

可控释放纳米载体在癌症治疗中的研究进展

彭程^{1#}, 文超琪^{1#}, 刘乃瑜¹, 刘匀毅¹, 马艺菡¹, 裴夏明², 胡小晓^{1*}

(1. 化学生物传感与计量学国家重点实验室, 湖南大学, 长沙 410082;

2. 湖南省肿瘤医院泌尿外科, 长沙 410013)

摘要: 癌症治疗的靶向分子药物的设计与构建, 是目前生物医学领域的研究前沿热点之一。靶向药物载体的构建, 是通过药物直接加载靶向生物分子或者利用载体自身特性, 使化疗药物可以到达并富集在特定组织, 所以也被称为“分子火车”。纳米药物的研究已经从单靶向发展到多靶向, 实现从单一功能到多功能的应用。单纯的被动释放药物的载体颗粒在复杂的细胞微环境中缺乏精确治疗。因此通过构建带有可控释放特性的纳米药物载体, 不仅能有效的提高药物在靶向部位的药物浓度, 加强药效, 而且还能降低对非靶向组织的毒副作用, 提高纳米药物的安全性。常用的控制纳米药物释放的方式包括 pH 响应, 酶响应, 光响应, 磁响应等。本文主要介绍构建可控药物释放纳米载体的研究进展。

关键词: 癌症治疗; 分子靶向; 微环境; 可控释放纳米载体

中图分类号: O657

文献标志码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1007-7146.2019.06.003

The Application of Controllable-releasing Nanocarriers in Cancer Therapeutics

PENG Cheng^{1#}, WEN Chaoqi^{1#}, LIU Naiyu¹, LIU Yunyi¹, MA Yihan¹, PEI Xiaming², HU Xiaoxiao^{1*}

(1. State Key Laboratory of Chemo/Biosensing and Chemometrics, College of Biology, Changsha 410082, China;

2. Department of Urology, Hunan Provincial Tumor Hospital, Changsha 410013, China)

Abstract: Developing an intelligent targeted molecular nanocarrier in cancer therapeutics is one of the research hotspots in the field of biomedicine. Based on the properties of the drug biomolecules or carriers themselves, chemodrugs can reach specific tissues. This therapeutics nanocarrier is also known as “molecular train”. The research of nanocarriers has been developed from single target to multi-target, and from single function to multi-function. Simply passive drug releasing carriers do not allow for more precise treatment in complex cellular microenvironment. However, with the controllable releasing nanocarriers, the drug concentration at the targeted sites can be effectively increased and the drug efficacy can be enhanced. In addition, it can reduce the toxic and side effects on non-targeted tissues, improving the safety of nanocarriers. The ways to control the release of nanocarriers include pH, enzyme, light, magnetic field and etc. This review mainly introduces the research progress in the construction of controllable drug release nanocarriers.

Key words: cancer therapeutics; molecular targeting; microenvironment; controllable-releasing nanocarriers

收稿日期: 2019-04-22; 修回日期: 2019-05-14。

基金项目: 国家自然科学基金项目(31701249, 31970692); 湖南省自然科学基金项目(2018JJ3037)。

作者简介: #为并列第一作者。彭程, 硕士研究生; 文超琪, 硕士研究生。

* 通讯作者: 胡小晓, 副教授, 主要从事核酸适体筛选, 分子机制研究及纳米药物癌症治疗。E-mail: xxhu@hnu.edu.cn。

纳米技术突飞猛进的今天,各种具有优异物理化学性质的纳米材料被广泛应用于医学领域。各类疾病如癌症的药物研究尤其得益于具有良好生物相容性的纳米颗粒载体的应用。在过去的几年里,癌症已经成为世界上最重要的地方性健康问题之一^[1]。据世界卫生组织估计,到2025年,每年的癌症病例将从2012年的1400万例增加到2000多万例^[2]。

纳米载体颗粒由于其具有滞留效应(enhanced permeability and retention effect, EPR)和表面效应等特点,在癌症治疗和预后方面具有巨大的优势。因此,特异性的靶向功能的纳米载体药物作为肿瘤治疗的有效手段,得到广泛的关注,成为癌症治疗(cancer therapeutics)的研究热点之一。

各种纳米颗粒,如脂质体^[3]、聚合物纳米颗粒^[4]、胶束^[5]、蛋白质^[6]和金属有机纳米结构^[7]等已经被用于药物载体。设计纳米药物的方式也有多种,比如载体靶向方式上,除了利用被动靶向的EPR效应,也可以通过在纳米载体上修饰核酸适体^[8]、叶酸^[9]等主动靶向分子,提高药物在癌细胞表面的富集,降低对正常组织的杀伤,因而更具优势。在药物装载方面,可以选择两种或者多种药物,进行多药物协同治疗。在设计载体方面,搭载探针系统,通过核磁共振成像(nuclear magnetic resonance imaging, NMRI),光声成像等体外显影技术,对纳米药物在活体内运行进行追踪,真正实现诊疗一体化^[10]。随着癌症治疗的纳米药物载体研究的不断深入,其功能和构造越来越复杂,甚至呈现模块化。通过在载体上连接各类功能模块,可能使其治疗效果更加显著。

癌细胞是一种病变细胞,其内部微环境如氢离子浓度指数(potential of hydrogen, pH)、谷胱甘肽(glutathione, GSH)、酶等区别于正常的细胞^[11]。出现的刺激反应给药系统(drug delivery systems, DDS)正受到越来越多的关注。这些智能系统中传感器对微环境变化或外部刺激(光、热、磁场、电场等)能作出有效响应。但是由于生物环境是动态且复杂的,病理过程的变化大多是特异的,因此这种针对癌细胞内部微环境变化作出响应的载体的设计 and 应用是非常困难的。最近,关于高效、安全的药物传递的智能药物传递系统的报道层出不穷^[12]。这些智能传递系统通过进行针对不同环境的特定结构变化来实现药物的受控释放。生物系统中特定的变化(如温度、pH值、氧化还原等)会引起纳米颗粒的物理和/或化学变化,从而释放出它们所携带的药物,成

为真正的“纳米机器人”。本综述旨在重点介绍基于纳米颗粒的可控药物递送系统,以实现癌症药物治疗的智能化。

1 pH 刺激释放

通常情况下,实体肿瘤细胞在有氧或缺氧的环境下都具有很高的糖酵解率^[13],使得其具有低pH值、低碳水化合物、高谷胱甘肽等生理特点。基于这些生理特性的不同,通过构造能在特定pH环境中释放的纳米载体,达到靶向药物循环时间延长、药物在血液中的泄漏减少、药物释放的靶点触发等目的,是恶性肿瘤治疗的理想选择,已成为提高靶向药物富集和降低药物副作用的有效手段之一。

pH敏感的纳米药物,通过特定大小ERP效应被动的富集在癌组织表面,或者通过主动靶向作用,富集在特定的肿瘤细胞表面。随着肿瘤细胞内的低pH环境引起的结构解体和药物释放,导致载体结构破裂,释放包含药物。

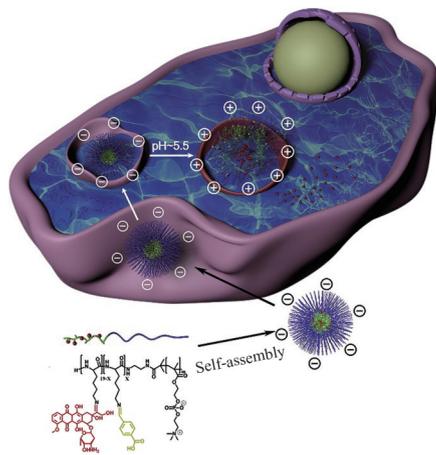


图1 pH控释胶束载体示意图^[14]

Fig. 1 Schematic of pH-responsive micellar nanocarrier^[14]

构建pH敏感释放载体的方式分为三种:第一种是使用有机聚合物胶束作为药物包埋载体,这些胶束具有特殊的官能团,可以随着pH值的变化改变自身官能团的电荷密度。目前可以用于pH敏感载体的胶束有:1)聚丙酰胺(polyacrylamide, PAAm)、聚丙烯酸(polyacrylic acid, PAA)、聚甲基丙烯酸(poly-methacrylic acid, PMAA)、聚丙烯酸甲酯(polymethacrylates, PMA)、聚氨酯(polyurethanes, Us)等^[15-18]。以这些聚合物为基础的纳米粒子的结构或疏水性可以随着质子化或去质子化而改变。2)使用对pH值

敏感的化学键连接药物。当 pH 值改变时,相应化学键断裂,可以释放药物。pH 值敏感的化学键分为两种:有机化学键(亚胺键,脲键,酰胺键,脲键,缩酮键,缩醛键,顺丁烯二酸二甲酯键)^[11,14,19-22]和无机离子键($\pi-\pi$ 等)^[23]。3) 通过构建 pH 敏感的载药框架作为药物输送载体,如金属有机框架(metal organic frameworks, MOFs)。在特定 pH 条件下,金属有机框架结构改变,释放治疗药物。由于 MOFs 承载能力高和可控释放的特性,在癌症治疗可能提供有效的治疗^[24]。

Ma 等^[25]以 4-羧基苯甲醛接枝聚(L-赖氨酸)-嵌段聚(甲基丙烯酸酰氧基乙基磷酸化胆碱)(PLL(CB/DOX)-b-PMPC)共聚物为基础,制备了 DOX-共轭智能高分子胶束。阿霉素和电负性 4-carboxy 苯甲醛通过亚胺键结合成锁环结构,因此药物胶束具备敏感性释放的特性(图 1)。Liu 等^[26]通过席夫碱(schiff base)的化学相互作用,将 DOX 结合到硅酸盐架构中。由于席夫碱包含一个 S-S 键和两个 C=N 键,它能在一定水平的谷胱甘肽和酸性介质中发生裂解,使得到的介孔有机硅药物载体具有超快的 pH 降解性和高效的抗癌药物释放能力,从而增强了癌症治疗效果。Xing 等^[25]合成了一种新型生物相容性的锌金属-有机骨架(Zn-cpon-MOF),该结构具有连通的三维拓扑网络(3,6-RTL)。由于 Zn-cpon-1 在 pH 和光下具有结构变形,使其具有双响应控释特性。

2 光控释放

具有远程控制药物释放能力的纳米载体在提高肿瘤治疗效果、减少对正常组织的损伤等方面具有重要意义,因此在过去的几十年里引起了广泛的关注^[27]。在近年来集中于药物载体的外部控制释放的选择方式上,光触发释放因可在精确的时空控制下用于肿瘤的药物释放^[28],具有独特吸引力。

目前光敏感释放的光源主要分三类:红光,紫外光和绿光。大多数都需要紫外线照射,这对健康的组织是非常有害的,会导致细胞凋亡。例如,包载 DOX 和氰基荧光基团(Cy)热敏聚醚胺[poly(ether amine), PEA]纳米载体(DOX&Cy@PEA81)。由于 Cy 在近红外光(near infrared, NIR)照射后的光热活性,导致肿瘤部位温度升高并进行光热治疗,同时刺激载体释放 DOX 进行药物治疗(图 2)。NIR 的波长范围 620~900 nm,组织穿透力强,散射减少,光毒性很小^[29],因而更适合生物医学。

按作用原理光敏感药物释放可分为光热释放和光刺激释放两种。光热释放是指利用纳米载体元件

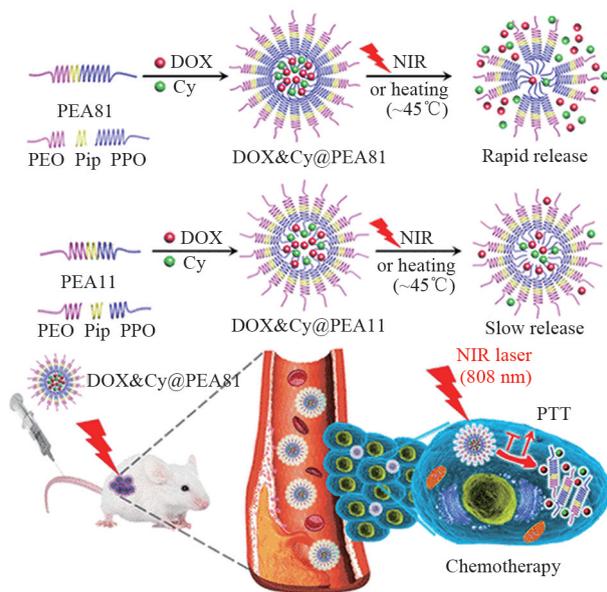


图 2 光控释放纳米载体示意图^[30]

Fig. 2 Schematic of photo-responsive nanocarrier^[30]

的光热效应使颗粒温度升高,从而释放所载药物。可以用于光热释放的材料主要有氧化石墨烯和黑磷(black phosphorus, BP)等。Qiu 等^[31]报道的近红外响应药物释放系统 BP@Hydrogel(水凝胶)是光敏材料黑磷和水凝胶组成的纳米复合材料。在近红外光照射下,光敏剂黑磷产生热和活性氧,使载药的凝胶基纳米结构软化和熔化,最终调节负载的抗癌药物 DOX 释放。而直接释放是在改性的纳米载体上加载各种各样的有机光开关,如偶氮苯、螺吡喃、二烯炔等^[32-34],通过外部光源照射,使其分子构像构型的改变,从而释放药物。Senthilkumar 等^[35]报道了具有光响应 4,4'-二氨基苯磺酰苯胺(4,4'-diaminobenzene sulfonyl aniline, DASA)和叶酸单元功能化的光响应释放载体。DASA 作为光响应单元,在可见光($\lambda = 550$ nm)照射下,亲水性的聚合物纳米粒子的亲水性增加,因而同时使侧链的间距减小。从纳米颗粒核心向介质释放抗癌药物的结构通道被打开后,释放出抗肿瘤药物喜树碱(camptothecin, CPT)和 DOX。

3 酶控释放

酶作为生物体内新陈代谢最重要的催化剂,参与到体内几乎所有生命活动。不同组织来源,发育时期,生理状态的细胞或组织所含生物酶的种类和含量都不同。酶表达的失调是众多疾病的一个特征^[36],因此酶活性的检测在诊断中很重要。利用酶特异性进行药物的靶向释放,是药物可控释放的有

效方法。

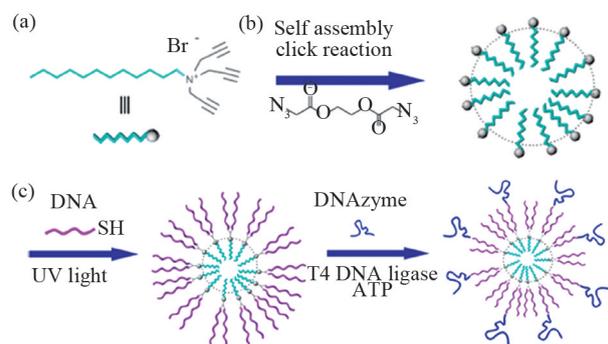


图3 DNA水解酶控释放胶囊的合成示意图^[37]

Fig. 3 Synthetic schematic of the DNAzyme controllable release nanocarrier^[37]

(a) 三烷基修饰的表面活性剂单体; (b) 表面活性剂单体迅速自组装成胶束结构; (c) 炔基通过光驱动交联步骤作为硫代DNA分子的连接点。炔基末端在T4 DNA连接酶的介导下将DNAzyme引入结构表面

(a) The trialkyl-modified surfactant (TMS) monomer; (b) TMS-monomers quickly self-assemble into a micelle structure; (c) Alkynes are used as a point of attachment for thiolated DNA molecules through a photo-driven cross-linking step.

Terminal alkynes can introduce DNAzymes to the structure's surface with T4 DNA ligase

酶控释放是构建的纳米药物载体中具有能被酶催化降解的部分。如图3所示,三烷基改性表面活性剂被置于水中,并迅速自组装成胶束结构,在其表面呈现烷基化合物。然后利用铜催化的点击化学反应,采用酯化和重氮化交联剂稳定结构。将炔基通过光驱动交联反应作为硫代DNA分子的连接点。该纳米药物进入肿瘤细胞后,被肿瘤内部的DNA酶降解,从而选择性释放。酶控释放具体包括两种方法:1)在纳米载药颗粒中含有易被特定酶降解的化学键,通其的断裂释放出药物。Jin等^[38]构建一种易于被青霉素G酰胺酶催化断裂的多聚连接结构,含有靶器件、位点特异性激活触发器和亲本药物三部分。能够被青霉素G酰胺酶选择性断裂,释放出药物。2)药物载体易于被肿瘤细胞内的酶降解释放出药物。Zhong等^[39]构建聚酪氨酸纳米颗粒(polytyrosine nanoparticles, PTNs)自组装自聚嵌段共聚物,将药物DOX包载在PTNs内部。由于肿瘤细胞内蛋白酶K含量高,而PTNs降解释放出DOX。

常用于肿瘤治疗药物的酶控释放的特异酶主要有:水解酶^[40],蛋白酶^[41],糖苷酶^[42],和透明质酸酶^[43]等。Cheng等^[44]构建了一种具有聚集诱导发

射(AIE)特性的金属蛋白-2(MMP-2)敏感释放的载体DPF(DOX-FCPPs-PyTPE, DFP)用于控制药物递送。DFP含有细胞穿透肽,这种结构可被癌相关酶如MMP-2选择性切割。在MMP-2存在下,DFP可以裂解成细胞穿透肽(cell penetrating peptides, CPPs)连接的DOX,与细胞膜相互作用后借助CPPs进入细胞。Qiu等^[45]以多孔二氧化硅纳米球(nanospheres, NSs)为基础,研制了pH/酶反应纳米载体用于药物的控释。该体系以原儿茶酸(protocatechuic acid, PCA)和左旋-谷氨酸(Glu)为连接物,接于多孔二氧化硅纳米球表面,与ZnO量子点(quantum dots, QDs)盖层结合。通过ZnOQDs的酸性溶解和透明质酸(hyaluronic acid, HA)的酶解,实现了ZnO/HA门控给药系统的控释。

4 DNA序列特异性释放

目前出现了一种更为智能的可控药物释放方式, DNA折纸(DNA-origami)技术。DNA折纸结构可以是三维容器,在内部或腔内有停靠点,保护组装好的分子货物不受外部环境的干扰。随着杂交链式反应(hybrid chain reaction, HCR)的成熟和发展,通过合理的DNA布局和寻址模式,在DNA折纸上进行逻辑门绘图。以达到特定方式的药物释放^[46]。

DNA折纸技术是由寡聚核苷酸链组成的强大的纳米平台。由于其结构由寡聚核苷酸链组成,表面可以加载大量的短链核苷酸。通过复杂和特殊的短链核苷酸序列设计,通过短链之间能够发生HCR,使其能够按特定方向运行。首先在逻辑寻址的首尾部分设计引发链,然后与特异的肿瘤标志物结合引发链从而触发该DNA寻址,最后通过折纸短链之间选择性结合,达到DNA折纸逻辑门的功能。如图4所示,T1和T2是具有共同序列结构的燃料链。起始链通过互补序列域之间的碱基对相互识别结合,打开顶部的T1发夹。打开的T1发夹从溶液中捕获一个T2发夹,然后在折纸平台上打开相邻的T1发夹。最后,几股形成一个单向级联路径。该系统利用了DNA碱基配对相互作用的序列特异性精度、DNA折纸结构的分子寻址能力和DNA链位级联的计算能力。

DNA折纸逻辑门技术作为一个智能释放的功能单元,已经应用于纳米载体的可控性释放上。Li等^[47]最近以荷瘤小鼠为模型,研究了静脉注射自组装管状DNA纳米机器人的外表面是肿瘤内皮特异性DNA核酸适体(AS1411),内腔是凝血酶。当

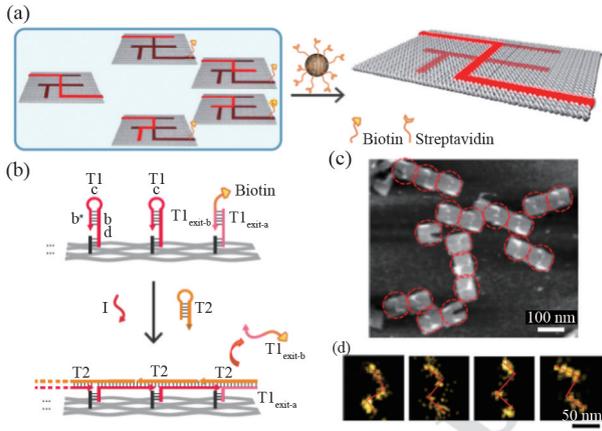


图4 基于DNA折纸构建的单分子逻辑门系统的寻址示意图^[46]

Fig. 4 Addressing diagram of single-molecule logic gate system based on DNA origami^[46]

(a) 基于磁珠的选择示意图。只有当 PSEC 到达正确的 J 出口时,生物素修饰的 T1 exit-b 链才会被释放。因此,所有错误的路径将被链霉素和素修饰的磁珠捕获和移除;(b) 生物素修饰物在 J 出口由 PSEC 释放的过程;(c) 通过选择后的正确 AFM 表征溶液;(d) 选择后的单分子及类平均 DNA-PAINT 表征的正确溶液

表征的正确溶液

(a) Schematic illustration of magnetic bead-based selection. Only if the PSEC reaches the correct exit J, would the biotin-modified T1 exit-b strand be released. Therefore, all wrong paths would be captured and removed by streptavidin-modified magnetic beads; (b) Procedure of the release of biotin modification at the exit J by the PSEC; (c) AFM characterization of the correct solution after selection; (d) Single-molecule and class-averaged DNA-PAINT characterization of the correct solution after selection

在凝血核蛋白酶高表达(标记蛋白)的肿瘤血管内定位时,负载的凝血酶引起肿瘤血管闭塞并诱导肿瘤坏死。利用 AS1411 作为该 DNA 折纸逻辑门负载的纳米载体的靶向和引发链,对该凝血酶进行选择性释放,激活肿瘤部位的凝血从而杀死肿瘤。对于靶向于体内外给药的纳米载体来说,能够在体内复杂的微环境中能够保持自己的功能和结构是载体一个重要的特性。把 DNA 折纸逻辑门作为一个智能纳米元件,加载在各类纳米载体中,使纳米载体具备特异肿瘤组织释放的效果。例如,利用脂质体及类脂质体^[48],金属纳米颗粒^[49],聚合物纳米颗粒^[50]等,构建包载 DNA 折纸和肿瘤药物的纳米机器人,使折纸在体内能够稳定运行。近日,Chao 等^[51]构建了一种能够无重复寻址的无酶 DNA 折纸逻辑门系统,且更加快速和稳定。该单分子机器可以在折纸上沿直线运行寻址,使得 DNA 逻辑门释放可设计出更加复杂的 DNA 逻辑门线路。

5 超声释放

超声波具有高组织穿透力,精确的作用定位和无创等优点,是一种比光疗更具发展潜力的远程药物可控释放方式^[52]。目前已通过构建超声敏感的纳米材料,对肿瘤组织进行体外超声处理,使药物在靶点组织进行释放^[53]。

超声诱导的作用方式分为热效应和非热效应。其中热效应典型例子采用海夫刀用于癌症治疗策略。首先通过超声波穿透身体再聚焦,将低能量超声波聚焦到肿瘤部位。然后,在病变区聚集足够强度的超声密度,形成高温瞬间杀灭肿瘤细胞。同时,发挥超声波的固有特性如空化、机械效应等,导致组织凝固性坏死,可逐渐被吸收或形成瘢痕。高强度聚焦超声(high-intensity focused ultrasound, HIFU)^[54],也被称为聚焦超声手术(focused ultrasound surgery, FUS)的临床应用已经初步验证。

非热效应就是利用超声波产生的空化效应,将构建的载体囊泡进行裂解,释放出治疗药物^[55]。当声波达到一定强度,气泡压缩速度过快,使其球形难以保持,并崩塌后以冲击波形式释放能量,可使周围毛细血管壁和细胞膜产生暂时性微孔,这一过程又称为“声孔效应”,可以促进对药物载体的吸收并增强药效^[56]。

用于超声释放的纳米载体主要有三种:第一是微泡,作为一种超声显影剂,具有载药和显影的功能^[57]。通过在微泡表面非共价黏附,将药物包埋在微泡内部或以化学键的形式连接在微泡表面,达到载药的目的。第二是无机纳米颗粒。Shen 等^[58]将 PNIPAM 核通过二硫键交联成聚乙烯亚胺(polyethyleneimine, PEI)壳层,得到了球形纳米凝胶。将抗癌药物 DOX 和超声敏感的全氟己烷(perfluorohexane, PFH)封装于纳米凝胶中。超声可诱导 PFH 液体变为微泡,空化可达到药物的可控释放。

6 磁控释放

相对于其他可控释放,磁控释放是远程控制药物释放的方式。磁热敏感药物载体进入肿瘤组织后,外部加载交变磁场激发载体中磁热敏感元件,将磁能转换为热能。这使载体发生裂解或变形,释放出治疗药物,从而达到可控靶向药物治疗肿瘤的效果。如图 5 所示,将 N-异丙基丙烯酰胺(N-isopropyl acrylamide, NIPAM)交联的治疗药物与磁性纳米颗粒(magnetic nanoparticles, MNPs)封装于明

胶微凝胶 (gelatinmicrogel) 内部 (NIPAM@ MNPs)。明胶微凝胶自身表现出温度依赖的体积变化现象。交变磁场使磁性纳米颗粒表面升温,明胶 (gelatin) 消化溶胀,释放出 NIPAM 交联在内部的化疗药物。

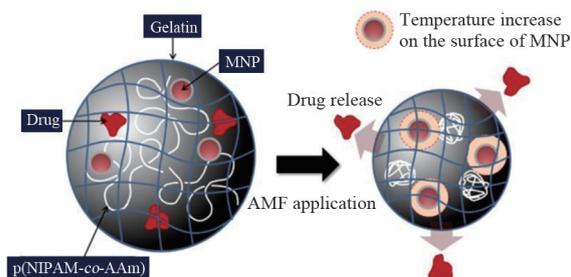


图5 磁控释放纳米载体的结构示意图^[59]

Fig5 Structure diagram of magnetically controlled release nanocarrier^[59]

交变磁场按频率分为高频交变磁场 (high frequency alternative magnetic field, HF-AMF), 低频交变磁场 (low frequency alternative magnetic field, LF-AMF) 和极低频交变磁场 (extremely low frequency alternative magnetic field, ELF-AMF)。其中高频交变磁场常用于磁热疗法, 直接作用和杀死肿瘤细胞。但是高频和低频交变磁场, 对生物体具有较大危害, 会引起一些其他的疾病或者不适^[60]。所以一般磁热药物释放使用极低频交变磁场。Fang 等^[61]发现频率为 20 Hz 的 ELF-AMF 对 ZIF-90 有机金属框架药物载体的包裹的治疗药物有明显的加快释放的作用。

磁热释放的纳米载体通常都由两个部分组成: 磁介质收集并将磁能转化成热量和热敏感药物释放载体。构造方式主要由两种: 第一种, 直接使用超顺磁性四氧化三铁 (Fe_3O_4) 或其他磁性金属纳米颗粒, 通过在其表面连接热敏感药物载体, 达到药物释放的效果。Honarmand 等^[62]以壳聚糖 (chitosan, CS) 为涂层, 合成了稳定的 Fe_3O_4 纳米粒子。同时以三苯基磷 (triphenylphosphine, TPP) 为交联分子, 将牛血清白蛋白 (bovine serum albumin, BSA) 作为药物载体。在交变磁场下, 铁磁纳米颗粒产生磁热感应, 促使 BSA 发生可控释放。第二种, 使用氧化金属纳米晶体, 如氧化锌纳米晶体, 氧化铁纳米晶体作为磁吸收介质, 对药物载体进行磁热释放。Bringas 等^[63]开发了一种介孔二氧化硅纳米载体颗粒。他们将亚甲基蓝和超顺磁性氧化铁纳米晶 (superparamagnetic iron oxide nanoparticles, SPI-

ON) 装入介孔中, 用脂质双层覆盖载体。通过外部加载交变磁场 AMF, 增加脂质双层渗透率, 从而导致药物的释放。此外, 磁性介质的存在将为远程触发的药物递送能力与实时成像技术结合应用提供了一种可能性^[64]。

7 总结和展望

目前纳米药物在临床应用上存在一些问题, 包括毒副作用较大, 纳米载体在体内循环时被吸附和清除, 无法针对复杂的人体微环境及时响应等。因此肿瘤靶向药物的开发与设计, 越来越朝智能化, 专一化等方面发展, 以及提高对载体所采用的纳米材料的生物相容性。由于肿瘤组织和细胞微环境如 pH, 酶含量等不同于正常组织细胞, 构造能在特定微环境中智能释放药物的纳米载体, 成为肿瘤靶向药物的新发展方向。

体内外的生物毒性实验证明可选择性和可控的药物释放, 能降低肿瘤靶向药物毒副作用, 提高药物肿瘤部位的富集。同时, 控释药物载体也可以修复肿瘤微环境。肿瘤部位因为病变造成某种酶 (催化酶) 的含量过高, 促使控释载体释放药物。并通过药物的的释放, 消耗异常含量的酶来改变异常的肿瘤微环境。进而增加疗效, 减小药物用量。例如在磁热可控载体释放中, 交变磁场激发药物释放, 同时在局部引起温度升高, 也有助于肿瘤治疗。可控智能释放系统的构建, 具有非常显著的治疗优势。

但肿瘤治疗药物的可控释放研究仍然具有许多问题。第一, 载体材料的选择。许多用于可控释放载体的安全性和生物相容性方面存在挑战, 例如聚异丙基拉酰胺 [poly (N-isopropyl acrylamide), PNIPAM] 是磁热响应和光热响应载体中应用较多的纳米多聚物材料, 但它的毒性限制其在实际临床上应用。第二, 各种可控释放载体的载药量。第三, 能否远程控制释放, 如利用超声、光、磁场等更安全的手段。通过采用合适的远程激发手段, 从而避免如辐射等对正常组织造成的伤害。最后, 药物载体在复杂人体环境中的稳定性。总之, 随着肿瘤发病机制研究越来越深入, 治疗药物也朝多功能方向开发, 使药物具有更多的功能模块, 更智能化。

参考文献 (References):

- [1] SIEGEL R L, FEDEWA S A, MILLER K D, *et al.* Cancer statistics for Hispanics/Latinos, 2015 [J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2015, 65(6): 457-480.

- [2] ZUGAZAGOITIA J, GUEDES C, PONCE S, *et al.* Current challenges in cancer treatment [J]. *Clinical Therapeutics*, 2016, 38(7): 1511-1566.
- [3] SALKHO N M, PAUL V, KAWAK P, *et al.* Ultrasonically controlled estrone-modified liposomes for estrogen-positive breast cancer therapy [J]. *Artificial Cells Nanomedicine and Biotechnology*, 2018, 46(2): 462-472.
- [4] DUNN A E, DUNN D J, MACMILLAN A, *et al.* Spatial and temporal control of drug release through pH and alternating magnetic field induced breakage of Schiff base bonds [J]. *Polymer Chemistry*, 2014, 5(10): 3311-3315.
- [5] WU X L, KIM J H, KOO H, *et al.* Tumor-targeting peptide conjugated pH-responsive micelles as a potential drug carrier for cancer therapy [J]. *Bioconjugate Chemistry*, 2010, 21(2): 208-213.
- [6] JIN C, ZHANG H, ZOU J M, *et al.* Floxuridine homomeric oligonucleotides “hitchhike” with albumin in situ for cancer chemotherapy [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2018, 57(29): 8994-8997.
- [7] GAO X C, CUI R X, JI G F, *et al.* Size and surface controllable metal-organic frameworks (MOFs) for fluorescence imaging and cancer therapy [J]. *Nanoscale*, 2018, 10(13): 6205-6211.
- [8] CHEN X L, HUANG Y F, TAN W H. Using aptamer-nanoparticle conjugates for cancer cells detection [J]. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 2008, 4(4): 400-409.
- [9] SAMADIAN H, HOSSEINI-NAMI S, KAMRAVA S K, *et al.* Folate-conjugated gold nanoparticle as a new nanopatform for targeted cancer therapy [J]. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 2016, 142(11): 2217-2229.
- [10] BAI H R, FAN H H, ZHANG X B, *et al.* Aptamer-conjugated nanomaterials for specific cancer diagnosis and targeted therapy [J]. *Acta Physico-Chimica Sinica*, 2018, 34(4): 348-360.
- [11] LIM E K, CHUNG B H, CHUNG S J. Recent advances in pH-sensitive polymeric nanoparticles for smart drug delivery in cancer therapy [J]. *Current Drug Targets*, 2018, 19(4): 300-317.
- [12] LI J, FAN C H, PEI H, *et al.* Smart drug delivery nanocarriers with self-assembled dna nanostructures [J]. *Cheminform*, 2013, 25(32): 4386-4396.
- [13] ALVES A P, MAMEDE A C, ALVES M G, *et al.* Glycolysis inhibition as a strategy for hepatocellular carcinoma treatment [J]. *Current Cancer Drug Targets*, 2019, 19(1): 26-40.
- [14] MA B, ZHUANG W H, WANG Y N, *et al.* pH-sensitive doxorubicin-conjugated prodrug micelles with charge-conversion for cancer therapy [J]. *Acta Biomaterialia*, 2018, 70: 186-196.
- [15] SOLANKI A, THAKORE S. Cellulose crosslinked pH-responsive polyurethanes for drug delivery: α -hydroxy acids as drug release modifiers [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2015, 80: 683-691.
- [16] YOU S S, CAI Q, MÜLLEN K, *et al.* pH-sensitive unimolecular fluorescent polymeric micelles: from volume phase transition to optical response [J]. *Chemical Communications (Cambridge, England)*, 2014, 50(7): 823-825.
- [17] LUO Y L, YANG X L, XU F, *et al.* pH-triggered PMAA-b-HTPB-b-PMAA copolymer micelles: physicochemical characterization and camptothecin release [J]. *Colloid & Polymer Science*, 2014, 292(5): 1061-1072.
- [18] LUO Y L, HUANG R J, XU F, *et al.* pH-Sensitive biodegradable PMAA2-b-PLA-b-PMAA 2 H-type multiblock copolymer micelles: synthesis, characterization, and drug release applications [J]. *Journal of Materials Science*, 2014, 49(22): 7730-7741.
- [19] ZHOU T, LUO T, SONG J, *et al.* Phasor-fluorescence lifetime imaging microscopy analysis to monitor intercellular drug release from a pH-sensitive polymeric nanocarrier [J]. *Analytical Chemistry*, 2018, 90(3): 2170-2177.
- [20] PRAPHAKAR R A, JEYARAJ M, MEHNATH S, *et al.* pH-sensitive guar gum grafted lysine- β -cyclodextrin drug carrier for controlled releases on cancer cells [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2018, 6(10): 1519-1530.
- [21] QI P L, WU X H, LIU L, *et al.* Hydrazone-containing triblock copolymeric micelles for pH-controlled drug delivery [J]. *Front Pharmacology*, 2018, 9: 12.
- [22] MA B X, ZHUANG W H, LIU G Y, *et al.* A biomimetic and pH-sensitive polymeric micelle as carrier for paclitaxel delivery [J]. *Regen Biomater*, 2018, 5(1): 15-24.
- [23] KARTHIKA V, KALEESWARRAN P, GOPINATH K, *et al.* Biocompatible properties of nano-drug carriers using TiO₂-Au embedded on multiwall carbon nanotubes for targeted drug delivery [J]. *Materials Science & Engineering C-Materials for Biological Applications*, 2018, 90: 589-601.
- [24] MCKINLAY A C, MORRIS R E, HORCAJADA P, *et al.* Bio-MOFs; metal-organic frameworks for biological and medical applications [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2010, 49(36): 6260-6266.
- [25] XING K, FAN R Q, WANG F Y, *et al.* Dual-stimulus-triggered programmable drug release and luminescent ratiometric pH sensing from chemically stable biocompatible zinc metal-organic framework [J]. *ACS Applied Materials & Interface*, 2018, 10(26): 22746-22756.
- [26] LIU L, KONG C, HUO M, *et al.* Schiff base interaction tuned mesoporous organosilica nanopatforms with pH-responsive degradability for efficient anti-cancer drug delivery *in vivo* [J]. *Chemical Communications (chemcomm)*, 2018, 54(66): 9190-9193.
- [27] LU J, CHOI E, TAMANOI F, *et al.* Light-activated nanopeller-controlled drug release in cancer cells [J]. *Small*, 2008, 4(4): 421-426.
- [28] FLYNN G, MCHALE L, MCHALE A P. Methotrexate-loaded, photosensitized erythrocytes: a photo-activatable carrier/delivery system for use in cancer therapy [J]. *Cancer Letters*, 1994, 82(2): 225-229.
- [29] ZHANG Y, HONG H, CAI W. Tumor-targeted drug delivery with aptamers [J]. *Current Medicinal Chemistry*, 2011, 18(27): 4185-4194.
- [30] COLAK S B, MARK M B V D, HOOFT G W T, *et al.* Clinical optical tomography and NIR spectroscopy for breast cancer detection [J]. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*, 1999, 5(4): 1143-1158.
- [31] HE H Z, ZHOU J L, LIU Y J, *et al.* Near-infrared-light-induced morphology transition of poly(ether amine) nanoparticles for supersensitive drug release [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2018, 10(8): 7413-7421.
- [32] QIU M, WANG D, LIANG W Y, *et al.* Novel concept of the smart NIR-light-controlled drug release of black phosphorus nanostructure for cancer therapy [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2018, 115(3): 501-506.
- [33] CALLEJA P, HUARTE J, AGÜEROS M, *et al.* Molecular buckets; cyclodextrins for oral cancer therapy [J]. *Therapeutic Delivery*, 2012, 3(1): 43-57.
- [34] KHOLMANSKII A S, VENIAMINOVA G I, SAVINA E V, *et al.* Structure dependence of the kinetic characteristics in spiroprane thermochromism and photochromism [J]. *Theoretical and Experimental Chemistry*, 1988, 23(4): 446-450.
- [35] HOHENSTEIN W P, MARK H. Polymerization of olefins and

- diolofins in suspension and emulsion. Part II [J]. *Journal of Polymer Science Part A Polymer Chemistry*, 1946, 1(6): 549-580.
- [36] SENTHILKUMAR T, ZHOU L Y, GU Q, *et al.* Conjugated polymer nanoparticles with appended photo-responsive units for controlled drug delivery, release, and imaging [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2018, 57(40): 13114-13119.
- [37] FUJIMOTO N, BUI H, KUBO T, *et al.* Polymorphisms of membrane transporting gene SLC01B3 and detoxification enzyme NAT2 associate with bladder cancer susceptibility in smokers [J]. *The Journal of Urology*, 2015, 193(4): e428.
- [38] AWINO J K, GUDIPATI S, HARTMANN A K, *et al.* Nucleic acid nanocapsules for enzyme-triggered drug release [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2017, 139(18): 6278-6281.
- [39] JIN H J, LU J, WU X. Development of a new enzyme-responsive self-immolative spacer conjugate applicable to the controlled drug release [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2012, 20(11): 3465-3469.
- [40] GU X L, QIU M, SUN H L, *et al.* Polytyrosine nanoparticles enable ultra-high loading of doxorubicin and rapid enzyme-responsive drug release [J]. *Biomaterials Science*, 2018, 6(6): 1526-1534.
- [41] YANG Y H, ALOYSIUS H, INOYAMA D, *et al.* Long-qin HuEnzyme-mediated hydrolytic activation of prodrugs [J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2011, 1(3): 143-159.
- [42] OSSELTON M D. The use of proteolytic enzymes to release high levels of drugs from biological materials submitted for toxicological analysis [J]. *Veterinary and Human Toxicology*, 1979, 21: 177-179.
- [43] RICA R L, DANIEL A, MSTEVENS M. Enzyme-responsive nanoparticles for drug release and diagnostics [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2012, 64(11): 967-978.
- [44] YANG C, GUO W, AN N, *et al.* Enzyme-sensitive magnetic core-shell nanocomposites for triggered drug release [J]. *RSC Advances*, 2015, 5(98): 80728-80738.
- [45] CHENG Y, HUANG F J, MIN X H, *et al.* Protease-responsive prodrug with aggregation-induced emission probe for controlled drug delivery and drug release tracking in living cells [J]. *Analytical Chemistry*, 2016, 88(17): 8913-8919.
- [46] QIU L, ZHANG W R, WANG S Y, *et al.* Construction of multifunctional porous silica nanocarriers for pH/enzyme-responsive drug release [J]. *Materials Science & Engineering C-Materials for Biological Applications*, 2017, 81: 485-491.
- [47] LIU Y Y, HU X X, FU T, *et al.* Single-molecule DNA logic nanomachines based on origami [J]. *Science China (Chemistry)*, 2019, 62(4): 407-408.
- [48] LI S P, JIANG Q, LIU S L, *et al.* A DNA nanorobot functions as a cancer therapeutic in response to a molecular trigger *in vivo* [J]. *Nature Biotechnology*, 2018, 36(3): 258-264.
- [49] AL-AHMADY Z S, HADJIDEMETRIOU M, GUBBINS J, *et al.* Formation of protein corona *in vivo* affects drug release from temperature-sensitive liposomes [J]. *Journal of Controlled Release*, 2018, 276: 157-167.
- [50] YU H, CHEN M, RICE P M, *et al.* Dumbbell-like bifunctional Au-Fe₃O₄ nanoparticles [J]. *Nano Letters*, 2005, 5(2): 379-382.
- [51] ZHOU J, SUN J, CHEN H W, *et al.* Promoted delivery of salinomycin sodium to lung cancer cells by dual targeting PLGA hybrid nanoparticles [J]. *International Journal of Oncology*, 2018, 53(3): 1289-1300.
- [52] CHAO J, WANG J, WANG F, *et al.* Solving mazes with single-molecule DNA navigators [J]. *Nature Materials*, 2019, 18(3): 273-279.
- [53] HÜNERBEIN M. Endorectal ultrasound in rectal cancer [J]. *Colorectal Disease*, 2003, 5(5): 402-405.
- [54] KWAN J J, COUSSIOS C C. Triggered drug release and enhanced drug transport from ultrasound-responsive nanoparticles [J]. *Design and Applications of Nanoparticles in Biomedical Imaging*, 2017: 277-297.
- [55] MALONEY E, HWANG J H. Emerging HIFU applications in cancer therapy [J]. *International Journal of Hyperthermia*, 2015, 31(3): 302-309.
- [56] PARIS J L, MANNARIS C, CABAÑAS M V, *et al.* Ultrasound-mediated cavitation-enhanced extravasation of mesoporous silica nanoparticles for controlled-release drug delivery [J]. *Chemical Engineering Journal*, 2018, 340(15): 2-8.
- [57] WANG S W, FENG R, XU J Y, *et al.* Effect of ultrasound pulse width on cavitation in a small-size reverberation field [J]. *Ultrasonics*, 1993, 3(1): 39-44.
- [58] YOON Y I, PANG X, JUNG S, *et al.* Smart gold nanoparticle-stabilized ultrasound microbubbles as cancer theranostics [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2018, 6(20): 3235-3239.
- [59] QIN D, LI H, XIE H. Ultrasound-targeted microbubble destruction-mediated miR-205 enhances cisplatin cytotoxicity in prostate cancer cells [J]. *Molecular Medicine Reports*, 2018, 18(3): 3242-3250.
- [60] SHEN N, LEI B, WANG Y, *et al.* Redox/ultrasound dual stimuli-responsive nanogel for precisely controllable drug release [J]. *New Journal of Chemistry*, 2018, 42(12): 9472-9481.
- [61] ABSHIRE C, MURAD H Y, ARORA J S, *et al.* Focused ultrasound triggered release of tyrosine kinase inhibitor from thermosensitive liposomes for treatment of renal cell carcinoma [J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2017, 106(5): 1355-1362.
- [62] SUNG B, SHAFFER S, SITTEK M, *et al.* Alternating magnetic field-responsive hybrid gelatin microgels for controlled drug release [J]. *Journal Visualized Experiments*, 2016, 13(108): 53680.
- [63] BELOVA N A, ACOSTA-AVALOS D. The effect of extremely low frequency alternating magnetic field on the behavior of animals in the presence of the geomagnetic field [J]. *Journal of Biophysics*, 2015, 2015: 423838.
- [64] FANG J, YANG Y, XIAO W, *et al.* Extremely low frequency alternating magnetic field-triggered and MRI-traced drug delivery by optimized magnetic zeolitic imidazolate framework-90 nanoparticles [J]. *Nanoscale*, 2016, 8(6): 3259-3263.
- [65] HONARMAND D, GHOREISHI S M, HABIBI N, *et al.* Controlled release of protein from magnetite-chitosan nanoparticles exposed to an alternating magnetic field [J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2016, 133(17): 43335.
- [66] BRINGAS E, KÖYSÜREN Ö, QUACH D V, *et al.* Triggered release in lipid bilayer-capped mesoporous silica nanoparticles containing SPION using an alternating magnetic field [J]. *Chemical Communications (Cambridge, England)*, 2012, 48(45): 5647-5649.
- [67] SAMPATH S, DERBYSHIRE J A, ATALAR E, *et al.* Real-time imaging of two-dimensional cardiac strain using a harmonic phase magnetic resonance imaging (HARP-MRI) pulse sequence [J]. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2003, 50(1): 154-163.