

改性聚酰胺-胺树枝状大分子用于肿瘤治疗的研究进展

陈思维, 欧阳湖, 刘大权, 王肖, 何健, 贺冬秀
(南华大学药学院, 湖南 衡阳 421001)

摘要: 聚酰胺-胺(Polyamidoamine, PAMAM)树枝状大分子具有结构规整、高度枝化、反应活性良好的特点, 广泛用作肿瘤靶向给药系统的载体。然而, 由于PAMAM表面大量氨基导致其具有一定的毒性。研究者们采用表面工程化、靶向配体修饰、环境响应性基团修饰等多种修饰方式对PAMAM进行改性从而获得性能更加优良的改性聚酰胺-胺用于肿瘤治疗, 取得了不错的效果。本文将对改性PAMAM树状大分子修饰改性方式以及其在肿瘤治疗中的应用研究现状与进展进行简要综述, 以期对PAMAM在肿瘤治疗中更好应用提供参考。

关键词: 改性聚酰胺-胺; 改性方式; 肿瘤治疗; 载体

中图分类号: R73 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2021)10-0867-09
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2021.10.B013

Research Progress of Modified Polyamidoamine Dendrimers for Tumor Therapy

CHEN Si-wei, OUYANG Hu, LIU Da-quan, WANG Xiao, HE Jian, HE Dong-xiu
(School of Pharmacy, University of South China, Hengyang 421001, China)

Abstract: Polyamidoamine(PAMAM) dendrimers have the characteristics of regular structure, high branching and good reactivity, which are widely used as carriers of tumor targeted drug delivery system. However, PAMAM has certain toxicity due to the large amount of amino groups on its surface. In order to obtain better performance modified polyamidoamine for tumor treatment, The surface engineering, targeted ligand modification, environment responsive group modification and other modification methods have been applied to modify PAMAM and good progress have been achieved. In this article, the methods of modifying PAMAM dendrimers and their application in tumor therapy are briefly reviewed, to provide a reference for potential clinical use of PAMAM in tumor therapy.

Subject words: modified polyamidoamine; modification methods; tumor therapy; carriers

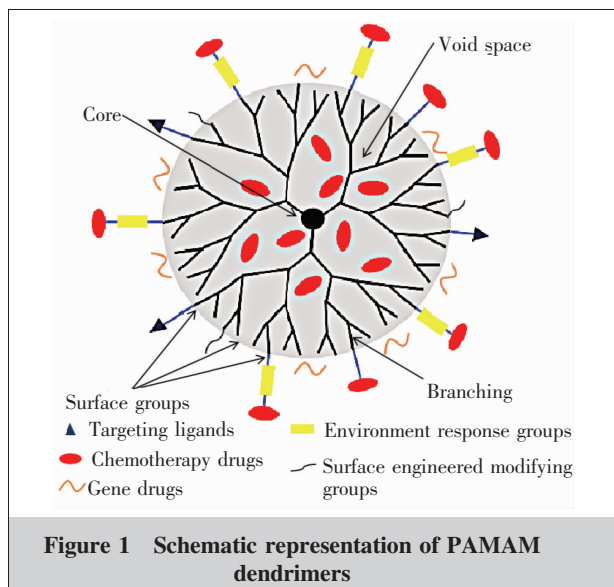
聚酰胺-胺(Polyamidoamine, PAMAM)树状大分子是一类结构规整、高度枝化、反应活性良好的高分子材料, 被广泛应用于生物医学^[1]、催化剂载体^[2]、生物传感器^[3]等领域, 尤其是生物医学领域的药物递送方面^[4]。PAMAM是第一个被报道具有三维立体球形结构的树枝状分子, 以乙二胺或氨为核心, 采用经典的Micheal加成反应和酯氨解反应经逐步发散法制备^[5], 包括中心核、内部空腔、分支和表面基团等结构, 其性质随其代数(G)的改变而改变^[6]; PAMAM

可通过化学键偶联、物理包封及静电相互作用递送药物/基因, 其表面基团亦可进行结构化修饰引入环境敏感型基团等(Figure 1)。PAMAM具有适合作为给药载体的多种特性: (1)PAMAM表面高密度的官能团易与多种靶向配体结合构建靶向给药载体, 从而靶向递送药物至癌变组织/细胞内, 显著提高病变部位的药物浓度, 降低药物对正常组织的毒副作用^[7]; (2)PAMAM单分子胶束结构能增溶阿霉素、甲氨蝶呤等难溶性药物, 提高药物生物利用度^[8]; (3)PAMAM表面的氨基易与带负电的基因发生静电相互作用, 形成稳定的复合物纳米颗粒, 且其“质子海绵效应”能保护基因药物免受核酸酶的降解, 实现PAMAM对基因的高转染效率^[9-10]。

基金项目: 2020年度湖南省教育厅科学研究重点项目(20A442)

通信作者: 贺冬秀, 系主任, 副所长, 副教授, 博士; 南华大学药学院药物制剂系, 湖南省衡阳市常胜西路28号(421001); E-mail: 1025165380@qq.com

收稿日期: 2021-01-31; **修回日期:** 2021-05-06



然而,正是PAMAM表面大量氨基易与带负电的细胞膜发生静电相互作用,致使细胞凋亡,具有一定的细胞毒性,且代数(≥ 4 代)越高的PAMAM对细胞毒性越严重^[6]。因此近年来研究者采用多种修饰方式对PAMAM进行改性从而获得性能更加优良的改性聚酰胺-胺应用于肿瘤治疗,有效解决化疗药物在临床肿瘤治疗过程中存在的非特异性组织分布,对正常组织产生毒副作用^[11-12]等问题以及裸露的基因药物易被核酶降解、基因自身负电荷与带负电荷的细胞膜存在排斥作用、内涵体逃逸能力差等缺点^[13],大大提高了抗肿瘤药物/基因的疗效。本文将对改性PAMAM树状大分子修饰改性方式以及其在肿瘤药物和基因治疗中的应用研究现状与进展进行简要综述,以期PAMAM在肿瘤治疗中应用提供参考文献。

1 改性聚酰胺-胺树枝状大分子

改性PAMAM不仅能降低其本身存在的生物毒性,还可提高癌细胞对药物/基因的摄取;同时改性PAMAM还可能因修饰了环境敏感基团,在体内肿瘤特定环境中发生响应性断键反应,使药物或基因快速释放或使聚合物发生降解,从而在肿瘤治疗中发挥更大优势。

1.1 表面工程化改性PAMAM

国内外研究者报道通过对PAMAM末端氨基进行多种修饰,以中和其表面部分正电荷,从而达到降低

PAMAM的生物毒性或改善其生物学性能的效果^[14-22]。其中聚乙二醇(PEG)修饰PAMAM是最常用的修饰技术之一。PEG化不仅能够减轻PAMAM的生物毒性,提高药物的装载量及药效,还可在体内实现长循环效果^[14]。另有研究表明,PEG化PAMAM可减少活性氧的产生和线粒体膜电位的损伤,使细胞凋亡水平显著降低^[15]。此外,国内外研究者们通过对PAMAM进行乙酰化^[16]、糖基化^[17]、氨基酸修饰^[18]、胍基修饰^[19]、苯基修饰^[20]、杂环胺修饰^[21]及端羧基修饰^[22]等修饰改性策略均成功降低了PAMAM的毒性。

1.2 肿瘤靶向配体改性PAMAM

以肿瘤细胞表面特异表达或过度表达的受体为靶点,利用受体和配体的特异性反应,采用维生素^[23]、多糖^[24-26]、多肽^[27-28]、适配体^[29]、蛋白质^[30-31]以及其他肿瘤靶向配体^[32-33]修饰PAMAM,获得靶向各种肿瘤的改性PAMAM,随后肿瘤靶向配体改性PAMAM用作药物载体,成功靶向递送药物或基因至癌变组织,显著提高癌变组织部位药物浓度,增强抗肿瘤药物/基因对乳腺癌、肝癌及结直肠癌等多种癌症的疗效。汤芊等^[34]通过化学键键合的方式将抗肿瘤药5-氟尿嘧啶(5-FU)与经叶酸(FA)修饰改性的G5 PAMAM偶联制备靶向叶酸受体阳性表达肿瘤细胞的给药系统FA-PAMAM-FUA。结果表明,FA-PAMAM-FUA不仅对MCF-7乳腺癌细胞具有靶向性,且对5-FU具有较好的缓释性能,明显抑制MCF-7细胞的增殖作用。Shi等^[35]通过静电作用将药物三氧化二砷(ATO)与经多肽TGN和多肽iRGD修饰改性的G5 PAMAM结合制备给药体系iRGD/TGN-PEG-PAMAM-ATO,帮助药物顺利穿过血脑屏障并靶向神经胶质瘤,进而实现药物在肿瘤组织中的靶向富集和活化,提高治疗效果。Ayatollahi等^[36]开发了一种基于AS1411核酸适体靶向的烷基修饰改性的PAMAM给药系统用于shRNA质粒的递送,以提高对肺癌细胞的靶向性,提高转染效率。其他肿瘤靶向配体修饰改性的PAMAM特点及应用见附表1。

1.3 环境响应性基因改性PAMAM

环境响应性树枝状聚合物是指可以对外刺激因素(温度、磁场、pH、酶、氧化还原剂)等做出有效响应的生物材料^[14]。肿瘤组织由于肿瘤细胞的异常增长,在特定刺激的影响下产生质子化、水解或发生分子构象的改变,呈现出高温、低pH值、乏氧以及某

些酶过量的肿瘤微环境特性^[37]。基于肿瘤微环境特性研究者们采用 PNIAAm^[38]、脲键^[39]、顺式乌头酸酐^[40]、二硫键^[41]等环境响应性基团修饰改性 PAMAM,构建了一系列环境响应型 PAMAM 用作肿瘤靶向给药系统载体,实现药物时间和剂量的控制以及药物的靶向递送,进而达到更高的细胞摄取和更优的肿瘤治疗效果(附表 2)。

1.4 多级渗透型 PAMAM

多级渗透式纳米给药体系是由不同尺寸的多种纳米单元共同构成的给药体系,体系中每一种纳米单元均被设计用于跨过一个或多个生物屏障^[46]。这些纳米单元尺寸不一,在体内分布特性也不同,将其组合在一起可充分发挥各自的优点。与单一尺寸的纳米 PAMAM 载体相比,多级渗透型 PAMAM 的粒径会随其在体内的循环过程而变化,进而改变其分布特性,使其能够跨越多重生物屏障,最终成功递送药物至靶部位^[47]。近年来人们采用明胶、聚(乙二醇)-b-聚(D,L-丙交酯)、介孔二氧化硅等纳米单元与 PAMAM 构建多种改性的多级渗透型 PAMAM。Fan 等^[48]将小粒径 PAMAM 与较大粒径的明胶纳米粒结合,构建基于明胶和 PAMAM 的多级渗透型 PAMAM 载体,并将抗肿瘤药物甲氨蝶呤物理包埋于纳米粒中。由于受外层明胶保护,构建的多级渗透型 PAMAM 载体在体循环过程中不易被机体清除,到达肿瘤组织后,明胶在肿瘤微环境下刺激释放包裹于其中的 PAMAM 粒,从而导致载药纳米粒粒径显著减小,同时恢复 PAMAM 表面正电荷,促进药物进一步渗透至肿瘤内部及跨肿瘤细胞膜转运,成功实现多级推进式肿瘤深度渗透。此外,Sunoqrot 等^[49]将经叶酸修饰的 PAMAM 包封于长循环聚(乙二醇)-b-聚(D,L-丙交酯)(PEG PLA)纳米粒中,构建了一种多尺度混合纳米载体。混合纳米粒通过 EPR 效应在肿瘤部位聚集后,FA-PAMAM 纳米粒从可生物降解的 PEG-PLA 基质中逐渐释放,从而能够选择性地靶向癌细胞,具有良好的组织扩散和渗透特性,赋予药物更高的靶向性、肿瘤分布和渗透效率。Liu 等^[50]将载吉西他滨的大尺寸、功能化的中空介孔二氧化硅(HMSNs)与小尺寸、带正电的顺铂共轭 PAMAM 前药静电结合,构建一种双刺激响应电荷/大小可变的纳米系统(HMSN@GEM-CS(DMA)/PAMAM-Pt),以相继克服生物障碍,改善穿透能力,并实现程序化肿

瘤治疗。

2 改性聚酰胺-胺应用于肿瘤化疗

由于改性 PAMAM 毒性降低、肿瘤靶向性增强、环境响应性释放药物等优点,改性 PAMAM 通过物理包封和酯键、酰胺键、脲键、二硫键等化学键偶联等方式与药物连接构建给药系统,成功用于甲氨蝶呤^[51]、吉西他滨^[52]、多西他赛^[53]、顺铂^[54]、姜黄素^[55]、紫杉醇^[56]、5-氟尿嘧啶^[34]、阿霉素^[57]、喜树碱^[58]等多种抗肿瘤化疗药物的递送,对乳腺癌、胰腺癌、宫颈癌、肝癌及非小细胞肺癌等表现出较高的特异靶向性和较强的抗肿瘤活性,并取得了良好的治疗效果(附表 3)。He 等^[28]利用经 RGD 肽和部分乙酰化修饰改性的 G5 PAMAM 物理包封阿霉素(DOX),制备靶向肿瘤细胞上过表达整合素 $\alpha v \beta 3$ 受体的给药系统 G5.NHAc-FI-PEG-RGD/DOX。结果表明,G5.NHAc-FI-PEG-RGD/DOX 实现了 DOX 的有效包封和稳定释放,其能够靶向递送 DOX 至过表达整合素 $\alpha v \beta 3$ 的癌细胞,且对靶细胞有特异性治疗作用。Rompicharla 等^[56]利用酯键将紫杉醇(PTX)键合于经生物素和 PEG 修饰改性的 G4 PAMAM,制备特异性靶向肺癌细胞上过表达维生素摄取受体的给药系统 G4 PTX PEG-Biotin。结果表明,G4 PTX PEG-Biotin 对 A549 细胞表现出高效的细胞内化和细胞杀伤活性;三维癌细胞球体中表现出优越的渗透性、细胞毒性和生长抑制作用。

3 改性聚酰胺-胺应用于肿瘤基因治疗

具有低毒、靶向肿瘤以及环境响应性释放药物等优点的改性 PAMAM 能更有效运载基因药物进入肿瘤细胞,进行复制和表达,从而达到治疗的目的。近年来研究报道利用改性的 PAMAM 成功递送 microRNA(miRNA)^[60-61]、小干扰 RNA(siRNA)^[62]、DNA^[63]、反义寡核苷酸(ASODNs)^[64]等各类基因药物于多种不同肿瘤,实现了低细胞毒性、高转染效率、肿瘤靶向递送、高内体逃逸能力和抑制增殖的治疗效果(附表 4)。韩浩博等^[65]利用 2-氨基-6-氯嘌呤改性修饰 G5 PAMAM 得到碱基修饰型树枝状高分子载体 AP-PAMAM,并利用该载体介导基因 miR-23b 的胞内递送

以实现肺癌 A544 细胞增殖、迁移和浸润的抑制作用,有效提高核酸药物的转染效率。Xu 等^[66]开发了一种叶酸改性修饰的 G4 PAMAM,用于递送质粒或 siRNA 以靶向治疗头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)。结果表明,G4-FA/质粒(或 siRNA)可显著提高 HNSCC 细胞的基因转染效率,且 G4-FA 载体在 HNSCC 小鼠异种移植模型中表现出良好的生物相容性、肿瘤靶向性、高摄取率和持续保留性。

4 改性聚酰胺-胺应用于药物/基因联合治疗

肿瘤细胞可借助多种信号通路逃避化疗药物诱导的细胞凋亡,显著减弱单靶点化疗药物的治疗效果,而化疗药物联合基因可同时作用于肿瘤细胞内不同的信号通路,克服单靶点治疗缺陷,发挥化疗药物和基因的协同抗肿瘤作用,从而有效提高肿瘤治疗效果^[67]。改性 PAMAM 已被众多研究者广泛用作药物-基因共递送的载体,用于乳腺癌^[68-69]、肝癌^[70-71]、肺癌^[72-73]、胰腺癌^[74-75]、结肠癌^[76]等多种肿瘤治疗,并表现出显著的协同抗肿瘤作用(附表 5)。Gu 等^[76]利用氧化石墨(GO)改性 G3 PAMAM 制备药物载体 GO-PAMAM3.0G,共递送 DOX 和 MMP-9 shRNA 两种不同抗肿瘤药物,实现对乳腺癌的有效治疗。结果表明,GO-PAMAM3.0G 实现了对 DOX 的高负载、pH 释放和基因药物 MMP-9 shRNA 的高转染效率,且对 MCF-7 乳腺癌细胞表现出显著的细胞毒性。改性 PAMAM 有望成为肿瘤治疗中化疗药物和基因药物共递送的理性载体。

5 总结与展望

PAMAM 树枝状大分子作为一类极具前途的球形分支高分子材料,具有结构可控、表面功能多样等特点,是递送药物和基因的常用载体。然而,随着 PAMAM 的代数越高,相对分子质量越大,表面正电荷越多,递送药物和基因的能力越强,高分子质量、高密度的表面正电荷增多同样增加了 PAMAM 的毒性,限制了其应用范围。随着科技进步和纳米技术的不断提升,降低 PAMAM 树状大分子的生物毒性、提高肿瘤靶向效率和更好的抗肿瘤疗效等问题都可通

过改性 PAMAM 实现。研究者们通过对 PAMAM 进行表面工程化、靶向配体修饰、环境响应性基团修饰等改性修饰策略获得一系列改性 PAMAM 以递送抗肿瘤药物/基因,这不仅降低了 PAMAM 本身的生物毒性,同时也赋予其改性 PAMAM 更优良的性能应用于肿瘤治疗。相信在不久的将来,性能优良的改性 PAMAM 药物递送系统能从基础研究逐渐转向实际临床应用,成为具有临床应用前景的肿瘤靶向药物。

参考文献:

- [1] Araújo RV, Santos SS, Igne Ferreira E, et al. New advances in general biomedical applications of PAMAM dendrimers[J]. *Molecules*, 2018, 23(11):2849.
- [2] Sheikh S, Nasser MA, Chahkandi M, et al. Functionalized magnetic PAMAM dendrimer as an efficient nanocatalyst for a new synthetic strategy of xanthene pigments[J]. *J Hazard Mater*, 2020, 400:122985.
- [3] Prajapati DG, Kandasubramanian B. Progress in the development of intrinsically conducting polymer composites as biosensors[J]. *Macromol Chem Phys*, 2019, 220(10):1800561.
- [4] 田亮, 向灿辉, 郭丹妮. 聚酰胺-胺(PAMAM)应用研究进展[J]. *广东化工*, 2016, 43(8):83-85.
Tian L, Xiang CH, Guo DN. The research progress of polyamide-amine[J]. *Guangdong Chemical Industry*, 2016, 43(8):83-85.
- [5] 张海, 张学全, 赵明颖, 等. 生物可降解聚(己内酯-β-苹果酸内酯)两亲性高分子的合成及作为药物载体研究[J]. *当代化工*, 2018, 47(4):661-665, 676.
Zhang H, Zhang XQ, Zhao MY, et al. Preparation and characterization of biodegradable amphiphilic polymers[J]. *Contemporary Chemical Industry*, 2018, 47(4):661-665, 676.
- [6] Li J, Liang H, Liu J, et al. Poly (amidoamine) (PAMAM) dendrimer mediated delivery of drug and pDNA/siRNA for cancer therapy[J]. *Int J Pharm*, 2018, 546(1-2):215-225.
- [7] 张蒙恩. 多功能树状大分子纳米载药体系的构建及其肿瘤治疗应用[D]. 上海: 东华大学, 2013.
Zhang ME. Construction and cancer therapy applications of functionalized dendrimer-based drug delivery system[D]. Shanghai: Donghua University, 2013.
- [8] Wang K, Zhang X, Zhang L, et al. Development of biodegradable polymeric implants of RGD-modified PEG-PAMAM-DOX conjugates for long-term intratumoral release[J]. *Drug Deliv*, 2015, 22(3):389-399.
- [9] Shcharbin D, Shakhbazov A, Bryszewska M. Poly (ami-

- doamine) dendrimer complexes as a platform for gene delivery[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2013, 10(12):1687–1698.
- [10] Jin L, Zeng X, Liu M, et al. Current progress in gene delivery technology based on chemical methods and nano-carriers[J]. *Theranostics*, 2014, 4(3):240.
 - [11] Kalepu S, Nekkanti V. Insoluble drug delivery strategies: review of recent advances and business prospects[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2015, 5(5):442–453.
 - [12] Alfarouk KO, Stock CM, Taylor S, et al. Resistance to cancer chemotherapy: failure in drug response from ADME to P-gp[J]. *Cancer Cell Int*, 2015, 15(1):1–13.
 - [13] Abedi-Gaballu F, Dehghan G, Ghaffari M, et al. PAMAM dendrimers as efficient drug and gene delivery nanosystems for cancer therapy[J]. *Appl Mater Today*, 2018, 12:177–190.
 - [14] 赵燕娜. 基于新型树枝状大分子的抗肿瘤纳米给药系统的研究[D]. 北京:北京协和医学院, 2016.
Zhao YN. The study of antitumor nano drug delivery system based on novel dendritic macromolecules[D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2016.
 - [15] Wang W, Xiong W, Zhu Y, et al. Protective effect of PEGylation against poly (amidoamine) dendrimer-induced hemolysis of human red blood cells[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2010, 93(1):59–64.
 - [16] 刘鉴峰, 褚丽萍, 王德芝, 等. 乙酰化可降低聚酰胺-胺的细胞毒性[J]. *中国组织工程研究*, 2013, 17(12):2191–2196.
Liu JF, Chu LP, Wang DZ, et al. Acetylation attenuates polyamidoamine cytotoxicity [J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2013, 17(12):2191–2196.
 - [17] Labieniec-Watala M, Watala C. PAMAM dendrimers: destined for success or doomed to fail? Plain and modified PAMAM dendrimers in the context of biomedical applications[J]. *J Pharm Sci*, 2015, 104(1):2–14.
 - [18] Nam HY, Nam K, Hahn HJ, et al. Biodegradable PAMAM ester for enhanced transfection efficiency with low cytotoxicity[J]. *Biomaterials*, 2009, 30(4):665–673.
 - [19] 丁伯美, 严秀云, 胡青, 等. 双胍基修饰聚酰胺-胺/阿霉素递药系统的构建及体外评价 [J]. *中国新药杂志*, 2018, 27(20):2426–2431.
Ding BM, Yan XY, Hu Q, et al. Construction and in vitro evaluation of biguanidine modified PAMAM/DOX delivery system[J]. *Chinese Journal of New Drugs*, 2018, 27(20):2426–2431.
 - [20] Chang H, Zhang J, Wang H, et al. A combination of guanidyl and phenyl groups on a dendrimer enables efficient siRNA and DNA delivery[J]. *Biomacromolecules*, 2017, 18(8):2371–2378.
 - [21] Hashemi M, Tabatabai SM, Parhiz H, et al. Gene delivery efficiency and cytotoxicity of heterocyclic amine-modified PAMAM and PPI dendrimers[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2016, 61:791–800.
 - [22] Vu MT, Bach LG, Nguyen DC, et al. Modified carboxyl-terminated PAMAM dendrimers as great cyto-compatible nano-based drug delivery system[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(8):2016.
 - [23] Lv T, Yu T, Fang Y, et al. Role of generation on folic acid-modified poly(amidoamine) dendrimers for targeted delivery of baicalin to cancer cells[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 75:182–190.
 - [24] Arima H, Motoyama K, Higashi T. Sugar-appended polyamidoamine dendrimer conjugates with cyclodextrins as cell-specific non-viral vectors[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2013, 65(9):1204–1214.
 - [25] Kovacs L, Cabral P, Chammas R. Mannose receptor 1 expression does not determine the uptake of high-density mannose dendrimers by activated macrophages populations[J]. *PLoS One*, 2020, 15(10):e0240455.
 - [26] Hu H, Wang H, Liang S, et al. Synthesis and characterization of a PAMAM dendrimer nanocarrier functionalized by HA for targeted gene delivery systems and evaluation in vitro[J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2021, 32(2):205–228.
 - [27] Han L, Huang R, Liu S, et al. Peptide-conjugated PAMAM for targeted doxorubicin delivery to transferrin receptor overexpressed tumors[J]. *Mol Pharm*, 2010, 7(6):2156–2165.
 - [28] He X, Alves C S, Oliveira N, et al. RGD peptide-modified multifunctional dendrimer platform for drug encapsulation and targeted inhibition of cancer cells[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2015, 125:82–89.
 - [29] Alibolandi M, Taghdisi SM, Ramezani P, et al. Smart AS1411-aptamer conjugated pegylated PAMAM dendrimer for the superior delivery of camptothecin to colon adenocarcinoma in vitro and in vivo[J]. *Int J Pharm*, 2017, 519(1–2):352–364.
 - [30] Hu Q, Wang Y, Xu L, et al. Transferrin conjugated pH- and redox-responsive poly (amidoamine) dendrimer conjugate as an efficient drug delivery carrier for cancer therapy[J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15:2751.
 - [31] Gothwal A, Kumar H, Nakhate KT, et al. Lactoferrin coupled lower generation PAMAM dendrimers for brain targeted delivery of memantine in aluminum-chloride-induced alzheimer's disease in mice[J]. *Bioconjug Chem*, 2019, 30(10):2573–2583.
 - [32] Liu F, Yang D, Liu Y, et al. Improving dispersive property, biocompatibility and targeting gene transfection of graphene oxide by covalent attachment of polyamidoamine

- dendrimer and glycyrrhetic acid [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2018, 171: 622–628.
- [33] Pishavar E, Oroojalian F, Ramezani M, et al. Cholesterol - conjugated PEGylated PAMAM as an efficient nanocarrier for plasmid encoding interleukin-12 immunogene delivery toward colon cancer cells[J]. *Biotechnol Prog*, 2020, 36(3): e2952.
- [34] 汤芊, 史晓欣, 贺冬秀, 等. 叶酸修饰聚酰胺-胺负载 5-氟尿嘧啶纳米给药体系的制备及其体外性能研究 [J]. *南华大学学报*, 2018, 32(3): 90–96.
Tang Q, Shi XX, He DX, et al. Research on the preparation and in vitro performance evaluation of the folic acid modified polyamide-amine loaded 5-fluorouracil drug delivery nanosystem[J]. *Journal of University of South China*, 2018, 32(3): 90–96.
- [35] Shi X, Ma R, Lu Y, et al. iRGD and TGN co-modified PAMAM for multi-targeted delivery of ATO to gliomas [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 527(1): 117–123.
- [36] Ayatollahi S, Salmasi Z, Hashemi M, et al. Aptamer-targeted delivery of Bcl-xL shRNA using alkyl modified PAMAM dendrimers into lung cancer cells[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2017, 92: 210–217.
- [37] 赵丹. pH/温度响应的磁性 PAMAM 纳米药物用于多模态成像和耐药性乳腺癌的联合治疗[D]. 厦门: 厦门大学, 2018.
Zhao D. pH/Thermo sensitive magnetic P123-PAMAM nanocomplex for multi-mode imaging and GT/CT/PDT/PTT to overcome MDR breast cancer[D]. Xiamen: Xiamen University, 2018.
- [38] Zhao Y, Fan X, Liu D, et al. PEGylated thermo-sensitive poly(amidoamine) dendritic drug delivery systems[J]. *Int J Pharm*, 2011, 409(1–2): 229–236.
- [39] Ding X, Liu Y, Li J, et al. Hydrazone-bearing PMMA-functionalized magnetic nanocubes as pH-responsive drug carriers for remotely targeted cancer therapy in vitro and in vivo[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2014, 6(10): 7395–7407.
- [40] 朱赛杰. 整合素 $\alpha v \beta 3$ 介导的阿霉素—树枝状聚合物纳米载药系统的肿瘤靶向研究[D]. 上海: 复旦大学, 2010.
Zhu SJ. Studies on tumor targeting of RGD modified doxorubicin loaded PEG-PAMAM conjugates [D]. Shanghai: Fudan University, 2010.
- [41] 余丽丽, 尤静, 姚琳, 等. 氧化还原响应型树枝状大分子的制备及释药性能研究[J]. *功能材料*, 2016, 47(1): 1072–1076.
Yu LL, You J, Yao L, et al. Synthesis and drug release characterization of redox-responsive dendrimers[J]. *Journal of Functional Materials*, 2016, 47(1): 1072–1076.
- [42] Li X, Haba Y, Ochi K, et al. PAMAM dendrimers with an oxyethylene unit-enriched surface as biocompatible temperature-sensitive dendrimers[J]. *Bioconjug Chem*, 2013, 24(2): 282–290.
- [43] Zhang M, Zhu J, Zheng Y, et al. Doxorubicin-conjugated PAMAM dendrimers for pH-responsive drug release and folic acid-targeted cancer therapy[J]. *Pharmaceutics*, 2018, 10(3): 162.
- [44] Wang Y, Luo Y, Zhao Q, et al. An enzyme-responsive nanogel carrier based on PAMAM dendrimers for drug delivery[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8(31): 19899–19906.
- [45] Hu W, Qiu L, Cheng L, et al. Redox and pH dual responsive poly (amidoamine) dendrimer-poly (ethylene glycol) conjugates for intracellular delivery of doxorubicin[J]. *Acta Biomater*, 2016, 36: 241–253.
- [46] Godin B, Tasciotti E, Liu X, et al. Multistage nanovectors: from concept to novel imaging contrast agents and therapeutics[J]. *Acc Chem Res*, 2011, 44(10): 979–989.
- [47] Yu Y, Zhang X, Qiu L. The anti-tumor efficacy of curcumin when delivered by size/charge-changing multistage polymeric micelles based on amphiphilic poly (β -amino ester) derivatives[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(10): 3467–3479.
- [48] Fan Y, Yuan S, Huo MM, et al. Spatial controlled multistage nanocarriers through hybridization of dendrimers and gelatin nanoparticles for deep penetration and therapy into tumor tissue[J]. *Nanomedicine*, 2017, 13(4): 1399–1410.
- [49] Sunoqrot S, Bugno J, Lantvit D, et al. Prolonged blood circulation and enhanced tumor accumulation of folate-targeted dendrimer-polymer hybrid nanoparticles[J]. *J Control Release*, 2014, 191: 115–122.
- [50] Liu J, Guo X, Luo Z, et al. Hierarchically stimuli-responsive nanovectors for improved tumor penetration and programmed tumor therapy[J]. *Nanoscale*, 2018, 10(28): 13737–13750.
- [51] Zhao Y, Guo Y, Li R, et al. Methotrexate nanoparticles prepared with codendrimer from polyamidoamine (PAMAM) and oligoethylene glycols(OEG) dendrons: antitumor efficacy in vitro and in vivo[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 28983.
- [52] Öztürk K, Esendağlı G, Gürbüz MU, et al. Effective targeting of gemcitabine to pancreatic cancer through PEG-cored Flt-1 antibody-conjugated dendrimers[J]. *Int J Pharm*, 2017, 517(1–2): 157–167.
- [53] Wang Y, Zuo A, Huang X, et al. Docetaxel-loaded PAMAM-based poly (γ -benzyl-L-glutamate)- β -D- α -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate nanoparticles in human breast cancer and human cervical cancer therapy[J]. *J Microencapsul*, 2019, 36(6): 552–565.

- [54] Nguyen H, Nguyen NH, Tran NQ, et al. Improved method for preparing cisplatin-dendrimer nanocomplex and its behavior against NCI-H460 lung cancer cell [J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2015, 15(6):4106–4110.
- [55] Yousef S, Alsaab H O, Sau S, et al. Development of asialoglycoprotein receptor directed nanoparticles for selective delivery of curcumin derivative to hepatocellular carcinoma[J]. *Heliyon*, 2018, 4(12):e01071.
- [56] Rompicharla SVK, Kumari P, Bhatt H, et al. Biotin functionalized PEGylated poly (amidoamine) dendrimer conjugate for active targeting of paclitaxel in cancer [J]. *Int J Pharm*, 2019, 557:329–341.
- [57] 胡青. 多功能 PAMAM 聚合物递药系统的构建及体外抗肿瘤研究[D]. 苏州:苏州大学, 2013.
- Hu Q. Studies on the construction and in vitro anti-tumor efficiency of multifunctional PAMAM-DOX conjugates drug delivery system[D]. Suzhou: Soochow University, 2013.
- [58] 马鹏凯. 葡萄糖转运体介导及肿瘤微环境响应新型靶向递药系统的研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2018.
- Ma PK. A novel targeted drug delivery system mediated by glucose transporter and responsive to tumor microenvironment[D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2018.
- [59] Guo XL, Kang XX, Wang YQ, et al. Co-delivery of cisplatin and doxorubicin by covalently conjugating with polyamidoamine dendrimer for enhanced synergistic cancer therapy[J]. *Acta Biomater*, 2019, 84:367–377.
- [60] 宋哲宇. 苯硼酸功能化的聚酰胺-胺介导 miR-34a 递送治疗胃癌机制的研究[D]. 长春:吉林大学, 2019.
- Song ZY. Phenylboronic acid-functionalized polyamidoamine-mediated miR-34a delivery for the treatment of gastric cancer[D]. Changchun: Jilin University, 2019.
- [61] Fan W, Wang X, Ding B, et al. Thioaptamer-conjugated CD44-targeted delivery system for the treatment of breast cancer in vitro and in vivo[J]. *J Drug Target*, 2016, 24(4):359–371.
- [62] Xu L, Yeudall WA, Yang H. Folic acid-decorated polyamidoamine dendrimer exhibits high tumor uptake and sustained highly localized retention in solid tumors: its utility for local siRNA delivery [J]. *Acta Biomater*, 2017, 57:251–261.
- [63] Li J, Chen L, Liu N, et al. EGF-coated nano-dendriplexes for tumor-targeted nucleic acid delivery in vivo [J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(5):1718–1725.
- [64] Kang C, Yuan X, Li F, et al. Evaluation of folate - PAMAM for the delivery of antisense oligonucleotides to rat C6 glioma cells in vitro and in vivo [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2010, 93(2):585–594.
- [65] 韩浩博. 树枝状高分子 PAMAM 衍生物介导 miR-23b 递送治疗肿瘤和类风湿性关节炎的研究[D]. 长春:吉林大学, 2019.
- Han HB. Dendrimer PAMAM derivative-mediated miR-23b delivery in the treatment of cancer and rheumatoid arthritis[D]. Changchun: Jilin University, 2019.
- [66] Xu L, Yang H. Folate-decorated polyamidoamine dendrimer nanoparticles for head and neck cancer gene therapy[A]. *Humana. RNA Interference and Cancer Therapy*[M]. New York, NY, 2019:393–408.
- [67] Salzano G, Costa D F, Sarisozen C, et al. Mixed nanosized polymeric micelles as promoter of doxorubicin and miRNA-34a co-delivery triggered by dual stimuli in tumor tissue [J]. *Small*, 2016, 12(35):4837–4848.
- [68] Han M, Lv Q, Tang XJ, et al. Overcoming drug resistance of MCF-7/ADR cells by altering intracellular distribution of doxorubicin via MVP knockdown with a novel siRNA polyamidoamine-hyaluronic acid complex [J]. *J Control Release*, 2012, 163(2):136–144.
- [69] 汤芊. LHRH-G5.0NHAC-FUA/miR-205 纳米共传递体系的构建及抗乳腺癌作用的研究[D]. 衡阳:南华大学, 2020.
- Tang Q. Construction of LHRH-G5.0NHAC-FUA/ MIR-205 nano-co-delivery system and research on its anti-breast cancer effect[D]. Hengyang: University of South China, 2020.
- [70] Rajasekaran D, Srivastava J, Ebeid K, et al. Combination of nanoparticle-delivered siRNA for Astrocyte elevated gene-1 (AEG-1) and all-trans retinoic acid (ATRA): an effective therapeutic strategy for hepatocellular carcinoma (HCC)[J]. *Bioconjug Chem*, 2015, 26(8):1651–1661.
- [71] Han L, Huang R, Li J, et al. Plasmid pORF-hTRAIL and doxorubicin co-delivery targeting to tumor using peptide-conjugated polyamidoamine dendrimer [J]. *Biomaterials*, 2011, 32(4):1242–1252.
- [72] Amreddy N, Babu A, Panneerselvam J, et al. Chemo-biologic combinatorial drug delivery using folate receptor-targeted dendrimer nanoparticles for lung cancer treatment [J]. *Nanomedicine*, 2018, 14(2):373–384.
- [73] Biswas S, Deshpande PP, Navarro G, et al. Lipid modified triblock PAMAM-based nanocarriers for siRNA drug co-delivery[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(4):12891301.
- [74] Lin L, Fan Y, Gao F, et al. UTMD-promoted co-delivery of gemcitabine and miR-21 inhibitor by dendrimer-entrapped gold nanoparticles for pancreatic cancer therapy[J]. *Theranostics*, 2018, 8(7):1923.
- [75] Li Y, Wang H, Wang K, et al. Targeted co - delivery of PTX and TR3 siRNA by PTP peptide modified dendrimer

- for the treatment of pancreatic cancer [J]. Small, 2017, 13 (2): 1602697.
- [76] Pishavar E, Ramezani M, Hashemi M. Co-delivery of doxorubicin and TRAIL plasmid by modified PAMAM dendrimer in colon cancer cells, in vitro and in vivo evaluation[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2019, 45(12): 1931-1939.
- [77] Gu Y, Guo Y, Wang C, et al. A polyamidoamine dendrimer functionalized graphene oxide for DOX and MMP-9 shRNA plasmid co-delivery [J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2017, 70: 572-585.

附表 1 肿瘤靶向配体修饰的 PAMAM

肿瘤靶向配体	特点	举例	参考文献
多糖类			
半乳糖	特异靶向半乳糖受体	成功递送基因药物于 HepG2 细胞	[24]
甘露糖	特异靶向甘露糖受体	成功递送 Cy7 和 ^{99m} Tc 于实体肿瘤的巨噬细胞	[25]
透明质酸	特异靶向透明质酸受体	成功递送基因药物于肿瘤细胞	[26]
肿瘤细胞靶向肽			
多肽 HAIYPRH(T7)	特异靶向转铁蛋白受体 (TfR)	成功递送阿霉素于 Bel-7402 细胞	[27]
肿瘤血管内皮细胞靶向肽			
精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸 (RGD) 多肽	特异靶向整合素受体	成功递送阿霉素于 U87MG 细胞	[28]
适配体类			
适配体 AS1411	特异性靶向核蛋白受体	成功递送喜树碱至结直肠癌细胞	[29]
蛋白质类			
转铁蛋白 (Tf)	特异靶向 TfR	成功递送阿霉素于 HepG2 细胞	[30]
乳铁蛋白 (Lf)	特异靶向去唾液酸糖蛋白受体 (ASGPR)	成功递送基因药物入脑	[31]
其他类			
甘草酸/甘草次酸	特异靶向甘草酸/甘草次酸受体	成功递送基因药物于 SMMC-7721 细胞	[32]
胆固醇	特异靶向清道夫受体 (SR)	成功递送基因药物于结直肠癌细胞	[33]

附表 2 环境响应型 PAMAM

环境响应型 PAMAM	特点	举例	参考文献
温度敏感 PAMAM	低临界溶解温度 (LCST) 下装载药物形成胶束, LCST 以上胶束分子外壳萎缩, 药物释放, 实现药物的体外装载和体内释放	偶联 PNIAAm 片段的 PEG 化温敏性树枝状聚合物 PAMAM-g-PNIPAAm-co-PEG 可以通过改变温度调控药物的释放速率, 其 LCST 为 35°C	[42]
pH 敏感 PAMAM	生理 pH 值下保持稳定, 酸性环境中化学键裂, 将药物释放至胞质中, 有效防止溶酶体对药物和基因的降解作用	①PAMAM 与药物直接以酸敏感的化学键偶联, 如胺键、亚胺、肟、酰胺、聚缩醛、聚酮、醚和酯键等; ②PAMAM 与药物之间通过可水解的酸敏感连接臂偶联, 如顺式乌头酸酐	[43]
氧化还原敏感 PAMAM	对肿瘤细胞内高浓度谷胱甘肽 (GSH) 造成的氧化还原电势差做出响应, 实现药物控制释放	用二硫键改性的 PAMAM 在肿瘤细胞高浓度还原性 GSH 作用下断裂, 聚合物解体释放包裹在其中或者直接通过二硫键偶联的药物, 实现抗肿瘤药物在细胞内的触发释放, 提高药物的靶向性和生物利用度	[41]
酶响应 PAMAM	具有良好的生物相容性、选择性和可识别性	利用中性粒细胞蛋白酶 (NE) 构建基于 G4 PAMAM 的酶促纳米凝胶以包裹 DOX, 该纳米载体具有良好的生物相容性, 且具有酶触发的持续释药性能和更高的载药能力	[44]
多重敏感 PAMAM	对温度、pH、氧化还原剂、酶、磁场等多种刺激作出响应, 控制抗肿瘤药物释放, 实现更优的抗癌疗效	在亲水性 PEG 与 PAMAM 之间引入二硫键制备 pH-氧化还原双重响应的 PAMAM-SS-PEG 纳米载体以包裹药物 DOX, 实现 DOX 的 pH-氧化还原依赖性释放及更高的细胞摄取率、更强的抗癌活性	[45]

附表 3 改性 PAMAM 用于抗肿瘤化疗药物的递送

改性修饰类型	载药机制	递送的药物	治疗效果	参考文献
低乙烯醇修饰的 G4PAMAM	物理包封	甲氨蝶呤	载药量高、粒径适宜、生物安全性良好,抗乳腺癌效果好	[51]
血管内皮生长因子修饰的 G3.5 PAMAM	物理包封	吉西他滨	增强吉西他滨的细胞毒性,对胰腺肿瘤表现出特异靶向性,具有良好的体内抗肿瘤效果	[52]
聚(γ -苄基-L-谷氨酸)和 α -生育酚 PEG 1000 琥珀酸共修饰的 G3PAMAM	物理包封	多西他赛	具有较高的包封率、较小的粒径和良好的释放特性,对乳腺癌和宫颈癌细胞具有较强的细胞毒性	[53]
羧基化修饰的 G3.5PAMAM	物理包封	顺铂	载药量显著增加,降低顺铂对正常细胞的毒性,并表现出明显的体外抗肿瘤活性	[54]
半乳糖胺修饰的 G4 PAMAM	物理包封	姜黄素	增加姜黄素水溶性,特异性靶向 HepG2 肝癌细胞系,并表现出高的抗癌活性	[55]
生物素和 PEG 共修饰的 G4 PAMAM	酯键偶联	紫杉醇	特异性靶向生物素过表达的癌细胞,对 A549 非小细胞肺癌细胞系有较强的细胞毒性	[56]
叶酸修饰的 G5PAMAM	酰胺键偶联	5-氟尿嘧啶	对 MCF-7 乳腺癌细胞具有靶向性,明显抑制其增殖	[34]
叶酸和 PEG 共修饰的 pH 敏感型 G4PAMAM	胺键偶联	阿霉素	具有酸敏感特性,且对叶酸受体过表达的人口腔表皮样癌细胞有较高的识别能力	[57]
葡萄糖和 PEG 共修饰的氧化还原敏感型 G4PAMAM	二硫键偶联	喜树碱	体外释药具有氧化还原敏感特性,对 HepG2 细胞及肿瘤具有良好的靶向性,具有较强的抗肿瘤活性	[58]

附表 4 改性 PAMAM 用于基因药物的递送

改性修饰类型	递送的基因	治疗的癌症	治疗效果	参考文献
聚乙二醇和苯硼酸修饰的 G5PAMAM	miR-34a	胃癌	特异靶向胃癌 BGC-823 细胞系并控制肿瘤增长。	[60]
疏适配体修饰的 G5PAMAM	miRNA	乳腺癌	增强 miRNA 在乳腺癌中的蓄积。	[61]
叶酸修饰的 G5PAMAM	siRNA	乳腺癌	沉默效率高,细胞摄取增强,p-蛋白表达降低。	[62]
表皮生长因子(EGF)修饰的 G5PAMAM	pDNA	EGF 过表达的肿瘤细胞	肿瘤靶向递送和体内高基因表达。	[64]
叶酸修饰的 G5PAMAM	ASODN	神经胶质瘤	实现肿瘤靶向递送和高转染效率。	[65]

附表 5 改性 PAMAM 用于药物/基因的递送

改性修饰类型	共同递送药物/基因	治疗效果	参考文献
叶酸修饰的 G5PAMAM	阿霉素/ MVP-siRNA	对乳腺癌细胞毒性增强,肿瘤靶向性增强,细胞内蓄积增加,血液循环时间延长,体内毒性降低	[68]
促黄体激素释放激素和部分乙酰化共修饰的 G5PAMAM	5-氟尿嘧啶/ miR-205	特异性靶向乳腺癌,生物相容性好、安全、缓释且具有良好的体内外协同抗乳腺癌作用。	[69]
PEG 和乳糖胺共修饰的 G5PAMAM	全反式维 A 酸/ AEG-1siRNA	特异性靶向肝癌,对肿瘤有明显的协同抑制作用	[70]
T7 肽和 PEG 共修饰的 G5PAMAM	阿霉素/ pORF-hTRAIL	具有高的转染效率和细胞毒性,加速肿瘤细胞的凋亡,具有协同抗肝癌疗效	[71]
叶酸修饰的 G4PAMAM	顺铂/HuR-siRNA/HuR mRNA	对肺癌细胞显示出较好的细胞毒性,对正常肺成纤维细胞具有较低的毒性	[72]
PEG 和二油基磷脂酰乙醇胺共修饰的 G4PAMAM	阿霉素/ siRNA	具有良好的血清稳定性和基因转染效率,对克服肿瘤多药耐药有好的疗效	[73]
PEG 化 G3PAMAM 包裹金纳米粒	吉西他滨/ miR-21i	共递送体系 IC50 值远低于游离药物,且显著抑制胰腺肿瘤的增殖	[74]
PEG 和 plectin-1 肽共修饰的氧化还原敏感型 G2PAMAM	紫杉醇/siTR3	氧化还原性载体表现出良好的核内体逃逸和细胞内降解能力,在体内外发挥良好的抗肿瘤疗效	[75]
PEG 和胆固醇共修饰的 G4PAMAM	阿霉素/质粒 TRAIL	对 C26 结肠癌细胞表现出更强的抗肿瘤作用和更低的细胞毒性	[76]