

# 骨肿瘤植入型化疗缓释剂药物载体的研究现状

曾 明综述,董 扬审校

关键词:植入型缓释剂;骨肿瘤;药物治疗

中图分类号:R730.5;R94 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2006)07-0540-03

## 0 引言

肿瘤化疗始于 20 世纪 40 年代,化疗效果依赖药物剂量的观点已得到普遍认同。但大剂量全身性化疗因严重毒副反应而限制其在临床的应用<sup>[1]</sup>。同时,原发恶性肿瘤,包括部分良性肿瘤,具有浸润性生长的特点,即使在广泛手术和系统性辅助化疗下,仍有局部复发<sup>[2]</sup>。基于这两方面因素,在 20 世纪 70 年代提出了肿瘤局部缓释化疗的概念<sup>[3]</sup>。

原发恶性骨肿瘤中,发病率居前四位的依次是浆细胞瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤和尤文肉瘤。其中,浆细胞瘤主要依靠抗增殖药物化疗,尤文肉瘤首选放疗,手术治疗处于辅助地位;骨肉瘤、软骨肉瘤首选手术治疗,配合术前、术后化疗。骨肿瘤在行手术切除后造成了负重骨骼的生物力学缺陷,同时病灶内残存的肿瘤细胞给局部复发带来了隐患。为解决这一复杂问题,Langendorff 等<sup>[4]</sup>率先提出在丙烯酸骨水泥中复合 MTX 填补骨缺损的治疗方案,但并未涉及植入型缓释剂的概念。

植入型肿瘤化疗缓释剂,是肿瘤局部缓释化疗类型之一,通过化疗药物与不同载体结合后植入肿瘤病灶。目前应用于骨肿瘤植入化疗缓释剂的载体材料有丙烯酸骨水泥、磷酸钙骨水泥、陶瓷型人工骨、壳聚糖等。本文拟就上述几类载体的释药特点和骨肿瘤实验及临床应用的研究进展作一回顾。

## 1 药物和载体间相互作用

目前药物和载体的复合方法有载体成型后药物吸附和混合一次成型两种方法。前一种方法,因药物吸附入载体时载体的理化特性已确定,药物的复合对载体无明显影响;而且,药物和载体的作用仅为物理作用,该作用过程对药物和载体均无影响。至于后一种方法,Wang 等<sup>[5]</sup>的研究结果表明,加入 MTX 至 2g/40g 丙烯酸骨水泥水平对骨水泥的抗

压强度和弹性模量无明显影响,在超过 1g/40g 骨水泥水平时其抗拉伸强度和抗折弯强度可出现下降。Mestiri 等<sup>[6]</sup>对顺铂复合丙烯酸骨水泥植入体与顺铂和骨水泥物理混合物的 X 线衍射图对照比较发现,两者完全吻合。因此,骨水泥单体在聚合过程中和顺铂无相互作用。

因此,在较低药物浓度时,混入药物对骨水泥的生物力学特性无明显影响;同时,在载药体系形成过程中,载体和药物无明显相互作用。

## 2 丙烯酸骨水泥

最早开展的是丙烯酸骨水泥的研究。其药物的缓释效应通过被动扩散实现。体外释药试验证实,MTX 复合骨水泥 2 小时内释药 4% 左右,18 小时内释药 10%<sup>[7]</sup>。对不同载药量(1%~20%,w/w)复合顺铂骨水泥体外释药特性研究表明,随着药物含量的提高,释药量和释药速度均明显提高<sup>[5]</sup>。药物在骨水泥载体内以晶格网络存在,载体表面药物晶体的溶解是产生早期突释现象的根源。在外围晶体溶解后,载体中留下的空隙为内部药物的溶出提供了途径。因此,混入药物越多,内部空隙越多,释药速率越快。Wasserlauf 等<sup>[8]</sup>证实,含 MTX、顺铂、5-Fu 骨水泥药粒体外缓慢释放可达 6 个月,在实验期内有 6% MTX、3.3% 顺铂、3.4% 5-Fu 由骨水泥中释出。Froschle 等<sup>[9]</sup>研究表明,在加入甘露醇后,柔红霉素复合丙烯酸骨水泥体外、体内释药量均达 90%,表明在骨水泥中加入某些成分可改变载体特性,增强释药能力。

对比体内、外释药现象发现,在相同时间内,复合顺铂骨水泥体内释药量明显高于体外(52% vs 9%)<sup>[6]</sup>。这可能与机体血管化促进药物吸收和体内交换面积因外形不规则而扩大有关。在植入药物 80 天后,分别取骨组织和骨髓组织,检测药物浓度发现,在相同组织中,植入物近端药物浓度是远端的 4~6 倍,骨髓中浓度是相同部位骨组织的 100 倍<sup>[6]</sup>。因此,药物在组织内的缓释存在浓度梯度,在骨髓中有浓集现象。上述研究结果提示,顺铂复合骨水泥不仅有利于抑制肿瘤的局部复发,而且能在

收稿日期:2005-07-22;修回日期:2005-10-28

作者单位:200233 上海交通大学附属第六人民医院骨科

作者简介:曾明(1972-),硕士在读,主治医师,主要从事矫形外科、骨肿瘤基础和临床研究

一定程度上抑制肿瘤组织的浸润和转移。将缓释药物植入动物体内,然后分析局部创面引流液,与同时期血液中药浓度比较,发现其药物浓度明显高于血药浓度<sup>[8]</sup>。这是植入缓释剂体内局部释药效果的直接证据,取局部创面引流液的操作较取局部组织更可行,长期留置引流管可达到长期随访的目的,因此,该实验设计更具有创意性。

Decker 等<sup>[10]</sup>对骨水泥复合 N-甲基吡咯烷酮的体外试验表明,其浸出液对体外培养骨肉瘤细胞株的增殖抑制作用达 56 天,生长较为迅速的细胞系在混合培养 48 小时即可出现生长抑制;混合培养 96 小时证实,MTX 浓度在低于  $1 \times 10^{-3}$  mol/L 时,对体外培养成骨细胞的增殖无明显抑制作用。在药物含量低于 2.5 % 时,MTX 骨水泥植入体内 4 天后血浆药物浓度即降至最低作用浓度 (MEC =  $1 \times 10^{-8}$  mol/L) 以下<sup>[5]</sup>。因此,骨水泥复合 MTX 的全身性毒副作用较小,对骨修复影响不明显。Kirchen 等<sup>[11]</sup>发现,复合 MTX 骨水泥浸出液中 MTX 浓度足以在 24 小时内对体外培养骨巨细胞瘤细胞株产生明显抑制作用,该效果可持续达 17 天。

在大鼠诱发骨肉瘤模型中,植入含 1.5 mg MTX 骨水泥,其中位生存期较对照组延长 30 天,肿瘤病灶中心坏死率 75 % ~ 90 %,部分有周围坏死,而含 5 mg MTX 骨水泥组则在 4 ~ 6 天内 90 % 动物死于 MTX 的全身性毒副作用<sup>[7]</sup>。以 VX2 癌细胞悬液注入兔胫骨建立肿瘤模型,在行肿瘤切除后缺损部位以复合 MTX 骨水泥填充,术后 3 ~ 10 天可观察到破骨细胞增殖和骨质破坏现象明显受到抑制;因此,该方法可用于治疗病理性骨折<sup>[12]</sup>。在裸鼠肿瘤术后残留模型中植入复合柔红霉素骨水泥,可显著降低复发率或延缓局部复发,同时获得较高局部药物浓度<sup>[9]</sup>。

### 3 磷酸钙骨水泥

Otsuka 等<sup>[13]</sup>对磷酸钙骨水泥载药体系的研究表明,该载体属于均向基质释放体系,药物从微孔内通过被动扩散机制释放到周围组织,释放速度与药物在骨水泥载体内扩散度有关,与载体厚度无关。药物释放从外周开始,初期存在突释效应。载体中药物包埋量越大,释放速率越大。

吴芳等<sup>[14]</sup>以磷酸钙骨水泥混合阿霉素制备含药 0.2 %、0.5 % 和 1 % 的载药系统,体外释药试验证实,早期有释药冲击效应,3 天后趋于平稳,释药率分别为 3.5 %、3.8 % 和 3.8 %,观察至 32 天释药百分率仍维持在 3.5 % ~ 3.8 %;药物累积释放量与时间平方根成正比,基本符合一维假稳态释药模型。后

期因骨水泥微孔结构改变,导致释药率与模型存在一定偏差。该体系释药曲线平稳,预计有较长的释放周期。

Tahara 等<sup>[15]</sup>对顺铂复合磷酸钙骨水泥载体研究表明,载药 10 % 和 20 % 缓释系统释药情况较为理想,4 周后分别释药 32 % 和 62 %;植入体周围骨髓组织中药物浓度维持在  $3\ 000\ \mu\text{g/g}$  组织左右,而全身用药骨髓中药物浓度低于  $0.2\ \mu\text{g/g}$  组织,但含药 20 % 植入体组中肝肾药物浓度明显升高,观察至 12 周末未见成骨效应;该研究结果提示含药 10 % 载体释药效果较好,全身性副作用较小。Lebugle A 等<sup>[16]</sup>以磷酸钙骨水泥混合 MTX 制成含 2 %、4 % 和 6 % 载药系统,植入新西兰兔体内发现药物持续释放 10 天,释放量分别为 95.2 %、68.3 % 和 71.9 %,在最初 24 小时内释药速度较快,达 25 %,血浆药物浓度在 24 小时后低于  $5 \times 10^{-8}$  M;植入后 7 天可观察到粒细胞炎症反应和成骨现象,4 个月后随访磷酸钙骨水泥接近完全吸收,有明显成骨现象。因此,药物释放效果除与载体的孔隙有关外,部分还由于载体在体内的溶解吸收。植入药物在一定程度上影响成骨效果,但可以通过实验摸索得到最佳药物浓度,平衡在影响成骨作用和抑制肿瘤局部复发两方面的利弊。

### 4 多孔磷灰石陶瓷

目前应用于药物载体研究的多孔磷灰石陶瓷主要有羟基磷灰石和陶瓷型磷酸钙两种类型。

Itokazu 等<sup>[17]</sup>应用磷酸三钙陶瓷和羟基磷灰石陶瓷,以离心沉淀法制备磷灰石陶瓷复合 MTX 载药系统,在相同条件下,磷酸三钙陶瓷载药量高于羟基磷灰石,释药水平更稳定,浓度更高,两者药物浓度均可维持在  $0.1 \sim 1.0\ \mu\text{g/ml}$  达 12 天。从载药量、释药水平和释药浓度三方面综合考虑,作为载药系统,磷酸三钙陶瓷更优于羟基磷灰石。该研究组<sup>[18]</sup>的另一研究成果显示,阿霉素复合羟基磷灰石植入缓释剂体外释药在第 4 天达到高峰,在 14 天内药物释放速度较快,浓度大于  $1\ \mu\text{g/ml}$ ,40 天内药物浓度仍高于  $\text{IC}_{50}$  ( $\text{IC}_{50} = 0.35$ );植入大鼠肌肉中,局部药物浓度 4 周内维持在较高水平,肝肾中药物浓度在第一周时分别是植入部位的 3 % 和 6 %,此后在 0.2 % ~ 1 % 之间,血浆中药物浓度几乎测不到,证实该植入药物全身毒副作用轻;植入肿瘤局部能显著降低肿瘤增长比率(实验观测时和实验初始时肿瘤体积比)和增长速率(实验观测时和前一次实验观测时肿瘤体积比),肿瘤坏死区域是植入药物体积的 3 倍,显微荧光自显影证实,阿霉素在组织中分布呈由

植入物中心至外周由高到低的梯度变化,有效范围是植入药物体积的 4~8 倍。

游洪波等<sup>[19]</sup>将自制阿霉素-多孔磷酸三钙陶瓷缓释体植入兔股骨,以静脉应用阿霉素作对照,分别取植入部位肌肉和血浆作高效液相色谱分析,在 36 小时随访下,植入部位药物浓度是同期血浆药物浓度的 38~64 倍;药时曲线显示,阿霉素能缓慢释放达 10 周以上,初期浓度较高,1 周内浓度超过 1 000 ng/g,第 6 周仍有 143.5 ng/g。

## 5 壳聚糖

壳聚糖是甲壳素完全脱乙酰化产物,在低 pH 值情况下能形成凝胶,用于包裹药物。徐蔚等<sup>[20]</sup>对载药 10%壳聚糖微球体外释药研究表明,微球在 14 天内释药 80%,扫描电镜显示微球首先出现脱皮现象,在释药后 98%球形保持完整,药物晶体通过渗透作用逐步释放,达到控释效果。

壳聚糖因载体强度较低,在骨肿瘤植入缓释剂中的应用研究并不广泛。章莹等<sup>[21,22]</sup>将壳聚糖复合阿霉素缓释药粒植入兔胫骨上段,与静脉相同剂量给药对照,在局部骨组织中维持较高浓度可达 8 周,骨组织中药物含量是对照组的 29 倍,血浆峰值是其 1/13;浸出液对骨肉瘤细胞株的生长抑制率第 1 天可达 58.11%,在第 60 天仍有 21.62%;在对骨巨细胞瘤的临床应用初步观察中发现,随访 7~19 个月无局部复发,肝肾功能无异常。

## 6 总结

综上所述,各类骨肿瘤植入缓释剂载体均有早期突释效应。结合载药释药能力、生物力学性能和生物降解程度几方面综合考虑,磷酸钙骨水泥载体在骨肿瘤中应有良好的应用前景。

### 参考文献:

- [1] 方志伟,施学东,魏广奇,等. 骨软组织恶性肿瘤患者大剂量顺铂、甲氨喋呤化疗的肾损害[J]. 中国肿瘤临床, 1998, 25(3): 184-186.
- [2] 蔡伯,牛晓辉,张清,等. 肢体原发成骨肉瘤综合治疗的远期结果[J]. 中华外科杂志, 2000, 38(5): 329-331.
- [3] Fu JC, Moyer DL, Cuevas J, et al. Effects of subcutaneously implanted sustained-release cyclophosphamide capsules on Walker 256 solid rat tumor[J]. J Surg Oncol, 1977, 9(3): 235-241.
- [4] Langendorff HU, Jungbluth KH, Dingeldein E, et al. Bone cement containing cytostatic drugs: new aspects in the treatment of malignant bone tumors. I. Experimental studies[J]. Langenbecks Arch Chir, 1987, 371(2): 123-136.
- [5] Wang HM, Galasko CS, Crank S, et al. Methotrexate loaded

- acrylic cement in the management of skeletal metastases. Bio-mechanical, biological, and systemic effect[J]. Clin Orthop Relat Res, 1995, (312): 173-186.
- [6] Mestiri M, Benoit JP, Hernigou P, et al. Cisplatin-loaded poly(methyl methacrylate) implants: a sustained drug delivery system[J]. J Control Release, 1995, 33(1): 107-113.
- [7] Hernigou P, Thiery JP, Benoit J, et al. Methotrexate diffusion from acrylic cement. Local chemotherapy for bone tumours[J]. J Bone Joint Surg Br, 1989, 71(5): 804-811.
- [8] Wasserlauf S, Warshawsky A, Araç Yelin R, et al. The release of cytotoxic drugs from acrylic bone cement[J]. Bull Hosp Jt Dis, 1993, 53(1): 68-74.
- [9] Froschle GW, Mahlitz J, Langendorff HU, et al. Release of daunorubicin from polymethylmethacrylate for the improvement of the local growth control of bone metastasis animal experiments[J]. Anticancer Res, 1997, 17(2A): 995-1002.
- [10] Decker S, Winkelmann W, Nies B, et al. Cytotoxic effect of methotrexate and its solvent on osteosarcoma cells in vitro[J]. J Bone Joint Surg Br, 1999, 81(3): 545-551.
- [11] Kirchen ME, Menendez LR, Lee JH, et al. Methotrexate eluted from bone cement: effect on giant cell tumor of bone in vitro[J]. Clin Orthop Relat Res, 1996, (328): 294-303.
- [12] Wang HM, Crank S, Oliver G, et al. The effect of methotrexate-loaded bone cement on local destruction by the VX2 tumour[J]. J Bone Joint Surg Br, 1996, 78(1): 14-17.
- [13] Otsuka M, Matsuda Y, Fox JL, et al. A novel skeletal drug-delivery system using self-setting calcium phosphate cement. 9: Effect of the mixing solution volume on anticancer drug release from homogeneous drug-loaded cement[J]. J Pharm Sci, 1995, 84(6): 733-736.
- [14] 吴芳,林建华,戴伯川,等. 阿霉素-磷酸盐骨水泥制备及体外释药特性[J]. 福建医科大学学报, 2003, 37(3): 304-306.
- [15] Tahara Y, Ishii Y. Apatite cement containing cis-diamminedichloroplatinum implanted in rabbit femur for sustained release of the anticancer drug and bone formation[J]. J Orthop Sci, 2001, 6(6): 556-565.
- [16] Lebugle A, Rodrigues A, Bonneville P, et al. Study of implantable calcium phosphate systems for the slow release of methotrexate[J]. Biomaterials, 2002, 23(16): 3517-3522.
- [17] Itokazu M, Sugiyama T, Ohno T, et al. Development of porous apatite ceramic for local delivery of chemotherapeutic agents[J]. J Biomed Mater Res, 1998, 39(4): 536-538.
- [18] Itokazu M, Kumazuwa S, Wade E, et al. Sustained release of adriamycin from implanted hydroxyapatite blocks for the treatment of experimental osteogenic sarcoma in mice[J]. Cancer Lett, 1996, 107(1): 11-18.
- [19] 游洪波,黄瑛,孙淑珍,等. 阿霉素-多孔磷酸三钙陶瓷缓释体的研制及体内释药试验[J]. 广东医学院学报, 1999, 17(3): 196-198.
- [20] 徐蔚,曹毅,张纪. 壳聚糖微球释药机制的研究[J]. 昆明医学院学报, 2002, 23(1): 7-10.
- [21] 章莹,侯春林,陈爱民. 几丁糖阿霉素缓释药粒的体外实验研究[J]. 解放军医学杂志, 1998, 23(1): 16-18.
- [22] 章莹,侯春林,陈爱民. 几丁糖阿霉素缓释药粒治疗骨巨细胞瘤的临床初步观察[J]. 中国修复重建外科杂志, 1998, 12(5): 280-281.

[编辑:安 凤]