

· 药学前沿 ·

靶向免疫系统的递药系统研究进展

贺 威, 齐海霞, 董 磊*, 张峻峰**

(南京大学生命科学学院医药生物技术国家重点实验室, 南京 210046)

摘要 靶向免疫系统的递药系统在治疗炎症性疾病中发挥着重要作用。靶向免疫系统的递药系统可靶向免疫细胞或免疫器官, 分为由配体-受体和抗原-抗体介导的主动靶向以及 pH、颗粒介导的被动靶向。本文针对上述分类, 综述了近年来靶向免疫系统的递药系统的新进展, 为设计安全有效的靶向免疫细胞或免疫器官的递药系统、以及对炎症性疾病的高效安全治疗提供理论参考。

关键词 靶向药物输送系统; 免疫系统; 免疫细胞; 免疫器官; 主动靶向; 被动靶向

中图分类号 R944 **文献标志码** A **文章编号** 1000–5048(2015)05–0513–08

doi:10.11665/j.issn.1000–5048.20150501

Research advances in drug delivery system targeting immune system

HE Wei, QI Haixia, DONG Lei*, ZHANG Junfeng**

State Key Laboratory of Pharmaceutical Biotechnology, School of Life Sciences, Nanjing University 210046, China

Abstract Drug delivery system targeting immune system plays an important role in the treatment of inflammatory diseases. Drug delivery system targeting immune system could target immune cells or immune organs. It could be divided into active targeting mediated by the interaction of ligand-receptor or antigen-antibody and passive targeting mediated by pH, particles and so on. This review summarizes new progress for drug delivery system targeting immune system, which provides a theoretical reference for designing the safe and effective drug delivery system and providing efficient and safe treatment for inflammatory diseases.

Key words targeting drug delivery; immune system; immune cells; immune organs; active targeting; passive targeting

This work was supported by the National Science Fund for Distinguished Young Scholars (No. 81025019), the National High Technology Research and Development Program of China (No. 2014AA020707), the National Natural Science Foundation of China (No. 51173076).

免疫系统(immune system)是机体发挥免疫应答和免疫功能的重要集合体, 为机体的正常运转提供重要保障, 其包括免疫器官、免疫细胞以及免疫因子等。但是当免疫系统失调时, 就会引发一系列的炎症性疾病^[1], 如自身免疫性疾病等。到目前为止, 自身免疫性疾病大概有 30 多种, 其主要是由

于自身免疫耐受机制被破坏导致自身反应的 T 细胞、B 细胞过度活化使自身抗体大量产生。同时, 免疫系统的紊乱也与代谢性疾病如肥胖^[2]、神经性疾病以及肿瘤^[3]有密切关系。因此, 探索研究安全有效的靶向免疫系统的递药系统成为治疗上述疾病的热点, 本文就靶向免疫系统的递药系统的

收稿日期 2015-04-08 *通信作者 * Tel: 025–89681320 E-mail: leidong@nju.edu.cn

** Tel: 025–83592502 E-mail: jfzhang@nju.edu.cn

基金项目 国家杰出青年科学基金资助项目(No. 81025019); 国家高技术研究发展计划(863 计划)资助项目(No. 2014AA020707); 国家自然科学基金资助项目(No. 51173076)

研究进展加以概述,为其深入的研究和临床应用提供参考。

1 靶向免疫细胞的药物输送

免疫细胞主要包括巨噬细胞、树突状细胞(DCs)以及淋巴细胞等,在靶向免疫细胞的药物输送中,靶向巨噬细胞以及树突状细胞的研究最多。

1.1 靶向巨噬细胞的药物输送

巨噬细胞在急性和慢性炎症中发挥重要作用。巨噬细胞来源于单核细胞前体并能浸润到感染和受伤部位来产生炎症介质,如细胞因子、趋化因子、蛋白水解酶等^[4]。根据刺激分化因子的不同巨噬细胞主要有两种功能表型:经典活化型巨噬细胞(M1)和替代性活化型巨噬细胞(M2)^[5]。M1型巨噬细胞能够分泌IL-12和TNF- α 等,且具有高抗原递呈能力,参与Th1型免疫应答和抗肿瘤等。M2型巨噬细胞能高表达抗炎性细胞因子IL-10等,具有免疫抑制、抗炎、组织修复和重塑以及促进肿瘤生长和转移的作用。在肿瘤中,肿瘤相关巨噬细胞(TAM)能抑制CD8 $^{+}$ T细胞的增殖并通过分泌一些因子营造一个促瘤环境来促进肿瘤的生长、增殖甚至迁移^[6]。而在其他炎症性疾病如炎症性肠病(IBD)、类风湿性关节炎(RA)等中,巨噬细胞也发挥重要作用,因此,发展靶向巨噬细胞递药系统来消除巨噬细胞或者重塑巨噬细胞的表型为治疗炎症性疾病提供了巨大的空间。

1.1.1 主动靶向 在主动靶向巨噬细胞方面,目前主要关注的是受体-配体介导的药物输送系统,其包括叶酸受体、甘露糖受体、半乳糖受体等介导的药物靶向。

叶酸受体(FA)介导的药物靶向 FA除了在一些肿瘤组织中高表达外,在类风湿性关节炎和动脉粥样硬化部位的活化巨噬细胞表面也是高表达,而叶酸是相对分子质量小的维生素,其与叶酸受体具有高度亲和性^[7]。因此,以叶酸为靶头,结合药物/核酸,通过与叶酸受体特异性结合能将药物/核酸靶向炎症部位的巨噬细胞。在叶酸受体介导靶向巨噬细胞治疗类风湿性关节炎方面:Bilthariya等^[8]合成了叶酸-艾托考昔-白蛋白纳米粒(F-ETX-NPs)用于治疗类风湿性关节炎。结果显示,叶酸-艾托考昔-白蛋白纳米粒能够有效靶向活化巨噬细胞并使艾托考昔在炎症关节部位保持较高浓度。

Thomas等^[9]合成了叶酸-氨甲喋呤-树枝状大分子(G5-FA-MTX),体内和体外实验证明,其能够特异性进入活化巨噬细胞以此达到抗炎目的,从而治疗类风湿性关节炎。而在叶酸受体介导靶向巨噬细胞治疗动脉粥样硬化方面:Ayala-Lopez等^[10]用富含胆固醇的脂蛋白颗粒包裹叶酸偶联的^{99m}Tc,发现其能靶向动脉粥样硬化部位的活化巨噬细胞,使^{99m}Tc在病变部位积累达到成像的目的。Furusho等^[11]用叶酸β受体的抗体与绿脓杆菌外毒素偶联形成anti-FRβ-PE38,发现其能够靶向活化的巨噬细胞,并且能够减缓动脉粥样硬化病变。

甘露糖受体介导的药物靶向 甘露糖受体(MR/CD206)是一个跨膜糖蛋白,属于C型凝集素超家族成员,其主要在大多数组织的巨噬细胞、树突状细胞(DCs)以及一些淋巴和肝内皮细胞上表达^[12]。甘露糖受体是一个大量表达并能循环的受体^[13],因此其可作为一个很好的靶点来靶向巨噬细胞。

TNF- α 是一种多功能的细胞因子,它在多种急慢性炎症反应、抗肿瘤和抗感染的生理过程中扮演关键角色。在IBD中,TNF- α 是主要由巨噬细胞分泌的促炎因子,TNF- α 的抑制可以明显降低炎症的程度。到目前为止,TNF- α 已经被作为治疗IBD的靶点^[14]。Merlin课题组合成了甘露糖化的阳离子聚合物(TPP-PPM),其能够装载TNF- α 的siRNA从而形成TPP-PPM-siRNA纳米粒。此纳米粒形状均匀,大小为211~275 nm,具有高度的生物降解性以及很好的细胞摄取率。体内和体外实验证明,其能够很好地靶向巨噬细胞并且降低TNF- α 的表达以及分泌,对治疗IBD有良好的效果^[15]。Asthana等^[16]合成了甘露糖修饰的低分子量的壳聚糖,用其包裹TJU-2755(TNF- α 的3'-UTRUTR互补序列),体内和体外研究发现,其能够靶向巨噬细胞,并且能够降低TNF- α 的表达。

魔芋多糖(KGM)是一种由葡萄糖和甘露糖以 β -1,4糖苷键结合而形成的多糖,具有很好的生物相容性。本课题组用阳离子化的魔芋多糖(cKGM)与反义寡聚核苷酸(ASO)结合,然后采用油包水(W/O)乳化方式使其与植物凝胶Phytigel反应来合成微球。实验证明,其能够把TNF- α 反义寡聚核苷酸靶向到炎症性肠病的结肠巨噬细胞中,为治疗炎症性肠病提供了很好的靶向疗法^[17]。

肿瘤相关巨噬细胞(TAM)在肿瘤的增殖、浸润等方面发挥重要作用,其在肿瘤部位所占的比例甚至可以达到 50%^[18],目前靶向肿瘤相关巨噬细胞主要从以下 3 方面入手:①阻断 TAM 的招募;②直接杀死 TAM;③逆转 TAM 的表型^[19]。本课题组用阿仑膦酸钠(ALN)修饰白芨多糖,其能够与 TAM 上的甘露糖受体结合,把 ALN 送入 TAM 并杀伤 TAM。通过瘤内注射,其能够减少瘤内 TAM 进而治疗肿瘤^[20]。同时本课题组还合成了阳离子化的葡聚糖,体外和体内实验证明,其能够使 M2 型 TAM 向 M1 型转化以治疗肿瘤^[21]。Hashida 课题组合成甘露糖修饰的脂质体来包裹 NF-κB 诱骗性寡核苷酸,利用超声转染使其能有效靶向 TAM 并使 TAM 向 M1 型转化,起到抗肿瘤的作用^[22]。同时,Stuart 课题组设计一种甘露糖修饰装载⁶⁴Cu 的脂质体(MAN-LIPs)。在肺腺癌小鼠模型中,其能在 TAM 中积累。通过 PET 成像技术发现,其注射肺腺癌小鼠 6 h 后就能在组织中检测到,并且 MAN-LIPs 主要在 TAM 中积累,而在肺部其他部分很少聚集^[23]。

半乳糖受体介导的药物靶向 半乳糖受体广泛分布于巨噬细胞表面,也被称为去唾液酸糖蛋白受体。半乳糖配基能通过半乳糖受体介导的细胞内吞作用进入细胞。半乳糖受体能帮助巨噬细胞识别吞噬带有半乳糖基团的外源性颗粒。本课题组通过对壳聚糖适当修饰,合成半乳糖基化的低分子量壳聚糖(gal-LWMC),并使其与 ASO 复合。在体外与巨噬细胞共培养,发现 gal-LWMC/ASO 复合物成功输送 ASO 进入活化的巨噬细胞,并且在 IBD 中能够很好地靶向活化的巨噬细胞^[24]。同时,半乳糖基化的低分子量壳聚糖(gal-LWMC)也能够靶向肝脏中的 Kupffer 细胞以达到治疗炎症性肝病的目的^[25]。此外本课题组用组氨酸修饰的海藻酸包裹半乳糖基修饰阳离子化的葡聚糖(Dextran)形成 Alginate-Dextran-DNA 三元复合体,这个三元复合体在肿瘤部位的酸性条件下能够释放出 Dextran-DNA,从而使半乳糖基修饰阳离子化的 Dextran 能够靶向肿瘤相关巨噬细胞,以达到治疗肿瘤的目的^[26]。

其他受体介导的药物靶向 巨噬细胞表面的其他受体也能够介导靶向巨噬细胞,如 Tuftsin 修饰的海藻酸钠颗粒能通过 Tuftsin 受体靶向巨噬细

胞^[27~28]。免疫球蛋白-脂质体纳米粒能够特异结合 Fc 受体靶向巨噬细胞。

1.1.2 被动靶向 在被动靶向巨噬细胞方面,目前主要用纳米粒或微球把药物输送到病变部位,然后药物缓慢释放并靶向巨噬细胞,达到治疗疾病的目的。

肠 CD98 的表达在控制稳态和固有免疫反应中发挥重要作用,调节 CD98 的表达为治疗炎症性肠病提供了新的靶点,Merlin 课题组合成用水凝胶包裹的 CD98siRNA/PEI 纳米粒,通过灌胃法进入炎症性肠病小鼠模型体内,由于水凝胶包裹的 CD98siRNA/PEI 纳米粒在胃中不被消化,随着时间推移,此纳米粒转移到结肠部位并在此处滞留从而使 CD98siRNA/PEI 在结肠部位释放出来进而靶向巨噬细胞,起到抗炎作用^[29]。Mansoor 课题组合成明胶/TNF-αsiRNA/Cyd1siRNA 微球,通过灌胃进入炎症性肠病小鼠模型体内,最后此微球停留在结肠部位使 TNF-αsiRNA/Cyd1siRNA 靶向巨噬细胞,起到治疗肠炎的作用^[30]。

1.2 靶向树突状细胞的药物输送

树突状细胞(DCs)在机体免疫诱导及免疫耐受方面发挥重要的作用^[31]。DCs 作为专职的抗原呈递细胞(APC),其在皮肤(黏膜)部位以及组织内部大量存在。一旦捕获抗原后,DCs 能迁移到淋巴组织,在这里它向初始型 T 细胞呈递经过加工的抗原,以诱导免疫或者耐受。成熟的树突状细胞促使初始型 T 细胞分化为 TH1、TH2、TH17 细胞^[32]。除了能激活 T 细胞,DCs 还能够激活 B 细胞和 NK 细胞。最后,DCs 在维持胸腺和外周免疫耐受中发挥重要作用,在动物模型中,去除 DCs 能够引起严重的致死性的自身免疫性疾病^[33]。因此,针对树突状细胞来设计靶向药物在治疗炎症性疾病中越来越受到研究者的关注。

目前,靶向树突状细胞的递药系统主要应用在肿瘤免疫治疗方面,而在自身免疫性疾病以及其他炎症性疾病方面应用比较少。肿瘤的免疫治疗就是利用机体的免疫系统来对抗肿瘤的一种治疗方法。其不仅靶向和杀死肿瘤,也调节机体的免疫系统去杀死残存的肿瘤细胞,以阻止肿瘤的转移和提高病人的生活质量^[34]。靶向树突状细胞的递药系统也分为主动靶向、被动靶向药物输送。主动靶向树突状细胞主要由树突状细胞表面的一些标志物

来介导,如甘露糖受体(MR)^[35–36]、CD40^[37]、DEC-205、CD11c^[38]、MHC II、CD36 等。Toll 样受体(TLR)激动剂和树突状细胞表面的共刺激受体联合,在体内和体外实验能够激发更强的 CTL 抗肿瘤反应^[39]。阳离子高分子聚合物(PEI)或者多聚氨基酯纳米粒包裹编码 CD40 配体的质粒和两个 Toll 样受体(TLR)激动剂 poly(I:C) 和 CpG,通过

瘤内注射到荷载 B16F10 黑色素瘤的 C57BL/6 小鼠发现,用纳米粒治疗的小鼠与对照组相比成活率提高大约 40%。被动靶向树突状细胞主要由聚合物纳米粒和病毒样颗粒来实现^[40],pH 敏感的纳米粒以及水凝胶已成功用于被动靶向树突状细胞^[41–42]。表 1 介绍了纳米粒靶向树突状细胞的递药系统。

表 1 纳米粒靶向树突状细胞的递药系统

输送载体	输送药物	给药方式	参考文献
聚乳酸-乙醇酸纳米粒	Poly(I:C)	皮下注射	[37]
聚乳酸-乙醇酸纳米粒	MART-1 _{27–35} 多肽	-	[43]
脂质体	NY-ESO-1-破伤风类毒素短肽	-	[44]
多聚谷氨酸纳米粒	Poly(I:C)/TRAP2 抗原 TLR 激动剂	皮下注射	[45]
多聚谷氨酸纳米粒	OVA/CpG-ODN	皮下/瘤内给药	[46]
多聚谷氨酸纳米粒	OVA/CpG-ODN/前列腺肿瘤液	皮下注射	[47]
多聚谷氨酸纳米粒	OVA/CpG 或者 Poly(I:C)/ODN	皮下注射	[48]
聚苯乙烯纳米粒/球	偶联 CD40 配体	体外共培养	[49]
明胶纳米粒	CpG	皮下注射	[50]

纳米粒靶向树突状细胞的优点包括:①提高树突状细胞摄取与病原体大小/形状相似的介质;②负荷或共轭大量肿瘤相关抗原的能力;③能够缓慢释放肿瘤相关抗原(TAA),导致树突状细胞持续的摄取和呈递 TAA 来激活 T 细胞;④能够以单一剂量形式同时负荷 TAA/佐剂来共同刺激 T 细胞。但是,在纳米粒靶向树突状细胞时还需克服一些缺点:①防止免疫耐受。为此 Dominguez 课题组合成了偶联 CD40 抗体的聚乳酸纳米粒(PLA-NP),用其包裹 TAA,这样就能够引起强烈的促炎反应,提高荷载 RNEU 肿瘤小鼠的成活率^[51]。②防止 TAA 被蛋白酶快速水解。研究者利用纳米粒(脂质体、聚合物颗粒^[52–53])形成的空核,将 TAA 植入其中,避免肿瘤相关抗原被蛋白酶水解,并在体内和体外激发强烈的抗肿瘤免疫反应。研究者用聚乳酸-乙醇酸(PLGA)的纳米粒包裹鳞癌患者的新鲜肿瘤裂解液,然后与树突状细胞和 CD8⁺ T 细胞共培养,发现包裹的 TAA 能够通过树突状细胞来激活 CD8⁺ T 细胞的抗肿瘤反应。与直接裸露的鳞癌患者新鲜肿瘤裂解液对照组相比,被封装后的 TAA 显著提高了呈递效应^[54]。

1.3 靶向淋巴细胞的药物输送系统

免疫系统的淋巴细胞主要有 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞等。T 细胞亚群及其之间的相互平衡在免

疫应答的调节中起着关键作用,因此 Th 细胞及其平衡的变化跟多种炎症性疾病的发生有着密切的关系。B 淋巴细胞在机体免疫方面发挥重要作用,一方面,B 细胞是免疫球蛋白的来源;另一方面 B 细胞既能直接作为抗原呈递细胞(APC),又能间接影响其他 APC,在决定免疫细胞对抗原的反应时发挥关键作用,B 细胞的异常活化经常与一些自身免疫性疾病如类风湿性关节炎、多发性硬化症、系统性红斑狼疮等有关。

到目前为止,关于靶向 T 淋巴细胞的研究并不多,这可能与 T 淋巴细胞的自身特征决定的,而在靶向 B 淋巴细胞方面,现在研究最多的是关于靶向 B 淋巴瘤的药物输送。淋巴细胞表面有一些特异的表面标志物,如 T 淋巴细胞表面有 CD134 和 CD40,B 淋巴细胞表面有 CD20、CD74、CD19 和 CD22^[55]。目前,研究靶向淋巴细胞的药物输送主要是通过其表面标志物来进行的。徐宇虹课题组利用 CD40 的配体修饰脂质体,发现其能够特异的靶向 CD40⁺ T 细胞,并对 CD40/CD40L 信号通路过度活化造成的动物疾病模型的治疗具有良好效果^[56]。Boot 课题组用 CD134 的抗体修饰脂质体去包裹 5-氟尿嘧啶脱氧核苷,在诱发关节炎的大鼠后足皮下注射后,发现其能够减轻炎症反应,提示在关节炎早期应用 CD134 抗体修饰的载药脂质体

可有效抑制关节炎的发展^[57]。Macor 课题组制备了一种 CD20 抗体包被的 BNPs 纳米粒,能负载高剂量的羟化氯喹和瘤可宁,发现此纳米粒能够有效地靶向 B 淋巴细胞瘤,并且能有效杀死低表达 CD20 的 P53 突变或者丢失的淋巴瘤细胞系,同时在体内实验也取得很好的疗效^[58]。还有研究利用 CD74^[59]、CD22 配体^[60]以及 CD19^[61]来修饰脂质体达到靶向 B 淋巴瘤的目的。

2 靶向免疫器官的药物输送系统

淋巴系统在免疫反应的识别以及防御疾病的过程中发挥重要作用,大部分肿瘤的迁移都是先通过周围的淋巴系统形成淋巴迁移性肿瘤,然后这些肿瘤甚至能迁移到其他器官形成相应的肿瘤^[62]。因此,在开发新的疫苗、肿瘤治疗以及诊断试剂中,淋巴系统是一个非常重要的靶向组织。新的药物输送系统如自微乳化释药系统、纳米粒、脂质体、固体脂质纳米粒等已经被用来传输药物到淋巴系统^[62]。最早用于被动靶向淋巴系统的药物为丝裂霉素 C,其通过腹腔注射或者皮下注射以油包水(O/W)或者水包油(W/O)乳液进行的,结果显示,通过局部注射水包油(O/W)的效果更好^[63]。He 课题组制备了装载 VEGF-C 干扰 RNA 的 CaCO3 纳米粒,能够抑制 SGC-7901 肿瘤的增殖、向局部淋巴结的转移以及淋巴血管的生成^[64]。Yan 课题组构建了偶联 LyP-1(9 个氨基酸多肽)的脂质体。LyP-1 脂质体能够靶向肿瘤并随肿瘤到达淋巴器官,进而释放抗肿瘤药物来杀伤肿瘤以及破坏淋巴血管的生成,以此来提高淋巴结转移抑制效果^[65]。陆伟跃课题组设计了一种新的含有葡聚糖的脂质体,其能够减少抗肿瘤药物在局部组织不当滞留引起对局部组织的损伤。他们首先合成了二乙氨基葡萄糖聚糖(DEAE-Dx),在细胞水平上,用 DEAE-Dx 修饰的脂质体能够避免巨噬细胞的吞噬。把 DEAE-Dx 脂质体皮下注射大鼠后,DEAE-Dx 脂质体向淋巴组织富集^[66]。潘卫三课题组根据透明质酸的相对分子质量设计出高分子量透明质酸修饰的包裹多西他赛的脂质体(HA-LPs)和低相对分子质量的透明质酸修饰的包裹多西他赛的脂质体(LMWHA-LPs),研究发现二者都有合适和稳定的理化性质(如颗粒大小、分子质量、透明质酸密度等)来靶向淋巴系统。HA-LPs 与空白脂质体相比

能够提高多西他赛在淋巴结的浓度,并展示更高的 AUC(0~24 h)以及更好的滞留效应。更重要的是,与 HA-LPs 相比,LMWHA-LPs 提高了淋巴引流和淋巴结对脂质体的摄取量。而淋巴结对 LMWHA-LPs 的摄取与其浓度有关^[67]。Siles 课题组制备了含 Poly(I:C) 氧化铁纳米粒,体外实验证明其能够进入抗原呈递细胞,他们皮下或腹腔注射此纳米粒,利用 MRI/SPECT 成像技术发现此纳米粒能够靶向淋巴结。与裸的 Poly(I:C) 相比,其能够提高 Poly(I:C) 的免疫刺激活性^[68]。Souto 课题组以甘油二十二烷酸酯为材料合成固体脂质纳米粒,其能包裹洛匹那韦形成洛匹那韦固体脂质纳米粒(Lo-SLN),能够靶向肠淋巴管^[69]。本课题组合成包裹 TNF-α 的阳离子琼脂糖/阳离子凝胶,通过皮下注射,发现其能够靶向淋巴结以及脾脏来治疗系统性红斑狼疮^[70]。

3 总结与展望

综上所述,与传统炎症性疾病治疗方法相比,靶向免疫系统的递药系统具有高效、靶向、改善药物吸收以及延长药物释放等特征,因此其在治疗炎症性疾病方面有较大的优势,从而为新药的开发提供了强有力的支持。但是靶向免疫系统的递药系统还有许多问题需要解决:在给药方式上,靶向免疫系统的递药系统主要通过皮下注射、病变部位注射、腹腔给药等,这些不利于靶向免疫系统的递药系统应用于临床;体内实验中,大多数研究者只关注治疗效果和靶向程度,但是当靶向药物进入体内的运输途径还有待进一步阐释;给药系统的靶向机制研究还有待进一步深化,现在大多数研究认为靶向免疫系统的递药与靶向器官(细胞)通过主动运输和被动运输两种方式进行作用的,但输送系统与免疫系统的作用机制还需精确阐明。总之,大多数免疫系统靶向递药还处在实验室和临床前研究阶段,一些重要障碍还需要研究者去克服解决,但相信终会找到更好的方法使靶向免疫系统的递药系统能够应用于临床。

参 考 文 献

- [1] Lopalco G, Cantarini L, Vitale A, et al. Interleukin-1 as a common denominator from autoinflammatory to autoimmune disorders: premises, perils, and perspectives [J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013: 1–10.

- 2015, 2015; 194864.
- [2] Monti P, Bonifacio E. Interleukin-7 and type 1 diabetes [J]. *Curr Diab Rep*, 2014, 14(9): 518.
- [3] Singh A, Talekar M, Raikar A, et al. Macrophage-targeted delivery systems for nucleic acid therapy of inflammatory diseases [J]. *J Control Release*, 2014, 190: 515–530.
- [4] Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(11): 723–737.
- [5] Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(12): 958–969.
- [6] Ruffell B, Affara NI, Coussens LM. Differential macrophage programming in the tumor microenvironment [J]. *Trends Immunol*, 2012, 33(3): 119–126.
- [7] Nakashima-Matsushita N, Homma T, Yu S, et al. Selective expression of folate receptor beta and its possible role in methotrexate transport in synovial macrophages from patients with rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 1999, 42(8): 1609–1616.
- [8] Bilthariya U, Jain N, Rajoriya V, et al. Folate-conjugated albumin nanoparticles for rheumatoid arthritis-targeted delivery of etoricoxib [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2015, 41(1): 95–104.
- [9] Thomas TP, Goonewardena SN, Majoros IJ, et al. Folate-targeted nanoparticles show efficacy in the treatment of inflammatory arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(9): 2671–2680.
- [10] Ayala-Lopez W, Xia W, Varghese B, et al. Imaging of atherosclerosis in apolipoprotein e knockout mice: targeting of a folate-conjugated radiopharmaceutical to activated macrophages [J]. *J Nucl Med*, 2010, 51(5): 768–774.
- [11] Furusho Y, Miyata M, Matsuyama T, et al. Novel therapy for atherosclerosis using recombinant immunotoxin against folate receptor beta-expressing macrophages [J]. *J Am Heart Assoc*, 2012, 1(4): e3079.
- [12] Taylor PR, Martinez-Pomares L, Stacey M, et al. Macrophage receptors and immune recognition [J]. *Annu Rev Immunol*, 2005, 23: 901–944.
- [13] Stahl P, Schlesinger PH, Sigurdson E, et al. Receptor-mediated pinocytosis of mannose glycoconjugates by macrophages: characterization and evidence for receptor recycling [J]. *Cell*, 1980, 19(1): 207–215.
- [14] Kriegel C, Amiji M. Oral TNF-alpha gene silencing using a polymeric microsphere-based delivery system for the treatment of inflammatory bowel disease [J]. *J Control Release*, 2011, 150(1): 77–86.
- [15] Xiao B, Laroui H, Ayyadurai S, et al. Mannosylated bioreducible nanoparticle-mediated macrophage-specific TNF-alpha RNA interference for IBD therapy [J]. *Biomaterials*, 2013, 34(30): 7471–7482.
- [16] Asthana GS, Asthana A, Kohli DV, et al. Mannosylated chitosan nanoparticles for delivery of antisense oligonucleotides for macrophage targeting [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 526391.
- [17] Huang Z, Gan J, Jia L, et al. An orally administrated nucleotide-delivery vehicle targeting colonic macrophages for the treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Biomaterials*, 2015, 48: 26–36.
- [18] Solinas G, Germano G, Mantovani A, et al. Tumor-associated macrophages (TAM) as major players of the cancer-related inflammation [J]. *J Leukocyte Biol*, 2009, 86(5): 1065–1073.
- [19] Amoozgar Z, Goldberg MS. Targeting myeloid cells using nanoparticles to improve cancer immunotherapy [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2014, doi: 10.1016/j.addr.2014.09.007.
- [20] Zhan X, Jia L, Niu Y, et al. Targeted depletion of tumour-associated macrophages by an alendronate-glucomannan conjugate for cancer immunotherapy [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(38): 10046–10057.
- [21] Huang Z, Yang Y, Jiang Y, et al. Anti-tumor immune responses of tumor-associated macrophages via toll-like receptor 4 triggered by cationic polymers [J]. *Biomaterials*, 2013, 34(3): 746–755.
- [22] Kono Y, Kawakami S, Higuchi Y, et al. Antitumor effect of nuclear factor-kappaB decoy transfer by mannose-modified bubble lipoplex into macrophages in mouse malignant ascites [J]. *Cancer Sci*, 2014, 105(8): 1049–1055.
- [23] Locke LW, Mayo MW, Yoo AD, et al. PET imaging of tumor associated macrophages using mannose coated ⁶⁴Cu liposomes [J]. *Biomaterials*, 2012, 33(31): 7785–7793.
- [24] Zuo L, Huang Z, Dong L, et al. Targeting delivery of anti-TNF alpha oligonucleotide into activated colonic macrophages protects against experimental colitis [J]. *Gut*, 2010, 59(4): 470–479.
- [25] Dong L, Gao S, Diao H, et al. Galactosylated low molecular weight chitosan as a carrier delivering oligonucleotides to Kupffer cells instead of hepatocytes *in vivo* [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2008, 84(3): 777–784.
- [26] Huang Z, Zhang Z, Jiang Y, et al. Targeted delivery of oligonucleotides into tumor-associated macrophages for cancer immunotherapy [J]. *J Control Release*, 2012, 158(2): 286–292.
- [27] Jain S, Amiji M. Tuftsin-modified alginate nanoparticles as a non-condensing macrophage-targeted DNA delivery system [J]. *Bio-macromolecules*, 2012, 13(4): 1074–1085.
- [28] Jain S, Amiji M. Tuftsin-modified alginate nanoparticles as a non-condensing macrophage-targeted DNA delivery system [J]. *Bio-macromolecules*, 2012, 13(4): 1074–1085.
- [29] Laroui H, Geem D, Xiao B, et al. Targeting intestinal inflammation with CD98 siRNA/PEI-loaded nanoparticles [J]. *Mol Ther*, 2014, 22(1): 69–80.
- [30] Kriegel C, Amiji MM. Dual TNF-alpha/Cyclin D1 gene silencing with an oral polymeric microparticle system as a novel strategy for the treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2011, 2: e2.
- [31] Khan S, Greenberg JD, Bhardwaj N. Dendritic cells as targets for therapy in rheumatoid arthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2009, 5:

- (10):566–571.
- [32] Zhou L, Chong MM, Littman DR. Plasticity of CD4⁺ T cell lineage differentiation [J]. *Immunity*, 2009, **30**(5):646–655.
- [33] Ohnmacht C, Pullner A, King SB, et al. Constitutive ablation of dendritic cells breaks self-tolerance of CD4 T cells and results in spontaneous fatal autoimmunity [J]. *J Exp Med*, 2009, **206**(3):549–559.
- [34] Hamdy S, Haddadi A, Hung RW, et al. Targeting dendritic cells with nano-particulate PLGA cancer vaccine formulations [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2011, **63**(10/11):943–955.
- [35] Pichon C, Midoux P. Mannosylated and histidylated LPR technology for vaccination with tumor antigen mRNA [J]. *Methods Mol Biol*, 2013, **969**:247–274.
- [36] Li P, Chen S, Jiang Y, et al. Dendritic cell targeted liposomes-protamine-DNA complexes mediated by synthetic mannosylated cholesterol as a potential carrier for DNA vaccine [J]. *Nanotechnology*, 2013, **24**(29):295101.
- [37] Rosalia RA, Cruz LJ, van Duikeren S, et al. CD40-targeted dendritic cell delivery of PLGA-nanoparticle vaccines induce potent anti-tumor responses [J]. *Biomaterials*, 2015, **40**:88–97.
- [38] Ejaz A, Ammann CG, Werner R, et al. Targeting viral antigens to CD11c on dendritic cells induces retrovirus-specific T cell responses [J]. *PLoS One*, 2012, **7**(9):e45102.
- [39] Ahonen CL, Doxsee CL, McGurran SM, et al. Combined TLR and CD40 triggering induces potent CD8⁺ T cell expansion with variable dependence on type I IFN [J]. *J Exp Med*, 2004, **199**(6):775–784.
- [40] Manolova V, Flace A, Bauer M, et al. Nanoparticles target distinct dendritic cell populations according to their size [J]. *Eur J Immunol*, 2008, **38**(5):1404–1413.
- [41] Ruff LE, Mahmoud EA, Sankaranarayanan J, et al. Antigen-loaded pH-sensitive hydrogel microparticles are taken up by dendritic cells with no requirement for targeting antibodies [J]. *Integr Biol (Camb)*, 2013, **5**(1):195–203.
- [42] Baleciro RB, Wiesmuller KH, Reiter Y, et al. Topical vaccination with functionalized particles targeting dendritic cells [J]. *J Invest Dermatol*, 2013, **133**(8):1933–1941.
- [43] Saluja SS, Hanlon DJ, Sharp FA, et al. Targeting human dendritic cells via DEC-205 using PLGA nanoparticles leads to enhanced cross-presentation of a melanoma-associated antigen [J]. *Int J Nanomedicine*, 2014, **9**:5231–5246.
- [44] Cruz LJ, Rueda F, Simon L, et al. Liposomes containing NYE-SO1/tetanus toxoid and adjuvant peptides targeted to human dendritic cells via the Fc receptor for cancer vaccines [J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2014, **9**(4):435–449.
- [45] Hamdy S, Molavi O, Ma Z, et al. Co-delivery of cancer-associated antigen and Toll-like receptor 4 ligand in PLGA nanoparticles induces potent CD8⁺ T cell-mediated anti-tumor immunity [J]. *Vaccine*, 2008, **26**(39):5046–5057.
- [46] Nikitczuk KP, Schloss RS, Yarmush ML, et al. PLGA-polymer encapsulating tumor antigen and CpG DNA administered into the tumor microenvironment elicits a systemic antigen-specific IFN-gamma response and enhances survival [J]. *J Cancer Ther*, 2013, **4**(1):280–290.
- [47] Mueller M, Reichardt W, Koerner J, et al. Coencapsulation of tumor lysate and CpG-ODN in PLGA-microspheres enables successful immunotherapy of prostate carcinoma in TRAMP mice [J]. *J Control Release*, 2012, **162**(1):159–166.
- [48] Heit A, Schmitz F, Haas T, et al. Antigen co-encapsulated with adjuvants efficiently drive protective T cell immunity [J]. *Eur J Immunol*, 2007, **37**(8):2063–2074.
- [49] Palumbo RN, Nagarajan L, Wang C. Recombinant monomeric CD40 ligand for delivering polymer particles to dendritic cells [J]. *Biotechnol Prog*, 2011, **27**(3):830–837.
- [50] Bourquin C, Anz D, Zwiorek K, et al. Targeting CpG oligonucleotides to the lymph node by nanoparticles elicits efficient antitumoral immunity [J]. *J Immunol*, 2008, **181**(5):2990–2998.
- [51] Machy P, Serre K, Leserman L. Class I-restricted presentation of exogenous antigen acquired by Fcγ receptor-mediated endocytosis is regulated in dendritic cells [J]. *Eur J Immunol*, 2000, **30**(3):848–857.
- [52] Prasad S, Cody V, Saucier-Sawyer JK, et al. Polymer nanoparticles containing tumor lysates as antigen delivery vehicles for dendritic cell-based antitumor immunotherapy [J]. *Nanomedicine*, 2011, **7**(1):1–10.
- [53] Solbrig CM, Saucier-Sawyer JK, Cody V, et al. Polymer nanoparticles for immunotherapy from encapsulated tumor-associated antigens and whole tumor cells [J]. *Mol Pharm*, 2007, **4**(1):47–57.
- [54] Prasad S, Cody V, Saucier-Sawyer JK, et al. Polymer nanoparticles containing tumor lysates as antigen delivery vehicles for dendritic cell-based antitumor immunotherapy [J]. *Nanomedicine*, 2011, **7**(1):1–10.
- [55] Pateinakis P, Pyrpasopoulou A. Targeting the B-cell pathway in lupus nephritis: current evidence and future perspectives [J]. *Scientific World Journal*, 2013, **2013**:745239.
- [56] Ding Q, Chen J, Wei X, et al. RAFTsomes containing epitope-MHC-II complexes mediated CD4⁺ T cell activation and antigen-specific immune responses [J]. *Pharm Res*, 2013, **30**(1):60–69.
- [57] Boot EP, Koning GA, Storm G, et al. CD134 as target for specific drug delivery to auto-aggressive CD4⁺ T cells in adjuvant arthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2005, **7**(3):R604–R615.
- [58] Mezzaroba N, Zorzet S, Secco E, et al. New potential therapeutic approach for the treatment of B-Cell malignancies using chlorambucil/hydroxychloroquine-loaded anti-CD20 nanoparticles [J]. *PLoS One*, 2013, **8**(9):e74216.
- [59] Mao Y, Triantafillou G, Hertlein E, et al. Milatuzumab-conjugated liposomes as targeted dexamethasone carriers for therapeutic delivery in CD74⁺ B-cell malignancies [J]. *Clin Cancer Res*,

- 2013,19(2):347-356.
- [60] Chen WC, Completo GC, Sigal DS, et al. *In vivo* targeting of B-cell lymphoma with glycan ligands of CD22 [J]. *Blood*, 2010, 115(23):4778-4786.
- [61] Cheng WW, Allen TM. Targeted delivery of anti-CD19 liposomal doxorubicin in B-cell lymphoma: a comparison of whole monoclonal antibody, Fab' fragments and single chain Fv [J]. *J Control Release*, 2008, 126(1):50-58.
- [62] Zhang XY, Lu WY. Recent advances in lymphatic targeted drug delivery system for tumor metastasis [J]. *Cancer Biol Med*, 2014, 11(4):247-254.
- [63] Flanagan J, Singh H. Microemulsions: a potential delivery system for bioactives in food [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2006, 46(3): 221-237.
- [64] He XW, Liu T, Chen YX, et al. Calcium carbonate nanoparticle delivering vascular endothelial growth factor-C siRNA effectively inhibits lymphangiogenesis and growth of gastric cancer *in vivo* [J]. *Cancer Gene Ther*, 2008, 15(3):193-202.
- [65] Yan Z, Zhan C, Wen Z, et al. LyP-1-conjugated doxorubicin-loaded liposomes suppress lymphatic metastasis by inhibiting lymph node metastases and destroying tumor lymphatics [J]. *Nanotechnology*, 2011, 22(41):415103.
- [66] Feng L, Zhang L, Liu M, et al. Roles of dextrans on improving lymphatic drainage for liposomal drug delivery system [J]. *J Drug Target*, 2010, 18(3):168-178.
- [67] Tiantian Y, Wenji Z, Mingshuang S, et al. Study on intralymphatic-targeted hyaluronic acid-modified nanoliposome: influence of formulation factors on the lymphatic targeting [J]. *Int J Pharm*, 2014, 471(1/2):245-257.
- [68] Cobaleda-Siles M, Henriksen-Lacey M, Ruiz DAA, et al. An iron oxide nanocarrier for dsRNA to target lymph nodes and strongly activate cells of the immune system [J]. *Small*, 2014, 10(24): 5054-5067.
- [69] Aji AM, Chacko AJ, Jose S, et al. Lopinavir loaded solid lipid nanoparticles (SLN) for intestinal lymphatic targeting [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2011, 42(1/2):11-18.
- [70] Huang Z, Zhang Z, Zha Y, et al. The effect of targeted delivery of anti-TNF-alpha oligonucleotide into CD169⁺ macrophages on disease progression in lupus-prone MRL/lpr mice [J]. *Biomaterials*, 2012, 33(30):7605-7612.

·新进展·

2015年9月FDA审批新药盘点(1)

2015年9月份美国FDA共审批通过9种新药,1类新分子实体药物5个;3类新剂型药物1个;4类新组合物1个;5类新规格或新生厂商药物1个;9类新药1个(见表1)。

表1 2015年9月美国FDA审批通过新药

商品名	通用名	适应证	药物分类	研发公司	审批时间
Varubi	rolapitant	化疗引起的呕吐	1/S	Tesaro公司	9月1日
Xuriden	uridine triacetate	遗传性乳清尿酸症	1/P	Wellstat公司	9月4日
Traylor	carprazine	精神分裂和双相I型情感障碍	1/S	Forest Laboratories	9月17日
Lonsurf	trifluridine/tipiracil	结直肠癌	1/S	日本Taiho Oncology	9月22日
Tresiba	insulin degludec	糖尿病	1/S	诺和诺德	9月25日
Durlaza	aspirin extended release capsules	高危患者的卒中和急性心脏事件二级预防	3/S	New Haven制药	9月4日
Ryzodeg70/30	insulin degludec/insulinaspart	糖尿病	4	诺和诺德	9月25日
Tolak	fluorouracil	光线性角化病	5/S	Hill Dermac	9月18日
Spiriva Respimat	tiotropium bromide	慢性阻塞性肺疾病	9/S	勃林格殷格翰	9月15日

注:1)化学新药分类:“1类”指新分子实体化合物,“3类”指新剂型,“4类”指新组合物,“5类”指药物新规格或新生产商,“9类”指新适应证的新NDA申请;2)审批分类:“P”指优先评审;“S”指常规评审

(新康界,本刊有删改)