

紫杉醇饱和脂肪酸酯脂质体的药效学及组织分布研究

韦武豪¹, 陈新美¹, 陈建明¹, 武鑫^{1,2}

(1 福建中医药大学, 福州 350122; 2 上海维洱实验室, 上海 201712)

[摘要] **目的:** 制备 3 种紫杉醇 (PTX) 饱和和长链脂肪酸酯脂质体, 初步比较 3 种紫杉醇饱和和脂肪酸酯脂质体在抗肿瘤方面的差异, 通过组织分布研究, 探讨造成疗效差异的原因。 **方法:** 采用薄膜分散法制备 3 种紫杉醇脂肪酸酯脂质体, 分别测定粒径、Zeta 电位、包封率以及载药量情况; 构建小鼠乳腺癌模型, 尾静脉分别注射紫杉醇注射液 (Taxol[®])、紫杉醇肉豆蔻酸酯脂质体 (PTX-MA-L)、紫杉醇棕榈酸酯脂质体 (PTX-PA-L) 和紫杉醇硬脂酸酯脂质体 (PTX-SA-L), 考察它们的抗肿瘤效果, 同时通过血常规检测对制剂的安全性进行初步评价。最后, 对 3 种前药脂质体进行体内组织分布实验, 考察前药代谢情况。 **结果:** 成功构建了 3 种紫杉醇饱和和脂肪酸酯脂质体, PTX-MA-L, PTX-PA-L, PTX-SA-L 的粒径分别为 (69.56 ± 1.08) , (72 ± 0.86) , (75 ± 1.02) nm, 聚合物分散性指数 (PDI) 分别为 (0.185 ± 0.009) , (0.165 ± 0.012) , (0.171 ± 0.024) , Zeta 电位分别为 $-(11.26 \pm 1.37)$, $-(12.18 \pm 1.86)$, $-(13.92 \pm 0.59)$ mV, 包封率分别为 $(95 \pm 0.39)\%$, $(97 \pm 0.28)\%$, $(98 \pm 0.19)\%$ 。4T1 乳腺癌移植瘤模型药效评价中, 等剂量下 PTX-PA-L 的药效好于 Taxol, PTX-MA-L 和 PTX-SA-L。血常规检测结果表明, 紫杉醇脂肪酸酯脂质体的血细胞水平明显高于紫杉醇注射液。组织分布实验结果显示, PTX-MA-L 代谢出的 PTX 速率最快, 半衰期短, 消除率快; PTX-PA-L 代谢出的 PTX 随时间缓慢增加, 半衰期在 3 种前药脂质体中最长, AUC 最大, 清除率最慢; PTX-SA-L 代谢出的 PTX 最慢, 在肿瘤中最大血药浓度最小。 **结论:** 饱和脂肪酸修饰的紫杉醇前药脂质体有较好的抗肿瘤疗效, 能减轻传统紫杉醇剂型带来的不良反应。其中 PTX-PA-L 的抗肿瘤效果优于 PTX-MA-L 和 PTX-SA-L, 这与脂肪酸前药在体内的代谢有关。

[关键词] 紫杉醇; 饱和脂肪酸; 前药; 脂质体; 药效; 组织分布; 代谢

[中图分类号] R965 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)07-0728-07

Pharmacodynamics and tissue distribution of paclitaxel saturated fatty acid ester liposomes

WEI Wu-hao¹, CHEN Xin-mei¹, CHEN Jian-ming¹, WU Xin^{1,2}

(1 Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China; 2 Shanghai WeiEr Lab, Shanghai 201712, China)

[Abstract] **Objective:** Three kinds of paclitaxel saturated fatty acid ester liposomes were prepared to preliminarily compare the difference between them in anti-tumor, and to explore the reasons for the difference of efficacy by the study of tissue distribution. **Methods:** Three kinds of paclitaxel fatty acid ester liposomes were prepared by thin film dispersion method, and the particle size, potential, encapsulation efficiency and drug loading were measured, respectively. A mouse model of breast cancer was established, and paclitaxel injection (Taxol), paclitaxel myristate liposome (PTX-MA-L), paclitaxel palmitate liposome (PTX-PA-L) and paclitaxel stearate

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (81772749); 福建中医药大学高层次人才科研启动资金项目 (X2019006-人才); 上海青浦区产学研合作发展资金项目资助 (青产学研 2022-7)

[作者简介] 韦武豪, 男, 硕士研究生, 主要从事纳米给药系统研究。联系电话: (021)31198949, E-mail: Weisty_0324@163.com。

[通讯作者] 武鑫, 男, 高级工程师, 硕士生导师, 主要从事纳米靶向给药系统及缓控释给药系统研究。联系电话: (021)31198947, E-mail: wuxin007@126.com。

liposome (PTX-SA-L) were injected via the tail vein, respectively. The anti-tumor effects of the two preparations were investigated, and the safety of the preparations was evaluated by routine blood tests. Finally, the prodrug metabolism for three prodrug liposomes was evaluated by *in vivo* tissue distribution. **Results:** Three taxol saturated fatty acid ester liposomes were successfully constructed. The particle sizes of PTX-MA-L, PTX-PA-L and PTX-SA-L are (69.56 ± 1.08) , (72 ± 0.86) and (75 ± 1.02) nm; Polymer dispersity index (PDI) are (0.185 ± 0.009) , (0.165 ± 0.012) , (0.171 ± 0.024) ; Zeta potentials are $-(11.26 \pm 1.37)$, $-(12.18 \pm 1.86)$, $-(13.92 \pm 0.59)$ mV, respectively. Encapsulation rates are $(95 \pm 0.39)\%$, $(97 \pm 0.28)\%$ and $(98 \pm 0.19)\%$, respectively. In pharmacodynamic evaluation in 4T1 breast cancer transplanted tumor model, the pharmacodynamic of PTX-PA-L at equal dose was stronger than that of taxol, PTX-MA-L and PTX-SA-L. The results of routine blood test showed that the blood cell level of paclitaxel fatty acid ester liposome was significantly higher than that of paclitaxel injection. The tissue distribution results showed that PTX-MA-L was metabolized to PTX at a fast rate, short half-life and fast elimination rate. PTX metabolized from PTX-PA-L increases slowly with time. Its half-life is the longest among the three prodrug liposomes, the area under the drug-time curve is the largest, and the clearance rate is the lowest. PTX-SA-L was metabolized to PTX the most slowly, and the maximum plasma concentration was the lowest in tumors. **Conclusion:** The paclitaxel prodrug liposome modified with saturated fatty acid has better tumor treatment effect and alleviates the toxic and side effects caused by traditional paclitaxel dosage forms. Among them, the antitumor effect of PTX-PA-L is better than that of PTX-MA-L and PTX-SA-L, which may be related to the metabolism of fatty acid prodrugs *in vivo*.

[**Key words**] paclitaxel; saturated fatty acids; prodrugs; liposomes; pharmacodynamics; tissue distribution; metabolism

紫杉醇 (paclitaxel, PTX) 是一种从红豆杉树皮中提取出的二萜类化合物, 在抗肿瘤方面具有广谱、高效的特点。但紫杉醇几乎不溶于水, 口服生物利用度差, 不良反应大, 导致其临床应用受限^[1]。临床常用的紫杉醇注射液 (Taxol[®]) 采用聚氧乙烯蓖麻油作为溶媒, 有很强的刺激性和毒性, 患者在使用前需服用抗组胺药防止其带来的严重过敏反应, 同时该制剂还存在半衰期短、靶向性差和易产生耐药性等缺陷^[2]。目前, 针对紫杉醇的结构修饰以及制剂改进是学术研究与药企研发的热点所在^[3]。研究表明, 脂肪酸可当作生物前体和能量来源被肿瘤细胞吸收, 脂肪酸修饰的前药表现出良好的生物相容性和先天性肿瘤靶向作用^[4-5]。在紫杉醇前药设计方面, 紫杉醇二十二碳六烯酸酯注射液 (Taxoprexin[®]) 已处于 III 期临床试验阶段, 与母药紫杉醇相比, 紫杉醇二十二碳六烯酸酯可以增加药物在肿瘤组织的蓄积^[6]。脂质体 (liposome) 是一种靶向型药物载体, 具有双分子层的类生物膜结构, 可包载亲水性和亲脂性药物。脂质前药在脂质体中的包封率较高, 具有减毒增效的作用^[7]。考虑到脂肪酸前药与脂质体的特点, 本课题组在前期研究中成功合成了 3 种饱和脂肪酸修饰的紫杉醇前药, 并将其制成前药脂质体。因此, 本研究拟在前期工作基础上, 对这 3 种

前药脂质体进行体内药效学、安全性考察以及组织分布实验, 比较不同链长饱和脂肪酸前药的抗肿瘤特点, 为后续前药制剂的开发提供一定的现实基础以及理论依据。

材料和方法

1 仪器

Agilent 1100 高效液相色谱仪 (美国 Agilent 公司); Mettler Toledo 旋转蒸发仪 (Buchi 公司); Milli-QUFPLUS 纯水仪 (美国 Millipore 公司); H3-20KR 台式高速冷冻离心机 (湖南可成公司); Agilent Eclipse plus C₁₈ 色谱柱 (美国 Agilent 公司); NANO-S Zetasizer 激光粒度仪 (英国 Malvern 仪器公司); 高 FA25 剪切粉碎机 (FLUKO 公司); DCW-2008 节能型智能恒温槽 (宁波新芝生物科技股份有限公司); MS105DU 十万分之一电子天平 (Mettler Toledo 公司); Vanquish 系列超高相液相色谱仪 (Thermo scientific 公司); TSQ ALITS 三重四级杆质谱仪 (Thermo scientific 公司)。

2 试药和试剂

紫杉醇肉豆蔻酸酯脂质体 (PTX-MA-L)、紫杉醇棕榈酸酯脂质体 (PTX-PA-L)、紫杉醇硬脂酸酯脂质体 (PTX-SA-L) (纯度均 > 97%, 自制); Taxol

(30 mg: 5 mL, 百时美施贵宝公司); DSPE-PEG2000 (100 g·包⁻¹, 德国 Lipoid 公司); 磷脂(注射级, 德国 Lipoid 公司); 甲醇(色谱纯, Merck 公司), 其他材料及试剂(分析纯, 国药集团化学试剂有限公司)。

3 实验细胞和动物

细胞株: 鼠源乳腺癌细胞 4T1, 购自中国科学院上海生命科学研究院细胞资源中心。实验动物: 雌性 ICR 小鼠, 体重(18 ± 2) g, 购自上海杰思捷实验动物有限公司, 许可证号: SCXK(沪)2018-0004。

4 脂质体制备

精密称取处方量的 PTX-MA-L (PTX-PA-L 或 PTX-SA-L)、胆固醇、磷脂和 DSPE-PEG2000 于 500 mL 圆底烧瓶中, 加入适量的无水乙醇, 水浴超声使其充分溶解, 旋蒸除有机溶剂, 在圆底烧瓶内壁形成均匀透明的薄膜, 加入预热的注射用水振荡、水化得脂质体粗品, 经探头超声过 0.22 μm 滤膜后, 即得^[8]。

5 前药脂质体的表征

5.1 粒径与电位测定

通过马尔文粒径仪测定 PTX-MA-L, PTX-PA-L 及 PTX-SA-L 的粒径和 Zeta 电位。取 1 mL 的 PTX-MA-L, PTX-PA-L 及 PTX-SA-L 溶液, 以纯化水稀释 10 倍, 吸取适量稀释液加入比色皿中进行测定。

5.2 包封率测定

5.2.1 色谱条件 色谱柱: Agilent Eclipse plus C₁₈ 色谱柱 (250 mm × 4.6 mm, 5 μm); PTX-MA 和 PTX-PA 的流动相: 甲醇: 水 = 95: 5; 紫外检测波长: 227 nm; 流速: 1.0 mL·min⁻¹; 进样量: 20 μL; 柱温: 30 °C。PTX-SA-L 的流动相为纯甲醇, 其余条件同上。

5.2.2 检测方法 利用葡聚糖凝胶微柱-离心法^[9]对 PTX-MA-L, PTX-PA-L 及 PTX-SA-L 的包封率进行测定, 用 HPLC 测定药物的总浓度 (C₀) 和洗脱液中的药物浓度 (C₁)。脂质体的包封率 (EE, %) = C₁/C₀ × 100%。

6 小鼠乳腺癌模型药效评价

6.1 乳腺癌移植瘤小鼠模型构建

将 4T1 细胞培养至对数生长期, 收集, 计数, 用磷酸盐缓冲液 (PBS) 将细胞稀释至 1 × 10⁷ 个·mL⁻¹, 得 4T1 细胞悬液, 迅速以 0.2 mL·只⁻¹ 的剂量于小鼠右侧腋下接种, 筛选肿瘤生长良好的小鼠作为乳腺癌模型。

6.2 紫杉醇脂肪酸酯脂质体的抗肿瘤作用

待肿瘤长至 200 mm³ 左右时, 将小鼠称重, 随机分为生理盐水组、阳性药组以及实验组进行尾

静脉注射治疗。生理盐水组每只小鼠给予 0.2 mL 生理盐水, 阳性药组给予 Taxol, 给药剂量按紫杉醇计 (15 mg·kg⁻¹), 实验组为 3 种前药脂质体 (PTX-MA-L, PTX-PA-L, PTX-SA-L), 给药剂量按紫杉醇计 (15 mg·kg⁻¹), q3d, 共计 3 次, 每次给药前均测量各组小鼠肿瘤的短径 (a) 及长径 (b), 计算肿瘤体积 (V), V = (a² × b)/2。小鼠于完成治疗 2 d 后安乐死, 取出肿瘤, 称重, 计算抑瘤率: 抑瘤率 (%) = [(对照组平均瘤重 - 给药组平均瘤重)/对照组平均瘤重] × 100%。

7 紫杉醇脂肪酸前药脂质体的初步安全性评价

在体内药效学实验中, 观察各组小鼠的生存情况和生理状态。经 3 次治疗后各组小鼠的存活率都为 100%, 但 Taxol 组给药后小鼠出现呼吸急促、抽搐、甚至短暂昏迷等不良反应。体内药效学实验最后一次给药 48 h 后, 收集 0.5 mL ICR 小鼠眼眶抗凝全血, 并以白细胞 (WBC)、血红蛋白 (HGB)、红细胞 (RBC)、中性粒细胞 (Neut)、血小板 (PLT) 为主要指标进行血常规检测。

8 组织分布实验

建立 4T1 移植瘤模型, 待小鼠肿瘤长到合适的体积后, 将 ICR 小鼠随机分为 4 组, 每组 30 只, 按相当于 15 mg·kg⁻¹ PTX 的给药剂量, 尾静脉分别注射 PTX-MA-L (给药剂量 18.68 mg·kg⁻¹), PTX-PA-L (给药剂量 19.18 mg·kg⁻¹), PTX-SA-L (给药剂量 19.67 mg·kg⁻¹)。给药后于 3 min, 30 min, 1 h, 5 h, 12 h, 24 h, 72 h, 120 h, 168 h, 336 h 取心脏、肝脏、脾脏、肺脏、肾脏和肿瘤。-80 °C 保存待测, 采用蛋白沉淀法处理后进 HPLC-MS/MS 检测^[10], 测量血浆、肿瘤组织中紫杉醇脂肪酸前药和紫杉醇浓度, 并采用 DAS 2.0 软件对测定后的结果进行药动学参数计算。

结 果

1 前药脂质体的表征

1.1 粒径、Zeta 电位

结果显示, PTX-MA-L, PTX-PA-L, PTX-SA-L 的粒径 (n = 3) 分别为 (69.56 ± 1.08), (72 ± 0.86), (75 ± 1.02) nm, 呈单峰, 聚合物分散性指数 (PDI, n = 3) 分别为 (0.185 ± 0.009), (0.165 ± 0.012), (0.171 ± 0.024), Zeta 电位 (n = 3) 分别为 -(11.26 ± 1.37), -(12.18 ± 1.86), -(13.92 ± 0.59) mV, 典型的粒径分布图及 Zeta 电位见图 1 和图 2。

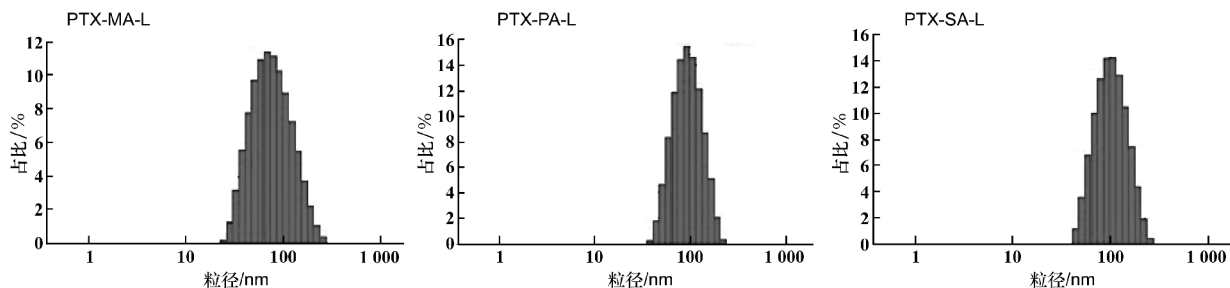


图1 3种前药脂质体粒径图 (n=3)

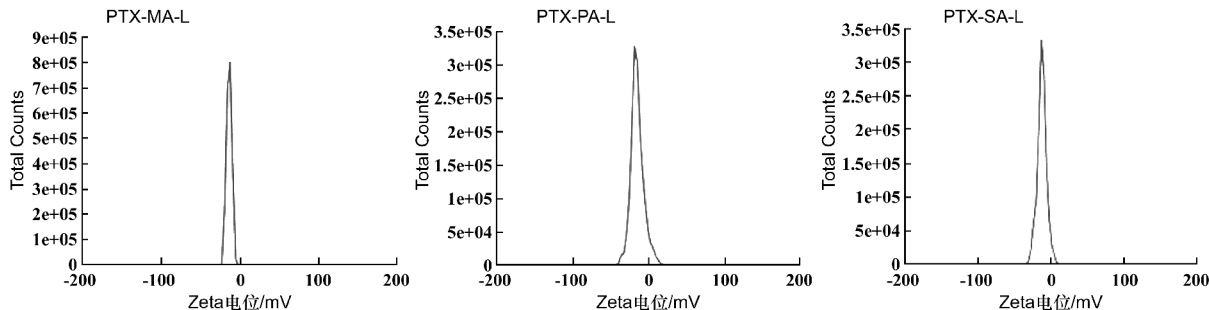


图2 3种前药脂质体电位图 (n=3)

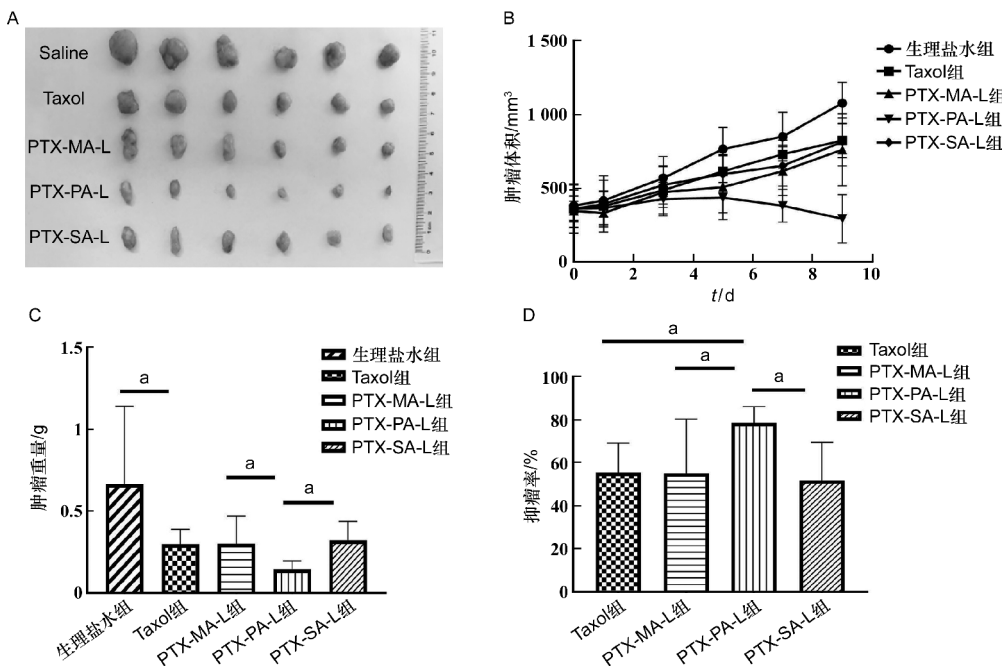
1.2 包封率测定

测得 PTX-MA-L, PTX-PA-L 及 PTX-SA-L 的平均包封率分别为 (95 ± 0.39)%, (97 ± 0.28)%, (98 ± 0.19)%。3 种紫杉醇前药的包封率高于 95%, 此方法测得的包封率好, 制剂稳定, 误差小, 满足实验要求。

2 小鼠乳腺癌模型药效评价

药效实验结果见图 3, 与生理盐水组相比, 紫杉醇注射液组和 3 种前药脂质体组对 4T1 肿瘤均有抑制作用, 等剂量下 PTX-MA-L, PTX-PA-L 和 PTX-SA-L 的抑瘤率依次为 54.99%, 78.44%, 51.80%, 阳性对照组抑瘤率为 55.39%。结果表明, 与阳性对照组相比, PTX-PA-L 可显著提高紫杉醇在体内的抗肿瘤活性 (P < 0.01), 而 PTX-MA-L 和 PTX-SA-L 与紫杉醇注射液在疗效上无显著差异。

醇注射液组和 3 种前药脂质体组对 4T1 肿瘤均有抑制作用, 等剂量下 PTX-MA-L, PTX-PA-L 和 PTX-SA-L 的抑瘤率依次为 54.99%, 78.44%, 51.80%, 阳性对照组抑瘤率为 55.39%。结果表明, 与阳性对照组相比, PTX-PA-L 可显著提高紫杉醇在体内的抗肿瘤活性 (P < 0.01), 而 PTX-MA-L 和 PTX-SA-L 与紫杉醇注射液在疗效上无显著差异。



A: 肿瘤效果图; B: 肿瘤体积变化折线图; C: 皮下移植瘤质量; D: 抑瘤率; a: P < 0.01

图3 紫杉醇注射液、PTX-MA-L、PTX-PA-L 和 PTX-SA-L 对小鼠 4T1 乳腺癌模型的抗肿瘤作用 (n=6)

3 紫杉醇脂肪酸前药脂质体的初步安全性评价

检测结果见表 1,与生理盐水组比较,给药组血细胞水平均有不同程度的下降,紫杉醇注射液组血细胞降低程度与生理盐水组相比差异显著($P < 0.05$); PTX-MA-L,PTX-PA-L,PTX-SA-L 组中各类血细胞数

高于 Taxol 组,与骨髓抑制毒性相关的白细胞和中性粒细胞水平与 Taxol 组相比有明显提高($P < 0.01$, $P < 0.001$),其中 PTX-MA-L,PTX-PA-L,PTX-SA-L 组中 WBC,RBC 和 PLT 水平依次上升,说明这 3 种前药脂质体对小鼠的骨髓抑制毒性依次减轻。

表 1 PTX-MA-L,PTX-PA-L 及 PTX-SA-L 对血常规指标的影响

$n = 3$

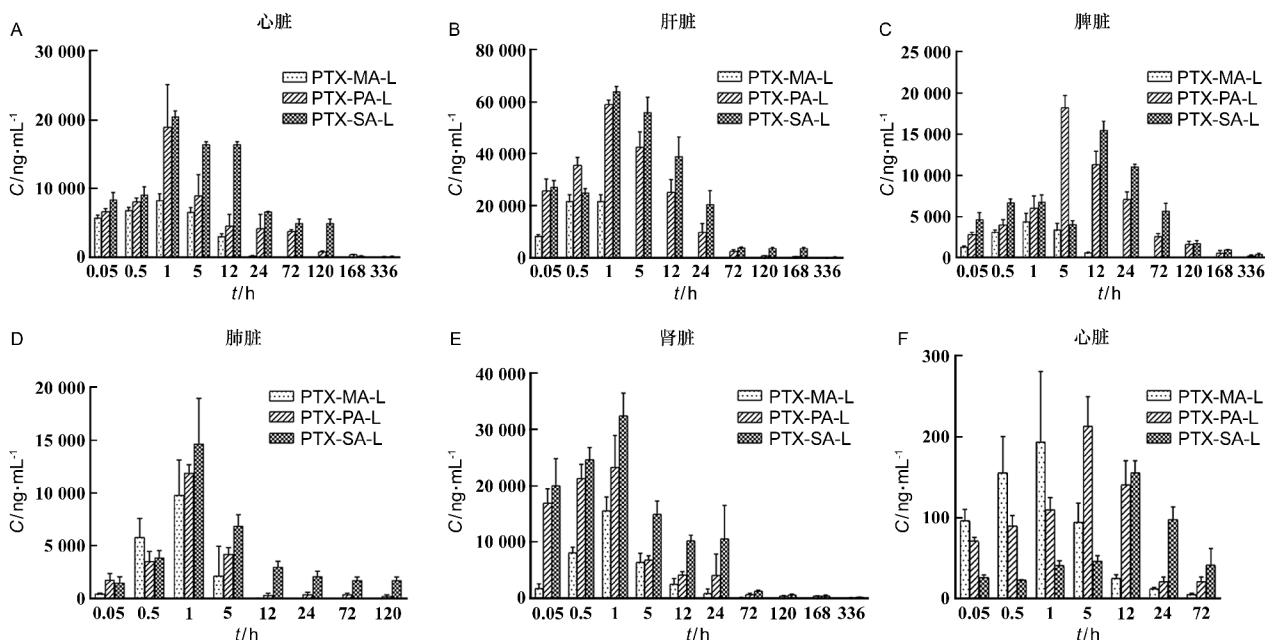
组别	WBC/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	RBC/ $\times 10^{12} \cdot L^{-1}$	PLT/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	Neut/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	HGB/ $g \cdot L^{-1}$
生理盐水组	12.8 ± 0.67	10.45 ± 1.31	1 201.55 ± 70.79	7.02 ± 1.07	19.96 ± 1.43
Taxol 组	8.28 ± 0.7 ^c	7.56 ± 0.85 ^a	795.27 ± 35.30 ^b	1.95 ± 0.44 ^c	16.13 ± 0.66 ^c
PTX-MA-L 组	9.32 ± 0.46 ^{cd}	8.67 ± 1.76	941.2 ± 73.14 ^a	2.79 ± 0.39 ^c	16.87 ± 2.25 ^a
PTX-PA-L 组	10.6 ± 0.96 ^{cd}	8.89 ± 0.65	1 141.75 ± 74.48 ^d	3.21 ± 0.78 ^{cd}	17.29 ± 1.10 ^a
PTX-SA-L 组	11.45 ± 0.62 ^{af}	9.80 ± 0.79 ^d	1 128.92 ± 62.08 ^d	3.72 ± 0.41 ^{ce}	18.95 ± 0.58 ^d

与 Saline 组比较, a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, c: $P < 0.001$; 与 Taxol 组比较, d: $P < 0.05$, e: $P < 0.01$, f: $P < 0.001$

4 组织分布研究

尾静脉注射等剂量 PTX-MA-L, PTX-PA-L 和 PTX-SA-L 后,药物在小鼠各组织部位的浓度-时间分布见图 4。小鼠各组织脏器中前药浓度虽然很高,但其代谢出的活性药物 PTX 的浓度很低。由于脂质体具有肝脏、脾脏富集效应以及前药代谢为母药这一过程受组织中酯酶的类型或浓度影响^[11],母药在肝脏、脾脏这 2 个组织中的分布时间相对于其他组织来说较长。前 1 h 左右 PTX-MA-L 代谢出的 PTX 明显高于 PTX-PA-L 和 PTX-SA-L。在 5 h 之后

的检测中,PTX-PA-L 代谢出的 PTX 明显高于 PTX-MA-L 和 PTX-SA-L。图 4L 为 PTX-MA-L,PTX-PA-L 和 PTX-SA-L 代谢出的 PTX 在肿瘤部位的药物分布图,从图中可以明显看出,PTX-MA-L 代谢出的 PTX 在肿瘤部位的浓度随时间快速下降,而 PTX-PA-L 代谢出的 PTX 随时间缓慢增加,在给药后 3 d 内一直维持着较高的药物浓度,并且消除速度明显较慢,PTX-SA-L 代谢出的 PTX 在肿瘤组织中一直处于较低浓度状态。



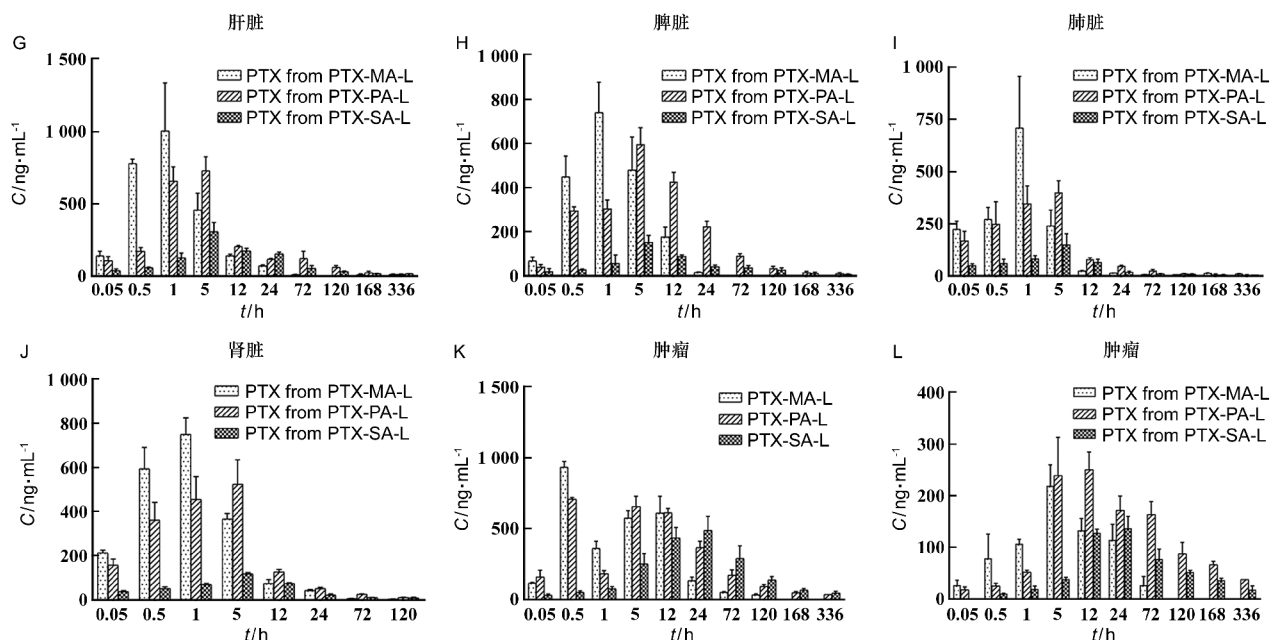


图4 尾静脉给药2周内小鼠4T1乳腺癌模型各组织中药物浓度($n=3$)

肿瘤组织中 PTX-MA-L, PTX-PA-L, PTX-SA-L 代谢出 PTX 药动学参数见表 2, PTX-PA-L 代谢出的 PTX 的 $AUC_{0-\infty}$ 显著高于 PTX-MA-L 和 PTX-SA-L, 约是 PTX-MA-L 代谢出的 PTX 的 3 倍、PTX-SA-L 的

1.5 倍; PTX-PA-L 代谢出的 PTX 的 $T_{1/2}$ 约是 PTX-MA-L 的 3 倍; 从清除率(CL_2)来看, PTX-MA-L 代谢出的 PTX 清除率最高, 约为 PTX-PA-L 代谢出的 PTX 的 5 倍、PTX-SA-L 的 2 倍。

表2 肿瘤组织中 PTX-MA-L, PTX-PA-L 及 PTX-SA-L 代谢出 PTX 的药动学参数 $n=3$

关键参数	PTX-MA-L	PTX-PA-L	PTX-SA-L
$C_{max}/ng \cdot L^{-1}$	219.26 ± 33.03	284.58 ± 20.61	140.65 ± 15.20
$AUC_{0-1}/ng \cdot L^{-1} \cdot h$	7 072.23 ± 725.81	26 839.23 ± 1 363.14	17 373.33 ± 1 916.82
$AUC_{0-\infty}/ng \cdot L^{-1} \cdot h$	8 949.35 ± 958.61	37 359.84 ± 4 591.88	19 019.64 ± 2 197.67
$MRT_{0-\infty}/h$	44.30 ± 10.94	261.26 ± 59.23	158.81 ± 16.81
$T_{1/2}/h$	33.87 ± 7.78	212.79 ± 56.00	94.04 ± 29.76
$V/L \cdot kg^{-1}$	101 785.05 ± 17 982.32	155 530.39 ± 26 092.46	140 241.56 ± 37 673.48
$CL_2/L \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}$	2 113.41 ± 243.82	520.63 ± 58.93	1 049.38 ± 131.44

讨 论

脂肪酸与药物分子的化学偶联可能会改善其在体内的药效学/药动学, 甚至会改变其毒性^[12]。目前正在进行的纳米载体的相关研究, 旨在安全地运输不同类型的药物分子, 在体内靶点部位释放其有效载荷^[13]。因此, 基于脂肪酸的前药与纳米递送系统的结合, 有望实现最大的疗效和最小的不良反应^[14]。

增强药物疗效和改善药物成药性一直是制剂学

研究的热点。本研究以 PTX 为研究对象, 针对该药存在的成药性差、不良反应严重的问题, 通过脂肪酸进行前药修饰, 增加 PTX 的脂溶性, 采用脂质体对前药进行包裹, 提高 PTX 的成药性。与上市紫杉醇注射液 Taxol 相比, 脂肪酸修饰的紫杉醇前药脂质体表现出低毒高效的治疗特点。值得注意的是, 3 种前药中, 链长处于中间的棕榈酸修饰的前药脂质体表现最佳, 给药后荷瘤小鼠的肿瘤体积最小, 造成这种差异的原因可能与前药在体内的代谢速率有关。组织分布实验发现, PTX-MA-L 在体内代谢出

药物的速率过快,不能及时到达肿瘤部位;PTX-SA-L 代谢过缓,无法维持肿瘤部位药物的有效浓度;PTX-PA-L 代谢适中,能很好地控制药物的释放,代谢出的 PTX 在肿瘤组织中维持较高水平,这也印证了药效实验中 PTX-PA-L 的表现。造成 3 种脂肪酸前药制剂代谢差异的原因,一方面可能与前药从脂质体中释放的速率有关;另一方面可能与前药转化为母药的速率有关^[15],后续实验将对其进行深入探究。

综上所述,本研究表明紫杉醇饱和脂肪酸酯脂质体具有良好的肿瘤治疗效果,能减轻传统紫杉醇剂型带来的不良反应,其中 PTX-PA-L 抗肿瘤作用突出,这与前药在体内的代谢速率有关。因此,在脂肪酸前药的设计和开发过程中,应根据母药选择合适的脂肪酸进行修饰,在前药代谢过快和过慢之间寻找平衡点,使药物能更好地在肿瘤部位蓄积,以期达到最佳疗效,这为前药纳米制剂的开发提供一定的参考。

[参 考 文 献]

- [1] ROWINSKY EK, DONEHOWER RC. Paclitaxel (taxol)[J]. *N Engl J Med*, 1995, 332(15): 1004-1014.
- [2] GALLEG0-JARA J, LOZANO-TEROL G, SOLA-MARTÍNEZ RA, et al. A compressive review about taxol®: history and future challenges[J]. *Molecules*, 2020, 25(24): 5986.
- [3] SOFIAS AM, DUNNE M, STORM G, et al. The battle of “nano” paclitaxel[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 122: 20-30.
- [4] FATTAHI N, SHAHBAZI MA, MALEKI A, et al. Emerging in-

sights on drug delivery by fatty acid mediated synthesis of lipophilic prodrugs as novel nanomedicines[J]. *J Control Release*, 2020, 326: 556-598.

- [5] SUN BJ, LUO C, CUI WP, et al. Chemotherapy agent-unsaturated fatty acid prodrugs and prodrug-nanoplatforms for cancer chemotherapy[J]. *J Control Release*, 2017, 264: 145-159.
- [6] BRADLEY MO, WEBB NL, ANTHONY FH, et al. Tumor targeting by covalent conjugation of a natural fatty acid to paclitaxel[J]. *Clin Cancer Res*, 2001, 7(10): 3229-3238.
- [7] FILIPCZAK N, PAN JY, YALAMARTY SSK, et al. Recent advancements in liposome technology [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, 156: 4-22.
- [8] 程丹. 紫杉醇饱和与不饱和脂肪酸酯脂质体的体内外性质比较[D]. 上海:中国人民解放军海军军医大学, 2018.
- [9] 马宁辉, 路璐, 丁越, 等. 盐酸阿霉素和知母皂苷 A III 共载脂质体的制备及包封率的测定[J]. *中草药*, 2019, 50(1): 69-75.
- [10] CHEN H, HUANG SF, WANG HY, et al. Preparation and characterization of paclitaxel palmitate albumin nanoparticles with high loading efficacy: an *in vitro* and *in vivo* anti-tumor study in mouse models[J]. *Drug Deliv*, 2021, 28(1): 1067-1079.
- [11] 金圣焯. 齐多夫定肉豆蔻酸酯脂质体的研究[D]. 沈阳:沈阳药科大学, 2005.
- [12] FATTAHI N, SHAHBAZI MA, MALEKI A, et al. Emerging insights on drug delivery by fatty acid mediated synthesis of lipophilic prodrugs as novel nanomedicines[J]. *J Control Release*, 2020, 326: 556-598.
- [13] MITCHELL MJ, BILLINGSLEY MM, HALEY RM, et al. Engineering precision nanoparticles for drug delivery[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(2): 101-124.
- [14] CHEN KJ, PLAUNT AJ, LEIFER FG, et al. Recent advances in prodrug-based nanoparticle therapeutics [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2021, 165: 219-243.
- [15] AROURI A, HANSEN AH, RASMUSSEN TE, et al. Lipases, liposomes and lipid-prodrugs [J]. *Curr Opin Colloid Interface Sci*, 2013, 18(5): 419-431.

编辑:刘卓越/接受日期:2022-07-22