

综述

智能响应型纳米药物载体的研究进展

唐文强^{1,2}, 高艳蓉^{1,2*}, 刘斌^{1,2}, 仝红娟^{1,2}, 何志鹏^{1,2}, 张翠亚^{1,2}

(1. 陕西国际商贸学院 医药学院, 陕西 西安 712046; 2. 陕西省中药绿色制造技术协同创新中心, 陕西 西安 712046)

摘要: 近年来智能响应型纳米药物载体在抗肿瘤药物的递送中得到了广泛关注。该文根据智能响应型纳米药物载体是否具有主动靶向性, 将其分为非靶向智能响应型纳米药物载体和靶向智能响应型纳米药物载体, 并分别对这两者纳米药物载体的新研究和新进展进行了综述。同时, 总结了智能响应型纳米药物载体当前存在的问题。与非靶向智能响应型纳米药物载体相比, 靶向智能响应型纳米药物载体具有更多的优势, 尤其是靶向肿瘤组织中特异性过表达酶的智能响应型纳米药物载体将会是今后纳米药物载体研究的一个重要方向。

关键词: 智能纳米载体; 多功能纳米材料; 药物递送; 诊疗制剂; 癌症治疗

中图分类号: TQ460.4; TB383 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-5214 (2020) 05-0883-10

Research progress on smart responsive nanocarrier systems for drug delivery

TANG Wenqiang^{1,2}, GAO Yanrong^{1,2*}, LIU Bin^{1,2}, TONG Hongjuan^{1,2},
HE Zhipeng^{1,2}, ZHANG Cuiya^{1,2}

(1. School of Pharmacy, Shaanxi Institute of International Trade & Commerce, Xi'an 712046, Shaanxi, China;
2. Collaborative Innovation Center of Green Manufacturing Technology for Traditional Chinese Medicine in Shaanxi Province, Xi'an 712046, Shaanxi, China)

Abstract: In recent years, smart responsive nanocarrier systems have attracted extensive attention in the delivery of anti-tumor drugs. According to whether the active targeting of smart responsive nanocarrier-based drug delivery systems, they are divided into non-targeted smart responsive nanocarrier systems and targeted smart responsive nanocarrier systems. The latest research and development of these smart responsive nanocarriers are reviewed. At the same time, the existing problems of smart responsive nanocarriers are summarized. Compared with non-targeted smart responsive nanocarrier systems, targeted responsive smart nanocarrier systems have more advantages. In particular, smart responsive nanocarrier system targeting specific overexpressed enzymes in tumor tissues will be an important research direction for nanodrug carrier systems in future.

Key words: smart nanocarrier; multifunctional nanomaterials; drug delivery; theranostic agent; cancer therapy

恶性肿瘤已成为全世界范围内致死率最高的疾病之一。研究表明, 肿瘤是细胞增殖调控异常所引起的疾病。肿瘤组织具有与正常组织显著的生理特征, 如 pH 较低、乏氧、某些酶过表达、间质高压、血管渗透性高等。鉴于肿瘤组织与正常组织中的生理特征差异, 当前, 已有大量的基于肿瘤微环境的智能响应型纳米药物载体被研究, 以期来解决纳米药物的全身毒性、体内转运稳定性、高渗透、

靶向递送以及定点发挥作用等难题。

根据作用特点, 智能响应型纳米药物载体主要分为非靶向智能响应型纳米药物载体和靶向智能响应型纳米药物载体两大类。非靶向智能响应型纳米药物载体主要是采用对外部物理刺激敏感的纳米材料作为药物载体来提高药物在肿瘤组织的富集, 包括光-热敏感型纳米药物载体^[1-5]、超声敏感的纳米药物载体^[1,6-7]、磁敏感型纳米药物载体等^[8-10] (图 1a)。

收稿日期: 2019-12-06; 定用日期: 2020-02-17; DOI: 10.13550/j.jxhg.20191145

基金项目: 陕西省教育厅专项科研计划项目 (19JK0101); 陕西省高校科协青年人才托举计划项目 (20180312); 陕西省自然科学基金研究计划 (面上) (2018JM7046)

作者简介: 唐文强 (1988—), 男, 博士, E-mail: twqscxq@163.com. 联系人: 高艳蓉 (1989—), 女, 硕士, E-mail: gao891107@vip.qq.com.

靶向智能响应型纳米药物载体主要是利用肿瘤组织与正常组织显著不同的生理特征，例如：肿瘤细胞外及肿瘤细胞内弱酸环境、一些酶浓度和活性不同作为特异性底物来制成相应的纳米载体，从而来提

高药物在肿瘤组织的聚集，实现药物在肿瘤组织的靶向化，包括 pH 敏感型纳米药物载体^[11-15]、酶响应型纳米药物载体^[16-18]、乏氧响应型纳米药物载体^[19-21]等（图 1b）。

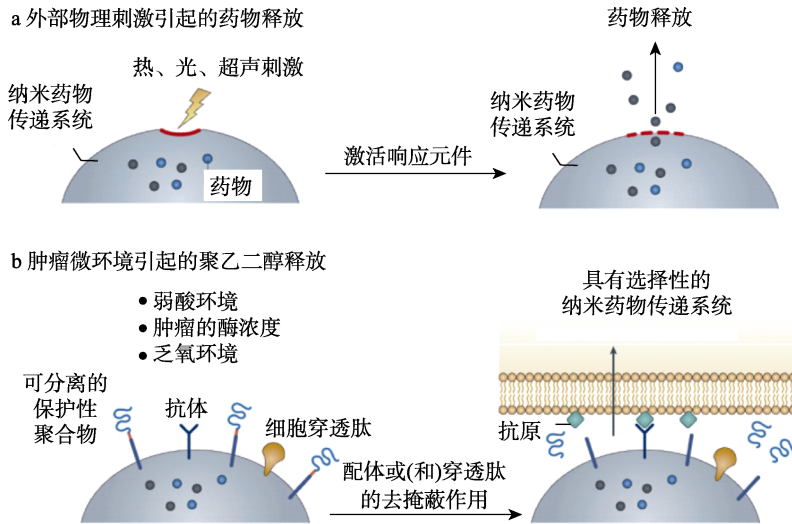


图 1 靶向药物释放的方法^[22]

Fig. 1 Methods for targeted drug release^[22]

智能响应型纳米药物载体具有诸多的优点，例如：可实现药物的定点、定时控制释放等^[23-24]，且具有良好的可塑性，已引起学者们的广泛关注，越来越多的学者开始致力于开发出基于智能纳米材料的多功能诊疗试剂。这类试剂不仅能够利用医学影像技术如核磁共振成像技术等对疾病进行诊断，还可以利用敏感元件定时定点促进药物释放，使癌灶部位的药物浓度迅速达到治疗浓度，进而有效地杀伤肿瘤，而药物在正常组织中释放缓慢甚至不释放，能够有效地避免药物对正常组织造成损伤，从而增加药物的安全性和有效性。此外，纳米材料表面还可以修饰一些靶向试剂（如抗体、多肽、转铁蛋白等）来增加纳米材料对肿瘤的靶向性，也可进行聚合物涂层（如聚乙二醇）增加纳米材料的体内寿命^[17]，还可以修饰一些细胞穿膜肽（如 HIV、TAT 等）来实现纳米材料更多地进入细胞发挥治疗效果（图 2）。

当前基于智能纳米材料的药物制剂可以分为三大类：智能响应的纳米药物载体、靶向智能响应的纳米药物载体以及多功能智能响应的纳米药物载体。这些基于智能纳米材料的药物制剂不仅可以大大提高对疾病的治疗效果，还能降低药物的毒副作用，从而在保证疗效的同时最大限度地减少对机体的损伤。本文综述了近年来智能响应型纳米材料及其应用的进展，主要包括非靶向智能响应的纳米药物载体、靶向智能响应的纳米药物载体以及基于智能响应的纳米药物载体的诊疗一体化试剂，同时对未来智能响应型纳米材料的发展方向进行了展望。

1 智能响应型纳米药物载体的研究进展

智能响应型纳米材料具有定点药物可控释放的特性，能够有效降低化疗药物的全身毒性，还能明显提高化疗药物的治疗效果。

1.1 非靶向智能响应型纳米药物载体

1.1.1 光-热敏感型纳米药物载体

近年来，越来越多的科研工作者致力于非侵袭的外部刺激响应型药物递送系统的开发。例如：近红外光刺激的药物释放系统能够通过吸收近红外光，将其转换为热量，从而使药物从热敏载体中释放出来^[25-28]。由于具有很好的穿透深度、药物在局部的有效富集以及较小的组织损伤，光热敏感型药物递送系统在药物靶向递送方面展现出巨大的潜

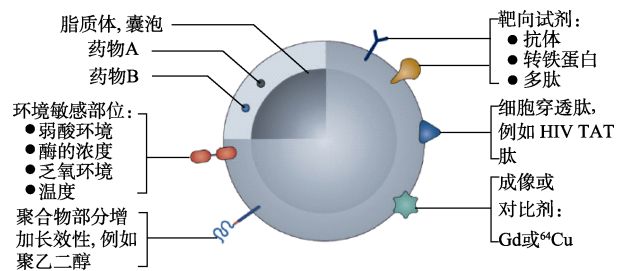


图 2 多功能肿瘤微环境响应型纳米载体的构建^[22]

Fig. 2 Schematic of a drug-loaded, multifunctional, stimuli-sensitive nanoparticulated pharmaceutical drug delivery system (NDDS)^[22]

力^[26,29-31]。目前, 研究比较多的光吸收元件主要有: 碳纳米管、石墨烯^[32-33]、普鲁士蓝^[34-35]、聚吡咯^[36]以及各种金纳米结构^[37-38]等。例如: LI 等^[39]构建了一种近红外光敏感的纳米递药系统, 该系统以 Fe₃O₄/Au 为内核, 以聚多巴胺为涂层, 并装载抗肿瘤药物盐酸阿霉素 (图 3)。制备得到的纳米递药系统展现出了良好的生物相容性以及易于生物偶联的特性。体内外实验表明, 这种纳米材料具有很好的光热升温性能以及更有效的肿瘤杀伤效果, 实现了化疗与热疗联合治疗的完美结合。但是, 由于近红外穿透深度的限制, 此类纳米材料对于深部肿瘤治疗效果较差, 因此, 其在临床上的应用范围受到了极大的限制, 不受肿瘤深度限制的纳米材料或介入式设备急需研制, 以满足更多的临床需求。

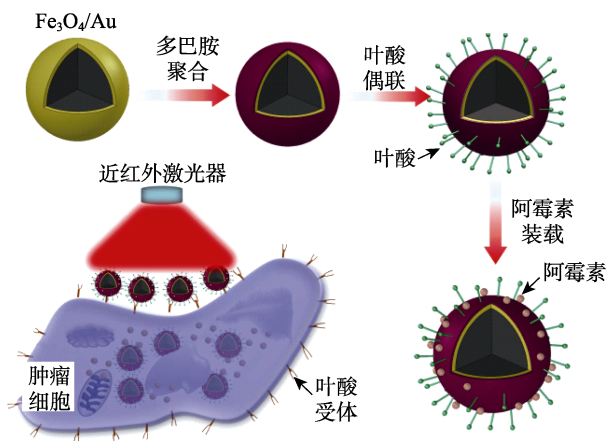


图 3 用于肿瘤化/热疗的近红外光敏感型聚多巴胺纳米粒子的构建^[39]

Fig. 3 Schematic illustration of the fabrication of NIR-sensitive polydopamine nanoparticle for chemophotothermal cancer therapy^[39]

1.1.2 超声敏感型纳米药物载体

高强度聚焦超声 (High intensity focused ultrasound, HIFU) 是一种机械波, 在使用过程中研究者可以根据需要将其聚焦在人体深层组织中一个很小的空间区域内, 产生较强的声能。由于其局部聚焦这一优良性能, 其在实现深部肿瘤无创、定点治疗方面具有很大的应用潜能。例如: LIANG 等^[6]对一种基于硅质体 (Cerasome-forming lipid, CFL)、二棕榈酰磷脂酰胆碱 (1,2-Dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholine, DPPC)、二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000 [1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine-N-[methoxy(polyethyleneglycol)-2000], DSPE-PEG-2000] 和 1-肉豆蔻酰基-2-硬脂酰基卵磷 (1-Myristoyl-2-stearoyl-sn-glycero-3-phosphatidylcholine, MSPC) 的高强度聚焦超声和热敏脂质体用于盐酸阿霉素和紫杉醇的控制释放效果

进行了探索 (图 4)。

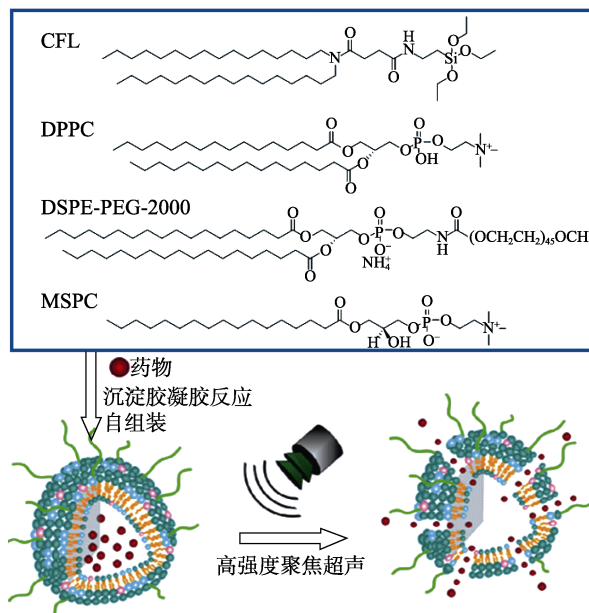


图 4 载药高强度聚焦超声-热敏感的硅质体的制备及高强度聚焦超声触发的药物释放^[6]

Fig. 4 Schematic illustration for the formation of drug loaded ultrasound (HIFU) and thermosensitive cerasomes (HTSCs) and the drug release from HTSCs upon HIFU sonication^[6]

通过优化高强度聚焦超声的参数, 可以实现对溶液温度的有效控制 (控制在 41~42 °C)。在这一温度下, 其所装载的药物在短时间内可以快速释放, 其释放速率比单纯的加热还要快。这主要是因为高强度聚焦超声辐照纳米载体之后, 不仅仅是温度的升高, 而且产生的空化效应也使得药物释放大大加速。与对照组相比, 高强度聚焦超声辐照后, 肿瘤部位的药物浓度提高了近 3 倍, 小鼠肿瘤的生长明显被抑制甚至消失。值得注意的是, 当肿瘤体积较大时, 由于组织异质性、声和热传导的不均匀性, 使得肿瘤组织的温度以及药物分布不均, 从而导致肿瘤组织不完全坏死, 容易发生复发和转移。因此, 高强度聚焦超声在临床上用于较大肿瘤的治疗还存在一些亟待解决的问题。

1.1.3 磁敏感型纳米药物载体

磁敏感型纳米药物载体是将磁性纳米颗粒经过表面修饰后再与药物结合形成稳定的药物载体系统。这种药物载体系统不仅能够通过被动靶向作用在肿瘤组织富集, 还能通过在外部磁场的引导作用下将特定的药物靶向递送到肿瘤区域进行富集和释放, 从而减少药物对机体的毒副作用, 提高治疗效果。例如: ELINA 等^[40]报道了一种基于 Ce 掺杂 γ -Fe₂O₃ 磁性纳米颗粒 (图 5), 该纳米颗粒在外加磁强作用下能够使其富集到肿瘤部位, 较未受磁场照射的治

疗方案相比, 明显地增强抗肿瘤效果。这些结果表明, 外加磁场能够引导载体药物在肿瘤区域富集。

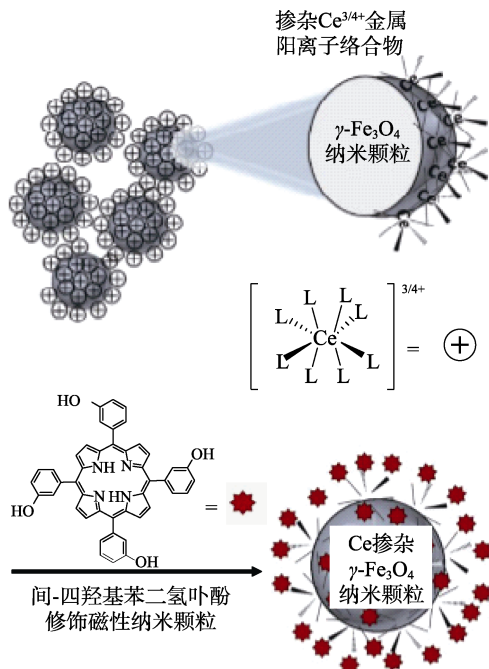


图 5 Ce 掺杂 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 磁响应纳米粒子的构建^[40]
Fig. 5 Schematic illustration of Ce-doped- $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ magnetic response nanoparticles^[40]

1.1.4 多重敏感型纳米药物载体

单一因素敏感的纳米药物载体往往存在很多缺陷, 比如: 光-热对深部肿瘤往往效果不理想, 高强度聚焦超声对大肿瘤收效甚微, 肿瘤微环境敏感的因素往往由于差异不明显导致治疗效果不佳等。为了改善上述问题, 达到更好的治疗效果以及更广的应用范围, 研究者们致力于将多种敏感因素相结合, 设计多重敏感型纳米药物载体, 在保证良好生物相容性的前提下, 实现药物释放的更有效调控^[41]。例如: QIN 等^[42]设计了一种 pH/热双重敏感的纳米药物载体。作者将两亲性壳聚糖衍生物修饰的单壁碳纳米管装载到 pH/热敏感的纳米凝胶中, 盐酸阿霉素通过 $\pi\text{-}\pi$ 堆积效应结合到壳聚糖衍生物上(图 6)。在纳米凝胶的设计过程中使用聚乙二醇二丙烯酸酯使得纳米凝胶的相转变温度为 30~38 °C, 这一温度是体内应用的先决条件。实验表明, 在 40 °C 下盐酸阿霉素的释放明显优于 25 °C。与 pH 为 7.4 的正常条件相比, 当 pH 为 5.0 时药物的释放速率进一步增加。细胞水平的实验结果表明, 制备的纳米凝胶具有很好的生物相容性以及显著的肿瘤细胞毒性。双重因素诱导的药物释放能够更加精准地实现肿瘤靶向治疗, 进一步降低对正常组织的毒副作用。

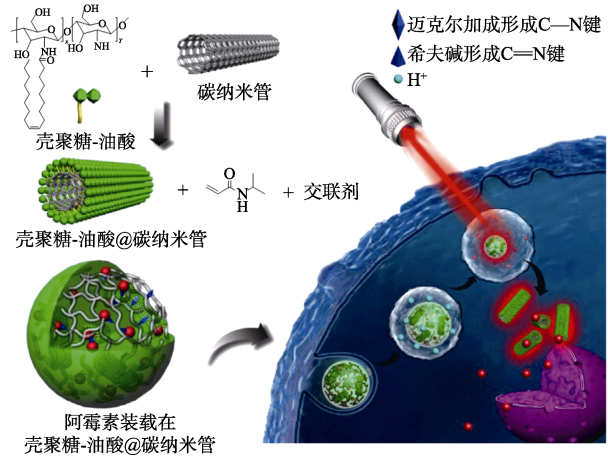


图 6 阿霉素/壳聚糖-油酸/碳纳米管纳米粒子的构建以及近红外光控制的 pH/温度双重响应的药物释放^[42]
Fig. 6 Schematic illustration of doxorubicin/chitosan-oleic acid/carbon nanotubes nanoparticles and the drug release in response to the pH decrease and the temperature increase induced by the NIR light irradiation^[42]

1.2 靶向智能响应型纳米药物载体

随着智能响应型纳米药物载体的研究越来越广泛, 研究者们开始追求如何进一步提高纳米药物载体的靶向性。这一目标的实现往往是通过提高纳米药物载体的肿瘤靶向性和特异性。因为不同的病理变化往往会发生不同基因表达的上调, 从而导致细胞表面某种分子高表达, 而这些分子在正常组织中往往呈现低表达甚至不表达。因此, 可以将其作为靶标, 设计相应的与其可以特异性结合的靶分子, 再与智能响应型纳米药物载体相连, 即得到靶向智能响应型纳米药物载体, 实现药物载体的靶向递送, 这样可以大大增加药物载体在肿瘤部位的富集, 进一步通过刺激响应元件促进药物的局部释放, 大大增强纳米药物对肿瘤组织的特异性杀伤能力, 若设计合理可以减少纳米药物的注射剂量, 从而进一步减少对正常组织的毒副作用。

在机体中, 正常细胞与其周围的组织环境之间是动态平衡, 共同调控着细胞的增殖、分化等。当正常细胞不断恶化形成肿瘤细胞, 其周围的组织环境也将发生恶性循环, 随着肿瘤组织的无限增殖, 将会不断地构建属于其自身生长的外部环境, 从而形成新的微环境, 这一规律将贯穿于肿瘤形成的整个过程。与正常细胞相比, 肿瘤组织的 pH、酶等微环境均有明显的变化。因此, 构建肿瘤微环境敏感的智能响应型纳米药物载体将能增加药物的靶向性, 从而提高药物的疗效。

1.2.1 pH 敏感型纳米药物载体

研究表明, 肿瘤微环境的 pH 为弱酸性, pH 约为 6.5, 且细胞内溶酶体和内含体的 pH 进一步降低^[2], 分别在 6.0 和 5.5 左右, 这一 pH 梯度能够实现药物

在肿瘤组织的快速定点释放,能够在较短时间内让肿瘤部位的药物浓度即可达到有效的药物治疗浓度,从而使肿瘤能被完全地消除^[14,43-44]。基于这一特性,很多科研工作者致力于 pH 敏感的纳米药物载体的研究。例如:CHEN 等^[45]报道的葡萄糖-琥珀酸-阿霉素-顺铂 (Dex-SA-DOX-CISPLATIN) 纳米药物就是一种 pH 敏感的纳米药物载体。如图 7 所示,该纳米药物载体首先通过自组装制备了琥珀酸修饰的葡聚糖纳米粒子,然后将盐酸阿霉素通过静电作用装载到纳米粒子中,其表面的氨基与纳米粒

子上的琥珀酸基团发生缩合反应,最后将顺铂前药作为交联剂对纳米载体进行交联,从而提高了纳米载体的稳定性,且药物的释放动力学可以通过调节装载盐酸阿霉素的葡聚糖纳米药物载体的交联度来调控。进一步的体内外实验表明,该纳米材料具有很好 pH 响应特性,既能够很好地杀伤肿瘤组织,又能够有效避免对正常组织产生损伤。这些结果表明,pH 敏感的纳米药物载体能在一定程度上改善肿瘤治疗过程中治疗效率低以及不必要的毒副作用,在作为肿瘤治疗药物载体方面具有广阔的应用前景。

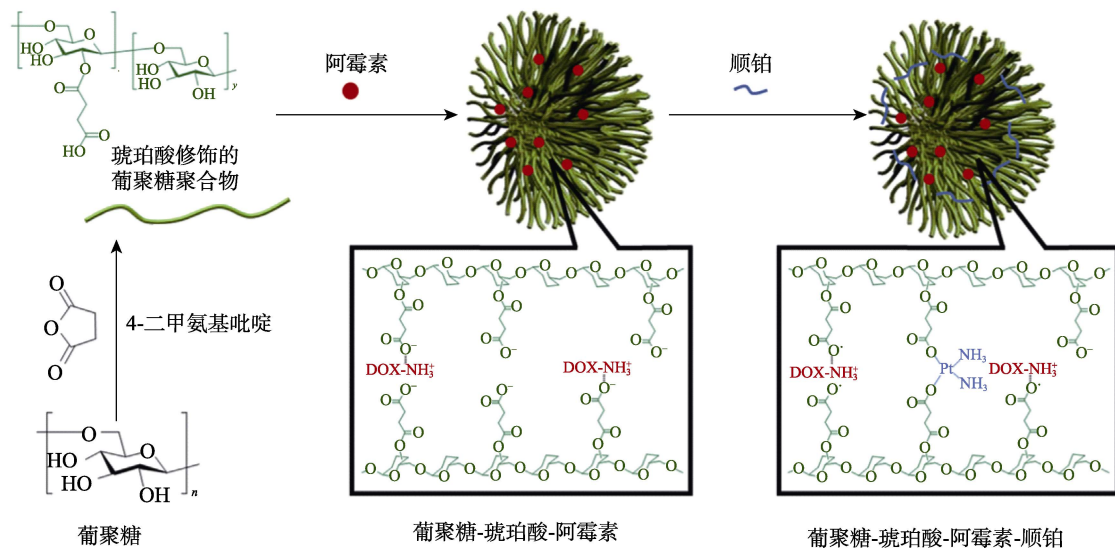


图 7 葡聚糖-琥珀酸-阿霉素-顺铂的制备过程^[45]

Fig. 7 Schematic illustration of the process of preparing dextran-succinic acid-doxorubicin-cisplatin^[45]

1.2.2 酶响应型纳米药物载体

肿瘤发生发展过程中某些基因的表达会发生上调或下调,使得肿瘤细胞内外环境中某些酶的表达或活性发生变化^[15]。目前,研究较多的酶响应方式主要有基质金属蛋白酶 (MMP-2 和 MMP-9)^[46-48]、组织蛋白酶 B^[48-50]、分泌型磷脂酶 A2^[51]、 α -淀粉酶^[52]等。例如:GUO 等^[53]利用简单绿色的方法构建了一种酶响应的药物控释体系。这一体系主要是利用魔芋低聚糖 (KOGC) 对载药介孔二氧化硅 ($mSiO_2$) 表面的纳米孔进行覆盖,从而防止二氧化硅内部药物的释放 (图 8)。进一步研究表明,只有当纳米载体到达结肠部位时,由结肠部位的细菌分泌的 β -甘露聚糖酶将其表面的 KOGC 降解后,其中的药物才会释放,从而达到药物定点释放的目的。此类药物载体不仅能够大大提高药物的特异性以及生物相容性,且其药物释放速率可调,能够根据不同的疾病实施不同的释放策略,从而达到最佳的治疗效果。

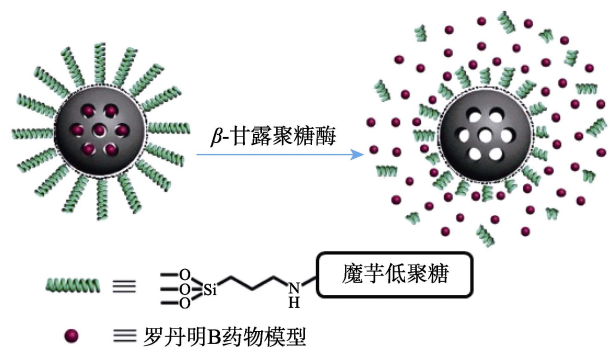


图 8 $mSiO_2@KOGC$ 纳米粒子的制备以及药物控释^[53]
Fig. 8 Illustration of the preparation and controlled release process of $mSiO_2@KOGC$ nanoparticles^[53]

最近,DU 等^[54]也制备了一种酶响应型的纳米药物载体,即将叶酸靶向的牛血清白蛋白偶联的顺式酸酐-阿霉素前药。牛血清白蛋白为生物活性分子,其为化疗药物的多价偶联提供了大量的活性位点。盐酸阿霉素通过 pH 敏感的化学键 (顺式酸酐) 连接到牛血清白蛋白上,该化学键在酸性溶酶体环

境下能够发生水解，从而导致盐酸阿霉素的释放，使得药物浓度迅速增加，而叶酸分子能够特异性地识别肿瘤细胞。因此，该纳米药物载体的应用显著增强了对肿瘤细胞的杀伤作用，且大大降低了对正常组织的损伤。

另外，LUO 等^[55]利用双级靶向的多肽 Angiopep-2 (Ang-2, 其既可以特异性结合于血脑屏障, 也能高效地结合于肿瘤组织或细胞, 所以称为双级靶向) 修饰小的聚乳酸复合纳米粒子进行物质递送 (图 9)。其递送的物质包括化疗药物盐酸霉素和具有高强度聚焦超声响应的全氟辛基溴化铵。Ang-2 可以显著增加纳米粒子在脑部肿瘤中的富集, 而全氟辛基溴化铵对高强度聚焦超声具有很好的响应, 在**高强度聚焦超声辐照**下可以使纳米粒子发生融合、破裂, 其所装载的化疗药物在肿瘤部位定点、快速释放, 使得肿瘤部位的药物浓度迅速达到治疗浓度, 显著增强对脑胶质瘤的杀伤作用。

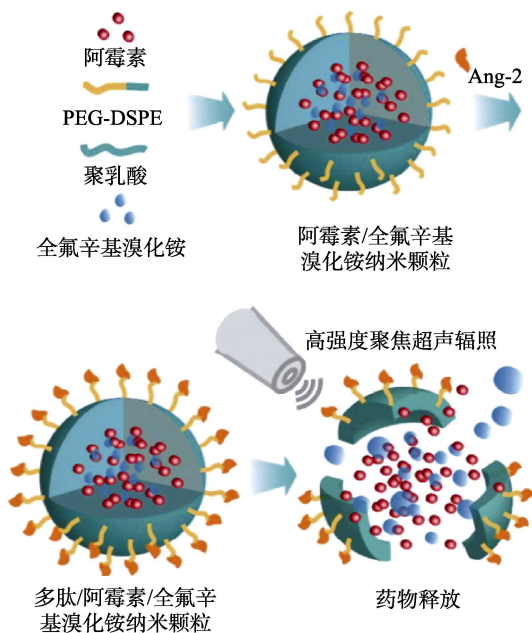


图 9 阿霉素/全氟辛基溴化铵纳米药物载体的制备^[55]
Fig. 9 Preparation of doxorubicin/perfluorooctyl bromide nanoparticle drug delivery system^[55]

1.2.3 乏氧响应型纳米药物载体

肿瘤乏氧是实体瘤中非常常见的现象之一。肿瘤乏氧导致其对放疗抗拒, 从而使得肿瘤易于局部复发、远处转移, 产生不良预后。相应的, 利用乏氧响应型纳米材料能够有效改善上述问题。目前, 研究较多的乏氧敏感基因主要有硝基咪唑类、偶氮苯类、腓键等^[56]。在乏氧条件下, 疏水性的硝基咪唑类化合物还原生成亲水性的氨基咪唑类产物, 而偶氮苯类化合物其结构中偶氮键断裂, 产生苯胺类还原产物^[57-58]。

最近, 韩国成均馆大学的 PARK 教授课题组^[59]发展了一种对肿瘤乏氧环境高度敏感的纳米药物载体。该纳米药物载体为一种双亲嵌段共聚物形成的纳米胶束, 该双亲嵌段共聚物由亲水的聚乙二醇以及疏水的聚 *N*(ϵ)-苄氧羰基-L-赖氨酸构成, 由于其具有两性结构, 其形成的纳米胶束能够将盐酸阿霉素装载到其水腔内 (图 10)。实验表明, 装载盐酸阿霉素的纳米胶束在乏氧环境中, 其内容物盐酸阿霉素能够在细胞内快速释放, 对细胞产生比游离阿霉素更强烈的杀伤作用。这些结果表明, 肿瘤乏氧环境高度敏感的纳米药物载体在克服肿瘤乏氧细胞化疗抵抗有效杀伤肿瘤方面具有很大的应用潜力。

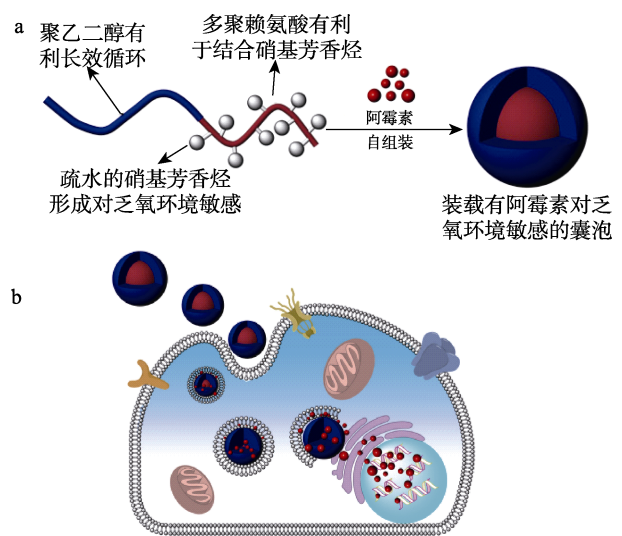


图 10 对乏氧环境高度敏感的载药纳米载体的构建 (a); 纳米粒子乏氧敏感的细胞内药物释放特性 (b)^[59]
Fig. 10 Schematic illustration of the formation of drug-loaded hypoxia-sensitive polymeric micelles (a) and hypoxia-sensitive intracellular drug release characteristics of the nanoparticles (b)^[59]

1.3 基于智能响应型纳米药物载体的多功能诊疗一体化试剂

疾病的发生与进展是复杂的病理变化过程, 需要联合多种手段进行综合治疗和监控, 这对药物传输提出了更高的要求。多功能载体可传输多种药物成分和显像试剂, 在肿瘤等复杂疾病的治疗中显示其独特的优势^[15]。

1.3.1 基于非靶向智能响应型纳米药物载体多功能诊疗一体化试剂

非靶向智能响应型纳米药物载体多功能诊疗一体化试剂是将在外部因素作用下智能响应型的纳米药物制成具有诊疗一体化的多功能试剂。例如: DENG 等^[60]以星形金 (Au-star) 纳米颗粒为第二近红外 (NIR-II) 光热卵黄, 以可生物降解的晶体沸石亚咪唑酸盐晶体骨架-8 (ZIF-8) 为壳层, 成功构建了一种新型 Yolk-Shell 结构的刺激响应多功能纳

米药物载体。在该平台上, 将化疗药物盐酸阿霉素 (DOX) 包埋在肿瘤微环境中, 显示了 ZIF-8 在微环境中降解过程中的控释行为。在 1064 nm (NIR-II 窗口) 激光照射下, 星形纳米金@ZIF-8 (Au@MOF) 具有优异的光热效应和促进药物释放的协同抗癌效应 (图 11)。此外, 强烈的近红外区域吸收赋予了近红外 (IR) 热成像和光声 (PA) 成像的 Au@MOF 特性。这项工作有助于设计一种刺激响应的“一体式”纳米载体, 实现双峰成像诊断和化学光热协同治疗。

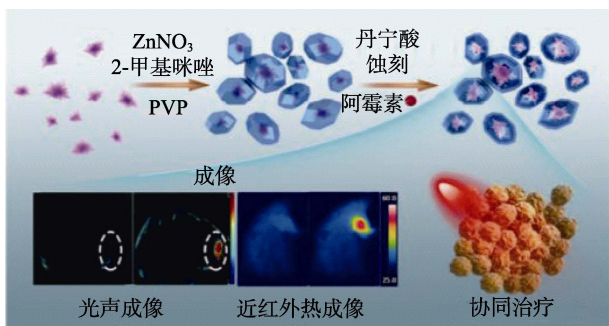


图 11 Au@MOF-DOX 的制备流程、IR/PA 成像效应和协同肿瘤治疗示意图^[60]

Fig. 11 Schematic illustration for the fabrication process, IR/PAI imaging effects, and synergistic anticancer therapy of Au@MOF-DOX^[60]

除了金纳米颗粒用于光-热敏感型多功能诊疗探针外, 另外一种金属铂也常被制成多功能诊疗试剂。例如: SUN 等^[61]将离散的 Pt(II)金属环化合物和 NIR-II 区荧光染料与黑色素量子点相结合, 构建了具有双模态成像和化学-光热治疗性能的纳米材料 (图 12)。该纳米材料具有良好的溶解性、生物相容性和体内稳定性。体内光声成像和 NIR-II 荧光成像均表明, 该材料能有效地在肿瘤部位积累, 且具有良好的信号-背景比和生物分布情况。并且在双模态成像的指导下, 该材料能通过化学-光热协同治疗实现较好的抗肿瘤效果, 且副作用很低。

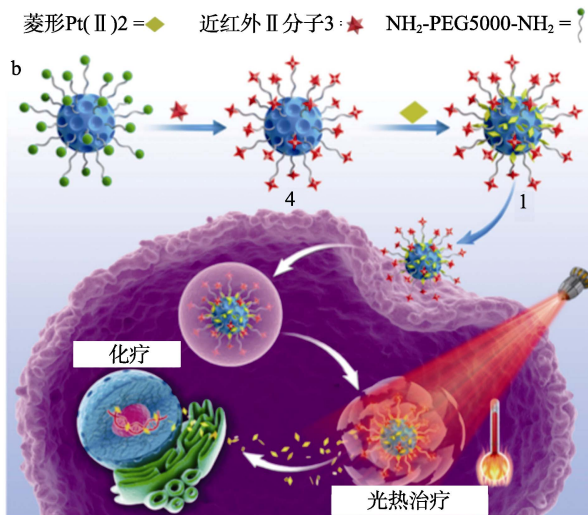
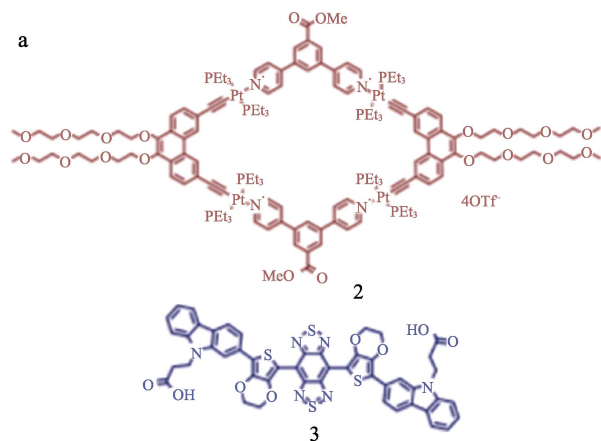


图 12 Pt(II)金属环化合物 2 和 NIR-II 染料 3 的化学结构 (a); 化学-光热协同治疗中的纳米剂 1 示意图 (b)^[61]

Fig. 12 Schematic illustration of structures of discrete Pt(II) metallacycle 2 and NIR-II molecular dye 3 (a), schematic diagram of nano-agent 1 in chemophotothermal synergistic therapy (b)^[61]

1.3.2 基于靶向智能响应型纳米药物载体多功能诊疗一体化试剂

与非靶向智能响应型纳米药物载体多功能诊疗一体化试剂相比, 靶向智能响应型纳米药物载体多功能诊疗一体化试剂在肿瘤诊疗中应用得更广泛。尤其是针对肿瘤微环境开发出了众多的诊疗试剂。例如 BANERJEE 等^[62]制备了一种新型的多功能磁性纳米药物载体用于肿瘤的检测和治疗, 制备的纳米药物载体中, 盐酸阿霉素通过 pH 敏感的化学键 (胺键) 连接到阿拉伯胶的己二酸二酰肼上, 从而构建出 pH 敏感纳米粒子 (图 13), 随后用于肿瘤的诊断和化疗。该纳米药物载体能够在内含体和溶酶体中快速释放, 而在 pH 为 7.4 的生理环境中十分稳定。该体系同时实现了肿瘤的诊断和治疗, 为诊疗一体化制剂的发展提供了更多的可能。

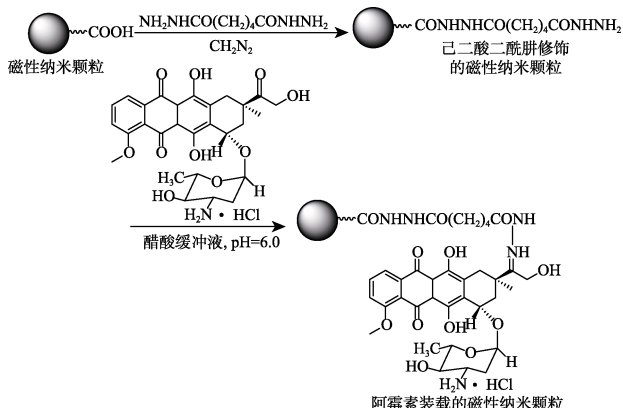


图 13 可同时成像、传感和靶向细胞内抗癌药物传递的多功能 pH 敏感磁性纳米颗粒^[62]

Fig. 13 Multifunctional pH-sensitive magnetic nanoparticles for simultaneous imaging, sensing and targeted intracellular anticancer drug delivery^[62]

WANG 等^[63]制备了一种多功能的纳米药物载体,该载体为核壳结构,其内核为上转换纳米粒子(UCNPs— $\text{NaYF}_4:20\%\text{Yb}^{3+},2\%\text{Er}^{3+}/\text{NaGdF}_4:2\%\text{Yb}^{3+}$),用于上转换/计算机断层扫描/核磁共振三模态成像(UCL/CT/MRI),外壳为介孔二氧化硅,氧化锌作为“看门人”(图 14)。研究表明,制备得到的多功能纳米药物载体能够有效地将 3 种成像模态结合在一起,实现了体内外的三模态成像,为肿瘤的诊断提供了更多综合信息。更为重要的是,在酸性条件下,氧化锌可以被溶解,从而使得装载在介孔二氧化硅中的药物释放出来,实现肿瘤局部化疗。该多功能纳米药物载体为肿瘤的定位以及定点治疗提供了一种很好的思路,具有很好的临床应用潜力。

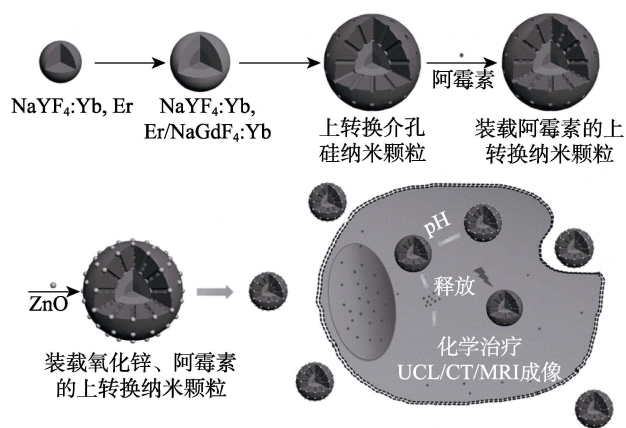


图 14 多模态生物成像引导下 pH 触发的肿瘤化疗的转染氧化锌和阿霉素的上转换纳米粒子的合成^[63]
Fig. 14 Synthesis of upconverting nanoparticles for multi-modality bioimaging guided pH-triggered chemotherapy^[63]

除了针对肿瘤微环境 pH 外,肿瘤组织的酶也是制备多功能诊疗一体化试剂的重要靶点。例如:LI 等^[64]报道了一种对肿瘤组织谷胱甘肽(GSH)酶响应的多功能诊疗一体化纳米药物,能够用于肿瘤的双模态成像和联合治疗。该纳米颗粒将进一步透析法制备的一种由二硫键连接的羟乙基淀粉-紫杉醇偶联物(HES-SS-PTX)与近红外染料 DiR 偶联构建出了纳米诊疗试剂(图 15)。

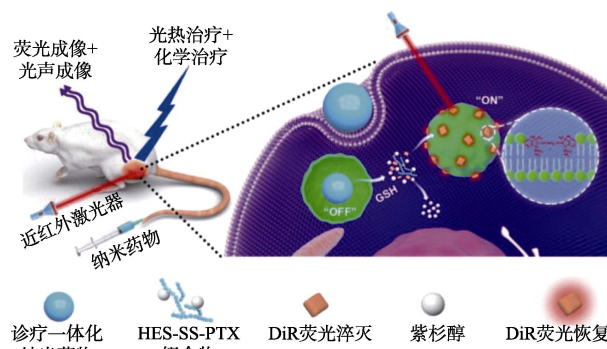
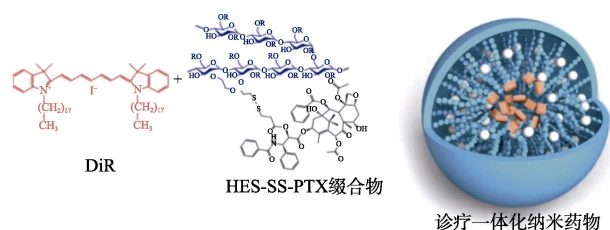


图 15 多模态生物成像引导下的酶触发的肿瘤诊疗纳米粒子示意图^[64]
Fig. 15 Schematic illustration of enzyme-triggered tumor diagnosis and treatment nanoparticles guided by multi-modal biological imaging^[64]

由于染料 DiR 被包裹在 HES-SS-PTX 纳米颗粒的疏水内核中,这使得 DiR 的荧光因聚集淬灭效应而发生淬灭。然而,一旦纳米药物被癌细胞内化,细胞内的谷胱甘肽酶将裂解 HES-SS-PTX 中的二硫键,导致共轭的紫杉醇(PTX)和负载的 DiR 发生同步释放。释放出的 PTX 发挥化学治疗作用,而 DiR 能吸附到邻近的内溶酶体膜上进而恢复荧光。因此,该纳米药物可以通过 DiR 的荧光恢复来监测 PTX 的释放和治疗效果。此外,该诊疗一体化纳米药物还可以作为抑制荧光和光声成像的体内探针,并通过化学-光热联合治疗实现有效的抗肿瘤效果。该诊疗纳米药物通过被肿瘤组织谷胱甘肽识别,从而实现了在肿瘤组织的富集,这也为肿瘤的靶向诊疗提供了一种思路。

2 结论与展望

智能型纳米药物载体已引起学术界的广泛关注。理想的智能型纳米药物载体应该是可以通过感应病变部位环境信息的变化,从而调节药物的释放,使药物在必要的时间和特定的部位释放出所需的有效剂量,实现药物的定点、定时、定量控制释放。这些环境信息的变化有来自人体自身的内部因素(如 pH 响应性、氧化还原敏感性)和来自外界的外部因素(如光敏感性、磁敏感性和温度响应性等)。在过去的 20 年,有关智能型纳米载体的研究尽管取得了较大进展,但智能纳米药物载体无论从材料设计还是在应用上都存在着明显不足。比如,针对肿瘤的弱酸性环境和略微偏高的温度而设计的 pH 和温度敏感型的纳米药物载体在实际应用过程中受到了较大限制。这主要是由于肿瘤组织与正常组织在 pH 和温度上差异较小,直接导致智能纳米药物载体的药物释放行为在肿瘤组织与正常组织之间区别不

明显。另外, 光敏、超声敏感等外源可控纳米药物载体的应用也受到较大限制, 比如: 光信号很难穿透到深部组织, 而超声敏感载体应用时需要施加高强度聚焦超声, 其对大肿瘤的治疗存在一定的限制, 且声能过高会超出人体承受范围。因此, 开发刺激信号强度可调, 且信号对人体友好的智能型纳米药物载体具有极其重要的意义和深远的影响。

参考文献:

- [1] VANOSDOL J, EKTATE K, RAMASAMY S, *et al.* Sequential HIFU heating and nanobubble encapsulation provide efficient drug penetration from stealth and temperature sensitive liposomes in colon cancer[J]. *Journal of Controlled Release*, 2017, 247: 55-63.
- [2] ZHOU Z X, LU Z R. Molecular imaging of the tumor microenvironment[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2017, 113: 24-48.
- [3] ZHANG W J, WANG F H, WANG Y, *et al.* pH and near-infrared light dual-stimuli responsive drug delivery using DNA-conjugated gold nanorods for effective treatment of multidrug resistant cancer cells[J]. *Journal of Controlled Release*, 2016, 232(28): 9-19.
- [4] YANG G B, SUN X Q, LIU J J, *et al.* Light-responsive, singlet-oxygen-triggered on-demand drug release from photosensitizer-doped mesoporous silica nanorods for cancer combination therapy[J]. *Advanced Functional Materials*, 2016, 26(26): 4722-4732.
- [5] ZHU C L, HUO D, CHEN Q S, *et al.* A eutectic mixture of natural fatty acids can serve as the gating material for near-infrared-triggered drug release[J]. *Advanced Materials*, 2017, 29(40): 1703702-1703728.
- [6] LIANG X L, GAO J, JIANG L D, *et al.* Nanohybrid liposomal cerasomes with good physiological stability and rapid temperature responsiveness for high intensity focused ultrasound triggered local chemotherapy of cancer[J]. *ACS Nano*, 2015, 9(2): 1280-1293.
- [7] MA M, XU H X, CHEN H R, *et al.* A drug-perfluorocarbon nanoemulsion with an ultrathin silica coating for the synergistic effect of chemotherapy and ablation by high-intensity focused ultrasound[J]. *Advanced Materials*, 2014, 26(43): 7378-7385.
- [8] GAWALI S, BARICK K, SHETAKE N, *et al.* pH-labile magnetic nanocarriers for intracellular drug delivery to tumor cells[J]. *ACS Omega*, 2019, 4(7): 11728-11736.
- [9] ZIED F, ENAAM J A, AIGUL K, *et al.* Doxorubicin-loaded thermoresponsive superparamagnetic nanocarriers for controlled drug delivery and magnetic hyperthermia applications[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2019, 11(34): 30610-30620.
- [10] SUGUMARAN P, LIU X L, HERNG T S, *et al.* GO-functionalized large magnetic iron oxide nanoparticles with enhanced colloidal stability and hyperthermia performance[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2019, 11(25): 22703-22713.
- [11] HUANG Z, TIPPARAJU S, KIRPOTIN D, *et al.* Formulation optimization of an ephrin A2 targeted immunoliposome encapsulating reversibly modified taxane prodrugs[J]. *Journal of Controlled Release*, 2019, 310: 47-57.
- [12] ZHANG T, LIU H, LI Y T, *et al.* A pH-sensitive nanotherapeutic system based on a marine sulfated polysaccharide for the treatment of metastatic breast cancer through combining chemotherapy and COX-2 inhibition[J]. *Acta Biomaterialia*, 2019, 99: 412-425.
- [13] XIE D B (谢德彪), SONG H J (宋华杰), CAO H L (曹红亮), *et al.* Synthesis of branched cyclic copolymer for pH-responsive drug delivery system[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2017, 34(10): 1114-1118, 1125.
- [14] LIU G N, ZHAO X, ZHANG Y L, *et al.* Engineering biomimetic platesomes for pH-responsive drug delivery and enhanced antitumor activity[J]. *Advanced Materials*, 2019, 31(32): 1900795.
- [15] YU J, ZHAO F, GAO W L, *et al.* Magnetic reactive oxygen species nanoreactor for switchable magnetic resonance imaging guided cancer therapy based on pH-sensitive Fe₃C₂@Fe₃O₄ nanoparticle[J]. *ACS Nano*, 2019, 13(9): 10002-10014.
- [16] FOULADI F, STEFFEN K, MALLIK S. Enzyme-responsive liposomes for the delivery of anticancer drugs[J]. *Bioconjugate Chemistry*, 2017, 28(4): 857-868.
- [17] VEIMAN K, KUNNAPUU K, LEHTO T, *et al.* PEG shielded MMP sensitive CPPs for efficient and tumor specific gene delivery *in vivo*[J]. *Journal of Controlled Release*, 2015, 209: 238-247.
- [18] SONG S, LEE S, LEE Y, *et al.* Enzyme-responsive destabilization of stabilized plasmid-lipid nanoparticles as an efficient gene delivery[J]. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2016, 91: 20-30.
- [19] ZHANG R L, LI Y, ZHANG M, *et al.* Hypoxia-responsive drug-drug conjugated nanoparticles for breast cancer synergistic therapy[J]. *RSC Advances*, 2016, 6: 30268-30276.
- [20] QIAN C G, YU J C, CHEN Y L, *et al.* Light-activated hypoxia-responsive nanocarriers for enhanced anticancer therapy[J]. *Advanced Materials*, 2016, 28(27): 3313-3320.
- [21] KULKARNI P, HALDAR M, YOU S, *et al.* Hypoxia-responsive polymersomes for drug delivery to hypoxic pancreatic cancer cells[J]. *Biomacromolecules*, 2016, 17(8): 2507-2513.
- [22] TORCHILIN V. Multifunctional, stimuli-sensitive nanoparticulate systems for drug delivery[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2014, 13: 813-827.
- [23] ZHANG L H, QIN Y, ZHANG Z M, *et al.* Dual pH/reduction-responsive hybrid polymeric micelles for targeted chemo-photothermal combination therapy[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2018, 75(15): 371-385.
- [24] ZHANG A T, JUNG K, LI A H, *et al.* Recent advances in stimuli-responsive polymer systems for remotely controlled drug release[J]. *Progress in Polymer Science*, 2019, 99: 101164.
- [25] AMANDA M, OARA N, KAMILLA N, *et al.* Near-infrared remotely triggered drug-release strategies for cancer treatment[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2017, 114(47): 12419-12424.
- [26] TALEBIAN S, FOROUGH J, WADE S, *et al.* Biopolymers for antitumor implantable drug delivery systems: recent advances and future outlook[J]. *Advanced Materials*, 2018, 30(31): 1706665.
- [27] KOBAYASHI H, CHOYKE P. Near-Infrared photoimmuno-therapy of cancer[J]. *Accounts of Chemical Research*, 2019, 52(8): 2332-2339.
- [28] LI S H, LIU R, JIANG X X, *et al.* Near-infrared light-triggered near-infrared light-triggered sulfur dioxide gas therapy of cancer[J]. *ACS Nano*, 2019, 13(2): 2103-2113.
- [29] VANKAYALA R, HWANG K. Near-infrared-light-activatable nanomaterial-mediated phototheranostic nanomedicines: An emerging paradigm for cancer treatment[J]. *Advanced Materials*, 2018, 30(23): 1706320.
- [30] ZHOU L, CHEN Z W, DONG K, *et al.* DNA-mediated construction of hollow upconversion nanoparticles for protein harvesting and near-infrared light triggered release[J]. *Advanced Materials*, 2014, 26(18): 2424-2430.
- [31] NIU N, HE F, MA P A, *et al.* Up-conversion nanoparticle assembled mesoporous silica composites: Synthesis, plasmon-enhanced luminescence, and near-infrared light triggered drug release[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2014, 6(5): 3250-3262.
- [32] ZHOU S Q, SHANG L, ZHAO Y X, *et al.* Pd single-atom catalysts on nitrogen-doped graphene for the highly selective photothermal hydrogenation of acetylene to ethylene[J]. *Advanced Materials*, 2019,

- 2019,31(19):1900509.
- [33] YAN M M, LIU Y J, ZHU X H, *et al.* Nanoscale reduced graphene oxide-mediated photothermal therapy together with IDO inhibition and PD-L1 blockade synergistically promote antitumor immunity[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2019, 11: 1876-1885.
- [34] ZHOU B, JIANG B P, SUN W Y, *et al.* Water-dispersible prussian blue hyaluronic acid nanocubes with near-infrared photoinduced singlet oxygen production and photothermal activities for cancer theranostics[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2018, 10: 18036-18049.
- [35] CAI J, GAO W, ZHANG L L, *et al.* Enabling prussian blue with tunable localized surface plasmon resonances: Simultaneously enhanced dual-mode imaging and tumor photothermal therapy[J]. *ACS Nano*, 2016, 10: 11115-11126.
- [36] TIAN Q W, WANG Q, YAO K X, *et al.* Multifunctional polypyrrole@Fe₃O₄ nanoparticles for dual-modal imaging and in vivo photothermal cancer therapy[J]. *Small*, 2014, 10: 1063-1068.
- [37] HU Sh Q, TONG L J, WANG J X, *et al.* NIR light-responsive hollow porous gold nanospheres for controllable pressure-based sensing and photothermal therapy of cancer cells[J]. *Analytical Chemistry*, 2019, 91: 15418-15424.
- [38] MA J J, LI P J, WANG W W, *et al.* Biodegradable poly(amino acid)-gold-magnetic complex with efficient endocytosis for multimodal imaging-guided chemo-photothermal therapy[J]. *ACS Nano*, 2018, 12: 9022-9032.
- [39] LI H, JIN Z, CHAO S, *et al.* Folate-receptor-targeted NIR-sensitive polydopamine nanoparticles for chemo-photothermal cancer therapy[J]. *Nanotechnology*, 2017, 28(42): 425101.
- [40] ELINA H, HAREL Y, SCHORI H, *et al.* Magnetic targeting of mTHPC to improve the selectivity and efficiency of photodynamic therapy[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2019, 11(49): 45368-45380.
- [41] QI J, LI W S, LU K J, *et al.* pH and thermal dual-sensitive nanoparticle-mediated synergistic antitumor effect of immunotherapy and microwave thermotherapy[J]. *Nano Letters*, 2019, 19: 4949-4959.
- [42] QIN Y P, CHEN J, BI Y, *et al.* Near-infrared light remote-controlled intracellular anti-cancer drug delivery using thermo/pH sensitive nanovehicle[J]. *Acta Biomaterialia*, 2015, 17: 201-209.
- [43] BAO W, MA H B, WANG N, *et al.* pH-sensitive carbon quantum dots-doxorubicin nanoparticles for tumor cellular targeted drug delivery[J]. *Polymers for Advanced Technologies*, 2019, 30(11): 2664-2673.
- [44] HERNÁNDEZ-CASTILLO D J, ALVEREZ-LEMUS M A, CRUZ-HERNÁNDEZ E N, *et al.* Selective etching of SiO₂ nanospheres as reservoirs for pH-sensitive release of cis-diamminedichloroplatinum(2)[J]. *Journal Chemical Technology and Biotechnology*, 2019, 94: 3505-3511.
- [45] LI M Q, TANG Z H, LV S X, *et al.* Cisplatin crosslinked pH-sensitive nanoparticles for efficient delivery of doxorubicin[J]. *Biomaterial*, 2014, 35(12): 3851-3864.
- [46] PORTA F, EHRSAM D, LENGGERKE C, *et al.* Synthesis and characterization of PDMS-PMOXA-based polymer-somes sensitive to MMP-9 for application in breast cancer[J]. *Molecular Pharmacology*, 2018, 15: 4884-4897.
- [47] YOU Y W, XU Y, CHEN Y. Doxorubicin conjugated with a trastuzumab epitope and an MMP-2 sensitive peptide linker for the treatment of HER2-positive breast cancer[J]. *Drug Delivery*, 2018, 25: 448-460.
- [48] YHEE J Y, KIM S A, KOO H, *et al.* Optical imaging of cancer-related proteases using near-infrared fluorescence matrix metalloproteinase-sensitive and cathepsin B-sensitive probes[J]. *Theranostics*, 2012, 2: 179-189.
- [49] ZHANG H C, SUN Z S, WANG K L, *et al.* Multifunctional tumor-targeting cathepsin B-sensitive gemcitabine prodrug covalently targets albumin in situ and improves cancer therapy[J]. *Bioconjugate Chemistry*, 2018, 29: 1852-1858.
- [50] DHEER D, NICOLAS J, SHANKAR R. Cathepsin-sensitive nanoscale drug delivery systems for cancer therapy and other diseases[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2019, 151(152): 130-151.
- [51] POURHASSAN H, CLERGEAUD G, HANSEN A E, *et al.* Revisiting the use of SPLA2-sensitive liposomes in cancer therapy[J]. *Journal of Controlled Release*, 2017, 261: 163-173.
- [52] PYATAEV N A, PETROV P S, MINAEVA O V, *et al.* Amylase-sensitive polymeric nanoparticles based on dextran sulfate and doxorubicin with anticoagulant activity[J]. *Polymers*, 2019, 11: 921.
- [53] GUO W, YANG C Y, CUI L R, *et al.* An enzyme-responsive controlled release system of mesoporous silica coated with konjac oligosaccharide[J]. *Langmuir*, 2014, 30(1): 243-249.
- [54] DU C L, DENG D W, SHAN L L, *et al.* A pH-sensitive doxorubicin prodrug based on folate-conjugated BSA for tumor-targeted drug delivery[J]. *Biomaterials*, 2013, 34: 3087-3097.
- [55] LUO Z M, JIN K, PANG Q, *et al.* On-demand drug release from dual-targeting small nanoparticles triggered by high-intensity focused ultrasound enhanced glioblastoma-targeting therapy[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2017, 9(37): 31612-31625.
- [56] DING Y, SUN D, WANG G L, *et al.* An efficient PEGylated liposomal nanocarrier containing cell-penetrating peptide and pH-sensitive hydrazone bond for enhancing tumor-targeted drug delivery[J]. *International journal of nanomedicine*, 2015, 10: 6199-6214.
- [57] ALIMORADI H, MATIKONDA S S, GAMBLE B, *et al.* Hypoxia responsive drug delivery systems in tumor therapy[J]. *Current Pharmaceutical Design*, 2016, 22: 2808-2820.
- [58] THAMBI T, PARK J, LEE D. Hypoxia-responsive nanocarriers for cancer imaging and therapy: Recent approaches and future perspectives[J]. *Chemical Communications*, 2016, 52: 8492-8500.
- [59] THAMBI T, SON S, LEE D, *et al.* Poly(ethylene glycol)-b-poly(lysine) copolymer bearing nitroaromatics for hypoxia-sensitive drug delivery[J]. *Acta Biomaterialia*, 2016, 29: 261-270.
- [60] DENG X R, LIANG S, CAI X C, *et al.* Yolk-shell structured Au nanostar@metal-organic framework for synergistic chemo-photothermal therapy in the second near-infrared window[J]. *Nano Letters*, 2019, 19(10): 6772-6780.
- [61] SUN Y, DING F, CHEN Z, *et al.* Melanin-dot-mediated delivery of metallacycle for NIR-II/photoacoustic dual-modal imaging-guided chemo-photothermal synergistic therapy[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2019, 116(34): 16729-16735.
- [62] BANERJEE S S, CHEN D. Multifunctional pH-sensitive magnetic nanoparticles for simultaneous imaging, sensing and targeted intracellular anticancer drug delivery[J]. *Nanotechnology*, 2008, 19(50):505104.
- [63] WANG Y H, SONG S Y, LIU J H, *et al.* ZnO functionalized upconverting nanotheranostic agent: multi modality imaging guided chemotherapy with on demand drug release triggered by pH[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2015, 54(2): 536-540.
- [64] LI Y H, WU Y X, CHEN J T, *et al.* A simple glutathione-responsive turn-on theranostic nanoparticle for dual-modal imaging and chemo-photothermal combination therapy[J]. *Nano Letters*, 2019, 19(8): 5806-5817.