

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2023.07.014

· 综述 ·

基于肿瘤微环境的基因给药纳米载体的研究进展

Research progress in gene delivery nanocarriers based on tumor microenvironment

吴慧 综述; 颜红, 夏新华 审阅(湖南中医药大学 药学院, 湖南 长沙 410208)

[摘要] 近年来基因给药系统在肿瘤治疗中的研究备受关注。纳米载体具有增强药物靶向性、增加生物膜通透性、控制药物释放速度、提高生物利用度和可承载生物大分子等优点。由于肿瘤的快速增殖和代谢,形成了具有低pH、高水平谷胱甘肽、高水平活性氧、缺氧性、高表达酶和高水平ATP等特性的肿瘤微环境(TME)。基于肿瘤组织特异性微环境的基因给药纳米载体能同时提高基因药物的胞外稳定性、胞内释放能力和靶向性,可更大程度地提高药物的抗肿瘤作用、减少不良反应的发生。本文对基于TME的pH响应型、还原响应型、活性氧响应型、缺氧响应型、酶响应型、ATP响应型和多智能响应型纳米载体进行综述,总结各类型纳米载体的作用机制、制备、抗肿瘤效果及局限性。基因给药纳米载体可提高基因的转染效率,提高抗肿瘤作用,在抗肿瘤应用中有较好的前景。

[关键词] 纳米载体; 肿瘤微环境; 基因给药; 抗肿瘤

[中图分类号] R944.9; R979.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)07-0639-06

基因治疗已经成为临床治疗肿瘤的一个重要方向。基因药物通过调节疾病相关基因的表达而发挥作用,在临床研究中表现出良好的抗肿瘤疗效,已有多个产品上市^[1]。纳米载体是最具潜力的非病毒基因载体之一,具有保护基因药物在体内不被降解、增强靶向性和延长药物在体内的循环时间等优点^[2]。但普通基因给药纳米载体难以同时提高其体内循环的稳定性和胞内释放能力^[3]。研究^[4]表明,与正常组织相比,肿瘤组织具有低pH、高水平谷胱甘肽(glutathione, GSH)、高水平活性氧(reactive oxygen species, ROS)等特异性微环境。基于肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)特异性特征开发的基因给药纳米载体,能同时提高基因药物的胞外稳定性、胞内释放能力和靶向性,可更大程度地提高药物的抗肿瘤作用和减少不良反应的发生。本文对基于TME的智能响应型纳米载体在抗肿瘤应用中的最新进展进行综述,旨在为肿瘤基因药物及其给药系统研究提供参考。

1 基于TME的基因靶向给药纳米载体

1.1 基于TME低pH的pH响应型纳米载体

TME具有低pH的特性。正常组织多为中性环境,而肿瘤组织呈现弱酸性,其pH值为6.5~6.8,肿瘤细胞内溶酶体的pH值更低,为4.5~6.5^[5]。Warburg效应表明,肿瘤细胞的活动主要依赖于糖酵解,使肿瘤细胞的葡萄糖消耗增加,导致细胞外间隙中的乳酸和H⁺浓度显著增加^[6]。此外,肿瘤快速生长过程中ATP水解增加,导致尿酸等降解产物过度释放到TME中。谷氨酰胺分解、碳酸氢盐消耗和CO₂

的产生也降低了肿瘤组织的pH值。引入pH不稳定键或质子化材料可构建出pH响应型纳米载体,目前已有部分药物进入临床试验,如NC-6300为pH响应型表柔比星纳米颗粒^[7],用于晚期实体肿瘤、软组织肉瘤的治疗;CRLX101为pH响应型喜树碱纳米胶束,应用于晚期实体瘤、胆道癌、转移性膀胱癌、转移性乳腺癌等治疗^[8]。采用此类载体用于基因给药有利于克服递送过程中的困难,实现基因药物的靶向释放,提高基因药物的转染效率。

1.1.1 基于pH不稳定化学键

最常用的pH不稳定化学键包括肼、亚胺、酰胺、聚缩醛、聚酮、醚和酯键等^[9]。利用TME的酸性刺激化学键裂解,使载体的尺寸、电荷、形状发生变化或者使基因药物直接从纳米载体中释放而发挥作用。WANG等^[10]设计合成了由2,3-二甲基马来酸酐(2,3-dimethylmaleic anhydride, DMMA)与聚乙烯亚胺(ethylene imine polymer, PEI)通过酰胺键连接成的具有电荷反转作用的pH响应型聚合物胶束,用于递送靶向神经轴突生长抑制因子-B受体(neurite outgrowth inhibitor-B receptor, NgBR)的小干扰RNA(small interference RNA, siRNA)(NgBR siRNA)。该纳米载体在生理条件下保持负电荷,能在血液循环

[基金项目] 湖南省自然科学基金项目(No. 2022JJ30444);湖南省大学生创新创业训练计划项目(No. S202210541068);湖南省研究生科研创新项目(No. CX20220791);中药学一级学科开放基金项目(No. 2020ZYX09)

[作者简介] 吴慧(2002—),女,本科生,主要从事药物新型给药系统与制剂新技术研究,E-mail:2075649981@qq.com

[通信作者] 颜红,E-mail:yh8632@126.com

中稳定递送基因药物。TME的酸性环境会水解酰胺键,脱落DMMA,使其表面转化为正电荷,促进肿瘤细胞对siRNA的摄取。研究结果显示,用NP-NgBR siRNA处理人乳腺癌MDA-MB-231细胞和小鼠乳腺癌4T1细胞48 h后,两种乳腺癌细胞的侵袭能力分别降低68%和95%,给携带4T1细胞移植瘤的BALB/c裸鼠分别静脉注射NP-NgBR siRNA和非沉默siRNA与纳米载体复合物(NP-NS siRNA)后,NP-NgBR siRNA组小鼠肿瘤的转移性病变更明显减少,表明该给药系统能有效抑制肿瘤细胞的转移。

为了提高纳米载体的稳定性,研究人员常常通过将聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)结合在纳米载体的表面来屏蔽过度的正电荷,但这会阻碍肿瘤细胞的摄取和内体逃逸^[11]。引入pH不稳定化学键的pH响应型纳米载体到达TME时,化学键被酸解后脱落PEG,可以满足给药系统在体内不同阶段的要求,提高转染效率。例如GUAN等^[12]设计了一种基于PEI和聚L-谷氨酸(poly-L-glutamic acid, PLG)的纳米粒子,用于运载靶向VEGF的短发夹状RNA(short hairpin RNA, shRNA)的质粒DNA。醛修饰两端的PEG与PEI通过席夫碱连接收紧纳米载体,降低了纳米载体的尺寸和表面电荷。席夫碱键被酸化水解后,使得纳米载体迅速脱离PEG屏蔽层,恢复表面的正电荷,尺寸变大。实验显示,用DNA转染小鼠结肠癌CT26细胞,pH6.8组肿瘤细胞的摄取效率高于pH7.4组。

1.1.2 基于质子化材料

常用的质子化材料有羧酸和氨基等化学基团,在正常生理pH状态下,纳米载体去质子化,而在酸性TME中,纳米载体质子化,使得纳米载体电荷转变、结构转化或通过质子海绵效应分解而释放出药物。WANG等^[13]设计了一种含叔胺的pH响应型纳米载体,用于递送能调控PD-1/PD-L1信号通路的siRNA。由于PEG-聚甲基丙烯酸二异丙胺基乙酯两嵌段共聚物[PEG-b-poly(diisopropylamine ethyl methacrylate, PDPA)]与焦脱镁叶绿酸a(pheophorbide a, PPa)可共价偶联形成PDPA-PPa,而1,2-环氧十四烷烷基化低聚乙基亚胺(1,2-epoxytetradecane alkylated oligoethyleneimine, OEI-C14)具有较强的siRNA亲和力和质子海绵能力,可触发siRNA的内体逃逸,因此,将PDPA-PPa和OEI-C14组装形成纳米胶束,其在生理pH条件下呈惰性,而在酸性环境中PDPA的叔胺发生质子化,促进胶束解离和siRNA释放。结果表明,该siRNA递送纳米载体能特异性地沉默B16-F10荷瘤小鼠肿瘤细胞膜上的PD-L1,从而抑制肿瘤转移。

pH敏感肽也可以作为良好的质子化材料。

雍琴^[14]利用生物技术制得了组氨酸-谷氨酸(histidine-glutamic acid, HE)重复寡肽与细胞穿透肽模型两亲性肽(model amphipathic peptide, MAP)重组体修饰的纳米粒子(PTEN/PLGA-(HE)₁₀-MAP NP),用于递送抑癌基因10号染色体缺失的磷酸酶和张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10, PTEN)质粒DNA。在中性pH环境下,HE可掩蔽MAP的阳离子电荷,使其丧失穿膜活性;而在弱酸性环境中,组氨酸质子化带正电荷,消除MAP与谷氨酸之间的静电作用,恢复穿膜活性,可携带PTEN质粒DNA进入细胞。研究结果显示,空载体纳米粒对人食管癌细胞Eca109、人正常结直肠黏膜细胞FHC及人正常肝细胞L-O2的毒性较低,细胞存活率均在80%以上,且安全性良好。相比于未引入HE与MAP重组体的PTEN/PLGA NP组,PTEN/PLGA-(HE)₁₀-MAP NP组对Eca109细胞具有更好的靶向抗肿瘤活性。此外,还有对融合肽KALA^[15]、低pH插入肽(pH low insertion peptide, pHLIP)^[16]等其他pH敏感肽用于基因给药纳米载体的研究,其在肿瘤酸性环境中均能显著提高肿瘤细胞对基因药物的摄取率。

pH响应型纳米载体是应用于抗肿瘤靶向基因给药研究的热点之一,目前已取得较大进步。但肿瘤酸性区域远离血管,不利于pH响应型纳米载体进入酸性环境发生转换^[17]。另外,不同的类型或分期的TME有不同的pH值,并且肿瘤组织的突变可能导致pH的梯度变化,这些不确定性因素也会影响pH响应型纳米载体发挥作用,因此对于pH响应型纳米载体仍有待继续深入研究。

1.2 基于TME高水平GSH的还原响应型纳米载体

TME具有高水平的GSH。GSH是维持细胞氧化还原状态平衡的重要多肽物质,它可以通过介导蛋白质中二硫键的生成和降解,调节蛋白质的折叠。肿瘤细胞中GSH的浓度为5~10 mmol/L,远高于正常细胞(1~5 mmol/L),约为血浆的1 000倍^[18]。此外,NADP⁺和GSH还原酶等胞内还原剂可以将被氧化的GSH转化为还原性GSH^[19],以保持TME中高水平的GSH。

利用TME高水平GSH的特性,可以引入二硫键、二硒化物键和硫醚键等,以GSH敏感的氧化还原键来构建还原响应型纳米载体^[20]。陈艺铭等^[21]构建了一种含有双硫键的还原响应型可降解支化聚赖氨酸纳米载体(SS-HP),肿瘤细胞中的高水平GSH可促进双硫键的断裂,实现SS-HP的降解,促进DNA的释放。实验结果显示,使用大鼠胶质瘤C6细胞和人肝癌HepG2细胞作为转染模型,SS-HP和CC-HP的细

胞毒性均低于同质量比下的“国际金标准”PEI; 使用海肾荧光素酶质粒 pRL-CMV 作为报告基因, SS-HP 组 C6 和 HepG2 细胞的阳性率分别为 15% 和 35%, 均高于 CC-HP 组的 5% 和 13%。其抗肿瘤实验结果表明, 光动力蛋白质粒 pKillerRed 递送 SS-HP 复合物转染 C6 细胞后能成功表达出 KillerRed 蛋白, 促进 C6 细胞凋亡或者坏死。JEONG 等^[22]合成了由水溶性低分子量壳聚糖 (low molecular-weight water soluble chitosan, LMWSC)、支化聚乙烯亚胺 (branched polyethyleneimine, bPEI) 和胱氨酸 (cystine, Cys) 组成的二硫键共轭 LMWSC-g-bPEI (LCP) 聚合物, 用于递送编码绿色荧光蛋白 (green fluorescent protein, GFP) 的质粒 DNA。该聚合物相比不含二硫键的聚合物对人胚肾 293 细胞 (HEK293) 具有更高的转染效率和生物相容性。

1.3 基于 TME 高水平 ROS 的 ROS 响应型纳米载体

TME 具有高水平 ROS。ROS 是影响肿瘤发生和发展的关键分子, 特别是过氧化氢 (H_2O_2), 可以帮助传递氧化还原信号和诱导氧化应激产生, 在激素的生物合成和细胞信号传导等生理过程中起重要作用^[23]。在肿瘤细胞中, NADPH 氧化酶的上调使得氧化还原反应的增加, 导致线粒体中超氧阴离子自由基积累。为了防止这些氧化物造成损伤, 肿瘤细胞超氧化物歧化酶过表达, 以减少机体代谢过程中产生过多的超氧阴离子自由基, 但此过程会导致大量 H_2O_2 产生^[24]。研究^[25]表明, 肿瘤细胞中 H_2O_2 浓度高达 $10\sim 100\ \mu\text{mol/L}$, 约是正常组织的 100 倍。此外, 超氧阴离子自由基、羟基自由基和单线态氧等其他 ROS, 都含有未配对的电子, 均具有很强的化学反应性, 促使 TME 形成氧化应激状态及与敏感键发生反应。

利用 TME 的高水平 ROS, 可以引入各种 ROS 敏感材料, 包括硫代酮、硼酯、聚硫醚酮、花青素、含硒聚合物等来构建 ROS 响应型纳米载体^[26]。RUAN 等^[27]制备了一种对 ROS 敏感的纳米载体, 用于递送靶向 polo 样激酶 1 基因的 siRNA。该系统利用硼酸苯酯作为 PEI 衍生物聚合物的连接体, 引入 PEG 和 P 物质以延长其循环时间, 增强其肿瘤靶向能力。载体到达肿瘤组织的高水平 ROS 环境后, 硼酸苯酯键可被 ROS 降解, 促进基因药物 siRNA 在靶点高效释放。实验结果表明, 与仅含 PEI 的载体相比, 该载体对 MDA-MB-231 细胞和 MDA-MB-231 小鼠模型均具有更高的基因转染效率, 对 MDA-MB-231 和 HEK293 细胞表现出更低的细胞毒性; siRNA 递送纳米载体复合物对 MDA-MB-231 细胞在体外具有良好的基因沉默作用, 该复合物使 MDA-MB-231 荷瘤小鼠模型的肿瘤体积明显低于裸露 siRNA 组,

在体内也具有更好的抗肿瘤能力。聚酰胺-胺聚合物 (polyamidoamine, PAMAM) 具有稳定性好、载药量高、无免疫原性等优点, 但其阳离子 PAMAM 的细胞毒性较高、基因释放不足^[28]。对此, WANG 等^[29]合成了一种含有硫代酮的 PAMAM 纳米载体, 该载体对肿瘤细胞中高水平的 ROS 作出反应后分解成片段, 使其表面电荷密度降低, 促进 siRNA 释放。结果表明, ROS 敏感的 PAMAM 树突状分子对 A549 细胞具有低细胞毒性和高转染效率。

1.4 基于 TME 缺氧性的缺氧响应型纳米载体

缺氧是大多数实体恶性肿瘤的显著特征。由于肿瘤细胞的快速生长, 肿瘤内需要大量营养和氧气, 导致肿瘤部位血管缺损, 形成不规则微血管, 导致血流灌注不足, 使得肿瘤内缺氧^[30]。正常静脉的氧分压约为 5 kPa, 肿瘤组织中的氧分压小于 3 kPa, 并且氧分压从肿瘤表面到肿瘤核心逐渐降低, 部分区域的氧分压可降低至 $0\sim 0.3\ \text{kPa}$ ^[31]。

硝基咪唑、偶氮键和硝基苯甲醇是常用于构建缺氧响应型纳米载体的化学基团^[32]。在缺氧条件下, 载体中的这些官能团减少, 导致键的断裂或电荷转化, 有助于克服体内的生理障碍。KANG 等^[33]将 2-硝基咪唑 (2-nitroimidazole, NI) 与烷基化聚乙烯亚胺 (bPEI1.8k-C6) 结合制得纳米载体, 用于递送能调控荧光素酶的 siRNA。该载体在水溶液中形成胶束样聚集物, 到达肿瘤组织后, NI 在缺氧条件下通过生物还原转化为亲水的 2-氨基咪唑, 使载体结构变得相对松散, 促进 siRNA 直接释放。体内外抗肿瘤实验表明, bPEI1.8k-C6-NI/siRNA 复合物组作用 4T1-Luc 小鼠恶性乳腺肿瘤模型后的肿瘤体积明显小于裸露 siRNA 组和生理盐水组; 复合物组作用 4T1-Luc 细胞后的荧光素酶沉默效率显著高于裸露 siRNA 和递送 siRNA 的 bPEI1.8k 载体组。缺氧响应型纳米载体还可用于同时递送传统药物和基因药物。XIE 等^[34]使用偶氮键将 PEG 与 PAMAM 连接, 构建出缺氧响应型纳米载体, 用于同时递送多柔比星和缺氧诱导因子 1- α 的 siRNA。偶氮键在缺氧条件下断裂, 脱去 PEG, 使纳米载体尺寸变小, 暴露出 PAMAM 表面电荷, 促进组织渗透和细胞摄取。实验表明, 两药物之间能通过协同作用提高多柔比星向肿瘤深处的渗透, 提高抗肿瘤疗效。缺氧响应型给药纳米载体是促进基因药物对肿瘤组织的渗透和药物释放的有效策略之一。

1.5 基于 TME 高表达酶的酶响应型纳米载体

与正常组织相比, TME 表现出过量的酶分泌, 包括基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)、透明质酸酶、组织蛋白酶、酯酶和激酶等^[35]。大量酶的高表达有助于肿瘤细胞外基质成分的降解, 促进肿瘤生长、侵袭和转移^[36]。例如, 蛋白酶能够降解蛋

白质或肽底物, 氧化还原酶可以催化电子从还原剂向氧化剂的转移, 激酶通过磷酸化过程调节蛋白质的活性, 磷酸酶调节去磷酸化。

研究多引入酯键、可裂解的短肽等酶敏感组件设计酶响应型纳米载体。近年来已有 CT-2103^[37]、AP5346、LiPlaCis^[38] 等使用酶响应型纳米载体的药物应用进入临床试验的报道, CT-2103 和 AP5346 通过组织蛋白酶响应型纳米载体分别递送紫杉醇、顺铂, 用于治疗转移性乳腺癌和头颈部肿瘤; LiPlaCis 为磷脂酶 A2 响应型顺铂脂质体, 用于晚期或难治性肿瘤。此类载体也被广泛应用于基因给药的研究, 其中 MMP 是研究较多的酶响应方式之一。LI 等^[39] 设计了一种由敏感多肽 (tumor microenvironment-sensitive polypeptides, TMSP) 修饰的酶响应型两性树状聚合物纳米颗粒 (TMSP-ADENS), TMSP 包括可被 MMP 裂解的连接肽、细胞穿透肽 (cell-penetrating peptide, CPP) 和屏蔽肽三部分。高表达的 MMP 可以裂解 TMSP 的连接肽, 使得屏蔽肽断裂, 暴露出 CPP, 促进靶细胞的摄取, 纳米载体进入靶细胞后, 通过内体逃逸进入细胞质, siRNA 被释放。体外实验表明, TMSP-ADENS 组在 HT-1080 细胞和 A375 细胞中对 siRNA 的摄取均大于 ADENS 组; TMSP-ADENS 组使 A375 细胞基因表达下降 54.2%, ADENS 组仅下降 25.8%, 证实了 TMSP 修饰能显著提高基因沉默的效果。此外, 目前还有对透明质酸酶、组织蛋白酶、磷脂酶等其他酶响应方式在基因给药方面的许多研究, 由于酶对底物具有高度的特异性, 能保证在靶点裂解敏感组件, 并可选择性地释放基因药物, 因此酶响应型纳米载体具有较高的安全性。

1.6 基于 TME 高水平 ATP 的 ATP 响应型纳米载体

ATP 是细胞中最丰富的核糖核苷酸, 是细胞增殖和代谢的主要能量来源, 在体内信号转导、离子通道活动和基因转录等生理过程起重要作用。由于过度的糖酵解, 肿瘤组织中 ATP 的浓度显著升高, 正常组织的 ATP 浓度为 10~100 nmol/L, 而肿瘤组织的 ATP 浓度为 100~500 $\mu\text{mol/L}$ ^[40]。另外, ATP 浓度在肿瘤细胞内外以及不同细胞器之间存在差异^[41]。

基于 TME 高水平 ATP 的特性, 利用 ATP 作为重要刺激因素可以设计出 ATP 响应型纳米载体。ZOHU 等^[42] 合成了一个通过偶联苯基硼酸 (phenyl boronic acid, PBA)、PEI 和海藻酸盐的阳离子 ATP 响应型纳米载体, 用于递送 siRNA。ATP 结构中的核糖可以与 PBA 结合来中和纳米载体的部分正电荷, 甚至将其逆转为负电荷, 触发载体的解离。实验结果表明, 该复合物对 4T1 细胞的基因转染效率远高于由 PEI 组成的载体。FAN 等^[43] 通过苯硼酸酯连接带正

电的 PEI 和多巴胺修饰的维生素 E 分子, 构建了一种含有苯硼酸酯结构的纳米粒子, 用于递送靶向 EGFR 和驱动蛋白 Eg5 的 siRNA。ATP 与苯硼酸酯结构的强亲和能力使得苯硼酸酯断裂, 使载体结构变得分散, 促进 siRNA 的释放。体内研究表明, 该纳米载体也能有效地将 siRNA 转染到 A375 细胞中, 对小鼠肿瘤模型有生长抑制作用。目前, ATP 响应型纳米载体已被证实能通过改变电荷或尺寸等策略应用于抗肿瘤基因给药, 但研究尚不深入。

1.7 基于 TME 多智能响应型纳米载体

单一刺激响应纳米载体目前已取得了较大的进展, 但应用中仍存在一定的局限性, 组建联合多种刺激的多智能响应型纳米载体具有重要意义。TANG 等^[44] 设计了一种基于亚胺和 PBA 的 pH/ATP 双响应型纳米胶束, 递送 PD-L1 siRNA (siP)。在弱酸性的 TME 中, 亚胺水解使得连接 PEG 壳脱离胶束, 导致正电荷和 PBA 的暴露增加, PBA 可以与肿瘤细胞中的 ATP 结合, 增强载体在肿瘤细胞中的积累和渗透, 提高 siP 的转染效率。ZHU 等^[45] 开发了一种新的 pH/氧化还原双响应型纳米载体, 该载体由 PEG-b-PLA-PHIs 共聚物和 PEI 通过二硫键连接组成, 通过联合作用能促进内体逃逸, 克服细胞内障碍。实验结果显示, 当 pH 值从 7.4 降至 5.5 时, siRNA 的分解从 9.33% 显著增至 37.29%; 该给药系统体外对 MCF-7 细胞的基因沉默率可达 85.45%, 体内可以显著抑制 MCF-7 裸鼠模型乳腺肿瘤的生长。此外, 还有关于多智能响应型纳米载体结合配体、抗体、细胞穿透肽的研究报道, 这些研究对提高基因药物的靶向性、细胞摄取和提高抗肿瘤作用等方面都具有重要意义。但此类载体的制备工艺较为复杂, 且难以确定其在人体内与许多生物分子的相互作用, 一定程度上也限制了其从理论研究向临床应用的发展。

2 结 语

基于 TME 的各种特性, 通过在纳米载体中引入对肿瘤组织的特殊刺激有响应的化学键、官能团等结构, 设计出智能响应型纳米载体, 可以提高基因的转染效率, 实现肿瘤的特异性传递, 提高抗肿瘤作用。

尽管基于 TME 的智能响应型纳米载体研究及应用已经取得了进步, 但其在应用时仍有许多不足。第一, 恶性肿瘤的快速生长和突变使得肿瘤环境具有不可预测性和不稳定性, 难以实现响应型纳米载体对药物释放的精准调控。第二, 不同的肿瘤患者之间存在差异性, 难以确定其对患者的适用性。第三, 单刺激响应的纳米载体难以克服递送过程中的所有障碍, 而组建联合多种刺激响应的纳米载体

限制其开发的规模和速度,并且复杂的刺激敏感组件之间可能相互影响,不利于基因药物的递送。这些不足使得智能响应型纳米载体的进展大多停留在研究层面,难以广泛应用于临床。因此,未来一方面要深入对肿瘤的机制进行研究,进一步阐述肿瘤的固有生物学特性,提高对TME的全面了解;另一方面,要尽量简化合成过程以协调好每个组件,构建出简单有效的响应型纳米载体。

[参考文献]

- [1] YAHYA E B, ALQADHI A M. Recent trends in cancer therapy: A review on the current state of gene delivery[J/OL]. *Life Sci*, 2021, 269: 119087 [2023-04-05]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0024320521000722>. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119087.
- [2] 林文静. 纳米材料在肿瘤免疫治疗中的应用[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2021, 28(5): 518-525. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.05.014.
- [3] ZHANG M, GUO X L, WANG M F, *et al.* Tumor microenvironment-induced structure changing drug/gene delivery system for overcoming delivery-associated challenges[J/OL]. *J Control Release*, 2020, 323: 203-224[2023-04-05]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S016836592030239X?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.jconrel.2020.04.026.
- [4] PENG S J, XIAO F F, CHEN M W, *et al.* Tumor-microenvironment-responsive nanomedicine for enhanced cancer immunotherapy[J/OL]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(1): 2103836[2023-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8728817/>. DOI: 10.1002/advs.202103836.
- [5] SONG R, LI T, YE J, *et al.* Acidity-activatable dynamic nanoparticles boosting ferroptotic cell death for immunotherapy of cancer[J/OL]. *Adv Mater*, 2021, 33(31): 2101155[2023-04-05]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/adma.202101155>. DOI: 10.1002/adma.202101155.
- [6] ZHU X B, JIN C M, PAN Q R, *et al.* Determining the quantitative relationship between glycolysis and GAPDH in cancer cells exhibiting the Warburg effect[J/OL]. *J Biol Chem*, 2021, 296: 100369[2023-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7960551/>. DOI: 10.1016/j.jbc.2021.100369.
- [7] CHAWLA S P, GOEL S, CHOW W, *et al.* A phase 1b dose escalation trial of NC-6300 (nanoparticle epirubicin) in patients with advanced solid tumors or advanced, metastatic, or unresectable soft-tissue sarcoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(16): 4225-4232. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0591.
- [8] WEI G, WANG Y, YANG G, *et al.* Recent progress in nanomedicine for enhanced cancer chemotherapy[J/OL]. *Theranostics*, 2021, 11(13): 6370[2023-04-05]. <https://www.thno.org/v11p6370.htm>. DOI: 10.7150/thno.57828.
- [9] SANITÀ G, CARRESE B, LAMBERTI A. Nanoparticle surface functionalization: how to improve biocompatibility and cellular internalization[J/OL]. *Front Mol Biosci*, 2020, 7: 587012[2023-04-05]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmolb.2020.587012/full>. DOI: 10.3389/fmolb.2020.587012.
- [10] WANG B, DING Y P, ZHAO X Z, *et al.* Delivery of small interfering RNA against Nogo-B receptor via tumor-acidity responsive nanoparticles for tumor vessel normalization and metastasis suppression[J/OL]. *Biomaterials*, 2018, 175: 110-122[2023-06-05]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0142961218303764?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2018.05.034.
- [11] 刘亚杰, 张鹏, 杜建委, 等. pH响应的PEG化基因传递体系[J]. *高等学校化学学报*, 2016, 37(5): 1003-1009. DOI: 10.7503/cjcu20150907.
- [12] GUAN X W, GUO Z P, LIN L, *et al.* Ultrasensitive pH triggered charge/size dual-rebound gene delivery system[J]. *Nano Lett*, 2016, 16(11): 6823-6831. DOI: 10.1021/acs.nanolett.6b02536.
- [13] WANG D G, WANG T T, LIU J P, *et al.* Acid-activatable versatile micelleplexes for PD-L1 blockade-enhanced cancer photodynamic immunotherapy[J]. *Nano Lett*, 2016, 16(9): 5503-5513. DOI: 10.1021/acs.nanolett.6b01994.
- [14] 雍琴. pH响应性PTEN/PLGA-(HE)₁₀-MAP纳米粒的构建及体外评价[D]. 重庆医科大学, 2021. DOI: 10.27674/d.cnki.gcyku.2021.000822.
- [15] LIU B Y, HE X Y, ZHUO R X, *et al.* Tumor targeted genome editing mediated by a multi-functional gene vector for regulating cell behaviors[J/OL]. *J Control Release*, 2018, 291: 90-98[2023-04-05]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168365918305893?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.jconrel.2018.10.018.
- [16] 游利江, 梁颀, 曹德英, 等. 低pH插入肽修饰的载siRNA脂质体的制备与体外评价[J]. *中国药学杂志*, 2020, 55(4): 312-316. DOI: 10.11669/cpj.2020.04.008.
- [17] MITCHELL M J, BILLINGSLEY M M, HALEY R M, *et al.* Engineering precision nanoparticles for drug delivery[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(2): 101-124. DOI: 10.1038/s41573-020-0090-8.
- [18] MURI J, KOPF M. Redox regulation of immunometabolism[J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(6): 363-381. DOI: 10.1038/s41577-020-00478-8.
- [19] WU W, PU Y, ZHOU B, *et al.* Photoactivatable immunostimulatory nanomedicine for immunometabolic cancer therapy[J]. *J Am Chem Soc*, 2022, 144(41): 19038-19050. DOI: 10.1021/jacs.2c07872.
- [20] MOLLAZADEH S, MACKIEWICZ M, YAZDIMAMAGHANI M. Recent advances in the redox-responsive drug delivery nanoplatfoms: a chemical structure and physical property perspective[J/OL]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021, 118: 111536[2023-04-05]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928493120334548>. DOI: 10.1016/j.msec.2020.111536.
- [21] 陈艺铭, 祁宇, 胡文婷, 等. 基于开环反应构建新型还原响应型支化聚赖氨酸基因载体[J]. *高分子学报*, 2019, 50(6): 602-612. DOI: 10.11777/j.issn1000-3304.2019.18260.
- [22] JEONG G W, NAH J W. Evaluation of disulfide bond-conjugated LMWSC-g-bPEI as non-viral vector for low cytotoxicity and efficient gene delivery[J/OL]. *Carbohydr Polym*, 2017, 178: 322-330 [2023-04-05]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0144861717310810?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.carbpol.2017.09.048.
- [23] JUAN C A, PÉREZ DE LA LASTRA J M, PLOU F J, *et al.* The chemistry of reactive oxygen species (ROS) revisited: outlining their role in biological macromolecules(DNA, lipids and proteins) and induced pathologies[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4642 [2023-04-05]. <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/9/4642>. DOI: 10.3390/ijms22094642
- [24] GAO F X, XIONG Z R. Reactive oxygen species responsive

- polymers for drug delivery systems[J/OL]. *Front Chem*, 2021, 9: 649048[2023-04-05]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fchem.2021.649048/full>. DOI: 10.3389/fchem.2021.649048.
- [25] YANG N, XIAO W Y, SONG X J, *et al.* Recent advances in tumor microenvironment hydrogen peroxide-responsive materials for cancer photodynamic therapy[J/OL]. *Nanomicro Lett*, 2020, 12(1): 15 [2023-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7770924/>. DOI: 10.1007/s40820-019-0347-0.
- [26] YUAN Y, ZHAO L Q, SHEN C Y, *et al.* Reactive oxygen species-responsive amino acid-based polymeric nanovehicles for tumor-selective anticancer drug delivery[J/OL]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020, 106: 110159[2023-04-05]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928493118324822>. DOI:10.1016/j.msec.2019.110159.
- [27] RUAN C H, LIU L S, WANG Q B, *et al.* Reactive oxygen species-biodegradable gene carrier for the targeting therapy of breast cancer [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(12): 10398-10408. DOI: 10.1021/acsami.8b01712.
- [28] WONG K H, GUO Z P, LAW M K, *et al.* Functionalized PAMAM constructed nanosystems for biomacromolecule delivery[J]. *Biomater Sci*, 2023, 11(5): 1589-1606. DOI: 10.1039/d2bm01677j.
- [29] WANG Y Q, LI C J, DU L B, *et al.* A reactive oxygen species-responsive dendrimer with low cytotoxicity for efficient and targeted gene delivery[J]. *Chin Chemical Lett*, 2020, 31(1): 275-280. DOI: 10.1016/j.ccllet.2019.03.040.
- [30] LI Y J, DING J X, XU X D, *et al.* Dual hypoxia-targeting RNAi nanomedicine for precision cancer therapy[J]. *Nano Lett*, 2020, 20(7): 4857-4863. DOI: 10.1021/acs.nanolett.0c00757.
- [31] YUAN C S, DENG Z W, QIN D, *et al.* Hypoxia-modulatory nanomaterials to relieve tumor hypoxic microenvironment and enhance immunotherapy: Where do we stand?[J/OL]. *Acta Biomater*, 2021, 125: 1-28 [2023-04-05]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1742706121001252>. DOI: 10.1016/j.actbio.2021.02.030.
- [32] JING X, HU H, SUN Y, *et al.* The intracellular and extracellular microenvironment of tumor site: the trigger of stimuli-responsive drug delivery systems[J/OL]. *Small Methods*, 2022, 6(3): 2101437. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/smt.202101437>. DOI: 10.1002/smt.202101437.
- [33] KANG L, FAN B, SUN P, *et al.* An effective tumor-targeting strategy utilizing hypoxia-sensitive siRNA delivery system for improved anti-tumor outcome[J/OL]. *Acta Biomater*, 2016, 44: 341-354 [2023-04-05]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1742706116304251>. DOI: 10.1016/j.actbio.2016.08.02.9.
- [34] XIE Z, GUO W, GUO N, *et al.* Targeting tumor hypoxia with stimulus-responsive nanocarriers in overcoming drug resistance and monitoring anticancer efficacy[J/OL]. *Acta Biomater*, 2018, 71: 351-362[2023-04-05]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1742706118301338>. DOI:10.1016/j.actbio.2018.03.013.
- [35] ADEPU S, RAMAKRISHNA S. Controlled drug delivery systems: current status and future directions[J/OL]. *Molecules*, 2021, 26(19): 5905[2023-04-05]. <https://www.mdpi.com/1420-3049/26/19/5905>. DOI: 10.3390/molecules26195905.
- [36] HU Q, LU Y, LUO Y. Recent advances in dextran-based drug delivery systems: from fabrication strategies to applications[J/OL]. *Carbohydr Polym*, 2021, 264: 117999[2023-04-05]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0144861721003866>. DOI: 10.1016/j.carbpol.2021.117999.
- [37] ČERMÁK V, DOSTÁL V, JELÍNEK M, *et al.* Microtubule-targeting agents and their impact on cancer treatment[J/OL]. *Eur J Cell Biol*, 2020, 99(4): 151075[2023-04-05]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0171933520300145>. DOI: 10.1016/j.ejcb.2020.151075.
- [38] 孙飘, 丁杨, 周建平. 铂类抗肿瘤药物纳米递送系统研究进展[J]. *中国医药工业杂志*, 2019, 50(12): 1383-1392. DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.001.
- [39] LI X, SUN A N, LIU Y J, *et al.* Amphiphilic dendrimer engineered nanocarrier systems for co-delivery of siRNA and paclitaxel to matrix metalloproteinase-rich tumors for synergistic therapy[J]. *NPG Asia Mater*, 2018, 10(4): 238-254. DOI: 10.1038/s41427-018-0027-4.
- [40] SAMEIYAN E, BAGHERI E, DEGHANI S, *et al.* Aptamer-based ATP-responsive delivery systems for cancer diagnosis and treatment [J/OL]. *Acta Biomater*, 2021, 123: 110-122[2023-04-05]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1742706121000180?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.actbio.2020.12.057.
- [41] DENG J, WALTHER A. ATP-responsive and ATP-fueled self-assembling systems and materials[J/OL]. *Adv Mater*, 2020, 32(42): 2002629[2023-04-05]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/adma.202002629>. DOI: 10.1002/adma.202002629.
- [42] ZHOU Z W, ZHANG Q Y, ZHANG M H, *et al.* ATP-activated decrosslinking and charge-reversal vectors for siRNA delivery and cancer therapy[J/OL]. *Theranostics*, 2018, 8(17): 4604-4619[2023-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6160761/>. DOI: 10.7150/thno.26889.
- [43] FAN X L, ZHAO X R, SU W B, *et al.* Triton X-100-modified adenosine triphosphate-responsive siRNA delivery agent for antitumor therapy[J]. *Mol Pharm*, 2020, 17(10): 3696-3708. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.0c00291.
- [44] TANG X, SHENG Q, XU C, *et al.* pH/ATP cascade-responsive nanocourier with efficient tumor targeting and siRNA unloading for photothermal-immunotherapy[J/OL]. *Nano Today*, 2021, 37: 101083 [2023-04-05]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1748013221000086>. DOI: 10.1016/j.nantod.2021.101083.
- [45] ZHU J, QIAO M, WANG Q, *et al.* Dual-responsive polyplexes with enhanced disassembly and endosomal escape for efficient delivery of siRNA[J/OL]. *Biomaterials*, 2018, 162: 47-59[2023-04-05]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0142961218300620>. DOI:10.1016/j.biomaterials.2018.01.042.

[收稿日期] 2023-04-21

[修回日期] 2023-07-05

[本文编辑] 阮芳铭