

· 综 述 ·

纳米载药系统在泌尿系肿瘤治疗中应用的研究进展

李林峰, 高 漓*

桂林医学院, 广西 桂林 541001

摘 要: 在泌尿系肿瘤的常规治疗手段中, 化疗药物的毒副作用和多药耐药的发生以及手术后复发率高等弊端, 迫切需要开发出治疗泌尿系肿瘤新型有效的策略。纳米技术作为一门新兴且跨学科领域, 因其可改善药动学、优化药物靶向性、提高生物相容性等独特优势被寄望于肿瘤的预防和诊疗上。主要就近年来纳米载药系统在泌尿系肿瘤中的研究进展进行全面、系统的综述。

关键词: 纳米药物递送系统; 前列腺癌; 膀胱癌; 肾癌; 主动靶向

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2020)08-1724-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.08.048

Research progress on application of nano-drug loading system in the treatment of urinary tumors

LI Lin-feng, GAO Li

Guilin Medical College, Guilin 541001, China

Abstract: In the conventional treatment of urinary tumors, chemotherapeutic drugs had the side effects and the occurrence of multidrug resistance, as well as the high recurrence rate after operation, therefore new and effective treatment strategies are forced to be developed. As a new and interdisciplinary field, nanotechnology is expected to be used in tumor prevention and treatment because of its unique advantages, such as improving pharmacokinetics, optimizing drug targeting, improving biocompatibility and so on. The latest application of nano-drug loading system in urinary tumors in recent years is reviewed comprehensively and systematically in this paper.

Key words: nano-drug delivery system; prostate cancer; bladder cancer; renal cancer; active targeting

泌尿系肿瘤主要包括前列腺癌、膀胱癌、肾癌、睾丸癌、阴茎癌等。在我国膀胱癌的发病率居首位, 其次是肾癌。目前随着筛查力度增加, 饮食结构改变等原因, 前列腺癌的发病率呈明显上升趋势, 并趋向低龄化发展^[1]。睾丸癌的发病率没有明显变化, 而阴茎癌的发病率呈明显下降趋势。纳米药物递送系统是指粒径在 10~1 000 nm 的固态胶体颗粒, 包封或修饰药物在其内部或表面^[2], 克服了传统化疗药物在肿瘤部位的低蓄积问题、提高生物利用度和长循环能力、降低免疫原性及对机体的毒副作用^[3-4], 特别是实体肿瘤凭借其血管丰富、血管壁间隙较宽、

结构完整性差, 淋巴循环障碍等条件, 造成大分子物质和脂质颗粒更易进入肿瘤并长期蓄积, 这种现象被称作实体瘤组织的高选择通透性和强滞留效应, 简称 EPR 效应^[5]。纳米材料利用这种特异性的 EPR 效应选择性渗透并蓄积于肿瘤, 由于正常血管内皮连接紧密, 纳米材料不易进入, 恰巧减少了对正常组织的毒害。此种方式的靶向程度主要依赖于粒径大小与循环血流量, 被称为被动靶向^[6]。尽管纳米材料利用被动靶向效应可显著提高药物效率, 但由于肿瘤异质性和多药耐药等原因, 被动靶向效果仍差强人意。因此, 主动靶向的研究成为大势所趋。

收稿日期: 2020-05-22

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81660425); 广西自然科学基金资助项目(2019GXNSFAA185034); 桂林市科学研究与技术开发计划课题资助项目(20170226)

作者简介: 李林峰, 硕士研究生在读, 研究方向为泌尿外科。E-mail: 1142412668@qq.com

*通信作者 高 漓, 教授, 研究方向为泌尿外科。E-mail: 40407864@qq.com

主动靶向的载体包括最常见的脂质体、聚合物纳米胶束 (PMS)、金属纳米材料、磁性纳米材料、微囊、微球、病毒纳米材料^[7]、以及最近兴起的细胞介导的纳米药物递送体系^[8]、纳米材料结合免疫疗法搭载肿瘤疫苗等。根据所搭载药物或基因的特征,选择合适载体,并通过在其表面偶联抗体、糖^[9]、叶酸、转铁蛋白^[10]等配体,与肿瘤细胞表面受体特异性结合,从而降低免疫原性,实现相较于被动免疫和游离药物更加精准的导向性。

1 纳米载药系统在前列腺癌中的应用

前列腺癌是世界上第2大常见的男性肿瘤,占全世界所有癌症死亡人数的4%^[11]。早期发现困难,治疗后极易发展为去势抵抗甚至是神经内分泌型前列腺癌,因此亟待寻找新型有效的治疗策略。

1.1 金属纳米材料为载体

金纳米颗粒 (Au Nps) 由于其在水中易于合成、细胞毒性低且对生物分子中存在的硫醇和氨基具有很高的亲和力^[12],这种“可操作性”也使得 Au Nps 更易被寡核苷酸、抗体和蛋白质等修饰^[13]。Mangadlao 等^[14]制备了一种基于 PSMA-1 的金纳米颗粒治疗剂 AuNP-5kPEG-PSMA-1-PC4,并负载光动力疗法 (PDT) 药物 PC4,体内外实验表明 PSMA (+) 的 PC3pip 细胞对纳米颗粒的摄取率明显高于 PSMA (-) 的 PC3Flu 细胞,且表现出更强的细胞杀伤作用;PDT 后 14 d PSMA (+) 的肿瘤有所缓解。原子吸收光谱显示 Au NPs 在 PC3pip 中的积累量是 PC3Flu 肿瘤中的 4 倍,证实了主动靶向的有效性。

1.2 基因治疗与纳米载药系统的结合

另有研究表明药物和基因联合治疗可以起到协同作用。Zhang 等^[15]合成了磷酸钙 (CaP)、二油酰磷脂酸 (DOPA) 和精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸 (RGD) 片段修饰的聚乙二醇偶联双硬脂酰磷脂酰乙醇胺 (RGD-PEG-DSPE) 的 LCP-RGD 纳米颗粒,并实现 GRP78 siRNA 和多西紫杉醇的共搭载,用于治疗去势抵抗性前列腺癌 (CRPC)。并发现 LCP-RGD 能在 mRNA 和蛋白表达水平上沉默 PC-3 细胞中 GRP78 基因的表达,使其下调 50% 以上,从而逆转 CRPC 细胞耐药、增强对多西紫杉醇的敏感性。并发现多西紫杉醇和 siRNA 共转染的治疗效果好于单独用药,机制可能与沉默 GRP78 后细胞周期阻滞、凋亡和细胞自噬有关。

1.3 免疫疗法与纳米载药系统的结合

免疫疗法与纳米载药系统的结合也为晚期前列

腺癌的治疗提供一线可能^[16],Cole 等^[17]将阳离子 Rala/PDNA 纳米颗粒 (NPs) 整合到可溶性微针 (MN) 贴片中的双层递送体系,并装载 DNA 疫苗。成功导致了前列腺干细胞抗原 (PSCA) 的内源性产生,并在体外诱导出针对 TRAMP-C1 肿瘤的特异性免疫反应。最后,Rala/pPSCA 负载的 MNS 疫苗在体内的前列腺癌预防和治疗模型中均显示出抗肿瘤活性。

1.4 细胞介导的纳米载药系统

另外 Huang 等^[18]设计了一种负载间充质干细胞的磁性纳米立方体 (ScMNP),利用微囊作用于 MSCs 与癌细胞间,从而靶向前列腺癌的磁热治疗。具有智能响应的纳米材料与已有疗法相结合,有望突破前列腺癌早期诊断困难、极易发展为去势抵抗、发病率高难题,并在特异性抗原检测和影像学诊断方面凸显独特优势,极有可能实现纳米材料对于前列腺癌的防、诊、疗一体化。

2 纳米载药系统在膀胱癌中的应用

膀胱癌在所有恶性肿瘤中复发率最高,常用的治疗方法是肿瘤切除加膀胱灌注化疗,但由于膀胱内药物易被稀释、且滞留时间短^[19],导致治疗效果不理想,因此具有附着力和长续航能力的药物被开发出来。

2.1 超声动力疗法纳米给药平台

Li 等^[20]开发了一种跨黏膜、自产氧的声动力疗法 (SDT) 纳米给药平台,即由氟化壳聚糖 (FCS) 作为跨黏膜递送载体,与 4-羧基苯基卟啉偶联过氧化氢酶 (CAT-TCPP) 结合,形成 CAT-TCPP/FCS 纳米颗粒,DCFH-DA 探针和流式细胞仪分析得出此系统可利用超声能量产生活性氧,加之过氧化氢酶催化内源性 H₂O₂ 而使肿瘤组织缺氧状况缓解^[21],并证实其具有良好的经黏膜吸收能力。迁移实验测跨上皮电阻、TEM 得出该体系可能通过促进肌球蛋白轻链 (PMLC) 的磷酸化,诱导紧密连接蛋白异常分布进而介导肌动蛋白收缩和细胞骨架重排,从而瞬时开放细胞紧密连接而增强跨黏膜和肿瘤穿透能力。

2.2 癌细胞膜修饰的纳米载药系统

对于膀胱癌的多药耐药,Wei 等^[22]利用多药耐药膀胱癌细胞 (BIU-87/ADR) 的同源癌细胞膜 (CCM) 包裹碳酸钙 (CC) 作为载体,共搭载 miR-451 与阿霉素 (ADR),形成 MCC/R-A Dps,体外实验表明 MCC/R-A 处理的细胞存活率下降到 40.3%,

且 CI 指数为 0.84, 肿瘤细胞 3D 微球体 (MCTS) 构建评价 miR451 和 ADR 联合应用对 MCC/R-A 的疗效显著提高, 体内抗癌实验也证明 miR 和 ADR 的联合应用后肿瘤最终体积为 $(273 \pm 31) \text{ mm}^3$, 且无毒副作用, 机制可能是诱导肿瘤细胞 G₀/G₁ 期阻滞, 进而引发细胞凋亡。Chen 等^[23]利用癌细胞膜修饰的沸石咪唑酯骨架杂化纳米粒子 (HP), 共传递顺铂 (DDP) 和齐墩果酸 (OLA), 构建了 HP/DDP/OLA 纳米平台, 当 W/W=10 时, CI 最低, IC₅₀ 值为 1.58/15.8 $\mu\text{mol/L}$ (作用 48 h) 和 0.82/8.2 $\mu\text{mol/L}$ (作用 72 h), 表明 DDP 和 OLA 联合用药能在较低剂量下显著提高抗癌效益, 使细胞凋亡率显著升高至 72.3%, 机制可能是增加 G₀/G₁ 期的阻滞, 降低 S 期的百分比, 并通过下调 Pgp 表达逆转多药耐药。

由此可见, 药物精准定位膀胱癌细胞、实行特异性杀伤, 并外加刺激条件如超声动力疗法、磁热治疗、光动力疗法^[24]已被证实可显著提高肿瘤杀伤效率, 而有待进一步研究的是, 整个纳米给药系统在体内的生物分布, 以确保安全、高效的实行肿瘤的主动靶向。

3 纳米载药系统在肾癌中的应用

根据美国癌症协会预计, 2020 年全美将发生的肾癌新增病例和死亡人数分别为 73 750、14 830 例^[25], 仍呈上升趋势, 肾癌的特点为对放化疗不敏感^[26], 且手术后复发率极高^[27], 同样新型纳米技术搭载抗肿瘤药物的出现有望解决这一棘手难题。

3.1 聚合物纳米颗粒与基因治疗结合

Gao 等^[28]构建 PH1/pHGFK1 Nps, 通过抑制药物诱导的肾癌自噬和干性, 增强索拉非尼的抗肿瘤作用, 移植瘤模型表明 PH1/pHGFK1 可显著抑制肿瘤生长、延长荷瘤小鼠的存活时间; 免疫组化染色分析显示 pH1/pHGFK1 组 Ki-67 阳性率为 35.20%, PH1/pHGFK1 和索拉非尼联合处理组 Ki-67 阳性率为 10%, 机制可能是 hHGFK1 通过阻断 NF- κ B 信号通路, 增强索拉非尼的抗肿瘤效应。

3.2 天然药物与金属纳米颗粒

Liu 等^[29]提取温莪术为原料, 采用绿色合成技术制备金纳米颗粒 (CW AuNPs), 探索对人肾癌细胞的杀伤作用, 流式细胞仪分析得出 CW AuNPs 可诱导细胞凋亡; 实时荧光定量和免疫印迹分析表明通过激活 A498 细胞的促凋亡蛋白 Caspase-3、9 和 Bid、Bad, 降低抗凋亡蛋白 Bcl-2、Bcl-xl 的表达从而诱导 A498 肾癌细胞的凋亡。

3.3 纳米颗粒介导 DNA 疫苗

将肾癌特异性抗原 CAIX 作为免疫治疗的理想靶点^[30], 被广泛用于肾癌疫苗的开发, 如肽疫苗^[31]、树突细胞负载 CAIX 抗原疫苗^[32]、以 CAIX 为载体的 DNA 疫苗^[33], 然而疫苗的成功研发需要适配的抗原佐剂和高效的递送体系, Chai 等^[34]设计了一种叶酸接枝的 PEI600-CYD(H1)纳米颗粒介导的 DNA 疫苗, 其中含有黑素瘤缺乏因子 2 的佐剂 (AIM2) 和特异性抗原 CAIX, 该疫苗可激活 CAIX 特异性 CD8⁺ T 细胞增殖和 CTL 反应, 并增强多功能 CD8⁺ T 细胞的诱导 (表达 TNF- α 、IL-2、IFN- γ), 从而抑制了肾癌的生长。

4 纳米技术在应用中遇到的瓶颈

纳米材料无论在提高药物效率还是早期诊断方面都彰显出其独特优势, 然而其缺点也不容忽视。(1) 缺乏临床研究: 目前针对纳米制剂的研究主要基于对细胞系的体外评估, 这些细胞还不足以精准模拟体内微环境下纳米颗粒-细胞相互作用的复杂性, 由于缺乏能够准确模拟体内状态的动物模型, 因此纳米颗粒的开发具有挑战性。导致目前已批准上市的纳米药物仅 11 种^[8]。(2) 不稳定性: 纳米颗粒在长时间储存、高温、高压等条件下会发生颗粒聚集、沉淀和晶体生长^[35]从而使 Nps 相对不稳定, 另外由于体内防御机制的响应, 如脂质体囊泡可以被快速捕获, 导致半衰期短^[36]。(3) 体内毒性: 纳米颗粒由于体积小, 因此易产生肺部沉积并快速散布于全身^[37], 并引发各种炎症、氧化和细胞毒性效应, 如纳米镍对大鼠睾丸产生的生殖毒性^[38]。因此纳米医学仍然有很多问题需要优化探索, 以便更好应用于临床。

5 结语

本文回顾纳米医学近年来在泌尿系肿瘤中的应用, 可以看出纳米技术作为新兴科学, 无疑不为癌症这一世界难题提供新的治疗契机, 有望突破以往治疗手段的弊端, 开创高效、高特异性、高安全性的新型治疗策略与早期精准筛查手段, 以尽快应用于临床。目前, 在开发新的纳米载体或进行临床试验之前, 应首先考虑安全性和突破生物屏障等问题, 并建立适当的安全标准, 实施恰当的监管措施, 在筛选纳米药物时应考虑个体化差异, 这些都将加速纳米医学更广泛的投入临床。虽然纳米技术存在缺陷, 加之肿瘤的发生发展涉及多种因素、人体极其复杂, 实现纳米技术对肿瘤的治疗必定道阻且长,

但坚信,随着重视度的增加和科研力度的加大,利用纳米技术治疗癌症必将成为成熟且有效的手段。

参考文献

- [1] Siegel R L, Miller K D, Jemal A, *et al.* Cancer statistics, 2019 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(1): 7-34.
- [2] 李 想, 赵春晖, 徐 洁, 等. 纳米粒子药物输送系统与实体脑肿瘤的诊断和治疗 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2015, 22(2): 265-271.
- [3] Kopeckova K, Eckschlager Ts, Sirc J, *et al.* Nanodrugs used in cancer therapy [J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2019, 163(2): 122-131.
- [4] Pang L, Zhang C, Qin J, *et al.* A novel strategy to achieve effective drug delivery: exploit cells as carrier combined with nanoparticles [J]. *Drug Deliv*, 2017, 24(1): 83-91.
- [5] Ding C, Li Z. A review of drug release mechanisms from nanocarrier systems [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 76: 1440-1453.
- [6] Chauhan V P, Stylianopoulos T, Martin J D, *et al.* Normalization of tumour blood vessels improves the delivery of nanomedicines in a size-dependent manner [J]. *Nat Nanotechnol*, 2012, 7(6): 383-388.
- [7] Sanchez-Moreno P, Ortega-Vinuesa J L, Peula-Garcia J M, *et al.* Smart drug-delivery systems for cancer nanotherapy [J]. *Curr Drug Targets*, 2018, 19(4): 339-359.
- [8] Xue J, Zhao Z, Zhang L, *et al.* Neutrophil-mediated anticancer drug delivery for suppression of postoperative malignant glioma recurrence [J]. *Nat Nanotechnol*, 2017, 12(7): 692-700.
- [9] Takasugi T, Hanaoka K, Sasaki A, *et al.* Development of a platform for activatable fluorescent substrates of glucose transporters (GLUTs) [J]. *Bioorg Med Chem*, 2019, 27(10): 2122-2126.
- [10] Amreddy N, Babu A, Muralidharan R, *et al.* Recent advances in nanoparticle-based cancer drug and gene delivery [J]. *Adv Cancer Res*, 2018, 137: 115-170.
- [11] Heidenreich A, Bastian P J, Bellmunt J, *et al.* EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer [J]. *Eur Urol*, 2014, 65(2): 467-479.
- [12] Qiu S, Granet R, Mbakidi J, *et al.* Delivery of tanshinone IIA and α -mangostin from gold/PEI/cyclodextrin nanoparticle platform designed for prostate cancer chemotherapy [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(10): 2503-2506.
- [13] Sarkis M, Ghanem E, Rahme K. Jumping on the bandwagon: a review on the versatile applications of gold nanostructures in prostate cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(4): 970.
- [14] Mangadlao J D, Wang X, McCleese C, *et al.* Prostate-specific membrane antigen targeted gold nanoparticles for theranostics of prostate cancer [J]. *ACS Nano*, 2018, 12(4): 3714-3725.
- [15] Zhang X, He Z, Xiang L, *et al.* Codelivery of GRP78 siRNA and docetaxel via RGD-PEG-DSPE/DOPA/CaP nanoparticles for the treatment of castration-resistant prostate cancer [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 1357-1372.
- [16] Cole G, McCaffrey J, Ali A A, *et al.* DNA vaccination for prostate cancer: key concepts and considerations [J]. *Cancer Nanotechnol*, 2015, 6(1): 2.
- [17] Cole G, Ali A A, McErlean E, *et al.* DNA vaccination via RALA nanoparticles in a microneedle delivery system induces a potent immune response against the endogenous prostate cancer stem cell antigen [J]. *Acta Biomater*, 2019, 96: 480-490.
- [18] Huang L, Chen M, Xu C, *et al.* Intercellular crosstalk of mesenchymal stem cells with prostate cancer cells via microvesicles loaded with magnetic nanocubes for targeted magnetic hyperthermia [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2019, 15(12): 2291-2304.
- [19] Wang B, Zhang K, Wang J, *et al.* Poly(amidoamine)-modified mesoporous silica nanoparticles as a mucoadhesive drug delivery system for potential bladder cancer therapy. *Colloids and surfaces [J]. Colloids Surf B Biointerfaces*, 2020, 189: 110832.
- [20] Li G, Wang S, Deng D, *et al.* Fluorinated chitosan to enhance transmucosal delivery of sonosensitizer-conjugated catalase for sonodynamic bladder cancer treatment post-intravesical instillation [J]. *ACS Nano*, 2020, 14(2): 1586-1599.
- [21] Chen J, Luo H, Liu Y, *et al.* Oxygen-self-produced nanopatform for relieving hypoxia and breaking resistance to sonodynamic treatment of pancreatic cancer [J]. *ACS Nano*, 2017, 11(12): 12849-12862.
- [22] Wei S, Gao J, Zhang M, *et al.* Dual delivery nanoscale device for miR-451 and adriamycin co-delivery to combat multidrug resistant in bladder cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 122: 109473.
- [23] Chen D, Cai L, Guo Y, *et al.* Cancer cell membrane-decorated zeolitic-imidazolate frameworks codelivering cisplatin and oleanolic acid induce apoptosis and reversed multidrug resistance on bladder carcinoma cells [J]. *ACS Omega*, 2020, 5(2): 995-1002.
- [24] 徐 可, 王 卉. 纳米材料在膀胱癌中的应用 [J]. *泌尿外科杂志: 电子版*, 2015, 7(4): 1-3, 7.
- [25] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2020

- [J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1): 7-30.
- [26] Wiechno P, Kucharz J, Sadowska M, *et al.* Contemporary treatment of metastatic renal cell carcinoma [J]. *Med Oncol*, 2018, 35(12): 156.
- [27] Roskoski R Jr. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptor inhibitors in the treatment of renal cell carcinomas [J]. *Pharmacol Res*, 2017, 120: 116-132.
- [28] Gao Xi, Jiang P, Zhang Q, *et al.* Pegylated-H1/pHGFK1 nanoparticles enhance anti-tumor effects of sorafenib by inhibition of drug-induced autophagy and stemness in renal cell carcinoma [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 362.
- [29] Liu R, Pei Q, Shou T, *et al.* Apoptotic effect of green synthesized gold nanoparticles from *Curcuma wenyujin* extract against human renal cell carcinoma A498 cells [J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 4091-4103.
- [30] Li H, Ding J, Lu M, *et al.* CAIX-specific CAR-T cells and sunitinib show synergistic effects against metastatic renal cancer models [J]. *J Immunother*, 2020, 43(1): 16-28.
- [31] Chai D, Shan H, Wang G, *et al.* Combining DNA vaccine and AIM2 in H1 nanoparticles exert anti-renal carcinoma effects via enhancing tumor-specific multi-functional CD8+ T-cell responses [J]. *Mol Cancer Ther*, 2019, 18(2): 323-334.
- [32] Birkhäuser F D, Koya R C, Neufeld C, *et al.* Dendritic cell-based immunotherapy in prevention and treatment of renal cell carcinoma: efficacy, safety, and activity of Ad-GM-CAIX in immunocompetent mouse models [J]. *J Immunother*, 2013, 36(2): 102-111.
- [33] 刘 艳. 肾细胞癌DNA疫苗载体pVAX1-CAIX-GM的构建及体外表达 [D]. 广州: 暨南大学, 2010.
- [34] Chai D, Shan H, Wang G, *et al.* Combining DNA vaccine and AIM2 in H1 nanoparticles exert anti-renal carcinoma effects via enhancing tumor-specific multi-functional CD8+ T-cell responses [J]. *Mol Cancer Ther*, 2019, 18(2): 323-334.
- [35] Wu L, Zhang J, Watanabe W. Physical and chemical stability of drug nanoparticles [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2011, 63(6): 456-469.
- [36] Allen T M, Cullis P R. Liposomal drug delivery systems: from concept to clinical applications [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2013, 65(1): 36-48.
- [37] Rajendra A, Isha P, Kulkarni G T, *et al.* Opportunities and challenges in nano-structure mediated drug delivery: where do we stand? [J]. *Curr Nanomed*, 2016, 6(2): 78-104.
- [38] Kong L, Hu W, Lu C, *et al.* Mechanisms underlying nickel nanoparticle induced reproductive toxicity and chemo-protective effects of vitamin C in male rats [J]. *Chemosphere*, 2018, doi: 10.1016/j.chemosphere.2018.11.128.