·综述·

氧化还原敏感型靶向纳米给药系统的研究进展

周艺林,刘淑兰,夏新华,邹蔓姝,周莉莉
(湖南中医药大学药学院,长沙 410208)

[摘要] 理想的肿瘤靶向给药系统应在肿瘤部位高度累积且快速释放药物,而在血液循环中无泄漏,利用肿瘤环境改变的氧化还原状态及细胞内外的谷胱甘肽差异,结合纳米给药系统,可实现精准肿瘤靶向。本文对氧化还原敏感型靶向纳米给药系统的原理、氧化还原敏感键及其构建方法进行了介绍,并对基于脂质体、纳米粒、纳米胶束、纳米凝胶4种载体的不同氧化还原敏感型纳米给药系统在肿瘤靶向治疗中的应用进行了分析和总结,可为肿瘤靶向给药的进一步研究提供参考。

[关键词] 氧化还原敏感;纳米给药系统;肿瘤靶向;二硫键;谷胱甘肽
[中图分类号] R944.9 [文献标志码] A [文章编号] 1003-3734(2021)02-0132-07

Research progress in redox sensitive targeting nano drug delivery systems

ZHOU Yi-lin, LIU Shu-lan, XIA Xin-hua, ZOU Man-shu, ZHOU Li-li
(*Hunan University of Chinese Medicine, School of Pharmacy, Changsha* 410208, *China*)

[**Abstract**] The ideal tumor targeting drug delivery system should be highly accumulated in the tumor site and release the drug quickly, while there is no leakage in the blood circulation. The accurate tumor targeting can be realized by taking advantage of the changed redox state in tumor environment and the difference of intracellular and extracellular glutathione levels, combined with the nano drug delivery system. This review introduced the principles of redox-sensitive nano drug delivery systems, redox-sensitive bond and their construction methods, also analyzed and summarized the application of different redox-sensitive nano-drug delivery systems based on liposomes, nanoparticles, nanomicelles and nanogels in tumor targeting therapy, which can provide a reference for further study of tumor targeting drug delivery.

[**Key words**] redox sensitive; nano drug delivery system; tumor targeting; disulfide bond; glutathione (GSH)

癌症是对人类威胁最大的疾病之一,化疗是其临床治疗中最常见和有效的方法,但用于化疗的抗癌药物常缺乏对肿瘤器官、组织及细胞的特异性[1]。为解决该问题,研究者设计并制备了多种类型的靶向给药系统。靶向给药的最终目的是通过在特定的作用部位或靶点释放活性药物成分,以提高其生物利用度并减少其毒副作用[2-3]。理想的肿瘤靶向给药系统应符合以下要求:① 在血液循环中没有泄漏。② 在肿瘤组织中高积累。③ 在适当的药物释放位点快速释放[4-5]。在过去的几十年里,纳米技术在抗肿瘤领域取得了巨大的发展,纳米载体介导的给药系统在肿瘤治疗领域获得了极大的应用。纳米靶向给药系统不仅可以防止药物在血液中的渗漏和消除,而且由于其对肿瘤的高通透性和滞留效应(ehanced permeability and retention effect,EPR),更易帮助药物到达肿瘤细胞[6-7]。尽管如此,纳米载体对肿瘤亲和力不强且细胞内药物释放不足限制了其进一步发展。为此,研究者对纳米载体进行了

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81573621);湖南省重点研发计划项目(2017SK2122);湖南省研究生科研创新项目(CX20200756)
[作者简介] 周艺林,女,硕士研究生,主要从事中药新制剂及制剂质量标准的研究。E-mail:382761882@qq.com。
[通讯作者] 夏新华,男,博士生导师,教授,主要从事中药新制剂、新剂型、新技术及制剂质量标准的研究。E-mail:xiaxinhua001@163.com。

不同修饰以解决以上问题。与正常组织相比,肿瘤具有独特微环境,如降低的 pH 值、升高的局部温度、改变的氧化还原状态和酶活性[8-9]等。近年来,肿瘤环境敏感型纳米给药系统引起了人们的广泛关注,基于肿瘤微环境的特定性质,开发出了各种环境敏感型纳米给药系统,其中氧化还原敏感型纳米给药系统最受关注。本文综述了氧化还原敏感型靶向纳米给药系统的原理、氧化还原敏感键的构建方法和近年来基于不同纳米载体的氧化还原敏感型靶向纳米给药系统在抗肿瘤中的应用,旨在为肿瘤靶向给药提供新参考。

1 氧化还原敏感型靶向纳米给药系统的原理

谷胱甘肽(glutathione,GSH)是在细胞质中产生的由谷氨酸-半胱氨酸-甘氨酸组成的一种关键的三肽,分子式为 $C_{10}H_{17}O_6SN_3$[10],其中发挥作用的主要基团为还原性基团巯基(-SH)。GSH 为细胞中的主要还原剂,并被认为是细胞的主要硫醇-二硫化物氧化还原缓冲液[11]。因此,细胞内常含有大量的 GSH,以维持细胞生长和功能所必需的氧化还原稳态。由于血液的氧化还原平衡是由周围的内皮细胞和肝脏持续调节和维持的,其 GSH 浓度只有细胞内的 0.1% ~1%[12],因此血液通常是 GSH 介导的氧化还原反应最少的环境。然而,由于肿瘤生长和多种遗传改变所需特殊环境和营养物质,肿瘤环境中有大量的 GSH,肿瘤细胞中 GSH 的浓度为正常细胞中的 100 倍[13-14],这种极端的浓度差异使 GSH 成为药物递送中的氧化还原反应触发剂。氧化还原敏感型靶向纳米给药系统是依靠氧化还原敏感的化学键来发挥作用,此类化学键可被 GSH 还原而断裂,根据肿瘤细胞与正常组织之间的氧化还原电位差异,可以实现对肿瘤细胞的精准递送和快速的药物释放。给药后,纳米载体在长时间血液循环过程中通过 EPR 效应在肿瘤组织中积累,或由一定的靶向分子靶向至肿瘤,并通过细胞内吞作用进入肿瘤细胞[15],在 GSH 介导的高氧化还原电位下,氧化还原敏感的连接键断开,纳米载体的结构被破坏而分解,药物随之快速释放,且此类连接键在人体的正常环境中相当稳定,低氧化还原电位不能破坏纳米载体的结构,因此纳米载体在血液及健康组织中仍可保持相对稳定。

2 氧化还原敏感化学键及其构建

氧化还原敏感化学键在氧化还原敏感型靶向纳米给药系统中起到至关重要的作用,相当于整个给药系统的开关,直接影响到药物的释放。常用的氧化还原敏感化学键有二硫键(-SS-)、二硒键(-Se-Se-)[16]、单硫键(-S-)、单硒键(-Se-)[17]等,其中二硫键应用最为广泛,其特点见表 1。

表 1 常见的氧化还原敏感化学键及其特点

氧化还原敏感化学键	氧化还原响应灵敏度	正常环境稳定性	构建难易程度
二硫键(-SS-)	还原敏感度最强	稳定	易构建
二硒键(-SeSe-)	还原敏感度强	较稳定	易构建
单硫键(-S-)	还原敏感度较强	较稳定	较易构建
单硒键(-Se-)	还原敏感度最弱	最不稳定	较易构建

氧化还原敏感键引入方法有 2 种:一是用含有氧化还原敏感键的材料来制备纳米载体,二是利用含有氧化还原敏感键的前体药物。

2.1 基于氧化还原敏感材料的靶向纳米给药系统

氧化还原敏感材料用于制备纳米载体,可将氧化还原敏感键插入纳米载体结构中,当敏感材料中的敏感键断裂,整个给药系统解散使药物从中释放。脂质是制备纳米载体的重要材料之一,Chen 等[18]合成了一种含有二硫键的氧化还原敏感阳离子寡肽脂质(LHSSG2C_{14}),将其作为载体材料,与胆固醇等采用薄膜分散法制备出了一种新型氧化还原敏感脂质体,共同递送紫杉醇(PTX)和 siRNA,用于克服 PTX 的耐药性,提高其抗肿瘤作用。半胱氨酸(Cys)由于其本身含有二硫键,其衍生物被作为氧化还原敏感材料广泛应用。Xu 等[19]开发了一种可生物降解和氧化还原敏感的纳米系统,该系统由具有氧化还原特性的聚二硫酰胺(PDSA)阳离子脂质核心和聚乙二醇壳组成,其中起关键作用的 PDSA 是由带有二硫键的 *L*-半胱氨酸二甲酯与脂肪酸合成。该纳米给药系统用于向肿瘤细胞传递 siRNA,体内外实验证明其具有良好的抗肿瘤活性。聚乙二醇化已被认为是一种简单有效的修饰方法,可得到稳定的具有长循环特性的纳米给药系统。Wang 等[20]将聚乙二醇先接上二硫键,该氧化还原敏感的 PEG 可与疏水的近红外染料结合,自组装成纳米粒,药物同时包载其中。该多功能氧化还原敏感纳米粒可实现药物与光热疗法的结合,还具有诊断作用。将氧化还原敏感材料作为亲水材料与疏水材料之间的连接剂,也是一大策略。Luo 等[21]先将维甲酸(RA)羧基化,其羧基可与连接剂胱胺二盐酸盐的氨基反应而

连接,另一端的氨基再与亲水性壳聚糖羧基相连,合成了一种新型的壳聚糖-维甲酸共轭物(CS-SS-RA)胶束,PTX 作为模型药物包载其中,发挥抗肿瘤作用。此外,亦有研究者合成并利用氧化还原敏感的磷脂酰胆碱[22]、短肽[23]等作为制备纳米载体的材料。总之,多种载体材料均可用氧化还原敏感键修饰,从而将氧化还原敏感键引入纳米给药系统。该构建方法适用范围广,制备过程相对简单,但辅料用量较大。

2.2 基于前体药物的氧化还原敏感型靶向纳米给药系统 基于前药的纳米给药系统是一种很有前途的药物靶向工具,且可避免使用大量辅料,具有较高的载药能力。通过改变聚合物的性质,可以实现预期的特性,敏感键一经断裂,药物可快速释放。Li 等[24]利用单硫醚键作为连接剂,连接亚油酸(LA)和多西紫杉醇(DTX),合成了一种新的前药。首先,将乙二醇和对甲苯磺酸混合加热,同时滴入 LA,纯化得到中间产物,再用环硫二乙酸酐加入缩合剂 HOBt、碳酰二亚胺盐酸盐 EDCI 反应引入硫醚键,同法 DTX 被连接在另一端。该 DTX-S-LA 可与 DEPE-PEG 自组装成纳米粒,其载药量达到 53.4%,具有粒径均匀、血液稳定性高和在肿瘤细胞释药快的特点,且与游离 DTX 具有相似的肿瘤细胞毒性及更高的体内肿瘤抑制率。以前药为基础的纳米给药系统还可负载多种药物以协同增效。Banala 等[25]将肿瘤侵袭进程中的依赖物质醛糖还原酶(AR)的抑制剂 EPR 与生育酚聚乙烯琥珀酸乙二醇(TPGS)结合,采用两步共轭法,利用碳二酰亚胺法合成了 EPR-SS-TPGS 前体药物,自组装成胶束,将 DOX 包载于胶束中。为使该递药系统具有靶向性,将维生素 B6 与 TPGS 偶联,以期通过肿瘤细胞表面的维生素 B6 转运膜载体(VTC)受体介导更高的细胞内摄取。该混合胶束能有效抑制肿瘤转移,具有良好的抗肿瘤活性。在另一报道中,Yang 等[26]用二硫代二丙酸(DTDPA)酯化 TPGS 末端羟基,得到含有二硫键的羧基化 TPGS(TPGS-SS-COOH),通过碳二酰亚胺法得到中间产物,再滴加 PTX,纯化即得 TPGS-SS-PTX 前药。另外,TPGS-SS-COOH 与 DOX/HCl 通过酰胺化反应可得到 TPGS-SS-DOX 前药。2 种前药自组装,制备了一种同时负载 DOX 和 PTX 的氧化还原敏感混合胶束。此外,He 等[27]将三光气($C_3Cl_6O_3$)与喜树碱(CPT)/催化剂 DMAP 混悬液于无水二氯甲烷中进行酰化反应,其间 CPT 逐渐溶解,再加入二硫代二乙醇的四氢呋喃溶液引入二硫键,反应产物纯化即得前药 CPT-SS-CPT。另将靶向配体乳酸(La)修饰荧光物质 IR-780,可得到两亲性共轭物 IR780-La。上述 CPT-SS-CPT 与 IR780-La 可自组装成纳米系统(IR780-La/CPT-SS-CPT),解决了肿瘤治疗中共组装药物/光热剂的瓶颈问题。该纳米系统具有良好的荧光成像性、氧化还原敏感性和抗肿瘤活性,且可结合光热疗法,进一步发挥抗肿瘤作用。可见,基于前体药物的纳米给药系统具有辅料少、载药能力高的优点,尤其适用于药物共载,但其制备过程相对复杂,产率相对较低。

3 基于不同载体的氧化还原敏感型靶向纳米给药系统

近年来,各种基于不同载体的氧化还原敏感型纳米给药系统在靶向肿瘤方面已取得广泛应用,如脂质体、纳米粒、纳米胶束和纳米凝胶。

3.1 氧化还原敏感型脂质体 脂质体是将药物包封于类脂质双分子层薄膜中间所形成的超微球形载体制剂[28]。脂质体作为载体可同时包载亲水性药物、疏水性药物及两亲性药物,且由于其固有的生物相容性,在肿瘤治疗中获得了极大的应用。Ling 等[28]开发了一种负载 DOX 的新型二硫交联脂质体(CLs)。该脂质体由二聚体硫辛酸衍生甘油磷酰胆碱(di-LA-PC)共轭物自组装而成,显示出高度血液稳定性及显著的氧化还原敏感性药物释放,DOX-CLs 对 MCF-7 细胞具有明显的细胞毒性作用,比普通脂质体高 2.8 倍。此外,它可以抑制 DOX 耐药 MCF-7/ADR 细胞增殖,显示逆转耐药性,体内实验同样证实了其对乳腺癌小鼠的治疗作用。He 等[29]用 2 种不同取代方式将疏水 CPT 通过-SS-与亲水性甘油磷酰胆碱(GPC)结合并自组装成 2 种脂质体(CPT-SS-11-GPC 和 CPT-SS-3-GPC),该 2 种 CPT-SS-GPC 脂质体均可由 GSH 触发,有效地控释活性 CPT,其对 MCF-7 癌细胞具有较强的体外细胞毒性。体内抗肿瘤实验表明,2 组脂质体相比对照组具有更强的肿瘤生长抑制作用,且无明显全身毒性,其中 CPT-SS-11-GPC 肿瘤抑制作用强于 CPT-SS-3-GPC。Wang 等[30]研发了一种基于二硫衍生物紫杉醇-SS-溶血磷脂酰胆碱前体(PTX-SS-PC)的新型氧化还原脂质体,用于触发药物靶向释放和提高 PTX 的载药率。其 PTX 载药率达 7.97%,在 GSH 环境下,PTX-SS-PC 脂质体快速分解并释放药物。采用 MCF-7 和 A549 细胞进行了脂质体的体外细胞毒性试验,发现

与无响应配对物脂质体相比，PTX-SS-PC 脂质体具有良好的 GSH 介导的抗增殖活性。靶向分子或肽等修饰的多功能脂质体具有更精准的靶向性，应用更为广泛。Feng 等[31]首先将骨靶向分子阿伦膦酸（ALN）与肿瘤细胞高表达的 CD44 配体透明质酸（HA）结合，该 ALN-HA 聚合物通过二硫键与 DSPE-PEG2000-COOH 偶联，以获得功能化的脂质（ALN-HA-SS-L），再将其插入装载有阿霉素（DOX）的预成型脂质体中，研发出一种治疗骨肉瘤（OS）的骨和 CD44 双靶向氧化还原敏感脂质体 ALN-HA-SS-L-L。与未用二硫键连接的普通脂质体相比，ALN-HA-SS-L-L/DOX 对人 OS MG-63 细胞显示有更高的细胞毒性和更大的细胞摄取率。在原位 OS 裸鼠模型中，ALN-HA-SS-L-L/DOX 显示出显著的肿瘤生长抑制，存活时间延长了 1 倍，并且降低了 DOX 的心脏毒性和肺转移。细胞穿透肽是一类对细胞膜具有强力穿透作用的短肽，可促进细胞摄取，Fu 等[32]研发了一种二硫键连接 PEG 和 TAT（一种细胞穿透肽）修饰的 PTX 脂质体。与对照组相比，该脂质体在体外具有更高的细胞摄取能力和更好的三维肿瘤球体穿透能力，能增强药物在肿瘤的分布，在体内表现出优越的给药效率。此外，其在体外和体内对小鼠黑色素瘤 b16f1 肿瘤细胞的增殖均有较强的抑制作用，对 b16f1 荷瘤小鼠的抑瘤率为 69.4%。组织病理学和血液学检测表明，其对肝脏和心脏均没有明显的药物不良反应，实现了高效和低毒。可见，氧化还原敏感型脂质体自身生物相容性好，易于被不同靶向基团及肽修饰而实现功能化，且可同时包载多种药物，适用范围广，靶向效率高，抑瘤效果好。

3.2 氧化还原敏感型纳米粒 不同的聚合物和大分子材料的纳米粒也被广泛应用于肿瘤的靶向药物递送。由于独特的介孔结构、大的比表面积、可调节的孔径和良好的表面特性，介孔二氧化硅纳米粒（MSN）被广泛应用于药物释放控制领域[33]。Huang 等[34]以二硫键为氧化还原敏感连接键，透明质酸（HA）为靶向分子，开发了一种基于中空介孔二氧化硅纳米粒（HMSN）的新型给药系统（HMSNs-SS-HA），用于包载 DOX。由于其中空介孔结构，其载药量比普通 MSN 提高了 10% 以上。DOX/HMSNs-SS-HA 具有 HA 和氧化还原双响应及持续的药物释放特性。体外实验表明其能准确地靶向小鼠乳腺癌 4T1 细胞，毒性与摄取率均高于正常细胞（293T 细胞）。体内荧光同样证实其在 4T1 荷瘤小鼠的肿瘤部位聚集，且肿瘤部位荧光强度比无-SS-HA-纳米粒高 2.65 倍。此外，其对乳腺癌模型小鼠具有抑制肿瘤生长、减少全身毒性的作用。Xiao 等[35]以可特异性靶向癌细胞的两亲性精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸（Arg-Gly-Asp）短肽（RGD）作为靶向分子，并通过二硫键修饰非共价功能化 MSN，开发了一种具有氧化还原响应的介孔二氧化硅纳米粒（RRMSN）作为药物纳米载体。体外药物释放曲线与体外细胞研究均表明，肿瘤细胞通过受体介导的内吞作用内化 MSNs 后，RRMSN/DOX 的二硫键断裂后诱导细胞内快速释放药物，证实了该纳米粒给药系统可实现药物定点释放。此外，绿色合成的高锰矿（Mn_3O_4）和赤铁矿（Fe_3O_4）纳米粒（GMF）也被作为药物载体，Rajendrakuma 等[36]开发了一种具有诊断治疗效果的纳米粒，它是由插入了 DOX 的 Bcl-2 shRNA 编码质粒组成的一种透明质酸稳定的氧化还原敏感聚乙烯亚胺聚合物（HART）与 GMF 结合而成。高度稳定的 HART 纳米组件增加了细胞摄取，同时增加了 GSH 环境下药物的释放。其在多药耐药 MCF7 乳腺癌细胞中诱导了 *Bcl-2* 基因沉默，实现了 *Bcl-2* 沉默和 DOX 的协同细胞毒性作用。此外，通过减少伪影信号，其显示出良好的双磁共振成像（MRI）对比度（Mn 类造影剂 T1/Fe 类造影剂 T2），有利于诊断。总的来说，各种不同材料的氧化还原敏感型纳米粒均可实现肿瘤细胞内药物快速释放，从而实现高效抑瘤并降低全身毒性。

3.3 氧化还原敏感型纳米胶束 胶束是由两亲性嵌段共聚物在水中溶解后自发形成的核壳结构，其亲水性的壳包裹疏水性的核，由于其对疏水药物的增溶能力引起了大量的关注，但存在细胞内化和药物释放不足，导致药物效力不佳[37]，而氧化还原敏感型纳米胶束可很好地解决这一问题。Xu 等[38]研制了一种透明质酸修饰的包载藤黄酸（GA）的二硫键连接的氧化还原敏感壳聚糖胶束[HA（HECS-SS-OA）/GA]，用于治疗非小细胞肺癌。藤黄酸被溶于 HECS-SS-OA 胶束的内核，而 HA 则作为靶向分子被包覆在 HECS-SS-OA/GA 的表面，通过与肺癌细胞表面高表达的 CD44 结合实现主动靶向。对模拟还原环境响应的体外释药试验，证明了其对氧化还原的敏感性。流式细胞术和共聚焦显微成像的结果证实了 HA 受体介导的细胞摄取和其在高还原环境胞质中的药物快速释放。另外，无论与非敏感胶束 HA（HECS-CC-OA）/GA 还是无 HA 的胶束 HECS-

SS-OA/GA 相比,其在体内与体外对 A549 NSCLC 模型小鼠均具有较高的细胞凋亡诱导率和细胞毒性,并且 HA(HECS-SS-OA)/GA 处理的小鼠比其他对照组处理的小鼠显示出明显的全身细胞毒性减弱,证明该氧化还原敏感胶束在增强药物效力的同时,降低了毒副作用。Jeong 等[39]用硬脂酸(SA)与胱胺二盐酸盐连接 HA,合成了包载 DOX 的氧化还原敏感的二硫键共轭物胶束(HCSD),其在 GSH 环境下可迅速释放 DOX。细胞摄取及 HCT116 和 CT26 细胞竞争试验表明,HCSD 具有特异性靶向效应;体内研究显示,HCSD 具有明显的肿瘤抑制作用,且在 HCT116-异种移植肿瘤中比 CT26-异种移植肿瘤中作用更强。在脑部胶质瘤治疗方面,血脑屏障是一大障碍,Tian 等[40]设计了一种靶向于脑部胶质瘤的氧化还原敏感的透明质酸-SS-姜黄素(CUR)胶束,试验证明它能通过作为体外 BBB 模型的 B. End3 细胞。另外,与无二硫化物基团胶束相比,氧化还原敏感胶束在高谷胱甘肽条件下表现出快速的体外药物释放,并显著增强了 NG422 胶质瘤细胞的凋亡和细胞摄取。此外,与游离 CUR 相比,氧化还原敏感胶束经静脉注射后,其 CUR 能有效地积累在大脑中,其血药浓度曲线下面积(AUC)约为游离 CUR 的 4.70 倍,显示该胶束能有效穿过血脑屏障并实现脑部靶向。纳米胶束作为药物与聚合物的结合物,可同时包载 2 种或多种药物,且具有载药量高、稳定性好的优势,而加入氧化还原敏感键又解决了其释药效率低的问题,大大提高了其疗效。

3.4 氧化还原敏感型纳米凝胶 纳米凝胶是一种以纳米形式存在的由高分子组成的三维网状结构,因其同时具有纳米粒子和水凝胶的特性,且可与生物大分子稳定结合,具有极大优势。细胞色素 C(CC)是一种强效的凋亡蛋白,可用于小鼠异种移植性乳腺肿瘤的治疗[41]。Li 等[42]报道了一种氧化还原敏感和自带荧光闪烁的透明质酸纳米凝胶(HA-NGS),用于高效负载 CC 和 CD44-靶向的透明质酸。CC 负载的纳米凝胶(CC-NGS)表现出一种快速的谷胱甘肽应答蛋白释放行为,且释放的 CC 保持了它的生物活性。MTT 试验显示,CC-NGS 对 CD44 高表达的 MCF-7 人乳腺癌细胞的 IC_{50} 较低,毒性较大,共聚焦显微镜观察到荧光 HA-NGS 在 MCF-7 细胞中的有效和选择性内化。此外,HA-NGS 表现出有效的乳腺肿瘤穿透,体内试验表明,CC-NGS 在低剂量时,就能有效抑制 MCF-7 乳腺癌异种移植体的生长,且没有引起小鼠体重的任何变化,证实了它们的低全身毒性。总之,该纳米凝胶可以作为一个“智能”蛋白传递纳米平台,实现体内安全有效、可追踪的靶向治疗。Zhao 等[43]将用于肿瘤靶向的核蛋白靶向 AS1411 适配体和用于提高 siRNA 稳定性的脱氧核苷酸取代的 siRNA 通过二硫键连接,再连接到纳米凝胶上,实现氧化还原响应和特异性肿瘤靶向递送。APT-GS/siRNA 纳米凝胶可以通过谷胱甘肽触发的解聚作用将 siRNA 选择性地释放到核蛋白阳性细胞(A549)的胞浆中。在体外,核蛋白过表达 A549 细胞的沉默活性显著提高(约 5 倍),表明其可作为用于癌症治疗的 siRNA 载体。Li 等[44]研制了包载近红外染料吲哚青绿(ICG)和阿霉素的氧化还原敏感纳米凝胶,在肿瘤部位进行红外照射可显著提高在肿瘤的积累、肿瘤的穿透和细胞对药物的摄取。GSH 敏感加速了药物释放,同时其可结合光热疗法进一步发挥治疗作用,为协同肿瘤治疗提供了新的方案。与正常组织和血液循环的 pH 值(约 7.4)相比,肿瘤组织 pH 值较低(5.7 ~ 6.8)。Qu 等[45]将 pH 敏感的甲基丙烯酸(MAA)与药物 CPT 连接,再与 *N*,*N*'-亚甲基二丙烯酰胺(Bis)反应引入二硫键,制成了 pH/氧化还原双重敏感的前体药物纳米凝胶。通过研究不同 pH 值和 GSH 浓度下纳米凝胶的药物释放行为,证明其可在肿瘤环境(较低 pH、高 GSH)实现药物快速释放而在血液中稳定。对 HepG2 和 L929 细胞的细胞活力的测定,证明了纳米凝胶的成功细胞摄取,且其细胞凋亡率(38.9%)明显高于无-SS-的纳米凝胶(6.8%)及空白纳米凝胶(5.1%)。此外,该 pH/氧化还原双重敏感的纳米凝胶对 HepG2 荷瘤裸鼠具有最佳治疗效果,且无明显不良反应。Ma 等[46]设计了一种具有脂质涂层的氧化还原反应性纳米凝胶(定义为“r-脂凝胶”),其中二硫键作为连接键。各项试验结果表明,粒径可控、稳定性好的载药 r-脂凝胶不仅能获得很高的阿霉素(DOX)载药量(12.9%)和包封率(97.3%),其生理条件下漏出率极低,同时在肿瘤细胞微环境中还能迅速释放出 DOX,有效抑制了肿瘤细胞的生长。该系统具有脂质体和氧化还原响应纳米凝胶的联合有益特征,基本上解决了系统稳定性和细胞内快速释药之间的两难问题。纳米凝胶对大分子物质尤其是蛋白质具有独特的生物相容性,可作为蛋白质载体,在肿瘤的基因治疗及蛋白质疗法中可发挥极大作用,且其载药量较高,结合氧化还原敏感键,

可增加其释药效率,提高临床疗效。

4 结语

近年来,纳米给药系统的研究取得了巨大的进展,但仍然存在毒性高、不良反应大、缺乏肿瘤特异性和耐药等一系列问题,远远不能达到有效的治疗效果。基于氧化还原电位差异的纳米给药系统是克服这一缺点的有希望目标。在不过早释放药物的情况下,由于肿瘤部位独特的氧化还原微环境,氧化还原给药系统能以一种特殊控制的方式被分解,进一步导致被包裹的药物迅速释放,显示出良好的肿瘤靶向性和低毒性。其中,氧化还原敏感的化学键尤其是二硫键发挥了重要作用。目前,构建氧化还原敏感键主要是通过氧化还原敏感材料或合成前体药物来实现。不同的氧化还原敏感型纳米给药系统由于结构差异,具有不同特点和优势。氧化还原敏感型脂质体主要用于提高脂质体的肿瘤靶向效率,具有高生物相容性、易修饰、适用范围广、抑瘤率高等优势。不同材料的氧化还原敏感型纳米粒可实现药物的定点释放,并降低药物的毒性。氧化还原敏感型纳米胶束则解决了胶束释药效率低的问题,且载药率高、稳定性好。而氧化还原敏感型凝胶由于其对大分子独特的亲和力在蛋白质及基因治疗中具有极大优势。然而,氧化还原敏感型纳米给药系统仍存在一些问题:① 其无法单独实现肿瘤细胞靶向:氧化还原敏感型纳米给药系统目前需与其他靶基或其他刺激共同发挥靶向作用。② 其结构设计的复杂性还有待改进:纳米给药系统往往需要经过层层修饰来实现其靶向性,同时引入氧化还原敏感键又增加了其结构复杂性,不利于制备及稳定性。③ 其经过氧化还原反应后的体内动力学还有待进一步研究。尽管如此,合理设计新的氧化还原敏感型纳米结构,并详细了解其体内动力学,研发新型氧化还原敏感纳米给药系统无疑是今后肿瘤靶向治疗研究的一个重要方向。随着研究的不断深入,相信其会在抗肿瘤治疗中发挥越来越重要的作用。

[参 考 文 献]

[1] WANG Z, ZHI K, DING Z, *et al*. Emergence in protein derived nanomedicine as anticancer therapeutics: more than a tour de force[J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, published online ahead of print.

[2] TRAN PHL, XIANG D, TRAN TTD, *et al*. Exosomes and nanoengineering: a match made for precision therapeutics[J]. *Adv Mater*, 2020, 32(18): e1904040.

[3] AGRAWAL M, SARAF S, SARAF S, *et al*. Recent strategies and advances in the fabrication of nano lipid carriers and their application towards brain targeting[J]. *J Control Release*, 2020, 321: 372 - 415.

[4] RIAZ MK, RIAZ MA, ZHANG X, *et al*. Surface Functionalization and Targeting Strategies of Liposomes in Solid Tumor Therapy: A Review[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(1): 195.

[5] MÜLLER LK, LANDFESTER K. Natural liposomes and synthetic polymeric structures for biomedical applications[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 468(3): 411 - 418.

[6] ARYASOMAYAJULA B, SALZANO G, TORCHILIN VP. Multifunctional Liposomes[J]. *Methods Mol Biol*, 2017, 1530: 41 - 61.

[7] ZHANG YH, CAO J, YUAN Z. Strategies and challenges to improve the performance of tumor-associated active targeting[J]. *J Mater Chem B*, 2020, 8(18): 3959 - 3971.

[8] JAIN A, JAIN SK. Stimuli-responsive smart liposomes in cancer targeting[J]. *Curr Drug Targets*, 2018, 19(3): 259 - 270.

[9] AĞARDAN NBM, TORCHILIN VP. Chapter 1-Engineering of stimuli-sensitive nanopreparations to overcome physiological barriers and cancer multidrug resistance[M]. 2016: 1 - 28.

[10] 王小巍, 张红艳, 刘锐, 等. 谷胱甘肽的研究进展[J]. 中国药剂学杂志(网络版), 2019, 17(4): 141 - 148.

[11] RAZA A, HAYAT U, RASHEED T, *et al*. Redox-responsive nano-carriers as tumor-targeted drug delivery systems[J]. *Eur J Med Chem*, 2018, 157: 705 - 715.

[12] SUFI SA, PAJANIRADJE S, MUKHERJEE V, *et al*. Redox nano-architectures: perspectives and implications in diagnosis and treatment of human diseases[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2019, 30(5): 762 - 785.

[13] LI RR, PENG FF, CAI J, *et al*. Redox dual-stimuli responsive drug delivery systems for improving tumor-targeting ability and reducing adverse side effects[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2020, 15(3): 311 - 325.

[14] LEE Y, THOMPSON DH. Stimuli-responsive liposomes for drug delivery[J]. *Nanomedicine*, 2017, 9(5): e1450.

[15] MOVAHEDI F, HU RG, BECKER DL, *et al*. Stimuli-responsive liposomes for the delivery of nucleic acid therapeutics[J]. *Nanomed-Nanotechnol Biol Med*, 2015, 11(6): 1575 - 1584.

[16] FENG C, ZHU D, CHEN L, *et al*. Targeted delivery of chlorin e6 via redox sensitive diselenide-containing micelles for improved photodynamic therapy in cluster of differentiation 44-overexpressing breast cancer[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 369.

[17] 孙丙军. 肿瘤微环境氧化还原响应型前药自组装纳米递送系统的研究[D]. 2019.

[18] CHEN X, ZHANG Y, TANG C, *et al*. Co-delivery of paclitaxel and anti-survivin siRNA via redox-sensitive oligopeptide liposomes for the synergistic treatment of breast cancer and metastasis[J]. *Int J Pharm*, 2017, 529(1 - 2): 102 - 115.

[19] XU X, WU J, LIU S, *et al*. Redox-responsive nanoparticle-mediated systemic RNAi for effective cancer therapy[J]. *Small*, 2018, 14(41): e1802565.

[20] WANG X, LIN W, ZHANG W, *et al*. Amphiphilic redox-sensitive NIR BODIPY nanoparticles for dual-mode imaging and photothermal therapy[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2019, 536: 208 - 214.

[21] LUO T, HAN J, ZHAO F, *et al*. Redox-sensitive micelles based on retinoic acid modified chitosan conjugate for intracellular drug delivery and smart drug release in cancer therapy[J]. *Carbohydr Polym*, 2019, 215: 8 - 19.

[22] DU YW, HE W, ZHOU WY, *et al*. Disulfide phosphatidylcholines: alternative phospholipids for the preparation of functional liposomes[J]. *Chem Commun (Camb)*, 2019, 55(58): 8434 - 8437.

[23] DHAWAN S, GHOSH S, RAVINDER R, *et al*. Redox Sensitive Self-Assembling Dipeptide for Sustained Intracellular Drug Delivery[J]. *Bioconjug Chem*, 2019, 30(9): 2458 - 2468.

[24] LI M, ZHAO L, ZHANG T, *et al*. Redox-sensitive prodrug nanoassemblies based on linoleic acid-modified docetaxel to resist

breast cancers[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2019,9(2):421 – 432.
[25] BANALA VT, URANDUR S, SHARMA S, *et al*. Targeted co-delivery of the aldose reductase inhibitor epalrestat and chemotherapeutic doxorubicin via a redox-sensitive prodrug approach promotes synergistic tumor suppression[J]. *Biomater Sci*, 2019,7(7):2889 – 2906.
[26] YANG M, DING HQ, ZHU YX, *et al*. Co-delivery of paclitaxel and doxorubicin using mixed micelles based on the redox sensitive prodrugs[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2019, 175: 126 – 135.
[27] HE WX, JIANG Y, LI Q, *et al*. A versatile strategy to create an active tumor-targeted chemo-photothermal therapy nanoplatform: a case of an IR-780 derivative co-assembled with camptothecin prodrug[J]. *Acta Biomater*, 2019, 84: 356 – 366.
[28] LING L, ISMAIL M, DU Y, *et al*. Lipoic acid-derived cross-linked liposomes for reduction-responsive delivery of anticancer drug[J]. *Int J Pharm*, 2019,560:246 – 260.
[29] HE W, DU YW, ZHOU WY, *et al*. Redox-sensitive dimeric camptothecin phosphatidylcholines-based liposomes for improved anticancer efficacy[J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2019, 14(23): 3057 – 3074.
[30] WANG Z, LING LB, DU YW, *et al*. Reduction responsive liposomes based on paclitaxel-ss-lysophospholipid with high drug loading for intracellular delivery[J]. *Int J Pharm*, 2019, 564: 244 – 255.
[31] FENG S, WU ZX, ZHAO Z, *et al*. Engineering of bone- and CD44-dual-targeting redox-sensitive liposomes for the treatment of orthotopic osteosarcoma[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019,11(7):7357 – 7368.
[32] FU H, SHI K, HU G, *et al*. Tumor-targeted paclitaxel delivery and enhanced penetration using TAT-decorated liposomes comprising redox-responsive poly(ethylene glycol)[J]. *J Pharm Sci*, 2015, 104(3):1160 – 1173.
[33] MERYEM B, RENÉ CG, MARC-ANDRÉ F, *et al*. Mesoporous silica nanoparticles: selective surface functionalization for optimal relaxometric and drug loading performances[J]. *Advanced Functional Materials*,2014,24(37):5911 – 5923.
[34] HUANG L, LIU J, GAO F, *et al*. A dual-responsive, hyaluronic acid targeted drug delivery system based on hollow mesoporous silica nanoparticles for cancer therapy[J]. *J Mater Chem B*, 2018,6(28):4618 – 4629.
[35] XIAO D, JIA HZ, MA N, *et al*. A redox-responsive mesoporous silica nanoparticle capped with amphiphilic peptides by self-assembly for cancer targeting drug delivery[J]. *Nanoscale*, 2015, 7(22): 10071 – 10077.
[36] RAJENDRAKUMAR SK, VENU A, REVURI V, *et al*. Hyaluronan-stabilized redox-sensitive nanoassembly for chemo-gene therapy and dual T1/T2 MR imaging in drug-resistant breast cancer cells[J]. *Mol Pharm*,2019,16(5):2226 – 2234.
[37] LI J, HUO M, WANG J, *et al*. Redox-sensitive micelles self-assembled from amphiphilic hyaluronic acid-deoxycholic acid conjugates for targeted intracellular delivery of paclitaxel[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(7):2310 – 2320.
[38] XU W, WANG H, DONG L, *et al*. Hyaluronic acid-decorated redox-sensitive chitosan micelles for tumor-specific intracellular delivery of gambogic acid[J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 4649 – 4666.
[39] JEONG GW, JEONG YI, NAH JW. Triggered doxorubicin release using redox-sensitive hyaluronic acid-g-stearic acid micelles for targeted cancer therapy[J]. *Carbohydr Polym*, 2019, 209: 161 – 171.
[40] TIAN C, ASGHAR S, HU Z, *et al*. Understanding the cellular uptake and biodistribution of a dual-targeting carrier based on redox-sensitive hyaluronic acid-ss-curcumin micelles for treating brain glioma[J]. *Int J Biol Macromol*,2019,136:143 – 153.
[41] WANG M, ALBERTI K, SUN S, *et al*. Combinatorially designed lipid-like nanoparticles for intracellular delivery of cytotoxic protein for cancer therapy[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2014, 53(11): 2893 – 2898.
[42] LI S, ZHANG J, DENG C, *et al*. Redox-sensitive and intrinsically fluorescent photoclick hyaluronic acid nanogels for traceable and targeted delivery of cytochrome c to breast tumor in mice[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8(33): 21155 – 21162.
[43] ZHAO XQ, XI YY, ZHANG YM, *et al*. Redox-sensitive gelatin/silica-aptamer nanogels for targeted siRNA delivery[J]. *Nanoscale Res Lett*, 2019, 14(1): 273.
[44] LI F, YANG H, BIE N, *et al*. Zwitterionic Temperature/Redox-Sensitive Nanogels for Near-Infrared Light-Triggered Synergistic Thermo-Chemotherapy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017,9(28):23564 – 23573.
[45] QU Y, CHU BY, WEI XW, *et al*. Redox/pH dual-stimuli responsive camptothecin prodrug nanogels for "on-demand" drug delivery[J]. *J Control Release*, 2019, 296: 93 – 106.
[46] MA J, DENG H, ZHAO F, *et al*. Liposomes-camouflaged redox-responsive nanogels to resolve the dilemma between extracellular stability and intracellular drug release[J]. *Macromol Biosci*, 2018,18(7):e1800049.

编辑:杨青/接受日期:2020 – 08 – 20