

多囊脂质体的研究进展及应用

王艳玲, 赵雨润, 宋倩男, 程晓雪, 杨立会*

石药集团中奇制药技术(石家庄)有限公司, 河北 石家庄 050000

摘要: 多囊脂质体作为新型的药物递送系统, 近年来在生物医学领域引起了广泛关注。本文综述了多囊脂质体的定义、结构特点、优势、制备方法、表征与性能评价以及应用研究进展。多囊脂质体以其独特的结构特点, 如多室结构、高包封率、良好的生物相容性和缓释性能, 在药物递送、基因治疗、疫苗递送及生物医学研究等方面展现了广阔的应用前景。本文旨在为多囊脂质体的进一步研究提供参考。

关键词: 多囊脂质体; 药物递送; 基因治疗; 疫苗递送; 生物相容性; 缓释性能

Research Progress and Application of Polycystic Liposomes

Wang Yanling, Zhao Yurun, Song Qiannan, Cheng Xiaoxue, Yang Lihui*

Zhongqi Pharmaceutical Technology (Shijiazhuang) Co., LTD. Shijiazhuang, Hebei 050000

Abstract: As a new drug delivery system, multivesicular liposomes have attracted wide attention in the biomedical field in recent years. In this paper, the definition, structural characteristics, advantages, preparation methods, characterization, performance evaluation and application of polycystic liposomes were reviewed. Due to its unique structural characteristics, such as multi-compartment structure, high encapsulation rate, good biocompatibility and slow release performance, multivesicular liposomes have shown broad application prospects in drug delivery, gene therapy, vaccine delivery and biomedical research. The purpose of this paper is to provide reference for the further study of multivesicular liposomes.

Keywords: multivesicular liposomes; drug delivery; gene therapy; vaccine delivery; biocompatibility; slow-release performance

引言

随着生物医药技术的不断进步, 药物递送系统的研究日益受到重视。多囊脂质体作为新型的药物递送系统, 由于其独特的结构特点和优势, 近年来在生物医学领域得到了广泛关注。本文旨在全面综述多囊脂质体的研究进展及应用, 以期对相关领域的研究人员提供参考。

一、多囊脂质体概述

(一) 多囊脂质体的定义与结构特点

多囊脂质体 (Multivesicular Liposomes, MVLs) 是一种采用贮库泡沫技术制备的新型脂质体, 其内部具有多个非同心的水性腔室。这些腔室由脂质双分子层分隔, 形成类似蜂窝状的结构。多囊脂质体的粒径通常在10 μ m 以上, 内部水相体积大, 药物包埋率高, 且具有良好的缓释效果。多囊脂质体的结构特点决定了其能够同时包埋亲水性和亲油性药物, 提高了药物的溶解度、稳定性和生物利用度。此外, 多囊脂质体还可以通过改变其表面性质实现对药物的靶向输送^[1]。

(二) 多囊脂质体的优势

多囊脂质体相较于传统脂质体具有显著的优势。首先, 多囊

脂质体内部具有多个水性腔室, 药物包埋率高, 且缓释效果显著, 能够延长药物的释放时间, 减少给药次数, 提高患者的治疗依从性。其次, 多囊脂质体具有良好的生物相容性和生物可降解性, 降低了药物的毒副作用。此外, 多囊脂质体还可以通过改变其表面性质实现对药物的靶向输送, 提高了药物的靶向性和疗效。最后, 多囊脂质体能够同时包埋多种药物, 实现药物的联合治疗, 进一步拓宽了其应用范围。

二、多囊脂质体的制备方法

(一) 复乳法

复乳法利用了双重乳化的原理, 通过一系列精细的步骤来构建具有多室结构的脂质体。在制备过程中, 首先需将药物精确地

作者简介:

王艳玲 (1984-), 女, 河北石家庄市人, 硕士研究生, 副高工程师, 研究方向: 药剂学;

赵雨润 (1977-), 女, 河北保定市人, 硕士研究生, 工程师, 研究方向: 药物分析;

宋倩男 (1985-), 女, 河北石家庄市人, 硕士研究生, 副高工程师研究方向: 药物分析;

程晓雪 (1991-), 女, 河北邯郸市人, 硕士研究生, 工程师, 研究方向: 药物分析;

通讯作者: 杨立会 (1983-), 女, 河北沧州市人, 硕士研究生, 副高工程师, 研究方向: 药物分析, 邮箱: 2316386693@qq.com

溶解于内水相之中，这一步骤至关重要，因为它直接决定了药物在最终产品中的分布和包埋效率。随后，内水相与精心选择的油相进行混合，并通过高强度的均质处理，形成稳定的初乳。这一过程中，油相不仅作为脂质体的组成部分，还起到了分隔内水相与外部环境的作用，为多囊结构的形成奠定了基础^[2]。

接下来，初乳被缓慢而谨慎地注入到外水相中，这一步骤要求极高的操作技巧，以确保初乳能够均匀分散并避免破坏其内部结构。通过再次的均质乳化处理，初乳颗粒进一步细化，形成了包含多个水性腔室的多囊结构。这一复乳结构是多囊脂质体的核心，它使得药物能够被有效地封装在多个独立的水性腔室内，从而实现了药物的高包埋率和稳定的缓释效果。

为了去除制备过程中引入的有机溶剂，复乳随后会经过真空压力处理或气流吹扫，这一步骤对于确保产品的纯度和安全性至关重要。最后，通过离心或透析等分离技术，游离的药物分子被有效去除，从而得到了形态良好、包埋率高且粒径分布均匀的多囊脂质体。这些多囊脂质体不仅具有优异的物理稳定性，还能够生物体内实现药物的精准递送和缓释释放，为药物研发和治疗提供了新的可能性。

（二）Ca²⁺-EDTA 诱导法

Ca²⁺-EDTA 诱导法作为制备多囊脂质体的独特途径，其核心机制在于利用钙离子（Ca²⁺）与乙二胺四乙酸（EDTA）之间的特异性螯合作用。在这一方法中，脂质与药物首先被共同溶解于适宜的溶剂中，形成均一的混合溶液。随后，向该溶液体系中精确引入 Ca²⁺ 与 EDTA，这两种化合物的加入立即引发了一系列微妙的物理化学变化。Ca²⁺ 作为多价阳离子，能够与脂质分子中的负电荷基团发生相互作用，促使脂质体初步形成；而 EDTA 则以其强大的螯合能力，与 Ca²⁺ 紧密结合，进一步稳定了这些初步形成的脂质结构，但同时赋予了它们一种不稳定性，为后续的转变埋下了伏笔^[3]。

在特定的环境条件下，如温度、pH 值或离子强度的微妙调整下，这些不稳定的脂质体会经历一系列重构过程。由于 Ca²⁺-EDTA 螯合物的动态平衡特性，脂质体内部的结构开始发生分化，逐渐演化为具有多个内部水性腔室的多囊结构。这一转变过程不仅依赖于化学平衡的精妙调控，还受到脂质组成、药物性质以及外部条件等多重因素的影响。

然而，尽管 Ca²⁺-EDTA 诱导法在操作上显得相对简便快捷，其制备的多囊脂质体却往往面临着粒径分布不均一和包埋率偏低的挑战。这可能是由于在螯合-诱导过程中，脂质体的形成与分化缺乏足够的精确控制，导致最终产品的物理性质和药物负载能力存在较大的波动性。因此，为了获得更高质量的多囊脂质体，研究者们通常需要在这一基础方法上进行不断的优化和调整，如通过精细调节反应条件、改进脂质配方或引入额外的稳定剂等手段，以期达到更理想的制备效果。

（三）交叉融合法

交叉融合法作为制备多囊脂质体的一种创新策略，利用了两种性质截然不同的脂质体——亲水性脂质体与疏水性脂质体之间的相互作用与融合能力。在这一方法中，研究者们首先分别制备

出这两种性质迥异的脂质体，它们各自承载着独特的物理化学特性，为后续的融合过程奠定了坚实的基础^[4]。

在特定的环境条件下，如适宜的温度、pH 值、离子强度或外加能量的作用下，亲水性脂质体与疏水性脂质体被引导至同一反应体系中。这两种脂质体之间存在的表面张力差异和相互间的亲和力，驱动着它们开始发生接触、变形乃至融合。这一融合过程并非简单的物理混合，而是涉及到脂质分子间的重新排列与组合，以及内部水性腔室的重新构建，最终形成了具有多个独立水性腔室的多囊脂质体结构。

交叉融合法的显著优势在于，通过精确调控融合条件，可以在一定程度上实现对多囊脂质体粒径的有效控制，这对于满足不同应用场景下的需求至关重要。然而，这一方法的复杂性也不容忽视。由于涉及到两种性质差异显著的脂质体的制备与融合，整个过程中需要严格控制多种实验参数，以确保融合的顺利进行和最终产品的稳定性。

（四）微流体法

微流体法作为制备多囊脂质体的前沿技术，在这一方法中，脂质与药物的溶液被精确地引入微流体通道内，这些通道通常具有微米甚至纳米级的尺度，使得流体在其中流动时表现出与宏观尺度截然不同的物理特性。在微流体通道中，流体受到精确的流量控制和剪切力的作用，这为实现脂质体的均匀形成提供了有利条件。通过精心设计的通道结构和流体动力学条件，脂质分子与药物分子在微尺度下发生有序的组装和自聚集，逐渐演化成具有多个内部水性腔室的多囊结构。这一过程不仅确保了多囊脂质体的粒径均匀性，还显著提高了药物的包埋率，因为微流体环境有利于药物分子被更有效地封装在脂质体内部^[5]。

微流体法的另一大优势在于其制备过程的可控性。通过调整微流体通道的尺寸、形状以及流体的流速、压力等参数，研究者可以精细地调控多囊脂质体的形成过程，从而获得具有特定物理性质和药物释放特性的产品。这种高度的可控性为多囊脂质体的定制化制备提供了可能，满足了不同应用场景下的多样化需求。

尽管微流体法在多囊脂质体制备方面展现出诸多优势，但其高昂的设备成本却成为制约其广泛应用的主要障碍。微流体设备的制造和维护需要精密的工艺和昂贵的材料，这使得该方法在规模化生产和成本控制方面面临挑战。因此，如何在保持微流体法制备多囊脂质体优势的同时，降低设备成本和提高生产效率，是当前研究者们亟待解决的问题。

三、多囊脂质体的表征与性能评价

（一）形态与结构表征

1. 显微镜观察

显微镜观察是表征多囊脂质体形态与结构的重要方法。通过光学显微镜、电子显微镜等手段，可以直观地观察到多囊脂质体的形态、粒径和分布。在显微镜下，多囊脂质体通常呈现为圆形或椭圆形，内部具有多个非同心的水性腔室。通过观察多囊脂质体的形态和结构，可以初步判断其制备是否成功以及质量是否合格^[6]。

2. 粒径分布分析

粒径分布分析是评价多囊脂质体质量的重要指标之一。通过动态光散射（DLS）、激光粒度仪等方法，可以测定多囊脂质体的粒径分布。粒径分布均匀的多囊脂质体具有更好的稳定性和生物利用度。此外，粒径分布还可以影响多囊脂质体的靶向性和缓释性能。因此，在制备过程中需要严格控制粒径分布，以获得高质量的多囊脂质体^[7]。

（二）性能评价

1. 包埋率测定

包埋率是评价多囊脂质体药物包封效率的重要指标。通过高效液相色谱（HPLC）、紫外分光光度法等方法，可以测定多囊脂质体中药物的含量，从而计算出包埋率。包埋率的高低直接影响药物的稳定性和生物利用度。因此，在制备过程中需要优化处方和工艺参数，以提高包埋率。

2. 释药机制与动力学研究

在体外开展释放实验，用以模拟多囊脂质体在体内药物释放的实际状况，从而深入探究其药物释放的机制与动力学特性。释药机制中，多囊脂质体通过扩散、渗透及溶解等途径实现药物释放，对释药机制及动力学进行深入研究，有助于为多囊脂质体的临床应用提供关键依据^[8]。

3. 稳定性测试

采用加速试验及长期试验等手段，对多囊脂质体在各类条件下的稳定性能进行深入评估，对物体的稳定状态进行检验，涵盖物理、化学及生物等多个层面的稳定性评估。在评价多囊脂质体的物理稳定性时，关键在于其形态、粒径及分布状态的稳定性变化与否；药物在化学稳定性方面，主要被评估其是否发生降解或变质现象。对多囊脂质体在生物体内的稳定性及其生物利用度进行评估，这一过程被称作生物稳定性研究。临床应用多囊脂质体前，稳定性测试至关重要，它能有效保障其安全与效用。

四、多囊脂质体的应用研究进展

（一）在药物递送领域的应用

1. 抗肿瘤药物递送

在抗肿瘤药物递送领域，多囊脂质体展现出令人瞩目的广泛应用前景。将抗肿瘤药物封装于多囊脂质体内，达成靶向输送与缓释释放，提升药效同时减少毒副作用。在多囊脂质体中封装紫

杉醇等抗肿瘤制剂，能有效提升其稳定性和生物活性，并且延长其释放周期，进而显著增强其抗癌效能^[9]。

2. 镇痛药递送

镇痛药物递送领域中，多囊脂质体扮演着至关重要的角色。将镇痛药物嵌入多囊脂质体结构，能够实现其缓释释放功能，此技术显著延长了药物镇痛作用时间，降低用药频率，进而增强患者治疗过程中的依从性。将布比卡因等镇痛药剂纳入多囊脂质体结构，显著增强其镇痛效能及作用时长。

3. 基因治疗与疫苗递送

在基因治疗及疫苗递送技术中，多囊脂质体展现出了其潜在的应用潜力。将基因或疫苗嵌入多囊脂质体结构，以优化其传递与表达效率，从而增强基因治疗与疫苗接种的成效。在基因治疗或疫苗接种领域，多囊脂质体通过调整其表面特性，实现了对靶细胞的精准识别与联结，从而显著提升了治疗或接种的靶向效果与整体疗效。

（二）在生物医学研究中的应用

1. 生物成像

多囊脂质体在生物成像领域具有广泛应用。通过将荧光染料或放射性同位素等标记物包封在多囊脂质体中，可以实现对生物体内特定组织或细胞的成像观察。多囊脂质体作为生物成像探针，具有灵敏度高、特异性好、生物相容性好等优点，为生物医学研究提供了有力工具^[10]。

2. 分子诊断

多囊脂质体在分子诊断领域也具有潜在应用价值。通过将特异性抗体或核酸探针等包封在多囊脂质体中，可以实现对生物体内特定分子或细胞的检测和分析。多囊脂质体作为分子诊断探针，具有操作简便、灵敏度高、特异性好等优点，为分子诊断提供了新的思路和方法。

五、总结

多囊脂质体作为新型的药物递送系统，以其独特的结构特点和优势，在药物递送、基因治疗、疫苗递送及生物医学研究等方面展现了广阔的应用前景。随着生物医药技术的不断进步和研究的深入，相信多囊脂质体将在更多领域发挥重要作用，为人类的健康事业做出更大贡献。未来，我们需要进一步优化多囊脂质体的制备方法、表征与性能评价以及应用研究，推动其向临床转化和产业化发展。

参考文献

- [1]樊星, 岳华, 王晓军. 多囊脂质体研究进展[J]. 过程工程学报, 2023, 23(10): 1371-1380.
- [2]张森, 邓盛齐, 张亦斌, 等. 硫酸阿米卡星多囊脂质体的制备及评价[J]. 中国抗生素杂志, 2023, 48(01): 69-78.
- [3]刘雅雄, 王雨, 李佳佳, 等. 载阿霉素-芦米司匹多囊脂质体的制备及体内外评价(英文)[J]. Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences, 2021, 30(09): 736-742.
- [4]苏鹏文. 盐酸罗哌卡因多囊脂质体的制备及其性能研究[D]. 华南理工大学, 2021.
- [5]丁蕾, 张易, 张莉雪, 等. 长效利拉鲁肽多囊脂质体的制备及质量评价[J]. 沈阳药科大学学报, 2019, 36(07): 549-553+585.
- [6]何黎黎, 张玉燕, 顾健, 等. 硫酸黄连素多囊脂质体的稳定剂筛选[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(11): 2646-2647.
- [7]张玉燕, 何黎黎, 顾健, 等. 硫酸黄连素多囊脂质体的制备及体外释放考察[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(07): 1631-1633.
- [8]张然然, 孙艳冬, 赵源, 等. 处方及工艺因素对多囊脂质体质量影响的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2016, 47(07): 929-933.
- [9]李劲薇. 齐墩果酸多囊脂质体的研究[D]. 泸州医学院, 2015.
- [10]曾慧琳, 符旭东. 多囊脂质体在递药系统中的应用研究进展[J]. 中国药房, 2014, 25(37): 3526-3528.