·综述·

白蛋白纳米粒制备工艺及表面修饰研究进展

陈　行[1],许幼发[2],武　鑫[1,2],陈建明[1]
(1 福建中医药大学药学院药剂学教研室,福州 350122;2 上海维洱实验室,上海 201712)

[摘要]　白蛋白纳米粒作为一种新型药物载体,本身具有可生物降解性、生物相容性、无毒性、无免疫原性等多种特点,且显示出独特的肿瘤靶向特性。抗肿瘤药物大多为非水溶性,制剂成药性差,且不良反应较大。为改变其理化性质、降低不良反应,现常将白蛋白纳米粒作为抗肿瘤药物载体,并对白蛋白纳米粒进行表面化学修饰以及质膜涂层包覆,增强药物靶向作用,提高药物的溶解性、降低药物毒性、延长体内循环时间,从而增强药物疗效。本文就白蛋白纳米粒的制备工艺以及表面修饰等方面进行综述,以期为白蛋白纳米制剂的相关药物研究提供参考。

[关键词]　白蛋白纳米粒;制备工艺;表面修饰;质膜涂覆;研究进展
[中图分类号] R943　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003－3734(2021)16－1477－06

Research advances in preparation technology and surface modification of albumin nanoparticles

CHEN Hang[1], XU You-fa[2], WU Xin[1,2], CHEN Jian-ming[1]
(1 *Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou* 350122, *China*; 2 *Shanghai Weier Laboratory, Shanghai* 201712, *China*)

[**Abstract**]　As a new drug carrier, albumin nanoparticles have many characteristics, such as biodegradability, biocompatibility, non-toxicity and non-immunogenicity, and it has shown unique tumor targeting mechanism. Most of anti-tumor drugs are water-insoluble, poor drugability of preparation, and of high adverse reaction. For the purpose of changing its physical and chemical properties and reducing the adverse effects, albumin nanoparticles are often applied as carrier to deliver anti-tumor drug. The surface modification of albumin nanoparticles and coating of plasma membrane greatly enhance the drug targeting, improve the solubility, reduce the toxicity, prolong *in vivo* circulation, and even enhance the efficacy of drugs. In this paper, the preparation process and surface modification of albumin nanoparticles are reviewed in order to provide reference for the study of related drugs of albumin nanoparticles.

[**Key words**]　albumin nanoparticles; preparation process; surface modification; plasma membrane coating; research progress

近年来,肿瘤新型治疗策略备受关注。而抗肿瘤药物大多为非水溶性,且成药性差,不良反应较大,靶向作用不强,这些问题不利于肿瘤的治疗研究。因此,制定改善药物溶解性、靶向性、不良反应的新型治疗策略刻不容缓。2005 年美国 FDA 批准白蛋白结合紫杉醇纳米粒(ANPs/PTX)注射混悬液(商品名:Abraxane®)上市后,白蛋白纳米粒作为靶向药物载体引起了广泛关注[1]。作为一种新型蛋

[基金项目]　国家自然科学基金资助项目(81772749);上海市青年科技启明星计划资助项目(18QB14000400);上海科技小巨人工程项目(1902HX76600);上海青浦区产学研合作发展资金资助项目(青产学研 2020-7)
[作者简介]　陈行,男,硕士研究生,研究方向:靶向给药系统及难溶性药物注射给药系统。联系电话:(021)81871291,E-mail:sc_chenh@163.com。
[通讯作者]　陈建明,男,教授,博士生导师,研究方向:靶向给药系统、缓控释给药系统及难溶性药物注射给药系统。联系电话:(021)81871291,E-mail:yjcjm@163.com。

白载体,白蛋白纳米粒具有水溶性、生物相容性、生物可降解性及无毒性和无免疫原性等多种特性。肿瘤微环境中存在白蛋白的结合位点,可与药物结合形成复合物靶向作用于肿瘤部位,进一步延长药物体内循环时间,改善抗肿瘤药物成药性、毒性、溶解性等,诸多显著优势使其成为药物递送的理想候选物。另外,白蛋白是实体瘤生长过程中所需氨基酸和能量的主要来源,肿瘤细胞表面存在白蛋白结合受体 gp60,白蛋白纳米粒与 gp60 结合后,gp60 进一步与一种细胞内小窝蛋白-1(caveolin-1)结合,引起细胞膜内陷产生转胞吞囊泡,使白蛋白纳米粒跨过内皮细胞,进一步与在大量肿瘤细胞中过表达的富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白(SPARC)结合,最终导致白蛋白纳米粒在肿瘤内的累积量增加[2]。但是,基于白蛋白的纳米递送系统通常血液循环稳定性较低,即在达到肿瘤靶点之前,纳米粒过早解离并提前释放药物。因此,随着基于白蛋白纳米给药系统的表面化学修饰和质膜涂层包覆方面的研究逐渐增加,其在提高药物靶向性、延长体内循环时间以及增加肿瘤部位药物选择性积累方面表现出广阔的应用前景。

1 白蛋白纳米粒制备工艺

白蛋白纳米粒常用制备方法有去溶剂化法、乳化法、热凝胶法、纳米喷雾干燥法等多种方法。但其中去溶剂法常需使用有毒的交联剂;乳化法使用交联剂容易引起中毒的同时需去除油相和表面活性剂,且相较于其他方法制备的粒径偏大;热凝胶法制备温度高且不适合包裹热不稳定药物;纳米喷雾干燥法通过振动网络技术,制备条件要求高,制备过程长且制备出的粒径大。近年来,关于白蛋白纳米粒制备工艺的研究日益广泛,现就以下几种新型制备方法进行阐述。

1.1 纳米沉淀法 纳米沉淀法操作简单,广泛用于各种药物载体的构建,通常适用于包裹疏水性药物。将白蛋白溶解在水中作为水相,药物和聚合物共同溶解在有机溶剂中作为有机相,聚合物形成纳米颗粒的同时把药物分子包裹在纳米粒内部,最后将由水相和有机相组成的溶液混合均匀并蒸发去除有机溶剂,得到白蛋白纳米粒。

Cao 等[3]将人血清白蛋白(HSA)溶解在水中,把紫杉醇(PTX)和大豆油溶解在二氯甲烷和乙酸乙酯中,最后将这些由水相和有机相组成的溶液混合并蒸发去除,得到 ANPs/PTX 呈球形,平均粒径为(138.7 ± 3.5) nm,Zeta 电位为 -(15.7 ± 2.5) mV,包封率(EE)为(93.5 ± 2.1)%。用不同浓度的 ANPs/PTX 处理 B16F10 细胞 24 h 后,与 PTX 溶液相比,ANPs/PTX 表现出更强的细胞抑制作用。

由于纳米沉淀法中过饱和水平低和沉淀容器中的空间温度分布不均匀,因此通过温度猝灭形成的白蛋白纳米粒粒径分布较宽,且制备过程中也涉及有机溶剂的使用,易产生毒性反应。Walid 等[4]描述了一种瞬时纳米沉淀法(FNP),通过控制溶剂沉淀过程中的溶质成核和生长速率,可以控制所得纳米颗粒(NPs)的大小。FNP 中使用的典型溶剂的沸点比水低,可以在减压条件下通过蒸发除去。该工艺可将残留溶剂浓度有效降低,为合理安全用药提供了便利。

1.2 高压流体纳米均质乳化法 将含有白蛋白的水相和含有疏水性药物的有机相混合,搅拌使其乳化。再将其置于高压流体均质机中,在适当压力下循环,最后减压蒸发去除有机溶剂,冻干得到白蛋白纳米粒。制备过程简单快速,但涉及有机溶剂的使用,可能会导致剂型不良反应的产生与增加,因此如何有效去除其中的有机溶剂是目前存在的主要问题。

Lian 等[5]将叶酸(FA)与 HSA 偶联,用高压流体纳米均质乳化法将白藜芦醇(RES)包覆于 FA-HSA 中,制成纳米粒 FA-HSA-RES NPs。纳米粒子的平均粒径和聚合物分散系数(PDI)分别为(102.1 ± 4.9) nm 和 0.001,EE 为 98.36%,载药量为 14.66%。FA-HSA-RES NPs 和 RES 的半抑制浓度(IC_{50})分别为 110.8 和 157.2 $\mu mol \cdot L^{-1}$,FA-HSA-RES NPs 相比 RES 能更有效地抑制肝肿瘤细胞增殖,提高了 RES 潜在的抗肿瘤疗效。FA-HSA-RES NPs 组大鼠和 RES 组大鼠分别在给药 10 和 5 min 后,RES 的血药峰浓度(C_{max})分别为 2.89 和 2.17 $\mu g \cdot mL^{-1}$,且 FA-HSA-RES NPs 的血药浓度-时间曲线下面积(AUC)值是单独 RES 的 5.95 倍。因此,高压流体纳米均质乳化法制备的 FA-HSA-RES NPs 生物利用度相对于 RES 有明显的提高。

1.3 微流控共流技术 去溶剂化法常以戊二醛等作为化学交联剂,毒性较大,残留试剂严重影响用药安全。该微流控共流方法基于去溶剂化法,为无需额外交联剂即可形成纳米粒的微流控共流策略。本方法代替逐滴添加,去溶剂化剂在微流控芯片中与蛋白质溶液相邻流动,混合速度较快,且去溶剂化剂

的浓度不会逐渐增加。由于常规制备方法的局限性,包括批次间质量差异大和工业化放大可行性差等。纳米药物递送系统的工业转化速度较为缓慢,而微流控技术对于流体的混合具有良好的可控性和重现性,能够突破常规制备方法的局限,加快纳米药物制剂的工业化和临床转化[6]。

Tuuli 等[7]通过 4∶1的流量比制备 HSA NPs 的平均粒径为(105.0 ± 0.7) nm,PDI 为 0.026。以雷公藤红素(CLE)为模型药物,负载 CLE 后的 HSA NPs 的平均粒径为(122.5 ± 0.9) nm,PDI 为 0.107。游离的 CLE 和 HSA/CLE 纳米粒的细胞毒性结果显示,游离 CLE 具有半最大效应浓度(EC_{50})为(125 ± 34) nmol·L^{-1}的高毒性。当将 CLE 封装在 HSA 纳米粒中时,其毒性会显著降低,EC_{50}约为 1 600 nmol·L^{-1}。

1.4 Nab™技术 Nab™技术是在没有任何常规表面活性剂或任何聚合物核心存在的情况下,以白蛋白作为基质和稳定剂,利用气穴空化作用瞬间打开白蛋白之间的巯基或二硫键,从而制备得到纳米粒。利用高剪切力下(超声处理、高压均质等)的气穴空化作用使白蛋白中巯基或二硫键瞬间断裂,同时有机溶剂快速挥发,快速包裹药物后白蛋白之间相互交联再次形成新的二硫键,从而将药物包裹至纳米粒内部。Abraxane 是首个 FDA 批准的基于 Nab™技术制备的化疗药物,对转移性乳腺癌的疗效空前提高。

由于藤黄酸(GA)存在非水溶性与化学稳定性差等特点,为改善阳离子精氨酸(Arg)对 GA 增溶产生的不良反应,Zhang 等[8]利用 Nab™技术制备了藤黄酸白蛋白纳米粒(GA-HSA NPs),粒径为(135.2 ± 35.03) nm,分布集中,PDI 为 0.023,Zeta 电位为 -(21.81 ± 1.24) mV。与 GA-Arg 溶液相比,在 pH 7.4 或冷冻干燥条件下,NPs 的稳定性得到改善。体外释药结果表明,GA-HSA NPs 相比 GA-Arg 溶液具有更强的缓释作用,并降低了 GA 毒性,且提高了其对 A549 荷瘤小鼠的抗肿瘤疗效。

2 白蛋白纳米粒表面修饰

白蛋白纳米粒作为抗肿瘤药物载体,具有众所周知的被动靶向机制[选择性高通透和滞留性(EPR)效应]以及细胞内吞作用。目前药物在抑制肿瘤细胞增殖的同时,也会对正常组织器官产生显著的不良反应,因此提高药物的肿瘤靶向性、减少其在非靶向部位的聚集是提高抗肿瘤药物疗效的关键。白蛋白表面含有许多活性氨基可供结构修饰,通过共价偶联改变表面性质,如与细胞特异性受体结合(如生物素修饰靶向表面生物素受体丰富的肿瘤细胞、半乳糖化修饰提高肝靶向性、透明质酸修饰提高药物在肿瘤部位的蓄积)、免疫抗体偶联(抗体-抗原介导系统)、亲水材料修饰[如通过聚乙二醇(PEG)修饰提高亲水性,避开巨噬细胞的吞噬]等途径可以实现抗肿瘤药物的主动靶向性[9]。纳米粒可以较好的保护药物与配体不在体内被提前消除,从而延长了药物半衰期,肿瘤细胞内或表面存在结合受体,可与白蛋白纳米粒相应修饰配体结合,实现对肿瘤细胞的进一步靶向作用,且实现了药物的长效缓释。白蛋白纳米粒经表面修饰后靶向性增强,除此之外,甘草酸、甘草次酸、乳糖、精氨酰-甘氨酰-天冬氨酸(RGD 肽)、适配体和运铁蛋白等修饰也可以增强白蛋白纳米粒的靶向性。

2.1 生物素修饰 生物素(biotin),又称维生素 H、辅酶 R,是一种水溶性维生素,含有氨基与羧基,通过化学偶联作用与白蛋白链接。经研究发现许多肿瘤细胞表面常过表达生物素受体,因此利用生物素修饰也可达到肿瘤靶向的目的。Wang 等[10]利用二硫键还原法制备了负载 PTX 的生物素牛血清蛋白(BSA)纳米粒。结果显示 PTX 负载的 Biotin-BSA NPs 平均粒径为 163 nm,Zeta 电位为 -35 mV。纳米粒呈球形,粒径分布集中。MTT 法检测细胞毒性显示 PTX 负载的 Biotin-BSA NPs 对生物素受体阳性 MCF-7 细胞的体外细胞毒性高于 PTX。流式细胞仪细胞摄取实验显示生物素受体介导的 Biotin-BSA NPs 具有内吞作用,极大增加了药物的肿瘤靶向性富集。

2.2 半乳糖化及透明质酸修饰 糖类化合物修饰大多以单糖和多糖类修饰为主,如半乳糖(galactose)是某些糖蛋白的重要成分,在交联剂的作用下通过药物本身或其衍生物与白蛋白赖氨酸残基的游离氨基作用实现连接。张云等[11]以姜黄素(CUR)为模型药物,制备了 CUR 负载的半乳糖化牛血清白蛋白纳米粒(Gal-BSA NPs)。结果显示纳米粒粒径为(267.1 ± 78.3) nm,Zeta 电位 -42.51 mV,EE 为 79.4%,载药量为 3.7%。体外释放实验结果显示 CUR 原料药在释放介质中释放较快,8 h 的释放量近 100%,而 Gal-BSA NPs 在 8 h 释药量仅为 20%,在 48 h 释药量 > 80%,Gal-BSA NPs 相比原料药 CUR 具有明显缓释特征。

透明质酸(hyaluronic acid,HA)是一类天然多糖,是构成细胞外间质和细胞质的主要成分,利用透

明质酸的羧基与白蛋白上赖氨酸反应,通过直接耦合法形成偶联物。Hu 等[12]通过研究制备了 HA 包覆的阳离子白蛋白纳米粒(HNPs),同时负载疏水性 CLE 和亲水性 1-甲基色氨酸(MT),平均粒径为 300 nm。在 HA 酶存在下,HNPs 粒径减小,以促进深入肿瘤组织。C57BL/6 小鼠移植瘤模型的生物分布研究表明,HNPs 的体内循环时间延长,在肿瘤部位蓄积增加。与 CLE 溶液相比,CLE 联合 MT 对异种移植和原位胰腺癌小鼠模型的抑制肿瘤作用明显增强。

2.3 甘草酸(glycyrrhizinate,GL)修饰 GL 又称为甘草甜素,为苷类化合物。就改善 RES 水溶性差,生物利用度低等问题,Wu 等[13]制备了由 GL 结合 HSA 包裹白藜芦醇纳米粒 GL-HSA-RES NPs。GL-HSA-RES NPs 给药后 C_{max} 值为(933 ± 76.64) ng·mL^{-1},显著高于 RES 溶液(618 ± 42.54) ng·mL^{-1},而达峰时间(T_{max})值为(0.17 ± 0.01) h,显著低于 RES 溶液(0.25 ± 0.01) h。GL-HSA-RES NPs 组的生物利用度是单独 RES 组的 4.25 倍,在其给药的大鼠主要器官中 RES 的浓度远高于原料药 RES 处理的大鼠,且 GL-HSA-RES NPs 组在大鼠肝脏中 RES 浓度最高,表明 GL-HSA-RES NPs 是一种可显著提高 RES 体内生物利用度的肝靶向给药系统。

2.4 其他修饰 已有研究证明,在某些肿瘤细胞或者肿瘤新生血管内皮细胞上,常特异性地高表达某些整合素受体、抗原等,而许多蛋白质和抗体能与相关受体特异性结合,如 RGD 肽、单克隆抗体等[6]。表 1 总结了目前材料修饰白蛋白纳米粒在肿瘤靶向治疗中的研究。

表 1 白蛋白纳米粒修饰材料在肿瘤靶向治疗中的应用

类别	修饰物	药物	应用	参考文献
维生素	叶酸、生物素等	环磷酰胺、人参皂苷 Rg5、阿霉素、索拉非尼、蒿甲醚、紫杉醇等	肝癌 乳腺癌	[14-18],[10]
蛋白质	转铁蛋白、单抗等	紫杉醇、2-甲氧基雌二醇、贝伐单抗等	乳腺癌 直肠癌	[19-21]
单糖	半乳糖、甘露糖等	姜黄素、白藜芦醇、依托泊苷、小檗碱等	乳腺癌 肝癌 肺癌	[11],[22-23]
多糖	透明质酸、右旋糖酐等	雷公藤红素、1-甲基色氨酸、厄洛替尼、姜黄素等	非小细胞肺癌 胰腺癌 乳腺癌	[12],[24-25]
苷类	甘草酸、甘草次酸等	白藜芦醇、姜黄素等	肝癌	[13],[26]
其他	聚乙二醇、RGD 多肽、PD-L1 配体等	伊曲康唑、阿霉素、白藜芦醇、姜黄素等	胰腺癌 乳腺癌	[27-30]

3 质膜涂覆

近年来,不同质膜涂层的纳米载体递送系统对于肿瘤疾病靶向治疗的应用越来越广泛。这种方法顾名思义就是将不同细胞膜或胞外囊泡分离纯化后涂覆在纳米粒的表面,有望使细胞膜或胞外囊泡表面的全部受体及黏附分子易位到 NPs 表面,使 NPs 具有相应质膜生物功能;且细胞膜具有灵活的外形,增加了纳米药物递送系统的灵活性和迁移能力,能够使药物更容易跨过血管屏障进入病变组织,从而实现纳米药物的靶向递送。如肿瘤细胞膜涂覆的纳米颗粒已用于抗肿瘤疫苗接种和药物输送[31],红细胞-血小板杂交膜包被的纳米粒成功延长了纳米粒在体内的循环时间[32]。此外已有研究证明巨噬细胞膜包覆的 Emtan-sine 脂质体可改善药物向肿瘤转移部位的递送[33]。肿瘤生物学相关知识表明,一些炎症因素已被认为与恶性肿瘤生长有关,可能进一步促进和增强肿瘤的发展,而嗜中性粒细胞可以在肿瘤的炎症微环境中响应粒细胞集落刺激因子而募集到炎症部位[34]。另有研究表明嗜中性粒细胞-模仿纳米粒子可以通过靶向循环的肿瘤干细胞来有效抑制肿瘤转移性壁 ches 的形成[35]。以上研究结果显示纳米仿生系统的构建具有重要意义,目前基于白蛋白纳米递送系统的细胞膜涂层包覆方面的研究主要集中在巨噬细胞膜与中性粒细胞膜方面。

3.1 巨噬细胞膜包覆 Cao 等[3]通过研究制备了巨噬细胞膜包被 ANPs 的 RANPs。首先收集纯化的

巨噬细胞膜,使用 RAW264.7 小鼠巨噬细胞作为模型细胞系。通过将低渗裂解、机械膜破碎和差速离心相结合来清空收获的细胞内容物,从而实现膜的衍生,最终通过聚碳酸酯膜物理挤出形式进行质膜涂层。ANPs 的平均粒径分布为(138.7 ± 3.5) nm,膜囊泡与白蛋白纳米粒融合后,RANPs 的最终平均大小为(188.7 ± 4.8) nm,介于 ANP 和膜之间。RANP 显示平均电荷为 -(10.5 ± 2.2) mV。ANPs/PTX 和 RANPs/PTX 的 EE 分别为(93.5 ± 2.1)% 和(83.4 ± 2.2)%。

各浓度下,处理 24 h 后,与 PTX 溶液组、ANPs/PTX 组相比,ARNPs/PTX 组显示出对 B16F10 细胞更大的细胞毒性。与无巨噬细胞膜涂层的 ANPs/PTX 相比,RANPs/PTX 在体外和体内均显示出更显著的抗肿瘤疗效。经质膜涂覆后,RANPs 的生物分布特征显示血液循环延长和在肿瘤部位的选择性积累,并在 B16F10 等肿瘤细胞中 RANPs 的细胞摄取效率显著提高。

3.2 中性粒细胞膜包覆 Zhou 等[36]将中性粒细胞膜从大鼠中性粒细胞中分离得到。通过切开大鼠股动脉,从雄性 Sprague-Dawley 大鼠收集了 20 mL 全血,并使用嗜中性粒细胞试剂盒收集中性粒细胞,获得的中性粒细胞膜通过 400 nm 聚碳酸酯膜物理挤压 11 次形成中性粒细胞膜囊。用中性粒细胞膜通过挤压包覆纳米粒,将膜囊泡和 PEG-PLGA 纳米粒通过 220 nm 聚碳酸酯膜共同挤压形成 PEG-PLGA(NNPs)。NPs 的平均粒径分布为(142.7 ± 2.8) nm,PDI 为 0.178,Zeta 电位为 -(23.6 ± 2.7) mV。用中性粒细胞膜包被 PEG-PLGA NPs 后,获得的 NNP 的粒径为(167.4 ± 2.6) nm,PDI 为 0.215,Zeta 电位为 -(14.5 ± 1.1) mV。以 CLE 为模型药物负载,NPs/CLE 和 NNPs/CLE 的 EE 分别为(92.4 ± 3.1)% 和(84.6 ± 3.7)%。

细胞毒性研究方面,各浓度下,处理 24 h 后,NPs/CLE 和 NNPs/CLE 均比 B16F10 细胞中的 CLE 溶液表现出更强的抑制作用。CLE 溶液的 IC_{50} 值 > 8.25 $g\cdot mL^{-1}$,NPs/CLE 与 NNPs/CLE 的 IC_{50} 值分别为(5.04 ± 0.23)和(2.46 ± 0.17) $g\cdot mL^{-1}$,这表明在 B16F10 细胞中,与 CLE 溶液、NPs/CLE 相比,NNPs/CLE 表现出更大的细胞毒性。细胞凋亡研究结果显示,CLE 溶液,NPs/CLE 和 NNPs/CLE 诱导的早期凋亡率分别为 8.33%,10.01% 和 61.67%,晚期凋亡率分别为 15.12%,35.08% 和 31.67%,与 CLE 溶液和 NPs/CLE 相比,NNPs/CLE 早期与晚期的凋亡率均显著增高,可见 NNPs/CLE 在诱导细胞凋亡方面更加有效。抗肿瘤药效研究中,在 C57BL/6 小鼠黑色素瘤异种移植模型中,NNPs/CLE 治疗组的疗效明显优于生理盐水对照组,CLE 溶液和 NPs/CLE 治疗组,在所有给药时间点,治疗组的肿瘤体积最小,且在所有治疗组中,NNPs/CLE 的治疗组显示出最高的肿瘤抑制率。

4 总结与展望

虽然白蛋白作为药物载体的研究已经成为热点,但是其作为药物载体的制备以及相关药物新剂型的开发,仍存在一定的技术壁垒。白蛋白药物载体常规的制备方法,已经不能完全满足目前制剂高质量发展的需要。乳化法、Nab™制备方法已较为成熟,但大都会涉及有机溶剂或交联剂的使用,可能存在毒性反应。因此如何避免化学交联剂的使用,以及保证有机溶剂的去除是当下白蛋白纳米粒制备工艺研究的热点,如瞬时纳米沉淀法中的闪蒸法、基于去溶剂法发展的可加速纳米药物递送系统工业转化的微流控共流技术等,有待进一步研究。

白蛋白纳米粒作为一种新型药物载体,同时具有改善药物溶解性、增强药物靶向性、降低药物毒性以及增强药物疗效等多种特性[37]。目前,其在难溶性抗肿瘤药物研究中尤其受到青睐。然而白蛋白作为药物载体也有着自身的局限性,如白蛋白易变性、成本较高、HSA 来源有限、BSA 用于注射存在轻度的免疫反应等,以及目前对于白蛋白纳米粒在肿瘤部位富集的主要机制尚不明确,如 EPR 效应或转胞吞作用还有待进一步研究。在今后的研究工作中,对于白蛋白纳米粒制备工艺的优化,制备过程中如何更进一步提高其药物包封率及靶向性,寻找开发更加安全有效的靶向修饰材料、细胞膜涂覆材料至关重要。除此之外,目前大部分相关研究还处于体外细胞实验,体内研究相对较少,且临床应用不足。相信随着白蛋白纳米粒研究的不断开展,白蛋白纳米粒新型递药系统对于肿瘤的靶向治疗应用将会越来越广泛,展现出广阔的发展前景[38]。

[参 考 文 献]

[1] WILSON B, PALADUGU L, PRIYADARSHINI SRB, *et al*. Development of albumin-based nanoparticles for the delivery of abacavir[J]. *Int J Biol Macromol*, 2015, 81: 763 - 767.

[2] RUAN CH, LIU LS, LU YF, *et al*. Substance P-modified human serum albumin nanoparticles loaded with paclitaxel for targeted therapy of glioma[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2018, 8(1): 85 -

96.
[3] CAO X, TAN TF, ZHU DC, *et al*. Paclitaxel-loaded macrophage membrane camouflaged albumin nanoparticles for targeted cancer therapy[J]. *Int J Nanomed*, 2020, 15: 1915 – 1928.
[4] SAAD WS, PRUD'HOMME RK. Principles of nanoparticle formation by flash nanoprecipitation[J]. *Nano Today*, 2016, 11(2): 212 – 227.
[5] LIAN B, WU M, FENG Z, *et al*. Folate-conjugated human serum albumin-encapsulated resveratrol nanoparticles: preparation, characterization, bioavailability and targeting of liver tumors[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 154 – 165.
[6] 孙漩嵘, 徐卓敏, 蔡悦. 微流控技术在纳米药物载体制备中的应用[J]. 中国药学杂志, 2020, 55(8): 573 – 579.
[7] HAKALA TA, DAVIES S, TOPRAKCIOGLU Z, *et al*. A microfluidic Co-flow route for human serum albumin-drug-nanoparticle assembly[J]. *Chem Eur J*, 2020, 26(27): 5965 – 5969.
[8] ZHANG Y, YANG ZJ, TAN XY, *et al*. Development of a more efficient albumin-based delivery system for gambogic acid with low toxicity for lung cancer therapy[J]. *AAPS Pharmscitech*, 2017, 18(6): 1987 – 1997.
[9] 许丽华, 徐肖阳, 徐骏军, 等. 表面修饰白蛋白纳米粒在肿瘤靶向治疗中的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2017, 22(8): 948 – 954.
[10] WANG DF, LIANG N, KAWASHIMA Y, *et al*. Biotin-modified bovine serum albumin nanoparticles as a potential drug delivery system for paclitaxel[J]. *J Mater Sci*, 2019, 54(11): 8613 – 8626.
[11] 张云, 林毅鸿, 叶扬扬, 等. 半乳糖介导姜黄素牛血清白蛋白纳米粒的制备及质量评价[J]. 医药导报, 2019, 38(6): 775 – 779.
[12] HU Y, CHEN X, XU Y, *et al*. Hierarchical assembly of hyaluronan coated albumin nanoparticles for pancreatic cancer chemoimmunotherapy[J]. *Nanoscale*, 2019, 11(35): 16476 – 16487.
[13] WU M, ZHONG C, DENG Y, *et al*. Resveratrol loaded glycyrrhizic acid-conjugated human serum albumin nanoparticles for tail vein injection II: pharmacokinetics, tissue distribution and bioavailability[J]. *Drug Deliv*, 2020, 27(1): 81 – 90.
[14] SUN Y, ZHAO Y, TENG S, *et al*. Folic acid receptor-targeted human serum albumin nanoparticle formulation of cabazitaxel for tumor therapy[J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 135 – 148.
[15] DONG Y, FU R, YANG J, *et al*. Folic acid-modified ginsenoside Rg5-loaded bovine serum albumin nanoparticles for targeted cancer therapy *in vitro* and *in vivo*[J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 6971 – 6988.
[16] LI YL, WANG TY, LIU Y, *et al*. NIR-laser-triggered drug release from folate decorated albumin nanoparticles for synergistic chemo-photothermal tumor therapy[J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2019, 53: 101156.
[17] WANG H, SUN S, ZHANG Y, *et al*. Improved drug targeting to liver tumor by sorafenib-loaded folate-decorated bovine serum albumin nanoparticles[J]. *Drug Deliv*, 2019, 26(1): 89 – 97.
[18] AKBARIAN A, EBTEKAR M, PAKRAVAN N, *et al*. Folate receptor alpha targeted delivery of artemether to breast cancer cells with folate-decorated human serum albumin nanoparticles[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 152: 90 – 101.
[19] ZHANG Y, LIU MS, HU YH, *et al*. 48 Transferrin-modified self-assembled HSA (human serum albumin) nanoparticles enhance drug delivery to tumors[J]. *J Invest Med*, 2016, 64(Suppl 8): A1 – A23.
[20] ZHANG N, ZHANG J, WANG P, *et al*. Investigation of an anti-tumor drug-delivery system based on anti-HER2 antibody-conjugated BSA nanoparticles[J]. *Anticancer Drugs*, 2018, 29(4): 307 – 322.
[21] LUIS DE REDÍN I, EXPÓSITO F, AGÜEROS M, *et al*. *In vivo* efficacy of bevacizumab-loaded albumin nanoparticles in the treatment of colorectal cancer[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2020, 10(3): 635 – 645.
[22] ZAYED DG, EBRAHIM SM, HELMY MW, *et al*. Combining hydrophilic chemotherapy and hydrophobic phytotherapy via tumor-targeted albumin-QDs nano-hybrids: covalent coupling and phospholipid complexation approaches[J]. *J Nanobiotechnol*, 2019, 17: 7.
[23] ELGOHARY MM, HELMY MW, MORTADA SM, *et al*. Dual-targeted nano-in-nano albumin carriers enhance the efficacy of combined chemo/herbal therapy of lung cancer[J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2018, 13(17): 2221 – 2224.
[24] SHEN Y, LI W. HA/HSA co-modified erlotinib-albumin nanoparticles for lung cancer treatment[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 2285 – 2292.
[25] FAN Y, YI J, ZHANG Y, *et al*. Fabrication of curcumin-loaded bovine serum albumin (BSA)-dextran nanoparticles and the cellular antioxidant activity[J]. *Food Chem*, 2018, 239: 1210 – 1218.
[26] LI J, CHEN T, DENG F, *et al*. Synthesis, characterization, and *in vitro* evaluation of curcumin-loaded albumin nanoparticles surface-functionalized with glycyrrhetinic acid[J]. *Int J Nanomedicine*, 2015, 10: 5475 – 5487.
[27] ZHANG SS, ASGHAR S, YANG L, *et al*. Borneol and poly (ethylene glycol) dual modified BSA nanoparticles as an itraconazole vehicle for brain targeting[J]. *Int J Pharm*, 2020, 575: 119002.
[28] 陈兰, 阴美娇, 权修权, 等. 超声波结合聚乙二醇化多西他赛白蛋白纳米粒治疗小鼠乳腺癌模型的研究[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(7): 890 – 894.
[29] GENG T, ZHAO X, MA M, *et al*. Resveratrol-loaded albumin nanoparticles with prolonged blood circulation and improved biocompatibility for highly effective targeted pancreatic tumor therapy[J]. *Nanoscale Res Lett*, 2017, 12: 437.
[30] HASANPOOR Z, MOSTAFAIE A, NIKOKAR I, *et al*. Curcumin-human serum albumin nanoparticles decorated with PDL1 binding peptide for targeting PDL1-expressing breast cancer cells[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 159: 137 – 153.
[31] FANG RH, HU CMJ, LUK BT, *et al*. Cancer cell membrane-coated nanoparticles for anticancer vaccination and drug delivery[J]. *Nano Lett*, 2014, 14(4): 2181 – 2188.
[32] DEHAINI D, WEI X, FANG RH, *et al*. Erythrocyte-platelet hybrid membrane coating for enhanced nanoparticle functionalization[J]. *Adv Mater*, 2017, 29(16): 1606209.
[33] CAO H, DAN Z, HE X, *et al*. Liposomes coated with isolated macrophage membrane can target lung metastasis of breast cancer[J]. *ACS Nano*, 2016, 10(8): 7738 – 7748.
[34] HAZELDINE J, HARRIS P, CHAPPLE IL, *et al*. Impaired neutrophil extracellular trap formation: a novel defect in the innate immune system of aged individuals[J]. *Aging Cell*, 2014, 13(4): 690 – 698.
[35] KANG T, ZHU Q, WEI D, *et al*. Nanoparticles coated with neutrophil membranes can effectively treat cancer metastasis[J]. *ACS Nano*, 2017, 11(2): 1397 – 1411.
[36] ZHOU X, YU RL, CAO X, *et al*. Bio-mimicking nanoparticles for targeted therapy of malignant melanoma[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2019, 15(5): 993 – 1004.
[37] 陈富钦, 刘海, 梁蔚婷, 等. 某肿瘤专科医院白蛋白结合型紫杉醇超适应证用药分析[J]. 今日药学, 2021, 31(2): 95 – 99.
[38] 由婷婷, 谷俊杰, 白春梅, 等. 白蛋白结合型紫杉醇治疗卵巢癌的 Meta 分析[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(17): 2027 – 2033.

编辑: 刘卓越/接受日期: 2020 – 10 – 14