



刺激响应脂质体及其在控制释药中的应用

安学勤*

华东理工大学化学与分子工程学院, 上海 200237

*通讯作者, E-mail: anxueqin@ecust.edu.cn

收稿日期: 2014-09-17; 接受日期: 2014-10-08; 网络版发表日期: 2015-02-10

doi: 10.1360/N032014-00252

摘要 刺激响应型纳米药物递送系统是一种功能性纳米给药系统. 刺激响应脂质体不仅提供定位化学治疗, 而且还具有控制释放药物的潜能, 因此对于实施控制治疗肿瘤具有重要意义. 当脂质体在特殊环境(包括热、光、磁和 pH 等)刺激下, 可通过载体微观结构发生变化释放药物. 刺激响应脂质体的优势是可减少或避免药物过早释放, 提高靶向部位的释药效率. 本文介绍了刺激响应脂质体的结构、特性和功能, 分别综述了热、光、磁、pH 刺激响应和 pH-温度双刺激响应脂质体的特性, 并讨论了刺激释药的机制.

关键词

刺激响应
脂质体
控制释放
药物载体

1 引言

恶性肿瘤已成为严重威胁人类健康的“三大杀手”之一, 位居西方发达国家成年人死因第二位, 发展中国家成年人死因第一位, 在大多数情况下被医学工作者视为顽疾, 治愈率非常低, 一直以来都是国内外医药工作者研究的热点之一. 目前主要的治疗方法包括外科手术、化学治疗(化疗)、免疫治疗和放射治疗等^[1]. 由于肿瘤定位、浸润转移等因素的影响, 化疗往往应用较多, 但因为用于化疗的药物在杀死肿瘤细胞的同时也严重伤害正常细胞, 缺乏对病理部位的亲和性, 药物进入人体后会在全身分布, 因而, 为了在肿瘤部位产生较高的局部浓度就需要加大化疗药物的用量, 这就直接引发了在血液中高浓度的化疗药物对某些正常组织产生非特异性毒副作用. 这些副作用不但使病人在化疗过程中异常痛苦, 而且高浓度的化疗药物会损害人体的某些正常器官^[2]. 由于化疗存在以上不足, 限制了化疗的临床应用, 因此开发新抗癌药物的同时也致力于进行药物新剂型的研究对于肿瘤治疗具有非常重要的意义.

随着医药技术和纳米技术的迅速发展, 现代药

剂学进入了药物传递系统(drug delivery system, DDS)时代^[3,4]. 药物传递系统的核心是开发新型智能药物载体, 新型智能药物载体指能改变药物进入体内的方式、在体内的分布、控制药物的释放速率, 并将药物运送到靶向器官的体系. 其功能是控制药物在体内的分布, 控制释放和调整药物分子与受体间的相互作用. 药物被载体包载后, 药物的吸收和分布不再由药物本身决定, 而是受载体性质的影响. 近年来, 越来越多研究关注的焦点是运用各种物理化学方法和生物技术开发智能化的药物载体. 这些载体具有将药物输送至靶部位而不引起或降低对正常组织的毒副作用. 在众多可用的胶体给药系统中, 以磷脂为基础的脂质体药物载体吸引人们更多的关注, 因为它们不但具有较高的药物包载能力、良好的生物膜渗透性, 而且在体内输送药物具有被动靶向的特点.

纳米脂质体药物载体是指粒径为 100~500 nm 的一类新型脂质载体, 它们能够包载和保存药物活性, 并能将其输送到作用位点. 脂质体具有传统药物载体不具备的有利条件, 如改善药物的靶向性、药物作用时间延长、疗效增加、毒副反应小等. 理想的脂质体药物载体通过表面修饰具有选择性识别靶细胞的

能力, 在生物介质中稳定, 并具有极好的生物相容性^[5], 被认为是抗癌药物的适宜剂型^[3]. 目前在糖尿病和血管疾病等疾病的试验和临床治疗中也初步取得了较为满意的效果, 应用领域不断拓展^[6,7].

目前的抗癌药物传输系统大多存在对肿瘤组织的选择性较差、疗效低、毒性大的缺点. 为增加抗癌效果, 减少毒副作用, 提出了靶向药物治疗的新概念. 对于固体肿瘤, 使用脂质体作为药物的传输系统将治疗肿瘤的药物有选择性地输送到靶部位或靶器官, 这样可以增加靶部位的药物浓度, 显著提高治疗肿瘤的疗效, 降低药物的副作用. 与非针对性的常规给药系统相比, 刺激响应脂质体给药系统的发展大大促进了抗癌药物和癌症基因疗法的治疗效果, 在靶向治疗中具有重要的应用前景. 虽然多功能脂质体提供了众多的优势, 其复杂性使得其重现性和毒性仍然是目前面临的重要挑战. 深入了解刺激响应脂质体的结构、性质和功能, 对于进一步拓展刺激响应脂质体药物载体的基础研究和应用研究具有重要意义.

2 刺激响应控制释放药物脂质体

2.1 脂质体

20 世纪 60 年代, 英国科学家 Bangham 将磷脂分散在水溶液中进行电子显微镜观察时发现并命名了脂质体. 1971 年, 英国科学家 Rymen 制成这种具有类似于生物膜结构的闭合球形囊泡. 脂质体作为药物载体具有以下特点: (1) 在脂质体相变温度时, 双分子膜的通透性发生改变; (2) 脂质体药物载体进入人体后, 增加药物的生物相容性, 同时降低其毒副作用; (3) 脂质体的靶向性主要有物理靶向、天然靶向、配体专一靶向和隔室靶向; (4) 脂质体通过包裹药物实现药物的缓慢释放, 有效延长药物在体内的半衰期, 从而使药物在靶部位维持有效浓度的时间增长; (5) 药物被脂质体包封后, 磷脂双分子层对其起到保护作用.

脂质体纳米药物递送系统具有靶向、缓控释、穿透性强等优势, 但也存在不足. 例如, 纳米脂质体进入体循环后, 可能在到达靶部位前释放药物, 或在靶部位不能及时释放药物, 使非靶部位血药浓度过高, 失去靶向意义. 刺激响应型纳米脂质体能够克服脂

质体存在的上述不足. “刺激响应”也经常被称为“环境响应”, 其智能行为主要体现在其可以根据外界刺激信号产生各种特殊的宏观行为^[8]. 根据刺激信号的不同, 刺激响应型纳米粒子可分为温度^[9-12]、光^[13,14]、磁场^[15-17]、pH^[18,19]、电流^[20]等类型. 这些信号可以从分子水平上改变双分子膜中分子的相互作用, 从而调控药物的释放. 刺激响应脂质体通过血液到达靶部位后, 基于体内或体外特定的物理(如光、声和热)、化学(如氧化还原)和生物(如酶、核酸和生物分子)刺激, 载体或修饰分子(配体)的成分结构或构型发生变化, 释放装载的药物或显露配体分子(图 1), 实现药物在靶部位的释放. 刺激响应型纳米给药系统可减少药物过早释放, 而在靶部位通过刺激触发释放药物, 提高药物治疗靶向效率, 降低药物不良反应. 探讨脂质体药物载体的控制释放和释药机理是目前面临的至关重要和具有挑战性的难题^[21,22].

2.2 温度刺激响应脂质体

温度敏感型脂质体由具有特定低临界温度的磷脂组成. 当环境温度低于脂质体的低临界溶液温度(LCST)时, 磷脂双分子层呈致密排列的胶晶态(gel), 流动性和通透性均较小, 内容物很难透过脂质体膜扩散出来. 当脂质体受热温度升到低临界温度以上时, 组成脂质体膜的磷脂分子运动加强, 如旋转、移动、翻转、摆动等, 磷脂双分子层由原本致密排

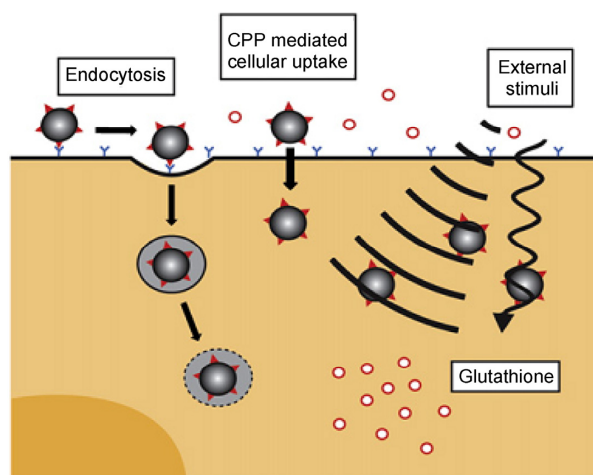


图 1 癌细胞的内部(谷胱甘肽)和外部刺激(如磁场、超声、光、辐射)用于成像、药物释放和治疗的原理概述. 通过内吞作用和细胞透膜肽(CPPs)细胞吞噬作用, 可以实现有针对性的细胞吸收^[6]

列胶晶态转变为疏松混乱的液晶态. 此时, 相邻的磷脂分子之间距离增加, 膜的厚度减小(图 2). 脂质体膜的流动性和通透性大大增加, 短时间内释放内容物到受热靶部位(图 3), 增加了药物在局部加热靶部位的分布.

温度刺激响应脂质体是一种引人关注的药物载体, 因为它们的非入侵特性适合于生物应用^[23]. 热敏脂质体治疗肿瘤的机制显示于图 4: 脂质体药物可以从肿瘤血管壁的空洞渗出(A); 当局部受热, 增加肿瘤血管壁孔径的尺寸, 由此增加脂质体药物的渗出速度(B); 温敏脂质体局部受热后释放药物至肿瘤脉管系统(C)和肿瘤细胞间质(D). 轻微高热(HT)长期以来一直作为治疗肿瘤(放疗和化疗)的一种辅助方法. 图 5 显示不同温度条件下药物的释放率. 最近的发现表明, 热敏脂质体(TSL)在轻微高热条件下可以在血管内迅速释放药物. 因此, 利用脂质体 LCST 释放药物的原理, 在未加热的器官中药物浓度比较低, 对正常细胞产生的杀伤作用很小, 使化疗药物所致的恶心、呕吐等副作用明显降低, 减轻了病人的痛苦, 增加了用药的顺应性; 而当机体靶器官局部温度升高至高于 LCST 时, 就可以引起脂质体迅速释放内含药物, 发挥药效.

肿瘤热疗是将肿瘤部位加热到稍高于体温(通常 41~43℃), 利用肿瘤细胞对热的敏感性抑制或杀死肿瘤细胞, 它和化疗有协同增效作用. 可以设想, 把携带化疗药物的热敏脂质体和肿瘤热疗结合起来, 治

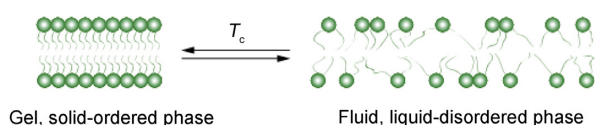


图 2 热敏脂质体双分子层的相变^[7]

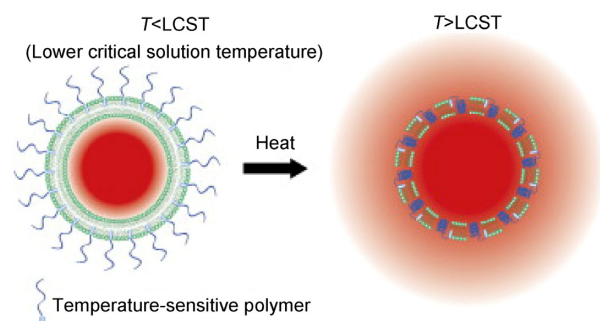


图 3 温度刺激响应脂质体在相变温度条件下释放药物^[7]

疗效果会显著增强. 应用卵磷脂酰胆碱、胆固醇和乙醇制备的热敏脂质体, 其相变温度为 42.7℃^[24]. 实验证明, 应用该脂质体携带氮芥, 结合肿瘤局部加热可大大提高递送到肿瘤的药量. 应用温度敏感脂质体携带顺铂结合大鼠脑瘤局部加热(41℃, 30 min), 可显著增加药物在脑肿瘤部位的聚集^[25]. 可见, 热敏脂质体的热靶向效果很明显. 将热激发控制用于肿瘤细胞, 温度刺激响应释放药物的功能的研究结果见图 6. 图 6 中的紫色和红色柱体分别表示 37℃ (孵化过程: 37℃, 24 h)和 40℃ (孵化过程: 40℃, 30 min 和 37℃, 23 h 30 min)环境中的药物释放^[26]. 研究结果表明, 热刺激控释药细胞凋亡率是传统给药方式释药的 1.2 倍(24 h)和 1.4 倍(48 h).

热刺激响应脂质体也存在着局限性: (1) 热敏脂

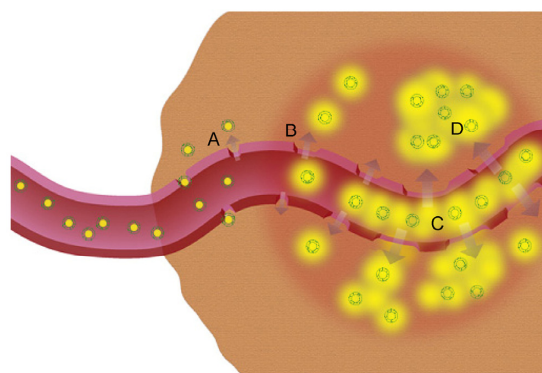


图 4 热敏脂质体治疗肿瘤的机制. 脂质体药物(绿色表示脂质壳, 黄色表示药物)可以从肿瘤血管壁的空洞渗出(A); 当局部受热, 增加肿瘤血管壁孔径的尺寸, 由此增加脂质体药物的渗出速度(B); 温敏脂质体局部受热后释放药物至肿瘤脉管系统(C)和肿瘤细胞间质(D)^[7]

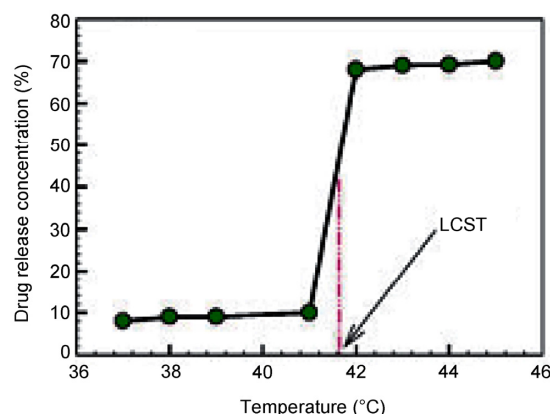


图 5 脂质体的低临界溶液温度(LCST)与温控释药^[23]

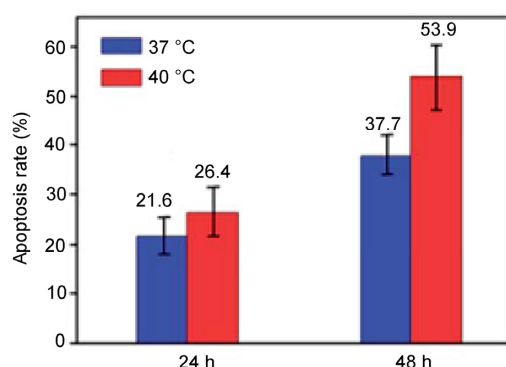


图 6 温度敏感脂质体在肿瘤细胞(Bcap-37)中的温控释药^[26]

质体中的药物释放与粒径、膜材及药物等有关,大单层脂质体(LUV)、小单层脂质体(SUV)及多层脂质体(MLV)亦具有不同的相变温度;(2) 温度可以调节热敏脂质体的释药情况,但其靶向性较弱,难以避免单核巨噬细胞的吞噬;(3) 局部高温虽可直接杀伤肿瘤细胞,但加热时间过长(1 h)也可造成正常组织损伤。

2.3 光刺激响应脂质体

由于热刺激响应脂质体在控制释放方面存在一些局限性,近年研究者提出光刺激响应脂质体。光刺激脂质体也称为光敏脂质体(photosensitive liposome)。光敏脂质体指在脂质体中加入某些光敏性物质,包封于脂质体内部或链接在外部,在外界各种光照条件下,使脂质体内部的光敏物质发生反应,从而改变光敏脂质体的某些性质和结构,达到释药的目的^[27]。在外界光源一定时间的照射下,脂质体内部的光敏物质发生不同反应使脂质体的结构发生改变,从而从脂质体上释放药物。光由于其具有独有的清洁、可远程控制等优点被认为是最理想的控制手段之一,然而利用光作为刺激信号调控纳米粒子行为的工作目前处于起始开发阶段。在光照条件下,以上基团会发生结构、极性等变化并进一步引起整个纳米粒子产生形态变化,从而引起药物的释放。以偶氮苯为例,该分子有顺式、反式 2 种异构体,其构象可以通过光照来控制,在可见光照射下偶氮分子为顺式结构,而顺式结构可以在紫外光照射下转变为反式结构。理想的光敏脂质体对于光敏物质应具备以下几个要求:(1) 包封在脂质体内部的光敏物质仍然具有较好的光感应性,应该对外界光源照射表现比较敏感;(2) 光敏物质颗粒足够小,并且比较稳定,可以包封进脂

质体内部水相或磷脂双分子层中,并能长时间与脂质体共存而不发生变化;(3) 光敏物质不能对其加入的脂质体稳定性和包封率等性质有太大的影响。

另外,将热敏脂质体光敏化也是近期研究的热点,其原理是在热敏磷脂膜材料组成的脂质体中加入具有一定光敏性质的添加剂,在外界光照之下,其内部的光敏物质与磷脂等膜结构发生某些作用,脂质体间或者膜与囊泡物质间发生融合作用,导致药物释放。即将原来热敏脂质体的热敏刺激响应变为光刺激响应。利用大功率激光破坏脂质体的双分子层结构,导致脂质体稳定性下降,释放药物^[28]。

纳米金(AuNPs)能强烈吸收光能,并将吸收的光能在非常短的时间(皮秒)内转换为热量^[29-33]。将纳米金包封于脂质体中,在一定光照条件下,纳米金吸收光线能量并释放出热量^[34],并将此能量传给脂质体,从而使脂质体膜的性质和结构发生某些变化,导致其大量释放药物。纳米金光敏脂质体分为 3 类(图 7):(1) 经过亲水性修饰的纳米金进入脂质体的内部水相,由于脂质体内部的水相被纳米金填充,这种脂质体一般用于包封亲脂性药物;(2) 经过亲脂性修饰的纳米金颗粒进入脂质体中磷脂双分子层中^[35-37],由脂质体释放药物,一般是由于磷脂双分子结构和性质发生改变从而使药物流向脂质体外。包封在磷脂双分子层中的纳米金不仅能够直接受光照释放能量对磷脂双分子层起作用,并且对外界光照条件反应的灵敏度比包封在最内部的纳米金高。实验已经证明,磷脂双分子层中的纳米金比内部水相纳米金对药物的释放能力高,但由于磷脂双分子层的内部体积有限,要求制备的纳米金颗粒足够小;(3) 经过各种大分子修饰的纳米金连接在脂质体的外部表面,这种脂质体由于纳米金外部的特殊性,不仅可以包封亲脂性药物,还可以包裹亲水性药物。但是,由于纳

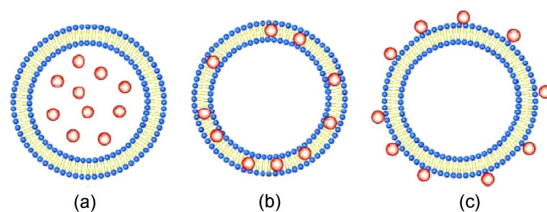


图 7 不同种类的纳米金脂质体。(a) 含有亲水性光敏剂的光敏脂质体;(b) 含有亲脂性光敏剂的光敏脂质体;(c) 含有大分子光敏剂的光敏脂质体

米金连接在外部表面, 受外部光照反应效果的影响, 脂质体内部药物释放的能力比较低. 在这3种纳米金脂质体中, 纳米金颗粒进入脂质体中磷脂双分子层中(图 7(b))效果最好, 因为纳米金的光热转换在双分子层中进行, 直接导致脂质体发生相变, 释放药物^[22,38,39]. 研究表明, 纳米金的添加量越多, 该脂质体的光刺激响应越灵敏^[38].

采用大功率 UV 光长时间照射, 破坏脂质体稳定性, 导致释放药物也是一种光刺激响应脂质体^[40]. 但应该注意, 无论是大功率激光刺激还是 UV 光的长时间照射, 通过可能破坏脂质体而释放药物, 无法实现真正意义上的控制释放药物.

2.4 磁刺激响应脂质体

作为脂质体家族中的一员, 磁性脂质体不但具有应用于药物载体领域的潜能, 而且可以通过磁刺激控制释放药物. 研究表明, 当一个特定配体偶合于磁性脂质体表面时, 该脂质体能将药物精确运送到靶向部位从而减少对邻近健康组织的毒害^[41].

由于超顺磁纳米颗粒内部热运动能与各向异性能大致相当, 在热运动能的作用下, 磁化方向不再固定在某一易磁化方向, 易磁化方向呈无规则变化, 结果导致超顺磁性物质在常态下无磁性, 磁性脂质体呈现均一相. 当对其施加外加磁场时, 超顺磁纳米颗粒内部原本无序的磁畴定向排列, 使原本无磁性的物质产生磁性. 因此最佳的磁性脂质体应该具有超顺磁性. 在施加磁场时, 磁性脂质体磁性颗粒的磁热效应或扰动效应致使脂质体发生释放^[42,43]. 由于磁性颗粒具备超顺磁性, 当外加磁场关闭后, 纳米颗粒的磁性瞬间消失, 扰动停止, 磷脂膜温度冷却至相变温度以下, 此时脂质体重新回到结构较为紧密的胶晶态, 因此脂质体不再释放内含物. 脂质体随磁场往复的释放和停止行为表明, 交变磁场作用并没有破坏脂质体的结构. 磁致热导致的局部相变及磁场作用下磁性颗粒扰动致使膜局部结构松散是发生内含物释放的主要原因. 实验证明, 磁性脂质体的磁控释放是一个可逆的过程, 存在潜在应用价值. 图 8 显示磁性脂质体在磁场作用下的控制释放. 脂质体在交变电磁场“on”的条件下释放药物, 而脂质体在交变电磁场“off”的条件下停止释放药物^[44].

就药物载体对肿瘤组织的靶向性而言, 磁性脂

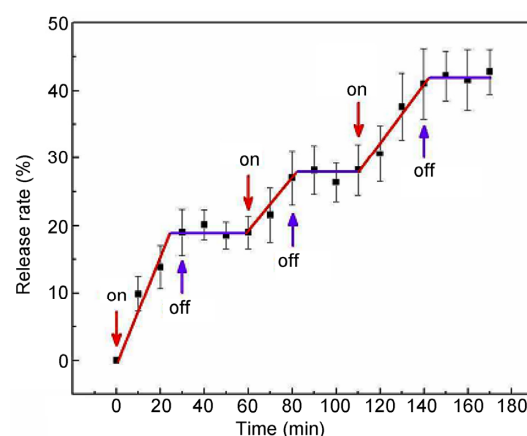


图 8 交变电磁场控制的磁性脂质体释放曲线^[44]

质体表现出明显优势. 在磁性脂质体包载药物到达靶部位后, 可通过使用合适的手段促发药物释放, 例如, 当磁性脂质体具有温敏性时, 可提高局部温度使磷脂膜发生相变, 引发药物释放^[44-46]. 研究结果表明, 当包载药物的磁性脂质体通过静脉注射到达人体后, 在外加磁场的作用下, 磁性纳米颗粒能精确地将磁性脂质体引导至体内的肿瘤部位^[44-48]. 将磁流体注入大鼠乳腺癌移植肿瘤内, 然后用交变磁场局部照射的研究结果表明, 磁性微粒吸收能量后升温至 47℃, 结果肿瘤得到有效控制^[49]. 肿瘤细胞吸收纳米磁性微粒的能力是正常细胞的 8~400 倍^[49]. 对比磁性药物载体阿霉素白蛋白纳米颗粒在肝正常细胞和大鼠移植性肝癌细胞中的效果, 以及研究磁性纳米颗粒的靶向性和体内分布情况表明, 磁性阿霉素白蛋白纳米颗粒具有很高的磁靶向性, 在癌细胞中有很明显的富集, 并对移植性肿瘤有较好的疗效^[50]. 将脂溶性抗癌药物多西紫杉醇包载于经典磁性脂质体中, 发现通过这种给药方式, 多西紫杉醇在体内对乳腺癌的治疗效果更为显著. 因此推测, 磁性脂质体中的磁性纳米颗粒发挥了稳定配方的作用, 避免药物突释带来的不良影响^[51]. 为了提高脂质体在生物体中的稳定性, 研究人员在脂质体表面包覆一层聚乙二醇(PEG)链以延长其血液循环时间, 但这种修饰会妨碍深层组织的渗透^[52,53].

2.5 pH 刺激响应脂质体

pH 刺激响应脂质体是一种具有细胞内靶向和控制药物释放的功能性脂质体. 脂质体在低 pH 时, 羧

基的质子化使得脂质体从“液晶”态转变为六角晶相, 这就是 pH 相变, 这时膜的流动性增强, 药物释放出来. 人体正常生理 pH 在 7.2^[54] 左右, 但在炎症或感染区域, 某些肿瘤组织或局部缺血时会出现异常酸化现象, 使得 pH 低于人体的正常生理 pH, 一般在 7.2~6.5^[55]. 由于肿瘤细胞的 pH 比周围正常组织低, 故 pH 敏感脂质体到达肿瘤部位时, 脂质膜的流动性增大, 药物从脂质体中较快地释放; 而在正常组织中的脂质体的双分子膜可保持较为完整, 药物不释放或缓慢释放, 从而药物更多地浓集于肿瘤部位, 提高药物疗效并降低周围正常组织的毒副作用. 因此, 这种 pH 敏感脂质体可以降低周围正常细胞的毒副作用, 提高药效^[56].

早期人们研究最多的是内脂型脂质体, 最具代表性的是由二油酰磷脂酰乙醇胺(DOPE)和单甾烯基半琥珀酸(CHEMS)组成的 pH 敏感脂质体, 这种脂质体可以在中性 pH 条件下传递药物, 但是由于它的不稳定性使其在人体中的循环时间较短. 利用敏感性共聚物修饰脂质体表面已经备受关注^[57]. 设计合成的具有特殊结构和物理化学性质的功能性敏感共聚物在受到环境的变化或刺激时, 其结构和物理化学性质也会发生变化. 将这些敏感共聚物修饰到脂质体上将赋予脂质体对特殊环境的敏感性. 敏感性的聚合物脂质体比其他脂质体的稳定性好, 能够延长药物在体内的循环时间.

为了解决 DOPE 脂质体的不稳定性, 聚乙二醇(PEG)^[58]、油酸(OA1c)等也被用于修饰该脂质体^[59]. 然而, 研究发现, 由于空间稳定性, 阻碍了 PEG 等在脂质体上的聚集或使脂质体膜表面的脱水, 降低了脂质体的融合和内容物的释放^[60,61]. 研究者将注意力转移到了聚合物修饰的 pH 敏感脂质体上. 聚合物修饰的 pH 敏感脂质体比内脂型脂质体具有更高的稳定性和更长的体内循环时间^[62,63]. 将不同单体配比的 pH 敏感嵌段共聚物 P(NIPAM-co-MAA-co-ODA), 锚接于脂质体的膜层中(图 9), 并通过改变环境 pH 实现控制释放药物^[64]. 这种具有 pH 响应的脂质体可以通过改变嵌段共聚物的单体配比, 实现不同 pH 响应范围的控制释放.

肝细胞靶向的半乳糖 pH 敏感脂质体的研究表明, 该脂质体对肝细胞有很好的靶向性、pH 敏感性、低毒性及高转染率^[65]. 王弘等^[66]为了提高反义寡核苷

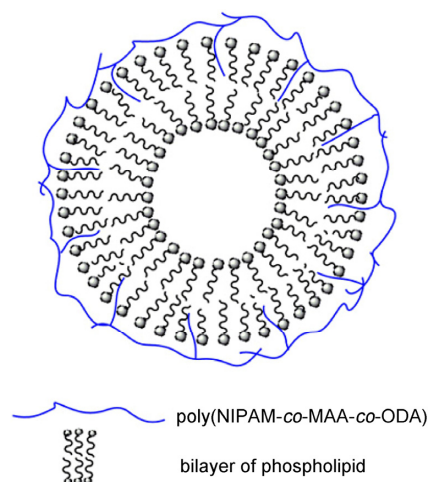


图 9 pH 敏感嵌段共聚物-脂质体结构示意图^[64]

酸的稳定性、生物利用率和避免在溶酶体中降解, 制备了反义寡核苷酸 pH 敏前体脂质体, 得出了最佳制备方法和体外释药规律. pH 敏感脂质体已经被用于细胞内含有核苷酸大分子(DNA、反低聚核苷酸、蛋白质和抗生素等)的传递^[67].

2.6 温度-pH 刺激响应脂质体

研究发现, 单一敏感的脂质体自身存在缺点. 为了克服单一敏感脂质体的缺点, 多敏感性脂质体的研究成为必然趋势. 采用具有温度和 pH 敏感功能的共聚物修饰脂质体表面, 在提高脂质体稳定性的同时, 使脂质体兼具温度和 pH 敏感的功能. 该脂质体可以通过调控环境温度或者 pH 来控制脂质体药物的释放. 这就为脂质体的稳定性以及药物的释放提供了更多的手段. 用于制备 pH 及温度敏感的双敏脂质体聚合物一般都具有双亲结构, 共聚物的疏水部分可以帮助共聚物接枝到脂质体表面上, 使脂质体结构重新排列并在低 pH 下释放内含物, 并增强对水溶液药物的承载量^[68,69]. 图 10 显示了温度-pH 敏感脂质体在不同 pH 和温度条件下的药物释放情况^[64]. 研究表明, 这种双敏感脂质体通过相变实现药物的控制释放, 可通过合成不同比例温度和 pH 敏感嵌段来控制^[64]. 目前文献对 pH-温度敏感双敏脂质体的相变以及影响相变因素的讨论并不多. 脂质体相变不仅为提高脂质体的稳定性、靶向性、包封药物效率和释放性提供了理论依据, 而且为聚合物脂质体在临床上

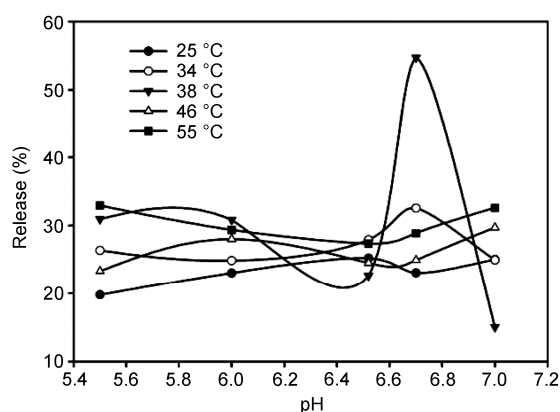


图10 温度-pH敏感脂质体在不同pH和温度条件下的药物释放^[64]

的应用提供了可行性依据。

3 结论

刺激响应脂质体是一种生物相容性好的智能药物载体, 对开发大分子药物及人工基因片段的细胞内投递提供了手段, 脂质体研究进展将为医药方面的进步做出贡献。然而, 刺激响应脂质体尚有很多问题需要解决, 如提高刺激响应的灵敏性、靶部位药物浓度的控制、靶部位控制释放的临床应用等。随着科学技术的发展, 脂质体生产工艺研究的深入, 临床医学的研究拓展, 相信这些问题会得到不断完善, 最终使其成为临床治疗中的一种有效手段。

致谢 本工作得到国家自然科学基金(21073063, 21273073, 21473055)资助, 特此致谢。

参考文献

- Lubbe AS, Alexion C, Bergemann C. Clinical application of magnetic drug targeting. *J Surg Res*, 2001, 95: 200–206
- Szakacs G, Paterson JK, Ludwig JA, Booth-Gentle C, Gottesman MM. Targeting multidrug resistance in cancer. *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 5: 219–234
- Torchilin VP. Drug targeting. *Eur J Pharm Sci*, 2000, 11: 81–91
- Singh MR, Pradhan K, Singh D. Lipid matrix systems with emphasis on lipid microspheres: potent carriers for transcutaneous delivery of bioactives. *Curr Drug Deliv*, 2012, 9: 243–254
- Torchilin VP. Structure and design of polymeric surfactant-based drug delivery systems. *J Control Release*, 2001, 73: 137–172
- Lehner R, Wang XY, Wolf M, Hunziker P. Designing switchable nanosystems for medical application. *J Control Release*, 2012, 161: 307–316
- Ta T, Porter TM. Thermosensitive liposomes for localized delivery and triggered release of chemotherapy. *J Control Release*, 2013, 169: 112–125
- Kostarelos K. Liposome-nanoparticle hybrids for multimodal diagnostic and therapeutic applications. *Nanomedicine*, 2007, 2: 85–98
- Andresen TL, Jensen SS, Jørgensen K. Advanced strategies in liposomal cancer therapy: problems and prospects of active and tumor specific drug release. *Prog Lipid Res*, 2005, 44: 68–97
- Kono K, Hayashi H, Takagishi T. Temperature-sensitive liposomes: lipo-somesbearing poly(*N*-isopropylacrylamide). *J Control Release*, 1994, 30: 69–75
- Kim JC, Kim JD. Release property of temperature-sensitive liposome containing poly(*N*-isopropylacrylamide). *Colloids Surf B*, 2002, 24: 45–52
- Paoli EE, Kruse DE, Seo JW, Zhang H, Kheirloom A, Watson KD, Chiu P, Stahlberg H, Ferrara KW. An optical and micro PET assessment of thermally-sensitive liposome biodistribution in the Met-1 tumor model: importance of formulation. *J Control Release*, 2010, 143: 13–22
- Kono K, Yoshino K, Takagishi T. Effect of poly(ethylene glycol) grafts on temperature sensitivity of thermosensitive polymer-modified liposomes. *J Control Release*, 2002, 80: 321–332
- Wardak A, Brodowski R, Krupa Z, Gruszecki WI. Effect of light-harvesting complex II on transport across model lipid membranes. *J Photochem Photobiol B*, 2000, 56: 12–18
- Christina RM, Paula JC, David FO. Visible light-induced destabilization of endocytosed liposomes. *FEBS Lett*, 2000, 467: 52–56
- Viroonchatapan E, Sato H, Ueno M, Adachi I, Tazawa K, Horikoshi I. Magnetic targeting of thermo sensitive magneto liposomes to mouse livers in an *in situ* on-line perfusion system. *Life Sci*, 1996, 58: 2251–2261
- Dandamudi S, Campbell RB. Development and characterization of magnetic cationic liposomes for targeting tumor microvasculature.

Biochim Biophys Acta, 2007, 1768: 427–438

- 18 Nakao R, Matuo Y, Mishima F, Taguchi T, Maenosono S, Nishijima S. Development of magnetic separation system of magnetoliposomes. *Phys C*, 2009, 469: 1840–1844
- 19 Kono K, Zenitani KI, Takagishi T. Novel pH-sensitive liposomes: liposomes bearing a poly(ethylene glycol) derivative with carboxyl groups. *Biochim Biophys Acta*, 1994, 1193: 1–9
- 20 Cho EC, Lim HJ, Kim HJ, Son ED, Choi HJ, Park JH, Kim JW, Kim J. Role of pH-sensitive polymer-liposome complex in enhancing cellular uptake of biologically active drugs. *Mater Sci Eng C*, 2009, 29: 774–778
- 21 Yan XJ, An XQ. Thermal and photic stimuli-responsive polydiacetylene liposomes with reversible fluorescence. *Nanoscale*, 2013, 5: 6280–6283
- 22 Asgharian N, Schelly ZA. Electric field-induced transient birefringence and light scattering of synthetic liposomes. *Biochim Biophys Acta*, 1999, 1418: 295–306
- 23 An XQ, Zhang F, Zhu YY, Shen WG. Photoinduced drug release from thermosensitive AuNPs-liposome using a AuNPs-switch. *Chem Commun*, 2010, 46: 7202–7204
- 24 Chelvi TP, Ralhan R. Hyperthermia potentiates antitumor effect of thermosensitive liposome encapsulated mephalan and radiation in murine melanoma. *Tumour Biol*, 1997, 18: 250–260
- 25 Kakinuma K, Tanaka R, Takahashi H. Drug delivery to the brain using thermosensitive liposome and local hyperthermia. *Int J Hyperthermia*, 1996, 12: 157–165
- 26 Yan XJ, An XQ. Multifunctional polydiacetylene-liposome with controlled release and fluorescence tracing. *RSC Advances*, 2014, 4: 18604–18607
- 27 Guohui W, Alexander M, Htet A. Remotely triggered liposome release by near-infrared light absorption via hollow gold nanoshells. *J Am Chem Soc*, 2008, 130: 8177–8178
- 28 Volodkin DV, Skirtach AG, Möhwald H. Near-IR remote release from assemblies of liposomes and nanoparticles. *Angew Chem Int Ed*, 2009, 48: 1807–1809
- 29 Mueller A, Bondurant B, O'Brien DF. Visible-light stimulated destabilization of PEG-liposomes. *Macromolecules*, 2000, 33: 4799–4804
- 30 Au L, Zheng DS, Zhou F, Li ZY, Li XD, Xia YN. A quantitative study on the photothermal effect of immuno gold nanocages targeted to breast cancer cells. *ACS Nano*, 2008, 2: 1645–1652
- 31 Liu GL, Kim J, Lu Y, Lee LP. Optofluidic control using photothermal nanoparticles. *Nat Mater*, 2006, 5: 27–32
- 32 Yavuz MS, Cheng YY, Chen JY, Cobley CM, Zhang Q, Rycenga M, Xie JW, Kim CK, Song H, Schwartz AG, Wang LHV, Xia YN. Gold nanocages covered by smart polymers for controlled release with near-infrared light. *Nat Mater*, 2009, 8: 935–939
- 33 Chen HJ, Shao L, Ming TA, Sun ZH, Zhao CM, Yang BC, Wang JF. Understanding the photothermal conversion efficiency of gold nanocrystals. *Small*, 2010, 6: 2272–2280
- 34 Yasuhiro H, Chie K, Atsushi H. Preparation of poly(ethylene glycol)-modified poly(amido amine) dendrimers encapsulating gold nanoparticles and their heat-generating ability. *Langmuir*, 2007, 23: 5243–5246
- 35 Sung HP, Seong GO, Ji YM. Adding of gold nanoparticles inside the DPPC bilayers of liposome and their effects on membrane fluidities. *Colloids Surf B*, 2006, 48: 112–118
- 36 Tapan K, Saua AS, Urbana SK. Controlling loading and optical properties of gold nanoparticles on liposome membranes. *Colloids Surf A*, 2009, 342: 92–96
- 37 Zhu HF, Tao C, Zheng SP. One step synthesis and phase transition of phospholipid-modified Au particles into toluene. *Colloids Surf A*, 2005, 257–258: 411–414
- 38 An XQ, Zhan F, Zhu YY. Smart photothermal triggered bilayer phase transition in AuNPs liposomes to release drug. *Langmuir*, 2013, 29: 1061–1068
- 39 Li JL, An XQ, Pan ZF, Sun LM. Photoinduced drug release from complexes of liposome and fluorescent silver nanoparticles. *RSC Adv*, 2014, 4: 9476–9479
- 40 Ebrahim S, Peyman GA, Lee PJ. Applications of liposomes in ophthalmology. *Surv Ophthalmol*, 2005, 50: 167–182
- 41 Jain S, Mishra V, Singh P, Dubey PK, Saraf DK, Vyas SP. RGD-anchored magnetic liposomes for monocytes/neutrophils-mediated brain targeting. *Int J Pharm*, 2003, 261: 43–55
- 42 Hoare T, Santamaria J, Goya GF, Irusta S, Lin D, Lau S, Padera R, Langer R, Kohane DS. A magnetically triggered composite membrane for on-demand drug delivery. *Nano Lett*, 2009, 9: 3651–3657
- 43 Jackson DK, Leeb SB, Mitwalli AH, Narvaez P, Fusco D, Lupton Jr EC. Power electronic drives for magnetically triggered gels. *Ind*

- Electron IEEE Trans*, 1997, 44: 217–225
- 44 Qiu D, An XQ. Controllable release from magnetoliposomes by magnetic stimulation and thermal stimulation. *Colloids Surf B*, 2013, 104: 326–329
 - 45 Fortin-Ripoche JP, Martina MS, Gazeau F, Menager C, Wilhelm C, Bacri JC, Lesieur S, Clement O. Magnetic targeting of magnetoliposomes to solid tumors with MR imaging monitoring in mice: feasibility. *Radiology*, 2006, 239: 415–424
 - 46 Wang YH, Song SY, Liu JH. ZnO-functionalized upconverting nanotheranostic agent: multi-modality imaging-guided chemotherapy with on-demand drug release triggered by pH nanotechnology. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 536–540
 - 47 Viroonchatapan E, Sato H, Ueno M, Adachi I, Murata J, Saiki I, Tazawa K, Horikoshi I. Micro dialysis assessment of 5-fluorouracil release from thermosensitive magnetoliposomes induced by an electromagnetic field in tumor-bearing mice. *J Drug Target*, 1998, 5: 379–390
 - 48 Babincova M. Targeted and controlled release of drugs using magneto liposomes. *Ceska Slov Farm*, 1999, 48: 27–29
 - 49 Chen H, Langer R. Magnetically-responsive polymerized liposomes as potential oral delivery vehicles. *Pharm Res*, 1997, 14: 537–540
 - 50 Wasan MBB. Encapsulation of doxorubicin into thermosensitive liposomes via complexation with the transition metal manganese. *J Control Release*, 2005, 104: 271–288
 - 51 Zhang JQ, Zhang ZR, Yang H, Tan QY, Qin SR, Qiu XL. Lyophilized paclitaxel magnetoliposomes as a potential drug delivery system for breast carcinoma via parenteral administration: *in vitro* and *in vivo* studies. *Pharm Res*, 2005, 22: 573–583
 - 52 Mornet S, Vasseur S, Grasset F, Duguet E. Magnetic nanoparticle design for medical diagnosis and therapy. *J Mater Chem*, 2004, 14: 2161–2175
 - 53 Cocquyt J, Soenen SJH, Saveyn P, Meeren PVD, Cuyper MD. Partitioning of propranolol in the phospholipid bilayer coat of anionic magnetoliposomes. *J Phys: Condens Matter*, 2008, 20: 204102–204106
 - 54 Simões S, Moreira NJ, Fonseca C, Düzgünes N, Maria C, Lima PD. On the formulation of pH-sensitive liposomes with long circulation times. *Adv Drug Deliver Rev*, 2004, 56: 947–965
 - 55 戈升荣, 裴元英. pH 敏感型脂质体释药机制研究概况. 中国医药工业杂志, 1998, 29: 564–568
 - 56 冯杨, 马玉坤, 周华晨, 瞿光喜. 新型脂质体的研究与应用. 山东医药, 2004, 44: 59–60
 - 57 Ringsdorf H, Schlarb J, Venzmer J. Molecular architecture and function of polymeric oriented system: models for the study of organization, surface recognition, and dynamics of biomembranes. *Angew Chem Int Ed*, 1988, 27: 113–158
 - 58 Thomas JL, Tirrell DA. Polyelectrolyte-sensitized phospholipid vesicles. *ACC Chem Res*, 1992, 25: 336–342
 - 59 Sudimack JJ, Guo WJ, Tjarks W, Lee RJ. A novel pH-sensitive liposome formulation containing oleyl alcohol. *Biochim Biophys Acta*, 2002, 1564: 31–37
 - 60 Holland JW, Hui C, Cullis PK, Madden TD. Poly(ethylene glycol)-lipid conjugates regulate the calcium-induced fusion of liposomes composed of phosphatidylethanolamine and phosphatidylserine. *Biochemistry*, 1996, 35: 2618–2624
 - 61 Kirpotin D, Hong K, Mullah N, Papahadjopoulos D. Liposomes with detachable polymer coating: destabilization and fusion of dioleoylphosphatidylethanolamine vesicles triggered by cleavage of surface-grafted poly(ethylene glycol). *FEBS Lett*, 1996, 388: 115–118
 - 62 Maeda M, Kumano A, Tirrell DA. H⁺ induced release of contents of phosphatidylcholine vesicles bearing surface-bound polyelectrolyte chains. *J Am Chem Soc*, 1988, 110: 7455–7459
 - 63 Leroux JC, Roux E, Le GDL, Hong K, Drummond DC. N-isopropylacrylamide copolymers for the preparation of pH-sensitive liposomes and polymeric micelles. *J Control Release*, 2001, 72: 71–84
 - 64 Zhou WT, An XQ, Wang JZ, Shen WG, Chen ZY. Characteristics, phase behaviour and control release for copolymer-liposome with both pH and temperature sensitivities. *Colloids Surf A*, 2012, 395: 225–232
 - 65 Wen SY, Wang XH, Lin L, Guan W, Wang SQ. Preparation and property analysis of a hepatocyte targeting pH-sensitive liposome. *World J Gastroenterol*, 2004, 2: 244–249
 - 66 王弘, 王升启. 反义寡核苷酸 pH 敏前体脂质体的制备及性质分析. 生物化学与生物物理进展, 2000, 2: 178–181
 - 67 Hafez MI, Cullis PR. Roles of lipid polymorphism in intracellular delivery. *Adv Drug Deliver Rev*, 2001, 47: 139–148
 - 68 Seki K, Tirrell DA. pH-dependent complexation of poly(acrylic acid) derivatives with phospholipid vesicle membranes. *Macromolecules*, 1984, 17: 1692–1698
 - 69 Chung JC, Gross DJ, Thomas JL, Tirrell DA, Opasahl-Ong LR. pH-sensitive, cation-selective channels formed by a simple synthetic polyelectrolyte in artificial bilayer membranes. *Macromolecules*, 1996, 29: 4636–4641

Stimuli-responsive liposome and drug release

Xueqin An*

College of Chemistry and Molecular Engineering, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China

*Corresponding author (email: anxueqin@ecust.edu.cn)

Abstract: Stimuli-responsive liposomes are a promising class of nanomedicine with the potential to provide site-specific chemotherapy. The liposomes have the potential not only to provide site-specific chemotherapy, but also to trigger drug release. Thus it is greater spatial and temporal control in the therapy. Their structure, configuration and other characteristics can be changed under certain *in vivo* or *in vitro* stimulus, including heat, light, magnetism and pH changes, and finally carried drugs in the liposome can be released. They can reduce or avoid premature drug release before the liposome reach target site and improve drug release efficiency at target sites. The structure, features and functions of the stimulus response liposomes are summarized. The relative thermal, light, magnetism and pH stimuli responsive properties are reviewed, and the mechanism of stimulate release drug are discussed.

Keywords: stimulation response, liposomes, control release drug, drug carrier