

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

ZYGZEA

中国医药工业杂志

Chinese Journal of Pharmaceuticals

● 中国中文核心期刊

● 中国生物医学核心期刊

● 中国期刊方阵入选期刊

● 中国科技核心期刊

● 中国科学引文数据库来源期刊

● 中国药学会系列期刊

本期导读:

用于肿瘤靶向治疗的前体药物研究进展

周建芬, 陆伟跃

中药注射剂质量控制研究进展

何自会, 王青, 刘沫, 吴彤, 欧阳丹薇



微信号: cjph-cjph



主 办

上海医药工业研究院

中国药学会

中国化学制药工业协会



2021年5月

第52卷

Vol.52 No.5

中国医药工业杂志

二〇二一年

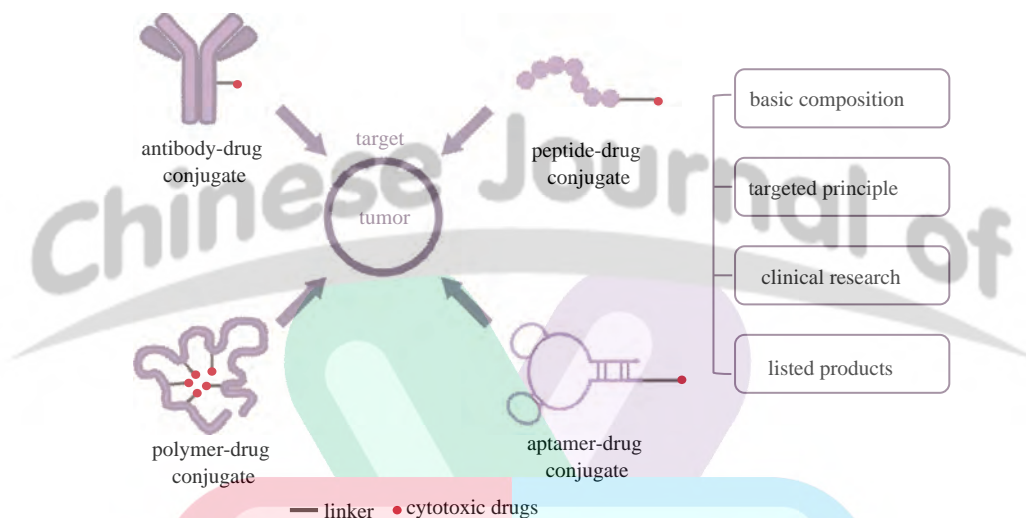
第五十二卷

第五期

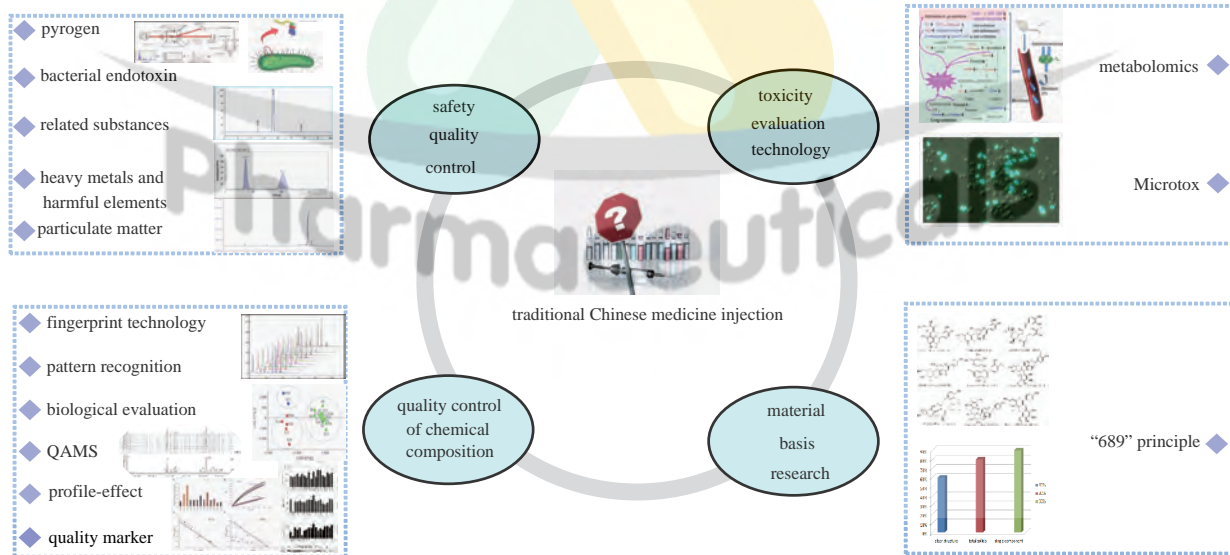
第583-718页

· 专论与综述 (Perspectives & Review) ·

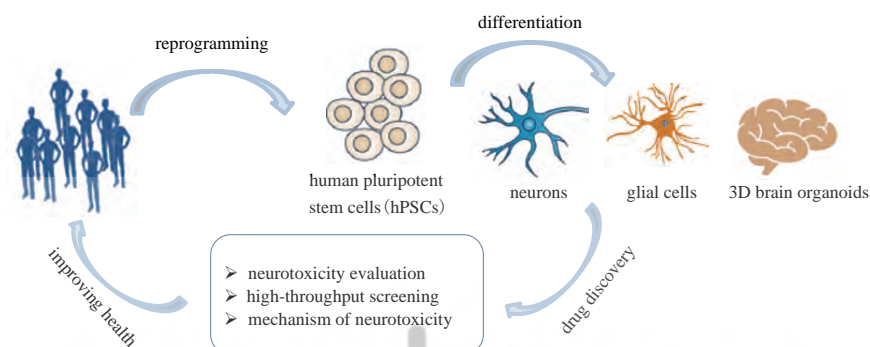
- 583 用于肿瘤靶向治疗的前体药物研究进展.....周建芬, 陆伟跃*
Research Progress of Prodrugs for Tumor Targeted Therapy.....ZHOU J F, LU W Y*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.05.001



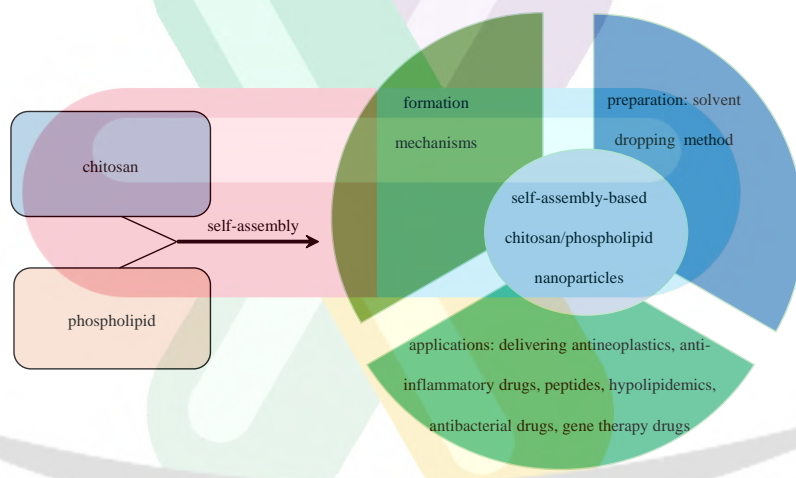
- 599 中药注射剂质量控制研究进展.....何自会, 王青, 刘沫, 吴彤, 欧阳丹薇*
Research Progress on Quality Control of Traditional Chinese Medicine Injection.....HE Z H, WANG Q, LIU M, WU T, OUYANG D W*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.05.002



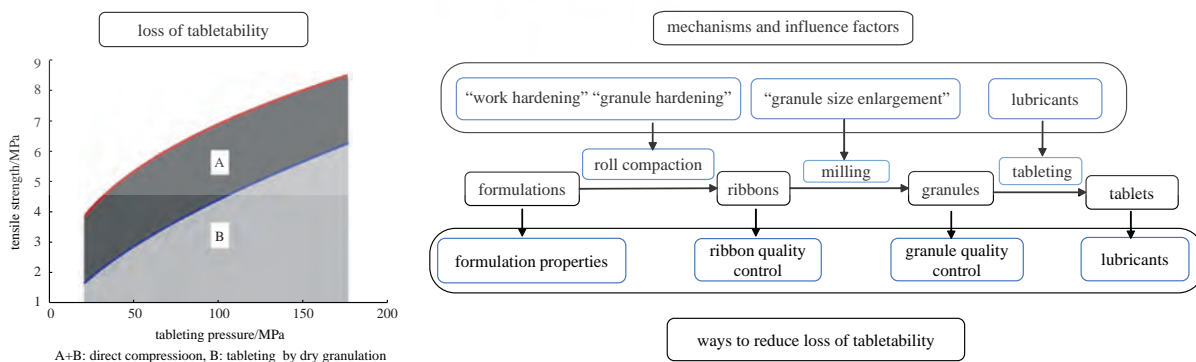
- 611 人源性干细胞分化的神经细胞在药物神经毒性评价中的应用.....王美婷, 张艺哲, 邢红艳, 赵琪, 汪溪洁*
 Application of Human Stem Cells-derived Neural Cultures in Drug-induced Neurotoxicity Evaluation
WANG M T, ZHANG Y Z, XING H Y, ZHAO Q, WANG X J*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.05.003



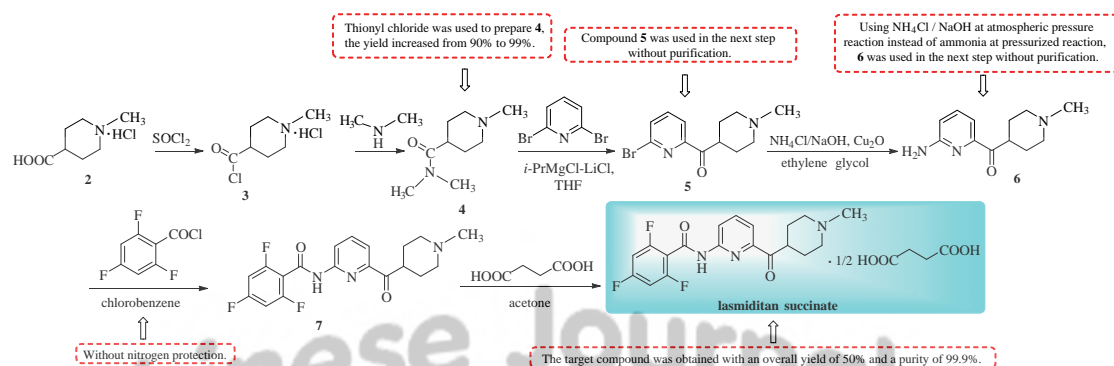
- 619 壳聚糖-磷脂自组装纳米粒载药系统的研究进展.....马庆明, 金玉琼, 曹洁, 奚连, 孙勇*
 Recent Progress of Self-assembly-based Chitosan/phospholipid Nanoparticles for Advanced Drug Delivery
MA Q M, JIN Y Q, CAO J, XI L, SUN Y*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.05.004



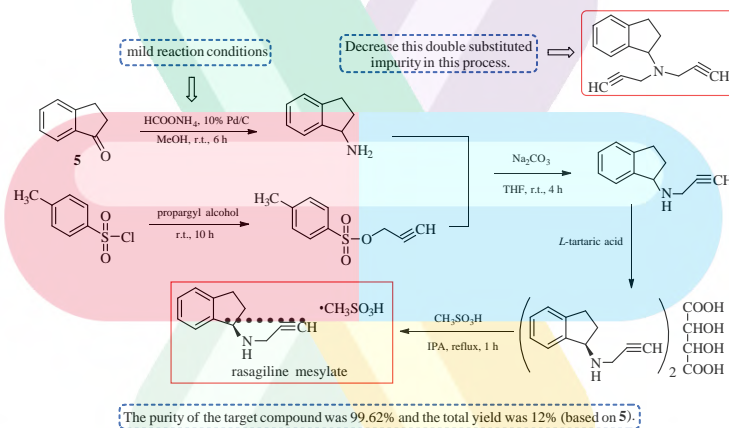
- 628 干法制粒压片工艺成片性损失的研究进展.....张坤峰, 李婉婷, 于佳琦, 石辰风, 徐冰*
 Research Progress of Loss of Tabletability in Tableting by Dry Granulation
ZHANG K F, LI W T, YU J Q, SHI C F, XU B*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.05.005



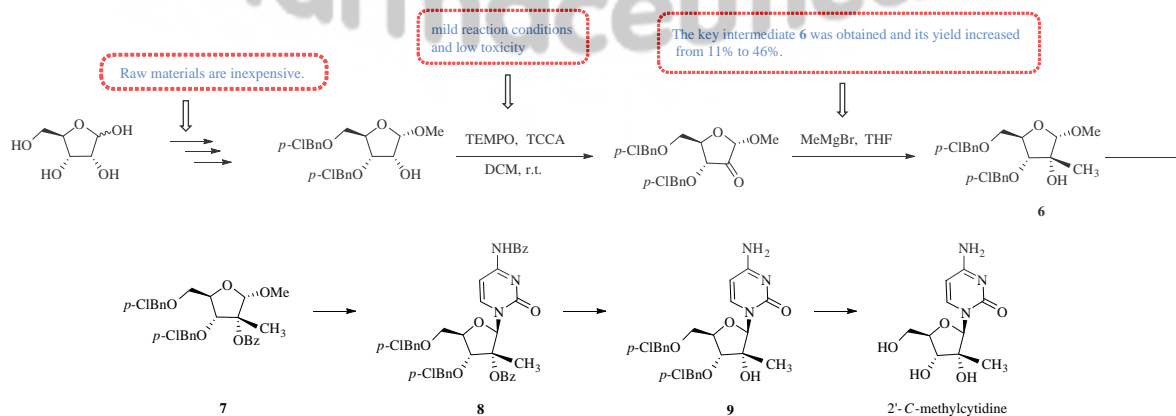
- 636** 琥珀酸拉米地坦的合成工艺改进.....孙晓雷, 郭新亮, 张乃华, 张仲奎, 张贵民*
 Improvement Process of Lasmiditan Succinate.....
SUN X L, GUO X L, ZHANG N H, ZHANG Z K, ZHANG G M*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.05.006



- 639** 甲磺酸雷沙吉兰的合成工艺改进.....李 杰, 潘辛梅, 赖永莉, 钟辉云
 Improved Synthesis of Rasagiline Mesylate.....
LI J, PAN X M, LAI Y L, ZHONG H Y
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.05.007

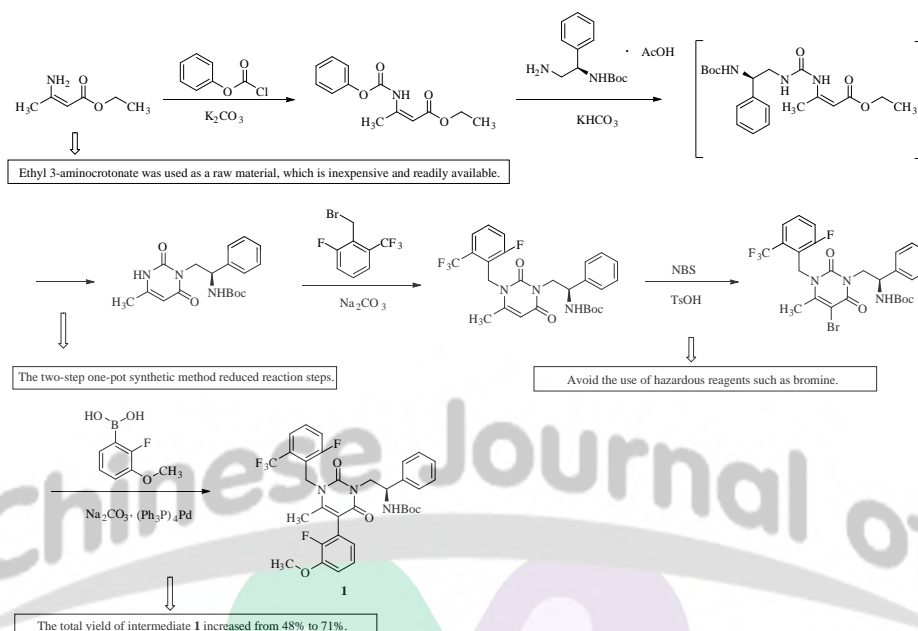


- 642** 2'-C- 甲基胞苷的新法合成.....郑贤贤, 颜琳洁, 钟 武*
 A New Synthetic Route of 2'-C-Methylcytidine.....
ZHENG X X, YAN L J, ZHONG W*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.05.008

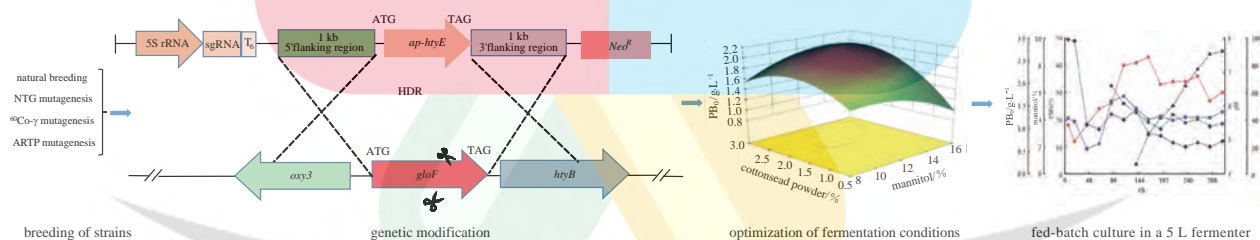


The 2'-C-methylcytidine was obtained with a total yield increased from 2% to 11%, and four intermediates (compounds 6, 7, 8 and 9) were firstly reported in this paper.

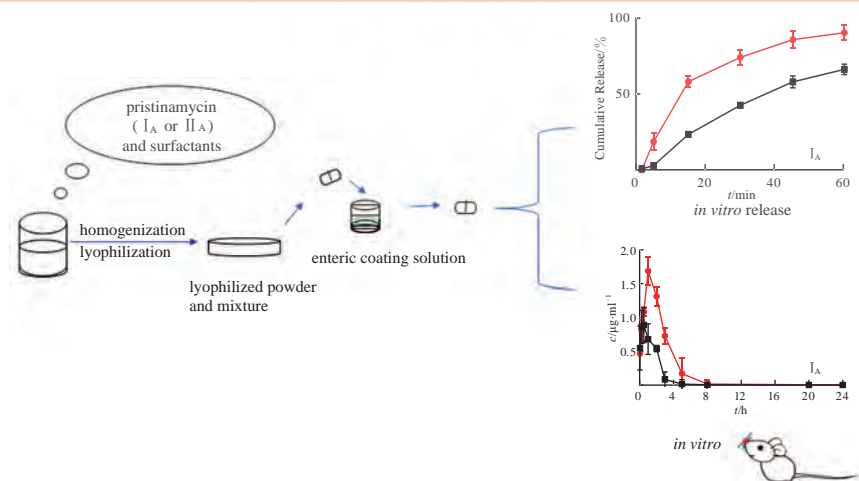
648 噁拉戈利关键中间体的新合成方法.....孔 锐, 袁哲东*
A Novel Synthetic Method of the Key Intermediate of Elagolix.....KONG R, YUAN Z D*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.05.009



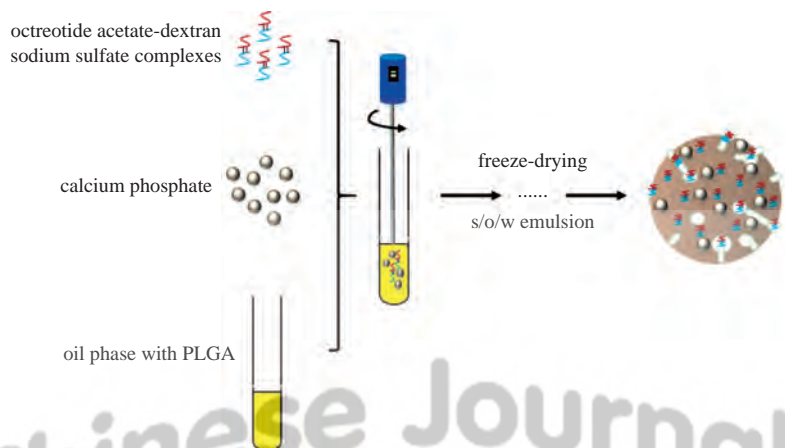
652 产组莫康定 B₀ 丝状真菌 *Filamentous fungus* 的菌种选育和发酵工艺优化.....谢秋萍, 卫腾云, 谢亚茹, 张海霞, 陈少欣*
Strain Breeding and Fermentation Process Optimization for Production of Pneumocandin B₀ by *Filamentous fungus*.....XIE Q P, WEI T Y, XIE Y R, ZHANG H X, CHEN S X*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.05.010



661 普那霉素纳米粒肠溶胶囊的制备及药动学评价.....赵 欣, 孙立昂, 戈 梅, 沈 琦*
Preparation and Pharmacokinetic Evaluation of Enteric-coated Capsules Filled with Pristinamycin Nanoparticles.....ZHAO X, SUN L A, GE M, SHEN Q*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.05.011

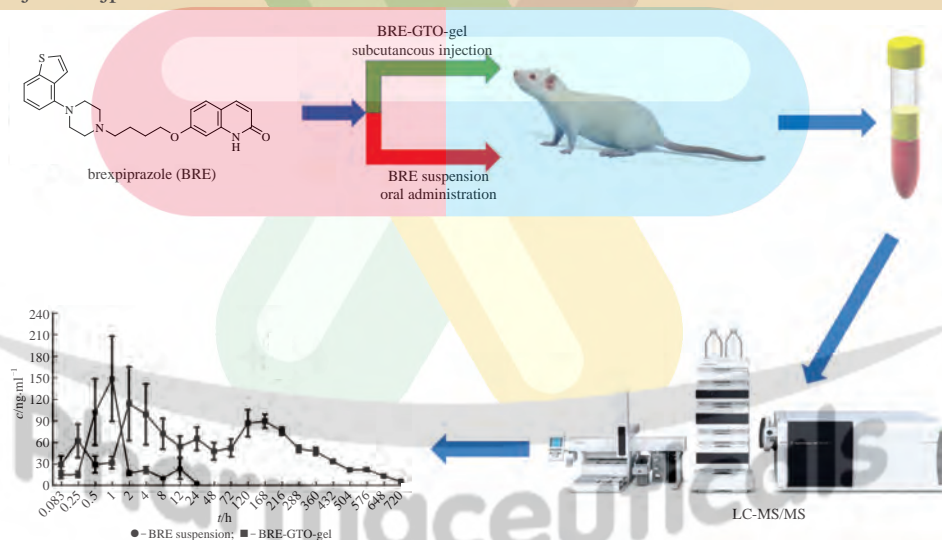


- 669 高水溶性药物在微球制备工艺中关键工艺的优化.....陈 卫, 刘吉伟, 李学明*
Key Process Optimization in Preparation of Microspheres Loaded with Highly Water-soluble Drugs.....CHEN W, LIU J W, LI X M*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.05.012

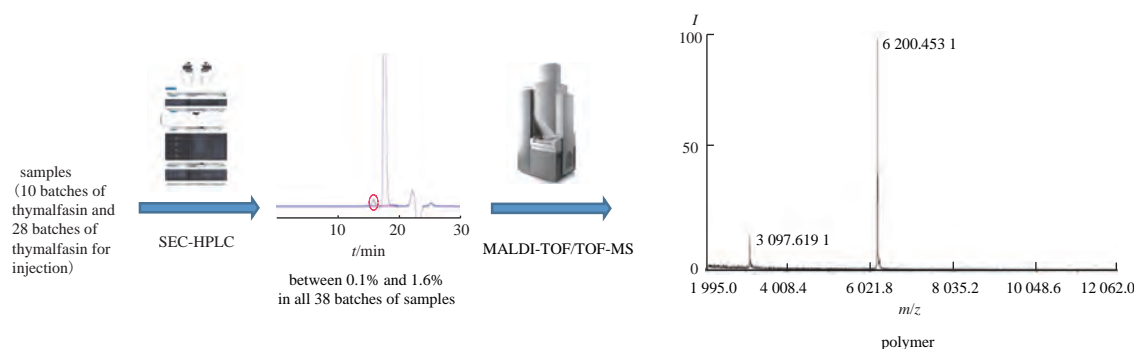


With addition of Ca^{2+} and ion-pairing agent, the acylation reaction and encapsulation efficiency were significantly changed.

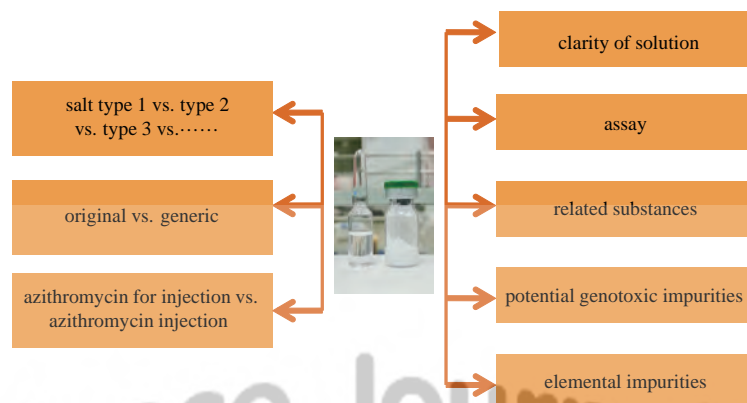
- 677 皮下注射依匹哌唑磷脂原位凝胶的大鼠体内药动学评价.....吴宛焰, 张 培, 黄 园, 龚 涛*, 张志荣
Pharmacokinetics of Brexpiprazole-loaded *in situ* Gel for Subcutaneous Injection in Rats.....
.....WU W Y, ZHANG P, HUANG Y, GONG T*, ZHANG Z R
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.05.013



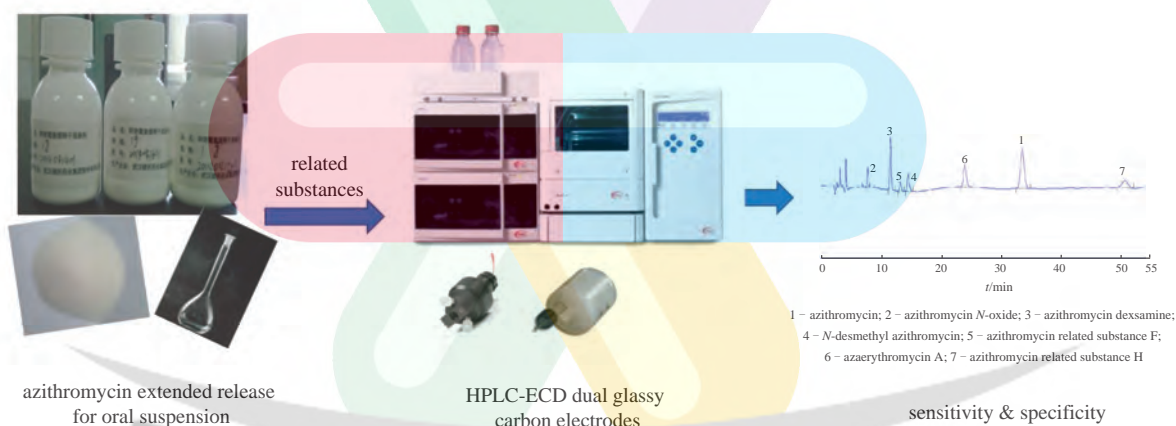
- 682 胸腺法新原料药及注射剂中聚合物的 SEC-HPLC 及 MALDI-TOF/TOF-MS 分析.....张 颖#, 尹红锐#, 郑璐侠, 邵 泓, 陈 钢*
SEC-HPLC and MALDI-TOF/TOF-MS Analyses of the Polymer in Thymalfasin and Thymalfasin for Injection.....ZHANG Y#, YIN H R#, ZHENG L X, SHAO H, CHEN G*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.05.014



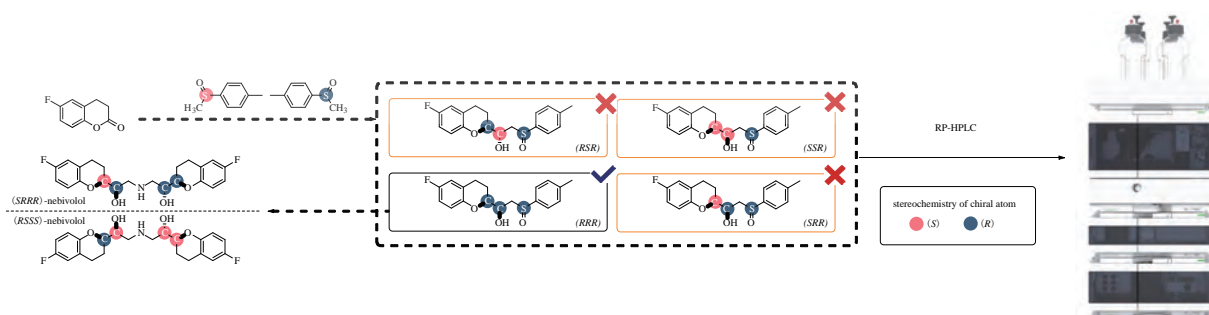
- 686 注射用阿奇霉素与阿奇霉素注射液的质量评价.....钱 岩, 黄逸文, 吴 杨, 张华锋*
Quality Evaluation of Azithromycin for Injection and Azithromycin Injection.....
.....QIAN Y, HUANG Y W, WU Y, ZHANG H F*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.05.015



- 693 HPLC-ECD 法测定阿奇霉素缓释干混悬剂的有关物质.....印奎璟, 施方震, 任 霞, 余丽花, 赵 雁*
Determination of the Related Substances in Azithromycin Extended Release for Oral Suspension by HPLC-ECD.....
.....YIN X J, SHI F X, REN X, YU L H, ZHAO Y*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.05.016



- 698 HPLC 法分析奈必洛尔中间体及其 3 种非对映异构体.....朱新安, 李 楠, 小 红, 丁始安, 杜 乐*
Determination of the Intermediate of Nebivolol and Its Three Diastereomers by HPLC.....
.....ZHU X A, LI N, XIAO H, DING S A, DU L*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.05.017



- 703 仿制药一致性评价中杂质研究的常见问题探讨.....赵 娜, 石 靖*
Analysis of Common Problems in Impurity Research in Consistency Evaluation of Generic Drugs
.....ZHAO N, SHI J*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.05.018

- 709 中国药物非临床安全性评价研究机构现场检查类型与常见问题讨论.....
.....陈一飞, 唐黎明, 李 刚
Discussion of Types and Common Problems of On-site GLP Inspection Deficiencies in China
.....CHEN Y F, TANG L M, LI G
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.05.019

· 其他 ·

广告索引 (702)

其他 · 书评

胃肠外科功能性消化不良患者护理中药物制备方法与应用 李丰颜 (714)

放疗在头颈部癌临床治疗与护理中的应用及疗效 肖纳 (715)

护理质量管理在规避临床应用风险中的重要性 党金凤, 栗洁婷, 骈高艳 (716)

胸部肿瘤患者在放射治疗中的主要护理问题及医药对策分析 傅芳芳, 文进, 潘瑞, 钟文娟 (717)

心内科药师在药物治疗实践中的典型案例分析 刘文英 (718)

中国医药工业杂志

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2021年第52卷 第5期 5月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.52 No.5 May 10, 2021

©All Rights Reserved

主 管	上海医药工业研究院	Director	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry
主 办	上海医药工业研究院 中国药学会 中国化学制药工业协会	Sponsor	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Chinese Pharmaceutical Association China Pharmaceutical Industry Association
总 编 辑	周伟澄	Managing Editor	ZHOU Weicheng
副 总 编 辑	黄志红, 刘玲玲	Associate Managing Editor	HUANG Zhihong, LIU Lingling
责 任 编 辑	王 盈	Executive Editor	WANG Ying
编 辑 出 版	《中国医药工业杂志》编辑部	Edited by	Editorial Board of Chinese Journal of Pharmaceuticals
编 辑 部 地 址	上海市北京西路1320号(200040)	Address for Foreign Subscriber	1320 Beijing Road (W), Shanghai 200040, China
电 话	021-62793151	Tel	0 086-21-62793151
传 真	021-62473200	Fax	0 086-21-62473200
电 子 邮 箱	cjph@pharmadl.com	E-mail	cjph@pharmadl.com
网 址	www.cjph.com.cn www.pharmadl.com	Web Site	http://www.cjph.com.cn http://www.pharmadl.com
广告发行联系			
电 话	021-62126987, 62473200	Tel	021-62126987, 62473200
传 真	021-62473200	Fax	021-62473200
电 子 邮 箱	ouyy@pharmadl.com	E-mail	ouyy@pharmadl.com
印 刷	上海欧阳印刷厂有限公司	Printed by	Shanghai Ouyang Printing Co., Ltd.
发 行 范 围	公开发行		
国 内 发 行	上海市邮政公司报刊发行局	Domestic Distributed by	Shanghai Post Company Newspaper Issuance Bureau
国 外 发 行	中国国际图书贸易集团有限公司 (北京399信箱, 100044)	Abroad Distributed by	China International Book Trading Corporation (P.O.Box 399, Beijing 100044, China)
国 内 订 阅	全国各地邮政局		

* 通信联系人, 如为第一作者则不加“*”号。*To whom correspondence should be addressed.

对文章贡献等同。#These authors contributed equally to this work. 征稿简则刊登于当年第1期

[期刊基本参数] CN 31-1243/R *1970*m*A4*136*zh*P*20.00* *19*2021-05

版权归《中国医药工业杂志》编辑部所有, 除非特别声明, 本刊刊出的所有文章不代表本刊编委会的观点。

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

国内邮发代号 4-205

国外邮发代号 M6070



CODEN: ZYGZEA

国内定价: 每册 20.00 元



微信号: cjph-cjph



微博: weibo.com/cjph

2021 年《中国医药工业杂志》征订信息

《中国医药工业杂志》是由上海医药工业研究院主管，上海医药工业研究院、中国药学会和中国化学制药工业协会主办的全国性医药科技刊物。

《中国医药工业杂志》是我国医药工业领域中办刊历史最长的医药期刊。自 1970 年 11 月创刊以来，《中国医药工业杂志》始终以报道我国医药工业和科研中的成果和经验为宗旨，刊载了大量反映中国医药工业发展水平的论文和论著，积累了丰富的第一手原始资料；同时密切关注国际上制药技术的发展新动向，刊登有指导意义的综述和专论。

《中国医药工业杂志》是全国中文核心期刊，“中国期刊方阵”入选期刊，中国生物医学核心期刊，中国科技核心期刊和中国科学引文数据库来源期刊，国家权威数据库中国知网（CNKI）收录期刊，多次荣获全国优秀科技期刊奖，上海市优秀科技期刊奖，华东地区优秀期刊奖。多年来一直入选“CA 千种表”，并位于全国医药期刊的前列，还被中国生物学文摘，中国药学文摘，中国化学文摘，*Analytical Abstracts*（分析文摘），*Biological Abstracts*（生物文摘）等中外数据库和文摘所收摘。

读者对象：医药、生物、化工等行业的生产、科研、教学、经营管理人员以及卫生系统的临床药学人员。

主要栏目：专论与综述、研究论文（化学药物与合成技术、微生物药物与生物技术、中药与天然药物、药物制剂、药理与临床、药品分析与质控、药物分离与纯化技术、制药装备与包装、实验技术等）、药学管理与信息、有机合成文摘、生物技术文摘和制剂技术文摘等。

本刊为月刊，每月 10 日出版，定价 20 元，全年 240 元。邮发代号：4-205。

订阅回执单

年 月 日

订阅单位					
详细地址					
收件人		联系电话		邮编	
全年订价	240元	份数		金额	

请将此回执寄回或传真至我刊发行部(复印有效)

邮局汇款 地 址：上海市静安区北京西路1320号，邮编：200040

银行汇款 开户银行：上海银行大通支行

单位名称：上海数图健康医药科技有限公司

帐 号：00002086885

编辑部联系：电话 021-62793151，传真 021-62473200，电子邮箱 cjph@pharmadl.com

发行部联系：电话 021-62896800，传真 021-62473200，电子邮箱 fxb@pharmadl.com

广告部联系：电话 021-62896800，传真 021-62473200，电子邮箱 lsj@pharmadl.com

《中国医药工业杂志》第十六届编辑委员会
EDITORIAL BOARD OF 《CHINESE JOURNAL OF PHARMACEUTICALS》
(以姓名拼音为序)

名誉主编 (HONORARY EDITOR-IN-CHIEF)

桑国卫* (SANG Guowei)

主任编委 (EDITOR-IN-CHIEF)

陈芬儿* (CHEN Fener)

顾问 (CONSULTANT)

白 骅 (BAI Hua)

孔德云 (KONG Deyun)

吴晓明 (WU Xiaoming)

陈凯先* (CHEN Kaixian)

李绍顺 (LI Shaoshun)

杨胜利* (YANG Shengli)

丁 健* (DING Jian)

沈竞康 (SHEN Jingkang)

朱宝泉 (ZHU Baoquan)

侯惠民* (HOU Huimin)

王广基* (WANG Guangji)

副主任编委 (ASSOCIATE EDITOR-IN-CHIEF) ([△]常务副主任编委)

陈代杰[△] (CHEN Daijie)

林剑秋 (LIN Jianqiu)

王军志* (WANG Junzhi)

张万斌 (ZHANG Wanbin)

朱建伟 (ZHU Jianwei)

陈桂良 (CHEN Guiliang)

潘广成 (PAN Guangcheng)

杨 超 (YANG Chao)

张绪穆 (ZHANG Xumu)

胡文浩 (HU Wenhao)

唐 岳 (TANG Yue)

张贵民 (ZHANG Guimin)

周 斌 (ZHOU Bin)

李明华 (LI Minghua)

王 浩[△] (WANG Hao)

张 霁 (ZHANG Ji)

周伟澄[△] (ZHOU Weicheng)

编委 (MEMBER OF THE EDITORIAL BOARD)

蔡正艳 (CAI Zhengyan)

程卯生 (CHENG Maosheng)

范代娣 (FAN Daidi)

傅 磊 (FU Lei)

郭 文 (GUO Wen)

胡海峰 (HU Haifeng)

金 拓 (JIN Tuo)

刘东飞 (LIU Dongfei)

柳 红 (LIU Hong)

陆伟跃 (LU Weiyue)

马 璟 (MA Jing)

邵 蓉 (SHAO Rong)

孙会敏 (SUN Huimin)

陶 涛 (TAO Tao)

王建新 (WANG Jianxin)

王 彦 (WANG Yan)

吴 彤 (WU Tong)

杨立荣 (YANG Lirong)

殷 明 (YIN Ming)

张庆伟 (ZHANG Qingwei)

张志荣 (ZHANG Zhirong)

郑起平 (ZHENG Qiping)

周建平 (ZHOU Jianping)

庄春林 (ZHUANG Chunlin)

常 艳 (CHANG Yan)

邓卫平 (DENG Weiping)

方 浩 (FANG Hao)

甘 勇 (GAN Yong)

何 军 (HE Jun)

胡又佳 (HU Youjia)

李范珠 (LI Fanzhu)

刘玲玲 (LIU Lingling)

龙亚秋 (LONG Yaqui)

罗国强 (LUO Guoqiang)

潘红娟 (PAN Hongjuan)

沈 琦 (SHEN Qi)

孙小强 (SUN Xiaoqiang)

涂家生 (TU Jia sheng)

王 健 (WANG Jian)

王玉成 (WANG Yucheng)

吴 伟 (WU Wei)

杨 明 (YANG Ming)

尤启冬 (YOU Qidong)

张庆文 (ZHANG Qingwen)

赵临襄 (ZHAO Linxiang)

钟大放 (ZHONG Dafang)

周一萌 (ZHOU Yimeng)

陈少欣 (CHEN Shaoxin)

丁锦希 (DING Jinxi)

冯 军 (FENG Jun)

干荣富 (GAN Rongfu)

何 菱 (HE Ling)

黄则度 (HUANG Zedu)

李建其 (LI Jianqi)

刘新泳 (LIU Xinyong)

卢 懿 (LU Yi)

罗一斌 (LUO Yibin)

潘卫三 (PAN Weisan)

宋秋玲 (SONG Qiuling)

孙 逊 (SUN Xun)

涂 涛 (TU Tao)

王 旻 (WANG Min)

魏树源 (WEI Shuyuan)

吴 勇 (WU Yong)

杨苏蓓 (YANG Subei)

张福利 (ZHANG Fuli)

张卫东 (ZHANG Weidong)

赵文杰 (ZHAO Wenjie)

钟为慧 (ZHONG Weihui)

朱建英 (ZHU Jianying)

陈笑艳 (CHEN Xiaoyan)

董 琳 (DONG Lin)

冯 中 (FENG Zhong)

古双喜 (GU Shuangxi)

何严萍 (HE Yanping)

黄志红 (HUANG Zhihong)

李三鸣 (LI Sanming)

刘 忠 (LIU Zhong)

陆伟根 (LU Weigen)

吕 扬 (LÜ Yang)

朴虎日 (PIAO Huri)

苏为科 (SU Weike)

汤 磊 (TANG Lei)

屠永锐 (TU Yongrui)

王全瑞 (WANG Quanrui)

吴传斌 (WU Chuanbin)

吴勇琪 (WU Yongqi)

杨玉社 (YANG Yushe)

张启明 (ZHANG Qiming)

张英俊 (ZHANG Yingjun)

郑高伟 (ZHENG Gaowei)

周虎臣 (ZHOU Huchen)

朱雪焱 (ZHU Xueyan)

*院士

《中国医药工业杂志》编辑部成员 (EDITORIAL STAFF)

总编辑 (Managing Editor): 周伟澄 (ZHOU Weicheng)

副总编辑 (Associate Managing Editor): 黄志红 (HUANG Zhihong), 刘玲玲 (LIU Lingling)

责任编辑 (Editor): 刘玲玲 (LIU Lingling) (兼), 王 盈 (WANG Ying), 刘艺楠 (LIU Yinan)

美术编辑 (Art Editor): 沈建成 (SHEN Jiancheng), 陆燕玲 (LU Yanling), 钱苗苗 (QIAN Miaomiao)

编辑助理 (Editorial Assistant): 韦旭华 (WEI Xuhua)

广告、发行负责 (Advertisement Manager): 李朝凤 (LI Chaofeng), 金 雷 (JIN Lei), 欧阳怡 (OUYANG Yi)

承办单位: 上海数图健康医药科技有限公司

协办单位: 鲁南制药集团股份有限公司

专论 Perspectives

用于肿瘤靶向治疗的前体药物研究进展

周建芬, 陆伟跃*

(复旦大学药学院药剂学系, 智能化递药教育部及全军重点实验室(复旦大学), 上海 201203)

摘要: 常规化疗因特异性差、不良反应大, 对肿瘤患者的治疗效果有限。前体药物是一类通过连接子将药物与靶向分子(如抗体、多肽、核酸适体、聚合物等)连接成的药物偶联物, 可提高药物向肿瘤部位递送的效率, 提高化疗药物的疗效和安全性。本文介绍了几种可用于肿瘤靶向治疗的前体药物, 如抗体-药物偶联物、多肽-药物偶联物、核酸适体-药物偶联物和聚合物-药物偶联物, 包括其基本组成、靶向递药原理、临床研究进展和上市产品, 并分析了前药策略在临床应用中存在的问题, 以期从前体药物研发提供参考。

关键词: 肿瘤靶向治疗; 前体药物; 抗体-药物偶联物; 多肽-药物偶联物; 核酸适体-药物偶联物; 聚合物-药物偶联物; 临床研究

中图分类号: R944.9 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255(2021)05-0583-16

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.05.001



【专家介绍】 陆伟跃, 药剂学博士, 复旦大学二级教授、博士生导师, 全国优秀博士学位论文指导教师, 973项目首席科学家, 享受国务院政府特殊津贴。兼任中国药学会常务理事、战略发展委员会委员、药剂专委会主任委员、纳米药物专委会委员, 中国抗癌协会纳米肿瘤学专委会常务委员, 中国医药创新促进会药物研发专委会委员, 国家药品注册审评专家咨询委员会委员, 全国药学专业学位研究生教育指导委员会委员。主要从事药物靶向策略及新型递药系统研究, 开展靶向递药系统基础研究与临床转化。主持国家重大科学研究计划项目、国家重大新药创制专项计划项目和国家自然科学基金重大项目课题等国家及省部级项目26项, 发表SCI论文170余篇, 授权国内外发明专利30项(转让和许可5项), 获得国家新药证书2项、临床批件1项。指导博士生获得“全国优秀博士学位论文奖”2项。Tel: 021-51980090; E-mail: wylu@shmu.edu.cn。

Research Progress of Prodrugs for Tumor Targeted Therapy

ZHOU Jianfen, LU Weiyue*

(Key Lab. of Smart Drug Delivery (Fudan University), Ministry of Education and PLA, School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203)

ABSTRACT: The application of conventional chemotherapy in tumor treatment is limited due to lack of specificity and toxicity to healthy cells, resulting in inefficient treatment for tumor patients. Prodrugs are drug conjugates connected by linkers to targeted molecules (such as antibodies, polypeptides, aptamers and polymers), which can improve the tumor targeting efficiency, efficacy and safety of chemotherapy drugs. This review puts emphasis on several small molecule drug conjugates that can be used for tumor targeted therapy, including antibody-drug conjugates, peptide-drug conjugates, aptamer-drug conjugates, and polymer-drug conjugates, by introducing the basic composition, basic principles of targeted drug delivery, progress in clinical or preclinical research and listed products. The problems in the clinical application of these prodrug strategies are also analyzed and discussed, which can provide some references for relevant researches.

Key Words: tumor targeted therapy; prodrug; antibody-drug conjugate; peptide-drug conjugate; aptamer-drug conjugate; polymer-drug conjugate; clinical research

恶性肿瘤是一种慢性疾病,也是威胁人类生命健康的常见疾病。据报道,2018年,全球恶性肿瘤的新发病例增加到1 810万例,死亡病例增加到960万例^[1]。在恶性肿瘤的治疗中,化疗是除手术以外的重要治疗方法,使用小分子抗肿瘤药可有效阻止或减缓恶性肿瘤的生长。然而,很大一部分小分子抗肿瘤药并不具备识别肿瘤细胞的能力,会同时作用于正常细胞,从而导致较大的不良反应^[2]。基于现代精准医疗的需求,肿瘤靶向药物的开发引起了研究者的广泛关注。这一技术是降低小分子抗肿瘤药不良反应、提高整体疗效的有效方法。经过几十年的发展,除了借助纳米递药系统(如胶束、脂质体、纳米粒等)实现药物的靶向递送外,前体药物也是实现肿瘤靶向递药的一个重要策略^[3]。前体药物是将有生物活性的原型药与某种分子片段上的化学基团通过共价键结合得到的偶联物,这样形成的新化学实体本身无活性或活性低于原型药,但

在体内经过酶作用或化学反应可使上述结合键裂解,释出原型药而发挥治疗作用^[4]。近年来,研究者又将可与肿瘤部位特异性表达的靶标高亲和力和结合的分子与药物通过连接子连接形成小分子肿瘤靶向前体药物,用于肿瘤靶向递药。与小分子靶向药物相比,其原理简单,且靶向效率高、不易耐药;与纳米载药系统相比,其制备简单、无免疫原性,可穿透至肿瘤深处,更易于临床转化。目前,用于肿瘤靶向治疗的前体药物主要包括抗体-药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC)、多肽-药物偶联物(peptide-drug conjugate, PDC)、核酸适体-药物偶联物(aptamer-drug conjugate, ApDC)和聚合物-药物偶联物(polymer-drug conjugate)等。

1 抗体-药物偶联物(ADC)

早在20世纪初,以“化疗之父”——保罗·埃利希(Paul EHRLICH)为代表的科学家们就提出了“魔术子弹”理论,旨在寻找一种化合物能选择性靶向病灶部位而不产生其他不良反应^[5]。20世纪70年代,基于单克隆抗体(monoclonal antibodies, mAbs)的免疫治疗开始出现^[6]。mAbs可减少非特异性毒性,通过特异性结合肿瘤细胞上的抗原,作用于特定信号通路以达到治疗效果,或直接对肿瘤细胞产生免疫反应^[7]。迄今为止,约有30种mAbs获得美国FDA批准用于肿瘤治疗。为提高治疗效果,

收稿日期: 2020-10-10

基金项目: 国家自然科学基金重大项目(81690263)、上海市教育委员会科研创新计划项目重大项目(2017-01-07-00-07-E00052)

作者简介: 周建芬(1996—),女,博士研究生,专业方向: 药物靶向策略及给药系统。

E-mail: 20111030061@fudan.edu.cn

通信联系人: 陆伟跃(1960—),男,教授,博士生导师,从事药物靶向策略及新型递药系统研究。

E-mail: wylu@shmu.edu.cn

研究者又将 mAbs 与各种抗肿瘤效应分子（如细胞毒药物、放射性核素、免疫毒素等）共价连接，创造出基于 mAbs 的靶向治疗和免疫治疗，其中 ADC 受到广泛关注^[7]。

ADC 由重组 mAbs 通过连接子与细胞毒药物共价结合形成，其中 mAbs 可将药物靶向递送到目标细胞中发挥作用^[8]。这种结合了细胞毒小分子药物的免疫偶联物〔相对分子质量为 300 ~ 1 000，具有纳摩尔级的半数抑制浓度（IC₅₀）〕具备高效抑制肿瘤细胞生长的能力，同时 mAbs 又赋予其高选择性、稳定性和有益药动学的特性，优势主要表现为：血循环时间长、因特异性高而具有的治疗效力强和对正常组织毒性低、不易耐药、免疫原性弱等^[9]。

1.1 作用机制

ADC 的口服生物利用度较差，需要静脉注射以避免胃肠道消化酶对抗体的降解。ADC 入血后，其中的 mAbs 成分可与靶细胞上高表达的表面抗原识别并结合，通过网格蛋白介导的内吞作用内化，形成含有 ADC-靶抗原复合物的早期核内体。在早期核内体中，腺苷三磷酸（ATP）依赖的质子泵产生酸性环境，触发一部分 ADC 中 mAbs 的 Fc 片段与核内体中表达的新生儿 Fc 受体（FcRn）结合，进而与细胞膜融合而被排出细胞外。随后晚期核内体与溶酶体融合，未被排出胞外的 ADC 在溶酶体水解酶的作用下，释出细胞毒药物到细胞质中。细胞毒药物与 DNA、微管蛋白等结合后，导致细胞 DNA 复制或丝分裂受阻，引发肿瘤细胞凋亡。目标细胞死亡时所释放的细胞毒药物还能通过旁观者效应（bystander effect）导致周围肿瘤细胞和周围基质组织死亡，但其效应取决于细胞毒药物的疏水性^[10]。ADC 介导的效应还包括激活补体系统、通过各种机制触发免疫效应细胞浸润肿瘤部位等^[11]。

1.2 基本组成

1.2.1 mAbs

mAbs 有 2 个介导抗原识别的抗原结合片段（也被称为 Fab）和 1 个介导抗体与免疫系统效应细胞相互作用的恒定片段（即 Fc 片段）。Fc 片段中包含与 FcRn 结合的结合域，用以调节抗体在血液中

的半衰期^[12]。ADC 中的 mAbs 通常需具备以下特性^[13]：①较小的免疫原性，通常选择人源化或全人源化的抗体；②靶向特异性（具有足够的抗原特异性和亲和力）和高效的细胞内化能力；③循环半衰期长。

ADC 开发的主要问题是要确定和验证 mAbs 所对应的抗原靶标，在抗原选择中需要考虑以下几个因素^[14]。首先，目标抗原应表达于细胞表面，以便 ADC-靶抗原复合物能顺利内化并在细胞内释药；其次，理想的目标抗原应在目标细胞表面均匀表达，但在健康组织中表达量较低；最后，目标抗原的脱落应尽量少，以防止游离抗原在血液循环中与 mAbs 结合，导致 ADC 失效。目前国内外处于临床研究的 ADC 靶标很多，主要分为血液肿瘤靶标和实体瘤靶标。例如，已批准用于白血病的靶标有 CD22、CD30、CD33 等，用于实体瘤的靶标有表皮生长因子受体-2（HER2）、连接蛋白-4（nectin-4）、前列腺特异性膜抗原（PSMA）、表皮生长因子受体（EGFR）等^[15]。

1.2.2 细胞毒药物

细胞毒药物是 ADC 的最终效应成分，适于制备 ADC 的药物通常须具备以下特征^[16]：①作用机制明确；②具有极强的细胞毒性（IC₅₀ 在纳摩尔级以下）；③可被直接修饰，或结构改造后具有可连接基团且生物活性不受影响；④在 mAbs 溶液中能稳定存在并充分溶解。

目前临床应用最多的细胞毒药物根据其作用机制可分为三大类^[17]。①DNA 损伤剂：卡奇霉素类（calicheamicins, CLM）、多柔比星（doxorubicin, DOX）、倍癌霉素（duocarmycins）、吡咯并苯二氮草类（pyrrolobenzodiazepines, PBDs）等，这些药物通过与 DNA 双螺旋小沟结合，导致 DNA 裂解和细胞凋亡。②微管蛋白抑制剂：美登素类（maytansines）和奥瑞他汀（auristatins）等，通过与微管结合而阻止微管的聚合、阻滞细胞周期，继而诱导细胞凋亡。③拓扑异构酶抑制剂：喜树碱（camptothecin, CPT）及其衍生物，通过调控 DNA 复制中所需的拓扑异构酶，使 DNA 链断裂。

1.2.3 连接子

化学连接子的作用是将细胞毒药物与 mAbs 连接,并在体循环中维持 ADC 的稳定性。连接子的化学性质和偶联位点对于 ADC 的稳定性、药动学和药效学特性及治疗窗等方面具有至关重要的作用。连接子的特性应包括^[18]:①足够的稳定性,使 ADC 能在血流中循环并定位到靶部位,不会过早断裂而导致非特异性毒性;②能在内化过程中迅速断裂,释放细胞毒药物。

根据药物释放机制,目前可用的连接子分为可断裂型和不可断裂型(表1)^[19]。可断裂型的连接子在酸性环境[如核内体(pH 5.0~6.0)和溶酶体(pH 4.0~5.0)]中不稳定,通过酸敏感基团(如脲键)的水解、蛋白酶水解[利用肿瘤细胞内高度表达的溶酶体蛋白酶 B 识别并裂解特定二肽键,如缬氨酸-瓜氨酸(Val-Cit, VC)二肽]或还原反应[利用细胞内的高浓度谷胱甘肽(GSH)还原连接子中的二硫键并使其断裂]的作用,将药物从 ADC 中有效释放出来。不可断裂型连接子则通过 mAbs 上的氨基酸残基与药物形成不可还原的化学键,因而在血液中更稳定。不可断裂型连接子[如曲妥珠单抗-美坦新偶联物 T-DM1 (ado-trastuzumab emtansine) 中的硫醚连接子]依赖于单链抗体的溶酶体降解来释放药物,因此需要设计有效的内化和最优的溶酶体转运路径。

1.3 临床案例

ADC 概念诞生于 1958 年,但当时技术落后,直到 1983 年才出现 ADC 的首次临床试验报道,即鼠源抗癌胚抗原(CEA)抗体与长春新碱偶联后用于晚期恶性肿瘤的治疗^[8]。真正意义上的 ADC 是惠氏公司研发的吉妥珠单抗奥唑米星(gemtuzumab ozogamicin, 商品名 Mylotarg),它于 2000 年获美国 FDA 批准上市,采用重组人源化抗 CD33 单抗,与细胞毒素卡奇霉素偶联而成,用于治疗急性髓细胞性白血病。但大量临床应用研究表明,其与相应的化学药相比,并不能提高患者的生存率,且有严重不良反应,因而于 2010 年撤市^[20]。Mylotarg 的失败之处在于,所采用的酸敏感脲键的化学性质不

稳定,在未达到靶点时就被水解。而导致连接子不稳定的部分原因是与赖氨酸的偶联位置不确定、不能实现定点偶联,最终造成药效受限。尽管第一代 ADC 以失败告终,但其为后续 ADC 的发展奠定了基础。

继 Mylotarg 之后,维布妥昔单抗(brentuximab vedotin, 商品名 Adcetris)于 2011 年获批准用于治疗霍奇金淋巴瘤和系统性间变性大细胞淋巴瘤^[21]; T-DM1(商品名 Kadcyla)于 2013 年获得了美国 FDA 的批准,用于治疗 HER2 阳性的转移性乳腺癌^[22]。迄今为止,美国 FDA 已经批准上市了 7 个 ADC(见表 2),还有 100 多个 ADC 药物正在开展临床研究^[23-26]。

尽管 ADC 药物的研发已取得较大突破,但仍存在以下问题:①抗体的载药率(drug-to-antibody ratio, DAR)问题,目前得到的均是含有不同 DAR 值(0~8)的多种成分混合物,一般 DAR 为 3~4 较合适, DAR>4 会出现较低的耐受性、较高的血浆清除率和较低的体内功效;②目前得到的通常是偶联位置与数目不定的混合物,未能完全实现定点偶联,药物剂量的确定及体内药动学研究存在困难;③可断裂型连接子在血液中提前断开,而细胞毒药物没有选择性,故存在严重的肝毒性等不良反应,导致治疗窗较窄;④ ADC 的组织穿透能力有限,导致在实体瘤治疗中存在一定困难,要考虑抗体的小型化问题等。

2 多肽-药物偶联物(PDC)

PDC 的设计原理与 ADC 类似,主要用于药物递送和肿瘤靶向,不同之处在于 ADC 中的抗体成分被可作为靶向配体的多肽分子所取代。与 ADC 相比, PDC 具有诸多优势:通常比生物药物制剂容易制备、成本较低且大多数无免疫原性,不易引起自身免疫反应^[27]。PDC 的合成、贮存和质控相对容易,体内外稳定性更好,且因 PDC 相对分子质量小,有更好的血管、组织和细胞的通透性,易渗透到肿瘤深处^[28]。值得注意的是,由于肾小球的滤过作用, PDC 从血中清除的速度快于 ADC,减少了 PDC 途径靶部位的循环频次,可能会影响其

表 1 常用的连接子及其分类
Tab.1 Common Linkers and Their Classifications

连接子类型	功能	名称	结构式
不可断裂型	无	碳链	$R_1-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-R_2$
		醚键	R_1-O-R_2
可断裂型	pH 敏感型	腙键	$R_1-C(=O)-NH-N=CH-R_2$
		烯醚键	$R_1-CH=CH-O-R_2$
		缩醛、缩酮	$R_1-O-CH(R)-O-R_2$
		二硫键	$R_1-S-S-R_2$
		酰胺键	$R_1-C(=O)-NH-R_2$
		酯键	$R_1-C(=O)-O-R_2$
		Gly-Phe-Leu-Gly	$R_1-C(=O)-NH-CH(CH_2-Ph)-C(=O)-NH-CH(CH_2-CH(CH_3)-CH_2-CH_3)-C(=O)-NH-CH_2-NH-R_2$
		Val-Cit	$R_1-C(=O)-NH-CH(CH_2-Ph)-C(=O)-NH-CH(CH_2-CH(CH_3)-CH_2-CH_3)-C(=O)-NH-CH_2-NH-R_2$
		Phe-Lys	$R_1-C(=O)-NH-CH(CH_2-Ph)-C(=O)-NH-CH(CH_2-CH_2-CH_2-NH-C(=O)-NH_2)-C(=O)-NH-R_2$
			$R_1-C(=O)-NH-CH(CH_2-Ph)-C(=O)-NH-CH(CH_2-CH_2-CH_2-NH-C(=O)-NH_2)-C(=O)-NH-R_2$

靶向效率^[29]。

2.1 基本组成

2.1.1 多肽

近年来随着蛋白质组学、噬菌体展示和多肽固相合成等技术的快速发展,越来越多的新型多肽

被发现或被合理设计,极大地促进了 PDC 的发展。PDC 中的靶向多肽分子需要与对应靶标具有纳摩尔级的亲和能力(结合常数小于 10^{-9} mol/L)^[30],从而获得良好的选择性,以减少全身给药时造成的非特异性分布与毒性^[31]。

表 2 美国 FDA 批准上市的 ADC

Tab.2 ADC Approved by U.S. FDA

药名	商品名	靶点	抗体	连接子	细胞毒素	适应证	参考文献
gemtuzumab ozogamicin	Mylotarg	CD33	吉妥珠单抗	酸敏感的脲键	卡奇霉素	急性髓细胞性白血病	20
brentuximab vedotin	Adcetris	CD30	本妥昔单抗	酶裂解的 VC 二肽	单甲基澳瑞他汀 E (MMAE)	CD30 阳性霍奇金淋巴瘤	21
ado-trastuzumab emtansine	Kadcyla	HER2	曲妥珠单抗	不可断裂的硫醚	DM1 (美登素衍生物)	HER2 阳性乳腺癌	22
inotuzumab ozogamicin	Besponsa	CD22	依托珠单抗	酸敏感的脲键	卡奇霉素	B 细胞急性淋巴细胞性白血病	23
polatuzumab vedotin-piiq	Polivy	CD79b	polatuzumab	酶裂解的 VC 二肽	MMAE	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	24
enfortumab vedotin	Padcev	连接蛋白-4	enfortumab	酶裂解的 VC 二肽	MMAE	晚期或转移性尿路上皮癌	25
trastuzumab deruxtecan	Enhertu	HER2	曲妥珠单抗	可裂解的四肽	依喜替康 (exatecan) 衍生物	不能切除或转移的 HER2 阳性乳腺癌	26

用于 PDC 的多肽分子一般可分为细胞穿透肽 (cell penetrating peptides, CPPs) 和细胞靶向肽 (cell targeting peptides, CTPs), 前者能跨越细胞膜转运药物, 后者能特异性地与靶细胞上的受体结合。PDC 的肽段易被消化道酶降解, 故常用非胃肠道途径给药; PDC 经循环系统转运并透过毛细血管壁到达靶细胞。对于 CPP- 药物偶联物而言, 跨膜转运是一个与能量无关的过程, 它可直接穿过脂质双分子层; 此外有文献报道, CPP- 药物偶联物可通过转运作用或受体介导的与能量无关的非内吞转运途径进入细胞^[32]。常用 CPPs 有^[33]: 转录反式激活因子 (trans-activator of transcription, TAT)、transportan、penetratin 及其衍生物或其他具有穿膜能力的肽。CTP- 药物偶联物的跨膜转运依赖于肽与其受体结合介导的内吞作用, 在此过程中偶联物通过早期和晚期核内体最终进入溶酶体, 而受体再通过胞内循环回到细胞膜表面。常用 CTPs 包括精氨酸-甘氨酸-门冬氨酸 (RGD) 恒定系列肽、黄体生成素释放激素 (LHRH) 类似肽、通过噬菌体展示技术筛选出来的新型肿瘤靶向肽等^[34]。

2.1.2 细胞毒药物

用于 PDC 偶联的细胞毒药物通常是经典的化疗药物, 如紫杉醇 (paclitaxel, PTX)、DOX、CTP 等, 它们通过干扰或阻断细胞增殖过程而发挥抗肿瘤作用, 但因选择性不高、对肿瘤靶向能力差, 易导致正常细胞和组织的损伤。形成 PDC 后可提高这些药物对肿瘤组织的靶向性、减少在正常组织中的分布, 从而减轻不良反应、抑制多重耐药^[35]。

2.1.3 连接子

连接子是连接多肽和药物的有效桥梁, 一个好的连接子不会影响多肽或药物的功能, 低分子、适当长度、合适的稳定性和极性是理想连接子的关键因素。与 ADC 类似, PDC 连接子分为不可断裂型和可断裂型 (见表 1), 通过采用不同的连接子, 可调节药物的释放, 降低潜在不良反应的风险。

2.2 临床应用进展

2018 年 1 月美国 FDA 批准了 lutetium Lu-177 dotatate (商品名 Lutathera) 注射液上市, 该 PDC 由放疗药物 ¹⁷⁷Lu 通过高亲和力结合剂 1,4,7,10- 四氮杂环十二烷-1,4,7,10- 四乙酸 (DOTA) 与奥曲肽螯合, 在与表达生长抑素受体的细胞 (包括生长抑素受体表达阳性的恶性肿瘤) 结合后被内化, 来自 ¹⁷⁷Lu 的 β 射线通过在细胞及邻近细胞中形成自由基而诱导细胞损伤, 用于治疗生长抑素受体阳性的胃肠胰腺神经内分泌肿瘤^[36]。这是放疗药物首次被批准用于治疗神经内分泌肿瘤, 也是迄今为止唯一被批准上市的 PDC, 为后续 PDC 的发展奠定了基础。部分处在临床研究阶段的 PDC 药物如表 3 所示^[37-46]。

PTX 是一种广泛用于治疗各种肿瘤的细胞毒药物, 但其临床应用存在诸多困难。近年来, 已有多种肽-PTX 偶联物被报道用于改善 PTX 的溶解度和克服 PTX 的多药耐药。ANG1005 (Angiochem 公司) 是一种新的紫杉烷衍生物, 系将 3 个 PTX 分子共价连接到 angiopep-2 肽上, 通过与细胞表面表达的 LRP1 结合, 跨越血-脑屏障后攻击肿瘤细胞^[47]。II 期临床试验表明: ANG1005 具有明确的

表3 处于临床研究阶段的部分多肽-药物偶联物

Tab.3 Some Peptide-drug Conjugates in Various Clinical Development Stages

名称	靶点	多肽	药物	连接子	适应证	临床状态	参考文献
¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	PSMA	谷氨酸-尿素-赖氨酸 (glutamate-urea-lysine)	¹⁷⁷ Lu	酰胺键	转移性去势抵抗性 前列腺癌	III期临床	37
DTS-201	肿瘤内肽酶	四肽	DOX	酰胺键	肿瘤	II期临床	38
EP-100	LHRH受体	促性腺激素释放激素 (GnRH)/ LHRH	CLIP71	酰胺键	卵巢癌	II期临床	39
ANG1005	低密度脂蛋白受体 相关蛋白1 (LRP1)	angiopep-2	PTX	酯键	转移性脑肿瘤	II期临床	40
AEZS-108 (AN-152)	LHRH受体	GnRH/LHRH	DOX	酯键	子宫内膜癌/卵巢癌	III期临床	41
DTS-108	-	穿膜肽DPV1047	SN38	酯键	肿瘤	I期临床	42
mipsagargin (G202)	PSMA	四肽	毒胡萝卜素	酯键	肿瘤	II期临床	43
BT-1718	膜型基质金属蛋 白酶-1 (MT1-MMP)	bicyclic peptide	美登素	二硫键	肿瘤	I期临床	44
EC-145	叶酸受体	叶酸	长春新碱	二硫键	卵巢癌/非小细胞肺癌	II期临床	45
EC1456	叶酸受体	叶酸	tubulysin	二硫键	肿瘤	I期临床	46

乳腺癌脑转移肿瘤及颅外肿瘤的临床治疗效果, 经ANG1005治疗的乳腺癌脑转移患者颅内和颅外的临床获益率分别为77%和86%, 乳腺癌脑转移同时并发软脑膜癌患者在ANG1005治疗后生存期延长, 中位总生存期为8个月, 而不进行任何治疗的乳腺癌脑转移患者的估计生存期约2个月, 采用积极治疗方案的患者估计生存期为3~4个月。ANG1005治疗HER2阳性乳腺癌患者的结果优于治疗HER2阴性乳腺癌患者, 这2个患者群体经ANG1005治疗后的中位总生存期均比历史数据高1倍以上, 并且ANG1005的安全性明显改善, 无严重全身过敏反应^[48]。最近, CHEN等筛选了能同时跨越血-脑屏障和血-脑肿瘤屏障的多肽M1-RGD, 将其通过与ANG1005类似的方法与PTX连接后, 能有效延长荷原位U87脑胶质瘤模型小鼠的生存期, 与胶质瘤临床一线用药替莫唑胺联合使用后可大大延长荷瘤小鼠生存期, 为PTX用于脑部肿瘤的治疗提供了研究基础^[49]。

尽管PDC具有明显的临床应用优势, 但目前仍无用于化疗的PDC获批上市。就现有数据而言, PDC应用于临床可能存在的障碍包括: ①PDC的相对分子质量较小, 在体内易被清除, 导致全身给药时疗效不理想; ②PDC分子中的肽序列由L型氨基酸构建, 易被血中的酶降解而导致PDC的靶向性能被弱化; ③PDC携带药物的容量和跨越多个生理屏障的有效性有待提高, 肿瘤细胞对PDC

的应答率也有待深入研究。

3 核酸适体-药物偶联物 (ApDC)

核酸适体是通过指数富集的配体系统进化 (systematic evolution of ligands by exponential enrichment, SELEX) 技术从单链寡核苷酸文库中筛选获得的, 能与靶标高特异性、高亲和力结合的核酸类配体^[50], 在开发用于靶向治疗的ApDC方面也有巨大应用潜力。核酸适体可通过卷曲、折叠形成特定的三维构型 (如发夹、凸环、四角环等), 再通过范德华力、氢键、静电作用、碱基堆积力等与靶标结合, 其过程类似抗体-抗原的结合, 因而核酸适体又被称为“化学抗体”^[51]。尽管与抗体功能相似, 但核酸适体仍具有自身独特的优势, 它的结合亲和力与大多数抗体相当或更高。此外, 与抗体相比, 核酸适体具有体积小、生产成本低、易化学修饰、免疫原性低、批次间差异小、化学稳定性高、组织穿透速度快、无毒性等优点^[52]。许多高亲和力的核酸适体可作用于众多靶标, 如小分子、多肽、蛋白质, 甚至整个细胞或病毒^[53]。最近, SEFAH等以整个细胞为靶点, 开发了一种简单高效的基于细胞的核酸适体选择策略 cell-SELEX, 使得针对靶细胞膜表面的天然分子选择核酸适体成为可能, 通过 cell-SELEX 选择的核酸适体作为靶向药物递送的高特异性配体具有良好的应用前景^[54]。

与ADC类似, ApDC通常由三部分组成: 核酸适体、连接子和药物^[55]。其中核酸适体作为识

别配体, 具有将治疗药物递送到目标部位或调节目标生物标记物生物学功能的作用。目前可用于肿瘤靶向治疗的核酸适体如表 4 所示^[56-67]。由于核酸适体的化学稳定性高、化学修饰简单, 现有的分子工程技术使其与许多疗法(化疗、光动力疗法、毒素、基因疗法和疫苗等)易于联合和可编程^[68]。ApDC 可再细分为分子级 ApDC 和纳米级 ApDC, 前者即核酸适体与细胞毒药物通过共价或非共价形式连接在一起, 以单个分子形式存在; 后者是指核酸适体与细胞毒药物连接后可通过某些相互作用力发生自组装, 从而形成具有一定粒径的纳米级结构。本文主要讨论分子级 ApDC。

3.1 非共价连接的 ApDC

DNA 是一种生物大分子, 可通过碱基对自组装成双螺旋结构, 通过氢键、 π - π 堆积和疏水相互作用保持稳定^[69], 故可通过简单的杂交和插层来实现药物的引入。cell-SELEX 的核心原理是在对靶分子特征未知的情况下, 筛选得到可识别肿瘤细胞的核酸适体, 直接用于肿瘤的诊断与治疗。YOON 等利用这一特性, 筛选得到一种可靶向胰腺导管腺癌的核酸适体 P19, 并证明其靶向和递送吉西他滨、氟尿嘧啶(FU)和美登素衍生物 DM1 的能力。这些化疗药先与短寡核苷酸结合, 然后通过杂交与核酸适体结合, 生成的 ApDC 可将细胞毒药物特异性地递送至肿瘤细胞, 减少非特异性不良反应^[70]。DOX 是一种常用的广谱抗肿瘤药, 具有一个平面四环结构, 可嵌入 DNA 中的碱基片段(特别是 CG

或 GC 碱基对)中, 抑制 DNA 的复制过程^[71]。根据 DOX 能嵌入核酸结构这一特性, 可将 DOX 嵌入富含 CG、GC 序列的核酸适体中, 用于 DOX 靶向递送。核酸适体 A10 是由 71 个核苷酸组成的单链 RNA, 可与人前列腺癌细胞表面过表达的 PSMA 蛋白特异性结合。BAGALKOT 等通过非共价相互作用将 DOX 嵌入 A10 的三维结构中得到了 A10-DOX 偶联物, 可将 DOX 靶向输送到 PSMA 过表达的人前列腺癌细胞。鉴于 A10 与 DOX 通过非共价方式结合, A10 和 DOX 均可保持高生物活性, 不影响各自功效的发挥^[72]。为了提高药物递送效率, ZHU 等通过杂交链式反应, 在核酸适体分子的 5' 端修饰了 1 个由几乎 100% 药物插入位点组成的长双链 DNA, 其工作原理类似于将核酸适体作为引导纳米列车驶向目标肿瘤细胞的火车头, 同时串联“车箱”作为药物的高效载体, 将药物源源不断地运送到靶细胞, 发挥选择性细胞毒性效果^[73], 显示出理想的抗肿瘤疗效, 并减轻了不良反应, 具有良好的应用前景。

3.2 共价连接的 ApDC

虽然通过非共价结合形成 ApDC 的制备方法比较简单, 但许多药物并不能有效嵌入核酸适体中, 而且药物的嵌入可能会改变核酸适体的结构, 从而影响核酸适体与靶标的特异性结合。因此, 除了非共价结合外, 共价结合也被广泛用于开发更稳定、更具位点特异性修饰潜力的 ApDC。在核酸适体与药物结合的过程中, 通过设计不同的连接子可使药

表 4 可用于靶向治疗的部分核酸适体

Tab.4 Some Nucleic Acid Aptamers for Targeted Therapy

名称	靶点	适用证	参考文献
AS1411	核仁素	多种实体瘤	56
sgc8	酪氨酸蛋白激酶7(PTK7)	结肠癌/急性淋巴细胞白血病	57
pegaptanib/VEap121	血管内皮生长因子(VEGF)	肿瘤	58
TD05	免疫球蛋白重链(IGHM)	急性淋巴细胞白血病	59
A9或A10	PSMA	前列腺癌	60
AptA或AptB	黏蛋白1(mucin 1)	乳腺癌	61
Apt- α ₃	整合素 α ₃	肿瘤	62
NOX-A12	趋化因子CXCL12	结肠癌、胰腺癌、脑癌、多发性骨髓瘤	63
herceptamers	HER2	乳腺癌	64
GBI-10	肌腱蛋白C	胶质瘤	65
MP7	程序性死亡受体1(PD-1)	肿瘤	66
aptPD-L1	程序性死亡受体-配体1(PD-L1)	肿瘤	67

物在特定的组织或亚细胞器中释放。例如,将化疗药 DOX 与 DNA 核酸适体 sgc8(可与急性淋巴细胞白血病 T 淋巴细胞表面过表达的 PTK7 特异性结合)相连形成 ApDC,利用酸不稳定的腺键作为连接子,可在酸性肿瘤环境、酸性核内体或溶酶体中释放 DOX,抑制肿瘤生长^[74]。LI 等报道一种组织蛋白酶 B 敏感的核蛋白适体(NucA)-PTX 偶联物可选择性地将 PTX 递送到肿瘤部位,显著提高了 PTX 的抗肿瘤活性并降低其非特异性毒性^[75]。利用对组织蛋白酶 B 敏感的 VC 二肽键将 NucA 连接到 PTX 的 2' 位活性羟基上,得到的无活性 NucA-PTX 偶联物在体循环中能保持稳定。该偶联物上的 NucA 可促进其在肿瘤组织中的积累;进入肿瘤细胞后,NucA-PTX 偶联物的二肽连接子被酶解,释放出 PTX 并发挥作用。最近,HE 等将核仁素特异性核酸适体 AS1411 与雷公藤甲素进行偶联,所得偶联物能特异性识别肿瘤细胞,并在肿瘤细胞内 GSH 的激活下触发一系列生物正交反应,原位、自循环产生碳中心自由基^[76]。同时,该偶联物的激活能显著降低肿瘤细胞内 GSH 的含量、同时增加游离二价铁的含量,产生协同的化学动力学疗效效应。该偶联物对人乳腺癌细胞(MDA-MB-231)具有强特异性和高细胞毒性,体内抗三阴性乳腺癌的效果好、对健康组织的不良反应小,为肿瘤靶向递药系统的设计和自由基相关分子机制的研究提供了新见解。

尽管核酸适体有诸多优良特性,研究也证明了 ApDC 在肿瘤治疗领域的应用潜力,然而针对靶向治疗的核酸适体或 ApDC 的开发仍较为滞后。迄今为止,只有一种以核酸适体为基础的药物 pegaptanib[商品名 Macugen,一种聚乙二醇(PEG)化抗 VEGF 核酸适体,用于治疗老年性黄斑变性]获得美国 FDA 批准上市^[77];用于肿瘤治疗的核酸适体 AS1411 目前处在 II 期临床研究中^[78]。ApDC 从实验室走向临床还需克服一系列难题,如核酸适体筛选过程较长,成功率还较低;核酸适体和 ApDC 的稳定性较差,在体内易被普遍存在的核酸酶降解,体内半衰期较短,还须经一定的化学修饰

才能用于临床;免疫系统对核酸的识别可能引发免疫反应等。

4 聚合物-药物偶联物

聚合物-药物偶联物是由一种或多种药物通过共价结合连接到聚合物上而构成的具有药理活性的大分子结构,其中的药物可以是小分子药物,也可以是多肽、蛋白质或核酸适体^[79]。药物与聚合物的结合有多种益处,包括增加药物的溶解度、控制释药速度、提高药效和改善药代动力学行为等^[80]。近年来,随着聚合物偶联技术的日渐成熟,越来越多的聚合物-药物偶联物进入了临床研究,显示出良好的发展前景。

4.1 基本组成

聚合物-药物共价偶联物的概念最早由 RINGSDORF 教授于 1975 年提出,他将其称为合成聚合物药物或药理活性聚合物^[81]。它是药物与聚合物主链通过不稳定键连接形成的,由 1 个聚合物主干和 3 个不同的单元组成:第一个是亲水区域,使整个大分子可溶和无毒;第二个是药物与聚合物链连接的区域,药物通常通过连接子(如联氨、偶氮、肽、二硫键等)结合到聚合物主链上,而连接子在特定条件下会断裂,使药物从聚合物载体中释放,所使用的连接子类型会影响药物偶联到载体上的比例、药物稳定性和药物释放机制;第三个是实现靶向运输的区域,其功能是将整个聚合物体系递送到目标细胞或发挥药理作用,与目前研究中广泛应用的靶向配体概念相似。通过对大分子聚合物链的不同区域进行不同的设计可实现不同的功能。

目前可用于药物递送的聚合物主要包括^[82]: ①聚氨基酸衍生物,如聚 L-赖氨酸(PLL)、聚 L-谷氨酸(PGA)、明胶、聚[N-(2-羟乙基-L-谷氨酰胺)](PHEG)和聚门冬氨酸(PASP)等;②多元酸,如聚 α 苹果酸(poly- α -malic acid, PAMA)、聚 β 苹果酸(poly- β -malic acid, PBMA);③多糖,如葡聚糖、普鲁兰多糖、透明质酸、壳聚糖;④其他,如 N-(2-羟丙基)甲基丙烯酰胺(HPMA)共聚物和 PEG 等。一些报道着重于将蒽环类、铂类和紫杉烷类等小分子化疗药偶联到聚合物上。广泛用于药物

直接偶联或通过连接子与聚合物链偶联的官能团有氨基、羧基、羟基和巯基等^[83]。聚合物-药物偶联物可分为聚合物-大分子偶联物、聚合物-小分子偶联物、树枝状大分子和聚合物纳米粒^[84]，本文主要关注可用于肿瘤治疗的聚合物-药物偶联物前药。

4.2 临床案例

首个用于抗肿瘤的聚合物-药物偶联物〔由PGA、对苯二胺氮芥(PDM)和免疫球蛋白共价连接而得〕报道于1975年，该结构中就包含了上述3个单元^[85]。MATSUMURA等报道一种抗肿瘤蛋白修饰的聚合物偶联物静脉注射后能优先富集在肿瘤组织中，并提出了增强的渗透和滞留(EPR)效应^[86]。抗肿瘤药物的聚合物偶联物在临床前动物模型中表现出更高的安全性和有效性，许多药物都进入了临床试验阶段，甚至已经获批上市(见表5)^[87-96]。

PK1是第一个进入临床研究的水溶性聚合物-小分子药物偶联物，通过溶酶体可裂解的四肽(GPLG)将DOX与HPMA共聚物结合^[97]。PK2与PK1相似，但含有可与聚合物链结合的半乳糖胺，因此可以靶向肝癌细胞上的无唾液酸糖蛋白(ASGP)受体^[98]。I期临床试验表明，在难治性或耐药肿瘤患者中，PK1的消除半衰期为93 h，比游离DOX的循环时间明显延长，心脏毒性更小^[99]。PK1的II期临床试验显示，乳腺癌(7/62)、非小细

胞肺癌(16/62)和结直肠癌(29/62)患者每3周使用280 mg/m²的剂量，仅6例患者出现部分反应。然而，仅在一小部分患者中观察到PK1在肿瘤中富集，尽管它延长了DOX的循环时间、改善了体内安全性，但疗效仍有限^[100]。遗憾的是，在II期临床试验中，2名表现出PK1肿瘤富集效应的患者对治疗没有反应，而对治疗有反应的患者却未观察到肿瘤富集现象。上述数据提示，PK1对肿瘤的渗透是不均匀的，无法依赖其实现治疗效果。考虑到肿瘤蓄积并不一定会出现治疗反应，即使在渗透性好的肿瘤中也可能无效，并且因PK1的半衰期没有显著增加，肿瘤蓄积也不理想，导致其开发失败^[101]。

PGA-PTX(Opaxio, 原名Xyotax)因其显著的抗肿瘤作用而被广泛研究。单次静脉注射给药后可完全消除小鼠乳腺癌，与未偶联的PTX相比，该偶联物的最大耐受量增加了2倍，肿瘤蓄积量增加了12倍。与单次静脉注射相比，多次注射该偶联物具有相似的疗效，表明长循环药物偶联物(如PGA-PTX)以最高剂量单次给药比多次给药效果更好^[102]。但是，在卵巢癌患者的II期临床试验中，该偶联物的应答率仅为10%(10/99)，中位生存期为2个月^[103]；在非小细胞肺癌患者的III期临床研究中，该偶联物组患者的生存率与对照组相当，与晚期非小细胞肺癌一线治疗方案PTX/卡铂相比，PGA-PTX/卡铂无法提供更佳的生存期^[104]。尽管

表5 已上市和处于临床研究中的部分聚合物-药物偶联物
Tab.5 Some Polymer-drug Conjugates on the Market and in Clinical Studies

名称	聚合物	药物	适应证	状态	参考文献
SMANCS	苯乙烯马来酸聚合物	新致癌菌素	肝癌和肾癌	上市	87
calaspargase pegol	PEG	门冬酰胺酶	急性淋巴细胞白血病和淋巴瘤母细胞淋巴瘤	上市	88
Onzeald	PEG	伊立替康	乳腺癌	预注册	89
Opaxio	PGA	PTX	卵巢癌/腹膜癌/输卵管癌	III期临床	90
Taxoprexin	脂肪二十二碳六烯酸	PTX	非小细胞肺癌/肝癌	III期临床	91
NC-6004	PEG- <i>b</i> -PGA	顺铂	胰腺癌	III期临床	92
OsteoDex	葡聚糖	阿仑膦酸钠	前列腺癌	II期临床	93
BP-C1	苯并聚碳酸酯聚合物	铂(II)	乳腺癌	II期临床	94
XMT-1001	Fleximer聚合物 ¹⁾	CPT	肺癌	I期临床	95
NKTR-262	PEG	Toll样受体7(TLR7)/ Toll样受体8(TLR8)激动药	实体瘤	I/II期临床	96

注：¹⁾它是通过Fleximer技术把生物降解能力和“生物暗中的作用”特性独特地结合起来的聚合物，具有如下特点：可溶于水，在一般的生产过程和正常生理状态下较稳定，同时具有细胞摄入时不涉及酶作用的生物降解能力；它可改善细胞毒药物的治疗指数，延长其偶联物的循环周期

PGA-PTX 改善了 PTX 的溶解度及安全性,但在临床抗肿瘤功效方面的改进仍然有限。

细胞毒药物伊立替康的四臂 PEG 偶联物 (Onzeald) 已进入 III 期临床试验。Onzeald 利用可裂解的酯键在每个 PEG 臂上结合 1 个伊立替康分子,相对分子质量为 20 000;在体内,酯键缓慢水解释放出伊立替康,随后代谢成活性抗肿瘤成分 SN-38^[105]。在动物模型中,与传统的伊立替康相比,Onzeald 表现出延长的循环半衰期、在血浆和肿瘤中稳定的浓度和高达 400 倍的血浆暴露 (AUC)。与伊立替康相比,使用 Onzeald 后肿瘤中的 c_{\max} 增大了 10 倍,而血浆中的 c_{\max} 却降低了,提示其治疗指数更具优势,故给予 Onzeald 可导致持续数周的肿瘤抑制和肿瘤消退。在 I 期临床试验中,Onzeald 证实了类似的药代动力学特征,SN38 表现出 50 d 的消除半衰期,而伊立替康给药后半衰期只有 12 ~ 47 h^[106]。Onzeald 已完成临床 III 期试验并申请上市,用于治疗伴有脑转移的乳腺癌^[107]。

获批上市的聚合物-药物偶联物产品大多是 PEG-蛋白质偶联物,用于治疗丙型肝炎、急性淋巴细胞白血病和类风湿关节炎等^[80]。相比之下,小分子药物的聚合物偶联物的临床应用一直很有限,目前只有 PEG-纳洛酮偶联物(商品名 Movantik)成功进入市场,用于治疗慢性疼痛患者阿片类药物引起的便秘^[108]。尽管一些聚合物偶联物已证明可延长半衰期和降低毒性,但在抗肿瘤功效方面的改进仍然有限。抗肿瘤聚合物疗法的临床前疗效在很大程度上归因于 EPR 效应介导的肿瘤积累,但人类肿瘤中的被动积累目前是一个颇受争议的话题。例如,37 例接受 PK1 治疗并进行 I 期和 II 期临床试验评估的患者中,只有 8 例通过放射性核素成像显示出肿瘤摄取^[109]。临床前研究和患者数据之间出现差距的原因可能是小鼠模型不能准确地反映人类肿瘤的特点,小鼠肿瘤的快速生长导致不规则的血管形成和血管渗漏,但并不是所有人类肿瘤血管都有渗漏。近期一项研究结果表明,通过 EPR 效应介导的肿瘤药物载体蓄积试验中,只

有 0.7% 静脉注射剂量的药物到达肿瘤^[110],这提示:即使在临床前模型中表现出被动积累效果的药物载体,其向肿瘤部位递送的药量也是不足的。然而研究者并没有对类似小分子药物的肿瘤定位进行分析,从而混淆了药物载体和小分子药物在肿瘤部位的蓄积效果。因此,未来需要仔细选取患者,以便确认哪些患者能受益于所设定的疗法^[111],或者开发增加聚合物载体肿瘤蓄积的方法(如引入靶向配体等)^[112],同时必须对药代动力学和生物分布进行完整的临床前评估,以确保所选择的连接子在体内具有足够的稳定性,保证药物的有效递送。

5 总结与展望

本文主要介绍了抗体、多肽、核酸适体和聚合物与药物的偶联物在介导药物靶向递送中的应用,就目前研究及临床试验结果而言,它们均有良好的应用前景,部分产品已在临床应用中取得了良好的治疗效果,为患者带来了较大益处,但同时也存在着一些棘手的问题,诸如不良反应、耐药性、费用昂贵及缺少较好的肿瘤标记物等。首先,靶向治疗虽然能提高药物在肿瘤部位的蓄积,但在正常组织中的分布仍不可避免,导致产生不良反应。例如,Kadcyla 的不良反应虽然比化疗显著减轻,但仍存在恶心、呕吐、血小板减少、肌肉骨骼疼痛以及肝毒性等不良反应,导致患者用药顺应性较差。其次,与传统化疗药物一样,靶向治疗也存在耐药问题,肿瘤细胞表面高表达的药物外排蛋白,可促进药物外排,且在肿瘤发生发展过程中可能出现复杂的突变来促进肿瘤的生长,使靶向药物失去作用。第三,肿瘤靶向治疗的花费较昂贵,尤其是抗体类药物,且在治疗过程中还包括一些其他费用,在很大程度上增加了政府及患者的经济负担。最后,由于肿瘤的复杂性及异质性,导致不同肿瘤患者的疗效存在差异,需要进一步寻找可能预测患者疗效的肿瘤标记物,进而筛选出最适合靶向治疗的患者,实现精准治疗。相信随着生物医药科技的进步和靶向递药理论的完善,将会促进更为合理有效的靶向药物的临床转化,为广大肿瘤患者的治疗带来福音。

参考文献:

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, **68**(6): 394-424.
- [2] DELAHOUSSE J, SKARBEEK C, PACI A. Prodrugs as drug delivery system in oncology [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2019, **84**(5): 937-958.
- [3] LESNIEWSKA-KOWIEL M A, MUSZALSKA I. Strategies in the designing of prodrugs, taking into account the antiviral and anticancer compounds [J]. *Eur J Med Chem*, 2017, **129**: 53-71.
- [4] CAO Q, ZHOU D J, PAN Z Y, *et al.* CAIXplatins: highly potent platinum(IV) prodrugs selective against carbonic anhydrase IX for the treatment of hypoxic tumors [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2020, **59**(42): 18556-18562.
- [5] STREBHARDT K, ULLRICH A. Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress [J]. *Nat Rev Cancer*, 2008, **8**(6): 473-480.
- [6] CARTER P J, LAZAR G A. Next generation antibody drugs: pursuit of the 'high-hanging fruit' [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, **17**(3): 197-223.
- [7] WEINER G J. Building better monoclonal antibody-based therapeutics [J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, **15**(6): 361-370.
- [8] PEREZ H L, CARDARELLI P M, DESHPANDE S, *et al.* Antibody-drug conjugates: current status and future directions [J]. *Drug Discov Today*, 2014, **19**(7): 869-881.
- [9] CHAU C H, STEEG P S, FIGG W D. Antibody-drug conjugates for cancer [J]. *Lancet*, 2019, **394**(10200): 793-804.
- [10] KALIM M, CHEN J, WANG S, *et al.* Intracellular trafficking of new anticancer therapeutics: antibody-drug conjugates [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, **11**: 2265-2276.
- [11] PETERS C, BROWN S. Antibody-drug conjugates as novel anti-cancer chemotherapeutics [J]. *Biosci Rep*, 2015, **35**(4): e00225.
- [12] HILLMAN Y, LUSTIGER D, WINE Y. Antibody-based nanotechnology [J]. *Nanotechnology*, 2019, **30**(28): 282001.
- [13] HOFFMANN R M, COUMBE B G T, JOSEPHS D H, *et al.* Antibody structure and engineering considerations for the design and function of Antibody Drug Conjugates (ADCs) [J]. *Oncoimmunology*, 2017, **7**(3): e1395127.
- [14] DAMELIN M, ZHONG W, MYERS J, *et al.* Evolving strategies for target selection for antibody-drug conjugates [J]. *Pharm Res*, 2015, **32**(11): 3494-3507.
- [15] WALKO C M, WEST H J. Antibody drug conjugates for cancer treatment [J]. *JAMA Oncol*, 2019, **5**(11): 1648.
- [16] BECK A, GOETSCH L, DUMONTET C, *et al.* Strategies and challenges for the next generation of antibody-drug conjugates [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, **16**(5): 315-337.
- [17] LIN J H, GUO Y, WANG W. Challenges of antibody drug conjugates in cancer therapy: current understanding of mechanisms and future strategies [J]. *Curr Pharmacol Rep*, 2018, **4**: 10-26.
- [18] TSUCHIKAMA K, AN Z. Antibody-drug conjugates: recent advances in conjugation and linker chemistries [J]. *Protein Cell*, 2018, **9**(1): 33-46.
- [19] FRIGERIO M, KYLE A F. The chemical design and synthesis of linkers used in antibody drug conjugates [J]. *Curr Top Med Chem*, 2017, **17**(32): 3393-3424.
- [20] NORSWORTHY K J, KO C W, LEE J E, *et al.* FDA approval summary: Mylotarg for treatment of patients with relapsed or refractory CD33-positive acute myeloid leukemia [J]. *Oncologist*, 2018, **23**(9): 1103-1108.
- [21] RICHARDSON N C, KASAMON Y L, CHEN H, *et al.* FDA approval summary: brentuximab vedotin in first-line treatment of peripheral T-cell lymphoma [J]. *Oncologist*, 2019, **24**(5): e180-e187.
- [22] CORRIGAN P A, CICCITTA A, AUTEN J J, *et al.* Ado-trastuzumab emtansine: a HER2-positive targeted antibody-drug conjugate [J]. *Ann Pharmacother*, 2014, **48**(11): 1484-1493.
- [23] KANTARJIAN H M, DEANGELO D J, STELLJES M, *et al.* Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2016, **375**(8): 740-753.
- [24] Anon. Polatuzumab vedotin approved for DLBCL [J]. *Cancer Discov*, 2019, **9**(8): OF2.
- [25] HANNA K S. Clinical overview of enfortumab vedotin in the management of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma [J]. *Drugs*, 2020, **80**(1): 1-7.
- [26] Anon. Trastuzumab deruxtecan targets HER2⁺ cancers

- [J]. *Cancer Discov*, 2018, **8**(8): OF5.
- [27] SRINIVASARAO M, GALLIFORD C V, LOW P S. Principles in the design of ligand-targeted cancer therapeutics and imaging agents [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, **14**(3): 203-219.
- [28] AHRENS V M, BELLMANN-SICKERT K, BECK-SICKINGER A G. Peptides and peptide conjugates: therapeutics on the upward path [J]. *Future Med Chem*, 2012, **4**(12): 1567-1586.
- [29] JAIN R K, STYLIANOPOULOS T. Delivering nanomedicine to solid tumors [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2010, **7**(11): 653-664.
- [30] CHITTASUPHO C. Multivalent ligand: design principle for targeted therapeutic delivery approach [J]. *Ther Deliv*, 2012, **3**(10): 1171-1187.
- [31] KELDERHOUSE L E, CHELVAM V, WAYUA C, *et al.* Development of tumor-targeted near infrared probes for fluorescence guided surgery [J]. *Bioconjug Chem*, 2013, **24**(6): 1075-1080.
- [32] ZORKO M, LANGE U. Cell-penetrating peptides: mechanism and kinetics of cargo delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2005, **57**(4): 529-545.
- [33] WADIA J S, DOWDY S F. Transmembrane delivery of protein and peptide drugs by TAT-mediated transduction in the treatment of cancer [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2005, **57**(4): 579-596.
- [34] RAN D, MAO J, SHEN Q, *et al.* GRP78 enabled micelle-based glioma targeted drug delivery [J]. *J Control Release*, 2017, **255**: 120-131.
- [35] DENEKA A Y, BOUMBER Y, BECK T, *et al.* Tumor-targeted drug conjugates as an emerging novel therapeutic approach in small cell lung cancer (SCLC) [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, **11**(9): 1297.
- [36] STROSBURG J, EL-HADDAD G, WOLIN E, *et al.* NETTER-1 trial investigators. Phase 3 trial of ¹⁷⁷Lu-dotatate for midgut neuroendocrine tumors [J]. *N Engl J Med*, 2017, **376**(2): 125-135.
- [37] KIM Y J, KIM Y I. Therapeutic responses and survival effects of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 radioligand therapy in metastatic castrate-resistant prostate cancer: a meta-analysis [J]. *Clin Nucl Med*, 2018, **43**(10): 728-734.
- [38] SCHÖFFSKI P, DELORD J P, BRAIN E, *et al.* First-in-man phase I study assessing the safety and pharmacokinetics of a 1-hour intravenous infusion of the doxorubicin prodrug DTS-201 every 3 weeks in patients with advanced or metastatic solid tumours [J]. *Eur J Cancer*, 2017, **86**: 240-247.
- [39] CURTIS K K, SARANTOPOULOS J, NORTHFELT D W, *et al.* Novel LHRH-receptor-targeted cytolytic peptide, EP-100: first-in-human phase I study in patients with advanced LHRH-receptor-expressing solid tumors [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, **73**(5): 931-941.
- [40] LI F, TANG S C. Targeting metastatic breast cancer with ANG1005, a novel peptide-paclitaxel conjugate that crosses the blood-brain-barrier (BBB) [J]. *Genes Dis*, 2017, **4**(1): 1-3.
- [41] EMONS G, GORCHEV G, SEHOULI J, *et al.* Efficacy and safety of AEZS-108 (INN: zoptarelin doxorubicin acetate) an LHRH agonist linked to doxorubicin in women with platinum refractory or resistant ovarian cancer expressing LHRH receptors: a multicenter phase II trial of the ago-study group (AGO GYN 5) [J]. *Gynecol Oncol*, 2014, **133**(3): 427-432.
- [42] CORIAT R, FAIVRE S J, MIR O, *et al.* Pharmacokinetics and safety of DTS-108, a human oligopeptide bound to SN-38 with an esterase-sensitive cross-linker in patients with advanced malignancies: a phase I study [J]. *Int J Nanomed*, 2016, **11**: 6207-6216.
- [43] MAHALINGAM D, WILDING G, DENMEADE S, *et al.* Mipsagargin, a novel thapsigargin-based PSMA-activated prodrug: results of a first-in-man phase I clinical trial in patients with refractory, advanced or metastatic solid tumours [J]. *Br J Cancer*, 2016, **114**(9): 986-994.
- [44] BENNETT G, HARRISON H, CAMPBELL S, *et al.* Development of BT1718, a Bicycle Drug Conjugate® (BDC) targeting MT1-MMP for treatment of solid tumours [J]. *Eur J Cancer*, 2016, **69**(1): S21.
- [45] DOSIO F, MILLA P, CATTEL L. EC-145, a folate-targeted Vinca alkaloid conjugate for the potential treatment of folate receptor-expressing cancers [J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2010, **11**(12): 1424-1433.
- [46] REDDY J A, DORTON R, BLOOMFIELD A, *et al.* Pre-clinical evaluation of EC1456, a folate-tubulysin anti-cancer therapeutic [J]. *Sci Rep*, 2018, **8**(1): 8943.
- [47] SINGLA A K, GARG A, AGGARWAL D. Paclitaxel and its formulations [J]. *Int J Pharm*, 2002, **235**(1/2): 179-

- 192.
- [48] KUMTHEKAR P, TANG S C, BRENNER A J, *et al.* ANG1005, a brain-penetrating peptide-drug conjugate, shows activity in patients with breast cancer with leptomeningeal carcinomatosis and recurrent brain metastases [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, **26**(12): 2789-2799.
- [49] CHEN L, ZENG D, XU N, *et al.* Blood-brain barrier and blood-brain tumor barrier-penetrating peptide-derived targeted therapeutics for glioma and malignant tumor brain metastases [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, **11**(45): 41889-41897.
- [50] ELLINGTON A D, SZOSTAK J W. *In vitro* selection of RNA molecules that bind specific ligands [J]. *Nature*, 1990, **346**(6287): 818-822.
- [51] 堵玉林, 梁 静. 核酸适配体在肿瘤靶向治疗方面的研究进展 [J]. 化学通报, 2017, **80**(9): 809-818.
- [52] KEEFE A D, PAI S, ELLINGTON A. Aptamers as therapeutics [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, **9**: 537-550.
- [53] ZHU G, NIU G, CHEN X. Aptamer-drug conjugates [J]. *Bioconjug Chem*, 2015, **26**(11): 2186-2197.
- [54] SEFAH K, SHANGGUAN D, XIONG X, *et al.* Development of DNA aptamers using cell-SELEX [J]. *Nat Protoc*, 2010, **5**(6): 1169-1185.
- [55] XUAN W, PENG Y, DENG Z, *et al.* A basic insight into aptamer-drug conjugates (ApDCs) [J]. *Biomaterials*, 2018, **182**: 216-226.
- [56] HU R, ZHANG X, ZHAO Z, *et al.* DNA nanoflowers for multiplexed cellular imaging and traceable targeted drug delivery [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2014, **53**(23): 5821-5826.
- [57] SHANGGUAN D, CAO Z, MENG L, *et al.* Cell-specific aptamer probes for membrane protein elucidation in cancer cells [J]. *J Proteome Res*, 2008, **7**(5): 2133-2139.
- [58] FURINO C, GRASSI M O, BINI V, *et al.* Intravitreal injections in arc sterile setting: safety profile after more than 10,000 treatments [J]. *J Ophthalmol*, 2020, **2020**: 3680406.
- [59] MALLIKARATCHY P, TANG Z, KWAME S, *et al.* Aptamer directly evolved from live cells recognizes membrane bound immunoglobulin heavy mu chain in Burkitt's lymphoma cells [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2007, **6**(12): 2230-2238.
- [60] LUPOLD S E, HICKE B J, LIN Y, *et al.* Identification and characterization of nuclease-stabilized RNA molecules that bind human prostate cancer cells via the prostate-specific membrane antigen [J]. *Cancer Res*, 2002, **62**(14): 4029-4033.
- [61] FERREIRA C S, MATTHEWS C S, MISSAILIDIS S. DNA aptamers that bind to MUC1 tumour marker: design and characterization of MUC1-binding single-stranded DNA aptamers [J]. *Tumour Biol*, 2006, **27**(6): 289-301.
- [62] MI J, ZHANG X, GIANGRANDE P H, *et al.* Targeted inhibition of alphavbeta3 integrin with an RNA aptamer impairs endothelial cell growth and survival [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, **338**(2): 956-963.
- [63] HALAMA N, PRÜFER U, FRÖMMING A, *et al.* Safety and clinical outcome in patients with microsatellite-stable, metastatic colorectal or pancreatic cancer treated with the CXCL12 inhibitor NOX-A12 in combination with PD-1 checkpoint inhibitor pembrolizumab [J]. *Ann Oncol*, 2018, **29**(Suppl 10): x30-x31.
- [64] ZHU G, ZHANG H, JACOBSON O, *et al.* Combinatorial screening of DNA aptamers for molecular imaging of HER2 in cancer [J]. *Bioconjug Chem*, 2017, **28**(4): 1068-1075.
- [65] GUO Q, HE X, LI C, *et al.* Dandelion-like tailorable nanoparticles for tumor microenvironment modulation [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2019, **6**(21): 1901430.
- [66] PRODEUS A, ABDUL-WAHID A, FISCHER N W, *et al.* Targeting the PD-1/PD-L1 immune evasion axis with DNA aptamers as a novel therapeutic strategy for the treatment of disseminated cancers [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2015, **4**(4): e237.
- [67] LAI W Y, HUANG B T, WANG J W, *et al.* A novel PD-L1-targeting antagonistic DNA aptamer with antitumor effects [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2016, **5**(12): e397.
- [68] HERMANN T, PATEL D J. Adaptive recognition by nucleic acid aptamers [J]. *Science*, 2000, **287**(5454): 820-825.
- [69] 王晓光. 鸟嘌呤核苷衍生物的自组装[D]. 长春: 吉林大学博士学位论文, 2010.
- [70] YOON S, HUANG K W, REEBYE V, *et al.* Aptamer-drug conjugates of active metabolites of nucleoside analogs and cytotoxic agents inhibit pancreatic tumor cell growth [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2017, **6**: 80-88.
- [71] SILVA E F, BAZONI R F, RAMOS E B, *et al.* DNA-

- doxorubicin interaction: new insights and peculiarities [J]. *Biopolymers*, 2017, **107**(3): e22998.
- [72] BAGALKOT V, FAROKHZAD O C, LANGER R, *et al.* An aptamer-doxorubicin physical conjugate as a novel targeted drug-delivery platform [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2006, **45**(48): 8149-8152.
- [73] ZHU G, ZHENG J, SONG E, *et al.* Self-assembled, aptamer-tethered DNA nanotrains for targeted transport of molecular drugs in cancer theranostics [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, **110**(20): 7998-8003.
- [74] HUANG Y F, SHANGGUAN D, LIU H, *et al.* Molecular assembly of an aptamer-drug conjugate for targeted drug delivery to tumor cells [J]. *Chembiochem*, 2009, **10**(5): 862-868.
- [75] LI F, LU J, LIU J, *et al.* A water-soluble nucleolin aptamer-paclitaxel conjugate for tumor-specific targeting in ovarian cancer [J]. *Nat Commun*, 2017, **8**(1): 1390.
- [76] HE J, PENG T, PENG Y, *et al.* Molecularly engineering triptolide with aptamers for high specificity and cytotoxicity for triple-negative breast cancer [J]. *J Am Chem Soc*, 2020, **142**(6): 2699-2703.
- [77] STEIN C A, CASTANOTTO D. FDA-approved oligonucleotide therapies in 2017 [J]. *Mol Ther*, 2017, **25**(5): 1069-1075.
- [78] ROSENBERG J E, BAMBURY R M, VAN ALLEN E M, *et al.* A phase II trial of AS1411 (a novel nucleolin-targeted DNA aptamer) in metastatic renal cell carcinoma [J]. *Invest New Drugs*, 2014, **32**(1): 178-187.
- [79] MHLWATIKA Z, ADERIBIGBE B A. Polymeric nanocarriers for the delivery of antimalarials [J]. *Molecules*, 2018, **23**(10): 2527.
- [80] EKLADIOUS I, COLSON Y L, GRINSTAFF M W. Polymer-drug conjugate therapeutics: advances, insights and prospects [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, **18**(4): 273-294.
- [81] RINGSDORF H. Structure and properties of pharmacologically active polymers [J]. *J Polym Sci Part C Polym Symposium*, 1975, **51**(1): 135-153.
- [82] WADHWA S, MUMPER R J. Polymer-drug conjugates for anticancer drug delivery [J]. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 2015, **32**(3): 215-245.
- [83] ALVEN S, NQORO X, BUYANA B, *et al.* Polymer-drug conjugate, a potential therapeutic to combat breast and lung cancer [J]. *Pharmaceutics*, 2020, **12**(5): 406.
- [84] MAEDA H. Polymer therapeutics and the EPR effect [J]. *J Drug Target*, 2017, **25**(9/10): 781-785.
- [85] ROWLAND G F, O'NEILL G J, DAVIES D A. Suppression of tumour growth in mice by a drug-antibody conjugate using a novel approach to linkage [J]. *Nature*, 1975, **255**(5508): 487-488.
- [86] MATSUMURA Y, MAEDA H. A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: mechanism of tumorotropic accumulation of proteins and the antitumor agent smancs [J]. *Cancer Res*, 1986, **46**(12 Pt 1): 6387-6392.
- [87] LI R J, JIN R, LIU C, *et al.* FDA approval summary: calaspargase pegol-mknl for treatment of acute lymphoblastic leukemia in children and young adults [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, **26**(2): 328-331.
- [88] PEREZ E A, AWADA A, O'SHAUGHNESSY J, *et al.* Etririnecan pegol (NKTR-102) versus treatment of physician's choice in women with advanced breast cancer previously treated with an anthracycline, a taxane, and capecitabine (BEACON): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, **16**(15): 1556-1568.
- [89] MAEDA H. Macromolecular therapeutics in cancer treatment: the EPR effect and beyond [J]. *J Control Release*, 2012, **164**(2): 138-144.
- [90] LANGER C J. CT-2103: emerging utility and therapy for solid tumours [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2004, **13**(11): 1501-1508.
- [91] BEDIKIAN A Y, DECONTI R C, CONRY R, *et al.* Phase 3 study of docosahexaenoic acid-paclitaxel versus dacarbazine in patients with metastatic malignant melanoma [J]. *Ann Oncol*, 2011, **22**(4): 787-793.
- [92] DOI T, HAMAGUCHI T, SHITARA K, *et al.* NC-6004 Phase I study in combination with gemcitabine for advanced solid tumors and population PK/PD analysis [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2017, **79**(3): 569-578.
- [93] THELLENBERG-KARLSSON C, NYMAN C, NILSSON S, *et al.* Bone-targeted novel cytotoxic polybisphosphonate conjugate in castration-resistant prostate cancer: a multicenter phase 1 study [J]. *Anticancer Res*, 2016, **36**(12): 6499-6504.
- [94] FARES F, AZZAM N, FARES B, *et al.* Benzene-poly-

- carboxylic acid complex, a novel anti-cancer agent induces apoptosis in human breast cancer cells [J]. *PLoS One*, 2014, **9**(2): e85156.
- [95] WALSH M D, HANNA S K, SEN J, *et al.* Pharmacokinetics and antitumor efficacy of XMT-1001, a novel, polymeric topoisomerase I inhibitor, in mice bearing HT-29 human colon carcinoma xenografts [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, **18**(9): 2591-2602.
- [96] BHASI K, QUACH P, HENNESSY M, *et al.* Modeling suggests synergistic treatment effect following combination therapy of NKTR-214 and NKTR-262 in tumor bearing mice [J]. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 2017, **44**: S89.
- [97] DUNCAN R. The dawning era of polymer therapeutics [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2003, **2**(5): 347-360.
- [98] SEYMOUR L W, FERRY D R, ANDERSON D, *et al.* Hepatic drug targeting: phase I evaluation of polymer-bound doxorubicin [J]. *J Clin Oncol*, 2002, **20**(6): 1668-1676.
- [99] 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. Cancer Research Campaign Phase I/II Committee [J]. *Clin Cancer Res*, 1999, **5**(1): 83-94.
- [100] SEYMOUR L W, FERRY D R, KERR D J, *et al.* Phase II studies of polymer-doxorubicin (PK1, FCE28068) in the treatment of breast, lung and colorectal cancer [J]. *Int J Oncol*, 2009, **34**(6): 1629-1636.
- [101] DUNCAN R, VICENT M J. Do HEMA copolymer conjugates have a future as clinically useful nanomedicines? A critical overview of current status and future opportunities [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2010, **62**(2): 272-282.
- [102] LI C, PRICE J E, MILAS L, *et al.* Antitumor activity of poly(L-glutamic acid)-paclitaxel on syngeneic and xenografted tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 1999, **5**(4): 891-897.
- [103] CHIPMAN S D, OLDHAM F B, PEZZONI G, *et al.* Biological and clinical characterization of paclitaxel polyglumex (PPX, CT-2103), a macromolecular polymer-drug conjugate [J]. *Int J Nanomed*, 2006, **1**(4): 375-383.
- [104] LANGER C J, O'BYRNE K J, SOCINSKI M A, *et al.* Phase III trial comparing paclitaxel polyglumex (CT-2103, PPX) in combination with carboplatin versus standard paclitaxel and carboplatin in the treatment of PS 2 patients with chemotherapy-naïve advanced non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2008, **3**(6): 623-630.
- [105] HOCH U, STASCHEN C M, JOHNSON R K, *et al.* Nonclinical pharmacokinetics and activity of etirinotecan pegol (NKTR-102), a long-acting topoisomerase I inhibitor, in multiple cancer models [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, **74**(6): 1125-1137.
- [106] JAMESON G S, HAMM J T, WEISS G J, *et al.* A multicenter, phase I, dose-escalation study to assess the safety, tolerability, and pharmacokinetics of etirinotecan pegol in patients with refractory solid tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, **19**(1): 268-278.
- [107] CORTÉS J, RUGO H S, AWADA A, *et al.* Prolonged survival in patients with breast cancer and a history of brain metastases: results of a preplanned subgroup analysis from the randomized phase III BEACON trial [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2017, **165**(2): 329-341.
- [108] Naloxegol (Movantik) for opioid-induced constipation [J]. *JAMA*, 2016, **315**(2): 194-195.
- [109] LAMMERS T, SUBR V, ULBRICH K, *et al.* Simultaneous delivery of doxorubicin and gemcitabine to tumors *in vivo* using prototypic polymeric drug carriers [J]. *Biomaterials*, 2009, **30**(20): 3466-3475.
- [110] WILHELM S, TAVARES A J, DAI Q, *et al.* Analysis of nanoparticle delivery to tumours [J]. *Nat Rev Mater*, 2016, **1**: 16014.
- [111] JANIB S M, MOSES A S, MACKAY J A. Imaging and drug delivery using theranostic nanoparticles [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2010, **62**(11): 1052-1063.
- [112] MYUNG J H, GAJJAR K A, SARIC J, *et al.* Dendrimer-mediated multivalent binding for the enhanced capture of tumor cells [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2011, **50**(49): 11769-11772.