

基于 N-(2-羟丙基) 甲基丙烯酰胺的 抗肿瘤纳米药物研究

喻青松 甘志华*

(北京化工大学 生命科学与技术学院, 北京 100029)

摘要: 肿瘤已成为死亡率最高的疾病之一,严重威胁人类的健康。纳米技术尤其是纳米药物相关技术的发展为肿瘤的治疗带来众多新的潜在治疗选项。诸如纳米粒子、脂质体以及聚合物-药物偶联物等多种纳米药物体系均得到了大量研究和关注,多种聚合物被成功应用于抗肿瘤纳米药物的开发过程中。聚(N-(2-羟丙基)甲基丙烯酰胺)(PHPMA)因具有良好的生物相容性、结构多样性以及较优异的“隐身”能力而被广泛应用于纳米药物的设计与合成中。本文综述了学界及本课题组关于 PHPMA 纳米药物的研究进展及其在肿瘤治疗中的潜在应用,在此基础上进一步阐释了聚合物的组成和结构对其生物学性能的影响。相关构效关系的明确可为基于 PHPMA 高效纳米药物的设计提供新的思路。

关键词: 抗肿瘤纳米药物; N-(2-羟丙基)甲基丙烯酰胺 (HPMA); 化学组成; 拓扑结构

中图分类号: O631.2; R730.53 **DOI:** 10.13543/j.bhxbzr.2018.05.012

引言

最新统计数据显示,癌症已超越心脑血管疾病成为导致死亡的首要病因^[1],所以针对癌症的治疗方案已成为目前医学界最主要的研究方向之一。研究表明,由于肿瘤快速增殖的需要,区别于正常组织和器官,实体肿瘤部位血管往往发育不完善,血管壁结构疏松,使得一些纳米尺寸的物质能够进入肿瘤组织内部;但肿瘤部位缺失的淋巴系统使这部分进入肿瘤内部的物质难以排出,从而聚集于肿瘤组织内部以实现被动靶向作用,这种现象被称为增强的渗透与滞留效应(enhanced permeability and retention effect, EPR)^[2]。EPR效应的存在使得纳米药物在肿瘤治疗方面具有得天独厚的优势:一方面,相比小分子药物,纳米药物具有更好的肿瘤靶向能力,能够提高肿瘤部位药物浓度;另一方面,通过隐身材料的引入,纳米药物具备长循环性能和较低的非特异性富集特点,因而具有更高的安全性。因此纳米药物

已成为目前抗肿瘤药物研发中的热点方向^[3]。

目前研究中常见的纳米药物剂型包括纳米粒子、脂质体、胶束以及水溶性聚合物-药物偶联物等^[4],诸如聚乙二醇(PEG)、聚丙交酯(PLA)、聚己内酯(PCL)以及聚(N-(2-羟丙基)甲基丙烯酰胺)(PHPMA)等多种生物相容性聚合物均被用于构筑纳米药物^[5]。其中,PEG和PHPMA两种聚合物由于良好的水溶性、生物相容性以及优异的隐身性能而被广泛应用于纳米药物的亲水部分;而且已有多种以二者为基础的纳米药物进入临床研究阶段^[6]。对于PEG,其合成方法主要为阴离子开环聚合,因此功能化主要通过共聚合反应以及端基化学反应来实现;相比PEG,PHPMA的合成则主要通过自由基聚合实现,该方法的特点在于聚合物结构的可变性和可功能化,通过与不同功能化单体的共聚合反应以及对聚合物主链羟基和端基进行反应均可实现聚合物的功能化。

本文综述了目前学界以及本课题组关于 PHPMA 的纳米载药体系的最新研究进展,分析了影响纳米药物生物学性能的组成和结构因素,在此基础上进一步对相关纳米载药体系研究的未来发展方向进行了展望。

1 水溶性聚合物-药物偶联物

水溶性聚合物-药物偶联物是纳米药物的一种

收稿日期: 2018-07-16

基金项目: 国家自然科学基金(51390481/51503013/21774008/81472412)

第一作者: 男,1986年生,博士,副教授

* 通信联系人

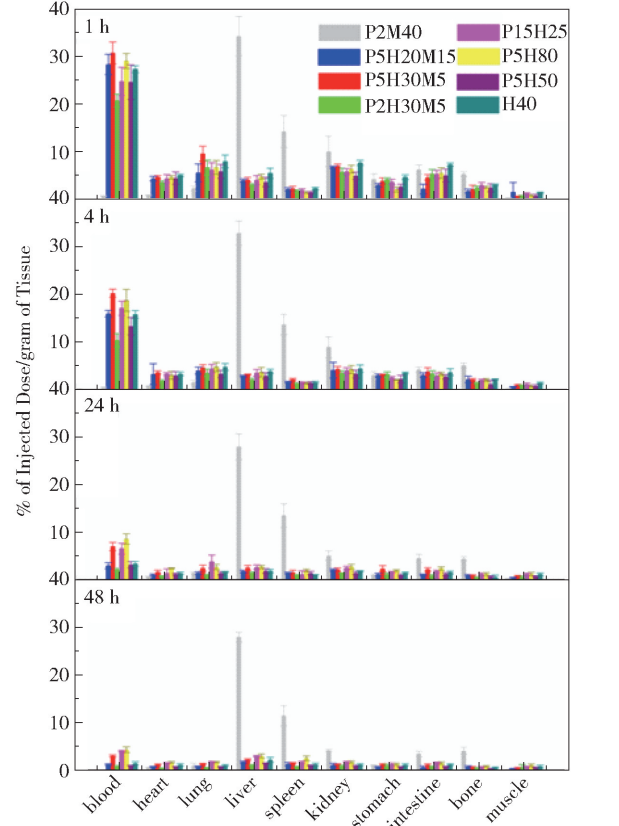
E-mail: zhgan@mail.buct.edu.cn

重要剂型,主要由水溶性聚合物主链、药物、靶向分子以及连接药物与聚合物的响应性化学键构成^[7]。目前进入临床研究的多种纳米载药体系均为此结构。阿霉素^[8]、紫杉醇^[9]、喜树碱及顺铂^[10-11]等多种常见小分子化疗药物均被成功引入到偶联物中。其中基于 N-(2-羟丙基) 甲基丙烯酰胺 (HPMA) 聚合物-药物偶联物的纳米载药体系是目前研究最为广泛的纳米药物剂型之一。相比小分子药物,水溶性聚合物偶联药物的优势已在早期临床研究结果中得到体现,主要表现为更小的毒副作用、更佳的疗效、更方便的给药过程以及改善的患者顺应性等^[12]。

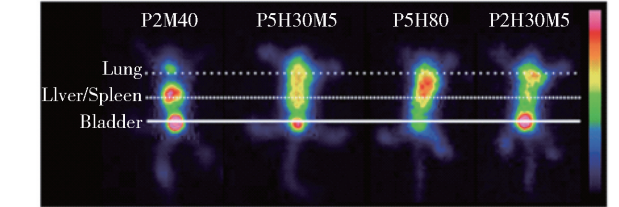
鉴于 PHPMA-药物偶联物体系本身优异的生物学性能,为了进一步延长其在体内的血液循环时间,本课题组尝试将 PEG 引入聚合物主链,通过二者的结合提升偶联物体系的水溶性并实现其在生物体内的长循环。PEG-b-P (HPMA-co-MAGG) 聚合物以及 MA-Tyr 单体的合成路线如图 1 所示^[13],首先合成 PEG 大分子链转移剂,并引发 HPMA 单体和含有负电荷的 N-甲基丙烯酰甘氨酸甘氨酸 (MAGG)

单体的可逆加成断裂链转移自由基聚合 (RAFT),以合成 PEG-b-P (HPMA-co-MAGG) 嵌段聚合物,聚合同时引入荧光和放射性标记。

通过对不同分子量和负电荷含量的水溶性聚合物的血液清除能力和生物分布进行研究发现,PEG 与 PHPMA 的结合能够有效延长聚合物的血液循环时间(图 2)^[13]。同时,增加聚合物分子量或引入少量负电荷两种方式均可起到延长血液循环时间的作用,前者主要是由于分子量的增加导致肾脏清除能力下降,而后的主要原因则是少量负电荷的引入有助于降低网状内皮系统 (RES) 对聚合物的摄



(a) 不同样品在不同时间器官分布的放射性定量结果



(b) 不同样品24 h的放射自显影图

图 2 ¹²⁵碘标记聚合物在 BALB/c 体内 1,4,24 和 48 h 时的生物分布^[13]

Fig. 2 The biodistribution data for ¹²⁵I labeled copolymers with different charge and molecular weight in normal BALB/c mice at 1, 4, 24 and 48 h^[13]

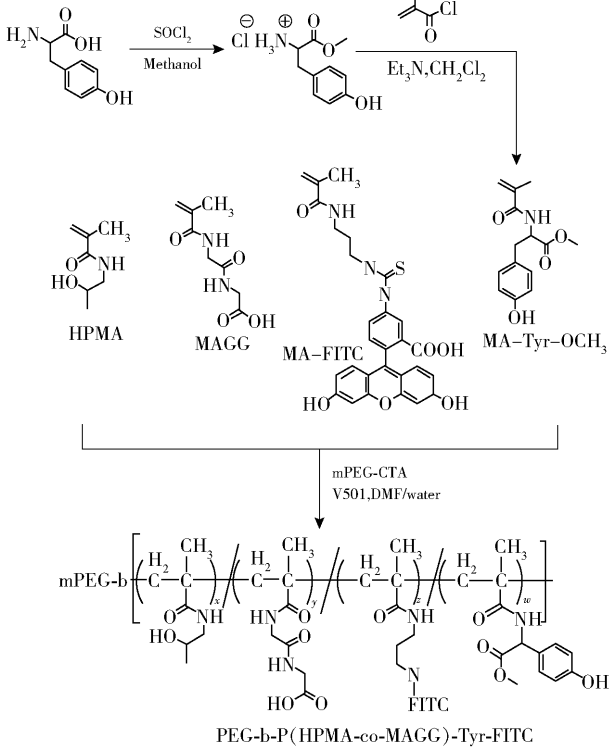


图 1 PEG-b-P (HPMA-co-MAGG) 聚合物以及 MA-Tyr 单体的合成路线^[13]
Fig. 1 Synthetic routes for MA-Tyr and PEG-b-P (HPMA-co-MAGG) copolymers^[13]

取^[13]。

相比游离的聚合物,因药物的存在,聚合物-药物偶联物体系的流体力学性能也会发生改变。因此我们在 PEG-b-P(HPMA-co-MAGG)嵌段聚合物的基础上进一步通过酸敏感的腙键引入化疗药物阿霉素,并研究负电荷对聚合物-药物偶联物血液清除和生物分布的影响,所得结果进一步证实了分子量和负电荷对偶联物体系血液循环性能和肿瘤富集能力的影响规律。与聚合物本身不同的是,当在聚合物-药物偶联物中引入大量负电荷时,偶联物并未出现在游离聚合物中所观察到的严重肝脏富集现象;相反,大量偶联物富集于小鼠肾脏皮质区域(图3)^[14]。推测其原因可能是阿霉素的部分疏水作用使负电荷倾向于隐藏到内部避免被 RES 识别,而在肾脏清除过程中,偶联物本身的负电荷与负电性的肾脏基底膜发生静电排斥作用,阻碍了其有效排出^[14]。

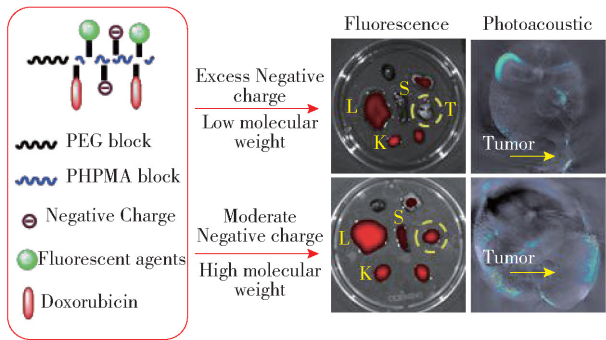


图3 负电荷的引入影响聚合物-药物偶联物体系生物分布原理示意图^[14]

Fig. 3 Illustration of the influence of the introduction of a negative charge on the biodistribution of polymer-drug conjugates^[14]

目前,基于聚合物-药物偶联物体系的多数研究工作均依靠纳米级聚合物载体的 EPR 效应,但 EPR 效应仅在实体瘤的组织水平上有效^[15];同时,上述肿瘤的被动靶向机制也存在诸多局限性,包括不同肿瘤组织/区域的血管通透性差异影响、特异性缺乏和细胞摄取较低等。此外,相比原药分子,此类偶联物体系在细胞水平上的效果往往较为有限。与被动靶向作用相比,通过受体特异性识别分子的引入实现纳米药物的主动靶向可能更加有利于肿瘤细胞对纳米药物的摄取。常见的主动靶向分子包括多肽、抗体、维生素、糖类以及核酸适配体等^[16]。例如,利用环状精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(cRGD)多肽修饰聚乙二醇-b-聚己内酯胶束体系能够显著增

加其被人膀胱癌细胞(T24)摄取的能力^[17]。类似地,为了改善膀胱癌细胞对水溶性偶联物体系的摄取,作者在聚合物主链中引入叶酸作为靶向分子并成功实现了叶酸介导的偶联物内吞(图4)^[18]。连接靶向分子后,PEG-b-P(HPMA-co-MAGG)-阿霉素偶联物体系的细胞毒性得到明显提升,所得相关结果从细胞水平上证明了靶向分子的引入对改善偶联物体系内吞的重要意义^[18]。

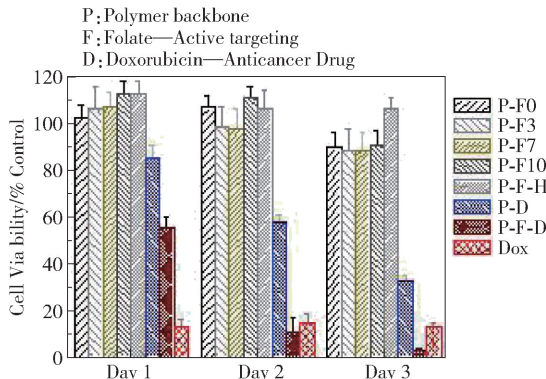


图4 叶酸修饰的聚合物-阿霉素偶联物体系有效杀死 T24 膀胱癌细胞情况^[18]

Fig. 4 Data showing that folate modified polymer-doxorubicin^[18]

在进一步改善偶联物体系的肿瘤富集和清除能力方面,除上述具有主动靶向能力的偶联物体系外,主链或侧链含有可断裂化学键的新型偶联物体系逐渐成为未来研究的重要方向^[19-20]。一方面分子量的增加可提升肿瘤富集能力,另一方面在肿瘤组织或肿瘤细胞内,聚合物在一些酶或化学环境的作用下可降解为低分子量片段,便于体内清除。

2 影响水溶性聚合物-药物偶联物体内生物学性能的结构因素

如前所述,聚合物的组成对其血液循环和肿瘤富集能力有显著影响;同时除组成变化外,聚合物的拓扑结构对其流体力学性质同样具有重要影响。作者曾利用 PEG 和 PHPMA 构筑具有不同拓扑结构的聚合物-药物偶联物体系,通过调控部分疏水性药物阿霉素的位置实现拓扑结构的调控(图5)^[21]。通过对最终获得的不同拓扑结构的聚合物-药物偶联物体系的血液清除时间和生物分布的研究,发现所合成的偶联物体系均呈现较低的 RES 摄取,与含梳状 PEG 的偶联物体系相比,仅具有嵌段结构的 PEG5k-b-PHPMA60k-b-PBHMAGG9k(DOX)

(P5-H60-B9) 和 PEG5k-b-PBH MAGG9k (DOX)-b-PHPMA60k (P5-B9-H60) 拥有最长的血液循环时间和更优的肿瘤富集能力,其中 P5-H60-B9 体系无论其血液循环时间还是肿瘤富集能力均为所有偶联物中最优者^[21]。

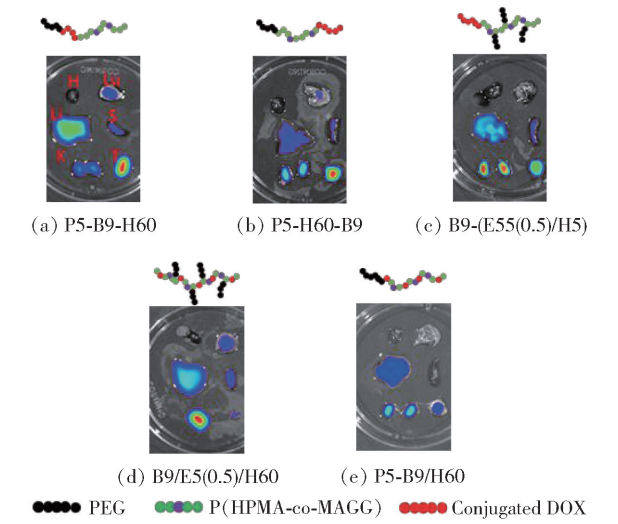


图 5 聚合物-药物偶联物拓扑结构显著影响其生物分布原理示意图^[21]

Fig. 5 Illustration of the significant influence of the topological structure on the biodistribution of polymer-drug conjugates^[21]

通过光散射和透射电镜研究偶联物体系的流体力学性质发现,含有梳状 PEG 的偶联物粒径较小,极易通过肾脏排出;与之相比,仅含有嵌段结构的偶联物体系粒径在 10 nm 以上,不易从肾脏排出,因而具有更长的血液循环时间^[21]。进一步分析聚集体尺寸与浓度的关系发现,随着浓度增加,具有长亲水链段的偶联物聚集体极易发生二次聚集,而随着浓度的下降聚集体缓慢解聚,这也解释了由梳状 PEG 组成的偶联物体系在肾脏产生严重富集的原因^[21]。对于仅含有嵌段结构的偶联物体系而言,其较大的初始粒径有利于延长循环时间和增加肿瘤富集,肿瘤局部浓度增加所导致的偶联物二次聚集可能是该类结构呈现出优异的肿瘤特异性富集能力的主要原因。

利用同样的思路,作者构建了一类包含嵌段结构和多臂结构的复合偶联物载药体系,所得偶联物具备嵌段结构,故在较高浓度时出现聚集、粒径增大,有助于提高肿瘤富集能力;而多臂结构的存在则使偶联物体系初始粒径减小,利于经肾脏清除。因此,在两种结构的共同作用下可获得兼具高肿瘤富

集和肾脏可清除双重特性的复合纳米载药体系,该体系可在提高偶联物抗肿瘤效果的同时,降低其对正常组织的损伤作用^[22]。

3 两亲性聚合物载药体系

类似于水溶性聚合物-药物偶联物体系,由两亲性聚合物所构筑的纳米结构在抗肿瘤药物的输送中同样扮演着重要角色^[23-24]。聚合物胶束、聚合物纳米粒子以及聚合物囊泡等多种纳米结构被广泛应用于抗肿瘤药物递送过程^[25],由于其优异的生物相容性和隐身性能,PHPMA 常被作为构建两亲性聚合物的亲水段材料,通过与疏水性聚合物形成嵌段结构来保护纳米药物在血液循环过程中逃脱 RES 的识别^[24]。HPMA 也可经羟基进行疏水性修饰来充当纳米药物的疏水部分,例如以寡聚乳酸单体修饰的 PHPMA 聚合物因乳酸单元的差异而表现出不同的温度响应性。利用以上温敏性聚合物可对疏水性药物紫杉醇实现高效负载。

作者前期结合 RAFT 聚合与开环聚合反应 (ROP) 合成了亲疏水段分别为 PHPMA 和聚(D,L-丙交酯)(PDLLA) 的嵌段共聚物^[26]。通过与 PEG-b-PDLLA 对比研究发现,具有相同重复单元数的 PEG 和 PHPMA 修饰的纳米粒子的血液循环性能相似。对于 PEG-b-PDLLA 纳米粒子而言,二次给药时的血液循环时间由于加速的血液清除现象 (ABC) 而明显缩短;同时 PHPMA-b-PDLLA 纳米粒子在多次给药时血液循环时间均未发生明显改变 (图 6)^[26]。综上可知,PHPMA 在明显减弱 ABC 效应的同时能维持相同的血液循环性能,因此可作为 PEG 的有效替代物^[26]。

对于两亲性聚合物而言,其亲水性壳层结构在保护疏水内核的同时往往也会影响细胞内的刺激因素对核的作用,从而降低药物的释放速率。为了更好地保证药物的快速释放,通常采用两种策略:①设计壳层可脱除的嵌段聚合物体系,以确保纳米粒子进入肿瘤组织或肿瘤细胞后能在环境刺激下快速脱去亲水壳层,加快药物的扩散^[27];②设计核可降解纳米药物,以保证其在外界环境刺激下降解或破坏,从而使纳米粒子或胶束解体并快速释放所负载的药物^[28]。

为了实现药物的快速释放,在前期工作中,作者结合 RAFT 聚合与原子转移自由基 (ATRP) 聚合方法设计了一种 pH 和还原双响应的嵌段聚合物体

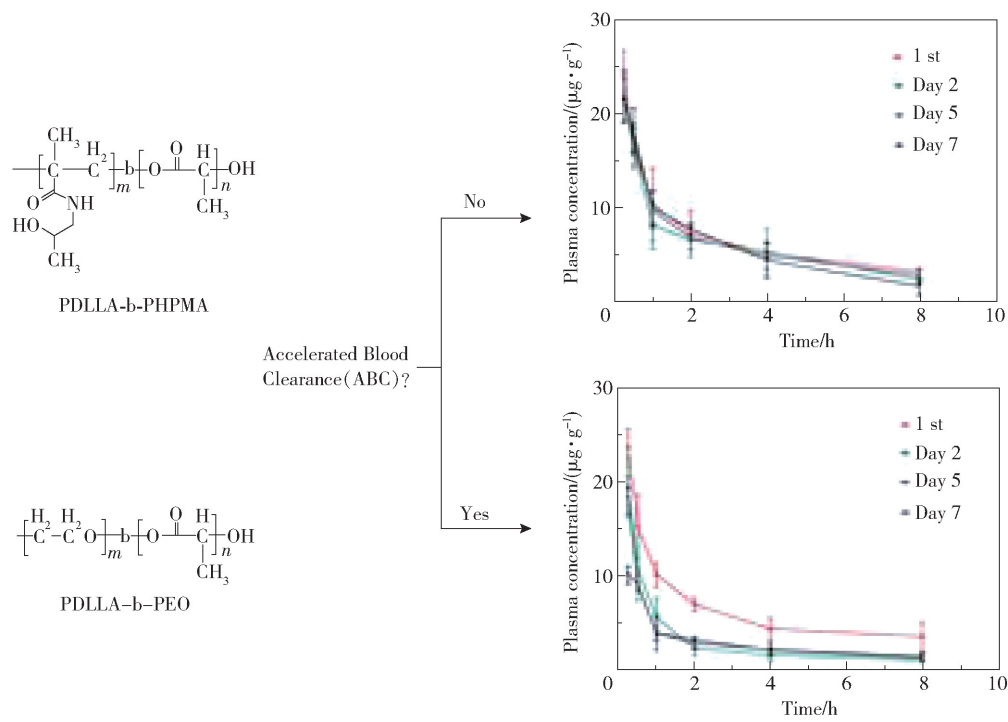


图6 PHPMA-b-PDLLA 纳米粒子有效避免 ABC 效应原理示意图^[26]

Fig.6 Illustration of how the use of PHPMA-b-PDLLA nanoparticles can avoid the ABC phenomenon^[26]

系^[29]。该聚合物体系含有在还原性条件下可脱除的 PHPMA 壳层结构,而核层结构则主要由脲键连接的阿霉素构成;胶束进入肿瘤细胞后,可在还原性条件和酸性条件的共同作用下彻底解体,从而快速释放阿霉素以杀死肿瘤细胞(图7)^[29]。

展,但总体而言,各种功能多相互独立,难以满足纳米药物体内输送过程中的复杂要求。因此相关纳米药物的研究方向应着重于各种功能的有机协同,从而高效克服纳米药物输送过程中的多级屏障,最终实现肿瘤细胞内的高效释放和体内清除。

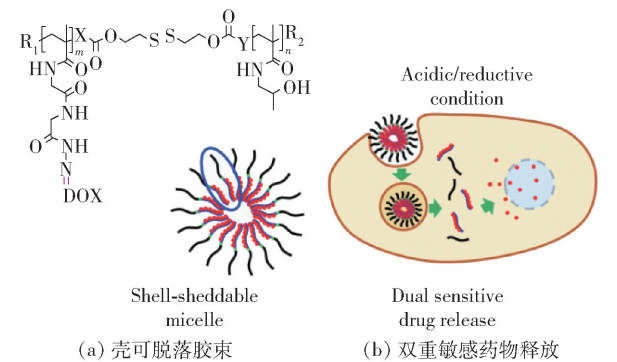


图7 还原/pH 双敏感纳米药物有效杀死肿瘤细胞原理示意图^[29]

Fig.7 Redox/pH dual responsive nanomedicine efficiently kill cancer cells^[29]

4 展望

虽然目前基于 PHPMA 的纳米药物的研究在肿瘤微环境刺激药物释放、靶向分子介导细胞内吞以及纳米药物肿瘤特异性富集等方面取得了一定进

参考文献:

[1] CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China 2015 [J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2016, 66(2): 115 – 132.

[2] MAEDA H, WU J, SAWA T, et al. Tumor vascular permeability and the EPR effect in macromolecular therapeutics: a review [J]. Journal of Controlled Release, 2000, 65(2): 271 – 284.

[3] WICKI A, WITZIGMANN D, BALASUBRAMANIAN V, et al. Nanomedicine in cancer therapy: challenges, opportunities, and clinical applications [J]. Journal of Controlled Release Society, 2015, 200: 138 – 157.

[4] XU X Y, HO W, ZHANG X Q, et al. Cancer nanomedicine: from targeted delivery to combination therapy [J]. Trends in Molecular Medicine, 2015, 21(4): 223 – 232.

[5] KHAN J, ALEXANDER A, AJAZUDDIN, et al. Exploring the role of polymeric conjugates toward anti-cancer drug delivery: current trends and future projections [J]. International Journal of Pharmaceutics, 2018, 548: 500 –

- 514.
- [6] KOPECEK J, KOPECKOVA P. HPMA copolymers: origins, early developments, present, and future[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2010, 62(2): 122–149.
- [7] DUNCAN R. Polymer conjugates as anticancer nanomedicines[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2006, 6(9): 688–701.
- [8] VASEY P A, KAYE S B, MORRISON R, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of PK1 [N-(2-hydroxypropyl) methacrylamide copolymer doxorubicin]: first member of a new class of chemotherapeutic agents—drug-polymer conjugates[J]. *Clinical Cancer Research*, 1999, 5(1): 83–94.
- [9] MEERUM TERWOOGT J M, TEN BOKKEL HUININK W W, SCHELLENS J H, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of PNU166945, a novel water-soluble polymer-conjugated prodrug of paclitaxel[J]. *Anticancer Drugs*, 2001, 12(4): 315–323.
- [10] DUNCAN R. The dawning era of polymer therapeutics[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2003, 2(5): 347–360.
- [11] LI C, WALLACE S. Polymer-drug conjugates: recent development in clinical oncology[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2008, 60(8): 886–898.
- [12] VICENT M J, DUNCAN R. Polymer conjugates: nanosized medicines for treating cancer[J]. *Trends in Biotechnology*, 2006, 24(1): 39–47.
- [13] YU Q S, DONG C Y, ZHANG J J, et al. Synthesis of poly (ethylene glycol)-*b*-poly (N-(2-hydroxypropyl) methacrylamide) block copolymers with well-defined structures and their influence on in vivo circulation and biodistribution[J]. *Polymer Chemistry*, 2014, 5(19): 5617–5627.
- [14] YU Q S, WEI Z K, SHI J Y, et al. Polymer-doxorubicin conjugate micelles based on poly (ethylene glycol) and poly (N-(2-hydroxypropyl) methacrylamide): effect of negative charge and molecular weight on biodistribution and blood clearance[J]. *Biomacromolecules*, 2015, 16(9): 2645–2655.
- [15] GREISH K. Enhanced permeability and retention (EPR) effect for anticancer nanomedicine drug targeting[J]. *Methods Mol Biol*, 2010, 624: 25–37.
- [16] SAGNELLA S M, MCCARROLL J A, KAVALLARIS M. Drug delivery: beyond active tumour targeting[J]. *Nanomedicine Nanotechnology Biology & Medicine*, 2014, 10(6): 1131–1137.
- [17] ZHOU D H, ZHANG G, GAN Z H. c(RGDfK) decorated micellar drug delivery system for intravesical instilled chemotherapy of superficial bladder cancer[J]. *Journal of Controlled Release*, 2013, 169(3): 204–210.
- [18] YU Q S, ZHANG J J, ZHANG G, et al. Synthesis and functions of well-defined polymer-drug conjugates as efficient nanocarriers for intravesical chemotherapy of bladder cancer^a[J]. *Macromolecular Bioscience*, 2015, 15(4): 509–520.
- [19] YANG J Y, LUO K, PAN H Z, et al. Synthesis of biodegradable multiblock copolymers by click coupling of RAFT-generated heterotelechelic polyHPMA conjugates[J]. *Reactive and Functional Polymers*, 2011, 71(3): 294–302.
- [20] ZHANG R, LUO K, YANG J Y, et al. Synthesis and evaluation of a backbone biodegradable multiblock HPMA copolymer nanocarrier for the systemic delivery of paclitaxel[J]. *Journal of Controlled Release*, 2013, 166(1): 66–74.
- [21] SHEN T, XU X, GUO L Y, et al. Efficient tumor accumulation, penetration and tumor growth inhibition achieved by polymer therapeutics: the effect of polymer architectures[J]. *Biomacromolecules*, 2016, 18(1): 217–230.
- [22] TANG H, ZHANG J J, TANG J, et al. Tumor specific and renal excretable star-like triblock polymer-doxorubicin conjugates for safe and efficient anticancer therapy[J]. *Biomacromolecules*, 2018, 19(7): 2849–2862.
- [23] TALELLI M, RIJCKEN C J F, NOSTRUM C F V, et al. Micelles based on HPMA copolymers[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2010, 62(2): 231–239.
- [24] SHEN T, GUAN S, GAN Z, et al. Polymeric micelles with uniform surface properties and tunable size and charge: positive charges improve tumor accumulation[J]. *Biomacromolecules*, 2016, 17(5): 1801–1810.
- [25] WAGNER V, DULLAART A, BOCK A K, et al. The emerging nanomedicine landscape[J]. *Nature Biotechnology*, 2006, 24(10): 1211–1217.
- [26] DU N, GUO W X, YU Q S, et al. Poly (D, L-lactic acid)-block-poly (N-(2-hydroxypropyl) methacrylamide) nanoparticles for overcoming accelerated blood clearance and achieving efficient anti-tumor therapy[J]. *Polymer Chemistry*, 2016, 7(36): 5719–5729.
- [27] SUN H L, GUO B N, CHENG R, et al. Biodegradable micelles with sheddable poly (ethylene glycol) shells for triggered intracellular release of doxorubicin[J]. *Biomaterials*, 2009, 30(31): 6358–6366.
- [28] TALELLI M, BARZ M, RIJCKEN C J F, et al. Core-

crosslinked polymeric micelles: principles, preparation, biomedical applications and clinical translation[J]. *Nano Today*, 2015, 10(1): 93–117.

[29] ZHANG J J, TANG H, SHEN Y, et al. Shell-sheddable poly (N-2-hydroxypropyl methacrylamide) polymeric mi-

celles for dual-sensitive release of doxorubicin [J/OL]. *Macromol Rapid Commun*, 2018:1800139. [2018-07-18]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/marc.201800139>.

Anticancer nanomedicine based on N-(2-hydroxypropyl) methacrylamide copolymers

YU QingSong GAN ZhiHua*

(College of Life Science and Technology, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China)

Abstract: Cancer is one of the most fatal diseases and greatly threatens the health of Chinese citizens. Recent progress in nanotechnology has brought various new options for cancer treatment. Various nanostructures including nanoparticles, liposomes and polymer-drug conjugates have attracted tremendous research interest. Many polymers have been successfully applied in the development of anticancer nanomedicines. Due to their excellent biocompatibility, structural diversity and the optimal “stealth” properties, poly (N-(2-hydroxypropyl) methacrylamide) (PHPMA) copolymers have been widely used in the design of various novel nanomedicines. This work reviews the recent progress in PHPMA nanomedicines, and summarizes the influence of composition and structure on the biological properties of these nanomedicines. The interpretation of relevant structure-property correlations may provide new guidelines for the design of future PHPMA-based nanomedicines.

Key words: anticancer nanomedicine; N-(2-hydroxypropyl) methacrylamide (HPMA); chemical composition; topological structure

(责任编辑:汪 琴)

团队简介



甘志华教授团队主要致力于新型生物医用高分子材料的开发与应用转化研究, 研究内容涉及新型生物高分子材料的合成与先进制造, 组织工程支架的设计与生物学评价, 新型高分子抗肿瘤纳米诊疗药物的开发与评价, 以及生物高分子材料的高性能化和临床转化等多学科交叉领域。目前团队已在生物降解高分子材料的性能表征和高性能化、新型抗肿瘤纳米药物的设计与制备以

及针对膀胱灌注治疗的新型纳米药物的临床转化方面取得了系列进展。在 *Journal of Controlled Release*, *ACS Applied Materials & Interfaces*, *Biomacromolecules*, *Polymer*, *Polymer Chemistry* 等期刊发表科研论文 80 余篇, 同时获得了生物医用材料相关领域专利授权十余项。