

## 多种材料共修饰纳米载体的研究进展

周莉莉, 邹蔓姝, 乔 勇, 夏新华\*

(湖南中医药大学药学院, 湖南长沙 410208)

**摘要:** 探讨两种或多种材料共修饰纳米载体的构建方法及其对体内体外靶向性的影响, 并从其制剂学特性、修饰材料的选择及配合等方面进行分析。通过查阅近几年国内外文献, 对两种配体结合类共修饰、配体结合类与细胞穿膜肽类共修饰、多糖类与配体结合类共修饰等不同类型的共修饰纳米载体进行了综合分析。两种或多种材料共修饰的方法具有显著提高纳米载体的稳定性、提高药物对细胞膜的穿透性和对靶点的精准性等优势。与单一材料修饰的纳米载体进行比较, 共修饰纳米载体的优势更为明显。本文可为制备不同用途、类型纳米载体时合理选择修饰材料提供参考。

**关键词:** 共修饰; 纳米载体; 主动靶向性; 综述

**中图分类号:** R944.9      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1001-8255(2018)01-0038-07

**DOI:** 10.16522/j.cnki.cjph.2018.01.003

纳米载体 (nanocarriers) 的粒径为 1 ~ 1 000 nm, 包括固体脂质纳米粒、脂质体 (LP)、胶束、纳米乳、树状大分子等, 其中脂质体具有提高药物生物利用度、降低药物毒性、延缓药物释放并能被动靶向释药的特点。但是, 一般脂质体往往达不到器官或者细胞水平的精准靶向, 同时稳定性差的缺陷也阻碍其作为靶向制剂载体的发展与应用。

为了改善纳米载体的靶向性及稳定性, 近年来国内外学者不断尝试对其表面进行功能化修饰, 以更好地达到主动靶向的目的<sup>[1-2]</sup>。常用的靶向材料包括多糖及其衍生物类、聚乙二醇 (PEG) 及其衍生物、配体结合类、多肽类<sup>[3]</sup>。然而这种单一材料修饰的纳米载体易受到材料本身局限性及人体病理生理条件的影响, 从而导致靶向治疗的效果不佳。针对以上问题, 本文系统综述了多种材料共修饰的纳米载体, 重点阐述了不同功能的修饰材料对脂质体的影响。

### 1 两种配体结合类的共修饰

通常情况下, 在肿瘤细胞表面往往存在多个与配体结合的位点。因此, 采用 2 种特异性配体共同修饰的纳米载体具有如下的优势: ①提高纳米药物与肿瘤细胞表面结合位点的结合几率; ②解决单一配体饱和的问题; ③克服不同类型肿瘤细胞的特异性结合问题。

#### 1.1 叶酸与转铁蛋白共修饰

叶酸 (folate, F) 与转铁蛋白 (transferrin, Tf) 在许多肿瘤细胞膜表面均具有特异性的结合位点<sup>[4-6]</sup>。肿瘤细胞增殖速度快, 导致对铁元素的需求量增大, 因而肿瘤细胞中叶酸受体的表达量远高于正常细胞。基于上述特点, 叶酸修饰和转铁蛋白修饰的脂质体均较未修饰脂质体表现出更好的抑瘤效果<sup>[7-8]</sup>。

利用转铁蛋白受体与叶酸受体在肿瘤细胞中过表达、在正常细胞中低表达的特点, Sriraman 等根据导向分子的不同, 分别制备了 4 种脂质体: PEG 修饰的脂质体 (PL)、转铁蛋白修饰的脂质体 (TfL)、叶酸修饰的脂质体 (FL)、双重修饰的脂质体 [(F+Tf)-L]<sup>[9]</sup>。4 种脂质体粒径均小于 165 nm, 包封率达 98% 以上。体外试验结果显示, (F+Tf)-L 组的 IC<sub>50</sub> 值为 25.8 μmol/L, 明显低于前 3 组脂质体 (分别为 65.4、56.4 和 35.4 μmol/L), 表明该组药物诱导细胞凋亡的能力最强。在体内试验结果中,

收稿日期: 2017-06-07

基金项目: 国家自然科学基金项目面上项目 (81573621)

作者简介: 周莉莉 (1989—), 女, 博士研究生, 专业方向: 中药新制剂及制剂质量标准。

Tel: 13875965134

E-mail: 360651431@qq.com

通信联系人: 夏新华 (1962—), 男, 教授, 博士生导师, 主要从事中药新制剂、新剂型、新技术及制剂质量标准的研究。

Tel: 0731-88458305

E-mail: xiaxinhua001@163.com

(F+Tf)-L 组也表现出高的肿瘤抑制率(79%), 而其他 3 组的肿瘤抑制率较低(分别为 42%、50% 和 75%)。

吕清等以二硬脂酰磷脂酰乙醇胺(DSPE)作主要磷脂成分, 亦成功制备了高包封率和稳定性的转铁蛋白与叶酸双配体修饰的多柔比星(DOX)脂质体<sup>[10]</sup>。bEnd3 细胞对其的摄取效率远大于普通脂质体, 并且摄取过程受叶酸和转铁蛋白的影响; 同时在血脑屏障(blood brain barrier, BBB)模型中的药物透过率也显著高于其他脂质体组。

## 1.2 RGD 肽与转铁蛋白共修饰

RGD(Arg-Gly-Asp)肽是一类含有精氨酸-甘氨酸-门冬氨酸的三肽序列, 能特异性识别整合素受体 $\alpha_v\beta_3$ 。Qin 等利用整合素受体 $\alpha_v\beta_3$ 在神经胶质瘤细胞上过表达和转铁蛋白能通过转铁蛋白受体高效穿过 BBB 的性质, 成功构建了 RGD/Tf-LP, 并对其靶向性进行初步研究<sup>[11]</sup>。所制备的双配体脂质体粒径为 $(128\pm 13.0)$  nm,  $\zeta$  电位为 $(-2.67\pm 1.85)$  mV。体外细胞摄取试验表明, bEnd3 细胞对 RGD/Tf-LP 的摄取率是 RGD-LP 和 LP 的 3.2 倍(该细胞对 RGD-LP 和 LP 的摄取率几乎一致)。脑胶质瘤细胞(C6)对 RGD-LP、Tf-LP、RGD/Tf-LP 的摄取率亦明显高于 LP(分别是 2.7、2.4 和 8.6 倍)。体外肿瘤球模型模拟试验显示, 共修饰脂质体进入肿瘤球的能力最强。在荷瘤裸鼠脑组织的近红外荧光成像试验中, 可以直观地观察到共修饰脂质体组的脑部肿瘤组织蓄积最多。邵云等也做了类似研究, 推测转铁蛋白和 RGD 共修饰脂质体具有一定的脑胶质瘤靶向性, 可作为一种潜在的脑胶质瘤给药载体<sup>[12]</sup>。

综上所述, 构建 2 种特异性配体修饰的脂质体, 可利用多种特异性配体同时识别定位靶细胞, 实现对靶向受体的协同作用。同时, 减少对非靶细胞的识别, 降低对非靶向细胞的毒性作用。

## 2 配体结合类与细胞穿膜肽类(CPP)共修饰

### 2.1 叶酸、转铁蛋白与 CPP 类共修饰

转铁蛋白受体在肿瘤细胞表面具有饱和性, 叶酸在生理条件下透膜性能极低<sup>[13]</sup>, 这也就大大限

制了纳米药物进入肿瘤细胞的效率。理想的肿瘤靶向药物传递系统不仅需要在全身给药后将药物浓集在肿瘤组织, 还需要将药物有效地传递到肿瘤细胞内, 从而将治疗作用最大化并减轻抗肿瘤药的不良反应。TAT 肽(transcriptional activator protein)是一种常用的细胞穿膜肽, 可以通过非共价键结合的方法实现大分子物质的胞内递送并保留其活性<sup>[14]</sup>, 但不能区分肿瘤细胞和正常细胞的缺点限制了其应用。

将 TAT 和特异性配体 Tf 共同修饰在脂质体表面, 可以互补各自的劣势。文献对比研究了 Tf/TAT-LP、TAT-LP 和 Tf-LP 对缩小肿瘤球体积作用的影响<sup>[15-19]</sup>。结果显示, 共修饰脂质体对肿瘤球的生长抑制作用显著强于单独修饰脂质体和普通脂质体。类似地, 通过试验对比证实了 F-TAT-LP 较普通脂质体而言, 对肿瘤细胞的抑制作用和被细胞摄取的能力亦明显增强<sup>[20-22]</sup>。

### 2.2 RGD 肽与 CPP 类共修饰

整合素受体 $\alpha_v\beta_3$ 除在神经胶质瘤细胞上高表达外, 在肺癌、乳腺癌、前列腺癌、膀胱癌、骨肉瘤等多种实体瘤细胞表面亦有高水平的表达<sup>[23]</sup>。文献报道的 RGD 肽与 TAT 肽共修饰脂质体的粒径均小于 150 nm, 对紫杉醇的包封率大于 80%<sup>[24-25]</sup>。细胞摄取试验显示, 共修饰脂质体的摄取效率明显高于 RGD 肽或 TAT 肽单独修饰的脂质体。

蔺伟等采用薄膜分散法制备 RGD 肽和 TAT 肽共修饰的载 microRNA-34a 脂质体(RGD/TAT-miLPs-34a), 荷瘤裸鼠体内试验显示 RGD/TAT-miLPs-34a 组的肿瘤生长抑制率为 73.7%, 远高于 TAT-miLPs-34a 组的 42.6% 和 RGD-miLPs-34a 组的 39.6%<sup>[26]</sup>。经 RGD 肽和 TAT 肽共修饰能增强脂质体的入胞能力, 增强载药脂质体对肿瘤细胞增殖的抑制力。

## 3 PEG 与 CPP、配体结合类共修饰

### 3.1 PEG 与 CPP 类共修饰

PEG 可显著延长药物载体在体内的循环时间, 通过增强渗透和滞留(enhanced permeability and retention, EPR)效应将药物蓄积在肿瘤部位, PEG

修饰的脂质体被广泛用于纳米系统的构建<sup>[27-28]</sup>。药物的聚乙二醇化(PEGylation)是将活化的PEG通过化学方法偶联到药物的过程,即PEG修饰。疏水性的小分子抗肿瘤药经PEG修饰后,可增加其水溶性<sup>[29]</sup>,但PEG修饰也减弱了药物穿透细胞膜的能力,而与细胞穿膜肽的结合正好可以弥补此项不足<sup>[30]</sup>。当还原敏感型可断裂PEG-TAT共修饰脂质体在肿瘤组织中高度蓄积后,外源性给予还原剂半胱氨酸(Cys)可使PEG从脂质体表面断裂脱离,显著提高了药物进入肿瘤细胞的效率<sup>[31-32]</sup>。

肿瘤细胞外的pH值(6.5~6.8)普遍低于正常组织和血液(pH 7.2~7.4),这是由于肿瘤细胞的增殖分化能力强,肿瘤部位供氧不足,使得葡萄糖在缺氧条件下转化为乳酸造成的<sup>[33]</sup>。因此可以利用肿瘤组织这一特殊微环境构建pH敏感型PEG与细胞穿膜肽共同修饰的靶向药物传递系统。文献报道,当预孵育时间为2h时,肿瘤细胞对pH 6.5和pH 6.0预孵育条件下的共修饰脂质体摄取率是pH 7.4预孵育条件下的3.8倍以上<sup>[34-35]</sup>。

### 3.2 PEG与配体结合类共修饰

在聚合物类修饰材料中,PEG是最为常用的修饰材料。PEG有2个末端羟基可通过化学键与药物分子间形成不稳定的化合物,如pH敏感型PEG、酶敏感型PEG、氧化-还原敏感型PEG等<sup>[29]</sup>。将上述配体连在PEG长链上,可起到靶向性与长循环的加和作用。岳枫等制备了氧化-还原敏感的可断裂PEG与RGD肽共修饰脂质体(C/RGD-LP),粒径为(104.8±5.5)nm,ζ电位为(-4.45±1.75)mV,在血清中有良好的稳定性<sup>[36]</sup>。加入还原剂Cys后PEG断裂,该组细胞的荧光强度显著强于未加入Cys组和无RGD肽修饰的普通脂质体组( $P<0.01$ )。结果显示,脂质体表面大量PEG的存在能够有效屏蔽RGD肽,保持脂质体的稳定性。

谢黎崖等利用离子交联和化学交联相结合的方法制备壳聚糖纳米粒(NPs),并对NPs分别进行了叶酸和PEG修饰<sup>[37]</sup>。修饰后的NPs(F-NPs、PEG-NPs及F+PEG-NPs)粒径不受功能基团修饰的影响,激光共聚焦试验证明F+PEG-NPs能显著提高细胞

对粒子的摄取。F+PEG-NPs有望成为一种新型的药物载体,用于抗肿瘤药对肿瘤细胞的主动靶向。黄微等将肝靶向分子甘草次酸偶联至PEG-聚乳酸-羟乙基酸共聚物(PLGA)上,采用溶剂挥发法制备肝靶向纳米粒。结果表明,该纳米粒无明显细胞毒性,且甘草次酸的引入能显著增加肝癌细胞对纳米粒的摄取几率<sup>[38]</sup>。

### 4 多糖类与配体结合类共修饰

在肝主动靶向系统中,去唾液酸糖蛋白受体(ASGPR)目前研究较多,它能特异性识别末端带有半乳糖残基或N-乙酰半乳糖胺基的糖链,其中每个肝细胞上的ASGPR结合位点超过 $5\times 10^5$ 个<sup>[39]</sup>。由ASGPR介导的单靶制剂研究工作已经取得了较大的进展<sup>[7,40-41]</sup>。在病理条件下,ASGPR的密度和活性都会降低,从而导致与肝癌细胞的结合量降幅达95%以上<sup>[42]</sup>,因此单纯由ASGPR修饰的载体材料常出现转运率低、被受体特异性识别能力差的问题。

陈厚翔成功合成了双配体修饰的壳聚糖(CTS)材料——乳糖酸化甘草次酸壳聚糖(GCGA)<sup>[43]</sup>,并通过体外细胞摄取试验研究了BEL-7402人肝癌细胞对异硫氰酸荧光素(FITC)标记的GCGA、甘草次酸壳聚糖(GA-CTS)和CTS纳米粒的摄取情况。结果显示,细胞对双配体的GCGA纳米粒的摄取量高于单配体的GA-CTS纳米粒,并明显高于无配体修饰的CTS纳米粒。当一种受体介导的内吞作用因病理生理条件的影响受阻时,还可以发挥另一种受体介导的主动靶向作用,从而提高肝癌靶向的可靠性。

人未甲基化寡聚脱氧核苷酸(oligodeoxynucleotide, CpG-ODN)具有激活机体免疫系统的作用,能直接诱导浆细胞样树突状细胞的活化和成熟,单独应用CpG-ODN具有抗肿瘤作用<sup>[44]</sup>。赖春慧将软脂酸与甘露糖胺通过脱水缩合反应生成甘露糖酯,进而与脂质体反应制备甘露糖酯修饰的脂质体(mannose-conjugated liposomes, M-Lipo);采用后插法将CpG-ODN连接至M-Lipo,得到M/CpG-ODN-Lipo,进一步包裹肝癌H22细胞裂解物得到脂

质体 M/CpG-ODN-H22-Lipo<sup>[45]</sup>。该脂质体粒径为 130 nm, 呈球形, 包封率为 52.9%, 可有效抑制肝癌小鼠肿瘤生长并延长其生存时间。

## 5 其他共同修饰类

### 5.1 以 PLGA 为纳米载体的共修饰

PLGA 是聚乳酸、羟基乙酸按不同配比制成的高分子聚合材料, 具有良好的生物相容性和缓释特性, 在体内的降解产物多以二氧化碳和水的形式排出, 对人体无毒、无刺激性, 已被广泛用于抗肿瘤药物载体的研究中<sup>[46]</sup>。王琳等系统综述了 PLGA 作为紫杉醇药物缓释载体的研究进展, 通过与传统化疗制剂的对比表明, PLGA 利用静脉注射、间质给药等方式能发挥更好的抗肿瘤效果<sup>[47]</sup>。

此外, PLGA 还能提高肽类和蛋白质类药物的口服生物利用度。Zhu 等采用细胞穿膜肽类 (R8、TAT 和 Pen) 和分泌肽 (secretion peptide, Sec) 分别修饰 PLGA 胰岛素纳米粒<sup>[48]</sup>。与普通纳米粒相比, 细胞穿膜肽类修饰的 PLGA 纳米粒 (Pen-NPs) 和二者共同修饰的 PLGA 纳米粒 (Sec-Pen-NPs) 显著提高了胰岛素在回肠的吸收率 (1.86 和 3.18 倍)。CPP-PLGA 纳米粒还能帮助胰岛素跨越 BBB, 这是一种潜在的神经退行性疾病的治疗载体<sup>[49]</sup>。

李宗祥等采用乳化法制备了 Tf 和 RGD 肽共修饰 PLGA 纳米粒 (Tf/RGD-NPs), 其粒径为  $(113.4 \pm 12.5)$  nm,  $\zeta$  电位为  $(4.53 \pm 2.15)$  mV<sup>[50]</sup>。体外细胞摄取试验表明, 黑素瘤 B16 细胞对 Tf/RGD-NPs 的摄取效率分别为对 Tf-NPs 和 RGD-NPs 的 2.7 和 2.9 倍, 差异均具有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。结果显示, 该纳米粒具有良好的黑素瘤靶向性。

### 5.2 以聚酰胺 - 胺 (PAMAM) 为纳米载体的共修饰

PAMAM 树状大分子是一类新型的三维结构高分子材料, 具有粒径大小可控、单分散性、无免疫原性、生物可降解性等特点, 其作为药物载体具有粒径小、高通透和滞留效应强、稳定性好、载药量高等优点, 通过靶向分子修饰能主动靶向于特定的组织、细胞或某些特定的靶点, 达到增效减毒的效果<sup>[51]</sup>。

李晶晶等基于 PAMAM 树状大分子, 通过化学

合成制得叶酸、冰片 (borneol, BO) 共修饰新型纳米载体 (F-BO-PAMAM), 并包载抗肿瘤药 DOX 以达到增加药物对 BBB 的透过性和提高对脑胶质瘤靶向性的目的<sup>[52]</sup>。在体外释放试验中, 分别考察了 F-BO-PAMAM/DOX 在模拟生理环境 (PBS, pH 7.4) 和肿瘤环境 (PBS, pH 5.5) 中的释药行为。相较于原料药, F-BO-PAMAM/DOX 释药缓慢, 在肿瘤环境下 50 h 内累积释放率达 62.1%。体外跨 BBB 转运 180 min 后, DOX、PAMAM/DOX、BO-PAMAM/DOX 和 F-BO-PAMAM/DOX 的转运率分别为 4.71%、4.82%、14.17% 和 13.35%。F-BO-PAMAM/DOX 发挥了对脑胶质瘤的逐级靶向作用。

胡文以第 4 代 PAMAM 为聚合物骨架材料, 通过二硫键将 PEG 连接在 PAMAM 的表面, 合成了不同 PEG 化程度的 PAMAM-SS-PEG 聚合物 (PSSP), 然后以 DOX 为模型药物制备了 PAMAM-SS-PEG/DOX (PASS/DOX) 复合物<sup>[53]</sup>。载药前后其粒径和  $\zeta$  电位均未发生明显变化。体内释放结果表明, PSSP/DOX 复合物具有明显的还原和 pH 敏感性, 并且 DOX 的释放程度随着 PEG 化程度的增加而增加。作者成功构建了集长循环、主动靶向、还原和 pH 敏感释药等功能于一体的聚合物释药系统。

## 6 小结与展望

在修饰纳米载体中, 对提高靶向性起至关重要作用的就是修饰材料的选择。目前, 对于选择修饰材料时仍有以下问题需要考虑: ① 2 种修饰材料之间及修饰材料与载体之间的偶联方法、空间位阻等; ② 修饰纳米载体的处方组成、药物的选择及对粒径的影响; ③ 修饰纳米载体的载药量和包封率; ④ 修饰纳米载体的体内和体外靶向性的确定; ⑤ 修饰纳米载体的细胞毒性。与单一材料修饰的纳米载体和普通纳米载体相比, 多种材料修饰的纳米载体制备过程更为复杂。

多种材料结合共修饰的纳米载体已经取得了较大的进展, 国内外学者从修饰材料的合成、体内体外靶向性的检测到药物在体内释放时间的测定等方面都取得了较大的进步。多种材料修饰的纳米载体可以利用多种靶向功能, 增强药物的入胞和跨越屏

障的能力、延长药物在体内的循环时间、使药物更多地浓集于靶区, 增强靶向性。随着对修饰材料研究的不断深入, 纳米载体的临床应用性也将会更加广泛。

## 参考文献:

- [1] Siafaka PI, Üstündağ Okur N, Karavas E, *et al.* Surface modified multifunctional and stimuli responsive nanoparticles for drug targeting: Current status and uses [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, **17**(9): E1440.
- [2] 张小洪, 王建华. 修饰性脂质体材料及其药理学应用研究[J]. 化工新型材料, 2013, **41**(5): 153—155.
- [3] 孔维军, 郭伟英. 新型强化材料修饰脂质体的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2007, **16**(19): 1565—1568.
- [4] Cheung A, Bax HJ, Josephs DH, *et al.* Targeting folate receptor alpha for cancer treatment [J]. *Oncotarget*, 2016, **7**(32): 52553—52574.
- [5] Parker N, Turk MJ, Westrick E, *et al.* Folate receptor expression in carcinomas and normal tissues determined by a quantitative radioligand binding assay [J]. *Anal Biochem*, 2015, **338**(2): 284—293.
- [6] 张莉, 徐维平, 苏育德, 等. 转铁蛋白-转铁蛋白受体在肿瘤主动靶向治疗中的应用[J]. 中国药业, 2012, **21**(5): 1—3.
- [7] 计竹娃, 钦富华, 夏晓静, 等. 叶酸修饰多西紫杉醇纳米脂质体对肝癌Bel-7402细胞的体内外靶向性研究[J]. 中国药房, 2016, **27**(10): 1325—1328.
- [8] 魏志方, 毕丽丽, 鲍春媛. 转铁蛋白修饰共载紫杉醇和人参皂苷Rg3脂质体制备及其靶向性研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2014, **21**(16): 1227—1231.
- [9] Sriraman SK, Salzano G, Sarisozen C, *et al.* Anti-cancer activity of doxorubicin-loaded liposomes co-modified with transferrin and folic acid [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2016, **105**: 40—49.
- [10] 吕清, 韩旻, 李黎明, 等. 双配体修饰的阿霉素脂质体靶向于脑胶质瘤的体外研究[J]. 中国现代应用药学, 2012, **29**(11): 963—970.
- [11] Qin L, Wang CZ, Fan HJ, *et al.* A dual-targeting liposome conjugated with transferrin and arginine-glycine-aspartic acid peptide for glioma-targeting therapy [J]. *Oncol Lett*, 2014, **8**(5): 2000—2006.
- [12] 邵云, 俞向荣, 吴一平, 等. 转铁蛋白与RGD共修饰脂质体用于脑胶质瘤靶向性研究[J]. 第三军医大学学报, 2014, **36**(6): 592—595.
- [13] 郭林峰, 蒋宗林, 李东红. 叶酸受体介导靶向药物载体的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2013, **21**(5): 1128—1131.
- [14] 范博, 金明姬, 黄伟, 等. 细胞穿膜肽在药物递送系统中的研究进展[J]. 药理学, 2016, **51**(2): 264—271.
- [15] Tang J, Zhang L, Liu Y, *et al.* Synergistic targeted delivery of payload into tumor cells by dual-ligand liposomes co-modified with cholesterol anchored transferrin and TAT [J]. *Int J Pharm*, 2013, **454**(1): 31—40.
- [16] Yuan M, Qiu Y, Zhang L, *et al.* Targeted delivery of transferrin and TAT co-modified liposomes encapsulating both paclitaxel and doxorubicin for melanoma [J]. *Drug Deliv*, 2016, **23**(4): 1171—1183.
- [17] Zong T, Mei L, Gao H, *et al.* Enhanced glioma targeting and penetration by dual-targeting liposome co-modified with T7 and TAT [J]. *J Pharm Sci*, 2014, **103**(12): 3891—3901.
- [18] 宿怀予, 周劲. 转铁蛋白与细胞穿膜肽共修饰脂质体的制备及其抗肿瘤效果[J]. 中国老年学杂志, 2014, **34**(12): 3363—3365.
- [19] 李素华. 转铁蛋白与细胞穿膜肽共修饰脂质体抑制视网膜母细胞瘤的作用研究[J]. 眼科新进展, 2015, **35**(5): 435—438.
- [20] Zhu Y, Cheng L, Cheng L, *et al.* Folate and TAT peptide co-modified liposomes exhibit receptor-dependent highly efficient intracellular transport of payload *in vitro* and *in vivo* [J]. *Pharm Res*, 2014, **31**(12): 3289—3303.
- [21] 金亚香, 沈玉杰, 赵毅, 等. 叶酸与八聚精氨酸双修饰脂质体的制备及其功效观察[J]. 山东医药, 2016, **56**(11): 38—40.
- [22] Gao W, Meng T, Shi N, *et al.* Targeting and microenvironment-responsive lipid nanocarrier for the enhancement of tumor cell recognition and therapeutic efficiency [J]. *Adv Healthc Mater*, 2015, **4**(5): 748—759.
- [23] Rechenmacher F, Neubauer S, Polleux J, *et al.* Functionalizing  $\alpha_v\beta_3$ - or  $\alpha_5\beta_1$ -selective integrin antagonists for surface coating: a method to discriminate integrin subtypes *in vitro* [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2013, **52**(5): 1572—1575.
- [24] 章卫华, 叶敏, 周荣伟, 等. RGD与细胞穿膜肽共修饰脂质体靶向抑制肺癌A549细胞的研究[J]. 中国生化药物杂志, 2014, **34**(1): 46—48.
- [25] 高博, 穆维新. RGD和TAT共修饰紫杉醇脂质体的构建

- 及其体外抗肿瘤研究[J]. 中南大学学报: 医学版, 2014, 39(8): 769—774.
- [26] 蔺伟, 李庭, 杜金瑞. RGD与细胞穿膜肽共修饰miRNA脂质体的构建及抗肿瘤研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2015, 22(3): 179—183.
- [27] 栾淑伟, 赵青, 程慧芳, 等. PEG修饰青蒿素脂质纳米粒的体外释放及抗巨噬细胞摄取特性[J]. 天然产物研究与开发, 2015, 27(1): 163—168.
- [28] 郑洁, 万瑜, 樊戈睿, 等. PEG修饰的紫杉醇固体脂质纳米粒的制备及其性质研究[J]. 华西药学杂志, 2014, 29(3): 234—236.
- [29] 赵瑾, 袁泉, 蔡伟惠, 等. PEG修饰小分子抗肿瘤药的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2015, 46(9): 1027—1033.
- [30] 张迪, 徐缓, 胡美娜, 等. 脂质体面临的聚乙二醇“窘境”及其解决方法[J]. 药科学报, 2015, 50(3): 252—260.
- [31] Tang J, Fu H, Kuang Q, *et al.* Liposomes co-modified with cholesterol anchored cleavable PEG and octaarginines for tumor targeted drug delivery [J]. *J Drug Targeting*, 2014, 22(4): 313—326.
- [32] Kuai R, Yuan W, Qin Y, *et al.* Efficient delivery of payload into tumor cells in a controlled manner by TAT and thiolytic cleavable PEG co-modified liposomes [J]. *Mol Pharm*, 2010, 7(5): 1816—1826.
- [33] Kanamala M, Wilson WR, Yang M, *et al.* Mechanisms and biomaterials in pH-responsive tumour targeted drug delivery: A review [J]. *Biomaterials*, 2016, 85: 152—167.
- [34] Zhang L, Tian B, Li Y, *et al.* A copper-mediated disulfiram-loaded pH-triggered PEG-shedding TAT peptide-modified lipid nanocapsules for use in tumor therapy [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, 7(45): 25147—25161.
- [35] 张莉, 王蚌, 高会乐, 等. 穿膜肽R8和pH敏感型可断裂PEG共修饰脂质体的构建[J]. 药科学报, 2015, 50(6): 760—766.
- [36] 岳枫, 贾义军. 可断裂PEG与RGD共修饰脂质体的制备及其初步评价[J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34(4): 56—58.
- [37] 谢黎崖, 胡权, 吴永良, 等. 叶酸和聚乙二醇双修饰的壳聚糖纳米粒的制备及其性能表征[J]. 中国现代应用药学, 2013, 30(3): 284—289.
- [38] 黄微, 王平, 王蔚, 等. 甘草次酸修饰PEG-PLGA纳米粒的制备及与肝癌细胞的亲和性[J]. 高等学校化学学报, 2011, 32(2): 416—420.
- [39] D'Souza AA, Devarajan PV. Asialoglycoprotein receptor mediated hepatocyte targeting—strategies and applications [J]. *J Controlled Release*, 2015, 203: 126—139.
- [40] 颜红, 欧阳婷, 杨琼梁, 等. 西瑞香素半乳糖化脂质体在鼠体内组织分布的研究[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(18): 3457—3462.
- [41] Ganesh K, Archana D, Preeti K. Galactosylated albumin nanoparticles of simvastatin [J]. *Iran J Pharm Res*, 2015, 14(2): 407—415.
- [42] Tian Q, Zhang CN, Wang XH, *et al.* Glycyrrhetic acid-modified chitosan/poly(ethylene glycol) nanoparticles for liver-targeted delivery [J]. *Biomaterials*, 2010, 31(17): 4748—4756.
- [43] 陈厚翔. 双配体修饰壳聚糖药物载体的合成及肝靶向性能研究[D]. 武汉: 武汉理工大学硕士学位论文, 2012.
- [44] 马斌斌, 周佩军, 徐达. CpG寡聚脱氧核苷酸在肿瘤免疫治疗中的应用进展[J]. 肿瘤, 2010, 30(4): 347—351.
- [45] 赖春慧. 负载肿瘤抗原的甘露糖与CpG-ODN共修饰脂质体靶向DC抗肿瘤研究[D]. 南宁: 广西医科大学硕士学位论文, 2014.
- [46] 李方园, 姜永莉, 成颖. PLGA纳米粒抗肿瘤药物载体的研究进展[J]. 西北药学杂志, 2013, 28(6): 656—660.
- [47] 王琳, 李茹恬, 刘宝瑞. PLGA-紫杉醇药物缓释系统的研究进展[J]. 现代肿瘤学, 2012, 20(1): 169—171.
- [48] Zhu S, Chen S, Gao Y, *et al.* Enhanced oral bioavailability of insulin using PLGA nanoparticles co-modified with cell-penetrating peptides and Engrailed secretion peptide (Sec) [J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(6): 1980—1991.
- [49] Yan L, Wang H, Jiang Y, *et al.* Cell-penetrating peptide-modified PLGA nanoparticles for enhanced nose-to-brain macromolecular delivery [J]. *Macromol Res*, 2013, 21(4): 435—441.
- [50] 李宗祥, 孙平. 转铁蛋白与RGD共修饰PLGA纳米粒的制备及其对黑色素瘤的靶向性研究[J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34(4): 19—21.
- [51] 陈振林, 解丽娟. 主动靶向PAMAM给药系统的应用进展[J]. 高分子通报, 2015, (4): 12—17.
- [52] 李晶晶, 郭曼曼, 韩顺平, 等. 共修饰冰片和叶酸的阿霉素聚酰胺-胺纳米给药系统的制备及体外评价[J]. 药科学报, 2015, 50(7): 899—905.
- [53] 胡文. 还原/pH双重响应与RGD修饰PAMAM靶向载药系统及其抗肿瘤作用机制研究[D]. 苏州: 苏州大学博士学位论文, 2015.

## Research Development of Co-modified Nanocarriers with Different Materials

ZHOU Lili, ZOU Manshu, QIAO Yong, XIA Xinhua\*

(School of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208)

**ABSTRACT:** This paper discusses the construction methods of co-modified multi-functional nanocarriers, and the influence of two or more kinds of modification material on drug targeting *in vitro* and *in vivo* is analyzed in terms of formulation properties, selection and coordination of modified materials. On basis of the literature in recent 10 years, a comprehensive analysis for different types of co-modified nanocarriers was made, including the nanocarriers co-modified by two kinds of ligands, ligands and cell penetrating peptides (CPPs), polysaccharides and ligands. Co-modified nanocarriers have the advantages of significant improvement of the stability of the nano-drug delivery system, enhancement of the drug penetration through the cell membrane and its delivery accuracy to the target. Co-modified nanocarriers show more significant superiorities compared with the nanocarriers modified by single material. This paper can provide a useful reference for the rational selection of co-modified materials for the preparation of nano-drug carriers with different uses.

**Key Words:** co-modification; nanocarrier; active targeting; review

