

生物还原敏感可降解聚合物纳米载体的构建与应用

邓 超, 孟凤华, 程 茹, 张 建, 钟志远*

(江苏省先进功能高分子材料设计及应用重点实验室, 苏州大学材料与化学化工学部,
苏州大学生物医用高分子材料重点实验室, 苏州 215123)

摘要:生物可降解聚合物纳米载体具有较长的体内循环时间、能靶向并富集到肿瘤组织、降低毒副作用、增加药物利用率以及在体内可降解等优越性能,已成为实现肿瘤靶向治疗最有前景的载体系统之一。但是,临床试验结果表明,聚合物纳米药物的治疗效果与人们的预期相差甚远,其中一个重要原因是纳米药物在靶点处药物释放少且缓慢。因此,开发智能型纳米载体使其在到达靶点后即迅速释放包裹的药物成为近年的研究热点。肿瘤组织,尤其是肿瘤细胞内的谷胱甘肽(glutathione, GSH)浓度较高(2~10mM),大约是体液和细胞外基质的 100~1000 倍(2~10 μ M)。基于肿瘤独特的还原势能,人们构建了各种不同类型的还原敏感聚合物纳米载体,实现抗癌药物在肿瘤组织和肿瘤细胞内的快速高效释放。生物还原敏感聚合物纳米载体具有以下特点:(1)在生理条件下稳定;(2)对肿瘤细胞内还原环境响应快,触发药物快速释放;(3)无需任何外在刺激装置,简单方便。本文将结合我们课题组的工作介绍各种还原敏感可降解聚合物纳米载体的构建和应用,主要包括还原敏感生物可降解聚合物胶束、囊泡、纳米凝胶等。

关键词:还原敏感; 聚合物胶束; 聚合物囊泡; 纳米凝胶; 可逆交联; 靶向释放; 肿瘤治疗

许多高效的化疗药物因其巨大的毒副作用而难以应用于临床肿瘤治疗。近十多年来,各种纳米载体如脂质体、聚合物胶束、聚合物囊泡、聚合物纳米粒、聚合物纳米凝胶等被开发用于运载抗癌药物和蛋白质,以期实现对肿瘤的高效低毒治疗^[1~3]。例如,脂质体阿霉素药物(Doxil®、Myocet®、LipoDox®)已成为临床治疗晚期卵巢癌、乳腺癌、多发性骨髓瘤和卡波希氏肉瘤的常规药物^[4, 5]。基于聚乙二醇-聚乳酸共聚物(PEG-PLA)的载有紫杉醇的胶束药物(Genexol-PM)已在韩国用于临床治疗乳腺癌、肺癌和卵巢癌等^[6]。临床治疗结果表明,纳米药物具有更好的药物利用率,能很好减小毒副作用,极大提高病人在治疗期间对药物的耐受性等。尽管纳米药物在过去十多年取得了明显的进展,但其治疗效果与人们的期望还有较大的差距^[7, 8]。这很大程度上是因为现有的纳米载体在体内降解缓慢(完全降解需几天到几个月),导致药物在进入肿瘤细胞后药物释放速度慢和释放量少,药物利用度低。

近年来,研究人员设计制备了不同生物响应性(pH, 酶、还原等)生物可降解聚合物纳米载体,以实现抗癌药物在肿瘤组织和肿瘤细胞内的快速高效释放^[3, 9, 10]。例如,利用肿瘤组织和肿瘤细胞内涵体/溶酶体内的酸性微环境,人们研发了各种 pH 敏感的聚合物纳米载体(胶束、囊泡和纳米凝胶)以实现抗癌药物和蛋白质药物在肿瘤处的高效快速释放^[11~13]。最近,还原敏感聚合物纳米载体因响应速度快、细胞内药物释放效率高等优点,已成为十分引人注目的智能药物载体系统^[14~17]。肿瘤细胞的细胞质和细胞核具有强还原能力,其谷胱甘肽(glutathione, GSH)浓度(2~10mM)是体液和细胞外基质的 100~1000 倍^[18]。而且,据报道细胞内涵体在 γ -干扰素诱导的溶酶体巯基还原酶(GILT)和半胱氨酸等还原剂调控下,也具有高的还原能力^[19]。另外,肿瘤组织中 GSH 浓度是正常组织的 4 倍多,有相对较高的还原能力^[20]。利用生物体本身存在的独特的 GSH 浓度差异,人们构建了不同类型的还原敏感聚合物纳米载体,用于抗癌药物和蛋白质药物在肿瘤细胞和肿瘤组织的高效快速释放。本文将结合作者课题组的工作

10.14028/j.cnki.1003-3726.2015.10.006

收稿:2015-07-13;修回:2015-07-24;

基金项目:国家自然科学基金(基金号 51273137 和 51473110)、国家杰出青年科学基金(基金号 51225302)和江苏高校优势学科建设工程资助项目;

* 通讯联系人, E-mail: zyzhong@suda.edu.cn.

讨论还原敏感可降解聚合物纳米载体(包括胶束、囊泡及纳米凝胶等)的设计和其在细胞内快速高效释放抗癌药物和蛋白质药物中的应用。

1 还原敏感生物可降解聚合物胶束

生物可降解聚合物胶束具有良好的生物相容性、生物可降解性、较长的体内循环时间、可靶向并富集到肿瘤组织等优点,已被广泛地用于肿瘤靶向治疗。目前,多个聚合物胶束药物已投入市场或进入临床试验阶段,但治疗效果在很大程度上受限于聚合物胶束药物在进入细胞后释放缓慢。因此,人们设计制备了各种生物响应性聚合物胶束载体,其中还原敏感因响应速度快,细胞内释放效率高而得到越来越多的关注。例如,用二硫键连接的聚乙二醇-*b*-聚(ϵ -己内酯)(PEG-SS-PCL)和葡聚糖-*b*-聚(ϵ -己内酯)(dextran-SS-PCL)二嵌段共聚物制备了还原敏感壳可摒弃的聚合物胶束^[21, 22],该胶束在 10mM 二硫苏糖醇(dithiothreitol, DTT)还原环境下几小时后因亲水壳层 PEG 和 dextran 的离去而形成聚集体,在 12h 内完全释放出包裹的阿霉素(DOX)药物(见图 1)。在相同条件下,非还原敏感的胶束释放出的药物很少。老鼠单核巨噬白血病细胞(RAW 264.7)实验表明,该还原响应胶束可高效地将药物释放到细胞质和细胞核,有力增强了抗肿瘤效果。王均等^[24, 25]报道了还原敏感壳可摒弃 PCL-SS-聚磷酸酯(PCL-SS-PEEP)胶束,其在 GSH 存在情况下快速释放 DOX,很好地抑制了 A549 肿瘤细胞的生长^[23]。随后基于聚多肽、透明质酸等聚合物也被开发用来制备还原敏感壳可摒弃胶束,并实现了抗癌药物(如 DOX、PTX 等)在肿瘤细胞内触发释放。在接下来的研究中,作者发现通过调节 PEG-*b*-PCL 胶束中还原敏感壳的量可精确控制药物在细胞内的释放量和释放速率,调节抗癌活性^[26]。除了构建壳可摒弃胶束,二硫键也被引入到共聚物憎水链段的主链或侧链,构建还原敏感核可降解胶束^[27~29]。最近,作者设计制备了含二硫键的基于氨基酸的生物可降解聚氨酯(AAPU(SS)),并用其制备了粒径为 155nm 的 PEG-AAPU(SS)-PEG 胶束用于 DOX 的细胞内触发释放^[30]。共聚焦显微镜观察显示该胶束能有效地将 DOX 药物运输并释放到 MCF-7 耐药细胞(MCF-7/ADR)的细胞核和细胞核周围,表现出了较强抑制肿瘤细胞生长的效果。

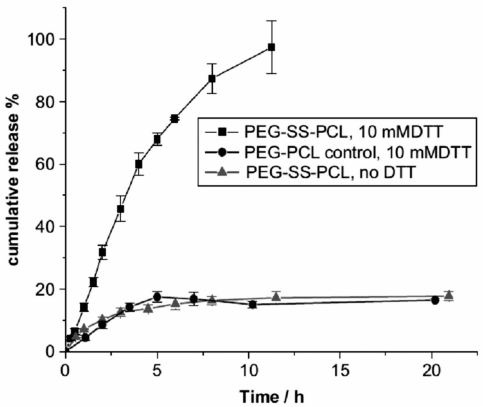


图 1 壳可摒弃生物可降解 PEG-SS-PCL 胶束在还原条件下触发释放抗癌药物 DOX
用非还原敏感的 PEG-PCL 胶束作为对照组。
Figure 1 Reduction-triggered release of DOX from shell-sheddable PEG-SS-PCL micelles
PEG-PCL micelles were used as a reduction insensitive control.

为了更精准控制药物释放行为,近年来人们研发了还原和 pH 双重敏感及多重敏感聚合物纳米载体^[31]。基于 PEG-SS-PTMBPEC 嵌段共聚物,作者制备了还原和 pH 双重敏感胶束来实现 DOX 药物在细胞内的高效释放^[32]。体外释放实验表明,胶束药物在生理条件下,21h 内仅释放约 24.5% 药物;在 10mM GSH 还原条件或 pH 5.0 弱酸下,DOX 释放速度明显加快,21h 内分别释放 74.3% 和 62.8% 药

物;在还原且弱酸的条件下,10h 内药物释放高达 94.2%。该双重敏感胶束在模拟进入细胞后所经历的不同微环境,即先进入内涵体或溶酶体(pH 5.0,2~4h),然后进入到细胞质(pH 7.4,10mM GSH),能显著加速药物释放。汪长春等^[33]将 DOX 通过胺键接枝到 PEG-PMMA 聚合物上制得前药胶束,然后再用二巯基二乙酸交联得到 pH 和还原双敏感胶束,其在弱酸和还原条件下可高效释放键合的药物。刘世勇等^[34]通过二硫代双(丙酰二肼)交联胶束壳上的醛基制得还原和 pH 双敏感胶束,其可高效将抗癌药物喜树碱(camptothecin, CPT)和 DOX 释放到细胞核,有效杀死肿瘤细胞。最近,作者设计制备了基于聚乙二醇-聚(2,4,6-三甲氧基苯甲缩醛季戊四醇碳酸酯-co-二硫代吡啶碳酸酯)(PEG-P(TMBPEC-co-PDSC))的还原和 pH 双重响应核可逆交联的聚合物胶束用于抗癌药物(DOX)的细胞内触发释放^[35]。体外释放实验表明,该胶束在低浓度(40 μ g/mL),生理条件下 24h 释放的药物只有 19.9%,而在弱酸(pH 为 5.0)和还原(10mM GSH)条件下,12h 后就几乎将包载的药物完全释放出来。共聚焦显微镜观察显示 PEG-P(TMBPEC-co-PDSC)胶束能在 12h 内将 DOX 药物运输和释放到 RAW 264.7 肿瘤细胞的细胞核。

聚合物胶束药物的疗效低于预期,部分原因是由于其注射到体内后被极大稀释,导致包载药物过早释放,不能富集到肿瘤处^[36~38]。因此,各种化学或物理交联方法被用来改善胶束药物的稳定性^[38~42]。但交联在提高胶束药物稳定性的同时,往往会因为过于稳定而阻碍药物在肿瘤部位的释放,降低肿瘤治疗效果。近几年,人们采用含二硫键的交联剂如胱胺、胱胺衍生物和胱氨酸 *N*-羧酸内酸酐来制备得到还原敏感可逆交联的生物可降解胶束载体^[43~46],巧妙解决了聚合物胶束载体在血液循环时需具有高稳定性,而在肿瘤细胞内需快速高效释放药物的矛盾。这些载体不仅在体内具有明显增强的稳定性,而且在细胞内还原条件下能迅速释放出包载的药物。二硫键交联也可通过氧化聚合物胶束载体上的自由巯基来实现,巯基可存在于亲水链段(聚(*L*-半胱氨酸))^[47]或憎水链段(聚磷酸酯、聚碳酸酯、聚丙烯酸酯、聚多肽、超支化聚合物等)^[48~52]。用接种卵巢癌的小鼠研究发现二硫键交联的胶束药物相对于 PTX 自由药和未交联胶束药物,在体内展现出更好的肿瘤选择性和治疗效果^[51]。作者还发现,还原敏感可逆交联聚合物纳米载体可通过硫辛酸(lipoic acid, LA)衍生物方便制备得到^[53~55]。LA 是人体内存在的天然抗氧化剂,具有一个含二硫键的五元环,环上的二硫键因环张力在催化量的 DTT 作用下可开环聚合,形成线型的聚二硫化物。研究发现,基于 LA 的二硫键交联的纳米载体具有很好的生物相容性;在体内循环时稳定,能很好地抑制药物泄漏;而在细胞内可快速释放药物,产生高抗肿瘤活性。最近,作者报道了基于 LA 和顺式 1,2-环己烷二羧酸(CCA)接枝 PEG-PLL 的 pH 和还原双重敏感可逆交联聚多肽胶束^[56]。其可高效包载 DOX。体外释放研究表明在生理条件下,24h 内 DOX 释放量少(<20%),而在 10mM GSH 还原条件下,24h 内 DOX 释放量在 pH 7.4 和 5.0 分别达 86%和 96.7%。载 DOX 交联胶束对 HeLa 和 HepG2 等肿瘤细胞具有显著的细胞毒性(IC₅₀=~12.5 μ g DOX equiv/mL)。贺超良等将含六元环二硫键的反式-4,5-二羟基-1,2-二噻烷(O-DTT)分子引入到聚氨酯,制备了核可逆交联的聚氨酯胶束。载 DOX 胶束在体内表现出了比自由药和未交联的载药胶束更强的抗癌效果和更低的毒副作用^[57]。

为了避免肾小球排除和肝网状内皮组织(reticuloendothelial systems, RES)的吞噬,增强纳米药物通过高渗透长滞留(EPR)效应在肿瘤的富集,纳米载体的表面通常需要引入具屏蔽效应的 PEG 或葡聚糖等分子。然而,屏蔽效应同时也会大大降低肿瘤细胞对纳米药物的内吞效率,使得许多细胞内作用药物(如阿霉素、紫杉醇等)及蛋白质(如细胞色素 C 等)无法达到预期治疗效果^[58]。通过引入与肿瘤细胞有特异性结合的靶向分子(如多肽、单糖、多糖、叶酸、抗体、抗体片段等)到纳米载体的表面,可促进纳米药物在肿瘤组织处的滞留,增强纳米药物的内吞效率和肿瘤细胞内的富集^[59]。作者发现,将半乳糖(Gal)靶向分子引入到还原敏感型 PEG-SS-PCL 和 PCL-g-SS-LBA 纳米载体能明显促进纳米载体内吞进入表达无唾液酸糖蛋白受体(asialoglycoprotein, ASGP-R)的 HepG2 细胞,并在 4~8h 内快速高效地将 DOX 药物释放到细胞核^[60, 61]。MTT 分析显示,半乳糖修饰后的 PEG-SS-PCL 胶束药物对 HepG2 细胞的细胞毒性与自由药相当,是不含靶向分子胶束的 6 倍多^[60]。最近,作者通过含二硫键的二苯丙氨

酸二酯的对硝基苯磺酸盐和己二酸二对硝基苯酯的溶液缩聚,制备得到一系列具有还原敏感性的聚酰胺酯(SSPEA)^[62, 63],并在其侧链引入亲水性 Gal 制得粒径在 91~138nm 肝癌靶向的还原敏感型 SSPEA-Gal 聚合物纳米粒子^[63]。SSPEA-Gal 聚合物纳米粒子能主动靶向到过度表达 ASGP-R 的肝癌细胞(HepG2)。MTT 分析显示,包载 DOX 的 SSPEA-Gal 聚合物纳米粒子对 HepG2 细胞的半抑制浓度(IC₅₀)为 1.37 μ g/mL,与自由 DOX 药物相近。透明质酸(HA)因能与乳腺癌细胞(MDA-MB-231, MCF-7)和结肠癌细胞(HCT-116)表面过量表达的 CD44 和 RHAMM 受体结合,而被广泛地用于抗癌药物的靶向释放。作者报道了用硫辛酸接枝的透明质酸(HA-Lys-LA)来制备可逆交联的聚合物纳米载体,并将其用于乳腺癌的靶向治疗。研究发现,该纳米粒在体内可长时间循环,高效富集到 CD44 阳性乳腺癌(12.71%ID/g)并被癌细胞内吞,还原敏感解交联可实现药物在肿瘤细胞内快速释放,完全抑制肿瘤生长(见图 2)^[64]。该纳米粒也可高效靶向到 CD44 阳性的乳腺癌干细胞,逆转肿瘤干细胞的耐药性。

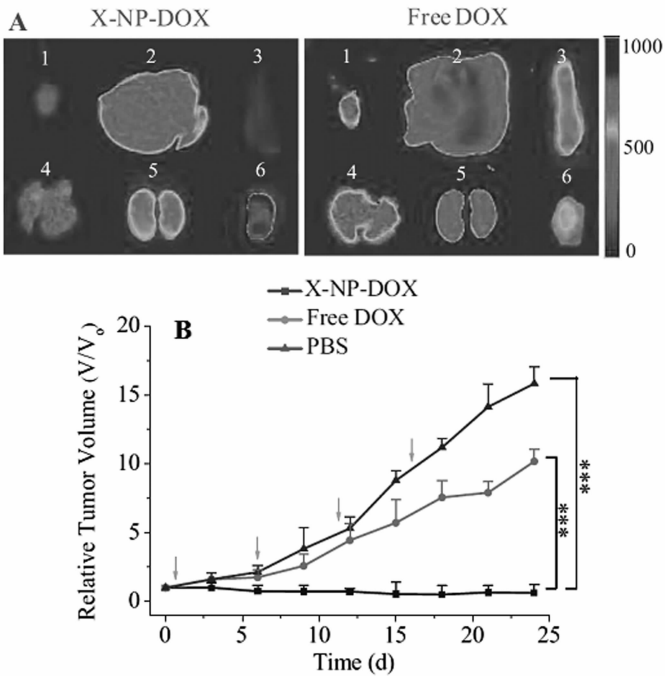


图 2 包载 DOX 的 HA-Lys-LA 纳米粒(X-NP-DOX)和自由 DOX 在接种有 MCF-7/ADR 乳腺癌裸鼠的体内分布和抗癌效果 (A)DOX 在各器官和肿瘤的荧光分布(1:心脏,2:肝脏,3:脾,4:肺,5:肾,6:肿瘤);(B)肿瘤体积变化,用 PBS 作为对照组。在第 1,6,11 和 16 天给药,药量是 7.5mg DOX equiv./kg 体重。

Figure 2 *In vivo* biodistribution and antitumor performance of DOX-loaded HA-Lys-LA nanoparticles (X-NP-DOX) and free DOX in MCF-7/ADR human breast tumor bearing nude mice

(A) DOX fluorescence images of organs and tumors (1: heart, 2: liver, 3: spleen, 4: lung, 5: kidney, and 6: tumor); (B) tumor volume changes, PBS was used as a control. The drug was given on day 1, 6, 11, and 16 (dosae: 7.5mg DOX equiv./kg body weight).

2 还原敏感生物可降解聚合物囊泡

聚合物囊泡具有类脂质体的结构,其亲水内腔通过疏水薄膜与外界环境分隔,不但可用于疏水药物,而且可用于亲水药物的控制释放。聚合物囊泡通过两亲性大分子自组装形成得到,通常具有比脂质体更厚的疏水膜(5~30nm)、更高的稳定性、增强的力学强度和更低的药物渗透性。聚合物囊泡在亲水物质(如 DOX·HCl、蛋白质、siRNA、DNA 等)和憎水物质(如紫杉醇、阿霉素、量子点等)的包裹和响应性释放中都展现了巨大潜力^[65, 66]。近年来,人们设计制备了各种生理环境(如还原、pH)响应聚合物囊泡,实现

抗癌药物和蛋白质药物的高效细胞内释放^[67~69]。例如,基于聚乙二醇-聚(ε-己内酯)-聚(二乙氨基乙基甲基丙烯酸酯)(PEG-PCL-PDEA)和 PEG-SS-PCL,设计制备了还原敏感的生物可降解聚合物囊泡,用于蛋白质药物的高效包载和细胞内触发释放^[70]。该聚合物囊泡通过内腔 PDEA 链段与蛋白质的静电和氢键作用可高效(包封率>90%)包载蛋白质药物如牛血清白蛋白(BSA)、卵清蛋白(OVA)和细胞色素 C(CC)。细胞实验表明,通过调节聚合物囊泡中二硫键的含量可有效控制 CC 在细胞内的释放行为,从而调节细胞凋亡。该聚合物囊泡还被用来包载果粒酶 B(Gr B),其在细胞内能快速释放出蛋白质药物,高效杀死肝癌细胞(IC₅₀为 2.7nM)。另外,通过简单地将 PEG-SS-PDEA 聚合物水溶液的 pH 从 5.5 升高到 7.4,制得了 pH 和还原双敏感的粒径为 54~67nm 的聚合物囊泡^[71]。载 BSA 和 CC 蛋白质的聚合物囊泡在 pH 7.4 时稳定,8h 释放的蛋白质药物少于 20%;但在弱酸(pH 6.0)或细胞内还原环境中(10mM DTT)会因为载体的溶解或集聚而快速释放出包裹的蛋白质药物。共聚焦显微镜观察显示,PEG-SS-PDEA 囊泡能在 6h 内将 FITC 标记的 CC 蛋白运输和释放到 MCF-7 细胞内,能明显促进 MCF-7 细胞的凋亡。

为解决聚合物囊泡载体在血液循环时需具有高稳定性而在肿瘤细胞内需快速高效释放药物的矛盾,人们制备了各种还原敏感可逆交联的聚合物囊泡载体。例如,通过氧化 PEG-PAA(SH)-PDEA 囊泡界面上的巯基制备得到还原敏感可逆交联的聚合物囊泡,并在极温和条件下实现了对蛋白质药物(BSA、CC)的高效装载(见图 3)^[72]。载蛋白囊泡在生理环境下稳定,但在细胞内还原条件下会快速解离,释放出蛋白药物,促使肿瘤细胞(MCF-7, HeLa, 293T)凋亡。基于 PEG-PAA-PNIPAM 温敏性三嵌段共聚物和胱胺交联,制备了温度和还原敏感可逆交联的聚合物囊泡^[73]。该聚合物囊泡在高倍稀释、有机溶剂、高浓度盐溶液和变温的条件下可保持结构稳定;但在 10mM DTT 还原环境下,囊泡在 1.5h 内完全分解,快速释放出包裹的葡聚糖。通过调节 PAA/PNIPAM 的比例可以将聚合物的 LCST 调节到 38~39℃ 之间^[74],其在温和条件下可高效包裹各种不同的蛋白质药物(BSA、溶菌酶、CC、OVA)。载蛋白囊泡由于交联在生理条件下十分稳定,但在模拟细胞内还原条件下很快分解,释放出蛋白质药物。

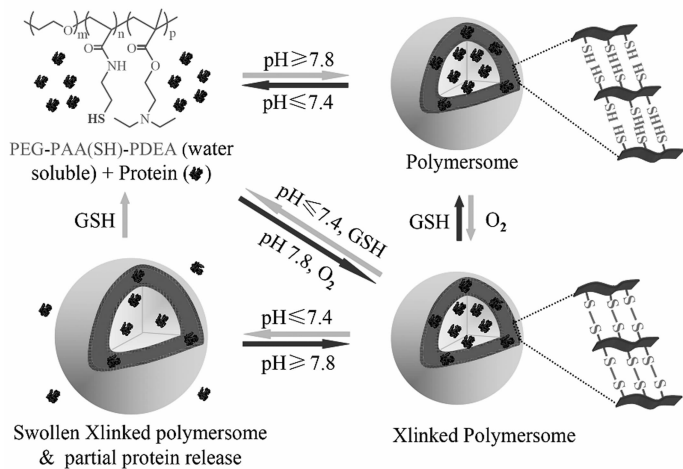


图 3 基于 PEG-PAA(SH)-PDEA 三嵌段共聚物的还原和 pH 生物响应性二硫键可逆交联的聚合物囊泡用于蛋白质药物的高效包裹和细胞内触发释放。

Figure 3 Illustration of reduction- and pH-bioresponsive disulfide-crosslinked polymersomes based on PEG-PAA(SH)-PDEA triblock copolymer for efficient loading and triggered intracellular release of proteins.

3 还原敏感生物可降解聚合物纳米凝胶

纳米凝胶由亲水聚合物交联制备得到,具有水含量高和多孔结构等特点,可用于包载亲水药物、蛋白

质及细胞等^[75]。最近,基于水溶性 PEG-P(HEMA-co-AC)嵌段共聚物和胱胺原位交联,作者制备得到了还原敏感纳米凝胶,其可在完全水环境下实现蛋白质药物的高效包裹(见图 4)^[76]。该纳米凝胶对蛋白质药物如 CC 的包裹效率高达 98.2%,包载量高达 48.2%,载蛋白质纳米凝胶在生理条件下稳定,但在细胞内还原环境下会快速解离,实现蛋白质药物的高效细胞内释放。

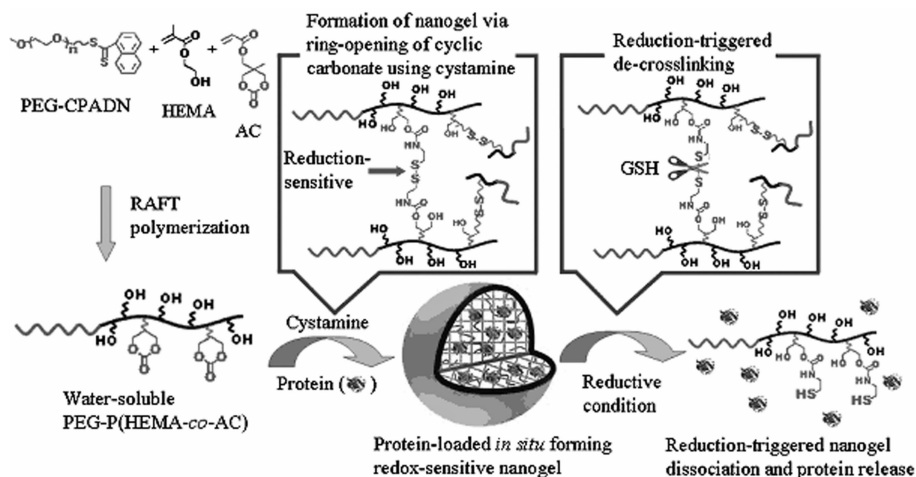


图 4 原位制备还原敏感纳米凝胶用于蛋白质药物的方便包载和触发释放

Figure 4 Illustration of in situ forming reduction-sensitive nanogels for facile loading and triggered release of proteins

Haag 等综合利用纳米沉淀法和点击化学制备得到 pH 和还原双敏感的聚乙烯醇纳米凝胶,促进纳米药物的内吞和细胞内快速释放^[77]。CLSM 观察到在纳米凝胶引入 pH 敏感的乌头酸基团在肿瘤的弱酸条件下(pH 6.5~6.8)能发生电荷翻转,纳米凝胶表面电位由负电转变为正电,有效促进肿瘤细胞内吞。体外释放实验表明,在模拟内涵体的弱酸环境和细胞内的还原环境条件下,纳米凝胶能快速完全地释放出包裹的 DOX 药物。

李子臣等用寡聚聚乙二醇丙烯酸酯、含酸敏感原酸酯的丙烯酸酯和含二硫键的双丙烯酸酯通过细乳液聚合法制备得到温度、pH 和还原三重响应性纳米凝胶^[78]。该纳米凝胶在升温到 37℃ 时,粒径迅速缩小到 17~35nm;而在弱酸性(pH 4~6)或还原(20mM DTT)环境中,会分别因原酸酯的水解和二硫键的断裂而溶胀。体外释放实验表明,在中性和非还原条件下包裹在纳米凝胶中的 PTX、尼罗红、DOX 释放速度较慢,但在弱酸和还原条件下释放速度明显加快。

4 结论与展望

还原敏感可降解聚合物纳米载体具有生理条件下稳定、在细胞内还原环境下响应速度快、能将药物高效释放到细胞质和细胞核、抗癌效果明显等优点,已在过去几年广泛地用于抗癌药物和蛋白质药物的细胞内触发释放。还原敏感性可通过在共聚物的亲水链段和憎水链段之间、憎水链段或亲水链段中引入二硫键来引入。该还原响应性纳米载体制备方法简单,十分有利于推进到临床研究。而且,在还原响应性纳米载体中还可以引入其它生物响应性(如 pH、酶等),从而能更大程度上促进药物在细胞内的快速高效释放。为了解决聚合物纳米载体在血液循环时需具有高稳定性而在肿瘤细胞内需快速高效释放药物的矛盾,人们制备了各种还原敏感可逆交联的聚合物纳米载体。这一方面保证了纳米载体在注射到体内高倍稀释后仍能稳定循环,避免药物早释;另一方面当纳米载体到达肿瘤组织和细胞后因强的还原环境,能快速高效地释放包载药物。同时,在还原敏感聚合物纳米载体表面修饰上合适的生物靶向分子(抗体、叶酸、半乳糖、透明质酸、cRGD 等)可以增强纳米药物的肿瘤富集及肿瘤细胞内吞,实现肿瘤主动靶向治疗。我们相信还原敏感可降解聚合物纳米载体将会在肿瘤靶向治疗中扮演越来越重要的角色。

参考文献：

- [1] Peer D, Karp J M, Hong S, FaroKhazad O C, Margalit R, Langer R. *Nat Nanotechnol*, 2007, 2: 751~760.
- [2] Davis M E, Chen Z, Shin D M. *Nat Rev Drug Discovery*, 2008, 7: 771~782.
- [3] Deng C, Jiang Y, Cheng R, Meng F, Zhong Z. *Nano Today*, 2012, 7: 467~480.
- [4] Torchilin V P. *Nat Rev Drug Discovery*, 2014, 13: 813~827.
- [5] Egusquiaguirre S P, Igartua M, Hernandez R M, Pedraz J L. *Clin Transl Oncol*, 2012, 14: 83~93.
- [6] Kim T Y, Kim D W, Chung J Y, Shin S G, Kim S C, Heo D S, Kim N K, Bang Y J. *Clin Cancer Res*, 2004, 10: 3708~3716.
- [7] Jain R K, Stylianopoulos T. *Nat Rev Clin Oncol*, 2010, 7: 653~664.
- [8] Lammers T, Kiessling F, Hennink W E, Storm G. *J Control Release*, 2012, 161: 175~187.
- [9] Meng F, Cheng R, Deng C, Zhong Z. *Mater Today*, 2012, 15: 436~442.
- [10] Ge Z, Liu S. *Chem Soc Rev*, 2013, 42: 7289~7325.
- [11] Meng F, Zhong Y, Cheng R, Deng C, Zhong Z. *Nanomedicine*, 2014, 9: 487~499.
- [12] Zou Y, Song Y, Yang W, Meng F, Liu H, Zhong Z. *J Control Release*, 2014, 193: 154~161.
- [13] Chen P, Qiu M, Deng C, Meng F, Zhang J, Cheng R, Zhong Z. *Biomacromolecules*, 2015, 16: 1322~1330.
- [14] Meng F, Hennink W E, Zhong Z. *Biomaterials*, 2009, 30: 2180~2198.
- [15] Cheng R, Feng F, Meng F, Deng C, Feijen J, Zhong Z. *J Control Release*, 2011, 152: 2~12.
- [16] Sun H, Meng F, Cheng R, Deng C, Zhong Z. *Expert Opin Drug Deliv*, 2013, 10: 1109~1122.
- [17] Sun H, Meng F, Cheng R, Deng C, Zhong Z. *Antioxid Redox Signaling*, 2014, 21: 755~767.
- [18] Schafer F Q, Buettner G R. *Free Radic Biol Med*, 2001, 30: 1191~1212.
- [19] Lackman R L, Jamieson A M, Griffith J M, Geuze H, Cresswell P. *Traffic*, 2007, 8: 1179~1189.
- [20] Kuppusamy P, Li H Q, Ilangoan G, Cardounel A J, Zweier J L, Yamada K, Krishna M C, Mitchell J B. *Cancer Res*, 2002, 62: 307~312.
- [21] Sun H, Guo B, Cheng R, Meng F, Liu H, Zhong Z. *Biomaterials*, 2009, 30: 6358~6366.
- [22] Sun H, Guo B, Li X, Cheng R, Meng F, Liu H, Zhong Z. *Biomacromolecules*, 2010, 11: 848~854.
- [23] Tang L Y, Wang Y C, Li Y, Du J Z, Wang J. *Bioconjugate Chem*, 2009, 20: 1095~1099.
- [24] Wen H Y, Dong H Q, Xie W J, Li Y Y, Wang K, Pauletti G M, Shi D L. *Chem Commun*, 2011, 47: 3550~3552.
- [25] Li J, Huo M, Wang J, Zhou J, Mohammad J M, Zhang Y, Zhu Q, Waddad A Y, Zhang Q. *Biomaterials*, 2012, 33: 2310~2320.
- [26] Wang W, Sun H, Meng F, Ma S, Liu H, Zhong Z. *Soft Matter*, 2012, 8: 3949~3956.
- [27] Sun Y, Yan X, Yuan T, Liang J, Fan Y, Gu Z, Zhang X. *Biomaterials*, 2010, 31: 7124~7131.
- [28] Liu J, Huang W, Pang Y, Huang P, Zhu X, Zhou Y, Yan D. *Angew Chem Int Ed*, 2011, 50: 9162~9166.
- [29] Sun P, Zhou D, Gan Z. *J Control Release*, 2011, 155: 96~103.
- [30] Lu W, Wang X, Cheng R, Deng C, Meng F, Zhong Z. *Polym Chem*, 2015, doi: 10.1039/C5PY00828J.
- [31] Cheng R, Meng F, Deng C, Klok H A, Zhong Z. *Biomaterials*, 2013, 34: 3647~3657.
- [32] Chen W, Zhong P, Meng F, Cheng R, Deng C, Feijen J, Zhong Z. *J Control Release*, 2013, 169: 171~179.
- [33] Wei C, Guo J, Wang C. *Macromol Rapid Comm*, 2011, 32: 451~455.
- [34] Hu X, Li H, Luo S, Liu T, Jiang Y, Liu S. *Polym Chem*, 2013, 4: 695~706.
- [35] Chen W, Meng F, Cheng R, Deng C, Feijen J, Zhong Z. *J Control Release*, 2015, 210: 125~133.
- [36] Rijcken C J, Snel C J, Schiffelers R M, van Nostrum C F, Hennink W E. *Biomaterials*, 2007, 28: 5581~5593.
- [37] Bae Y H, Yin H. *J Control Release*, 2008, 131: 2~4.
- [38] Read E S, Armes S P. *Chem Commun*, 2007, 3021~3035.
- [39] O'Reilly R K, Hawker C J, Wooley K L. *Chem Soc Rev*, 2006, 35: 1068~1083.
- [40] Yang R, Meng F, Ma S, Huang F, Liu H, Zhong Z. *Biomacromolecules*, 2011, 12: 3047~3055.
- [41] Wu Y, Chen W, Meng F, Wang Z, Cheng R, Deng C, Liu H, Zhong Z. *J Control Release*, 2012, 164: 338~345.
- [42] Xiong J, Meng F, Wang C, Cheng R, Liu Z, Zhong Z. *J Mater Chem*, 2011, 21: 5786~5794.
- [43] Cajot S, Lautram N, Passirani C, Jerome C. *J Control Release*, 2011, 152: 30~36.
- [44] Pan Y J, Chen Y Y, Wang D R, Wei C, Guo J, Lu D R, Chu C C, Wang C C. *Biomaterials*, 2012, 33: 6570~6579.
- [45] Xing T, Lai B, Ye X, Yan L. *Macromol Biosci*, 2011, 11: 962~969.
- [46] Ding J, Shi F, Xiao C, Lin L, Chen L, He C, Zhuang X, Chen X. *Polym Chem*, 2011, 2: 2857~2864.

- [47] Sun J, Chen X, Lu T, Liu S, Tian H, Guo Z, Jing X. *Langmuir*, 2008, 24: 10099~10106.
- [48] Wang Y C, Li Y, Sun T M, Xiong M H, Wu J, Yang Y Y, Wang J. *Macromol Rapid Commun*, 2010, 31: 1201~1206.
- [49] Yan L, Wu W, Zhao W, Qi R, Cui D, Xie Z, Huang Y, Tong T, Jing X. *Polym Chem*, 2012, 3: 2403~2412.
- [50] Dai J, Lin S, Cheng D, Zou S, Shuai X. *Angew Chem Int Ed*, 2011, 50: 9404~9408.
- [51] Li Y, Xiao K, Luo J, Xiao W, Lee J S, Gonik A M, Kato J, Dong T A, Lam K S. *Biomaterials*, 2011, 32: 6633~6645.
- [52] Ryu J H, Chacko R T, Jiwanich S, Bickerton S, Babu R P, Thayumanavan S. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 17227~17235.
- [53] Xu Y, Meng F, Cheng R, Zhong Z. *Macromol Biosci*, 2009, 9: 1254~1261.
- [54] Li Y L, Zhu L, Liu Z, Cheng R, Meng F, Cui J H, Ji S J, Zhong Z. *Angew Chem Int Ed*, 2009, 48: 9914~9918.
- [55] Wei R, Cheng L, Zheng M, Cheng R, Meng F, Deng C, Zhong Z. *Biomacromolecules*, 2012, 13: 2429~2438.
- [56] Wu L, Zou Y, Deng C, Cheng R, Meng F, Zhong Z. *Biomaterials*, 2013, 34: 5262~5272.
- [57] Yu S, Ding J, He C, Cao Y, Xu W, Chen X. *Adv Healthcare Mater*, 2014, 3: 752~760.
- [58] Gullotti E, Yeo Y. *Mol Pharmaceut*, 2009, 6: 1041~1051.
- [59] Zhong Y, Meng F, Deng C, Zhong Z. *Biomacromolecules*, 2014, 15: 1955~1969.
- [60] Zhong Y, Yang W, Sun H, Cheng R, Meng F, Deng C, Zhong Z. *Biomacromolecules*, 2013, 14: 3723~3730.
- [61] Chen W, Zou Y, Meng F, Cheng R, Deng C, Feijen J, Zhong Z. *Biomacromolecules*, 2014, 15: 900~907.
- [62] Sun H, Cheng R, Deng C, Meng F, Dias A A, Hendriks M, Feijen J, Zhong Z. *Biomacromolecules*, 2015, 16: 597~605.
- [63] Lv J, Sun H, Zou Y, Meng F, Dias A A, Hendriks M, Feijen J, Zhong Z. *Biomater Sci*, 2015, 3: 1134~1146.
- [64] Zhong Y, Zhang J, Cheng R, Deng C, Meng F, Xie F, Zhong Z. *J Control Release*, 2015, 205: 144~154.
- [65] Meng F, Zhong Z. *J Phys Chem Lett*, 2011, 2: 1533~1539.
- [66] Lee J S, Feijen J. *J Control Release*, 2012, 161: 473~483.
- [67] Meng F, Zhong Z, Feijen J. *Biomacromolecules*, 2009, 10: 197~209.
- [68] Li M H, Keller P. *Soft Matter*, 2009, 5: 927~937.
- [69] Feng A, Yuan J. *Macromol Rapid Commun*, 2014, 35: 767~779.
- [70] Wang X, Sun H, Meng F, Cheng R, Deng C, Zhong Z. *Biomacromolecules*, 2013, 14: 2873~2882.
- [71] Zhang J, Wu L, Meng F, Wang Z, Deng C, Liu H, Zhong Z. *Langmuir*, 2012, 28: 2056~2065.
- [72] Sun H, Meng F, Cheng R, Deng C, Zhong Z. *Acta Biomater*, 2014, 10: 2159~2168.
- [73] Xu H, Meng F, Zhong Z. *J Mater Chem*, 2009, 19: 4183~4190.
- [74] Cheng R, Meng F, Ma S, Xu H, Liu H, Jing X, Zhong Z. *J Mater Chem*, 2011, 21: 19013~19020.
- [75] Jiang Y, Chen J, Deng C, Suuronen E J, Zhong Z. *Biomaterials*, 2014, 35: 4969~4985.
- [76] Chen W, Zheng M, Meng F, Cheng R, Deng C, Feijen J, Zhong Z. *Biomacromolecules*, 2013, 14: 1214~1222.
- [77] Chen W, Achazi K, Schade B, Haag R. *J Control Release*, 2014, 205: 15~24.
- [78] Qiao Z Y, Zhang R, Du F S, Liang D H, Li Z C. *J Control Release*, 2011, 152: 57~66.

Bioreducible Biodegradable Polymeric Nanocarriers: Construction and Applications

DENG Chao, MENG Feng-hua, CHENG Ru, ZHANG Jian, ZHONG Zhi-yuan*

(Biomedical Polymers Laboratory, and Jiangsu Key Laboratory of Advanced Functional Polymer Design and Application, College of Chemistry, Chemical Engineering and Materials Science, Soochow University, Suzhou 215123, China)

Abstract: Biodegradable polymeric nanocarriers have emerged as one of the most promising platforms for targeted tumor therapy owing to their prolonged circulation time, enhanced accumulation in tumors, decreased adverse effects, improved drug bioavailability, and in vivo biodegradability. However, their therapeutic outcomes are far from optimal partially owing to inefficient and slow intracellular release of drugs at pathological sites. The development of stimuli-responsive nanocarriers that achieve fast drug release at the target site has received great interests. Notably, glutathione (GSH) concentration in tumor tissue and especially inside tumor cells varies from 2 to 10mM, which is about 100~1000 times higher than that in body fluids and extracellular matrices (2~10 μ M). Taking advantage of the high reducing potential, various reduction-sensitive polymeric nanocarriers have been fabricated for triggered anticancer drug release in tumor tissues and tumor cells. These reduction-sensitive nanocarriers have displayed several unique merits: (1) they have good stability under physiological conditions; (2) they show fast response to intracellular reducing environment, resulting in efficient intracellular drug release; (3) no extra instrument is required. This review highlights the construction and applications of various bioreducible biodegradable polymeric nanocarriers, including bioreducible biodegradable polymeric micelles, polymersomes, and nanogels.

Key words: Reduction-sensitive; Polymeric micelles; Polymersomes; Nanogels; Reversible crosslinking; Targeted release; Tumor therapy