

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.09.008

◆ 校庆约稿 ◆



刘刚

专家简介

刘刚(1979-),男,博士,博士研究生导师,厦门大学公共卫生学院南强特聘教授。2002年毕业于川北医学院,2002—2012年任职于川北医学院,2009年毕业于四川大学生物医学获工程博士学位,曾在美国国立卫生院从事博士后研究工作。国家杰出青年基金(2019年)和国家优秀青年基金(2014年)获得者,中组部万人计划青年拔尖人才,教育部新世纪优秀人才,福建省科技创新领军人才,中国生物医学工程学会理事,中国生物材料学会理事,中华医学会放射学分会分子影像学组副组长。先后获得2016年国家科技进步二等奖(排名第6)、2016年福建省自然科学三等奖(排名第1)、2012年四川省科技进步一等奖(排名第2)及第十一届四川省青年科技奖。主要从事分子影像学研究。作为通讯作者在PNAS、Nat Commun、Sci Adv等国际知名杂志发表论文100余篇,并连续入选科睿唯安(Clarity)全球“高被引科学家”。参编全国高校规划教材5部、英文专著16部。获得国家专利授权13项,其中5项已进行企业技术转移及临床转化。



曾云

专家简介

曾云(1979-),女,博士,副教授,厦门医学院药理学教研室。2003年毕业于川北医学院,2003—2012年任职于川北医学院,2017年毕业于四川大学华西医学中心获的药理学博士学位。主要从事分子药理学研究,作为项目负责人主持国家自然科学基金及省部级课题多项。

可控药物释放输送系统研究进展

曾云¹,林莉莉¹,刘刚²

(1. 厦门医学院药理学教研室,福建 厦门 361009;2. 厦门大学分子影像暨转化医学研究中心,福建 厦门 361102)

【摘要】 新型药物输送系统可增强药物体内稳定性、控制药物释放等提高药物治疗特异性,降低药物毒副作用。近年来,药物智能控释技术已取得重大进展,新兴治疗药物(如生物制剂)、给药方式需求(如口服的延长药物释放微型装置和可注射特殊医用材料)及保护敏感药物分子的先进载药系统等可有效提升疾病防治水平。基于纳米囊泡、病原体仿生载体和工程化改造细胞(如特异性靶向、延长循环时间和免疫逃逸)的可控释放载药体系具有良好的应用前景。本文综述了药物输送系统设计的指导性原则及其控释机制,系统阐述了注射性药物递送系统、口服药物递送系统及生物源仿生药物递送系统研究前沿和进展。

【关键词】 药物控释;纳米药物;微环境响应;药物研发;生物医用材料

【中图分类号】 R452;R96 **【文献标志码】** A

基金项目: 国家自然科学基金(81801817);福建省教育厅中青年教师教育科研项目(JT180649);福建省大学生创新创业训练计划项目(201812631010);厦门医学院呼吸疾病研究所科研平台开放课题(校20190267)

作者简介: 曾云。E-mail: zengyun163@163.com

通讯作者: 刘刚。E-mail: gangliu.cmitm@xmu.edu.cn

Advances and perspectives in controlled drug delivery systems

ZENG Yun¹, LIN Li-li¹, LIU Gang²

(1. Department of Pharmacology, Xiamen Medical College, Xiamen 361009; 2. State Key Laboratory of Molecular Vaccinology and Molecular Diagnostics & Center for Molecular Imaging and Translational Medicine, Xiamen University, Xiamen 361102, Fujian, China)

[Abstract] Advanced drug delivery systems can improve the specificity of drug therapy and reduce toxic side effects by enhancing the stability of drugs in vivo and controlling the release. In recent years, significant advances have been made in intelligent controlled release drug technologies, with emerging therapeutic drugs (e. g. biologics), drug delivery methods (e. g. micro-devices for prolonged drug release that can be taken orally and unique injectable medical materials), and advanced drug delivery systems that protect sensitive drug molecules that can effectively enhance disease prevention and treatment. Controlled drug delivery systems based on nanovesicles, pathogenic biomimetic carriers, and bio-engineered cells (e. g. specific targeting, extended circulation, and immune escape) also have promising applications. In this paper, we reviewed the principles for the design of drug delivery systems and the mechanisms of controlled release. We systematically described the frontiers and advances in the research of injectable drug delivery systems, oral drug delivery systems, and biogenic biomimetic drug delivery systems.

[Key words] Controlled drug delivery systems; Nanomedicine; Stimuli-responsive carriers; Drug development; Biomaterials

理想情况下,药物在体内病变部位、组织或细胞达到有效治疗浓度后就能进行疾病的精准治疗^[1]。然而,在药物研发过程中,药物释放速度、组织细胞的特异性靶向、药物稳定性均难以预测^[2]。通常可考虑采用药物递送系统以增强所使用药物的体内稳定性,控制药物释放行为和特征,使药物作用局限于病变部位,以提高药物治疗的特异性。诸多医用生物材料如脂质体等可以实现延长药物体内循环时间和改善药物代谢规律,调整药物在体内的分布和需要的给药方式。但基于递送系统改造后的药物大多比母药分子量大,加之对病理生理环境互作行为也更为敏感,需要采取适当的保护措施以提高其生物相容性和特异性等临床转化问题^[3-5]。为探讨药物输送系统设计的指导性原则及其控制药物释放机制,笔者以“药物递送”“纳米技术”“微环境响应”“生物医用材料”等为关键词,检索有关药物递送系统研究的相关文献,通过综述概括药物输送系统设计的指导性原则及其控制药物释放机制,为相关学者开展药物输送系统研究提供参考。

1 可控药物释放输送系统设计原则

可控药物释放系统是一类重要的药物输送系统,通常应当满足如下条件^[3-7]:(1)为了优化传统药物的体内代谢行为,避免药物在机体内出现不利的浓度“峰值和谷值”,该药物释放系统应该能保持药物浓度在治疗浓度范围;(2)为了降低药物在机体正常组织器官(非靶点区域)的副作用并充分发挥药物效能,该药物释放系统应将药物局限在靶标组织/细胞内发挥作用;(3)该药物系统能改善药物的稳定性/药效或有助于降低药物的使用剂量;(4)该药物释放系统还应能够改善药物分子释放后自身的代谢和降解行为。设计可控药物释放系统需要载

体材料具有足够的负载空间和能力以递送足量的药物分子,保护药物释放中载体材料可控降解,即药物使用若干天甚至长达数年的缓慢释放中降解行为可控预测。此外,可控药物释放系统在设计时需要关注载体材料及其副产物的潜在毒副作用,并尽量遵守规模化生产低成本的原则。

研究^[8]表明,硅树脂材料可用于控制诸多生物活性激素药物的释放,如埋植型的避孕剂常采用硅树脂管制成可植入体内的避孕胶囊,可实现体内缓慢释放强效孕激素左炔诺孕酮长达数年。令人振奋的是,渗透性泵类口服性药物、载药水凝胶眼科药物,以及微滴胶囊制剂均已成功用于药物的可控释放,极大地推动药物精准递送和药物控释研发领域的迅速发展^[8]。最近新兴的纳米医学及合成生物学在药物递送领域也得到了广阔应用,包括树状高分子胶束、聚合物胶束、脂质体以及聚合物微球^[9]。药物可控释放研究领域甚至包括微电子物理控制技术,设计远程智能触发的脉冲性药物控释技术也已经取得重要进展。许多药物递送制剂已经上市进入临床发挥作用:如阿霉素脂质体已经应用于多种肿瘤疾病治疗;亮丙瑞林微球通过可控释放亮丙瑞林乙酸盐被用于治疗前列腺癌和子宫内膜异位症。随着学科交叉研究的深入,越来越多的数据表明药物控释系统的作用效率与递送载体系统的化学结构及尺寸效应密切相关,如适当的化学修饰能有效改变载体系统的降解行为及靶向分布等理化性能。此外,载体系统的粒径分布也能影响材料的体内稳定性及其与机体免疫系统的相互作用^[10]。

2 局部药物递送系统

改善药物代谢行为也可采用病变组织局部植入药物的方式进行靶向输送^[11],如外科手术中在胶质

瘤切除部位植入载有化疗药物的缓释制剂,能明显提高胶质瘤患者的存活率并减少化疗毒副作用。此外,也可以通过导管如肝癌介入治疗将缓释药物注射到病变局部进行微创治疗。部分临床方案的药物释放时间可以长达数小时甚至数月,是慢性疾病的精准治疗常用手段。然而,癌症精准治疗难题在于肿瘤异质性,要预测并优化治疗方案非常困难。临床常将若干种化疗药装载进入药物控释系统,研究多种药物联用并同时分析所有治疗的效果。

局部支架干预治疗方式已经在心血管疾病治疗中广泛应用,但植入支架后血管发生狭窄依然较难处理。通过设计缓释平滑肌细胞再生药物可以降低支架内再狭窄的发生率。此外,在疫苗制剂研究中,为了提高抗原和免疫细胞接触效率的难题,以仿生医用生物材料载体系统为基础的新型疫苗设计策略随运而生。例如,生物可降解的纳米载体系统控制相关抗原和佐剂的精准有效释放,显著提高免疫细胞如 T 细胞和 B 细胞与抗原的相互作用,进而提升免疫效果。

局部原位成胶药物控释系统常采用微环境响应变形材料,在体内病变局部从液体转变为生物相容性良好的胶体或固体,不但与机体组织形成一定的相互作用,也不破坏原有组织生理结构^[12]。临床常用的是高分子功能聚合物,如水溶性的功能聚合物随着有机溶剂扩散开始沉淀并缓慢释放药物分子。一些温度敏感性材料可以实现液体-凝胶的温控相变,从而设计局部注射药物自组装系统:达到临界温度(如生物体 37 ℃)后高分子聚合物从水溶液中析出并随之可控释放药物。此外,利用氨基酸的电荷和蛋白的二级结构特点设计制备的功能多肽可在注入体内后形成功能凝胶并用于药物可控释放,然而,基于多肽分子设计的药物载体系统的生物活性可能受到结构改变的不利影响^[13]。

功能化水凝胶药物载体系统^[14]通常具有较强的不可逆非共价键,其注射时由于物理剪切力作用而形成液体,在机体内后形成自愈凝胶。如利用静电吸附作用制备的带电聚乳酸-羟基乙酸共聚物或右旋糖苷纳米颗粒自愈凝胶药物载体系统,当发生物理剪切和重组导致载药系统结构重塑,进而实现微环境响药物可控释放应并提高治疗效果。此外,功能性凝胶载药系统也可以采用自组装多肽以及生物素/亲和素等功能分子相互作用进行病变微环境响应设计和制备,相关研究不断推动自组装自愈凝胶载药系统发展。通过动态实时观察药物的生物分布和载药系统结构重塑评估药物可控释放和治疗效率,无创的分子影像成像技术尤其是光学和光声成

像已经广泛应用于局部给药载体系统研发。

3 口服给药系统

口服药物给药方式简便,是药物疗法最常使用的给药方案,但每一种给药方案都有其自身的缺陷,多数口服药物吸收率低,并且全身药物利用率通常远低于静脉给药。口服药物经胃肠道黏膜吸收,但胃肠道中也存在阻碍药物递送和吸收的解剖生理学屏障,导致药物吸收较慢且不规则。如胃肠道中的各种食物和诸多蛋白水解酶,导致口服药物易被破坏,也无法穿越粘膜和上皮细胞进入循环系统而失效。因此,亟待发展口服药物递送系统并改善口服缓释制剂依从性,延长其在胃肠道的药物释放和降低毒副作用^[15]。口服控释药物递送系统的设计目标是通过改善胃肠道的药物释放行为,以保持血药浓度平稳。

生物制剂尤其是医用生物制剂通过口服方式给药存在较大的挑战,因为这些药物特别是各种血清和类毒素等通常易被肠道各种各样的酶进行降解。尽管全身性的药物利用率仍然不高,一些生物制剂通过口服递送系统的给药方式仍然在临床得到应用,如抗肠道易激综合征和特发性的慢性便秘的鸟苷酸环化酶 C 激动剂利那洛肽等口服肽类药物已经用于临床^[16]。可以预见的是,将生物制剂进行功能化设计使其与靶细胞表面的受体结合,促进转胞吞作用并以活性形式释放进入循环系统,进而提高治疗效果是未来的重要研发方向。

此外,采用渗透增强剂促进生物制剂上皮转运以及蛋白酶抑制剂以减弱酶的降解是提高生物制剂的口服药物利用度的另一重要手段。然而,渗透增强剂和蛋白酶抑制剂的长期服用均存在一定的安全隐患^[17]。发展基于微环境响应的可塑形生物材料以及聚合物胶束或脂质体纳米颗粒为基础的生物制剂控释系统是当前研究热点。胃滞留药物递送装置依赖于载体材料形状等性能的改善,胃滞留药物递送装置容易吞咽,同时能够在患者胃中自发膨胀和折叠。如聚乙酸内酯高分子材料发生自组装团聚构建的胃滞留药物递送系统,该装置进入胃里就会立即膨胀,并在胃中滞留数天,而当其在 pH 值更高的肠道中则会迅速解聚并实现药物的微环境响应释放。此外,已有报道装载胰岛素的聚酸酐微球口服制剂具有优异的肠壁生物黏附性,并随着药物载体系统的降解缓慢长效释放胰岛,从而实现良好的药物治疗效果。

4 仿生药物递送系统

仿生药物递送系统是近年来兴起的一种极具发

展潜力的新型药物递送系统,其表现出来的天然形态等性能,具有良好的靶向性和低免疫原性,使其能更好的逃避免疫系统攻击或清除并进行高效药物运输^[18-20]。仿生型药物递送系统可用于控制药物靶向投递到功能器官、组织和细胞,包括外泌体靶向递送载体系统、仿生细菌/病毒载体系统等。

细胞膜载体系统如外泌体囊泡系统是机体内绝大多数细胞都会自发分泌的功能囊泡,其广泛分布于机体体液中并具有重要分子递送功能。外泌体囊泡系统转运生物功能分子具有诸多优势:体液中稳定性好、固有的组织趋化分布特性、生物相容性良好。已有报道显示外泌体-姜黄素复合物能在体内将抗炎药物姜黄素高效送达骨髓细胞,可以显著抑制脂多糖导致的炎症反应,降低了脱靶效应,有效提高了姜黄素的药物利用率^[21]。外泌体囊泡也用于生物治疗药物的递送载体设计,包括治疗核酸和功能蛋白。如外泌体囊泡包裹并递送治疗基因到病变部位,选择性抑制癌基因和蛋白表达并取得良好治疗效果^[22]。

已有大量研究采用仿生病毒和减毒细菌体系进行生物活性分子药物的高效负载和递送^[23-25]。众所周知,病毒能够将基因导入宿主细胞并完成子代病毒的复制。因此,改造病毒颗粒制备为基因递送载体方兴未艾,如通过插入癌细胞特异性的启动子能使病毒具有在癌细胞中特异性的复制能力。溶瘤病毒颗粒已经广泛地用于基因递送载体并进行抗肿瘤治疗,其能选择性地地在癌细胞内高效复制进而裂解癌细胞、调控癌细胞诱导癌细胞凋亡/死亡以及激活机体特异性免疫反应等。然而,机体在溶瘤病毒治疗应用过程中容易对其产生相关抗体,常常影响该类基因药物治疗的疗效及相关毒副作用。近年来利用特定细菌将药物进行高效负载并进行生物治疗应用,可以改善肠道菌群失调导致的心理健康障碍、心脏疾病、代谢紊乱等疾病症状。在临床上通过粪便移植治疗梭状芽胞杆菌引起的难治性肠炎已经证明具有良好的治疗效果。利用肿瘤靶向性的减毒厌氧细菌(如基因编辑改造的沙门氏菌)进行恶性肿瘤的个体化精准诊疗也有一定的临床价值和前景。

采用先进的生物医学工程技术方法可以规模化获取人体细胞(如间充质干细胞和造血干细胞)并使这些细胞具有增强免疫、杀死病原体 and 肿瘤细胞、促进组织器官再生和机体康复等治疗功效,结合其固有理化性能还可以进行药物运输载体系统的设计和制备^[26-29]。如自体的或捐赠者的红细胞具有良好的生物相容性,加之其表面具有一些免疫逃逸功能的糖蛋白分子如 CD47 等,可在血液循环中较

长期滞留,进而实现药物分子的负载并改善药物的体内动力学性质和治疗效果。此外,对炎症病变组织具有归巢功效的免疫细胞(如树突状细胞和巨噬细胞)在药物递送和可控释放领域也越来越引起人们的重视。研究显示^[30-31],生物工程化的免疫细胞具有高效负载治疗性药物及成像纳米探针的能力,在肿瘤诊疗一体化精准医学研究领域有良好的应用前景。随着细胞生物学和组织工程学的进步,如改善移植细胞的存活效率、保护移植细胞不受免疫系统的攻击排斥并长期稳定分泌细胞因子以扩散到病变组织及靶细胞,可望推动细胞治疗药物递送系统的研发和临床转化应用。

5 总结和展望

纳米医学、药剂学、生物医用材料学、生物医学工程学的发展显著促进了药物运输和控制释放系统的合理设计及临床转化研究。新兴治疗药物(如生物制剂)、给药方式需求(如:口服的延长药物释放微型装置和可注射特殊医用材料)以及保护敏感药物分子的先进载药系统特异性靶向病变区域,并缓慢释放药物从而有效提升慢性疾病防治。这些药物运输前沿领域在不久的将来将产生巨大的临床影响和医学技术革新。全身性治疗基因递送系统可以在基因水平上治疗疾病,靶向机体的异常组织细胞并在分子水平实现修复功能。可注射医用材料在医学影像学精准监控下将药物局限于病灶局部组织,减小药物毒副作用,提升临床治疗效果。新型口服生物制剂能拓展治疗领域的用药指征,提高生物利用度和生物等效性。基于纳米囊泡、病原体和细胞(如特异性靶向、延长循环时间和免疫逃逸)的可控释放载药体系也具有广泛的应用前景。深入揭示药物载体系统与机体的相互作用、解析疾病的异质性并进一步提高靶向性以及可控药物控释行为,具有非常重要的意义。尽管充满挑战,但智能药物可控释放系统的进一步发展必将对人类医疗卫生事业产生重大影响。

参考文献

- [1] Souery WN, Kumar SA, Prasca-Chamorro D, et al. Controlling and quantifying the stability of amino acid-based cargo within polymeric delivery systems[J]. J Control Release, 2019, 300: 102-113.
- [2] Sanjay ST, Zhou W, Dou M, et al. Recent advances of controlled drug delivery using microfluidic platforms[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2018, 128: 3-28.
- [3] Benson H, Lucas C, Kmet W, et al. Pharmacists in general practice; a focus on drug-related problems[J]. Int J Clin Pharm, 2018, 40(3): 566-572.
- [4] Ferrati S, Wu T, Kanapuram SR, et al. Dosing considerations for in-

- haled biologics[J]. *Int J Pharm*,2018,549(1-2):58-66.
- [5] Purohit TJ, Hanning SM, Wu Z. Advances in rectal drug delivery systems[J]. *Pharm Dev Technol*,2018,23(10):942-952.
- [6] Rawal S, Patel MM. Threatening cancer with nanoparticle aided combination oncotherapy[J]. *J Control Release*,2019,301(341):76-109.
- [7] Aliyar H, Schalau G. Recent developments in silicones for topical and transdermal drug delivery[J]. *Ther Deliv*,2015,6(7):827-839.
- [8] Au JL, Abbiati RA, Wientjes MG, *et al.* Target Site Delivery and Residence of Nanomedicines; Application of Quantitative Systems Pharmacology[J]. *Pharmacol Rev*,2019,71(2):157-169.
- [9] Bamburawicz-Klimkowska M, Poplawska M, Grudzinski IP. Nanocomposites as biomolecules delivery agents in nanomedicine[J]. *J Nanobiotechnology*,2019,17(1):48.
- [10] Naskar S, Koutsu K, Sharma S. Chitosan-based nanoparticles as drug delivery systems; a review on two decades of research[J]. *J Drug Target*,2019,27(4):379-393.
- [11] Deng H, Dong A, Song J, *et al.* Injectable thermosensitive hydrogel systems based on functional PEG/PCL block polymer for local drug delivery[J]. *J Control Release*,2019,297:60-70.
- [12] Gao Y, Kraft JC, Yu D, *et al.* Recent developments of nanotherapeutics for targeted and long-acting, combination HIV chemotherapy[J]. *Eur J Pharm Biopharm*,2019,138:75-91.
- [13] Guidotti G, Brambilla L, Rossi D. Peptides in clinical development for the treatment of brain tumors[J]. *Curr Opin Pharmacol*,2019,47:102-109.
- [14] Mu M, Li X, Tong A, *et al.* Multi-functional chitosan-based smart hydrogels mediated biomedical application[J]. *Expert Opin Drug Deliv*,2019,16(3):239-250.
- [15] Nguyen TX, Huang L, Gauthier M, *et al.* Recent advances in liposome surface modification for oral drug delivery[J]. *Nanomedicine*,2016,11(9):1169-1185.
- [16] Munjal A, Dedania B, Cash B. Update on Pharmacotherapy for Irritable Bowel Syndrome[J]. *Curr Gastroenterol Rep*,2019,21(6):25.
- [17] Davis DO, Davis KA. Evaluation of Direct-Acting Oral Anticoagulant Use in Patients With Cancer[J]. *J Pharm Pract*,2018,31(5):441-444.
- [18] Liu X, Yuan L, Zhang L, *et al.* Bioinspired Artificial Nanodecoys for Hepatitis B Virus[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*,2018,57(38):12499-12503.
- [19] Zhang P, Liu G, Chen X. Nanobiotechnology: Cell Membrane-Based Delivery Systems[J]. *Nano Today*,2017,13:7-9.
- [20] Wang Z, Huang P, Jacobson O, *et al.* Biomimetic-Inspired Synthesis of Copper Sulfide-Ferritin Nanocages as Cancer Theranostics[J]. *ACS Nano*,2016,10(3):3453-3460.
- [21] Vashisht M, Rani P, Dahiya S, *et al.* Curcumin primed exosomes reverses LPS-induced pro-inflammatory gene expression in buffalo granulosa cells[J]. *J Cell Biochem*,2018,119(2):1488-1500.
- [22] Takahashi RU, Prieto-Vila M, Kohama I, *et al.* Development of miRNA-based therapeutic approaches for cancer patients[J]. *Cancer Sci*,2019,110(4):1140-1147.
- [23] Özdemir BC, Siefker-Radtke AO, Campbell MT, *et al.* Current and Future Applications of Novel Immunotherapies in Urological Oncology: A Critical Review of the Literature[J]. *Eur Urol Focus*,2018,4(3):442-454.
- [24] Comins C, Simpson GR, Rogers W, *et al.* Synergistic antitumour effects of rapamycin and oncolytic reovirus[J]. *Cancer Gene Ther*,2018,25(5-6):148-160.
- [25] Chaudhry N, Dwivedi S, Chaudhry V, *et al.* Bio-inspired nanomaterials in agriculture and food: Current status, foreseen applications and challenges[J]. *Microb Pathog*,2018,123:196-200.
- [26] Kim R, Lee S, Lee J, *et al.* Exosomes derived from microRNA-584 transfected mesenchymal stem cells: novel alternative therapeutic vehicles for cancer therapy[J]. *BMB Rep*,2018,51(8):406-411.
- [27] Rühle A, Huber PE, Saffrich R, *et al.* The current understanding of mesenchymal stem cells as potential attenuators of chemotherapy-induced toxicity[J]. *Int J Cancer*,2018,143(11):2628-2639.
- [28] Chen Z, Hu Q, Gu Z. Leveraging Engineering of Cells for Drug Delivery[J]. *Acc Chem Res*,2018,51(3):668-677.
- [29] Choi BD, Maus MV, June CH, *et al.* Immunotherapy for Glioblastoma: Adoptive T-cell Strategies[J]. *Clin Cancer Res*,2019,25(7):2042-2048.
- [30] Pang L, Zhu Y, Qin J, *et al.* Primary M1 macrophages as multifunctional carrier combined with PLGA nanoparticle delivering anticancer drug for efficient glioma therapy[J]. *Drug Deliv*,2018,25(1):1922-1931.
- [31] Xue J, Zhao Z, Zhang L, *et al.* Neutrophil-mediated anticancer drug delivery for suppression of postoperative malignant glioma recurrence[J]. *Nat Nanotechnol*,2017,12(7):692-700.