抗肿瘤纳米药物的设计与挑战

刘婧[†], 胡豆豆[†], 周泉, 申有青^{*}

浙江大学化学工程与生物工程学院, 生物纳米工程中心, 杭州 310027

[†]共同贡献

^{*}通讯作者, E-mail: shenyq@zju.edu.cn

收稿日期: 2019-03-01; 接受日期: 2019-05-09; 网络版发表日期: 2019-06-18

国家自然科学基金(编号: U1501243, 21704090, 51833008)资助项目

摘要 抗肿瘤纳米药物因能缓解传统小分子化疗药的全身毒性而进入临床应用. 但目前研究的多数抗肿瘤纳米药物未能显著提高肿瘤治疗效果, 因而止步于临床前或早期临床研究, 如何显著提高疗效已成为下一代抗肿瘤纳米药物亟需解决的关键问题. 分析体内肿瘤靶向过程可知, 静脉注射的纳米药物需经过体内血液循环(C)、肿瘤蓄积(A)、肿瘤内渗透(P)、被细胞内吞(I)和在胞内释放(R)五步级联过程(即CAPIR cascade)才能在肿瘤细胞内发挥药效. 使纳米药物的纳米特性包括稳定性(stability)、表面性质(surface properties)、尺寸(size)随输送过程各步的要求自主适应(self-adaptive)是纳米药物高效完成输送过程、获得高疗效的关键, 但在肿瘤组织中渗透能力的天然缺失仍是纳米药物的“短板”. 在临床转化方面, 体内安全性评价的复杂性和可控生产的复杂性是功能集成型纳米药物临床转化的瓶颈. 同时, 本文还介绍了我们最近提出的基于剥夺肿瘤信号分子的铜元素、使信号蛋白失活而达到抑瘤效果的新型类分子靶向药物.

关键词 纳米药物, 临床转化, 肿瘤渗透, 治疗性高分子, 树枝状大分子

1 引言

纳米药物是用纳米生物技术将抗肿瘤药物等生物活性分子(API)与载体材料相复合, 进而利用纳米效应改变所载API的药代动力学、药效及药理学等方面的性质而获得显著临床优势的纳米组装体. 所携带的API可以是烷化剂、抗代谢类药物等小分子化合物, 以及多肽、蛋白质、核酸药物等大分子药物或造影剂. 例如, 抗肿瘤纳米药物不仅可以改善小分子化疗药的理化性质, 提高成药性, 还可利用肿瘤部位血管的高通透性和淋巴回流缺失性, 实现在肿瘤组织的蓄积效

应(enhanced permeability and retention effect, EPR效应), 减少在正常组织中的分布从而降低毒副作用^[1,2]. 在过去几十年中, 已有多个抗肿瘤纳米药物被批准进入临床, 如第一个食品药品监督管理局(FDA)批准的抗肿瘤纳米药物——盐酸阿霉素脂质体(Doxil), 该制剂大大降低了心脏中阿霉素的浓度, 从而避免了阿霉素引起的致命性心肌毒性^[3,4]. 此外, 还有紫杉醇白蛋白纳米粒(Abraxane)^[5,6]、脂质体道诺霉素(DaunoX-ome)^[7], 以及多个处在临床试验研究阶段的纳米药物^[8]. 与小分子化疗药物相比, 纳米药物因更长的血液循环时间、更低的药物毒副作用、更好的患者适应性

引用格式: Liu J, Hu D, Zhou Q, Shen Y. Design and challenge of cancer nanomedicine. *Sci Sin Chim*, 2019, 49: 1192–1202, doi: 10.1360/SSC-2019-0026

而逐渐受到临床使用者的青睐。

但是, 目前的纳米药物仅能降低药物的毒副作用, 治疗效果并未比原药有明显提高, 致使纳米药物的临床转化更加困难^[9,10]。例如, Bind Therapeutics的靶向基团功能化的聚乙二醇-聚乳酸(PEG-PLA)载药胶束, 尽管可以降低小分子药物对正常组织的毒性, 但其研发过程也因未能达到预期效果而一波三折。由此可见, 提高治疗效果是推动抗肿瘤纳米药物临床转化的关键。

2 抗肿瘤纳米药物靶向输送过程及屏障

目前, 抗肿瘤纳米药物的主要治疗方式有化疗^[11~13]、基因治疗^[14,15]及放疗^[16~18]等, 将药物高效地递送至肿瘤细胞内是纳米药物发挥高疗效的前提^[19]。通常静脉注射后的纳米药物在体内需经历复杂的五步过程才能进入实体瘤的肿瘤细胞内释放药物发挥疗效, 包括在血液系统中循环(circulation, C)、向肿瘤部位内蓄积(accumulation, A)、在肿瘤组织内渗透扩散(penetration, P)、被肿瘤细胞内化(internalization, I)及在细胞内释放药物(drug release, R), 即CAPIR cascade级联输送过程(图1)^[20]。最终纳米药物输送的总效率(Q)是各步效率的乘积, 即 $Q=Q_C \times Q_A \times Q_P \times Q_I \times Q_R$ 。由此可见, 全链条完成CAPIR级联输送过程是纳米药物起效的首要条件, 且每步高效并避免“瓶颈”步骤是提高纳米药物治疗效果的关键。

在体内复杂的生理环境中, 纳米药物要高效地完成CAPIR级联输送过程需要克服一系列生物屏障及陷阱。在血液循环过程中的免疫系统会清除纳米药物^[21,22], 当血液流经肿瘤内毛细血管网时需穿过血管壁外渗至肿瘤组织内, 虽然小鼠肿瘤模型的肿瘤毛细血管具有通透性即EPR效应, 使纳米药物可以从血液渗透出来富集于肿瘤部位, 但人体肿瘤的EPR普适性还有待于研究^[23~25]。进入肿瘤组织后, 肿瘤组织的高细胞密度、致密细胞外基质以及高的渗透压的“三高”特点使得纳米药物在瘤内的分布与扩散尤为困难^[26]。细胞膜是阻止纳米药物进入肿瘤细胞的最后一道屏障, 较大尺寸的纳米药物难以以扩散方式通过细胞膜进入细胞, 只能以各种细胞内吞的途径内化入胞。最后, 内化的纳米药物还需避开溶酶体陷阱不被降解, 并将所携带的药物以游离药物形式释放到细胞浆内才

图1 肿瘤纳米药物将药物输送至肿瘤细胞内的CAPIR级联输送过程^[20] (网络版彩图)

Figure 1 The CAPIR cascade for a nanomedicine to deliver a free drug into tumor cells [20] (color online).

能发挥药效。为克服CAPIR级联输送过程每步不同且复杂的屏障及陷阱, 纳米药物须具备相适应的能力, 其中载/释药能力、表面性质和肿瘤渗透能力尤为关键。对于载/释药能力, 纳米药物须在CAPI四步中牢固地负载药物防止在到达靶点前泄露药物, 而在R步能够快速释放药物到细胞浆内(retention vs. release, 2R); 对于表面性质, 在CA两步纳米药物须具备隐身性以避免被免疫系统清除而获得长的循环时间, 以增加经过肿瘤毛细血管网的几率从而在肿瘤内蓄积, 而在I步中又能及时黏附于细胞表面促使细胞内吞(stealth vs. sticky, 2S); 最后, 强的肿瘤渗透能力(penetration, P)是纳米药物从血管渗出后到达远离血管的肿瘤细胞附近、完成后续细胞内吞和胞内药物释放两步的关键。因此, 纳米药物的2R2SP能力是其能够高效完成肿瘤靶向药物输送过程、获得高疗效的必要条件(图2)^[27]。

为获得2R2SP能力, 纳米药物在每步需要有相应的纳米特性(图2), 这些性质可以归纳为稳定性(stability)、表面性质(surface property)及尺寸(size), 即3S纳米特性。可以概括为: 通过调控纳米药物稳定性使其在血液循环系统中稳定来紧紧负载药物而在细胞内变得不稳定以释放药物来获得2R能力; 通过调控纳米药物表面性能使其PEG化、电中性等方法达到“隐身”的效果而在肿瘤细胞附近脱去PEG、带上正电荷等方法获得黏附细胞能力而实现2S; 通过调控纳米药物的尺寸使其在肿瘤组织内变小来增强肿瘤内的P能力(图2)。

图2 CAPIR级联输送过程中纳米药物的2R2SP要求及3S纳米特性转换^[27] (网络版彩图)

Figure 2 The 2R2SP necessities and 3S nanoproperty transitions for nanomedicine to acquire high over-all efficiency in the CAPIR cascade^[27] (color online).

3 纳米药物的3S纳米特性转换提高肿瘤输送效率及策略

具备2R2SP能力的纳米药物可以高效完成CAPIR级联输送过程,但这需要纳米药物的3S纳米特性在不同步骤中自主调节,从而自适应CAPIR的各步对纳米特性的要求过程(图2)而使各步都有高的输送效率。

3.1 稳定性

纳米药物需在CAPI过程中稳定存在以牢固地负载药物,在R过程中转变成不稳定形式以快速释放药物。利用敏感化学键将药物键合到聚合物载体上制备聚合物前药或大分子药物,可以实现药物在血液中的稳定负载;进入肿瘤细胞后在胞内信号(包括低pH^[28,29]、谷胱甘肽(GSH)^[12,30]、活性氧(ROS)^[31,32]、酶^[33-35])触发下化学键断裂从而释放药物。响应性聚合物组装成的纳米载药胶束也可通过在肿瘤微环境信号刺激下解离,从而释放所封装的药物^[15,36,37]。例如,在聚丙烯酸酯侧链上连接p-硼酸苄基季铵盐的阳离子聚合物可有效压缩带负电的DNA,所形成的纳米复合物可在血液循环系统中稳定存在,一旦纳米复合物被肿瘤细胞内吞后,胞内高浓度的ROS将聚合物中的季铵盐转变为三级胺,进一步自催化水解成带负电的聚丙烯酸,它与DNA的静电排斥作用导致纳米复合物不稳定

而解离,快速释放核酸药物从而实现高效转染(图3)。研究发现,复合物纳米颗粒包覆特定组成的PEG化脂质体膜后获得长血液循环能力,进入肿瘤后与肿瘤细胞接触时,该脂质体膜可与细胞膜融合,以类病毒的膜融合方式将内部纳米复合物直接“吐”入细胞质中,进行ROS触发的电荷反转释放DNA。该输送系统极大地提高了治疗基因pTRAIL的疗效,且毒副作用很低^[15]。

3.2 表面性质

在CA过程中纳米药物表面应具有强亲水性并呈电中性以获得“血液隐蔽性能”,避免被清除而获得长血液循环时间;而在I过程中需要暴露其疏水表面或靶向基团等功能基团、或转变为表面正电性,以利于纳米药物黏附于细胞表面而被内吞。利用纳米药物表面PEG化/去PEG化以暴露疏水表面、掩蔽/暴露靶向基团或电中性/正电性的转变可以实现这些表面性质的转变。诸多文献^[38-44]报道了利用敏感化学键作为桥联基团将PEG连接到聚合物上,使纳米药物到达肿瘤部位后在相应刺激信号的作用下化学键断裂而“甩掉”PEG外壳,促进细胞内化作用。肿瘤微酸性环境是实现纳米药物表面电性转变的主要方法之一,其中一级胺和二级胺的β-羧基酰胺是经典的电荷反转单元。Xu等^[45]将PEI等与六氢苯酐反应使其胺基转变为β-羧基酰胺基团,阳离子聚合物变为负电或电中性,可在血

图 3 ROS响应性电荷反转聚合物用于基因输送示意图^[14] (网络版彩图)

Figure 3 Illustration of reactive oxygen species (ROS)-responsive charge-reversal polymer for systemic gene delivery ^[14] (color online).

液循环系统中稳定存在; 到达肿瘤部位后, 在弱酸性条件下, 该酰胺水解再生原来的氨基, 聚合物转变为正电性, 将药物靶向输送至细胞及细胞核中。

在纳米药物表面修饰肿瘤特异性靶向配体可以触发受体介导的胞吞过程而提高纳米药物的肿瘤细胞内化能力, 如常用的叶酸及单克隆抗体等; 肿瘤穿膜肽(如TAT)也能大大提高纳米药物的细胞内化能力。但这些基团往往会改变纳米药物表面性质, 如疏水的靶向配体和TAT的正电性会导致非特异性作用而减弱纳米药物的“血液隐蔽性”和血液循环能力。将功能基团在血液循环系统时掩蔽而到达肿瘤部位后暴露可以解决这一困境。如将TAT与聚乳酸(PLA)通过聚组氨酸(PHis)连接形成聚乳酸-聚组氨酸-TAT聚合物(PLA-PHis-TAT), 并与PLA-PEG形成混合胶束。在正常生理pH条件下, 疏水性的PHis链段将TAT固定在疏水内核表面而使其隐藏在亲水的PEG层中; 到达肿瘤部位时, 在弱酸条件下PHis质子化变成水溶性, 舒展的链段将TAT暴露于胶束表面, 增强受体介导的细胞内吞^[46]。

3.3 尺寸

研究表明, 大粒径纳米药物(~100 nm)在CA过程中具备更长的循环时间和更优的肿瘤蓄积效果^[11,19], 而小粒径(<20~30 nm)更利于纳米药物在致密的肿瘤组

织内的渗透扩散。具备尺寸从大到小转变能力的纳米药物可以兼顾CAP三步输送过程、提高输送效率。常用方法是预先将小粒径纳米药物装载于大尺寸载体中, 在大载体的“保护”下, 将携带药物的小载体运送至肿瘤部位, 在外界刺激下释放小载药纳米药物以渗透至肿瘤组织深部、发挥疗效。为此我们设计了一种“子母弹”式树枝状大分子/脂质体组装体^[20]: 将粒径约为40 nm的PEG化组装体作为长循环输送系统, 它经EPR效应富集于肿瘤组织后, 在肿瘤微环境作用下该组装体破裂释放出粒径约为5 nm、在肿瘤组织中具有更好渗透能力的载药树枝状大分子。Wang等^[47,48]利用酸响应化学键将聚己内酯(PCL)修饰到树枝状大分子上, 然后与PEG-PCL和PCL共组装形成集群化纳米药物载体。在体内循环中, 该纳米载体尺寸保持在80 nm左右, 具备长效循环时间及肿瘤内高效富集特性。到达肿瘤内部后, 树枝状大分子在酸性环境下水解脱落, 快速释放出多个小尺寸纳米粒, 提高所负载药物奥沙利铂在肿瘤中的渗透和蓄积。

4 纳米药物输送瓶颈——肿瘤渗透

在现有的研究工作中, 利用脂质体、多功能高分子等载体构建的纳米药物可以较好地实现长循环

(C)、肿瘤富集(A)、细胞内吞(I)和胞内药物释放(R)过程, 然而它们的疗效与“显著提高疗效”的目标仍然相差很大. 分析纳米药物临床试验数据发现, Doxil的血液循环时间远远长于原药, 因而富集于肿瘤组织附近的药物浓度是原药的50倍(即CA两步高效). 然而, Doxil主要富集在肿瘤毛细血管壁附近, 无法扩散到远离血管的肿瘤细胞附近(即P步很差), Doxil也就不能完成随后的入胞和胞内药物释放过程(CAPIR), 导致疗效不佳^[49]. PEG修饰的喜树碱的二期临床试验结果也验证了这一结论: 肿瘤组织中的低渗透能力是限制纳米药物发挥药效的重要因素^[50]. 毋庸置疑, 肿瘤组织渗透(P)是限制纳米药物治疗效果的“瓶颈”步骤, 如何提高纳米药物在肿瘤组织中的渗透能力, 克服这一“短板效应”是下一代纳米药物首要解决的问题^[51].

4.1 纳米药物在肿瘤组织中渗透的屏障

传统纳米药物主要通过细胞间隙被动扩散方式在肿瘤组织中渗透, 这一过程因外部肿瘤组织病理特征及纳米药物自身特点而困难重重, 具体原因有以下几点:

4.1.1 肿瘤组织病理特征

肿瘤细胞生长环境复杂, 不仅自身增殖迅速, 同时伴有成纤维细胞、血管内皮细胞、免疫细胞等多种细胞, 致使肿瘤组织中细胞密度高、细胞间隙狭窄^[52]. 同时, 含量最多的肿瘤相关成纤维细胞(CAFs)合成大量胶原蛋白、纤维蛋白、层粘连蛋白等生物大分子而形成致密的细胞外间质, 在细胞间形成致密的“篱笆”, 使物质在细胞间的扩散非常困难^[53,54]. 不仅如此, 肿瘤组织内淋巴循环功能缺失, 内部组织间液无法有效回流, 导致肿瘤组织内渗透压升高, 有些肿瘤部位的渗透压甚至高于血管而导致渗透压梯度是从肿瘤内部向血管方向^[55]. 因此, 肿瘤组织的这种高细胞密度、高致密间质、高渗透压的“三高”特点使极小尺寸的氧分子都难以扩散、形成肿瘤深处乏氧区, 大粒径纳米药物的渗透更是难上加难(图4)^[52].

4.1.2 纳米药物自身扩散能力

传统纳米药物的扩散是依赖于浓度梯度推动的被

图4 纳米药物在血管外肿瘤组织中的渗透屏障^[52] (网络版彩图)

Figure 4 The penetration limitations of nanomedicine in extravascular tumor tissue ^[52] (color online).

动扩散(图4), 其扩散速率与其尺寸成反比^[56~58]. 相较于小分子药物, 纳米药物的尺寸一般在几至上百纳米, 其扩散能力仅是小分子的几十甚至几分之一. 因此, 纳米尺寸导致的低扩散能力是纳米药物的“天然缺陷”. 同时, 向远离血管的肿瘤内部扩散是逆着肿瘤内渗透压方向的, 使被动扩散失去动力^[52,59]. 这两方面的原因造成了纳米药物在肿瘤组织内天然渗透能力缺失, 使其无法顺利完成后续的细胞内吞(I)和胞内释药(R)过程. 因此, 低的肿瘤渗透(P)能力是限制纳米药物临床治疗效果的“短板”.

4.2 提高纳米药物在肿瘤内部渗透能力的尝试

面对纳米药物在肿瘤内部渗透扩散过程中遇到的阻碍, 研究者们“对症下药”, 尝试了不同的解决办法, 大致可分为重构肿瘤微环境以减小扩散阻力和改变纳米药物特性以提高纳米药物渗透能力两大类(图5(a)).

4.2.1 重构肿瘤微环境

(1) 针对高细胞密度: 利用预处理方法杀死肿瘤部位部分细胞, 可以为纳米药物在肿瘤组织中的扩散“开辟道路”, 提高渗透效率. 聂广军教授^[60]设计的一种靶向肿瘤相关成纤维细胞(CAFs)的纳米药物可以选择性杀伤CAF, 既降低肿瘤组织中的细胞密度又减少了细

图 5 (a) 目前增强纳米药物肿瘤组织渗透的策略及缺陷; (b) 基于肿瘤细胞内吞/外排(胞吞转运)的肿瘤主动渗透(网络版彩图)

Figure 5 (a) Tumor penetration of nanomedicine: current strategies and limitations; (b) tumor cell endocytosis/exocytosis (i.e. transcytosis)-based active tumor penetration/infiltration (color online).

胞间质的分泌, 从而提高纳米药物在肿瘤组织中的渗透速率, 在富含 CAFs 的实体瘤中取得了很好的治疗效果。

(2) 针对高致密间质: 利用小分子抑制剂抑制细胞分泌外基质蛋白, 可以使细胞间质形成的“篱笆墙”变疏松, 减少扩散障碍。环巴胺、洛沙坦、菲尼酮等小分子药物^[61,62]均可降低肿瘤细胞外基质密度。胰腺肿瘤中富含致密的结缔组织使药物渗透效率极低, 且易产生耐药性, 因此难于治疗^[63]。Kataoka等^[64]发现, 提前用LY364947阻断肿瘤的TGF- β 通路后可以降低胰腺癌组织间质密度, 重塑肿瘤组织微环境, 疏松肿瘤细胞间的扩散通道, 提高纳米药物在肿瘤组织内的渗透速率、改善对胰腺癌的治疗效果。

(3) 针对高瘤内压: 降低瘤内渗透压可促使药物向肿瘤内部的扩散^[65-67], 其中, 使肿瘤血管正常化(normalization)、减少血管内液体外渗是最常用的方法。如用血管生长因子(VEGF)单克隆抗体抑制新生血管

的生成、诱导肿瘤血管形貌和功能转变, 可将小鼠肿瘤模型的瘤内压降低70%以上^[68], 大大降低了药物的扩散阻力, 提高了药物在肿瘤组织中的渗透速率。另外, 抑制血小板衍生生长因子也可以重构肿瘤血管壁结构, 降低肿瘤组织内压, 提高纳米药物的渗透能力^[69]。

4.2.2 改变纳米药物特性

(1) 表面性质: 纳米药物表面荷电性、亲疏水性及配体修饰均会影响其在肿瘤中的渗透能力。在纳米药物表面修饰促进渗透的配体后, 可特异性识别肿瘤细胞, 触发受体介导的内吞作用, 实现纳米药物在肿瘤组织中的快速传递和分布^[70-72]。高密度PEG修饰的纳米药物表面与蛋白等分子的相互作用很弱, 因而更“光滑”(slippery), 易于在基质中扩散而渗透到肿瘤深处^[73]。Bae等^[74]发现, 表面微弱的正电荷可以提高纳米药物在肿瘤内的渗透能力。

(2) 尺寸: 与大粒径纳米药物相比, 小粒径纳米药物在肿瘤组织中的扩散能力增大, 所遇到的扩散阻力变小。因此, 人们设计了尺寸响应可变的多级纳米载体, 如“子母弹”式树枝状大分子/脂质体组装体^[20]。又如, Tong等^[75]设计的螺吡喃及脂质PEG可以在光刺激下发生尺寸转变, 即在365 nm波长光的照射下, 纳米药物的粒径可由103 nm皱缩至50 nm左右, 实验结果表明小粒径纳米药物在HT-1080荷瘤小鼠模型上有更好的渗透效果。Ferrari等^[76]利用大尺寸的介孔二氧化硅纳米粒装载PGA-DOX前药, 前药在肿瘤部位释放后可以自组装成粒径为30~80 nm的小纳米粒, 提高了纳米药物在肿瘤组织中的传递效率, 使药物在肿瘤中的分布更加均匀。

上述方法尽管在一定程度上缓解了纳米药物在肿瘤组织内渗透能力差的问题, 但并没有从根本上解决问题。无论是重建肿瘤微环境还是改变纳米药物特性, 都是通过削弱纳米药物在肿瘤组织中的扩散阻力以提高渗透能力, 效果并不显著。利用药物预先降低细胞密度、清除部分基质障碍或降低间质压, 虽然可以暂时提高纳米药物渗透效率, 但停药后肿瘤微环境得以恢复, 仍然不利于纳米药物渗透^[77]。即便将纳米药物粒径降低至几纳米, 其尺寸仍远远大于分子级别的小分子药物分子, 没有改变其大尺寸的天然特性。总而言之, 上述方法仅能改善纳米药物在肿瘤组织中的渗透

能力但并未改变其被动扩散的渗透本质, 即数十甚至上百纳米的纳米药物在肿瘤细胞间隙内逆渗透压方向的无动力被动扩散. 因此, 其肿瘤内渗透能力低下的天然缺点没有得到根本解决, 在动物模型上的治疗效果也仅仅有所改善但并不显著.

由此可见, 若要显著提高纳米药物在肿瘤组织中的渗透能力, 需要设计新型载体, 开辟纳米药物肿瘤组织渗透新方法以彻底改变纳米药物在肿瘤中的运输途径.

由此, 我们提出了利用基于肿瘤细胞吞转运(transcytosis)的纳米药物主动肿瘤渗透(active tumor penetration, ATP或active tumor infiltration, ATI)方法来克服这一瓶颈(图5(b)): 通过诱导肿瘤细胞快速地内吞和外排纳米药物, 使纳米药物能够在细胞层之间快速转运而实现在肿瘤内快速扩散. 因该过程是细胞利用能量主动传递纳米药物, 可以实现纳米药物逆渗透压高效传输, 细胞密度和间质对其已不是障碍; 尤其重要的是, 细胞内吞/外排过程受尺寸因素影响较小, 因而这一主动渗透过程克服了纳米药物尺寸这一先天瓶颈.

实现主动肿瘤渗透的关键是如何使纳米药物被肿瘤细胞快速内吞和高效原形外排. 利用酶响应的电荷反转使纳米药物在肿瘤血管内或血管外带上正电荷是实现细胞内吞的方法. 因肿瘤血管内或血管外的pH仍在正常范围内, 利用酸响应的电荷反转带上正电荷的方法不太适用. 内吞进入细胞后, 除小部分纳米药物在细胞内释放药物以最终杀死该细胞外, 大部分纳米药物应以原纳米药物(携带药物)的形式被排出细胞, 以被周围细胞内吞进行传递. 因此, 细胞内吞途径、细胞器内分布尤为重要, 若纳米药物被内吞进入溶酶体不能及时逃出或进入细胞核等将影响纳米药物的外排. 目前我们发现, 进入高尔基体能够实现快速外排, 可以实现纳米药物在肿瘤细胞间的主动渗透过程^[78].

5 无毒治疗性高分子为单分子纳米药物

即使纳米药物能够高效地完成CAPIR级联输送过程, 但通常仅有百分之几能到达肿瘤部位, 仍有大量纳米药物蓄积到健康组织器官中. 通常, 纳米药物所携带

的小分子化疗药多为强细胞毒化物, 通过影响细胞自身代谢过程进而达到抑制增殖/杀死肿瘤细胞的目的, 一旦进入正常细胞中, 纳米药物也产生毒副作用. 因此, 纳米药物仅能够降低毒副作用, 或只是减少药物对致命器官(如心脏)的毒害作用. 目前上市的纳米药物仍会被网状内皮系统摄取, 蓄积于肝、脾等正常组织中, 产生毒性. 例如, 多柔比星脂质体Doxil虽然降低了小分子药物的心脏毒性, 但在肢端毛细血管上的滞留则产生了新的毒副作用, 如皮炎、手足综合征等. 因此, 避免甚至消除纳米药物的毒副作用或能成为促进纳米药物临床转化的另一条途径.

肿瘤细胞增殖需要大量营养物质, 其中微量元素是必不可少的成分. 研究发现, 肿瘤患者体内尤其是肿瘤内铜含量较正常生理水平显著升高, 而多种肿瘤的发生、血管生成、转移和复发都与铜元素密切相关^[79]. 铜可以直接调节一些含铜蛋白的活性、铜依赖酶活因子的功能, 影响肿瘤的发生和生长^[80,81]; 铜离子不仅可以激活各种生长因子, 如VEGF、bFGF、TNF- α 、IL1等, 使细胞由静止的G0期变为G1期, 促进细胞分裂增殖, 还可激活血管增殖信号蛋白, 如血浆铜蓝蛋白, 发挥促血管生成作用. 此外, 多条以铜元素为中心的信号传导通路可诱导癌细胞的运动、侵袭和转移^[82]. 因此, 铜元素在肿瘤的发生、发展与增殖的信号传递中发挥关键作用^[81,83-87], 调节体内铜水平可用于多种恶性肿瘤的治疗^[88].

树枝状大分子含大量的内部空腔和致密的表面结构因而具备吸附大量金属离子的能力^[89]. 因此, 若能利用树枝状大分子特异性夺取肿瘤微环境中的铜元素, 使多个受体蛋白失活而阻断信号通路的传导, 则可以发挥与分子靶向药物类似的抗肿瘤效果(图6(a)). 尤其重要的是, 这种高分子药物可同时靶向多个以铜为辅助因子的关键蛋白, 甚至是那些传统意义上无药可靶向的蛋白, 有望使用单一疗法同时阻断或下调多个癌症相关的信号通路网络, 有可能避免常规的单分子靶向治疗产生的耐药性^[90], 是一种能利用一种组分发挥多种功能的药物^[88,91]. 并且它不依赖于细胞毒化物抑制肿瘤生长, 极大地降低药物毒性, 提高用药安全性.

为此, 我们制备了一种PEG化的聚酰基硫脲树枝状大分子(PATU-PEG)^[92]. PATU-PEG的大量硫脲基团和独特的树枝状结构, 能够特异性地络合铜离子, 络

图 6 (a) 基于铜耗竭的癌症分子靶向治疗示意图^[88,91]; (b) PATU-PEG优异的抗肿瘤效果^[92] (网络版彩图)

Figure 6 (a) The schematic diagram of copper-depletion based molecular target therapy of cancer^[88,91]; (b) the excellent tumor therapeutic effect of a polyacylthiourea dendrimer (PATU-PEG)^[92] (color online).

合能力大于 10^{20} , 平均每个分子可以吸附63个Cu(II). 在BCap37和SW620肿瘤模型上, 经尾静脉注射后, PATU-PEG可以特异性结合体内铜元素, 阻断一系列肿瘤信号通路传导, 降低血浆铜蓝蛋白和VEGF的表达, 抑制肿瘤血管生成; 继而下调Ki-67蛋白表达, 抑制肿瘤的生长及转移, 其治疗效果显著优于临床一线化疗药物阿霉素. 此外, PATU-PEG不仅可以有效抑制实体瘤的转移, 还可抑制血液中的循环肿瘤细胞在肺部内渗形成远端肿瘤, 其效果优于临床III期药物四硫代钼酸盐(TM, 图6(b)). 最重要的是, 即使在非常高的浓度下, PATU-PEG在体外对正常细胞和肿瘤细胞都没有任何杀伤作用, 其静脉注射的小鼠半致死剂量(LD₅₀)高达1.2 g/kg以上, 即便分布到正常组织也不会因损伤细胞而引起毒副作用. 这种无毒树枝状大分子药物综合了纳米药物和分子靶向药物的优势, 极大降低了纳米药物的毒性. 其合成简单可控、化学结构清楚, 是一种极具临床转化前景的分子纳米药物.

6 结论与展望

纳米药物研究的意义和动力来自于临床应用, 与其他药物一样, 安全、有效、可生产是纳米药物临床转化的必要条件. 对应于纳米药物, 这就是纳米药物临床转化需具备的CES三要素^[27]: *C* (capability)是指纳米药物在体内输送的3S纳米特性转换能力, 它直接决定纳米药物的疗效(有效性); *E* (excipientability)是纳米载体的可用于药用辅料的能力, 包括在体内无毒性 and 免疫原性, 且可被机体完全清除能力; *S* (scale-up ability)是指纳米药物可建立GMP生产过程、实现稳定规模化生产的能力.

目前已被批准进入临床的纳米药物如多柔比星脂质体(Doxil)、紫杉醇聚合物载药胶束(Genexol-PM)等虽然结构简单、生物相容、生产便利、兼具ES优势, 但载体的功能单一、无法兼顾CAPIR输送的每步过程, 使体内输送效率低(*C*低下), 导致治疗效果不佳, 限制了这类纳米药物的继续发展^[93-95]. 具备3S纳米特性转换的纳米药物可实现体内高效输送、提高疗效, 然而这类纳米载体往往需要将不同功能的聚合物或材料共同组装成纳米载体, 或者将不同功能的单元键合到一个聚合物主体上, 制备集多功能于一体的纳米载体^[96,97], 即all functions-into-one (AIO)方法^[91]. 然而AIO法制备的纳米药物不可避免地具有复杂的成分及结构, ES能力大大下降: 所含的成分, 甚至其各种代谢产物的体内行为和代谢过程需完全阐明; 而复杂的结构使制备过程的质控指标数大大增加, 建立规模化可控生产过程和GMP过程也变得非常困难, 因此这种纳米药物的成药性降低而所需人力、物力、财力的投入剧增, 使得制药企业对AIO类纳米药物的临床转化尝试望而却步, 因而绝大部分AIO类纳米药物仅局限于临床前研究阶段. 另一方面, 目前报道的大部分多功能纳米药物仍无法克服肿瘤渗透这一“瓶颈”, 疗效仍无法与当下一些新型高效治疗方法(如分子靶向治疗、免疫治疗)相媲美, 甚至仅仅减少毒副作用, 也使临床转化缺乏动力. 因此, AIO类纳米药物需解决多功能赋予的有效性与导致的组分和生产过程复杂性之间的矛盾, 同时还要克服肿瘤组织渗透效率低的短板, 进一步提高治疗效果, 是其临床转化的出路.

参考文献

- 1 Maeda H, Wu J, Sawa T, Matsumura Y, Hori K. *J Control Release*, 2000, 65: 271–284
- 2 Matsumura Y, Maeda H. *Cancer Res*, 1986, 46: 6387–6392
- 3 Gabizon A, Shmeeda H, Barenholz Y. *Clin Pharmacokinet*, 2003, 42: 419–436
- 4 Barenholz YC. *J Control Release*, 2012, 160: 117–134
- 5 Gradishar WJ. *Expert Opin Pharmac*, 2006, 7: 1041–1053
- 6 Cohen PA, Northfelt DW, Weiss GJ, Von Hoff DD, Manjarrez K, Dietsch G, Herschberg RM, Ramanathan RK. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 2537
- 7 Forssen EA. *Adv Drug Deliver Rev*, 1997, 24: 133–150
- 8 Bregoli L, Movia D, Gavigan-Imedio JD, Lysaght J, Reynolds J, Prina-Mello A. *Nanomed-Nanotechnol Biol Med*, 2016, 12: 81–103
- 9 Min Y, Caster JM, Eblan MJ, Wang AZ. *Chem Rev*, 2015, 115: 11147–11190
- 10 Farokhzad OC, Langer R. *Adv Drug Deliver Rev*, 2006, 58: 1456–1459
- 11 Wang J, Mao W, Lock LL, Tang J, Sui M, Sun W, Cui H, Xu D, Shen Y. *ACS Nano*, 2015, 9: 7195–7206
- 12 Wang J, Sun X, Mao W, Sun W, Tang J, Sui M, Shen Y, Gu Z. *Adv Mater*, 2013, 25: 3670–3676
- 13 Shen Y, Jin E, Zhang B, Murphy CJ, Sui M, Zhao J, Wang J, Tang J, Fan M, van Kirk E, Murdoch WJ. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 4259–4265
- 14 Liu X, Xiang J, Zhu D, Jiang L, Zhou Z, Tang J, Liu X, Huang Y, Shen Y. *Adv Mater*, 2016, 28: 1743–1752
- 15 Qiu N, Liu X, Zhong Y, Zhou Z, Piao Y, Miao L, Zhang Q, Tang J, Huang L, Shen Y. *Adv Mater*, 2016, 28: 10613–10622
- 16 Li N, Sun Q, Yu Z, Gao X, Pan W, Wan X, Tang B. *ACS Nano*, 2018, 12: 5197–5206
- 17 Lv W, Zhang Z, Zhang KY, Yang H, Liu S, Xu A, Guo S, Zhao Q, Huang W. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 9947–9951
- 18 Liu Y, Bhattacharai P, Dai Z, Chen X. *Chem Soc Rev*, 2019, 48: 2053–2108
- 19 Chen H, Gu Z, An H, Chen C, Chen J, Cui R, Chen S, Chen W, Chen X, Chen X, Chen Z, Ding B, Dong Q, Fan Q, Fu T, Hou D, Jiang Q, Ke H, Jiang X, Liu G, Li S, Li T, Liu Z, Nie G, Ovais M, Pang D, Qiu N, Shen Y, Tian H, Wang C, Wang H, Wang Z, Xu H, Xu JF, Yang X, Zhu S, Zheng X, Zhang X, Zhao Y, Tan W, Zhang X, Zhao Y. *Sci China Chem*, 2018, 61: 1503–1552
- 20 Sun Q, Sun X, Ma X, Zhou Z, Jin E, Zhang B, Shen Y, Van Kirk EA, Murdoch WJ, Lott JR, Lodge TP, Radosz M, Zhao Y. *Adv Mater*, 2014, 26: 7615–7621
- 21 van der Meel R, Lammers T, Hennink WE. *Expert Opin Drug Deliver*, 2017, 14: 1–5
- 22 Lammers T, Kiessling F, Ashford M, Hennink W, Crommelin D, Storm G. *Nat Rev Mater*, 2016, 1: 16069
- 23 Maeda H. *Adv Drug Deliver Rev*, 2015, 91: 3–6
- 24 Eetezadi S, Ekdawi SN, Allen C. *Adv Drug Deliver Rev*, 2015, 91: 7–22
- 25 Wilhelm S, Tavares AJ, Dai Q, Ohta S, Audet J, Dvorak HF, Chan WCW. *Nat Rev Mater*, 2016, 1: 16014
- 26 Miao L, Newby JM, Lin CM, Zhang L, Xu F, Kim WY, Forest MG, Lai SK, Milowsky MI, Wobker SE, Huang L. *ACS Nano*, 2016, 10: 9243–9258
- 27 Sun Q, Radosz M, Shen Y. *J Control Release*, 2012, 164: 156–169
- 28 Ulbrich K, Subr V. *Adv Drug Deliver Rev*, 2004, 56: 1023–1050
- 29 Zhou Z, Ma X, Murphy CJ, Jin E, Sun Q, Shen Y, Van Kirk EA, Murdoch WJ. *Angew Chem Int Ed*, 2014, 53: 10949–10955
- 30 Navath RS, Kurtoglu YE, Wang B, Kannan S, Romero R, Kannan RM. *Bioconjugate Chem*, 2008, 19: 2446–2455
- 31 Qiao C, Yang J, Shen Q, Liu R, Li Y, Shi Y, Chen J, Shen Y, Xiao Z, Weng J, Zhang X. *Adv Mater*, 2018, 30: 1705054
- 32 Pak YL, Park SJ, Wu D, Cheon BH, Kim HM, Bouffard J, Yoon J. *Angew Chem Int Ed*, 2018, 57: 1567–1571
- 33 Raghupathi KR, Azagarsamy MA, Thayumanavan S. *Chem Eur J*, 2011, 17: 11752–11760
- 34 Hu J, Zhang G, Liu S. *Chem Soc Rev*, 2012, 41: 5933–5949
- 35 Xu CH, Zhou Q, Zhu DC, Qiu NS, Shao SQ, Liu XR, Shen YQ. *Acta Polym Sin*, 2017: 937–945
- 36 Wang LH, Zhang Z, Zeng TY, Xia L, Nie X, Chen G, You YZ. *Acta Polym Sin*, 2017: 1883–1904
- 37 Dai J, Lin S, Cheng D, Zou S, Shuai X. *Angew Chem Int Ed*, 2011, 50: 9404–9408
- 38 Sun D, Ding J, Xiao C, Chen J, Zhuang X, Chen X. *Adv Healthcare Mater*, 2015, 4: 844–855
- 39 Fan H, Li Y, Yang J, Ye X. *J Phys Chem B*, 2017, 121: 9708–9717
- 40 Liu J, Pang Y, Zhu Z, Wang D, Li C, Huang W, Zhu X, Yan D. *Biomacromolecules*, 2013, 14: 1627–1636
- 41 Sun H, Guo B, Cheng R, Meng F, Liu H, Zhong Z. *Biomaterials*, 2009, 30: 6358–6366

- 42 Andresen TL, Thompson DH, Kaasgaard T. *Mol Membrane Biol*, 2010, 27: 353–363
- 43 Wang HX, Yang XZ, Sun CY, Mao CQ, Zhu YH, Wang J. *Biomaterials*, 2014, 35: 7622–7634
- 44 Zhu L, Wang T, Perche F, Taigind A, Torchilin VP. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: 17047–17052
- 45 Xu P, Van Kirk EA, Zhan Y, Murdoch WJ, Radosz M, Shen Y. *Angew Chem Int Ed*, 2007, 46: 4999–5002
- 46 Lee ES, Na K, Bae YH. *Nano Lett*, 2005, 5: 325–329
- 47 Li HJ, Du JZ, Liu J, Du XJ, Shen S, Zhu YH, Wang X, Ye X, Nie S, Wang J. *ACS Nano*, 2016, 10: 6753–6761
- 48 Li HJ, Du JZ, Du XJ, Xu CF, Sun CY, Wang HX, Cao ZT, Yang XZ, Zhu YH, Nie S, Wang J. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113: 4164–4169
- 49 Kohli AG, Kivimäe S, Tiffany MR, Szoka FC. *J Control Release*, 2014, 191: 105–114
- 50 Scott LC, Yao JC, Benson Iii AB, Thomas AL, Falk S, Mena RR, Picus J, Wright J, Mulcahy MF, Ajani JA, Evans TRJ. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009, 63: 363–370
- 51 Grainger SJ, Serna JV, Sunny S, Zhou Y, Deng CX, El-Sayed MEH. *Mol Pharm*, 2010, 7: 2006–2019
- 52 Dewhirst MW, Secomb TW. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17: 738–750
- 53 Xing F, Saidou J, Watabe K. *Front Biosci*, 2010, 15: 166–179
- 54 Vasievich EA, Huang L. *Mol Pharm*, 2011, 8: 635–641
- 55 Milosevic MF, Fyles AW, Hill RP. *Int J Radiat Oncol*, 1999, 43: 1111–1123
- 56 Dai L, Li K, Li M, Zhao X, Luo Z, Lu L, Luo Y, Cai K. *Adv Funct Mater*, 2018, 28: 1707249
- 57 Xue X, Huang Y, Bo R, Jia B, Wu H, Yuan Y, Wang Z, Ma Z, Jing D, Xu X, Yu W, Lin TY, Li Y. *Nat Commun*, 2018, 9: 3653
- 58 Cabral H, Matsumoto Y, Mizuno K, Chen Q, Murakami M, Kimura M, Terada Y, Kano MR, Miyazono K, Uesaka M, Nishiyama N, Kataoka K. *Nat Nanotech*, 2011, 6: 815–823
- 59 Holback H, Yeo Y. *Pharm Res*, 2011, 28: 1819–1830
- 60 Ji T, Ding Y, Zhao Y, Wang J, Qin H, Liu X, Lang J, Zhao R, Zhang Y, Shi J, Tao N, Qin Z, Nie G. *Adv Mater*, 2015, 27: 1865–1873
- 61 Zhu X, Wu J, Shan W, Tao W, Zhao L, Lim JM, D'Ortenzio M, Karnik R, Huang Y, Shi J, Farokhzad OC. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 3309–3312
- 62 Goel S, Duda DG, Xu L, Munn LL, Boucher Y, Fukumura D, Jain RK. *Physiological Rev*, 2011, 91: 1071–1121
- 63 Zhou Q, Zhou Y, Liu X, Shen Y. *Sci Rep*, 2017, 7: 13379
- 64 Kano MR, Komuta Y, Iwata C, Oka M, Shirai Y, Morishita Y, Ouchi Y, Kataoka K, Miyazono K. *Cancer Sci*, 2009, 100: 173–180
- 65 Heldin CH, Rubin K, Pietras K, Ostman A. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4: 806–813
- 66 Jain RK. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8: 309–316
- 67 Jain RK. *Science*, 2005, 307: 58–62
- 68 Willett CG, Boucher Y, di Tomaso E, Duda DG, Munn LL, Tong RT, Chung DC, Sahani DV, Kalva SP, Kozin SV, Mino M, Cohen KS, Scadden DT, Hartford AC, Fischman AJ, Clark JW, Ryan DP, Zhu AX, Blaszkowsky LS, Chen HX, Shellito PC, Lauwers GY, Jain RK. *Nat Med*, 2004, 10: 145–147
- 69 Chauhan VP, Stylianopoulos T, Boucher Y, Jain RK. *Annu Rev Chem Biomol*, 2011, 2: 281–298
- 70 Ruoslahti E. *Adv Drug Deliver Rev*, 2017, 110–111: 3–12
- 71 Liu Y, Zhang D, Qiao ZY, Qi GB, Liang XJ, Chen XG, Wang H. *Adv Mater*, 2015, 27: 5034–5042
- 72 Qiao R, Wang K, Zhong J. *Biotechnol Bioeng*, 2017: 371–386
- 73 Zhou H, Fan Z, Deng J, Lemons PK, Arhontoulis DC, Bowne WB, Cheng H. *Nano Lett*, 2016, 16: 3268–3277
- 74 Miura S, Suzuki H, Bae YH. *Nano Today*, 2014, 9: 695–704
- 75 Tong R, Chiang HH, Kohane DS. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: 19048–19053
- 76 Xu R, Zhang G, Mai J, Deng X, Segura-Ibarra V, Wu S, Shen J, Liu H, Hu Z, Chen L, Huang Y, Koay E, Huang Y, Liu J, Ensor JE, Blanco E, Liu X, Ferrari M, Shen H. *Nat Biotechnol*, 2016, 34: 414–418
- 77 Pietras K, Stumm M, Hubert M, Buchdunger E, Rubin K, Heldin CH, McSheehy P, Wartmann M, Östman A. *Clin Cancer Res*, 2003, 9: 3779–3787
- 78 Zhou Q, Shao S, Wang J, Xu C, Xiang J, Piao Y, Zhou Z, Yu Q, Tang J, Liu X, Gan Z, Gu Z, Shen Y. *Nat Nanotechnol*, 2019, doi: [10.1038/s41565-019-0485-z](https://doi.org/10.1038/s41565-019-0485-z)
- 79 Gupte A, Mumper RJ. *Cancer Treatment Rev*, 2009, 35: 32–46

- 80 Juarez JC, Betancourt O, Pirie-Shepherd SR, Guan X, Price ML, Shaw DE, Mazar AP, Doñate F. *Clin Cancer Res*, 2006, 12: 4974–4982
- 81 Cater MA, Pearson HB, Wolyniec K, Klaver P, Bilandzic M, Paterson BM, Bush AI, Humbert PO, La Fontaine S, Donnelly PS, Haupt Y. *ACS Chem Biol*, 2013, 8: 1621–1631
- 82 Erler JT, Bennewith KL, Nicolau M, Dornhöfer N, Kong C, Le QT, Chi JTA, Jeffrey SS, Giaccia AJ. *Nature*, 2006, 440: 1222–1226
- 83 Tardito S, Bassanetti I, Bignardi C, Elviri L, Tegoni M, Mucchio C, Bussolati O, Franchi-Gazzola R, Marchio L. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 6235–6242
- 84 Zhai S, Yang L, Cui QC, Sun Y, Dou QP, Yan B. *J Biol Inorg Chem*, 2010, 15: 259–269
- 85 Liang ZD, Long Y, Tsai WB, Fu S, Kurzrock R, Gagea-Iurascu M, Zhang F, Chen HHW, Hennessy BT, Mills GB, Savaraj N, Kuo MT. *Mol Cancer Therapeutics*, 2012, 11: 2483–2494
- 86 Hruban RH, Goggins M, Parsons J, Kern SE. *Clin Cancer Res*, 2000, 6: 2969–2972
- 87 Yoo JY, Pradarelli J, Haseley A, Wojton J, Kaka A, Bratasz A, Alvarez-Breckenridge CA, Yu JG, Powell K, Mazar AP, Teknos TN, Chiocca EA, Glorioso JC, Old M, Kaur B. *Clin Cancer Res*, 2012, 18: 4931–4941
- 88 Shao S, Si J, Shen Y. *Adv Therap*, 2019, 2: 1800147
- 89 Yamamoto K. *J Polym Sci A Polym Chem*, 2005, 43: 3719–3727
- 90 Liu P, Kumar IS, Brown S, Kannappan V, Tawari PE, Tang JZ, Jiang W, Armesilla AL, Darling JL, Wang W. *Br J Cancer*, 2013, 109: 1876–1885
- 91 Sun R, Qiu N, Shen Y. *Acta Polym Sin*, 2019, doi: 10.11777/j.issn11000-13304.12019.19005
- 92 Shao S, Zhou Q, Si J, Tang J, Liu X, Wang M, Gao J, Wang K, Xu R, Shen Y. *Nat Biomed Eng*, 2017, 1: 745–757
- 93 Yuan F, Leunig M, Berk DA, Jain RK. *Cancer Res*, 1994, 54: 3352–3356
- 94 Manzoor AA, Lindner LH, Landon CD, Park JY, Simnick AJ, Dreher MR, Das S, Hanna G, Park W, Chilkoti A, Koning GA, ten Hagen TLM, Needham D, Dewhirst MW. *Cancer Res*, 2012, 72: 5566–5575
- 95 Sun X, Wang G, Zhang H, Hu S, Liu X, Tang J, Shen Y. *ACS Nano*, 2018, 12: 6179–6192
- 96 Wang Y, Wang HB, Han HJ, Jia F, Jin Q, Ji J. *Acta Polym Sin*, 2018: 1089–1096
- 97 Zheng CX, Zhao Y, Liu Y. *Chin J Polym Sci*, 2018, 36: 322–346

Design and challenge of cancer nanomedicine

Jing Liu[†], Doudou Hu[†], Quan Zhou, Youqing Shen^{*}

Center for Bionanoengineering, College of Chemical and Biological Engineering, Zhejiang University, Hangzhou 310027, China

[†]These authors contributed equally to this work.

^{*}Corresponding author (email: shenyq@zju.edu.cn)

Abstract: Anticancer nanomedicines can alleviate adverse effects of chemotherapeutic drugs and some are used in clinic, but they fail to improve the therapeutic efficacy. For rational design of next-generation highly effective cancer nanomedicines, this review analyzes the tumor-targeted drug delivery process of intravenously administered nanomedicines as a five-step *CAPIR* cascade, and further concludes that stability, surface and size nanoproperties (i.e., 3*S* nanoproperties) self-adaptive to the *CAPIR* steps via 3*S* nanoproperty transitions, which are the key to a nanomedicine to efficiently accomplish the delivery cascade and thus achieve high therapeutic efficacy. The reported strategies to realize the 3*S* nanoproperty are summarized. Furthermore, the bottleneck of the delivery process, the inherent poor tumor penetration (low *P*) of nanomedicines and the methods and their limitations in improving *P* are summarized. Finally, the challenges of nanomedicine in clinical translation are discussed.

Keywords: nanomedicine, clinical transformation, tumor penetration, therapeutic polymers, dendrimer

doi: 10.1360/SSC-2019-0026