·综述·

水溶性及靶向性紫杉醇前药的研究进展

马晶晶,杨　政,郭　惠,张莹莹,刘理想,周　静,靳如意,李　治,唐于平
(陕西中医药大学中药基础与新药研究重点实验室,咸阳 712046)

[摘要]　获得美国 FDA 批准的第一个来自天然植物的化学药物紫杉醇(paclitaxel,PTX)是一个广谱抗肿瘤药物,具有良好的抗肿瘤活性。但由于其本身复杂的化学结构、水溶性差、吸收不好等缺点限制了其在临床上的广泛应用。因此,如何改善其水溶性,提高生物利用度及其在肿瘤组织的靶向性,是近年来亟待解决的难点与重点。本文就近年来以改善其水溶性及靶向性的紫杉醇前药的研究进展进行简单综述。

[关键词]　紫杉醇前药;水溶性;靶向性;抗肿瘤
[中图分类号]　R979.1　　[文献标志码]　A　　[文章编号]　1003－3734(2021)16－1489－09

Research progress in improving water solubility and targeting of paclitaxel by prodrugs

MA Jing-jing, YANG Zheng, GUO Hui, ZHANG Ying-ying, LIU Li-xiang, ZHOU Jing,
JIN Ru-yi, LI Zhi, TANG Yu-ping
(*Key Lab Basic & New Herbal Medicament Research*, *Shaanxi University of Chinese Medicine*, *Xianyang* 712046, *China*)

[**Abstract**]　Paclitaxel, the first natural plant-derived chemical approved by the US FDA, is a broad-spectrum antitumor drug with good antitumor activity. However, due to its complex chemical structure, disadvantages such as poor water solubility and poor absorption limit its widespread clinical application. Therefore, how to improve its water solubility, bioavailability and targeting effect in tumor tissues has been a difficult and important issue to be solved. In this article, we briefly reviewed the research progress of paclitaxel prodrugs that improve its water solubility and targeting in recent years.

[**Key words**]　paclitaxel prodrug; water solubility; targeting; antitumor

紫杉醇(paclitaxel,PTX)是一种从短叶红豆杉中分离得到的三环二萜类化合物(见图 1),被广泛用于乳腺癌、卵巢癌、非小细胞肺癌(NSCLC)等治疗[1-3]。研究发现,紫杉醇作为一种新型微管稳定剂,其主要作用机制是通过诱导和促进微管蛋白聚合、抑制微管解聚、诱导细胞周期阻滞和促进凋亡,从而发挥抗肿瘤作用[4]。然而,紫杉醇复杂的化学结构和众多的疏水性基团致使其水溶性差,限制了临床应用[5]。传统的紫杉醇注射液[商品名:泰素(Taxol)]是将其溶解在由聚氧乙烯蓖麻油(cremophor EL)与无水乙醇 1∶1(*v*/*v*)混合的溶液中,但高浓度的 cremophor EL 会产生明显的不良反应,包括神经毒性和严重的过敏反应[6]。同时泰素还具有易产生耐药性、血药浓度维持时间短、在肿瘤组织中的浓度低、无靶向性等缺点[7]。除此之外,有研究表明其会导致紫杉醇的抗肿瘤活性降低[8-9]。因此,寻求新的改善紫杉醇水溶性的方法,提高药物靶向性,使其具有良好的抗肿瘤活性和安全性一直是肿瘤治疗领域的研究热点。

[基金项目]　国家自然科学基金青年基金资助项目(81001669);陕西省中医药管理局资助项目(ZYMS005);陕西中医药大学学科创新团队资助项目(2019-PY02);陕西省自然科学基础研究重点资助项目(2020JZ-55);陕西中医药大学大学生创新创业计划资助项目(201805118,S201910716061)

[作者简介]　马晶晶,女,硕士研究生,研究方向:天然药物化学。E-mail:1152996783@qq.com。杨政,男,硕士研究生,研究方向:天然药物化学。E-mail:1308162478@qq.com。
[通讯作者]　郭惠,女,教授,研究方向:天然药物化学。联系电话:(029)38185165,E-mail:guohui@sntcm.edu.cn。唐于平,男,教授,研究方向:中药药效物质基础研究。联系电话:(029)38185165,E-mail:yupingtang@sntcm.edu.cn。

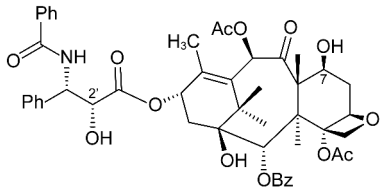


图 1 紫杉醇的结构式

前药设计在新药的研发过程中逐渐被人们所熟知。通过对紫杉醇的结构特点研究发现,紫杉醇前体药物的设计位点通常在 2′-OH 或 7-OH 位,使其在体内特异性酶或酸碱度(pH)等作用下释放出母药紫杉醇,发挥抗肿瘤活性[10-11]。水溶性紫杉醇前药能够极大程度上解决紫杉醇极难溶于水的问题,提高生物相容性。非选择性的水溶性紫杉醇前药在对肿瘤组织发挥疗效的同时,对正常组织也造成了伤害[12],由于药物靶向性差而引起的不良反应引起了科研工作者的广泛关注。针对上述特性,本文就近年来对水溶性及靶向性紫杉醇前药做简单综述。

1 水溶性紫杉醇前药

随着人们对紫杉醇的抗肿瘤机制的深入了解,使其具有更强的水溶性或生物活性成为紫杉醇临床应用的关键。选择合适的方法使紫杉醇前体药物直接溶于水,以获得更好的生物相容性,对于其自身简单的结构修饰以及磷酸酯类衍生物的前药合成被认为是可行的。此外,水溶性高分子聚合物与紫杉醇共价键结合的前药,也可提高其水溶性。

1.1 异紫杉醇(isotaxel)

Hayashi 等[13]合成了一种新型水溶性紫杉醇前体药物 isotaxel。该前体药物通过 O-N 酰基迁移及简单的 pH 依赖的化学机制实现了更高的水溶性,并形成紫杉醇,见图 2。该前药是紫杉醇的 2'-*O*-苯甲酰异形体,在紫杉醇转化过程中没有额外的功能助剂释放,解决了因增溶剂或助溶剂的使用所造成的潜在不良反应,成为毒理学和医学经济学的一大优势。

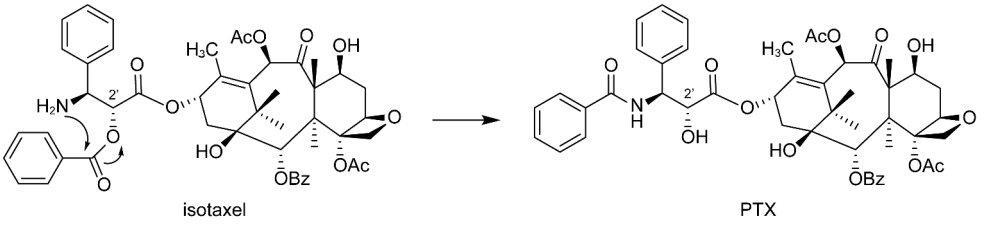


图 2 异紫杉醇的 O-N 酰基向紫杉醇的迁移

1.2 磷酸酯类衍生物

磷酸盐可以增加前体药物的水溶性,并且在体内可以通过磷酸酶的作用释放出母体药物,因此磷酸酯类衍生物的应用是水溶性前体药物设计中最受欢迎的策略之一。Moosavi-Movahedi 等[14]合成了一种涉及磷酸酶作用的前药,见图 3,该前药有比单独的三磷酸酯剂高约 1 000 倍的亲脂性和比紫杉醇高 500 倍的水溶性,显现出较好的亲水-亲脂性平衡,能够更好地穿过膜屏障,并在酶的作用下裂解,对乳腺癌细胞产生较高的抗肿瘤活性。

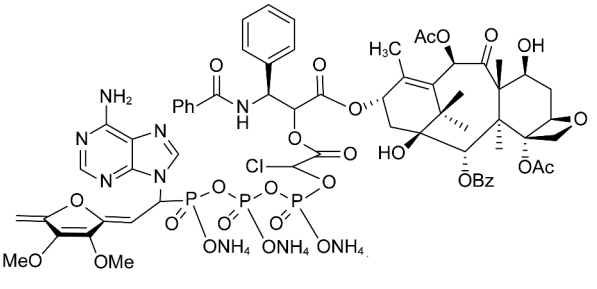


图 3 含紫杉醇的三磷酸盐结构式

1.3 水溶性高分子前药

水溶性高分子聚合物通过化学键合与疏水性小分子药物连接制成药物前体,在使水溶性提高的同时,借助高通透性和滞留(enhanced permeability and retention, EPR)效应,让高分子聚合物纳米颗粒向肿瘤组织聚集,从而实现治疗药物的靶向输送。目前研究的紫杉醇高分子聚合物前药主要有紫杉醇-聚谷氨酸(PTX-PG)前药、紫杉醇-聚乙二醇(PTX-PEG)前药。并且,含聚乙二醇(PEG)的两亲性聚合物在水相中能够自动聚集成聚合物胶束或胶束状聚集体,其纳米核壳结构在医学载药领域和分离技术方面具有优越的应用潜力[15]。

Li 等[16]将聚谷氨酸(PG)的羧基和 PTX 的 7-OH 通过酯键直接连接形成高水溶性前药,对于卵巢癌 OCA-1 和乳腺癌 13762F 移植瘤的疗效明显优于紫杉醇,且最大耐药量也显著提高。此外,PG 与 PTX 相连接形成的紫杉醇前药 poliglumex(CT-2103),目前已经进入Ⅲ期临床研究,且对乳腺癌、NSCLC

的疗效良好,不良反应也明显减少[17-18]。

PEG 作为一种高水溶性的药物载体,具有良好的生物相容性,是美国 FDA 批准认证的注射用高分子聚合物。Zhang 等[19]通过 3 步反应合成了前药 PEG5000-lysyl-(a-Fmoc-ε-t-Boc-lysine)2(PEG-Fmoc),具有高载药量(36%)、稳定性良好,低毒性等特点。体内研究表明,其抗肿瘤活性明显优于临床所使用的 PTX 制剂,在体内可达到缓释的效果,最大耐受剂量可达 120 mg·kg^{-1},具有良好的临床开发前景。

此外,PEG 链的长度也有可能影响到前药的抗肿瘤疗效。光动力学治疗(photodynamic therapy,PDT)作为一种临床认可的微创技术,在肿瘤治疗中受到了极大的关注[20-22]。在 690 nm 激光的照射下,Pc-(L-PTX)$_2$ 产生单线态氧,随之利用光动力学效应释放 PTX,对化疗部位产生持续的化学作用,故 Thapa 等[23]为解决 Pc-(L-PTX)$_2$ 的高亲脂性与非选择性,以不同长度的 PEG 为间隔物,制备了叶酸(FA)偶联的 PTX 前体药物和光活化前体药物 FA-PEGn-Pc-L-PTX [n = 0(0k), ~23(1k), ~45(2k), ~80(3.5k), ~114(5k)]。实验结果表明,随着 PEG 链的增长,药物的水溶性随之增强,但 PEG 长度也影响非特异性和叶酸受体介导的前药摄取。在 SKOV-3 细胞中,中型 PEG(1k,2k 或 3.5k)化前体药物显现出高选择性。并且与无 PEG 或最长 PEG(5k)前药[半抑制浓度(IC_{50}) = 400 nmol·L^{-1}]相比,中型 PEG(1k,2k 或 3.5k)前药(IC_{50} = 130 nmol·L^{-1})表现出更强的光毒性效应。

2 靶向性紫杉醇前药

根据紫杉醇药物前体键合载体种类的不同,可将紫杉醇前药分为小分子前药和高分子聚合物前药。小分子前药的设计克服了紫杉醇的低水溶性,而对于大分子前药,水溶性高分子聚合物或蛋白通过化学键合的方法与疏水性小分子药物连接,可以使原药的理化性质和生物特性得到相应改善,并通过 EPR 效应被动靶向富集在肿瘤组织,释放小分子药物,延长血液循环,降低药物毒性[24-25]。高分子聚合物可用作两亲性聚合物载体负载疏水性药物紫杉醇,构建紫杉醇纳米递送系统。

肿瘤组织的微环境为低氧、低 pH 值、温度高等,基于肿瘤微环境的改变构建了刺激响应(pH 响应、氧化还原响应、温度响应、磁响应)的纳米诊疗体系[26-27],增加药物在肿瘤组织的富集,增强了靶向性,减小了对正常组织的不良反应。

2.1 小分子靶向性前药

2.1.1 基于酶响应的靶向性前药 肿瘤组织中存在许多过表达的酶,β-*D*-葡萄糖醛酸酶(β-*D*-glucuronidase)就在坏死性肿瘤中以高浓度存在。高活性的紫杉醇被 β-glucuronide 修饰后可以提高选择性和紫杉醇的水溶性。Alaoui 等[28]利用抗体导向酶-前药疗法,成功合成了能被 β-glucuronide 激活的紫杉醇前药(见图 4),在活化酶存在的条件下,具有较好的稳定性与药物释放率。并测定了在 β-*D*-葡萄糖醛酸酶存在与不存在下的细胞毒性,与游离紫杉醇相比,所合成前药显现出更高的活性,但仍需进行进一步的体内研究。

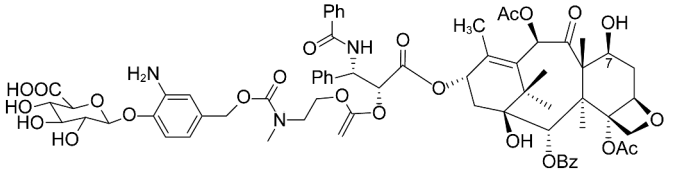


图 4 β-glucuronide 激活的紫杉醇前药的结构式

2.1.2 基于受体的靶向性前药 叶酸受体-α(FA-α)在正常细胞和组织中表达高度保守,甚至无法检测到。然而,其可以在某些类型的肿瘤细胞中高度表达,比正常细胞或组织高出 100 ~ 300 倍[29-30]。水溶性较好的叶酸是 FA-α 的配体,因此可以将药物靶向到 FA-α 的高表达的肿瘤细胞。叶酸作为药物靶向组分与细胞表面受体结合介导细胞内吞的典型示意图见图 5[31]。图中的叶酸键合物只能被高亲和力的叶酸受体识别,而高亲和力的叶酸受体只在肿瘤部位分布与表达,故而实现对于肿瘤组织的靶向。

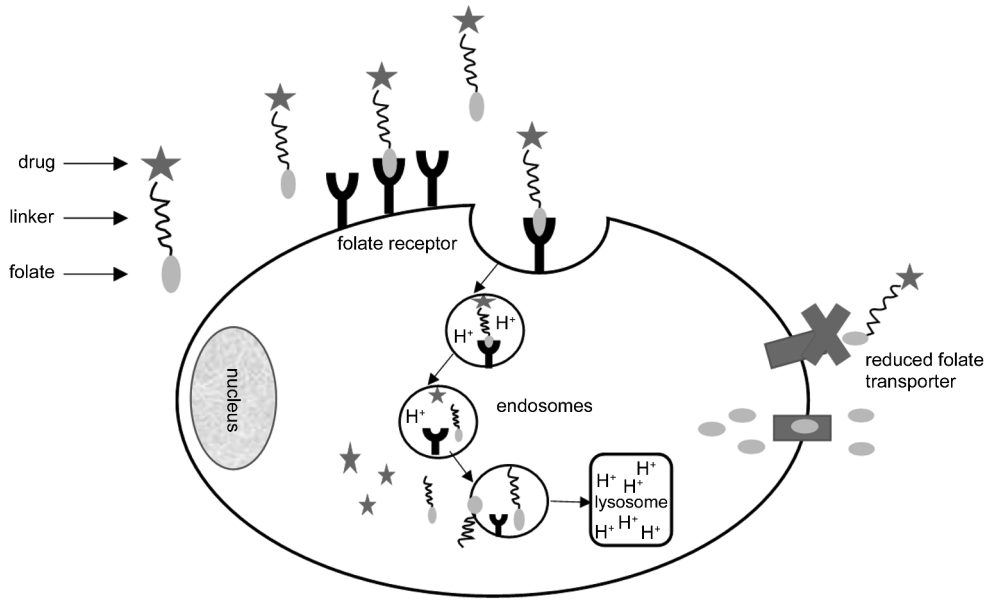


图 5 叶酸受体介导的细胞内吞

Shan 等[32]为解决化疗药物的靶向性差、不良反应严重等问题，合成了肿瘤靶向的多小分子偶联物，将叶酸通过单个氨基酸（Arg 或 Glu）与紫杉醇在 2′-OH 位结合，见图 6。体内外研究表明，叶酸受体介导的 PTX 前药，结合了多小分子载体，提高了 PTX 的水溶性、负载率、靶向性、抗肿瘤活性和毒性。与正常 HEK293 细胞相比，该前药在过表达叶酸受体的肿瘤细胞（即 MDA-MB-231，MCF-7 和 A549）中的摄取量增加，具有良好的抗肿瘤活性和靶向能力。小分子偶联的方法为多小分子作为肿瘤靶向药物传递系统提供了依据。

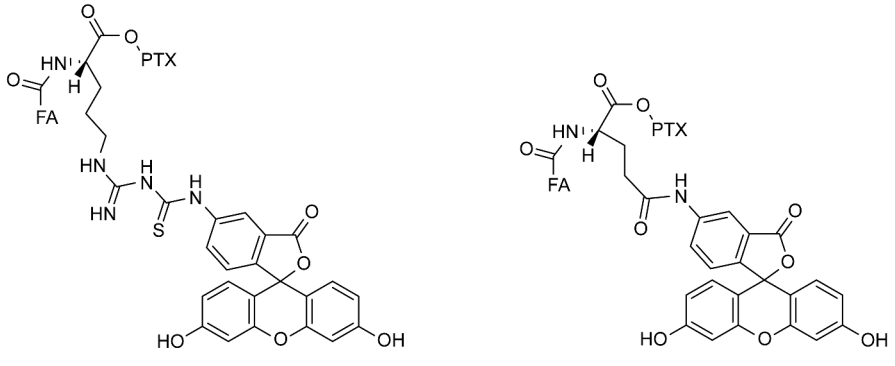


图 6 FA-FITC-Arg-PTX 和 FA-5AF-Glu-PTX 的结构式

赵素华等[33]采用水溶性较好的叶酸配体作为“导向基团”，谷氨酸作为连接叶酸与紫杉醇的连接体，氨基 PEG 作为紫杉醇前药的增溶剂和稳定剂，成功制备了由多个功能性小分子通过共价偶联的叶酸-PEG-谷氨酸-紫杉醇前药（FA-PEG-Glu-PTX）。实验结果表明，成功合成的前药具有较好的溶解性与原药释放动力学曲线，MTT 实验结果也显示，在叶酸配体-受体介导下，前药靶向叶酸受体高表达的肿瘤细胞，减少了对叶酸受体低表达正常细胞的不良反应，为开拓新型靶向性药物传递系统提供了新途径。

2.2 蛋白质类紫杉醇前药

纳米药物的载体多种多样，也有研究者用氨基酸、蛋白质等作为载体材料制备前药。氨基酸作为机体组成与代谢的基本物质，在肿瘤细胞分裂生长中也不可或缺。有研究表明，谷氨酸在肿瘤组织的

生长过程中起着关键性的作用,其摄取率也远高于正常组织[34]。因此,单玲玲等[35]成功制备出了紫杉醇前药谷氨酸-紫杉醇,结构式见图 7,提高了紫杉醇药物的水溶性,增加肿瘤细胞对紫杉醇的摄取量,这也为之后对于紫杉醇的研究提供了新方向。

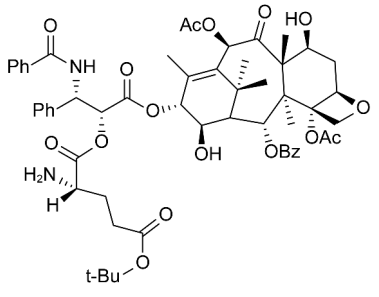


图 7 Glu-PTX 的结构式

蛋白质具有很好的生物相容性和和生物降解性,因此,利用天然的或人工改造的蛋白质合成基于蛋白质的纳米药物运输系统,能够减少载体本身所带来的毒性作用。肿瘤细胞在增殖的过程中,需要大量摄取白蛋白来满足自身需要,根据肿瘤细胞的这一性质,白蛋白成为了药物载体的一个新的研究方向[36]。紫杉醇白蛋白纳米药物 ABI-007(Abraxane)以蛋白质纳米药物递送系统为基础,将紫杉醇负载到人血清白蛋白(HSA)上,自组装形成白蛋白-紫杉醇纳米药物颗粒,该药已被 FDA 批准用于治疗乳腺癌和 NSCLC,并已被证明比原来的单分子形式紫杉醇更有效[37]。

研究发现,这是由于恶性肿瘤细胞中富含大量的半胱氨酸酸性分泌性蛋白(SPARC),而 SPARC 与白蛋白受体 gp60 可以共享一个蛋白结合域,即 SPARC 也能与白蛋白进行特异性结合,从而实现了将 ABI-007 向肿瘤的靶向输送[38-39]。临床试验结果表明,与传统的紫杉醇注射液相比,过敏反应显著降低[40-42]。

2.3 基于环境响应的高分子靶向性前药

由于肿瘤细胞恶性增殖所致的肿瘤微环境是一个复杂的综合系统,有别于正常细胞与其周围组织所形成的微环境。肿瘤细胞代谢旺盛,消耗大量的氧气,使其处于缺氧环境而以乳酸代谢为主要途径,致使微环境呈现弱酸性。此外,代谢旺盛、线粒体故障等原因也会导致内部活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)大量增加[43-44]。

肿瘤的酸性微环境能够很好的使酯键水解。聚谷氨酸(poly-γ-glutamic acid, PGA)具有良好的水溶性,同时也是一种应用广泛的高分子前药载体,利用肿瘤酸性微环境利于酯水解的特点,将紫杉醇 2′位的羟基与 PGA 的多个羧基形成酯键,以响应肿瘤微环境弱酸性实现靶向给药[45]。同时,单硫键具有氧化还原双重响应性,其中氧化敏感性非常强,而二硫键具有很强的还原敏感性,故两者均可对肿瘤细胞高表达的 ROS 和谷胱甘肽(GSH)进行响应。Luo 等[46]分别以单硫醚键和双硫醚键作为连接键,将紫杉醇的 2′-OH 与油酸键合,设计合成脂溶性紫杉醇-硫醚-油酸衍生物 PTX-S-OA 和 PTX-2S-OA,结构式见图 8,并进一步将其制备成新型的聚乙二醇化氧化还原性自组装纳米粒。对其进行稳定性研究,在添加过氧化氢(H_2O_2,模拟活性氧条件)和二硫苏糖醇(DTT,模拟谷胱甘肽条件)的 PBS 缓冲液中进行释放实验,结果证明,2 种前药均能在活性氧或谷胱甘肽的刺激下释放出紫杉醇,使紫杉醇能够靶向肿瘤 ROS/GSH 区域,增强抗肿瘤效果。

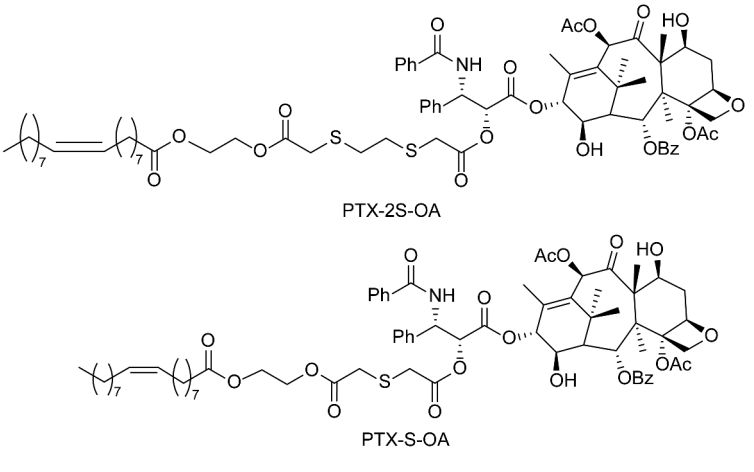


图 8 PTX-2S-OA 和 PTX-S-OA 的结构式

2.3.1 GSH 响应　与体内正常细胞相比，由于肿瘤细胞代谢旺盛、线粒体故障等原因，其内部 ROS 和 GSH 的产生显著增加，故氧化还原能力与正常细胞相比也明显偏高。有研究表明药物载体分子中的硫原子被氧化成亚砜或砜后会导致药物载体的亲水性增加，从而使所载药物加速崩解，释放出活性药物[47]。

Jiang 等[48]利用前药 PTX-SS-C18 与胶质瘤功能肽 Pep-1 相结合自组装成的纳米微粒 Pep-PSNPs，具有极高的载药量，能够通过血脑屏障，以 IL-13Rα2 受体介导的内吞作用靶向治疗胶质母细胞瘤（GMB）。MTT 实验结果显示，Pep-PSNPs 增强了对 U87MG 细胞和大鼠脑血管内皮细胞（BCEC）的毒性，并对胶质肿瘤中的 GSH 具有高敏感性。故 Pep-PSNPs 在利用 PTX 靶向药物递送系统中具有广阔的前景。Han 等[49]制备的无载体高载药量的纳米药物 PTX-s-s-PTX，见图 9，通过二硫键将 PTX 相连接，3，3，3，3-四甲基三碳氰基碘化物（DiR）封装在 PTX-s-s-PTX NPs 的核心内。负载 DiR 得到自组装纳米药物 DSNs 在生物体内具有高稳定性，二硫键作为氧化还原反应的连接，能够促进药物在肿瘤细胞中快速释放紫杉醇，DSNs 协同光热疗法表现显著毒性。利用前药与光热治疗联合，提高了治疗效率，为药物的发展提供了新策略。

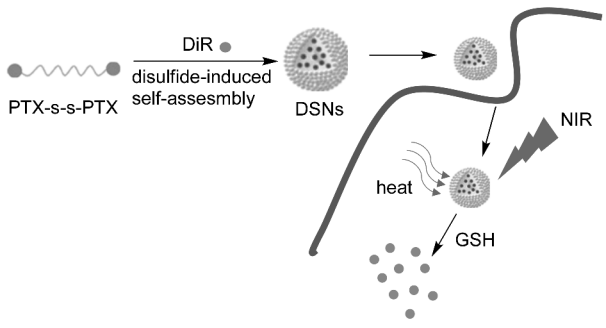


图 9　纳米药物 PTX-s-s-PTX 响应示意图

2.3.2 pH 响应型前药　肿瘤组织与正常组织间以及细胞内外间的 pH 梯度差异，为实现药物靶向到肿瘤组织或细胞内外提供了一个有效的策略方法[50-51]。利用不同程度的 pH 差异，设计合理的紫杉醇 pH 响应型前药，使其在特定部位被激活，实现药物的定点快速释放，对于提高药物的靶向性具有重要意义。

Liu 等[52]设计合成了一种新型的靶向 CD44 受体和 pH 敏感的胶束递药系统 HA-DOCA-His，见图 10。此胶束在 pH 值为 5.0～6.0 的细胞体内能够诱导聚集与变形，使所载药物被释放。依赖 pH 的药物释放，与 pH 值为 7.4～6.5 相比，当 pH 值为 5.0～6.0 时具有更快的释放效率。

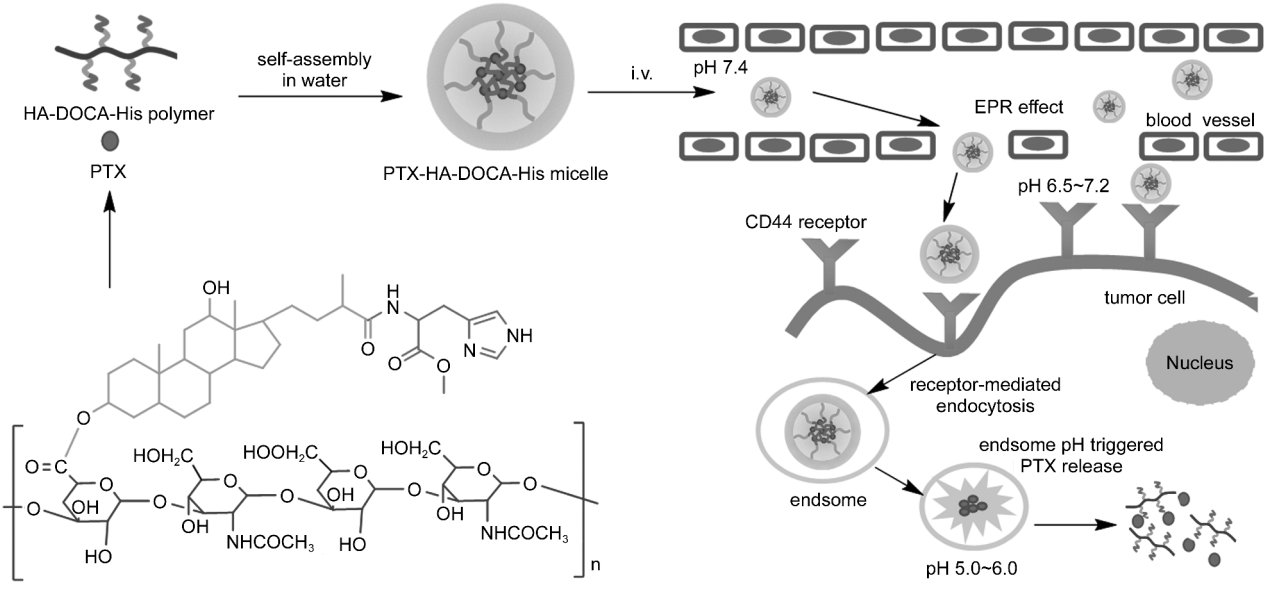


图 10　靶向 CD44 受体的 pH 敏感胶束递药系统 HA-DOCA-His

在胶束系统中，组氨酸（His）已被用来作为肿瘤细胞外 pH 或更酸性的核内体 pH 触发药物释放的有效 pH 敏感基团，定性定量测定实验结果显示，HA-DOCA-His 胶束比 pH 不敏感的 HA-DOCA 胶束

具有更好的细胞摄取性能。HA-DOCA-His 胶束可以通过 CD44 受体介导的内吞作用,转运到细胞内,并触发药物释放到细胞质中。体外细胞毒性研究显示,在 pH 5.8 的 MCF-7 细胞中,载有 PTX 的 HA-DOCA-His 胶束对肿瘤细胞生长的抑制作用比在 pH 6.8 和 pH 7.4 时更强。在 MCF-7 乳腺癌模型中,HA-DOCA-His 胶束具有较好的抗肿瘤作用,这表明具有双重作用的 HA-DOCA-His 胶束能够靶向到细胞内作用并在细胞内释放药物,提高了 PTX 的抗肿瘤疗效,在细胞内输送疏水性药物方面也展现出广阔的前景。

Monteiro 等[53]为解决 PTX 的低溶解性及现有临床用药的不良反应,合成了负载 PTX 的叶酸涂层长循环和 pH 敏感脂质体(SpHL-FA-PTX),并对含有荷瘤的 BALB/c 裸鼠中的 MDA-MB-231 细胞进行了抗肿瘤活性研究。该脂质体由二油基磷脂酰乙醇胺(DOPE)、胆甾醇半芥酸酯(CHEMS)、二硬脂酰磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000 (DSPE-PEG2000)和二硬脂酰磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000-FA (DSPE-PEG2000-FA)组成,各摩尔比分别为 5.7∶3.8∶0.45∶0.05,且在 pH 7.4 下稳定存在,但在酸性条件下 pH 5.0 时极不稳定。一系列的实验结果表明,SpHL-FA-PTX 在 MDA-MB-231 细胞中可大量释放 PTX,诱导 G0/G1 期细胞表达增加,增殖细胞减少,凋亡细胞比例升高,肿瘤生长速度显著降低,表现出良好的抗肿瘤疗效,提供了紫杉醇对于乳腺癌治疗的新策略。

除了上述靶向肿瘤组织 GSH 响应和 pH 响应外,其他靶向肿瘤特异性微环境如受体、低氧环境及过表达的生物分子也得到了相应的发展,也为紫杉醇更好的应用于临床提供了更多的选择性。

3 结语

癌症又称恶性肿瘤,其形成与发展是由多种因素共同导致的,具有细胞分化和增殖异常、生长失去控制、浸润性、转移性以及多药耐药性等特点,严重威胁人类的健康。传统癌症治疗采用“三把斧”,即手术治疗、化疗和放疗,局限性过大且不良反应明显,靶向治疗与免疫治疗成为新的治疗手段并占有较大优势。

紫杉醇作为一线抗肿瘤药,具有广谱的抗肿瘤活性,且抗肿瘤机制独特,逐渐被药物研究者所推崇。然而,由于紫杉醇本身极差的水溶性、选择性差等原因,使其本身疗效及临床使用安全性受到极大的挑战。以紫杉醇为母体,为解决水溶性及靶向性的前药设计策略成为众多研究者不断探索的问题。

临床上使用的泰素以聚氧乙烯蓖麻油与乙醇的混合液来提高紫杉醇的水溶性,严重的不良反应与疗效的降低显露出了传统制剂的不足。随着人们对于疏水性及亲水性的研究,将多个亲水性小分子与紫杉醇共价连接,并采用受体介导靶向,如白蛋白、叶酸等,水溶性得到提高的同时,在配体-受体的介导下,靶向肿瘤细胞,减少对正常组织的毒性,为新型靶向制剂提供了依据。肿瘤病理学环境被人们不断认识和深入了解,通过大分子载体载药,肿瘤组织通过被动靶向或主动靶向的方式,将药物聚集到特定部位,使其被激活,实现药物的定点快速释放,更好地解决了水溶性、靶向性差的问题。然而,临床试验前的一系列问题也需要得到解决:① Abraxane 等临床试用的药物疗效得到了提高,毒性也相应降低,然而在肿瘤部位的蓄积量达到一定范围时是否会使周围组织受到侵害也是值得思考的一个问题。② 纳米药物虽可成为紫杉醇新的制剂方式,降低了不良反应,但是目前仍具有疗效低的特点,其原因可能是由于人体本身及肿瘤组织的多级、复杂的生物屏障,这对靶向载体的整体设计提出了新要求[54]。③ 多药耐药性是诸多抗肿瘤药物的一个难题[55],将纳米制剂与肿瘤微环境响应性结合,水溶性、靶向性得到解决,多药耐药性能否也能得到降低需要更深入的研究。未来的研究会更多样化、智能化,更多的制剂方式或联合治疗被大量开发应用,相信人们面对挑战有必胜的决心,紫杉醇类药物的临床疗效会得到极大提高,临床治疗前景广阔。

[参 考 文 献]

[1] 史清文. 天然药物化学史话:紫杉醇[J]. 中草药, 2011, 42(10): 1878 - 1884.

[2] WEAVER BA. How taxol/paclitaxel kills cancer cells[J]. *Mol Biol Cell*, 2014, 25(18): 2677 - 2681.

[3] 董海鹏. 紫杉醇脂质体与传统紫杉醇治疗乳腺癌和非小细胞肺癌的效果分析[J]. 中国实用医药, 2017,12(21): 126 - 127.

[4] ZHANG ZP, MEI L, FENG SS. Paclitaxel drug delivery systems [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2013,10(3): 325 - 340.

[5] WANG Y, LI X, WANG L, *et al*. Formulation and pharmacokinetic evaluation of a paclitaxel nanosuspension for intravenous delivery[J]. *Int J Nanomedicine*, 2011, 6: 1497 - 1507.

[6] KOUDELKA S, TURÁNEK J. Liposomal paclitaxel formulations [J]. *J Control Release*, 2012, 163(3): 322 - 334.

[7] 周蔚, 周彩存, 孟淑燕, 等. 靶向肺癌的紫杉醇长循环脂质体抑瘤作用研究[J]. 肿瘤, 2011, 31(3): 203 - 209.

[8] NG SSW, FIGG WD, SPARREBOOM A. Taxane-mediated antiangiogenesis *in vitro*: influence of formulation vehicles and binding proteins[J]. *Cancer Res*, 2004, 64 (3):821 - 824.

[9] 张珂，钱磊，赵云雪. 紫杉醇载药体系及其抗肿瘤活性和临床应用[J]. 生物物理学报，2012，28(3)：200－211.

[10] OVERCHUK M，ZHENG G. Overcoming obstacles in the tumor microenvironment：Recent advancements in nanoparticle delivery for cancer theranostics[J]. *Biomaterials*，2018，156(5)：217－237.

[11] WANG Y，LI X，WANG L，*et al*. Formulation and pharmacokinetic evaluation of a paclitaxel nanosuspension for intravenous delivery[J]. *Int J Nanomedicine*，2011，6(5)：1497－1507.

[12] ELSADEK B，GRAESER R，ESSER N，*et al*. Development of a novel prodrug of paclitaxel that is cleaved by prostate-specific antigen：an *in vitro* and *in vivo* evaluation study[J]. *Eur J Cancer*，2010，46 (18)：3434－3444.

[13] HAYASHI Y，SKWARCZYNSKI M，HAMADA Y，*et al*. A novel approach of water-soluble paclitaxel prodrug with no auxiliary and no byproduct：design and synthesis of isotaxel[J]. *J Med Chem*，2003，46(18)：3782－3784.

[14] MOOSAVI-MOVAHEDI AA，HAKIMELAHI S，CHAMANI J，*et al*. Design，synthesis，and anticancer activity of phosphonic acid diphosphate derivative of adenine-containing butenolide and its water-soluble derivatives of paclitaxel with high antitumor activity [J]. *Bioorg Med Chem*，2003，11 (20)：4303－4313.

[15] 吴瑶，曹俊，陈元维，等. 含聚乙二醇两亲性聚合物及其胶束用作药物载体的理论研究及应用潜力[J]. 中国组织工程研究与临床康复，2009，13(47)：9313－9316.

[16] LI C，YU DF，NEWMAN RA，*et al*. Complete regression of well-established tumors using a novel water-soluble poly(L-glutamic acid)-paclitaxel conjugate [J]. *Cancer Res*，1998，58 (11)：2404－2409.

[17] LANGER CJ，O'BYRNE KJ，SOCINSKI MA，*et al*. Phase III trial comparing paclitaxel poliglumex (CT-2103，PPX) in combination with carboplatin versus standard paclitaxel and carboplatin in the treatment of PS 2 patients with chemotherapy-naive advanced non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*，2008，3 (6)：623－630.

[18] LIN NU，PARKER LM，COME SE，*et al*. Phase II study of CT-2103 as first- or second-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer：unexpected incidence of hypersensitivity reactions[J]. *Invest New Drugs*，2007，25(4)：369－375.

[19] ZHANG P，HUANG Y，LIU H，*et al*. A PEG-Fmoc conjugate as a nanocarrier for paclitaxel[J]. *Biomaterials*，2014，35(25)：7146－7156.

[20] ABU-YOUSIF AO，MOOR AC，ZHENG X，*et al*. Epidermal growth factor receptor-targeted photosensitizer selectively inhibits EGFR signaling and induces targeted phototoxicity in ovarian cancer cells[J]. *Cancer Lett*，2012，321(2)：120－127.

[21] AGOSTINIS P，BERG K，CENGEL KA，*et al*. Photodynamic therapy of cancer：an update[J]. *CA Cancer J Clin*，2011，61 (4)：250－281.

[22] SHAFIRSTEIN G，BATTOO A，HARRIS K，*et al*. Photodynamic therapy of non-small cell lung cancer. narrative review and future directions[J]. *Ann Am Thorac Soc*，2016，13(2)：265－275.

[23] THAPA P，LI M，KARKI R，*et al*. Folate-PEG conjugates of a far-red light-activatable paclitaxel prodrug to improve selectivity toward folate receptor-positive cancer cells[J]. *ACS Omega*，2017，2(10)：6349－6360.

[24] TORCHILIN V. Tumor delivery of macromolecular drugs based on the EPR effect[J]. *Adv Drug Deliv Rev*，2011，63(3)：131－135.

[25] FANG J，NAKAMURA H，MAEDA H. The EPR effect：Unique features of tumor blood vessels for drug delivery，factors involved，and limitations and augmentation of the effect[J]. *Adv Drug Deliv Rev*，2011，63(3)：136－151.

[26] ZHU L，TORCHILIN VP. Stimulus-responsive nanopreparations for tumor targeting[J]. *Integr Biol (Camb)*，2013，5(1)：96－107.

[27] UPRETI M，JYOTI A，SETHI P. Tumor microenvironment and nanotherapeutics[J]. *Transl Cancer Res*，2013，2(4)：309－319.

[28] ALAOUI AE，SAHA N，SCHMIDT F，*et al*. New Taxol (paclitaxel) prodrugs designed for ADEPT and PMT strategies in cancer chemotherapy[J]. *Bioorg Med Chem*，2006，14(14)：5012－5019.

[29] SCHREINER J，THOMMEN DS，HERZIG P，*et al*. Expression of inhibitory receptors on intratumoral T cells modulates the activity of a T cell-bispecific antibody targeting folate receptor[J]. *Oncoimmunology*，2016，5(2)：e1062969.

[30] SHAN LL，CUI SS，DU CL，*et al*. A paclitaxel-conjugated adenovirus vector for targeted drug delivery for tumor therapy[J]. *Biomaterials*，2012，33(1)：146－162.

[31] HILGENBRINK AR，LOW PS. Folate receptor-mediated drug targeting：From therapeutics to diagnostics[J]. *J Pharm Sci*，2005，94(10)：2135－2146.

[32] SHAN L，LIU M，WU C，*et al*. Multi-small molecule conjugations as new targeted delivery carriers for tumor therapy[J]. *Int J Nanomedicine*，2015，10(1)：5571－5591.

[33] 赵素华，杨秀勤，朱伟，等. 水溶性紫杉醇前药的制备及抗肿瘤活性的研究[J]. 中国药理学通报，2016，32(12)：1711－1717.

[34] WANG VM，FERREIRA RMM，ALMAGRO J，*et al*. CD9 identifies pancreatic cancer stem cells and modulates glutamine metabolism to fuel tumour growth[J]. *Nat Cell Biol*，2019，21 (11)：1425－1435.

[35] 单玲玲，高贵珍，曹稳根，等. 紫杉醇前药的合成及其对肿瘤细胞活性抑制的研究[J]. 宿州学院学报，2013，28(6)：56－58.

[36] HUBAULT M，FAURE R，WALTER T，*et al*. Nab-paclitaxel use in pancreatic cancer：practical aspects and consequences in a French oncology day-care unit[J]. *Bull Du Cancer*，2015，102 (5)：403－404.

[37] CASALUCE F，SGAMBATO A，ROSSI A，*et al*. The US FDA has approved Abraxane® for the treatment of non-small-cell lung cancer[J]. *Lung Cancer Manage*，2012，1(4)：251－254.

[38] YIU GK，CHAN WY，NG SW，*et al*. SPARC (secreted protein acidic and rich in cysteine) induces apoptosis in ovarian cancer cells[J]. *Am J Pathol*，2001，159(2)：609－622.

[39] CHEN J，WANG M，XI B，*et al*. SPARC is a key regulator of proliferation，apoptosis and invasion in human ovarian cancer [J]. *PLoS One*，2012，7(8)：e42413.

[40] IBRAHIM NK，SAMUELS B，PAGE R，*et al*. Multicenter phase II trial of ABI-007，an albumin-bound paclitaxel，in women with metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*，2005，23(25)：6019－6026.

[41] GRADISHAR WJ，TJULANDIN S，DAVIDSON N，*et al*. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated Castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer[J]. *J Clin Oncol*，2005，23(31)：7794－7803.

[42] YAMADA K，YAMAMOTO N，YAMADA Y，*et al*. Phase I and pharmacokinetic study of ABI-007，albumin-bound paclitaxel，administered every 3 weeks in Japanese patients with solid tumors [J]. *Jpn J Clin Oncol*，2010，40(5)：404－411.

[43] BEHREND L，HENDERSON G，ZWACKA RM. Reactive oxygen species in oncogenic transformation[J]. *Biochem Soc Trans*，2003，31(Pt 6)：1441－1444.

[44] WANG M，SUN S，NEUFELD CI，*et al*. Reactive oxygen species-responsive protein modification and its intracellular delivery for targeted cancer therapy[J]. *Angew Chem Int Ed*，2014，53

(49): 13444 – 13448.

[45] VAN S, DAS SK, WANG X, *et al*. Synthesis, characterization, and biological evaluation of poly(L-γ-glutamyl-glutamine)-paclitaxel nanoconjugate[J]. *Int J Nanomedicine*, 2010, 5: 825 – 837.

[46] LUO C, SUN J, LIU D, *et al*. Self-assembled redox dual-responsive prodrug-nanosystem formed by single thioether-bridged paclitaxel-fatty acid conjugate for cancer chemotherapy[J]. *Nano Lett*, 2016, 16(9): 5401 – 5408.

[47] WANG J, SUN X, MAO W, *et al*. Tumor redox heterogeneity-responsive prodrug nanocapsules for cancer chemotherapy[J]. *Adv Mater*, 2013, 25(27): 3670 – 3676.

[48] JIANG Y, WANG X, LIU X, *et al*. Enhanced antiglioma efficacy of ultrahigh loading capacity paclitaxel prodrug conjugate self-assembled targeted nanoparticles[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(1): 211 – 217.

[49] HAN X, CHEN J, JIANG M, *et al*. Paclitaxel-paclitaxel prodrug nanoassembly as a versatile nanoplatform for combinational cancer therapy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8(49): 33506 – 33513.

[50] TIAN L, BAE YH. Cancer nanomedicines targeting tumor extracellular pH[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2012, 99: 116 – 126.

[51] DANHIER F, FERON O, PRÉAT V. To exploit the tumor microenvironment: Passive and active tumor targeting of nanocarriers for anti-cancer drug delivery[J]. *J Control Release*, 2010, 148(2): 135 – 146.

[52] LIU YH, ZHOU CM, WANG WP, *et al*. CD44 receptor targeting and endosomal pH-sensitive dual functional hyaluronic acid micelles for intracellular paclitaxel delivery[J]. *Mol Pharm*, 2016, 13(12): 4209 – 4221.

[53] MONTEIRO LOF, FERNANDES RS, CASTRO L, *et al*. Paclitaxel-loaded folate-coated pH-sensitive liposomes enhance cellular uptake and antitumor activity[J]. *Mol Pharm*, 2019, 16(8): 3477 – 3488.

[54] 王小宁,郝晶,闫梦茹,等. 叶酸-壳聚糖-单壁碳纳米管-紫杉醇复合物的制备及体外抗肿瘤活性[J]. 中国新药杂志, 2020,29(2):213 – 219.

[55] 刘元芬,周咏梅. 紫杉醇与吉西他滨联合抗肿瘤作用机制及共载给药系统的研究进展[J]. 中国新药杂志,2019,28(9): 1081 – 1086.

编辑:刘卓越/接受日期:2021 – 05 – 24