

纳米药物制剂体内分析方法及药动力学研究进展和问题策略分析

仲 曼¹, 胡慧慧¹, 缪明星², 何 华³, 郝 琨^{1*}

1. 中国药科大学 药物科学研究院 药物代谢动力学重点实验室, 江苏 南京 210009

2. 中国药科大学 国家药理学实验示范中心, 江苏 南京 210009

3. 中国药科大学 药物代谢和药代动力学研究中心, 江苏 南京 211100

摘要: 近年来随着纳米技术的不断发展, 纳米药物制剂在改善药物递送、提高生物利用度方面显示出独特优势, 已成为临床新药开发研究的热点, 为诸多疾病尤其是恶性肿瘤的治疗提供了新思路。然而, 由于对纳米药物制剂的体内过程了解不够全面, 导致纳米药物制剂的临床转化率极低, 严重制约了纳米药物制剂的发展。基于纳米药物制剂良好的应用前景及目前药动力学研究中存在的关键问题, 调研了国内外的相关文献, 首先介绍了常见的具有不同纳米载体类型的纳米药物制剂的种类, 对纳米药物制剂体内药物浓度分析测定的方法进行归纳总结, 最后分析纳米载体的理化性质对纳米药物制剂体内药动力学行为的影响, 旨在为纳米药物制剂的体内过程研究提供参考, 以获取更为全面的体内药动力学数据, 提高药物的临床转化率。同时针对目前纳米药物制剂的载体研究、体内浓度定量分析方法以及药动力学研究中存在的问题进行讨论, 以期对纳米药物制剂的研究与开发利用提供方向。

关键词: 纳米药物; 体内药物分析; 药动力学; 恶性肿瘤; 纳米载体

中图分类号: R969.1; R944 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2022) 07-1413-13

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.07.025

Research progress and problem strategy analysis of *in vivo* analysis methods and pharmacokinetics of nanopharmaceutical preparations

ZHONG Man¹, HU Huihui¹, MIAO Mingxing², HE Hua³, HAO Kun¹

1. Key Laboratory of Drug Metabolism & Pharmacokinetics, Institute of Pharmaceutical Sciences, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

2. Center of National Pharmaceutical Experimental Teaching Demonstration, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

3. Center of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, China Pharmaceutical University, Nanjing 211100, China

Abstract: In recent years, with the continuous development of nanotechnology, nanomedicine preparation have shown unique advantages in improving drug delivery and bioavailability, and have become the focus of clinical new drug development and research. It provides a new idea for the treatment of many diseases, especially tumors. However, due to many problems in preclinical research, especially the lack of comprehensive understanding of the *in vivo* process of nanomedicine preparation, the clinical conversion rate of drugs is very low, which seriously restricts the development of nanomedicine preparation. Based on the good application prospect of nanomedicine preparation and the key problems existing in the current preclinical research, after investigating the relevant literature at home and abroad, this paper introduces the common types of nano-drug preparations and related drugs. Then the methods for the analysis and determination of drug concentration *in vivo* of nano-drug preparations were summarized. Finally, the effects of the physical and chemical properties of nano-carriers on the pharmacokinetic behavior of nanomedicine preparation *in vivo* were analyzed, in order to provide reference for the study of the *in vivo* process of nanomedicine preparation, in order to obtain more comprehensive pharmacokinetic data *in vivo* and improve the clinical conversion rate of drugs. At the same time, this paper discusses and reflects on the problems existing in the carrier research, *in vivo* concentration quantitative

收稿日期: 2022-01-08

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81973391)

第一作者: 仲 曼(1997—), 女, 硕士, 研究方向为药物代谢动力学。E-mail: zm15105166768@163.com

*通信作者: 郝 琨, 男, 教授, 研究方向为药物代谢动力学。E-mail: haokun@cpu.edu.cn

analysis and pharmacokinetic research of nanomedicine preparation, in order to provide a direction for the preclinical research, development and utilization of nanomedicine.

Key words: nano-medicine; *in vivo* pharmaceutical analysis; pharmacokinetic; tumors; nano-drug preparations

纳米药物制剂是指运用纳米载体技术研究开发的一类新型药物制剂,其主要是由纳米载体通过静电吸附、共价或非共价连接等方式将药物结合在载体表面或直接将药物包裹在载体内部制成^[1]。自1971年Ryman等^[2]首次提出将脂质体用于药物载体以来,纳米药物制剂开始成为医药学领域开发的热点。1990年,首个纳米药物制剂两性霉素B脂质体(商品名AmBisome)在爱尔兰成功获批上市,纳米药物制剂进入了快速发展时期,而2018年首个纳米抗体药物Cabilivi的成功上市,标志着纳米药物制剂开启了一个新的发展阶段。

目前,全球已获批上市的纳米药物制剂有60多种,临床在研的超过200种,其中以抗肿瘤药物为主,也包括抗病毒药物、抗炎药物、多肽蛋白药物、核酸药物以及疾病诊断成像用药等^[3]。与药物的其他剂型相比,纳米药物制剂具有改善药物的稳定性、延长体内循环时间、增加安全性以及能够实现靶向递送的优点,在改善药物的组织分布进而提高生物利用度方面表现出巨大的潜力^[4]。

纳米载体作为纳米药物制剂的关键组成部分,在纳米药物制剂的体内靶向递送过程中发挥着极为重要的作用,在纳米药物制剂开发过程中,可以通过纳米载体的配体表面修饰选择性的靶向病变部位,增加药物在靶部位的蓄积^[5-6]。由于纳米载体的理化性质对纳米药物制剂的体内药动学行为存在较大影响。因此了解不同载体的性质对纳米药物制剂的开发和优化具有重要意义。

不可忽视的是,虽然大量的纳米药物制剂在临床前研究中取得了成功,但仅有极少数成功转化到临床^[7],大部分纳米药物制剂体内药动学特征尚不清楚,对药物的体内过程缺乏全面的理解,这也是导致临床疗效与临床前研究存在较大差异,纳米药物制剂的临床开发受到严重制约的重要原因之一。基于纳米药物制剂良好的应用前景和目前存在的问题,本文对常见的不同载体类型的纳米药物制剂进行总结,详细阐述目前已有的纳米药物制剂的体内分析方法,并探讨不同纳米药物制剂的理化性质对体内药动学特征的影响,同时针对目前纳米药物制剂研究过程中存在的一些问题进行分析和探讨,旨在为纳米药物制剂的开发和优化提供一定的方向。

1 不同纳米载体类型的纳米药物制剂

纳米载体通常是指由天然或合成高分子材料制成、粒径在10~100 nm的一类新型载体^[8]。近年来,随着高分子材料学的迅速发展,各类纳米载体不断被开发,目前应用于药物制剂领域的纳米载体可分为脂质体、聚合物纳米载体、无机纳米载体、自组装纳米载体等(图1),涉及抗肿瘤药物、抗病毒药物、抗炎药物、神经退行性疾病药物、抗疟疾药物、核酸药物、疫苗以及诊断药物等多个领域。

1.1 脂质体纳米药物制剂

脂质体纳米药物制剂是一种将脂质纳米载体(简称脂质体)与药物相结合,实现药物靶向递送的新型载体药物制剂,是目前美国食品药品监督管理局

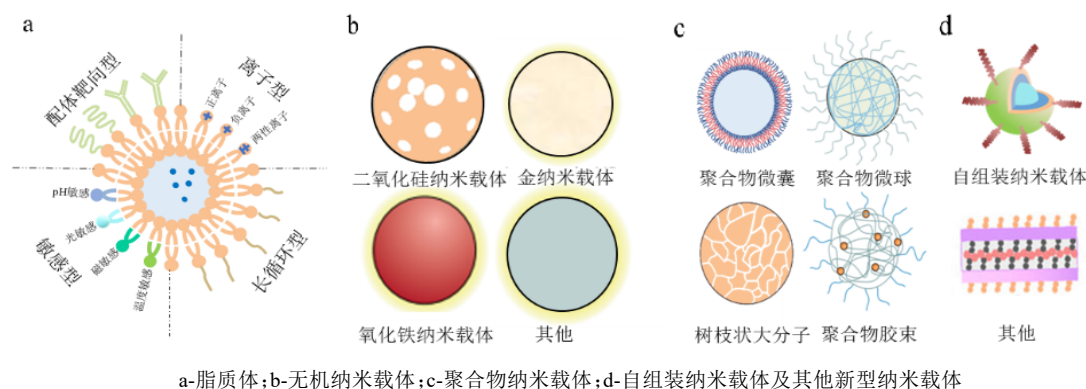


图1 应用于药物制剂领域的纳米载体分类

Fig. 1 Classification of nanocarriers for pharmaceutical preparations

局(FDA)批准的纳米药物制剂中最常见的制剂类型,也是临床转化最成功的一类纳米药物制剂^[9],脂质体由亲水性的头部和疏水性的尾部组成,药物可根据其水溶性大小被选择性地包裹在脂质双分子层的亲水部位或疏水部位而形成以球体为代表的微型泡囊体^[10]。脂质体主要是通过和细胞膜融合将药物送到细胞内部。纳米药物制剂在体内的药动学特性受到纳米载体粒径、形态、表面电荷、制备材料及表面修饰物等多种因素的影响^[11]。基于脂质体性质的多样性,研究人员也在尝试设计不同类型的脂质体以求进一步提高药物递送效率(图1-a)。有研究者利用聚乙二醇(PEG)对脂质体表面进行修饰,以改善药物的理化稳定性、降低吞噬细胞的摄取从而延长体内的循环时间^[12];2018年,FDA批准的首个siRNA药物Onpattro®(Patisiran阳离子脂质体注射液)利用阳离子脂质体向肝脏递送siRNA来治疗遗传性多发性神经病^[13]。此外,针对不同靶部位独特的生理特点设计的pH/温度/光敏感性脂质体、两种敏感响应的组合脂质体以及磁响应脂质体等也相继成为研究的热点^[14]。基于脂质体纳米载体技术,杜克大学和Celsion公司联合开发了一种温敏PEG化的阿霉素脂质体ThermoDox®,主要用于治疗原发性肝癌^[15],目前尚处于临床研究阶段。Merrimack制药公司开发了一种低密度PEG化的脂质体Onivyde™(伊立替康脂质体),用于治疗转移性胰腺癌^[15],于2015年获批上市。辉瑞和BioNTech公司基于mRNA的PEG化脂质纳米制剂药物Comiranty®(脂质体,mRNA新冠疫苗)于2021年8月获得FDA批准^[16]。上述研究成果也证实了脂质体纳米药物制剂的广阔应用前景。

1.2 无机纳米药物制剂

无机纳米药物制剂因具有比表面积大、表面化学性质可调节等优势而被广泛用于医药领域。其中无机纳米载体可通过物理或化学方法与药物结合形成纳米药物制剂^[17]。目前应用于药物制剂领域的无机纳米载体主要涉及金属纳米粒子(包括磁性纳米粒子、金纳米粒子、铜纳米粒子、氧化铁纳米粒子、层状双金属氢氧化物等)、非金属材料的纳米粒子(包括介孔纳米粒子、羟基磷灰石纳米粒子、氧化石墨烯纳米粒子等)以及智能纳米粒子(也称为刺激响应型纳米粒子,图1-b)。目前处于临床转化阶段的无机纳米药物制剂主要有由二氧化硅-金组合成的AuroLase-用于肺癌的光热治疗、以及由二氧化硅组成的Cornell Dots-用于黑色素瘤和脑瘤的治

疗^[18],Slowing等^[19]制备了二氧化硅纳米药物制剂,成功将细胞色素C递送至HeLa细胞中。刘晓婷^[20]以金纳米粒子为载体制备了一种金纳米载体制剂阿霉素,探索了肿瘤细胞对药物的摄取以及药物在细胞内的释放动力学。Wang等^[21]制备的介孔二氧化硅包裹的锰锌铁氧体纳米球,标记后与阿霉素结合形成的纳米药物制剂可用于模型小鼠的肿瘤诊断和治疗。

1.3 聚合物纳米药物制剂

目前文献报道的聚合物纳米载体的形态结构主要有微球和微囊2种,并可进一步分为聚合体、胶束和树枝状大分子(图1-c)。药物可通过物理包埋或者化学键合的方式结合到聚合物纳米载体中制成纳米药物制剂^[22]。且可通过改变载体的组成、稳定性、响应性以及表面电荷等对纳米药物制剂的体内药动学行为进行调控。Wang等^[23]制备了一种可根据微环境的变化实现电荷转变的聚合物纳米载体,其本身带负电,在酸性肿瘤微环境的刺激下,可转变为带正电,电荷的翻转增加了siRNAs的细胞摄取量,有效地抑制了调节肿瘤血管生成的Ng-B受体在肿瘤组织中的表达,达到抗肿瘤的效果。Ding等^[24]设计的聚合物多巴胺纳米载体,其表面包覆有多巴胺,这使得载体具备了光热活性,在肿瘤局部激光的作用下,聚多巴胺产生的热量可使纳米载体迅速破裂释放药物,从而使药物的释放更加精确。Fang等^[25]以PEG化聚己内酯为载体,开发了用于治疗脑胶质瘤的纳米药物制剂紫杉醇,实验结果显示,该纳米药物制剂在改善了紫杉醇溶解性的同时提高了药效。Sharma等^[26]制备了聚合物纳米药物制剂甲氨蝶呤,并以转铁蛋白和叶酸对纳米载体进行修饰,旨在解决甲氨蝶呤难以通过血脑屏障的问题,该研究数据表明,制备的纳米药物制剂成功跨越血脑屏障进入脑肿瘤细胞。Liang等^[27]开发了一种以磷酸胆碱聚合物为载体的蛋白纳米胶囊,该纳米药物制剂能够延长包载蛋白的半衰期,提高药效。此外,还有喜树碱纳米颗粒CRLX101、多烯紫杉醇纳米颗粒Docetaxel-PNP、雷帕霉素纳米颗粒ABI-009等多种纳米药物制剂已处于临床试验阶段。

1.4 自组装纳米药物制剂

自组装纳米载体是指有机分子通过非共价的超分子作用力(氢键、范德华力、静电作用等)自发聚集形成的稳定的聚集体(图1-d)。其又可细分为单组分、双组分、多组分自组装纳米载体^[28]。Wu

等^[29]在室温下通过自组装载体制备了用于胃癌局部治疗的紫杉醇-丝蛋白纳米粒,研究发现,该纳米粒可被人的胃癌细胞特异性吸收,抗肿瘤效果显著。2005年,白蛋白结合型紫杉醇纳米粒在美国上市,作为一种自组装纳米药物制剂,与紫杉醇的普通制剂相比,显著增加了肿瘤间质中的药物浓度,提高了抗肿瘤活性^[30]。郑姣妮课题组^[31]设计了一种环糊精-叶酸纳米药物载体,该载体可以包载疏水性药物靶向肿瘤细胞,提高药物的治疗效果。

1.5 其他载体纳米药物制剂

除了常见的纳米药物制剂类型,近年来,智能型纳米药物制剂也是纳米药物制剂领域研发的热点,其可通过pH值、光强、氧化还原电位等环境条件的变化来控制载体包载的药物释放^[32],提高了药物被释放的可控性,大幅度提高了药物的靶向性,改善药物递送效果。此外,基于光热疗法和光动力疗法的新纳米载体也展示出较好的研发潜力。柯文东^[33]设计了一种多肽桥连的嵌段聚合物载体,旨在实现对抗肿瘤药物阿霉素的高效递送。在基质金属蛋白酶(MMP-2)过量表达的肿瘤环境中,该载体会发生去PEG化,而胶束表面残留的三肽序列能够促进药物在肿瘤组织的渗透以及细胞对药物的摄取。复旦大学药学院陆伟跃教授研究团队与加州大学圣地亚哥分校张良方教授研究团队合作研制了一种智能纳米药物制剂,该纳米药物制剂可“绕开”血-脑肿瘤屏障到达肿瘤细胞,且毒副作用小,安全性高^[34]。

2 纳米药物制剂的体内药物分析方法

纳米药物制剂是指纳米载体和药物形成的复合物,目前最常见的纳米药物剂型为注射剂,此外还包括口服制剂、经皮给药制剂、吸入剂等多种剂型。制备的纳米药物注射剂中主要成分为组装完成的纳米载体-药物复合物,而单纯纳米载体、单纯药物较少,一般认为纳米药物注射剂中纳米药物的组装包封率比较高^[35-37]。纳米药物制剂进入体内后会发生分解释放,代谢排泄,所以纳米药物制剂进入体内后主要存在形式有:自由释放药物、载体结合药物、纳米载体3种。与之对应的纳米药物制剂的体内药物浓度类型包括自由释放药物浓度、载体结合药物浓度和总药物浓度(自由释放药物浓度与载体结合药物浓度总和)。

与普通药物制剂相比,纳米药物制剂的体内分析更加复杂。普通药物制剂通常只需要直接测定血浆/组织中的药物浓度,而纳米药物制剂在体内存

在多种形态,若要全面了解药物的体内过程,需对不同形式的药物进行药动学分析,而区分定量不同形式的药物是纳米药物制剂体内分析过程中的一大挑战。目前主要通过测定血浆中不同形式的药物浓度以及组织中的总药物浓度来对纳米药物制剂的体内过程进行分析,对组织中不同形式药物区分定量的研究较少^[38-40]。常见的纳米药物制剂体内分析方法包括常规的色谱质谱定量分析、基于荧光的影像学定量分析以及非荧光影像学定量分析等。

2.1 常规分析方法在纳米药物制剂体内药物浓度分析中的应用

常规的体内药物分析主要采用高效液相色谱、高效液相质谱技术。纳米药物制剂进入体内后,传统的色谱质谱方法主要测定对象是血浆/组织中的总药物浓度(自由释放药物与载体结合药物浓度总和),这需要对血浆/组织中的载体结合药物进行前处理,使载体结合药物从纳米载体中解离出来成为自由释放药物,对从纳米载体中解离出来的自由释放药物与血浆和组织中原有的自由释放药物进行加和。丁士雯等^[38]通过对荷瘤裸鼠不同时间点血浆中的和厚朴酚脂质体进行破裂,再采用高效液相色谱-质谱联用(LC-MS/MS)的方法对血浆中总的和厚朴酚进行定量测定,以获得和厚朴酚脂质体在小鼠血浆中的药动学数据。若想进一步细分获取血浆中载体结合药物的药动学数据,可通过固相萃取的方法分离血浆中的载体结合药物和自由释放药物,再分别进行浓度测定^[39]。Su等^[40]利用固相萃取小柱将血浆中载体结合的两性霉素B和自由释放的两性霉素B分离,再将载体结合两性霉素B进行破裂,并以LC-MS/MS的方法测定了载体结合两性霉素B的血浆药物浓度,详细地对脂质体两性霉素B的体内药动学行为进行了分析。

2.2 影像学在纳米药物制剂体内药物浓度分析中的应用

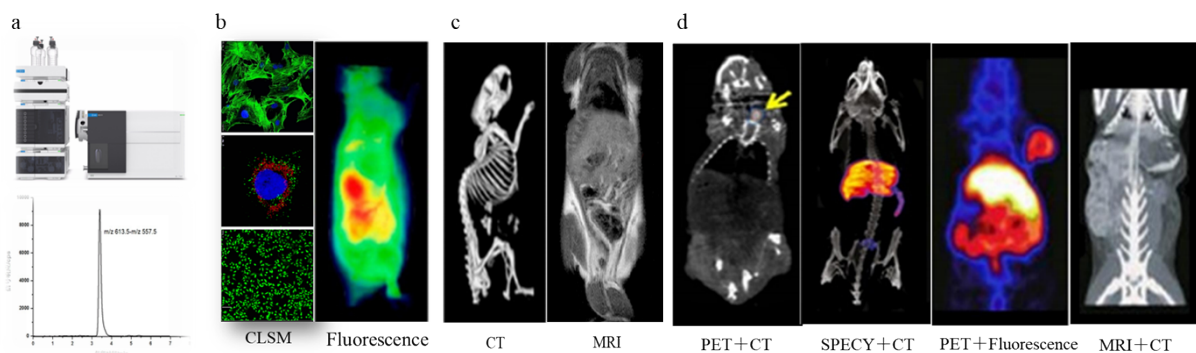
近年来,影像学在纳米药物制剂体内浓度分析中的应用日益广泛。影像学主要是利用药物本身自带荧光的性质以及通过对药物或纳米载体进行荧光/放射性标记等方法来对纳米药物制剂进入机体后的不同存在形式(纳米载体、自由释放药物、载体结合药物)进行浓度定量。与常规的体内分析方法相比,影像学分析虽只能实现对浓度的半定量,不能提供具体的浓度数值,但可进行活体成像,实时监测药物的体内分布和靶向蓄积,操作简单,灵敏度高。且影像学分析可同时识别多个荧光标记

物,能够区分不同形式药物的体内分布及药动力学行为,包括血浆/组织中的纳米药物制剂裂解、自由释放药物的过程。目前常见的技术有计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、正电子发射计算机断层扫描(positron emission computed tomography, PET)、单光子发射计算机层析成像(single-photon emission computed tomography, SPECT)、荧光成像和多模式成像等非侵入性成像技术。

2.2.1 基于荧光的影像学定量 基于荧光成像的定量分析方法在影像学定量分析中应用最为广泛,荧光成像技术可以方便而准确地对纳米药物制剂的生物分布和靶向蓄积进行评估和分析^[41],具有操作简单、灵敏度高、可同时识别多个标记物和大范围空间尺度等优点^[42],而荧光分子断层成像技术则较好地解决了荧光定量困难和穿透能力差的缺陷^[43]。目前可通过荧光定量的常用仪器有荧光显微镜(fluorescence microscope)、激光扫描共聚焦显微镜(confocal laser scanning microscope, CLSM)、多光子激光扫描显微镜(multiphoton laser scanning microscopy)等(图2-b)。在荧光影像学测定过程中如果将发光基团标记在药物结构上,那么测定的血浆/组织中的荧光强度代表的是血浆/组织中的总药物浓度(自由释放药物和载体结合药物浓度总和),因为实际操作中无法区分荧光强度是来自于自由

释放药物还是载体结合药物。Davud等^[44]通过荧光成像测定了温敏脂质体阿霉素在不同温度下的阿霉素释放动力学。罗盼生等^[45]利用阿霉素自带荧光的性质,采用荧光酶标仪直接测定尾iv脂质体阿霉素后大鼠血浆样本的荧光强度,并以此表征脂质体阿霉素在血浆中的药动力学行为。Roberta等^[46]利用激光共聚焦荧光成像研究了荧光标记的聚苯乙烯纳米物质在组织中的分布以及组织内不同种类细胞对聚苯乙烯的摄取情况,发现iv的聚苯乙烯在肝脏中大部分被Kupffer细胞摄取。

2.2.2 非荧光影像学定量方法 近年来,以放射性核素作为探针,具有高灵敏度、高穿透深度、定量高准确度的PET和SPECT技术在监测纳米药物药动力学方面应用广泛^[47-49],此外,基于核磁共振的MRI以及通过使用高密度造影剂提供具有高分辨率的影像学信息的CT技术使细胞追踪技术得到了快速发展(图2-c)。虽然上述提到的技术都有其突出的优势,但也都有其明显的缺陷。实际应用中需要依靠多模式成像互相补充以获得更完整和准确的信息^[50](图2-d)。例如,PET(或SPECT)与CT或MRI的结合可以显著提高解剖信息和空间分辨率以及定量准确性^[51-52],而和荧光成像相结合,可以获得具有高灵敏度的高分辨率图像^[53],此外,CT和MRI结合可以提高时间分辨率^[43],与荧光成像结合可以补充纳米药物制剂的体内分布信息。



a-传统分析方法;b-荧光影像学分析;c-非荧光影像学分析;d-多模式成像分析

a-traditional analysis methods; b-fluorescence imaging analysis; c-non-fluorescent imaging analysis; d-multimode imaging analysis

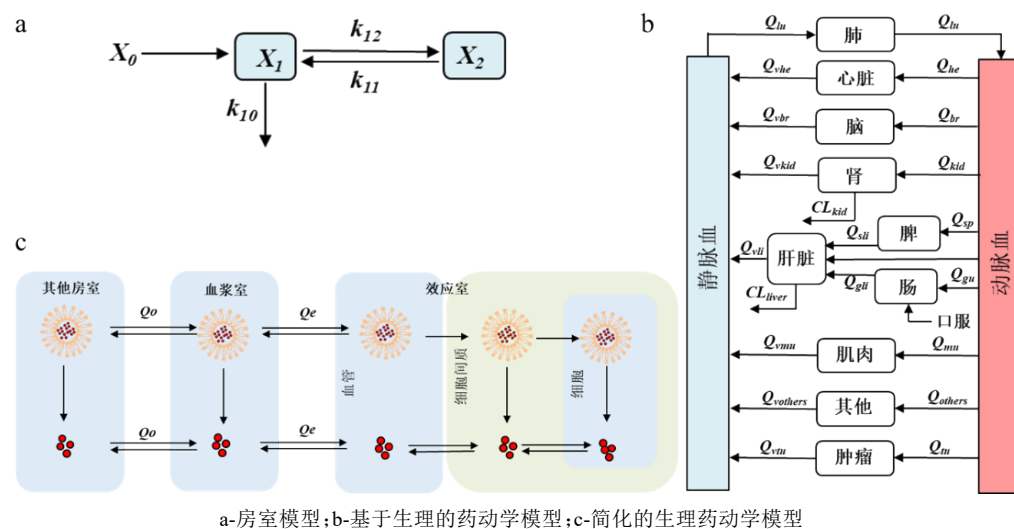
图2 纳米药物制剂体内药物分析方法结果示意图

Fig. 2 Results of drug analysis method *in vivo* for nanomedicine

3 纳米药物制剂的药动力学研究

纳米载体的多样性决定了纳米药物制剂体内药动力学行为的复杂多样。而分析方法的不同,使得体内药物分析的浓度数据类型也不尽相同。目前研究主要采用测定血浆/组织中的自由释放药物浓度、载体结合药物浓度或总药物浓度来计算纳米药

物制剂的药动力学参数,这就需要详细地区分研究目的、方法和结果,采用不同药物形式的浓度数据建立药动力学模型来定量描述并预测纳米药物制剂体内不同存在形式的吸收、分布、代谢和排泄,为临床用药剂量调整及不良反应的预测提供指导(图3)。通常情况下以纳米药物制剂体内总药物浓度计算



a-compartment model; b-physiologically based pharmacokinetics; c-simplified physiological pharmacokinetic model

图3 不同的药动学模型示意图

Fig. 3 Different pharmacokinetic models

获得的药动学参数来衡量纳米药物制剂的药动学行为。

3.1 脂质体纳米药物制剂

脂质体纳米药物制剂是抗肿瘤纳米药物制剂的主要制剂类型,临床给药方式主要为iv,针对脂质体纳米制剂药动学的研究可以进一步对脂质体的靶向性设计以及临床用药进行优化。目前用于研究脂质体纳米药物制剂药动学的定量分析方法包括:高效液相色谱/质谱、酶联免疫法、放射性/荧光标记以及核磁共振等^[54]。在血浆中,脂质体纳米药物制剂可通过缓慢分解形成自由释放药物延长体内总药物的半衰期,降低峰浓度,显著增大药时曲线下面积(AUC)。与抗肿瘤药物的普通制剂相比,脂质纳米药物制剂具有一定的肿瘤靶向性^[55-62]。通过对脂质体进行表面修饰可改变脂质体纳米药物制剂在体内的药动学行为,例如PEG修饰的脂质体纳米药物制剂在血浆中可有效避免网状内皮系统的识别和摄取,显著延长总药物在体内的循环时间^[2]。罗盼生等^[45]针对阿霉素的普通制剂、脂质体阿霉素以及PEG化的脂质体阿霉素的药动学进行了研究,通过荧光酶标仪直接测定不同制剂给药后大鼠血浆中的阿霉素总浓度,以探求3种制剂在大鼠血浆中的药动学差异。结果证实脂质体纳米药物制剂的缓释性及PEG亲水性外壳的“隐身”作用。宋妍^[63]通过HPLC-MS/MS测定了紫杉醇脂质体给药后血浆中紫杉醇的总药物浓度,并以此计算相关的药动学参数,其中半衰期($t_{1/2}$)、峰浓度(C_{max})和AUC_{0- t_r} 分别为

4.79 h、49 785.12 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 和38 753.08 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}$,相较于紫杉醇的普通制剂,脂质体紫杉醇体内总药物滞留的时间和程度均有明显提高。另有文献报道^[64],紫杉醇脂质体相较于紫杉醇的普通制剂,在肝脏、脾脏、肾脏、心脏和胃肠中的总药物浓度明显降低,而在肿瘤组织中的含量明显增加,即在降低了紫杉醇毒副作用的同时表现出一定的靶向性。在脂质体纳米药物制剂的药动学模型研究中,Harashima等^[65]针对阿霉素脂质体建立了一种针对总药物浓度的Semi-PBPK模型,包含了肿瘤组织在内的4个腔室,并进一步将肿瘤组织分为毛细血管、间质和胞内3个亚腔室,该模型利用体内血浆/组织中阿霉素总浓度分别对脂质体阿霉素在微观层面的分布以及释放行为进行了模拟和预测。

3.2 磁性纳米药物制剂

磁性纳米载体一般是由铁、镍、钴及其氧化物组成的复合材料,由于镍、钴等具有一定的生理毒性,因此一般选择铁氧化物磁核作为药物载体。磁性纳米载体能够携带药物,利用固定磁场的作用改善药物的体内分布,进而提高药效^[66]。研究发现,iv的磁性纳米药物制剂在到达靶部位之前除正常的肝肾消除外,还可被单核吞噬细胞摄取清除,而电中性或负电性磁性纳米载体制剂以及磁性纳米载体表面的PEG化均可减少载体结合药物在血液中的血浆蛋白吸附而产生一个“隐身”的作用,从而延长总药物在体内的循环时间,提高生物利用度^[67-68]。有文献证实给家兔iv载顺铂纳米药物制剂后,与顺

铂的普通制剂相比,顺铂纳米药物制剂在家兔体内的平均滞留时间(MRT)延长,表观分布容积(V_d)增大,组织摄取增加^[69]。谢民强等^[70]研究顺铂磁性纳米药物制剂在小鼠体内的组织分布,结果发现,顺铂磁性纳米药物制剂比普通制剂在组织中停留的时间更长,给药7 d后脾组织中仍有高浓度的顺铂,而普通制剂给药7 d后脾组织中几乎测不到,说明磁性纳米药物制剂具有缓释作用。

3.3 金纳米药物制剂

金纳米粒子作为一种金属纳米载体在抗肿瘤药物中的应用逐渐被关注,其中PEG修饰的金纳米载体应用最为广泛,PEG修饰可延长金纳米载体在体内的循环时间,降低肝、肺、脾等组织的网状内皮细胞对载体的摄取,而增加肿瘤组织的摄取。Cho等^[71-72]对作为药物载体的金纳米粒子的体内药动学行为进行研究,发现金纳米粒子在血浆中的 C_{max} 和AUC呈现剂量相关性,粒径较大的金纳米粒子 $t_{1/2}$ 更短。Arvizo等^[73]研究发现,阳性金纳米粒子的 C_{max} 显著低于带有其他电荷类型的金纳米粒子,而带电粒子的清除率显著高于不带电粒子,且带电粒子由于无法通过腹膜屏障不易被吸收,但阴性粒子略强于阳性粒子。另外,通常PEG短链修饰的金纳米粒子更适合作为药物载体改善药物的转运分布^[74]。需要注意的是,在药物尚未脱离载体之前,纳米药物制剂的药动学行为与载体基本一致,因此可认为上述关于金纳米载体的药动学研究结果同样适用于金纳米药物制剂。Liu等^[75]利用房室模型研究谷胱甘肽修饰的金纳米载体在裸鼠体内的血浆药理学^[76]。Sweeney等^[77]利用大鼠血浆及不同组织的金纳米载体浓度建立的生理药动学(PBPK)模型定量描述了金属纳米载体在大鼠体内的分布情况。Lin等^[78-79]在先前发表的扩散限制PBPK模型的基础上建立了修正模型,定量描述了金纳米载体在小鼠体内的生物分布,包括肝脏、脾脏、肾脏和肺的摄取行为,同时对PEG修饰的具有相似粒径的金纳米载体的药动学行为进行预测,并证实预测结果的可靠性^[80]。

3.4 其他类型纳米药物制剂的药动学

除上述类型的纳米药物制剂外,其他类型纳米载体如白蛋白纳米载体、壳聚糖纳米载体、单壁碳纳米管、聚合物纳米载体等相关纳米药物制剂的药动学研究均有报道^[81]。Shakti等^[82]针对聚合物纳米载体开发聚合物纳米生物药制剂,并基于机体的生理机制开发了聚合物纳米生物药制剂的药动学模

型,该模型针对纳米药物制剂的特性,利用聚合物纳米药物制剂已有的临床数据,模拟得到了不同聚合物处方的纳米药物制剂在人体体内药动行为的关键参数以及聚合物纳米药物制剂在体内的释放速率,对聚合物纳米药物制剂的靶向能力及准确性进行了有效预测。Schmidt等^[83]针对聚合物纳米载体本身开发了一个数学模型,用来模拟和预测聚合物纳米载体的大小、受体亲和力和靶标部位摄取之间的相互作用。Tekade等^[84]以树枝状阳离子聚合物-白蛋白纳米载体负载阿霉素,研究该纳米药物制剂的药动学行为,研究发现,相比阿霉素的普通制剂,该纳米药物制剂的血脑屏障穿透性更高。王旭生等^[85]探讨阿米替林聚氰基丙烯酸正丁酯纳米粒在大鼠体内的药动学和组织分布学,结果表明,与阿米替林的普通制剂相比,纳米药物制剂具有明显的脑靶向性,且提高阿米替林在小鼠体内的 $t_{1/2}$ 和MRT。

4 纳米药物制剂体内分析及药动学研究中的存在的问题及策略分析

4.1 纳米载体研究中的问题及相关建议

虽然纳米载体在药学领域具有广阔的应用前景,但目前仅有少量纳米载体的上市申请得到了FDA的批准,其中绝大部分是脂质体,更多的新型纳米载体还只是处于临床前研究阶段,用于临床治疗仍有多种困难需要克服,具体问题有:(1)即使大部分纳米载体在体外被证实无毒,但无法证实在进入人体复杂的内环境后是否仍可以无毒的状态存在,以及能否在相对较短的时间内被机体代谢而避免累积的毒性效应;(2)纳米载体穿过血管内皮细胞到达靶组织或靶器官并向深层递送的机制尚不明确,针对不同类型纳米载体的递送机制和效率之间的定性或定量关系的研究极少;(3)目前针对纳米载体的研究大多是在细胞模型或鼠、犬等动物模型上进行效果验证,以此筛选出的纳米载体大多不能进行很好的临床转化,以至于大部分纳米载体只能止步于临床前研究;(4)一部分纳米载体的设计过于复杂,现有的生物技术不足以评估纳米载体与机体之间进行的相互作用,且不利于产业化生产^[86-88]。针对上述问题,基于PBPK模型研究可以为问题的解决提供新的方向。基于不同纳米载体的理化性质以及体内体外的研究数据建立合适的PBPK模型,以模拟不同载体在体内的药动学过程,探索载体可能的体内递送机制。同时,模型研究可以根据临床前数据对载体进行种属间转化,评估载

体与机体之间可能存在的相互作用。相比临床前实验研究,模型仿真结果与人体真实数据更相关。因此,以实验研究为基础,结合建模仿真研究,能够更好地促进纳米载体的开发,提高临床转化率。

4.2 纳米药物制剂体内分析中的关键问题及策略分析

纳米药物制剂体内浓度定量方法存在一个关键点,即测定方法的不同决定了体内样本分析中测定的药物浓度形式不同。由于常规的色谱、质谱分析方法只能对相对分子质量明确的自由释放药物进行直接测定,对纳米载体的定量测定较为困难,所以常规的色谱、质谱分析方法一般直接对体内的自由释放药物进行定量分析,获取自由释放药物浓度的数据。如果需要对纳米药物制剂体内总药物浓度进行定量分析,通常情况下需要对血浆/组织中的载体结合药物进行物理方法处理,将载体结合药物从载体上裂解下来,再与血浆/组织中原有的自由释放药物加和,以测定血浆/组织中的总药物浓度。另外,还可以通过固相萃取将自由释放药物和载体结合药物分离,分别测定自由释放药物浓度和载体结合药物浓度。而在影像学研究中,荧光基团/放射性基团除了能标记在药物结构上还可以同时标记在纳米载体上,体外可通过对纳米载体及药物进行不同颜色的双标记来区分体内纳米载体、自由释放药物和载体结合药物的分布和体内动力学过程,研究血浆/组织中的载体结合药物解离成自由释放药物的过程。若体内单一颜色显色则表示药物存在形式为自由释放药物或纳米载体,若2种荧光共定位则表示以载体结合药物形式存在。根据2种颜色各自单荧光强度和共定位荧光强度的数据即可分别获取载体结合药物、自由释放药物在血浆/组织中的丰度以及载体结合药物解离成自由释放药物的速率,从而直观地反映纳米药物制剂的药动力学行为全貌。

4.3 纳米药物制剂药动力学研究中的关键问题及策略探讨

纳米药物制剂的药动力学研究过程中首先要明确纳米药物制剂给药后体内浓度测定方法以及测定的药物浓度形式,因为测定方法和药物浓度形式决定了纳米药物制剂药动力学参数结果。由于纳米药物制剂进入体内后药物浓度形式包括自由释放药物浓度、载体结合药物浓度以及总药物浓度3种,相对应的可以计算出3种不同药物浓度形式的药动力学参数(自由释放药物的药动力学参数、载体结合药

物的药动力学参数以及总药物的药动力学参数)。

纳米药物制剂最主要的一个功能是增加药物的靶向性,通常组织内总药物浓度与其药效密切相关,而血浆中的总药物浓度与药效不完全相关。通过建立较合理的药动力学模型获取血浆总药物浓度与组织总药物浓度之间的转运速率对纳米药物制剂的设计优化具有重要的指导意义。同时,模型研究能够预测不同性质的载体以及不同给药方案下药物在血浆/组织乃至靶点部位的药动力学过程,可以为纳米药物制剂的开发优化、临床方案改进以及个性化用药提供一定的参考。经典的房室模型不能准确量化靶组织中的总药物浓度变化规律,PBPK模型虽能描述靶组织的总药物浓度变化,但过于复杂适用性不好。而介于经典房室模型和PBPK模型之间的简化生理药动力学模型可较好地解决上述问题,简化生理药动力学模型是在经典房室模型基础上整合靶组织的生理病理特点,添加具有生理意义的靶组织房室来全面描述并模拟纳米药物制剂的血浆/靶组织的总药物浓度之间的变化速率。

在纳米药物制剂的体内药动力学模型研究中,除了关注纳米药物制剂在体内血浆/组织中的吸收、分布、代谢和排泄过程,还需考虑纳米药物制剂在体内的释放行为,将纳米药物制剂体内释放动力学整合到纳米药物制剂整体药动力学范畴之内,将血浆和组织中的载体结合药物转化为自由释放药物这一过程的速率、质量用微分方程模型化,综合描述纳米药物制剂在体内的释放以及整体的药动力学处置过程。

5 结语和展望

纳米技术的发展为许多重大疾病的治疗提供了新的手段,本文结合国内外的相关文献,对不同纳米载体类型的纳米药物制剂进行了总结,重点介绍了目前纳米药物制剂的体内分析及药动力学研究进展,并对纳米药物制剂研究中存在的一些问题进行了探讨,以期为纳米药物制剂的进一步发展提供参考。

纳米药物制剂在临床治疗中的巨大潜力毋庸置疑,但目前对纳米药物制剂的研究还处于攻坚阶段。纳米药物制剂的成功开发,取决于实验研究能否成功转化到工业化生产,以及临床前研究的成功能否复制到临床。因此,在纳米药物制剂开发中,应该加强基础性研究,包括不同纳米载体在体内外理化性质的差异、载体的不同表面修饰对体内外药动力学行为影响的差异、同一载体在正常和疾病状态

下的药动学差异、不同载体可能的靶向递送机制以及临床前动物模型研究与临床人体研究的差异,尽可能多地探索药物与机体之间可能存在的相互作用,以增加临床转化的成功率。而基于大数据的研究可以获取不同人群的机体差异,以实现纳米药物制剂对不同人群的个体化设计,使药物疗效最大化。同时在实验研究中,应注意保证纳米药物制剂制备过程及结果的可重现性,减少实验误差。此外,由于纳米药物制剂的一个主要目标是增加药物的靶向性,通常情况下,药物的药效取决于靶点部位的药物浓度,因此在进行纳米药物制剂开发或优化的过程中,除了要关注血浆和靶组织药物浓度,更应该关注药物在靶点部位的蓄积,例如抗肿瘤的细胞毒性药物的纳米药物制剂,只有到达肿瘤细胞内才可以真正发挥药效,而只关注血浆和肿瘤组织的药物浓度是远远不够的,细胞内以及细胞核内药物浓度的增加才能代表纳米药物制剂实现了真正的靶向。随着科学研究的不断深入,相信会有更多更有效的纳米药物制剂可以应用于临床,以解决更多的疾病难题。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Pérez-Herrero E, Fernández-Medarde A. Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2015, 93: 52-79.
- [2] Barenholz Y. Doxil®: the first FDA-approved nano-drug: Lessons learned [J]. *J Control Release*, 2012, 160(2): 117-134.
- [3] 付淑军, 黄芳华, 顾景凯, 等. 纳米药物非临床药代动力学的研究策略及关注要点 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2021, 26(8): 842-850.
Fu S J, Huang F H, Gu J K, et al. Research strategies and considerations on non-clinical pharmacokinetics of nanomedicine [J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther*, 2021, 26(8): 842-850.
- [4] Zhou M J, Wei W J, Chen X F, et al. pH and redox dual responsive carrier-free anticancer drug nanoparticles for targeted delivery and synergistic therapy [J]. *Nanomed Nanotechnol Biol Med*, 2019, 20: 102008.
- [5] Bregoli L, Movia D, Gavigan-Imedio J D, et al. Nanomedicine applied to translational oncology: A future perspective on cancer treatment [J]. *Nanomedicine*, 2016, 12(1): 81-103.
- [6] Lane L A, Qian X M, Smith A M, et al. Physical chemistry of nanomedicine: Understanding the complex behaviors of nanoparticles *in vivo* [J]. *Annu Rev Phys Chem*, 2015, 66: 521-547.
- [7] He H L, Liu L S, Morin E E, et al. Survey of clinical translation of cancer nanomedicines-lessons learned from successes and failures [J]. *Acc Chem Res*, 2019, 52(9): 2445-2461.
- [8] 梁静茹, 权维燕, 李思东, 等. 纳米药物载体在医药领域应用的研究进展 [J]. *山东化工*, 2019, 48(19): 78-81.
Liang J R, Quan W Y, Li S D, et al. Research progress of nano-drug carriers in medicine [J]. *Shandong Chem Ind*, 2019, 48(19): 78-81.
- [9] Chen M L, John M, Lee S L, et al. Development considerations for nanocrystal drug products [J]. *AAPS J*, 2017, 19(3): 642-651.
- [10] Mu H L, Holm R. Solid lipid nanocarriers in drug delivery: Characterization and design [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2018, 15(8): 771-785.
- [11] Sakai-Kato K, Nanjo K, Kawanishi T, et al. Effects of lipid composition on the properties of doxorubicin-loaded liposomes [J]. *Ther Deliv*, 2015, 6(7): 785-794.
- [12] 张迪, 徐缓, 胡美娜, 等. 脂质体面临的聚乙二醇"窘境"及其解决方法 [J]. *药学报*, 2015, 50(3): 252-260.
Zhang D, Xu H, Hu M N, et al. "PEG dilemma" for liposomes and its solving approaches [J]. *Acta Pharm Sin*, 2015, 50(3): 252-260.
- [13] Ng T S C, Garlin M A, Weissleder R, et al. Improving nanotherapy delivery and action through image-guided systems pharmacology [J]. *Theranostics*, 2020, 10(3): 968-997.
- [14] 王建娜, 成日青, 萨仁高娃, 等. 脂质体作为药物载体的研究进展 [J]. *中南药学*, 2019, 17(9): 1492-1498.
Wang J N, Cheng R Q, Sarengaowa, et al. Research progress in liposomes as drug carriers [J]. *Central South Pharm*, 2019, 17(9): 1492-1498.
- [15] 高新, 李聪, 刘梦阳, 等. PEG化脂质体30周年回顾与反思 [J]. *沈阳药科大学学报*, 2022, 39(1): 114-126.
Gao X, Li C, Liu M Y, et al. Review and reflection on the 30th anniversary of PEGylated liposome [J]. *J Shenyang Pharm Univ*, 2022, 39(1): 114-126.
- [16] 夏训明. 美国FDA正式批准首种新冠疫苗 Comirnaty [J]. *广东药科大学学报*, 2021, 37(5): 41.
Xia X M. The FDA has officially approved the first novel coronavirus vaccine, comirnaty [J]. *J Guangdong Pharm Univ*, 2021, 37(5): 41.
- [17] Qiu L Y, Bae Y H. Polymer architecture and drug delivery [J]. *Pharm Res*, 2006, 23(1): 1-30.
- [18] Phillips E, Penate-Medina O, Zanzonico P B, et al. Clinical translation of an ultrasmall inorganic optical-PET imaging nanoparticle probe [J]. *Sci Transl Med*,

- 2014, 6(260): 260ra149.
- [19] Slowing I I, Trewyn B G, Lin V S Y. Mesoporous silica nanoparticles for intracellular delivery of membrane-impermeable proteins [J]. J Am Chem Soc, 2007, 129 (28): 8845-8849.
- [20] 刘晓亭. 新型核酸纳米载体的设计及在肿瘤细胞成像和药物递送中的应用研究 [D]. 济南: 山东大学, 2020.
Liu X T. The design of novel nucleic acid nanocarriers and their application in cancer cell imaging and drug delivery [D]. Jinan: Shandong University, 2020.
- [21] Wang C Y, Zhao N Y, Huang Y X, et al. Coordination of injectable self-healing hydrogel with Mn-Zn ferrite@mesoporous silica nanospheres for tumor MR imaging and efficient synergistic magnetothermal-chemo-chemodynamic therapy [J]. Chem Eng J, 2020, 401: 126100.
- [22] Mitchell M J, Billingsley M M, Haley R M, et al. Engineering precision nanoparticles for drug delivery [J]. Nat Rev Drug Discov, 2021, 20(2): 101-124.
- [23] Wang B, Ding Y P, Zhao X Z, et al. Delivery of small interfering RNA against Nogo-B receptor via tumor-acidity responsive nanoparticles for tumor vessel normalization and metastasis suppression [J]. Biomaterials, 2018, 175: 110-122.
- [24] Ding Y P, Su S S, Zhang R R, et al. Precision combination therapy for triple negative breast cancer via biomimetic polydopamine polymer core-shell nanostructures [J]. Biomaterials, 2017, 113: 243-252.
- [25] Xin H L, Chen L C, Gu J J, et al. Enhanced anti-glioblastoma efficacy by PTX-loaded PEGylated poly(ϵ -caprolactone) nanoparticles: *in vitro* and *in vivo* evaluation [J]. Int J Pharm, 2010, 402(1/2): 238-247.
- [26] Parmar A, Jain A, Uppal S, et al. Anti-proliferate and apoptosis triggering potential of methotrexate-transferrin conjugate encapsulated PLGA nanoparticles with enhanced cellular uptake by high-affinity folate receptors [J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2018, 46(sup2): 704-719.
- [27] Liang S, Liu Y, Jin X, et al. Phosphorylcholine polymer nanocapsules prolong the circulation time and reduce the immunogenicity of therapeutic proteins [J]. Nano Res, 2016, 9(4): 1022-1031.
- [28] 戈伟, 欧昌金, 司伟丽, 等. 自组装纳米粒子在肿瘤诊疗中的研究进展 [J]. 南京工业大学学报: 自然科学版, 2021, 43(1): 1-12.
Ge W, Ou C J, Si W L, et al. Advances of self-assembled nanoparticles in tumor therapy [J]. J Nanjing Tech Univ: Nat Sci Ed, 2021, 43(1): 1-12.
- [29] Wu P Y, Liu Q, Li R T, et al. Facile preparation of paclitaxel loaded silk fibroin nanoparticles for enhanced antitumor efficacy by locoregional drug delivery [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2013, 5(23): 12638-12645.
- [30] Wilson B, Paladugu L, Priyadarshini S R B, et al. Development of albumin-based nanoparticles for the delivery of abacavir [J]. Int J Biol Macromol, 2015, 81: 763-767.
- [31] 郑姣妮, 廖荣强, 杨波. 基于环糊精自组装的纳米药物与基因载体研究进展 [J]. 中国材料进展, 2019, 38(2): 148-154.
Zheng J N, Liao R Q, Yang B. Nano-drugs and gene delivery system based on cyclodextrins [J]. Mater China, 2019, 38(2): 148-154.
- [32] 赵爽, 张少芳, 穆晓宇. 纳米药物的研究进展 [J]. 天津药学, 2020, 32(2): 57-61.
Zhao S, Zhang S F, Mu X Y. Research progress of nano-drug [J]. Tianjin Pharm, 2020, 32(2): 57-61.
- [33] 柯文冬. 克服药物递送障碍的智能型纳米药物载体 [D]. 合肥: 中国科学技术大学, 2020.
Ke W D. Smart nanocarrier system to overcome multiple anticancer drug delivery barriers [D]. Hefei: University of Science and Technology of China, 2020.
- [34] Chai Z L, Ran D N, Lu L W, et al. Ligand-modified cell membrane enables the targeted delivery of drug nanocrystals to glioma [J]. ACS Nano, 2019, 13(5): 5591-5601.
- [35] 郑稳生, 方夏琴, 张宇佳, 等. 多柔比星前体脂质体包封率测定及影响因素考察 [J]. 医药导报, 2012, 31(11): 1497-1499.
Zheng W S, Fang X Q, Zhang Y J, et al. Determination of entrapment rate of doxorubicin precursor liposome and its influencing factors [J]. Her Med, 2012, 31(11): 1497-1499.
- [36] 李哲, 王绍宁, 黄微葳, 等. 盐酸伊立替康脂质体的制备及包封率的测定 [J]. 沈阳药科大学学报, 2011, 28 (9): 687-690, 720.
Li Z, Wang S N, Huang W W, et al. Preparation of irinotecan hydrochloride liposomes and quantification of its entrapment efficiency [J]. J Shenyang Pharm Univ, 2011, 28(9): 687-690, 720.
- [37] 吴雪松. 姜黄素脂质体的制备及包封率测定 [J]. 北方药学, 2015, 12(5): 8-9.
Wu X S. The preparation of Scutellaria barbata flavones Liposome and the determination of envelopment rate [J]. J North Pharm, 2015, 12(5): 8-9.
- [38] 丁士雯, 马红霞, 李娟, 等. LC-MS/MS测定荷瘤裸鼠血浆中和厚朴酚脂质体浓度及其药代动力学研究 [J]. 生物技术通讯, 2015, 26(6): 809-814.
Ding S W, Ma H X, Li X, et al. Quantification and

- pharmacokinetics of honokiol liposomes in nude mouse plasma by LC-MS/MS [J]. Lett Biotechnol, 2015, 26(6): 809-814.
- [39] Xie Y P, Shao N, Jin Y, et al. Determination of non-liposomal and liposomal doxorubicin in plasma by LC-MS/MS coupled with an effective solid phase extraction: In comparison with ultrafiltration technique and application to a pharmacokinetic study [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2018, 1072: 149-160.
- [40] Su C, Yang H, Sun H, et al. Bioanalysis of free and liposomal amphotericin B in rat plasma using solid phase extraction and protein precipitation followed by LC-MS/MS [J]. J Pharm Biomed Anal, 2018, 158: 288-293.
- [41] Mountz J M, Alavi A, Mountz J D. Emerging optical and nuclear medicine imaging methods in rheumatoid arthritis [J]. Nat Rev Rheumatol, 2012, 8(12): 719-728.
- [42] Nguyen Q T, Tsien R Y. Fluorescence-guided surgery with live molecular navigation: A new cutting edge [J]. Nat Rev Cancer, 2013, 13(9): 653-662.
- [43] Ale A, Ermolayev V, Herzog E, et al. FMT-XCT: *in vivo* animal studies with hybrid fluorescence molecular tomography-X-ray computed tomography [J]. Nat Methods, 2012, 9(6): 615-620.
- [44] Asemani D, Motammarry A, Haemmerich D. *In vitro* measurement of release kinetics of temperature sensitive liposomes with a fluorescence imaging system [J]. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc, 2018, 2018: 3216-3219.
- [45] 罗盼生, 贾莉. 阿霉素长循环脂质体的理化性质及体内药动学研究 [J]. 菏泽医学专科学校学报, 2019, 31(4): 1-3, 10.
- Luo P S, Jia L. Study on physicochemical properties and pharmacokinetics of adriamycin long-circulating liposomes [J]. J Heze Med Coll, 2019, 31(4): 1-3, 10.
- [46] Bartucci R, Åberg C, Melgert B N, et al. Time-resolved quantification of nanoparticle uptake, distribution, and impact in precision-cut liver slices [J]. Small, 2020, 16(21): e1906523.
- [47] Andreozzi E, Seo J W, Ferrara K, et al. Novel method to label solid lipid nanoparticles with ^{64}Cu for positron emission tomography imaging [J]. Bioconjug Chem, 2011, 22(4): 808-818.
- [48] van Dongen G A, Huisman M C, Boellaard R, et al. ^{89}Zr -immuno-PET for imaging of long circulating drugs and disease targets: Why, how and when to be applied? [J]. Q J Nucl Med Mol Imaging, 2015, 59(1): 18-38.
- [49] Zhang R, Xiong C Y, Huang M, et al. Peptide-conjugated polymeric micellar nanoparticles for Dual SPECT and optical imaging of EphB4 receptors in prostate cancer xenografts [J]. Biomaterials, 2011, 32(25): 5872-5879.
- [50] Li X, Zhang X N, Li X D, et al. Multimodality imaging in nanomedicine and nanotheranostics [J]. Cancer Biol Med, 2016, 13(3): 339-348.
- [51] Arranja A, Ivashchenko O, Denkova A G, et al. SPECT/CT imaging of pluronic nanocarriers with varying poly (ethylene oxide) block length and aggregation state [J]. Mol Pharm, 2016, 13(3): 1158-1165.
- [52] Yang X Q, Hong H, Grailler J J, et al. cRGD-functionalized, DOX-conjugated, and ^{64}Cu -labeled superparamagnetic iron oxide nanoparticles for targeted anticancer drug delivery and PET/MR imaging [J]. Biomaterials, 2011, 32(17): 4151-4160.
- [53] Hu H, Huang P, Weiss O J, et al. PET and NIR optical imaging using self-illuminating (^{64}Cu)-doped *Chelator*-free gold nanoclusters [J]. Biomaterials, 2014, 35(37): 9868-9876.
- [54] 张志, 张瑀峤, 顾景凯. 脂质体药代动力学分析方法研究进展 [J]. 中国医药工业杂志, 2019, 50(10): 1172-1179.
- Zhang Z, Zhang Y Y, Gu J K. Analytical methods for investigating the pharmacokinetics of liposomes: A review [J]. Chin J Pharm, 2019, 50(10): 1172-1179.
- [55] 杨贵兰, 李文军, 王春华. 靶向脂质体的研究进展 [J]. 药学研究, 2020, 39(5): 289-293, 307.
- Yang G L, Li W J, Wang C H. Research progress of targeted liposomes [J]. J Pharm Res, 2020, 39(5): 289-293, 307.
- [56] Andar A U, Hood R R, Vreeland W N, et al. Microfluidic preparation of liposomes to determine particle size influence on cellular uptake mechanisms [J]. Pharm Res, 2014, 31(2): 401-413.
- [57] Jeon S, Yoo C Y, Park S N. Improved stability and skin permeability of sodium hyaluronate-chitosan multilayered liposomes by layer-by-layer electrostatic deposition for quercetin delivery [J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2015, 129: 7-14.
- [58] Fanciullino R, Mollard S, Correard F, et al. Biodistribution, tumor uptake and efficacy of 5-FU-loaded liposomes: Why size matters [J]. Pharm Res, 2014, 31(10): 2677-2684.
- [59] van der Valk F M, van Wijk D F, Lobatto M E, et al. Prednisolone-containing liposomes accumulate in human atherosclerotic macrophages upon intravenous administration [J]. Nanomedicine, 2015, 11(5): 1039-1046.
- [60] Hoshyar N, Gray S, Han H B, et al. The effect of nanoparticle size on *in vivo* pharmacokinetics and cellular interaction [J]. Nanomedicine (Lond), 2016, 11(6): 1172-1179.

- 673-692.
- [61] Yan L S, Crayton S H, Thawani J P, et al. A pH-responsive drug-delivery platform based on glycol chitosan-coated liposomes [J]. *Small*, 2015, 11(37): 4870-4874.
- [62] German S V, Navolokin N A, Kuznetsova N R, et al. Liposomes loaded with hydrophilic magnetite nanoparticles: Preparation and application as contrast agents for magnetic resonance imaging [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2015, 135: 109-115.
- [63] 宋妍. HPLC-MS/MS法测定大鼠血浆中紫杉醇含量及其脂质体药代动力学研究 [J]. *天津医科大学学报*, 2019, 25(3): 292-295.
Song Y. Quantitation of paclitaxel in rats plasma by HPLC-MS/MS and its application in pharmacokinetic study [J]. *J Tianjin Med Univ*, 2019, 25(3): 292-295.
- [64] Gabizon A, Shiotani R, Papahadjopoulos D. Pharmacokinetics and tissue distribution of doxorubicin encapsulated in stable liposomes with long circulation times [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1989, 81(19): 1484-1488.
- [65] Harashima H, Iida S, Urakami Y, et al. Optimization of antitumor effect of liposomally encapsulated doxorubicin based on simulations by pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling [J]. *J Control Release*, 1999, 61(1/2): 93-106.
- [66] Wu K, Su D Q, Liu J M, et al. Magnetic nanoparticles in nanomedicine: A review of recent advances [J]. *Nanotechnology*, 2019, 30(50): 502003.
- [67] Alexis F, Pridgen E, Molnar L K, et al. Factors affecting the clearance and biodistribution of polymeric nanoparticles [J]. *Mol Pharm*, 2008, 5(4): 505-515.
- [68] Pernia Leal M, Rivera-Fernández S, Franco J M, et al. Long-circulating PEGylated manganese ferrite nanoparticles for MRI-based molecular imaging [J]. *Nanoscale*, 2015, 7(5): 2050-2059.
- [69] 陈帅君, 谢民强, 徐雪青, 等. 载顺铂磁性纳米药物药动学研究 [J]. *中国药理学杂志*, 2011, 46(16): 1265-1269.
Chen S J, Xie M Q, Xu X Q, et al. Pharmacokinetic study of modified cisplatin magnetic nanomedicine [J]. *Chin Pharm J*, 2011, 46(16): 1265-1269.
- [70] 谢民强, 王蕾, 陈帅君, 等. 载顺铂磁性纳米药物在小鼠体内的组织分布 [J]. *中国药理学杂志*, 2010, 45(21): 1644-1647.
Xie M Q, Wang L, Chen S J, et al. Tissue distribution of cisplatin-loaded magnetic nanomedicine in mice [J]. *Chin Pharm J*, 2010, 45(21): 1644-1647.
- [71] Cho W S, Cho M, Jeong J, et al. Acute toxicity and pharmacokinetics of 13 nm-sized PEG-coated gold nanoparticles [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2009, 236(1): 16-24.
- [72] Cho W S, Cho M, Jeong J, et al. Size-dependent tissue kinetics of PEG-coated gold nanoparticles [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2010, 245(1): 116-123.
- [73] Arvizo R R, Miranda O R, Moyano D F, et al. Modulating pharmacokinetics, tumor uptake and biodistribution by engineered nanoparticles [J]. *PLoS One*, 2011, 6(9): e24374.
- [74] Schleh C, Semmler-Behnke M, Lipka J, et al. Size and surface charge of gold nanoparticles determine absorption across intestinal barriers and accumulation in secondary target organs after oral administration [J]. *Nanotoxicology*, 2012, 6(1): 36-46.
- [75] Liu J B, Yu M X, Zhou C, et al. Passive tumor targeting of renal-clearable luminescent gold nanoparticles: Long tumor retention and fast normal tissue clearance [J]. *J Am Chem Soc*, 2013, 135(13): 4978-4981.
- [76] Jones H, Rowland-Yeo K. Basic concepts in physiologically based pharmacokinetic modeling in drug discovery and development [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2013, 2(8): e63.
- [77] Sweeney L M, MacCalman L, Haber L T, et al. Bayesian evaluation of a physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) model of long-term kinetics of metal nanoparticles in rats [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2015, 73(1): 151-163.
- [78] Bachler G, von Goetz N, Hungerbühler K. Using physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling for dietary risk assessment of titanium dioxide (TiO₂) nanoparticles [J]. *Nanotoxicology*, 2015, 9(3): 373-380.
- [79] Blanco E, Shen H F, Ferrari M. Principles of nanoparticle design for overcoming biological barriers to drug delivery [J]. *Nat Biotechnol*, 2015, 33(9): 941-951.
- [80] Lin Z M, Monteiro-Riviere N A, Riviere J E. A physiologically based pharmacokinetic model for polyethylene glycol-coated gold nanoparticles of different sizes in adult mice [J]. *Nanotoxicology*, 2016, 10(2): 162-172.
- [81] 张菊, 魏丹, 张雪, 等. 蝙蝠葛碱复合纳米胶束的制备及大鼠体内药动学研究 [J]. *中草药*, 2021, 52(8): 2276-2284.
Zhang J, Wei D, Zhang X, et al. Preparation and pharmacokinetic evaluation of dauricine composite nanomicelles in rats [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2021, 52(8): 2276-2284.
- [82] Nagpal S, Braner S, Modh H, et al. A physiologically-based nanocarrier biopharmaceutics model to reverse-engineer the *in vivo* drug release [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2020, 153: 257-272.

- [83] Schmidt M M, Wittrup K D. A modeling analysis of the effects of molecular size and binding affinity on tumor targeting [J]. Mol Cancer Ther, 2009, 8(10): 2861-2871.
- [84] Muniswamy V J, Raval N, Gondaliya P, et al. 'Dendrimer-Cationized-Albumin' encrusted polymeric nanoparticle improves BBB penetration and anticancer activity of doxorubicin [J]. Int J Pharm, 2019, 555: 77-99.
- [85] 王旭生, 王爱芹, 朱欣茹, 等. 阿米替林聚氰基丙烯酸正丁酯纳米粒在大鼠体内药动学与组织分布学分析 [J]. 临床心身疾病杂志, 2021, 27(1): 1-5, 17.
Wang X S, Wang A Q, Zhu X R, et al. Pharmacokinetics and tissue distribution analysis of amitriptyline polybutylcyanoacrylate nanoparticles in rats [J]. J Clin Psychosom Dis, 2021, 27(1): 1-5, 17.
- [86] 姜佳敏, 李盼盼, 方 斌, 等. 蛋白质药物胞内递送纳米载体的研究进展 [J]. 材料导报, 2021, 35(13): 13186-13197.
Jiang J M, Li P P, Fang B, et al. Recent progress in nanocarriers for intracellular protein drug delivery [J]. Mater Rep, 2021, 35(13): 13186-13197.
- [87] 孙雅静, 王一斌, 刘艳杰, 等. 聚合物纳米药物用于治疗脑胶质瘤的最新研究进展 [J]. 中国科学: 生命科学, 2021, 51(7): 819-835.
Sun Y J, Wang Y B, Liu Y J, et al. Recent advances in polymeric nanomedicines for glioblastoma therapy [J]. Sci Sin Vitae, 2021, 51(7): 819-835.
- [88] Wei Q Y, Xu Y M, Lau A T Y. Recent progress of nanocarrier-based therapy for solid malignancies [J]. Cancers, 2020, 12(10): 2783.

[责任编辑 刘东博]