

- [41] HAGMANN R, ZIPPELIUS A, ROTHSCCHILD S I. Validation of pretreatment prognostic factors and prognostic staging systems for small cell lung cancer in a real-world data set[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(11): 2526.
- [42] CASTILLO J J, GLEZERMAN I G, BOKLAGE S H, et al. The occurrence of hyponatremia and its importance as a prognostic factor in a cross-section of cancer patients[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16: 564.
- [43] REN P, YANG Q. The role of tolvaptan in managing hyponatremia in small cell lung cancer patients with SIADH: A retrospective study of 23 cases[J]. *Transl Cancer Res*, 2021, 10(3): 1229-1237.
- [44] VANHEES S L, PARIDAENS R, VANSTEENKISTE J F. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone associated with chemotherapy-induced tumour lysis in small-cell lung cancer: Case report and literature review[J]. *Ann Oncol*, 2000, 11(8): 1061-1065.
- [45] WU R, LI C, WANG Z, et al. A narrative review of progress in diagnosis and treatment of small cell lung cancer patients with hyponatremia[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2020, 9(6): 2469-2478.
- [46] LI W, CHEN X, WANG L, et al. The prognostic effects of hyponatremia and hyperchloremia on postoperative NSCLC patients[J]. *Curr Probl Cancer*, 2019, 43(5): 402-410.

生物纳米材料作为药物递送系统用于骨质疏松治疗的研究进展

何海荣¹, 黎松波^{1,2*}, 黎建文², 尹煜超², 王政纬¹ (1. 广东医科大学, 广东湛江 524023; 2. 东莞市人民医院, 广东东莞 523069)

摘要: 骨质疏松(OP)是一种全身性骨病。目前的治疗药物由于疗程长、患者依从性差、不良反应等因素,导致治疗效果不理想。生物纳米材料作为一种新的药物递送体系已被应用于靶向治疗OP。该文就多种可实现骨靶向治疗的生物纳米材料的生物特性、缓释模式等特征,及其在骨质疏松治疗中的应用前景作一综述。

关键词: 骨质疏松; 骨再生; 纳米材料

中图分类号: R 681

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2023) 06-0700-05

Advances in the study of bio-nanomaterials as drug delivery systems for the treatment of osteoporosis

HE Hai-rong¹, LI Song-bo^{1,2*}, LI Jian-wen², YIN Yu-chao², WANG Zheng-wei¹ (Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China; 2. Dongguan People's Hospital, Dongguan 523069, China)

Abstract: Osteoporosis is a systemic bone disease. The therapeutic efficacy of current drugs is not satisfactory due to the long course of treatment, poor patient compliance, and adverse reactions. As new drug delivery systems, biomaterials have been applied to target for osteoporosis. This article reviews the biological characteristics and sustained release modes of various bone-targeted biological nanomaterials and their application prospects in the treatment of osteoporosis.

Key words: osteoporosis; bone regeneration; nanomaterial

骨质疏松是以骨量降低、骨微结构受损,导致脆性增加并易发生骨折的代谢性疾病,随着年龄的增长,人体骨质退变速度加快,从而增加老年人骨折的发生率。骨质疏松最常见于绝经后女性患者,全球 55 岁以

上的女性中约有 1/3 发生骨质疏松性骨折。鉴于越来越高的患病率及可能产生的高额医疗费用,骨质疏松已成为世界面临的重要公共卫生问题。临床上常用口服、皮下注射或静脉滴注药物治疗骨质疏松,但存在治

收稿日期: 2023-03-21

基金项目: 广东省基础与应用基础研究基金项目(粤莞联合基金—地区培育项目)(2021B1515140056), 东莞市社会发展科技项目(重点)(20221800906282)

作者简介: 何海荣(1992-),男,在读硕士研究生, E-mail:120962308@qq.com

通信作者: 黎松波(1977-),男,本科,主任医师, E-mail:18926839688@189.cn

疗周期长、对患者依从性要求高以及局部药物浓度低等不足,导致治疗效果不理想,并且长期药物治疗可引起全身不良反应,如双膦酸盐类诱发胃部副作用或骨折、地诺单抗可导致低钙血症、过敏性休克或心房颤动^[1],因此,优化这些药物在骨质疏松治疗中的使用是骨科领域的一个重要的需求。在这种情况下,纳米生物材料为治疗骨质疏松提供了一个新的选择。纳米生物材料形态大小与骨组织的结构相似,适用于药物输送和骨组织再生领域;此外,生物纳米材料具有良好的生物相容性及降解率,能够实现骨质疏松药物靶向治疗,并且可以利用化学和生物活性物质的刺激敏感递送载体进行药物释放,达到良好的治疗效果。本文就多种可实现骨靶向治疗的生物纳米材料的生物特性、缓释模式等特征,及其在骨质疏松治疗中的应用前景作一综述。

1 促进骨再生的纳米生物材料

1.1 生物陶瓷

羟基磷灰石(HA)是天然骨骼的主要矿物质成分,约占骨组织总量的60%,可以促进骨细胞的增殖和分化,有助于新骨组织的形成和修复。但是由于HA缺乏骨诱导性,研究者使用吸附法将BMP-2纳入HA表面,他们采用的方法可以持续释放生长因子超过35 d,提高成骨标志物的表达,并在实验动物体内形成了新的异位骨^[2]。单独的HA-NPs(或Nano hydroxyapatite nHA)很少用于生物材料,因为它们更多地被用作不同药物的载体,从而增加了特定的性能。

磷酸三钙(β -TCP/ α -TCP)比HA具有更快的吸收速度。其中, α -TCP比 β -TCP具有更高的生物相容性和可溶性,在体内降解速度更快;相反, β -TCP的生物相容性虽然低于 α -TCP,但降解速度更为稳定,可作为HA的替代品^[3]。TCP与HA结合形成磷酸钙(BCP),提供理想的吸收速度和生物相容性,适用于骨质疏松治疗。

硅酸盐生物玻璃(BG)主要优点是降解速率可控,降解物可以与天然骨的成分重构速率相匹配。在降解过程中,释放的Na、Ca、Si和P离子增加了成骨和血管生成的诱导^[4]。此外,添加一些额外的元素,如氟、镁、锶和锌,可以增强BG的功能,促进骨质疏松处新骨的生成。

1.2 合成聚合物

脂肪族聚酯是纳米材料中最常用的合成聚合物,包括聚乙醇酯(ϵ -己内酯)(PCL)、聚乳酸酯(PLA)、聚乙醇酸(PGA)等。聚酯通过水解酯基沿其分子主链降

解,并通过控制聚合物的分子量、结晶度、分子侧基等,可以适应所需的机械速率和降解速率;也可以结合其他生物材料,协同骨再生作用。

PCL是一种半晶态、可生物降解、无毒的聚酯,可用于生物材料支架的制造。其主要缺点是疏水性和降解缓慢,因为PCL可以在原位停留长达24个月。这些问题可以通过与不同的聚合物混合或生产复合材料来解决。据报道,PCL/硅酸钙复合材料降低了PCL的疏水性,并具有良好的生物相容性。硅酸钙和细胞外基质(ECM)的加入可有效增强细胞在体内外的粘附、增殖和分化^[5],从而促进骨组织修复能力。

聚乳酸是一种新型的生物降解材料,但其降解速度一般较慢(3~5年)^[6]。PLA通过不同的磷酸钙结合,可以提高其亲水性和成骨细胞活性,有望应用于骨质疏松的修复治疗。

1.3 天然聚合物

天然聚合物受益于较低的免疫排斥和自身的生物活性。研究用于生物纳米材料的天然聚合物包括天然存在的聚合物、胶原蛋白、纤维蛋白和弹性蛋白,以及其他天然聚合物,如丝绸、壳聚糖和海藻酸盐。

胶原蛋白是细胞外基质(ECM)的主要组成部分,可以通过对动物组织的脱细胞或脱矿,或通过提取、纯化和聚合的过程从动物组织中提取,然后进一步加工成水凝胶、纤维网,用于模拟天然的ECM。因其生物降解率高、抗原性弱、具有良好的生物相容性和细胞粘附性而受到青睐。Tebyanian等^[7]利用通过将胶原蛋白与 β -TCP混合来生产一种复合材料,改变其机械性能同时也促进兔股骨骨质疏松骨再生。

壳聚糖因其高度抗菌/抗真菌、生物相容性和可生物降解的特性,是生物材料领域很好的候选材料。其生物降解率与去乙酰化程度(DD)有关,当壳聚糖的DD降低到一个中间点时,生物降解的速率就会增加,利用此特性我们可以调控壳聚糖的生物降解率。壳聚糖机械性能较差,因此通常与其他机械上更稳定的聚合物混合。

海藻酸盐是一种来自褐藻的天然多糖。当加工到高纯度时,它具有好的生物相容性,毒性较低。海藻酸盐可以被凝胶化成三维(3D)结构,最常见的方法是通过使用二价阳离子的离子交联,形成复合体诱导骨质疏松的成骨形成^[8]。

2 抗骨质疏松的纳米材料递送药物系统

纳米材料递药系统代表了一个理想的创新平台,

通过包封或表面附着稳定生物活性制剂,从而靶向细胞递送药物,并允许在计划的靶点控制生物因子的释放。其优点是:(1)通过负载材料的生物活性实现药物的靶向性递送,从而延长药物作用时间;(2)特异性负载治疗剂促进骨形成;(3)利用物理或生化作用控制药物释放,从而提高治疗骨质疏松部位的药物浓度,减少对正常组织产生的不良反应。

2.1 缓释载体递药体系

纳米材料生物降解性可以避免对人体造成不良影响。作为缓释载体,它可以将药物缓慢释放,保持药物在治疗区域的浓度,提高治疗效果,也有利于提高药物的生物利用度和靶向性。García-García等^[9]构建了搭载骨成型蛋白2(BMP-2)的PLGA-海藻酸盐水凝胶片和海藻酸盐固体海绵片用于研究骨质疏松的骨再生中,发现固体海绵虽然只有30%的孔隙率,但与40%孔隙率的水凝胶相比,却有2倍以上的吸水能力,与水凝胶支架相比,其骨组织的形成更为显著,可能与在缺陷部位停留时间长相关。Zeng等^[10]采用冷冻干燥方法制备了一种可植入的阿仑膦酸/胶原(Aln/Col)支架,该支架可持续释放阿仑膦酸钠作用于骨质疏松宿主体内,促进骨修复。据释放曲线显示,阿仑膦酸钠在前8天呈爆发式释放,然后在后21天内缓慢释放;通过对去卵巢大鼠的动物研究表明,Aln/Col组比Col组更能促进骨的再生。虽然可降解的生物材料为靶向治疗骨质疏松提供更多的方向,但是生物降解速率不稳定性容易被忽视,缓释载体在过早或过晚的时间点释放药物可能会导致药物浓度过高,引起不必要的不良反应或毒性反应,甚至无法达到预期的疗效。因此,优化缓释载体递药系统,以提高药物释放的稳定性,也可以作为研发的重点。

2.2 特异性负载药物体系

不同人群面临不同的骨质疏松问题。原发性骨质疏松通常由骨代谢失衡引起,主要影响脊柱、骨盆和股骨近端等部位;而继发性骨质疏松可能影响全身各个部位,通常由其他疾病、药物或营养不良等引起,相比于原发性骨质疏松,其骨密度下降程度相对较小。根据骨质疏松不同的病理表现,探究特异性负载药物在缓释载体中的应用,可以为骨质疏松的治疗带来更多的选择。

Hoque等^[11]研发一种由透明质酸(HA)与苯基膦酸(PBA)共聚而成的纳米载体,可以与腺苷形成可逆键;通过骨靶向纳米负载腺苷注入去势的小鼠中,发现促进了小鼠新骨的形成,并提高了骨机械强度。随

着医药工程的快速发展,促进骨形成药物的出现为骨质疏松的治疗开辟了新途径,同时为递药系统的研发提出了新方案。Zhao等^[12]通过3D打印方法制作了含有锶的介孔生物活性玻璃(Sr-MBG),发现Sr-MBG具有均匀连接的高孔隙率和良好抗压强度,能增加羟基磷灰石形成,并刺激小鼠胚胎成骨细胞(MC3T3-E1)细胞的粘附、增殖和分化,以及提高碱性磷酸酶活性;而体内支架实验表明,Sr-MBG支架具有较强的成骨潜能,可促进骨质疏松区新血管的生长,说明搭载成骨促进剂的Sr-MBG支架是治疗骨质疏松的一种可行选择。

通过siRNA介导的基因沉默作为一种升级单负载治疗骨疾病的方法。Mora-Raimundo等^[13]利用介孔二氧化硅纳米粒(MSNs)的高负载能力,进一步负载骨抑素,以获得一种新的抗骨生长药物成骨的肽,在开发了一种基于聚乙烯亚胺包被的MSNs系统;该系统可以有效地将SOST siRNA和骨抑制素递送到细胞内,SOST基因通过抑制Wnt信号通路降低成骨细胞分化,从而协同增强成骨标记;研究表明共同递送两种生物分子以促进骨形成,可成为治疗骨质疏松的潜在替代方案。

2.3 脉冲式释放药物体系

缓释递药系统的研发实现靶点给药的精准性,但是由于无法恒定释药,给药部位的药物浓度存在差异性。有学者提出脉冲式释药途径,改善药物浓度差。利用光、氧化还原、磁场介导、超声波等作用控制药物定时、定点、定量的释放,同时实现达到最适浓度后停止释药,这是治疗骨质疏松的新导向。

2.3.1 体外冲击波介导释药 体外冲击波可以破坏载药纳米粒子的结构,使得药物从纳米粒子中释放出来,从而提高药物的疗效。Liang等^[14]利用发散式体外冲击波疗法(rESW)灵敏、精准、连续地释放吸附在中空羟基磷灰石纳米粒子(hNPs)表面的唑来膦酸(ZOL)的方法来抗骨质疏松。实验中将ZOL-NPs/hNPs纳米颗粒递药系统注射于骨质疏松大鼠的股骨髓腔中,待伤口愈合后予rESW干预并进行体内分析,发现hNPs表面的ZOL被迅速释放并抑制骨质疏松区域破骨细胞的过度活化,纳米碎片可控制Ca²⁺释放和质子中和,促进合成代谢;此外,rESW的物理刺激有助于骨形成。实验表明这种基于rESW的精确连续释放纳米平台的方法可以有效用于骨质疏松的治疗。

2.3.2 高光热转换介导释药 高光热转换指的是将光能转换为热能的过程中改变生物活性分子的空间结构

和性质,从而促进药物从载体中释放出来。Che等^[15]将特立帕肽内裹于温敏脂质体(TSL)中,并粘附在聚多巴胺(PDA)涂层的生物活性玻璃(MBG)支架表面,植入骨质疏松的大鼠模型中,通过控制近红外光源照射,具有高光热转换效率的PDA将光能转换成热能,TSL感应略高于体温的温度变化,可灵敏控制特立帕肽脉冲式释放,使递药体系有明显促进骨再生功能。上述研究表明,脉冲释放可以有效刺激骨质疏松微环境中的骨再生,说明应用新型仿生骨载药系统是一种很有前景的临床应用策略。

2.3.3 远程磁流体热来介导释药 Guo等^[16]通过化学键用烯丙基酸盐(AL)修饰聚乳酸乙醇酸(PLGA)制造骨靶向递药载体,然后将性类固醇激素(E_2)和 Fe_3O_4 磁性羟基纳米磷灰石纳米颗粒(NPs)被封装在基于PLGA的基质中,最后合成具有负表面电荷和超顺磁特性的PEG-PLGA-AL@ Fe_3O_4/E_2 NPs递药系统整体,将其应用于在骨质疏松的实验鼠体内,利用磁性NP的布朗运动和Néel弛豫, Fe_3O_4 NP改变外部热量进行磁流体热诱导递药体系释放雌激素。上述研究表明磁性NP的远程控制释放系统是靶向治疗骨质疏松的新方法。

总之,抗骨质疏松的纳米材料递药系统的释药方式是多种多样的,除上述外,通过介导电荷或氧化还原特性等也有着相似的脉冲式释药效果。操作简易程度体现了明显的差异性,但其共同点都是提高生物利用度,减少药物本身带来的不良反应,使得宿主骨与植入物之间获得良好的骨整合效果,为临床治疗骨质疏松提供了新思路。

3 生物纳米材料支架辅助释药

生物纳米材料支架辅助释药是一种运用纳米技术将药物吸附于纳米支架内,并逐渐释放药物以治疗疾病的方法。该方法在治疗骨质疏松时得到广泛应用,因为其能够降低药物的毒性和不良反应,同时提高治疗效果和持续性,促进骨组织再生和修复。Min等^[17]通过自组装、水解降解的交替、沉积、吸附的药物依次输送骨形态发生蛋白2和庆大霉素,成功对骨髓炎引起骨质疏松的大鼠进行了骨组织修复和抗菌双重治疗。Li等^[18]将氧化石墨烯通过逐层组装包覆到钛基体上,再将最外层涂层负载骨形态发生蛋白2,氧化石墨烯层作为蛋白质的有效载体导致骨形态发生蛋白2可控释放,从而加速骨形成。此外,也有研究者提出携药同时协同生长因子治疗骨质疏松,在改善骨形成

上,大量生长因子(骨形态发生蛋白、胰岛素样生长因子I/II、转化生长因子 β 、甲状旁腺激素、成纤维细胞生长因子、血小板衍生生长因子和Wnt)被克隆和重组表达,这些趋化因子和有丝分裂因子不仅能促进成骨细胞的增殖和分化,而且能促进成胶原基质和磷灰石的合成^[19-20],从而改善骨质疏松状况。生物纳米材料支架辅助释药是一种前沿的药物输送技术,在携药同时协同生长因子治疗骨质疏松具有很高的应用价值和潜力。它可以为临床医学提供一种新的治疗方法,帮助患者更好地控制疾病并提高生活质量。

4 小结与展望

尽管在过去十年中,使用纳米材料作为治疗骨质疏松的药物递送系统取得了长足进展,但是其临床转化仍然面临一些挑战和障碍。目前,生物纳米材料在临床应用和使用中的限制主要是由于其难以复制、表征和放大,以及对其纳米毒性认识不完全,因为纳米粒子也会对健康细胞造成化学和物理损伤。此外,生物纳米材料的载药能力目前还不足以达到治疗水平,不可控的释放动力学和较低的递送效率也限制了其临床应用。

因此,为了让纳米材料更快地转化为骨质疏松的药物递送系统,未来的研究主要集中于:(1)合成和表征纳米材料的标准化,准确、可重复地测量其物理和化学性质;(2)更全面、高效地了解细胞对纳米颗粒的反应;(3)阐明纳米颗粒与其他器官之间的相互作用,以减少滤过现象,使纳米粒子能够更好地到达骨组织;(4)理解可控的多相药物释放动力学,以提高病变部位的治疗效果;(5)设计多功能纳米递药体系,结合不同的治疗药物,以提供协调的药代动力学和特定的药物和基因剂量在同一细胞亚群中的递送。我们相信,在不久的将来,这些研究将有助于评估基于纳米材料的药物递送系统的特性和选择性,从而进一步扩展和拓宽其治疗潜力。

参考文献:

- [1]SUGIMOTO H, INAGAKI Y, FURUKAWA A, et al. Silicate/zinc-substituted strontium apatite coating improves the osteoinductive properties of β -tricalcium phosphate bone graft substitute[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2021, 22(1): 673.
- [2]LEE S H, LEE K G, LEE J, et al. Three-dimensional kagome structures in a PCL/HA-based hydrogel scaffold to lead slow BMP-2 release for effective bone regeneration[J]. Bio-Des Manuf, 2023, 6(1): 12-25.
- [3]ARAHIRA T, MARUTA M, MATSUYA S. Characterization

- and in vitro evaluation of biphasic α -tricalcium phosphate/ β -tricalcium phosphate cement[J]. *Mater Sci Eng C*, 2017, 74: 478-484.
- [4] CHEN S, MICHÁLEK M, GALUSKOVÁ D, et al. Multi-targeted B and Co co-doped 45S5 bioactive glasses with angiogenic potential for bone regeneration[J]. *Mater Sci Eng C*, 2020, 112: 110909.
- [5] ZHANG F, KING M W. Biodegradable polymers as the pivotal player in the design of tissue engineering scaffolds[J]. *Adv Healthc Mater*, 2020, 9(13): 1901358.
- [6] AMBRUS S, SOPORAN R A, KAZAMER N, et al. Characterization and mechanical properties of fused deposited PLA material[J]. *Mater Today Proc*, 2021, 45(Part5): 4356-4363.
- [7] TEBYANIAN H, NORAHAN M H, EYNI H, et al. Effects of collagen/ β -tricalcium phosphate bone graft to regenerate bone in critically sized rabbit calvarial defects[J]. *J Appl Biomater Funct Mater*, 2019, 17(1): 1-10.
- [8] 王新, 铁朝荣, 尹苗, 等. 铜离子光双交联海藻酸盐水凝胶支架材料的性能研究[J]. *临床口腔医学杂志*, 2020, 36(2): 84-88.
- [9] GARCÍA-GARCÍA P, REYES R, PÉREZ-HERRERO E, et al. Alginate-hydrogel versus alginate-solid system. Efficacy in bone regeneration in osteoporosis[J]. *Mater Sci Eng C*, 2020, 115: 111009.
- [10] ZENG Y, ZHOU M, MOU S, et al. Sustained delivery of alendronate by engineered collagen scaffold for the repair of osteoporotic bone defects and resistance to bone loss[J]. *J Biomed Mater Res Part A*, 2020, 108(12): 2460-2472.
- [11] HOQUE J, SHIH Y R V, ZENG Y, et al. Bone targeting nano-carrier-assisted delivery of adenosine to combat osteoporotic bone loss[J]. *Biomaterials*, 2021, 273: 120819.
- [12] ZHAO S, ZHANG J, ZHU M, et al. Corrigendum to 'Three-dimensional printed strontium-containing mesoporous bioactive glass scaffolds for repairing rat critical-sized calvarial defects' [*Acta Biomaterialia* 12 (2015) 270-280][J]. *Acta Biomater*, 2021, 134: 819-820.
- [13] MORA-RAIMUNDO P, LOZANO D, MANZANO M, et al. Nanoparticles to knockdown osteoporosis-related gene and promote osteogenic marker expression for osteoporosis treatment[J]. *ACS Nano*, 2019, 13(5): 5451-5464.
- [14] LIANG W, CHEN K, LV L, et al. Radial extracorporeal shock wave responsive precise nanoplatfor for effective osteoporosis sequential treatment[J]. *Chem Eng J*, 2021, 425: 130687.
- [15] CHE L, WANG Y, SHA D, et al. A biomimetic and bioactive scaffold with intelligently pulsatile teriparatide delivery for local and systemic osteoporosis regeneration[J]. *Bioact Mater*, 2023, 19: 75-87.
- [16] GUO Y, LIU Y, SHI C, et al. Remote-controllable bone-targeted delivery of estradiol for the treatment of ovariectomy-induced osteoporosis in rats[J]. *J Nanobiotechnol*, 2021, 19(1): 248.
- [17] MIN J, CHOI K Y, DREADEN E C, et al. Designer dual therapy nanolayered implant coatings eradicate biofilms and accelerate bone tissue repair[J]. *ACS Nano*, 2016, 10(4): 4441-4450.
- [18] LI Q, LIANG B, WANG F, et al. Delivery of interleukin 4 from a titanium substrate coated with graphene oxide for enhanced osseointegration by regulating macrophage polarization[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2020, 6(9): 5215-5229.
- [19] NIU H, MA Y, WU G, et al. Multicellularity-interweaved bone regeneration of BMP-2-loaded scaffold with orchestrated kinetics of resorption and osteogenesis [J]. *Biomaterials*, 2019, 216: 119216.
- [20] RAINA D B, QAYOOM I, LARSSON D, et al. Guided tissue engineering for healing of cancellous and cortical bone using a combination of biomaterial based scaffolding and local bone active molecule delivery[J]. *Biomaterials*, 2019, 188: 38-49.