

# 肿瘤微环境刺激响应型叶酸靶向前体药物研究<sup>Δ</sup>

李鹏熙<sup>1\*</sup>, 万川<sup>1</sup>, 陈本寿<sup>1#</sup>, 李东红<sup>2</sup> (1.重庆化工职业学院环境与质量检测学院, 重庆 401228; 2.中国人民解放军陆军军医大学创伤、烧伤、复合伤国家重点实验室, 重庆 400042)

中图分类号 R914.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)21-3018-07  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.21.31

**摘要** 目的:为肿瘤微环境刺激响应型叶酸靶向前体药物的设计提供参考。方法:以“Folate-targeted”“Tumor microenvironment”“Stimuli-responsive”“Intracellular release”等为关键词,组合查询2000年1月—2018年3月在ACS、ScienceDirect、PubMed等数据库中的相关文献,从pH刺激响应型、还原刺激响应型、酶刺激响应型、缺氧刺激响应型等4个方面对肿瘤微环境刺激响应型叶酸靶向前体药物的研究进行论述。结果与结论:共检索到相关文献138篇,其中有效文献57篇。肿瘤细胞的代谢异常,导致肿瘤细胞内的微环境与正常细胞表现出显著差异,如弱酸性、强还原性、酶的过度表达、缺氧等。刺激响应型叶酸靶向前体药物通过叶酸受体介导的内吞进入肿瘤细胞,在肿瘤细胞内独特的微环境的作用下释放药物,从而达到诊断、靶向治疗肿瘤的目的。基于肿瘤微环境的刺激响应型叶酸靶向前体药物,借助叶酸的主动靶向,可解决抗肿瘤药物的靶向性不足、稳定性差、无法实现药物定位释放和控制释药速度等难题。但是,单一地依靠肿瘤微环境的靶向治疗,容易引发肿瘤的代偿机制,导致肿瘤复发和转移。在应用过程中,刺激响应型叶酸靶向前体药物也出现了一些问题,如耐药性、水溶性差、药物活性受到影响等。未来刺激响应型叶酸靶向前体药物的研究方向包括加强多重刺激响应型前体药物的研究,如pH/还原、还原/缺氧、pH/温度/磁场等多重刺激;将诊断和治疗药物连接到同一刺激响应型前体药物中,可实现治疗和诊断的一体化;进行多靶点联合治疗,可提高靶向性,降低毒副作用;基于肿瘤的微环境,设计开发新型敏感基团,可提高药物活性和定位释放。

**关键词** 肿瘤微环境;叶酸靶向;前体药物;细胞内释药;释药机制

药物治疗是当今临床治疗肿瘤的重要手段之一。目前,约有80余种抗肿瘤药物用于临床,但均存在一定的副作用<sup>[1]</sup>。抗肿瘤药物副作用的产生主要是由抗肿瘤药物的靶向性不足、水溶性差、肿瘤组织渗透性差等原因而引起<sup>[2]</sup>。肿瘤组织由于肿瘤细胞代谢旺盛,分裂与增殖失控,生理特征与正常细胞显著不同:(1)弱酸性环境。肿瘤细胞内溶酶体(pH 4.5~5.0)、内体(pH 5.5~6.0)<sup>[3-4]</sup>、细胞外微环境(pH 6.5~7.2)等都属于弱酸性环境。(2)酶过度表达。胞内组织蛋白酶B(CaB)和胞外基质金属蛋白酶2(MMP-2)、MMP-9以及 $\alpha$ -淀粉酶等过度表达。(3)高还原性环境。肿瘤细胞的谷胱甘肽(GSH)是正常细胞的7~10倍。(4)缺氧。肿瘤细胞的异常增殖,使得肿瘤细胞内的氧供应远低于细胞生长代谢需要,导致肿瘤微环境缺氧<sup>[5-6]</sup>。刺激响应型药物是指能够根据其所处的环境做出特定响应的药物。基于肿瘤组织独特的微环境,设计肿瘤微环境刺激响应型药物,如刺激响应型纳米粒、微囊、高分子-药物偶联物、前体药物等,可有望解决肿瘤药物的靶向性不足、水溶性差、渗透性低等缺点<sup>[7-8]</sup>。

然而,随着人们的研究深入,亦发现利用肿瘤微环

<sup>Δ</sup> 基金项目:重庆市科学技术委员会基础与前沿研究计划项目 (No.cstc2016jcyjA0075)

\* 助理研究员,硕士。研究方向:抗肿瘤药物合成。电话:023-81886069。E-mail:lipengxi616@163.com

# 通信作者:高级实验师,硕士。研究方向:药物分析。电话:023-81886069。E-mail:569454025@qq.com

境设计的药物仍存在诸多缺陷,如稳定性不足、无法透过生理屏障、在药物释放位置无选择性、释放速度不受控制等<sup>[9]</sup>。而刺激响应型药物大部分采用肿瘤细胞外独特微环境的被动靶向,这使得药物无法在靶点区域达到有效浓度,即无治疗效果,进而阻碍了刺激响应型药物在抗肿瘤中的进一步应用<sup>[10]</sup>。

叶酸(FA)又名维生素B<sub>9</sub>,是细胞增殖必不可少的一种维生素。哺乳动物细胞内缺乏合成叶酸的酶,细胞的生长必须依赖从外界获取叶酸,而叶酸本身很难自由穿过细胞膜。大部分哺乳动物通过低亲和力的跨膜蛋白转运和叶酸受体(FR)介导的内吞作用吸收叶酸。FR对叶酸表现出高亲和力,并在正常组织中低表达,肿瘤细胞中高表达。叶酸靶向药物通过FR介导的内吞作用,可以增加抗肿瘤药物的靶向性,降低抗肿瘤药物在正常组织中的分布,减少不良反应的发生<sup>[11-13]</sup>。肿瘤细胞内外微环境以及FR介导的内吞作用示意图见图1。

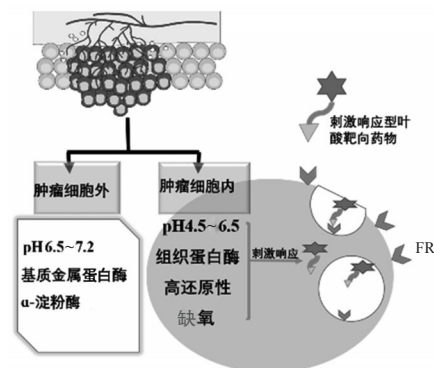


图1 肿瘤细胞内外微环境以及FR介导的内吞作用

前体药物是指药物经过化学结构修饰,得到的在体外无活性或活性较小、体内经转化释放出活性药物而发挥药效的化合物<sup>[14]</sup>。在前体药物设计合成中,药物的结构发生改变,会影响药物药效的发挥。基于叶酸的靶向性和肿瘤细胞内微环境的特点,引入胞内刺激响应型敏感化学键,设计胞内刺激响应型叶酸靶向前体药物,可有望解决抗肿瘤药物的靶向性不足、稳定性差、无法实现药物定位释放和控制释药速度等难题<sup>[15-16]</sup>。胞内刺激响应型叶酸靶向前体药物应具有以下特点:(1)生理条件下具有一定的稳定性。(2)肿瘤细胞内能快速释放药物。(3)主动靶向递药。近年来,在该领域已经取得较大的研究进展。目前,关于肿瘤微环境刺激响应型叶酸靶向前体药物的研究多见于国外文献。笔者以“Folate-targeted”“Tumor microenvironment”“Stimuli-responsive”“Intracellular release”等为关键词,组合查询2000年1月—2018年3月在ACS、ScienceDirect、PubMed等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献138篇,其中有效文献57篇。现从pH刺激响应型、还原刺激响应型、酶刺激响应型、缺氧刺激响应型等4个方面对肿瘤微环境刺激响应型叶酸靶向前体药物的研究进行论述,以期对肿瘤微环境刺激响应型叶酸靶向前体药物的设计提供参考。刺激响应型叶酸靶向前体药物设计示意图见图2。

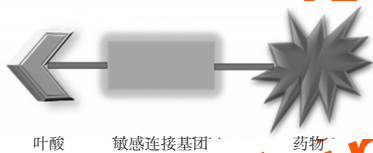


图2 刺激响应型叶酸靶向前体药物设计

### 1 pH刺激响应型叶酸靶向前体药物

由于肿瘤组织的代谢异常,导致肿瘤组织的pH低于血液和正常组织,特别是肿瘤细胞内的溶酶体(pH 4.5~5.0)和内涵体(pH 5.5~6.0)<sup>[3-4]</sup>。pH刺激响应型叶酸靶向前体药物利用肿瘤组织和正常组织的pH差异,将抗肿瘤药物靶向定位于肿瘤组织,通过FR介导的内吞作用进入肿瘤细胞,完成快速释药,达到治疗肿瘤的目的。pH刺激响应型叶酸靶向前体药物的pH敏感键,能稳定存在于生理pH中,在弱酸性(pH 4.0~6.0)中能断裂,释放药物。笔者整理文献<sup>[17-27]</sup>,将常用的pH敏感键及其化学结构、降解产物和敏感pH范围进行归纳,结果见表1。

与纳米载药系统、高分子药物载体比较,小分子药物靶向递送系统(<2 000 Da)具有良好的穿透性、长循环、靶向性等特点,有着巨大的潜在临床应用价值<sup>[28]</sup>。多柔比星(DOX)是一种抗肿瘤抗生素,可抑制RNA和DNA的合成,抗癌谱较广,对胃癌、肝癌、前列腺癌等多

表1 常见的pH敏感键及其化学结构、降解产物和敏感pH范围

pH敏感键	化学结构	降解产物	敏感pH范围	文献
胺键			4.0~5.0	[17-18]
亚胺键			5.0~6.8	[19-20]
脲键			4.0~5.0	[21-22]
乙缩醛/缩酮键			4.0~5.0	[23-24]
乙烯醚键			4.0~5.0	[25]
原酸酯键			4.0~5.0	[26-27]

种肿瘤均有抑制作用<sup>[29]</sup>。Ye WL等<sup>[29]</sup>以氨基乙酸(AMA)为连接基团,叶酸作为靶向基团,胺键为pH敏感键,制备了前体药物1(FA-AMA-DOX),用于化疗药物的靶向递送。该研究发现,在pH为5.0条件下,放置2 h,FA-AMA-DOX中DOX的释放达到85%;在pH为7.4条件下,放置2 h,DOX的释放只有15%,表明在前体药物中引入胺键,可实现弱酸性(pH=5.0)条件下的药物释放。生物活性研究发现,相同浓度下,与DOX比较,FA-AMA-DOX在FR阳性口腔表皮样癌细胞(KB细胞)中的荧光强度较强,表明FA-AMA-DOX在FR阳性KB细胞中的富集程度更高。在相同浓度下,FA-AMA-DOX对FR阳性人肺癌A549细胞的细胞毒性,与DOX比较,并未降低。

Leamon CP等<sup>[30]</sup>利用FR介导的靶向,以长春碱类衍生物DAVLBH为母体药物,胺键作为pH敏感键,叶酸作为靶向基团,设计合成了前体药物2(FA-DAVLBH)。药物释放研究发现,在pH为5.0、37℃条件下,FA-DAVLBH的溶液中药物浓度降至一半所需的时间( $t_{1/2}$ )为5.5 h;在pH为7.4、37℃条件下,FA-DAVLBH的 $t_{1/2}$ 为22 h,表明FA-DAVLBH在pH为5.0的条件下,能实现药物的释放。体外试验发现,FA-DAVLBH对FR阳性细胞具有较强的亲和力,并具有较强的细胞毒性,多肽作为连接基团,增加了药物的溶解性。

利用p-甲氧基苯亚甲基乙缩醛(ACA)作为pH敏感基团,Yang J等<sup>[31]</sup>制备了前体药物3(DAVLBH-ACA-FA, EC193),释放研究发现,在pH为5.0、37℃条件下,EC193的 $t_{1/2}$ 为25 min;pH为7.4、37℃条件下,EC193的 $t_{1/2}$ 为16 h,表明EC193在弱酸性(pH=5.0)条件下,能较快释放药物,且能较稳定地存在于生理pH(pH=7.4)条件下。生物活性试验却发现,EC193并不具有药物活性,但EC193的释药速度大于FA-DAVLBH。前体药物

1~3的结构示意图见图3。

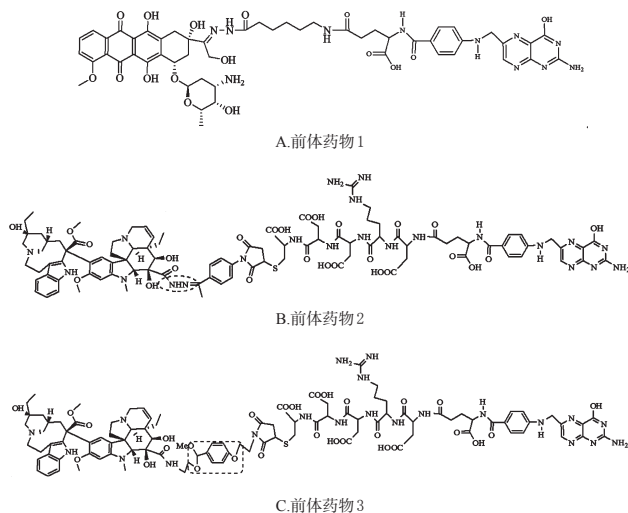


图3 前体药物1~3的结构示意图

在pH敏感型的叶酸靶向药物设计中,除表1所列举的常用pH敏感键外,还有pH敏感多肽、pH敏感聚合物(阳离子聚合物、阴离子聚合物)、pH敏感咪唑衍生物(如*N*-乙氧基苄醇咪唑)等。pH刺激响应型的叶酸靶向前体药物,通过FR介导的内吞作用进入肿瘤细胞,pH敏感基团要在肿瘤细胞内pH条件下(4.5~6.5)完成断裂,释放药物,有望改善药物的治疗效果。pH敏感键通过共价键的形式与抗肿瘤药物相结合,会引起药物的活性发生改变,甚至会导致药物失去活性,如EC193。因此,设计新型pH敏感键、引入亲水基团等将成为未来研究的重点<sup>[32-34]</sup>。

## 2 还原刺激响应型叶酸靶向前体药物

由于肿瘤细胞代谢异常,肿瘤细胞内GSH浓度是正常细胞的7~10倍,而在正常细胞内的GSH浓度是细胞外的200倍以上,细胞内具有较高的还原性<sup>[35]</sup>。在细胞外,由于GSH浓度较低,双硫键可以稳定存在于体液中,如血液、细胞外基质。但在肿瘤细胞内高还原环境下,会发生巯基-二硫键交换反应,导致载体中二硫键发生断裂,释放药物<sup>[36]</sup>。因此,基于肿瘤细胞内外还原性差异设计还原刺激响应型叶酸靶向前体药物,成为人们关注的热点,并取得了显著的研究进展<sup>[37]</sup>。

还原刺激响应型叶酸靶向前体药物结构中常用的还原敏感键有琥珀酰亚胺-硫醚键<sup>[37]</sup>、二硒键<sup>[38]</sup>、双硫键<sup>[39]</sup>等。二硒键在氧化或还原环境中均易断裂,琥珀酰亚胺-硫醚键降解速度比双硫键慢。目前报道的还原刺激响应型叶酸靶向前体药物大多采用双硫键作为还原敏感键。笔者整理文献[40-41],将常见的还原敏感双硫键化学结构、释放机制及降解产物进行归纳,结果见表2。

Santra S等<sup>[42]</sup>利用叶酸和DOX,通过巯基-二硫键交换反应法,制备了一种含双硫键的叶酸-DOX前体药物。该研究表明,在FR阳性人肺腺癌A549细胞中,前

表2 常见的还原敏感双硫键化学结构、机制及产物

化学结构	释放机制	降解产物	文献
		FA-Spacer-S-R, CO <sub>2</sub> Drug-OH(NH)	[40]
		FA-Spacer-S-R, CO <sub>2</sub> Drug-OH(NH)	[41]
		FA-Spacer-S-R, CO <sub>2</sub> Drug-OH(NH)	[40]

体药物4(Doxo-S-S-Fol)通过FR介导的靶向作用,靶向肿瘤细胞并内吞进入肿瘤细胞,在GSH作用下释放出DOX-SH,显示较强的细胞毒性;而前体药物5(Doxo-C-C-Fol)可通过FR介导的内吞进入肿瘤细胞,但无法释放药物母体,无细胞毒性。前体药物4在小鼠血液中有良好的稳定性, $t_{1/2}$ 为47 h,具有良好的临床应用前景。前体药物4和前体药物5中的Doxo,是DOX上连接了一个氧原子,将其简写为了Doxo,以区别于DOX。

喜树碱(CPT)为治疗癌症的传统中药,但CPT溶解性差、靶向性不足,限制了其在临床上的广泛应用。Reddy JA等<sup>[43]</sup>以双硫键作为还原敏感键,多肽作为亲水基团,叶酸作为靶向基团,通过含双硫键活性碳酸酯与巯基交换反应,合成了前体药物6(叶酸-多肽-CPT)。释放研究发现,在二巯苏糖醇作用下1 h,释药率>80%。释放机制研究表明,双硫键的释放属于1,2-释放机制。细胞试验表明,叶酸-多肽-CPT对FR阳性KB细胞具有较强的细胞毒性和靶向性。

Vlahov IR等<sup>[44]</sup>以2-巯基苯甲醇作为连接基团,长春碱类衍生物DAVLBH作为母体药物,制备了前体药物7(DAVLBH-Ph-S-S-FA, EC195)。研究表明,EC195在37℃、pH为7.4、GSH作用下, $t_{1/2}$ 为45 min;小鼠血液中的稳定性良好( $t_{1/2}$ >24 h)。释放机制研究发现,以2-巯基苯甲醇作为连接基团,释放机制属1,6-释放机制。Vlahov IR等<sup>[39]</sup>在合成EC195过程中还发现,引入2-巯基苯甲醇要比2-巯基乙醇困难,导致利用1,6-释放机制设计合成的还原刺激响应型小分子靶向制剂的研究相对较少。前体药物4~7的结构示意图见图4。

聚乙二醇(PEG)的引入,改善了前体药物的水溶性。Li D等<sup>[45]</sup>以光敏剂间-四羟基苯基吩(m-THPC)为母体药物,叶酸作为靶向基团,制备了一种靶向前体药物m-THPC-PEG-FA。研究发现,m-THPC-PEG-FA对肿瘤细胞具有良好的靶向性。细胞试验表明,m-THPC-PEG-FA具有一定的光毒性,但与母体药物m-THPC比较,其光毒性有所降低。在前期的研究基础上,Li D等<sup>[46]</sup>利用还原敏感的双硫键,又设计合成了一种还原刺激响应型叶酸靶向前体药物,释放研究表明,该前体药物在

二巯苏糖醇(DTT)作用下,可完整释放母体药物m-THPC。

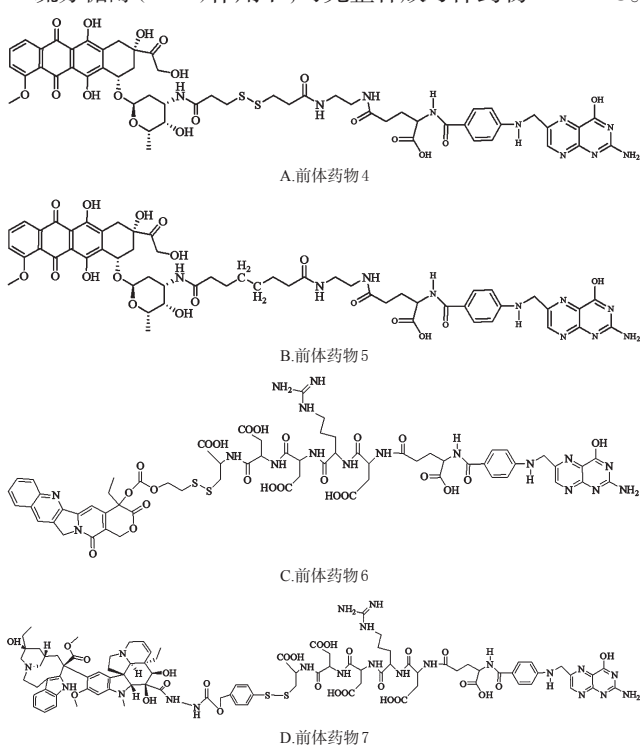


图4 前体药物4~7的结构示意图

目前的研究表明,二硫键对还原性环境敏感的独特化学性质,使还原刺激响应型叶酸靶向前体药物在肿瘤细胞内的还原环境下,快速分解并释放药物,从而提高药物的水溶性、靶向性和有效性。然而,有关还原刺激响应型叶酸靶向前体药物的应用研究尚有许多亟待探讨解决的问题,如前体药物在肿瘤细胞内释药的具体部位尚不清楚、双硫键在细胞内断裂的方式仍有争议,以及血液及细胞表面存在的巯基可能影响肿瘤细胞对前体药物的摄取等<sup>[47-48]</sup>。

### 3 酶刺激响应型叶酸靶向前体药物

在肿瘤组织中,肿瘤细胞的调控失控及基因过表达,导致肿瘤微环境中某些酶过度表达。笔者整理文献[31, 49-51],将肿瘤组织中常见的异常表达的酶及其高表达部位和敏感连接基团进行归纳,结果见表3。

表3 肿瘤组织中常见的异常表达的酶及其高表达部位和敏感连接基团

酶	高表达部位	敏感连接基团	文献
MMP-2、MMP-9	肿瘤细胞外微环境	多肽 GPLGV、PVGLIG	[51]
CaB	肿瘤细胞内溶酶体	多肽 GFLG	[51]
$\alpha$ -淀粉酶	肿瘤细胞外微环境	多糖	[49]
分泌性磷脂酶A <sub>2</sub> (PLA <sub>2</sub> )	肿瘤细胞外微环境	水解磷脂的SN-2位酯键	[50]
赖氨酰氧化酶(LOX)	肿瘤细胞外基质	抗体	[49]
$\beta$ -葡萄糖醛苷酶	坏死性肿瘤区域或肿瘤细胞内溶酶体	葡萄糖醛酸	[31]

叶酸靶向前体药物要在肿瘤细胞内完成药物的释放,必须借助肿瘤细胞内过度表达的酶,如CaB和 $\beta$ -葡萄糖醛苷酶。CaB在多种肿瘤细胞内过度表达,如前列腺癌、乳腺癌、结肠癌、肺癌等。在叶酸靶向前体药物

中,引入CaB敏感的多肽GFLG,得到酶刺激响应型叶酸靶向前体药物将成为人们研究的重点<sup>[51]</sup>。

Lee H等<sup>[52]</sup>利用KCNQ2基因抗体(ATTO655)、缬氨酸(Val)、抗环瓜氨酸肽(Ccp),设计合成了前体药物8(ATTO655-Val-Ccp-FA,FSA)。ATTO655在与叶酸-多肽偶联时,发生荧光淬灭;细胞试验发现,当前体药物8通过FR介导的内吞进入细胞,并在CaB的作用下释放出ATTO655时,可激发ATTO655的荧光特性。通过比较CaB、组织蛋白酶L(CaL)、组织蛋白酶S(CaS)对FSA的影响,发现FSA在CaB的作用下荧光强度增强3倍,而在CaL、CaS中并未发现荧光增强。前体药物8结构示意图见图5。

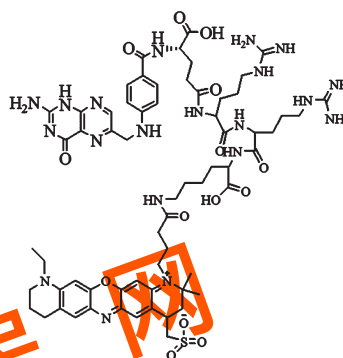


图5 前体药物8的结构示意图

$\beta$ -葡萄糖醛苷酶,也是一种在肿瘤细胞中过度表达的酶。Yang J等<sup>[3]</sup>利用葡萄糖苷酸(GD)对 $\beta$ -葡萄糖醛苷酶的敏感特性,CPT的衍生物,制备了酶刺激响应型叶酸靶向前体药物9(FA-GD-CPT)。研究发现,前体药物9可通过1,6-释放机制释放药物CPT。血液中的稳定性试验结果显示,在14 d、37℃下,CPT的释放<1%,表明FA-GD-CPT在血液中具有良好的稳定性。前体药物9释放机制见图6。

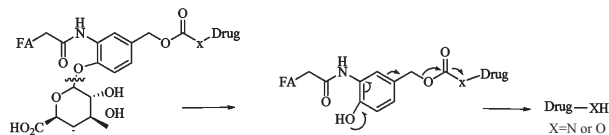


图6 前体药物9释放机制

### 4 缺氧刺激响应型叶酸靶向前体药物

除pH刺激响应型、还原刺激响应型、酶刺激响应型可实现叶酸靶向药物肿瘤细胞内释放药物外,缺氧刺激响应型前体药物也是目前研究的热点之一。由于肿瘤细胞增殖失控,肿瘤组织中血管尚未成熟,导致肿瘤细胞处于缺氧状态。缺氧状态下,肿瘤细胞内的氧化还原酶则只有还原性。靶向前体药物在进入肿瘤细胞后,在缺氧状态下的氧化还原酶[还原前体药物如丝裂霉素C、溴代异磷酰胺氮芥(TH302)、吡啶酮(EO9)、胞色素P<sub>450</sub>等]的作用下释放药物,达到靶向释药的目的。常用

的缺氧敏感基团有三甲基苯醌类、硝基芳烃类和吡啶醌类。缺氧敏感基团为还原性基团,在肿瘤细胞内GSH还原性条件下,缺氧敏感基团无法被还原。因此,在叶酸靶向前体药物中引入缺氧敏感基团,可实现叶酸靶向前体药物在肿瘤细胞内的定位释药<sup>[53-55]</sup>。还原酶作用下缺氧敏感基团的释放机制示意图见图7。

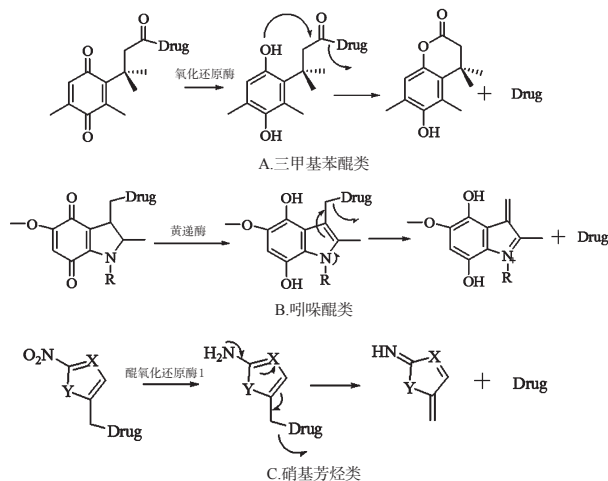


图7 还原酶作用下缺氧敏感基团的释放机制示意图

Bawa KK等<sup>[56]</sup>利用磷酰胺氮芥(PM)作为抗肿瘤药物,硝基芳烃(NA)作为缺氧敏感基团,制备了可在肿瘤细胞内释放药物的缺氧刺激响应型叶酸靶向前体药物10(FA-PM-NA)。研究发现,通过FR介导的内吞作用,前体药物10进入肿瘤细胞,并在肿瘤细胞缺氧状态氧化还原酶的作用下被还原,释放PM。与PM比较,前体药物10的细胞毒性增加了400倍。前体药物10的结构示意图见图8。

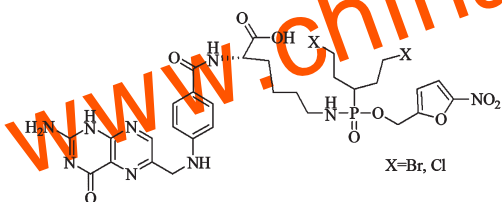


图8 前体药物10的结构示意图

缺氧敏感基团的释放机制虽已被大量文献报道,但在叶酸靶向前体药物设计中的应用相对较少。缺氧状态下氧化还原酶只具有还原性,但其仍具有一定专一性,缺氧敏感基团被过度修饰后,无法被还原,限制了其在叶酸靶向前体药物中的进一步应用。肿瘤细胞缺氧导致肿瘤细胞并非通过氧化磷酸化获得能量,而是通过糖降解过程获得能量。该过程中,会产生过量乳酸和二氧化碳(CO<sub>2</sub>)。此外,肿瘤细胞缺氧还导致肿瘤组织内的活性氧(ROS)浓度大于正常组织。目前,ROS刺激响应型药物已取得较大研究进展,如ROS刺激响应型纳米药物<sup>[55]</sup>、ROS刺激响应型微球<sup>[56]</sup>、ROS刺激响应型聚合物等<sup>[57]</sup>;CO<sub>2</sub>刺激响应型药物研究相对较少。

## 5 结语

FR在肿瘤组织中的过度表达,可在肿瘤细胞内被激活,以FR作为抗肿瘤靶点,成为人们关注的热点。肿瘤微环境是肿瘤细胞赖以生存的环境,彼此相互依存、相互关联,其特殊理化性质,如pH、缺氧、还原性等,成为肿瘤治疗的关键靶点。然而,单一的依靠肿瘤微环境的靶向治疗,容易引发肿瘤的代偿机制,导致肿瘤复发和转移。基于肿瘤微环境的刺激响应型叶酸靶向前体药物,借助叶酸的主动靶向,可解决抗肿瘤药物的靶向性不足、稳定性差、无法实现药物定位释放和控制释放药物速度等难题。在应用过程中,刺激响应型叶酸靶向前体药物也出现了一些问题,如耐药性、水溶性差、药物活性受到影响等。未来刺激响应型叶酸靶向前体药物的研究方向主要有:(1)多重刺激响应型前体药物,如pH/还原、还原/缺氧、pH/温度/磁场等。(2)将诊断和治疗药物连接到同一刺激响应型前体药物中,实现治疗 and 诊断一体化。(3)多靶点联合治疗,提高靶向性、降低毒副作用。(4)基于肿瘤的微环境,设计开发新型敏感基团,提高药物活性和定位释放。

## 参考文献

- [1] 王丹丹,朱静,张伟,等.抗体介导肝靶向抗肿瘤给药系统的研究进展[J].中国药房,2018,29(1):138-140.
- [2] 李剑华.环境响应性纳米给药系统的研究进展[J].中国药房,2016,27(25):3589-3591.
- [3] ZHU YJ, CHEN F. pH-responsive drug-delivery systems [J]. *Chem Asian J*, 2015, 10(2): 284-305.
- [4] WOJTKOWIAK JW, VERDUZCO D, SCHRAMM KJ, et al. Drug resistance and cellular adaptation to tumor acidic pH microenvironment[J]. *Mol Pharm*, 2011, 8(6): 2032-2038.
- [5] AL-AHMADY Z, KOSTARELOS K. Chemical components for the design of temperature-responsive vesicles as cancer therapeutics[J]. *Chem Rev*, 2016, 116(6): 3883-3918.
- [6] SUNDARRAJ K, RAGHUNATH A, PERUMAL E. A review on the chemotherapeutic potential of fisetin: in vitro evidences[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.10.164.
- [7] JAROCH K, JAROCH A, BOJKO B, et al. Cell cultures in drug discovery and development: the need of reliable in vitro-in vivo extrapolation for pharmacodynamics and pharmacokinetics assessment[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018. DOI: 10.1016/j.jpba.2017.07.023.
- [8] ZHANG L, XUE H, CAO Z, et al. Multifunctional and degradable zwitterionic nanogels for targeted delivery, enhanced MR imaging, reduction-sensitive drug release, and

- renal clearance[J]. *Biomaterials*, 2011, 32 (20) : 4604–4608.
- [9] 丁一楠,杨蕊,唐秋莎.环境响应型智能探针应用于肿瘤治疗的研究进展[J].*肿瘤*,2018,38(1):63–67.
- [10] LIU J,ZHANG B,LUO Z, et al. Enzyme responsive mesoporous silica nanoparticles for targeted tumor therapy in vitro and in vivo[J]. *Nanoscale*, 2015, 7(8) : 3614–3626.
- [11] SUDIMACK J, LEE RJ. Targeted drug delivery via the folate receptor[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2000, 41 (2) : 147–162.
- [12] XIA W, LOW PS. Folate-targeted therapies for cancer[J]. *J Med Chem*, 2010, 53(19) : 6811–6824.
- [13] QIAO J, DONG P, MU X, et al. Folic acid-conjugated fluorescent polymer for up-regulation folate receptor expression study via targeted imaging of tumor cells[J]. *Biosens Bioelectron*, 2016. DOI: 10.1016/j.bios.2015.11.021.
- [14] 何亮,李勤耕,田睿.前药载体研究新进展[J].*中国药房*, 2007, 18(2) : 141–143.
- [15] KUCEROVA L, DURINIKOVA E, TORO L, et al. Targeted antitumor therapy mediated by prodrug-activating mesenchymal stromal cells[J]. *Cancer Lett*, 2017. DOI: 10.1016/j.canlet.2017.08.016.
- [16] ZHANG X, LI X, YOU Q, et al. Prodrug strategy for cancer cell-specific targeting: a recent overview[J]. *Eur J Med Chem*, 2017. DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.08.010.
- [17] FATTAL E, COUVREUR P, DUBERNET C. “Smart” delivery of antisense oligonucleotides by anionic pH-sensitive liposomes[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2004, 56 (7) : 931–946.
- [18] PRABAHARAN M, GRAILER JJ, PILLA S, et al. Amphiphilic multi-arm-block copolymer conjugated with doxorubicin via pH-sensitive hydrazone bond for tumor-targeted drug delivery[J]. *Biomaterials*, 2009, 30(29) : 5757–5766.
- [19] DING C, GU J, QU X, et al. Preparation of multifunctional drug carrier for tumor-specific uptake and enhanced intracellular delivery through the conjugation of weak acid labile linker[J]. *Bioconjug Chem*, 2009, 20 (6) : 1163–1170.
- [20] WANG C, WANG G, WANG Z, et al. A pH-responsive superamphiphile based on dynamic covalent bonds[J]. *Chemistry*, 2011, 17(12) : 3322–3325.
- [21] SZABÓ I, MANEA M, ORBÁN E, et al. Development of an oxime bond containing daunorubicin-gonadotropin-releasing hormone-III conjugate as a potential anticancer drug[J]. *Bioconjug Chem*, 2009, 20(4) : 656–665.
- [22] JIN Y, SONG L, SU Y, et al. Oxime linkage: a robust tool for the design of pH-sensitive polymeric drug carriers[J]. *Biomacromolecules*, 2011, 12(10) : 3460–3468.
- [23] TOMLINSON R, HELLER R, BROCCINI S, et al. Polyacetal-doxorubicin conjugates designed for pH-dependent degradation[J]. *Bioconjug Chem*, 2003, 14 (6) : 1096–1106.
- [24] WU Y, CHEN W, MENG F, et al. Core-crosslinked pH-sensitive degradable micelles: a promising approach to resolve the extracellular stability versus intracellular drug release dilemma[J]. *J Control Release*, 2012, 164(3) : 338–345.
- [25] BOOMER JA, QUALLS MM, INEROWICZ HD, et al. Cytoplasmic delivery of liposomal contents mediated by an acid-labile cholesterol-vinyl ether-PEG conjugate[J]. *Bioconjug Chem*, 2009, 20(1) : 47–59.
- [26] LUO S, TAO Y, TANG R, et al. Amphiphilic block copolymers bearing six-membered ortho ester ring in side chains as potential drug carriers: synthesis, characterization, and in vivo toxicity evaluation[J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2014, 25(10) : 965–984.
- [27] THAMBI T, DEEPAGAN VG, CHANG KY, et al. Synthesis and physicochemical characterization of amphiphilic block copolymers bearing acid-sensitive orthoester linkage as the drug carrier[J]. *Polymer*, 2011, 52(21) : 4733–4759.
- [28] BAWA KK, OH JK. Stimuli-responsive degradable polylactide-based block copolymer nanoassemblies for controlled/enhanced drug delivery[J]. *Mol Pharm*, 2017, 14 (8) : 2460–2474.
- [29] YE WL, TENG ZH, LIU DZ, et al. Synthesis of a new pH-sensitive folate-doxorubicin conjugate and its antitumor activity in vitro[J]. *J Pharm Sci*, 2013, 102(2) : 530–540.
- [30] LEAMON CP, REDDY JA, VLAHOV IR, et al. Synthesis and biological evaluation of EC140: a novel folate-targeted vinca alkaloid conjugate[J]. *Bioconjug Chem*, 2006, 17 (5) : 1226–1232.
- [31] YANG J, CHEN H, VLAHOV IR, et al. Characterization of the pH of folate receptor-containing endosomes and the rate of hydrolysis of internalized acid-labile folate-drug conjugates[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 321 (2) : 462–468.
- [32] KANAMALA M, WILSON WR, YANG M, et al. Mechanisms and biomaterials in pH-responsive tumour targeted drug delivery: a review[J]. *Biomaterials*, 2016. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.01.061.
- [33] WANG Z, DENG X, DING J, et al. Mechanisms of drug release in pH-sensitive micelles for tumour targeted drug delivery system: a review[J]. *Int J Pharm*, 2018, 535 (1/2) : 253–260.
- [34] GAO WW, CHAN JM, FAROKHZAD OC. pH-respon-

- sive nanoparticles for drug delivery[J]. *Mol Pharm*, 2010, 7(6):1913-1920.
- [35] DING C, LI Z. A review of drug release mechanisms from nanocarrier systems[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017.DOI:10.1016/j.msec.2017.03.130.
- [36] BRÜLISAUER L, GAUTHIER MA, LEROUX JC. Disulfide-containing parenteral delivery systems and their redox-biological fate[J]. *J Control Release*, 2014.DOI: 10.1016/j.jconrel.2014.06.012.
- [37] BALDWIN AD, KIICK KL. Reversible maleimide-thiol adducts yield glutathione-sensitive poly (ethylene glycol) -heparin hydrogels[J]. *Polym Chem*, 2013, 4 (1) : 133-143.
- [38] MA N, LI Y, XU H, et al. Dual redox responsive assemblies formed from diselenide block copolymers[J]. *J Am Chem Soc*, 2010, 132(2) :442-443.
- [39] LI J, HUO M, WANG J, et al. Redox-sensitive micelles self-assembled from amphiphilic hyaluronic acid-deoxycholic acid conjugates for targeted intracellular delivery of paclitaxel[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(7) :2310-2320.
- [40] LOO G. Redox-sensitive mechanisms of phytochemical-mediated inhibition of cancer cell proliferation (review) [J]. *J Nutr Biochem*, 2003, 14(2) :64-73.
- [41] WONG PT, CHOI SK. Mechanisms of drug release in nanotherapeutic delivery systems[J]. *Chem Rev*, 2015, 115 (9) :3388-3432.
- [42] SANTRA S, KAITTANIS C, SANTIESTEBAN OJ, et al. Cell-specific, activatable, and theranostic prodrug for dual-targeted cancer imaging and therapy[J]. *J Am Chem Soc*, 2011, 133(41) :16680-16688.
- [43] REDDY JA, DORTON R, WESTRICK E, et al. Preclinical evaluation of EC145, a folate-vinca alkaloid conjugate [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(9) :4434-4442.
- [44] VLAHOV IR, LEAMON CP, PARKER MA, et al. *Vitamin receptor binding drug delivery conjugates*: US, Patent7601332B2[P]. 2009-10-19.
- [45] LI D, DIAO J, WANG D, et al. Design, synthesis and biological evaluation of folate-porphyrin: a new photosensitizer for targeted photodynamic therapy[J]. *J Porphyr Phthalocya*, 2010, 14(6) :547-555.
- [46] LI D, LI P, LIN H, et al. A novel chlorin-PEG-folate conjugate with higher water solubility, lower cytotoxicity, better tumor targeting and photodynamic activity[J]. *J Photochem Photobiol B*, 2013, 127(10) :28-37.
- [47] VLAHOV IR, LEAMON CP. Engineering folate-drug conjugates to target cancer: from chemistry to clinic[J]. *Bioconjug Chem*, 2012, 23(7) :1357-1369.
- [48] LEE MH, YANG Z, LIM CW, et al. Disulfide-cleavage-triggered chemosensors and their biological applications [J]. *Chem Rev*, 2013, 113(7) :5071-5109.
- [49] FOULADI F, STEFFEN KJ, MALLIK S. Enzyme-responsive liposomes for the delivery of anticancer drugs[J]. *Bioconjug Chem*, 2017, 28(4) :857-868.
- [50] WALTHER R, RAUTIO J, ZELIKIN AN. Prodrugs in medicinal chemistry and enzyme prodrug therapies[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017.DOI: 10.1016/j.addr.2017.06.013.
- [51] SRINIVASARAO M, LOW PS. Ligand-targeted drug delivery[J]. *Chem Rev*, 2017, 117(19) :12133-12164.
- [52] LEE H, KIM J, KIM H, et al. A folate receptor-specific activatable probe for near-infrared fluorescence imaging of ovarian cancer[J]. *Chem Commun (Camb)*, 2014, 50(56) : 7507-7510.
- [53] LEAMON CP, REDDY JA. Folate-targeted chemotherapy [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2004, 56(8) :1127-1141.
- [54] WONG PT, CHOI SK. Mechanisms of drug release in nanotherapeutic delivery systems[J]. *Chem Rev*, 2015, 115 (9) :3388-3432.
- [55] LIU JN, BU W, SHI J. Chemical design and synthesis of functionalized probes for imaging and treating tumor hypoxia[J]. *Chem Rev*, 2017, 117(9) :6160-6224.
- [56] BAWA KK, OH JK. Stimuli-responsive degradable polylactide-based block copolymer nanoassemblies for controlled/enhanced drug delivery[J]. *Mol Pharm*, 2017, 14 (8) :2460-2474.
- [57] DHARMARAJA AT. Role of reactive oxygen species (ROS) in therapeutics and drug resistance in cancer and bacteria[J]. *J Med Chem*, 2017, 60(8) :3221-3240.

(收稿日期:2018-03-15 修回日期:2018-08-14)

(编辑:余庆华)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊, 欢迎投稿、订阅