

• 综述 •

新型纳米合成材料应用于急性胰腺炎治疗的研究进展

王瑞龙 梅启享

【摘要】 急性胰腺炎 (AP) 是一种常见的重症疾病,以引发胰腺组织自身消化、水肿、出血、坏死的炎性反应为主要特征。新型纳米合成材料具有良好的靶向性、生物安全性、敏感度和特异度,以及能够实现较长效的血药浓度等优点,这可能为 AP 的治疗提供有针对性的新方案。该文就新型纳米合成材料在 AP 治疗中应用的研究进展作一综述。

【关键词】 急性胰腺炎; 新型纳米合成材料; 药物递送

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-534X. 2022. 05. 005

急性胰腺炎 (AP) 是由胰酶激活所引起的胰腺组织自身消化、水肿、坏死的炎性反应,其病理表现主要为胰腺水肿、腺泡细胞坏死、巨噬细胞和嗜中性粒细胞浸润等^[1-3]。AP 患者的临床症状主要为急性上腹痛伴有恶心、呕吐等。全球的 AP 发病率呈逐年升高趋势,这给医疗资源带来巨大的负担^[4]。目前常用的治疗 AP 手段主要包括液体复苏、镇痛解痉、抗炎、营养支持、经内镜逆行胰胆管造影术,以及针对 AP 局部和全身并发症的对症处理等^[5-7]。常用的临床药物主要被用于提供姑息治疗,包括使用阿片类镇痛药、奥曲肽等药物,以及输注抗生素等,但无法根治疾病^[8-11]。随着针对 AP 发病机制的研究取得新的进展,开发新型纳米合成材料成为 AP 治疗的热点。

1 临床常用药物

目前临床常用于缓解 AP 症状的药物主要包括镇痛药 (如阿片类药物)、抗炎药 (如抗生素和非甾体抗炎药)、抑制胰腺分泌及抗胰酶药 (如生长抑素、质子泵抑制剂和蛋白酶抑制剂) 等^[5,12-13]。

上述几种药物在临床前研究中显示出令人鼓舞的效果。然而,多项随机对照试验发现,使用上述药物的 AP 患者病情未得到有效控制。与给予同等剂量安慰剂的对照组相比,使用抗生素、蛋白酶抑制剂等药物治疗的 AP 患者预后情况没有统计

学差异^[14-16]。尽管理论上蛋白酶抑制剂能够改善 AP 病情,但 Smith 等^[17]对多项临床试验中蛋白酶抑制剂治疗 AP 的效果进行了回顾性分析后发现,与给予同等剂量安慰剂的对照组相比,使用蛋白酶抑制剂的 AP 患者并发症发生率及病死率等预后情况没有统计学差异。Büchler 等^[18]的多中心对照研究也发现,高剂量的低分子量蛋白酶抑制剂甲磺酸加贝酯不能有效预防 AP 并发症或降低病死率。Lim 等^[19]的一项关于预防性应用抗生素以改善急性坏死型胰腺炎预后的荟萃分析发现,预防性使用抗生素不能降低感染性胰腺坏死的发生率。以上研究表明,临床常用的抗炎、抑制胰酶等疗法可能无法显著改善 AP 患者的预后。

2 新型纳米合成材料

在过去的几十年中,纳米颗粒作为一种药物递送策略已被广泛研究。将治疗药物包裹在纳米制剂中的药物递送策略成为了 AP 治疗的新方法^[20]。新型药物递送系统可以提高药物生物利用度,控制药物释放速率,提高药物在机体病变部位的累积浓度并降低其全身毒性。使用临床常用药物治疗 AP 时往往无法在机体胰腺中达到较好的药物浓度,必须确保药物可以选择性地靶向胰腺及能够穿透血胰屏障才能提高药物递送效率。以上 2 个难点影响了大多数抗炎药物治疗 AP 的效果^[21-22]。应用新型纳米合成材料是解决上述问题的一条有效途径,新型纳米合成材料通常具有靶向病变部位递送药物的特性,可以穿透血胰屏障。此外,大

基金项目: 国家自然科学基金 (81970555、82200714)

作者单位: 201620 上海交通大学附属第一人民医院消化内科

通信作者: 梅启享, Email: poise1236@126.com

多数新型纳米合成材料还具有抑制或缓解充血、水肿等炎症反应症状的功能,并可以防止有害微生物滋生;通过将抗炎基团引入到载体材料中,或者在高分子材料中添加适量的抗炎药剂而使其具备抗炎性,从而起到治疗 AP 的作用。与临床常用药物相比,纳米材料往往具有较强的靶向性、较高的生物安全性、较长效的血药浓度、较高的敏感度和特异度。因此,新型纳米合成材料通过优化药物的药代动力学及强化药物对病变部位的靶向性使其能够在患者体内高效递送,提高药物的疗效和安全性,减缓 AP 的进展。

2.1 靶向性

新型纳米合成材料的应用改变了传统材料的物理、化学特性,克服了临床常用药物溶解度低、特异度低及在病变部位血药浓度低等缺陷,使得药物靶向性更强。应用植物多靶点分子例如黄酮类、蒽醌类、多酚类、生物碱类和腈类等治疗 AP 是一个有吸引力的趋势。这些分子具有靶向细胞凋亡、抑制炎症小体活化、抑制中性粒细胞浸润、抗氧化活性和保护胰腺组织的作用^[10]。尽管它们具有治疗 AP 的潜力,但也存在缺点,例如姜黄素的生物利用度低,溶解度低;白藜芦醇易与肝脏和肠道中的硫酸盐结合,导致其代谢和排泄的速度较快,使得其在胰腺部位的药物浓度偏低^[10,23]。Hassanzadeh 等^[24]通过将阿魏酸包裹于用丝素蛋白制备的纳米颗粒中以提高其溶解度和生物利用度,改善了阿魏酸的药理特性,提高了其靶向胰腺组织的能力,从而提升了该药物对 AP 的疗效。Zhou 等^[25]探究了包裹着 Celastrol (蛋白酶抑制剂)的中性粒细胞膜纳米颗粒对 AP 的疗效,结果表明利用纳米技术合成的药物具有良好的靶向性,大小约为 150 nm 的聚乙二醇-聚乳酸-聚羟基乙酸共聚物(PEG-PLGA)纳米颗粒可选择性地积聚在 AP 模型大鼠的胰腺中,显著减弱 AP 模型大鼠体内血清淀粉酶的活性,并减轻疾病相关的肺损伤,这提示利用纳米技术靶向递送药物是一种有前景的 AP 治疗方案。

2.2 生物安全性

目前用于治疗 AP 的临床药物往往具有生物利用度及生物安全性低的缺点,一些有效的解决方案已被提出,例如使用纳米技术或胡椒碱等生物增强剂对治疗药物进行改造。经纳米技术改造后的治疗药物受首过效应的影响较小,具有较高的

生物利用度,并且可以降低药物毒性,生物安全性较高。Zhou 等^[25]的研究发现,纳米制剂在 AP 模型大鼠胰腺组织的药物累积浓度较高,而在其他器官中较低,从而显著降低了蛋白酶抑制剂可能造成的心脏和肝脏毒性。在另一项研究中,研究者利用纳米技术合成包裹一氧化碳-血红蛋白的囊泡(CO-HbV),使得 CO 靶向作用于巨噬细胞,通过调节巨噬细胞的促炎因子与抗炎因子的表达以改善 AP 模型小鼠的预后;结果表明,CO-HbV 来源的 CO 浓度在血液中逐渐降低,在给药后 8 h 接近于零,这提示 CO-HbV 可以充当持久的 CO 供体,而不会造成 CO 在小鼠体内累积,具有较高的生物安全性^[26]。

2.3 血药浓度

新型纳米合成材料另一个重要的特性是可以选择性累积于靶向器官,其通过在药物表面包裹生物膜或纤维蛋白来延长药物释放的时间,从而实现较长效的血药浓度^[24-25,27-28]。CO 作为一种新型医用气体,具有抗炎、抗氧化和抗细胞凋亡等功能^[29]。但如果 CO 分子没有载体则很难控制其在机体内的分布。血红蛋白(Hb)是 CO 的理想载体,然而内源性或外源性 Hb 无法长时间停留在血液中,且会导致多种不良反应^[30]。在一项 CO 供体靶向巨噬细胞的研究中,研究者基于纳米技术合成了一种模拟红细胞(RBC)结构的纳米粒径的 CO 供体——CO-HbV,这种 RBC 模拟结构与 Hb 相比具有相对较长的半衰期,可更持久且缓慢地释放 CO,导致其血药浓度更为长效,从而使其可以长时间作用于巨噬细胞,促使巨噬细胞由 M1 表型向 M2 表型转变,上调抗炎因子的表达,抑制促炎因子的分泌,减轻 AP 患者体内的炎症反应程度^[26]。另一项探究胆红素纳米药物对 AP 的治疗作用的研究发现,与胆红素在血清中短时间内大量释放相比,胆红素包裹丝纤维蛋白的纳米颗粒(BRSNP)表现出更缓慢而持续的药物释放模式,使得其在 AP 治疗中发挥更持久的抗炎作用^[31]。

2.4 敏感度和特异度

甘露糖包裹的钆脂质体、超顺磁性氧化铁等纳米材料被应用为 MRI 显影剂且显示出了较高的敏感度和特异度,这为 AP 的诊断成像提供了新的选择^[32-34]。Attia 等^[35]制备了一种新型纳米光学传感器——双核 Pd-(2-氨基噻唑)(尿素)[Pd(atz,ur)]复合物,用于评估尿液和血清中 α -淀粉酶的

活性,从而早期诊断 AP。该方法是通过在最佳条件下测量溶胶-凝胶基质中掺杂的双核 Pd(atz, ur)复合物的发光强度来实现的,具有较高的敏感度(96.88%)和特异度(94.41%)。此外,Zhang 等^[34]合成了一种条件性激活的、含钆的、纳米粒径的 MRI 探针,作为 AP 的早期诊断工具。钆-二乙基三胺五乙酸-脂肪酸(Gd-DTPA-FA)纳米颗粒是由 DTPA-FA 配体和乙酸钆合成的共轭分子,其在体外和体内研究中表现出低细胞毒性、较好的生物相容性,以及较高的特异度,能够作为 MRI 造影剂用于早期 AP 的诊断。

3 总结与展望

目前 AP 的主要治疗手段包括止痛、抑制胰酶分泌和抗炎等,但多项随机对照试验发现经过这些治疗后 AP 患者的病死率及并发症的发生率并未显著降低。基于现有的临床前研究,新型纳米合成材料在 AP 治疗中具有广阔前景,其具有良好的靶向性、较高的生物安全性、较长效的血药浓度及较高的敏感度和特异度,这可能为 AP 的治疗带来更有针对性的新方案。现有探索 AP 发病机制的研究为研发 AP 新疗法提供了一定基础,新型纳米合成材料的出现为 AP 临床常用药物提供了升级改造的可能,但其中有相当一部分药物目前只开展了动物实验,未来还需要进一步开展大规模临床试验以获取数据支持,以期取得更好的疗效。

参 考 文 献

- Saluja A, Dudeja V, Dawra R, et al. Early intra-acinar events in pathogenesis of pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(7): 1979-1993.
- Bhatia R, Thompson CM, Clement EJ, et al. Malondialdehyde-acetaldehyde extracellular matrix protein adducts attenuate unfolded protein response during alcohol and smoking-induced pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2022, 163(4): 1064-1078. e10.
- He J, Ma M, Li D, et al. Sulfiredoxin-1 attenuates injury and inflammation in acute pancreatitis through the ROS/ER stress/Cathepsin B axis[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(7): 626.
- Xiao AY, Tan ML, Wu LM, et al. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2016, 1(1): 45-55.
- Buxbaum JL, Quezada M, Da B, et al. Early aggressive hydration hastens clinical improvement in mild acute pancreatitis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(5): 797-803.
- Crockett SD, Wani S, Gardner TB, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on initial management of acute pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(4): 1096-1101.
- Thavanesan N, White S, Lee S, et al. Analgesia in the initial management of acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *World J Surg*, 2022, 46(4): 878-890.
- Wang G, Xiao G, Xu L, et al. Effect of somatostatin on prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis and hyperamylasemia: A systematic review and meta-analysis[J]. *Pancreatol*, 2018, 18(4): 370-378.
- Cen Y, Liu C, Li X, et al. Artesunate ameliorates severe acute pancreatitis (SAP) in rats by inhibiting expression of pro-inflammatory cytokines and Toll-like receptor 4[J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 38: 252-260.
- Gaman L, Dragos D, Vlad A, et al. Phytoceuticals in acute pancreatitis: targeting the balance between apoptosis and necrosis[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 5264592.
- Anchi P, Khurana A, Bale S, et al. The role of plant-derived products in pancreatitis: experimental and clinical evidence[J]. *Phytother Res*, 2017, 31(4): 591-623.
- de-Madaria E, Herrera-Marante I, González-Camacho V, et al. Fluid resuscitation with lactated Ringer's solution vs normal saline in acute pancreatitis: A triple-blind, randomized, controlled trial[J]. *United European Gastroenterol J*, 2018, 6(1): 63-72.
- Baron TH, DiMaio CJ, Wang AY, et al. American Gastroenterological Association Clinical Practice Update: management of pancreatic necrosis[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(1): 67-75. e1.
- Moggia E, Koti R, Belgaumkar AP, et al. Pharmacological interventions for acute pancreatitis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 4(4): CD011384.
- Jiang K, Huang W, Yang XN, et al. Present and future of prophylactic antibiotics for severe acute pancreatitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(3): 279-284.
- Ding N, Sun YH, Wen LM, et al. Assessment of prophylactic antibiotics administration for acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133(2): 212-220.
- Smith M, Kocher HM, Hunt BJ. Aprotinin in severe acute pancreatitis[J]. *Int J Clin Pract*, 2010, 64(1): 84-92.
- Büchler M, Malfertheiner P, Uhl W, et al. Gabexate mesilate in human acute pancreatitis. German Pancreatitis Study Group[J]. *Gastroenterology*, 1993, 104(4): 1165-1170.
- Lim CL, Lee W, Liew YX, et al. Role of antibiotic prophylaxis in necrotizing pancreatitis: a meta-analysis[J]. *J Gastrointest Surg*, 2015, 19(3): 480-491.
- Kou L, Bhutia YD, Yao Q, et al. Transporter-guided delivery of nanoparticles to improve drug permeation across cellular barriers and drug exposure to selective cell types[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 27.
- Choi J, Wang J, Ren G, et al. A novel approach for therapeutic delivery to the rodent pancreas via its arterial blood supply[J]. *Pancreas*, 2018, 47(7): 910-915.

- 27(7): 1535-1538.
- 2 Mégraud F, Lehours P, Vale FF. The history of *Helicobacter pylori*: from phylogeography to paleomicrobiology[J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22(11): 922-927.
- 3 Pohl D, Keller PM, Bordier V, et al. Review of current diagnostic methods and advances in *Helicobacter pylori* diagnostics in the era of next generation sequencing[J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(32): 4629-4660.
- 4 李雨濛, 马军, 段芳龄. ACG 临床指南: 幽门螺杆菌感染的治疗[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2017, 26(6): 601-624.
- 5 成虹. 幽门螺杆菌感染检测中应注意的问题[J]. 中华消化杂志, 2017, 37(3): 150-152.
- 6 Miftahussurur M, Doohan D, Syam AF, et al. The validation of the *Helicobacter pylori* CagA typing by immunohistochemistry: nationwide application in Indonesia[J]. Acta Histochem, 2020, 122(6): 151594.
- 7 何媛, 林泳, 聂玉强, 等. 消化性溃疡出血严重程度与幽门螺杆菌分型的相关性[J]. 中华消化杂志, 2019, 39(11): 735-740.
- 8 Xiao D, Zhang H, He L, et al. High natural variability bacteria identification and typing: *Helicobacter pylori* analysis based on peptide mass fingerprinting[J]. J Proteomics, 2014, 98: 112-122.
- 9 Ozbey G, Dogan Y, Demiroren K, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* in children in eastern Turkey and molecular typing of isolates[J]. Braz J Microbiol, 2015, 46(2): 505-511.
- 10 董欣红, 胡伏莲, 高文, 等. 免疫印迹法检测幽门螺杆菌分型的多中心研究[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(4): 265-269.
- 11 范菽卫, 邵丽佳, 方莉萍. 幽门螺杆菌分型检测在胃肠疾病中的临床意义[J]. 浙江实用医学, 2017, 22(4): 259-260.
- 12 Bayati S, Alebouyeh M, Amirmozafari N, et al. Histological changes in refractory *Helicobacter pylori* infection and its relationship with increased levels of resistance to antibiotics and therapeutic regimens: one-year follow-up[J]. APMIS, 2020, 128(1): 25-34.
- 13 朱明飞, 赵丽娟, 王立军. 幽门螺杆菌分型检测及其与幽门螺杆菌根除率的关系研究[J]. 西北国防医学杂志, 2018, 39(9): 606-610.
- 14 van Vliet AH, Kusters JG. Use of alignment-free phylogenetics for rapid genome sequence-based typing of *Helicobacter pylori* virulence markers and antibiotic susceptibility[J]. J Clin Microbiol, 2015, 53(9): 2877-2888.
- 15 Su H, Tissera K, Jang S, et al. Evolutionary mechanism leading to the multi-cagA genotype in *Helicobacter pylori*[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 11203.
- 16 卢静, 郭延军. 幽门螺杆菌 CagA 基因与消化系统疾病关系的研究进展[J]. 国际消化病杂志, 2018, 38(1): 24-27.
- (收稿日期: 2022-03-04)
- (本文编辑: 林磊)

(上接第 288 页)

- 22 García-Rayado G, Cárdenas-Jaén K, de-Madaria E. Towards evidence-based and personalised care of acute pancreatitis[J]. United European Gastroenterol J, 2020, 8(4): 403-409.
- 23 Mirzaei H, Shakeri A, Rashidi B, et al. Phytosomal curcumin: A review of pharmacokinetic, experimental and clinical studies[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 85: 102-112.
- 24 Hassanzadeh P, Arbabi E, Rostami F. Coating of ferulic acid-loaded silk fibroin nanoparticles with neutrophil membranes: A promising strategy against the acute pancreatitis[J]. Life Sci, 2021, 270: 119128.
- 25 Zhou X, Cao X, Tu H, et al. Inflammation-targeted delivery of celastrol via neutrophil membrane-coated nanoparticles in the management of acute pancreatitis[J]. Mol Pharm, 2019, 16(3): 1397-1405.
- 26 Taguchi K, Nagao S, Maeda H, et al. Biomimetic carbon monoxide delivery based on hemoglobin vesicles ameliorates acute pancreatitis in mice via the regulation of macrophage and neutrophil activity[J]. Drug Deliv, 2018, 25(1): 1266-1274.
- 27 Yao Q, Kou L, Tu Y, et al. MMP-responsive 'smart' drug delivery and tumor targeting[J]. Trends Pharmacol Sci, 2018, 39(8): 766-781.
- 28 Kou L, Sun R, Xiao S, et al. Ambidextrous approach to disrupt redox balance in tumor cells with increased ROS production and decreased GSH synthesis for cancer therapy[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2019, 11(30): 26722-26730.
- 29 Rochette L, Cottin Y, Zeller M, et al. Carbon monoxide: mechanisms of action and potential clinical implications[J]. Pharmacol Ther, 2013, 137(2): 133-152.
- 30 Buehler PW, D'Agnillo F, Schaer DJ. Hemoglobin-based oxygen carriers: From mechanisms of toxicity and clearance to rational drug design[J]. Trends Mol Med, 2010, 16(10): 447-457.
- 31 Yao Q, Jiang X, Zhai YY, et al. Protective effects and mechanisms of bilirubin nanomedicine against acute pancreatitis[J]. J Control Release, 2020, 322: 312-325.
- 32 Tian B, Liu R, Chen S, et al. Mannose-coated gadolinium liposomes for improved magnetic resonance imaging in acute pancreatitis[J]. Int J Nanomedicine, 2017, 12: 1127-1141.
- 33 Dang SC, Zeng YH, Wang PJ, et al. Clodronate-superparamagnetic iron oxide-containing liposomes attenuate renal injury in rats with severe acute pancreatitis[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2014, 15(6): 556-565.
- 34 Zhang HW, Wang LQ, Xiang QF, et al. Specific lipase-responsive polymer-coated gadolinium nanoparticles for MR imaging of early acute pancreatitis[J]. Biomaterials, 2014, 35(1): 356-367.
- 35 Attia MS, Al-Radadi NS. Progress of pancreatitis disease biomarker alpha amylase enzyme by new nano optical sensor[J]. Biosens Bioelectron, 2016, 86: 413-419.
- (收稿日期: 2021-11-15)
- (本文编辑: 严靖)