

## 基于聚合物的环境敏感型纳米抗肿瘤药物 传输系统的研究\*

杨扬 余汶川 罗奎\*\* 顾忠伟

(四川大学国家生物医学材料工程技术研究中心, 成都 610064)

**摘要** 环境敏感型聚合物纳米抗肿瘤药物传递系统能够响应外界环境的微小刺激, 引起自身结构的变化, 释放出药物, 在肿瘤治疗方面具长效低毒、可控及高载药量等优势, 已被广泛应用于生物医学领域. 本文介绍了聚合物环境响应型纳米药物传输系统的发展近况, 并从 pH 值敏感型、温度敏感型、氧化还原敏感型、酶敏感型以及其他敏感型给药系统角度, 阐述了环境敏感型药物传输系统在抗肿瘤领域的研究现状及未来展望.

**关键词** 环境敏感, 聚合物, 纳米粒子, 抗肿瘤药物, 药物传递系统

**学科分类号** R452

**DOI:** 10.3724/SP.J.1206.2013.00431

针对临床肿瘤治疗的迫切需要, 以生物材料为基础的药物可控释放系统应运而生, 可望克服临床小分子药物的毒副作用大、抗肿瘤效率低以及多疗程使用导致多药耐药性(multiple drug resistance, MDR)等不足. 随着近几十年来纳米技术的飞速发展, 纳米技术已被广泛地应用于抗肿瘤药物载体的研究<sup>[1]</sup>. 纳米药物控释系统具有被动靶向的特点, 能有效改善化疗药物给药途径, 提高抗肿瘤效率. 前期研究表明, 纳米药物传递系统一般在 5~250 nm, 适中的尺寸有效帮助克服体内多种生物学屏障, 能明显提高药物的吸收和利用度<sup>[2]</sup>. 此外, 纳米粒子高度分散, 大大延长了药物在体内循环时间, 提高抗肿瘤药物在肿瘤细胞/组织的高富集, 增加了治疗效果, 降低药物的毒副作用<sup>[3]</sup>.

迄今为止, 在众多的纳米给药系统中, 基于聚合物的纳米给药系统表现出了可观的应用前景. 聚合物具有可多功能化的特点, 增加了化疗药物的给药方式, 其分子质量大小可调, 延长了药物在肿瘤部位的停留时间. 药物可以通过物理包埋或化学键合两种方式结合或键合到聚合物纳米粒子中. 载有药物的聚合物纳米粒子到达肿瘤部位后, 药物能通过扩散、聚合物自身的降解或从聚合物上的断裂来达到缓释的效果.

尽管聚合物纳米粒子为肿瘤的药物治疗开辟了

新的方法和途径, 人们依然在临床试验中发现, 给药系统中负载的药物面临着缺乏理想的可控性, 缺乏足够的肿瘤部位药物累积等问题. 前期研究表明, 大多数聚合物纳米粒子给药系统被注射进入体内后, 大部分药物在到达肿瘤部位之前就已经在体内循环的过程中释放, 只有少部分药物通过给药系统的高通透性和滞留效应(enhanced permeability and retention effect, EPR)在肿瘤部位富集. 整个释放过程不可控, 对体内正常组织和器官造成毒副作用, 对小分子抗肿瘤药物的药代动力学行为影响不大, 极大地限制了此类给药系统在临床上的应用. 因此, 长期以来, 人们渴望能够将抗肿瘤药物在体内有选择性地传递到肿瘤部位并快速释放, 从而最大程度地提高治疗可能性和降低毒副作用<sup>[4-5]</sup>. 在一个理想的给药系统中, 给药系统能对外界环境的细微刺激做出响应, 并产生相应的物理结构或化学性质的变化来达到控释目的<sup>[6-7]</sup>. 环境敏感型聚合物纳米粒子给药系统正具有这种在特定的环境刺激

\* 国家自然科学基金(51133004, 81101099)和国家重点基础研究发展计划(973)(2011CB606206)资助项目.

\*\* 通讯联系人.

Tel: 028-85410336, E-mail: luokui@scu.edu.cn

收稿日期: 2013-09-30, 接受日期: 2013-10-08

下, 在特定的部位释放的特点<sup>[9]</sup>. 一般情况下, 环境敏感型聚合物纳米粒子负载的药物在血液等循环系统中处于稳定状态, 当感受到癌症信号后, 其因载体的结构或性能发生变化而被控制释放出来, 确保了药物在肿瘤部位或胞内的高浓度, 达到理想的肿瘤细胞毒性效应, 提高了生物利用度. 本文针对环境响应性聚合物纳米粒子抗肿瘤药物给药系统的设计原理、特点与最新的研究进展进行综述, 并分析其发展趋势.

## 1 环境响应性聚合物纳米粒子抗肿瘤药物给药系统

为了研究环境响应性抗肿瘤药物给药系统, 首先必须了解设计产生环境敏感型抗肿瘤药物载体系统的肿瘤生理学机制<sup>[9]</sup>. 恶性肿瘤相比较于正常组织, 除了细胞失控性生长外, 主要特点有: a. 新陈代谢旺盛导致酸液过多, 促成肿瘤部位偏酸性; b. 由细胞缺氧和缺乏营养物质而导致低氧环境; c. 细胞表面某些蛋白特异性高表达; d. 胞吞率高; e. 某些抗原特异性表达; f. 血管再生等. 显然, 理想的抗肿瘤药物给药系统可根据肿瘤细胞/组织微环境的变化, 被赋予修饰或改性, 使其能随外界环境刺激而产生响应, 发生结构或性能的改变, 从而使所载药物顺利通过体内的各种屏障而在特定组织或细胞释放, 实现高效给药, 提高药物在病变组织的浓度, 降低药物对正常组织的毒副作用. 这些外界刺激主要是物理和化学信号. 物理信号一般包括: 热、电场、磁场、超声波; 化学信号一般包括 pH、还原电势、酶、离子强度<sup>[10]</sup>.

### 1.1 pH 敏感型给药系统

在环境响应型药物载体中, pH 敏感型的载药系统研究最为广泛, 这是由于体内的器官、组织、亚细胞环境有不同的 pH 值域<sup>[11]</sup>. 人体正常组织的 pH 值一般为 7.4, 但是当机体发生异常时, 例如发烧、感染或癌变, 组织往往呈现出更低的 pH 值<sup>[12]</sup>. 由于肿瘤的生长和转移十分迅速, 肿瘤中的血管往往无法提供足够的养料和氧气来供应肿瘤细胞的繁殖, 肿瘤内部的缺氧状态使肿瘤细胞无氧糖酵解产生乳酸, 而肿瘤内部血管系统的缺乏使得产生的乳酸不能充分排出, 导致肿瘤内呈酸性. 需要指出的是, 肿瘤部位为微酸性环境, pH 值大约在 6.75, 肿瘤内部存在 pH 值更低的酸性环境. 肿瘤细胞中早期内涵体的 pH 值在 6.0 左右, 甚至低于 5.4<sup>[13]</sup>, 晚期内涵体的 pH 值一般在 5.0 左右. 溶酶

体的 pH 值更低, 为 4.0~5.0<sup>[14-16]</sup>. 药物进入体内就会面临这种复杂的 pH 环境, 例如口服制剂需要经历胃的强酸性到肠道的中性和弱碱性; 而抗肿瘤药物需要面对的环境是肿瘤细胞内外的 pH 梯度差, 它也是多耐药性的原因之一. 绝大多数的抗肿瘤药物(如阿霉素、柔红霉素和长春新碱)为弱碱性电解质, 使得它们在 pH 值较低的环境中较易离子化, 因此不易通过细胞膜的脂质层, 从而降低了其对肿瘤细胞的毒性. 因此, 通过肿瘤部位和正常组织 pH 的差异来设计的抗肿瘤药物的给药系统, 可实现药物在肿瘤组织/细胞的高富集和最大限度地提高抗癌药物的利用度.

pH 敏感的纳米药物载体分为两类, 一类是在纳米粒子中含有质子供体基团, 例如 L-组氨酸<sup>[17]</sup>、吡啶<sup>[18]</sup>、三级氨基<sup>[19]</sup>等. 质子供体基团具有其一定的  $pK_a$  值, 在大于  $pK_a$  的 pH 条件下聚合物自组装成为纳米粒子, 带有质子供体基团的链段不带电. 当 pH 低于  $pK_a$  时, 带有质子供体基团的链段质子化, 使链段带正电, 聚合物的构型发生了变化, 将负载的药物释放出来. 而在整个过程中, 聚合物的结构是没有变化的. 例如, Na 和 Bae<sup>[20]</sup>将磺酰胺接到普鲁蓝衍生物上制备了 pH 敏感聚合物, 在水溶液中自组装形成 pH 敏感纳米粒子, 将阿霉素载入, 形成载药纳米粒子. 当环境 pH 小于 6.8 时, 载药纳米粒子将阿霉素迅速释放. Zhongwei Gu 课题组制备了聚乙二醇-聚组氨酸-聚丙交酯的线性聚合物<sup>[21]</sup>. 如图 1 所示, 这一经多个咪唑基团修饰

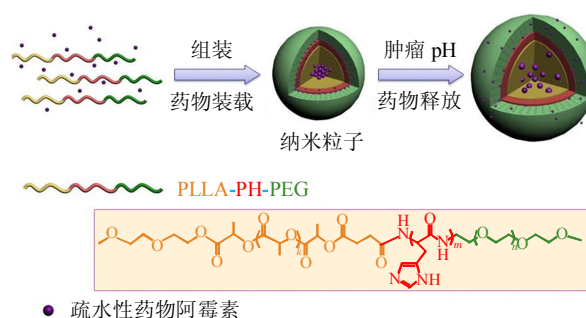


Fig. 1 The schematic drug release of the pH-sensitive PEG-PH-PLLA nanoparticles<sup>[21]</sup>

图 1 pH 敏感的聚乙二醇-聚组氨酸-聚丙交酯纳米粒子的药物释放示意图<sup>[21]</sup>

该图显示了 pH 敏感的三嵌段共聚物纳米粒子的药物释放过程. 纳米粒子可分为三层, 内层是疏水的聚丙交酯, 中间是 pH 敏感的聚组氨酸, 外层是亲水的聚乙二醇. 在外界环境的 pH 发生变化时, 中间 pH 敏感的聚组氨酸发生溶胀或收缩, 实现阿霉素在纳米粒子中的可控释放.

的聚合物, 在 pH 7.4 条件下, 可物理包裹抗肿瘤药物阿霉素, 形成稳定的、粒径可控的纳米粒子给药系统. 可喜的是, 在 pH 7.4 条件下, 抗肿瘤药物可快速释放出来, 并表现出高效的体外抗肿瘤效果.

另一类 pH 敏感纳米给药系统是含有 pH 敏感键的系统, 即含有对酸易水解的化学键, 在溶液的 pH 发生变化时敏感化学键被打断, 致使药物载体的性能发生变化<sup>[22]</sup>. 在这个过程中, 聚合物与药物偶联的连接体(linker)结构被破坏, 从而具有对 pH 敏感响应的性能<sup>[23]</sup>. 目前广泛应用于 pH 敏感型药物载体的化学键有脲键<sup>[24]</sup>、亚胺<sup>[25]</sup>、原酸酯<sup>[26]</sup>、乙烯醚<sup>[27]</sup>等, 其中以脲键作为 pH 敏感键报道的最多. 脲键是一种易在酸性条件下水解的敏感键, 通过含有脲键的酸敏感药物载体, 抗肿瘤药物可经细胞内吞进入细胞, 克服多耐药性, 能够通过内涵体/溶酶体, 提高药物进入细胞的效率. Prabakaran 等<sup>[28]</sup>将阿霉素(DOX)以脲键连接到两性超支化聚合物的疏水端, 使聚合物胶束具有 pH 控制释放效果, 此外, 他们还加上了叶酸受体到胶束表面, 增加系统的靶向性. 抗肿瘤药物阿霉素等通过脲键偶联到聚合物上, 获得 pH 敏感的纳米给药系统. 体外释放实验表明, 药物阿霉素在不同的 pH 条件下, 体外的释放情况不同, 表现出明显的 pH 敏感释放特性, 在 pH 7.4 的条件下很稳定, 随着 pH 的降低从共聚物断裂下来的阿霉素分子的累积释放量依次增加, 并且 pH 越低释放的速率越快, 释放的也越完全. Zhang 课题组<sup>[24]</sup>也将前药与聚合物以脲键共价连接, 形成胶束. 体外结果也显示, 在生理中性 pH 值环境中相当稳定, 但到达癌变细胞内部的内涵体和溶酶体时, 由于 pH 值的降低, 连接药物与聚合物的脲键迅速断裂, 从而导致药物的大量释放.

Zhongwei Gu 课题组也同时设计制备了基于肽类树状大分子的纳米粒子给药系统<sup>[29-30]</sup>, 将抗癌药 DOX 通过 pH 敏感性的脲键连接到树枝状分子上, 形成兼具有被动靶向和 pH 敏感释放的载药纳米粒子, 体外释放结果发现, 这类纳米给药体系, 在 pH 5.0 的条件下, 药物释放速率更快, 54 h 后累积释放量达到 80%, 在 pH 7.4 的条件下释放速率明显低于 pH 5.0, 54 h 后累积释放量只有 20%左右. 而对于树状大分子修饰的肝素纳米给药体系, 在 pH 5.0 的条件下, 药物释放速率更快, 54 h 后累积释放量达到 90%, 在 pH 7.4 的条件下释放速率明

显低于 pH 5.0, 54 h 后累积释放量只有 20%左右. 结果表明这些纳米给药系统均具有良好的 pH 敏感释放特性. 我们同时还考察了这些纳米粒子给药系统在体外的毒性以及体内的抗肿瘤效果, 对组织切片进行病理学分析. 结果显示, 两种载药系统均能在肿瘤部位保持一个较高的药物浓度, 抗癌药物在细胞内缓慢地释放出来, 延长了治疗时间, 从而证实给药系统都具有良好的生物相容性, 并能减小 DOX 的毒副作用, 增加肿瘤的治疗效果. 同时利用脲键实现 pH 敏感的还有 Pu 等<sup>[31]</sup>以多面体低聚倍半硅氧烷(POSS)为核, 合成聚 L- 谷氨酸树状大分子, 将阿霉素以脲键连接在树状大分子上, 形成 pH 敏感释放的载药纳米粒子. 体内效果也表明其相对于自由阿霉素, 大大提高了抗肿瘤效果. 类似的还有 Yuan 等<sup>[32]</sup>将阿霉素以脲键连接在 OAS 为核的聚 L- 谷氨酸树状大分子上, 体外效果也显示了这个体系的 pH 敏感性和良好的细胞毒性. 这类肽类树状大分子由于具有良好的生物安全性<sup>[33-34]</sup>, 具有客观的研究价值和应用前景.

以脲键等 pH 敏感键设计药物载体的报道很多, 发展也非常迅速. 对 pH 的响应更快、更主动, 药物传输效率更高的肿瘤药物释放体系仍在进一步研究中. 在较窄的 pH 范围内快速作出响应, 产生化学、物理性质的变化, 仍是此领域研究的难题<sup>[35-36]</sup>. 因此近年来, 具有 pH 敏感导致电荷反转的聚合物纳米粒子载药体系成为了研究热点. Kataoka 课题组<sup>[37]</sup>设计了一种电荷反转胶束, 来特定释放于早期的内涵体. 他们利用柠檬胺在中性条件下稳定、在 pH 5.0 左右快速降解的特点, 合成了将甲基顺丁烯二酸基团连接到聚乙二醇和聚天冬氨酸上的嵌段共聚物, 形成胶束. 胶束在生理中性条件呈负电, 但到达肿瘤细胞时, 由于内涵体的 pH 下降, 甲基顺丁烯二酸基团被剪切, 从而出现自由的带正电荷的胺, 释放出药物.

随着对 pH 敏感型聚合物纳米粒子药物载体的深入研究, 研究者也设计出一些 pH 双敏感型药物载体来提高药物传输的效率. 只对细胞外 pH(pHe)敏感的给药系统往往在细胞外就释放出药物, 因此不足以杀死某些耐药性的细胞, 而只对细胞内 pH(pHi)响应的给药系统, 不能够提高药物的内吞. 因此, Jun Wang 课题组<sup>[38]</sup>设计出利用酰胺基和脲键的对细胞外和细胞内 pH 环境双敏感的聚合物纳米载体. 从体外的细胞吞噬和细胞毒性结果来看, 该种聚合物载体系统对肿瘤的治疗显示出了巨大的

潜力。

### 1.2 温度敏感纳米给药系统

人体内错综复杂的机制时刻力争保持体内动态平衡，一旦平衡被打破，不同的机体调节也是异常组织区别于正常组织的主要标志。研究发现，在肿瘤或炎症组织区域经常伴随有高热<sup>[39]</sup>。这是由于体内正常组织在一般情况下，血流量大、流速快、在体温升高时血管扩张，散热较快，减少了对组织的损伤，促成自我修复。而肿瘤内细胞增殖迅速、密度很高、积压的新生血管形态异常，造成血液淤滞，易形成血栓或栓塞，使得散热困难。肿瘤组织在受热后失去自我调节作用，血流量明显降低，致使肿瘤细胞代谢产生的热量和其他代谢产物不能迅速排出。同样将外加温度升高至 40℃，瘤体内的温度可形成与正常组织 5℃~10℃ 的温差，造成肿瘤细胞凋亡，而正常组织却不受损害。这就催生了热疗，作为一种新的肿瘤治疗方法，正引起医学界的重视。更值得注意的是，温度敏感型药物传递系统若与热疗结合起来能起到协同作用，能增强对肿瘤的细胞毒性<sup>[40-41]</sup>。加之对肿瘤部位进行局部加热的技术已经非常成熟，如磁感应、超声波、热水浴、红外、微波等，以及在肿瘤部位加热，肿瘤血流量增大和微血管渗透性的增加能在肿瘤部位产生药物的增溶作用<sup>[42-43]</sup>，温度敏感纳米药物载体近年来得到了迅猛的发展。

温度敏感型聚合物纳米给药系统在溶液中存在随温度变化的相转变点，此温度称作临界溶解温度，它一般分为低临界溶解温度(LCST)和高临界溶解温度(UCST)。温度敏感型聚合物主要是指聚合物链上或其侧链存在含有 LCST 或 UCST 的链段，并具有一定比例的亲疏水基团，温度的变化会影响这些基团的亲疏水作用以及分子间的氢键作用，通过结构的变化引发相变。

最典型的温度敏感型聚合物是侧链同时含有疏水基团(异丙基)和亲水基团(酰胺键)的聚 N- 异丙基丙烯酰胺(PNIPAAm)<sup>[44-45]</sup>，它在水中的相转变温度大约在 32℃。室温下(25℃~32℃)，由于酰胺键的氢键作用，它在水中可以溶解，当升高温度至 32℃~35℃，疏水基团之间的作用得到加强，而氢键遭到破坏<sup>[46-47]</sup>，抗肿瘤药物被释放出来。

Renxi Zhuo 课题组<sup>[48]</sup>将 PNIPAAm 与三段疏水聚(3-己内酯)连接起来自组装形成星状聚合物胶束，观察其在温度逐渐增大过程中的变化。此胶束的温度敏感机制为当胶束未到达病理部位时，胶束

因其高度水化的壳层而稳定存在；当胶束到达病理部位，周围环境温度升高，使胶束的亲水壳层变得疏水(图 2)。疏水的胶束表面更易被肿瘤细胞内吞，增加了药物在肿瘤细胞内的积累。初始阶段聚合物胶束随着温度的增加，形态并没有特别大的改变，但是温度超过 LCST(36℃~37℃)，粒径急剧增大，显然胶束最终由于接近相转变温度产生的疏水作用力开始团聚，此时胶束外壳(PNIPAAm 部分)变得更疏水，胶束的壳-核结构变形。在体外模拟释放中发现，在 LCST 以下，载药胶束结构稳定，一旦温度升至 42℃(LCST 以上)，药物立即加速释放。释放表现出奇妙的快/慢变换，这主要归功于温敏性外壳在不同温度下对整个胶束结构的影响。但是 PNIPAAm 水溶液的 LCST 低于人体的正常体温，从而限制了其在人体的应用。通过与其他单体共聚的方法可以改变 LCST，例如增加疏水基团可降低其 LCST；增加亲水基团能提高其 LCST。

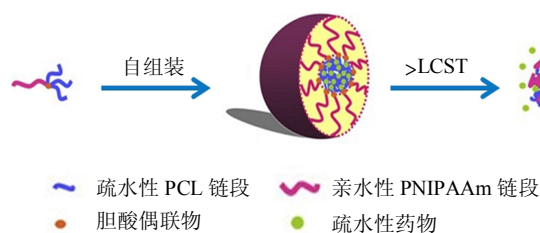


Fig. 2 Schematic representation of PNIPAAm-CA-(PCL) 3 and the self-assembled thermo-sensitive core-shell micelles for temperature-stimulated drug release <sup>[48]</sup>

图 2 PNIPAAm-CA-(PCL) 3 自组装为温度敏感药物释放的壳核结构胶束示意图 <sup>[48]</sup>

该图显示了给药体系连接疏水端的聚(3-己内酯)和亲水端的 PNIPAAm 链段，包载疏水药物，自组装形成胶束。当温度大于 PNIPAAm 链段的 LCST 时，胶束的壳核结构变形，药物加速释放，体现了其温度敏感的性质。

此外，还有一类重要的温度敏感型药物传输系统，聚环氧乙烷(PEO)和聚环氧丙烷(PPO)常用来制备一些嵌段共聚物，它们的 LCST 接近于人体体温，被广泛地应用于制备溶胶-凝胶相转化体系的控释药物传输系统。例如 Hyuk Sang Yoo 课题组<sup>[49]</sup>还制备了包含 PEO-PPO-PEO(普朗尼克)的温度敏感载药系统，并研究其抗癌效果。结果证明，应用该聚合物包裹阿霉素，可明显增加肿瘤组织的药物蓄积量，增强抑瘤活性，并且与传统的药物化疗方法相比，极大地减小了药物对正常组织的毒性。



### 1.3 氧化还原敏感型

细胞内的氧化还原环境往往决定了细胞的自我平衡, 关系着细胞的代谢和能量的分布, 氧化还原敏感型聚合物纳米给药系统的设计主要就是利用了细胞外微弱的氧化环境和细胞内的还原环境之间存在的差异, 而存在这种差异的主要原因就是细胞内某些巯基物质, 包括烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH/NADP<sup>+</sup>)、硫氧还蛋白(TRXred/TRXox)和谷胱甘肽(GSH/GSSH)等。在细胞内, 谷胱甘肽对细胞的氧化还原环境起着决定性作用, 因为其浓度是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸和硫氧还蛋白的 500~1000 倍<sup>[50]</sup>。细胞内外的谷胱甘肽浓度相差十分悬殊, 细胞质中的谷胱甘肽浓度高达 1~10 mmol/L, 而细胞外的谷胱甘肽浓度只有 1~10 μmol/L<sup>[51-53]</sup>。由于肿瘤组织内严重缺氧, 并且某些肿瘤甚至含有比正常组织高达 7 倍的谷胱甘肽(GSH), 因此其呈现为还原环境。谷胱甘肽浓度的差异导致细胞内外氧化环境的不同, 因此氧化还原电势作为刺激响应型信号应用于药物传输中<sup>[54]</sup>。当这类载体在细胞外递送时, 可在低的谷胱甘肽浓度下保持稳定, 而当进入肿瘤细胞后, 谷胱甘肽浓度的差异引发载体降解, 从而使药物释放出来, 达到释放的目的。

氧化还原敏感型药物传输系统中应用最广的就是利用二硫键的可逆断裂性能制备的智能纳米药物载体<sup>[55]</sup>。二硫键是生物体系普遍存在的一种动态共价键, 由于二硫键键能高达 252 kJ·mol<sup>-1</sup>, 它在体内循环中能保持稳定, 而在细胞胞浆的还原环境中容易发生断裂, 因此它的引入为氧化还原敏感型纳米给药系统的设计与合成提供了一条重要的途径<sup>[56]</sup>。

Lee 等<sup>[57]</sup>引入二硫键连接亲水外壳 PEG 和疏水内核聚(D,L- 乳酸)形成自组装胶束包裹药物阿霉素, 并在小鼠 M109 肿瘤模型上研究其抗肿瘤效果。二硫键极大地增大了载药系统在体内循环中的稳定性和循环时间, 相比之下, 未引入二硫键的载药胶束, 几乎在进入体内的同时就开始释放药物。更值得注意的是, 引入和未引入二硫键的载药胶束在体外的细胞摄取实验中几乎没有表现出显著的药物细胞内传递的差异。然而在体内抗肿瘤实验中, 二硫键的引入大大提高了胶束系统的抗肿瘤效果。在提取载药胶束系统注射 12 h 后, 对小鼠的肿瘤细胞进行染色, 用共聚焦显微镜进行观察发现, 注射引入二硫键的载药胶束 12 h 后, 在血液和肿瘤

细胞中还可看到药物阿霉素的荧光信号, 更重要的是, 药物集中于细胞核, 而胶束均集中于细胞质中。这些结果都表明二硫键的引入可以在很大程度上提高抗肿瘤药物在体内的细胞内靶向, 从而提高系统的药物利用率。

除二硫键用于还原敏感的载体外, 二硫键也是一类重要的还原敏感键<sup>[59]</sup>。Zhang 课题组<sup>[58]</sup>合成了以二硫键连接的聚氨基甲酸酯嵌段共聚物, 聚合物的两端连接聚乙二醇(图 3)。聚合物可在水中自组装形成胶束, 并包载疏水性的荧光染料罗丹明 B。通常, 二硫键在氧化剂存在的条件下可断裂氧化为硒代亚磺酸, 在还原环境中可还原为硒醇。实验结果表明, 当向体系中加入还原型的谷胱甘肽时, 胶束降解, 罗丹明 B 从载体中释放。而当向体系中加入氧化性的双氧水时, 胶束也会降解释放罗丹明 B。因此该系统具有作为还原敏感性抗肿瘤给药系统的潜能。

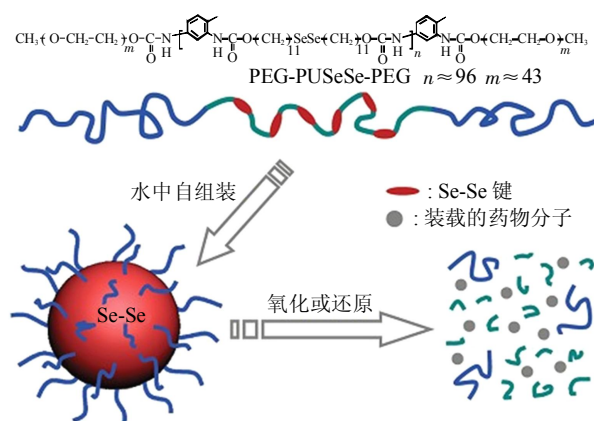


Fig. 3 Structure of PEG-PUSeSe-PEG and schematic of the redox responsive disassembly of PEG-PUSeSe-PEG micelles<sup>[58]</sup>  
图 3 PEG-PUSeSe-PEG 的化学结构及氧化还原响应 PEG-PUSeSe-PEG 胶束降解示意图<sup>[58]</sup>

该图显示了为达到双重氧化还原敏感, 给药体系将聚氨基甲酸酯嵌段共聚物连接两个亲水的聚乙二醇和一个不溶于水的联硒化物嵌段, 在水中自组装形成胶束, 在氧化或还原的条件下胶束均可解离释放出药物。

### 1.4 酶敏感型

酶敏感型纳米给药系统是一类新型的智能药物载体材料, 其原理是在具有一定选择性催化酶存在的条件下, 利用生物酶独特的水解蛋白质分子酰胺键的特性, 从载体材料中释放出药物。通常情况下, 没有蛋白酶的存在, 蛋白质的水解速率是相当缓慢的。然而, 肿瘤细胞与正常细胞相比, 由于控制酶活性的机制出现问题, 酶的表达无法被控制, 这就

导致肿瘤细胞和正常细胞在很多酶的表达上有显著差异. 目前学者所研究的酶敏感药物载体中, 利用较多的就是通过酯酶断裂酯键或者是蛋白酶断裂一些短肽<sup>[60]</sup>.

比如基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP), 它们在肿瘤细胞中特异性高表达<sup>[61-62]</sup>. MMPs 是一组大约由 24 种含锌肽链内切酶组成的蛋白酶家族, 主要由肿瘤组织的间质性基质分泌. 通常情况下, MMPs 表达程度低, 当组织再造时它们会过度表达, 可降解细胞外基质和许多其他蛋白质, 因此能改变肿瘤的微环境, 与肿瘤的侵袭有关. 这使得 MMPs 成为抗肿瘤研究的一个热点. 其中, MMP2 和 MMP9 在肿瘤生长、血管生成中占有重要角色, 它们在多种肿瘤细胞中过度表达(例如卵巢癌、子宫内膜癌、宫颈癌和乳腺癌), 因此若药物载体中含有这两种酶的可剪切肽链, 可以用来提高抗肿瘤药物的利用率. 例如, Harashima 课题组<sup>[63]</sup>合成三嵌段聚合物 PEG-peptide-dioleoylphosphatidyl ethanolamine (DOPE) ternary conjugate (PPD) 包含 MMP-2 敏感链段(序列: GGGVPLSLYSGGG), 体内实验也成功地表明了其良好的抗肿瘤效果.

Torchilin 课题组<sup>[64]</sup>制备了一种新型的智能型多功能化载药系统在肿瘤微环境中对 MMP2 响应, 通过 MMP-2 可剪切肽链(序列: Gly-Pro-Leu-Gly-Ile-Ala-Gly-Gln), 连接长链 PEG 和靶向基团在

纳米粒子的表面, 这样的结构保证了载体系统在血液中的长循环, 当到达肿瘤细胞时, 由于肽链被肿瘤细胞表面过度表达的 MMP-2 所剪切, 避免了长链 PEG 阻碍肿瘤细胞对载体的内吞, 从而极大提高了药物在肿瘤细胞的累积量.

组织蛋白酶 B (cathepsin B) 也是一种在肿瘤细胞中高表达的酶, 它可以水解多种多肽(例如 Leu, Arg-Arg, Ala-Leu, Phe-Arg, Phe-Lys, Ala-Phe-Lys, Gly-Leu-Phe-Gly, Gly-Phe-Leu-Gly 和 Ala-Leu-Ala-Leu)<sup>[65]</sup>, 在抗肿瘤载药系统中研究最多的 cathepsin B 可剪切的肽链是 Gly-Phe-Leu-Gly (GFLG), 这个四肽被作为药物和载体材料的连接物, 能够被溶酶体中的组织蛋白酶 B 切割断裂, 使得含有 Gly-Phe-Leu-Gly 序列的载体能够在肿瘤部位有效地释放出抗癌药物, 从而降低了在正常细胞的释放量, 减小了药物的毒副作用. 最经典的包含 GFLG 的酶敏感载药系统是阿霉素前药与 HPMA 以 GFLG 作为 linker 连接在一起, 当到达肿瘤细胞时, GFLG 断裂, 释放出自由阿霉素. 目前, 它已在英国成功通过了临床 I 期试验, 其最大耐受剂量为 320 mg/m<sup>2</sup>, 同时也显示了抗癌活性. 临床 II 期试验针对非小细胞性肺癌和乳腺癌. Zhang 和 Luo 等<sup>[66]</sup>也合成了以 GFLG 酶敏感肽链连接的、新型可降解高分子质量的 HPMA copolymer-紫杉醇衍生物(mP-PTX, 其分子质量为 335 ku)的纳米粒子载药系统(图 4), 并与自由紫杉醇和低分

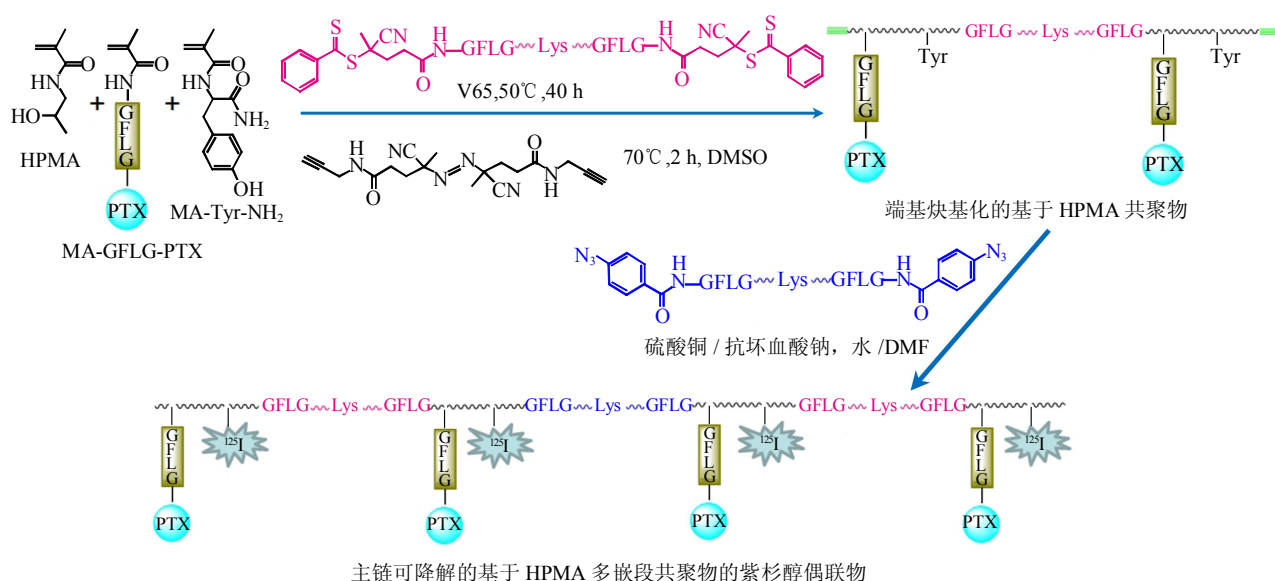


Fig. 4 Synthesis of multiblock backbone biodegradable HPMA copolymer-paclitaxel conjugate (mP-PTX)<sup>[66]</sup>

图 4 多嵌段主链可降解的聚 HPMA-紫杉醇衍生物的示意图<sup>[66]</sup>

该图显示了给药体系将紫杉醇通过酶敏感肽链 GFLG 连接到疏水的聚 HPMA 上, 提高了体系的药物利用度, 实现了可控释放.

子质量的轭合物进行体内体外对比, 包括细胞毒性、药代动力学、体内分布、体内抗肿瘤和组织分布等. 结果显示, mP-PTX 进入体内后, 进行长循环, 通过 EPR 效应累积于肿瘤部位, 并通过细胞内吞进入肿瘤细胞, GFLG 酶敏感肽链被组织蛋白酶 B 裂解后释放出紫杉醇药物, 提高了药物的治疗效率. 这类分子链主链含有酶敏感短肽的高分子质量聚合物纳米载药系统, 具有肿瘤部位高聚集、抗肿瘤效果显著提高和降低药物的毒副作用等特点<sup>[67-68]</sup>.

Yang 等<sup>[69]</sup>成功制备了以 GFLGKGLFG 肽链连接亲水端和疏水端的、可降解两亲性三嵌段聚 N-(2-羟丙基)甲基丙烯酰胺(HPMA)-阿霉素轭合物酶敏感纳米粒子载药系统(图 5). 通常, 增加载药材料的分子质量是一种提高 EPR 效应和体系被动靶向的有效手段. 尤其对于载药材料是不可降解的聚合物, 如果分子质量小于肾清除的临界值, 载体系统进入血液循环后会被立刻清除, 达不到预期的抗肿瘤效果. 据报道, 目前研究的绝大多数聚

HPMA-阿霉素轭合物体系(包括部分已进入临床阶段), 都因其低分子质量导致体内循环时间缩短、肿瘤部位药物浓度降低, 从而导致体系较低的抗肿瘤活性. 而本课题组所研究的载药体系在进入血液循环后, 由于其分子质量较大(约 100 ku), 大大延长了体系在体内的循环时间, 轭合物通过 EPR 效应进入肿瘤组织, 通过内吞作用选择性进入肿瘤细胞, 并由细胞内的溶菌酶(pH 6, 37°C)分解 GFLG, 从而使轭合物降解为小于 50 ku 的片段, 使 DOX 得以释放. 体系的酶敏感特性不仅延长了 DOX 在体内停留的时间, 增大了药物在肿瘤部位的累积量, 更因其使体系在释放药物的同时进行降解, 使降解后的片段小于静脉注射的限制肾清除的临界分子质量(50 ku), 避免了载体在体内的累积, 从而获得了良好的生物安全性. 体内小鼠乳腺癌肿瘤模型抗肿瘤实验和免疫组织化学测试的结果也证实, 与自由阿霉素相比, 酶敏感载药系统在大大提高抗肿瘤效果的同时, 极大地降低了药物系统在治疗期间的副作用.

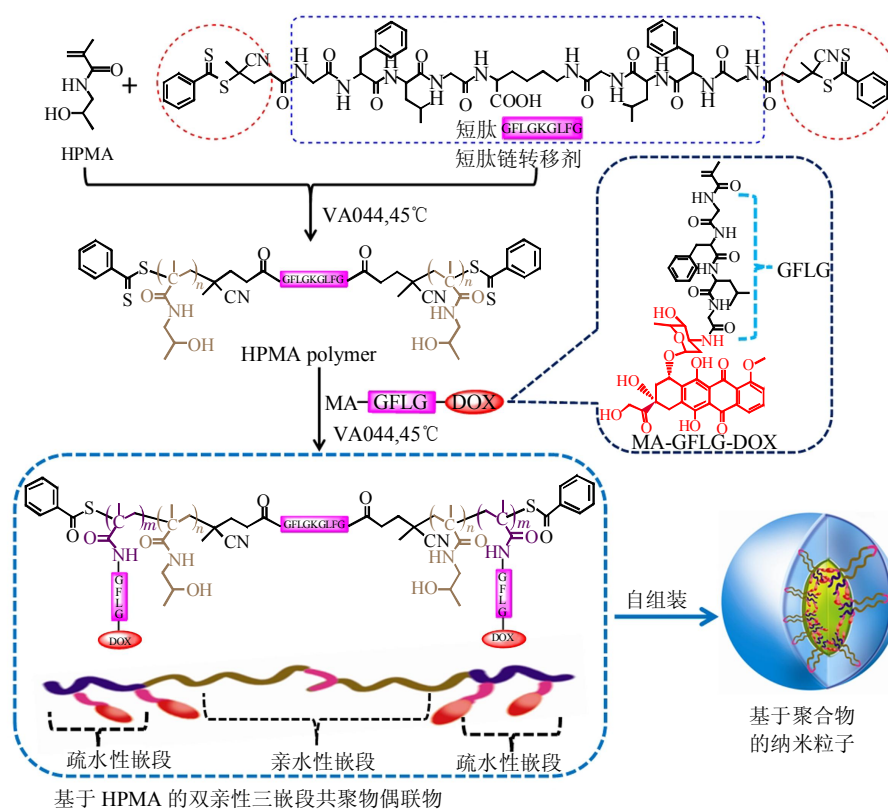


Fig. 5 Structures of amphiphilic triblock HPMA copolymer-doxorubicin conjugate, and the illustration of its polymeric nanoparticle<sup>[69]</sup>

图 5 两亲性三嵌段聚 HPMA-阿霉素轭合物的结构, 以及其自组装形成聚合物纳米粒子的示意图<sup>[69]</sup>

该图显示了两亲性三嵌段聚 HPMA-阿霉素轭合物中, 药物阿霉素通过酶敏感的肽链 GFLG 连接到聚合物上, 不同于其他的自组装纳米载体, 如胶束、脂质体等, 此体系在 PBS 或血液循环中具有一定稳定性, 因为药物是通过 GFLG 共价连接在载体上. 只有进入到肿瘤细胞后, 酶敏感的 GFLG 肽链才会断裂释放出药物.



## 1.5 其他响应型

其他重要环境响应型聚合物纳米粒子给药系统, 还有光敏感型、磁敏感型、电解质(离子强度)型等. 光敏感型给药系统指聚合物中含有一定的感光基团, 在外加光的刺激下会发生构型变化来控制药物的负载和释放, 它不需要任何外界化学环境的变化<sup>[70]</sup>. 近些年来, 磁纳米粒子作为抗肿瘤药物载体也成为研究的热点. 用作药物载体的磁纳米粒子一般在肿瘤部位施加磁场, 纳米粒子进入体内后, 磁场敏感的特性使其聚集至肿瘤部位, 药物释放后被肿瘤细胞摄取. 影响磁场敏感型载富集的因素包括磁场强度、血流速度、载体表面理化性质等. 最常见的有将 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 纳米颗粒, 通过外加磁场的作用, 将负载的药物集中于肿瘤部位. 电解质(离子强度)型给药系统指聚合物载体一般具有两性或两性离子, 在溶液状态和电解质条件下, 聚合物分子内离子键受到破坏, 或电解质离子中和了聚合物分子, 导致聚合物的链段构象发生转变, 促成聚合物性能的改变, 达到药物可控释放目的.

## 2 结 语

如何可控、高效、副作用小地将药物传输到特定的治疗部位仍然是聚合物纳米粒子给药系统面临的巨大挑战. 而环境响应型药物给药系统受到来自于环境的化学或物理性质的刺激时, 其自身的结构或性能会发生相应的改变, 如聚合物的构型、连接物的断裂、材料的表面能和反应速率急剧变化等, 能够实现药物的定点、定时、定量的释放. 环境响应型药物传输系统的研究内容十分丰富, 在生物医学领域具有广阔的应用前景. 由于临床上难以掌握给药时间, 因此使其能充分依据肿瘤的病理生理特点释放药物, 达到与肿瘤的病理生理特点一致或时间相吻合的智能给药效果, 从而提高其生物利用度降低药物不良反应, 将是环境响应型药物传输系统研究中的重点方向之一. 此外, 将多种环境敏感型整合于同一个给药系统中也是未来环境敏感型聚合物纳米粒子给药系统的重点研究方向, 虽然很多研究还在探索阶段, 但多种环境响应的聚合物纳米给药系统必将为肿瘤诊断与治疗带来进展.

## 参 考 文 献

- [1] Jabr-Milane L S, Vlerken L E V, Yadav S, *et al.* Multi-functional nanocarriers to overcome tumor drug resistance. *Cancer Treat Rev*, 2008, **34**(7): 592-602
- [2] Alexis F, Pridgen E, Molnar L K, *et al.* Factors affecting the clearance and biodistribution of polymeric nanoparticles. *Mol Pharmaceutics*, 2008, **5**(4): 505-515
- [3] Li S D, Huang L. Pharmacokinetics and biodistribution of nanoparticles. *Mol Pharmaceutics*, 2008, **5**(4): 496-504
- [4] Niesner U, Halin C, Lozzi L, *et al.* Quantitation of the tumor-targeting properties of antibody fragments conjugated to cell-permeating HIV-1 TAT peptides. *Bioconjugate Chem*, 2002, **13**(4): 729-736
- [5] Normanno N, Bianco C, Strizzi L, *et al.* The ErbB receptors and their ligands in cancer: an overview. *Current Drug Targets*, 2005, **6**(3): 243-257
- [6] Kost J, Langer R. Responsive polymeric delivery systems. *Adv Drug Delivery Rev*, 2001, **46**(1-3): 125-148
- [7] Alarcón C d l H, Pennadam S, Alexander C. Stimuli responsive polymers for biomedical applications. *Chem Soc Rev*, 2005, **34**(3): 276-285
- [8] Li Y Y, Dong H Q, Wang K, *et al.* Stimulus-responsive polymeric nanoparticles for biomedical applications. *Sci China Chem*, 2010, **53**(3): 447-457
- [9] Brigger I, Dubernet C, Couvreur P. Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis. *Adv Drug Deliv Rev*, 2002, **64**(Supplement): 24-36
- [10] Ganta S, Devalapally H, Shahiwala A, *et al.* A review of stimuli-responsive nanocarriers for drug and gene delivery. *J Controll Release*, 2008, **126**(3): 187-204
- [11] Gao W W, Chan J M, Farokhzad O C. pH-responsive nanoparticles for drug delivery. *Mol Pharmaceutics*, 2010, **7**(6): 1913-1920
- [12] Hamidi M, Shahbazi M A, Rostamizadeh K. Copolymers: efficient carriers for intelligent nanoparticulate drug targeting and gene therapy. *Macromol Biosci*, 2012, **12**(2): 144-164
- [13] Murphy R F, Powers S, Cantor C R. Endosome pH measured in single cells by dual fluorescence flow cytometry: rapid acidification of insulin to pH 6. *J Cell Bio*, 1984, **98**(5): 1757-1762
- [14] Lee E S, Gao Z, Bae Y H. Recent progress in tumor pH targeting nanotechnology. *J Controll Release*, 2008, **132**(3): 164-170
- [15] Martin G R, Jain R K. Noninvasive measurement of interstitial pH profiles in normal and neoplastic tissue using fluorescence ratio imaging microscopy. *Cancer Res*, 1994, **54**(21): 5670-5674
- [16] Sluis R v, Bhujwala Z M, Raghunand N, *et al.* *In vivo* imaging of extracellular pH using <sup>1</sup>H MRSI. *Magn Reson Med*, 1999, **41**(4): 743-750
- [17] Lee E S, Na K, Bae Y H. Polymeric micelle for tumor pH and folate-mediated targeting. *J Controll Release*, 2003, **91**(1-2): 103-113
- [18] Martin T J, Munk P P, Webber S E. pH-dependent micellization of poly(2-vinylpyridine)-block-poly(ethyleneoxide). *Macromolecules*, 1996, **29**(18): 6071-6073
- [19] Tang Y, Liu S Y, Ames S P, *et al.* Solubilization and controlled release of a hydrophobic drug using novel micelle-forming ABC triblock copolymers. *Biomacromolecules*, 2003, **4**(6): 1636-1645
- [20] Na K, Bae Y H. Self-assembled hydrogel nanoparticles responsive to tumor extracellular pH from pullulan derivative/sulfonamide conjugate: characterization, aggregation, and adriamycin release *in vitro*. *Pharmaceut Res*, 2002, **19**(5): 681-688
- [21] Liu R, Li D, He B, *et al.* Anti-tumor drug delivery of pH-sensitive poly (ethylene glycol)-poly (L-histidine)-poly (L-lactide)



- nanoparticles. *J Control Release*, 2011, **152**(1): 49–56
- [22] Lee E S, Na K, Bae Y H. Doxorubicin loaded pH-sensitive polymeric micelles for reversal of resistant MCF-7 tumor. *J Control Release*, 2005, **103**(2): 405–418
- [23] Bae Y, Nishiyama N, Kataoka K. *In vivo* antitumor activity of the folate-conjugated pH-sensitive polymeric micelle selectively releasing adriamycin in the intracellular acidic compartments. *Bioconjugate Chem*, 2007, **18**(4): 1131–1139
- [24] Aryal S, Hu C M J, Zhang L. Polymer-cisplatin conjugate nanoparticles for acid-responsive drug delivery. *ACS Nano*, 2009, **4**(1): 251–258
- [25] Gu J, Cheng W P, Liu J, *et al.* pH-triggered reversible "stealth" polycationic micelles. *Biomacromolecules*, 2007, **9**(1): 255–262
- [26] Griset A P, Walpole J, Liu R, *et al.* Expansile nanoparticles: synthesis, characterization, and *in vivo* efficacy of an acid-responsive polymeric drug delivery system. *J Am Chem Soc*, 2009, **131**(7): 2469–2471
- [27] Xu Z, Gu W, Chen L, *et al.* A smart nanoassembly consisting of acid-labile vinyl ether PEG-DOPE and protamine for gene delivery: preparation and *in vitro* transfection. *Biomacromolecules*, 2008, **9**(11): 3119–3126
- [28] Prabakaran M, Grainger J J, Pilla S, *et al.* Amphiphilic multi-arm-block copolymer conjugated with doxorubicin *via* pH-sensitive hydrazone bond for tumor-targeted drug delivery. *Biomaterials*, 2009, **30**(29): 5757–5766
- [29] She W, Li N, Luo K, *et al.* Dendronized heparin-doxorubicin conjugate based nanoparticle as pH-responsive drug delivery system for cancer therapy. *Biomaterials*, 2013, **34**(9): 2252–2264
- [30] She W, Luo K, Zhang C, *et al.* The potential of self-assembled, pH-responsive nanoparticles of mPEGylated peptide dendron-doxorubicin conjugates for cancer therapy. *Biomaterials*, 2013, **34**(5): 1613–1623
- [31] Pu Y, Chang S, Yuan H, *et al.* The anti-tumor efficiency of poly(L-glutamic acid) dendrimers with polyhedral oligomeric silsesquioxane cores. *Biomaterials*, 2013, **34**(14): 3658–3666
- [32] Yuan H, Luo K, Lai Y, *et al.* A novel poly(L-glutamic acid) dendrimer based drug delivery system with both pH-sensitive and targeting functions. *Mol Pharm*, 2010, **7**(4): 953–962
- [33] Luo K, Li C, Wang G, *et al.* Peptide dendrimers as efficient and biocompatible gene delivery vectors: synthesis and *in vitro* characterization. *J Control Release*, 2011, **155**(1): 77–87
- [34] Luo K, Li C, Li L, *et al.* Arginine functionalized peptide dendrimers as potential gene delivery vehicles. *Biomaterials*, 2012, **33**(19): 4917–4927
- [35] Na K, Sethuraman V A, Han B Y. Stimuli-sensitive polymeric micelles as anticancer drug carriers. *Anticancer Agents Med Chem*, 2006, **6**(6): 525–535
- [36] Wang X, Yang L, Chen Z, *et al.* Application of nanotechnology in cancer therapy and imaging. *CA Cancer J Clin*, 2008, **58**(2): 97–110
- [37] Lee Y, Fukushima S, Bae Y, *et al.* A protein nanocarrier from charge-conversion polymer in response to endosomal pH. *J Am Chem Soc*, 2007, **129**(17): 5362–5363
- [38] Du J, Du X, Mao C, *et al.* Tailor-made dual pH-sensitive polymer-doxorubicin nanoparticles for efficient anticancer drug delivery. *J Am Chem Soc*, 2011, **133**(44): 17560–17563
- [39] Shi K, Cui F, Yamamoto H, *et al.* Investigation of drug loading and *in vitro* release mechanisms of insulin-lauryl sulfate complex loaded PLGA nanoparticles. *Die Pharmazie*, 2008, **63**(12): 866–871
- [40] Engin K, Leeper D B, Tupchong L, *et al.* Thermoradiotherapy in the management of superficial malignant tumors. *Clin Cancer Res*, 1995, **1**(2): 139–145
- [41] Dewhurst M W, Prosnitz L, Thrall D, *et al.* Hyperthermic treatment of malignant diseases: Current status and a view toward the future. *Semin Oncol*, 1997, **24**(6): 616–625
- [42] Feyerabend T, Steeves R, Wiedemann G J, *et al.* Rationale and clinical status of local hyperthermia, radiation, and chemotherapy in locally advanced malignancies. *Anticancer Res*, 1997, **17**(4B): 2859–3184
- [43] Issels R. Hyperthermia combined with chemotherapy-biological rationale, clinical application, and treatment results. *Onkologie*, 1999, **22**(5): 374–381
- [44] Gil E S, Hudson S M. Stimuli-responsive polymers and their bioconjugates. *Prog Polym Sci*, 2004, **29**(12): 1173–1222
- [45] Wei H, Cheng S, Zhang X, *et al.* Thermo-sensitive polymeric micelles based on poly(N-isopropylacrylamide) as drug carriers. *Prog Polym Sci*, 2009, **34**(9): 893–910
- [46] Kaneko Y, Nakamura S, Sakai K, *et al.* Synthesis and swelling-deswelling kinetics of poly(N-isopropylacrylamide) hydrogels grafted with LCST modulated polymers. *J Biomater Sci, Polym Ed*, 1999, **10**(11): 1079–1091
- [47] Nakayama M, Okano T, Miyazaki T, *et al.* Molecular design of biodegradable polymeric micelles for temperature-responsive drug release. *J Control Release*, 2006, **115**(1): 46–56
- [48] Chen W, Wei H, Li S, *et al.* Fabrication of star-shaped, thermo-sensitive poly(N-isopropylacrylamide)-cholic acid-poly( $\epsilon$ -caprolactone) copolymers and their self-assembled micelles as drug carriers. *Polymer*, 2008, **49**(18): 3965–3972
- [49] Cho Y, Park S, Jeong S Y, *et al.* *In vivo* and *in vitro* anti-cancer activity of thermo-sensitive and photo-crosslinkable doxorubicin hydrogels composed of chitosan-doxorubicin conjugates. *Eur J Pharm Biopharm*, 2009, **73**(1): 59–65
- [50] Son S, Namgung R, Kim J, *et al.* Bioreducible polymers for gene silencing and delivery. *Accounts Chem Res*, 2011, **45**(7): 1100–1112
- [51] Yeh C C, Hou M F, Wu S H, *et al.* A study of glutathione status in the blood and tissues of patients with breast cancer. *Cell Biochem Funct*, 2006, **24**(6): 555–559
- [52] Schafer F Q, Buettner G R. Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple. *Free Radical Bio Med*, 2001, **30**(11): 1191–1212
- [53] Verma A, Simard J M, Worrall J W E, *et al.* Tunable reactivation of nanoparticle-inhibited  $\beta$ -galactosidase by glutathione at intracellular concentrations. *J Am Chem Soc*, 2004, **126**(43): 13987–13991
- [54] Saito G, Swanson J A, Lee K D. Drug delivery strategy utilizing conjugation *via* reversible disulfide linkages: role and site of cellular reducing activities. *Adv Drug Deliv Rev*, 2003, **55**(2): 199–215

- [55] Liu J, Pang Y, Huang W, *et al.* Redox-responsive polyphosphate nanosized assemblies: a smart drug delivery platform for cancer therapy. *Biomacromolecules*, 2011, **12**(6): 2407–2415
- [56] Meng F, Zhong Z, Feijen J. Stimuli-responsive polymersomes for programmed drug delivery. *Biomacromolecules*, 2009, **10** (2): 197–209
- [57] Lee S, Kim S, Tyler J Y, *et al.* Blood-stable, tumor-adaptable disulfide bonded mPEG- (Cys)4-PDLLA micelles for chemotherapy. *Biomaterials*, 2013, **34**(2): 552–561
- [58] Ma N, Li Y, Xu H, *et al.* Dual redox responsive assemblies formed from diselenide block copolymers. *J Am Chem Soc*, 2009, **132**(2): 442–443
- [59] Beld J, Woycechowsky K J, Hilvert D. Selenogluthione: efficient oxidative protein folding by a diselenide. *Biochemistry*, 2007, **46**(18): 5382–5390
- [60] Fleige E, Quadir M A, Haag R. Stimuli-responsive polymeric nanocarriers for the controlled transport of active compounds: concepts and applications. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, **64** (9): 866–884
- [61] Seliktar D, Zisch A, Lutolf M, *et al.* MMP-2 sensitive, VEGF-bearing bioactive hydrogels for promotion of vascular healing. *J Biomed Mater Res A*, 2004, **68A**(4): 704–716
- [62] Hatakeyama H, Akita H, Kogure K, *et al.* Development of a novel systemic gene delivery system for cancer therapy with a tumor-specific cleavable PEG-lipid. *Gene Ther*, 2006, **14**(1): 68–77
- [63] Hatakeyama H, Akita H, Ito E, *et al.* Systemic delivery of siRNA to tumors using a lipid nanoparticle containing a tumor-specific cleavable PEG-lipid. *Biomaterials*, 2011, **32**(18): 4306–4316
- [64] Zhu L, Kate P, Torchilin V P. Matrix metalloprotease 2-responsive multifunctional liposomal nanocarrier for enhanced tumor targeting. *ACS Nano*, 2012, **6**(4): 3491–3498
- [65] Zhong Y J, Shao L H, Li Y. Cathepsin B-cleavable doxorubicin prodrugs for targeted cancer therapy. *Int J Oncol*, 2013, **42** (2): 373–383
- [66] Zhang R, Luo K, Yang J, *et al.* Synthesis and evaluation of a backbone biodegradable multiblock HPMA copolymer nanocarrier for the systemic delivery of paclitaxel. *J Control Release*, 2013, **166**(1): 66–74
- [67] Yang J, Luo K, Pan H, *et al.* Synthesis of biodegradable multiblock copolymers by click coupling of RAFT-generated heterotelechelic polyHPMA conjugates. *React Funct Polym*, 2011, **71**(3): 294–302
- [68] Luo K, Yang J, Kopečková P, *et al.* Biodegradable multiblock poly [N- (2-hydroxypropyl) methacrylamide] *via* reversible addition-fragmentation chain transfer polymerization and click chemistry. *Macromolecules*, 2011, **44**(8): 2481–2488
- [69] Yang Y, Pan D, Luo K, *et al.* Biodegradable and amphiphilic block copolymer-doxorubicin conjugate as polymeric nanoscale drug delivery vehicle for breast cancer therapy. *Biomaterials*, 2013, **34**(33): 8430–8443
- [70] 马俊涛, 赵林, 黄荣华. 刺激 - 响应型水溶性聚合物的研究进展. *化学世界*, 2001, **42**(11): 608–614  
Ma J T, Zhao L, Huang R H. *Chemical World*, 2001, **42** (11): 608–614

## Environment-responsive Polymeric Nanoparticles as Drug Delivery Systems for Cancer Therapy\*

YANG Yang, SHE Wen-Chuan, LUO Kui\*\*, GU Zhong-Wei

(National Engineering Research Center for Biomaterials, Sichuan University, Chengdu 610064, China)

**Abstract** Environment-responsive polymeric nanoparticles as antitumor drug delivery systems could response to tiny environmental stimulus, change their structure and release the antitumor drug. They have been widely applied in biomedical area due to their considerable advantages of prolonging survival time with lower toxicity, controllability and high drug loading in cancer therapy. Here, we present an overview of the recent work on environment-responsive polymeric nanoparticles as drug delivery systems for cancer therapy, including pH sensitive, temperature sensitive, redox sensitive and enzyme sensitive, based on the domestic and international research progress. In addition, recent advances and future directions in the development of environment-responsive polymeric nanoparticles as antitumor drug delivery systems are also included.

**Key words** environment-responsive, polymer, nanoparticles, antitumor drug, drug delivery systems

**DOI:** 10.3724/SP.J.1206.2013.00431

\* This work was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (51133004, 81101099) and National Basic Research Program of China (2011CB606206).

\*\*Corresponding author.

Tel: 86-28-85410336, E-mail: luokui@scu.edu.cn

Received: September 30, 2013 Accepted: October 8, 2013