纳米药物国际研究态势分析

王宇斐^{1,2}, 马嘉虹³, 梁兴杰^{1,2*}

1. 国家纳米科学中心, 中国科学院纳米科学卓越创新中心, 中国科学院纳米生物效应与安全性重点实验室, 北京 100190;

2. 中国科学院大学, 北京 100049;

3. 中国科学院文献情报中心, 北京 100190

* 联系人, E-mail: liangxj@nanoctr.cn

收稿日期: 2020-01-03; 接受日期: 2020-03-31; 网络版发表日期: 2020-05-06

国家自然科学基金(批准号: 31630027)、NSFC-DFG中德国际合作项目(批准号: 31761133013)、中国科学院国际合作项目(批准号: E0632911ZX)、国家重点研究开发计划(批准号: 2018YFE0117800)和中组部万人计划领军人才基金(批准号: Y9E21Z11)资助

摘要 随着纳米技术的不断发展, 纳米药物成为21世纪医药领域的前沿热点. 智能化的纳米药物有望突破传统药物的技术瓶颈, 以更高的疗效、更低的毒副反应、更灵活的用药方式为多种重大恶性疾病的治疗提供可能. 本文检索了2008~2018年内有关纳米药物的研究论文专利, 并对该领域的国际研究态势进行了分析.

关键词 纳米药物, 纳米医学, 态势分析

随着后基因组时代的序幕渐渐拉开, 精准医疗成为生物医药领域发展的新方向. 作为材料界兴起的新星, 具有独特性质的纳米材料在此方面展示出广阔的发展前景. 纳米药物已成为当前国际医药学界的前沿热点, 特别是其中的抗肿瘤纳米药物、纳米多肽药物, 以及非病毒载体基因药物的纳米制剂, 更是成为备受关注的焦点. 国内外在纳米药物领域的学术研究正在如火如荼展开, 为了深入讨论纳米药物的目前发展现状和未来研究方向, 本文在回顾纳米药物基本内涵、关键理论技术的基础上, 还通过SCI论文和专利检索, 对2008~2018年间该领域的研究情况进行了分析.

1 纳米药物特点与内涵

纳米药物是指利用纳米技术研发的一类新型药物

制剂. 在其载体材料或者终产品的外部尺寸、内部尺寸和表面结构中, 至少一项被设计成纳米级, 并且由于被设定成特有尺寸, 材料或终产品表现出独特的属性或现象(包括物理或化学性质或生物效应)而达到特定的医药用途^[1]. 纳米药物可分为纳米载体药物和纳米粒药物. 前者是利用纳米材料制成的载体实现药物的体内外递送, 即纳米药物递送系统. 常见的纳米载体有脂质体、胶束、纳米微囊、纳米球等. 而纳米粒药物通常指的是将药物直接纳米化, 制成纳米颗粒使用, 如纳米晶^[2,3].

与传统的小分子药物相比, 纳米药物的主要优势是可通过定向修饰达到更好地诊断、预防和治疗目的. (i) 纳米药物可通过改变药物分子的物理化学性质(水溶性、脂溶性、酸碱性、稳定性等)改善其药代动力学性质, 帮助药物分子跨越生理和病理屏障, 从而

引用格式: 王宇斐, 马嘉虹, 梁兴杰. 纳米药物国际研究态势分析. 中国科学: 生命科学, 2020, 50: 698–714

Wang Y F, Ma J H, Liang X J. Analysis of the international research development analysis of nanodrugs (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2020, 50: 698–714, doi: 10.1360/SSV-2020-0003

提高生物利用度。如纳米脂质体是具有双层封闭结构的囊泡状结构, 其脂溶性夹层可负载脂溶性药物, 而其亲水部可携带水溶性药物。同样具有两亲性结构的纳米胶束也可实现对不同药物的体内递送^[3]。(ii) 纳米药物可实现主动、被动和物理化学靶向性。这样的靶向作用可增加纳米药物在病灶内的局部浓度, 提高药效的同时还能减少副反应的发生, 以达到更为安全有效的疾病诊治目的^[4]。(iii) 通过复杂设计和精巧“伪装”, 纳米药物可降低生物体内的免疫识别和网状内皮系统的清除作用, 保护活性分子免受酶解, 从而增加药物体内滞留时间、延长药物半衰期而增强药效^[5]。更重要的是, 研究人员可通过巧妙设计来控制纳米药物在体内的不同释放行为, 如缓控释纳米药物可以实现药物的缓慢释放、避免血药浓度“峰谷”出现, 不同环境刺激-响应型纳米药物更是使得特定生理或病理环境下药物可控释放成为可能^[6,7]。(iv) 纳米药物可实现多样性和智能性。除具有生物活性的化学分子外, 纳米载体也可负载多肽、核酸等生物活性物质; 除用于临床治疗的药物外, 造影剂和疫苗等也可实现纳米化^[6]。近年来, “诊疗一体化”的新型纳米药物递送系统的出现更是为及时便捷的疾病诊治提供了新的契机。

以上纳米药物的独特优势, 与其组成、尺寸、形状、电荷和表面性质密切相关。这些物理化学性质的差异会导致生物学行为的不同。

在细胞水平上, 大部分纳米药物通过内吞、吞噬、胞饮等不同机制被细胞摄取。吞噬细胞、纤维母细胞、内皮细胞等可通过吞噬作用捕获200 nm以上的较大尺寸的纳米药物; 此外, 细胞也可通过网格蛋白介导的内吞、小窝蛋白介导的内吞等胞饮机制摄取纳米药物^[8-10]。研究证明, 表面带电的纳米药物比电中性的纳米药物具有更高的内吞效率; 疏水性纳米药物比亲水性纳米药物更易被细胞摄入; 相较于球状纳米药物, 具有较大长径比(~20)的棒状纳米药物的内吞速率较慢^[11]。大部分纳米药物穿过细胞膜进入胞浆后, 可通过内涵体-溶酶体途径完成胞内转运。内涵体-溶酶体系统为胞内低pH环境, 核酸药物(质粒、siRNA等)入胞后往往因低pH环境的酸性降解而失效。为了避免这一状况, 研究人员通过“质子-海绵”作用实现了活性成分的内涵体-溶酶体逃逸, 即通过快速消耗氢离子提高渗透压, 促使活性成分从内涵体或溶酶体中释放到胞浆^[12-14]。此外, 纳米药物还可通过膜融合作用破坏溶

酶体膜的稳定性, 引发膜破裂, 进而实现溶酶体内的药物定点释放^[15-17]。此外, 部分纳米药物也会通过外排作用排出细胞, 纳米药物组成成分、软硬度和尺寸等物理性质是影响此过程的关键因素^[18-20]。从组成成分和软硬度看, 对于高分子材料聚合成的软质纳米药物(壳聚糖、聚乳酸等), 其本身具有较好的生物材料可降解性, 经溶酶体等胞内酶作用即可降解代谢; 而对于无机材料组成的硬质纳米药物(如金纳米材料、碳纳米材料等), 可经过溶酶体及胞内囊泡转运分泌排出, 或直接从胞浆排出^[19]。从尺寸看, 研究表明, 小尺寸的金纳米颗粒、单壁碳纳米管、介孔硅球相对于大尺寸纳米颗粒具有更快的胞吐速率^[21-23]。纳米药物在细胞水平的行为差异, 为其实现胞内灵活递药、定点释药提供了理论基础。研究人员可根据靶细胞、靶细胞器结构和功能的差异, 设计不同的纳米药物。

在体内水平上, 纳米药物与传统药物类似, 主要经历吸收、分布、代谢和排泄这4个过程。纳米药物的体内分布和排泄具有明显的尺寸效应。小于5 nm的超小纳米结构可通过外渗穿过血管壁, 被肾脏快速清除而排出体外; 对于粒径超过15 μm 的超大纳米结构, 在其进入血液循环后可通过毛细血管的机械过滤作用被清除出体外; 而尺寸在10 nm~15 μm 范围内的纳米结构, 进入血液循环后可不同程度地富集在肝、脾、肿瘤等器官和组织中, 随后脾血窦等窦状毛细血管可通过机械过滤作用将其捕获, 最终经由网状内皮系统将其清除。纳米药物的形状也是影响其生物学行为的重要因素之一。已有研究表明, 相对于球形纳米药物, 椭圆形的纳米药物能与血管形成多重相互作用, 这种作用可以部分抵消将纳米药物从内皮细胞中抽离的血液动力学作用力, 进而帮助纳米药物实现更好的肿瘤和血管靶向性^[24]。此外, 表面电荷的差异也是造成纳米药物体内行为差异的原因。表面为负电荷的纳米药物具有更高的血浆清除率。在器官分布上, 肝脏中的巨噬细胞更倾向于摄入带负电荷的纳米药物。而对于带有正电荷的纳米药物, 其入血后易与带负电的血浆蛋白结合而团聚成粒径更大的复合体, 后者可聚集于肺部毛细血管和肝脏中, 在缓慢解离后重新分布于肝脏等组织^[25]。表面性质的改变也会对纳米药物体内药物代谢动力学行为产生重大影响。以最常用的聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)修饰为例, 将PEG连接到纳米药物表面, 可以增加纳米药物亲水性, 减少其在体内的血

浆蛋白结合率; 此外, PEG修饰可以部分消除纳米药物表面电荷, 从而增加纳米药物的分散性^[5]。

2 纳米药物发展回溯

2.1 历史脉络分析

纳米药物并不是现代医药领域独有的概念。随着化学、材料学、医学、药学等学科的兴起和发展, 人们很早就开始了将纳米材料作为生物医用的尝试。早在16世纪, 欧洲化学家Paracelsus就将纳米金用于精神类疾病的治疗^[26]。1890年, Koch医生发现在金表面培养的结核杆菌生存率低, 并尝试用纳米金治疗关节炎^[27]。此阶段的纳米药物研究主要是针对无机纳米材料生物应用的初步探索, 并未真正从医药角度系统全面地研究其本身的成药性与安全性。但这些跨学科的大胆尝试为今后纳米药物的发展打下基础。

现代纳米药物的研究可追溯到20世纪50年代。1955年, Jatzkewitz^[28]将迷幻药麦司卡林连接短肽后再连接聚乙烯吡咯烷酮, 制备出聚合物纳米药物。游离的麦司卡林在进入体内20 h后全部释放, 但聚合物纳米药物使得麦司卡林的释放时间被延长到17天。在20世纪60年代中期, Bangham和Horne^[29]成功制备出脂质体。这两项重大研究成果不仅使得聚合物和脂质体成为纳米载药的研究热点, 更是激发了学界对纳米药物的广泛研究兴趣。除了在基础研究的不断探索, 研究人员也积极推进纳米药物临床化进程, 二乙烯基醚-马来酸酐共聚物是首个参与临床试验的聚合物纳米药物。但它因毒性过强而未能通过临床试验^[30]。这一失败结果也提醒着研究人员在注重纳米药物有效性的同时, 还应重视其安全性, 特别是加强对生物医用纳米材料的负面生物效应的研究。

进入20世纪70年代, 研究人员不断尝试开发出生物安全性更高的纳米药物。从剂型的角度考虑, 脂质体纳米药物的研究是一大亮点。脂质体是具有双层膜结构的人工微型囊泡, 可在温和条件下自发形成。脂质体尺寸可控、稳定性强、载药量高, 易于进行表面修饰。此外, 脂质体的成分及其类脂结构和细胞膜相似, 生物相容性好、不易引起免疫反应。亲水性药物可载于亲水侧, 疏水性药物可溶于脂膜夹层内, 两亲性药物可插入脂膜上, 因此同一脂质体也可同时携带多种药物^[31]。在Bangham成功制备出脂质体后, Gregor-

iadis团队^[32]在1973年制备出了第一个脂质体纳米药物。他们用胆固醇、硬脂胺、磷脂酸等混合脂类分别包裹青霉素和放线菌素D, 最终得到含有不同抗生素的脂质体药物, 并对其药物代谢动力学性质展开了初步研究。1988年, Cilag AG公司生产的Pevaryl[®] Lipogel脂质体在瑞士成功上市, 成为首例进入临床的脂质体纳米制剂^[33]。此后, 作为纳米载药领域一大明星, 以脂质体为基础的纳米药物递送系统受到全球范围的关注和青睐。2017年8月, 美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准首个联合用脂脂质体Vyxeos用于两种急性髓系白血病的联合治疗^[34]。该脂质体是化疗药物阿糖胞苷和柔红霉素以5:1比例制成的联合制剂, 与单一用药相比, Vyxeos可增加两种药物的协同作用, 大大改善患者预后差、生存质量低的现状, 这成为脂质体纳米药物的又一突破^[35]。

除脂质体外, 胶束也是纳米载药领域的一大焦点。它是由两亲性物质、表面活性剂在一定浓度和温度下形成的粒径可控的胶体分散体。一般地, 当浓度超过临界胶束浓度时, 疏水部分聚集成疏水内核、亲水区则形成亲水外壳, 被载药物的具体位置同样取决于药物剂型和亲疏水性。胶束可提高难溶性药物的溶解性, 其尺寸较小(5~100 nm), 不易被网状内皮系统清除而可实现药物在血液的长循环作用, 是广受认可的高效药物载体之一。20世纪90年代初期, Yokoyama等人^[36]提出通过聚合物胶束实现疏水性药物递送的策略。他们利用化学结合法, 将PEG和聚天冬氨酸形成的嵌段共聚物共价连接抗肿瘤药物阿霉素后制备出聚合物胶束纳米载药系统。该胶束粒径在50 nm左右, 体内实验证明了其具有高效低毒的抗癌效果。2007年, 以聚乙二醇-聚D,L-丙交酯为基础的紫杉醇聚合物胶束Genexol[®]在韩国上市, 它成为首个上市的紫杉醇胶束纳米药物, 主要适应症为复发性、转移性乳腺癌及非小细胞肺癌等恶性肿瘤^[37]。除了增溶和长循环作用, 胶束在经过巧妙表面修饰后也可实现主动靶向。首个进入临床试验的主动靶向胶束制剂是BIND-014胶束。2012年, 来自BIND公司、美国布莱根妇女医院、哈佛医学院等机构的研发团体首先以多西他赛、PEG、聚乳酸等为原料制备出胶束载体材料, 随后又将一种可靶向前列腺特异膜抗原的ACUPA配基修饰在胶束表面, 最终得到具有缓控释和主动靶向双重特性的BIND-014聚合物胶束制剂^[38]。

除胶束和脂质体外, 纳米晶、树枝状大分子、纳米球等载药系统的出现极大地推动了纳米药物领域的发展.

从疾病的角度考虑, 肿瘤治疗一直是医药领域的热点和难点. 传统的放化疗手段具有副作用大、患者顺应性差、易产生治疗耐受等缺点. 研究人员有望通过抗肿瘤纳米药物实现对各型肿瘤的“精确打击”. 同时, 积极推进纳米药物临床化、使其更快地造福更多肿瘤患者也是学术界和工业界共同努力的方向.

1995年, 阿霉素脂质体Doxil[®]获得FDA批准, 用于治疗HIV相关的卡波济肉瘤、卵巢癌和多发性骨髓瘤^[39]. Doxil[®]利用长循环PEG脂质体载带阿霉素, 可有效降低阿霉素的心脏毒性, 这一优势使其成为医药市场的重磅抗癌药物. 10年之后, 美国华裔科学家、企业家Patrick Soon Shiong团队利用白蛋白纳米粒包载紫杉醇制备出的Abraxane[®]经FDA获批上市, 成为有效治疗乳腺癌、胰腺癌和非小细胞肺癌的新星^[40]. 紫杉醇通过与微管蛋白的结合抑制肿瘤细胞有丝分裂, 理论上可被用于几乎所有实体瘤的治疗. Taxol[®]是全球首个紫杉醇制剂, 但其溶媒中聚氧乙烯蓖麻油可刺激机体释放组胺而引发严重过敏反应. 相比于Taxol[®], Abraxane[®]中人源性白蛋白的免疫原性低, 可直接给药而无需皮质激素和抗组胺药的前处理; 此外, 白蛋白结合纳米技术大大提高了紫杉醇载药量, 给药时间也显著缩短. 自2005年上市以来, Abraxane[®]的10年全球总销售额已超过50亿美金, 成为抗肿瘤纳米药物的成功典范之一. 除传统的小分子药物, 纳米技术与其他新的治疗手段的结合也为肿瘤治疗带来了契机. 2010年, 德国MagForce AG公司的氧化铁纳米药物NanoTherm[®]获得欧盟批准, 用于肿瘤热疗. 这种平均直径在15 nm的氧化铁纳米颗粒具有超顺磁性. 在注射NanoTherm[®]后, 患者将被置于产生磁场的NanoActivator[®]装置中. 此时, 装置将产生对人体安全的高频交变磁场, 磁性纳米颗粒震荡产热可直接杀死肿瘤细胞或增强其对放化疗的敏感性^[41]. 此外, 用于肿瘤免疫治疗的CYT-6091, Lipovaxin-MM, DPX-0907等纳米药物仍在临床研究中^[3]. 随着基因治疗等领域的发展, 纳米药物在分子靶向药物、反义核苷酸、小干扰RNA等新型抗癌药物的递送中也表现出巨大的潜力, 大大提高了基因治疗的效果和安全性. 2018年8月, 全球首款RNAi(RNA interference)疗法药物——Patisiran脂质体

通过美国FDA批准上市. 它是靶向肝脏的脂质体RNA药物, 用以治疗转甲状腺素蛋白淀粉样多发性神经病变. 同时, 针对神经退行性疾病、免疫系统疾病等其他疾病的纳米药物也在积极研发中. 更重要的是, 除可实现疾病治疗外, 纳米药物还可达成诊断和预防目的. 在未来纳米药物的蓬勃发展下, 人们将能够实现疾病更及时有效的控制.

2.2 关键理论技术演进

纳米药物在过去几十年取得了重要进展, 目前已有多种类型的纳米药物系统, 如树枝状大分子、纳米晶、脂质体、胶束和聚合物纳米粒子等. 这些纳米药物系统已被用于改善药物的物理化学性质和体内药代动力学/药效学特征, 显著提高药物的功效和安全性, 进而改善临床治疗依从性和疗效.

(1) 靶向纳米药物. 靶向性是纳米药物可具有的独特优势之一. 药物进入体内后需结合特定靶点才能发挥作用, 研究人员在纳米药物表面进行靶向性修饰, 或直接使用具有靶向作用的材料制成纳米药物, 即可得到靶向纳米药物. 与传统药物相比, 靶向纳米药物可减少对正常组织和器官的损伤、提高病灶部位血药浓度而增强疗效, 此外在肿瘤治疗中还可逆转肿瘤的多药耐药.

以常见的抗肿瘤纳米药物为例, 实现靶向的策略主要有3大类: 主动靶向、被动靶向及物理化学靶向^[42,43].

主动靶向主要是指在纳米药物表面的特殊配体修饰, 受体配体特异性结合, 可使纳米药物更好地富集于靶细胞、靶器官和靶组织^[7]. 常用的靶向配体有小分子的叶酸和糖基团, 大分子的多肽链、蛋白质片段、核酸片段、抗体等. 叶酸即维生素B9, 是一种水溶性小分子. 正常细胞表面的叶酸受体表达量较低, 但多数肿瘤细胞表面的叶酸受体表达量非常高. 又因为叶酸对叶酸受体的亲和力极高, 故可将叶酸修饰在纳米药物表面, 在其进入后会在叶酸受体高表达的卵巢癌细胞、肺癌细胞等肿瘤细胞表面富集, 进而实现纳米药物对肿瘤灶的主动靶向^[44,45]. 此外, 肿瘤细胞还可特异性表达特定整合素, 后者可与一类含有精氨酸(arginine, R)-甘氨酸(glycine, G)-天冬氨酸(aspartic acid, D)的RGD短肽以一定亲和力结合. 故RGD短肽也可作为实现纳米药物主动靶向的常用修饰策略^[46]. 但值得

注意的是, 实现主动靶向的同时, 也增加了纳米药物被免疫系统快速清除的风险, 如何提高靶向效率又逃避自体免疫清除成为当前主动靶向研究的重点。

与主动靶向不同, 被动靶向主要依靠肿瘤的高通透滞留效应(enhanced permeability and retention effect, EPR效应)。1986年, Yasuhiro Matsumura和Hiroshi Maeda发现, 肿瘤组织由于血管通透性增加存在EPR效应^[47,48]。他们将Evans blue染液通过尾静脉注射到荷瘤小鼠体内, 观察到染液分子-血浆蛋白复合物在肿瘤部位表现出明显滞留, 在用同位素示踪后仍可得到相似结果, 随后他们从实体瘤病理组织结构上对此进行解释: 肿瘤发展过程中, 癌细胞不断增生生成团, 对营养物质的需求不断增加。在实体瘤组织块直径达到约2 mm时, 肿瘤细胞会释放大量血管形成因子以诱导肿瘤血管快速形成, 保证肿瘤增殖过程中营养物质的供给^[49]。但肿瘤组织中微血管结构与正常组织中的有极大差异。从形态结构来看, 肿瘤微血管形状不规则、管壁缺失、内皮细胞排列疏松、内皮细胞连接间隙较宽, 如人结肠腺癌微血管内皮细胞连接间隙可达400 nm, 是正常组织中微血管内皮细胞连接间隙的4倍以上。从血流血压来看, 肿瘤微血管内皮细胞周围因平滑肌、血管紧张素Ⅱ受体较少, 难以像正常组织微血管一样通过松弛或收缩来维持血流血压的稳定。当血压较高时, 肿瘤血管内皮细胞结合间隙增大, 这种被动开放使得肿瘤血管通透性增强, 血流中物质易于从间隙渗入肿瘤组织中。纳米药物系统由于尺寸小, 可在血液循环中利用肿瘤组织和正常组织血管通透性的不同使其在肿瘤组织富集程度显著高于正常组织, 进而实现被动靶向^[50]。但肿瘤组织具有较高异质性, 再加上肿瘤内部血管紊乱, 这成为被动靶向效率低的主要原因^[51]。研究表明, 同一个体的肿瘤原发灶与转移灶及不同转移灶之间, 同一类型的不同个体间肿瘤灶在血管生成、微环境组成、细胞生物学特征等方面均表现有明显异质性, 这对肿瘤突变、演化、转移等有重大影响^[52,53]。因此, 在肿瘤发展不同阶段, 难以设计出单一的纳米药物可以自始至终发挥药效。同时, 肿瘤内部新生血管分布紊乱, 甚至部分实体瘤中出现无血管分布, 这也对被动靶向纳米药物的有效渗透造成一定阻碍^[54]。

物理化学靶向是通过物理化学方法使纳米药物蓄积在肿瘤部位。研究人员可设计出刺激-响应型纳米药

物, 如热敏感制剂、pH敏感制剂、磁导向制剂等, 使纳米药物实现不同物理化学条件下的靶向作用^[41,55,56]。

(2) 刺激-响应型纳米药物。1978年, Blumenthal团队^[57]研究发现, 新霉素脂质体在44℃下的释药速率是37℃下的近百倍, 即新霉素脂质体可在较高温度下实现速释、在较低温度下保持缓释, 这成为首例具有刺激-响应特性的纳米药物。在这之后, 研究人员设计出不同的刺激-响应型纳米药物, 它们在受到外界环境刺激时可迅速改变其物理化学性质以作出响应, 进而完成药物运输、释放等特定指令。这些刺激信号可分为内源性和外源性。内源性刺激大多来自于肿瘤自身的病理生理环境, 如pH、酶、氧浓度、氧化还原势能、离子强度等。外源性刺激主要是人为可控的物理条件, 如光、声、磁、热、电、机械力等^[55,58]。根据刺激种类、强度等性质的不同, 研究人员可设计不同的应答方式, 这些应答方式即是纳米药物完成特定释药或运输指令的“开关系统”。

传统药物是“一步到位”, 不随生理病理环境的变化而改变药物释放行为。但刺激-响应型纳米药物可实现“分步走”策略, 它允许药物载体在特定时间、特定部位在特定条件的控制下释放出特定药物。因此, 刺激-响应型纳米药物的出现, 使得药物更具智能化。

3 纳米药物领域研究态势分析

3.1 纳米药物领域论文分析

在Science Citation Index Expanded数据库中, 在2008~2018年内共检索到25570篇论文(检索时间2018年8月, 检索策略为主题检索: 主题=(TS=((nanocarrier OR (nano NEAR/3 drug) OR nanodrug OR (nano NEAR/3 medicine*) OR nanomedicine* OR nanopharma* OR (nano NEAR/3 pharma*) OR (nano NEAR/3 biomaterial*) OR (nano NEAR/3 therap*) OR (((drug* OR medicine* OR pharma*) and liposomes) OR (liposomes AND (encapsula* OR carrier* OR delivery* OR preparation*)) OR ((Drug* OR medicine* OR Pharma*) near stability) OR ((Drug* OR medicine* OR Pharma*) near (Enhanced NEAR/0 permeability NEAR/0 retention) OR ((Drug* OR medicine* OR Pharma*) near (micelle NEAR/0 preparation)))) AND nano*))). 其中, 期刊论文(research article)20166篇、综述性论文(re-

view)4319篇. 并对检索出的数据采用TDA(Thomson data analyzer)和Excel, Vosview等工具进行分析, 结果如图1.

纵观近10年纳米药物的研究历程, 纳米药物领域文献产出增长明显, 发文量增长趋势逐渐明显, 一直呈快速增长态势, 2008年发文为738篇, 2017年发文量达4090篇, 发文量增长约4.5倍. 而在国家(地区)分布分析中, 全球共有100多个国家开展了纳米药物的研究, 其前20位的国家排名如图2. 发文量前10位的国家分别是中国、美国、印度、意大利、英国、伊朗、日本、韩国、德国、法国、西班牙, 上述10个国家在纳米药物主题中的发文量占总量的73.69%; 从国家角度看, 中国在纳米药物研究中占有绝对优势, 其发文量占全部论文的25.00%; 位居第二位的是美国, 其发文量占全部论文的18.09%. 在亚洲各国中, 中国的发文量最多, 印度次之, 处于全球第三, 伊朗、韩国分居第五和第七位, 亚洲整体在纳米药物研究上处于中上地位.

对发文机构进行统计分析, 表1列出了全球发表的关于纳米药物的前30位发文机构. 其中, 中国11家, 美国7家, 加拿大和伊朗各两家, 有1家机构的国家分别是新加坡、日本、法国、芬兰、荷兰、巴西、英国、丹麦, 可见机构研究力量相对分散. 发文量排名前5位的机构依次是中国科学院、加利福尼亚大学、哈佛大学、上海交通大学、复旦大学.

纳米药物领域论文涉及期刊有1900多种, 表2列出的发文量最多的前5种期刊分别是: *J Control Release*

图1 纳米药物SCI论文年度分布

Figure 1 Rapid development of SCI literature on nanodrug

(886篇)、*Int J Pharm*(815篇)、*Int J Nanomed*(733篇)、*Biomaterials*(663篇)和*Nanomedicine*(583篇).

对全球发表的关于纳米药物研究论文的被引频次进行分析, 以国家进行累积加和, 并计算其篇均被引频次(表3, 图3). 总被引次数和篇均被引频次的高低说明研究的影响力大小, 其中, 总被引次数表示国家在该研究领域的影响力, 篇均被引次数表示发表论文的被关注程度.

从被引总频次来看, 前10位依次是中国、美国、印度、意大利、伊朗、日本、韩国、德国、法国以及西班牙. 美国总被引频次达171053, 遥遥领先于其他国家; 其篇均被引频次为38.39, 排在世界第3位. 篇均被引频次最高的国家是荷兰, 达40.29658. 此外, 以发文量前10位国家的国家名称、发文量及其篇均被引频次三个指标作气泡图, 气泡大小表示篇均被引频次高低.

图2 纳米药物SCI论文国家(地区)分布

Figure 2 National and regional distribution of SCI publications on nanodrug

表 1 纳米药物SCI论文研究机构情况

Table 1 Research institutes and publications about nanodrug

排序	机构	论文量	国家
1	中国科学院	900	中国
2	加利福尼亚大学	457	美国
3	哈佛大学	318	美国
4	上海交通大学	282	中国
5	复旦大学	267	中国
6	浙江大学	257	中国
7	法国国家科学研究院	254	法国
8	苏州大学	247	中国
9	沈阳药科大学	239	中国
10	北京大学	230	中国
11	麻省理工学院	226	加拿大
12	北卡罗来纳大学	218	美国
13	中国药科大学	212	中国
14	新加坡国立大学	209	新加坡
15	德黑兰医科大学	202	伊朗
16	东北大学	185	美国
17	南洋理工大学	178	新加坡
18	乌得勒支大学	173	荷兰
19	伦敦大学	152	英国
20	哥本哈根大学	150	丹麦
21	伊利诺伊大学	148	美国
22	华中科技大学	138	中国
23	大不里士医科大学	137	伊朗
24	武汉大学	134	中国
25	圣保罗大学	131	巴西
26	清华大学	130	中国
27	多伦多大学	124	加拿大
28	北海道大学	121	日本
29	美国国立卫生研究院	121	美国
30	密歇根大学	114	美国

中国发文量虽居世界第1位, 但篇均被引频次只有18.39, 仅位于第14位. 这说明目前中国学者在纳米药物领域发文量高, 但论文影响力仍有待提高. 国内科研力量虽百花齐放但较为分散, 更应加强合作交流、形成特色团队, 以进一步推动中国在纳米药物研究领域的影响力. 从图中还可以看出, 相对美国、法国及欧洲发达国家, 亚洲各国论文的篇均被引频次略低.

根据检索出的文献, 通过TDA分析工具对论文关

键词进行分析, 排除无效概念, 得到纳米药物研究所涉及的高频关键词. 用气泡面积的大小表示词组出现频率的高低, 汇总后得到纳米药物论文高频关键词气泡图(图4). 图4中蓝色区域中“tumor”和“cancer cell”所代表的气泡面积最大, 表明肿瘤治疗是纳米药物关注的一大热点. 其中, 抑制肿瘤生长(tumor growth)、提高肿瘤内渗透(tumor penetration)、减少肿瘤转移和复发(metastasis, recurrence)、增强肿瘤靶向(target cell)

表 2 纳米药物SCI论文发表期刊情况

Table 2 Journals with SCI publications on nanodrug

排序	期刊名称	2018年期刊影响因子
1	<i>J Control Release</i>	7.901
2	<i>Int J Pharm</i>	4.213
3	<i>Int J Nanomed</i>	4.471
4	<i>Biomaterials</i>	10.273
5	<i>Nanomedicine</i>	4.717
6	<i>Colloid Surf B-Biointerfaces</i>	3.973
7	<i>RSC Adv</i>	3.049
8	<i>J Nanopart Res</i>	2.009
9	<i>ACS Nano</i>	13.903
10	<i>Nanomed-Nanotechnol Biol Med</i>	5.570

图 3 纳米药物SCI论文前10个国家发文量-篇均被引频次分析(网络版彩图)

Figure 3 Citations per paper analysis of top 10 countries publishing most SCI papers on nanodrug (color online)

等是研究人员的重点研究方向. 此外, 逆转肿瘤多药耐药也是当前亟待攻克的难题之一. 例如, P-gp糖蛋白是常见的多药耐药性蛋白转运体, 其高表达于肿瘤细胞膜表面, 通过增加药物外排、抑制药物与胞内靶点结合而诱导多药耐药性的产生.

黄色区域主要是针对纳米药物组成成分、物化性质中高频词的总结. 其中“doxorubicin”阿霉素是目前纳米药物中最常见的药物分子之一, 聚乙二醇(PEG,

m-PEG)作为FDA批准的药用辅料也是研究人员关注的重点. 在胶束制备中, 临界胶束浓度(critical micelle concentration)是重要参数. 此外, 纳米药物载药量(drug loading content)等药学参数也具有重要意义.

右下红色区域是对纳米药物的纳米特性的总结. 尺寸(particle size)、形貌(morphology)、组成(bilayer, silver, Fe₃O₄)、表面修饰(tween, CTAB)、剂型(nano-suspension, emulsion)是影响纳米药物生物学活性的重

表 3 纳米药物SCI论文国家/地区被引情况

Table 3 Citations about nations and regions of SCI literature on nanodrug

序号	国家(地区)	发文量	总被引		篇均被引	
			频次	排序	频次	排序
1	中国	6158	113263	2	18.39282	14
2	美国	4455	171053	1	38.39574	3
3	印度	1983	33225	3	16.75492	17
4	意大利	1050	18463	6	17.58381	15
5	伊朗	846	10264	15	12.13239	18
6	日本	825	17839	7	21.62303	11
7	韩国	819	17673	8	21.57875	12
8	德国	737	22542	5	30.58616	6
9	法国	702	23424	4	33.36752	4
10	西班牙	580	11889	11	20.49828	13
11	英格兰	516	14786	9	28.65504	8
12	巴西	495	5412	18	10.93333	20
13	加拿大	465	14013	10	30.13548	7
14	澳大利亚	412	10954	12	26.58738	10
15	葡萄牙	275	4696	19	17.07636	16
16	新加坡	275	10871	13	39.53091	2
17	荷兰	263	10598	14	40.29658	1
18	以色列	221	6843	16	30.9638	5
19	瑞士	209	5689	17	27.2201	9
20	埃及	202	2235	20	11.06436	19

要因素。其中主要用到的技术有动态光散射法测定其水合粒径(dynamic light scattering)、电子显微镜(electron microscope)等显微镜表征其形貌等。此外,制剂稳定性(stability)、释药分解速率(dissolution rate)、体外释放(in vitro release)、包封率(encapsulation efficiency)、生物利用度(bioavailability)是评价纳米药物的重要参数。

绿色区域显示,纳米药物主要针对疾病治疗(disease, therapeutic)和诊断(diagnosis, early detection)。对衰老(age)等重要生理现象的研究也是纳米药物关注的焦点。

3.2 纳米药物领域专利分析

在ISI Derwent Innovations Index(DII)数据库中,共检索到3756条专利文献(检索时间2018年8月,检索策略为主题检索:主题=(TS=((nanocarrier OR (nano

NEAR/3 drug) OR nanodrug OR (nano NEAR/3 medicine*) OR nanomedicine* OR nanopharma* OR (nano NEAR/3 pharma*) OR (nano NEAR/3 biomaterial*) OR (nano NEAR/3 therap*) OR (((drug* OR medicine* OR pharma*) and liposomes) OR (liposomes AND (encapsula* OR carrier* OR delivery* OR preparation*)) OR((Drug* OR medicine* OR Pharma*) near stability) OR ((Drug* OR medicine* OR Pharma*) near (Enhanced NEAR/0 permeability NEAR/0 retention) OR ((Drug* OR medicine* OR Pharma*) near (micelle NEAR/0 preparation)))) AND nano*))))。对检索出的数据采用TDA和Excel等工具进行分析,结果如下。

从全球的纳米药物技术专利申请来看(图5),纳米药物在专利方面一直呈现上升态势。其中,2016年专利申请量达558件。申请量最多的前4位国家分别是中

Figure 4 Bubble diagram of keywords in nanodrug literature (color online)

Figure 5 Development of domestic and overseas patent applications for nanodrug (color online)

国、美国、印度、韩国. 近10年来中国发展迅速, 2009年后中国的专利年申请量超过美国, 成为世界第一. 中国的专利申请变化趋势与国际专利申请趋势大致相同, 但是时间跨度上滞后于国际申请大约1年. 前三名与文献分析部分结果基本相同, 第四名是韩国与文献分析结果有所差异.

从专利技术的国家(地区)来源来看(图6和7), 中国的专利技术最多, 占总数的49%; 其次是美国, 占总数的20%. 从专利技术的市场分布来看, 专利主要分布于中国、世界产权组织(World Intellectual Property Orga-

nization, WIPO)、美国和欧洲.

通过分析主要申请人可知, 约有3000多家机构活跃在纳米药物研发领域. 专利申请数量位居前10位的机构有2家为企业(表4), 另一家为个人申请, 其余7家为高校. 其中中国占8家, 美国2家.

通过分析专利权人情况可知, 中国研发机构在纳米药物领域申请专利的全球排位非常靠前(表5). 其中进入前10位的机构有苏州知微堂生物科技有限公司、复旦大学、中国药科大学、西北农林科技大学、国家纳米科学中心、中国科学院深圳先进技术研究院、苏

图6 纳米药物专利技术来源国家(地区)分布(网络版彩图)
Figure 6 National and regional distribution of technological sources in nanodrug patents (color online)

图7 纳米药物专利技术市场国家(地区)分布(网络版彩图)
Figure 7 National and regional distribution of patent markets in nanodrug (color online)

表4 纳米药物专利主要申请人分析

Table 4 Analysis of patent applicants in nanodrug

申请人	专利申请延续时间	性质	总计	近3年专利占其总量比
Yang H	4年(2009~2012)	个人	144	0% of 144
苏州知微堂生物科技有限公司	3年(2009~2011)	企业	111	0% of 111
复旦大学	13年(2005~2017)	高校	56	20% of 56
中国药科大学	12年(2007~2018)	高校	50	58% of 50
西北农林科技大学	10年(2008~2017)	高校	47	6% of 47
国家纳米科学中心	10年(2008~2017)	高校	37	57% of 37
中国科学院深圳先进技术研究院	9年(2009~2017)	高校	34	24% of 34
苏州大学	9年(2009~2017)	高校	33	67% of 33
加利福尼亚大学	10年(2007~2016)	高校	29	14% of 29
上海交通大学	10年(2008~2017)	高校	29	31% of 29
Selecta Biosciences Inc	52年(1964~2015)	企业	28	0% of 28

表 5 中国专利权人情况分析

Table 5 Analysis of patentees in China

申请人	专利申请延续时间	性质	总计	近5年专利占其总量比
Yang H	4年(2009~2012)	个人	144	0% of 144
苏州知微堂生物科技有限公司	3年(2009~2011)	企业	111	0% of 111
复旦大学	13年(2005~2017)	高校	56	20% of 56
中国药科大学	12年(2007~2018)	高校	50	58% of 50
西北农林科技大学	10年(2008~2017)	高校	47	6% of 47
国家纳米科学中心	10年(2008~2017)	高校	37	57% of 37
中国科学院深圳先进技术研究院	9年(2009~2017)	高校	34	24% of 34
苏州大学	9年(2009~2017)	高校	33	67% of 33
加利福尼亚大学	10年(2007~2016)	高校	29	14% of 29
上海交通大学	10年(2008~2017)	高校	29	31% of 29

州大学以及上海交通大学。

基于专利题名和摘要关键词, 根据词频高低绘制纳米药物研发主题布局专利地图。由图8可以看出, 在疾病方面, 免疫系统疾病(rheumatic)、病毒感染(dengue fever virus)和肿瘤(cancer)是专利申请中涉及较多的焦点。纳米药物自身的生物相容性(biocompatible)、靶向性(target)和疗效(therapeutic)是评估重要参数。在材料组成方面, 常见研究对象有纳米粒(nanoparticle)、脂质体(liposome)、纳米纤维(nanofiber)和双亲性纳米载体(amphiphilic); 硅纳米材料(silica, silicon)也占有重要地位; 聚乙二醇依然是使用频率较高的高分子材料。此外, 专利地图中显示具有中国的传统中药(Chinses traditional)也是专利申请中较多涉及的部分, 说明中医药在纳米药物领域也有较好的发展潜力。

总体来看, 全球专利文献中关于纳米药物的研究在近10年专利申请量呈快速上升的发展态势。中国在纳米药物方面的研究起步较晚, 但整体发展迅速。中国的专利申请变化趋势与国际专利申请趋势大致相同, 但是时间跨度上滞后于国际申请大约1年。全球关于纳米药物的研究涉及50多个国家/地区, 中国是这方面研究最多的国家, 其次是美国。中国专利以本国申请为主, 国际化程度相对不高。在全球开展纳米药物研究的机构中, 前10位大多为高校等科研机构, 企业或个人数量较少。其中, 企业中来自中国的苏州知微堂生物科技有限公司和美国的生物制药公司Selecta Biosciences入围。

3.3 纳米药物领域国内外研究比较

我国是在纳米技术领域投入巨资的国家之一。纳米药物在国内总体呈蓬勃发展趋势。该领域研究在国内高校和研究所“满地开花”, 与国内对纳米药物的持续资助密切相关。国家自然科学基金委员会为纳米药物领域的大量基础项目提供资金。中国科学院还通过“创新计划”和“创新2020”等一系列计划来支持纳米技术研究。

2001年, 由科学技术部、国家计委(现国家发展和改革委员会)、教育部、中国科学院和国家自然科学基金委员会等单位共同成立了全国纳米科技指导协调委员会, 统筹规划全国纳米药物等纳米科技研究。2001年7月, 科学技术部、国家计委、教育部、中国科学院、国家自然科学基金委员会又联合下发了《国家纳米科技发展纲要》, 对此后5~10年内我国纳米科技展布局作出部署, 其中将发展纳米生物和医疗技术作为主要中长期目标之一。

2011年, 在科学技术部等各部门印发《医学科技发展“十二五”规划》的通知中, 提到“多学科的交叉渗透融合日益广泛, 医学逐步成为促进生物、材料、信息、工程等学科领域集成融合应用的重要引擎, 医学科技发展进入了重要的战略机遇期”, 而纳米药物正是学科交叉融合的产物。《“十三五”科技创新规划》将纳米科技列入“战略性前瞻性重大科学问题”, 此文更是明确提出研发“纳米生物医用材料、纳米药物”, 通过新型生物医药技术“开展重大疫苗、抗体研制、免

图 8 纳米药物领域专利申请布局(网络版彩图)

Figure 8 Patent application distribution of nanodrug (color online)

疫治疗、基因治疗、细胞治疗、干细胞与再生医学、人体微生物组解析及调控等关键技术研究,研发一批创新医药生物制品,构建具有国际竞争力的医药生物技术产业体系”。在《国家中长期科学和技术发展规划纲要(2006—2020年)》中,纳米技术也被列为重点领域之一。

2017年,由Springer Nature集团、国家纳米科学中心、中国科学院文献情报中心共同编写完成了《国之大器 始于毫末——中国纳米科学与技术发展状况概览》(简称《中国纳米白皮书》),从文献发表、专利申请、重点领域发布、国际合作网络等角度回顾了近年来中国和世界纳米科技的发展态势。其中,在“医疗健康”部分,《中国纳米白皮书》总结到,“纳米技术能让药物突破化学、解剖和生理学阻碍,抵达病变组织,提高药物在病灶位置的聚集量,减小对健康组织的损害,较之传统药物具有显著优势。”在肯定纳米药物的独特优势的同时,《中国纳米白皮书》中也提到“因为尚不清楚(纳米药物)在人体内是否参与代谢以及如何代谢,所以也有可能带来意料之外的后果。而且,纳米药物的长期使用效果仍不明朗。”这也揭示出目前对纳米药物药代动力学等研究较为薄弱,对其潜在毒性、长期毒性的全面、系统研究将成为研究人员下一步工

作的重点。

欧美等发达国家在纳米药物研发领域的起步较早。从高被引论文机构分布来看,美国、欧洲、加拿大和部分欧洲国家目前在该领域处于领先地位,其综合性科研机构的存在便于研究者通过多学科之间的协调来解决传统药剂学研究中的难题,因而在高质量研究成果展示中显现出一定优势。但是,美欧在纳米药物的霸主地位仍难以撼动,中国、日本等亚洲国家的应用型创新研究仍然有较大的提升空间。

从药品市场监管来看,尽管学术界对纳米药物的定义达成了较为统一意见,但各国药品监管部门对纳米药物的界定不尽相同。欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)沿用了英国皇家学会和英国皇家工程院等机构的定义,认为纳米材料是尺寸在0.2~100 nm的材料。纳米技术是通过在纳米范围内控制材料的形状和尺度,制备和应用其独特空间结构组成一定器件和体系。而纳米药物是利用此技术制造的诊断、治疗或预防疾病的药物。日本医药品医疗器械综合机构(The Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)在研究和讨论纳米药物的资料中没有对纳米药物的定义作专门的说明。美国FDA对纳米药物虽没有明确定义,但有详细的概述。各国药品监管

部门对纳米药物定义的差异一定程度上反映出纳米药物学科发展仍需要进一步规范^[59]。

美国是纳米科技大国. 美国在2004年就启动了“肿瘤纳米技术”计划, 同时美国国立卫生研究院出资在美国建立了8个专门从事纳米医学研究的中心. 2006年, FDA执行委员会就成立了纳米技术工作组. 其主要任务是调整评估规则, 让新颖、安全、有效的纳米技术产品不断发展. 此外, 纳米技术专组也要向FDA汇报监督部门在评估纳米产品安全性的认知和政策上的缺陷. 2007年6月, 工作组发布了名为纳米技术的报告, 其主要内容包括概述、纳米科学技术和FDA的相关性、学术议题、法规议题. FDA认为, 专业上最重要的方面是对纳米材料和生物系统的相互作用、评价纳米药物的安全有效性、进行质量控制的合理方法的研究.

同样走在纳米科技前沿的欧盟也十分重视纳米药物发展. 2006年, EMA成立了创新工作组, 用以研究包括纳米技术在内的新技术. 2009年, 非正式的纳米药物国际工作组正式成立. 该工作组旨在促进纳米药物国际交流与合作. 在其努力下, 2010年10月, EMA举办了第一届纳米药物国际研讨会^[59]. 通过对目前已上市的和正在研究的纳米药物经验探讨, 与会者们从纳米药物质量控制、非临床和临床的前景和风险控制等方面进行深入交流, 并探索用于未来制药的新兴技术等.

4 总结与展望

通过纳米技术的加工, 传统药物可直接形成纳米粒药物, 或经纳米载体组装形成纳米药物递送系统. 进入21世纪以来, 高效低毒的智能化纳米药物越来越多地受到生物医药领域的关注. 本文对2008~2018年内纳米药物领域相关论文及专利进行检索分析, 对比了国内外在此研究领域的研究现状. 总体来看, 纳

米药物的学科发展令人瞩目, 其中又以中国、美国、英国、德国、日本为主导, 各国百花齐放. 但值得注意的是, 论文与专利发表数量的激增也无法改善目前纳米药物临床转化难的困境. 无论从国内还是国际市场来看, 真正走入临床的纳米药物十分有限, 并且因纳米药物的多样性与药物研发的高风险性, 已有的纳米药物临床化的成功经验并不代表可以适用于所有种类和所有体系. 因此, 在未来发展中, 各国加大投入纳米药物的基础研究的同时, 也应规范纳米药物的审评管理, 以更好地加快纳米药物的产业化. 而从研究方向来看, 在进一步加深对纳米药物与生物体系相互作用机制的理解的同时, 如何结合临床需求设计出更加高效安全的纳米药物仍将成为科研人员的工作重点.

我国应在当前纳米药物快速发展的时代浪潮下抓住契机, 从政府监管方面鼓励国内产-学-研协同发展. 在新药研发方面, 加快建立用于纳米药物的评价体系是亟待解决的问题, 政府应从政策上鼓励本土团队参与国内外纳米药物相关评价技术的标准化工作, 将高影响力的论文落实到高影响力的行业标准上, 以促进高质量的纳米药物转化成果的出现; 在新药审评方面, 国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)应为针对重大、恶性疾病的纳米药物划分优先审评范围, 有条件、有选择、有阶段地让部分纳米药物优先进入临床, 在此过程中, 更多临床数据的收集也将为更加贴合临床的纳米药物设计作出指导; 在制药工艺方面, 政府应大力支持科研院所与药企间的合作交流与技术转化, 为实现纳米药物临床转化搭建平台, 虽然目前实验室水平的纳米药物制备已有一定成果, 但为保证放大生产后纳米药物的制剂性质和药效仍具有较高稳定性, 科研院所和药企间仍需要更多的产业化摸索与优化.

参考文献

- 1 FDA USA. Administration, considering whether an FDA-regulated product involves the application of nanotechnology FDA. 2014. Available from: URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considering-whether-fda-regulated-product-involves-application-nanotechnology>
- 2 Chan W C W. Nanomedicine 2.0. *Acc Chem Res*, 2017, 50: 627–632
- 3 Shi J, Kantoff P W, Wooster R, et al. Cancer nanomedicine: Progress, challenges and opportunities. *Nat Rev Cancer*, 2016, 17: 20–37
- 4 Petros R A, DeSimone J M. Strategies in the design of nanoparticles for therapeutic applications. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9: 615–627

- 5 Jain R K, Stylianopoulos T. Delivering nanomedicine to solid tumors. *Nat Rev Clin Oncol*, 2010, 7: 653–664
- 6 Lu Y, Aimetti A A, Langer R, et al. Bioresponsive materials. *Nat Rev Mater*, 2016, 2: 16075–16091
- 7 Bertrand N, Wu J, Xu X, et al. Cancer nanotechnology: The impact of passive and active targeting in the era of modern cancer biology. *Adv Drug Deliv Rev*, 2014, 66: 2–25
- 8 Wang Y, Liu J, Ma X, et al. Nanomaterial-assisted sensitization of oncotherapy. *Nano Res*, 2018, 11: 2932–2950
- 9 Oh N, Park J H. Endocytosis and exocytosis of nanoparticles in mammalian cells. *Int J Nanomed*, 2014, 2014: 51
- 10 Doherty G J, McMahon H T. Mechanisms of endocytosis. *Annu Rev Biochem*, 2009, 78: 857–902
- 11 Vácha R, Martinez-Veracoechea F J, Frenkel D. Receptor-mediated endocytosis of nanoparticles of various shapes. *Nano Lett*, 2011, 11: 5391–5395
- 12 Yezhelyev M V, Qi L, O'Regan R M, et al. Proton-sponge coated quantum dots for siRNA delivery and intracellular imaging. *J Am Chem Soc*, 2008, 130: 9006–9012
- 13 Richard I, Thibault M, De Crescenzo G, et al. Ionization behavior of chitosan and chitosan-DNA polyplexes indicate that chitosan has a similar capability to induce a proton-sponge effect as PEI. *Biomacromolecules*, 2013, 14: 1732–1740
- 14 Varkouhi A K, Scholte M, Storm G, et al. Endosomal escape pathways for delivery of biologicals. *J Control Release*, 2011, 151: 220–228
- 15 Wang P, Zhang L, Xie Y, et al. Genome editing for cancer therapy: Delivery of Cas9 protein/sgRNA plasmid via a gold nanocluster/lipid core-shell nanocarrier. *Adv Sci*, 2017, 4: 1700175
- 16 Gao L Y, Liu X Y, Chen C J, et al. Core-shell type lipid/rPAA-cholesterol polymer hybrid nanoparticles for *in vivo* siRNA delivery. *Biomaterials*, 2014, 35: 2066–2078
- 17 Mo R, Jiang T, Gu Z. Enhanced anticancer efficacy by ATP-mediated liposomal drug delivery. *Angew Chem Int Ed*, 2014, 53: 5815–5820
- 18 Sakhtianchi R, Minchin R F, Lee K B, et al. Exocytosis of nanoparticles from cells: Role in cellular retention and toxicity. *Adv Colloid Interface Sci*, 2013, 201–202: 18–29
- 19 Youta Dombu C, Kroubi M, Zibouche R, et al. Characterization of endocytosis and exocytosis of cationic nanoparticles in airway epithelium cells. *Nanotechnology*, 2010, 21: 355102
- 20 Oh N, Park J H. Surface chemistry of gold nanoparticles mediates their exocytosis in macrophages. *ACS Nano*, 2014, 8: 6232–6241
- 21 Chithrani B D, Chan W C W. Elucidating the mechanism of cellular uptake and removal of protein-coated gold nanoparticles of different sizes and shapes. *Nano Lett*, 2007, 7: 1542–1550
- 22 Serda R E, Mack A, van de Ven A L, et al. Logic-embedded vectors for intracellular partitioning, endosomal escape, and exocytosis of nanoparticles. *Small*, 2010, 6: 2691–2700
- 23 Jin H, Heller D A, Sharma R, et al. Size-dependent cellular uptake and expulsion of single-walled carbon nanotubes: Single particle tracking and a generic uptake model for nanoparticles. *ACS Nano*, 2009, 3: 149–158
- 24 Toy R, Peiris P M, Ghaghada K B, et al. Shaping cancer nanomedicine: The effect of particle shape on the *in vivo* journey of nanoparticles. *Nanomedicine*, 2013, 9: 121–134
- 25 Levchenko T S, Rammohan R, Lukyanov A N, et al. Liposome clearance in mice: The effect of a separate and combined presence of surface charge and polymer coating. *Int J Pharm*, 2002, 240: 95–102
- 26 Higby G J. Gold in medicine. *Gold Bull*, 1982, 15: 130–140
- 27 Slot G, Deville P M, Hill N G, et al. Treatment of arthritis and rheumatism with gold. *Lancet*, 1934, 223: 73–76
- 28 Jatzkewitz H. An ein kolloidales blutplasma-ersatzmittel (polyvinylpyrrolidon) gebundenes peptamin (glycyl-L-leucyl-mezcalin) als neuartige depotform für biologisch aktive primäre amine (mezcalin). *Z Für Naturforschung B*, 1955, 10: 27–31
- 29 Bangham A D, Horne R W. Negative staining of phospholipids and their structural modification by surface-active agents as observed in the electron microscope. *J Mol Biol*, 1964, 8: 660–IN10
- 30 Regelson W. Review: Advances in intraperitoneal (intracavitary) administration of synthetic polymers for immunotherapy and chemotherapy. *J Bioact Compat Polym*, 1986, 1: 84–107
- 31 Torchilin V P. Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers. *Nat Rev Drug Discov*, 2005, 4: 145–160
- 32 Gregoriadis G. Drug entrapment in liposomes. *FEBS Lett*, 1973, 36: 292–296
- 33 Meisner D, Mezei M. Liposome ocular delivery systems. *Adv Drug Deliv Rev*, 1995, 16: 75–93
- 34 He H, Liu L, Morin E E, et al. Survey of clinical translation of cancer nanomedicines—Lessons learned from successes and failures. *Acc Chem Mater*, 2019, 7: 125–135

- Res, 2019, 52: 2445–2461
- 35 Deutsch Y E, Presutto J T, Brahim A, et al. Safety and feasibility of outpatient liposomal daunorubicin and cytarabine (Vyxeos) induction and management in patients with secondary AML. *Blood*, 2018, 132: 3559
 - 36 Yokoyama M, Miyauchi M, Yamada N, et al. Characterization and anticancer activity of the micelle-forming polymeric anticancer drug adriamycin-conjugated poly(ethylene glycol)-poly(aspartic acid) block copolymer. *Cancer Res*, 1990, 50: 1693–1700
 - 37 Kim S C, Kim D W, Shim Y H, et al. *In vivo* evaluation of polymeric micellar paclitaxel formulation: Toxicity and efficacy. *J Control Release*, 2001, 72: 191–202
 - 38 Hrkach J, Von Hoff D, Mukkaram Ali M, et al. Preclinical development and clinical translation of a PSMA-targeted docetaxel nanoparticle with a differentiated pharmacological profile. *Sci Transl Med*, 2012, 4: 128ra39
 - 39 Barenholz Y C. Doxil®—The first FDA-approved nano-drug: Lessons learned. *J Control Release*, 2012, 160: 117–134
 - 40 Green M R, Manikhas G M, Orlov S, et al. Abraxane®, a novel Cremophor®-free, albumin-bound particle form of paclitaxel for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*, 2006, 17: 1263–1268
 - 41 Jordan A, Maier-Hauff K. Magnetic nanoparticles for intracranial thermotherapy. *J Nanosci Nanotechnol*, 2007, 7: 4604–4606
 - 42 Wang Y F, Liu L, Xue X, et al. Nanoparticle-based drug delivery systems: What can they really do *in vivo*? *F1000Research*, 2017, 6: 681
 - 43 Mitragotri S, Lahann J. Physical approaches to biomaterial design. *Nat Mater*, 2009, 8: 15–23
 - 44 Leamon C P. Folate-targeted drug strategies for the treatment of cancer. *Curr Opin Investig Drugs*, 2008, 9: 1277–1286
 - 45 Leamon C P, Reddy J A. Folate-targeted chemotherapy. *Adv Drug Deliv Rev*, 2004, 56: 1127–1141
 - 46 Miura Y, Takenaka T, Toh K, et al. Cyclic RGD-linked polymeric micelles for targeted delivery of platinum anticancer drugs to glioblastoma through the blood-brain tumor barrier. *ACS Nano*, 2013, 7: 8583–8592
 - 47 Fang J, Nakamura H, Maeda H. The EPR effect: Unique features of tumor blood vessels for drug delivery, factors involved, and limitations and augmentation of the effect. *Adv Drug Deliv Rev*, 2011, 63: 136–151
 - 48 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*. *Adv Drug Deliv Rev*, 2013, 65: 71–79
 - 49 Maeda H, Sawa T, Konno T. Mechanism of tumor-targeted delivery of macromolecular drugs, including the EPR effect in solid tumor and clinical overview of the prototype polymeric drug SMANCS. *J Control Release*, 2001, 74: 47–61
 - 50 Lazarovits J, Chen Y Y, Sykes E A, et al. Nanoparticle-blood interactions: The implications on solid tumour targeting. *Chem Commun*, 2015, 51: 2756–2767
 - 51 Bedard P L, Hansen A R, Ratain M J, et al. Tumour heterogeneity in the clinic. *Nature*, 2013, 501: 355–364
 - 52 Hao J J, Lin D C, Dinh H Q, et al. Spatial intratumoral heterogeneity and temporal clonal evolution in esophageal squamous cell carcinoma. *Nat Genet*, 2016, 48: 1500–1507
 - 53 Marusyk A, Tabassum D P, Altmann P M, et al. Non-cell-autonomous driving of tumour growth supports sub-clonal heterogeneity. *Nature*, 2014, 514: 54–58
 - 54 Taurin S, Nehoff H, Greish K. Anticancer nanomedicine and tumor vascular permeability; Where is the missing link? *J Control Release*, 2012, 164: 265–275
 - 55 Dai Y, Xu C, Sun X, et al. Nanoparticle design strategies for enhanced anticancer therapy by exploiting the tumour microenvironment. *Chem Soc Rev*, 2017, 46: 3830–3852
 - 56 Salvati A, Pitek A S, Monopoli M P, et al. Transferrin-functionalized nanoparticles lose their targeting capabilities when a biomolecule corona adsorbs on the surface. *Nat Nanotech*, 2013, 8: 137–143
 - 57 Yatvin M B, Weinstein J N, Dennis W H, et al. Design of liposomes for enhanced local release of drugs by hyperthermia. *Science*, 1978, 202: 1290–1293
 - 58 Shin T H, Cheon J. Synergism of nanomaterials with physical stimuli for biology and medicine. *Acc Chem Res*, 2017, 50: 567–572
 - 59 Geng Z W, He L, Zhang Q M, et al. Administration of nanomedicine (in Chinese). *Chin Pharmaceu Aff*, 2012, 26: 923–928 [耿志旺, 何兰, 张启明, 等. 纳米药物的监督管理. *中国药事*, 2012, 26: 923–928]

Analysis of the international research development analysis of nanodrugs

WANG YuFei^{1,2}, MA JiaHong³ & LIANG Xing-Jie^{1,2}

1 CAS Key Laboratory for Biomedical Effects of Nanomaterials and Nanosafety, CAS Center for Excellence in Nanoscience, National Center for Nanoscience and Technology of China, Beijing 100190, China;

2 University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China;

3 National Science Library, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China

Along with the development of nanotechnology, nanodrugs have drawn worldwide attention in the biomedical field. Functionalized nanodrugs are expected to break up the bottlenecks of conventional medicines, providing new chances for treatments with higher therapeutic effects, lower adverse reactions and more flexible applications. The current development trends of nanodrugs are discussed by statistical analysis of SCI literature and patents between 2008 and 2018.

nanodrugs, nanomedicine, development analysis

doi: [10.1360/SSV-2020-0003](https://engine.scichina.com/doi/10.1360/SSV-2020-0003)