·靶向纳米递药系统研究进展·

靶向纳米递药系统设计策略及其在肿瘤精准治疗中的研究进展

张　韫,郑　瑜,徐　宁,张娅莉,杨　楠,马彬雨
(西安医学院药学院,西安 710021)

[摘要]　靶向纳米递药系统为肿瘤的精准治疗提供了新策略,其作为一种新型给药方式,能够穿透各种生物屏障将药物精准递送至病灶部位,利用其独特的尺寸效应、控制释放、刺激响应、易修饰与功能化等优势,增加药物稳定性与溶解度,提高生物利用度,减少不良反应,实现药物的靶向递送与诊疗一体化,有望突破传统化疗药物的治疗瓶颈。本文总结纳米递药系统的优势以及纳米载体的分类、原理和靶向设计策略,重点探讨常用靶向配体的类型及其作用机制,剖析其在规模化生产、体内转运、生物相容性和临床转化等方面的发展现状与面临挑战,并展望了未来应用前景,旨在为纳米递药系统的深入开发及其临床应用提供参考。

[关键词]　纳米递药系统;靶向;肿瘤;精准治疗;纳米载体
[中图分类号]　R943　　[文献标志码]　A　　[文章编号]　1003－3734(2026)08－0795－09

Design strategies of targeted nano-drug delivery systems and advances in tumor precision therapy

ZHANG Yun, ZHENG Yu, XU Ning, ZHANG Ya-li, YANG Nan, MA Bin-yu
(*School of Pharmacy*, *Xi'an Medical University*, *Xi'an* 710021, *China*)

[**Abstract**]　Targeted nano-drug delivery systems (NDDS) have provided a new strategy for the precise therapy of tumor. NDDS, as novel modes of drug delivery, are capable of penetrating various biological barriers to deliver therapeutic agents precisely to tumor sites. By leveraging their unique size effect, controlled release, stimulation response, ease of modification and functionalization, these systems enhance drug stability and solubility, improve bioavailability, and reduce systemic toxicity and side effects. Consequently, they enable targeted drug delivery and theranostics, offering promising solutions to overcome the therapeutic limitations of conventional chemotherapeutic agents. This paper summarizes the advantages of NDDS, the classification, principles and targeted design strategies of nano-carriers, focuses on the types of commonly used targeting ligands and their mechanisms of action, analyzes the current developments and challenges in scalable production, *in vivo* transport, biocompatibility and clinical translation, and looks forward to the prospects of future applications, with the aim of providing references for the further development and clinical applications.

[**Key words**]　nano-drug delivery system;targeting;tumor;precision therapy;nano-carrier

据国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer,IARC)最新发布的2022年全球各地区统计数据显示,发病率位居前3位的癌症依次是肺癌(12.4%)、乳腺癌(11.6%)和结直肠癌(9.6%),死亡率位居前3位的癌症是肺癌(18.7%)、结直肠癌(7.8%)和肝癌(9.3%),同时预测肿瘤的发病率和死亡率呈逐年上升趋势[1]。因此,恶性肿瘤已成为全球重大公共卫生问题之一。当前,临床上常用的治疗手段主要有手术切除、放射治疗、化学药物治疗(以下简称"化疗")及联合治疗等[2],其中化疗是一种全身性治疗手段,通过干扰肿瘤细胞的

[基金项目]　陕西省自然科学基础研究计划项目(2023-JC-QN-0629);陕西省卫生健康科研基金资助项目(2021E022);西安医学院科技能力提升专项计划项目(2024NLTS143);陕西省大学生创新训练计划项目(S202511840077,121525064)
[作者简介]　张韫,女,硕士,副教授,研究方向:新型纳米药物递送系统。E-mail: zl1987730@163.com。
[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.08.002

核酸与蛋白质的合成,从而抑制肿瘤细胞的快速增殖并诱导凋亡。尽管化疗展现出显著的临床疗效,但由于作用机制缺乏特异性,在清除快速增殖的肿瘤细胞同时也不可避免地对正常组织细胞造成不同程度的损伤。此外,由于化疗药物的肿瘤靶向效率有限,在治疗过程中易诱发耐药性,同时伴随严重的不良反应[3],影响化疗效果,也严重制约其临床适用性。

近年来,纳米技术在生物医学领域的突破性进展为肿瘤精准治疗开辟了新维度,通过化学、材料科学和生命科学等多学科的交叉策略,为其带来了多元化的诊疗模式。2004 年,美国国家癌症研究所(National Cancer Institute,NCI)提出癌症纳米技术计划,即利用纳米技术解决肿瘤诊断、治疗和预防中的瓶颈问题,其建立了纳米技术表征实验室(Nanotechnology Characterization Laboratory,NCL),系统性地开展纳米材料的基础研究与应用开发。目前 NCL 已开发了约 100 种检测技术,可对纳米材料的物理化学、免疫学、毒理学和药动学性质等进行系统评估[4]。纳米递送系统(nano-drug delivery system,NDDS)是一种利用纳米尺度(1 ~ 1 000 nm)的载体结构,以独特的物理、化学或生物学方式将药物递送到特定细胞或组织,由于其具有微小尺寸、较大的比表面积、灵活的表面修饰能力、特定环境(如温度、pH 值和酶等)刺激响应性,可改善药物的药动学特性[5],达到精准递送、缓(控)释、增效减毒等效果[6]。1995 年,美国 FDA 批准了首个纳米药物——聚乙二醇化阿霉素脂质体(商品名:Doxil)[7],标志着 NDDS 从基础研究走向临床应用。随着 NDDS 的不断发展完善,截至目前已有超过 500 种纳米药物进行临床试验[8],包括以脂质体、白蛋白和聚合物纳米粒等为载体的纳米药物用于乳腺癌、胰腺癌、前列腺癌等疾病治疗,如伊立替康脂质体(商品名:Onivyde)、硫酸长春新碱脂质体(商品名:Marqibo)、白蛋白结合型紫杉醇(商品名:Abraxane)和醋酸亮丙瑞林注射用混悬剂(商品名:Eligard)等[9]。相较于传统的药物治疗,NDDS 展现出多方面优势[10]:① 增加药物的稳定性和溶解性,改变体内分布;② 延长药物的半衰期,提高生物利用度;③ 提高药物靶向递送,降低不良反应发生率;④ 良好的生物相容性、生物降解性和刺激响应性;⑤ 易功能化,可实现联合治疗与诊疗一体化。因此,NDDS 的研究开发对肿瘤治疗具有重要意义。本文总结了 NDDS 的主要优势以及纳米载体的分类、原理和作用机制,以期为 NDDS 朝着多功能化、智能化、靶向化的方向发展提供新思路。

1 NDDS 的递送方式

目前,NDDS 的递送主要有被动靶向和主动靶向 2 种形式。

1.1 被动靶向

被动靶向充分依赖于增强渗透和保留效应(enhanced permeability and retention effect,EPR),纳米颗粒利用肿瘤组织的血液供应和淋巴引流的缺陷,使得纳米颗粒更容易渗透到肿瘤组织[11]。但由于其靶向性不足,药物在肿瘤组织中的富集和递送效果仍不理想。

1.2 主动靶向

主动靶向策略通过配体-受体、抗原-抗体等分子间的特异性识别作用,将 NDDS 精准递送到病灶部位,选择性识别肿瘤细胞表面过度表达的受体或抗原,实现纳米粒子表面功能化修饰,进一步促进其在肿瘤血管中的富集和蓄积。这种靶向策略一方面增强了肿瘤细胞对纳米颗粒的摄取率,另一方面通过减少非特异性分布降低了系统毒性,从而提升靶向疗效。常见的活性靶向配体主要包括:生物大分子蛋白(如抗体、表皮生长因子和转铁蛋白)、多肽(如 RGD、奥曲肽、AP 肽和 tLyp-1 肽)、核酸适配体(如 A10、AS1411)、多糖(如透明质酸、*N*-乙酰半乳糖胺)和代谢相关生物小分子(如叶酸、半乳糖、双膦酸盐和生物素)等[12],见表 1。

表 1 不同肿瘤细胞上过表达的受体及其主动靶向配体

配体类型	具体配体	靶点	肿瘤类型	文献
生物大分子蛋白	抗体	表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)/人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2,HER2)	三阴性乳腺癌、肺癌、胶质母细胞瘤、头颈部肿瘤、卵巢癌等	[13]
	表皮生长因子	EGFR	肺癌、头颈癌、结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、膀胱癌和肾癌等	[14]
	转铁蛋白	转铁蛋白受体	乳腺癌、胰腺癌、结肠癌、肺癌等	[15]

续表 1

配体类型	具体配体	靶点	肿瘤类型	文献
多肽	RGD	整合素受体	前列腺癌、结直肠癌、胰腺癌、乳腺癌等	[16－17]
	奥曲肽	生长抑素受体 2	神经内分泌肿瘤	[18]
	AP 肽	IL-4 受体	乳腺癌、胶质瘤等	[19－20]
	tLyp-1 肽	神经纤毛蛋白-1 受体	乳腺癌、胶质瘤等	[21]
核酸适配体	A10	前列腺特异性膜抗原	前列腺癌	[22－23]
	AS1411	核仁蛋白	黑色素瘤、肺癌、乳腺癌、宫颈癌等	[24－25]
多糖	透明质酸	$CD44^+$ 受体	结直肠癌、乳腺癌、肺癌等	[26]
	N-乙酰半乳糖胺	去唾液酸糖蛋白受体	肝癌等	[27－28]
代谢相关生物小分子	叶酸	叶酸受体	卵巢癌、肺癌、乳腺癌、宫颈癌、肾癌、脑癌等	[29－30]
	半乳糖	半乳糖受体	肝癌、乳腺癌、肺癌、胰腺癌等	[31]
	双膦酸盐	破骨细胞	多发性骨髓瘤、乳腺癌、前列腺癌等	[32－33]
	生物素	生物素受体	卵巢癌、结肠癌、肥大细胞瘤、肺癌、肾癌、乳腺癌等	[34]

1.2.1 生物大分子蛋白介导

1.2.1.1 抗体 抗体由 2 条高分子重链和 2 条低分子轻链组成，对相应抗原表现出高特异性和高亲和力[12]。在肿瘤治疗中，EGFR 和 HER2 是抗体的重要靶点。EGFR 在多种恶性肿瘤中存在过表达现象，如头颈癌（80% ~90%）、三阴性乳腺癌（52% ~54%）、胶质母细胞瘤（50%）及肺癌（40%）等。HER2 在乳腺癌和卵巢癌患者中过表达，抗 HER2 单克隆抗体（monoclonal antibodies，mAbs）与聚合物纳米颗粒表面共轭，可通过受体介导的内吞作用使抗原内化，促进其在肿瘤细胞内的蓄积[13]。

1.2.1.2 表皮生长因子 表皮生长因子既可作为凋亡因子特异性作用于过表达受体的癌细胞，也可作为靶向配体。EGFR 是一种跨膜酪氨酸激酶受体，调控细胞的增殖、迁移和侵袭，是一种重要的肿瘤靶标。EGFR 常在肺癌、头颈癌、结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、膀胱癌和肾癌等多种恶性肿瘤中过表达，修饰 EGFR 的纳米颗粒在体内外都表现出较强的肿瘤抑制作用[14]。

1.2.1.3 转铁蛋白 转铁蛋白是一种分子量为 80 kDa 的血清糖蛋白，通过结合转铁蛋白受体介导铁离子向增殖活跃的细胞靶向递送。肿瘤细胞对铁的需求远大于正常细胞，增加了肿瘤细胞表面转铁蛋白受体表达[15]，可以利用这些过表达的转铁蛋白受体作为主动靶向修饰的受体类型。

1.2.2 多肽介导

1.2.2.1 RGD 肽 RGD 序列是一种线性三肽，由精氨酸（Arg）、甘氨酸（Gly）和天冬氨酸（Asp）3 种氨基酸依次连接而成[16]。研究发现该多肽能与前列腺癌细胞上过表达的整合素受体特异性结合，尤其是整合素 $\alpha v\beta 3$ 和 $\alpha v\beta 5$ 在恶性细胞和血管中过表达，通过整合素介导的内吞作用内化到细胞中修饰脂质体、纳米颗粒、结晶体等，以促进所载化疗药物在细胞内的递送[17]。

1.2.2.2 奥曲肽 奥曲肽是一种人工合成的天然生长抑素的八肽衍生物，与生长抑素受体 2 具有高亲和力。由于多种神经内分泌肿瘤中生长抑素受体 2 过表达，因此该受体可作为主动靶向修饰的潜在靶点。奥曲肽及其类似物常被用于靶向载体递送多种抗肿瘤药物，如阿霉素（doxorubicin，DOX）、紫杉醇（paclitaxel，PTX）、杠柳次苷（periplocymarin）及杠柳苷元（periplogenin）等[18]。

1.2.2.3 AP 肽 AP 肽与乳腺肿瘤组织的 IL-4 受体具有特异性亲和力[19]。Wu 等[20]制备了 AP 肽靶向的 pH 响应聚合物胶束（AP-pH-PMs），将 DOX 包裹在 AP-pH-PMs 中组装成 DOX-AP-pH-PMs，以人三阴性乳腺癌细胞 MDA-MB-231 造模的小鼠体内实验评估 DOX-AP-pH-PMs 的抗肿瘤作用。注射 15 d 后，使用游离 DOX 处理的小鼠平均肿瘤体积缩小至（544 ± 98）mm^3，而 DOX-AP-pH-PMs 治疗的小鼠肿瘤体积减少至（183 ± 37）mm^3，证明 AP-pH-PMs 作为一种新型纳米药物载体具有较强的肿瘤靶向能力。

1.2.2.4 tLyp-1 肽 tLyp-1 肽是一种含有 7 个氨基酸的肿瘤靶向穿透肽（含 9 个氨基酸的环状多肽 Lyp-1 的截短形式）。tLyp-1 被证明能有效通过 C 端规则（C-end rule，CendR）内吞途径介导向胶质瘤输送化疗药物，其靶向神经纤毛蛋白-1 受体具有高度亲和力及特异性[21]。

1.2.3 核酸适配体介导

1.2.3.1 A10 相较于抗体,适配体体积小、合成简便、体内稳定性高,在多种溶剂中均展现出良好的溶解性。近年来,适配体在化疗药物的靶向递送上已成为抗体和抗体片段的重要替代品。单个适配体具有很高的特异性,可以凭借独特的三维构象与特定靶点结合[22]。A10 作为适配体中一种重要的类型,可特异性结合前列腺癌细胞表面过表达的前列腺特异性膜抗原的胞外区[23]。

1.2.3.2 AS1411 AS1411 是一种合成的抗核酸酶 DNA 寡核苷酸适配体,对核仁蛋白有较强的亲和力,因此能够诱导多种肿瘤细胞的生长抑制。核仁蛋白的失调和过表达与各种病理和肿瘤适应证有关,这些特性使其成为治疗肿瘤的理想靶点[24]。AS1411 可特异性靶向黑色素瘤、肺癌、乳腺癌、宫颈癌等多种肿瘤细胞上过表达的核仁蛋白[25]。

1.2.4 多糖介导

1.2.4.1 透明质酸 透明质酸是一种具有良好生物相容性、无免疫抗原性、可调控代谢的阴离子天然多糖,通常用于靶向肿瘤细胞。而 $CD44^+$ 受体通常在肿瘤细胞中过表达,因此基于 $CD44^+$ 受体与透明质酸特异性结合可实现对肿瘤组织的靶向递送[26]。

1.2.4.2 *N*-乙酰半乳糖胺 *N*-乙酰半乳糖胺作为肝靶向配体,对去唾液酸糖蛋白受体表现出高亲和力[27]。去唾液酸糖蛋白受体通过结合 *N*-乙酰半乳糖胺并清除循环糖蛋白中的唾液酸残基,从而暴露出糖残基,因此利用 *N*-乙酰半乳糖胺修饰的纳米载体可以实现对肝癌细胞的特异性靶向[28]。

1.2.5 代谢相关生物小分子介导

1.2.5.1 叶酸 叶酸即蝶酰谷氨酸,其体内活性形式为四氢叶酸[29],叶酸与细胞表面的叶酸受体结合后,经内吞作用形成囊泡进入细胞。叶酸受体常在卵巢癌、肺癌、乳腺癌、子宫内膜癌、宫颈癌、肾癌、膀胱癌和脑癌等某些上皮肿瘤中过表达,以满足快速分裂细胞对叶酸的需求[30]。

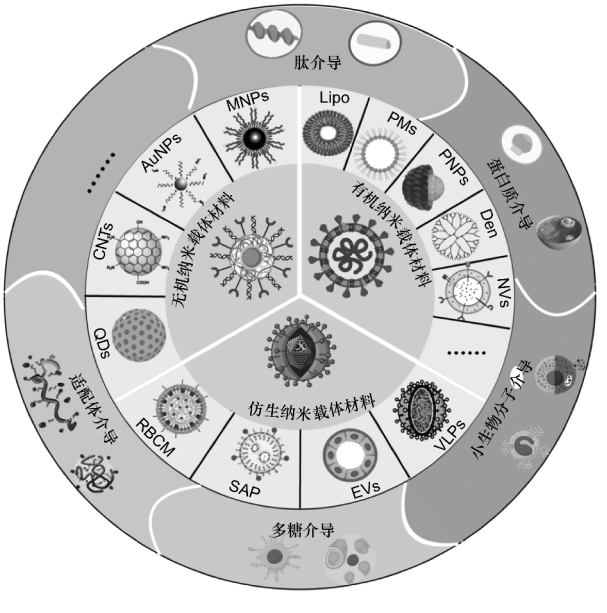
1.2.5.2 半乳糖 半乳糖作为六碳单糖的重要成员之一,靶向表达半乳糖受体的特定细胞,包括肝细胞、巨噬细胞和某些肿瘤细胞。通过将半乳糖直接负载于药物、载药纳米颗粒或脂质体上,可提高细胞对药物的吸收率,从而改善靶向细胞的给药效率[31]。

1.2.5.3 双膦酸盐 双膦酸盐与骨表面结合,通过诱导破骨细胞凋亡阻止骨吸收[32]。破骨细胞在转移性骨病的发生发展中起关键作用,抑制破骨细胞活性是治疗骨癌转移的主要靶点。骨组织中含有 50% ~70% 的金属矿物质,主要为磷酸钙。由于双膦酸盐上的 2 个膦酸基与钙离子双齿结合,使得双膦酸盐分子对骨组织具有很高的亲和力。因此,唑来膦酸(zoledronic acid,ZOL)和阿仑膦酸钠(alendronate sodium,ALN)成为骨靶向治疗最常用的靶分子。实验表明,ZOL 修饰和 ALN 共轭可使纳米颗粒在骨组织中的累积量分别增加 50 和 8 倍[33]。

1.2.5.4 生物素 生物素是一种细胞生长促进因子,在肿瘤组织中的浓度明显高于正常组织。研究表明,在许多肿瘤细胞如卵巢癌细胞 OV2008 和 ID8、结肠癌细胞 COLO-26、肥大细胞瘤细胞 P815、肺癌细胞 M109、肾癌细胞 RENCA 和 RD0995 以及乳腺癌细胞 4T1、JC 和 MMT06056 中,生物素受体表达明显高于叶酸或维生素 B12 受体[34]。

2 纳米载体的分类及特点

常用抗肿瘤 NDDS 的设计与靶向策略见图 1。基于纳米载体所用材料的不同,可以将 NDDS 的纳米载体分为 3 类:有机纳米载体、无机纳米载体和仿生纳米载体[35],见图 2。



Lipo:脂质体;CNTs:碳纳米管;NVs:纳米囊泡;PMs:聚合物胶束;Den:树枝状大分子;QDs:量子点;SAP:自组装肽;RBCM:红细胞膜;EVs:细胞外囊泡;AuNPs:金纳米粒子;PNPs:纳米聚合物颗粒;MNPs:磁性纳米颗粒;VLPs:病毒样颗粒

图 1 抗肿瘤 NDDS 的设计与靶向策略示意图

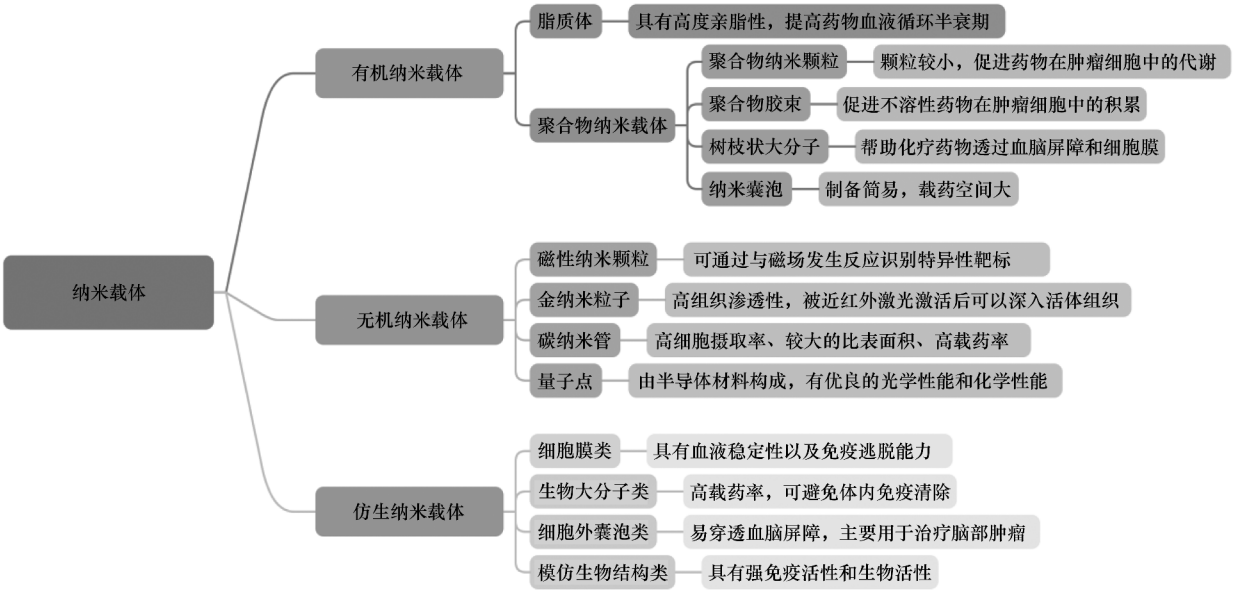


图 2　纳米载体的分类及特点

2.1　有机纳米载体

有机纳米载体主要通过物理封装或化学偶联连接药物，实现药物的体内递送。有机纳米载体主要由脂质体和聚合物纳米载体组成，而聚合物纳米载体又包括纳米聚合物颗粒、聚合物胶束、树枝状大分子、纳米囊泡等[35]。

2.1.1　脂质体

脂质体是由双分子层结构构成的闭合球形囊泡，具有高度亲脂性和长循环特性[36]。该载体可分别将亲水性药物装载于水核、疏水性药物装载于脂质双层，显著延长药物的体内循环时间[37]。此外，还可以将靶向配体化学键连接到脂质双分子层的外表面增强药物选择性，改善其药动学特性[38]。

2.1.2　聚合物纳米载体

聚合物纳米载体由聚合物材料制成固体和胶体颗粒，尺寸范围为 1 ~ 1 000 nm。根据结构差异，聚合物纳米载体的类型分为纳米聚合物颗粒、聚合物胶束、树枝状大分子、纳米囊泡等[35]。聚合物纳米载体具有多种优势，包括柔韧性、易修饰性、生物体液稳定性、化疗药物的缓（控）释性、良好的生物降解和相容性以及对特异性肿瘤标志物的强亲和力[39]。

2.1.2.1　聚合物纳米颗粒　聚合物纳米颗粒是指由天然或者人造聚合物制成的胶体颗粒，粒径范围为 10 ~ 1 000 nm[40]。聚合物纳米颗粒较小体积的优势可以提高所载药物在肿瘤细胞内的蓄积量，从而延长药物半衰期，提高生物利用度[41]。此外，通过在聚合物纳米颗粒表面引入一系列金属离子实现官能团化或者通过小分子、表面活性剂、聚合物修饰靶向配体可实现主动靶向[42]。

2.1.2.2　聚合物胶束　聚合物胶束是由合成嵌段共聚物或接枝共聚物形成的大分子组装体，尺寸从几十到几百纳米不等[43]，具有特征性的核-壳结构，其疏水内核可高效封装难溶性药物如顺铂（cisplatin，Cis-DDP）、DOX、喜树碱（camptothecin，CPT）、PTX 等，显著增强疏水性药物的溶解与释放[40]。

2.1.2.3　树枝状大分子　树枝状大分子是一种径向对称、球状、单分散和均匀的纳米分子，具有特定的三维结构以及高度分支的树状结构区。药物分子通常包埋在树突结构内部或与树枝状大分子表面的基团共价结合，形成聚合物-药物偶联物[44-45]。Pan 等[46]合成了聚乙二醇化肽树枝状聚合物-二氨基环己烷铂（Ⅱ）共轭物［mPEG（2k）-dendrimer-DACHPt］用于治疗卵巢癌。mPEG（2k）-dendrimer-DACHPt 具有明显的酸响应降解特性，在 SKOV-3 卵巢癌小鼠模型中，该偶联物的肿瘤 Pt 累积量在注射后 36 h 达到（2.80 ± 0.73）%，显著高于奥沙利铂（oxaliplatin）的（0.03 ± 0.01）%。此外，mPEG（2k）-dendrimer-DACHPt 在 10 mg·kg^{-1}剂量下的小鼠肿瘤体积相比对照组显著缩小，表现出更好的抗肿瘤效果。

2.1.2.4　纳米囊泡　纳米囊泡是由合成或天然修饰的两亲性分子组装形成的一种超分子聚合物。纳

米囊泡的两亲性聚合物双分子层不仅使其外壁更坚固、表面的亲水壳更稳定,还将内部中空囊泡与周围介质分隔开为药物装载提供更大空间[47]。药物经纳米囊泡包裹后,能够增强其在体内的生物分布特性,延缓药物降解和失活速率,降低脱靶效应。纳米囊泡的结构与脂质体相似,都可以作为亲水性药物和疏水性药物的载体[44]。

2.2 无机纳米载体

无机纳米载体是以无机材料(如金、镉、硒、二氧化硅等)制备而成的纳米粒子,具备精准可控的纳米级尺度特性,其主要包括磁性纳米颗粒、金纳米粒子、碳纳米管、量子点等类型[35]。无机纳米载体凭借结构可调节、表面易修饰与高载药性能等特点,在肿瘤诊疗一体化领域展现出独特的优势[48]。

2.2.1 磁性纳米颗粒

磁性纳米颗粒是指覆有氧化铁的颗粒,可作为负载药物的磁靶向递送载体,其主动靶向性依赖于磁场响应或特异性生物标志物的识别作用。其中,超顺磁性氧化铁纳米颗粒(superparamagnetic iron oxide nanoparticles,SPION)在肿瘤诊断和靶向治疗中取得进展[38]。

2.2.2 金纳米粒子

金纳米粒子具有表面等离子体共振(surface plasmon resonance,SPR),并且可以通过化学修饰引入胺和硫醇等基团。金纳米粒子具有无毒性、非免疫原性和高组织渗透性、被近红外激光激活后可以深入活体组织等特征[38]。以靶向特定蛋白质与抗体等实现药物递送,同时可最大限度减少非特异性肿瘤细胞的摄取[49]。

2.2.3 碳纳米管

碳纳米管是由碳原子层卷曲形成的空心管结构,具有独特的化学和机械稳定性、高细胞摄取和独特的形状[50]。单壁碳纳米管(single-walled carbon nanotubes,SWCNTs)能够穿过肿瘤细胞的细胞膜,促使肿瘤细胞高效吸收其复合物所负载的化疗药物。此外,SWCNTs 极高的比表面积显著提高了载药能力[51]。Yang 等[52]通过酸化处理 SWCNTs 以获得羧基化碳纳米管 CNTs-COOH,与聚乙二醇(polyethylene glycol,PEG)和聚醚酰亚胺(polyetherimide,PEI)共轭制备 CNTs-PEG-PEI,其对乳腺癌细胞 MCF-7 的 IC_{50} 值为(27.14 ± 4.65) μg·mL^{-1},显著低于 DOX 组的(164.0 ± 24.5) μg·mL^{-1},表明 CNTs-PEG-PEI 在治疗乳腺癌方面具有明显优势。

2.2.4 量子点

量子点通常由 2 ~ 10 nm 的半导体材料构成,其核心主要由 Ⅱ ~ Ⅵ 族元素的半导体组成,这种独特的结构赋予了量子点优良的光学和化学性能[38],在诊断(如荧光成像)和治疗(如光动力疗法或药物递送)方面发挥重要作用[53]。Nasiriani 等[54]合成了基于明胶的碳量子点分子印迹聚合物(MIP@ g-CQD),用于甲氨蝶呤(methotrexate,MTX)的 pH 响应型抗肿瘤药物递送。

2.3 仿生纳米载体

目前,仿生材料在生物医学和治疗诊断学等领域中发挥重要作用,具有可生物降解、良好生物相容性、易于表面功能化等优势。通常,按照生物属性将仿生纳米材料分为细胞膜类、生物大分子类、细胞外囊泡类和模仿生物结构类[55]。

2.3.1 细胞膜类

细胞膜仿生纳米颗粒是利用细胞膜包被的纳米颗粒,并将细胞膜的多功能性转移到纳米颗粒表面以执行特定功能。Hu 等[56]制备了血小板膜(platelet membranes,PM)包被的纳米囊泡 PM-NV。对 PM 表面用蛋白质药物修饰,可实现靶向递送和特异性释放。肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand,TRAIL)和 DOX 作为细胞凋亡最重要的细胞外激活剂,将二者装载于 PM-NV 制备的 TRAIL-DOX-PM-NV 用于肿瘤治疗,其靶向效率大幅度提升,从而有效抑制肿瘤转移并提升疗效。

2.3.2 生物大分子类

生物大分子由于其多功能性和天然的生物相容性受到广泛关注,通常用于制备药物递送的仿生纳米材料,其中肽类由于来源天然且具有生物降解性和生物相容性,在靶向治疗中具有重要作用[57]。其中的自组装肽是利用分子或分子片段之间的识别,通过非共价力(范德华力、静电相互作用、氢键和疏水力等)形成具有特定排列顺序的聚集体[58],其结构具有高载药量、低药物损失、高稳定性和延长体内循环半衰期等优点。在药物递送中可用于促进药物释放和提高药物稳定性,减少不良反应[59]。

Zhang 等[60]基于功能三肽 Asp-Phe-Tyr(DFY)的酶催化聚合构建了用于恶性黑色素瘤免疫治疗的肿瘤蛋白质工程系统。通过酪氨酸酶催化的聚合,DFY 三肽选择性地聚集在酪氨酸酶过表达的黑色素瘤细胞中。通过加成反应将富含苯醌的中间体与

肿瘤特异性蛋白共价连接,形成由肿瘤蛋白携带的微纤维,这些微纤维可以被抗原呈递细胞(antigen-presenting cell,APC)吞噬,并表现出肿瘤的抗原性,从而增强免疫效果。

2.3.3 细胞外囊泡类

细胞外囊泡在细胞间通讯中起关键作用,其中外泌体是细胞间信息通讯的重要分子,并调控肿瘤细胞增殖、侵袭、迁移、耐药及肿瘤微环境[61]。

外泌体(exosomes)是所有细胞外囊泡中尺寸最小的一类,其直径为 50 ~ 150 nm,且分布均一、来源广泛[62]。此外,外泌体还具有生物相容性好、纳米尺寸效应、表面负电荷特性、诱导免疫逃逸能力、较长的循环半衰期及良好的组织渗透能力等优点[63]。外泌体的小体积和气泡状形态使其可以在细胞间移动,通过细胞膜释放其内容物。由于其含有蛋白质和遗传物质,化疗药物可以包裹在外泌体中实现有效递送和持续释放[64]。

2.3.4 模仿生物结构类

在模仿生物结构类纳米载体中,病毒样颗粒能够有效激发针对肿瘤细胞的免疫反应[65],病毒样颗粒内部空腔结构实现了药物、量子点和成像物质等递送。病毒样颗粒是多功能药物递送平台,可通过改变病毒样颗粒的 pH 值和温度稳定性,使其在血液中保持稳定的颗粒,优先在肿瘤细胞低 pH 值中降解并释放药物[66]。

3 NDDS 面临的多重挑战

NDDS 在肿瘤治疗中具有巨大的应用潜力,但同时也面临多重挑战:① 纳米载体的合成高度依赖于精准的工艺参数,如纳米粒子的尺寸分布、形态、表面电荷、载药量等。大多数 NDDS 由于缺乏长期稳定性,使得化疗药物在体内递送过程中可能会被降解[67-68]。因此,只有保证制造工艺的稳定,NDDS 的化学结构才能精准可控,从而实现性能可靠、成本经济的大规模生产;② 由于肿瘤微环境具有高度异质性,患者之间的个体差异或肿瘤进展的动态变化都会给 NDDS 的临床应用带来一定的不确定性[67],且 NDDS 体内转运及其作用机制目前仍不明确:NDDS 释放药物体内分布的实时跟踪和准确定位尚存在局限,而这对于药物的有效性维持机制和优化设计至关重要;NDDS 进入体内循环会与复杂生物环境中的多种物质(如血浆蛋白、调理素、细胞膜成分、免疫因子等)发生相互作用,作用机制及其对药物转运的影响仍须深入剖析;NDDS 在经历体内复杂的代谢过程后(如血液循环、组织渗透、细胞内吞、溶酶体降解等),其结构完整性是评估功能与生物安全性的核心要素[69];③ 由于某些肿瘤中过表达的受体通常也存在于正常细胞中,例如:叶酸受体在肝癌、肺癌、胰腺癌中过表达,但也存在于红细胞和肝细胞中并介导铁的摄取[70],因此会产生“非肿瘤靶向”(on-target off-tumor)效应,同时这些靶向配体进入血液循环后可能会被某些多功能血浆蛋白电晕干扰,进而影响靶向效果[71];④ 生物相容性是目前 NDDS 临床转化的瓶颈之一,大多数 NDDS 能在细胞和动物模型中取得良好效果,但由于人体与动物模型存在较大的生理结构差异和疾病模型局限性等问题,其安全性和有效性缺乏长期评估[72-75],因此需要更为全面的实验数据以取得临床转化的系统性突破。随着纳米技术的不断发展和相关学科深度交叉与融合,相信科研人员能够应对挑战,努力克服 NDDS 临床转化的局限性,获得更精准、更安全的药物递送方式。

4 总结与展望

近年来,随着纳米技术的飞速发展,NDDS 作为肿瘤精准治疗领域的新兴力量,展现出广阔前景与应用潜力,相信随着对肿瘤生物学的深入研究和新型纳米材料的不断开发,未来发展将有望聚焦于智能仿生载体、人工智能辅助设计以及个体化纳米递药系统的构建,以推动纳米医学逐步向临床应用转化,为肿瘤的精准治疗带来新契机。

[参 考 文 献]

[1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, *et al*. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.

[2] MU WW, CHU QH, LIU YJ, *et al*. A review on nano-based drug delivery system for cancer chemoimmunotherapy[J]. *Nano Micro Lett*, 2020, 12(1): 142.

[3] 吕奕洁, 罗明芳, 杨彩霞, 等. 铁死亡纳米探针在肿瘤治疗中应用的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(14): 2624-2628.

[4] CRIST RM, BARENHOLZ Y, CERN A, *et al*. Advancing medical applications of cancer nanotechnology: highlighting two decades of the NCI'S nanotechnology characterization laboratory service to the research community[J]. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*, 2025, 17(3): e70020.

[5] QIAO JX, GUO DY, TIAN H, *et al*. Research progress of paclitaxel nanodrug delivery system in the treatment of triple-negative breast cancer[J]. *Mater Today Bio*, 2024, 29: 101358.

[6] WANG HQ, BO WT, FENG XL, *et al*. Strategies and recent advances on improving efficient antitumor of lenvatinib based on nanoparticle delivery system[J]. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19: 5581-5603.

[7] BARENHOLZ Y. Doxil®: the first FDA-approved nano-drug: lessons learned[J]. *J Control Release*, 2012, 160(2): 117-134.

[8] ASADI A, OBIDIRO O, ELESHO R, *et al*. Recent advances and FDA approvals in nanoformulations for drug delivery[J]. *J Nanopart Res*, 2025, 27(1): 12.

[9] LIU Y, ZHANG YC, LI HK, *et al*. Recent advances in the bench-to-bedside translation of cancer nanomedicines[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2025, 15(1): 97 - 122.

[10] 邹蔓姝, 雷昌, 黄丹, 等. 用于肿瘤治疗的智能调控/响应肿瘤微环境的纳米递药系统研究进展[J]. 中国新药杂志, 2024, 33(15): 1564 - 1570.

[11] HEJMADY S, PRADHAN R, ALEXANDER A, *et al*. Recent advances in targeted nanomedicine as promising antitumor therapeutics[J]. *Drug Discov Today*, 2020, 25(12): 2227 - 2244.

[12] ZHONG YN, MENG FH, DENG C, *et al*. Ligand-directed active tumor-targeting polymeric nanoparticles for cancer chemotherapy[J]. *Biomacromolecules*, 2014, 15(6): 1955 - 1969.

[13] SI YN, ZHANG Y, NGO HG, *et al*. Targeted liposomal chemotherapies to treat triple-negative breast cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(15): 3749.

[14] NGUYEN PV, HERVÉ-AUBERT K, CHOURPA I, *et al*. Active targeting strategy in nanomedicines using anti-EGFR ligands-A promising approach for cancer therapy and diagnosis[J]. *Int J Pharm*, 2021, 609: 121134.

[15] KAWABATA H. Transferrin and transferrin receptors update[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 133: 46 - 54.

[16] JAVID H, ORYANI MA, REZAGHOLINEJAD N, *et al*. RGD peptide in cancer targeting: Benefits, challenges, solutions, and possible integrin-RGD interactions[J]. *Cancer Med*, 2024, 13(2): e6800.

[17] SLACK RJ, MACDONALD SF, ROPER JA, *et al*. Emerging therapeutic opportunities for integrin inhibitors[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(1): 60 - 78.

[18] FIGUERAS E, MARTINS A, BORBÉLY A, *et al*. Octreotide conjugates for tumor targeting and imaging[J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(5): 220.

[19] SUN ZL, YAN XB, LIU YB, *et al*. Application of dual targeting drug delivery system for the improvement of anti-glioma efficacy of doxorubicin[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(35): 58823 - 58834.

[20] 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(2): 208 - 213.

[21] LARUE L, KENZHEBAYEVA B, AL-THIABAT MG, *et al*. tL-yp-1: a peptide suitable to target NRP-1 receptor[J]. *Bioorg Chem*, 2023, 130: 106200.

[22] ALHAMHOOM Y, AS SOBEAI HM, ALSANEA S, *et al*. Aptamer-based therapy for targeting key mediators of cancer metastasis (Review)[J]. *Int J Oncol*, 2022, 60(6): 65.

[23] WU X, DING BY, GAO J, *et al*. Second-generation aptamer-conjugated PSMA-targeted delivery system for prostate cancer therapy[J]. *Int J Nanomedicine*, 2011, 6: 1747 - 1756.

[24] KOZANI PS, KOZANI PS, MALIK MT. AS1411-functionalized delivery nanosystems for targeted cancer therapy[J]. *Explor Med*, 2021, 2: 146 - 166.

[25] YU S, BI XJ, YANG L, *et al*. Co-delivery of paclitaxel and PLK1-targeted siRNA using aptamer-functionalized cationic liposome for synergistic anti-breast cancer effects *in vivo*[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2019, 15(6): 1135 - 1148.

[26] KEARNS O, CAMISASCA A, GIORDANI S. Hyaluronic acid-conjugated carbon nanomaterials for enhanced tumour targeting ability[J]. *Molecules*, 2021, 27(1): 48.

[27] SPRINGER AD, DOWDY SF. GalNAc-siRNA conjugates: leading the way for delivery of RNAi therapeutics[J]. *Nucleic Acid Ther*, 2018, 28(3): 109 - 118.

[28] DEBACKER AJ, VOUTILA J, CATLEY M, *et al*. Delivery of oligonucleotides to the liver with GalNAc: from research to registered therapeutic drug[J]. *Mol Ther*, 2020, 28(8): 1759 - 1771.

[29] 李亚芹, 拜莹, 卫怡妙, 等. 叶酸、DNA 甲基化在宫颈癌变中作用的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(4): 717 - 720.

[30] HONG LQ, LI W, LI Y, *et al*. Nanoparticle-based drug delivery systems targeting cancer cell surfaces[J]. *RSC Adv*, 2023, 13(31): 21365 - 21382.

[31] BATTISEGOLA C, BILLI C, MOLARO MC, *et al*. Galactose: a versatile vector unveiling the potentials in drug delivery, diagnostics, and theranostics[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2024, 17(3): 308.

[32] SINGH T, KAUR V, KUMAR M, *et al*. The critical role of bisphosphonates to target bone cancer metastasis: an overview[J]. *J Drug Target*, 2015, 23(1): 1 - 15.

[33] XING LP, EBETINO FH, BOECKMAN RK, *et al*. Targeting anti-cancer agents to bone using bisphosphonates[J]. *Bone*, 2020, 138: 115492.

[34] CHEN SY, ZHAO XR, CHEN JY, *et al*. Mechanism-based tumor-targeting drug delivery system. Validation of efficient vitamin receptor-mediated endocytosis and drug release[J]. *Bioconjug Chem*, 2010, 21(5): 979 - 987.

[35] LIU YY, YU SW, CHEN YX, *et al*. The clinical regimens and cell membrane camouflaged nanodrug delivery systems in hematologic malignancies treatment[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1376955.

[36] CHEN H, WANG XY, LIU MM, *et al*. Synergism and attenuation of triptolide through prodrug engineering combined with liposomal scaffold strategy to enhance inhibition in pancreatic cancer[J]. *Int J Pharm*, 2023, 648: 123623.

[37] PENG Y, BARIWAL J, KUMAR V, *et al*. Organic nanocarriers for delivery and targeting of therapeutic agents for cancer treatment[J]. *Adv Ther*, 2020, 3(2): 1900136.

[38] MALIK JA, ANSARI JA, AHMED S, *et al*. Nano-drug delivery system: a promising approach against breast cancer[J]. *Ther Deliv*, 2023, 14(5): 357 - 381.

[39] GREWAL AK, SALAR RK. Chitosan nanoparticle delivery systems: an effective approach to enhancing efficacy and safety of anticancer drugs[J]. *Nano Trans Med*, 2024, 3: 100040.

[40] LEI YJ, JIANG WT, PENG C, *et al*. Advances in polymeric nano-delivery systems targeting hair follicles for the treatment of acne[J]. *Drug Deliv*, 2024, 31(1): 2372269.

[41] ABTAHI MS, FOTOUHI A, REZAEI N, *et al*. Nano-based drug delivery systems in hepatocellular carcinoma[J]. *J Drug Target*, 2024, 32(9): 977 - 995.

[42] LU XY, WU DC, LI ZJ, *et al*. Polymer nanoparticles[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2011, 104: 299 - 323.

[43] LI BQ, SHAO HL, GAO L, *et al*. Nano-drug co-delivery system of natural active ingredients and chemotherapy drugs for cancer treatment: a review[J]. *Drug Deliv*, 2022, 29(1): 2130 - 2161.

[44] XIAO X, TENG F, SHI CK, *et al*. Polymeric nanoparticles-Promising carriers for cancer therapy[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 1024143.

[45] CHIS AA, DOBREA C, MORGOVAN C, *et al*. Applications and limitations of dendrimers in biomedicine[J]. *Molecules*, 2020, 25(17): 3982.

[46] PAN DY, SHE WC, GUO CH, *et al*. PEGylated dendritic diaminocyclohexyl-platinum (II) conjugates as pH-responsive drug delivery vehicles with enhanced tumor accumulation and antitumor efficacy[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(38): 10080 - 10092.

[47] ANAJAFI T, MALLIK S. Polymersome-based drug-delivery strategies for cancer therapeutics[J]. *Ther Deliv*, 2015, 6(4): 521 - 534.

[48] ZHANG JJ, CHEN Z, CHEN Q. Advanced nano-drug delivery systems in the treatment of ischemic stroke[J]. *Molecules*, 2024, 29(8): 1848.

[49] GAUTAM D, PANDIT V, KUMAR S, *et al*. Gold nanoparticle-based drug delivery system for the diagnosis and treatment of bacterial meningitis[J]. *Curr Drug Deliv*, 2025, 22(6): 721 - 731.

[50] GHOSN Y, KAMAREDDINE MH, TAWK A, *et al*. Inorganic nanoparticles as drug delivery systems and their potential role in the treatment of chronic myelogenous leukaemia[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2019, 18: 1533033819853241.

[51] CHEN Z, ZHANG AL, WANG XB, *et al*. The advances of carbon nanotubes in cancer diagnostics and therapeutics[J]. *J Nanomater*, 2017, 2017: 3418932.

[52] YANG SY, WANG ZW, PING YH, *et al*. PEG/PEI-functionalized single-walled carbon nanotubes as delivery carriers for doxorubicin: synthesis, characterization, and *in vitro* evaluation[J]. *Beilstein J Nanotechnol*, 2020, 11: 1728 - 1741.

[53] KÜÇÜKTÜRKMEN B, ÖZ UC, ER E, *et al*. Design of polymeric nanoparticles for theranostic delivery of capsaicin as anti-cancer drug and fluorescent nitrogen-doped graphene quantum dots[J]. *Macromol Biosci*, 2024, 24(9): e2400149.
[54] NASIRIANI T, JAVANBAKHT S, SHAABANI A, *et al*. Gelatin-based carbon quantum dot-molecularly imprinted polymer: Safe photoluminescent core-shell nano-carrier for the pH-responsive anticancer drug delivery[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 278(Pt 2): 134669.
[55] 刘霖颖, 沈洁, 陈亮, 等. 仿生纳米载药体系的制备及在疾病治疗中的应用[J]. 中国生物工程杂志, 2023, 43(7): 114 - 121.
[56] HU QY, SUN WJ, QIAN CG, *et al*. Anticancer platelet-mimicking nanovehicles[J]. *Adv Mater*, 2015, 27(44): 7043 - 7050.
[57] CHENG M, DOU HJ. Nano-assemblies based on biomacromolecules to overcome cancer drug resistance[J]. *Polym Int*, 2022, 71(4): 371 - 378.
[58] GAO YW, WANG LL, ZHANG X, *et al*. Advances in self-assembled peptides as drug carriers[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(2): 482.
[59] KUMAR VB, OZGUNEY B, VLACHOU A, *et al*. Peptide self-assembled nanocarriers for cancer drug delivery[J]. *J Phys Chem B*, 2023, 127(9): 1857 - 1871.
[60] ZHANG QL, ZHENG DW, DONG X, *et al*. A strategy based on the enzyme-catalyzed polymerization reaction of Asp-Phe-Tyr tripeptide for cancer immunotherapy[J]. *J Am Chem Soc*, 2021, 143(13): 5127 - 5140.
[61] NICOLINI A, FERRARI P, BIAVA PM. Exosomes and cell communication: from tumour-derived exosomes and their role in tumour progression to the use of exosomal cargo for cancer treatment[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(4): 822.
[62] LU M, HUANG YY. Bioinspired exosome-like therapeutics and delivery nanoplatforms[J]. *Biomaterials*, 2020, 242: 119925.
[63] YANG FX, WANG MY, GUAN XG. Exosomes and mimics as novel delivery platform for cancer therapy[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1001417.
[64] CHAN MH, CHANG ZX, HUANG CF, *et al*. Integrated therapy platform of exosomal system: hybrid inorganic/organic nanoparticles with exosomes for cancer treatment[J]. *Nanoscale Horiz*, 2022, 7(4): 352 - 367.
[65] NOORAEI S, BAHRULOLUM H, HOSEINI ZS, *et al*. Virus-like particles: preparation, immunogenicity and their roles as nanovaccines and drug nanocarriers[J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, 19(1): 59.
[66] IKWUAGWU B, TULLMAN-ERCEK D. Virus-like particles for drug delivery: a review of methods and applications[J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2022, 78: 102785.
[67] WANG B, ZHANG Y, YIN XZ. Advances in tumor immunomodulation based on nanodrug delivery systems[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1297493.
[68] 张裕彦, 曾勇珠, 钟华帅, 等. 中药活性成分仿生纳米递药系统应用于肝脏疾病的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2025, 34(10): 1082 - 1089.
[69] LIU QY, ZOU JH, CHEN ZJ, *et al*. Current research trends of nanomedicines[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(11): 4391 - 4416.
[70] ROEMHILD K, VON MALTZAHN F, WEISKIRCHEN R, *et al*. Iron metabolism: pathophysiology and pharmacology[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2021, 42(8): 640 - 656.
[71] SHAN XT, GONG X, LI J, *et al*. Current approaches of nanomedicines in the market and various stage of clinical translation[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(7): 3028 - 3048.
[72] WANG BL, HU SQ, TENG Y, *et al*. Current advance of nanotechnology in diagnosis and treatment for malignant tumors[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 200.
[73] 王俊龙, 傅丽霞, 王青洋, 等. 类器官技术在新药评价中的应用进展[J]. 中国新药杂志, 2024, 33(20): 2131 - 2137.
[74] 付观双, 陈辉玲, 杨天立, 等. 类器官共培养模型的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2024, 33(10): 996 - 1001.
[75] 钟丽娜, 穆耶赛尔·阿里甫, 何庆烽, 等. 类器官/器官芯片技术在生理药动学建模中的应用[J]. 中国现代应用药学, 2026, 43(1): 146 - 154.

编辑:姚佳敏/接受日期:2025 - 08 - 11