

学校编码: 10384

学号: 32320131153412

分类号 _____ 密级 _____

UDC _____

厦 门 大 学

硕士学位论文

逆转乳腺癌肿瘤多药耐药纳米药物研究

Nanodrug delivery in reversing multidrug resistance

in breast cancer cells

王颖君

指导教师姓名: 朱铨 教授

宋华 副教授

专业名称: 药剂学

论文提交日期: 2016年4月

论文答辩时间: 2016年5月

学位授予日期: 2016年6月

答辩委员会主席: _____

评 阅 人: _____

2016年5月

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为(朱铨)课题(组)的研究成果,获得(朱铨)课题(组)经费或实验室的资助,在(朱铨)实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文(包括纸质版和电子版)，允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

()1.经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

()2.不保密，适用上述授权。

(请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。)

声明人(签名)：

年 月 日

摘要

乳腺癌细胞产生多药耐药 (Multidrug resistance, MDR) 是乳腺癌化疗失败最主要的原因之一, 深入研究拮抗或逆转乳腺癌多药耐药有着重要的理论和临床意义。紫杉醇 (Paclitaxel, PTX) 是目前临床上广泛应用的广谱抗癌药物。临床广泛使用的紫杉醇制剂 (商品名“泰素”) 毒副反应严重, 超敏反应强烈, 无明显靶向性, 可诱发多药耐药, 因此紫杉醇新制剂研究是当前国际国内的热点问题。

本文旨在研制出具有良好临床适应性、可逆转肿瘤多药耐药的紫杉醇纳米制剂, 并使其具有磁靶向和光动力治疗的多重功能。首先, 本文采用水热共沉淀法制备出粒径大小为 10 nm, 具有超顺磁性的 Fe_3O_4 纳米粒, 对其进行了 SiO_2 氨基化修饰, 透射电镜下证实分散性良好; 通过偶联羧基化聚合物, 与薄膜分散法制备的载紫杉醇和光敏剂酞菁锌的 Pluronic 胶束进行自组装, 制备出载双药的磁性纳米药物, 其粒径为 277.9 nm、Zeta 电位为 -17.1 mV, X 射线衍射分析证明 Fe_3O_4 和 SiO_2 晶格特征未发生改变, 磁性性质分析表明纳米药物具有良好的超顺磁性和磁响应性。其次, 本文以 PTX 为诱导剂, 采用浓度梯度递增法建立了 MCF-7/MDR 细胞株, 经鉴定该细胞株对紫杉醇耐药指数达 36.24, 对多西紫杉醇和硫酸长春新碱产生明显交叉耐药性; 研究表明, 相比游离药物, 载双药磁性纳米药物更容易被乳腺癌 MCF-7 细胞和 MCF-7/MDR 细胞摄取, 表现出逆转肿瘤多药耐药能力, 同时光动力治疗 (能量密度为 36 J/cm^2) 可提高肿瘤细胞对药物的敏感性。体内试验中, 在外加磁场作用下, 载双药磁性纳米药物 8 小时内乳腺癌肿瘤部位的蓄积是游离药物组的 3.47 倍, 体现出良好的靶向性, 同时纳米药物所含光敏剂与超顺磁性纳米粒又可用于纳米药物的体内成像示踪。

以上研究结果提示, 本文制备的载双药磁性纳米药物可以提高紫杉醇临床应用价值, 同时具有乳腺癌靶向与逆转肿瘤多药耐药功能, 并具有实现乳腺癌活体荧光与核磁共振双模态成像方面的应用潜力。本文研究结果对于提高紫杉醇的临床使用价值、实现“诊疗一体化”思路及乳腺癌耐药性治疗与“多模态成像”研究方面均具有一定参考价值。

关键词: 多药耐药; 乳腺癌; 紫杉醇

Abstract

Multidrug resistance (MDR) is one of the main reasons for the failure of chemotherapy for breast cancer, there is of great theoretical and clinical significance to further study the strategy to reverse multidrug resistance in breast cancer.

Paclitaxel (PTX) has been one of the most successful anti-cancer drugs in clinical application. PTX mainly exists in the mixture such as Cremophor EL/absolute ethanol like Taxol® to increase solubility. Unfortunately, serious side effects of Taxol, such as hypersensitivity, nephrotoxicity, poorly targeting and multidrug resistance inducing have been reported. There is great need to develop some novel PTX-loaded carriers in worldwide.

To solve problems mentioned above, this paper aims to develop a versatile PTX drug delivery nanoparticles system which can reverse multidrug resistance in tumor, and have the dual function of magnetic targeting and photodynamic therapy (photodynamic therapy, PDT). The modified 10 nm magnetic nano-particles were prepared by hydrothermal coprecipitation firstly, the spherical morphology of $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ nanoparticles and amino-functionalized $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ were confirmed by transmission electron microscopy (TEM). Then dual drug-loaded $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ magnetic nanocomposites were prepared by self-assemble with pluronic micelles, which loaded paclitaxel and phthalocyanine zinc by thin-film dispersion method, the composites had the average particle size of 277.9 nm and the average zeta potential -17.1 mV. The X-ray diffraction (XRD) analysis indicate the nanocomposites were in the same form with primitive lattice type, and the magnetic properties of the magnetic nanoparticles and the nanocomposites were characterized by the vibrating sample magnetometer. Secondly, MCF-7/MDR cell line was established by stepwise exposure of breast cancer line MCF-7 with stable growth of PTX. The resistance index (RI) of MCF-7/MDR cells was up to 36.24, this showed that an obvious cross-resistance to Docetaxel and Vincristine has been achieved.

Results showed that dual drug-loaded magnetic nanocomposites are more likely to be uptake by MCF-7 and MCF-7/MDR cells compared with paclitaxel solution *in vitro*, which indicate that the nanocomposites have the ability to reverse multidrug resistance in tumor. On the other hand, the nanocomposites can increase the sensitivity of the cancer cells to anti-cancer drugs and kill breast cancer MCF-7 cells more easily when combined with photodynamic therapy (dose:36 J/cm²). These results showed that the nanocomposites can enhance the sensitivity of the cancer cells to anti-cancer drugs with concentration-dependence. *In vivo* results showed that the quantity of PTX accumulated in tumor sites from the nanocomposites was 3.47 folds higher than that from the free group with the presence of external magnetic field after 8h, which demonstrated that the nanocomposites have a good potential for targeting therapy, fluorescence imaging, as well as the MRI (Magnetic Resonance Imaging).

These results demonstrated that the prepared dual drug-loaded Fe₃O₄@SiO₂ magnetic nanocomposites can effectively reverse the multidrug resistance of the breast cancer cells, it is of great benefit to improve the clinical application value of PTX, and even provide a valuable reference to the research of MRI and fluorescence cryo-imaging.

Key words: Multidrug resistance; Breast cancer; Paclitaxel

| | |
|---|------|
| 摘要 | I |
| Abstract | II |
| 中英文名词术语及缩写对照 | VIII |
| 第一章 绪论 | 9 |
| 1.1 肿瘤多药耐药性 | 9 |
| 1.2 Pluronic 胶束载药体系的应用现状 | 11 |
| 1.3 磁性纳米粒子在生物医学领域的应用 | 14 |
| 1.4 模型药物的选择 | 15 |
| 1.5 本课题的研究计划 | 18 |
| 第二章 载双药纳米药物的制备及表征 | 19 |
| 2.1 实验仪器与试剂 | 19 |
| 2.1.1 实验仪器 | 19 |
| 2.1.2 实验试剂 | 19 |
| 2.2 实验方法与过程 | 20 |
| 2.2.1 紫杉醇分析方法的建立 | 20 |
| 2.2.2 酞菁锌分析方法的建立 | 21 |
| 2.2.3 超顺磁性 Fe ₃ O ₄ 纳米粒子的制备 | 21 |
| 2.2.4 Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -NH ₂ 纳米粒子制备条件的优化 | 22 |
| 2.2.5 Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -P123 纳米粒子的合成 | 23 |
| 2.2.6 Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -P123 纳米载双药胶束的制备 | 23 |
| 2.2.7 Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -P123 纳米载双药胶束的相关表征 | 24 |
| 2.3 结果与讨论 | 25 |
| 2.3.1 紫杉醇分析方法的建立 | 25 |
| 2.3.2 酞菁锌分析方法的建立 | 26 |
| 2.3.3 超顺磁性 Fe ₃ O ₄ 纳米粒子的表征 | 26 |
| 2.3.4 Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -NH ₂ 纳米粒子制备条件优化及表征 | 27 |
| 2.3.5 Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -P123 纳米粒子的表征 | 31 |
| 2.3.6 Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -P123 载双药纳米药物的表征 | 33 |
| 2.4 小结 | 36 |
| 第三章 载双药纳米药物体外试验 | 37 |
| 3.1 实验仪器与试剂 | 37 |
| 3.1.1 实验仪器 | 37 |
| 3.1.2 实验试剂 | 37 |
| 3.2 实验方法与过程 | 38 |

| | |
|-------------------------------|-----------|
| 3.2.1 细胞常规培养..... | 38 |
| 3.2.2 耐药细胞株诱导..... | 39 |
| 3.2.3 耐药细胞株鉴定..... | 40 |
| 3.2.4 光动力治疗（PDT）试验条件筛选..... | 40 |
| 3.2.5 细胞毒性试验..... | 41 |
| 3.2.6 细胞摄取试验..... | 41 |
| 3.2.7 逆转肿瘤多药耐药研究试验..... | 41 |
| 3.3 实验结果与讨论..... | 42 |
| 3.3.1 耐药细胞株的鉴定..... | 42 |
| 3.3.2 光动力治疗（PDT）试验条件筛选..... | 43 |
| 3.3.3 细胞毒性试验..... | 44 |
| 3.3.4 细胞摄取试验..... | 46 |
| 3.3.5 逆转肿瘤多药耐药研究试验..... | 48 |
| 3.4 小结..... | 50 |
| 第四章 载双药纳米药物体内试验..... | 51 |
| 4.1 实验仪器与试剂..... | 51 |
| 4.1.1 实验仪器..... | 51 |
| 4.1.2 实验试剂..... | 52 |
| 4.2 实验方法与过程..... | 52 |
| 4.2.1 实验动物的饲养..... | 52 |
| 4.2.2 荷皮下 MCF-7 瘤裸鼠模型的建立..... | 52 |
| 4.2.3 活体成像试验..... | 53 |
| 4.2.4 组织分布试验..... | 53 |
| 4.3 实验结果与讨论..... | 53 |
| 4.3.1 活体成像试验..... | 53 |
| 4.3.2 组织分布试验..... | 55 |
| 4.4 小结..... | 57 |
| 全文总结及展望..... | 58 |
| 参考文献..... | 59 |
| 硕士期间发表论文..... | 66 |
| 致谢..... | 67 |

| | |
|--|------|
| Abstract in Chinese | I |
| Abstract in English | II |
| Abbreviations | VIII |
| Chapter 1 Introduction | 9 |
| 1.1 Multidrug resistance in cancer | 9 |
| 1.2 Application status of drug-loaded Pluronic micelle system | 11 |
| 1.3 Applications of magnetic nanoparticles in biomedical | 14 |
| 1.4 Choices for model drugs | 15 |
| 1.5 Research aim and experimental plans | 18 |
| Chapter 2 Preparation and characterization of DNC | 19 |
| 2.1 Experimental instruments and reagents | 19 |
| 2.1.1 Experimental instruments | 19 |
| 2.1.2 Experimental reagents | 19 |
| 2.2 Experimental method | 20 |
| 2.2.1 Establish the analysis method of PTX | 20 |
| 2.2.2 Establish the analysis method of ZnPd | 21 |
| 2.2.3 Preparation of Fe ₃ O ₄ Nps | 21 |
| 2.2.4 Optimization of preparation conditions for Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -NH ₂ Nps | 22 |
| 2.2.5 Preparation of Fe ₃ O ₄ -NH ₂ Nps | 23 |
| 2.2.6 Preparation of Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -P123DNC | 23 |
| 2.2.7 Characterization of Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -P123DNC | 24 |
| 2.3 Results and discussions | 25 |
| 2.3.1 Establish the analysis method of PTX | 25 |
| 2.3.2 Establish the analysis method of ZnPd | 26 |
| 2.3.3 Characterization of Fe ₃ O ₄ Nps | 26 |
| 2.3.4 Preparation and Characterization of Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -NH ₂ | 27 |
| 2.3.5 Characterization of Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -P123Nps | 31 |
| 2.3.6 Characterization of Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -P123DNC | 33 |
| 2.4 Summary | 36 |
| Chapter 3 Experimental <i>in vitro</i> of DNC | 37 |
| 3.1 Experimental instruments and reagents | 37 |
| 3.1.1 Experimental instruments | 37 |
| 3.1.2 Experimental reagents..... | 37 |
| 3.2 Experimental method | 38 |

| | |
|--|-----------|
| 3.2.1 Cell culture | 38 |
| 3.2.2 Induction of resistant cells | 39 |
| 3.2.3 Identification of drug-resistant cells..... | 40 |
| 3.2.4 Photodynamic therapy (PDT) test conditions | 40 |
| 3.2.5 Cytotoxicity test | 41 |
| 3.2.6 Cellular uptake studies | 41 |
| 3.2.7 Reversal of multidrug resistance studies..... | 41 |
| 3.3 Results and discussions | 42 |
| 3.3.1 Identification of drug-resistant cells..... | 42 |
| 3.3.2 Photodynamic therapy (PDT) test conditions | 43 |
| 3.3.3 Cytotoxicity test | 44 |
| 3.3.4 Cellular uptake studies | 46 |
| 3.3.5 Reversal of multidrug resistance studies..... | 48 |
| 3.4 Summary..... | 50 |
| Chapter 4 Experimental <i>in vivo</i> of DNC..... | 51 |
| 4.1 Experimental instruments and reagents | 51 |
| 4.1.1 Experimental instruments | 51 |
| 4.1.2 Experimental reagents..... | 52 |
| 4.2 Experimental method..... | 52 |
| 4.2.1 Experimental animals..... | 52 |
| 4.2.2 Dutch subcutaneous MCF-7 establishment of a nude mice mode | 52 |
| 4.2.3 <i>In vivo</i> fluorescence imaging studies | 53 |
| 4.2.4 Tissue distribution studies..... | 53 |
| 4.3 Results and discussions | 53 |
| 4.3.1 <i>In vivo</i> fluorescence imaging studies | 53 |
| 4.3.2 Tissue distribution studies..... | 55 |
| 4.4 Summary..... | 57 |
| Conclusion and prospects..... | 58 |
| References..... | 59 |
| Publication During Master Degerr Study | 66 |
| Acknowledgements | 67 |

中英文名词术语及缩写对照

| | | |
|---------|-------|--------------------------------|
| 紫杉醇 | PTX | Paclitaxel |
| 多药耐药 | MDR | Multidrug resistance |
| 临界胶束浓度值 | CMC | Critical micelle concentration |
| 酞菁锌 | ZnPc | Phthalocyanine Zinc |
| 光动力治疗 | PDT | Photodynamic therapy |
| 载药纳米药物 | DNC | Drug-loaded nano-complex |
| 磷酸盐缓冲液 | PBS | Phosphate buffered saline |
| 人乳腺癌细胞 | MCF-7 | Michigan Cancer Foundation-7 |

第一章绪论

1.1 肿瘤多药耐药性

目前，癌症是在全球范围内普遍关注的健康问题^[1]。截至到 2015 年，癌症已经成为美国死亡率增加的次主要原因，预计未来几年内会超过心脏病成为导致死亡的最主要因素^[2]。同样，随着癌症发病率和死亡率的攀升，癌症也已经成为中国最主要的死亡原因，这一增长负荷主要是由于人口增长和人口老龄化造成^[3]。近十年，在女性群体中，最常见的肿瘤依次为乳腺癌（15%）、肺癌、胃癌、结直肠癌和食管癌，而乳腺癌、宫颈癌和卵巢癌死亡率也在逐年升高，见图 1.1^[4]，由此可见，乳腺癌居高不下的发病率和死亡率引起公众越来越多的关注。

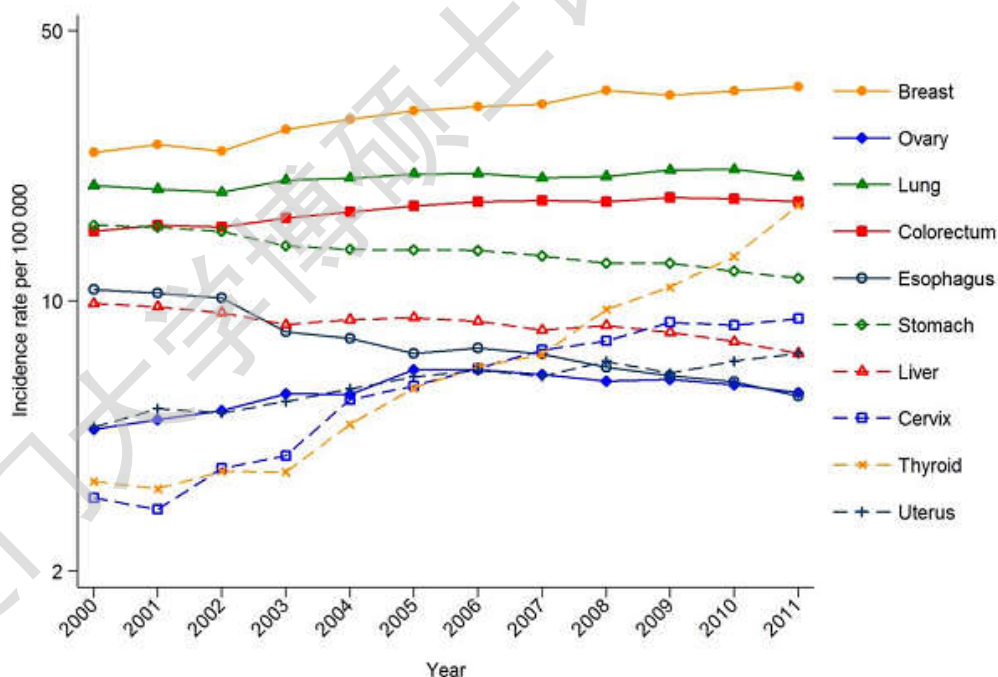


图 1.1 中国女性 2000-2011 癌症发病率趋势图

Figure 1.1 Trends in incidence rate for selected cancers for females: China
From 2000 to 2011

在肿瘤治疗的过程中，化疗占据很重要的地位，临床上有多种化疗药物，而肿瘤多药耐药（Multidrug resistance, MDR）是肿瘤细胞因避免受到化疗药物的进

攻而产生的重要防御机理，是指肿瘤细胞对一种化疗药物产生耐药的过程中，也对其他一些与其结构无相关、作用机制有差异的化疗药物产生的一种交叉耐药的现象。MDR 的出现意味着肿瘤细胞对抗肿瘤药物的敏感度降低，也是药物有效作用的浓度降低的表现，这对许多用于化疗的抗肿瘤药物来说是一个巨大的挑战，因此研究如何逆转肿瘤多药耐药性成为了为了解决这一问题的关键所在。

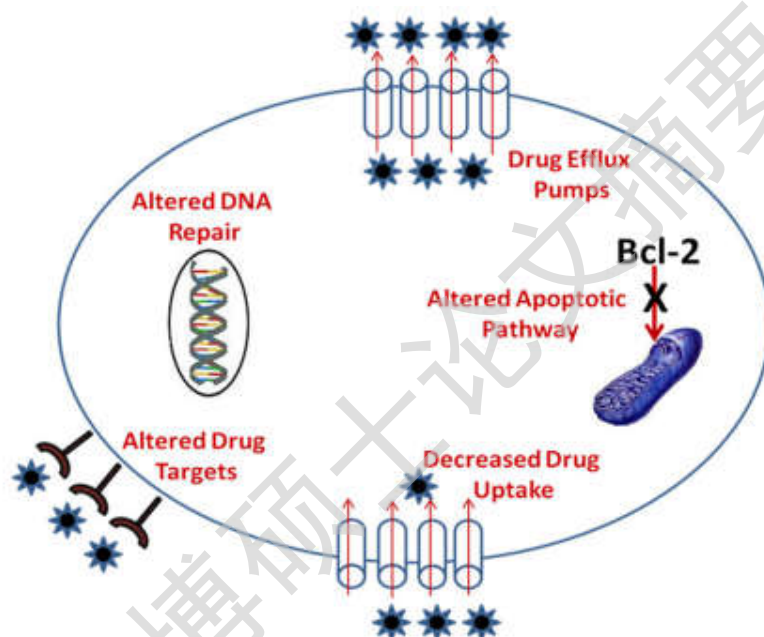


图 1.2 多药耐药作用于肿瘤细胞机制

Figure 1.2 Mechanism of multidrug resistance in tumor cells

关于多药耐药机制的产生非常复杂，目前现有文献报道主要集中于以下几个方面（如图 1.2）^[5, 6]，如图 1.2：药物外排泵相关蛋白的过表达，如 P-糖蛋白、多药耐药相关蛋白（MRP）和乳腺癌耐药蛋白（BCRP）；脂质代谢信号转导通路的变化，如神经酰胺；细胞的排毒系统对药物的消除作用；溶酶体和细胞质内对药物的整合导致药物无法发挥治疗效果；由于肿瘤细胞表面受体/载体的改变导致细胞对药物吸收的减少；因谷胱甘肽介导作用的减少导致药物的失活；肿瘤细胞靶酶的过表达，如胸苷酸合成酶的上调；药物靶点如拓扑异构酶 II 的变化；肿瘤细胞 DNA 修复能力的增强和促进细胞凋亡的能力的降低；多药耐药相关蛋白基因的表达上调，如 ABC 转运蛋白，Bcl2 基因家族，谷胱甘肽，金属硫蛋白；

肿瘤细胞中的染色体异常导致抗凋亡基因的过度表达等。其中药物外排泵是导致肿瘤细胞产生多药耐药的常见机制,这些外排泵属于 ATP 结合盒(ABC)家族,包括常见的 P-糖蛋白、MRP1、MRP2、BCRP。P-糖蛋白是 ABC 超级家族的第一位成员,作为药物外排泵的膜转运者,需要 ATP 为其提供能量^[7],因此 P-糖蛋白在哺乳动物和人类肿瘤细胞中的过量表达将导致多药耐药^[8]。

为逆转肿瘤多药耐药,临床中可采用 MDR 抑制剂和化疗药物相结合治疗方案^[9],根据 MDR 抑制剂的发展可分为以下几类^[10]。

第一代抑制剂是一类化疗增敏剂,大多作为竞争性抑制剂的是 P-糖蛋白的底物,选择性不高、亲和力较低,为达到逆转肿瘤多药耐药性的效果需要较高的血药浓度,这样将导致患者承受较高的剂量,安全性存在风险。主要包括维拉帕米,三氟拉嗪,环孢素 A,奎尼丁、利血平、长春新碱、育亨宾、三苯氧胺,和托瑞米芬等^[11]。

第二代抑制剂在第一代抑制剂的基础上对其化合物的结构进行了改造和修饰,有良好的药理特性,加强了药物对肿瘤细胞的杀伤能力,毒性相对较小,安全性高,患者耐受性好。临床试验中联合化疗药物治疗癌症时使用剂量较小,逆转肿瘤多药耐药效果较好。主要包括右维拉帕米、柠檬酸比利考达、右尼古地平,但往往只针对其中一种耐药机制进行逆转,因此逆转效率不高。

和第二代抑制剂相比,第三代抑制剂在识别和结合 P-糖蛋白方面有更高的特异性和结合效力。主要包括 TariquidarXR9576, Zosuquidar LY335979, Laniquidar R101933 等^[12]。

基因治疗手段也是研究逆转肿瘤多药耐药的新策略,主要途径有利用 RNAi 或 SiRNA 沉默 P-糖蛋白相关基因的表达^[13]。单克隆抗体在靶向作用 P-糖蛋白杀死 MDR 细胞方面也有巨大潜力^[14]。

1.2 Pluronic 胶束载药体系的应用现状

临床上应用广泛的抗癌药物大部分为疏水性药物,水溶性较差,体内滞留时间短,易被机体清除,无法达到预期的治疗效果。另一方面,单纯的药物分子不具备靶向的作用,在杀死肿瘤细胞的同时,对正常细胞也存在杀伤作用,副作用较大。为解决这些问题,国内外学者致力于区别传统的药物剂型,研制新型的药

物剂型与载体,如纳米粒^[15-17],微球^[18],脂质体^[19]。其中,高分子聚合物胶束作为一种优良的给药载体和非病毒基因载体已从实验室进入临床研究,为药物与基因载体研究提供了一种新思路^[20-22]。

表面活性剂分子在溶液中的浓度超过了临界的胶束浓度值(Critical micelle concentration, CMC)以后就形成了胶束体系。如图 1.3,在水溶液中,胶束由内层和外壳两部分组成,分子的疏水基则以范德华力紧密排列,形成内层疏水区,亲水基向外伸向水相,形成外壳亲水区。胶束形状可分为球状、腊肠状或层状,胶束结构使混合体系成为稳定的两相分散体系。

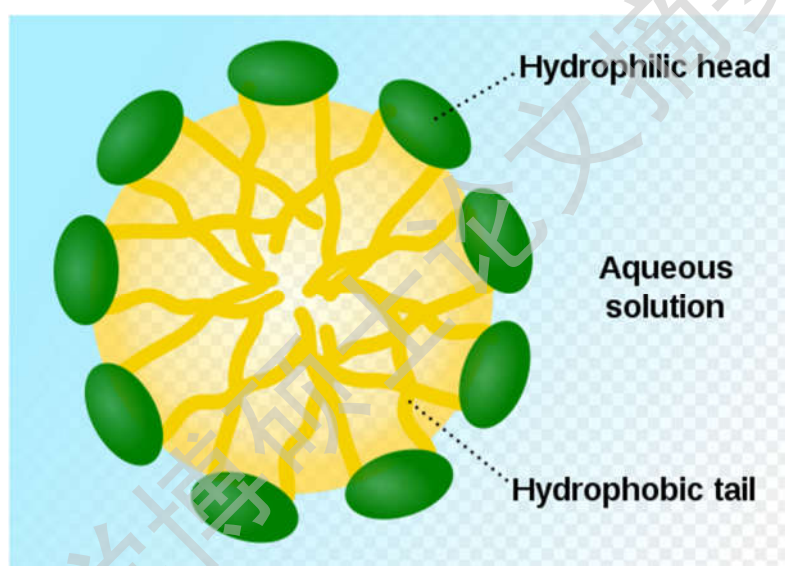


图 1.3 胶束结构图.

Figure 1.3 The structure of micelle

聚合物胶束常用制备方式主要有物理法和化学法。

1.物理法

(1) 溶剂蒸发法

将两亲性的聚合物材料与药物溶于有机的溶剂中,加热可以将有机溶剂挥发除去,得到含药共聚物凝胶,加热条件的下溶于水即得。

(2) 透析法

将两亲性的聚合物溶于二甲基亚砜(DMSO)、N,N-二甲基乙酰胺(DMAC)等有机溶剂中,溶解充分后加入疏水性的被包载药物,二者混合适当搅拌至过夜,再将充分混合好的溶液置于透析袋中,大量去离子水透析,保证有机溶剂去除完

全后冷冻干燥，即得。

(3) 乳化-溶剂挥发法

将不溶于水的药物溶于有机相中，并且将材料制备成为完全澄清的聚合物胶束水溶液，伴随着剧烈搅拌，将溶有药物的有机相缓缓加入澄清聚合物胶束溶液中，形成 O/W（水包油）型的乳状液，持续的搅拌可以增加有机相的挥发，再通过微孔滤膜过滤法除去游离的药物及其他杂质后，冷冻真空干燥得终产物。

2. 化学法

利用疏水性的药物与聚合物疏水端上的基团发生化学反应，将药物以共价键的形式稳定的偶联在聚合物上，这种方法所制得装载药物的聚合物胶束，可以有效地避免肾脏的排泄及网状内皮系统的吸收，很大程度上提高了药物的生物利用度。

两亲性聚合物材料种类较多，PEG 作为亲水性嵌段应用比较普遍，氧丙烷、L2 赖氨酸、天冬氨酸、 β -苯甲酰-L-天冬氨酸、 γ -苯甲基-L-谷氨酸、D, L-乳酸、精氨酸和磷酸酯乙醇胺（PE）常作为疏水性嵌段^[23]。Pluronic 是一类三嵌段聚醚高分子化合物，由聚氧乙烯-聚氧丙烯-聚氧乙烯（PEO-PPO-PEO）构成，无毒、无刺激、无免疫原性，聚氧乙烯是亲水性的基团，聚氧丙烯是疏水性的基团^[24]。Pluronic 胶束作为药物载体充分利用了其核-壳结构的优势，疏水性的内核可以装载疏水性药物，亲水性的外壳可以避免单核巨噬细胞系统（MPS）的吞噬，粒径较小（粒径<100 nm），方便在体内传输，具备一定缓释能力，是一种难溶性的抗肿瘤药物的理想载体分子化合物，并且还可以对其末端基团进行结构修饰^[25]，修饰后的胶束外壳可进一步连接靶分子或基因^[26]实现靶向给药或基因治疗^[27]。

Pluronic 不仅可以作为给药载体，还可以直接被摄取至细胞，并作用于细胞内各种功能机制，如影响和改变线粒体呼吸作用、凋亡信号转导作用、活性药物外排相关的转运载体蛋白和基因表达过程^[28]。根据文献报道 Pluronic 通过抑制药物转运载体，如乳腺癌耐药蛋白（BCRP）、多药耐药蛋白（MRPs）和 P-糖蛋白影响多药耐药（MDR）来影响耐药细胞的 MDR 效应^[29]。具体表现为 Pluronic 利用消耗多药耐药肿瘤细胞内的 ATP 来抑制 P-糖蛋白参与药物外排的活动，改变细胞凋亡信号转导和减少谷胱甘肽/谷胱甘肽-S-转移酶的作用，增强耐药细胞对抗肿瘤药物的敏感程度。因此 Pluronic 具备药物载体和 MDR 的抑制剂双重功能，

Degree papers are in the “[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)”.

Fulltexts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.