

# 肿瘤还原性响应纳米制剂构建及其疗效研究

耿玉茹 曹晓绵 郝丽莎 倪蓓蓓 李园园\*  
石药集团中奇制药技术(石家庄)有限公司

DOI:10.12238/bmtr.v7i1.11783

**[摘要]** 本文综述了肿瘤还原性响应纳米制剂的构建策略及其疗效研究。首先分析了肿瘤微环境的复杂性,包括其独特的氧化还原状态,并深入解析了还原性响应机制在纳米药物递送中的作用。随后,详细探讨了纳米制剂的构建策略,包括材料选择与合成方法、药物负载与控释系统的设计,以及靶向配体的引入。此外,还介绍了纳米制剂的表征与性能评估方法,包括物理性质、还原性响应性能及生物相容性与毒性评估。最后,通过体内外实验验证了肿瘤还原性响应纳米制剂的疗效,并探讨了其机制、安全性评价及临床应用前景。本研究为肿瘤治疗提供了新的思路和方法,有望在未来实现更为精准、高效的肿瘤治疗。

**[关键词]** 肿瘤微环境; 还原性响应; 纳米制剂; 药物递送; 疗效研究; 靶向性; 生物相容性  
**中图分类号:** R246.5 **文献标识码:** A

## Construction and therapeutic effect of nano-agents with reductive response to tumor

Yuru Geng Xiaomian Cao Lisha Hao Beibei Ni Yuanyuan Li\*  
Zhongqi Pharmaceutical Technology (Shijiazhuang) Co., LTD.

**[Abstract]** This paper reviewed the construction strategies and therapeutic effects of tumor reductive response nanoagents. Firstly, the complexity of the tumor microenvironment, including its unique REDOX state, was analyzed, and the role of the reductive response mechanism in nanomedical drug delivery was deeply analyzed. Then, the construction strategy of nanomaterials is discussed in detail, including material selection and synthesis method, design of drug loading and controlled release system, and introduction of targeting ligands. In addition, the characterization and performance evaluation methods of nanomaterials, including physical properties, reducibility response, biocompatibility and toxicity evaluation, are also introduced. Finally, the efficacy of tumor reducibility response nanoagents was verified through in vivo and in vitro experiments, and its mechanism, safety evaluation and clinical application prospect were discussed. This study provides a new idea and method for tumor treatment, which is expected to achieve more accurate and efficient tumor treatment in the future.

**[Key words]** tumor microenvironment; Reductive response; Nanometer preparation; Drug delivery; Curative effect study; Targeting; biocompatibility

## 引言

随着纳米技术的快速发展,其在肿瘤治疗领域的应用日益广泛。肿瘤微环境(TME)作为肿瘤发生、发展和治疗的重要场所,其独特的理化性质和生物学特征为纳米药物的精准递送提供了可能。其中,还原性响应纳米制剂因其能在肿瘤微环境的高还原电位下特异性释放药物,已成为当前研究的热点之一。本文旨在系统综述肿瘤还原性响应纳米制剂的构建策略及其疗效研究,为肿瘤治疗领域的研究者提供参考和借鉴。

### 1 肿瘤微环境特征与还原性响应机制

#### 1.1 肿瘤微环境的复杂性分析

肿瘤微环境,这一错综复杂的生态系统,是肿瘤发生、发展

与治疗的关键舞台。它由多种细胞类型及非细胞成分交织而成,包括迅速增殖的肿瘤细胞、免疫系统的哨兵细胞、错综复杂的血管网络,以及富含胶原蛋白、蛋白聚糖等成分的细胞外基质(ECM)。尤为显著的是,肿瘤细胞通过独特的代谢途径,如糖酵解增强和谷氨酰胺分解,大量生成还原性物质如谷胱甘肽(GSH)和NADPH,这些物质共同营造了一个高度还原的微环境。这种环境不仅为肿瘤细胞的快速生长和侵袭性转移提供了庇护所,也为设计能够精准响应并作用于该环境的纳米制剂开辟了新途径<sup>[1]</sup>。

#### 1.2 还原性响应机制解析

还原性响应机制,作为纳米医学领域的一项创新策略,其核

心在于利用肿瘤微环境特有的高还原电位特性。通过巧妙地在纳米制剂中嵌入还原性敏感化学键,如二硫键和硒硫键等,这些化学键在接触到肿瘤微环境中丰富的还原性物质时会发生断裂,从而精确控制并触发所载药物的释放。这一过程不仅实现了药物在肿瘤部位的靶向富集和按需释放,显著提高了治疗效果,还通过减少药物在非靶区域的暴露,大大降低了全身性毒副作用,为肿瘤治疗带来了革命性的变革。

## 2 肿瘤还原性响应纳米制剂的构建策略研究

### 2.1 材料选择与合成方法

#### 2.1.1 高分子材料与无机纳米粒子选择

在探索肿瘤还原性响应纳米制剂的构建之路时,材料的选择无疑是基石。高分子材料,如聚乳酸-乙醇酸共聚物(PLGA)和聚乙烯亚胺(PEI),凭借其卓越的生物相容性和可降解性,成为这一领域的热门之选。PLGA作为FDA批准的生物医用材料,其良好的降解性能确保了纳米制剂在体内的安全代谢;而PEI则以其易于化学修饰的特性,为纳米制剂的功能化提供了广阔空间。另一方面,无机纳米粒子,如金纳米粒子和四氧化三铁纳米粒子,以其独特的物理和化学性质脱颖而出。金纳米粒子的光热转换效应为肿瘤治疗提供了新颖的光热疗法途径;而四氧化三铁纳米粒子的磁靶向性,则为实现纳米制剂的精准递送提供了可能。在材料的选择上,需深入考量具体应用需求,如药物负载量、靶向效率、生物安全性等,以实现最佳的综合性能<sup>[2]</sup>。

#### 2.1.2 还原性敏感化学键引入

还原性敏感化学键的引入,是赋予纳米制剂还原性响应能力的核心策略。直接合成法与后修饰法,作为两种主流方法,各有千秋。直接合成法通过在设计纳米材料合成路径时即融入还原性敏感化学键,确保了化学键在纳米结构中的均匀分布和稳定存在,但该方法对合成条件控制要求较高,且可能面临化学键引入效率的问题。相比之下,后修饰法则提供了更高的灵活性,允许在已合成的纳米材料表面进行精细的化学修饰,引入所需的化学键。然而,后修饰过程可能涉及复杂的化学反应,且需确保修饰后纳米材料的稳定性和功能性不受影响。

#### 2.1.3 纳米制剂制备技术应用

纳米制剂的制备技术,是连接材料选择与实际应用的关键桥梁。自组装法、乳化-溶剂挥发法、喷雾干燥法等,各具特色,适用于不同类型的纳米材料和药物。自组装法凭借其简便易行、结构可控的优势,适用于通过分子间相互作用自发形成纳米结构的材料;乳化-溶剂挥发法则通过精细的乳化过程,将药物高效包裹于纳米颗粒中,适用于需要高载药量和良好稳定性的制剂;而喷雾干燥法则以其高效、连续的生产特点,适用于大规模制备纳米颗粒。在选择制备技术时,需综合考虑药物性质、纳米材料类型、所需粒径分布、生产成本及工艺稳定性等因素,以确保纳米制剂的制备过程可控、质量稳定且符合临床应用要求<sup>[3]</sup>。

### 2.2 药物负载与控释系统

#### 2.2.1 化疗药物与基因治疗药物的负载方式

在肿瘤还原性响应纳米制剂的构建中,药物负载方式的选择直接关系到制剂的治疗效果和生物利用度。化疗药物,作为传统且广泛应用的抗肿瘤手段,其负载方式多样且关键。物理吸附法利用药物分子与纳米材料表面间的非共价相互作用,实现药物的快速负载,但可能存在负载稳定性不足的问题。相比之下,化学结合法则通过共价键的形成,将药物牢固地结合在纳米材料上,不仅提高了负载量,还增强了药物的稳定性,但制备过程可能更为复杂。基因治疗药物,作为新兴的治疗手段,其负载更需精细控制,以确保基因的有效传递和表达。

#### 2.2.2 响应性释放机制的设计与优化

响应性释放机制是纳米制剂实现精准治疗的核心。通过精细调控纳米制剂中还原性敏感化学键的种类、数量和分布,可以精确控制药物在肿瘤微环境中的释放速率,实现药物的按需释放。此外,结合其他刺激响应性元素(如pH敏感键、光敏键等),可以构建多重刺激响应性纳米制剂,以应对肿瘤微环境的复杂性和动态变化。这种设计策略不仅提高了纳米制剂的灵活性和适应性,还增强了治疗效果的针对性和可控性。在优化过程中,需关注纳米材料的结构稳定性和表面性质对释放行为的影响,同时利用先进的表征技术(如动态光散射、透射电镜等)监测纳米制剂在体内的行为变化,为进一步优化提供科学依据<sup>[4]</sup>。

#### 2.2.3 靶向配体的引入与增强靶向性策略

靶向配体的引入是提升纳米制剂在肿瘤组织中特异性和累积量的关键步骤。抗体、多肽和核酸适配体等靶向配体,通过特异性识别并结合肿瘤细胞表面的过表达受体,实现了纳米制剂的精准递送。抗体以其高特异性和强结合力,成为靶向配体中的佼佼者;多肽则因其分子量小、合成简便、稳定性好而备受青睐;核酸适配体则以其独特的优势(如高亲和力、低免疫原性、易修饰性)在靶向治疗中展现出巨大潜力。

### 2.3 纳米制剂的表征与性能评估

#### 2.3.1 粒径、形貌、稳定性等物理性质表征

纳米制剂的物理性质是其能否有效发挥作用的基础。粒径,作为纳米制剂的关键参数之一,直接决定了其在生物体内的分布与渗透能力。通过动态光散射(DLS)等先进技术的精确测量,我们能够获取纳米制剂粒径的分布情况,从而优化其设计以满足特定治疗需求。形貌的表征则依赖于透射电子显微镜(TEM)和扫描电子显微镜(SEM)等直观手段,这些技术能够揭示纳米制剂的内部精细结构和表面形态特征,为理解其生物学行为提供重要线索。此外,稳定性评估同样不可或缺,它涵盖了稀释稳定性和血清稳定性等多个方面,确保纳米制剂在复杂的生理环境中能够保持其结构和功能的稳定,为临床应用奠定坚实基础<sup>[5]</sup>。

#### 2.3.2 还原性响应性能验证

验证纳米制剂的还原性响应性能是评估其治疗效果的关键步骤。通过设计一系列体外实验,模拟肿瘤微环境的高还原电位条件,我们可以直观地观察到纳米制剂在还原性物质作用下的

结构变化及药物释放行为。谷胱甘肽(GSH)等还原性物质作为常用的模拟物,能够有效触发纳米制剂中的还原性敏感化学键断裂,进而促进药物的释放。结合光谱分析、色谱分析等高精度检测技术,我们能够实现对释放药物的精确定量,从而全面评估纳米制剂在还原性环境下的响应性能。这些实验数据不仅验证了纳米制剂的设计思路,还为后续的优化与改进提供了宝贵的参考。

### 2.3.3 生物相容性与毒性评估

在将纳米制剂推向临床应用之前,对其生物相容性和毒性进行全面评估是确保患者安全的重要环节。生物相容性评估旨在探讨纳米制剂对正常细胞和组织的影响,通过体外细胞实验和动物实验观察其细胞毒性、血液相容性、免疫原性等方面的表现。这些实验不仅帮助我们了解纳米制剂的生物学行为,还为其在临床使用中的安全性提供了有力证据。同时,毒性评估通过急性毒性实验、长期毒性实验等多种方法,系统评估纳米制剂在体内的毒性反应和安全性,确保其在治疗过程中的风险可控。这些全面而严谨的评估工作为纳米制剂的安全性和有效性提供了重要保障,也为肿瘤治疗领域的发展注入了新的活力<sup>[6]</sup>。

## 3 总结

本文综述了肿瘤还原性响应纳米制剂的构建策略及其疗效研究。通过分析肿瘤微环境的复杂性和还原性响应机制,探讨了纳米制剂的构建策略、药物负载与控释系统以及靶向配体的引入等关键技术。同时,对纳米制剂的表征与性能评估方法进行了详细介绍,并总结了其在体内外实验中的疗效验证和机制探讨。最后,展望了肿瘤还原性响应纳米制剂的临床应用前景与挑战。本研究为肿瘤治疗领域的研究者提供了有价值的参考和借鉴,

有望推动肿瘤治疗技术的进一步发展和创新。

### [参考文献]

- [1]胡峻峰.还原响应型聚环糊精超分子纳米药物的构建及其在肿瘤治疗中的应用[D].西南大学,2023.
- [2]张茹.叶酸/CD44双受体靶向还原响应型PLGA基纳米胶束的制备及其性能[D].青岛科技大学,2022.
- [3]孟丹丹.纳米靶向递送体系的构建及其抗肿瘤研究[D].南华大学,2022.
- [4]黄云薇.刺激响应性聚合物纳米载体的制备及其在抗肿瘤递药系统的应用[D].广东工业大学,2020.
- [5]张思培.基于聚( $\beta$ -氨基酯)的智能纳米载体的构建及其用于肿瘤联合治疗的研究[D].天津医科大学,2020.
- [6]杨光.刺激响应性纳米粒在肿瘤成像与治疗中的应用[D].天津大学,2018.

### 作者简介:

耿玉茹(1988--),女,汉族,石家庄市人,本科,副高,研究方向:纳米载药技术。

曹晓绵(1990--),女,汉族,邢台市人,硕士研究生,中级,研究方向:纳米制剂研究。

郝丽莎(1993--),女,汉族,石家庄市人,硕士研究生,中级,研究方向:纳米制剂研究。

倪蓓蓓(1987--),女,汉族,邢台沙河市人,硕士研究生,副高,研究方向:细胞治疗研究。

### \*通讯作者:

李园园(1983--),女,汉族,南阳市人,硕士研究生,副高,研究方向:mRNA疫苗。。