

· 综述 ·

载药静电纺丝纤维研究及应用进展

于超群¹, 龙云泽², 刘现峰², 王学艳², 刘一楷¹, 张海宁¹

(青岛大学, 山东 青岛 266100 1 附属医院关节外科; 2 物理科学学院)

[摘要] 随着科学技术和医学研究的进步, 纳米材料在药物载体中发挥着越来越重要的作用。静电纺丝技术为生产纳米纤维最常用的技术之一, 静电纺丝纤维因具有比表面积大、孔隙率高等优点, 得到研究者的广泛关注。在生物医学领域, 多种材料和技术方法被用于制备静电纺丝纤维, 可实现理想包封和负载多种药物, 通过调整支架对药物的释放, 发挥良好的抗癌、抗感染以及诱导细胞分化等作用。本文就载药静电纺丝纤维的研究及应用进展作一综述。

[关键词] 静电纺丝; 纳米纤维; 药物载体; 药物释放系统

[中图分类号] R452; R944.9 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2096-5532(2023)01-0147-04

doi: 10.11712/jms.2096-5532.2023.59.048

[开放科学(资源服务)标识码(OSID)]



[网络出版] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/37.1517.R.20230308.1034.007.html>; 2023-03-09 17:02:50

ADVANCES IN THE RESEARCH AND APPLICATION OF DRUG-LOADED ELECTROSPINNING NANOFIBERS YU Chaoqun, LONG Yunze, LIU Xianfeng, WANG Xueyan, LIU Yikai, ZHANG Haining (Department of Joint Surgery, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266100, China)

[ABSTRACT] With the development of science and medical research, nanomaterials play an increasingly important role in drug delivery. The electrospinning technique is one of the most commonly used methods for fabricating nanofibers, and electrospinning nanofibers have attracted wide attention due to the advantages such as large specific surface area and high porosity. In the field of biomedicine, various materials and techniques have been used to fabricate electrospinning fibers and can help to achieve ideal encapsulation and the loading of multiple drugs, and the release of drug through stents is adjusted to exert good antitumor and anti-infective effects and play a role in inducing cell differentiation. This article reviews the recent advances in the research and application of drug-loaded electrospinning nanofibers.

[KEY WORDS] electrospinning; nanofibers; drug carriers; drug delivery systems

静电纺丝(电纺)即聚合物溶液或熔体在强电场中喷射纺丝, 在电场作用下, 针头处的液滴会由球形变为圆锥形(即泰勒锥), 并从圆锥尖端延展得到纤维细丝。将药物溶解或分散于聚合物溶液中, 通过电纺技术可制成负载药物的电纺支架。电纺纤维具有原料来源广泛、生物相容性好、生物可降解性、比表面积大、孔隙率高等优点, 在各领域的应用广泛^[1], 并且, 电纺纤维在载药领域所具有的优势亦引起了研究者的广泛关注。本文对电纺纤维作为药物支架的研究及应用进展进行综述。

1 载药电纺纤维的应用

电纺材料来源广泛, 可负载多种类型的药物, 如抗癌药、抗生素、蛋白质、DNA 和 RNA 等^[2]。与此同时, 随着电纺技术的发展, 多种方法可用于药物负载, 如共混、表面改性、同轴电纺、乳化等, 通过选择合适的方法可提高纤维支架药物负载能力, 保证药物的封装性能^[3]。由于材料选择的广泛性和合成方法的多样性, 电纺纤维的应用多种多样, 如辅助化

疗、制备伤口辅料及组织工程支架等。

1.1 肿瘤化疗

大部分抗癌药物均具有溶解度不高、在肿瘤细胞中浓度低及对正常细胞毒性大等缺点^[4], 而电纺纤维适用于抗癌药物的递送, 尤其是肿瘤病人术后的局部化疗, 其应用可弥补传统药物载体的不足, 如载药量小、非靶向运输和不适当的药物释放等^[5]。

多种抗癌药物, 如多柔比星、紫杉醇(PTX)、顺铂和二氯乙酸等可与聚乳酸(PLA)、聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)和左旋聚乳酸等聚合物一起用于术后化疗^[3]。LV 等^[6]将非水溶性的抗癌药物 PTX 载入表面改性的介孔空心氧化锡纳米纤维, 用于肝癌的治疗, 体外细胞实验和体内抗肿瘤实验结果均表明, 电纺纤维能有效地抑制肝癌细胞的生长, 显示了电纺纤维在化疗中的应用价值。XU 等^[7]设计并合成了 PTX-琥珀酸的偶联物, 并将其制备成超分子纳米纤维, 所得电纺纤维的载药率达 89.5%, 体内和体外动物模型实验结果均显示, PTX 的持续释放可有效抑制人肺腺癌细胞的增殖。为了降低抗癌药物的副作用和生物毒性, MELLAT-YAR 等^[8]利用负载 17-二甲氨基乙基氨基-17-二甲氧基格尔德霉素(17-DMAG)的 PCL/PEG 聚合物纤维支架, 研究了可植入支架对肺癌的治疗作用, 体外释放实验表明该支架

[收稿日期] 2021-05-27; **[修订日期]** 2022-11-13

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81672197)

[第一作者] 于超群(1998-), 男, 硕士研究生。

[通信作者] 张海宁(1976-), 男, 博士, 主任医师, 博士生导师。

E-mail: hainingcheung@163.com。

具有良好的释放药物性能,6 h 时大约 96% 的药物从支架中释放出来;MTT 法检测结果显示,PCL/PEG/17-DMAG 纳米纤维对肿瘤细胞具有杀伤作用。负载 17-DMAG 的可植入支架为肺癌术后残留肿瘤细胞、避免肿瘤局部复发治疗提供了新的选择,有望成为肿瘤术后局部化疗的新工具。此外,电纺纤维具有的缓释性能可避免重复给药,提高了病人的依从性。

1.2 伤口敷料

应用电纺制作伤口敷料具有得天独厚的优势,电纺纤维垫具有高比表面积,可有效吸收渗出液,可调节伤口的水分并促进皮肤细胞无瘢痕再生;此外,电纺纤维的高孔隙率为组织的定植、生长与迁移提供了适宜环境。应用该敷料可保护伤口免受外部微生物的侵害,吸收或吸附伤口渗出物,防止伤口感染,加速伤口愈合。

在一项关于抗菌敷料的研究中,研究者将阿莫西林通过同轴电纺载入电纺纤维,研究敷料的抗菌性能。实验结果表明,新型纳米纤维无生物毒性,在延长有效药物释放的同时明显降低了药物突释作用,并且抗菌测试表明该电纺纤维对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌均具有抑制作用^[9]。此外,LIU 等^[10]将溶菌酶载入 PLGA 纤维支架中,探讨蛋白质药物结合电纺纤维用于伤口愈合的可行性,在载入过程中溶菌酶的活性与原料相比几乎没有发生变化,并在支架中加入 PEG 增加支架的亲水性,提高了溶菌酶的释放量并促进了小鼠成纤维细胞在支架上的生长。该项研究为电纺装载生物大分子生产功能化的伤口敷料提供了参考。

金属离子或化合物、纳米颗粒、盐类等作为抗菌剂受到越来越多的关注。氧化铁、银、TiO₂、氧化锌单独或结合其他盐类(或离子)制得的纳米纤维表现出良好的抑菌能力。其中,银可干扰细菌细胞壁合成、阻断细菌细胞周期,被视为最有效的抗菌剂^[11]。NEJADDEHBASHI 等^[12]制备了具有 3 层结构的电纺纤维支架,中间层载入表皮生长因子和碱性成纤维细胞生长因子,底层载入磺胺嘧啶银。然后在大鼠的背上切开一个 400 mm 伤口并用硅胶环包围以控制周围组织收缩,将具有或不具有生长因子的电纺纤维支架用作伤口敷料,并在第 14 天评估愈合效果。结果显示,与未添加生长因子的对照组相比,新型敷料组切口显示出更快的上皮化生和血管生成,且具有良好的抗菌能力。另有研究显示,当细菌接触高电荷的纳米纤维如阳离子壳聚糖时,细菌的细胞壁会失去其完整性,并最终导致细菌溶解^[13]。这种非药物释放的抗菌系统抗菌活性持续时间较长,为抗感染治疗和新型敷料的研制提供了新的思路。

1.3 药物递送

临床中有许多药物对于某些疾病具有良好的治疗作用,但因药物本身的副作用限制了它们在临床中的应用。为克服这些限制,研究者尝试通过电纺改变药物传统的给药方式,或在电纺纤维中加入其他药物以减少或避免药物的不良反应,进一步扩展药物的临床应用。目前,临床非甾体类抗炎药(NSAIDs)应用广泛,具有良好的解热、镇痛和抗凝血活

性,然而 NSAIDs 具有许多严重的副作用,包括胃肠道溃疡、肾脏损害等。为了提高 NSAIDs 的治疗效果、达到预期的治疗目标,研究者引入电纺用于负载 NSAIDs,通过经皮给药递送药物,包括皮肤局部药物递送系统和经皮给药递送系统(TDDS),以减小药物的不良反应。POTRČ 等^[14]将布洛芬载入 PCL 纳米纤维支架,通过口腔黏膜局部给药治疗口腔溃疡病人,几乎全部药物在 4 h 内均从电纺纤维支架中释放出来。

心绞痛和心肌梗死在人群中发病率高。治疗心绞痛药物尼可地尔因其生物利用率低、起效缓慢以及黏膜溃疡等副作用限制了该药在临床中的应用。SINGH 等^[15]将尼可地尔载入由 PVA、核糖黄素和 HA 构成的电纺纤维中制成可舌下含服的抗心绞痛纤维支架,其中核糖黄素可治疗黏膜溃疡,HA 可使损伤组织的炎症快速恢复。药代动力学研究表明,该新型电纺纤维可长效释放药物,药物的生物半衰期较市售尼可地尔延长 4 倍,且无黏膜溃疡等副作用发生。

2 电纺支架研究的新进展

2.1 新技术的应用

传统电纺技术仅可以处理一种工作液,难以生产具有复杂结构的纳米纤维。而多流体电纺技术的发展,使复杂的工艺流程简单化^[16]。通过选择合适的喷丝头、调整工作液的相容性和其他一些特殊的操作参数,可成功实现多流体电纺工艺^[17]。多流体电纺许多特性是传统电纺所不具备的,尤其是所应用的工作液不需要都是可进行电纺的,这极大扩展了电纺的原料范围,提高了多流体电纺技术制备新型结构纳米纤维的能力。YANG 等^[18]改进了传统三轴电纺设备,应用多流体电纺技术制备新型核-壳纳米结构,实验中仅核心溶液(布洛芬和醇溶蛋白混合物)是可进行电纺的,而中间液(醋酸纤维素)和外层液(丙酮和乙酸混合物)不可进行电纺,核心溶液电纺过程中形成纤维丝,中层液则以“纳米涂层”的形式沉积在其上,外侧液则保证电纺过程的稳定性和连续性。因仅要求核心溶液可进行电纺,这大大增加了可供选择的中间液和外层液的种类和数量,增加了生产新型材料的可能性。

2.2 新材料的使用

近年来,纳米载体因其出色的药物递送能力引起了研究者的广泛关注。然而,单纯将药物载入纳米载体通常会引起药物的突释,为了解决这一问题,研究者将纳米载体载入电纺纤维,提高了药物的递送能力^[19]。囊泡和胶束作为纳米载体主要的优点为:其具有亲水和疏水两种不同性质结构,可同时负载两种不同的药物,实现双重药物释放。LI 等^[20]利用十六烷基三甲基溴化铵(CTAB)和十二烷基苯磺酸钠(SDBS)制作囊泡,将亲水性药物 5-氟尿嘧啶和疏水性药物丹皮酚载入囊泡,后将其与聚环氧乙烷混合电纺,研究了不同 CTAB/SDBS 摩尔比制备的电纺纳米纤维膜的释药能力,结果表明随着 CTAB/SDBS 摩尔比的增大,亲水性药物的释放量呈上升趋势,疏水性药物的释放量呈下降趋势。

此外,利用 CTAB/SDBS 的摩尔比还可以方便地控制药物的释放量。

新材料的使用也引入了新的治疗思路。ZHANG 等^[21]利用碳纳米管负载化疗药物阿霉素(Dox, $C_{27}H_{29}NO_{11}$),并将其载入左旋聚乳酸制备的纤维支架中,测试其对肿瘤的治疗效果。结果表明,该新型支架对肿瘤细胞有良好的杀伤作用,在无红外线辐射时,Dox 的释放十分有限;当存在近红外辐射时(2 W/cm^2)Dox 的释放显著增加,并且在近红外辐射后肿瘤局部的温度显著增加,可起到良好的治疗作用。SA-SIKALA 等^[22]将 Fe_3O_4 纳米颗粒与聚苯乙烯混合电纺形成纤维支架,对其磁热效应进行测试,结果表明,在交变磁场的作用下,纤维支架产生的磁热效应对人卵巢癌细胞具有明显的杀伤作用,该支架产热后不会丧失产热和释放磁性纳米颗粒的能力,可重复应用;并且该新型支架可通过 MRI 体内定位。提示融合了碳纳米管、金或磁性纳米颗粒的新型电纺纤维对肿瘤组织的杀伤作用不仅来源于其负载的化疗药物,还有纳米颗粒的磁热效应或光热效应。

此外,SOARES 等^[23]探索了电纺纤维与纳米颗粒结合制作生物感应器的可能性,其以聚烯丙胺盐酸盐和聚酰胺 6 为原料制备电纺纤维,表面覆盖碳纳米管,结合生物标志物 CA19-9 制成生物感受器检测早期胰腺癌,通过抗原-抗体不可逆结合使传感器具有高灵敏度,后利用电化学阻抗法测定 CA19-9 水平实现对胰腺癌的检测,为肿瘤早期的检测提供了一种简单、可靠的方法。

2.3 条件控制释放

功能化载药电纺纤维可提高治疗效率,减小药物不良反应。在条件响应释放系统中,可通过改变外部因素,调控纤维支架中药物的释放。其中最常用的为 pH 值诱导的药物释放,对 pH 值敏感的材料有壳聚糖、丙烯酸树脂以及藻酸纤维等^[24]。SAMADI 等^[25]应用壳聚糖/PLA 负载氧化石墨烯、二氧化钛以及化疗药物 Dox 用于肺癌的治疗,壳聚糖为 pH 值敏感材料,纤维支架只有在酸性微环境中才释放 Dox,因肿瘤较正常组织代谢率高,故肿瘤部位 pH 值偏低,且氧化石墨烯提高了支架的细胞膜蛋白的黏附性和生物相容性,使得纤维支架可在肿瘤处释放更多药物,因此该纤维支架对肺癌细胞具有较强的靶向抑制作用。

除 pH 值诱导药物释放外,还有研究利用纳米颗粒本身的特性,对载药模型的调控进行了探索。FAKHRI 等^[26]将新霉素载入二硫化钨(WS_2)-壳聚糖和 WS_2 -PCL 制成的纳米纤维中,利用 WS_2 纳米粒子的光催化活性,实现了光催化诱导新霉素释放,当 pH 值为 7、紫外线照射 40 min 时,两种纤维支架中新霉素的释放率均优于传统支架;当 pH 值为 3、紫外线照射 40 min 时新型纤维支架抑菌活性最强。MAH-DAVINIA 等^[27]将磁性材料 Fe_3O_4 以原位合成的方式整合到电纺纤维中,测试其磁调控药物释放性能,结果表明新型支架具有磁响应性能,且药物释放量与交变磁场的强度呈正相关。其原理为:交变磁场加剧了磁性纳米颗粒的固有运动,使电纺纤维发生形变,从而增加了药物的释放。此外,

KHORSHIDI 等^[28]发明了一种新型海藻酸钠纤维支架,其可实现超声辅助药物释放,超声刺激可干扰海藻酸钠网络离子的交联,当超声刺激的强度为 15 W/cm^2 时,药物的释放量提高 3 倍,可有效抑制大肠杆菌和金黄色葡萄球菌。超声辅助药物释放为条件响应释放系统提供了新的参考。

3 不足与展望

目前电纺纤维在肿瘤化疗、伤口敷料、药物递送方面虽已取得部分进展,但是大部分材料仍停留于实验室阶段,距离临床试验阶段还有一段距离。为了使纳米技术得到广泛应用,还需要进行大量深入的研究。

电纺技术无论在实验室还是工业制造中都是可靠的纳米纤维制造技术。因其纤维具有比表面积大、孔隙率高等优点,电纺技术在生物医学领域得到了广泛关注。相信随着对电纺技术研究不断进展,会出现更多新技术、新材料及满足要求的新型电纺支架。电纺技术在支架材料、伤口敷料、药物递送系统等生物医学领域会有更加广泛的应用。

[参考文献]

- [1] SHAHRIAR S M S, MONDAL J, HASAN M N, et al. Electrospinning nanofibers for therapeutics delivery[J]. *Nanomaterials* (Basel, Switzerland), 2019,9(4):532.
- [2] ZELKÓ R, LAMPROU D A, SEBE I. Recent development of electrospinning for drug delivery[J]. *Pharmaceutics*, 2019,12(1):5.
- [3] BHATTARAI R S, BACHU R D, BODDU S H S, et al. Biomedical applications of electrospun nanofibers: drug and nanoparticle delivery[J]. *Pharmaceutics*, 2018,11(1):5.
- [4] TORRES-MARTINEZ E J, CORNEJO BRAVO J M, SER-RANO MEDINA A, et al. A summary of electrospun nanofibers as drug delivery system: drugs loaded and biopolymers used as matrices[J]. *Current Drug Delivery*, 2018,15(10):1360-1374.
- [5] FAN Y C, MOON J J. Nanoparticle drug delivery systems designed to improve cancer vaccines and immunotherapy[J]. *Vaccines*, 2015,3(3):662-685.
- [6] LV H L, WU C, LIU X, et al. Folate-functionalized mesoporous hollow SnO_2 nanofibers as a targeting drug carrier to improve the antitumor effect of paclitaxel for liver cancer therapy[J]. *BioMed Research International*, 2018, 2018:8526190.
- [7] XU H E, LU X W, LI J, et al. Superior antitumor effect of extremely high drug loading self-assembled paclitaxel nanofibers[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2017,526(1-2):217-224.
- [8] MELLATYAR H, TALAEI S, PILEHVAR-SOLTANAH-MADI Y, et al. Targeted cancer therapy through 17-DMAG as an Hsp90 inhibitor: overview and current state of the art[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapie*, 2018,102:608-617.
- [9] YU H, CHEN X J, CAI J, et al. Dual controlled release

- nanomicelle-in-nanofiber system for long-term antibacterial medical dressings[J]. *Journal of Biomaterials Science Polymer Edition*, 2019,30(1):64-76.
- [10] LIU X L, NIELSEN L H, QU H Y, et al. Stability of lysozyme incorporated into electrospun fibrous mats for wound healing[J]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2019,136:240-249.
- [11] CALAMAK S, SHAHBAZI R, EROGLU I, et al. An overview of nanofiber-based antibacterial drug design[J]. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 2017,12(4):391-406.
- [12] NEJADDEHBASHI F, HASHEMITABAR M, BAYATI V, et al. Application of polycaprolactone, chitosan, and collagen composite as a nanofibrous mat loaded with silver sulfadiazine and growth factors for wound dressing[J]. *Artificial Organs*, 2019,43(4):413-423.
- [13] RASOULI R, BARHOUM A, BECHELANY M, et al. Nanofibers for biomedical and healthcare applications[J]. *Macromolecular Bioscience*, 2019,19(2):e1800256.
- [14] POTRÎ T, BAUMGARTNER S, ROŠKAR R, et al. Electrospun polycaprolactone nanofibers as a potential oromucosal delivery system for poorly water-soluble drugs[J]. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2015,75:101-113.
- [15] SINGH B, GARG T, GOYAL A K, et al. Development, optimization, and characterization of polymeric electrospun nanofiber: a new attempt in sublingual delivery of nicorandil for the management of angina pectoris[J]. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 2016,44(6):1498-1507.
- [16] YU D G, WANG M L, LI X Y, et al. Multifluid electrospinning for the generation of complex nanostructures[J]. *Wiley Interdisciplinary Reviews Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 2020,12(3): e1601.
- [17] SABRA S, RAGAB D M, AGWA M M, et al. Recent advances in electrospun nanofibers for some biomedical applications[J]. *European Journal of Pharmaceutical Sciences; Official Journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, 2020,144:105224.
- [18] YANG Y Y, LI W B, YU D G, et al. Tunable drug release from nanofibers coated with blank cellulose acetate layers fabricated using tri-axial electrospinning[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2019,203:228-237.
- [19] CONTRERAS-CÁCERES R, CABEZA L, PERAZZOLI G, et al. Electrospun nanofibers: recent applications in drug delivery and cancer therapy[J]. *Nanomaterials (Basel, Switzerland)*, 2019,9(4): E656.
- [20] LI W, LUO T, YANG Y J, et al. Formation of controllable hydrophilic/hydrophobic drug delivery systems by electrospinning of vesicles[J]. *Langmuir: the ACS Journal of Surfaces and Colloids*, 2015,31(18):5141-5146.
- [21] ZHANG Z, LIU S, XIONG H, et al. Electrospun PLA/MWCNTs composite nanofibers for combined chemo- and photothermal therapy[J]. *Acta Biomaterialia*, 2015,26:115-123.
- [22] SASIKALA A R K, UNNITHAN A R, YUN Y H, et al. An implantable smart magnetic nanofiber device for endoscopic hyperthermia treatment and tumor-triggered controlled drug release[J]. *Acta Biomaterialia*, 2016,31:122-133.
- [23] SOARES J C, IWAKI L E O, SOARES A C, et al. Immunosensor for pancreatic cancer based on electrospun nanofibers coated with carbon nanotubes or gold nanoparticles[J]. *ACS Omega*, 2017,2(10):6975-6983.
- [24] CARR D A, PEPPAS N A. Assessment of poly(methacrylic acid-co-N-vinyl pyrrolidone) as a carrier for the oral delivery of therapeutic proteins using Caco-2 and HT29-MTX cell lines [J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2010, 92(2):504-512.
- [25] SAMADI S, MORADKHANI M, BEHESHTI H, et al. Fabrication of chitosan/poly (lactic acid)/graphene oxide/TiO₂ composite nanofibrous scaffolds for sustained delivery of doxorubicin and treatment of lung cancer[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2018,110:416-424.
- [26] FAKHRI A, GUPTA V K, RABIZADEH H, et al. Preparation and characterization of WS₂ decorated and immobilized on chitosan and polycaprolactone as biodegradable polymers nanofibers: Photocatalysis study and antibiotic-conjugated for antibacterial evaluation [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2018,120(Pt B):1789-1793.
- [27] MAHDAVINIA G R, ETEMADI H, SOLEYMANI F. Magnetic/pH-responsive beads based on carboxymethyl chitosan and κ -carrageenan and controlled drug release[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2015,128:112-121.
- [28] KHORSHIDI S, KARKHANEH A. On-demand release of ciprofloxacin from a smart nanofiber depot with acoustic stimulus[J]. *Journal of Biosciences*, 2018,43(5):959-967.

(本文编辑 黄建乡)

医学学术论文引言的写作

引言是论文主体部分最前面的一段小短文,主要是起提纲挈领的作用,让读者了解本文研究的目的、范围和结果等信息,以引导读者阅读。引言的主要内容包括立题的缘由、背景和依据,研究方法和预期目的,以及本文创新价值和意义等。其叙述顺序如下。①缘由:提出一个问题(想到或遇到的);②背景:交代有关研究的历史和现状;③方法:用什么方法进行研究;④目的:达到什么目的。要求重点突出,评价客观,少用套话,勿与摘要雷同,首尾呼应。篇幅一般以200~300字为宜,不宜把引言写成小综述。