

专论与综述

抗癌药研发的新策略:纳米靶向的高分子偶联
抗癌症干细胞药物

谢爱云¹, 李小华², 李高全¹

(1. 大连理工大学 制药科学与技术学院, 辽宁 大连 116024; 2. 重庆市长寿区人民医院 药学部, 重庆 401220)

摘要:过去二十多年来,已有 5 个高分子偶联抗癌药(包括 3 个抗体偶联药物)被 FDA 批准进入市场,此外还有很多高分子偶联抗癌药被推向临床试验。作为肿瘤中存在的很小的细胞亚群(只占 0.1%~5%),癌症干细胞是导致肿瘤耐药、复发和转移的根源。过去几年来,抗癌症干细胞药物的研究获得了飞速的进展,已有近 30 个抗癌症干细胞药物被推向临床试验。合成高分子偶联抗癌症干细胞药物有助于解决抗癌症干细胞药物水溶性差、代谢稳定性差、毒副作用、抗药性、靶向性等问题。将高分子治疗纳米医学与抗癌症干细胞药物结合,合成高分子偶联抗癌症干细胞药物,在与传统抗癌药联用的情况下,既能清除癌症干细胞,又能杀灭癌细胞,为治愈癌症带来了新的希望,具有极其广阔的前景。

关键词:癌症干细胞;抗癌症干细胞药物;高分子偶联抗癌症干细胞药物;抗癌药;高分子偶联抗癌药

中图分类号:R914.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1008-021X(2015)01-0047-05

New Strategy for the Research & Development of Anti - cancer Drugs:
Nano - Targeting Polymer - (Anti - CSC Drug) Conjugates

Xie Aiyun¹, Li Xiaohua², Li Gaoquan¹

(1. School of Pharmaceutical Science and Technology, Dalian University of Technology, Dalian 116024, China;
2. Department of Pharmacy, Changshou District, People's Hospital, Chongqing 401220, China)

Abstract:In the past 20 years, a total of 5 polymer - drug conjugates (including 3 antibody - drug conjugates) have been approved by FDA for market sale. Besides these, many polymer - drug conjugates have been moved to clinical trials. As a very small subpopulation in tumor (only 0.1% ~ 5%), the cancer stem cell (CSC) is the root to cause drug resistance, relapse and metastasis of cancer. In the past few years, great progress has been made on the investigation of the anti - CSC drugs. About 30 anti - CSC investigational new drugs have been advanced to clinical trials. Synthesis of polymer - (anti - CSC drug) conjugates can help to solve the problems of anti - CSC drugs such as poor aqueous solubility, poor metabolic stability, side - effect, drug resistance, targetability, etc. Overall, combining polymer therapeutics nanomedicine with the anti - CSC drugs and synthesizing polymer - (anti - CSC drug) conjugates has brought new hope for curing the cancer and possesses bright prospect.

Key words:cancer stem cells (CSC); anti - CSC drugs; polymer - (anti - CSC drug) conjugates; anti - cancer drugs; polymer - (anti - cancer drug) conjugates

近年来,恶性肿瘤的发病呈现年轻化、发病率和死亡率“三线”走高的趋势,已成为仅次于心血管疾病危害人类生命健康的主要杀手。世界卫生组织(WHO)在 2014 年 2 月 3 日发表了《全球癌症报告 2014》,称全球癌症患者和死亡病例都在令人不安地增加,新增癌症病例有近一半出现在亚

洲,其中大部分在中国,中国新增癌症病例高居第一。在肝、食道、胃和肺等 4 种恶性肿瘤中,中国新增病例和死亡人数均居世界首位。2012 年全世界共新增 1400 万癌症病例并有 820 万人死亡,其中,中国新增 307 万癌症患者并有约 220 万人死亡,分别占全球总量的 21.9% 和 26.8%。报告预测全

收稿日期:2014 - 10 - 29
基金项目:中央高校基本科研业务费专项资金资助(DUT13RC(3)22)

作者简介:谢爱云(1989—),女,山东菏泽人,大连理工大学在读硕士研究生,主要从事高分子偶联抗癌症干细胞药物的有机合成及其生物测试研究。通讯作者:李高全(1969—),重庆铜梁人,北京大学本科毕业,美国威斯康辛大学麦迪逊分校有机化学博士,先后在美国 Abbott Laboratories、Sigma - Aldrich、SRI International、Onyx Pharmaceuticals 公司从事药物研发近十年,现为大连理工大学教授,主要从事小分子抗癌药、小分子抗癌症干细胞药物、高分子偶联抗癌药、高分子偶联抗癌症干细胞药物等研究。

球癌症病例将呈现迅猛增长态势,由 2012 年的 1400 万人,将逐年递增至 2025 年的 1900 万人,到 2035 年将达到 2400 万人。

人类在癌症治疗方面已经做出了巨大的努力,除手术、放疗、抗体等,同时开发出了众多化疗小分子抗癌药,但这些小分子抗癌药存在水溶性差、生物稳定性低、毒副作用、耐药性、靶向性差等问题,为此人类进一步开发出了多种高分子偶联抗癌药纳米靶向药物(包括抗体偶联药物)。目前已有 5 个高分子偶联抗癌药(包括抗体偶联药物)被 FDA 批准进入市场销售,此外还有很多高分子偶联抗癌药进入临床试验。在临床前试验中,高分子偶联抗癌药纳米靶向药物多次清除实体瘤或血癌细胞^[1-2],获得了巨大成功,但在临床上还没有一种药物可以将肿瘤彻底根治。近年来,癌症干细胞(CSC: Cancer Stem Cell)学说^[3]的提出、抗癌症干细胞药物^[4]以及高分子偶联抗癌症干细胞药物^[5]的出现可望使这一现状得到改观。

1 传统的抗癌药

传统的抗癌药主要是一些具有抗癌活性的小分子化合物,据统计已经有超过 200 个小分子抗癌药获得 FDA 批准上市^[6-7],包括烷化剂类如环磷酰胺、卡莫司汀等,抗代谢药如甲氨蝶呤、阿糖胞苷、氟尿嘧啶等,植物碱及天然产物如长春碱、依托泊苷、秋水仙碱、紫杉醇、多西他赛等,细胞毒性抗生素如阿霉素、柔红霉素、博来霉素等,此外还有各种细胞抑制剂如顺铂、卡铂、达卡巴嗪、伊立替康等。在动物实验和临床上这些药物确实显示出了一定的疗效,但是这些小分子抗癌药存在着水溶性差、代谢稳定性差、毒副作用、抗药性、靶向性等问题,限制了其疗效的发挥。

2 高分子偶联抗癌药

上世纪末期,随着 Trouet 和 De Duve 发现细胞内吞途径可用于将药物传输至溶酶体,Ringsdorf 提出了高分子偶联药物模型和 Maeda 发现了“增强渗透和保留”(EPR: Enhanced Permeability and Retention)效应,纳米技术在健康科学中逐渐得到广泛应用,并催生了纳米医学这一新学科^[8]。其主要研究对象为纳米药物传输系统(NDDS: Nano Drug Delivery System),主要包括脂质体乳膏、纳米悬浮物、高分子纳米颗粒、高分子治疗和用于基因传输的纳米颗粒等方向,可以大幅度地提高药物的生物利用度和药物动力学,具有极高的药用与商业价值。其中,高分子治疗是纳米医学最为成功的领域,包括高分子偶联蛋白质、高分子偶联药物、高分子胶束和高分子药物四个分支。高分子载体主要有聚乙二醇(PEG)、N-(2-羟丙基)甲基丙烯酸酰胺共聚物(HPMA)和聚谷氨酸(PG)等。高分子载体与小分子抗癌药物相偶联可以克服小分子药物的水溶性差、毒副作用大、生物利用度低、抗药性等缺陷。过去 20 多年来,已经有 2 个此类高分子偶联抗癌药被 FDA 批准进入市场销售,如 1993 年被 FDA 批准的 SMANCS,用于治疗肝细胞癌;以及 1994 年被 FDA 批准的 Oncaspar,即 PEG-Asparaginase,用于治疗急性淋巴细胞白血病。

抗癌药物通过特定的连接器如氨基酸或脲等结构共价结合在高分子载体上,高分子偶联抗癌药通常以静脉注射的方式用药,这种连接结构在血液循环的过程中是稳定的。肿

瘤毛细血管的渗漏空穴为 40~80 nm,而正常组织和器官毛细血管的渗漏空穴仅为 2~6 nm,通过调节高分子载体的分子量可以控制高分子载体的体积,从而可以使高分子偶联抗癌药只进入肿瘤组织而不进入正常组织,高分子偶联抗癌药就可以被动地聚集在肿瘤组织处,从而导致被动靶向性。聚集在肿瘤组织处的高分子偶联抗癌药可以通过胞饮(Endocytosis)和内吞作用(Internalization)进入癌细胞内,在内涵体和溶酶体内的 pH 值 4.0~6.5 微酸性环境或溶酶体的组织蛋白酶作用下释放出抗癌药物,从而发挥细胞毒性,达到抗癌目的^[9]。

作为高分子载体,聚乙二醇(PEG)是被美国食品药品监督管理局(FDA)批准进行商业化使用的,有着公认的安全性指标。聚乙二醇偶联抗癌药有多个优点:如增加水溶性、延长体内停留、降低代谢酶的降解、提高药物的生物利用度、降低毒性等。有关聚乙二醇作为药物高分子载体的研究很多。Zhao^[1,10-12]等人曾合成过单臂聚乙二醇偶联柔红霉素、四臂聚乙二醇偶联 SN-38(EZN-2208)及分叉聚乙二醇偶联四聚或八聚阿糖胞苷等,皆大幅度地提高了药物的溶解度、半衰期和生物利用度,显著降低了药物的毒性,提高了药物的活体疗效,相关化合物可以或已经进入临床测试。Nektar Therapeutics 公司研制了聚乙二醇化伊立替康(NKTR-102)^[13],在临床前异体接枝小鼠模型中,肿瘤中 NKTR-102 的积累量达到了第一代拓扑异构酶抑制剂的 300 倍,其原因是由于大分子量的 NKTR-102 能够更容易的穿透肿瘤组织的渗漏血管。化合物已进入临床二期。

N-(2-羟丙基)甲基丙烯酸酰胺共聚物作为药物载体的研究开始于上世纪八十至九十年代。N-(2-羟丙基)甲基丙烯酸酰胺共聚物作为药物载体,具有生物相容性,非免疫原性,以及可以根据使用目的对结构进行修饰的特点,可以提高药物的溶解度和疗效^[14]。Kopecek^[15]课题组合成了以 GFLG 四肽为连接链的 N-(2-羟丙基)甲基丙烯酸酰胺共聚物偶联阿霉素(PK1,FCE28068),在临床前动物实验中,PK1 显示了比自由阿霉素更高的活体疗效,在临床试验中,PK1 对有化疗抗药性的病人、对抗癌环类药物的乳腺癌患者、对非小细胞肺癌患者及直肠癌患者均显示疗效。而 Access Pharmaceutical 公司推出的 N-(2-羟丙基)甲基丙烯酸酰胺共聚物偶联铂(Prolindac, AP5436)与小分子抗癌药奥沙利铂(Oxaliplatin)相比,在毒性相当的情况下,Prolindac 对卵巢癌、黑色素瘤及直肠癌的肿瘤细胞具有高得多的疗效^[16]。

聚谷氨酸(PG)作为药物载体具有良好的生物亲和性和生物降解性,可提供药物缓释性、靶向性,并提高药物水溶性,降低药物不良反应,从而提高药物疗效。Li^[17]等人合成了聚谷氨酸偶联紫杉醇(CT-2103 或 Opaxio)。此化合物水溶性极好,在临床前实验的异体接枝肿瘤模型上显示了比紫杉醇高得多的疗效,在三期临床试验中对绝经前雌激素水平正常的女肺癌患者具有更高的存活率。

在高分子偶联抗癌药中还有一个极为成功的领域,那就是抗体偶联药物(ADC: Antibody-Drug Conjugate)。抗体偶联药物是指将抗肿瘤药物与单克隆抗体偶联形成的一种特殊的高分子偶联抗癌药物,它通过抗原和抗体的特异性结合而实现对肿瘤细胞的主动靶向^[18]。从 20 世纪 80 年代研究开始,此类药物共有 3 个被 FDA 批准上市,分别是(1)

Mylotarg,2000 年被 FDA 批准上市,用于治疗 CD133 阳性的 AML 的老年患者,由于一项上市后二期试验显示该药与化疗相比其并不能延长癌症患者的寿命,2010 年 6 月被撤回;(2)Brentuximab Vedotin,2011 年被 FDA 批准上市,用于治疗 CD30 阳性的霍奇金淋巴瘤患者;(3)Ado - Trastuzumab Emtansine,2013 年被 FDA 批准上市,用于治疗晚期 HER2 阳性的乳腺癌患者^[18-19]。由于抗体具有极强的主动靶向,这类药物具有很好的疗效,是纳米靶向药物发展的一个极好的方向。但抗体偶联抗癌药有抗体特异性、难于制备等问题。

总之,过去二十年来,已有 5 个高分子偶联抗癌药被 FDA 批准进入市场销售,还有很多个高分子偶联抗癌药进入临床试验。大量的临床前试验与临床试验表明:高分子偶联抗癌药纳米靶向药物能大幅度地降低抗癌药的毒性,显著提高其疗效,是对传统抗癌药的突破,已成为抗癌药研发的新方向。当然,即使是高分子偶联抗癌药也仍然未能彻底解决癌症的根源问题。

3 抗癌症干细胞药物

1997 年 Dominique 等分离出了具有成瘤能力的白血病干细胞,2003 年 Gabriela 等从乳腺癌细胞中分离鉴定出乳腺癌干细胞,随后其他实体瘤癌症干细胞也被陆续分离出来^[20-22]。癌症干细胞(CSC:Cancer Stem Cell)是指肿瘤细胞中存在的一小部分细胞亚群(只占 0.1%~5%),这种细胞具有类似于干细胞的特征。癌症干细胞具有自我更新、无限增殖以及高致瘤性等特点^[3]。此外,由于癌症干细胞大多数处于休眠状态(G_0)具有极强的耐药性,传统的小分子抗癌药或放疗不能对其有效杀灭,最终导致肿瘤复发和转移。

从 2009 年美国哈佛大学和麻省理工学院的白头研究所进行以盐霉素杀灭乳腺癌干细胞的活体实验起,小分子抗癌症干细胞药物的研究获得了飞速发展^[23]。针对癌症干细胞耐药和成活的不同途径,一些化合物和药物可以选择性地靶向某些已确定的信号通道。这些药物和化合物包括抗生素如盐霉素(Salinomycin),植物化学物质如小白菊内酯(Pathenolide)、环巴胺(Cyclopamine)、左旋表没食子儿茶精-3-没食子酸酯(EGCG:Epigallocatechin-3-Gallate)、姜黄素(Curcumin)、白藜芦醇(Resveratrol)、萝卜硫素(Sulforaphane)和氧化苦参碱(Oxymatrine),小分子抑制剂 Vismodegib 和 Repertaxin,传统药物如二甲双胍(Metformin)、曲尼司特(Tranilast)和硫利达嗪(Thioridazine)等;单克隆抗体如 H90(anti-CD44)、B6H12.2(anti-CD47)、MT110(anti-EpCAM-CD3,双特异性双功能)、P245(anti-CD44)、Catumaxomab(anti-EpCAM-CD3,双特异性双功能)等。在体外和人体异种移植裸鼠实验中发现,这些药物单独或与抑制细胞生长的药物或肿瘤靶向药物组合使用,具有显著的抗癌症干细胞活性^[4]。

由于目前的癌症疗法不能消除癌症干细胞,癌症仍会复发、转移,所以选择性靶向癌症干细胞的抗癌症干细胞药物的引入代表了一种新的根除癌症的治疗方法。迄今为止,已有近 30 个抗癌症干细胞药物被推向临床一、二、三期,但是,同小分子抗癌药物类似,小分子抗癌症干细胞药物也具有各种缺陷如水溶性差如拉帕替尼(Lapatinib)、毒副作用大如盐霉素(Salinomycin)或者生物稳定性差如姜黄素(Curcumin)

等,再加上癌症干细胞极强的抗药性,限制了其疗效的发挥;而单克隆抗体也存在特异性、价格昂贵等问题。

4 高分子偶联抗癌症干细胞药物

合成高分子偶联抗癌症干细胞药物也许能解决抗癌症干细胞药物所面临的以上难题,高分子偶联抗癌症干细胞药物能极大地降低小分子抗癌症干细胞药物所具有的毒性、极大地提升其溶解性与生物稳定性、并增强其靶向性,相对于抗体抗癌症干细胞药物来说价格低廉,并且可以避开癌症干细胞极强的的耐药性,这是因为高分子偶联抗癌症干细胞药物具有较大的分子量,癌症干细胞只能通过内吞和胞饮作用对其进行吸收,避免了小分子抗癌症干细胞药物通过扩散进入癌症干细胞被 p-糖蛋白(p-gp:p-glycoprotein)膜泵出造成的抗药性,从而可大幅度地提升小分子抗癌症干细胞药物的疗效。合成高分子偶联抗癌症干细胞药物的目的在于通过清除癌症干细胞以达到治愈癌症的目的,即从根源上解决癌症问题。此方面的研究正在兴起,少量专利或文章已经发表。

2010 年 2 月 26 日,宋淳^[24]等人递交了“聚乙二醇化环巴胺类似物及其制备方法和用途”的发明专利申请。他们通过酰胺键连接等将聚乙二醇与环巴胺相偶联以制成聚乙二醇偶联环巴胺(PEG-CYP)。环巴胺是癌症中普遍涉及的 Hedgehog 信号通道抑制剂,但有着剧烈毒性。动物实验证明,聚乙二醇偶联环巴胺在异体肿瘤接枝模型中具有抗肿瘤活性,这是高分子偶联抗癌症干细胞药物最早的研究案例。

但此专利却并非是最早公开,首先被公开报道的却是 Zhou^[5]等人合成的治疗前列腺癌的 N-(2-羟丙基)甲基丙烯酸酰胺共聚物偶联环巴胺(HPMA-CYP)。他们首先通过逆向加成裂解链转移(RAFT:Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer)方法制备侧链中含有活性官能团的 N-(2-羟丙基)甲基丙烯酸酰胺共聚物(HPMA-GFLG-TT)前体,然后再将小分子环巴胺偶联到 N-(2-羟丙基)甲基丙烯酸酰胺共聚物上得到 N-(2-羟丙基)甲基丙烯酸酰胺共聚物偶联环巴胺(HPMA-CYP),所得产品具有很低的分子量分布。他们还合成了 N-(2-羟丙基)甲基丙烯酸酰胺共聚物偶联多西紫杉醇(HPMA-DTX),以用于联合治疗。他们评估了两种偶连体对癌症干细胞和非癌症干细胞的体外和体内疗效。在体外实验中,以多烯紫杉醇(DTX)和 HPMA-DTX 作为对照,10 μ M 的 CYP 或含有等当量 CYP 的 HPMA-CYP 可以显著地减少由 RC-92a/hTERT 和 PC-3 细胞形成的肿瘤球的数量;HPMA-CYP 对 PC-3 或 RC-92a/hTERT 前列腺癌细胞系中的 CD133⁺前列腺癌症干细胞具有优先杀伤作用,可以抑制 CD133⁺前列腺癌症干细胞自我更新能力并诱导其凋亡,HPMA-CYP 可以通过减少 CD133⁺亚种群来抑制癌症干细胞的自我更新能力。而 HPMA-DTX 能杀灭非癌症干细胞,但不能杀灭癌症干细胞。在 PC-3 肿瘤异种移植裸鼠实验中,HPMA-DTX 和 HPMA-CYP 的联用表现出了最有效和持久的肿瘤抑制作用。对含有少量 CD133⁺癌症干细胞的残留肿瘤给予 HPMA-CYP 治疗或 HPMA-CYP 与 HPMA-DTX 的联合治疗,证明了 HPMA-CYP 对癌症干细胞有选择性杀伤的特性。

鉴于许多抗药性肿瘤和癌症干细胞高表达结合玻尿酸

(HA)的糖蛋白 CD44 受体,为了获得靶向性和抑制抗药性的肿瘤,Wei^[25]等人合成了亲膜的胆固醇化玻尿酸(CHA)纳米凝胶偶联埃拓泊苷、盐霉素及姜黄素(CHA-ETO、CHA-SAL 和 CHA-CUR),显著地提升了这些抗癌症干细胞药物的生物利用度。在超声波作用下,这些有着憎水核的、载药量高达 20% 的高分子偶联药物形成直径 20~40 nm 的小纳米凝胶颗粒,通过可生物降解的酯连接链持久放药。使用 CD44 阳性的抗药性人乳腺癌和前列腺癌细胞,CHA 偶联药物纳米凝胶的细胞毒性比自由药物或未胆固醇化的玻尿酸偶联药物(HA)高出 2~7 倍。相比于未胆固醇化的 HA 偶联药物,这些纳米凝胶经 CD44 受体调节与癌细胞膜产生作用,被有效内吞,在纳米凝胶折叠展开后通过胆固醇锚在细胞膜表面,明显造成细胞中高度的药物富集。CHA 偶联药物的纳米凝胶能够穿透多细胞组成的肿瘤球,比自由药物和 HA 偶联药物有着更高的细胞毒性。总之,纳米凝胶偶联药物的设计显著地提高了对抗药性癌细胞和多细胞肿瘤球的生物利用度、靶向性和疗效。

在合成纳米靶向药物抑制癌症干细胞方面,除了直接使用抗癌症干细胞药物外,也有使用传统抗癌药的。Sun^[26]等人展示了通过 PEG 和脲键将阿霉素与金纳米颗粒连接起来,有效地将阿霉素运输至乳腺癌干细胞,减弱了肿瘤球的生成能力及致癌的活性,极大地增强了鼠模的肿瘤生长抑制能力,纳米颗粒调节的药物运输通过减少肿瘤中的癌症干细胞从而显著地削弱了停药期间的肿瘤生长,而阿霉素单独治疗则导致乳腺癌癌症干细胞的富集。这些研究表明,使用合理设计的纳米药物运输系统,某些传统的化疗试剂也可能具备抑制癌症干细胞的能力。

而 Etrych^[27]等人的研究与 Sun^[26]等人的研究有一定的类似性,该课题组通过稳定的酰胺键、可酶降解的或者可还原降解的连接链将 N-(2-羟丙基)甲基丙烯酰胺共聚物高分子连接于聚酰胺氨(PAMAM)枝状核上,再通过脲键将阿霉素负载于 N-(2-羟丙基)甲基丙烯酰胺共聚物高分子上,脲键使得药物在细胞中通过 pH 值控制释放。这些星型 N-(2-羟丙基)甲基丙烯酰胺共聚物偶联阿霉素展示了长效血液循环,在荷瘤鼠的肿瘤部位高度富集,可以将 EL4 T-细胞淋巴瘤细胞清除,有着比自由阿霉素或线性高分子偶联阿霉素高得多的活体抗癌疗效及很高的长期存活率,且分子量为 20 万~60 万的 N-(2-羟丙基)甲基丙烯酰胺共聚物作为药物载体对肿瘤具有最佳的被动靶向性。此外,给已经被 N-(2-羟丙基)甲基丙烯酰胺(HPMA)偶联阿霉素(Dox)治愈了的小鼠重新接种致死剂量的癌细胞,结果这些小鼠全都存活了下来,这些小鼠受损的免疫系统得到了恢复。当然,他们未对其中的癌症干细胞进行检测,但可以推测,这些测试小鼠体内的癌症干细胞也可能很大程度上被抑制了。

总之,将抗癌症干细胞药物偶联到水溶性高分子载体上得到的高分子偶联抗癌症干细胞药物,不仅可以改善小分子抗癌症干细胞药物的溶解度、代谢稳定性,延长其半衰期、提高其靶向性和生物利用度,大幅度的降低小分子抗癌症干细胞药物的毒性、消除癌症干细胞极强的抗药性,从而提高药物的抗肿瘤活性。最为关键的是,这种药物可有效抑制致使肿瘤复发和转移的癌症干细胞,这对于治愈癌症将起决定性

作用。而传统的抗癌药如阿霉素,在偶联上这些纳米靶向的高分子载体之后,也可能具备了抑制癌症干细胞的疗效。

5 结论和前景

过去三十年来,高分子偶联抗癌药纳米靶向药物取得了辉煌的成就,5 个高分子偶联抗癌药被 FDA 批准进入市场销售,很多研究性新药进入临床试验;而癌症干细胞学说也经过二十多年的发展,到目前为止,从几乎全部的实体瘤和癌细胞中均分离出了相应的癌症干细胞,很多抗癌症干细胞药物进入了临床试验。研究表明,将高分子治疗纳米医学与抗癌症干细胞药物结合起来,合成以癌症干细胞为靶点的高分子偶联抗癌症干细胞药物,在与传统抗癌药联用的情况下,既能抑制肿瘤中的癌症干细胞,又能抑制分化的癌细胞,无疑为治愈癌症带来了新的希望,具有极其广阔的前景。

参考文献

- [1] Sapra P, Zhao H, Mehlig M, et al. Novel delivery of SN38 markedly inhibits tumor growth in xenografts, including a camptothecin-11 refractory model[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(6):1888-1896.
- [2] Li C, Yu D F, Newman R A, 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.
- [3] Reya T, Morrison S J, Clarke M F, et al. Stem cells, cancer, and cancer stemcells[J]. Nature, 2001, 414(6859):105-111.
- [4] Naujokat C, Laufer S. Targeting cancer stem cells with defined compounds and drugs[J]. Journal of Cancer Research Updates, 2013, 2(1):36-37.
- [5] Zhou Y, Yang J, Rhim JS, et al. HPMA copolymer-based combination therapy toxic to both prostate cancer stem/progenitor cells and differentiated cells induces durable anti-tumor effects[J]. Journal of Controlled Release, 2013, 172(3):946-953.
- [6] Medkoo Biosciences[DB/OL]. <http://www.medkoo.com>.
- [7] 张永信. 临床医学使用手册[M]. 上海:上海科技教育出版社, 2001:377.
- [8] Wagner V, Dullaart A, Bock A K, et al. The emerging nanomedicine landscape[J]. Nature Biotechnology, 2006, 24(10):1211-1217.
- [9] Duncan R. Polymer conjugates as anticancer nanomedicines[J]. Nature Review Cancer, 2006, 6(9):688-698.
- [10] Tripathi S, Zhao H, Wu D, et al. Customized PEG linkers improve the pharmaceutical properties of cytotoxic small molecules[DB/OL]. <http://enzon.com/files/PEG-SN38-1.pdf>.
- [11] Zhao H, Sapra P. Treatment of resistant or refractory cancers with multi-arm polymeric conjugates of 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin: WO, 2008/098178 A2[P]. 2007-02-09.
- [12] Zhao H, Xia J. Polymeric conjugates of adenine nucleoside analogs: WO, 2011/130599 A1[P]. 2010-04-16.

[13] Zhao X, Bentley MD, Ren Z, et al. Multiarm polymer prodrugs, their preparation, cancer treatment and pharmaceutical composition: US, 7744861 B2[P]. 2010 -06 -29.

[14] Kopeček, J, KopečkováP. HPMA copolymers: Origins, early developments, present, and future[J]. Advanced Drug Delivery Reviews,2010,62(2):122 -149.

[15] Kopecek J, Rejmanova P, Strohalm J, et al. Synthetic polymeric drugs:US,5037883[P]. 1991 -08 -06.

[16] Rice J R, Gerberich J L, Nowotnik D P, et al. Preclinical efficacy and pharmacokinetics of AP5346, A novel diaminocyclohexane - platinum tumor - targeting drug delivery system[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12 (7):2 248 -2 254.

[17] Li C, Yu D F, Newman R A, et al. Complete regression of well - established tumors using a novel water - soluble poly(L - glutamic acid) - paclitaxel conjugate[J]. Cancer Research,1998,58(11):2404 -2409.

[18] Ornes S. Antibody - drug conjugates[J]. Core Concepts, 2013,110(34):13 695.

[19] Zolot R S, Basu S, Million R P. Antibody - drug conjugates[J]. Nature Review Drug Discovery,2013, 12 (4):259 -260.

[20] Bonnet D, Dick J E. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell[J]. Nature Medicine,1997,3(7):730 -737.

[21] Dontu G, Muhammad A H, Abdallah W M, et al. Stem cells in normal breast development and breast cancer[J]. Cell Proliferation,2003,36(S1):59 -72.

[22] Spillane J B, Henderson M A. Cancer stem cells: a review [J]. ANZ Journal of Surgery,2007,77(6):464 -468.

[23] Gupta P B, Onder T T, Jiang G Z, et al. Identification of selective inhibitors of cancer stem cells by high - throughput screening[J]. Cell,2009,138(4):645 -659.

[24] 宋 淳,张承智,赵 昕,等. 聚乙二醇化环巴胺类似物及其制备方法和用途: 中国,103773[P]. 2011 -09 -01.

[25] Wei X, Senanayake T H, Warren G, et al. Hyaluronic acid - based nanogel - drug conjugates with enhanced anticancer activity designed for the targeting of CD44 - Positive and drug - resistant tumors[J]. Bioconjugate Chemistry,2013,24(4):658 -668.

[26] Sun T M, Wang Y C, Wang F, et al. Cancer stem cell therapy using doxorubicin conjugated to gold nanoparticles via hydrazone bonds[J]. Biomaterials,2014,35(2):836 -845.

[27] Etrych T, KovářL, Strohalm J, et al. Biodegradable star HPMA polymer - drug conjugates: Biodegradability, distribution and anti - tumor efficacy[J]. Journal of Controlled Release,2011,154(3):241 -248.

(本文文献格式:谢爱云,李小华,李高全. 抗癌药研发的新策略:纳米靶向的高分子偶联抗癌症干细胞药物[J]. 山东化工,2015,44(1):47 -51.)

(上接第 46 页)

由图 4 可知,凤眼莲秸秆经 5% NaOH 预处理后制备的接枝丙烯酰胺所得吸水率最高,达 422 g/g。对比表 1 的三素含量分析可知,吸水效率与三素含量有一定的相关性,纤维素和半纤维素含量越高,木质素相应越低,最后所得产物吸水率也越高。这与纤维素类多羟基化合物利用其羟基通过自由基聚合接枝单体反应的机理是一致的。图 5 分析可知,不同预处理得到的高吸水性树脂的吸 0.9% NaCl 水溶液的性能明显低于吸水率,但彼此相差并不太大,约为 48 g/g,其主要原因是离子进入占据树脂的组织空隙,以及同离子间的排斥效应减少了水分的吸收。

3 结论

本研究采用农业废弃物水葫芦为原料,经不同的预处理后,接枝丙烯酰胺,水解后得到高吸水性树脂。凤眼莲秸秆经 5% NaOH 预处理后制备的接枝丙烯酰胺在一定条件下制得的树脂的吸水率最大达 422 g/g,吸 0.9% NaCl 水溶液达 48 g/g。

参考文献

[1] 彭娜娜,李 倩. 玉米秸秆基高吸水性树脂的合成及其性能的研究[J]. 功能材料,2013(1):79 -83.

[2] Tan Fengzhi, Cao Yafeng, Li Yuan. Preparation of

superabsorbent resin from corn straw[J]. Journal of Dalian Polytechnic University, 2009,28: 362.

[3] 周文兵. 凤眼莲秸秆堆肥与钾素回收及其纤维改性材料的特性研究[D]. 武汉:华中农业大学, 2007.

[4] 宁正祥. 食品成分分析手册[M]. 北京:中国轻工业出版社, 2001.

[5] 彭华峰,汪少朋,黄关葆. 超声波处理后纤维素结构的变化及在 NMMO 中的溶解性能[J]. 纤维素科学与技术, 2008,16(4): 48 -52.

[6] 董爱学, 钱柿汝, 范雪荣. 不同处理对黄麻纤维木质素去除及织物性能的影响[J]. 中国麻业科学, 2014,36 (3): 156 -160.

[7] 易俊霞,李瑞海. 羟乙基纤维素接枝丙烯酰胺共聚物的合成及表征[J]. 塑料,2010,38: 135 -139.

[8] 高 源,李 帅,曲 萍,等. 纤维素接枝丙烯酰胺高吸水性树脂的制备与表征[J]. 化工新型材料,2010,39 (2): 32 -34.

(本文文献格式:杜潇贤,李 强,田 博,等. 凤眼莲秸秆接枝丙烯酰胺制备高吸水性树脂的研究[J]. 山东化工,2015, 44(1):44 -46,51.)