

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.02.013

肿瘤靶向穿透肽修饰在肿瘤腹膜转移中的应用

Application of modification of tumor-penetrating peptides in cancer peritoneal metastasis

颜家耀¹ 综述; 余潇潇^{2,3}, 刘宝瑞^{1,2,3} 审阅 (1. 南京医科大学 鼓楼临床医学院 肿瘤中心, 江苏 南京 210008; 2. 南京大学医学院附属鼓楼医院 肿瘤中心, 江苏 南京 210008; 3. 中国药科大学 南京鼓楼医院 肿瘤中心, 江苏 南京 210008)

[摘要] 肿瘤腹膜转移常见于癌症晚期患者, 由于腹腔内血供及其他脉管系统丰富, 肿瘤病灶可广泛存在于腹膜腔区域, 临床预后较差。近年来研究者提出多种诊疗策略以延缓肿瘤进展, 但由于腹腔内直接注射药物的滞留时间短、无肿瘤靶向性等原因, 抑瘤效果不佳。肿瘤靶向穿透肽是一类多功能短肽, 不仅对肿瘤组织有特异性亲和力, 还兼有向其深部渗入的特性, 可修饰于抗肿瘤药物、纳米载体、免疫细胞及显像探针等, 促进药物特异性富集于肿瘤深部, 增强抗肿瘤作用。以肿瘤靶向穿透肽修饰介导的腹膜转移靶向治疗显示出良好应用前景, 本文总结了靶向穿透肽在肿瘤腹膜转移中的应用进展。

[关键词] 腹膜转移; 肿瘤靶向穿透肽; 肿瘤靶向治疗

[中图分类号] R730.5; R73-37 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)02-0184-07

原发于腹腔的恶性肿瘤转移途径主要包括直接蔓延、淋巴转移和血行转移^[1], 此外还可通过侵袭浆膜层向腹膜腔播散转移, 伴随肿瘤新生血管不断生成, 恶性肿瘤细胞可在腹膜迅速增殖而形成癌性结节, 这种腹膜转移癌(peritoneal carcinomatosis, PC)通常预后较差^[2]。肿瘤腹膜转移患者在诊断时大多已属晚期, 约60%胃癌患者在生命终末期有腹膜转移^[3]。传统静脉化疗和腹腔热灌注疗法受限于腹腔内药物滞留时间短、肿瘤特异性差、难以有效富集于肿瘤深部组织等, 抗肿瘤疗效不理想。近年来, 随着肿瘤靶向穿透肽(tumor-targeting/penetrating peptide)的研发, 基于该功能多肽的靶向递药系统不仅对原位肿瘤具有良好治疗效果, 同时在肿瘤腹膜转移靶向治疗中也显示出广阔应用前景。

肿瘤靶向穿透肽修饰使投递物可特异性结合于肿瘤组织, 并渗透入肿瘤深部组织, 进一步增强在肿瘤部位的靶向富集, 提高局部药物浓度、增强抗肿瘤疗效; 对于肿瘤显像, 可实现病灶靶向, 提升显像精准度。目前, 肿瘤靶向穿透肽应用于肿瘤腹膜转移治疗, 主要修饰纳米载药投递系统、免疫细胞投递系统、精准分子显像系统等, 尤其是短肽(<10个氨基酸残基)修饰, 已成为腹膜转移靶向治疗领域的研究热点之一。

1 肿瘤靶向穿透肽的结构与作用机制

肿瘤靶向穿透肽是一类兼具有靶向肿瘤部位, 以及向深部肿瘤组织渗透特性的肽类制剂, 由于这类肽通常随血液循环到达肿瘤部位, 因此又称“肿

瘤归巢穿透肽”(cell penetrating homing peptide, CPHP)^[4]。其主要结构包括高亲和力靶向结合序列、穿透功能序列和位于多肽羧基端即C端的掩藏序列。其作用过程一般包括: (1)在配体/受体(或抗体/抗原)等的亲和力介导下, 特异性富集于肿瘤组织; (2)掩藏序列响应肿瘤微环境被剪切; (3)穿透功能序列暴露在羧基端, 启动向肿瘤组织深部的渗透。

目前, 大部分靶向穿透肽发挥穿透作用依赖于多肽C末端尾暴露出R/K-X-X-R/K序列(共四位残基, 中间两位X为任意氨基酸), 这是由Tambet Teesalu提出的C末端法则(C-end rule, CendR)^[5]: 位于多肽C末端尾的R/K-X-X-R/K序列, 可与肿瘤细胞或新生血管内皮细胞表面过表达的神经纤毛蛋白-1(neuropilin-1, NRP-1)特异性结合, NRP-1胞外段的b1b2结构域为结合位点, 结合后启动特殊的细胞内吞过程, 形成初级内体进入细胞内^[6-7]。除CendR外, 2020年PUSZKO等^[8]提出半胱氨酸法则(cysteine rule, CysR), 实验证实, 在CendR基础上, C末端加入半胱氨酸可显著提高多肽与NRP-1

[基金项目] 国家重点研发计划专项经费资助项目(No.2017YFC1308900); 国家自然科学基金资助项目(No.81672367)。Project supported by the National Key Research and Development Program of China (No. 2017YFC1308900), and the National Natural Science Foundation of China (No. 81672367)

[作者简介] 颜家耀(1994-), 男, 硕士生, 主要从事肿瘤靶向穿透肽相关研究, E-mail: jackyan1994@163.com

[通信作者] 刘宝瑞(LIU Baorui, corresponding author), 博士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事恶性肿瘤的综合治疗研究, E-mail: baoruiliu@nju.edu.cn

亲和力。CysR 作为对 CendR 的补充拓展, 将为解读多肽序列及肿瘤靶向穿透肽的构建提供新方向。

肿瘤靶向穿透肽大多不具备直接的抑瘤效应, 仅富集于肿瘤组织中, 因此研究者通常将该类功能肽修饰连接上小分子药物、纳米粒子、免疫细胞及显像剂等^[9-12], 利用修饰肽的靶向序列及穿透序列, 同时伴随旁观者效应 (bystander effect)^[13-14], 使药物疗效及显像剂效果得到显著提升。

2 靶向整合素的腹膜转移治疗策略: iRGD 肽修饰

整合素蛋白参与介导细胞与胞外基质及细胞间的黏附作用, 在肿瘤发生发展及转移过程中起关键作用。其中, 整合素 $\alpha\beta3/5$ 在胃肠道肿瘤及卵巢肿瘤腹膜转移中高表达^[15-17], 2009 年, SUGAHARA 等^[18]就此分子标志成功设计肿瘤靶向穿透肽——内化型 RGD 功能肽 (internalizing RGD, iRGD), 序列为: CRGDKGPDC, 空间结构通过两端半胱氨酸的巯基形成二硫键, 即环形 9 肽。iRGD 可通过以下过程发挥肿瘤靶向穿透作用: (1) 通过 RGD 序列与肿瘤组织过表达的 $\alpha\beta3/5$ 结合^[19]; (2) 肿瘤微环境中 Furin 酶等酶切系统识别位点 (CRGDK↓GPDC, 箭头所指处为剪切位点) 进行剪切^[20-22], 随后脱离整合素; (3) 剪切后暴露的 CRGDK 残基符合 CendR, 可与 NRP-1 结合并渗入肿瘤组织深部。iRGD 由于其受体 $\alpha\beta3/5$ 及 NRP-1 均在恶性肿瘤组织中过表达, 且可不依赖脉管系统向肿瘤组织渗入, 因而适用于腹膜转移肿瘤靶向投递系统。

2.1 共投递与偶联投递系统

iRGD 与游离药物混合注射应用, 即共投递系统 (coadministration), 可利用旁观者效应, 在 iRGD 持续向肿瘤组织靶向渗入的同时, 混合药物也一同增强向肿瘤组织的靶向渗入。SUGAHARA 等^[23-24]利用 MKN-45P 胃癌腹膜转移小鼠探究 iRGD 共投递阿霉素的疗效, 实验证实, iRGD 与游离阿霉素混合后腹腔注射可增强药物富集于肿瘤组织, 富集浓度是单药阿霉素的 2.5 倍左右, 并显著增强阿霉素疗效, 混合注射组的腹膜转移结节数量及重量均明显小于其他对照组, 且混合注射未发现药物富集滞留于正常组织中。此外, SUGAHARA 等^[23-24]还发现, iRGD 共投递系统不依赖于血液循环系统发挥作用, 预示着对于乏血供的腹膜转移病灶, 腹腔注射 iRGD 共投递系统可直接靶向结合病灶。iRGD 偶联或共投递药物具有合成工艺简便、可操作性强等优点, 但此整合药物多为单体形式, 在实际临床应用中可能受限于安全剂量、患者耐受程度等因素而无法达到有效剂量投递, 因此未来需要在安全性前提下进一步提高投递效率。

除经典环肽结构 iRGD, RGD 三肽序列 (精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸) 可作为整合素靶向序列, 与显像探针化学合成偶联, 实现对腹膜转移病灶精确定位, 为外科手术提供引导作用。CHENG 等^[25]将显像探针吲哚氰绿 (indocyanine green, ICG) 偶联于 RGD 肽形成 RGD-ICG 新型显像系统, 结果显示, 在肿瘤腹膜转移小鼠中, 静脉注射 RGD-ICG 24 h 后达到最佳信噪比 (signal-to-noise ratio, SNR), 该显像诊断系统敏感度及特异度分别达到 93.93% 及 100%, 在此系统引导下, 外科手术可切除最小肿瘤病灶直径为 1.8 mm, 相比于传统显像系统引导, 手术时间可缩短 3 倍余。此探针合成简便, 肿瘤病灶显像明确, 有望在临床外科手术中进一步探究应用。

2.2 纳米投递系统

纳米载体因其具有稳定药物性能、延缓药物释放、增长药物半衰期等优点, 被广泛应用于肿瘤靶向投递系统, 并在精准诊疗中发挥重要作用^[26-28]。将肿瘤靶向穿透肽修饰于纳米载体, 可在组织高通透性及滞留效应 (enhanced permeability and retention effect, EPR effect) 纳米被动靶向能力基础上^[29], 增加修饰肽赋予的主动靶向能力, 并向肿瘤组织深部渗透, 提高纳米载体投递效率, 增强抗肿瘤效果及显像效果。SIMÓN-GRACIA 等^[30]将包载紫杉醇纳米聚合物以化学键连接 iRGD, 在 MKN-45P 及 CT-26 腹膜转移小鼠中, 腹腔注射该纳米聚合物, 与无修饰纳米载药组相比, iRGD 修饰可将药物的肿瘤富集度提高 2 倍余, 并有效抑制肿瘤生长, 肿瘤重量减少约 50%, 肿瘤结节病灶数量下降约 60%, 显著优于其他对照组。这项研究显示, iRGD 可用于增强载药抑瘤效果, 克服传统给药方式缺乏靶向性、病灶药物浓度不足等缺点, 未来可拓展探究负载其他药物抑瘤效果, 极具临床转化应用价值。除聚合物囊泡纳米载体, WONDER 等^[31]将纳米脂质体应用于腹膜转移肿瘤的靶向治疗, 研究者利用阳离子脂质体与核酸自组装, 形成纳米复合物, 再以预先连接 iRGD 的聚乙二醇作稳定化处理, 形成修饰纳米粒子, 腹腔注射于胃癌腹膜转移小鼠, 体内分布成像表明, 修饰 iRGD 的纳米脂质体可特异性富集于肿瘤组织, 富集度为无修饰纳米粒的 2 倍余, 此外, 除肝肾等代谢器官外, 其余正常组织未检出明显残留纳米粒, 减弱“脱靶效应”对正常组织器官造成的损伤。为进一步保障核酸药物稳定递送, KIM 等^[32]运用“脂质融合技术” (fusogenic liposomes), 将 siRNA 药物包载于可融脂质, 脂链外表面连接 iRGD 等肿瘤靶向穿透肽, 成功构建 siRNA 纳米靶向载药系统, 可实现向肿瘤细胞膜靶向递送并发生膜融合, 在 CAOV-3 细胞腹膜转移小鼠模型中的抑瘤评价显

示, iRGD 修饰纳米载药系统抑瘤效果最佳, 正常组织中残留少, 并且得益于可融合脂质包载, 避免了 siRNA 被细胞内吞后降解, 使之有效结合目标 RNA 发挥作用。该项研究创新性应用“脂质融合靶向递送系统”, 载药纳米粒与细胞膜脂质层融合, 减少细胞内吞导致的药物降解, 增强稳定性, 未来可优先用于包载生物稳定性较差的药物。

以上研究表明, 经 iRGD 修饰的纳米载体将优化投递系统的生物分布性, 增强肿瘤组织特异性富集, 减少在正常组织器官的滞留; 同时, 纳米多聚化显著提高载药投递效率, 并实现药物缓释以维持有效浓度, 进一步增强负载药物的抗肿瘤疗效。

2.3 免疫细胞投递系统

T 细胞是腹膜转移肿瘤免疫治疗的重要组分, 常规过继细胞回输疗法因缺乏良好的肿瘤浸润性并未取得理想效果^[33], 因此, DING 等^[34]将 iRGD 修饰引入腹膜转移肿瘤的免疫治疗中, 以期增强 T 细胞在实体肿瘤组织中的浸润。研究者通过化学基团反应, 将磷脂聚乙二醇 (DSPE-PEG) 与 iRGD 连接形成嵌插元件 DSPE-PEG-iRGD, 再以磷脂端脂质相溶于 T 细胞膜, 即成功构建功能修饰细胞 T-iRGD。腹腔应用疗效评估显示, 在 MKN-45 腹膜转移小鼠中, 经 3 个周期共 22 d 的治疗后, 相比物理混合 T 细胞、iRGD 组以及纯 T 细胞组, T-iRGD 组的肿瘤组织中 T 细胞富集量最多、浸润性最强, 肿瘤结节数量最少、质量最小, 治疗效果具有显著提升, iRGD 修饰使得 T 细胞向病灶投递效率极大提高且免疫细胞疗效增强。目前以 TCR-T、CAR-T 等为代表的工程化 T 细胞是免疫细胞治疗领域热点方向, 但由于其潜在的脱靶效应及炎症因子风暴^[35-36], 如何进一步提高疗效、保障安全性等问题亟待解决。iRGD 等肿瘤靶向穿透肽由于其特异的肿瘤靶向及穿透性, 修饰后不影响 T 细胞免疫活性的同时, 增强免疫细胞肿瘤靶向性及浸润性, 提升免疫细胞疗效及安全性, 尽管目前研究仅涉及 CIK 细胞^[34], 但这或许能为工程化 T 细胞安全性等相关问题的解决提供思路。

除上述投递系统的应用外, iRGD 肽作为经典的肿瘤靶向穿透肽, 以之为核心构建多功能蛋白受到研究者的青睐。研究人员将 EGFR 单域抗体、TNF 相关凋亡诱导配体 (soluble TNF-related apoptosis-inducing ligand, sTRAIL) 分别与 iRGD 肽用接头 (linker) 连接, 成功制备 anti-EGFR-iRGD、sTRAIL-iRGD 融合蛋白^[37-38], 用其修饰药物、纳米载体或免疫细胞等来治疗肿瘤原发灶均取得良好抑瘤效果^[39-40], 未来有望在腹膜转移肿瘤靶向治疗中进一步探索应用。

3 靶向 p32 蛋白的腹膜转移治疗策略: LinTT1 肽修饰

线粒体相关蛋白 p32/gC1qR 原始定位于线粒体, 与氧化呼吸、能量代谢等功能相关, 而在多种恶性肿瘤中, p32 蛋白高表达于肿瘤细胞表面, 因此作为腹膜转移治疗靶点而广受关注^[41-42]。2017 年, SHARMA 等^[43]针对 p32 蛋白设计构建 LinTT1 肽, 序列为 AKRGARSTA, 经实验探究了 LinTT1 的作用机制: LinTT1 肽与肿瘤细胞过表达的 p32/gC1qR 蛋白特异性结合, 肿瘤微环境中的 uPA 识别剪切位点后, LinTT1 肽即被剪切为 AKRGAR, 因残基 C 端符合 CendR, 可与 NRP-1 结合并向肿瘤组织深部渗入, 故作为肿瘤靶向穿透肽应用于腹膜转移精准诊疗中。

3.1 精准显像诊断系统

利用 LinTT1 的肿瘤靶向性及穿透性, HUNT 等^[44]将 LinTT1 修饰于顺磁铁氧纳米粒 (paramagnetic iron oxide nanoworm, NW) 上, 形成纳米显像剂 LinTT1-NW, 将其经腹腔注射应用于胃癌、肠癌、卵巢癌等多种腹膜转移小鼠, 结果显示, LinTT1-NW 可特异性聚集于腹膜转移肿瘤病灶, 相较无修饰的 NW, 肿瘤/肌肉信号比增强近 1 倍, 在 MRI T2 加权相可明确显示肿瘤病灶所在。此类功能多肽修饰的显像系统可准确评估肿瘤转移程度, 相比于普通增强 MRI 所用增强剂 (例如钆喷酸等), 经靶向穿透肽修饰的显像探针与肿瘤组织特异性结合增强, 可减少非特异性显像干扰, 提高对于微小转移病灶识别能力。但此类靶向修饰探针受限于修饰肽的靶点唯一性, 对于患者群体普适性一般, 只对特定靶点阳性患者具有较高影像诊断价值。

3.2 纳米投递系统

HUNT 等^[44]进一步将 LinTT1-NW 连接促凋亡分子 [₆(KLAKLAK)₂], 形成纳米药物 LinTT1-KL-NW, 腹腔注射应用可显著抑制腹膜转移肿瘤病灶生长, 肿瘤结节重量及数量仅约为其他对照组的 50%。同时, 检测肿瘤细胞 CD31、Ki67 等细胞增殖相关指标结果显示, 应用 LinTT1-KL-NW 可有效降低肿瘤细胞的增殖水平至无治疗对照组的 50%~60%。该研究还观察到, 在腹膜转移小鼠中, LinTT1-NW 与游离染料混合共投递后显示出良好的旁观者效应, 增强共投递物在肿瘤组织靶向富集, 未来联合腹腔灌注药物等值得研究者们关注。SÄÄLIK 等^[45]还将 LinTT1-NW 应用于脑胶质瘤靶向治疗, 动物实验结果表明, 基于该纳米载体的综合治疗可有效抑制肿瘤生长, 荷瘤小鼠生存期延长近 2 倍, 同样显示出 LinTT1-NW 纳米载药系统良好的肿瘤靶向穿透能

力, 未来在肿瘤腹膜转移应用评估中, 或许可基于 LinTT1-KL-NW 包载药物实现促凋亡联合药物发挥抗肿瘤作用, 值得研究者进一步探索。

在肿瘤靶向穿透肽研发应用中, 为实现肿瘤靶向特异性, 须有明确靶点, 但对靶点阳性要求也将限制适用人群, 因此, 研究者陆续围绕多样化肿瘤靶点设计构建新的靶向穿透肽。除上述 iRGD 肽、LinTT1 肽外, 肿瘤靶向穿透肽 (<10 个氨基酸残基) 还有: 2012 年 ROTH 等^[46] 以 p32 为靶点研发的 tLyp-1 肽、2013 年 ALBERICI 等^[47] 以 CD13 为靶点研发的 iNGR 肽、2016 年 BRAUN 等^[48] 以 uPA 为效应开关研发的 uCendR 肽等, 以上短肽均包含符合 CendR 的序列, 在小鼠原发肿瘤靶向治疗中取得良好疗效, 而在腹膜转移肿瘤靶向治疗中应用效果仍有待验证。

4 靶向其他分子的腹膜转移治疗策略: 专职靶向肽修饰

近年随着蛋白结构学及病理检验技术飞速发展, 肿瘤腹膜转移的分子标志图谱正不断完善, 得益于此, 利用肿瘤组织亲和淘选所得的功能肽, 其特异结合靶点也逐渐被鉴别明确。此类肽虽缺乏强力的肿瘤穿透性能, 但由于特异性高亲和力, 因此可作为专职靶向肽进行修饰, 实现对腹膜转移病灶的靶向投递^[49]。

2017 年, IKEMOTO 等^[50] 筛选出专职靶向肽 IP3 (序列为 CKRDLSRRC), 实验证实 IP3 结合靶点为透明质酸 (hyaluronic acid, HA), 在 MKN-45P 胃癌腹膜转移及 CT-26 肠癌腹膜转移小鼠模型中, 腹腔注射 IP3 修饰纳米粒子可特异性富集于肿瘤组织中, 包括胃肠原发肿瘤病灶及腹膜转移肿瘤结节。相比于以往靶点选择, IP3 肽靶向的透明质酸, 在腹膜转移肿瘤中更常见, 属于肿瘤微环境高表达分子, 常不依赖于肿瘤类型, 适用患者人群更广。尽管 IP3 肿瘤穿透能力及可能作用机制尚未明确, 但在过表达 HA 的腹膜转移肿瘤疾病中, IP3 仍具备提高纳米载药抑瘤效果的潜力。除了以肿瘤细胞或

微环境中特有分子作为靶点, 2017 年研究人员^[51-52] 以肿瘤相关的 M2 型巨噬细胞 (tumor-associated macrophages displaying a M2-like phenotype, M2 TAM) 为效应细胞, 研发以其表面标志物 CD206 为结合位点的专职靶向肽——UNO 肽 (序列为 CSPGAKVRC), 体内分布实验结果显示, 该功能肽可特异性富集于胃癌腹膜转移肿瘤病灶。近期研究^[53] 还表明, UNO 肽腹腔给药途径相比静脉应用展现出更佳药代动力学, 腹腔注射半衰期比静脉中延长 5 倍余。鉴于巨噬细胞参与构成腹膜转移癌微环境, 并且 M2 TAM 促进形成免疫抑制状态^[54], 因此, UNO 肽未来或许可联合药物腹腔注射以靶向抑制 M2 TAM, 从而激活腹膜转移肿瘤免疫微环境, 协同综合治疗提高抗肿瘤疗效。UNO 肽首次将肿瘤靶向肽引入 TAM 领域, 有助于固有免疫及抗原提呈优化等免疫疗法的研发, 作为桥梁连接, 联合多种免疫模式协同发挥抗肿瘤作用; 并且, M2-TAM 普遍存在于腹膜转移肿瘤中, 适用人群较广。

传统靶向肽通常只结合唯一的靶点, 为进一步增强靶向亲和力, 近期有研究者提出“双特异性专职靶向肽”^[55], 其双靶点设计可更好地应对肿瘤异质性, 缓解单一结合位点饱和的限制。2019 年, LINGASAMY 等^[55] 以肿瘤细胞外基质蛋白——纤维蛋白额外区 B (fibronectin extra domain-B, FN-EDB) 及细胞粘素 C (tenascin-C, TNC)——为靶点, 成功筛选出双特异性专职靶向肽 PL1 (序列为 PPRRGLIKLKTS), 且 PL1 修饰纳米载药系统在脑胶质瘤小鼠中取得良好疗效。PL1 的显著优势在于其二价结合能力, 能够同时靶向 FN-EDB 及 TNC, 突破常规靶向肽单一靶点限制, 肿瘤组织中可有更多位点供识别, 进一步增强载药系统在肿瘤组织中富集效率。腹膜转移肿瘤胞外基质中同样含有纤维连接蛋白、HA、MMP 等多种分子标志物^[56-57], 可供未来研发多价结合靶向肽靶点选择 (表 1 列举了目前常见的肿瘤靶向穿透肽的序列和靶点信息)。基于多价结合肽的靶向治疗, 将有助于应对腹膜转移肿瘤复杂多变的微环境。

表 1 常见的肿瘤靶向穿透肽

功能多肽	多肽序列	靶点	时间	主要研究者	参考文献
iRGD	CRGDKGPDC	$\alpha\beta3/5$	2009	SUGAHARA	[18]
LinTT1	AKRGARSTA	p32	2017	SHARMA	[43]
tLyp-1	CGNKRTR	p32	2012	ROTH	[46]
iNGR	CRNGRGPDC	CD13	2013	ALBERICI	[47]
U-CendR	RPARSGRSAGGSVA	uPA	2016	BRAUN	[48]
IP3	CKRDLSRRC	HA	2017	IKEMOTO	[50]
UNO	CSPGAKVRC	CD206	2017	SCODELLER	[51]
PL1	PPRRGLIKLKTS	FN-EDB, TNC	2019	LINGASAMY	[55]

5 结 语

肿瘤靶向穿透肽具备高亲和的肿瘤靶向结合能力以及向肿瘤组织深部渗入能力, 此类功能肽修饰策略应用于药物投递、纳米载体投递、免疫细胞投递等, 均可促进投递物在肿瘤组织中特异性富集, 在腹膜转移肿瘤靶向治疗中具有广阔前景。目前, 新型肿瘤靶向穿透肽仍在不断开发, 靶点类型在逐渐增加, 同时专职肿瘤靶向肽作为有力补充, 使得应用范围可涵盖肿瘤细胞、肿瘤相关免疫细胞、肿瘤微环境、生物屏障等^[58-59]。肿瘤靶向穿透肽具有丰富的靶点选择, 能够应对临床中不同分子病理特点及免疫环境特点的腹膜转移肿瘤。多项研究表明, 肿瘤靶向穿透肽修饰可大幅提高小分子药物、抗体类药物、显像剂、纳米载药粒子及免疫细胞等向肿瘤组织投递效率。但在临床应用中仍需关注的是, 肿瘤靶向穿透肽对投递效率的提高可能与病人不同程度肿瘤靶点表达水平相关, 因此在临床应用中, 加强对肿瘤组织分子病理特点鉴别, 采取肿瘤个体化治疗策略, 将会在腹膜转移肿瘤的预防、检测及治疗中发挥重要作用。

[参 考 文 献]

- [1] STEEG P S. Targeting metastasis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(4): 201-218. DOI: 10.1038/nrc.2016.25.
- [2] REBECCA C, DUVARAGA S, JIM B, et al. Indications for hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with cytoreductive surgery: a systematic review[J]. *Eur J Cancer*, 2020, 127: 76-95[2020-12-08]. [https://www.ejca.com/article/S0959-8049\(19\)30819-6/fulltext](https://www.ejca.com/article/S0959-8049(19)30819-6/fulltext). DOI:10.1016/j.ejca.2019.10.034
- [3] LAKS S, MEYERS M O, KIM H J. Surveillance for gastric cancer[J]. *Surg Clin North Am*, 2017, 97(2): 317-331. DOI: 10.1016/j.suc.2016.11.007.
- [4] SVENSEN N, WALTON J G A, BRADLEY M. Peptides for cell-selective drug delivery[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2012, 33(4): 186-192. DOI: 10.1016/j.tips.2012.02.002.
- [5] TEESALU T, SUGAHARA K N, KOTAMRAJU V R, et al. C-end rule peptides mediate neuropilin-1-dependent cell, vascular, and tissue penetration[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(38): 16157-16162[2020-07-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2752543/>. DOI:10.1073/pnas.0908201106.
- [6] PANG H, BRAUN G, FRIMAN T, et al. An endocytosis pathway initiated through neuropilin-1 and regulated by nutrient availability[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 4904-4904[2020-07-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4185402/>. DOI: 10.1038/ncomms5904.
- [7] ZANUY D, KOTLA R, NUSSINOV R, et al. Sequence dependence of C-end rule peptides in binding and activation of neuropilin-1 receptor[J/OL]. *J Struct Biol*, 2013, 182(2): 78-86[2020-07-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6146283/>. DOI:10.1016/j.jsb.2013.02.006.
- [8] PUSZKO A K, SOSNOWSKI P, RAYNAUD F, et al. Does cysteine rule (CysR) complete the CendR principle? increase in affinity of peptide ligands for NRP-1 through the presence of N-terminal cysteine[J/OL]. *Biomolecules*, 2020, 10(3): E448[2020-12-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7175122/>. DOI:10.3390/biom10030448.
- [9] LIU X Y, BRAUN G B, QIN M D, et al. In vivo cation exchange in quantum dots for tumor-specific imaging[J/OL]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 343[2020-07-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5571182/>. DOI:10.1038/s41467-017-00153-y.
- [10] KEBEBE D, LIU Y, WU Y, et al. Tumor-targeting delivery of herb-based drugs with cell-penetrating/tumor-targeting peptide-modified nanocarriers[J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13: 1425-1442[2020-7-8]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5849936/>. DOI:10.2147/IJN.S156616.
- [11] SONG Y, XU M, LI Y, et al. An iRGD peptide fused superantigen mutant induced tumor-targeting and T lymphocyte infiltrating in cancer immunotherapy[J/OL]. *Inter J Pharm*, 2020, 586: 119498[2020-12-08]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517320304828?via%3Dihub>. DOI:10.1016/j.ijpharm.2020.119498.
- [12] STANGL S, TEI L, DE ROSE F, et al. Preclinical evaluation of the Hsp70 peptide tracer TPP-PEG₂₄-DFO^[89Zr] for tumor-specific PET/CT imaging[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(21): 6268-6281. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0707.
- [13] SUGAHARA K N, TEESALU T, KARMALI P P, et al. Coadministration of a tumor-penetrating peptide enhances the efficacy of cancer drugs[J]. *Science*, 2010, 328(5981): 1031-1035. DOI: 10.1126/science.1183057.
- [14] RASTEGARI M, SHIRI A, BEHZAD B A, et al. The Evaluation of tLyP-1-Bound Mda-7/IL-24 Killing Activity on a Liver Tumor Cell Line[J/OL]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2020[2020-07-08]. https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/cbr.2019.3080?rft_dat=cr_pub++0pubmed&urlver=Z39.88-2003&rftid=ori%3Arid%3ACrossref.org&journalode=cbr. DOI:10.1089/cbr.2019.3080.
- [15] ALDAY-PAREJO B, STUPP R, RÜEGG C. Are integrins still practicable targets for anti-cancer therapy?[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(7): E978[2020-07-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6678560/>. DOI:10.3390/cancers11070978.
- [16] HAMIDI H, PIETILÄ M, IVASKA J. The complexity of integrins in cancer and new Scopes for therapeutic targeting[J]. *Br J Cancer*, 2016, 115(9): 1017-1023. DOI: 10.1038/bjc.2016.312.
- [17] CANNISTRA S A, OTTENSMEIER C, NILOFF J, et al. Expression and function of $\beta 1$ and $\alpha \beta 3$ integrins in ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 1995, 58(2): 216-225. DOI: 10.1006/gyno.1995.1214.
- [18] SUGAHARA K N, TEESALU T, KARMALI P P, et al. Tissue-penetrating delivery of compounds and nanoparticles into tumors[J/OL]. *Cancer Cell*, 2009, 16(6): 510-520[2020-07-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2791543/>. DOI: 10.1016/j.ccr.2009.10.013.
- [19] MEENA C L, SINGH D, WEINMÜLLER M, et al. Novel cilengitide-based cyclic RGD peptides as $\alpha \beta 3$ integrin inhibitors[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2020, 30(8): 127039. DOI:

- 10.1016/j.bmcl.2020.127039.
- [20] MOLLOY S S, BRESNAHAN P A, LEPLA S H, et al. Human furin is a calcium-dependent serine endoprotease that recognizes the sequence Arg-X-X-Arg and efficiently cleaves Anthrax toxin protective antigen[J]. *J Biol Chem*, 1992, 267(23): 16396-16402. DOI: 10.1111/j.1432-1033.1992.tb17174.x.
- [21] SANCHEZ A J, VINCENT M J, ERICKSON B R, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus glycoprotein precursor is cleaved by Furin-like and SKI-1 proteases to generate a novel 38-kilodalton glycoprotein[J]. *J Virol*, 2006, 80(1): 514-525. DOI: 10.1128/jvi.80.1.514-525.2006.
- [22] SJÖBERG M, WALLIN M, LINDQVIST B, et al. Furin cleavage potentiates the membrane fusion-controlling intersubunit disulfide bond isomerization activity of leukemia virus Env[J]. *J Virol*, 2006, 80(11): 5540-5551. DOI: 10.1128/jvi.01851-05.
- [23] SUGAHARA K N, SCODELLER P, BRAUN G B, et al. A Tumor-penetrating peptide enhances circulation-independent targeting of peritoneal carcinomatosis[J]. *J Control Release*, 2015, 212: 59-69[2020-7-8]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4508207/>. DOI:10.1016/j.jconrel.2015.06.009.
- [24] SUGAHARA K N, BRAUN G B, DE MENDOZA T H, et al. Tumor-penetrating iRGD peptide inhibits metastasis[J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(1): 120-128. DOI: 10.1158/1535-7163.mct-14-0366.
- [25] CHENG H D, CHI C W, SHANG W T, et al. Precise integrin-targeting near-infrared imaging-guided surgical method increases surgical qualification of peritoneal carcinomatosis from gastric cancer in mice[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(4): 6258-6272[2020-07-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5351629/>. DOI:10.18632/oncotarget.14058.
- [26] CHUNG Y H, CAI H, STEINMETZ N F. Viral nanoparticles for drug delivery, imaging, immunotherapy, and theranostic applications[J/OL]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, 156: 214-235[2020-12-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC32603813/>. DOI:10.1016/j.addr.2020.06.024.
- [27] LI R, LIU B, GAO J. The application of nanoparticles in diagnosis and theranostics of gastric cancer[J/OL]. *Cancer Lett*, 2017, 386: 123-130[2020-07-08]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304383516306632?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.10.032.
- [28] FAN J, LIU B, LONG Y, et al. Sequentially-targeted biomimetic nano drug system for triple-negative breast cancer ablation and lung metastasis inhibition[J/OL]. *Acta Biomater*, 2020, 113: 554-569[2020-12-08]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S174270612030355X?via%3Dihub>. DOI:10.1016/j.actbio.2020.06.025.
- [29] JAVID A, GHANI M J, SHAHZAD S, et al. Antineoplastic drug-loaded polymer-modified magnetite nanoparticles: Comparative analysis of EPR-mediated drug delivery[J/OL]. *Cell Biol Int*, 2020, 44(10): 2042-2052[2020-7-8]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cbin.11413>. DOI:10.1002/cbin.11413.
- [30] SIMÓN-GRACIA L, HUNT H, SCODELLER P, et al. iRGD peptide conjugation potentiates intraperitoneal tumor delivery of paclitaxel with polymersomes[J/OL]. *Biomaterials*, 2016, 104: 247-257[2020-7-8]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5687559/>. DOI:10.1016/j.biomaterials.2016.07.023.
- [31] WONDER E, SIMÓN-GRACIA L, SCODELLER P, et al. Competition of charge-mediated and specific binding by peptide-tagged cationic liposome-DNA nanoparticles in vitro and in vivo[J/OL]. *Biomaterials*, 2018, 166: 52-63[2020-7-8]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5944340/>. DOI:10.1016/j.biomaterials.2018.02.052.
- [32] KIM B, SUN S, VARNER J A, et al. Securing the payload, finding the cell, and avoiding the endosome: peptide-targeted, fusogenic porous silicon nanoparticles for delivery of siRNA[J/OL]. *Adv Mater*, 2019, 31(35): e1902952[2020-07-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31267590/>. DOI:10.1002/adma.201902952.
- [33] KONERU M, PURDON T J, SPRIGGS D, et al. IL-12 secreting tumor-targeted chimeric antigen receptor T cells eradicate ovarian tumors in vivo[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2015, 4(3): e994446[2020-07-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4404840/>. DOI:10.4161/2162402X.2014.994446.
- [34] DING N Q, ZOU Z Y, SHA H Z, et al. iRGD synergizes with PD-1 knockout immunotherapy by enhancing lymphocyte infiltration in gastric cancer[J/OL]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1336[2020-07-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6430780/>. DOI:10.1038/s41467-019-09296-6.
- [35] ZHAO L, CAO Y J. Engineered T cell therapy for cancer in the clinic[J/OL]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2250[2020-7-8]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6798078/>. DOI:10.3389/fimmu.2019.02250.
- [36] JASPERS J E, BRENTJENS R J. Development of CAR T cells designed to improve antitumor efficacy and safety[J/OL]. *Pharmacol Ther*, 2017, 178: 83-91[2020-07-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5601024/>. DOI:10.1016/j.pharmthera.2017.03.012.
- [37] SHA H, ZOU Z, XIN K, et al. Tumor-penetrating peptide fused EGFR single-domain antibody enhances cancer drug penetration into 3D multicellular spheroids and facilitates effective gastric cancer therapy[J/OL]. *J Control Release*, 2015, 200: 188-200[2020-07-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5008032/>. DOI:10.1016/j.jconrel.2014.12.039.
- [38] HUANG Y, LI X H, SHA H Z, et al. sTRAIL-iRGD is a promising therapeutic agent for gastric cancer treatment[J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 579[2020-07-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5428854/>. DOI:10.1038/s41598-017-00688-6.
- [39] ZHU A, SHA H, SU S, et al. Bispecific tumor-penetrating protein anti-EGFR-iRGD efficiently enhances the infiltration of lymphocytes in gastric cancer[J/OL]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(1): 91-105[2020-07-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5794724/>.
- [40] CHEN H, SHA H, ZHANG L, et al. Lipid insertion enables targeted functionalization of paclitaxel-loaded erythrocyte membrane nanosystem by tumor-penetrating bispecific recombinant protein[J/OL]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13: 5347-5359[2020-07-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6141126/>. DOI:10.2147/IJN.S165109.
- [41] GHEBREHIWET B, GEISBRECHT BV, XU X, et al. The C1q

- receptors: focus on gC1qR/p33(C1qBP, p32, HABP-1)[J/OL]. *Semin Immunol*, 2019, 45: 101338[2020-07-18]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1044532319300168?via%3Dihub>. DOI:10.1016/j.smim.2019.101338.
- [42] SAHA P, DATTA K. Multi-functional, multicompartmental hyaluronan-binding protein 1 (HABP1/p32/gC1qR): implication in cancer progression and metastasis[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(12): 10784-10807. DOI: 10.18632/oncotarget.24082.
- [43] SHARMA S, KOTAMRAJU V R, MÖLDER T, et al. Tumor-penetrating nanosystem strongly suppresses breast tumor growth[J/OL]. *Nano Lett*, 2017, 17(3): 1356-1364[2020-07-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5819594/>. DOI:10.1021/acs.nanolett.6b03815.
- [44] HUNT H, SIMÓN-GRACIA L, TOBI A, et al. Targeting of p32 in peritoneal carcinomatosis with intraperitoneal linTT1 peptide-guided pro-apoptotic nanoparticles[J/OL]. *J Control Release*, 2017, 260: 142-153[2020-07-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6129970/>. DOI:10.1016/j.jconrel.2017.06.005.
- [45] SÄÄLIK P, LINGASAMY P, TOOME K, et al. Peptide-guided nanoparticles for glioblastoma targeting[J/OL]. *J Control Release*, 2019, 308: 109-118[2020-7-18]. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168-3659\(19\)30328-1](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168-3659(19)30328-1). DOI:10.1016/j.jconrel.2019.06.018.
- [46] ROTH L, AGEMY L, KOTAMRAJU V R, et al. Transtumoral targeting enabled by a novel neuropilin-binding peptide[J]. *Oncogene*, 2012, 31(33): 3754-3763. DOI: 10.1038/onc.2011.537.
- [47] ALBERICI L, ROTH L, SUGAHARA K N, et al. De novo design of a tumor-penetrating peptide[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(2): 804-812. DOI: 10.1158/0008-5472.can-12-1668.
- [48] BRAUN G B, SUGAHARA K N, YU O M, et al. Urokinase-controlled tumor penetrating peptide[J/OL]. *J Control Release*, 2016, 232: 188-195[2020-07-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5359125/>. DOI:10.1016/j.jconrel.2016.04.027.
- [49] LIU R, LI X, XIAO W, et al. Tumor-targeting peptides from combinatorial libraries[J/OL]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 110-111: 13-37[2020-07-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/27210583/>. DOI:10.1016/j.addr.2016.05.009.
- [50] IKEMOTO H, LINGASAMY P, ANTON W A M, et al. Hyaluronan-binding peptide for targeting peritoneal carcinomatosis[J/OL]. *Tumour Biol*, 2017, 39(5): 1010428317701628[2020-07-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5697747/>. DOI:10.1177/1010428317701628.
- [51] SCODELLER P, SIMÓN-GRACIA L, KOPANCHUK S, et al. Precision targeting of tumor macrophages with a CD206 binding peptide[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 14655. DOI: 10.1038/s41598-017-14709-x.
- [52] ASCIUTTO E K, KOPANCHUK S, LEPLAND A, et al. Phage-display-derived peptide binds to human CD206 and modeling reveals a new binding site on the receptor[J]. *J Phys Chem B*, 2019, 123(9): 1973-1982. DOI: 10.1021/acs.jpcc.8b11876.
- [53] LEPLAND A, ASCIUTTO E K, MALFANTI A, et al. Targeting pro-tumoral macrophages in early primary and metastatic breast tumors with the CD206-binding mUNO peptide[J/OL]. *Mol Pharm*, 2020, 10: 1021[2020-07-08]. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.molpharmaceut.0c00226>. DOI:10.1021/acs.molpharmaceut.0c00226
- [54] 陈铃, 湛先保. 巨噬细胞在腹膜转移癌免疫微环境中作用的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2020, 27(3): 333-337. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.03.019.
- [55] LINGASAMY P, TOBI A, HAUGAS M, et al. Bi-specific tenascin-C and fibronectin targeted peptide for solid tumor delivery[J/OL]. *Biomaterials*, 2019, 219: 119373[2020-07-18]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142961219304727?via%3Dihub>. DOI:10.1016/j.biomaterials.2019.119373.
- [56] RICCIARDELLI C, LOKMAN N A, WEEN M P, et al. Women in cancer thematic review: Ovarian cancer-peritoneal cell interactions promote extracellular matrix processing[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2016, 23(11): T155-T168. DOI: 10.1530/ERC-16-0320.
- [57] YUNUSOVA N V, PATYSHEVA M R, MOLCHANOV S V, et al. Metalloproteinases at the surface of small extracellular vesicles in advanced ovarian cancer: Relationships with ascites volume and peritoneal canceromatosis index[J/OL]. *Clin Chim Acta*, 2019, 494: 116-122[2020-7-18]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009898119317267?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.cca.2019.03.1621.
- [58] LI M, SHI K, TANG X, et al. Synergistic tumor microenvironment targeting and blood-brain barrier penetration via a pH-responsive dual-ligand strategy for enhanced breast cancer and brain metastasis therapy[J]. *Nanomedicine*, 2018, 14(6): 1833-1843. DOI: 10.1016/j.nano.2018.05.008.
- [59] YE G H, JIANG Y J, YANG X Y, et al. Smart nanoparticles undergo phase transition for enhanced cellular uptake and subsequent intracellular drug release in a tumor microenvironment[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(1): 278-289. DOI: 10.1021/acsami.7b15978.

[收稿日期] 2020-07-20

[修回日期] 2021-01-02

[本文编辑] 黄静怡