

# 基于人血清白蛋白的药物递送系统研究进展

陈重, 野庆松, 吴锦慧\*

(南京大学医学院, 江苏 南京 210093)

**[摘要]** 人血清白蛋白是血液中的一种天然转运蛋白, 其生理功能主要是与各种内源性物质和外源性分子结合, 然后转运到体内各种组织。人血清白蛋白的内部结合位点和表面活性基团使其能够同时携带多种分子进行多功能治疗。此外, 在温和的条件下, 人血清白蛋白还可以通过不同的方法被制备成载药纳米粒子。基于人血清白蛋白的药物递送系统因其具有生物降解性、非免疫原性、生物相容性和较长的半衰期等特点, 近年来受到越来越多的关注。综述了基于人血清白蛋白的药物递送系统的最新研究进展, 并提出了人血清白蛋白制剂临床转化面临的挑战和未来发展方向。

**[关键词]** 人血清白蛋白; 纳米粒子; 药物递送; 白蛋白结合蛋白

**[中图分类号]** R94

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1001-5094 (2022) 07-0495-07

## Research Progress of Human Serum Albumin-based Drug Delivery Systems

CHEN Zhong, YE Qingsong, WU Jinhui

(Medical School, Nanjing University, Nanjing 210093, China)

**[Abstract]** Human serum albumin (HSA) is a natural transport protein in the blood. Its physiological function is mainly to combine with various endogenous substances and exogenous molecules, and then to transport them to various tissues in the body. The internal binding sites and surface-active groups of HSA enable it to carry multiple molecules simultaneously for multifunctional therapy. In addition, under mild conditions, HSA can also be used to prepare drug-loaded nanoparticles via different methods. HSA-based drug delivery systems have received increasing attention in recent years due to their biodegradability, non-immunogenicity, biocompatibility, and long half-life. This article reviews the latest research progress of HSA-based drug delivery systems, and presents the challenges and future development directions for the clinical translation of HSA preparations.

**[Key words]** human serum albumin; nanoparticle; drug delivery; albumin binding protein

近几十年来, 各种药物递送系统已得到广泛的研究。一些药物递送系统因具有提高药物溶解性、靶向性、半衰期, 以及减少全身副作用等优势被应用于临床。常见的用于药物递送的材料有蛋白质、聚合物、脂质类、胶束等<sup>[1]</sup>。以人血清白蛋白 (human serum albumin, HSA) 为基础的药物递送系统因其可生物降解性、非免疫原性、生物相容性和较长的半衰期而受到越来越多的关注<sup>[2]</sup>。

HSA 是肝脏合成的最丰富的内源性多功能血浆蛋白, 在机体中的半衰期约为 19 d。HSA 作为

血液中的天然运输载体, 其能够在生理环境中可逆地与各种内源性物质和外源性分子结合, 然后转运到各种组织。HSA 的内部结合位点和表面活性基团使其能够同时携带多种治疗分子, 从而实现联合治疗。这些表面活性基团也可以被配体修饰以提高 HSA 的靶向能力。此外, 在温和的条件下, HSA 能够通过多种方法被制备成不同大小的载药纳米颗粒。HSA 的这些内在特性使其成为一种具有吸引力的药物载体, 可用于递送各种治疗药物和诊断试剂。一些基于 HSA 的制剂已被 FDA 批准用于各种疾病, 如癌症、糖尿病、血友病的治疗以及肿瘤成像等<sup>[3]</sup>。

本文综述了 HSA 的载药策略和 HSA 纳米颗粒的制备方法, 以及 HSA 药物递送系统在临床中的应用情况, 并对 HSA 制剂在治疗和诊断中的未来前景进行了展望。

**接受日期:** 2022-06-01

**项目资助:** 国家自然科学基金 (No. 32171372, No. 31872755, No. 81872811); 江苏省杰出青年基金 (No. BK20190007)

**\* 通信作者:** 吴锦慧, 教授;

**研究方向:** 生物智能载体的构建;

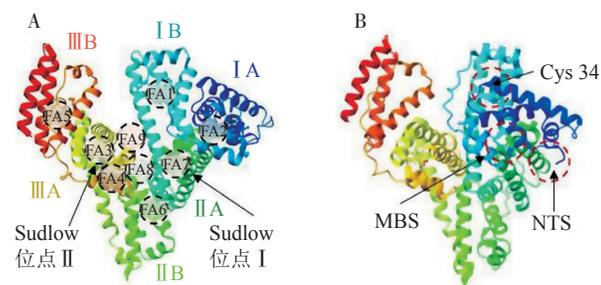
**Tel:** 025-83592629; **E-mail:** wuj@nju.edu.cn

## 1 人血清白蛋白的结构及结合位点

HSA 是人血浆中最丰富的蛋白 ( $35\sim 50\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ), 占血浆总蛋白的  $40\%\sim 60\%$ 。它由肝实质细胞合成, 在血浆中的半衰期约为 19 d。HSA 是体内物质 (如脂肪酸、激素、胆红素、脂溶性维生素等) 运输的重要载体, 此外, 它还能运输体内大多数脂溶性药物, 从而可提高药物在血浆中的溶解性和半衰期<sup>[4]</sup>。因此, HSA 作为一种药物载体被广泛应用。

HSA 由 585 个氨基酸组成, 相对分子质量约为 66 500。在结构上, HSA 由 3 个结构相似的结构域组成: 结构域 I、结构域 II 和结构域 III (见图 1)。每个结构域又进一步细分为子结构域 A 和 B。根据 HSA 的结构, 其主要有 2 个对多种分子具有高亲和力的多配体结合位点, 分别称为 Sudlow 位点 I 和 Sudlow 位点 II。此外, 还鉴定出 9 个脂肪酸 (fatty acid, FA) 结合位点 (其中 2 个与 Sudlow 位点重合)。

HSA 还具有 4 个金属结合位点, 分别称为 N 端结合位点 (N-terminal binding site, NTS), 34 位半胱氨酸 (Cys34) 位点, 金属结合位点 (metal binding site, MBS) -A 和 MBS-B (位置未知), 它们能够结合不同的金属离子<sup>[5]</sup> (见表 1)。



A: Sudlow 位点和 FA 结合位点的位置 (PDB: 1E7H); B: 金属结合位点的位置 (PDB: 5IJF)

图 1 人血清白蛋白结构示意图及相关结合位点的位置  
Figure 1 Schematic diagram of human serum albumin structure and locations of the related binding sites

表 1 人血清白蛋白结合位点的分布情况

Table 1 Distribution of binding sites of human serum albumin

结合位点	位置	配体	描述
FA1	DIB	肉豆蔻酸、胆红素、血红素、前列腺素	低 FA 亲和力结合位点
FA2	DIA 和 DIIA 之间	氟烷	高 FA 亲和力结合位点
FA3-FA4 (Sudlow 位点 II)	DIII A	带负电荷的芳香羧酸类, 如地西泮、二氟尼沙、布洛芬	FA3: 低 FA 亲和力结合位点; FA4: 低 FA 亲和力结合位点
FA5	DIII B	异丙酚、羟基保泰松	高 FA 亲和力结合位点
FA6	DIIA 和 DII B 之间	氟烷、二氟尼柳、布洛芬	低 FA 亲和力结合位点
FA7 (Sudlow 位点 I)	DIIA	杂环疏水分子, 如华法林、金刚烷胺、氮丙酮	低 FA 亲和力结合位点
FA8-FA9	DIA-DIB-DIIA 和 DII B-DIII A-DIII B 之间	利多卡因	只结合短链 FA
NTS	DIA	Co (II)、Ni (II)、Cu (II)	由 N 端的 3 个氨基酸组成
Cys34 结合位点	DIA	Au (I)、Hg (II)、Pt (II)、NO	顺铂结合位点
MBS-A	DIA/DII	Cu (II)、Ni (II)、Cd (II)、Zn (II)	被 FA1、FA2 和 FA7 包围
MBS-B	未知	Cd (II)、Co (II)、Mn (II)、Zn (II)	-

## 2 人血清白蛋白的载药方式

在各种药物递送系统中, HSA 药物体系因其可生物降解、非免疫原性、半衰期长等特点, 被广泛应用于小分子化药、多肽、蛋白、核酸等多种治疗药物的递送。HSA 能够以单分子的形式载药, 如将治疗药物通过非共价、共价、基因融合的方式连接到 HSA 分子上, 也可以通过制备成纳米粒子的形式载药。

如前所述, HSA 具有 2 个多配体结合位点, 9

个 FA 结合位点和 4 个 MBS。非共价连接就是利用 HSA 的这些固有的结合位点连接药物。在这种载药方法中, 选择适合的连接基团和连接位点对延长药物的半衰期尤为重要。共价连接可形成一种更稳定的 HSA- 药物复合物。理论上, 每个 HSA 分子含有 1 个 N 端羧基、1 个 Cys34 和全部的赖氨酸残基 (59 个) 可用于连接药物。但在 HSA 表面连接过多的分子会改变 HSA 的天然性质, 使其迅速从血液循环中清除<sup>[6]</sup>。因此, 药物与 HSA 连接的比例对药效非常

重要。化学方法常用于制备小分子药物-HSA 偶联物, 而基因融合主要用于递送蛋白质和肽类, 其基本原理是将 HSA 基因与目的基因融合, 然后表达目的蛋白/肽-HSA 偶联物。虽然这种方法提高了蛋白质和多肽的治疗效果, 但融合 HSA 依然降低了其对 HSA 受体的结合能力, 从而降低体内循环半衰期。因此, 通过改造 HSA 的结构, 使其与 HSA 受体具有更好的亲和力可能是延长融合 HSA 半衰期的一种有前景的策略。以上制备 HSA-药物结合物的主要缺点是载药效率低, 适用性有限, 因为每个 HSA 分子只能连接少量药物分子, 并且 HSA 的载药能力很大程度上受限于药物的理化性质。因此, 还可以将药物包裹在 HSA 内制备成 HSA 纳米颗粒<sup>[7]</sup>。该载药方法的适用性广泛, 可用于各种不能与 HSA 非共价/共价连接或进行基因融合的治疗性分子, 还可以包裹多种药物进行联合治疗。此外, 制备的纳米粒子可以通过在表面修饰配体提高靶向能力。药物被包裹在 HSA 纳米颗粒中, 直到在靶标部位被响应性释放, 从而提高了治疗效果。

### 3 载药人血清白蛋白纳米粒子制备方法

迄今为止, 人们已经开发了多种 HSA 纳米粒子的制备方法, 如去溶剂法、乳化法、热凝胶法、自组装法、Nab 技术等。这些制备方法已经被详细综述<sup>[8]</sup>, 在此不再赘述。总的来说, 以上几种制备方法中, 去溶剂法和乳化法都需要加入有机溶剂和交联剂, 但有机溶剂的用量和种类不同。热凝胶法、自组装法和 Nab 技术都不需要交联剂, 因为它们都是采用自交联的方法: 首先, HSA 分子内的二硫键分别通过加热、还原剂和高压均质展开; 然后 HSA 分子内部以及分子之间重新生成的二硫键可以将 HSA 交联成纳米颗粒。

除了上述制备方法, 笔者所在课题组一直致力于 HSA 制剂的开发<sup>[9-11]</sup>。课题组首次提出了一种绿色的“单水相”制备系统 (single aqueous phase technology, Sap-technology)。该技术利用 HSA 的特性一步法制备了 HSA 纳米药物。简单地说, 在最佳温度、离子强度、pH 和超声强度下, 将 HSA 溶解在水溶液中, 然后将溶于乙醇的疏水药物滴入

HSA 溶液中, 搅拌后将疏水药物包裹在 HSA 的疏水口袋中, 经进一步纯化后冻干保存。不同于其他方法, 该方法制备的药物-HSA 可以形成复合物, 而不是交联纳米粒子, 没有二硫键的破坏和交联。在不破坏蛋白结构的基础上, 将药物大量地装载到 HSA 内部, 最大程度保留了 HSA 的天然性质。该制备方法简单, 整个过程避免了毒性有机溶剂的使用, 耗时短, 可工业化生产。该技术已获得 3 项国际专利。课题组利用该技术实现了注射用 HSA 紫杉醇的连续、大规模生产, 建立了一条符合国家 GMP 要求的 HSA 紫杉醇生产线。注射用 HSA 紫杉醇已在我国上市 (国药准字: H20213539)。此外, HSA 多西他赛 (已进入临床试验阶段) 和 HSA 雷帕霉素正在开发中。

## 4 人血清白蛋白在体内的调控

不同于其他载体, 以 HSA 为基础的制剂在体内的循环和分布可能受到多种 HSA 结合蛋白 (albumin binding protein, ABP) 的共同调控。其他纳米制剂在体内的长循环只能通过不被肾脏滤过和不被网状内皮系统捕获来实现, 是一种“被动”的长循环。而以 HSA 为基础的制剂可以通过与 ABP 结合而“获救”, 这是一种“主动的”的长循环。此外, 其他纳米制剂主要被动地跨内皮细胞进入目标组织, 而以 HSA 为载体的药物可以通过 ABP 介导的跨内皮细胞转运到靶组织。几种 ABP 已被鉴定, 包括细胞表面糖蛋白 Gp18、Gp30、Gp60 (albondon), 一种酸性且富含半胱氨酸的分泌蛋白 (SPARC), 新生儿 Fc 受体 (FcRn) 和 Cubilin/Megalin 复合物。了解 HSA 与这些 ABP 相互作用的机制对于 HSA 制剂靶向给药至关重要 (见表 2)。

### 4.1 通过 Gp60 进行调控

Gp60 是一种血管内皮膜蛋白, 其相对分子质量为 60 000。Gp60 作用是介导体内天然 HSA 在内皮细胞的内存, 然后将 HSA 完整地运输到血管外空间而不受溶酶体降解。这种 HSA 运输机制约占人体内总 HSA 运输的 50%。因此, 以 HSA 为药物载体的优势在于其可完整地跨过内皮细胞, 将药物运输到靶点<sup>[12]</sup>。现有研究认为, Gp60 在肿瘤血管内皮细胞

上大量表达, 并介导了载药 HSA 在肿瘤的蓄积<sup>[13]</sup>, 但仍没有直接证据表明, 药物-HSA 复合物是否和天然 HSA 一样能够通过 Gp60 转运。因此, 载药 HSA 的跨内皮转运并蓄积在肿瘤组织的机制还有待进一步研究。

表 2 人血清白蛋白结合蛋白的类型和分布

Table 2 Types and distribution of human serum albumin-binding proteins

ABP 类型	组织分布	主要功能
Gp60	连续的内皮细胞	主要结合天然 HSA 并防止其溶酶体降解
Gp18/Gp30	内皮细胞、巨噬细胞、成纤维细胞	优先结合并降解变性 HSA
SPARC	内皮细胞、血管平滑肌细胞、成纤维细胞、广泛的恶性肿瘤细胞、肿瘤微环境	调节细胞与细胞外环境的相互作用
FcRn	内皮细胞、抗原提呈细胞、肠道、肾脏	保护 IgG 和 HSA, 使之不被溶酶体降解
Cubilin	肾近端小管细胞, 吸收性肠细胞, 胎盘、内脏卵黄囊细胞	在肾小管中重新吸收 IgG 和 HSA
Megalyn	肾近端小管细胞、吸收性肠细胞、胎盘、内脏卵黄囊细胞、脉络膜丛、甲状腺细胞、纤毛上皮	在肾小管中重新吸收 IgG 和 HSA

#### 4.2 通过 Gp18/Gp30 进行调控

Gp18 和 Gp30 的相对分子质量分别为 18 000 和 30 000。它们在多种细胞中表达, 如巨噬细胞、成纤维细胞和内皮细胞。Gp60 主要结合天然 HSA 并防止 HSA 被溶酶体降解; 与其不同的是, Gp18 和 Gp30 优先结合化学修饰的、氧化的、老化的、变性的 HSA, 并被胞内溶酶体进一步降解。这是一种去除损坏和有害 HSA 的安全保护机制<sup>[14]</sup>。因此, 保留 HSA 的天然结构, 防止其被 Gp18/Gp30 吞噬降解, 对于维持 HSA 药物在体内的长循环非常重要。

#### 4.3 通过 SPARC 进行调控

SPARC 也被称为骨黏连蛋白, 是一种位于细胞外基质的分泌性糖蛋白。其也在多种细胞中表达, 如成纤维细胞和内皮细胞。与健康组织相比, SPARC 广泛在恶性肿瘤细胞和肿瘤微环境中高表达。在多种癌症组织中, SPARC 过表达提示预后不良, 与生存期呈负相关。有文献表明, SPARC 可以促进肿瘤对 HSA 制剂的摄取<sup>[15]</sup>。然而, 临床试验和基因实验并没有显示出一致的结果<sup>[16]</sup>。因此, 尚不清楚 SPARC 在载药 HSA 递送中的作用。

#### 4.4 通过 FcRn 进行调控

FcRn 最初被发现是因为它能够将 IgG 从母体转移到胎儿体内。此外, FcRn 也参与保护 HSA, 使其不被溶酶体降解, 在延长 HSA 半衰期方面起着关键作用。当 HSA 通过胞饮作用被内吞到早期核内体后, 其与位于酸化核内体中的 FcRn 结合, 然后被运送到细胞外以避免溶酶体降解<sup>[17]</sup>。与野生型小鼠相比, FcRn 缺陷小鼠的血清 HSA 水平下降了 30%~50%。因此, HSA 制剂能否被 FcRn 结合并重新循环到细胞外决定了其在体内的半衰期。

#### 4.5 通过 Cubilin/Megalyn 进行调控

Cubilin 和 Megalyn 为内吞性糖蛋白, 相对分子质量分别为 460 000 和 600 000。它们共同实现了配体的内化, 已被证实参与 HSA、IgG 等多种配体的胞吞和胞间运输。Cubilin 和 Megalyn 在肾脏主要负责多种物质的重吸收。由于 HSA 的流体动力学直径 (约 7.2 nm) 小于肾小球滤过屏障 (约 10 nm), HSA 可以被肾小球滤过进入肾小管并重吸收回血液。肾脏每天可以生成约 180 L 的原尿, 这意味着至少 7 kg 的 HSA 在肾小管中被重吸收<sup>[18]</sup>。当 Cubilin/Megalyn 表达不足时, 近端小管表现出不同程度的 HSA 重吸收减少、血液 HSA 水平降低和尿蛋白升高。因此, 通过 Cubilin/Megalyn 受体介导, 将 HSA 类药物转运至肾小管可能是一种潜在的治疗肾小管相关疾病的策略。

#### 4.6 通过 RAS 突变诱导的巨胞饮进行调控

除了受体介导的转运外, HSA 也可通过非特异性识别被肿瘤细胞摄取。巨胞饮是一种不依赖受体的液相内吞途径, 在从细胞外液获取营养物质的过程中起关键作用。一般情况下, HSA 在体内不被正常细胞作为能量物质吸收和代谢。然而, 在 RAS 突变的肿瘤细胞中, HSA 通过巨胞饮作用被摄取作为氨基酸来源, 这是载药 HSA 在肿瘤中大量积累的重要机制<sup>[19]</sup>。RAS 突变是最常见的癌症 (尤其是胰腺癌、结肠癌和肺癌) 相关基因突变之一<sup>[20]</sup>。这可能解释了 Abraxane (HSA 结合型紫杉醇) 的临床适用范围。进一步的研究表明, 肿瘤细胞的巨胞饮水平可以通过营养剥夺的方式上调, 这增加了 HSA 药物在肿瘤中的累积并提高了治疗效果<sup>[21]</sup>。

## 5 基于人血清白蛋白的递送系统的临床应用

在过去的几十年里, HSA 已成为最重要的多功能药物载体之一。如前所述, HSA 递送系统具有的诸多优点, 使其成为一种有吸引力的药物载体, 被用于递送各种治疗药物和诊断试剂。一些基于 HSA 的药物制剂已被 FDA 批准用于临床。Abraxane 是 FDA 于 2005 年批准的首个用于治疗癌症的 HSA 类化疗药物。该制剂通过 Nab 技术将 HSA 与紫杉醇

制备成纳米颗粒, 用于治疗乳腺癌、非小细胞肺癌和胰腺癌<sup>[22]</sup>。此后, 用于治疗糖尿病和血友病以及成像的基于 HSA 的制剂陆续成功获批上市<sup>[23]</sup>。最近, 基于 Nab 技术的第 2 款药物 Fararro™ 也已于 2021 年上市, 用于治疗局部晚期不可切除或转移的恶性血管周围上皮样细胞瘤。此外, 大量 HSA 制剂的临床前和临床试验正在进行中(见表 3)。

表 3 已获批上市的基于人血清白蛋白的药物递送系统

Table 3 The human serum albumin-based drug delivery systems approved for marketing

药物名称	研发机构	描述	适应证或用途	获批时间
Levemir® (NN304)	Novo Nordisk	人胰岛素-脂肪酸衍生物与体内的 HSA 非共价结合	1 型和 2 型糖尿病	2004 (EMA); 2005 (FDA)
Abraxane® (ABI-007)	Celgene, Abraxis Bioscience, AstraZeneca	HSA 结合型紫杉醇	转移性乳腺癌, 非小细胞肺癌, 胰腺癌	2005 (FDA)
Vasovist®	Bayer Schering	HSA 与钆非共价结合	磁共振成像 (MRI) 造影剂	2008 (FDA)
Victoza® (Liraglutide)	Novo Nordisk	胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)-脂肪酸衍生物与体内的 HSA 非共价结合	2 型糖尿病	2009 (EMA); 2010 (FDA)
Eperzan® (Albiglutide)	GlaxoSmithKline	GLP-1 与 HSA 基因融合	2 型糖尿病	2014 (FDA)
Tresiba® (NN1250)	Novo Nordisk	人胰岛素-脂肪酸衍生物与体内的 HSA 非共价结合	1 型和 2 型糖尿病	2015 (FDA)
Idelvion	CSL Behring GmbH	凝血因子 IX 与重组 HSA 基因融合	B 型血友病	2016 (FDA); 2020 (EMA)
Fyarro™	Aadi Bioscience	HSA 结合型雷帕霉素	血管周围上皮样细胞瘤	2021 (FDA)

## 6 结语与展望

HSA 递送系统具有良好的生物相容性、生物降解性和较长的半衰期。其有多种载药方式, 如共价、非共价、基因融合、载药纳米粒子等。HSA 表面的活性基团也可以通过多种靶向配体修饰来增强递送系统的靶向性和穿透能力。刺激敏感的 HSA 递送系统还可以在特定的内源性或外源性条件下分解并释放药物, 减少药物在非靶器官的积累。因此, 以 HSA 为基础的药物递送系统引起了广泛关注。它们正成为各种治疗药物(如小分子药物、蛋白质、核酸、成像剂等)的重要载体, 显著提高了各种疾病的治疗效果。到目前为止, 一些 HSA 制剂已被批准用于临床, 还有更多的正在进行临床试验。

尽管 HSA 递送系统表现出许多独特的优点, 但仍有一些问题需要解决。1) 众所周知, 高通透性和滞留效应 (EPR) 被认为在将纳米颗粒递送到实体肿瘤的过程中起着至关重要的作用, 但一直存在争议。研究表明, 在皮下和原位肿瘤模型中 EPR 效应确实

能增强纳米颗粒在肿瘤组织中的积累, 但在更接近人类癌症的转基因小鼠的自发癌症中, 尚未观察到这种增强效应<sup>[24]</sup>。另一项研究表明, 只有 3%~25% 的纳米颗粒通过 EPR 效应渗入肿瘤组织<sup>[25]</sup>。因此, 有必要进一步确定 EPR 效应对 HSA 纳米粒子摄取贡献。2) Gp60 主要负责体内天然 HSA 的转运, 而载药 HSA 是否依然通过 Gp60 被摄取, 并没有直接的证据。载药 HSA ( $160 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 在体内高浓度 HSA ( $50 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 存在的情况下仍可在肿瘤中积聚而不被竞争性抑制<sup>[26]</sup>。因此, 除 Gp60 外, 载药 HSA 被转运的分子机制仍有待研究。3) HSA 本身具有生物相容性和较长的半衰期, 但 HSA 与药物结合、配体修饰、制备成纳米颗粒后是否会影响其正常生理行为, 如被 Gp60 转运以及被 FcRn 结合并避免降解, 目前还没有完全的答案。澄清上述问题对我们理解 HSA 制剂的生物学作用具有重要价值, 也是进一步开发 HSA 递送系统的重要前提。

天然 HSA 在体内的运输和分布已被广泛研究,

其半衰期约为 19 d。但目前上市 HSA 制剂尚未达到如此高的半衰期, 说明 HSA 类药物与天然 HSA 在体内的运输方式不完全相同。因此, 深入研究 HSA 与药物结合后 HSA 的结构变化、分布和运输, 将对加快 HSA 类药物的研发起到关键作用。此外, 结构改变的 HSA 也具有靶向递送药物的能力<sup>[27]</sup>。

笔者所在课题组发现, 不同于天然 HSA, 经诱导后结构变化的 HSA 具有靶向血小板的能力<sup>[28]</sup>。因此, 通过调节 HSA 的结构来靶向不同位点可能是一个新的研究方向。基于 HSA 制剂的研究仍在继续, 我们期待在不久的将来, 更多新的基于 HSA 的治疗和诊断产品将被批准用于临床, 造福患者。

## [ 参考文献 ]

- [1] Hong S, Choi D W, Kim H N, *et al.* Protein-based nanoparticles as drug delivery systems[J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(7): 604. DOI: 10.3390/pharmaceutics12070604.
- [2] Martínez-López A L, Pangua C, Reboredo C, *et al.* Protein-based nanoparticles for drug delivery purposes[J]. *Int J Pharm*, 2020, 581: 119289. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119289.
- [3] Bhushan B, Khanadeev V, Khlebtsov B, *et al.* Impact of albumin based approaches in nanomedicine: imaging, targeting and drug delivery[J]. *Adv Colloid Interface Sci*, 2017, 246: 13–39.
- [4] Kudarha R R, Sawant K K. Albumin based versatile multifunctional nanocarriers for cancer therapy: fabrication, surface modification, multimodal therapeutics and imaging approaches[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 81: 607–626.
- [5] Lamichhane S, Lee S. Albumin nanoscience: homing nanotechnology enabling targeted drug delivery and therapy[J]. *Arch Pharm Res*, 2020, 43(1): 118–133.
- [6] Sepehri N, Rouhani H, Ghanbarpour A R, *et al.* Human serum albumin conjugates of 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN38) for cancer treatment[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 963507. DOI: 10.1155/2014/963507.
- [7] Yang G, Wang D, Phua S Z F, *et al.* Albumin-based therapeutics capable of glutathione consumption and hydrogen peroxide generation for synergetic chemodynamic and chemotherapy of cancer[J]. *ACS Nano*, 2022, 16(2): 2319–2329.
- [8] Tao H Y, Wang R Q, Sheng W J, *et al.* The development of human serum albumin-based drugs and relevant fusion proteins for cancer therapy[J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 187: 24–34.
- [9] Wang H, Guo Y, Wang C, *et al.* Light-controlled oxygen production and collection for sustainable photodynamic therapy in tumor hypoxia[J]. *Biomaterials*, 2021, 269: 120621. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2020.120621.
- [10] Wang W, Cheng Y, Yu P, *et al.* Perfluorocarbon regulates the intratumoural environment to enhance hypoxia-based agent efficacy[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1580. DOI: 10.1038/s41467-019-09389-2.
- [11] Ren H, Liu J, Su F, *et al.* Relighting photosensitizers by synergistic integration of albumin and perfluorocarbon for enhanced photodynamic therapy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(4): 3463–3473.
- [12] Schnitzer J E, Oh P. Albondin-mediated capillary permeability to albumin. Differential role of receptors in endothelial transcytosis and endocytosis of native and modified albumins[J]. *J Biol Chem*, 1994, 269(8): 6072–6082.
- [13] Gao D, Li Y, Wu Y, *et al.* Albumin-consolidated AIEgens for boosting glioma and cerebrovascular NIR-II fluorescence imaging[J/OL]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022. DOI: 10.1021/acsami.1c22700.
- [14] Ghinea N, Fixman A, Alexandru D, *et al.* Identification of albumin-binding proteins in capillary endothelial cells[J]. *J Cell Biol*, 1988, 107(1): 231–239.
- [15] Camacho D, Jesus J P, Palma A M, *et al.* The double agents of cancer[J]. *Adv Cancer Res*, 2020, 148: 171–199.
- [16] Hidalgo M, Plaza C, Musteanu M, *et al.* SPARC expression did not predict efficacy of nab-paclitaxel plus gemcitabine or gemcitabine alone for metastatic pancreatic cancer in an exploratory analysis of the phase III MPACT trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(21): 4811–4818.
- [17] Rudnik J I, Howard K A. FcRn expression in cancer: mechanistic basis and therapeutic opportunities[J]. *J Control Release*, 2021, 337: 248–257.
- [18] Bern M, Sand K M, Nilsen J, *et al.* The role of albumin receptors in regulation of albumin homeostasis: implications for drug delivery[J]. *J Control Release*, 2015, 211: 144–162.

- [19] Commisso C, Davidson S M, Soydaner-Azeloglu R G, *et al.* Macropinocytosis of protein is an amino acid supply route in Ras-transformed cells[J]. *Nature*, 2013, 497(7451): 633-637.
- [20] Mukhopadhyay S, Vander Heiden M G, McCormick F. The metabolic landscape of RAS-driven cancers from biology to therapy[J]. *Nat Cancer*, 2021, 2(3): 271-283.
- [21] Li R, Ng T S C, Wang S J, *et al.* Therapeutically reprogrammed nutrient signalling enhances nanoparticulate albumin bound drug uptake and efficacy in KRAS-mutant cancer[J]. *Nat Nanotechnol*, 2021, 16(7): 830-839.
- [22] Miles D, Gligorov J, André F, *et al.* Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(8): 994-1004.
- [23] An F F, Zhang X H. Strategies for preparing albumin-based nanoparticles for multifunctional bioimaging and drug delivery[J]. *Theranostics*, 2017, 7(15): 3667-3689.
- [24] Luan X, Yuan H, Song Y, *et al.* Reappraisal of anticancer nanomedicine design criteria in three types of preclinical cancer models for better clinical translation[J]. *Biomaterials*, 2021, 275: 120910. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2021.120910.
- [25] Sindhvani S, Syed A M, Ngai J, *et al.* The entry of nanoparticles into solid tumours[J]. *Nat Mater*, 2020, 19(5): 566-575.
- [26] Hama M, Ishima Y, Chuang V T G, *et al.* Evidence for delivery of abraxane via a denatured-albumin transport system[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(17): 19736-19744.
- [27] Wang Z, Li J, Cho J, *et al.* Prevention of vascular inflammation by nanoparticle targeting of adherent neutrophils[J]. *Nat Nanotechnol*, 2014, 9(3): 204-210.
- [28] Zhou Z, Zhang B, Zai W, *et al.* Perfluorocarbon nanoparticle-mediated platelet inhibition promotes intratumoral infiltration of T cells and boosts immunotherapy[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(24): 11972-11977.



**【专家介绍】吴锦慧**: 教授, 博士生导师, 南京大学医学院、南京大学化学和生物医药创新研究院双聘 PI, 医学院转化医学中心实验室主任。曾在哈佛大学-MIT 健康中心、哈佛大学-Wyss 研究中心访学。主要研究方向为通过深入研究生理或者病理过程, 构建自导航递送系统。2020 年被 ESI 评选为“高被引学者”, 2021 年入选全球顶尖 10 万名科学家。入选中组部万人计划青年拔尖人才、江苏省 333 工程第二层次人才、江苏省“六大人才高峰”高层次人才(2016), 获教育部自然科学一等奖(2019)、教育部技术发明一等奖(2017)、江苏省医药科技杰出青年奖(2018)、中国专利优秀奖(2019)、江苏省专利金奖(2018)等。主持和参与国家重点研发计划“纳米科技”(2017YFA0205)、国家自然科学基金(31872755, 32171372, 81872811)、江苏省杰出青年基金(BK20190007)、教育部重点项目等。在 *Nature BME*、*PNAS*、*Nature Communications*、*Science Advances*、*ACS Nano*、*Nano Letter* 等期刊上发表 90 余篇 SCI 研究论文。获得授权发明专利 10 余项。