

多肽介导的给药系统在肝癌靶向治疗中的研究进展

王梦梦, 王欢, 欧阳湖, 杜珊, 吴舒蕾, 陈思维, 贺冬秀

(南华大学药学院, 南华大学药物药理研究所, 湖南 衡阳 421001)

摘要:肝癌是常见的恶性肿瘤,也是癌症相关死亡的重要原因之一。多肽具有尺寸小、合成修饰容易、免疫原性低等优点。因此,多肽修饰的靶向给药系统近年来引起研究者们越来越多的关注。多肽介导的纳米药物传递系统(脂质体、聚合物胶束和纳米粒等)能有效地将药物传递至肝癌细胞,提高肿瘤部位的药物浓度从而增强药物疗效,减少不良反应。多肽介导的靶向药物传递系统在肝癌靶向治疗中发挥着重要作用。全文就近5年来多肽介导的给药系统在肝癌靶向治疗中的应用研究进展做一简要综述,以期对肝癌靶向制剂的研发提供参考。

关键词:多肽;肝肿瘤;靶向治疗;研究进展

中图分类号:R735.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2019)10-0876-06

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2019.10.B005

Progress of Peptide-modified Drug Delivery System for Targeted Therapy of Liver Cancer

WANG Meng-meng, WANG Huan, OUYANG Hu, DU Shan, WU Shu-lei, CHEN Si-wei, HE Dong-xiu

(School of Pharmacy, University of South China, Institution of Pharmacy & Pharmacology, University of South China, Hengyang 421001, China)

Abstract: Liver cancer is a common malignant tumor and one of the main causes of cancer-related deaths. Peptides exhibit significant advantages of small size, easy synthesis and modification, as well as low immunogenicity. Herein, peptide-modified targeted drug delivery systems have drawn increasing attention from scientists in recent years. Peptide-modified drug delivery nanosystems, including liposomes, polymer micelles, nanoparticles, can deliver drugs more efficiently to liver cancer cells and increase drug concentration, to improve drug efficacy and reduce adverse reactions. Peptide-mediated targeted drug delivery system may play an important role in targeted therapy for liver cancer. In this review, the research progress of the peptide-mediated drug delivery system and its application for targeted therapy for liver cancer is reviewed.

Subject words: peptide; liver cancer; targeted therapy; progress

肝癌是常见恶性肿瘤之一,也是癌症相关死亡的重要原因^[1-2]。肝癌虽有手术切除、化疗、放射治疗和基因治疗等治疗策略^[2-3],但由于肝癌起病隐匿,临床确诊时多数已属中晚期,故多数患者只能选择化疗和放疗等非手术治疗。传统抗肝癌药物组织特异性差,不良反应较大^[4]。肝癌靶向给药系统可将药

基金项目:湖南省教育厅创新平台开放基金项目(16K079);南华大学2018年度大学生研究性学习和创新性实验计划项目

通信作者:贺冬秀,副教授,博士;南华大学药物药理研究所,湖南省衡阳市常胜西路28号(421001);E-mail:1025165380@qq.com

收稿日期:2018-10-10;修回日期:2018-12-24

物靶向递送至肝病变部位,减少药物全身分布,提高肝癌部位的药物浓度,从而增强药物疗效、降低不良反应^[5-6]。多肽具有易合成修饰、较小的物理尺寸、低免疫原性和细胞毒性等优点被广泛用于肿瘤靶向治疗^[7-8]。多肽介导的肝癌靶向药物递送系统主要有脂质体、聚合物胶束和无机纳米粒等,在肝癌靶向治疗中发挥着重要作用。本文就多肽介导的靶向给药系统在肝癌治疗中的应用研究进展作一简要综述,以期对肝靶向制剂的研发提供参考。

1 脂质体

脂质体是由磷脂等类脂质形成的微型囊泡或微粒。脂质体具有低毒、生物可降解、可以改变包封药物的药代动力学性质等优势,在药物递送领域引起研究者广泛关注^[9]。然而脂质体缺乏组织细胞特异性,因此人们用多肽等配体修饰脂质体实现肿瘤靶向药物递送,提高药物疗效、降低其毒副作用^[10]。

1.1 特异靶向多肽修饰脂质体

近年来越来越多研究者利用肝癌特异靶向多肽介导的给药系统用于肝癌靶向治疗。马妮^[11]筛选靶向肝癌 12 肽 HCSP4 作为靶向配体,成功构建脂质体递药体系 (HCSP4-Lipo-miRNA-DOX),研究发现 HCSP4-Lipo-miRNA-DOX 对 HepG2 和 HepG2/ADR 细胞的杀伤力明显增强。

1.2 其他多肽修饰脂质体

肿瘤异常快速增殖过程中肿瘤细胞表面常高表达特异性受体如表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)^[12]、转铁蛋白受体(transferring receptor, TfR)^[13-15]等。利用与这些高表达的受体特异结合的多肽作为寻靶器,修饰药物输送体系,能增强肿瘤细胞对药物的摄取。唐海玲^[12]曾成功构建靶向 EGFR 的十二肽 GE11 修饰脂质体载药体系,研究发现脂质处方、细胞类型、不同 GE11 密度等因素都能影响细胞对载药体系的摄取;荷 SMMC 7721 皮下移植瘤的动物模型结果表明 GE11 修饰载阿霉素(DOX)脂质体比 PEG 修饰的脂质体具有更好的抑瘤效果。靳彩玲等^[14]利用转铁蛋白(transferrin, Tf)修饰脂质体体系递送紫杉醇(PTX),体外实验结果表明 Tf-PTX-LP 对肝癌细胞 HepG2 有更高的亲和性和更优的穿透力。另有研究比较了 Tf 修饰的脂质体给药系统 (Tf-RL-Cy3-miR-211) 和未经 Tf 修饰脂质体给药系统(RL-Cy3-miR-221)递送 miR221 的效率及抗癌效果,结果表明 Tf-RL-Cy3-miR-211 能更高效率进入肿瘤部位,且 miR211 调控的靶基因 *PEGN*、*P27Kip1*、*TIMP3* 有更高的表达^[15]。Wei 等^[16]将乳铁蛋白(lactoferrin, Lf)通过酰胺键偶合在聚乙二醇化脂质体 (PEGylated liposomes, PLS) 表面,成功构建肝癌递药系统 Lf-PLS。研究发现与用阴性对照蛋白修饰的脂质体相比, Lf-PLS 能更有效结合 HepG2 细胞,且在 HepG2 荷瘤小鼠肿瘤中积

累更多药物。

细胞穿膜肽是一类具有细胞膜穿透能力的小分子多肽,其穿膜能力不依赖于经典胞吞作用理论,能携带比自身相对分子质量大 100 倍的外源分子进入细胞而不造成细胞损伤^[17],因而广泛用于药物递送领域^[18]。Zhang 等^[19]研究发现细胞穿膜肽 BR2 修饰的脂质体比未修饰的脂质体具有更优越穿透肝癌细胞的能力,能更好递送抗癌药斑蝥素从而具有更好地抗肝癌作用。

2 聚合物

聚合物具有分子量大、稳定性好、化学修饰容易等优点而被广泛用作药物递送的载体。国内外学者通过修饰特异性配体或合成肿瘤环境敏感材料等方式制备多种肝癌靶向聚合物给药系统^[20-21],在肝癌靶向治疗中发挥着重要作用。

2.1 特异靶向多肽修饰聚合物

LFC131 多肽与肝癌过表达的 X-C 受体 4 型具有高亲和性,基于此 Sun 等^[20]用 LFC131 修饰聚乳酸羟基乙酸共聚物递送表柔比星,体内外实验结果显示:LFC131 多肽功能化的给药系统的 HepG2 摄取量约是非靶向细胞的 3 倍,且有效抑制肝肿瘤生长并显著减少全身副作用。Kathrin 等^[21]以多肽 GE11 为靶向配体,用聚乙烯亚胺(LPEI)和 PEG 合成的聚合物作载体,制备靶向肝癌细胞 Huh7 的给药系统 LPEI-PEG-GE11/NIS。LPEI-PEG-GE11/NIS 递送 ¹³¹I 进入 Huh7 细胞的量是未经 GE11 修饰的给药系统的 22 倍,显示对肝癌更好的放疗效果。另有研究报道合成 GE11 修饰还原响应的生物可降解聚合物微球囊泡用于肝癌靶向治疗,结果发现 GE11-PS-DOX 能被肝癌细胞高效内吞,且 DOX 在胞内快速释放,显著抑制肝癌细胞增长,同时也显著减小 DOX 的毒副作用^[22]。

A54 多肽是 Du 等^[23]发现的一种肝癌靶向肽,与正常肝组织相比,A54 肽在肿瘤组织中更加丰富。基于此 Situ 等^[24]合成了 A54-聚乳酸羟基乙酸共聚物(PLGA)-地塞米松(DEX)复合物颗粒 A54-PLGA-DEX,其包封率达 75%,且能靶向肝癌细胞 BEL-7402 和 HepG2。另有文献报道 A54 修饰的聚乙二醇化壳聚糖硬脂酸嫁接物(A54-PEG-CS-SA)在水中能

自聚形成纳米尺寸的嫁接物胶团,经探头超声-透析法包裹 DOX 获得包封率达 79.44% 以上的嫁接物载药胶团,大幅度提高 DOX 的抗肿瘤疗效同时又降低其毒性^[25]。

多肽 HCBP1 (氨基酸序列 FQHPSFI) 是 Zhang 等^[26]用噬菌体展示技术筛选出来的与人肝癌细胞有较强亲和力的多肽,能区分正常细胞和肝癌细胞。基于此,Choi 等^[27]将 HCBP1 接枝于聚乙二醇化的聚合物获得能特异性识别肝癌的基因载体 ABP-HCBP1。体外实验结果发现 ABP-HCBP1 可以提高肿瘤靶向效率并延长循环时间,用于基因递送时对肝癌细胞表现出高的转染效率。陈永春等^[28]用低分子量聚乙烯亚胺对柞蚕丝素蛋白进行化学改性,使柞蚕丝素蛋白表面带上正电荷,然后在阳离子化柞蚕丝素蛋白的表面接枝 HCBP1 肽,包裹生长抑制因子 4(ING4)和白细胞介素-24(IL-24)双基因编码的 pDNA 形成 ING4-IL-24 双基因共表达质粒复合物 CASFP/p DNA,结果发现 CASFP/p DNA 复合物能转染肝癌细胞 HepG2、抑制癌细胞生长、促进癌细胞凋亡,且对 LO2 无明显的毒性。

2.2 其他多肽修饰聚合物

RGD 是由精氨酸(arginine, R)、甘氨酸(glycine, G)和天冬氨酸(aspartic acid, D)组成的三肽,能特异结合细胞黏附分子(如整合素)。以 RGD 及其衍生肽作为靶向配体用于肝癌靶向治疗报道日益增多^[29-30]。Wang 等^[30]用 RGD 修饰包被脂质的 PLGA 聚合物构建给药系统 RGD-SRF-QT,将索拉非尼(SRF)和槲皮素(QT)共传递于肝癌,可显著抑制肝肿瘤生长。Wu 等^[31]也用 RGD 修饰超顺磁性氧化铁功能化聚乙二醇接枝聚酰亚胺肝癌靶向递送 siRNA,结果证实 RGD 修饰的基因递送系统对 Bel-7402 呈现更高的基因转染效率、更好的细胞凋亡能力。Zhang 等^[32]开发 Tf 修饰自组装的 PLGA 纳米粒共传递 DOX 和顺铂(DDP),结果发现与未经 Tf 修饰和载单一药物的给药系统相比,Tf-DOX/DDP 聚合物纳米粒显示更高细胞毒性和更强的抗肿瘤活性,提高两药的协同抗肝癌疗效。

pH 敏感肽 pHLIP 是来源于细菌视紫红质的跨膜螺旋蛋白,在弱酸性条件下可插入细胞膜形成跨膜螺旋^[33]。韩亮^[33]研究报道 pHLIP 修饰聚赖氨酸载药系统在肝肿瘤部位的浓集效率是未修饰纳米载药

系统的 4 倍,能够有效抑制肝肿瘤新生血管的生成,从而显著抑制肿瘤生长。

3 无机纳米粒

无机纳米粒具有粒径小、表面积大、与生物膜的黏附性高、利于局部滞留且经口服或注射给药后与血浆蛋白结合易被网状内皮系统或单核巨噬系统所吞噬,从而易于聚集单核巨噬细胞丰富的器官如肝等中的优点,因而被广泛用于肝癌靶向治疗^[34-35]。

3.1 特异靶向多肽修饰无机纳米粒

金纳米粒(AuNP)由于具有颗粒小、易于生物体内传输、所需的激光功率密度低、散射和吸收截面大及光热转化效率高等优势导致它在肿瘤的诊断和治疗中均有广泛应用。高振等^[36]利用 Anti-AFP 可靶向识别肝癌细胞的特性,将金纳米笼、量子点和 Anti-AFP 三者耦合成金纳米笼-量子点-Anti-AFP 复合探针特异靶向 HepG2 细胞,并通过光热效应杀伤 HepG2 细胞。Huang 等^[37]研究报道 A54 多肽修饰载阿霉素的金纳米显著增强体内外抗肿瘤效果,是治疗肝癌的一种有效的、有前景的光热化疗药物。另有研究用 12 个氨基酸序列多肽修饰金纳米用于肝癌细胞光热治疗,结果显示多肽功能化金纳米颗粒对肝癌细胞 BEL-7404 和 BEL-7402 表现出良好的靶向性,且用近红外光处理后能更有效地诱导癌细胞死亡^[38]。近来还发现促凋亡肽修饰金纳米粒的诱导凋亡效果和抗癌作用比游离肽修饰金纳米显著增强^[39]。

SB3 蛋白在正常肝细胞中阴性表达,但在肝癌细胞中过度表达,基于此,Jha 等^[40]通过马来酰亚胺-硫醇反应将 PreS1 多肽耦合于金纳米靶向转染 HepG2/SB3 细胞,结果显示与未经多肽修饰金纳米相比,PreS1-AuNP 在 HepG2/SB3 细胞中的结合显著更高。

3.2 其他多肽修饰无机纳米粒

其他多肽修饰金纳米用于肝癌靶向治疗研究近来也有报道。Wang 等^[41]采用细胞穿透肽 TAT 修饰 AuNP 递送抗癌分子 ANS,与 HepG2 细胞孵育后,ANS-TAT-AuNPs 的 IC₅₀ 值比游离 ANS 降低了 11.28 倍(24h)和 12.64 倍(48h),表明 TAT 修饰的 AuNPs 可以增强 ANS 的抗增殖活性,且呈时间依赖。用 MCF-7/ADR 耐药细胞系评估了 ANS-TAT-AuNPs 克服 MDR 的潜力,表明较大的 22.1nm ANS-TAT-AuNPs

更有利于克服 MDR。

Liao 等^[42]首先合成由二氧化硅和有机藻酸盐组成的新型微球,随后用 RGD 肽修饰装载多柔比星的微球,结果发现 RGD 修饰载药微球在 HepG2 内药物递送效率是未用 RGD 修饰的 3.5 倍。Bijukumar 等^[43]研究发现转铁蛋白耦联的可生物降解的石墨烯(Tf-G)在肝癌细胞中的摄取较裸石墨烯有较明显的提高,且射频消融 5min 后 Tf-G 处理的肝癌细胞的死亡率是裸石墨烯处理癌细胞死亡率的 4 倍。

4 其他药物载体

多肽在肝癌靶向治疗中除用作靶向配体外,还可用作载体^[44]。Liu 等^[44]将细胞穿膜肽 TAT 修饰 SP94 合成多肽 ST21 作为靶向肝癌的探针,与多肽 H3R5 耦联共传递法舒地尔和 miR195 至肝癌,取得良好联合抗癌效果。朱琳^[45]将能携带 siRNA 入细胞并定位细胞质的细胞穿膜肽-MPG^{ANIS}与促黄体激素释放激素(LHRH)连接,形成新型多肽 LHRH-MPG^{ANIS}作为靶向肝癌载体。结果显示 LHRH-MPG^{ANIS}/siRNA 在相同转染条件下进入 HepG2 的 siRNA 的量明显多于 L02 细胞,且用 LHRH-MPG^{ANIS}携带沉默 GAPDA 基因的 siRNA 转染细胞,对 HepG2 基因沉默效果也明显优于 L02。另有文献报道将 DOX 和索拉非尼分别装入聚乙烯醇核和白蛋白壳中,用 Tf 修饰该核-壳纳米颗粒,结果显示:与非修饰核壳颗粒相比,Tf 修饰纳米粒在约 92% 的细胞中显示更强的细胞摄取和协同抗肝癌活性^[46]。Kong 等^[47]构建了用于递送 Pokemon-siRNA 的 RGD 肽修饰乙型肝炎病毒核心蛋白药物递送系统(RGD-HBc-Pokemon-siRNA),与单独 Pokemon-siRNA 或 RGD-HBc 相比,RGD-HBc-Pokemon-siRNA 具有更优的体内外抗肝癌效果。Toita 等^[48]运用基因工程技术制备的肝癌细胞选择摄取蛋白 HSPG41C-SP94 与 DOX 耦联获得 HSPG41C-SP94-DOX,动物实验证明 HSPG41C-SP94-DOX 与游离 DOX 有同等杀伤肝癌细胞的作用,但明显降低对正常细胞的伤害。

近来也有学者将烟草花叶病毒(tobacco mosaic virus, TMV)用于靶向肝癌治疗。如 Tian 等^[49]通过静电相互作用将 siRNA 加载到 TAT 肽修饰的 TMV (TMV-TAT)载体上形成 siRNA@TMV-TAT 复合物,

TMV-TAT 不仅增强细胞内化,且获得内/溶酶体逃逸能力而不诱导溶酶体损伤,具有高基因转移效率和低细胞毒性,同时 siRNA@TMV-TAT 复合物能更显著下调高转移性肝癌基因(MHCC97-H/GFP)在肿瘤中 GFP 的表达。

5 展 望

随着研究者对肝癌本质及药物作用机制的阐明,多肽介导的肝靶向载药系统研究在增强药物靶向性,提高药物疗效,降低药物毒副作用等方面将会取得更大的进展。但是,在多肽耦联载体时发生的反应可能破坏多肽的空间结构和生理活性,无法精控靶向制剂质量,另外作为配体的多肽除保留靶向病灶部位的活性外,可能产生治疗肝癌不需要的生理活性。随着科学技术的不断发展,多肽修饰的肝癌靶向给药系统将会为肝癌治疗提供新的选择。

参考文献:

- [1] Trojan J,Zangos S,Schnitzbauer AA. Diagnostics and treatment of hepatocellular carcinoma in 2016:standards and developments[J]. Visc Med,2016,32(2):116-120.
- [2] Galun D,Srdic-Rajic T,Bogdanovic A,et al. Targeted therapy and personalized medicine in hepatocellular carcinoma:drug resistance,mechanisms,and treatment strategies[J]. J Hepatocell Carcinoma,2017,4:93-103.
- [3] Schlachterman A,Craft WW Jr,Hilgenfeldt E,et al. Current and future treatments for hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol,2015,21(28):8478-8491.
- [4] Yan JJ,Liao JZ,Lin JS,et al. Active radar guides missile to its target:receptor-based targeted treatment of hepatocellular carcinoma by nanoparticulate systems [J]. Tumour Biol,2015,36(1):55-67.
- [5] Yuan J,Liang GY,Xu BX. Research progress of hepatic targeted drug delivery system[J]. Central South Pharmacy,2014,12(12):1211-1216[袁洁,梁光义,徐必学.肝靶向给药系统的研究进展[J]. 中南药学,2014,12(12):1211-1216.]
- [6] Wan DD,Zhu J,Zhang W,et al. Research progress of antibody-mediated liver-targeted anti-tumor drug delivery system [J]. China Pharmacy,2018,29(1):138-140.[王丹丹,朱静,张玮,等.抗体介导肝靶向抗肿瘤给药系统的研究进展[J]. 中国药房,2018,29(1):138-140.]
- [7] Mousavizadeh A,Jabbari A,Akrami M,et al. Cell target-

- ing peptides as smart ligands for targeting of therapeutic or diagnostic agents: a systematic review [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2017, 158: 507–517.
- [8] Arastea F, Abnouse K, Hashemi M, et al. Peptide-based targeted therapeutics: Focus on cancer treatment[J]. *J Control Release*, 2018, 292: 141–162.
- [9] Bao DM, Ma Y, Jin XB, et al. Progress in the application of peptides in targeted therapy of liver cancer[J]. *Guangdong Medical Journal*, 2014, 35 (7): 1115–1117. [鲍冬梅, 马艳, 金小宝, 等. 多肽在肝癌靶向治疗中的应用进展[J]. *广东医学*, 2014, 35(7): 1115–1117.]
- [10] Belfiore L, Saunders DN, Ranson M, et al. Towards clinical translation of ligand-functionalized liposomes in targeted cancer therapy: Challenges and opportunities [J]. *J Control Release*, 2018, 277: 1–13.
- [11] Ma N. Targeted therapy and anti-drug resistance effect of novel polypeptide-adriamycin-miR-liposome hepatocellular carcinoma[D]. Xi'an: Shaanxi Normal University, 2018. [马妮. 新型多肽-阿霉素-miR-脂质体肝癌靶向治疗及抗耐药性效应[D]. 西安: 陕西师范大学, 2018.]
- [12] Tang HL. Studies of the targeted delivery process of peptide modified liposomes to solid tumors [D]. Shanghai: Shanghai Jiao Tong University, 2014. [唐海玲. 多肽修饰的脂质体靶向肿瘤输送过程的研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2014.]
- [13] Su HY, Zhou J. Preparation of TF and TAT co-modified paclitaxel loaded liposome and its anticancer effect [J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2014, 34(12): 3363–3365. [宿怀予, 周劲. 转铁蛋白与细胞穿膜肽共修饰脂质体的制备及其抗肿瘤效果 [J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(12): 3363–3365.]
- [14] Jin CL, Zhao SP, Zhang M, et al. Preparation of transferrin modified paclitaxel liposome and its antitumor effect [J]. *Chinese Pharmacym* 2016, 27(1): 44–47. [靳彩玲, 赵树鹏, 张敏, 等. 转铁蛋白修饰紫杉醇脂质体的制备及其抑瘤作用[J]. *中国药房*, 2016, 27(1): 44–47.]
- [15] Zhang W, Peng F, Zhou T, et al. Targeted delivery of chemically modified anti-miR-221 to hepatocellular carcinoma with negatively charged liposomes [J]. *Int J Nanomedicine*, 2015, 10: 4825–4836.
- [16] Wei M, Xu Y, Zou Q, et al. Hepatocellular carcinoma targeting effect of PEGylated liposomes modified with lactoferrin[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2012, 46(3): 131–141.
- [17] Liu J, Zhao Y, Guo Q, et al. TAT-modified nanosilver for combating multidrug-resistant cancer [J]. *Biomaterials*, 2012, 33(26): 6155–6161.
- [18] Dissanayake S, Denny WA, Gamage S, et al. Recent developments in anticancer drug delivery using cell penetrating and tumor targeting peptides [J]. *J Control Release*, 2017, 250: 62–76.
- [19] Zhang X, Lin C, Lu A, et al. Liposomes equipped with cell penetrating peptide BR2 enhances chemotherapeutic effects of cantharidin in against hepatocellular carcinoma[J]. *Drug Deliv*, 2017, 24(1): 986–998.
- [20] Di WS, Pan GZ, Hao L, et al. Improved antitumor activity of epirubicin-loaded CXCR4-targeted polymeric nanoparticles in liver cancers[J]. *Int J Pharm*, 2016, 500: 54–61.
- [21] Kathrin K, David S, Michael JW, et al. Epidermal growth factor receptor-targeted 131I-therapy of liver cancer following systemic delivery of the sodium iodide symporter gene[J]. *Mol Ther*, 2011, 19(4): 676–685.
- [22] Fang Y. Polymeric vesicle nanomedicine for targeted therapy of mouse orthotopic tumors [D]. Suzhou: Suzhou University, 2017. [方媛. 聚合物囊泡纳米药用于小鼠原位肿瘤的靶向治疗[D]. 苏州: 苏州大学, 2017.]
- [23] Du B, Han H, Wang Z, et al. Targeted drug delivery to hepatocarcinoma in vivo by phage-displayed specific binding peptide[J]. *Mol Cancer Res*, 2010, 8(2): 135–144.
- [24] Situ JQ, Ye YQ, Zhu XL, et al. Specific targeting of A54 homing peptide-functionalized dextran-g-poly (lactic-co-glycolic acid) micelles to tumor cells [J]. *Int J Nanomedicine*, 2015, 10: 665–675.
- [25] Cai LL. Studies on A54 peptide functionalized chitosan-stearic acid conjugate micelles for tumor targeting therapy [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2012. [蔡莉莉. A54 多肽修饰壳聚糖硬脂酸嫁接物胶团的肿瘤靶向治疗研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2012.]
- [26] Zhang B, Zhang Y, Wang J, et al. Screening and identification of a targeting peptide to hepatocarcinoma from a phage display peptide library[J]. *Mol Med*, 2007, 13(5–6): 246–254.
- [27] Choi JW, Kim HA, Nam K, et al. Hepatoma targeting peptide conjugated bio-reducible polymer complexed with oncolytic adenovirus for cancer gene therapy.[J]. *J Control Release*, 2015, 220(Pt B): 691–703.
- [28] Chen YC. Targeted peptide and polyethyleneimine modified tussah silk fibroin and its application as gene carrier [D]. Suzhou: Suzhou University, 2018. [陈永春. 靶向肽和聚乙烯亚胺改性柞蚕丝素蛋白及其作为基因载体的研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2018.]
- [29] Rocas P, Fernández Y, García-Aranda N, et al. Improved pharmacokinetic profile of lipophilic anti-cancer drugs us-

- ing $\alpha\beta$ -targeted polyurethane-polyurea nanoparticles[J]. *Nanomedicine*, 2018, 14(2): 257–267.
- [30] Wang C, Su L, Wu C, et al. RGD peptide targeted lipid-coated nanoparticles for combinatorial delivery of sorafenib and quercetin against hepatocellular carcinoma[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2016, 42(12): 1938–1944.
- [31] Wu C, Gong F, Pang P, et al. An RGD-modified MRI-visible polymeric vector for targeted siRNA delivery to hepatocellular carcinoma in nude mice [J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e66416.
- [32] Zhang X, Li J, Yan M. Targeted hepatocellular carcinoma therapy: transferrin modified, self-assembled polymeric nanomedicine for co-delivery of cisplatin and doxorubicin [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2016, 42(10): 1590–1599.
- [33] Han L. Polypeptide-mediated liver tumor-targeted diagnosis and therapy nano-scaled delivery system [D]. Shanghai: Fudan University, 2012. [韩亮. 多肽介导肝肿瘤靶向诊断与治疗的纳米载药系统[D]. 上海: 复旦大学, 2012.]
- [34] Jiang LF, Zhao HY, Gao J. Research progress of magnetic nanoparticle in targeted therapy of hepatocellular carcinoma [J]. *Journal of Ultrasound in Clinical Medicine*, 2015, 17(6): 401–405. [蒋林峰, 赵红, 高建. 磁性纳米粒在肝癌靶向治疗中的研究进展[J]. *临床超声医学杂志*, 2015, 17(6): 401–405.]
- [35] Shi XX, He DX, Tang GT, et al. Fabrication and characterization of folic acid-bound 5-Fluorouracil loaded quantum dots system for hepatocellular carcinoma targeting therapy[J]. *RSC Adv*, 2018, (8): 19868–19878.
- [36] Gao Z, Wei Y, Zhu LX, et al. Targeted light heat treatment of gold nanocage-quantum dots-Anti-FFP composite probe on HepG2 hepatocellular carcinoma cells [J]. *Chin Journal of Cancer Prevention and Treatment*, 2017, 24 (11): 734–738, 744. [高振, 魏勇, 朱立新, 等. 金纳米笼-量子点-Anti-AFP 复合探针对肝癌细胞株的靶向光热治疗 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2017, 24(11): 734–738, 744.]
- [37] Huang S, Li C, Wang W, et al. A54 peptide-mediated functionalized gold nanocages for targeted delivery of DOX as a combinational photothermal-chemotherapy for liver cancer[J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, 12: 5163–5176.
- [38] Liu SY, Liang ZS, Gao F, et al. In vitro photothermal study of gold nanoshells functionalized with small targeting peptides to liver cancer cells [J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2010, 21(2): 665–674.
- [39] Akrami M, Balalaie S, Hosseinkhani S, et al. Tuning the anticancer activity of a novel pro-apoptotic peptide using gold nanoparticle platforms[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 31030.
- [40] Jha S, Ramadori F, Quarta S, et al. Binding and uptake into human hepatocellular carcinoma cells of peptide-functionalized gold nanoparticles [J]. *Bioconjug Chem*, 2017, 28(1): 222–229.
- [41] Wang RH, Bai J, Deng J, et al. TAT-Modified gold nanoparticle carrier with enhanced anticancer activity and size effect on overcoming multidrug resistance [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(7): 5828–5837.
- [42] Liao YT, Liu CH, Yu J, et al. Liver cancer cells: targeting and prolonged-release drug carriers consisting of mesoporous silica nanoparticles and alginate microspheres[J]. *Int J Nanomedicine*, 2014, 9: 2767–2778.
- [43] Bijukumar D, Girish CM, Sasidharan A, et al. Transferrin-conjugated biodegradable graphene for targeted radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2015, 1: 1211–1219.
- [44] Liu Y, Wu X, Gao Y, et al. Aptamer-functionalized peptide H3CR5C as a novel nanovehicle for code livery of fasudil and miRNA-195 targeting hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Nanomedicine*, 2016, 11: 3891–3905.
- [45] Zhu L. Targeted polypeptide LHRH-MPG-(Δ NLS) as a carrier of liver cancer RNA interference therapy [D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2012. [朱琳. 靶向多肽 LHRH-MPG-(Δ NLS)作为肝癌 RNA 干扰治疗载体的研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2012.]
- [46] Malarvizhi GL, Retnakumari AP, Nair S, et al. Transferrin targeted core-shell nanomedicine for combinatorial delivery of doxorubicin and sorafenib against hepatocellular carcinoma[J]. *Nanomedicine*, 2014, 10(8): 1649–1659.
- [47] Kong J, Liu X, Jia J, et al. Pokemon siRNA delivery mediated by RGD-modified HBV core protein suppressed the growth of hepatocellular carcinoma [J]. *Hum Gene Ther Methods*, 2015, 26 (5): 175–180.
- [48] Toita R, Murata M, Abe K, et al. A nanocarrier based on a genetically engineered protein cage to deliver doxorubicin to human hepatocellular carcinoma cells [J]. *Chem Commun (Camb)*, 2013, 49(67): 7442–7444.
- [49] Tian Y, Zhou M, Shi H, et al. Integration of cell-penetrating peptides with rod-like bionanoparticles: virus-inspired gene-silencing technology[J]. *Nano Lett*, 2018, 18: 5453–5460.