

## 曾靖嬭助理教授學術分享：奈米藥物用於肺癌治療



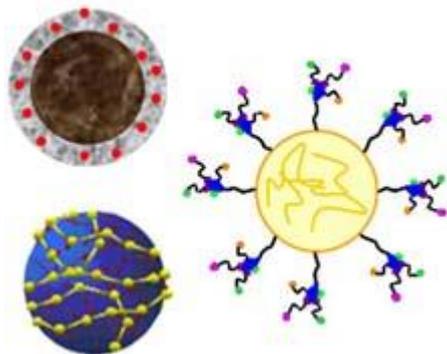
曾靖嬭老師現任本校口腔醫學院生醫材料暨組織工程所助理教授，為中原大學生物醫學工程所碩士，國立台灣大學醫學工程所博士。2012 年至北醫大任教，並擔任台灣國際再生醫學材料應用研討會秘書長。近年來研究著重於開發各種奈米顆粒做為藥物傳輸載體，應用於肺部或眼部疾病之研究，於 2011 年獲得國家衛生研究院優秀學術論文獎。

曾老師與大家分享其博士論文所發表之「吸入給藥方式遞送具標的表皮生長因子之奈米明膠載體於肺癌治療之應用研究」（*Biomaterials* 2009; 30: 3476 - 3485. IF=7.882, Categories: Engineering, Biomedical; 2/59, 3.4 %）  
（編按）



年前由於一代巨星鳳飛飛的逝世，再次讓肺癌成為眾人矚目的健康議題。肺癌居國人癌症死亡之冠，儘管近代醫學已有相當進展，但肺癌迄今長期存活率低，而現行化療副作用多，因此尋找有效的治療方式實為當務之急。【圖：曾靖嬭老師】

奈米藥物載體經由適當表面修飾，可達到穩定且傳送藥物至癌症區域的功能。奈米藥物載體呼吸給藥模式近年開始發展，其給藥效果較口服藥物有效率且方便使用。本研究製備可標的的癌細胞表面表皮生長因子受器（epidermal growth factor receptor, EGFR）之導向奈米明膠顆粒（gelatin nanoparticles, GPs），並結合肺癌化療藥物順鉑（cisplatin, CDDP），以期達到標靶治療的效果；並選擇吸入方式給藥，將藥直接遞送至肺癌組織，評估其治療效果。



本實驗室發展含綠色螢光（fluorescein, FITC）標記之 EGF 表面修飾明膠奈米顆粒（GP-Av-bEGF）【左圖：右】，經與人類肺腺癌細胞（human lung adenocarcinoma cells, A549）培養後，以共軛焦顯微鏡（Confocal microscope）觀察顆粒於細胞內之分布。可觀察到 A549 細胞與 GP-Av-bEGF 培養有較多的綠色螢光分佈於細胞質內【左圖：左下】；而表面未修飾 EGF 之明膠顆粒，則無法辨認癌細胞，故細胞內的顆粒少，螢

光量較弱【左圖：左上】。此結果顯示於細胞層次，可有效標的 EGFR 過度表現之肺癌細胞。除具癌細胞辨識能力之外，此標的型奈米載體不具細胞毒性，可安全使用。

做為肺癌治療藥物載體，肺癌第一線化療藥物「順鉑」（Cisplatin (cis-dichlorodiammine platinum (II); CDDP) 為首選，將其包覆於明膠顆粒內，以達到降低順鉑之副作用，以及控制藥物釋放速率的效果。臨床上使用順鉑常見的副作用有噁心、暈眩、造血功能受損，同時還具有肝、腎毒性等問題。肺癌老鼠實驗中，以吸入方式給予明膠奈米藥物載體。

明膠奈米溶液經霧化後之粒徑為 0.5~5 $\mu$ m，可確保藥物載體有效達到肺泡並直接由肺部吸收，不經過肝臟的代謝，不易使藥物濃度降低。體內螢光分佈分析，觀察到以 EGF 修飾之顆粒（GP-Av-bEGF）集中於癌症誘發之老鼠肺部，顯示於動物體內仍具有標的癌症細胞之功能。於不同時間點之老鼠肺部順鉑累計量顯示 GP-Pt-bEGF 組最高，且於腎臟之累計量低；同時也利用血液分析肝、腎功能是否受影響，顯示以 GP-Pt-bEGF 治療組動物其肝、腎功能指數與控制組相近，較無毒性。於皮下腫瘤動物實驗，已證明直接注射標的型明膠「順鉑藥物載體」，可有效縮小癌組織，動物有較長之存活時間，且無體重下降或死亡之副作用產生，顯示其做為癌症標靶治療藥物之可行性。

此研究初步建立將標靶式奈米藥物載體以吸入遞送的給藥模式，對於最佳給藥時程、治療劑量及給藥次數等詳細治療療程，目前仍持續進行研究中，以證實吸入給藥治療肺癌之效果。在此期許未來若可進一步將此劑型以簡易且非侵入式之給藥方式應用於臨床上，對肺癌病患而言將是一大福音。（文/曾靖嫻，生醫材料暨組織工程所助理教授）