

阳离子型纳米载体在递送抗肿瘤药物过程中的细胞转运机制及影响因素的研究概况[△]

何丽雅*, 纪 优, 周岳茜, 卢诗佳, 丁宝月, 张 洁[#](嘉兴学院医学院, 浙江 嘉兴 314001)

中图分类号 R730.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)13-1859-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.13.26

摘 要 目的:综述阳离子型纳米载体在递送抗肿瘤药物过程中的细胞转运机制及影响因素,为阳离子型纳米载体介导的肿瘤靶向给药系统的设计提供参考。方法:以“阳离子载体”“细胞摄取”“胞内转运”“细胞外排”“Cationic carrier”“Cell uptake”“Intracellular transportation”“Exocytosis”等为关键词,组合查询2000年1月—2018年9月收录在中国知网、万方数据、维普网、PubMed、Elsevier等数据库中的相关文献,对阳离子型纳米载体在递送抗肿瘤药物过程中的细胞转运机制及影响因素进行归纳总结。结果与结论:共检索到相关文献488篇,其中有效文献44篇。阳离子型纳米载体在递送抗肿瘤药物过程中的细胞转运过程包括细胞摄取、胞内转运、细胞外排3个过程。细胞摄取机制包括能量依赖的内吞作用和细胞膜打孔,其影响因素有阳离子型纳米载体及其给药系统的粒径、肿瘤细胞的种类;胞内转运机制即阳离子型纳米载体被摄取后部分转运至溶酶体,部分避开溶酶体转运至细胞浆或其他细胞器,其是否转运进入溶酶体主要由内吞途径决定;细胞外排机制即阳离子型纳米载体通过外泌体、溶酶体降解和内质网-高尔基体-细胞膜途径被排出肿瘤细胞,其影响因素有肿瘤细胞种类和阳离子型纳米载体的粒径、形状及其在细胞内的分布。细胞内部分细胞器具有带电荷的膜结构,阳离子型纳米载体可能会与细胞器膜发生静电作用,从而影响其靶向作用,但该作用机制仍需要进一步深入研究,以期期为开发靶向性更强、抗肿瘤效果更好的肿瘤靶向给药系统提供参考。

关键词 阳离子型纳米载体;细胞摄取;胞内转运;细胞外排;内吞作用;细胞膜打孔;影响因素

目前,化学药物治疗是临床上治疗肿瘤的常用方法,但缺乏靶向性的化学药物会给患者造成严重的毒副作用^[1]。采用纳米载体包裹化学药物可以降低其毒副作用,根据纳米载体表面所带电荷的不同,分为阳离子型纳米载体、中性纳米载体和阴离子型纳米载体;与其他两种纳米载体相比,阳离子型纳米载体除了可以包载化学药物,还具有靶向性可以携带基因药物进入肿瘤细胞,在化学药物治疗和基因药物治疗上具有重要地位^[2-4]。

目前,已报道的阳离子型纳米载体有阳性脂质体、阳离子型树状大分子、金属纳米颗粒、聚合物胶束等^[5]。这些阳离子型纳米载体在生理条件下带正电,可以与带负电的基因药物结合,保护基因药物不被核酸酶降解,是目前最常用的非病毒基因药物载体^[2-3,6-8]。已上市的转染试剂 Lipofectamine 即是阳性脂质体,具有较高的细胞摄取率,其细胞转染率高达90%以上^[5]。细胞膜表面有大量带负电的蛋白,阳离子型纳米载体表面的正电荷可与这些蛋白通过静电作用相互结合^[3,9-10],然后进入细胞内部。相关文献报道,表面带正电的聚酰胺-胺树状

大分子(PAMAM-NH₂)在人非小细胞肺癌 A549 细胞中的摄取率明显高于表面不带电和带负电的 PAMAM-NH₂ 的细胞摄取率^[11]。目前,关于阳离子型纳米载体与细胞膜表面蛋白的静电结合作用的报道较多,而关于结合之后阳离子型纳米载体的细胞转运全过程的报道较少。细胞转运包括细胞摄取、胞内转运和细胞外排^[4,12-15]这几个过程,这些过程直接影响载体所携带药物在胞内的去向和抗肿瘤效果,因此,了解阳离子型纳米载体在递送抗肿瘤药物过程中的细胞转运机制十分重要。本研究以“阳离子载体”“细胞摄取”“胞内转运”“细胞外排”“Cationic carrier”“Cell uptake”“Intracellular transportation”“Exocytosis”等为关键词,组合查询2000年1月—2018年9月收录在中国知网、万方数据、维普网、PubMed、Elsevier等数据库中相关文献。结果,共检索到相关文献488篇,其中有效文献44篇。现对阳离子型纳米载体在递送抗肿瘤药物过程中的细胞转运机制及影响因素进行归纳总结,为阳离子型纳米载体介导的肿瘤靶向给药系统的设计提供参考。

1 阳离子型纳米载体的细胞摄取方式及影响因素

相关文献报道,纳米载体的细胞摄取方式主要有3种:(1)能量依赖的内吞作用^[4,13];(2)细胞膜打孔^[16-17];(3)非能量依赖的膜移位^[17]。阳离子型纳米载体主要通过前2种摄取方式进入肿瘤细胞^[17],其中通过细胞膜打孔方式进入肿瘤细胞是阳离子型纳米载体特有的肿瘤

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81703437);国家级大学生创新创业训练计划项目(No.201710354011)

* 本科生。研究方向:抗肿瘤载体的细胞转运。电话:0573-83643848。E-mail:1163204053@qq.com

[#] 通信作者:讲师,博士。研究方向:抗肿瘤纳米给药系统的构建与评价、纳米载体肿瘤细胞学。电话:0573-83643848。E-mail:zhangjiejidi@163.com

细胞摄取方式。

1.1 能量依赖的内吞作用

小分子、大分子和颗粒状物质均能通过内吞作用进入细胞^[11]。根据内吞物质不同,内吞作用分为吞噬作用和胞饮作用。内吞大的颗粒状物质(>200 nm)属于吞噬作用,是白细胞摄取外源物质的主要方式;内吞细胞外的液体属于胞饮作用,是大多数细胞摄取外源物质的基本方式^[18]。阳离子型纳米载体可通过胞饮作用进入肿瘤细胞^[11],胞饮作用根据产生的机制可分为4种:网格蛋白介导的内吞作用、小窝蛋白介导的内吞作用、巨胞饮作用、非网格蛋白和非小窝蛋白依赖的内吞作用^[11]。阳离子型纳米载体则主要通过前3种机制进入细胞。

1.1.1 网格蛋白介导的内吞作用 大多数肿瘤细胞表面特异性表达的受体,如转铁蛋白受体、表皮生长因子受体、CD4受体、低密度脂蛋白受体等,都会触发网格蛋白介导的内吞作用^[14,19-20]。因此连接有转铁蛋白、表皮生长因子、CD4、低密度脂蛋白等配体的阳离子型纳米载体,主要是通过网格蛋白介导的内吞作用进入肿瘤细胞。当该阳离子型纳米载体与细胞膜表面受体结合后,受体移动到细胞膜的有被小泡区,此处细胞膜内表面的网格蛋白帮助细胞膜内陷,形成由网格蛋白包裹的含有阳离子型纳米载体为50~250 nm的有被小泡^[4],随后进入细胞质。

1.1.2 小窝蛋白介导的内吞作用 肿瘤细胞膜表面富含胆固醇和鞘脂类的光滑内陷区被称为小窝^[4],直径一般为60~80 nm^[18],小窝内主要含有小窝蛋白。相关文献报道^[14],阴离子型纳米载体多通过小窝蛋白介导的内吞作用进入肿瘤细胞,而阳离子型纳米载体只有在特定的配体(氨肽酶、RGD环肽等)介导下才能通过该途径进入肿瘤细胞。当配体介导的阳离子型纳米载体到达小窝时,位于小窝颈部的发动蛋白会促使小窝从细胞膜上分离下来,形成小窝体,随后到达细胞质^[21]。Liu C等^[22]设计了cNGR肽介导的聚乳酸-聚乙二醇纳米粒(cNGR-PLA-PEG NPs),结果发现,该纳米粒通过小窝蛋白介导的内吞作用进入肿瘤细胞。另有相关文献报道^[21],小窝蛋白在一些特定的细胞表面含量较高,如肿瘤血管内皮细胞或与肿瘤微环境相关的成纤维细胞等,当阳离子型纳米载体作用于这些细胞时,小窝蛋白介导的内吞作用就是其细胞摄取的主要途径。

1.1.3 巨胞饮作用 巨胞饮途径可非选择性地内吞营养物质和大分子液体物质。在正常情况下,阳离子型纳米载体较少通过巨胞饮途径进入细胞,只在某些刺激下会以该方式进入细胞^[23]。巨胞饮过程开始时,细胞膜发生皱褶,形成大且不规则的无包被小泡,即巨胞饮体,直径为0.5~10 μm。与前2种细胞摄取途径相比,巨胞饮途径形成的巨胞饮体的体积较大^[14],可包裹的物质的总

量更多,因此,若阳离子型纳米载体以巨胞饮途径进入肿瘤细胞,其在肿瘤细胞中的摄取量则会更多。

1.2 细胞膜打孔

通过细胞膜打孔方式进入肿瘤细胞,是阳离子型纳米载体所特有的细胞摄取途径。相关研究发现^[4,24],阳离子型纳米载体表面的正电荷可与细胞膜表面的负电荷结合,使细胞膜表面形成直径为15~40 nm的孔,阳离子型纳米载体可直接通过该孔进入细胞内部。Hong S^[25]等研究不同类型的PAMAM-NH₂与口腔表皮样癌细胞KB的相互作用,结果发现,随着PAMAM-NH₂浓度的增加,细胞内的乳酸脱氢酶和荧光素酶泄漏量逐渐增加,小分子荧光探针碘化吡啶(PI)和二乙酸荧光素(FDA)的胞内荧光强度发生改变,而表面不带电的聚酰胺-胺树状大分子不会引起以上改变,由此说明,PAMAM-NH₂增加了细胞膜的通透性;利用原子力显微镜观察到PAMAM-NH₂作用肿瘤细胞后,细胞表面产生了纳米级别的孔,阳离子型纳米载体可以通过该孔自由进出细胞,其他中性或者阴离子型纳米载体不能诱导细胞膜产生孔,从而不能通过细胞膜打孔的方式进入细胞。

1.3 影响因素

阳离子型纳米载体并非同时通过上述几种途径进入肿瘤细胞,在某一肿瘤细胞上的摄取途径主要由阳离子型纳米载体及其给药系统的粒径和肿瘤细胞的种类所决定。

1.3.1 阳离子型纳米载体及其给药系统的粒径 由于各种内吞途径形成的内吞小泡和细胞膜打孔形成的纳米孔的大小是固定的,因此阳离子型纳米载体的粒径是影响其细胞摄取途径的重要因素之一。相关研究发现^[26],粒径<200 nm的阳离子型纳米载体可通过网格蛋白介导的内吞作用进入肿瘤细胞,但粒径>200 nm的阳离子型纳米载体则会通过小窝蛋白介导的内吞作用进入肿瘤细胞。另外,阳离子型纳米载体携带药物构成的给药系统的粒径大小也会影响其细胞摄取。相关研究发现^[27],阳离子型纳米载体携带DNA后形成的给药系统,粒径小于细胞膜打孔形成的纳米孔的直径(15~40 nm)时,可直接通过小孔直接进入肿瘤细胞,但当该给药系统的粒径大于该孔直径时,给药系统就只能通过网格蛋白和小窝蛋白介导的内吞作用进入肿瘤细胞。

1.3.2 肿瘤细胞种类 由于不同肿瘤细胞的细胞膜表面所具有的蛋白质的种类和数量不同,因此,同一阳离子型纳米载体在不同肿瘤细胞内的内吞途径不相同。相关研究发现^[11],PAMAM-NH₂在人非小细胞肺癌细胞A549中通过非网格蛋白和非小窝蛋白依赖的内吞作用进入细胞,在人乳腺癌耐药细胞MCF-7/ADR中主要通过巨胞饮进入细胞^[23],在小鼠黑色素瘤细胞B16F10中主要通过小窝蛋白介导的内吞作用进入细胞^[28]。另外,阳

离子型纳米载体作用于与肿瘤生长发育密切相关的肿瘤组织血管内皮细胞(含有丰富的小窝蛋白)时,主要通过小窝蛋白介导的内吞作用进入细胞^[22]。

2 阳离子型纳米载体的胞内转运机制及影响因素

胞内转运过程是阳离子型纳米载体被摄取后,部分转运至溶酶体,部分转运至细胞质或其他细胞器的过程。

第一个去向(即是否转运进入溶酶体)主要受内吞途径的影响。通过网格蛋白介导的内吞作用进入肿瘤细胞的阳离子型纳米载体,会被包裹入有被小泡中,进入细胞质,几秒钟后有被小泡失去衣被,成为光滑小泡,随后与内涵体融合,形成初级内涵体,初级内涵体在移动过程中逐渐被酸化,并最终与溶酶体融合,进入下一步转运^[29]。通过小窝蛋白介导的内吞作用进入肿瘤细胞的阳离子型纳米载体,会被包裹入小窝体内,但小窝体在细胞内的转运机制目前仍然存在争议^[4]。有相关文献认为,小窝体不与溶酶体融合,而是直接转移到高尔基体或者内质网,从而避免载体被溶酶体降解^[22,30]。通过巨胞饮途径进入肿瘤细胞的阳离子型纳米载体,会被包裹入巨胞饮体中,但是巨胞饮体的转运过程是否与溶酶体融合的机制还需要进一步的研究^[4]。

阳离子型纳米载体进入肿瘤细胞溶酶体之后的去向基本相同。阳离子型纳米载体表面带正电,具有质子海绵效应,使溶酶体膜溶胀或者膜通透性增强^[23,31],最终从溶酶体中逃逸出来,进入细胞质中。另有研究发现,PAMAM-NH₂可以进入肿瘤细胞的细胞核,具有一定的细胞核靶向性^[23],但关于这方面的报道较少,研究还有待进一步深入。

3 阳离子型纳米载体的细胞外排机制及影响因素

肿瘤细胞在摄取外界物质的同时也在不断地向外排出物质。细胞外排是一个能量依赖的过程,与细胞摄取作用相反^[19,32-33]。

3.1 阳离子型纳米载体的细胞外排途径

纳米载体的外排由多种细胞器参与^[12,34],阳离子型纳米载体的细胞外排过程也一样复杂多样。未进入溶酶体的阳离子型纳米载体,会被包裹进入胞内小泡,一部分随着胞内小泡直接循环到细胞膜,随后小泡与细胞膜融合形成外泌体,阳离子型纳米载体被转移到外泌体中,排出细胞^[35],但通过外泌体排出的阳离子型纳米载体所占比例较低^[36-37];还有一部分会随着胞内小泡转运至高尔基体、内质网,再通过内质网-高尔基体-细胞膜途径,向细胞膜移动,与细胞膜接触、融合,排到细胞外^[12,23,34]。进入溶酶体的阳离子型纳米载体大部分会逃逸溶酶体,最后通过内质网-高尔基体-细胞膜途径被排出细胞;极少部分不能逃逸溶酶体的会被溶酶体内各种水解酶消化,然后带有消化产物的溶酶体与肿瘤细胞的细胞膜接触融合,将其释放到肿瘤细胞外^[12]。

此外,有一些阳离子型纳米载体进入细胞后,会被水解或酶解成生物相容性单体,不能维持原有结构,这些单体会被细胞排出。相关文献报道^[38],阳性脂质体进入人宫颈癌细胞HeLa和人结肠癌细胞HT-29后,脂质体的脂质双分子层结构被破坏,降解成磷脂和胆固醇,然后被排到细胞外。另一些结构稳定的阳离子型纳米载体(如PAMAM-NH₂)进入细胞后,仍然是以完整的纳米载体形式,通过上述不同途径被排出细胞^[11,23]。

3.2 影响阳离子型纳米载体细胞外排的因素

3.2.1 肿瘤细胞种类 阳离子型纳米载体具有一定的细胞毒性,肿瘤细胞对其的外排其实也是一个排毒过程。肿瘤细胞种类不同,其解毒机制也不相同,因此,同一个阳离子型纳米载体在不同肿瘤细胞内的外排情况不同^[12]。在细胞解毒机制中,细胞内溶酶体参与的解毒过程对细胞外排速率的影响最大;溶酶体膜稳定性和溶酶体内酶含量不同,可导致阳离子型纳米载体的细胞外排量不同^[12]。Yanes RE等^[15]检测了肿瘤细胞种类对磷酸修饰的二氧化硅纳米粒外排的影响,结果发现,溶酶体内的 β -氨基己糖苷酶含量对该纳米粒外排有很重要的影响,该酶含量不同的人非小细胞肺癌细胞A549、人乳腺癌细胞MCF-7、人黑色素瘤细胞MDA-MB435和人胰腺癌细胞PANC-1对磷酸修饰的二氧化硅纳米粒的外排率分别是87%、75%、61%和36%。

3.2.2 阳离子型纳米载体的粒径 阳离子型纳米载体的粒径对其肿瘤细胞外排有一定的影响。相关研究发现,小粒径的阳离子型纳米载体更容易被细胞外排,且外排率比大粒径载体外排率要高^[12]。Ling H等^[39]检测了不同粒径的介孔氧化硅纳米粒在人肝癌细胞HepG2中的外排情况,60、180、370、600 nm的纳米粒的外排率分别是63%、67%、58%、38%。载体在肿瘤细胞内有两种循环过程,一种是经内涵体-溶酶体途径进入到细胞质,外排速率较快;另一种是经内涵体-溶酶体途径到细胞膜表面,外排速率较慢。Panyam J等^[40]研究发现,粒径较大的阳离子型纳米载体会被转运到细胞膜表面,导致其外排速率较慢。

3.2.3 阳离子型纳米载体的形状 阳离子型纳米载体的形状是影响其在肿瘤细胞外排的另一个因素。Chithrani BD等^[41]研究了不同形状的金纳米粒在人宫颈癌细胞HeLa和人胶质瘤细胞SNB19中的外排情况,结果发现,棒状的金纳米粒在这2种细胞中的外排率明显高于球状纳米粒。Seib FP等^[28]研究了树枝状和线性的聚乙烯亚胺(PEI)在小鼠黑色素瘤细胞B16F10中的外排情况,结果发现,在1 h内,这2种形状的PEI外排变化趋势和外排率相似。因此,阳离子型纳米载体的形状如何影响其肿瘤细胞外排,需要进一步分析,另外关于载体形状对肿瘤细胞外排影响的机制,目前研究较少,

还需要深入研究。

3.2.4 阳离子型纳米载体的胞内分布 阳离子型纳米载体经过不同的内吞作用进入肿瘤细胞后,有些被转移到溶酶体,有些被转运到细胞质的细胞器中。相关研究报告^[42-44],进入溶酶体的阳离子型纳米载体最容易被外排,进入线粒体的阳离子型纳米载体比细胞质中的更容易被外排。

4 讨论

近年来,肿瘤的发生机制已经由组织学水平逐渐发展到细胞学水平。因此,肿瘤靶向给药系统已经不再是传统的携带药物到达靶组织,还应携带药物进入靶细胞,同时控制药物在细胞内靶细胞器的分布和释放。明确阳离子型纳米载体的细胞转运机制,可以根据其转运机制有针对性地设计给药系统。此外,肿瘤细胞内有很多细胞器均有膜结构且带有电荷,阳离子型纳米载体表面的正电荷可能会与其细胞器膜发生静电吸附作用,从而对细胞器产生一定的靶向作用,但该作用机制仍需要进一步深入研究,以期开发靶向性更强、抗肿瘤效果更好的肿瘤靶向给药系统提供参考。

参考文献

[1] HSIEH MJ, CHEN MK, YU YY, et al. Psoralen reverses docetaxel-induced multidrug resistance in A549/D16 human lung cancer cells lines[J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(7):970-977.

[2] YOSHIZAKI Y, YUBA E, SAKAGUCHI N, et al. pH-sensitive polymer-modified liposome-based immunity-inducing system: effects of inclusion of cationic lipid and CpG-DNA[J]. *Biomaterials*, 2017.DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.07.001.

[3] MARQUEZ-MIRANDA V, PENALOZA JP, ARAYA-DURAN I, et al. Effect of terminal groups of dendrimers in the complexation with antisense oligonucleotides and cell uptake[J]. *Nanoscale Res Lett*, 2016, 11(66):1-13.

[4] XIANG S, TONG H, SHI Q, et al. Uptake mechanisms of non-viral gene delivery[J]. *J Control Release*, 2012, 158(3):371-378.

[5] FROHLICH E. The role of surface charge in cellular uptake and cytotoxicity of medical nanoparticles[J]. *Int J Nanomedicine*, 2012.DOI:10.2147/IJN.S36111.

[6] SUN NF, LIU ZA, HUANG WB, et al. The research of nanoparticles as gene vector for tumor gene therapy [J]. *Crit Rev Onco Hematol*, 2014.DOI: 10.1016/j.critrevonc.2013.10.006.

[7] CUI SH, ZHI DF, ZHAO YN, et al. Cationic liposomes with folic acid as targeting ligand for gene delivery[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(16):4025-4029.

[8] WANG MY, HU HY, SUN YQ, et al. A pH-sensitive gene

delivery system based on folic acid-PEG-chitosan-PAMAM-plasmid DNA complexes for cancer cell targeting[J]. *Biomaterials*, 2013.DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.09.006.

[9] PATRI AK, MAJOROS IJ, BAKER JR. Dendritic polymer macromolecular carriers for drug delivery[J]. *Curr Opin Chem Bio*, 2002.DOI:10.1016/S1367-5931(02)00347-2.

[10] THOMMEY PT, MAJOROS I, KOTHIYAR A, et al. Cationic poly (amidoamine) dendrimer induces lysosomal apoptotic pathway at therapeutically relevant concentrations[J]. *Biomacromolecules*, 2009, 10(12):3207-3214.

[11] PERUMAL OP, INAPAGOLLA R, KANNAN S, et al. The effect of surface functionality on cellular trafficking of dendrimers[J]. *Biomaterials*, 2008. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2008.04.038.

[12] SAKHTIANCHI R, MINCHIN RF, LEE KB, et al. Exocytosis of nanoparticles from cells: role in cellular retention and toxicity[J]. *Adv Colloid Interface Sci*, 2013.DOI: 10.1016/j.cis.2013.10.013.

[13] IVERSEN TG, SKOTLAND T, SANDVIG K. Endocytosis and intracellular transport of nanoparticles: present knowledge and need for future studies[J]. *Nano Today*, 2011.DOI:10.1016/j.nantod.2011.02.003.

[14] SAHAY G, ALAKHOVA DY, KABANOV AV. Endocytosis of nanomedicines[J]. *J Control Release*, 2010, 145(3): 182-195.

[15] YANES RE, TARN D, HWANG AA, et al. Involvement of lysosomal exocytosis in the excretion of mesoporous silica nanoparticles and enhancement of the drug delivery effect by exocytosis inhibition[J]. *Small*, 2013, 9(5): 697-704.

[16] HONG S, LEROUEIL PR, JANUS EK, et al. Interaction of polycationic polymers with supported lipid bilayers and cells: nanoscale hole formation and enhanced membrane permeability[J]. *Bioconjug Chem*, 2006, 17(3):728-734.

[17] LEROUEIL PR, HONG S, MECHE A, et al. Nanoparticle interaction with biological membranes: does nanotechnology present a janus face?[J]. *Acc Chem Res*, 2007, 40(5): 335-342.

[18] VERCAUTEREN D, REJMAN J, MARTENS TF, et al. On the cellular processing of non-viral nanomedicines for nucleic acid delivery: mechanisms and methods[J]. *J Control Release*, 2012, 161(2):566-581.

[19] 黄海华.药学细胞生物学[M].北京:中国医药科技出版社,2006:125-129.

[20] 王洪刚,高萌,张成鸿,等.青藤碱PLGA-TPGS纳米粒的制备及人肝癌HepG2细胞对其摄取、被其抑制的作用研究[J].中国药房,2016,27(13):1811-1814.

[21] NICHOLS B. Caveosomes and endocytosis of lipid rafts

- [J]. *J Cell Sci*, 2003, 116(Pt23): 4707–4714.
- [22] LIU C, YU W, CHEN Z, et al. Enhanced gene transfection efficiency in CD13-positive vascular endothelial cells with targeted poly (lactic acid) -poly (ethylene glycol) nanoparticles through caveolae-mediated endocytosis[J]. *J Control Release*, 2011, 151(2): 162–175.
- [23] ZHANG J, LIU D, ZHANG MJ, et al. The cellular uptake mechanism, intracellular transportation, and exocytosis of polyamidoamine dendrimers in multidrug-resistant breast cancer cells[J]. *Int J Nanomedicine*, 2016.DOI: 10.2147/IJN.S106418.
- [24] LEROUEIL PR, BERRY SA, DUTHIE K, et al. Wide varieties of cationic nanoparticles induce defects in supported lipid bilayers[J]. *Nano Lett*, 2008, 8(2): 420–424.
- [25] HONG S, BIELINSKA AU, MECKE A, et al. Interaction of poly (amidoamine) dendrimers with supported lipid bilayers and cells: hole formation and the relation to transport[J]. *Bioconjug Chem*, 2004, 15(4): 774–782.
- [26] REJMAN J, OBERLE V, ZUHORN IS, et al. Size-dependent internalization of particles via the pathways of clathrin-and caveolae mediated endocytosis[J]. *Biochem J*, 2004, 377(Pt1): 159–169.
- [27] REJMAN J, BRAGONZI A, CONESE M. Role of clathrin-and caveolae-mediated endocytosis in gene transfer mediated by lipo-and polyplexes[J]. *Mol Ther*, 2005, 12(3): 468–474.
- [28] SEIB FP, JONES AT, DUNCAN R. Comparison of the endocytic properties of linear and branched PEIs, and cationic PAMAM dendrimers in B16f10 melanoma cells[J]. *J Control Release*, 2007, 117(3): 291–300.
- [29] LUZIO JP, PARKINSON MD, GRAY SR, et al. The delivery of endocytosed cargo to lysosomes[J]. *Biochem Soc Trans*, 2009, 37(Pt5): 1019–1021.
- [30] BENGALI Z, REA JC, SHEA LD. Gene expression and internalization following vector adsorption to immobilized proteins: dependence on protein identity and density [J]. *J Gene Med*, 2007, 9(8): 668–678.
- [31] ZHANG XJ, CHEN DW, BA S, et al. Poly (1-histidine) based triblock copolymers: pH induced reassembly of copolymer micelles and mechanism underlying endolysosomal escape for intracellular delivery[J]. *Biomacromolecules*, 2014, 15(11): 4032–4045.
- [32] REINHOLZ J, DIESLER C, SCHOTTLER S, et al. Protein machineries defining pathways of nanocarrier exocytosis and transcytosis[J]. *Acta Biomater*, 2018.DOI: 10.1016/j.actbio.2018.03.006.
- [33] DING L, ZHU X, WANG Y, et al. Intracellular fate of nanoparticles with polydopamine surface engineering and a novel strategy for exocytosis-inhibiting, lysosome impairment-based cancer therapy[J]. *Nano Lett*, 2017, 17(11): 6790–6801.
- [34] CHAI GH, HU FQ, SUN J, et al. Transport pathways of solid lipid nanoparticles across madin darby canine kidney epithelial cell monolayer[J]. *Mol Pharm*, 2014, 11(10): 3716–3726.
- [35] BASTOS N, RUIVO CF, DA SILVA S, et al. Exosomes in cancer: use them or target them?[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2018.DOI:10.1016/j.semedb.2017.08.009.
- [36] SAFAEI R, LARSON BJ, CHENG TC, et al. Abnormal lysosomal trafficking and enhanced exosomal export of cisplatin in drug-resistant human ovarian carcinoma cells[J]. *Mol Cancer Ther*, 2005, 4(10): 1595–1604.
- [37] MILANE L, SINGH A, MATTHEOLABAKIS G, et al. Exosome mediated communication within the tumor microenvironment[J]. *J Control Release*, 2015.DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.06.029.
- [38] UN K, SAKAI-KATO K, OSHIMA Y, et al. Intracellular trafficking mechanism, from intracellular uptake to extracellular efflux, for phospholipid/cholesterol liposomes[J]. *Biomaterials*, 2012.DOI: 10.1016/j.biomaterials.2012.07.030.
- [39] LING H, ZHENG M, ZHANG Y, et al. Influences of size of silica particles on the cellular endocytosis, exocytosis and cell activity of HepG2 cells[J]. *J Nanosci Lett*, 2011, 1(1): 1–16.
- [40] PANYAM J, LABHASETWAR V. Dynamics of endocytosis and exocytosis of poly (D, L-lactide-co-glycolide) nanoparticles in vascular smooth muscle cells[J]. *Pharm Res*, 2003, 20(2): 212–220.
- [41] CHITHRANI BD, CHAN WC. Elucidating the mechanism of cellular uptake and removal of protein-coated gold nanoparticles of different sizes and shapes[J]. *Nano Lett*, 2007, 7(6): 1542–1550.
- [42] CHU Z, HUANG Y, TAO Q, et al. Cellular uptake, evolution, and excretion of silica nanoparticles in human cells [J]. *Nanoscale*, 2011, 3(8): 3291–3299.
- [43] STAYTON I, WINIARZ J, SHANNON K, et al. Study of uptake and loss of silica nanoparticles in living human lung epithelial cells at single cell level[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2009, 394(6): 1595–1608.
- [44] WANG Z, LI N, ZHAO J, et al. CuO nanoparticle interaction with human epithelial cells: cellular uptake, location, export, and genotoxicity[J]. *Chem Res Toxicol*, 2012, 25(7): 1512–1521.

(收稿日期:2018-12-13 修回日期:2019-03-09)

(编辑:唐晓莲)