DOI:10.16016/j.1000-5404.201605002

^{99m}锝标记多西他赛脂质体的制备及其在兔体内的组织分布研究

刘 宇[1],邱 峰[1],吕志祥[2],兰作平[3],张 梨[3],王 杰[3],余 瑜[3] (400016 重庆,重庆医科大学:附属第一医院药学部[1],附属第一医院核医学科[2],药学院药物化学与生物材料研究室[3])

[**摘要**] **目的** 考察多西他赛脂质体(DTX-LP)在兔体内的生物分布及其在各主要脏器的靶向参数。**方法** 通过固体分散与泡腾组合技术,使用放射性同位素锝(^{99m}TC)对 DTX-LP 进行标记(DTX-LP-^{99m}TC)。考察 DTX-LP-^{99m}TC 的外观、粒径、Zeta 电荷、包封率、载药量以及放射化学纯度及稳定性。将 DTX-LP-^{99m}TC 或游离锝(^{99m}TC-Free)经耳缘静脉注射入兔体内,经 SPECT/CT 静态采集数据及计算机融合显像获得 DTX-LP-^{99m}TC 及^{99m}TC-Free 在兔体内的放射性影像。另将注射 DTX-LP-^{99m}TC 或^{99m}TC-Free 的兔分别于给药后 1、2、4、8、12 h 处死,使用甲状腺功能测定仪采集兔各离体器官的放射性计数,并计算各脏器的相对摄取率(Re)和靶向效率(Te)。**结果** DTX-LP-^{99m}TC 平均粒径为 726 nm,Zeta 电荷为 -35.6 mV,包封率及载药量分别为(90.27 ±1.15)%和(1.30 ±0.20)%。在室温放置或兔血清中 37 ℃温育 1、4、12 h 后,DTX-LP-^{99m}TC 的放射化学纯度分别为 98.45%、96.32%、94.28%及 96.78%、93.45%、91.56%。放射性影像显示 DTX-LP-^{99m}TC 在兔肺浓聚;每克兔组织的放射性计数由高到低排列,在 DTX-LP-^{99m}TC 组为肺、脾、肝、肾、心、脑,在^{99m}TC-Free 组为肝、脾、肾、心、肺、脑,同一时间点相同脏器的放射性计数在两组之间差异有统计学意义($P<0.01$)。Re 值表明,DTX-LP-^{99m}TC 组在肺、脾和脑的放射性计数分别是^{99m}TC-Free 组的 64.41、1.62 倍和 1.57 倍,而心、肝、肾的放射性计数较^{99m}TC-Free 组明显减少。Te 值表明,DTX-LP-^{99m}TC 在兔肺的放射性计数是脑的 64.01 倍,心的 40.73 倍,肾的 14.01 倍,肝的 3.22 倍。**结论** DTX-LP 主要浓集在兔肺,具有高度的肺靶向性。

[**关键词**] 多西他赛;脂质体;组织分布;^{99m}TC 标记;靶向参数
[**中图法分类号**] R817.9; R944.9; R969.1 [**文献标志码**] A

Preparation of technetium labeled docetaxel liposome and its distribution in rabbits

Liu Yu[1], Qiu Feng[1], Lyu Zhixiang[2], Lan Zuoping[3], Zhang Li[3], Wang Jie[3], Yu Yu[3] ([1]Department of Pharmacy, [2]Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016; [3]Department of Pharmaceutical Chemistry and Biological Materials, College of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the tissue distribution of docetaxel liposome (DTX-LP) in rabbits. **Methods** DTX-LP was labeled with ^{99m}TC (DTX-LP-^{99m}TC) by solid dispersion and effervescent techniques. The appearance, particle size, Zeta potential, encapsulation efficiency, drug loading rate and radiochemical purity of DTX-LP-^{99m}TC were investigated. DTX-LP-^{99m}TC or ^{99m}TC-Free was injected to rabbits through ear vein, respectively. Then the rabbits were scanned with SPECT/CT to obtain the three-dimensional radioactive images. The rabbits were sacrificed at 1, 2, 4, 8 and 12 h after injection, and the heart, liver, spleen, lungs, kidneys and brain were harvested. The radioactive counts (RC) of these organs were detected using thyroid function tester. According to RC, the average relative uptake rate (Re) and average targeting efficiency (Te) of each organ were calculated. **Results** DTX-LP-^{99m}TC was in spherical shape, at a particle

[**基金项目**] 国家自然科学基金面上项目(81172097);重庆市自然科学基金重点项目(CSTC2013jjB0010)
[**通信作者**] 余 瑜,E-mail:yuyu3519@163.com
[**优先出版**] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20160831.1410.007.html(2016-08-31)

size of 726 nm and with a Zeta potential of -35.6 mV. Its encapsulation efficiency and drug loading rate were (90.27±1.15)% and (1.30±0.20)%, respectively. After placing at room temperature for 1, 4 and 12 h, the radiochemical purity of DTX-LP-^{99m}TC was 98.45%, 96.32% and 94.28%, respectively, while it was 96.78%, 93.45% and 91.56% separately after being incubated at 37 ℃ in rabbit serum. The radioactive enriched image of lung was observed in the rabbits injected with DTX-LP-^{99m}TC. RC of per gram tissue in the DTX-LP-^{99m}TC group was reduced in the lungs, spleen, liver, kidneys, heart and brain in order. In contrast, it was in the liver, spleen, kidneys, heart, lungs and brain in the ^{99m}TC-Free group. At the same time, RC of the same organ were significant different between DTX-LP-^{99m}TC group and ^{99m}TC-free group ($P<0.01$). Re showed that the RC of the lungs, spleen and brain were by 64.41, 1.62 and 1.57 times higher in the DTX-LP-^{99m}TC group than the ^{99m}TC-Free group, respectively. But the RC of the heart, liver and kidneys in DTX-LP-^{99m}TC group were significantly lower than that of ^{99m}TC-Free group. In the DTX-LP-^{99m}TC group, the RC of lung was 64.01 times higher than that of the brain, 40.73 times higher than that of the heart, 14.01 times than that of the kidneys and 3.22 times than that of the liver, respectively. **Conclusion** DTX-LP is accumulated in the rabbit's lungs, showing excellent lung-targeting effect.

[**Key words**] docetaxel; liposome; tissue distribution; ^{99m}TC labeling; target parameter

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (81172097) and the Key Program of Natural Science Foundation of Chongqing (CSTC2013jjB0010). Corresponding author: Yu Yu, E-mail: yuyu3519@163.com

多西他赛(docetaxel,DTX)是一种半合成紫杉类化合物,该化合物通过与游离的微管蛋白结合,促进微管蛋白装配,抑制微管解聚,干扰细胞有丝分裂和分裂间期的微管网络而起到抗肿瘤作用。由于DTX水溶性极差,目前市售的DTX注射剂使用吐温-80与13%乙醇增溶,导致该制剂的体液潴留发生率高达64.1%,过敏反应发生率高达25.9%[1]。同时,由于DTX注射剂对各组织器官无选择性,致使恶心、呕吐、脱发、骨髓抑制等全身毒副反应亦较为常见[2]。为此,研究新型高效低毒的多西他赛新剂型成为近年药剂学研究的热点。本课题组在前期研究中制备了多西他赛脂质体(docetaxel liposome,DTX-LP)。为了考察DTX-LP的组织分布,本研究采用放射性同位素锝(^{99m}TC)对DTX-LP进行标记,通过SPECT/CT扫描获得DTX-LP在兔体内分布的三维影像,同时采集兔离体脏器的放射性计数,并考察DTX-LP在各主要脏器的靶向参数。

1 材料与方法

1.1 仪器

Aeian-200万分之一电子分析天平(瑞士梅特勒-托利多仪器有限公司),KQ5200DA型数控超声清洗器(昆山市超声仪器有限公司),SHB-3循环水多用真空泵(郑州杜甫仪器厂),JEM2010透射电镜(日本日立公司),ZEN3600纳米粒度仪(英国马尔文公司),Agilent1100系列高效液相色谱仪(美国惠普公司),Bioscan Mini scan型薄层放射性扫描仪(美国BIOSCAN公司),SymbiaT$_2$ SPECT/CT系统(德国西门子公司),钼锝发生器(中国原子能科学研究院),34-061型放射性活度测定仪(Vicporeen公司),MN-6110甲状腺功能测定仪(科大创新股份有限公司中佳分公司)。

1.2 药品与试剂

DTX(重庆美联制药有限公司,批号20060901,注射级),氢化大豆卵磷脂(德国科隆,批号00270,注射级),胆固醇(南京新百药业有限公司,批号20060807,药用级),吐温-80(北京市海淀会友化工公司,批号20060905,注射级),枸橼酸(北京市海淀会友化工公司,批号20060709,注射级),碳酸氢钠(湖南华日制药有限公司,批号20060506,注射级),氯化亚锡(湖北天门化学试剂厂,批号20080923,分析纯),2,3-二巯基喹喔啉(重庆医科大学药物化学与生物材料研究室,批号20100509),二甲基酰胺(川东化工化学试剂厂,批号20081013,分析纯),甲醇(江苏汉邦科技有限公司,批号20080723,色谱纯),乙腈(江苏汉邦科技有限公司,批号20071210,色谱纯),醋酸铵(上海化学试剂有限公司,批号20090123,分析纯),无水乙醇(重庆化学试剂公司,批号20080613,分析纯)。

1.3 实验动物

普通级新西兰大白兔,雌雄不限,由重庆医科大学实验动物中心提供。动物生产许可证号SCXY(渝)2007-0001,使用许可证号SYXK(渝)2007-0001。

1.4 制备 DTX-LP

按照课题组前期研究[3-4],采用固体分散及泡腾组合技术制备 DTX-LP。简述如下:按摩尔比 0.5∶9∶32∶32∶250∶143 分别称取 DTX、吐温-80、氢化大豆卵磷脂、胆固醇、枸橼酸和碳酸氢钠细粉。将上述物料投入一圆底反应烧瓶中(碳酸氢钠除外),并向烧瓶中加入适量无水乙醇,将烧瓶置于 45 ℃水浴超声中数分钟直至瓶内形成均匀、澄清溶液。将该反应烧瓶转移至 60 ℃油浴中,在 400 r/min 搅拌条件下加入碳酸氢钠细粉,继续搅拌并减压除去乙醇,得到固体粉末或颗粒状物(前体多西他赛脂质体)。临用前取该固体物质,按照 1 g∶10 mL 比例加入 5% 碳酸氢钠溶液,振摇溶解即得 DTX-LP 混悬液。

1.5 锝标记 DTX-LP

制备 2,3-二巯基喹喔啉锝:称取适量 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$,溶于 0.2 mol/L 的盐酸溶液中,使 $SnCl_2$ 浓度为 0.5 mg/mL,量取该溶液 1 mL,向其中加入 1 mL 新鲜的 $^{99m}TCO_4^-$ 溶液(用生理盐水淋洗 ^{99}Mo-^{99m}TC 发生器,收集淋洗液,再用灭菌注射用水稀释至放射性活度为 0.2 mCi/mL),沸水浴 15 min,备用;称取 2,3-二巯基喹喔啉 15 mg,溶于二甲基酰胺 1 mL 中,向其中加入前一步骤制得的溶液 1 mL,室温反应 15 min,有黄色 2,3-二巯基喹喔啉锝沉淀物析出,过滤,滤饼用超纯水洗涤 5 次,备用。

锝标记 DTX-LP:分别称取 DTX 4.00 mg、2,3-二巯基喹喔啉锝 2 mg、吐温-80 40 mg、氢化大豆卵磷脂 240 mg、胆固醇 120 mg、枸橼酸 480 mg 和碳酸氢钠细粉 120 mg,按照 1.4 所述步骤制备经 ^{99m}TC 标记的 DTX-LP(DTX-LP-^{99m}TC)。

1.6 测定 DTX-LP 及 DTX-LP-^{99m}TC 的形态、粒径及 Zeta 电位

将 1.4 和 1.5 制备所得的 DTX-LP 及 DTX-LP-^{99m}TC 混悬液用注射用水稀释至 10 倍,将稀释液滴至载玻片上,用 2% 磷钨酸钠液进行负染,再转滴至专用铜网上,自然挥干,用透射电镜观察并摄片。另将 DTX-LP 及 DTX-LP-^{99m}TC 混悬液用注射用水稀释至 100 倍,用纳米粒度仪测定其粒径和 Zeta 电位。

1.7 测定 DTX-LP 及 DTX-LP-^{99m}TC 的包封率及载药量

按照课题组前期研究[4],使用透析法测定 DTX-LP 及 DTX-LP-^{99m}TC 中 DTX 的量。简述如下:精密量取 DTX-LP 或 DTX-LP-^{99m}TC 混悬液 5.0 mL,置于透析袋中(截留相对分子质量 8 000 ~ 10 000),封口,室温下将透析袋置于 250 mL 0.9% 生理盐水配成的 PBS 溶液中(pH 7.4),透析 8 h。透析结束后,将透析袋内溶液转置 10 mL 容量瓶,精密量取 3 mL,置于 15 mL 离心试管中,加 3 mL 乙腈,涡旋振摇 20 min 破乳,用 0.22 μm 有机滤膜过滤,取滤液 20 μL 注入高效液相色谱仪,以 DTX 标准品为对照,按外标法以峰面积计算 DTX-LP 及 DTX-LP-^{99m}TC 中 DTX 的含量 W1;同法测定未经透析的 DTX-LP 及 DTX-LP-^{99m}TC 原液中的 DTX 的含量 W2。按照 W1/W2 × 100% 计算包封率;按照[W1/(W1 + 载体质量)] × 100% 计算载药量。上述高效液相色谱条件为:Agilent1100 系列高效液相色谱仪,Agilent1100 可调波长紫外检测器;色谱柱 PhenomenexC_{18}(150 mm × 4.6 mm,5 μm);流动相:乙腈 -0.03 mol/L 酸铵缓冲液(pH 5) = 47∶53(体积比);流速 1.0 mL/min;柱温:室温;紫外检测波长 230 nm。

1.8 测定 DTX-LP-^{99m}TC 的放射化学纯度及稳定性

取 DTX-LP-^{99m}TC 混悬液适量,按照 1.7 项透析除去未包封入脂质体的 2,3-二巯基喹喔啉锝,待透析结束后,将透析袋中的 DTX-LP-^{99m}TC 于室温放置,并分别于放置后 1、4、12 h 取样进行放射化学纯度测定[5-6]。具体如下,将 DTX-LP-^{99m}TC 样品用毛细管点样于硅胶 G 薄层板上,以正丁醇∶冰醋酸∶水 = 4∶1∶1(体积比)为展开剂,上行展开 10 cm,自然晾干薄层板,置薄层放射性扫描仪测定,并绘制放射性计数—展开距离曲线,计算放射化学纯度。另取透析袋中 DTX-LP-^{99m}TC 5 mL,加入 50 mL 兔血清,于 37 ℃温育,并于温育后 1、4、12 h 分别取样,测定放射化学纯度。

1.9 考察 DTX-LP-^{99m}TC 在兔体内的分布

取新西兰大白兔 2 只,体质量(2.50 ± 0.25) kg,实验前禁食 24 h,自由饮水。取 DTX-LP-^{99m}TC 混悬液适量,按照 1.7 项,经透析除去未包封入脂质体的 2,3-二巯基喹喔啉锝,备用。另取 2,3-二巯基喹喔啉锝适量,加入无水乙醇中,通过水浴超声分散成均匀胶体,备用。将备用的 DTX-LP-^{99m}TC 混悬液和 2,3-二巯基喹喔啉锝胶体分别用灭菌注射用水稀释至放射性活度为 0.2 mCi/mL。经兔耳缘静脉注射 DTX-LP-^{99m}TC 混悬液或 2,3-二巯基喹喔啉锝胶体各 5 mL。于给药后 4 h 将兔用 3% 戊巴比妥溶液(1 mL/kg)静脉注射麻醉后,以俯卧位固定在支撑板上,使用单光子发射计算机断层仪/计算机断层扫描(Single Photon Emission Computed Tomography/X-ray Computed Tomography,SPECT/CT)作全身扫描,静态采集数据,通过计算机三维图像重建,得到 2,3-二巯基喹喔啉锝和 DTX-LP-^{99m}TC 在兔体内分布的 SPECT/CT 融合显像。

另取新西兰大白兔50只,体质量(2.50±0.25)kg,实验前禁食24 h,自由饮水。采用简单随机化分组,将实验兔分为10组,每组5只。1~5组(对照组)经兔耳缘静脉注射2,3-二巯基喹喔啉锝胶体5 mL;6~10组(实验组)经兔耳缘静脉注射DTX-LP-^{99m}TC混悬液5 mL。分别于给药后1、2、4、8、12 h,将实验组和对照组兔各处死5只,取心、肝、脾、肺、肾和脑,称取各脏器质量,再使用甲状腺功能测定仪对各脏器进行放射性计数,固定采集距离为20 cm,采集时间为60 s。

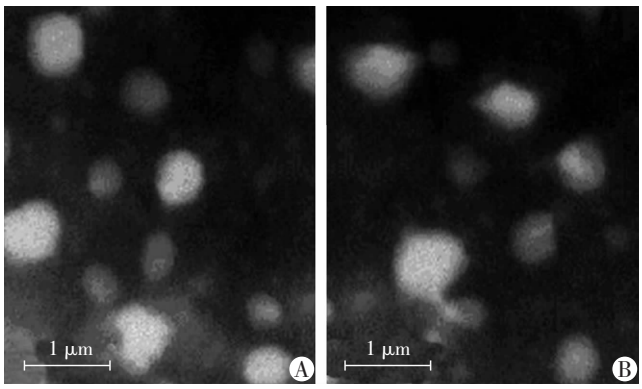
1.10 数据处理

用各脏器的总放射性计数除以该脏器质量,得到每克脏器的放射性计数。使用OriginPro7.5软件计算实验组和对照组各脏器的放射性计数-时间曲线下面积(AUC),并利用AUC值进一步计算相对摄取率Re和靶向效率Te。Re是实验组与对照组各器官的AUC比值,即$Re = AUC_{(实验组)}/AUC_{(对照组)}$;Te是肺与其他器官的AUC比值,即$Te = AUC_{(肺)}/AUC_{(其他器官)}$[7]。数据统计处理及分析使用SPSS 17.0软件,结果中定量数据以$\bar{x} \pm s$表示,组间比较采用两独立样本t检验,$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DTX-LP及DTX-LP-^{99m}TC的形态、粒径及Zeta电位

DTX-LP及DTX-LP-^{99m}TC均为乳白色混悬液,透射电镜下脂质体外观圆整,见图1。经激光衍射法测得DTX-LP及DTX-LP-^{99m}TC的粒径分别为(752±13)nm和(726±11)nm;DTX-LP及DTX-LP-^{99m}TC的Zeta电荷分别为(−32.50±1.89)mV及(−35.60±1.51)mV。



A:DTX-LP;B:DTX-LP-^{99m}TC

图1 透射电镜下脂质体的外观形态观察

2.2 DTX-LP及DTX-LP-^{99m}TC的包封率及载药量

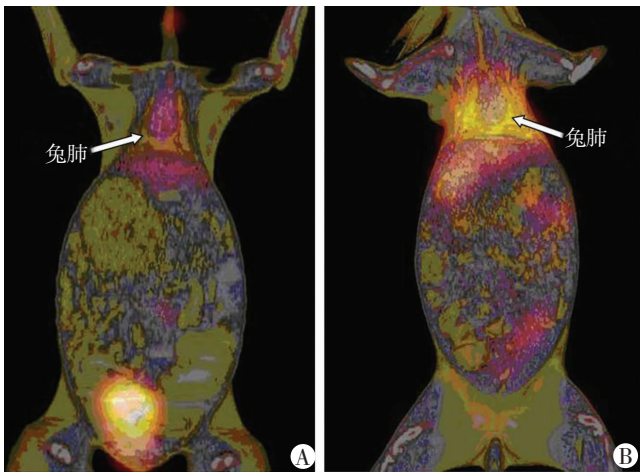
按照1.7项测定DTX-LP及DTX-LP-^{99m}TC的包封率及载药量,各测量5个批次。结果显示DTX-LP的包封率及载药量分别为(91.06±0.88)%和(1.25±0.17)%;DTX-LP-^{99m}TC的包封率及载药量分别为(90.27±1.15)%和(1.30±0.20)%。DTX-LP-^{99m}TC与DTX-LP相比,包封率及载药量差异无统计学意义(P值分别为0.26及0.66)。

2.3 DTX-LP-^{99m}TC的放射化学纯度及稳定性

经薄层放射性扫描仪测定,DTX-LP-^{99m}TC在硅胶薄层板上的Rf为0~0.1。在室温放置1、4、12 h后,DTX-LP-^{99m}TC的放射化学纯度分别为98.45%、96.32%、94.28%。加入兔血清温育后测得上述时间点的放射化学纯度分别为96.78%、93.45%、91.56%。结果表明DTX-LP-^{99m}TC标记率高且具有较好的稳定性。

2.4 DTX-LP-^{99m}TC的组织分布

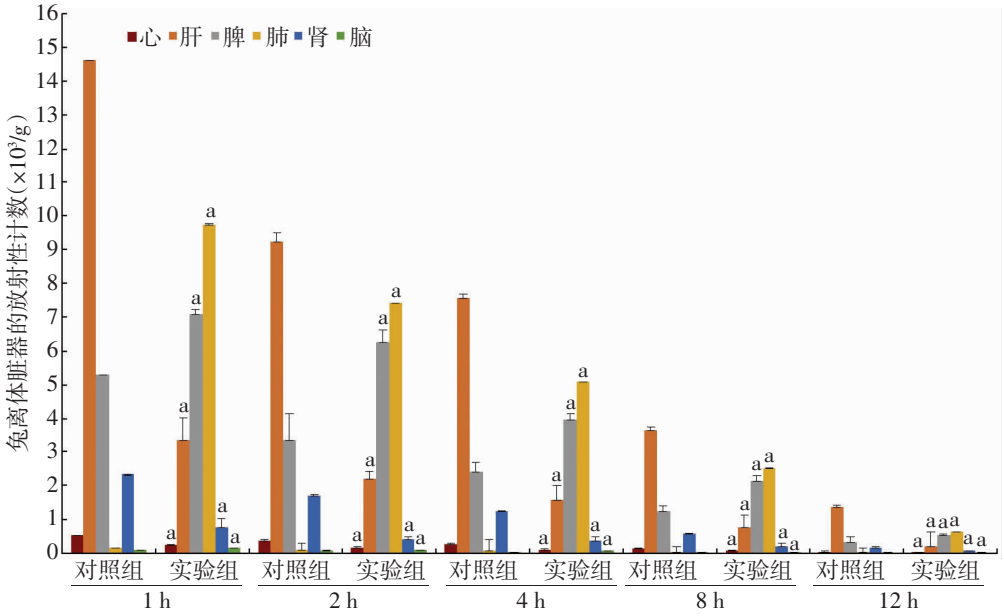
兔注射2,3-二巯基喹喔啉锝和DTX-LP-^{99m}TC后所得到的三维放射性影像具有明显差异。注射2,3-二巯基喹喔啉锝后,兔的甲状腺和膀胱放射性显影最强,其次为肝和心,肺的放射性显影弱;注射DTX-LP-^{99m}TC后,兔肺的放射性显影最强,而肝、脾、肾、膀胱的放射性显影明显较肺弱。见图2。



A:2,3-二巯基喹喔啉锝;B:DTX-LP-^{99m}TC

图2 2,3-二巯基喹喔啉锝和DTX-LP-^{99m}TC在兔体内的三维放射性影像

兔离体脏器的放射性计数显示,实验组和对照组各脏器的放射性计数均随时间递减。给药后1、2、4、8、12 h所采集的各脏器放射性计数由高到低排列,实验组为肺、脾、肝、肾、心、脑;对照组为肝、脾、肾、心、肺、脑。给药后12 h,脑的放射性计数在实验组与对照组之间差异无统计学意义($P = 0.10$),其余各时间点相同脏器的放射性计数在实验组与对照组之间差异具有统计学意义($P < 0.01$),见图3。



a:$P<0.01$,与对照组比较

图 3　实验组及对照组各离体脏器的放射性计数

2.5　DTX-LP 的组织靶向参数

Re 值显示,实验组肺、脾和脑的放射性计数分别是对照组的 64.41、1.62 和 1.57 倍,而心、肝、肾的放射性计数较对照组明显减少。Te 值显示,在实验组,兔肺的放射性计数是其他脏器的数倍至数十倍,例如是脑的 64.01 倍,心的 40.73 倍,肾的 14.01 倍,肝的 3.22 倍;而在对照组,兔肺的放射性计数较脑略有增高外,未见较其他脏器升高,见表 1。

表 1　实验组及对照组的组织靶向参数

脏器	放射性计数-时间曲线下面积 AUC(0－12)		Re	Te	
	实验组	对照组		实验组	对照组
心	1 016.0	2 295.0	0.44	40.73	0.28
肝	12 837.5	61 192.0	0.21	3.22	0.01
脾	33 287.5	20 535.5	1.62	1.24	0.03
肺	41 382.5	642.5	64.41	1.00	1.00
肾	2 952.0	10 395.5	0.28	14.01	0.06
脑	646.5	412.5	1.57	64.01	1.56

3　讨论

据文献[8－9]报道,脂质体的粒径、表面电荷、脂质组成均会对其体内生物学行为产生影响。在本研究中,要确保核素标记不影响 DTX-LP 的体内生物学行为,可行的方法是采用原脂质体的制备处方及工艺,实现 DTX-LP 制备与^{99m}TC 标记一次性完成,而要达到这一目的,首先需要解决 $Na^{99m}TCO_4$ 的亲水性问题。我们参考相关文献[10],使用 $SnCl_2$ 还原 $Na^{99m}TCO_4$,并将还原所得$^{99m}TC^{2+}$ 与 2,3-二巯基喹喔啉形成疏水性配合物,从而满足了制备这种新型脂质体的处方、工艺要求。通过对 DTX-LP-^{99m}TC 的表征,发现其关键理化性质,如外观、粒径、Zeta 电荷、包封率、载药量较 DTX-LP 均未发生变化,提示 DTX-LP-^{99m}TC 能真实地反映 DTX-LP 在兔体内的生物学行为。同时,对标记物放射化学纯度及稳定性考察结果表明,DTX-LP-^{99m}TC 标记率高且稳定性好,能够满足体内分布研究的需要。

本研究中,2,3-二巯基喹喔啉锝进入兔体内后呈现出甲状腺、膀胱以及心、肝、脾、肾的放射性显影,这种影像学的特征是由放射性核素^{99m}TC 在生物体内的自然分布所决定的[11]。由于^{99m}TC 对甲状腺组织具有高亲和力,因此首先被甲状腺摄取,表现为特异性的甲状腺影像。与此同时,2,3-二巯基喹喔啉锝快速灌注进入血供丰富的组织和器官,并经泌尿系统排泄和清除,因此心、肝、脾、肾、膀胱也出现放射性影像。与 2,3-二巯基喹喔啉锝不同,DTX-LP-^{99m}TC 在兔体内呈现出清晰的双肺显影,而心、肝的影像明显较肺减弱,提示由于 DTX-LP-^{99m}TC 在肺部的浓集,使得其在心、肝的分布减少。与此同时,DTX-LP-^{99m}TC 在肾及膀胱的影像较 2,3-二巯基喹喔啉锝明显减弱,提示 DTX-

LP-^{99m}TC 在兔体内的清除减慢,从而具有更长的体内滞留时间。兔离体器官的放射性计数及靶向参数进一步证实,DTX-LP-^{99m}TC 在肺的分布浓度居于各脏器的首位,表现出明显的肺浓集效应。总之,本研究成功制备了锝标记的多西他赛脂质体,从定性和定量的角度考察了 DTX-LP 在兔体内的组织分布,证明了 DTX-LP 具有特定的组织分布特点,表现出高度的肺靶向特征。

目前对脂质体肺靶向的确切机制尚不清楚。关于粒径对肺靶向性的影响,通常认为粒径在 5 ~ 30 μm 的脂质体可通过肺泡毛细血管屏障的机械性截流而实现肺靶向,且靶向性随粒径的增大而增强。但粒径大于 5 μm 的载体可能堵塞毛细血管而引起慢性阻塞性肺气肿[12],因此这些大粒径的脂质体安全性尚不确定。关于表面电荷对肺靶向性的影响,尚未形成共识。有研究认为带负电荷的脂质体在肺部的蓄积大于相同粒径的中性或带正电荷脂质体[13];而另有研究认为带正电荷脂质体在肺部蓄积最多[8,14]。本研究所制备的 DTX-LP,平均粒径大约 800 nm,表面电荷大约 -30 mV,关于该制剂的肺靶向作用机制仍需进一步研究。

在全球范围内,肺癌的发病率和死亡率居恶性肿瘤首位。全世界年新增肺癌病例超过 120 万,年死亡约 110 万人。DTX 在临床上广泛用于非小细胞肺癌的新辅助化疗、术后辅助化疗以及复发转移病例的一线、二线及维持治疗;在小细胞肺癌中,DTX 亦可作为三线治疗应用。本研究关于 DTX-LP 在兔体内的组织分布的结果,提示有必要对该制剂在肺癌领域的应用进行深入研究,以期开发出一种针对肺癌的高效低毒的新型 DTX 制剂。

参考文献:

[1] Fulton B, Spencer C M. Docetaxel[J]. Drugs,1996, 51(6): 1075 - 1092. DOI: 10.2165/00003495-199651060-00011

[2] 郭晨煜, 孙永旭, 祝伟伟, 等. 多西他赛不良反应及处理对策研究进展[J]. 中国药房, 2013, 24(48): 4598 - 4602. DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.48.33

[3] 余瑜. 注射用肺靶向载药前体脂质体及其使用方法:中国, 200910103135.X[P]. 2009-07-08

[4] Zhao L, Wei Y M, Li W, *et al*. Solid dispersion and effervescent techniques used to prepare docetaxel liposome for lung-targeted delivery system: *in vitro* and *vivo* evaluation [J]. J Drug Target, 2011, 11(3): 171 - 178. DOI: 10.3109/10611861003801859

[5] 郝玉美, 贺欣, 周晓靓, 等. 99mTC 标记 T7 肽及其在裸鼠非小细胞肺癌模型体内的生物分布研究[J]. 中国肺癌杂志, 2014, 17(3): 189 - 196. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2014.03.02

[6] 张长英, 成文彩, 王央贡, 等. 99m 锝标记紫杉醇脂质体在移植荷瘤鼠体内分布的研究[J]. 同济医科大学学报, 2000, 29(3): 253 - 255.

[7] Gupta P K, Hung C T. Quantitative evaluation of targeted drug delivery systems[J]. Int J Pharm, 1989, 56: 217 - 226. DOI: 10.1016/0378-5173(89)90018-5

[8] Zhang X, Sun P, Bi R, *et al*. Targeted delivery of levofloxacin-liposomes for the treatment of pulmonary inflammation [J]. J Drug Target, 2009, 17(5): 399 - 407. DOI: 10.1080/10611860902795407

[9] Cheng J, Wen N, Xiong F, *et al*. Characterization, lung targeting profile and therapeutic efficiency of dipyridamole liposomes[J]. J Drug Target, 2006, 14(10): 717 - 724. DOI: 10.1080/10611860600916586

[10] 刘伯里, 贾红梅. 锝药物化学及其应用[M]. 北京: 北京师范大学出版社, 2006: 56 - 83.

[11] 王荣福. 核医学[M]. 2 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2009: 6 - 13.

[12] Eldem T, Speiser P, Hincal A. Optimization of spray-dried and congealed lipid micropellets and characterization of their surface morphology by scanning electron microscopy[J]. Pharm Res, 1991, 8(1): 47 - 54. DOI: 10.1023/A:1015874121860

[13] Wei Y, Xue Z, Ye Y, *et al*. Paclitaxel targeting to lungs by way of liposomes prepared by the effervescent dispersion technique[J]. Arch Pharm Res, 2014, 37(6): 728 - 737. DOI: 10.1007/s12272-013-0181-8

[14] Zhao L, Ye Y, Li J, *et al*. Preparation and the in vivo evaluation of paclitaxel liposomes for lung targeting delivery in dogs[J]. J Pharm Pharmacol, 2011, 63(1): 80 - 86. DOI: 10.1111/j.2042-7158.2010.01184.x

(**收稿**:2016-05-01;**修回**:2016-07-21)

(编辑 张 维)