

纳米脂质体递药系统在肿瘤治疗中的跨膜效率提升策略

孙 杰^{1,2} 王佳丽² 李 洁¹

1. 江西科技师范大学药学院 江西 南昌 330000

2. 承德医学院附属医院 河北 承德 067000

摘要: 本文旨在系统阐述纳米脂质体在肿瘤治疗中面临的跨膜挑战,并深入探讨近年来为提升其跨膜效率而发展的核心策略。文章首先概述了纳米脂质体(Liposomes)的基本结构、优势及其在肿瘤治疗中的应用现状;其次,详细剖析了影响脂质体跨膜效率的关键因素,包括细胞摄取途径、内吞体逃逸障碍及细胞内转运瓶颈;在此基础上,重点综述了三大类跨膜效率提升策略:(1)基于表面功能化修饰的主动靶向与膜融合策略,如配体介导靶向、细胞穿透肽(CPPs)修饰及pH/酶响应型膜融合脂质体;(2)利用物理外场(如超声、光、磁)触发的瞬时膜通透性增强技术;(3)仿生工程策略,包括细胞膜伪装及病毒仿生设计。最后,本文对当前研究面临的挑战与未来发展趋势进行了展望,以期开发更高效、更智能的下一代肿瘤靶向纳米药物提供理论参考。

关键词: 纳米脂质体;肿瘤治疗;跨膜效率;内吞体逃逸;主动靶向;细胞穿透肽;物理外场;仿生工程

引言

恶性肿瘤严重威胁人类生命健康。传统化疗药物虽能抑制肿瘤生长,但非特异性分布致全身毒副作用严重且易诱发多药耐药性(MDR),限制了临床疗效。纳米药物递送系统(NDDS)应运而生,通过“被动靶向”(EPR效应)和“主动靶向”精准递药至肿瘤,以提高药效、降低毒副作用。众多NDDS中,纳米脂质体自20世纪60年代被发现,是研究深入、应用广泛的平台。其磷脂双分子层囊泡结构,可高效负载水溶性和脂溶性药物。Doxil®(阿霉素脂质体)验证了脂质体延长药物循环、降低心脏毒性的优势^[1]。但研究深入后发现,仅将药物递送至肿瘤组织微环境(TME)不足以保证理想疗效,药物需穿越细胞质膜、从内吞体/溶酶体逃逸才能到达细胞内作用靶点。跨膜效率低下构成药物递送“最后一公里”难题,是纳米脂质体临床转化的核心瓶颈。因此,设计构建高效穿越细胞膜屏障的智能脂质体递药系统,是当前肿瘤纳米医学研究前沿热点。

1 纳米脂质体的基础特性与肿瘤治疗应用

1.1 结构与分类

纳米脂质体是由一个或多个同心磷脂双分子层包裹水性内核形成的球形囊泡。根据其结构特征,主要分为单层脂质体(ULVs)和多层脂质体(MLVs)。其中,小单层脂质体(SUVs,20-100nm)因其尺寸均一、易于功能化修饰且能较好地利用EPR效应,成为肿瘤靶向递送的首选。

1.2 在肿瘤治疗中的优势与局限

脂质体的优势在于其卓越的生物安全性(主要成分

磷脂为人体内源性物质)、高药物包封率、以及可通过改变磷脂种类、胆固醇含量、粒径和表面电荷等参数来精确调控其体内行为。此外,通过在脂质体表面嫁接聚乙二醇(PEG),可形成“隐形”脂质体,有效规避网状内皮系统(RES)的清除,显著延长血液循环半衰期。尽管优势显著,但传统脂质体在肿瘤治疗中仍面临诸多挑战:(1)EPR效应的异质性:并非所有肿瘤都具备良好的EPR效应,且其在个体间差异巨大。(2)肿瘤基质屏障:致密的细胞外基质(ECM)阻碍了脂质体在肿瘤组织内的深部渗透。(3)细胞内递送障碍:这是本文关注的核心问题。即使脂质体成功抵达肿瘤细胞附近,其进入细胞并释放药物的过程依然充满挑战。

2 跨膜效率低下的关键障碍解析

脂质体与肿瘤细胞的相互作用是一个多步骤、动态的复杂过程,任何环节的失效都会导致跨膜效率低下。

2.1 细胞摄取途径的依赖性与局限性

脂质体主要通过内吞作用进入细胞,而非直接穿透细胞膜。内吞途径主要包括网格蛋白介导内吞(CME)、小窝蛋白介导内吞(CvME)和巨胞饮等。不同的内吞途径决定了脂质体后续的命运:(1)CME途径:通常导向早期内吞体→晚期内吞体→溶酶体。溶酶体内富含各种水解酶(如蛋白酶、核酸酶、脂酶)和酸性环境(pH≈4.5-5.0),极易导致脂质体结构破坏和药物降解。(2)CvME途径:通常绕过溶酶体,将货物转运至内质网或高尔基体,是一条更有利的递送路径^[2]。然而,脂质体的理化性质(如大小、形状、表面电荷)会极大地影响其选择的内吞途径。因此,单纯依赖非特异

性的内吞作用，不仅效率不高，而且大部分药物会被困在“溶酶体陷阱”中，无法到达最终的作用位点。

2.2 内吞体逃逸——核心瓶颈

内吞体逃逸被认为是实现高效细胞内递送的最关键步骤。脂质体一旦被内吞，便被困在内吞体腔室内。若不能及时逃逸，等待它的将是溶酶体的降解命运。然而，内吞体膜具有高度稳定性，常规脂质体缺乏有效的机制来破坏这层膜，导致逃逸效率极低（通常<2%）。

2.3 细胞内转运与亚细胞器靶向

成功逃逸出内吞体后，游离的药物或载药载体还需在拥挤的细胞质中进行定向转运，以抵达特定的亚细胞器（如细胞核用于基因治疗，线粒体用于诱导凋亡）。这一过程同样充满障碍，缺乏有效的导航系统会导致药物在细胞质中无效扩散或被代谢清除。

3 提升跨膜效率的核心策略

3.1 基于表面功能化修饰的主动靶向与膜融合策略

3.1.1 配体介导的主动靶向

在脂质体表面偶联能与肿瘤细胞表面特异性过表达受体相结合的配体（如叶酸、转铁蛋白、抗体片段、适配体等），可以显著增强脂质体与肿瘤细胞的结合亲和力，从而促进受体介导的内吞作用。例如，叶酸受体（FR）在多种实体瘤（如卵巢癌、肺癌）中高表达，叶酸修饰的脂质体（F-LP）能被肿瘤细胞高效内化。然而，这种策略主要解决了“结合”和“内化”的问题，对于后续的“内吞体逃逸”帮助有限。

3.1.2 细胞穿透肽（CPPs）修饰

CPPs是一类短链阳离子或两亲性多肽（如TAT、Penetratin、Transportan），能够以能量非依赖性的方式直接穿透细胞膜，或通过内吞途径高效进入细胞。将CPPs共价连接到脂质体表面，可以显著提升其细胞摄取效率。更重要的是，某些CPPs（如HA2，一种来源于流感病毒血凝素的肽段）具有pH响应性，在酸性的内吞体环境中会发生构象变化，暴露出疏水区域，进而插入并破坏内吞体膜，促进内容物的逃逸。这种“摄取+逃逸”一体化的设计，是提升跨膜效率的有效手段。

3.1.3 pH/酶响应型膜融合脂质体

该策略的核心思想是模拟病毒的感染机制。许多病毒（如流感病毒）拥有在酸性环境下发生构象变化的融合蛋白，能介导病毒包膜与内吞体膜的融合，从而将其遗传物质直接释放到细胞质中。（1）pH敏感脂质体：通过在脂质体膜中引入对pH敏感的脂质成分（如DOPE/CHEMS体系），使其在生理pH（7.4）下保持稳定，而在内吞体的酸性pH（5.0-6.5）下发生相变，从稳定的层

状相（L α ）转变为不稳定的六角相（HII）。这种相变会破坏脂质体自身的完整性，并促进其与内吞体膜的融合或不稳定化，从而实现药物的快速释放和逃逸^[3]。（2）酶敏感脂质体：利用TME或溶酶体中特异性高表达的酶（如基质金属蛋白酶MMPs、组织蛋白酶Cathepsins）作为触发信号。在脂质体表面修饰含有特定酶切位点的肽链作为“盖子”或“屏蔽层”，当脂质体到达目标部位时，酶切反应移除屏蔽层，暴露出隐藏的靶向配体或膜融合基团，实现时空可控的跨膜递送。

3.2 利用物理外场触发的瞬时膜通透性增强技术

3.2.1 超声（US）介导

超声，特别是与微泡联合使用时（声动力疗法，SDT），能产生空化效应。微泡在超声作用下剧烈振荡、崩溃，产生的局部冲击波和微射流可以在细胞膜上形成短暂的、可修复的孔洞（声孔效应）。此时，附近的脂质体或游离药物便可借此机会直接进入细胞质，完全绕过了内吞-溶酶体途径。这种方法具有无创、可聚焦、深度可控的优点。

3.2.2 光触发策略

利用近红外光（NIR）等具有良好组织穿透能力的光源，结合光敏剂或光热转换材料（如金纳米棒、吲哚菁绿ICG）。（1）光动力/光热效应：光照激活光敏剂产生活性氧（ROS），或使光热材料产生局部高热，均可对邻近的细胞膜造成损伤，增加其通透性。（2）光裂解/光异构化：在脂质体膜上引入光敏基团（如o-nitrobenzylester），光照后发生化学键断裂或分子构型改变，导致脂质体膜破裂或变得不稳定，实现药物的按需释放，并借助光诱导的膜扰动促进跨膜。

3.2.3 磁场引导与热疗

将磁性纳米颗粒（如Fe₃O₄）整合到脂质体中，形成磁性脂质体。在外加交变磁场（AMF）作用下，磁性颗粒产热（磁热效应），可用于磁热疗。局部升温不仅能直接杀伤肿瘤细胞，还能增加细胞膜的流动性和通透性，促进脂质体融合或药物扩散。同时，静态磁场可用于引导磁性脂质体在肿瘤部位富集，实现物理层面的靶向。

3.3 仿生工程策略

3.3.1 细胞膜伪装

将天然细胞（如红细胞、白细胞、癌细胞）的细胞膜提取并包裹在脂质体表面，构建“仿生脂质体”。这种策略赋予了人工载体天然的“自我”识别能力和复杂的生物学功能。一是红细胞膜伪装：继承了红细胞长循环、免疫逃逸的特性。二是白细胞膜伪装：能主动趋化并穿越血管内皮屏障，向炎症或肿瘤部位迁移^[4]。三是同

源癌细胞膜伪装：利用癌细胞间的同源靶向特性，能被源肿瘤细胞高效识别和摄取。更重要的是，细胞膜上的天然膜蛋白可能参与细胞间的融合或信号传导，间接促进跨膜过程。

3.3.2 病毒仿生设计

病毒是自然界最高效的基因递送载体。通过在脂质体表面展示病毒来源的融合肽（如前述的HA2肽）或模拟病毒的表面拓扑结构（如尖刺状突起），可以赋予脂质体类似病毒的膜融合能力和高细胞感染效率。这种“借壳上市”的策略，巧妙地规避了病毒载体的安全性风险，同时保留了其高效的跨膜能力。

4 挑战与未来展望

尽管上述策略在实验室研究中取得了令人鼓舞的成果，但在迈向临床应用的道路上仍面临严峻挑战：（1）复杂性与可放大性：许多先进的功能化脂质体（如多重响应、仿生伪装）制备工艺复杂，成本高昂，且批次间稳定性难以保证，不利于大规模生产和质量控制。（2）体内环境的复杂性：动物模型与人体存在巨大差异。EPR效应在人体中的有效性受到质疑，血液中的蛋白冠会覆盖脂质体表面的功能配体，使其失去靶向能力。TME的高度异质性也使得单一策略难以普适。（3）安全性考量：CPPs的非特异性穿膜可能导致对正常细胞的毒性；物理外场（如高强度超声、激光）的能量控制不当可能损伤健康组织；病毒仿生元件的潜在免疫原性也需要严格评估。（4）评价体系的标准化：目前缺乏统一、可靠的体外和体内模型来准确量化“跨膜效率”，不同研究间的比较困难。

面向未来，以下几个方向值得重点关注：一是智能化与逻辑门控：开发能响应多种TME信号（如pH、酶、ROS、缺氧）的“AND”或“OR”逻辑门控脂质

体，实现更高精度的时空控制释放。二是克服多药耐药（MDR）：设计能同时递送化疗药物和MDR逆转剂（如P-gp抑制剂）的共递送系统，从根源上解决耐药问题。三是联合治疗范式：将高效的跨膜递送系统与免疫治疗、基因治疗等新兴疗法相结合，发挥协同增效作用。四是先进表征技术的应用：利用超高分辨显微镜、单粒子追踪等技术，实时、动态地观察脂质体在细胞内的命运，为理性设计提供更精准的指导。

5 结语

纳米脂质体作为肿瘤靶向治疗的明星载体，其临床潜能的充分发挥在很大程度上取决于能否有效解决“跨膜效率”这一核心瓶颈。本文系统梳理了从表面功能化修饰、物理外场辅助到仿生工程等多层次、多维度的策略，这些策略通过模拟自然、利用物理或化学刺激，旨在引导脂质体高效穿越细胞膜及其内部的重重关卡。虽然前路依然充满挑战，但随着材料科学、生物学、医学和工程技术的交叉融合，我们有理由相信，更加智能、高效、安全的下一代纳米脂质体递药系统必将诞生，为攻克肿瘤这一顽疾带来新的曙光。

参考文献

- [1]张好,罗惠媚,邓爱华,等.磁性纳米脂质体研究及在癌症诊治中的应用进展[J].广东化工,2024,51(24):66-68.
- [2]冯民昌.磁靶向性纳米脂质体给药系统的研究[D].东南大学,2018.
- [3]周莉莉,龚晶,王平杰,等.丹皮酚肝靶向纳米脂质体的处方工艺优化及体内抗肝肿瘤作用评价[J].中国药学杂志,2025,60(15):1620-1631.
- [4]戴单单,柔性纳米脂质体逆转肿瘤多药耐药性的实验研究.浙江省,宁波市第一医院,2020-03-13.