

· 综述 ·

抗肿瘤药物纳米粒载体的制备材料、包载药物及修饰方法

韩 凌, 孙治国, 鲁 莹(第二军医大学药学院药剂学教研室, 上海 200433)

[摘要] 纳米粒作为抗肿瘤药物的载体, 具有提高药物靶向性、稳定性、降低药物毒副作用等诸多优点。近年来, 抗肿瘤药物纳米粒载体研究取得了较大进展, 从其制备材料、包载药物及修饰方法 3 方面进行综述。

[关键词] 纳米粒; 抗肿瘤; 药物递送系统

[中图分类号] R943 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2018)04-0307-07

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.04.005

Preparation materials, drug loading and modification of nanoparticles as anticancer drug carrier

HAN Ling, SUN Zhiguo, LU Ying (Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] As the carrier of antitumor drugs, nanoparticles have many advantages, such as improving drug targeting, enhancing stability and reducing drug toxicity. In recent years, studies on anticancer drug nanoparticles have made great progress. This paper reviews the materials, drug loading and modification methods of anticancer drug nanoparticles.

[Key words] nanoparticle; antitumor; drug delivery system

抗肿瘤药物纳米制剂常见的有纳米粒、脂质体、胶束等。相比于常规药物剂型, 纳米制剂能够增强药物的疗效, 减少毒副作用, 改善治疗指数; 其对靶向肿瘤组织、细胞、细胞器具有特异性; 可增加药物稳定性, 改善药物溶解度, 增加循环半衰期, 并蓄积于肿瘤部位; 能够在特定的环境下持续释放药物, 将一些生物大分子药物递送到细胞内的作用靶点; 并能同时递送多种药物, 提高药物的疗效并减少肿瘤的耐药性; 通过胞吞作用使药物能够穿过一些质密的上皮和内皮屏障。在诊断方面, 纳米制剂能够使肿瘤的诊断和成像更加灵敏, 通过将治疗用纳米制剂和成像纳米制剂同时使用, 可使纳米制剂递送的方式和部位可视化, 并能实时反馈治疗剂在体内的功效。同时纳米制剂为开发合成疫苗提供了一种新的途径, 部分纳米制剂材料本身对肿瘤也有一定治疗作用^[1]。而纳米粒作为纳米制剂的一种, 具有较强的可塑性和稳定性, 适合工业生产, 一直受到广泛关注。经过长期研究, 抗肿瘤药物纳米粒载体在各方面均取得了一系列进展。在制备材料上, 通过不

同材料获得了形态、粒径、表面特征各异的纳米粒, 并且在纳米粒的生物相容性、载药量、释药行为以及体内的稳定性和肿瘤的靶向性方面取得了长足进步。而随着抗肿瘤药物的发展, 纳米粒作为抗肿瘤药物载体的优势也日渐突显, 除了改善传统化疗药物的毒副作用、溶解性差等问题, 对于较新的蛋白多肽类药物和核酸类药物, 纳米粒还能有效提高其体内稳定性和转染效率。在纳米粒的修饰方法上, 不同靶头、不同靶向策略的修饰方式使得纳米粒的靶向性和治疗效果得到显著提升。作为抗肿瘤药物载体, 纳米粒主要由包载的药物、自身材料以及表面的靶头 3 部分组成。因此, 本文将对抗肿瘤药物纳米粒载体的制备材料、包载药物、修饰方式 3 方面的研究现状进行阐述。

1 抗肿瘤药物纳米粒载体的制备材料

随着纳米粒技术的发展, 抗肿瘤药物纳米粒载体的制备材料也日趋丰富。目前主要分为: 人工合成高分子、天然生物大分子以及无机纳米材料。

1.1 人工合成高分子

人工合成高分子材料纯度高, 性能易于控制, 并且具有良好的生物降解性能, 是抗肿瘤药物纳米粒载体材料的开发热点^[2]。不同人工高分子材料性质

[作者简介] 韩 凌, 硕士研究生, 研究方向: 药剂学, Email: 827107333@qq.com

[通讯作者] 鲁 莹, 博士, 副教授, 研究方向: 药物微粒转运系统研究, Email: acuace@163.com

各异,制备的纳米载体具有不同的粒径、形态、表面特征、释药特性,能满足不同的需求。较为常见的人工合成高分子纳米材料有:聚氰基丙烯酸烷基酯(PACA)、聚乳酸(PLA)、聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)、聚酰胺-胺型树枝状高聚物(PAMAM)、脂肪族聚酯类、聚氨基酸类等。Ortiz 等^[3]设计载阿霉素的丁基氰基丙烯酸酯纳米粒,空白纳米粒没有观察到体外和体内细胞毒性。与游离阿霉素相比,通过纳米粒的包载,阿霉素对 MCF-7 细胞和 E0771 细胞的 IC₅₀ 分别下降至原浓度的 25% 和 6.67%。由 Ma 等^[4]设计的包载肿瘤抗原肽段的 PLGA 纳米粒,能在 30 min 内定位到树突状细胞,并且能够在弗氏不完全佐剂 1/63 的剂量下引起更强烈的细胞毒性 T 细胞反应。同时,由于人工合成高分子材料性能可控性强,可按照要求进行设计,进而实现对肿瘤微环境的响应,如弱酸性环境响应型纳米粒、酶响应型纳米粒、还原性环境响应型纳米粒等。Liu 等^[5]设计的包载阿霉素的聚乙二醇-聚 L 组氨酸-聚 L 丙交酯纳米粒在 pH5.0 的 PBS 中 24.5 h 累计释放率达 80%,而在 pH7.4 的条件下小于 40%。

1.2 天然生物大分子

以天然生物大分子作为抗肿瘤药物纳米粒载体材料,可以避免制备环节的有机溶剂残留,具有良好的生物相容性、可降解性以及低毒性的特点。同时这类生物大分子上往往带有羟基、羧基、氨基等大量可反应官能团,易于进行化学修饰,实现各种功能,例如对肿瘤环境的响应、主动或被动的靶向。但天然生物大分子材料纯度较低,批间差异显著,使其批量制备受到限制。常见的作为抗肿瘤药物纳米粒载体材料的天然生物大分子主要有:蛋白质类,如明胶、白蛋白、丝蛋白等;多糖类,如壳聚糖、海藻酸钠、淀粉类(淀粉、环糊精)、果胶、肝素等;脂质类,如脂肪酸、甘油酯、蜡质、类固醇等。Lee 等^[6]设计的包载聚合 siRNA 的明胶纳米粒,通过明胶的包载提高了 siRNA 的递送效率,克服了使用阳离子脂质体作为递送载体的细胞毒性问题,并使 siRNA 的沉默效率提高了 2.8 倍。Gao 等^[7]设计的包载阿霉素的二硫键修饰的海藻酸钠纳米粒,能对谷胱甘肽进行响应,在 10 μmol/L、1 mmol/L 的谷胱甘肽浓度下 72 h 分别释放了 17.4% 和 43.2%,在 10 mmol/L 的谷胱甘肽浓度下 48 h 完成全部释放。Aboutaleb 等^[8]设计的包载硫酸长春新碱的葡聚糖硫酸钠和十六烷基棕榈酸的复合固体脂质纳米粒,药物包封率高达 93%,并显示出比游离硫酸长春新碱更高的血浆组织浓度和更长的药物滞留时间。在以香豆素-6

为包载药物进行脑靶向研究时,纳米粒组香豆素-6 相比于游离组香豆素-6 向大脑递送高出 5 倍^[8]。如今,天然生物大分子纳米粒材料在使用上已不限于天然产物,人工合成以及对天然产物的改性使得生物大分子在性能上更能满足需求。

1.3 无机纳米材料

无机纳米材料因其独特的结构及组成特点,使之具有高稳定性、大表面积、较多的无机材料选择、丰富的理化功能以及独特的生物学行为。相比有机材料,无机纳米材料有独特的优势,如良好的生物相容性、稳定的化学结构和无免疫原性、制备简单且能根据需要制备大小均一的纳米粒^[9]。无机纳米材料的独特性能,使其在肿瘤的物理治疗手段上有独特的应用,通过光、热、磁等手段可显著增强对肿瘤细胞的杀伤力,部分金属材料制作的纳米粒在增强肿瘤影像诊断方面也有很好的应用前景。常见的抗肿瘤无机纳米粒材料主要有二氧化硅、羟基磷灰石、金、二氧化钛、铁氧化物、碳纳米管、石墨烯等。He 等^[10]设计了一锅法合成掺杂阿霉素的二氧化硅纳米粒,并制作了不同基因修饰的纳米粒,其中羧基修饰的纳米粒具有较好的释药行为,在 48 h 内释放了 (61±1.2%) 的阿霉素,并通过连接 sgc8c 适配体使纳米粒靶向有效提升。Rejinold 等^[11]设计的包载姜黄素的四氧化三铁壳聚糖接枝聚(N-乙基己内酰胺)纳米粒能够在肿瘤中有效积累,并在用 80 W 的射频处理 2 min 后温度上升至 42℃,引起姜黄素的释放和肿瘤细胞的凋亡。Zhao 等^[12]设计的包载阿霉素的谷胱甘肽响应石墨烯氧化物纳米粒,在 pH5.0 和 10 mmol/L 谷胱甘肽的条件下(肿瘤环境)比 pH7.4 和 10 μmol/L 谷胱甘肽的条件下(正常组织环境)释药速度快 6 倍,并且在细胞杀伤实验中显示出对宫颈癌细胞的有效杀伤而对正常的肝窦内皮细胞则相对安全。

当然,抗肿瘤药物纳米粒载体的制备材料并不限于单一品种,几种材料联合使用可以使纳米粒具有多种优势,克服单一材料的缺点。同时通过对材料的进一步加工,可获得具有肿瘤环境响应、物理刺激响应的纳米粒材料。如 Parveen 等^[13]设计的由壳聚糖和聚乙二醇包被的负载紫杉醇的 PLGA 纳米粒,能够有效地包封疏水性的紫杉醇等药物,通过聚乙二醇和壳聚糖的包被减少了血液中蛋白质的调理作用,显著延长了纳米粒的血液循环并减少巨噬细胞摄取,从而提高了生物利用度。Mocan 等^[14]将金纳米粒与白蛋白结合用于治疗肝肿瘤,通过使用肝癌手术后的离体肝脏标本对设计的纳米粒治疗效

果进行了测试,并使用暗视场显微观察到金复合白蛋白纳米粒主要分布在肿瘤细胞中。在使用激光照射肿瘤组织后,复合纳米粒有效诱导了肿瘤组织的坏死。

2 纳米粒包载的药物

纳米粒包载的药物是随着抗肿瘤药物的发展一同发展的。由于抗肿瘤药物纳米粒载体在靶向递释药物上的特性,使得很多传统手段无法实现的治疗成为可能。通过纳米粒对药物的包载,可改变药物的溶解性,减少毒副作用,增强药物稳定性,并使药物能够透过质密的生物屏障,具有靶向性,增加肿瘤部位的摄取。由于纳米粒所特有的粒径,以及肿瘤的高通透性和滞留效应(EPR),使得抗肿瘤药物纳米粒载体在作为药物载体时,本身具有被动靶向功能。抗肿瘤药物纳米粒载体包载的药物主要有3类:小分子类药物、蛋白及多肽类药物、核酸类药物。

2.1 小分子类药物

作为传统的化疗药物,小分子类药物分布往往缺少靶向性,代谢时间短,易产生耐药性,同时部分小分子类药物溶解性差、体内稳定性低。小分子类药物的多种缺陷使其在临床使用中存在一系列问题。通过制成纳米粒制剂,使得诸多缺陷得以解决。如已上市的紫杉醇白蛋白纳米粒(Abraxane),不仅改善了紫杉醇的体内分布,同时解决了以往需要使用蓖麻油作为溶剂所带来的过敏等一系列问题^[15]。

2.2 蛋白多肽类药物

抗肿瘤的蛋白多肽类药物主要有:抗肿瘤多肽、干扰素、白介素、单克隆抗体、融合蛋白以及从动植物体内提取的具有抗肿瘤活性的蛋白等。蛋白多肽类药物虽然具有较好的抗肿瘤活性,较低的毒副作用,但是存在溶解性差、容易代谢分解、稳定性差、具有免疫原性,以及细胞吸收低下等问题,而通过纳米载体的包载能很好地解决这类问题,提高蛋白多肽类药物的靶向性并能控制其释放。如有课题组^[16]将靶向治疗药物抗癌肽 NuBCP-9 分别包封在 PLA-PEG 二嵌段共聚物和 PLA-PEG-PPG-PEG 四嵌段共聚物组成的纳米粒中,获得了良好的抗肿瘤效果,使肿瘤细胞 Bcl-2 蛋白的保护作用转变成杀伤作用,并有效解决了肿瘤细胞对 NuBCP-9 的摄取问题。

2.3 核酸类药物

通过核酸对肿瘤进行治疗,即肿瘤的基因治疗,是一类较新的肿瘤治疗手段。抗肿瘤核酸在对肿瘤的治疗上具有高度特异性、高效性、安全性,但也存

在靶向性差、肿瘤细胞递送程度低的问题。而通过纳米粒载体,可将治疗基因准确递送至肿瘤细胞,提高其靶向性,相比于基因治疗常用的病毒类载体,纳米粒具有更好的安全性和更低的免疫原性,且制备简单,对目标基因的容量也相对更大。纳米粒包载的抗肿瘤核酸类药物有:质粒、反义寡核苷酸、核酸适配体、干扰 RNA、siRNA、shRNA 等。如处于 I 期临床用于治疗晚期和转移性肿瘤包载抗胞质磷酸蛋白 Stathmin1 shRNA 的脂质纳米粒就是这类药物^[17]。

对于抗肿瘤药物纳米粒载体,包载的药物已不再限于一种,纳米粒的特性使具有不同理化性质、药物代谢特点、作用机制的药物联用得以实现。通过共递送药物的联合治疗,抗肿瘤药物纳米粒载体制剂能通过多种途径对肿瘤进行杀伤,提高治疗效果,如同时作用于肿瘤细胞和肿瘤干细胞,防止肿瘤转移、复发,有效控制肿瘤耐药性等。有课题组^[18]制备了共载阿霉素、紫杉醇的聚合物纳米粒,通过使用脱氧胆酸酯修饰的两亲性共聚物纳米粒同时包载亲水性的阿霉素和疏水性的紫杉醇,实现了两药的联合应用,并在抗肿瘤过程中显示出良好的协同作用,比直接联合用药和单一药物负载的纳米颗粒在降低肿瘤体积方面表现出更显著的抗肿瘤效率。也有课题组^[19]制备了共载 miR-200C、多西紫杉醇的酶响应型明胶纳米粒,通过 miR-200C 抑制肿瘤干细胞的作用,有效降低 III 型 β 微管蛋白的表达,使肿瘤细胞对多西紫杉醇的敏感性得到增强。

3 纳米粒的修饰

纳米粒的修饰对其功能的实现至关重要,通过修饰有助于改善血液蛋白质对纳米粒的吸附,克服其易被网状内皮系统吞噬,如在未到达靶向部位时,就在网状内皮系统分布较广的肝、脾等器官蓄积,以及半衰期短等缺点。经过修饰的纳米粒具有更好的载药量、包封率和靶向性,提高了对肿瘤微环境的响应,延长其在体内滞留时间。对纳米粒的修饰,可在制备前对材料进行修饰,也可在制备好纳米粒后对纳米粒的表面进行修饰。目前,纳米载体的修饰主要有两类:一种是靶向性修饰,另一种是功能性修饰。

3.1 靶向性修饰

相比于正常组织,肿瘤组织往往高表达一些抗原、mRNA、受体。通过靶向上述靶点的抗体、核酸、配体的修饰,可增强纳米粒的靶向性,使肿瘤对纳米粒的摄取效率提高,增强药物疗效,降低副作

用。常见的靶向性修饰物有:蛋白类、核酸类、配体分子及其他类型的靶向修饰。

蛋白类修饰主要包括抗体及其片段、短肽、多肽。其中单克隆抗体最为常见,其专一性强,能特异性结合肿瘤细胞抗原并产生抑制作用,如 Kouchakzadeh 等^[20]制备的 HER2 的单克隆抗体(mAb)修饰的人血清白蛋白纳米粒,通过流式细胞术显示单抗修饰的纳米粒几乎与 BT474 乳腺癌细胞表面所有的 HER2 受体相作用。除此之外还有,①转铁蛋白介导的肿瘤细胞靶向修饰,如 Gan 等^[21]设计的转铁蛋白修饰的聚乳酸生育酚聚乙二醇琥珀酸酯二嵌段共聚物脑靶向纳米粒,在以多西紫杉醇为包载药物进行的细胞毒性 IC₅₀ 实验中,转铁蛋白修饰的纳米粒比未经修饰的纳米粒和 PLAG 纳米粒以及多西紫杉醇原型药物的细胞杀伤效果分别提高了 23.4%、16.9%、229%;②RGD 肽类介导的肿瘤细胞及其新生血管整合素 $\alpha\beta_3$ 靶向修饰,如 Kim 等^[22]设计的靶向肿瘤用于成像的含有碘-125 的 cRGD 修饰的金纳米粒,在各种条件下均具有良好的稳定性,SPECT/CT 成像结果表明,纳米粒在注射后 10 min 即可靶向肿瘤组织;③具有特异性、组织穿透性、稳定性的抗体类似物亲合体介导的肿瘤细胞的靶向修饰,如 Jokerst 等^[23]设计了靶向表皮生长因子受体(EGFR)的亲合体修饰的金核心二氧化硅纳米粒,并将其用于荧光表面增强拉曼散射肿瘤成像,结果显示在 EGFR 阳性肿瘤细胞 A431 的信号强度比 EGFR 阴性肿瘤细胞 MDA-435S 信号强度高出 35 倍,比相邻低水平表达 EGFR 健康组织的信号强度高 7 倍;④狂犬病病毒糖蛋白肽段介导的脑靶向修饰,如 Hwang 等^[24]设计的狂犬病病毒糖蛋白修饰的二硫键聚醚酰亚胺纳米粒,在细胞摄取实验中 Neuro2a 细胞的摄取比 HeLa 细胞的摄取强 3 倍,并且有明显的脑摄取。

核酸类修饰物主要为核酸适配体,它是一类对靶点具有高度特异性、高结合率的小分子 DNA、RNA 或核酸类似物片段,由于其尺寸小,易内化进入细胞,使得核酸适配体修饰不仅能使纳米载体具有靶向性,同时能增强药物的内化作用^[25]。

配体分子修饰物主要有维生素类、糖类以及其他一些具有靶向性的配体。维生素类修饰物包括:①靶向肿瘤细胞高表达叶酸受体的叶酸,如 Yang 等^[26]对包载 5-氨基乙酰丙酸的壳聚糖纳米粒进行了叶酸修饰,用于治疗结直肠癌,通过将纳米粒与叶酸受体高表达的 HT29 和 Caco-2 结直肠癌细胞一起温育,观察到肿瘤细胞对纳米粒的摄取较为显著;

②靶向肿瘤细胞高表达生物素受体的生物素,如 Taheri 等^[27]通过将生物素缀合到甲氨蝶呤人血白蛋白纳米粒上,使其对 T47D 和 HeLa 肿瘤细胞的细胞毒性显著增强,并且发现生物素含量最高的纳米粒组对肿瘤的抑制效果最好。糖类修饰包括:靶向肿瘤细胞高表达半乳糖受体的半乳糖,如 Cai 等^[28]设计的半乳糖修饰的包载硫化镉量子点的聚合物纳米粒,通过半乳糖受体介导的内吞作用,在纳米粒与 HepG2 细胞孵育 4 h 后,将摄取效率提高了 50% 以上;还有靶向肿瘤表面过表达的甘露糖受体的甘露糖^[29];靶向肿瘤过表达受体 CD44、RHAMM、IVd4 及 LEC 的透明质酸^[30]等。

其他类型的靶向修饰有:①针对肿瘤高糖代谢水平的 2-脱氧-D-葡萄糖,如 Aydogan^[31]等将金纳米粒用 2-脱氧-D-葡萄糖进行修饰,选择人肺泡上皮癌细胞系 A-549 用于体外细胞摄取测定,将纳米粒与细胞共孵育后,通过 CT 检测观察到经过修饰的纳米粒细胞摄取显著增强;②针对肿瘤细胞高表达的类肝素酶的肝素^[32];③靶向肿瘤甘草酸结合位点的甘草酸,如 Zu^[33]等设计的甘草酸修饰的包载 10-羟基喜树碱的胎牛血清白蛋白纳米粒,通过甘草酸的修饰使 SMMC7721 细胞对纳米粒的摄取显著增强,并提高了纳米粒对肿瘤的抑制效果;④针对血-脑屏障,使纳米粒获得脑靶向的吐温-80,如 Sun 等^[34]通过设计模型聚乳酸纳米粒验证了吐温-80 在纳米粒通过血-脑屏障的必要性。

3.2 功能性修饰

除了对纳米粒的靶向性修饰外,对纳米粒的功能性修饰通过改变纳米材料的亲水性、免疫原性、表面电荷、对环境的响应、药物的包封释放特性等,也同样能增强纳米粒载体的性能。例如,对纳米载体进行 PEG 修饰能增强其亲水性,改善溶液中的分散度,降低免疫原性,提高体内滞留时间^[35];硫酸软骨素的修饰改善纳米粒的生物相容性,减少材料本身的细胞毒性,并具有 pH 响应释放性质^[36];通过细胞穿透肽进行修饰,能有效提高肿瘤细胞对纳米粒的摄取,如 Tanaka 等^[37]通过将肿瘤穿透肽共轭在纳米粒上,使肿瘤细胞对纳米粒的摄取显著增加,纳米粒包载的治疗用 pDNA 的转染效率显著增强;二硫键修饰的纳米粒能对肿瘤细胞内还原性环境进行响应^[38];通过聚多巴胺的修饰,能提高纳米粒的生物相容性,并使其具有光热转化性能^[39];通过凝集素的修饰,延长纳米粒在肿瘤处的滞留时间,并增加肿瘤细胞对纳米粒的摄取^[40];而通过壳聚糖的修饰,能使纳米粒生物相容性提高,降低材料的细胞毒

性,如Chen等^[41]制作的生物素化壳聚糖修饰的载表柔比星的PLGA纳米粒,在提高载体材料生物相容性的同时,也减少了药物的突释,延长了药物的释放,而且有效增加了MCF-7/ADM细胞对纳米粒的摄取和药物的抗肿瘤活性。其他功能性修饰还有pH敏感性修饰、光敏修饰、热敏修饰等。

近年来,通过细胞膜对纳米粒载体进行修饰已成为一大热点。相比于传统修饰手段,通过细胞膜的修饰,能使纳米粒获得细胞膜外侧丰富复杂的生物特性,进而拥有更好的生物相容性,更低的免疫原性和更好的靶向性等。较为常见的有红细胞膜修饰的纳米粒,通过使用红细胞膜对纳米粒进行修饰能显著延长纳米粒的体内循环时间,减少免疫反应的发生,降低内皮网状系统的摄取,同时有效改善使用PEG材料产生的加速血液清除现象(ABC)^[42];通过使用白细胞膜对纳米粒进行修饰,可以使纳米粒延长循环时间的同时,有效地规避免疫反应和单核细胞吞噬系统,提高纳米粒对生物屏障的穿透能力,并对肿瘤有一定的靶向作用^[43];通过干细胞膜的修饰,减少巨噬细胞摄取的同时还能增加肿瘤细胞对纳米粒的摄取^[44];通过肿瘤细胞膜的修饰,使纳米粒在作为疫苗载体时能够提供多种肿瘤细胞抗原,而在递送药物时,能够起到独特的靶向作用,增加纳米粒与肿瘤细胞的亲和性^[45]。

对于纳米粒的修饰同样也呈现出多靶向共同作用的趋势,多种靶头、靶向方式的修饰能有效提高纳米粒的靶向性。例如,Lo Giudice等^[46]设计的转铁蛋白、表皮生长因子共同修饰的PEG化人血白蛋白二氧化硅纳米粒,以及Doolittle等^[47]设计的 $\alpha\beta$ 整合素靶向cRGD肽和P-选择蛋白靶向肽CDAEWVDVS共同修饰的纳米粒等。

作为药物载体,纳米粒极大地改善了抗肿瘤药物的生物学分布,降低了毒副作用,提高了药物的稳定性、溶解性,并能实现药物在肿瘤部位的可控释放,取得比原药更好的疗效。通过肿瘤部位的EPR效应,以及对肿瘤特殊微环境和肿瘤部位异常表达的抗原、配体等的响应,靶向抗肿瘤纳米载体具有较好的靶向效果。但肿瘤的高度复杂性和特异性使得纳米粒作为抗肿瘤药物载体在实际使用中的效果会大打折扣,为使纳米治疗发挥最大作用,筛选出哪些患者适合纳米治疗显得尤为重要。并且,目前关于纳米粒与血液蛋白质、血液循环、肿瘤微环境等生理环境间的相互作用研究相对较少,不同粒径、形状、表面特性、材料及靶向配体的纳米粒在与体内环境的相互作用有待进一步明确。而且,大部分纳米粒

体内数据来源于动物模型,在人体的相关数据知之甚少,如何将不同物种间的数据进行关联,以更好地预测纳米粒的安全性和功效有待解决。同时,如何可控、可重复地制备纳米粒,以及规模化生产,也是实现纳米粒作为肿瘤药物载体临床转换的一大考验^[1]。虽然还有很多难点有待克服,相信随着技术的发展和研究的深入,纳米粒给药系统一定能为攻克肿瘤做出突出贡献。

【参考文献】

- [1] SHI J, KANTOFF PW, WOOSTER R, *et al.* Cancer nanomedicine: progress, challenges and opportunities [J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17 (1):20-37.
- [2] 陈清江, 张明智, 陈小兵. 抗肿瘤纳米药物载体材料的安全性[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2010, 14 (47):8861-8864.
- [3] PRADOS J, CABEZA L, ORTIZ R, *et al.* Enhanced antitumor activity of doxorubicin in breast cancer through the use of poly(butylcyanoacrylate) nanoparticles [J]. *IJN*, 2015, 10: 1291-1306.
- [4] MA W, CHEN M, KAUSHAL S, *et al.* PLGA nanoparticle-mediated delivery of tumor antigenic peptides elicits effective immune responses [J]. *Int J Nanomed*, 2012, 7: 1475-1487.
- [5] LIU R, LI D, HE B, *et al.* Anti-tumor drug delivery of pH-sensitive poly(ethylene glycol)-poly(L-histidine)-poly(L-lactide) nanoparticles [J]. *J Controll Release*, 2011, 152 (1): 49-56.
- [6] LEE SJ, YHEE JY, KIM SH, *et al.* Biocompatible gelatin nanoparticles for tumor-targeted delivery of polymerized siRNA in tumor-bearing mice [J]. *J Controll Release*, 2013, 172 (1):358-366.
- [7] GAO C, TANG F, ZHANG J, *et al.* Glutathione-responsive nanoparticles based on a sodium alginate derivative for selective release of doxorubicin in tumor cells [J]. *J Mater Chem B*, 2017, 5 (12):2337-2346.
- [8] ABOUTALEB E, ATYABI F, KHOSHAYAND MR, *et al.* Improved brain delivery of vincristine using dextran sulfate complex solid lipid nanoparticles: optimization and in vivo evaluation [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2014, 102 (7):2125-2136.
- [9] CHEN Y, CHEN H, SHI J. Inorganic nanoparticle-based drug codelivery nanosystems to overcome the multidrug resistance of cancer cells [J]. *Mol Pharm*, 2014, 11 (8):2495-2510.
- [10] HE X, HAI L, SU J, *et al.* One-pot synthesis of sustained-released doxorubicin silica nanoparticles for aptamer targeted delivery to tumor cells [J]. *Nanoscale*, 2011, 3 (7):2936-2942.
- [11] REJINOLD NS, THOMAS RG, MUTHIAH M, *et al.* Breast tumor targetable Fe₃O₄ embedded thermo-responsive nanoparticles for radiofrequency assisted drug delivery [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2016, 12 (1):43-55.

- [12] ZHAO X, YANG L, LI X, *et al.* Functionalized graphene oxide nanoparticles for cancer cell-specific delivery of antitumor drug[J]. *Bioconjug Chem*, 2015, 26 (1):128-136.
- [13] PARVEEN S, SAHOO SK. Long circulating chitosan/PEG blended PLGA nanoparticle for tumor drug delivery [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 670 (2-3):372-383.
- [14] MOCAN L, MATEA C, TABARAN FA, *et al.* Selective *ex vivo* photothermal nano-therapy of solid liver tumors mediated by albumin conjugated gold nanoparticles [J]. *Biomaterials*, 2017, 119, 33-42.
- [15] MICHA JP, GOLDSTEIN BH, BIRK CL, *et al.* Abraxane in the treatment of ovarian cancer: the absence of hypersensitivity reactions[J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 100 (2):437-438.
- [16] KUMAR M, GUPTA D, SINGH G, *et al.* Novel polymeric nanoparticles for intracellular delivery of peptide Cargos: antitumor efficacy of the BCL-2 conversion peptide NuBCP-9 [J]. *Cancer Res*, 2014, 74 (12):3271-3281.
- [17] Phase I intratumoral Pbi-shRNA STMN1 LP in advanced and/or metastatic cancer (STMN1-LP) [DB/OL]. *Clinical Trials.gov*: US National Library of Medicine, [2012-01-06]. [2017-09-20]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01505153term>.
- [18] LV S, TANG Z, LI M, *et al.* Co-delivery of doxorubicin and paclitaxel by PEG-polypeptide nanovehicle for the treatment of non-small cell lung cancer [J]. *Biomaterials*, 2014, 35 (23):6118-6129.
- [19] LIU Q, LI RT, QIAN HQ, *et al.* Targeted delivery of miR-200c/DOC to inhibit cancer stem cells and cancer cells by the gelatinases-stimuli nanoparticles [J]. *Biomaterials*, 2013, 34 (29):7191-7203.
- [20] KOUCHAKZADEH H, SHOJAOSADATI SA, TAHMASEBI F, *et al.* Optimization of an anti-HER2 monoclonal antibody targeted delivery system using PEGylated human serum albumin nanoparticles [J]. *Int J Pharm*, 2013, 447 (1 2): 62-69.
- [21] GAN CW, FENG SS. Transferrin-conjugated nanoparticles of poly(lactide)-D-alpha-tocopheryl polyethylene glycol succinate diblock copolymer for targeted drug delivery across the blood-brain barrier [J]. *Biomaterials*, 2010, 31 (30):7748-7757.
- [22] KIM YH, JEON J, HONG SH, *et al.* Tumor targeting and imaging using cyclic RGD-PEGylated gold nanoparticle probes with directly conjugated iodine-125 [J]. *Small*, 2011, 7 (14): 2052-2060.
- [23] JOKERST JV, MIAO Z, ZAVALA C, *et al.* Affibody-functionalized gold silica nanoparticles for raman molecular imaging of the epidermal growth factor receptor [J]. *Small*, 2011, 7 (5):625-633.
- [24] HWANG DW, SON S, Jang J, *et al.* A brain-targeted rabies virus glycoprotein-disulfide linked PEI nanocarrier for delivery of neurogenic microRNA [J]. *Biomaterials*, 2011, 32 (21): 4968-4975.
- [25] CERCHIA L, DE FRANCISCIS V. Targeting cancer cells with nucleic acid aptamers [J]. *Trends Biotechnol*, 2010, 28 (10):517-525.
- [26] YANG SJ, LIN FH, TSAI KC, *et al.* Folic acid-conjugated chitosan nanoparticles enhanced protoporphyrin IX accumulation in colorectal cancer cells [J]. *Bioconjug Chem*, 2010, 21 (4):679-689.
- [27] TAHERI A, DINARVAND R, ATYABI F, *et al.* Targeted delivery of methotrexate to tumor cells using biotin functionalized methotrexate-human serum albumin conjugated nanoparticles [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2011, 7 (6):743-753.
- [28] CAI X, LI X, LIU Y, *et al.* Galactose decorated acid-labile nanoparticles encapsulating quantum dots for enhanced cellular uptake and subcellular localization [J]. *Pharm Res*, 2012, 29 (8):2167-2179.
- [29] YAO XK, ZHU Q, LI CH, *et al.* Carbamoylmannose enhances tumor targeting of supramolecular nanoparticles formed through host-guest complexation of a pair of homopolymers [J]. *J Mater Chem B*, 2016, 5 (4):834-848.
- [30] SUN H, BENJAMINSEN RV, ALMADAL K, *et al.* Hyaluronic acid immobilized polyacrylamide nanoparticle sensors for CD44 receptor targeting and pH measurement in cells [J]. *Bioconjug Chem*, 2012, 23 (11):2247-2255.
- [31] AYDOGAN B, LI J, RAJH T, *et al.* AuNP-DG; deoxyglucose-labeled gold nanoparticles as X-ray computed tomography contrast agents for cancer imaging [J]. *Mol Imag Biol*, 2010, 12 (5):463-467.
- [32] YUK SH, OH KS, SUN HC, *et al.* Glycol chitosan/heparin immobilized iron oxide nanoparticles with a tumor-targeting characteristic for magnetic resonance imaging [J]. *Biomacromolecules*, 2011, 12 (6):2335-2343.
- [33] ZU Y, LI M, ZHAO X, *et al.* Preparation of 10-hydroxycamptothecin-loaded glycyrrhizic acid-conjugated bovine serum albumin nanoparticles for hepatocellular carcinoma-targeted drug delivery [J]. *Int J Nanomed*, 2013, 8:1207-1222.
- [34] SUN W, XIE C, WANG H, *et al.* Specific role of polysorbate 80 coating on the targeting of nanoparticles to the brain [J]. *Biomaterials*, 2004, 25 (15):3065-3071.
- [35] BAZILE D, PRUD' ME C, BASSOULLET MT, *et al.* Stealth Me. PEG-PLA nanoparticles avoid uptake by the mononuclear phagocytes system [J]. *J Pharm Sci*, 1995, 84 (4):493-498.
- [36] XI J, QIN J, FAN L. Chondroitin sulfate functionalized mesostructured silica nanoparticles as biocompatible carriers for drug delivery [J]. *Int J Nanomed*, 2012, 7:5235-5247.
- [37] TANAKA K, KANAZAWA T, SHIBATA Y, *et al.* Development of cell-penetrating peptide-modified MPEG-PCL diblock copolymeric nanoparticles for systemic gene delivery [J]. *Int J Pharm*, 2010, 396 (1-2):229-238.
- [38] WANG YC, WANG F, SUN TM, *et al.* Redox-responsive nanoparticles from the single disulfide bond-bridged block copolymer as drug carriers for overcoming multidrug resistance in cancer cells [J]. *Bioconjug Chem*, 2011, 22 (10):1939-1945.

而后者具有更强的雌激素样的生理活性作用。但是在本研究中雌马酚作为进一步代谢的产物,浓度更低;另外肠道菌群中代谢酶的活性随着时间的推移而降低,因而造成在肠道菌群温孵液中的雌马酚生成更少,采用常规液相色谱无法准确检测到雌马酚。

【参考文献】

- [1] 刘志平,崔建国. 近三年环烯醚萜类新化合物的研究进展[J]. 天然产物研究与开发,2010,22(1):167-170.
- [2] 王守英,李志春,卜勇军. 大豆异黄酮的生物学作用研究进展[J]. 新乡医学院学报,2005,22(4):397-400.
- [3] SILBERBERG M, MORAND C, MATHEVON T, *et al.* The bioavailability of polyphenols is highly governed by the capacity of the intestine and of the liver to secrete conjugated metabolites[J]. *Eur J Nutr*, 2006, 45(2):88-96.
- [4] 张李赢,杨铁舜,张 彤,等. 肠道菌群对中药苷类成分的代谢研究进展[J]. *中药材*, 2011, 34(7): 1155-1158.
- [5] VITALE DC, PIAZZA C, MELILLI B, *et al.* Isoflavones: estrogenic activity, biological effect and bioavailability[J]. *Eur J Drug Metab Ph*, 2013, 38(1):15-25.
- [6] SETCHELL KD, BROWN NM, ZIMMER-NECHEMIAS L, *et al.* Evidence for lack of absorption of soy isoflavone glycosides in humans, supporting the crucial role of intestinal metabolism for bioavailability[J]. *Am J Clin Nutr*, 2002, 76(2):447-453.
- [7] PISKULA MK, YAMAKOSHI J, IWAI Y. Daidzein and genistein but not their glucosides are absorbed from the rat stomach[J]. *Febs Lett*, 1999, 447(2-3): 287-291.
- [8] CHANDRASEKHARAN S, AGLIN A. Pharmacokinetics of dietary isoflavones[J]. *J Steroids Hormon Sci* 2013, 12(1):4.
[收稿日期] 2017-10-02 [修回日期] 2018-03-26
[本文编辑] 陈盛新
- (上接第 312 页)
- [39] WU M, ZHANG D, ZENG Y, *et al.* Nanocluster of superparamagnetic iron oxide nanoparticles coated with poly (dopamine) for magnetic field-targeting, highly sensitive MRI and photothermal cancer therapy[J]. *Nanotechnology*, 2015, 26(11):115102.
- [40] WANG C, HO PC, LIM LY. Wheat germ agglutinin-conjugated PLGA nanoparticles for enhanced intracellular delivery of paclitaxel to colon cancer cells[J]. *Int J Pharm*, 2010, 400(12):201-210.
- [41] CHEN H, LIU R, NAN W, *et al.* Abstract 5659: Surface modification of epirubicin-loaded PLGA nanoparticle with biotinylated chitosan enhances anti-cancer efficacy in breast cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(8):5659-5659.
- [42] RAO L, XU JH, CAI B, *et al.* Synthetic nanoparticles camouflaged with biomimetic erythrocyte membranes for reduced reticuloendothelial system uptake [J]. *Nanotechnology*, 2016, 27(8):085106.
- [43] PARODI A, QUATTROCCHI N, VAN DE VEN AL, *et al.* Synthetic nanoparticles functionalized with biomimetic leukocyte membranes possess cell-like functions [J]. *Nat Nanotechnol*, 2013, 8(1):61-68.
- [44] GAO C, LIN Z, JURADO-SANCHEZ B, *et al.* Stem cell membrane-coated nanogels for highly efficient in vivo tumor targeted drug delivery[J]. *Small*, 2016, 12(30):4056-4062.
- [45] FANG RH, HU CM, LUK BT, *et al.* Cancer cell membrane-coated nanoparticles for anticancer vaccination and drug delivery[J]. *Nano Lett*, 2014, 14(4):2181-2188.
- [46] LO GIUDICE MC, MEDER F, POLO E, *et al.* Constructing bifunctional nanoparticles for dual targeting: improved grafting and surface recognition assessment of multiple ligand nanoparticles[J]. *Nanoscale*, 2016, 8(38):16969-16975.
- [47] DOOLITTLE E, PEIRIS PM, DORON G, *et al.* Spatiotemporal targeting of a dual-ligand nanoparticle to cancer metastasis[J]. *ACS Nano*, 2015, 9(8):8012-8021.
[收稿日期] 2017-10-14 [修回日期] 2018-01-10
[本文编辑] 李睿旻