

原位凝胶系统在肿瘤间质化疗中的应用进展

陈志奎综述,林礼务审校

关键词:原位凝胶;肿瘤;间质化疗
中图分类号:R730.53 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2009)05-0437-03

0 引言

恶性肿瘤传统化疗由于难以在肿瘤局部达到有效药物浓度,全身毒副作用明显等原因,疗效往往不理想。抗肿瘤药物控缓释制剂瘤体内注射进行肿瘤间质化疗具有高效、长效、剂量小、副作用小等优点,已成为当今恶性肿瘤防治研究的热点之一。在肿瘤间质化疗的控缓释制剂中,埋植剂需要外科手术植入,势必增加医疗费用及危险,在植入点还可能引起机械性组织刺激;微球体系在制备过程中,需要使用有机溶剂溶解高分子聚合物,易残留在体内,有致癌、神经毒或引发畸变等危险。这些问题的存在使人们将目光聚焦于可注射、可生物降解的原位凝胶系统。原位凝胶在无需外科手术的情况下,以溶液状态注射入体内,原位形成凝胶,避免使用有机溶剂,具有操作简单、生物相容性好等优点。目前应用于肿瘤间质化疗的原位凝胶主要包括蛋白类凝胶、多糖类凝胶、聚氧乙烯/聚氧丙烯共聚物及聚乙二醇/聚乳酸羟基乙酸共聚物等,至今已有部分包载抗肿瘤药物的原位凝胶系统进入临床试验,甚至开始在临床应用,显示出传统化疗无法比拟的优势。

1 蛋白类凝胶

1.1 纤维蛋白胶

纤维蛋白胶是由数种人血浆蛋白成分组成的复合制剂,它模拟机体血液凝固终末阶段的反应过程,通过凝血酶激活纤维蛋白原形成纤维蛋白凝块,临床上主要用于手术创面保护、止血。纤维蛋白胶是天然的人源性产品,无组织毒性,可在数秒内形成凝胶,并于1~2周内被组织吸收,临床上常与化疗药物混合后喷洒在肿瘤切除部位进行局部化疗。温斌

等^[1]以纤维蛋白胶为载体包载丝裂霉素对27例腹腔恶性肿瘤术后患者进行局部化疗,将缓释药物喷洒在腹腔或瘤床周围,结果患者术后1年的生存率为77.8%,高于对照组的50%,表明采用纤维蛋白胶作为药物缓释载体进行肿瘤局部化疗可以延长患者的生存期。

1.2 胶原蛋白凝胶

采用牛胶原蛋白制备的顺铂肾上腺素水凝胶IntraDose,是第一个用于临床试验治疗肝癌的缓释制剂。通过B型超声或CT引导,经皮穿刺肝癌内注射,6周内平均给药4次,最多给药8次,结果56例不能手术的直径≤7 cm肝癌有16例临床痊愈,1、2、3年存活率分别为79%、56%、14%,未发现严重不良反应^[2],表明缓释化疗药物肿瘤内注射安全有效、且操作简便,患者容易接受。有关IntraDose介入治疗头颈部肿瘤的临床Ⅲ期研究亦表明其具有减轻机体的肿瘤负荷,缓解肿瘤相关症状作用^[3-4]。

2 多糖类

2.1 壳聚糖凝胶

天然蛋白类凝胶体内降解周期一般为1~2周时间,药物释放的周期较短,进行肿瘤间质化疗时常需要重复多次给药。通过对天然高分子材料进行改性,可对其降解周期、药物释放周期进行调整,其中改性壳聚糖就是成功的例子。壳聚糖是一种通过超分子作用形成凝胶的氨基多糖,生物相容性好,体内可降解,由于带有阳电荷,常用于和阴离子的材料交联制备缓释制剂。2000年,加拿大Montreal大学的Chenite首次用高度去乙酰化的壳聚糖和β-甘油磷酸钠制备具有温度敏感活性的壳聚糖凝胶(C/GP凝胶)。这种凝胶在低温情况下是一种溶液,而温度升高至37℃附近时,则变为一种不透明的凝胶。壳聚糖的脱乙酰程度越高,凝胶的降解速率越慢,生物相容性越好^[5]。Leroux等采用C/GP凝胶包载紫杉醇可以在体外缓释药物超过1月,瘤内注射到小

收稿日期:2008-04-11;修回日期:2008-07-18
作者单位:350001 福州,福建医科大学附属协和医院超声科,福建省超声医学研究所
通信作者:林礼务,E-mail:llwus@163.com
作者简介:陈志奎(1975-),男,博士,主治医师,主要从事缓释制剂超声介入治疗肿瘤研究

鼠皮下移植乳腺癌 EMT-6, 单次注射效果等同于 4 次静脉注射的效果, 且全身毒性更小^[6]; 采用 C/GP 系统包载喜树碱瘤内注射治疗小鼠 RIF-1 纤维肉瘤, 也显示出高效低毒的特点^[7]。

2.2 藻酸盐凝胶

藻酸盐是从海藻中提取的一种天然多糖, 它是由 β -D-甘露糖醛酸和 α -L-古洛糖醛酸连接而成, 其水溶液在钙离子的作用下发生侧向交联, 由液体变为凝胶体。这类凝胶以其良好的生物相容性在药物缓释系统、创伤修复、防治放射性损伤等方面发挥重要作用。Azhdarinia 等^[8]采用藻酸钠和氯化钙交联形成凝胶载体, 包载顺铂和放射性药物¹⁸⁸Re, 注射到大鼠肿瘤内,¹⁸⁸Re 发生射线时间超过 48 小时, 联用两种治疗方法具有明显的抗肿瘤作用, 且肾功能损害等毒副作用较轻。

3 聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物

聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物又称泊洛沙姆, 属于非离子表面活性剂, 是由聚氧乙烯和聚氧丙烯组成的三嵌段共聚物。泊洛沙姆 407 的聚氧乙烯和聚氧丙烯共聚比为 7:3, 分子量 12 600, 在低温条件下是一种粘性液体, 随着温度升高, 粘度急剧增大, 变为一种半固体凝胶。泊洛沙姆 407 的临界转化温度较低, 在体温附近即可发生相转变形成凝胶, 在药物传递中有一定应用价值。国内凌昌全等^[9]采用泊洛沙姆 407 作为缓释载体包载去甲斑蝥素局部注射治疗 25 例原发性肝癌患者, 并与 29 例肝动脉栓塞化疗治疗进行比较。结果, 泊洛沙姆 407 包载去甲斑蝥素治疗在抑制肿瘤生长、降低血浆甲胎蛋白水平和延长患者生存期等方面与肝动脉栓塞化疗无明显差别, 而在缓解临床症状, 提高患者生活质量方面更具优越性。但泊洛沙姆 407 作为药物缓释载体, 有个严重的缺陷就是机械强度太低, 在体内容易受到干扰, 导致凝胶溶解或者变形, 溶蚀较快。采用泊洛沙姆 407 包载蛋白质、多肽类药物进行缓释研究, 如白介素-2、尿素酶、表皮生长因子等, 大多数体外释放曲线都显示药物释放时间短, 仅数小时。

4 聚乙二醇/聚乳酸羟基乙酸共聚物

聚乙二醇/聚乳酸羟基乙酸 (PEG/PLGA) 共聚物是一类温度敏感型智能凝胶, 最早由美国 Utah 大学 SW Kim 的课题组在 1997 年合成 PEG-PLGA-PEG 三嵌段聚合物, Zentner 同期合成了 PLGA-PEG-PLGA 共聚物。PLGA-PEG-PLGA 嵌段聚合物作为药物缓释载体具有诸多优势, 是制备蛋白和多肽类药物缓释给药系统较理想的载体: (1)

PEG/PLGA 共聚物溶液可注射、可生物降解; (2) 通过调节共聚物体系中聚乙二醇分子量, 乙交酯与丙交酯比例及凝胶浓度等条件可以制备不同胶凝温度和降解周期的 PLGA-PEG-PLGA 凝胶; (3) 该共聚物体系在室温下呈液体状, 粘度小, 可以通过 0.22 μ m 微孔滤膜过滤除菌; (4) 各种药物可以和聚合物通过简单混合的方法进行装载, 载药量高; (5) 不使用有机溶剂, 有利于药物活性的保持; (6) 药物和聚合物的混合物以液体形式注入体内后, 随着温度升高, 凝胶形成, 有利于药物定点释放; (7) 凝胶注入人体内缓慢降解成无毒小分子产物被吸收, 不需要手术取出, 方便使用。

Zentner 等^[10]将 PLGA-PEG-PLGA 三嵌段聚合物 ReGel[®]和¹⁴C 标记的紫杉醇混合物 OncoGel[™]注入荷人乳腺癌 MDA231 裸鼠肿瘤内, 紫杉醇从肿瘤组织缓慢清除, 较少分布到其他组织器官; OncoGel[™]体外释放时间达 50 天, 表明紫杉醇温敏型凝胶 ReGel[®]具有良好的缓释和定点释放功能; 急性毒性试验表明, 荷瘤裸鼠对 OncoGel[™]的耐受剂量是游离紫杉醇的 10 倍; OncoGel[™]30 mg/kg 单次瘤内注射比 100 mg/kg 紫杉醇分 5 天连续静脉注射的生存期长, 可见 PLGA-PEG-PLGA 聚合物包载化疗药局部注射可以减少给药次数和剂量, 提高肿瘤组织药物浓度, 并减少药物全身毒副作用^[10]。采用 PLGA-PEG-PLGA 三嵌段聚合物包载蛋白类药物白介素 IL-2, 在体外可持续释放药物达 20 天, 注射到小鼠 H22 肝癌内, 显示出良好的抗肿瘤作用^[11]。

5 原位凝胶系统的药物释放与机制

如何控制药物释放及药物释放的机制是目前原位凝胶系统研究的重点。药物从溶蚀型骨架系统中的释放速率取决于凝胶的溶蚀速度以及药物在凝胶中的扩散速率, 在释药的不同阶段是以扩散为主还是以凝胶的溶蚀为主, 主要取决于材料的溶蚀情况和药物的性质。目前常用于肿瘤间质化疗研究的药物主要是临床上使用的小分子化合物, 如紫杉醇、顺铂、喜树碱、5-氟尿嘧啶等, 这些小分子化合物在凝胶中的释放速率主要受药物脂溶性的影响。紫杉醇是一种双萜类化合物, 难溶于水, 在 PLGA-PEG-PLGA 凝胶中的释放较缓慢, 主要遵循凝胶降解途径进行。随着温敏型凝胶的逐渐降解, 紫杉醇缓慢而平稳释放, 可达 50 天, 且无明显突释行为。顺铂、5-氟尿嘧啶为亲水性小分子药物, 采用凝胶包载则容易通过凝胶之间的孔隙扩散释放, 缓释时间较短。Garipey 等采用脂质体包裹水溶性小分子药物, 然后再包载在凝胶中形成双重缓释, 可以明显地

延长药物释放时间^[12]。喜树碱是一种脂溶性和水溶性均较低的生物碱,丁建东等将其与 PEG 缩合形成 PEG 化喜树碱,改善了药物的溶解度,增加了药物相对分子量,采用 PLGA-PEG-PLGA 凝胶包载,在体外可持续释放药物达 30 天,前一阶段主要以扩散释放为主,后一阶段为扩散和凝胶降解相结合的机制进行释放^[13]。

蛋白质和多肽类药物如蜂毒多肽、白介素等,水溶性好,分子量较大,在凝胶中的释放速率介于水溶性小分子和疏水性药物之间,采用 PLGA-PEG-PLGA 包载的蜂毒多肽可在体外持续释放药物达 36 天。蜂毒多肽从凝胶中的释放包括药物从凝胶中的扩散和凝胶的溶蚀两个过程。在最初阶段,蜂毒多肽从凝胶中的释放以扩散为主,其主要原因是释药初期阶段凝胶的溶蚀较为缓慢,蜂毒多肽从凝胶中的释放受凝胶溶蚀的影响较小。在释药的后期阶段,由于凝胶的溶蚀速度加快,蜂毒多肽的释放行为表现为凝胶溶蚀和药物扩散相结合的机制^[14]。

6 原位凝胶系统应用于肿瘤间质化疗的局限性

有关原位凝胶系统间质化疗抗头颈部、皮肤等部位肿瘤取得很好的临床效果,这些肿瘤比较浅表,局部注射方便,而部分位置较深的肿瘤如胰腺癌间质化疗则比较困难,尤其是间质化疗常需要重复给药更是增加操作难度。此外,对于质地较硬的肿瘤,由于肿瘤内压力较大,注射的原位凝胶不能广泛渗透,使药物难以均匀分布于肿瘤内,而且凝胶可能顺着针道外溢到压力较小的肿瘤周边组织,导致正常组织的损伤。

7 结束语

原位凝胶系统作为一种新型的药物缓释给药载体应用于肿瘤间质化疗显示出操作方便,高效安全等优点。选用一些大分子量、具有强烈抗肿瘤作用而特异性差的药物如蓖麻毒素等进行肿瘤间质化疗,有望使释放的药物更多保留在肿瘤局部,产生更强烈的肿瘤主动杀伤效应,甚至达到消融灭活肿瘤的目的,具有广阔的临床应用前景。

参考文献:

[1] 温斌,孙晶波,倪世宇,等.以生物蛋白胶为载体配合丝裂霉素缓释化疗腹腔恶性肿瘤的临床研究[J].临床外科杂志,2004,12(6):356-357.

[2] TWT Leung,S Yu,PJ Johnson,et al.Phase II study of the efficacy and safety of cisplatin-epinephrine injectable gel administered to patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J].J Clin Oncol,2003,21(4):652-658.

[3] DJ Castro,KS Sridhar,HS Garewal,et al.Intratumoral cisplatin/ epinephrine gel in advanced head and neck cancer:a multicenter, randomized,double-blind,phase III study in North America[J].Head Neck,2003,25(9):717-731.

[4] Barry L Wenig,Jochen A Werner,Dan J Castro,et al.The role of intratumoral therapy with Cisplatin/Epinephrine injectable gel in the management of advanced squamous cell carcinoma of the head and neck[J].Arch Otolaryngol Head Neck Surg,2002,128(8):880-885.

[5] Molinaro G,Leroux JC,Damas J,et al.Biocompatibility of thermosensitive chitosan-based hydrogels;an in vivo experimental approach to injectable biomaterials[J].Biomaterials,2002,23(13): 2717-2722.

[6] Ruel Gariepy E,Shive M,Bichara A,et al.A thermosensitive chitosan- based hydrogel for the local delivery of paclitaxel[J].Eur J Pharm Biopharm,2004,57(1):53-63.

[7] M Berrada,A Serreqi,F Dabbarh,et al.A novel non-toxic camptothecin formulation for cancer chemotherapy[J].Biomaterials,2005,26(14): 2115-2120.

[8] A Azhdarinia,DJ Yang,DF Yu,et al.Regional radiochemotherapy using in situ hydrogel[J].Pharm Res,2005,22(5): 776-783.

[9] 凌昌全,陈坚,陈哲,等.去甲斑蝥素-泊洛沙姆 407 缓释剂瘤内注射治疗肝癌的临床研究[J].第二军医大学学报,2000,21(11):1074-1076.

[10] Zentner,R Rathi,C Shih,et al.Biodegradable block copolymers for drug delivery of proteins and water-insoluble drugs[J].Control Release,2001,72(7):203-215.

[11] M Qiao,D Chen,T Hao,et al.Injectable thermosensitive PLGA-PEG-PLGA triblock copolymers-based hydrogels as carriers for interleukin-2 [J].Pharmazie,2008,63(1):27-30.

[12] Ruel-Gariepy E,Shive M,Bichara A,et al.Thermosensitive chitosan- based hydrogel containing liposomes for the delivery of hydrophilic molecules[J].J Control Release,2002,82(2):373-383.

[13] L Yu,GT Chang,H Zhang,et al.Injectable block copolymer hydrogels for sustained release of a PEGylated drug[J].Int J Pharm,2008,348(1-2): 95-106.

[14] 乔明曦,陈大为,陈秀珍,等.注射用蜂毒多肽温度敏感型缓释凝胶的制备及体外释放研究[J].沈阳药科大学学报,2002,22(4):252-255.

[编辑:周永红;校对:杨 卉]