

# 纳米技术在抗肿瘤药物靶向递释系统中的应用研究进展

于海军<sup>1\*</sup>, 王当歌<sup>1</sup>, 杨祥良<sup>2</sup>, 李亚平<sup>1</sup>

1. 中国科学院上海药物研究所, 上海 201203

2. 华中科技大学生命科学与技术学院, 武汉 430074

**摘要** 纳米载药技术已经在抗肿瘤药物递送领域受到广泛关注。纳米技术可以显著增加难溶性药物的生物利用度, 改善药物释放与摄取行为, 提高药物对肿瘤组织的靶向性, 增加药物在肿瘤组织的分布与蓄积, 降低药物对正常组织和细胞毒副作用, 实现减毒增效。尽管如此, 如何有效克服肿瘤生理屏障, 进一步提高化疗药物的肿瘤特异性, 实现肿瘤组织深度渗透和肿瘤细胞内可控释药仍然是开发抗肿瘤纳米药物亟需解决的重大挑战。从被动靶向、物理靶向、主动靶向和仿生靶向4个方面概述了纳米载药系统抗肿瘤药物在克服肿瘤屏障实现肿瘤靶向药物递送方面的研究进展。

**关键词** 纳米技术; 肿瘤治疗; 靶向递释系统; 刺激响应; 肿瘤生理屏障

药物治疗(主要指化疗和分子靶向治疗)在肿瘤临床治疗中发挥重要作用, 但小分子化疗药物通常缺乏肿瘤组织靶向性, 易导致严重的毒副作用, 限制了这些药物的临床使用效果<sup>[1-2]</sup>。纳米递释系统(nanosized drug delivery systems, NDDS)可以有效调控化疗药物的体内过程, 提高药物在肿瘤组织的分布与蓄积, 改善药物的细胞摄取与释放行为, 实现减毒增效, 具有良好的临床开发价值<sup>[3-7]</sup>。

现有的纳米递药系统主要包括脂质体、聚合物胶束、纳米乳、纳米粒和纳米囊泡等纳米尺度的药物分散体系。目前, 美国食品药品监督管理局(FDA)已经批准包括盐酸阿霉素脂质体(Doxil)和盐酸伊立替康脂质体

(Onivyde)等多种抗肿瘤纳米药物上市<sup>[8-10]</sup>。同时, 大量抗肿瘤纳米药物处于临床试验阶段, 如紫杉醇-聚谷氨酸共价偶联物(Opaxio, 头颈癌III期临床)<sup>[11]</sup>、环糊精-喜树碱共价连接物(CRLX-101, 直肠癌I/II期临床)<sup>[12]</sup>和白蛋白-雷帕霉素纳米粒(mTOR位点突变, 膀胱癌II期临床)等<sup>[13-14]</sup>。纳米递药系统可以通过肿瘤组织的增强渗透与阻滞(enhanced permeability and retention, EPR)效应实现肿瘤被动蓄积。利用光、热、磁场、电场和超声波等物理化学手段, 人为地控制纳米药物的体内分布特性和药物释放行为, 也可以实现纳米药物的肿瘤靶向<sup>[15]</sup>。利用肿瘤或细胞表面特异性受体开发具有主动靶向功能的纳米递释系统, 有望进一步改善化疗效

收稿日期: 2018-09-12; 修回日期: 2018-11-05

基金项目: 国家自然科学基金项目(31671024, 31622025, 81521005)

作者简介: 于海军, 研究员, 研究方向为纳米载药系统和纳米药物, 电子信箱: hju@simm.ac.cn

引用格式: 于海军, 王当歌, 杨祥良, 等. 纳米技术在抗肿瘤药物靶向递释系统中的应用研究进展[J]. 科技导报, 2018, 36(22): 108-117; doi: 10.3981/j.

issn.1000-7857.2018.22.009

果。目前,处于临床试验阶段的主动靶向纳米药物包括靶向人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)的脂质体 MM-302<sup>[16]</sup>和靶向转铁蛋白受体(transferrin receptor, TfR)的脂质体 MBP-426 等<sup>[17]</sup>。为进一步提高纳米药物对肿瘤组织的特异性,科研人员利用纳米仿生学原理开发了具有肿瘤组织特异性的仿生靶向纳米递释系统,有望降低药物毒副作用并改善疗效。本文将根据纳米释药系统的靶向原理,从被动靶向、物理靶向、主动靶向和仿生靶向4个方面介绍肿瘤靶向纳米递释系统研究进展(图1)。

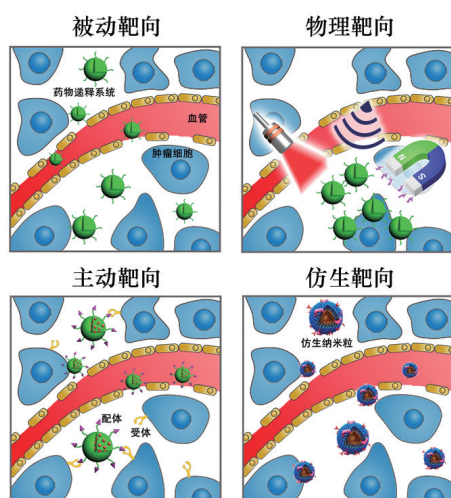


图1 抗肿瘤纳米递药系统的靶向原理

Fig. 1 Schematic illustration of targeting drug delivery systems

## 1 被动靶向纳米递释系统

肿瘤细胞增殖迅速、代谢旺盛,瘤内新生血管增生异常,新生血管的内皮细胞连接疏松,缺乏淋巴引流途径,使肿瘤组织产生EPR效应<sup>[14,18]</sup>。流体力学粒径在10~500 nm的递释系统可以通过血管内皮细胞间隙进入肿瘤组织内部,避免淋巴引流途径清除,从而实现在肿瘤组织的特异性分布和蓄积<sup>[19]</sup>。被动靶向纳米递释系统的肿瘤靶向效率与其粒径、表面性质密切相关。通过调节粒径和表面修饰可以有效抑制网状内皮系统的清除作用,延长纳米粒的血液循环时间<sup>[20]</sup>。利用肿瘤组织及肿瘤细胞的微环境特征,构建具有环境响应特性的智能纳米载药系统,例如聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)脱壳、电荷反转、粒径收缩和生物膜包覆等策略,有望进一步改善常规被动靶向纳米递药系统的

瘤内分布、深度渗透、细胞摄取和胞内释药行为,增强抗肿瘤效果<sup>[21-22]</sup>。

### 1.1 PEG脱壳型被动靶向纳米载药系统

聚乙二醇化修饰载药纳米颗粒能抑制血清蛋白吸附,避免网状内皮系统吞噬作用,延长血液循环时间,从而提高药物生物利用度和瘤内分布。Doxil和Onivyde脂质体都是利用了聚乙二醇表面修饰技术并取得了很好的临床治疗效果。但是,实体肿瘤组织往往具有致密的细胞外基质,不利于PEG化修饰纳米药物的肿瘤渗透和肿瘤细胞摄取。为此研究人员开发了具有肿瘤组织或细胞生理刺激响应功能的PEG脱壳型智能纳米载药系统,有效克服肿瘤生理屏障,实现肿瘤深度渗透和高效细胞摄取。

Zhou等<sup>[23]</sup>构建了肿瘤酶环境响应的PEG脱壳智能脂质体,联合输送奥沙利铂前药和阿霉素治疗三阴性乳腺癌。相较游离药物,该脂质体显著延长了小分子药物的体内循环时间,将奥沙利铂和盐酸阿霉素(DOX)的血液清除半衰期分别提高了20.4、27.6倍。脂质体分布到肿瘤后,在基质金属蛋白酶2(MMP-2)作用下发生PEG脱壳,进一步提高药物的肿瘤渗透和细胞摄取,有效抑制三阴性乳腺癌移植瘤生长。Guan等<sup>[24]</sup>通过席夫碱反应将PEG与聚乙烯亚胺(polyethylenimine, PEI)连接,制备包载质粒DNA的复合纳米粒。该纳米粒可在pH<6.8的肿瘤微酸性环境发生PEG脱壳,促进包载DNA复合纳米粒的肿瘤蓄积和快速胞内释放,有效提高了基因转染效率。

除了酸敏感化学键断裂方法,还可利用电荷作用实现PEG脱壳。Wang等<sup>[25]</sup>利用原子转移自由基聚合法合成聚乙二醇-聚甲基丙烯酸二异丙胺基乙酯两嵌段共聚物(PEG-b-poly(di-isopropyl amine ethyl methacrylate), PEG-b-PDPA),该共聚物与油酸修饰聚乙烯亚胺复合制备阳离子混合胶束,用于递送小干扰脱氧核糖核酸(siRNA)(图2)。在肿瘤细胞的内涵体微酸环境中(pH<6.3),PDPA发生质子化,促进阳离子胶束解离并剥离PEG水合层,该策略可以促进siRNA药物胞内释放,有效提高了基因沉默效率。

### 1.2 电荷反转型被动靶向纳米载药系统

阳离子型纳米递药系统可通过电荷作用与负电性生物膜结合,增加细胞对药物的摄取<sup>[26]</sup>。但是,阳离子纳米递释系统会通过静电相互作用吸附血清蛋白,易导致载药纳米粒子被网状内皮系统(RES)清除,并在肺

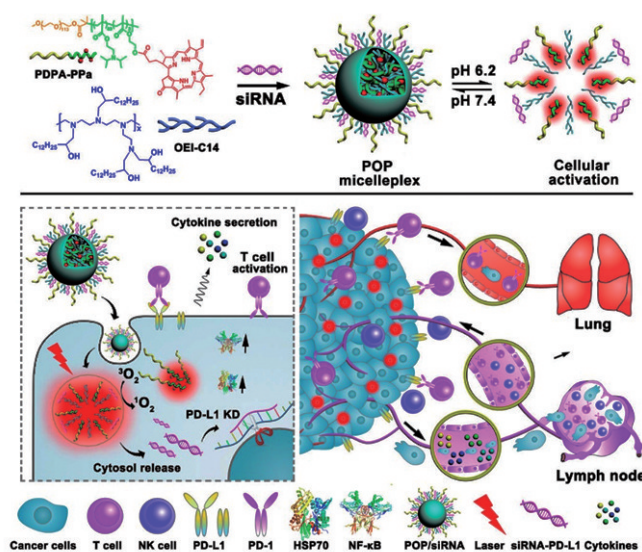


图2 酸响应胶束输送 siRNA 实现免疫治疗示意图<sup>[25]</sup>

Fig. 2 Acid-activatable micelleplex for siRNA delivery and cancer immunotherapy<sup>[25]</sup>

脏、肝脏和脾脏等器官发生非特异性蓄积。而表面电位为中性或负电性的载药纳米粒子可以减少血清蛋白吸附,通常具有更长的血液循环时间。中性或负电性纳米粒子的缺点在于其跨膜转运能力弱于阳离子纳米粒子,不利于瘤内渗透和肿瘤细胞摄取。利用肿瘤的微酸、酶或氧化还原等微环境特性,电荷反转型纳米递释系统可在血液循环中保持中性或负电性,而在肿瘤部位反转为正电性,有效改善纳米药物的瘤内蓄积、渗透和细胞摄取行为。Lee 等<sup>[27]</sup>利用柠康酸的酸敏感特性合成了一种电荷反转型聚合物囊泡。该聚合物囊泡在生理条件下显负电性,可以高效包载正电性蛋白药物。在肿瘤细胞溶酶体的酸性环境中,该聚合物囊泡

的表面电性由负转正,可以快速释放正电性蛋白分子。Yuan 等<sup>[28]</sup>构建了用于递送 DOX 的电荷反转型纳米粒。该纳米粒由二甲基马来酸酐共价修饰的两亲性阳离子聚合物构成。二甲基马来酸酐修饰可以使纳米粒表面电位由正电性转变为负电性,减少两性聚合物阳离子与血清蛋白的静电吸附,显著延长载药纳米粒子的体内循环时间。到达肿瘤部位后,二甲基马来酸酐基团可以在肿瘤微酸环境( $\text{pH} < 6.8$ )中断裂,暴露胺基,实现表面电荷由负向正反转,有效促进纳米粒子的细胞内吞作用。Liu 等<sup>[29]</sup>也借助二甲基马来酸酐的酸敏感特性制备了电荷反转型纳米粒,实现了肿瘤细胞膜靶向的光动力治疗。

### 1.3 粒径收缩型被动靶向纳米载药系统

纳米递释系统的肿瘤靶向效率与肿瘤血管、淋巴管路分布和状态密切相关。载药纳米粒子利用 EPR 效应扩散到肿瘤血管周边后,如果无法迅速渗入肿瘤组织深部,会被血流清除而降低肿瘤部位药物浓度<sup>[30]</sup>。为此,科研人员开发了粒径收缩型纳米递释系统。该类纳米粒子可在血液循环中保持粒径稳定,实现长循环。在肿瘤组织特定信号刺激下载药纳米粒发生收缩,快速渗入肿瘤内部,避免药物被血液清除。Li 等<sup>[31-32]</sup>开发了多种酸敏感粒径收缩型纳米递释系统,有效增强了药物的肿瘤渗透能力。研究人员将聚己内酯与连接顺铂前药的树状大分子(PAMAM/Pt)通过酸敏感化学键共价偶联,形成粒径 100 nm 的纳米粒。这种纳米粒的酸敏感键可以在肿瘤微酸性环境中断裂,释放出粒径 5 nm 的 PAMAM/Pt 纳米粒,高效渗透出血管周围并进入肿瘤深部,有效克服肿瘤生理屏障并改善顺铂化疗效果(图 3)。

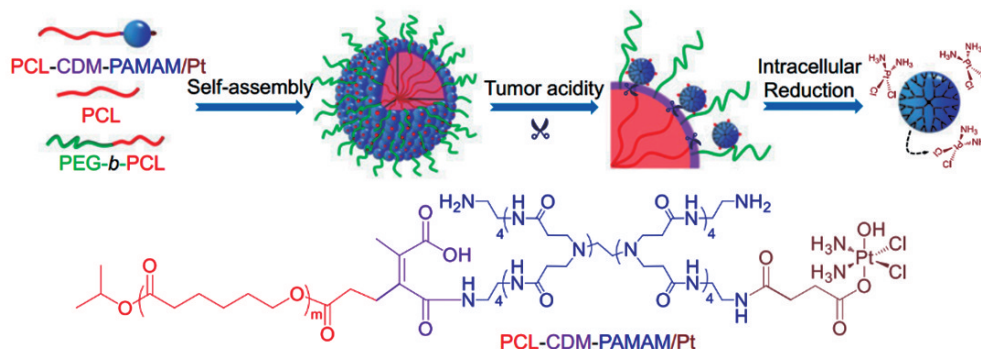


图3 肿瘤酸响应粒径收缩型纳米粒<sup>[32]</sup>

Fig. 3 Size shrinkable nanoparticles in response to tumor acidity<sup>[32]</sup>

Chen 等<sup>[33]</sup>设计了一种兼具电荷反转和粒径收缩特性的智能纳米药物递释系统 SNP/DOX, 该纳米粒可以对肿瘤微酸环境产生响应, 在模拟肿瘤的微酸环境中, 纳米粒的 PEG 外壳脱落导致表面电位由  $-7.4$  mV 反转为  $8.2$  mV, 纳米粒粒径由  $145$  nm 缩小至  $40$  nm, 显著提高了载药纳米粒肿瘤渗透与细胞摄取效率。

#### 1.4 生物膜包覆型被动靶向纳米递药系统

纳米载药系统的血液稳定性和体内循环时间与药物生物利用度密切相关。避免纳米载药系统被 ERS 清除是改善药物体内代谢动力学行为、提高生物利用度的关键所在。近期研究表明, 利用生物膜(如红细胞膜)对纳米粒进行包覆, 也可以显著延长其血液循环时间。Su 等<sup>[34]</sup>利用红细胞膜包覆普朗尼克/聚己内酯纳米粒递送紫杉醇(paclitaxel, PTX)化疗药物。该纳米粒的药物清除半衰期分别是普朗尼克/聚己内酯纳米粒和游离 PTX 的 5.8 倍和 16.9 倍, 对小鼠乳腺癌肺转移的抑制率高达 90% 以上。Rao 等<sup>[35]</sup>将四氧化三铁纳米粒( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )用红细胞膜包覆后, 小鼠尾静脉注射 24 h 后,

$\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米粒的血液保留率为  $14.2\%$  ID/g, 而 PEG 修饰  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  组的血液保留率低于  $6.0\%$  ID/g。活体分布实验表明, 红细胞膜包覆能够显著降低 RES 对  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米粒的吞噬作用, 减少纳米粒在肝脏和脾脏的分布, 提高纳米粒对皮下移植瘤的被动靶向能力。

## 2 物理靶向纳米递释系统

动物实验表明, 被动靶向纳米递药系统可有效增加药物在肿瘤靶器官的分布并改善疗效。但是, 被动靶向策略主要依赖于“EPR”效应。肿瘤组织具有异质性, 纳米药物在肿瘤各处的分布程度参差不齐。此外, 肿瘤内部的梯度流体压差和致密胞外基质也严重干扰纳米药物的瘤内扩散, 导致载药纳米粒子易被血液清除, 不利于实现充分蓄积<sup>[20]</sup>。为此, 研究人员利用光、热、磁场、电场和超声波等物理手段人为控制纳米药物的体内分布特性和药物释放行为, 改善药物肿瘤靶向分布(图4)<sup>[36-44]</sup>。

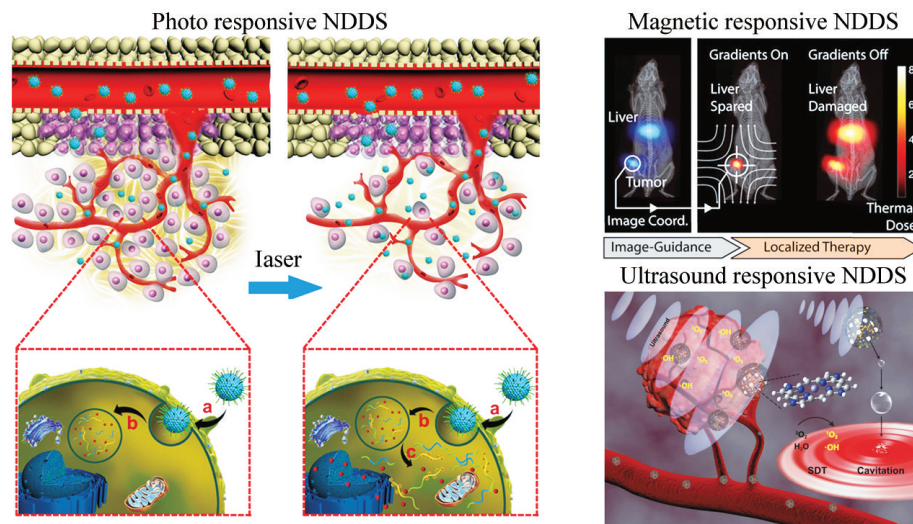


图 4 物理靶向纳米递释系统<sup>[42-44]</sup>

Fig. 4 Physical targeting nano-drug delivery systems<sup>[42-44]</sup>

#### 2.1 光响应纳米递药系统

为有效克服肿瘤生理屏障, 促进纳米药物在肿瘤部位的蓄积和深部渗透, Yu 等<sup>[42]</sup>将具有近红外吸收的异花菁染料 Cypate 共价偶联到聚乙二醇-聚甲基丙烯酸二异丙胺基乙酯两亲性共聚物侧链, 得到近红外光响应聚合物; 进一步利用分子自组装策略构建加载阿霉素大分子前药的酸/近红外光双重响应智能纳米递药

系统。在近红外光照射下, 该递药系统可产生显著的光热效应, 降解肿瘤细胞外基质和溶酶体膜, 从而有效克服胞外、胞内双重屏障, 促进阿霉素大分子前药的瘤内扩散和胞浆释放, 显著改善耐药肿瘤的化疗效果。与阿霉素化疗组相比, 光热和化疗联合治疗组对耐药乳腺癌移植瘤的抑制效率高达 90%。

## 2.2 磁场响应纳米递药系统

磁场响应纳米递药系统在外界磁场的作用下,能够在靶部位高效富集并发挥磁热治疗或磁成像作用,被广泛应用于肿瘤靶向治疗。Conolly等<sup>[43]</sup>应用超顺磁性氧化铁纳米粒(SPIONs)实现了磁成像引导的肿瘤磁热治疗,利用磁成像纳米粒确定肿瘤部位并制定热疗方案,再通过梯度电磁场精确控制磁热治疗的作用中心,在实现肿瘤磁热治疗的同时避免造成邻近正常组织的热损伤。在三阴性乳腺癌MDA-MB-231-Luc肿瘤模型上的实验显示,SPIONs介导的磁热升温能达到43℃并持续70 min以上;生物发光和免疫荧光结果表明,通过控制调节磁热中心位置,该磁场响应纳米递药系统能够将磁热治疗的作用距离限制在7 mm,精确诱导肿瘤凋亡。

## 2.3 超声波响应纳米递药系统

超声波具有极强的组织穿透能力,有利于实现对深部肿瘤的治疗,但声敏剂的靶向递送效率仍亟待提高。研究人员开发出一系列超声波响应纳米递药系统,靶向输送声敏剂至靶组织的,极大提高超声治疗的效果。Liu等<sup>[44]</sup>构建了一种包含类卟啉金属中心结构的金属有机框架碳纳米结构(PMCS),用于肿瘤超声治疗。该纳米材料以沸石咪唑骨架结构(ZIF-18)为模板,高温条件下合成了以锌为中心的卟啉样氮掺杂碳纳米材料,其中心金属锌与有机卟啉锌具有相似的配位环境。通过高速相机观测到在超声条件下,PMCS产生可见超声气泡,并诱导大量活性氧的产生。当浓度为100 μg/mL时,PMCS在超声下诱导<sup>1</sup>O<sub>2</sub>产生的能力是未超声时的2.03倍。在4T1乳腺癌荷瘤小鼠模型上的研究显示,与对照组相比,PMCS介导的超声治疗能够显著促进肿瘤细胞坏死,抑制85%的肿瘤生长。

# 3 主动靶向纳米递释系统

为进一步提高纳米药物递释系统的肿瘤特异性和细胞结合能力并增加细胞摄取,研究人员利用小分子配体(如叶酸、甘露糖和半乳糖等)、适配体、多肽、抗体片段或单克隆抗体对纳米递释系统进行表面修饰,构建了具有主动靶向递送功能的纳米载药系统。

## 3.1 持续激活型主动靶向纳米递药系统

持续激活型主动靶向纳米递药系统是指纳米递释系统表面修饰的靶向配体始终暴露在外,识别肿瘤部

位后与肿瘤组织或肿瘤细胞表面的受体而发挥主动靶向作用。持续激活型主动靶向递释系统作用方式简单有效、亲和力强,相较被动靶向系统能显著提升药物输送的肿瘤特异性。Wang等<sup>[45]</sup>用透明质酸修饰RNase A,制备成靶向肿瘤细胞表面CD44受体的脂质纳米粒,显著提高A549肺癌细胞对RNase A的摄取。Yang等<sup>[46]</sup>将甘露糖修饰到脂化PEG末端,嵌入插入包覆B16-OVA细胞膜的PLGA纳米粒表面,高效靶向抗原呈递细胞。多肽和抗体也是常见的靶向修饰分子。Qiao等<sup>[47]</sup>将靶向低密度脂蛋白受体的angiopep-2修饰到包载替莫唑胺和siRNA的纳米粒表面,增强其跨越血脑屏障的能力,有效治疗颅内恶性脑胶质瘤。

iRGD是靶向 $\alpha_v\beta_{3/5}$ 整合素和神经纤毛蛋白1(neuropilin-1, Nrp-1)的环形多肽,能够促进药物肿瘤渗透和肿瘤细胞摄取,被广泛用于构建主动靶向药物递释系统。Wang等<sup>[48]</sup>首次构建包载光敏剂吡啶菁绿和化疗药替拉扎明的脂质纳米粒,采用点击化学在脂质纳米粒的PEG末端修饰iRGD分子,有效提高其肿瘤渗透能力。Xu等<sup>[49]</sup>用iRGD修饰聚米托蒽醌纳米粒以增强其肿瘤靶向和渗透能力,显著抑制LNCaP肿瘤的生长。Jooyeon Ahn等<sup>[50]</sup>利用巯基与马来酰亚胺的点击化学把抗CD142的抗体片段修饰在聚谷氨酸纳米粒表面,用于顺铂靶向递送,与未修饰的聚谷氨酸纳米粒比较,其抗BxPC<sub>3</sub>胰腺癌效率显著提升。

## 3.2 沉默-激活型主动靶向纳米递药系统

持续激活型靶向递释系统可以部分改善药物递送效率、改善化疗效果,但是该策略也有不足之处。持续激活型靶向递释系统的靶向分子或基因暴露在纳米粒表面,容易在血液循环中发生降解。同时可能导致载药纳米粒子与内皮网状系统或其他正常组织的表面受体发生特异性结合,增加毒副作用。为了扬长避短,科研人员开发了沉默-激活型靶向纳米递药系统。该类递释系统的靶向基因可以在血液循环中保持“沉默”,延长循环时间并避免靶向分子与正常组织和细胞的非特异性相互作用。到达肿瘤部位后,靶向基因在肿瘤特异性微环境中“激活”,促进药物肿瘤深部渗透或受体介导的细胞摄取。

Wang等<sup>[51]</sup>报道了一种可用于化疗药DOX和光敏剂二氢吡吩e6(Ce6)共递送的肿瘤微酸环境响应iRGD靶向肽修饰纳米递释系统(图5)。该纳米粒由肿瘤渗透肽iRGD修饰的大分子前药和具有高灵敏微酸响应特

性的聚合物分子构成。在正常生理条件下(pH值为7.4), iRGD被PEG层屏蔽,避免循环系统ERS吞噬。当纳米粒子到达肿瘤部位后,可以在 $\text{pH} < 6.8$ 的肿瘤微酸环境解离,暴露iRGD靶头,增强肿瘤渗透和细胞摄取,显著抑制耐药乳腺癌生长。与游离DOX相比,该载体可将DOX的血液清除半衰期和生物利用度分别提高4.7倍和64.8倍。同时,该纳米递药系统可以克服一系列肿瘤生理屏障,促进肿瘤渗透和细胞摄取,显著抑制耐药乳腺癌生长。Li等<sup>[52]</sup>通过二甲基马来酸酐对肿瘤渗透肽TAT进行修饰,屏蔽TAT的正电性和促渗作用,显著延长负载化疗药DOX的血液清除半衰期。纳米粒到达肿瘤部位后,在 $\text{pH} \leq 6.5$ 酸性环境中,二甲基马来酰胺键断裂并激活TAT的肿瘤渗透功能,增强纳米粒的肿瘤渗透和跨细胞膜转运。

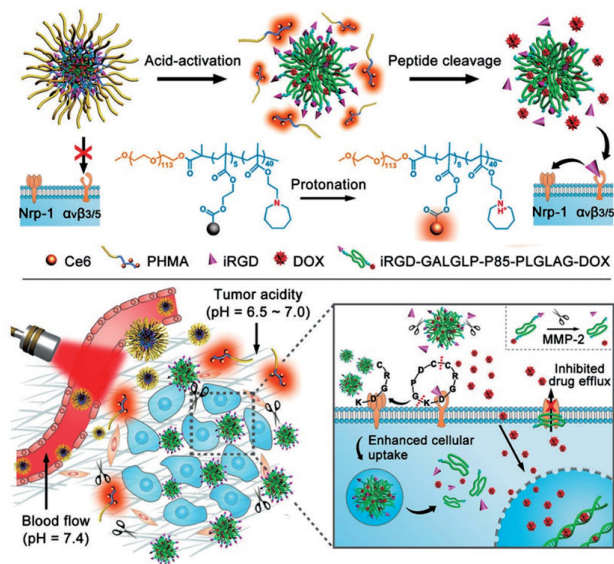


图5 酸激活iRGD配体呈递纳米粒增强药物肿瘤渗透<sup>[51]</sup>  
Fig. 5 Acidity-triggered ligand presenting nanoparticles for enhanced tumor penetration<sup>[51]</sup>

## 4 仿生靶向纳米递药系统

与持续激活型纳米递药系统相比,沉默-激活型主动靶向载体能减少药物在正常器官、组织的分布,降低血清蛋白和网状内皮系统的影响。但是,由于靶向基团的暴露需要响应时间,可能延缓受体-配体结合作用或促渗作用的发挥。同时,药物载体激活并暴露靶向基团要依赖肿瘤组织、细胞的特异性微环境,受到肿瘤异质性的限制,可能导致主动靶向效率下降。

近年来,随着纳米仿生学的快速发展,药物递送领

域也开始利用仿生技术构建新型纳米递药系统。科研人员受生物体内红细胞长循环特性的启发,开发了一系列基于仿生原理的新型纳米递释系统,例如生物膜(红细胞膜、血小板膜、单核细胞膜和肿瘤细胞膜)包覆的纳米载体<sup>[52-55]</sup>和携带载药纳米粒的活细胞系统<sup>[56-58]</sup>等。这些仿生纳米药物递释系统不仅具有与血红细胞类似的长循环特性<sup>[59]</sup>,还能通过与肿瘤微环境或肿瘤细胞的表面受体发挥相互作用,实现同源靶向,将药物分子特异性递送到靶器官。

### 4.1 生物膜包覆仿生靶向纳米递释系统

乳腺癌细胞在形成转移灶的过程中,会主动识别其他肿瘤细胞表面的CD176和E钙黏附蛋白等特异性抗原,诱导同源细胞发生粘附聚集并形成转移灶。Sun等<sup>[60]</sup>根据仿生同源靶向原理,首次将高转移性的乳腺癌4T1细胞的细胞膜包覆于载化疗药的纳米粒表面,构建了一种新型“纳米间谍”,在实现血液长循环的同时,对4T1乳腺癌原位瘤和肺转移灶均展现出高效的同源靶向能力,在乳腺癌4T1乳腺癌自发转移模型和晚期转移模型中,均显示出高特异性的肿瘤细胞靶向特性,有效抑制了原位瘤生长和肺转移,这些为抗肿瘤药物的载体设计以及肿瘤的个性化治疗带来了新的思路(图6)。除了应用肿瘤细胞膜实现同源靶向递药,Cao等<sup>[61]</sup>用巨噬细胞膜包覆脂质体实现对4T1乳腺癌肺部转移灶的靶向递药。

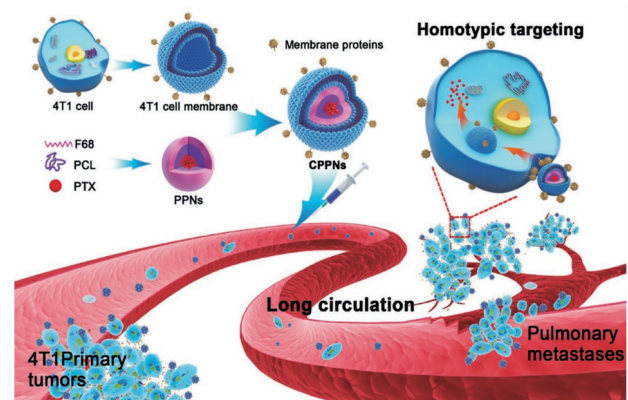


图6 肿瘤细胞包覆型仿生纳米粒靶向治疗转移性肿瘤<sup>[60]</sup>  
Fig. 6 Cancer cell biomimetic nanoparticles for metastatic cancer therapy<sup>[60]</sup>

### 4.2 活细胞介导仿生靶向纳米递释系统

在肿瘤细胞之外,肿瘤微环境还包含大量炎症相关巨噬细胞和淋巴细胞。因此,也可以利用巨噬细胞包被策略实现纳米药物的同源靶向递送。例如He等<sup>[58]</sup>

利用活性单核巨噬细胞大量摄取包载化疗药物美登素的酶响应纳米粒,通过单核细胞的炎症趋向性靶向输送化疗药至转移灶,显著抑制肺转移灶生长。

## 5 结论

随着纳米技术与生物医药领域的快速融合,纳米技术在抗肿瘤药物靶向递释系统开发方面正发挥重要作用。纳米技术在降低药物毒性和改善疗效方面具有独特优势:1) 纳米递药系统粒径小、分散度高,有助于提高难溶性药物的溶解速度及溶解度,提高生物利用度;2) 药物经过纳米分散体系的包裹形成较为封闭的环境,可以增强药物的稳定性,使药物在到达作用部位前保持结构完整和高活性;3) 纳米载体能改变药物对生物膜的透膜能力,使药物顺利穿过这些膜屏障,到达发挥作用的靶位点,增加药物分子对生物膜的黏附性;4) 纳米载体可以调节药物的释放,延长药物的作用时间,甚至可根据人体需要控制药物释放的速度及释放部位,实现可控释药;5) 纳米载体可以提高药物输送的靶向性,通过调控纳米载体的材料构成、理化特性和表面功能化修饰等手段可以构建出具有被动、物理、主动或仿生靶向功能的新型药物递释系统;6) 利用纳米整合技术可以构建“多材料类型、多功能互补、多药物联合”的复合递释系统,实现联合治疗。同时,纳米技术也在提高分子靶向治疗、免疫治疗和介入治疗用药物分子的递送效率和靶向递送方面表现出巨大潜力。

然而,现有靶向纳米递释系统多处于实验室开发阶段,开展临床研究并顺利上市的品种数量极其有限,且多数为脂质体。载体构建、药物种类、给药方式和适应症选择都会影响纳米释药系统的成药性。如何同时满足“安全、有效和质量可控”三原则是实现纳米递释系统从实验室研究向临床转化的瓶颈所在,亟需突破。

在安全性方面,使用获得上市许可的药物辅料构建纳米释药系统有望回避载体的安全性问题。而纳米递释系统与药物分子作为整体,与细胞、组织和特定器官的相互作用及生物安全性仍需加强研究。在疗效方面,选取适当的活性药物、疾病模型和适应症对提高纳米药物“优效性”至关重要。在质量控制方面,优化载体设计、简化制备工艺将有助于实现纳米药物工艺放大、保证批间一致性。

纳米技术在药物靶向输送领域已受到广泛关注并

取得了一定成效,在部分关键技术区块也有一定突破。相信在广大科研人员的不懈努力下,纳米技术在肿瘤靶向递释系统中的应用范围将进一步扩大,并加速实现临床转化。

## 参考文献(References)

- [1] Peer D, Karp J M, Hong S, et al. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy[J]. *Nature Nanotechnology*, 2007, 2(12): 751-760.
- [2] Mann J. Natural products in cancer chemotherapy: Past, present and future[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2002, 2(2): 143-148.
- [3] Petros R A, Desimone J M. Strategies in the design of nanoparticles for therapeutic applications[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2010, 9(8): 615-627.
- [4] Hassan S, Prakash G, Ozturk A, et al. Evolution and clinical translation of drug delivery nanomaterials[J]. *Nano Today*, 2017, 15: 91-106.
- [5] Veiga N, Goldsmith M, Granot Y, et al. Cell specific delivery of modified mRNA expressing therapeutic proteins to leukocytes[J]. *Nature Communication*, 2018, 9(1): 4493.
- [6] Szebeni J, Simberg D, González-Fernández Á, et al. Roadmap and strategy for overcoming infusion reactions to nanomedicines [J]. *Nature Nanotechnology*, 2018, doi: 10.1038/s41565-018-0273-1.
- [7] Liu Y, Jiang Y, Zhang M, et al. Modulating hypoxia via nanomaterials chemistry for efficient treatment of solid tumors[J]. *Accounts of Chemical Research*, 2018, 51(10): 2502-2511.
- [8] Anselmo A C, Mitragotri S. A review of clinical translation of inorganic nanoparticles[J]. *AAPS Journal*, 2015, 17(5): 1041-1054.
- [9] Etheridge M L, Campbell S A, Erdman A G, et al. The big picture on nanomedicine: The state of investigational and approved nanomedicine products[J]. *Nanomedicine*, 2013, 9(1): 1-14.
- [10] Shi J, Kantoff P W, Wooster R, et al. Cancer nanomedicine: Progress, challenges and opportunities[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2017, 17(1): 20-37.
- [11] Galic V L, Wright J D, Lewin S N, et al. Paclitaxel polyglumex for ovarian cancer[J]. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2011, 20(6): 813-821.
- [12] Keefe S M, Hoffman-Censits J, Cohen R B, et al. Efficacy of the nanoparticle-drug conjugate CRLX101 in combination with bevacizumab in metastatic renal cell carcinoma: Results of an investigator-initiated phase I-IIa clinical trial[J]. *Annals of Oncology*, 2016, 27(8): 1579-1585.
- [13] Tagami T, Ozeki T. Recent trends in clinical trials related to

- carrier-based drugs[J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2017, 106(9): 2219–2226.
- [14] Duncan R, Sat Y N. Tumour targeting by enhanced permeability and retention (EPR) effect[J]. *Annals of Oncology*, 1998, 9: 39–39.
- [15] Torchilin V P. Multifunctional, stimuli-sensitive nanoparticulate systems for drug delivery[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2014, 13(11): 813–827.
- [16] Geretti E, Leonard S C, Dumont N, et al. Cyclophosphamide-mediated tumor priming for enhanced delivery and antitumor activity of HER2-targeted liposomal doxorubicin (MM-302) [J]. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2015, 14(9): 2060–2071.
- [17] Camp E R, Wang C, Little E C, et al. Transferrin receptor targeting nanomedicine delivering wild-type p53 gene sensitizes pancreatic cancer to gemcitabine therapy[J]. *Cancer Gene Therap*, 2013, 20(4): 222–228.
- [18] Tanaka T, Shiramoto S, Miyashita M, et al. Tumor targeting based on the effect of enhanced permeability and retention (EPR) and the mechanism of receptor-mediated endocytosis (RME)[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2004, 277 (1–2): 39–61.
- [19] Prabhakar U, Maeda H, Jain R K, et al. Challenges and key considerations of the enhanced permeability and retention effect for nanomedicine drug delivery in oncology[J]. *Cancer Research*, 2013, 73(8): 2412–2417.
- [20] Nehoff H, Parayath N N, Domanovitch L, et al. Nanomedicine for drug targeting: Strategies beyond the enhanced permeability and retention effect[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2014, 9: 2539–2555.
- [21] Du J Z, Li H J, Wang J. Tumor-acidity-cleavable maleic acid amide (TACMAA): A powerful tool for designing smart nanoparticles to overcome delivery barriers in cancer nanomedicine[J]. *Accounts of Chemical Research*, 2018, doi: 10.1021/acs.accounts.8b00195.
- [22] Zhang P, Wang J, Chen H, Zhao L, et al. Tumor microenvironment-responsive ultrasmall nanodrug generators with enhanced tumor delivery and penetration[J]. *Journal of American Chemistry Society*, 2018, doi: 10.1021/jacs.8b09396.
- [23] Zhou F Y, Feng B, Wang T T, et al. Programmed multiresponsive vesicles for enhanced tumor penetration and combination therapy of triple-negative breast cancer[J]. *Advanced Functional Materials*, 2017, 27(20): 1606530.
- [24] Guan X W, Guo Z P, Wang T H, et al. A pH-responsive detachable peg shielding strategy for gene delivery system in cancer therapy[J]. *Biomacromolecules*, 2017, 18(4): 1342–1349.
- [25] Wang D G, Wang T T, Liu J P, et al. Acid-activatable versatile micelleplexes for PD-L1 blockade enhanced cancer photodynamic immunotherapy[J]. *Nano Letters*, 2016, 16(9): 5503–5513.
- [26] Wang H X, Zuo Z Q, Du J Z, et al. Surface charge critically affects tumor penetration and therapeutic efficacy of cancer nanomedicines[J]. *Nano Today*, 2016, 11(2): 133–144.
- [27] Lee Y, Fukushima S, Bae Y, et al. A protein nanocarrier from charge-conversion polymer in response to endosomal pH[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2007, 129(17): 5362–5364.
- [28] Yuan Y Y, Mao C Q, Du X J, et al. Surface charge switchable nanoparticles based on zwitterionic polymer for enhanced drug delivery to tumor[J]. *Advanced Materials*, 2012, 24(40): 5476–5480.
- [29] Liu L H, Qiu W X, Zhang Y H, et al. A charge reversible self-delivery chimeric peptide with cell membrane-targeting properties for enhanced photodynamic therapy[J]. *Advanced Functional Materials*, 2017, 27(25): 1700220.
- [30] Bertrand N, Wu J, Xu X Y, et al. Cancer nanotechnology: The impact of passive and active targeting in the era of modern cancer biology[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2014, 66: 2–25.
- [31] Li H J, Du J Z, Liu J, et al. Smart superstructures with ultrahigh pH-sensitivity for targeting acidic tumor microenvironment: Instantaneous size switching and improved tumor penetration[J]. *ACS Nano*, 2016, 10(7): 6753–6761.
- [32] Li H J, Du J Z, Du X J, et al. Stimuli-responsive clustered nanoparticles for improved tumor penetration and therapeutic efficacy[J]. *PNAS*, 2016, 113(15): 4164–4169.
- [33] Chen J J, Ding J X, Wang Y C, et al. Sequentially responsive shell-stacked nanoparticles for deep penetration into solid tumors[J]. *Advanced Materials*, 2017, 29(32): 201701170.
- [34] Su J H, Sun H P, Meng Q S, et al. Long circulation red-blood-cell-mimetic nanoparticles with peptide-enhanced tumor penetration for simultaneously inhibiting growth and lung metastasis of breast cancer[J]. *Advanced Functional Materials*, 2016, 26(8): 1243–1252.
- [35] Rao L, Bu L L, Xu J H, et al. Red blood cell membrane as a biomimetic nanocoating for prolonged circulation time and reduced accelerated blood clearance[J]. *Small*, 2015, 11(46): 6225–6236.
- [36] Mou X B, Ali Z S, Li S, et al. Applications of magnetic nanoparticles in targeted drug delivery system[J]. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 2015, 15(1): 54–62.
- [37] Yang Z, Fan W, Tang W, Shen Z, et al. Near-infrared semi-conducting polymer brush and pH/GSH-responsive polyoxometalate cluster hybrid platform for enhanced tumor-specific phototheranostics[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2018, 57(43): 14101–14105.

- [38] Costa DF, Mendes LP, Torchilin VP. The effect of low- and high- penetration light on localized cancer therapy[J]. *Advanced Drug Delivery Review*, 2018, doi: 10.1016/j.ad-dr.2018.09.004.
- [39] Matera C, Gomila A M J, Camarero N, et al. Photoswitchable antimetabolite for targeted photoactivated chemotherapy[J]. *Journal American Chemistry Society*, 2018, doi: 10.1021/jacs.8b08249.
- [40] Ni J S, Zhang P, Jiang T, et al. Red/NIR-emissive benzo[d]imidazole-cored AIEgens: Facile molecular design for wavelength extending and *in vivo* tumor metabolic imaging[J]. *Advanced Materials*, 2018, doi: 10.1002/adma.201805220.
- [41] Liu Y, Bhattarai P, Dai Z, Chen X. Photothermal therapy and photoacoustic imaging via nanotheranostics in fighting cancer [J]. *Chemistry Society Review*, 2018, doi: 10.1039/c8cs00618k.
- [42] Yu H J, Cui Z R, Yu P C, et al. pH and near-infrared light-responsive micelles with hyperthermia-triggered tumor penetration reverse multidrug resistance in breast cancer[J]. *Advanced Functional Materials*, 2016, 12(2): 461-461.
- [43] Tay Z W, Chandrasekharan P, Chiu-Lam A, et al. Magnetic particle imaging-guided heating *in vivo* using gradient fields for arbitrary localization of magnetic hyperthermia therapy[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(4): 3699-3713.
- [44] Pan X T, Bai L X, Wang H, et al. Metal-organic-framework-derived carbon nanostructure augmented sonodynamic cancer therapy[J]. *Advanced Materials*, 2018, 30(23): 1800180
- [45] Wang X Y, Li Y M, Li Q S, et al. Hyaluronic acid modification of RNase A and its intracellular delivery using lipid-like nanoparticles[J]. *Journal of Controlled Release*, 2017, 263: 39-45.
- [46] Yang R, Xu J, Xu L, et al. Cancer cell membrane-coated adjuvant nanoparticles with mannose modification for effective anticancer vaccination[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(6): 5121-5129.
- [47] Qiao C, Yang J, Shen Q, et al. Traceable nanoparticles with dual targeting and ros response for rnaï-based immunochemotherapy of intracranial glioblastoma treatment[J]. *Advanced Materials*, 2018, 30(18): 1705054.
- [48] Wang Y, Xie Y, Li J, et al. Tumor-penetrating nanoparticles for enhanced anticancer activity of combined photodynamic and hypoxia-activated therapy[J]. *ACS Nano*, 2017, 11(2): 2227-2238.
- [49] Xu X, Saw P E, Tao W, et al. ROS-responsive polyprodrug nanoparticles for triggered drug delivery and effective cancer therapy[J]. *Advanced Materials*, 2017, 29(33): 201700141.
- [50] Ahn J, Miura Y, Yamada N, et al. Antibody fragment-conjugated polymeric micelles incorporating platinum drugs for targeted therapy of pancreatic cancer[J]. *Biomaterials*, 2015, 39: 23-30.
- [51] Wang T, Wang D, Liu J, et al. Acidity-triggered ligand-presenting nanoparticles to overcome sequential drug delivery barriers to tumors[J]. *Nano Letters*, 2017, 17(9): 5429-5436.
- [52] Li D, Ma Y, Du J, et al. Tumor acidity/NIR controlled interaction of transformable nanoparticle with biological systems for cancer therapy[J]. *Nano Letters*, 2017, 17(5): 2871-2878.
- [53] Li J, Zhen X, Lyu Y, et al. Cell membrane coated semiconducting polymer nanoparticles for enhanced multimodal cancer phototheranostics[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(8): 8520-8530.
- [54] Fang R H, Hu C M J, Luk B T, et al. Cancer cell membrane-coated nanoparticles for anticancer vaccination and drug delivery[J]. *Nano Letters*, 2014, 14(4): 2181-2188.
- [55] Hu C M J, Zhang L, Aryal S, et al. Erythrocyte membrane-camouflaged polymeric nanoparticles as a biomimetic delivery platform[J]. *PNAS*, 2011, 108(27): 10980-10985.
- [56] Aizik G, Waiskopf N, Agbaria M, et al. Delivery of liposomal quantum dots via monocytes for imaging of inflamed tissue[J]. *ACS Nano*, 2017, 11(3): 3038-3051.
- [57] Lang T Q, Dong X Y, Huang Y, et al. Ly6C(hi) monocytes delivering pH-sensitive micelle loading paclitaxel improve targeting therapy of metastatic breast cancer[J]. *Advanced Functional Materials*, 2017, 27(26): 1701093.
- [58] He X Y, Cao H Q, Wang H, et al. Inflammatory monocytes loading protease-sensitive nanoparticles enable lung metastasis targeting and intelligent drug release for anti-metastasis therapy[J]. *Nano Letters*, 2017, 17(9): 5546-5554.
- [59] Chambers E, Mitragotri S. Long circulating nanoparticles via adhesion on red blood cells: Mechanism and extended circulation[J]. *Experimental Biology and Medicine*, 2007, 232(7): 958-966.
- [60] Sun H P, Su J H, Meng Q S, et al. Cancer-cell-biomimetic nanoparticles for targeted therapy of homotypic tumors[J]. *Advanced Materials*, 2016, 28(43): 9581-9588.
- [61] Cao H Q, Dan Z L, He X Y, et al. Liposomes coated with isolated macrophage membrane can target lung metastasis of breast cancer[J]. *ACS Nano*, 2016, 10(8): 7738-7748.

## Progress of nanosized drug delivery systems for targeted tumor therapy

YU Haijun<sup>1\*</sup>, WANG Dange<sup>1</sup>, YANG Xiangliang<sup>2</sup>, LI Yaping<sup>1</sup>

1. Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China

2. College of Life Science and Technology, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430074, China

**Abstract** Nanosized drug delivery systems (NDDS) have shown enormous potential in cancer therapy, as they can increase the bioavailability of poor water-soluble drugs, improve the drug distribution in tumor tissues, promote intracellular uptake as well as drug release inside tumor cells. The rational design of NDDS by utilizing the physiological properties of tumor may suppress the non-specific interactions between NDDS and normal tissue, and increase their tumor specificity and therapeutic performance. In this review, we briefly summarize the recent progress of passively-, actively- and biomimetically-targeting NDDS for cancer therapy.

**Keywords** nanotechnology; cancer therapy; targeted drug delivery systems; stimuli-activatable; biological barriers ●



(责任编辑 田恬)