

# 基于酸敏感的双响应抗癌药物载体的研究进展

禄秀娟, 郭鑫昊, 万冬, 潘杰

天津工业大学 化学与化工学院, 天津 300387

禄秀娟, 郭鑫昊, 万冬, 等. 基于酸敏感的双响应抗癌药物载体的研究进展. 生物工程学报, 2020, 36(9): 1723-1731.

Lu XJ, Guo XH, Wan D, et al. Progress in dual-responsive nanocarriers based on acid sensitivity for anticancer drug. Chin J Biotech, 2020, 36(9): 1723-1731.

**摘要:** 为了达到更好的肿瘤治疗效果, 研究者们针对肿瘤微环境设计出了双重和多重响应性智能纳米药物载体。其中基于酸敏感的双重响应性智能纳米药物载体的研究是最广泛、最常见的一种。在当前的研究中, 该智能纳米药物载体已经初步实现了体内长循环、有效地抵达肿瘤细胞、在特定肿瘤微环境下控制药物释放等功效, 增加了药物抗肿瘤疗效, 有效地减少了药物对机体中正常组织的伤害。但是这类研究仍存在许多问题需要解决, 如价格昂贵、载体结构复杂、体内药物传递机理不明确等, 使其很难用于临床治疗。这里主要从酸-温度、酸-磁、酸-氧化还原、酸-酶、酸-光和酸-超声几个方面简单介绍了近几年的纳米载体研究进展, 为进一步实现纳米药物临床应用奠定基础。

**关键词:** 酸敏感, 肿瘤微环境, 双重响应, 纳米载体

## Progress in dual-responsive nanocarriers based on acid sensitivity for anticancer drug

Xiujuan Lu, Xinhao Guo, Dong Wan, and Jie Pan

School of Chemistry and Chemical Engineering, Tiangong University, Tianjin 300387, China

**Abstract:** In order to achieve better tumor treatment, researchers have designed dual and multiple responsive smart nanocarriers in the tumor microenvironment. Among them, the research based on acid-sensitive dual-responsive nanocarriers is the most extensive and common one. Intelligent nanocarriers have initially achieved long circulation in body, effective accumulation in tumor cells, and controlled drug release in tumor microenvironment, with increased anti-tumor effect of drug and reduced damage to normal tissues. However, there are still many problems to be solved in current research, such as high price, complicated nanocarriers structure, and unclear mechanisms of drug delivery in the body, all hampering nanocarriers from clinical applications. This article introduces the progress of nanocarriers in recent years from the dual responsive aspects including acid-temperature, acid-magnetism, acid-redox, acid-enzyme, acid-light and acid-ultrasound, to provide reference for further clinical application of nanomedicine.

**Received:** December 25, 2019; **Accepted:** April 22, 2020

**Supported by:** National Natural Science Foundation of China (Nos. 21476172, 21506161, 21646010), Open Funds from the Key Laboratory of Biomedical Materials in Tianjin (No. 1634-1).

**Corresponding author:** Jie Pan. Tel: +86-22-83955270; E-mail: panjie@tjpu.edu.cn

国家自然科学基金 (Nos. 21476172, 21506161, 21646010), 天津市生物医用材料重点实验室开放资金 (No. 1634-1) 资助。

网络出版时间: 2020-08-13

网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1998.Q.20200812.1056.009.html>

**Keywords:** acid sensitivity, tumor microenvironment, dual responsive, nanocarriers

目前, 肿瘤治疗的主要方法是手术切除、放疗、化疗和免疫治疗<sup>[1]</sup>。其中化疗是当前应用最广泛的治疗方法, 但是传统的化疗药物具有溶解度差、稳定性低、毒副作用大、易产生耐药性以及无法通过体内长循环到达肿瘤部位等一系列局限性<sup>[2]</sup>, 将化疗药物负载到具有响应的智能纳米载体中, 可以显著提高化疗药物的疗效。近年来, 刺激响应性聚合物已被广泛应用到抗癌纳米药物载体中。然而, 关于刺激响应性聚合物的研究中仍然存在许多不足, 如在肿瘤部位渗透性差、对肿瘤细胞的靶向性差以及在时间和空间上很难有效地控制药物释放<sup>[3]</sup>, 这进一步阻碍了抗癌药物载体的开发和应用。

与正常组织相比, 肿瘤组织有着诸多显著的区别, 例如: 肿瘤细胞内外的 pH 值比正常细胞的要低; 谷胱甘肽 (GSH)、温度甚至一些酶也比正常组织的要偏高<sup>[4]</sup>。结合肿瘤内部这些特有的微环境, 设计出具有双重或多重刺激响应性的智能纳米药物载体, 可以有效克服传统化疗药物的溶解度低、毒副作用大、稳定性差、体内半衰期短、耐药性等局限性, 从而达到更好的治疗效果。并且这些双重刺激响应性纳米粒, 可以在不同部位受到不同的刺激后顺序释放, 因此与单响应纳米载体相比, 可以更好地实现化疗药物的控制和释放。

本文主要概述了近几年内基于酸敏感双重刺激响应的不同类型聚合物, 作为抗癌药物载体所具有的优势以及最新研究进展, 进而分析了目前该类载体的优缺点, 为抗癌药物载体的进一步开发和应用提供参考。

## 1 酸-温度双重刺激响应性聚合物

酸和温度是比较常见的用于肿瘤微环境刺激响应性信号, 这主要是因为肿瘤细胞微环境的 pH、温度和正常细胞存在一定的差异性。通常在

正常组织 pH 保持在 7.4 左右, 但是在肿瘤组织的 pH 在 6.5–6.8 之间, 在肿瘤细胞内的溶酶体及内涵体中甚至更低, pH 在 4.5–6.0 之间<sup>[5]</sup>。正常组织、细胞的生理温度在 37 °C 左右, 有研究表明肿瘤组织间的温度比正常组织间高出 2–5 °C 左右<sup>[6]</sup>。研究人员利用这一特点合成了一系列具有 pH 和温度双重刺激响应的聚合物, 这种 pH/温度双响应聚合物能够有效地控制抗癌药物在特定环境中释放。因此对 pH/温度双响应聚合物的研究是非常有必要的。

目前, 主要将 pH 和温度敏感聚合物通过化学键偶联, 合成双响应聚合物; 或者分别对 pH 和温度敏感聚合物进行修饰, 最后通过自组装形成双响应胶束; 或者将具有 pH 和温度敏感的材料负载在无机材料或包埋在囊泡里; 通过进一步改善显著提高了抗癌药物在复杂的肿瘤微环境中实现更好的药物控释作用。Lin 等<sup>[7]</sup>根据 L-谷氨酸 (GA) 是具有生物相容性的人体必需氨基酸, 并且还具有两个或多个与金属中心配位的官能团, 将没有毒性的金属阳离子  $Zn^{2+}$  通过配位官能团构建出了多孔的 MOF 材料 Zn-GA。选择了抗癌药物氨甲蝶呤 (MTX), 通过原位合成被加载到 Zn-GA 中。实验结果表明, 包封 MTX 后, Zn-GA 的晶体结构不被破坏, 并且载药量达到 12.85%。在 pH 5.0、温度 42 °C 的条件下 6 h 内药物释放量达到 68%, 表明在特定环境刺激下有快速释放的效果。并通过 MTT 法对比了不载药和载药的 Zn-GA 对细胞的毒性, 发现不载药时细胞存活率高达 96%, 可以基本忽略材料的毒副作用, 但是载药后的结果可以发现, 相同条件下细胞存活率只有 12%, 此结果进一步显示了该双响应载体能够有效提高癌症治疗效果。值得我们借鉴的是该双响应抗癌纳米药物是通过一锅法合成, 直接将 MTX (20 mg)、GA (15 mg) 和  $Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$  (24 mg) 溶解在 DMF/H<sub>2</sub>O (8 mL, V: V=3:1) 的

混合溶液中, 在 80 °C 的条件下加热 6 d, 最后冷却至室温, 进而获得载药的 Zn-GA 黄色结晶。可以看出该合成过程非常简单, 并充分利用材料具有的独特性质, 使得该药物载体具有很好的生物相容性、极低的毒性、良好的装载能力和双响应性, 是一种高效控制药物缓慢释放的载体。表 1 中总结了一些现阶段合成的 pH 和温度双响应聚合物的优缺点。

## 2 酸-磁双重刺激响应性聚合物

磁性纳米粒由于具有独特的靶向性、成像性和热疗性<sup>[12]</sup>, 以及具有定向、定量、高效、安全等特点<sup>[13]</sup>, 因而被生物学界广泛关注。Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 是常见的磁性颗粒, 但是缺乏载药能力, 只有对其进行改性才能获得理想的具有载药能力的磁性纳米粒。近几年研究人员利用 pH 敏感聚合物对磁性纳米粒进行了修饰, 并将抗癌药物负载到纳米粒中, 从而形成既有 pH 响应又有磁响应的双重刺激响应载药纳米粒。表 2 中总结了一些常见的 pH-磁双重刺激响应聚合物。

Hu 等<sup>[14]</sup>通过接枝法用 4-戊烯酸 (PA) 和 N-羟乙基丙烯酰胺 (HEAA) 对一种新型生物多聚糖 β-1,3 葡聚糖进行修饰, 制备了具有酸敏感的接枝共聚物 Salecan-g-poly (PA-co-HEAA) (PPH)。再通过 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub> 纳米粒子中羟基与 PPH 链上的羰基或氨基之间的强氢键作用得到了一种新型的 pH-磁双响应水凝胶 Salecan-g-PPH/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>。通过实验证明, pH 4.5 时药物释放量高达 76%±2.6%, 在细胞毒实验中测得 IC<sub>50</sub> 为 8 μg/mL, 不载药的材料孵育细胞 48 h 存活率高达 90%, 这进一步表明材料的安全性。这种水凝胶具有很好的生物相容性, 可以有效避免体内免疫系统的排异反应, 为注射剂的发展奠定了一定的基础。Pourjavadi 等<sup>[15]</sup>以简便、通用的方法合成了一种载有阿霉素 (DOX), 同时具有 pH-磁双响应的纳米抗癌药物载体 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@PGMA-Hy@DOX。该纳米材料的主要优点是以 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 为基础的靶向给药, 可以有效使载药纳米粒靶向于特定的肿瘤细胞, 消除常规化疗的副作用。实验验证 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@PGMA-Hy@DOX 纳米颗粒在 pH 5.4 时 24 h 内药物的释放量

表 1 一些常见的 pH 和温度双重刺激响应聚合物的优缺点

Table 1 Advantages and disadvantages of some common pH and temperature dual stimulus-responsive polymers

Polymer	Advantage	Limitation	Reference
β-LP/PNIPAM-co-AAc	Simple structure, easy to control proportion and change performance	Larger particle size than expected	[8]
P(NIPAM-co-AA)@BMMs	Cheap and low cytotoxicity	No active targeting, long cycle problem	[9]
PNIPAM@β-CD-DOX-BI-Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @mSiO <sub>2</sub>	Non-toxic side effects, targeting tumor therapy	Complex synthesis process is not conducive to industrialization	[10]
SiO <sub>2</sub> -PMAA-b-PNIPAM	High drug loading, low cytotoxicity	Stability issues	[11]

表 2 一些常见的 pH 和磁双重刺激响应聚合物优缺点

Table 2 Advantages and disadvantages of some common pH and magnetic dual stimulus-responsive polymers

Polymer	Advantage	Limitation	Reference
HPMC/Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	High efficacy and low toxicity	Responding to environmental sensitivity issues	[16]
Salecan-g-PPH/Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @SiO <sub>2</sub>	Low-toxicity, biocompatibility	Internal circulation problem	[14]
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @PGMA-Hy	Simple preparation and high drug loading	Biodegradability issues	[15]
GCIO-DOX	High drug loading, long circulation in the body	Difficult to industrialize and degradability in vivo	[12]

高达 60% 左右。细胞毒性实验表明,  $\text{Fe}_3\text{O}_4@PGMA\text{-Hy}$  孵育细胞 24 h 后存活率高达 90%, 并且具有良好生物相容性。既达到了载药又达到控制药物释放的目的, 还具有良好生物相容性以及靶向性, 唯一不足的一点是对于材料在体内的生物降解性还有待进一步证明。表 2 中总结了一些常见 pH 和磁双重刺激响应聚合物的优缺点。

### 3 酸-氧化还原双重刺激响应性聚合物

目前, 研究者们对 pH 和氧化还原双重刺激响应聚合物的研究也比较广泛, 其中基于谷胱甘肽 (GSH) 结合 pH 的研究是最为常见的。GSH 是动物细胞中含量最多的生物硫醇, 也是主要的氧化还原偶联物<sup>[17]</sup>。但是 GSH 在肿瘤细胞内的浓度为 0.5–10 mmol/L, 在细胞外的浓度为 2–10  $\mu\text{mol/L}$ , 是正常细胞中含量的 4–10 倍<sup>[5]</sup>。因此, 研究人员利用这一特点将具有还原响应的聚合物与 pH 响应的聚合物结合得到了 pH-氧化还原双重刺激响应的抗癌药物载体。表 3 中总结出一些常见的 pH 和氧化还原双重刺激响应聚合物的优缺点。

Shang 等<sup>[18]</sup>合成了一种同时具有 pH/氧化还原双重反应和主动靶向功能的纳米药物载体 BTES-PDEAEMA-S-S-PEG-Fas。该载体中间用二硫键链接聚[2-(二乙基氨基)-甲基丙烯酸乙酯](PDEAEMA)和聚乙二醇 (PEG) 及每个末端由 4 个叶酸 (FA) 封端的星形共聚物。通过实验测得临界胶束浓度为 1.03–2.51 mg/L, 这反映了胶束的稳定性, 并且该胶束的载药量高达 32.3%。体外释放表明, 在 pH 5.0+10 mmol/L GSH 条件

下, 前 24 h DOX 的累积释放率 68%, 当时间延长到 180 h 时, DOX 的释放率超过 90%, 证明了该材料在特定肿瘤微环境中具有高效的药物释放能力。通过共聚焦观察证实了末端叶酸功能化促进了细胞的内吞, 细胞毒实验测得  $\text{IC}_{50}$  为 2.62 mg/L, 这进一步证明该材料具有主动靶向性、高载药能力以及良好的生物相容性, 是一种高效的抗肿瘤药物载体。Zhang 等<sup>[19]</sup>也制备了一种新型的同时包埋 DOX 和塞来昔布 (CXB) 的核壳结构纳米颗粒 (HPPDC)。该核壳纳米粒最大的特点是用透明质酸 (HA) 进行表面修饰, 不仅延长了在血液中的循环而且还可以介导特异性癌细胞的内吞作用, 有效避免了 P-糖蛋白 (P-gp) 的外排效应。在酸性及高 GSH 浓度下, 二硫键断裂, 使包裹的 DOX 和 CXB 释放, 显著提高了对癌细胞的毒性。像这种同时装载了两种抗癌药物的聚合物, 不仅提高了肿瘤的治疗效果, 而且还具有很好地克服肿瘤细胞单一耐药性的特点。然而这种同时装载两种治疗效果的核壳纳米粒在临床方面的应用反而不常见, 这为今后的研究指明方向。

### 4 酸-酶双重刺激响应性聚合物

众所周知, 肿瘤微环境是一种非常丰富的环境, 在肿瘤微环境中多种酶过度表达, 肿瘤细胞外及肿瘤细胞内过度表达的酶如基质金属蛋白酶 (MMP2 和 MMP9)、酯酶、 $\alpha$ -淀粉酶、组织蛋白酶 B (CaB) 等<sup>[23]</sup>, pH 值也低于正常细胞环境, 并且肿瘤部位新生血管也多于正常部位, 这些都是肿瘤组织的主要特征。表 4 中总结了肿瘤部位

表 3 一些常见的 pH 和氧化还原双重刺激响应聚合物

Table 3 Advantages and disadvantages of some common pH and redox dual stimuli-responsive polymers

Polymer	Advantage	Limitation	Reference
$\gamma$ -PGA-S-S-CS-DOX	Good cell affinity, harmless and degradable	Active targeting problem	[5]
Zr-MOF/AMC	Cell imaging, deliver drugs to cancer cells more precisely	Biodegradability issues	[20]
PEG-b-PLL(Pt(IV))+CAD)	Combination chemotherapy	No active targeting	[21]
PAE(-SS-mPEG)-g-Chol	The extended blood circulation time and higher serum stability	Tumor site accumulation problem	[22]

各种表达异常的酶及其药物递送系统中的应用。Ni 等<sup>[24]</sup>开发出了一种多药耐药性 (MDR) 的多肽前药 (mPEG-peptide-DOX, MSNPs)。其中 mPEG 延长了体内循环时间,一旦纳米药物到达肿瘤部位,会在高 MMP2 酶的作用下脱去 mPEG,暴露出特异性靶向多肽 T10 (CGGHAIYPRH),通过受体介导的内吞作用将 DOX 传递到细胞中。最后,DOX 与 T10 肽之间的酰胺键在酸性条件下被裂解,活性的 DOX 被释放出来摧毁肿瘤细胞。实验结果证明 pH 7.4 时 DOX 在 48 h 释放了 30%,当 pH 5.5 时 DOX 在相同时间内释放 90%,证实了胞内的快速响应。MSNPs 在 MCF-7/ADR 细胞中表现出很好的细胞毒性,IC<sub>50</sub> 值为 34.33 mmol/L。共聚焦观测到 MSNPs 对癌细胞的 DNA 损伤程度是 MISNP 和 DOX 处理的 1.5 倍和 1.7 倍。动物实验中也进一步证实 MSNPs 的肿瘤抑制率 (TIR) 为 72.09%, 分别比游离 DOX、T10-DOX 和 MISNP 高 2.38、1.35 和 1.19 倍。Cun 等<sup>[25]</sup>利用氯沙坦可以降低肿瘤部位的胶原蛋白,设计出了结合氯沙坦的双响应抗癌纳米颗粒 DOX-AuNPs-GNPs。该纳米粒的最大特点是联合使用 DOX-AuNPs-GNPs 和氯沙坦来消耗肿瘤细胞外胶原蛋白,进一步提高了抗癌纳米药物在肿瘤部位的渗透性。并且在肿瘤部位高表达的 MMP2 及酸性条件触发下,纳米粒可从 117.8 nm 以上缩小到 50.0 nm 以下,并释放 DOX,尺寸的变小更有利于向肿瘤细胞内扩散,进而达到更好的抗肿瘤效果。Zhang 等<sup>[26]</sup>设计了一种一体化的荧光成像引导化疗和光热疗法 (PTT) 结合近红外光 (NIR) 能有效杀

死肿瘤细胞的共轭纳米粒子 (IR820-PTX),其载药量高达 95.7%。该纳米粒经过肿瘤细胞内化后,在 pH 和酶的作用下酯键裂解,紫杉醇 (PTX) 和吲哚菁绿 (IR820) 同时释放。此外,可通过 NIR 刺激 IR820 产生的荧光成像来指导联合治疗。因此,IR820-PTX 能为有效的 PTT、化疗和成像组合提供一种“多合一”治疗平台。

### 5 酸-光双重刺激响应性聚合物

近年来,基于 pH-光双重响应聚合物的研究步入了人们的视线,光刺激具有方便可控性,并且可以精确地控制药代动力学,可以无害地渗透到肿瘤组织中<sup>[33]</sup>。目前常见的光敏性化合物主要有卟啉、酞菁、二氢卟吩和卟啉 4 种类型<sup>[34]</sup>,将可降解的光敏性化合物与 pH 刺激物相结合,可以实现光动力和化疗联合治疗的效果。表 5 中总结了一些常见的光敏化合物。

Zhao 等<sup>[35]</sup>设计了含有邻硝基苄基 (NB) 光敏性基团的新型 pH/光双敏感两亲共聚物 PEG<sub>43</sub>-b-P (AA<sub>76</sub>-co-NBA<sub>35</sub>-co-tBA<sub>9</sub>)。实验证明,在酸介质中紫外照射 20 min 后 6 d 内,使得 DOX 累积释放量高达 74.70%,相反没有紫外照射的对照组,6 d 内的 DOX 累积释放仅为 3.69%,表现出药物在光照条件下具有持续释放能力。该材料的亮点在于其中 PEG 增加了药物在体内的长循环,当到达肿瘤部位时在光照条件下邻硝基丙烯酸酯 (NBA) 中的苄基基团被裂解,转化为水溶性基团有利于胶束解体,使负载的 DOX 通过静电相互作用在肿瘤微环境中被释放,可以有效地避免血液循环

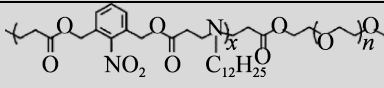
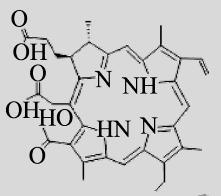
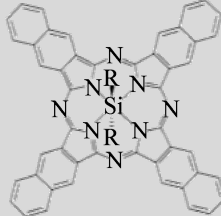
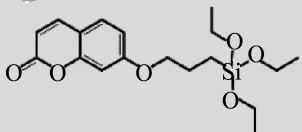
表 4 肿瘤部位各种表达异常的酶及其药物递送系统中的应用

Table 4 Various abnormally expressed enzymes at tumor sites and their application in drug delivery systems

Enzymes	Cells	Cracking the substrate	Function	Reference
MMP2/MMP9	4T1	GPLGVRGDG	Remove PEG and promote cell uptake	[27]
	DU-145	PLGLAG	Connect iRGD to HPMA copolymer	[28]
	HT1080	GPLGVRG	Trigger the delivery of intracellular PTX to HT1080 cells	[29]
Cathepsin B	HeLa	GFLGR7RGDS	Tumor-targeting peptide exposed	[30]
β-galactosidase	SK-BR-3	Galactoside	Selective delivery of anticancer drugs	[31]
Lipase	SKOV3	Monostearin	Enhance drug penetration	[32]

表 5 一些常见的光敏化合物

Table 5 Some common photoresponsive compounds

Light-sensitive material	Chemical structure	Function	Reference
PBAE		Remove PEG from PBAE, facilitate the escape of the nanoparticles from lysosomes	[37]
Ce6		Biodegradability issues The production of ROS makes thioketal easily cleaved to remove PEG	[38]
SiNC		The SiNC-containing lipid systems required a shorter irradiation time to elicit a complete phase transition	[39]
7-[(3-triethoxysilyl)propoxy] coumarin		Material could be applied for the control of storage/release of drugs driven by the light as an external stimulus	[40]

中药物的过早释放。Meng 等<sup>[36]</sup>成功制备了具有 pH/光响应性的双交联聚合物胶束 (CPM), 将疏水性光敏邻硝基丁二酸苄酯 (NBS) 接到亲水性乙二醇壳聚糖 (GC) 的主链上, 然后与戊二醛 (GA) 交联来合成。通过体外释放分析表明在 pH 5.0 有紫外照射的情况下, 12 h 内喜树碱(CPT) 累积释放量高达 81.68%, 载 CPT 的 IC<sub>50</sub> 低至 2.3 μg/mL, 接近游离 CPT (1.5 μg/mL)。流式细胞术和共聚焦激光扫描显微镜共同证实 MCF-7 癌细胞能有效地将负载 CPT 的 CPM 胶束内化, 并在肿瘤细胞内释放 CPT, 增强对细胞增殖的抑制作用。因此, 这种具有良好生物相容性并具有双响应的抗癌药物载体, 为构建肿瘤治疗的智能响应抗癌药物传递系统提供了良好的平台。目前, 可生物降解的具有 pH 和光响应聚合物纳米粒, 能够用于临床实验的也是非常少的, 这对于生物医学应用仍然具有挑战性。

## 6 酸-超声双重刺激响应性聚合物

不同的刺激响应聚合物在抗肿瘤方面具有不

同的优点。超声相比其他物理刺激响应具有几大突出优点, 例如操作易控、成本低、侵犯性小、穿透深度大等, 可应用于深部肿瘤的无创治疗<sup>[41]</sup>。因此将超声和 pH 结合使用, 可有效提高抗癌药物的疗效。An 等<sup>[42]</sup>设计了一种联合一氧化氮 (NO) 治疗的多功能仿生纳米载体 GSNO/Ce6@ZIF-8@细胞膜 (GCZ@M)。该纳米载体由沸石咪唑骨架 8 与亚硝基谷胱甘肽 (GSNO) 和二氢卟吩 e6 (Ce6) 包埋, 再经同源肿瘤细胞膜包裹而成。采用 4T1 和 231 细胞评价 SDT 联合 NO 气体治疗, 结果发现, Ce6 浓度达到 200 μg/mL, 4T1 细胞的存活率为 80.33%±5.84%, 231 细胞的也高达 83.01%±4.39%, 表明材料对细胞的副作用可忽略。采用 MTT 法观测到, 联合治疗组 (GCZ@M+US) 的细胞死亡率显著增加至 67.96%±2.28% (2 μg/mL Ce6 和 7.5 μg/mL GSNO)。该材料的作用原理利用超声 (US) 高穿透性引发 GSNO 释放 NO 和 Ce6 生成活性氧, 进而产生让肿瘤更致命的过氧亚硝酸盐 (ONOO<sup>-</sup>) 分子和其他活性氮。该仿生纳米载体具有良好的靶向性和生物相容性, 为超声联合光动

力治疗提供了新的思路。Wang 等<sup>[43]</sup>设计出了一种新型的能够克服多药耐药性的多肽药物纳米复合物 (UPDNs)。该纳米粒具有以下几大优势: ①结构明确简单, 产率高, 可放大生产; ②延长体内循环, 有效减少了非特异性细胞的吸收; ③pH 和超声的联合增强了 UPDNs 在肿瘤部位的聚积和渗透; ④具有主动靶向的能力, 增强了肿瘤细胞的吸收; ⑤药物的可控释放以及具有可生物降解性等。这使得 UPDNs 在治疗肿瘤耐药性方面的疗效有了显著提高。

## 7 结论及展望

基于酸敏感的双重刺激响应抗癌药物载体已是炙手可热的研究领域, 并且保持着迅猛发展的趋势。在这些酸敏感双响应抗癌药物递送系统的例子里, 药物载体研究已经初步克服了许多抗癌药物递送系统的屏障以及多药耐药性, 表现出很好的疗效。但是这些也仅仅处于初步的实验阶段, 只有少数被应用于临床治疗。这主要是因为目前开发的大部分抗癌药物载体结构复杂、可重复性差、在体内不可生物降解等, 在一定程度上限制了其发展。为改变抗癌药物的现有格局, 在未来研究中应该结合多重刺激响应设计纳米药物载体, 如 pH/光/氧化还原、pH/温度/光、pH/温度/还原/磁等, 这种多重刺激响应载体能够结合肿瘤微环境作出相应的响应, 进而克服多生物屏障, 达到临床效果。但是多重刺激响应载体的设计存在结构复杂、可生物降解等诸多问题, 因此研究者们应尽可能选择一些壳聚糖、 $\beta$ -1,3 葡聚糖等可生物降解的聚合物作为载体, 然后用各种响应性分子对其修饰。也有研究表明, 将各种靶向配体如多肽类、寡核酸配体、抗体片段等接枝在多重刺激响应纳米药物载体上, 这样既能使载体具有多重响应, 还具有主动靶向性。在当今这个快速发展的社会里, 相信随着分子生物学以及高分子材料学等学科的不断发

展, 使得多重刺激响应的纳米颗粒药物载体的研究在未来癌症治疗中发挥重要作用。

## REFERENCES

- [1] Bu LL, Yan JJ, Wang ZJ, et al. Advances in drug delivery for post-surgical cancer treatment. *Biomaterials*, 2019, 219: 119182.
- [2] Chen ZW, Wen D, Gu Z. Cargo-encapsulated cells for drug delivery. *Sci China Life Sci*, 2020, 63(4): 599–601.
- [3] Navya PN, Kaphle A, Srinivas SP, et al. Current trends and challenges in cancer management and therapy using designer nanomaterials. *Nano Convergence*, 2019, 6(1): 23.
- [4] Zhang Y, Eltayeb O, Meng YT, et al. Tumor microenvironment responsive mesoporous silica nanoparticles for dual delivery of doxorubicin and chemodynamic therapy (CDT) agent. *New J Chem*, 2020, 44(6): 2578–2586.
- [5] Ren DX, Chen PC, Zheng P, et al. pH/redox dual response nanoparticles with poly- $\gamma$ -glutamic acid for enhanced intracellular drug delivery. *Coll Surf*, 2019, 577: 412–420.
- [6] Hamdy Makhoul AS, Abu-Thabit NY. *Stimuli Responsive Polymeric Nanocarriers for Drug Delivery Applications*, Vol. 2: Advanced Nanocarriers for Therapeutics. Butterworth-Heinemann, Elsevier, 2018: 87–109.
- [7] Lin WX, Cui YJ, Yang Y, et al. A biocompatible metal-organic framework as a pH and temperature dual-responsive drug carrier. *Dalton Trans*, 2018, 47(44): 15882–15887.
- [8] Kim YK, Kim EJ, Lim JH, et al. Dual stimuli-triggered nanogels in response to temperature and pH changes for controlled drug release. *Nanoscale Res Lett*, 2019, 14(1): 77.
- [9] Jin XQ, Wang Q, Sun JH, et al. Dual (pH-and temperature-) stimuli responsive nanocarrier with bimodal mesoporous silica nanoparticles core and copolymer shell for controlled ibuprofen-releasing: Fractal feature and diffusion mechanism. *Micropor Mesopor Mater*, 2017, 254: 77–85.
- [10] Pourjavadi A, Tehrani ZM. Poly(N-isopropylacrylamide)-coated  $\beta$ -cyclodextrin-capped

- magnetic mesoporous silica nanoparticles exhibiting thermal and pH dual response for triggered anticancer drug delivery. *Int J Polym Mater Polym Biomater*, 2017, 66(7): 336–348.
- [11] Zheng Y, Wang L, Lu L, et al. pH and thermal dual-responsive nanoparticles for controlled drug delivery with high loading content. *ACS Omega*, 2017, 2(7): 3399–3405.
- [12] Ji F, Zhang K, Li J, et al. A dual pH/magnetic responsive nanocarrier based on PEGylated Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles for doxorubicin delivery. *J Nanosci Nanotechnol*, 2018, 18(7): 4464–4470.
- [13] Tassa C, Shaw SY, Weissleder R. Dextran-coated iron oxide nanoparticles: a versatile platform for targeted molecular imaging, molecular diagnostics, and therapy. *Acc Chem Res*, 2011, 44(10): 842–852.
- [14] Hu XY, Wang YM, Zhang LL, et al. Dual-pH/magnetic-field-controlled drug delivery systems based on Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-incorporated salean graft copolymer composite hydrogels. *Chem Med Chem*, 2017, 12(19): 1600–1609.
- [15] Pourjavadi A, Kohestanian M, Shirzad M. Synthesis and characterization of magnetic hybrid nanomaterials via RAFT polymerization: A pH sensitive drug delivery system. *Colloids Surf B: Biointerf*, 2019, 174: 153–160.
- [16] Zhou XH, Wang LC, Xu YJ, et al. A pH and magnetic dual-response hydrogel for synergistic chemo-magnetic hyperthermia tumor therapy. *RSC Adv*, 2018, 8(18): 9812–9821.
- [17] Meng FH, Hennink WE, Zhong ZY. Reduction-sensitive polymers and bioconjugates for biomedical applications. *Biomaterials*, 2009, 30(12): 2180–2198.
- [18] Shang YQ, Zheng N, Wang ZG. Tetraphenylsilane-cored star-shaped polymer micelles with pH/redox dual response and active targeting function for drug-controlled release. *Biomacromolecules*, 2019, 20(12): 4602–4610.
- [19] Zhang SP, Guo N, Wan GY, et al. pH and redox dual-responsive nanoparticles based on disulfide-containing poly ( $\beta$ -amino ester) for combining chemotherapy and COX-2 inhibitor to overcome drug resistance in breast cancer. *J Nanobiotechnol*, 2019, 17(1): 109.
- [20] Lin CX, He HL, Zhang YQ, et al. Acetaldehyde-modified-cystine functionalized Zr-MOFs for pH/GSH dual-responsive drug delivery and selective visualization of GSH in living cells. *RSC Adv*, 2020, 10(6): 3084–3091.
- [21] Zhang GY, Zhu YM, Wan YS, et al. pH/redox sensitive nanoparticles with platinum (iv) prodrugs and doxorubicin enhance chemotherapy in ovarian cancer. *RSC Adv*, 2019, 36(9): 20513–20517.
- [22] Li J, Ma YJ, Wang Y, et al. Dual redox/pH-responsive hybrid polymer-lipid composites: Synthesis, preparation, characterization and application in drug delivery with enhanced therapeutic efficacy. *Chem Eng J*, 2018, 341: 450–461.
- [23] He P, Cao L, Zhang XJ, et al. The application of enzyme-sensitive activatable cell-penetrating peptides to targeted delivery system. *Acta Pharmaceut Sin*, 2015, 50(2): 141–147 (in Chinese). 贺潘, 曹丽, 张雪敬, 等. 基于酶敏感机制的可激活细胞穿透肽在靶向输送系统中的应用. *药学学报*, 2015, 50(2): 141–147.
- [24] Ni RH, Zhu JH, Xu ZY, et al. A self-assembled pH/enzyme dual-responsive prodrug with PEG deshielding for multidrug-resistant tumor therapy. *J Mater Chem B*, 2020, 8(6): 1290–1301.
- [25] Cun XL, Ruan SB, Chen JT, et al. A dual strategy to improve the penetration and treatment of breast cancer by combining shrinking nanoparticles with collagen depletion by losartan. *Acta Biomater*, 2016, 31: 186–196.
- [26] Zhang D, Zhang J, Li Q, et al. pH-and enzyme-sensitive IR820-paclitaxel conjugate self-assembled nanovehicles for near-infrared fluorescence imaging-guided chemo-photothermal therapy. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(36): 30092–30102.
- [27] Ke WD, Zha ZS, Mukerabigwi JF, et al. Matrix metalloproteinase-responsive multifunctional peptide-linked amphiphilic block copolymers for intelligent systemic anticancer drug delivery. *Bioconjug Chem*, 2017, 28(8): 2190–2198.
- [28] Peng ZH, Kopeček J. Enhancing accumulation and penetration of HPMA copolymer-doxorubicin conjugates in 2D and 3D prostate cancer cells via iRGD conjugation with an MMP-2 cleavable spacer. *J Am Chem Soc*, 2015, 137(21): 6726–6729.



- [29] Li JJ, Xiao SY, Xu YX, et al. Smart asymmetric vesicles with triggered availability of inner cell-penetrating shells for specific intracellular drug delivery. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2017, 9(21): 17727–17735.
- [30] Cheng YJ, Luo GF, Zhu JY, et al. Enzyme-induced and tumor-targeted drug delivery system based on multifunctional mesoporous silica nanoparticles. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, 7(17): 9078–9087.
- [31] Kolodych S, Michel C, Delacroix S, et al. Development and evaluation of  $\beta$ -galactosidase-sensitive antibody-drug conjugates. *Eur J Med Chem*, 2017, 142: 376–382
- [32] Wang C, Chen SQ, Wang YX, et al. Lipase-Triggered water-responsive “Pandora’s Box” for cancer therapy: toward induced neighboring effect and enhanced drug penetration. *Adv Mater*, 2018, 30(14): e1706407.
- [33] Carling CJ, Viger ML, Huu VAN, et al. *In vivo* visible light-triggered drug release from an implanted depot. *Chem Sci*, 2015, 6(1): 335–341.
- [34] Naidoo C, Kruger CA, Abrahamse H. Photodynamic therapy for metastatic melanoma treatment: a review. *Technol Cancer Res Treat*, 2018, 17: 1533033818791795.
- [35] Zhao XB, Qi MZ, Liang S, et al. Synthesis of Photo- and pH dual-sensitive amphiphilic copolymer PEG<sub>43</sub>-b-P(AA<sub>76</sub>-co-NBA<sub>35</sub>-co-Tba<sub>9</sub>) and its micellization as leakage-free drug delivery system for uv-triggered intracellular delivery of doxorubicin. *ACS App Mater Interfaces*, 2016, 8(34): 22127–22134.
- [36] Meng LL, Huang W, Wang DL, et al. Chitosan-based nanocarriers with pH and light dual response for anticancer drug delivery. *Biomacromolecules*, 2013, 14(8): 2601–2610.
- [37] Wen KK, Zhou MX, Lu HR, et al. Near infrared/pH dual-sensitive nanocarriers for enhanced intracellular delivery of doxorubicin. *ACS Biomater Sci Eng*, 2018, 12(4): 4244–4254.
- [38] Li J, Sun CY, Tao W, et al. Photoinduced PEG deshielding from ROS-sensitive linkage-bridged block copolymer-based nanocarriers for on-demand drug delivery. *Biomaterials*, 2018, 170: 147–155.
- [39] Du JD, Hong L, Tan A, et al. Naphthalocyanine as a new photothermal actuator for lipid-based drug delivery systems. *J Phys Chem B*, 2018, 122(5): 1766–1770.
- [40] Vladimir Z, Eva B, Miroslav A, et al. The photo-switchable nanoporous silica support for controlled drug delivery. *New J Chem*, 2018: 1–11.
- [41] Qian XQ, Zheng YY, Chen Y. Micro/nanoparticle-augmented sonodynamic therapy (SDT): breaking the depth shallow of photoactivation. *Adv Mater*, 2016, 28(37): 8097–8129.
- [42] An J, Hu YG, Li C, et al. A pH/ultrasound dual-response biomimetic nanoplatform for nitric oxide gas-sonodynamic combined therapy and repeated ultrasound for relieving hypoxia. *Biomaterials*, 2019, 230: 119636.
- [43] Wang ZR, He Q, Zhao WG, et al. Tumor-homing, pH-and ultrasound-responsive polypeptide-doxorubicin nanoconjugates overcome doxorubicin resistance in cancer therapy. *J Control Release*, 2017, 264: 66–75.

(本文责编 郝丽芳)