高分子材料载体在天然抗肿瘤药物中的研究进展

王　锐[1]，王晓桐[1,2]，白皓天[1]，王明月[1]，郭一飞[2*]

1. 黑龙江中医药大学，黑龙江 哈尔滨　150000
2. 中国医学科学院 北京协和医学院药用植物研究所，北京　100193

摘　要：高分子材料作为在天然抗肿瘤药物载体研究领域的热点，近 10 年来取得了飞速的发展，尤其是在如何降低药物的毒副作用，促进药物在体内的溶解和释放，提高生物利用度方面取得了突破性的进展。现如今高分子材料作为载体应用于天然抗肿瘤药物，提高了药物的抗肿瘤的疗效，使大部分天然抗肿瘤药物制剂的开发成为可能，推动了高分子材料载体在天然抗肿瘤药物中的应用。总结并讨论了近 10 年高分子材料载体在天然抗肿瘤药物中的研究情况，并为后续高分子材料药物载体的开发与应用提供参考。

关键词：肿瘤；纳米药物；高分子材料；天然抗肿瘤药物；药物载体

中图分类号：R285　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**0253 - 2670(2021)10 - 3133 - 09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.10.032

Research progress on polymer material carrier in natural antitumor drugs

WANG Rui[1], WANG Xiao-tong[1,2], BAI Hao-tian[1], WANG Ming-yue[1], GUO Yi-fei[2]

1. Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150000, China
2. Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100193, China

Abstract: As a hot spot in the research field of natural anti-tumor drug carrier, polymer materials have made rapid development in the past 10 years, especially in reducing the toxic and side effects of drugs, promoting the dissolution and release of drugs in the body, and improving the bioavailability. Nowadays, polymer material is used as carrier in natural anti-tumor drugs, which improves the anti-tumor efficacy of drugs, makes it possible to develop most of natural anti-tumor drugs, and promotes the research progress of polymer material carrier in natural anti-tumor drugs. Polymer material carrier in natural anti-tumor drugs in the recent 10 years are summarized and discussed in this paper, in order to provide reference for subsequent development and application of polymer material drug carrier.

Key words: tumor; nanomedicine; polymer materials; natural antitumor drugs; drug carrier

肿瘤作为威胁人类健康的重大疾病，现已成为一个全球性的公共健康问题，其发病率与死亡率也随着社会的发展与进步不断升高[1]。目前使用的抗肿瘤药物有阿霉素、吉西他滨、甲氨蝶呤、多西他赛等一系列化学药物，但是由于肿瘤细胞与正常细胞代谢无根本性差异，多数化学药物具有靶向性差、容易发生骨髓抑制、肝肾功能异常等不良反应，且价格昂贵，加之可能易使患者机体产生耐药性从而导致治疗结果不理想等问题[2]。传统中医治疗恶性肿瘤更多是强调“整体观念”和“带瘤生存”，治疗目标不仅局限于杀灭癌细胞和缩小肿瘤还在于提高患者生存质量，减轻毒副作用[3]。常用的天然抗肿瘤药物有紫杉醇（paclitaxel，PTX）、喜树碱等，虽然天然抗肿瘤药物可以通过抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡、调节肿瘤微环境、逆转药物耐药等作用机制和途径发挥作用，但是很多天然抗肿瘤药物存在自身水溶性和稳定性差、缺乏靶向性与生物利用度低等问题，使其临床应用受到限制[4-5]。

20 世纪 60 年代，化学家们提出将高分子材料应用于生物药物领域，制备高分子药物，以提高药

收稿日期：2020-12-07

基金项目：国家自然科学基金资助项目（82074271）；黑龙江省自然科学基金资助项目（H201472）；黑龙江中医药大学研究生创新课题（2020yjscx055）

作者简介：王　锐（1977—），教授，博士，研究方向为中药新药与新剂型。E-mail: wrdx@sina.com

***通信作者：**郭一飞，副研究员，博士，从事中药新药与纳米制剂研究。E-mail: ffguo@163.com

物疗效[6]。将高分子药物载体与天然抗肿瘤药物以适当的方式结合，虽然起治疗作用的是所载的药物，但高分子材料也起着十分重要的作用[7]。如增加药物的作用时间，提高药物的选择性，降低药物的毒性，克服药剂构型中所遇到的困难问题实现靶向给药[8-9]。本文对高分子纳米药物载体、可生物降解的高分子材料药物载体、智能性高分子材料药物载体在天然抗肿瘤药物中的应用进行综述，为后续的研究提供参考。

1 高分子纳米药物载体

1.1 两亲性聚合物

1.1.1 两亲性嵌段聚合物 两亲性嵌段共聚物是由亲水链段和疏水链段按照一定的顺序排列而成的一种典型的线性高分子聚合物[10]，见图 1。聚合物的亲疏水平衡是由 2 种链段的性质和链段长度比决定的，而亲疏水平衡对整个共聚物在水中或有机溶剂中的自组装行为有显著的影响，因此不同性质和类型的亲疏水链段赋予了聚合物多种多样的性能，在药物载体领域内被广泛应用[11]。

图 1 两亲性嵌段聚合物

Fig. 1 Amphiphilic block polymer

谢轲[12]通过共价偶联美登素（maytansine，DMI）至两亲性聚合物材料聚乙二醇-聚乳酸（polyethylene glycol-polylactic acid，PEG-PLA）自组装形成靶向纳米药物，并与物理包埋 DMI 的纳米药物进行比较，结果显示，在动物体内毒性实验中偶联纳米药物极其显著地降低了 DMI 的毒副作用，同时 ICR 小鼠对相对分子质量更高的 PEG_{2000}-PLA_{4000}-DMI 纳米粒表现出了更好的耐受性；在对肝癌和乳腺癌细胞株的毒性实验中，该纳米粒也展示出更高的体外抗肿瘤活性；在三阴性乳腺癌和结直肠癌裸鼠荷瘤模型上，该纳米粒也取得了较为明显的抑瘤效果。Wang 等[13]用聚环氧乙烷（polyethylene oxide，PEO）和聚环氧丙烷（poly[oxy(methyl-1,2-ethanediyl)]，PPO）的三嵌段共聚物（PEO-PPO-PEO）和聚氰基丙烯酸丁酯（polybutylcyanoacrylate，PBCA）制备了稳定的胶束结构纳米粒子，将难溶性抗癌药物羟基喜树碱（hydroxycamptothecin，HCPT）引入纳米粒中。体外释放和毒性实验表明 HCPT 纳米粒具有缓释作用，该纳米粒对肿瘤细胞的体外杀伤作用明显高于游离药物。因此该纳米粒可作为难溶性 HCPT 的稳定给药系统。

1.1.2 两亲性接枝聚合物 两亲性接枝共聚物是将亲水主链接到疏水支链或是在疏水主链上接枝亲水支链而形成的聚合物，见图 2。与嵌段共聚物相比，接枝共聚物在相对分子质量较小时依然可以形成胶束，甚至形成单分子胶束，而且形成的胶束溶液具有更高的筛分能力[14]。接枝共聚物的自组装可以通过控制亲水和疏水组分的质量比、长度和密度以及拴系侧链的固有疏水性来调节，这些特殊的性能使其在医药、纳米材料等领域具有潜在的应用价值[15]。

图 2 两亲性接枝聚合物

Fig. 2 Amphiphilic graft polymer

赵军强等[16]以基于 pH 值响应的聚环状缩醛基甲基丙烯酸酯（polycyclic aldehyde methacrylate，PTTMA）和二硫键修饰的 PEG 为原料，通过可逆加成-断裂链转移聚合反应和偶联反应合成了结构组成可控的具有氧化还原和 pH 值双响应的接枝型两亲性聚合物 PTTMA-g-SS-PEG，以姜黄素为抗癌药物模型，发现该聚合物具有较好的药物负载、控释和促释能力，载药量可达到 19.2%，包封率在 96% 以上。体外释放实验表明，负载姜黄素的纳米胶束在 PBS（pH 7.4，10 mmol/L）中 24 h 仅释放了 14.8%，而在 PBS（pH 5.0，10 mmol/L）中 10 h 可以释放 87.3%。细胞实验结果表明，该聚合物具有良好的生物相容性，负载姜黄素的纳米胶束在细胞内具有较快的药物释放速度和较高的细胞毒性。因此，这种具有氧化还原和 pH 值双响应的纳米胶束作为新型的药物传递载体具有潜在的应用价值。

两亲性聚合物一方面能将疏水性的药物包裹在内部，维持了药物的稳定性；另一方面，外部亲水性

的壳能够减少蛋白的吸附，在体内起到隐形的作用从而延长其保留时间，所以在抗肿瘤药物载体这一领域受到人们的广泛关注，但是聚合物的形态受温度、在溶液中的浓度、亲疏水链段的相对链长、溶剂的组成及性质等多种因素影响，因此从这些方面入手研究，优化对两亲性聚合物在抗肿瘤药物载体上的应用方案，提高药物疗效是今后研究的问题关键。

1.2 树枝状大分子或树枝状聚合物

树枝状聚合物是一类具有精确分子结构，高度几何对称性的高分子新型聚合物，见图 3，在水中可以分散形成 1～10 nm 大小的粒子[17]。树枝状分子具有结构和尺寸可控、单分散性好、表面官能团丰富、毒性低等优点。这些特性使得树枝状聚合物非常适合于生物医学应用，是非常有发展前景的给药载体[18]。

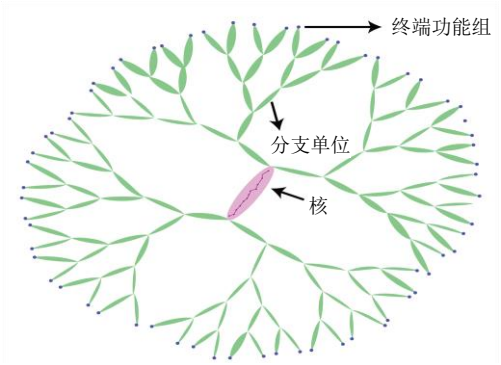

图 3 树枝状聚合物

Fig. 3 Dendrimers

邱瀚弘等[19]采用分支状聚乙二醇化聚合物 G2 制备不同药载比的和厚朴酚（honokiol，HK）纳米粒，在小鼠乳腺癌 4T1 细胞为模型考察的细胞毒实验中，HK-G2 纳米粒与 HK 组存在显著性差异，抑制率提高了 2 倍。以树枝状聚合物 G2 为载体制备高载药量的 HK-G2 纳米粒，有效提高了纳米粒的载药量，解决了 HK 难溶于水的问题，同时增强了对 4T1 细胞的毒性作用。常子晨等[20]制备聚酰胺-胺树枝状大分子包载白藜芦醇纳米载体复合物，考察其稳定性和安全性。结果显示复合物质量浓度在 30 μg/mL 时对人肺癌 A549 细胞具有较小毒性；载体及复合物溶血率低于 5%，视为生物安全。王婷等[21]以 4 代的聚酰胺-胺（polyamidoamine，PAMAM）树形分子为内核，以 25%的偶联效率接枝的二代三乙二醇树枝化基元寡 PEG 为外壳的新型树状大分子（PAMAM-co-0.25 PEG，PGD）作为稳定剂制备多西紫杉醇（docetaxel，DTX）纳米粒，以提高 DTX 的溶解度和生物利用度。通过 MTT 法评价 DTX-PGD 纳米粒对 4T1 细胞的毒性，从半数抑制浓度（IC_{50}）值来看，纳米粒组对细胞杀伤作用较大，DTX 溶液组的 IC_{50}（9.498 μg/mL）是 DTX 纳米粒（3.862 μg/mL）的 2.5 倍，相比游离的 DTX，DTX-PGD 纳米粒有更好的抗肿瘤效果。

树枝状大分子或树枝状聚合物表面具有大量的官能团，不但可进行结构修饰而且赋予了它很好的溶解性；内核上有相对较大的载药空腔，载药效率显著提高，并能起到较好的缓控释效果。尽管如此，当树枝状大分子偶连一定数目具有活泼官能团的药物时，药物分子和树枝状聚合物的极性基团均减小，从而导致整个分子的溶解性降低，而且树枝状大分子的不可降解性和表面带有的大量阳离子电荷都会导致很高的细胞毒性。因此解决这些问题，是树枝状聚合物更好的在抗肿瘤药物载体应用的关键。

1.3 超支化聚合物

超支化聚合物是一类具有高度支化的三维结构的聚合物，具有一定相对分子质量分布，分子结构中存在部分线性结构单元，支化度小于 1。超支化聚合物一般呈椭球状，官能团位于超支化聚合物的末端或分子中的线性结构单元上[21]。超支化聚合物不同于树枝状聚合物，虽然超支化聚合物的结构不如树枝状聚合物完美，但其合成步骤简单，具有和树枝状聚合物类似的物理化学性质，因此超支化聚合物在抗肿瘤药物载体应用领域被广泛应用[22]，见图 4。

Xu 等[23]合成了一种新型超支化共聚物[(*d*,*l*-lactide)/1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine，HPAE-co-PLA/DPPE]，将其用于制备 PTX 双靶向化疗纳米粒。PTX 在 pH 值为 7.4 时缓慢释放，因此，在血液循环过程中，大部分 PTX 分子仍被包裹在纳米颗粒中，从而降低了全身毒性。此外，纳米粒的 pH 值敏感性表明，在酸性的肿瘤环境和细胞内细胞器中可能发生较快的药物释放，这将有助于肿瘤的治疗。体外细胞毒性研究表明，所制得的纳米粒在孵育 24、48 h 后对人脐静脉内皮细胞的毒性高于游离 PTX，纳米颗粒中的 PTX 在宫颈癌 HeLa 细胞中比游离的 PTX 更有效，这种增强的细胞毒性可能归因于共聚物上的 DPPE 片段，它与构成质膜的磷脂具有相似的结构，可能增加了细胞的内吞作用。Zhang 等[24]以超支化聚甘油 PG_6 为亲水核，以聚(d,l-丙交酯)链段为疏水内层，以聚乙二醇 PEG_{4000} 为外

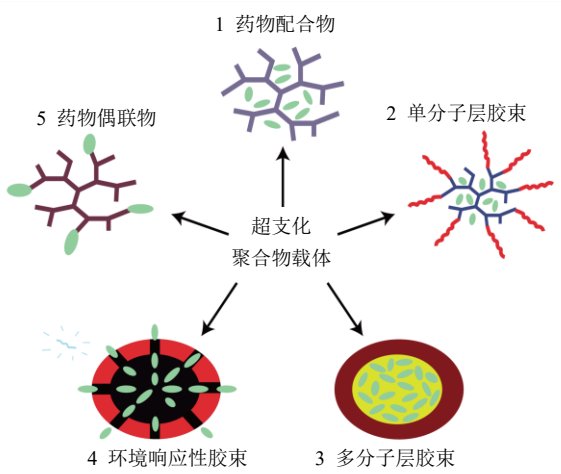

图 4　超支化聚合物作为药物输送载体

Fig. 4　Hyperbranched polymer carrier for drug delivery

层屏蔽层的超支化两亲性聚合物 PG_6-PLA-PEG 载体，并将肿瘤药物 PTX 负载到该载体上，为了实现细胞靶向性，将叶酸（folic acid，FA）进一步引入到超支化聚合物中，得到载药纳米粒 PG_6-PLA-PEG-FA。PTX 的体外释药和靶向性研究结果显示，FA 部分赋予载药系统靶向性，该载药纳米粒对叶酸受体阳性肿瘤细胞有较强的抑制作用。

超支化聚合物由于其独特的结构，在药物传递系统中具有很多优点。如超支化聚合物可以形成单分子胶束从而增加其稳定性；超支化聚合物的末端具有大量的基团，更容易被修饰从而提高载体的靶向性和膜渗透率；通过增强渗透和停留效应（enhanced permeability andretention effect，EPR），诱导药物分子选择性地累积到肿瘤部位，降低体系的毒作用等。由于上述这些独特的理化特征，超支化聚合物在抗肿瘤药物载体应用领域展现了巨大潜力，得到了越来越多的科学家的广泛关注。

1.4　星型聚合物

星型聚合物和树枝状聚合物一样也是一类被广泛研究的高级拓扑结构聚合物，它含有一个多功能的中心点作为核，以及由此中心点向周围发射出的若干线性的链作为臂[25]，见图 5。当星型聚合物拥臂数较多、密度较高时，它一般会形成单分子胶束，且星型结构的聚合物形成的胶束通过增强通透性和滞留效应，在肿瘤部位有优势聚集的特点[23]，因此被广泛应用到药物载体的研究中。

Su 等[26]选择采用胆酸功能化的聚乳酸-乙交酯-*D*-α-生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯（CA-PLGA-TPGS）星型共聚物作为抗肿瘤药物 PTX 的载体，并对其体内外抗肿瘤作用进行了评价。选择商业 PTX 制剂、PLGA 和 PTX 负载的线性共聚物 PLGA-TPGS 纳米粒进行比较。结果显示，该星型聚合物的细胞摄取效率高于 PLGA 和 PLGA-TPGS 纳米粒。体外用 MTT 法和体内移植瘤模型评价 PTX 纳米粒的抗肿瘤作用，结果表明该星型聚合物明显优于商品 PTX 制剂。杨书[27]构建具有星型结构的两亲共聚物 mPEG-PTE_3，包载抗肿瘤药物 PTX，构建 mPEG-PTE_3/PTX 给药系统，并对其性质及初步抗肿瘤活性进行了研究。MTT 实验表明载药 PTX 胶束在最高载药量时与商品 PTX 制剂相比，胶束对 MCF-7 细胞毒性低于商品 PTX 制剂。而且星型聚合物在降低 PTX 全身不良反应和增强 PTX 抗肿瘤效果方面具有良好优越性。

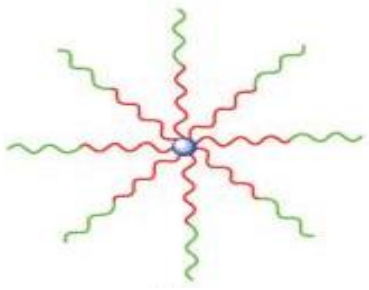

图 5　星型聚合物

Fig. 5　Star-shaped copolymer

星型聚合物得益于它特有的发散式结构，使其在药物递送方面具有许多线性聚合物不存在优异的性能，如多支化结构使得疏水空腔较大，可以保证较高的载药量，与活性药物可以更好地结合，同时又保持较小的粒径，且亲水性增加；星型聚合物可以在水中自主装成胶束，通过修饰后在缓释药物的研究上也具有良好的前景，增加现有缓释材料的选择，虽然星型聚合物具有缓释性能在众多的研究中已经得到证实，但对于其降解的程度以及体内安全性有待近一步研究考察。

1.5　线性-树枝状嵌段共聚物（linear−dendritic block copolymers，LDBCs）

LDBCs 是在同一个大分子中由线性高分子与树枝状聚合物通过化学键连接而成的一类特殊拓扑结构的共聚物[28]，见图 6。这类共聚物具有较高的结构可控性，因此可根据肿瘤治疗的特殊需求调整 LDBCs 的结构组成以达到延长药物循环时间、增加

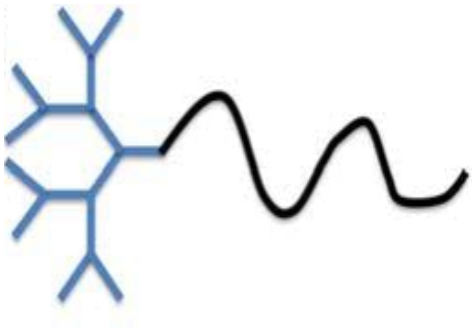

图 6 线性-树枝状嵌段共聚物

Fig. 6 Linear-dendritic block copolymers

药物溶解度、降低药物毒性等目的，使其成为多种抗肿瘤药物靶向输送的理想载体[29]。

Guo 等[30]以低聚乙二醇树枝状分子 G2 和十八胺（$C_{18}NH_2$）为载体合成了树枝状-线形嵌段分子 G2-C_{18}，并以 G2-C_{18} 为药物载体，采用超声强化透析法制备 HCPT 纳米球（nanospheres，NSS）和纳米棒（nanorods，NRS）。与 HCPT NSS 相比，HCPT NRS 的细胞毒作用明显增强。IC_{50} 值降低 2 倍（P＜0.05），更重要的是，HCPT NRS 在体内表现出明显更好的抗肿瘤效果，由于 HCPT NRS 具有较高的肿瘤蓄积量，其抑制率是 HCPT NSS 的 1.3 倍。Li 等[31]设计并合成了硫代化的线状-树枝状聚合物，能在芯部负载 PTX，载药量高达 35.5%。核内胶束的交联降低了表观临界胶束浓度，大大提高了胶束在非还原生理条件和严重胶束破坏条件下的稳定性。PTX 的交联型胶束制剂对荷瘤裸鼠的治疗效果优于等剂量的非交联型胶束制剂和 PTX。Qiao 等[32]合成了一种新型的两亲性线状-树枝状嵌段共聚物-半聚酰胺-b-聚(*d*,*l*-乳酸)[polyamidoamine-b-poly(*d*,*l*-lactic acid，PALA]，并将抗肿瘤药物 DTX 包裹到胶束中，大鼠体内药动学研究证明，与传统的 DTX 注射液相比，DTX-PALA 胶束提高了 DTX 的药时曲线下面积，延长了药物清除率。

LDBCs 结合了树枝状大分子的支化结构和线性嵌段共聚物的性质，传统的 LDBCs 作为药物载体一般是亲水的线状嵌段与相对疏水的树枝状嵌段相结合，可以有效的封装蛋白质药物并形成纳米粒，通过被动靶向作用将蛋白质运送至肿瘤部位，还可以有效进行蛋白质胞内传递的同时降低阳离子聚合物引起的细胞毒性、溶血性及非特异性吸附或聚集。然而，基于这些 LDBCs 的纳米粒支化核心的空间位阻很强，导致载药量很小，解决这一问题是今后开发利用 LDBCs 作为药物载体材料的关键之处。

2 可生物降解的高分子材料药物载体

在 20 世纪的前 50 年中，利用乙醇酸及其他羟基酸合成高分子材料研究因为长时间使用不稳定，会发生降解而被搁置，但是这一特性却造就了生物可降解的高分子[33]。常用的可降解的高分子材料有聚乳酸及其共聚物[34]、聚酰胺[35]、聚酸酐[36]、聚磷酸酯[37]以及聚膦腈[38]等应用于药物载体的研究。可生物降解型的载体材料具有可选择种类的多样性和多功能性，可适用于多种给药形式等多种优点[39]。因此可生物降解型高分子材料药物载体作为现代新型药用高分子载体的成为当今高分子材料领域的研究热点。

Du 等[40]以聚-*d*,*l*-丙交酯（poly-*d*,*l*-lactide，PDLLA）和 PEG 为原料，共聚组成一种热塑性共聚物系统（PDLLA-PEG-PDLLA），用于 PTX 注射植入给药，考察其对肿瘤细胞的作用。结果显示所制得的共聚物系统可以明显抑制肿瘤的生长，具有良好的抗肿瘤作用。裘迪等[41]以生物可降解材料 PLGA 为载体制备了载 PTX 纳米粒，考察了纳米粒的体外释放特性。载 PTX 纳米粒在 30%乙醇水溶液释放介质中的突释阶段累积释药量为 28%，随后纳米粒释药稳定增长，10 d 的释药量达到 81.5%，用 Higuchi 模型拟合，结果发现，小分子的载药纳米粒和高载药量的纳米粒均使载 PTX 纳米粒释放加快，为载 PTX 纳米粒释放的可控制性提供了条件。Gupta 等[42]使用壳聚糖（chitosan，CS）作为生物可降解聚合物，W/O 纳米乳液法对 PTX 进行包埋得到纳米粒 PTX-CS-NPs，MTT 法结果显示对三阴性乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的体外抗癌活性增强。该纳米粒的 IC_{50} 值为（9.36±1.13）μmol/L，比纯药物低 1.6 倍（P＜0.05）。同样，PTX-CS-NP-10 具有极强的生物相容性和安全性，其溶血毒性几乎比单纯药物低 4 倍（P＜0.05），细胞凋亡研究表明，PTX-CS-NP-10 处理的晚期细胞凋亡率几乎是单纯 PTX 的 2 倍，并且所开发的处方连续近 3 个月稳定，且具有安全性。

可生物降解高分子材料药物载体采用生物降解型高分子的药物载体材料，可以克服非降解型载体材料释放完毕后载体必须从活性中取出的缺点。使用这种材料时，当药物释放完毕后，载体不必从活体中取出可以在体内进行降解，最后排出体外或参与活体的新陈代谢，其具有良好的生物相容性和可

生物降解性、无毒、较高的力学强度和优异的物理化学性能。因此当药物为多肽类、蛋白质等这些不稳定的种类时，不会出现分解、沉淀、聚集的现象，提高了药物的生物利用度而被应用于抗肿瘤药物载体。

3 智能性高分子材料药物载体

3.1 pH 值敏感型聚合物

pH 值敏感这一特性主要依赖于弱酸性（如羧基和磺酸酸）或弱碱性（如铵盐）官能团的存在。这些官能团能在 pH 值很小的变化内进行质子化作用或去质子化作用，从而影响聚合物基体中溶质的溶解度（通常是药物粒子），并通过聚合物基体释放这些溶质[43]。正常生理条件下人体的 pH 值在不同部位的数值不同，而病理状况下 pH 值的变化更为明显。如在肿瘤组织部位细胞外液的 pH 值为 6.5～7.2，而正常组织的细胞外液 pH 值为 7.4，利用这种变化可以设计有针对性的释药系统[44]。因此 pH 值敏感型聚合物作为一种重要的药物载体，在药物递送研究中取得了重大进展。由于人体不同部位的 pH 值不同，将 pH 值敏感型材料与聚合物胶束等给药系统相结合，可以实现选择性地、有效地在肿瘤细胞内控制并释放药物，增加机体利用率，减少药物在血液和正常组织中的释放从而减少药物的毒副作用，更有效地杀死肿瘤细胞。因此，pH 值敏感聚合物载体是一种有巨大潜力的抗肿瘤药物释放载体，具有良好的研究前景。

陈聪慧等[45]制备了一种具有双靶向及 pH 值敏感功能的包载 PTX 的新型仿脂蛋白结构纳米载体 FA-BSA-LC/DOPE-PTX。以牛血清白蛋白作为构建这种新型仿脂蛋白结构纳米载体的蛋白模型，对 MCF-7 细胞的毒性研究结果表明，制备的载 PTX 纳米载体在较低 PTX 浓度（低于 0.1 μg/mL）时，具有比商品制剂 PTX 更高的细胞抑制作用。Zhang 等[46]建立了由 AS1411 适配子（adaptorprotein，APT）修饰的 TPGS 聚合物 APT-TPGS 和 pH 值敏感的共聚物组成的双功能混合胶束体系，搭载抗肿瘤药物 PTX，PTX/APT 混合胶束在 pH 7.4 时稳定，在弱酸性（pH 5.5）环境中解离并迅速释放包裹的 PTX。与非 APT 修饰的混合胶束相比，APT 修饰的混合胶束在卵巢癌 SKOV3 细胞中有更多的内在化，而在正常 LO2 细胞中的摄取没有显著差异。在癌细胞识别和 pH 值敏感药物释放的协同作用下，观察到该混合胶束显著增强了对 SKOV3 细胞的细胞毒作用和 G_2/M 期阻滞。与游离 PTX 注射相比，iv 该混合胶束显著增加了 PTX 在肿瘤中的蓄积，抑制了肿瘤生长，减轻了荷瘤小鼠的骨髓抑制。

3.2 温度敏感型聚合物

温度响应型聚合物的独特性能之一是临界溶液温度的存在，用于抗肿瘤药物载体的温度响应型聚合物是指在体循环 37 ℃过程中能够保持结构的完整性，被包裹的药物能很好滞留在给药系统中，但是当到达肿瘤部位时，构成聚合物纳米给药系统的聚合物至少有一种对肿瘤部位的温度变化产生响应，导致聚合物纳米给药系统结构的破坏，被包裹的药物得到释放，在肿瘤部位聚集，以达到药物疗效[47]。近几年来，温度敏感型聚合物作为药物载体得到了广泛关注。

刘朋[48]制备了以 PLGA-PEG-PLGA 为载体，以醋氨酚为模型药物，质量浓度为 10 mg/mL 温度敏感型载药纳米胶束，以醋氨酚水溶液为对照，胶束溶液在 20、42 ℃下进行体外药物释放实验。结果显示，醋氨酚水溶液在 2 h 内药物释放近 100%，而胶束中的药物释放超过 40 h。胶束在 42 ℃下的药物释放快于在 20 ℃下的释放。Laga 等[49]通过可逆加成-断裂链转移技术聚合合成了由不同长度的多价亲水嵌段聚合物 N-(2-羟丙基)甲基丙烯酰胺和温度响应性的聚 2-(2-甲氧基乙氧基)甲基丙烯酸乙酯嵌段组成的双嵌段共聚物，并将抗癌药物吡柔比星连接到该共聚物的亲水嵌段上。该共聚物经历了可逆的温度诱导构象变化，从无规则的卷曲到稳定的纳米胶束；胶束的大小、稳定性以及转变温度受温度响应嵌段长度和吡柔比星在 26～39 ℃内的驱动。且该共聚物，无论温度响应嵌段长度如何，都显示出明显低于游离吡柔比星的细胞毒性。

温度敏感型聚合物从出现至今由于其独特的性能以及在生物医学等方面的广阔应用前景已引起越来越多的研究人员的极大兴趣，随着现代高分子技术水平的进步，其合成的方法也有了更好地改进，但是也存在一些问题有待研究解决，如温度敏感的机制、机械强度，如何从实验室走向工业化工厂等。

3.3 还原敏感型聚合物

还原敏感型纳米药物载体一般是通过在合成过程中引入双硫键而实现控制药物释放的目的。还原型谷胱甘肽是细胞内含量最多的巯基化合物，是细胞还原环境的主要物质，具有维持正常的免疫、抗氧化、整合解毒等功能[50]。肿瘤细胞内还原型谷胱甘肽的浓度是 2～10 mmol/L。然而，还原型谷胱甘

肽在血液中（癌细胞外）的浓度仅为癌细胞内浓度的 10～100 倍。同时，正常细胞内的还原型谷胱甘肽浓度也比癌细胞内的低很多，因此使得肿瘤细胞微环境具有较强的还原性[51]。还原响应聚合物前药纳米粒在肿瘤细胞质中解离和释放药物分子，这对许多在肿瘤细胞质和细胞核发挥药效的药物分子（如 PTX、喜树碱、阿霉素等）就显得非常重要。根据这一特性，还原型敏感聚合物就被广泛应用到抗肿瘤药物载体上，经过修饰后，药物在肿瘤细胞外基本不释放药物，而在肿瘤细胞内快速释放药物的智能响应性抗肿瘤释药体系的制备提供了可能。

Lv 等[52]合成了一种简单的聚合物 3,3′-二硫代二丙酸功能化聚乙二醇-b-聚(*L*-赖氨酸)[mPEG-b-P(LL-DTPA)]，并将 PTX 直接偶联到该聚合物的羧基上，得到了含二硫键的聚合物-PTX 偶联物[P(L-SS-PTX)]。体外细胞毒性实验表明，与不敏感的 P(L-PTX)胶束相比，该偶联物胶束对多种肿瘤细胞的杀伤力明显增强。对荷 B16F1 黑色素瘤 C57BL/6 小鼠的体内研究表明，该偶联物的抗肿瘤活性优于游离 PTX 和 P(L-PTX)。Wang 等[53]开发了喜树碱偶联的核心交联胶束，这种胶束可以通过氧化还原反应断裂内置的二硫键，从而破坏胶束结构并迅速释放喜树碱。核心交联胶束在生理条件下表现出更高的稳定性，在还原环境中表现出快速降解和药物同步释放。体外细胞毒性研究表明，氧化还原响应型核心交联胶束的抗癌活性明显高于非响应型胶束。疏水药物的溶解性和稳定性增加，还原引发的药物快速释放。

3.4 磁性敏感型聚合物

磁性敏感型聚合物是指磁性纳米药物载体粒子在外部磁场的作用下，通过磁场的牵引力富集于肿瘤病灶部位，目前磁靶向性的纳米药物载体主要应用于治疗恶性肿瘤[54]。磁性纳米药物载体一般有 2 种作用方式：一种是药物在靶点部位经载体降解后自由扩散发挥作用，另一种是磁性载体材料可以将场能转化为热能，以高温杀死癌细胞[55-56]。

龚连生等[57]进行了磁介导 PTX 药物载体治疗肝癌的研究，结果表明磁性 PTX 白蛋白纳米粒具有高效的磁靶向性，在大鼠移植肝肿瘤中的聚集明显增加，而且对移植性肝肿瘤有很好的疗效。白蛋白纳米粒与白蛋白受体结合后，使 PTX 易于从血管渗透到肿瘤组织，增加局部肿瘤组织药物浓度，治疗转移性乳腺癌的效果是游离 PTX 的 2 倍。姚竹[58]将磁性纳米颗粒和抗肿瘤药物 DTX 共同负载于新型生物可降解高分子材料基质上，研发一种具有临床应用前景的载药磁性纳米复合植入剂，以人乳腺癌细胞为研究对象，与载药磁性纳米复合植入剂共孵育，进行热化疗，并与临床常用乳腺癌化疗药多西他赛注射液的疗效进行对比，评价该复合植入剂的体外抗肿瘤效果。结果显示，该复合植入剂在体外对人乳腺癌细胞的杀伤作用显著优于对照组。

4 结语

目前，许多天然抗肿瘤药物如 PTX、喜树碱等，由于本身具有疏水性、溶解度低、生物利用度差和胃肠道刺激等缺点。但是通过制备高分子药物载体途径取得了较好的改善，但是对于大多数药物，延长药物在体内的滞留时间以提高治疗效果、减小毒副作用仍是开发的重点。近年来，随着高分子材料的深入研究，高分子材料作为天然抗肿瘤药物载体，改变了传统的用药方式，丰富了药物的类型。虽然高分子材料载体在药物释放体系中未起到治疗作用，但是药物与载体结合后，药物在体内的吸收和分布不再由药物本身所决定，而是受到载体的影响和制约，也是影响药物疗效的关键。目前已经商品化生产的高分子材料只有 PLA、PGA、PLGA 等少数几种，其他合成的高分子药用载体还是止步于实验室，而且还存在着缓释效果不理想，可控释放性有待改善等问题。随着如今抗肿瘤药物在医学领域的应用，致使高分子材料载体在药物修饰中具有广阔的研究前景。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 秦飞, 陈丹, 庄玲萍, 等. 用于抗癌药物的纳米载药系统研究进展 [J]. 海峡药学, 2018, 30(9): 1-4.

[2] Okamatsu A, Motoyama K, Onodera R, *et al*. Folate-appended β-cyclodextrin as a promising tumor targeting carrier for antitumor drugs *in vitro* and *in vivo* [J]. *Bioconjug Chem*, 2013, 24(4): 724-733.

[3] Xiang Y N, Guo Z M, Zhu P F, *et al*. Traditional Chinese medicine as a cancer treatment: Modern perspectives of ancient but advanced science [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(5): 1958-1975.

[4] Han Y, Wang H, Xu W R, *et al*. Chinese herbal medicine as maintenance therapy for improving the quality of life for advanced non-small cell lung cancer patients [J]. *Complement Ther Med*, 2016, 24: 81-89.

[5] 张晓平, 邵骏菁, 马大龙, 等. 天然药物抗肿瘤活性成分及其作用机制研究进展 [J]. 药学学报, 2019, 54(11):

1949-1957.

[6] 蒋薇. 高分子材料在药物载体方面的研究进展 [J]. 广东化工, 2015, 42(11): 137-138.

[7] Khandare J, Minko T. Polymer-drug conjugates: Progress in polymeric prodrugs [J]. *Prog Polym Sci*, 2006, 31(4): 359-397.

[8] Loggie B W, Fleming R A, McQuellon R P, *et al*. Cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for disseminated peritoneal cancer of gastrointestinal origin [J]. *Am Surg*, 2000, 66(6): 561-568.

[9] Aggarwal B B, Ichikawa H, Garodia P, *et al*. From traditional Ayurvedic medicine to modern medicine: Identification of therapeutic targets for suppression of inflammation and cancer [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2006, 10(1): 87-118.

[10] Ge Z S, Liu S Y. Functional block copolymer assemblies responsive to tumor and intracellular microenvironments for site-specific drug delivery and enhanced imaging performance [J]. *Chem Soc Rev*, 2013, 42(17): 7289.

[11] Ahn C H, Chae S Y, Bae Y H, *et al*. Biodegradable poly(ethylenimine) for plasmid DNA delivery [J]. *J Control Release*, 2002, 80(1/2/3): 273-282.

[12] 谢轲. 基于两亲性聚合物的美登素纳米药物的制备和抗肿瘤活性研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2019.

[13] Wang J, Wang R, Li L B. Preparation and properties of hydroxycamptothecin-loaded nanoparticles made of amphiphilic copolymer and normal polymer [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2009, 336(2): 808-813.

[14] Wu Y, Zheng Y L, Yang W L, *et al*. Synthesis and characterization of a novel amphiphilic chitosan-polylactide graft copolymer [J]. *Carbohydr Polym*, 2005, 59(2): 165-171.

[15] 李青霄, 王铮, 尹玉华, 等. 聚合物接枝纳米粒子两亲性分子在溶液中自组装行为的模拟研究 [J]. 高分子学报, 2018(10): 1351-1358.

[16] 赵军强, 邓联东, 张建华, 等. 氧化还原和 pH 双响应性接枝聚合物纳米胶束的制备及体外抗肿瘤活性研究 [A] // 2013 年全国高分子学术论文报告会论文集 [C]. 上海: 中国化学会, 2013: 15.

[17] Cheng Y Y, Zhao L B, Li Y W, *et al*. Design of biocompatible dendrimers for cancer diagnosis and therapy: Current status and future perspectives [J]. *Chem Soc Rev*, 2011, 40(5): 2673.

[18] 焦真, 王星, 陈志明. 两亲嵌段聚合物载药胶束研究进展 [J]. 高分子通报, 2010(12): 78-83.

[19] 邱瀚弘, 朱志军, 张雪洁, 等. 药载比对和厚朴酚-分枝状聚乙二醇聚合物 G2 纳米粒形态及体外抗肿瘤活性的影响 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(11): 1951-1957.

[20] 常子晨, 李颖, 张颖, 等. 聚酰胺-胺树枝状大分子包载白藜芦醇的制备及体外研究 [J]. 中草药, 2019, 50(24): 5963-5969.

[21] 王婷, 赵燕娜, 王向涛, 等. 新型树状大分子-多烯紫杉醇纳米粒的制备、表征及体外细胞毒作用 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(5): 741-746.

[22] Hirao A, Yoo H S. Dendrimer-like star-branched polymers: Novel structurally well-defined hyperbranched polymers [J]. *Polym J*, 2011, 43(1): 2-17.

[23] Xu Q, Liu Y X, Su S S, *et al*. Anti-tumor activity of paclitaxel through dual-targeting carrier of cyclic RGD and transferrin conjugated hyperbranched copolymer nanoparticles [J]. *Biomaterials*, 2012, 33(5): 1627-1639.

[24] Zhang L, Hu C H, Cheng S X, *et al*. Hyperbranched amphiphilic polymer with folate mediated targeting property [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2010, 79(2): 427-433.

[25] Ren J M, Mckenzie T G, Fu Q, *et al*. Star polymers [J]. *Chem Rev*, 2016:6743-6836.

[26] Su Y S, Hu J, Huang Z B, *et al*. Paclitaxel-loaded star-shaped copolymer nanoparticles for enhanced malignant melanoma chemotherapy against multidrug resistance [J]. *Drug Des Dev Ther*, 2017, 11: 659-668.

[27] 杨书. 星型两亲共聚物 PEG 化紫檀芪的合成及其自组装胶束负载紫杉醇的抗肿瘤初步研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2017.

[28] Gheybi H, Adeli M. Supramolecular anticancer drug delivery systems based on linear–dendritic copolymers [J]. *Polym Chem*, 2015, 6(14): 2580-2615.

[29] 秦冬霞. 线性-树枝状聚合物分子自组装行为的 DPD 模拟及树枝状聚合物制备研究 [D]. 广州: 华南理工大学, 2016.

[30] Guo Y F, Wang T, Zhao S, *et al*. Amphiphilic hybrid dendritic-linear molecules as nanocarriers for shape-dependent antitumor drug delivery [J]. *Mol Pharm*, 2018, 15(7): 2665-2673.

[31] Li Y P, Xiao K, Luo J T, *et al*. Well-defined, reversible disulfide cross-linked micelles for on-demand paclitaxel delivery [J]. *Biomaterials*, 2011, 32(27): 6633-6645.

[32] Qiao H Z, Li J, Wang Y, *et al*. Synthesis and characterization of multi-functional linear-dendritic block copolymer for intracellular delivery of antitumor drugs [J]. *Int J Pharm*, 2013, 452(1/2): 363-373.

[33] 王洪新, 陈晓明. 药物控释载体材料的研究与应用 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(47): 8887-8890.

[34] 孙继红, 温丽利, 吴雁, 等. 葡聚糖-聚乳酸接枝共聚物的合成及其药物载体输送系统 [J]. 北京工业大学学报, 2013, 39(8): 1269-1274.

[35] 王杨, 顾准, 徐琼. 还原降解、肿瘤靶向的智能型超支化聚酰胺药物载体制备研究 [J]. 中国测试, 2016, 42(7): 53-58.

[36] 王杰. 用于肿瘤治疗的还原敏感性聚醚—聚酸酐胶束的研究 [D]. 成都: 西南交通大学, 2014.

[37] 刘洁. 基于聚磷酸酯的阿霉素/p53 基因共传输体系用于肺癌治疗 [D]. 苏州: 苏州大学, 2018.

[38] 闫鑫慧. 聚膦腈药物控释释放载体的机理应用及展望 [J]. 化工管理, 2017(31): 47-48.

[39] 刘宇晴. 可生物降解高分子材料的分类及应用探究 [J]. 大众标准化, 2019(14): 19-20.

[40] Du C, Wang Y, Shi K, *et al*. Efficient suppression of liver metastasis cancers by paclitaxel loaded nanoparticles in PDLLA-PEG-PDLLA thermosensitive hydrogel composites [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2017, 13(11): 1545-1556.

[41] 裘迪, 朱宏. 载紫杉醇聚乳酸-羟基乙酸纳米粒的体外释药研究 [J]. 材料导报, 2009, 23(S1): 169-170,176.

[42] Gupta U, Sharma S, Khan I, *et al*. Enhanced apoptotic and anticancer potential of paclitaxel loaded biodegradable nanoparticles based on chitosan [J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, 98: 810-819.

[43] 陈晨. 壳聚糖基温敏原位凝胶的制备及性能研究 [D]. 天津: 天津大学, 2012.

[44] 刘瑞红. 新型 pH、温度双重超敏感树枝状聚合物的设计合成以及溶酶体逃逸行为的研究 [D]. 天津: 天津大学, 2014.

[45] 陈聪慧, 丁昌元. 靶向及 pH 敏感仿脂蛋白结构纳米载体运载紫杉醇的抗肿瘤研究 [J]. 中国药学杂志, 2017, 52(19): 1698-1705.

[46] Zhang J M, Chen R E, Fang X F, *et al*. Nucleolin targeting AS1411 aptamer modified pH-sensitive micelles for enhanced delivery and antitumor efficacy of paclitaxel [J]. *Nano Res*, 2015, 8(1): 201-218.

[47] Fan T F, Li M J, Wu X M, *et al*. Preparation of thermoresponsive and pH-sensitivity polymer magnetic hydrogel nanospheres as anticancer drug carriers [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2011, 88(2): 593-600.

[48] 刘朋. 用于靶向给药的一种新型温敏聚合物胶束的制备及表征 [D]. 重庆: 重庆大学, 2009.

[49] Laga R, Janoušková O, Ulbrich K, *et al*. Thermoresponsive polymer micelles as potential nanosized cancerostatics [J]. *Biomacromolecules*, 2015, 16(8): 2493-2505.

[50] Rades N, Achazi K, Qiu M, *et al*. Reductively cleavable polymer-drug conjugates based on dendritic polyglycerol sulfate and monomethyl auristatin E as anticancer drugs [J]. *J Control Release*, 2019, 300: 13-21.

[51] 屈婧, 陈康隆, 王秋月, 等. 还原、温度和 pH 三重响应性交联聚合物载药胶束的制备及其释药性能研究 [J]. 生物医学工程学杂志, 2018, 35(1): 70-80.

[52] Lv S, Tang Z H, Zhang D W, *et al*. Well-defined polymer-drug conjugate engineered with redox and pH-sensitive release mechanism for efficient delivery of paclitaxel [J]. *J Control Release*, 2014, 194: 220-227.

[53] Wang H, Tang L, Tu C L, *et al*. Redox-responsive, core-cross-linked micelles capable of on-demand, concurrent drug release and structure disassembly [J]. *Biomacromolecules*, 2013, 14(10): 3706-3712.

[54] 张寒. 磁性纳米药物载体的结构优化与控释行为研究 [D]. 武汉: 武汉工程大学, 2015.

[55] 赵琴. Fe_3O_4 作为药物载体在抗肿瘤领域的应用 [J]. 湖北科技学院学报: 医学版, 2020, 34(2): 178-182.

[56] 马丽霞, 余兰. 磁性药物载体在抗肿瘤方面的研究进展 [J]. 药学研究, 2019, 38(4): 225-228.

[57] 龚连生, 张阳德, 刘恕. 磁性阿霉素白蛋白纳米粒在移植性肝癌模型中的磁靶向性 [J]. 中华肝胆外科杂志, 2003, 9(9): 543-546.

[58] 姚竹. 载药磁性纳米复合植入剂用于乳腺癌磁感应缓释热化疗 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2012.

[责任编辑 崔艳丽]