

脂质体肝靶向递药系统及其在肝脏疾病中的研究进展

汤晗霄, 赵天文, 郑婷, 盛云杰, 郑杭生, 张永生

背景资料

脂质体靶向治疗主要分为主动靶向、被动靶向及物理化学靶向。在脂质体肝靶向方面, 主动肝靶向脂质体以其专一性逐渐受到关注, 可用于肝纤维化、肝炎等多种肝脏疾病, 尤其对于慢性肝脏疾病。

汤晗霄, 赵天文, 郑婷, 盛云杰, 郑杭生, 张永生, 浙江中医药大学 浙江省杭州市 310053

张永生, 副研究员, 主要从事肝纤维化中医药防治基础方面的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81573700; 浙江省自然科学基金资助项目, No. LY16H280004。

作者贡献分布: 本文由汤晗霄、赵天文、郑婷、盛云杰及郑杭生共同完成; 张永生审核。

通讯作者: 张永生, 副研究员, 310053, 浙江省杭州市滨江区滨文路548号, 浙江中医药大学. alex.yszhang@zcmu.edu.cn
电话: 0571-86613763
传真: 0571-86613763

收稿日期: 2016-07-04
修回日期: 2016-07-11
接受日期: 2016-07-19
在线出版日期: 2016-11-08

Liver-targeting liposome drug delivery system and its research progress in liver diseases

Han-Xiao Tang, Tian-Wen Zhao, Ting Zheng, Yun-Jie Sheng, Hang-Sheng Zheng, Yong-Sheng Zhang

Han-Xiao Tang, Tian-Wen Zhao, Ting Zheng, Yun-Jie Sheng, Hang-Sheng Zheng, Yong-Sheng Zhang, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81573700; Zhejiang Provincial Natural Science Foundation, No. LY16H280004.

Correspondence to: Yong-Sheng Zhang, Associate Researcher, Zhejiang Chinese Medical University, 548 Binwen Road, Binjiang District, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China. alex.yszhang@zcmu.edu.cn

Received: 2016-07-04
Revised: 2016-07-11
Accepted: 2016-07-19

同行评议者

谭华炳, 教授, 主任医师, 湖北医药学院附属人民医院感染性疾病科

Published online: 2016-11-08

Abstract

Liposome-based targeted therapy is mainly divided into active targeting, passive targeting, and physical and chemical targeting. In terms of liver targeting, because of specificity, active liver-targeting liposomes have received more and more attention, and these types of liposomes can be used in liver fibrosis, hepatitis and other chronic liver diseases. In addition, the particle size could control the passive liver targeting of liposomes, while the liver-targeted liposomes of the physical and chemical targeting type have advantages in treating hepatic carcinoma. In this paper, we focus on the basics and application of liver-targeting liposome drug delivery system in hepatic diseases.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver targeting; Liposome; Active targeting; Passive targeting; Physical and chemical targeting

Tang HX, Zhao TW, Zheng T, Sheng YJ, Zheng HS, Zhang YS. Liver-targeting liposome drug delivery system and its research progress in liver diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(31): 4238-4246
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4238.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4238>

摘要

脂质体靶向治疗主要分为主动靶向、被动靶向及物理化学靶向。在脂质体肝靶向方面, 主动肝靶向脂质体以其专一性逐渐受到

关注, 可用于肝纤维化、肝炎等多种肝脏疾病, 尤其对于慢性肝脏疾病。同时, 粒径可控制脂质体的被动肝靶向, 而物理化学肝靶向脂质体对治疗肝癌有一定优势。本文主要以近年来国内外的文献为依据进行了阐述和分析。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝靶向; 脂质体; 主动靶向; 被动靶向; 物理化学靶向

核心提要: 脂质体药物递送系统生物相容性良好, 可改善药物的稳定性、溶解性, 增强药物疗效, 降低给药频率, 近年来在基础及临床医学领域逐渐受到关注。虽然其临床成果仍较少, 但其低毒, 易批量生产, 低批次间差异的特性符合医药制造业的要求, 前景广大。

汤晗霄, 赵天文, 郑婷, 盛云杰, 郑杭生, 张永生. 脂质体肝靶向递药系统及其在肝脏疾病中的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(31): 4238-4246 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4238.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4238>

0 引言

脂质体通常由磷脂类分子构成, 是至少含有一层磷脂双分子层的人造球形囊泡, 直径为25-1000 nm不等(图1A)。由于磷脂类同时具有两亲性的分子结构, 脂质体可包封亲水性或亲脂性的药物通过注射^[1]、口服^[2]、鼻腔^[3]、经皮给药^[4]等方式作用于有机体, 也可用于转运DNA、RNA、质粒等进入靶器官^[5]。脂质体一旦进入血液循环, 血清蛋白作为调理素促使单核巨噬细胞系统(mononuclear phagocyte system, MPS)摄取脂质体^[6], MPS中肝脏Kupffer细胞(Kupffer cells, KC)和脾巨噬细胞的摄取作用最显著^[7], 且肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cells, LSEC)也有一定的吞噬功能。然而, KC及LSEC均属肝脏非实质细胞, 因此, 脂质体本身具有的肝靶向性并非作用于肝实质细胞及其他肝非实质细胞, 如肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)等。目前, 控制脂质体粒径可能使其通过LSEC窗孔到达狄氏(Disse)腔而被肝实质细胞或HSC所摄取, 而脂质体表面的配体及细胞表面受体的受体-配体相互作用与脂质体摄取密切相关(图1B)。本文主要阐

述了配体介导的主动肝靶向脂质体、粒径控制的脂质体被动肝靶向及肝癌相关的物理化学肝靶向脂质体。

1 脂质体递药系统

靶向递药系统(targeted drug delivery system, TDDS), 又称智能递药系统, 能在病变局部形成相对较高的药物浓度。近年来, 无论是药品研发还是临床研究, 均证实了利用纳米微粒作为药物载体可提高药物在体内的药效^[8], 而脂质体就是其中一种重要的纳米微粒。脂质体可作为药物载体成功递送抗炎药、抗癌药、抗生素药、抗真菌药等不同类别的药物, 亦可提高药物稳定性, 增加药物的溶解度^[9]。并且, 脂质体具有良好的生物相容性^[10], 可通过膜融合、内吞等方式被细胞摄取^[11]。因此, 作为被广泛关注的新型靶向给药技术的产物, 脂质体是药物递送、靶位释药的良好载体。

2 主动肝靶向脂质体

主动靶向, 即通过各种配体(抗体、适体、肽类、糖类等)修饰纳米粒子, 特异性识别靶区而实现靶向递送^[12]。配体靶头一般可连接于隐形脂质体上的聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)链的外端, 同时PEG可减少MPS清除而使脂质体具有长循环性^[13]。肝脏细胞表面高度表达多种载体和细胞内吞作用的受体, 配体修饰的脂质体通过定位于肝脏内细胞膜上的特定位点, 以受体-配体的相互作用实现主动靶向作用。主要有以下类型。

2.1 乙型肝炎病毒多肽修饰脂质体 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)作为一种嗜肝DNA病毒, 具有明显的肝趋向性, HBV编码核壳(C)蛋白, 多聚酶(P)蛋白, X蛋白, 以及包膜(S)蛋白^[13], 其中, 包膜蛋白中的preS1肽对HBV附着到肝实质细胞起重要作用, 体外实验表明, preS1结合到纳米级的蛋白质笼表面后, 相比其他细胞系(HeLa及MCF7)对人类肝细胞系(HepG2)具有更强的特异性, 可通过网格蛋白介导的内吞作用进入细胞^[14]。从ICR小鼠分离出的原代肝实质细胞体外实验表明, HBVpreS/2-48myr(HBVP)-PEG-脂质体比PEG-脂质体具有更高的肝实质细胞摄取率。同时, 在ICR小鼠尾静脉注射HBVP-PEG-脂质体1 h后, 其在肝实质细胞中的含量是PEG-脂质体的8倍, 且

同行评价

本文介绍了脂质体肝靶向递药系统(targeted drug delivery system, TDDS)及其在肝脏疾病中的应用, 具有重要的科学意义, 对脂质体肝TDDS的更深入研究具有重要的参考价值。

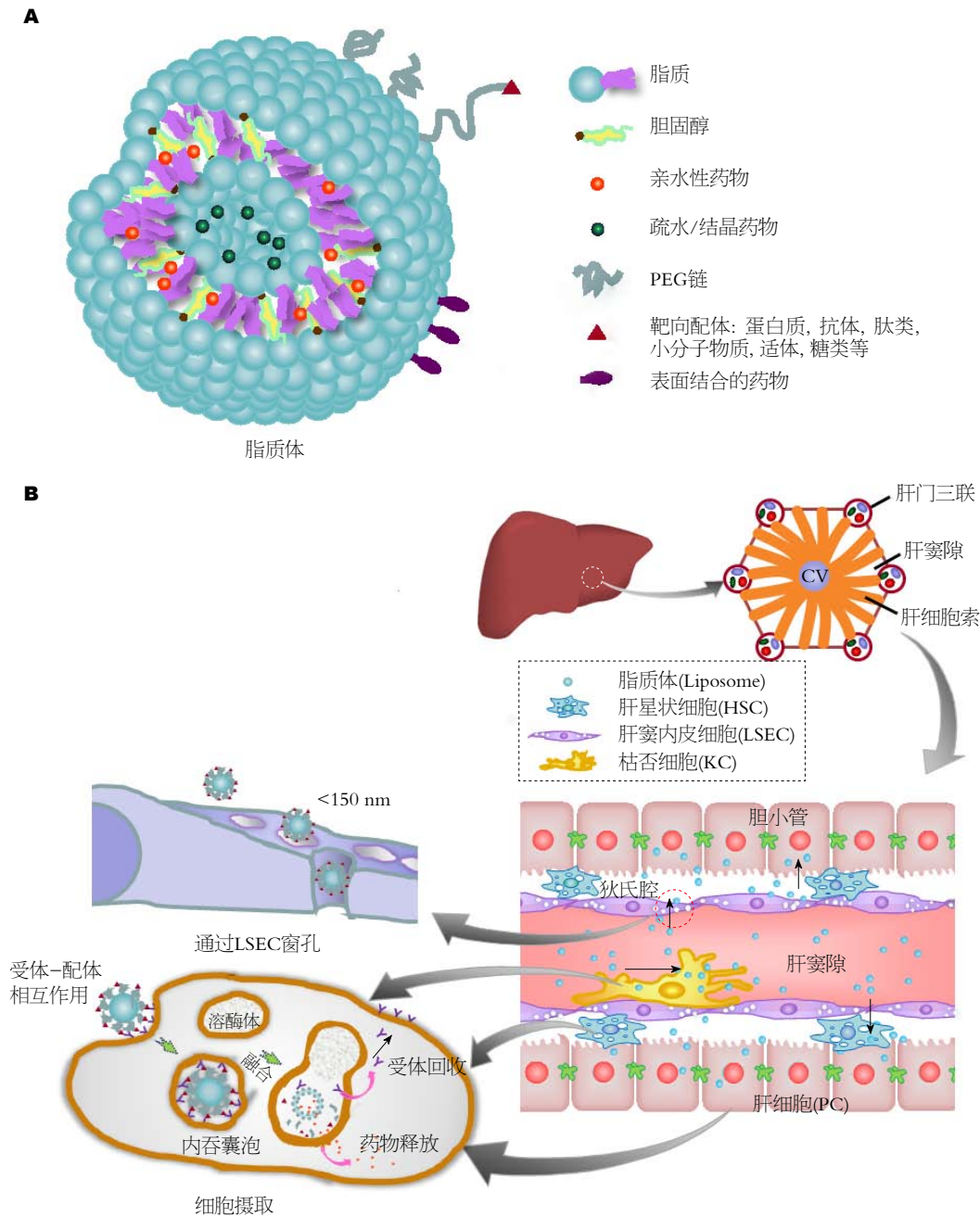


图 1 肝靶向脂质体递药系统. A: 脂质体双分子层一般包含脂质与胆固醇, 但可随配方的不同而改变. 脂质体表面可连接PEG链, PEG链一端可连接靶向配基(或者配基直接连接在脂质体表面). 水溶性/结晶性药物一般在脂质体内水相, 脂溶性药物则在双分子层上, 还有连接在脂质体表面的药物; B: 肝小叶是肝脏结构和功能的基本单位, 内含放射状的肝板及肝板间的肝血窦, 肝血窦腔内有KC, 对脂质体吞噬能力较强. LSEC与PC之间有狄氏腔, 内含HSC, 粒径<150 nm的脂质体一般可通过LSEC窗孔到达狄氏腔. 表面含配体的脂质体可通过受体介导的内吞作用被细胞所摄取, 通过内涵体逃逸直接作用于细胞器或者与溶酶体融合被分解来进行胞内释药, 而受体最终被回收到细胞表面重新利用. HSC: 肝星状细胞; KC: 枯否细胞; LSEC: 肝窦内皮细胞; PC: 肝细胞; PEG: 聚乙二醇.

24 h后, HBVP-脂质体仍能在肝脏中保持34%的含量, 肝滞留性明显^[15]. 可见, 源于HBV的某些多肽具有特异性肝靶向作用, 并能延长脂质体在肝脏的滞留时间.

2.2 甘草次酸修饰脂质体 甘草次酸(glycyrrhetic acid, GA)是甘草酸(glycyrrhizin, GL)的水解产

物, GA与GL是甘草中的主要生物活性成分. Negishi等^[16]于1991年发现肝实质细胞膜上具有GA与GL的特异性结合位点. 但在体外实验中, GA与大鼠肝实质细胞的细胞膜特异结合位点数目远高于GL^[17]. 研究^[18]显示, 采用GA修饰汉黄芩素(wogonin, WG)脂质体(GA-WG-

Lip)相较于WG-Lip, HepG2细胞的摄取率显著提高, 同时, 具有更高的肝癌抑制率. 研究^[19]显示, 包载质粒的GA-PEG-阳离子脂质体的GA配基密度从0%、1%上升到5%时, 其对HepG2的转染效率逐渐递增. 另有研究^[17]显示, 奥沙利铂(OX)-脂质体与GA-OX-脂质体以静脉注射到小鼠体内后, 相较于心、脾、肺、肾等器官, GA-OX-脂质体主要分布在肝脏, 并且聚集迅速, 注射后仅1 h肝脏中的OM浓度已达到较高水平. 因此, GA修饰的脂质体具有肝靶向作用, 能优化脂质体包封药物的肝组织分布.

2.3 半乳糖修饰脂质体 去唾液酸糖蛋白受体(asialoglycoprotein receptors, ASGPR)是一种C型凝集素, 高度表达于(1×10^5 - 5×10^5 受体/细胞)肝细胞窦状隙面. ASGPR具有受体介导的内吞作用, 可内化并清除血液循环中具有半乳糖端基或N-乙酰半乳糖胺残基的糖蛋白^[19]. 由于该过程具有快速和特异性的特点^[20], 可用半乳糖修饰脂质体通过受体介导的内吞作用靶向递送于肝实质细胞^[21]. 研究^[22]显示, 包载DOX且表面含PEG₂₀₀₀-CHEMS和CHS-ED-LA的脂质体(PEG-GalL DOX)可通过结合过表达的ASGPR靶向肝癌细胞, 同时通过PEG链的水解避免药物在肝脏过度蓄积以降低载药脂质体肝毒性. Jiang等^[23]制备了半乳糖修饰的脂质体纳米粒子(Gal-LipoNP)用于递送TLR4-siRNA治疗大鼠肝热缺血再灌注损伤, 与普通脂质体(LipoNP)相比, Gal-LipoNP增加了iRNA在肝实质细胞的摄取, 促进TLR4基因沉默, 并减少了iRNA在其他器官的分布. 由此, ASGPR是良好的肝靶向结合位点, 利用半乳糖修饰脂质体可达到特异性的肝靶向作用.

2.4 适体修饰脂质体 适体是指富集的配基系统进化技术(systematic evolution of ligands by exponential enrichment, SELEX)筛选出的单链寡核苷酸片段(RNA或DNA), 易合成且能选择性地与目标分子(蛋白或其他小分子)结合, 同时具有高亲和性^[24]. 一般认为, 适体是非免疫原性的, 可通过酶逐渐降解并从血液中清除, 其本身除了具有治疗作用外, 还能介导靶向递药, 尤其是与纳米粒的结合应用. 研究^[25]显示, 以适体作为PEG化脂质体靶头, 可提高PEG化脂质体的细胞摄取率, 增强包封药物疗效. Du等^[26]利用SELEX技术筛选出7种与肝癌

细胞MEAR有高亲和力的适体(TLS1、TLS3、TLS4、TLS6、TLS7、TLS9和TLS11), 除了有利于肝癌早期诊断及其机制研究外, 提示适体存在肝靶向作用的可能. 总的来说, 适体技术只有二十余年的历史, 是一种新兴技术, 但基于脂质体递送系统的优势及适体的高特异性和无免疫原性, 适体修饰脂质体实现肝靶向颇有前景.

2.5 载脂蛋白A1修饰脂质体 载脂蛋白A1(apolipoprotein A1, ApoA1)是高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)的主要蛋白组成部分, 参与胆固醇从外周组织到肝脏的逆向转运过程. ApoA1及HDL引导胆固醇从外周细胞(尤其单核巨噬细胞)流出, 经血液循环到达肝脏后, ApoA1可结合肝实质细胞上清道夫受体B类I型, 介导胆固醇进入肝脏再循环或排泄^[27]. Chen等^[28]制备了包载抗HBV iRNA的脂质体(DTC)及ApoA1修饰的DTC-Apo, 研究显示, DTC-Apo相较于DTC更显著地减少了HBV病毒蛋白表达, 具有肝脏特异性, 小鼠低剂量(≤ 2 mg/kg)单次注射后抗病毒效果长达8 d. 由此, ApoA1可作为特异性配体与肝实质细胞结合, 实现脂质体肝靶向药物递送的目的.

2.6 精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸修饰脂质体 精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(arg-gly-asp, RGD)序列是绝大多数整合素结合配体的最常见识别位点^[24]. RGD可修饰脂质体实现药物肝靶向, 尤其是靶向HSC治疗肝纤维化方面. Chai等^[25]制备的RGD-氧化苦参碱(oxymatrine, OM)-脂质体可通过抑制HSC的活性及诱导其凋亡达到抗肝纤维化的作用, 其中RGD-OM-脂质体降低CCl₄诱导的肝纤维化大鼠血清碱性磷酸酶的能力明显高于OM-脂质体. 另有研究^[26]显示, 在肝纤维化大鼠模型中, RGD环肽修饰的立体稳定脂质体选择性地被活化的HSC摄取, 并且其包载的IFN δ -1b显著抑制了肝纤维化进程. 由此, RGD-脂质体具有明显肝趋向性, RGD可提高脂质体包封药物抗HSC活化及抗肝纤维化的治疗效果.

2.7 胆盐修饰脂质体 胆盐一般是钠盐或钾盐, 由肝实质细胞分泌的胆汁酸与甘氨酸或牛磺酸结合而成, 胆汁淤积和脂肪肝疾病的治疗中常以胆汁酸受体作为药物靶点^[27]. 研究^[28]显示, PEG结合胆盐(BP₂B)修饰的脂质体BP₂BL, 可

靶向递送联苯双酯到肝脏, 维持药物在体内的持续释放效果优于无BP₂B修饰的脂质体, 相较于一般长循环脂质体制备更简便, 成本更低。另外, 由于胆盐的肠-肝循环能促使肠道内胆盐重吸收后通过血液循环回到肝脏, He等^[29]通过大豆分离蛋白和胆盐(乳化剂)制备了纳米乳剂递药系统, 可通过肠上皮屏障渗透进入体循环, 原位大鼠肠灌注1 h后, 肝、肾的分布显著高于心、脾、肺, 该系统作为难溶性药物的口服递送颇有前景, 尤其是基于肠-肝循环这一特殊现象, 可能对通过肠道给药实现脂质体肝靶向具有启发性意义。

3 粒径控制的脂质体被动肝靶向

根据脂质体的粒径, 脂质体可分为小单室脂质体(SUV, 直径20-50 nm)及大单室脂质体(LUV, 直径100 nm-1 μm)^[30]。由于粒径500 nm以上的微粒需要受体介导, 涉及肌动蛋白驱动才能被细胞内化^[31], 因此较大的脂质体不利于被细胞吞噬并胞内释药。并且, 大脂质体的清除速率快于小脂质体, 其粒径临界值在100 nm左右^[32]。另外, 穿越上皮细胞是脂质体靶向定位的首要前提^[33], 而粒子在100 nm内具有高透膜性^[34]。研究^[35]显示, 肝窦状隙内皮细胞的孔隙一般约为150 nm, 足够小的(<100 nm)小单室脂质体才可通过肝窦状隙。然而, 一些带负电荷的较大粒径脂质体亦可通过结合清道夫受体被挤压后进入肝窦状隙而被肝实质细胞所摄取^[36]。因此, 较小的脂质体的粒径对脂质体被动肝靶向、延长循环时间及被细胞充分摄取有重要意义。

4 肝癌相关的物理化学肝靶向脂质体

由于肿瘤细胞的糖酵解率较高, 肿瘤组织的pH值一般低于正常组织(pH值为7.4), 其pH从5.7到7.8不等, 因此pH敏感脂质体可作为环境敏感的药物递送系统靶向治疗肝癌等癌症^[37]。在亚细胞水平, 晚期核内体和溶酶体具有更低的pH值(4.5-5.5), 某些抗肿瘤药物最终通过内吞作用进入核内体和溶酶体^[38]。物理靶向脂质体实现了外部控释, 如光控、超声控制、磁控、热控等, 有利于引发脂质体于靶位释药, 提高载药脂质体的生物活性^[39], 并且某些物理疗法(热疗、射频消融等)本身可用于癌症治疗。而化学靶向脂质体, 如pH敏感脂质体可基于肿瘤

组织的微酸环境^[40]来实现靶位激活释放, 并可促进脂质体的胞内释药。

4.1 pH敏感脂质体与肝癌 pH敏感脂质体可实现溶酶体逃逸而作用于其他细胞器, 如多级pH响应的级联线粒体递药脂质体(HHG2C₁₈-L)^[39], “序贯化”的胞膜及核内递药脂质体(TRAIL/Dox-Gelipo)^[40]。在肝癌方面, Hatakeyama等^[41]所制备的含pH敏感材料YSK05的多功能信封式纳米载体(YSK05-MEND)相较于Lipofectamine2000(LFN2k), 在肝癌细胞中表现出更高的活性, 由于YSK05-MEND对早期内体的pH敏感性诱发了自身与内涵体/溶酶体的膜融合, 从而释放包封药物进入胞浆或胞核, 其机制即内涵体/溶酶体逃逸作用。由此, pH敏感脂质体可靶向于肿瘤组织的酸化环境, 提高癌细胞摄取, 并通过溶酶体逃逸实现细胞器靶向递药。

4.2 热敏脂质体与肝癌 肿瘤的治疗法中, 温和热疗常作为放射疗法和化疗的辅助治疗方法^[42]。热消融法是热疗中的一种, 利用热消融法治疗小型的、无法切除的肿瘤已成为普遍现象^[43]。然而, 热消融治疗肝癌具有一定局限性, 尤其是对大病灶的边缘复发与血管瘤的治疗, 研究表明热消融与化疗药物联合治疗具有协同作用^[44], 同时温和热疗和热敏脂质体能提高脂质体在肿瘤部位的聚集^[45]。有研究^[46]显示, 射频消融(radio frequency ablation, RFA)结合可溶性热敏多柔比星脂质体(LTLTD)可将药物快速聚集于>3 cm的肝癌肿瘤部位, 当温度>39.5 °C时可释放其包载的多柔比星, 达到靶向抗肝癌的效果。另外, 由Celsion公司开发的多柔比星热敏靶向脂质体Thermodox®(Celsion)在温和热疗的肿瘤部位(41 °C)能显著改善药物释放率及药物吸收率^[47]。可见, 热敏脂质体可结合热疗及脂质体药物递送, 进一步提高药物在肿瘤部位的释放, 有助于肝癌的治疗。

4.3 磁性脂质体与肝癌 脂质体与低毒、可降解的磁性材料(Fe₃O₄和γ-Fe₂O₃等)制备形成的递药系统称为磁性脂质体, 在外磁场作用下可使脂质体向靶位聚集, 同时可被磁共振所标记^[48], 实现成像定位与药物治疗相结合。研究^[49]显示, 相较于rh-IFNα2b处理组, 包封rh-IFNα2b的磁性脂质体具有更显著的抑制肝癌细胞生长的效果, 在荷瘤裸鼠(人肝癌)中, 磁性脂质体处理组的肿瘤大小减少到对照组(生理盐水处理)

的38%, 而rh-IFN α 2b处理组肿瘤大小只减少了28%。Kullberg等^[50]制备的EGF修饰的磁性脂质体在肿瘤治疗中, 除了利用脂质体双分子层中的磁性材料进行选择加热, 还能在振荡磁场下促进药物的释放。另外, 将磁性脂质体注射到肝肿瘤周围的肝动脉, 在外加磁场的同时结合肿瘤热疗, 即铁磁栓塞热疗, 也适用于肝癌的治疗^[51]。因此, 由于磁性脂质体的磁响应能力, 外加磁场可提高磁性脂质体的靶向性和包封药物释放率, 并且磁性脂质体还能与热疗结合用于治疗肝癌。

4.4 其他脂质体与肝癌 除了以上等方式, 脂质体对肝癌的治疗还涉及抑瘤药物的增效减毒作用, 研究^[52,53]显示, 脂质体中嵌合紫杉醇结合的纳米金粒子的递药系统(PTX-PEG400@GNP-Lips)具有肝靶向性, 循环寿命长, 可发挥抗肿瘤药物超长效递药作用并降低Heps荷瘤小鼠全身不良反应, 提高其存活率。Ren等^[54]制备了含DOX的脂质体(LipDOX), 通过瘤内注射脂质体于H22肝癌小鼠, 可提高肿瘤内治疗药物的含量, 减少正常组织内含量。由此, 可通过纳米金等修饰的纳米前药与脂质体组合或瘤内注射等方式降低抑瘤药物对正常组织的不良反应。

5 结论

脂质体药物递送系统生物相容性良好, 可改善药物的稳定性、溶解性, 增强药物疗效, 降低给药频率, 近年来在基础及临床医学领域逐渐受到关注。虽然其临床成果仍较少, 但其低毒, 易批量生产, 低批次间差异的特性符合医药制造业的要求, 前景广大。研究者可通过对粒径、靶头、处方等脂质体递药系统设计使载药脂质体在肝组织靶向富集、释药, 充分发挥药物对肝脏的专一性治疗作用。肝靶向脂质体可减少包封药物对正常组织的不良反应, 精确的脂质体设计还可减少给药剂量, 实现微量药物的靶向浓集, 对某些特效药或高毒性药物尤其适宜。本文旨在综合近年来脂质体肝TDDS的研究进展及展望脂质体在肝脏疾病中的应用, 以下方面值得进行深入探究: (1)新的肝靶向特异性配体及其结合位点的挖掘仍有广阔的研究前景, 尤其是靶向不同肝脏疾病对应的特定类型细胞, 如靶向HSC治疗肝纤维化, 靶向肝癌癌细胞治疗肝脏肿瘤等; (2)物理化学疗法与肝靶向

脂质体技术的结合对肝癌治疗具有积极的推动作用, 潜力巨大; (3)目前对肝靶向脂质体纳米毒理学领域的研究仍显不足, 关于脂质体蓄积于肝脏的安全性评价及对肝组织微环境的影响的研究较少, 尤其是长循环脂质体; (4)大量脂质体开发还处于实验研究阶段, 脂质体包载药物与直接给药之间的疗效差异能否达到临床预期, 即生物等效性值得考察; (5)由于肝纤维化/硬化及肝癌组织的病理生理学、组织学改变, 提高局部病变组织渗透率的肝靶向脂质体仍需进一步研究; (6)脂质体反复注射后将引起MPS加快对其的清除, 如何进一步避免枯否细胞吞噬, 长效靶向其他肝脏变性细胞是未来可探究的方向。

6 参考文献

- 1 Cortes JE, Goldberg SL, Feldman EJ, Rizzeri DA, Hogge DE, Larson M, Pigneux A, Recher C, Schiller G, Warzocha K, Kantarjian H, Louie AC, Kolitz JE. Phase II, multicenter, randomized trial of CPX-351 (cytarabine: daunorubicin) liposome injection versus intensive salvage therapy in adults with first relapse AML. *Cancer* 2015; 121: 234-242 [PMID: 25223583 DOI: 10.1002/cncr.28974]
- 2 Qi R, Zhang H, Xu L, Shen W, Chen C, Wang C, Cao Y, Wang Y, van Dongen MA, He B, Wang S, Liu G, Banaszak Holl MM, Zhang Q. G5 PAMAM dendrimer versus liposome: a comparison study on the in vitro transepithelial transport and in vivo oral absorption of simvastatin. *Nanomedicine* 2015; 11: 1141-1151 [PMID: 25791813 DOI: 10.1016/j.nano.2015.02.011]
- 3 Fan Y, Sahdev P, Ochyl LJ, J Akerberg J, Moon JJ. Cationic liposome-hyaluronic acid hybrid nanoparticles for intranasal vaccination with subunit antigens. *J Control Release* 2015; 208: 121-129 [PMID: 25869965 DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.04.010]
- 4 Tyagi RK, Garg NK, Jadon R, Sahu T, Katore OP, Dalai SK, Awasthi A, Marepally SK. Elastic liposome-mediated transdermal immunization enhanced the immunogenicity of P. falciparum surface antigen, MSP-119. *Vaccine* 2015; 33: 4630-4638 [PMID: 26141014 DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.06.054]
- 5 Zhang F, Li HY. Preparation of lipid: peptide: DNA (LPD) nanoparticles and their use for gene transfection. *Methods Mol Biol* 2012; 906: 329-336 [PMID: 22791446 DOI: 10.1007/978-1-61779-953-2_27]
- 6 Johnstone SA, Masin D, Mayer L, Bally MB. Surface-associated serum proteins inhibit the uptake of phosphatidylserine and poly(ethylene glycol) liposomes by mouse macrophages. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1513: 25-37 [PMID: 11427191 DOI: 10.1016/S0005-2736(01)00292-9]
- 7 Maruyama K, Yuda T, Okamoto A, Kojima S, Suganaka A, Iwatsuru M. Prolonged circulation

- time in vivo of large unilamellar liposomes composed of distearoyl phosphatidylcholine and cholesterol containing amphipathic poly(ethylene glycol). *Biochim Biophys Acta* 1992; 1128: 44-49 [PMID: 1390877 DOI: 10.1016/0005-2760(92)90255-T]
- 8 Torchilin VP. Multifunctional, stimuli-sensitive nanoparticulate systems for drug delivery. *Nat Rev Drug Discov* 2014; 13: 813-827 [PMID: 25287120 DOI: 10.1016/j.addr.2012.09.031]
- 9 Garg T. Liposomes: targeted and controlled delivery system. *Drug delivery letters* 2014; 4: 62-71 [DOI: 10.2174/22103031113036660015]
- 10 Mallick S, Choi JS. Liposomes: versatile and biocompatible nanovesicles for efficient biomolecules delivery. *J Nanosci Nanotechnol* 2014; 14: 755-765 [PMID: 24730295 DOI: 10.1166/jnn.2014.9080]
- 11 Yao L, Daniels J, Wijesinghe D, Andreev OA, Reshetnyak YK. pHLIP®-mediated delivery of PEGylated liposomes to cancer cells. *J Control Release* 2013; 167: 228-237 [PMID: 23416366 DOI: 10.1016/j.jconrel.2013.01.037]
- 12 Singh S, Sharma A, Robertson GP. Realizing the clinical potential of cancer nanotechnology by minimizing toxicologic and targeted delivery concerns. *Cancer Res* 2012; 72: 5663-5668 [PMID: 23139207 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-1527]
- 13 Barman RK, Saha S, Das S. Prediction of interactions between viral and host proteins using supervised machine learning methods. *PLoS One* 2014; 9: e112034 [PMID: 25375323 DOI: 10.1371/journal.pone.0112034]
- 14 Murata M, Narahara S, Umezaki K, Toita R, Tabata S, Piao JS, Abe K, Kang JH, Ohuchida K, Cui L, Hashizume M. Liver cell specific targeting by the preS1 domain of hepatitis B virus surface antigen displayed on protein nanocages. *Int J Nanomedicine* 2012; 7: 4353-4362 [PMID: 22927755 DOI: 10.2147/IJN.S31365]
- 15 Zhang X, Zhang Q, Peng Q, Zhou J, Liao L, Sun X, Zhang L, Gong T. Hepatitis B virus preS1-derived lipopeptide functionalized liposomes for targeting of hepatic cells. *Biomaterials* 2014; 35: 6130-6141 [PMID: 24797877 DOI: 10.2174/22103031113036660015]
- 16 Negishi M, Irie A, Nagata N, Ichikawa A. Specific binding of glycyrrhetic acid to the rat liver membrane. *Biochim Biophys Acta* 1991; 1066: 77-82 [PMID: 2065071 DOI: 10.1016/0005-2736(91)90253-5]
- 17 Chen J, Jiang H, Wu Y, Li Y, Gao Y. A novel glycyrrhetic acid-modified oxaliplatin liposome for liver-targeting and in vitro/vivo evaluation. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 2265-2275 [PMID: 25945038 DOI: 10.2147/DDDT.S81722]
- 18 Tian J, Wang L, Wang L, Ke X. A wogonin-loaded glycyrrhetic acid-modified liposome for hepatic targeting with anti-tumor effects. *Drug Deliv* 2014; 21: 553-559 [PMID: 24215357 DOI: 10.3109/10717544.2013.853850]
- 19 Pathak PO, Nagarsenker MS, Barhate CR, Padhye SG, Dhawan VV, Bhattacharyya D, Viswanathan CL, Steiniger F, Fahr A. Cholesterol anchored arabinogalactan for asialoglycoprotein receptor targeting: synthesis, characterization, and proof of concept of hepatospecific delivery. *Carbohydr Res* 2015; 408: 33-43 [PMID: 25841057 DOI: 10.1016/j.carres.2015.03.003]
- 20 Li Y, Huang G, Diakur J, Wiebe LI. Targeted delivery of macromolecular drugs: asialoglycoprotein receptor (ASGPR) expression by selected hepatoma cell lines used in antiviral drug development. *Curr Drug Deliv* 2008; 5: 299-302 [PMID: 18855599 DOI: 10.2174/156720108785915069]
- 21 Zhang H, Xiao Y, Cui S, Zhou Y, Zeng K, Yan M, Zhao C. Novel Galactosylated Poly(ethylene glycol)-Cholesterol for Liposomes as a Drug Carrier for Hepatocyte-Targeting. *J Nanosci Nanotechnol* 2015; 15: 4058-4069 [PMID: 26369013 DOI: 10.1166/jnn.2015.9707]
- 22 Wang S, Xu H, Xu J, Zhang Y, Liu Y, Deng YH, Chen D. Sustained liver targeting and improved antiproliferative effect of doxorubicin liposomes modified with galactosylated lipid and PEG-lipid. *AAPS PharmSciTech* 2010; 11: 870-877 [PMID: 20490957 DOI: 10.1208/s12249-010-9450-8]
- 23 Jiang N, Zhang X, Zheng X, Chen D, Zhang Y, Siu LK, Xin HB, Li R, Zhao H, Riordan N, Ichim TE, Quan D, Jevnikar AM, Chen G, Min W. Targeted gene silencing of TLR4 using liposomal nanoparticles for preventing liver ischemia reperfusion injury. *Am J Transplant* 2011; 11: 1835-1844 [PMID: 21794086 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03660.x]
- 24 Ruoslahti E. RGD and other recognition sequences for integrins. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1996; 12: 697-715 [PMID: 8970741 DOI: 10.1146/annurev.cellbio.12.1.697]
- 25 Chai NL, Fu Q, Shi H, Cai CH, Wan J, Xu SP, Wu BY. Oxymatrine liposome attenuates hepatic fibrosis via targeting hepatic stellate cells. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4199-4206 [PMID: 22919254 DOI: 10.3748/wjg.v18.i31.4199]
- 26 Du SL, Pan H, Lu WY, Wang J, Wu J, Wang JY. Cyclic Arg-Gly-Asp peptide-labeled liposomes for targeting drug therapy of hepatic fibrosis in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 322: 560-568 [PMID: 17510318 DOI: 10.1124/jpet.107.122481]
- 27 Mishra N, Yadav NP, Rai VK, Sinha P, Yadav KS, Jain S, Arora S. Efficient hepatic delivery of drugs: novel strategies and their significance. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 382184 [PMID: 24286077 DOI: 10.1155/2013/382184]
- 28 Chen ZP, Zhu JB, Chen HX, Xiao YY, Feng MS, Cai H, Chen J, Cai BC. Synthesis of a novel polymer bile salts-(polyethylene glycol)2000-bile salts and its application to the liver-selective targeting of liposomal DDB. *Drug Dev Ind Pharm* 2010; 36: 657-665 [PMID: 20136497 DOI: 10.3109/03639040903410342]
- 29 He W, Yang K, Fan L, Lv Y, Jin Z, Zhu S, Qin C, Wang Y, Yin L. Denatured globular protein and bile salt-coated nanoparticles for poorly water-soluble drugs: Penetration across the intestinal epithelial barrier into the circulation system and enhanced oral bioavailability. *Int J Pharm* 2015; 495: 9-18 [PMID: 26325310 DOI: 10.1016/j.ijpharm.2015.08.086]

- 30 Monteiro N, Martins A, Reis RL, Neves NM. Liposomes in tissue engineering and regenerative medicine. *J R Soc Interface* 2014; 11: 20140459 [PMID: 25401172 DOI: 10.1098/rsif.2014.0459]
- 31 Groves E, Dart AE, Covarelli V, Caron E. Molecular mechanisms of phagocytic uptake in mammalian cells. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65: 1957-1976 [PMID: 18322649 DOI: 10.1007/s00018-008-7578-4]
- 32 Lasic DD, Papahadjopoulos D. Medical applications of liposomes. Holland: Elsevier Science, 1998: 1-779 [DOI: 10.1016/B978-044482917-7/50001-6]
- 33 des Rieux A, Fievez V, Théate I, Mast J, Prétat V, Schneider YJ. An improved in vitro model of human intestinal follicle-associated epithelium to study nanoparticle transport by M cells. *Eur J Pharm Sci* 2007; 30: 380-391 [PMID: 17291730 DOI: 10.1016/j.ejps.2006.12.006]
- 34 Desai MP, Labhasetwar V, Amidon GL, Levy RJ. Gastrointestinal uptake of biodegradable microparticles: effect of particle size. *Pharm Res* 1996; 13: 1838-1845 [PMID: 8987081 DOI: 10.1023/A:1016085108889]
- 35 Wu J, Zern MA. Modification of liposomes for liver targeting. *J Hepatol* 1996; 24: 757-763 [PMID: 8835753 DOI: 10.1016/S0168-8278(96)80274-1]
- 36 Chen WG, Liu YG, Wang SB, Chen AZ. [Research progress in co-delivery of gene and chemotherapy drugs with cationic liposome carrier for cancer therapy]. *Yaoxue Xuebao* 2012; 47: 986-992 [PMID: 23162893]
- 37 Liu J, Huang Y, Kumar A, Tan A, Jin S, Mozhi A, Liang XJ. pH-sensitive nano-systems for drug delivery in cancer therapy. *Biotechnol Adv* 2014; 32: 693-710 [PMID: 24309541 DOI: 10.1016/j.biotechadv.2013.11.009]
- 38 Bae YM, Park YI, Nam SH, Kim JH, Lee K, Kim HM, Yoo B, Choi JS, Lee KT, Hyeon T, Suh YD. Endocytosis, intracellular transport, and exocytosis of lanthanide-doped upconverting nanoparticles in single living cells. *Biomaterials* 2012; 33: 9080-9086 [PMID: 22981077 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2012.08.039]
- 39 Mo R, Sun Q, Xue J, Li N, Li W, Zhang C, Ping Q. Multistage pH-responsive liposomes for mitochondrial-targeted anticancer drug delivery. *Adv Mater* 2012; 24: 3659-3665 [PMID: 22678851 DOI: 10.1002/adma.201201498]
- 40 Jiang T, Mo R, Bellotti A, Zhou J, Gu Z. Gel-liposome-mediated co-delivery of anticancer membrane-associated proteins and small-molecule drugs for enhanced therapeutic efficacy. *Advanced Functional Materials* 2014; 24: 2295-2304 [DOI: 10.1002/adfm.201303222]
- 41 Hatakeyama H, Murata M, Sato Y, Takahashi M, Minakawa N, Matsuda A, Harashima H. The systemic administration of an anti-miRNA oligonucleotide encapsulated pH-sensitive liposome results in reduced level of hepatic microRNA-122 in mice. *J Control Release* 2013 Oct 25. [Epub ahead of print] [PMID: 24512791 DOI: 10.1016/j.jconrel.2013.10.023]
- 42 Ta T, Porter TM. Thermosensitive liposomes for localized delivery and triggered release of chemotherapy. *J Control Release* 2013; 169: 112-125 [PMID: 23583706 DOI: 10.1016/j.jconrel.2013.03.036]
- 43 Chu KF, Dupuy DE. Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy. *Nat Rev Cancer* 2014; 14: 199-208 [PMID: 24561446 DOI: 10.1038/nrc3672]
- 44 Dewhurst MW, Landon CD, Hofmann CL, Stauffer PR. Novel approaches to treatment of hepatocellular carcinoma and hepatic metastases using thermal ablation and thermosensitive liposomes. *Surg Oncol Clin N Am* 2013; 22: 545-561 [PMID: 23622079 DOI: 10.1016/j.soc.2013.02.009]
- 45 Dicheva BM, Koning GA. Targeted thermosensitive liposomes: an attractive novel approach for increased drug delivery to solid tumors. *Expert Opin Drug Deliv* 2014; 11: 83-100 [PMID: 24320104 DOI: 10.1517/17425247.2014.866650]
- 46 Poon RT, Borys N. Lyso-thermosensitive liposomal doxorubicin: an adjuvant to increase the cure rate of radiofrequency ablation in liver cancer. *Future Oncol* 2011; 7: 937-945 [PMID: 21823888 DOI: 10.2217/fon.11.73]
- 47 May JP, Li SD. Hyperthermia-induced drug targeting. *Expert Opin Drug Deliv* 2013; 10: 511-527 [PMID: 23289519 DOI: 10.1517/17425247.2013.758631]
- 48 Frascione D, Diwoky C, Almer G, Opriessnig P, Vonach C, Gradauer K, Leitinger G, Mangge H, Stollberger R, Prassl R. Ultrasmall superparamagnetic iron oxide (USPIO)-based liposomes as magnetic resonance imaging probes. *Int J Nanomedicine* 2012; 7: 2349-2359 [PMID: 22661890 DOI: 10.2147/IJN.S30617]
- 49 Ye H, Tong J, Wu J, Xu X, Wu S, Tan B, Shi M, Wang J, Zhao W, Jiang H, Jin S. Preclinical evaluation of recombinant human IFN α 2b-containing magnetoliposomes for treating hepatocellular carcinoma. *Int J Nanomedicine* 2014; 9: 4533-4550 [PMID: 25288882 DOI: 10.2147/IJN.S67228]
- 50 Kullberg M, Mann K, Owens JL. Improved drug delivery to cancer cells: a method using magnetoliposomes that target epidermal growth factor receptors. *Med Hypotheses* 2005; 64: 468-470 [PMID: 15617850]
- 51 Wang L, Zhang J, An Y, Wang Z, Liu J, Li Y, Zhang D. A study on the thermochemotherapy effect of nanosized As₂O₃/MZF thermosensitive magnetoliposomes on experimental hepatoma in vitro and in vivo. *Nanotechnology* 2011; 22: 315102 [PMID: 21730756 DOI: 10.1088/0957-4484/22/31/315102]
- 52 Bao QY, Zhang N, Geng DD, Xue JW, Merritt M, Zhang C, Ding Y. The enhanced longevity and liver targetability of Paclitaxel by hybrid liposomes encapsulating Paclitaxel-conjugated gold nanoparticles. *Int J Pharm* 2014; 477: 408-415 [PMID: 25455782 DOI: 10.1016/j.jipharm.2014.10.040]
- 53 Zhang N, Chen H, Liu AY, Shen JJ, Shah V, Zhang C, Hong J, Ding Y. Gold conjugate-based liposomes with hybrid cluster bomb structure for liver cancer therapy. *Biomaterials* 2016; 74: 280-291

- [PMID: 26461120 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2015.10.004]
- 54 Ren S, Li C, Dai Y, Li N, Wang X, Tian F, Zhou S, Qiu Z, Lu Y, Zhao D, Chen X, Chen D. Comparison of pharmacokinetics, tissue distribution and

pharmacodynamics of liposomal and free doxorubicin in tumour-bearing mice following intratumoral injection. *J Pharm Pharmacol* 2014; 66: 1231-1239 [PMID: 24716458 DOI: 10.1111/jphp.12257]

编辑: 于明茜 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿件件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

