

· 综述 ·

基于糖基化修饰的靶向药物传递系统研究概况

莫丽英, 吴春勇, 王杏利, 罗玉琴, 韦铭旻, 林以宁*, 张峻颖*

(中国药科大学 中药学院, 药学院, 南京 211198)

[摘要] 近年来,基于药物受体及转运体介导的靶向药物传递系统已被广泛研究,靶向药物传递系统增强药物在病变部位的浓度和疗效,最大限度地降低了药物毒副作用。人体不同细胞表面高表达的特异性凝集素受体及脑毛细血管内皮细胞、肿瘤细胞高表达的葡萄糖转运体亚型 I,可与其相应的糖基配体产生特异性识别。将糖基配体分子如甘露糖、半乳糖、葡萄糖等,链接在药物传递系统上,可赋予其靶向性。这些糖基配体具有无毒、无免疫原性、生物相容性和生物可降解性良好等诸多优点,可广泛用于对药物传递系统的糖基化修饰。本文综述了近5年来糖基化修饰药物传递系统的靶向机制、合成方法及靶向特性,并对其发展前景作了展望。

[关键词] 糖基化;甘露糖;半乳糖;葡萄糖;靶向药物传递系统;转运体

[中图分类号] R94;R22;R284;R283.6;G353.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)13-0209-11

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.20181205

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180327.1439.019.html>

[网络出版时间] 2018-03-27 16:00

Research Overview of Targeted Drug Delivery Systems Based on Glycosylation Modification

MO Li-ying, WU Chun-yong, WANG Xing-li, LUO Yu-qin, WEI Ming-min,
LIN Yi-ning*, ZHANG Jun-ying*

(School of Traditional Chinese Pharmacy, School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

[Abstract] In recent years, targeted drug delivery system based on drug receptors and transporters has been extensively studied. Targeted drug delivery system could enhance the concentration and efficacy of drugs in the lesion site, also could minimize the side effects of drugs. The specific membrane lectin receptors of a number of cells, glucose transporter I located at the brain microvascular endothelial cells and cancer cells could be specifically recognized by its corresponding glycosyl ligands. Drug delivery system which was glycosylated modified with mannose, galactose or glucose ligands has gained targeting properties. These glycosyl ligands exhibiting non-toxicity, biodegradability and biocompatibility, have been widely used in the glycosylated modification of drug delivery system. The targeting mechanisms, synthesis methods and their targeted ability of glycosylated modified drug delivery systems are summarized, and also a brief prospect is given in this review.

[Key words] glycosylation; mannose; galactose; glucose; targeted drug delivery system; transporter

[收稿日期] 20171026(023)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81473357,81673681);中央高校基本科研业务费项目(2015PT062);药物质量与安全预警教育部重点实验室项目(DQCP2015MS07)

[第一作者] 莫丽英,在读硕士,从事中药新剂型及质量分析研究,E-mail:cpumoliying@163.com

[通信作者] *张峻颖,博士,副教授,从事药物新剂型新工艺研究,Tel:025-86185126,E-mail:ivy366300@hotmail.com;

*林以宁,博士,副教授,从事中药制剂研究,Tel:025-86185126,E-mail:lynzyb@163.com

药物传递系统的糖基化修饰可提高其特异靶向性,克服药物体内分布广、毒副作用严重的问题。目前,常用的主动靶向糖基配体主要有甘露糖、半乳糖和葡萄糖。甘露糖、半乳糖和葡萄糖具有多个活性羟基,可与药物传递系统的活性基团如氨基、羧基等发生共价结合,具有生物相容性和稳定性良好、低毒性等优点。本文综述了糖基化药物传递系统靶向性的靶向机制、糖基化合成方法及糖基化修饰对药物传递系统靶向特性的影响,为靶向药物传递系统的研究提供思路和方法,为药物传递系统的糖基化修饰提供参考。

1 凝集素受体及葡萄糖转运体亚型 I 介导的糖基化药物传递系统靶向机制

目前研究最多的糖基靶向受体及转运体主要有凝集素受体和葡萄糖转运体亚型 I (GLUT1)。凝集素受体是一类分布于细胞膜表面的糖蛋白、糖脂或糖复合物,能特异性识别并结合部分糖基^[1-2]。GLUT1 大部分表达在脑毛细血管腔内表面脉络丛及恶性肿瘤细胞,是一种促进糖转运蛋白,主要转运葡萄糖,能特异性识别并转运葡萄糖,甘露糖,半乳糖,2-脱氧葡萄糖和氨基葡萄糖类似物等^[3]。相应的糖配体与药物传递系统发生化学反应,形成糖基-药物传递系统的缀合物可使药物选择性地浓集定位于病变组织、器官、细胞,减少对正常组织的伤害。

1.1 凝集素受体 凝集素受体包括去唾液酸糖蛋白受体 (ASGP-R), C 型凝集素受体,凝集素样受体,半乳糖凝集素受体等^[4]。将甘露糖^[5]、半乳糖^[6]等能与凝集素受体特异性识别的糖基与药物传递系统共价结合,能赋予药物传递系统不同的靶向性。

1.1.1 ASGP-R ASGP-R 是哺乳动物肝实质细胞和肝癌细胞表面特有的一种高效内吞受体,能专一性识别、结合并内吞循环血液中末端含 D-半乳糖和 N-乙酰-D-氨基半乳糖的寡糖或糖蛋白,将其主动转运至肝细胞内部,使其在肝细胞内进行代谢^[7-11]。不同配体与 ASGP-R 的亲和力不同,其中,去唾液酸蛋白酶对 ASGP-R 的亲和力最强,常见配体的亲和力大小顺序为去唾液酸蛋白酶 > 半乳糖胺 > 半乳糖 > 葡萄糖^[12]。半乳糖、葡萄糖等小分子能与 ASGP-R 发生特异性识别,将其连接于药物传递系统上,能显著提高药物传递系统的肝靶向性,进而提高疗效、减少不良反应。

1.1.2 C 型凝集素受体 即甘露糖受体 (MR), 是最重要的高效内吞凝集素受体,其功能包括清除内源性分子、促进抗原呈递、调节细胞激活和运输。其

也与肿瘤的免疫逃逸和转移密切相关,可特异性识别甘露糖糖基分子,主要表达于肝脏非实质细胞 [肝内皮细胞和枯否 (Kupffer) 细胞], 巨噬细胞, 树突细胞和肿瘤细胞^[13]。研究发现糖蛋白等大分子能与甘露糖残基结合并通过内吞作用快速进入细胞^[14-17]。肝、肺、脾等器官具有丰富的特异性表达 C 型凝集素受体的巨噬细胞^[18], 其对甘露糖末端分子具有很强的亲和力,经甘露糖修饰的药物传递系统可通过巨噬细胞的吞噬、内化作用进入细胞^[19], 故药物传递系统经甘露糖修饰后可赋予其肝、肺等器官的靶向性。

1.1.3 凝集素样受体 与正常细胞相比,肿瘤细胞的快速增殖增加了其对营养的需求,导致肿瘤细胞表面高表达大量与细胞增殖、侵袭和转移相关的凝集素样受体,这类受体对于甘露糖基、半乳糖基等具有很强的亲和力^[5,20]。利用受体-甘露糖基、半乳糖基等配体之间特异、高效、专一性相互识别作用,可设计针对肿瘤组织的靶向药物传递系统。

1.1.4 半乳糖凝集素受体 半乳糖凝集素 (galectin) 是凝集素超级家族中的其中 1 个家族,广泛分布于各种动物体内,具有 1 或 2 个糖识别域,对 β -半乳糖苷有特殊的亲和力,在细胞黏附、细胞凋亡、炎症反应、肿瘤转移等许多生理和病理过程中发挥重要作用^[21]。galectin-1, galectin-3, galectin-9 受体在许多肿瘤组织 (包括肝癌、乳腺癌、神经胶质母细胞瘤、结直肠癌、淋巴瘤等) 特异性表达并参与调节肿瘤细胞的发展、转移、侵袭等生物活性^[22-23]。galectin 能特异性识别葡萄糖、半乳糖、乳糖等,基于 galectin 受体介导的特异性糖基修饰的药物传递系统对部分肿瘤细胞存在靶向性。

1.2 GLUT1 GLUT1 可介导 2-脱氧葡萄糖、半乳糖、甘露糖和葡萄糖类似物等糖配体跨越血脑屏障,将药物载体与 GLUT1 糖配体共价结合,实现对目标药物的脑靶向转运。同时, GLUT1 在多种肿瘤中异常表达,以满足肿瘤细胞内葡萄糖的基础代谢,调控肿瘤细胞对葡萄糖的摄取,这使得 GLUT1 作为肿瘤靶点成为可能。将可被 GLUT1 特异性识别的糖类与胆固醇、脂质体、白蛋白等^[24-25] 药物载体偶联,再与药物一起构成药物传递系统可实现药物的跨血脑屏障转运和肿瘤靶向,使药物浓集于脑部和肿瘤部位,同时减少药物在其他脏器的分布,达到提高药物治疗指数、减少毒副作用的目的^[26]。见表 1。

2 糖基化修饰方法

凝集素受体及 GLUT1 介导的靶向药物传递系

表 1 凝集素受体与葡萄糖转运体亚型 I 的体内分布及相应糖配体

Table 1 *In vivo* distribution and their corresponding glycosyl ligands of lectin receptors and glucose transporter I (GLUT1)

受体或转运体	表达所在细胞	器官	糖基配体
ASGP-R	肝实质细胞	肝	半乳糖、半乳糖胺、去唾液酸蛋白酶、葡萄糖
C 型凝集素受体	肝非实质细胞(内皮细胞和 Kupffer 细胞)	肝	甘露糖
	巨噬细胞	肝、脾、脑、肺、腹膜	甘露糖、甘露糖胺、半乳糖
	树突细胞	脾、淋巴结	甘露糖
	肿瘤细胞	肿瘤	葡萄糖、半乳糖、甘露糖
	血管内皮细胞亚群	血管	甘露糖
凝集素样受体	恶性肿瘤细胞	肿瘤	半乳糖、葡萄糖、乳糖和 β -半乳糖苷
半乳糖凝集素受体	肝脏内皮细胞和 Kupffer 细胞	肝脏	半乳糖
	肿瘤细胞	肿瘤	葡萄糖、半乳糖、乳糖
GLUT1	肿瘤细胞	肿瘤	葡萄糖、甘露糖、半乳糖、氨基葡萄糖
	大脑内皮细胞	脑	2-脱氧葡萄糖、半乳糖、甘露糖、葡萄糖

统包括对药物分子和药物载体的糖基化修饰,基于对单糖异头碳羟基保护的乙酰化反应及药物传递系统上活性氨基与还原性糖发生美拉德(Maillard)反应^[27]是药物传递系统糖基修饰的主要反应类型。即将甘露糖、半乳糖、葡萄糖等糖配体小分子的异头碳羟基进行保护,在异头碳上引入含活性卤代基的烷烃链,使丙二酸衍生物与活性卤代基反应后再与目标药物传递系统进行共价连接。另一种修饰方法将具有活性氨基的药物传递系统(壳聚糖、蛋白质、脂质体等)与开环型还原性糖的羰基等发生 Maillard 反应,即还原胺化反应。在这个反应中,首先将单糖如甘露糖、半乳糖和葡萄糖制备成开环型,加入经氨基表面修饰的药物传递系统,充分反应,即得糖基修饰的药物传递系统。

2.1 甘露糖基 甘露糖基作为最有潜力的靶向基团,广泛用于对抗肿瘤药物如铂,药物载体材料如蛋白类、壳聚糖等的修饰。具有活性氨基的药物载体包括蛋白质、壳聚糖以及表面氨基丰富的脂质体均能与甘露糖发生 Maillard 反应,制备具有靶向特性的药物传递系统。LIU 等^[20]合成 2 种甘露糖-丙二酸-铂药物传递系统,该方法首先通过乙酰化反应对甘露糖的异头碳羟基进行保护,分别生成溴代-D-甘露糖苷,溴代-D-甘露糖苷与丙二酸二乙酯发生亲核取代反应后经水解得与甘露糖缀合的丙二酸配体,再与 R-环己烷-1,2-二胺硫酸铂发生偶联反应,即得具有肿瘤靶向性的甘露糖-丙二酸-铂复合体药物传递系统。

还原性糖可直接与药物传递系统表面的氨基发生 Maillard 反应^[27],如半乳糖的羰基和氨基酸、多

肽、蛋白质等的自由氨基发生的缩合反应。糖基化修饰蛋白质作为药物载体已有报道^[28-29]。Byeon 等^[30]将白蛋白硫醇化,制备硫醇化白蛋白(HSA);将 4-氨基苯基- α -D-吡喃甘露糖苷与磺酸基琥珀酰亚胺基 4-(N-马来酰亚胺基甲基)-环己烷-1-羧酸叔丁酯(sulfo-SMCC)发生 Maillard 反应制备马来酰亚胺活化的甘露糖苷,再使其与 HSA 发生马来酰亚胺-硫醇偶联反应,即得甘露糖苷修饰的白蛋白,制备脑靶向阿霉素白蛋白纳米粒。Chaubey 等^[31]将三乙酰氨基硼氢化钠作为还原胺化试剂,将壳聚糖溶于 1% 乙酸中,加入甘露糖溶液,使壳聚糖的活性氨基与甘露糖发生 Maillard 反应,制备甘露糖修饰的壳聚糖药物载体,制备具有巨噬细胞靶向性的利福平纳米粒。LI 等^[5]以共沉淀法、水热处理法制备层状双氢氧化物(LDH)纳米复合材料,将二氧化硅(SiO₂)纳米点混悬液加至 LDH 混悬液中,70 °C 搅拌过夜,制得 SiO₂@LDH 纳米材料,将其混悬于乙醇溶液,加入硅烷偶联剂 N-(3-氨基乙基)-3-氨基丙基三甲氧基硅烷,搅拌过夜,制得胺功能基修饰的 nNH₂-SiO₂@LDH,使 nNH₂-SiO₂@LDH 的活性氨基与甘露糖的甲醇溶液在 70 °C 搅拌 15 min,得 Man-SiO₂@LDH 药物载体,制备具有肿瘤靶向性的 siRNA 纳米粒。Sharma 等^[14]以硬脂胺、胆固醇、大豆卵磷脂制备了表面氨基丰富的载卵白蛋白抗原脂质体,加入甘露糖溶液,通过 Maillard 反应使甘露糖与脂质体表面的活性氨基发生反应,即制备了甘露糖修饰的脂质体。相似的是,Kim 等^[32]合成活性氨基修饰的氨基-聚乙二醇-聚乳酸-羟基乙酸共聚物(氨基-PEG-PLGA)纳米粒,加入开环型甘露糖溶

液,发生还原胺化反应,制备甘露糖修饰的纳米粒。

2.2 半乳糖基 基于对半乳糖基异头碳羟基保护的酯化反应及 Maillard 反应是药物传递系统半乳糖修饰的主要反应类型。WU 等^[33]通过与 LIU 等^[20]课题组相似的方法合成氯代半乳糖-丙二酸-铂复合体,具体合成步骤为通过在异头碳上引入溴代乙烷,使丙二酸二乙酯与活性溴反应,在丙二酸二乙酯的 2 位引入活性氯,水解后与 *R*-环己烷-1,2-二胺硫酸铂发生偶联反应,即得具有肺癌靶向性的氯代半乳糖-丙二酸-铂复合体。Jain 等^[34]通过与 Sharma 等^[14]相似的方法制备半乳糖修饰的脂质体。即先将硬脂酸甘油酯、大豆卵磷脂、硬脂酸胺以溶剂注入法制备阿霉素纳米脂质体,将开环型半乳糖溶液加至阿霉素脂质纳米粒中,充分反应即得半乳糖基修饰的肝靶向阿霉素纳米脂质体。刘建全^[35]分别将牛血清白蛋白(BSA)与半乳糖溶于磷酸盐缓冲液(PBS, pH 9.0)中,加热使其发生 Maillard 反应,制得半乳糖修饰的白蛋白,磁力搅拌下逐滴加入槲皮素溶液,置于恒温摇床中固定,室温震荡 24 h,透析,制备糖基化白蛋白-槲皮素纳米粒。

2.3 葡萄糖基 葡萄糖可先通过乙酰化反应对其异头碳进行保护,在异头碳上引入活性基团,水解后与目标药物发生反应可制备靶向药物传递系统。此外,开环型葡萄糖可直接通过 Maillard 反应合成与白蛋白的缀合物,可通过酯化反应对其异头碳羟基保护后引入活性反应基团再与目标药物反应,也可先合成中间产物如 *N*-琥珀酰基葡萄糖胺后再与药物载体偶联,还可通过微波反应等。

HUANG 等^[36]以吡啶为催化剂,使葡萄糖和乙酸酐发生酯化反应制备葡萄糖五乙酸酯,葡萄糖五乙酸酯与溴化氢在乙酸中反应,在异头碳上引入溴基,生成溴代葡萄糖四乙酸酯,溴代葡萄糖四乙酸酯水解后制得溴代葡萄糖,溴代葡萄糖与阿司匹林在三乙胺和二甲基亚砷(DMSO)溶液中反应得脑靶向阿司匹林糖苷[β -D-吡喃葡萄糖基-2-(乙酰氧基)苯甲酸酯]。JIAN 等^[37]将 BSA 分别与葡萄糖、甘露糖在 PBS 中通过 Maillard 反应合成 BSA-葡萄糖缀合物(GBSA),BSA-甘露糖缀合物(MBSA)。LI 等^[38]先以葡萄糖胺和琥珀酸在甲氧基钠-甲醇、三乙胺溶液中 30 °C 搅拌 12 h,氩气为保护气,合成 *N*-琥珀酰基葡萄糖胺;在 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC),4-二甲基氨基吡啶(DMAP)和 *N*-琥珀酰基葡萄糖胺的甲醇溶液中,使 *N*-琥珀酰基葡萄糖胺的羧基与壳聚糖氨基发生偶联反应得具有肿瘤靶向的葡

萄糖壳聚糖药物载体。聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙酯-聚乙二醇接枝共聚物(soluplus)是一种新型的两亲性非离子型药用高分子材料,Moretton 等^[39]将 soluplus 和葡萄糖混合物置于圆底烧瓶中,加入二甲基甲酰胺,磁力搅拌使其溶解,真空浓缩仪蒸干,加入催化剂 Sn(Oct)₂(辛酸亚锡),将该圆底烧瓶放入家用微波炉内,借助微波辐射反应 15 min,透析,得葡萄糖修饰的 soluplus,以其作为紫杉醇的药物载体,制备了具有乳腺癌靶向性的紫杉醇胶束。

3 糖基化修饰靶向药物传递系统的应用

药物传递系统的糖基化修饰在寻靶方面具有特殊的优点,不同组织器官上表达着不同的糖受体,糖基类型、糖基含量的选择直接影响着凝集素受体及 GLUT1 转运体对药物传递系统的识别与结合,进而影响药物传递系统的靶向性。研究发现以甘露糖、半乳糖、葡萄糖修饰的药物传递系统可以调节其生物分布并通过凝集素受体及 GLUT1 转运体介导作用诱导特定的细胞摄取,显著改善一些药物在目标器官的蓄积,在医药领域具有极大的应用价值。药物的直接糖基化修饰可改善其对特异性器官的靶向性,药物载体的糖基化修饰可将目标药物、抗原及 DNA 等传递至特异性细胞,发挥药物传递系统的靶向递送功能。

3.1 肝靶向 利用肝实质细胞和肝癌细胞特异性表达的具有高亲和力和快速内化率的 ASGP-R,肝实质细胞和非实质细胞(Kupffer 细胞和内皮细胞)表达的 MR 和半乳糖凝集素受体能够与半乳糖基、甘露糖基配体特异性结合的特点,使配体与药物传递系统结合,可形成肝靶向药物传递系统。用于评价药物传递系统靶向性的体外模型主要有表达着丰富 ASGP-R 受体的人肝癌细胞(HepG-2)^[40],小鼠组织分布及移植肝癌小鼠模型。甘露糖、半乳糖修饰的药物传递系统可增加药物在小鼠肝脏中的蓄积,抑制肝肿瘤的生长,增加药物在 HepG-2 细胞中的摄取。

将药物与半乳糖形成链接物,可形成药物-半乳糖的靶向药物输送体系。马蹄金是一种治疗慢性肝炎的民族药,徐广灿等^[41]从马蹄金中提取分离得到马蹄金素,以半乳糖为糖配体,设计合成 5 个具有肝靶向潜力的半乳糖糖基化马蹄金衍生物,体外抗乙型肝炎病毒(HBV)活性表明糖基化马蹄金衍生物对 HepG-2 细胞的 HBV DNA 的复制有抑制作用,且糖配体与马蹄金衍生物之间的空间位置对其肝靶向活性有一定的影响。

糖基改性可改善大分子载体的细胞靶向性,大

分子载体中配体的密度影响着与糖基受体的亲和力。ZOU 等^[42]制备不同半乳糖含量修饰的光交联 pH 敏感可降解紫杉醇胶束,紫杉醇胶束对 HepG-2 细胞的半抑制浓度 (IC₅₀) 随着载体中半乳糖含量的增加而逐渐降低,当半乳糖质量分数为 30% 时,半抑制浓度为 1.1 mg·L⁻¹,半乳糖修饰的紫杉醇胶束在移植瘤小鼠肝脏中蓄积量均高于普通紫杉醇胶束。目前,半乳糖、甘露糖修饰的药物载体分子包括胆固醇、硬脂醇、聚乙二醇、壳聚糖等。将其通过链接或大分子空腔包合的形式与药物分子结合,可形成肝靶向的脂质体、纳米粒、胶束等药物传递系统^[43-65]。详细介绍可查阅本文在中国知网上的网络首发版本。

3.2 脑靶向 脑靶向对治疗各种中枢神经系统疾病具有重要意义,但血脑屏障 (BBB) 限制着药物从血液向脑内的转运。利用脑毛细血管腔内表面脉络丛高表达的 GLUT1 可特异性识别并转运葡萄糖、甘露糖等类似物的特点,已有研究报道了葡萄糖、甘露糖修饰的脑靶向传递系统。药物载体分子包括胆固醇、泊洛沙姆、脂质体等与葡萄糖、乙酰葡萄糖胺、对氨基苯基- α -D-吡喃甘露糖苷、甘露糖等

小分子共价结合制备成糖基药物载体,再通过包合的形式与药物分子相结合,制备了具有脑靶向的药物传递系统。药物载体中葡萄糖基的含量直接影响着药物传递系统的脑靶向性,葡萄糖基越多,药物传递系统对 GLUT1 亲和力越强,越易透过 BBB,脑靶向性越强。QU 等^[66]合成葡萄糖修饰的胆甾醇,制备多西他赛脂质体,并考察了不同葡萄糖残基数修饰的胆甾醇脂质体对脑靶向的影响。结果发现葡萄糖修饰脂质体在小鼠脑中的蓄积均大于普通脂质体,随着葡萄糖残基数的增加,葡萄糖修饰脂质体在脑中蓄积量增加。此外,有报道发现直接对药物分子进行糖基化也能提高其脑靶向性,Buchanan 等^[67]将 DNA 烷化剂与葡萄糖胺共价连接,增强了其对胶质瘤细胞 U251 的靶向性。见表 2。

3.3 肺靶向 肺部含有丰富的巨噬细胞,巨噬细胞表面表达着大量的甘露糖受体。通过肺泡巨噬细胞表面表达的甘露糖受体和肺癌细胞表面表达的 GLUT1 介导的内吞作用或转运用能将携带糖配体的药物传递系统靶向传递至肺部,是一种靶向治疗肺部疾病的有效方式。见表 3。

表 2 糖基化修饰的脑靶向药物传递系统汇总

Table 2 Summary of glycosyl modified brain-targeting drug delivery systems

糖基供体	药物载体	药物	靶向指标
葡萄糖	胆固醇	紫杉醇 ^[68]	相对于普通脂质体,葡萄糖修饰的脂质体能显著增加紫杉醇在小鼠的脑部蓄积
葡萄糖	泊洛沙姆 P105	阿霉素 ^[69]	以星形胶质细胞和小鼠脑微血管内皮细胞 (BMVECs) 模拟体外 BBB,结果表明多柔比星的 BBB 转运率显著高于多柔比星普通胶束
葡萄糖	脂质体	表阿霉素 ^[70]	与普通脂质体相比,葡萄糖修饰的脂质体较易透过 BBB,对人胶质瘤细胞 U251 有抑制作用,体内荧光成像发现能将药物靶向传递至胶质瘤小鼠脑部
乙酰葡萄糖胺	脂质体	舍曲林 ^[71]	脂质体较易透过小鼠大脑内皮细胞,能抑制松胞素 B 和苯巴比妥进入 BBB。以 C6 胶质瘤细胞模型、流式细胞术、活细胞成像和体内近红外光谱技术 (NIR) 荧光成像表明葡萄糖修饰的脂质体可通过内吞作用,特异性转胞吞作用透过 BBB
吡喃甘露糖苷	脂质体	舍曲林 ^[72]	甘露糖糖基化舍曲林脂质体小鼠大脑内皮细胞 BBB 透过率是舍曲林脂质体的 2.5 倍
吡喃甘露糖苷	阳离子白蛋白	阿霉素 ^[30]	阿霉素溶液和白蛋白-阿霉素纳米粒对人胶质瘤细胞 (U87MG) 的抑制常数是甘露糖修饰白蛋白-阿霉素纳米粒的 2.2 ~ 15.6 倍,小鼠大脑内皮细胞 (bEnd.3) 和 U87MG 细胞对甘露糖修饰白蛋白-阿霉素纳米粒的摄取显著高于阿霉素溶液和白蛋白-阿霉素纳米粒,原位胶质瘤小鼠经甘露糖修饰白蛋白-阿霉素纳米粒治疗后,胶质瘤明显减小
甘露糖	脂质体	葛根素 ^[73]	以鼠源性脑毛细血管内皮细胞 BMVEC 建立体外 BBB 模型,建立体内大鼠大脑中动脉闭塞 (MCAO) 动物模型,发现糖基化葛根素脂质体能够增强药物跨 BBB 并向梗死区富集,特异性靶向至大鼠脑缺血再灌注区域

3.4 其他细胞靶向 包括肿瘤细胞、肺泡、腹膜和脾巨噬细胞、树突细胞和血管内皮细胞亚群等表达着不同的糖基受体。如肿瘤细胞表面过度表达的凝集素样受体,MR^[82],半乳糖受体^[83-84]和 GLUT1 转

运体。利用肺泡、腹膜、脾巨噬细胞和树突细胞表达的甘露糖受体,能够与其糖基配体特异性结合的特点,用配体与药物传递系统结合,可形成糖基配体靶向药物传递系统。对于一些疑难杂症如慢性炎症、

表 3 糖基修饰的肺靶向药物传递系统概况

Table 3 Summary of glycosyl modified lung-targeting drug delivery systems

糖基供体	药物载体	药物	靶向指标
甘露糖	聚丙烯亚胺树枝状大分子	吉西他滨 ^[74]	对 A549 细胞的 IC ₅₀ 最低,在大鼠血液中的滞留时间显著延长,糖基化脂质体在大鼠肺中的蓄积量分别为普通脂质体、吉西他滨混悬液的 4.2 倍
甘露糖	DSPE	紫杉醇 ^[75]	糖基化修饰的 DSPE 载罗丹明纳米粒在 A549 细胞的摄取量显著高于普通罗丹明纳米粒,糖基化紫杉醇纳米粒对 A549 细胞具有更强的毒性,在大鼠肺中蓄积量是普通纳米粒的 1.42 倍
甘露糖	脂质体	利福平 ^[76]	大鼠肺泡巨噬细胞(NR8383)对甘露糖修饰的脂质体纳米粒中利福平的摄取显著高于普通脂质体纳米粒,且增加在 ICR 小鼠肺部蓄积量
甘露糖	脂质体	羟基喜树碱 ^[77]	糖基化脂质体主要被肺摄取,在肺部滞留时间较普通注射剂显著延长,其相对摄取率 60.72,肺靶向效率 17.57
N-乙酰-D-葡萄糖胺	PMAGP	紫杉醇-吉西他滨 ^[78]	糖基化纳米粒对非小细胞肺癌(NSCLC)有较好的抑制效果,A549 细胞对糖基化纳米粒的摄取量最大
甘露糖	羟丙基-β-环糊精	吉非替尼 ^[79]	糖基化修饰的吉非替尼包合物脂质体可以在小鼠肺部聚集,提高肺部药物浓度
甘露糖	PLGA	吉非替尼 ^[80]	对 A549 细胞具有显著抑制作用,在移植 A549 细胞癌细胞小鼠中肿瘤内的蓄积量是吉非替尼原料药的 7 倍
甘露糖	HPMC	诺司卡品 ^[81]	有效抑制小鼠原位 H1650 非小细胞性肺癌,与顺铂同时给药时可增强顺铂的抗癌活性

注:DSPE. 二硬脂酰磷脂酰乙醇胺;PMAGP. 聚(6-O-甲基丙烯酰基-D-吡喃半乳糖);HPMC. 羟丙甲纤维素。

癌症、病毒感染等,基因与核酸治疗显示出良好前景,而甘露糖受体高度表达的细胞是基因、核酸治疗的重要靶点。基于甘露糖修饰的载 RNA 和 DNA 靶向药物传递系统如脂质体、二氧化硅-双氢氧化物纳米复合材料、壳聚糖等药物载体具有不同细胞的靶向性^[85-103]。详细介绍可查阅本文在中国知网上的网络首发版本。

药物载体中糖基类型和含量直接影响着与受体的亲和力及特异性,国内外实验研究发现糖基配体的密度并非与疗效呈正相关,即根据细胞模型、疾病模型的不同,存在着一个最佳的糖基配体密度。CHU 等^[104]发现 RAW264.7 细胞对甘露糖密度为 21% 的肿瘤致死因子-α-siRNA-壳聚糖半胱氨酸纳米粒(TNF-α-siRNA-MTC NPs)的摄取量最大,密度为 4% 的纳米粒在腹膜渗出物巨噬细胞(PECs)内摄取最佳,密度为 4%,14% 的纳米粒在小鼠急性肝损伤中的抗氧化效果优于密度为 21% 的纳米粒。Štimac 等^[105]分别合成了 1,2,4 分子甘露糖基修饰的聚乙二醇-棕榈酸(PEG-Pam),发现 ConA 对 4 分子甘露糖基修饰的 PEG-Pam 具有最强的亲和力。YE 等^[106]分别合成了 7 分子甘露糖、葡萄糖修饰的环糊精,制备阿霉素纳米粒,该甘露糖修饰纳米粒能被 MDA-MB-231 细胞选择性摄取,对移植 MDA-MB-231 的荷瘤小鼠的肿瘤抑制率显著高于葡萄糖修饰

组、生理盐水组、阿霉素对照组。LIU 等^[107]分别合成了葡萄糖、甘露糖、半乳糖修饰的含氟铂衍生物,这些含糖衍生物对 HT29 细胞的抑制能力显著高于原型药物,其中葡萄糖-氟-铂衍生物对 HT29 细胞的抑制能力最强,即葡萄糖-氟-铂衍生物 > 半乳糖-氟-铂衍生物 > 甘露糖-氟-铂衍生物,且葡萄糖-氟-铂衍生物对移植瘤小鼠肿瘤有显著的抑制作用。

糖基化修饰的药物传递系统运用于癌症的光动力疗法也具有很大的潜力,ZHANG 等^[108]合成了 3 分子甘露糖修饰的 BODIPY,甘露糖-BODIPY 与聚山梨酯-80 在水溶液中共组装成纳米胶束,光敏纳米胶束对乳腺癌细胞上表达的甘露糖受体特异性识别,经光照后,激发的光敏纳米胶束将能量转移到周围分子氧,从而产生单线态氧,再结合光动力疗法从而达到治疗乳腺癌的目的。对抗癌药直接糖基化也能增强其靶向性,HE 等^[109]对雷公藤甲素进行葡萄糖基修饰,能使其特异性的与人着色性干皮病 B 组蛋白(XPB)蛋白直接结合而抑制酶的活性,诱导癌细胞凋亡。

4 结果与展望

甘露糖、半乳糖、葡萄糖等小分子单糖作为一种特异性的糖基配体,可被人体许多细胞膜表面表达的凝集素受体和 GLUT1 特异性识别并结合,具有生物相容性好、无毒、生物可降解、靶向等特性,可用于

修饰并构建靶向药物传递系统。以甘露糖、半乳糖、葡萄糖修饰的糖基化药物传递系统可将肿瘤药物、抗炎药物、疫苗、DNA, siRNA 等定向地转运到靶区浓集而发挥药效,有望在靶向治疗中发挥重要作用^[110]。然而,糖基化修饰应用于靶向药物传递系统的构建仍存在一定局限性和亟待解决的问题,如不同糖基类型、糖基数量与药物传递系统的靶向特性没有明确的关系,最佳糖基类型、糖基数量根据不同疾病模型而有一定的差异;糖基化药物传递系统进入体内后糖基配体是否会受到各种生理屏障、代谢酶的清除,从而限制其靶向性还未见报道;目前用于糖基化修饰的糖基配体大多为单糖,而对于多糖的研究较少;且并非所有药物传递系统均适合进行糖基化修饰,部分药物传递系统进行糖基化修饰后,可能会造成药效减弱。其次,同种糖基修饰的药物传递系统可能对多个具有糖基受体的器官均有靶向性,然而目前对多个不同组织靶向性研究较少,多数此类糖基化靶向传递系统的安全性评价仅仅通过体外实验进行,仍需更多的体内实验来对其安全性能作进一步检验。

在后续研究中,可联合其他靶向配体如可与肝脏细胞膜上丰富的甘草次酸受体结合的甘草次酸、上皮源性和非上皮源性恶性肿瘤细胞显著高表达的叶酸受体结合的叶酸等构建多重靶向药物传递系统,进一步增强特异靶向性。此外,该领域的研究目前仍然还停留在实验室基础研究阶段,靶向特性及药效实验仍停留在体外细胞和体内动物模型,临床药效还未见报道,远未达到工业化和商业化程度。随着药物化学、分子生物细胞学、医学的迅速发展,相信未来对糖基化靶向药物传递系统的基础研究会更多地应用开发进行转化,使靶向药物传递系统真正使人们受益。

[参考文献]

[1] Loh S H, Park J Y, Cho E H, et al. Animal lectins: potential receptors for ginseng polysaccharides [J]. *J Ginseng Res*, 2017, 41 (1) : 1-9.

[2] ZHANG M, WU P, DOU W T, et al. Conjugated polyelectrolytes with galactose-containing side chains for targeted hepatoma cell imaging [J]. *Chem Commun (Camb)*, 2017, 53 (41) : 5625-5628.

[3] 余苏云,刘兆国,贾琦,等. 葡萄糖转运蛋白 1 与肿瘤能量代谢关系的研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2016, 32 (7) : 906-909.

[4] Ebrahim-Attia A B, Oh P, YANG C, et al. Insights into

EPR effect versus lectin-mediated targeted delivery: biodegradable polycarbonate micellar nanoparticles with and without galactose surface decoration [J]. *Small*, 2014, 10 (21) : 4281-4286.

[5] LI L, ZHANG R, GU W, et al. Mannose-conjugated layered double hydroxide nanocomposite for targeted siRNA delivery to enhanced cancer therapy [J]. *Nanomed-Nanotechnol*, 2017, doi: 10.1016/j.nano.2017.06.006.

[6] SUN Y, ZHANG J, HAN J, et al. Galactose-containing polymer-DOX conjugates for targeting drug delivery [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2017, 18 (3) : 749-758.

[7] HUANG X, Leroux J C, Castagner B. Well-defined multivalent ligands for hepatocytes targeting via asialoglycoprotein receptor [J]. *Bioconjug Chem*, 2017, 28 (2) : 283-295.

[8] Cavallaro G, Farra R, Craparo E F, et al. Galactosylated polyaspartamide copolymers for siRNA targeted delivery to hepatocellular carcinoma cells [J]. *Int J Pharm*, 2017, 525 (2) : 397-406.

[9] Bon C, Hofer T, Bousquet-Mélou A, et al. Capacity limits of asialoglycoprotein receptor-mediated liver targeting [J]. *MAbs*, 2017, 9 (8) : 1360-1369.

[10] LIANG S, YU S, ZHOU N, et al. Controlling the selective and directional migration of hepatocytes by a complementary density gradient of glycosylated hyperbranched polymers and poly (ethylene glycol) molecules [J]. *Acta Biomater*, 2017, 56 : 161-170.

[11] HU J, LIU J, YANG D, et al. Physiological roles of asialoglycoprotein receptors (ASGPRs) variants and recent advances in hepatic-targeted delivery of therapeutic molecules via ASGPRs [J]. *Protein Pept Lett*, 2014, 21 (10) : 1025-1030.

[12] Marya A, Ravin N. Carbohydrate-based materials for targeted delivery of drugs and genes to the liver [J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2015, 10 (14) : 2263-2288.

[13] XIONG M, LEI Q, YOU X, et al. Mannosylated liposomes improve therapeutic effects of paclitaxel in colon cancer models [J]. *J Microencapsul*, 2017, 34 (6) : 513-521.

[14] Sharma R, Mody N, Kushwah V, et al. C-Type lectin receptor (s)-targeted nanoliposomes: an intelligent approach for effective cancer immunotherapy [J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2017, 12 (16) : 1945-1959.

[15] Nzoumbou-Boko R, De Muylder G, Semballa S, et al. Trypanosoma musculi infection in mice critically relies on mannose receptor-mediated arginase induction by a TbKHC1 kinesin H chain homolog [J]. *J Immunol*,

- 2017, 199(5):1762-1771.
- [16] Tanaka J, Gleinich A S, ZHANG Q, et al. Specific and differential binding of *N*-acetylgalactosamine glycopolymers to the human macrophage galactose lectin and asialoglycoprotein receptor [J]. *Biomacromolecules*, 2017, 18(5):1624-1633.
- [17] Mori D, Shibata K, Yamasaki S. C-Type lectin receptor dectin-2 binds to an endogenous protein β -glucuronidase on dendritic cells [J]. *PLoS One*, 2017, 12(1):e0169562.
- [18] CHEN P, ZHANG X, JIA L, et al. Optimal structural design of mannosylated nanocarriers for macrophage targeting [J]. *J Control Release*, 2014, 194:341-349.
- [19] 魏词. 靶向树突状细胞的药物输送载体的研究进展 [J]. *药物生物技术*, 2016(6):548-551.
- [20] LIU R, LI H, GAO X, et al. Mannose-conjugated platinum complexes reveals effective tumor targeting mediated by glucose transporter 1 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 487(1):34-40.
- [21] 潘丽英, 黄福海, 钟雪花. Galectin-9 在卵巢癌中的表达及其意义 [J]. *中国当代医药*, 2016, 23(11):36-38.
- [22] Croci D O, Cerliani J P, Dalotmoreno T, et al. Glycosylation-dependent lectin-receptor interactions preserve angiogenesis in anti-VEGF refractory tumors [J]. *Cell*, 2014, 156(4):744-758.
- [23] 周青峰, 陶雪娇, 朱雪琼. 半乳糖凝集素-1 在妇科恶性肿瘤中生物活性的研究进展 [J]. *医学研究杂志*, 2015, 44(5):8-11.
- [24] Mauceri A, Borocci S, Galantini L, et al. Recognition of concanavalin A by cationic glucosylated liposomes [J]. *Langmuir*, 2014, 30(38):11301-11306.
- [25] Kamal N, Cutie A J, Habib M J, et al. QbD approach to investigate product and process variabilities for brain targeting liposomes [J]. *J Liposome Res*, 2014, doi: 10.3109/08982104.2014.968854.
- [26] JIANG X, XIN H, REN Q, et al. Nanoparticles of 2-deoxy-*D*-glucose functionalized poly(ethylene glycol)-co-poly(trimethylene carbonate) for dual-targeted drug delivery in glioma treatment [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(1):518-529.
- [27] Chowdhury D K, Sarker H, Schwartz P. Regulatory notes on impact of excipients on drug products and the Maillard reaction [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2018, 19(2):965-969.
- [28] YANG R, LIU Y, GAO Y, et al. Ferritin glycosylated by chitosan as a novel EGCG nano-carrier: structure, stability, and absorption analysis [J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, 105(Pt1):252-261.
- [29] ZENG Z, DAI S, JIAO Y, et al. Mannosylated protamine as a novel DNA vaccine carrier for effective induction of anti-tumor immune responses [J]. *Int J Pharm*, 2016, 506(1/2):394-406.
- [30] Byeon H J, Thao le Q, Lee S, et al. Doxorubicin-loaded nanoparticles consisted of cationic- and mannose-modified-albumins for dual-targeting in brain tumors [J]. *J Control Release*, 2016, 225:301-313.
- [31] Chaubey P, Mishra B. Mannose-conjugated chitosan nanoparticles loaded with rifampicin for the treatment of visceral leishmaniasis [J]. *Carbohydr Polym*, 2014, 101:1101-1108.
- [32] Kim H, Kim B H, Huh B K, et al. Surgical suture releasing macrophage-targeted drug-loaded nanoparticles for an enhanced anti-inflammatory effect [J]. *Biomater Sci*, 2017, 5(8):1670-1677.
- [33] WU M, LI H, LIU R, et al. Galactose conjugated platinum(II) complex targeting the Warburg effect for treatment of non-small cell lung cancer and colon cancer [J]. *Eur J Med Chem*, 2016, 110:32-42.
- [34] Jain A, Kesharwani P, Garg N K, et al. Galactose engineered solid lipid nanoparticles for targeted delivery of doxorubicin [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2015, 134:47-58.
- [35] 刘建奎. 糖基化对牛血清白蛋白与槲皮素纳米颗粒的形成及其肠细胞吸收的影响 [D]. 北京: 中国农业大学, 2017.
- [36] HUANG G, GAO H, YI C, et al. Preparation and antiproliferative activity of glucose-acetylsalicylic acid conjugate [J]. *Pharm Chem J*, 2017, 51(2):111-114.
- [37] JIAN W, HE J, SUN Y, et al. Comparative studies on physicochemical properties of bovine serum albumin-glucose and bovine serum albumin-mannose conjugates formed via Maillard reaction [J]. *LWT-Food Sci Technol*, 2016, 69:358-364.
- [38] LI J, MA F K, DANG Q F, et al. Glucose-conjugated chitosan nanoparticles for targeted drug delivery and their specific interaction with tumor cells [J]. *Front Mate Sci*, 2014, 8(4):363-372.
- [39] Moretton M A, Bernabeu E, Grotz E, et al. A glucose-targeted mixed micellar formulation outperforms genexol in breast cancer cells [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2017, 114:305-316.
- [40] FU L, SUN C, YAN L. Galactose targeted pH-responsive copolymer conjugated with near infrared fluorescence probe for imaging of intelligent drug delivery [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, 7(3):

- 2104-2115.
- [41] 徐广灿,袁洁,刘青川,等.间接糖基化马蹄金素衍生物的合成及抗乙型肝炎病毒活性研究[J].高等学校化学学报,2016,37(8):1451-1459.
- [42] ZOU Y, SONG Y, YANG W, et al. Galactose-installed photo-crosslinked pH-sensitive degradable micelles for active targeting chemotherapy of hepatocellular carcinoma in mice[J]. J Control Release, 2014, 193: 154-161.
- [43] 郑品劲.胆固醇-半乳糖苷配体修饰紫杉醇脂质体的制备及其抑制 HepG2 肿瘤细胞的研究[D].广州:广州中医药大学,2016.
- [44] 罗利华.半乳糖化胆固醇配体介导的多烯紫杉醇脂质体的药物动力学及其组织分布研究[D].广州:广州中医药大学,2015.
- [45] Craparo E F, Sardo C, Serio R, et al. Galactosylated polymeric carriers for liver targeting of sorafenib[J]. Int J Pharm, 2014, 466(1/2): 172-180.
- [46] 陈熙,张馨欣,李菲菲,等.载盐酸伊立替康的半乳糖修饰脂质-介孔硅核壳纳米粒对肝癌细胞的抑制效果[J].药学学报,2014,49(5):718-725.
- [47] HU H, XIAO C, WU H, et al. Nanocolloidosomes with selective drug release for active tumor-targeted imaging-guided photothermal/chemo combination therapy[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2017, 9(48): 42225-42238.
- [48] Thapa B, Kumar P, ZENG H, et al. Asialoglycoprotein receptor-mediated gene delivery to hepatocytes using galactosylated polymers[J]. Biomacromolecules, 2015, 16(9):3008-3020.
- [49] LOU S, GAO S, WANG W, et al. Galactose-functionalized multi-responsive nanogels for hepatoma-targeted drug delivery[J]. Nanoscale, 2015, 7(7): 3137-3146.
- [50] Lakshminarayanan A, Reddy B U, Raghav N, et al. A galactose-functionalized dendritic siRNA-nanovector to potentiate hepatitis C inhibition in liver cells[J]. Nanoscale, 2015, 7(40):16921-16931.
- [51] Oh H R, Jo H Y, Park J S, et al. Galactosylated liposomes for targeted co-delivery of doxorubicin/vimentin siRNA to hepatocellular carcinoma[J]. Nanomaterials(Basel), 2016, 6(8):E141.
- [52] Mistry N P, Desai J L, Thakkar H P. Formulation and evaluation of tacrolimus-loaded galactosylated poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles for liver targeting[J]. J Pharm Pharmacol, 2015, 67(10): 1337-1348.
- [53] LIU L, RUAN Z, LI T, et al. Near infrared imaging-guided photodynamic therapy under an extremely low energy of light by galactose targeted amphiphilic polypeptide micelle encapsulating BODIPY-Br₂[J]. Biomater Sci, 2016, 4(11):1638-1645.
- [54] ZHANG J, Garrison J C, Poluektova L Y, et al. Liver-targeted antiviral peptide nanocomplexes as potential anti-HCV therapeutics[J]. Biomaterials, 2015, 70: 37-47.
- [55] 徐晓莉,李晓森,王钦,等.人肝肿瘤细胞 SMMC-7721、HepG2 对去甲斑蝥素-半乳糖修饰壳聚糖纳米粒的摄入及 S180 荷瘤小鼠在体抗肿瘤活性的影响[J].中国老年学,2017,37(15):3661-3666.
- [56] 方晓旭.硬脂醇半乳糖苷修饰阿西替尼脂质体的制备及体外抗肝癌活性的初步研究[D].锦州:锦州医科大学,2017.
- [57] 陈宇潮.去唾液酸糖蛋白受体介导的多西他赛长循环脂质体研究[D].广州:广州中医药大学,2017.
- [58] 颜红,欧阳婷,杨琼梁,等.西瑞香素半乳糖化脂质体在大鼠体内组织分布的研究[J].中国中药杂志, 2016, 41(18):3457-3462.
- [59] 石红.纳米级靶向性液态氟碳脂质微球超声造影剂的制备及其体外寻靶实验研究[D].南充:川北医学院,2016.
- [60] 刘阳.奥沙利铂肝靶向脂质体的制备及其体外药效学的初步研究[D].锦州:辽宁医学院,2014.
- [61] 李彩云.半乳糖介导的冬凌草甲素白蛋白纳米粒的实验研究[D].济南:山东大学,2014.
- [62] 李文杰.莜术醇肝靶向脂质体的制备及其抗肿瘤研究[D].广州:广州中医药大学,2014.
- [63] Sarika P R, James N R, Kumar P R, et al. Galactosylated alginate-curcumin micelles for enhanced delivery of curcumin to hepatocytes[J]. Int J Biol Macromol, 2016, 86:1-9.
- [64] Chaubey P, Patel R R, Mishra B. Development and optimization of curcumin-loaded mannosylated chitosan nanoparticles using response surface methodology in the treatment of visceral leishmaniasis[J]. Expert Opin Drug Deliv, 2014, 11(8):1163-1181.
- [65] 杨凡,秦爱平,李璟,等.基于包裹染料木黄酮的甘露糖靶向长循环纳米脂质体抗肿瘤效应研究[J].激光生物学报,2017,26(4):334-341.
- [66] QU B, LI X, GUAN M, et al. Design, synthesis and biological evaluation of multivalent glucosides with high affinity as ligands for brain targeting liposomes[J]. Eur J Med Chem, 2014, 72:110-118.
- [67] Buchanan M K, Needham C N, Neill N E, et al. Glycoconjugated site-selective DNA-methylating agent targeting glucose transporters on glioma cells[J].

- Biochemistry, 2017, 56(2):421-440.
- [68] 聂华, 赵莹, 叶小玲, 等. 葡萄糖修饰靶向紫杉醇脂质体包封率测定方法的比较[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(23):15-19.
- [69] 牛江秀, 李锟, 李伟伟, 等. 靶向向多柔比星胶束的制备及体外性质研究[J]. 中国药房, 2015, 26(7):972-975.
- [70] ZHANG C X, ZHAO W Y, LIU L, et al. A nanostructure of functional targeting epirubicin liposomes dually modified with aminophenyl glucose and cyclic pentapeptide used for brain glioblastoma treatment[J]. Oncotarget, 2015, 6(32):32681-32700.
- [71] Harbi I, Aljaeid B, El-Say K M, et al. Glycosylated sertraline-loaded liposomes for brain targeting: QbD study of formulation variabilities and brain transport [J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2016, 17(6):1404-1420.
- [72] Zidan A S, Aldawsari H. Ultrasound effects on brain-targeting mannosylated liposomes; *in vitro* and blood-brain barrier transport investigations [J]. Drug Des Devel Ther, 2015, 9:3885-3898.
- [73] 宿鹏飞, 单强, 牛运祺, 等. 甘露衍生物修饰脂质体的脑靶向研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2015, 36(9):1249-1251.
- [74] Soni N, Jain K, Gupta U, et al. Controlled delivery of gemcitabine hydrochloride using mannosylated poly(propyleneimine) dendrimers [J]. J Nanopart Res, 2015, 17(11):458-475.
- [75] Sahu P K, Mishra D K, Jain N, et al. Mannosylated solid lipid nanoparticles for lung-targeted delivery of paclitaxel[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2014, 41(4):640-649.
- [76] SONG X, LIN Q, GUO L, et al. Rifampicin loaded mannosylated cationic nanostructured lipid carriers for alveolar macrophage-specific delivery[J]. Pharm Res, 2015, 32(5):1741-1751.
- [77] 曾俊芬, 黄岭, 鲁建武, 等. 肺靶向羟基喜树碱脂质体的制备及其在小鼠体内的组织分布研究[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(16):1374-1379.
- [78] LIANG Y, TIAN B, ZHANG J, et al. Tumor-targeted polymeric nanostructured lipid carriers with precise ratiometric control over dual-drug loading for combination therapy in non-small-cell lung cancer[J]. Int J Nanomedicine, 2017, 12:1699-1715.
- [79] 邵悦. 吉非替尼肺靶向包合物脂质体的制备与评价[D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.
- [80] WANG S J, HUO Z J, LIU K, et al. Ligand-conjugated pH-sensitive polymeric micelles for the targeted delivery of gefitinib in lung cancers[J]. Rsc Advances, 2015, 5(89):73184-73193.
- [81] Andey T, Patel A, Marepally S, et al. Formulation, pharmacokinetic, and efficacy studies of mannosylated self-emulsifying solid dispersions of noscapine [J]. PLoS One, 2016, 11(1):e0146804.
- [82] Kawakami S, Hashida M. Glycosylation-mediated targeting of carriers[J]. J Control Release, 2014, 190:542-555.
- [83] García-Calavia P, Chambrier I, Cook M J, et al. Targeted photodynamic therapy of breast cancer cells using lactose-phthalocyanine functionalized gold nanoparticles[J]. J Colloid Interface Sci, 2018, 512:249-259.
- [84] Bhat R, Belardi B, Mori H, et al. Nuclear repartitioning of galectin-1 by an extracellular glycan switch regulates mammary morphogenesis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2016, 113(33):E4820-E4827.
- [85] 汪舒婷, 张权, 叶舟, 等. *D*-甘露糖修饰聚合物胶束的制备及其在靶向药物输送中的应用[J]. 生物工程学报, 2016, 32(1):84-94.
- [86] Markov O V, Mironova N L, Shmendel E V, et al. Multicomponent mannose-containing liposomes efficiently deliver RNA in murine immature dendritic cells and provide productive anti-tumour response in murine melanoma model[J]. J Control Release, 2015, 213:45-56.
- [87] Maeda H, Hirata K, Watanabe H, et al. Polythiol-containing, recombinant mannosylated-albumin is a superior CD68 + /CD206 + Kupffer cell-targeted nanoantioxidant for treatment of two acute hepatitis models[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2015, 352(2):244-257.
- [88] Sultana F, Neog M K, Rasool M. Targeted delivery of morin, a dietary bioflavonol encapsulated mannosylated liposomes to the macrophages of adjuvant-induced arthritis rats inhibits inflammatory immune response and osteoclastogenesis [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2017, 115:229-242.
- [89] Park J H, Cho H J, Kim D D. Poly((*D*, *L*) lactic-glycolic) acid-star glucose nanoparticles for glucose transporter and hypoglycemia-mediated tumor targeting [J]. Int J Nanomedicine, 2017, 12:7453-7467.
- [90] Gupta A, Kaur C D, Saraf S, et al. Formulation, characterization, and evaluation of ligand-conjugated biodegradable quercetin nanoparticles for active targeting[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2016, 44(3):960-970.
- [91] Besford Q A, Wojnilowicz M, Suma T, et al.

- Lactosylated glycogen nanoparticles for targeting prostate cancer cells[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2017, 9(20):16869-16879.
- [92] ZHANG C, SHI G, ZHANG J, et al. Targeted antigen delivery to dendritic cell via functionalized alginate nanoparticles for cancer immunotherapy[J]. J Control Release, 2017, 256:170-181.
- [93] Hasegawa U, Inubushi R, Uyama H, et al. Mannose-displaying fluorescent framboidal nanoparticles containing phenylboronic acid groups as a potential drug carrier for macrophage targeting[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2015, 136:1174-1181.
- [94] ZHANG Y, WANG Y, ZHANG C, et al. Targeted gene delivery to macrophages by biodegradable star-shaped polymers[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2016, 8(6):3719-3724.
- [95] O'Mary H L, Aldayel A M, Valdes S A, et al. Acid-sensitive sheddable PEGylated, mannose-modified nanoparticles increase the delivery of betamethasone to chronic inflammation sites in a mouse model[J]. Mol Pharm, 2017, 14(6):1929-1937.
- [96] YIN L, CHEN Y, ZHANG Z, et al. Biodegradable micelles capable of mannose-mediated targeted drug delivery to cancer cells[J]. Macromol Rapid Commun, 2015, 36(5):483-489.
- [97] JIANG P L, LIN H J, WANG H W, et al. Galactosylated liposome as a dendritic cell-targeted mucosal vaccine for inducing protective anti-tumor immunity[J]. Acta Biomater, 2015, 11:356-367.
- [98] 周忠厅, 张权, 王胜涛, 等. 共价连接 BODIPY 光敏剂的聚合物纳米胶束及其靶向光动力疗效的研究[J]. 中国生物工程学报, 2017, 37(10):33-41.
- [99] 蔡颖. D-甘露糖修饰载光敏剂纳米体系的构建及其靶向光动力治疗乳腺癌的应用[D]. 无锡: 江南大学, 2017.
- [100] 汪家伟. 粒径可控 D-甘露糖修饰聚合物胶束的制备及其靶向药物输送应用[D]. 无锡: 江南大学, 2016.
- [101] Asthana S, Gupta P K, Jaiswal A K, et al. Overexpressed macrophage mannose receptor targeted nanocapsules-mediated cargo delivery approach for eradication of resident parasite; *in vitro* and *in vivo* studies[J]. Pharm Res, 2015, 32(8):2663-2677.
- [102] Jones C H, CHEN M, Gollakota A, et al. Structure-function assessment of mannosylated poly(β -amino esters) upon targeted antigen presenting cell gene delivery[J]. Biomacromolecules, 2015, 16(5):1534-1541.
- [103] 史高娜. 基于肿瘤抗原的纳米疫苗制备、评价及抗肿瘤效果研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2017.
- [104] CHU S, TANG C, YIN C. Effects of mannose density on *in vitro* and *in vivo* cellular uptake and RNAi efficiency of polymeric nanoparticles[J]. Biomaterials, 2015, 52:229-239.
- [105] Štimac A, Cvitaš J T, Frkanec L, et al. Design and syntheses of mono and multivalent mannosyl-lipoconjugates for targeted liposomal drug delivery[J]. Int J Pharm, 2016, 511(1):44-56.
- [106] YE Z, ZHANG Q, WANG S, et al. Tumour-targeted drug delivery with mannose-functionalized nanoparticles self-assembled from amphiphilic β -cyclodextrins[J]. Chemistry, 2016, 22(43):15216-15221.
- [107] LIU R, FU Z, ZHAO M, et al. GLUT1-mediated selective tumor targeting with fluorine containing platinum(II) glycoconjugates[J]. Oncotarget, 2017, 8(24):39476-39496.
- [108] ZHANG Q, CAI Y, LI Q Y, et al. Targeted delivery of a mannose-conjugated BODIPY photosensitizer by nanomicelles for photodynamic breast cancer therapy[J]. Chemistry, 2017, 23(57):14307-14315.
- [109] HE Q L, Minn I, WANG Q, et al. Targeted delivery and sustained antitumor activity of triptolide through glucose conjugation[J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2016, 55(39):12035-12039.
- [110] 汪胡芳, 莫丽英, 王杏利, 等. 糖基化改性甜菊苷、橙皮苷及芦丁苷作为新型药物载体的研究与应用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(23):220-227.

[责任编辑 刘德文]