

前列腺癌主动靶向药物传递系统的研究进展

许静^{1,2,3}, 余敬谋^{1*}, 刘勇华³, 何明² (1.九江学院基础医学院, 江西 九江 332000; 2.南昌大学药学院, 南昌 330006; 3.九江学院附属医院药学部, 江西 九江 332000)

摘要: 目的 介绍前列腺癌主动靶向药物传递系统的研究进展。方法 查阅近年来国内外相关文献, 对前列腺癌作用靶点为基础的主动靶向药物传递系统进行总结和归纳。结果 以前列腺特异性抗原和前列腺特异性膜抗原等作为靶点, 应用抗体、适体或者多肽靶向修饰的脂质体、胶束、纳米粒、前体药物传递系统, 可以将药物有效传递到前列腺癌靶组织、靶细胞, 提高抗肿瘤药物作用效果。结论 主动靶向前列腺癌的药物传递系统具有广阔的研究和应用前景。

关键词: 前列腺癌; 主动靶向; 药物传递系统; 抗体; 适体

中图分类号: R943.42 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2014)09-0043-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.09.030

Advances in Active Targeting Drug Delivery System for Prostate Cancer

XU Jing^{1,2,3}, YU Jingmou^{1*}, LIU Yonghua³, HE Ming² (1.School of Basic Medical Sciences, Jiujiang University, Jiujiang 332000, China; 2.School of Pharmacy, Nanchang University, Nanchang 330006, China; 3.Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Jiujiang University, Jiujiang 332000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To introduce the development of study on active targeting drug delivery system for prostate cancer. **METHODS** To review the domestic and foreign articles in recent years and summarize the active targeting drug delivery system based on the action sites of prostate cancer. **RESULTS** The target sites included prostate specific antigen and prostate specific membrane antigen. Active targeting drug delivery system, including liposome, micelle, nanoparticle, prodrug which was modified by antibody, aptamer or peptides, could effectively delivery the drug to prostate cancer tissue and cells, and improve the antitumor activity of drug. **CONCLUSION** There are broad prospects on the study and exploitation of active targeting drug delivery system for prostate cancer.

KEY WORDS: prostate cancer; active targeting; drug delivery system; antibody; aptamer

前列腺癌是威胁男性健康最常见的恶性肿瘤之一, 在美国其发病率居男性肿瘤首位, 占全部恶性肿瘤的 28%, 其死亡率仅次于肺癌^[1]。目前, 我国前列腺癌发病率虽然低于西方国家, 但随着生活方式的改变和人口老龄化, 其发病率呈现快速上升的趋势^[2]。

内分泌治疗对于初期前列腺癌的患者疗效尚佳, 但经过 14~30 个月后, 几乎所有患者的病变都会逐渐进展为激素非依赖性前列腺癌, 其中位生存期<20 个月^[2]。放疗和化疗是治疗中晚期前列腺癌的主要手段, 但由于药物本身缺乏有效的靶向性, 导致出现治愈率低、不良反应大及耐药性等问题。因此, 前列腺癌主动靶向药物传递系统

的研究一直备受科研工作者的关注。现以前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)、前列腺特异性膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)等为作用靶点, 结合脂质体、胶束、纳米粒、前药等主动靶向药物传递系统, 对近年来有关前列腺癌主动靶向药物传递系统的研究进行总结与分析。

1 基于 PSA 为靶点的主动靶向药物传递系统

前列腺癌细胞特异性分泌大量的 PSA, PSA 是高表达于前列腺癌的一种丝氨酸蛋白酶, 可设计合成被 PSA 水解的前药, 针对前列腺癌进行靶向治疗。前药在血浆中没有活性, 在前列腺癌部位中的 PSA 作用下发生水解, 从而裂解出游离的

基金项目: 国家自然科学基金项目(81360484); 江西省青年科学基金项目(20114BAB215017)

作者简介: 许静, 女, 硕士生, 药师 Tel: (0792)8568166 E-mail: 185182487@qq.com *通信作者: 余敬谋, 男, 博士, 副教授, 硕士 Tel: (0792)8568166 E-mail: yjm1016@163.com

抗肿瘤药物。Elsadek 等^[3]合成能够被 PSA 酶水解的紫杉醇前药,将己酰马来酰亚胺-精氨酸-丝氨酸-丝氨酸-酪氨酸-酪氨酸-酪氨酸-丝氨酸(EMC-Arg-Ser-Ser-Tyr-Tyr-Ser-OH)和亮氨酸-氨基苄氧基碳酸酯-紫杉醇(H-Leu-PABC-paclitaxel)进行合成得到己酰马来酰亚胺-精氨酸-丝氨酸-丝氨酸-酪氨酸-酪氨酸-丝氨酸-亮氨酸-氨基苄氧基碳酸酯-紫杉醇(EMC-Arg-Ser-Ser-Tyr-Tyr-Ser-Leu-PABC-paclitaxel)化合物。这种紫杉醇前药可与蛋白结合,并且能够在 PSA 的作用下水解出游离紫杉醇。体外细胞毒性研究显示,此紫杉醇前药对 PSA 表达丰富的 LNCaP 细胞毒作用,是紫杉醇的 3 倍,在动物体内实验发现,紫杉醇前药的最大耐受剂量是紫杉醇的 2 倍,因而紫杉醇前体药物能够降低紫杉醇的毒性作用。

2 基于 PSMA 为靶点的主动靶向药物传递系统

PSMA 是一种特异性地表达于前列腺上皮细胞表面(脑部、唾液腺、小肠等组织只有极少量表达)的抗原,在中晚期前列腺癌及转移性前列腺癌组织中具有明显高度的表达^[4]。研究发现,在前列腺癌细胞(如: LNCaP 细胞)中 PSMA 的表达比正常前列腺上皮高 1 000 多倍^[5]。因此, PSMA 在前列腺癌的预测和靶向治疗中显示良好的应用前景。研究者利用抗体^[6]、适体等靶向物质修饰药物传递系统,用于 PSMA 介导主动靶向前列腺癌的诊断或治疗。

2.1 单克隆抗体靶向药物传递系统

单克隆抗体(mAb)特异性高、不良反应低、可提高患者顺应性,能够将抗肿瘤药物、基因等准确递送到达靶组织。因此, mAb 在主动靶向给药研究领域备受关注。武鑫等^[7]通过聚乙二醇(PEG)将 YPSMA-1 单克隆抗体(mAb)和树枝状高分子聚酰胺-胺(PAMAM)连接,合成新型的前列腺癌靶向基因载体 PAMAM-PEG-mAb,载基因后体外实验表明, PAMAM 经 PEG 修饰后转染效率和前列腺癌靶向性无明显变化,再经 mAb 修饰后对 PSMA 表达阳性 LNCaP 细胞的转染效率显著增加,然而对 PSMA 表达阴性 PC3 细胞的转染效率下降,所以 PAMAM-PEG-mAb 载体是一种有潜力的前列腺癌靶向基因传递系统的载体。Sawant 等^[8]制备载阿霉素的单克隆抗体 5D4(mAb 5D4)修饰脂质体,体外细胞研究显示,此种脂质体比普通载阿霉素脂质体对前列腺癌细胞(LNCaP、PC3 和

DU145 细胞)具有靶向作用,提高了对肿瘤细胞杀伤作用。然而,载阿霉素靶向脂质体对人肺腺癌 A549 细胞没有靶向作用效果。

2.2 适体介导靶向药物传递系统

适体(aptamer)是一段人工合成的、单链 DNA 或 RNA 分子,在体内形成专一和稳定的三维结构,可以与特定的靶蛋白结合,具有制备方便、稳定性好、适用范围广等特点,可作为靶头分子与探针、化学药物、小干扰 RNA 以及药物载体相连接,实现靶向传递作用^[9]。其中, A10 适体可以特异性地与表达 PSMA 的前列腺癌细胞结合。Dassie 等^[10]通过对 A10 适体进行适当修饰,并研究修饰后的适体与 PSMA 的特异性结合与靶向效率。

Gu 等^[11]首先用聚乙二醇(PEG)修饰聚乳酸-羟基乙酸(PLGA)得到 PLGA-PEG 聚合物,然后用适体 A10(Apt)修饰 PLGA-PEG 得到 PLGA-PEG-Apt,通过控制聚合物的组成调节纳米的粒径大小,控制载药多西他赛 PLGA-PEG-Apt 的体外药物释放,以及对肿瘤细胞 LNCaP 的靶向性和体内血液循环中的隐形作用,从而发挥载药纳米粒最大的体内外作用效果。Dhar 等^[12]将 PLGA-PEG 包裹顺铂(Pt)制成纳米粒,并用适体 A10 作为靶向头基对纳米粒的表面修饰,制备成 Pt-NPs-A10 靶向给药系统。研究发现, Pt-NPs-A10 对 LNCaP 细胞的毒性作用是游离顺铂的 80 倍,是 Pt-NPs 的 4.3 倍,因此 A10 具有显著的 PSMA 靶向作用效果。Tong 等^[13]合成紫杉醇-聚乳酸(Ptxl-PLA)共轭物,与聚乳酸-聚乙二醇-聚乳酸共聚物(PLA-PEG-PLA)进行混合、共沉淀,制备载药纳米粒,并用适体 A10 进行修饰,制备得到具有 PSMA 靶向作用的载药纳米粒。选用白蛋白作为冻干保护剂,可以减少纳米粒的聚集。通过荧光物质 Cy-5 标记 A10 靶向修饰纳米粒,在 LNCaP 细胞中的荧光强度是在 PC-3 细胞荧光强度的 5.2 倍,表明适体修饰纳米粒具有主动靶向作用。Kolishetti 等^[14]将顺铂(Pt)与聚乳酸(PLA)进行反应,制备得到 PLA-Pt 前药,然后与聚乙二醇-聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PEG-PLGA)、多西他赛(Dtxl)进行共混合制备载药纳米粒,最后在纳米粒的表面用适体 A10(Apt)进行修饰,得到 PLA-Pt-Dtxl-NP-Apt 纳米粒。体外细胞研究显示, A10 靶向修饰 PLA-Pt-Dtxl-NP-Apt 纳米粒的细胞毒性作用强于游离的顺铂、多西他赛以及 PLA-Pt-Dtxl-NP 纳米粒,表明 PLA-Pt-Dtxl-NP-Apt

对 LNCaP 细胞具有靶向作用。Xu 等^[15]合成超支化聚合物 H40 为核, 适体 A10(Apt)为靶向物质的 H40-PLA-PEG-Apt 聚合物, 应用阿霉素为模型药物, 制备载阿霉素 H40-PLA-PEG-Apt 胶束, 此载药胶束对 PSMA 表达阳性的 CWR22Rv1 细胞摄取高于无 A10 修饰的载阿霉素 H40-PLA-PEG 胶束, 细胞毒性作用也更强; 并且, 靶向载药胶束在荷 CWR22Rv1 瘤裸鼠肿瘤中的阿霉素浓度高于载阿霉素 H40-PLA-PEG 胶束在肿瘤部位的浓度。

以 A10 适体介导的药物传递系统显示了较好的主动靶向作用效果, 除了靶向传递化学药物外, 还可用于靶向传递基因药物。Kim 等^[16]合成聚乙烯亚胺-聚乙二醇(PEI-PEG)聚合物, 将适体 A10 与聚乙烯亚胺(PEI)连接合成得到 A10-PEG-PEI 共聚物, 然后利用 A10 端连接抗肿瘤药物阿霉素(DOX), PEI 携带 Bcl-xL 特定的 shRNA, 实现化疗药物与基因药物的共传递。细胞研究结果表明, 此种 shRNA/PEI-PEG-APT/DOX 复合物对 PSMA 表达阳性的 LNCaP 细胞具有很强的选择性, IC_{50} 值是 shRNA/Lipofectamine 和 DOX 混合物的 17 倍。武鑫等^[17]合成了对前列腺癌靶向载体高分子聚合物 PAMAM-PEG-APT(A10-3.2 适体), PAMAM-PEG-APT 稳定性高, 粒径小。选用 miR-15-a 和 miR-16-1 作为模型基因药物, 体外细胞摄取实验表明, 高表达 PSMA 的前列腺癌 LNCaP 细胞对 PAMAM-PEG-APT 的摄取效率高于 PSMA 表达阴性的前列腺癌 PC3 细胞。体外细胞实验结果表明, miRNA/PAMAM-PEG-APT 对细胞的抑制效果明显强于没有适体修饰的 miRNA/PAMAM-PEG, 其 IC_{50} 值是 miRNA/PAMAM-PEG 的 1/5。Yang 等^[18]用 PLGA-PEG 聚合物将雄激素受体 siRNA(ARHP8)进行包裹制备纳米粒, 用适体 A10 进行修饰得到具有 PSMA 靶向作用的 A10-Nano-ARHP8 纳米粒。在体外细胞实验和荷前列腺癌 22Rv1 瘤裸鼠实验中, A10-Nano-ARHP8 能够增加在 22Rv1 细胞中的摄取, 快速使肿瘤瘤块衰退。焦举等^[19]合成了功能性三嵌段聚乳酸-羟基乙酸-聚乙二醇-适体 A10 (PLGA-PEG-Apt), 使用双乳化挥发法制备包裹 DNA 片段(TFO)的 PLGA-PEG-Apt 新型纳米基因药物载体; 细胞水平实验结果显示, A10 适体修饰的纳米基因载体生物安全性好, 能更多进入靶向的 PSMA 表达的 LNCaP 细胞株, 增强了抗前列腺癌细胞增殖的作用。

3 多功能靶向药物传递系统

近来, 利用多种靶向物质修饰药物传递系统, 实现多靶点作用的药物传递系统越来越引起研究者的兴趣。Min 等^[20]制备 2 个靶向基团修饰的复合物, 即靶向 PSMA(+)细胞的适体 A10 和靶向 PSMA(-)细胞的 DUP-1 多肽, 将抗肿瘤药物阿霉素与适体 A10 进行合成, 2 种靶向基团通过链霉素和素进行连接, 制备得到具有双重靶向作用复合物, 实现了将阿霉素有效地传递到目标前列腺癌细胞。Xiang 等^[21]制备具有 PSA 响应性和 PSMA 介导靶向的多功能脂质体, 使用能激活的穿膜肽(activatable cell-penetrating peptide, ACP)脂质衍生物(DSPE-PEG2000-ACPP)、叶酸(Folate)修饰脂质衍生物(DSPE-PEG5000-Folate)为脂质体膜材, 制备包裹基因 siRNA 的靶向脂质体。体外细胞研究表明, 双重靶向包裹 siRNA 脂质体在 PSMA 表达阳性的 22Rv1 细胞中的摄取高于单种靶向基团修饰的脂质体或者普通脂质体。在荷 22Rv1 瘤动物实验中显示, 双重靶向载 siRNA 脂质体在肿瘤部位富集最多, 抑制肿瘤生长最有效。研究表明, 此种脂质体在肿瘤部位 PSMA 靶向作用, 并且显示了 PSA 响应性, 将脂质材料中的部分多肽水解从而使穿膜肽激活, 达到前列腺癌的高效治疗。

另外, 将特异性靶向物质与物理化学靶向制剂进行结合, 从而达到给药系统的多功能主动靶向作用。Yang 等^[22]制备双重靶向作用的药物传递系统, 将抗肿瘤药物紫杉醇与聚合物进行化学键合, 应用高磁性的纳米载体(HMNC)为聚合物内核, 羧基化 2-氨基乙基聚乙二醇(EPEG)为连接基团, PSMA 抗体(APSMAs)为聚合物外壳的靶向物质, 制备 PTX-HMNC-EPEG-APSMAs 纳米粒, 从而具有磁靶向和 PSMA 介导靶向作用, 此纳米粒提高紫杉醇药物在肿瘤部位的浓度约 20 倍, 延长荷 CWR22R 瘤裸鼠的生存期从单独给药紫杉醇的 35 d 到 58 d。

4 其他靶向药物传递系统

随着噬菌体表面展示技术的发展, 越来越多的靶向选择性多肽被合成与利用。与抗体相比较, 多肽具有分子量低、细胞渗透性强、易制备、化学共轭合成方便等优点。Kim 等^[23]用前列腺癌靶向多肽 Ac-CFRPNRAQDYNTN(prostate cancer-targeting peptide, PCP)修饰聚乙烯亚胺-聚乙二醇(PEI-PEG)得到 PEI-PEG-PCP 聚合物, 用于血管内皮生长因

子 siRNA(VEGF siRNA)的传递。在体外 PC-3 细胞的研究表明, VEGF siRNA/PEI-PEG-PCP 复合纳米粒比 PEI-PEG 或 PEI 载体具有显著的 VEGF 抑制作用, 显示出前列腺癌靶向多肽的作用功能。Larson 等^[24]将 *N*-(2-羟丙基)甲基丙烯酰胺(HPMA)聚合物作为骨架, 用能够与细胞表面表达的糖调节蛋白 GRP78 结合的 WIFPWIQL 多肽作为靶向基团, 将抗肿瘤药物氨基己基格尔德霉素(AH-GDM)进行化学合成得到 HPMA-AH-GDM-WIFPWIQL 共轭物, 结果表明, 此共轭物对前列腺癌 DU145、PC3 细胞的体外毒性作用比未经多肽修饰的共轭物明显增强, 显示出前列腺癌主动靶向作用。Greish 等^[25]应用 *N*-(2-羟丙基)甲基丙烯酰胺(HPMA)聚合物作为骨架, 用精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(RGD)类似物 RGDfK 作为前列腺癌和肿瘤新生血管的靶向基团, 与氨基己基格尔德霉素(AH-GDM)进行化学合成得到 HPMA-RGDfK-AH-GDM 共轭物。研究发现, 药物-聚合物共轭物对荷 DU-145 细胞前列腺癌裸鼠具有更强的靶向治疗作用。Yang 等^[26]利用半乳糖凝集素 3(galectin-3, Gal-3)作为转移性前列腺癌靶向治疗靶点, 将前列腺癌靶向多肽(G3-C12)、5-氟尿嘧啶(5-FU)、*N*-(2-羟丙基)甲基丙烯酰胺(HPMA)聚合物进行合成得到 P-(G3-C12)-FU 共轭物。此共轭物能有效抑制前列腺癌 PC-3 细胞迁移, 在荷瘤 PC-3 裸鼠的肿瘤部位, 药物蓄积多于未靶向修饰的药物-聚合物(P-FU), 结果表明, Gal-3 靶向聚合物能够提高 5-FU 的前列腺靶向治疗效果。

5 问题与展望

主动靶向药物传递系统的研究为前列腺癌的治疗提供了新的方法与途径。但是, 目前大多数的研究集中在主动靶向的前体药物、脂质体、胶束、纳米粒递药系统, 处于探索研究阶段。为了对这些制剂更好、更深入地进行研究, 需要解决一些关键问题, 如抗体、适体、多肽的大规模合成和制备工艺的简化, 以及选择与应用生物可降解、相容性好、无毒辅料或者聚合物等。另外, 随着对肿瘤干细胞及其与肿瘤发生、发展之间的关系的研究, 肿瘤的发生机制逐渐明朗化, 新的治疗方法也随之产生, 因此, 基于肿瘤干细胞靶向治疗前列腺癌的药物传递系统具有较好的研究前景。

REFERENCES

- [1] SIEGEL R, NAISHADHAM D, JEMAL A. Cancer statistics, 2013 [J]. *Ca-Cancer J Clin*, 2013, 63(1): 11-30.
- [2] LU J, REN S C, SUN Y H. Prostate cancer translational medicine [J]. *Shanghai Med J(上海医学)*, 2012, 35(5): 356-358.
- [3] ELSADEK B, GRAESER R, ESSER N, et al. Development of a novel prodrug of paclitaxel that is cleaved by prostate-specific antigen: An *in vitro* and *in vivo* evaluation study [J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(18): 3434-3444.
- [4] PERNER S, HOER M D, KIM R, et al. Prostate-specific membrane antigen expression as a predictor of prostate cancer progression [J]. *Hum Pathol*, 2007, 38(5): 696-701.
- [5] SLOVIN S F. Targeting novel antigens for prostate cancer treatment: focus on prostate-specific membrane antigen [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2005, 9(3): 561-570.
- [6] NAKAJIMA T, MITSUNAGA M, BANDER N H, et al. Targeted, activatable, *in vivo* fluorescence imaging of prostate-specific membrane antigen (PSMA) positive tumors using the quenched humanized J591 antibody-indocyanine green (ICG) conjugate [J]. *Bioconjugate Chem*, 2011, 22(8): 1700-1705.
- [7] WU X, CAI Z, ZHU Q G, et al. Targeting gene delivery to prostatic cancer with mAb-conjugated polyamidoamine dendrimers [J]. *Chin Pharm J(中国药理学杂志)*, 2012, 47(6): 418-422.
- [8] SAWANT R M, COHEN M B, TORCHILIN V P, et al. Prostate cancer-specific monoclonal antibody 5D4 significantly enhances the cytotoxicity of doxorubicin-loaded liposomes against target cells *in vitro* [J]. *J Drug Target*, 2008, 16(7/8): 601-604.
- [9] YANG L, ZHANG X, YE M, et al. Aptamer-conjugated nanomaterials and their applications [J]. *Adv Drug Deliver Rev*, 2011, 63(14/15): 1361-1370.
- [10] DASSIE J P, LIU X Y, THOMAS G S, et al. Systemic administration of optimized aptamer-siRNA chimeras promotes regression of PSMA-expressing tumors [J]. *Nat Biotechnol*, 2009, 27(9): 839-849.
- [11] GU F, ZHANG L, TEPLY B A, et al. Precise engineering of targeted nanoparticles by using self-assembled biointegrated block copolymers [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(7): 2586-2591.
- [12] DHAR S, GU F X, LANGER R, et al. Targeted delivery of cisplatin to prostate cancer cells by aptamer functionalized Pt(IV) prodrug-PLGA-PEG nanoparticles [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(45): 17356-17361.
- [13] TONG R, YALA L D, FAN T M, et al. The formulation of aptamer-coated paclitaxel-poly(lactide) nanoconjugates and their targeting to cancer cells [J]. *Biomaterials*, 2010, 31(11): 3043-3053.
- [14] KOLISHETTI N, DHAR S, VALENCIA P M, et al. Engineering of self-assembled nanoparticle platform for precisely controlled combination drug therapy [J]. *P Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(42): 17939-17944.
- [15] XU W J, SIDDQUI I A, NIHAL M, et al. Aptamer-conjugated and doxorubicin-loaded unimolecular micelles for targeted therapy of prostate cancer [J]. *Biomaterials*, 2013, 34(21): 5244-5253.
- [16] KIM E, JUNG Y, CHOI H, et al. Prostate cancer cell death produced by the co-delivery of Bcl-xL shRNA and doxorubicin using an aptamer-conjugated polyplex [J]. *Biomaterials*, 2010, 31(16): 4592-4599.

- [17] WU X, DING B Y, GAO J, et al. Second-generation aptamer-conjugated PSMA-targeted delivery system for prostate cancer therapy [J]. *Int J Nanomedicine*, 2011(6): 1747-1756.
- [18] YANG J, XIE S X, HUANG Y L, et al. Prostate-targeted biodegradable nanoparticles loaded with androgen receptor silencing constructs eradicate xenograft tumors in mice [J]. *Nanomedicine*, 2012, 7(9): 1297-1309.
- [19] JIAO J, ZOU Q, ZOU M H, et al. Preparation of aptamer modified PLGA Nanoparticles for targeted gene delivery [J]. *J Instrum Anal*(分析测试学报), 2013, 32(1): 100-105.
- [20] MIN K, JO H, SONG K, et al. Dual-aptamer-based delivery vehicle of doxorubicin to both PSMA(+) and PSMA(-) prostate cancers [J]. *Biomaterials*, 2011, 32(8): 2124-2132.
- [21] XIANG B, DONG D W, SHI N Q, et al. PSA-responsive and PSMA-mediated multifunctional liposomes for targeted therapy of prostate cancer [J]. *Biomaterials*, 2013, 34(28): 6976-6991.
- [22] YANG H W, HUA M Y, LIU H L, et al. Cooperative dual-activity targeted nanomedicine for specific and effective prostate cancer therapy [J]. *ACS Nano*, 2012, 6(2): 1795-1805.
- [23] KIM S H, LEE S H, TIAN H Y, et al. Prostate cancer cell-specific VEGF siRNA delivery system using cell targeting peptide conjugated polyplexes [J]. *J Drug Target*, 2009, 17(4): 311-317.
- [24] LARSON N, RAY A, MALUGIN A, et al. HPMa copolymer-aminoethylgeldanamycin conjugates targeting cell surface expressed GRP78 in prostate cancer [J]. *Pharm Res*, 2010, 27(12): 2683-2693.
- [25] GREISH K, RAY A, BAUER H, et al. Anticancer and antiangiogenic activity of HPMa copolymer-aminoethylgeldanamycin-RGDfK conjugates for prostate cancer therapy [J]. *J Control Release*, 2011, 151(3): 263-270.
- [26] YANG Y, ZHOU Z, HE S, et al. Treatment of prostate carcinoma with (galectin-3)-targeted HPMa copolymer-(G3-C12)-5-fluorouracil conjugates [J]. *Biomaterials*, 2012, 33(7): 2260-2271.

收稿日期: 2013-11-22

癌症研究与临床治疗中的 CDK 抑制剂

李煜¹, 孔祥文², 楼永军¹, 洪利娅¹(1.浙江省食品药品检验研究院, 杭州 310004; 2.杭州中美华东制药有限公司, 杭州 310004)

摘要: 目的 综述 CDK 抑制剂及其在癌症研究与治疗中的应用, 帮助研究人员寻找适合于特定研究目的的小分子 CDK 抑制剂。方法 对 17 种 CDK 抑制剂的研究进展进行综述, 同时提供了每种抑制剂的作用靶点、商业供应情况和 IC₅₀ 值。结果 CDK 抑制剂已在癌症研究和临床应用中呈现出良好的抗癌作用。结论 随着研究的不断深入, CDK 抑制剂有望成为新一代抗癌药物。

关键词: CDK; 激酶; 小分子抑制剂; 癌症; 细胞周期

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2014)09-1147-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.09.031

CDK Inhibitors in Cancer Research and Clinical Therapy

LI Yu¹, KONG Xiangwen², LOU Yongjun¹, HONG Liya¹(1.Zhejiang Institute for Food and Drug Control, Hangzhou 310004, China; 2.Hangzhou Zhongmei Huadong Pharmaceutical Co., Ltd., Hangzhou 310004, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To review CDK inhibitors and their use in cancer research or therapy, and help researchers to search for small-molecule CDK inhibitors which best suited for the specific purpose of their research. **METHODS** Seventeen CDK inhibitors recently developed were reviewed. The targets, commercial availability and IC₅₀ values of each inhibitor were also provided. **RESULTS** The potent anticancer effects of CDK inhibitors had been revealed in cancer research and clinical therapy. **CONCLUSION** With the further research, CDK inhibitors will be new anticancer drugs.

KEY WORDS: CDK; kinases; small-molecule inhibitors; cancer; cell cycle

人类基因组包含超过 500 种蛋白激酶基因。蛋白激酶是一类催化蛋白磷酸化的庞大酶家族。磷酸化引起蛋白质功能(如位点、与其他蛋白质相互作用或酶活性等)的改变。蛋白磷酸化在细胞增殖、分化和凋亡的调节过程中发挥关键作用, 激

酶活性异常引起了这些过程的显著变化。需要特别指出的是, 激酶异常通常是癌症的信号, 并且对癌细胞的存活十分重要^[1]。因此, 一些蛋白质如 ErbB2、EGFR、Erk、SchA、p21Cip1、p27Kip1、Akt 和视网膜母细胞瘤蛋白(Rb)的磷酸化可以用