乳铁蛋白在药物靶向递送系统中应用的研究进展

苏津贤[1,2,3]，赵　钰[1,2,3]，刘　春[1,2]，舒星富[1,2,3]，张海霞[1,2*]

（1. 西北民族大学生物医学研究中心，生物工程与技术国家民委重点实验室，甘肃兰州 730030；2. 西北民族大学生物医学研究中心，甘肃省动物细胞技术创新中心，甘肃兰州 730030；3. 西北民族大学生命科学与工程学院，甘肃兰州 730030）

摘要：乳铁蛋白是一种天然糖蛋白，作为具有靶向作用的天然生物材料受到广泛关注。经乳铁蛋白偶联的药物或乳铁蛋白修饰的纳米药物递送系统能通过受体介导的内吞作用，有效地将抗肿瘤药靶向递送至肿瘤病灶，在减轻不良反应的同时，发挥更高的疗效。该文主要介绍了基于乳铁蛋白的药物靶向递送系统的组成和性能，旨在为抗肿瘤药靶向给药系统的深入研究提供参考和新思路。

关键词：乳铁蛋白；抗肿瘤药；纳米药物递送系统；靶向递送；载体

中图分类号：R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2024)04-0482-06

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.04.005

Research Progress on Application of Lactoferrin in Targeted Drug Delivery Systems

SU Jinxian[1,2,3], ZHAO Yu[1,2,3], LIU Chun[1,2], SHU Xingfu[1,2,3], ZHANG Haixia[1,2*]

(*1. Key Lab. of Biotechnology and Bioengineering of State Ethnic Affairs Commission, Biomedical Research Center, Northwest Minzu University, Lanzhou 730030; 2. Gansu Tech Innovation Center of Animal Cell, Biomedical Research Center, Northwest Minzu University, Lanzhou 730030; 3. Life Science and Engineering College, Northwest Minzu University, Lanzhou 730030*)

ABSTRACT: Lactoferrin is a natural glycoprotein that has received extensive attention as a natural biomaterial with targeting functions. Lactoferrin-conjugated drugs or lactoferrin modified nano-based drug delivery systems can effectively deliver antineoplastics to tumor sites through receptor-mediated endocytosis to minimizing side effects and achieving higher therapeutic effects. This review introduces the composition and performance of drug delivery systems designed and developed with lactoferrin as a targeted ligand, with the aim of providing a reference and new ideas for in-depth study of delivery systems of antineoplastics.

Key Words: lactoferrin; antineoplastics; nano-based drug delivery system; targeted delivery; carrier

大多数抗肿瘤药不具有靶向性、病灶滞留效应低、宿主耐受性差，造成治疗效果不理想、不良反应严重[1−2]。多功能修饰构建的、具有靶向性的纳米递药系统，为解决抗肿瘤药临床应用受限的问题带来了新思路。靶向给药系统（targeted drug delivery system，TDDS）是利用靶向分子，依赖受体 - 配体的特异性结合作用，使药物高选择性地递送至特定组织、器官、细胞，甚至细胞内结构中，以达到增强疗效、降低不良反应的作用[3]。目前，已有多种主动靶向载药纳米粒在肿瘤的诊断和治疗领域开展了广泛研究和临床试验[4]。

乳铁蛋白（lactoferrin，LF）是一种相对分子质量约为 80 000 的铁结合糖蛋白，因具有抗菌、抗炎、抗肿瘤、免疫调节和酶活等多种生物学活性，在临床上具有广阔的应用前景[5]。近 10 年来，LF 作为

收稿日期：2023-05-02

基金项目：甘肃省自然科学基金项目（23JRRA717）、2023 年度甘肃省教育厅高等学校创新基金项目（2023B-059）、西北民族大学中央高校基本科研业务费专项资金资助项目（31920230165）

作者简介：苏津贤（1997—），女，硕士研究生，专业方向：合成生物学。

通信作者：张海霞（1986—），女，副教授，硕士研究生导师，主要从事合成生物学研究。

E-mail：zhx@xbmu.edu.cn

生物材料受到了研究者的重点关注。LF 具有良好的生物相容性、长循环性和低免疫原性，且可与许多在肿瘤细胞表面过表达的特异性受体结合，可用于改善所结合的化疗药难以渗透肿瘤微环境、缺乏靶向性的问题，促进药物的摄取[6]。此外，LF 的带电基团可用于药物的结合、封装并提高载药量，能提高药物的饱和溶解度和肠道吸收，具有用于开发高效、低毒、靶向的化疗药物载体的潜力。本文主要综述了以 LF 为靶向配体，设计、开发的抗肿瘤药物递送系统的组成和性能，旨在为肿瘤靶向给药系统的深入研究提供参考和新思路。

1 LF 的主动靶向机制

LF 属于血清转铁蛋白家族[5]，可与转铁蛋白受体（transferrin receptor，TFR）、低密度脂蛋白（low density lipoprotein，LDL）、低密度脂蛋白受体相关蛋白（low density lipoprotein receptor-related protein，LRP）等大多肿瘤细胞表面过表达的蛋白受体结合，介导细胞内化；且 LF 荷正电，还可与荷负电的肿瘤细胞膜上的糖胺聚糖受体结合，增强细胞内化作用[6]。此外，LF 可通过核定位特性，递送大多数抗肿瘤药至其作用部位 —— 细胞核中[6]。基于上述特点，LF 在抗肿瘤药靶向递送系统方面被广泛研究。LF 作为天然的铁螯合剂，与转铁蛋白具有相似的结构，可通过与 TFR 结合靶向递送药物。因此，目前的研究多集中于 LF 与 TFR 的结合能力研究方面[7]。TFR 是一种跨膜糖蛋白，在正常组织和恶性组织中均有表达；由于肿瘤细胞具有代谢活跃与高增殖性的特点，需要大量铁元素来维持其分化和再生，因此 TFR 在肿瘤细胞上的表达量比正常细胞（如正常的人类星形胶质细胞）高近 100 倍[8]。

目前，基于 LF 的靶向递送主要有 2 种方式：一是 LF 修饰纳米载药系统，即 LF 作为配体，其中纳米系统起载体作用，二者共同递送药物；二是 LF- 药物偶联物系统，即 LF 作为载体直接递送药物。

2 LF 修饰纳米递药系统的研究进展

一些纳米递药载体表面具有丰富的可修饰性基团，易于进行药物封装与功能化修饰。用 LF 修饰纳米载体，可提高肿瘤组织靶向性，达到减毒、增效、延长药物滞留周期等效果[9]。常见的可被 LF 修饰的纳米载体系统包括脂质体、树枝状大分子、聚合物纳米粒、磁性纳米粒（magnetic nanoparticles，MNPs）等。

2.1 LF 修饰脂质体

脂质体是由各种正电荷脂质、负电荷脂质和中性脂质制备的双层同心脂泡，表面用 LF 修饰，可实现药物的高效、低毒、靶向递送[10]。ZHANG 等[9] 通过酰胺化反应将全乳铁蛋白（holo-LF）与 PEG 化脂质体交联，构建了 LF- 脂质体 - 多柔比星（doxorubicin，DOX）纳米复合材料。该 LF 修饰的脂质体可通过 TFR 介导靶向乳腺肿瘤细胞，并通过内吞作用增强细胞摄取，表现出显著的抗乳腺癌功效，延长了移植瘤小鼠的生存周期。此外，ZHANG 等[11] 将 LF 与精氨酸 - 甘氨酸 - 天冬氨酸（RGD）三肽（一种在神经血管内皮细胞上表达的 $\alpha_v\beta_3$ 配体）偶联物引入载替莫唑胺和长春新碱的纳米结构脂质载体，制备得到 L/RT/V-NLC 并用以多形性胶质母细胞瘤（glioblastoma multiforme，GBM）的联合治疗。试验结果显示，L/R-T/V-NLCs 表现出缓释、高细胞摄取、高细胞毒性和协同作用，增加了药物在裸鼠肿瘤组织中的蓄积，抑瘤效率明显，且全身毒性低，可能是 GBM 化疗中一种有前途的药物递送系统。

2.2 LF 修饰树枝状大分子

树枝状大分子是一种具有多种可修饰基团、高度支化的新型聚合物纳米结构，具有尺寸均匀（纳米级）、多价态、可利用的疏水性内部结构与易合成等独特性质，并易连接药物、DNA、RNA 等配体，在药物递送方面应用前景广阔[12]。

在前列腺癌中，LF 修饰的树枝状大分子可克服基因疗法靶向率低及易对健康组织造成不良反应等问题。静脉注射 LF 修饰的携带编码肿瘤坏死因子 -α（TNF-α）、肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体（TRAIL）和白介素 -12（IL-12）DNA 的聚丙烯亚胺聚合物后，这些治疗性 DNA 对前列腺肿瘤的递送效率增强，抑瘤效率显著提高[13]。

近年来有研究[14]显示，LF在多种神经系统疾病，特别是神经退行性疾病中表达异常。在一项治疗阿尔茨海默病（Alzheimer disease，AD）的研究[14]中，用LF修饰的树枝状聚酰胺-胺（polyamidoamine，PAMAM）负载美金刚（memantlne，MEM）。小鼠体内试验结果显示，相比于PAMAM-MEM治疗组，LF-PAMAM-MEM治疗组中MEM在脑内的生物分布率明显提高，显著改善了动物记忆与反应行为。更重要的是，LF修饰减少了红细胞和PAMAM的直接接触，降低了PAMAM的血液毒性。此外，LF作为纳米给药系统配体的同时，也具有潜在活性，有可能成为一种多元的治疗手段。

2.3 LF修饰聚合物纳米粒

2.3.1 LF修饰PLGA纳米粒

PLGA纳米粒因出众的生物相容性、生物降解性、低免疫原性、低毒性和可修饰性在药物释放方面显示出巨大的应用前景[15]。然而，PLGA本身并不能有效穿透BBB，因此载药PLGA纳米粒不适于治疗脑部疾病[16]。脑部内皮细胞中LRP受体高表达，通过LF修饰有望解决药物脑部递送的障碍。LI等[17]通过乳液-溶剂挥发法制备了LF包被的紫草素（shikonin，SHK）PLGA纳米粒（SHK/LF-NPs）。与游离SHK和不经LF修饰的SHK/NPs相比，该制剂在胶质瘤细胞中显示出优越的细胞摄取、保留和释放能力，具有更高的脑靶向性，在提高治疗效率的同时可减轻对正常组织的毒性。在另一项研究[18]中，LF和叶酸（folic acid，FA）被共缀合于PLGA纳米粒上，以增强其递送依托泊苷穿过BBB的作用，从而提高对人脑恶性胶质母细胞瘤的治疗效率。结果显示，上述共缀合纳米粒（LF/FA/PLGA NPs）的载药量高，并具有缓释特性。与PLGA纳米粒相比，LF/FA/PLGA NPs可分别于人脑微血管内皮细胞（human brain microvascular endothelial cells，HBMEC）上的LF受体和人恶性胶质母细胞瘤细胞（U87MG细胞）的FA受体结合，从而将依托泊苷渗透BBB的效率提高2倍。PLGA纳米粒在体内可生物降解为乳酸和乙醇酸，促使药物迅速释放；而LF和FA修饰的PLGA纳米粒，由于共轭作用，结构更稳定，可实现依托泊苷的缓慢释放，显著延长释药时间，具有低剂量、高效用的优点。

2.3.2 LF修饰壳聚糖纳米粒

壳聚糖是一种无毒、生物相容、可生物降解和低免疫原性的多功能聚合物。脱乙酰壳多糖的主链含有活性氨基和羟基，易于功能化修饰，可连接各种配体[10]。

经鼻给药作为一种非侵入性治疗，可绕过BBB，使药物快速到达脑内病灶。然而，鼻黏膜纤毛的清除作用与递送部位的不确定性是经鼻给药的一个重要限制因素。MENG等[19]构建了LF缀合的*N*-三甲基壳聚糖（LF-TMC）载体，并用以负载石杉碱甲（huperzine A，HupA）。将该纳米粒（LF-TMC-HupA）经鼻给予小鼠，体内成像结果显示其在脑中的荧光强度高于非靶向修饰纳米粒，且停留时间更长。这说明经鼻给药后，LF-TMC促进了HupA在脑中的分布，可改善药物的递送效率与疗效，并减少脱靶所造成的不良反应。XU等[20]用LF修饰透明质酸（hyaluronic acid，HA）和壳聚糖纳米粒（PSNPs），制备了具有BBB穿透和脑靶向性的姜黄素（curcumin，Cur）多糖纳米制剂（LF-Cur-PSNPs）。体外和体内试验结果表明，血管内皮细胞摄取LF-Cur-PSNPs的效率远高于对照纳米粒（Cur-PSNPs），且LF-Cur-PSNPs在小鼠肿瘤组织内高度蓄积，治疗效果显著优于Cur-PSNPs。这说明经LF修饰后的壳聚糖纳米粒能在减少不良反应的同时显著提高抗肿瘤效果。

2.3.3 LF修饰HA纳米粒

HA是多数恶性肿瘤细胞表面高表达的吞噬细胞糖蛋白-1（CD44）配体。研究[21]显示，在构建药物载体时将其与LF联用，能发挥协同作用，表现出更强的靶向作用。YIN等[22]通过将酸不稳定的腙键HA-DOX偶联物与LF耦合，构建了具有pH响应与缓释作用的HA功能化纳米递送系统Lf-HA-DOX。该体系在较低pH值（5.0和6.0）下，　能快速释放DOX；而在pH 7.4环境中，DOX的释放慢得多。与游离DOX相比，LF-HA-DOX对大鼠神

经胶质瘤细胞（C6 细胞）表现出更强的亲和力。将 LF-HA-DOX 尾静脉注射给予荷 C6 神经胶质瘤的 BALB/C 小鼠，结果显示，LF-HA-DOX 在肿瘤部位蓄积，且小鼠生存期延长。PANDEY 等[23]利用二茂钛（titanocene，TC）、LF、HA 和金属有机骨架 ZIF-8 通过免疫组织化学法制备了一种共负载氟尿嘧啶与来那度胺的 pH 响应性纳米粒。结果显示，该纳米粒可通过主动靶向乏氧的肿瘤组织，且该纳米粒在酸性（pH 5.5 左右）的肿瘤微环境中会自行解离并释放药物。药物释放后，可引起 U87MG 细胞中 TNF-α 上调以及 IL-6 下调；同时，ZIF-8 自行降解释放出来的 TC 可产生活性态氧，协同药物启动的抑制血管生成及其他连锁反应，进一步增强抗肿瘤作用。

2.4 与磁性纳米粒结合

磁性纳米粒通过外加磁场与可磁化植入物的作用，可靶向递送药物至期望部位，提高局部药物浓度，从而减轻不良反应、降低用药剂量，是恶性肿瘤诊断和治疗领域中较具潜力的生物医学材料。然而，这种递送系统的一个重要限制是无法区分恶性肿瘤细胞和正常细胞。通过连接特定的靶向分子，有可能克服这个缺点[24]。

研究[25]显示，LF 纳米制剂可特异性靶向肿瘤细胞，有效避免慢性细胞毒效应。GUPTA 等[25]研究显示，与氧化铁纳米粒相比，LF 功能化的超顺磁性氧化铁（superparamagnetic iron oxide，SPIO）纳米载体（Fe_3O_4-LF）的细胞膜附着率更高，从而可减少磁性纳米粒对正常细胞的毒性。为实现药物的可控释放、提高穿透 BBB 的效率，FANG 等[26]将紫外（UV）可交联的 10,12- 二十五碳二炔酸单体自组装到超顺磁性氧化铁纳米粒表面，开发了一种用 LF 修饰的新型双重靶向磁性聚二乙炔纳米载体（polydiacetylene nanocarriers，PDNCs）递送系统。细胞试验结果表明，该 PDNCs 可减少药物泄漏，并在细胞内表现出自响应荧光，可同时用于递送药物和成像引导。动物研究证实，PDNCs 的 LF 靶向和控释性能可产生协同作用，显著抑制原位移植脑肿瘤荷瘤大鼠的肿瘤生长。

3 乳铁蛋白作为载体的应用

LF 不易被网状内皮系统（reticuloendothelial system，RES）清理，且可与药物产生不同的相互作用，为活性药物成分的可逆结合提供了各种可能性[27]。例如，为解决齐墩果酸（oleanolic acid，OA）溶解度低和生物膜渗透性低等问题，XIA 等[28]利用纳米粒白蛋白结合技术（nanoparticles albumin-bound technology，NAB）将 LF 与 OA 结合制备了 OA-LF 纳米粒（OA-NPs），提高了 OA 的溶解度，包封率可达（92.59±3.24）%。大鼠灌胃给药后，OA-NPs 的生物利用度比游离 OA 提高了 340.59%。原因可能是 LF-OA 在胃肠道中具有一定的抗分解能力，且小肠中存在大量的 LF 受体。另有研究[29]通过溶胶 - 油化学法（sol-oil chemistry）制备了负载 DOX 的 LF 纳米粒（lactodoxonano），并尾静脉注射给予大鼠。结果显示，与游离 DOX 治疗组相比，lactodoxonano 给药后在肝肿瘤部位表现出高滞留特性，并使血浆 c_{max} 和 AUC 增加了 50%以上。此外，该制剂显著降低了 DOX 对心脏中谷胱甘肽过氧化物酶与肾脏中乳酸脱氢酶的影响，减轻了 DOX 的心脏与肾脏毒性。

4 总结与展望

LF 是一种多功能糖蛋白，具有广泛的生物学活性。近年来，基于 LF 的多功能纳米靶向递送系统展现出改善难溶性药物溶解度、改善药物药代动力学性质和组织分布、增强靶向性、提高抗肿瘤药疗效和降低毒性等众多优良性能。

然而，以 LF 为主的靶向研究尚处于起步阶段，大多研究停留在实验室阶段，缺乏相关的临床试验数据。并且，主动靶向纳米给药系统作为一种新型治疗方法，大多临床试验仅处于Ⅱ/Ⅲ期阶段，尚未具备“成熟”模式，其面临的局限性可能会限制 LF 靶向的应用。例如：①活体靶点的构象具有生物动态性，会经历二聚化或聚集等变化，如果靶细胞表面发生微小变化，配体分子可能无法与靶标结合[30]。因此，对靶向纳米药物与肿瘤生物学之间的关系应进行充分探讨并深入分析，以减小因实体瘤中细胞异质性造成的药物靶向失败风险。② LF

靶向纳米载体的结构与功能复杂多样，为便于临床应用，应深入研究工艺简便、精确可控的高效诊疗制剂。③目前体内研究所利用的大多数肿瘤模型为免疫缺陷型动物。而有研究[31]表明，免疫系统会通过影响药物的生物分布和生物利用度等而影响化疗药的疗效。因此，化疗药物的测试应在具有完全免疫能力的正常小鼠身上进行。④纳米载体系统应用广泛，具有众多优势。然而，在临床应用中，纳米载体本身或其降解产物的细胞毒性仍然是其使用受限的主要原因[32]。因此，在设计与应用纳米载体时，应着重考量载体的生物相容性、体内分布、代谢与安全性等方面问题，以便于临床研究的推进。此外，未来有望探讨 LF 联合治疗在各种恶性肿瘤中应用的临床潜力[33]。基于 LF 的纳米载体制备方法相对简单，对肿瘤组织，特别是脑肿瘤具有优异的靶向性，在脑肿瘤治疗中潜力较高。封装疏水性药物的 LF 纳米载体的给药途径包括口服、经鼻、静脉注射、阴道给药等，安全性和治疗效果优异，具有取代传统制剂的潜力[34]。

综上所述，LF 介导的主动靶向给药系统在肿瘤治疗领域显示出多方面的潜力，虽然目前仍面临着许多亟待解决的问题，但相信随着研究的不断深入及完善，以及药物靶向载体向临床转化、应用的加速，LF 将为生物医学领域研究带来新的前景。

参考文献：

[1] ESTANQUEIRO M, AMARAL M H, CONCEIÇÃO J, *et al*. Nanotechnological carriers for cancer chemotherapy: the state of the art [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2015, **126**: 631-648.

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

[3] ZHANG C Y, ZHOU X M, ZHANG H Y, *et al*. Recent progress of novel nanotechnology challenging the multidrug resistance of cancer [J]. *Front Pharmacol*, 2022, **13**: 776895.

[4] KLOCHKOV S G, NEGANOVA M E, NIKOLENKO V N, *et al*. Implications of nanotechnology for the treatment of cancer: recent advances [J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, **69**: 190-199.

[5] ANTOSHIN A A, SHPICHKA A I, HUANG G L, *et al*. Lactoferrin as a regenerative agent: the old-new panacea? [J]. *Pharmacol Res*, 2021, **167**: 105564.

[6] EL-FAKHARANY E M. Nanoformulation of lactoferrin potentiates its activity and enhances novel biotechnological applications [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, **165**(Pt A): 970-984.

[7] ELZOGHBY A O, ABDELMONEEM M A, HASSANIN I A, *et al*. Lactoferrin, a multi-functional glycoprotein: active therapeutic, drug nanocarrier & targeting ligand [J]. *Biomaterials*, 2020, **263**: 120355.

[8] CHOUDHURY H, PANDEY M, CHIN P X, *et al*. Transferrin receptors-targeting nanocarriers for efficient targeted delivery and transcytosis of drugs into the brain tumors: a review of recent advancements and emerging trends [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2018, **8**(5): 1545-1563.

[9] ZHANG Z, YANG J R, MIN Q Q, *et al*. Holo-lactoferrin modified liposome for relieving tumor hypoxia and enhancing radiochemotherapy of cancer [J]. *Small*, 2019, **15**(6): e1803703.

[10] AHMAD E, ALI A, FATIMA M T, *et al*. Ligand decorated biodegradable nanomedicine in the treatment of cancer [J]. *Pharmacol Res*, 2021, **167**: 105544.

[11] ZHANG J C, XIAO X, ZHU J M, *et al*. Lactoferrin- and RGD-comodified, temozolomide and vincristine-coloaded nanostructured lipid carriers for gliomatosis cerebri combination therapy [J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, **13**: 3039-3051.

[12] SHERJE A P, JADHAV M, DRAVYAKAR B R, *et al*. Dendrimers: a versatile nanocarrier for drug delivery and targeting [J]. *Int J Pharm*, 2018, **548**(1): 707-720.

[13] ALTWAIJRY N, SOMANI S, PARKINSON J A, *et al*. Regression of prostate tumors after intravenous administration of lactoferrin-bearing polypropylenimine dendriplexes encoding TNF-α, TRAIL, and interleukin-12 [J]. *Drug Deliv*, 2018, **25**(1): 679-689.

[14] GOTHWAL A, KUMAR H, NAKHATE K T, *et al*. Lactoferrin coupled lower generation PAMAM dendrimers for brain targeted delivery of memantine in aluminum-chloride-induced Alzheimer's disease in mice [J]. *Bioconjug Chem*, 2019, **30**(10): 2573-2583.

[15] GOPALAN D, PANDEY A, UDUPA N, *et al*. Receptor

specific, stimuli responsive and subcellular targeted approaches for effective therapy of Alzheimer: role of surface engineered nanocarriers [J]. *J Control Release*, 2020, **319**: 183-200.

[16] ZHANG C, CHEN J, FENG C C, *et al*. Intranasal nanoparticles of basic fibroblast growth factor for brain delivery to treat Alzheimer's disease [J]. *Int J Pharm*, 2014, **461**(1/2): 192-202.

[17] LI H M, TONG Y N, BAI L, *et al*. Lactoferrin functionalized PEG-PLGA nanoparticles of shikonin for brain targeting therapy of glioma [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, **107**(Pt A): 204-211.

[18] KUO Y C, CHEN Y C. Targeting delivery of etoposide to inhibit the growth of human glioblastoma multiforme using lactoferrin- and folic acid-grafted poly(lactide-*co*-glycolide) nanoparticles [J]. *Int J Pharm*, 2015, **479**(1): 138-149.

[19] MENG Q Q, WANG A P, HUA H C, *et al*. Intranasal delivery of huperzine A to the brain using lactoferrin-conjugated *N*-trimethylated chitosan surface-modified PLGA nanoparticles for treatment of Alzheimer's disease [J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, **13**: 705-718.

[20] XU Y R, ASGHAR S, YANG L, *et al*. Lactoferrin-coated polysaccharide nanoparticles based on chitosan hydrochloride/hyaluronic acid/PEG for treating brain glioma [J]. *Carbohydr Polym*, 2017, **157**: 419-428.

[21] 陈 奋, 杨 月, 张 玲, 等. 基于透明质酸的纳米递药系统在肿瘤靶向治疗中的研究进展 [J]. 中国现代应用药学, 2019, **36**(13): 7.

[22] YIN Y T, FU C P, LI M, *et al*. A pH-sensitive hyaluronic acid prodrug modified with lactoferrin for glioma dual-targeted treatment [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2016, **67**: 159-169.

[23] PANDEY A, KULKARNI S, VINCENT A P, *et al*. Hyaluronic acid-drug conjugate modified core-shell MOFs as pH responsive nanoplatform for multimodal therapy of glioblastoma [J]. *Int J Pharm*, 2020, **588**: 119735.

[24] ZHANG W J, ZHANG Z Y, LOU S T, *et al*. Hyaluronic acid-stabilized Fe_3O_4 nanoparticles for promoting *in vivo* magnetic resonance imaging of tumors [J]. *Front Pharmacol*, 2022, **13**: 918819.

[25] GUPTA A K, CURTIS A S G. Lactoferrin and ceruloplasmin derivatized superparamagnetic iron oxide nanoparticles for targeting cell surface receptors [J]. *Biomaterials*, 2004, **25**(15): 3029-3040.

[26] FANG J H, CHIU T L, HUANG W C, *et al*. Dual-targeting lactoferrin-conjugated polymerized magnetic polydiacetylene-assembled nanocarriers with self-responsive fluorescence/magnetic resonance imaging for *in vivo* brain tumor therapy [J]. *Adv Healthc Mater*, 2016, **5**(6): 688-695.

[27] NAEEM M, AWAN U A, SUBHAN F, *et al*. Advances in colon-targeted nano-drug delivery systems: challenges and solutions [J]. *Arch Pharm Res*, 2020, **43**(1): 153-169.

[28] XIA X J, LIU H W, LYU H X, *et al*. Preparation, characterization, and *in vitro*/*vivo* studies of oleanolic acid-loaded lactoferrin nanoparticles [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, **11**: 1417-1427.

[29] GOLLA K, CHERUKUVADA B, AHMED F, *et al*. Efficacy, safety and anticancer activity of protein nanoparticle-based delivery of doxorubicin through intravenous administration in rats [J]. *PLoS One*, 2012, **7**(12): e51960.

[30] WANG X Q, LI S X, SHI Y J, *et al*. The development of site-specific drug delivery nanocarriers based on receptor mediation [J]. *J Control Release*, 2014, **193**: 139-153.

[31] RIOS-DORIA J, DURHAM N, WETZEL L, *et al*. Doxil synergizes with cancer immunotherapies to enhance antitumor responses in syngeneic mouse models [J]. *Neoplasia*, 2015, **17**(8): 661-670.

[32] OBERDÖRSTER E. Manufactured nanomaterials (fullerenes, C60) induce oxidative stress in the brain of juvenile largemouth bass [J]. *Environ Health Perspect*, 2004, **112**(10): 1058-1062.

[33] CUTONE A, ROSA L, IANIRO G, *et al*. Lactoferrin's anti-cancer properties: safety, selectivity, and wide range of action [J]. *Biomolecules*, 2020, **10**(3): 456.

[34] SABRA S, AGWA M M. Lactoferrin, a unique molecule with diverse therapeutical and nanotechnological applications [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, **164**: 1046-1060.