

前药在靶向抗肿瘤药物研究中的应用进展

汪柱勇, 陈亚军*, 张子健, 吴健龙, 闵真立* (武汉科技大学医学院, 武汉 430040)

摘要: 前药原理是一个经典的药物化学理论, 近年来, 随着人们对肿瘤形成机制认识的深入, 这一原理在抗肿瘤药物研究中有了新的应用。人们可以利用肿瘤细胞与正常细胞在细胞微环境、特定的酶以及特异性表面抗原方面的差异来设计前药, 从而实现母药的靶向性, 减少不良反应, 同时也可能改善母药的溶解性、生物利用度或者扩大母药的治疗窗口等。本文对近年来应用于抗肿瘤领域的靶向抗肿瘤前药发展情况进行了综述。

关键词: 靶向抗肿瘤药物; 前药; 微环境; 酶; 抗体偶联药物

中图分类号: R914 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2021)18-2323-10

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.18.020

引用本文: 汪柱勇, 陈亚军, 张子健, 等. 前药在靶向抗肿瘤药物研究中的应用进展[J]. 中国现代应用药理学, 2021, 38(18): 2323-2332.

Application Progress of Prodrug for the Research of the Targeted Antitumor Drugs

WANG Zhuoyong, CHEN Yajun*, ZHANG Zijian, WU Jianlong, MIN Zhenli* (College of Medical, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430040, China)

ABSTRACT: The principle of prodrug is classical in medicinal chemistry, which has been applied newly in researches on targeted antitumor drugs as the mechanisms of tumors were continually revealed in recent years. The prodrugs can be designed to improve water solubility and bioavailability or broaden the therapeutic window of parent drugs according to the differences between a normal cell and a tumor cell, such as cell microenvironment, the special enzymes and surface antigens. This article mainly reviews the advances on the application of prodrug in the research of the targeted antitumor drugs in recent years.

KEYWORDS: targeted antitumor drug; prodrug; microenvironment; enzyme; ADCs

在过去的几十年里, 人们对癌症的认识和治疗都取得了重大的进展, 但要治愈癌症仍有很长的路要走^[1]。传统的抗肿瘤药物很多都对肿瘤细胞缺乏选择性, 对正常细胞或组织具有严重的不良反应, 因此, 开发靶向抗肿瘤药物成为近年来抗肿瘤药物研究的热点方向之一。靶向抗肿瘤药物是指在分子水平能与肿瘤细胞或组织特有的酶或受体结合并能抑制肿瘤细胞增殖的药物。目前, 靶向抗肿瘤药物有多种, 借助前药实现靶向也是策略之一。

靶向抗肿瘤前药一般通过对传统的细胞毒母药分子局部进行前药化修饰, 给药后, 该前药能借助肿瘤靶部位特有的微环境或酶裂解, 释放出母药, 杀死肿瘤细胞, 从而实现对肿瘤组织的选择性和靶向性^[2]。靶向抗肿瘤前药除能降低传统抗肿瘤药物的不良反应外, 还可能改善其水溶性, 提高生物利用度^[3]。关于靶向抗肿瘤前药已有一些较为系统的介绍^[4-5], 本文拟对其近年最新进展做一综述。

1 基于肿瘤微环境的前药

肿瘤微环境是肿瘤发生过程中的局部环境, 主要由肿瘤细胞、内皮细胞、成纤维细胞、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的相互作用存在动态平衡, 但肿瘤组织中这一平衡被打破, 肿瘤细胞恶性增殖, 会形成组织缺氧和酸性环境, 同时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。肿瘤微环境具有几个重要特征, 如 pH 值低、缺氧、谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 浓度高、活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 水平高、酶活性独特、三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 含量高等^[6-7]。人们利用肿瘤微环境和正常组织的差异性, 设计、开发了一些具有靶向性的抗肿瘤前药, 结构式见图 1。

1.1 酸敏感性前药

肿瘤组织内的微环境与正常组织有着显著的差异, 其典型特征就是 O₂ 耗竭, 乳酸水平提高, 葡萄糖和能量缺乏, 间质性高压和细胞外环境酸

作者简介: 汪柱勇, 男, 硕士生 Tel: 15172483198 E-mail: 654348252@qq.com *通信作者: 闵真立, 男, 博士, 副教授 Tel: (027)68893428 E-mail: minzhenli@wust.edu.cn 陈亚军, 男, 博士, 副教授 Tel: 15827039665 E-mail: 409345310@qq.com

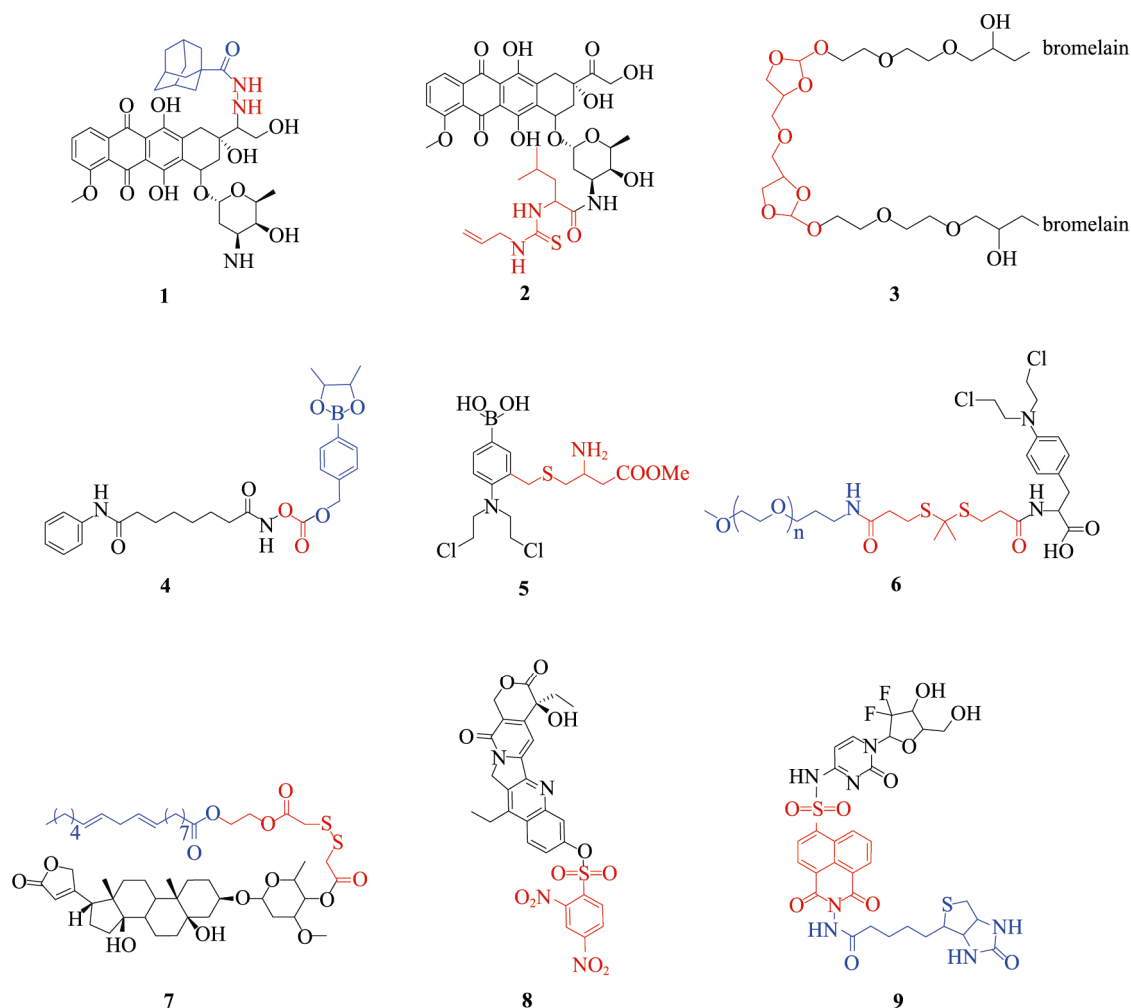


图 1 基于肿瘤微环境的前药

Fig. 1 Prodrugs based on tumor microenvironment

化。其中,肿瘤细胞外环境酸化最初被认为是由肿瘤生长导致的不良反应,随后逐渐被证明是影响肿瘤进展的一个关键因素^[8]。基于正常细胞与肿瘤细胞的 pH 值不同,可以设计对 pH 敏感性不同的前药,提高药物对肿瘤细胞的靶向作用,从而提高药物的疗效。

酰胺、酯、酸酐等结构易在酸性环境下发生水解反应,因此常被应用于 pH 响应性前药。阿霉素(doxorubicin, DOX)是一种蒽环类抗肿瘤药物,具有强大的抗肿瘤活性,因严重的心脏毒性等不良反应,使其在临床上一概只被用作二线药物。González-Méndez 等^[9]在金刚烷-阿霉素前药中插入 3 种不同的酸敏感键(酰胺键、胺键和酯键),并评价了 3 种前药的生物活性。通过对 MCF-7 细胞和 MDA-MB-231 细胞的毒性研究,发现胺键前药(图 1 中的前药 1)活性优于酰胺键前药,与游离的 DOX 相当,这可能是因为酰胺键相比胺键更难发

生水解反应^[10-11],导致细胞内 DOX 浓度较低。在实验过程中,酯键前药对这 2 组细胞未显示明显活性,进一步的研究显示,酯键前药在该条件下几乎没有水解,这与其他一些酯键修饰抗肿瘤前药中的研究结果相悖^[12]。但这也提示借助肿瘤微环境的酸性条件不一定能水解前药中的酯键,这类前药对于某些肿瘤细胞不一定能达到预期效果。

脲具有酰胺的结构,故它在酸性条件下也能发生水解,而硫脲是比脲更活泼的结构,一种用硫脲修饰 DOX 的前药^[13](图 1 中的前药 2)可以靶向肿瘤细胞的酸性环境释放活性药物。试验结果表明,游离 DOX 对正常细胞的毒性比该前药高了 30 倍以上,说明该结构前药在正常 pH 值下的稳定性较好,而对前列腺癌 PC3 细胞具有与游离 DOX 相似的细胞毒性,且能够更快地释放 DOX,说明硫脲基团能够在肿瘤细胞特异性释放活性药物,提高 DOX 对肿瘤细胞的选择性。同时,硫脲

基团的偶联提高了该前药的亲脂性,使其在体内对细胞和细胞核的穿透能力增强,表现出更高的核聚集浓度,能够使 DOX 更加高效地阻断肿瘤细胞 DNA 的合成。

原酸酯也是一种对酸敏感的基团,近年来也被应用于 pH 响应性抗肿瘤前药研究^[14]。该基团是一个碳原子连接 3 个烷氧基的结构,在酸性条件下,原酸酯会逐渐水解,裂解成甲酸酯和二元醇。Bromelain 是一种蛋白水解酶的混合物,能够对细胞外基质(extracellular matrix, ECM)进行降解,同时其本身在多种肿瘤中表现出活性^[15]。Wang 等^[16]使用原酸酯基团通过与 Bromelain 的偶联,将 DOX 包裹在纳米粒内,制备出一种 pH 敏感的纳米载体前药(图 1 中的前药 3)。实验结果表明,该原酸酯基团前药在中性条件下稳定性较好,能够特异性地在肿瘤酸环境下裂解释放母药,且该前药较游离 DOX 对体外的多细胞类肿瘤球体(multicellular tumor-like spheroids, MCTS)具有更高的渗透效率和更好的生长抑制作用,同时在 H22 荷瘤小鼠体内也能够达到同样效果。

1.2 ROS 激活前药

ROS 是一组分子,包括超氧阴离子($\cdot\text{O}_2^-$)、过氧化氢(H_2O_2)和羟基自由基($\cdot\text{OH}$)等^[17]。长期以来,人们一直注意到肿瘤细胞具有更高的稳态 ROS 水平^[18-19],而高水平的 ROS 会使得肿瘤细胞内缺氧,这导致肿瘤微环境中先天和适应性免疫反应机制的抑制,从而促进肿瘤的发生。此外,细胞内缺氧代表正常抗氧化途径平衡的失调,这会促进更

高水平的氧化应激^[20],从而形成一个恶性循环。越来越多的证据表明,肿瘤细胞比正常细胞产生更多的 ROS^[21],因此,可以利用这一独特的生物化学特性来设计前药,使其在高 ROS 水平下转化为活性药物,选择性地靶向肿瘤细胞。

芳基硼酸及其酯可以被 H_2O_2 裂解,因此可被用来制备 ROS 响应的前药。伏立诺他(vorinostat, SAHA)是一种组胺脱乙酰酶(histone deacetylase, HDAC)抑制剂,对肿瘤细胞的选择性较差,这一缺点限制了它在临床上的应用。Bhagat 等^[22]将 4-羟甲基硼酸频那醇酯(OBP)和 SAHA 通过碳酸酯偶联制备了前药 SAHA-OBP(图 1 中的前药 4)。在肿瘤细胞中,过氧化氢浓度较高, H_2O_2 首先与硼酸酯反应生成硼酸、频那醇及含苯酚的中间体,该中间体进一步裂解释放出无毒性的对羟基苯甲醇和 SAHA(图 2),游离的 SAHA 能在体外发挥很好的 HDAC 抑制活性。实验结果表明,SAHA-OBP 对宫颈癌 HeLa、乳腺癌 MCF-7、乳腺癌 MDA-MB-231 和肌肉皮肤黑色素瘤 B16-F10 细胞的展现了很好的靶向毒性。

Chen 等^[23]报道了一种含有氨基酸酯链的芳香族氮芥类前药(图 1 中的前药 5),该前药也是通过硼酸结构与 H_2O_2 作用,高效地释放原药,提高对 DNA 的烷化作用。通过与目前临床常用的芳香族氮芥类烷化剂苯丁酸氮芥和美法仑对比,发现其对乳腺癌 MDA-MB-468 细胞和原代慢性淋巴细胞白血病细胞的毒性是苯丁酸氮芥和美法仑的 10~14 倍,并对肿瘤细胞显示出很强的靶向性。

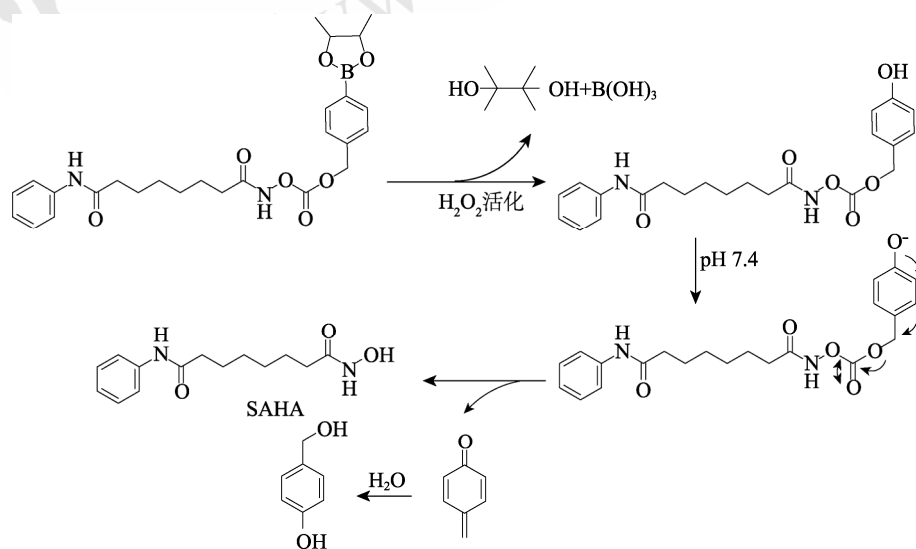


图 2 前药 4 在 ROS 环境的反应机制

Fig. 2 Reaction mechanism of prodrug 4 in ROS environment

硫缩酮(thioketal, TK)是硫醚基的一个亚类,当暴露于 ROS 时,TK 会被裂解成含有硫醇的基团^[24]。这类结构的药物在 ROS 环境下先被氧化成亚砷,继而 C-S 键断裂生成硫碳中间体,随后该中间体水解成相应的醛或酮和硫醇,最后形成二硫化物^[25](图 3)。美法仑(melphalan, MPH)是临床上一款对恶性胶质瘤有很好治疗作用的药物,但其较差的水溶性和选择性限制了其临床应用。Oddone 等^[26]开发了一种通过 TK 基团连接 MPH 和甲氧基聚乙二醇(methoxy polyethylene glycol, mPEG)的新型 ROS 响应性前药 mPEG-TK-MPH(图 1 中的前药 6)。实验结果表明,TK 基团只能在高 ROS 水平时断裂,同时其释放 MPH 的能力和对肿瘤细胞的毒性会随着 H₂O₂ 的浓度增加而提高,实现了 MPH 的精确释放。该研究利用 mPEG 增加了 MPH 的水溶性,同时 mPEG 的连接能够减少糖蛋白介导肿瘤细胞外排过程。这种前药设计增加了传统细胞毒药物的靶向性、生物利用度,同时也降低了耐药性。

1.3 GSH 响应性前药

GSH 是一种由 L-谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸组成的含硫三肽。GSH 参与了许多细胞代谢增殖过程,包括清除 ROS、DNA 和蛋白质合成以及信号转导等。肿瘤细胞中 GSH 的浓度高于正常细胞,一些耐药肿瘤细胞内 GSH 水平的升高更为明显^[27-28]。人们利用 GSH 在正常细胞与肿瘤细胞的浓度差异性,开发了一些 GSH 激活的抗肿瘤前药。

强心苷类药物的抗肿瘤活性已被许多研究证实^[29],但其治疗窗口窄等缺陷限制了其临床应用。Zhang 等^[30]报道了一种杠柳次苷(periplocymarin, PPM)与亚油酸(linoleic acid, LA)偶联的抗癌前药 PPM-ss-LA(图 1 中的前药 7)。该前药通过二硫代二羟基乙酸连接具有抗肿瘤作用的强心苷类药物 PPM 和 LA,利用 GSH 与双硫键的高亲和性,使活性药物在肿瘤细胞特异性释放,提高靶部位的

药物浓度。生物活性研究表明,与 PPM 相比,该前药具有更好的药动学参数和肿瘤分布,对肿瘤生长的抑制作用更强,在肝癌 H22 细胞增殖抑制试验中显示出明显的优势。该前药改善了 PPM 的治疗窗口窄等临床应用难题,为其他的强心苷药物用于抗肿瘤领域提供了思路,比如:洋地黄毒苷^[31]、地高辛^[32]等。

7-乙基-10-羟基喜树碱(SN-38)是伊立替康的活性代谢产物,Whang 等^[33]将 2,4-二硝基苯磺酰基(2,4-dinitrobenzenesulfonyl chloride, DNS)偶联到 SN-38 上,得到 DNS-SN38(图 1 中的前药 8),通过与 GSH 进行亲核取代,使其能够在较高 GSH 浓度下迅速裂解,极大地提高该药物对肿瘤细胞的选择性。在该实验中,研究人员发现 DNS 强大的吸电子能力能够淬灭 SN-38 的荧光效果,而在裂解之后又可以重新激发荧光,因而,使得该药物可作为分子诊断显像剂来跟踪药物在体内的分布情况(图 4)。体外细胞毒性试验表明,对 A2780(人卵巢癌细胞)和 mCherry+ OCSC1-F2(mCherry 标记的卵巢癌干细胞) DNS-SN38 具有和 SN-38 相似的抗癌效果。这类具有荧光显像和抗肿瘤双功能的前药主要是通过 GSH 与不同药物位点发生迈克尔加成、亲核取代等反应进行裂解^[34]。

Liu 等^[35]合成了一种磺胺类吉西他滨(gemcitabine, Gem)前药 LHX(图 1 中的前药 9),其在肿瘤细胞中能被 GSH 激活,通过巯基的亲核取代,磺胺键断裂,从而释放活性药物 Gem。LHX 由靶向肿瘤细胞的生物素单元和荧光显色基团以及抗肿瘤药物 Gem 构成。该研究通过荧光探测证实了高浓度的 GSH 裂解磺酰胺键的过程,并且在体外的 HeLa 细胞(人宫颈癌细胞)和 KB 细胞(人口腔表皮癌细胞)中观察了该药物释放的行为,结果显示 LHX 能够定位于肿瘤细胞线粒体,并释放 Gem,而且对表达有生物素受体的 HeLa 细胞维持较久的抗肿瘤活性。

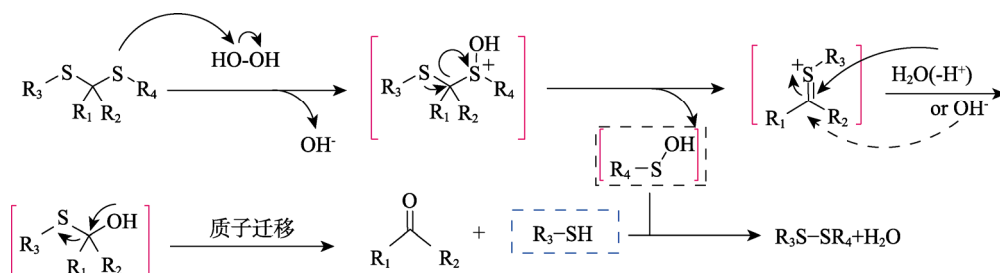


图 3 硫缩酮/醛类结构药物在 ROS 环境下的反应机制^[25]

Fig. 3 Reaction mechanism of thioketal/aldehydes structural drugs in ROS environment^[25]

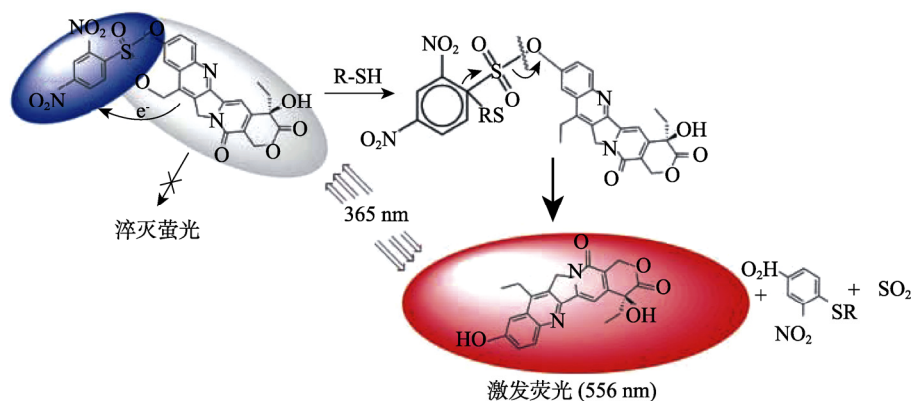


图4 前药7在GSH下的反应机制^[33]

Fig.4 Reaction mechanism of prodrug 7 in GSH environment^[33]

2 基于肿瘤特异性酶激活的前药

酶具有独特的生物识别能力和催化性能，在细胞调控中起着核心作用，不同组织中酶的表达及其组成不同。肿瘤组织中多种酶的水平与活性与正常组织相比通常会发生显著变化^[36]，利用这种差异，也可以实现肿瘤靶向给药^[37](图5)。

成纤维细胞激活蛋白- α (fibroblast activation protein α , FAP α)在大多数人类上皮肿瘤细胞中表达，但在邻近正常组织中不表达^[38]，因此，可以利用FAP α 作为抗肿瘤前药的活化作用位点。Sun等^[39]将甘氨酸和脯氨酸形成的二肽(Z-GP)与Gem偶联，制成了Z-GP-Gem前药(图5中的前药10)。通过在Z-GP末端引入酰胺键与Gem偶联，能够被FAP α 特异性识别，实现活性药物在肿瘤细胞中的特异性释放。研究表明，在小鼠乳腺癌细胞(4T1)和人前列腺癌细胞(PC-3)中，Z-GP-Gem在酶激活前的细胞毒性低于Gem，在激活后的毒性与Gem

相当，并且细胞内的药物浓度大于Gem。此外该前药在肿瘤匀浆的降解速度比在磷酸盐缓冲液和血浆中要快。

β -半乳糖苷酶(β -galactosidase, β -Gal)是一种溶酶体酶，其活性在某些癌细胞系中增强，如卵巢癌、乳腺癌、结肠癌、喉癌等^[40]。Sharman等^[41]合成了一种借助 β -Gal实现靶向的抗肿瘤前药Gal-Dox(图5中的前药11)，在被 β -Gal切割后，连接基团形成一个氧负离子，通过电子的转移，使连接基团与DOX连接部分的酰胺基断裂，从而释放DOX。该研究测定了Gal-Dox在肝细胞去唾液酸糖蛋白(asialoglycoprotein receptor 1, ASGP)受体阳性细胞系中的抗肿瘤活性及选择性，发现Gal-Dox能够向结肠癌细胞靶向性地富集，同时癌细胞中升高的 β -半乳糖苷酶激活了Gal-Dox，使得DOX的选择性显著提高，降低其不良反应。

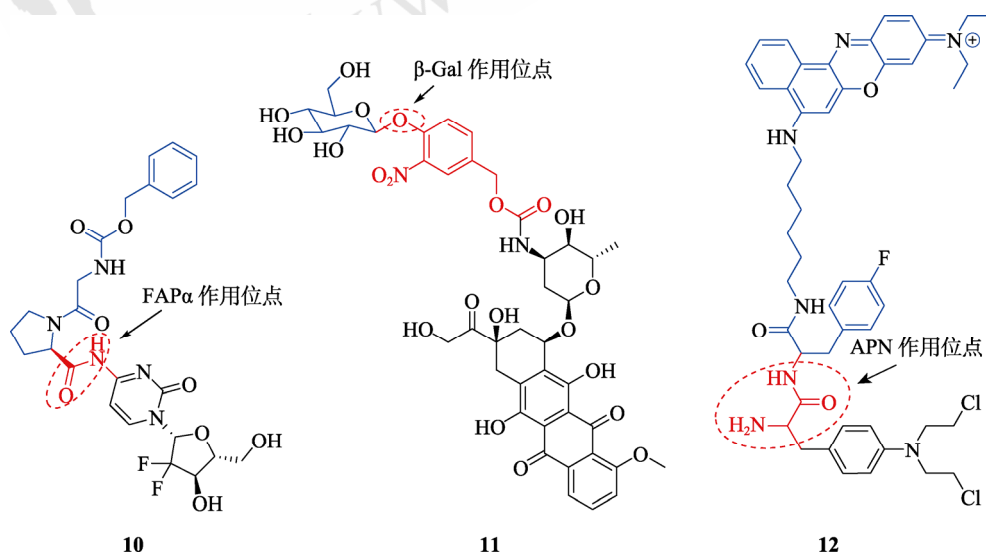


图5 基于肿瘤特异性酶激活的前药

Fig.5 Prodrugs based on activation of tumor-specific enzymes

氨肽酶 N(aminopeptidase N, APN)被称为膜结合锌离子依赖性 II 型金属蛋白酶, 目前许多研究表明, 该酶在恶性肿瘤的生长、侵袭、转移和血管生成过程中起着至关重要的作用^[42]。Xiao 等^[43]报道了一种用 APN 活化的前体药物 NBFMeI(图 5 中的前药 12), 通过 APN 对酰胺键进行水解, 释放游离 DOX。实验结果显示, NBFMeI 只对 APN 高表达的人黑素瘤(C8161)、人纤维肉瘤(HT1080)和小鼠黑素瘤(B16/BL6)肿瘤细胞表现出有效的细胞摄取和细胞内激活, 对低表达的结肠癌(HCT116)和乳腺癌细胞(MDA-MB-231)没有明显作用。体外细胞毒性研究显示, NBFMeI 对 B16/BL6 肿瘤细胞的抑制作用比游离的 MeI 更明显。此外, 通过抑制 APN 的活性, NBFMeI 的细胞毒性几乎消失, 表明该前药特别靶向于表达 APN 的细胞和在此细胞内进行有效活化。

DTS-201 是一款安全性和治疗效力都优于 DOX 的前药, 改善了 DOX 的全身毒性等缺点^[44]。该前药由琥珀酰盐、四肽连接基团和 DOX 组成(图 6), 在体内经 2 种肿瘤特异性内肽酶 CD10 和 Thimet 寡肽酶对其进行降解, 实现其对肿瘤细胞的靶向性, 降低不良反应。一期临床结果表明, 在与游离 DOX 毒性相当的情况下, DTS-201 可以实现 3 倍于 DOX 的高剂量给药。AUC 指标则显示该前药的生物利用度是游离 DOX 的 6 倍以上, 同时在整个治疗过程没有引起急性严重的心脏毒性, 这是较蒽环霉素类抗肿瘤药物的最大改善。

3 基于与肿瘤特异性抗原结合的偶联药物

抗体偶联药物(antibody drug conjugates, ADCs)是一类由抗体和小分子细胞毒性药物通过连接子偶联而成的具有肿瘤靶向作用的药物。ADCs 的抗体部分通过与肿瘤细胞表面的特异性

抗原结合, 将 ADCs 靶向性地输送至肿瘤细胞附近, 然后经过细胞内吞作用, ADCs 进入肿瘤细胞内。ADCs 的连接子在肿瘤细胞内被降解断裂, 释放出小分子细胞毒药物与肿瘤的 DNA 或微管蛋白等作用, 从而杀死肿瘤细胞。鉴于 ADCs 的化学结构及作用机制, 其也可被视为前药。ADCs 能极大地改善传统小分子细胞毒类药物选择性差的缺点, 提高其治疗效果, 因此也成为近年靶向抗肿瘤药物研究的一个热点, 已有多篇系统介绍的综述^[45-47], 本文在此不再赘述, 仅就相关的 3 个新进展做简要阐述。

目前, 美国 FDA 已批准了 8 个 ADCs 上市^[48]。尽管 ADCs 在临床上取得了成功, 但是其依然存在一些可以改进的地方。比如, 细胞毒药物通常为疏水性强的低分子化合物, 当其通过连接基团连接上单克隆抗体后, 整个 ADCs 疏水性更强, 这可能导致整个药物分子聚集或沉淀, 影响其稳定性和药动学性质, 从而最终导致其效果的发挥受到影响。另外, 单克隆抗体上往往存在多个可以进行化学修饰的位点, 1 个单克隆抗体通过连接子接上的小分子细胞毒药物个数可能为 3~8 个, 这些为 ADCs 的制备和质量控制造成了一些困难, 也可能最终影响其治疗指数^[49]。近年来, 为克服这些困难, 一些新的技术正在探索之中。

3.1 光活化 ADCs(photo-activatable antibody-drug conjugates, PAADCs)

IR700 是一种对近红外光敏感的染料化合物, 其独特的 2 个季铵和 6 个磺酸基团使得整个分子水溶性很好, 当接收 690~700 nm 波长的光源照射时, 酞菁环上下的 2 个 Si-O 键断裂, 极性部分离去^[50](图 7)。人们将 IR700 连接到与定位于肿瘤细胞表面的抗原作用的单克隆抗体上, 得到了新型

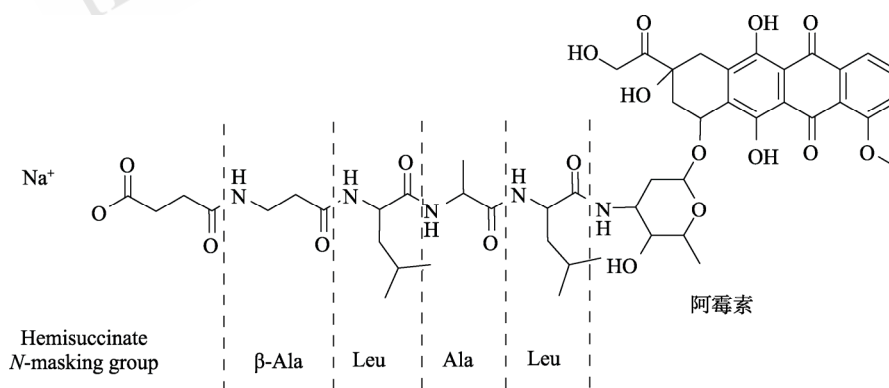


图 6 DTS-201 的化学结构特点^[44]

Fig. 6 Chemical structure characteristics of DTS-201^[44]

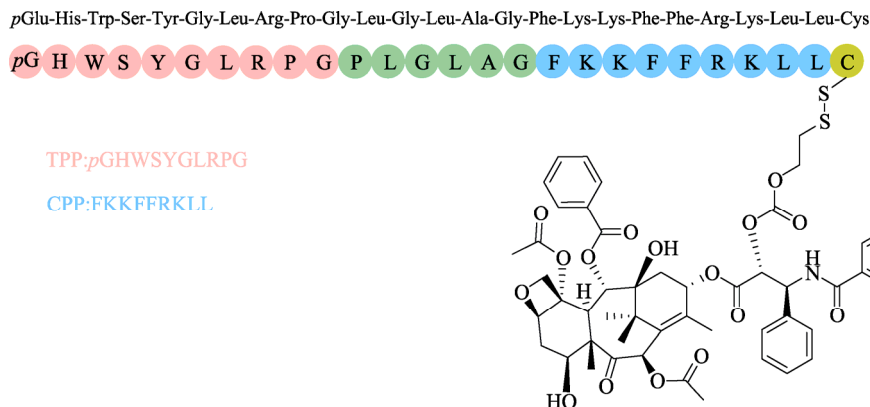


图9 紫杉醇肽偶联物 LTP-1^[52]

Fig. 9 Peptide conjugate LTP-1 of paclitaxel^[52]

3.3 抗体-寡核苷酸偶联物(antibody-oligonucleotide conjugates, AOCs)^[54]

为克服传统的 ADCs 疏水性强, 容易聚集的问题, 另一个策略就是用寡核苷酸作为连接基团形成抗体-寡核苷酸偶联物(图 10)。由于寡核苷酸中有带电的磷酸基团, 该结构具有很强的亲水性, 能平衡降低整个 AOCs 分子的疏水性, 使得整个偶联物性质更稳定。AOCs 既可以是单链偶联药物, 也可是双链偶联药物。鉴于互补的 2 条寡核苷酸链杂交是一个非常高效快速的过程, 在制备双链偶联物时, 可先将一条单链与特定的抗体偶联, 然后在互补寡核苷酸链上接上不同细胞毒药物, 再将两者混合, 即可快速制备含不同细胞毒药物的双链偶合物。这一过程可加速对特定肿瘤细胞的 AOCs 药物的筛选。

4 展望

前药原理尽管是一个经典的理论, 但是在今天的创新药物研究中仍然占有一席之地。人们对肿瘤发病机制认识的深入为这一原理的运用提供了新的机会。原药的释放不再仅限于传统的通过酯酶

或蛋白水解酶来完成, 还可能通过肿瘤微环境和特异性酶来发挥作用。基于前药原理同时结合了免疫原理的 ADCs 类药物的出现更是为肿瘤的治疗开创了崭新的局面。

创新药物的发展扩展了前药原理应用的范围, 同时也使这一原理的应用更加复杂。前药在制备过程中应该遵循一些基本原则, 比如选择连接基团及结合位点时, 连接基团不能影响母药的性能, 化学键的断裂应该是精确的, 即前药在到达特定部位后能够保证释放活性母药分子, 从而发挥其应有的药效, 且连接基团在体内代谢不应产生不可预知的毒性化合物。前药原理运用于抗体偶联药物的设计时, 还应该考虑抗体内化效率、抗体的载药量、抗体在人体内的免疫反应、连接子的理化性质及偶联物的稳定性等问题, 因为这将直接影响药物在体内的活性和对人体的不良反应。理论上, 利用前药原理能改善母药的靶向性、溶解性和生物利用度等性质, 其中提高传统细胞毒药物的靶向性更是重中之重。然而真正要实现这些目标并非易事, 目前对原药进行优化的大多

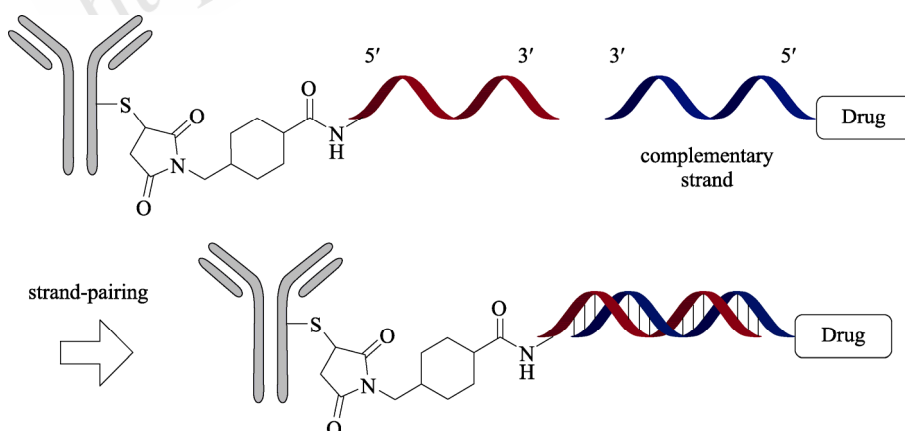


图10 AOCs 结构示意图^[54]

Fig. 10 Structural diagram of AOCs^[54]

数前药都只限于临床前试验, 这些前药是否能在人体内达到同样效果还值得进一步研究。

总之, 尽管前药原理是一个很老的概念, 但是其在创新药物研究中的重要价值, 特别是基于这一原理的 ADCs 类抗肿瘤药物近年来取得长足进步, 已有多个上市, 有着广阔的前景。据统计, 近 10 来上市的新药中, 有将近 10% 的药物都属于前药^[55]。随着医药科研工作者不断的探索和不懈的努力, 未来一定会有更多的基于前药原理的靶向抗肿瘤药物成功应用于临床, 为广大的患者造福。

REFERENCES

- [1] CAO Y, DEPINHO R A, ERNST M, et al. Cancer research: Past, present and future[J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(10): 749-754.
- [2] MASLAH H, SKARBEEK C, PETHE S, et al. Anticancer boron-containing prodrugs responsive to oxidative stress from the tumor microenvironment[J]. *Eur J Med Chem*, 2020(207): 112670. Doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112670.
- [3] RAUTIO J, MEANWELL N A, DI L, et al. The expanding role of prodrugs in contemporary drug design and development[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(8): 559-587.
- [4] ZHANG X, LI X, YOU Q, et al. Prodrug strategy for cancer cell-specific targeting: A recent overview[J]. *Eur J Med Chem*, 2017(139): 542-563.
- [5] ABET V, FILACE F, RECIO J, et al. Prodrug approach: An overview of recent cases[J]. *Eur J Med Chem*, 2017(127): 810-827.
- [6] GU D Y, TAN S, O'CONNOR A J, et al. On-demand cascade release of hydrophobic chemotherapeutics from a multicomponent hydrogel system[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2018, 4(5): 1696-1707.
- [7] CHENG Y J, QIN S Y, MA Y H, et al. Super-pH-sensitive mesoporous silica nanoparticle-based drug delivery system for effective combination cancer therapy[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2019, 5(4): 1878-1886.
- [8] CORBET C, FERON O. Tumour acidosis: From the passenger to the driver's seat[J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(10): 577-593.
- [9] GONZÁLEZ-MÉNDEZ I, SOLANO J D, PORCU P, et al. Optimized synthesis, characterization and *in vitro* systematic evaluation of adamantane-doxorubicin prodrugs sensitive to pH in breast cancer cells[J]. *J Mol Struct*, 2019(1177): 143-151.
- [10] HAMADA Y. A novel N-terminal degradation reaction of peptides via N-amidation[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(7): 1690-1695.
- [11] RAHOUI N, JIANG B, TALOUB N, et al. Synthesis and evaluation of water soluble pH sensitive poly (vinyl alcohol)-doxorubicin conjugates[J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2018, 29(12): 1482-1497.
- [12] LIANG P P, HUANG X Y, WANG Y, et al. Tumor-microenvironment-responsive nanoconjugate for synergistic antivasculature activity and phototherapy[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(11): 11446-11457.
- [13] KRASNOVSKAYA O O, MALINNIKOV V M, DASHKOVA N S, et al. Thiourea modified doxorubicin: A perspective pH-sensitive prodrug[J]. *Bioconjug Chem*, 2019, 30(3): 741-750.
- [14] ZHAI Y M, QIU L Y. Application Progress of pH-sensitive nanocarriers containing ortho ester groups for anti-tumor drug delivery[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2020, 37(12): 1508-1516.
- [15] MEKKAWY A H, PILLAI K, AKHTER J, et al. Enhancing the potency of chemotherapeutic agents by combination with bromelain and N-acetylcysteine-an *in vitro* study with pancreatic and hepatic cancer cells[J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(11): 7404-7419.
- [16] WANG X, XU J X, XU X X, et al. pH-sensitive bromelain nanoparticles by ortho ester crosslinkage for enhanced doxorubicin penetration in solid tumor[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020(113): 111004. Doi: 10.1016/j.msec.2020.111004.
- [17] SCHIEBER M, CHANDEL N S. ROS function in redox signaling and oxidative stress[J]. *Curr Biol*, 2014, 24(10): R453-R462.
- [18] PARK S J, KIM Y T, JEON Y J. Antioxidant dieckmann downregulates the Rac1/ROS signaling pathway and inhibits Wiskott-Aldrich syndrome protein (WASP)-family verprolin-homologous protein 2 (WAVE2)-mediated invasive migration of B16 mouse melanoma cells[J]. *Mol Cells*, 2012, 33(4): 363-369.
- [19] LI P, WU M, WANG J, et al. NAC selectively inhibit cancer telomerase activity: A higher redox homeostasis threshold exists in cancer cells[J]. *Redox Biol*, 2016(8): 91-97.
- [20] SHARMA A, ARAMBULA J F, KOO S, et al. Hypoxia-targeted drug delivery[J]. *Chem Soc Rev*, 2019, 48(3): 771-813.
- [21] HECHT F, CAZARIN J M, LIMA C E, et al. Redox homeostasis of breast cancer lineages contributes to differential cell death response to exogenous hydrogen peroxide[J]. *Life Sci*, 2016(158): 7-13.
- [22] BHAGAT S D, SINGH U, MISHRA R K, et al. An endogenous reactive oxygen species (ROS)-activated histone deacetylase inhibitor prodrug for cancer chemotherapy[J]. *ChemMedChem*, 2018, 13(19): 2073-2079.
- [23] CHEN W B, FAN H L, BALAKRISHNAN K, et al. Discovery and optimization of novel hydrogen peroxide activated aromatic nitrogen mustard derivatives as highly potent anticancer agents[J]. *J Med Chem*, 2018, 61(20): 9132-9145.
- [24] MCENERY M A, LU S C, GUPTA M K, et al. Oxidatively degradable poly(thioketal urethane)/ceramic composite bone cements with bone-like strength[J]. *RSC Adv*, 2016, 6(111): 109414-109424.
- [25] LIU B, THAYUMANAVAN S. Mechanistic investigation on oxidative degradation of ROS-responsive thioacetal/thioketal moieties and their implications[J]. *Cell Rep Phys Sci*, 2020, 1(12): 100271. Doi:10.1016/j.xcrp.2020.100271.
- [26] ODDONE N, BOURY F, GARCION E, et al. Synthesis, characterization, and *in vitro* studies of an reactive oxygen species (ROS)-responsive methoxy polyethylene glycol-thioketal-melphalan prodrug for glioblastoma treatment[J]. *Front Pharmacol*, 2020(11): 574. Doi: 10.3389/fphar.2020.00574.
- [27] GE Z S, LIU S Y. Functional block copolymer assemblies

- responsive to tumor and intracellular microenvironments for site-specific drug delivery and enhanced imaging performance[J]. *Chem Soc Rev*, 2013, 42(17): 7289-7325.
- [28] YUAN Y Y, XU S D, ZHANG C J, et al. Dual-targeted activatable photosensitizers with aggregation-induced emission (AIE) characteristics for image-guided photodynamic cancer cell ablation[J]. *J Mater Chem B*, 2016, 4(1): 169-176.
- [29] DIEDERICH M, MULLER F, CERELLA C. Cardiac glycosides: From molecular targets to immunogenic cell death[J]. *Biochem Pharmacol*, 2017(125): 1-11.
- [30] ZHANG H Y, ZHU Y, SUN C Y, et al. GSH responsive nanomedicines self-assembled from small molecule prodrug alleviate the toxicity of cardiac glycosides as potent cancer drugs[J]. *Int J Pharm*, 2020(575): 118980. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.118980.
- [31] POLLARD B S, SUCKOW M A, WOLTER W R, et al. Digoxin inhibits epithelial-to-mesenchymal-transition in hereditary castration resistant prostate cancer[J]. *Front Oncol*, 2019(9): 630. Doi: 10.3389/fonc.2019.00630.
- [32] ZHAO Y T, YAN J Y, HAN X C, et al. Anti-proliferative effect of digoxin on breast cancer cells via inducing apoptosis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(24): 5837-5842.
- [33] WHANG C H, YOO E, HUR S K, et al. A highly GSH-sensitive SN-38 prodrug with an "OFF-to-ON" fluorescence switch as a bifunctional anticancer agent[J]. *Chem Commun (Camb)*, 2018, 54(65): 9031-9034.
- [34] CHEN D G, FENG Y Z. Recent progress of glutathione (GSH) specific fluorescent probes: Molecular design, photophysical property, recognition mechanism and bioimaging[J]. *Crit Rev Anal Chem*, 2020: 1-18. Doi: 10.1080/10408347.2020.1819193.
- [35] LIU J, CAO C. Evaluation of a GSH-targeting prodrug via a sulfonamide-induced "integrative" platform for selective cancer therapy[J]. *Analyst*, 2020, 145(14): 4901-4905.
- [36] MCATEE C O, BARYCKI J J, SIMPSON M A. Emerging roles for hyaluronidase in cancer metastasis and therapy[J]. *Adv Cancer Res*, 2014(123): 1-34.
- [37] FLEIGE E, QUADIR M A, HAAG R. Stimuli-responsive polymeric nanocarriers for the controlled transport of active compounds: Concepts and applications[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, 64(9): 866-884.
- [38] AKINBOYE E S, BRENNEN W N, ROSEN D M, et al. Iterative design of emetine-based prodrug targeting fibroblast activation protein (FAP) and dipeptidyl peptidase IV DPPIV using a tandem enzymatic activation strategy[J]. *Prostate*, 2016, 76(8): 703-714.
- [39] SUN J, YANG D, CUI S H, et al. Enhanced anti-tumor efficiency of gemcitabine prodrug by FAP α -mediated activation[J]. *Int J Pharm*, 2019(559): 48-57.
- [40] OLSZEWSKA E, BORZYM-KLUCZYK M, RZEWNICKI I, et al. Possible role of α -mannosidase and β -galactosidase in larynx cancer[J]. *Contemp Oncol (Pozn)*, 2012, 16(2): 154-158.
- [41] SHARMA A, KIM E J, SHI H, et al. Development of a theranostic prodrug for colon cancer therapy by combining ligand-targeted delivery and enzyme-stimulated activation[J]. *Biomaterials*, 2018(155): 145-151.
- [42] GAI Y K, JIANG Y Q, LONG Y, et al. Evaluation of an integrin $\alpha_3\beta_3$ and aminopeptidase N dual-receptor targeting tracer for breast cancer imaging[J]. *Mol Pharm*, 2020, 17(1): 349-358.
- [43] XIAO M, SUN W, FAN J L, et al. Aminopeptidase-N-activated theranostic prodrug for NIR tracking of local tumor chemotherapy[J]. *Adv Funct Mater*, 2018, 28(47): 1805128. Doi: 10.1002/adfm.201805128
- [44] 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.
- [45] ABDOLLAHPOUR-ALITAPPEH M, LOTFINIA M, GHARIBI T, et al. Antibody-drug conjugates (ADCs) for cancer therapy: Strategies, challenges, and successes[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 5628-5642.
- [46] 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.
- [47] TSUCHIKAMA K, AN Z Q. Antibody-drug conjugates: Recent advances in conjugation and linker chemistries[J]. *Protein Cell*, 2018, 9(1): 33-46.
- [48] ALAS M, SAGHAIEDEHKORDI A, KAUR K. Peptide-drug conjugates with different linkers for cancer therapy[J]. *J Med Chem*, 2021, 64(1): 216-232.
- [49] MATSUDA Y, CLANCY C, TAWFIQ Z, et al. Good manufacturing practice strategy for antibody-drug conjugate synthesis using site-specific chemical conjugation: First-generation AJICAP[J]. *ACS Omega*, 2019, 4(24): 20564-20570.
- [50] TAKAKURA H, GOTO Y, KITAMURA A, et al. Analysis of the triplet-state kinetics of a photosensitizer for photoimmunotherapy by fluorescence correlation spectroscopy[J]. *J Photochem Photobiol A: Chem*, 2021(408): 113094. Doi: 10.1016/j.jphotochem.2020.113094
- [51] KOBAYASHI H, GRIFFITHS G L, CHOYKE P L. Near-infrared photoimmunotherapy: Photoactivatable antibody-drug conjugates (ADCs)[J]. *Bioconjug Chem*, 2020, 31(1): 28-36.
- [52] DENG X, MAI R Y, ZHANG C Y, et al. Discovery of novel cell-penetrating and tumor-targeting peptide-drug conjugate (PDC) for programmable delivery of paclitaxel and cancer treatment[J]. *Eur J Med Chem*, 2021(213): 113050. Doi: 10.1016/j.ejmech.2020.113050.
- [53] WANG Y, CHEETHAM A G, ANGACIAN G, et al. Peptide-drug conjugates as effective prodrug strategies for targeted delivery[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017(110/111): 112-126.
- [54] HSU N S, LEE C C, KUO W C, et al. Development of a versatile and modular linker for antibody-drug conjugates based on oligonucleotide strand pairing[J]. *Bioconjug Chem*, 2020, 31(7): 1804-1811.
- [55] SANCHES B M A, FERREIRA E I. Is prodrug design an approach to increase water solubility?[J]. *Int J Pharm*, 2019(568): 118498. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.118498.

收稿日期: 2021-01-22
(本文责编: 陈怡心)