

2026年度陕西省科学技术奖提名项目公示材料

一、项目名称

多重响应肿瘤靶向纳米载药系统构建与协同治疗机制

二、提名者及提名意见

提名者：陕西省卫生健康委员会

提名意见：

拟提名该项目为陕西省自然科学奖。

三、项目简介

目前临床应用的抗肿瘤纳米药物虽能降低药物毒副作用，但抗肿瘤疗效远未达到预期。低下的靶向效率、颇受争议的EPR效应及难以有效渗透到肿瘤深部给药等问题是制约纳米药物获得高疗效的关键，也是纳米药物体内应用亟待解决的瓶颈问题。本项目依托国家自然科学基金等项目（8项），围绕“肿瘤微环境异质性与多屏障导致纳米药物递送效率低、协同治疗难”的科学问题，建立了多重微环境响应性纳米载药系统的构效关系与协同治疗机制理论体系。针对肿瘤弱酸性、高还原势、高酶、乏氧及受体异质性等特征，系统揭示了四类内源性触发机制：pH双重响应电荷反转机制、酶响应屏蔽-去屏蔽机制、无载体自组装超长循环机制、肿瘤活性反馈式供氧协同机制，形成从化疗增敏、MDR逆转到协同化疗、光热/光动力协同治疗的完整理论链，取得以下重要成果。

1.揭示聚苹果酸载体的构效关系与智能响应递送规律

针对传统聚酯载体水溶性差、可修饰基团有限、难以兼顾长循环与高效入胞的共性瓶颈，项目组率先开展了聚苹果酸系列衍生物合成及用作药物载体的研究，建立了可控合成新工艺，为后续载药体系的构建奠定了材料基础。首次揭示了聚苹果酸基递送载体“侧链芳香化— π - π 堆积增强—高载药”的构效关系，从分子层

面阐明了 π - π 堆积而非疏水作用是其胶束高载药的主导驱动力；采用“屏蔽-去屏蔽”级联响应策略，阐明了实现“长循环隐身—肿瘤原位激活”时空解耦的递送机制，有效克服了聚苹果酸类载体强负电性对细胞摄取的阻碍及主动靶向受限于受体异质性的难题，为智能响应型纳米载体的理性设计奠定了理论基础（代表性论文2，3）。

2. 阐明肿瘤微环境响应的多功能纳米递送体系设计原理

针对纳米递送体系载药率低、血液循环半衰期短等瓶颈，项目组揭示了叶酸受体介导的主动靶向与pH响应共递送克服肿瘤多药耐药的规律，发现通过调控叶酸接枝率、无需引入额外酸敏基团，即可协同实现肿瘤靶向与酸敏释药的双重功能。该研究首次在单一聚合物载体上实现了“主动靶向、环境响应释药与耐药逆转”三重功能，为肿瘤靶向化疗提供了具有临床转化潜力的纳米载药体系（代表性论文1）。进而阐明了“双pH门控—电荷反转—内体逃逸”的递送规律，并将“pH响应”精准化为“酶响应”，显著提升了载体激活的肿瘤特异性（代表性论文2，3）。在此基础上，首次揭示了聚多巴胺驱动 π - π 堆积形成“棒棒糖状”双药纳米组装体实现高载药及超长循环的构效关系，实现了“超高载量—超长循环—协同增效”三位一体的协同治疗。特别是PDA填充 π - π 堆积间隙的策略（代表性论文4，5），为双药纳米递送体系的临床转化提供了新思路。

3. 建立高载药多模式协同抗肿瘤纳米释药体系构建新策略

针对纳米药物肿瘤组织渗透能力差、肿瘤乏氧微环境制约光动力疗效等瓶颈，项目组揭示了pH触发粒径转换与深度穿透规律，有效解决了纳米药物体内应用长循环与高渗透之间的“尺寸悖论”；进而首次提出肿瘤活性反馈式按需释氧机制，实现了光热/光动力

协同增效，显著抑制了肿瘤复发，为破解乏氧导致的光疗耐受提供了全新策略（代表性论文4）。该机制突破了传统光疗依赖外源性供氧的局限，首次将肿瘤自身代谢活性纳入治疗反馈回路，完成了从“被动递送”到“主动智能治疗”的跃升，为纳米药物的智能化设计开辟了新范式。

项目在Adv Funct Mater、Biomaterials和ACS Nano等国际高水平期刊发表SCI论文53篇，其中1篇IF>20、20篇IF>10；5篇代表论文平均IF>14，Web of Science他引517次，单篇最高他引175次。参编专著3部，撰写SCI收录综述3篇（2篇为高被引）。授权国家发明专利8项，承办海峡两岸前沿交叉学术研讨会1次。培养的研究生荣获全军优硕1名、全军优博提名1名，1名获国家博新计划资助。项目前期获陕西省高校科学技术研究优秀成果一等奖，主要完成人包含院士、原总后勤部科技新星、空军级专家、陕西省中青年科技创新领军人才、陕西省纳米生物医药科技创新团队带头人等国家、军队省部级人才。

四、客观评价

项目在Adv Funct Mater、Biomaterials和ACS Nano等国际高水平期刊发表SCI论文53篇，其中1篇IF >20、20篇IF>10；5篇代表论文平均IF>14，在SCI数据库中总被引560次，其中他引517次，引用期刊包括Chem Rev、Adv Drug Deliver Rev、Prog Mater Sci、J Hematol Oncol、Adv Mater、Adv Funct Mater、Accounts Chem Res、Chem、Coordin Chem Rev、ACS Nano、Prog Polym Sci、Acta Pharm Sin B等高影响因子Top期刊。该项目获得2022陕西高等学校科学技术研究优秀成果一等奖（肿瘤靶向纳米载药系统应用基础研究）。

1. 有关叶酸受体介导的主动靶向与pH响应共递送克服肿瘤多药耐药规律的研究（代表性论文1）被国际著名期刊Adv Mater (2018,30(13):1704324, IF30.849); Prog Polym Sci (2016,58:1-26, IF29.19); Nano Today (2013,8(3):313–331, IF20.722); Adv Funct Mater (2011,21(22): 4211-4218, IF18.808) ; Adv Drug Deliver Rev (2013,65(13-14): 1699-1715, IF15.47); Chem Eng J (2019,369:134-149, IF13.273)引用，是早期将“主动靶向+酸敏释药+耐药逆转剂共递送”集成于一体的标志性工作之一。Prog Polym Sci及Adv Drug Deliv Rev在“stimuli-responsive reversal of MDR”章节中，均评述该酸敏共递送体系将化疗药物和耐药逆转剂按确定的比例高效递送至肿瘤细胞，提高化疗药物细胞内浓度，克服肿瘤细胞耐药性，为纳米递药体系的设计提供了新的策略。Biomaterials、Adv Drug Deliv Rev及国内《纳米载药系统逆转肿瘤及骨肉瘤多药耐药的研究进展》等将其作为共递送逆转MDR的先例引用。

2. 聚苹果酸载体的构效关系与智能响应递送规律的研究，代表性论文2，3均被选为当期的封面文章，杂志主编对其科学价值给予高度评价。相关成果被Chem Rev (2024,124(9): 5505-5616, IF 60.622)、Chem (2018,4(9): 2084-2107, IF 25.83)、Drug Resist Update (2020,50: 100682, IF 22.84)、ACS Nano (2019,13(8): 8648-8658, IF 16)、Trends Biochem Sci (2021, 46(3):213-224, IF 14.26)、Adv Funct Mater (2019, 29(10):1807736); Acc Chem Res (2018,51(11):2848-2856, IF24.47); Adv Colloid Interface (2026, 347:103699, IF 23.1)、Acta Pharm Sin B (2026,16(2): 1155-1165, IF 16.9) 等高水平期刊引用报道。国际生化与分子生物学领域权威综述期刊Trends in Biochemical Sciences对聚苹果酸类纳米载体进行

了专题评述，明确指出：凭借可控合成特性、丰富的侧链羧基赋予的优异水溶性与高修饰灵活性，聚苹果酸是一类极具转化潜力的抗肿瘤纳米载体。这一国际同行评议，客观印证了本项目所构建聚苹果酸载体平台的科学价值与转化前景。Chem Rev综述中高度评价了电荷翻转策略（代表性论文2）在纳米药物递送中的科学价值与应用前景；Acc Chem Res将该工作列为肿瘤酸性响应型智能纳米材料设计的代表性案例，认为该策略为克服纳米药物递送中的多重屏障提供了重要思路；Drug Resist Update指出电荷翻转策略是改善传统抗肿瘤药物疗效以应对多药耐药肿瘤的重要途径之一。同时，该设计被ACS Nano、Chem Rev、Trends Biochem Sci、Drug Resist Update、Acc Chem Res及Cell Press系列综述等多次引用，作为酸响应电荷反转策略克服PMLA负电荷入胞障碍的代表性范例。代表性论文3提出的“MMP-2敏感PBM-PEG胶束通过 π - π 堆叠作用实现载药量超过20 wt%并具备酶触发释药行为”的策略，被Adv Colloid Interface Sci (2026,347: 103699)、Chem Eng J (2023, 468: 143586)及ACS系列综述等认定为提升聚酯胶束载药能力的关键技术路径，被列为MMP-2敏感PMLA胶束领域的基准性工作。上述广泛引用与正面评价充分验证了该策略在提升纳米药物细胞摄取效率方面的原创性与引领性。上述系列成果充分表明，以PMLA为骨架、融合多重微环境响应与电荷调控功能的纳米递送设计理念，已被国际同行广泛接纳为可降解聚酯类智能递送系统构建的重要范式。

3. 关于肿瘤微环境粒径转换深部渗透效应、pH双重响应光热/光动力治疗体系及肿瘤活性反馈供氧协同治疗新机制的研究（代表性论文4）获得了国际学术界的广泛关注。该成果被Chem Soc Rev (2021, 50(14):8319-8343, IF 48.3)、Coord Chem Rev (2025,

539:216746, IF 25.6) 及 *Adv Drug Deliv Rev* (2021, 177:113954, IF 21)等顶级期刊重点评述,认为该体系集成pH敏感纳米组装体的深层渗透、光动力-光热协同与活性氧时空调控多种途径,是增强纳米药物肿瘤富集及疗效的代表性策略;其中"肿瘤活性反馈式供氧"原创理论为破解乏氧光疗耐受提供了全新范式。*Adv Drug Deliv Rev* (2021)专题评述该按需释氧机制为解决乏氧光疗耐受提供核心方案,肯定了我们提出的"肿瘤活性反馈式按需释氧"原创机制,认为该机制有效破解了乏氧导致的光疗耐受难题。*Coord Chem Rev* (2025)进一步指出,通过尺寸可调控设计实现活性氧的精准时空分布,为增强纳米药物肿瘤富集及疗效提供了重要策略思路。唐本忠院士团队在*ACS Nano* (2023; 17(15):14800-14813)中,高度评价了我们利用肿瘤微环境响应策略提高功能分子肿瘤蓄积能力、增强抗肿瘤疗效的设计思想。此外, *Adv Mater* (2021, 33(48):2103978, IF 29.1)、*Bioact Mater* (2023, 23:471-507, IF23.6)、*Adv Funct Mater* (2022,32(28):2201666, IF 19.9)、*J Nanobiotechnology* (2021,19(1):365, IF 15.0)、*Adv Sci* (2021, 8(23): 2103334, IF 14.1)、*Biomaterials* (2023, 301:122278, IF 13.5)等国际著名期刊重点引用及报道,并将该成果作为其研究的重要依据。

4. 关于无载体自组装超长循环纳米体系构建策略(代表性论文5)受到了国内外同行的广泛关注。被*Prog Mater Sci* (2025,151:101428, IF 42.9)、*Adv Mater* (2020, 32(51):2002180, IF 29.1)、*Coord Chem Rev* (2023,488:215153, IF 25.6)、*Adv Colloid Interface Sci* (2021, 295:102489, IF23.7)、*Bioact Mater* (2022, 8:220-240, IF 23.6)、*Adv Funct Mater* (2021,31(30):2103391, IF 19.9)、*Matter* (2021, 4 (5):1484-1510, IF 17.5)、*Angew Chem Int Ed* (2021,60(4):1967-1975, IF16.1)等高水平期刊引用及讨论。*Med Res*

Rev (2020; 40(5):1754-1775)系统评述了该工作，指出利用聚多巴胺填充阿霉素-棉酚分子间隙构筑致密双药纳米结构，可显著延长药物体内循环半衰期，充分肯定了聚多巴胺在纳米载药体系的应用潜力。Theranostics (2019; 9(11): 3170-3190)阐述了聚多巴胺通过 π - π 堆积和氢键作用桥联亲水性阿霉素与疏水性棉酚，显著增强了纳米组装体的结构稳定性，认为该体系是肿瘤协同治疗的理想候选材料。Angew Chem Int Ed (2021) 引用该设计，指出聚多巴胺介导的组装架构通过缓释可有效降低药物的体内毒副作用，为多药共递送无载体纳米系统的理性设计提供重要的构效关系参考。

五、代表性论文专著目录

序号	论文专著名称	刊名	作者	年卷页码 (x x 年 xx 卷 xx 页)	发表时间	通讯作者	第一作者	国内作者	他引总次数	检索数据库	知识产权是否归国内所有
2	Dual-pH Sensitive Charge-reversible Nanocomplex for Tumor-targeted Drug Delivery with Enhanced Anticancer Activity	Theranostics	Qing Zhou, Yi-Lin Hou, Li Zhang, Jian-Lin Wang, You-Bei Qiao, Song-Yan Guo, Li Fan, Tie-Hong Yang, Lin Zhu,	2017 年 7 卷 180-181 页	2017 年 4 月 10 日	Hong Wu	Qing Zhou, Yi-Lin Hou, Li Zhang	周青, 侯依琳, 张力, 汪健林, 乔友备, 郭松岩, 范黎, 杨铁虹, 吴红	74	Web of science	是

3	MMP-2 sensitive poly(malic acid) micelles stabilized by π - π stacking enable high drug loading capacity	Journal of Materials Chemistry B	You-Bei Qiao, Chun-Jing Zhan, Chao-Li Wang, Xue-Tao Shi, Jing-Cheng Yang, Xin He, Er-Long Ji, Zhe Yu, Chang-Jiao Yan, Hong Wu	2020年8卷852-853页	2020年8月11日	Hong Wu	You-Bei Qiao, Chun-Jing Zhan, Chao-Li Wang	乔友备, 展春景, 王超丽, 史学涛, 杨敬诚, 贺欣, 冀二龙, 余喆, 延常姣, 吴红	20	Web of science	是
4	Highly Penetrable and On-Demand Oxygen Release with Tumor Activity Composite Nanosystem for Photothermal/ Photodynamic Synergetic Therapy	ACS Nano	Ya Wang, Si-Yuan Luo, You-Shen Wu, Peng Tang, Jia-Jun Liu, Ze-Ying Liu, Shi-Hong Shen, Hao-Zhe Ren, Dao-Cheng Wu	2020年14卷170-176页	2020年12月8日	Dao-Cheng Wu	Ya Wang	王雅、雒思远、吴宥伸、唐鹏、刘佳俊、刘泽英、申世红、任昊喆, 吴道澄	175	Web of science	是

5	Ultralong Circulating Lollipop-Like Nanoparticles Assembled with Gossypol, Doxorubicin, and Polydopamine via π - π Stacking for Synergistic Tumor Therapy	Advanced Functional Materials	Ya Wang, You-Shen Wu, Ke Li, Shi-Hong Shen, Ze-Ying Liu, Dao-Cheng Wu	2018年29卷563-564页	2018年11月14日	Dao-Cheng Wu	Ya Wang	王雅、吴宥伸、李科、申世红、刘泽英、吴道澄	122	Web of science	是
6	Stimuli-sensitive nanomedicine (Chapter3 Enzyme-Responsive Nanomedicine)	Jenny Stanford Publishing	Hong Wu, Song-Yan Guo, Tie-Hong Yang		2021年3月			吴红、郭松岩、杨铁虹	未统计		否
7	Micro and Nanotechnologies for Biotechnology (Chapter3 Construction)	InTech Publishing	Hong Wu, Tie-Hong Yang, Li Fan		2016年8月			吴红、杨铁虹、范黎	未统计		否
8	Handbook of Carbohydrate Polymers: Development, Properties and	Nova Science	Hong Wu, Li Fan, Fei Li		2010年1月			吴红、范黎、李飞	未统计		否

六、主要完成人情况

姓名	排名	行政职务	技术职称	工作单位	完成单位	对本项目贡献
吴红	1	无 (原药物分析学教研室主任)	教授	中国人民解放军空军军医大学	中国人民解放军空军军医大学	负责项目实施与统筹, 纳米释药体系的创新构建与机制探索, 是3篇代表性论文的通讯作者

王雅	2	无	助理研究 员	西安交通大学	西安交通大学	完成双药纳米递送体系和协同治疗复合纳米体系的构建及机制探索，是两篇代表作4和5的第一作者。
吴道澄	3	无	教授	西安交通大学	西安交通大学	负责协同治疗纳米体系构建及机制探索，是两篇代表作4和5的通讯作者。
乔友备	4	无	讲师	中国人民解放军空军军医大学	中国人民解放军空军军医大学	载体合成及响应性释药体系构建，是代表作3的第一作者。
余喆	5	无	讲师	中国人民解放军空军军医大学	中国人民解放军空军军医大学	聚苹果酸载体合成及构效、药效评价，参加代表作2、3的研究
张生勇	6	无	教授	中国人民解放军空军军医大学	中国人民解放军空军军医大学	指导药物载体、聚合物载药体系合成与表征，是代表作1的通讯作者

七、主要完成单位情况

完成单位	排名	创新推广贡献
中国人民解放军空军军医大学	1	率先开展智能响应释药纳米体系研究，完成肿瘤微环境响应性纳米载药体系奠基性工作，完成核心发现及延伸创新，形成纳米药物研发团队，推动项目理论在智能纳米药物设计领域的可复制范式形成。
西安交通大学	2	依托化学/材料学科优势，在交叉学科方法学辐射及学术思想推广中发挥重要作用，为智能响应抗肿瘤纳米释药体系研究提供了良好的支撑平台。

八、完成人合作关系说明

吴红与吴道澄为项目的合作者，早期共同承担项目及发表智能响应释药纳米体系的研究工作；张生勇和吴红是第一篇代表作第一作者的联合指导导师，是第一篇代表作的通讯作者；乔友备、余喆为吴红的硕士/博士研究生，是其中一篇代表作的第一作者及主要完成人；王雅为吴道澄的硕士/博士研究生，是两篇代表作的第一作者。王雅、乔友备、余喆均为项目组核心骨干。