

· 前沿与进展 ·

ADVANCES IN
PHARMACEUTICAL SCIENCES

生物素在肿瘤靶向递药中的研究进展

张心露, 崔楠, 邱能*

(成都理工大学材料与化学化工学院, 四川 成都 610059)

【摘要】 运用靶向递药系统给药是目前治疗癌症的有效方法, 靶向配体的选择是靶向递药的关键。生物素受体在多数肿瘤细胞表面过表达, 但在正常细胞中低表达或不表达, 因此, 生物素可作为配体与药物载体相连, 用于肿瘤靶向递药。简述生物素及生物素受体, 综述生物素修饰的脂质体、胶束、纳米粒等载药系统在肿瘤靶向诊断和治疗中的研究进展, 以期对相关研究开发与临床应用提供参考。

【关键词】 靶向治疗; 生物素; 载药系统; 肿瘤; 脂质体; 胶束; 纳米粒

【中图分类号】 R944

【文献标志码】 A

【文章编号】 1001-5094 (2023) 02-0118-07

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2023.02.006

Advances in Research on Biotin in Tumor Targeted Drug Delivery

ZHANG Xinlu, CUI Nan, QIU Neng

(College of Materials and Chemistry & Chemical Engineering, Chengdu University of Technology, Chengdu 610059, China)

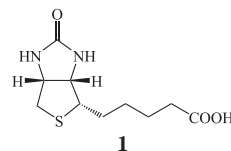
【Abstract】 Currently, targeted drug delivery system is an effective method to treat cancer, and the selection of targeted ligands is the key of targeted drug delivery. Biotin receptors are over-expressed on the surface of most tumor cells, but lowly or under-expressed in normal cells. This article briefly introduces biotin and biotin receptors, and further reviews the research progress of diagnosis and treatment of cancer using biotin modified liposomes, micelles, nanoparticles and other drug delivery systems in order to provide reference for related research and clinical application.

【Key words】 targeted therapy; biotin; drug delivery system; tumor; liposome; micelle; nanoparticle

当今社会恶性肿瘤的发病率越来越高, 严重威胁着人类的生命健康。治疗肿瘤的传统方法一般是手术、化疗或放疗, 其中, 放疗、化疗属于侵入性治疗且存在严重的副作用^[1], 且化疗所使用的细胞毒类药物具有选择性差、耐药性差、副作用大等缺点。靶向给药系统可使药物精准到达特定的生理部位、器官、组织或细胞发挥治疗作用, 从而可以增强肿瘤部位的药物积累, 减少药物在正常健康组织的蓄积^[2], 降低药物对正常组织的毒性作用。

靶向作用通常是由配体经修饰产生, 所以寻找合适的配体使药物具有强靶向性是目前研究的热门

方向。目前常见的靶向配体有蛋白质、脂类、多糖以及生物小分子, 将生物小分子应用于构建主动靶向的肿瘤纳米材料载体是目前研究热门方向之一^[3]。因生物素 (biotin, **1**) 相对分子质量低、化学结构相对简单, 并且显示出低毒性和高度的肿瘤特异性^[4], 故其在靶向治疗领域被广泛研究。



1 生物素受体介导的药物作用机制

1.1 生物素和生物素受体

生物素为 B 族维生素之一, 又称维生素 H、维生素 B₇、辅酶 R (coenzyme R) 等, 是脂肪和蛋白质正常代谢不可或缺的物质, 是一种维持人体自然

接受日期: 2022-03-22

*** 通信作者:** 邱能, 副教授;

研究方向: 药物传递系统及药物新制剂、包合物冻干技术等;

Tel: 18702898450; **E-mail:** qiuneng168@163.com

生长、发育和正常人体机能健康必要的营养素。生物素分子是由一个脲基(四氢亚胺二氢酮)环和一个四氢噻吩环组成。

生物素受体(biotin receptor, BR)是一种糖蛋白,与生物素及其衍生物具有较高的亲和力,并介导其发生内吞作用(见图1)。BR在许多肿瘤细胞

中过度表达而在正常细胞中低表达^[5-6]。当前对BR的研究尚不够深入,一般的受体是一部分位于细胞内,一部分位于细胞外,当不同的受体与配体结合后,信号就会根据不同的受体类型开始传导^[7],推测BR可能也是如此。

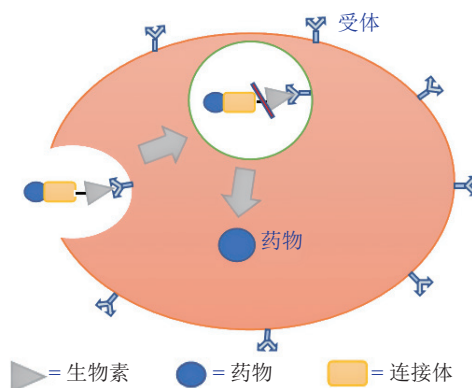


图1 生物素受体介导的靶向递药作用机制

Figure 1 Mechanism of biotin receptor mediated targeted drug delivery

1.2 生物素受体介导的给药系统

人类和其他哺乳动物均不能通过自身合成生物素,只能通过外源摄取获得。哺乳动物通过多酶机制循环利用体内已有的生物素^[8],而游离生物素的利用是通过高亲和力的生物素转运蛋白和钠依赖性多种维生素转运蛋白(SMVT)2种转运系统来实现的^[9];前者是一种低容量、高亲和力的转运蛋白,只调节生物素的摄取,而后者是一种低亲和力、高容量的转运蛋白,可以转运生物素、泛酸和硫辛酸^[10]。SMVT基因在肠黏膜、肾脏和胎盘中转录水平较高,

大量的SMVT也在肝、脑、肺、心脏和骨骼肌中表达,生物素通过参与细胞内SMVT启动子1位点的全羧酸化酶合成酶依赖性染色质的重塑来调节其细胞摄取^[11],快速增殖的肿瘤细胞对生物素的需求高于正常组织,所以SMVT在白血病、卵巢癌、结肠癌、肥大细胞瘤、肺癌和乳腺癌等肿瘤细胞系中过表达(见表1)^[9]。此外,在肺癌、肾癌、结肠癌和乳腺癌细胞系中发现BR过表达高于叶酸受体。因此,生物素在目前肿瘤靶向治疗中有着极高的研究价值。

表1 生物素受体过表达的细胞系

Table 1 Various human cell lines with over-expression of biotin receptor

细胞系名称	来源	生物素受体表达	细胞系名称	来源	生物素受体表达
MCF-7	人乳腺癌细胞	+++	ID8	小鼠卵巢癌细胞	++
MCF-10-A-H	转基因的人乳腺癌细胞	++	M109	小鼠肺癌细胞	+++
RasV12	人乳腺癌细胞	++	JC	小鼠乳腺癌细胞	+++
BT-20	人乳腺癌细胞	++	OVCAR-3	人卵巢癌细胞	++
LCC6-WT	人乳腺癌细胞	+	L1219FR	小鼠淋巴白血病细胞	+++
MDA-MB 231	人乳腺癌细胞	++	OV2008	人卵巢癌细胞	++
SkBr3	人乳腺癌细胞	++	Colo-26	人直肠癌结肠癌细胞	+++
4T1	人乳腺癌细胞	+++	MMT06056	人乳腺癌细胞	+++
A549	人肺癌细胞	+++	RENCA	小鼠肾癌细胞	+++
HepG2	人肝癌细胞	+++	RD0995	小鼠肾细胞	+++
HeLa	人宫颈癌细胞	+++	P815	小鼠肥大细胞瘤细胞	+++
MX-1	导管癌细胞	++	4T1	小鼠乳腺癌细胞	+++

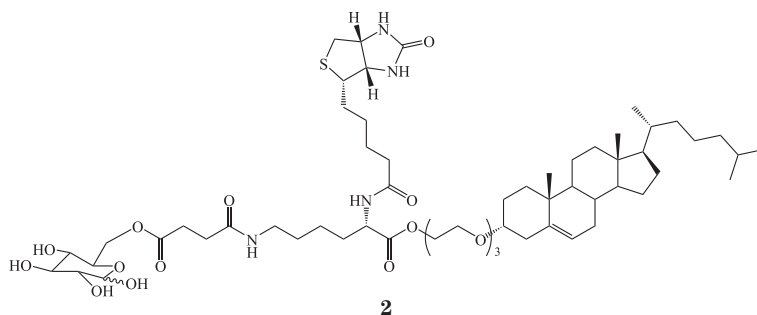
注: + 表示生物素受体过表达程度, + 越多代表生物素受体过表达程度越高

2 生物素受体介导的靶向给药系统

2.1 生物素-脂质体

目前, 在用作抗癌药物的几种药物递送系统 (drug delivery systems, DDS) 中, 脂质体的运用特别广泛。因脂质体具有可生物降解、无毒和生物相容性高等优点, 很多脂质体药物如一些包封有抗肿瘤药物 [阿霉素、紫杉醇 (PTX)、米托蒽醌等] 的脂质体已经上市^[12]。但是, 传统的单个生物素配体修饰的脂质体已不能提供足够的治疗有效载荷, 一系列的多个生物素修饰的脂质体开发成为热点^[13]。Tang 等^[14]合成了一系列经不同分支生物素修饰的脂质体 (Bio-Lip、2Bio-Lip、3Bio-Lip、4Bio-Lip), 并利用这 4 种脂质体以及未修饰的脂质体负载 PTX 考察其对乳腺癌细胞的靶向性, 细胞毒性研究和细胞凋亡实验表明, 3Bio-Lip 对乳腺癌细胞具有最强的抗增殖作用, 各脂质体在肿瘤部位富集的含量由高到低顺序依次为 3Bio-Lip、4Bio-Lip、2Bio-Lip、Bio-Lip、Lip。可见, 增加脂质体表面靶向分子的

密度可以有效增强对乳腺癌细胞的靶向能力和增加药物在肿瘤细胞的蓄积。此外, 生物素残基的分支结构和空间距离也可能对 SMVT 的亲合力具有重要影响, 这也为高效递送脂质体的研究提供了方向。Huang 等^[15]设计并合成了一种新型生物素-葡萄糖-胆固醇配体, 并制备了载 PTX 脂质体 (Bio-GluLip, **2**)。Bio-GluLip 可被细胞膜上的 SMVT 和葡萄糖转运体 1 (GLUT1) 识别, 通过包括网格蛋白介导、小窝蛋白和巨胞饮介导的内吞途径进行内化。细胞游离蛋白试剂 (CFPE) 标记的非靶向脂质体 Lip、Bio-Lip、Glu-Lip 和 Bio-GluLip 在细胞中的摄取能力实验结果显示, 与 Lip、Bio-Lip、Glu-Lip 相比, Bio-GluLip 在小鼠乳腺癌细胞 (4T1) 和人乳腺癌细胞 (MCF-7) 中摄取量最高 (在 4T1 细胞中分别高出 3.00 倍、1.60 倍和 1.95 倍; 在 MCF-7 细胞中分别高出 2.63 倍、1.63 倍和 1.85 倍)。这说明 Bio-GluLip 可显著增加肿瘤部位的脂质体积聚, 是一种很有前途的递药载体。



2.2 生物素-胶束

聚合物胶束作为一种新型纳米尺寸药物传递系统, 可用于优化多种疾病的治疗和诊断^[16]。因两亲性聚合物构建的胶束具有良好的生物相容性、可降解、结构易修饰的特点, 还具有特殊的“核-壳”结构, 并且具有增强通透性和滞留 (EPR) 效应, 而被视为纳米药物的理想载体^[17]。同时, 胶束的使用还能够增加疏水性药物的稳定性和溶解性^[16]。

胶束尺寸较小, 本就可以通过被动靶向进入外渗的肿瘤血管内, 但为了提高肿瘤细胞对其的摄取能力, Mandracchia 等^[18]报道了一种生物素修饰、由天然物质菊粉 (INU) 和维生素 E (VITE) 组成的胶束 (INVITE-BIO), Caco-2 细胞的体外研究表

明, INVITE-BIO 胶束的转运速度比表面未修饰的 INVITE 胶束快, INVITE-BIO 胶束可能通过受体介导的内吞作用更快速、选择性地将药物转运到生物素过表达的肿瘤细胞中。

林晓晓等^[19]将生物素接枝到泊洛沙姆上制备了包载表柔比星 (EPI) 的生物素-泊洛沙姆 (BP) 胶束并测定其物理性质, 测定结果显示 BP 胶束的载药率为 $(3.26 \pm 0.06) \%$, 而未经生物素修饰仅包封 EPI 的胶束 (P188) 的载药率为 $(1.03 \pm 0.01) \%$ 。在体外细胞摄取实验中, 用荧光显微镜检查摄取情况发现, BP 胶束组的荧光强度明显高于未经生物素修饰的其他实验组; 在接下来的实验中, 实验人员向小鼠注射骨髓白血病 HL-60 细胞以形成肿瘤, 当

肿瘤细胞达到 100 mm^3 时开始治疗, 连续治疗 5 次后测定肿瘤细胞的相对存活率, BP 胶束组的细胞存活率比 P188 组约低 20%, 实验结果表明生物素配体可显著增加 EPI 抑制肿瘤增长的效果。

Wang 等^[20]以生物素修饰 N-2-羟丙基甲基丙烯酰胺 (HPMAm) 聚合物并制备了粒径为 61~70 nm 之间的 PTX 胶束, 将 A549 (BR 阳性) 和 HEK293 (BR 阴性) 细胞分别与半胱氨酸 (Cys) 荧光团标记的胶束孵育 1、4、8 和 24 h, 在 A549 细胞中, 生物素-胶束的荧光强度明显高于非生物素化的胶束, 将上述 2 种细胞与生物素修饰与非生物素修饰的胶束共培养 48 h 后测定 IC_{50} (培养 48 h 后抑制细胞生长 50% 的药物浓度) 值。研究结果显示: 在 A549 细胞中, 有生物素修饰胶束的 IC_{50} 为 $(0.021 \pm 0.002)\text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 无生物素修饰胶束的 IC_{50} 为 $(1.5 \pm 0.3)\text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$; 在 HEK293 细胞中, 有生物素修饰胶束的 IC_{50} 为 $(0.142 \pm 0.015)\text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 无生物素修饰胶束的 IC_{50} 为 $(0.13 \pm 0.06)\text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。可见, 荧光检测结果与 IC_{50} 值均表明生物素修饰的胶束比非靶向胶束能更有效地内化, 并能在靶细胞内发挥更强的细胞毒作用。

为开发治疗耐药肿瘤的替代方法, Russo 等^[21]构建了生物素修饰的 Pluronic P123/F127 混合胶束 (PMM), 用于递送氯硝柳胺 (NCL) 治疗多药耐药非小细胞肺癌细胞系。结果表明, 在 A549 肺癌细胞中, 生物素修饰的 PMM 比非靶向的 PMM 能更有效地内化, 而在小鼠正常成纤维细胞 NIH3T3 中内化较低, 且前者对 NCL 的摄取效率高, 在富含蛋白质的介质中具有缓释作用。在顺铂耐药的肺癌细胞系 (CPr-A549) 中, 生物素修饰的 PMM 在低剂量下即显示出明显高于游离 NCL 的细胞毒性。

2.3 生物素-纳米粒

靶向分为特异性(主动)识别和非特异性(被动)识别 2 种方式, 纳米粒因其具有溶解度好、载药量高、生物相容性好、易于制备且可通过 EPR 效应增强在肿瘤组织中蓄积等特点而受到广泛关注^[22]。将生物素与纳米粒连接可实现主动靶向作用, 提高药物在肿瘤细胞内的蓄积。

为提高靶向制剂的选择性、递送效率以及对肿

瘤细胞的内化作用, He 等^[23]报道了一种功能化丙烯酸聚合物纳米粒 (NPs) 表面聚合的设计与开发。研究人员首先将金离子 (Au^{3+}) 固定在 NPs 表面, 还原得到金修饰的聚合物纳米粒 (Au-NPs) 后, 再让生物素修饰在 Au-NPs 表面, 成为 Bt@Au-NPs。通过使用 C6 胶质瘤大鼠细胞系的荧光成像法, 可明显观察到用 Bt@Au-NPs 的细胞荧光度最强, 说明该纳米粒具备靶向肿瘤细胞的特异性能力, 可用于选择性引导和增强药物递送能力。Yan 等^[24]研究了一种具有高药物溶解度和肿瘤靶向性的 PTX 给药系统, 将精氨酸作为连接子, 羟丙基环糊精 (HP- β -CD) 的羟基和生物素的羧基通过精氨酸偶联, 再包载 PTX 制备纳米粒; 体外和体内评价均表明, 该纳米粒具有优越的抗肿瘤活性; 细胞摄取实验表明, BR 介导的该纳米粒的内吞作用可增加细胞对药物的摄取, 精氨酸的引入缩短了生物素靶向肿瘤细胞的所需时间。

为了提高化疗药物多柔比星 (DOX) 在肿瘤细胞中的摄入量, 降低其对正常细胞的毒性, Li 等^[25]采用一锅法合成了生物素-季铵化淀粉-叶酸纳米粒药物负载系统, 结果显示生物素的偶联提高了对 DOX 的负载量, 并且该载药系统还具有 pH 敏感性。Lin 等^[26]合成了以聚乙二醇 (PEG) 和生物素修饰、负载 DOX 的硅纳米粒药物负载系统 (DOX/SLN-PEG-Biotin), 细胞摄取试验显示, 4 h 后在 HCT116 细胞中, DOX/SLN-PEG-Biotin 的荧光信号比 DOX-PEG 强 5.17 倍; 细胞毒性实验显示, DOX/SLN-PEG-Biotin 组细胞的死亡率与 DOX 组相近, 而 DOX-PEG 组对细胞的毒性则明显降低, 推测 DOX-PEG 的抗癌效果不理想与其细胞摄取效率低下有关。Jiang 等^[27]成功地设计和合成了 2 种钆 (III) 缩氨基硫脲化合物 (分别表示为 C1 和 C2), 并构建了生物素-人血清白蛋白 (HSA)-C2 纳米粒, 实验结果显示, 生物素-HSA-C2 纳米粒具有比 HSA-C2 纳米粒或 C2 更强的肿瘤穿透能力, 体外抗肿瘤活性比游离 C2 提高了近 2 倍。以上研究证明纳米粒载药系统与生物素偶联能促进药物的细胞内摄取, 有效降低细胞毒性。

2.4 生物素-亲和素系统

亲和素 (avidin, Av) 又称抗生物素蛋白, 是

一种从蛋清中发现的天然蛋白质, 是目前已知的能与生物素以最强非共价相互作用结合的蛋白, 链霉菌 (*Streptomyces avidinii*, SA) 分泌的链霉亲和素 (streptavidin) 是常用的一类亲和素, 因其稳定性好、产量高、容易提纯等优点广泛应用于生物素-亲和素系统 (BAS) 中。生物素无论是与 Av 或链霉亲和素相连所形成的系统均统称为 Av-生物素系统, 该系统除了对于蛋白水解酶、温度、pH、有机试剂等具有耐受性和稳定性外, 还具有微弱信号放大、高效转运等优点, 因此在生物医学和纳米技术领域, 特别是在药物递送、诊断和临床研究方面具有巨大的应用价值^[28]。近年来, 小干扰 RNA (siRNA) 作为特殊治疗药物引起广泛关注, 但其传统运载方式为病毒载体运载, 病毒载体的安全性问题限制其应用范围。基于生物素-链霉亲和素的 siRNA 脂质体药物运载系统开始出现^[29]。Shukla 等^[28]将链霉亲和素与生物素化的多聚胞嘧啶结合蛋白 2[poly(rC)-binding protein2, PCBP2] 的 siRNA 包装成复合物, 利用受体介导的细胞内吞方式运送到肝星状细胞, 进而用于治疗肝纤维化。这种方式不会引起小鼠星状细胞的细胞毒性, 并且在 Caco-2 和 PC-3 细胞中获得更好的干扰效率。

Jin 等^[30]运用亲和素清除正常组织中的生物素化纳米载体, 从而降低药物毒性。研究人员使用胶束梯度法将载有抗肿瘤药物 asulacrine 的胶束作为种子包封在生物素化脂质体的水相中, 构建一种负载多种子的聚合物脂质体 (ASL-BIO-MPL)。在荷瘤小鼠试验中, 该脂质体显示出较强的药物渗透性。在使用一定剂量的亲和素后, ASL-BIO-MPL 诱导的正常组织中凋亡细胞数量减少, 但靶向效果不受影响。综上, BAS 为增强深层肿瘤组织靶向性和保护正常组织提供了一种潜在的方法。

2.5 其他

2.5.1 光动力疗法 光动力疗法 (PDT) 目前已成为一种具有良好前景的治疗方法, 包括对肿瘤的治疗。PDT 相较于传统癌症治疗方法, 不仅副作用较少, 而且具有无创性。但光敏剂在健康组织的蓄积会产生光毒性和光过敏反应, 所以其对肿瘤组织的特异性和选择性至关重要^[23]。Li 等^[31]将硅酞菁与

靶向配体生物素偶联得到新型肿瘤靶向光敏剂 SiPc-Biotin, 生物素可以增强该光敏剂在 BR 过表达的肿瘤细胞中的选择性, 并且可以提高靶向光动力性和降低潜在的毒性。

2.5.2 荧光探针 肿瘤诊断广泛使用的是有机染料和基于共轭聚合物的纳米粒, 但前者具有长期毒性且不能清晰区分肿瘤细胞, 而後者的尺寸可能会超过细胞内吞的最佳尺寸而效果不佳。近年来, 研究人员致力于开发具有高光稳定性、低毒性和强靶向性的小型荧光探针^[4]。其中, 将生物素与荧光小分子偶联可以提高靶向性并降低其毒性, Pei 等^[4]开发了一种以丙烯酰基部分作为反应位点的荧光素衍生物探针 (Ac), 而生物素作为肿瘤靶向基团, 该探针提高了对 Cys 检测的选择性和灵敏度, 过量表达 BR 的肿瘤细胞发出的荧光明显区别于正常细胞。

由于钇 (II) 配合物和铂 (II) 配合物具有治疗癌症的作用, Wang 等^[32]基于金属配位驱动自组装制备了金属载体 1 和金属载体 2, 这 2 个金属载体均具有 3 个部分: 四苯乙烯基荧光团、铂 (II) 配合物和连接体, 不同点在于金属载体 1 中的连接体生物素化, 而金属载体 2 的连接体不具有生物素。细胞成像结果显示, 只有 BR 阳性的 HepG2 细胞与金属载体 1 孵育后呈现绿色荧光, 而金属载体 2 孵育的 HepG2 细胞几乎没有荧光。由于 HepG2 细胞膜上 BR 的存在, 含有 8 个生物素基团的金属载体 1 很容易与 HepG2 细胞黏附, 从而进一步增强金属载体 1 的内吞作用, 使细胞发出明亮的荧光; 用比色法测定细胞毒性的结果显示, 细胞膜表面 BR 较多的 4T1 和 HepG2 肿瘤细胞中, 金属载体 1 的 IC₅₀ 大约是金属载体 2 的 1/5。这些结果表明这种生物素化的金属骨架可以用于靶向肿瘤细胞成像和治疗。

3 结语与展望

由于 SMVT 基因在肿瘤细胞中过表达, 对生物素需求量旺盛, 因此生物素-纳米载体给药系统、以生物素修饰的肿瘤药物或是连入生物素的荧光探针等均具有优异的靶向性。由于生物素的靶向作用, 药物不仅能选择性地到达病灶处发挥治疗作用, 而且能提高药物积累量、降低外周细胞毒性、提高药

物生物利用度。

经过不断的改进,生物素靶向给药载体正逐渐具有多种药物协同运送、多靶向的特点^[4],提高了对癌症的治疗效果。但生物素靶向给药载体的转运机制尚未完全研究清楚,所以对其转运机制还需深入

研究。除此之外,许多与生物素偶联的给药系统仍处于实验室研究阶段,尚未应用于临床,如何进一步提高给药系统的体内稳定性,降低其毒性均需进一步研究。同时,生物素在未来肿瘤靶向治疗中的进一步应用也值得期待。

【参考文献】

- [1] de Freitas C F, Montanha M C, Pelloso D S, *et al.* Biotin-targeted mixed liposomes: a smart strategy for selective release of a photosensitizer agent in cancer cells [J]. *Mater Sci Eng C*, 2019, 104: 109923. DOI: 10.1016/j.msec.2019.109923.
- [2] Vinothini K, Rajendran N K, Munusamy M A, *et al.* Development of biotin molecule targeted cancer cell drug delivery of doxorubicin loaded κ -carrageenan grafted graphene oxide nanocarrier[J]. *Mater Sci Eng C*, 2019, 100: 676–687. DOI: 10.1016/j.msec.2019.03.011.
- [3] 董丽娜,蔡璐璐,赵明明,等.生物大分子载体在肿瘤纳米靶向药物研发中的应用研究进展[J].*山东医药*, 2019, 59(35): 83–87.
- [4] Pei X, Huo F, Yue Y, *et al.* Cancer cell recognition by a Cys-reactive turn-on significant enhanced fluorescent emission targeting biotin receptors[J]. *Sens Actuators B Chem*, 2020, 304: 127431. DOI: 10.1016/j.snb.2019.127431.
- [5] Zhu P, Chen L, Zhao Y, *et al.* A novel host-guest complex based on biotin functionalized polyamine- β -cyclodextrin for tumor targeted delivery of luteolin[J]. *J Mol Struct*, 2021, 1237: 130339. DOI: 10.1016/j.molstruc.2021.130339.
- [6] Amiri F, Mahmazi S, Danafar H. Effect of biotin-targeted protein-based nanoparticles contain of curcumin on the expression of apoptotic index Bax and Bcl2 proteins[J]. *J Polym Environ*, 2020, 28(11): 2939–2946.
- [7] Maiti S, Paira P. Biotin conjugated organic molecules and proteins for cancer therapy: a review[J]. *Eur J Med Chem*, 2018, 145: 206–223. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.01.001.
- [8] León-Del-Río A. Biotin in metabolism, gene expression, and human disease[J]. *J Inherited Metab Dis*, 2019, 42(4): 647–654.
- [9] Ren W X, Han J, Uhm S, *et al.* Recent development of biotin conjugation in biological imaging, sensing, and target delivery[J]. *Chem Commun(Camb)*, 2015, 51(52): 10403–10418.
- [10] Schwantje M, de Sain-van der Velden M, Jans J, *et al.* Genetic defect of the sodium-dependent multivitamin transporter: a treatable disease, mimicking biotinidase deficiency[J]. *JIMD Rep*, 2019, 48(1): 11–14.
- [11] Gralla M, Camporeale G, Zemleni J. Holocarboxylase synthetase regulates expression of biotin transporters by chromatin remodeling events at the SMVT locus[J]. *J Nutr Biochem*, 2008, 19(6): 400–408.
- [12] Sobot D, Mura S, Couvreur P. How can nanomedicines overcome cellular-based anticancer drug resistance?[J]. *J Mater Chem B*, 2016, 4(30): 5078–5100.
- [13] Lu R, Zhou L, Yue Q, *et al.* Liposomes modified with double-branched biotin: a novel and effective way to promote breast cancer targeting[J]. *Bioorg Med Chem*, 2019, 27(14): 3115–3127.
- [14] Tang B, Peng Y, Yue Q, *et al.* Design, preparation and evaluation of different branched biotin modified liposomes for targeting breast cancer[J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 193: 112204. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112204.
- [15] Huang M, Pu Y, Peng Y, *et al.* Biotin and glucose dual-targeting, ligand-modified liposomes promote breast tumor-specific drug delivery[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2020, 30(12): 127151. DOI: 10.1016/j.bmcl.2020.127151.
- [16] Cagel M, Tesan F C, Bernabeu E, *et al.* Polymeric mixed micelles as nanomedicines: achievements and perspectives[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2017, 113: 211–228. DOI: 10.1016/j.ejpb.2016.12.019.
- [17] 李因文,田润,王晓红,等.聚合物胶束纳米药物的研究进展[J].*高分子材料科学与工程*, 2020, 36(1): 167–174.
- [18] Mandracchia D, Rosato A, Trapani A, *et al.* Design, synthesis and evaluation of biotin decorated inulin-based polymeric micelles as long-circulating nanocarriers for targeted drug delivery[J]. *Nanomedicine*, 2017, 13(3): 1245–1254.
- [19] 林晓晓,林光勇,林正锋.包载表柔比星生物素化泊洛沙姆聚合物胶束的构建与体内外初步评价[J].*中国药师*, 2018, 21(2): 241–245.
- [20] Wang Y, van Steenberg M J, Beztsinna N, *et al.* Biotin-decorated all-HPMA polymeric micelles for paclitaxel delivery[J]. *J Controlled*

- Release, 2020, 328: 970–984. DOI: 10.1016/j.jconrel.2020.09.013.
- [21] Russo A, Pellosi D S, Pagliara V, *et al.* Biotin-targeted Pluronic® P123/F127 mixed micelles delivering niclosamide: a repositioning strategy to treat drug-resistant lung cancer cells[J]. *Int J Pharm*, 2016, 511(1): 127–139.
- [22] Chen X, Sun H, Hu J, *et al.* Transferrin gated mesoporous silica nanoparticles for redox-responsive and targeted drug delivery[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2017, 152: 77–84. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2017.01.010.
- [23] He Y, Gao Q, Lv C, *et al.* Improved photothermal therapy of brain cancer cells and photogeneration of reactive oxygen species by biotin conjugated gold photoactive nanoparticles[J]. *J Photochem Photobiol B*, 2021, 215: 112102. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2020.112102.
- [24] Yan C, Liang N, Li Q, *et al.* Biotin and arginine modified hydroxypropyl- β -cyclodextrin nanoparticles as novel drug delivery systems for paclitaxel[J]. *Carbohydr Polym*, 2019, 216: 129–139. DOI: 10.1016/j.carbpol.2019.04.024.
- [25] Li L, Tao R, Song M, *et al.* Fabrication of self-assembled folate-biotin-quaternized starch nanoparticles as co-carrier of doxorubicin and siRNA[J]. *J Biomater Appl*, 2017, 32(5): 587–597.
- [26] Lin Y Q, Zhang J, Liu S J, *et al.* Doxorubicin loaded silica nanoparticles with dual modification as a tumor-targeted drug delivery system for colon cancer therapy[J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2018, 18(4): 2330–2336.
- [27] Jiang M, Li S, Wu J, *et al.* Designing biotin-human serum albumin nanoparticles to enhance the targeting ability of binuclear ruthenium(III) compound[J]. *J Inorg Biochem*, 2021, 215: 111318. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2020.111318.
- [28] Shukla R S, Jain A, Zhao Z, *et al.* Intracellular trafficking and exocytosis of a multi-component siRNA nanocomplex[J]. *Nanomedicine*, 2016, 12(5): 1323–1334.
- [29] 廖诗英, 蒋春樊, 崔婧婷, 等. 亲和素及其类似物在生物医学工程中的应用[J]. *生命科学*, 2018, 30(11): 1258–1263.
- [30] Jin Y, Wu Z, Wu C, *et al.* Size-adaptable and ligand (biotin)-shedable nanocarriers equipped with avidin scavenging technology for deep tumor penetration and reduced toxicity[J]. *J Control Release*, 2020, 320: 142–158. DOI: 10.1016/j.jconrel.2020.01.040.
- [31] Li K, Qiu L, Liu Q, *et al.* Conjugate of biotin with silicon(IV) phthalocyanine for tumor-targeting photodynamic therapy[J]. *J Photochem Photobiol B*, 2017, 174: 243–250. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2017.08.003.
- [32] Wang X, Su Q, Zhang Z, *et al.* Biotinylated platinum(II) metallacage towards targeted cancer theranostics[J]. *Chem Commun(Camb)*, 2020, 56(60): 8460–8463.



【专家介绍】邱能：副教授，硕士生导师，成都理工大学青年骨干教师，制药工程教研室主任。

2013年毕业于四川大学，获博士学位，2010年获英国皇家工程院奖学金资助赴英国格拉斯哥大学生物医学工程系学习。现为国家自然科学基金评审专家，国际制药工程会员，中国药学会会员，入选2016年成都市高新区“金熊猫人才计划”。受邀为 *J Nat Med* 编委，*Polymers* 特邀编委，多个国际期刊审稿人，并受邀为第一届国际生物技术产业大会（IBC-2017）和第六届国际药物递送大会等多个国际会议报告人。

近年来，致力于包合物技术、脂质体制备技术及冻干技术的开发，开发和掌握了可中试放大的药物包合-冻干技术、脂质体放大生产技术、多种脂质体的冻干技术。近年来，主持国家自然科学基金1项，参与多项国家级项目和省级项目（包括国家自然科学基金2项，国家十一五、十二五、十三五重大新药创制项目各1项，省级重大项目2项）。负责和参与了多个国家1类新药的研发工作，其中作为主要负责人参与了国家1.1类新药“注射用和厚朴酚脂质体”的开发工作（负责了脂质体的处方、工艺、质量、稳定性、药效、毒理、中试生产、生产工艺开发等研究工作，并参与了临床方案的制订），目前正进行临床研究。在 *Carbohydr Polym*, *J Mol Liq*, *Eur J Pharm Sci*, *Int J Nanomed*, *Mat Sci Eng C* 等期刊发表SCI论文30余篇，申请发明专利5项。