

# 羟乙基淀粉抗肿瘤纳米药物研究进展\*

李峥<sup>1,2</sup>, 徐辉碧<sup>1,2</sup>, 杨祥良<sup>1,2</sup>, 李子福<sup>1,2</sup>

(1. 华中科技大学生命科学与技术学院, 武汉 430074; 2. 华中科技大学国家纳米药物工程技术研究中心, 武汉 430074)

**摘要** 羟乙基淀粉(HES)是临床上常用的血浆扩容剂,具有优异的水溶性、生物相容性及安全性。因其独特的生物学特性,HES 可用于肿瘤诊疗药物的体内靶向输送。通过耦联或包埋等方式,HES 可以增加药物水溶性及稳定性,延长半衰期,提高肿瘤靶向性,减少正常组织药物摄取并降低毒副作用。HES 丰富的羟基官能团还可用于纳米药物表面修饰,实现多功能联合给药。HES 在抗肿瘤纳米药物基础研究与临床转化具有巨大潜力。

**关键词** 羟乙基淀粉;抗肿瘤纳米药物;药物递送

中图分类号 R945

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2018)06-0679-11

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2018.06.009

## Research Progress of Hydroxyethyl Starch-Based Cancer Nanomedicine

LI Zheng<sup>1,2</sup>, XU Huibi<sup>1,2</sup>, YANG Xiangliang<sup>1,2</sup>, LI Zifu<sup>1,2</sup> (1. College of Life Science and Technology, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430074, China; 2. National Engineering Research Center for Nanomedicine, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430075, China)

**ABSTRACT** With excellent water solubility, biocompatibility and safety, hydroxyethyl starch (HES) has been widely used as clinical plasma volume expander for over 50 years. Because of the unique biological properties, HES can be used for *in-vivo* tumor-targeted delivery of anti-tumor drugs. Via conjugation or encapsulation, HES can increase the aqueous solubility and stability of the drug, thereby extending the half-life time, improving drug tumor accumulation, and reducing the toxicity and side effects of the drug. Abundant hydroxyl groups on the surface of HES can also be used for surface modification to achieve combinational therapies. Therefore, HES possesses significant potential for anti-tumor nanomedicine and clinical translation.

**KEY WORDS** Hydroxyethyl starch; Cancer nanomedicine; Drug delivery

化学治疗(化疗)在肿瘤治疗中十分重要,然而,目前临床所采用的化疗药物多为脂溶性药物,难以实现血液长循环,导致低疗效<sup>[1]</sup>。此外,化疗药物毒副作用大。纳米技术的发展为传统化疗药物的增效减毒提供契机,一系列纳米药物已应用于临床肿瘤治疗<sup>[2]</sup>。基于新型载体开发新的抗肿瘤纳米药物已成为国内外研究热点。为延长抗肿瘤纳米药物血液循环时间,纳米药物表面修饰聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)已成为纳米药物研究领域的一个金标准<sup>[3]</sup>。但是 PEG 的引入带来 PEG 困境,PEG 在延长药物血液循环时间的同时会降低肿瘤细胞对纳米药物的摄取。此外,PEG 化纳米药物还面临两项重大临床挑战:第一,PEG 在生物体内不可降解,会造成累积毒性<sup>[4]</sup>;第二,PEG 会引发免疫反应,多次注射 PEG 化纳

米药物会导致该纳米药物快速被清除<sup>[5]</sup>。因此,寻找合适的高分子替代 PEG 已成为纳米药物研究领域重点之一。

羟乙基淀粉(hydroxyethyl starch, HES)是一种半合成多糖,广泛用作血浆扩容剂,有望替代 PEG。HES 由糯玉米或土豆淀粉中支链淀粉与环氧乙烷反应制备而成。因此,HES 保持着支链淀粉分支结构。与支链淀粉相比,羟乙基化使 HES 具有更好的水溶性、更强的抗水解能力,进而有更长的血液半衰期。依据分子量、羟乙基化度以及羟乙基化取代方式(C2/C6 比值)的不同,HES 可以被分为众多种类<sup>[6]</sup>。大量临床数据证实 HES 免疫原性低,临床实验还发现,HES 通过静脉入血后,胰腺会分泌淀粉酶降解 HES,随着 HES 量减少,淀粉酶的量也降低<sup>[7-8]</sup>。当 HES 被淀粉酶水解到分子量小于 30 000 时,可以通过肾小球随尿液排出机体。因此,HES 具有良好的生物相容性与安全性。此外,HES 有大量的羟基,可用于药物分子耦联、靶向基团修饰等,具有极高的化学可修饰性。良好的生物相容性、简便生产操作路线、以及高水溶性使得 HES 可作为一种良好的纳米药物载体。

HES 优异的生物学特性使其在基于多糖的药物

收稿日期 2017-12-06 修回日期 2018-02-06

基金项目 \* 国家自然科学基金资助项目(31700867)

作者简介 李峥(1995-),男,辽宁庄河人,本科。E-mail: 1057140506@qq.com。

通信作者 李子福(1986-),男,湖南株洲人,教授,博士,研究方向:智能纳米药物。电话:027-87792234, E-mail: zifuli@hust.edu.cn。

递送系统设计与制备上具有独特的优势。通过简单方便反应, HES 可以和小分子化疗药物形成耦联物, 增加脂溶性药物的水溶性及稳定性。基于 HES 纳米载药系统可用于脂溶性药物的递送, 实现药物在体内的长循环与靶向输送。作为 PEG 的无毒替代物, HES 的生物可降解性赋予 HES 可控保护性能, 有望解决 PEG 困境。在血液循环中, HES 保护递送的核酸, 随着 HES 被淀粉酶逐渐水解, 核酸复合物暴露进入目标细胞发挥作用。在肿瘤临床诊断中, HES 可增强磁共振 (MRI) 对比剂的体内稳定性及对比强度, 降低金属离子毒副作用。

## 1 HES 与小分子化疗药物的共价结合

大分子聚合物与化疗药物耦联, 可以增加药物水溶性、延长体内循环时间、提高肿瘤靶向性<sup>[9]</sup>。此外, 利用 HES 羟基修饰靶向基团或其他化疗药物, 可以实现药物对肿瘤部位的主动靶向、多刺激响应、多种药物联合给药等功能, 提高药效并降低毒副作用。

**1.1 氧化还原响应型 HES-SS-DOX 耦联物** 多柔比星 (doxorubicin, DOX) 是一种广泛用于肿瘤临床治疗的广谱化疗药物, 可通过插入 DNA 双螺旋结构, 抑制 DNA 的转录和复制, 进而抑制肿瘤细胞的生长与增殖。然而, 较强的脂溶性使 DOX 在血液循环中被快速清除, 缩短血液半衰期。非选择性的药物递送, 会带来严重的毒副作用, 包括心脏毒性与肾毒性, 限制 DOX 临床上广泛应用<sup>[10-11]</sup>。为减轻 DOX 的毒副作用并提高抗肿瘤效果, HU 等<sup>[12]</sup>成功制备一种新型氧化还原响应型 HES 耦联物 HES-SS-DOX, 同时制备非氧化还原响应的 HES-DOX 耦联物作为对照样品<sup>[12]</sup>。HES-SS-DOX 耦联物直径为  $(19.9 \pm 0.4)$  nm, 可用于化疗药物肿瘤部位靶向输送, 并实现肿瘤细胞内谷胱甘肽 (GSH) 介导的药物释放<sup>[13-14]</sup>。

HES-SS-DOX 在胞外 GSH 浓度下 ( $0 \sim 2 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 相对稳定, 在胞内 GSH 浓度 ( $2 \sim 10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 作用下, 可快速释放 DOX<sup>[15]</sup>。体外释放实验结果表明, pH 值 7.4 时, 在 GSH 浓度为 10 和  $2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  时, DOX 在 46 h 内释放率分别为 90% 和 87%, 而在  $2 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  和无 GSH 的情况下, 释放率仅为 31% 和 27%。对于不含二硫键的 HES-DOX 耦联物中, 即使 GSH 浓度为  $10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 其释放率仅为 30%。由于 HES 的枝状结构的保护作用, DOX 呈现由暴释到持续缓慢释放的两级释放特点, 有利于提高肿瘤细胞内的药物富集和缓释治疗<sup>[16]</sup>。体外细胞实验通过 H22, HepG-2 和 Bel-7402 三种细胞系探究游离 DOX、HES-SS-DOX、HES-DOX 三者的细胞杀伤能力。结果表明, HES-

SS-DOX 耦联物在 DOX 浓度为  $10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  的浓度下, 细胞杀伤能力远高于 HES-DOX, 接近游离 DOX。这证明 GSH 介导的 HES-SS-DOX 细胞毒性是切实有效的。为了进一步验证 HES-SS-DOX 是通过氧化还原响应介导的药物释放, 在细胞培养基中添加  $10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  GSH-OEt 进行培养, GSH-OEt 进入细胞后可快速转化为 GSH, 提高细胞内 GSH 水平, 结果表明 HES-SS-DOX 杀伤效果明显提高, 而 HES-DOX 无明显变化。与游离 DOX 比较, HES-SS-DOX 具有更长的血浆半衰期, 更高的肿瘤部位富集量, 约为游离 DOX 的 3.3 倍。GSH 响应释放以及更高的肿瘤部位富集量赋予 HES-SS-DOX 更高的抑瘤效率。此外, HES-SS-DOX 可显著降低心脏毒性与肾毒性。综上所述, 具有氧化还原响应性的 HES-SS-DOX 是一种可靠的 DOX 前体药物, 具有极高的临床转化潜能, 可以实现 DOX 向肿瘤部位的靶向输送以及药物在肿瘤细胞内的快速释放, 是一种高效安全的抗肿瘤药物。

**1.2  $\alpha$ -淀粉酶/氧化还原双重响应纳米粒** 紫杉醇 (paclitaxel, PTX) 是一种脂溶性广谱抗肿瘤药物<sup>[17-18]</sup>, 通常溶解在 1:1 的聚氧乙烯蓖麻油和乙醇混合液中 (Taxol<sup>®</sup>)<sup>[19]</sup>, 或与蛋白结合制备成紫杉醇白蛋白纳米粒 (Abraxane<sup>®</sup>)。然而, 聚氧乙烯蓖麻油会导致超敏反应、中性粒细胞减少以及周围神经病变等副作用<sup>[20]</sup>, 而 Abraxane<sup>®</sup> 会导致神经毒性<sup>[21]</sup>。为了解决这些问题, LI 等<sup>[22]</sup>基于 HES 制备  $\alpha$ -淀粉酶和氧化还原双重响应的纳米粒。该纳米粒具有疏水核 (PTX) 亲水壳 (HES) 的结构, 在血液循环过程  $\alpha$ -淀粉酶会特异性切断 HES 直链上  $\alpha$ -1,4 糖苷键, 使纳米粒直径逐渐减小, 有利于在肿瘤部位的富集与深部穿透。被肿瘤细胞摄取之后, 在 GSH 作用下, 该纳米粒解散并释放出 PTX 杀死肿瘤细胞。

PTX 通过氧化还原敏感的二硫键连接到 HES 分子上, 得到 HES-SS-PTX 耦联物, HES-SS-PTX 耦联物在水中自组装成稳定的单分散纳米粒。在  $100 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$  的  $\alpha$ -淀粉酶作用下, 24 h 后纳米粒直径由 160 nm 下降至 120 nm, 有利于向 4T1 肿瘤球模型深部渗透。在  $10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  二硫苏糖醇的作用下, 24 h 后直径减小至 12 nm, PTX 释放率可达到 80%。细胞实验中, HES-SS-PTX 纳米粒 GSH 的还原作用下会快速崩解并释放药物, 具有和 Taxol 相近的细胞杀伤能力。以上实验很好展示 HES-SS-PTX 组装纳米粒的  $\alpha$ -淀粉酶和氧化还原双重响应性。药动学研究表明, Taxol<sup>®</sup> 的血浆半衰期仅约为 2 h, 而 HES-SS-PTX 纳米粒半衰期可长达 15 h。HES-SS-PTX 纳米粒在肿瘤部位具有更高的蓄

积量,约为 Taxol 的 2 倍,具有更好的抗肿瘤效果(63.6% vs 52.4%)。同时 HES-SS-PTX 纳米粒对红细胞数目影响更小,不会导致溶血现象,具有更低的毒副作用。这些结果表明基于 HES 构建的具有  $\alpha$ -淀粉酶和氧化还原双重响应的纳米粒在临床肿瘤治疗中具有巨大的应用潜能。

**1.3 pH 值响应的 DOX 前药** 与正常组织(pH 值 7.2~7.4)比较,肿瘤部位由于葡萄糖的不充分利用造成乳酸过多积累,导致 pH 值降低(pH 值 6.8)<sup>[23]</sup>。而肿瘤细胞内早期内含体(pH 值 5.9~6.2)以及晚期内含体/溶酶体具有更低的 pH 值(pH 值 5.0~5.5)<sup>[24]</sup>。因此,可利用 pH 高度敏感的化学键来实现肿瘤部位的靶向释药。许多肿瘤细胞膜表面会高表达促性腺激素释放激素(luteinizing hormone-releasing hormone, LHRH)受体<sup>[25]</sup>,以该受体为靶点的主动靶向治疗策略应运而生。

HES 分子中富含羟基,经  $\text{NaIO}_4$  氧化为醛基,得到 HES-CHO。醛基可与 DOX 及 LHRH 分子上的氨基通过 Schiff 反应生成 pH 敏感 Schiff 键,得到前药 HES-DOX/LHRH,在水中可自组装成直径约为 55 nm 的纳米胶束<sup>[26-27]</sup>。纳米胶束可通过高渗透与滞留(enhanced permeability and retention, EPR)效应及受体-配体介导的主动靶向递送至肿瘤部位。在生理环境(pH 值 7.4)条件下,HES-DOX 在 72 h 后 DOX 的释放率仅为 30%;在 pH 值 6.8/5.5 的条件下,HES-DOX 释放率提升至 42.1%/62.5%;而 HES-DOX/LHRH 的释放率则为 40.1%/71.2%。这说明 Schiff 键在正常组织生理条件下是稳定的,可以显著降低系统毒性;而在肿瘤部位的酸性条件下,Schiff 键可快速断裂实现药物的释放。细胞摄取实验结果表明,在给药 12 h 内,游离 DOX 可通过更快速的扩散方式进入细胞,荧光强度远高于其他组,而 HES-DOX/LHRH 利用受体-配体结合方式入胞,入胞量显著高于 HES-DOX。24 h 后,HES-DOX/LHRH 的荧光强度显著高于其他两组,说明在长时间培养下受体介导的入胞方式效率更高;此外,HES-DOX 的荧光强度达到与游离 DOX 相近水平,这是由于 Schiff 键在肿瘤细胞内酸性环境下快速断裂所导致。在 RM-1 移植瘤小鼠模型中,与 HES-DOX 相比,HES-DOX/LHRH 的主动靶向性赋予其更高的抑瘤效率;游离 DOX 表现出最低的抑瘤效率。

**1.4 基于 HES 的氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)前药** 5-Fu 是一种广泛用于多种肿瘤,尤其是实体瘤治疗的小分子药物<sup>[28]</sup>。然而,这种药物具有很严重的系统毒性,体内半衰期非常短,难以取得好的治疗效

果<sup>[29]</sup>。LUO 等<sup>[30]</sup>将 5-Fu 的衍生物 5-氟尿嘧啶-1-乙酸(FUAC)与 HES 的羟基酯化得到缓释体系 FUAC/HES 耦联物。该耦联物在 pH 值 5.8 的酸性缓冲液中非常稳定,FUAC 释放速率缓慢;随着 pH 值升高(pH 值 7.0~10.0),水解作用显著加快。在大鼠与人的血浆中,FUAC 的 12 h 计释放量分别为 62.0%和 52.3%,半衰期分别为 20.4 和 24.6 h。37 °C 条件下,在大鼠肝组织匀浆中孵育 12 h 后,可检测出 5-Fu 和 FUAC 同时存在,原因在于耦联物可被肝组织中多种酶降解得到 5-Fu。大鼠血浆和肝组织匀浆中富含酯酶,有利于 FUAC 的释放。通过尾静脉向大鼠体内分别注射 5-Fu(A 组)、FUAC(B 组)和 FUAC/HES(C 组),探究体内动力学行为。结果表明,B 组血浆中 FUAC 浓度快速下降,说明 FUAC 快速分布到其他组织中;C 组血浆半衰期[(121.618±49.98) min]显著高于 B 组[(40.1±21.8) min]。原因在于,在 FUAC/HES 中,分子表面酯键被优先水解释放位于表层的 FUAC,而内部的酯键随着 HES 的降解,逐渐暴露水解,缓慢释放位于内部的 FUAC,大大延长半衰期。结果表明,基于 HES 的 FUAC 耦联物可实现 FUAC 体内长循环及缓释功能,然而其生物体内药效还有待进一步验证。

**1.5 HES 与 10-羟基喜树碱(10-hydroxycamptothecin, 10-HCPT)的共价结合** 10-HCPT 是一种具有强细胞毒性的广谱抗肿瘤药物<sup>[31]</sup>,通过抑制 DNA 拓扑异构酶 I 来控制肿瘤细胞的增殖并诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[32]</sup>。然而较低的水溶性、内酯环较差的稳定性、较短的血浆半衰期以及严重的毒副作用,极大限制 10-HCPT 的临床应用<sup>[33]</sup>。在生理环境下,10-HCPT 可通过 pH 调控其内酯结构和羧酸盐结构的平衡,其中内酯结构是发挥抗肿瘤作用的重要形式,而羧酸盐结构不具有抗肿瘤活性。此外,羧酸盐结构会导致积累性血液毒性、腹泻及化学/出血性膀胱炎,进入循环系统后会快速和血清白蛋白结合并被清除<sup>[34]</sup>。有研究表明,将 10-HCPT 分子 20 号位的羟基耦联到水溶性大分子材料上可很大程度避免内酯的开环反应,并提高水溶性<sup>[35]</sup>。

LI 等制备 10-HCPT-HES 耦联物用于 10-HCPT 的体内运输和释放<sup>[16]</sup>。10-HCPT-HES 耦联物(载药量为 8.1%)的水中溶解度为 0.72 mg·mL<sup>-1</sup>,约为游离态的 100 倍,耦联到 HES 分子上的 10-HCPT 保持内酯结构。10-HCPT-HES 在磷酸盐缓冲液(PBS)、大鼠血浆及肝组织匀浆中均表现出良好的缓释效果。在 PBS 中,10-HCPT-HES 的累计释放量随 pH 值(4.0~7.4)的降低而增加,在 pH 值 8.4 条件下释放量与 pH 值 4.0 时相近,原因在于酯键在强酸和强碱条件下更容易断



裂。由于 HES 的枝化结构而且在 PBS 中不会降解,部分在 HES 分子内部受空间保护的 10-HCPT 无法全部释放。在大鼠血浆及肝组织匀浆中,10-HCPT 的释放量随二者浓度的增加而升高,肝组织匀浆的释放率略高于血浆。对于 Hep-3B 肝癌细胞,与游离的 10-HCPT 比较,10-HCPT-HES 表现出更低的半数致死剂量以及更高的细胞毒性。10-HCPT 的生物半衰期由 10 min 延长到 4.38 h,生物利用度是 10-HCPT 的 40 倍。在携带有 Hep-3B 肿瘤的裸鼠体内,10-HCPT-HES 比等剂量的 10-HCPT 具有更好的抗肿瘤效果,肿瘤抑制率分别为 83.9% 和 27.8%。这些结果表明,10-HCPT-HES 耦联物是一种具有长循环效应、更高稳定性以及更强抗肿瘤能力的载药系统。

**1.6 氯喹 (chloroquine, CQ) 修饰的大分子载体药物**  
CQ 及羟化氯喹 (hydroxychloroquine, HCQ) 都是弱碱性化合物,在酸性环境中容易质子化,在溶酶体中积累并中和溶酶体 pH<sup>[36]</sup>,破坏内溶酶体的运输和自噬<sup>[37]</sup>。HCQ 的弱电解质特性使其修饰的聚合物具有 pH 介导的组装行为,而且可以阻断某些肿瘤细胞(如胰腺癌)的自噬作用来抑制肿瘤的生长<sup>[38-39]</sup>。

SLEIGHTHOLM 等<sup>[40]</sup>合成一种 HCQ 修饰的 HES 耦联物,用于抑制胰腺癌细胞的侵袭转移。通过羰二咪唑耦联的方法得到 CQ 修饰的 HES(CQ-HES),调控中间产物 HCQ-CI 与 HES 的比例,可以得到不同 HCQ 取代度的 CQ-HES,该研究中采用 CQ-HES20 (HCQwt% = 20%)。在原子力显微镜检测中,CQ-HES 在水和醋酸盐缓冲液中组装成的纳米粒形状是高度不规则的,而在磷酸盐缓冲液(PBS)中组装成纳米粒直径约为 15 nm,且分布均匀的球形,说明 CQ-HES 组装行为可以通过 pH 调控。

Western blotting 结果表明,在多种 PC 细胞系(AsPC-1、MiaPaca-1 和 MiaPaca-2)中,CQ-HES 具有和 HCQ 相似的细胞毒性。此外,共聚焦(Confocal)显微成像表明 CQ-HES 更倾向于定位在溶酶体中。划痕实验表明 CQ-HES 具有更强的抑制 PC 细胞转移和侵袭的能力。进一步研究发现,CQ-HES 具有更强抑制侵袭转移的能力,原因在于对 ERK 和 Akt 磷酸化过程抑制增强。在稳定性实验中,无论是在盐酸溶液、醋酸盐缓冲液、水还是 PBS 中,均未检测到明显的 HCQ 释放行为,CQ-HES 的分子量也并未发生明显变化,这说明 CQ-HES 高度稳定,真正起抑制作用的是高分子载体药物 CQ-HES,而不是 HCQ。由于具有阻断肿瘤细胞侵袭以及组装成纳米粒的能力,CQ-HES 在化疗药物递送平台方面具有巨大应用潜力,可用于建立新的抗

转移治疗策略。然而,其体内抑瘤效率还有待进一步探究。

**1.7 小结** HES 已被广泛用于小分子脂溶性化疗药物的载体材料,以增加化疗药物水溶性、实现多因素刺激响应释放等功能。肿瘤细胞是一种非常态细胞,其细胞内及肿瘤部位的微环境与正常组织细胞有很大区别。肿瘤细胞增殖快、无氧呼吸强度高,乳酸大量积累,导致肿瘤部位及细胞内的 pH 值低于正常细胞,因此可利用肿瘤组织与正常组织的 pH 值差异研究具有 pH 响应功能的纳米药物。此外,肿瘤细胞表面促性腺激素释放激素受体表达高于正常细胞,所以在纳米药物分子上耦联相应配体可以实现药物的主动靶向。这在将来的纳米药物研究中具有重要的指导意义。

然而,目前纳米药物的研究还具有很大的局限性。肿瘤细胞与正常细胞存在诸多差异,这些差异可被利用来帮助药物区分肿瘤细胞及正常细胞。但是目前的纳米药物仍不具备足够高的灵敏度可以实现肿瘤细胞内全部释放、正常细胞内无释放。以 pH 敏感递送系统为例,通过 Schiff 键所连接的 DOX 前药,在肿瘤细胞内 pH 值 6.8 的条件下,其释放率(42.1%)与正常细胞 pH 值 7.4 的条件下(30%)比较,并无显著提高,只有在肿瘤细胞溶酶体 pH 值 5.5 的条件下,释放率(62.5%)才有明显的提高,说明这种纳米药物在微酸性条件下的响应灵敏度还有待进一步提高。此外,多数化疗药物需要进入细胞核与 DNA 分子发生作用才能实现细胞杀伤,如 DOX 插入 DNA 双螺旋结构抑制其功能。这要求化疗药物必须从高分子载体上脱离形成游离态,但是由于断键过程导致化疗药物官能团发生改变,如 HES-SS-DOX 释放 DOX-SH 而非 DOX,这对于化疗药物疗效是不利的。因此,化疗药物与 HES 的耦联方式还有待进一步探究与优化。利用配体-受体结合的主动靶向策略,也存在着灵敏度不足的问题。某些受体在肿瘤细胞表面高表达,但在正常细胞表面也有表达。这意味着纳米药物在靶向肿瘤细胞的同时,也部分靶向到正常细胞,虽然增强肿瘤治疗效果,但也存在着增加毒副作用的风险。所以在配体-受体结合的策略上,应探寻更多高度特异性表达在肿瘤细胞表面的受体,或鉴别不同细胞表面同种受体蛋白的结构差异性,采用针对特定二/三级结构具有靶向功能的靶向分子。最后,肿瘤内环境是个高度复杂的体系,多种因素相互交叉相互影响。目前这些研究仅局限于其中一、两种因素,难以实现多功能同时响应。在肿瘤内部高度复杂的环境中,任何因素的变化对微环境的影响都是难以预料的,所以在肿瘤治疗中仍有许多困难有待克服。

## 2 基于 HES 的纳米载药系统

实体瘤具有“EPR 效应”<sup>[41]</sup>。原因在于肿瘤生长迅速,细胞增殖分化快,导致肿瘤血管壁出现许多“漏洞”,使纳米尺度的药物可以通过血管壁渗透进入肿瘤组织内部。肿瘤组织细胞间隙大、排列疏松,纳米药物可以向肿瘤内部渗透。此外,肿瘤组织淋巴回流不完善,纳米药物可滞留在肿瘤组织部位,实现对肿瘤的治疗。这种增强渗透与滞留效应,即 EPR 效应,是纳米药物实现被动靶向功能的主要原因。对于正常组织而言,细胞增殖缓慢,排列致密,血管发育完善,纳米药物难以透过血管壁进入正常组织,因此很大程度降低药物的毒副作用。

与药物共价连接通常需要具备有反应活性的官能团,一般化疗药物可共价连接位点有限。化疗药物还可通过物理包埋方式负载于载药纳米粒/纳米胶束/纳米囊,制备流程简单。而且多种药物可共负载于同一个纳米粒中实现药物共输送。此外,纳米载体比表面积大,暴露在表面的活性官能团可用来连接功能性分子,如主动靶向分子,以实现纳米粒的主动靶向功能。

**2.1 新型被动靶向 HES-g-PLA 纳米胶束** 在之前的研究中,药物的可控释放往往是通过外界环境因素所决定,例如 pH、温度、电场,然而这种载体往往只能包载一些水溶性药物<sup>[42-44]</sup>。所以,LIU 等<sup>[45]</sup>设计了一种具有特殊化学结构的纳米载体,用来包载脂溶性药物。

聚乳酸(聚丙交酯, polylactides, PLA)是一种具有优良生物相容性和生物可降解性的高分子材料,可用于包载脂溶性药物。将 HES 和 d,l-丙交酯通过接枝聚合可以得到一种新型的药物共聚物载体。通过改变 HES 和 d,l-丙交酯的摩尔比,可以得到不同 PLA 链长的 HES-g-PLA 共聚物,具有不同的聚合度( $DP_{\text{graft}}$ )和乳酸替代度( $DS_{\text{LA}}$ ),HES-g-PLA<sub>2.4</sub>( $DP_{\text{graft}} = 2.4$ ,  $DS_{\text{LA}} = 0.92$ )、HES-g-PLA<sub>7.6</sub>( $DP_{\text{graft}} = 7.6$ ,  $DS_{\text{LA}} = 0.804$ )、HES-g-PLA<sub>23.9</sub>( $DP_{\text{graft}} = 23.9$ ,  $DS_{\text{LA}} = 0.53$ )。这 3 种共聚物化学结构可由 FT-IR 和 <sup>1</sup>H-NMR 确定。利用自乳化法和溶剂挥发法,HES-g-PLA 共聚物可自组装成粒径分布均一的胶束。根据 PLA 的链长,可得到直径 65 ~ 130 nm 的胶束,且直径、临界胶束浓度随聚合度的增大而减小,载药量、包封率均随聚合度的增大而增大。

体外释放过程分为两部分,首先附着在胶束表面的药物快速释放,然后包载在胶束内部的药物缓慢释放,具有一级释放动力学特征。此外,聚合度越高的胶束释放药物过程越缓慢,原因在于 PLA 的链长越长,多西他赛(docetaxel, DTX)与疏水核心的结合能力越强,释放越慢。因此,通过改变 HES-g-PLA 共聚物自

身结构比例,可以实现对药物释放行为的调控作用。

**2.2 用于光热联合治疗的具有选择性释放功能的纳米胶体** 光热治疗作为一种新兴的治疗方法,其低毒性、高靶向性在肿瘤治疗方面具有巨大的应用潜力<sup>[46]</sup>。将化疗与光热治疗联合使用可以提高疗效,降低毒副作用。在化疗/光热联合治疗中,许多纳米载体可以实现多种药物的共包载,然而这并不足以实现最大疗效,药物的选择性释放是急需解决的问题。对于化疗药物 DOX 而言,需要从载体中释放并进入细胞核与核酸反应才能发挥作用<sup>[47]</sup>,而吖啶青绿(indocyanine green, ICG)需要保留在载体内部以保证其稳定性及光热性能<sup>[48]</sup>。

HU 等<sup>[49]</sup>制备同时包载 DOX 和 ICG 的新型多功能诊断治疗纳米胶体(nanocolloidosomes, NCs)。半乳糖修饰的羟乙基淀粉-聚己内酯(Gal-HES-PCL)纳米粒用于稳定 Pickering 乳液,最终成功制备得到直径约为 140 nm 的 DOX/ICG@Gal-HES-PCL 纳米胶体。这种胶体由 HES 纳米粒紧密排列构成的亲水外壳,可通过纳米粒的间隙实现对药物的选择性释放。PCL 所构成的疏水核心可以为药物提供稳定的疏水环境,显著增强 DOX 和 ICG 在体内水环境中的稳定性。在 10.0 mmol·L<sup>-1</sup> PBS 缓冲液(pH 值 7.4)中,DOX 经 24 h 的释放率超过 60%,而 ICG 的释放率不及 30%。这说明分子量更小的 DOX 更容易通过 HES 纳米粒外壳的间隙中释放出来,实现化疗药物的释放及光热治疗药物的保留。细胞实验结果表明,加光照的 DOX/ICG@Gal-HES-PCL 纳米胶体具有最佳的细胞杀伤效果,而游离 ICG 在有光照条件下均无杀伤能力。

连接有 Gal 靶向分子的纳米胶体相比无主动靶向的纳米胶体具有更好的肿瘤靶向性及更高的肿瘤部位富集量。活体光热实验中,DOX/ICG@Gal-HES-PCL 纳米胶体可升温至 52.6 °C,远高于 DOX/ICG@HES-PCL 纳米胶体(45.5 °C)和游离 ICG(39.5 °C),具有最佳的抑瘤效果,可以完全清除肿瘤<sup>[49]</sup>。综上所述,DOX/ICG@Gal-HES-PCL 纳米胶体在肝癌及其他疾病的肿瘤靶向/成像引导治疗中具有巨大的应用价值。

**2.3 阻塞 RES 系统增强肿瘤靶向的 HES-PLA 纳米粒**

虽然纳米载药系统能有效降低化疗药物毒副作用,但是纳米载药系统临床上不能显著改善化疗药物疗效。问题在于虽然纳米粒可利用 EPR 效应靶向于肿瘤部位,但是真正能富集于肿瘤部位的纳米药物有限,研究显示,过去 10 年纳米载药系统肿瘤富集量中位数只有 0.7%。纳米药物通过静脉注射进入循环系统后,



会快速与调理素结合,随后被网状内皮系统(reticuloendothelial system, RES)识别,如肝脏的Kupffer细胞和脾脏的巨噬细胞<sup>[50-51]</sup>。巨噬细胞会识别调理蛋白、纳米粒的表面化学性质及生物学性质,这会导致纳米药物快速清除、肿瘤部位的低富集量、疗效不佳<sup>[52]</sup>。所以,暂时性阻塞RES系统以提高纳米药物肿瘤富集量与提高疗效是一种具有巨大潜力的治疗策略<sup>[53]</sup>。

YU等<sup>[54]</sup>首先合成不同PLA取代度( $DS_{PLA}$ )的两种HES-g-PLA。其中 $DS_{PLA}=1.62$ 的用于组装大粒径空的HES-g-PLA纳米粒[ENRB, (732.4±12.8) nm],而 $DS_{PLA}=0.82$ 的用于制备包载DOX的纳米粒[DOX-HPNP, (136.8±5.4) nm]。在动物实验中,基于RES阻塞策略,首先将ENRB纳米粒通过静脉注射进入H22皮下瘤小鼠体内,经过一段时间间隔,再注射DOX-HPNP纳米粒,利用小动物成像系统检测。当间隔为1.5 h时,小鼠肝脏部位荧光强度最低,肿瘤部位最高,说明ENRB纳米粒在肝脏富集最多,而DOX-HPNP纳米粒在肿瘤部位富集最多,此时阻塞效果最好。DOX-HPNP纳米粒比游离DOX具有更长的血浆半衰期及更缓慢的清除速率,使DOX在肿瘤部位的富集量显著提高。药效实验结果证明,游离DOX的抑瘤效果最差,经纳米粒包载后靶向性增强,抑瘤效果明显提高,而暂时性阻塞RES系统后给药具有最好的抑瘤效果。载有DOX的HES-g-PLA纳米粒在空纳米粒的协同下所表现出的优异的抗肿瘤效果,使得这种治疗策略在肿瘤的临床化疗中具有巨大的应用潜力。

**2.4 叶酸(folic acid, FA)修饰具有主动靶向功能的HES纳米囊** 叶酸是一种能够高效亲和叶酸受体(folate receptor, FR, 多为FR $\alpha$ )的小分子物质,FR在多种肿瘤表面高表达,而在正常细胞表面很少分布<sup>[55]</sup>。此外,叶酸与FR $\alpha$ 的亲和能力约为其他叶酸受体衍生物的10倍<sup>[56]</sup>,这使得叶酸成为一种重要的靶向分子。

BAIER等<sup>[57]</sup>制备直径170~300 nm交联的HES( $M_w=200\ 000\ g\cdot mol^{-1}$ )纳米囊。HES纳米囊(非功能化)可在反相乳液中与二异氰酸酯通过界面加聚反应制得。分散在水中后,残余的羟基末端可通过羧甲基反应转化为羧基。叶酸通过酰胺键接到双氨基端化合物分子上,另一端氨基则通过酰胺键连接到HES表面的羧基,得到功能化的HES纳米囊。扫描电子显微镜(SEM)结果显示,纳米囊为核-壳结构,其形态未受叶酸影响。红外光谱及磁共振结果表明叶酸成功耦联到HES纳米囊表面。为了探究纳米囊的入胞行为,荧光染料SR101用作示踪剂。

在细胞摄取实验中,通过叶酸受体高表达的HeLa细胞和不表达叶酸受体的A549细胞对3种HES纳米的摄取能力进行探究,分别为在水中重新分散的HES纳米粒(HES-R)、大粒径(307 nm)耦联有叶酸的HES纳米粒(HES-FA)和小粒径(174 nm)耦联有叶酸的纳米粒(HES-FA-F)。Confocal结果表明,在HeLa细胞中,HES-R几乎不被细胞摄取,而耦联有叶酸的纳米粒摄取量明显高于前者,而且摄取量随直径的减小及培养时间的延长显著增强。而在A549细胞中,三者均表现出极低的摄取量。然而,在 $1.0\ nmol\cdot L^{-1}$ 叶酸条件下,耦联有叶酸纳米粒的入胞能力明显受到抑制。而在A549细胞中,三者在细胞内均几乎未被检测出荧光。

**2.5 小结** 光热治疗在肿瘤临床治疗中具有巨大的应用潜力。常用的光热材料如ICG等激发及发射光谱通常位于近红外光区,该波长的光具有优异的组织穿透能力,适用于生物组织。此外,优异的荧光量子产率使光热材料同时应用于活体成像,具有较高的成像灵敏度。然而,光热材料普遍为脂溶性,在生物体内水环境中容易淬灭,降低光热及荧光效果。将光热材料通过包埋的方式载入纳米载药系统,可以显著提高稳定性,增强光热及荧光强度。此外,纳米载体具有的肿瘤被动/主动靶向性,使光热材料可以更加适用于肿瘤的光热治疗及临床诊断。

通过构建纳米载药系统,可以实现多种化疗药物共包载、化疗光热联用等多种治疗策略。经过表面修饰功能分子后,实现纳米药物的主动靶向、增强肿瘤细胞对药物的敏感性等。然而,纳米载药系统作为一种大尺寸的纳米颗粒,进入体内之后容易被RES系统识别,被巨噬细胞吞噬后转运到肝脏部位,降低纳米药物在肿瘤部位的富集量。RES阻塞策略的出现可以暂时性饱和巨噬细胞,使更多纳米药物可以向肿瘤部位富集,并显著提高疗效。因此,RES阻塞策略在提高纳米药物向肿瘤部位转运效率中具有重要的应用潜力。然而,这种策略仍存在许多有待解决的缺点,可用于阻塞的纳米材料种类有限,因为载体材料在肝脏的高度富集可能会导致肝功能的损伤。而且,虽然这种策略可以降低纳米药物在肝脏部位的富集量,但阻塞效果并不理想,肝脏的药物富集量仍然远高于肿瘤部位。因此,开发具有更高阻塞效率的阻塞材料具有重要意义。

由于HES分子带负电荷,所以基于HES的纳米载药系统普遍也带负电荷,这有助于减少HES纳米载药系统在血液循环中与蛋白结合,从而降低免疫系统对纳米颗粒的识别,实现长循环。但是,这也带来了一

个新的问题,相比于小分子化疗药物自由扩散的入胞方式,纳米粒的胞吞入胞效率更低。HES 纳米载药系统的负电荷与细胞表面的负电荷互相排斥,导致 HES 纳米载药系统入胞效率进一步下降。电荷翻转可有效解决这一矛盾,通过在 HES 纳米粒表面利用断裂后带正电的共价键修饰带负电的基团,实现体内的长循环,而在肿瘤部位利用 pH 值响应或氧化还原响应实现化学键的断裂,暴露正电荷增强对细胞膜的亲和力。此外,修饰主动靶向分子也可增强纳米颗粒与细胞膜的结合能力,从而增强细胞摄取能力。

### 3 基于 HES 的稳定剂

**3.1 HES 用作核酸的稳定剂** 利用人工合成阳离子聚合物搭载基因和寡核苷酸,如聚乙烯亚胺(polyethylenimine, PEI),来克服入胞屏障,已广泛用于多种疾病治疗<sup>[58]</sup>。然而阳离子聚合物表面携带有正电荷,会与血液成分发生非特异性反应、产生聚集,进而被免疫系统快速清除<sup>[59]</sup>。PEG 修饰是一种可有效解决上述问题的常用技术。在聚合物、脂质体表面修饰 PEG 可遮蔽表面电荷、降低静电作用、延长血液循环时间<sup>[60-61]</sup>。然而,PEG 修饰会降低细胞摄取能力、阻碍内涵体逃逸及 DNA 释放、降低转染效率,导致“PEG 困境”<sup>[5]</sup>。

作为 PEG 的替代品,HES 可实现可控的屏蔽作用以及  $\alpha$ -淀粉酶介导的去屏蔽作用。BESHEER 等将不同分子量的 HES 通过 Schiff 键连接到分子量为 22 000 的线性聚乙烯亚胺(LPEI22)上,得到多种不同的 HES-PEI 耦联物,同时将裸露的 LPEI 以及 PEG 化的 LPEI(PEG20-PEI)作为对照。LPEI 可与 pCMVluc 质粒(pDNA)通过静电作用形成复合物,然后组装成纳米粒。HES 在  $\alpha$ -淀粉酶作用下快速降解,降解速率随 PEI 取代度的增大而减缓,在取代度为 1.3 时几乎不会降解。随 HES 分子量的增大,HES 的屏蔽作用显著增强,HES-PEI 的 Zeta 电位降低,而经  $\alpha$ -淀粉酶降解后,Zeta 电位显著上升,产生更大电位差,说明大分子量的 HES 发挥很强的屏蔽作用。细胞转染实验结果表明,大分子量(700 000)的 HES 转染效率明显低于小分子量(200 000)的 HES 及裸露的 PEI 聚合物,而加入  $\alpha$ -淀粉酶后,大分子量 HES 转染效率提高 3 个数量级。但是, $\alpha$ -淀粉酶在高取代度的 HES-PEI 及 PEG-PEI 中无明显作用。对于低分子量的 HES 而言,经  $\alpha$ -淀粉酶降解后 Zeta 电位和转染效率均无如此显著变化,这充分说明了 HES 可以利用分子量及  $\alpha$ -淀粉酶实现可控的屏蔽/去屏蔽作用<sup>[62]</sup>。

至于纳米粒的稳定性,HES 修饰后对于盐诱导的

粒子解组装具有一定的抑制作用,HES20(分子量 200 000)的抑制作用随 HES 含量升高而增强,但是 HES70(分子量 700 000)却无此关联,可能由于其结构使盐粒子更容易向纳米粒内部渗透导致解组装<sup>[63]</sup>。此外,HES 化纳米粒可以抑制蛋白吸附,抑制效果随分子量增大而增强。与未修饰的 PEI 相比,HES-PEI 耦联物毒性更低、无红细胞聚集、溶血现象更少。HES 显著减少纳米粒非特异性聚集以及在肺部的富集程度,并提高基因在肿瘤部位的表达量。然而,经高取代度 HES 或 PEG 包裹的基因载体,由于不可降解,在肿瘤部位的基因导入效率很低。这些结果表明 HES-PEI 耦联物有望成为一种具有优良物理化学性质和生物相容性的 DNA 递送载体<sup>[64]</sup>。

**3.2 HES 用作成像对比剂的稳定剂** 在临床诊断中,MRI 是一种高效、非侵害的诊断方法。随着其功能的不断开发与拓展,包括用于神经成像的功能 MRI(fMRI)、用于血流成像的动态 MRI 及其他新兴功能,MRI 在临床诊断中发挥着越来越重要的作用。MRI 利用磁共振现象,在射频范围内,将原子核置于强磁场中,吸收电磁波后再以特征频率震动。采用特殊的 3D-编码技术,MRI 能够检测质子密度在空间内的分布,并转化为图像。

目前常用的 MRI 成像对比剂都是基于金属离子/非离子的小分子对比剂,然而这些对比剂在临床使用中存在着许多问题,小分子对比剂在血液循环中持续时间短,容易被肾清除;由于分子量小,对比剂会迅速在病变组织与正常组织中达到平衡,对比强度低;成像结束后,仍会滞留在正常组织中,难以代谢,由于重金属离子具有毒性,长期积累会造成损伤。利用 HES 对成像对比剂进行修饰可有效解决上述问题。

**3.2.1 高生物相容性的低滞留性超顺磁性氧化铁(superparamagnetic iron oxide, SPIO)纳米晶簇** SPIO 纳米粒是一种 MRI 中常见的对比剂,可提高对肿瘤的诊断和预判能力<sup>[65]</sup>。然而,SPIO 在体内的分布和代谢行为还存在着严重的问题。由于铁的过量使用,导致 SPIO 在肝和脾等正常组织中大量滞留,逐渐转化成含铁蛋白,难以通过肾脏清除,导致长期毒性<sup>[66]</sup>。

WEI 等<sup>[67]</sup>发现向 SPIO 羟乙基淀粉溶液中添加多聚赖氨酸聚合物,可得到粒径可控的单分散纳米晶簇,用作肝癌 MRI 的高效成像对比剂。多余的纳米晶簇可通过肾脏快速清除,在几天内通过尿液完全排泄。

首先,SPIO 纳米粒在油相中制备而成,然后与柠檬酸进行配体交换,加入 HES 后得到水溶性 SPIO 纳米粒,在 PBS 缓冲液中具有优异的稳定性。磁滞回线



分析结果表明,纳米粒仍具有超顺磁性。随后向 SPIO 纳米粒溶液中加入多聚赖氨酸得到 SPIO 纳米晶簇,其粒径可由 PLL 浓度调控,逆弛豫度 R2 随粒径的增大而上升。

小鼠原位肝肿瘤模型对比成像结果表明,大剂量(含铁  $5.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) SPIO 纳米晶簇在肝脏肿瘤部位并未表现出高对比度,小剂量(含铁  $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 纳米晶簇在正常肝组织中成像强度减弱,在肿瘤部位明显提高,从而实现高对比度。静脉注射 SPIO 纳米晶簇后,肝、脾及血浆中铁含量快速升高。注射 24 h 后,铁含量均明显下降,此时,尿液中铁含量明显升高。此外,用普鲁士蓝对脾组织切片染色发现,注射 0.5 h 后,脾组织出现明显蓝色区域,24 h 后,蓝色区域基本消失,说明不会出现铁积累导致的细胞毒性。以上结果均说明这种用于肝癌对比成像的 SPIO 纳米晶簇可有效实现多余 SPIO 的体内清除,从而解决 SPIO 临床成像应用中所导致的严重铁过量问题。

**3.2.2 基于 HES 的大分子成像对比剂** 已上市的正相 MRI 对比剂例如 Gd-DTPA、Gd-DOTA 以及 Gd-BOPTA 等小分子物质,普遍存在一些缺陷,如半衰期短、产生离子毒性等。通过耦联聚合物载体可有效解决这些问题。聚合物载体具有诸多优势,包括减小金属离子的毒性、延长血液循环时间、提高对比强度、耦联治疗药物或靶向分子等<sup>[68-69]</sup>。

目前有许多关于大分子 MRI 对比剂的报道,例如将 Gd-DTPA 耦联到白蛋白、右旋糖酐或聚酰胺等。而这些材料存在很多问题,如免疫原性、非生物降解、对血池的分泌不足等。BESHEER 等<sup>[70]</sup> 将 HES 通过可生物降解的酯键与二乙烯三胺五乙酸(diethylenetriaminepentaacetic acid, DTPA)耦联,然后螯合到钆(Gd)原子上。这种 HES 耦联物(Gd-HES)通过<sup>1</sup>H-NMR、电导滴定、非对称流场分离、弛豫率测定进行相关表征,最后通过动物实验与低分子量钆螯合物评价对比强度。

<sup>1</sup>H-NMR 及电导滴定结果表明 DTPA 的摩尔替代数在(18~24)%。非对称流场分离结果表明 Gd-HES 的摩尔质量及多分散性相比于原始的 HES 均有增加,这可能是由于多官能团的 DTPA 交联所导致的。Gd-HES 的弛豫率为 Gd-DTPA 的 2.0~2.5 倍,表明信号强度得到增强。体内实验采用小动物磁共振成像仪 BT-MRI 进行检测,用于 Gd-HES 的肿瘤成像。Gd-HES 比典型的低分子量成像对比剂 Multihance<sup>®</sup> 具有更高的对比强度、更长的血液滞留时间,并可获得解剖图像。总之,Gd-HES 的诸多优势使这种新型可生物降解的

大分子对比剂在临床应用中具有巨大潜能。

**3.3 小结** MRI 对比剂为了满足成像需求,需要在血液中滞留足够的时间,靶向部位高富集量。然而对比剂中的金属元素普遍存在离子毒性,需要在短期内可以从正常组织中清除。而小分子成像对比剂难以同时满足这些要求,将小分子对比剂经大分子 HES 修饰后便可实现上述功能。

经 HES 修饰后的 MRI 对比剂具有很多优异的特性,在血液循环中具有更高的稳定性,可以实现血液中的长循环;可通过 EPR 效应增加在肿瘤部位的富集量,而在正常组织中很少积累,增强肿瘤部位与正常组织的对比强度;即使在正常组织中产生积累,如肝脏、脾脏,也可以在短时间内代谢清除,不会导致因积累而产生长期毒性。

由于 HES 的高度可修饰能力,可以实现诊断试剂的多功能化。可在 HES 表面修饰主动靶向分子,如叶酸等,主动靶向至肿瘤部位,提高对比度;可耦联/包载荧光信号分子,提高诊断灵敏度,或进行多层面诊断;可耦联化疗药物,如 DOX、PTX 等,实现对肿瘤诊疗一体化;同时可利用 MRI 对比剂的磁性特点,通过体外外加磁场引导的方式,实现耦联化疗药物的主动靶向功能。由此可见,HES 在 MRI 成像对比剂中具有广泛的应用前景。

#### 4 结束语

HES 作为一种多糖类物质,已被广泛用作血浆扩容剂。随着纳米技术的发展,作为一种具有优异水溶性、生物相容性以及生物可降解性的大分子材料,HES 在药物递送系统中发挥着越来越重要的作用。与化疗药物耦联,显著增加化疗药物水溶性,延长体内半衰期,增强药物稳定性及肿瘤部位的靶向性,降低毒副作用;修饰疏水分子,构建纳米载体,实现药物的共包载、靶向输送等诸多功能。此外,在基因治疗、诊断试剂等方面的应用也越来越广泛。除了上述优异的特性外,由于 HES 分子表面富含羟基,为分子修饰提供了大量位点,与其他单一的治疗手段相比,具有更为广泛的应用前景,例如实现多药联合给药、光热/化疗/免疫治疗联用、诊疗一体化等。

#### 参考文献

- [1] TAKEMURA G, FUJIWARA H. Doxorubicin-induced cardiomyopathy from the cardiotoxic mechanisms to management [J]. Prog Cardiovasc Dis, 2007, 49 (5): 330-352.
- [2] SHI J, KANTOFF P W, WOOSTER R, et al. Cancer nanomedicine: progress, challenges and opportunities [J]. Nat Rev Cancer, 2017, 17 (1): 20-37.



- [3] PASUT G, VERONESE F M. State of the art in PEGylation: the great versatility achieved after forty years of research[J]. *J Control Release*, 2012, 161(2): 461–472.
- [4] MISHRA S, WEBSTER P, DAVIS M E. PEGylation significantly affects cellular uptake and intracellular trafficking of non-viral gene delivery particles[J]. *Eur J Cell Biol*, 2004, 83(3): 97–111.
- [5] HATAKEYAMA H, AKITA H, HARASHIMA H. A multi-functional envelope type nano device (MEND) for gene delivery to tumours based on the EPR effect: a strategy for overcoming the PEG dilemma[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2011, 63(3): 152–160.
- [6] WESTPHAL M, JAMES M F, KOZEK-LANGENECKER S, et al. Hydroxyethyl starches: different products—different effects[J]. *Anesthesiology*, 2009, 111(1): 187–202.
- [7] JUNGHEINRICH C, NEFF T A. Pharmacokinetics of hydroxyethyl starch[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2005, 44(7): 681–699.
- [8] TREIB J, HAASS A, PINDUR G, et al. HES 200/0.5 is not HES 200/0.5. Influence of the C2/C6 hydroxyethylation ratio of hydroxyethyl starch (HES) on hemorheology, coagulation and elimination kinetics[J]. *Thromb Haemost*, 1995, 74(6): 1452–1456.
- [9] HAAG R, KRATZ F. Polymer therapeutics: concepts and applications[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2006, 45(8): 1198–1215.
- [10] ABO-SALEM O M. The protective effect of aminoguanidine on doxorubicin-induced nephropathy in rats[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2012, 26(1): 1–9.
- [11] YILMAZ S, ATESSAHIN A, SAHNA E, et al. Protective effect of lycopene on adriamycin-induced cardiotoxicity and nephrotoxicity[J]. *Toxicology*, 2006, 218(2/3): 164–171.
- [12] HU H, LI Y, ZHOU Q, et al. Redox-sensitive hydroxyethyl starch-doxorubicin conjugate for tumor targeted drug delivery[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8(45): 30833–30844.
- [13] LEE S Y, KIM S, TYLER J Y, et al. Blood-stable, tumor-adaptable disulfide bonded mPEG-(Cys)<sub>4</sub>-PDLLA micelles for chemotherapy[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(2): 552–561.
- [14] MENG F, HENNINK W E, ZHONG Z. Reduction-sensitive polymers and bioconjugates for biomedical applications[J]. *Biomaterials*, 2009, 30(12): 2180–2198.
- [15] CHENG R, FENG F, MENG F, et al. Glutathione-responsive nano-vehicles as a promising platform for targeted intracellular drug and gene delivery[J]. *J Control Release*, 2011, 152(1): 2–12.
- [16] LI G, LI Y, TANG Y, et al. Hydroxyethyl starch conjugates for improving the stability, pharmacokinetic behavior and antitumor activity of 10-hydroxy camptothecin[J]. *Int J Pharm*, 2014, 471(1/2): 234–244.
- [17] PARNES J, HORWITZ S B. Taxol binds to polymerized tubulin *in vitro* [J]. *J Cell Biol*, 1981, 91(2 Pt 1): 479–487.
- [18] CROWN J, O'LEARY M. The taxanes: an update [J]. *Lancet*, 2000, 355(9210): 1176–1178.
- [19] SINGLA A K, GARG A, AGGARWAL D. Paclitaxel and its formulations[J]. *Int J Pharm*, 2002, 235(1/2): 179–192.
- [20] GELDERBLUM H, VERWEIJ J, NOOTER K, et al. Cremophor EL: the drawbacks and advantages of vehicle selection for drug formulation[J]. *Eur J Cancer*, 2001, 37(13): 1590–1598.
- [21] SAHOO R K, KUMAR L. Albumin-bound paclitaxel plus gemcitabine in pancreatic cancer[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(5): 478–479.
- [22] LI Y, HU H, ZHOU Q, et al.  $\alpha$ -Amylase- and redox-responsive nanoparticles for tumor-targeted drug delivery[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(22): 19215–19230.
- [23] VANDER HEIDEN M G, CANTLEY L C, THOMPSON C B. Understanding the warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation[J]. *Science*, 2009, 324(5930): 1029–1033.
- [24] ZHOU K, WANG Y, HUANG X, et al. Tunable, ultra-sensitive pH-responsive nanoparticles targeting specific endocytic organelles in living cells[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2011, 50(27): 6109–6114.
- [25] LIU S V, LIU S, PINSKI J. Luteinizing hormone-releasing hormone receptor targeted agents for prostate cancer[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2011, 20(6): 769–778.
- [26] XU W, DING J, XIAO C, et al. Versatile preparation of intracellular-acidity-sensitive oxime-linked polysaccharide-doxorubicin conjugate for malignancy therapeutic[J]. *Biomaterials*, 2015, 54(1): 72–86.
- [27] ZHAO K, LI D, XU W, et al. Targeted hydroxyethyl starch prodrug for inhibiting the growth and metastasis of prostate cancer[J]. *Biomaterials*, 2017, 116: 82–94.
- [28] BROCKMAN R W, ANDERSON E P. Biochemistry of cancer (metabolic aspects) [J]. *Ann Rev Biochem*, 1963, 32(1): 463–512.
- [29] MACDONALD J S. Toxicity of 5-fluorouracil [J]. *Oncology (Williston Peak)*, 1999, 13(7 Suppl 3): 33–34.
- [30] LUO Q, WANG P, MIAO Y, et al. A novel 5-fluorouracil prodrug using hydroxyethyl starch as a macromolecular carrier for sustained release[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2012, 87(4): 2642–2647.
- [31] GRILLET F, SABOT C, ANDERSON R, et al. Intramolecu-

- lar isomunchnone cycloaddition approach to the antitumor agent camptothecin [J]. *Tetrahedron*, 2011, 67 ( 14 ) : 2579–2584.
- [32] LEE B S, NALLA A K, STOCK I R, et al. Oxidative stimuli-responsive nanoprodrug of camptothecin kills glioblastoma cells [ J ]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20 ( 17 ) : 5262–5268.
- [33] ZHANG L, YANG M, WANG Q, et al. 10-Hydroxycamptothecin loaded nanoparticles: preparation and antitumor activity in mice [J]. *J Control Release*, 2007, 119(2) : 153–162.
- [34] BOTELLA P, ABASOLO I, FERNANDEZ Y, et al. Surface-modified silica nanoparticles for tumor-targeted delivery of camptothecin and its biological evaluation [ J ]. *J Control Release*, 2011, 156(2) : 246–257.
- [35] LERCHEN H G, BAUMGARTEN J, VON DEM BRUCH K, et al. Design and optimization of 20-O-linked camptothecin glycoconjugates as anticancer agents [ J ]. *J Med Chem*, 2001, 44(24) : 4186–4195.
- [36] TSANG A C, AHMADI PIRSHAHIDS, VIRGILI G, et al. Hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy [ J ]. *Ophthalmology*, 2015, 122(6) : 1239–1251.
- [37] KIMURA T, TAKABATAKE Y, TAKAHASHI A, et al. Chloroquine in cancer therapy: a double-edged sword of autophagy [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(1) : 3–7.
- [38] YANG S, WANG X, CONTINO G, et al. Pancreatic cancers require autophagy for tumor growth [J]. *Genes Dev*, 2011, 25(7) : 717–729.
- [39] YANG M C, WANG H C, HOU Y C, et al. Blockade of autophagy reduces pancreatic cancer stem cell activity and potentiates the tumoricidal effect of gemcitabine [ J ]. *Mol Cancer*, 2015, 14 : 179.
- [40] SLEIGHTHOLM R, YANG B, YU F, et al. Chloroquine-modified hydroxyethyl starch as a polymeric drug for cancer therapy [J]. *Biomacromolecules*, 2017, 18(8) : 2247–2257.
- [41] MATSUMURA Y, MAEDA H. A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: mechanism of tumoritropic accumulation of proteins and the antitumor agent smancs [ J ]. *Cancer Res*, 1986, 46( 12 Pt 1 ) : 6387–6392.
- [42] QIU Y, PARK K. Environment-sensitive hydrogels for drug delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, 64 ( Suppl ) : 49–60.
- [43] HOFFMAN A S. Hydrogels for biomedical applications [ J ]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2002, 54(1) : 3–12.
- [44] SOOD N, NAGPAL S, NANDA S, et al. WITHDRAWN: an overview on stimuli responsive hydrogels as drug delivery system [ J ]. *J Control Release*, 2013, 17 ( 41 ) : 11650–11656.
- [45] LIU Q, YANG X, XU H, et al. Novel nanomicelles originating from hydroxyethyl starch-g-poly lactide and their release behavior of docetaxel modulated by the PLA chain length [J]. *Eur Polymer J*, 2013, 49( 11 ) : 3522–3529.
- [46] HUANG X, EL-SAYED IH, QIAN W, et al. Cancer cell imaging and photothermal therapy in the near-infrared region by using gold nanorods [ J ]. *J Am Chem Soc*, 2006, 128(6) : 2115–2120.
- [47] MINOTTI G, MENNA P, SALVATORELLI E, et al. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity [ J ]. *Pharmacol Rev*, 2004, 56( 2 ) : 185–229.
- [48] SHENG Z, HU D, ZHENG M, et al. Smart human serum albumin-indocyanine green nanoparticles generated by programmed assembly for dual-modal imaging-guided cancer synergistic phototherapy [ J ]. *ACS Nano*, 2014, 8 ( 12 ) : 12310–12322.
- [49] HU H, XIAO C, WU H, et al. Nanocolloidosomes with selective drug release for active tumor-targeted imaging-guided photothermal/chemo combination therapy [ J ]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(48) : 42225–42238.
- [50] MORTIMER G M, BUTCHER N J, MUSUMECI A W, et al. Cryptic epitopes of albumin determine mononuclear phagocyte system clearance of nanomaterials [ J ]. *ACS Nano*, 2014, 8(4) : 3357–3366.
- [51] JENKIN C R, ROWLEY D. The role of opsonins in the clearance of living and inert particles by cells of the reticuloendothelial system [J]. *J Exp Med*, 1961, 114( 3 ) : 363–374.
- [52] GUSTAFSON H H, HOLT-CASPER D, GRAINGER D W, et al. Nanoparticle uptake: the phagocyte problem [ J ]. *Nano Today*, 2015, 10(4) : 487–510.
- [53] LIU T, CHOI H, ZHOU R, et al. RES blockade: a strategy for boosting efficiency of nanoparticle drug [ J ]. *Nano Today*, 2015, 10(1) : 11–21.
- [54] YU C, ZHOU Q, XIAO F, et al. Enhancing doxorubicin delivery towards tumor by hydroxyethyl starch-g-poly lactide partner nanocarriers [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(12) : 10481–10493.
- [55] KELEMEN L E. The role of folate receptor alpha in cancer development, progression and treatment: cause, consequence or innocent bystander? [ J ]. *Int J Cancer*, 2006, 119( 2 ) : 243–250.
- [56] WANG X, SHEN F, FREISHEIM J H, et al. Differential stereospecificities and affinities of folate receptor isoforms for folate compounds and antifolates [ J ]. *Biochem Pharmacol*, 1992, 44(9) : 1898–1901.



- [57] BAIER G, BAUMANN D, SIEBERT J M, et al. Suppressing unspecific cell uptake for targeted delivery using hydroxyethyl starch nanocapsules [J]. *Biomacromolecules*, 2012, 13(9): 2704–2715.
- [58] BOUSSIF O, LEZOUALC'H F, ZANTA M A, et al. A versatile vector for gene and oligonucleotide transfer into cells in culture and in vivo: polyethylenimine [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995, 92(16): 7297–7301.
- [59] HILDEBRANDT I J, IYER M, WAGNER E, et al. Optical imaging of transferrin targeted PEI/DNA complexes in living subjects [J]. *Gene Ther*, 2003, 10(9): 758–764.
- [60] MERDAN T, KUNATH K, PETERSEN H, et al. PEGylation of poly(ethylene imine) affects stability of complexes with plasmid DNA under *in vivo* conditions in a dose-dependent manner after intravenous injection into mice [J]. *Bioconjug Chem*, 2005, 16(4): 785–792.
- [61] NICOLAZZI C, MIGNET N, DE LA FIGUERA N, et al. Anionic polyethyleneglycol lipids added to cationic lipoplexes increase their plasmatic circulation time [J]. *J Control Release*, 2003, 88(3): 429–443.
- [62] NOGA M, EDINGER D, RODL W, et al. Controlled shielding and deshielding of gene delivery polyplexes using hydroxyethyl starch (HES) and alpha-amylase [J]. *J Control Release*, 2012, 159(1): 92–103.
- [63] NOGA M, EDINGER D, KLAGER R, et al. The effect of molar mass and degree of hydroxyethylation on the controlled shielding and deshielding of hydroxyethyl starch-coated polyplexes [J]. *Biomaterials*, 2013, 34(10): 2530–2538.
- [64] NOGA M, EDINGER D, WAGNER E, et al. Characterization and compatibility of hydroxyethyl starch-polyethylenimine copolymers for DNA delivery [J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2014, 25(9): 855–871.
- [65] ROSEN J E, CHAN L, SHIEH D B, et al. Iron oxide nanoparticles for targeted cancer imaging and diagnostics [J]. *Nanomedicine*, 2012, 8(3): 275–290.
- [66] LOPEZ-CASTRO J D, MARALOIU A V, DELGADO J J, et al. From synthetic to natural nanoparticles: monitoring the biodegradation of SPIO (P904) into ferritin by electron microscopy [J]. *Nanoscale*, 2011, 3(11): 4597–4599.
- [67] WEI Y, LIAO R, LIU H, et al. Biocompatible low-retention superparamagnetic iron oxide nanoclusters as contrast agents for magnetic resonance imaging of liver tumor [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2015, 11(5): 854–864.
- [68] MULDER W J, STRIJKERS G J, VAN TILBORG G A, et al. Lipid-based nanoparticles for contrast-enhanced MRI and molecular imaging [J]. *NMR Biomed*, 2006, 19(1): 142–164.
- [69] KIM J H, PARK K, NAM H Y, et al. Polymers for bioimaging [J]. *Progr Polymer Sci*, 2007, 32(8/9): 1031–1053.
- [70] BESHEER A, CAYSA H, METZ H, et al. Benchtop-MRI for *in vivo* imaging using a macromolecular contrast agent based on hydroxyethyl starch (HES) [J]. *Int J Pharm*, 2011, 417(1/2): 196–203.

## 2019 年《医药导报》各期药物专栏要目

- |        |               |        |              |
|--------|---------------|--------|--------------|
| 第 1 期  | 药物警戒和安全用药专栏   | 第 2 期  | 化学药物晶型研究专栏   |
| 第 3 期  | 呼吸科和结核病用药专栏   | 第 4 期  | 民族药物专栏       |
| 第 5 期  | 儿科疾病药物治疗专栏    | 第 6 期  | 生物制品专栏       |
| 第 7 期  | 药品一致性评价专栏     | 第 8 期  | 抗肿瘤药物专栏      |
| 第 9 期  | 中药药理研究专栏      | 第 10 期 | 精神科和心理疾病用药专栏 |
| 第 11 期 | 内分泌和代谢性疾病用药专栏 | 第 12 期 | 皮肤性病用药专栏     |

若投专栏稿件,请至少在该期出版前 8 个月将稿件通过《医药导报》杂志官方网站(www.yydbzz.com)在线投稿系统投稿,以便及时送审和处理稿件。谢谢!