

文章编号 1672-6634(2024)01-0102-09

DOI 10.19728/j.issn1672-6634.2023090001

刺激响应型纳米载体的设计和研究进展

徐 杰¹, 李英兰¹, 张怀珍², 刘 敏¹, 赵燕娜¹

(1. 聊城大学 生物制药研究院, 山东 聊城 252059; 2. 聊城大学 地理与环境学院, 山东 聊城 252059)

摘 要 刺激响应型纳米载体主要包括内源性、外源性、双重和多重刺激响应型纳米载体等。内源性刺激响应型纳米载体的设计主要基于肿瘤组织和健康组织之间存在的一些内在生理学显著差异; 外源性刺激响应型纳米载体的设计, 通常会采用远程装置, 具有靶点特异性和药物时-空可控释放的优点; 双重和多重刺激响应型纳米载体与单刺激响应型纳米载体相比, 具有多功能协同功效的优点。本文主要综述了内源性、外源性、双重和多重刺激响应型纳米载体的设计和研究进展, 并对其在肿瘤治疗中的应用前景进行了展望。

关键词 刺激响应; 纳米载体; 肿瘤; 药物递送系统

中图分类号 R9

文献标志码 A

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



Design and Research Progress of Stimulus-Responsive Nanocarriers

XU Jie¹, LI Yinglan¹, ZHANG Huaizhen², LIU Min¹, ZHAO Yanna¹

(1. Biopharmaceutical Research Institute, Liaocheng University, Liaocheng 252059, China; 2. School of Geography and Environment, Liaocheng University, Liaocheng 252059, China)

Abstract Stimulus-responsive nano-carriers mainly include endogenous, exogenous, dual and multiple stimulus-responsive nano-carriers. The design of endogenous stimulus-responsive nano-carriers is mainly based on the intrinsic physiological differences between tumor tissue and healthy tissues, while remote devices are often used for designing exogenous stimulus-responsive nano-carriers with the advantages of specific targeting and spatiotemporal controlled drug release. Dual-and multiple-stimulus-responsive nanocarriers exhibit the advantage of multi-functional synergistic effect compared with single-stimulus-responsive nanocarriers. This review focuses on the design and research progress of endogenous, exogenous, together with dual and multi-stimulus responsive nanocarriers. The prospect of their application in the treatment of cancer was also prospected.

Key words stimulus-responsive; nano-carriers; tumor; drug delivery systems

收稿日期: 2023-09-01

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(22073039); 山东省自然科学基金联合项目(ZR2022LSW018); 聊城大学科研基金项目(318012017)资助

通信作者: 赵燕娜, 女, 汉族, 博士, 副教授, 研究方向: 药物新剂型研究, E-mail: zhaoyanna@lccu.edu.cn。

0 引言

癌症,通常也被称为恶性肿瘤,涵盖了100多种相关疾病。癌症对身体会产生许多危害,包括破坏机体的生理功能,机械性阻塞与压迫等。癌症每年会吞噬数百万人的生命,晚期癌症也成为全球死亡率第二高的疾病^[1]。随着人类对肿瘤生理学的进一步研究和治疗手段的发展,更多的化疗药物得以开发,使得近几十年,癌症的死亡率有所下降。尽管癌症治疗取得了前所未有的突破,但传统抗肿瘤药物普遍具有生物分布不均、非特异性靶向、水溶性差、对正常细胞毒副作用严重等缺点^[2],临床疗效不佳。更令科学家头疼的是,高剂量的抗肿瘤药物会出现多药耐药(multi-drug resistant, MDR)现象^[3],使得癌症治疗更加困难,亟需开发新的药物递送系统克服上述局限性,使药物能够在病理部位得到积累,并尽可能减少副作用的产生。近年来,一些新的药物递送系统,包括脂质体^[4]、胶束^[5]、前体药物^[6]、纳米颗粒^[7]等,被用于不同药物的体内递送。其中,纳米级的紫杉醇脂质体和白蛋白结合型紫杉醇由于疗效好^[7]、副作用小,而被广泛应用于临床。

纳米颗粒指维度在1~100 nm尺寸的微观颗粒,材料处在纳米维度时具有一些意想不到的优点,其能够控制载带药物的理化性质,并通过增强渗透效应(enhanced permeability and retention effect, EPR)使药物能够在病理部位蓄积,从而提高抗肿瘤药物的生物利用度和靶向性。但是,普通的纳米载体所载带的药物通常在靶点部位释放不完全,通过设计刺激响应型纳米载体,用以响应特定环境的刺激^[8],可精准释放其封装的药物,减少药物在血液循环中的损耗。刺激主要有两种模式^[9],一种是内源性刺激,例如pH、酶、氧化还原等。另一种是外源性刺激,例如,温度、光、磁场、电场和超声波等。内源性刺激响应型纳米载体的设计主要基于肿瘤组织和健康组织之间存在的一些显著性的内在生理学差异。例如,肿瘤组织的病变会导致酶的特异性过表达^[10],氧化还原电位增加^[11],pH值降低^[12]等。外源性刺激响应型纳米载体的设计,通常会采用远程装置施加光辐射,电磁场等^[13],以便于更好的提高药物的治疗效果,并减少副作用。

1 内源性刺激响应型纳米载体

基于pH、氧化还原、酶等内部刺激,一些内源性刺激响应型纳米载体不仅能提高药物的溶解度、生物利用度,延长药物在血液循环中的时间,还能在不需要其他任何远程设备的情况下,绕过生理或病理障碍,在药物作用靶点选择性地释放药物,提高药物治疗效果。

1.1 pH响应型纳米载体

全身的pH梯度可以分为三个层次:器官、组织和细胞水平。在细胞水平上,内吞细胞器的pH远低于细胞质,内吞细胞器的低pH值是一种广泛应用的pH响应型纳米递药系统的触发器,可以实现细胞器特异性激活和药物按需释放。此外,与血液和健康组织相比,炎症等病理情况的发生会使肿瘤细胞外的微环境发生改变,导致肿瘤组织的pH呈微酸性,大约在6.5~6.8之间。而一些细胞器,如核内体和溶酶体的胞内腔室的酸性会更强,pH值更小^[14]。上述pH梯度的差异有助于pH敏感的纳米载体将药物准确释放到特定部位。pH敏感性释放的机制主要有四种^[2]:(1)用特定的官能团来修饰纳米载体。这些官能团会随pH的改变使纳米载体的结构和疏水性发生变化,以达到在不同pH的体液中,以不同的速率释放载带药物的目的;(2)pH敏感水凝胶纳米载体。pH敏感水凝胶纳米载体发生质子化的时候会膨胀,脱质子化的时候会收缩,从而实现药物的装载和释放;(3)纳米载体中设计特定pH敏感共价键。环境pH改变,共价键水解断裂,纳米载体解体,触发药物释放;例如,可采用酰肼和缩醛将药物分子通过共价键键连在聚合物上^[15]。(4)含有可电离基团的纳米载体。这类纳米载体通常是带负电的嵌段共聚物,与带正电的药物通过静电引力作用组装而成,在环境pH值发生变化时,共聚物的负电性发生变化,亲水-疏水性发生逆转,纳米载体迅速解离,释放药物。

化疗对正常组织器官的毒副作用较大,开发具有生物相容性和可控药物释放的纳米材料非常关键。季梦婷等人^[16]以介孔二氧化硅(mesoporous silica nanoparticles, MSN)为内核,以修饰在介孔二氧化硅表面的氨基和苯硼酸基团为功能单体,制备了pH响应型纳米载体,装载模型药物阿霉素(doxorubicin, DOX),并通过体外释药实验来考察药物的吸附和释放能力。结果表明,在pH为7.4的环境中,DOX的药物累积

释放率只有 17.56%;当环境中的 pH 降为 6.8 时,药物的累积释放率增加到 35.69%;继续调低环境的 pH,发现在 pH 为 5.5 时,药物累积释放率达到了 42.07%,说明该 pH 响应型纳米载体具有 pH 缓释特性。卫福苗等人^[17]采用反相微乳液的方法制备了一种 pH 响应型纳米水凝胶,该水凝胶在酸性环境中具有显著的溶胀现象,可实现药物的 pH 响应性释放。利用 DOX 作为模型药物,证实该水凝胶载药量可达 45.7%,且具有良好的药物控释行为。

1.2 酶响应型纳米载体

肿瘤组织的酶特异性过表达使酶响应型纳米载体的设计成为可能。酶响应型纳米载体具有优异的生物相容性和生物可降解性。例如,单分散 MSN 纳米载体在酶促条件下,会改变颗粒表面特性或者打开中孔壁来达到在肿瘤部位释药的目的^[18]。

现如今,蛋白酶因其具有在特定位点选择性蓄积的优点,被广泛应用于酶响应型纳米载体的设计,并用于肿瘤和炎症部位的药物递送。例如,DOX 偶联的酶裂解肽前体化合物共价键连在二氧化硅包被的磁性纳米颗粒的表面。这种酶响应性纳米载体在具有高组织蛋白酶 B 表达的肿瘤细胞中选择性水解,与无组织蛋白酶 B 存在的情况相比,药物释放量显著增加,因此对没有酶表达的正常细胞表现出较低的细胞毒性^[19]。除半胱氨酸蛋白酶 B 之外,弹性蛋白酶也在炎症部位有广泛的应用^[20]。还有一些基质金属蛋白酶底物,比如基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase 2, MMP2),能够在病理部位积累,进而降解基质,在药物递送系统中发挥重要作用^[21]。例如,刘耀阳等人^[22]合成了一种两亲性基质金属蛋白酶(MMPs)响应的聚合物(mPEG-CPLGLAGG(PDDC)),其自组装成粒径 130 nm 左右的纳米粒子用于装载阿霉素、多药耐药抑制剂地西他滨(decitabine, DAC)。实验结果表明,该纳米粒子具有非常好的稳定性,并可通过逆转阿霉素耐药乳腺癌细胞的多药耐药性,增强细胞毒性、提高耐药乳腺癌细胞内阿霉素浓度等,进而使荷瘤小鼠肿瘤体积显著减小。王晨蕾等人^[23]构建了一种单分散酶响应型纳米粒子,这种纳米粒子以阳离子二苯丙氨酸(cationic diphenylalanine peptide, CDP)作为组装基元,通过小醛分子诱导的共价组装法组装而成,具有非常好的生物可降解性和生物相容性,装载抗肿瘤药物阿霉素之后,在药物浓度非常低的情况下,也能表现出非常好的抗肿瘤活性。

1.3 氧化还原响应型纳米载体

细胞内的谷胱甘肽(glutathione, GSH)可以清除细胞中过量的活性氧(reactive oxygen species, ROS),其浓度大约是细胞外 GSH 浓度的 1 000 倍。肿瘤组织因为高代谢特性和缺氧的特点,细胞微环境中的 GSH 浓度也具有较高水平^[24]。这种显著的氧化还原电位梯度,使得氧化还原响应型纳米载体被广泛用于药物递送,特别是蛋白质和基因的细胞内递送。二硫键、双硫键等是开发氧化还原敏感性纳米载体的桥联键。在低氧化还原水平的条件下,二硫键呈现稳定的性质。但在高浓度 GSH 下,二硫键会被还原成硫醇基团,使得纳米载体裂解,并释放载带药物^[25]。此外,基于肿瘤组织中的高活性氧水平,各种类型的 ROS 响应药物递送系统逐渐被开发。Niren Murthy 等人^[26]把 siRNA 加载到硫缩酮聚合物纳米粒(thioetheral, TKNs)上,在高 ROS 条件下,TKNs 被选择性降解,并在肿瘤组织释放负载的药物。尹金超等人^[27]制备了一种 pH-氧化还原双重刺激响应型表面活性剂 11-叔胺十一烷基羰基二茂铁(C_{11} -N-Fe),由于这种聚合物含有叔胺和二茂铁基团,环境中 pH 的变化可以使该聚合物的表面活性发生改变,一定量的 H_2O_2 亦能使该聚合物表面活性迅速下降,所以该表面活性剂具有非常不错的发泡性能和乳化性能,在药物递送、乳液聚合等方向具有广泛应用。

2 外源性刺激响应型纳米载体

内源性刺激响应型纳米载体,在一些特殊情况下无法克服肿瘤中的生物障碍,而非侵入性的外源性刺激响应型纳米载体通常不会受到患者体内肿瘤变异的影响,且具有靶点特异性和药物控释的优点。因此,外源性刺激响应型纳米载体被广泛的应用在纳米平台上。

外源性刺激响应型纳米载体具有智能响应功能,能够在温度、光辐射、磁场、电场和超声波等外部刺激下释放出药物,提高药物的治疗效果,并减少副作用。外源性刺激会使上述纳米载体结构和表面性质发生化学

或物理变化,使其具有肿瘤靶向、细胞摄取、以可控的方式操纵细胞内的药物递送等功能^[28]。外源性刺激响应型纳米载体用于抗肿瘤药物递送具有非常多的优点^[29]:(1) 所使用的外源性刺激强度和刺激位点可以控制;(2) 外源性刺激的环境条件,可以通过外部装置施加或移除;(3) 可使用多个外部装置来施加多种外源性刺激,并将这些刺激集中在一个纳米平台上,使之具有多种功能特性。

2.1 光响应型纳米载体

光响应型纳米载体已广泛应用于癌症的治疗。近红外光是光辐射的一种,与紫外光相比,其具有更强的组织穿透能力。近红外光也是一种有吸引力的外源性刺激,我们可以通过设定装置参数,远程调节光辐射的强度和时间,进而实现肿瘤治疗的选择性。例如,对近红外光有响应能力的含硒聚合物纳米载体可在光介导下发生硒氧化,从而被不可逆的快速分解,促使所载带的阿霉素和吲哚菁绿在细胞质中释放,达到热-化疗协同治疗癌症的目的^[30]。Shao 等人^[31]开发了一种红外光响应单分散二氧化硅纳米载体,载带亚甲基蓝(methylene blue, MB)和阿霉素。其在红外光照射下会产生活性氧,使二氧化硅框架中的二硒键裂解,释放 MB 和 DOX,进一步杀死肿瘤细胞。此外,一种聚集诱导发射双光子吸收的脂质纳米颗粒能够在光照的条件下产生有毒的单线态氧和羟基自由基,用来治疗肿瘤^[32]。与此同时,近红外光照射另一种具有聚集诱导发射的两性离子发光原纳米点,也使该纳米点具有了更强的光热转化效率和活性氧的生成能力,实现乳腺癌的光-热协同治疗^[33]。

化疗药物在癌症治疗中具有非常重要的作用,但长期用药会使肿瘤细胞产生多药耐药性,使得化疗药物难以在肿瘤部位蓄积,成为癌症治疗的一大挑战。本课题组^[34]前期研究发现装载紫杉醇/环孢素/二氢吡吩的多功能脂质体复合纳米粒(NPs-Lip@PTX/CyA/Ce6)能够在特定波长激光下释放载带药物,通过化疗-光疗-MDR 抑制联合疗法,逆转肿瘤耐药性,达到治疗乳腺癌的最终目的(图 1)。近红外光响应型纳米载体也在肿瘤化疗和免疫治疗等方面具有协同治疗前景^[35]。

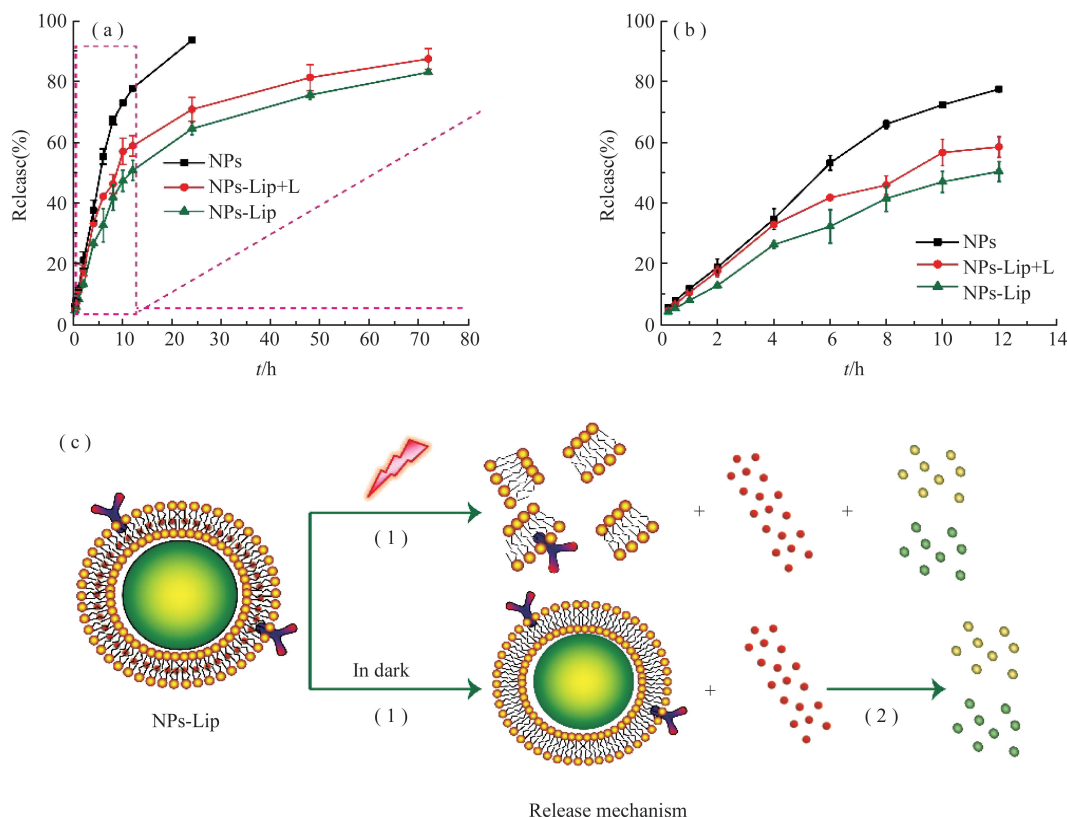


图1 装载紫杉醇/环孢素/二氢吡吩的光响应性多功能纳米粒(NPs-Lip@PTX/CyA/Ce6)的释放(a,b)及其机制(c)^[34]

Fig. 1 Laser-responsive cumulative release profiles of NPs-Lip@PTX/CyA/Ce6 (a,b) and their release mechanism(c)^[34]

2.2 超声响应型纳米载体

超声是一种临床中常用的辅助治疗手段,超声能够穿透肿瘤浅表组织,到达肿瘤的深层部位,并促进药物释放。同时,超声不会对健康组织产生有害影响,因此其在肿瘤的治疗中具有广泛的应用。高频超声波

(大于 20 kHz)和低频超声波(小于 20 kHz)具有不同的作用,高频超声波能够提高纳米载体的肿瘤穿透性,触发抗肿瘤药物的释放,而低频超声波常常应用于成像^[36]。超声波所引起的物理效应通常有空化、局部热疗和声学流体波,这些物理效应会触发纳米载体释放载带药物,例如成像探针和抗癌药。Bakowsky 等人^[37]设计了一种超声响应型介孔二氧化硅,在其介孔结构中加入全氟戊烷(perfluoropentane, PFP),PFP 的沸点只有 28 °C。在没有超声的时候,药物释放缓慢,但在超声环境中,PFP 由于热效应和机械效应迅速转变为蒸汽,使得孔隙内压力急剧增加,进而破坏其介孔结构,使药物能够快速释放。连前进等人^[38]设计了一种药物可控递送的超声响应型纳米颗粒,该纳米颗粒是由基于 RAFT 聚合合成的超声响应型嵌段共聚物自组装而成。体外表征发现,超声后纳米颗粒粒径变大,可实现药物的可控释放。超声波技术与纳米药物递送系统相结合,使得医护人员可以根据主观意愿控制药物的释放时间和释放位点。

2.3 热响应型纳米载体

生物体内由于病理条件或人工使用仪器设备加热可以使局部温度升高。热响应型纳米载体在 37 °C 时稳定存在,并对温度的变化非常敏感,正是利用这一特性,热响应型纳米载体通过温度的变化来触发药物的释放。常见的对温度敏感的材料有聚(N-异丙基丙烯酰胺)(N-isopropylacrylamide, PNIPAAm)等。在其临界溶解温度(lower critical solution temperature, LCST)之上,PNIPAAm 的溶解度发生剧烈的变化,从亲水状态转变到疏水状态,造成纳米载体结构的破坏并促进药物释放。例如,研究发现 PNIPAAm 纳米复合材料在温度升高的情况下会主动释放出 DOX,因为 PNIPAAm 在其 LCST 之上发生了可逆性相转变^[39]。Kim 等人^[40]通过在单分散的 MSN 颗粒表面修饰温敏性聚乙二醇/聚己内酯(poly(ethylene glycol)-poly(ϵ -caprolactone), PEG-PCL)嵌段共聚物,构建了一种温度敏感性的 MSN 纳米粒。在人体正常生理温度下,PEG-PCL 嵌段共聚物处于溶胀状态,其紧凑的网状结构阻止了药物的释放。但当体系温度加热至 45 °C 时,共聚物网状结构坍塌,促进了药物释放(图 2)。此外,研究人员开发的氧化铁纳米颗粒和金纳米棒修饰的阿霉素脂质体在 50 °C 时会发生塌陷和断裂,从而释放阿霉素,以达到治疗肿瘤的目的^[41]。

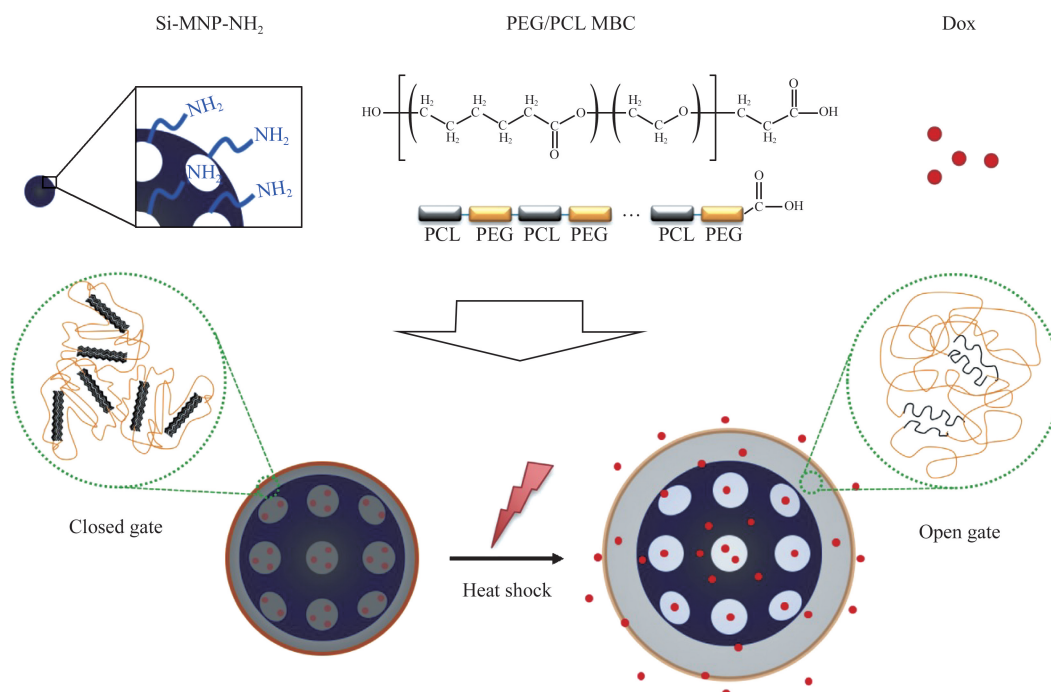


图 2 温度敏感性的 MSN 纳米粒的设计合成示意图^[40]

Fig. 2 Schematic illustration of heat shock responsive MSN nanoparticles^[40]

2.4 电磁响应型纳米载体

在外部交变磁场中,磁场响应型纳米载体通过高效的局部热疗促进肿瘤成像和有效治疗,并按需释放药物。磁场响应型纳米载体经常用到一种超顺磁性氧化铁纳米颗粒^[42],这种纳米颗粒在外加磁场条件下能提高局部组织温度,并且在移除磁场后不保留任何残留磁性。Asgari 等人^[43]研发了一种核壳结构的纳米递送

系统,其外壳是具有热响应的介孔二氧化硅,核心是四氧化三铁纳米颗粒,在交变磁场中纳米颗粒的磁芯产生振动,使体系温度升高,加速药物从介孔二氧化硅中释放。

研究证明,电场是药物释放的潜在触发器,例如,电穿孔能够瞬间增加药物穿透细胞膜的能力,并且强电场能够对肿瘤细胞产生毒性^[44]。除此之外,与正常组织相比,病理组织会自发产生电场。电场响应型纳米载体可以通过带电部分的运动和电化学氧化还原来控制药物的释放。构成电场响应型纳米载体的材料主要有水凝胶材料、导电材料和导电聚合物。例如,Ying 等人^[45]研发了一种电响应型水凝胶纳米系统,脑电图癫痫异常状态下可增强药物释放。

3 双重和多重刺激响应型纳米载体

不同类型的刺激响应型纳米材料在药物递送中具有多功能协同的优点,这些双重和多重刺激响应型纳米载体涵盖了多种组合,比如温度/磁场、pH/温度、温度/氧化还原/磁场等。值得关注的是,与单刺激响应型纳米载体相比,双重和多重刺激响应型纳米载体具有更多的优势。

3.1 双重刺激响应型纳米载体

光作为多种反应的触发器,在一定程度上是安全、方便的,是外源性刺激的良好来源。在治疗学中,除了传统的抗癌药物治疗外,光热疗法(photothermaltherapy, PTT)和光动力疗法(photodynamictherapy, PDT)也具有广泛的应用。Yan 等人^[46]设计了一种双刺激响应和可逆激活的纳米探针(Pep-Acy/Glu@AuNRs),这种纳米探针使得传统成像信噪比差的问题得以避免;用基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)特异性肽作为接头,连接不对称花青染料(asymmetric cyanine, Acy)和糖基化的金纳米棒(Au nanorods, AuNRs)制备纳米探针,以实现 MMP/pH 协同效应和 pH 可逆活化。独特的活化方式和糖基靶向性使纳米探针仅在肿瘤部位发光,而 AuNRs 和不对称花青染料具有协同光热效应。

此外,研究人员已经开发了多种 pH/氧化还原响应型纳米载体,用于药物细胞内靶向递送和药物控释。Oh 等人^[47]研发了一种智能生物凝胶,这种纳米凝胶可以作为 pH/氧化还原响应型纳米载体,提高药物的细胞摄取效率。纳米凝胶由两种聚合物组装而成,一种是带有可 pH 裂解羧基的聚氧乙烯(poly(ethylene oxide), PEO)类似物 POEOMA(pendant oligo(ethylene glycol)),另一种是二硫键标记的二甲基丙烯酸酯(diacrylate, DMA),纳米凝胶可用于药物在肿瘤部位的特异性递送和细胞摄取。在另一项研究中^[48],研究人员采用自由基聚合方法将苯硼酸接枝于 PNIPAM 聚合物主链上,得到温度-过氧化氢(H_2O_2)双敏感的共聚物(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) benzyl acrylate modified polymers (ROSP)),并修饰于介孔二氧化硅颗粒表面得到 ROSP@MSN。ROSP 的 LCST 为 37 °C,在 LCST 以下,共聚物呈现亲水形式,MSN 颗粒孔被打开,药物能够扩散到介孔结构中。当温度升高到 37 °C 时,ROSP 的溶解性发生剧烈转变,颗粒表面疏水性的共聚物堵塞了孔隙,从而阻止了药物的泄漏。而生理条件下,肿瘤组织高水平的 ROS 会导致 ROSP 中的苯硼酸单体氧化成亲水性丙烯酸,共聚物 LCST 升高,使得 ROSP@MSN 能够在生理温度下释放药物(图 3)。

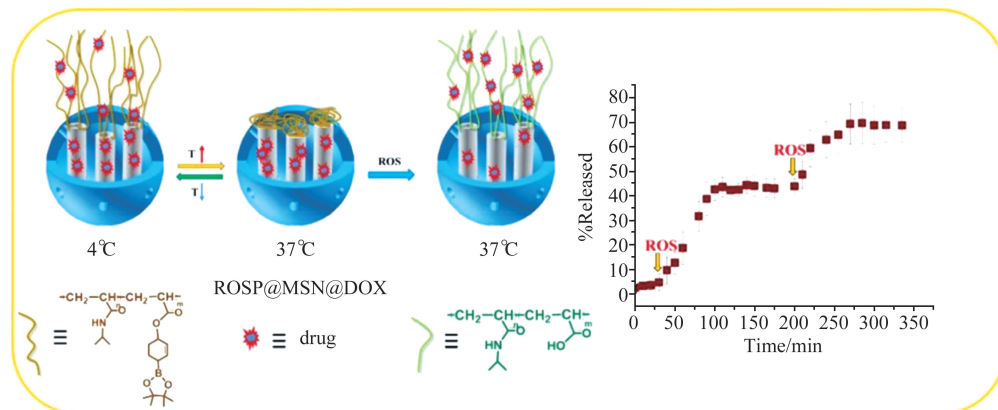


图 3 温度-过氧化氢(H_2O_2)双敏感的介孔二氧化硅纳米粒的合成示意图及其释放曲线^[48]

Fig. 3 Schematic illustration of the temperature and ROS dual-responsive MSN nanoparticles and their release profiles^[40]

3.2 多重刺激响应型纳米载体

研究人员一直努力研究不同刺激在纳米载体设计中的联合应用。Sun 等人^[49]提出了一种基于氧化铈(CeO_2)-介孔二氧化硅(MSN)纳米粒的多重刺激响应型纳米载体(MSN@CeO_2),这种纳米载体对谷胱甘肽(glutathione, GSH)、pH 和光照都具有刺激敏感性,可以用于光敏剂血卟啉(hematoporphyrin, HP)和阿霉素的共递送。进入癌细胞后,高浓度的细胞内 GSH 和低 pH 值环境将 CeO_2 还原为铈离子,伴随着 MSN-HP-DOX@ CeO_2 纳米粒的降解和光照射下 HP 的构象变化,阿霉素得以从纳米载体中释放出来,同时 HP 产生单线态氧,实现光-化疗协同抗肿瘤的最终目的。

近年来,磁性纳米颗粒在磁共振成像、靶向给药和磁热疗等领域的应用,受到了研究人员的广泛关注。磁性纳米颗粒的组成包括金属、双金属和超顺磁性氧化物纳米颗粒。超顺磁氧化铁纳米颗粒(Fe_3O_4)是磁性纳米颗粒中研究最多的具有显著磁性的载体材料。研究人员利用这些磁性纳米颗粒开发了磁性、pH 值和温度多重刺激响应型纳米载体。Jiang 等人^[50]利用聚 N-异丙基丙烯酰胺-共聚丙烯酸(poly(N-isopropylacrylamide-co-acrylic acid), MPNA)制备了一种负载 Fe_3O_4 纳米粒的磁性纳米凝胶,并修饰神经胶质瘤的靶向配体 Cy5.5 标记的乳铁蛋白(Cy5.5-Lactoferrin, Cy5.5-Lf)。在正常生理条件下(pH 7.4, 37 °C)纳米凝胶(Cy5.5-Lf-MPNA)能够保持良好的亲水性和溶胀性,并延长体内循环时间,而分布在肿瘤组织(pH 6.8, 37 °C)中时,其疏水性增加,体系收缩,更容易在肿瘤组织中蓄积并被肿瘤细胞摄取。所设计的纳米系统可以成为神经胶质瘤术前磁共振成像和术中荧光成像的特异性高灵敏度造影剂,勾画胶质瘤的边缘,为手术切除铺平道路。

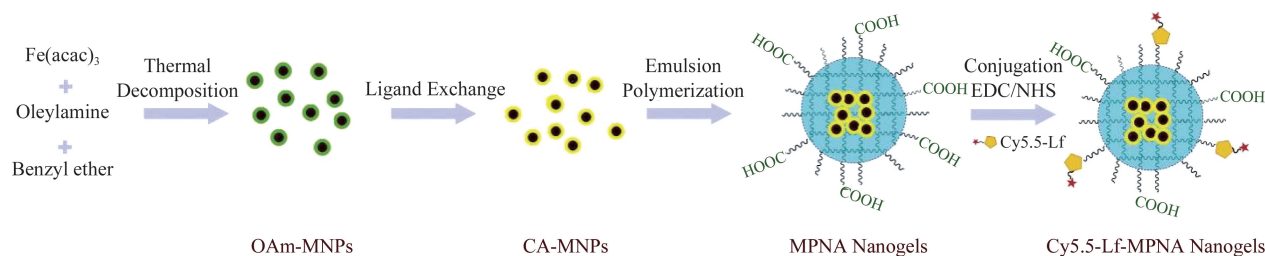


图 4 pH/温度敏感性的乳铁蛋白靶向磁性纳米凝胶的合成示意图^[50]

Fig. 4 Schematic illustration of the pH/temperature sensitive lactoferrin-targeted magnetic nanogels^[50]

4 结论

本文主要综述了内源性、外源性、双重和多重刺激响应型纳米载体的设计和研究进展。内源性刺激响应型纳米载体的设计主要基于病理组织和健康组织之间的一些生理差异,具有控制和调整药物释放时间和位点的优越特性,而外源性刺激响应型纳米载体的设计,通常会采用远程装置,用以释放光辐射,电磁场等,能够更好的提高药物的治疗效果,并减少副作用。双重和多重刺激响应型纳米载体则联合不同刺激响应类型,使纳米载体具有协同作用的优势。刺激响应型纳米载体能够响应特定环境的刺激,并精准释放其载带的药物,减少药物在血液循环中的损耗,是治疗癌症最有前景的药物递送系统之一。但是刺激响应型纳米载体在研发过程中存在许多困难,例如,一些内部刺激无法确定,不同肿瘤组织中的 pH 范围并不准确等,导致鲜有制剂能够应用于临床,其进一步发展成为一个挑战。尽管面临如此多的困难,开发刺激响应型纳米递药系统对抗肿瘤药物进行靶向递送仍然至关重要。总的来说,刺激响应型纳米载体的研究在过去几十年取得了重大进展,开发更多新的刺激响应型纳米载体,用于药物靶向递送系统的构建在未来非常重要。

参 考 文 献

- [1] 张东辉, 潘泽民, 张玉根, 等. 协作预防癌症是应对癌症危害的重要举措[J]. 安徽预防医学杂志, 2018, 24(2): 151-152.
- [2] LIU S, LI L, ZHANG X, et al. Nanotherapies from an oncologist doctor's view[J]. Smart Materials in Medicine, 2023, 4: 183-198.
- [3] 葛界芳, 熊向源. 抑制癌症治疗多药耐药性的纳米药物递送体系[J]. 精细化工, 2023, 40(5): 989-999.

- [4] 杨治中,王梓亭,魏鹏. 刺激响应型脂质体在靶向药物递送系统中应用[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2020, 36(12): 1395-1403.
- [5] 李艳艳,毕韵梅. pH 响应性聚合物胶束在药物递送系统中的研究进展[J]. 化工管理, 2020(28): 109-110.
- [6] 孙进. 前药自组装纳米药物递送系统在肿瘤治疗中的应用[C]. //2018年第十二届中国药物制剂大会论文集, 2018.
- [7] ZHAO Y, CAI C, LIU M, et al. An organic solvent-free technology for the fabrication of albumin-based paclitaxel nanoparticles for effective cancer therapy[J]. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2019, 183: 110394.
- [8] 田浩,赵鹏飞,郑明彬,等. 刺激响应型纳米载体在肿瘤诊疗中的研究进展[J]. 生物化学与生物物理进展, 2018, 45(6): 593-600.
- [9] 张璟,张娜. 刺激响应脂质纳米载体在肿瘤治疗中的研究进展[J]. 药物生物技术, 2016, 23(3): 250-254.
- [10] 郑兆胤,杨柳,陈超超. 利用肿瘤基因图谱公共数据集分析膜外基质金属蛋白酶-14 在肺癌中的表达及临床意义[J]. 中国卫生检验杂志, 2023, 33(1): 15-19.
- [11] RAZA A, RASHEED T, NABEEL F, et al. Endogenous and exogenous stimuli-responsive drug delivery systems for programmed site-specific release[J]. Molecules, 2019, 24(6): 1117.
- [12] WEBB B A, CHIMENTI M, JACOBSON M P, et al. Dysregulated pH: a perfect storm for cancer progression[J]. Nature Reviews Cancer, 2011, 11(9): 671-677.
- [13] 高珊珊. 基于纳米功能材料内外源刺激响应的肿瘤协同与催化治疗[D]. 上海:中国科学院大学(中国科学院上海硅酸盐研究所), 2019.
- [14] 李茹恬,钱晓萍,刘宝瑞. 恶性肿瘤 pH 依赖性生理性耐药及其对策[J]. 肿瘤, 2012, 32(5): 384-388.
- [15] SUN T, ZHANG Y S, PANG B, et al. Engineered nanoparticles for drug delivery in cancer therapy[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2014, 53(46): 12320-12364.
- [16] 季梦婷,王新敬,边思梦,等. pH 响应型药物缓释纳米载体制备及其性能[J]. 华北理工大学学报(自然科学版), 2023, 45(1): 58-65.
- [17] 卫福苗,毕红,宋梦梦. 反相微乳液制备 pH 响应型纳米水凝胶及其作为药物载体的研究[J]. 安徽大学学报(自然科学版), 2011, 35(6): 80-86.
- [18] YI X, ZHOU H, ZHANG Z, et al. X-rays-optimized delivery of radiolabeled albumin for cancer theranostics[J]. Biomaterials, 2020, 233: 119764.
- [19] YANG Y, AW J, CHEN K, et al. Enzyme-responsive multifunctional magnetic nanoparticles for tumor Intracellular drug delivery and imaging[J]. Chemistry-An Asian Journal, 2011, 6(6): 1381-1389.
- [20] AIMETTI A A, MACHEN A J, ANSETH K S. Poly(ethylene glycol) hydrogels formed by thiol-ene photopolymerization for enzyme-responsive protein delivery[J]. Biomaterials, 2009, 30(30): 6048-6054.
- [21] WAN Y, HAN J, FAN G, et al. Enzyme-responsive liposomes modified adenoviral vectors for enhanced tumor cell transduction and reduced immunogenicity[J]. Biomaterials, 2013, 34(12): 3020-3030.
- [22] 刘耀阳,王荣梅. 酶响应纳米粒子共输送地西他滨阿霉素逆转乳腺癌多药耐药[J]. 药物生物技术, 2018, 25(4): 288-293.
- [23] 王晨蕾,费进波,李峻柏. 酶响应二肽纳米载体的制备及其体外抗肿瘤研究[C]. //中国化学会第十七届全国胶体与界面化学学术会议, 2019.
- [24] KOO H, JIN G-W, KANG H, et al. Biodegradable branched poly(ethylenimine sulfide) for gene delivery[J]. Biomaterials, 2010, 31(5): 988-997.
- [25] DE COEN R, VANPARIJS N, RISSEUW M D P, et al. pH-Degradable mannosylated nanogels for dendritic cell targeting[J]. Biomacromolecules, 2016, 17(7): 2479-2488.
- [26] WILSON D S, DALMASSO G, WANG L, et al. Orally delivered thioketal nanoparticles loaded with TNF- α -siRNA target inflammation and inhibit gene expression in the intestines[J]. Nature Materials, 2010, 9(11): 923-928.
- [27] 尹金超,陈宇开,蒋建中,等. 酸碱-氧化还原双重刺激响应型表面活性剂的合成与性能[J]. 高等学校化学学报, 2017, 38(9): 1645-1653.
- [28] MI P. Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery, tumor imaging, therapy and theranostics[J]. Theranostics, 2020, 10(10): 4557-4588.
- [29] WANG X, LI C, WANG Y, et al. Smart drug delivery systems for precise cancer therapy[J]. Acta Pharmaceutica Sinica B, 2022, 12(11): 4098-4121.
- [30] WANG Y, DENG Y, LUO H, et al. Light-responsive nanoparticles for highly efficient cytoplasmic delivery of anticancer agents[J]. ACS Nano, 2017, 11(12): 12134-12144.
- [31] YANG Y, CHEN F, XU N, et al. Red-light-triggered self-destructive mesoporous silica nanoparticles for cascade-amplifying chemo-photodynamic therapy favoring antitumor immune responses[J]. Biomaterials, 2022, 281: 121368.
- [32] LI Y, TANG R, LIU X, et al. Bright aggregation-induced emission nanoparticles for two-photon imaging and localized compound therapy of cancers[J]. ACS Nano, 2020, 14(12): 16840-16853.

- [33] ZHU W, KANG M, WU Q, et al. Zwitterionic AIEgens: rational molecular design for NIR-II fluorescence imaging-guided synergistic phototherapy[J]. *Advanced Functional Materials*, 2021, 31(3): 2007026.
- [34] GUAN Q, LI Y, ZHANG H, et al. Laser-responsive multi-functional nanoparticles for efficient combinational chemo-photodynamic therapy against breast cancer[J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2022, 216: 112574.
- [35] WANG T, WANG D, LIU J, et al. Acidity-triggered ligand-presenting nanoparticles to overcome sequential drug delivery barriers to tumors[J]. *Nano Letters*, 2017, 17(9): 5429-5436.
- [36] EL-SAWY H S, AL-ABD A M, AHMED T A, et al. Stimuli-responsive nano-architecture drug-delivery systems to solid tumor microenvironment: past, present, and future perspectives[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(11): 10636-10664.
- [37] AMIN M U, ALI S, TARIQ I, et al. Ultrasound-responsive smart drug delivery system of lipid coated mesoporous silica nanoparticles[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(9): 1396.
- [38] 连前进. 超声响应高分子纳米体系用于脑胶质瘤治疗的设计[D]. 深圳:中国科学院大学(中国科学院深圳先进技术研究院), 2021.
- [39] SHIN H H, CHOI H W, LIM J H, et al. Near-infrared light-triggered thermo-responsive poly(N-Isopropylacrylamide)-pyrrole nanocomposites for chemo-photothermal cancer therapy[J]. *Nanoscale Research Letters*, 2020, 15(1): 214.
- [40] CHO I-H, SHIM M K, JUNG B, et al. Heat shock responsive drug delivery system based on mesoporous silica nanoparticles coated with temperature sensitive gatekeeper[J]. *Microporous and Mesoporous Materials*, 2017, 253: 96-101.
- [41] LIU K-C, ARIVAJIAGANE A, WU S-J, et al. Development of a novel thermal-sensitive multifunctional liposome with antibody conjugation to target EGFR-expressing tumors[J]. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 2019, 15(1): 285-294.
- [42] SAHLE F F, GULFAM M, LOWE T L. Design strategies for physical-stimuli-responsive programmable nanotherapeutics[J]. *Drug Discovery Today*, 2018, 23(5): 992-1006.
- [43] ASGARI M, SOLEYMANI M, MIRI T, et al. Design of thermosensitive polymer-coated magnetic mesoporous silica nanocomposites with a core-shell-shell structure as a magnetic/temperature dual-responsive drug delivery vehicle[J]. *Polymers for Advanced Technologies*, 2021, 32(10): 4101-4109.
- [44] FRANGOUL H, ALTSHULER D, CAPPELLINI M D, et al. CRISPR-Cas9 gene editing for sickle cell disease and β -thalassemia[J]. *New England Journal of Medicine*, 2020, 384(3): 252-260.
- [45] YING X, WANG Y, LIANG J, et al. Angiopoietin-conjugated electro-responsive hydrogel nanoparticles: therapeutic potential for epilepsy[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2014, 53(46): 12436-12440.
- [46] ZHAO X, YANG C-X, CHEN L-G, et al. Dual-stimuli responsive and reversibly activatable theranostic nanoprobe for precision tumor-targeting and fluorescence-guided photothermal therapy[J]. *Nature Communications*, 2017, 8(1): 14998.
- [47] ALEKSANIAN S, WEN Y, CHAN N, et al. Thiol-responsive hydrogel scaffolds for rapid change in thermoresponsiveness[J]. *RSC Advances*, 2014, 4(8): 3713-3721.
- [48] YU F, WU H, TANG Y, et al. Temperature-sensitive copolymer-coated fluorescent mesoporous silica nanoparticles as a reactive oxygen species activated drug delivery system[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2018, 536(1): 11-20.
- [49] WEN J, YANG K, XU Y, et al. Construction of a triple-stimuli-responsive system based on cerium oxide coated mesoporous silica nanoparticles[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6(1): 38931.
- [50] JIANG L, ZHOU Q, MU K, et al. pH/temperature sensitive magnetic nanogels conjugated with Cy5. 5-labeled lactoferrin for MR and fluorescence imaging of glioma in rats[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(30): 7418-7428.

(责任编辑:刘庆松)