

· 综述 ·

靶向肿瘤微环境的紫杉醇前药研究进展

程丹¹, 许幼发², 傅志勤², 陈建明^{1,2,3} (1.第二军医大学药学院药剂学教研室, 上海 200433; 2.福建中医药大学药学院, 福建福州 350122; 3.天津天士力集团有限公司, 天津 300402)

[摘要] 紫杉醇前药 (paclitaxel prodrugs) 的设计是一种提高药物制剂成药性、降低其毒副作用、增强抗肿瘤效果的有效手段。随着对前药研究的深入, 利用肿瘤过表达的受体、酶、转运蛋白、谷胱甘肽及活性氧自由基以及肿瘤组织弱酸性及低氧环境等作为靶标进行的紫杉醇靶向性前药的研究已取得极大进展。综述近年来以肿瘤微环境特殊的病理与生理特征为靶标的紫杉醇前药的研究进展。

[关键词] 紫杉醇前药; 肿瘤微环境; 靶向; 抗肿瘤

[中图分类号] R282.71

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2018)01-0001-08

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.01.001

Research progress on tumor-targeting paclitaxel prodrugs

CHENG Dan¹, XU Youfa², FU Zhiqin², CHEN Jianming^{1,2,3} (1.School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2.School of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China; 3.Tasly Group Co.Ltd., Tianjin 300402, China)

[Abstract] Paclitaxel is a natural compound with efficient broad-spectrum antitumor activity. However, the clinical application has been limited owing to the undesirable drawbacks, such as the poor water-solubility, cardiovascular toxicity and neurotoxicity. The design of paclitaxel prodrugs is an effective measure which can improve the drug's druggability, alleviate its toxicity adverse effect and enhance its antitumor effect. With the in-depth research of prodrugs, tumor-targeting paclitaxel prodrugs which using the excessive receptors, specific enzymes, transporters, reactive oxide species, glutathione in tumor tissues as well as acidosis and hypoxia in tumors as specific targets, have made great progress. The relevant literature about paclitaxel prodrugs were reviewed in this paper, which targeted to the specific pathological and physiological features of tumor microenvironment in recent years.

[Key words] paclitaxel prodrug; tumor microenvironment; targeting; antitumor

紫杉醇 (paclitaxel, PTX) 是从红豆杉科红豆属 (*Taxus*) 植物的树皮中提取的白色或类白色粉末^[1]。它是一种复杂的四环二萜类化合物 (图 1)。其主要作用机制是通过诱导和促进微管蛋白聚合、抑制微管的解聚, 从而发挥抗肿瘤作用^[2,3]。紫杉醇具有广谱的抗肿瘤活性, 对于乳腺癌、卵巢癌、非小细胞肺癌等都具有良好的治疗效果。但是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 (<6 μg/ml), 限制了其临床应用^[4]。临床常用的紫杉醇注射液 (Taxol[®], 商品名: 泰素) 由于含有 50% 的聚氧乙烯蓖麻油作为增溶剂, 使用过程中会

引起严重的过敏反应, 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、心脏和神经毒性发生率高、无靶向性等缺点^[5,6]。因此, 增强药物的制剂成药性, 提高药物靶向性, 降低肿瘤多药耐药性及毒副作用的研究一直是紫杉醇药物研究的难点及热点。

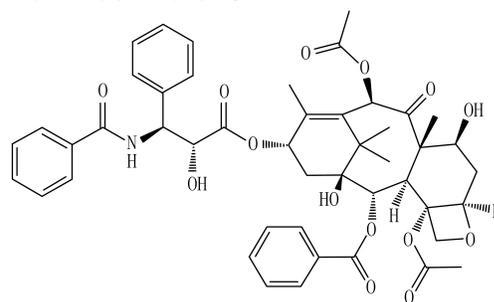


图 1 紫杉醇的结构式

[作者简介] 程丹, 硕士研究生, 研究方向: 药物制剂及质量控制研究, Email: chengdan032@163.com

[通讯作者] 陈建明, 教授, 博士生导师, 研究方向: 靶向给药系统、缓控释给药系统及难溶性药物注射给药系统, Tel: (021) 81871291, Email: yjcm@163.com

近年来前药设计在新药研发中的热度逐年上

升。将紫杉醇结构中的 2'-OH, 7-OH 等基团进行结构改造设计成前药,使其在体内特异性的酶或特殊的 pH 条件下降解,释放出母药紫杉醇^[7]。从文献报道来看,紫杉醇前药衍生物的研究主要有两方面的目的:①改善药物的溶解度以提高制剂成药性;②提高药物的靶向性以提高抗肿瘤效果。水溶性紫杉醇前药的开发能够很好地解决紫杉醇极难溶于水的问题,但是在临床治疗过程中,非选择性的紫杉醇注射液在对肿瘤组织发挥治疗作用的同时,也对机体正常器官组织造成伤害^[8]。这种由于药物靶向性差而引起的毒副作用引起了科研工作者的广泛关注,开发靶向性高、毒副作用低的紫杉醇前药也是国内外研究的热点。

肿瘤微环境是肿瘤发生过程中所处的局部环境,由肿瘤细胞、间叶细胞、免疫细胞、血管淋巴管及其代谢产物组成。正常细胞与周围组织存在动态平衡,但肿瘤组织中这一平衡被打破,形成了间质高压、组织缺氧和酸性环境,同时肿瘤细胞的无限增殖使机体中的固有免疫细胞释放到微环境中,分泌大量的化学趋化因子、血管生成因子和酶等,进一步促进肿瘤的生长^[9]。肿瘤微环境的特异性环境和过表达的酶、受体等为紫杉醇前药的研究提供了诸多靶标。针对上述特性,科研工作者进行了大量的研究工作,本文主要对近年来靶向肿瘤微环境的紫杉醇前药进行综述。

1 靶向肿瘤过表达受体的紫杉醇前药

快速增殖的恶性肿瘤细胞和血管表面许多受体分子高表达存在,例如 CD44 受体、叶酸受体、生长

抑素受体(SSTR)等,其与特异性的配体结合可诱导细胞内化肿瘤细胞。在紫杉醇前药的设计中,以此类受体作为靶点可增加药物的传递效率^[10-12]。

生长抑素及其类似物对多种肿瘤具有抑制作用,其能通过细胞膜上 SSTR 的介导发挥生物学活性。鉴于天然生长抑素选择性差、半衰期短等缺点,研究者合成了奥曲肽(octreotide)、伐普肽(vapreotide)等选择性较强的生长抑素类似物(SSTA)。Zhou 课题组设计合成了以聚乙二醇为连接臂的紫杉醇-聚乙二醇-奥曲肽衍生物 [octreotide (Phe) - polyethylene glycol - paclitaxel, OCT (Phe)-PEG-PTX] (图 2)。OCT (Phe)-PEG-PTX 在水中的溶解度是紫杉醇的 20 000 倍,其在磷酸盐中的累积释放度与 pH 有关,在酸性条件下药物累积释放率低于中性条件下(168 h 累积释放度分别为 45.84% 和 92.63%)。体外细胞摄取实验结果显示, OCT (Phe)-PEG-PTX 对 SSTR 过表达的人小细胞肺癌细胞(NCI-H446)的活性明显高于紫杉醇(IC₅₀值分别为 0.2、0.4 μg/ml),但对 SSTR 不表达的 WI-38 人正常细胞未见明显细胞毒性(IC₅₀值约为 0.9 μg/ml),但是紫杉醇却对此细胞显示出与对肿瘤细胞无差别的较强毒性(IC₅₀值约为 0.6 μg/ml)。将药物用罗丹明标记后与细胞共孵育,以 OCT (Phe)-PEG-PTX 处理的细胞荧光强度明显高于紫杉醇组,与细胞毒性实验结果一致。原因可能是奥曲肽为 SSTA,奥曲肽(图 2 中虚线框内部分)修饰的前药能与 SSTR 结合,参与了 SSTR 介导的内吞作用,能够靶向作用于肿瘤部位,提高了药物的选择性,从而减少对正常细胞的毒副作用^[13]。

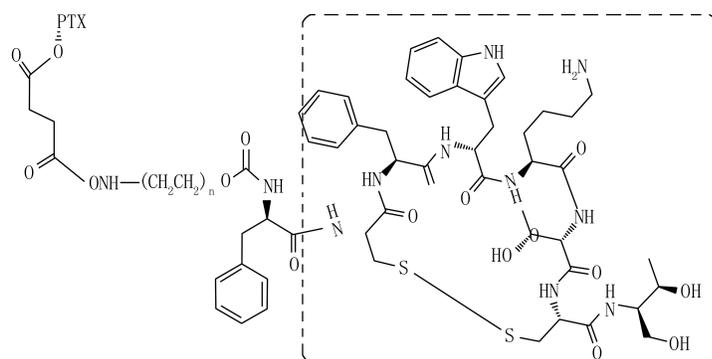


图 2 紫杉醇-聚乙二醇-奥曲肽衍生物 [OCT (Phe)-PEG-PTX] 结构

CD44 是细胞膜表面特异性的透明质酸(HA)受体,HA 通过与表面受体结合调节细胞的黏附与迁徙。在乳腺癌、卵巢癌、直肠癌等多种肿瘤组织表面都存在过表达的 CD44 受体,使得 HA 能够特异

性靶向肿瘤细胞并内化进入胞内。Zhong 等^[14]合成靶向肿瘤表面 CD44 受体的树枝状 HA(图 3 中虚线框内部分)-紫杉醇聚合物大分子(hyaluronic acid-b-dendritic oligo glycerol paclitaxel, HA-

dOG-PTX),该前药在中性磷酸盐缓冲液中稳定存在,但在弱酸性条件下能快速释放出活性药物紫杉醇。体外实验结果表明,该前药对 CD44 受体过表达的人乳腺癌 MCF-7 细胞的细胞毒性(相当于紫杉醇浓度 $0.93 \mu\text{g}/\text{ml}$)明显大于紫杉醇(浓度

$1.63 \mu\text{g}/\text{ml}$),采用近红外成像技术对药物组织分布进行考察,结果证实肿瘤组织中的荧光强度远大于其他组织,说明紫杉醇经 HA 修饰后能够增加药物的靶向性,减少药物在其他组织的浓度,可以减轻药物的不良反应。

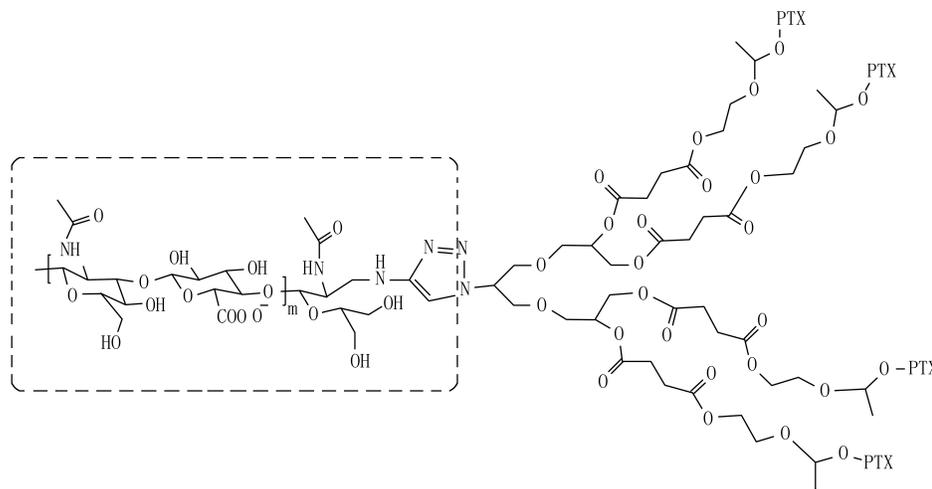


图3 树枝状透明质酸-紫杉醇聚合物大分子(HA-dOG-PTX)结构

2 靶向过表达的酶或转运蛋白的紫杉醇前药

生理条件下,细胞中的酶和转运蛋白维持着动态平衡,但在病理条件下,细胞内某些特定的酶或转运蛋白呈现高表达状态。目前已知组织蛋白酶、纤溶酶、 β -葡萄糖醛酸酶、葡萄糖转运蛋白、P-糖蛋白等多种酶或蛋白在肿瘤组织中特异性过表达,可作为靶标进行前药的设计,使前药在特定的部位激活从而发挥抗肿瘤作用^[15]。

肿瘤细胞中组织蛋白酶 B 过表达状态在卵巢癌、直肠癌等恶性肿瘤的侵袭和转移过程中发挥重要作用,能够降解细胞外基质,促进肿瘤细胞通过细胞外基质屏障向远处转移,而四肽片段 GFLG(图4虚线框内部分)能够被细胞内的组织蛋白酶 B 特异性降解。Satsangi 等^[16]通过 GFLG 将紫杉醇与聚酰胺-胺型树枝状高分子亲水基团连接,合成了主动靶向型的前药(PTX-GFLG-dendrimer)(图4A)。与紫杉醇相比,该前药对组织蛋白酶 B 过表达的细胞具有明显的杀伤能力,对正常的肾细胞(BUMPT)无明显毒性。Ning 等^[17]以含相同酶降解片段将紫杉醇与 Janus 树枝状大分子结合合成如图4B所示的靶向组织蛋白酶 B 的紫杉醇前药(Janus PEGylated dendrimer-PTX),体外实验中该聚合物前药对小鼠乳腺癌 4T1 细胞的杀伤作用略低于紫杉醇,两者对正常 3T3 细胞系抑制作用的 IC_{50} 值分别为 0.35 和 $0.05 \mu\text{g}/\text{ml}$ 。研究者又对 4T1 荷

瘤小鼠进行体内药效学评价,结果显示该前药对 4T1 荷瘤小鼠的抗肿瘤效果明显优于紫杉醇注射液($P < 0.001$),且前药组小鼠体重、血液中性粒细胞和血小板较紫杉醇组相比有明显升高。在乳腺癌组织中组织蛋白酶 B 处于高表达状态,该实验说明含组织蛋白酶 B 降解片段的紫杉醇前药能够靶向肿瘤环境,被组织蛋白酶 B 激活释放出母药,发挥抗肿瘤作用,并且由于前药的靶向作用,其对正常组织的毒副作用明显降低,提高了用药的安全性。

葡萄糖、果糖等己糖作为一类重要的营养物质能够为细胞氧化代谢供能,而机体细胞对这类物质的摄取有赖于细胞膜上葡萄糖转运蛋白(GLUT)的参与。GLUT 的过度表达与多种疾病有关。与机体正常细胞相比,肿瘤细胞之间接触抑制解除,增殖生长失控,需要消耗更多的葡萄糖作为能量来源,肿瘤组织中糖酵解过程增强,而该过程与葡萄糖转运载体 GLUT 密切相关,因此,GLUT 可作为特异性靶标进行前药的设计^[18]。

Liu 等^[19]以丁二酸作为连接臂将紫杉醇与葡萄糖甲苷(图5中虚线框内部分)结合,合成如图5所示的紫杉醇衍生物($2'$ -paclitaxel methyl 2-glucopyranosyl succinate, glucose-conjugated PTX),实验结果显示,该衍生物的水溶性和体外血浆中的稳定性良好,其水溶性是紫杉醇的 88 倍。体外活性评价显示,该衍生物对人乳腺癌 MCF-7 和人鼻咽癌细胞

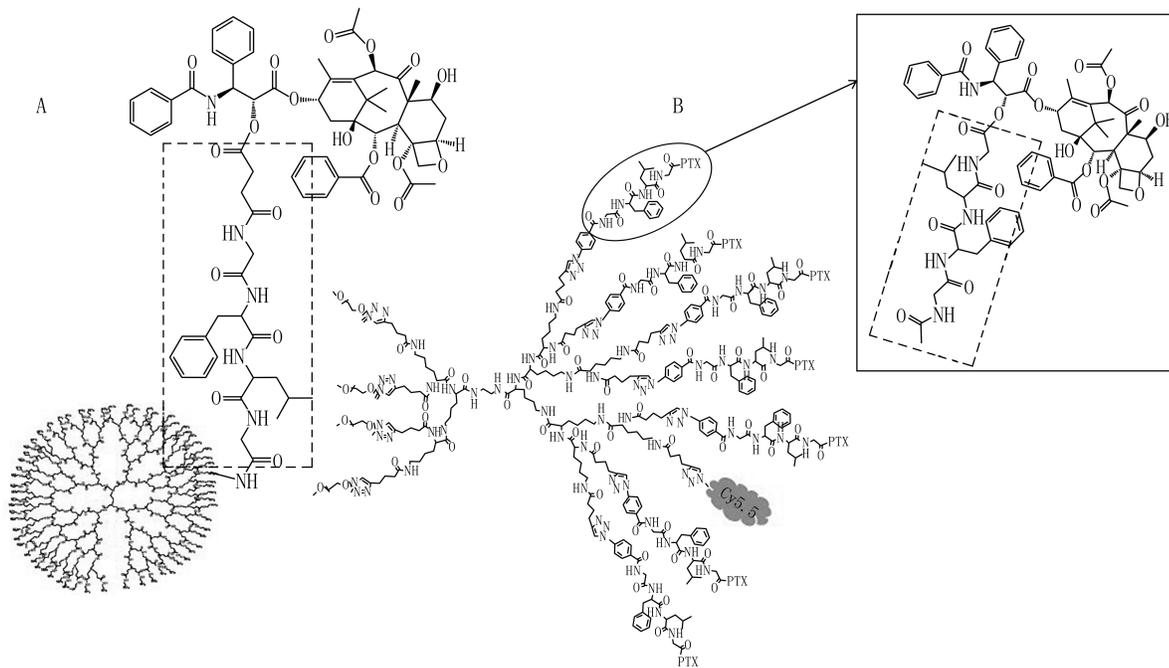


图4 靶向肿瘤过表达酶的紫杉醇前药结构

- A. 紫杉醇-聚酰胺-胺型树枝状大分子(PTX-GFLG dendrimer);
- B. 紫杉醇-Janus 树枝状大分子(Janus PEGylated dendrimer-PTX)

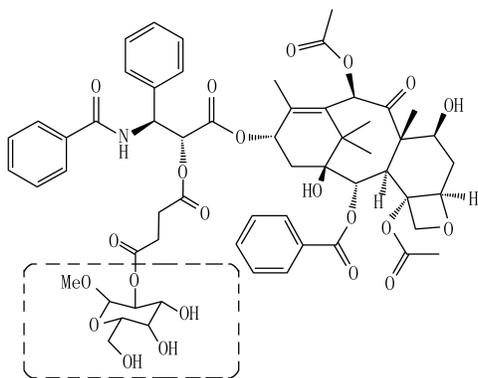


图5 紫杉醇-葡萄糖甲苄轭合物(glucose-conjugated PTX)结构

NPC-TW01D 的选择性指数 (SI 分别为0.000 4和0.004 6) 优于紫杉醇(SI 分别为 0.56 和 0.33), 且该轭合物对正常细胞 RPTEC 的细胞毒性($IC_{50} = 1.575 \mu\text{mol/L}$) 明显小于紫杉醇 ($IC_{50} = 0.000 9 \mu\text{mol/L}$)。使用 PET 技术对同位素标记的葡萄糖和轭合物进行细胞摄取实验, 结果表明在肿瘤组织中, 该轭合物能够作为底物被 GLUT 主动转运到细胞中, 说明紫杉醇以葡萄糖修饰能够提高对肿瘤部位的靶向性, 降低对正常组织细胞的毒性。但是其体内活性还有待进一步评价。

3 氧化还原刺激性紫杉醇前药

正常组织细胞中氧化还原态的平衡有赖于活性

氧(ROS)的生成和代谢通路的动态平衡, 而谷胱甘肽(GSH)对于 ROS 的消除具有重要意义。在肿瘤组织中, 氧化还原态处于失衡状态, 与正常细胞相比, 大多数肿瘤细胞 ROS 富集, 同时 GSH 水平也处于上调状态^[20, 21]。因此, 正常组织和肿瘤组织在生物学上的差别以及肿瘤细胞对氧化还原刺激的敏感性可以作为前药设计的靶点, 在杀伤肿瘤细胞的同时避免对正常组织的损伤。

研究发现, 硫醚键具有氧化还原双重响应性, 以二硫键作为连接臂合成紫杉醇前药, 使其在 GSH 或 ROS 的作用下断裂, 释放出活性药物紫杉醇是氧化还原性前药设计的有效途径。Yan 等^[22]以二硫键作为连接臂将紫杉醇与硬脂醇耦合, 合成如图 6 所示的紫杉醇前药紫杉醇-二硫键-硬脂醇衍生物 (PTX-SS-C18), 并将其制备成表面修饰细胞穿膜肽和神经胶质瘤归巢肽的自组装纳米粒 (Pep-PSNPs), 使其能靶向通过血-脑肿瘤屏障到达脑部肿瘤部位。研究者以该前药分别处理 GSH 过表达的人脑星形胶质母细胞瘤与脑血管内皮细胞, 实验结果证明, 前药对 GSH 过表达的细胞显示出很高的细胞毒性 ($IC_{50} = 5.814 \mu\text{g/ml}$), 而对正常细胞没有明显的毒性。原因可能是脑血管内皮细胞中 GSH 表达量少, 前药结构中的二硫键无法裂解释放出紫杉醇, 而 GSH 过表达的细胞中 PTX-SS-C18 快速裂解, 使其释放出活性药物。说明该前药能够提

高对肿瘤细胞的选择性。

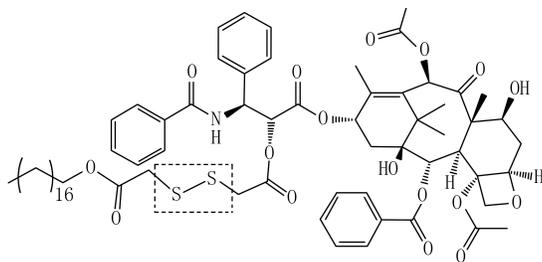


图6 紫杉醇-二硫键-硬脂醇
衍生物 (PTX-SS-C18) 结构

随着对二硫醚键研究的深入, Luo 等^[23]创造性地提出与二硫醚键相似的单硫醚键也可能在紫杉醇前药的设计中发挥重要作用。因此, 分别以单硫醚键和双硫醚键作为连接臂将紫杉醇 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, PTX-2S-OA), 如图 7 所示, 并将其制备成新型的聚乙二醇化氧化还原性自组装纳米粒, 以期实现靶向肿瘤 ROS/GSH 富集区域, 增强抗肿瘤效果。实验结果证明, 两种前药均具有较好的稳定性, 能够在添加 10% FBS 的磷酸盐缓冲液中稳定存在 48 h。在添加过氧化氢 (H₂O₂ 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证明, 两种前药均能在活性氧或谷胱甘肽的刺激下释放出紫杉醇, 但在相同 H₂O₂ 浓度和 DTT 下 PTX-2S-OA 的 12 h 累积释放速率 (约为 46%) 明显小于 PTX-S-OA (> 80%)。体内外实验均显示 PTX-S-OA 具有比紫杉醇和 PTX-2S-OA 更好的抗肿瘤活性, 原因可能是二硫键之间的亚甲基提高药物的疏水性, 使其与 ROS/GSH 之间的有效碰撞减少, 水解速度变慢, 并且在前药水解过程中二硫醚键化合物需要消耗较单硫醚键化合物更多的 ROS/GSH。所以在此研究中单硫醚键紫杉醇前药的抗肿瘤效果优于双硫醚键前药。

4 pH 响应型紫杉醇前药

与正常组织 (pH 7.4) 不同的是, 肿瘤组织内部由于缺氧进行无氧酵解而呈现不同程度的弱酸性 (pH 4~6)^[24]。利用肿瘤组织这一特性, 设计合理的紫杉醇 pH 响应型前药, 使其在特定部位被激活, 对于实现药物的定点快速释放, 提高药物的靶向性有重要意义。Ling 等^[25]将紫杉醇 7'-OH 进行结构修饰, 设计合成了结构中含有 2 个紫杉醇分子的甘

油磷脂胆碱前药 (dual paclitaxel succinate glycerophosphorylcholine, Di-PTX-GPC), 如图 8A 所示。该前药能够通过薄膜法自组装为脂质体, 通过肿瘤组织的实体瘤的高通透性和滞留效应 (EPR 效应) 在肿瘤部位积累。体外释放实验证实, 该前药具有较高的 pH 依赖性, 在弱酸性 (pH 5.0) 条件下释放明显快于中性 (pH 7.0), 24 h 累积释放量分别为 81.6% 和 16.8%。说明前药能够在生理条件下维持稳定, 在胞内弱酸性条件下持续降解而释放出活性药物。近红外活体成像实验证实, 该前药能够在肿瘤部位蓄积, 进一步的药效学实验结果显示, Di-PTX-GPC 体内抗肿瘤效果与紫杉醇相似, 但对体重变化的影响明显小于紫杉醇, 副作用减小。杜征臻等^[26]通过酯键将聚己内酯和紫杉醇连接 (图 8B), 并利用该前药胶束 (FCPTX) 进一步物理包载紫杉醇 (PTX/FCPTX)。该前药在磷酸盐缓冲液中不存在突释现象。药物释放需要偶联键水解, 而酯键在中性条件下的稳定性明显高于弱酸性环境, 因此前药在 pH=5.0 条件下 72 h 的释放量 (17.4%) 明显大于 pH=7.0 (8.3%)。体外细胞毒性实验表明 FCPTX 的细胞毒性小于紫杉醇, 而 PTX/FCPTX 胶束的细胞毒性大于紫杉醇, 原因可能是聚合物前药之间的化学结合使活性药物紫杉醇在肿瘤酸性条件下缓慢释放, 而 PTX/FCPTX 胶束较游离药物更容易被摄取入胞, 被包载的紫杉醇同时又被释放, 因此具有更高的细胞毒性。

5 靶向肿瘤低氧组织的紫杉醇前药

低氧是实体瘤组织常见的特征, 由于肿瘤细胞快速增殖使肿瘤组织供血不足而产生, 对肿瘤的浸润和迁移有重要影响, 有文献^[27]报道, 低氧环境能够使肿瘤对放疗和化疗产生耐受性, 降低治疗效果。Damen 等^[28]将硝基和叠氮基团 (图 9 中虚线框内部分) 引入到紫杉醇结构中, 首次合成紫杉醇低氧靶向前药 (PTX-HAP, 图 9), 以期该类前药在低氧状态下被细胞内的还原酶激活, 释放出活性代谢物从而发挥作用。化学手段证明, 硝基与叠氮基均能在低氧条件下经单电子还原进而释放出紫杉醇, 体外实验证实前药在磷酸盐缓冲液中稳定性良好, 在常氧条件下表现出更小的细胞毒性。说明该前药有一定的低氧选择性。该研究结果证明, PTX-HAP 在安全性和药效方面比传统药物更具备优势, 是紫杉醇肿瘤靶向性前药研究的重要途径。

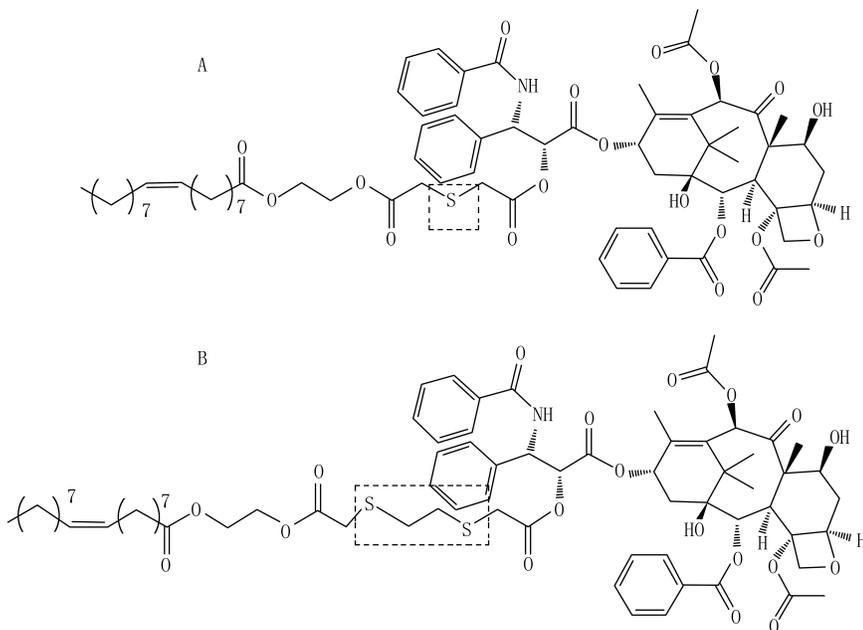


图7 紫杉醇-硫醚-油酸衍生物结构

A.紫杉醇-单硫醚-油酸衍生物 (PTX-S-OA);B.紫杉醇-双硫醚-油酸衍生物 (PTX-2S-OA)

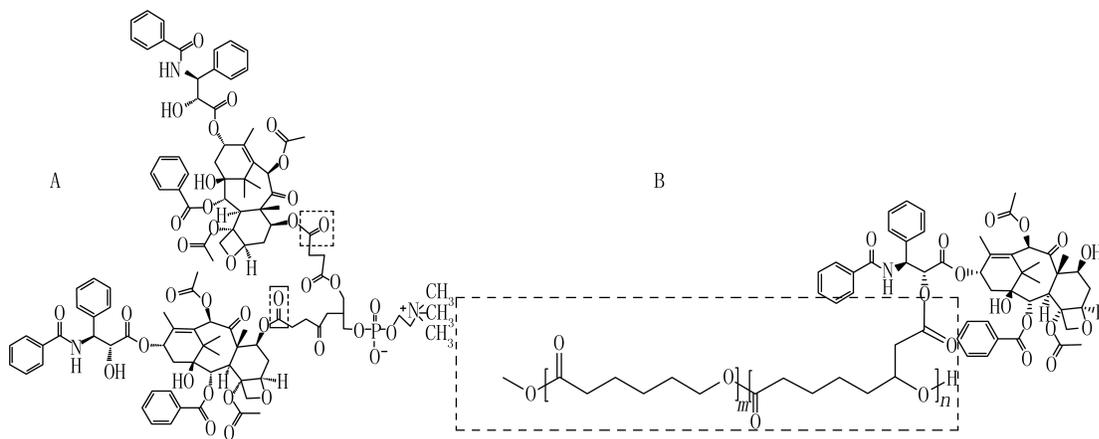


图8 pH响应型紫杉醇前药结构

A.紫杉醇-甘油磷脂胆碱前药 (Di-PTX-GPC);B.紫杉醇-聚己内酯-前药 (FCPTX)

6 其他类

除上述几类靶向肿瘤组织低氧、弱酸性环境或肿瘤过表达的分子之外,紫杉醇不饱和脂肪酸酯衍生物、抗体导向酶前药(ADEP)和基因导向酶前药(GDEP)也是近年来紫杉醇前药设计的热点。肿瘤细胞快速增殖过程中需要大量能量,其可以从动脉血液中摄取某些多不饱和脂肪酸(UFAS),如亚油酸(CLA)、亚麻酸(LNA)和二十二碳六烯酸(DHA)等作为生物前体和能量^[29]。因此,多不饱和脂肪酸可以作为靶向性的药物载体在紫杉醇的结构修饰方面发挥重要作用^[30]。ADEP以抗原与抗

体,活化酶与药物的特异选择性为作用机制,使抗肿瘤药物靶向到肿瘤组织,提高了对肿瘤组织的选择性,降低了药物的毒副作用^[31]。GDEP将非哺乳类动物的基因转入肿瘤细胞,当其在肿瘤细胞中表达时,前药转化为母药发挥作用^[32]。这些措施为紫杉醇的前药设计提供了更加广阔的研究空间。

7 问题与展望

肿瘤的形成与发展过程中往往伴随着一系列微环境的变化,这些变化与肿瘤的浸润、转移以及肿瘤多药耐药性的产生有直接或间接的联系。随着对肿瘤病理学环境的不断认识和深入了解,靶向肿瘤微

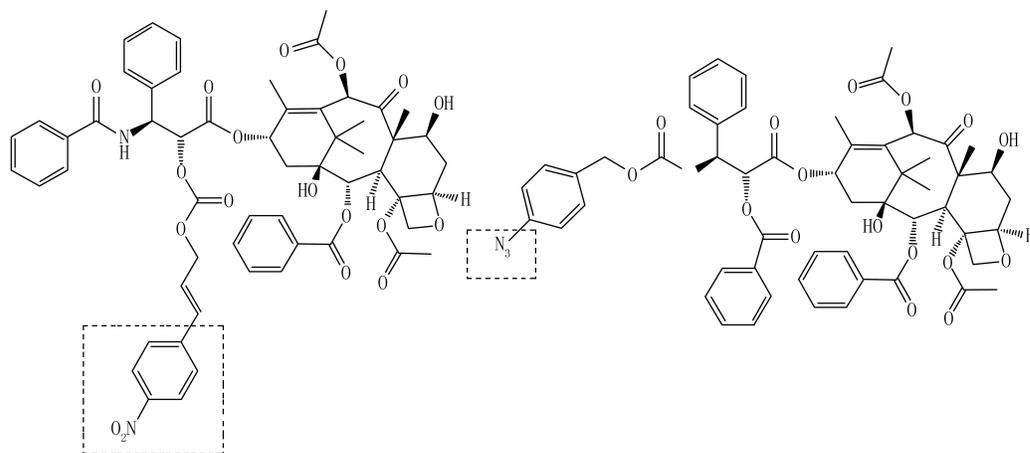


图9 紫杉醇低氧靶向前药(PTX-HAP)结构

环境的前药设计作为抗肿瘤药物的新策略也受到药学工作者的重视。

紫杉醇作为一线抗肿瘤药物,在临床上已有广泛的应用。针对其水溶性差、毒副作用大等弊端设计的紫杉醇前药在提高紫杉醇水溶性,降低其毒副作用,提高其靶向性,解决药物突释方面取得了重要突破。靶向肿瘤微环境紫杉醇前药的设计,能够实现药物的高效递送,降低对正常组织的毒性,提高药物的安全性。但是目前此类前药正处于实验室研究阶段,尚有许多问题亟待解决:①药物静脉注射到体内后,需到达肿瘤部位才能发挥作用,如何保证药物在血浆中的稳定性,即药物在血浆中的扩散与代谢速度相对平衡至关重要。②肿瘤细胞表面的受体和肿瘤细胞分泌的某些酶具有不同的表型,探究不同表型之间的相互关系对紫杉醇前药靶头的设计十分重要。③由于肿瘤组织中特定的病理学特征(如低氧)并非出现在所有肿瘤细胞中,含有不同靶标的紫杉醇前药能否协同提高药物治疗效果有待更为深入的研究。随着研究的深入,上述问题未来定会得到有效的解决。相信在医药工作者的不懈努力下,紫杉醇前药定能广泛应用于临床治疗,造福广大患者。

【参考文献】

[1] Wani M C, Taylor H L, Wall M E, *et al.* Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel anti-leukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. [J]. J Amer Chem Soc, 1971, 93(9): 2325-2327.

[2] Yusuf RZ, Duan Z, Lamendola DE, *et al.* Paclitaxel resistance: molecular mechanisms and pharmacologic manipulation [J]. Curr Cancer Drug Targets, 2003, 3(1):1-19.

[3] Scripture CD, Figg WD, Sparreboom A. Paclitaxel chemotherapy: from empiricism to a mechanism-based formulation strategy[J]. Ther Clin Risk Manag, 2005, 1(2):107-114.

[4] Wang Y, Li X, Wang L, *et al.* Formulation and pharmacokinetic evaluation of a paclitaxel nanosuspension for intravenous delivery[J]. Int J Nanomed, 2011, 6:1497-1507.

[5] Webster L, Linsenmeyer M, Millward M, *et al.* Measurement of cremophor EL following taxol: plasma levels sufficient to reverse drug exclusion mediated by the multidrug-resistant phenotype[J]. JNCI, 1993, 85(20):1685-1690.

[6] Chervinsky DS, Brecher ML, Hoelcle MJ. Cremophor-EL enhances taxol efficacy in a multi-drug resistant C1300 neuroblastoma cell line[J]. Anticancer Res, 1993, 13(1):93-96.

[7] 张珏, 吕加国, 朱驹. 抗肿瘤药物紫杉醇的化学研究进展[J]. 中国新药杂志, 2006, 15(3):178-181.

[8] Meerum Terwogt JM, ten Bokkel Huinink WW, Schellens JH, *et al.* Phase I clinical and pharmacokinetic study of PNU166945, a novel water-soluble polymer-conjugated pro-drug of paclitaxel. [J]. Anticancer Drugs, 2001, 12(4):315-323.

[9] Tr dan O, Galmarini CM, Patel K, *et al.* Drug Resistance and the Solid Tumor Microenvironment [J]. JNCI, 2007, 99(19):1441-1454.

[10] Misra S, Hascall VC, Markwald RR, *et al.* Interactions between Hyaluronan and Its Receptors (CD44, RHAMM) Regulate the Activities of Inflammation and Cancer [J]. Front Immunol, 2015, 6:201.

[11] Shahbaz M, Ruliang F, Xu Z, *et al.* mRNA expression of somatostatin receptor subtypes SSTR-2, SSTR-3, and SSTR-5 and its significance in pancreatic cancer [J]. World J Surg Oncol, 2015, 13:46.

[12] Barar J, Kafil V, Majd MH, *et al.* Multifunctional mitoxantrone-conjugated magnetic nanosystem for targeted therapy of folate receptor-overexpressing malignant cells[J]. J Nano-biotechnol, 2015, 13: 26.

[13] Huo M, Zhu Q, Wu Q, *et al.* Somatostatin receptor-mediated specific delivery of paclitaxel prodrugs for efficient cancer therapy[J]. J Pharm Sci-US, 2015, 104(6): 2018-2028.

[14] Zhong Y, Goltsche K, Cheng L, *et al.* Hyaluronic acid-shelled acid-activatable paclitaxel prodrug micelles effectively

- target and treat CD44-overexpressing human breast tumor xenografts in vivo[J]. *Biomaterials*, 2016, 84:250-261.
- [15] 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.
- [16] Satsangi A, Roy SS, Satsangi RK, *et al.* Design of a paclitaxel prodrug conjugate for active targeting of an enzyme upregulated in breast cancer cells[J]. *Mol Pharm*, 2014, 11(6):1906-1918.
- [17] Li N, Cai H, Jiang L, *et al.* Enzyme-Sensitive and Amphiphilic PEGylated Dendrimer-Paclitaxel Prodrug Based Nanoparticles for Enhanced Stability and Anticancer Efficacy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(8):6865-6877.
- [18] 樊 健, 俞光荣. 葡萄糖转运蛋白 1 与恶性肿瘤相关性的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2010, 17(2):232-236.
- [19] Liu DZ, Sinchaikul S, Reddy PV, *et al.* Synthesis of 2'-paclitaxel methyl 2-glucopyranosyl succinate for specific targeted delivery to cancer cells[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17(3):617-620.
- [20] 常彬霞, 貌盼勇. 谷胱甘肽 S 转移酶的研究进展及其与肿瘤的相关性[J]. *解放军医学杂志*, 2012, 37(8):838-842.
- [21] Ushio-Fukai M, Nakamura Y. Reactive oxygen species and angiogenesis; NADPH oxidase as target for cancer therapy[J]. *Cancer Lett*, 2008, 266(1):37-52.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] Yang LV, Castellone RD, Dong L. Targeting Tumor Micro-environments for Cancer Prevention and Therapy [M]. In-Tech, 2012:1811-1814.
- [25] Ling L, Du Y, Ismail M, *et al.* Self-assembled liposomes of dual paclitaxel-phospholipid prodrug for anticancer therapy[J]. *Int J Pharm*, 2017, 526(1-2):11-22.
- [26] 杜征臻, 张 琰, 叶金海, 等. 聚己内酯-紫杉醇高分子前药的合成及性能研究[J]. *化学学报*, 2015, 73(4):349-356.
- [27] Chen L, Endler A, Shibasaki F. Hypoxia and angiogenesis: regulation of hypoxia-inducible factors via novel binding factors.[J]. *Experimental & Molecular Medicine*, 2009, 41(12):849-857.
- [28] Damen EW, Nevalainen TJ, van den Bergh TJ, *et al.* Synthesis of novel paclitaxel prodrugs designed for bioreductive activation in hypoxic tumour tissue[J]. *Bioorg Med Chem*, 2002, 10(1):71-77.
- [29] Wang J, Luo T, Li S, *et al.* The powerful applications of polyunsaturated fatty acids in improving the therapeutic efficacy of anticancer drugs[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2012, 9(1):1-7.
- [30] Kuznetsova L, Chen J, Sun L, *et al.* Syntheses and evaluation of novel fatty acid-second-generation taxoid conjugates as promising anticancer agents[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16(4):974-977.
- [31] Bouvier E, Thiroit S, Schmidt F, *et al.* A new paclitaxel prodrug for use in ADEPT strategy[J]. *Org Biomol Chem*, 2003, 1(19):3343-3352.
- [32] Nawa A, Tanino T, Luo C, *et al.* Gene directed enzyme prodrug therapy for ovarian cancer: could GDEPT become a promising treatment against ovarian cancer? [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2008, 8(2):232-239.

[收稿日期] 2017-09-13 [修回日期] 2017-10-17

[本文编辑] 李睿旻