

基于生物可降解高分子的蛋白类药物纳米递送系统研究进展

陈 星¹, 康 洋², 吴 钧^{1*}

(¹中山大学工学院, 广州 510006; ²中国科学院成都生物研究所, 成都 610041)

摘要 生物可降解功能高分子纳米载药粒子具有良好的生物相容性, 作为新型药物载体在疾病的诊断和治疗方面显示出巨大的应用价值。蛋白类药物最近在肿瘤免疫疗法及其他重大疾病中大放异彩, 但是其载体技术的发展却相对滞后。本文从蛋白类药物递送方面综述了近年来生物可降解功能高分子作为蛋白类药物纳米载体的研究进展, 并对开发具有更好应用前景的新型生物可降解功能高分子进行了展望。

关键词 生物可降解; 功能高分子; 蛋白质; 药物递送系统; 纳米载体; 进展

中图分类号 R944 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2017)02-0142-08

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20170203

引用本文 陈星, 康洋, 吴钧. 基于生物可降解高分子的蛋白类药物纳米递送系统研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2017, 48(2):142-149.
Cite this article as: CHEN Xing, KANG Yang, WU Jun. Advances in biodegradable functional polymers based protein drug delivery system[J]. *J China Pharm Univ*, 2017, 48(2):142-149.

Advances in biodegradable functional polymers based protein drug delivery system

CHEN Xing¹, KANG Yang², WU Jun^{1*}

¹School of Engineering, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510006;

²Chengdu Institute of Biology, Chinese Academy of Sciences, Chengdu 610041, China

Abstract Biodegradable and biocompatible functional polymers show high potential as novel drug carriers in disease diagnosis and therapy. Recently, protein drugs have brought about major breakthroughs in the treatment of various diseases including cancer, while the development of carrier technology is relatively delayed. This article reviews recent advances in biodegradable functional polymers as protein drug nanocarriers. Additionally, we have discussed the perspective of developing new generations of biocompatible and functional polymers.

Key words biodegradable; functional polymers; protein; drug delivery system; nanocarriers; advances

随着生物科技尤其是现代免疫技术的迅速发展, 蛋白类药物因其生物活性高、特异性强、生物功能明确等临床医用优点逐渐成为医药领域的重要组成部分。然而, 细胞摄取率低、易受胃肠消化道微环境干扰、易酶解、稳定性差、存在免疫原性和生物利用度低等不足很大程度上限制了蛋白类药物的广泛应用。伴随药物载体技术特别是纳米尺寸载体技术的高速发展, 这些不足有了新的解决方案。通过对蛋白类药物载体的理化性质调控与化学结构的功能化设计, 实现蛋白类药物的高效装载

传递和可控释药成为了当下研究的热点。其中, 生物安全可降解性功能高分子材料具有安全无毒、可降解吸收、结构多样性、易加工与设计、易制备等多功能性及来源广泛等优点, 利用其构建的功能化载体能够全方位保护蛋白类药物的生物活性, 实现对蛋白类药物的高效传递和可控释放。在现代药物制剂的应用中, 尤其是蛋白类药物的可控传递方面, 生物可降解功能高分子载体具有非常重要的应用前景及临床意义。

本研究围绕蛋白类药物自身的特性及对药

物递送系统理化特性的需求,归纳了近几年生物可降解功能高分子材料作为蛋白类药物纳米载体的最新研究进展,并从给药途径和设计思路方面探讨了可降解性功能高分子作为蛋白类药物纳米载体所面临的挑战和发展趋势,为构建新型功能性蛋白类药物载体提供全面的理论和实验借鉴。

1 蛋白类药物递送系统

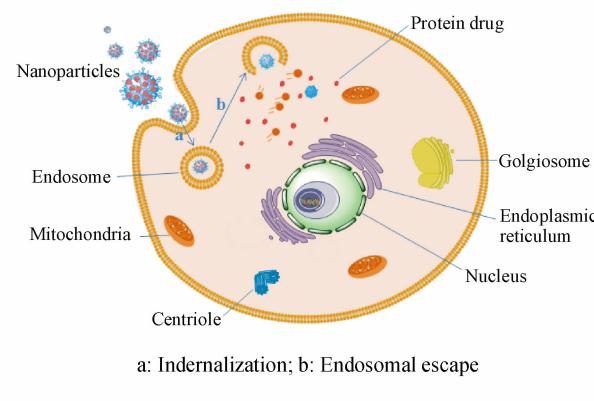
蛋白类药物,从广义上来说是指包括抗体、激素、细胞因子/转运因子、受体分子、蛋白酶、部分蛋白或多肽疫苗等所有化学主体为蛋白质或多肽的产品^[1]。自从1982年第一个FDA批准重组蛋白类药物——重组胰岛素问世以来,已有超过130种FDA认可的蛋白类药物上市,如PD-1、PD-L1及CTLA-4都是蛋白类药物^[2]。开发新型蛋白类药物在医药企业领域的比重不断上升,扮演着重要的角色。

与传统小分子药物相比,蛋白类药物具有自身独特的优势,表现出高度特异性、多功能性和良好的生物相容性。而且相对于基因疗法,蛋白质疗法可能更安全,因为不会涉及到基因序列的永久性或随机性改变^[3]。

但是蛋白类药物仍存在许多缺点,如:①相对分子质量大、结构复杂;②体内外稳定性差、易受酶解及其他环境因素影响;③存在显著的肝、胃肠首过效应;④大多数蛋白质在中性pH条件下生物膜穿透性差,生物利用度低;⑤存在免疫原性,生物半衰期短^[4]。而纳米载体技术的出现有望克服这些缺点,以往研究表明,通过制备成纳米制剂,可能为蛋白类药物带来生物活性保持、靶向、缓控释和长效等方面突破。因此,寻找合适的蛋白类药物载体材料,设计理想的蛋白类药物递送系统从而优化药物代谢动力学及释放动力学行为,显得尤为重要。

为了达到更好的治疗效果,已有一些蛋白质载体平台被开发出来^[5]。例如,利用微球和水凝胶解决蛋白质缓控释的问题^[6],然而它们较大的尺寸限制了蛋白质的胞内运输或者血液循环效率。其他系统,包括脂质体^[7]、无机物纳米管^[8]、石墨烯^[9]、纳米凝胶^[10-11]和聚合物纳米粒等在胞内蛋白质的有效传递方面取得了令人满意的效果。如

图1所示,蛋白药物的胞内传输需经历细胞内化、溶酶体逃逸、复合物裂解、蛋白质释放等一系列过程,如何实现快速的细胞摄取、溶酶体逃逸以及可控的复合物裂解和高效的药物释放是蛋白质载体设计中着重考虑的因素。其中,生物可降解聚合物纳米粒作为一种蛋白质载体因其良好的生物相容性和可降解性,尤其是能够进行有效的体内及细胞内蛋白质的传递等特点引起了人们广泛的关注^[12-14]。



a: Internalization; b: Endosomal escape

Figure 1 Intracellular delivery of protein drugs

2 生物可降解高分子材料在蛋白类药物递送系统中的应用

2.1 合成和天然生物可降解高分子材料

生物可降解的高分子材料按来源可分为两类:天然生物可降解聚合物和合成生物可降解聚合物。合成生物可降解聚合物主要包括脂肪族聚酯及其共聚物、氨基酸类聚合物、聚酯酰胺、聚原酸酯、聚酸酐、聚磷腈等。天然生物可降解聚合物包括胶原蛋白、白蛋白、淀粉、糊精以及其他多糖类,如海藻酸、壳聚糖和透明质酸^[15]。

在合成生物可降解聚合物中应用最广泛的是脂肪族聚酯。比如聚乳酸-羟基乙酸(PLGA),因具有良好的生物相容性和生物可降解,FDA和EMA已批准其作为人体内多种药物递送系统的载体材料^[16]。天然可降解高分子如壳聚糖又称脱乙酰甲壳质,是甲壳质在碱性环境下脱乙酰基的产物^[17-18]。Zhang等^[19]将其制备为粒径分布在200~400 nm之间的球形纳米粒用以BSA的包裹与释放,取得了良好的体内外效果。另一种天然可降解高分子透明质酸也是经典的药物载体,能够促进药物经黏膜吸收;具有特殊的生理功能、高度的

生物相容性和安全性、体内可降解性、无免疫原性以及水化后产生黏弹性等优点。

2.2 生物可降解高分子材料用于蛋白类药物输送存在的不足

天然可降解高分子易制备、毒性低、来源方便,但存在重复性不好、相对分子质量不够精确的缺陷,导致很难进行高度纯化和大规模的可控生产。常见的合成可降解高分子,像脂肪族聚酯,主链结构单一,功能性基团少,与蛋白物理化特性不相符^[14]。与天然聚合物相对较短的药物释放周期相比,合成聚合物在维持其装载的蛋白类药物(几天至数周)持续释放方面具有一定的优势,不过其制剂过程涉及有机溶剂的使用,生产条件苛刻,制备过程复杂^[20]。

以上因素都大大限制了经典生物可降解高分子材料用于蛋白类药物的输送,这不仅是制备纳米粒用的聚合物自身和制剂方法的不足,其中最关键的问题在于还没有针对蛋白质的特性进行有目的性的高分子结构性质设计以及开发相应的制剂策略。对于蛋白类药物的输送,应该充分将蛋白质的相对分子质量、多维结构及功能域、分子尺寸及形状、电荷分布和亲疏水性等因素考虑在内,如图2所示,尽可能调整载体材料的物理化学性质、结合输送途径、制备功能化的生物可降解高分子载体和蛋白质复合形成纳米结构,以实现在输送过程中对蛋白药物的全方位保护。

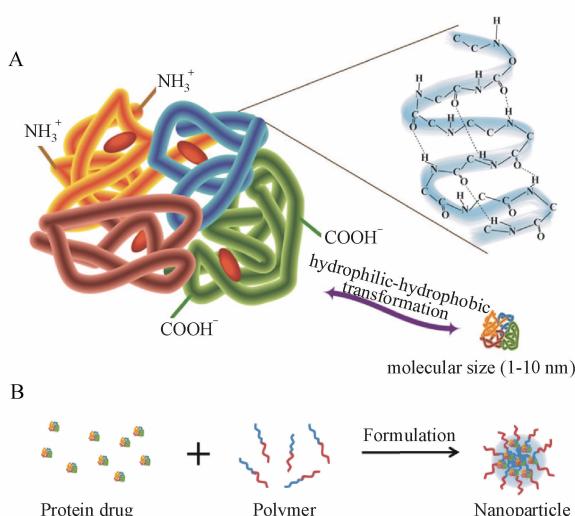


Figure 2 Properties of protein and preparation of protein loaded nanoparticles (A) the structural characteristics of protein drugs; (B) the loading of therapeutic proteins

3 基于功能高分子的不同给药途径蛋白类药物载体设计

3.1 载体制备

用来输送蛋白类药物的聚合物纳米粒的制备方法通常有乳化溶剂蒸发法^[21]、纳米沉淀法^[22]、聚合反应法^[23]和离子凝胶法^[24]:乳化溶剂蒸发法包括单乳化和双乳化溶剂蒸发法。制备聚酯类纳米粒最常用的方法除了乳化溶剂挥发法还有纳米沉淀法。纳米沉淀法的基本原理是将聚合物从亲脂性溶液(半极性有机溶剂和水的混合物)中沉积出来。采用天然可降解聚合物制备纳米粒可选择离子凝胶法(壳聚糖)或凝聚法(明胶、壳聚糖),方法温和,不含有机溶剂。

3.2 经注射给药的功能化高分子载体的设计

蛋白质递送的主要非口服途径包括静脉注射、肌肉注射和皮下注射,如图3(A)所示。对于注射给药,显著影响纳米粒体内外性质的主要因素有:①纳米粒表面的亲水性越大,巨噬细胞对其相对摄取率越小;②纳米粒在体内各组织器官中的分布与其粒径大小和给药方式有关,注射后粒径在0.1~5 μm的粒子会很快被单核巨噬细胞清除;③带负电荷纳米粒的Zeta电位越大,注射后越易被肝巨噬细胞吞噬,滞留于肝,带正电荷纳米粒则易被肺毛细血管截留,靶向于肺。

Zhou等^[25]对基于PLGA纳米粒的蛋白质递送进行了改进,通过纳米沉淀法制备递送带负电BSA的含 ϵ -聚赖氨酸的乳糖酸化的PLGA(Lac-PLGA/ ϵ -PL)纳米粒。由于BSA和 ϵ -PL的静电作用以及纳米粒内部的中性环境使BSA的稳定性得以提高。综合Lac-PLGA/ ϵ -PL纳米粒小于100 nm的粒径以及脾脏分布极低的特征,可以认为Lac-PLGA/ ϵ -PL纳米粒具有肝靶向能力是因为与肝细胞高度表达ASGPR特异性结合的原因。

3.3 经口给药的功能化高分子载体的设计

随着生物技术快速发展,越来越多的蛋白类药物进入临床使用。口服是最方便的给药途径,路线如图3(B)所示。经过修饰的纳米粒可增强蛋白类药物的胃肠道稳定性,免受消化酶解和pH影响;提高蛋白质的跨越黏膜屏障能力,延长起效及吸收部位的滞留时间;提高口服生物利用度;某些纳米粒载体还有缓释、控释、靶向等功能^[26~27]。

Shan 等^[28]研制出一种能够促进黏液层渗透和上皮细胞吸收的自组装纳米粒用于口服递送胰岛素,对胰岛素的包封率和载药率分别高达 80% 和 40% 以上。NPs 行为研究表明,当纳米粒穿透肠黏膜屏障时,pHPMA 分子逐渐从纳米粒表面脱离,富含 CPPs 的内核及时释放出来进行上皮细胞的转运。该纳米粒表现出高于黏液分泌上皮细胞对游离胰岛素吸收的 20 倍的高吸收率,在糖尿病大鼠体内产生明显的低血糖反应。

3.4 经皮肤给药的功能化高分子载体的设计

经皮给药是药物递送的另一种方式。皮肤组织降解酶较少,可用于大分子药物给药,然而亲水性大分子如蛋白类药物不容易被皮肤吸收。因为角质层的渗透性较差,角质层细胞间质充满了由亲脂性域和亲水性域包括神经酰胺、脂肪酸和胆固醇组成的脂质双分子层,成为大分子药物透皮的最主要屏障。药物经皮吸收的途径主要有 3 条,如图 3 (C) 所示:其中两条是通过角质层,穿过表皮进入真皮,被毛细血管吸收进入体循环,即跨细胞和细胞间途径;另一条是通过皮肤附属器毛囊、皮脂及汗腺被吸收,即附属器途径,大分子药物主要通过皮肤附属器扩散进入皮肤^[29-30]。

在经皮肤给药的蛋白类药物载体设计上,聚合物纳米粒的尺寸、电位、药物释放属性可以通过改变聚合物的长度、表面活性剂和制备等方法来调控,从而以最佳的性能避免大分子药物经皮传输的弊端,保护药物发挥最大的生物活性,包括改变其释放速率和增加药物在皮肤中的滞留时间来提高应用药物的活性。对聚合物纳米粒进行如靶向、环境响应、稳定性等额外修饰,形成的功能化蛋白类载体能进一步促进定向和可控的药物释放,提高药物吸收和降低不良反应。

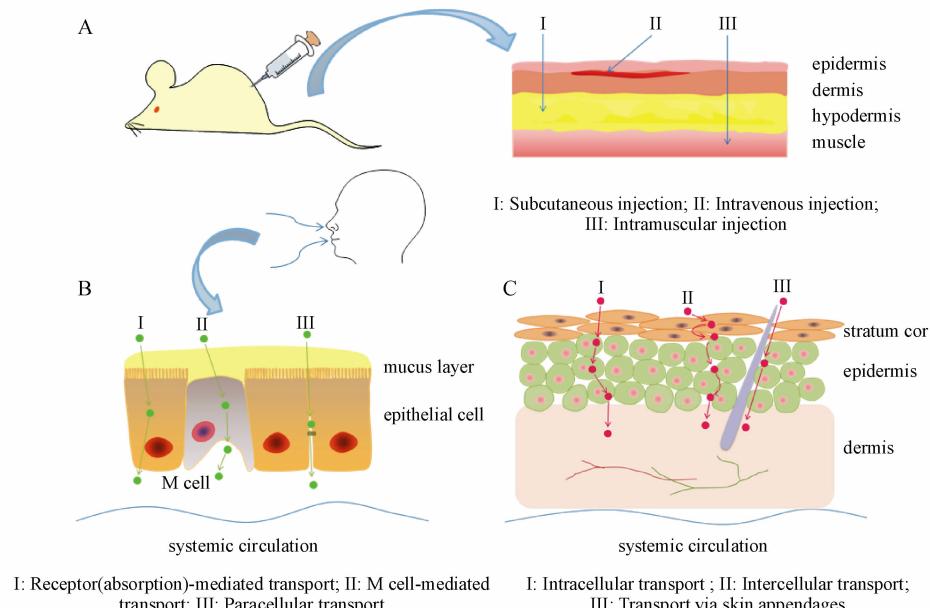


Figure 3 Administration routes of protein drugs (A) injection administration; (B) oral/nasal/pulmonary drug delivery; (C) transdermal drug delivery

3.5 经鼻腔/肺部给药的功能化高分子载体的设计

作为蛋白类药物的非侵入给药途径,鼻腔/肺部给药具有突出优势。不过呼吸道黏膜非常复杂、结合紧密,大分子药物的理化性质不同于小分子药,不易通过黏膜层。运用新型纳米载体技术将蛋白类药物制备成纳米粒,再经鼻腔/肺部给药是提高生物利用度同时保护蛋白质免受变性和凝集的有效方法。

纳米粒经鼻腔/肺部递送蛋白质特别是黏膜疫苗有着良好的应用前景,引发免疫应答反应的关键点在于上皮屏障内的蛋白质传输,此外纳米载体要求是无毒性的。Bernocchi 等^[31]为阐明内核含有阴离子脂质的纳米粒(NPL 纳米粒)经鼻腔呈递抗原蛋白的作用机制,研究了与这些 NPL 纳米粒相关的蛋白质包封率、细胞传递及上皮的转胞吞作用。经鼻腔给药后,NPL 被呼吸道上皮细胞高度吞噬,显著提高蛋白质传递到细胞中的效率。体外

NPL 转胞吞作用和 OVA 递送研究表明 NPL 和 OVA 没有改变呼吸道上皮屏障的结构和位置; OVA 和 OVA: NPL 体内生物分布研究表明 NPL 延长了 OVA 在呼吸道细胞中的滞留时间并且荧光成像没有发现 NPL 跨过呼吸道上皮屏障, 消除了其可能会带来的不良效应。

4 应用蛋白类药物输送领域的新型功能高分子材料的开发思路

通过特定有针对性的设计, 利用功能性高分子的物理化学特性进行改性(表面电荷、疏水性)以及应对外部条件的改变(pH 敏感、还原响应), 实现结构可调, 性质可控, 从而得到理想的蛋白类药物载体。从材料自身性质结合给药途径双重方面进行考虑, 构建智能化的纳米载体给蛋白药平台。

4.1 基于电正性氨基酸的新型嵌段或共聚高分子库作为高效的蛋白类药物输送系统

近期研究发现, 采用电正性的氨基酸结合疏水性氨基酸及疏水链段比例大些的二醇、二酸可以很大程度上解决蛋白质输送过程中存在的问题。通过设计制备基于电正性氨基酸的嵌段共聚物用于运输蛋白类药物, 优化其物理化学性质及药物释放动力学行为, 能够实现蛋白质的安全高效输送。

Wu 等^[32]提出以疏水性 PLGA 和亲水性 L-精氨酸的新型聚阳离子(PC)双嵌段共聚物自组装形成 PLGA-PC 核-壳结构电正性纳米粒, 创建强电场力吸附蛋白质, 显著提高了蛋白药载量(>20%), 粒径也得到大大控制(<200 nm), 如图 4 所示。该方法制备过程简单, 避免有机溶剂的接触, 实现了新“绿色”快速蛋白类药物装载方式。实验人员通过测试 TNF- α 和胰岛素的释放评估装载蛋白质的体内外生物活性, 与期望一致, 装载蛋白质行为对蛋白的生物活性没有明显影响。且发现在 PLGA-PC/protein 纳米粒中引入脂质(lipid)-PEG 后能够有效提高纳米粒的稳定性, 同时形成的新 PLGA-PC/protein/lipid-PEG 纳米复合物结构粒径没有变化, 整体蛋白质装载仅有 5%~10% 的损失。接着, 他们还设计了基于正电性精氨酸、疏水性苯丙氨酸、脂肪二酸及脂肪二醇的新型高分子(Arg-Phe-PEAs), 构建疏水性强正电纳米结构, 通过静电作用与疏水作用结合, 一步纳米沉淀法高效装载靶向蛋白(Tf, 转铁蛋白)及治疗蛋白(胰岛素)在

纳米递药体系的表层及内部, 达到了在传递纳米粒跨越口服吸收屏障的同时保持了胰岛素良好的生物活性^[33]。

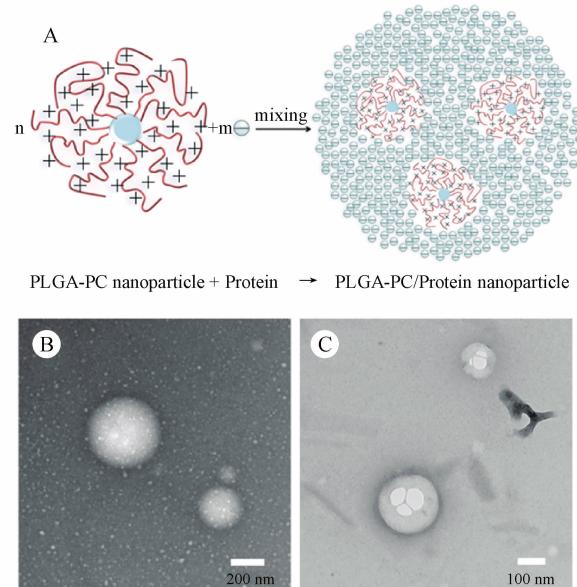


Figure 4 PLGA-PC/BSA nanoparticles preparation process (A) and TEM images (B-C)

4.2 将环境敏感型降解/释放模式扩展到聚合高分子体系并用于蛋白类药物输运

环境响应型可降解聚合物作为智能高分子材料, 可以将环境刺激包括 pH、温度、离子浓度及葡萄糖浓度等转换成其物理性能变换的触发信号, 从而使自身的理化性质发生改变, 导致蛋白类药物的快速释放。因此, 通过精确设计高分子结构, 结合靶向功能, 获得超快速响应型的高分子载体, 优化蛋白类药物代谢动力学和释放动力学, 能够显著提高生物体内外疗效。

Radovic-Moreno 等^[34]创建了 pH 敏感的具有表面电荷转换性质的 PLGA-PLH-PEG 嵌段共聚物纳米粒, 用于靶向细菌细胞壁的药物递送系统。在低 pH 时多聚组氨酸(PLH)的咪唑基团会选择性质子化从而改变带电荷性。生理 pH 7 条件下, 由于其呈弱电负性及表面 PEG 化, 纳米粒避免了与非靶细胞或血液成分的结合和摄入; 出现局部炎症后, 感染部位的弱酸性环境会激活表面电荷转换机制, 使得纳米粒与带负电荷的细菌结合, 实现封装药物控释以达到抗菌效果。研究结果表明, 酸性条件能够促进纳米粒与细菌的结合, 从而提高药物的抗菌效果。同时, 酸敏载体的设计也降低了因 pH

改变带来的药物活性损失。

4.3 构建新型生物可降解、安全高效、高载药、缓控释胰岛素输送系统

随着糖尿病的发病率越来越高,传统皮下注射胰岛素已不能满足有效治疗糖尿病的需要^[35]。越来越多的纳米胰岛素传递系统被不断开发出来克服其传统方法的缺陷,如延长体内循环时间,提高生物利用度;尤其是结合无痛给药途径的智能响应、自调节释放的长效智能释放胰岛素体系。

Gu 等^[36]开发了一种可注射酸降解聚合物网状结构用于葡萄糖介导的胰岛素的自我调控递送。在以酸敏缩醛改性葡聚糖制成的纳米粒内部装载胰岛素和葡萄糖特异性酶(GOx,葡萄糖氧化酶;CAT,过氧化氢酶),前者与葡萄糖接触时产生酸,两种多糖壳聚糖和海藻酸作为表面活性剂包覆葡聚糖纳米粒使其表面呈电正性和电负性,将带相反电荷的纳米粒混合,利用静电作用力自组装形成3D多孔的有结合力的凝胶状网状结构。在高血糖条件下,酶催化葡萄糖转化成葡萄糖酸,pH降低,纳米粒有效降解释放胰岛素。为观察体内1型糖尿病治疗功效,对链脲佐菌素(STZ)诱发糖尿病小鼠模型单次皮下注射可降解纳米网络结构药物,结果发现小鼠维持长达10 d的正常血糖水平(<200 mg/dL),且无过高或过低的血糖峰出现,证实了葡萄糖介导的释放策略和自主长期的糖尿病治疗的有效性。

不断有研究证实,集成材料、纳米制剂和途径(如口服、经鼻/肺、经皮为一体)的胰岛素递送和闭环智能胰岛素递送系统显示出了克服传统胰岛素递送局限的巨大潜力,大大提高了糖尿病患者的依从性和生活质量。

4.4 蛋白免疫疗法

免疫疗法目的在于诱导或增强相关靶细胞的免疫应答反应,并且具有基于抗原特异性的疗效高和副作用少等优点^[37]。而伴随有效的免疫疗法策略发展所面对的一项挑战就是确保通过树突状细胞(DCs)进行有效、靶向及持续的抗原呈递,从而激活抗原特异性T细胞。

蛋白类疫苗是利用蛋白抗原物质诱导机体的特异性免疫和体液免疫来增强机体抗疾病能力。Rahimian 等^[38]开发了一种基于封装模型蛋白抗原OVA的PLHMGA纳米粒的蛋白抗原递送系统,显

示出优于单独OVA疫苗的长效、缓释及免疫应答的行为。

最近,基于PD-1、PD-L1、CTLA-4等为靶点的免疫疗法在黑色素瘤等肿瘤治疗领域中取得较为瞩目的进展,在动物研究中,该项技术能够比其他免疫疗法更为有效地针对黑色素瘤,激发了全世界的研究热潮并为肿瘤治疗提供了最新的研究思路。

从研究角度上,将功能高分子纳米递药体系与免疫疗法理念相结合,可能是应用免疫疗法治疗各类疾病的巨大突破。尤其是侧重于功能性高分子材料的结构和性能,为制备高效免疫疗法体系提供强有力理论依据。基于聚酯酰胺聚合物的功能性口服靶向纳米载体,它能够实现功能蛋白高效组装和糖尿病的有效治疗,这为构建新型的、基于氨基酸的生物可降解的、可以调控机体免疫应答的非多肽类氨基酸聚合物支架体系指明了方向。从材料层面上,通过调整氨基酸的种类、二醇及二酸的结构及各部分的比例,设计出生物相容性好、结构与性质可精确调控的非多肽类氨基酸聚合物(图5),对于如何调控材料来实现免疫治疗的提高和优化,具有重要意义和应用价值。

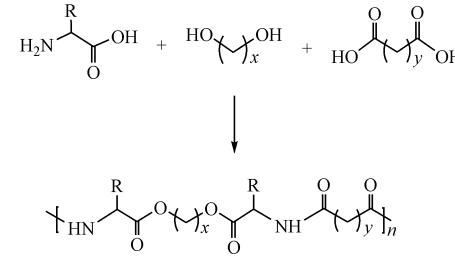


Figure 5 Chemical structure of poly(ester amide) (PEA)

5 总结与展望

通过分析发现,传统的载体技术(比如微球及脂质体等)有着各种局限性,不能满足蛋白类药物临床应用的需求。利用新型纳米载体技术,结合新型高分子结构设计手段,不仅能有效提高蛋白类药物的装载效率并防止其在体内被很快降解,而且可提高药物的稳定性,降低药物的损失,延长药物的作用时间,提高疗效。蛋白类药物的递送和吸收呈现明显的载体性质结构和给药途径依赖性,设计或寻找理想的纳米递蛋白药系统无疑是当务之急。近年来开发的基于天然氨基酸的聚酯酰胺体系是一个很好的探索,这类材料的单体结构来源于参与

体内代谢循环的氨基酸、脂肪酸及脂肪醇,在最大程度上保证了材料的生物安全性。同时氨基酸、脂肪酸及脂肪醇的可变性获得了高分子库的性质结构可调,为发展新型药物递送平台打下了良好的基础。本课题组成功地发现强电正性疏水性材料(精氨酸苯丙氨酸聚酯酰胺纳米载体)由于目标明确,针对性强,能够显著提高蛋白载药性能,实现蛋白类药物的安全高效传递^[32-33]。相信该类新型生物可降解功能性高分子体系不仅在蛋白类药物递送方面以及其他功能性药物、基因治疗或组织工程领域方面将会被更广泛的应用。

参考文献

- [1] Pakulski MM, Miersch S, Shiochit MS. Designer protein delivery: from natural to engineered affinity-controlled release systems [J]. *Science*, 2016, **351**(6279): aac4750.
- [2] Vermonden T, Censi R, Hennink WE. Hydrogels for protein delivery [J]. *Chem Rev*, 2012, **112**(5): 2853-2888.
- [3] Zhao M, Biswas A, Hu B, et al. Redox-responsive nanocapsules for intracellular protein delivery [J]. *Biomaterials*, 2011, **32**(22): 5223-5230.
- [4] Gu Z, Biswas A, Zhao M, et al. Tailoring nanocarriers for intracellular protein delivery [J]. *Chem Soc Rev*, 2011, **40**(7): 3638-3655.
- [5] Su ZG, Mo R, Zhang C. Advances of nano-drug delivery systems overcoming the physiological and pathological barriers of tumor [J]. *J China Pharm Univ(中国药科大学学报)*, 2015, **46**(1): 28-39.
- [6] Liu Q, Zuo Q, Guo R, et al. Fabrication and characterization of carboxymethyl chitosan/poly(vinyl alcohol) hydrogels containing alginate microspheres for protein delivery [J]. *J Bioact Compat Pol*, 2015, **30**(4): 397-411.
- [7] Mo R, Sun Q, Li N, et al. Intracellular delivery and antitumor effects of pH-sensitive liposomes based on zwitterionic oligopeptide lipids [J]. *Biomaterials*, 2013, **34**(11): 2773-2786.
- [8] Faria PCB, Santos LI, Coelho JP, et al. Oxidized multiwalled carbon nanotubes as antigen delivery system to promote superior CD8⁺ T cell response and protection against cancer [J]. *Nano Lett*, 2014, **14**(9): 5458-5470.
- [9] Shen H, Liu M, He H, et al. PEGylated graphene oxide-mediated protein delivery for cell function regulation [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2012, **4**(11): 6317-6323.
- [10] Morimoto N, Hirano S, Takahashi H, et al. Self-assembled pH-sensitive cholesteryl pullulan nanogel as a protein delivery vehicle [J]. *Biomacromolecules*, 2012, **14**(1): 56-63.
- [11] Liang K, Ng S, Lee F, et al. Targeted intracellular protein delivery based on hyaluronic acid-green tea catechin nanogels [J]. *Acta Biomater*, 2016, **33**: 142-152.
- [12] Kamaly N, Xiao Z, Valencia PM, et al. Targeted polymeric therapeutic nanoparticles: design, development and clinical translation [J]. *Chem Soc Rev*, 2012, **41**(7): 2971-3010.
- [13] Shi J, Xiao Z, Kamaly N, et al. Self-assembled targeted nanoparticles: evolution of technologies and bench to bedside translation [J]. *Acc Chem Res*, 2011, **44**(10): 1123-1134.
- [14] Bertrand N, Wu J, Xu X, et al. Cancer nanotechnology: the impact of passive and active targeting in the era of modern cancer biology [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, **66**: 2-25.
- [15] Kamaly N, Yameen B, Wu J, et al. Degradable controlled-release polymers and polymeric nanoparticles: mechanisms of controlling drug release [J]. *Chem Rev*, 2016, **116**(4): 2602-2663.
- [16] Danhier F, Ansorena E, Silva JM, et al. PLGA-based nanoparticles: an overview of biomedical applications [J]. *J Controlled Release*, 2012, **161**(2): 505-522.
- [17] Mahapatro A, Singh DK. Biodegradable nanoparticles are excellent vehicle for site directed *in-vivo* delivery of drugs and vaccines [J]. *J Nanobiotechnol*, 2011, **9**(55): 1-11.
- [18] Kumińska J, Weinhold MX, Thöming J, et al. Biomedical activity of chitin/chitosan based materials— influence of physicochemical properties apart from molecular weight and degree of *N*-acetylation [J]. *Polymers*, 2011, **3**(4): 1875-1901.
- [19] Zhang H, Wu S, Tao Y, et al. Preparation and characterization of water-soluble chitosan nanoparticles as protein delivery system [J]. *J Nanomater*, 2010, **2010**: 1-5.
- [20] Panyam J, Labhasetwar V. Biodegradable nanoparticles for drug and gene delivery to cells and tissue [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2003, **55**(3): 329-347.
- [21] Rietscher R, Czaplewska JA, Majdanski TC, et al. Impact of PEG and PEG-b-PAGE modified PLGA on nanoparticle formation, protein loading and release [J]. *Int J Pharm*, 2016, **500**(1): 187-195.
- [22] Chopra S, Lim JM, Karnik R, et al. Role of electrostatic interactions in protein loading in PLGA-PEG nanoparticles [C]. Bioengineering Conference (NEBEC), 2014 40th Annual Northeast. IEEE, 2014: 1-2.
- [23] Kim S, Kim YS. Production of gliadin-poly(ethyl cyanoacrylate) nanoparticles for hydrophilic coating [J]. *J Nanopart Res*, 2014, **16**(2): 1-10.
- [24] Papadimitriou SA, Achilias DS, Bikaris DN. Chitosan-g-PEG nanoparticles ionically crosslinked with poly(glutamic acid) and tripolyphosphate as protein delivery systems [J]. *Int J Pharm*, 2012, **430**(1): 318-327.
- [25] Zhou P, An T, Zhao C, et al. Lactosylated PLGA nanoparticles containing ϵ -polylysine for the sustained release and liver-targeted delivery of the negatively charged proteins [J]. *Int J Pharm*, 2015, **478**(2): 633-643.
- [26] Bakhrus SH, Furtado S, Morello AP, et al. Oral delivery of proteins by biodegradable nanoparticles [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2013,

- 65(6):811-821.
- [27] Veiseh O, Tang BC, Whitehead KA, et al. Managing diabetes with nanomedicine: challenges and opportunities [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14(1):45-57.
- [28] Shan W, Zhu X, Liu M, et al. Overcoming the diffusion barrier of mucus and absorption barrier of epithelium by self-assembled nanoparticles for oral delivery of insulin [J]. *ACS Nano*, 2015, 9(3):2345-2356.
- [29] Ryan E, Grice JE, Roberts MS. Nanotechnology for Topical and Transdermal Drug Delivery and Targeting [M] // Nanotechnology and Drug Delivery, Volume Two: Nano-Engineering Strategies and Nanomedicines against Severe Diseases. CRC Press, 2016: 75-101.
- [30] Mitragotri S, Burke PA, Langer R. Overcoming the challenges in administering biopharmaceuticals: formulation and delivery strategies [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(9):655-672.
- [31] Bernocchi B, Carpentier R, Lantier I, et al. Mechanisms allowing protein delivery in nasal mucosa using NPL nanoparticles [J]. *J Controlled Release*, 2016, 232:42-50.
- [32] Wu J, Kamaly N, Shi J, et al. Development of multinuclear polymeric nanoparticles as robust protein nanocarriers [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2014, 53(34):8975-8979.
- [33] Zhu X, Wu J, Shan W, et al. Polymeric nanoparticles amenable to simultaneous installation of exterior targeting and interior therapeutic proteins [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55(10):3309-3312.
- [34] Radovic-Moreno AF, Lu TK, Puscasu VA, et al. Surface charge-switching polymeric nanoparticles for bacterial cell wall-targeted delivery of antibiotics [J]. *ACS Nano*, 2012, 6(5):4279-4287.
- [35] Mo R, Jiang T, Di J, et al. Emerging micro-and nanotechnology based synthetic approaches for insulin delivery [J]. *Chem Soc Rev*, 2014, 43(10):3595-3629.
- [36] Gu Z, Aimetti AA, Wang Q, et al. Injectable nano-network for glucose-mediated insulin delivery [J]. *ACS Nano*, 2013, 7(5):4194-4201.
- [37] Silva JM, Videira M, Gaspar R, et al. Immune system targeting by biodegradable nanoparticles for cancer vaccines [J]. *J Controlled Release*, 2013, 168(2):179-199.
- [38] Rahimian S, Kleinovink JW, Fransen MF, et al. Near-infrared labeled, ovalbumin loaded polymeric nanoparticles based on a hydrophilic polyester as model vaccine: *in vivo* tracking and evaluation of antigen-specific CD8⁺ T cell immune response [J]. *Biomaterials*, 2015, 37:469-477.

· 本刊讯 ·

中国药科大学5名学者入选 爱思唯尔2016年中国“高被引学者”榜单

2017年2月27日,世界著名出版公司爱思唯尔(Elsevier)发布“2016年中国高被引学者(Most Cited Researchers in China)榜单”,中国药科大学共有5名学者入选该榜单,入选人数在国内高校中排名第59位。5名入选的高被引学者是:来茂德(医学)、孔令义(药理学、毒理学和药剂学)、平其能(药理学、毒理学和药剂学)、张灿(药理学、毒理学和药剂学)、周建平(药理学、毒理学和药剂学)。

(本刊编辑部)