

白蛋白冠的构建及其在药物制剂研究中的应用

杨清麟¹, 韩雷强², 刘永军^{1*}, 张娜^{1**}

(¹山东大学药学院天然产物化学生物学教育部重点实验室, 济南 250012; ²山东大学第二医院临床药学科, 济南 250033)

摘要 蛋白冠(protein corona)是纳米颗粒与血浆蛋白之间发生非特异性相互作用后在表面吸附的蛋白层。近年来研究表明,在纳米颗粒表面修饰特定血浆蛋白质构建蛋白冠具有延长纳米颗粒血液半衰期、促进纳米颗粒靶向递送等作用,引起载药系统研究的广泛关注。其中,以血液中含有最为丰富的蛋白质白蛋白构建白蛋白冠(albumin corona)研究最为广泛。基于此,本文系统性总结了构建白蛋白冠的方法及其在药物制剂研究中的应用,以期为药物制备过程中构建白蛋白冠提供参考。

关键词 蛋白冠;白蛋白冠;药物递送;表面修饰;特异性吸附白蛋白

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2023)01-0049-07

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.20220427003

引用本文 杨清麟,韩雷强,刘永军,等.白蛋白冠的构建及其在药物制剂研究中的应用[J].中国药科大学学报,2023,54(1):49–55.

Cite this article as: YANG Qinglin, HAN Leiqiang, LIU Yongjun, et al. Construction of albumin corona and its application in pharmaceutical preparation[J]. J China Pharm Univ, 2023, 54(1): 49–55.

Construction of albumin corona and its application in pharmaceutical preparation

YANG Qinglin¹, HAN Leiqiang², LIU Yongjun^{1*}, ZHANG Na^{1**}

¹Ministry of Education Key Laboratory of Chemical Biology, School of Pharmaceutical Sciences, Shandong University, Ji'nan 250012;

²Department of Clinical Pharmacy, the Second Hospital of Shandong University, Ji'nan 250033, China

Abstract Protein corona is a protein layer that adsorbs on the surface after nonspecific interactions between nanoparticles and plasma proteins. In recent years, studies have shown that modification of specific plasma proteins on the surface of nanoparticles to construct protein corona can prolong the blood half-life of nanoparticles and promote the targeted delivery of nanoparticles, which has attracted widespread attention to the study of drug-carrying systems, among which, albumin corona, the most abundant protein in blood, is the most widely studied. Based on the above, this paper systematically summarized the method of constructing albumin corona and its application in the research on pharmaceutical preparations, in order to provide reference for the construction of albumin corona in the process of drug preparation.

Key words protein corona; albumin corona; drug delivery; surface modification; specific adsorption of albumin

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81974498; No. 82003704)

蛋白冠(protein corona)是纳米颗粒与血浆蛋白之间发生非特异性相互作用后在表面吸附的蛋白层,于2007年首次被提出,用于描述生物环境中

生物分子在纳米颗粒表面形成的涂层^[1]。纳米颗粒表面形成蛋白冠可改变自身的物理化学性质,如粒径分布、形状、表面电荷等,从而影响纳米颗

收稿日期 2022-04-27 通信作者 *Tel: 13065010642 E-mail: liuyongjun@sdu.edu.cn

**Tel: 13668808975 E-mail: zhangnaney9@sdu.edu.cn

基金项目 国家自然科学基金资助项目(No. 81974498, No. 82003704)

粒在体内的摄取、分布、半衰期等。然而,在纳米颗粒表面构建特定的蛋白冠,可利用蛋白质本身的性质提高纳米颗粒的药物递送效率^[2],如纳米颗粒与载脂蛋白结合后透过血脑屏障^[3],与转铁蛋白结合后靶向肿瘤细胞^[4],与白蛋白结合后提高体内循环半衰期^[5]等。

白蛋白是人血中含量最丰富的血浆蛋白,它是一种天然转运蛋白,具有循环半衰期长、肿瘤蓄

积、肿瘤细胞靶向性、多配体结合位点、高生物相容性等特点。在纳米颗粒表面形成白蛋白冠能够充分发挥白蛋白在药物递送中的优势(见图1),如提高载体的半衰期、促进载体的肿瘤蓄积、促进载体靶向肿瘤组织、提高载体的血脑屏障透过性、作为负载功能分子的平台和提高载体生物相容性等。基于此,在药物载体设计中构建白蛋白冠是近年来药物递送系统的研究热点。

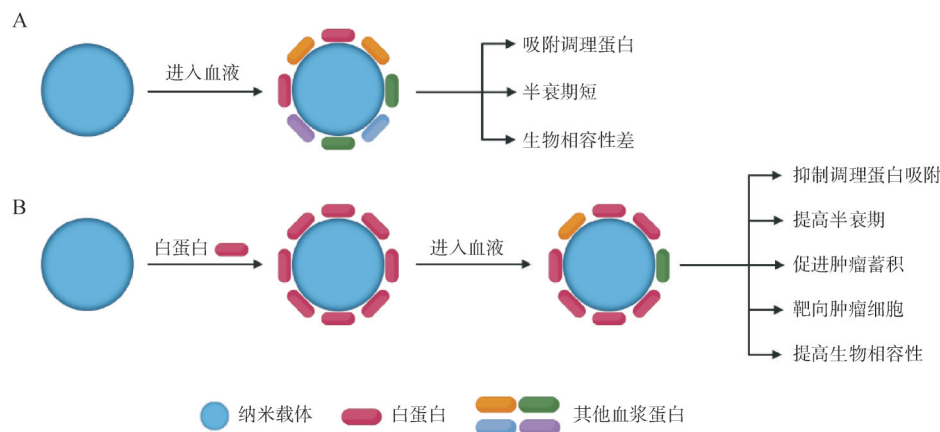


图1 有无白蛋白冠的情况下纳米载体在体内的生物反应过程

A:各种血浆蛋白立即吸附在裸露的纳米载体上,导致快速清除;B:在纳米载体表面预形成白蛋白冠能抑制血浆蛋白的吸附,延长血液循环时间,促进肿瘤蓄积

1 白蛋白冠在药物载体中的优势

1.1 提高载体半衰期

载体表面形成白蛋白冠能够抑制调理素(如免疫球蛋白G和补体)的吸附,从而减少载体被血液中单核巨噬细胞系统摄取,减少调理作用,延长血液循环时间。本课题组的前期研究中设计了一种基于脂质的纳米混悬液,将其注射入体内后其表面形成蛋白冠,在体外将该纳米混悬液与血浆共孵育,通过透射电子显微镜观察到其表面形成蛋白冠。一方面防止药物的突然释放,另一方面延长了纳米粒的生物半衰期^[6],蛋白冠的组成主要与3个主要方面密切相关:一是载体的物理化学性质,如颗粒大小、形状、化学修饰等;二是载体所处的生理环境,如生物分子的组成、蛋白质的浓度等;三是载体与蛋白质作用的时间。例如,Peng等^[7]将纳米颗粒在体外与白蛋白孵育形成白蛋白冠,与裸纳米颗粒相比,形成白蛋白冠的纳米颗粒表面免疫球蛋白G的吸附减少了约7%,补体激活程度降低约11%,从而减少了单核巨噬细胞系统

对纳米颗粒的摄取,纳米颗粒的半衰期提高了约6倍。最近,Li等^[8]将能选择性吸附白蛋白的6-马来酰亚胺己酰基聚乙二醇硬脂酸酯修饰到PLGA上,将其与白蛋白体外孵育后静脉注射到小鼠体内或将其直接静脉注射入小鼠体内,体内半衰期均提升约6 h,这表明该制剂可以在体内主动招募白蛋白形成白蛋白冠以抑制调理素的吸附和补体的激活。因此,这表明在载体表面形成白蛋白冠是延长载体在体内循环半衰期的良好选择,可作为目前普遍用于载体修饰的聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)的优良替代。相较于PEG,人体内的白蛋白具有更高的生物相容性,不良反应更低。

1.2 促进载体肿瘤聚积

白蛋白依赖淋巴系统从细胞外间隙返回循环,使其很容易在淋巴引流不良的肿瘤部位聚积。此外,由于肿瘤生长迅速,新陈代谢活跃的肿瘤急需营养,肿瘤组织的白蛋白摄入量大大增加。因此,载体表面的白蛋白冠能促进载体的肿瘤蓄积,例如Zhang等^[9]提出了一种由二硫键连接的马来

酰亚胺-紫杉醇前药,该前药能够自组装成纳米颗粒,进入血液后在其表面形成白蛋白冠。该纳米颗粒在肿瘤部位表现出增加的荧光信号,表明白蛋白冠的形成有效促进了载体的肿瘤聚积。实现药物载体的肿瘤组织聚积是一年以来研究人员广泛关注的问题,利用白蛋白的天然特性实现了药物载体被肿瘤组织优先摄取,比传统方式更为简便、高效。

1.3 促进载体靶向肿瘤细胞

白蛋白与细胞受体的相互作用使之主动靶向肿瘤细胞^[10]。Gp60是一种存在于血管内皮细胞表面的大小为60 kD的糖蛋白,白蛋白以高亲和力与之结合后激活小窝蛋白-1(caveolin-1),被激活的小窝蛋白-1随后形成小窝囊泡与基底外侧膜融合,并将白蛋白释放到细胞间质中。进入细胞间质的白蛋白与肿瘤细胞表面过度表达的细胞外基质蛋白SPARC结合,介导白蛋白靶向肿瘤细胞。在本课题组的前期研究中,成功利用该途径实现了肿瘤的深层渗透^[11]。基于此,Tan等^[12]将带负电荷的硫酸软骨素(chondroitin sulfate,CS)和带正电的阿霉素(doxorubicin,Dox)通过静电相互作用自组装成纳米颗粒CS-Dox-NPs,其在体外吸附白蛋白形成白蛋白冠,静脉注射入血液后白蛋白与Gp60和SPARC受体相互作用,有效促进了载体靶向肿瘤细胞,与游离DOX相比,含有白蛋白冠的终制剂被肿瘤细胞摄取效率显著提高($P < 0.0001$)。药物载体靶向肿瘤细胞的能力对于提高药物疗效具有决定性作用,而白蛋白具有天然的受体配体相结合特性,充分利用这种特性能够提高药物载体靶向递送的效率。

1.4 提高血脑屏障透过性

血脑屏障在生理pH下带负电荷^[13],通过白蛋白阳离子化靶向吸附介导的转运通路是一种跨血脑屏障递送药物的方法。例如,Pang等^[14]设计了一种阳离子牛血清白蛋白(cationic bovine serum albumin,CBSA)偶联的生物可降解多聚体脑内给药系统。药代动力学结果表明,CBSA偶联到多聚体上可使血脑屏障通透性表面积乘积增加3.6倍,每克脑的注射量增加2.1倍,提高了多聚体的透血脑屏障能力。由于白蛋白是人体内天然的血浆蛋白,利用白蛋白提高血脑屏障的透过性在安全性方面相较于外源性配体更具优势,作者通过细胞

生存实验发现该制剂即使在8 mg/mL的最大药物浓度下,其细胞生存率依然能保持到80%以上。

1.5 作为负载功能分子的平台

白蛋白含有3个同源的螺旋结构域(I~III),每个螺旋结构域分为A和B亚域,具有多个药物结合位点^[15],疏水化合物与白蛋白最重要的结合位点被命名为苏德罗位点I和苏德罗位点II,分别位于结构域II A和III A上,是一种高度拉长的疏水口袋。因此,载体表面的白蛋白冠能够装载疏水药物。例如,Chen等^[16]使用牛血清白蛋白(bovine serum albumin,BSA)来修饰基于NaGdY₄的上转换纳米颗粒(upconversion nanoparticles,UCNP),UCNP@BSA表面的BSA可以同时加载疏水性光敏剂玫瑰红(rose bengal, RB)和近红外吸收染料IR825,实现了体内成像引导的光动力和光热联合治疗。因此,载体表面形成的白蛋白冠能够作为天然载药平台,极大降低了多药载体制备过程的复杂性。

1.6 提高载体生物相容性

药物制剂的生物相容性一直以来受到研究人员的广泛关注,具有良好生物相容性、低不良反应的药物制剂更具有临床转化前景。白蛋白是人体主要的循环蛋白之一,将载体包封在白蛋白中能降低毒性、提高生物相容性^[17]。阳离子纳米载体已经成为有前景的纳米递送系统,可将核酸和抗肿瘤药物有效递送至癌细胞,但正电荷促进细胞内化的同时也会产生毒性。基于此,Pan等^[18]设计了一种由多层白蛋白冠修饰的阳离子胶束。由于肝损伤会导致谷丙转氨酶的释放,因此研究人员通过这个性质评价其安全性,研究发现裸胶束组和Taxol组相较于PBS组的谷丙转氨酶含量提升了47%和37%,低白蛋白浓度修饰组和高白蛋白浓度修饰组相较于PBS组的谷丙转氨酶含量提升了22%和9%,结果表明白蛋白的修饰降低了肝损伤,极大提高了载体的生物相容性。

2 药物载体设计中白蛋白冠的构建

目前,药物载体构建白蛋白冠的方法主要包括两种(见图2):(1)在体外制备由白蛋白包被的纳米颗粒;(2)对载体进行表面修饰,进入血液后招募白蛋白。

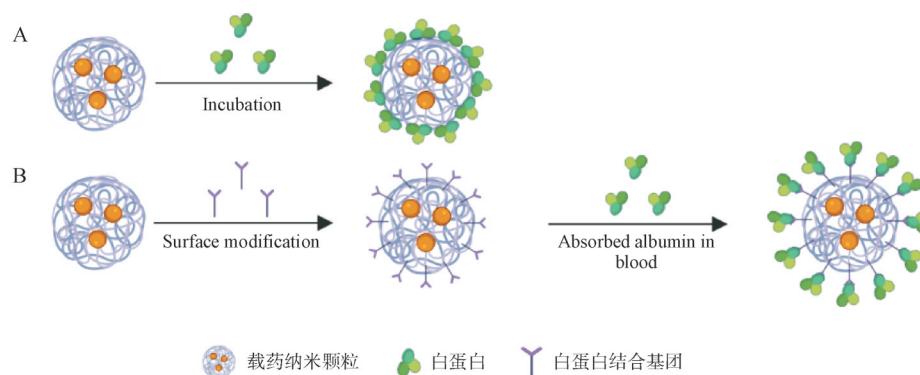


图2 药物载体设计中白蛋白冠的构建方法

A:载药纳米颗粒在体外与白蛋白孵育形成白蛋白冠;B:表面修饰白蛋白结合基团的载药纳米颗粒吸附血液白蛋白形成白蛋白冠

2.1 体内吸附白蛋白

2.1.1 马来酰亚胺修饰 马来酰亚胺是一种含有双键的有机物,其双键能与巯基发生迈克尔加成反应形成硫醚键^[19]。由于白蛋白的半胱氨酸-34 (cysteine-34, Cys-34)是血液中最丰富的游离巯基,并且血液中其他蛋白质的半胱氨酸通常处于非反应性的二硫键状态,可以认为马来酰亚胺与Cys-34的反应是相对特异的^[20]。Kratz等^[21]开创了利用马来酰亚胺结合内源性白蛋白的方法,Zhang等^[9]在药物制剂的设计过程中利用了马来酰亚胺与白蛋白结合的性质,设计了一种紫杉醇前药。该前药体外自组装成纳米颗粒,注射入血液后在其表面形成白蛋白冠,有效地促进了癌细胞的摄取。总之,这为药物制剂的研究提供了新的思路,即通过对药物进行修饰,形成能特异性吸附白蛋白的前药从而提高药物的摄取。

2.1.2 白蛋白结合肽和白蛋白结合域修饰 白蛋白结合域(albumin-binding domain, ABD)是一种由46个氨基酸组成的多肽,对白蛋白有很强的亲和力。基于此,Yousefpour等^[22]报道了一种利用ABD在体内吸附白蛋白的载有Dox的自组装胶束。该策略使Dox具有独立的药代动力学,半衰期延长了3倍,肿瘤摄取率大大增加。

白蛋白结合肽(albumin-binding peptide, ABP)是由20个氨基酸组成的多肽,对不同物种的血浆白蛋白有很高的亲和力。基于此,Miyakawa等^[23]设计了一种与ABP结合的干扰素 γ (interferon γ , IFN γ),这种融合蛋白在小鼠体内能够结合白蛋白,在不降低其生物活性的情况下延长了干扰素 γ

的半衰期。

然而,ABD和ABP的种类繁多,在药物制剂研究过程中合理地选择相应的种类对于提高药物载体的递送效率十分关键,根据特定的制剂选择相应的ABD和ABP是有必要的。此外,ABD和ABP通常与重组产生的治疗性蛋白在基因上融合,因此在药物制剂研究过程中,两蛋白间的接头序列的选择十分重要,合理地选择蛋白间的接头序列有利于多肽的折叠及其稳定性。

2.1.3 伊文思蓝修饰 伊文思蓝(evans blue, EB)能插入白蛋白的疏水区,并与之形成稳定复合物^[24]。基于此,Shan等^[25]提出了一种叶酸偶联的紫杉醇前药,将其与EB衍生物偶联,静脉注射后其与血液中的白蛋白强非共价结合,延长了血液循环时间,促进了药物肿瘤蓄积,提高了肿瘤的治疗效果。

陈小元团队在基于EB的领域做出了实质性的贡献,例如,为解决合成纳米疫苗的安全和质量问题,该小组设计了分子纳米疫苗,可在体内自组装形成白蛋白与纳米疫苗的复合物,该疫苗被有效递送至淋巴结,不良反应小,具有极大临床转化的潜力^[26]。在药物制剂研究过程中利用EB与白蛋白的结合特性来招募白蛋白是一种新的尝试,但EB对人体具有轻微的毒性,在药物制剂的处方设计中应对其安全性进行严格评价。

2.1.4 聚多巴胺修饰 聚多巴胺(polydopamine, PDA)能够在血清中募集完整白蛋白并促进纳米颗粒的跨内皮转运和细胞摄取^[27]。PDA富含邻苯二酚和胺,能与具有亲核官能团的配体发生席夫碱

反应和马歇尔加成^[28],如白蛋白表面的胺和硫醇。基于此,为递送 siRNA 至肿瘤细胞, Kim 等^[29]设计了一种表面由聚多巴胺涂层的纳米胶囊,静脉注射入血液中形成白蛋白冠,减少了单核巨噬细胞系统摄取,小窝介导的内吞作用使纳米胶囊进入肿瘤细胞并有效沉默靶基因。相较于其他方法,在药物制剂制备过程中引入 PDA 是一种便捷、安全的选择。一方面, PDA 对于载体的修饰过程较为简单,一般仅需要将其与药物载体进行短暂孵育即可,另一方面,利用该法招募白蛋白不需要对载体进行进一步的官能团修饰。

2.1.5 分子印迹模板修饰 分子印迹(molecularly imprinted polymers, MIP)的基本概念是在目标分子存在的情况下聚合功能性单体,并通过冻结聚合结构中的单体来制造目标分子(如白蛋白)的模板,除去白蛋白后,印记空腔在大小和形状上与白蛋白互补,从而特异性吸附白蛋白。例如, Takeuchi 等^[30]设计了一种分子印迹纳米凝胶(molecularly imprinted nanogels, MIP-NGs),其进入血液后能形成白蛋白冠,在血流中原位获得隐身,避免了注射后的免疫应答。相较于对照组, MIP-NGs 组的表观半衰期提高了 3.8 h,结果表明通过分子印迹招募白蛋白显著提升了载体的半衰期。这种高特异性招募白蛋白的方法为药物制剂形成白蛋白冠提供了新的选择。除了白蛋白以外,还能通过对目标分子模板的设计以吸附其他功能性蛋白质以满足其他药物制剂的功能需求。尽管这种方法特异性较高,但由于 MIP 纳米颗粒制备难度较大,目前该方法仍处于研究阶段。

2.2 体外吸附白蛋白

2.2.1 物理方法 纳米颗粒能通过疏水作用、静电作用等非特异性吸附血液中的蛋白质形成蛋白冠^[31],因此,纳米颗粒在没有其他蛋白质竞争吸附的情况下与白蛋白共孵育能够形成白蛋白冠。基于此, Shanwar 等^[32]将上转换纳米颗粒与变性牛血清白蛋白共孵育,在体外形成白蛋白冠包覆的上转换纳米颗粒,其在培养基中减少了吸附血清蛋白的数量,在多种缓冲液中显示出优良的胶体稳定性。此外,白蛋白表面具有疏水化合物结合位点^[10],在纳米颗粒表面引入疏水基团能够增强纳米颗粒对白蛋白的吸附作用。例如, Xia 等^[33]利用

超声技术将高疏水性的 1-十二烯接枝到微波辅助合成的纳米硅粒子上以增强纳米颗粒的疏水性,白蛋白通过疏水作用包覆在烷基端基的多孔硅纳米颗粒上,白蛋白上的大量亲水羧基和氨基提高了硅纳米颗粒的水溶性。在药物制剂制备过程中,体外将白蛋白预先吸附到纳米载体如脂质体、胶束等表面广受研究者青睐,其具有简便、省时、成本低的优势。然而,在药物制剂制备过程中要合理控制载体与白蛋白的孵育的温度与时间,以此来合理控制吸附白蛋白的数目。

2.2.2 化学方法 白蛋白的巯基、氨基、羟基等基团可与载体表面基团发生化学反应形成共价键,与物理结合相比,载体与白蛋白共价结合往往更为牢固。基于此, Guindani 等^[34]在体外通过硫醇-烯反应将白蛋白共价连接到聚合物纳米颗粒上,透射电子显微镜观察到纳米颗粒表面形成白蛋白冠,与未被白蛋白冠包覆的纳米颗粒相比,其在培养基中阻断了吞噬细胞的识别,表现出“隐形效应”。载体的稳定性往往是药物递送过程中的一个难题,相较于物理方法,在药物制剂制备过程中利用化学方法形成的白蛋白冠具有更高的稳定性,能够在血管中强大的血流剪切力的作用下保持稳定。

3 机遇与挑战

目前研究人员对蛋白冠担忧的同时已经认识到其在药物递送中的机会,特别是基于具有良好调节作用的蛋白质构建蛋白冠。白蛋白凭借其循环半衰期长、肿瘤蓄积、肿瘤细胞靶向性、多配体结合位点、高生物相容性在蛋白冠的构建中受到广泛的研究。与此同时,在构建白蛋白冠的道路上仍存在很多困难与挑战,如马来酰亚胺相关的前药溶解度较差,载体表面形成的白蛋白容易被血浆蛋白置换,白蛋白冠的形成厚度难以得到控制等。针对以上困难,研究人员做出了巨大的努力,如合成聚乙二醇化的马来酰亚胺基序以提高其修饰载体的溶解度,利用化学方法将白蛋白与载体连接以减少其他血浆蛋白的置换等。尽管面临上述挑战,随着对白蛋白冠深入研究,药物递送领域将开辟出振奋人心的新途径。

References

- [1] Cedervall T, Lynch I, Lindman S, *et al.* Understanding the nanoparticle-protein corona using methods to quantify exchange rates and affinities of proteins for nanoparticles [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, **104**(7):2050-2055.
- [2] Cai R, Chen CY. The crown and the scepter: roles of the protein Corona in nanomedicine [J]. *Adv Mater*, 2019, **31** (45) : e1805740.
- [3] Zhang Z, Guan J, Jiang ZX, *et al.* Brain-targeted drug delivery by manipulating protein corona functions [J]. *Nat Commun*, 2019, **10**(1):3561.
- [4] Li LH, Zhang Q, Li JY, *et al.* Targeted delivery of doxorubicin using transferrin-conjugated carbon dots for cancer therapy [J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2021, **4**(9):7280-7289.
- [5] Wang CY, Zhang C, Li ZL, *et al.* Extending half life of H-ferritin nanoparticle by fusing albumin binding domain for doxorubicin encapsulation [J]. *Biomacromolecules*, 2018, **19** (3) : 773-781.
- [6] Yin XL, Han LQ, Mu SJ, *et al.* Preparation and evaluation of etoposide-loaded lipid-based nanosuspensions for high-dose treatment of lymphoma [J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2019, **14**(11) : 1403-1427.
- [7] Peng Q, Zhang S, Yang Q, *et al.* Preformed albumin corona, a protective coating for nanoparticles based drug delivery system [J]. *Biomaterials*, 2013, **34**(33):8521-8530.
- [8] Li ZB, Li D, Zhang WJ, *et al.* Insight into the preformed albumin corona on *in vitro* and *in vivo* performances of albumin-selective nanoparticles [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2019, **14**(1) : 52-62.
- [9] Zhang D, Yang JC, Guan JB, *et al.* *In vivo* tailor-made protein corona of a prodrug-based nanoassembly fabricated by redox dual-sensitive paclitaxel prodrug for the superselective treatment of breast cancer [J]. *Biomater Sci*, 2018, **6** (9) : 2360-2374.
- [10] Spada A, Emami J, Tuszyński JA, *et al.* The uniqueness of albumin as a carrier in nanodrug delivery [J]. *Mol Pharm*, 2021, **18** (5):1862-1894.
- [11] Zhang ZP, Wang TQ, Yang R, *et al.* Small morph nanoparticles for deep tumor penetration via caveolae-mediated transcytosis [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, **12**(34):38499-38511.
- [12] Tan TT, Yang Q, Chen D, *et al.* Chondroitin sulfate-mediated albumin corona nanoparticles for the treatment of breast cancer [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2021, **16**(4):508-518.
- [13] Zhang L, Fan J, Li GL, *et al.* Transcellular model for neutral and charged nanoparticles across an *in vitro* blood-brain barrier [J]. *Cardiovasc Eng Tech*, 2020, **11**(6):607-620.
- [14] Pang ZQ, Gao HL, Chen J, *et al.* Intracellular delivery mechanism and brain delivery kinetics of biodegradable cationic bovine serum albumin-conjugated polymersomes [J]. *Int J Nanomedicine*, 2012, **7**:3421-3432.
- [15] Ghuman J, Zunszain PA, Petitpas I, *et al.* Structural basis of the drug-binding specificity of human serum albumin [J]. *J Mol Biol*, 2005, **353**(1):38-52.
- [16] Chen Q, Wang C, Cheng L, *et al.* Protein modified upconversion nanoparticles for imaging-guided combined photothermal and photodynamic therapy [J]. *Biomaterials*, 2014, **35** (9) : 2915-2923.
- [17] Hoonjan M, Sachdeva G, Chandra S, *et al.* Investigation of HSA as a biocompatible coating material for arsenic trioxide nanoparticles [J]. *Nanoscale*, 2018, **10**(17):8031-8041.
- [18] Pan ZC, He XL, Song NJ, *et al.* Albumin-modified cationic nanocarriers to potentially create a new platform for drug delivery systems [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, **11** (18) : 16421-16429.
- [19] Chen ZY, Sun Q, Yao YH, *et al.* Highly sensitive detection of cysteine over glutathione and homo-cysteine: new insight into the Michael addition of mercapto group to maleimide [J]. *Biosens Bioelectron*, 2017, **91**:553-559.
- [20] Hoogenboezem EN, Duvall CL. Harnessing albumin as a carrier for cancer therapies [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, **130**:73-89.
- [21] Kratz F, Warnecke A, Scheuermann K, *et al.* Probing the cysteine-34 position of endogenous serum albumin with thiol-binding doxorubicin derivatives. Improved efficacy of an acid-sensitive doxorubicin derivative with specific albumin-binding properties compared to that of the parent compound [J]. *J Med Chem*, 2002, **45**(25):5523-5533.
- [22] Yousefpour P, McDaniel JR, Prasad V, *et al.* Genetically encoding albumin binding into chemotherapeutic-loaded polypeptide nanoparticles enhances their antitumor efficacy [J]. *Nano Lett*, 2018, **18**(12):7784-7793.
- [23] Miyakawa N, Nishikawa M, Takahashi Y, *et al.* Gene delivery of albumin binding peptide-interferon-gamma fusion protein with improved pharmacokinetic properties and sustained biological activity [J]. *J Pharm Sci*, 2013, **102**(9):3110-3118.
- [24] Ding D, Yang C, Lv C, *et al.* Improving tumor accumulation of aptamers by prolonged blood circulation [J]. *Anal Chem*, 2020, **92**(5):4108-4114.
- [25] Shan LL, Zhuo X, Zhang FW, *et al.* A paclitaxel prodrug with bifunctional folate and albumin binding moieties for both passive and active targeted cancer therapy [J]. *Theranostics*, 2018, **8**(7):2018-2030.
- [26] Zhu GZ, Lynn GM, Jacobson O, *et al.* Albumin/vaccine nano complexes that assemble *in vivo* for combination cancer immunotherapy [J]. *Nat Commun*, 2017, **8**(1):1954.
- [27] Hyun H, Park J, Willis K, *et al.* Surface modification of polymer nanoparticles with native albumin for enhancing drug delivery to solid tumors [J]. *Biomaterials*, 2018, **180**:206-224.
- [28] Lee HA, Park E, Lee H. Polydopamine and its derivative surface chemistry in material science: a focused review for studies

- at KAIST[J]. *Adv Mater*, 2020, **32**(35):e1907505.
- [29] Kim H, Yuk SA, Dieterly AM, *et al*. Nanosac, a noncationic and soft polyphenol nanocapsule, enables systemic delivery of siRNA to solid tumors[J]. *ACS Nano*, 2021, **15**(3):4576-4593.
- [30] Takeuchi T, Kitayama Y, Sasao R, *et al*. Molecularly imprinted nanogels acquire stealth *in situ* by cloaking themselves with native dysopsonic proteins[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2017, **56**(25):7088-7092.
- [31] Yu YN, Luan YN, Dai W. Dynamic process, mechanisms, influencing factors and study methods of protein corona formation[J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, **205**:731-739.
- [32] Shanwar S, Liang LE, Nechaev AV, *et al*. Controlled formation of a protein Corona composed of denatured BSA on upconversion nanoparticles improves their colloidal stability[J]. *Materials (Basel)*, 2021, **14**(7):1657.
- [33] Xia B, Zhang WY, Shi JS, *et al*. Engineered stealth porous silicon nanoparticles via surface encapsulation of bovine serum albumin for prolonging blood circulation *in vivo* [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2013, **5**(22):11718-11724.
- [34] Guindani C, Frey ML, Simon J, *et al*. Covalently binding of bovine serum albumin to unsaturated poly (globalide-Co- ϵ -caprolactone) nanoparticles by thiol-ene reactions [J]. *Macromol Biosci*, 2019, **19**(10):e1900145.

·本刊讯·

“生物质谱技术前沿进展及其在药物研发中的应用” 专刊/专栏征稿启事

为了促进学术交流,为药学及相关学科研究人员构建展示最新研究成果的平台,展示国内外中青年药学专家的学术风采,《中国药科大学学报》编辑部拟定于2023年第4期在“药学前沿”栏目中,刊登“生物质谱技术前沿进展及其在药物研发中的应用”专栏论文,现特向在国内外从事药学及相关领域研究中有造诣科学工作者征集研究性论文,约请国内外中青年药学专家为本次活动撰稿。

征文要求和注意事项

1. 撰稿要求 请结合您课题组所从事的研究工作,展望学科发展前景,具有创新性、学术型、科学性、规范性和可读性。征文范围包括但不限于:1)基于质谱技术的药物靶标研究;2)基于质谱技术的蛋白质组/肽组/代谢组学在药物研发中的应用;3)基于质谱技术的细菌耐药性检测及耐药机制研究;4)基于质谱技术的药物空间代谢组学研究;5)基于质谱技术的高通量药物筛选;6)基于质谱技术的药动学/药效学研究;7)质谱新技术在中药研究中的应用。

2. 全文要求 10 000 ~ 12 000 字,引用文献中以近5年发表的为主。

3. 征文需要按照编辑部“三审制”进行评审,经过同行专家评审后决定最终是否录用。

4. 投稿方式 采用“《中国药科大学学报》在线投稿系统”(http://zgykdxxb.cpu.edu.cn)投稿。请在投稿时注明“2023生物质谱技术专栏”字样。

5. 其他注意事项 本次征文以《中国药科大学学报》正刊形式出版,收稿截止日期为2023年6月30日。

本期专栏投稿文章不收审稿费,录用论文不收取版面费。发表后将按《中国药科大学学报》标准支付稿酬,并赠送样刊2本。

(本刊编辑部)