

微纳米马达在药物递送的应用进展

万密密, 陈田田, 毛春*, 沈健

南京师范大学化学与材料科学学院, 生物医药功能材料国家地方联合工程研究中心, 南京 210023

摘要 微纳米马达药物递送技术是一种基于药物载体自身可发生自主运动的新型体内药物递送模式, 可以在无损模式下促进治疗药物在病变部位的有效富集、滞留与渗透。简述了微纳米马达药物递送技术的研究进展, 阐述了微纳米马达的给药方式、药物负载方式、微纳米马达药物递送体系的靶向能力、微纳米马达在生理环境下的药物递送运动、微纳米马达自主运动在提高细胞摄取和组织渗透性方面的促进作用, 以及微纳米马达药物递送体系的具体应用案例等, 展望了该领域的未来发展趋势。

关键词 微纳米马达; 药物递送; 靶向; 细胞摄取; 组织渗透; 疾病治疗

近现代中国中医学界医学泰斗、中西医汇通学派的代表人物之一张锡纯(1860—1933)在其著作《医学衷中参西录》中提到“药到病除, 效如桴鼓”, 意即, 药物服用后病就立即好了, 效果如同使用鼓槌敲鼓, 一敲就响, 立竿见影。从现代科学的角度来解读这句话则是, 当针对病症的治疗药物有效抵达病变部位时, 治疗效果将立刻显现。但这里包含着重要的科学问题, 即: 如何将治疗药物有效递送到病变部位?

以癌症治疗为例, 在体外研究中, 有非常多的候选药物可以在与肿瘤细胞孵化时, 将肿瘤细胞杀死, 然而却往往在活体实验中遭遇失败。究其原因有很多, 如候选药物的毒副作用大、强疏水性、缺乏

靶向肿瘤组织的能力、在肿瘤组织表面难以渗透以及病变组织的耐药性产生等^[1]。基于此, 纳米载药技术(nano drug-loading technology)得以提出及利用(图1)^[2-4]。这是属于纳米级微观范畴的药物载体输送体系, 通过将药物包封于纳米颗粒中, 达到改善药物的亲水性、可控调节释放速度、增加生物膜透过性、改变体内分布、提高生物利用度等目的。但传统纳米药物载体均是基于被动扩散的纳米颗粒, 所谓被动扩散是指这些纳米颗粒自身没有动力来源, 只能在体液环境中进行布朗运动以及简单服从体液的运动, 因此其主动性及选择性欠佳^[5-6]。此外, 1986年Matsumura和Maeda提出了高渗透长滞留(enhanced permeability and retention, EPR)效

收稿日期: 2021-04-08; 修回日期: 2021-05-11

基金项目: 江苏省重点研发计划社会发展面上项目(BE2019744)

作者简介: 万密密, 副教授, 研究方向为生物医用微纳米马达, 电子信箱: wanmimi@njnu.edu.cn; 毛春(通信作者), 教授, 研究方向为生物医用材料, 电子信箱: maochun@njnu.edu.cn

引用格式: 万密密, 陈田田, 毛春, 等. 微纳米马达在药物递送的应用进展[J]. 科技导报, 2021, 39(20): 116-125; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2021.20.011

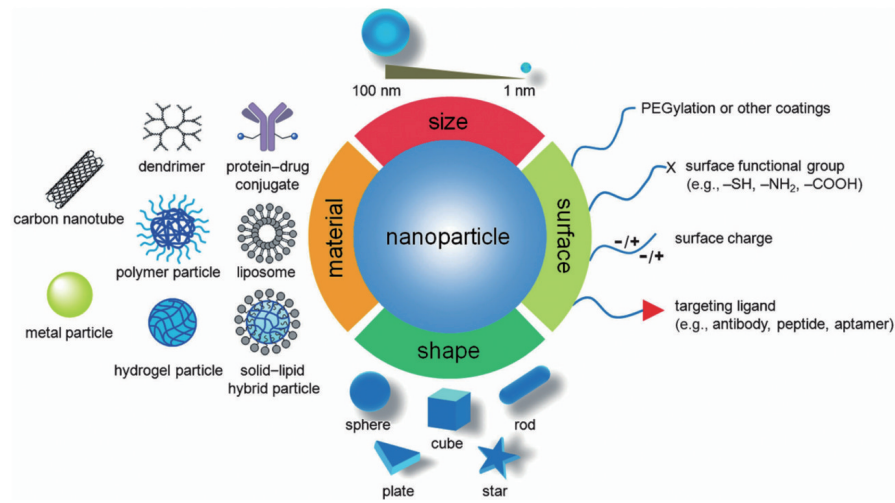


图1 癌症治疗中纳米药物递送载体及其理化性质^[2]

应,认为可以促进大分子类物质在肿瘤组织的选择性分布,由此增加药效并减少系统副作用^[7]。该效应目前被认为是肿瘤治疗过程纳米药物传递的基石。但 Sindhvani 等^[5]发表在《Nature Materials》上的论文表明,纳米颗粒大部分是通过主动方式进入肿瘤部位的。而 Ding 等^[8]研究了人体实体瘤和兔异种移植瘤 EPR 效应的相关性,并确认超过 87% 的被检查肾肿瘤具有显著的 EPR 效应,但不同患者显示出多样性和异质性。由此,关于 EPR 效应之争还在继续。这也意味着现代医学的发展迫切需要更多能够提高药物在病变部位富集及渗透的先进纳米药物递送技术的支持。

近年来,科学家对人工设计制备微纳米马达的研究愈加火热,这是一种能够将周围环境中的化学能或其他能量转化为机械动能从而产生自主运动的人造机器,所以也有人将其称为微纳米机器人。生物医用类微纳米马达的研究已经起步,涉及微纳米科学、材料科学、物理、化学、生命科学、医学等多个领域,正在形成一个综合性的交叉学科,并迅速成为当前生物医学技术领域研究前沿^[9]。它将为现代生物医学研究提供新的理念、技术和方法,可以在微纳米层面上拓展针对重要生物医学问题的解决新视野,建立新的疾病治疗原则和可能的应用模式。

为吸引更多相关领域科研工作者的兴趣并促

进本领域的加速发展,本研究概述微纳米马达药物递送技术的研究进展,具体将从微纳米马达的给药方式、药物负载方式、微纳米马达药物递送体系的靶向能力、微纳米马达在生理环境下的药物递送运动、微纳米马达自主运动在提高细胞摄取和组织渗透性方面的促进作用以及微纳米马达药物递送体系的具体应用案例等方面进行阐述,并展望该领域的未来发展趋势与重点方向。

1 微纳米马达的给药方式

尽管微纳米马达因其自身主动运动能力可为突破传统纳米载药技术应用于疾病治疗时所存在的局限性带来可能,但距离在疾病治疗中实现微纳米马达药物传递技术的优势还很遥远,这也就意味着距离临床应用还有很长的距离。造成这一现象的原因有很多,例如微纳米马达的生物安全性、体内不良免疫反应、药物脱靶现象等^[10]。身体各部位疾病治疗方法的特殊性和病变组织微环境的复杂性也都要求微纳米马达具备相应特殊的给药方式。

例如,对于眼科疾病的治疗,需要考虑眼睛的特殊结构和血眼屏障的存在以确定给药方法,方可实现病变部位的精确药物递送。Wu 和 Fischer 团队合作^[11],首次实现了纳米马达在眼睛玻璃体中可控、高效的集群运动,为眼部狭小空间精准给药提

供了技术支持。

针对胃肠道疾病,通常通过口服药物方式治疗,如何基于胃肠道的微环境生理特点设计微纳米马达成为研究者关注的方向。Zhang等^[12]发明一种镁(Mg)基微米马达,它可以将抗生素送往胃部并中和胃酸,以治疗胃部细菌感染。

骨科疾病可以在相对简单的关节腔内给药,但也面临着关节腔内病变部位药物生物利用度低的问题。Singh等^[13]报道了一种独特的多功能微马达材料(hairbots)的制备方法,该材料以生物毛发切片为圆盘,成为治疗药物和超声造影剂的载体,并通过关节腔内直接注射,用以促进骨髓间充质干细胞向骨组织的分化。

心血管疾病通常通过静脉注射载药微纳米马达实现给药。根据心血管疾病的病因、特殊的微环境和特殊的治疗需要设计基于微纳米马达的药物释放系统是其关键所在。针对静脉血栓形成的药物半衰期短、利用率低、药物通透性差等治疗难点,Wan等^[14]研制了一种血小板膜修饰的介孔/大孔二氧化硅/铂纳米马达用于血栓的溶栓和抗凝血治疗,该纳米马达可以通过血小板膜上特殊蛋白质的调控靶向血栓;然后,在近红外照射下,血小板膜破裂,获得理想的药物释放顺序,即溶栓尿激酶的快速释放和抗凝肝素的缓慢释放;同时,该纳米马达在近红外辐射下获得的运动能力能有效促进其向血栓深处的渗透,提高其所负载药物的滞留率。

对于肿瘤而言,由于肿瘤微环境的特殊性,如血管异常、肿瘤间质致密等,导致传统纳米治疗药物在肿瘤中的扩散和渗透存在一定的困难。通过静脉注射和肿瘤原位注射,微纳米马达利用其自主运动能力可以有效地改善药物在肿瘤组织中的扩散和渗透,这点已经被很多研究者证实^[15-17]。

2 微纳米马达的药物负载方式

经过十几年的研究发展,科学家开发出了多种结构的微纳米马达,如微纳米管、微纳米线、微纳米棒、双面神微纳米马达、螺旋型微纳米马达和自组装聚合微纳米球形马达等^[2],这些结构直接影响其

药物负载方式。

Zhang等^[12]设计了一种表面涂覆含有药物克拉霉素的聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)层和壳聚糖层的Mg基微米马达,Mg能在胃液中反应获得马达所需要的驱动力氢气,并且随着Mg的溶解,该微米马达发生降解,进而实现克拉霉素的释放。此外,带正电的壳聚糖涂层使得该微米马达易黏附于胃壁,这样可以有效促进药物的局部释放。设计中引入多孔概念,常见的是介孔涂层,以用来负载疾病治疗所需的药物^[18]。但这些微纳米马达大多具有单一尺寸的孔道结构,装载的药物也相对单一,不能很好地满足疾病联合治疗的要求。

针对疾病的复杂性和多变性,Wan等^[16]设计了一种具有大孔/介孔复合结构的纳米马达,可以负载小规模药物阿霉素(DOX)和大规模靶向药物暨肿瘤治疗药物肝素/叶酸纳米颗粒。结果表明,该类纳米马达在肿瘤治疗中取得了理想的治疗效果。Xu等^[19]则将Mg基微米马达用于精准类风湿关节炎治疗,该马达涂有透明质酸作为氢发生器,局部产生的氢气气泡不仅可以作为微米马达运动的推进剂,还可以作为活性氧和清除炎症的活性成分。

药物的负载方式以及对运输过程/病变组织微环境的响应决定了药物在递送过程中的渗漏和靶位的释放速度,也就最终影响到治疗效果和相关副作用的有害程度。如何设计出满足医疗需求的微纳米马达药物负载方式是该方向的研究热点。

3 微纳米马达的靶向能力

很多药物已被证明具有杀死有害细胞或减轻疾病的能力。然而,由于在复杂人体环境中的靶向能力不足,大部分药物不能有效富集于病变部位,导致疗效欠佳,且毒副作用明显。因此,担负载药功能的微纳米马达应具有靶向目标细胞或病变组织的能力。构建具有靶向能力的微纳米马达方式有很多种,马达基体的化学识别修饰(如乳铁蛋白、穿透肽等)和负载可特异性靶向病变细胞的物质(如叶酸、透明质酸等),以及利用磁场、电场、近红外(NIR)光照射等方式都可以实现微纳米马达对

药物的靶向运输^[20-24]。

不过,需要注意的是,已有研究者报道了化学识别策略可能存在明显的个体差异性,即不同个体、不同疾病类型及不同病理状态下病变细胞表面受体表达水平不同^[25],这就给药物基于化学识别原理的靶向递送策略提出了新的科学问题。依赖外场调控赋予微纳米马达靶向能力的研究非常多,Zhang等^[26]制备了一种磁驱动柔性Ag/Ni纳米线马达,在外加磁场控制下,可实现在生物介质中将载药微粒 $\text{Fe}_2\text{O}_3/\text{DOX-PLGA}$ 定向输送到HeLa癌细胞。Wan等^[14]基于仿生理念,设计血小板膜涂覆多孔载药马达,利用基于血小板膜上丰富的GPIIb/IIIa复合物,实现血小板膜仿生修饰纳米马达在血栓部位的有效聚集。此外,基于生理病变处葡萄糖、活性氧、炎症因子等的浓度梯度来构建具有靶向能力的趋化性微纳米马达,正处于热点研究方向^[27]。

4 微纳米马达在生理环境下的药物递送运动

微纳米马达与被动微纳米颗粒的区别在于前者拥有主动运动能力。从驱动力来源,可将微纳米马达分为生物马达、物理马达和化学马达三大类(图2)^[28],它们分别通过生物体自身的运动能力、外加物理场的驱动作用和化学反应的驱动力实现在介质中的主动运动^[29-31]。关于微纳米马达运动的研究,其运动环境从最初水相、磷酸盐缓冲溶液、模拟体液、体外血清或血液,发展到最终的真实的人体内部,在实际生理复杂环境中微纳米马达的运动行为越来越受到研究者的关注^[32-37]。

当微纳米马达在人体生理环境中发生自主运动时,不可避免会受到细胞、组织和多种体液的影响。例如,血液中的某些蛋白质可能会黏附在微纳米马达的表面,巨噬细胞则可能吞噬微纳米马达,而进入细胞的纳米马达则可能被溶酶体消化降解,这些都不利于微纳米马达在生理环境中的运动和相关的疾病治疗^[38]。2013年,Zhao等^[39]详细阐述了血液成分如何影响血液中微纳米马达的运动。为此,许多研究人员致力于通过微纳米马达驱动源和

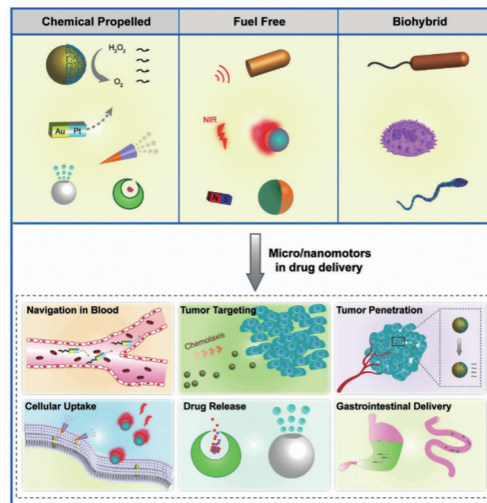


图2 微纳米马达药物递送示意^[28]

基材的创新设计,以提高其在复杂生理环境中的运动能力。例如,Lin等^[40]设计了一种花生形状的磁性微米马达,可以在旋转/锥形旋转磁场下,通过整合滚动和摆动2种运动模式自主运输和释放细胞。还可以通过微纳米马达的表面亲水性修饰技术来减少血液蛋白的黏附,以及通过微纳米马达表面电荷的控制来减少巨噬细胞的吞噬,提高微纳米马达的生理环境相容性,从而有利于药物递送运动^[41]。Alapan等^[42]报道了受循环系统中白细胞启发的磁性microrollers,可以抵抗在平面微通道和内皮化微通道中的血流,将药物靶向递送至特定生理部位。这个方向值得注意的一个研究热点是,利用微纳米马达所释放药物实现病理组织的增溶或消融,由此提高微纳米马达在复杂生理环境中的移动能力^[44]。

5 微纳米马达自主运动在提高细胞摄取和组织渗透性方面的促进作用

负载药物的微纳米马达进入目标细胞的效率是疾病治疗的重要因素。一般来说,在细胞膜穿透肽和融合肽的帮助下,被动纳米颗粒可以通过能量依赖性内吞或非内吞作用进入细胞。同样地,微纳米马达也可以借助这样的表面修饰方式实现目标细胞对其的内吞或非内吞过程,然后进一步完成有效的细胞内药物分配。令研究者感兴趣的是,微纳

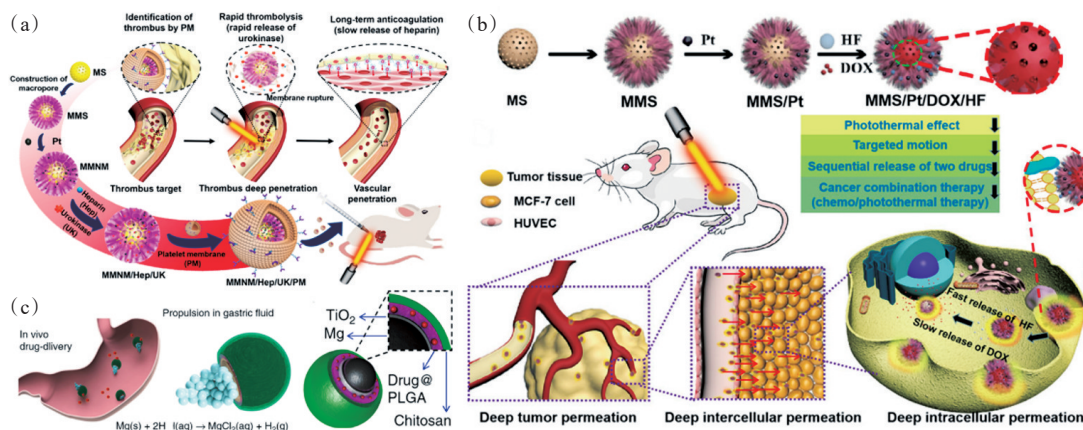
米马达的自主运动在提高细胞摄取方面的功效及相关机制^[43]。Wan等^[16]详细研究了近红外驱动介孔二氧化硅/铂纳米马达被MCF-7人乳腺癌细胞摄取的机制,提出该类纳米马达的自主运动行为不能改变细胞摄取的方式,但对摄取效率有明显的促进作用。Martin等^[44]也报道了超声波驱动纳米马达对细胞摄取更快的内化过程。此外,Wilson的研究展示了所设计的聚合物基两面神(Janus)纳米马达穿透肿瘤血管内皮模型的能力^[45]。

传统微纳米载体介导药物传递在疾病治疗过程中的另一个瓶颈是微纳米载体及其负载药物在病变组织的通透性差。微纳米马达的出现可能会促进这一关键问题的解决。Walker等^[46]报道了具有酶活性的仿生微米马达可以通过自主运动能力增强其在黏蛋白凝胶中的渗透性。Zhang等^[12,47-48]开发了能够通过自主运动有效嵌入胃肠组织黏膜的载药微米马达,由此增加药物的停留时间,从而提高治疗效果^[12,47-48]。实际上,不同类型的微纳米

马达与病理细胞/组织之间的相互作用应该是非常不同的,因此它们应该具有不同的渗透模式和机制,包括进入细胞的路径、进入细胞后的分布、细胞间的转移等。Wan等^[16]尝试建立微纳米马达与肿瘤细胞之间相互作用以及肿瘤组织通透性机制研究与评估的体系,包括2D细胞模型、3D细胞肿瘤球体模型和动物活体模型等,为以后该领域的深入研究提供理论依据和方法论。

6 微纳米马达药物递送体系的应用案例

基于生命的意义,生物医学应用应该是微纳米马达研究最有价值和最富生命力的领域。在这个领域里,微纳米马达应用于疾病诊疗方向的前景十分广阔,其科学挑战性也非常巨大。以微纳米马达药物递送体系在心血管疾病、癌症和胃肠道疾病治疗中的应用为例^[12,14,16],介绍相关研究进展(图3)。



(a) 血小板膜修饰的介孔-大孔二氧化硅/铂纳米马达,用于靶向血栓部位以及抗凝血药物的递送^[14]; (b) 介孔-大孔纳米马达负载多种药物用于肿瘤治疗^[16]; (c) 微米马达递送活性药物用于治疗胃部感染^[12]

图3 微纳米马达的生物医学应用案例

6.1 心血管疾病的治疗

血液的流动意味着生命的存在。心血管疾病已经取代癌症成为危害人类健康的首要原因。由于心血管疾病涉及的病变大多位于血管腔内,给药

途径通常是静脉给药,了解疾病的形成因素和微环境特征,对于基于微纳米马达技术的疾病治疗方案的选择与确定非常重要。举例来说,血栓性疾病通常是由于血管内皮细胞损伤或凝血因子的部分病

理过程激活而引起的纤维蛋白和血小板的过度聚集,因此在治疗过程中经常使用溶栓药物或抗血小板药物^[49-52]。

动脉粥样硬化的形成被认为与功能失调的血管内皮细胞有关,而低密度脂蛋白渗入动脉内膜是斑块形成的重要原因。氧化修饰低密度脂蛋白能促进单核细胞在血管壁的聚集,随后单核细胞被激活,分化为富含脂质的巨噬细胞(如泡沫细胞),进一步影响平滑肌细胞的增殖,并伴随着明显的炎症特征^[53-56]。传统的药物输送系统在心血管疾病的治疗方面已取得巨大进展,但由于缺乏主动性,它仍面临着许多挑战。借助仿生学原理和光热技术,Wan等^[14]提出了一种具有自主运动能力的血小板膜包覆载药多孔纳米马达,用于静脉血栓的治疗研究。在这项工作中,血小板膜既能被用来包裹纳米马达,以减少药物到达斑块前的泄漏,还能起到靶向血栓部位的作用;停留在血栓表面的载药多孔纳米马达可以在近红外光照射下进入血栓,从而增加了血栓部位纳米马达的穿透深度和滞留率;而近红外光还能提供光热效应,达到短期快速清除炎症巨噬细胞;进一步,随着所负载药物尿激酶和肝素的序贯释放,最终达到快速溶栓和长期抗凝的目的。利用同样的思路,Williams等开发了一种基于Janus胶囊微马达包被红细胞膜的光热溶栓平台。红细胞膜为微马达提供了良好的生物相容性,使其能够在细胞培养液、血清和血液等相关生物环境中产生有效的运动行为。此外,在近红外照射下,非对称溅射形成的金壳可以基于表面等离子体共振吸附产生局部温度梯度,从而使Janus胶囊微马达在热传导力的作用下产生快速运动,并且金壳所吸收的近红外转换热量还可用于血栓消融^[41]。这种近红外驱动微纳米马达还有一个明显的优势,即很容易通过控制入射的近红外光来操作微纳米马达运动的可逆“开/关”,从而为疾病的治疗提供方便。

血液环境的复杂性对微纳米马达技术提出了更高的要求。如何利用微纳米马达的主动运动能力提高药物在高压、多组分、多相互作用血液环境中的靶向性和滞留时间?如何为无创性的人体血管手术(包括复杂的微血管网络)构建一个微纳米

马达医疗干预平台?如何利用微纳米马达应对心血管疾病的突发事件?对这些问题的探索已成为微纳米马达在心血管疾病治疗中的主要研究内容。

6.2 癌症的治疗

癌症种类有很多种,一般都具有细胞分化/增殖异常、浸润性和转移性等生物学特征,其发生属于多因子/多步骤的复杂过程。构成人体的组织细胞一直与毛细血管中的血液进行物质交换,这使得大多数组织细胞能够接受通过毛细血管输送的氧气和营养物质以及用于疾病治疗的药物。然而,在实体肿瘤部位,正常组织和血管的稳定状态被破坏,乏氧成为肿瘤部位的重要标志。此外,血管紊乱和功能性淋巴丧失也导致间质液压升高,细胞间质阻碍药物传递,从而造就肿瘤环境的复杂性以及对相应治疗方法的特殊性需求^[57]。微纳米马达技术的兴起可能为被动纳米载药颗粒在癌症治疗中的局限性带来革命性的突破^[58]。

微纳米马达技术将先进的材料合成技术、能量转化技术、生物相容和功能表面修饰技术相结合,集成具有自主运动能力的纳米尺度药物传递系统,为药物在生理环境下的传递(包括自主运动、靶向性、穿透性、提高药物疗效和成像能力)提供更高的效率,以应对癌症的复杂性和变异性。Hortelão等^[59]致力于通过纳米马达提高药物输送效率,他们利用脲酶驱动的纳米马达来装载、释放以及高效递送抗癌药物DOX。与被动的药物运输相比,纳米马达的使用能显著增强药物的富集与释放,而生理环境中高浓度尿素受脲酶催化作用产生的氨水能够起到协同作用,提高抗癌药物对HeLa细胞的杀伤效率。基于同样的思路,Hortelão等^[60]还报道了脲酶驱动的介孔二氧化硅纳米马达靶向治疗膀胱癌细胞三维球体模型。Hoop等^[61]利用磁性纳米线马达激活化疗前药5-氟-1-丙炔基尿嘧啶,实现肿瘤的双正交靶向治疗。该策略可以最大限度地减少传统化疗的副作用,并在肿瘤区域保持较高的药理学效率。Wan等^[62]设计了一种负载DOX的肝素/叶酸/L-精氨酸杂化纳米马达,其具有在肿瘤活性氧微环境下产生自主运动的能力并可持续释放NO,由此实现肿瘤化疗中药物的深度渗透和多药

耐药的有效逆转(源自 NO 的生理功效)。

6.3 胃肠道疾病的治疗

胃肠道疾病是消化系统常见病。胃肠环境的酸碱性和器官的结构特点决定了口服给药的独特方式。一些炎症性肠炎,包括克罗恩病和溃疡性结肠炎,其发病机制与肠道菌群和免疫反应有关,很难治愈,且容易发展为结肠癌^[63-65]。传统治疗方法为每天使用大剂量的抗炎治疗药物,由此存在毒副作用和高感染风险等危险因素^[65]。

与传统直接口服给药相比,微纳米马达给药体系被认为是一种很有前途的策略,无毒自毁性载药微纳米马达能够利用胃肠道环境提供的燃料,产生自主运动并渗透到胃肠黏膜中,从而实现长期停留。再根据胃肠道的特定生理特性触发药物的释放,由此减少口服次数,大大降低药物的毒副作用。Li 等^[66]首次将酸驱动 Zn 基微马达应用于活体小鼠模型中,并实现了对该马达在小鼠胃内的分布、滞留、药物递送能力和急性毒性的检测。在此基础上,Zhang 等^[12]进一步研制出可中和胃酸的 Mg 基微米马达,用于治疗胃肠道幽门螺杆菌感染;还利用肠溶聚合物涂层对 Mg 基微米马达进行改性,使其不受酸性胃液环境(pH 值 1~3)的影响,但可溶于肠液(pH 值 6~7),从而实现肠道疾病治疗所需的局部组织浸润和滞留。Wang 和 Gao 提出利用微米马达治疗胃肠道疾病的新方法,不仅可以使药物输送到身体的特定部位,而且可以辅助病理组织的成像和观察。它得益于 Wang 开发的光声计算机断层扫描成像(PACT)技术,但该系统还存在一定的局限性,所使用的红外激光很难进入人体组织深部,因此研究人员正在继续探索 PACT 系统和微纳米马达之间的相互作用模式^[67]。这种研究致力于使微纳米马达能够在体内递送药物的同时实现精确成像,具有非常实际的生物医学应用价值。

7 结论

由于分辨率和灵敏度的不足,目前应用于生物医学微纳米马达的活体成像技术无法满足体内微纳米马达的跟踪要求,成为微纳米马达进入临床试

验的障碍。此外,许多先进的疾病治疗技术与微纳米马达相结合的研究也开始受到研究者的关注。例如,干细胞具有分化为多种功能细胞的潜能,并能通过细胞分裂自我更新。科学家以干细胞为突破口,治疗各种疾病,如软骨丢失、帕金森氏症、糖尿病等。干细胞技术与微纳米马达技术的结合将成为联合治疗中一个非常重要的研究方向^[68]。基因转移技术的发展也将得益于微纳米马达的介入。

此外,与传统的手术切除、化疗和放疗等疗法不同,免疫治疗从肿瘤部位释放抗原,抗原呈递细胞呈递抗原激活 T 细胞,从而形成效应 T 细胞,效应 T 细胞迁移到肿瘤部位识别和杀死癌细胞。这种方法具有不可替代的优点,如特异性靶向杀伤癌细胞,对健康细胞损伤小;全身免疫治疗可杀伤转移癌细胞;形成免疫记忆,防止肿瘤复发。目前,肿瘤免疫治疗已取得很大进展。然而,由于传统给药系统的安全局限性和肿瘤微环境的复杂性,目前的研究与免疫治疗临床应用还有不可逾越的差距。免疫治疗应用受限的主要原因之一是肿瘤部位 T 细胞浸润不良。能否利用微纳米马达技术提高 T 细胞在肿瘤部位的高效浸润,可能会成为未来基于微纳米马达技术的肿瘤治疗研究的热点。把更先进的医疗技术结合起来,构建更复杂、更具医疗优势的平台,是多学科交叉的意义,也是时代进步赋予的必然结果。

为了进一步满足日益增长的生物医学应用需求,提高患者的生活质量,科学家正在积极提出微纳米马达的一些新概念、新思路、新材料和新的生物医学应用。这些创新性的研究工作集中在设计更好的生物安全性微纳米马达、智能微纳米马达、新的治疗模式、新的生物医学要求以及构建更完整的微纳米马达体外和体内实验系统等方面。微纳米马达在生物医学领域的未来目标是在疾病的早期准确诊断、有效的药物传递、局部精确治疗、清晰的成像和细胞/组织的可控操作等方面取得实际的临床应用进展。基于微纳米马达技术的生物安全、高效、多功能诊断治疗剂的研究和相关诊断治疗方案的实施,将是微纳米科学、生命科学、医学、材料科学、物理、化学等领域专家的协同攻关。

参考文献 (References)

- [1] Lu W J, Yao J, Zhu X, et al. Nanomedicines: Redefining traditional medicine[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2021, 134: 111103.
- [2] Sun T M, Zhang Y S, Pang B, et al. Engineered nanoparticles for drug delivery in cancer therapy[J]. *Angewandte Chemie-International Edition*, 2014, 53(46): 12320-12364.
- [3] Guo H, Li F P, Qiu H P, et al. Synergistically enhanced mucoadhesive and penetrable polypeptide nanogel for efficient drug delivery to orthotopic bladder cancer[J]. *Research*, 2020, 2020: 8970135.
- [4] Zhang X X, Wang Y T, Chi J J, et al. Smart microneedles for therapy and diagnosis[J]. *Research*, 2020, 2020: 7462915.
- [5] Sindhwani S, Syed A M, Ngai J, et al. The entry of nanoparticles into solid tumours[J]. *Nature Materials*, 2020, 19(5): 566-575.
- [6] 刘美焕, 涂彬彬, 刘璐, 等. 自驱动微纳米马达在主动药物递送中的应用进展[J]. *南方医科大学学报*, 2020, 40(3): 445-452.
- [7] Stylianopoulos T. EPR-effect: Utilizing size-dependent nanoparticle delivery to solid tumors[J]. *Therapeutic delivery*, 2013, 4(4): 421-423.
- [8] Ding Y X, Xu Y J, Yang W Z, et al. Investigating the EPR effect of nanomedicines in human renal tumors via *ex vivo* perfusion strategy[J]. *Nano Today*, 2020, 35: 100970.
- [9] Sun D X, Zhou S, Gao W. What went wrong with anticancer nanomedicine design and how to make it right[J]. *ACS Nano*, 2020, 14(10): 12281-12290.
- [10] Zhang C Y, Yan L, Wang X, et al. Progress, challenges, and future of nanomedicine[J]. *Nano Today*, 2020, 35: 101008.
- [11] Wu Z G, Wei Q, Dong M D, et al. A swarm of slippery micropellers penetrates the vitreous body of the eye [J]. *Science Advances*, 2018, 4(11): eaat4388.
- [12] Zhang L F, Chen C R, Li J X, et al. Micromotor-enabled active drug delivery for *in vivo* treatment of stomach infection[J]. *Nature Communications*, 2017, 8: 272.
- [13] Singh A V, Ansari M H D, Dayan C B, et al. Multifunctional magnetic hairbot for untethered osteogenesis, ultrasound contrast imaging and drug delivery[J]. *Biomaterials*, 2019, 219: 119394.
- [14] Wan M M, Wang Q, Li T, et al. Platelet-derived porous nanomotor for thrombus therapy[J]. *Science Advances*, 2020, 6(22): eaaz9014.
- [15] Xuan M J, Shao J X, Wang W, et al. Self-propelled nanomotors for thermomechanically percolating cell membranes[J]. *Angewandte Chemie-International Edition*, 2018, 57(38): 12463-12467.
- [16] Wan M M, Wang Q, Li X Y, et al. Systematic research and evaluation models of nanomotors for cancer combined therapy[J]. *Angewandte Chemie-International Edition*, 2020, 59(34): 14458-14465.
- [17] Chen Z J, Xia T, Zhang Z L, et al. Enzyme-powered janus nanomotors launched from intratumoral depots to address drug delivery barriers[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2019, 375: 122109.
- [18] Llopis-Lorente A, Garcia-Fernandez A, Murillo-Cremaes N, et al. Ezyme-powered gated mesoporous silica nanomotors for on-command intracellular payload delivery[J]. *ACS Nano*, 2019(13): 12171-12183.
- [19] Xu C, Wang S H, Wang H, et al. Magnesium-based micromotors as hydrogen generators for precise rheumatoid arthritis therapy[J]. *Nano Letters*, 2021, 21(5): 1982-1991.
- [20] Guo J H, Gallegos J J, Fan D L, et al. Electric-field-guided precision manipulation of catalytic nanomotors for cargo delivery and powering nanoelectromechanical devices[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(2): 1179-1187.
- [21] Pal M, Somalwar N, Singh A, et al. Maneuverability of magnetic nanomotors inside living cells[J]. *Advance Materials*, 2018, 30(22): 1800429.
- [22] Wu Z G, Gao W, Lin X K, et al. Superfast near-infrared light-driven polymer multilayer rockets[J]. *Small*, 2015, 12(5): 577-582.
- [23] Zhou D K, Zhuang R C, Chang X C, et al. Enhanced light-harvesting efficiency and adaptation: A review on visible-light-driven micro/nanomotors[J]. *Research*, 2020, 2020: 6821595.
- [24] Xiong K, Xu L L, Lin J W, et al. Mg-based micromotors with motion responsive to dual stimuli[J]. *Research*, 2020, 2020: 6213981.
- [25] Dong C Y, Hong S, Zheng D W, et al. Multifunctionalized gold sub-nanometer particles for sensitizing radiotherapy against glioblastoma[J]. *Small*, 2020, 17(5): 2006582.
- [26] Zhang L F, Gao W, Kagan D, et al. Cargo-towing fuel-free magnetic nanoswimmers for targeted drug delivery [J]. *Small*, 2012, 8(3): 460-467.
- [27] Joseph A, Contini C, Cecchin D, et al. Chemotactic synthetic vesicles: Design and applications in blood-brain

- barrier crossing[J]. *Science Advances*, 2017, 3(8): e1700362.
- [28] Lin R Y, Yu W Q, Chen X C, et al. Self-propelled micro/nanomotors for tumor targeting delivery and therapy [J]. *Advanced Healthcare Materials*, 2020, 10(1): 2001212.
- [29] 朱芳艳, 张田忠. 纳米马达的驱动机理研究进展[J]. *自然杂志*, 2021, 43(1): 9-17.
- [30] 官建国. 自驱动微纳米马达[J]. *光学与光电技术*, 2020, 18(2): 7-11.
- [31] 刘聪慧, 黄金荣, 宋永超, 等. 微纳米马达的运动控制及其在精准医疗中的应用[J]. *中国科学:化学*, 2017, 47(1): 29-39.
- [32] Ji F D, Li T L, Yu S M, et al. Propulsion gait analysis and fluidic trapping of swinging flexible nanomotors[J]. *ACS Nano*, 2021, 15(3): 5118-5128.
- [33] Yu S M, Ma N Z, Yu H, et al. Self-propelled janus microdimer swimmers under a rotating magnetic field[J]. *Nanomaterials*, 2020, 9(12): 1672.
- [34] Chang X C, Chen C R, Li J X, et al. Motile micropump based on synthetic micromotors for dynamic micropatterning[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2019, 11(31): 28507-28514.
- [35] Ren L Q, Liu W, Wang W, et al. 3D steerable, acoustically powered microswimmers for single particle manipulation[J]. *Science Advances*, 2019, 5(10): eaax3084.
- [36] Zhang H Y, Li Z S, Gao C Y, et al. Dual-responsive bio-hybrid neutroblots for active target delivery[J]. *Science Robotics*, 2021, 6(52): 9519eaaz.
- [37] Dong R F, Hu Y, Wu Y F, et al. Visible-light-driven BiOI-based janus micromotor in pure water[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2017, 139(5): 1722-1725.
- [38] Poon W, Kingston B R, Ouyang B, et al. A framework for designing delivery systems[J]. *Nature Nanotechnology*, 2020, 15(10): 819-829.
- [39] Zhao G J, Viehrig M, Pumera M, et al. Challenges of the movement of catalytic micromotors in blood[J]. *Lab on a Chip*, 2013, 13(10): 1930-1936.
- [40] Lin Z H, Fan X J, Sun M M, et al. Magnetically actuated peanut colloid motors for cell manipulation and patterning[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(3): 2539-2545.
- [41] Shao J X, Shen G Z, Cao S P, et al. Erythrocyte membrane modified janus polymeric motors for thrombus therapy[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(3): 4877-4885.
- [42] Alapan Y, Bozuyuk U, Erkoc P, et al. Multifunctional surface microrollers for targeted cargo delivery in physiological blood flow[J]. *Science Robotics*, 2020, 5(42): ea5726.
- [43] Zhang J T, Chen Z J, Wang S B, et al. Self-propelling micro-/nano-motors: Mechanisms, applications, and challenges in drug delivery[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2021, 596: 20275.
- [44] Martin A, Soto F, Zhang L F, et al. Single cell real-time miRNAs sensing based on nanomotors[J]. *ACS Nano*, 2015, 9(7): 6756-6764.
- [45] Peng F, Men Y J, Tu Y F, et al. Nanomotor-based strategy for enhanced penetration across vasculature model [J]. *Advanced Functional Materials*, 2018, 28(25): 1706117.
- [46] Walker D, Käs Dorf B T, Jeong H H, et al. Enzymatically active biomimetic micropellers for the penetration of mucin gels[J]. *Science Advances*, 2015, 1(11): e1500501.
- [47] Li J X, Liu W J, Zhang L F, et al. Enteric micromotor can selectively position and spontaneously propel in the gastrointestinal tract[J]. *ACS Nano*, 2016, 10(10): 9536-9542.
- [48] Gao W, Dong R F, Li J X, et al. Artificial micromotors in the mouse's stomach: A step toward *in vivo* use of synthetic motors[J]. *ACS Nano*, 2015, 9(1): 117-123.
- [49] Mackman N. Triggers, targets and treatments for thrombosis[J]. *Nature*, 2008, 451(4181): 914-918.
- [50] Siddiqui T I, Kumar A K S, Dikshit D K. Platelets and atherothrombosis: Causes, targets and treatments for thrombosis[J]. *Current Medicinal Chemistry*, 2013, 20(22): 2779-2797.
- [51] Koupenova M, Clancy L, Corkrey H A, et al. Circulating platelets as mediators of immunity, inflammation, and thrombosis[J]. *Circulation Research*, 2018, 122(2): 337-351.
- [52] Pieters M, Wolberg A S. Fibrinogen and fibrin: An illustrated review[J]. *Research and Practice in Thrombosis Haemostasis*, 2019, 3(2): 161-172.
- [53] Jung E, Kang C, Lee J, et al. Molecularly engineered theranostic nanoparticles for thrombosed vessels: H₂O₂-activatable contrast-enhanced photoacoustic imaging and antithrombotic therapy[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(1): 392-401.
- [54] B. Liu Kenry, Bio-orthogonal click chemistry for *in vivo* bioimaging[J]. *Trends in Chemistry*, 2019, 1(8): 763-778.
- [55] Wang T T, Yuan C X, Dai B Y, et al. Click-chemistry-mediated rapid microbubble capture for acute thrombus ultrasound molecular imaging[J]. *Chembiochem*, 2017, 18

- (14): 1364–1368.
- [56] Angelo J P, Chen S J, Ochoa M, et al. Review of structured light in diffuse optical imaging[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2019, 24(7): 071602.
- [57] Minchinton A I, Tannock I F. Drug penetration in solid tumours[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2006, 6(8): 538–592.
- [58] Tang S S, Zhang F Y, Gong H, et al. Enzyme-powered janus platelet cell robots for active and targeted drug delivery[J]. *Science Robotics*, 2020, 5(43): eaba6137.
- [59] Hortelão A C, Patiño T, Perez-Jiménez A, et al. Enzyme-powered nanobots enhance anticancer drug delivery[J]. *Advanced Functional Materials*, 2018, 28(25): 1705086.
- [60] Hortelão A C, Carrascosa R, Murillo-Cremaes N, et al. Targeting 3D bladder cancer spheroids with urease-powered nanomotors[J]. *ACS Nano*, 2019, 13(1): 429–439.
- [61] Hoop M, Ribeiro A S, Rösch D, et al. Mobile magnetic nanocatalysts for bioorthogonal targeted cancer therapy [J]. *Advanced Functional Materials*, 2018, 28(25): 1705920.
- [62] Wan M M, Chen H, Liu Z Y, et al. Nitric oxide-driven nanomotor for deep tissue penetration and multidrug resistance reversal in cancer therapy[J]. *Advanced Science*, 2021, 8(3): 2002525.
- [63] Vong L B, Yoshitomi T, Matsui H, et al. Development of an oral nanotherapeutics using redox nanoparticles for treatment of colitis-associated colon cancer[J]. *Biomaterials*, 2015, 55: 54–63.
- [64] Zhang Y Z, Li Y Y. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis[J]. *World Journal of Gastroenterol*, 2014, 20(1): 91–99.
- [65] Rahier J F, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease[J]. *Journal of Crohns & Colitis*, 2014, 8(6): 443–468.
- [66] Li J X, Zhang L F, Gao W W, et al. Micromotors spontaneously neutralize gastric acid for pH-responsive payload release[J]. *Angewandte Chemie-International Edition*, 2017, 56(8): 2156–2160.
- [67] Wu Z G, Li L, Yang Y R, et al. A microrobotic system guided by photoacoustic computed tomography for targeted navigation in intestines *in vivo*[J]. *Science Robotics*, 2019, 4(32): eaax0613.
- [68] Wu Z G, Lin X K, Zou X, et al. Biodegradable protein-based rockets for drug transportation and light-triggered release[J]. *ACS Applied Materials Interfaces*, 2015, 7(1): 250–255.

Micro/nanomotor for drug delivery

WAN Mimi, CHEN Tiantian, MAO Chun*, SHEN Jian

National and Local Joint Engineering Research Center of Biomedical Functional Materials, School of Chemistry and Materials Science, Nanjing Normal University, Nanjing 210023, China

Abstract Micro/nanomotor drug delivery technology is a new drug delivery mode *in vivo* based on the self-motion of the drug carrier, which can promote the effective enrichment, retention and penetration of the therapeutic drugs in the lesion site in a non-destructive mode. Its high performance encourages the scientific community to make more effort to accelerate the development of micro/nanomotor in the biomedical field, to find a new way to solve some important traditional biomedical problems at the micro/nano-level, and to establish new principles of the disease treatment and the possible application models. This paper reviews the research progress of micro/nanomotor drug delivery technology, including the drug delivery mode, the drug loading mode, the targeting ability of the micro/nanomotor drug delivery system, the drug delivery movement of micro/nanomotor in the physiological environment, the promotion effect of the autonomous movement of micro/nanomotor in improving the cell uptake and the tissue permeability, and the drug delivery mechanism of micro/nanomotor. Finally, the future development trend of this field is prospected.

Keywords micro/nanomotor; drug delivery; targeting; cell uptake; tissue permeability; disease treatment ●



(责任编辑 刘志远)