

中图分类号: R979.1+9 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)16-0149-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.16.035



肝主动靶向载药系统抑制肝癌作用的研究进展*

凯丽比努尔·奥布力艾散^{1,2}, 李倩², 尹东锋^{2△}

(1. 新疆医科大学药学院, 新疆 乌鲁木齐 830000; 2. 中国人民解放军新疆军区总医院, 新疆 乌鲁木齐 830000)

摘要:目的 为新型肝主动靶向载药系统的研究和相关制剂的研发提供参考。方法 查阅2017年至2023年中国知网、万方、维普、PubMed数据库配体修饰肝主动靶向载药系统相关文献, 归纳并总结该系统类型及其用于肝癌治疗的研究现状, 包括特异性纳米颗粒的设计、靶向载药系统在体内外的效果和存在的挑战, 以及该系统未来的发展方向。结果与结论 肝主动靶向载药系统为近年来兴起的新型给药策略, 包括肝实质细胞、肝非实质细胞、肝肿瘤细胞3个靶向。肝癌细胞表面的特异性标志物是靶向递送化疗药物的主要目标, 纳米颗粒是肝主动靶向载药系统中最常用的药物载体。通过调整纳米颗粒的材料、表面修饰等方法可实现药物向肝癌组织的高效、低毒及特异性递送。因此, 尽管肝主动靶向给药系统仍有许多关键技术需要解决, 如制备工艺较复杂、载药量小, 肝细胞特异性配体发掘和应用不足, 大量载体材料尚需完成从试验研究阶段向临床应用的转变, 但其在肝癌靶向治疗方面已显示出极大的优越性, 其发展趋势和应用前景值得重视。

关键词: 肝癌; 靶向载药; 主动靶向; 受体; 配体

Research Progress on the Inhibitory Effect of Liver Active - Targeted Drug Delivery System on Liver Cancer

Kailibinuer·AOBULIAISAN^{1,2}, LI Qian², YIN Dongfeng²

(1. College of Pharmacy, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, China 830000; 2. General Hospital of Xinjiang Military Command of PLA, Urumqi, Xinjiang, China 830000)

Abstract: Objective To provide a reference for the research of novel liver active - targeted drug delivery system and related formulations. **Methods** Based on the literature related to the ligand - modified liver active - targeted drug delivery system in the CNKI, WanFang, VIP and PubMed from 2017 to 2023, the types of the system and its research status in the treatment of liver cancer (including the design of specific nanoparticles, the efficacy of targeted drug delivery system *in vitro* and *in vivo*, the existing challenges and the future development direction of this system) were summarized. **Results and Conclusion** The liver active - targeted drug delivery system is a novel drug delivery strategy emerging in recent years, which targets liver parenchymal cells, liver non - parenchymal cells and liver tumor cells. The specific markers on the surface of liver cancer cells were the main targets for targeted delivery of chemotherapy drugs, and nanoparticles are the most commonly used drug carriers in the liver active - targeted drug delivery system. Efficient, low - toxicity and specific delivery of drugs to liver cancer tissues can be realized by the material adjustment and surface modification of nanoparticles. There are still many key technologies that need to be improved for liver active - targeted drug delivery system, such as complex preparation processes, low drug loading, insufficient exploration and application of liver cell specific ligands, lack of transformation of a large number of carrier materials from experimental research to clinical application. However, the liver active - targeted drug delivery system has shown great superiority in targeted therapy for liver cancer, and its development trend and application prospect are worth paying attention to.

Key words: liver cancer; targeted drug delivery; active targeting; acceptor; ligand

肝癌诊断率在全球实体肿瘤中排第五, 也是癌症相关死亡的第二大原因^[1]。化学药物治疗(简称化疗)是肝癌全身治疗的首选治疗方法, 但传统化疗对肿瘤细胞的选择性较低, 且副作用较大。近年来推出的抗肝癌的靶向药物, 如仑伐替尼、索拉非尼等多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 阿帕替尼、阿昔替尼等血管内皮生长因子受体(VEGFR)拮抗剂, 贝伐珠单抗、雷莫芦单抗等血管内

皮生长因子(VEGF)/VEGFR单抗^[2]可在不损伤正常细胞的前提下选择性杀死肿瘤细胞。但分子靶向药物也存在耐受性弱、种类有限及治疗后易复发和导致不良反应等问题。因此, 寻找更高效安全的治疗方法成为当今肝癌研究的迫切需求。

肝主动靶向载药系统是近年来医学和生物技术领域的重要研究方向。其能利用纳米技术实现药物在肝

*基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金重点项目[2022D01D78]。

第一作者: 凯丽比努尔·奥布力艾散, 女, 在读硕士研究生, 研究方向为靶向给药系统, (电子信箱)954226834@qq.com。

△通信作者: 尹东锋, 男, 博士, 主任药师, 研究方向为靶向给药系统, (电子信箱)ydf1112@163.com。

癌组织中的精确释放,从而提高疗效及减轻治疗过程中对正常组织的损伤。已有许多研究涉及将肝癌特异性配体修饰在纳米粒子表面,实现对肝癌细胞的靶向递送^[3-5]。此外,一些研究还通过调整纳米颗粒的材料和药物包载方式,实现了在肝组织中的特异性释放^[6-7]。这些研究为肝主动靶向载药系统的设计和开发提供了重要的理论和实验基础,且目前部分该类系统已进入临床前试验阶段。在此,以“肝癌”“主动靶向”“靶向载药”“受体”“药物传递系统”“配体-受体介导”为检索词,检索中国知网、万方、维普、PubMed数据库2017年至2023年收录的配体修饰肝主动靶向载药系统相关文献,从肝实质细胞、肝非实质细胞和肝肿瘤细胞靶向三个方面总结该系统的最新研究进展,以期为针对肝癌细胞表面标志物的靶向递送和纳米颗粒的合理设计与研发提供思路。

1 肝细胞及其相关靶向载药系统优缺点简介

肝细胞通常由肝实质细胞和肝非实质细胞组成。其中肝实质细胞占肝细胞总数的60%、体积的80%以上,构成了肝脏结构和功能的主体^[8],利用肝实质细胞表面的受体与相应配体间特异性的相互作用,可实现药物的靶向递送。肝非实质细胞包括肝窦内皮细胞(LSEC)、库普弗细胞(KC)、肝星状细胞(HSC)和不同类型的肝淋巴细胞,其虽在肝细胞中的占比较小,但

对肝癌等肝脏疾病的治疗同样有不可替代的作用。其中LSEC是血液与肝脏物质交换的主要调节因子,可吸收和清除病毒、噬菌体、微生物产物和代谢废物,还可通过诱导耐受和抗炎功能来维持肝脏免疫环境的稳态^[9];KC是驻留在肝脏的巨噬细胞,可在生理或病理状态下主导肝脏组织的稳态调节,肝损伤时被激活并在损伤组织部位定植^[10];HSC是肝纤维化过程中细胞外基质的主要来源,可产生多种细胞因子、生长因子和形态发生蛋白^[11],活化后转化为成肌纤维细胞样细胞,以响应肝损伤或慢性炎症而促进纤维化,从而导致肝硬化和肝细胞癌(HCC)。肝肿瘤细胞表面过度表达的受体与配体特异性结合并诱导细胞内化,以这些受体作为靶点,利用化疗药物与配体间的特异性结合,使药物选择性地集中在肿瘤细胞,对正常组织的不良反应降至最低。肝主动靶向载药系统优缺点见表1。

2 肝实质细胞靶向载药系统

2.1 去唾液酸糖蛋白受体(ASGPR)介导

ASGPR为肝特异性配体,在病毒性肝炎、肝硬化和HCC患者中的表达显著降低。其可特异性识别、结合并介导内吞末端具有半乳糖(Gal)或N-乙酰基半乳糖胺(GalNAc)残基的分子。乳糖酸(LA)在酶的催化作用下能水解为半乳糖与葡萄糖酸,因此也可被ASGPR通过

表1 肝主动靶向载药系统优缺点

Tab.1 Advantages and disadvantages of liver active-targeted drug delivery system

受体类型	优点	缺点
去唾液酸糖蛋白受体	对转载的基因、基因载体和药物等无严格的大小限制;可介导多种基因或药物;复合物通过生理性内吞途径进入细胞,对细胞损伤小,效率高	复合物大小不均匀;质量不可控;释放、转运、代谢和排泄与小分子药物完全不同,其中转运、代谢机制尚不清楚
甘草次酸受体	降低药物的不良反应;其缓释或控释作用能提高药物的生物利用度	受血液循环和药物外渗影响,实际到达作用部位的药量不理想;该类研究多集中在临床前的评价,人体试验研究相对较少,有待临床试验进一步验证
透明质酸(HA)受体	有效提高药物水溶性;实现靶向递送抗肿瘤药物,从而减轻抗肿瘤药物带来的不良反应	高、低分子量HA的界定问题国际上还未达成共识,故HA对细胞生理功能的作用较难阐明;HA调控炎症及肿瘤细胞的发生和发展机制尚未明确
甘露糖受体(MR)	可特异性作用于HSC以治疗肝炎及肝癌等肝疾病;许多中药多糖富含甘露糖或葡萄糖组分,且以反复串联的结构存在,与MR具有更高的结合特性,其中甘露糖受体所结合的多糖配体主要具有甘露糖组分,经多糖刺激后吞噬细胞的吞噬功能增加,细胞因子分泌增加,免疫力明显提高	研究仍处于临床前的探索阶段,尚无相关制剂获批上市;有研究认为其不能单独进行信号传导,需其他受体共同参与,可通过蛋白质水解功能性可溶性形式将抗原转运至细胞
转铁蛋白受体	避免化疗产生耐药;提高抗癌效率	药物半衰期较长,在肝肾中富集过多;靶向递送系统稳定性不足,可导致药物对健康细胞产生毒性
叶酸受体(FR)	提高药物在水中的溶解度;增强药物的缓释效果;肿瘤组织特异性好,提高药物对靶标的毒性、降低其副作用,提高药物的安全性和生物利用度;在人体一系列肿瘤中高表达,靶向应用范围广	叶酸(FA)靶向纳米载体与FR结合后释放较慢,药物释放可能达不到治疗剂量,应深入研究FR介导作用机制;FA靶向纳米载体的结构越来越复杂,功能也随之多样,相关研究欠深入
低密度脂蛋白受体	作为体内维持胆固醇稳态的重要膜蛋白,参与许多疾病的发生发展;除与一些代谢异常的疾病息息相关外,还与肿瘤、阿尔茨海默病等疾病有关,且其数量及功能变化可影响疾病进程	在各种病毒、寄生虫感染及调节炎症反应方面的作用尚不清楚
多肽	相对分子量小、穿透性强;主动靶向性高、可生物降解,且生物相容性好,易于制备、成本低;纳米药物联合多肽介导的靶向制剂可提升药物进入肿瘤组织和细胞的药物剂量,提高肿瘤治疗效果	在多肽偶联载体时发生的反应可能破坏多肽的空间结构和生理活性,无法精准控制靶向制剂的剂量;作为配体的多肽,除保留靶向病灶部位的活性外,可能产生治疗肝癌不需要的生理活性

内吞作用快速摄取。基于此特性,ASGPR作为一种最理想的肝主动靶向载药系统被广泛用于肝炎、肝癌等肝脏疾病的治疗。

TEKCHANDANI等^[12]开发了载有多西他赛(DTX)的半乳糖共轭 $d-\alpha$ -生育酚PEG1000琥珀酸胶束(DTX-TPGS-Gal),以实现药物在HCC治疗中的特异性递送。靶向制剂DTX-TPGS-Gal对人肝癌细胞HepG2的半数抑制浓度(IC_{50})显著低于非靶向制剂DTX-TPGS和游离DTX,表明靶向制剂因修饰的半乳糖部分特异性靶向ASGPR而具有更好疗效。此外,体内生物分布研究表明,与非靶向药物相比,使用DTX-TPGS-Gal使肝脏的药物蓄积量更大。可见,TPGS-Gal可用于针对HCC的细胞毒性药物的靶向药物递送,且副作用最小。

化疗和基因疗法相结合已被证明在抑制肿瘤进展方面非常有效。因此,有学者制备了LA修饰的共载索拉非尼(SO)和VEGF靶向siRNA(siVEGF)至HCC的介孔二氧化硅靶向纳米给药体系(SO/siVEGF@MSN-LA)^[13]。SO/siVEGF@MSN-LA的细胞凋亡率(78.3%)较SO@MSN-LA(69.4%)和SO@MSN(51.4%)显著升高。结果表明,LA修饰的纳米颗粒可增强SO和siVEGF的体外抗肿瘤活性。此外,用人肝癌细胞Huh-7研究siVEGF转染活性发现,siVEGF@MSN-LA转染效率(45%)明显高于siVEGF@MSN(23%),表明LA修饰的纳米颗粒可显著提高siRNA的转染效率。

综上,MSN-LA递送系统可通过LA的主动靶向特性进一步增强SO和siVEGF的抗癌功效,有潜力成为效果较好的药物载体。

1.2 甘草次酸受体(GA-R)介导

甘草次酸(GA)是从甘草根中获得的五环三萜类物质。肝细胞膜中GA-R丰富,因此,GA功能化的载药系统可特异性地结合到肝细胞膜上,具有较强的肝细胞靶向性和肝脏分布特性,成为研究较广泛的肝靶向配体。

为克服化疗药物的高细胞毒性和低溶解度,需设计基于纳米载体的合理药物递送系统。LI等^[14]为增强5-氟尿嘧啶(5-FU)的肝脏靶向能力,开发了一种GA修饰的基于金属有机骨架的药物递送系统(GA-MOFs)。体内实验结果显示,5-FU@GA-MOFs显著增加了肝脏中5-FU的累积。显示出GA修饰的MOF作为肝脏靶向纳米载体用于递送抗肿瘤药物的潜力。此外,也有学者利用甘草酸构建胆固醇-聚乙二醇-甘草酸(GA-PEG-Chol)偶联物和脂质体,用于递送治疗肝癌的生物物质Murrayafoline A(MuA)。共培养实验结果表明,对于负载MuA的GA脂质体,HepG2细胞的摄取

能力 $[(8.83 \pm 0.97) \times 10^5 \text{ ng}]$ 强于人脐静脉内皮细胞(HUVEC)的 $(3.62 \pm 0.61) \times 10^5 \text{ ng}$,原因为肝细胞膜上存在丰富的GA受体^[15]。总之,负载化疗药物的GA脂质体具有维持药物递送和肝脏靶向的潜力。

单配体修饰的载体由于其肿瘤的异质性,不能被所有肿瘤细胞内化。因此,有必要制备针对不同受体的多配体修饰的药物递送载体。XUE等^[16]证明了将GA修饰的透明质酸(GA-HA)作为模型药物DTX的载体得到的DTX/GA-HA-NPs纳米颗粒对HepG2细胞的毒性作用(血药浓度15.7 ng/mL)明显强于游离DTX(血药浓度4.3 ng/mL)。表明由于配体对肝癌细胞的靶向识别,纳米颗粒对HepG2细胞的细胞毒性高于游离DTX。

综上,双配体药物递送系统在开发特异性和有效的肿瘤治疗方法方面大有前途。

2 肝非实质细胞靶向载药系统

2.1 LSEC介导

以HA受体介导的靶向载药系统为例。HA是由活化的HSC合成的多糖聚糖,构成细胞外基质(ECM)和细胞间质(ICM)的主要成分。HA主要经肝脏从血液中清除,主要由LSEC吸收。HA因具有极高的生物相容性、生物降解性和非免疫原性,成为一种很有吸引力的肝脏特异性配体。

WU等^[17]的研究结果显示,HA修饰的白桦酸脂质体对HepG2和人肝癌细胞SMMC-7721增殖的抑制作用强于游离黄芩苷及其脂质体。SUN等^[18]制备了HA修饰的纳米脂质载体(NLC),将斑蝥素主动靶向肿瘤细胞(HA-mPEG-CTD-NLC)。与CTD和CTD-NLC相比,HA-mPEG-CTD-NLC更易被肿瘤细胞内吞。以上实验结果均提示HA具有良好的肿瘤靶向作用。

2.2 KC介导

以甘露糖受体(MR)介导的靶向载药系统为例。MR为内吞跨膜蛋白,最早发现于大鼠肝KC,后发现存在于动物体内多种细胞。MR在调节生殖激素的循环水平、体内平衡、先天免疫和感染等过程中起关键作用^[19]。其能识别并结合末端含甘露糖、海藻糖等配基的物质并吞噬进入细胞内。因此,可将甘露糖作为修饰疏水性抗肿瘤药物的靶向配体,用以治疗肝脏的各类疾病。

LI等^[20]首次制备了D-甘露糖聚乙二醇偶联物和L-岩藻糖聚乙二醇偶联物共修饰的多柔比星脂质体(DOX-MFPL),发现在肿瘤内的累积药物质量分数分别比DOX-FPL和DOX-MPL高1.25 $\mu\text{g/g}$ 和1.22 $\mu\text{g/g}$ 。结果表明,甘露糖修饰能明显提高其对肿瘤的特异靶向作用。JAIN等^[21]设计了D-甘露糖缀合的5-FU负载菠萝蜜种子淀粉纳米颗粒(JFSSNPs)。通过测定小鼠

静脉给药后的血浆药物水平发现,与未结合的纳米颗粒(40%)相比,结合的纳米颗粒在肝脏中积累了大量的5-FU(57%),这归因于甘露糖受体在肝脏中对药物的细胞摄取增加。此外,NEGRETE等^[22]证明将索拉非尼掺入甘露糖修饰的靶向MR纳米载体pMicMan中产生的效果优于将其掺入靶向ASGPR的半乳糖修饰的pMicGal纳米载体中。

上述研究表明,甘露糖是化疗药物治疗肝癌的有效、可行和靶向载体。

2.3 HSC介导

2.3.1 IV型胶原受体介导

ECM含胶原蛋白、蛋白聚糖、纤维连接蛋白和HA,以IV型胶原为主。而IV型胶原中最主要的作用位点即为RGD短肽。RGD环肽是整合素与ECM结合识别最常见的位点,能特异性地与HSC表面的整合素结合,抑制细胞与细胞、细胞与间质之间的黏附,阻止细胞的增殖、分化,从而逆转肝纤维化进程。基于此机制,有学者将GMO和miR-29b共封装成基于聚乙二醇-PLGA(乳酸共甘醇,PEG-PLGA)的纳米颗粒。然后,用环状RGD肽修饰纳米颗粒。采用成像系统对肝裂分离组织进行体外成像,以评估该载体的生物分布,发现吡啶菁绿RGD肽纳米颗粒荧光强度明显高于吡啶菁绿纳米颗粒,并主要集中于肝脏。说明环状RGD肽修饰进一步增强了肝衰竭模型小鼠中纳米颗粒的靶向能力^[23]。

2.3.2 血小板源性生长因子受体 α 介导

HSC的激活是肝纤维化发病机制的关键事件。血小板源性生长因子受体 α (PDGFR α)为酪氨酸激酶受体,是HSC在纤维化过程中最突出的有丝分裂原,慢性肝损伤过程中其在HSC中表达上调^[24]。HSC通过静止状态到激活状态,部分响应于纤维化生长因子而介导肝纤维化。通过激活的HSC表面PDGFR高表达的特性,研究者开发了肝靶向给药系统治疗肝纤维化疾病。

3 肝肿瘤细胞靶向载药系统

3.1 转铁蛋白受体(TfR)介导

转铁蛋白(Tf)为参与铁转运的血清糖蛋白,通过TfR转运到细胞内,对于维持细胞内铁稳态有关键作用^[25]。与正常细胞相比,TfR在肿瘤细胞表面高表达,因此可将其作为肝癌治疗的主动靶向剂。

LIU等^[26]发现,Tf偶联在鼠尾草酸脂质体(Tf-LP-CA)中比LP-CA能更集中于肿瘤组织,表明具有更好的肿瘤靶向功能。HU等^[27]在组氨酸与聚酰胺偶联物HP和PEG之间引入二硫键(HP-ss-PEG),合成了Tf修饰的HP和氧化还原双响应的偶联物HP-ss-PEG-Tf/DOX复合物。细胞摄取实验结果显示,HepG2细胞

对HP-ss-PEG-Tf/DOX的摄取量(97.31%)是HP-ss-PEG/DOX(48.93%)的1.98倍。原因为PEG末端偶联的Tf可优先结合HepG2细胞表面高表达的TfR,从而有效内化到细胞内。上述结果为基于TfR的给药系统在肝癌中的临床应用提供了证据,TfR被证明是有望将药物有效递送至肿瘤的候选者。

3.2 叶酸受体(FA)介导

叶酸(FA)为水溶性维生素,可通过与癌细胞上过度表达的FR结合进入细胞发挥作用。FR被认为是一种肿瘤治疗靶点,为肿瘤的靶向治疗提供了有效的选择。

LI等^[28]探讨了FA与Pluronic F127连接得到FA-F127修饰的姜黄素脂质体(Cur-FA-F127-Lps)与未修饰的Cur-F127-Lps在口腔表皮样癌细胞KB中的 IC_{50} 发现,前者(9.03 mg/L)低于后者(11.06 mg/L)。此外,也有学者研究FA修饰的纳米粒在肝癌细胞和正常细胞中的累积,发现用于siRNA递送的FA修饰的[聚(乳酸-羟基乙酸)-硫酮-聚乙二醇](PLGA-TK-PEG)纳米药物在HepG2细胞和Huh7细胞中比在正常肝脏QSG-7701细胞中积累更多,表明其对肝癌细胞的靶向作用优于正常肝脏细胞^[29]。

也有研究利用碳点(CD)在药物递送和生物成像应用中的巨大潜力,设计了FA修饰于碳点并加载DOX的成像探针(FA-CDs-DOX),用于荷瘤小鼠体内治疗20 d后,DOX、CDs-DOX和FA-CDs-DOX的Ti含量分别为41.95%、66.02%和72.13%。表明基于具有高荧光量子产率的CD的靶向和荧光药物递送系统显示出优异的体内成像和肿瘤抑制效果,这为促进CD在肝癌治疗中的潜在临床应用提供了新的策略^[30]。

3.3 低密度脂蛋白受体(LDLR)介导

LDLR为富含半胱氨酸的糖蛋白,在维持胆固醇稳态中发挥重要作用^[31]。低密度脂蛋白(LDL)既是识别LDLR的主要生理配体,也是血浆中主要的胆固醇转运体。研究发现,LDLR的表达在乳腺癌、前列腺癌和肝癌细胞表面显著上调,因此通过靶向该受体可提高抗癌药物的肿瘤靶向能力。

通常认为,联合治疗是癌症有效治疗的首选方法。尤其是针对不同分子靶标的组合化学疗法,由于其高灵活性和高效率而特别受关注。因此,AO等^[32]开发了1种基于LDL改性二氧化硅纳米粒子(SLN)的DTX和沙利度胺(TDD)联合给药系统(LDL/SLN/DTX/TDD)。通过离体成像观察小鼠中肿瘤组织的荧光强度发现,LDL/SLN/DTX/TDD处理组比SLN/DTX/TDD处理组高5.21倍,表明LDL修饰的纳米粒因能靶向LDLR而具有更强的肿瘤靶向能力。此外,YE等^[33]也制备了LDL修饰的二氧化硅纳米颗粒用于共同递送SO和

DOX的载药系统(LDL-SLN/SO/DOX)。在所有测试时间间隔内 LDL-SLN/SO/DOX 组观察到更高的 DOX 荧光信号, 孵育 6h 后为 SLN/SO/DOX 组的 1.83 倍。这表明 LDL-SLN/SO/DOX 更易内化到 HepG2 细胞中。以上实验结果均表明, 与单独使用化疗药物相比, 配体修饰的联合疗法的抗肿瘤功效更强, 其有望成为治疗 HCC 的有力工具。

3.4 多肽介导

多肽是由 3 个或 3 个以上氨基酸分子脱水缩合而成的化合物, 具有低毒性、低免疫原性、高组织渗透性。其作为新型的治疗分子和优良的药物载体, 被广泛用于肿瘤治疗与肿瘤成像等领域^[34]。

ZHANG 等^[35]制备了磷酸钙纳米颗粒经肝癌靶向肽 A54 修饰的新型磁共振成像(MRI)造影剂 A54-CaPNPs, 采用 DOX 标记纳米颗粒研究细胞摄取。荧光显微图像显示, 以 A54-CaP/DOX 培养的 DOX 荧光强度远强于 CaP/DOX 培养的 BEL-7402 细胞、A54-CaP/DOX 或 CaP/DOX 培养的 HepG2 细胞。这是由于 A54 肽对肝癌细胞具有较强的亲和力。WANG 等^[36]将肝癌靶向肽 HCBP1 与钌(Ru)复合物结合, 形成 Ru- β -Ala-FQHPSFI 复合物。与 Ru 复合物相比, Ru- β -Ala-FQHPSFI 对 HepG2 细胞和 HepG1 细胞的活性分别提高 8.3 倍和 10.6 倍。此外, XIAO 等^[37]合成了一类新的 HCC 靶向阿霉素递送系统 HCSP4-Lipo-DOX-miR101。流式细胞检测结果显示, HCSP4-Lipo 与 HepG2 和 HepG2/ADR 细胞结合的荧光值明显高于人胃癌细胞 SGC-7901 和人胚胎肾细胞 HEK293, 表明 HCSP4 能特异性地引导释药系统与 HCC 细胞的结合。

4 展望

部分肝脏疾病治疗药物由于对肝脏的靶向效率低, 对其他正常组织产生毒副作用等问题, 对人类健康产生了潜在威胁。因此, 用于靶向递送化疗药物的理想载体系统成为了当前国内外的研究热点。随着药剂学、肿瘤学、分子生物学等学科的不断发 展, 肝主动靶向载药系统作为一种有望解决肝脏疾病的治疗策略, 进展势头良好。但相关研究还面临一些问题: 如, 制备工艺较复杂, 载药量小, 肝脏特异性配体需进一步发掘和应用; 临床应用受到限制, 大量载体材料尚未完成从试验研究阶段向临床应用的转变等。近年来, 将抗癌药物与 siRNA 联用的方式吸引了研究者的关注, 其可使两者到达相同靶细胞发挥协同作用, 抑制肿瘤发展。而构建共递送载体的挑战在于将理化性质截然不同的药物和 siRNA 以较高的包封率进行装载, 载体在体循环中保持稳定并在肿瘤部位实现定位释放发挥作用。胶束作为一种新型载体, 具有载药量

高、组织相容性好、体内循环时间长及肿瘤蓄积量高等一系列优点。而混合胶束药物递送系统具有良好的稳定性、较强的细胞摄取能力、出色的抗癌作用和较长的体内循环时间等。因此, 将能与肝实质细胞和肝癌细胞表面特有的一种高效内吞受体 D-半乳糖或 N-乙酰-D-氨基半乳糖与混合胶束连接达到主动靶向给药的目的, 用于协同递送 siRNA 和化疗药物, 从而增强对肝癌的治疗效果, 为肝癌的有效治疗提供了新的思路。

参考文献

- [1] LEE HY, HONG IS. Targeting Liver Cancer Stem Cells: An Alternative Therapeutic Approach for Liver Cancer [J]. *Cancers*, 2020, 12(10):2746.
- [2] 程笑, 陈锦章, 郭亚兵. 肝癌分子靶向药对免疫系统的调节作用[J]. *中华肝脏病杂志*, 2021, 29(10):1031-1034.
- [3] SWIECH O, KRZAK A, MAJDECKI M, et al. Water-soluble galactosamine derivative of β -cyclodextrin as protective ligand and targeted carrier for delivery of toxic anthracycline drug[J]. *Int J Pharm*, 2020, 589:119834.
- [4] QI C, WANG D, GONG X, et al. Co-Delivery of Curcumin and Capsaicin by Dual-Targeting Liposomes for Inhibition of aHSC-Induced Drug Resistance and Metastasis[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(14):16019-16035.
- [5] ZOU M, XU Y, LIN P, et al. Use of different ligand modification liposomes to evaluate the anti-liver tumor activity of cantharidin[J]. *J Liposome Res*, 2023, 33(3):283-299.
- [6] WU H, WANG MD, ZHU JQ, et al. Mesoporous Nanoparticles for Diagnosis and Treatment of Liver Cancer in the Era of Precise Medicine[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(9):1760.
- [7] ADLURI ANS, HENDERSON B, PACI I. Tuning the dielectric response in a nanocomposite material through nanoparticle morphology[J]. *RSC Adv*, 2022, 12(17):10778-10787.
- [8] ÖLANDER M, WISNIEWSKI JR, ARTURSSON P. Cell-type-resolved proteomic analysis of the human liver[J]. *Liver Int*, 2020, 40(7):1770-1780.
- [9] WANG Y, LIU Y. Gut-liver-axis: Barrier function of liver sinusoidal endothelial cell[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 36(10):2706-2714.
- [10] LIU Y, TIAN F, SHAN J, et al. Kupffer Cells: Important Participant of Hepatic Alveolar Echinococcosis[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10:8.
- [11] KAWAHARA A, KANNO K, YONEZAWA S, et al. Depletion of hepatic stellate cells inhibits hepatic steatosis in mice[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 37(10):1946-1954.
- [12] TEKCHANDANI P, KURMI BD, PALIWAL R, et al. Galactosylated TPGS Micelles for Docetaxel Targeting to Hepatic Carcinoma: Development, Characterization, and Biodistribution Study[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2020, 21(5):174.

- [13] ZHENG GR, ZHAO RR, XU AX. Co - delivery of sorafenib and siVEGF based on mesoporous silica nanoparticles for ASGPR mediated targeted HCC therapy [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, 111:492 - 502.
- [14] LI L, HAN S, YANG C, et al. Glycyrrhetic acid modified MOFs for the treatment of liver cancer [J]. *Nanotechnology*, 2020, 31(32):325602.
- [15] DINH CT, VU HT, PHAN QTH, et al. Synthesis of glycyrrhetic acid - modified liposomes to deliver Murrayafoline A for treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2022, 33(10):72.
- [16] XUE H, QIN L, ZHANG L, et al. Preparation of docetaxel - loaded, glycyrrhetic acid - modified nanoparticles and their liver - targeting and antitumor activity [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(4):1144.
- [17] WU X, WEI Z, FENG H, et al. Targeting Effect of Betulinic Acid Liposome Modified by Hyaluronic Acid on Hepatoma Cells *In Vitro* [J]. *J Pharm Sci*, 2022, 111(11):3047 - 3053.
- [18] SUN S, SHANG E, JU A, et al. Tumor - targeted hyaluronic acid - mPEG modified nanostructured lipid carriers for cantharidin delivery: An *in vivo* and *in vitro* study [J]. *Fitoterapia*, 2021, 155:105033.
- [19] CUMMINGS RD. The mannose receptor ligands and the macrophage glycome [J]. *Curr Opin Struct Biol*, 2022, 75:102394.
- [20] LI C, LAI C, QIU Q, et al. Dual - Ligand Modification of PEGylated Liposomes Used for Targeted Doxorubicin Delivery to Enhance Anticancer Efficacy [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2019, 20(5):188.
- [21] JAIN AK, SAHU H, MISHRA K, et al. Mannose Conjugated Starch Nanoparticles for Preferential Targeting of Liver Cancer [J]. *Curr Drug Deliv*, 2021, 18(3):369 - 380.
- [22] NEGRETE M, ROMERO - BEN E, GUTIÉRREZ - VALENCIA A, et al. PDA - Based Glyconanomicelles for Hepatocellular Carcinoma Cells Active Targeting Via Mannose and Asialoglycoprotein Receptors [J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2021, 4(6):4789 - 4799.
- [23] JI D, WANG Q, ZHAO Q, et al. Co - delivery of miR - 29b and germacrone based on cyclic RGD - modified nanoparticles for liver fibrosis therapy [J]. *J Nanobiotechnology*, 2020, 18(1):86.
- [24] KIKUCHI A, PRADHAN - SUNDD T, SINGH S, et al. Platelet - Derived Growth Factor Receptor α Contributes to Human Hepatic Stellate Cell Proliferation and Migration [J]. *Am J Pathol*, 2017, 187(10):2273 - 2287.
- [25] JIANG L, WANG J, WANG K, et al. RNF217 regulates iron homeostasis through its E3 ubiquitin ligase activity by modulating ferroportin degradation [J]. *Blood*, 2021, 138(8):689 - 705.
- [26] LIU X, DONG S, DONG M, et al. Transferrin - conjugated liposomes loaded with carnosis acid inhibit liver cancer growth by inducing mitochondria - mediated apoptosis [J]. *Int J Pharm*, 2021, 607:121034.
- [27] HU Q, WANG Y, XU L, et al. Transferrin Conjugated pH - and Redox - Responsive Poly (Amidoamine) Dendrimer Conjugate as an Efficient Drug Delivery Carrier for Cancer Therapy [J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15:2751 - 2764.
- [28] LI Z, XIONG X, PENG S, et al. Novel folated pluronic F127 modified liposomes for delivery of curcumin: preparation, release, and cytotoxicity [J]. *J Microencapsul*, 2020, 37(3):220 - 229.
- [29] ZHANG Z, HENG Y, CHENG W, et al. Reactive oxygen species (ROS) - response nanomedicine through knocking down a novel therapeutic target NEDD8 - conjugating enzyme UBC12 (UBE2M) in the treatment of liver cancer [J]. *Materials & Design*, 2021, 204:109648.
- [30] WANG S, CHEN L, WANG J, et al. Enhanced - fluorescent imaging and targeted therapy of liver cancer using highly luminescent carbon dots - conjugated foliate [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020, 116:111233.
- [31] CAMPION O, AL KHALIFA T, LANGLOIS B, et al. Contribution of the Low - Density Lipoprotein Receptor Family to Breast Cancer Progression [J]. *Front Oncol*, 2020, 10:882.
- [32] AO M, XIAO X, AO Y. Low density lipoprotein modified silica nanoparticles loaded with docetaxel and thalidomide for effective chemotherapy of liver cancer [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2018, 51(3):1 - 10.
- [33] YE J, ZHANG R, CHAI W, et al. Low - density lipoprotein decorated silica nanoparticles co - delivering sorafenib and doxorubicin for effective treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *Drug Deliv*, 2018, 25(1):2007 - 2014.
- [34] SARKAR S, BHATT N, HA YS, et al. High in Vivo Stability of ^{64}Cu - Labeled Cross - Bridged Chelators Is a Crucial Factor in Improved Tumor Imaging of RGD Peptide Conjugates [J]. *J Med Chem*, 2018, 61(1):385 - 395.
- [35] ZHANG NN, LU CY, SHU GF, et al. Gadolinium - loaded calcium phosphate nanoparticles for magnetic resonance imaging of orthotopic hepatocarcinoma and primary hepatocellular carcinoma [J]. *Biomater Sci*, 2020, 8(7):1961 - 1972.
- [36] WANG Y, QIN W, SHI H, et al. A HCBP1 peptide conjugated ruthenium complex for targeted therapy of hepatoma [J]. *Dalton Trans*, 2020, 49(4):972 - 976.
- [37] XIAO L, HOU Y, HE H, et al. A novel targeted delivery system for drug - resistant hepatocellular carcinoma therapy [J]. *Nanoscale*, 2020, 12(32):17029 - 17044.

(收稿日期:2023 - 09 - 20;修回日期:2024 - 01 - 15)