

妇科恶性肿瘤新型纳米递药系统的研究进展

唐苗¹, 费伟东², 刘云西², 郑彩虹^{2*}

(1. 浙江工业大学药学院, 浙江 杭州 310014; 2. 浙江大学医学院附属妇产科医院药剂科, 浙江 杭州 310006)

[摘要] 妇科恶性肿瘤主要包括宫颈癌、卵巢癌、子宫内膜癌和妊娠滋养细胞肿瘤等, 严重威胁女性的生命健康。传统的妇科恶性肿瘤治疗存在肿瘤复发、侵袭、转移与耐药等问题, 治疗过程中使用的常规化疗药物具有靶组织特异性分布能力弱、毒副作用强等缺陷, 而快速发展的纳米医学在实现减毒、增效、抑制转移和抗耐药等方面为妇科恶性肿瘤的治疗带来了希望。本文简述几种常见的妇科恶性肿瘤, 重点阐述基于新型纳米载体的递药策略以及由纳米递药系统介导的妇科肿瘤治疗策略, 以期治疗妇科恶性肿瘤纳米药物的研发与临床转化提供理论依据。

[关键词] 妇科恶性肿瘤; 纳米递药系统; 治疗策略

[中图分类号] R737.3; R944.9 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094 (2022) 02-0138-15

Progress of Research on Novel Nano-drug Delivery System for Gynecological Malignancies

TANG Miao¹, FEI Weidong², LIU Yunxi², ZHENG Caihong²

(1. School of Pharmacy, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China; 2. Department of Pharmacy, Women's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310006, China)

[Abstract] Gynecological malignancies, mainly including cervical cancer, ovarian cancer, endometrial cancer and gestational trophoblastic tumor, seriously threaten the lives and health of women. Traditional therapies for gynecological malignant tumors have such problems as recurrence, invasion, metastasis and drug resistance. The conventional chemotherapeutic agents used in the treatment process have such defects as poor targeting specificity, strong toxicity, and side effects, while the rapidly developing nanomedicine has brought hope for the treatment of gynecological malignancies in reducing toxicity, enhancing tumor-suppressing effect, limiting tumor metastasis, and inhibiting drug resistance. This article briefly introduces several common gynecological malignancies, and reviews the drug delivery strategies based on novel nanocarriers and the therapeutic strategies for gynecological tumors mediated by nano-drug delivery systems, in order to provide theoretical basis for the development and clinical translation of nanomedicines for the treatment of gynecological malignancies.

[Key words] gynecological malignancy; nano-drug delivery system; treatment strategy

2020年全球女性所有癌症新发病例约为920万, 其中妇科恶性肿瘤近140万^[1]。化疗是妇科恶性肿瘤的重要治疗手段, 但由于小分子化疗药物靶组织特异性分布能力弱, 会引起机体不同程度的毒副作用^[2], 导致许多妇科恶性肿瘤患者因不良反应而停药^[3]。另外, 在妇科肿瘤的治疗过程中, 化疗所产生的耐药性以及癌症转移常常导致治疗失败^[4]。

纳米技术的进步为许多疾病的诊治带来了契机。

纳米递药系统设计可在降低药物毒副作用的同时, 增强药物的抗肿瘤作用^[5]。另外, 因为纳米药物的细胞转运途径与小分子化疗药物不同, 纳米药物能够延缓肿瘤耐药的发生与发展^[6]。临床上已有多种抗肿瘤纳米制剂运用于妇科恶性肿瘤的治疗, 如盐酸多柔比星脂质体与白蛋白紫杉醇 (PTX) 等^[7]。近年来也有多种新型纳米递药系统被研发用于妇科恶性肿瘤的治疗, 如靶向纳米递药系统、肿瘤微环境特异性释药系统等。本文综述了妇科恶性肿瘤治疗领域的新型纳米递药系统研究, 包括基于纳米载体的药物递送方式与妇科恶性肿瘤治疗策略2个部分, 对妇科恶性肿瘤新型纳米递药系统的应用进行了总结与展望, 以期推动治疗妇科恶性肿瘤纳米药物的研发与临床转化。

接受日期: 2021-12-07

项目资助: 国家自然科学基金 (No. 81873838, No. 82103505); 浙江省自然科学基金 (No. LQ20H300002)

***通信作者:** 郑彩虹, 主任药师, 博士生导师;

研究方向: 妇科肿瘤基因靶向研究, 胎盘源性疾病机制研究;

Tel: 0571-89991730; **E-mail:** chzheng@zju.edu.cn

1 常见妇科恶性肿瘤的特征简述

常见妇科恶性肿瘤有宫颈癌、卵巢癌、子宫内膜癌、妊娠滋养细胞肿瘤(GTN)等,主要发生在卵巢、子宫颈、子宫腔、子宫肌层和输卵管等女性生殖系统中。随着我国经济快速发展,人们生活方式和饮食结构发生改变,妇科恶性肿瘤呈现出年轻化的趋势。同时随着价值医学理念的不断发展和肿瘤人性化治疗的不断深入,保留妇科肿瘤患者的生育功能已成为肿瘤治疗的重要组成部分和临床工作的重要关注点。

目前,随着宫颈癌预防、筛查与诊断技术的不断普及,宫颈癌的发病率和病死率已大幅度下降,但其发病率依旧位居妇科恶性肿瘤的首位。现阶段,全球范围内宫颈癌的发病率具有明显的地域差异性,约90%的宫颈癌发生在低收入和中等收入国家,这是因为这些国家缺乏有组织的筛查和人乳头瘤病毒(HPV)疫苗接种计划^[8]。HPV感染是引起宫颈癌的主要发病机制,其中16型和18型HPV最易诱发宫颈癌^[8]。此外,免疫抑制、口服避孕药、吸烟等因素也会增加宫颈癌的发病率。宫颈癌治疗的主要手段有手术治疗和放疗,化疗主要应用于与手术、放疗配合的综合治疗和晚期复发性宫颈癌的治疗。对于希望保留生育力的早期宫颈癌患者,可选择锥切术或根治性宫颈切除术^[9]。

卵巢癌是致死率最高的妇科恶性肿瘤,5年生存率仅30%~50%^[10]。由于卵巢位于盆腔深部,卵巢癌早期通常没有典型的临床症状,大多数患者确诊时已处于晚期,癌细胞已在腹腔内扩散^[10]。手术应尽最大努力切除所有盆腔、腹部和腹膜后肿瘤病灶,以达到满意减瘤术。卵巢癌术后初始化疗一般选择以铂类药物为基础的联合化疗,但大多数患者会在2~3年内复发,而且几乎所有复发性卵巢癌对再次化疗产生了耐药。卵巢癌的耐药与转移是患者治疗失败和死亡的重要原因。2018年有研究显示,我国近15年的卵巢癌患者5年生存率依然维持在42%左右,与1995—1999年基本持平^[10]。因此,卵巢癌的治疗依旧是一个值得探索的研究领域。

子宫内膜癌的高危因素包括月经初潮提前、绝经期延迟、肥胖、无排卵月经、他莫昔芬等药物长

期使用以及未生育等^[11]。子宫内膜癌发病主体为平均年龄60岁的绝经后妇女,其发病率也呈现明显的地域差异性。与宫颈癌不同的是,子宫内膜癌在发达国家(西欧和北美)发病率较高,人口老龄化加剧以及代谢疾病(如糖尿病)发病率的提高是最可能的原因^[12]。子宫内膜癌患者通常会出现异常子宫出血,如果病情进展,可能会出现腹部和盆腔疼痛^[13]。全子宫切除+双侧输卵管卵巢切除术是子宫内膜癌最常见的手术治疗方式^[12]。对于子宫内膜癌高危患者,则采用手术联合辅助放疗和(或)化疗,如顺铂、卡铂、阿霉素(DOX)和环磷酰胺,虽具有一定疗效,但预后普遍较差^[14]。

GTN包括恶性侵袭性葡萄胎、绒毛膜癌、胎盘部位滋养细胞肿瘤和上皮样滋养细胞肿瘤,临床表现多为阴道异常出血、子宫增大、卵巢黄素囊肿等^[15]。超声和血清人绒毛膜促性腺激素检查可以帮助患者诊断GTN的类型和疾病分期^[16]。GTN通常根据国际妇产科协会的评分和分期标准实施分层治疗,其治疗以化疗为主,手术和放疗为辅。GTN是迄今预后最好的妇科恶性肿瘤,其中高危型GTN治愈率达80%~90%^[17],但仍有部分高危型患者因耐药、复发及特殊部位的转移而治疗无效致死。因此,复发、耐药和侵袭转移仍是目前GTN治疗的难点。

2 妇科恶性肿瘤的药物递送方式

2.1 被动靶向纳米递药系统

被动靶向制剂是指利用特定组织、器官的生理结构特点,使药物在体内能够产生自然的分布差异,从而实现靶向效应。妇科恶性肿瘤与其他实体瘤组织类似,常具有广泛的新生血管,其血管结构多有缺陷并伴随淋巴引流系统受损^[18]。肿瘤血管网络对循环体系中纳米粒的渗透性增加,而淋巴系统对纳米粒的内化作用降低,这使得纳米尺寸的微粒在肿瘤间质空间中积累^[19]。这种所谓的增强渗透和保留(EPR)效应能够实现纳米药物颗粒在肿瘤组织中的特异性聚集^[20]。Lu等^[21]构建了一种载双氢青蒿素(DHA)的聚(乙二醇)甲基醚-聚(ε-己内酯)自组装纳米胶束(DHA/MPEG-PCL),并将其应用于宫颈癌的治疗;与DHA溶液相比,DHA/MPEG-

PCL 因具有 EPR 效应而显示出更好的宫颈癌治疗效果和更低的毒性, 并延长了荷瘤裸鼠的生存期。Ebeid 等^[22] 研究报道, 负载 PTX 的乳酸-羟基乙酸共聚物 (PLGA) 纳米粒 (NPs) 通过 EPR 效应聚集到子宫内膜癌组织, 显示出较 PTX 溶液组更好的肿瘤抑制作用。

与小分子药物溶液相比, 纳米药物颗粒在肿瘤部位的特异性聚集能够增强抗肿瘤药物的疗效。然而, 由于不同物种以及不同类型肿瘤之间存在异质性, 肿瘤组织的生理病理学特性, 包括组织的纤维化程度以及血管系统的密度和结构完整性也不尽相同, 许多实体瘤组织对纳米体系的 EPR 效应并不显著。有研究表明, 纳米递药系统更多地是通过转胞吞作用聚集到实体瘤组织中^[23]。因此, 有必要进一步深入探究纳米体系治疗不同类型妇科恶性肿瘤的药物递送机制。

2.2 主动靶向纳米递药系统

主动靶向是利用纳米递药系统与靶组织或靶细胞之间的配体-受体、抗原-抗体或其他形式的分子相互识别, 将药物输送到特定的位置, 与被动靶向作用相比, 可进一步提高肿瘤细胞对药物的摄取, 增强药物的治疗效果并显著降低机体副作用^[24]。基于此, Zhang 等^[25] 构建了一种环状 Arg-Gly-Asp (cRGD) 修饰的肿瘤靶向 PLGA 纳米递药系统 (NPs-cRGD) 用于治疗耐药性卵巢癌, cRGD 与癌细胞中高度表达的 $\alpha_v\beta_3$ 整合素特异性结合以实现主动靶向; 通过体内实验发现, 与非靶向纳米制剂相比, NPs-cRGD 能更好地治疗耐药性卵巢癌。Zhao 等^[26] 设计了胎盘样硫酸软骨素 A 结合多肽 (pICSA-BP) 修饰的树突状多聚-L-赖氨酸 (DGL) 纳米粒 (DGL/CSA-PNPs) 用于递送 HDZK-BYSB107-灵菌红素, pICSA-BP 能够特异性结合在胎盘滋养层中高度表达的胎盘样硫酸软骨素 A 上, 使 DGL/CSA-PNPs 富集于绒毛膜癌组织中, 进而取得了理想的抑瘤效果。

大多数纳米药物的主动靶向功能主要是通过载体外表面修饰靶向多肽而实现。近年来一些新型肿瘤靶向策略的研发取得了很大进展。例如在基于内源性细胞的药物递送策略中, 中性粒细胞可以被肿瘤组织产生的炎症因子募集, 进而靶向聚集至肿瘤

部位。Wang 等^[27] 研究发现, 中性粒细胞膜包裹的载 PTX 的 PLGA 纳米体系展现出优越的肿瘤内化作用与卵巢癌治疗作用。抗体-药物偶联物 (ADC) 是一类新型癌症靶向治疗药物, 利用单克隆抗体导向的特异性, 可与细胞毒性药物高效结合, 以提高药物递送特异性并降低全身毒性。然而, 临床上使用的 ADC 仅限于毒素类药物, 存在药物含量低、抗体使用过多、成本过高等问题^[28]。迄今为止, 已有 9 种 ADC 制剂被批准用于癌症治疗^[29]。在妇科恶性肿瘤领域, 虽然还没有 ADC 制剂被批准用于临床, 但也有临床研究正在进行中, 如 mirvetuximab soravtansine (MIRV)^[29]。为了解决 ADC 制剂药物荷载能力低等问题, Ding 等^[28] 构建了曲妥珠单抗修饰的聚合物囊泡用于靶向递送盐酸表柔比星至 HER2 阳性卵巢肿瘤中, 结果证实该抗体-纳米药物偶联体系能够发挥优异的卵巢肿瘤生长抑制作用。

虽然主动靶向递药体系具有众多优点, 但由于受体表达的高度异质性, 主动靶向纳米制剂在不同个体间的靶向效应差异较大。同时, 大分子配体具有较强的免疫原性和空间位阻, 导致主动靶向纳米制剂从体内清除速度加快, 靶向效率降低^[30]。此外, 肿瘤细胞上的不同受体表达量常上调, 耐药性通常与受体表达量上调以及 2 种受体之间的通路转换有关, 如表皮生长因子受体 (EGFR) 和胰岛素样生长因子 1 受体之间的通路转换影响吉非替尼对乳腺癌的治疗效果^[31]。这些因素均会影响主动靶向纳米药物的递送效率。因此, 明确相关受体、抗体或其他结合蛋白在妇科恶性肿瘤患者中的表达情况是保证主动靶向纳米制剂疗效的有效方法。

2.3 肿瘤微环境响应性释药系统

肿瘤的发展与肿瘤微环境的生理状态高度相关, 由于肿瘤微环境与周围正常组织环境 [包括 pH 值、谷胱甘肽 (GSH) 浓度以及酶的表达等] 具有较大差异, 因此, 构建肿瘤微环境响应性释药体系是提高妇科恶性肿瘤治疗疗效以及安全性的常用手段。肿瘤细胞内 GSH 的浓度比细胞外高 2~3 个数量级^[32]。基于此, Zou 等^[33] 通过二硫键将 PTX 和四甲基吡嗪 (TMP) 连接, 构建了一个氧化还原敏感的纳米胶束 (PTX-ss-TMP-NPs) 以治疗卵巢癌,

PTX-ss-TMP-NPs 在肿瘤细胞内高浓度 GSH 的作用下, 二硫键断裂, 随后纳米体系迅速解聚, 释放出 PTX; PTX-ss-TMP-NPs 在荷瘤小鼠中显示出优越的肿瘤特异性积聚和抗肿瘤作用。Ding 等^[34] 则借助肿瘤酸性微环境治疗子宫内膜癌, 该研究首先合成了 pH 敏感的两亲性共聚物聚乙二醇-聚(二异丙基氨基)甲基丙烯酸乙酯(mPEG-PDPA), 然后在 mPEG-PDPA 自组装形成纳米囊泡的过程中将疏水性抗凋亡 B 淋巴细胞瘤-2 基因抑制剂 navitoclax 和亲水性化疗药物 DOX 分别封装到该囊泡的膜和腔中; 实验结果表明, 酸性微环境触发下释药以及 DOX 和 navitoclax 联合递送使纳米药物在子宫内膜癌治疗中显示出优越的抗癌功效和更低的毒副作用。

在该领域的研究中, 妇科恶性肿瘤微环境响应的药物释放系统构建需依赖于各种响应材料的研发, 包括有机聚合物^[35]、无机纳米材料^[36]以及药物-聚合物偶联分子^[37]等。现有的研究主要考察了各种响应材料的药物递送效率以及对肿瘤的治疗效果, 但事实上, 其安全性以及体内代谢情况也应予以充分考察, 以推动其临床转化。

2.4 局部给药

与口服和注射途径相比, 基于纳米载体的新型给药系统还可通过局部给药增强药物的吸收, 以有效降低药物的毒副作用, 提高治疗效果。腹膜癌(PC)和宫颈癌是妇科恶性肿瘤中最常采用局部给药的 2 种疾病。PC 通常在卵巢癌晚期(Ⅲ期和Ⅳ期)出现, 其特征是在腹膜上形成播散性肿瘤结节。目前, 对 PC 的治疗除了全身化疗以外, 还有专门针对腹腔的药物递送方法, 即局部腹腔化疗, 可以显著提高患者存活率^[38]。Shariati 等^[39]设计了一种负载铂的聚精氨酸-透明质酸纳米粒, 然后在腹腔镜手术期间, 利用加压腹腔内气雾剂化疗(PIPAC)技术, 使治疗药物作为加压气雾输送到封闭和肿胀的腹腔中, 与注射游离铂相比, 通过腹腔内加压气雾给药可进一步提高纳米粒在腹膜肿瘤结节中的累积和渗透水平; 结果表明, 靶向纳米药物与 PIPAC 技术联合用于 PC 的局部治疗展现出了理想的肿瘤治疗作用。

宫颈癌好发于宫颈上皮移行带, 即原始鳞柱上皮交界和新的鳞柱上皮交界之间的区域。阴道给药

除了发挥一定的局部作用, 还具有阴道表面积较大、血供丰富、可避免肝脏首过效应以及治疗相关的毒副作用较少等优点。然而, 由于阴道黏膜组织的自清洁作用, 导致常规阴道给药药物滞留时间短、吸收差, 往往需要频繁给药才能保证足够的治疗剂量^[40]。为此, Victorelli 等^[41]开发了负载姜黄素(CUR)的聚乙烯亚胺(PEI)和壳聚糖聚合物的黏膜黏附液晶系统治疗宫颈癌, 并在其中添加人工阴道黏液以提高黏膜黏附力, 增加了药物与阴道环境的接触时间, 提高了治疗药物的生物利用度。

局部给药时, 虽然黏膜的黏附作用使纳米粒获得较高内吞效率并延长了颗粒在黏液中的停留时间, 但同时也存在难以穿透黏液层到达目标区域的缺点。因此, 下一步研究的重点是设计能够穿透黏液层并具有强大内吞能力的纳米递药体系, 尤其是含有环境敏感键的黏液穿透颗粒, 如含 pH 敏感键的黏液穿透颗粒, 黏液穿透颗粒可以快速穿透黏液层, 而 pH 敏感键在阴道酸性环境中断裂, 并暴露带正电荷的表面, 然后与带负电荷的细胞膜相互作用, 从而获得更高的细胞内化效率^[40]。

2.5 外部能量协助药物释放

外部能量协助药物释放的肿瘤治疗策略是常规疗法的一种有效助推方式, 利用功能性纳米材料在光、超声、磁场、微波或电场等外源刺激下的响应效应, 如光热转换效应、空化效应、机械效应、光电效应等, 精准控制药物释放, 提高肿瘤抑制率的同时增强治疗安全性^[42]。超声具有非侵入性和高组织穿透能力的特点, 可以通过纳米粒介导的能量转换引起空化效应、热效应与机械效应。Chen 等^[43]使用双乳化方法构建了一种由携带氧气的全氟戊烷(PFP)液体内核和负载 PTX/ 吲哚菁绿(ICG)的 PLGA 外壳组成的纳米粒用于卵巢癌治疗, ICG 处理的细胞暴露于近红外光或超声下产生活性氧(ROS), 从而诱导细胞凋亡, 同时造成 PFP 液滴气化, PFP 气化过程中进一步产生作用力导致纳米粒解体并释放 PTX 和氧气; 体内实验结果表明, 该纳米粒联合激光和超声有助于控制 PTX 的释放和 ROS 的产生, 进而显著诱导肿瘤细胞凋亡并抑制荷瘤小鼠的肿瘤生长, 有效降低耐药性和药物的副作

用。Wang 等^[44]通过交变磁场产生的磁热作用控制负载坦螺旋霉素和磁性 Fe₃O₄ 脂质体的药物释放, 实现了磁热-化疗联合治疗卵巢癌的目的。

除了常用的超声和磁场, 激光和射线也可以实现药物特异性释放。Zhao 等^[45]设计了装载 DOX、造影剂硫化铋 (Bi₂S₃) 和 PFP 的叶酸 (FA) 靶向多功能纳米粒 (FBPD NPs) 以治疗卵巢癌, FBPD NPs 的温度在激光照射后迅速升高, 诱导 PFP 的液气转化, 并促进 DOX 的释放; 体内实验表明, 激光照射后的 FBPD NPs 可以有效抑制卵巢癌的生长。Geng 等^[46]则利用 X 射线作为外部触发器在肿瘤部位精确有效地激活 DOX 前药治疗宫颈癌, 实现了药物的可控释放, 在降低药物全身毒性的同时增强了肿瘤抑制作用。

相比于常规疗法, 外部能量协助的药物递送策略有以下几点优势: 增强组织穿透深度, 提高深部肿瘤的治疗效果^[42]; 具有非侵入性、高选择性和生物安全性, 可以精确聚集于肿瘤区域控制药物释放, 而对周围正常组织不产生影响^[47]。更重要的是, 可以将多种成像方法和治疗方式整合到一个纳米平台中, 以实现“诊-疗”一体化。总的来说, 外部能量介导的药物释放在妇科恶性肿瘤的治疗中具有独特的优势, 是一个值得深入研究的领域。

3 新型纳米递药系统在妇科恶性肿瘤治疗中的应用

3.1 化疗

随着肿瘤药理学的迅速发展, 化疗经历了从传统细胞毒药物向小分子靶向药物乃至大分子免疫治疗药物的转变。抗肿瘤药物研究者一直致力于增加化疗药物靶向性, 降低其不良反应, 但是严重的全身不良反应和多药耐药仍有发生, 限制了化疗药的临床应用。新型纳米递药技术的不断进步为化疗药高效且安全的应用提供了契机。通过载体递送, 将药物特异性富集于肿瘤部位, 进而在实现提高化疗效果的同时有效降低不良反应的发生率。笔者所在课题组基于 GTN 细胞中人平衡核昔转运体 1 (ENT1) 过表达的现象, 通过将阿糖胞苷 (Cy, ENT1 的底物) 接枝于脂质体 (Cy-lipo) 表面而构

建了转运体介导的靶向递送甲氨喋呤 (MTX) 的纳米药物 (Cy-Lipo@MTX)^[48]; ENT1 对 Cy-Lipo 高亲和性有助于介导纳米药物进入 GTN 细胞, 而绒毛膜癌是 GTN 中最常见的一种类型; 研究结果显示, Cy-Lipo@MTX 在体内均发挥显著的抗绒毛膜癌作用, Cy-Lipo@MTX 组体内肿瘤抑制率为 93.66%, 是 MTX 溶液组的 2 倍, 中位生存期为 45 d, 明显长于 MTX 溶液组 (28 d); MTX 溶液组有明显肾毒性、体质量下降等不良反应, Cy-Lipo@MTX 组内小鼠无重要器官损伤, 也无明显体质量下降现象。

在妇科恶性肿瘤的治疗中, 能够改善肿瘤细胞对化疗药物的敏感性是纳米递药系统最主要的优势之一。纳米递药系统改善耐药主要通过 2 种机制: 增加药物进入肿瘤细胞的浓度和抑制耐药相关蛋白的功能。笔者所在课题组设计了一种以 PEI 和硬脂酸 (SA) 接枝物为核, 以修饰 PEI-SA 的透明质酸 (HA) 为壳的“核-壳”型聚合物纳米体系 [(PEI-SA) HA/PC] 用于递送 PTX 和 CUR (见图 1)^[49]; 纳米载体因 HA 特异性靶向卵巢癌细胞膜上的 CD44 受体, 使得肿瘤细胞对药物的摄取增加; (PEI-SA) HA/PC 在体外可显著抑制人卵巢癌细胞和多药耐药变异体细胞的增殖和侵袭, 在荷瘤小鼠中也显示出良好的抗肿瘤作用, 抑制了肿瘤细胞的迁移。在耐药宫颈癌的治疗中, Qian 等^[50]以聚丙烯酸为骨架, 以 β-环糊精和 PTX 之间的相互作用力为交联点构建了一种黏膜黏附纳米凝胶; 在原位宫颈癌模型中, 纳米凝胶因其优异的黏膜黏附性延长了药物在阴道中的滞留时间, 有效地抑制了肿瘤的生长, 且没有表现出明显的副作用。除了增加耐药细胞对药物的摄取外, 构建化疗药联合多药耐药蛋白沉默基因^[51]或抑制剂 (如冰片^[52]) 的纳米递药系统是另一种克服妇科恶性肿瘤耐药的方式。

3.2 免疫治疗

由于肿瘤自身会形成一种高度免疫抑制的微环境, 肿瘤细胞易从免疫系统中逃逸并影响常规化疗的疗效, 使用免疫疗法旨在增强免疫系统识别和清除肿瘤细胞的能力。Cheng 等^[53]通过细胞膜涂层纳米技术开发了一种源自树突细胞 (DC) 的仿生纳米

疫苗 (mini DC) 用于卵巢癌的免疫治疗 (见图 2): 从卵巢癌细胞裂解物引发的 DC 中提取的细胞膜涂覆到负载白细胞介素 2 (IL-2) 的 PLGA 纳米粒上, 这种合成的 DC 模拟物从源细胞中继承了关键的膜蛋白, 可以通过它们之间的特异性作用呈递抗原并以旁分泌方式释放 IL-2, 从而激活 T 细胞, 并在迁移和抗原呈递过程中不受免疫抑制性肿瘤相关微

环境和生理屏障的影响, 最终激发强大的免疫抗肿瘤反应; 在卵巢癌小鼠模型中, 与 DC 疫苗相比, mini DC 对卵巢癌表现出优越的治疗和预防作用, 包括延迟肿瘤生长和减少肿瘤转移; 同时, 它还可以克服 DC 疫苗保质期短和易受不利的免疫抑制条件影响的缺点, 具备更好的临床可操作性。

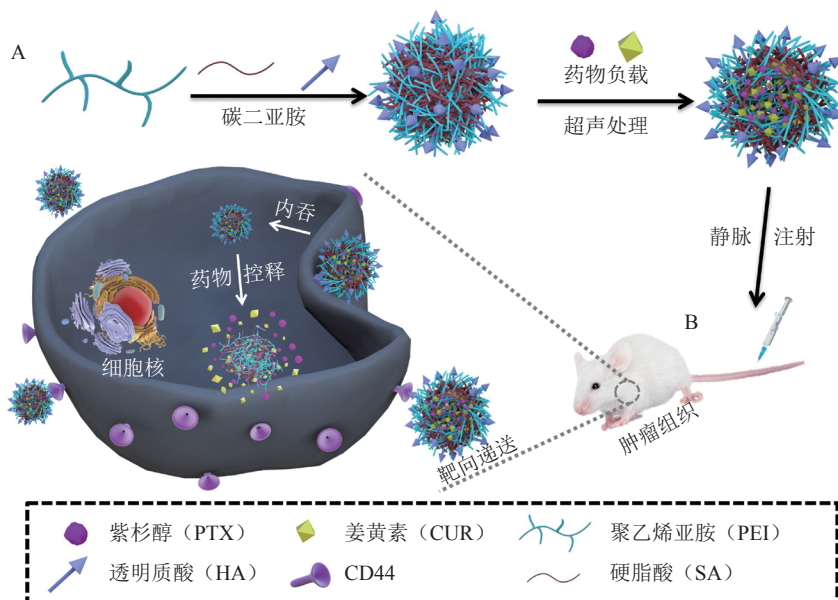


图 1 (PEI-SA) HA/PC 的制备流程 (A) 及治疗卵巢癌机制 (B) 示意图

Figure 1 Schematic illustration for preparation (A) and therapeutic mechanism in ovarian cancer (B) of (PEI-SA) HA/PC

免疫反应的产生依赖于效应细胞, 尤其是对色氨酸水平敏感的 T 细胞^[54]。在肿瘤细胞存在的情况下, 色氨酸被吲哚胺-2, 3-双加氧酶 (IDO) 降解为犬尿氨酸^[55]。色氨酸代谢物或色氨酸不足将导致 T 细胞无反应性, 使肿瘤细胞易从免疫系统中逃逸^[56]。近年来研究发现, 一些小分子 IDO 抑制剂可以通过恢复 T 细胞作用实现肿瘤的免疫治疗, 同时以 IDO 抑制剂为基础的联合治疗能够发挥优越的抗肿瘤作用^[57]。Wang 等^[58] 构建了一种将 IDO 抑制剂和顺铂前药共载于层状双氢氧化物的纳米体系, 用于治疗宫颈癌; 在体内实验中, 与单独使用顺铂相比, 纳米体系处理组对宫颈癌的抑制作用更为显著。在临床上, 免疫与化疗药物联合治疗的模式被逐渐运用到妇科恶性肿瘤的治疗中。联合治疗时采用新型纳米药物递送系统具有克服耐药性、增加药物灌注、

增强宿主免疫反应和减少副作用等优势^[59]。因此, 研究联合免疫治疗的多模式纳米递药系统具有重要意义。

3.3 铁死亡

铁死亡是一种以脂质过氧化物积累为特征的铁依赖性程序性细胞死亡, 在形态学、生物学和遗传学上与细胞凋亡、坏死性凋亡和自噬均不相同^[60]。在过去 10 年中, 铁死亡诱导型纳米药物在肿瘤治疗领域的应用引起广泛关注, 其中铁过载与破坏肿瘤细胞的还原体系是 2 种有效的肿瘤铁死亡诱导策略^[61]。

基于铁过载的铁死亡诱导策略在妇科恶性肿瘤的治疗中, Huang 等^[62] 研究证实, 人卵巢肿瘤干细胞 (HuOCSCs) 在摄入一定量超顺磁性氧化铁纳米粒 (SPIONs) 后会诱导肿瘤细胞铁死亡; 在体外实验中, SPIONs 中的铁离子能够作为芬顿催化剂

催化 HuOCSCs 中的 H_2O_2 生成羟基自由基并诱导氧化应激, SPIONs 能够诱导 HuOCSCs 铁死亡, 并对

HuOCSCs 的体外增殖、侵袭和耐药活性均有显著抑制作用。

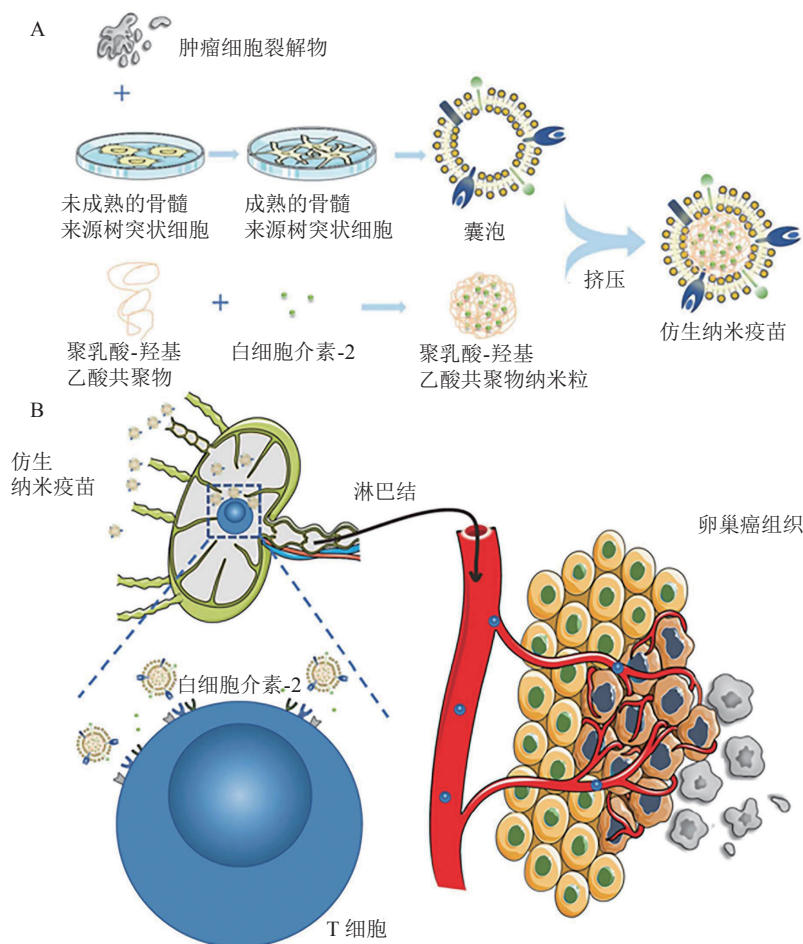


图 2 mini DC 的制备流程 (A) 及治疗卵巢癌机制 (B) 示意图

Figure 2 Schematic illustration for preparation (A) and therapeutic mechanism in ovarian cancer (B) of mini DC

破坏细胞内还原体系实现肿瘤细胞铁死亡的应用比较广泛, 比如谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4) 是肿瘤细胞内能够还原脂质过氧化物的脂质修复酶, 抑制 GPX4 的活性或表达能够引发肿瘤细胞铁死亡。Gao 等^[63] 构建了 ROS 响应的聚合物胶束递送铁离子诱导剂 (RSL3) 至耐多柔比星人卵巢癌 (NAR) 细胞中以触发卵巢癌细胞铁死亡, RSL3 能够通过靶向 GPX4, 从而逆转抗肿瘤治疗中的多药耐药性; 在 NAR 细胞中, RSL3 胶束的毒性比未包裹 RSL3 的胶束高 30 倍, 并通过荷瘤小鼠的存活时间、肿瘤生长抑制以及 GPX4 抑制作用等方面进一步证实 RSL3 胶束具有强大的卵巢癌抗耐药性作用。由此说明, 这种与铁死亡相关的协同治疗策略可以作为

一种潜在的治疗模式应用于妇科恶性肿瘤的治疗。

3.4 基因治疗

基因治疗一般通过敲除或改变细胞中基因来达到治疗目的, 是一种具有前景的癌症治疗方法, 对妇科恶性肿瘤 (如宫颈癌和卵巢癌) 已展现出理想的治疗作用。在妇科恶性肿瘤的基因疗法中, 调控抑癌基因、自杀基因、抗血管生成基因、免疫增强基因、多药耐药基因等是常见的治疗策略^[64]。递送基因药物时借助纳米技术可以提高肿瘤靶向性, 并最大限度地降低对正常组织的毒性。Cui 等^[65] 将 PTX 和微小核糖核酸-7 (microRNA-7, miR-7) 封装于 mPEG-PLGA-PLL 三嵌段共聚物中, 从而制备成双载药纳米递送体系 (P/MNPs) 用于卵巢癌的

治疗: miR-7 通过抑制细胞外信号调节激酶通路使肿瘤细胞对 PTX 敏感性提高, 从而克服 PTX 的耐药性; P/MNPs 能够保护 miR-7 不被降解, 提高其转染效率, 同时具备控制药物释放、增加细胞摄取和增强细胞杀伤作用等特点; 体内外实验结果表明, 化疗和基因治疗联合后可克服肿瘤耐药性, 增强对卵巢癌的抑制作用。

由于核酸的负电荷和亲水性会阻碍其跨质膜的被动扩散, 阳离子脂质体常用作核酸载体以保护它们免于酶降解并将其递送至靶细胞以提高有效摄取。阳离子脂质体与其他递药系统相比更具优势, 它们制备更简单, 免疫原性更小, 有效载荷更大, 并可以多剂量设计。Dong 等^[66]构建了 EGFR 适配体偶联的阳离子脂质体-DNA 复合物 (EGFR-LPDS) 靶向递送沉默富含 AT 的特殊序列结合蛋白 1 (special AT-rich sequence binding protein1, SATB1) 基因的小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 用于治疗绒毛膜癌: SATB1 蛋白可以促进癌症进展和侵袭, 在绒毛膜癌细胞中过度表达; EGFR-LPDS 能特异性靶向绒毛膜癌细胞, 在体内外显著抑制 SATB1 的表达, 抑制细胞增殖并诱导细胞凋亡; 与未载有 SATB1 siRNA 的纳米粒处理组相比, EGFR-LPDS 对荷瘤小鼠的治疗效果更佳, 肿瘤重量抑制率达到 81.4%, 展现了纳米载体介导的基因疗法的优越性。

3.5 外部能量协同的治疗

3.5.1 声动力治疗 声动力疗法的基本机制是联合超声辐射和声敏剂以产生 ROS, 根据氧化还原状态的改变诱导肿瘤细胞死亡。声动力疗法不仅沿袭了超声的高组织渗透深度, 而且还可以提高肿瘤细胞对治疗的敏感性^[67]。目前, 包括有机和无机分子在内的多种声敏剂已被用于声动力治疗, 但诸如化学/生物稳定性低、肿瘤靶向性差、生物可降解程度低等问题限制了其向临床转化^[68]。纳米递药系统负载声敏剂用于声动力治疗, 可提高声敏剂的稳定性、声动力治疗的靶向性及其疗效。

纳米递药系统介导的声动力疗法在卵巢癌的治疗研究中比较广泛。Lee 等^[69]构建了 PEG 和声敏剂二氢卟吩 (Ce6) 修饰的石墨烯纳米带, 用于转移性卵巢癌的治疗: 纳米带通过吸附于卵巢癌细胞

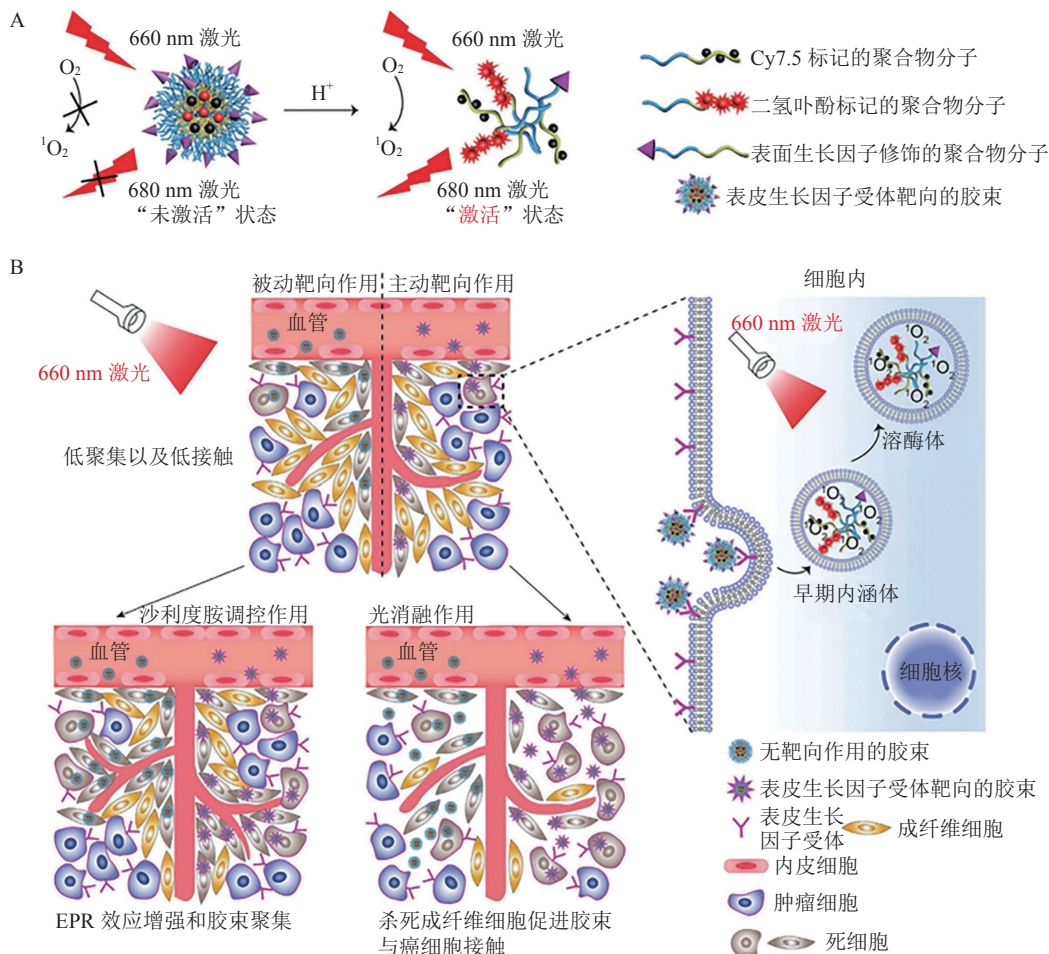
表面, 形成物理屏障以阻止间皮细胞黏附, 同时延迟肿瘤细胞的解离与扩散, 最终抑制肿瘤细胞的转移; 在超声作用下, 纳米带通过声动力作用杀伤腹腔内残余卵巢癌细胞; 此外, 纳米带还可增强化疗药顺铂或 PTX 的敏感性, 增强其化疗作用。

3.5.2 光疗 光疗包括光动力疗法和光热疗法, 其原理是将适当波长的光与光敏剂结合起来, 通过诱导 ROS 的生成或光热作用对目标组织造成选择性损伤^[70-71], 但现有光敏剂不稳定、易淬灭、体内靶向性差等缺点限制了光疗向临床转化^[72]。将纳米材料应用于光疗/化疗联合, 不仅能够克服光敏剂的缺点, 而且可以增加药物在肿瘤组织中的积累, 增强化疗敏感性, 提高治疗效果^[73]。

光热材料将光能转化为热能, 会导致局部温度升高。研究显示, 肿瘤细胞的光热损伤通常在局部温度达到 41 °C 时开始^[71]。基于化疗药的明显不良反应和多药耐药问题, 近年来, 研究者尝试将化疗/光热疗法联用, 以增加化疗敏感性。Long 等^[74]将 PEG 修饰的二硫化钨纳米片作为负载 DOX 和 ICG 的纳米载体支架, 再采用 FA 分子修饰的红细胞膜包裹纳米片, 开发出了一种新型仿生递送系统用于宫颈癌的靶向治疗: 该系统具有较高的生物相容性和显著的近红外光热功能; 体外实验表明, ICG 在近红外光照射下产生的光热效应不仅增强了肿瘤细胞对纳米药物的摄取, 而且提高了对肿瘤细胞的杀伤效率; 新型仿生递送系统在宫颈癌组织上靶向积累 DOX 的同时, 协同化疗/光热治疗作用, 最终可使体内肿瘤抑制率达到 95.5%, 而对正常组织基本无副作用。

Yan 等^[75]将光敏剂 Ce6 聚合物与 EGFR 抗体偶联, 构建了一种靶向 EGFR 的 pH 敏感纳米系统协同沙利度胺用于卵巢癌治疗 (见图 3): 首先, 沙利度胺治疗促进肿瘤血管正常化, 显著增加纳米粒在肿瘤部位的聚集; 其次, 在近红外光照射下, 负载的光敏剂 Ce6 产生光动力作用消融血管周围基质细胞, 纳米粒可更多地聚集在肿瘤细胞, 并产生单线态氧以杀死肿瘤细胞; 研究结果显示, 沙利度胺和光动力治疗先后调控肿瘤微环境, 实现了抗体修饰的纳米系统在肿瘤组织中的聚集与渗透, 在体内

外均展现出优越的抗肿瘤作用。此类依靠近红外光的定位辐射和纳米材料高效光热转换能力的治疗策略为妇科恶性肿瘤的治疗带来了巨大的希望。



(A) EGFR 靶向的 pH 敏感光动力胶束 Ce6 荧光激活和单线态氧生成; (B) 沙利度胺调节肿瘤微环境后酸激活的 EGFR 靶向纳米光敏剂的递送

图 3 沙利度胺调节肿瘤微环境后酸激活的 EGFR 靶向纳米光敏剂治疗肿瘤机制示意图

Figure 3 Schematic illustrations for antitumor mechanism of acid-activatable EGFR-targeted nanophotosensitizer after modulation of tumor microenvironment by thalidomide

3.5.3 放疗 放疗是以放射线照射为基础的临床治疗方法。高能辐射在局部照射肿瘤组织时可消灭肿瘤细胞, 但与此同时不可避免地会对正常组织造成损害, 导致严重的不良反应, 如胃肠功能障碍和骨髓损伤。近年来, 随着纳米技术迅速发展, 纳米给药系统在肿瘤放疗中的应用研究越来越多, 可以显著提高放疗的靶向性, 减少药物不良反应^[76]。因此, 通过放疗联合纳米技术开发具有高效性、安全性的靶向纳米递药系统对于妇科恶性肿瘤的治疗十分有意义。

Li 等^[77] 构建了 FA 偶联的肿瘤靶向奥拉帕尼纳米递药系统 (ATO), 将其与放疗联合应用于宫颈癌裸鼠的治疗: 与奥拉帕尼组相比, ATO 联合放疗组荷瘤小鼠肿瘤生长明显延缓, 且中位生存时间明显延长, 这主要是因为 FA 能够介导纳米药物靶向肿瘤组织, 肿瘤细胞对纳米药物摄取增加; 纳米药物联合放疗协同抑制肿瘤细胞增殖以及 DNA 损伤修复, 并增强了化疗药的敏感性。

近年来, 放射医学研究发现, 含有高原子序数金属 (包括铋、金、钨、钽和钿等) 的纳米材料可

以通过促进 X 射线能量的沉积以及二次电子的发射作用, 造成直接或间接 (诱导 ROS 的生成) 的 DNA 损伤^[78]。鉴于高原子序数金属优越的辅助肿瘤治疗作用, 已经有许多含有高原子序数元素的纳米药物进入临床^[79]。在妇科恶性肿瘤的治疗尝试中, 研究显示, 钨酸铋 (Bi_2WO_6) 半导体纳米片以及组氨酸封端的金纳米团簇均能够发挥优越的放疗增敏作用, 大大提升宫颈癌的治疗效果^[80-81]。

纳米递药系统介导的外部能量协同妇科恶性肿瘤治疗可增加化疗药物靶向递送与定位释放能力^[74]。此外, 这些治疗方法通过外部条件控制光敏剂、声敏剂以及放射性标记物, 可局部、定向控制对肿瘤细胞的杀伤作用^[69]。总的来说, 外部能量协同的治疗方法具有微创乃至无创、靶向性高以及低毒的优点, 缺点在于外部能量会对辐射部位产生一定的副作用, 包括烧灼感、疼痛和水肿等^[82]。因此, 寻找更加安全有效的光敏剂、声敏剂、放射性标记物是该领域研究的难点, 也是力争突破的瓶颈。

3.6 “诊-疗”一体化纳米体系

纳米递药系统的体内过程 (包括吸收、分布、代谢及排泄) 决定着纳米药物的安全性与疗效。纳米医学与影像学技术的结合为纳米药物体内过程的研究提供了新平台。其中, “诊-疗”一体化纳米体系是能够将疾病的诊断或监测与治疗有机结合的新型生物学平台。近年来, 一系列能够实现癌症“诊-疗”一体化的纳米药物被开发, 其能实时监测纳米药物治疗过程与反馈纳米药物的治疗效果。

Liu 等^[83]研发了一种负载抗细胞程序性死亡-配体 1 的抗体 (PD-L1 Ab) 和 *miR-34a* 基因的微泡 (PD-L1 Ab/*miR-34a*-MBs), 拟通过超声成像技术实现宫颈癌的诊断与治疗: 首先, PD-L1 Ab/*miR-34a*-MBs 通过 PD-L1 抗体主动靶向肿瘤细胞, 阻断 PD-1/PD-L1 信号通路, 从而激活机体免疫系统, 促进淋巴细胞增殖; 其次, 在超声辐射下, 微泡中的液态空化剂 (三氟乙烷) 迅速气化, 形成较强的对比增强超声信号, 实现肿瘤成像, 与此同时, 超声介导的微泡在特定部位破裂不仅实现了药物的可控释放, 而且增加了肿瘤组织和内皮细胞的通透性, 因此, 宫颈癌细胞对药物的摄取增加; 体内外实验

结果表明, 通过超声介导的免疫疗法和基因疗法的组合对宫颈癌具有更好的靶向性和协同抑制作用。在普通的纳米药物中, 起治疗作用的通常是化疗药物, 这些药物直接作用于肿瘤细胞, 不需要外界刺激激活, 而对于一些“诊-疗”一体化纳米体系, 成像剂可以通过响应外部能量参与到妇科恶性肿瘤的治疗中, 这能够直接避免小分子化疗药物的毒副作用, 如光动力疗法和光热疗法中, 光敏剂在外界激发光的照射下, 分别产生具有细胞杀伤效果的 ROS 或热效应, 从而可控地杀灭肿瘤细胞。

除了上述在治疗方面的优势, “诊-疗”一体化纳米体系还能够及时反馈纳米药物的治疗效果, 以实现根据最新的病情发展及时调整治疗方案。在现有的研究中, 对纳米药物治疗效果的评价, 通常是通过测量动物模型中肿瘤组织的质量或体积。然而, 这样的反馈手段, 在妇科恶性肿瘤的临床治疗中并不适用, 因为大多数肿瘤位于组织深处或内脏器官。因此, 开发能够及时反馈纳米药物治疗效果的新型手段尤为重要。肿瘤组织微环境中的许多生理病理特性异于正常组织, 包括较低的 pH 值和乏氧环境等, 构建能够反映肿瘤生理病理学指标变化的纳米药物就能够实时了解纳米药物的治疗效果。如构建含有 pH 值指示分子或氧含量指示分子的纳米递送体系, 有望及时反馈纳米药物的治疗效果^[84-85]。总之, 妇科恶性肿瘤“诊-疗”一体化纳米体系的研究尚不充分, 但这是一个值得深入研究的领域。

4 结语与展望

与其他肿瘤一样, 妇科恶性肿瘤的治疗在杀灭肿瘤细胞的同时, 需要避免对正常细胞产生影响, 尤其需要保护重要脏器, 以免造成严重损害。与其他肿瘤不同的是, 妇科恶性肿瘤的治疗还要尽可能地降低对患者生育力或腹中胎儿的影响。目前, 国内外对于妇科恶性肿瘤的治疗方法主要是化疗、手术治疗和手术-化疗联合治疗。PTX、多柔比星、MTX 和铂类等是治疗妇科恶性肿瘤的常用药物。这些药物通常表现出明显的胃肠道系统、心血管系统、免疫系统以及生殖系统毒性, 许多妇科恶性肿瘤患者因不能承受药物的不良反应而停药。此外, 停药

后很长一段时间内, 不建议妇女进行生育以避免药物所致的胎儿畸形。与抗肿瘤药物相比, 纳米递药系统能够通过 EPR 效应聚集到肿瘤部位。随着纳米医学的不断进步, 近年来所研发的主动靶向、肿瘤微环境敏感释药与外部能量响应释药的纳米递药系统进一步增强了其在妇科恶性肿瘤部位的聚集效应, 在增强抗肿瘤药物疗效的同时降低其副作用。耐药和转移是造成卵巢癌等妇科恶性肿瘤高病死率的主要原因, 而纳米药物因其结构特征以及多靶点的作用模式在延缓耐药和抑制肿瘤转移方面具有无可比拟的优势。此外, 在过去 20 年中, 通过对宫颈癌、卵巢癌、子宫内膜癌和 GTN 发生与发展机制的不断探究, 纳米药物介导的免疫疗法、基因疗法以及铁死亡疗法等新型治疗方式不断丰富妇科恶性肿瘤治疗策略的同时, 进一步延缓了耐药的发生。纳米递药系统因其可定制的特点以及特殊的尺寸效应, 能够吸收或响应光能、超声以及磁能等外部能量从而获得强大的肿瘤抑制效果。对于一些特殊的妇科恶性肿瘤, 如晚期卵巢癌、PC 以及宫颈癌, 局部给药的纳米制剂能够通过避免肝脏首过效应, 提高肿瘤局部的药物浓度而发挥令人满意的肿瘤抑制作用。

纳米药物的合理设计不仅应考虑其本身的理化性质、肿瘤异质性和体内代谢, 还应考虑工业生产的可行性以及临床应用的便利性。虽然新型纳米递药系统在妇科恶性肿瘤的治疗中具有众多优势, 但纳米药物在临床应用中仍面临着许多挑战: 1) 相关

纳米药物研究集中在动物层面, 实验数据主要来源于大小鼠。然而, 人体和大小鼠存在种属异质性, 比如 EPR 效应在人体中不明显, 因此, 纳米药物的肿瘤被动靶向效应有待进一步验证; 2) 相关研究主要关注纳米药物治疗妇科恶性肿瘤的疗效, 而纳米药物对正常组织以及生殖器官损伤的评价有待加强, 也鲜有研究考察纳米药物给药后对雌性动物生殖能力以及子代健康的影响; 3) 妇科恶性肿瘤的治疗经历了使用“细胞毒药物”和“靶向药物”2 个阶段, 现在已经逐渐步入个体化给药阶段。如卵巢癌患者对化疗药物的敏感程度和耐受性不一样, 归一化的给药方式不但无法提高部分患者的无进展生存期, 并且还容易造成严重的毒副作用。在个体化给药实施中, 卵巢癌 *BRCAl/2* 基因突变阳性患者可以从聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 [poly(ADP-ribose) polymerase, PARP] 抑制药物治疗中获益, 而载 PARP 抑制剂纳米递药系统能够进一步实现减毒增效作用^[86]; 4) 具有协同抗肿瘤作用的纳米药物的研发是未来发展的趋势, 但是也应考虑纳米递药系统的工业生产可行性, 过于复杂的纳米递药系统不仅不利于生产, 而且将会影响其体内过程, 包括在体循环时间、药物释放以及体内清除等。

综上所述, 纳米技术在妇科恶性肿瘤的治疗领域具有巨大的潜力, 随着纳米医学领域研究者的不断努力, 纳米药物必将在未来妇科恶性肿瘤的治疗中发挥举足轻重的作用。

【参考文献】

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209–249.
- [2] Gegechkori N, Haines L, Lin J J. Long-term and latent side effects of specific cancer types[J]. *Med Clin North Am*, 2017, 101(6): 1053–1073.
- [3] Bagshawe K D, Dent J, Newlands E S, *et al.* The role of low-dose methotrexate and folinic acid in gestational trophoblastic tumours (GTT)[J]. *Br J Obstet Gynaecol*, 1989, 96(7): 795–802.
- [4] Christie E L, Bowtell D D L. Acquired chemotherapy resistance in ovarian cancer[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(Suppl 8): 13–15. DOI: 10.1093/annonc/mdx446.
- [5] Gong F, Yang N L, Wang X W, *et al.* Tumor microenvironment-responsive intelligent nanoplatforms for cancer theranostics[J]. *Nano Today*, 2020, 32: 100851. DOI: 10.1016/j.nantod.2020.100851.
- [6] Miller E M, Samec T M, Alexander-Bryant A A. Nanoparticle delivery systems to combat drug resistance in ovarian cancer[J]. *Nanomedicine*, 2021, 31: 102309. DOI: 10.1016/j.nano.2020.102309.
- [7] Yang Y, Lu Z S, Zeng Z. Clinical efficacy and safety of combination of abraxane and trastuzumab in treatment of recurrent ovarian cancer[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2018, 31(6): 2831–2834.
- [8] Cohen P A, Jhingran A, Oaknin A, *et al.* Cervical cancer[J]. *Lancet*,

- 2019, 393(10167): 169–182.
- [9] D'Addario J. Cervical cancer[J]. *JAAPA*, 2020, 33(12): 51–52.
- [10] Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, *et al.* Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37513025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries[J]. *Lancet*, 2018, 391(10125): 1023–1075.
- [11] Colombo N, Creutzberg C, Amant F, *et al.* ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(1): 16–41.
- [12] Morice P, Leary A, Creutzberg C, *et al.* Endometrial cancer[J]. *Lancet*, 2016, 387(10023): 1094–1108.
- [13] Saso S, Chatterjee J, Georgiou E, *et al.* Endometrial cancer[J]. *BMJ*, 2011, 343: d3954. DOI: 10.1136/bmj.d3954.
- [14] van Nyen T, Muiola C P, Colas E, *et al.* Modeling endometrial cancer: past, present, and future[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(8): 2348. DOI: 10.3390/ijms19082348.
- [15] Ning F, Hou H, Morse A N, *et al.* Understanding and management of gestational trophoblastic disease[J]. *F1000Res*, 2019, 8(F1000 Faculty Rev): 428. DOI: 10.12688/f1000research.14953.1.
- [16] Lok C, Frijstein M, van Trommel N. Clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2021, 74: 42–52. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.12.001.
- [17] Ngu S F, Chan K K L. Management of chemoresistant and quiescent gestational trophoblastic disease[J]. *Curr Obstet Gynecol Rep*, 2014, 3(1): 84–90.
- [18] Yetkin-Arik B, Kastelein A W, Klaassen I, *et al.* Angiogenesis in gynecological cancers and the options for anti-angiogenesis therapy[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1875(1): 188446. DOI: 10.1016/j.bbcan.2020.188446.
- [19] Maeda H, Wu J, Sawa T, *et al.* Tumor vascular permeability and the EPR effect in macromolecular therapeutics: a review[J]. *J Control Release*, 2000, 65(1/2): 271–284.
- [20] Maeda H, Nakamura H, Fang J. The EPR effect for macromolecular drug delivery to solid tumors: improvement of tumor uptake, lowering of systemic toxicity, and distinct tumor imaging *in vivo*[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2013, 65(1): 71–79.
- [21] Lu Y, Wen Q, Luo J, *et al.* Self-assembled dihydroartemisinin nanoparticles as a platform for cervical cancer chemotherapy[J]. *Drug Deliv*, 2020, 27(1): 876–887.
- [22] Ebeid K, Meng X B, Thiel K W, *et al.* Synthetically lethal nanoparticles for treatment of endometrial cancer[J]. *Nat Nanotechnol*, 2018, 13(1): 72–81.
- [23] Sindhvani S, Syed A M, Ngai J, *et al.* The entry of nanoparticles into solid tumours[J]. *Nat Mater*, 2020, 19(5): 566–575.
- [24] Steichen S D, Calderera-Moore M, Peppas N A. A review of current nanoparticle and targeting moieties for the delivery of cancer therapeutics[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2013, 48(3): 416–427.
- [25] Zhang Y, Dong Y, Fu H, *et al.* Multifunctional tumor-targeted PLGA nanoparticles delivering Pt(IV)/siBIRC5 for US/MRI imaging and overcoming ovarian cancer resistance[J]. *Biomaterials*, 2021, 269: 120478. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2020.120478.
- [26] Zhao K, Li D, Cheng G, *et al.* Targeted delivery prodigiosin to choriocarcinoma by peptide-guided dendrigraft poly-L-lysines nanoparticles[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(21): 5458. DOI: 10.3390/ijms20215458.
- [27] Wang J S, Gu X M, Ouyang Y Q, *et al.* Engineering of neutrophil membrane camouflaging nanoparticles realizes targeted drug delivery for amplified antitumor therapy[J]. *Int J Nanomedicine*, 2021, 16: 1175–1187. DOI: 10.2147/IJN.S288636.
- [28] Ding L, Gu W, Zhang Y, *et al.* HER2-specific reduction-sensitive immunopolymersomes with high loading of Epirubicin for targeted treatment of ovarian tumor[J]. *Biomacromolecules*, 2019, 20(10): 3855–3863.
- [29] Martín-Sabroso C, Lozza I, Torres-Suárez A I, *et al.* Antibody-antineoplastic conjugates in gynecological malignancies: current status and future perspectives[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(10): 1705. DOI: 10.3390/pharmaceutics13101705.
- [30] Kou L, Bhutia Y D, Yao Q, *et al.* Transporter-guided delivery of nanoparticles to improve drug permeation across cellular barriers and drug exposure to selective cell types[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 27. DOI: 10.3389/fphar.2018.00027.
- [31] Jones H E, Gee J M W, Hutcheson I R, *et al.* Growth factor receptor interplay and resistance in cancer[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2006, 13(Suppl 1): S45–S51. DOI: 10.1677/erc.1.01275.
- [32] Cheng R, Feng F, Meng F, *et al.* Glutathione-responsive nano-vehicles as a promising platform for targeted intracellular drug and

- gene delivery[J]. *J Control Release*, 2011, 152(1): 2-12.
- [33] Zou L, Liu X, Li J, *et al.* Redox-sensitive carrier-free nanoparticles self-assembled by disulfide-linked paclitaxel-tetramethylpyrazine conjugate for combination cancer chemotherapy[J]. *Theranostics*, 2021, 11(9): 4171-4186.
- [34] Ding J, Zhang X, Chen C, *et al.* Ultra pH-sensitive polymeric nanovesicles co-deliver doxorubicin and navitoclax for synergetic therapy of endometrial carcinoma[J]. *Biomater Sci*, 2020, 8(8): 2264-2273.
- [35] Dreaden E C, Morton S W, Shopsowitz K E, *et al.* Bimodal tumor-targeting from microenvironment responsive hyaluronan layer-by-layer (LbL) nanoparticles[J]. *ACS Nano*, 2014, 8(8): 8374-8382.
- [36] Samykutty A, Grizzle W E, Fouts B L, *et al.* Optoacoustic imaging identifies ovarian cancer using a microenvironment targeted theranostic wormhole mesoporous silica nanoparticle[J]. *Biomaterials*, 2018, 182: 114-126. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2018.08.001.
- [37] Wang L, Shi C, Wright F A, *et al.* Multifunctional telodendrimer nanocarriers restore synergy of bortezomib and doxorubicin in ovarian cancer treatment[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(12): 3293-3305.
- [38] Padmakumar S, Parayath N, Leslie F, *et al.* Intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer using sustained-release implantable devices[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2018, 15(5): 481-494.
- [39] Shariati M, Lollo G, Matha K, *et al.* Synergy between intraperitoneal aerosolization (PIPAC) and cancer nanomedicine: cisplatin-loaded polyarginine-hyaluronic acid nanocarriers efficiently eradicate peritoneal metastasis of advanced human ovarian cancer[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(26): 29024-29036.
- [40] Wang L, Zhou Y, Wu M, *et al.* Functional nanocarrier for drug and gene delivery via local administration in mucosal tissues[J]. *Nanomedicine(Lond)*, 2018, 13(1): 69-88.
- [41] Victorelli F D, Calixto G M F, dos Santos K C, *et al.* Curcumin-loaded polyethyleneimine and chitosan polymer-based mucoadhesive liquid crystalline systems as a potential platform in the treatment of cervical cancer[J]. *J Mol Liq*, 2021, 325: 115080. DOI: 10.1016/j.molliq.2020.115080.
- [42] Xiang H, Chen Y. Energy-converting nanomedicine[J]. *Small*, 2019, 15(13): e1805339. DOI: 10.1002/smll.201805339.
- [43] Chen S, Liu Y, Zhu S, *et al.* Dual-mode imaging and therapeutic effects of drug-loaded phase-transition nanoparticles combined with near-infrared laser and low-intensity ultrasound on ovarian cancer[J]. *Drug Deliv*, 2018, 25(1): 1683-1693.
- [44] Wang X, Yang R, Yuan C, *et al.* Preparation of folic acid-targeted temperature-sensitive magnetoliposomes and their antitumor effects *in vitro* and *in vivo*[J]. *Target Oncol*, 2018, 13(4): 481-494.
- [45] Zhao J, Zhang L, Qi Y, *et al.* NIR laser responsive nanoparticles for ovarian cancer targeted combination therapy with dual-modal imaging guidance[J]. *Int J Nanomedicine*, 2021, 16: 4351-4369. DOI: 10.2147/IJN.S299376.
- [46] Geng J, Zhang Y, Gao Q, *et al.* Switching on prodrugs using radiotherapy[J]. *Nat Chem*, 2021, 13(8): 805-810.
- [47] Gu Z, Zhu S, Yan L, *et al.* Graphene-based smart platforms for combined cancer therapy[J]. *Adv Mater*, 2019, 31(9): e1800662. DOI: 10.1002/adma.201800662.
- [48] Fei W, Zhao Y, Wu X, *et al.* Nucleoside transporter-guided cytarabine-conjugated liposomes for intracellular methotrexate delivery and cooperative choriocarcinoma therapy[J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, 19(1): 184. DOI: 10.1186/s12951-021-00931-3.
- [49] Zhao M D, Li J Q, Chen F Y, *et al.* Co-delivery of curcumin and paclitaxel by "core-shell" targeting amphiphilic copolymer to reverse resistance in the treatment of ovarian cancer[J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 9453-9467. DOI: 10.2147/IJN.S224579.
- [50] Qian Q, Shi L, Gao X, *et al.* A paclitaxel-based mucoadhesive nanogel with multivalent interactions for cervical cancer therapy[J]. *Small*, 2019, 15(47): e1903208. DOI: 10.1002/smll.201903208.
- [51] Wu J, Wang Q, Dong X, *et al.* Biocompatible AIEgen/p-glycoprotein siRNA@reduction-sensitive paclitaxel polymeric prodrug nanoparticles for overcoming chemotherapy resistance in ovarian cancer[J]. *Theranostics*, 2021, 11(8): 3710-3724.
- [52] Zou L, Wang D, Hu Y, *et al.* Drug resistance reversal in ovarian cancer cells of paclitaxel and borneol combination therapy mediated by PEG-PAMAM nanoparticles[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(36): 60453-60468.
- [53] Cheng S, Xu C, Jin Y, *et al.* Artificial mini dendritic cells boost T cell-based immunotherapy for ovarian cancer[J]. *Adv Sci(Weinh)*, 2020, 7(7): 1903301. DOI: 10.1002/advs.201903301.
- [54] Klebanoff C A, Rosenberg S A, Restifo N P. Prospects for gene-engineered T cell immunotherapy for solid cancers[J]. *Nat Med*, 2016, 22(1): 26-36.

- [55] Pardoll D M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 252–264.
- [56] Munn D H, Mellor A L. Indoleamine 2,3-dioxygenase and tumor-induced tolerance[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(5): 1147–1154.
- [57] Guo Y, Liu Y, Wu W, *et al.* Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) inhibitors and their nanomedicines for cancer immunotherapy[J]. *Biomaterials*, 2021, 276: 121018. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2021.121018.
- [58] Wang N, Wang Z, Xu Z, *et al.* A cisplatin-loaded immunotherapeutic nanohybrid bearing immune checkpoint inhibitors for enhanced cervical cancer therapy[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2018, 57(13): 3426–3430.
- [59] Li Y, Gao Y, Zhang X, *et al.* Nanoparticles in precision medicine for ovarian cancer: from chemotherapy to immunotherapy[J]. *Int J Pharm*, 2020, 591: 119986. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119986.
- [60] Dixon S J, Lemberg K M, Lamprecht M R, *et al.* Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060–1072.
- [61] Fei W, Zhang Y, Ye Y, *et al.* Bioactive metal-containing nanomaterials for ferroptotic cancer therapy[J]. *J Mater Chem B*, 2020, 8(46): 10461–10473.
- [62] Huang Y, Lin J, Xiong Y, *et al.* Superparamagnetic iron oxide nanoparticles induce ferroptosis of human ovarian cancer stem cells by weakening cellular autophagy[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2020, 16(11): 1612–1622.
- [63] Gao M, Deng J, Liu F, *et al.* Triggered ferroptotic polymer micelles for reversing multidrug resistance to chemotherapy[J]. *Biomaterials*, 2019, 223: 119486. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2019.119486.
- [64] Áyen Á, Jiménez Martínez Y, Marchal J A, *et al.* Recent progress in gene therapy for ovarian cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(7): 1930. DOI: 10.3390/ijms19071930.
- [65] Cui X J, Sun Y, Shen M, *et al.* Enhanced chemotherapeutic efficacy of paclitaxel nanoparticles co-delivered with microRNA-7 by inhibiting paclitaxel-induced EGFR/ERK pathway activation for ovarian cancer therapy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(9): 7821–7831.
- [66] Dong J, Cao Y, Shen H, *et al.* EGFR aptamer-conjugated liposome-polycation-DNA complex for targeted delivery of SATB1 small interfering RNA to choriocarcinoma cells[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 107: 849–859. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.08.042.
- [67] Xu M, Zhou L, Zheng L, *et al.* Sonodynamic therapy-derived multimodal synergistic cancer therapy[J]. *Cancer Lett*, 2021, 497: 229–242. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.10.037.
- [68] Son S, Kim J H, Wang X, *et al.* Multifunctional sonosensitizers in sonodynamic cancer therapy[J]. *Chem Soc Rev*, 2020, 49(11): 3244–3261.
- [69] Lee H R, Kim D W, Jones V O, *et al.* Sonosensitizer-functionalized graphene nanoribbons for adhesion blocking and sonodynamic ablation of ovarian cancer spheroids[J]. *Adv Healthc Mater*, 2021, 10(13): e2001368. DOI: 10.1002/adhm.202001368.
- [70] Li X, Lovell J F, Yoon J, *et al.* Clinical development and potential of photothermal and photodynamic therapies for cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(11): 657–674.
- [71] Kwiatkowski S, Knap B, Przystupski D, *et al.* Photodynamic therapy-mechanisms, photosensitizers and combinations[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106: 1098–1107. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.07.049.
- [72] Abrahamse H, Hamblin M R. New photosensitizers for photodynamic therapy[J]. *Biochem J*, 2016, 473(4): 347–364.
- [73] Hou Y J, Yang X X, Liu R Q, *et al.* Pathological mechanism of photodynamic therapy and photothermal therapy based on nanoparticles[J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 6827–6838. DOI: 10.2147/IJN.S269321.
- [74] Long Y, Wu X, Li Z, *et al.* PEGylated WS₂ nanodrug system with erythrocyte membrane coating for chemo/photothermal therapy of cervical cancer[J]. *Biomater Sci*, 2020, 8(18): 5088–5105.
- [75] Yan Y, Chen B, Wang Z, *et al.* Sequential modulations of tumor vasculature and stromal barriers augment the active targeting efficacy of antibody-modified nanophotosensitizer in desmoplastic ovarian carcinoma[J]. *Adv Sci(Weinh)*, 2021, 8(3): 2002253. DOI: 10.1002/adv.202002253.
- [76] Scher N, Bonvalot S, Le Tourneau C, *et al.* Review of clinical applications of radiation-enhancing nanoparticles[J]. *Biotechnol Rep (Amst)*, 2020, 28: e00548. DOI: 10.1016/j.btre.2020.e00548.
- [77] Li D, Hu C, Yang J, *et al.* Enhanced anti-cancer effect of folate-conjugated olaparib nanoparticles combined with radiotherapy in cervical carcinoma[J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 10045–10058. DOI: 10.2147/IJN.S272730.
- [78] Zhang X D, Chen X K, Jiang Y W, *et al.* Glutathione-depleting gold nanoclusters for enhanced cancer radiotherapy through synergistic

- external and internal regulations[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(13): 10601–10606.
- [79] Reda M, Bagley A F, Zaidan H Y, *et al.* Augmenting the therapeutic window of radiotherapy: a perspective on molecularly targeted therapies and nanomaterials[J]. *Radiother Oncol*, 2020, 150: 219–229. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.06.041.
- [80] Zhang X D, Chen X K, Jiang Y W, *et al.* Glutathione-depleting gold nanoclusters for enhanced cancer radiotherapy through synergistic external and internal regulations[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(13): 10601–10606.
- [81] Zang Y, Gong L J, Mei L Q, *et al.* Bi₂WO₆ semiconductor nanoplates for tumor radiosensitization through high-Z effects and radiocatalysis[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(21): 18942–18952.
- [82] Mayor P C, Lele S. Photodynamic therapy in gynecologic malignancies: a review of the roswell park cancer institute experience[J]. *Cancers(Basel)*, 2016, 8(10): 88. DOI: 10.3390/cancers8100088.
- [83] Liu Y, Jiang J, Liu C, *et al.* Synergistic anti-tumor effect of anti-PD-L1 antibody cationic microbubbles for delivery of the miR-34a gene combined with ultrasound on cervical carcinoma[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(3): 988–1005.
- [84] Fu L H, Qi C, Lin J, *et al.* Catalytic chemistry of glucose oxidase in cancer diagnosis and treatment[J]. *Chem Soc Rev*, 2018, 47(17): 6454–6472.
- [85] 黄凯林, 黄鹏, 韩纲, 等. 癌症诊疗一体化研究进展[J]. *科技导报*, 2018, 36(22): 12–26.
- [86] Mensah L B, Morton S W, Li J, *et al.* Layer-by-layer nanoparticles for novel delivery of cisplatin and PARP inhibitors for platinum-based drug resistance therapy in ovarian cancer[J]. *Bioeng Transl Med*, 2019, 4(2): e10131. DOI: 10.1002/btm2.10131.



【专家介绍】郑彩虹: 药学博士, 主任药师, 博士生导师, 浙江大学医学院附属妇产科医院药学部主任。中国药学会医院药专业委员会妇产科学组副组长; 浙江省药学会医院药专业委员会妇科学组组长; 中国妇幼保健协会药事管理专业委员会副主任委员; 中国优生优育协会临床药专业委员会副主任委员; 中国药师协会妇产专科药师分会副主任委员。

主持国家自然科学基金面上项目 2 项、浙江省自然科学基金 2 项; 获国家发明专利授权 4 项。在 *Crit Rev Food Sci Nutr*、*Nanoscale*、*Int J Pharm*、*J Nanobiotech*、《药学报》、《中国药学杂志》等发表论文 60 余篇, 包括封面和封底文章各 1 篇。SCI 论文中最高被引 162 次(发表于 *Biochem Biophys Res Commun*)。

在应用基础研究方面, 主要从事妇产领域缓控释制剂以及基因靶向技术研究。研究方向包括: 1) PLGA 负载蛋白多肽类药物的释放控制; 2) 转运体介导的滋养细胞疾病的诊疗一体化; 3) 胎盘源性疾病及其治疗的机制性研究。在妇产科合理用药方面, 尤其在妊娠期、哺乳期用药以及抗菌药物应用等方面有较为丰富的实践知识积累。在国内率先开展妊娠期用药相关的药学门诊师资培训; 2021 年执笔起草并发表了《妇产科围手术期抗菌药物预防使用指导方案》。“基于释放控制的复合载体的构建及其应用”获浙江省科学技术进步奖三等奖。