

靶向脂质体的研究进展

杨贵兰^{1,2} 李文军¹ 王春华²

(1.中国科学院烟台海岸带研究所, 山东 烟台 264003; 2.滨州医学院药学院, 山东 烟台 264003)

摘要: 随着对脂质体研究的不断深入, 靶向脂质体的研究也取得了很大的进步。靶向脂质体是理想的药物载体, 具有高靶向性、低毒性、长效缓释性的优点, 近年来成为肿瘤靶向治疗的研究热点。本文主要围绕靶向脂质体的分类及其优缺点, 综述了靶向脂质体的研究进展, 为脂质体的进一步研究提供参考。

关键词: 靶向脂质体; 抗肿瘤; 靶向治疗

中图分类号: R943 文献标识码: A 文章编号: 2095-5375(2020)05-0289-006

doi: 10.13506/j.cnki.jpr.2020.05.010

Research progress of targeted liposomes

YANG Guilán^{1,2} LI Wenjun¹ WANG Chunhua²

(1. Yantai Institute of Coastal Zone Research, Chinese Academy of Science, Yantai 264003, China;

2. College of Pharmacy, Binzhou Medical University, Yantai 264003, China)

Abstract: With the deep research on liposomes, research on targeted liposomes has also made great progress. Targeting liposomes is an ideal pharmaceutical carrier with the advantages of high targeting, low toxicity and long-term sustained release. In recent years, targeting liposomes has become a research hotspot of tumor targeted therapy. In this paper, we focused on the classification, advantages and disadvantages of targeted liposomes, and reviewed the research progress of targeting liposomes. It would provide a reference for further research on liposomes.

Key words: Targeted liposomes; Antitumor; Targeted therapy

脂质体(liposomes, LPs)一般是由胆固醇和磷脂构成的球型微囊结构的载体剂,当两性分子在水相中分散时,会形成封闭型的囊泡,在其内部含有水相和双分子层薄膜,可以包载多种药物^[1]。1965年英国的Bangham等最早发现了LPs^[2]。20世纪70年代初Gregoriadis和Rymen首次提出可以将LPs作为包裹药物的载体^[3]。1995年LPs开始作为抗肿瘤的临床药物^[4]。

靶向LPs能选择性的将包埋的药物浓集定位于靶组织、靶器官或靶细胞;相比普通LPs,该LPs具有毒性低、靶向性强等优点。根据作用机制的不同,靶向LPs可分为主动靶向LPs、被动靶向LPs、物理化学靶向LPs三类^[5]。LPs的靶向性是利用LPs作为药物载体的作用,使药物直接到达病变组织或靶细胞,从而避免了药物对其他正常组织或细胞的毒副作用^[6]。本文主要介绍了靶向LPs的研究进展。目前已在国内上市的几类脂质体药物如表1所示;国内在研的脂质体如表2所示;主要的靶向LPs类型总结如图1所示^[7]。

表1 目前国内已上市的靶向脂质体

| 药品分类 | 商品名 | 药物名称 | 首次上市时间 |
|------|-----|----------|--------|
| 抗肿瘤药 | 力朴素 | 紫杉醇 | 2003 |
| | 葆多市 | 盐酸多柔比星 | 2008 |
| | 多美素 | | 2011 |
| 抗真菌药 | 锋克松 | 注射用两性霉素B | 2003 |

表2 目前处于临床研究阶段的靶向脂质体

| 适应证 | 药物名称 | 研发企业 | 产品状态 |
|--------------------|---------------|--------|------------|
| 实体肿瘤 | 酒石酸长春瑞滨脂质体注射液 | 石药集团 | 临床审批 |
| 弥漫大B细胞和外周T/NK细胞淋巴瘤 | 盐酸米托蒽醌脂质体注射液 | 石药集团 | 已完成II期临床研究 |
| 食道癌 | 盐酸伊立替康脂质体注射液 | 恒瑞医药 | II期临床研究 |
| 成人急性淋巴细胞白血病 | 注射用硫酸长春新碱脂质体 | 南京思科药业 | III期临床研究 |
| 下肢动脉硬化闭塞症 | 注射用前列地尔脂质体 | 一品红制药 | II期临床研究 |
| 抗真菌药 | 注射用两性霉素B脂质体 | 石药集团 | 已完成I期临床研究 |

基金项目: 烟台市创新型海洋医用材料产业孵化聚集创新与示范项目(No. YHCX-SW-Y-201701)

作者简介: 杨贵兰,女,研究方向: 药学, E-mail: yangguilan0212@163.com

通信作者: 李文军,男,博士研究生,助理研究员,研究方向: 海洋生物学, Tel: 15605350917, E-mail: liwenjun332@163.com

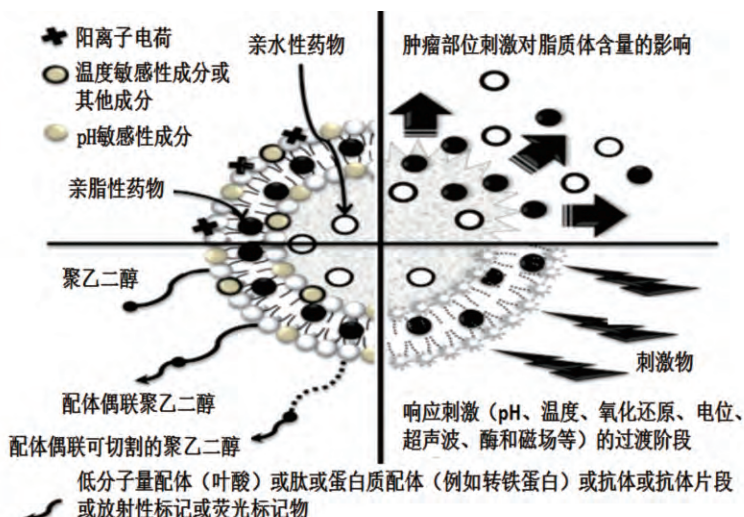


图 1 主要的肿瘤靶向 LPs 类型

1 物理化学靶向 LPs

物理化学靶向 LPs 是在 LPs 中加入一些特殊的脂质或磁性材料,使 LP 对光、热、pH、磁场等刺激产生响应,从而使药物直接作用于目标组织^[8]。如磁性靶向 LPs、温度敏感型靶向 LPs、pH 敏感型靶向 LPs 等均属于这一类。表 3 列出了临床常用的抗肿瘤靶向 LPs。

表 3 临床常用的抗肿瘤靶向 LPs(物理化学靶向)

| 包载药物 | 环境刺激因素 | 靶向部分 |
|-------|--------|---|
| 阿霉素 | pH | 叶酸/KB 癌细胞 ^[9] ER/ER 阳性 MCF-7 细胞 ^[10] |
| | 温度 | FR/KB 和 HeLa 细胞 ^[11] cKNGRE/ CD13 ⁺ 癌症细胞 ^[12] |
| | 磁性 | Osteosarcoma(Os515) (骨肉瘤) |
| siRNA | 光 | NGR 肽/ HT-1080 细胞 ^[13] |
| 钙黄绿素 | pH | PR_b/ CT26.WT 结肠癌 ^[14] |

1.1 磁性靶向 LPs 磁性靶向 LPs 通常是由磷脂、胆固醇和一些磁性材料制备而成,借助磁性材料的导向作用实现靶向给药的载体制剂。常用的磁性载体材料有三氧化二铁(Fe₂O₃)、四氧化三铁(Fe₃O₄)等^[15]。

肿瘤组织内的巨噬细胞可以促进肿瘤细胞的生长,约占肿瘤肿块重量的 70%~80%。肿瘤组织内的巨噬细胞可以向肿瘤组织中递送治疗剂,这种特性使它们成为潜在的生物载体。Nguyen 等^[16]制备了紫杉醇磁性脂质(paclitaxel-loaded magnetic liposomes, PTX-MLPs),并被小鼠肿瘤组织内的巨噬细胞吞噬入内,发现携带 PTX-MLPs 的巨噬细胞可以通过外部电磁场作用和巨噬细胞的趋化作用对肿瘤进行双重靶向治疗。在电磁场作用下,可以操纵药物递送系统,将药物递送到目标部位。此外,这种载体制剂减少了药物对其他正常组织的毒副作用。羟喜树碱在体内以开环(内酯型)和闭环(羧酸盐型)两种形式存在,临床上常使用其钠盐注射液,当羟喜树碱处于开环形式时,抗肿瘤活性显著降低。为了提高药物疗效,避免药物在体内开环失去药效,朱海媚等^[17]制备得到羟喜树碱磁性脂质体,并研究了其在大鼠体内的药物动力学性

质,发现与羟喜树碱注射液相比,羟喜树碱磁性脂质体给药组能显著提高药物在肿瘤部位的浓度和生物利用度。

磁性靶向 LPs 在肿瘤靶向治疗中被广泛用作磁共振造影剂和 MR(magnetic resonance) 成像剂,在实体瘤方面也得到很大扩展,但在静脉给药方面却有很大限制。近年来,如何改善磁性性质、提高药物靶向性、选择合适的磁性材料,减少因磁场能量不足引起药物的栓塞是我们研究面临的难题。

1.2 温度敏感型 LPs 温度敏感型 LPs(thermosensitive liposomes, TSLs) 又称热敏型 LPs。它是一类在体内温度下比较稳定,在微高温或轻微高热(39~42 °C)的条件下释放药物的脂质纳米粒载体制剂。

由于肿瘤组织在加热的条件下对药物的敏感型增加,在肿瘤组织中, TSLs 内含药物的释放量明显增加^[18]。有研究者制备了热敏 LPs 制剂,并将 ICG(吲哚菁绿)和顺铂包封在 LPs 中,研究发现 TSLs 在体外肿瘤细胞模型和体内小鼠肿瘤模型中均可提高肿瘤治疗效果,还可以最大限度地减少全身毒性并提高药物在目标部位的释放浓度^[19]。在治疗脑瘤时,血脑屏障会限制脑组织对药物的摄取,如何打开或绕过血脑屏障是治疗脑瘤时需要解决的瓶颈问题。Bredlau 等^[20]将阿霉素 TSL 通过静脉注入小猎犬体内,并进行局部热疗,研究发现局部热疗可以促进阿霉素向脑内局部病灶组织的传递,从而提高了药物摄取量。

TSLs 在抗肿瘤靶向化疗药物领域是一个研究热点,和前几代的被动靶向 LPs 系统不同的是这种药物输送机制不依赖 EPR(渗透与滞留增强)效应;采用这种 LPs 包载药物,既提高了药物疗效,又降低了药物毒性,但也存在一些局限性,例如:药物在病变区释放太快或太慢,会使肿瘤细胞产生耐药性;相变温度的选择也是关键,它可以调节 LPs 的释药情况,合适的相变温度还可以减少对身体正常组织的热损伤;制备 TSLs 的材料多为合成磷脂,费用较高。因此,研究 TSLs 的重点和难点是探索理想的相变温度,寻求合适的药用材料,进一步提高 TSLs 抵抗肿瘤的高效性。

1.3 pH 敏感型 LPs pH 敏感型 LPs 是选用对 pH 敏感的脂

质材料制备成的载药 LPs,它利用肿瘤组织内的 pH 值低于周围正常组织的原理来释放药物。当 LPs 进入肿瘤组织内,由于 pH 降低,LPs 失去稳定性,内容物从 LPs 中释放出来而发挥药效^[21]。余琼芳等^[22]制备得到新藤黄酸-pH 敏感型 LPs(GNA-PLS),分别将 GNA 原料药和 GNA-pH 敏感型 LPs 静脉注射入小鼠体内,发现 GNA-pH 敏感型 LPs 增加了 GNA 在体内的溶解度,提高了药物吸收率,为 GNA 的抗肿瘤临床应用提供了依据。还有研究者采用肿瘤特异性 pH 响应肽 H7K(R2)₂ 作为靶向配体,设计合成了 H7K(R2)₂ 修饰的阿霉素(DOX-PSL-H7K(R2)₂) pH 敏感型 LPs,发现它们在神经胶质瘤肿瘤细胞中具有潜在靶向性和较好的抗肿瘤活性^[23]。对于肿瘤的治疗,化疗药物对正常细胞的毒副作用将会导致患者身体虚弱甚至死亡,因此抗肿瘤药物的靶向递送成为目前的研究热点。阿法替尼(Afatinib,AFT)是一种小分子酪氨酸激酶抑制剂,是治疗非小细胞肺癌的新型、强效药物,Almurshedi 等^[24]制备得到含有 AFT 的常规 LPs、pH 敏感型 LPs 与阳离子 LPs,研究发现,与其他两种 LPs 相比,pH 敏感型 LPs 的细胞毒性较低。

随着大分子治疗剂(如基因、蛋白质、多肽等)越来越多地被运用到疾病治疗中,pH 敏感型 LPs 在药物递送系统中的应用将更广泛。但 pH 敏感型 LPs 在研究阶段还有很多要解决的难题:①如何提高脂质混合物在血清中的稳定性,增加 LPs 在体内的传递效率;②如何提高药物对病灶部位吞噬细胞的靶向性等。

2 被动靶向 LPs

被动靶向 LPs(passive targeting liposomes)是指 LPs 通过静脉注射进入人体后易被体内的吞噬细胞吞噬,形成了天然倾向的富集作用,因而具有特异靶向性。它与主动靶向 LPs 最大的区别是脂质双分子层没有修饰具有特定功能的配体、抗体等,大分子物质在实体瘤部位具有高通透性和滞留性(EPR 效应)^[25],可以增加药物在病变部位的渗透量和滞留量并减少药物不良反应,在肿瘤的治疗、转移和扩散方面得到广泛应用。

2.1 长循环 LPs

长循环 LPs(long circulation liposomes,LCLs)是最常见的被动靶向 LPs,它是在表面修饰一些亲水性的惰性材料如聚乙二醇(PEG)、磷脂酰肌醇等^[26],形成紧密的构象云,也叫空间稳定型 LPs。华育晖等^[27]采用逆向蒸发法得到奥沙利铂 LCLs,研究发现,由于 LCLs 的 EPR 效应,奥沙利铂长循环 LS 在体内的停留时间远远大于注射液和普通 LPs,同时降低了奥沙利铂对正常细胞的毒性。有研究者还通过在 LPs 表面修饰聚乙二醇(PEG)聚合物,与未被 PEG 修饰的 LPs 相比,发现被 PEG 修饰的 LPs 可以显著降低蛋白质的吸收,减少吞噬细胞的摄取,延长了在血液中的循环时间^[28]。吴琼^[29]也通过薄膜分散法与超声分散法相结合制备了用于抗肿瘤的 PEG 衍生物修饰的多西他赛(DTX)长循环 LP,研究发现 PEG-DTX-LCLs 可以改善 DTX 在体内水溶性差、毒性大的缺点,改变了 DTX 在体内的分布,减少对正常细胞或组织的损害,提高了药物疗效。

PEG 是长循环 LPs 最常使用的亲水性材料,它可以增

加血液循环时间,增强细胞穿透肽的细胞摄取,在医药行业取得很大成功,但 PEG 的空间位阻也会阻碍 LPs 的靶向作用。聚乙二醇化 LPs 的效率受到封装药物分子释放效率的影响,聚乙二醇化的 LPs 一旦进入肿瘤组织,就会停留在没有内化的肿瘤细胞外,药物分子需要先从 LPs 释放出来到达肿瘤细胞间质液后,才能扩散到肿瘤细胞中,由于存在跨膜屏障,药物摄取量会大大减少,所以研究聚乙二醇化的 LPs 与肿瘤细胞之间的相互作用是至关重要的。传统 PEG 衍生物与 LPs 偶联的化学键在体内不易被降解,影响了靶细胞对 LPs 的吞噬及药物的摄取,为了克服限制,有研究者在 LPs 表面修饰可断裂的聚乙二醇 LPs 来增加药物摄取量。

2.2 阳离子 LPs

阳离子 LPs 是采用一些阳离子脂质和中性磷脂两种成分结合而成的稳定的双分子层膜结构。LPs 表面带有正电荷,通过静电吸附作用结合到核酸骨架上以及带有相反电荷的细胞膜表面,再通过融合和细胞吞噬作用进入细胞,最终和溶酶体结合将药物释放出来^[30]。

人类免疫缺陷病毒(HIV)DNA 疫苗是目前预防和控制病毒传播和蔓延的最有效的方法。但由于 DNA 疫苗的免疫原性较低,限制了疫苗的临床应用。为了找到一种安全有效的 HIV DNA 疫苗,Qiao 等^[31]尝试开发了一种具有增强 DNA 疫苗免疫原性的两性离子型阳离子 LPs,研究发现,与游离 DNA、CpG/DNA 和 脂蛋白 2k/DNA 相比,阳离子 LPs 能够增强抗 HIV 的免疫应答,降低药物毒性。全球大约有 2.5 亿人感染慢性乙型肝炎病毒(HBV),大多数的肝细胞癌归因于 HBV 感染。由于肝细胞癌具有较高的死亡率且治疗选择方案有限,因此开发新的治疗策略是我们迫切需要的。Fairman 等^[32]以感染肝炎病毒的土拨鼠和已患原发性肿瘤的土拨鼠为模型,研究阳离子 LPs 和非编码 DNA 复合物在肝癌治疗中的作用,发现该阳离子 LPs 可以显著抑制肝癌细胞的扩散和转移。

近年来,阳离子 LPs 作为药物载体在介导基因传递方面已取得巨大进展,相比其他基因载体,阳离子 LPs 具有很多优势,但大部分还处于临床前的研究阶段,能否进一步应用于临床还需继续探索。另一方面,一些阳离子脂质具有一定的细胞毒性,影响药物疗效甚至损伤正常组织,为了提高基因传递的有效性和安全性,开发价格合理且结构易于修饰的新型脂质体材料也将是下一步的研究重点。

3 主动靶向 LPs

主动靶向 LPs(active targeting liposomes)是指在 LPs 表面连接能够与靶蛋白结合的一些糖残基、抗体、激素和受体配体等,使 LPs 到达特定的靶器官、靶组织和细胞系后释放药物而发挥药效。

3.1 抗体介导的主动靶向 LPs

抗体介导的 LPs 是将载药 LPs 与单克隆抗体或基因抗体共价连接制备成的免疫 LPs^[33]。Niwa 等^[34]制备了与抗体 TRA8[抵抗死亡受体 5(DR5)的激动剂抗体]结合的免疫 LPs,相比 TRA8 普通 LPs 和天然配体(TRAIL),TRA8 免疫 LPs 在浓度很低、无交联的情况下显示出肿瘤细胞凋亡活性,细胞凋亡活性的大小与表面抗体的密度有关。由于抗体的多聚化增加了 TRA-8 免疫

LPs的亲力和生物活性,使得免疫LPs成为一种靶向抗肿瘤的新型治疗方式。贝伐单抗是一种抗血管内皮生长因子药物,可用于治疗脉络膜新生血管膜(CNV),有研究者制备贝伐单抗介导的多囊LPs(BEV MVLS),利用活体显像法来评价大鼠眼中抗体的滞留时间,发现BEV MVLS延长了贝伐单抗在玻璃体中的停留时间,说明这种新型的BEV MVLS可作为治疗CNV的一种有前途的药物递送系统^[35]。Lin等^[36]设计了抗CAIX抗体和CPP33双配体修饰的雷公藤甲素(TPL)LPs(dl-TPL-lip),经肺部给药治疗非小细胞肺癌。对于3D肿瘤球状体,相比未被修饰的LPs和单配体修饰的LPs,dl-TPL-lip具有更好的肿瘤细胞穿透能力。

相比于其他释药系统,抗体介导的靶向LPs专一性更强,载药量更高。既增强了药物向肿瘤细胞的递送,也减轻了药物副作用。目前,LPs靶向性的提高,一些单克隆抗体免疫原性的降低进一步推动了免疫LPs的发展,但也存在一些不足,比如受热不稳定、对pH的变化敏感、易变性等。

3.2 受体介导的主动靶向LPs 受体修饰的LPs是借助某些器官或组织上特定的受体与配体或抗体发生特异性结合的特点,将药物载体(配基标记的LPs)导向到含有配基特异性受体或抗体的靶组织,同时受体与配基结合可促使LPs进入病变细胞^[37]。常用的受体有叶酸受体、蛋白质受体、表皮生长因子受体等。针对这些受体,目前研究较多的配体有叶酸、转铁蛋白和多肽等。Poh等^[38]制备了叶酸(FR)介导的LPs,发现它能与体内的FR阳性细胞发生特异性结合,并积聚到小鼠溃疡性结肠炎部位和动脉粥样硬化的炎症部位;与小分子缀合物相比,叶酸靶向LPs在炎症部位的持续释放时间更长,该优点为优化叶酸靶向LPs的药物释放动力学提供了保障。Li等^[39]制备了阿霉素(DOX)隐形LPs(SLs),在其表面偶联转铁蛋白(Tf),得到了Tf-DOX-SLs。与DOX-SLs相比,Tf-DOX-SLs增加了药物在细胞内摄取,显著增加了DOX在肿瘤组织内的浓度,降低了DOX对心脏和肾脏中毒副作用;说明Tf偶联的LPs(Tf SLs)可以促进抗肿瘤药物向肿瘤细胞的递送。许多研究报道肿瘤细胞耐药性的产生是因为细胞出现了上皮-间质转化(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)^[40]。N-钙黏蛋白是一种在多种肿瘤组织中

过度表达的跨膜糖蛋白,它的表达可以诱导肿瘤细胞发生EMT,而ADH-1可以选择性和竞争性的结合N-钙黏蛋白并阻断其活性。Guo等^[41]选择合成了ADH-1修饰的LPs(A-LP),发现A-LP既促进了药物向肿瘤细胞的递送,还增加了细胞的化学敏感性,此外,对肿瘤细胞的迁移也有抑制作用。

相比叶酸、转铁蛋白修饰的LPs,多肽修饰的LPs的分子质量较小且没有免疫原性,还增加了肿瘤细胞对药物的摄取。受体介导的LPs在国内外均取得较大进展,但还有一些亟待解决的问题,例如如何克服受体因分子量影响药物吸收的问题,如何提高配体与受体的选择性或靶抗原与位点的结合程度,如何提高靶向的有效性和安全性,如何减少表达受体的差异性对靶点的影响等等。

3.3 糖基介导的主动靶向LPs 近几年,糖类作为配体修饰主动靶向给药载体引起国内外研究人员的普遍关注,糖基介导的LPs是被多糖或其复合物修饰的含药LPs载体,载药LPs进入人体后,干扰病变部位的糖-蛋白之间的相互作用,阻止肿瘤细胞与细胞之间的识别与吸附过程,从而起到抗肿瘤的作用。常用修饰LPs的糖类物质有唾液酸糖蛋白(asialylated glycoprotein, ASGP)、去唾液酸胎球蛋白、半乳糖、支链淀粉糖等。Liu等^[42]以ASGP为靶向受体,制备包埋N-14NCTD(N-14去甲斑蝥素)的半乳糖基化LPs(GAL-Lipo),与包载NCTD的普通LPs相比,GAL-Lipo具有更高的包封率;此外,与没有糖基修饰的常规LPs相比,同条件下,GAL-Lipo较稳定,且表现出更强的肿瘤细胞毒性;研究表明ASGP受体介导的LPs抗肿瘤活性更好。由于树突状细胞(Dendritic cells, DC)可以高效的呈递抗原,还可以协调先天性和后天性免疫反应,目前已经成为有效治疗肿瘤的疫苗辅助剂之一。Lai等^[43]在LPs表面组装甘露糖修饰的DC靶向载体(M-Lipo)和免疫辅助剂CpG寡脱氧核苷酸(CpG-ODN),并负载黑色素瘤TRP2肽,得到一种新型LPs疫苗M/CpG-ODN-TRP2-Lipo,如图2所示为研究者制备LPs示意图。发现M/CpG-ODN-TRP2-Lipo可以显著抑制小鼠肿瘤新生血管的生成,促进肿瘤细胞的凋亡。甘露糖和CpG-ODN的结合对刺激CDs的激活也有更好的疗效,寻求最佳的辅助剂组合将为新型DC疫苗的研制提供更好的机会。

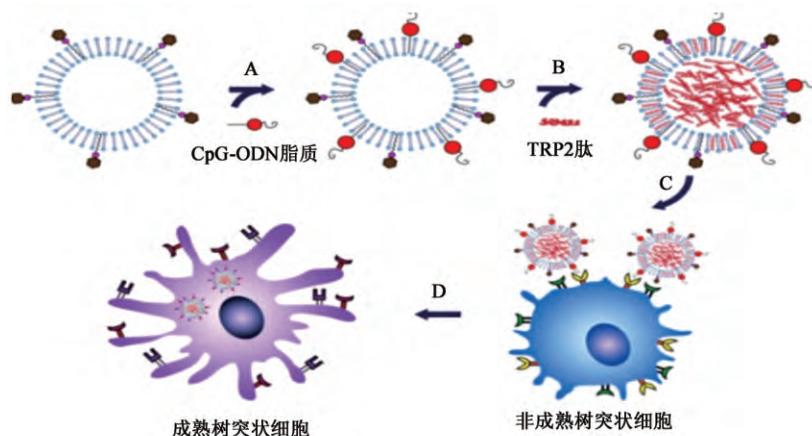


图2 M/CpG-ODN-TRP2 脂质体的制备示意图

4 总结与展望

LPs 是一种具有潜在表面适应性和内部修饰功能,生物相容性较好,能够携带疏水和亲水性药物的生物可降解的载体制剂。靶向 LPs 可将治疗药物特异性的递送到靶组织,达到杀死病变细胞的作用。围绕 LPs 的靶向性,本文介绍了靶向 LPs 的类型。靶向 LPs 作为一种先进的药物传递系统,它的优势已被越来越多的人认可。随着科学技术的进步,研究手段的不断完善,靶向 LPs 的应用涉及了药物传递、基因治疗、免疫等多个领域。然而,药物到达肿瘤靶向区的浓度过低仍是目前临床应用失败的一个难点。因此,对于 LPs 的靶向功能化的需求是目前的重点研究方向;单一种类的靶向 LPs 制剂已经不能同时满足药物有效性和安全性的需求,很多研究人员尝试采用多领域新技术联合的方式克服这些难题,例如:物理化学靶向技术与主动靶向技术联合应用提高药物在肿瘤组织的有效浓度等。一方面,目前国内上市的脂质体药物仅 4 种,大多数 LPs 药物还处于在研阶段,对于抗肿瘤 LPs 药物大多仅针对实体瘤,对非实体瘤的研究很少。另一方面,理想的靶向 LPs 制剂需使药物浓度在靶部位达到最大值,迄今为止,国内上市的靶向 LPs 制剂均不能达到要求,只能相对提高药物在靶部位的浓度。此外,不同类型的药物对制备技术具有不同的要求,我国 LPs 制备技术与国外先进水平还有很大差距,这可能会使药物临床应用受到限制。因此,为了克服脂质体药物在临床上的应用局限性,还需要更多科研工作者不断地努力,研究疗效更强,安全性更好的靶向 LPs 制剂。

参考文献:

- [1] 崔福德. 药剂学: 第 7 版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 402-409.
- [2] BANGHAM A D, STANDISH M M, WATKINS J C. Diffusion of univalent ions across the lamellae of swollen phospholipids [J]. *J Mole Biol*, 1965, 13(1): 238-252.
- [3] GREGORIADIS G, RYMAN B E. Liposomes as carriers of enzymes or drugs: a new approach to the treatment of storage diseases [J]. *Biochem J*, 1971, 124(5): 232-241.
- [4] 黄义昆. LPs 作为药物载体研究进展[J]. *中国药师*, 2005(7): 21-22.
- [5] 李鲁申. 靶向 LPs 药物研究进展[A]. 2012 年中国药学会暨第十二届中国药师周论文集[C]. 2012.
- [6] 姜雅萌, 朱妍妍, 赵轶男, 等. 抗肿瘤靶向 LPs 的研究进展[J]. *生命科学*, 2016(9): 1016-1024.
- [7] 赵颖, 张琳, 王澈. 抗肿瘤 LPs 的制备及其靶向性研究进展[J]. *中国生化药物杂志*, 2017, 37(1): 311-314.
- [8] JAIN A, JAIN S K. Stimuli-responsive smart liposomes in cancer targeting [J]. *Curr Drug Targets*, 2018, 19(3): 259-270.
- [9] MAMASHEVA E, O'DONNELL C, BANDEKAR A, et al. Heterogeneous liposome membranes with pH-triggered permeability enhance the in vitro antitumor activity of folate-receptor targeted liposomal doxorubicin [J]. *Mol Pharm*, 2011, 8(6): 2224-2232.
- [10] PALIWAL S R, PALIWAL R, PAL H C, et al. Estrogen-Anchored pH-Sensitive Liposomes as Nanomodule Designed for Site-Specific Delivery of Doxorubicin in Breast Cancer Therapy [J]. *Mol Pharm*, 2012, 9(1): 176-186.
- [11] NEGUSSIE A H, MILLER J L, REDDY G, et al. Synthesis and in vitro evaluation of cyclic NGR peptide targeted thermally sensitive liposome [J]. *J Control Release*, 2010, 143(2): 265-273.
- [12] PRADHAN P, GIRI J, RIEKEN F, et al. Targeted temperature sensitive magnetic liposomes for thermo-chemotherapy [J]. *J Control Release*, 2010, 142(1): 108-121.
- [13] LIN W, XIE X, YANG Y, et al. Enhanced small interfering RNA delivery into cells by exploiting the additive effect between photo-sensitive peptides and targeting ligands [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2015, 67(9): 1215-1231.
- [14] GARG A, KOKKOLI E. pH-Sensitive PEGylated liposomes functionalized with a fibronectin-mimetic peptide show enhanced intracellular delivery to colon cancer cell [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2011, 12(8): 1135-1143.
- [15] 柴云, 许光宇, 翟翠萍, 等. 磁性脂质体的制备及在肿瘤诊断与靶向治疗中的应用进展[J]. *化学研究*, 2015, 26(5): 545-550.
- [16] NGUYEN V D, HAN J, GO G, et al. Feasibility Study of Dual-targeting Paclitaxel-loaded Magnetic Liposomes using Electromagnetic Actuation and Macrophages [J]. *Sensor Actuat B Chem*, 2017(240): 1226-1236.
- [17] 朱海媚, 谢毅, 谢波, 等. 基于微透析采样技术分析羟基喜树碱磁性脂质体在大鼠体内的药代动力学[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(18): 64-70.
- [18] 祝侠丽, 李玲华, 黄河清, 等. 温敏脂质体作为肿瘤靶向递药载体的研究进展[J]. *中国当代医药*, 2018, 25(25): 31-34.
- [19] YOON H J, LEE H S, JUNG J H, et al. Photothermally Amplified Therapeutic Liposomes for Effective Combination Treatment of Cancer [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(7): 6118-6123.
- [20] BREDLAU A L, MOTAMARRY A, CHEN C, et al. Localized delivery of therapeutic doxorubicin dose across the canine blood-brain barrier with hyperthermia and temperature sensitive liposomes [J]. *Drug Deliv*, 2018, 25(1): 973-984.
- [21] LOEKLING K E, SKURTVEIT R, FOSSHEIM S L. pH-sensitive liposomes: US20040197392 [P]. 2004.
- [22] 余琼芳, 周雅丽, 张变, 等. 新藤黄酸-pH 敏感脂质体在大鼠体内药物代谢动力学研究[J]. *江西中医药大学学报*, 2018, 30(1): 81-83, 110.
- [23] BARATTIN M, MATTAREI A, BALASSO A, et al. pH-controlled liposomes for enhanced cell penetration in tumor environment [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(21): 17646-17661.
- [24] ALMURSHEDI A S, RADWAN M, OMAR S, et al. A novel pH-sensitive liposome to trigger delivery of afatinib to cancer cells: Impact on lung cancer therapy [J]. *J Mol Liquids*, 2018(259): 154-166.
- [25] WEI H, ZHUO R X, ZHANG X Z. Design and development of polymeric micelles with cleavable links for intracellular drug delivery [J]. *Prog Polym Sci*, 2013, 38(3-4): 503-535.
- [26] HE H, SUN L, YE J, et al. Enzyme-triggered, cell penetrating peptide-mediated delivery of anti-tumor agents [J]. *J Control Release*, 2015(240): 67-76.
- [27] 华育晖, 汪维佳, 王刚, 等. 奥沙利铂长循环脂质体的制备和体内评价[J]. *中国现代应用药学*, 2018, 35(3): 335-339.

(下转第 307 页)

参考文献:

- [1] 金鸣,高子淳,李金荣,等.大孔树脂柱色谱法制备红花黄色素和羟基红花黄色素和羟基红花黄色素 A [J].中草药,2004,35(1):25-28.
- [2] 朴永哲,金鸣,臧宝霞,等.红花黄色素改善大鼠缺氧心肌能量代谢的研究[J].中草药,2003,34(5):436-439.
- [3] 吴伟,金鸣,朴永哲,等.红花黄色素缓解大鼠心肌缺血的作用[J].中草药,2007,38(9):1373-1375.
- [4] CHEN M,WANG M,YANG Q, et al.Antioxidant effects of hydroxysafflor yellow A and acetyl-11-keto- β -boswellic acid in combination on isoproterenol-induced myocardial injury in rats [J].Int J Mol Med 2016,37(6):1501-1510.
- [5] JUNG K,LEPendu P,CHEN W S, et al.Automated detection of off-label drug use [J].PLoS One,2014,9(2):e89324.
- [6] 姜远东,文爱东.临床药物治疗学:第4版[M].北京:人民卫生出版社,2016:74-80
- [7] 耿昌,赵丽军,石春燕.红花黄色素对急性脑梗死患者血浆内皮素的影响[J].中国中医急症,2010,19(10):1668-1668.
- [8] 叶斌,李文娟,郝岚,等.红花黄色素对脑梗死血流变和血流动力学的影响[J].中华全科医学,2012,10(2):219-221.
- [9] 郭登洲,王月华,陈志强,等.红花黄色素粉针与贝那普利联合治疗糖尿病肾病39例疗效观察[J].中国中西医结合杂志,2008,28(4):360-363.
- [10] 施兆明.缬沙坦联合红花黄色素对糖尿病肾病 UAER 及 hs-CRP 的影响 [J].现代诊断与治疗,2015,26(15):3431-3432.
- [11] 王虹,王国华,李芬.红花黄色素对维持性血液透析患者微炎性反应状态及胰岛素抵抗的影响[J].中华肾脏病杂志,2012,28(4):348-266.
- [12] 刘勇,李杨,关敬之.红花黄色素联合低分子肝素钙预防骨科术后下肢深静脉血栓形成分析[J].北方药学,2015,12(1):161-162.
- [13] 韩进庭.红花黄色素在髋关节置换术后预防下肢静脉血栓中的应用[J].中国实用医药,2013,8(26):192-193.
- [14] 杜红芳,耿魁魁,李冬梅,等.注射用红花黄色素与6种输液配伍的稳定性[J].中成药,2014,36(8):1635-1640.
- [15] 陈欢,邓芳,陈小勇,等.注射用红花黄色素与7种输液的配伍稳定性考察[J].中国药师,2018,21(2):371-373.
- [16] 许明月,赵海花.红花黄色素的配伍禁忌文献概述[J].中国药物滥用防治杂志,2016,22(5):292-292.

(上接第293页)

- [28] PARAMBATH A.Engineering of Biomaterials for Drug Delivery Systems [M].Cambridge: Woodhead Publishing,2018:1-26.
- [29] 吴琼.聚乙二醇修饰的多西他赛长循环脂质体的研究[D].广州:广州中医药大学,2013.
- [30] 魏霞蔚,张志荣.用作基因传递系统的阳离子纳米载体的细胞毒性及其机制研究进展[J].药学进展,2016,40(4):243-249.
- [31] QIAO C,LIU J,YANG J, et al.Enhanced non-inflammatory mediated immune responses by mannosylated zwitterionic-based cationic liposomes for HIV DNA vaccines [J].Biomaterials,2016(85):1-17
- [32] FAIRMAN J,LIU K H,MENNE S.Prevention of liver tumor formation in woodchucks with established hepatocellular carcinoma by treatment with cationic liposome-DNA complexes [J].BMC Cancer,2017,17(1):172.
- [33] 程荔春,范青.主动靶向 LPs 在抗肿瘤治疗中的研究进展[J].实用药物与临床,2011,14(5):426-429.
- [34] NIWA T,KASUYA Y,SUZUKI Y, et al.A Novel Immunoliposome Technology for Enhancing the Activity of Agonistic Antibody against Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily [J].Mol Pharm,2018,15(9):3729-3740.
- [35] MU H,WANG Y,CHU Y, et al.Multivesicular liposomes for sustained release of bevacizumab in treating laser-induced choroidal neovascularization [J].Drug Deliv,2018,25(1):1372-1383.
- [36] LIN C,ZHANG X,CHEN H, et al.Dual-ligand modified liposomes provide effective local targeted delivery of lung-cancer drug by antibody and tumor lineage-homing cell-penetrating peptide [J].Drug Deliv,2018,25(1):256-266.
- [37] 温悦,毕小婷.主动靶向 LPs 药物的研究进展[J].医药导报,2010,29(6):754-757.
- [38] POH S,CHELVAM V,AYALA-LÓPEZ W, et al.Selective liposome targeting of folate receptor positive immune cells in inflammatory diseases [J].Nanomedicine,2018,14(3):1033-1043.
- [39] LI X,DING L,XU Y, et al.Targeted delivery of doxorubicin using stealth liposomes modified with transferrin [J].Int J Pharm,2009,373(1-2):116-123.
- [40] LI Q Q,XU J D,WANG W J, et al.Twist1-mediated adriamycin-induced epithelial-mesenchymal transition relates to multidrug resistance and invasive potential in breast cancer cells [J].Clin Cancer Res,2009,15(8):2657-2665.
- [41] GUO Z,LI W,YUAN Y, et al.Improvement of chemosensitivity and inhibition of migration via targeting tumor epithelial-to-mesenchymal transition cells by ADH-1-modified liposomes [J].Drug Deliv,2018,25(1):112-121.
- [42] LIU X,HAN M,XU J, et al.Asialoglycoprotein receptor-targeted liposomes loaded with a norcantharimide derivative for hepatocyte-selective targeting [J].Int J Pharm,2017,520(1-2):98-110.
- [43] LAI C,DUAN S,YE F, et al.The enhanced antitumor-specific immune response with mannose- and CpG-ODN-coated liposomes delivering TRP2 peptide [J].Theranostics,2018,8(6):1723-1739.