

转铁蛋白受体功能性配体在肿瘤靶向药物递送中的应用

于家乐, 赵桂琴, 李松涛* (承德医学院中药研究所, 河北 承德 067000)

摘要: 化疗药物由于对肿瘤缺乏选择性而产生不同程度的不良反应, 其临床应用受到了一定的限制。转铁蛋白受体 (transferrin receptor, TfR) 在多种肿瘤细胞和肿瘤相关血管过表达, 而在正常细胞低表达, 是肿瘤靶向递药系统的作用靶点之一。以对 TfR 具有特异性高亲和作用的配体修饰药物载体或偶联抗肿瘤药物, 有望实现 TfR 过表达肿瘤的靶向治疗。本文综述了近年来 TfR 功能性配体在肿瘤靶向药物递送中的应用进展, 以期为 TfR 靶向药物递送系统的研究提供思路。

关键词: 转铁蛋白受体; 功能性配体; 肿瘤; 靶向递药

中图分类号: R966 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2024)03-0408-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20223344

引用本文: 于家乐, 赵桂琴, 李松涛. 转铁蛋白受体功能性配体在肿瘤靶向药物递送中的应用[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(3): 408-414.

Application of Functional Ligands of Transferrin Receptor in Tumor Targeted Drug Delivery

YU Jiale, ZHAO Guiqin, LI Songtao* (Institute of Chinese Materia Medica, Chengde Medical University, Chengde 067000, China)

ABSTRACT: The clinical application of chemotherapeutic drugs has been limited due to the lack of tumor selectivity which causes different degrees of adverse reactions. Transferrin receptor (TfR) is one of the targets for tumor targeted drug delivery system because it is over-expressed in many kinds of tumor cells and tumor-associated blood vessels, but is low-expressed in normal cells. By modifying drug carriers or coupling antitumor drugs with ligands that have high specific affinity for TfR, it is expected to achieve targeted therapy of TfR over-expressed tumors. In this paper, the application progress of TfR functional ligands in tumor targeted drug delivery in recent years is summarized, in order to provide reference for the research of TfR targeted drug delivery systems.

KEYWORDS: transferrin receptor; functional ligand; tumor; targeted drug delivery

近年来, 中国恶性肿瘤患者数量越来越多, 高发病率和死亡率高使恶性肿瘤成为严重危害人们健康和生命安全的一类疾病。化疗是临床治疗恶性肿瘤疾病的重要手段之一, 但是化疗药物对肿瘤细胞和正常细胞都具有杀伤作用, 致使患者出现严重的不良反应, 加之耐药性加重^[1]及生物利用度低^[2]等弊端的日益凸显, 对其临床治疗效果产生了不利影响。随着对肿瘤研究的不断深入, 一些蛋白分子受体被发现在肿瘤组织细胞过表达, 而在正常组织细胞低表达^[3], 以对肿瘤过表达受体具有高度亲和性的配体偶联药物或修饰载药材料来构建靶向递药系统, 可以有效提高药物对肿瘤的选择性, 降低其不良反应。转铁蛋白受体 (transferrin receptor, TfR) 是目前研究较多的肿瘤靶向药物递送作用靶点之一, 本文就近年来 TfR 功能性配体在肿瘤靶向药物递送研究中的应用

进展作综述。

1 TfR 的功能

TfR 属于 II 型跨膜同源二聚体受体, 包括 TfR1 (又称 CD71) 和 TfR2 2 种类型。TfR1 在大多数人体细胞均有表达, 由 2 个相同的亚单位通过二硫键交联组成, 每个亚单位可以与一个含铁 (Fe^{3+}) 转铁蛋白 (transferrin, Tf) 结合, 并通过网格蛋白介导 Fe^{3+} -Tf-TfR1 复合物的内吞而进入细胞, 参与细胞对铁的摄取^[4], 对细胞生长和增殖具有调节作用^[5]。TfR2 主要在肝细胞表达, 其对 Tf 的亲合力低于 TfR1, 在维持体内铁平衡方面起到重要作用。研究表明, TfR1 在肝癌^[6]、乳腺癌^[7]、神经胶质瘤^[8]、肺癌^[9]等多种肿瘤细胞表面呈过表达状态, 而在正常组织细胞低表达或不表达, 这可能是由于在肿瘤细胞的快速增殖过程中, 需要大量的铁离子进入肿瘤细胞以满足其过度增殖所

基金项目: 河北省高等学校科学技术研究项目 (ZD2021002); 河北省自然科学基金项目 (H2021406058)

作者简介: 于家乐, 女, 硕士生 E-mail: 496355381@qq.com

*通信作者: 李松涛, 男, 博士, 副教授 E-mail: songtao-li@hotmail.com

致^[10-11]。因此，在肿瘤靶向药物递送研究中，TfR 通常指代的即是 TfR1，其作为肿瘤靶向药物递送作用靶点受到广泛关注。

2 TfR 功能性配体用于肿瘤靶向药物递送

TfR 靶向递药系统的研究策略主要是通过 TfR 的功能性配体修饰药物载体或直接偶联药物，利用配体能够特异性识别 TfR 并与其胞外结构域结合的特性，使递药系统能够选择性地富集到 TfR 过表达的靶标肿瘤组织细胞，进一步通过 TfR 介导的内吞作用被运送至细胞内，从而实现药物的主动靶向作用^[12]。TfR 靶向递药系统中常用的功能性配体有 Tf、单克隆抗体、多肽及适配体等类型，它们在肿瘤靶向药物递送研究中的应用具有各自的优势，但同时也都存在不同程度的局限性。

2.1 Tf

Tf 是一种 β 球蛋白，主要参与铁的运输^[13]，与 TfR 亲和力强，且不良反应小^[14]，广泛应用于 TfR 靶向递药系统的研究。纳米颗粒 (nanoparticles, NP_s) 生物相容性好，稳定性高，在载药量和药物递送效率方面都有很大优势^[15-17]，是靶向递药系统研究中常用的药物载体。Parvathaneni 等^[18]将可诱导细胞凋亡的自噬抑制剂阿莫地喹 (amodiaquine, AMQ) 包裹到 NPs 中，并在其表面偶联 Tf 制成 Tf-AMQ-NPs。与 AMQ 或 AMQ-NPs 相比，Tf-AMQ-NPs 可将药物靶向递送到 TfR 过表达的肺癌 A549 和 H1299 细胞，并且对上述肿瘤细胞的增殖抑制作用明显增强，同时可提高 NPs 在肿瘤病灶的内化和递送。细菌磁小体 (bacterial magnetosomes, BMs) 是一种表面具有多种活性反应基团的新型磁性 NPs，Wang 等^[19]将多柔比星 (doxorubicin, DOX) 和 Tf 偶联到 BMs 上，研制出一种新型的纳米药物 (Tf-BMs-DOX)。发现 Tf-BMs-DOX 能够特异性地与 TfR 过表达的肝癌 HepG2 细胞结合，表现出比 DOX 或 BMs-DOX 更好的体内外抗 HepG2 肝癌效果，且无明显不良反应，表明 Tf 修饰可有效提高 BMs 的主动靶向作用。介孔二氧化硅纳米颗粒 (mesoporous silica nanoparticles, MSNs) 具有表面积大、结构稳定、表面易于修饰等特点，是一种优质的纳米载药材料^[20]。Montalvo-Quiros 等^[21]用 Tf 修饰的 MSNs (MSNs-Tf) 作为载体，将银纳米粒子 (AgNPs) 修饰到 MSNs-Tf 表面，制备了一种新型

的纳米递药系统 (MSNs-Tf-AgNPs)。体外靶向性实验结果表明，经 Tf 修饰后的 MSNs 在 HepG2 细胞中的聚集较未经 Tf 修饰的 MSNs 明显增多，但被 TfR 低表达的 MC3T3-E1 小鼠胚胎成骨细胞摄取的很少。此外，MSNs-Tf 纳米载体能够选择性地 将 AgNPs 递送到 HepG2 细胞，并通过 TfR 介导的内吞作用进入 HepG2 细胞发挥杀伤作用，可见 MSNs-Tf 在 TfR 过表达的肿瘤靶向治疗方面具有一定的应用潜力。

Tf 既可以作为配体与 TfR 特异性结合，同时也具备载体功能，能够实现所偶联药物的靶向递送。Wigner 等^[22]研究 DOX-Tf 偶联物作为靶向药物递送系统的潜力，发现与 DOX 相比，DOX-Tf 对 TfR 过表达的 MDA-MB-231 三阴性乳腺癌细胞的毒性更强，但对 HUVEC-ST 脐静脉内皮细胞的耐药性和毒性均有所降低。此外，DOX-Tf 对 TfR 高表达的白血病细胞的体外增殖抑制力明显高于 DOX，而对正常人外周血单核细胞的毒性低于 DOX，提示偶联 Tf 可以赋予 DOX 对肿瘤的选择性杀伤作用^[23]。虽然 Tf 可以有效提高所修饰载体或偶联药物的主动靶向性，但其与 TfR 的结合受内源性 Tf 的竞争性抑制^[24]，会使药物的抗肿瘤疗效受到一定影响，成为限制其应用的主要障碍。

2.2 单克隆抗体 (monoclonal antibody, mAb)

mAb 具有很强的导向作用和特异性^[25]，是肿瘤靶向递药系统制备过程中重要的常用配体之一。使用对 TfR 具有高度亲和性的 mAb 修饰纳米载体，能够将所包裹的荧光物质或药物携带至靶标肿瘤细胞，可用于肿瘤的诊断与治疗，见表 1^[26-34]。例如 He 等^[35]用人 TfR mAb 功能化的高密度脂蛋白样肽磷脂纳米粒 (mAb-functionalized high-density lipoprotein-like peptide-phospholipid nanocapsules, HPPS-mAb) 包裹荧光染料 DiI-BOA，通过体内外实验发现 HPPS-mAb 具有高度的 TfR 靶向性，可实现靶标肿瘤的可视化检测，为肿瘤的诊断和治疗提供新思路。RI7217 是一种与 TfR 具有高度亲和力的 mAb，且其与 TfR 的结合位点不同于内源性 Tf。Kang 等^[26]用 RI7217 与能够协助药物通过血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 的麝香酮联合修饰包裹多西紫杉醇 (docetaxel, DTX) 的脂质体，形成的递药系统 RI-LP-M-DTX 可以显著增强 DTX 的体内外胶质瘤靶向性及抗胶质瘤活性。由此可见，在现代药物研

表 1 TfR 靶向性单克隆抗体的种类及特点

Tab. 1 Types and characteristics of TfR-targeting monoclonal antibodies

序号	名称	肿瘤模型	特点	参考文献
1	RI7217	神经胶质瘤	与TfR具有高度亲和力, 且与TfR的结合位点不同于内源性Tf	[26]
2	OX26	神经胶质瘤	能够与TfR特异性结合, 可使修饰的药物载体透过BBB	[27]
3	TSP-A01	胰腺癌	与TfR高表达的人胰腺癌MIAPaCa-2细胞具有高亲和性, 钇-90标记的TSP-A01(⁹⁰ Y-TSP-A01)可抑制MIAPaCa-2荷瘤小鼠肿瘤的生长	[28-29]
4	TSP-A18	胰腺癌	与TfR高表达的人胰腺癌MIAPaCa-2细胞具有高亲和性	[30]
5	7579	胶质母细胞瘤	与姜黄素合用, 具有肿瘤生长抑制及诱导细胞凋亡协同增效作用; 可触发内质网应激反应, 增强化疗药物的抗肿瘤作用	[31-32]
6	TfRscFv	肝癌, 乳腺癌, 肺癌等	可以介导DNA结合基序(DNA-binding motif, DBD)进入靶标肿瘤细胞	[33]
7	HB21	乳腺癌	与假单胞菌外泌素片段融合, 具有明显的抗肿瘤功效	[34]

究基础上结合中药的药性原理制备靶向递药系统, 也是未来肿瘤靶向药物研究领域的发展方向之一。

OX26 是一种与脑内皮细胞或脑部肿瘤细胞高表达的 TfR 具有特异性结合活性的 mAb, 可以使修饰的载药材料透过 BBB^[27]。Ramalho 等^[36]以聚乳酸-羟基乙酸共聚物 [poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA] 纳米粒 (PLGA NPs) 为载体包裹脑胶质瘤常用化疗药物替莫唑胺 (temozolomide, TMZ), 经聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG) 修饰后生成 TMZ-PEG-PLGA NPs, 再与 OX26 共价偶联得到递药系统 TMZ-mAb-PLGA NPs。体外实验结果表明, TfR 高表达的胶质瘤细胞对 mAb-PLGA NPs 的摄取要强于未经 OX26 修饰的 PLGA NPs, 且 mAb-PLGA NPs 提高了游离 TMZ 对胶质瘤细胞的增殖抑制活性, 有潜力作为一种有效的 TfR 靶向药物递送载体。Ashrafzadeh 等^[37]发现用 OX26 修饰 PEG 化的脂质体顺铂, 可以提高顺铂的体内靶向抗胶质瘤作用, 并减少其对正常组织的毒性, 有希望用于脑部肿瘤的治疗。然而, 由于 mAb 存在免疫原性强、穿透力弱、分子量大、生产成本高等缺点, 导致其应用受到一定

限制^[38-41]。

2.3 多肽

与 mAb 类配体相比, 多肽类配体具有免疫原性低、渗透性高、分子量小、易于制备及结构改造等优点, 成为肿瘤靶向药物递送研究领域备受关注 and 广泛使用的配体类型^[42], 见表 2^[43-53]。T7 肽 (HAIYPRH) 是通过噬菌体展示技术筛选出的一种对 TfR 具有高亲和性的多肽类配体, 且与 TfR 的结合位点不同于 Tf, 可以避免内源性 Tf 的竞争性抑制^[43], 被广泛用于 TfR 靶向药物递送。Zhu 等^[54]以羧甲基壳聚糖-4-羧基苯硼酸频哪醇酯 (CMCS-BAPE, CB) 纳米胶束为载体, 将偶联 T7 肽的 CB (T7-CMCS-BAPE, CBT) 用于 DTX 和姜黄素 (curcumin, CUR) 的协同递送。发现 CBT-DTX/CUR (CBT-DC) 比未经 T7 肽修饰的 CB-DC 具有更好的体内外肺癌靶向性和抗肿瘤作用。除直接将 T7 肽与载体偶联外, 研究者现多在其羧基末端连接半胱氨酸 (cysteine, Cys), 利用衍生肽 Cys-T7 所含的巯基作为活性基团修饰递药载体。Riaz 等^[55]采用靶向 TfR 的方法来提高槲皮素 (quercetin, QR) 在肺癌治疗中的效果。使用薄膜水合法制备载有 QR 的 Cys-T7 肽表面功能化的脂质体 (T7-QR-LIP), 其具有比 QR 或 QR-LIP 更好的体内外靶向抗 A549 肺癌活性。BBB 和血-肿瘤屏障 (blood-tumor barrier, BTB) 可限制药物在脑内的通透性, 是影响胶质瘤疗效的重要因素^[56]。血管内皮生长因子受体 2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR 2) 亲和肽^DA7R(ATWLPPR) 可使其修饰的药物载体透过 BTB 而靶向作用于胶质瘤^[57], DOX 和长春新碱 (vincristine, VCR) 联合使用具有协同减毒增效作用。基于以上原因, Zhang 等^[58]用 Cys-T7 肽和 Cys-^DA7R 肽共同修饰包载 DOX 和 VCR 的 PEG 化脂质体, 制备的递药系统 T7/^DA7R-LS 具有良好的胶质瘤靶向能力和抑瘤作用。可见, 双靶向、协同给药可以作为提高肿瘤疾病治疗效果的一种策略。肖晴等^[59]制备了一种 T7 肽分子探针⁹⁹Tc^m-T7(⁹⁹Tc^m-HAIYPRH), 可与体外培养的 TfR 高表达的人胰腺癌 PANC-1 细胞特异性结合, 且在 PANC-1 荷瘤裸鼠模型中成像效能良好, 有进一步成为肿瘤诊断试剂的应用潜力。

T7 肽由 L-构型氨基酸构成, 存在易酶解、稳定性差等缺点, 而 D-构型氨基酸改造可有效提高多肽的抗酶解性。Tang 等^[44]报道了一种 T7 肽的

表 2 TfR 靶向性多肽的种类及特点

Tab. 2 Types and characteristics of TfR-targeting peptides

序号	名称	序列	肿瘤模型	特点	参考文献
1	T7	HAIYPRH	肺癌, 胶质瘤	对TfR具有高亲和性, 与TfR的结合位点不同于Tf, 可以避免内源性Tf的竞争性抑制	[43]
2	^D T7	hrpyiah	肝癌, 胶质瘤	T7肽的反向序列-构型翻转类似物, 抗酶解能力和TfR亲和性均高于T7肽	[44]
3	BP9	AHLHNRS	肝癌	能与TfR特异性结合, 可提高所融合的麻风树毒蛋白对HepG2细胞的体外选择性增殖抑制活性	[45-46]
4	Y1	VHWDFRQWWQPS	胶质母细胞瘤, 宫颈癌	与TfR的结合位点不同于Tf, 可以降低药物不良反应, 提高靶向性	[47]
5	T12	THRPPMWSPVWP	非小细胞肺癌, 神经胶质瘤; 乳腺癌	对TfR具有高亲和性, 与TfR的结合位点不同于Tf, 可以避免内源性Tf的竞争性抑制	[43,48-50]
6	CRT	CRTIGPSVC	胶质母细胞瘤	可通过BBB, 靶向神经胶质母细胞瘤; 抑制C6胶质瘤细胞增殖, 提高靶向性	[51-53]

反向序列-构型翻转类似物^DT7 肽 (hrpyiah), 其抗酶解性及 TfR 亲和性均高于 T7 肽。通过在^DT7 肽的碳末端连接 D-构型 Cys 形成衍生肽^DT7-Cys (hrpyiahc), 研究表面修饰^DT7-Cys 肽的脂质体 (^DT7-LIP) 的肝癌靶向性作用。与 T7 肽或 Tf 修饰的脂质体相比, ^DT7-LIP 在体外和体内均表现出更高的肝癌靶向能力和抗肿瘤活性。有研究表明采用^DT7-Cys 肽修饰 PEG 化的胆红素纳米颗粒 (bilirubin nanoparticles, BRNPs), 并同时包裹西地尼布 (cediranib, CD) 和紫杉醇 (paclitaxel, PTX), 制备的药物递送系统 CD&PTX@TBRBPs 可以克服 BBB 和 BTB, 并提高药物的脑靶向性和体内外抗胶质瘤活性^[60]。可见, ^DT7 肽作为 TfR 靶向递药系统的功能性配体具有很大的发展前景。

2.4 适配体

适配体是通过体外筛选产生的单链 DNA 或 RNA 寡核苷酸, 能够特异性识别并结合其生物靶标, 具有体积小、免疫原性低、易于合成与修饰等优势。因此, 适配体在肿瘤的诊断和靶向药物递送等方面具有很高的应用潜力^[61-62], 见表 3^[63-70]。Zhang 等^[71]对能够识别肿瘤细胞的适配体 HG1 进行结构优化, 制备了一种 TfR 高亲和性的适配体 HG1-9。通过对 HG1-9 进行荧光标记, 发现 HG1-9 荧光标记物能够以 TfR 介导的内吞途径进入 HeLa 人宫颈癌细胞, 并且比 Tf 更容易与 TfR 解离, 从而在细胞中停留的时间更长, 有助于药物在细胞内持续的累积^[63]。在此基础上, 该课题组^[64]进一步将 HG1-9 与炔丙基甘氨酸取代的光敏性萘酰亚胺衍生物 (naphthalimide derivative, DNP) 偶联, 设计合成了一种光激活性适配体-药物偶联物 HG1-9-DNP, 其可在蓝光 (430~480 nm) 激发条件

下光解产生细胞毒物质 4-氨基萘酰亚胺衍生物 (N-dimethylaminopropyl-4-amino-1,8-naphthalimide, DNNH)。相比于 TfR 低表达的 A549T 细胞, HG1-9-DNP 对 TfR 高表达的 HeLa 细胞有更高的光激发性细胞毒作用, 表明 HG1-9 有潜力作为 TfR 功能性配体用于靶向药物递送。

此外, 有研究人员^[65]利用 cell-SELEX 技术获得了一种适配体 XQ-2d, 并明确了其结合靶点是 CD71。为加载更多 DOX 用于药物递送, 进一步制备了 XQ-2d 链延长的衍生物 XQ-2d-sd3, 并证实 XQ-2d-sd3 同样具有 CD71 亲和性。CD71 过表达的人胰腺导管腺癌 PL45 细胞对包载 DOX 的 XQ-2d-sd3 嵌合体的摄取明显高于 CD71 低表达的 HEK293 人胚胎肾上皮细胞, 并且 XQ-2d-sd3 能显著降低 DOX 对 HEK293 细胞的毒性, 说明 XQ-2d-sd3 有潜力可以作为 TfR 配体用于靶向药物递送。Zhang 等^[66]发现 XQ-2d 可以特异性地与 CD71 过表达的 OCM-1 葡萄膜黑色素瘤 (uveal melanoma, UM) 细胞结合并内化进入细胞, 使用 6-马来酰亚胺己酸将巯基化的 XQ-2d 与细胞毒药物单甲基溴瑞他汀 E (monomethyl auristatin E, MMAE) 的前药 Val-Cit-PAB-MMAE 偶联, 合成的 XQ-2d-MMAE 偶联物具有明显的体内外靶向抗 UM 活性, 而对正常葡萄膜黑色素 UC 细胞的毒性较小, 有希望被进一步开发成为 UM 治疗药物。相较于前述几种类型的 TfR 功能性配体, 适配体在亲和力、稳定性和靶向性等方面表现出的优势主要体现在体外实验研究中, 而在体内存在易被血液中的核酸酶降解, 以及快速的肾脏清除等缺点, 未来需要开展更加深入的研究来克服限制其应用的不利因素。

表 3 TfR 靶向性适配体的种类及特点

Tab. 3 Types and characteristics of TfR-targeting aptamers

序号	名称	序列(5'-3')	特点	参考文献
1	HG1-9	GGATAGGGATTCTGTTGGTCGGCTGGTTGGTATCC	高度亲和于TfR，可将药物靶向递送到人宫颈癌HeLa细胞	[63-64]
2	XQ-2d	ACTCATAGGGTTAGGGGCTGCTGGCCAGATACTCAGATGGTAGGGTTACTATGAGC	高度亲和于TfR，将药物靶向递送到人胰腺导管腺癌PL45细胞及人葡萄糖黑色素瘤OCM-1细胞	[65-66]
3	TfRA15T	TTTTTTTTTTTTTTTTCGCTGGTACCACGC	具有TfR特异性亲和性，能够介导修饰的递药系统穿透BBB	[67]
4	tJBA8.1	GCAGCAGCGTAAAGGGGGTGTGTTGTGCGGTGTGGAGTGC GCGTGTGCTGCTGC	偶联抗生物素微珠后可选择性地从外周血单核细胞中清除TfR高表达的Raji B淋巴瘤细胞	[68]
5	TfR aptamer	GCGTGGTACCACGCTTTTT	可与TfR特异性结合，具有脑靶向作用	[69]
6	TfR aptamer	TCGCGGCGTTCTTTGGTTCCGCCCGG	可将肿瘤增殖相关miRNA-21抑制剂RNV541靶向递送到TfR高表达的U87MG胶质瘤细胞	[70]

3 结语和展望

自 TfR 被发现可以作为肿瘤靶向药物递送的潜在作用靶点以来，学者们在 TfR 功能性配体、抗肿瘤药物以及药物载体等多个角度对 TfR 靶向递药展开系统研究。常用的递药载体有 NPs、脂质体等；所选用的抗肿瘤活性分子种类较多，既包括 DOX、PTX、顺铂等临床常见的细胞毒药物，也有诸如 CUR、QR 等中药活性成分；体内抗肿瘤实验采用的给药方式多为静脉注射，也可通过腹腔注射或雾化吸入的途径给药，见表 4。就 TfR 功能性配体而言，由 Tf 发展到适配体，TfR 靶向药物递送系统的研究都取得了一些积极的进展。然而，目前仅有几例以 Tf 或抗 TfR 单克隆抗体为配体修饰的脂质体类靶向递药系统进入 I 期或 II 期临床试验，用于胶质母细胞瘤或实体瘤的治疗研究^[72-73]。

在未来的研究中，首先可以使用更多 TfR 过表达的肿瘤细胞及相应的荷瘤动物作为体内外模

型，研究 TfR 功能性配体在靶向药物递送方面的应用潜力；其次，需要进一步提高配体的稳定性和生物利用度，以保障所构建的递药系统在体内运输过程中能够有效富集到靶标肿瘤组织细胞发挥效用；此外，应优化 TfR 靶向药物递送系统的理化性质，使其具备更好的药代、药效动力学特性，并加强临床试验研究，以期能够尽早应用于肿瘤的临床治疗。因此，基于 TfR 功能性配体构建的靶向药物递送系统研究依然任重道远。

REFERENCES

[1] SHI P C, ZHU X J, CAO Y P. Advances in research on drug resistance induced of tumor cells by chemotherapy drugs[J]. Chin J Immunol(中国免疫学杂志), 2021, 37(11): 1400-1403.

[2] LIU X, ZHANG J, LIANG B, et al. Peptide-drug conjugates improve the efficacy and safety of anticancer medicines[J]. Chin J Process Eng(过程工程学报), 2021, 21(11): 1245-1258.

[3] HOPPENZ P, ELS-HEINDL S, BECK-SICKINGER A G. Peptide-drug conjugates and their targets in advanced cancer therapies[J]. Front Chem, 2020(8): 571.

[4] HAN D M, ZHAO Y F, LI J L, et al. Progress of transferrin receptor in tumor research[J]. J Fujian Norm Univ Nat Sci Ed(福建师范大学学报:自然科学版), 2018, 34(3): 110-116.

[5] QIN Y, GUO Y H, JIA Z S, et al. Research progress on mechanism of transferrin receptor (TfR) in hepatitis C virus infection[J]. Chin J Cell Mol Immunol(细胞与分子免疫学杂志), 2017, 33(2): 274-277.

[6] LI Y C, ZHOU Y, WANG X, et al. DHA inhibits proliferation of human hepatocellular carcinoma cells by inducing ferroptosis[J]. Chin J Biochem Mol Biol(中国生物化学与分子生物学报), 2019, 35(12): 1361-1366.

[7] XU S Y. Research progress of targeted drugs for cancer of pancreas[J]. Chin Pharm Aff(中国药事), 2018, 32(9): 1257-1263.

[8] HUANG J, ZOU J N, REN H H, et al. Novel strategies for promoting tumor penetration of anticancer nanomedicines[J]. Acta Pharm Sin(药学报), 2022, 57(6): 1758-1770.

[9] SUN R S, ZHANG J B, FANG J N, et al. Application of chitosan nanoparticle served as drug delivery system for cancer therapy[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther(中国临床药理学与治疗学), 2021, 26(1): 65-75.

[10] ZHAO X, YANG F J, ZHONG C, et al. Antitumor activity of artemisinin microspheres loaded with porous starch[J]. Bull

表 4 不同类型递送系统所载药物种类及体内给药方式

Tab. 4 Types of drugs carried in different delivery systems and their modes of administration *in vivo*

序号	递药载体类型	载药	肿瘤模型	体内给药方式	参考文献
1	纳米颗粒	阿霉素	肝癌	静脉注射	[19]
2	纳米颗粒	多西紫杉醇、姜黄素联用	肺癌	静脉注射	[54]
3	纳米颗粒	西地尼布、紫杉醇联用	胶质瘤	静脉注射	[60]
4	纳米颗粒	紫杉醇	胶质瘤	静脉注射	[52]
5	脂质体	多西紫杉醇	胶质瘤	静脉注射	[26]
6	脂质体	顺铂	胶质瘤	腹腔注射	[37]
7	脂质体	槲皮素	肺癌	雾化吸入	[55]
8	脂质体	阿霉素、长春碱联用	胶质瘤	静脉注射	[58]
9	脂质体	多西紫杉醇	肝癌	静脉注射	[44]
10	脂质体	吉非替尼	非小细胞肺癌脑转移	静脉注射	[48]

- Bot Res(植物研究), 2019, 39(3): 450-457.
- [11] CORTE-RODRIGUEZ M, BLANCO-GONZÁLEZ E, BETTMER J, et al. Quantitative analysis of transferrin receptor 1 (TfR1) in individual breast cancer cells by means of labeled antibodies and elemental (ICP-MS) detection[J]. *Anal Chem*, 2019, 91(24): 15532-15538.
 - [12] BAJRACHARYA R, SONG J G, PATIL B R, et al. Functional ligands for improving anticancer drug therapy: Current status and applications to drug delivery systems[J]. *Drug Deliv*, 2022, 29(1): 1959-1970.
 - [13] LIANG B. Timely intervention therapy in severe craniocerebral injury patients with gastrointestinal dysfunction after the clinical efficacy of research[J]. *Anhui Med Pharm J(安徽医药)*, 2019, 23(3): 605-608.
 - [14] YI S L, XIONG X Y. Application of transferrin in nano-sized targeted drug delivery systems[J]. *Mater Rep(材料导报)*, 2021, 35(S2): 501-507.
 - [15] ZHANG H, SHEN C C, CHEN Y H, et al. Electrochemiluminescence biosensor for ultrasensitive determination of glucose based on HMPB@GO_x[J]. *J Henan Norm Univ Nat Sci Ed(河南师范大学学报:自然科学版)*, 2022, 50(5): 78-86,172.
 - [16] ZHANG H Y, SUN S N, WANG C, et al. Research progress of novel nano-drug delivery system for thrombolysis diagnosis and therapy[J]. *J Shenyang Pharm Univ(沈阳药科大学学报)*, 2022, 39(6): 760-772.
 - [17] LIU Y, YU Y Y. Research progress of nano-drug delivery system in the treatment of bronchial asthma[J]. *Shandong Med J(山东医药)*, 2021, 61(29): 105-109.
 - [18] PARVATHANENI V, SHUKLA S K, KULKARNI N S, et al. Development and characterization of inhalable transferrin functionalized amodiaquine nanoparticles - Efficacy in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) treatment[J]. *Int J Pharm*, 2021(608): 121038.
 - [19] WANG J J, GENG Y Y, ZHANG Y P, et al. Bacterial magnetosomes loaded with doxorubicin and transferrin improve targeted therapy of hepatocellular carcinoma[J]. *Nanotheranostics*, 2019, 3(3): 284-298.
 - [20] CHEN H W, CHEN M X, LIU Y H, et al. Design and preparation of pH/temperature stimulated responsive core-shell mesoporous silica nanoparticles[J]. *J Funct Polym(功能高分子学报)*, 2022, 35(2): 155-163.
 - [21] MONTALVO-QUIROS S, ARAGONESES-CAZORLA G, GARCIA-ALCALDE L, et al. Cancer cell targeting and therapeutic delivery of silver nanoparticles by mesoporous silica nanocarriers: Insights into the action mechanisms using quantitative proteomics[J]. *Nanoscale*, 2019, 11(10): 4531-4545.
 - [22] WIGNER P, ZIELINSKI K, LABIENIEC-WATALA M, et al. Doxorubicin-transferrin conjugate alters mitochondrial homeostasis and energy metabolism in human breast cancer cells[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 4544.
 - [23] JEDRZEJCZYK M, WISNIEWSKA K, KANIA K D, et al. Transferrin-bound doxorubicin enhances apoptosis and DNA damage through the generation of pro-inflammatory responses in human leukemia cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): 9390.
 - [24] XU M H, XUE W J, CHENG J P. Research progress in nanoliposomes targeting liver cells[J]. *Anti Infect Pharm(抗感染药学)*, 2021, 18(12): 1729-1732.
 - [25] CASTELLI M S, MCGONIGLE P, HORNBY P J. The pharmacology and therapeutic applications of monoclonal antibodies[J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2019, 7(6): e00535.
 - [26] KANG S M, DUAN W J, ZHANG S Q, et al. Muscone/RI7217 co-modified upward messenger DTX liposomes enhanced permeability of blood-brain barrier and targeting glioma[J]. *Theranostics*, 2020, 10(10): 4308-4322.
 - [27] THOMSEN L B, LINEMANN T, BIRKELUND S, et al. Evaluation of targeted delivery to the brain using magnetic immunoliposomes and magnetic force[J]. *Materials (Basel)*, 2019, 12(21): 3576.
 - [28] SUGYO A, TSUJI A B, SUDO H, et al. Preclinical evaluation of ⁸⁹Zr-labeled human antitransferrin receptor monoclonal antibody as a PET probe using a pancreatic cancer mouse model[J]. *Nucl Med Commun*, 2015, 36(3): 286-294.
 - [29] SUGYO A, TSUJI A B, SUDO H, et al. Evaluation of efficacy of radioimmunotherapy with ⁹⁰Y-labeled fully human anti-transferrin receptor monoclonal antibody in pancreatic cancer mouse models[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0123761.
 - [30] SUGYO A, TSUJI A B, SUDO H, et al. Uptake of ¹¹¹In-labeled fully human monoclonal antibody TSP-A18 reflects transferrin receptor expression in normal organs and tissues of mice[J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(3): 1529-1536.
 - [31] WEN X, CHENG X P, HU D H, et al. Combination of curcumin with an anti-transferrin receptor antibody suppressed the growth of malignant gliomas *in vitro*[J]. *Turk Neurosurg*, 2016, 26(2): 209-214.
 - [32] WEN X, CHEN X, CHENG X P, et al. Targeting GRP78 as a basis for enhanced glioma cells killing by anti-TfR antibody[J]. *Turk Neurosurg*, 2018, 28(4): 538-543.
 - [33] YE Q, HU H Y, WANG Z H, et al. Generation and functional characterization of the anti-transferrin receptor single-chain antibody-GAL4 (TfRscFv-GAL4) fusion protein[J]. *BMC Biotechnol*, 2012(12): 91.
 - [34] WANG G N, KUMAR A, DING W J, et al. Intraductal administration of transferrin receptor-targeted immunotoxin clears ductal carcinoma *in situ* in mouse models of breast cancer-a preclinical study[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119(24): e2200200119.
 - [35] HE Q, GUO Z L, FU M P, et al. Establishment of a hTfR MAb-functionalized HPPS theranostic nanoplatfrom[J]. *Nanotheranostics*, 2020, 4(3): 119-128.
 - [36] RAMALHO M J, SEVIN E, GOSSELET F, et al. Receptor-mediated PLGA nanoparticles for glioblastoma multiforme treatment[J]. *Int J Pharm*, 2018, 545(1/2): 84-92.
 - [37] ASHRAFZADEH M S, AKBARZADEH A, HEYDARINASAB A, et al. *In vivo* glioblastoma therapy using targeted liposomal cisplatin[J]. *Int J Nanomedicine*, 2020(15): 7035-7049.
 - [38] QIAO Y Y, XIONG M, QU X H, et al. Expression, purification and activity identification of human single-chain antibody against esophageal cancer cells[J]. *Transl Med J(转化医学杂志)*, 2018, 7(1): 31-34,38.
 - [39] WU W W, WANG Y, LIU K X, et al. Simultaneous and rapid determination of malachite green and leucomalachite green by a label-free colorimetric aptasensor[J]. *Chin J Chromatogr*, 2020, 38(11): 1332-1339.
 - [40] SUN K Q, LI W H, ZHOU D M, et al. Establishment of a method for determination of extinction coefficient of monoclonal antibody[J]. *Chin J Biol(中国生物制品学杂志)*, 2018, 31(6): 633-637.
 - [41] ZHANG Q, QIN R P, FAN L H, et al. Enhance the affinity of nanobodies to CD47 antigen by fusion expression of COMP48 self-folding peptide[J]. *Int J Biom Engin(国际生物医学工程杂志)*, 2019, 42(4): 288-293.
 - [42] HUA Z C. Artificial design and optimization of peptide/protein drugs —Structure, function and precision therapy[J]. *Prog Pharm Sci(药学进展)*, 2019, 43(10): 721-725.

- [43] LEE J H, ENGLER J A, COLLAWN J F, et al. Receptor mediated uptake of peptides that bind the human transferrin receptor[J]. *Eur J Biochem*, 2001, 268(7): 2004-2012.
- [44] TANG J J, WANG Q T, YU Q W, et al. A stabilized retro-inverso peptide ligand of transferrin receptor for enhanced liposome-based hepatocellular carcinoma-targeted drug delivery[J]. *Acta Biomater*, 2019(83): 379-389.
- [45] DAI X, XIONG Y, XU D, et al. TfR binding peptide screened by phage display technology - characterization to target cancer cells[J]. *Trop J Pharm Res*, 2014, 13(3): 331.
- [46] ZHENG Q, XIONG Y L, SU Z J, et al. Expression of curcumin-transferrin receptor binding peptide fusion protein and its anti-tumor activity[J]. *Protein Expr Purif*, 2013, 89(2): 181-188.
- [47] TAN Y Y, LIU W L, ZHU Z, et al. Selection and identification of transferrin receptor-specific peptides as recognition probes for cancer cells[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2018, 410(3): 1071-1077.
- [48] YIN W M, ZHAO Y G, KANG X J, et al. BBB-penetrating codelivery liposomes treat brain metastasis of non-small cell lung cancer with EGFR^{T790M} mutation[J]. *Theranostics*, 2020, 10(14): 6122-6135.
- [49] KAWAMOTO M, KOHNO M, HORIBE T, et al. Immunogenicity and toxicity of transferrin receptor-targeted hybrid peptide as a potent anticancer agent[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 71(3): 799-807.
- [50] KAWAMOTO M, HORIBE T, KOHNO M, et al. A novel transferrin receptor-targeted hybrid peptide disintegrates cancer cell membrane to induce rapid killing of cancer cells[J]. *BMC Cancer*, 2011(11): 359.
- [51] STAQUICINI F I, OZAWA M G, MOYA C A, et al. Systemic combinatorial peptide selection yields a non-canonical iron-mimicry mechanism for targeting tumors in a mouse model of human glioblastoma[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(1): 161-173.
- [52] KANG T, JIANG M Y, JIANG D, et al. Enhancing glioblastoma-specific penetration by functionalization of nanoparticles with an iron-mimic peptide targeting transferrin/transferrin receptor complex[J]. *Mol Pharm*, 2015, 12(8): 2947-2961.
- [53] NI X R, ZHAO Y Y, CAI H P, et al. Transferrin receptor 1 targeted optical imaging for identifying glioma margin in mouse models[J]. *J Neurooncol*, 2020, 148(2): 245-258.
- [54] ZHU X J, YU Z J, FENG L B, et al. Chitosan-based nanoparticle co-delivery of docetaxel and curcumin ameliorates anti-tumor chemotherapeutic in lung cancer[J]. *Carbohydr Polym*, 2021(268): 118237.
- [55] RIAZ M K, ZHANG X, WONG K H, et al. Pulmonary delivery of transferrin receptors targeting peptide surface-functionalized liposomes augments the chemotherapeutic effect of quercetin in lung cancer therapy[J]. *Int J Nanomedicine*, 2019(14): 2879-2902.
- [56] WANG H, WANG Y L, LIU Z Y, et al. Targeted drug therapy for intracranial tumors[J]. *J Sichuan Univ Med Sci(四川大学学报: 医学版)*, 2022, 53(4): 564-572.
- [57] YING M, ZHAN C Y, WANG S L, et al. Liposome-based systemic glioma-targeted drug delivery enabled by all-d peptides[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8(44): 29977-29985.
- [58] ZHANG Y, ZHAI M F, CHEN Z J, et al. Dual-modified liposome codelivery of doxorubicin and vincristine improve targeting and therapeutic efficacy of glioma[J]. *Drug Deliv*, 2017, 24(1): 1045-1055.
- [59] XIAO Q, PAN X, LI C J, et al. Construction of a transferrin receptor targeting probe 99Tcm-T7 for noninvasive imaging of tumor[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med(国际放射医学核医学杂志)*, 2022, 46(4): 223-229.
- [60] YU M N, SU D Y, YANG Y Y, et al. D-T7 peptide-modified PEGylated bilirubin nanoparticles loaded with cediranib and paclitaxel for antiangiogenesis and chemotherapy of glioma[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(1): 176-186.
- [61] WANG L P, LIANG H, SUN J, et al. Bispecific aptamer induced artificial protein-pairing: A strategy for selective inhibition of receptor function[J]. *J Am Chem Soc*, 2019, 141(32): 12673-12681.
- [62] MACDONALD J, DENOYER D, HENRI J, et al. Bifunctional aptamer-doxorubicin conjugate crosses the blood-brain barrier and selectively delivers its payload to EpCAM-positive tumor cells[J]. *Nucleic Acid Ther*, 2020, 30(2): 117-128.
- [63] ZHANG N, WANG J Y, BING T, et al. Transferrin receptor-mediated internalization and intracellular fate of conjugates of a DNA aptamer[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2022(27): 1249-1259.
- [64] LIU J, LIU X J, YI M W, et al. A photo-activated aptamer-drug conjugate for targeted drug delivery[J]. *Chem Commun (Camb)*, 2022, 58(77): 10797-10800.
- [65] WU X Q, LIU H L, HAN D M, et al. Elucidation and structural modeling of CD71 as a molecular target for cell-specific aptamer binding[J]. *J Am Chem Soc*, 2019, 141(27): 10760-10769.
- [66] ZHANG H, JIN C, ZHANG L, et al. CD71-specific aptamer conjugated with monomethyl auristatin E for the treatment of uveal melanoma[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14(1): 32-40.
- [67] ZHANG Y D, HE J L, SHEN L, et al. Brain-targeted delivery of obidoxime, using aptamer-modified liposomes, for detoxification of organophosphorus compounds[J]. *J Control Release*, 2021(329): 1117-1128.
- [68] CHENG E L, CARDLE I I, KACHEROVSKY N, et al. Discovery of a transferrin receptor 1-binding aptamer and its application in cancer cell depletion for adoptive T-cell therapy manufacturing[J]. *J Am Chem Soc*, 2022, 144(30): 13851-13864.
- [69] HU J, XIAO F, HAO X, et al. Inhibition of monocyte adhesion to brain-derived endothelial cells by dual functional RNA chimeras[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2014, 3(11): e209.
- [70] LARCHER L M, WANG T, VEEDU R N. Development of novel antimiRzymes for targeted inhibition of miR-21 expression in solid cancer cells[J]. *Molecules*, 2019, 24(13): 2489.
- [71] ZHANG N, BING T, SHEN L Y, et al. A DNA aptameric ligand of human transferrin receptor generated by cell-SELEX[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8923.
- [72] MOJARAD-JABALI S, MAHDINLOO S, FARSHBAF M, et al. Transferrin receptor-mediated liposomal drug delivery: Recent trends in targeted therapy of cancer[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2022, 19(6): 685-705.
- [73] RAMALHO M J, LOUREIRO J A, COELHO M A N, et al. Transferrin receptor-targeted nanocarriers: Overcoming barriers to treat glioblastoma[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(2): 279.

收稿日期: 2023-02-21
(本文责编: 曹粤锋)