

纳米载体作为药物递送系统的临床应用和药代动力学研究

肖 箫, 陈俊宇, 李彩霞, 吴 满, 黎建党, 史长阔, 吴书庆, 李文亮*

(吉林医药学院, 药学院, 抗体中心, 吉林 吉林 132013)

摘要: 纳米技术在医药学治疗和诊断领域展现出明显的优势, 通过纳米载体的包裹, 药物不仅能够增强治疗效果, 降低不良反应, 还可通过基团于纳米载体表面的修饰, 成为智能响应型靶向药物体系。然而, 由于在相关的基础研究、生产条件、成本控制和临床试验等方面存在障碍, 各类载药体系的药代动力学研究缺失, 造成转化率低的现状。针对以上问题, 本文就纳米载体在药物递送中的辅助作用及特点、种类及功能、药代动力学、应用前景、面临的挑战等方面进展做出综述分析。

关键词: 纳米载体; 药物递送; 药代动力学; 纳米医疗; 靶向递送

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2023)04-0856-11

Clinical application and pharmacokinetic study of nanocarriers in drug delivery system

XIAO Xiao, CHEN Jun-yu, LI Cai-xia, WU Man, LI Jian-dang, SHI Chang-kuo,
WU Shu-qing, LI Wen-liang*

(School of Pharmacy, Antibody Center, Jilin Medical University, Jilin 132013, China)

Abstract: Nanotechnology has shown obvious advantages in the field of medical treatment and diagnosis. Through the encapsulation of nano carriers, drugs not only enhance the therapeutic effect and reduce toxic and side effects, but also become intelligent responsive targeted drug systems through the modification on the surface of nano carriers. However, due to the obstacles in relevant basic research, production conditions, cost, clinical trials, and the lack of pharmacokinetic research on various drug loading systems, few nano systems have been used in therapy. In order to solve the above problems, this paper reviewed and analyzed the research progress of nano carriers in drug delivery, including their auxiliary role and characteristics, types and functions, pharmacokinetics, application prospects and challenges.

Key words: nanocarrier; drug delivery; pharmacokinetics; nanomedicine; targeted delivery

传统观念中药效是由药物分子的化学结构及性质决定, 药剂学的发展及其对药物关键性的辅助作用却

说明了药物的给药方式及剂型亦是影响药效的重要因素。在全球药品市场中约有 10% 的新药是因新的剂型而产生, 可见其重要意义。药物在体内的吸收和代谢主要由给药方式决定, 为药物研制适宜的载体、剂型和给药方式, 药效才能在最佳时机和位置发挥最大效力^[1]。药物在进入体内未到达靶点之前, 其输送途径、时间及剂量等可通过药物递送系统调节, 从而全面调控药物在生物体内的分布, 进而调节药物的代谢动力学。药物递送的目的, 是在最佳时机将适量药物递送到正确位置, 增加药物的生物识别性, 提高药物利用

收稿日期: 2022-10-04; 修回日期: 2023-02-02.

基金项目: 吉林省发展和改革委员会资助项目 (2021C039-3); 吉林省教育厅青年项目 (JKH20200451KJ); 吉林省卫生健康委员会青年科技骨干项目 (2019Q030); 吉林省科技厅青年科技项目 (20220508069RC); 大学生创新创业训练计划项目 (202013706046, S202113706073, S202113706090X, S202213706008).

*通讯作者 Tel: 86-432-64560536, E-mail: wenliangl@ciac.ac.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2022-1090

率,减少不良反应,提高疗效^[2,3]。纳米载体是当前学界、企业及监管部门的研究热点,可在传统的药物治疗上放大药物优点,同时规避缺点,如减缓不良反应、避免血药浓度波动、改善溶解性等^[4,5]。纳米载体可分为天然高分子及合成高分子材料,多数具有优良的生物相容性、稳定性,安全无毒且可修饰,主要包括胶束、囊泡、脂质体、树枝状分子、金属有机框架化合物等^[6](图1)。目前已经开发并建立了多种新型纳米载药体系,随着全球医药产业飞速发展,相关研究的资金投入及市场份额持续增长,而大量的投入与少量纳米载体新药的上市不成正比,大部分纳米载药体系在进入临床试验阶段都因安全性或有效性被淘汰,这便是纳米载药体系研发中所面临的挑战^[7,8]。本文就纳米载体在药物递送中的辅助作用及特点、种类及功能、药代动力学、临床应用前景、面临的挑战等方面进展做出综述。

1 纳米载体在药物递送中的辅助作用及特点

1.1 提高药物的生物相容性和稳定性

多数药物为有机化合物分子,水溶性及生物相容性较差,许多药物也因此无法上市。纳米载药体系可在内部形成亲脂囊腔将药物包封其中,而载体外部结构亲水,与生物组织更好的相容,增加体系生物相容性的同时保护药物不被酶解或水解^[9],增加药物的生物稳定性^[10]。用纳米粒子做药物载体,通过内吞等机制进入细胞,可提高药物透过膜组织的穿透力,促进药物透皮吸收,提升药效在细胞内发挥。纳米粒高度分散及表面积大的特点,利于增加药物与吸收部位相互接触的面积^[11]。纳米载体的特殊表面性可延长其在小肠中的滞留时间,促使药物形成较高的局部浓度,借此增加药物的吸收,提高利用率^[12]。以上两方面因素,使得药物的生物利用率与水溶液剂相比有显著的改善,既

提高了药物的溶解性,又维系了药物的稳定。

1.2 提高药物靶向性和降低不良反应

通常纳米载体都具有被动靶向性,肿瘤细胞异常繁殖使其组织中血管极为丰富,而血管壁间隙大,淋巴回流缺失,淋巴系统不完善。当纳米载药体系经过血管壁到肿瘤组织,组织的不完善性便增加了载体在此的滞留时间,导致纳米载体在病灶部位被动富集,促进纳米载体在肿瘤组织中被动选择性分布,即EPR效应(enhanced permeability and retention effect)^[13]。根据肿瘤组织与正常组织不同的特性,如肿瘤组织的微酸性环境、肿瘤细胞表面过度表达的受体(叶酸、表皮生长因子受体等)或抗体等,纳米载体利用特定酶、抗体、配体的专一性或选择性,还可主动选择识别癌细胞,从而主动聚集在肿瘤组织处^[14]。纳米粒载药体系的靶向性促使靶点部位药物局部浓度增加,同时降低了身体其他部位的药物浓度,避免了部分药物攻陷正常组织,从而大大降低药物的全身性毒性。

1.3 控制药物释放及刺激响应

体内代谢和循环系统使药物浓度在体内的维持时间较短,血液中药物浓度波动很大,当超过患者的耐受剂量会产生不良反应,达不到有效剂量又无法实现疗效。纳米药物载药表层一般会选用水溶性及生物相容性好的材料,减少载体在血液循环过程中被网状内皮系统识别并清除的几率,增加药物载体体系在体内循环的时间,在体内缓慢释放药物成分,减小血药浓度波动,达到缓释长效的目的^[15,16]。在传统纳米载体材料的研制基础上,人们研制并更新对外部或内部刺激响应,控制释放药物的智能药物载体。利用载药特殊材料如酸、碱、光、磁等刺激响应材料,将药物聚集到作用部位的一种靶向性,以适当浓度在目标位置释放药物

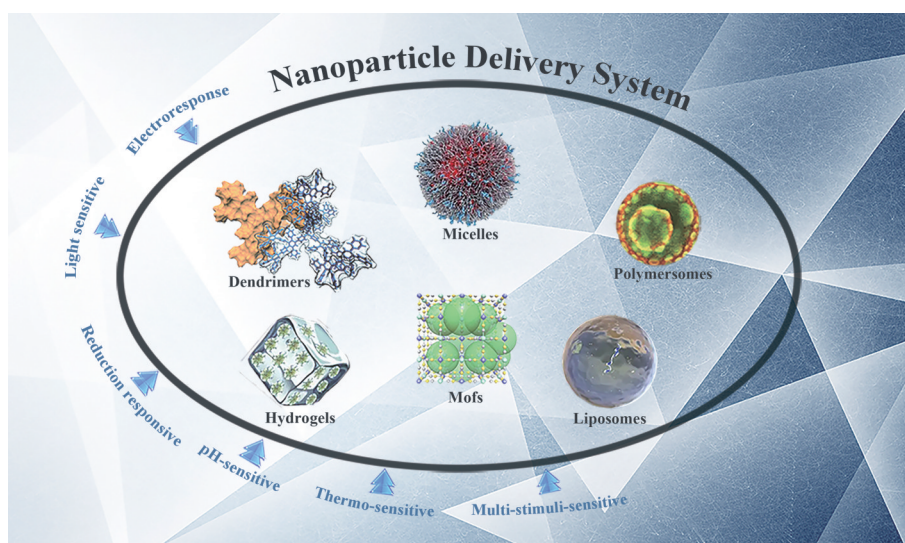


Figure 1 Typical nanoparticle delivery systems

分子, 对其修饰或功能化, 避免被人体免疫系统攻陷, 使它们变得更加智能^[17]。

2 纳米载体的种类、功能及作用机制

2.1 纳米脂质体

2.1.1 脂质体概述 脂质体是磷脂或胆固醇双分子层所形成的封闭囊泡(图2), 具高选择性、低毒性、无免疫原性、易于在生物体内降解等优点, 是研究最多, 技术相对成熟的纳米药物载体之一^[18]。脂质体载体可在适当的靶点控释药物, 有效保护药物稳定性, 避免药物被快速降解, 显著提高药物治疗指数并降低不良反应。根据结构和大小的差异^[19], 脂质体可分为小单层脂质体、大单层脂质体、多层脂质体和多囊脂质体。单层脂质体包封率更高, 多层脂质体包封容量较低, 而多囊脂质体因粒径较大具有较大的包封容积。

2.1.2 脂质体上市药物 全球共有 14 个脂质体药品获批上市(不包括非专利药、脂质复合物和区域性获批药品)。这些脂质体药品集中用于肿瘤治疗, 少部分也用于感染、麻醉、疫苗、肺部疾病和光动力治疗。脂质体多柔比星获得美国食品药品监督管理局(FDA)的批准, 广泛应用于治疗转移性乳腺癌、卵巢癌、黑色素瘤和卡波西氏肉瘤等^[20], 多柔比星通过脂质体的包裹, 极大程度地减小了对患者心脏产生的毒性。此外还有一些获批上市的脂质体产品, 如疟疾疫苗 Mosquirix、甲肝疫苗 Epaxal、流感疫苗 Inflexal、兽药长效布比卡因局麻药 Nocita 等^[21]。由我国自主研发的抗肿瘤创新制剂-盐酸伊立替康氟脲苷脂质体注射液 LY01616 同时包载伊立替康和氟脲苷的首个复方脂质体创新制剂, 实现了将两种药物包载在同一脂质体中, 用于治疗晚期结直肠癌, 目前已进入临床试验^[22]。

2.1.3 脂质体功能及体内作用机制 经脂质体包载的药物具有更长的循环时间、更强的靶向性和更小的毒性。其作用机制主要包括: 避免网状内皮系统的快速吞噬; 肿瘤组织中的渗透与滞留增强; 与肿瘤细胞特异性结合以及阻断肿瘤组织血管新生。经过表面修饰的脂质体载体可以避免体内网状内皮系统的快速吞噬

或摄取, 达到体内长循环目的, 如许多脂质体都利用聚乙二醇-磷脂衍生物修饰, 这个过程也被称作 PEG (polyethylene glycol) 化。若在表面修饰特异性抗体或配体, 可使脂质体与肿瘤细胞表面特异性抗原或受体结合, 发挥主动靶向作用^[23]。脂质体表面修饰抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 单抗(如贝伐单抗), 或诱导 VEGF 受体的配体(如阿柏西普), 与 VEGF 受体结合但不参与生理信号转导, 可在药物攻击肿瘤细胞时, 阻断肿瘤组织血管的新生。除 VEGF 外, 碱性成纤维细胞生长因子 (bFGFs) 以及血小板衍生生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF) 等分子均能作为载药脂质体阻断肿瘤组织血管新生的作用靶点^[24]。

脂质体易于人工合成, 通过设计合成及结构修饰改变它们的化学和生物特性已是热门的研究领域。人们更关注于研制刺激响应型智能脂质体载药体系, 如 Fatal 等^[25]报道的阴离子 pH 敏感脂质体能够适应酸性 pH 环境, 同时在血浆中保持稳定, 从而提高了输送。Yuba 等^[26]对蛋黄磷脂酰胆碱/二油酰磷脂酰乙醇胺 (1/1, mol/mol) 进行了表面修饰, 使其对 pH 高度敏感, 在中性 pH 下稳定, 在 pH 6 以下会通过内吞的方式被树突状细胞更有效地吸收, 并被困在具有酸性环境的肿瘤组织中。最后脂质体与核内体融合或破坏核内体, 并将药物释放到细胞质中。热敏脂质体是当脂质体温度达到膜的相变温度时, 膜的通透性大大提高, 包体药物被释放。如 Chen 等^[27]制备的热敏脂质体多柔比星, 受热后迅速释放多柔比星, 使肿瘤组织血流减少, 对正常微循环组织影响不大。磁性脂质体是由一些无害的微小铁磁性物质如四氧化三铁超微粉混合而成, 借助外部磁场在体内定位目标。既提高了疗效, 又减少了药物对其他器官的损害。Hardiansyah 等^[28]报道的磁性脂质体经高频磁场处理后对结直肠癌细胞具有较高的抑制作用。Pang 等^[29]开发了一种利用多肽负载量高的脂质体纳米粒子负载高浓度的改性肽 M3mP6, 能在不造成过度出血的情况下有效抑制闭塞

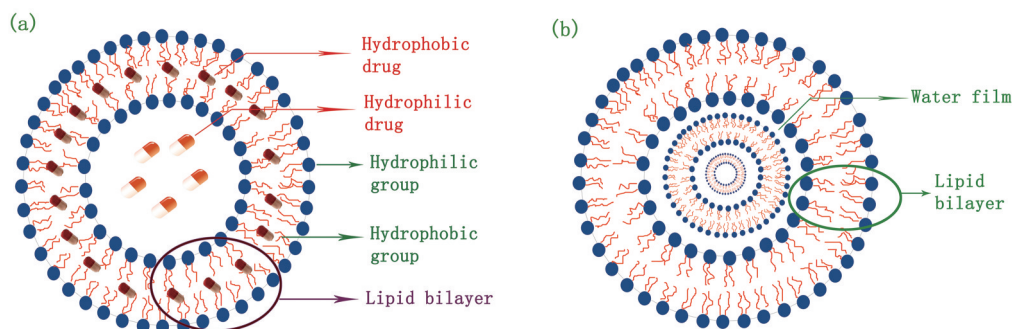


Figure 2 Structure of liposome

的血栓形成。缺血情况下注射 M3mP6 脂质体纳米粒对小鼠心脏缺血再灌注损伤具有保护作用, 该工作有望真正解决临床多肽递送治疗血栓面临的问题。

脂质体作为药物载体被广泛用于运载小分子药物、蛋白质、核酸等, 针对脂质体的多种给药也随之被开发出来, 有效提高了治疗效果并改善患者的依赖性。但脂质体药物体系并不完美, 在使用中仍存在问题, 进入体循环的纳米脂质体易被单核巨噬细胞吞噬, 因而聚集在内皮细胞丰富的组织。目前主要采用 PEG 化来解决, 但普通的 PEG 化脂质体存在 ABC (accelerated blood clearance) 效应^[30], 易断裂的 PEG 化材料可减小 ABC 效应。储存稳定性也是脂质体药物所面临的问题, 采用冻干是保存靶向脂质体较好的办法。另外脂质体药物的产业化仍是制约其发展的重要原因, 质量控制体系较难把握, 高纯度的磷脂等膜材料价格昂贵。通过技术的更新与发展, 纳米脂质体药物在给药方式、途径及药效方面会有更大的提高, 将更好的服务于医药领域。

2.2 聚合物胶束

2.2.1 聚合物胶束概述

聚合物胶束由两亲性嵌段(疏水和亲水片段)共聚物组成, 在水中形成具有内核-外壳的球形共聚物胶束(图3)。内核可以很好的包裹疏水脂溶性药物, 将药物增溶在内部微环境, 降低其对外界产生的不良反应。亲水区则形成亲水的外壳, 对药物起保护作用。PEG 非离子水溶性聚合物是纳米胶束载体中最常用于形成亲水外壳的材料, 得到了 FDA 认证, 对人体的毒性低, 水溶性非常好且排除体积大, 减少它在胶束内部的相互作用及聚集^[31]。此外, 亲水嵌段还有壳聚糖、聚维酮、仿细胞膜磷酸胆碱等, 其中壳聚糖因其良好的生物相容性、黏附性、可降解性和吸收促进作用, 在口服聚合物胶束中展现出优异的应用前景。虽然亲水性嵌段通常由 PEG 组成, 但疏水性嵌段多种多样, 对疏水嵌段的选择主要取决于药物与疏水核的相容性和胶束的动力学稳定性, 常见的疏水嵌段有聚-L-氨基酸、生物可降解聚酯、磷脂、长链脂肪酸等。在胶束的表面修饰, 还可以使胶束具有靶向作用以及刺激响应功能^[32]。

2.2.2 聚合物胶束上市药物

聚合物胶束载体的概念出现后, 该领域在临床试验、产品及上市方面没有取得实质性突破, 目前获得广泛关注的是高分子材料聚合物纳米粒的研究。2005年白蛋白结合的紫杉醇纳米粒注射混悬液上市, 是聚合物胶束药物研发的重大突破^[33]。该药物 (paclitaxel, abraxane) 由美国生命科学 (American Bioscience) 公司开发, 经美国 FDA 批准, 用于治疗转移性乳腺癌联合化疗以及辅助化疗 6 个月内

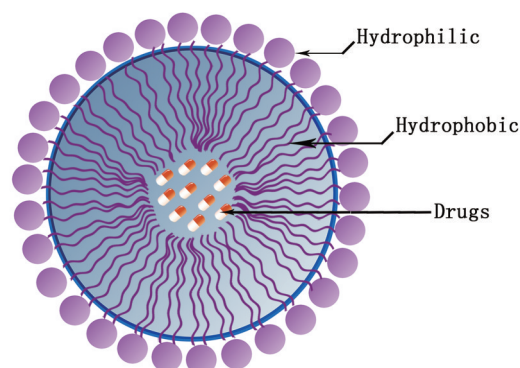


Figure 3 Structure of micelle

复发的乳腺癌。该药品不含毒性溶剂, 只由白蛋白结合紫杉醇聚合物组成, 用药剂量可高出 50%, 采用普通静脉插管注射, 30 min 将紫杉醇释放到体内, 输注时间大于 3 h, 增强抗肿瘤作用。同时, 白蛋白在快速生长的肿瘤中积蓄, 紫杉醇可定向释放至肿瘤细胞, 提高药物的疗效。上海谊众公司研制的注射用紫杉醇聚合物胶束被推荐用于肺癌临床诊疗, 是国家药监局批准的首个境内外均未上市的紫杉醇胶束类产品。口服纳米胶束聚合物药物至今没有产品面市, 主要因为口服药物聚合物纳米粒的跨膜吸收等方面问题仍未得以解决。

2.2.3 聚合物胶束功能及体内作用机制

聚合物胶束释放药物通常有以下几种途径: ① 直接从胶束聚合物载体的表面释放, 这种方式是通过药物与胶束表面化学键断裂(通常为酶解或水解)而释放; ② 从聚合物载体本身的微孔或溶蚀形成的微孔释放, 通过扩散从胶束中渗透出来; ③ 在聚合物载体降解过程中释放。通常水溶性的药物分布在核壳界面或内壳层, 疏水性药物则倾向于增溶在胶束内核。通过物理方法包载的药物, 其释放速度主要取决于药物从胶束内核向外扩散的速率、胶束聚合物的稳定性以及生物降解速度^[34]。如果胶束是稳定的, 药物的扩散速率主要取决于药物和共聚物内核环境和药物相容性、药物分子的性质及结构、胶束的载药量、胶束内核的环境等。药物与核形成嵌段的相容程度越好, 释放药物的速度越慢。对胶束的核交联和对胶束的亲水外壳交联, 还可进一步延缓药物的释放速度^[35]。此外在胶束表面引入靶向配基, 可使药物靶向释放。

胶束的亲水外壳可进行修饰, 通过引入智能靶向基因如 pH 敏感、温敏基团、受体、配基等可使胶束聚合物成为刺激响应释药体系, 更加智能化。在过去的几十年里, 已有大量关于 pH 响应共聚物的研究, 弱酸性肿瘤微环境 (pH 6.5~7.0), 可被视为触发胶束载体药

物释放的信号^[36,37]。聚(*N,N*-二乙基甲基丙烯酸乙酯)(PDEA)、聚(4-/2- 乙烯基吡啶)(PVP)、聚(*L*-组氨酸)(PHis)和聚(β -氨基酯)(PbAE)是最常用的碱性共聚物^[38-40]。这些聚合物不溶于中性或碱性环境,在酸性环境中碱基会被质子化并带正电,从而溶解。人们当前更关注多功能的pH响应胶束,如Hu等^[41]报道的一种负载紫杉醇的阳离子胶束,由聚(*L*-组氨酸)和短支化聚乙烯亚胺的嵌段共聚物合成。实验证明,在pH 7.4时,MCF-7和SKOV-3两种癌细胞株对此种非屏蔽和去屏蔽胶束的吸收速度很快,而对屏蔽胶束的吸收速度极低,小鼠模型体内抗癌活性测试也显示出优异的治疗效果。还原反应响应胶束是另一种有效递送药物并用于细胞内药物释放的载体。还原反应性胶束的功能主要基于癌细胞中过表达的谷胱甘肽(glutathione, GSH),与正常组织相比,癌细胞GSH浓度较高,显示出明显还原性微环境^[42]。具有该功能的典型胶束有Ding等^[43]报道的生物相容性还原反应胶束系统,它由甲氧基聚乙二醇(mPEG)和具有二硫键的聚(3-苜羧基-*L*-赖氨酸,PZLL)组成,多柔比星以约30 wt%的负载效率被担载在胶束内。在含有10.0 mmol·L⁻¹ GSH的磷酸盐缓冲盐水中,负载多柔比星的胶束加速释放,并对HeLa和HepG2细胞系显示出更高的细胞抑制作用。光敏胶束依赖于胶束结构中的光敏段,当暴露于适当波长的光时,光敏剂促使活性氧形成,触发内体或溶酶体膜的破坏^[44-46]。例如,装载喜树碱的聚合物胶束表现出光敏内体逃逸,提高了喜树碱在光照下的细胞毒性^[47]。此外,光敏铂类胶束药物还可以克服顺铂的耐药性^[48]。除上述内容外,还有温度敏感和酶响应性等胶束的相关研究,它们都表现出提高药物抗肿瘤效率的潜力。

胶束聚合物作为药物载体具有很多优点,如较低的临界胶束浓度、较大的增容空间、结构相对稳定、包裹药物方式多样以及结构可修饰化等,使其在难溶性药物、高分子药物和基因治疗药物的载药方面体现出独特的优势。第一代胶束依赖于被动靶向的EPR效应导致临床试验结果并不理想,第二代智能型胶束将EPR效应和肿瘤特异性靶向技术(如引入pH敏感基团、温敏基团等)相结合,将在肿瘤疾病的治疗中发挥更好的作用。作为药物载体,聚合物胶束已达到成熟阶段,然而目前为止仅有很少的聚合物药用载体得到应用,原因是胶束聚合物作为载体存在的一些不足,如药物突释,对药物本身药理活性的影响,释药准确性等问题。

若要实现胶束成为高效药用载体,胶束的组成、结构、体内稳定性、药代动力学、生物分布、体内代谢行为

及药物活性尚需进一步研究。

2.3 树枝状分子

2.3.1 树枝状分子概述

树枝状大分子是结构更为复杂的嵌段聚合物(图4),由重复增长反应合成而来,每重复循环反应会增加一个支化层(“代”:G),通常由内核、聚合物主链和树枝单元的侧链组成。与其他聚合物的区别,在于其高度支化的树状结构,以及低黏度、高溶解度、可混合性和高反应活性,在合成过程中还可以控制其体积和形状。表面可被制成由不同基团组成的致密区域,每个末端官能团可以与病毒和细胞表面的多价分子附着点结合,从而促进各种有用分子或药物的黏附。树枝状大分子还含有广阔的空腔结构,这样的结构既可以内部载药,也可以表面载药。内部载药为空腔包载或同时将药物当做枝化单元通过共价偶联到树枝状结构上。

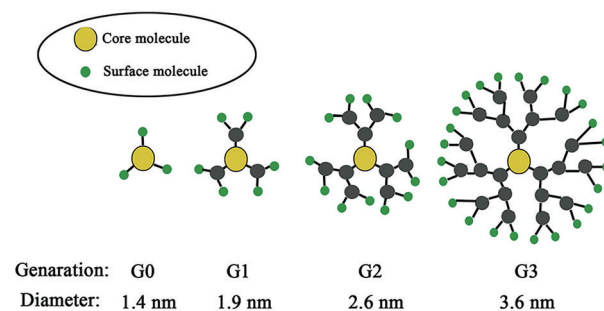


Figure 4 Structure of dendrimer

2.3.2 树枝状分子药物上市情况

相比于技术成熟的脂质体、胶束等载体给药系统,树枝状大分子用于药物递送应用研究的起步晚,发展缓慢,市面在售用于临床的树枝状大分子制剂寥寥无几。目前澳大利亚的Starpharma公司,是研发树枝状大分子药物递送技术最成功的企业,该公司的DEP[®](dendrimer drug delivery)技术平台将多个树枝状大分子药物推上了临床研究阶段^[49]。

2.3.3 树枝状分子功能及体内作用机制

树枝状大分子载体可延长药物在体内的半衰期,延长药物在体内的作用时间,改变药物释放行为。树枝状大分子可以避免药物被快速酶解、水解或免疫系统清除,因而给药频率降低。其结构特点限制了药物在体内的循环,降低药物的不良反应,因此给药剂量可增加。其表面密布各类官能团,特异性官能团可识别靶细胞,实现靶向药物递送。将难溶性药物连接到枝化结构上,可极大地改善药物溶解度,提高其生物利用度,这种改善方式可同时避免在制剂中加入表面活性剂或者其他增溶剂,利于提高制剂的安全无毒性^[50]。

典型的树枝状药物制剂研究报道有 Shi 等^[51]合成的树枝状大分子包裹金纳米颗粒, 它们被叶酸 (FA) 和异硫氰酸荧光素 (FI) 分子修饰, 大大提高了药物的水溶性、稳定和生物相容性, 对 KB 细胞 (人类上皮癌细胞系) 显示出高度抑制作用。Gholami 等^[52]报道的 PAMAM-G7 通过发散生长法合成, Antoni 等^[53]通过发散增长法在一天时间内合成了 G6 树状大分子。由柔性的嵌段组装, 基于 DNA 树状大分子的纳米制剂也被设计合成^[54], 这是第一种包含基因、生物技术和自组装合成的 DNA 纳米药物 (D4-3-As-DzSur^[54]), 体外和体内实验也证明了其良好的靶向基因调控。东华大学史向阳团队^[55]通过树状大分子纳米技术和 PEG 化学修饰方法合成了功能化的 α -TOS 共价键合的 Au DENPs, 用于靶向癌症诊疗。形成的金纳米颗粒为球形, 尺寸较为均一, 且在不同 pH, 温度及溶剂条件下具有良好的稳定性。

树枝状大分子因其理化特性而成为一种非常有潜力的药物递送系统。与脂质体、纳米粒等通过物理手段控制粒径不同, 树枝状大分子可通过化学合成来实现对分子粒径大小和形态的控制, 可形成单分散体系, 性质更稳定, 是一种安全有效的抗癌药物非生物载体。尽管如此, 树枝状大分子载体的发展仍面临许多问题。理想的递送系统是将药物递送至病灶部位后被降解代谢, 不发生蓄积, 但大多数树枝状大分子不可降解, 存在体内蓄积的风险。此外, 多数树枝状大分子表面密布大量的末端氨基, 阳离子性强, 过强的阳离子性易造成细胞膜破裂凋亡而显示出细胞毒性。因此树枝状大分子的毒理学和生物相容性都需要进一步研究, 目前的发展策略是对其结构改性, 例如对树枝状大分子进行糖基化、乙酰化、PEG 化或者多肽修饰, 中和阳离子来减弱对细胞的毒性, 或者使树枝状大分子具有可降解性。总的说来, 树枝状大分子具备成为主流药物递送技术的潜质, 它的优越性会吸引更多的科学家来研究该递送系统。

2.4 金属有机框架

2.4.1 金属有机框架概述 金属有机框架 (metal organic framework, MOF) 是指过渡金属离子或金属簇与有机配体自组装相互链接, 形成具有周期性结构的多孔材料, 也称为配位聚合物 (coordinate polymers) (图 5)。它们主要用于化学研究领域, 如磁性、光学、转化、催化、传感、能量及气体储存等。近年来, 此类材料的尺寸已降至纳米级 (NMOFs), NMOF 本身具有更大的比表面积及较高的孔隙率, 又由于金属类型的多样性和配体不同的配位方式, 结合形式非常复杂, 展现出良好的多态性, 同时也增加了 NMOFs 的可调节性。NMOFs 表现出系列块体金属有机框架所不同的性质, 尤其在纳米生物学领域, 医学研究人员已尝试将其用于药物储存、缓释、生物成像和分子传输等方向^[56]。目前为止, 已有大量的 NMOFs 被开发研究, 如: 方形、砖墙形、菱形、石英形、阶梯形、晶格结构等^[57]。通过化学方法合成的 NMOFs 虽然具有结构优势, 但难以在生物体内很好的降解, 生物相容性也并不理想, 因此对 NMOFs 的表面修饰以及改性尤为重要, 目的是增加其在生理环境下的稳定性、相容性、可降解性, 以及改善 NMOFs 在生理环境下的分散性、减少非特异性血浆蛋白的结合、避免被单核吞噬系统吞噬等。通过表面改性也可以实现缓释功能、靶向治疗的目的。利用 NMOFs 负载药物的研究起步更晚, 与其他纳米药物体系相比种类相对较少, 技术还不够成熟, 不能达到上市要求。

2.4.2 金属有机框架功能及作用机制 药物在 NMOFs 多孔材料中的储存和释放由一系列因素决定, 包括孔径、孔形态、孔-孔连通性和客体亲和力。如基于硅的传统多孔材料容量就不够高, 负载药物难以释放, 而具有大孔径和规则结构的多孔 NMOF 则可以实现高载药量和药物控制释放。pH 依赖性 MOF 药物释放的四种可能机制包括质子化、pH 可裂解连接、pH 敏感性和主客体相互作用。NMOF 的优点是可以通

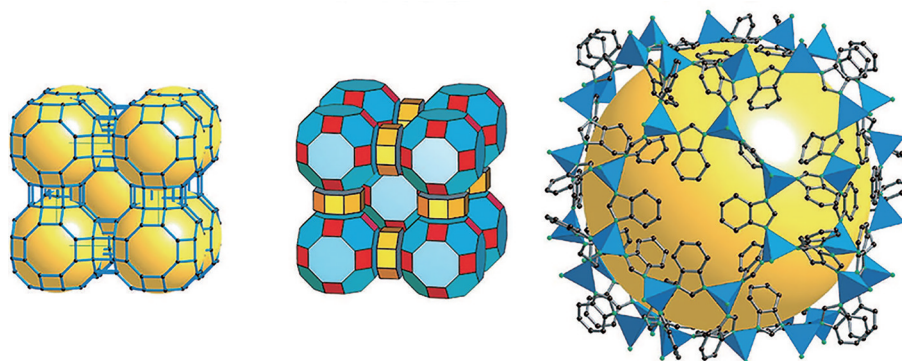


Figure 5 Structure of metal organic framework (MOF). (Adapted from Ref. 57 with permission. Copyright © 2006 PNAS)

种方式给药,并改善负载药物的药代动力学。含有非甾体抗炎药、抗病毒药物和抗肿瘤药物的NMOFs载药体系研究的相对较多,如Rapp等^[58]选择了多柔比星、喜树碱和其他几种抗癌药物通过自组装过程由NMOF负载,这些药物具有荧光特性,因而对其释放过程进行了监测和详尽的研究。NMOF材料NP-101包裹盐酸多柔比星、NMOF包覆近红外有机染料并负载抗癌药物多柔比星、纳米金@MOF复合纳米材料等也被先后报道^[59]。实验表明,NMOF可大大提高基于抗癌药物控释系统的抗肿瘤活性。NMOF作为药物递送载体,大大减少药物对身体的不良反应,并提高药物功效。通过化学修饰,NMOF更是形成了一种新的药物释放体系,成为研究热点。如Willner课题组研制了NMOFs负载多柔比星体系,并在MOFs表面修饰了ATP (adenosine triphosphate) 响应的聚丙烯酰胺/DNA水凝胶^[60],当ATP存在时,MOFs表面修饰的水凝胶桥接单元被分解,从而释放药物分子多柔比星。

MOF作为有序孔多维分子结构,对其各种功能性探索取得了诸多成就,但在药物输送研究方面的研究及应用相对较少。原因在于构建MOF使用的金属及配体自身带有一些毒性,有关MOF的毒性和体内分布与代谢又未得到深入研究,从而限制了MOF载体的临床应用研究。实现药物输送的临床应用与药物生产的批次可重复性、低负载、有效灭菌方法、稳定性及规模化生产等因素有关。框架结构在以上因素中具有较高的竞争优势,理论上提供了发展药物输送临床应用的新途径,但要实现临床应用,对MOF的体内毒性和代谢需要进一步研究。

3 纳米载体及其材料的药代动力学

现有关于纳米载体药代动力学的研究相对较少,与普通药物相比,纳米药物因特殊尺度效应和纳米结构会展现特殊的生物学特性,导致其药代动力学特征与普通药物存在较大差异,它们会改变药代动力学特征、体内分布以及对组织器官或细胞的选择性等,在体内也可能存在多种形态。研究载体类纳米药物体内药代动力学信息对其临床安全性和有效性具有重要意义^[61-63]。药物代谢动力学的研究方法及测试手段还在发展中,顾景凯课题组^[65]通过质谱、液相色谱等测试手段^[64],采用LC-MS/MS法测定药物成分,该方法精密度(相对标准偏差) $\leq 5.81\%$,准确度(相对误差) $\leq 6.52\%$,并应用于口服肌醇酯片的药代动力学研究,还研发了高灵敏LC-ESI-MS/MS法用于同时定量测定人血浆中药物及其代谢物,该方法具有更高的灵敏度更小的成本耗费,并应用于辛伐他汀和烟酸联合片的药代动力学研究^[66]。

3.1 纳米载药体系的吸收

纳米载体通过对药物的增溶、增加其生物附着性以及优化药物运输吸收途径来改善药物吸收。给药途径是决定纳米药物吸收的重要因素,纳米载体药物可通过静脉、皮下或肌肉等多种给药途径进入机体。通过静脉给药的纳米载药粒子直接进入体循环,经皮下或肌肉给药的载药粒子主要通过淋巴系统吸收(主要为局部淋巴结),然后进入体循环。纳米载体药物与非载体药物的结构区别在于纳米载体的存在,因此在评定体循环中的活性药物浓度体内吸收特征时,需同时考虑血液中药物的浓度,进而获得体内药物释放动力学及载体解聚/降解动力学的相关信息。纳米载体的粒径也会直接影响体内吸收,大的纳米颗粒进入血液会被血液中蛋白质识别而清除,因此纳米药物的大小非常重要。100 nm以下的纳米粒可有效滞留于实体肿瘤内部,且表面要求是亲水的,才能带到长时间的血液循环,提高累积量。此外纳米载体不同的表面性质对药物的生物利用度也有较大影响,如PEG修饰可以增加纳米粒被摄取进入细胞单层和跨膜转运量。壳聚糖等生物黏附聚合物修饰,可以提升药物在胃肠道中的黏附性,增大和延长与胃肠道的接触面积和停留时间,从而提高吸收率和生物利用度^[67]。一些载体类纳米药物静脉注射(如PEG化载药粒子)会诱导免疫反应,再次注射后在血液中会加快被清除,甚至失去长循环特性,在肝脾等MPS组织(mononuclear phagocytic system)单核吞噬细胞的聚集量增加“加速血液清除”ABC效应。Fang等^[68]分析了上市药物聚乙二醇修饰的多柔比星脂质体在我国肿瘤患者体内的吸收,给药后0~168 h患者血药浓度达到1.68~10.10 mg·L⁻¹,符合一室模型。Yin等^[69]也对PEG、PLA、PLGA等载药体系在不同生物体内的吸收情况做出了总结和分析,多数药物体系在给药后均能通过扩散被胃肠道以较高效率吸收。

3.2 纳米载药体系的分布

纳米载体的理化性质及表面特征基团直接影响纳米药物在组织器官中的分布,除此之外,载体与血中蛋白的结合、血液动力学、血管组织形态等多种因素也会影响药物分布。纳米载体药物在体内始终存在“载药粒子-游离型药物-负载材料”多种形态的动态变化过程,它们也可能是导致毒性以及不良反应的物质基础。因此进行不同组织中总药物分布研究,同时测定靶器官和潜在毒性器官中游离药物和负载型药物分布利于对药效及不良反应的总体评估。有研究表示纳米载体进入体内后快速分布至体内各个组织,脾、肝、肺中分布最多^[70]。原因是脾脏、肝脏和肺脏组织具有高血流

灌注速率,同时含有大量网状内皮系统,网状内皮系统中巨噬细胞的吞噬作用是载体于体内被清除的主要途径之一,心脏和肾脏虽然也是高血流灌注速率组织,但药物分布浓度低于脾、肝、肺脏组织^[71]。如脂质体经静脉注射体内后,主要分布于富含网状内皮系统的肝、脾,因而妨碍药物进入其他组织,使药物仅对网状内皮系统起作用,这种现象可能是由于脂质体微囊容易被肝脾中的网状内皮细胞吞噬所致^[72]。NMOFs的主动交换几乎完全通过网格蛋白的介导内吞作用完成,摄取过程则同时与网格蛋白和小窝介导的细胞内吞作用有关。NMOF在体内主要位于溶酶体中,以防止溶酶体降解,从而在细胞溶胶中进一步降解,药物被释放并分布到不同的细胞器^[73]。Su等^[74]使用荧光成像研究了PVA (poly vinyl alcohol) 在腹腔内的分布、积累和消除(图6),共焦成像证实了PVA的大量渗透并在脂肪组织中高水平积累,表明PVA适用于皮下注射的控释应用。

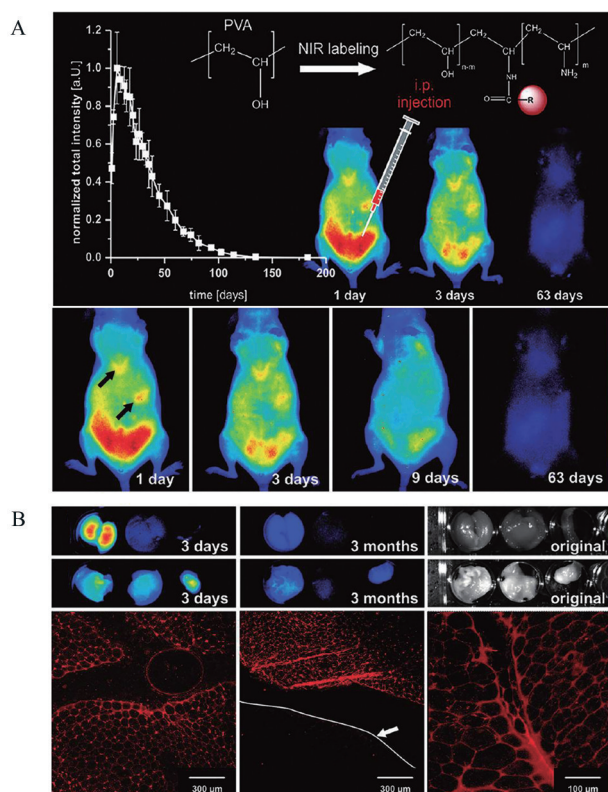


Figure 6 Biodistribution study of 195 kDa PVA in mouse using fluorescence labeling (A). Confocal microscopy images of PVA distribution in fat tissues (B). (Adapted from Ref. 74 with permission. Copyright ©2019 Elsevier). PVA: Poly(vinyl alcohol)

3.3 纳米载药体系的代谢

体内纳米载体药物中的活性药物成分及载体材料主要经肝脏和其他组织中的代谢酶代谢。此外,载药粒子易被MPS吞噬,进而被溶酶体降解或代谢,可能

对药物和载体材料代谢及降解产物的种类和数量产生影响,所以研究药物代谢中要确定活性药物和载体材料的主要代谢和降解途径,并对其代谢及降解产物进行分析。对于耐降解和代谢的无机非化学材料,通常认为它们有较长的体内停留时间,如聚乙二醇化量子点可以保留至少两年^[75]。一些研究人员不同意这一观点,因为溶酶体的酸性环境可以导致无机纳米材料的降解并释放金属离子,随后与不同的生物分子结合,此外无机纳米材料表面的化学基团可以通过酶或非酶代谢。对于有机纳米材料,酶降解的时间和过程取决于其化学组成和物理化学性质。有机纳米材料可能先分解,然后代谢为更小的粒子^[74]。在肝脏中如果尺寸过大,无法通过跨细胞肝窦内皮细胞之间的孔隙,小粒径材料可以穿过孔隙进入窦周间隙,然后进入肝细胞,随后通过单加氧酶、转移酶、酯酶和环氧化物水解酶等代谢^[76]。产生的代谢物可通过尿液排出,或被输送到胆汁中,最终被排出体外在粪便中。总的来说,纳米粒可能产生大小、形状和化学形式不同的各种代谢物。

3.4 纳米载药体系的排泄

排泄是减少纳米载体于体内潜在危险的基本过程。载体类纳米药物中的活性药物和载体材料可能通过肾小球滤过和肾小管分泌进入尿液而排泄,或通过肝脏以胆汁分泌形式随粪便排泄。载药粒子自身一般不易经过上述途径直接排泄,需解聚成载体材料或载体材料降解后经肾脏排泄。肾脏清除引起的排泄通过肾小球进行过滤,该过程受纳米粒形状、大小和电荷的影响^[77]。一般来说,直径小于6 nm的颗粒可以透过肾小球,进入膀胱并在尿液中排出。表面电荷会影响直径在6~8 nm纳米粒的排泄,因为正电荷粒子更容易通过肾小球^[78]。透过肾小球毛细血管进入肾小囊腔中,一些微粒会被再吸收并重新转化为血液,未被再吸收的颗粒穿过肾小球,于尿液中排出^[79]。据报道,对于水溶性胶束聚合物,肾清除是其主要清除途径之一,分子质量低于5 000 Da的化合物可以自由通过肾小球进入尿液,分子量的差异可致其清除速率的不同,同一种聚合物分子量越低越容易通过肾小球滤过排泄^[80]。直径大于6 nm的非生物降解纳米载药颗粒的排泄物会进入胆汁,低分子量的材料通过活性转运处理,而高分子量的则通过顺细胞转运和跨细胞运输^[81]。不同分子量组分还可以同时经过肝脏生成的胆汁排泄进入肠道,进而通过粪便排出体外。

药物运输递送途径、体内分布及代谢问题、纳米载体潜在的安全性问题,均与纳米粒载体及其降解产物在体内的药代动力学行为密切相关,因而纳米载体药代动力学研究是十分必要的。然而许多常用的纳米粒

药用载体,至今并没有相关药代动力学研究被报道。

4 纳米载体的前景及展望

纳米粒作为药物载体尽管已获得实际的应用,但仍面临一些难以解决的问题,最主要的问题来自于纳米粒自身的长期稳定性、有效性和安全性,此外还涉及到可供选择的药用载体材料种类,制备方法的工业化,包装和成本问题等,都需要在各相应学科做全面深入的研究。目前针对载体毒性问题是通过进行材料修饰、成分优化及开发新型材料来减小,而纳米药物载体的药代动力学行为不符合临床要求,亦是纳米载药体系临床转化成功率低的主要原因。纳米粒及其降解产物并非药理学上的惰性物质,甚至可导致体内发生安全性问题。因此设计高效、安全、功能智能化靶向纳米载药系统,并详尽研究其体内药代动力学是纳米载药体系应用与发展的关键。随着纳米科技的发展,纳米粒也会不断更新迭代,相信随着研究的不断深入以及科技的发展,其作为药物载体的明显优势会更多发挥在实际应用中,成为人类克服疾病的有力工具。

作者贡献: 陈俊宇、李彩霞、吴满、黎建党负责资料查阅;史长阔、吴书庆负责图片修改;肖箫负责论文的撰写、修改、制图;李文亮负责课题规划及论文校对。

利益冲突: 无利益冲突。

References

- [1] Jia N, Glassman PM, Muzykantor VR. Targeting vascular inflammation through emerging methods and drug carriers [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022, 184: 114180.
- [2] Chen F, Li Y, Lin X, et al. Polymeric systems containing supramolecular coordination complexes for drug delivery [J]. *Polymers (Basel)*, 2021, 13: 370.
- [3] Kauslya A, Borawake PD, Shinde JV, et al. Niosomes: a novel carrier drug delivery system [J]. *J Drug Deliv Therap*, 2021, 11: 162-170.
- [4] Maran SPM. Bioengineering of nano drug delivery compound to enhance the bioavailability of selected bioactive compound [J]. *J App Biotechn Bioengin*, 2021. DOI: 10.15406/jabb.2021.08.00259.
- [5] Wang Y, Li Z, Hu Q. Emerging self-regulated micro/nano drug delivery devices: a step forward towards intelligent diagnosis and therapy [J]. *Nano Today*, 2021, 38: 101127.
- [6] Xiao X, Oswald JT, Wang T, et al. Use of anticancer platinum compounds in combination therapies and challenges in drug delivery [J]. *Curr Med Chem*, 2020, 27: 3055-3078.
- [7] Sosnik A, Neves JD, Sarmiento B. Mucoadhesive polymers in the design of nano-drug delivery systems for administration by non-parenteral routes: a review [J]. *Prog Polym Sci*, 2014, 39: 2030-2075.
- [8] Barenholz YC. Doxil-the first FDA-approved nano-drug: lessons learned [J]. *J Control Release*, 2012, 160: 117-134.
- [9] Mundargi RC, Babu VR, Rangaswamy V, et al. Nano/micro technologies for delivering macromolecular therapeutics using poly (D,L-lactide-co-glycolide) and its derivatives [J]. *J Control Release*, 2008, 125: 193-209.
- [10] Barrett RE. Nanosuspensions in drug delivery [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3: 785-796.
- [11] Torchilin VP. Multifunctional nanocarriers [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2006, 58: 1532-1555.
- [12] Parveen S, Misra R, Sahoo SK. Nanoparticles: a boon to drug delivery, therapeutics, diagnostics and imaging [J]. *Nanomed-Nanotechnol*, 2012, 8: 147-166.
- [13] Song C, Ouyang ZJ, Gao HH, et al. Core-shell tecto dendrimers enable enhanced tumor MR imaging through an amplified EPR effect [J]. *Biomacromolecules*, 2021, 22: 2181-2188.
- [14] Wei X, Dai J, Zhong Y, et al. Caffeic acid phenethyl ester loaded in nano-targeted delivery system with casein: physicochemical characterization, *in vitro* release, and binding mechanisms [J]. *Lebensm-Wiss Technol*, 2021, 150: 111938.
- [15] Wilson BK, Sinko PJ, Homme RKP. Encapsulation and controlled release of a camptothecin prodrug from nanocarriers and microgels: tuning release rate with nanocarrier excipient composition [J]. *Mol Pharm*, 2021, 18: 1093-1101.
- [16] Catania R, Onion D, Russo E, et al. A mechanoresponsive nano-sized carrier achieves intracellular release of drug on external ultrasound stimulus [J]. *RSC Adv*, 2022, 12: 16561-16569.
- [17] Du Q, Lv F, Huang J, et al. A multiple environment-sensitive prodrug nanomicelle strategy based on chitosan graftomer for enhanced tumor therapy of gambogic acid [J]. *Carbohydr Polym*, 2021, 267: 118229.
- [18] Chang E, Bu J, Ding L, et al. Porphyrin-lipid stabilized paclitaxel nanoemulsion for combined photodynamic therapy and chemotherapy [J]. *J Nanobiotechnol*, 2021, 19: 154.
- [19] Patel N, Panda S. Liposome drug delivery: a review [J]. *J Pharm Sci Biosci Res*, 2012, 2: 169-175.
- [20] Ping M, Mumper RJ. Anthracycline nano-delivery systems to overcome multiple drug resistance: a comprehensive review [J]. *Nano Today*, 2013, 8: 313-331.
- [21] Razzaque A, Dye E, Puri RK. Characterization of tumor vaccines during product development [J]. *Vaccine*, 2000, 19: 644-647.
- [22] Zheng QM, Han JB, Gong XJ, et al. Preclinical pharmacokinetics, tolerance and efficacy of irinotecan hydrochloride liposomes [J]. *Chin J New Drugs (中国新药杂志)*, 2012, 21: 1591-1595.
- [23] Lin W, Yin L, Sun T, et al. The effect of molecular structure on cytotoxicity and antitumor activity of PEGylated nanomedicines [J]. *Biomacromolecules*, 2018, 19: 1625-1634.
- [24] Zhang HD, Shi J, Chen GT, et al. Preparation of liposomes of paeonol modified with VEGF antibody and investigation of its

- dermal retention effect[J]. Chinese J Exp Tradit Med Form (中国实验方剂学杂志), 2018, 24: 19-24.
- [25] Fattal E, Couvreur P, Dubernet C. "Smart" delivery of antisense oligonucleotides by anionic pH-sensitive liposomes [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2004, 56: 931-946.
- [26] Yuba E, Harada A, Sakanishi Y, et al. A liposome-based antigen delivery system using pH-sensitive fusogenic polymers for cancer immunotherapy [J]. Biomaterials, 2013, 34: 3042-3052.
- [27] Chen Q, Tong S, Dewhirst MW, et al. Targeting tumor microvessels using doxorubicin encapsulated in a novel thermosensitive liposome [J]. Mol Cancer Ther, 2004, 3: 1311-1317.
- [28] Hardiansyah A, Huang LY, Yang MC, et al. Magnetic liposomes for colorectal cancer cells therapy by high-frequency magnetic field treatment [J]. Nanoscale Res Lett, 2014, 9: 497-510.
- [29] Pang A, Cheng N, Cui Y, et al. High-loading Gal3-binding EXE peptide nanoparticles prevent thrombosis and protect mice from cardiac ischemia/reperfusion injury [J]. Sci Transl Med, 2020, 12: eaaz7287.
- [30] Li Z, Gao X, Ya Xn, et al. PEGylated nanoemulsions containing 1, 2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoglycerol induced weakened accelerated blood clearance phenomenon [J]. Drug Del Translat Res, 2022, 12: 2569-2579.
- [31] Sun X, Wang G, Zhang H, et al. The blood clearance kinetics and pathway of polymeric micelles in cancer drug delivery [J]. ACS Nano, 2018, 12: 6179-6192.
- [32] Liu Y, Zhou C, Wei S, et al. Paclitaxel delivered by CD44 receptor-targeting and endosomal pH sensitive dual functionalized hyaluronic acid micelles for multidrug resistance reversion [J]. Colloid Surf B, 2018, 170: 330-340.
- [33] Sande LVD, Graversen M, Hubner M, et al. Intraperitoneal aerosolization of albumin-stabilized paclitaxel nanoparticles (Abraxane™) for peritoneal carcinomatosis - a phase I first-in-human study [J]. Pleura Peritoneum, 2018, 3: 20180112.
- [34] Zhang H, Li W, Guo X, et al. Specifically increased paclitaxel release in tumor and synergetic therapy by a hyaluronic acid-tocopherol nanomicelle [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2017, 9: 20385-20398.
- [35] He W, Du Y, Zhou W, et al. Core-crosslinked nanomicelles based on crosslinkable prodrug and surfactants for reduction responsive delivery of camptothecin and improved anticancer efficacy [J]. Europ J Pharm Sci, 2020, 150: 105340.
- [36] Wu XL, Kim JH, Koo H, et al. Tumor-targeting peptide conjugated pH-responsive micelles as a potential drug carrier for cancer therapy [J]. Bioconjug Chem, 2010, 21: 208-213.
- [37] Yang X, Grailer JJ, Pilla S, et al. Tumor-targeting, pH-responsive, and stable unimolecular micelles as drug nanocarriers for targeted cancer therapy [J]. Bioconjug Chem, 2010, 21: 496-504.
- [38] Cai M, Leng M, Lu A, et al. Synthesis of amphiphilic copolymers containing zwitterionic sulfobetaine as pH and redox responsive drug carriers [J]. Colloids Surf B, 2015, 126: 1-9.
- [39] Manganiello MJ, Cheng C, Convertine AJ, et al. Diblock copolymers with tunable pH transitions for gene delivery [J]. Biomaterials, 2012, 33: 2301-2309.
- [40] Vamvakaki M, Papoutsakis L, Katsamanis V, et al. Micellization in pH-sensitive amphiphilic block copolymers in aqueous media and the formation of metal nanoparticles [J]. Faraday Discuss, 2005, 128: 129-147.
- [41] Hu J, Miura S, Na K, et al. pH-responsive and charge shielded cationic micelle of poly (L-histidine)-block-short branched PEI for acidic cancer treatment [J]. J Control Release, 2013, 172: 69-76.
- [42] Yan L, Wu W, Zhao W, et al. Reduction-sensitive core-crosslinked mPEG-poly (ester-carbonate) micelles for glutathione-triggered intracellular drug release [J]. Polym Chem, 2012, 3: 2403-2412.
- [43] Ding J, Chen J, Li D, et al. Biocompatible reduction-responsive polypeptide micelles as nanocarriers for enhanced chemotherapy efficacy *in vitro* [J]. J Mater Chem B, 2013, 1: 69-81.
- [44] Xia J, Du Y, Huang L, et al. Redox-responsive micelles from disulfide bond-bridged hyaluronic acid-tocopherol succinate for the treatment of melanoma [J]. Nanomed-Nanotechnol, 2018, 14: 713-723.
- [45] Zhang Y, Guo Z, Cao Z, et al. Endogenous albumin-mediated delivery of redox-responsive paclitaxel-loaded micelles for targeted cancer therapy [J]. Biomaterials, 2018, 183: 243-257.
- [46] Qiu L, Zhao L, Xing C, et al. Redox-responsive polymer prodrug/AgNPs hybrid nanoparticles for drug delivery [J]. Chin Chem Lett, 2018, 29: 301-304.
- [47] Nishiyama N, Morimoto Y, Jang WD, et al. Design and development of dendrimer photosensitizer-incorporated polymeric micelles for enhanced photodynamic therapy [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2009, 61: 327-338.
- [48] Hai QS, Wen LL, Ruo GQ, et al. Delivering a photosensitive transplatin prodrug to overcome cisplatin drug resistance [J]. Chem Commun, 2015, 51: 11493.
- [49] Mignani S, Kazzouli SE, Bousmina M, et al. Expand classical drug administration ways by emerging routes using dendrimer drug delivery systems: a concise overview [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2013, 65: 1316-1330.
- [50] Li J, Liang H, Liu J, et al. Poly (amidoamine) (PAMAM) dendrimer mediated delivery of drug and pDNA/siRNA for cancer therapy [J]. Int J Pharm, 2018, 546: 215-225.
- [51] Shi X, Wang S, Meshinchi S, et al. Dendrimer-entrapped gold nanoparticles as a platform for cancer-cell targeting and imaging [J]. Small, 2007, 3: 1245-1252.
- [52] Gholami M, Mohammadi R, Arzanlou M, et al. *In vitro* antibacterial activity of poly (amidoamine)-G7 dendrimer [J]. BMC Infect Dis, 2017, 17: 395-406.
- [53] Antoni P, Robb MJ, Campos L, et al. Pushing the limits for thiolene and CuAAC reactions: synthesis of a 6th generation den-

- dimer in a single day [J]. *Macromolecules*, 2010, 43: 6625-6631.
- [54] Lu J, Hu P, Cao L, et al. Genetically encoded and biologically produced all-DNA nanomedicine based on one-pot assembly of DNA dendrimers for targeted gene regulation [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2021, 60: 5377-5385.
- [55] Zhu J, Zheng L, Wen S, et al. Targeted cancer theranostics using alpha-tocopheryl succinate-conjugated multifunctional dendrimer-entrapped gold nanoparticles[J]. *Biomaterials*. 2014, 35: 7635-7646.
- [56] Lu K, He C, Lin W. A chlorin-based nanoscale metal-organic framework for photodynamic therapy of colon cancers [J]. *J Am Chem Soc*, 2015, 137: 7600-7603.
- [57] Park KS, Zheng N, Cte AP, et al. Exceptional chemical and thermal stability of zeolitic imidazolate frameworks [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 10186-10191.
- [58] Rapp TL, Deforest CA. Targeting drug delivery with light: a highly focused approach [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 171: 94-107.
- [59] Ke F, Wang L, Zhu J. Multifunctional Au-Fe₃O₄@MOF core-shell nanocomposite catalysts with controllable reactivity and magnetic recyclability [J]. *Nanoscale*, 2015, 7: 1201-1208
- [60] Chen WH, Liao WC, Sohn YS, et al. Stimuli-responsive nucleic acid-based polyacrylamide hydrogel-coated metal-organic framework nanoparticles for controlled drug release [J]. *Adv Funct Mater*, 2018, 28: 1705137.
- [61] Chu D, Dong X, Zhao Q, et al. Photosensitization priming of tumor microenvironments improves delivery of nanotherapeutics via neutrophil infiltration [J]. *Adv Mater*, 2017, 29: 10.
- [62] Gu J, Luo Z, Zhang Y. Pharmacokinetic properties of single- and multiple-dose pitavastatin calcium tablets in healthy chinese volunteers [J]. *Curr Ther Res Clin E*, 2015, 77: 52-57.
- [63] Wang H, Wu J, Xu L, et al. Albumin nanoparticle encapsulation of potent cytotoxic therapeutics shows sustained drug release and alleviates cancer drug toxicity [J]. *Chem Commun*, 2017, 53: 2618-2621.
- [64] Cong Y, Hu L, Zhang Z, et al. Analysis of therapeutic monoclonal antibody glycoforms by mass spectrometry for pharmacokinetics study [J]. *Talanta*, 2017, 165: 664-670.
- [65] Yin L, Yang J, Meng X, et al. An LC-MS/MS method to determine PABA and DIP [J]. *Anal Methods*, 2016, 8: 1013-1020.
- [66] Li Q, Yang Y, Shi G, et al. Simultaneous quantification of simvastatin and simvastatin acid in human plasma with a highly sensitive LC-ESI-MS/MS method: application to a pharmacokinetic study in healthy Chinese volunteers with a fixed dose of simvastatin and extended-release niacin combination tablet [J]. *Curr Pharm Anal*, 2016, 12: 96-106.
- [67] Liu Y, Xie S. Research progress on solid lipid nanocarriers promoting drug absorption [J]. *Chin J Vet Drug (中国兽药杂志)*, 2020, 54: 63-71.
- [68] Fang L, Fan Y, Luo LH, et al. Pharmacokinetics of PEGylated liposomal doxorubicin in Chinese tumor patients [J]. *Chin Pharm J (中国药学杂志)*, 2012, 47: 223-228.
- [69] Yin L, Ren T, Zhao S, et al. Comparative pharmacokinetic study of PEGylated gemcitabine and gemcitabine in rats by LC-MS/MS coupled with pre-column derivatization and MSALL technique [J]. *Talanta*, 2019, 206: 120184.
- [70] Elahi B, Mirzaee M, Darroudi M, et al. Bio-based synthesis of Nano-Ceria and evaluation of its bio-distribution and biological properties [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2019, 181: 830-836.
- [71] Liang SS. Distribution Metabolism and Biological Effects of Two-Dimensional Nanomaterials *in vivo* (二维纳米材料在体内的分布代谢及生物效应研究) [D]. Anhui: Anhui University, 2019.
- [72] Yang C, Song W, Zhang D, et al. Poly (l-glutamic acid) -g-methoxy poly (ethylene glycol)-gemcitabine conjugate improves the anticancer efficacy of gemcitabine [J]. *Int J Pharm*, 2018, 550: 79-88.
- [73] Zeng Y, Xiao J, Cong Y, et al. PEGylated nanoscale metal-organic frameworks for targeted cancer imaging and drug delivery [J]. *Bioconjug Chem*, 2021, 32: 2195-2204.
- [74] Su C, Liu Y, Li R, et al. Absorption, distribution, metabolism and excretion of the biomaterials used in nanocarrier drug delivery systems [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2019, 143: 97-114.
- [75] Gao ZH. Study on the Influence of Physical, Chemical Properties on Pharmacokinetics and Biodistribution of Polymeric Nanoparticles (物理化学性质对纳米粒子在小白鼠体内代谢和分布的影响的研究) [D]. Changchun: Jilin University, 2015.
- [76] Lin W, Yang Q, Xiao L. Tempo-spatially resolved cellular dynamics of human immunodeficiency virus transacting activator of transcription (Tat) peptide-modified nanocargos in living cells [J]. *Nanoscale*, 2014, 6: 10207-10215.
- [77] Wang T, Zhang D, Sun D, et al. Current status of *in vivo* bioanalysis of nano drug delivery systems [J]. *J Pharm Anal*, 2020, 10: 221-232.
- [78] Wang L, Yan L, Liu J, et al. Quantification of nanomaterial/nano-medicine trafficking *in vivo* [J]. *Anal Chem*, 2018, 90: 589-614.
- [79] Guo H, Jiang W, Miao M, et al. Advances in targeted delivery and pharmacokinetic model of anti-tumor nano-drugs [J]. *Cent South Pharm (中南药学)*, 2020, 18: 5193-5200.
- [80] Wen T, Chen X, Bai J, et al. Pharmacokinetic study of nanocationic liposomes loaded with siRNA in mice [J]. *Carcinog Teratogenes Mutagen*, 2022, 34: 445-462.
- [81] Zhang H. Study on the Stability and Pharmacokinetics of FF/CS-SA Nano Micelle Drug Delivery System (FF/CS-SA 纳米胶束给药系统稳定性及药代动力学研究) [D]. Qingdao: Qingdao University of Science and Technology, 2021.