

[综合评述]

doi: 10.7503/cjcu20130849

# 肿瘤靶向性高分子纳米载体研究现状与展望

于海洋<sup>1,3</sup>, 汤朝晖<sup>1</sup>, 宋万通<sup>1</sup>, 邓明斌<sup>2</sup>, 陈学思<sup>1</sup>

(1. 中国科学院长春应用化学研究所, 生态环境高分子材料重点实验室, 长春 130022;

2. 东北师范大学化学学院, 长春 130024; 3. 中国科学院大学, 北京 100049)

**摘要** 综述了肿瘤靶向性高分子纳米载体在抗肿瘤药物的靶向性输送和控制释放方面的研究进展, 并详细介绍了被动肿瘤靶向性、主动靶向性、生物可降解性、pH 敏感性、还原敏感性、酶敏感性和温度敏感性高分子纳米载体的研究现状, 展望了该研究领域的发展方向。

**关键词** 药物控释; 生物医用高分子; 生物可降解高分子; 抗肿瘤药物; 肿瘤靶向

**中图分类号** O635; R318.08

**文献标志码** A

恶性肿瘤已经成为威胁人类健康和导致人类死亡最严重的疾病之一, 化疗是治疗恶性肿瘤的一种重要手段。目前临床上使用的化疗药物以小分子细胞毒性药物为主, 这些药物存在靶向性差、代谢时间短和易产生耐药性等问题, 在杀死肿瘤细胞的同时, 也强烈损害了正常细胞和组织功能, 导致药效低且毒副作用大, 人体免疫力显著下降。化疗药物产生严重毒副作用的主要原因是药物毒性大且没有选择性。通过物理负载或化学键合的方法将抗肿瘤药物与适当的纳米载体进行结合, 可以制备出肿瘤靶向纳米制剂。其中, 高分子载体既可以实现抗肿瘤药物的靶向性输送, 又可以实现抗肿瘤药物在肿瘤部位的控制释放, 明显降低药物的毒副作用。同时, 通过发展靶向抗肿瘤药物, 使药物集中作用于肿瘤细胞, 提高药物在肿瘤处的生物学分布, 取得比原药更好的疗效<sup>[1]</sup>。近年来, 国内外已在该领域做了大量研究, 部分新制剂已经通过审批并成功上市。发达国家的抗肿瘤药物已逐渐转变为以靶向抗肿瘤药物为主, 主要包括分子靶向药物、单抗靶向抗癌药物以及已有抗肿瘤药物的靶向制剂。2011年, 美国销售额前4位的抗肿瘤药物都是靶向药物, 销量前10位的抗肿瘤药物有8种是靶向药物<sup>[2]</sup>。我国目前仍然以非靶向药物为主, 根据2009年我国抗肿瘤药物市场份额统计, 前10位中只有一种靶向抗肿瘤药物, 而且排名在第10位<sup>[3]</sup>。这主要是因为靶向抗肿瘤药物和制剂被国外制药公司垄断, 其价格昂贵。因此, 开发具有自主知识产权的靶向抗肿瘤药物和制剂, 具有重要的现实和经济意义。

本文从高分子纳米载体角度出发, 基于长期从事肿瘤靶向性高分子纳米载体在抗肿瘤药物的靶向性输送和控制释放方面的研究, 综述了基于高分子纳米载体的被动肿瘤靶向性、主动靶向性、生物可降解性、pH 敏感性、还原敏感性、酶敏感性和温度敏感性等特性的研究, 对高分子纳米载体的特殊性质进行了详细评述。

## 1 抗肿瘤药物的靶向性输送

抗肿瘤药物的高分子纳米粒子是以生物可降解高分子材料为基质, 将药物分散在基质中制成纳米颗粒, 或者将药物或药物的溶液包裹在基质的中心, 制成微囊。在这类体系中, 抗肿瘤药物具有靶向性输送能力, 即被动靶向输送和主动靶向输送<sup>[4,5]</sup>。

### 1.1 被动靶向输送

在正常组织中微血管内皮间隙致密, 结构完整, 大分子和纳米颗粒不易透过血管壁。在实体瘤组

收稿日期: 2013-09-02.

基金项目: 国家自然科学基金(批准号: 51173184, 51233004, 51321062, 21074018, 51373168, 51390484, 51021003)和科技部国际合作专项(批准号: 2011DFR51090)资助。

联系人简介: 陈学思, 男, 博士, 研究员, 博士生导师, 主要从事生物可降解高分子研究。E-mail: xschen@ciac.ac.cn

织中,新生成的肿瘤血管供养肿瘤细胞快速生长所需的营养,肿瘤血管结构完整性差,血管壁间隙较宽,而且肿瘤区域缺乏可滤除颗粒的淋巴回流系统,造成大分子类物质和纳米颗粒在肿瘤组织中具有选择性、高通透性和滞留性,这种现象被称为肿瘤组织透过性增强及滞留(EPR)效应(图1)<sup>[6]</sup>. 自从 Maeda 等<sup>[7,8]</sup>发现苯乙烯-马来酸共聚物接枝抗肿瘤蛋白(SMANCS)在肿瘤组织中富集后,利用 EPR 效应研究并开发了大量抗肿瘤药物被动靶向高分子纳米输送体系<sup>[9~16]</sup>.

抗肿瘤药物高分子纳米粒子的被动靶向能力与高分子纳米载体的物理化学性质和肿瘤种类密切相关<sup>[17,18]</sup>. 一般具有明显被动靶向效果的纳米粒子粒径在 20 ~ 200 nm 之间<sup>[19]</sup>, 粒子表面电荷密度很低或呈电中性<sup>[20]</sup>, 是具有较高含量的高分子量亲水聚合物. Kataoka 等<sup>[18]</sup>研究了粒径为 30, 50, 70 或 100 nm 的载药聚乙二醇-b-聚谷氨酸胶束对 C26 结肠癌和 BxPC3 胰腺癌的靶向能力,发现对于高通透性的 C26 结肠癌,不同粒径胶束的靶向能力无明显区别;而对于低通透性的 Bx-PC3 胰腺癌,只有 30 nm 的胶束可大量进入肿瘤组织,70 和 100 nm 的胶束进入肿瘤组织的量不到 30 nm 胶束的 40%. Feijen 等<sup>[21]</sup>考察了表面电荷密度对聚乙二醇-b-聚外消旋丙交酯(PEG-b-PDLLA)囊泡的血液长循环能力和 B16 黑色素瘤的靶向能力的影响,随着 Zeta 电位从 -7.6 mV 降低到 -38.7 mV,囊泡的血液长循环能力和对肿瘤的靶向能力都明显降低. 长循环能力对纳米粒子的被动靶向能力至关重要,因为只有血液中长期循环,纳米粒子才能够有大量机会通过 EPR 效应到达肿瘤组织. 带正电的纳米粒子在带负电的血清蛋白存在下会发生聚集,在肺部毛细血管处形成短暂的栓塞,导致带正电的纳米粒子被血液快速清除<sup>[22]</sup>. 与亲水性纳米粒子相比,疏水纳米粒子对血清蛋白具有更强的表面吸附能力,调理作用更加显著,因此,疏水纳米粒子会更快速地被网状内皮系统(RES)清除<sup>[23]</sup>. 对纳米粒子表面进行亲水改性有利于延长纳米粒子的血液循环时间,增强 EPR 效应. Discher 等<sup>[24]</sup>报道了聚乙二醇(PEG)-b-聚烷烃聚合物囊泡的血液循环时间随着 PEG 链长和密度的增加而延长. 另外,具有正负双离子对的聚合物增加血液循环时间也有显著效果. Jiang 等<sup>[25]</sup>研究了两性离子对聚合物对血液循环时间的影响,结果表明,较软的两性离子纳米凝胶能够更容易穿过生理屏障,特别是脾过滤,具有较长的循环半衰期和较低的脾积累.

## 1.2 主动靶向输送

与正常细胞相比,肿瘤细胞表面常常高表达一些受体或者抗原(靶点),比如叶酸受体、转铁蛋白受体(TFR)、凝集素受体、表皮生长因子受体(EGFR)、血管内皮生长因子受体(VEGFR)、血小板衍生生长因子受体(PDGFR)、Toll 样受体(TLR)、细胞黏附分子(CAM)受体及前列腺特异性膜抗原(PSMA)等<sup>[26~32]</sup>. 高分子纳米药物载体可以方便地通过键合作用实现表面配体分子的修饰,获得具有靶向性的纳米制剂(纳米导弹),并通过与肿瘤细胞表面受体或者抗原进行特异性的结合而实现药物的主动靶向输送. 这种载体最大的优势在于增加肿瘤细胞对其摄取效率,显著提高药物的疗效(图2),并降低化疗过程中的毒副作用<sup>[33,34]</sup>.

靶向配体大致分为 3 类:(1) 蛋白类,主要包括抗体及其片段(Antibody)和短肽或多肽. 单克隆抗体(mAbs)的专一性强,可以用于特异性鉴别癌抗原并产生抑制作用<sup>[35]</sup>. Milstein 等<sup>[36]</sup>首次将 mAbs 作为主动靶向配体在人类肿瘤异种移植系统中进行尝试性研究,随后,大量的单抗类靶向药物被开发出来并进入临床应用<sup>[37~40]</sup>. 迄今,超过 200 种基于 mAbs 及 mAbs 片段的药物靶向输送体系已经进入临床和临床前实验研究<sup>[41]</sup>. (2) 核酸类,主要指核酸适配体(Aptamers). 核酸适配体是对一些靶点具有

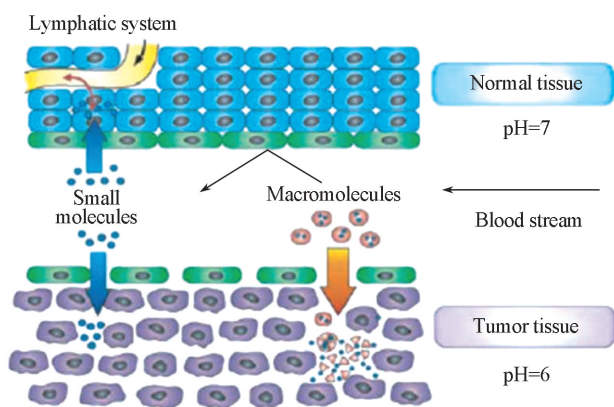
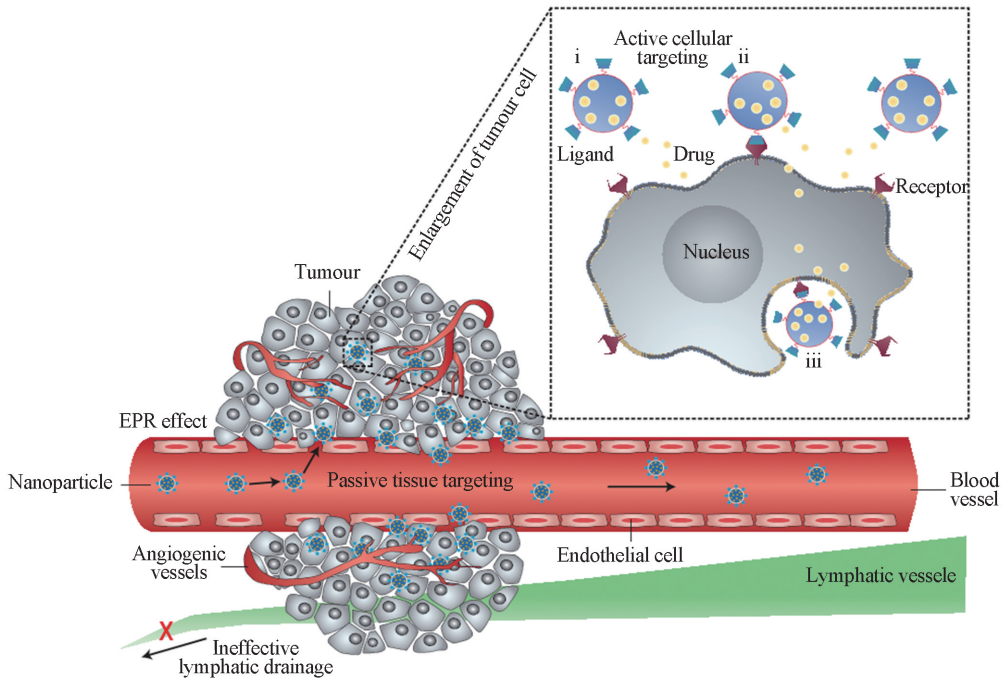


Fig. 1 Schematic representation of anatomical differences between normal and tumor tissues<sup>[5]</sup>

Hyper-permeable tumor vasculature allows preferential extravasation of the circulating macromolecular drug carriers due to enhanced permeability and retention(EPR) effect.



**Fig. 2 Schematic representation of different mechanisms by which nanocarriers can deliver drugs to tumours<sup>[1]</sup>**

Polymeric nanoparticles are shown as representative nanocarriers (circles). Passive tissue targeting is achieved by extravasation of nanoparticles through increased permeability of the tumour vasculature and ineffective lymphatic drainage (EPR effect). Active cellular targeting (inset) can be achieved by functionalizing the surface of nanoparticles with ligands that promote cell-specific recognition and binding. the nanoparticles can (i) release their contents in close proximity to the target cells; (ii) attach to the membrane of the cell and act as an extracellular sustained-release drug depot; or (iii) internalize into the cell.

较高的特异性和结合率的小分子 DNA 或 RNA 片段。核酸适配体尺寸小, 易内化进入细胞。内化过程需要靶蛋白介导, 使核酸适配体具有双重作用, 除了识别功能, 还具有协助药物内化的作用, 且其靶向结合性能可通过修饰来改善<sup>[42]</sup>。将核酸适配体与药物直接键合或修饰到载药纳米粒子表面, 可以实现对药物的靶向输送。Lippard 等<sup>[43]</sup>将核酸适配体键合在载有四价铂的纳米粒子表面, 使其能与前列腺癌细胞表面的抗原结合, 体内实验结果表明, 该体系具有很高的选择性和靶向效率。(3) 靶向配体分子, 如维生素、多糖和小分子肽等。表皮生长因子受体 (EGFR) 在很多肿瘤细胞如乳腺癌细胞和喉舌癌细胞表面都过表达, 而表皮生长因子 (EGF) 被证明能够减少或阻断这一受体的过表达<sup>[44]</sup>。叶酸 (维生素 B9) 也被用于靶向叶酸受体过表达的卵巢癌、子宫内膜癌和肾癌等肿瘤细胞<sup>[45~48]</sup>。而转铁蛋白受体 (TfRs) 在胰腺癌、结肠癌、肺癌及膀胱癌等肿瘤细胞表面过表达, 因此, 转铁蛋白 (Tf) 具备这些肿瘤细胞的靶向作用<sup>[49,50]</sup>。由于这些靶向配体受体的表达与代谢速率相关, 导致专一性不够强, 会降低药物的治疗效果且增加毒性<sup>[51]</sup>。此外, 肿瘤细胞外基质会过表达多糖类物质, 如肝素硫酸酯、硫酸软骨素和透明质酸等<sup>[52,53]</sup>, 这些都可以被作为细胞外基质的受体。

尽管单克隆抗体在肿瘤的治疗及靶向方面取得了巨大成功, 但由于其分子量相对较大 (1.6 万), 很难扩散到血液供应不够充足的肿瘤内部。此外, 单克隆抗体进入体内后难以逃脱临肝、脾及骨髓的网状内皮组织的捕获, 导致单抗靶向药物具有一定的肝和骨髓毒性。因此研究人员开发一些特异性细胞表面黏附的功能性多肽片段作为新型的肿瘤靶向配体。RGD 系列多肽能与细胞表面整联蛋白特异性作用, 成为多肽类靶向配体研究的最大热点。

Folkman 等<sup>[54]</sup>提出肿瘤生成依赖血管的理论, 使肿瘤的治疗有了新手段——抑制血管生成。 $\alpha_v\beta_3$  整联蛋白在肿瘤的血管生成中具有重要作用, 且对于细胞的黏附、扩散和迁移有着重要影响<sup>[55]</sup>。 $\alpha_v\beta_3$  整联蛋白在各种肿瘤的内皮细胞及一些肿瘤细胞的表面过表达。RGD 多肽对于  $\alpha_v\beta_3$  整联蛋白具有特异性的结合作用, 因此, 基于 RGD 多肽的肿瘤细胞及血管靶向药物被广泛开发用于肿瘤的诊断及治疗<sup>[56]</sup>。Ghandehari 等<sup>[57]</sup>设计开发了一系列基于 HPMA [N-(2-hydroxypropyl)-methacrylamide] 共聚物的

环状 RGD 键合体的肿瘤血管靶向药物载体. 其中, HPMA 共聚物-RGD4C 和-RGDfk 键合物体系在一系列肿瘤细胞模型(如前列腺癌、肺癌和乳腺癌等)中都显示了更高的肿瘤聚积浓度, 在靶向输送治疗及影像试剂方面具有应用潜力. Fang 等<sup>[58]</sup>制备了环状 RGD 多肽修饰的聚合物胶束纳米粒子, 并进行了紫杉醇的负载, 结果表明, 这种整合素靶向的 c(RGDyK)-MNP/PTX 载药粒子在整合蛋白高表达的 U87MG 肿瘤模型中显示出高度特异性和靶向性的传输效果. 本课题组 Song 等<sup>[59]</sup>开发了一种 c(RGDfk) 修饰的聚(L-谷氨酸)-g-PEG/Ve 接枝共聚物的双载药体系, 负载顺铂和多西紫杉醇. 该体系增强了胶束的内吞效应及在肿瘤组织中的滞留, 在黑色素瘤荷瘤小鼠抑瘤实验中表现出良好的抗肿瘤效果和抗肿瘤转移作用.

iRGD 是一类能够选择性传输治疗及诊断肿瘤部位的环状多肽<sup>[60-62]</sup>, 具有 CRGDK/RGPD 结构, 包括 1 个隐蔽的具有组织和细胞穿透能力的 CendR 单元. 静脉注射连有 iRGD 分子的化合物后, 能与肿瘤血管结合并向肿瘤血管外软组织扩散, 而普通的 RGD 多肽只能将载体运送到肿瘤血管. 这一作用的实现包括多肽与表达  $\alpha_v$  整合素的内皮细胞结合及蛋白酶切割 iRGD 两个步骤, 使 CendR 结构单元显露出来, 与 Neuropilin-1 受体结合并增加肿瘤血管的渗透性. 这种酶切作用使 CRGDK 片段失去与整合素的作用, 并产生与 Neuropilin-1 的强结合作用, 从而使 CRGDK 完成从整合素到 Neuropilin-1 的转移并最终实现渗透作用(图 3)<sup>[63]</sup>. 因此, iRGD 在高表达 Neuropilin-1 和  $\alpha_v$  整合素的肿瘤细胞上显得极为有效, 并显示了在临床应用方面的巨大潜力. 这种穿膜多肽不仅在键合时有效, 在与其它药物配合使用时也同样有效. 通过与 iRGD 的协同注射, 可以提升各种小分子药物(DOX)、纳米粒子(Abraxane)、阿霉素脂质体和单抗(Trastuzumab)的治疗系数<sup>[64]</sup>. 因此, iRGD 的共传输成为一种有效提升抗肿瘤效率并降低毒副作用的给药方式. 本课题组研究了聚乙二醇-b-聚(L-谷氨酸)嵌段共聚物和顺铂结合的高分子与 iRGD 的协同注射—金属复合胶束治疗非小细胞肺癌(图 4), 发现高分子化明显降低了顺铂的毒副作用<sup>[65]</sup>.

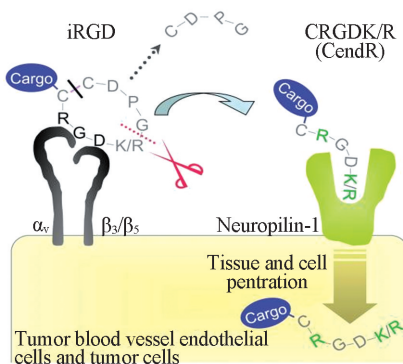


Fig. 3 Multistep binding and penetration mechanism of iRGD<sup>[63]</sup>

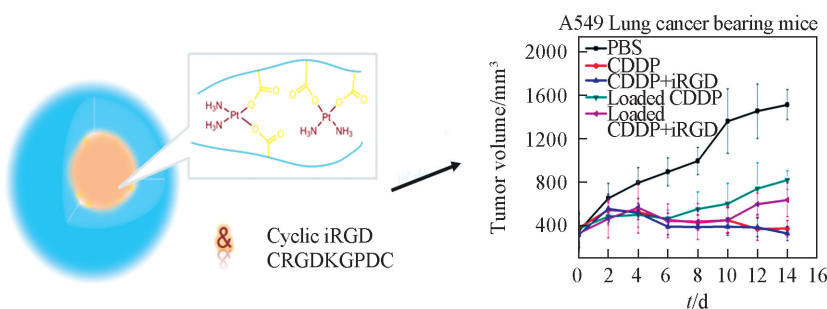


Fig. 4 CDDP/mPEG-b-PLG and a combination with cyclic iRGD applied for non-small cell lung cancer therapy<sup>[65]</sup>

## 2 抗肿瘤药物的控制释放

抗肿瘤药物的控制释放主要是利用载体的一些特殊性质来实现, 如高分子载体的生物可降解性、pH 敏感性、还原敏感性、酶敏感性及温度敏感性等<sup>[66]</sup>.

### 2.1 生物可降解高分子载体

生物可降解高分子材料在抗肿瘤药物的控制释放方面占主导地位, 如脂肪族聚酯、聚(L-氨基酸)或聚(L-氨基酸)与聚乙二醇嵌段共聚物, 其中以聚乙二醇-b-聚乳酸、聚乙二醇-b-聚(乙交酯-co-丙交

酯)<sup>[67]</sup>、聚乙二醇-b-聚 L-谷氨酸及聚 L-谷氨酸等为代表。最近, 韩国 Samyang 公司成功开发了新型紫杉醇靶向控释制剂, 商品名为 Genexol-PM, Genexol-PM<sup>®</sup> 即是一种载有紫杉醇 (Paclitaxel, PTX) 的聚乙二醇单甲醚-b-聚 (D,L-丙交酯) 嵌段共聚物胶束。目前已经在韩国等 5 国上市, 在美国进行 IV 期临床试验, 用于治疗非小细胞肺癌<sup>[68]</sup>、转移性乳腺癌<sup>[69]</sup> 和晚期胰腺癌<sup>[70]</sup> 等恶性肿瘤。2004 年, 日本化药株式会社将负载 PTX 的 4-苯基-1-丁醇修饰的聚乙二醇-b-聚天冬氨酸嵌段共聚物胶束 NK105 用于治疗胰腺癌 (n=11)、胆管癌 (n=5)、胃癌 (n=2) 和结肠癌 (n=1), 之后又开始进行了晚期胃癌的 II 期临床实验 (n=6), 目前该药物正在准备进行 III 期临床实验。Kataoka 等<sup>[71,72]</sup> 研发的新型顺铂靶向控释胶束药物已经进入 II 期临床, 其代号是 NC-6004 (图 5), 是一种聚乙二醇-b-聚 (L-谷氨酸) 和顺铂结合的高分子-金属复合胶束。目前, 分别在台湾地区和新加坡进行晚期及转移性胰腺癌的 I / II 临床研究。NK911 是一种载药聚乙二醇与聚天冬氨酸嵌段共聚物自组装所形成的胶束, 已经用于治疗转移性胰腺癌的 I 期临床实验<sup>[73]</sup>。本课题组对聚乙二醇-b-聚 (L-谷氨酸-co-苯丙氨酸) 担载阿霉素对非小细胞肺癌的治疗进行研究, 发现该载药体系具有高载药量和细胞内 pH 触发释放性质, 同时能降低药物毒性, 增加肿瘤聚集能力, 是癌症治疗中非常有前景的药物运输体系 (图 6)<sup>[74]</sup>。

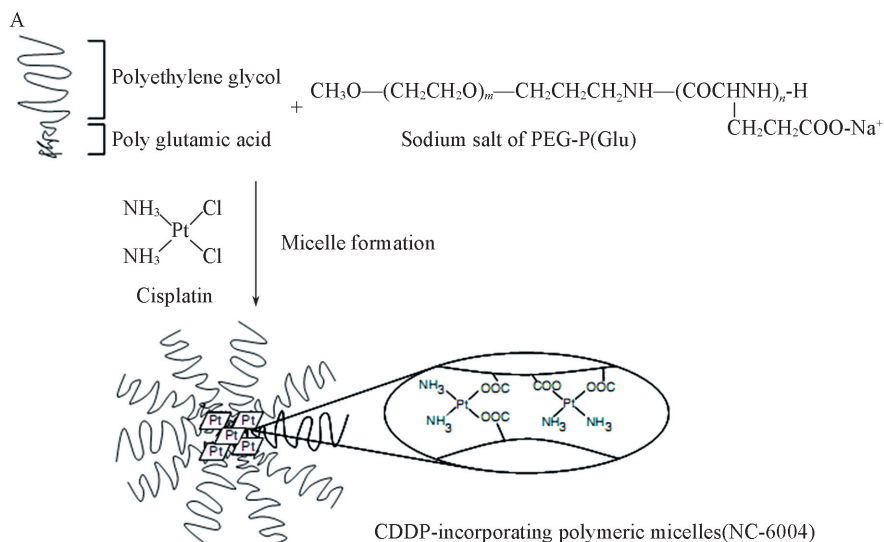


Fig. 5 Chemical structures of CDDP and PEG-P(Glu) block copolymers and the micellar structures of CDDP-incorporating polymeric micelles (NC-6004)<sup>[72]</sup>

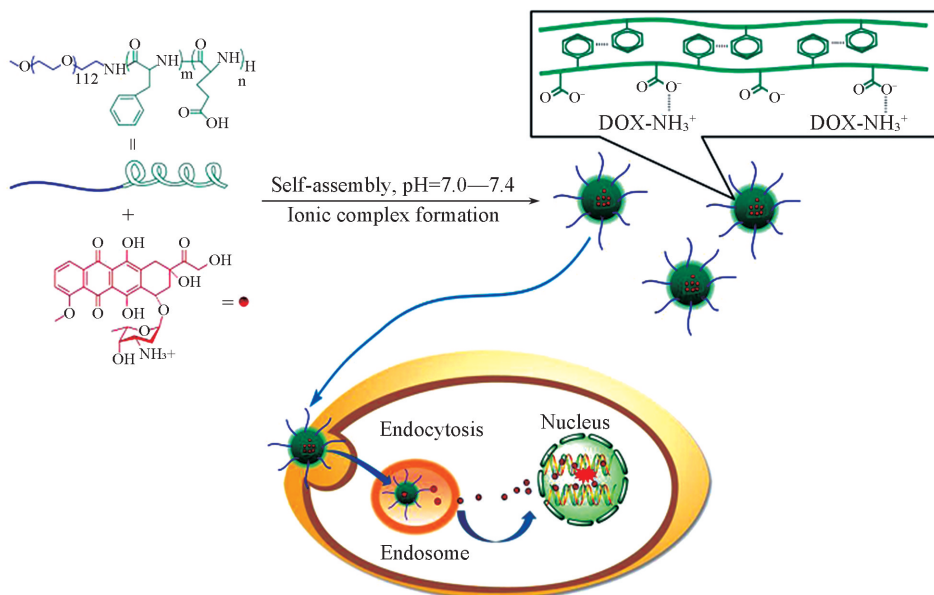


Fig. 6 Schematic illustration of the preparation and the interaction mechanism of DOX-NP<sup>[74]</sup>

## 2.2 pH 敏感纳米载体

在肿瘤组织部位, 细胞外液的 pH 值为 6.5 ~ 7.2, 而正常组织的细胞外液 pH 值为 7.4. 当载药系统进入细胞内的内涵体时, 其 pH 值降低至 5.0 ~ 6.5; 而当进入到溶酶体时, pH 值进一步降低至 4.5 ~ 5.0. 这意味着只要载药系统的 pH 值敏感性在内涵体或者溶酶体的 pH 值范围内, 即可以实现选择性地细胞内释放抗肿瘤药物, 从而使载药系统的毒副作用更低, 并能更有效地杀死肿瘤细胞<sup>[75-78]</sup>. 杨振忠等<sup>[79]</sup>利用苯甲酰亚胺的苯环与碳氮双键共轭作用使其在生理 pH 值下具有良好的稳定性和在弱酸环境下具有可水解的特性, 制备了具有 pH 响应性药物控制释放载体. 伍国琳等<sup>[80,81]</sup>研究了聚乙二醇-b-聚谷氨酸-b-聚丙氨酸三嵌段共聚物和聚乙二醇-b-聚酰胺基天冬氨酸-b-聚丙氨酸三嵌段共聚物的合成及其胶束的 pH 响应性药物控制释放. Kwon 等<sup>[82]</sup>以 pH 值敏感的聚乙二醇-b-聚 $\beta$ -胺酯嵌段共聚物(MPEG-b-PEA)为载体, 担载抗肿瘤药物阿霉素, 制成载药胶束. 在 pH 值为 7.4 时, 载药体系形成胶束包裹药物导致释放药物速度很慢; 当 pH 值降至 6.4 时, 胶束解离, 从而释放药物速度大大加快. 体内实验结果发现, 与使用阿霉素相比, 使用聚乙二醇-聚 $\beta$ -胺酯阿霉素抗肿瘤体系的小鼠存活率明显提高. 王钧等<sup>[83]</sup>研究了可在肿瘤细胞外液的 pH 值下电荷翻转的 PAMA-DMMA 纳米载药体系, 研究表明, 该体系能在保证纳米粒子长循环能力的同时, 可有效提高纳米药物内吞的能力.

本课题组开发了 4 类具有 pH 响应性的高分子载药体系:

(1) 聚谷氨酸类载药体系. 包括聚谷氨酸接枝梳状聚合物<sup>[84]</sup>、聚乙二醇单甲醚-b-聚(*L*-谷氨酸-co- $\gamma$ -3-苯丙烯基-*L*-谷氨酸酯) [mPEG-b-P(LGA/CLG)] 嵌段共聚物和聚(*L*-谷氨酸- $\gamma$ -3-苯丙烯基-*L*-谷氨酸酯)-b-聚乙二醇-b-聚(*L*-谷氨酸-co- $\gamma$ -3-苯丙烯基-*L*-谷氨酸酯) [P(LGA/CLG)-b-PEG-b-P(LGA/CLG)] 三嵌段共聚物<sup>[85]</sup>, pH 敏感载药体系阿霉素/聚乙二醇-b-聚谷氨酸嵌段共聚物(mPEG-b-PLG-DOX·HCl) (图 7)<sup>[86]</sup>和阿霉素/聚乙二醇-b-聚(炔丙基-*L*-谷氨酸-g-巯基琥珀酸)嵌段共聚物载药体系 [mPEG-b-(PPLG-g-MSA)-DOX·HCl]<sup>[87]</sup>, 这些体系利用氨基酸聚合物上的羧基担载抗肿瘤药物, 在正常的生理环境下, 载药体系可稳定存在, 在酸性环境中,  $\text{—COO}^-$  向  $\text{—COOH}$  转变, 使药物快速释放.

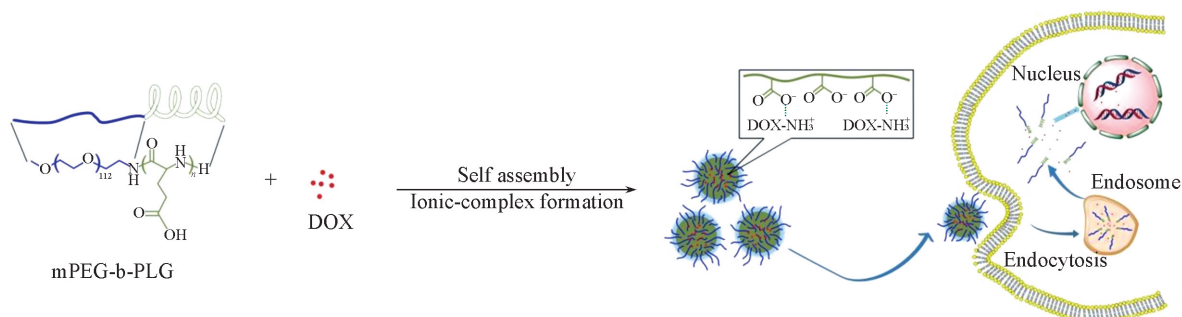


Fig. 7 Schematic illustration of drug loading, endocytosis and intracellular drug release of the pH-responsive amphiphile complex<sup>[86]</sup>

(2) 聚 $\beta$ -胺酯类载药体系. 主要包括内涵体 pH 敏感的聚乙二醇-b-聚 $\beta$ -胺酯(PEG-b-PolyA3)嵌段共聚物形成的胶束, 其保留了聚 $\beta$ -胺酯的 pH 敏感性, 在中性环境中担载疏水药物非常稳定, 在 pH 值约为 6.0 时, 胶束分离且药物快速释放(图 8)<sup>[88]</sup>.

(3) 电荷翻转类载药体系. 主要包括在肿瘤的 pH 值下可触发表面电荷从负转变为正的顺铂/聚(谷氨酸-co-赖氨酸) CDDP/P(Glu-co-Lys) 的药物输送系统(图 9)<sup>[89]</sup>. 因为细胞膜带负电, 因此正电荷粒子的内吞速度更快. 该体系在血液环境 pH 值下带负电, 有利于延长循环时间, 而在肿瘤微酸性环境下表面电荷反转为正, 有利于药物的内吞.

(4) pH 敏感的电荷反转屏蔽系统. 主要包括: 通过静电结合的聚乙烯亚胺-b-聚(*L*-赖氨酸)-b-聚(*L*-谷氨酸)(PELG)、PEI 和顺式-乌头酸酐-阿霉素(CAD)体系, 该体系以 PEI/CAD 为核, 以具有电荷反转性能的 PELG 为屏蔽体系. 在正常组织中体系表面带负电, 在微酸性肿瘤组织中 PELG 电荷翻转为正, 使 PELG/PEI/CAD 纳米粒子脱离, 留下带正电的 PEI/CAD 更容易被细胞摄取(图 10)<sup>[90]</sup>.

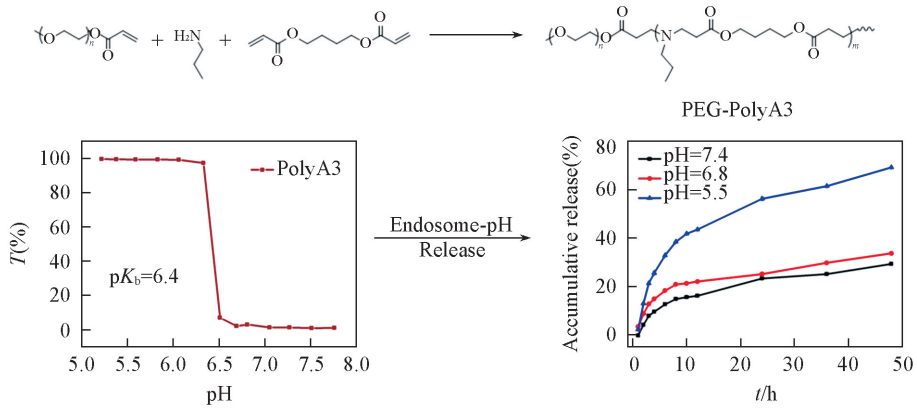


Fig. 8 Endosomal pH-sensitive carrier: PEG-PolyA3<sup>[88]</sup>

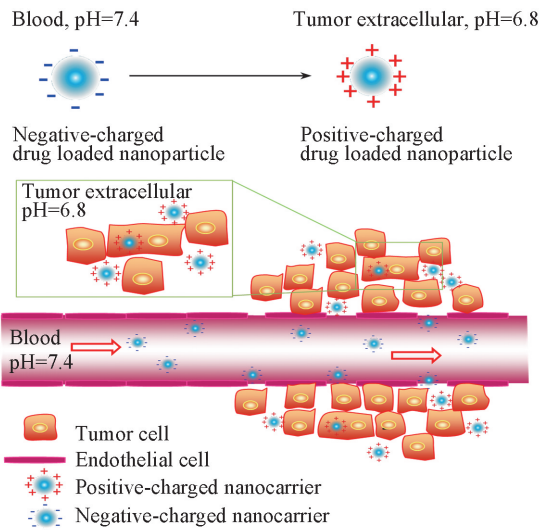


Fig. 9 Schematic representation of tumor-pH<sub>c</sub>-triggered charge-reversal CDDP/P (Glu-co-Lys) nanocarriers<sup>[89]</sup>

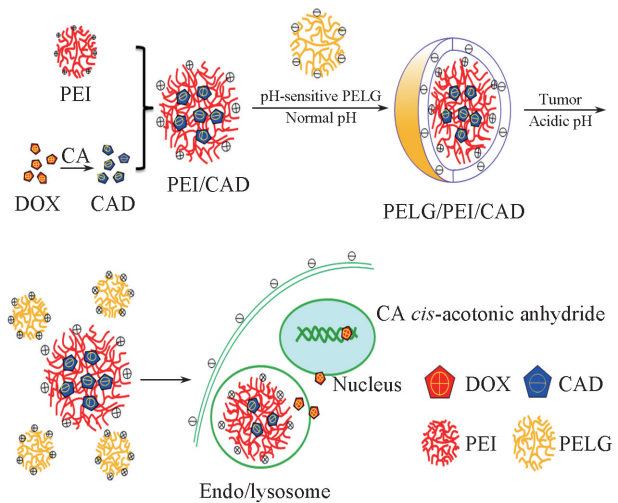


Fig. 10 pH-sensitive charge-conversion system for doxorubicin delivery<sup>[90]</sup>

### 2.3 还原敏感性纳米载体

还原型谷胱甘肽 (GSH) 是一种由 3 个氨基酸组成的短肽, 由谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸组成, 含有巯基 (—SH), 广泛分布于机体各器官中. 活细胞内谷胱甘肽浓度为 0.5 ~ 10 mmol/L, 细胞外的还原型谷胱甘肽浓度只有  $(2 \sim 20) \times 10^{-3}$  mmol/L. 二硫键对巯基敏感, 因为细胞外的 GSH 浓度较低, 所以用二硫键交联的载药胶束在细胞外液中稳定性较好, 而在活细胞内, 较高浓度的 GSH 会促进二硫键的断裂, 从而使所承载药物快速释放出来. 具有 GSH 敏感的二硫键主要在细胞的初期内涵体中断裂<sup>[91]</sup>, 这在肿瘤细胞外基本不释放药物, 而在肿瘤细胞内快速释放药物的智能响应性抗肿瘤释药体系的制备提供了可能. Wang 等<sup>[92]</sup>用二硫键交联的聚酯-聚磷酸酯-聚乙二醇承载阿霉素, 制备的氧化还原敏感阿霉素胶束载药体系在细胞内释放药物速度更快, 载药体系比阿霉素显示出更强的抗肿瘤效果. Zhong 等<sup>[93]</sup>用带有二硫键的聚乙二醇-聚  $\epsilon$ -己内酯嵌段共聚物承载阿霉素, 制备了还原敏感的胶束, 此胶束在模拟细胞内环境中释放药物的速度明显加快.

本课题组制备了具有还原响应性聚氨基酸纳米凝胶, 在细胞内高 GSH 浓度的刺激下实现了抗肿瘤药物的瞬间释放 (图 11)<sup>[94~97]</sup>. 同时, 研究了具有 pH 和还原双响应性的纳米载药体系: (1) 通过简单的缩聚反应将 —S—S— 和二羟乙基哌嗪基团引入得到具有双敏感的聚氨酯嵌段聚合物的纳米载药胶束, 该胶束可在体内长期循环, 并在肿瘤组织中更灵敏地释放药物 (图 12)<sup>[98]</sup>; (2) 新型的 pH 和氧化还原双敏感的纳米凝胶体系, 该体系在弱酸性和还原性环境中可以在高分子间和分子内快速地释放药物, 这种利用季铵盐基团提高细胞内的药物传输方式具有很好的研发前景 (图 13)<sup>[99,100]</sup>; (3) 制备

了3种阿霉素的衍生物,并利用聚乙二醇单甲醚-b-聚(*L*-赖氨酸-co-*L*-胱氨酸)嵌段聚合物包裹药物.该载药体系在细胞内低 pH 和高 GSH 浓度的双重刺激下调节抗肿瘤药物在细胞内的释放速率,并可有效地将药物传输到肿瘤细胞核内,从而降低副作用并提高抗肿瘤效果(图 14)<sup>[101]</sup>.

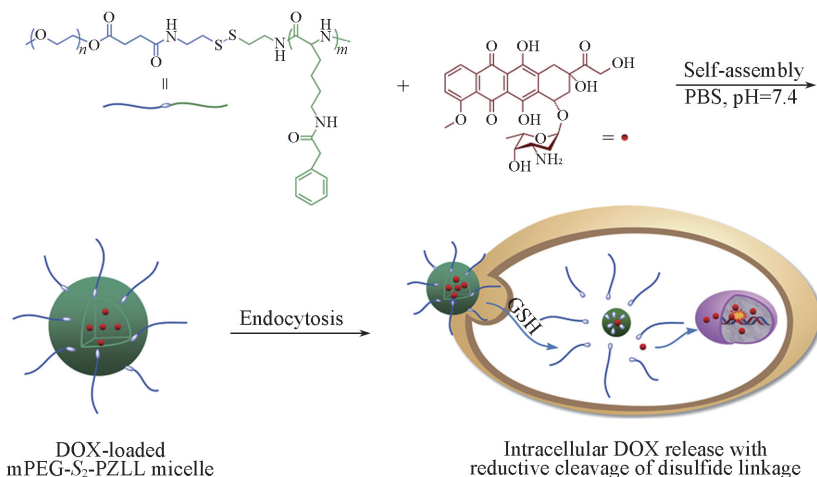


Fig. 11 Schematic illustration of DOX loading and targeted intracellular release<sup>[97]</sup>

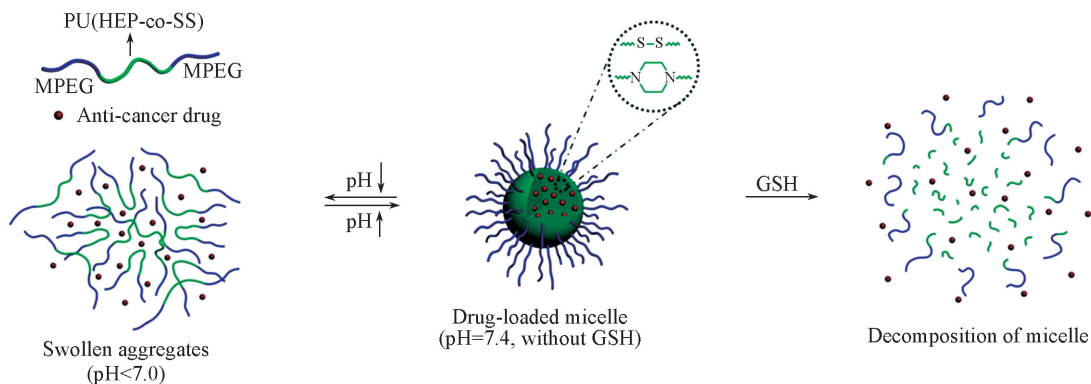


Fig. 12 Schematic illustration of the formation and stimuli-dependent structural transitions of the pH- and reduction-responsive polyurethane micelles<sup>[98]</sup>

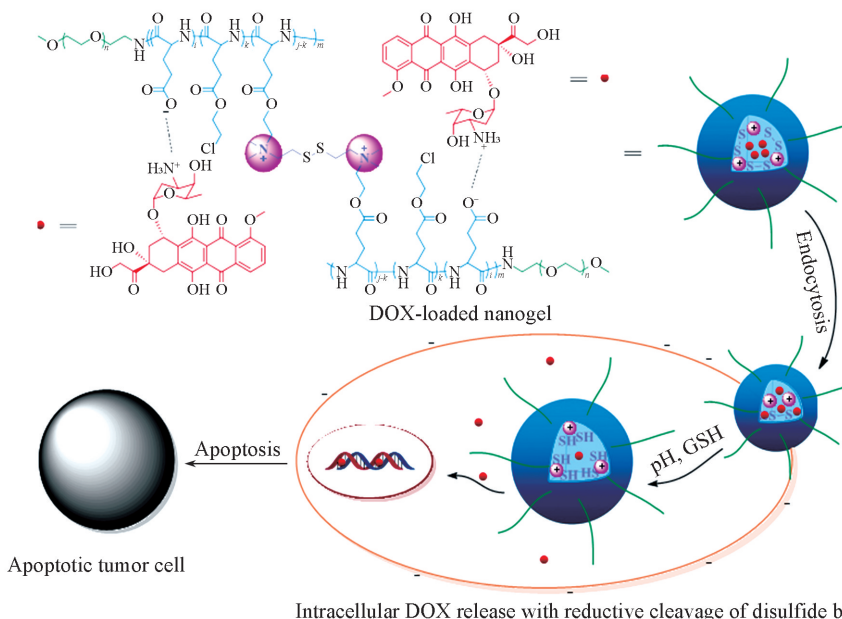


Fig. 13 Schematic illustration of improved cellular internalization and efficient intracellular DOX release of DOX-loaded nanogel, and tumor cellular apoptosis<sup>[100]</sup>



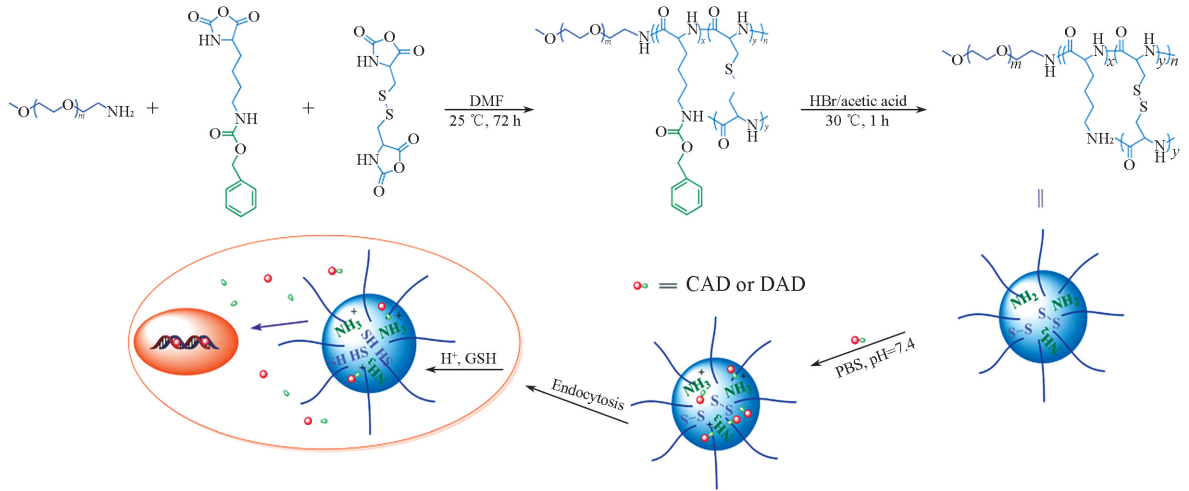


Fig. 14 Schematic illustration of mPEG-P(LL-co-LC) nanogel preparation, DOX derivatives loading and intracellular release<sup>[101]</sup>

## 2.4 温度敏感性纳米载体

除上述的肿瘤环境的特异性外,局部升温也是一种容易实施且相对安全的治疗方法<sup>[102]</sup>.聚 *N*-异丙基丙烯酰胺(PNIPAAm)常用作温敏性载体的基元<sup>[103]</sup>,这主要是由于 PNIPAAm 水溶液具有可逆的温度敏感性,其低临界溶解温度(LCST)可达到 32 °C<sup>[104]</sup>.另外,聚乙二醇和聚聚丙烯(PPO)等聚合物也具有较为显著的温度敏感性.德国 BASF 公司的 Pluronic 系列(PEG-PPO-PEG)是少数商品化的双亲嵌段共聚物之一.因为 Pluronic 系列聚合物无毒、无刺激、无免疫原性,经美国食品药品监督管理局(FDA)批准可用作注射型药物载体. Kim 等<sup>[105]</sup>研究了一种可注射的具有温度敏感的 PEG-PLGA-PEG 持续给药系统,PEG-PLGA-PEG 溶液在室温下为流体状,可注入到靶组织中,在体温下原位形成水凝胶,达到药物长效控制释放.

本课题组开发了一种新型的温度敏感载药多肽聚( $\gamma$ -炔丙基-*L*-谷氨酸)接枝短链聚乙二醇单甲醚(PPLG-g-MEO<sub>2</sub>/MEO<sub>3</sub>)担载阿霉素(图 15)<sup>[106]</sup>,该载药体系释放行为受温度的影响,在生理温度下可持续释放.

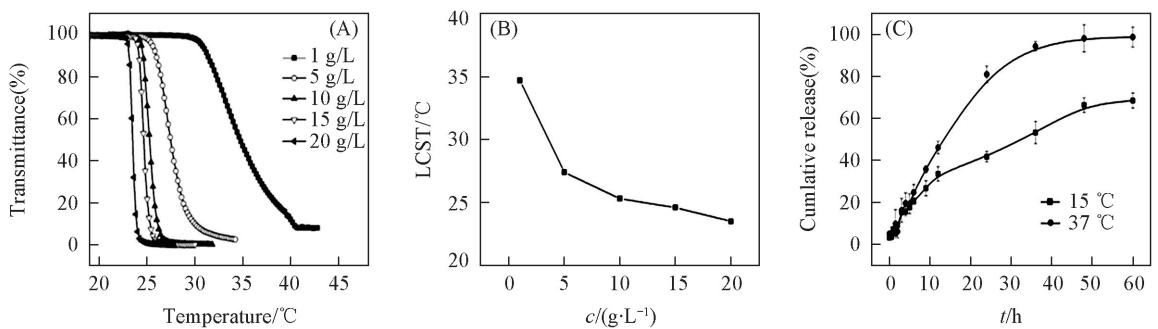


Fig. 15 Influence of the polymer concentration on the thermosensitive behavior of PPLG<sub>112</sub>-g-MEO<sub>2</sub> in aqueous solution(A), LCST of PPLG<sub>112</sub>-g-MEO<sub>2</sub> solution as a function of its concentration(B) and release profile of doxorubicin from PPLG<sub>112</sub>-g-MEO<sub>2</sub> nano-particles(C)<sup>[106]</sup>

通过“点击”化学反应将叠氮端基的 2-(2-甲氧基乙氧基)乙基甲基丙烯酸甲酯(MEO<sub>2</sub>MA)或 2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]乙基甲基丙烯酸甲酯(MEO<sub>3</sub>MA)的均聚物或共聚物(即 N<sub>3</sub>-PMEO<sub>i</sub>MA)键合到聚( $\gamma$ -炔丙基-*L*-谷氨酸酯)(PPLG)上,我们<sup>[107]</sup>制备了一系列温度响应性的“毛杆”聚氨基酸(图 16).所制备的聚氨基酸(PLG-g-PMEO<sub>i</sub>MA)的温度响应性和二级结构依赖于 PMEO<sub>i</sub>MA 侧链中 MEO<sub>2</sub>MA 和 MEO<sub>3</sub>MA 结构单元的比例.该载药体系随着 pH 值降低而引起的纳米凝胶粒径缩小及 DOX 与羧基相互作用的减弱,加速了 DOX 从载药胶束中的释放;在高于 LCST 的条件下,载药体系受响应温度刺激,随着温度的降低而扩张,促进了药物的扩散.同时研究了温度敏感可原位形成水凝胶的载

药体系<sup>[108]</sup>——聚乙二醇化聚( $\gamma$ -乙基-L-谷氨酸)担载紫杉醇, 该体系能在原位形成一种贮存系统保持药物的持续释放, 有效地抑制肿瘤的生长, 且无组织损伤。

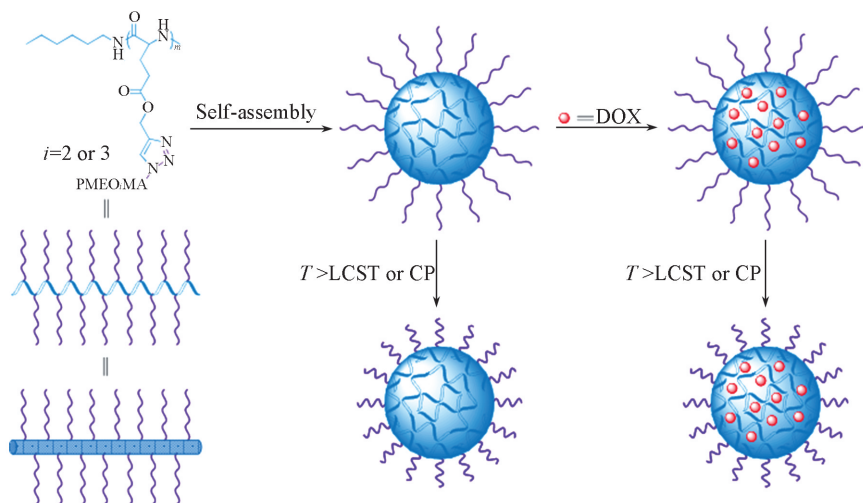


Fig. 16 Schematic illustration of self-assembly of “hairy-rod” polypeptides, DOX loading and thermal-responsiveness of micelle and DOX-loaded micelle<sup>[107]</sup>

## 2.5 酶敏感性纳米载体

许多基质金属蛋白酶(MMPs)(如 MMP-2 和 MMP-9)在肿瘤中高度表达<sup>[109]</sup>, MMP 敏感的阿霉素/白蛋白纳米药物比非 MMP 敏感的抑瘤效果更加明显<sup>[110]</sup>. MMP 敏感的氨甲喋呤结合葡聚糖或阿霉素结合 PEG 较 MMP 不敏感的药物具有更大的抗肿瘤活性<sup>[111]</sup>. Bawendi 等<sup>[112]</sup>报道了一种可在肿瘤中粒径缩小的 MMP 敏感的聚乙二醇-凝胶纳米粒子, 这种粒径缩小策略有利于纳米粒子进入到肿瘤的深处, 取得较好的抑瘤效果。

## 3 展 望

综上所述, 解决肿瘤药物的靶向问题是目前的热点和难点, 只有清楚肿瘤靶向药物的输送机理, 才能有针对性地进行研究. 以高分子材料作为抗肿瘤药物的载体, 可以实现载药体系靶向输送和药物的控制释放. 以高分子载体材料自组制备的载药纳米粒子, 在肿瘤部位具有 EPR 效应, 可以实现肿瘤组织的被动靶向给药. 而在纳米粒子表面联接具有肿瘤特异性的配体即生物活性识别基团, 可使载药纳米粒子具有主动肿瘤靶向性. 利用高分子载体材料的生物可降解性、pH 敏感性、还原敏感性、酶敏感性或者温度敏感性, 可以使载药体系在肿瘤部位控制释放. 但抗肿瘤高分子纳米药物在基础研究和应用推广方面还存在很多问题, 如对于代谢动力学和生物分布研究目前还不够深入; 对于影响肿瘤靶向性能的关键因素(比如粒径、电荷、表面化学)还缺少系统性的研究. 由于肿瘤的复杂性, 抗肿瘤纳米药物在不同肿瘤类型、不同个体、不同位置、不同肿瘤发展阶段, 其靶向效果可能有显著区别. 虽然高分子纳米抗肿瘤药物在一定程度上具有靶向性, 但效果不够显著. 大量的基础研究和临床试验结果表明, 靶向肿瘤的药物输送是一个体内 5 步级联的过程, 要显著提高纳米药物的疗效, 纳米载体必须连续克服生物屏障才能实现高效输送; 在血液循环系统中保留较长时间(血液屏障), 以实现肿瘤组织中的高效富集(肿瘤靶向性, 包括被动靶向和主动靶向); 在肿瘤组织中渗透到各个部分以到达所有肿瘤细胞, 并快速进入肿瘤细胞, 在胞内将药物快速释放. 要完成这一多层次连续过程不可能由目前已有的这种功能单一载体材料来实现, 必须针对药物输送关键屏障的性能和特点, 设计多功能材料并能协同实现这些功能, 同时克服上述药物输送屏障. 在应用推广上, 由于肿瘤的病因、发病机制、临床症状及患者的身体状况均十分复杂, 仅用单一的治疗方法并不能达到理想效果, 这就需要合理地、有计划地联合应用多种治疗手段, 例如利用肿瘤靶向高分子纳米载体共载多种作用机理的抗肿瘤药物, 达到协同作用, 降低毒副作用, 提高抑瘤效果; 与放疗相结合, 起到联合治疗的作用; 与热疗相结

合, 提高肿瘤治疗效果, 降低肿瘤复发几率, 进一步降低化疗药物的毒副作用, 延长癌症患者的生存期, 提高癌症患者生活质量.

## 参 考 文 献

- [ 1 ] Peer D. , Karp J. M. , Hong S. , Farokhzad O. C. , Margalit R. , Langer R. , *Nature Nanotechnology* , **2007** , 2 , 751—760
- [ 2 ] Liao B. , Liao Q. J. , *Progress in Pharmaceutical Sciences* , **2012** , 36(3) , 138—142( 廖斌, 廖清江. 药学进展 , **2012** , 36(3) , 138—142)
- [ 3 ] Chen H. Y. , Chen Z. Y. , Ma A. X. , *Journal of North Pharmacy* , **2012** , 9(11) , 51—52( 陈海燕, 陈在余, 马爱霞. 北方药学 , **2012** , 9(11) , 51—52)
- [ 4 ] Taurin S. , Nehoff H. , Greish K. , *J. Controlled Release* , **2012** , 164 , 265—275
- [ 5 ] Jonathan O. M. , Brandon S. B. , Nicoletta Q. , Michael E. , Mauro F. , Ennio T. , *Chinese Science Bulletin* , **2012** , 57(31) , 3961—3971
- [ 6 ] Bisht S. , Maitra A. , *Wiley Interdiscip Rev. Nanomed. Nanobiotechnol.* , **2009** , 1 , 415—425
- [ 7 ] Maeda H. , Takeshita J. , Kanamaru R. , *Int. J. Pept. Protein Res.* , **1979** , 14 , 81—87
- [ 8 ] Maeda H. , Ueda M. , Morinaga T. , Matsumoto T. , *J. Med. Chem.* , **1985** , 28 , 455—461
- [ 9 ] Matsumura Y. , Maeda H. , *Cancer Research* , **1986** , 46 , 6387—6392
- [ 10 ] Greish K. , *J. Drug Target.* , **2007** , 15 , 457—464
- [ 11 ] Gupta M. , Agrawal G. P. , Vyas S. P. , *Curr. Mol. Med.* , **2013** , 13 , 179—204
- [ 12 ] Khandare J. , Minko T. , *Prog. Polym. Sci.* , **2006** , 31 , 359—397
- [ 13 ] Li C. , *Adv. Drug Deliver. Rev.* , **2002** , 54 , 695—713
- [ 14 ] Maeda H. , Bharate G. Y. , Daruwalla J. , *Eur. J. Pharm. Biopharm.* , **2009** , 71 , 409—419
- [ 15 ] Matsumura Y. , Kataoka K. , *Cancer Science* , **2009** , 100 , 572—579
- [ 16 ] Torchilin V. P. , *Cell Mol. Life Sci.* , **2004** , 61 , 2549—2559
- [ 17 ] Li S. D. , Huang L. , *Molecular Pharmaceutics* , **2008** , 5 , 496—504
- [ 18 ] Cabral H. , Matsumoto Y. , Mizuno K. , Chen Q. , Murakami M. , Kimura M. , Terada Y. , Kano M. R. , Miyazono K. , Uesaka M. , Nishiyama N. , Kataoka K. , *Nature Nanotechnology* , **2011** , 6 , 815—823
- [ 19 ] Liu D. , Mori A. , Huang L. , *Biochim. Biophys. Acta Biomembranes* , **1992** , 1104 , 95—101
- [ 20 ] Fang C. , Shi B. , Pei Y. Y. , Hong M. H. , Wu J. , Chen H. Z. , *Eur. J. Pharm. Sci.* , **2006** , 27 , 27—36
- [ 21 ] Lee J. S. , Ankone M. , Pieters E. , *J. Controlled Release* , **2011** , 155 , 282—288
- [ 22 ] Zhang J. S. , Liu F. , Huang L. , *Adv. Drug Deliver. Rev.* , **2005** , 57 , 689—698
- [ 23 ] Owens Iii D. E. , Peppas N. A. , *Int. J. Pharm.* , **2006** , 307 , 93—102
- [ 24 ] Photos P. J. , Bacakova L. , Discher B. , Bates F. S. , Discher D. E. , *J. Controlled Release* , **2003** , 90 , 323—334
- [ 25 ] Zhang L. , Cao Z. , Li Y. , Ella-Menye J. R. , Bai T. , Jiang S. , *ACS Nano* , **2012** , 6 , 6681—6686
- [ 26 ] Mohanty C. , Das M. , Kanwar J. R. , Sahoo S. K. , *Current Drug Delivery* , **2011** , 8 , 45—58
- [ 27 ] Das M. , Mohanty C. , Sahoo S. K. , *Expert Opinion on Drug Delivery* , **2009** , 6 , 285—304
- [ 28 ] Jian C. Y. , Xiao L. X. , Xian W. Z. , Hong Y. G. , Cheng P. M. , *Chinese Chemical Letters* , **2012** , 23(7) , 875—878
- [ 29 ] Barreto J. A. , O'Malley W. , Kubeil M. , Graham B. , Stephan H. , Spiccia L. , *Adv. Mater.* , **2011** , 23 , H18—H40
- [ 30 ] Zhang H. Z. , Zhang Q. Q. , *Chem. J. Chinese Universities* , **2009** , 30(6) , 1146—1151( 张慧珠, 张其清. 高等学校化学学报 , **2009** , 30(6) , 1146—1151)
- [ 31 ] Chen F. , Dong D. , Fu Y. , Zheng Y. H. , Liu S. , Chang M. X. , Jing X. B. , *Chem. Res. Chinese Universities* , **2012** , 28(4) , 656—661
- [ 32 ] Ding J. X. , Xiao C. S. , Li Y. , Cheng Y. L. , Wang N. , He C. L. , Zhuang X. L. , Zhu X. , Chen X. S. , *J. Control Release* , **2013** , 169 , 193—203
- [ 33 ] Wagner E. , *Expert Opin. Biol. Ther.* , **2007** , 7 , 587—593
- [ 34 ] Mahmud A. , Xiong X. , Aliabadi H. , Lavasanifar A. , *J. Drug Target.* , **2007** , 15 , 553—584
- [ 35 ] Han S. F. , Duan Y. J. , Wang Y. M. , Zheng J. N. , Wu Y. , Cai R. , Ou L. L. , Kong D. S. , Yu Y. T. , *Chem. J. Chinese Universities* , **2008** , 29(5) , 923—926( 韩素芳, 段亚军, 王燕铭, 郑骏年, 武艺, 蔡荣, 欧来良, 孔德领, 俞耀庭. 高等学校化学学报 , **2008** , 29(5) , 923—926)
- [ 36 ] Warenius H. M. , Galfre G. , Bleehen N. M. , Milstein C. , *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* , **1981** , 17 , 1009—1015
- [ 37 ] Von Mehren M. , Adams G. P. , Weiner L. M. , *Annu. Rev. Med.* , **2003** , 54 , 343—369
- [ 38 ] Weiner L. M. , Adams G. P. , *Oncogene* , **2000** , 19 , 6144—6151

- [39] Albanell J. , Baselga J. , *Drugs of Today*, **1999**, 35, 931—946
- [40] Ferrara N. , *Oncology*, **2005**, 69, 11—16
- [41] Carter P. , *Nature Reviews Cancer*, **2001**, 1, 118—129
- [42] White R. R. , Sullenger B. A. , Rusconi C. P. J. , *Clin. Invest.*, **2000**, 106, 929—934
- [43] Kolishetti N. , Dhar S. , Valencia P. M. , Lin L. Q. , Karnik R. , Lippard S. J. , Langer R. , Farokhzad O. C. , *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2010**, 107, 17939—17944
- [44] Sanfilippo J. S. , Miseljc S. , Yang A. R. , Doering D. L. , Shaheen R. M. , Wittliff J. L. , *Cancer*, **1996**, 77, 710—716
- [45] Low P. S. , Henne W. A. , Doorneweerd D. D. , *Accounts. Chem. Res.*, **2007**, 41, 120—129
- [46] Dong D. , Chen F. , Fu Y. , Wang R. , Zheng Y. H. , Jing X. B. , *Acta Polymerica Sinica*, **2012**, (8), 915—922(董丹, 陈凤, 付艳, 王瑞, 郑勇辉, 景遐斌. 高分子学报, **2012**, (8), 915—922)
- [47] Garcia-Bennett A. , Nees M. , Fadeel B. , *Biochemical Pharmacology*, **2011**, 81, 976—984
- [48] Nukolova N. V. , Oberoi H. S. , Cohen S. M. , Kabanov A. V. , Bronich T. K. , *Biomaterials*, **2011**, 32, 5417—5426
- [49] Prost A. C. , Menegaux F. , Langlois P. , Vidal J. M. , Koulibaly M. , Jost J. L. , Duron J. J. , Chigot J. P. , Vayre P. , Aurengo A. , Legrand J. C. , Rosselin G. , Gespach C. , *Int. J. Oncol.*, **1998**, 13, 871—875
- [50] Yue J. , Liu S. , Wang R. , Hu X. L. , Xie Z. G. , Huang Y. B. , Jing X. B. , *Molecular Pharmaceutics*, **2012**, 9, 1919—1931
- [51] Ekblom P. , Thesleff I. , Lehto V. P. , Virtanen I. , *Int. J. Cancer*, **1983**, 31, 111—117
- [52] Peer D. , Margalit R. , *Neoplasia*, **2004**, 6, 343—353
- [53] Eliaz R. E. , Szoka F. C. , *Cancer Research*, **2001**, 61, 2592—2601
- [54] Folkman J. , Bach M. , Rowe J. W. , Davidoff F. , Lambert P. , Hirsch C. , Goldberg A. , Hiatt H. H. , Glass J. , Henshaw E. , *New Engl. J. Med.*, **1971**, 285, 1182—1186
- [55] Desgrosellier J. S. , Cheresch D. A. , *Nature Reviews Cancer*, **2010**, 10, 9—22
- [56] Danhier F. , Breton A. L. , Préat V. , *Molecular Pharmaceutics*, **2012**, 9, 2961—2973
- [57] Pike D. B. , Ghandehari H. , *Adv. Drug Deliver. Rev.*, **2010**, 62, 167—183
- [58] Jiang X. , Sha X. , Xin H. , Chen L. , Gao X. , Wang X. , Law K. , Gu J. , Chen Y. , Jiang Y. , Ren X. , Ren Q. , Fang X. , *Biomaterials*, **2011**, 32, 9457—9469
- [59] Song W. T. , Tang Z. H. , Zhang D. W. , Zhang Y. , Yu H. Y. , Li M. Q. , Lv S. X. , Sun H. , Deng M. X. , Chen X. S. , *Biomaterials*, **2014**, 35, 3005—3014
- [60] Zhua Z. S. , Xiea C. , Liu Q. , Zhen X. , Zheng X. C. , Wu W. , Li R. T. , Ding Y. , Jiang X. Q. , Liu B. R. , *Biomaterials*, **2011**, 32, 9525—9535
- [61] Ruoslahti E. , *Adv. Mater.*, **2012**, 24(28), 3747—3756
- [62] Su S. S. , Wang H. , Liu X. G. , Wu Y. , Nie G. J. , *Biomaterials*, **2013**, 34, 3523—3533
- [63] Sugahara K. N. , Teesalu T. , Karmali P. P. , Kotamraju V. R. , Agemy L. , Girard O. M. , Hanahan D. , Mattrey R. F. , Ruoslahti E. , *Cancer Cell*, **2009**, 16, 510—520
- [64] Sugahara K. N. , Teesalu T. , Karmali P. P. , Kotamraju V. R. , Agemy L. , Greenwald D. R. , Ruoslahti E. , *Science*, **2010**, 328, 1031—1035
- [65] Song W. T. , Li M. Q. , Tang Z. H. , Li Q. S. , Yang Y. , Liu H. Y. , Duan T. C. , Hong H. , Chen X. S. , *Macromol. Biosci.*, **2012**, 12, 1514—1523
- [66] MacEwan S. R. , Callahan D. J. , Chilkoti A. , *Nanomedicine*, **2010**, 5, 793—806
- [67] Li D. , Sun H. , Ding J. X. , Tang Z. H. , Zhang Y. , Xu W. G. , Zhuang X. L. , Chen X. S. , *Acta Biomater*, **2013**, 9, 8875—8884
- [68] Kim D. W. , Kim S. Y. , Kim H. K. , Kim S. W. , Shin S. W. , Kim J. S. , Park K. , Lee M. Y. , Heo D. S. , *Annals of Oncology*, **2007**, 18, 2009—2014
- [69] Lee K. S. , Chung H. C. , Im S. A. , Park Y. H. , Kim C. S. , Kim S. B. , Rha S. Y. , Lee M. Y. , Ro J. , *Breast. Cancer Res. Tr.*, **2008**, 108, 241—250
- [70] Kim T. Y. , Kim D. W. , Chung J. Y. , Shin S. G. , Kim S. C. , Heo D. S. , Kim N. K. , Bang Y. J. , *Clinical Cancer Research*, **2004**, 10, 3708—3716
- [71] Nishiyama N. , Okazaki S. , Cabral H. , Miyamoto M. , Kato Y. , Sugiyama Y. , Nishio K. , Matsumura Y. , Kataoka K. , *Cancer Research*, **2003**, 63, 8977—8983
- [72] Uchino H. , Matsumura Y. , Negishi T. , Koizumi F. , Hayashi T. , Honda T. , Nishiyama N. , Kataoka K. , Naito S. , Kakizoe T. , *Brit. J. Cancer*, **2005**, 93, 678—687
- [73] Matsumura Y. , Hamaguchi T. , Ura T. , Muro K. , Yamada Y. , Shimada Y. , Shirao K. , Okusaka T. , Ueno H. , Ikeda M. , Watanabe N. , *Brit. J. Cancer*, **2004**, 91, 1775—1781
- [74] Lv S. X. , Li M. Q. , Tang Z. H. , Song W. T. , Sun H. , Liu H. Y. , Chen X. S. , *Acta Biomater*, **2013**, 9, 9330—9342

- [75] Bawa P., Pillay V., Choonara Y. E., du Toit L. C., *Biomedical Materials*, **2009**, *4*, 022001
- [76] Guo J. S., Li J. Z., Jing X. B., Chen X. S., Huang Y. B., *Chem. Res. Chinese Universities*, **2011**, *27*(2), 329—333
- [77] Lu D. X., Wen X. T., Liang J., Zhang X. D., Gu Z. W., Fan Y. J., *Chinese Journal of Polymer Science*, **2008**, *26*, 369—374
- [78] Zhang J. C., Ding J. X., Xiao C. S., He C. L., Zhuang X. L., Yang Y. N., Chen X. S., *Chem. J. Chinese Universities*, **2012**, *33*(12), 2809—2815(张建成, 丁建勋, 肖春生, 贺超良, 庄秀丽, 杨亚楠, 陈学思. 高等学校化学学报, **2012**, *33*(12), 2809—2815)
- [79] Qu X. Z., Yang Z. Z., *Acta Polymerica Sinica*, **2011**, (10), 1118—1124(屈小中, 杨振忠. 高分子学报, **2011**, (10), 1118—1124)
- [80] Yu S. F., Wang Z., Wu G. L., Wang Y. N., Gao H., Ma J. B., *Acta Polymerica Sinica*, **2012**, (4), 427—432(于树芳, 王铮, 伍国琳, 王亦农, 高辉, 马建标. 高分子学报, **2012**, (4), 427—432)
- [81] Wang Z., Yu S. F., Gu X., Wu G. L., Wang Y. N., Gao H., Ma J. B., *Acta Polymerica Sinica*, **2012**, (6), 599—605(王铮, 于树芳, 顾鑫, 伍国琳, 王亦农, 高辉, 马建标. 高分子学报, **2012**, (6), 599—605)
- [82] Ko J., Park K., Kim Y. S., Kim M. S., Han J. K., Kim K., Park R. W., Kim I. S., Song H. K., Lee D. S., Kwon I. C., *J. Controlled Release*, **2007**, *123*, 109—115
- [83] Du J. Z., Sun T. M., Song W. J., Wu J., Wang J., *Angew. Chem. Int. Edit.*, **2010**, *49*, 3621—3626
- [84] Ding J. X., He C. L., Xiao C. S., Chen J. J., Zhuang X. L., Chen X. S., *Macromolecular Research*, **2012**, *20*, 292—301
- [85] Ding J. X., Zhuang X. L., Xiao C. S., Cheng Y. L., Zhao L., He C. L., Tang Z. H., Chen X. S., *J. Mater. Chem.*, **2011**, *21*, 11383—11391
- [86] Li M. Q., Song W. T., Tang Z. H., Lü S. X., Lin L., Sun H., Li Q. S., Yang Y., Hong H., Chen X. S., *ACS Applied Materials & Interfaces*, **2013**, *5*, 1781—1792
- [87] Li M. Q., Lv S. X., Tang Z. H., Song W. T., Yu H. Y., Sun H., Liu H. Y., Chen X. S., *Macromol. Biosci.*, **2013**, *13*, 1150—1162
- [88] Song W. T., Tang Z. H., Li M. Q., Lv S. X., Yu H. Y., Ma L. L., Zhuang X. L., Huang Y. B., Chen X. S., *Macromol. Biosci.*, **2012**, *12*, 1375—1383
- [89] Huang Y., Tang Z. H., Zhang X. F., Yu H. Y., Sun H., Pang X., Chen X. S., *Biomacromolecules*, **2013**, *14*, 2023—2032
- [90] Guan X. W., Li Y. H., Jiao Z. X., Chen J., Guo Z. P., Tian H. Y., Chen X. S., *Acta Biomater.*, **2013**, *9*, 7672—7678
- [91] Gao W., Langer R., Farokhzad O. C., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 6567—6571
- [92] Wang Y. C., Li Y., Sun T. M., Wu J., Yang Y. Y., Wang J., *Macromol. Rapid. Comm.*, **2010**, *31*, 1201—1206
- [93] Xu Y., Meng F., Cheng R., Zhong Z., *Macromol. Biosci.*, **2009**, *9*, 1254—1261
- [94] Zhang A. P., Zhang Z., Shi F. H., Ding J. X., Xiao C. S., Zhuang X. L., He C. L., Chen L., Chen X. S., *Soft Matter*, **2013**, *9*, 2224—2233
- [95] Shi F. H., Ding J. X., Xiao C. S., Zhuang X. L., He C. L., Chen L., Chen X. S., *J. Mater. Chem.*, **2012**, *22*, 14168—14179
- [96] Ding J. X., Shi F. H., Xiao C. S., Lin L., Chen L., He C. L., Zhuang X. L., Chen X. S., *Polymer Chemistry*, **2011**, *2*, 2857—2864
- [97] Ding J. X., Chen J. J., Li D., Xiao C. S., Zhang J. C., He C. L., Zhuang X. L., Chen X. S., *J. Mater. Chem. B*, **2013**, *1*, 69—81
- [98] Yu S. J., He C. L., Ding J. X., Cheng Y. L., Song W. T., Zhuang X. L., Chen X. S., *Soft Matter*, **2013**, *9*, 2637—2645
- [99] Li M. Q., Tang Z. H., Sun H., Ding J. X., Song W. T., Chen X. S., *Polymer Chemistry*, **2013**, *4*, 1199—1207
- [100] Ding J. X., Xu W. G., Zhang Y., Sun D. K., Xiao C. S., Liu D. H., Zhu X. J., Chen X. S., *J. Control Release*, **2013**, *172*, 444—455
- [101] Ding J. X., Shi F. H., Li D., Chen L., Zhuang X. L., Chen X. S., *Biomaterials Science*, **2013**, *1*, 633—646
- [102] Yu K., Zhang L., Eisenberg A., *Langmuir*, **1996**, *12*, 5980—5984
- [103] Zheng X. M., Jiang T., He F., *Acta Polymerica Sinica*, **2011**, (8), 895—902(郑晓明, 蒋涛, 贺枫. 高分子学报, **2011**, (8), 895—902)
- [104] Kataoka K., Togawa H., Harada A., Yasugi K., Matsumoto T., Katayose S., *Macromolecules*, **1996**, *29*, 8556—8557
- [105] Jeong B., Bae Y. H., Kim S. W., *J. Controlled Release*, **2000**, *63*, 155—163
- [106] Cheng Y. L., He C. L., Xiao C. S., Ding J. X., Zhuang X. L., Chen X. S., *Polymer Chemistry*, **2011**, *2*, 2627—2634
- [107] Ding J. X., Zhao L., Li D., Xiao C. S., Zhuang X. L., Chen X. S., *Polymer Chemistry*, **2013**, *4*, 3345—3356
- [108] Cheng Y. L., He C. L., Ding J. X., Xiao C. S., Zhuang X. L., Chen X. S., *Biomaterials*, **2013**, *34*, 10338—10347
- [109] Roy R., Yang J., Moses M. A., *Journal of Clinical Oncology*, **2009**, *27*, 5287—5297
- [110] Kratz F., Drevs J., Bing G., Stockmar C., Scheuermann K., Lazar P., Unger C., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, *11*, 2001—2006

- [111] Bae M., Cho S., Song J., Lee G. Y., Kim K., Yang J., Cho K., Kim S. Y., Byun Y., *Drug. Exp. Clin. Res.*, **2003**, 29, 15—23
- [112] Wong C., Stylianopoulos T., Cui J. A., Martin J., Chauhan V. P., Jiang W., Popovic Z., Jain R. K., Bawendi M. G., Fukumura D., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2011**, 108, 2426—2431

## Current Status and Future Prospects of Polymeric Nanocarrier for Tumor Targeting<sup>†</sup>

YU Haiyang<sup>1,3</sup>, TANG Zhaohui<sup>1</sup>, SONG Wantong<sup>1</sup>, DENG Mingxiao<sup>2</sup>, CHEN Xuesi<sup>1\*</sup>

(1. Changchun Institute of Applied Chemistry, Chinese Academy of Sciences,

Key Laboratory of Polymer Ecomaterials, Changchun 130022, China;

2. Faculty of Chemistry, Northeast Normal University, Changchun 130024, China;

3. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

**Abstract** This paper reviewed the progress of polymer nanocarriers for tumor targeting delivery and controlled release of anticancer drugs, and elaborated the researching status of polymer nano-carriers with passive tumor targeting, active targeting, biodegradability, pH-sensitivity, reductive sensitivity, enzyme sensitivity and temperature-sensitivity. Future direction of relative research was discussed.

**Keywords** Drugcontrolled release; Biomedical polymer; Biodegradable polymer; Anti-cancer drug; Tumor targeting

(Ed.: W, Z)

<sup>†</sup> Supported by National Natural Science Foundation of China (Nos. 51173184, 51233004, 51021003, 51321062, 21074018, 51373168, 51390484, 51021003) and Ministry of Science and Technology of China (International Cooperation and Communication Program) (No. 2011DFR51090).

### 欢迎订阅《Chemical Research in Chinese Universities》



《Chemical Research in Chinese Universities》(CRCU, 高等学校化学研究, 英文版, 双月刊)创刊于1984年,是中华人民共和国教育部委托吉林大学主办的英文版化学学科综合性学术刊物,为SCI收录期刊,2012年影响因子0.735。

《CRCU》聘请了87位学术造诣精深的国内外知名化学家组成学术阵容强大的编委会,其中中国科学院院士37位。主编为中国科学院院士、高分子化学家周其凤教授。

《CRCU》栏目包括研究论文、研究快报和综合评述。以“新、快、高”(即选题内容新,文章发表速度快和学术水平及编辑出版质量高)为办刊特色,集中报道我国高等院校和中国科学院各研究所在化学学科及其交叉学科、新兴学科、边缘学科等领域开展的基础研究、应用研究和重大开发研究所取得的最新成果。

《CRCU》从2013年第29卷第1期起,与国际著名出版商Springer公司开展合作出版工作。纸版刊物的海外发行由Springer独家代理,电子版纳入SpringerLink网络平台。欢迎广大化学工作者踊跃投稿,并给予关注和支持。

《CRCU》采用在线投稿,网上审稿,胶版印刷,编排规范,装帧质量高。国内定价60元/期(360元/年),国际刊号ISSN 1005-9040,国内刊号CN 22-1183/06,邮发代号12-170。国内读者可在当地邮局订阅。

**欢迎投稿! 欢迎订阅!**

通讯地址:长春市南湖大路5372号吉林大学南湖校区《高等学校化学学报》编辑部;邮政编码:130012

联系电话:0431-88499216, 88499870, 88499867, 88499264; 传真:0431-88499216

E-mail: cjcu@jlu.edu.cn; http://www.cjcu.jlu.edu.cn