

· 综述 ·

# 刺激响应型脂质体的构建策略及其生物学应用

高欣茹<sup>1</sup>, 许文涛<sup>2\*</sup>

1 中国农业大学食品科学与营养工程学院, 北京 100083

2 中国农业大学营养与健康系 食品精准营养与质量控制教育部重点实验室, 北京 100083

高欣茹, 许文涛. 刺激响应型脂质体的构建策略及其生物学应用[J]. 生物工程学报, 2024, 40(6): 1742-1751.

GAO Xinru, XU Wentao. Construction strategy of stimuli-responsive liposome and its biological application[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2024, 40(6): 1742-1751.

**摘要:** 刺激响应型脂质体作为一种新型纳米载体, 已广泛应用于医学、食品及化妆品领域。本文围绕刺激响应型脂质体的制备方式、构建策略及其生物学应用展开了详细的介绍。其中, 重点综述了 pH 敏感型、氧化还原敏感型、酶敏感型、热敏型、光敏型和磁场响应型脂质体的功能原理, 并根据给药方式的不同对其应用进行了总结归纳。最后, 本文对当前刺激响应型脂质体面临的问题与发展前景作出了概括展望。

**关键词:** 刺激响应; 脂质体; 构建策略; 给药方式; 药物递送

## Construction strategy of stimuli-responsive liposome and its biological application

GAO Xinru<sup>1</sup>, XU Wentao<sup>2\*</sup>

1 School of Food Science and Nutrition Engineering, China Agricultural University, Beijing 100083, China

2 Key Laboratory of Food Precision Nutrition and Quality Control of the Ministry of Education, Department of Nutrition and Health, China Agricultural University, Beijing 100083, China

**Abstract:** Stimuli-responsive liposomes, a novel type of nanocarriers, have been widely used in the fields of medicine, food, and cosmetics. This paper provides a comprehensive introduction to the preparation methods, construction strategies, and biological applications of stimuli-responsive liposomes. The review highlights the functional principles of pH-sensitive, redox-sensitive,

资助项目: 国家自然科学基金(21927812); 秦皇岛市科学技术研究与发展计划项目(201903B002); 未来功能性食品研发计划项目(SJ2021002006); 北京市科技新星计划(20230484463)

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (21927812), the Qinhuangdao Science and Technology Research and Development Project (201903B002), the Future Functional Food Research and Development Project (SJ2021002006), and the Beijing Nova Program (20230484463).

\*Corresponding author. E-mail: xuwentao@cau.edu.cn

Received: 2023-10-29; Accepted: 2024-01-15

enzyme-sensitive, heat-sensitive, light-sensitive, and magnetic field-responsive liposomes, and summarizes their applications based on various drug delivery mode. Finally, the article provides an overview of the current challenges and future development prospects for stimuli-responsive liposomes.

**Keywords:** stimuli-responsive; liposome; construction strategy; drug delivery method; drug delivery

脂质体作为一种低毒性、无免疫原性的药物递送载体,既能在磷脂双分子层包封脂溶性药物,又能在水性核心包封水溶性药物。由于脂质体易于修饰的结构以及其可预见的巨大潜能,比如更高的生物利用率、更长的体内循环时间、靶向药物递送以及药物的可控释放,许多脂质体制剂已被开发用于临床并在纳米载体递送市场中占据重要地位。为了更大程度地发挥脂质体的功能,刺激响应型脂质体被设计出来。

当前,刺激响应型脂质体已被开发应用于多个领域,不仅在生物医疗领域被大量研究,而且在农业、食品工业和化妆品业中同样发挥重要功能。本文对刺激响应型脂质体的响应机制、构建策略、最新研究、面临的挑战以及发展前景进行了综述。

## 1 脂质体

### 1.1 脂质体特性

脂质体是由磷脂双分子层构成的单层或多层脂膜包裹亲水核心形成的囊泡<sup>[1]</sup>,其粒径为20–200 nm<sup>[2]</sup>,可以掺入亲水性和亲脂性分子<sup>[3]</sup>。脂类物质由天然和人工合成的磷脂组成,例如磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺等<sup>[4]</sup>,且大多数来自食物油脂,因此其生物降解性较强<sup>[5]</sup>。脂质体不仅可以包封一些天然活性物质,提高它们的稳定性和利用率,而且脂质体毒性低、有较好的生物相容性、无免疫抑制作用<sup>[6]</sup>。

脂质体在食品工业、医药方面应用时,还表现出以下优点:(1)保护被包埋的活性物质,提高其稳定性,使其在转运过程中免受酶和免疫系统的破坏<sup>[7]</sup>;(2)控制活性物质的释放速

率,达到长效缓释并延长杀菌的作用时效<sup>[8]</sup>;(3)改变温度、pH、光和磁场等环境,可以使脂质体中的活性物质被刺激响应从而达到控制释放的效果<sup>[9]</sup>;(4)改变温度可以改变脂质体细胞膜的通透性,使活性物质在特定部位靶向释放<sup>[10]</sup>;(5)通过特定手法对脂质体膜进行修饰,使活性物质靶向病变部位,实现主动给药<sup>[11]</sup>。

脂质体是一种有效的药物递送手段,可用于保护和控制包埋物质的释放、改善药品稳定性等。它具有能够靶向作用、可缓释、可控性好、毒性低、能够提高药物稳定性并保护包封药物等优势。因此,脂质体在各个领域越来越受到重视并得到广泛应用。

### 1.2 脂质体的制备方式

脂质体的制备方法多样,这些方法影响着脂质体的结构、粒径大小及体内分布,且每种制备方法通常都需要进行纯化和鉴定,以确保其质量和稳定性。从个体的角度出发,不同的制备方法在脂质体形成的原理和特点上存在差异,因此它们在上应用上具有各自的优劣势。以下是对不同脂质体制备方法的原理差异和优劣进行的总结。

#### 1.2.1 薄膜分散法

薄膜分散法是最常用且最简单的脂质体制备方法之一。该方法通过将脂质材料溶解在有机溶剂中形成单层薄膜,后再将薄膜置于水相中,通过剧烈搅拌或超声波等方法使脂质膜破裂形成脂质体。这一过程要求采用缩小尺寸的技术,以制备尺寸均匀的单层小囊泡,例如利用挤出机通过不同粒径的滤膜进行反复挤出,最终获得具有理想粒径的脂质体。

### 1.2.2 逆相蒸发法

逆相蒸发法是将脂质材料溶解在挥发性有机溶剂中形成饱和溶液,然后将溶液转移到圆底烧瓶中,使用旋转蒸发器缓慢蒸发有机溶剂。在此过程中,脂质材料会在圆底烧瓶内壁上形成脂质膜,最后将其转移到水相中,形成脂质体。

逆相蒸发法包封率较高,主要用于包埋水溶性物质,是脂质体制备技术的重要突破。然而,逆相蒸发法制备的脂质体容易受到离子强度的影响。在特定条件下,当离子强度增高时,包封率会下降<sup>[12]</sup>。

### 1.2.3 溶剂注入法

将溶解于有机溶剂中的磷脂和胆固醇等材料注入磷酸缓冲溶液,搅拌至有机溶剂除尽即得脂质体。在该法中,若使用乙醚作为有机相,则须使用 60 °C 的磷酸缓冲液。此方法的缺点是不能完全地移除有机溶剂,特别是乙醇,易造成活性物质变性。此外,注入乙醚需要高温条件,不利于磷脂等成分的保存<sup>[13-15]</sup>。

### 1.2.4 冷冻干燥法

冷冻干燥法是一种适用于大规模生产的脂质体制备方法,主要用于制备热敏型脂质体。该方法通过将脂质材料溶解在适宜的有机溶剂中形成饱和溶液,之后将溶液冷冻、溶剂升华,剩余的脂质材料会在冷冻过程中形成脂质膜,最终通过冷冻干燥得到脂质体,且通过该法制备的脂质体易于灭菌贮存。

## 2 刺激响应型脂质体

刺激响应型脂质体是一种特殊的脂质体,其结构和性能可以通过外部刺激来进行调控,可减少药物在进入靶部位之前的释放,提高药物在靶部位的浓度,同时降低对正常体细胞的影响,使药物的不良反应下降。这种特性使得刺激响应型脂质体在生物医学领域具有广泛的应用前景,如药物递送、基因治疗、生物成像等。下文

介绍了不同刺激响应性脂质体的结构、性质和释药原理,并对其构建策略进行了详细的阐述。

### 2.1 内源性刺激响应型载体

#### 2.1.1 pH 敏感型脂质体

pH 敏感型脂质体是一种具有 pH 响应性的脂质体,其结构和性能可以通过外部 pH 环境的变化来进行调控。目前,pH 敏感型脂质体是一种很好的抗肿瘤药物载体,它充分利用了肿瘤细胞内弱酸微环境以及特定部位的炎症反应的特点来起到治疗作用<sup>[16-17]</sup>。人体中正常组织和肿瘤细胞内的 pH 值近似,但在炎症或感染部位,某些肿瘤细胞生长繁殖迅速导致的缺血缺氧会增强肿瘤组织糖酵解过程,丙酮酸等酸性物质的生成降低了细胞间质 pH 值<sup>[18]</sup>。在低 pH 环境下,pH 敏感型脂质体在经过肿瘤组织后,其脂肪酸羧基在病灶局部的酸性环境作用下转变成六方形非相层状结构,从而导致脂质体发生膜间融合,加快了脂质体内部药物释放过程<sup>[19]</sup>。

构建 pH 敏感型脂质体的关键在于选择合适的膜材。通常,这些膜材是由具有特殊物理和化学性质的脂质分子组成的,如磷脂、胆固醇、脂肪酸等。通过选择合适的脂质分子并调整它们的比例,可以使脂质体具有特定的 pH 敏感性。目前有 2 种常用于构建 pH 敏感型脂质体的途径<sup>[18]</sup>。

#### 1) 低 pH 值插入肽途径

肿瘤微环境的酸性 pH 值为肿瘤细胞的靶向提供了生物标记物<sup>[20]</sup>。低 pH 插入肽包覆的脂质体可感知癌细胞的细胞外酸性。由于低 pH 插入肽的跨膜区和插入端含有多个酸性残基,这些残基在酸性 pH 值下被质子化,从而中和了它们的电荷,增加了低 pH 插入肽的疏水性,使跨膜插入得以发生。成像剂和治疗药物可附着在低 pH 插入肽的非插入端(N 端)或插入端(C 端)上,从而有针对性地将这些药物输送到肿瘤中<sup>[21]</sup>。总体来说,其插入机制是在低 pH 值(pH<7.0)条

件下由带负电荷的肽质子化触发的。这导致肽的疏水性增加,从而使肽在双分子层中的分配平衡发生变化<sup>[22]</sup>。用低 pH 插入肽修饰的脂质体具有生物相容性,作为一种响应型药物传递系统可以靶向肿瘤,并能增强癌细胞的吸收。

## 2) 插入特殊结构分子途径

以 pH 敏感的磷脂为骨架,通过引入特定的分子结构,赋予其对外界 pH 的响应性。磷脂酰乙醇胺是一种常用的 pH 响应型磷脂,主要用于水合性较低的脂质体。在生理 pH 条件下,将含质子化酸的双亲性小分子嵌入到磷脂酰乙醇胺中,利用其在生理 pH 下的负电荷以及表面的静电排斥作用,实现脂质体片层结构的稳定。待脂质体稳定形成后,两亲低酸性羧基在酸性环境通过质子化形成了六方晶型,促使脂质体构象恢复六边形结构,导致阶段性失稳并易于聚集,在与细胞膜融合后发生崩解,并释放出内容物<sup>[23]</sup>。

### 2.1.2 氧化还原敏感型脂质体

氧化还原敏感型脂质体具备高生物相容性等优势,通常被用于提高脂质体的肿瘤靶向效率。利用正常组织、肿瘤部位以及细胞内外的氧化还原环境的不同,构筑具有氧化还原敏感性的药物纳米载体<sup>[24]</sup>。

谷胱甘肽是细胞中的主要还原剂,用于维持细胞生长和功能所必需的氧化还原的稳态,被认为是细胞中硫醇与二硫化物相互转化时的氧化还原缓冲液<sup>[25]</sup>。但是,肿瘤的生长往往需要特定的环境以及各种营养物质,所以在肿瘤区域内谷胱甘肽的含量比正常组织高 100 倍<sup>[26]</sup>。这种极端的浓度差造成了氧化还原环境的不同,二硫键和二硒键等氧化还原敏感化学键可在这种刺激下响应性断裂<sup>[24]</sup>,使载体降解发生释药,继而使谷胱甘肽成为药物递送中的氧化还原反应触发剂。

利用含有氧化还原敏感键的材料制备脂质

体是引入氧化还原敏感键最常用的方法之一。Chen 等<sup>[27]</sup>采用薄膜分散法合成了一种含有二硫键的氧化还原敏感型阳离子寡肽脂质载体,用于联合输送紫杉醇以及小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA),在增强其抗肿瘤效果的同时克服了紫杉醇的耐药性。Wang 等<sup>[28]</sup>将二硫键接在聚乙二醇上,赋予聚乙二醇氧化还原性能,利用其与疏水性近红外染料进行偶联,构建出集输送药物和光热治疗于一体同时具备诊断功能的纳米颗粒。

氧化还原反应性药物传递系统是纳米医学的一个新兴领域,在癌症治疗的临床应用中具有很大的潜力。随着对这些氧化还原敏感材料的深入研究,有望开发出简单有效的癌症治疗方法,以改善数百万癌症患者的生活,减少癌症对全球的影响。

### 2.1.3 酶敏感型脂质体

酶在大多数生化过程中起着启动和催化的作用,其表达和组成在不同的组织中是不同的。在肿瘤微环境和肿瘤细胞内部会有许多特定酶的表达上调,例如蛋白酶、磷脂酶或糖苷酶等。这既是肿瘤特征标志物,也为药物递送提供了又一特定触发因素。有研究表明,利用酶浓度梯度能够制备一种高效、高选择性的新型纳米载药体系,这成为了抗癌药物研究的一个热点<sup>[29-30]</sup>。目前,酶刺激下的载药体系多以酯键或短肽为基础,如甘氨酸-苯丙氨酸-亮氨酸-甘氨酸等,该序列可被肿瘤组织中高表达的蛋白酶 B 降解<sup>[31]</sup>。除此之外,含有酶敏感酯键的功能元件也常用于构建酶敏感型药物递送体系。目前,磷脂酶 C、磷脂酶 A2、碱性磷酸酶和金属蛋白酶等多种酶已被用于酶敏感型脂质体的构建。Mock 等<sup>[32]</sup>报道了用于治疗前列腺癌的分秘型磷脂酶 A2 反应脂质体的一个实例。利用 1,2-二硬脂基-sn-甘油-3-磷酸胆碱、1,2-二硬脂基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺、胆固醇和二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙

二醇制备了负载多柔比星的分泌型磷脂酶 A2 反应脂质体。与含有磷酸胆碱、胆固醇和二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇的传统立体稳定脂质体相比,这种脂质体在人类前列腺癌小鼠模型中抑制肿瘤生长的效果要高出约 2.5 倍,有望成为一种很有前景的治疗前列腺癌的载体。由于金属蛋白酶在肿瘤组织中特异性高表达,特别是金属蛋白酶-2 和金属蛋白酶-9 与肿瘤生长密切相关,因此利用金属蛋白酶进行酶触发释放药物可提高抗肿瘤效果。Ji 等<sup>[33]</sup>制备出用 B-环糊精修饰的金属蛋白酶-2 敏感型脂质体,其经过肿瘤部位时被金属蛋白酶-2 分解成 2 个功能基团,一个是能够释放抗纤维化药物的 B-环糊精,另一个是能够释放化疗药物的精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸修饰的脂质体。在星状肌腺癌细胞里,该脂质体能够促进药物入胞的过程。

在刺激响应型药物传递系统中,利用酶敏感型脂质体靶向治疗是一种新兴的策略。随着肿瘤信号通路、生物标记技术的不断进步以及酶敏感功能元件的深入发掘,酶敏感型脂质体有望为癌症治疗带来新的突破,提高治疗效果并提高患者的生存率和生活质量,在多种癌症的联合治疗中发挥更加重要的作用<sup>[34]</sup>。

## 2.2 外源性刺激响应型载体

### 2.2.1 热敏型脂质体

作为一种重要的药物传递系统,热敏型脂质体已经在医学领域广泛运用。它们具有温度响应性和药物释放的精确控制能力,可通过对肿瘤组织的局部加热,使其在目标区域释放药物,提高药物在肿瘤组织的富集能力。该脂质体具有特殊的低临界温度,当外界温度低于临界温度时,磷脂双分子层会形成一种致密的胶体晶体结构,导致包埋物质难以向外扩散。当受热温度高于临界温度时,磷脂分子运动能力增强,由致密、有序的胶体转变为疏松、无序的液晶态,大幅提升脂质体膜流动和渗透性,实现对

靶区的短时快速释放,发挥光热作用<sup>[19]</sup>。为了更好地维持脂质体在生物学环境下的稳定性,通常将相变温度设定为比生理温度略高的温度<sup>[35]</sup>。

热敏型脂质体已经成为学术界关注的研究热点,许多学者对其进行了深入的构建策略和研究。Ying 等<sup>[36]</sup>将 N-异丙基丙烯酰胺接枝到聚偏氟乙烯微孔膜表层构筑出一种具有温敏性的膜,通过控制温度来改变膜表层水凝胶的形貌,继而实现对聚偏氟乙烯微孔的开合。龙青<sup>[37]</sup>以温敏聚氨酯为研究对象,将迷迭香油包裹在脂质体中,利用干法转相法制备出具有温敏功能的聚氨酯缓释膜,用于食品的抗氧化包装。

热敏型脂质体作为抗肿瘤药物载体已经得到广泛应用,但依旧存在一些局限性。目前,热敏脂质体的材料多为合成磷脂,价格较高,并且制备工艺和修饰分子可能会影响其热敏性。因此,寻找理想的热敏材料和新型构建策略将会成为热敏型脂质体下一步研究的重点,以进一步提高治疗恶性肿瘤的治疗效率和安全性。

### 2.2.2 光敏型脂质体

由于热敏型脂质体存在控释方面的局限性,2015 年研究者提出了光敏型脂质体<sup>[19]</sup>。光敏型脂质体属于环境响应型功能性脂质体,可以实现光敏剂在肿瘤部位按需、可控和可触发递送,提供光动力治疗和其他肿瘤治疗方法的联合平台,增强抗肿瘤效果<sup>[38]</sup>。当光敏型脂质体被暴露在特定波长的光下时,包封于脂质体内部或链接在外部的的光敏剂会吸收光能并发生化学反应或热效应,导致脂质体结构的改变或破坏,从而释放药物。目前,光热疗法和光动力治疗是治疗癌症最有前景的技术之一<sup>[39]</sup>。它们具有灵活性和可调节性,可以根据不同类型的肿瘤和个体化的治疗需求进行定制。热疗法和光动力治疗还可以与其他治疗方法相结合,如化疗和放疗,以提高治疗效果并降低副作用和毒性。

除此之外,将热敏型脂质体光敏化成为了近几年的热门研究方向。其构建原理是在热敏磷脂膜材料组成的脂质体中引入具有特定光敏性的助剂,在光照条件下,其内部的光敏物质与磷脂等膜结构相互作用,引发脂质体之间、膜-囊泡之间的相互结合,从而实现药物的可控释放<sup>[40]</sup>。

目前临床上常用于构建光敏型脂质体的光敏剂有吡吩姆钠、血卟啉衍生物、5-氨基酮戊酸等,通常采用掺杂进脂质体的方式建立。

### 2.2.3 磁场响应型脂质体

磁敏感脂质类载体常用脂质制备  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 、 $\text{Fe}_2\text{O}_3$  等包载磁性材料。含有稳定氧化铁颗粒的磁敏感脂质体在磁场的刺激下能够靶向并触发释放包封的药物<sup>[41]</sup>。其原理是在外加磁场的作用下,利用磁介质中的磁热效应,使载体温度发生改变,导致载体失稳从而释放药物。通过磁场响应型脂质体靶向给药,增加肿瘤组织内药物的富集,同时实现可控释药<sup>[19]</sup>。研究表明,当某种特定配体耦合于磁性脂质体表面时,该脂质体能够将药物精准输送到靶向部位,从而减少对邻近健康组织的毒害<sup>[42]</sup>。2005年的一项研究将脂溶性抗癌药物多西紫杉醇包载于磁性脂质体后进行给药,发现对乳腺癌的治疗效果更为显著。由此推测,磁性脂质体中的磁性纳米颗粒可以起到稳定制剂的效果,从而避免了药物突释的副作用<sup>[43]</sup>。

## 3 刺激响应型脂质体的生物学应用

刺激响应型脂质体是用于药物递送应用的纳米颗粒,常以口服、静脉注射、透皮递送的方式进行释药,下文将系统地介绍刺激响应型脂质体在这3种释药方式中的生物学应用。

### 3.1 口服给药

口服给药是药物通过胃肠黏膜吸收而发挥药效的一种给药方式,具有简便、安全、经济

和有效等特点,在临床治疗中应用广泛。

智能纳米载体因其将生物分子有效递送至肠道而不会在口服递送领域降解受到关注。例如,口服胰岛素可以模拟生理胰岛素的分泌,并全面调节肝脏葡萄糖代谢,但胃肠道的吸收不良极大地阻碍了胰岛素口服给药的发展。为了解决此类问题,Li等<sup>[44]</sup>利用聚( $\epsilon$ -己内酯)-b-聚(天冬氨酸-b-天冬酰胺基苯硼酸)的pH响应特性及葡萄糖刺激响应性,将其与聚( $\epsilon$ -己内酯)-b-聚乙二醇通过自组装构建出一种保护胰岛素免受蛋白质降解并延长了胰岛素循环时间的纳米分子伴侣壳层胶束。纳米胶束通过释放和折叠胰岛素以响应高血糖的机制有望成为一种有效的胰岛素保护手段。除此之外,口服三肽会导致药物在胃肠道转运过程中被肠道 $\gamma$ -谷氨酰转移酶迅速降解,从而导致药物在组织中的生物利用率较低。Lauver等<sup>[45]</sup>研究出能够口服给药的谷胱甘肽脂质体制剂,该脂质体可提供抗氧化损伤的保护作用,能够在再灌注损伤心脏模型中减轻组织损伤和提高心肌谷胱甘肽水平,提高了活性氧的内源性细胞防御作用。

刺激响应型脂质体在口服输送食品营养保健品方面也具有潜在的应用价值。Yang等<sup>[46]</sup>制备了一种基于三月桂酸酯固体脂质纳米颗粒组件,包覆壳聚糖且具有脂质体子隔室的刺激响应聚合物复合物,也称为胶囊体。该系统基于脂质体的pH敏感释放(pH 7.0)可定向递送至小肠,大约有87%的复合脂质体能够在释放后转移到小肠膜,且胶囊体在小肠条件下表现出优良的稳定性和更长的保留时间,具备较强的物理稳定性,提高了药物利用率。

综上所述,刺激响应型脂质体作为一种备受关注的载体,已被广泛研究用于改善口服给药中生物利用度较低的药物递送效果,有望为口服递送低生物利用度药物提供更有效的解决方案。

### 3.2 静脉注射给药

作为一种疗效快的给药方式,静脉注射法可以避免口服或其他给药途径不易吸收药物和口服后有严重肠胃反应等问题,已成为刺激响应型脂质体常见的给药方式。

可注射热敏水凝胶药物缓释系统是一种很有前途的原位治疗技术。Kong 等<sup>[47]</sup>以热敏脂质体水凝胶为基础,将 NIR-II 光热剂(聚[[2,5-双(2-十八烷基)-2,3,5,6-四氢-3,6-二酮吡咯并[3,4-c]吡咯-1,4-二基]-alt-(2-辛基壬基)-2,1,3-苯并三唑], DPP-BTz)和化疗药物吉西他滨包封其中,制备出用于光热癌症化疗的可注射水凝胶。其具有良好的生物相容性、NIR-II 窗口光热治疗、吉西他滨控释等特性,可有效治疗胰腺癌。Wang 等<sup>[48]</sup>开发了一种由  $\alpha$ -(硝酸酯)乙酸改性的两亲共聚物组成的新型可注射和释放 NO 的水凝胶。为了进一步将释放的 NO 转化为活性氮,谷胱甘肽敏感的 CuCys 纳米颗粒和  $\beta$ -拉帕醌( $\beta$ -lapachone)被共同加载到水凝胶中。这种水凝胶系统具有温度诱导的溶胶-凝胶转变,可以连续释放药物以达到抑制肿瘤生长的目的。

此外,Hu 等<sup>[49]</sup>开发了含有蟾毒灵和超顺磁性  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒的脂质体(BF- $\text{Fe}_3\text{O}_4$ -L),以抑制乳腺癌的淋巴转移。在静脉注射后,BF- $\text{Fe}_3\text{O}_4$ -L 在磁场的作用下在前哨淋巴结中聚集,并在近红外激光照射下有效地产生热能。在淋巴转移性乳腺癌小鼠模型中的实验表明,具有光热和化疗活性的 BF- $\text{Fe}_3\text{O}_4$ -L 比负载  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  的脂质体或游离蟾毒灵能更有效地抑制转移性肿瘤的生长。同时,BF- $\text{Fe}_3\text{O}_4$ -L 对肺转移也有显著的抑制作用。可以看出,BF- $\text{Fe}_3\text{O}_4$ -L 是治疗转移性肿瘤的一种很有前景的选择。Lim 等<sup>[50]</sup>开发出载有吉西他滨的温度敏感型脂质体与热疗联合用于治疗携带结肠腺癌的 BALB/c 小鼠,在 41 °C 时温敏型脂质体的药物释放急剧增加,对携带结肠腺癌细胞的 BALB/c 小鼠的肿瘤生

长抑制作用比游离吉西他滨更强,提高了静脉给药后的抗癌效果。

由此可见,刺激响应型脂质体注射剂具有扎实的实验基础,是目前研发的热点领域之一。

### 3.3 透皮给药

透皮给药技术作为新型制剂开发的重要载体技术之一,通过最新的发展已经实现了全身和局部疗效的显著改善。脂质体缓释等特点提高了透皮给药的生物利用率,在实践中具有突出的前景。

脂质体长期以来一直被用作保护化妆品剂的容器。考虑到这些药物在渗透皮肤的过程中需要在适当的部位从脂质体中释放出来,使用皮肤环境敏感脂质体进行反式真皮渗透有利于提高美容效果。Yamazaki 等<sup>[51]</sup>制备了以甲基丙烯酸酯为基础的共聚物聚(甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸-甲基丙烯酸月桂酰氧基四乙二醇酯)修饰的新型功能脂质体。聚(甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸-甲基丙烯酸月桂酰氧基四乙二醇酯)的水溶性随 pH 和温度的变化而变化。在弱酸性 pH 和体温条件下,共聚物修饰脂质体释放的含量增加,与皮肤环境相对应。因此,这些脂质体具有潜在的用途:可选择性地向存在于皮肤深层组织中的黑色素细胞输送抗氧化剂或紫外线保护剂,从而对黑色素和雀斑的产生提供高度的保护作用。

脂质体还可用于药物和疫苗的透皮递送。Fujimoto 等<sup>[52]</sup>使用衍生自聚 N-异丙基丙烯酰胺、N,N-二甲基丙烯酰胺、卵磷脂酰胆碱和油酰磷脂酰乙醇胺的热敏聚合物制备的温敏型脂质体,将荧光素异硫氰酸酯缀合的卵清蛋白作为模型药物递送,实现了封装药物的温度依赖性控制释放。

在水凝胶中加入脂质体可进一步形成更强大的多功能系统,从而实现更有效、更持久地局部给药。Wu 等<sup>[53]</sup>开发了羧甲基改性壳聚糖/

透明质酸热敏水凝胶,用于脂质体的持续透皮给药。水凝胶通过氢键、疏水作用和静电作用交联,避免了脂质体从皮肤上快速清除,提高了皮肤保留率,实现了生物活性成分的长期释放。脂质体-水凝胶系统能更有效地促进抗坏血酸葡萄糖苷对皮肤的抗光照老化作用,减少表皮厚度、黑色素沉积和脂质氧化损伤,增加胶原蛋白密度。由此看来,脂质体-水凝胶系统可发展为持续透皮给药的多功能给药系统。

脂质体因其独特的结构特性,作为药物递送系统,为靶向给药的研究领域带来了广泛的应用和新的突破,为药物递送领域的创新和发展提供了重要支持,并为药物的释放模式、皮肤护理和治疗理念提供了新的思路。

## 4 展望

刺激响应型脂质体是一种生物相容性良好的智能药物载体,能够实现药物的可控释放和靶向递送,为发展生物大分子药物和人造基因片段的细胞内输送方式奠定了基础。然而,刺激响应型脂质体的应用仍面临着一些挑战。首先更多的刺激响应性新元件有待于进一步开发与挖掘,以丰富刺激响应性类型、提高刺激响应性灵敏度。其次,对靶部位药物浓度的精准控释有待加强,确保药物在靶部位的适当浓度,以提高治疗效果。最后,需要进一步加强刺激响应型脂质体的安全性及递送效果的系统性临床评价,进一步推动其产业化。通过更深入的研究和对脂质体生产工艺的实践与提升,刺激响应型脂质体有望发展成为更高效、更理想、更安全的精准控释载体。

## REFERENCES

- [1] LAVERMAN P. Liposomes for scintigraphic detection of infection and inflammation[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1999, 37(1/2/3): 225-235.
- [2] TAKEUCHI I, KANNO Y, UCHIRO H, MAKINO K. Polyborane-encapsulated PEGylated liposomes prepared using post-insertion technique for boron neutron capture therapy[J]. *Journal of Oleo Science*, 2019, 68(12): 1261-1270.
- [3] SENAPATI S, MAHANTA AK, KUMAR S, MAITI P. Controlled drug delivery vehicles for cancer treatment and their performance[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2018, 3: 7.
- [4] NIU ZG, CONEJOS-SÁNCHEZ I, GRIFFIN BT, O'DRISCOLL CM, ALONSO MJ. Lipid-based nanocarriers for oral peptide delivery[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2016, 106: 337-354.
- [5] NEGI JS. Nanolipid materials for drug delivery systems[M]//*Characterization and Biology of Nanomaterials for Drug Delivery*. Amsterdam: Elsevier, 2019: 137-163.
- [6] AL-JAMAL WT, KOSTARELOS K. Liposomes: from a clinically established drug delivery system to a nanoparticle platform for theranostic nanomedicine[J]. *Accounts of Chemical Research*, 2011, 44(10): 1094-1104.
- [7] XU HT, HE L, NIE SF, GUAN J, ZHANG XN, YANG XG, PAN WS. Optimized preparation of vinpocetine proliposomes by a novel method and *in vivo* evaluation of its pharmacokinetics in New Zealand rabbits[J]. *Journal of Controlled Release*, 2009, 140(1): 61-68.
- [8] LIN L, ZHANG XJ, ZHAO CT, CUI HY. Liposome containing nutmeg oil as the targeted preservative against *Listeria monocytogenes* in dumplings[J]. *RSC Advances*, 2016, 6(2): 978-986.
- [9] MUFAMADI MS, PILLAY V, CHOONARA YE, du TOIT LC, MODI G, NAIDOO D, NDESENDO VMK. A review on composite liposomal technologies for specialized drug delivery[J]. *Journal of Drug Delivery*, 2011, 2011: 939851.
- [10] MURA S, NICOLAS J, COUVREUR P. Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery[J]. *Nature Materials*, 2013, 12(11): 991-1003.
- [11] IBSEN S, BENCHIMOL M, SIMBERG D, SCHUTT C, STEINER J, ESENER S. A novel nested liposome drug delivery vehicle capable of ultrasound triggered release of its payload[J]. *Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society*, 2011, 155(3): 358-366.
- [12] 侯丽芬, 谷克仁, 吴永辉. 不同制剂脂质体制备方法的研究进展[J]. *河南工业大学学报(自然科学版)*, 2016, 37(5): 118-124.  
HOU LF, GU KR, WU YH. Research progress of the preparation methods of liposome about different formulations[J]. *Journal of Henan University of*



- Technology (Natural Science Edition), 2016, 37(5): 118-124 (in Chinese).
- [13] MISRA R, ACHARYA S, SAHOO SK. Cancer nanotechnology: application of nanotechnology in cancer therapy[J]. *Drug Discovery Today*, 2010, 15(19/20): 842-850.
- [14] SCHIEREN H, RUDOLPH S, FINKELSTEIN M, COLEMAN P, WEISSMANN G. Comparison of large unilamellar vesicles prepared by a petroleum ether vaporization method with multilamellar vesicles[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1978, 542(1): 137-153.
- [15] BATZRI S, KORN ED. Single bilayer liposomes prepared without sonication[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1973, 298(4): 1015-1019.
- [16] PATEL NR, PATTNI BS, ABOUZEID AH, TORCHILIN VP. Nanopreparations to overcome multidrug resistance in cancer[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2013, 65(13/14): 1748-1762.
- [17] YATVIN MB, KREUTZ W, HORWITZ BA, SHINITZKY M. pH-sensitive liposomes: possible clinical implications[J]. *Science*, 1980, 210(4475): 1253-1255.
- [18] 杨治中, 王梓亭, 魏鹏. 刺激响应型脂质体在靶向药物递送系统中应用[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2020, 36(12): 1395-1403.
- YANG ZZ, WANG ZT, WEI P. Research advances on stimuli-responsive liposomes in the targeted drug delivery system[J]. *Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 2020, 36(12): 1395-1403 (in Chinese).
- [19] 安学勤. 刺激响应脂质体及其在控制释药中的应用[J]. *中国科学(化学)*, 2015, 45(4): 340-349.
- AN XQ. Stimuli-responsive liposome and drug release[J]. *Scientia Sinica (Chimica)*, 2015, 45(4): 340-349 (in Chinese).
- [20] CORBET C, FERON O. Tumour acidosis: from the passenger to the driver's seat[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2017, 17(10): 577-593.
- [21] JOHN C, DEACON, ENGELMAN DM, BARRERA FN. Targeting acidity in diseased tissues: mechanism and applications of the membrane-inserting peptide, pHILIP[J]. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2015, 565: 40-48.
- [22] YANA K, RESHETNYAK, SEGALA M, ANDREEV OA, ENGELMAN DM. A monomeric membrane peptide that lives in three worlds: in solution, attached to, and inserted across lipid bilayers[J]. *Biophysical Journal*, 2007, 93(7): 2363-2372.
- [23] SIMÕES S. On the formulation of pH-sensitive liposomes with long circulation times[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2004, 56(7): 947-965.
- [24] 张璟, 张娜. 刺激响应脂质纳米载体在肿瘤治疗中的研究进展[J]. *药物生物技术*, 2016, 23(3): 250-254.
- ZHANG J, ZHANG N. Research progress in stimuli-responsive lipid-based nanocarriers for cancer therapy[J]. *Pharmaceutical Biotechnology*, 2016, 23(3): 250-254 (in Chinese).
- [25] RAZA A, HAYAT U, RASHEED T, BILAL M, IQBAL HMN. Redox-responsive nano-carriers as tumor-targeted drug delivery systems[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2018, 157: 705-715.
- [26] LI R, PENG F, CAI J, YANG DD, ZHANG P. Redox dual-stimuli responsive drug delivery systems for improving tumor-targeting ability and reducing adverse side effects[J]. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2020, 15(3): 311-325.
- [27] CHEN XY, ZHANG YD, TANG CM, TIAN CL, SUN Q, SU ZG, XUE LJ, YIN YF, JU CY, ZHANG C. Co-delivery of paclitaxel and anti-survivin siRNA via redox-sensitive oligopeptide liposomes for the synergistic treatment of breast cancer and metastasis[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2017, 529(1/2): 102-115.
- [28] WANG X, LIN W, ZHANG W, LI C, SUN T, CHEN G, XIE Z. Amphiphilic redox-sensitive NIR BODIPY nanoparticles for dual-mode imaging and photothermal therapy[J]. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2019, 536: 208-214.
- [29] KESSENBROCK K, PLAKS V, WERB Z. Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment[J]. *Cell*, 2010, 141(1): 52-67.
- [30] PARK JB, LEE CS, JANG JH, GHIM J, KIM YJ, YOU S, HWANG D, SUH PG, RYU SH. Phospholipase signalling networks in cancer[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2012, 12(11): 782-792.
- [31] FLEIGE E, QUADIR AM, HAAG R. Stimuli-responsive polymeric nanocarriers for the controlled transport of active compounds: concepts and applications[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2012, 64(9): 866-884.
- [32] MOCK JN, COSTYN LJ, WILDING SL, ARNOLD RD, CUMMINGS BS. Evidence for distinct mechanisms of uptake and antitumor activity of secretory phospholipase A2 responsive liposome in prostate cancer[J]. *Integrative Biology: Quantitative Biosciences from Nano to Macro*, 2013, 5(1): 172-182.
- [33] JI TJ, LI SP, ZHANG YL, LANG JY, DING YP, ZHAO X, ZHAO RF, LI YY, SHI J, HAO JH, ZHAO Y, NIE GJ. An MMP-2 responsive liposome integrating antifibrosis and chemotherapeutic drugs for enhanced drug perfusion and efficacy in pancreatic cancer[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2016, 8(5): 3438-3445.
- [34] 颜廷胜. 内源刺激响应型纳米载体构建及其药物释放

- 对肝癌的抑制[D]. 哈尔滨: 哈尔滨工业大学博士学位论文, 2018.
- YAN TS. Construction of endogenous stimulus-responsive nanocarriers and inhibition of hepatocellular carcinoma by their drug release[D]. Harbin: Doctoral Dissertation of Harbin Institute of Technology, 2018 (in Chinese).
- [35] PATTNI BS, CHUPIN VV, TORCHILIN VP. New developments in liposomal drug delivery[J]. *Chemical Reviews*, 2015, 115(19): 10938-10966.
- [36] YING L, KANG ET, NEOH KG, KATO K, IWATA H. Drug permeation through temperature-sensitive membranes prepared from poly(vinylidene fluoride) with grafted poly(*N*-isopropylacrylamide) chains[J]. *Journal of Membrane Science*, 2004, 243(1/2): 253-262.
- [37] 龙青. 温敏聚氨酯气相控释抗氧化膜制备及性能研究[D]. 无锡: 江南大学硕士学位论文, 2019.
- LONG Q. Preparation and properties of temperature-sensitive polyurethane gas-phase controlled-release antioxidant film[D]. Wuxi: Master's Thesis of Jiangnan University, 2019 (in Chinese).
- [38] MOGHASSEMI S, DADASHZADEH A, AZEVEDO RB, FERON O, AMORIM CA. Photodynamic cancer therapy using liposomes as an advanced vesicular photosensitizer delivery system[J]. *Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society*, 2021, 339: 75-90.
- [39] JAQUE D, MARTÍNEZ MAESTRO L, del ROSAL B, HARO-GONZALEZ P, BENAYAS A, PLAZA JL, MARTÍN RODRÍGUEZ E, GARCÍA SOLÉ J. Nanoparticles for photothermal therapies[J]. *Nanoscale*, 2014, 6(16): 9494-9530.
- [40] VOLODKIN D, SKIRTACH A, MÖHWALD H. Near-IR remote release from assemblies of liposomes and nanoparticles[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2009, 48(10): 1807-1809.
- [41] REIMHULT E. Nanoparticle-triggered release from lipid membrane vesicles[J]. *New Biotechnology*, 2015, 32(6): 665-672.
- [42] JAIN S, MISHRA V, SINGH P, DUBEY PK, SARAF DK, VYAS SP. RGD-anchored magnetic liposomes for monocytes/neutrophils-mediated brain targeting[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2003, 261(1/2): 43-55.
- [43] ZHANG JQ, ZHANG ZR, YANG H, TAN QY, QIN SR, QIU XL. Lyophilized paclitaxel magnetoliposomes as a potential drug delivery system for breast carcinoma *via* parenteral administration: *in vitro* and *in vivo* studies[J]. *Pharmaceutical Research*, 2005, 22(4): 573-583.
- [44] LI C, LIU XY, ZHANG YL, LV J, HUANG F, WU G, LIU Y, MA RJ, AN YL, SHI LQ. Nanochaperones mediated delivery of insulin[J]. *Nano Letters*, 2020, 20(3): 1755-1765.
- [45] LAUVER DA, KAISSARIAN NM, LUCCHESI BR. Oral pretreatment with liposomal glutathione attenuates reperfusion injury in rabbit isolated hearts[J]. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 2013, 61(3): 233-239.
- [46] YANG E, JUNG HS, CHANG PS. Stimuli-responsive polymer-complexed liposome nanocarrier provides controlled release of biomolecules[J]. *Food Hydrocolloids*, 2022, 125: 107397.
- [47] KONG YJ, DAI YN, QI DS, DU WY, NI HY, ZHANG F, ZHAO HH, SHEN QM, LI MX, FAN QL. Injectable and thermosensitive liposomal hydrogels for NIR-II light-triggered photothermal-chemo therapy of pancreatic cancer[J]. *ACS Applied Bio Materials*, 2021, 4(10): 7595-7604.
- [48] WANG YB, YANG XW, CHEN XB, WANG X, WANG Y, WANG HC, CHEN ZY, CAO D, YU L, DING JD. Sustained release of nitric oxide and cascade generation of reactive nitrogen/oxygen species *via* an injectable hydrogel for tumor synergistic therapy (adv. funct. mater. 36/2022)[J]. *Advanced Functional Materials*, 2022, 32(36): 2206554.
- [49] HU WJ, QI Q, HU HY, WANG CH, ZHANG Q, ZHANG ZK, ZHAO YY, YU XL, GUO MX, DU SY, LU Y. Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> liposome for photothermal/chemo-synergistic inhibition of metastatic breast tumor[J]. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2022, 634: 127921.
- [50] LIM SK, SHIN DH, CHOI MH, KIM JS. Enhanced antitumor efficacy of gemcitabine-loaded temperature-sensitive liposome by hyperthermia in tumor-bearing mice[J]. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2014, 40(4): 470-476.
- [51] YAMAZAKI N, SUGIMOTO T, FUKUSHIMA M, TERANISHI R, KOTAKA A, SHINDE C, KUMEI T, SUMIDA Y, MUNEKATA Y, MARUYAMA KI, YUBA EJ, HARADA A, KONO K. Dual-stimuli responsive liposomes using pH- and temperature-sensitive polymers for controlled transdermal delivery[J]. *Polymer Chemistry*, 2017, 8(9): 1507-1518.
- [52] FUJIMOTO T, ITO M, ITO S, KANAZAWA H. Fractional laser-assisted percutaneous drug delivery *via* temperature-responsive liposomes[J]. *Journal of Biomaterials Science Polymer Edition*, 2017, 28(7): 679-689.
- [53] WU SJ, LIU GD, SHAO P, LIN XY, YU JH, CHEN HC, LI HL, FENG SM. Transdermal sustained release properties and anti-photoaging efficacy of liposome-thermosensitive hydrogel system[J]. *Advanced Healthcare Materials*, 2024, 13(2): 2301933.

(本文责编 陈宏宇)