

刺激响应型药物载体研究进展及展望

李润泽 郝元麒* 王光硕 王彦明

河北工程大学 材料科学与工程学院, 河北 邯郸 056038

[摘要]刺激响应性药物载体可以感知内源性(pH、氧化还原、酶、葡萄糖)或外源性(温度、光、超声、磁/微波、电)信号,做到药物靶向可控释放,从而解决了传统载体选择性差、毒副作用大等问题。本文总结了近几年相关代表性的研究成果,介绍了各个刺激响应体系的设计思路、载体材料(天然/合成高分子、无机纳米粒子、超分子组装体)及其功能化方法。举例来说,pH敏感的聚合物,还原敏感的前药,葡萄糖敏感的水凝胶,温敏囊泡,光热结合的PdPt纳米颗粒,超声敏感胶束,Janus磁靶向载体以及电刺激微球等等。新材料的创新如MOF自牺牲模板,柱芳烃超分子囊泡以及红细胞膜伪装提高了稳定性及靶向性。多种刺激响应性组合在一起以及诊疗一体化已经成为发展趋势,本文为智能递送系统的合理设计以及临床应用提供了全面的指导。

[关键词]刺激响应性; 药物载体; 纳米材料; 智能递送系统; 控制释放

DOI: 10.33142/nsr.v3i3.20399

中图分类号: R977.2

文献标识码: A

Research Progress and Prospects of Stimulus Responsive Drug Carriers

LI Runze, HAO Yuanqi*, WANG Guangshuo, WANG Yanming

School of Materials Science and Engineering, Hebei University of Engineering, Handan, Hebei, 056038, China

Abstract: Stimulus responsive drug carriers can sense endogenous (pH, redox, enzyme, glucose) or exogenous (temperature, light, ultrasound, magnetic/microwave, electricity) signals, achieving targeted and controllable drug release, thus solving the problems of poor selectivity and high toxicity of traditional carriers. This article summarizes the representative research results in recent years, introduces the design ideas, carrier materials (natural/synthetic polymers, inorganic nanoparticles, supramolecular assemblies), and functionalization methods of various stimulus response systems. For example, pH sensitive polymers, reduction sensitive prodrugs, glucose sensitive hydrogels, temperature sensitive vesicles, photothermal PdPt nanoparticles, ultrasound sensitive micelles, Janus magnetic targeting carriers, electrical stimulation microspheres, etc. Innovations in new materials such as MOF self sacrificial templates, columnar aromatic supramolecular vesicles, and red blood cell membrane camouflage have improved stability and targeting. The combination of multiple stimuli responsiveness and integrated diagnosis and treatment has become a development trend, which provides comprehensive guidance for the rational design and clinical application of intelligent delivery systems.

Keywords: stimulus responsiveness; drug carrier; nanometer material; intelligent delivery system; controlled release

引言

传统的药物输送主要是以静脉注射的方式为主,这样的方式有很多缺点,因为活性成分的不特异性定位,以及其对病变组织和正常组织无差别对待的作用机理,传统的药物输送体系常常导致全身性的副作用,尤其是在抗肿瘤化疗中表现得最为明显,病人承受着严重的细胞毒性反应的痛苦,另外很多有巨大治疗价值的药物分子由于物理性质的原因,如溶解度太低或者体内的半衰期太短而无法在作用靶点上达到有效的治疗浓度,需要多次给药才能勉强维持药效,这就增加了全身的毒副作用并且影响了整体的效果。

早期药物输送系统主要是利用脂质体、聚合物纳米颗粒等被动载体,以此来提高药物的溶解性和稳定性。而重大意义的进展是在“智能”或“刺激响应”材料上出现,这些材料可以根据周围环境变化进行快速有效的物理化学变化,使药物可以做到“按需”释放——在到达有特殊生物标记的病变组织局部微环境之前保持稳定,在时间空间上达到准确的靶向定位,从而最大限度地发挥药效的同时最小化全身暴露的毒性。刺激响应型材料可以针对体内的生理信号(如pH值、氧化还原电位、酶、活性氧等)或外界给予的物理信号(如温度、光、磁场等)进行响应,

由核酸、肽段、蛋白质、多糖等生物大分子组成或者进行功能化修饰,能够在体内感知到并适应某些疾病状态或者外来的刺激^[1]。

本文总结归纳了刺激响应性药物载体的研究进展,包括内源性刺激响应体系、外源性刺激响应体系、载体材料种类及其设计思路等方面,为后续的研究及临床应用提供借鉴。

1 内源性刺激响应体系

1.1 pH 响应性

pH 敏感型药物载体主要通过共价键断裂、分子间作用力调控及物理结构演变三类机制实现智能释药:其一,载体与药物间的亚胺键、胺键、缩醛键、酯键及配位键等酸敏共价键,可在肿瘤微环境或细胞内液的弱酸性条件下水解断裂,精准释放药物;其二,pH 值变化引发载体或药物表面质子化去质子化,导致静电相互作用、氢键及 π - π 堆积等分子间作用力减弱或反转,促使药物脱离载体;其三,酸性环境诱导聚丙烯酸、壳聚糖等聚合物溶胀疏松,或磷酸钙、羟基磷灰石等无机材料溶解,通过载体物理结构的改变实现可控释药。

肿瘤组织微环境 pH 值低于正常组织,基于此可设计含胺键、缩醛键或亚胺键的酸敏感载体。齐晨汐等人^[2]在其硕士论文中利用聚(2-乙基-2-噁唑啉)修饰穿心莲内酯印迹聚合物,制得 ADR/PEOX-MMIP,并通过体外释放实验将载体分别置于 pH 为 5.8、7.4 和 8.2 的介质中,结果发现累积释放率随 pH 升高而显著增加,分别为 10.94%、16.71%和 28.78%,证实了该载体的 pH 响应特性。

1.2 氧化还原响应性

谷胱甘肽(GSH)刺激响应释药是基于肿瘤微环境氧化还原特性的内源性控释策略,其核心机制为:肿瘤组织内 GSH 浓度显著高于正常组织,天然多糖(如透明质酸、羧甲基纤维素钠、壳聚糖等)载体经化学修饰引入氧化还原敏感的二硫键($-S-S-$)后,在正常组织低 GSH 环境中二硫键稳定,载体结构完整、药物无泄漏;而当载体进入肿瘤组织或细胞内高 GSH 环境时,GSH 可将二硫键还原断裂为巯基($-SH$),引发多糖载体或载体与介孔硅等骨架连接结构解体坍塌,进而快速释放阿霉素、五氟尿嘧啶等负载药物,实现肿瘤部位精准释药,有效降低对正常组织的毒副作用。

肿瘤细胞内谷胱甘肽浓度远高于细胞外,二硫键可在 GSH 作用下断裂。白霜等人^[3]以天然葡聚糖为骨架,通过原子转移自由基聚合合法合成了含二硫键的喜树碱前药

DEX-PCPT-b-POEGMA(简称 DCO),细胞毒性实验表明该前药对 HeLa 和 MCF-7 细胞均有明显抗肿瘤活性,流式细胞术检测显示含 S-S 键的 DCO 较含 C-C 键的无响应型前药具有更高的肿瘤细胞凋亡率。

1.3 酶响应性

酶响应型药物递送系统主要利用肿瘤微环境或肿瘤细胞内高表达的特异性酶(如透明质酸酶、基质金属蛋白酶、组织蛋白酶等)作为内源性刺激信号,通过在纳米载体表面或内部引入酶敏感基团、肽段或可降解聚合物(如透明质酸、酶敏感肽链),实现药物的精准可控释放;正常组织中相关酶活性较低,载体结构稳定、药物泄漏少,而在肿瘤部位,高浓度特异性酶可高效降解载体的敏感结构,破坏介孔封堵或载体完整性,触发药物快速释放,该机制具有良好的肿瘤特异性与生物相容性,常与 pH、微波等刺激响应模式联用,可进一步提升药物释放的可控性与精准度,减少全身毒副作用,在肿瘤靶向治疗中展现出广阔应用前景。

疾病状态下特定酶的表达水平变化可用于触发放药。孔繁星等^[4]通过有机合成制备了含双硫键的双官能度 RAFT 试剂,并利用 RAFT 聚合合法合成了嵌段共聚物;同时采用固相合成法制备了含可被组织蛋白酶 B 特异性切断的 GFLG 多肽序列的多肽-RAFT 试剂缀合物,并经高效液相色谱和质谱确认结构,为酶响应性药物载体的构建提供了材料基础。

1.4 葡萄糖响应性

糖尿病患者血糖波动为葡萄糖响应载体提供了设计依据。牛立敬等人^[5]选用壳聚糖为骨架,利用 C=N 键和苯硼酸酯两种动态键制备了 pH/葡萄糖双响应可降解水凝胶,并将葡萄糖氧化酶通过二硫键引入凝胶基质,体外释放实验显示降低 pH 或增加葡萄糖浓度均使胰岛素释放速率快于生理条件(pH7.4)。李朝兴等人^[6]团队运用 ATRP、RAFT 及开环聚合等技术制备了苯硼酸接枝葡聚糖、聚(丙烯酸-co-丙烯酰胺基苯硼酸)-b-聚(丙烯酰基乙二醇基半乳糖)等一系列含糖共聚物,负载胰岛素后纳米粒对胰岛素负载能力高达 20%,在含糖介质中粒径随葡萄糖浓度增大而增大,且胰岛素释放量随葡萄糖浓度和 pH 值增加而增加,动物实验显示经皮下注射或口服给药后能有效降低血糖并维持稳定。

2 外源性刺激响应体系

2.1 温度响应性

温度响应材料具有临界溶解温度,跨过阈值时发生亲

疏水转变。曾志鹏等人^[7]采用水-油乳化/溶剂蒸发法合成了 Pluronic F127 基温敏性纳米囊泡,通过末端改性的 Pluronic F127 与透明质酸或聚赖氨酸在水/油界面交联制备了两种囊泡,动态光散射测定显示因 PPO 链段在 4℃~37℃ 间的脱水作用,囊泡体积分别增大 26 倍和 31 倍,表明其具有显著的温控体积变化能力。

2.2 光响应性

光响应体系通过光热转换或产生活性氧触发释药。初春等人^[8]以铂纳米粒子为种子,通过控制金属前驱物还原动力学合成了粒径约 75nm、内部空心且外部分支多孔壁的 PdPt 双金属纳米载体,采用吸附法载入阿霉素后以透明质酸修饰,在 808nm 近红外光 (0.9W/cm²) 照射下该纳米粒呈浓度和功率依赖的升温特性,升温效应促进 DOX 快速释放,体外 MTT 实验显示化疗与光热协同作用使细胞存活率显著降低,体内 BALB/c 荷瘤小鼠实验中 NIR 照射的 DOX@PdPt@HA 组抑瘤率达 83.8%,远高于单独 DOX 组 (40.5%) 或单独光热组 (44.7%)。

2.3 超声响应性

超声具有良好组织穿透性。汪祥等人^[9]以普鲁兰多糖为骨架,利用 4-羟基-2,2,6,6-四甲基哌啶 1-氧自由基作为连接臂将硬脂酸接枝到普鲁兰链上,合成了含超声敏感键烷氧基胺的两亲性分子 P-OC,透析法制备的载阿霉素纳米胶束在超声 (1.0MHz, 9.9W) 作用 30min 后 24h 累积释放量达 73.66%,而未超声组仅 37.71%;在 4T1 荷瘤 BALB/c 小鼠模型中,超声作用下载药胶束的平均瘤重抑制率达 80.98%,显著高于未超声组的 43.28%,证实了体内超声控制释药的良好效果。

2.4 磁响应与微波响应

磁性靶向简单经济且低毒。何玉海等^[10]利用界面能介导的各向异性生长法合具有 Janus 构型的 Fe₃O₄@TiO₂&mSiO₂ 球-棒状纳米载体,振动样品磁强计测试显示其具有优良磁靶向能力,在微波辐照下表现出良好响应性,载阿霉素后细胞毒性实验表明载体对正常细胞无毒,而载药纳米颗粒能有效抑制肿瘤细胞生长;进一步构建了雪人状 HMC&mZnxF_{3-x}O₄Janus 载体,其多孔形貌和磁/介电损耗结合赋予优异微波-热转换能力,载药量达 19.47%,实现了化疗-微波热疗协同作用。

2.5 电刺激响应性

Mohapatra 等人^[11]以壳聚糖包埋磁性纳米颗粒,经聚乙二醇二甲基丙烯酸酯交联形成微珠,负载万古霉素后采用 MEMS 喷墨打印技术将银叉指电极印制在聚酰亚胺基底上,施加 100Hz 脉冲电刺激 3min,实验结果显示受刺激组的药物释放量较非刺激组高出约 800%,且该方法无

需复杂昂贵的制备工艺。

3 载体材料类型

3.1 天然高分子材料

天然高分子生物相容性好且可降解。刘捷等人^[12]将治疗牙周炎的新型疏水性药物 GSK2606414 纳米化,得到粒径均一、包封率高的纳米药物 NanoGSK,并以含巯基的多肽链为交联剂制备酶响应水凝胶将其负载,体外释放实验显示该水凝胶在含胶原酶环境中降解更快、药物释放更多,以牙周膜干细胞为材料的细胞实验表明其可被细胞摄取且不影响正常细胞生长,在牙周炎动物模型中载药水凝胶显著改善了炎症细胞的成骨分化能力,表现出良好治疗效果。

3.2 合成高分子材料

合成高分子结构可设计性强。张松等人^[13]在 Pluronic F127 末端引入 N,N,N',N'-四甲基乙二胺作为自由基引发位点,与紫杉醇组装形成胶束后,通过过硫酸铵引发在胶束表面原位自由基聚合形成交联聚合物壳层,动态光散射和不同溶质、酸碱、温度环境下的稳定性实验表明交联壳层显著增强了胶束的稳定性;选用 pH 敏感单体 DMAEMA 和 GSH 响应交联剂 BAC,实现了低 pH 下电荷翻转和还原条件下的药物释放,细胞及动物实验验证了其治疗效果。关雅元等人^[14]将叔胺基团引入二硫键位于亲疏水界面的聚氨酯胶束中,制备了双响应胶束 PU-SS-N,包载紫杉醇后 48h 内在还原和酸性条件下可释放 90% 的药物,而单响应体系 (PU-SS-I 和 PU-N-C) 仅释放约 70%,且双响应胶束具有比游离 PTX 更优的抗肿瘤细胞性能。

3.3 无机纳米材料

介孔二氧化硅比表面积大且孔道有序。杨怡平等人^[15]通过盐酸多巴胺掺杂介孔二氧化硅作为基体,将羧甲基壳聚糖连接在硅球表面并锚定叶酸活性酯,制得 DOX@PDA/MSN-CMCS-FA,在 pH5.0、6.5 和 7.2 下药物流积释放率分别为 40%、22% 和 16%,且 2W/m 近红外光照射后半致死浓度降低至 14.95μg/mL,证实了 pH 响应和光热协同作用。邹振等人^[16]基于金属有机框架自牺牲模板策略,以酸敏感的 ZIF-8 为模板在其表面包裹介孔二氧化硅后酸性降解,制备了尺寸可从 80nm 到 3000nm 调控的三维中空介孔二氧化硅纳米颗粒,透射电镜和比表面积分析显示其具有有序孔道和超大内腔;进一步将 Pd-Cu 合金纳米颗粒与阿霉素共包载于 ZIF-8 中,在酸性条件下 ZIF-8 降解释药,同时 Pd-Cu 合金高效吸收近红外光转化为热能,细胞实验表明该体系具有协同杀伤肿瘤效果。

3.4 超分子组装体系

基于大环分子的超分子组装为构建载体提供了新途

径。高蕾等人^[17]以水溶性柱芳烃为主体、吡啶硼酸衍生物为客体,通过主客体作用形成超分子两亲体并自组装成囊泡,动态光散射和透射电镜表征显示其可加载胰岛素且封装率很高,体外释放实验表明高葡萄糖浓度可促进胰岛素快速释放,细胞毒性实验证实囊泡具有良好的细胞相容性。

4 结论

刺激响应性药物载体发展多年,在材料的选择、响应方式的选择及多功能一体化方面已经取得了长足的进展,拥有远高于传统的药物传输系统的靶向释放能力。内源性响应系统是以 pH 值、氧化还原电位、酶、葡萄糖等生理病理环境因素为刺激信号,具有很好的靶向释放选择性;而外源性的响应系统则是利用温度、光、超声波、磁场/微波、电场等无创的手段克服了内源性调控的不足,但是是一种单一的刺激响应已不能满足复杂的人体内部环境对药物释放准确性的要求,多重刺激响应的结合成为了主要的研究热点问题。另外,载体材料也由单一的一种类型变为了多种类型的结合体、多功能一体化,天然高分子的良好生物亲和性、合成高分子的结构可调控性、无机纳米粒子的巨大比表面积、超分子结构的非共价键形成的特点相互弥补,有机-无机杂化、膜假修饰等方法正在逐步解决单一材料的稳定性差、载药量小、生物相容性差的问题;多功能一体化、诊疗一体化的趋势也越来越明显,将靶向识别、光热转换、化疗辅助、成像示踪等多种功能集中在一个载体上,为复杂疾病的综合治疗带来了可能。

但是目前仍然有很大的差距存在于实验室和临床之间,尽管大量的体外实验以及细胞实验都表明了载体的应答性,但是进行到动物实验并得到良好的效果却不多见,对于其长期的毒性、体内分布、免疫原性、放大化的制备方法以及批量的可重复性等都缺乏相应的研究。今后的研究方向将集中在加强其对病变程度的特异性和敏感性上,构建出一个闭环的反馈式的药物释放系统,建立一个统一的标准方便做横向比较,寻找口服、透皮等非侵入式给药途径的合适载体,同时加大对可降解材料的研究投入以减少长期停留的危害,总之响应性药物载体已经形成了一个从材料的设计、响应方式到动物实验的一个完整的科研闭环,具有很好的潜力成为一种可以进行临床应用的药物载体,随着材料科学、纳米技术、生物医学的不断融合渗透,智能化的药物输送载体必将在癌症、糖尿病、炎症等一些重大疾病的精准治疗上起到越来越大的作用。

[参考文献]

[1] Hou Y, Yu X. The Convergence of Biology and Material

Science: Biomolecule-Driven Smart Drug Delivery Systems [J].MDPI,2025,15(10):1383-1383.

[2]齐晨汐.多刺激响应及免疫逃逸性能的聚(2-乙基-2-噁唑啉)智能药物载体[D].衡阳:南华大学,2025.

[3]白霜.基于天然多糖类刺激响应型聚合物药物载体的构建及其在肿瘤治疗中的应用[D].重庆:西南大学,2019.

[4]孔繁星.RAFT 聚合合法合成用于药物载体的胞外微环境刺激响应性聚合物[D].北京:北京化工大学,2018.

[5]牛立敬.生理刺激响应性药物载体[D].浙江:宁波大学,2018.

[6]李朝兴.新型葡萄糖环境刺激响应性纳米高分子药物载体的设计、合成及应用研究[D].天津:南开大学,2015.

[7]曾志鹏.刺激响应纳米药物载体的制备及其控释特性研究[D].江西:南昌大学,2014.

[8]初春.近红外光刺激响应型纳米钯/铂双金属药物载体的构建及其在肿瘤治疗中的应用[D].辽宁:沈阳药科大学,2020.

[9]汪祥.普鲁兰多糖基声控释药纳米载体研究[D].大连:大连理工大学,2018.

[10]何玉海.刺激响应型 Janus 纳米药物载体的制备及体外释药性能研究[D].辽宁:辽宁大学,2024.

[11] Mohapatra A, Wells C, Jennings A, et al. Electric Stimulus-Responsive Chitosan/MNP Composite Microbeads for a Drug Delivery System[J]. IEEE Transactions on Biomedical Engineering,2020,67(1):226-233.

[12]刘捷.具有刺激响应的水凝胶纳米药物载体的构建和应用研究[D].北京:北京化工大学,2021.

[13]张松.刺激响应型纳米药物载体的制备与性质研究[D].长春:吉林大学,2023.

[14]关雅元.刺激响应性聚氨酯胶束的制备及其作为抗肿瘤药物载体的研究[D].成都:西南民族大学,2017.

[15]杨怡平.刺激响应抗肿瘤药物载体的构建及性能研究[D].石河子:石河子大学,2022.

[16]邹振.基于多孔纳米材料的刺激响应性药物载体构建及其性能研究[D].长沙:湖南大学,2016.

[17]高蕾.基于柱[5]芳烃的刺激响应性超分子纳米药物载体的构筑[D].南京:南京大学,2017.

作者简介:李润泽(2005—),男,河北正定人,大学生,研究方向为复合材料的制备及应用;*通信作者:郝元麒(2006—),女,山西太原人,大学生,研究方向为可降解高分子材料的合成及改性。