

注射型与吸入型纳米制剂对化疗药物疗效差异研究

赵彩利 赵梅 赵凯燕 牛亚蒙 刘芳茹

石药集团中奇制药技术(石家庄)有限公司, 石家庄市, 050000;

摘要: 纳米制剂凭借独特的载体优势, 已成为优化化疗药物递送的重要方向, 注射型与吸入型是临床应用中两类关键给药形式。本文综述两种制剂的核心特性与疗效影响因素, 从体内过程、肿瘤靶向性、安全性三方面对比疗效差异, 分析注射型全身分布与吸入型局部靶向的核心特点, 为不同肿瘤类型(如原发性肺癌、转移性肿瘤)的化疗药物递送方案选择提供参考, 助力临床更合理运用纳米制剂提升化疗效果并降低不良反应。

关键词: 纳米制剂; 化疗药物; 注射给药; 吸入给药; 疗效差异; 安全性

DOI: 10.69979/3029-2808.26.03.052

引言

当前, 我国总体发病率持续上升, 老龄化是核心驱动因素。2022年中国恶性肿瘤新发病例数为482.47万例, 较2015年的429万例增长约12%。预计2025年新发病例将达457万例, 较2015年增长8%。肺癌、结直肠癌、胃癌、肝癌和乳腺癌是发病前五位的癌症类型, 其中肺癌以每年近80万新发病例位居首位。化疗作为恶性肿瘤治疗的关键手段之一, 然而传统化疗药物有着靶向精准度欠佳、全身毒副作用大、生物有效利用率低等状况, 极大地影响了治疗成效与患者的生活品质。纳米制剂借助包裹、承载化疗药物, 可提升药物溶解能力、增长体内循环时间, 而注射与吸入这两种给药途径因输送方式不同, 在疗效和安全性上体现出显著差别^[1]。吸入式着重局部靶区聚焦, 注射型着重实现全身覆盖, 本文针对两类制剂的特性、体内进程及临床应用差别开展综述, 为临床用药方案的优化给予通俗易懂且切实可行的参考。

1 注射型纳米制剂的特性与疗效分析

1.1 系统给药途径概述

静脉注射作为注射型纳米制剂最为关键的给药途径, 借助把包裹化疗药物的纳米微粒直接运送至血液循环体系, 避开了胃肠道的消化降解以及首过效应, 使药物能够迅速抵达全身各处组织器官。皮下注射以及肌肉注射依靠药物在局部组织处的缓慢扩散来进入血液循环, 使药物作用时长得以延长, 适用于需要持续给药的治疗情形。动脉注射可将药物直接送达肿瘤供血动脉, 增加肿瘤局部的药物浓度, 特别适用于实体肿瘤的局部化疗。注射型纳米制剂通过系统给药的方式可保证药物迅速、平稳地进入体内, 不会受到患者胃肠道状况、吞

咽能力等条件的制约, 适合各类肿瘤患者, 涵盖无法正常口服药物或者肿瘤已出现全身转移的病例。

1.2 疗效影响因素

注射型纳米制剂在血液循环中的停留时长以及穿透肿瘤血管壁的能力, 直接受纳米颗粒粒径大小的影响, 粒径处于10-100纳米范围的颗粒既能防止被肾脏迅速滤过移除, 还可借由肿瘤组织的高通透性和滞留效应(EPR效应)实现被动靶向蓄积^[2]。纳米颗粒的表面修饰(如PEG化修饰)可抑制血浆蛋白吸附以及网状内皮系统的识别清除过程, 增加药物在体内的循环时长, 增强肿瘤组织的药物蓄积量^[3]。纳米制剂稳定性的高低直接关乎药物的释放快慢与疗效持续时长, 稳定性欠佳的制剂或许会在血液循环期间过早释放药物, 造成药物利用效率下降并提升不良反应发生几率。

2 吸入型纳米制剂的特性与疗效分析

2.1 呼吸道给药途径概述

吸入型纳米制剂利用雾化器把包裹化疗药物的纳米颗粒转变为可吸入的气溶胶, 经由鼻腔或者口腔进入呼吸道, 依靠呼吸道黏膜上皮细胞的吸收以及肺泡的气体交换作用, 让药物直接作用于肺部靶组织^[4]。干粉吸入剂与定量吸入剂凭借患者的主动吸气动作, 把纳米药物颗粒输送至呼吸道, 不依靠雾化设备, 运用更便利。呼吸道给药方式可让药物直接沉淀于肺部, 防止药物在全身其余组织大量分布, 减少全身毒性, 尤其适宜肺部原发肿瘤或肺部转移肿瘤的治疗。该方式不必经历血液循环的全身传输, 药物发挥效用更为迅速, 可快速减轻肺部肿瘤引发的咳嗽、咯血等症状, 改善患者的治疗体验。

2.2 疗效影响因素

气溶胶的粒径尺寸是影响吸入型纳米制剂肺部沉积效能的关键要素,粒径处于1 - 5微米的微粒能够有效躲开鼻腔与咽喉部的阻拦,平稳抵达下呼吸道和肺泡区域并留存较长时间,而直径过大的粒子易被鼻腔纤毛滤除,粒径过小的颗粒则可能随着呼气被排出体外^[5]。呼吸道的生理架构与功能情形直接影响着药物的吸收,慢性阻塞性肺疾病、哮喘等肺部基础疾患会引发气道狭窄、黏液分泌变多,对纳米颗粒的沉积与吸收形成阻碍,使制剂疗效下降。患者的呼吸模式(像吸气深度、呼吸频次)同样会对药物在肺部的分布产生影响,深沉缓慢地吸气可提升药物在肺泡的沉积量,然而浅且快的呼吸会造成药物沉积比率降低。

3 两种给药途径的疗效差异比较

3.1 体内过程差异

3.1.1 吸收与生物利用度对比

当注射型纳米制剂经由静脉注射的途径进行给药时,药物纳米颗粒直接进入血液循环系统,不必经过吸收流程就可发挥全身效能,其生物利用度一般接近100%,属于所有给药途径里生物利用度最高的方式之一。皮下注射以及肌肉注射的纳米制剂需借助局部组织的毛细血管渗透进入血液循环路径,吸收进程相对迟缓,生物利用度比静脉注射稍低,然而依旧明显高于口服给药。吸入型纳米制剂的吸收进程依靠呼吸道黏膜的上皮细胞运输与肺泡的气体互换,药物要穿过黏膜屏障才能够进入血液循环或者直接对肺部组织起作用,其生物利用度受肺部沉积率、黏膜通透性、黏液清除等多种要素的影响,一般处于10% - 50%的范围,大大低于注射型制剂,不过局部靶区(肺部)的药物浓度却明显高于注射型制剂在全身分布水平。

3.1.2 分布特征:局部暴露跟全身暴露的不同

注射型纳米制剂进入血液循环以后,会跟随血液的流动在全身各个组织器官广泛弥散,涵盖肝脏、脾脏、肾脏等代谢与排泄脏器,以及远处的肿瘤组织,造成较高的全身暴露程度,然而抵达特定靶器官(如肺部)的药物浓度相对偏低,多数药物或许会在非靶组织中积聚,造成治疗效率变差与系统毒性增强。动脉注射尽管可提升局部肿瘤的药物含量,然而仍会有部分药物进入全身血液循环,引发一定的全身暴露。吸入型纳米制剂大多沉积于肺部组织,药物在肺泡与呼吸道黏膜表面实现高浓度汇聚,其局部暴露水平相较于注射型制剂有显著提升,然而进入血液循环的药量不多,全身暴露水平较低,对全身其余组织器官的影响不大,能够在有效歼灭肺部

肿瘤细胞的同时,降低对正常组织的损害。

3.2 肿瘤靶向性与生物分布差异

3.2.1 原发性肺癌治疗的靶向效率比较

针对原发性肺癌的医治,吸入式纳米制剂可径直把化疗药物送达肺部肿瘤组织所处的局部区域,药物在肺泡和肿瘤组织表面的浓度大幅高于全身其余部位,进而明显提升对肺部原发肿瘤细胞的杀灭效率,其靶向特性主要凭借给药途径的直接引导功能,不必依赖复杂的靶向修饰技术,靶向效率更佳^[6]。药物于局部形成的高浓度聚集可有效突破肿瘤组织的间质屏障,抵达肿瘤核心部位,对实体肿瘤的治疗成效更明显。注射型纳米制剂主要借助EPR效应达成肿瘤靶向目的,凭借肿瘤血管的高渗透性让纳米颗粒被动聚集在肿瘤组织周边,然而肺部原发肿瘤的血管构造复杂,某些肿瘤组织的血管通透性不高,造成纳米颗粒的蓄积量受限,靶向效率相对不高,而且大量药物在全身广泛分布,对肺部肿瘤的针对性不够强。

3.2.2 转移性肿瘤治疗的全身分布效果

注射型纳米制剂借助全身血液循环可抵达全身各处的转移性肿瘤病灶,包含肺外转移的淋巴结、骨骼、肝脏等部位,即便转移灶体积不大或位置隐匿,也能依靠血液循环中的药物纳米颗粒实现一定程度的药物累积,进而对全身各处的转移灶起到抑制功效,适合肿瘤已发生全身广泛转移的患者。静脉注射的药剂分布区域大,可抵达所有有血液供应的组织器官,在针对多部位转移的治疗方面更具优越性。吸入式纳米制剂大多沉积于肺部,经血液循环输送的药量不多,不易到达肺外的转移病灶,对全身性转移肿瘤的治疗成效欠佳,仅可用于以肺部转移为主或者无远处转移情况的肿瘤患者,对于已出现骨转移、脑转移等远处转移的病例,单独运用吸入型药剂难以达成理想的治疗效果。

3.2.3 纳米制剂在肿瘤组织蓄积的动力学差异

注射式纳米制剂进入机体后,借助血液循环的动力迅速抵达肿瘤组织周边,借助EPR效应慢慢穿透肿瘤血管壁进入肿瘤间质并积聚,其蓄积的速度与血液循环的速度、肿瘤血管的通透性能紧密相连,一般在给药后的数小时内达到累积峰值,然而受肿瘤组织微环境中高压、低氧等要素的影响,积聚深度和总量受限,而且药物在肿瘤组织中的停留时长较短,需要多次给药以维持疗效。PEG化修饰等表面改性方法可增长药物在体内的循环时间,从而间接增加肿瘤组织的蓄积总量。吸入型纳米制剂借由呼吸道直接沉积到肺部肿瘤表面,蓄积的速度更为迅速,给药后短时间就可在肿瘤组织形成高浓度积聚,

而且药物在肺部的停留时长较长,可不断释放药物发挥功效。

3.3 安全性与不良反应差异

3.3.1 系统毒性(如心脏毒性、骨髓抑制)对比

注射型纳米制剂因药物于全身大范围弥散,化疗药物对快速增殖的正常细胞(像骨髓造血细胞、心肌细胞、胃肠道黏膜细胞)造成的损害作用更为突出,故而其系统毒性相对突出,常见的情况包含骨髓抑制引发的白细胞减少、血小板降低,心脏毒性引起的心律失常、心肌损伤,以及胃肠道反应如恶心、呕吐、腹泻之类。这些不良反应的严重程度跟药物的全身暴露剂量息息相关,全身性毒性越显著,部分患者或许会因难以承受而停止治疗。吸入型纳米制剂的药物大多聚集在肺部局部,进入血液循环的药量不多,全身暴露的剂量偏低,对骨髓、心脏、胃肠道等全身正常组织造成的损害较小,相较于注射型制剂,系统毒性明显降低。

3.3.2 局部毒性(如吸入性肺炎、静脉炎)分析

当进行注射型纳米制剂的给药操作时,高浓度的药物纳米粒子或许会对静脉血管壁造成直接的化学性刺激与物理性损害,长时间或多次静脉注射时易诱发静脉炎,体现为注射部位的红肿、疼痛、血管硬化,严重的时候可能会有静脉血栓或局部组织坏死出现。动脉注射或许会由于药物对血管内皮产生刺激而致使血管狭窄或者闭塞,提升局部并发症出现的几率,吸入型纳米制剂的局部毒性主要聚集在呼吸道与肺部,纳米粒子或许会对呼吸道黏膜产生刺激,致使咳嗽、咽痛、胸闷等不适现象产生,若长期或者高剂量地使用,有部分患者或许会出现吸入性肺炎,呈现出发热、咳痰、呼吸困难等症状。

3.3.3 免疫原性与长期安全性差异

当注射型纳米制剂的纳米颗粒进入血液循环以后,很容易被体内免疫系统(像巨噬细胞、中性粒细胞)视作外来异物并加以吞噬清除,一些纳米材料自身或许具备一定的免疫原性,长时间多次给药可能引发机体出现免疫反应,诸如抗体形成、炎症因子释放等,最终影响到长期用药的安全性。药物于肝脏、肾脏等代谢器官内长期累积或许会引发肝肾功能损害,加大长期治疗的风险,吸入型纳米制剂主要在肺部局部起到作用,进入血液循环的纳米粒子数量稀少,与免疫系统的接触频次受限,免疫原性相对偏低,长期使用药物诱发免疫反应的

几率较小。药物借助呼吸道清除与全身代谢的双重方式排出体外,在体内的积聚量远远低于注射型制剂,对肝肾功能的不良影响较轻,长期安全性表现更佳,适合需长期维持治疗的肿瘤患者。

4 总结

注射式与吸入式纳米制剂在化疗药物输送中各具长处:注射类药剂全身扩散范围大,适宜用于转移性肿瘤,生物利用度佳但系统毒性较为明显。吸入式局部靶向作用突出,肺部药物浓度大,全身毒性反应低,更适宜原发性肺癌,两者疗效的差异是由体内过程、靶向机制以及安全性特征的不同所导致的,临床上需要依据肿瘤类型、转移状况以及患者体质来挑选给药方式。未来应借助改进制剂工艺,进一步强化注射型的靶向效能与吸入型的全身递送效能,达成疗效与安全性的协调,为肿瘤化疗供给更优良的给药方案。

参考文献

- [1]孙汝岚,刘干莎,杨倩,等. 临床注射用纳米制剂的研究进展[J]. 西北药学杂志,2025,40(04):274-284.
- [2]Xu Mingze et al. Size-Dependent In Vivo Transport of Nanoparticles: Implications for Delivery, Targeting, and Clearance. [J]. ACS nano, 2023,
- [3]Tamer Shehata et al. In-vivo disposition characteristics of PEG niosome and its interaction with serum proteins[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2016, 512(1) : 322-328.
- [4]张桐桐,李佳,庄波,等. 肺吸入纳米制剂治疗肺纤维化的研究进展[J]. 沈阳药科大学学报,2025,42(05):423-435+445.
- [5]黄凯,张继胜,阙琳玲,等. 吸入制剂肺部沉积的机制和影响因素研究进展[J]. 中国医院药学杂志,2022,42(02):211-214.
- [6]金玉琼,袁渊,曹坤,等. 肺部吸入纳米药物递送系统治疗肺癌的研究进展[J]. 中国医药工业杂志,2018,49(12):1644-1652.

作者简介:赵彩利,1993.02.02,性别:女,民族:汉,籍贯(省、县级名):河北省邢台市平乡县,学历:硕士,职称:食品药品工程中级工程师,从事的研究方向或工作领域:药品制剂研发。