PLGA可用于药物植入制剂定量缓释,不需要外科手术埋置,而且可通过控制有关参数(聚合物相对分子质量、乳酸/乙醇酸比、载药量等)调整控释系统物理性能,获得期望的释放剂量和释放时间^[3-5]。

PLGA是药物控释生物材料中了解得较清楚的一种。聚乳酸含有一个不对称的碳(D或L型),因此其光学异构体有聚D-乳酸(PDLA)和聚L-乳酸(PLLA)。PLGA中D-乳酸与L-乳酸比例相等。PDLA和PLLA的物理化学性质基本一致,一般来说,PLA可以制成结晶度高的PLLA或完全无结晶的PDLA。PGA没有侧甲基,相对于PLA具有较高的结晶度。PLGA可以加工成任意形状和大小,装入任意大小的药物分子控释系统,并且可溶于大多数常用溶剂,包括氯仿、四氢呋喃、丙酮和醋酸乙酯。目前上市的微球注射剂均采用PLGA为药物载体,能在体内达到缓释、长效的作用,主要用于疫苗、激素、抗肿瘤、抗菌素等控释制剂和骨修复等医用材料^[6]。PLGA体内代谢主要是通过酯键水解产生乳酸和乙醇酸,最终产物以二氧化碳(CO₂)和水的形式排出体外,代谢产物安全。本文综述PLGA的生物降解与安全性研究进展,为开发PLGA控释系统提供参考。

1 PLGA的降解

PLGA在体内通过酯键水解生成乳酸和乙醇酸,乳酸通过三羧酸循环代谢生成CO₂和水排出体外;而乙醇酸可随尿液直接排出,或代谢转化为CO₂、甘氨酸或丙酮酸等正常人体代谢物,以CO₂和水的形式排出体外。

1.1 生物降解过程

在水中,PLGA的生物降解是通过酯键水解来实现。PLGA的降解过程可分为水合作用、初级降解、次级降解及溶蚀作用4步:(1)水合作用,首先水性介质渗透到聚合物内部,使聚合物的结构变得松散,玻璃化温度降低;(2)初级降解,主要是聚合物的水合部位水解,使聚合物的相对分子质量逐渐减小,机械强度下降;(3)次级降解,聚合物的链状结构遭到破坏;(4)在最后阶段聚合物片断进一步水解为可溶性的分子。PLA侧甲基的存在使其疏水性比PGA大,因此含PLA多的PLGA亲水

性低、吸水少、降解慢。PLGA玻璃化温度、水分含量、相对分子质量等参数可随时间改变而变化。PLGA性质的改变导致药物释放速率和降解速率的改变。其性质的改变受多种因素影响,包括初始相对分子质量、乳酸/乙醇酸比例、微球大小、水接触情况(微球表面形状)和储藏温度^[7]。药物的类型也影响释放速率^[8]。一般来说,PGA含量高的PLGA降解快,但PLA/PGA为50:50的除外,即PLGA50:50的降解最快。结晶度和熔点直接与相对分子质量有关,玻璃化温度高于生理温度的PLGA常温下呈现玻璃状,刚性好,玻璃化温度随着PLGA中PLA比例降低和相对分子质量变小而降低。市售的PLGA通常以特性黏度表示其性能,其特性黏度与相对分子质量呈正比。

PLGA在体内被水解成PLA和PGA。PLA水解成乳酸,乳酸是动物肌肉收缩、无氧酵解的正常代谢产物,通过三羧酸循环代谢生成CO₂和水排出体外;PGA水解成乙醇酸,乙醇酸可以随尿液直接排出;或氧化为乙醛酸盐,然后被转氨为甘氨酸,氧化为草酸盐,或者脱羧成为甲酸盐和CO₂,或与甘氨酸反应生成丝氨酸,继而转换成丙酮酸,进入三羧酸循环代谢。¹⁴C标记乙醇酸研究证明,在羊体内代谢转化率为1.7g/h,转化半衰期为6.6min,5h内44%的乙醇酸转化为CO₂(呼出的CO₂中1%来自乙醇酸),仅有痕量的原型聚合物经尿液排出^[9]。

作为药物控释的载体,PLGA在适当时间内必须释放其有效载荷药物,以适当的浓度分布到适当的部位才能产生期望的治疗作用。PLGA药动学和分布服从非线性剂量相关过程。血液清除和单核细胞吞噬作用与剂量和PLGA载体的相对分子质量有关。整体放射自显影定量分布研究证明某些PLGA(纳米粒)迅速聚集到肝脏、骨髓、淋巴结、脾脏和腹腔巨噬细胞内。首相降解迅速(约30%),然后缓慢进行。表面修饰剂显著减缓其降解过程,延长血液中PLGA的半衰期^[10]。

1.2 影响生物降解的因素

PLGA由于具有良好的生物相容性和生物可降解性而成为药物、多肽和蛋白质的控释载体。一般亲水性高、亲水基团相互作用强、结晶度小、表面积/体积比率大的PLGA降解快,药物的释放也快。

1.2.1 乳酸/乙醇酸比例 组分比例是影响PLGA亲水性和降解速率的最重要因素,寡聚体中乙醇酸比例增加可加速其降解。由于乙醇酸亲水性较高,

PLGA50:50 降解速度比 PLGA65:35 的快, 其次是 PLGA75:25, PLGA85:15 最慢。PLGA85:15 体内可持续约 150 d, 而聚(DL-乳酸)需 12~16 个月才完全降解, 聚(L-乳酸)多结晶, 亲水性小, 1.5~2 年还能在体内找到。因此, 乙醇酸的量是调整成品亲水性和药物释放速率的重要参数。

1.2.2 应力环境和生物因素 PGLA 体外降解主要是化学降解过程, 通过酯键的水解来进行。而体内降解过程中, 应力环境和生物因素都会对降解动力学产生影响, 使降解过程明显加快, 体内的降解速率是体外的 1.33 倍, 体内外降解都符合脂肪族聚酯降解的动力学模型, PGLA 的体内与体外生物降解之间存在一定的相关性^[11-12]。侯宇川等^[13]将 PLGA 埋植于 Wistar 大鼠肌肉内, 利用扫描电镜检查和相对分子质量、质量检测对比体内外的降解情况, 发现 PLGA 在 6~7 周可降解为随尿液流动的细小颗粒, 体内降解速度略快于体外。郭尚春等^[14]研究了动、静态浸泡系统中 PLGA 降解产物乳酸和乙醇酸的质量情况, 发现动态系统中生成的降解产物乳酸和乙醇酸均显著高于静态系统, 即动态系统可以促进降解产物乳酸和乙醇酸的生成, 使降解速度加快, 动态系统类似体内环境。Hua 等^[15]用放射性 ¹²⁵I 标记 PLGA, 对比其体内外降解情况, 发现体内降解速度显著比体外快。Pamula 等^[16]发现体内降解比体外快的原因是体内局部积累酸性降解产物的自催化作用。杨宁等^[17]通过测量材料在体外降解过程中的质量损失和扫描电镜观察形态学变化来评估其体外降解特性, 发现在 37 °C、pH 值为 7.4 的磷酸盐缓冲液中, 开始的 4 个月内降解缓慢, 120 d 时质量仅损失 10%, 120 d 后迅速降解。

1.2.3 结晶度和玻璃化温度 共聚物 PLGA 的组分也影响玻璃化温度和结晶度, 后者直接影响降解速率^[18]。结晶度直接影响机械强度、膨胀度、抗水解和抗生物降解能力。结晶度又受到共聚物中各单聚体的比例和类型的影响。结晶 PGA 在与 PLA 共聚时, 降低 PLGA 的结晶度, 从而提高水化和水解的速率。因此, 在设计药物控释系统时, 需要在短时间内(1 月内)释放药物的就选用非结晶高亲水性的 PLGA; 而需要在较长时间(1~6 月内)释放药物的就选用非结晶、高相对分子质量的 PLGA; 需要更长释放时间(6 月以上)的, 就选用高结晶度的 PLGA^[1]。有些研究者发现 PLLA 的结晶度增高可提高降解速率, 但另一些研究者则认为情况相反。

1.2.4 药物性质 药物控释系统的降解机制和药物释放速率参数与药物性质之间有函数关系^[19]。由于药物的存在, PLGA 降解速率和药物释放参数也随之改变, 包括药物完全释放所需要的时间和达到稳态血药浓度所需的时间^[8]。然而, 药物释放参数与药物化学性质(羟基密度)或亲水性的相关性不密切, 但不可忽视药物化学性质对释放机制的影响。

1.2.5 微粒的大小和形状 表面积/体积比率高的微粒形状不规则、表面积大、体积相对小而降解快, 反之则慢; 形状规则而粒径小的微粒表面积相对较大而降解快, 反之则慢。因而高表面积/体积比的控释系统, 其药物释放较快。

1.2.6 相对分子质量 相对分子质量高的聚合物其降解速率往往比较慢。相对分子质量大小与聚合物链的长短有关, 相对分子质量大的聚合物链长, 降解就慢; 相对分子质量小的聚合物链短, 降解就快。然而, PLLA 的情况却相反, 其结晶度与相对分子质量呈反比关系。

1.2.7 温度和 pH 值 PLGA 体内降解速率受温度影响不大, 不同身体部位水解速率差别很小。从体外降解/水解可见, 碱和强酸可加速其降解。而由于末端羧基的自催化作用弱, 弱酸性或中性介质的影响不大^[20]。

1.2.8 巨噬细胞和酶 PLGA 体内降解还受巨噬细胞和酶的影响。Oh 等^[21]认为体内降解比体外快的原因是由于体内巨噬细胞和酶的参与。巨噬细胞对 PLGA 的吞噬作用取决于聚合物的体积和化学性质, 大于 10 μm 的粒子不容易被吞噬, 巨噬细胞的吞噬作用可加速聚合物的降解。De Jesus 等^[22]用透射电镜研究腹腔中性粒细胞、酸性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞对 PLGA 微球的吞噬现象, 发现只有巨噬细胞能够吞噬 PLGA 微球, 呈时间相关。Panagi 等用 ¹²⁵I 标记 PLGA, 研究其体内代谢动力学与分布, 发现 PLGA 静脉注射后, 80%迅速被巨噬细胞吞噬, 血浆半衰期随剂量增加有所增加, 但不呈比例, 剂量增加 12 倍, 半衰期延长 3 倍, 血药曲线下面积增加 25 倍, 动力学呈非线性和剂量相关性^[1]。Xia 等^[23]用鼠巨噬细胞株 RAW 264.7 研究其对 PLGA 的生物降解作用, 发现巨噬细胞能渗入 PLGA 膜内部发生腐蚀作用。Apeldoorn 等^[24]用拉曼光谱成像技术研究 PLGA 微球被巨噬细胞吞噬后在巨噬细胞内酯键水解过程, 提示 PLGA 体内降解是有溶酶体水解酶参与的细胞介导降解过程, 有选择性的

乙醇酸单位丢失。Pan 等^[25]用成纤维细胞和巨噬细胞一起培养试验,证明成纤维细胞和巨噬细胞对 PLGA 体内的降解有独立降解作用,也有协同降解作用;介质中溶酶体酶、非特异酯酶、明胶酶、透明质酸酶-1、葡糖苷酶活性增加;细胞表面受体 CD204 和 TLR4 表达升高。提示,这些酶和受体参与 PLGA 体内降解过程。有关酶在 PLGA 生物降解中的作用,学术界曾有争论^[18],前期文献认为生物侵蚀只是水解作用,没有酶参与;后来研究认为酶参与 PLGA 的生物降解,早期玻璃态时有一定的酶参与,在橡胶态时酶产生重要作用。由于各个体内试验无法统一,很难对比和评价酶在降解过程中的作用程度。

1.2.9 载药量 载药量对药物释放速率和维持时间的影响相当显著,载药量高的控释系统由于其聚合物/药物比例小,因而突释现象较大。但是当药物含量降低到一定程度(因不同药物而异)之后这种影响会减小^[26]。

2 PLGA 的安全性

组织相容性研究证明,PLGA 对骨、神经、肌肉、脂肪、眼等组织器官有良好的生物相容性。全身毒理学研究证明,PLGA 对血液细胞、生化代谢、心、肝、脾、肺、肾、眼玻璃体均无显著损害,对动物体质量、进食、饮水、尿液无影响,对肌肉无刺激性,无热源和无致敏性。

2.1 组织相容性

PLGA 控释系统毒理学研究提示给药局部组织反应有可能发生^[27]。反应轻微,公认安全。PLGA 用于细胞支架有良好生物相容性和无毒性。但在使用这类制剂时仍需考虑这些问题,任何材料制成的微粒制剂都有体内分布和毒理学特点。

2.1.1 骨和骨髓组织 PLGA 用于骨修复医用材料,可诱导骨的形成,加速骨愈合;在肌肉和其他软组织中,尽管有轻微炎症反应,通常在体内安置 7~20 周后出现,属无菌性炎症,数周内可以减轻。贾帅军等^[28]通过测定细胞黏附率、细胞增殖率和扫描电镜法检验聚乳酸-羟基乙酸/磷酸三钙支架细胞相容性。结果该支架具有良好的细胞生物相容性,可用于骨缺损的修复。郑莉琴等^[29]用小鼠 E13.5 磨牙牙胚细胞作为种子细胞,观察 PLGA 及其与羟基磷灰石(HA)、磷酸钙(TCP)、碳酸钙羟基磷灰石(CDHA)形成的复合物共 4 种生物材料对牙胚细胞的细胞黏附情况、增殖分化的影响,发现 PLGA/HA

有利于细胞黏附和细胞增殖,PLGA/TCP 和 PLGA/CDHA 有利于细胞分化,最终认为 PLGA/TCP 和 PLGA/CDHA 的细胞相容性最好,可望成为牙齿再生的生物材料。PLGA 中加入羟基磷灰石(HA),具有良好的力学强度和降解性能的改性纳米 HA/PLGA 复合材料(PLGA/g-HA),谭羽莹等^[30]采用原代培养兔骨髓基质干细胞和 MTT 比色法检测在不同质量分数(10%~80%)PLGA/g-HA 浸提液中骨髓基质干细胞的增殖情况,以及骨髓基质干细胞在 PLGA/g-HA 表面的黏附性及其细胞形态。发现,培养 1、3 d 不同浸提液中骨髓基质干细胞的吸光度值与对照组相比差异无显著性,各种质量分数浸提液的细胞毒性均为 1 级。在 PLGA/g-HA 的浸提液中骨髓基质干细胞能够增殖,对细胞无毒性。骨髓基质干细胞可以黏附在 PLGA/g-HA 表面,形态正常、生长良好。Serino 等^[31]研究 PLGA 海绵对拔牙后牙槽骨形成的影响,发现 PLGA 海绵不干扰牙槽骨形成,具备作为牙槽填充物的生物相容性和安全性。

2.1.2 神经组织 崔颖等^[32]将分离提纯的大鼠嗅鞘细胞接种于 PLGA 膜上,对照组以相同的细胞接种于多聚赖氨酸包被的圆玻片上。使用倒置显微镜、扫描电镜观察细胞的黏附和生长情况,并采用 MTT 法及荧光染色后电子图像统计分析检测支架对细胞的毒性。结果嗅鞘细胞接种后生长良好,S-100 阳性细胞计数、胞体面积和细胞周长与对照组差异无显著性。认为 PLGA 聚合物与嗅鞘细胞生物相容性良好,可用于脊髓损伤修复研究。沈华等^[33]采用双酶法培养扩增雪旺细胞,将雪旺细胞与材料浸提液培养,用相差显微镜和扫描电镜观察细胞在材料上黏附和生长情况。结果材料浸提液对雪旺细胞生长及细胞形态无明显影响,PLGA 材料与雪旺细胞生物相容性良好,适合构建神经导管组织工程材料。刘仲祥等^[34]应用 MTT 法检测 PLGA 材料对大鼠雪旺细胞毒性,浸提液质量浓度达到 10 mg/mL 时雪旺细胞增殖率在 80%以上,说明 PLGA 细胞毒性很低;雪旺细胞在 PLGA 薄膜上和 TCPs 培养后呈现梭形,并在细胞的两端伸展出细长的丝足,细胞形态与 TCPs 组无明显差别,表明 PLGA 的细胞黏附性和细胞相容性良好。给大鼠脑内植入 PLGA 微球也具有良好生物相容性。布比卡因 PLGA 微球家兔蛛网膜下腔给药研究证明微球局部麻醉作用持续时间明显延长,未见刺激性反应^[35]。

2.1.3 肌肉和脂肪组织 刘霞^[36]对 PLGA 多孔聚合物支架材料进行了细胞毒试验和肌内植入试验,发现 PLGA 材料的毒性级别仅为 0~1 级,材料植入处肌组织无明显炎症反应。刘志国等^[37]发现 PLGA 海绵膜在体内 2~3 周后有大量细胞长入并伴新生血管形成,少见炎性细胞,4 周开始降解,8 周完全降解,细胞毒性试验为 1 级,认为此材料具有较好的生物相容性和可控的降解速率,适用于组织工程。杨宁等^[17]将小牛血管平滑肌细胞种植在 PLGA 膜片上,在显微镜下观察细胞生长情况,并通过 MTT 法测细胞活性,以细胞增殖指数为指标,评价细胞毒性。结果 PLGA 膜片没有细胞毒性。鲍慧婧等^[38]采用消化法分离培养兔脂肪细胞,将脂肪干细胞接种于多孔 PLGA 支架形成细胞-生物材料复合物,用共聚焦显微镜和扫描电子显微镜观察细胞在支架上的黏附生长和基质分泌情况。结果,原代培养的脂肪细胞 7~8 d 后达 80%~90% 融合,扫描电镜和共聚焦显微镜显示细胞在支架上贴附生长良好,能够在支架表面及孔隙内壁充分伸展,细胞外基质分泌旺盛。表明培养的兔脂肪细胞与多孔 PLGA 支架复合具有良好的生物相容性。BÖhm 等^[39]用 PLGA/sP(EO-stat-PO)对新型药物载体进行包裹并观察其在动物体内的生物相容性,通过组织学和免疫组织化学法检查,结果证明该包裹材料具有良好的生物相容性。

2.1.4 眼组织 PLGA 眼内药物释放系统(Oculex DDS/CsA)可以长期释放有效药物而无不良反应;将 PLGA 微球玻璃体内给药后不同时间处死动物,检查眼睛、临床表现、体质量、血液及血液生化学指标,玻璃体组织学检查和血药浓度测定,7 d 可检测到血浆药物而没有安全性问题发生^[40]。

2.2 全身毒性

2.2.1 皮下注射 耿兴超等^[41]用比格犬于第 1、3、5 天致敏 3 次,末次致敏后第 14 天激发。观察记录动物反应症状,检测常规血液学指标、血浆组胺、IgE、IgG 和 IgM 的量。结果 PLGA 对比格犬无致敏性。孙皎等^[42]于 PGLA 材料植入前和植入后 2~10 周,分别采集兔血和大鼠尿液,测定尿素氮和尿肌酐、血清谷丙转氨酶、尿素和肌酐等生化指标。结果表明,PLGA 降解产物对肾脏和肝脏均无永久性损伤。程友等^[43]将 PLGA/甲壳胺无纺布三维生物支架植入兔皮下,分别于手术后 2、4、8、12 周进行血常规、肝功能、肾功能检查,心、肝、肾及植

入支架局部的组织学检查。结果,术后不同时间血常规、肝功能、肾功能较术前无明显差异,心、肝、肾组织学检查均未见病理性改变。金爱华^[44]对可生物降解 PLGA 进行了急性全身毒性,眼结膜刺激,肌肉刺激、热源、溶血、过敏等试验,结果表明 PLGA 无毒、对眼结膜和肌肉无刺激性,无热源、无溶血、无致敏作用,具有良好的生物相容性。Kang 等^[45]给大鼠和小鼠皮下分别埋植 PLGA 原片,连续观察 24 周的长期毒性和生物相容性。记录指标包括动物的死亡、体征、体质量、食物、饮水、眼睛、尿液、血液、生化代谢、脏器质量等。结果除了早期植入部位皮肤出现短暂的炎症反应外,未见严重的炎症反应和全身的毒性反应。PLGA 左旋诺孕酮微球的毒性研究证明,该微球没有毒性,对结膜和肌肉无刺激,没有热原,也没有溶血和致敏性。PLGA(75:25)生物可降解材料的裸鼠安全性研究表明该材料溶血率为 1.0%,急性毒性反应为 1 级,微核率为 30%,皮下植入 12 周后完全降解,移植 2、4、12 周后试验样品周围的组织反应良好。

2.2.2 其他途径 Semete 等^[46]对 PLGA 纳米粒进行体内分布和体外细胞毒性研究发现,用 PLGA 纳米粒灌胃给药 7 d 后,40%分布在肝脏,26%在肾脏,13%在脑组织,脾脏分布最少。体外试验没有发现细胞毒性,细胞存活率在 75%以上。张小斌等^[47]腹腔注射 PLGA/RNA III 抑制肽(RIP)洗提原液和 50%的 PLGA/RIP 洗提液,均未发现动物中毒或死亡,体质量无明显变化,两种洗提液的平均细胞增殖率均大于 85%,细胞毒等级为 1 级,不具有细胞毒性,RIP 和 PLGA/RIP 肌肉内植入 4 周,组织未见明显充血、变性或坏死,材料周围未见明显炎症细胞浸润,但被纤维囊包裹,平均原发刺激指数无显著变化,各组动物体温升高均在 0.5 °C 以下,无热源性。Hara 等^[48]研究气管内给予药物 PLGA 微球,通过免疫组织化学法观察药物组分的分布,用病理组织学方法观察肺组织的变化,发现药物组分能正常释放分布到肝、脾、肺、肾、脑和胰腺,PLGA 微球没有造成肺组织的损伤。He 等^[49]用家兔玻璃体内注射环孢菌素 PLGA 微球,发现具有显著的对抗脂多糖诱发的葡萄膜炎,而没有明显的毒性作用。孙浩等^[50]报道块状 PLGA 多孔支架的细胞毒性为 0~1 级,可用于骨组织工程。Yi 等^[51]观察了成纤维细胞支架在家兔阴茎中的有效性和安全性,没有发现不良反应发生。PLGA 对肝肾功能无毒性,也

无其他系统毒性,具有良好的组织相容性和安全性。

3 结语

PLGA 的体内代谢降解主要是酯键水解,通过自催化作用和巨噬细胞吞噬及其溶酶体酶类作用加速水解;在血液中大部分可被巨噬细胞吞噬,由溶酶体酶水解;水解产物为乳酸和乙醇酸,乳酸进入三羧酸循环参与能量代谢,最终产物以 CO₂ 和水的形式通过肺脏和肾脏排出体外;而乙醇酸可代谢转化为 CO₂、甘氨酸或丙酮酸等正常人体代谢物,以 CO₂ 和水的形式排出体外,经尿液排出的原型聚合物很微量,体内没有蓄积现象。

PLGA 的分子结构、乳酸和乙醇酸在共聚物中的组成比例、结晶度、玻璃化温度、药物性质、微粒的大小和形状、相对分子质量、载药量、应力环境、温度、pH 值、巨噬细胞和酶等都是影响 PLGA 降解的重要因素。

从局部组织相容性研究和全身毒性研究来看,PLGA 具有良好的生物相容性和可生物降解性,作为组织工程支架和药物控释系统材料是安全的。美国 FDA 已经批准将 PLGA 作为组织工程细胞支架和药物载体,这类产品已经在美国、日本等国市场上多年,没有严重的不良反应发生,《中国药典》2005 年版开始收载缓释与控释注射剂。国内 PLGA 聚合物开发技术已有一定的基础,但从国产新药批准情况看,国产控释微球药品的开发研究还很不理想,需要从制剂的载药量、控释技术以及稳定性技术等方面做进一步创新。此外,国产 PLGA 聚合物药用辅料的质量也有待提高。总之,随着技术的进步,PLGA 在药物控释系统、医学移植、组织生长等方面将有更大的发展与广泛的应用。

参考文献

[1] Makadia H K, Siegel S J. Poly lactic-co-glycolic acid (PLGA) as biodegradable controlled drug delivery carrier [J]. *Polymers*, 2011, 3(3): 1377-1397.

[2] Bouissou C, Rouse J J, Price R, et al. The influence of surfactant on PLGA microsphere glass transition and water sorption: Remodeling the surface morphology to attenuate the burst release [J]. *Pharm Res*, 2006, 23(6): 1295-1305.

[3] Allison S D. Effect of structural relaxation on the preparation and drug release behavior of poly (lactic-co-glycolic) acid microparticle drug delivery systems [J]. *J Pharm Sci*, 2008, 97(6): 2022-2035.

[4] Mundargi R, Babu V, Rangaswamy V, et al. Nano/micro technologies for delivering macromolecular therapeutics using poly (D,L-lactide-co-glycolide) and its derivatives

[J]. *J Controlled Release*, 2008, 125(3): 193-209.

[5] Mohamed F, van Walle C F. Engineering biodegradable polyester particles with specific drug targeting and drug release properties [J]. *J Pharm Sci*, 2008, 97(1): 71-87.

[6] 刘布鸣, 韦宝伟. 聚乳酸乙醇酸在微球控释剂中的研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2012, 27 (2): 155-161.

[7] Houchin M L, Topp E M. Physical properties of PLGA films during polymer degradation [J]. *J Appl Polym Sci*, 2009, 114(5): 2848-2854.

[8] Siegel S J, Kahn J B, Metzger K, et al. Effect of drug type on the degradation rate of PLGA matrices [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2006, 64(3): 287-293.

[9] Peters J W, Beitz D C, Young J W. Metabolism of glycolic acid in lactating and nonlactating goats and in a cow [J]. *J Dairy Sci*, 1971, 54(10): 1509-1517.

[10] Esmaili F, Ghahremani M H, Esmaili B, et al. PLGA nanoparticles of different surface properties: Preparation and evaluation of their body distribution [J]. *Int J Pharm*, 2008, 349(1/2): 249-255.

[11] 孙 皎, 何 伟. 聚乙交酯丙交酯体内外生物降解性能的相关研究 [J]. *生物医学工程学杂志*, 2004, 21(5): 717-720.

[12] Grayso A C R, Voskerician G. Differential degradation rates *in vivo* and *in vitro* of biocompatible poly (lactic acid) and poly (glycolic acid) homo- and co-polymers for a polymeric drug-delivery microchip [J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2004, 10(15): 1281-1304.

[13] 侯宇川, 王春喜, 郑佐柱, 等. 生物降解输尿管支架材料丙交酯/乙交酯共聚物的生物相容性及体内外降解特性 [J]. *吉林大学学报: 医学版*, 2005, 31(4): 526-529.

[14] 郭尚春, 孙 皎. 动静浸泡体系对聚乙交酯丙交酯体外降解产物的影响 [J]. *中国临床康复*, 2005, 9(34): 61-63.

[15] Hua N, Sun J. Synthesis and application of PLGA labeled with 125I [J]. *Nucl Sci Tech*, 2006, 17(1): 48-52.

[16] Pamula E, Menaszek E. *In vitro* and *in vivo* degradation of poly (L-lactide-co-glycolide) films and scaffolds [J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2008, 19(5): 2063-2070.

[17] 杨 宁, 李为民, 李 悦, 等. 生物可降解材料 PLGA90/10 的体外降解特性及生物相容性 [J]. *生物医学工程研究*, 2009, 28(2): 100-103.

[18] Alexis F. Factors affecting the degradation and drug-release mechanism of poly (lactic acid) and poly [(lactic acid)-co-(glycolic acid)] [J]. *Polym Int*, 2005, 54(1): 36-46.

[19] Frank A, Rath S K, Venkatraman S S. Controlled release from bioerodible polymers: Effect of drug type and polymer composition [J]. *J Controlled Release*, 2005, 102(2): 333-344.

[20] Zolnik B S, Burgess D J. Effect of acidic pH on PLGA microsphere degradation and release [J]. *J Controlled Release*, 2007, 122(3): 338-344.

[21] Oh S H, Kang S G, Lee J H. Degradation behavior of hydrophilized PLGA scaffolds prepared by melt-molding particulate-leaching method: Comparison with control

- hydrophobic one [J]. *J Mater Sci Med*, 2006, 17(2): 131-137.
- [22] De Jesus G A, Lunardi C N, Caetano F H, *et al.* Phagocytosis of PLGA microparticles in rat peritoneal exudate cells: a time-dependent study [J]. *Microsc Microanal*, 2006, 12(5): 399-405.
- [23] Xia Z, Huang Y Z, Adamopoulos A, *et al.* Macrophage-mediated biodegradation of poly (DL-lactide- co-glycolide) *in vitro* [J]. *J Biomed Mater Res*, 2006, 79(3): 582-590.
- [24] Apeldoorn A A, Manen H J V, Bezemer J M, *et al.* Raman imaging of PLGA microsphere degradation inside macrophages [J]. *J Am Chem Soc*, 2004, 126(41): 13226-13227.
- [25] Pan H, Jiang H L, Chen W L. The biodegradability of electrospun Dextran/PLGA scaffold in a fibroblast/macrophage co-culture [J]. *Biomaterials*, 2008, 29(11): 1583-1592.
- [26] Eniola A O, Hammer D A. Characterization of biodegradable drug delivery vehicles with the adhesive properties of leukocytes II: Effect of degradation on targeting activity [J]. *Biomaterials*, 2005, 26(6): 661-670.
- [27] Dailey L, Jekel N, Fink L, *et al.* Investigation of the proinflammatory potential of biodegradable nanoparticle drugdelivery systems in the lung [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2006, 215(1): 100-108.
- [28] 贾帅军, 孟国林, 刘建, 等. 胶原修饰快速成形 PLGA/TCP 人工骨支架体外生物相容性研究 [J]. 科学技术与工程, 2009, 9(12): 3207-3211.
- [29] 郑莉琴, 王也, 林运鸿. PLGA-磷酸钙盐复合材料的细胞相容性研究 [J]. 福建师范大学学报: 自然科学版, 2011, 27(5): 120-124.
- [30] 谭羽莹, 张舵, 李玉新, 等. 改性纳米羟基磷灰石/PLGA 材料同骨髓基质干细胞复合后相关生物学评价 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(25): 4619-4622.
- [31] Serino G, Rao W, Iezzi G, *et al.* Polylactide and polyglycolide sponge used in human extraction sockets: bone formation following 3 months after its application [J]. *Clin Oral Implants Res*, 2008, 19(1): 26-31.
- [32] 崔颖, 崔志明, 徐冠华, 等. PLGA 与小鼠嗅鞘细胞的生物相容性研究 [J]. 组织工程与重建外科, 2011, 7(2): 80-84.
- [33] 沈华, 沈尊理, 陈南樑, 等. 不同浓度壳聚糖涂层 PLGA 材料与许旺细胞相容性研究 [J]. 中国美容医学, 2009, 18(11): 1627-1630.
- [34] 刘仲祥, 尹维田, 刘飙, 等. PLGA 对大鼠雪旺细胞毒性和相容性的实验研究 [J]. 中国实验诊断学, 2011, 15(4): 611-614.
- [35] 钟延强, 鲁莹, 付强, 等. 盐酸布比卡因 PLGA 微球蛛网膜下腔给药后的药效学及生物相容性研究 [J]. 中华临床医药杂志, 2004, 5(10): 3-5.
- [36] 刘霞, 王常勇. 聚乙交酯-丙交酯泡沫材料的生物学评价 [J]. 西北农林科技大学学报: 自然科学版, 2005, 33(5): 23-26.
- [37] 刘志国, 岳茂兴, 李学彪, 等. 真皮支架聚乙交酯丙交酯海绵状膜的生物相容性研究 [J]. 中国临床康复, 2003, 7(26): 3546-3547.
- [38] 鲍慧婧, 邹俊, 尹烁, 等. 兔脂肪干细胞复合 PLGA 支架的生物相容性研究 [J]. 中华实验眼科杂志, 2011, 29(6): 511-516.
- [39] BÖhm G, Ushakova Y, Alizai H P, *et al.* Biocompatibility of PLGA/sP(EO-stat-PO)-coated mesh surfaces under constant shearing stress [J]. *Eur Surg Res*, 2011, 47(3): 118-129.
- [40] Theng J T, Ti S E, Zhou L, *et al.* Pharmacokinetic and toxicity study of an intraocular cyclosporine DDS in the anterior segment of rabbit eyes [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44(11): 4895-4899.
- [41] 耿兴超, 张琳, 宋莹, 等. 三种注射用新辅料对 Beagle 犬类过敏及过敏反应研究 [J]. 中国药事, 2011, 25(7): 640-642.
- [42] 孙皎, 郭尚春. PLGA 降解产物对机体主要生理功能的影响 [J]. 生物医学工程学杂志, 2007, 24(5): 1102-1106.
- [43] 程友, 王秋萍, 薛飞, 等. PLGA/甲壳胺无纺布三维生物支架的安全性及组织相容性观察 [J]. 实用医学杂志, 2007, 23(18): 2833-2835.
- [44] 金爱华, 张寅恭. 丙交酯乙交酯共聚物的毒性试验及其含左旋 18-甲基炔诺酮微球对鼠的抗生育作用研究 [J]. 生物医学工程学杂志, 2000, 17(2): 125-128.
- [45] Kang B C, Kang K S, Lee Y S. Biocompatibility and long-term toxicity of InnoPol® implant, a biodegradable polymer scaffold [J]. *Exp Anim*, 2005, 54(1): 37-52.
- [46] Semete B, Booyesen L, Lemmer Y, *et al.* *In vivo* evaluation of the biodistribution and safety of PLGA nanoparticles as drug delivery systems [J]. *Nanomed Nanotechnol Biol Med*, 2010, 6(5): 662-671.
- [47] 张小斌, 郝立波, 王继芳, 等. 聚乳酸乙醇酸/RNAIII 抑制肽缓释微球组织相容性评价 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(1): 39-42.
- [48] Hara K, Tsujimoto H, Tsukada Y, *et al.* Histological examination of PLGA nanospheres for intratracheal drug administration [J]. *Int J Pharm*, 2008, 356(1/2): 267-273.
- [49] He Y, Wang J C, Liu Y L, *et al.* Therapeutic and toxicological evaluations of cyclosporine a microspheres as a treatment vehicle for uveitis in rabbits [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2006, 22(2): 121-131.
- [50] 孙浩, 郭超, 张娟, 等. 骨组织工程用 PLGA 多孔支架的制备及细胞毒性研究 [J]. 化工时刊, 2005, 19(10): 1-4.
- [51] Yi G W, Zhe J, Zhong C X, *et al.* Efficacy and safety of autologous fibroblast (FB) seeded biodegradable scaffold for rabbit penile girth enlargement [J]. *Tissue Eng Regen Med*, 2007, 4(4): 551-556.