

原位凝胶在肿瘤治疗中的应用进展

樊莉¹, 何文婷², 高申³ (1. 第二军医大学药学院, 上海 200433; 2. 福建中医药大学药学院, 福建 福州 350108; 3. 第二军医大学附属长海医院药学院, 上海 200433)

[摘要] 原位凝胶因其局部药物浓度高、给药方便等特性在肿瘤治疗中显示出特殊优势, 具有较好的临床应用前景。本文对近5年来原位凝胶在乳腺癌、肝癌、胰腺癌等不同种类的肿瘤治疗中的应用进行了综述, 对其发展前景进行了展望。

[关键词] 原位凝胶; 肿瘤治疗

[中图分类号] R944.9 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2013)04-0251-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2013.04.003

Application of in situ gel in cancer therapy

FAN Li¹, HE Wen-ting², GAO Shen³ (1. Department of Pharmaceutical Science, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Department of Pharmacy, Fujian Traditional Chinese Medicine University, Fuzhou 350108, China; 3. Department of Pharmacy, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] In situ gel has shown special advantages in cancer therapy due to high local drug concentration and convenient administration, which made it be promising in future clinical application. In this paper, the application of in situ gel in different tumor types of breast cancer, liver cancer, pancreatic cancer therapy were reviewed for the past 5 years, and the development of in situ gel were prospected.

[Key words] in situ gel; cancer therapy

近20年来,我国恶性肿瘤的发生率和死亡率明显上升,在35~59岁的中年人群中,肿瘤已列居各类死因之首。化疗是肿瘤综合治疗的重要手段,但疗效并不理想,主要原因是药物缺乏特异性,超过90%的药物被正常组织吸收,而仅2%~5%能够到达肿瘤部位^[1]。传统的化疗药物具有直接的细胞毒性作用,在杀伤肿瘤细胞的同时也会损伤机体内大量正常细胞,尤其是增殖较为活跃的造血细胞和免疫细胞,损伤机体的免疫系统,不利于抗肿瘤免疫应答的产生^[2]。

采用抗肿瘤药物控释制剂瘤体内注射进行肿瘤间质化疗,具有高效、长效、剂量低、副作用小等优点,已成为当今恶性肿瘤防治的研究热点之一。所谓间质化疗(interstitial chemotherapy),即将抗癌药制备成具有缓释作用的给药系统,经不同方式植入(注入)肿瘤组织、瘤周组织的间质中或肿瘤切除后的瘤床,从而达到局部组织的持续、高效的药物浓度,同时降低全身的不良反应。间质化疗所采用的植入式化疗药物控释剂体积较小,被植入的部位不会引起肿瘤内明显的压力改变,可在较长时间内以

一定的速率持续地释放药物,形成局部药物高浓度,并在浓度梯度作用下向周围逐渐扩散,经血液和淋巴系统参与全身循环^[3]。这样肿瘤部位的肿瘤细胞被高浓度的化疗药物大量杀死,血液和淋巴系统中的肿瘤细胞也会被化疗药物所抑制,可明显提高化疗的治疗效果,并显著减少对患者的毒副作用^[4]。

在肿瘤间质化疗的控释制剂中,埋植剂需外科手术植入,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,需使用有机溶剂,如其残留在体内有致癌、神经毒或引发畸变等危险。而原位凝胶给药方便、无需手术,凝胶以溶液状态注射人体内,原位形成凝胶,毋须有机溶剂,因具有操作简单、生物相容性好、局部给药浓度高等优点而备受青睐。

1 原位凝胶特性

原位凝胶(in situ gel)又称在位凝胶,是利用高分子材料对外界,诸如光、电、压力、pH、温度等的刺激响应,使聚合物在生理条件下发生分散状态或构象的可逆变化,完成由溶液向凝胶的转化过程的一种新型凝胶。它具有凝胶制剂的亲水性三维网络结构和独特的溶液-凝胶转变性能,具有良好的组织

[作者简介] 樊莉(1977-),女,博士,讲师。Tel:(021)81871208, E-mail:fanli_lily@163.com.

[通讯作者] 高申。E-mail:liullk@126.com.

相容性和生物黏附性。可分为温度、离子强度或 pH 敏感等类型。

原位凝胶多由水溶性高分子材料制备而成,与其他传统的给药系统相比,具有下列明显优势:①将药物制备成原位凝胶,通过黏膜给药可以避开胃肠道的消化和肝脏的首过消除,使得有效剂量小,生物利用度高;②可根据环境的变化调整其理化性状和药物在体内的状态,以达到及时有效地治疗;③与黏膜组织的亲和力强、组织相容性好、滞留时间长,具有良好的缓释或控释作用,使用方便,减少了给药频率,提高了患者的顺应性;④可以通过多种途径给药,如经皮、眼部、鼻腔、直肠、注射给药;⑤原位凝胶适用范围广泛,也可用于药物局部作用或全身作用,可用于大分子药物、亲水性药物及疏水性药物等^[5]。

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(PEO)-聚氧丙烯(PPO)共聚物及聚乙二醇(PEG)-聚乳酸羟基乙酸共聚物(PLGA)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,并显示出传统化疗方法无法比拟的优势。

2 原位凝胶在肿瘤治疗中的应用

2.1 原位凝胶在乳腺癌治疗中的应用

乳腺癌是目前临床最常见的恶性肿瘤之一,占女性肿瘤死因的第一位,其发病率还有逐年上升的趋势。随着蒽环类和紫杉类药物在乳腺癌治疗中的应用,乳腺癌的临床治疗效果已有明显提高,然而对复发转移性乳腺癌的治疗仍然是当今肿瘤治疗的难题之一。原位凝胶由于其良好的生物相容性及缓控释作用,在抑制乳腺癌细胞中表现出良好的效果。

Garipey 等^[6]制备的紫杉醇壳聚糖水凝胶制剂可以有效的抑制乳腺癌细胞 EMT-6 的增长,该制剂在室温下为液体,进入人体后变为凝胶。实验表明瘤内注射包载紫杉醇(PTX)的温敏水凝胶有效抑制了 EMT-6 癌细胞的生长,较紫杉醇对照组的毒性明显降低,同时发现与肿瘤相关的免疫细胞数量出现差异,显示原位凝胶可能具有不同的抗肿瘤机制。

Lei 等^[7]研究表明可注射的温度敏感水凝胶可阻止乳腺癌细胞 4T1 的局部复发。这种水凝胶是以聚乙二醇-聚乳酸-聚乙二醇(PEG-PCL-PEG, PECE)为载体,以 PTX 为抗癌药,在室温下为液体,在人体温度条件下形成凝胶,持续并稳定的释药,同时逐步降解。给小鼠皮下注射 9.1% 包载 PTX 的 PECE 水凝胶,即可有效抑制原发性肿瘤转移后的局部复发情况,较全身给药剂量降低了 7.5 倍,较局部给药 PTX

组剂量亦降低 7 倍左右。

磷脂酰肌脂 3 激酶/AKT1 信号通路是癌症治疗的靶点。Guo 等^[8]研究了一种增强 AKT1 靶向抗癌的方法,即联合包载 PTX 的共轭亚油酸(CLA)温度敏感水凝胶和 AKT1 靶向治疗,较单一的化疗方法在治疗癌症方面显示出良好的协同作用。研究发现,结合 PTX 的泊洛沙姆温度敏感凝胶(shAKT1)能有效抑制人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 和 MCF 的增长及在小鼠体内乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的异种移植。

2.2 原位凝胶在肝癌治疗中的应用

肝癌治疗是以手术为主的综合治疗,但总的手术切除率仅有 20%~30%,因此化疗是肝癌治疗重要的辅助手段,间质化疗是当前研究的热点^[9]。

采用牛胶原蛋白制备的顺铂肾上腺素水凝胶 IntraDose^[10],是第一个用于临床试验治疗肝癌的缓释制剂。通过超声或 CT(X 线计算机断层摄影)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 例不能手术的直径小于 7 cm 的肝癌患者有 16 例临床痊愈,1、2、3 年后存活率分别为 79%、56%、14% 且未发现严重不良反应。这表明缓释化疗药物原位凝胶系统肿瘤内注射安全有效,且此法操作简便,患者容易接受。

Mok 等^[11]对 6 例患有肝硬化及同时合并无法切除肝癌的患者在超声引导下直接将顺铂/肾上腺素注射凝胶注入肿瘤内(6.7~26.7 mg),用原子吸收光谱法检测血浆及尿液的顺铂总浓度和血浆超滤液中游离铂浓度。结果表明顺铂/肾上腺素胶原蛋白凝胶瘤内注入后,药物 t_{max} 和 $t_{1/2}$ 均有所延长,证明凝胶制剂可使药物在肿瘤内滞留,延缓其进入全身循环的速度。研究表明,在缓释药物中加入肾上腺素凝胶剂可改变肿瘤中药物的药物动力学特性,它可在肿瘤内维持较高的药物浓度,增加肿瘤细胞对药物的摄取^[12]。

药晋鹏等^[13]观察载阿霉素液-固相变型原位注射凝胶(DOX-ISFI)治疗高强度聚焦超声(HIFU)消融兔 VX2 肝癌后残癌的疗效,以 24 只兔建立 VX2 肝癌模型,对肿瘤进行 HIFU 不全消融,随机分为 HIFU 消融与 DOX-ISFI 联合治疗组(HIFU + DOX-ISFI 组)、HIFU 消融与空白液-固相变原位注射凝胶联合治疗组(HIFU + N-ISFI 组),每组 12 只,比较两组肿瘤生长率、PCNA(增殖细胞核抗原)表达情况,并以冰冻切片荧光显像观测药物瘤内分布。结果表明两组肿瘤体积均随时间延长而增大,治疗后 HIFU + DOX-ISFI 组肿瘤生长较 HIFU + N-ISFI 组明显减慢,由此可见采用原位注射凝胶 DOX-ISFI

对 HIFU 消融兔 VX2 肝癌后的残癌进行注射治疗,可明显抑制肿瘤生长,显著降低肿瘤增殖指标。

2.3 原位凝胶在胰腺癌治疗中的应用 从 1888 年,Monciare 和 Batterady 两位医生报告了世界首例胰腺癌开始,至今胰腺癌已是全世界第 8 位肿瘤致死因素,是欧美癌症致死因素的第 4 位,也是恶性程度最高的肿瘤之一^[14],尽管近年来影像诊断技术有很大进步,但由于缺乏特异性的诊断标志物,胰腺癌的早期诊断及其与慢性胰腺炎之间的判别仍是目前医学上的难题。由于胰腺癌恶性程度高,侵袭性强,转移早,手术切除率低,术后复发率高,据统计,只有 15% 的病例可进行手术治疗^[15]。因此,胰腺癌的药物治疗,在胰腺癌治疗中占有非常重要的地位。

Chen 等^[16]将蓖麻毒素 PLGA-PEG-PLGA 水凝胶制剂用于胰腺癌治疗显示出显著疗效,单次注射该凝胶剂于小鼠体内的人胰腺癌 SW1990 移植瘤,未出现体重减轻、食欲下降等副作用。体外实验结果表明,给予不同浓度的蓖麻毒素 48 h 后即可明显地抑制 SW1990 细胞增殖,其半抑制浓度 IC_{50} 为 5.3×10^{-10} mol/L。实验结果证明 PLGA-PEG-PLGA 三聚嵌段共聚物是蓖麻毒素的良好载体,蓖麻毒素水凝胶瘤内注射给药方便、高效、安全,是一种极有前途的胰腺癌治疗新方法。

2.4 原位凝胶在其他肿瘤治疗中的应用 除了上述提到的在乳腺癌,肝癌以及胰腺癌治疗中的应用,Gao 等^[17]还报道瘤内注射包裹多烯紫杉醇(DTX)的温度敏感 PLGA-PEG-PLGA 水凝胶可以有效抑制肺癌细胞 A-549 的增长。Maran 等^[18]也研究了用于治疗骨肉瘤的包裹 2-甲氧雌二醇(2-ME)的低聚乙二醇延胡索酸/乳酸-羟基乙酸共聚物(OPF/PLGA)水凝胶,显示出良好疗效。

Lee 等^[19]采用反相 W/O 型乳化法通过二硫键形成了载有 siRNA 的透明质酸(HA)纳米凝胶。由于肿瘤细胞中存在大量的 HA 受体如 CD44 等,HA 纳米凝胶可以通过受体介导的细胞内摄作用选择性地被细胞 HCT-116 摄取。实验结果表明载有 siRNA 的 HA 纳米凝胶能有效抑制基因沉默效应,从而有效地抑制多种肿瘤血管的生成。

3 展望

肿瘤尤其是恶性肿瘤是一种严重威胁人类生命的常见病和多发病。大多数抗肿瘤药物属于对肿瘤细胞进行直接杀伤的细胞毒类药物,但是这些药物在杀伤肿瘤细胞的同时,对某些正常的组织和细胞也有破坏作用,因此抗肿瘤药物不良反应较为常见,也影响了肿瘤患者的生存质量^[20]。原位凝胶作为

一种新型缓释给药载体具有高效、长效、剂量小、副作用小,局部浓度高等优点,已成为当今恶性肿瘤防治研究的热点之一。

纳米水凝胶作为一种水溶胀性的,具有交联结构的亲水纳米高分子材料,因其具有含水量高、溶胀快、生物兼容性好等优点而得到广泛研究及应用。纳米水凝胶可应用于易被生物酶类降解、生物半衰期短的多肽、蛋白质及核酸类等生物大分子药物的口服给药或注射给药。智能纳米水凝胶中空网状结构还可以包载一些亲水性抗癌药物(如阿霉素),以达到化学药物与基因药物联合治疗的目的,在癌症治疗的 siRNA 和药物运输中具有良好应用前景^[21]。

原位凝胶在肿瘤治疗中表现出的优势使其得到不断肯定,但是目前大多还是处于理论研究和体外研究阶段,在临床应用上还需要对其材料进行很大的改进,用于药物载体和组织工程的原位凝胶要求具有良好生物相容性、可生物降解性和释药的可控性。但是,大多数原位凝胶存在响应速率慢、生物降解和生物相容性差、机械强度差等缺点,而且目前对其体内释药及相关动物实验的研究较少。今后的发展方向是研究开发具有可生物降解、生物相容性好药物控释用原位凝胶;重视临床应用及药物控释理论的研究,优化制备工艺,推广快速响应材料的应用;加强体内释药及相关动物实验的研究。相信通过不断的努力,一定会使其尽早应用于临床,为肿瘤患者提供一种新的载药系统和给药途径。

【参考文献】

- [1] Maughan SM, Hunter AC, Murray JC. Nanomedicine: current status and future prospects[J]. *FASEB J*. 2005, 19:311.
- [2] Kempf RA, Mitchell MS. Effects of chemotherapeutic agents on the immune response[J]. *Cancer Invest*, 1984, 2:459.
- [3] Qien F, Stowe N, Liu EH, et al. Quantification of in vivo doxorubicin transport from PLGA millirods in thermoablated rat livers [J]. *Control Release*. 2003, 91(1-2):157.
- [4] Ahmed M, Liu Z, Lukyanov AN, et al. Combination radiofrequency ablation with intratumoral liposome doxorubicin: effect on drug accumulation and coagulation in multiple tissues and tumor types in animals[J]. *Radiology*, 2005, 235(2):469.
- [5] 仇海镇,李娟. 原位凝胶的研究进展及其在药剂学中的应用[J]. *医学信息*, 2010, 4(23):4.
- [6] Garipey ER, Shive M, Bichara A, et al. A thermosensitive chitosan-based hydrogel for the local delivery of paclitaxel[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2004, 57:53.
- [7] Lei N, Gong CY, Qian ZY et al. Therapeutic application of injectable thermosensitive hydrogel in preventing local breast cancer recurrence and improving incision wound healing in a mouse model[J]. *Nanoscale*, 2012, 4:5686.

(下转第 285 页)

表1 丁苯酞对小鼠脑内氨基酸含量的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

分组	Asp ($\mu\text{mol}/\text{mg}$)	Glu ($\mu\text{mol}/\text{mg}$)	Gly ($\mu\text{mol}/\text{mg}$)	GABA ($\mu\text{mol}/\text{mg}$)	Glu/GABA
NS	4.16 \pm 1.72 ²⁾	6.74 \pm 2.54 ²⁾	0.20 \pm 0.12 ¹⁾	2.28 \pm 0.64 ²⁾	2.96 \pm 0.67 ²⁾
PEG	4.49 \pm 1.48 ^{2) 3)}	6.69 \pm 2.53 ^{2) 3)}	0.17 \pm 0.07 ^{2) 3)}	2.22 \pm 0.94 ^{2) 3)}	3.77 \pm 2.91 ^{2) 3)}
MG	10.76 \pm 2.83	20.21 \pm 7.72	0.08 \pm 0.03	0.63 \pm 0.37	38.78 \pm 19.21
NL	10.47 \pm 3.14	13.14 \pm 2.54 ¹⁾	0.08 \pm 0.02	1.07 \pm 0.61	14.41 \pm 5.15 ²⁾
NM	9.96 \pm 3.61	8.37 \pm 1.61 ^{2) 3)}	0.09 \pm 0.06	1.16 \pm 0.73	9.79 \pm 5.68 ²⁾
NH	7.12 \pm 2.13 ¹⁾	5.13 \pm 1.94 ^{2) 3)}	0.10 \pm 0.05	1.16 \pm 0.68	5.52 \pm 2.85 ²⁾
DG	1.39 \pm 0.79 ²⁾	1.98 \pm 1.21 ²⁾	0.21 \pm 0.14 ^{1) 3)}	2.26 \pm 1.25 ^{2) 3)}	1.06 \pm 0.58 ²⁾

注: ¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ 与 MG 组比较; ³⁾ $P > 0.05$ 与 NS 组比较

兴奋性和抑制性神经递质的平衡失调是导致癫痫发作的主要原因之一^[9]。GABA 和 Gly 为主要的抑制性神经递质, Glu 和 Asp 都是脑内重要的兴奋性神经递质。以上实验结果表明: 丁苯酞降低了癫痫小鼠脑内 Glu 的含量及 Glu/GABA 的比值, 从而调节大脑中兴奋/抑制系统的平衡, 降低了大脑皮层的兴奋性, 提高了癫痫发作的阈值, 从而抑制癫痫的形成与发展。

【参考文献】

[1] Xu J, Wang Y, Li N, et al. L-3-n-butylphthalide improves cognitive deficits in rats with chronic cerebral ischemia[J]. *Neuropharmacology*, 2012, 62(7): 2423.
[2] 李国前, 王杰华, 杨小霞, 等. 丁苯酞对大鼠脑缺血再灌注损伤后凋亡相关因子表达的影响[J]. *中国临床药理学*, 2011, 27(9): 682.

[3] 王庆学, 韩琳. 丁苯酞对癫痫小鼠保护作用的研究[J]. *徐州医学院学报*, 2010, 30(10): 661.
[4] 王庆学, 韩琳. 丁苯酞对癫痫小鼠的防治作用[J]. *中国健康文摘*, 2011, 8(41): 204.
[5] 王庆学, 韩琳. 丁苯酞抗惊厥、抗癫痫作用探讨[J]. *临床合理用药*, 2010, 3(20): 31.
[6] Fritschy JM. Epilepsy, E/I balance and GABA(A) receptor plasticity[J]. *Front Mol Neurosci*, 2008, 5(1): 1.
[7] Stephen LJ, Brodie MJ. Pharmacotherapy of epilepsy: newly approved and developmental agents[J]. *CNS Drugs*, 2011, 25(2): 89.
[8] 鄢学芬, 詹瑾, 黄叶宁, 等. 丁苯酞的药理作用与临床评价[J]. *中国医院药学杂志*, 2008, (28)17: 1498.
[9] Lozsadi DA, Von OJ, Cock HR. Epilepsy: recent advances[J]. *J Neurol*, 2010, 257(11): 1946.

[收稿日期]2012-10-07

[修回日期]2013-04-08

(上接第 253 页)

[8] Guo DD, Hong SH, Jiang HL, et al. Synergistic effects of Akt1 shRNA and paclitaxel-incorporated conjugated linoleic acid-coupled poloxamer thermosensitive hydrogel on breast cancer[J]. *Biomaterials*, 2012, 33: 2272.
[9] 谢峰, 杨甲梅. 原发性肝癌间质化疗的实验及临床研究进展[J]. *中华普通外科杂志*. 2010, 11, (25): 943.
[10] Leung TW, Yu S, Johnson PJ, et al. Phase II study of the efficacy and safety of cisplatin-epinephrine injectable gel administered to patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Clinoncol*, 2003, 21(4): 652.
[11] Mok TS, Kanekal S, Lin XR. Pharmacokinetic study of intraleisional cisplatin for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer*, 2001, 91(12): 2369.
[12] Harbord M, Dawes RF, Barr H, et al. Palliation of patients with dysphagia due to advanced esophageal cancer by endoscopic injection of cisplatin/epinephrine injectable gel[J]. *Gastrointest Endosc*. 2002, 56(5): 644.
[13] 药晋鹏, 戴立里, 李娟, 等. 载阿霉素的液-固相变型原位凝胶注射治疗兔 VX2 肝癌 HIFU 消融后残癌[J]. *中国介入影像与治疗学*, 2012, 9(11): 34.
[14] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002[J]. *CA Cancer J Clin*, 2005, 55(2): 74.

[15] Strocchi P, Dozza B, Pecorella I, et al. Lesions caused by ricin applied to rabbit eyes[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005, 46: 1113.
[16] Chen ZK, Lin LW, Weng XH, et al. Interstitial chemotherapy with ricin-loaded thermosensitive hydrogel in pancreatic cancer xenograft[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2009, 8(4): 418.
[17] Gao Y, Ren FZ, Ding BY, et al. A thermo-sensitive PLGA-PEG-PLGA hydrogel for sustained release of docetaxel[J]. *J Drug Targeting*, 2010, 1: 12.
[18] Maran A, Dadsetan M, Buenz M, et al. Hydrogel-PLGA delivery system prolongs 2-methoxyestradiol-mediated anti-tumor effects in osteosarcoma cells[J]. *J Biomed Mater Res*, 2013, 1: 6.
[19] Lee H, Mok H, Lee S, et al. Target-specific intracellular delivery of siRNA using degradable hyaluronic acid nanogels[J]. *Control Rel*, 2001, 119(2): 245.
[20] Seruga B, Sterling L, Wang L, et al. Reporting of serious adverse drug reactions of targeted anticancer agents in pivotal phase III clinical trials[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 9(2): 174.
[21] 朱卫, 徐元龙, 李学明. 智能纳米水凝胶及其药剂学研究新进展[J]. *中国新药杂志*, 2011, 20(6): 518.

[收稿日期]2013-05-06

[修回日期]2013-05-19