

## 喜树碱类抗肿瘤药物的递送系统研究

赵婷婷<sup>1,2</sup>, 蔡泽东<sup>2</sup>, 杜琳琳<sup>2</sup>, 宦梦蕾<sup>2</sup>, 张邦乐<sup>1,2</sup>

(1 西北大学生命科学学院, 西安 710069; 2 空军军医大学药剂学与药事管理学教研室, 西安 710032)

**[摘要]** 喜树碱是一种由珙桐科植物喜树中分离得到的喹啉类生物碱, 是一种天然的拓扑异构酶 I 抑制剂, 通过与拓扑异构酶 I-DNA 形成复合物, 进而阻止 DNA 复制及 RNA 合成产生抗肿瘤作用。临床研究表明, 喜树碱及其衍生物具有良好的抗肿瘤活性, 但因具有较高的毒副作用和较低的生物利用度而限制了其临床应用。新型药物递送系统可以弥补药物本身的缺陷, 通过增强药物在体内的稳定性, 提高药物的生物利用度和靶向性来达到增效减毒的目的, 一定程度上解决了喜树碱类药物存在的问题。本文通过查阅近年来喜树碱类药物递送系统的国内外相关研究文献, 对喜树碱类抗肿瘤药物递送系统的研究进展进行分析和总结, 以为研发满足临床实际应用的喜树碱类抗肿瘤药物提供理论指导, 为该药物的新制剂研究提供一定的参考与借鉴。

**[关键词]** 喜树碱; 抗肿瘤药物; 药物递送系统; 纳米载体

**[中图分类号]** R979.1; R945 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)03-0246-09

## Research on delivery systems of camptothecin-based antitumor drugs

ZHAO Ting-ting<sup>1,2</sup>, CAI Zei-dong<sup>2</sup>, DU Lin-lin<sup>2</sup>, HUAN Meng-lei<sup>2</sup>, ZHANG Bang-le<sup>1,2</sup>

(1 The college of Life Sciences, Northwest University, Xi'an 710069, China; 2 Department of Pharmaceutics and Pharmacy Administration, Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, China)

**[Abstract]** Camptothecin is a kind of quinoline alkaloid and is also a natural topoisomerase I inhibitor isolated from *Camptotheca involucrata*. After complexing with topoisomerase I-DNA, camptothecin prevents DNA replication and RNA synthesis, indicating an anti-tumor effect. Clinical studies have shown that camptothecin and its derivatives have good antitumor activity. However, the high toxicity and low bioavailability limited its clinical application. Novel drug delivery systems can make up the defects through enhancing the drug stability, bioavailability and targeting ability to improve the anti-tumor effect, which can help reduce the toxicity, and solve the problems of camptothecins to a certain extent. This paper analyzes and summarizes the research progress of camptothecin-based antitumor drug delivery systems in recent published literatures, in order to provide theoretical guidance and suggestion for the development of new preparations of camptothecins that meet the needs of clinical applications.

**[Key words]** camptothecin; antitumor drug; drug delivery system; nanocarrier

喜树碱 (camptothecin, CPT) 是 1966 年从珙桐科

植物喜树中分离得到的一种喹啉类生物碱。临床研究表明, 喜树碱对胃癌、肝癌、膀胱癌、结肠癌、卵巢癌、白血病和绒毛膜上皮癌等多种肿瘤均有一定的疗效, 其作用靶点为 DNA 拓扑异构酶 I (topoisomerase I, Topo I), 可通过抑制 DNA 的复制进而诱导肿瘤细胞的凋亡<sup>[1]</sup>。作为源于中药而运用于肿瘤治疗的药物, 喜树碱得到了药学家和化学家们的广泛关注。通过对其作用机制和构效关系的深入研究,

**[基金项目]** 国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目 (2018ZX09J18108-004)

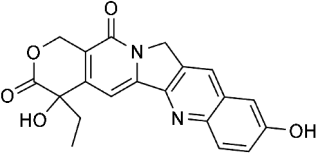
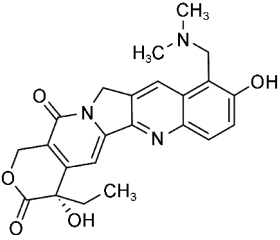
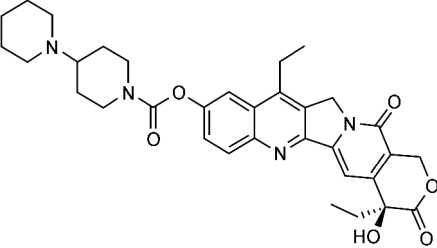
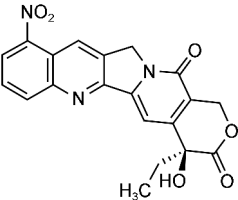
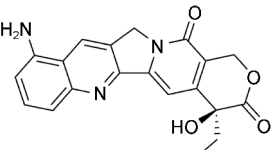
**[作者简介]** 赵婷婷, 女, 硕士研究生, 主要从事中药药剂学研究。E-mail: 15937389612@163.com。

**[通讯作者]** 张邦乐, 男, 教授, 博士生导师, 主要从事创新药物与制剂新技术研究。联系电话: (029) 84711513, E-mail: blezhang@fmmu.edu.cn。

研究人员已开发出一系列有效的喜树碱类抗肿瘤药物,如羟基喜树碱、拓扑替康、伊立替康、鲁比替康和9-氨基喜树碱等<sup>[2]</sup>。近年来的构效关系研究表明,喜树碱结构中的内酯环为药物抗肿瘤活性的必需基团,但其在生理条件下会迅速水解为非活性开环形式,这也是限制喜树碱在肿瘤临床治疗中有效应用的重要因素。另一方面,喜树碱的水溶性差且见光易分解,也使得其临床应用受到一定的限制<sup>[3]</sup>。目前喜树碱及其衍生物的剂型主要以注射剂形式用于临床治疗<sup>[2-4]</sup>。羟基喜树碱注射剂于1996年在国内上市,具有抗瘤谱广且无交叉耐药性等优势。拓扑替康是一种水溶性半合成喜树碱衍生物,其注射

剂于1996年在美国上市。伊立替康脂质体注射剂于2022年4月12日在国内上市,主要用于治疗转移性胰腺癌。鲁比替康Ⅱ期临床试验研究结果表明,口服后对绝大多数实体瘤和血液肿瘤有效。9-氨基喜树碱注射剂的Ⅲ期临床试验表明,其对难治性复发淋巴瘤、难治性乳腺癌和非小细胞肺癌具有一定的疗效。这几类喜树碱类抗肿瘤药物的具体分子结构、剂型及作用特点见表1。作为一种有效的广谱抗癌药物,喜树碱类药物及其现有剂型具有很强的抗癌活性,但也同时存在对细胞选择性差、易产生骨髓抑制、胃肠道毒性和出血性膀胱炎等毒副作用<sup>[4]</sup>。

表1 喜树碱类抗肿瘤药物的分子结构、剂型及作用特点

药物名称	分子结构	剂型	作用特点
羟基喜树碱		注射剂	1996年在国内上市,对胰腺癌、前列腺癌、原发性肝癌、胃癌、膀胱癌、直肠癌、头颈部上皮癌、白血病等恶性肿瘤均有较好的疗效,具有抗瘤谱广且无交叉耐药等优势
拓扑替康		注射剂	1996年在美国上市,用于其他化疗无效的卵巢癌的治疗,对小细胞肺癌(SCLC)和非小细胞肺癌患者也有一定疗效,对顺铂耐药的SCLC也有治疗作用
伊立替康		注射剂	2022年4月12日在国内上市,用于治疗转移性胰腺癌,是一种前体药,在体内经羧酸酶转化为SN38,其抑制拓扑酶Ⅰ的活性远大于伊立替康,也可应用于转移性结直肠癌、胃癌、食管癌、非小细胞肺癌等癌症
鲁比替康		片剂	Ⅱ期临床研究显示,口服后对绝大多数实体瘤和血液肿瘤有效,为第二代拓扑异构酶抑制剂,无心脏、肺脏、肝脏、肾脏和神经毒性。其临床适应证为胰腺癌、乳腺癌等实体瘤和慢性骨髓细胞白血病
9-氨基喜树碱		注射剂	Ⅲ期临床研究显示,其对难治性复发淋巴瘤、乳腺癌、非小细胞肺癌具有一定疗效,无肺毒性,不引起出血性膀胱炎

药物递送系统在增加药物的溶解度与控释特性、提高稳定性和增强肿瘤靶向性等方面发挥着重要作用,对抗肿瘤药物的增效减毒和生物利用度的改善具有重要意义<sup>[5]</sup>。与传统制剂相比,药物递送系统可大大提高难溶性药物的生物利用度,提高药物在肿瘤部位的富集并减小药物的毒副作用。本文通过查阅喜树碱类抗肿瘤药物相关递送系统研究的国内外文献,从现有制剂新技术与新剂型研究角度,对已报道的脂质体、聚合物胶束、纳米粒、微球、高分子前体药物等不同类型的喜树碱类药物递送系统的研究进行分析、总结和归纳,并对其临床应用面临的挑战进行分析,以期喜树碱类药物新制剂研发和开展相关研究工作提供一定的参考与借鉴。

## 1 脂质体

脂质体是一类由胆固醇和磷脂分子构成的双分子层封闭囊泡,可包封药物形成微型泡囊药物递送体系。脂质体具有极好的生物相容性和生物降解性,是一种安全有效的药物载体,可以使被包封药物在体内的稳定性增强,携载药物被动或主动靶向到病变部位<sup>[6]</sup>。此外,脂质体还具有可规模化生产、增加细胞摄取率、降低用药剂量以提高患者依从性等优点<sup>[7]</sup>。

喜树碱类药物的一个重要问题是在生理条件下不稳定<sup>[8]</sup>,内酯环是抗肿瘤活性的必需结构,但其具有pH依赖性,因此提高此类药物疗效的关键是保护药物的内酯结构,避免其水解失活。将喜树碱

包封于脂质体中能够增加其内酯环稳定性,从而能够保持其活性内酯结构不发生转变<sup>[9]</sup>。然而传统脂质体容易被网状内皮系统清除,也缺乏有效的靶向能力。用聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)修饰脂质体可提高脂质体制剂的体内稳定性和循环时间。伊立替康(CPT-11)是在喜树碱A环10位引入氨基甲酸酯基、B环7位引入乙基后的衍生物。Yoshino等<sup>[10]</sup>制备了PEG修饰的CPT-11脂质体。与普通CPT-11脂质体相比,PEG修饰后的脂质体提高了在血液的循环时间,大大增强了其疗效。为了进一步提高肿瘤靶向性,研究者还制备了肿瘤主动靶向脂质体和温敏脂质体。前者通常偶联特异性配体与肿瘤细胞表面受体结合,使药物靶向性得到提高。而温敏脂质体可以受温度控制达到合理释放药物。Casadó等<sup>[11]</sup>制备了CPT-11温度敏感脂质体,可在肿瘤部位快速释放CPT-11,增大了药物在肿瘤细胞的浓度,从而增加了药物的生物利用度和疗效。

He等<sup>[12]</sup>开发了一种用于治疗肿瘤的氧化还原响应型的喜树碱脂质体系统。通过二硫键将喜树碱与甘油磷酸胆碱偶联,合成CPT-SS-GPCs并组装成脂质体(见图1)。这种脂质体在肿瘤细胞内还原性环境中可有效释放。体外和体内分析评价结果显示,CPT-SS-GPCs脂质体显著提高了喜树碱的载药量,体内稳定性高且在肿瘤细胞内可以快速释放,在肿瘤治疗中具有一定的应用潜力,但具有难以克服脂质体磷脂氧化、可控释药与稳定性差的问题。

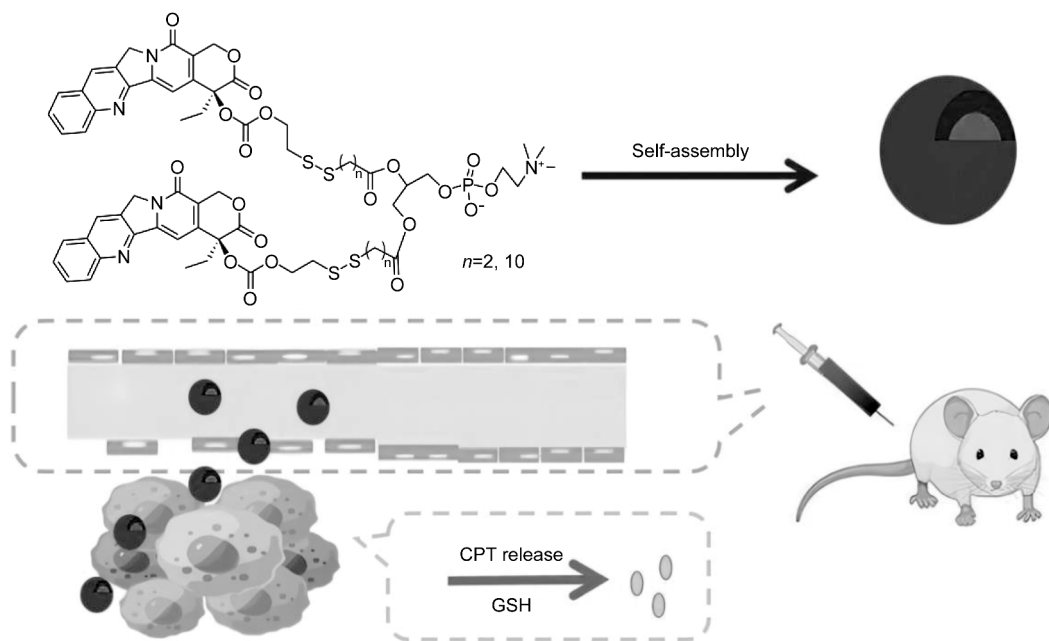


图1 CPT-SS-GPCs脂质体的制备与药物释放

## 2 聚合物胶束

聚合物胶束是由两亲性共聚物通过自组装形成的热力学稳定的胶体。与脂质体双分子层结构不同,胶束为单分子层结构,其载体多为人工合成,在水性介质中热力学稳定,具有更小的粒径分布。可将疏水性药物包裹进疏水内核以提高药物溶解度和对肿瘤细胞的靶向性。亲水性的外壳可以改善药物在体内的药动学特性,提高药物疗效。白霜<sup>[13]</sup>以天然葡聚糖(DEX)为骨架,采用原子转移自由基聚合(ATRP)的方法,合成了一种氧化还原响应型聚合物药物输送系统(DEX-PCPT-b-POEGMA,简称为DCO)并用于喜树碱的递送。该两亲性聚合物的亲水部分聚(乙二醇甲基丙烯酸酯,POEGMA)可延长药物在血液的循环时间,疏水部分为含有二硫键(S-S)的喜树碱单体,可实现药物的肿瘤细胞内响应型可控释放。该聚合物胶束对人宫颈癌细胞(HeLa)和人乳腺癌细胞(MCF-7)均有明显的抗肿瘤活性。与含有碳键(C-C)的无刺激响应型纳米粒相比,含有S-S的纳米粒极大增加了肿瘤细胞凋亡率,具有明显的优越性。

SN38为伊立替康的活性代谢产物,其结构为7-乙基-10-羟基喜树碱。Lu等<sup>[14]</sup>将SN-38包裹进由mPEG-PLA自组装成的胶束中,发现其抗肿瘤活性显著增强,在增强药物靶向性的同时,还延长了药物在体内的滞留时间,使其可以发挥缓释作用。Liu等<sup>[15]</sup>报道了一种可裂解的喜树碱前体药物,这种前体药物可以稳定地包埋在甲氧基聚乙二醇-聚乳酸(mPEG-PLA)胶束中(见图2),在生理条件下它可以裂解释放出药物,产生强大的细胞毒性作用,显示出优异的靶向肿瘤能力与递送疏水药物的高效潜力。

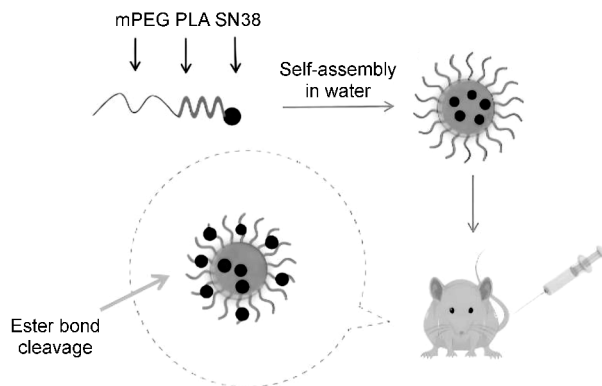


图2 SN-38胶束的形成与应用示意图

## 3 纳米粒

纳米粒是药物与天然高分子材料、合成高分子材料、脂质材料或药物经纳米化制备技术制成的粒度在纳米数量级的固体颗粒。根据材料不同分为聚合物纳米粒、固体脂质纳米粒和药物结晶纳米粒三大类。

**3.1 聚合物纳米粒** 聚合物纳米粒是以天然高分子材料、合成高分子材料为载体,将药物包裹其中制成的递药系统。Wang等<sup>[16]</sup>将SN38负载于聚多巴胺纳米粒中开发了一种多功能的骨靶向递送系统PDA-ALN,并结合光热治疗将其用于恶性骨肿瘤的治疗(见图3)。该纳米粒具有良好的光热效应,而且阿仑膦酸(alendronate, ALN)能显著增强与骨组织的亲和力,促进纳米粒在溶骨性病变中的积累。与非靶向纳米粒相比,PDA-ALN在肿瘤溶骨性骨病变处的积累显著增强,并可实现喜树碱类药物SN-38的高效负载。研究发现近红外照射和弱酸性pH的刺激均可触发药物释放,在43℃左右温度下,化疗-光热联合治疗能有效抑制骨肿瘤的生长,同时减少了骨的溶骨性损伤,为恶性骨肿瘤的治疗提供了一种高效治疗药物。

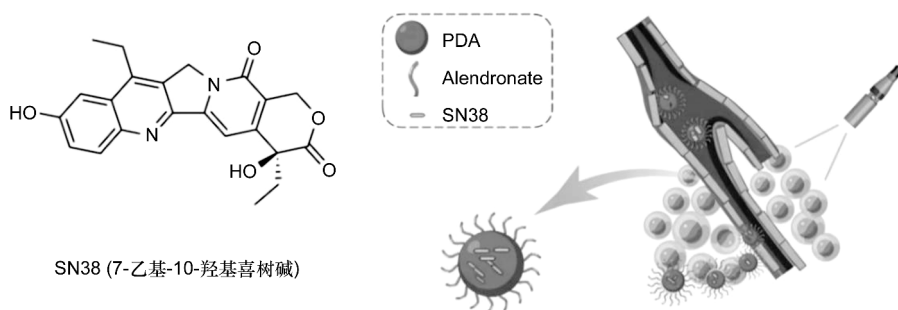


图3 负载SN38的聚多巴胺纳米粒(PDA-ALN)及其对骨肿瘤的治疗

Yang 等<sup>[17]</sup>开发了一种可以分别负载亲水性阿霉素(doxorubicin, DOX)和疏水性喜树碱的夹心复合纳米粒(见图4)。在 pH 或近红外激光照射的刺激下能够表现出完全不同的释放模式。喜树碱和 DOX 在肿瘤组织酸性微环境下,会以独特的两阶段

方式逐步释放,2 种药物之间不存在相互干扰。这种载药纳米粒可在肿瘤部位快速释放达到较高的药物浓度,提高疗效的同时也减少了对正常组织的毒副作用。与单药化疗相比,这种多药复合制剂显著提高了相关肿瘤的疗效。

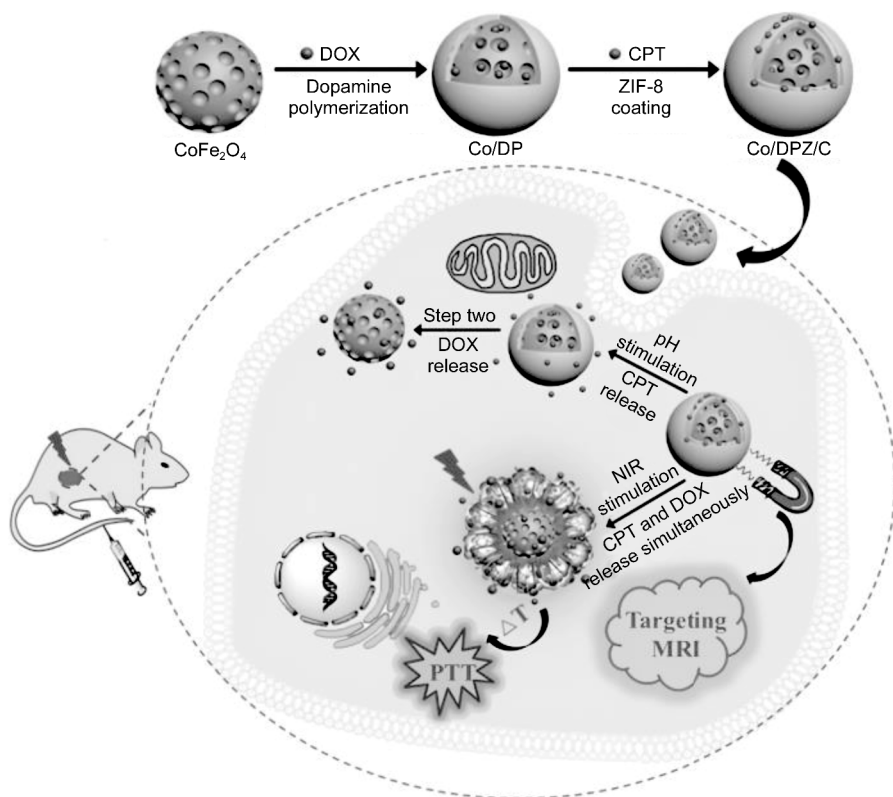


图4 CPT与DOX复合纳米粒的释药过程<sup>[17]</sup>

**3.2 固体脂质纳米粒** 固体脂质纳米粒是以固态天然或合成的类脂如卵磷脂等脂质材料为载体,将药物包裹其中制成的递药系统。利用固体脂质纳米粒包裹喜树碱类药物可降低药物毒性、提高药物滞留时间、增强抗肿瘤效果。Jang 等<sup>[18]</sup>通过热均质化方法制备了 CPT-SLNs 并研究其对人结肠癌细胞的抗肿瘤效果。研究结果发现,与喜树碱相比,CPT-SLNs 能维持较好的血药浓度,对人结肠癌细胞的抑制活性大大增强。固体脂质纳米粒具有脂质体和纳米粒的双重特性,是近年来发展起来的新一代给药系统,具有毒性低、生物相容性好、生物可降解等优势,但由于为多相体系,同时存在过高载药量导致凝胶化,存放过程发生粒径增长或药物降解等载药量低、稳定性差的问题,一定程度限制了其广泛应用。

**3.3 药物结晶纳米粒** 药物结晶纳米粒是药物经纳米化技术制成的纳米粒度药物晶体。由于极小的粒径使其具有非常大的比表面积,可改善难溶性药物的溶解度和溶出度,提高其生物利用度,也可提高载药量、改善其体内分布等。Wang 等<sup>[19]</sup>成功制备了 HA 包覆的喜树碱纳米晶药物,并利用 HA 的靶向引导将喜树碱主动靶向递送到过表达 CD44 受体的肿瘤细胞(见图5)。研究结果证实,HA 包覆的喜树碱纳米晶具有较高的载药效率,可延长体内循环时间,增强了喜树碱的稳定性。与喜树碱游离药物和裸喜树碱纳米晶相比,HA 包覆的喜树碱纳米晶具有更好的抗肿瘤活性,增强了对癌细胞的凋亡诱导作用。由于 CD44 特异性介导的内吞作用,HA 包覆的喜树碱纳米晶也降低了对正常细胞的毒性,有望成为喜树碱类抗肿瘤药物的有效递送方式。

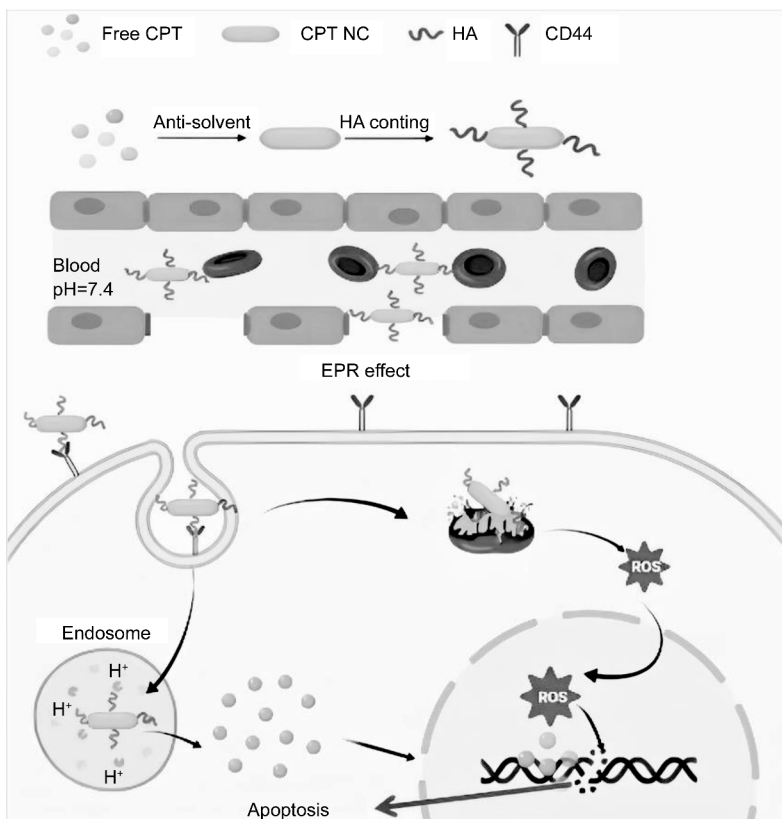


图5 药物纳米晶递送系统 CPT@ HA 的作用示意图<sup>[19]</sup>

#### 4 微球

微球是以天然或合成的高分子材料为载体,将药物溶解或分散在载体中形成的球状实体。微球制剂具有掩盖药物的不良气味及口味、提高药物的稳定性、制备缓释和控释制剂、使药物浓集于靶区、提高疗效、降低毒副作用等特点。喜树碱类药物的微球制剂已有很多研究报道。聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (polylactic-co-glycolic acid, PLGA) 是一种可降解

的功能高分子材料,具有生物相容性好、成型性良好、且对机体无害等特点。Ayyanaar 等<sup>[20]</sup>制备了喜树碱的 PLGA-PVA 磁性微球 (CPT-MMSs, 见图 6)。该微粒可通过活性氧 (ROS) 响应触发喜树碱的释放,是一种有效的 ROS 响应性靶向药物传递系统,表现出明显的 ROS 响应性药物释放特性,可显著提高负载药物的抗肿瘤活性。

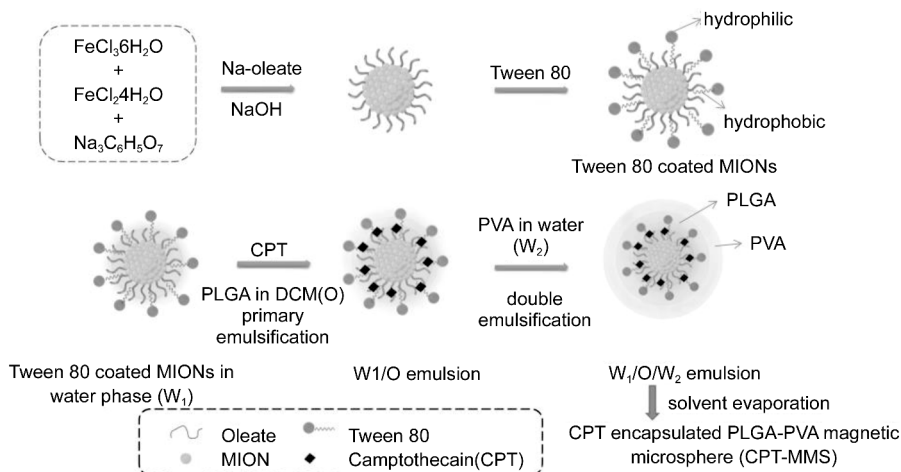


图6 CPT-MMSs 微球的制备示意图

## 5 高分子前体药物

前体药物指能在体内转化成活性母体药物的药理惰性物质。前体药物近年来也被广泛应用于药物递送系统设计中,可提高药物生物利用度和稳定性,使药物缓释长效释放。与药物的物理包封方法相比,高分子前体药物可以定量控制载药量,并具有更高的载药效率。近年来有许多科研工作者对喜树碱类药物进行了前体药物设计。Zhang 等<sup>[21]</sup>将 pH 敏

感的喜树碱游离药物与甲基丙烯磷酸胆碱(MPC)进行聚合,制备了含喜树碱的聚合物前体药物 PCPT (见图 7)。将 pH 敏感的前体药物通过酰胺化反应连接在聚多巴胺(PDA)纳米粒表面,结合化疗和光热治疗协同治疗肿瘤。研究证实,PDA@PCPT 纳米颗粒能够被 HeLa 细胞有效摄取,可将喜树碱转运到肿瘤细胞中,而且其协同疗效明显优于单一的光疗和光热疗效。

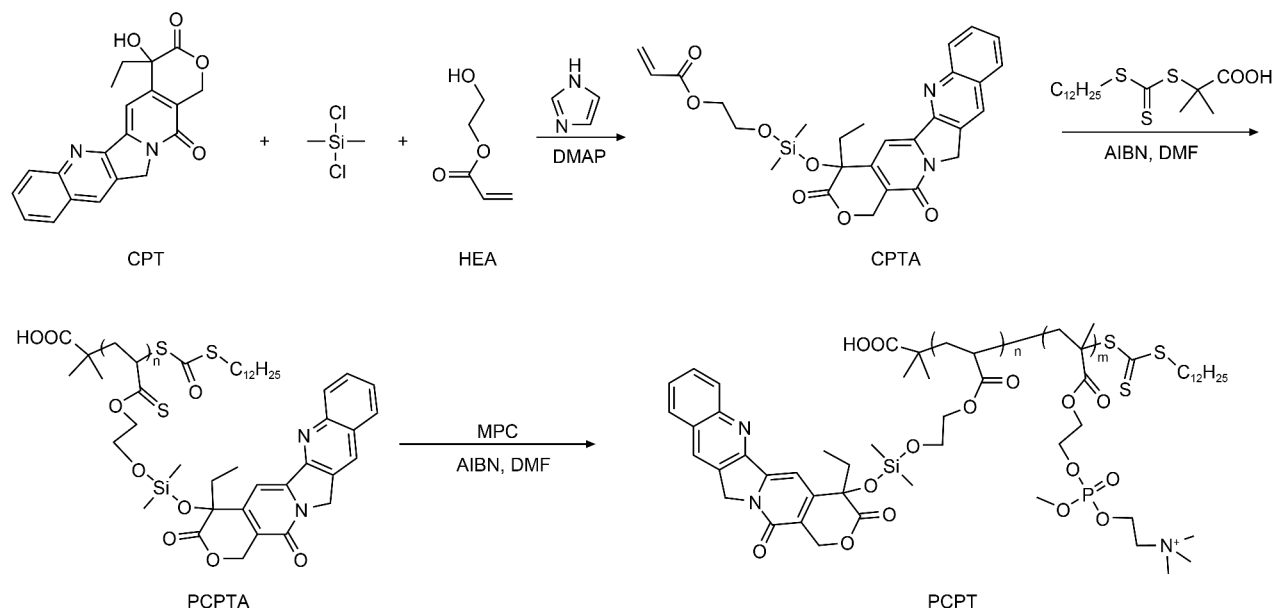


图 7 PDA@PCPT 的制备过程

徐冰<sup>[22]</sup>在前药原理指导下,将前列腺膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)与喜树碱的 20-位羟基进行偶联,构建了肿瘤靶向喜树碱前药 CPT-X,以期提高喜树碱的水溶性、稳定性及靶向性,降低其毒副作用。实验结果证实,设计合成的肿瘤靶向喜树碱前体药物能有效地在肿瘤部位聚集并发挥抗肿瘤作用,表现出强的细胞毒性、靶向性和稳定性。该前体药物成功克服了喜树碱水溶性、稳定性及靶向性差的缺陷,同时显著延长了其半衰期。何东旋<sup>[23]</sup>通过双羟基二硫化物将伊立替康与喜树碱连接起来,制备出还原性响应的两亲性喜树碱前

体药物,其在还原环境下能够快速释放出喜树碱及伊立替康母体药物发挥疗效。

Yuan 等<sup>[24]</sup>合成了一种新的酯酶敏感的肿瘤靶向聚合物喜树碱前体药物(见图 8),并研究了其体外和体内的抗前列腺癌活性。与游离喜树碱相比,该高分子前体药物可稳定喜树碱的内酯结构以及延长循环时间,在体外培养的人前列腺癌细胞(DU145)中显示出更好的水溶性和稳定性、更高的细胞内摄取和更强的细胞毒性。体内实验也证实,其可大大增加药物在肿瘤部位的蓄积,从而增强其抗癌活性。

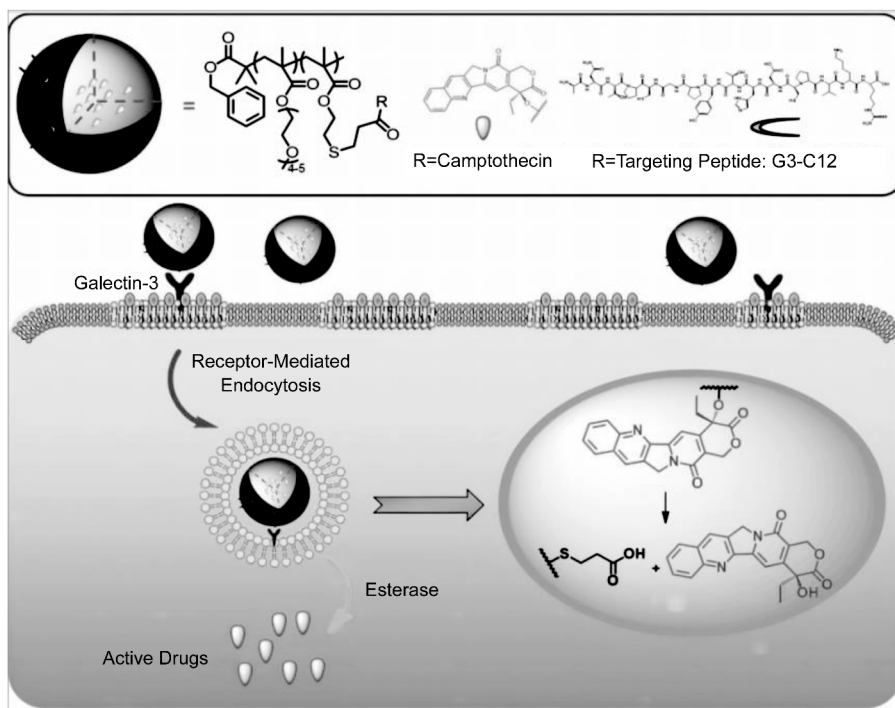


图8 靶向肽 G3-C12 修饰的反应性聚合物 CPT 前体药物的释放<sup>[24]</sup>

## 6 其他递送系统

除了常规的制剂技术外,一些基于无机材料和碳纳米管的递送体系也被用于喜树碱类抗肿瘤药物的递送研究。碳纳米管是由碳原子组成的管状疏水性网络,其直径约为 1~4 nm,长度为 1~100  $\mu\text{m}$ ,具有独特的电子、光学和机械性能。碳纳米管进行化学修饰后可以使其成为水溶性载体,增加其生物相容性并降低毒性。由于其具有超高比表面积,可以将药物分子负载在其表面或其内腔中形成高载药量的新型载体。Sahoo 等<sup>[25]</sup>利用非共价超分子附着技术,通过 p-p 相互作用将喜树碱负载到具有高亲水性和生物相容性的聚乙烯醇(PVA)功能化的多壁碳纳米管(MWCNTs)和氧化石墨烯(GO)上,MWCNT-PVA 和 GO-PVA 可以通过非共价相互作用与喜树碱形成稳定的配合物。四唑盐比色(MTT)法检测发现,与单独使用游离喜树碱相比,MWCNT-PVA-CPT 和 GO-PVA-CPT 表现出更高的抗肿瘤活性,对 MDA-MB-231 人乳腺癌细胞的效力大约是游离喜树碱的 15 倍。

Ren 等<sup>[26]</sup>开发了一种多响应纳米治疗系统,以氧化锰覆盖磁铁矿作为 T1 和 T2 核磁共振(MRI)造影剂,负载于介孔二氧化硅无机材料,可同时实现多响应释药和 MRI 增强作用。一方面,该递送系统可

以实现氧化还原响应、酸响应性和氧化应激解离释放药物。另一方面,氧化锰释放的 Mn 离子可提供更大的 T1MRI 对比度。研究结果显示,MnOx-SPI-ON@MSN 具有良好的生物相容性,能够响应性释放药物,对胰腺癌荷瘤小鼠具有明显的治疗作用,肿瘤组织可以完全消退。

## 7 结语与展望

喜树碱类药物为临床应用的有效 Topo I 抑制剂,被广泛用于多种肿瘤的治疗。但由于其较差的水溶性、易于开环失活和严重的毒副作用,限制了其在临床的进一步应用。纳米递药系统能够提高喜树碱类药物的水溶性,还能够防止其在生理条件下开环失活,可实现减毒增效的目的。用于喜树碱类抗肿瘤药物的不同药物递送系统具有不同的应用特点<sup>[27-28]</sup>,通过构建脂质体、聚合物胶束、纳米粒、微球、高分子前体药物等不同类型的递送系统,一定程度上克服了喜树碱类药物在给药途径、体内分布、药动学等方面的问题,但就目前而言,喜树碱类药物的递送系统仍存在一些问题,如载药量低、稳定性差、释药可控性差、纳米载体特殊毒性(如产生对胃肠道的刺激,出现中性粒细胞减少等现象)以及肿瘤多药耐药等。因此,在研究新的递药系统和优化现有载体时,应注意递药系统的人体安全性与毒性评

估,在保证安全的前提下提高喜树碱类药物的抗肿瘤效果。

随着纳米医学和药物制剂新技术的飞速发展,多种智能响应型递药系统得到广泛研究,结合各种内源性(如 pH、氧化还原、酶活性)或外源性(如磁场、光、温度、超声波)刺激作为药物释放因素可望解决释药可控性差的问题<sup>[29]</sup>。针对肿瘤多药耐药,新发现的细胞死亡方式,如铁死亡可与喜树碱类抗肿瘤药物联合应用,能够有效避免多药耐药的发生<sup>[30]</sup>,将 2 种不同细胞死亡方式的药物共负载可进一步提高递药系统的治疗有效性。此外,诊疗一体化平台是近年来提出的集诊断和治疗于一体的新型递送模式。设计新型诊疗一体化平台用于负载喜树碱不仅能够杀死肿瘤细胞,还能够起到实时监测肿瘤疗效的作用。新型喜树碱类抗肿瘤药物递送系统的合理设计可为其新制剂研发提供新的思路,对开发高效喜树碱类临床治疗药物具有重要的意义。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [1] SELAS A, MARTIN-ENCINAS E, FUERTES M, *et al.* A patent review of topoisomerase I inhibitors (2016-present) [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2021, 31(6): 473 - 508.
- [2] KHAIWA N, MAAROUF NR, DARWISH MH, *et al.* Camptothecin's journey from discovery to WHO Essential Medicine: fifty years of promise [J]. *Eur J Med Chem*, 2021, 223: 113639.
- [3] 杨若澜, 郭惠, 靳如意, 等. 喜树碱结构修饰及抗肿瘤靶向性研究进展 [J]. 中国药物化学杂志, 2020, 30(11): 696 - 704.
- [4] 裴泽荣, 李风云, 龚珈, 等. 中药抗肿瘤活性成分纳米递送系统的研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(24): 7658 - 7667.
- [5] GHANBARI-MOVAHED M, KACELI T, MONDAL A, *et al.* Recent advances in improved anticancer efficacies of camptothecin nano-formulations: a systematic review [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(5): 480.
- [6] 栗达, 贾颜鸿, 周童, 等. 固体脂质纳米粒药物载体在肿瘤治疗中应用的研究进展 [J]. 吉林大学学报(医学版), 2020, 46(1): 200 - 204.
- [7] 顾华芳, 徐歌, 朱柯武, 等. 脂质体主动载药技术研究进展 [J]. 中国药理学杂志, 2021, 19(6): 173 - 185.
- [8] 王兆雪, 郭瑞婷, 孔德洁, 等. 喜树碱-20-O-(3, 3'-二硫代二丙酮)单酯合成方法初探 [J]. 科学技术创新, 2019, 1(16): 45 - 46.
- [9] LAMB YN, SCOTT LJ. Liposomal irinotecan: a review in metastatic pancreatic adenocarcinoma [J]. *Drugs*, 2017, 77(7): 785 - 792.
- [10] YOSHINO K, NAKAMURA K, TERAJIMA Y, *et al.* Comparative studies of irinotecan-loaded polyethylene glycol-modified liposomes prepared using different PEG-modification methods [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1818(11): 2901 - 2907.
- [11] CASADÓ A, SAGRISTÁ ML, MORA M. Formulation and *in vitro* characterization of thermosensitive liposomes for the delivery of irinotecan [J]. *J Pharm Sci*, 2014, 103(10): 3127 - 3138.
- [12] HE W, DU YW, ZHOU WY, *et al.* Redox-sensitive dimeric camptothecin phosphatidylcholines-based liposomes for improved anticancer efficacy [J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2019, 14(23): 3057 - 3074.
- [13] 白霜. 基于天然多糖类刺激响应型聚合物药物载体的构建及其在肿瘤治疗中的应用 [D]. 重庆: 西南大学, 2019.
- [14] LU L, ZHENG Y, WENG SQ, *et al.* Complete regression of xenograft tumors using biodegradable mPEG-PLA-SN38 block copolymer micelles [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2016, 142: 417 - 423.
- [15] LIU FY, LI AQ, LI F, *et al.* Entrapping instantly-cleaved CPT prodrugs in polymeric micelles for CPT delivery [J]. *Chemistry Select*, 2019, 4(42): 12428 - 12433.
- [16] WANG YT, HUANG Q, HE X, *et al.* Multifunctional melanin-like nanoparticles for bone-targeted chemo-photothermal therapy of malignant bone tumors and osteolysis [J]. *Biomaterials*, 2018, 183: 10 - 19.
- [17] YANG JC, CHEN Y, LI YH, *et al.* Magnetic resonance imaging-guided multi-drug chemotherapy and photothermal synergistic therapy with pH and NIR-stimulation release [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(27): 22278 - 22288.
- [18] JANG DJ, MOON C, OH E. Improved tumor targeting and anti-tumor activity of camptothecin loaded solid lipid nanoparticles by preinjection of blank solid lipid nanoparticles [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 80: 162 - 172.
- [19] WANG JH, MUHAMMAD N, LI TT, *et al.* Hyaluronic acid-coated camptothecin nanocrystals for targeted drug delivery to enhance anticancer efficacy [J]. *Mol Pharm*, 2020, 17(7): 2411 - 2425.
- [20] AYYANAAR S, KESAVAN MP, SIVARAMAN G, *et al.* Reactive oxygen species (ROS)-responsive microspheres for targeted drug delivery of camptothecin [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2019, 52: 722 - 729.
- [21] ZHANG HH, SUN Y, HUANG R, *et al.* pH-sensitive prodrug conjugated polydopamine for NIR-triggered synergistic chemophotothermal therapy [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2018, 128: 260 - 271.
- [22] 徐冰. 基于前列腺膜抗原的肿瘤靶向喜树碱前药设计、合成及活性评价 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [23] 何东旋. 两性亲喜树碱前药的合成、自组装及其抗肿瘤活性的研究 [D]. 天津: 天津大学, 2017.
- [24] YUAN X, LIU L, WANG W, *et al.* Development of (G3-C12)-mediated camptothecin polymeric prodrug targeting to Galectin-3 receptor against androgen-independent prostate cancer [J]. *Int J Pharm*, 2020, 580: 119123.
- [25] SAHOO NG, BAO HQ, PAN YZ, *et al.* Functionalized carbon nanomaterials as nanocarriers for loading and delivery of a poorly water-soluble anticancer drug: a comparative study [J]. *Chem Commun (Camb)*, 2011, 47(18): 5235 - 5237.
- [26] REN SS, YANG J, MA L, *et al.* Ternary-responsive drug delivery with activatable dual mode contrast-enhanced *in vivo* imaging [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(38): 31947 - 31958.
- [27] 李沁园, 娄丽娜, 龙晓露, 等.  $\beta$ -环糊精及其衍生物用作药物载体的研究进展 [J]. 现代盐化工, 2020, 47(4): 1 - 2.
- [28] LI RM, WANG Y, YANG Q, *et al.* Enhanced stability of the pharmacologically active lactone form of 10-hydroxycamptothecin by self-microemulsifying drug delivery systems [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2020, 21(8): 324.
- [29] 吴豪, 胡茂松, 罗利霞, 等. 肿瘤微环境响应型喜树碱及其衍生物纳米前药的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(11): 2852 - 2865.
- [30] 马志红, 廉猛, 苏才丽, 等. 铁死亡与肿瘤的研究进展 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2018, 34(11): 1247 - 1251.

编辑: 蒋欣欣/接受日期: 2022-05-18