

抗肿瘤纳米药物临床转化研究进展

刘静, 唐浩, 米鹏*, 魏于全*

四川大学华西医院, 生物治疗国家重点实验室, 成都 610041

摘要 纳米药物作为一种新兴的药物制剂, 显示出为癌症患者提供副作用更小和具有靶向效果的治疗前景。近年来, 随着纳米生物技术的发展, 纳米药物的研发和临床转化取得了巨大的进展。现有很多纳米药物已经进入临床试验, 其中部分产品已获得批准, 在临床上应用于肿瘤治疗, 改善了治疗效果。但是, 肿瘤的复杂性和异质性, 也为纳米药物对肿瘤的治疗带来巨大的挑战。本文从纳米药物的临床转化角度出发, 概述了癌症纳米药物的发展和现状, 纳米药物在临床转化中进展及面临的挑战与机遇。

关键词 纳米药物; 肿瘤; 药物递送系统; 靶向治疗; 临床转化

癌症是导致人类死亡的主要原因之一。目前, 癌症的治疗仍面临诸多挑战, 其中, 如何将药物精准地输送至肿瘤病灶以实现靶向治疗是一个亟需解决的重大科学问题。随着纳米生物技术的快速发展, 抗肿瘤纳米药物被寄望于改善癌症治疗策略, 提升治疗效果。研究表明, 纳米药物不仅可以通过改变药代动力学和组织分布提高对肿瘤组织的特异性和抑制肿瘤生长, 同时还能降低药物对正常组织的毒性^[1-2]。近年来, 纳米药物在抗肿瘤药物递送和改善癌症治疗效果等方面显示出极大的应用价值和开发前景^[3]。科学家运用最新的纳米技术对纳米药物的形状、大小和功能进行合理化设计和调控, 延长纳米药物的作用时间, 同时也可以对纳米药物外表面进行靶分子修饰等, 提高在肿瘤组织的药物集聚量, 实现对肿瘤的有效治疗和肿瘤诊疗一体化。纳米药物可以实现药物的肿瘤靶向递送和肿瘤内穿透运输、避免药物的全身非特异性释放、改善

药物的药代动力学和药效学性能以及协助药物克服肿瘤细胞耐药机制等。纳米药物除了可递送常规的抗癌化疗药物外, 因其可以保护生物活性物质在药物递送过程中的完整性和生物活性, 故还可递送多肽类药物、蛋白质及核酸等物质。

纳米药物在癌症治疗方面表现出诸多优势, 主要包括: 1) 运用纳米技术可对纳米药物的形状、大小和功能进行合理化设计和调控, 以期达到最优性能; 2) 纳米药物可实现诊疗一体化; 3) 纳米药物往往在肿瘤组织中优先富集等; 4) 纳米药物可以降低药物的毒副作用; 5) 纳米药物可以使生物活性物质在药物递送过程中使完整性和生物活性, 不被酶降解。综述了抗肿瘤纳米药物的临床转化现状, 介绍了抗肿瘤纳米药物的临床应用以及处在临床试验中的一些候选物的情况, 以及目前抗肿瘤纳米药物面向肿瘤治疗的一些挑战和机遇。

收稿日期: 2018-09-12; 修回日期: 2018-10-12

基金项目: 国家重点研发计划项目(2017YFA0207900)

作者简介: 刘静, 博士研究生, 研究方向为肿瘤靶向纳米药物递送系统, 电子信箱: liujing995@foxmail.com; 米鹏(通信作者), 教授, 研究方向为分子探针和纳米药物, 电子信箱: mi@scu.edu.cn; 魏于全(通信作者), 教授, 研究方向为人类重大疾病的生物治疗, 电子信箱: yqwei@vip.sina.com

引用格式: 刘静, 唐浩, 米鹏, 等. 抗肿瘤纳米药物临床转化研究进展[J]. 科技导报, 2018, 36(22): 118-126; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2018.22.010

1 纳米药物在临床中的应用

纳米药物的发展始于20世纪60年代,科学家提出应用纳米脂质囊泡(即脂质体)进行药物递送^[4-5]。此后,大量的纳米药物递送系统在后续研究中研发出来。纳米药物的主要发展历程可以概括为:1976年,Langer^[6]首次提出持续性释放药物的递送体系。1980年,Yatvin^[7]设计了具有pH响应型药物释放和主动靶向功能的脂质体用于药物递送。1986年,Matsumura和Maeda提出高渗透长滞留效应(enhanced permeability and retention effect,EPR效应),即基于肿瘤血管不连续和肿瘤淋巴系统不健全的病理特征,纳米药物可在肿瘤部位逐渐积累并滞留在肿瘤组织内^[8]。1987年,Allen^[4]提出用聚乙二醇(PEG)表面修饰脂质体有助于减少被体内吞噬细胞所清除,延长脂质体的血液循环时间为脂质体在肿瘤组织中的蓄积提供更多机会。1994年,Langer制备了首个长循环纳米颗粒聚乙二醇-聚(乳酸-乙醇酸)纳米颗粒。1995年,装载有抗肿瘤药物阿霉素(Dox),聚乙二醇修饰的脂质体Doxil[®]经美国食品药品监督管理局批准成为第一个应用于临床的纳米药物,其适应症包括卵巢癌、转移性乳腺癌和艾滋病相关型卡波西肉瘤(图1)^[9]。此后,多种纳米药物相继进入临床试验,其中部分产品获得批准,用于肿瘤的临床治疗。据统计,目前获得美国食品药品监督管理局或欧洲药品管理局等监管机构批准用于癌症治疗的纳米药

物有15种^[10-11],处于临床试验中的纳米药物有50多种。其中,在获得临床批准的纳米药物中,脂质体有10种、聚合物胶束有2种、纳米颗粒有2种、无机纳米颗粒有1种,但是,尚未有聚合物-药物偶联物获得临床批准(表1)。目前,抗肿瘤纳米药物根据其构成方式可大致分为脂质体^[12]、聚合物胶束^[13-15]、纳米颗粒^[16]和聚合物-药物偶联物^[17]和无机纳米颗粒等(图2)。

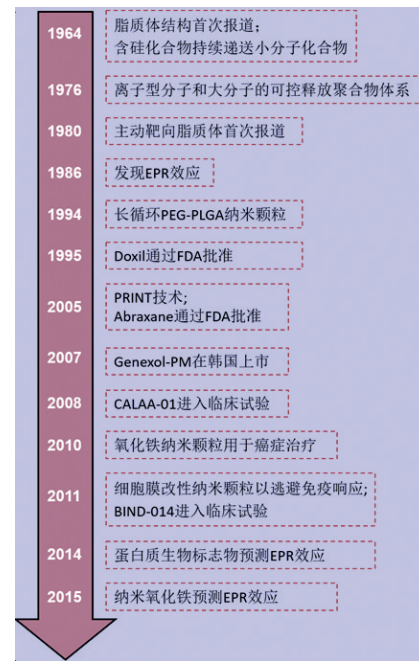


图1 癌症纳米药物发展大事记

Fig. 1 Timeline of the development of cancer nanomedicines

表1 临床转化中的部分癌症纳米药物

Table 1 Partial cancer nanomedicine in clinical translation

纳米药物类型	药物	商品名	适应症	临床转化阶段
脂质体	阿霉素	Doxil/Caelix [®]	卵巢癌、转移性乳腺癌、卡波西肉瘤	批准
	阿霉素	Mycoet [®]	乳腺癌	批准
	正定霉素	DaunoXome [®]	卡波西肉瘤	批准
	长春新碱	Onco-TCS [®]	非霍奇金淋巴瘤	批准
	伊立替康	Onivyde [®]	转移性胰腺癌	批准
	紫杉醇	(MM-398)	转移性乳腺癌	批准
	阿霉素	PICN [®]	肝癌、乳腺癌	临床III期
	顺铂	Themodox [®]	非小细胞肺癌	临床III期
	伊立替康	Lipolatin	实体瘤晚期	临床I期
		IHL-305		
聚合物胶束	紫杉醇	Genexol [®] -PM	乳腺癌、肺癌、胰腺癌	批准(韩国)
	紫杉醇	Paclical [®]	卵巢癌	批准(俄罗斯)
	紫杉醇	NK105	胃癌	临床III期
	奥沙利铂	NC-4016	实体瘤	临床I期
	顺铂	NC-6004	胰腺癌	临床III期
	7-乙基-10-羟基喜树碱	NK012	三阴性乳腺癌	临床II期

表1 临床转化中的部分癌症纳米药物(续)

Table 1 Partial cancer nanomedicine in clinical translation (continued)

纳米药物类型	药物	商品名	适应症	临床转化阶段
纳米颗粒	白蛋白-紫杉醇	Abraxane [®]	转移性乳腺癌	批准
	阿霉素	Transdrug [®]	肝细胞性肝癌	批准
	多烯紫杉醇	BIND-014	非小细胞肺癌晚期	临床II期
	喜树碱	CRLX101	非小细胞肺癌晚期	临床II期
	抗RRM2 siRNA	CALAA-01	实体瘤	临床I期
聚合物-药物偶联物	紫杉醇	Nanoxel [®]	乳腺癌晚期	临床I期
	天冬酰胺酶	Oncaspar [®]	白血病	临床III期
	紫杉醇	Xyotax [®]	乳腺癌、卵巢癌	临床III期
	紫杉醇	Taxoprexin [®]	实体瘤	临床II期
	喜树碱	XMT-1001	非小细胞肺癌	临床I期
无机纳米颗粒	氧化铁	Feraheme	缺铁性贫血(慢性肾病)	批准
	二氧化硅	Cornell Dots	成像:黑色素瘤、脑瘤	临床前实验
	二氧化硅-金	AuroLase	肺癌(光热治疗)	临床前实验

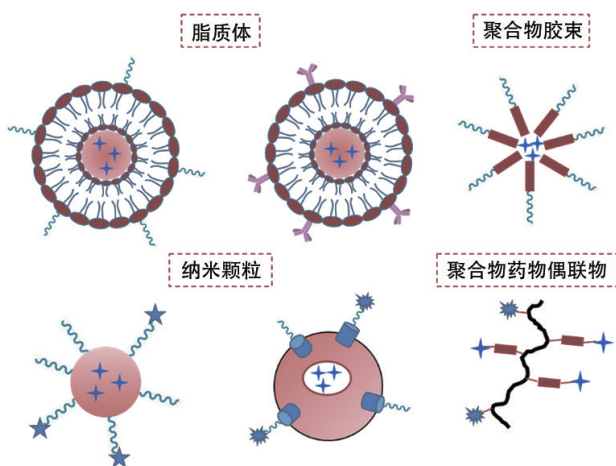


图2 常见纳米药物示意

Fig. 2 Schematic illustration of cancer nanomedicines

1.1 脂质体

脂质体是由脂质分子(如磷脂和胆固醇等)形成的含有水溶性内室和囊泡壳层的双层球型囊泡,具有粒径可塑、生物相容性良好、低毒性和低免疫原性等特点,可同时负载亲、疏水性不同的药物。脂质体是抗肿瘤纳米药物的主要类别之一,也是临床转化最成功的一类纳米药物,被广泛应用于癌症、炎症和皮肤病等疾病的治疗^[12]。目前,脂质体包裹的阿霉素已经在中国在内的多个国家应用于临床治疗卵巢癌、转移性乳腺癌、卡波西肉瘤等肿瘤,其商品名为Doxil[®]。阿霉素是一种化疗药物,但是存在心脏毒性,影响其用于肿瘤的治疗,而脂质体包裹的阿霉素,可以有效降低阿霉素的毒

性,取得临床用药的安全性。除Doxil[®]外,还有多种脂质体纳米药物也获得批准用于临床治疗,这些脂质体纳米药物主要包括:1) DaunoXome[®],是粒径为50 nm的正定霉素脂质体,主要用于艾滋病相关型卡波西肉瘤的治疗;2) Myocet[®],是粒径为150 nm的非聚乙二醇化的阿霉素脂质体,主要用于转移性乳腺癌的治疗(欧洲及加拿大);3) MM-398[®],是粒径为100 nm的伊立替康脂质体,与5-氟尿嘧啶和甲酰四氢叶酸协同给药,主要用于胰腺癌的治疗。此外,还有多种脂质体纳米药物正处于临床试验阶段,例如处于临床III期实验的有Themodox[®]和Lipolatin等,处于临床II期的脂质体还有Lipoxal和EndoTAG-1等,处于临床I期的脂质体有IHL-305和LiPlaCis等。Themodox[®]是一种阿霉素热敏感脂质体,适用于肝细胞癌和乳腺癌等的治疗。研究表明,结合射频消融技术,Themodox[®]可在环境温度升至40~45℃时迅速改变脂质体结构,形成“小开口”释放阿霉素。Lipolatin是抗肿瘤药物顺铂的脂质体制剂,适用于非小细胞肺癌的治疗,研究表明,顺铂脂质体的组成成分中含有阴离子脂质分子二棕榈酰磷脂酰甘油可协助顺铂脂质体实现跨膜运输。此外,Lipolatin在肿瘤组织中滞留时间长,治疗过程中无机体不良反应。Lipoxal是奥沙利铂的脂质体制剂,适用于晚期恶性肿瘤的治疗。临床I期结果显示,奥沙利铂脂质体对多种肿瘤,如胃癌和胰腺癌等,均有较高的治疗活性,且仅当给药剂量达到300~350 mg·m⁻²时才表现出一定的机体毒性,如外周神经毒性等。EndoTAG-1是一种阳离子

紫杉醇脂质体,其癌症治疗策略包括抗肿瘤新生血管生成和抗肿瘤细胞增长两方面,适用于乳腺癌、肝癌和胰腺癌等适应症。IHL-305是PEG化的伊立替康脂质体,适用于晚期实体瘤的治疗。临床前研究表明,IHL-305治疗对多种肿瘤模型显示出抗肿瘤活性,如结肠癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌和前列腺癌等,还可显著提高荷瘤小鼠的存活率。LiPlaCis是顺铂的脂质体制剂,具有磷酸酶A2(PLA2)响应性释放药物,适用于晚期实体瘤。然而,临床I期的结果表明,LiPlaCis具有明显的肾毒性等副作用,因此其临床试验已终止^[1]。目前,还有多种基于脂质体的纳米药物已经获得批件,并进入临床试验,因为脂质体是一种临床相对成熟的药物剂型,存在风险低,有成功上市的脂质体剂型作为参照和制备技术相对成熟等特点。

1.2 纳米胶束

纳米胶束是指由两亲性嵌段聚合物在水溶液中自组装形成的粒径大小介于10~200 nm、具“核-壳”结构的聚合物分子聚集体。在胶束形成过程中,疏水性药物分子与聚合物链段发生协同作用,被包裹进疏水内核而形成载药纳米胶束。PEG是纳米胶束亲水壳层最常用的亲水性聚合物,胶束表面致密的聚乙二醇壳层能有效阻止纳米胶束被血浆蛋白或巨噬细胞非特异性吸附或识别,并延长纳米胶束的血液循环时间。目前,已获得临床批准的纳米胶束有Genexol-PM[®]和Paclical[®],两者均为紫杉醇的纳米胶束药物制剂。Genexol-PM[®]的平均粒径约为20~50 nm,由聚乙二醇-聚乳酸嵌段聚合物自组装形成,适用于转移性乳腺癌的治疗(韩国)^[3]。Paclical[®]的平均粒径约为20~60 nm,其胶束结构中引入了可被机体代谢的双亲性表面活性剂XR-17(一种维生素A类似物),适用于卵巢癌的治疗(俄罗斯)。研究结果显示,Paclical[®]的载药量较当前市售紫杉醇制剂Taxol[®]和Abraxane[®]均有大幅度提高,因此,Paclical[®]支持对肿瘤患者使用高剂量治疗,而与其与Abraxane[®]几乎一致的药代动力学行为保证了治疗过程中患者的机体安全。此外,多种新型纳米胶束正处于临床试验阶段,这些纳米胶束多由生物相容性良好的聚乙二醇-聚氨基酸嵌段聚合物制备而成,如聚乙二醇-聚天冬氨酸和聚乙二醇-聚谷氨酸等。进入临床试验的高分子纳米胶束主要包括:1) NK105(临床III期),负载紫杉醇的聚乙二醇-聚天冬氨酸纳米胶束(85 nm),适用于乳腺癌和胃癌。临床试验结果显示,NK105对

乳腺癌表现出良好的抗肿瘤活性,且可明显降低由紫杉醇造成的毒副作用(如中性粒细胞减少症等),其患者总缓解率(overall response rate, ORR)为25%(临床II期数据);2) NC-6004(临床III期),负载顺铂的聚乙二醇-聚氨基酸纳米胶束(20 nm),适用于胰腺癌的治疗。研究表明,NC-6004对胰腺癌的疾病控制率达64.7%(临床II期数据),且具有较高耐受剂量,仅当NC-6004的给药剂量达到120 mg·m⁻²时才会出现顺铂相关的机体毒性;3) NK012(临床II期),负载7-乙基-10-羟基喜树碱(SN38)的聚乙二醇-聚氨基酸纳米胶束(20 nm),适用于三阴性乳腺癌等。临床II期研究表明,NK102对复发性小细胞肺癌患者具有阳性疗效,ORR为22%;4) NK911(临床II期),负载阿霉素的聚乙二醇-聚天冬氨酸纳米胶束(40 nm),适用于多种实体瘤。研究表明,NK911的血浆药效曲线下面积(AUC)为游离阿霉素的2倍,且NK911仅会引起轻微恶心呕吐,并不会造成骨髓抑制等严重毒副作用;5) NC-4016(临床I期),负载顺铂的聚乙二醇-聚氨基酸纳米胶束(30 nm),适用于多种实体瘤。临床前研究表明,NC-4016的血浆AUC比奥沙利铂高出约1000倍,在动物模型上对小鼠结肠癌、人源胰腺癌、胃癌和黑色素瘤等肿瘤均有高抗癌活性,且治疗过程小鼠都不表现出明显的系统神经毒性。

1.3 纳米颗粒

纳米颗粒是指尺寸在纳米尺度范围内的纳米粒子,其结构主要由外壳、内核和活性物质(药物等)等组成。纳米颗粒的性能(如稳定性、血液半衰期等)主要由外壳材料和纳米颗粒的理化性质决定,而内核往往决定着纳米颗粒负载的药物活性物质的类型。纳米颗粒可负载的活性物质种类繁多,如抗肿瘤药物、siRNA、蛋白质和造影剂等。目前,已获得临床批准的纳米颗粒纳米药物有Abraxane[®]和Transdrug[®]。Abraxane[®]的年收入约为9.67亿美元,是纳米药物开发的主要成功案例之一。Abraxane[®]是紫杉醇结合白蛋白的纳米颗粒,平均粒径约130 nm,适应症为胰腺癌和转移性乳腺癌。在临床治疗中,Abraxane[®]不仅维持了紫杉醇的抗肿瘤疗效,还消除了商业化紫杉醇制剂Taxol[®]中与乳化剂Cremophor[®]EL相关的毒性^[8]。药代动力学研究表明,基于Abraxane[®]活性白蛋白转运通路介导的“配体-受体”靶向作用,Abraxane[®]的紫杉醇清除速率和肿瘤分布容量均高于Taxol[®],并且Abraxane[®]的最大耐受剂量

(MTD)比Taxol[®]高约50%。Transdrug[®]是BioAlliance公司基于Transdrug技术开发的阿霉素纳米颗粒制剂,其载体聚合物材料为聚异氰基丙烯酸酯,适用于肝细胞性肝癌的临床治疗。此外,多种纳米颗粒也正处于临床试验阶段,其中,处于临床II期试验的纳米颗粒主要有DHAD-PBCA-NPs和CRLX101,处于临床I期的纳米颗粒有Nanoxel[®]和Docetaxel-PNP。DHAD-PBCA-NPs是一种米托蒽醌纳米颗粒,适用于肝细胞性肝癌。CRLX101是一种由聚乙二醇-聚乳酸包裹喜树碱形成的纳米颗粒。CRLX101可与贝伐单抗进行联合治疗,研究表明,该联合治疗策略对转移性肾细胞癌表现出高抗肿瘤活性且耐受性良好。此外,CRLX101还适用于非小细胞肺癌等的治疗。Nanoxel[®]是一种非白蛋白结合型紫杉醇纳米颗粒,其尺寸约为10~50 nm,适用于晚期乳腺癌等。Nanoxel[®]显著改善了紫杉醇的药代动力学行为,在保持抗肿瘤功效的同时可降低过敏反应和液体滞留等副作用。Docetaxel-PNP是一种多烯紫杉醇纳米颗粒,适用于各种实体瘤。研究结果显示,Docetaxel-PNP的血液清除半衰期是抗肿瘤药物紫杉特尔的1.5~2倍,更有利于多烯紫杉醇在肿瘤组织蓄积,因此Docetaxel-PNP具有更优的治疗效果和更低的临床毒性。中国在纳米颗粒这一类纳米药物的研发方面也取得了进展。到目前为止,中国共有5家医药企业(正大天晴、石药集团、江苏恒瑞、齐鲁制药和湖南科伦)先后获得多种紫杉醇结合型白蛋白注射剂的临床批件,并陆续进入临床试验,其中,1.6类新药有5种,2.4类新药有1种,3.4类新药有7种。

1.4 聚合物-药物偶联物

聚合物-药物偶联物(polymer-drug conjugates, PDCs)是指将活性药物分子与聚合物通过化学共价键偶联形成的药物载体。聚合物-药物偶联物所用聚合物材料在水溶液中需具备高度可溶、无毒和无免疫原性等特点,主要包括聚[N-(2-羟丙基)甲基丙烯酸酯](PHPMA)、聚乙二醇、多糖类聚合物(如透明质酸、葡聚糖等)和聚谷氨酸等。目前,尚没有PDCs纳米药物获得临床批准,但多种PDCs纳米药物正处于临床试验中。PK1(FCE28068, PHPMA-Dox偶联物)是首个进入临床I期评估的N-(2-羟丙基)甲基丙烯酸酯基聚合物-药物偶联物。临床I期研究表明PK1对非小细胞肺癌、结肠直肠癌和耐药性乳腺癌均表现出抗肿瘤活性,但临床II期研究表明PK1仅对乳腺癌患者及非小细胞肺

癌患者表现出抗肿瘤活性^[17]。进入临床评估的基于N-(2-羟丙基)甲基丙烯酸酯的聚合物-药物偶联物还有PK2(PHPMA-Dox-半乳糖胺,临床I/II期)、PNU-166945(PHPMA-PTX,临床I期)和PNU-166148(PHPMA-CPT,临床I期)等。其中,PK2结构中引入了对肝细胞脱唾液酸糖蛋白受体(asialoglycoprotein receptor, ASGR)具靶向作用的半乳糖胺结构,以适用于原发性肝癌的治疗,但由于半乳糖胺会导致PK2在正常肝细胞中发生蓄积,导致其机体毒性较大。此外,PNU-166945和PNU-166148的临床试验结果同样不尽如人意,二者在癌症治疗过程中均表现出较明显的机体毒性,如膀胱炎等。处于临床试验中的基于PEG的聚合物-药物偶联物有Prothecan(PEG-CPT,临床I期)等,Prothecan的喜树碱含量约为1.7%,血浆半衰期长达72 h,期间保持了对多种实体瘤的抗癌活性,其剂量限制毒性主要表现为中性粒细胞和血小板减少。处于临床实验中的多糖类聚合物-药物偶联物有AD-70(临床I期)等。其中,AD-70是首例进入临床实验的葡聚糖-药物偶联物,葡聚糖载体分子量约为70000 g mol⁻¹,负载的药物为阿霉素。然而,由于葡聚糖易被内皮网状系统摄取,AD-70表现出较大的毒副作用,如会引起肝毒性和血小板减少等症状。处于临床试验的聚谷氨酸类聚合物-药物偶联物有Xyotax[®](临床III期)等。Xyotax[®]是聚谷氨酸($M_w=17000$ g/mol)与紫杉醇的偶联物,其载药量高达37%。研究表明,Xyotax[®]的药代动力学表现良好,且针对多种肿瘤模型,如非小细胞肺癌和卵巢癌等,均显示出较高的抗肿瘤活性。

1.5 无机纳米颗粒

无机纳米颗粒一直受到纳米医学领域研究者的广泛关注。与有机纳米药物相比,无机纳米颗粒具有尺寸和形貌可控性好,比表面积大等特征。此外,得益于无机纳米颗粒固有的性能,例如表面等离子共振性和磁响应性等,无机纳米颗粒广泛应用于热治疗、热成像和磁共振成像等领域,具有纳米药物诊疗一体化的巨大应用前景。常见的无机纳米颗粒包括磁性纳米颗粒、二氧化硅纳米颗粒、纳米碳材料和量子点等。Feraheme是一种半合成超顺磁性氧化铁纳米粒子,已获得临床批准可用于慢性肾病患者的缺铁性贫血的治疗。此外,Feraheme还可应用于磁共振成像造影^[19-20]。目前,多种无机纳米颗粒也正处于临床试验阶段,其适用领域包括肿瘤成像和热治疗等。Cornell Dots是一种经

聚乙二醇和cRGDY多肽修饰以及¹²⁴I放射性标记的二氧化硅纳米粒子,适用于黑色素瘤和脑瘤的成像^[21]; AuroLase是一种PEG修饰的二氧化硅-金纳米颗粒,适用于转移性肺癌的光热治疗^[22]。尽管近年来无机纳米颗粒在纳米药物领域取得了较大进展,但其生物安全性一直是一个潜在问题,需要进行生物安全性评价。

2 主动靶向纳米药物

主动靶向是指借助主动靶向分子的引入以增加纳米药物在病灶部位的靶向性富集和肿瘤细胞的内在化。肿瘤生物标志物的识别是主动靶向纳米药物配体选择和设计的基础。常见靶分子有抗体、非抗体靶分子和核酸适配体等。抗体靶分子主要包括单克隆抗体和抗原结合片段等,非抗体靶分子主要包括维生素、多糖和多肽等。肿瘤组织靶标可分为肿瘤细胞靶标和肿瘤内皮细胞靶标。肿瘤细胞靶标是指肿瘤细胞过表达的转铁蛋白受体、叶酸受体和糖蛋白受体等。肿瘤内皮细胞靶标是指肿瘤内皮细胞过表达的血管内皮细胞生长因子(VEGF)、 $\alpha\beta_3$ 整合素和血管细胞黏附因子-1(VCAM-1)等。目前,纳米药物多为非主动靶向纳米药物,其成药性已得到临床试验的证实,但目前还缺乏上市的主动靶向型纳米药物,主要是临床试验结果缺少显著性差异^[23]。与主动靶向相比,被动靶向型纳米药物在肿瘤组织的蓄积更大程度上是由纳米药物的物理化学性质决定的^[24]。因此,即使靶向配体缺失,也可通过优化纳米药物的理化性质设计实现纳米药物对肿瘤组织的靶向性,或者被肿瘤细胞非特异性摄取^[25]。另一方面,主动靶向作用可以促进癌细胞对纳米药物的特异性摄取。因此,主动靶向纳米药物的开发依然是纳米药物领域的一个研究热点课题。

目前,仅有少数主动靶向型纳米药物进入临床试验^[26-28]。这些纳米药物主要包括:1) MCC-465(临床I期),人单克隆抗体GAH的F(ab')₂片段修饰的多柔比星免疫脂质体,该配体可特异性与胃、肠肿瘤组织结合^[29]。研究表明,MCC-465对GAH阴性表达的Caco-2肿瘤无明显抑瘤效果,而对GAH阳性表达的WiDr-Tc和SW837肿瘤抑瘤效果明显^[30];2) SGT-53(临床I期),抗转铁蛋白受体单链抗体片段(TfRscFv)修饰的用于p53基因递送的脂质体纳米复合物,其中TfRscFv可主动靶向肿瘤细胞转铁蛋白受体^[23]。研究表明,SGT-53

可显著增强肿瘤细胞对放疗/化疗的敏感性;3) BIND-014(临床II期),负载多烯紫杉醇、特异性靶向前列腺特异性膜抗原(PSMA)的纳米颗粒。研究表明,BIND-014对多种肿瘤模型(如前列腺癌、非小细胞肺癌等)均有较好抑制效果,且其药代动力学行为明显优于游离多烯紫杉醇,具有更低的系统毒性^[31];4) CALAA-01(临床I期,终止),由环糊精和金刚烷-聚乙二醇包裹形成的纳米颗粒,是首个进入临床实验的主动靶向siRNA纳米药物。CALAA-01表面修饰的人转铁蛋白(hTf)可特异性靶向转铁蛋白受体^[32],但遗憾的是,出于制备成本及安全性考虑,CALAA-01相关临床试验已被终止^[33]。尽管具有主动靶向功能的纳米药物的临床转化进展较慢,但是主动靶向药物递送系统的研发和探索将是未来纳米药物研发的重要方向。因为主动靶向纳米药物所具有的特异性识别肿瘤细胞,可以提高肿瘤治疗过程中的精准性,降低对正常组织和器官带来的不必要的副作用。同时,根据在普通纳米药物的外表面修饰不同的靶分子,可以拓宽纳米药物的应用范围,可以根据靶分子的不同靶向不同的肿瘤,从而提高纳米药物对单一肿瘤的靶向性和有效性。

3 纳米药物在临床转化中的挑战

纳米药物在临床转化进程中面临着诸多挑战,主要包括药代动力学模型构建、纳米药物的设计和生物学性能评估等。合理化设计纳米药物的理化性质有助于纳米药物免疫逃脱、肿瘤外渗和扩散、细胞靶向和内化以及可控释放药物等^[34-37]。纳米药物的理化性质参数往往是基于简化的纳米药物药代动力学模型进行设计和确定的。该模型认为,基于EPR效应,循环半衰期足够长的纳米药物可以在肿瘤组织中更有效蓄积。基于该模型,纳米药物的设计重点倾向于抑制或减少纳米药物的调理素吸附、网状内皮系统摄取和肾清除等,从而最大限度地延长循环半衰期。然而,越来越多地研究表明,该模型过度简化了体内生理屏障、肿瘤微环境以及两者对纳米药物的组织分布、在肿瘤部位蓄积和穿透等行为的影响^[38-39]。合理的药代动力学模型对纳米药物的设计起着至关重要的指导作用。将肿瘤组织视为独特且复杂的器官,构建准确的药代动力学理论模型,深入探究“纳米药物被单核巨噬细胞系统摄取的原因及相互作用机制”“纳米药物靶向肿瘤组织的动

力学机制”以及“如何量化和调整肿瘤微环境各因素以提高纳米药物的靶向运输”等关键科学问题^[1]。这样才能多角度地理解肿瘤机制以及不同肿瘤之间的差异,设计最适的纳米药物和治疗方案。

纳米药物的生物学评估可分为体外细胞学评估和动物学评估。体外评估实验有助于加深对纳米颗粒—细胞相互作用的理解,在开展动物试验之前对纳米药物进行体外评估以确定其生物相容性是非常必要的。但是,常规细胞培养过程中使用的多孔板环境缺乏生物体组织和血液流体学的复杂性,无法完全模拟生物体与纳米药物之间的复杂生理屏障。仿生“器官/肿瘤芯片”可以避免当前体外细胞实验模型的弊端^[40-42]。将肿瘤型球体纳入微流体通道中,可研究间隙渗流、细胞作用及纳米颗粒尺寸对纳米药物的肿瘤蓄积和扩散行为的影响^[42]。纳米药物的体内性能包括药物代谢动力学、生物分布、生物相容性和生物安全性等,上述性能必须通过动物模型进行准确评估。目前,纳米药物研究过程中临床前研究结果与临床试验结果之间存在差异是公认的障碍,这很大程度上归因于纳米药物研发过程中能准确反映人类癌症病症的动物实验模型的缺乏^[43-44]。纳米药物研究中目前有多种肿瘤模型可用,包括基于肿瘤细胞系的皮下和原位肿瘤模型、人源肿瘤异种移植模型和基因工程小鼠。但是,上述肿瘤模型均不能完全准确地反映人类恶性肿瘤的病症。并且,相较于人类癌症患者,EPR效应所致被动靶向效应往往在动物模型中更加明显^[45]。此外,考虑到转移性肿瘤的高致死率,在人类转移瘤模型中评估纳米药物的EPR效应、渗透和靶向性也十分重要。随着准确模仿人类肿瘤异质性等动物模型的不开发,例如高保真人源肿瘤异种移植模型^[46]、人源化小鼠模型^[47]和侵袭性转移的基因工程小鼠模型^[48],以及纳米药物在大型哺乳动物模型(如猴、狗和猪等)中的进一步评价,相信纳米药物临床转化的现状也将能得到极大的改善。

纳米药物临床转化的另一个挑战源于纳米药物从临床前研究到随后的临床开发和商业化过程中的所涉及的化学、生产以及药品生产质量管理规范要求的日益复杂性。对于复杂的纳米药物而言,其批量生产对当前制药企业的生产单元和制造工艺提出了更高的要求和挑战。当纳米药物制剂涉及多个步骤或复杂工艺时,其大规模和重复性地制备将更加困难。实际上,从实验室开发到临床的转化几乎总是伴随着纳米药物配

方参数的优化,甚至工艺的改变,因此,早期纳米药物设计时为其后续的大规模制备进行前瞻性考虑就显得尤为重要。

4 结论

纳米药物的研发和临床转化是挑战与机遇并存的。为促进纳米药物的临床转化,应深入探究纳米药物在人体内的作用机制。纳米药物向肿瘤组织高效、靶向递送药物的关键在于纳米药物在肿瘤部位的集聚、纳米药物与肿瘤细胞和肿瘤微环境相互作用等。如何合理化设计纳米药物以增加系统稳定性、改善组织分布,如何克服纳米药物的一系列体内生物屏障,提高其肿瘤组织靶向性、肿瘤穿透以及肿瘤细胞内在化能力;如何克服肿瘤的遗传多样性、异质性和肿瘤细胞的耐药性;如何克服纳米药物的脱靶效应;以及如何进行纳米药物的大规模可重复制备和筛选等纳米医学领域内关键科学问题亟需解决。并且,已获临床批准的纳米药物的负载对象多为现有的抗肿瘤活性小分子药物,而新型治疗剂(如 siRNA、mRNA 和基因编辑等)和新型分子实体(如激酶抑制剂等)则有望被纳入新一代纳米药物的研发中。此外,由于EPR效应在人体肿瘤中缺少相关证据,应加深对肿瘤异质性和EPR标志物的理解有助于最大化纳米药物的治疗效果。因此,临床相关的肿瘤及具有EPR效应响应性的肿瘤可优先作为纳米药物研究的肿瘤模型。与此同时,纳米药物也可开发应用于纳米药物的瘤内递送或肿瘤微环境成像等不基于EPR效应的领域。随着研究的深入,未来将有更多的纳米药物进入临床试验,获得批准应用于肿瘤患者的治疗,改善肿瘤治疗效果,降低治疗的副作用,提高公众健康水平。

参考文献(References)

- [1] Wilhelm S, Tavares A J, Dai Q, et al. Analysis of nanoparticle delivery to tumours[J]. *Nature Review Materials*, 2016, 1(5): 16014.
- [2] Kim B Y S, Rutka J T, Chan W C W. Nanomedicine[J]. *New England Journal of Medicine*, 2010, 363(25): 2434-2443.
- [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] Allen T M, Chonn A. Large unilamellar liposomes with low uptake into the reticuloendothelial system[J]. *Febs Letters*, 1987, 223(1): 42–46.
- [5] Bangham A D, Standish M M, Watkins J C. Diffusion of univalent ions across the lamellae of swollen phospholipids[J]. *Journal of Molecular Biology*, 1965, 13(1): 238.
- [6] Langer R, Folkman J. Polymers for sustained-release of proteins and other macromolecules[J]. *Nature*, 1976, 263(5580): 797–800.
- [7] Yatvin M B, Kreutz W, Horwitz B A, et al. pH-sensitive liposomes: possible clinical implications[J]. *Science*, 1980, 210(4475): 1253–1255.
- [8] Matsumura Y, Maeda H. A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: Mechanism of tumorotropic accumulation of proteins and the antitumor agent smancs[J]. *Cancer Research*, 1986, 46(12 Part 1): 6387–6392.
- [9] Barenholz Y. Doxil®—The first FDA-approved nano-drug: Lessons learned[J]. *Journal of Controlled Release*, 2012, 160(2): 117–134.
- [10] Ragelle H, Danhier F, Préat V, et al. Nanoparticle-based drug delivery systems: A commercial and regulatory outlook as the field matures[J]. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2016, 14(7): 851.
- [11] Danhier F. To exploit the tumor microenvironment: Since the EPR effect fails in the clinic, what is the future of nanomedicine[J]. *Journal of Controlled Release*, 2016, 244(Pt A): 108–121.
- [12] Al-Jamal W T, Kostarelos K. Liposomes: From a clinically established drug delivery system to a nanoparticle platform for theranostic nanomedicine[J]. *Accounts of Chemical Research*, 2011, 44(10): 1094–1104.
- [13] Yi Y, Lin G, Chen S, et al. Polyester micelles for drug delivery and cancer theranostics: Current achievements, progresses and future perspectives[J]. *Materials Science & Engineering C—Materials for Biological Applications*, 2018, 83: 218–232.
- [14] Mi P, Wang F, Nishiyama N, et al. Molecular cancer imaging with polymeric nanoassemblies: From tumor detection to theranostics[J]. *Macromolecular Bioscience*, 2016, 17(1): 1600305.
- [15] Kataoka K, Harada A, Nagasaki Y. Block copolymer micelles for drug delivery: Design, characterization and biological significance[J]. *Advanced Drug Delivery Review*, 2001, 47(1): 113–131.
- [16] Tibbitt M W, Dahlman J E, Langer R. Emerging frontiers in drug delivery[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2016, 138(3): 704–717.
- [17] Duncan R. Polymer conjugates as anticancer nanomedicines[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2006, 6(9): 688–701.
- [18] Sparreboom A, Scripture C D, Trieu V, et al. Comparative pre-clinical and clinical pharmacokinetics of a cremophor-free, nanoparticle albumin-bound paclitaxel (ABI-007) and paclitaxel formulated in Cremophor (Taxol)[J]. *Clinical Cancer Research*, 2005, 11(11): 4136–4143.
- [19] Wibroe P P, Ahmadvand D, Oghabian M A, et al. An integrated assessment of morphology, size, and complement activation of the PEGylated liposomal doxorubicin products Doxil®, Caelyx®, Doxorubicin, and SinaDoxosome[J]. *Journal of Controlled Release*, 2016, 221: 1–8.
- [20] Chen B, Li Y, Zhang X, et al. An efficient synthesis of ferromoytol induced by alternating-current magnetic field[J]. *Materials Letters*, 2016, 170: 93–96.
- [21] Ma K, Sai H, Wiesner U. Ultrasmall sub-10 nm near-infrared fluorescent mesoporous silica nanoparticles[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2012, 134(32): 13180–13183.
- [22] Moran C H, Wainerdi S M, Cherukuri T K, et al. Size-dependent joule heating of gold nanoparticles using capacitively coupled radiofrequency fields[J]. *Nano Research*, 2009, 2(5): 400–405.
- [23] Pirolo K F, Chang E H. Does a targeting ligand influence nanoparticle tumor localization or uptake?[J]. *Trends in Biotechnology*, 2008, 26(10): 552–558.
- [24] Jain R K. Delivery of molecular and cellular medicine to solid tumors[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2001, 46(1): 149–168.
- [25] Verma A, Uzun O, Hu Y, et al. Surface-structure-regulated cell-membrane penetration by monolayer-protected nanoparticles[J]. *Nature Materials*, 2008, 7: 588–595.
- [26] Hrkach J, Von Hoff D, Ali M M, et al. Preclinical development and clinical translation of a PSMA-targeted docetaxel nanoparticle with a differentiated pharmacological profile[J]. *Science Translational Medicine*, 2012, doi: 10.1126/scitranslmed.3003651.
- [27] Mamot C, Ritschard R, Wicki A, et al. Tolerability, safety, pharmacokinetics, and efficacy of doxorubicin-loaded anti-EGFR immunoliposomes in advanced solid tumours: A phase 1 dose-escalation study[J]. *The Lancet Oncology*, 2012, 13(12): 1234–1241.
- [28] Stylianopoulos T, Jain R K. Design considerations for nanotherapeutics in oncology[J]. *Nanomedicine Nanotechnology Biology & Medicine*, 2015, 11(8): 1893–1907.
- [29] Matsumura Y, Gotoh M, Muro K, et al. Phase I and pharmacokinetic study of MCC-465, a doxorubicin (DXR) encapsulated in PEG immunoliposome, in patients with metastatic stomach cancer[J]. *Annals of Oncology*, 2004, 15(3): 517–525.
- [30] Hamaguchi T, Matsumura Y, Nakanishi Y, et al. Antitumor effect of MCC-465, pegylated liposomal doxorubicin tagged with newly developed monoclonal antibody GAH, in colorec-

- tal cancer xenografts[J]. *Cancer Science*, 2010, 95(7): 608–613.
- [31] Von Hoff, D D, Mita M M, Ramanathan R K, et al. Phase I study of PSMA-targeted docetaxel-containing nanoparticle BIND-014 in patients with advanced solid tumors[J]. *Clinical Cancer Research*, 2016, 22(13): 3157.
- [32] Zuckerman J E, Gritli I, Tolcher A, et al. Correlating animal and human phase Ia/Ib clinical data with CALAA-01, a targeted, polymer-based nanoparticle containing siRNA[J]. *PNAS*, 2014, 111(31): 11449–11454.
- [33] Draz M S, Fang B A, Zhang P, et al. Nanoparticle-mediated systemic delivery of siRNA for treatment of cancers and viral infections[J]. *Theranostics*, 2014, 4(9): 872–92.
- [34] Alexis F, Pridgen E, Molnar L K, et al. Factors affecting the clearance and biodistribution of polymeric nanoparticles[J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2008, 5(4): 505–515.
- [35] Perrault S D, Walkey C, Jennings T, et al. Mediating tumor targeting efficiency of nanoparticles through design[J]. *Nano Letters*, 2009, 9(5): 1909–1915.
- [36] Gu F, Zhang L, Teply B A, et al. Precise engineering of targeted nanoparticles by using self-assembled biointegrated block copolymers[J]. *PNAS*, 2008, 105(7): 2586–2591.
- [37] Nel A E, Mädler L, Velegol D, et al. Understanding biophysicochemical interactions at the nano-bio interface[J]. *Nature Materials*, 2009, 8(7): 543–557.
- [38] Alizadeh A A, Aranda V, Bardelli A, et al. Toward understanding and exploiting tumor heterogeneity[J]. *Nature Medicine*, 2015, 21(8): 846–853.
- [39] Junttila M R, Sauvage F J D. Influence of tumour micro-environment heterogeneity on therapeutic response[J]. *Nature*, 2013, 501(7467): 346–354.
- [40] Toh Y C, Lim T C, Tai D, et al. A microfluidic 3D hepatocyte chip for drug toxicity testing[J]. *Lab on A Chip*, 2009, 9(14): 2026.
- [41] Huh D, Matthews B D, Mammoto A, et al. Reconstituting organ-level lung functions on a chip[J]. *Science*, 2010, 328(5986): 1662.
- [42] Albanese A, Lam A K, Sykes E A, et al. Tumour-on-a-chip provides an optical window into nanoparticle tissue transport [J]. *Nature Communication*, 2013, 4(10): 2718.
- [43] Choi S Y, Lin D, Gout P W, et al. Lessons from patient-derived xenografts for better *in vitro* modeling of human cancer [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2014, 80: 222–237.
- [44] Sharpless N E, Depinho R A. The mighty mouse: Genetically engineered mouse models in cancer drug development[J]. *Nature reviews Drug discovery*, 2006, 5(9): 741–754.
- [45] Bertrand N, Wu J, Xu X, et al. Cancer nanotechnology: The impact of passive and active targeting in the era of modern cancer biology[J]. *Advanced Drug Deliver Reviews*, 2014, 66(24): 2–25.
- [46] Lin D, Wyatt A W, Xue H, et al. High fidelity patient-derived xenografts for accelerating prostate cancer discovery and drug development[J]. *Cancer Research*, 2014, 74(4): 1272.
- [47] Rongvaux A, Willinger T, Martinek J, et al. Development and function of human innate immune cells in a humanized mouse model[J]. *Nature Biotechnology*, 2014, 32(4): 364.
- [48] Hubbard G K, Mutton L N, Khalili M, et al. Combined MYC activation and Pten loss are sufficient to create genomic instability and lethal metastatic prostate cancer[J]. *Cancer Research*, 2016, 76(2): 283.

Current status and prospect of cancer nanomedicine in clinical translation

LIU Jing, TANG Hao, MI Peng*, WEI Yuquan*

State Key Laboratory of Biotherapy; West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Abstract Nanomedicine has emerged to be a promising platform for cancer treatment with reduced side effect and increased therapeutic effect. In recent decades, with the advances in nanobiotechnology, much progress has been achieved in the development and clinical translation of cancer nanomedicines. Until now, several types of nanomedicines have been approved for cancer treatment in clinical and more candidates are in clinical trial. However, it is still a challenge for nanomedicines to treat tumors due to the complexity and heterogeneity nature of tumors. Herein, we summarize the current status and progress of cancer nanomedicines in clinical translation as well as discuss the challenge and future perspective.

Keywords nanomedicines; cancer; drug delivery systems; targeted therapy; clinical translation ●



(责任编辑 田恬)