

长春新碱抗肿瘤新剂型的研究进展

郭曼曼, 汪 怡

昆山市中医医院, 江苏 苏州 215300

摘要: 长春新碱作为临床一线广谱化疗药物广泛用于实体瘤的治疗, 由于存在药物半衰期短、神经系统和胃肠道毒性强等缺点, 使其临床应用受到限制。因此, 提高长春新碱的肿瘤靶向性、延长体内滞留时间, 将其制备成新型给药系统具有重要意义。近十年来国内外关于长春新碱的新剂型研究主要有纳米粒、脂质体、微泡、微球等, 这些新剂型提高了长春新碱生物利用度, 使其具有良好的缓控释能力或肿瘤靶向能力。针对长春新碱抗肿瘤新型给药系统的研究做一综述, 为合理开发长春新碱新剂型提供理论依据。

关键词: 长春新碱; 新剂型; 纳米粒; 脂质体; 微泡; 微球

中图分类号: R979.1, R944 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2020) 11-2328-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.11.031

Research progress on anti-tumor novel drug delivery system of vincristine

GUO Manman, WANG Yi

Traditional Chinese Medicine Hospital of Kunshan, Suzhou 215300, China

Abstract: Vincristine is widely used in the treatment of solid tumors as a clinical first-line broad-spectrum chemotherapy drug. However, its clinical application is limited due to some shortcomings, such as short half-life, rapid elimination, strong toxicity of nervous system and gastrointestinal tract. Therefore, it is of great significance to prepare vincristine into a new drug delivery system to improve the tumor targeting of vincristine and prolong the retention time *in vivo*. The research on new drug delivery system of vincristine in recent ten years is reviewed, including nanoparticles, liposomes, microvesicle and microspheres, which had improved the bioavailability of vincristine and made it good controlled release ability or tumor targeting ability, and the research on new drug delivery system of vincristine is reviewed to provide theoretical basis for the rational development of new formulations of vincristine.

Key words: vincristine; new formulation; nanoparticles; liposome; microvesicle; microspheres

长春新碱(vincristine)是从夹竹桃科植物长春花中提取出的一种双吲哚型生物碱,属于细胞毒类抗肿瘤药^[1]。于20世纪60年代开始应用于临床,长春新碱主要用于治疗白血病、乳腺癌、肝癌、支气管肺癌、淋巴肉瘤、脑瘤、软组织肉瘤及神经母细胞瘤等^[2-3],其抗肿瘤作用机制是抑制微管蛋白的聚合,阻止纺锤体微管形成,使癌细胞有丝分裂停止于中期^[4-5]。然而,长春新碱在应用过程中存在药物半衰期短、消除迅速,神经系统和胃肠道毒性严重等缺点^[6-8]。为延长其体内作用时间,降低毒副作用,提高药物疗效,开发长春新碱新剂型成为研究热点。

近年来,研究者通过将长春新碱制备成新型给

药系统如纳米粒、脂质体、微泡、微球等,来提高其生物利用度,减少给药剂量,获得高效、长效、副作用小的治疗效果。就长春新碱新型给药系统的研究情况进行整理综述,以为长春新碱新剂型的开发和研究提供理论参考。

1 纳米粒

纳米粒(nanoparticles, NPs)是由高分子材料制成的、粒度在纳米数量级(1~1 000 nm)的胶态微粒,是一种毒性小、稳定性好的新型给药系统,而且将药物制备成纳米粒后,可以隐藏药物的理化性质。纳米粒对于肝脏、脾脏、骨髓等具有很好的被动靶向性,其作为抗癌药物载体具有重要应用价

收稿日期: 2020-06-12

基金项目: 江苏省苏州市产业技术创新专项(SYSD2017165)

第一作者: 郭曼曼(1989—),女,主管药师,硕士研究生,研究方向为新型给药系统及靶向制剂。Tel:15862636697

E-mail: gmm228@163.com

值。近年来国内外研究者对长春新碱新型纳米给药系统的研究主要包括聚合物纳米粒、蛋白纳米粒、固体脂质纳米粒和磁性纳米粒等。

1.1 聚合物纳米粒

长春新碱聚合物纳米粒的载体材料包括聚乳酸-羟基乙酸共聚物[poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA]和聚氰基丙烯酸丁酯(polybutyl cyanoacrylate, PBCA)。二者均具有良好的生物相容性和可降解性,制备的纳米粒可运载不同药物,且表面易于修饰,可实现药物靶向给药。

王园^[9]以PLGA作为纳米载体材料,采用改良的复乳溶剂挥发法制备硫酸长春新碱PLGA纳米粒,平均粒径(145.81 ± 4.72)nm, Zeta电位(-17.50 ± 1.92)mV,包封率和载药量分别为(56.81 ± 3.17)%、(2.79 ± 0.18)%。Yüksel等^[10]将 ϵ -葡萄糖素与长春新碱共同制备PEG-PLGA纳米粒以延长药物半衰期、诱导肝癌细胞凋亡,纳米粒粒径为(113 ± 0.43)nm, Zeta电位为(35.03 ± 1.0)mV, ϵ -葡萄糖素与长春新碱载药量分别为(6.01 ± 0.23)%、(2.01 ± 0.07)%。

谭蓉等^[11-12]利用乳化聚合包入法制备的PBCA纳米粒,平均粒径(98.9 ± 3.05)nm,包封率(55.23 ± 0.96)%,载药量达(7.87 ± 0.11)%;为避免网状内皮系统吞噬,延长药物血液循环时间,在PBCA纳米粒上修饰了聚合材料普朗尼克F127,平均粒径为(115.6 ± 2.24)nm,包封率和载药量分别为(57.58 ± 0.77)%、(7.24 ± 0.15)%,修饰后体外缓释作用更明显,细胞摄取能力明显增强,可降低体循环清除率,提高长春新碱对淋巴瘤的靶向效率。

Chen等^[13]、谭蓉等^[11-12]分别研究了长春新碱PLGA纳米粒、PBCA纳米粒在SD大鼠体内药动学行为,均发现聚合物纳米粒可改善长春新碱在大鼠体内药动学特性。与原药相比,可延长药物体内滞留时间、增大曲线下面积(AUC)、减小清除率。

肿瘤多药耐药(multidrug resistance, MDR)是导致化疗失败的主要原因,膜转运蛋白P-糖蛋白(P-gp)和多药耐药相关蛋白对药物的外排是产生多药耐药的主要机制之一。P-gp主要抑制剂包括维拉帕米、环孢素A、奎尼丁、姜黄素等。为逆转乳腺癌多药耐药,Chen等^[14]、Wang等^[15]将长春新碱分别与P-gp抑制剂维拉帕米、姜黄素制备PLGA载药纳米粒。长春新碱-维拉帕米PLGA纳米粒粒径(120.80 ± 8.20)nm, Zeta电位为(-0.63 ± 0.24)mV,包封率为(50.37 ± 6.39)%,体外释药具有酸性,可

明显降低细胞毒性,在体内人乳腺耐药肿瘤中显示良好的抗肿瘤效果。

Wang等^[15]考察了长春新碱-姜黄素PEG-PLGA双载药纳米粒制备处方工艺,优化后的纳米粒粒径131.5 nm;长春新碱包封率和载药量分别为(63.52 ± 2.36)%、(1.06 ± 0.04)%。Wang等^[16]制备了叶酸/R7共修饰的长春新碱PEG-PLGA多功能纳米粒以克服MDR。该递药系统体外释药具有酸性,能显著增强人乳腺癌MCF-7、MCF-7耐药株的细胞摄取和细胞毒性。由于叶酸受体介导的内吞和较强的细胞渗透作用,叶酸/R7共修饰的硫酸长春新碱纳米粒可以逃逸P-gp外排增加肿瘤部位药物蓄积,活体荧光实验显示该递药系统具有很好的肿瘤靶向性。

1.2 蛋白纳米粒

针对长春新碱在脑胶质瘤治疗过程中存在的缺陷,如血脑屏障透过率不高、生物利用率较低等,张越等^[17]制备了T7肽修饰的载长春新碱低密度脂蛋白纳米粒,翟美芳等^[18]制备T7肽修饰的长春新碱-脱铁蛋白纳米粒,以实现血脑屏障和脑肿瘤细胞双级靶向药物递送。

张越等^[17]通过超速离心法从人血浆中提取LDL纳米粒,采用干膜法将药物载入纳米粒脂质内核,纳米粒表面共价修饰T7肽,制备的纳米粒粒径约30 nm,包封率为30.1%。通过活体成像实验和对荷C6脑胶质瘤小鼠治疗作用的考察发现T7肽共价修饰后脑部富集作用更好,具有血脑屏障和脑肿瘤细胞双级靶向能力。翟美芳等^[18]采用解离-重组法制备长春新碱-脱铁蛋白纳米粒,同样修饰T7肽靶头,制备的纳米粒粒径为(31.14 ± 1.26)nm, Zeta电位为(-23.30 ± 0.42)mV,包封率为(39.49 ± 2.84)%,可有效地被C6细胞及肿瘤球摄取,并可到达肿瘤球核心位置,实现体外靶向递送药物,大大提高入胞效率。

1.3 固体脂质纳米粒

固体脂质纳米粒(solid lipid nanoparticles, SLN)是以生理相容性的脂质为骨架材料制成的纳米粒,具有稳定性好、药物不易泄露、缓释、减毒等优势。

夏爱晓等^[19-21]以单硬酸酯甘油酯为载体,大豆卵磷脂、泊洛沙姆188为乳化剂,采用复乳溶剂挥发法制备长春新碱SLN,纳米粒平均粒径为(144.83 ± 2.71)nm, Zeta电位为(-24.77 ± 0.513)mV,包封率为(40.54 ± 0.45)%,载药量为(1.14 ± 0.074)%,对其

药动学和体外抗肿瘤作用进行了研究。与原药组相比,长春新碱SLN经注射给药后,体内消除相对缓慢,滞留时间延长,呈现缓释效果;对人乳腺癌细胞增殖具有明显的抑制作用,且抑制作用更强。

Lei等^[22]制备叶酸修饰长春新碱脂质纳米粒治疗B细胞淋巴瘤,粒径174.1 nm,Zeta电位-32.7 mV,载药量4.8%,可实现将长春新碱靶向至肿瘤组织,并促进抗肿瘤疗效。Aboutaleb等^[23]利用微乳法将带正电长春新碱与带负电硫酸葡聚糖钠结合制备SLN,包封率可达93%,SLN与长春新碱溶液具有相似的抗人乳腺癌细胞毒性。体内研究发现,与长春新碱原药组相比,大鼠静脉给药后,血浆和组织血药浓度更高、药物滞留时间延长。脑内递药研究发现,SLN可以增加5倍脑内递药量,SLN适于长春新碱的脑内递药。

1.4 磁性纳米粒

磁性纳米粒主要由铁、钴、镍或其氧化物及合金等组成,具有小尺寸效应和良好的靶向性、生物相容性。姚涓等^[24]利用自组装法制备长春新碱超顺磁性氧化铁纳米粒,以单分散超顺磁性油酸包裹的 Fe_3O_4 为“核”,高分子表面活性剂泊洛沙姆188为“壳”,将长春新碱载到油酸层,获得包封率较高的磁性纳米粒,包封率达81.2%,该纳米粒粒径为 $(83\pm 1.2)\text{nm}$,磁化强度为 $53(\text{A}\cdot\text{m}^2)/\text{kg}$,具有超顺磁性;细胞实验表明,与长春新碱原药相比,超顺磁性氧化铁纳米粒比对人白血病细胞K562的抑制作用明显增强,而空白纳米粒对细胞毒性小,说明其具有良好的生物相容性。

纳米粒作为长春新碱发挥抗肿瘤作用的新型给药系统,其制备工艺稳定,制备方法主要包括复乳溶剂挥发法、乳化聚合包入法、自组装法、微乳法、干膜法等,纳米粒粒径均小于200 nm,可增强EPR效应,易于在肿瘤部位蓄积。包封率和载药量是评价载药纳米粒质量优劣的重要指标,长春新碱纳米粒的包封率主要在39.49%~63.52%,载药量主要在1.06%~4.80%;其中微乳法制备的长春新碱SLN和长春新碱磁性纳米粒包封率超过80%,长春新碱PBCA纳米粒载药量较高(>7%)。

聚合物纳米粒具有避免药物降解、降低毒副作用、可实现靶向和缓释给药等优势,长春新碱聚合物纳米粒对MCF-7人乳腺癌细胞、HepG2肝癌细胞表现出更强的细胞摄取力和更高的肿瘤抑制率。蛋白高分子材料易于代谢,表面含大量官能团(氨基、羧基、羟基等)容易修饰,可连接相应配体达到

主动靶向目的,如T7肽修饰实现脑胶质瘤的双级靶向递送。然而,聚合物纳米粒可能存在缺乏足够的安全性和降解速率等问题,蛋白纳米粒则可能出现稳定性和免疫原性问题。长春新碱固体脂质纳米粒以固态脂质为载体,将长春新碱包裹脂质中形成新型纳米给药系统,具有聚合物纳米粒的优势,但存储过程中可能存在药物析出、凝胶化现象。磁性纳米粒兼具纳米材料和磁性材料双重性质,磁导向作用下可提高药物肿瘤部位靶向性和达到缓释目的,实际应用过程中可能出现受外加磁场因素影响大、药物深部肿瘤组织递送困难等不足。

2 脂质体

脂质体(liposomes, LP)是由磷脂和胆固醇组成,具有类似生物膜的双分子层结构。因其良好的生物相容性、细胞亲和性、靶向性和缓释性,可延长药物体内滞留时间,利于药物靶部位分布,使药物持续释放,近年来脂质体广泛用于抗肿瘤药物载药系统^[25]。

2.1 普通脂质体

长春新碱脂质体制备方法包括pH梯度法、硫酸铵梯度法、薄膜水化挤压法等。张雪冰等^[26]采用pH梯度法制备硫酸长春新碱脂质体,粒径为120 nm,Zeta电位约为10 mV,包封率均在90%以上。Wang等^[27]采用薄膜水化挤压法将长春新碱制备成叶酸修饰PEG脂质体,该递药系统可增加肿瘤部位药物蓄积,具有很好的抑瘤效力,能诱导细胞凋亡,在治疗多重耐药肿瘤中具有良好的应用前景。

寇卫政等^[28]采用硫酸铵梯度法制备了叶酸修饰的PEG长春新碱纳米脂质体并考察其对人肝、肺癌细胞的作用。该纳米脂质体平均粒径为132.2 nm,包封率为 $(86.6\pm 3.5)\%$,可高效地将抗癌药物长春新碱靶向到肝癌细胞,并有效地抑制其生长,但对肺癌细胞作用不明显。吴溪等^[29]对脂质体制备工艺进行了考察,最佳工艺为:药物和空白脂质体溶液按照1:20的比例混合, Na_2HPO_4 直接调节外水相pH值至7.2。氢化磷脂(SPC-3)、二硬脂酰磷脂酰胆碱(DSPC)脂质体分别在65、60℃条件下载药,载药时间分别为30、10 min。

陈颖翀等^[30]、李文静等^[31]、李学涛等^[32]对长春新碱脂质体包封率的测定方法进行了研究。陈颖翀^[27]发现与超速离心法、微柱离心法相比,超滤法简单快速、重现性好,适用于长春新碱脂质体与游离药物分离。李文静等^[31]分别用葡聚糖凝胶G50和阳离子交换树脂分离脂质体和长春新碱,测得脂

质体包封率无显著性差异。李学涛等^[32]采用葡聚糖凝胶 G50 分离脂质体和长春新碱,高效液相色谱(HPLC)法测得长春新碱的平均含量为0.790 g/L,平均包封率为85.94%。

Ma 等^[33]考察了不同粒径的长春新碱脂质体(30、100 nm)体内外扩散能力,研究发现小粒径脂质体具有较好的扩散能力和较高的粒子浓度,更容易到达肿瘤细胞。Xiang 等^[34]比较了不同材料制备的长春新碱脂质体(包括壳聚糖、PEG-DSPE 和 PEG-PLGA)的理化性质、体外释药及药动学特征。PEG 修饰后负电性增加,壳聚糖修饰后使脂质体带正电,修饰前后对包封率和载药量几乎无影响。PEG-DSPE、PEG-PLGA 修饰脂质体体外释药相似,比壳聚糖修饰脂质体缓释作用明显,均强于未修饰脂质体。大鼠体内药动学研究中,经拟合,长春新碱溶液组符合三室模型、壳聚糖修饰脂质体符合单室模型,未修饰脂质体和 PEG 修饰脂质体均符合二室模型。PEG-DSPE、PEG-PLGA 修饰脂质体较溶液组和未修饰脂质体组消除半衰期明显延长,PEG-DSPE 修饰脂质体组的 AUC 约为 PEG-PLGA 修饰脂质体组或壳聚糖修饰脂质体组的 2.3 倍。PEG-DSPE 修饰脂质体在长春新碱递药系统中更具优势。

2.2 热敏脂质体

热敏脂质体(温度敏感脂质体)是一种新型脂质体,其有效利用了脂质体和热疗的双重优势来提高治疗效果,降低毒副作用。李明媛等^[35]采用 pH 梯度主动载药法制备长春新碱热敏脂质体,平均粒径为(86±6)nm,包封率高于95%,37℃几乎不释药,42℃、30 min 内释放约90%。刘楠等^[36]研究了长春新碱热敏脂质体的体内外抗肿瘤活性,结果发现热敏脂质体提高了长春新碱细胞毒性,加热能促进脂质体与细胞膜融合;在相同治疗剂量下,长春新碱热敏脂质体比原药抑瘤率显著提升且存在一定的剂量相关性,表明长春新碱热敏脂质体应用于实体瘤治疗,能显著提高其治疗效果。李兵胜等^[37]研究了长春新碱热敏脂质体在比格犬体内药动学特征,建立了 HPLC-MS/MS 法分析比格犬血浆中长春新碱浓度,静脉给药后热敏脂质体组达峰时间(t_{max})和 AUC 显著高于原药组。

2.3 双载药脂质体

研究将长春新碱分别与盐酸米托蒽醌、替莫唑胺、粉防己碱、阿霉素等制备双载药脂质体,实现降低药物毒性、提高肿瘤抑制作用^[38-42]。

陈彤等^[38]研究了长春新碱-盐酸米托蒽醌脂质体对荷 MCF-7 人乳腺癌裸鼠的疗效和毒性,以脂质体给药可以减少药物的毒副作用,两药联用可明显提高对荷瘤裸鼠的抑瘤率。

Zhang 等^[39]构建了乳铁蛋白和 RGD 共修饰替莫唑胺和长春新碱双载药纳米脂质递药系统(nanostructured lipid carriers, NLC)治疗脑胶质瘤。NLC 粒径(139.3±4.9)nm, Zeta 电位(32.4±2.7) mV, 长春新碱包封率和载药量分别为(82.2±3.2)%、(5.3±0.5)%。共修饰双载药纳米脂质体体外释药缓释作用最明显;对脑胶质瘤 U87 MG 细胞摄取率从大到小为:共修饰 NLC>单修饰 NLC>未修饰 NLC;细胞毒性为:双载药 NLC>单载药 NLC,载药 NLC>游离药物;说明共修饰双载药 NLC 可增加药物肿瘤组织蓄积、降低全身毒性,提高肿瘤抑制率。

Wu 等^[40]比较了替莫唑胺和长春新碱双载药 SLN 和 NLC 两种递药系统对脑胶质瘤的治疗作用。NLC 比 SLN 更高效递送到 U87MG 细胞,且抑制率更高。姜英等^[41]制备了转铁蛋白修饰粉防己碱-长春新碱脂质体,筛选最佳处方为:卵磷脂/胆固醇物质的量比为 1.5:1、卵磷脂/聚乙二醇 2000-二硬脂酰磷脂酰乙醇胺物质的量比为 20:1,转铁蛋白质量分数为 0.1%,脂质体粉防己碱包封率为 97.80%,长春新碱包封率为 93.00%。Zhang 等^[42]制备 T7 和 DA7R 双肽修饰长春新碱-阿霉素双载药脂质体实现跨血脑屏障、血瘤屏障靶向脑胶质瘤,充分发挥长春新碱与阿霉素的协同治疗脑胶质瘤作用、降低毒性。

脂质体特殊的类细胞膜结构使其具有良好的生物相容性、细胞亲和性和可降解性。由于脂质体普遍存在包封率较低、稳定性较差等缺陷,且硫酸长春新碱水溶性较强,因此,研究多采用 pH 梯度法、硫酸铵梯度法等主动载药法制备长春新碱脂质体,有效提高了包封率(>80%)。PEG 修饰可增加长春新碱脂质体稳定性、延长体内滞留时间,起到长循环作用。考虑到肿瘤病灶部位温度敏感特性,热敏脂质体成为长春新碱脂质体靶向研究热点之一,热敏脂质体无毒无免疫原性,可提高长春新碱生物利用度、降低毒副作用等,但同时也存在一些问题,如热敏性受外界因素影响较大,热疗过程药物释药情况及局部温度难精确控制等。长春新碱与其他药物共同制备双载药脂质体,可发挥两种药物协同抗肿瘤作用,降低单一药物用药剂量达到增

效减毒效果,提高药物递送和入胞效率。双载药脂质体进入体内后,两种药物释放、降解速率差异问题及保证两药充分发挥治疗效果需要深入探索。

3 微球、微泡

微球指药物与高分子材料制成基质骨架的球形或类球形实体,粒径1~250 μm ,药物溶解或分散于实体中;微泡通常指直径为100 μm 以下的有壳微气泡,壳体材料多为白蛋白、磷脂类化合物、高分子可降解聚合物等,泡内气体通常为 CO_2 、空气及惰性气体等。

凌旭等^[43]采用W/O/W复乳溶剂挥发法制备长春新碱PEG-PLGA微泡,平均粒径约为1.27 μm ,包封率为 $(37.63 \pm 0.61)\%$,Zeta电位为-24.88 mV,体外释药研究发现,低相对分子质量PLGA、添加PEG-PLGA和施加超声可增加药物的释放速度。

何彦津等^[44-45]采用改良的复乳法制备叶酸修饰长春新碱PLGA微球,平均粒径为249.2 nm,载药量为4.53%,体外释放时间达14 d,缓释作用明显;叶酸修饰后具有靶向识别力,体内外实验证实长春新碱缓释微球抗肿瘤能力均强于原药组。Tang等^[46]制备了阿霉素-长春新碱磁性PLGA微球,最小粒径为 $(0.32 \pm 0.25)\mu\text{m}$,包封率70%,体外释药具有缓控释特征,未载药的空白微球无细胞毒性,最小粒径微球可以很好抑制骨肉瘤细胞增殖。Ozeki等^[47]制备了长春新碱PLGA热可逆凝胶微球制剂,热可逆凝胶聚合物在室温条件下为溶胶状态,体温下为凝胶状态,为长春新碱治疗脑胶质瘤提供了新思路。该制剂可在注射部位呈凝胶状态,避免向其他组织扩散,从微球中缓慢释放药物。长春新碱PLGA热可逆凝胶微球包封率为70.1%,体外28 d释药54.5%,荷脑胶质瘤小鼠平均生存时间为33 d(对照组为18 d),可有效治疗脑胶质瘤。

长春新碱微球、微泡具有很好的缓释作用,体外可实现长时间缓慢释药,减少药物给药频次、提高患者依从性,载药微球、微泡进入体内后释药、降解机制和安全性仍需进一步验证。

4 结语

通过对近十年来长春新碱抗肿瘤新剂型研究的相关文献整理发现,长春新碱新剂型主要包括纳米粒、脂质体、微球、微泡等,新型给药系统发展趋向于多功能材料(PLGA、PEG-PLGA、PBCA、壳聚糖、生物蛋白等)、多靶头修饰(叶酸、多肽等)、双药联合(联合替莫唑胺、粉防己碱、阿霉素、姜黄素等)、多给药系统结合(NLC、SLN等)等方面。新剂

型改善了长春新碱在临床应用上的缺陷,如可降低毒性、延长半衰期、提高生物利用度、增强靶向性和提高抗肿瘤作用等。

然而,大部分研究目前仍局限于体外基础研究阶段,尤以工艺考察与体外释药研究居多,造成研究的重复性;新型给药系统仍面临诸多问题,如纳米给药系统、微泡、微球等存在的载药量相对较低、载体材料缺乏足够安全性验证和体内长期毒性有待深入研究以及降解机制不明确,脂质体长期存储过程的稳定性,新型给药系统的靶向机制和体内稳定性、药物释药机制、药动学特性等有待深入系统研究等。

此外,针对治疗同一肿瘤使用长春新碱不同新剂型之间的药效和同一长春新碱新剂型治疗不同肿瘤之间的药效等缺乏深入有效比较。因此,深入长春新碱新剂型体内研究,建立好体内外相关性,筛选性质稳定、低毒高效的抗肿瘤新型给药系统,利用新剂型新技术更大程度降低长春新碱不良反应,实现精准高效抗肿瘤靶向治疗、最大程度发挥长春新碱抗肿瘤疗效将成为当前国内外研究的重要方向。

参考文献

- [1] Hussein M. Pegylated liposomal doxorubicin, vincristine, and reduced-dose dexamethasone as first-line therapy for multiple myeloma [J]. Clin Lymphoma, 2003, 4(8): S18-S22.
- [2] 陈通克, 汤陌生, 姜程曦, 等. 长春新碱对人胃癌BGC细胞增殖与凋亡的影响及其机制 [J]. 中草药, 2015, 46(5): 703-709.
- [3] Jordan M A, Thrower D, Wilson L. Mechanism of inhibition of cell proliferation by *Vinca* alkaloids [J]. Cancer Res, 1991, 51(8): 2212-2222.
- [4] Mayer L D, Masin D, Nayar R, et al. Pharmacology of liposomal vincristine in mice bearing L1210 ascitic and B16/BL6 solid tumours [J]. Br J Cancer, 1995, 71(3): 482-488.
- [5] 习利平, 宋新波, 张丽娟. 长春碱类抗肿瘤药的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2011, 34(1): 67-70.
- [6] 卢懿, 侯世祥, 陈彤. 长春花抗癌成分长春新碱研究的进展 [J]. 中国中药杂志, 2003, 28(11): 1006-1009.
- [7] Silva A, Wang Q, Wang M, et al. Evidence for direct axonal toxicity in vincristine neuropathy [J]. J Periph Nerv Syst, 2010, 11(3): 211-216.
- [8] 杜颖, 贺庆, 张潇, 等. 长春新碱神经毒性的探索研究 [J]. 药物分析杂志, 2008, 28(6): 861-864.

- [9] 王园. 硫酸长春新碱聚乳酸羟基乙酸共聚物纳米粒的制备及其体外性质评价 [J]. 甘肃中医学院学报, 2014, 31(2): 24-28.
- [10] Yüksel Ö, Müzeyyen D, Yakar A, et al. Vincristine and ϵ -viniferine loaded PLGA-b-PEG nanoparticles: Pharmaceutical characteristics, cellular uptake and cytotoxicity [J]. J Microencapsul, 2017, 34(1): 1-21.
- [11] 谭蓉, 刘颖, 冯年平, 等. 硫酸长春新碱聚氰基丙烯酸正丁酯纳米粒制备及药剂学性质研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(11): 1431-1435.
- [12] Tan R, Niu M, Zhao J, et al. Preparation of vincristine sulfate-loaded poly (butylcyanoacrylate) nanoparticles modified with pluronic F127 and evaluation of their lymphatic tissue targeting [J]. J Drug Target, 2014, 22(6): 509-517.
- [13] Chen J, He H, Li S, et al. An HPLC method for the pharmacokinetic study of vincristine sulfate-loaded PLGA - PEG nanoparticle formulations after injection to rats [J]. J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci, 2011, 879(21): 1967-1972.
- [14] Chen Y, Zheng X L, Fang D L, et al. Dual agent loaded PLGA nanoparticles enhanced antitumor activity in a multidrug-resistant breast tumor xenograft model [J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(2): 2761-2772.
- [15] Wang H, Jia Y, Hu W, et al. Effect of preparation conditions on the size and encapsulation properties of mPEG-PLGA nanoparticles simultaneously loaded with vincristine sulfate and curcumin [J]. Pharm Develop Technol, 2013, 18(3): 694-700.
- [16] Wang Y, Dou L, He H, et al. Multifunctional nanoparticles as nanocarrier for vincristine sulfate delivery to overcome tumor multidrug resistance [J]. Mol Pharm, 2014, 11(3): 885-894.
- [17] 张越, 杨阳, 翟美芳, 等. T7肽修饰的载长春新碱低密度脂蛋白纳米粒的制备及脑胶质瘤靶向性和治疗作用评价 [J]. 药学学报, 2018, 53(3): 460-466.
- [18] 翟美芳, 杨阳, 张越, 等. T7肽修饰的硫酸长春新碱脱铁蛋白纳米粒制备及其对胶质瘤细胞的体外靶向性研究 [J]. 中国药房, 2018, 29(14): 1907-1912.
- [19] 夏爱晓, 宋倩倩, 孙渊, 等. 硫酸长春新碱固体脂质纳米粒的制备及其性质考察 [J]. 中国现代应用药学, 2013, 30(2): 163-169.
- [20] 夏爱晓, 孙渊, 马红丹, 等. 长春新碱固体脂质纳米粒的制备工艺优化 [J]. 中国药业, 2012, 21(15): 59-61.
- [21] 孙渊, 宋倩倩, 李范珠, 等. 长春新碱固体脂质纳米粒药动学和体外抗肿瘤研究 [J]. 中国新药与临床杂志, 2013, 32(12): 965-969.
- [22] Lei Q, Chao D, Xuan K. Lymphoma-targeted treatment using a folic acid-decorated vincristine-loaded drug delivery system [J]. Drug Des Develop Ther, 2018, 12: 863-872.
- [23] Aboutaleb E, Atyabi F, Khoshayand M R, et al. Improved brain delivery of vincristine using dextran sulfate complex solid lipid nanoparticles: Optimization and *in vivo* evaluation [J]. J Biomed Mater Res Part A, 2014, 102(7): 2125-2136.
- [24] 姚涓, 熊非, 朱子奕, 等. 长春新碱超顺磁性氧化铁纳米粒的制备及体外评价 [J]. 中国药科大学学报, 2012, 43(3): 222-225.
- [25] Maeda N, Miyazawa S, Shimizu K, et al. Enhancement of anticancer activity in antineoplastic therapy is based on the intratumoral distribution of the active targeting carrier for anticancer drugs [J]. Biol Pharma Bull, 2006, 29(9): 1936-1940.
- [26] 张雪冰, 李文静, 王杏林, 等. 硫酸长春新碱脂质体的质量评价研究 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(6): 658-662.
- [27] Wang C, Feng L, Yang X, et al. Folic acid-conjugated liposomal vincristine for multidrug resistant cancer therapy [J]. Asian J Pharm Sci, 2013, 8(2): 118-127.
- [28] 寇卫政, 杨晓煜, 杨留中, 等. 叶酸修饰的长春新碱纳米脂质体的制备及其对人肝、肺癌细胞的作用 [J]. 中国药房, 2016, 27(19): 2690-2693.
- [29] 吴溪, 李文静, 杨志强, 等. 正交试验优化硫酸长春新碱脂质体的制备工艺 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(6): 653-657.
- [30] 陈颖翀, 李翔, 张婧, 等. 硫酸长春新碱脂质体含量测定及3种包封率测定方法的比较 [J]. 中国药房, 2014, 25(37): 3504-3507.
- [31] 李文静, 杨志强, 王杏林. 两种硫酸长春新碱脂质体包封率测定方法的比较 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(14): 71-75.
- [32] 李学涛, 唐炜, 姜英, 等. 转铁蛋白修饰长春新碱-粉防己碱脂质体中主药含量及包封率的测定 [J]. 中国药房, 2016, 27(22): 3034-3036.
- [33] Ma S Y, Li M Y, Liu N, et al. Vincristine liposomes with smaller particle size have stronger diffusion ability in tumor and improve tumor accumulation of vincristine significantly [J]. Oncotarget, 2017, 8(50): 87276-87291.
- [34] Xiang L, Jing Z, Yingchong C, et al. The influence of different long-circulating materials on the pharmacokinetics of liposomal vincristine sulfate [J]. Int J Nanomed, 2016, 11: 4187-4197.
- [35] 李明媛, 张慧, 杨臻博, 等. 硫酸长春新碱热敏脂质体的制备和质量评价 [J]. 中国药学杂志, 2014, 49(18): 1615-1619.
- [36] 刘楠, 李明媛, 龚伟, 等. 长春新碱长循环热敏脂质体的抗肿瘤活性 [J]. 国际药学研究杂志, 2016, 43(3): 491-495.

- [37] 李兵胜, 龚伟, 李迎, 等. HPLC-MS/MS测定硫酸长春新碱热敏脂质体及其比格犬药动学初步研究 [J]. 中国药理学杂志, 2015, 50(8): 705-708.
- [38] 陈彤, 侯世祥, 王永炎, 等. 复方硫酸长春新碱脂质体对乳腺癌荷瘤裸鼠的疗效与毒性 [J]. 生物医学工程学杂志, 2009, 26(1): 127-129.
- [39] Zhang J C, Xiao X, Zhu J M, et al. Lactoferrin- and RGD-commodified, temozolomide and vincristine-co-loaded nanostructured lipid carriers for gliomatosis cerebri combination therapy [J]. *Int J Nanomed*, 2018, 13: 3039-3051.
- [40] Wu M, Fan Y, Lv S, et al. Vincristine and temozolomide combined chemotherapy for the treatment of glioma: a comparison of solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers for dual drugs delivery [J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(8): 2720-2725.
- [41] 姜英, 王晓敏, 王艳红, 等. 星点设计-效应面法优化转铁蛋白修饰粉防己碱与硫酸长春新碱脂质体的处方 [J]. 中国药房, 2015, 26(31): 4399-4401.
- [42] Zhang Y, Zhai M, Chen Z, et al. Dual-modified liposome codelivery of doxorubicin and vincristine improve targeting and therapeutic efficacy of glioma [J]. *Drug Deliv*, 2017, 24(1): 1045-1055.
- [43] 凌旭, 张良珂, 袁佩, 等. 载长春新碱微泡的体外释药性质研究 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(6): 1339-1341.
- [44] 何彦津, 林婷婷, 朱利民, 等. 长春新碱靶向缓释微球治疗鼠腺样囊性癌的研究 [J]. 中华眼科杂志, 2010, 46(9): 795-801.
- [45] 林婷婷, 何彦津, 朱利民, 等. 叶酸靶向长春新碱纳米微球对腺样囊性癌细胞活性的影响 [J]. 眼科新进展, 2010, 30(4): 41-46.
- [46] Tang Y, Zhao H, Yao J, et al. A doxorubicin and vincristine drug release system based on magnetic PLGA microspheres prepared by coaxial electrospray [J]. *J Mater Sci*, 2019, 54(13): 9689-9706.
- [47] Ozeki T, Kaneko D, Hashizawa K, et al. Improvement of survival in C6 rat glioma model by a sustained drug release from localized PLGA microspheres in a thermoreversible hydrogel [J]. *Int J Pharm*, 2012, 427(2): 299-304.

(上接第2271页)

- [10] Dick J P, Guiloff R J, Stewart A, et al. Mini-mental state examination in neurological patients [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1984, 47(5): 496-499.
- [11] 周虎传, 田洪, 张玉波, 等. 急性脑梗死机械溶栓的研究现状 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2012, 20(6): 469-472.
- [12] 李峰, 姚志彬, 谢瑶, 等. 从缺血的病理生化改变探讨神经元损伤的机理 [J]. 卒中与神经疾病, 1999, 6(4): 205-207.
- [13] 康静琼, 朱遂强, 阮旭中. 神经系统变性疾病与线粒体功能障碍 [J]. 中华神经科杂志, 2002, 35(1): 40-42.
- [14] 杨汉华, 马海然, 肖丹萍. 体外培养神经元缺氧时细胞红蛋白基因表达的变化 [J]. 中国临床新医学, 2016, 9(1): 10-13.
- [15] 顾群. 依达拉奉联合神经节苷脂治疗老年急性脑梗死的临床疗效及安全性评价 [J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(12): 1079-1081.
- [16] 王凌飞, 张雪竹, 聂坤. 丁苯酞软胶囊治疗血管性认知障碍的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(3): 615-620.
- [17] 谢昊霖, 王莉梅, 韩铭, 等. 丁苯酞注射液对急性缺血性脑梗死患者神经功能影响的Meta分析 [J]. 中国新药与临床杂志, 2016, 35(7): 492-498.
- [18] 李璞, 陈宁. 丁苯酞剂量差异辅助神经节苷脂对急性脑梗死患者神经功能损伤及生活质量的影响 [J]. 现代医药卫生, 2017, 33(18): 2836-2838.