

## 淋巴靶向药物递送系统在抗肿瘤转移治疗中的研究进展

冯 旻, 徐 霄, 莫 然\*

(中国药科大学药物科学研究院 高端药物制剂与材料研究中心, 南京 210009)

**摘 要** 淋巴转移是肿瘤转移的主要途径之一, 传统药物治疗肿瘤淋巴转移的局限在于药物在淋巴转移灶的浓度低导致疗效不佳。纳米药物递送系统在增强药物靶向性、提高药物生物利用度、降低药物不良反应等方面发挥着重要作用。本综述介绍了淋巴系统的组成和功能, 阐述了淋巴系统在肿瘤转移中的作用, 列举了现有的抗肿瘤淋巴转移治疗手段及局限性, 重点阐述被动、主动以及抗原递呈细胞介导的淋巴靶向药物递送系统在抗肿瘤转移治疗中的研究进展。

**关键词** 药物递送; 淋巴靶向; 肿瘤转移; 进展

中图分类号 R944 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2020)04-0425-08

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.20200406

引用本文 冯旻, 徐霄, 莫然. 淋巴靶向药物递送系统在抗肿瘤转移治疗中的研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2020, 51(4): 425 - 432.

Cite this article as: FENG Yang, XU Xiao, MO Ran. Advances in lymphatic targeted drug delivery system for treatment of tumor metastasis [J]. *J China Pharm Univ*, 2020, 51(4): 425 - 432.

## Advances in lymphatic targeted drug delivery system for treatment of tumor metastasis

FENG Yang, XU Xiao, MO Ran\*

*Center of Advanced Pharmaceuticals and Biomaterials, Institute of Pharmaceutical Science, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China*

**Abstract** Lymphatic metastasis is one of the main routes of tumor metastasis. The limitation of traditional medicine in the treatment of lymphatic tumor metastasis lies in the low concentration of the drug in lymphatic metastases resulting in poor efficacy. Nanocarrier-based drug delivery system plays an important role in enhancing drug targeting, improving drug bioavailability, and reducing side effects. This review introduces the composition and function of the lymphatic system as well as its role in tumor metastasis, enumerates the present therapeutic means and limitations of anti-tumor lymphatic metastasis, and focuses on the recent advances in the passive, active and antigen-presenting cell-mediated lymphatic targeted drug delivery systems in tumor metastasis are highlighted.

**Key words** drug delivery; lymphatic targeting; tumor metastasis; advances

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81673381)

肿瘤转移是指肿瘤细胞从原发灶脱落, 经淋巴管或血管等迁移至其他部位继续生长的过程。这一过程包括: (1) 从原位灶上脱落后细胞内渗入淋巴管或血管, 随后进入血液, 形成循环肿瘤细胞; (2) 在逃过免疫系统的监察后, 部分循环肿瘤细胞得以存活; (3) 存活的肿瘤细胞在其他器官

或组织增殖, 形成局部转移; (4) 逐渐适应新环境后, 肿瘤细胞继续增殖形成最终的转移灶<sup>[1]</sup>。

研究显示肿瘤转移是导致肿瘤患者死亡的最主要原因<sup>[2]</sup>。肿瘤细胞的转移往往具有一定方向性, 像“种子”一样, 向着更适合其生长的微环境进行选择迁移。例如, 乳腺癌易发生肺、骨和脑转

收稿日期 2020-06-11 \* 通信作者 Tel: 025-83271159 E-mail: rmo@cpu.edu.cn

基金项目 国家自然科学基金资助项目 (No. 81673381)

移,结肠癌易发生肺和肝转移,胰腺癌易发生肝转移<sup>[3-4]</sup>。相较于血行转移,恶性肿瘤更易借助淋巴系统发生转移<sup>[5]</sup>。手术切除、化疗和放疗是传统肿瘤治疗方法。然而,当肿瘤发生转移时,可能会有多个转移灶(如淋巴结转移),通过手术切除和放疗很难根除所有的转移灶,同时对患者损害较大。而系统给药的化疗药物往往驻留在血液或脏器中,很难进入淋巴系统,严重影响对淋巴转移灶的治疗效果。近年来研究发现借助淋巴靶向药物递送系统,可改善药物在淋巴系统中的分布,在抗肿瘤转移治疗中展现出巨大的潜力<sup>[6]</sup>。本综述以肿瘤转移和淋巴系统的关系为切入点,介绍淋巴系统的组成及功能,阐述淋巴系统在肿瘤转移进程中的重要性,并重点介绍靶向淋巴系统的药物递送系统在抗肿瘤转移中的研究进展。

## 1 淋巴系统与肿瘤转移

### 1.1 淋巴系统的组成和功能

淋巴系统由淋巴组织、淋巴器官与淋巴管道构成,不仅是机体重要的循环系统<sup>[7]</sup>,也是重要的防御系统。抗原递呈细胞、淋巴细胞、外周抗原等通过传入淋巴管引流进入淋巴结。淋巴结内滞留着大量包括B、T淋巴细胞、树突状细胞等免疫细胞,对机体的免疫功能起着重要作用<sup>[8]</sup>。

### 1.2 淋巴系统在肿瘤转移中的作用

肿瘤转移主要分为血行转移和淋巴转移两种途径。大量研究表明,淋巴系统可能比血液系统更易于为肿瘤细胞提供转移通道<sup>[5,9]</sup>,其主要原因为:(1)淋巴管的特殊结构。与血管结构相比,淋巴管的内皮细胞间连接较松散,基底膜不够完整,使得肿瘤细胞更易进入淋巴管。(2)淋巴液流速慢。血流速度是淋巴流速的100~500倍<sup>[9]</sup>。较低的淋巴压力降低了机械变形和剪切应力对处于其中的细胞的物理损伤,使得肿瘤细胞在淋巴系统中更易存活。(3)无血清的淋巴环境。血清毒性在一定程度上降低了血液中肿瘤细胞的活力,而淋巴的成分与组织间液十分相近,不存在血清,因而细胞在淋巴液中有更高的活力。(4)趋化因子受体的作用。一些趋化因子及相关受体在转移器官的选择中起着至关重要的作用。例如,趋化因子受体(CXCR3、CXCR4)在淋巴转移的过程中起关键作用<sup>[10-11]</sup>。Kawada等<sup>[12]</sup>利用RNA干扰(RNAi)

技术构建了低表达CXCR3的黑色素瘤细胞,将其接种于小鼠体内后发现,与正常的黑色素瘤细胞比,低表达CXCR3的肿瘤细胞向胸窝淋巴结的迁移明显减少,但并不影响其向肝、肺的血源性转移,证明了某些趋化因子及受体会促进肿瘤细胞的淋巴转移,而对血液转移并无显著影响。总之,淋巴系统在许多实体瘤(如黑色素瘤、乳腺癌等)扩散的主要途径<sup>[13]</sup>。肿瘤发生转移后,治疗难度增大,患者的预后不佳。例如,在黑色素瘤治疗中,患者的转移阳性的淋巴结数目越多,五年生存率越低。因此,抑制肿瘤的淋巴转移成为现今肿瘤治疗领域的研究重点之一<sup>[14]</sup>。

### 1.3 抗肿瘤淋巴转移的治疗手段

淋巴结清扫及放疗是临床上治疗肿瘤转移的常用手段,但侵袭性较大,会导致包括淋巴水肿、淋巴系统循环功能受损等不良反应<sup>[15]</sup>。而通过静脉或口服给药的化疗药物因无法在淋巴系统富集,不能有效杀死转移灶内的肿瘤细胞。Ryan等<sup>[16]</sup>发现大鼠静脉注射游离阿霉素后,几乎所有时间点下淋巴液中阿霉素的浓度都低于血浆中的浓度,表明静脉给药后化疗药物无法有效的浓集于淋巴系统。如何提高药物在淋巴系统中的分布是近年来治疗肿瘤转移的主要研究方向之一。鉴于此,研究者们通过对药物进行化学改性以及利用药物递送系统以期提高淋巴系统中的药物量。一方面,通过将药物与疏水性基团共价偶联提高药物的亲脂性,增加口服给药后药物的肠道淋巴转运<sup>[17]</sup>。但是,许多药物不具备化学修饰的条件或修饰后活性降低,限制了药物的疗效。另一方面,构建淋巴靶向药物递送系统,通过物理包埋或化学偶联将药物荷载于载体中,不仅可改善药物的溶解度,降低药物的毒性,还可通过尺寸效应等富集于淋巴组织,提高药物在淋巴系统中的分布。

## 2 淋巴靶向药物递送系统

纳米药物递送系统是一种以纳米技术为基础的新兴药物递送系统。纳米药物递送系统可增加药物的溶解度,提高药物的生物利用度,降低其不良反应,是提高药物成药性的重要手段之一<sup>[18-21]</sup>。已有多种抗肿瘤药物的纳米制剂用于肿瘤的临床治疗,如阿霉素聚乙二醇化脂质体制剂(Doxil)、紫杉醇白蛋白纳米制剂(Abraxane)等。近年来,基

于纳米载体的药物递送策略用于治疗肿瘤的淋巴转移受到越来越多的关注<sup>[22]</sup>。以间质给药为例,纳米载体借助尺寸效应,通过组织间隙中水通道,优先从间质中通过被动靶向作用进入淋巴管。纳米药物递送系统不仅可用于治疗某些淋巴相关的原发性肿瘤,如原发性淋巴瘤或白血病,也可用于治疗并发淋巴转移的其他肿瘤,如黑色素瘤、乳腺癌等。纳米载体辅助药物进入淋巴管并富集于淋巴结,对治疗肿瘤的淋巴转移有着较好的疗效。

## 2.1 影响淋巴吸收的因素

### 2.1.1 给药途径

药物可以通过口服、静脉、间质以及直接注射等给药方式进入淋巴系统。口服的药物和纳米载体都会首先通过肠上皮细胞,随后进入血管或淋巴管。在这一过程中,相比于小分子药物,纳米载体更易进入淋巴系统。Attili-Qadri等<sup>[23]</sup>研究发现口服给药后,与游离多西他赛相比,纳米载体显著提高多西他赛的生物利用度。这是由于纳米载体增加了多西他赛的淋巴转运,减少了首过效应。然而,纳米载体在胃肠中的稳定性及其在胃肠道黏膜上的渗透性会影响其进入淋巴系统的效率。静脉给药能够避免口服给药的首过效应,然而当药物进入血液中后,需要首先渗入组织间质中,随后才能被淋巴系统吸收,这一过程效率很低。间质给药是一种局部给药方式,包括肌肉、皮下、皮内给药。间质给药后,纳米载体富集于组织间质,由于淋巴内皮细胞间的间隙大、缺乏基底膜等特性,纳米载体更易进入淋巴管<sup>[24]</sup>。皮内具有更高的组织间隙压力和较高的淋巴流速,因此在这3种间质给药方式中,皮内给药后淋巴吸收效率最高<sup>[25]</sup>。此外,淋巴结内给药可将药物直接注射至淋巴系统,这种一步到位的方式虽然看似方便,但费时费力,技术难度较大。并且,由于淋巴结的体积很小,一次给药剂量非常有限,无法达到有效药物浓度,导致治疗效果不佳,而多次注射会损伤淋巴结,严重限制了淋巴结内给药方式的实际应用。

### 2.1.2 粒径大小

纳米粒的粒径大小极大影响其进入淋巴管及驻留于淋巴结的效率。间质给药后,小粒径( $<10$  nm)的纳米粒更易进入血管,而大粒径(10~100 nm)的纳米粒由于尺寸限制不能进入血管,而更易进入淋巴管<sup>[26-27]</sup>。但是,粒径更大( $>100$  nm)的纳米粒反而不易进入淋巴管,这是因

为间质中用来引流的通道直径为100 nm左右,所以粒径大于100 nm的纳米粒由于对流和扩散能力差会大量保留于注射部位,大多通过抗原递呈细胞摄取后随其一同进入淋巴管<sup>[28]</sup>。Rao等<sup>[29]</sup>合成了粒径分别为50、100、200 nm的聚合物纳米粒,足垫给药6 h后50 nm的纳米粒在膈窝淋巴结处的聚集显著高于其他两种粒径的纳米粒,证明了粒径的大小极大程度地影响了纳米粒进入淋巴管的效率。纳米粒引流进淋巴管后到达淋巴结,粒径较大的纳米粒更易滞留于淋巴结。Zhang等<sup>[30]</sup>证明了淋巴结中小粒径的纳米粒(5~15 nm)易被滤泡树突状细胞清除,而大粒径的纳米粒(50~100 nm)可在淋巴结中保留5周以上,并且抗原递送效果比前者增加了175倍。此外,对于静脉给药的纳米粒,粒径大小也影响其在淋巴系统的富集。Cabral等<sup>[31]</sup>制备了载有(1,2-二氨基环己烷)铂(II)的30和70 nm聚合物胶束。静脉注射后,30 nm的胶束在发生转移的淋巴结中的蓄积量比70 nm的更高,有效抑制了黑色素瘤的淋巴结转移,这是由于小粒径的胶束更容易从血管壁中渗透进入组织间质,随后进入淋巴管富集于淋巴结。

### 2.1.3 亲疏水性

纳米粒表面的亲水亲脂特性也影响其进入淋巴系统的效率。皮下给药后,具有亲水性表面的纳米粒易于通过组织间隙引流进入淋巴管。Moghimi等<sup>[32]</sup>证明了与mPEG 350脂质修饰的脂质体相比,用相对分子质量更大、链长更长、亲水性更强的mPEG 2000修饰的脂质体表现出更快更强的淋巴引流。纳米粒表面疏水性增强导致其不易从注射部位引流进入淋巴管,而更倾向于被组织间隙的抗原递呈细胞摄取后一同进入淋巴管<sup>[33]</sup>,这一淋巴转运过程速率较慢。

### 2.1.4 表面电荷

表面电荷对于纳米粒引流进入淋巴管也至关重要。组织间质中含大量负电性的糖胺聚糖,因此中性及带负电的纳米粒更易从间质引流入淋巴管,而带正电的粒子在间质中的保留增加,在皮下形成“储库”,粒子缓慢进入淋巴管或被间质中的抗原递呈细胞摄取后一同进入淋巴管。而在纳米粒进一步引流入淋巴结的过程中,表面电荷会对树突状细胞的摄取有一定影响,树突细胞更易于摄取正电性粒子<sup>[34]</sup>。

## 2.2 淋巴靶向药物递送系统

纳米载体从组织间隙进入淋巴管主要有3种

方式(图1):(1)旁细胞转运途径(被动靶向)——通过淋巴管内皮细胞间的间隙扩散进入淋巴管;(2)跨细胞转运途径(主动靶向)——经淋巴管内

皮细胞转胞吞作用进入淋巴管;(3)抗原递呈细胞介导的转运途径——被组织间质中的抗原递呈细胞(如树突状细胞)摄取后进入淋巴管<sup>[35]</sup>。

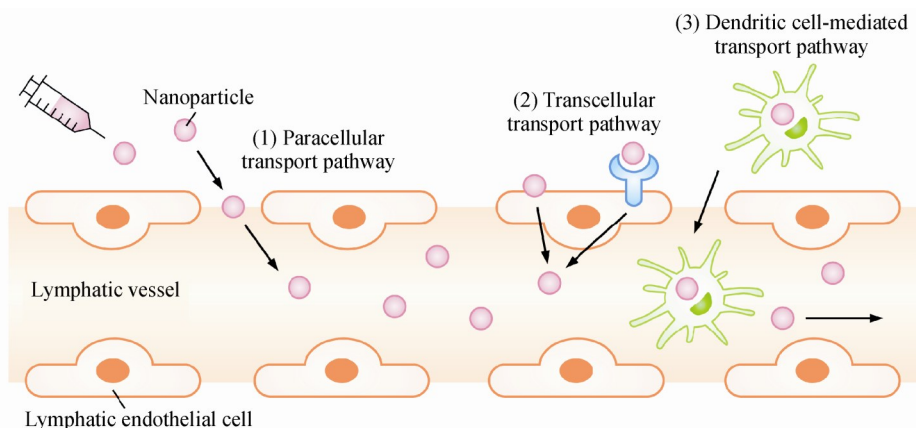


Figure 1 Main pathways of nanocarriers transporting into the lymphatic vessels

2.2.1 被动靶向药物递送系统 相较于血管,淋巴管的内皮细胞之间连接松散,并且基底膜不完整,管腔宽大,因而更易于渗透。基于旁细胞转运途径的被动靶向药物递送系统主要通过调节载体的尺寸及表面性质实现其在淋巴系统的富集。Chen等<sup>[36]</sup>在兔乳腺癌转移模型中评价了皮下、静脉或联合两种给药方式后阿霉素脂质体(约120 nm)的抗肿瘤转移作用。结果显示,静脉给药后,远处转移灶被显著抑制。皮下给药后,腋窝和纵隔淋巴结中的转移灶能得到更有效的抑制。当联合两种途径给药时,不仅可以治疗局部区域淋巴结转移,还对远处肺和肝中的转移灶有显著抑制作用,证明了脂质体能够有效递送药物至淋巴系统,采用联合给药方式能够更有效控制潜伏在局部和远端组织中的肿瘤转移。Doddapeneni等<sup>[37]</sup>制备了聚乙二醇-聚( $\epsilon$ -己内酯)纳米粒,共载了多西他赛、依维莫司、LY294002 3种药物。在接近肿瘤的部位皮下给药后,纳米粒优先进入淋巴系统,有效抑制黑色素瘤的淋巴转移,并显著降低了化疗药物的不良反应。Zhang等<sup>[38]</sup>将黑色素瘤相关的抗原肽(TRP2)和Toll样受体4激动剂(MPLA)共载于由聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)构筑的纳米粒中。肌内给药后发现纳米粒可靶向进入淋巴管,随后引流进入淋巴结,被其中的树突状细胞摄取后引起抗原特异性的T细胞应答,进一步抑制肿瘤进程。Kaminskas等<sup>[39]</sup>构建了聚乙二醇化聚-L-赖氨酸树形分子和非聚乙二醇化树形分子,皮下

给药后由于聚乙二醇化增大了树形分子的亲水性,因而相较于非聚乙二醇化树形分子,聚乙二醇化的树形分子从注射部位向淋巴管引流显著增加。Jiang等<sup>[40]</sup>构建了共载抗原OVA与佐剂CpG的氢氧化铝纳米粒(约90 nm)。皮下给药后,纳米粒不仅可靶向进入淋巴管,还能够被淋巴结内树突状细胞高效摄取,促进树突状细胞的成熟,显著提升IL-12、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 的分泌,诱导了CD8<sup>+</sup>T细胞反应,显著抑制了小鼠黑色素瘤的生长。Hong等<sup>[41]</sup>合成了3种不同孔径(12.9、10.3、7.8 nm)的包载OVA的介孔硅纳米粒(约80 nm)。皮下给药后,介孔硅纳米粒借助小粒径从给药部位进入淋巴管。介孔孔径的大小对介孔硅纳米粒的淋巴靶向效率、被树突状细胞的摄取效率以及促进其成熟等方面没有显著影响,但抗原递呈效率随着介孔孔径的增大而增强,导致机体产生细胞免疫应答的强度增强。

2.2.2 主动靶向药物递送系统 为了进一步增强纳米载体靶向淋巴递药的能力,主动靶向递药系统也得到了广泛的研究。主动靶向策略通常是指在纳米粒表面修饰配体,该配体能被组织或细胞上过表达的特异性受体识别并结合,促进纳米粒的内化和转运。

Lyp-1是一种含有9个氨基酸的环肽,可与肿瘤细胞及肿瘤相关淋巴管内皮细胞表面过度表达的P32受体发生特异性的结合,但正常的淋巴管内皮细胞不能与Lyp-1进行结合。因此,Lyp-1可作

为淋巴靶向药物递送系统的靶向配体<sup>[42]</sup>。Yan 等<sup>[43]</sup>合成了缀合 LyP-1 的负载阿霉素聚乙二醇化脂质体。体内近红外荧光成像和体外细胞摄取实验证明, LyP-1 的修饰增加了脂质体在发生转移的淋巴结中的富集, 但并未增加其在正常淋巴结中的富集。体内药效学实验结果显示, LyP-1 修饰脂质体对淋巴转移性肿瘤表现出更强的抑制作用。Luo 等<sup>[44]</sup>也证明了修饰 LyP-1 的纳米粒在转移淋巴结中的富集量是未修饰的 8 倍, 表明 LyP-1 具有高效的靶向肿瘤淋巴转移灶的能力。

乙酰肝素酶 (HPA) 主要参与细胞外基质 (ECM) 的重塑, 可降解 ECM 和血管壁中的硫酸乙酰肝素蛋白聚糖, 从而促进内皮细胞和肿瘤细胞的迁移和侵袭, 其在高转移肿瘤中过表达<sup>[45-46]</sup>。Dafni 等<sup>[47]</sup>证明了 HPA 在转移的腭窝淋巴结中的表达显著增加, 而在原发性肿瘤中没有表达。低相对分子质量肝素是一种带负电荷、可生物降解的水溶性天然多糖, 可结合并抑制 HPA。Ye 等<sup>[48]</sup>合成了修饰低相对分子质量肝素的脂质体用于多西他赛的淋巴靶向递送, 考察了其在人源宫颈癌 HeLa 细胞的淋巴结转移小鼠模型中皮下注射后的靶向效果, 结果表明: 与未修饰的多西他赛脂质体相比, 皮下注射低相对分子质量肝素修饰的脂质体在转移性淋巴结中的蓄积量显著提高, 靶向效率约为前者的 2.83 倍, 证明了低相对分子质量肝素的修饰可提高纳米载体对转移淋巴结的靶向能力。

Yang 等<sup>[49]</sup>发现 TMTP1 肽可特异性结合多种高转移性肿瘤细胞, 包括前列腺癌 PC-3M-1E8 细胞、肺巨细胞癌 PG-BE1 细胞、乳腺癌 MDA-MB-435S 细胞、胃癌 MKN-45sci 细胞, 但不结合非转移性肿瘤细胞, 如前列腺癌 PC-3M-2B4 细胞、肺巨细胞癌 PG-LH7 细胞、乳腺癌 MCF-7 细胞。Wei 等<sup>[50]</sup>合成了修饰和未修饰 TMTP1 的吡啶菁绿聚合物胶束, 考察其在人源宫颈癌 HeLa 细胞的淋巴结转移小鼠模型中的靶向效果, 结果表明皮下给药 30 min 后, 前者在腭窝淋巴结中浓度为后者的 4.21 倍。

组织间质中的高密度脂蛋白 (HDL) 主要通过淋巴管进入血液循环。Lim 等<sup>[51]</sup>研究发现, 在小鼠后足垫皮下注射 DiI 荧光标记的 HDL 后, 大量的 HDL 被内化进入淋巴管, 这一过程是由淋巴管内

皮表达的清道夫受体介导的主动转运, 证明了 HDL 是一种体内天然的淋巴靶向的配体, 可用于构建淋巴靶向药物递送系统<sup>[52-53]</sup>。Kuai 等<sup>[53]</sup>应用 DMPC 脂质和载脂蛋白 A1 模拟肽合成了 HDL 纳米盘, 皮下给药后 HDL 纳米盘显著提高了负载的抗原和佐剂在淋巴结的蓄积与滞留, 并且产生的特异性细胞毒 T 淋巴细胞反应比可溶性疫苗高近 47 倍。

2.2.3 靶向抗原递呈细胞的药物递送系统 树突状细胞具有摄取和递呈抗原, 活化和扩增幼稚、记忆性 T 细胞, 从而诱导机体产生强大的免疫反应的能力, 是体内重要的免疫细胞<sup>[54]</sup>。淋巴结内有大量成熟与未成熟的树突状细胞。当纳米粒被树突状细胞摄取后, 可随树突状细胞进入淋巴管, 刺激机体产生特异性免疫反应, 对抗转移性肿瘤。研究报告, CD11c、Dec205、CD40、MUC-1、DC-SIGN、Dectin-1、甘露糖等都可与树突状细胞发生特异性结合<sup>[55-57]</sup>, 可作为靶向树突状细胞的配体。Zhang 等<sup>[58]</sup>合成了可靶向树突状细胞的纳米粒。该纳米粒由 4 部分组成: (1) 两亲性聚合物自组装成纳米粒核心用于包封疏水性的 Toll 样受体 7/8 激动剂咪喹莫特; (2) 核心外层包被了阳离子脂质层, 其中负载了 Toll 样受体 4 激动剂 MPLA; (3) 静电吸附阴离子抗原 OVA; (4) 脂质层上连接了靶向树突状细胞的配体——甘露糖。实验结果表明, 皮下注射修饰和未修饰甘露糖的纳米粒后, 树突状细胞对前者的摄取是后者的 2~3 倍。修饰甘露糖的纳米粒能够更有效地促进树突状细胞成熟、淋巴细胞活化、抗原交叉呈递、CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞反应, 从而产生更多的记忆 T 细胞、抗体和干扰素  $\gamma$ , 显著抑制肿瘤生长及转移。Wang 等<sup>[59]</sup>合成了两种递送抗原的载体, 一种是将抗原封装于阳离子脂质体中, 另一种是在上述载体表面修饰了甘露糖。皮下注射后体内荧光成像显示前者注射后 4 h 在引流淋巴结中聚集, 后者在注射后 30 min 就在引流淋巴结中聚集, 并且注射后 4~96 h 后者在淋巴结中聚集量显著比前者高, 这是由于前者带正电大部分聚集在注射部位, 而后者被树突状细胞摄取后可以有效地从注射部位引流进入淋巴结, 并且在给药 3 个月后仍然可以持续的产生抗体, 引起免疫应答。

### 3 总结和展望

淋巴系统是肿瘤转移的重要途径,肿瘤细胞随淋巴管引流进入前哨淋巴结,在此处不断增殖并形成微转移灶,一旦淋巴结被“填满”,肿瘤细胞会扩散到下一个淋巴结,由此形成多个转移灶,扩散至全身,治疗难度大。传统的化疗药物由于无法在淋巴系统中达到有效治疗浓度,对肿瘤的淋巴转移收效甚微。淋巴靶向药物递送系统可以辅助药物进入淋巴管并富集于淋巴结,提高了药物在淋巴系统中的浓度,对治疗肿瘤的淋巴转移有着较好的疗效。但是,淋巴靶向药物递送系统仍存在一些问题和挑战。通过调节载体的尺寸及表面性质可实现其在淋巴系统的富集,然而载体的尺寸的设计是一把“双刃剑”,小粒径纳米粒更易于从注射部位引流进入淋巴管,而大粒径纳米粒更易于滞留于淋巴结。同样,负电荷纳米粒易于从注射部位引流进入淋巴管,而正电荷纳米粒更易被淋巴结内树突状细胞摄取。对于基于配体-受体介导的主动靶向药物递送系统,目前已发现的淋巴管内皮细胞表达的受体不多,并且部分与血管内皮细胞上的受体有重合。靶向抗原递呈细胞的药物递送系统主要是由树突状细胞表面受体与配体相互作用介导的,然而树突状细胞表面有很多受体,选择靶向不同受体是否会对树突状细胞的摄取效率产生影响也需深入研究。

#### 参考文献

- [1] Valastyan S, Weinberg RA. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms [J]. *Cell*, 2011, **147** (2): 275-292.
- [2] Gupta GP, Massague J. Cancer metastasis: building a framework [J]. *Cell*, 2006, **127** (4): 679-695.
- [3] Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites [J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, **2** (8): 563-572.
- [4] Li MR, Li T, Mo R. Recent progress in targeted drug delivery nanosystems for pancreatic cancer treatment [J]. *APSB*, 2018, **53** (7): 1090-1099.
- [5] Wong SY, Hynes RO. Lymphatic or hematogenous dissemination: how does a metastatic tumor cell decide? [J]. *Cell Cycle*, 2006, **5** (8): 812-817.
- [6] Cote B, Rao D, Alany RG, et al. Lymphatic changes in cancer and drug delivery to the lymphatics in solid tumors [J]. *Adv Drug Delivery Rev*, 2019, **144**: 16-34.
- [7] Ryan TJ. Structure and function of lymphatics [J]. *J Invest Dermatol*, 1989, **93** (2 Suppl): 18s-24s.
- [8] Card CM, Yu SS, Swartz MA. Emerging roles of lymphatic endothelium in regulating adaptive immunity [J]. *J Clin Invest*, 2014, **124** (3): 943-952.
- [9] Swartz MA. The physiology of the lymphatic system [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, **50** (1): 3-20.
- [10] Kawada K, Hosogi H, Sonoshita M, et al. Chemokine receptor CXCR3 promotes colon cancer metastasis to lymph nodes [J]. *Oncogene*, 2007, **26** (32): 4679-4688.
- [11] Müller A, Homey B, Soto H, et al. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis [J]. *Nature*, 2001, **410** (6824): 50-56.
- [12] Kawada K, Sonoshita M, Sakashita H, et al. Pivotal role of CXCR3 in melanoma cell metastasis to lymph nodes [J]. *Cancer Res*, 2004, **64** (11): 4010-4017.
- [13] Stacker SA, Baldwin ME, Achen MG. The role of tumor lymphangiogenesis in metastatic spread [J]. *FASEB J*, 2002, **16** (9): 922-934.
- [14] White RR, Stanley WE, Johnson JL, et al. Long-term survival in 2,505 patients with melanoma with regional lymph node metastasis [J]. *Ann Surg*, 2002, **235** (6): 879-887.
- [15] Fife K, Thompson JF. Lymph-node metastases in patients with melanoma: what is the optimum management? [J]. *Lancet Oncol*, 2001, **2** (10): 614-621.
- [16] Ryan GM, Kaminskas LM, Bulitta JB, et al. PEGylated polylysine dendrimers increase lymphatic exposure to doxorubicin when compared to PEGylated liposomal and solution formulations of doxorubicin [J]. *J Control Release*, 2013, **172** (1): 128-136.
- [17] Trevasakis NL, Charman WN, Porter CJ. Lipid-based delivery systems and intestinal lymphatic drug transport: a mechanistic update [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2008, **60** (6): 702-716.
- [18] Shao K, Singha S, Clemente-Casares X, et al. Nanoparticle-based immunotherapy for cancer [J]. *ACS Nano*, 2015, **9** (1): 16-30.
- [19] Cho K, Wang X, Nie SM, et al. Therapeutic nanoparticles for drug delivery in cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, **14** (5): 1310-1316.
- [20] Wang MY, Li T, Jiang SG, et al. Recent advances in liposome-based co-delivery systems for combination cancer therapy [J]. *Chin J Bioprocess Engineer* (生物加工过程), 2018, **16** (5): 33-41.
- [21] Chen X, Kang Y, Wu J, et al. Advances in biodegradable functional polymers based protein drug delivery system [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2017, **48** (2): 142-149.
- [22] Abellan-Pose R, Csaba N, Alonso MJ. Lymphatic targeting of nanosystems for anticancer drug therapy [J]. *Curr Pharm Des*, 2016, **22** (9): 1194-1209.
- [23] Attili-Qadri S, Karra N, Nemirovski A, et al. Oral delivery sys-

- tem prolongs blood circulation of docetaxel nanocapsules via lymphatic absorption[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, **110** (43):17498–17503.
- [24] Chen JH, Wang L, Yao Q, *et al.* Drug concentrations in axillary lymph nodes after lymphatic chemotherapy on patients with breast cancer [J]. *Breast Cancer Res*, 2004, **6** (4) : 474–477.
- [25] Harvey AJ, Kaestner SA, Sutter DE, *et al.* Microneedle-based intradermal delivery enables rapid lymphatic uptake and distribution of protein drugs[J]. *Pharm Res*, 2011, **28**(1): 107–116.
- [26] Oussoren C, Velinova M, Scherphof G, *et al.* Lymphatic uptake and biodistribution of liposomes after subcutaneous injection. IV. Fate of liposomes in regional lymph nodes [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1998, **1370**(2):259–272.
- [27] Thomas SN, Schudel A. Overcoming transport barriers for interstitial-, lymphatic-, and lymph node-targeted drug delivery [J]. *Curr Opin Chem Eng*, 2015, **7**:65–74.
- [28] Ryan GM, Kaminskas LM, Porter CJ. Nano-chemotherapeutics; maximising lymphatic drug exposure to improve the treatment of lymph-metastatic cancers[J]. *J Control Release*, 2014, **193**:241–256.
- [29] Rao DA, Forrest ML, Alani AW, *et al.* Biodegradable PLGA based nanoparticles for sustained regional lymphatic drug delivery[J]. *J Pharm Sci*, 2010, **99** (4):2018–2031.
- [30] Zhang YN, Lazarovits J, Poon W, *et al.* Nanoparticle size influences antigen retention and presentation in lymph node follicles for humoral immunity[J]. *Nano Lett*, 2019, **19**(10) :7226–7235.
- [31] Cabral H, Makino J, Matsumoto Y, *et al.* Systemic targeting of lymph node metastasis through the blood vascular system by using size-controlled nanocarriers[J]. *ACS Nano*, 2015, **9**(5) : 4957–4967.
- [32] Moghimi SM. The effect of methoxy-PEG chain length and molecular architecture on lymph node targeting of immunopEG liposomes[J]. *Biomaterials*, 2006, **27**(1): 136–144.
- [33] Hawley AE, Davis SS, Illum L. Targeting of colloids to lymph nodes: influence of lymphatic physiology and colloidal characteristics[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 1995, **17**(1):129–148.
- [34] Zeng Q, Jiang H, Wang T, *et al.* Cationic micelle delivery of Trp2 peptide for efficient lymphatic draining and enhanced cytotoxic T-lymphocyte responses[J]. *J Control Release*, 2015, **200**:1–12.
- [35] Trevaskis NL, Kaminskas LM, Porter CJ. From sewer to savour - targeting the lymphatic system to promote drug exposure and activity[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, **14**(11):781–803.
- [36] Chen JH, Ling R, Yao Q, *et al.* Effect of small-sized liposomal adriamycin administered by various routes on a metastatic breast cancer model [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2005, **12**(1) : 93–100.
- [37] Doddapaneni BS, Kyryachenko S, Chagani SE, *et al.* A three-drug nanoscale drug delivery system designed for preferential lymphatic uptake for the treatment of metastatic melanoma[J]. *J Control Release*, 2015, **220**(Pt A):503–514.
- [38] Zhang ZP, Tongchusak S, Mizukami Y, *et al.* Induction of anti-tumor cytotoxic T cell responses through PLGA-nanoparticle mediated antigen delivery [J]. *Biomaterials*, 2011, **32** (14) : 3666–3678.
- [39] Kaminskas LM, Kota J, McLeod VM, *et al.* PEGylation of polylysine dendrimers improves absorption and lymphatic targeting following SC administration in rats[J]. *J Control Release*, 2009, **140**(2):108–116.
- [40] Jiang H, Wang Q, Li L, *et al.* Turning the old adjuvant from gel to nanoparticles to amplify CD8<sup>+</sup> T cell responses [J]. *Adv Sci*, 2017, **5**(1):1700426.doi:10.1002/adv.201700426.
- [41] Hong XY, Zhong XF, Du GS, *et al.* The pore size of mesoporous silica nanoparticles regulates their antigen delivery efficiency [J]. *Sci Adv*, 2020, **6**(25): eaaz4462.
- [42] Laakkonen P, Porkka K, Hoffman JA, *et al.* A tumor-homing peptide with a targeting specificity related to lymphatic vessels [J]. *Nat Med*, 2002, **8**(7):751–755.
- [43] Yan ZQ, Wang F, Wen ZY, *et al.* LyP-1-conjugated PEGylated liposomes: a carrier system for targeted therapy of lymphatic metastatic tumor [J]. *J Control Release*, 2012, **157** (1) : 118–125.
- [44] Luo GP, Yu XJ, Jin C, *et al.* LyP-1-conjugated nanoparticles for targeting drug delivery to lymphatic metastatic tumors [J]. *Int J Pharm*, 2010, **385**(1/2): 150–156.
- [45] Jin L, Nakajima M, Nicolson GL. Immunochemical localization of heparanase in mouse and human melanomas [J]. *Int J Cancer*, 1990, **45**(6):1088–1095.
- [46] Parish CR, Freeman C, Hulett MD. Heparanase: a key enzyme involved in cell invasion [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2001, **1471**(3):99–108.
- [47] Dafni H, Cohen B, Ziv K, *et al.* The role of heparanase in lymph node metastatic dissemination: dynamic contrast-enhanced MRI of Eb lymphoma in mice [J]. *Neoplasia*, 2005, **7** (3):224–233.
- [48] Ye TT, Jiang XW, Li J, *et al.* Low molecular weight heparin mediating targeting of lymph node metastasis based on nanoliposome and enzyme-substrate interaction [J]. *Carbohydr Polym*, 2015, **122**:26–38.
- [49] Yang WH, Luo DF, Wang SX, *et al.* TMTP1, a novel tumor-homing peptide specifically targeting metastasis [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, **14**(17):5494–5502.
- [50] Wei R, Jiang GY, Lv MQ, *et al.* TMTP1-modified indocyanine green-loaded polymeric micelles for targeted imaging of cervical cancer and metastasis sentinel lymph node *in vivo* [J]. *Theranostics*, 2019, **9**(24):7325–7344.
- [51] Lim HY, Thiam CH, Yeo KP, *et al.* Lymphatic vessels are essential for the removal of cholesterol from peripheral tissues

- by SR-BI-mediated transport of HDL[J]. *Cell Metab*, 2013, **17**(5):671-684.
- [52] Kuai R, Sun XQ, Yuan WM, *et al.* Subcutaneous nanodisc vaccination with neoantigens for combination cancer immunotherapy[J]. *Bioconjugate Chem*, 2018, **29**(3):771-775.
- [53] Kuai R, Ochyl LJ, Bahjat KS, *et al.* Designer vaccine nanodiscs for personalized cancer immunotherapy [J]. *Nat Mater*, 2017, **16**(4):489-496.
- [54] Caminschi I, Maraskovsky E, Heath WR. Targeting dendritic cells *in vivo* for cancer therapy[J]. *Front Immunol*, 2012, **3**:13.
- [55] Tacke PJ, de Vries IJM, Torensma R, *et al.* Dendritic-cell immunotherapy: from *ex vivo* loading to *in vivo* targeting [J]. *Nat Rev Immunol*, 2007, **7**(10):790-802.
- [56] Reddy ST, Swartz MA, Hubbell JA. Targeting dendritic cells with biomaterials: developing the next generation of vaccines [J]. *Trends in Immunology*, 2006, **27**(12):573-579.
- [57] Huang SQ, Shi M, He YN, *et al.* Construction and *in vitro* evaluation of DC-targeted aptamer-modified *Pseudomonas aeruginosa* DNA vaccine delivery system [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2019, **50**(6):743-752.
- [58] Zhang LH, Wu SJ, Qin Y, *et al.* Targeted codelivery of an antigen and dual agonists by hybrid nanoparticles for enhanced cancer immunotherapy [J]. *Nano Lett*, 2019, **19**(7):4237-4249.
- [59] Wang C, Liu P, Zhuang Y, *et al.* Lymphatic-targeted cationic liposomes: a robust vaccine adjuvant for promoting long-term immunological memory [J]. *Vaccine*, 2014, **32**(42):5475-5483.

## ·校园信息·

### 奚涛课题组在 *Journal of Hematology & Oncology* 发表最新研究成果

近日,我校生命科学与技术学院奚涛教授、郑禄枫副研究员团队在 *Journal of Hematology & Oncology* (IF 11.05)上发表了题为“Emerging agents that target signaling pathways in cancer stem cells”的文章(全文链接:<https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-020-00901-6>)。肿瘤干细胞已被证实是肿瘤发生、复发、转移和耐药的原因之一,然而,在临床应用中仍然没有靶向肿瘤干细胞的药物。小分子药物的结构表现出良好的空间分散性,其化学性质决定了它具有良好的成药性且小分子药物在药物开发中表现出巨大的优势,在市场上日益流行。信号通路比如 Wnt, Hedgehog, Notch, Hippo, 自噬和铁死亡在肿瘤干细胞发生发展中发挥着关键的作用,靶向这些信号通路可抑制肿瘤干细胞的发生发展。本篇文章主要阐述了靶向上述信号通路且可抑制肿瘤干细胞发生发展的小分子化合物,并重点介绍了一些临床在用或者在研的药物,为开发靶向肿瘤干细胞的药物提供了思路和理论依据。研究生杨月为本文第一作者,奚涛教授和郑禄枫副研究员为本文通讯作者。

(来源:科学技术处)