· 生命科学与新药探索 ·

长循环脂质体在肿瘤治疗领域的研究进展

张谊[1,2]，王立晖[1]，刘金春[2*]，黄晓佳[3**]

（1. 南通大学附属丹阳医院 / 江苏省丹阳市人民医院药学部，江苏 丹阳 212300；2. 南京大学医学院附属鼓楼医院药学部，江苏 南京 210008；3. 常州大学生物医学工程与健康科学研究院，江苏 常州 213164）

[摘要] 脂质体作为一种有效的药物输送系统，可用于包封水溶性和脂溶性药物，具有延长药物体内循环时间，提高脂溶性药物稳定性和生物利用度，降低药物毒性等优势。通过对脂质体表面进行特定修饰得到长循环脂质体，可克服传统脂质体的不足，实现体内药物长循环和细胞高摄取率。综述近年来长循环脂质体的表面修饰策略、分类及其在肿瘤治疗领域中的研究进展，旨在为其进一步的研究与应用提供参考。

[关键词] 长循环脂质体；表面修饰；靶向治疗；药物输送；肿瘤治疗

[中图分类号] R943；R979.1 [文献标志码] A [文章编号] 1001-5094（2025）06-0459-07

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.20250037

Research Progress of Long-Circulating Liposomes and Their Application in Cancer Therapy

ZHANG Yi[1,2], WANG Lihui[1], LIU Jinchun[2], HUANG Xiaojia[3]

(1. Department of Pharmacy, Affiliated Danyang Hospital of Nantong University/ The People's Hospital of Danyang, Danyang 212300, China; 2. Department of Pharmacy, The Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China; 3. Institute of Biomedical Engineering and Health Sciences, Changzhou University, Changzhou 213164, China)

[Abstract] Liposomes, as an effective drug delivery system, can encapsulate water- and lipid-soluble drugs, offering numerous advantages such as prolonging the circulation time of drugs within the body, enhancing the stability and bioavailability of lipid-soluble medications, and reducing drug toxicity. By specifically modifying the surface of liposomes, long-circulating liposomes can be obtained, which can overcome the limitations of conventional liposomes, achieving prolonged circulation and high cellular uptake of drugs *in vivo*. This review summarizes the surface modification strategies, classification, and research progress of long-circulating liposomes in the field of tumor therapy in recent years, aiming to provide some reference for further research and application.

[Key words] long-circulating liposome; surface modification; targeted therapy; drug delivery; cancer therapy

脂质体是一类由磷脂通过疏水缔合作用在水中自发形成的类脂多层闭合囊泡，具有疏水层和亲水内核，粒径通常为 25~2 500 nm[1]。脂质体具有良好的生物相容性和可降解性，可将药物包封于其内部，作为一种药物递送载体，实现靶向、缓慢释放等效果[2]。目前，药物递送脂质体已成为国内外药学领域的研究热点之一，并在临床应用方面取得了显著进展。然而，由于脂质体进入血液循环后易发生破裂，其所携带的药物易被吞噬细胞所清除，不能有效进入靶组织发挥作用[3]。为有效解决这一难题，通过对脂质体表面进行修饰构建长循环脂质体，可减少吞噬细胞对脂质体的识别和摄取，延长其在体内的循环时间，从而提高药物的生物利用度[4]。本文就近年来长循环脂质体常见的表面修饰策略、分类及抗肿瘤研究进展进行综述，为长循环脂质体进一步研究及应用提供参考。

接受日期：2025-02-21

基金项目：国家自然科学基金资助项目（No. 31700444）；镇江市社会发展指导性科技计划项目（No. FZ2024001）；镇江“金山英才”高层次领军人才培养计划（第六期“169 工程”）

* 通信作者：刘金春，副主任药师

研究方向：新型药物靶向制剂

E-mail：liujinchun@njglyy.com

** 通信作者：黄晓佳，副教授

研究方向：药物制剂新技术

E-mail：huangxj@cczu.edu.cn

1 长循环脂质体常见表面修饰策略

脂质体通过改善药物的药代动力学和药理学特性，在解决药物靶向性、缓释性、稳定性等方面起重要作用。经过表面修饰后，脂质体对亲水性药物的包封率提高，使其体内药效得以增强[5-6]。长循环脂质体可弥补传统脂质体给药系统的不足，其经过特定表面修饰（见图 1），能在体内循环过程中保持稳定性，因而具有良好的靶向定位和缓慢释放药物的能力[7]。

1.1 神经节苷脂和唾液酸衍生物修饰

血浆蛋白被吸附到异物表面是吞噬细胞清除所必须经历的过程，利用惰性聚合物对脂质体进行表面修饰可有效阻止脂质体被吞噬细胞吸收。脂质体

表面经神经节苷脂和唾液酸衍生物 [如单唾液酸神经节苷脂（monosialoganglioside1，GM1）] 进行修饰后，可具有类似于红细胞膜的特性，减少被肝脏和脾脏内吞噬系统的摄取，在血液中的停留时间延长。例如，GM1 修饰的抗肿瘤药物表柔比星脂质体在体内滞留时间明显长于未修饰的表柔比星脂质体，抗肿瘤作用也明显提高 [8-9]。GM1 修饰的脂质体递送系统可促进巨噬细胞极化，激活宿主免疫系统，增强抗病毒能力，缓解小鼠单纯疱疹性角膜炎 [10]。GM1 能够增强脂质体膜的刚性，占据紧邻脂质体的脂周层，将其他大分子排除在外，抑制单核吞噬系统与脂质体的相互作用，延长脂质体在体内循环时间。然而，GM1 价格昂贵且不易被合成及提取，目前广泛用于脂质体表面修饰的材料为聚乙二醇（polyethylene，PEG）及其衍生物。

1.2 聚乙二醇及其衍生物修饰

PEG 及其衍生物修饰是目前最常用的脂质体表面修饰方法 [11]。PEG 是一种无毒、无抗原性的两亲性聚合物，具有良好的水溶性和生物相容性。将 PEG 修饰于普通脂质体表面，使表面亲水性基团充分暴露，与水形成水化膜，增强空间位阻，降低其被吞噬系统清除的概率，延长其在体内的循环半衰期 [12]。放射性核素成像标记实验观察显示，PEG 化脂质体的组织靶向性提高，药物的治疗效果增强，在血液中循环时间延长，肝、肾、脾等清除器官对 PEG 脂质体的摄取减少 [13]。基于超临界辅助工艺制备的 PEG 化脂质体，PEG 表面产生的排斥力可阻止脂质体颗粒聚集，其在体外至少可稳定存在 70 天。与未经修饰的脂质体相比，PEG 化脂质体的药物控释时间至少延长 3 倍，且无明显的初始爆发释放，表明 PEG 化脂质体不仅提高了药物在体内的循环时间，还增强了结构的稳定性，达到了控制药物释放的目的 [14]。然而重复给药后，PEG 化纳米颗粒可被机体加速清除，即引起加速血液清除（accelerated blood clearance，ABC）效应，导致药物的安全性和有效性降低 [15]。

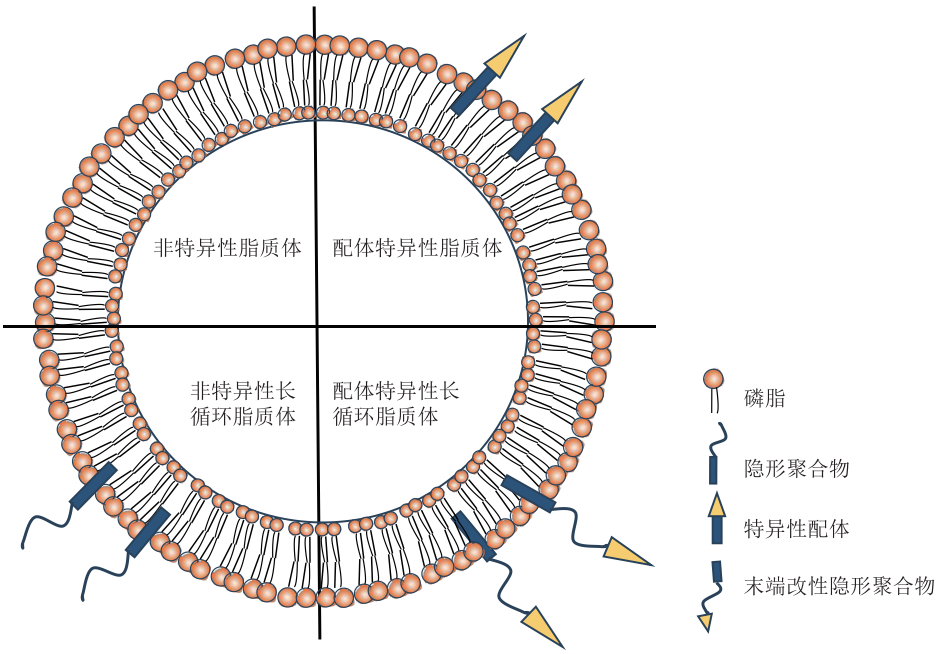


图 1 传统脂质体与长循环脂质体的区别

Figure 1 Differences between conventional and long-circulating liposomes

PEG 化脂质体可减少补体因子、调理素结合，降低被巨噬细胞识别、清除的机率。然而，PEG 修饰方法仍存在一定局限性：一方面，空间位阻可能阻碍靶细胞对脂质体的识别与摄取；另一方面，对于负载核酸、蛋白类药物的脂质体，PEG 修饰可能干扰其进入细胞核内释放，导致药物在细胞质溶酶体内被降解失效 [11]。目前已开发出多种修饰策略以替代 PEG 修饰，并赋予脂质体临床相关特性，但仍缺乏充分的相关体内药代动力学和药理学研究数据，因此 PEG 修饰仍是当前临床应用中的首选策略。

1.3 乙烯衍生物修饰

乙烯衍生物是一类被广泛应用的新型材料，其中聚乙烯醇（polyvinyl alcohol，PVA）常被用于生物医学领域，尤其是药物递送系统。PVA 是一种热塑性非离子树脂，具有一定的表面活性、乳化能力及分散能力。在脂质体溶液中加入 PVA 和甘油等亲水试剂，脂质体的稳定性显著增强 [16]。PVA 修饰可促进脂质体被肿瘤细胞摄取，发挥更强的体外肿瘤

抑制作用[17]。经 PVA 与壳聚糖的混合物进行表面修饰后，二氢槲皮素脂质体亲水性和缓释效果均提高；糖尿病模型小鼠实验也证明，在小鼠皮肤伤口处使用二氢槲皮素脂质体负载的纳米材料膜，可明显加速伤口愈合进程，这可能与 PVA 修饰的脂质体延长药物释放时间并增强局部药物作用相关[18]。

聚乙烯吡咯烷酮（polyvinyl pyrrolidone，PVP）作为乙烯衍生物中最具代表性且被研究最多的非离子型高分子化合物之一，展现出独特优势，现已被用作药物制剂中的通用赋形剂。PVP 修饰的脂质体可有效提高药物的口服生物利用度，延长药效持续时间。例如，采用薄膜分散法制备的具有保护性及亲水性 PVP 涂层的齐墩果烷脂质体，其药物包封效率高达 90% 以上；大鼠体内实验显示，与市售某齐墩果烷口服片剂相比，齐墩果烷口服脂质体在体内最高血液浓度升高了 6.9 倍，药物吸收总量（药时曲线下总面积）增加了 4.65 倍，24 h 相对口服生物利用度提高了 5 倍[19]。与 PEG 修饰类似，PVP 修饰可提高脂质体的稳定性，提高药物生物利用度，改善药物释放速率，延长体内循环时间[20]。

1.4 聚 (2- 乙基-2-噁唑啉) 衍生物修饰

聚 (2- 乙基 -2- 噁唑啉)[poly(2-ethyl-2-oxazoline)，PEOz] 是一种通过阳离子开环聚合反应得到的亲水性长链聚合物，具有低细胞毒性和良好的生物相容性，可用于药物或脂质体表面修饰，延长其在体循环中的作用时间[21]。用放射性元素标记 PEOz 进行脂质体修饰后，分子成像示踪发现相对分子质量在 20 000～40 000 PEOz 修饰的脂质体主要通过肾小球消除，而随着摩尔质量的增大，PEOz 修饰脂质体消除速率减慢，在体内滞留时间延长[22]。用相对分子质量 2 000 的 PEOz 修饰半琥珀酸胆固醇（cholesterol hemisuccinate，CHEMS）脂质体可得到 PEOz-CHEMS 脂质体，PEOz-CHEMS 在表面形成刷状或蘑菇状构象，减少蛋白吸附，提高了稳定性，体内循环时间可延长 4 倍[23]。PEOz 衍生物修饰后，脂质体在体内停留时间延长，药物稳定性提高，抗肿瘤效果增强[24-25]。在体内清除方面，PEOz 修饰脂质体也表现出 ABC 现象，但其发生程度低于 PEG 化脂质体。目前，PEOz 修饰应用于药物递送系统仍面临一系列挑战，对其作为 PEG 修饰替代策略的相关研究仍需进一步深入，尤其是在体内药代动力学和药理学特性方面。

2 长循环脂质体新类型

2.1 热敏型长循环脂质体

热敏型脂质体是指对温度敏感，在高于生理温度（40～42 ℃）的条件下，可实现靶部位快速、大量释放药物的脂质体。制备脂质体的磷脂分子具有特定的相变温度，在相变温度之下保持稳定；达到相变温度时，磷脂膜结构则由原本排列紧密的全反式构象转变为结构稀疏的扭型构象，流动性和通透性增加，药物释放速率加快[26]。选择相变温度高的磷脂代替普通磷脂，或通过修饰提高磷脂材料的相变温度，即可制备得到热敏型脂质体。利用相变温度 42 ℃附近的磷脂材料，包括二棕榈酸磷脂酰胆碱和二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺甲氧基 PEG-2000，采用反向蒸发法，可制备奥沙利铂热敏型长循环脂质体。体外释放实验显示，该脂质体在 42 ℃时释放完全，37 ℃时仅释放 10%。荷瘤小鼠实验显示，该载药脂质体血液循环时间达 24 h 以上；每日 4 次红外照射肿瘤部位后，与游离药物相比，载药脂质体具有一定的肿瘤靶向性，可显著抑制肿瘤的生长[27]。用 *N*-异丙基丙烯酰胺和聚丙烯酸共聚物修饰后的多柔比星（doxorubicin，DOX）长循环脂质体，与传统热敏脂质体相比，不仅药物在热疗部位的渗漏率明显增强，在血浆中的滞留时间也明显延长[28]。

2.2 pH 敏感型长循环脂质体

在酸性条件下，使用 pH 敏感基团制备脂质体的膜结构可由液晶态向液态转化，膜稳定性降低而与溶酶体膜融合加快，包裹的药物也得以释放[29]。为增加 pH 敏感脂质体的稳定性，可在制备过程中加入 PEG 修饰的磷脂酰乙醇胺（phosphatidylethanolamine，PE）或 CHEMS 等含有酸性基团的物质。脂质体膜中的 PEG-PE 可发挥立体屏障作用，降低脂质体被吞噬的概率，延长血液循环时间，同时不改变其对 pH 的响应能力。将顺铂包封于经 CHEMS 修饰的 pH 敏感型脂质体后，在酸性环境下，CHEMS 被质子化而诱导顺铂释放，显著降低了顺铂对正常细胞的毒性，促进了肠上皮细胞的伤口愈合[30]。经叶酸修饰后的阿霉素脂质体具有良好的长循环和 pH 敏感性，表现出更高的肿瘤细胞摄取率和体内外抗肿瘤作用[31]。外泌体与脂质体的杂交纳米载体已被开发用于增强药物递送，提高肿瘤的治疗效果。有研究发现，将外泌体与 pH 敏感型长循环脂质体融合用于乳腺癌的治疗中，显示出更强的抗肿瘤作用和更低的肾毒性，且减少肿瘤在肺部转移病灶的数量[32]。

2.3 磁性长循环脂质体

磁性脂质体是指将具有生物相容性的磁性纳米颗粒与治疗药物共同包裹于脂质体中所形成的新型递药系统。经患者服用后，磁性脂质体在磁场的作用下可选择性地聚集于特定部位，实现减少药量、

降低毒性、提高疗效的目的。经表面修饰构建的磁性长循环脂质体，可实现药物在靶部位更精准释放，既提高了靶细胞对药物的摄取，又减少了磁性纳米颗粒泄漏风险，药物释放的可控性明显增强。用沉淀法制备纳米磁性 Fe_3O_4 粒子，继而以 PEG 单甲醚进行修饰可得到 DOX 长循环磁性脂质体，其包封率达 57.5%，在磷酸盐缓冲液中释放 4 h 后，释药率仍能维持在 55% 左右，表明其具有良好的缓释效果；体内研究也发现，与传统磁性脂质体相比，长循环磁性脂质体能够延长体内停留时间，增加对肿瘤的通透性及药物灌注，增强抗肿瘤药物的递送和治疗 [33]。

2.4 免疫长循环脂质体

通过将单克隆抗体、蛋白质、肽或抗体片段等靶向配体对脂质体进行表面修饰，可制备具有靶向性的免疫脂质体，进一步连接 PEG 及其衍生物进行表面修饰，可构建空间立体结构稳定的免疫长循环脂质体（见图 2）[34]。

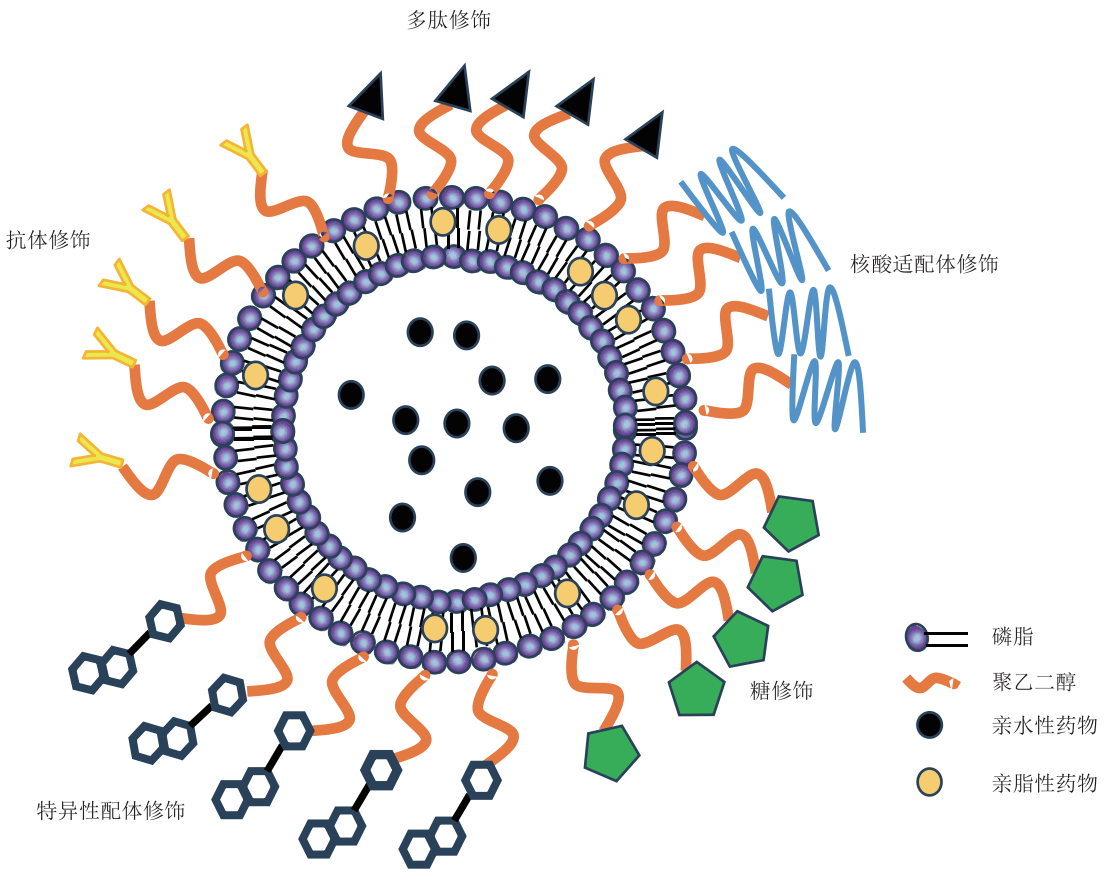


图 2 免疫长循环脂质体主要表面修饰

Figure 2 Major surface modifications of immune long-circulating liposomes

免疫脂质体表面的配体可特异性与靶细胞上的受体相互结合，继而释放药物 [35]。免疫脂质体在体内外均表现出良好的靶向作用，如抗人表皮生长因子受体 2（human epidermal growth factor receptor 2，HER2）单克隆抗体片段修饰的负载 DOX 免疫长循环脂质体，能与乳腺癌细胞表面 HER2 有效结合，其靶细胞的药物摄取量较非免疫脂质体增加 700 倍。连接抗 HER2 抗体后，免疫脂质体表现出良好的肿瘤细胞摄取和靶向性，对正常细胞的毒性显著降低 [36-37]。此外，通过优化制备工艺可获得小粒径免疫脂质体，亦可实现长循环效果。采用薄膜法制备金化合物修饰的免疫脂质体共载曲妥珠单抗和帕妥珠单抗，并采用匀浆法制备成小粒径金基免疫脂质体，其具有较高的植入率、包封率和较强的 HER-2 亲和力，其细胞毒性和靶向选择性与超声法制备的长循环免疫脂质体相当 [38]。

3 长循环脂质体在动物肿瘤模型中的研究

长循环脂质体可通过被动靶向或代偿滤过机制，促进化疗药物在肿瘤部位的聚集，提高靶向性，增强药物的治疗效果。正常组织中，血管内皮细胞间隙致密，大分子物质和脂肪颗粒难以透过，而肿瘤组织微血管内皮细胞间隙较宽，结构完整性差。长循环脂质体可以穿透实体肿瘤血管内皮细胞屏障，渗出到组织

间隙，同时屏蔽吞噬细胞的识别和摄取，提高肿瘤部位的药物浓度。

3.1 乳腺癌

乳腺癌细胞具有较强的侵袭性，且对靶向治疗药物易产生耐药性。基于生物素-亲和素的特异性结合作用，将负载 DOX 的脂质体加载至巨噬细胞表面可构建 DOX 长循环脂质体，与常规脂质体相比，该长循环脂质体能够显著增加 DOX 在肿瘤部位的富集浓度，增强抗肿瘤免疫应答，显著提高乳腺癌小鼠的存活率 [39]。同样，荷乳腺癌小鼠模型研究显示，叶酸修饰负载 DOX 的 pH 敏感长循环脂质体展现出更高效的药物递送能力及更强的抗肿瘤活性；该 DOX 长循环脂质体能迅速进入小鼠乳腺肿瘤部位，可延长体循环时间，使肿瘤生长抑制率达 70%，减少肿瘤肺部转移灶的数量并缩小其体积 [31]。负载紫杉醇（paclitaxel，PTX）脂质体经 PEG 修饰后，该脂质体向空间稳定、高曲率的纳米颗粒转变，PTX 在流体膜中的溶解度显著升高，至少可保持 20 h 不结晶析出，血浆循环半衰期显著延长，对乳腺肿瘤组织的渗透性和选择性明显增强，诱导乳腺癌细胞发生凋亡 [40]。将源自乳腺肿瘤细胞的外泌体与负载 DOX 长循环 pH 敏感脂质体融合后，用于乳腺癌治疗研究发现，在 pH 值低于 5.0 的微酸性环境下，该脂质体 DOX 释放率为 96.6%，肿瘤细胞对药物的摄取量增加，进而有效抑制肿瘤生长 [41]。

3.2 肺癌

肺癌是全球死亡率最高的恶性肿瘤之一，其治疗药物的研发仍面临重大临床挑战，因此，构建安全高效的药物靶向递送系统具有重要临床意义。研究显示，经 PEG 修饰的负载百里醌脂质体对肺癌细胞的毒性作用显著增强，PEG 化修饰可显著提升脂质体的血液稳定性，延长体内循环时间，促进药物在肿瘤组织的释放，使肿瘤细胞摄取率高达 96%[42]。利用薄膜水合法制备负载 PTX 的长循环脂质体，其药物包封效率超过 85%，可在 4 ℃环境稳定一周以上。同时，PTX 长循环脂质体具备高渗透、长滞留等优点，能被动靶向肿瘤组织，对肺癌细胞具有显著的抑制作用。与普通脂质体相比，负载槲皮素的免疫长循环脂质体治疗肺癌时，其在肺部能持续释放药物约 96 h，其细胞毒性和抗癌活性提升近 3 倍，显著延长肺癌荷瘤小鼠的生存期 [43]。

3.3 卵巢癌

卵巢癌是严重威胁女性生命健康的妇科恶性肿瘤，卵巢癌患者的 5 年生存率仅约 40%。为提高晚期卵巢癌患者的生存率，负载卵巢癌治疗药物的长循环脂质体作为药物输送系统，因其优异的靶向性和缓释特性而备受关注。使用 PEG 修饰负载雌酮、PTX 和卡铂的脂质体可得到长循环脂质体，在小鼠卵巢癌模型研究中显示，该递药系统能够显著增强对卵巢癌细胞的抑制作用，药物作用峰值出现于给药后 72 h，肿瘤体积缩小 81.8%[44]。使用叶酸修饰负载小干扰 RNA/PTX 的长循环脂质体作用于卵巢癌细胞的研究结果显示，该长循环脂质体可使小干扰 RNA 的递送效率提高 2.5 倍，同时显著增强 PTX 对肿瘤细胞的杀伤作用，显著抑制了小鼠卵巢肿瘤的生长 [45]。

3.4 结肠癌

结肠癌是一种病因复杂的恶性肿瘤，药物治疗因存在严重的全身毒性反应和肿瘤细胞易产生耐药性等问题严重制约了治疗效果。负载铜复合物的 pH 敏感长循环脂质体对结肠癌细胞 CT-26 和 HCT-116 均具有显著抑制作用，能阻止肿瘤细胞迁移，且该作用不依赖于细胞周期，而主要通过水通道蛋白-3 抑制甘油渗透；在小鼠结肠癌模型中，与对照组相比，该长循环脂质体中的铜复合物，表现出低毒性和高效抗肿瘤作用，可使肿瘤体积减少约 50%[46]。采用乙醇注射法制备冬凌草甲素长循环脂质体，其对 2 种结肠癌细胞模型和 2 种荷瘤裸鼠模型的抗肿瘤作用的研究发现，该长循环脂质体的药物包封率可达 85.79%；普通冬凌草甲素分散体在 12 h 后几乎完全释放，该长循环脂质体内冬凌草甲素的累积释放率为 63.83%，药物释放时间显著延长；负载冬凌草甲素的长循环脂质体对结肠癌细胞的增殖抑制作用显著高于普通冬凌草甲素分散体，表明长循环脂质体增强了冬凌草甲素对肿瘤生长的抑制作用 [47]。

4 结语

脂质体具有提高药物溶解度、降低药物全身毒性等特点，在临床应用中展现出广阔的应用前景。传统脂质体易吸附血浆蛋白、被网状内皮系统所清除，体内停留时间短，治疗效果不理想，长循环脂质体克服了上述不足，可显著提高药物的疗效和特异性释放。基于脂质体表面可修饰的特性，通过修饰磷脂分子的结构制备不同类型的长循环脂质体给药系统，可将药物直接递送至细胞或肿瘤相关的基质细胞。

长循环脂质体凭借良好的生物相容性、安全性和靶向性，在抗肿瘤药物的体内输送应用中展现出广阔的前景。相较于普通脂质体，长循环脂质体表面的亲水性长链增加了空间稳定性，延长其在体内的循环时间，有效降低了肿瘤细胞摄取的阻力，从而实现部分肿瘤靶向治疗的效果。目前，我国首个

自主研发的PEG化DOX脂质体已成功上市10余年，未来随着材料科学与生物医药技术的不断发展，更多功能化长循环脂质体将不断涌现，作为抗肿瘤药物的载体，实现诊断与治疗相结合，显著提升抗肿瘤药物治疗的有效性与安全性。随着相关研究与转化应用的持续深入，长循环脂质体的性能将不断优化，其在药物递送中的优势也将得到进一步发挥，为临床肿瘤治疗提供更高效、更精准的解决方案。

[参考文献]

[1] Tenchov R, Bird R, Curtze A E, *et al*. Lipid nanoparticles-from liposomes to mRNA vaccine delivery, a landscape of research diversity and advancement[J]. *ACS Nano*, 2021, 15(11): 16982−17015.

[2] Park H, Otte A, Park K. Evolution of drug delivery systems: from 1950 to 2020 and beyond[J]. *J Control Release*, 2022, 342: 53−65.

[3] El Sayed M M, Shimizu T, Abu Lila A S, *et al*. A mouse model for studying the effect of blood anti-PEG IgMs levels on the *in vivo* fate of PEGylated liposomes[J]. *Int J Pharm*, 2022, 615: 121539.

[4] Song T, Wang H, Liu Y, *et al*. TPGS-modified long-circulating liposomes loading ziyuglycoside I for enhanced therapy of myelosuppression[J]. *Int J Nanomedicine*, 2021, 16: 6281−6295.

[5] Koilpillai J, Narayanasamy D. Development and characterization of novel surface engineered Depofoam: a QbD coupled failure modes and effects analysis risk assessment-based optimization studies[J]. *J Liposome Res*, 2024, 34(1): 1−17.

[6] Wu J, Zhang X, Yuan H, *et al*. Simply and cheaply prepared liposomal membrane for nanocarriers: high encapsulation efficiency based on broad regulation of surface charges and pH-switchable performance[J]. *Biomacromolecules*, 2023, 24(12): 5687−5697.

[7] Man F, Gawne P J, de Rosales R T M. Nuclear imaging of liposomal drug delivery systems: a critical review of radiolabelling methods and applications in nanomedicine[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2019, 143: 134−160.

[8] Zhang T, Zhou S, Kang L, *et al*. The effect of monosialylganglioside mix modifying the PEGylated liposomal epirubicin on the accelerated blood clearance phenomenon[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2017, 12(2): 134−142.

[9] Wei L, Zhao D, Sun W, *et al*. Targeting of TAMs with freeze-dried mono sialotetrahexosylganglioside and sialic acid-octadecylamine co-modified liposomes remodels the tumor microenvironment and enhances anti-tumor activity[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2023, 184: 50−61.

[10] Shen W, Wang C, Jiang J, *et al*. Targeted delivery of herpes simplex virus glycoprotein D to $CD169^{+}$ macrophages using ganglioside liposomes alleviates herpes simplex keratitis in mice[J]. *J Control Release*, 2024, 365: 208−218.

[11] Deodhar S, Dash A K. Long circulating liposomes: challenges and opportunities[J]. *Ther Deliv*, 2018, 9(12): 857−872.

[12] Sato H, Nakhaei E, Kawano T, *et al*. Ligand-mediated coating of liposomes with human serum albumin[J]. *Langmuir*, 2018, 34(6): 2324−2331.

[13] Hwang H, Jeong H S, Oh P S, *et al*. PEGylated nanoliposomes encapsulating angiogenic peptides improve perfusion defects: radionuclide imaging-based study[J]. *Nucl Med Biol*, 2016, 43(9): 552−558.

[14] Trucillo P, Reverchon E. Production of PEG-coated liposomes using a continuous supercritical assisted process[J]. *J Supercrit Fluids*, 2021, 167: 105048.

[15] Mohamed M, Abu Lila A S, Shimizu T, *et al*. PEGylated liposomes: immunological responses[J]. *Sci Technol Adv Mater*, 2019, 20(1): 710−724.

[16] Kang D H, Kim K, Son Y, *et al*. Design of a simple paper-based colorimetric biosensor using polydiacetylene liposomes for neomycin detection[J]. *Analyst*, 2018, 143(19): 4623−4629.

[17] Abdihaji M, Mirzaei Chegeni M, Hadizadeh A, *et al*. Polyvinyl alcohol (PVA)-based nanoniosome for enhanced *in vitro* delivery and anticancer activity of thymol[J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18: 3459−3488.

[18] Ding Q, Ding C, Liu X, *et al*. Preparation of nanocomposite membranes loaded with taxifolin liposome and its mechanism of wound healing in diabetic mice[J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 241: 124537.

[19] Liu Y, Luo X, Xu X, *et al*. Preparation, characterization and *in vivo* pharmacokinetic study of PVP-modified oleanolic acid liposomes[J]. *Int J Pharm*, 2017, 517(1/2): 1−7.

[20] Luo Y, Hong Y, Shen L, *et al*. Multifunctional role of polyvinylpyrrolidone in pharmaceutical formulations[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2021, 22(1): 34.

[21] Wen L, Huang S, Du W, *et al*. Effects of the molecular weight and molar ratio of poly(2-ethyl-2-oxazoline)-based lipid on the pH sensitivity, stability, and antitumor efficacy of liposomes[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2020, 46(2): 283−295.

[22] Glassner M, Palmieri L, Monnery B D, *et al*. The label matters: μPET imaging of the biodistribution of low molar mass ^{89}Zr and ^{18}F-labeled poly(2-ethyl-2-oxazoline)[J]. *Biomacromolecules*, 2017, 18(1): 96−102.

[23] Zhao Y, Zhou Y, Wang D, *et al*. pH-responsive polymeric micelles based on poly(2-ethyl-2-oxazoline)-poly(D, L-lactide) for tumor-targeting and controlled delivery of doxorubicin and P-glycoprotein inhibitor[J]. *Acta Biomater*, 2015, 17: 182−192.

[24] Zhao C, Qin J, Zhang D, *et al*. NGR-poly(2-ethyl-2-oxazoline)-cholesteryl methyl carbonate enhances the antitumor effect of quercetin liposomes in triple-negative breast cancer[J]. *Pharm Dev Technol*, 2025, 30(2): 137−149.

[25] Han S, Sun R, Su H, *et al*. Delivery of docetaxel using pH-sensitive liposomes based on D-α-tocopheryl poly(2-ethyl-2-oxazoline) succinate: comparison with PEGylated liposomes[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2019, 14(4): 391−404.

[26] Amin M, Lammers T, Ten Hagen T L M. Temperature-sensitive polymers to promote heat-triggered drug release from liposomes: towards bypassing EPR[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022, 189: 114503.

[27] Li Y, Xu P, He D, *et al*. Long-circulating thermosensitive liposomes

for the targeted drug delivery of oxaliplatin[J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 6721–6734.

[28] Abuwatfa W H, Awad N S, Pitt W G, *et al*. Thermosensitive polymers and thermo-responsive liposomal drug delivery systems[J]. *Polymers* (*Basel*), 2022, 14(5): 925.

[29] Jain A, Jain S K. Stimuli-responsive smart liposomes in cancer targeting[J]. *Curr Drug Targets*, 2018, 19(3): 259–270.

[30] Araújo R S, Cristina Oliveira M, Cardoso V N, *et al*. The effect of free and encapsulated cisplatin into long-circulating and pH-sensitive liposomes on IEC-6 cells during wound healing in the presence of host-microbiota[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2022, 74(5): 711–717.

[31] de Oliveira Silva J, Fernandes R S, Ramos Oda C M, *et al*. Folate-coated, long-circulating and pH-sensitive liposomes enhance doxorubicin antitumor effect in a breast cancer animal model[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 109323.

[32] Gomes E R, Souza F R, Cassali G D, *et al*. Investigation of the antitumor activity and toxicity of tumor-derived exosomes fused with long-circulating and pH-sensitive liposomes containing doxorubicin[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(11): 2256.

[33] Moloney C, Roy Chaudhuri T, Spernyak J A, *et al*. Long-circulating magnetoliposomes as surrogates for assessing pancreatic tumour permeability and nanoparticle deposition[J]. *Acta Biomater*, 2023, 158: 611–624.

[34] Zhang L, Shi J, Zhu M H, *et al*. Liposomes-enabled cancer chemoimmunotherapy[J]. *Biomaterials*, 2025, 313: 122801.

[35] Wang J, Wu Z, Pan G, *et al*. Enhanced doxorubicin delivery to hepatocellular carcinoma cells *via* CD147 antibody-conjugated immunoliposomes[J]. *Nanomedicine*, 2018, 14(6): 1949–1961.

[36] Feng X, Wen Z, Zhu X, *et al*. Anti-HER2 immunoliposomes: antitumor efficacy attributable to targeted delivery of anthraquinone-fused enediyne[J]. *Adv Sci* (*Weinh*), 2024, 11(17): e2307865.

[37] Canato E, Grigoletto A, Zanotto I, *et al*. Anti-HER2 super stealth immunoliposomes for targeted-chemotherapy[J]. *Adv Healthc Mater*, 2023, 12(29): e2301650.

[38] Ahad A, Aftab F, Michel A, *et al*. Development of immunoliposomes containing cytotoxic gold payloads against HER2-positive breast cancers[J]. *RSC Med Chem*, 2023, 15(1): 139–150.

[39] Yang L, Zhang Y, Zhang Y, *et al*. Live macrophage-delivered doxorubicin-loaded liposomes effectively treat triple-negative breast cancer[J]. *ACS Nano*, 2022, 16(6): 9799–9809.

[40] Simón-Gracia L, Scodeller P, Fisher W S, *et al*. Paclitaxel-loaded cationic fluid lipid nanodiscs and liposomes with brush-conformation PEG chains penetrate breast tumors and trigger caspase-3 activation[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14(51): 56613–56622.

[41] Gomes E R, Carvalho A T, Barbosa T C, *et al*. Fusion of tumor-derived exosomes with long-circulating and pH-sensitive liposomes loaded with doxorubicin for the treatment of breast cancer[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2022, 23(7): 255.

[42] Khan A, Alsahli M A, Aljasir M A, *et al*. Safety, stability, and therapeutic efficacy of long-circulating TQ-incorporated liposomes: implication in the treatment of lung cancer[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(1): 153.

[43] Riaz M K, Zhang X, Wong K H, *et al*. Pulmonary delivery of transferrin receptors targeting peptide surface-functionalized liposomes augments the chemotherapeutic effect of quercetin in lung cancer therapy[J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 2879–2902.

[44] Tang H, Xie Y, Zhu M, *et al*. Estrone-conjugated PEGylated liposome co-loaded paclitaxel and carboplatin improve anti-tumor efficacy in ovarian cancer and reduce acute toxicity of chemo-drugs[J]. *Int J Nanomedicine*, 2022, 17: 3013–3041.

[45] Liu Y, Long T, Zhang N, *et al*. Ultrasound-mediated long-circulating nanopolymer delivery of therapeutic siRNA and antisense microRNAs leads to enhanced paclitaxel sensitivity in epithelial ovarian cancer chemotherapy[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2020, 6(7): 4036–4050.

[46] Pinho J O, da Silva I V, Amaral J D, *et al*. Therapeutic potential of a copper complex loaded in pH-sensitive long circulating liposomes for colon cancer management[J]. *Int J Pharm*, 2021, 599: 120463.

[47] Gao C, Zhang L, Tang Z, *et al*. Preparation, characterization, and anti-colon cancer activity of oridonin-loaded long-circulating liposomes[J]. *Pharm Dev Technol*, 2021, 26(10): 1073–1078.



[专家介绍] 刘金春：医学硕士，南京市鼓楼医院副主任药师。担任南京医科大学 PBL（Problem-Based Learning）导师，中国药科大学外聘教师，江苏省药学会医药教育与健康促进专委会委员。

2013 年毕业于南京医科大学并获医学硕士学位，同年就职于南京市鼓楼医院药学部。主要研究方向包括：1）药源性疾病的预警与处理；2）新型药物靶向制剂。

先后主持省市级科研基金 3 项、校级科研基金 3 项。以第一或通信作者发表中英文学术论文 20 余篇，参编专著 1 部，申请国家发明专利 1 项，牵头多中心临床研究 1 项。



[专家介绍] 黄晓佳：药学博士，常州大学医学与健康工程学院副教授，硕士生导师。担任中国药理学会会员，*Neuroscience* 和 *RSC Adv* 等杂志审稿人。

2007 年毕业于浙江大学医学院并获药理学博士学位。主要研究方向包括：1）呼吸系统疾病治疗药物药理学机制研究；2）体内外药物输送系统的开发研究。

先后主持和承担了国家自然科学基金青年项目、国家博士后面上项目和省市级项目等多项，在 *Circulation*, *Sci Transl Med*, *Cell Rep* 等刊物上发表论文 20 余篇。