

• 综述 •

聚合物纳米粒子作为抗肿瘤药物载体的应用

蒋刚彪¹, 冯 英², 赵 慧¹, 方羽生^{1*}

(1. 华南农业大学资源与环境学院 制药工程系, 广东 广州 510515; 2. 中山大学医学部 胚胎教研室, 广东 广州 510515)

摘 要: 聚合物纳米粒子作为抗肿瘤药物载体具有优良的性能和广阔的应用前景, 主要表现在其能增溶疏水性抗癌药物, 增加抗癌基因药物与蛋白类药物的稳定性和提高基因的转染率, 提高药物针对肿瘤的靶向性。聚合物纳米粒子作为抗癌中药的载体将为中药的发展带来巨大机遇。

关键词: 聚合物纳米载体; 聚合物胶束; 抗肿瘤药物

中图分类号: R283.3

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2007)08-1265-05

Application of polymer nanoparticles to antitumor drug delivery system

JIANG Gang-biao, FENG Ying², ZHAO Hui¹, FANG Yu-sheng¹

(1. Department of Pharmaceutical Engineering, Resources and Environment College of South China Agriculture University, Guangzhou 510640, China; 2. Department of Embryo, School of Medicine, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510515, China)

Key words: polymer nanoparticle drug carriers; polymer micelles; antitumor drug

癌症已成为危害人类健康的主要疾病, 治疗癌症的重要手段之一是药物治疗, 然而许多抗癌药物存在着难溶于水、稳定性差等缺陷。此外, 抗癌药物的选择性差、不良反应大以及肿瘤存在抗药性等极大地影响了肿瘤治疗的疗效, 严重的毒性反应甚至常常迫使治疗中断。因此, 如何增溶难溶性抗癌药物、提高对癌细胞的选择性和降低药物的不良反应显得非常重要。聚合物纳米粒子因具有纳米尺寸和大比表面积的特性, 可以增溶疏水性药物、增加药物稳定性与保护药物活性、增强药物对肿瘤血管壁的渗透、增加药物在肿瘤部位的积累(对肿瘤的被动靶向性), 从而提高疗效和减少不良反应。大量研究证明许多中药对肿瘤有良好的疗效, 但其在临床上的应用受到了传统剂型(如汤剂、丸剂、冲剂等)的严重阻碍, 譬如大多数中药的抗癌药物成分难溶于水而难以被人体吸收; 许多抗癌植物蛋白没有载体保护容易变性失活后失去药效; 一些抗癌中药不良反应太大, 如果不具备直接针对肿瘤的靶向性几乎没法在临床应用。而上述这些难以克服的困难在选择适宜的聚合物纳米载体之后将能迎刃而解, 聚合物纳米新兴材料的引入和普遍应用将为中药带来革命性的发展机遇, 许多学者已经指出当前中药的发展停滞很重要的一个原因在于其剂型落后。本文就聚合物纳米粒子作为抗肿瘤药物载体的应用进行综述。

1 增溶疏水性抗癌药物, 增加药物稳定性

许多重要的抗癌药物如喜树碱、紫杉醇(Paclitaxel)、阿

霉素(Doxorubicin)、5-氟尿嘧啶等因难溶于水而难以被生物体很好地利用, 解决其水溶性是这类药物制剂的关键。譬如目前临床上使用的紫杉醇制剂主要是用聚氧乙烯(PEO)蓖麻油和乙醇增溶制得, 但由于 PEO 蓖麻油存在神经毒性、肾毒性和免疫原性等, 极大地影响了紫杉醇在临床中的广泛使用; 此外紫杉醇制剂需要在冷藏下储存, 给使用带来诸多不便, 而聚合物纳米粒子增溶疏水药物有其显著的优点。聚合物纳米粒子作为抗肿瘤药物载体通常有两类制备方法: 第一类是具有良好生物相容性和生物可降解性的脂肪族聚酯型材料[如聚乳酸(PLA)、聚乙交酯丙交酯共聚物(PLGA)、聚己内酯(PCL)、聚β-羟丁酯(PHB)等]和聚氨基酸等材料为原料制备负载疏水性的抗癌药物的纳米粒。常用载药方式为聚合反应后分散法, 这类方法包括溶剂蒸发法(solvent evaporation method)、自发乳化P溶剂扩散法(spontaneous emulsion P solvent diffusion method)和超临界流体法(supercritical fluid method)。溶剂蒸发法是将聚合物和药物一起溶于二氯甲烷、氯仿或醋酸乙酯等有机溶剂中, 再将其加到含有乳化剂的水中进行乳化, 然后通过加温、减压或连续搅拌等方式蒸发除去有机溶剂, 最后形成聚合物纳米粒子的水分散体系。该方法的缺陷是O/W型乳液不稳定容易产生相分离, 导致聚合物团聚。改良方法是在乳化后改用喷雾干燥迅速除去有机溶剂。Pohlmann等^[1]报道了用溶剂蒸发法制备负载疏水模拟药物的PLA和PCL纳米粒时, 为了降低O/W乳液的不稳定性,

收稿日期: 2006-12-21

基金项目: 广东省教育部产学研结合项目(2006D90501003)

作者简介: 蒋刚彪(1970—), 男, 湖南邵阳市人, 博士, 讲师, 从事生物医药纳米载体的研究工作。 Tel: (020)85284883

E-mail: gbjiang@scau.edu.cn

* 通讯作者 方羽生 E-mail: yushengf@scau.edu.cn

采用表面喷雾干燥法获得了稳定性较好的载药粒子。由于聚酯类粒子的亲脂性容易被网状内皮系统(RES)识别和吞噬,从而使载药粒子被肝、脾等器官迅速清除,为了延长纳米粒在血液中的循环时间,可在聚酯类纳米表面包裹亲水类物质(如壳聚糖),或接枝亲水链段[如聚乙二醇(PEG)],使它们不被 RES 系统识别从而起到“隐形”作用。Panagi 等^[2]用溶剂蒸发法制备了负载疏水药物的 PLGA 及 PLGA-mPEG (PLGA 与聚乙二醇的嵌段共聚物)纳米粒,发现有亲水链段的 PLGA-mPEG 纳米粒的血液循环时间比 PLGA 纳米粒长得多。Avgoustakis 等^[3]用 PLGA-mPEG 纳米粒负载顺铂药物的研究也证明了亲水链能极大延长载药纳米粒在血液中的循环时间。此外在亲脂性纳米粒表面包裹亲水性物质如 PEG、壳聚糖等还能降低酶对载体的降解作用,保护蛋白类与基因药物的活性。Tobio 等^[4]给小鼠口服以 PLA-mPEG 纳米粒负载蛋白药物后,发现 PLA-mPEG 纳米粒能显著提高蛋白药物的活性。同样,那些从植物中提取的抗肿瘤药用蛋白(如抗肝癌用的蓖麻毒蛋白)也可通过用聚合物纳米粒包裹来提高其活性。第二类方法是用两亲性聚合物胶束。适当链长比例的亲脂性和亲水性嵌段聚合物(如 PLGA-mPEG、PLA-mPEG、PCL-mPEG 等)能在水中自组装形成亲水链朝外,疏水链朝内的核壳状纳米胶束,疏水药物能被诱陷到胶束的疏水核中,以远高于药物在水中饱和浓度的方式运载,而亲水链段围绕在疏水核周围形成紧密的冠,能保护核中的药物避免被水解和酶解;此外,纳米胶束因具有亲水性的外壳能躲过 RES 的识别和捕获,延长载药系统在血液中的循环时间,提高药物的生物利用度^[5]。用两亲性聚合物胶束增溶难溶性抗癌药物受到了广泛关注,Kwon 等报道了两种以聚苄基门冬氨酸接枝 PEO(PEO-PBLA)两亲性聚合物胶束负载阿霉素的方法;Yokoyama 等研究了负载抗癌药物 KRN 5500 的 PEG-PBLA 两亲性嵌段聚合物的适宜链长比例及最佳载药方法;Zhang 等^[6]报道 PEO-PLA 胶束对紫杉醇的增溶作用,获得了高达 50 mg/mL 的药物浓度。Cavallaro 等^[7]用两亲性聚合物胶束增溶抗癌药物三苯氧胺(tamoxifen),显著提高了药物对肿瘤部位的渗透;Liggins 等^[8]报道了用两亲性聚酯嵌段聚合物负载紫杉醇的各种研究,使用的聚合物材料主要为 PLA-mPEG、PCL-mPEG 等。在中药方面,纳米粒可以增溶中药的脂溶性成分和保护中药某些成分的特殊活性,目前陆续有用聚合物纳米载体包裹中药成分的报道,如包裹抗肝癌中药成分斑蝥素、草乌酯型生物碱、鸭胆子油、唐古草新碱等,以及抗肿瘤药秋水仙碱、高三尖杉酯碱、泰素等^[9]。

2 靶向效应,提高抗癌药物的选择性,减少药物不良反应

如何获得药物对肿瘤组织的识别和选择作用,减少药物对正常组织的杀伤和损害是肿瘤治疗中面临的重大难题。大多数抗癌药物有严重的细胞毒性,在运用药物治疗过程中若没有较好的肿瘤细胞靶向性,治愈肿瘤之前抗癌药物就足以让病人中毒乃至危及生命。因此研制具有靶向效应的抗癌药物或抗癌药物载体是肿瘤药物治疗的关键。由于肿瘤部位血管内皮的通透性较高,纳米粒子载药具有较小的尺寸,容易

透过和在肿瘤部位聚集而获得被动靶向效应。有研究^[10]表明将不溶于水的中药雄黄或石决明制成粒径在 50~80 nm 的纳米粒时,其抗肿瘤疗效显著提高,可有望制成一类新的、高效低毒的抗癌药物。

为了更好地针对病变组织,还可以通过聚合物化学结构的设计和在聚合物纳米粒子中包裹纳米磁性粒子以及在聚合物纳米载体的外壳上接枝有靶向识别的基因获得主动靶向效应。主要有以下几类聚合物纳米载体。

2.1 温敏型的聚合物纳米载体:通过设计聚合物的结构,可以获得温敏型的纳米粒子,主要有两种类型。一类在环境温度低于最低临界溶液温度(lower critical solution temperature, LCST)时呈现良好流动性的液态,在高于 LCST 时发生相变变成难以流动的固态,从而可以通过控制温度,使其堵塞在肿瘤组织的毛细血管,切断肿瘤组织的营养供应达到抑制肿瘤的目的;或者堆积在肿瘤部位使抗癌药物在肿瘤部位富集^[11]。Kohori 等^[12]报道了用聚 *N*-异丙基丙烯酰胺-聚乳酸共聚物制备温敏型胶束以作为具有主动靶向的药物载体。另一类温敏型聚合物纳米粒子在环境温度升高时结构由紧密变得疏松,药物释放速度大大加快,通常肿瘤组织的温度高于正常组织,从而使这类温敏型载药聚合物纳米粒子将大部分药物释放在肿瘤部位,非常有利于肿瘤的治疗和减少对正常组织的毒副作用。

2.2 pH 敏感型的聚合物纳米载体:一些聚合物分子中存在对氢离子敏感的基团,由它们制备的载药纳米粒对药物的释放速度受体内环境 pH 的影响。通常这些 pH 敏感型的聚合物胶束在酸性环境中释药速度加快,如 Shuai 等^[13]报道了负载阿霉素的 mPEG-*b*-PCL 胶束有 pH 5.0 时的释药速度远快于 pH 7.4 时的释药速度,同样 Kataoka 等^[14]用 mPEG-PBLA 胶束负载阿霉素时发现这些胶束在酸性环境中的释药速度加快。由于肿瘤组织的 pH 值通常比正常组织的 pH 值低一个数量级,因此胶束在酸性环境中释药速度加快对治疗肿瘤是非常有利的。

2.3 磁性靶向聚合物纳米药物载体:以载药聚合物纳米载体包裹磁性纳米粒子,在外磁场作用下到达选择性位置和组织,可以获得磁控靶向效应。Wakamatsu 等^[15]用含有聚 *N*-异丙基丙烯酰胺嵌段的聚合物胶束包裹纳米磁性粒子制备了具有磁性和温敏性双重靶向效应的药物载体。张东生等^[16]将中药砒霜(As_2O_3)制备成用明胶包裹的粒径 80~140 nm 砒霜磁性纳米微球,这种新型中药传递系统可通过区域或介入途径治疗实体瘤,解决了目前 As_2O_3 注射液不适宜治疗实体瘤的缺陷。此外,砒霜磁性纳米微球还具有磁导向功能,极有可能进一步开发成可磁感应控温加热治疗的药物纳米传递系统,增强砒霜对肿瘤的杀伤力和减少其对正常组织的毒副作用。

2.4 在聚合物纳米载体的外壳上连接对肿瘤细胞有识别作用的抗体、抗体片段、叶酸或针对肿瘤生血管内皮细胞的 cRGD 三肽序列:由于肿瘤细胞分裂增生非常旺盛,对细胞分类需要的营养物质叶酸需求旺盛,因此连有叶酸的药物或

载体有显著的肿瘤细胞靶向性^[17]。Mansouri等^[18]通过接枝叶酸的壳聚糖与DNA复合获得的纳米粒子具有针对肿瘤的靶向性。Park等^[19]研究了连接叶酸的PCL-mPEG共聚物胶束负载紫杉醇发现,药物针对肿瘤细胞的选择性与细胞毒性大大提高。在聚合物纳米载体上连接肿瘤细胞的靶向配合基,如单克隆抗体能精确地把药物导向肿瘤细胞^[20],被形象地称为“生物导弹”。Goldstein等^[21]报道了用纳米粒径的阳离子聚合物复合体连接一种能识别肿瘤细胞中异常表达的H-铁蛋白的单克隆抗体作为药物环孢霉素A的载体,载药体系能显著地识别和黏附到异常表达的H-铁蛋白的肿瘤靶细胞系。Steinhauser等^[22]研究了用PEG修饰了的人血清蛋白连接单克隆抗体赫赛汀(Herceptins)作为纳米粒径的药物载体,发现载体特异性靶向于表皮生长因子2(HER2)过分表达的癌细胞。此外还可以在纳米载体的表面连接维生素H、功能性糖基、多肽等作为针对肿瘤细胞的靶向配体。Liang等^[23]在聚谷氨酸与聚乳酸的嵌段共聚物(γ -PGA-PLA)上接枝半乳糖酰胺制备了负载紫杉醇的纳米载体,有很好的针对肝癌细胞(HepG2)靶向性。Nasongkla等^[24]报道了把环三肽序列cRGD连接在负载阿霉素的PEG-PCL胶束亲水外壳上作为导向肿瘤细胞的靶向基团,靶向机制是恶性实体肿瘤的生血管内皮细胞常过度生成玻连蛋白的受体 $\alpha_v\beta_3$ (integrin $\alpha_v\beta_3$),三肽序列RGD能有效黏附在 $\alpha_v\beta_3$ 受体上,而肿瘤的生血管内皮细胞的 $\alpha_v\beta_3$ 受体被带有RGD序列的多肽和抗体阻断后将引发细胞程序化凋亡。

在中药学中一些能够帮助其他药物到达某一病变部位的药物,称之为引经药,如白芷引诸药治疗头痛。有人猜测是白芷中的成分促使其他中药通过血脑屏障,到达头颅发挥治疗作用。假若将纳米粒表面用白芷中的成分适当修饰,则修饰过的纳米载体有可能输送抗肿瘤药物通过血脑屏障,到达中枢神经系统而起到对脑瘤的治疗效果。

3 把抗癌药物连接在聚合物上,以前药的方式获得载药纳米粒子

除了上述通过物理方法用聚合物纳米粒子负载抗癌药物外,还可以通过化学键把抗癌药物连接在聚合物上再自组装获得载药的纳米粒子。Nakanishi等^[25]报道了把阿霉素连接到聚乙二醇和聚天冬氨酸的嵌段共聚物(PEG-PAsP)分子中天冬氨酸的羧基上,利用阿霉素的强疏水性形成聚合物胶束的疏水核,再包裹大量的游离阿霉素,形成只有40 nm左右结构紧密的载药纳米粒子,被包裹的游离阿霉素显示了极强的抗癌活性。Yoo等^[26]把阿霉素连接到PEG-PLGA嵌段共聚物上自组装形成胶束,其对阿霉素的释放速度比用PEG-PLGA嵌段共聚物以物理方法负载阿霉素的释放要缓慢平稳,而且呈现出对HepG2肿瘤细胞更大的杀伤力。一些抗癌药物因难溶难以负载到聚合物胶束的核中,Forrest等^[27]报道了将难溶性抗癌药物geldanamycin和脂肪酸连接变成前药后,用PEG-*b*-PCL胶束增溶获得了质量浓度大于2 mg/mL的水溶液,并对MCF-7乳腺癌细胞有很好的疗效。

4 作为抗肿瘤基因药物与肿瘤疫苗的载体

基因疗法是近年来兴起的肿瘤治疗新方法,直接针对肿瘤细胞基因性病变这一源头,被认为是从根本上治疗甚至最终攻克癌症的最有效途径之一,作用机制包括基因抑制(抑制癌基因转染从而抑制肿瘤细胞增生并诱导其程序性死亡)、反义法(通过反义寡核苷酸或RNA等与mRNA形成双链而阻断癌基因翻译到蛋白)、RNA干扰法(通过siRNA解螺旋后黏结到mRNA靶部位并降解mRNA,阻止癌蛋白的合成)等。目前很多针对肿瘤的基因药物已经被发现或正在开发之中,但有效的基因治疗在临床上发展很慢,根本原因在于安全和有效的基因传递系统目前仍然是阻碍基因药物走向临床的瓶颈。由于病毒基因载体存在安全隐患及脂质体有稳定性差、价格昂贵等缺点,聚合物纳米载体成为最有潜力和发展前景的基因传递载体。作为运送抗肿瘤的基因载体除了要满足能克服细胞的各种生物学障碍(biological barriers)把基因传送到细胞核,有较高的转染活性,载体能生物降解等基本要求外,还应该具有能识别肿瘤细胞的靶向功能。Wakebayashi等^[28]报道了接枝乳糖的聚乙二醇-聚丙烯酰胺二甲氨基乙醇酯(lactose-PEG-PAMA)的聚阳离子胶束作为pDNA的载体,发现其对靶细胞HepG2的转染效率比不接枝乳糖的对照载体有很大提高,原理在于载体上的乳糖配体能与肝癌细胞上的乳糖受体识别并结合。Merdan等^[29]研究了把抗体片段OV-TL16连接到PEG-PEI嵌段聚合物上作为靶向人卵巢肿瘤细胞OVCAR-3的基因载体,结果显示用带有靶向配位基抗体片段的载体基因转染率比对照组高10~80倍。Takeda等^[30]用包裹了磁性纳米粒子的聚合物载体传送基因以获得在靶部位的聚集和表达。聚合物基因载体需要集合多种功能,虽然它们离令人满意的实际应用还有不少距离,但随着研究的不断深入和新材料的不断涌现,它们是最有希望成为走上临床的非病毒基因载体。

肿瘤疫苗是应用肿瘤表达特异性的肿瘤抗原来激活、恢复或加强机体抗肿瘤的免疫反应,进而杀伤、清除肿瘤细胞。肿瘤疫苗包括多肽疫苗、基因疫苗、重组病毒疫苗等。肿瘤疫苗治疗属于肿瘤生物治疗的一种,目前宫颈癌疫苗已经在我国进行最后一期的临床试验,有望在2~3年后问世。疫苗的缺点是非常容易被降解、在体内的半衰期极短,需要合适的载体保护与传递,而聚合物纳米粒子作为疫苗载体能极大地提高疫苗的活性和发挥其功效。Kasturi等^[31]报道了以接枝聚乙烯胺(PEI)的PLGA微球作为抗癌基因疫苗载体的研究。由于能避免用对生物大分子药物有害的有机溶剂,壳聚糖衍生物纳米粒子作为蛋白类药物与基因药物载体有独特的优势。我国学者在壳聚糖衍生物纳米粒子负载基因与抗肿瘤药物(包括难溶性植物药紫杉醇、喜树碱等)的研究上已有多个专利报道。

5 聚合物纳米粒用于抗肿瘤中药的展望

中药治疗肿瘤有悠久的历史,我国从中药中先后筛选和研制了系列抗癌药物,如紫杉醇、喜树碱、长春碱、三尖杉酯碱等,然而用传统制剂很难解决许多植物类抗肿瘤药物的水

溶性低的问题,此外如何实现抗肿瘤药物的长循环及提高它们对肿瘤部位的靶向选择、减少药物在正常组织的分布,从而提高疗效降低不良反应是摆在中药研究者面前崭新的课题。中药新剂型和新技术的研究是中药现代化的核心内容,也是中药国际化的关键。近年来国内对中药及中药提取物靶向制剂的研究已取得了较大的发展。研究已逐渐由被动靶向朝主动靶向发展,由传统的脂质体、纳米粒向修饰的脂质体、纳米粒以及前体药物发展^[32]。如黄园等^[33]报道了以中草药乌抗肝癌有效成分——醚溶性生物碱为原料制备了平均粒径为153 nm的肝靶向白蛋白纳米粒。在目前仿制国外新药受到限制,而中国新药研发能力又不可能在近期内获得突破的情况下,加强在肿瘤药物控释制剂、老药改造和“生物导弹”方面的创新研制是一条切合实际、行之有效的途径。中药要不断借助现代科技手段(包括药学、材料学、生物学技术等),开展多学科合作,应用新技术,开发中药新剂型,如我国对脂质体纳米粒的研究就比较成功,在世界上首创了中药脂质体投产上市^[34]。由于聚合物纳米粒比脂质体有更稳定的物理性能,价格便宜得多,而且通常毒性更低,作为中药载体将展现更大的应用前景。

近年来对纳米粒的多糖表面修饰得到普遍关注,其主要优点在于它们具有较多的活性基团,通过共价键键合的大分子具有许多独特的物理化学特性,所形成的纳米粒或胶束具有较好的稳定性,而且能产生良好的靶向性等。而许多多糖本身就是对肿瘤具有很好疗效的中药,如香菇多糖、虫草多糖、黄芪多糖、猪苓多糖等就对肝癌等多种肿瘤有较好的疗效。因此,对于中药纳米粒而言,对其进行多糖表面修饰将是一个很有前途的研究方向。

6 结语

德国药学家 Müller 等说过,到目前为止,对聚合物纳米粒的深入研究已经进行了30年,现在是将其推向市场的时候了。聚合物纳米粒子的靶向控释制剂是中药今后发展的一个重要方向。就聚合物纳米粒子应用于抗肿瘤中药而言,可用它们筛选中药中的抗肿瘤活性成分、研究疏水性成分的药理作用(通过增溶提高其生物利用度后检测药效)、保护并传递中药中的有抗肿瘤活性的植物蛋白(如用于负载有抗肿瘤活性的苦瓜蛋白)或植物基因。随着中药中抗肿瘤活性成分不断被揭示和开发,聚合物纳米粒在研制和生产新型中药抗肿瘤药物方面将展现其光辉前景和广阔市场。

References:

- [1] Pohlmann A R, Weiss V, Mertins O, *et al.* Spray-dried indomethacin-loaded polyester nanocapsules and nanospheres: development, stability evaluation and nanostructure models [J]. *European J Pharm Sci*, 2002, 16: 305-312.
- [2] Panagi Z, Beletsi A, Evangelatos G, *et al.* Effect of dose on the biodistribution and pharmacokinetics of PLGA and PLGA-mPEG nanoparticles [J]. *Inter J Pharm*, 2001, 221: 143-152.
- [3] Avgoustakis K, Beletsi A, Panagi Z, *et al.* PLGA-mPEG nanoparticles of cisplatin: *in vitro* nanoparticle degradation, *in vitro* drug release and *in vivo* drug residence in blood properties [J]. *J Controlled Release*, 2002, 79: 123-135.
- [4] Tobio M, Sánchez A, Vila A, *et al.* The role of PEG on the stability in digestive fluids and *in vivo* fate of PLA-PEG

- nanoparticles following oral administration [J]. *Colloids Surfaces B: Biointerfaces*, 2000, 18: 315-323.
- [5] Rosler A, Vandermeulen G W M, Klok H. Advanced drug delivery devices via self-assembly of amphiphilic block copolymers [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 53: 95-108.
- [6] Zhang X, Burt H M. Diblock copolymer of poly (dl-lactide-block-methoxy polyethylene glycol) as micellar carriers of taxol [J]. *Pharm Res*, 1995, 12: S256.
- [7] Cavallaro G, Maniscalco L, Licciardi M, *et al.* Tamoxifen-loaded polymeric micelles: preparation, physico-chemical characterization and *in vitro* evaluation studies [J]. *Macromol Biosci*, 2004, 4: 1028-1038.
- [8] Liggins R, Burt H M. Polyether-polyester diblock copolymers for the preparation of paclitaxel loaded polymeric micelle formulations [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2002, 54: 191-202.
- [9] Zhang Y D. *Nanopharmacology (纳米药理学)* [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2006.
- [10] Li Y B. *Nanomaterials Used in the Field of Biomedicine (纳米生物医学材料)* [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2004.
- [11] Chilkotia A, Drehera M R, Meyera D E, *et al.* Targeted drug delivery by thermally responsive polymers [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2002, 54: 613-630.
- [12] Kohori F, Sakai K, Aoyagi T, *et al.* Preparation and characterization of thermally responsive block copolymer micelles comprising poly (*N*-isopropylacrylamide-*b*-DL-lactide) [J]. *J Controlled Release*, 1998, 55: 87-98.
- [13] Shuaia X, Aia H, Nasongklab N, *et al.* Micellar carriers based on block copolymers of poly (q-caprolactone) and poly (ethylene glycol) for doxorubicin delivery [J]. *J Controlled Release*, 2004, 98: 415-426.
- [14] Kataoka K, Matsumoto T, Yokoyama M, *et al.* Doxorubicin-loaded poly (ethylene glycol)-poly (β-benzyl-L-aspartate) copolymer micelles: their pharmaceutical characteristics and biological significance [J]. *J Controlled Release*, 2000, 64: 143-153.
- [15] Wakamatsu H, Yamamotoa K, Nakao A, *et al.* Preparation and characterization of temperature-responsive magnetite nanoparticles conjugated with *N*-isopropylacrylamide-based functional copolymer [J]. *J Magnet Magn Mater*, 2006, 302: 327-333.
- [16] Jia X P, Zhang D S, Zheng J, *et al.* Preparation and characterization of magnetic nano-microspheres containing As₂O₃ [J]. *J Southeast Univ; Nat Sci* (东南大学学报:自然科学版), 2004, 34(6): 797-801.
- [17] Leamon C P, Reddy J A. Folate-targeted chemotherapy [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2004, 56: 1127-1141.
- [18] Mansouri S, Cuie Y, Winnik F, *et al.* Characterization of folate-chitosan-DNA nanoparticles for gene therapy [J]. *Biomaterials*, 2006, 27(9): 2060-2065.
- [19] Park E K, Kim S Y, Lee S B, *et al.* Folate-conjugated methoxy poly (ethylene glycol)/poly (q-caprolactone) amphiphilic block copolymeric micelles for tumor-targeted drug delivery [J]. *J Controlled Release*, 2005, 109: 158-168.
- [20] Koo O M, Rubinstein I, Onyuksel H. Role of nanotechnology in targeted drug delivery and imaging: a concise review [J]. *Nanomed: Nanotechnol, Biol Med*, 2005, 1(3): 193-212.
- [21] Goldstein D, Nassar T, Lambert G, *et al.* The design and evaluation of a novel targeted drug delivery system using cationic emulsion-antibody conjugates [J]. *J Controlled Release*, 2005, 108: 418-432.
- [22] Steinhäuser A, Spankuch B, Strebhardt K, *et al.* Trastuzumab-modified nanoparticles: Optimisation of preparation and uptake in cancer cells [J]. *Biomaterials*, 2006, 27: 4975-4983.
- [23] Liang H F, Chen C T, Chen S C, *et al.* Paclitaxel-loaded poly (g-glutamic acid)-poly (lactide) nanoparticle as a targeted drug delivery system for the treatment of liver cancer [J]. *Biomaterials*, 2006, 27: 2051-2059.
- [24] Nasongkla N, Shuai X, Ai H, *et al.* cRGD-functionalized polymer micelles for targeted Doxorubicin delivery [J]. *Angew Chem Int*, 2004, 43: 6323-6332.

- [25] Nakanishi T, Fukushima S, Okamoto K, *et al.* Development of the polymer micelle carrier system for doxorubicin [J]. *J Controlled Release*, 2001, 74: 295-302.
- [26] Yoo H S, Park T G. Biodegradable polymeric micelles composed of doxorubicin conjugated PLGA-PEG block copolymer [J]. *J Controlled Release*, 2001, 70: 63-70.
- [27] Forrest M L, Zhao A, Won C Y, *et al.* Lipophilic prodrugs of Hsp90 inhibitor geldanamycin for nanoencapsulation in poly (ethylene glycol)-b-poly (ϵ -caprolactone) micelles [J]. *J Controlled Release*, 2006, 116(2): 139-149.
- [28] Wakebayashi D, Nishiyama N, Yamasaki Y, *et al.* Lactose-conjugated polyion complex micelles incorporating plasmid DNA as targetable gene vector system; their preparation and gene transfecting efficiency against cultured HepG2 cells [J]. *J Controlled Release*, 2004, 95: 653-664.
- [29] Merdan T, Callahan J, Petersen H, *et al.* Pegylated poly-ethylenimine-Fab' antibody fragment conjugates for targeted gene delivery in human ovarian carcinoma cells [J]. *Bioconjugate Chem*, 2003, 14: 989-996.
- [30] Takeda S, Mishima F, Terazono B, *et al.* Development of magnetic force-assisted gene transfer system using biopolymer-coated ferromagnetic nanoparticles [J]. *Sci Tech Adv Mater*, 2006, 7: 308-314.
- [31] Kasturi S P, Qin H, Thomson K S, *et al.* Prophylactic anti-tumor effects in a B cell lymphoma model with DNA vaccines delivered on polyethylenimine (PEI) functionalized PLGA microparticles [J]. *J Controlled Release*, 2006, 113(3): 261-270.
- [32] Zhang Y. Advances in research on target-oriented drug delivery system of Chinese material medica [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2006, 37(5): 641-647.
- [33] Huang Y, Hou S X, Lin J Y. Study on albumin microspheres as carriers of alkaloids in WuTou (*Aconitum kusnezoffii*) for liver targeting [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 1999, 12(24): 731-733.
- [34] Zhang Z R. *Molecular Basis of Targeted Therapy and Targeted Drug Design* (靶向治疗分子基础与靶向药物设计) [M]. Beijing: Science Press, 2005.

虫草素的研究与开发进展

蔡友华^{1,2}, 刘学铭^{2*}

(1. 江西农业大学 生物工程系, 江西 南昌 330045; 2. 广东省农业科学院蚕业与农产品加工研究所 广东省农产品加工公共实验室, 广东 广州 510610)

摘要:综述了国内外虫草素(3'-脱氧腺苷)药理作用与产品开发状况。虫草素具有抑制微生物生长、抗肿瘤、调节免疫、抗炎等药理作用,以虫草素为主要成分的新药已在临床试用于白血病的治疗。虫草素的生产主要有化学合成法和液体发酵法,通过超声提取、树脂或活性炭吸附分离纯化,高效液相色谱法检测纯度。超临界萃取技术在虫草素的分离纯化中应用日趋广泛,高效毛细管电泳法在虫草素定量检测上发展也很快。通过对虫草素的深入研究,有望开发出系列保健食品和药品。

关键词:虫草素; 开发; 抗生素

中图分类号: Q525

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2007)08-1269-04

Advances in research and development of cordycepin

CAI You-hua^{1,2}, LIU Xue-ming²

(1. Department of Bioengineering of Jiangxi Agricultural University, Nanchang 330045, China; 2. The Research Institute of Sericulture & Farm Product Processing, Guangdong Academy of Agricultural Sciences, Guangdong Open Access Laboratory of Agricultural Product Processing, Guangzhou 510610, China)

Key words: cordycepin; development; antibiotic

虫草为我国名贵中药,是一类极具保健功能的大型药用真菌,隶属于真菌界、真菌门、子囊菌亚门、核菌纲、肉座菌目、麦角菌科。近代大量文献报道虫草可产多种活性物质,其中虫草素由于其广泛的生物活性,已引起世界范围内的普遍关注。虫草素,即3'-脱氧腺苷(3'-deoxyadenosine)为含氮配糖体的核酸衍生物,属嘌呤类生物碱,是一种核苷类抗生素。分子式为 $C_{10}H_{13}N_5O_3$,相对分子质量为251,熔点为230~231℃,溶于水、热乙醇和甲醇,不溶于苯、乙醚和氯仿,紫外

光的最大吸收波长为259 nm^[1],其结构式见图1。一直以来,国内外学者对虫草素的药理作用和产品开发研究表现出极高的兴趣,下面对其药理作用和产品开发状况做一综述。

1 虫草素的药理作用

1951年,Cunningham等^[2]观察到被蛹虫草寄生的昆虫组织不易腐烂,随后从中分离出虫草素。此后,科研工作者对虫草素的药理活性进行了不断的研究。到目前为止,国内外学者报道了虫草素多种药理作用,主要有抑制微生物生长

收稿日期:2006-11-07

基金项目:农业结构调整重大技术研究专项(06-08-03B);广东省科技攻关项目(2005B20401020)

作者简介:蔡友华(1983—),男,江西宁都人,在读硕士,2005年本科毕业于江西农业大学生物工程系,主要从事发酵工程方面的研究,已发表论文2篇。Tel: (020)87237977

*通讯作者 刘学铭 E-mail: xuemingliu37@126.com