

环孢素 A 滴眼液治疗干眼症的作用机制和研究进展

曾洁¹, 周渝姣², 张传宝¹

(1. 卫生部北京医院·卫生部临床检验中心生化室, 北京 100730; 2. 中国人民解放军第 77100 部队门诊部, 重庆 400014)

摘要:目的 介绍环孢素 A 滴眼液治疗干眼症的作用机制和相关临床研究进展。方法 在数据库检索“环孢素”“环孢素 A”“作用机制”“外用制剂”等关键词, 查阅近 10 年的研究文献, 并就环孢素 A 滴眼液的研究历史、治疗干眼症的作用机制和相关临床研究进展进行整理和总结。结果 环孢素 A 滴眼液的上市药物为 RestasisTM; 其治疗干眼症的作用机制包括免疫抑制、抗细胞凋亡、增加杯状细胞密度和黏蛋白分泌水平及增加眼泪流量等; 其临床长期用药安全有效, 无全身性不良反应, 能明显改善干眼症的不适症状。结论 环孢素 A 滴眼液外用制剂治疗干眼症, 具有多种作用机制, 临床应用疗效好且不良反应小, 可以长期使用。

关键词: 环孢素 A; 滴眼液; 干眼症; 作用机制

中图分类号: R988.1

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2014)13-0001-04

Action Mechanisms of Cyclosporine A Eye Drops for Treating Dry Eye Syndrome and Research Progress

Zeng Jie¹, Zhou Yujiao², Zhang Chuanbao¹

(1. Beijing Hospital, Ministry of Health · Biochemical Room, National Center for Clinical Laboratory, Ministry of Health, Beijing, China 100730;

2. Outpatient Department, PLA Troop 77100, Chongqing, China 400014)

Abstract: Objective To introduce the action mechanisms of Cyclosporin A (CsA) Eye Drops for treating dry eye syndrome and the related clinical research progress. **Methods** The electronic retrieval from the National Center for Biotechnology Information databases was performed by using the key words cyclosporine, cyclosporin A, mechanism and external preparation and the research literatures in the near 10 years were consulted. The research history, mechanisms for treating dry eye syndrome and the related clinical research progress were summarized. **Results** CsA Eye Drops appeared in market as the drug RestasisTM. Its action mechanisms for treating dry eye syndrome include the immunosuppression, antiapoptosis, increasing goblet cell density and the mucin secretion level, and increasing tears flow, etc. Its long term clinical application is safe and effective without systemic adverse reactions, and can significantly improve the discomfort symptoms of dry eye syndrome. **Conclusion** The external preparation of CsA Eye Drops for treating dry eye syndrome has many action mechanisms, its clinical application has good effect and less adverse reactions, which can be used for a long time.

Key words: cyclosporin A; eye drop; dry eye syndrome; action mechanism

干眼症(DES)又称角结膜干燥症(KCS),是由于液性泪液产生减少、黏液分泌异常和睑板腺功能障碍等各种原因引起的泪液膜液性成分的绝对和相对缺乏,以眼表泪液分布异常、泪液蒸发增加为共同特征的综合征。干眼症与多种因素有关,发病率为 7.4%~33.7%,其中 50 岁以上女性患病率约为男性的 2 倍^[1-2]。在某些疾病中,其发病率更高,如在糖尿病患者和风湿性关节炎患者中分别为 54.3% 和 46.7%^[3-4]。我国 40 岁以上藏族人和高中生出现干眼症状的概率分别为 52.4% 和 23.7%^[5-6]。干眼症的传统治疗方法为使用人造眼泪和 SmartPlug 泪道栓塞植入。对于斯耶格伦氏综合征(Sjogren's syndrome)这类与炎症相关的干眼症,应使用类固醇或非固醇类消炎药,如皮质类固醇、四环素、环孢素(cyclosporine)等^[7]。1995 年,美国食品药品监督管理局(FDA)批准了 0.2% 环孢素 A 眼用油膏(Optimmune)用于治疗犬类角结膜干燥症,2003 年批准了 0.05% 环孢素 A 眼用乳液(RestasisTM)用于人眼干燥症,目前尚未在我国上市销售。环孢素 A(CsA)滴眼液疗效好,且无全身性不良反应,近 10 年来在欧美国家临床得到了广泛应用。现就 CsA 滴眼液的发展历程、作用机制及治疗干眼症的研究进展等进行简要介绍。

1 发展历程

CsA 由 11 个氨基酸组成,分子式为 C₆₂H₁₁₁N₁₁O₁₂,相对分子质量为 1 202。1970 年, Sandoz 公司首次从光泽柱孢菌(*Cylindrocarpon lucidum*)和多孔木霉(*Tolyocladium inflatum*)这 2 种真菌中发现了一类新的天然的亲脂环

肽,称为环孢素。由多孔木霉分泌的环孢素除了 CsA 外,还会产生其他多种环孢素,都有 11 个氨基酸,区别在于有 1 个或 1 个以上的氨基酸不同,如环孢素 B 与 CsA 的差异就在于 2 位上的氨基酸分别是丙氨酸和 α-氨基丁酸。环孢素最初的研究目的是用于抗真菌治疗,但其抗菌谱窄,没有实际应用价值。随后发现,环孢素具有抗淋巴细胞活性的免疫抑制作用,并确认 CsA 的免疫抑制作用最强。CsA 能选择性地作用于脾淋巴细胞,而不影响骨髓细胞数量和干细胞增殖,比硫唑嘌呤(azathioprine)类药物的毒性小很多,常用于器官移植后排斥反应的治疗。山地明(Sandimmune)是美国 FDA 批准的第 1 个 CsA 药物。CsA 作为一种强效免疫抑制剂,不仅用于器官移植后的免疫抑制治疗,还可用于治疗多种临床疾病包括自身免疫病、血液病、肿瘤,以及抗寄生虫病、抗 HCV 治疗、抗 HIV 治疗、治疗眼部感染等。

CsA 滴眼液用于治疗干眼症始于对犬类的研究,使用 CsA 后能增加犬的眼泪量(≥5 mm³/min)。早期临床发现,在对接受肾移植患者进行免疫治疗时,口服 CsA 会增加患者的眼泪量。各类临床试验也证明,使用 CsA 滴眼液能增加患者眼泪量。CsA 是难溶于水的疏水性物质,选择适宜的基质使其能长时间停留在眼外部组织且无不良反应,是 CsA 滴眼液研发的难点。直接使用蓖麻油、玉米油、橄榄油、花生油等油性基质,会有灼烧、红肿、痒及导致上皮角膜炎等不良反应。有学者研发了一种水包油型微乳,含有甘油、聚山梨醇酯 80 和氢氧化钠等辅料,能加载 0.4% 的



CsA, 室温稳定性超过9个月。动物试验结果表明, 上述空白基质未表现出明显的不良反应, 且外用CsA眼用乳液的安全性高: 连续使用0.4%浓度的药品3个月, 每天用药3次, 兔CsA血药浓度最大为0.721 ng/mL; 连续使用6个月, 每天用药4次或6次, 兔血药浓度最大为1.36 ng/mL; 连续用药12个月, 每天6次, 狗最大血药浓度为0.654 ng/mL。人使用0.05%和0.1%浓度的CsA眼用乳剂12个月后, 用液相色谱串联质谱法测定, 血药浓度低于该方法检测限(0.3 ng/mL), 且在0.1%浓度组用药3h后的最大浓度为0.105 ng/mL^[8]。针对该CsA眼用乳液的Ⅱ期和Ⅲ期临床试验表明, 该药在0.05%、0.1%、0.4%浓度水平下均能显著改善中、重度干眼症患者的眼部症状和体征, 且无明显的局部或全身性不良反应^[9-10]。在一项持续3年的长期临床研究中, 使用0.1% CsA眼用乳液每次1滴, 每日2次, 未表现出全身性不良反应, 局部不良反应表现为眼部出现灼烧感、刺激感和结膜充血, 发生率分别为10.9%、3.9%、3.4%^[11]。除Restasis™这个已上市的产品外, 增加CsA的溶解度, 提高生物利用度, 降低(或减少)局部不良反应的方法有很多, 包括设计水溶性前药及使用脂质体、纳米粒等新型药物制剂等手段。带正电荷的乳剂能与带负电荷的角膜上皮细胞相互作用, 并在角膜表面长时间停留, 对角膜有更好的湿润作用, 相关的Ⅰ期临床研究正在进行中^[12]。

2 治疗干眼症的作用机制

2.1 免疫抑制

CsA有免疫抑制作用, 能抑制T淋巴细胞的活化、分化, 主要作用于钙调磷酸酶(CaN)/NF-AT途径, 其机制为: CsA选择性地与T细胞内的亲环素A(CyPA)相结合, 所形成的CsA-CyP复合物作用于CaN, 使CaN去磷酸化活性失活, 抑制胞浆NF-AT核内转移, 从而抑制包括白细胞介素2(IL-2)在内的多种细胞因子基因的转录激活, 抑制T细胞的活化、分化。干眼症患者接受0.05% CsA滴眼液治疗6个月后, 结膜上皮细胞CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺细胞及CD11a和HLA-DR细胞数量显著降低($P < 0.05$)^[13]。Baudouin等^[14]的研究也证明, HLA-DR⁺结膜细胞数量在治疗3、6、12个月后显著下降, 从初始的(61.67 ± 29.54)%分别降到了(39.03 ± 29.54)%、(39.45 ± 33.06)%、(30.55 ± 29.40)%。使用CsA后白细胞介素4、白细胞介素5、白细胞介素17A、肿瘤坏死因子α(TNF-α)、干扰素γ(IFN-γ)和嗜酸性粒细胞趋化因子等细胞因子在眼泪中的浓度都显著降低($P < 0.05$)^[15]。还有报道称, CsA还能通过作用于JNK和p38信号通路发挥免疫抑制作用, 并希望通过对该抑制作用的探究, 寻找新的免疫抑制位点^[16-18]。

2.2 抗细胞凋亡

CsA有抑制细胞凋亡作用。CsA与亲环素D结合形成复合物, 能抑制线粒体膜通透性转换孔开放(mPTP), 防止膜间蛋白如细胞色素C、核酸内切酶等释放入胞浆, 从而抑制细胞凋亡或坏死。Gao等^[19]在早期的动物研究中发现, CsA治疗Sjgren型KCS时, 能抑制泪腺腺泡细胞和结膜上皮细胞凋亡, 并促进淋巴细胞凋亡; CsA治疗后, p53蛋白免疫活性降低而bcl-2水平升高。CsA滴眼液的抗凋亡作用主要针对结膜上皮细胞, 病理小鼠经CsA处理后, 球结膜和睑结膜上皮细胞凋亡数量远远低于未经干预的对照组($P < 0.01$), 且活化的凋亡蛋白酶caspase-3水平也低于对照组($P < 0.01$); 这种抗凋亡作用在角膜上皮细胞中并不明显^[20]。

2.3 促杯状细胞水平上升或功能恢复

杯状细胞的功能是合成、贮存和分泌黏蛋白, 结膜杯状细胞

位于结膜上皮层, 主要分泌分子量大的凝胶成型黏蛋白MUC5AU^[21]。黏蛋白是高度糖基化的亲水性大分子蛋白质, 是泪膜的重要成分, 起稳定泪膜保护眼表的作用。黏蛋白分泌量的减少和糖基化的改变, 是干眼症发病机制中的中间环节, 也是干眼症的结果之一^[22]。Moore等^[23]通过切除泪腺建立了犬角结膜干燥症模型, 2% CsA连续用药4周, 上皮细胞内黏蛋白浓度显著增加($P < 0.05$), 结膜炎症状得到缓解, 说明在不受泪腺作用的影响下, CsA对恢复结膜杯状细胞黏蛋白分泌功能有作用, 这可能是CsA治疗干眼症的重要因素。Wang等^[24]对患有慢性移植抗宿主病患者的干眼症治疗结果也证明了这一观点, 0.05% CsA治疗后杯状细胞密度和MUC5AU数量显著升高($P < 0.05$), MUC5AU mRNA表达也显著增加($P < 0.05$)。

2.4 增加眼泪流量

CsA治疗后, 眼泪分泌试验(Schirmer's Test)结果显著改善。CsA增加眼泪流量的机制: CsA刺激泪腺感觉神经末梢释放神经递质P物质, 并通过P物质激活毒蕈碱受体, 增加眼泪分泌^[25]; 增加水通道蛋白3的表达量及其转运水的能力, 以增加眼泪量, 后者与细胞内环磷酸腺苷(cAMP)浓度有关^[26]。CsA能增加细胞内环磷酸腺苷水平, 活化蛋白激酶A, 后者催化水通道蛋白的丝氨酸磷酸化, 从而增加膜对水的通透性。这些研究表明, CsA增加眼泪流量不是单纯地刺激眼表的催泪作用。

3 治疗干眼症的临床研究

3.1 干眼症症状缓解程度的评价

CsA滴眼液在干眼症方面的相关临床研究, 除了上文提到的安全性、有效性等常规临床评价, 对于干眼症症状缓解程度的评价也是临床关注的重要方面。Stonecipher等^[27]研究发现, 32%的KCS患者使用0.05% CsA滴眼液7d后症状得到缓解, 60%患者治疗30d后减少了人造眼泪的使用^[27]。CsA较人造眼泪的疗效要好, 分别有94%和68%的患者在治疗12个月后症状得到缓解^[28]。而且, 对于某些人造眼泪治疗3个月无效的干眼症患者, 改用CsA后角膜和结膜知觉敏感度都有提高^[29]。比较CsA滴眼液和泪管封闭治疗, 前者能提升眼表的长期健康, 后者起效快, 二者联合治疗效果最佳^[30]。对于肝移植且患有家族性淀粉样多发性神经病变的患者, 干眼症症状经人造眼泪和泪腺封闭治疗无效, 采用CsA滴眼液治疗能显著改善干眼症症状且无任何不良反应^[31]。然而, Yüksel等^[32]通过印迹细胞学技术发现, CsA滴眼液对重度干眼症疗效不佳。

3.2 移植抗宿主病(GVHD)患者干眼症的疗效

CsA滴眼液治疗1个月, 杯状细胞密度和MUC5AC mRNA表达增加($P < 0.05$); 对于人造眼泪治疗3个月无效的患者, 改用CsA治疗3个月后, 泪膜破裂时间等指标明显改善($P = 0.002$)^[33]; 治疗过程中未发现明显的不良反应^[34]。

3.3 格雷夫斯病患者干眼症的疗效

Gürdal等^[35]评价了CsA滴眼液使用前后的眼表疾病指数、结膜细胞凋亡指数、结膜MMP-9表达水平等干眼症相关指标, 认为CsA能改善格雷夫斯病患者的干眼症状, 抑制结膜上皮细胞凋亡和抑制MMP-9表达^[35]。但Altıparmak等^[36]的临床试验却认为, 单独使用人造眼泪的疗效优于CsA和人造眼泪联合用药, 前者Schirmer试验和泪膜破裂时间结果都优于后者($P = 0.004$, $P = 0.021$)。

3.4 0.05% CsA滴眼液使用的临床建议

对于重度干眼症患者, 应增加每日用药次数, 如每日4次^[37]。

虽然有4%慢性干眼症患者经CsA滴眼液治疗,停药1年以上未出现复发^[38],但大多数患者停药后干眼症病程会向前发展^[39],对于已停药的患者,可用CsA滴眼液进行第2次治疗。医生应叮嘱患者长期坚持使用,一般来说,治疗干眼症需要连续用药6个月以上,应告知患者出现刺激感等反应是正常的,这种感觉会随着使用时间增加而减少^[40]。CsA滴眼液除了用于干眼病,还可用于多种眼表疾病的治疗,如后部睑缘炎、眼红斑痤疮、春季角结膜炎、特应性角结膜炎、急性角膜移植排斥、结膜移植植物抗宿主病等^[41]。

4 结语

干眼症的发病因素多且在女性中发病率高,CsA滴眼液通过免疫抑制、抗细胞凋亡、增加杯状细胞密度和黏蛋白分泌水平以及增加眼泪流量等方式,能有效治疗各种类型的干眼症。临床前动物试验、Ⅱ期临床试验、Ⅲ期临床试验均证明了CsA滴眼液的安全性和有效性。相对于类固醇类药物来说,CsA虽然起效较慢,但却无全身性不良反应且局部不良反应小,安全性高,可长期使用。国家食品药品监督管理局只批准了一种环孢素类外用制剂,即华北制药的环孢素滴眼液,适用于与糖皮质激素联合应用预防角膜移植术后免疫排斥反应。国内尚无直接用于治疗干眼症等眼表疾病的环孢素类外用药物,迫切需要研发能满足CsA溶解性好、生物利用度高、眼表停留时间长、不良反应小、稳定性好等条件的有关制剂,并作进一步的临床研究,填补国内该类药物的空白,为眼科临床医生和眼病患者提供帮助。

作者简介:曾洁,女,硕士研究生,助理研究员,主要从事药剂学和临床检验方面的研究,(电子信箱)zeng_jie82@163.com。

参考文献:

- [1] Gayton JL. Etiology, prevalence and treatment of dry eye disease[J]. *Clinical Ophthalmology* (Auckland, NZ), 2009, 3: 405.
- [2] Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, et al. Prevalence of dry eye syndrome among US women[J]. *American journal of ophthalmology*, 2003, 136(2): 318 - 326.
- [3] Manaviat MR, Rashidi M, Afkhami - Ardekani M, et al. Prevalence of dry eye syndrome and diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients[J]. *BMC Ophthalmology*, 2008, 8(1): 10.
- [4] Kosriukvongs P, Ngowutagon P, Pusuwan P, et al. Prevalence of dry eye syndrome and Sjogren's syndrome in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 2012, 95: S61.
- [5] Lu P, Chen X, Liu X, et al. Dry eye syndrome in elderly Tibetans at high altitude: a population - based study in China[J]. *Cornea*, 2008, 27(5): 545 - 551.
- [6] Zhang Y, Chen H, Wu X. Prevalence and Risk Factors Associated with Dry Eye Syndrome among Senior High School Students in a County of Shandong Province, China[J]. *Ophthalmic Epidemiology*, 2012, 19(4): 226 - 230.
- [7] Mohammad - Ali J, Sepehr F. Dry Eye Syndrome[J]. *J Ophthalmic Vis Res*, 2011, 6 (3): 192 - 198.
- [8] Small DS, Acheampong A, Reis B, et al. Blood concentrations of cyclosporin a during long - term treatment with cyclosporin a ophthalmic emulsions in patients with moderate to severe dry eye disease[J]. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 2002, 18(5): 411 - 418.
- [9] Stevenson D, Tauber J, Reis BL. Efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate - to - severe dry eye disease: a dose - ranging, randomized trial[J]. *Ophthalmology*, 2000, 107(5): 967 - 974.
- [10] Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, et al. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. CsA Phase 3 Study Group[J]. *Ophthalmology*, 2000, 107(4): 631 - 639.
- [11] Barber LD, Pflugfelder SC, Tauber J, et al. Phase III safety evaluation of cyclosporine 0.1% ophthalmic emulsion administered twice daily to dry eye disease patients for up to 3 years[J]. *Ophthalmology*, 2005, 112(10): 1790 - 1794.
- [12] Lallemand F, Felt - Baeyens O, Besseghir K, et al. Cyclosporine A delivery to the eye: a pharmaceutical challenge[J]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2003, 56(3): 307 - 318.
- [13] Kunert KS, Tisdale AS, Stern ME, et al. Analysis of topical cyclosporine treatment of patients with dry eye syndrome: effect on conjunctival lymphocytes[J]. *Archives of Ophthalmology*, 2000, 118(11): 1489 - 1496.
- [14] Baudouin C, Brignole F, Pisella PJ, et al. Flow cytometric analysis of the inflammatory marker HLA DR in dry eye syndrome: results from 12 months of randomized treatment with topical cyclosporin A[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2002, 506(Pt B): 761 - 769.
- [15] Oray M, Toker E. Tear cytokine levels in vernal keratoconjunctivitis: the effect of topical 0.05% cyclosporine a therapy[J]. *Cornea*, 2013, 32(8): 1149 - 1154.
- [16] Matsuda S, Koyasu S. Mechanisms of action of cyclosporine[J]. *Immunopharmacology*, 2000, 47(2): 119 - 125.
- [17] 张树栋, 马潞林. 环孢素 A 在器官移植中的免疫抑制作用[J]. *中国组织工程研究与临床康*, 2008, 12(5): 937 - 940.
- [18] Matsuda S, Shibasaki F, Takehana K, et al. Two distinct action mechanisms of immunophilin ligand complexes for the blockade of T - cell activation[J]. *EMBO Reports*, 2000, 1(5): 428 - 434.
- [19] Gao J, Schwalb TA, Addeo JV, et al. The role of apoptosis in the pathogenesis of canine keratoconjunctivitis sicca: the effect of topical Cyclosporin A therapy[J]. *Cornea*, 1998, 17(6): 654.
- [20] Strong B, Farley W, Stern ME, et al. Topical cyclosporine inhibits conjunctival epithelial apoptosis in experimental murine keratoconjunctivitis sicca[J]. *Cornea*, 2005, 24(1): 80 - 85.
- [21] 王志昕, 孙旭光. 结膜杯状细胞研究进展[J]. *国外医学:眼科学分册*, 2005, 29(4): 224 - 227.
- [22] 蔡蓉蓉. 黏蛋白与干眼症[J]. *眼科研究*, 2008, 26(11): 877 - 880.
- [23] Moore CP, McHugh JB, Thorne JG, et al. Effect of cyclosporine on conjunctival mucin in a canine keratoconjunctivitis sicca model[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2001, 42(3): 653 - 659.
- [24] Wang Y, Ogawa Y, Dogru M, et al. Ocular surface and tear functions after topical cyclosporine treatment in dry eye patients with chronic graft - versus - host disease[J]. *Bone Marrow Transplantation*, 2008, 41(3): 293 - 302.
- [25] Yoshida A, Fujihara T, Nakata K. Cyclosporin A increases tear fluid secretion via release of sensory neurotransmitters and muscarinic pathway in mice[J]. *Experimental Eye Research*, 1999, 68(5): 541 - 546.
- [26] 刘常明, 孙京华, 张翌昭. 环孢素 A 滴眼液治疗结膜干燥综合征的机理探讨[J]. *临床眼科杂志*, 2005, 13(5): 431 - 434.
- [27] Stonecipher K, Perry HD, Gross RH, et al. The impact of topical cyclosporine A emulsion 0.05% on the outcomes of patients with keratoconjunctivitis sicca[J]. *Current Medical Research and Opinion*, 2005, 21(7): 1057 - 1063.
- [28] Rao SN. Topical cyclosporine 0.05% for the prevention of dry eye disease progression[J]. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 2010, 26(2): 157 - 164.
- [29] Toker E, Asfuroglu E. Corneal and conjunctival sensitivity in patients with dry eye: the effect of topical cyclosporine therapy[J]. *Cornea*, 2010, 29(2): 133 - 140.

可断裂聚乙二醇和穿膜肽共修饰脂质体肿瘤靶向作用初步研究

石志蓉¹, 肖羽君²

(1. 广东省珠海市第二人民医院药剂科, 广东 珠海 519070; 2. 联邦制药有限公司中山分公司, 广东 中山 528400)

摘要:目的 探讨可断裂药用聚乙二醇(PEG)和穿膜肽(TAT)共修饰脂质体用于肿瘤靶向的效果及机制。方法 使用薄膜分散-超声法制备可断裂PEG和TAT共修饰脂质体,并观察其对体外培养肝癌细胞株和正常肝细胞株的穿膜效果、细胞靶向性及对细胞活性的影响。结果 由质谱鉴定结果可见,合成的共修饰脂质体杂质较少,相对分子质量约为3 622.4,纯度约为96.1%,图像表现为主峰峰面积较高;白色光、荧光及重叠后,观察组均可见胞内红色细胞大量分布,且集中于胞质内;不同质量浓度的共修饰脂质体对SMMC-7721细胞生物学活性与对照组比较,无明显差异。结论 可断裂PEG和TAT共修饰脂质体的稳定性较高,制备工艺便捷,具备良好的药物承载性和安全性,且存在良好的细胞内外传递潜能,肿瘤靶向性极佳,具有巨大的临床应用前景,值得进一步研究。

关键词:药用聚乙二醇;穿膜肽;修饰;脂质体;肿瘤;靶向

中图分类号:R965;R979.1;R944.9

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2014)13-0004-03

Preliminary Study on Cleavable PEG and TAT Co-Modified Liposomes Used in Tumor Targeting

Shi Zhirong¹, Xiao Yujun²

(1. Department of Pharmacy, Zhuhai Municipal Second People's Hospital, Zhuhai, Guangdong, China 519070;

2. Zhongshan Branch Company, Zhuhai United Laboratories Co., Ltd., Zhuhai, Guangdong, China 528400)

Abstract: Objective To investigate the effect and mechanism of the cleavable medicinal polyethylene glycol(PEG) and membrane penetrating peptide(TAT) co-modified liposomes used in tumor targeting. **Methods** The film dispersion ultrasonic method was adopted for preparing the cleavable PEG and TAT co-modified liposomes, and their transmembrane effect on the in vitro liver cancer cell lines and normal liver cell line, cell targeting and influence on the cell activity were observed. **Results** The mass spectrometric identification results were visible, the synthetic co-modified liposomes had less impurities, their relative molecular mass was about 3 622.4 with the purity of 96.1%, the image showed the higher peak area; on the white light, fluorescence and after overlap, large distributed intracellular red cell mass in the observation group could be seen and were concentrated in the cytoplasm; compared with the control group, different concentrations of co-modified liposomes for the biological activity of SMMC-7721 cells had no statistically significant difference. **Conclusion** Cleavable PEG and TAT co-modified liposomes have the higher stability, convenient and rapid preparation process, good drug carrying and safety, and good potential for cell inside and outside transmitting, excellent tumor targeting, and possess great prospects for clinical application, which is worthy of further research.

Key words: polyethylene glycol; transmembrane peptide; modification; liposomes; tumor; targeting

肿瘤是目前全球致死率排名第2的疾病,目前临床的主要治疗方法有化学治疗(简称化疗)、手术、放射治疗(简称放疗)、中

药、免疫、分子靶向等。化疗是临床应用最广泛的治疗手段,但全身不良反应较明显,给患者造成了较大痛苦^[1]。20世纪初,部分学

[30] Roberts CW, Carniglia PE, Brazzo BG. Comparison of topical cyclosporine, punctal occlusion, and a combination for the treatment of dry eye[J]. Cornea, 2007, 26(7): 805-809.

[31] Beirão JM, Matos ME, Beirão IB, et al. Topical cyclosporine for severe dry eye disease in liver-transplanted Portuguese patients with familial amyloidotic polyneuropathy (ATTRV30M)[J]. European Journal of Ophthalmology, 2013, 23(2): 156-163.

[32] Yüksel B, Bozdağ B, Acar M, et al. Evaluation of the effect of topical cyclosporine A with impression cytology in dry eye patients[J]. European Journal of Ophthalmology, 2010, 20(4): 675-679.

[33] Rao SN, Rao RD. Efficacy of topical cyclosporine 0.05% in the treatment of dry eye associated with graft versus host disease[J]. Cornea, 2006, 25(6): 674-678.

[34] Kurt RA, Yalcindag N, Atila H, et al. Topical cyclosporine-A in dry eye associated with chronic graft versus host disease[J]. Annals of Ophthalmology (Skokie, Ill.), 2009, 41(3-4): 166.

[35] Gürdal C, Genç, Saraç, et al. Topical cyclosporine in thyroid orbitopathy-related dry eye: clinical findings, conjunctival epithelial apoptosis, and MMP-9 expression[J]. Current Eye Research, 2010, 35(9): 771-777.

[36] Altıparmak UE, Acar DE, Ozer PA, et al. Topical cyclosporine A for

the dry eye findings of thyroid orbitopathy patients[J]. Eye, 2009, 24(6): 1 044-1 050.

[37] Dastjerdi MH, Hamrah P, Dana R. High-frequency topical cyclosporine 0.05% in the treatment of severe dry eye refractory to twice-daily regimen[J]. Cornea, 2009, 28(10): 1 091-1 906.

[38] Wilson SE, Perry HD. Long-term resolution of chronic dry eye symptoms and signs after topical cyclosporine treatment[J]. Ophthalmology, 2007, 114(1): 76-79.

[39] Rao SN. Reversibility of dry eye deceleration after topical cyclosporine 0.05% withdrawal[J]. Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics: the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics, 2011, 27(6): 603-609.

[40] Mah F, Milner M, Yiu S, et al. PERSIST: Physician's Evaluation of Restasis® Satisfaction in Second Trial of topical cyclosporine ophthalmic emulsion 0.05% for dry eye: a retrospective review[J]. Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ), 2012, 6: 1 971-1 976.

[41] Utine CA, Stern M, Akpek EK. Clinical review: topical ophthalmic use of cyclosporin A[J]. Ocular Immunology and Inflammation, 2010, 18(5): 352-361.

(收稿日期:2014-03-31)