纳米递药系统在膀胱功能障碍性疾病及膀胱肿瘤治疗中的研究进展

赵　颖[1,2]，许克新[3]，胡　浩[3]，王慧梅[1]*，王连艳[2,4]*

（1. 东北林业大学化学化工与资源利用学院，森林植物生态学教育部重点实验室，黑龙江省林源活性物质生态利用重点实验室，黑龙江哈尔滨 150040；2. 中国科学院过程与工程研究所，北京 100190；
3. 北京大学人民医院泌尿外科，北京 100044；4. 中国科学院大学化工学院，北京 100049）

摘要：在膀胱功能障碍性疾病及膀胱肿瘤治疗中，纳米技术作为一项新兴的治疗策略，因其有效的尺寸效应、可靶向修饰等优势，为药物体内高效递送提供了广阔的应用前景。作为治疗膀胱疾病的有效给药途径，膀胱内灌注的疗效优于全身给药途径。然而，周期性排尿会冲洗掉灌注入的药物，导致药物的持续作用时间减少；膀胱通透性屏障的存在也限制了药物向炎症部位及肿瘤组织的渗透。因此，开发新型纳米给药系统至关重要。该研究综述了纳米递药系统治疗膀胱功能障碍性疾病和膀胱肿瘤的相关研究，以期为今后改进临床治疗手段提供更多的思路和方法。

关键词：纳米递药体系；膀胱功能障碍；膀胱肿瘤；膀胱灌注

中图分类号：R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)12-1706-09

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.12.005

Progress of Nano-drug Delivery Systems in Treatment of Bladder Dysfunction Diseases and Bladder Tumors

ZHAO Ying[1,2], XU Kexin[3], HU Hao[3], WANG Huimei[1]*, WANG Lianyan[2,4]*

(*1. Heilongjiang Key Lab. of Ecological Utilization of Forest Derived Active Substances, Key Lab. of Forest Plant Ecology, Ministry of Education, College of Chemistry, Chemical Engineering and Resource Utilization, Northeast Forestry University, Harbin 150040; 2. Institute of Process Engineering, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190; 3. Dept. of Urology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044; 4. College of Chemical Engineering, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049*)

ABSTRACT: In the treatment of bladder dysfunctional diseases and bladder tumors, as an emerging therapeutic strategy, nanotechnology provides promising applications for efficient drug delivery *in vivo* due to its effective size effect and targeting modifications. As an effective administration route for the treatment of bladder diseases, intravesical instillation shows superior efficacy compared with systemic administration. However, periodic urination flushes out the instilled drug, resulting in a reduced duration of action. In addition, the existence of a bladder permeability barrier limits drug penetration into the inflammatory sites and tumor tissues. Therefore, it is crucial to develop a novel nano-drug delivery system. This study reviews researches related to nano-drug delivery systems for the treatment of bladder dysfunctional diseases and bladder tumors, with the aim of providing more ideas and methods for improvement of clinical treatments in the future.

Key Words: nano-drug delivery system; bladder dysfunction; bladder tumor; intravesical instillation

膀胱功能障碍（bladder dysfunction，BD）主要表现为尿频、尿急、尿后滴沥等下尿路症状（lower urinary tract symptoms，LUTS）、膀胱过度活动症（overactive bladder，OAB）和膀胱疼痛综合征（bladder pain syndrome，BPS）/ 间质性膀胱炎（interstitial cystitis，IC）[1]。研究表明，诸多 BD

收稿日期：2022-03-16

基金项目：国家自然科学基金资助项目(81970660、81973262)

作者简介：赵　颖(1998—)，女，硕士研究生，专业方向：材料与化工。

通信作者：王慧梅(1973—)，女，博士，教授，从事药物化学研究。E-mail：whm0709@163.com

王连艳(1972—)，女，博士，研究员，从事纳米制剂的研究。E-mail：wanglianyan@ipe.ac.cn

的严重程度与神经生长因子（nerve growth factor，NGF）过度表达密切相关。

膀胱癌是指发生在膀胱黏膜上的恶性肿瘤，是泌尿系统最常见的恶性肿瘤之一，可发生于任何年龄层，其发病率随年龄增长而增加。而其中膀胱尿路上皮细胞癌约占膀胱癌总数的90%以上，严重影响患者的生存[2]。

目前针对BD的治疗方式主要为行为治疗、药物治疗和手术治疗；针对膀胱肿瘤的治疗包括经尿道手术、膀胱灌注治疗及根治性手术等。但常规的口服药物及膀胱灌注药物治疗，其药物的生物利用度低且疗效差。近年来，纳米药物载体被广泛研究用以提升药物在BD治疗中的作用效果。将药物包封于纳米级的药物输送系统如纳米粒中，不仅可调节释药速度，而且可大幅提高药物稳定性，并能通过表面修饰及结构设计提高药物的生物利用度[3]。纳米递药系统通过提高药物载药量[4]、修饰靶向基团、改变药物的体内分布以及消除特殊生物屏障，如血脑屏障等对药效的限制[5—6]，能显著提高药物对疾病的治疗效果。近年来，已经开发出多种用于治疗BD和膀胱肿瘤的纳米递药体系[7—10]。根据纳米体系材料不同，可分为有机纳米递药体系和无机纳米粒递药体系。根据负载药物的理化性质等特性，选择合适载体，并通过对载体材料采取表面修饰和改性等手段，能提高药物靶向性，实现药物的精准释放。本研究综述了不同纳米载药递送系统对BD及膀胱肿瘤治疗的研究进展，期望为其治疗提供新思路。

1 纳米技术应用于BD及膀胱肿瘤治疗的优势

纳米载体应用于BD及膀胱肿瘤治疗具有诸多优势，例如，可提高难溶性药物的溶解度，且经特殊加工后可制成靶向定位输送系统，实现药物的靶向释放，减少药物的不良反应[11]；还可通过改变膜转运机制，增加药物对生物膜的透过性，从而提高药物疗效[12—14]。

随着纳米技术的不断发展，纳米技术在膀胱灌注疗法方面的应用受到越来越多的关注。膀胱灌注是通过导管将药物注入到膀胱内，并使其在膀胱内储存一段时间，再排掉[15]。纳米药物体系通过膀胱灌注后，可实现较高的局部药物浓度，避免快速清除等不稳定因素，并可减少全身毒性[16—17]。目前用于膀胱腔内给药的纳米载体材料广泛，包括有机纳米体系和无机纳米体系（图1）；而不同的体系因携载药物和载体性质不同，发挥不同的治疗作用。例如，有机纳米体系可以携载化疗药物、反义寡核苷酸等；无机纳米体系除可携载药物外，还可以利用无机纳米体系的热疗等特性，发挥对BD及膀胱肿瘤的治疗功能。

2 纳米脂质载体在BD治疗中的应用

目前，部分BD的药物治疗采用膀胱灌注方式给药，但由于尿路上皮细胞通透性差，该法治疗效果有限。脂质体作为研究较广泛的纳米载体，具有不良反应小、生物相容性良好的优点，已成为使用最多的非病毒类载体之一。

脂质体能黏附于膀胱内膜，有助于延长药物递送系统在膀胱内的滞留时间，可进一步提高药物在膀胱组织的渗透能力[18]，同时，可实现药物在病灶部位的有效释放。此外，脂质体制备方法简单、尺寸可控性好，可用于多种不同治疗药物的递送，以下根据递送药物的种类，分别介绍有代表性的纳米脂质载体递送的研究实例，阐述其在BD治疗方面的应用。

2.1 递送治疗类药物

近几年，利用纳米脂质体递送口服类药物，尤其针对OAB治疗的研究较广泛。

抗毒蕈碱药物是传统的、用于治疗OAB的一线药物，但其对于部分OAB患者无效，而且存在口干、嗜睡、便秘及视力模糊等不良反应，在一定程度上限制了该药物的广泛应用[19]。近几年出现的米拉贝隆（mirabegron，MBN）是首个临床应用的β_3-受体激动药，安全性高，且对OAB有一定疗效。其作用机制主要是通过作用于逼尿肌上的β_3-受体来松弛膀胱逼尿肌，从而增加膀胱容量、减少排尿次数[20]。但MBN也存在水溶性差、首过代谢高、生物利用度较低等缺点。为解决上述不足，RAUT等利用乳化-超声法制备了包覆聚乙二醇（PEG）400

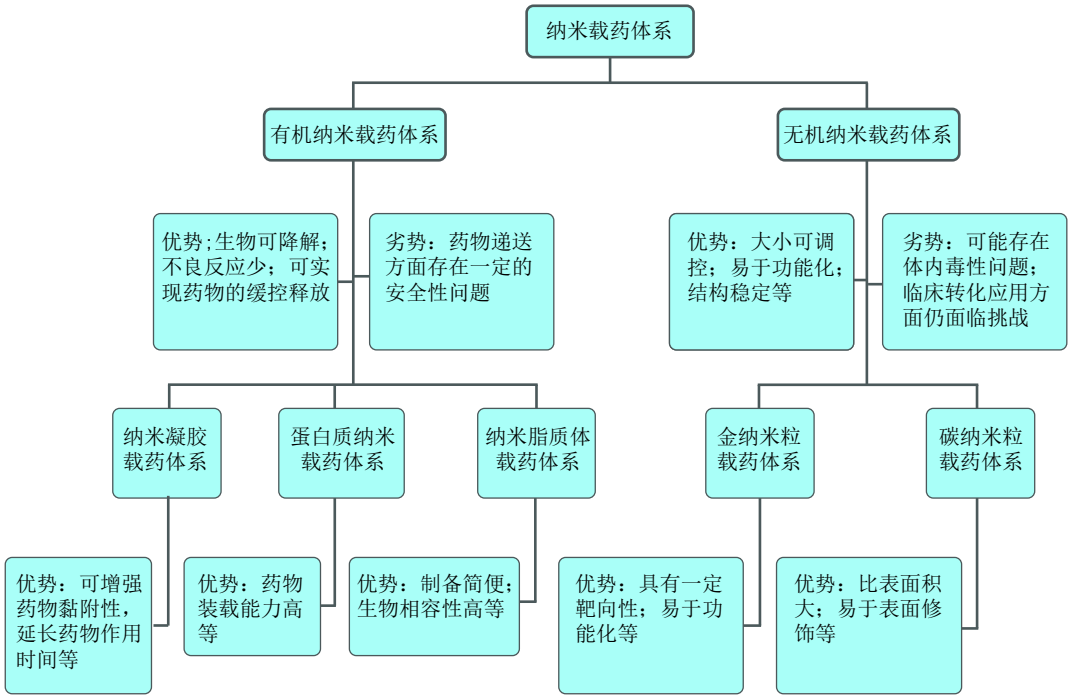


图 1　不同纳米载药系统在膀胱疾病治疗中应用的优势与不足

Fig.1　Advantages and Disadvantages of Different Nano-drug Delivery Systems in Treatment of Bladder Diseases

的 MBN 固体脂质纳米粒（MBN-PEG-SLN），通过 PEG 400 的表面改性以绕过肝脏首过代谢，相较于未经 PEG 修饰的 SLN，大幅提高了大鼠口服药物的生物利用度[21]。该研究结果提示 SLN 可通过避免 MBN 等生物利用度差的药物的首过代谢来提高生物利用度。

尽管采用脂质体能提高药物的口服生物利用度，但难治性 OAB 患者通常口服药物无效，此时可采用膀胱灌注疗法，主要优势在于载药纳米粒经尿道进入膀胱后直接作用于局部黏膜部位，药物并未进入血液，可避免纳米粒子经口服给药后会在血液中发生团聚或被清除等不利影响，还可保护药物免受刺激性尿液溶质的影响（图 2）[22]。

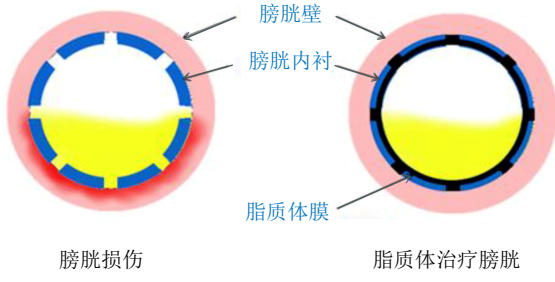


图 2　膀胱脂质体灌注的作用机制[22]

Fig.2　Mechanism of Intravesical Liposome Instillation[22]

2.2　递送神经毒素类药物

肉毒杆菌毒素 A（botulinum toxin A，BoNT-A）是一种相对分子质量为 150 000 的神经毒素，可改善 BPS/IC、难治性 OAB 患者的尿频、尿失禁、尿痛等症状；但临床上需要采用膀胱内注射方式直接给药，该药才可通过尿路上皮细胞屏障发挥疗效，并且治疗过程中需要对患者进行镇静或麻醉，也会产生与注射相关的局部并发症，如血尿和尿路感染等，导致患者顺应性较差。

有研究显示，脂质体可携带 BoNT-A 通过尿路上皮细胞并作用于尿路上皮下神经末梢[23]。TYAGI 等首次利用脂质体制剂包载 BoNT-A，用其对膀胱炎模型大鼠进行膀胱灌注治疗[24]。结果显示，利用脂质体可增加 BoNT-A 的经尿路上皮细胞转运，在不影响疗效的情况下，脂质体包载的

BoNT-A 还可避免尿液中蛋白酶的降解。CHUANG 等也利用脂质体递送 BoNT-A[25]。通过对大鼠膀胱注射 0.3% 乙酸刺激物来模拟膀胱超敏炎症反应。与单独 BoNT-A 治疗组大鼠相比，BoNT-A 脂质体治疗组大鼠表现出炎症反应减弱，传入神经末段降钙素基因相关肽（calcitonin gene-related peptide，CGRP）的释放受到抑制，显示出显著药效。CGRP 上调可增加膀胱传入神经的兴奋性及传入递质的合成与释放，进而增加逼尿肌的收缩频率和幅度。这表明脂质体是一种有效的膀胱内灌注 BoNT-A 的载体，并能有效避免 BoNT-A 对逼尿肌的不利影响。

BoNT-A 类药物也可有效改善难治性 OAB 相关症状，但单独注射 BoNT-A 后耐受性差，尤其是对体弱的老年患者；而脂质体可携载 BoNT-A 穿过尿路上皮屏障，增加药物的吸收性，进而减少尿频发作。例如，KUO 等报道了一项单中心双盲、随机、平行、对照试验，对 24 名 OAB 患者进行膀胱内注射载 BoNT-A 脂质体的临床治疗[26]。该研究中的受试者被随机分配到生理盐水对照组或载 BoNT-A 脂质体组，记录尿频变化。临床试验结果显示，载 BoNT-A 脂质体组患者的 OAB 症状显著改善。BoNT-A 可调节膀胱逼尿肌收缩状态，降低排尿频率，但也易增加泌尿道感染和尿滞留的风险。目前尚未见关于载 BoNT-A 脂质体的递送机制的报道，仍需进一步的研究证实其功效以及探索新的应用。

2.3 递送反义寡核苷酸类药物

BD 严重程度与膀胱内 NGF 的变化显著相关。NGF 作为一种促炎因子，可加重膀胱组织炎症。NGF 可被抗体直接阻断，但施用 NGF 抗体会导致严重的全身性不良反应，美国 FDA 已停止其应用于临床治疗。研究表明，通过反义寡核苷酸（antisense oligonucleotide，As-ODN）治疗可间接阻断 NGF mRNA 的翻译，是局部抗 NGF 治疗的一种有效方法[27]。但开发膀胱反义疗法的主要障碍是膀胱通过尿路上皮摄取 ODN 的效率较低，且易被核酸酶降解。

基于此，有研究者开发了阳离子脂质体 As-ODN 疗法。例如，KASHYAP 等研究了反义疗法是否能阻断 NGF 在膀胱尿路上皮的过度表达，结果显示大鼠注射载 As-ODN 脂质体 24 h 后，NGF 的表达水平显著降低[28]。KAWAMORITA 等在大鼠膀胱炎模型中研究了局部灌注 ODN- 脂质体结合物能否抑制膀胱的超敏反应，结果表明给药后膀胱黏膜 NGF mRNA 和蛋白质表达明显低于对照组，能有效抑制膀胱的超敏反应，证实该递送体系不良反应较小，生物安全性较高[29]。

以上研究表明，膀胱灌注是治疗 BD 的一种有效、合适的给药途径，且不良反应发生率低。通过脂质体的设计可实现 NFG As-ODN 的胞内递送及其高效表达，充分发挥 As-ODN 抑制 NGF 的作用。因此，开发有效的 NGF As-ODN 脂质体对于改善 BD 十分重要，有望为临床提供有效的治疗手段。

3 纳米载药体系在膀胱肿瘤治疗中的应用

膀胱灌注化疗是治疗膀胱癌的有效给药途径，不良反应程度低于全身给药途径[30]。然而，定期排尿会冲走灌注入的药物，最终减少药物接触；此外，膀胱上皮组织的紧密连接限制了药物向肿瘤组织的渗透（如图 3 所示），导致治疗膀胱肿瘤的化疗药物疗效受限。因此，有必要开发新型给药系统。

通过设计靶向纳米给药系统，可增加药物在病灶部位的吸收与渗透，并显著降低药物对正常组织和细胞的毒性，同时提高药物的有效利用率。并且，纳米体系因尺寸效应、黏附效应等不仅能促进药物在膀胱中的长期滞留，还能使药物穿透屏障[31]。图 4 中归纳了靶向纳米给药系统用于膀胱肿瘤的治疗优势。以下将就有机、无机纳米载体在递送化疗药物方面的应用进行综述。

3.1 有机纳米载药体系

3.1.1 纳米凝胶载药体系

亲水性聚合物链通过范德华力、氢键等物理或共价交联方式可形成三维交联网络，构成纳米凝胶微球（如图 5 所示）。纳米凝胶可在水中充分溶胀，具有较高的胶体稳定性；此外，三维网络结构使其可通过物理或化学相互作用附着于膀胱壁上，从而有效避免药物随尿液排泄而被清除。

细胞穿透肽（cell penetrating peptide，CPPs）是

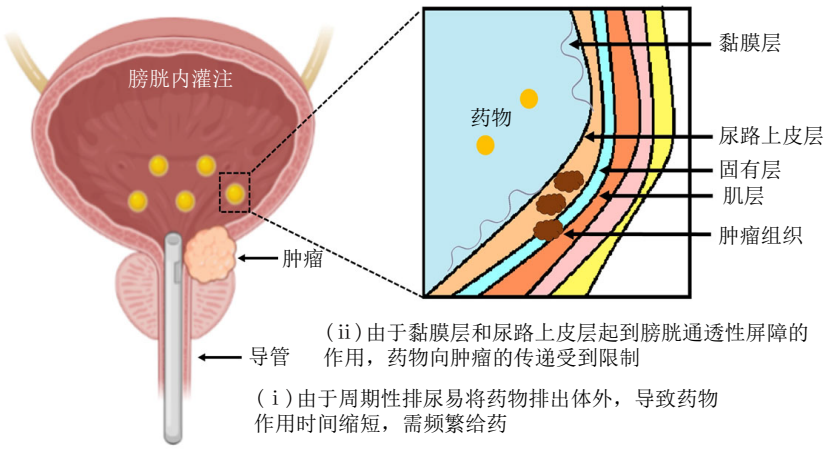


图 3　膀胱结构及灌注给药的局限性 [30]

Fig.3　Bladder Structure and Limitations of Intravesical Instillation[30]

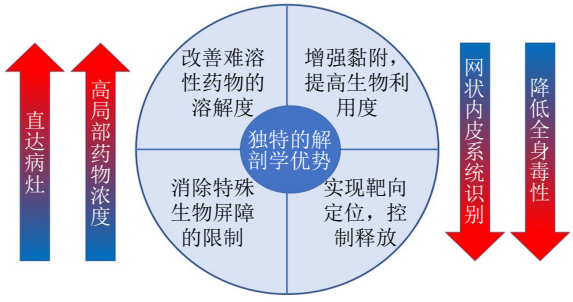


图 4　靶向纳米给药系统应用于膀胱灌注化疗的优势 [31]

Fig.4　Advantages of Targeted Nano-drug Delivery System in Chemotherapy via Intravesical Instillation [31]

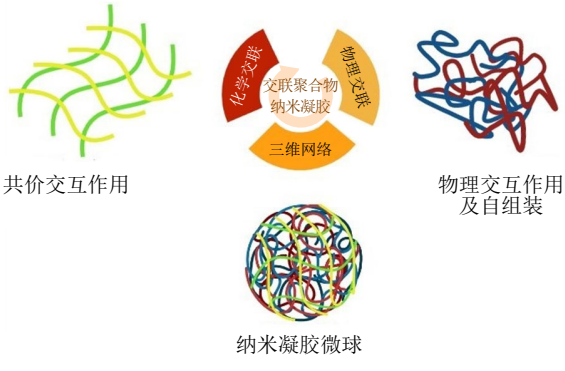


图 5　纳米凝胶结构示意图

Fig.5　Schematic Diagrams of Nano Gel Structure

短链氨基酸，通常含 7 ～ 30 个残基，因氨基酸链中存在正电荷残基而具有细胞穿透能力 [32]。纳米凝胶载药体系若采用 CPPs 进行表面修饰，可增强药物的渗透能力，实现细胞靶向递送。GUO 等开发了 R_9（系一种 CPPs）修饰的聚氨基酸纳米凝胶体系，以羟喜树碱（HCPT）为模型药物，通过简单扩散的方法将其包埋在 R_9-PEG 纳米凝胶体系内，解决了递送药物黏附性差以及渗透率低的问题 [33]。他们利用 PEG 的非特异性相互作用和 R_9 的静电相互作用，显著上调了载药纳米凝胶黏附力，其中 R_9 可有效促进纳米凝胶对膀胱肿瘤部位的渗透能力。此外，该体系还具有还原响应性，能在肿瘤微环境中释放药物，克服了化疗药物体内不良反应大的不足。

3.1.2　蛋白质纳米载药体系

蛋白质纳米颗粒由天然生物分子形成，因此具有生物相容性、生物可降解性和非抗原性。由于蛋白质分子具有明确的一级结构，大量的游离胺和羧酸基团存在于这些纳米颗粒的表面，可以利用细胞靶向基团或配体功能化等优势设计递送体系 [34—37]。明胶是一种由胶原蛋白水解获得的蛋白质 [38]，明胶纳米颗粒通过戊二醛分子交联面被赋予稳定性。

从药物载体的角度来看，这些颗粒表面存在大量氨基，而这些氨基可以进一步官能化，为实现肿瘤细胞主动靶向修饰提供便利，同时，为基质的稳定交联提供反应基团，通过控制交联程度实现对药物的装载和释放的调控。

LU 等使用明胶纳米粒将疏水性药物紫杉醇递送至膀胱[39]。通过对雄性 Beagle 犬膀胱灌注载紫杉醇的明胶纳米粒进行研究，并以静脉注射相同浓度的紫杉醇（以含聚氧乙烯的乙醇溶液为溶剂）为对照组。结果显示，明胶纳米粒组犬的尿路上皮和固有层组织切片中药物浓度为（7.4±4.3）μg/g，几乎是对照组的 3 倍。这表明明胶纳米粒具有良好的黏附和渗透性能，能促进药物向下层组织释放，提高了对膀胱癌细胞的杀伤能力。

李云龙等采用交联固化法制备 CPPs- 膀胱癌单克隆抗体（BDI-1）- 载丝裂霉素 C（mitomycin C，MMC）白蛋白纳米球三联体，并开展其对裸小鼠膀胱癌细胞杀伤的研究[40]。该药物递送系统通过白蛋白纳米球包裹实现了药物缓释功能；利用抗体可使药物与肿瘤细胞特异性、靶向结合；CPPs 则可促进载抗体纳米球内化进入肿瘤细胞。结果表明，该递送系统实现了对膀胱肿瘤细胞的特异性、靶向性杀伤，并且载药量大，能更充分地发挥抗肿瘤作用。白蛋白纳米粒作为药物载体具有一定优势和应用潜力，但能否高效、安全地将药物递送至靶向部位以及规模化生产，是未来研究中需要考虑的问题。

蛋白质类纳米载体由于生物相容性良好、载药能力高和能包覆疏水性活性治疗药物等能力，为难溶性药物提供了有利的递送平台。然而，蛋白质纳米颗粒在制备技术上往往使用大量的有毒溶剂和交联剂，这会导致显著的毒性或损害药物的稳定性。随着研究的不断深入，利用疏水相互作用或二硫键作用来诱导蛋白质的非共价自组装，可制备无毒、无交联剂的载药蛋白纳米递送系统，作为一种新型载药体系在转运基因、运载药物等方面前景广泛。

3.2 无机纳米载药体系

3.2.1 金纳米粒

在无机纳米体系中，金纳米粒具有独特的表面等离子体共振（surface plasmon resonance，SPR）特性[41]，是生物医学领域的首选材料，在近红外成像、靶向基因缓释等方面有重要应用。金纳米粒具有稳定性高、毒性低且生物相容性好的特点，还具有优良的光热转换效率，可选择性杀伤肿瘤组织；利用 SPR 特性，可实现膀胱疾病的有效诊断。

CHEN 等使用抗人表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）修饰的金纳颗粒（GNPs）来治疗膀胱癌，该体系能靶向肿瘤细胞，利用光热效应产生足够热能，实现体外和体内对尿路上皮癌细胞的杀伤[42]。相比之下，非肿瘤靶向的 GNPs 在相同剂量条件下需要 3 倍的能量才能实现与 EGFR 修饰 GNPs 相似的肿瘤细胞杀伤水平。NOSSIER 等开发了一种基于明胶修饰的 GNPs 的比色分析法，用于快速、灵敏地检测尿液中总明胶酶活性。利用 GNPs 独特的 SPR 特性，可通过肉眼观察溶液颜色的变化来区分具有阳性明胶酶活性的恶性肿瘤组织样本及非恶性肿瘤组织样本。此外，使用紫外 - 可见光谱定量分析总明胶酶浓度，3 h 内就可检测到恶性肿瘤组织样本中的明胶酶活性，与酶谱法所需时间（48 h）相比，该分析法灵敏度较高、检测方法简单且成本低，可作为辅助膀胱癌诊断的工具[43]。

GNPs 不仅易于进行表面修饰，还可通过静电相互作用等方式与药物分子结合，达到增强疗效的目的。除此之外，由于其尺寸小、比表面积大，已被广泛用于药物递送领域。但是，膀胱给药具有药物易被稀释、保留时间短等而导致疗效不显著的缺点，因此开发具有缓控释功能的药物递送系统也尤为重要。

3.2.2 碳纳米粒

碳纳米粒是一种极具前景的治疗工具，具有可调光学、电子特性及生物相容性良好等优势，在生物传感、药物递送中被广泛研究。碳纳米粒的管腔比表面积大，还可通过外加磁场等手段实现更好的药物控释效果及更高的载药量。

单壁碳纳米管（single-walled carbon nanotubes，SWCNT）具有较高的比表面积和增强渗透和滞留

(enhanced permeability and retention，EPR) 效应，已成为一种被广泛研究的药物递送载体。CHEN 等利用磷酸支链乙二醇修饰 SWCNT，构建了 SWCNT-吡柔比星 (pirarubicin，THP) 共轭物 [44]。又通过建立大鼠膀胱癌原位模型，评价了 SWCNT-THP 共轭物的体内细胞毒性。结果显示，单独使用 SWCNT 并未产生明显的肿瘤抑制作用，而采用 SWCNT-THP 共轭物治疗后，体内肿瘤抑制率达到 (96.85±0.85)%。

近年来研究表明，多壁碳纳米管 (multiwalled carbon nanotubes，MWCNTs) 的生物毒性要低于 SWCNTs，在医学领域的应用价值更高 [45]。SUO 等将 Fe_3O_4 纳米粒、羧基化碳纳米管及化疗药物表柔比星 (epirubicin，EPI) 组合制成了一种磁性多壁碳纳米管 (magnetic multiwalled carbon nanotubes，mMWCNTs)-EPI 药物缓释系统 [46]。试验表明，该 mMWCNTs-EPI 系统具有较高的生物安全性和良好的缓释作用：一方面在水溶液中的分散性和稳定性良好，因而不会阻塞膀胱输尿管口而造成肾积水等不良反应；另一方面 EPI 可从 mMWCNTs-EPI 系统中缓慢释放，持续作用于肿瘤细胞，药效长达 72 h。但该研究存在一定局限性，即所制备的缓释系统难以实现对大鼠膀胱肿瘤模型中靶细胞的准确定位。

综上所述，虽然碳纳米粒在膀胱肿瘤治疗中已经取得了一定进展，且具有良好的药物缓释作用，但仍存在靶向性低、毒性高等问题，需要通过表面修饰等手段来提升靶向性、降低毒性。因此，进一步探索、构建和改造更有效的膀胱灌注缓释系统，仍将是该领域的研究重点；如何解决载药碳纳米粒的安全性，也依然是亟待解决的难题。

4　结语与展望

对于 BD 和膀胱肿瘤，纳米递送系统可保护药物免受降解，提高稳定性；靶向特定组织，增加药物与受损尿路上皮细胞的相互作用；增强药物在损伤组织中的渗透性 [47]。此外，纳米递送系统还可以黏附到膀胱黏膜上，在一定程度上实现药物的可控释放。

局部灌注给药治疗也能在一定程度上避免全身性不良反应 [48]。然而，膀胱内给药也存在一些局限性，包括膀胱通透性屏障的存在以及由于周期性排尿导致药物作用时间短等。为获得最佳治疗效果，延长药物在膀胱中保留时间和增强靶向性渗透至关重要，通过生物黏附性、热敏性、可浮性和离子敏感性等方法可延长药物保留时间；通过功能性配体 (如肽、聚合物、蛋白质、小分子和碳水化合物) 的表面修饰可增强药物的细胞渗透和特异性靶向作用。但是，药物开发还应谨慎考虑纳米载药系统的安全性、稳定性问题 [49]，需要设计安全性更高、药物靶向性更精准、释放性能更优的纳米递送体系，为临床药物治疗提供更有效的手段。

参考文献：

[1] GEOFFRION R, Urogynaecology Committee. Treatments for overactive bladder: focus on pharmacotherapy [J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2012, **34**(11): 1092-1101.

[2] WANG Y, HU H, XU K, *et al*. Prevalence, risk factors and the bother of lower urinary tract symptoms in China: a population-based survey [J]. *Int Urogynecol J*, 2015, **26**(6): 911-919.

[3] 李林峰, 高　漓. 纳米载药系统在泌尿系肿瘤治疗中应用的研究进展[J]. 现代药物与临床, 2020, **35**(8):1724-1728.

[4] 于肖肖, 李丹丹, 高基民. 小鼠膀胱癌正位模型的建立及纳米载药体系研究[J]. 浙江农业科学, 2019, **60**(8): 1482-1484.

[5] 王晓娟, 顾汉卿. 用于膀胱癌灌注治疗的纳米药物研究进展[J]. 离子交换与吸附, 2021, **37**(2): 183-192.

[6] 齐玲玲, 高钟镐, 黄　伟. 膀胱癌纳米给药系统研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2020, **47**(11): 907-913.

[7] LIANG Y, WANG Y, WANG L, *et al*. Self-crosslinkable chitosan-hyaluronic acid dialdehyde nanoparticles for CD44-targeted siRNA delivery to treat bladder cancer [J]. *Bioact Mater*, 2020, **6**(2): 433-446.

[8] KOLAWOLE O M, LAU W M, MOSTAFID H, *et al*. Advances in intravesical drug delivery systems to treat bladder cancer [J]. *Int J Pharm*, 2017, **532**(1): 105-117.

[9] LIN Z, HU H, LIU B, *et al*. Biomaterial-assisted drug delivery for interstitial cystitis/bladder pain syndrome treatment [J]. *J Mater Chem B*, 2021, **9**(1): 23-34.

[10] PRUSTY K, SWAIN S K. Nanostructured chitosan composites for cancer therapy: a review [J]. *Int J Polym Mater Po*, 2018, **67**(15): 879-888.

[11] ZHANG J, CHTCHEGLOVA L A, ZHU R, *et al*. Nanoscale organization of human GnRH-R on human bladder cancer cells [J]. *Anal Chem*, 2014, **86**(5): 2458-2464.

[12] 吉顺莉, 张春燕, 戈延茹. 纳米载药系统的研究进展[J]. 中国药业, 2010, **19**(14): 82-83.

[13] 周雅轩. 纳米载药系统在医药领域中的应用进展[J]. 天津药学, 2012, **24**(1): 47-49.

[14] 何梦铖, 胡春梅, 张治元, 等. 新型药物载体外泌体的研究现状与展望[J]. 东南大学学报(医学版), 2020, **39**(4): 504-508.

[15] 宋丽丽, 林云华. 膀胱灌注化疗方法改进的护理效果观察[J]. 心肺血管病杂志, 2019, **38**(2): 164-165.

[16] 索 宁. 磁性碳纳米管载药系统缓释表柔比星在膀胱肿瘤灌注中的疗效研究[D]. 济南: 山东大学博士学位论文, 2019.

[17] LIN Y, SHEN Z, TAO T, *et al*. Study on the effect of polymer nano-loaded drug system on bladder cancer perfusion [J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2021, **21**(2): 955-961.

[18] LI G, HE S, SCHÄTZLEIN A G, *et al*. Achieving highly efficient gene transfer to the bladder by increasing the molecular weight of polymer-based nanoparticles [J]. *J Control Release*, 2021, **332**: 210-224.

[19] APARASU R R, SURA S, EARLA J R, *et al*. Antimuscarinic discontinuation in patients with overactive bladder in nursing homes: a retrospective study of medicare beneficiaries [J]. *Adv Ther*, 2020, **37**(8): 3584-3605.

[20] BRUCKER B M, JERICEVIC D, RUDE T, *et al*. Mirabegron versus solifenacin in multiple sclerosis patients with overactive bladder symptoms: a prospective comparative nonrandomized study [J]. *Urology*, 2020, **145**: 94-99.

[21] RAUT P, GAMBHIRE M, PANCHAL D, *et al*. Development and optimization of mirabegron solid lipid nanoparticles as an oral drug delivery for overactive bladder [J]. *Pharm Nanotechnol*, 2021, **9**(2): 120-129.

[22] JANICKI J J, CHANCELLOR M B, KAUFMAN J, *et al*. Potential effect of liposomes and liposome-encapsulated botulinum toxin and tacrolimus in the treatment of bladder dysfunction [J]. *Toxins* (Basel), 2016, **8**(3): 81.

[23] JHANG J F, KUO H C. Novel applications of non-invasive intravesical botulinum toxin a delivery in the treatment of functional bladder disorders [J]. *Toxins* (Basel), 2021, **13**(5): 359.

[24] TYAGI P, WU P C, CHANCELLOR M, *et al*. Recent advances in intravesical drug/gene delivery [J]. *Mol Pharm*, 2006, **3**(4): 369-379.

[25] CHUANG Y C, TYAGI P, HUANG C C, *et al*. Urodynamic and immunohistochemical evaluation of intravesical botulinum toxin A delivery using liposomes [J]. *J Urol*, 2009, **182**(2): 786-792.

[26] KUO H C, LIU H T, CHUANG Y C, *et al*. Pilot study of liposome-encapsulated onabotulinumtoxina for patients with overactive bladder: a single-center study [J]. *Eur Urol*, 2014, **65**(6): 1117-1124.

[27] IGARASHI T, TYAGI P, MIZOGUCHI S, *et al*. Therapeutic effects of nerve growth factor-targeting therapy on bladder overactivity in rats with prostatic inflammation [J]. *Prostate*, 2021, **81**(16): 1303-1309.

[28] KASHYAP M, KAWAMORITA N, TYAGI V, *et al*. Down-regulation of nerve growth factor expression in the bladder by antisense oligonucleotides as new treatment for overactive bladder [J]. *J Urol*, 2013, **190**(2): 757-764.

[29] KAWAMORITA N, YOSHIKAWA S, ARAI Y, *et al*. PD9-01 therapeutic effect of antisense ologonucleotide (OND) targeting nerve growth factor (NGF) on bladder hypesensitivity in rat with experimental colitis [J]. *J Urol*, 2014, **191**(Suppl 4): e211.

[30] YOON H Y, YANG H M, KIM C H, *et al*. Current status of the development of intravesical drug delivery systems for the treatment of bladder cancer [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2020, **17**(11): 1555-1572.

[31] 郭 辉. 新型聚氨基酸纳米凝胶的制备及其在膀胱癌灌注化疗中的应用研究[D]. 长春: 吉林大学博士学位论文, 2020.

[32] KONG X, XU J, YANG X, *et al*. Progress in tumour-targeted drug delivery based on cell-penetrating peptides [J]. *J Drug Target*, 2022, **30**(1): 46-60.

[33] GUO H, XU W, CHEN J, *et al*. Positively charged polypeptide nanogel enhances mucoadhesion and penetrability of 10-hydroxycamptothecin in orthotopic bladder carcinoma [J]. *J Control Release*, 2017, **259**: 136-148.

[34] LIU H J, XU P. Smart mesoporous silica nanoparticles for protein delivery [J]. *Nanomaterials* (Basel), 2019, **9**(4): 511.

［35］ ZHANG T, TANG J Z, FEI X, *et al*. Can nanoparticles and nano-protein interactions bring a bright future for insulin delivery?［J］. *Acta Pharm Sin B*, 2021, **11**(3): 651-667.

［36］ 张金霞, 李　楠, 李晓琴, 等. 以蛋白质为载体的纳米制剂质量研究进展[J]. 中国新药杂志, 2021, **30**(4): 333-338

［37］ KIANFAR E. Protein nanoparticles in drug delivery: animal protein, plant proteins and protein cages, albumin nanoparticles［J］. *J Nanobiotechnol*, 2021, **19**(1): 159.

［38］ KHAN S A. Mini-review: opportunities and challenges in the techniques used for preparation of gelatin nanoparticles［J］. *Pak J Pharm Sci*, 2020, **33**(1): 221-228.

［39］ LU Z, YEH T K, TSAI M, *et al*. Paclitaxel-loaded gelatin nanoparticles for intravesical bladder cancer therapy［J］. *Clin Cancer Res*, 2004, **10**(22): 7677-7684.

［40］ 李云龙, 王伟录, 梁东彦, 等. CPPs-BDI-1-载吡柔比星白蛋白纳米微球三联体杀伤EJ人膀胱癌细胞实验研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2015, **36**(27): 4060-4063.

［41］ AN H, LI Q, WEN J. Bone marrow mesenchymal stem cells encapsulated thermal-responsive hydrogel network bridges combined photo-plasmonic nanoparticulate system for the treatment of urinary bladder dysfunction after spinal cord injury［J］. *J Photochem Photobiol B*, 2020, **203**: 111741.

［42］ CHEN C H, WU Y J, CHEN J J. Photo-thermal therapy of bladder cancer with Anti-EGFR antibody conjugated gold nanoparticles［J］. *Front Biosci* (Landmark Ed), 2016, **21**(6): 1211-1221.

［43］ NOSSIER A I, MOHAMMED O S, FAKHR EL-DEEN R R, *et al*. Gelatin-modified gold nanoparticles for direct detection of urinary total gelatinase activity: diagnostic value in bladder cancer［J］. *Talanta*, 2016, **161**: 511-519.

［44］ CHEN G, HE Y, WU X, *et al*. *In vitro* and *in vivo* studies of pirarubicin-loaded SWNT for the treatment of bladder cancer［J］. *Braz J Med Biol Res*, 2012, **45**(8):771-776.

［45］ FARAJI DIZAJI B, KHOSHBAKHT S, FARBOUDI A, *et al*. Far-reaching advances in the role of carbon nanotubes in cancer therapy［J］. *Life Sci*, 2020, **257**: 118059.

［46］ SUO N, WANG M, JIN Y, *et al*. Magnetic multiwalled carbon nanotubes with controlled release of epirubicin: an intravesical instillation system for bladder cancer［J］. *Int J Nanomedicine*, 2019, **14**: 1241-1254.

［47］ KADEKAWA K, YOSHIZAWA T, WADA N, *et al*. Effects of liposome-based local suppression of nerve growth factor in the bladder on autonomic dysreflexia during urinary bladder distention in rats with spinal cord injury［J］. *Exp Neurol*, 2017, **291**: 44-50.

［48］ TAGHIPOUR-SABZEVAR V, SHARIFI T, MOGHADDAM M M. Polymeric nanoparticles as carrier for targeted and controlled delivery of anticancer agents［J］. *Ther Deliv*, 2019, **10**(8): 527-550.

［49］ BEGINES B, ORTIZ T, PÉREZ-ARANDA M, *et al*. Polymeric nanoparticles for drug delivery: recent developments and future prospects［J］. *Nanomaterials* (Basel), 2020, **10**(7): 1403.