

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：

铂类抗肿瘤药物纳米递送系统研究进展

孙飘，丁 杨，周建平

罗米地辛潜在杂质的分离与鉴定

熊磊，闵涛玲，陈昌发，胡海峰



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

12

2019年12月

第50卷

Vol.50 No.12

ISSN 1001-8255



9 771001 825190

1 2>

中国医药工业杂志

二〇一九年

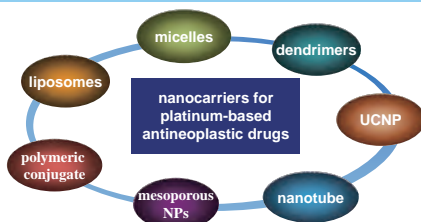
第五十卷

第十二期

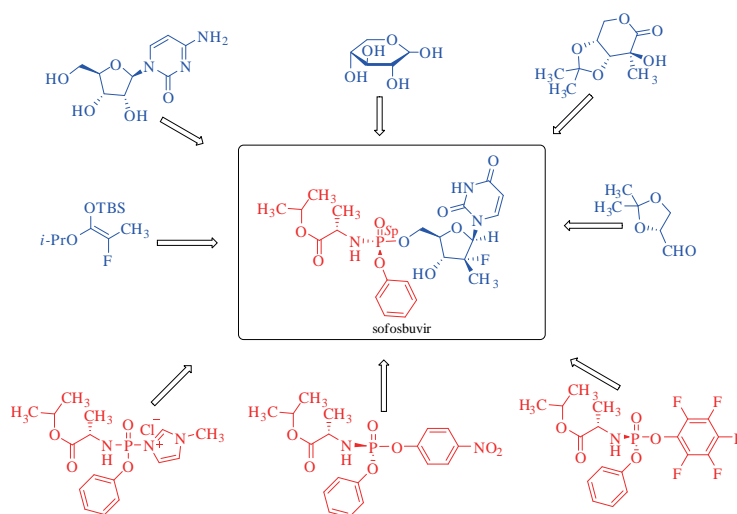
第1383-1552页

· 专论与综述 (Perspectives & Review) ·

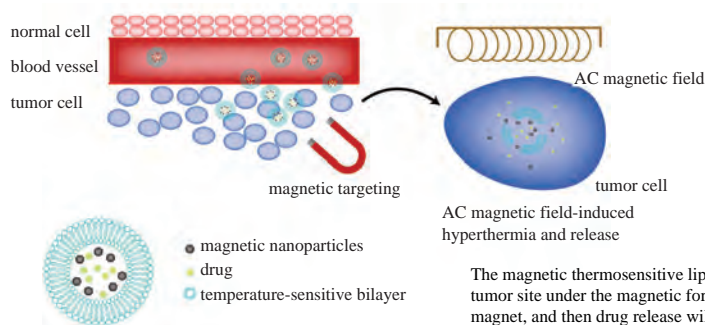
- 1383** 铂类抗肿瘤药物纳米递送系统研究进展.....孙 飘, 丁 杨, 周建平*
Recent Progress in Drug Delivery Systems for Platinum Antineoplastic Agents.....
.....SUN P, DING Y, ZHOU J P*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.001



- 1393** 索非布韦合成研究进展.....韩美振, 秦晋晶, 谭志勇, 李振华*
Progress in the Synthesis of Sofosbuvir.....HAN M Z, QIN J J, TAN Z Y, LI Z H*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.002

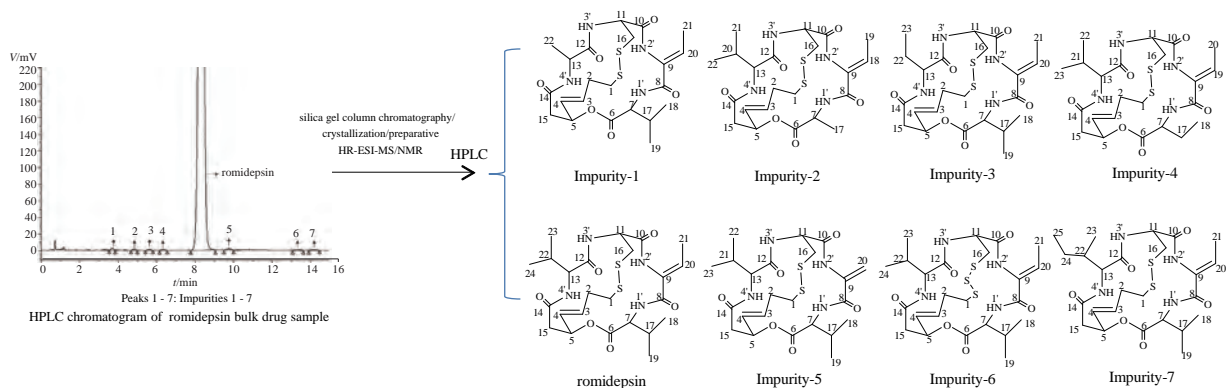


- 1405** 磁靶向热敏脂质体在抗肿瘤靶向治疗中的新进展.....
.....马秋燕, 林华庆*, 张 静, 蒋 鸿, 鲁泊宏
New Research Progress of Magnetic Thermosensitive Liposomes in Tumor Targeting Therapy.....
.....MA Q Y, LIN H Q*, ZHANG J, JIANG H, LU B H
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.003

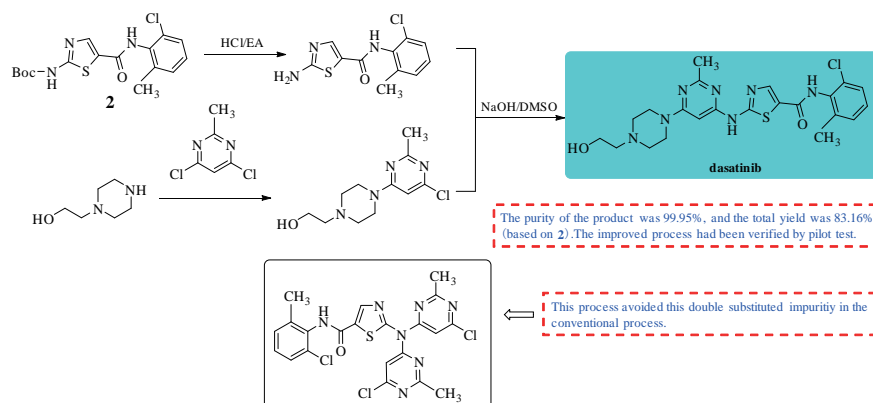


The magnetic thermosensitive liposomes can be targeted to the tumor site under the magnetic force generated by the horseshoe magnet, and then drug release will be triggered by hyperthermia upon local application of an AC magnetic field on the tumor tissue.

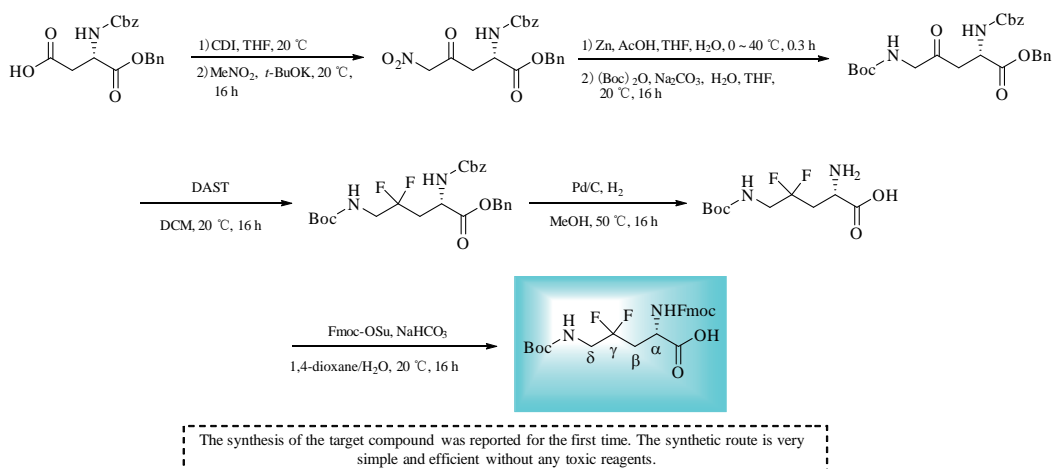
- 1413** 罗米地辛潜在杂质的分离与鉴定.....熊 磊, 闵涛玲, 陈昌发, 胡海峰*
Isolation and Identification of Potential Impurities of Romidepsin.....
.....XIONG L, MIN T L, CHEN C F, HU H F*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.004



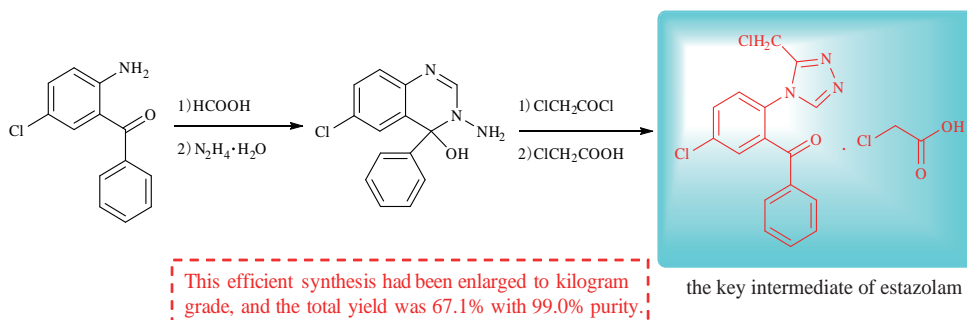
- 1423** 达沙替尼的合成工艺优化.....王洪刚, 费 凡, 张乃华, 潘高峰, 张贵民*
Improved Synthetic Process of Dasatinib.....
.....WANG H G, FEI F, ZHANG N H, PAN G F, ZHANG G M*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.005



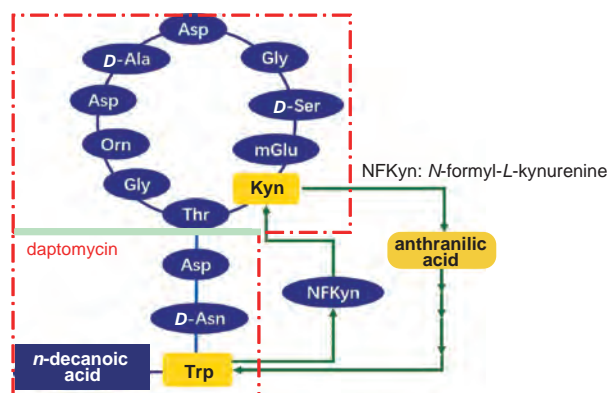
- 1427** (S)-2-[(苄氧羰基)氨基]-5-[(叔丁氧羰基)氨基]-4,4-二氟戊酸的合成.....王 迪, 刘海侠, 傅 磊*
Synthesis of (S)-2-[(Fluorenylmethoxycarbonyl) amino]-5-[(tert-butoxycarbonyl) amino]-4,4-difluoropentanoic acid.....
.....WANG D, LIU H X, FU L*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.006



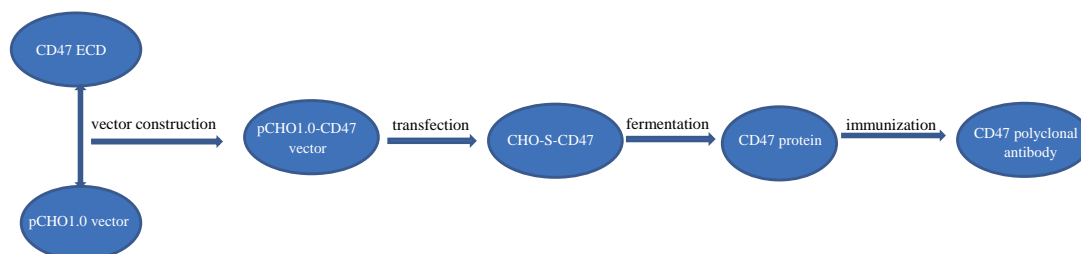
- 1431** 5-氯-2-(3-氯甲基-1,2,4-三唑-4-基)二苯酮氯乙酸盐的合成.....范 钢, 仲 慧, 高浩凌, 卢时湧, 钱秀萍*
 Synthesis of 5-Chloro-2-(3-chloromethyl-1,2,4-triazol-4-yl) dibenzophenone Chloroacetate.....
FAN G, ZHONG H, GAO H L, LU S Y, QIAN X P*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.007



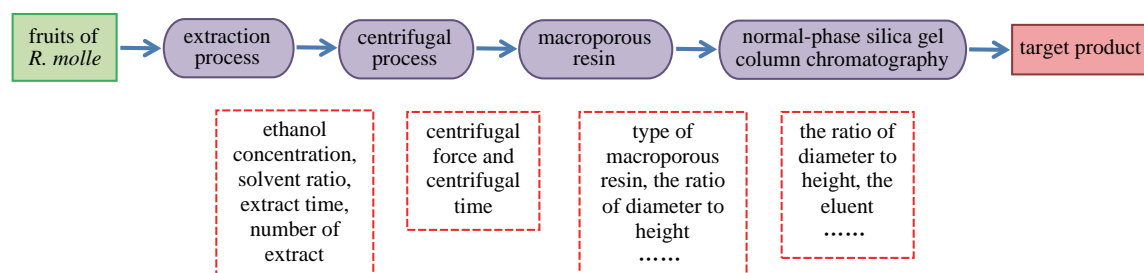
- 1434** 邻氨基苯甲酸对达托霉素发酵的影响.....徐 鲁, 卢雪欢, 张建斌, 李继安, 林惠敏*
 Effect of Anthranilic Acid on Fermentation of Daptomycin.....
XU L, LU X H, ZHANG J B, LI J A, LIN H M*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.008



- 1439** CD47 胞外区蛋白的真核表达与多克隆抗体的制备.....朱中松, 赵丽丽, 王玲玲, 张贵民, 刘 忠*
 Eukaryotic Expression of CD47 Extracellular Domain Protein and Preparation of Polyclonal Antibody
ZHU Z S, ZHAO L L, WANG L L, ZHANG G M, LIU Z*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.009

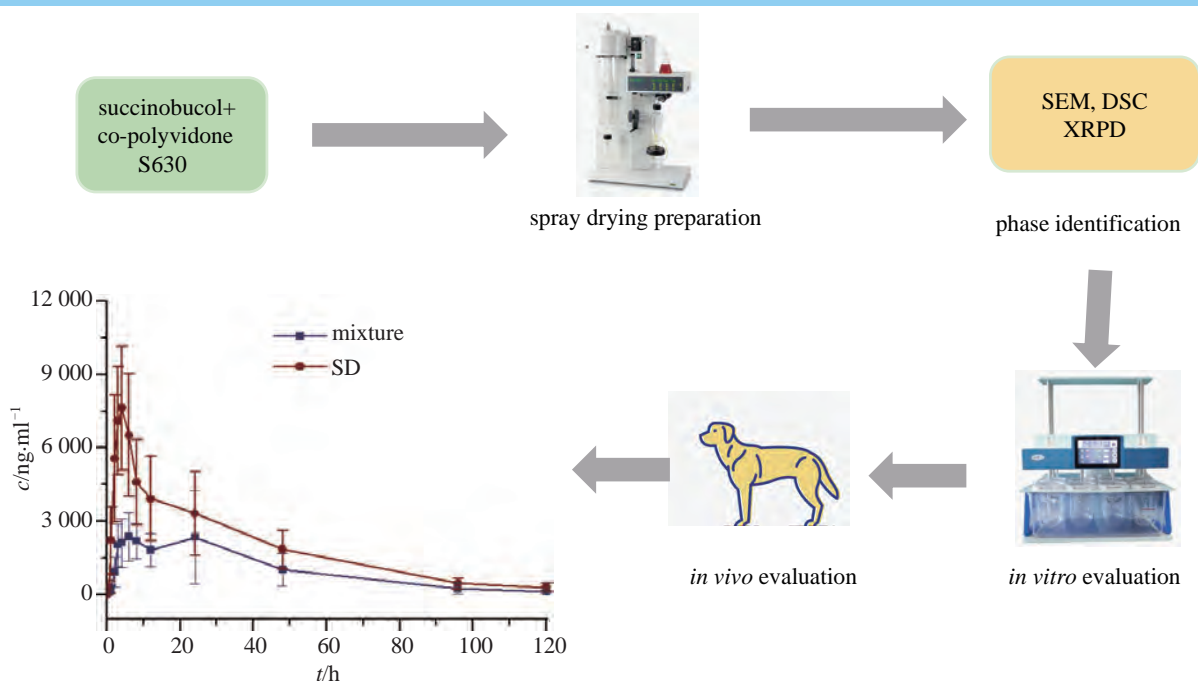


- 1444** 大孔树脂-正相硅胶柱色谱法制备闹羊花二萜有效部位.....姚禹民, 房 鑫, 张继全, 阮克锋, 梁 爽*
Preparation of Diterpenoid Fraction from Fruits of *Rhododendron molle* G. Don by Macroporous Resin Combined with Normal-phase Silica Gel Column Chromatography.....YAO Y M, FANG X, ZHANG J Q, RUAN K F, LIANG S*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.010

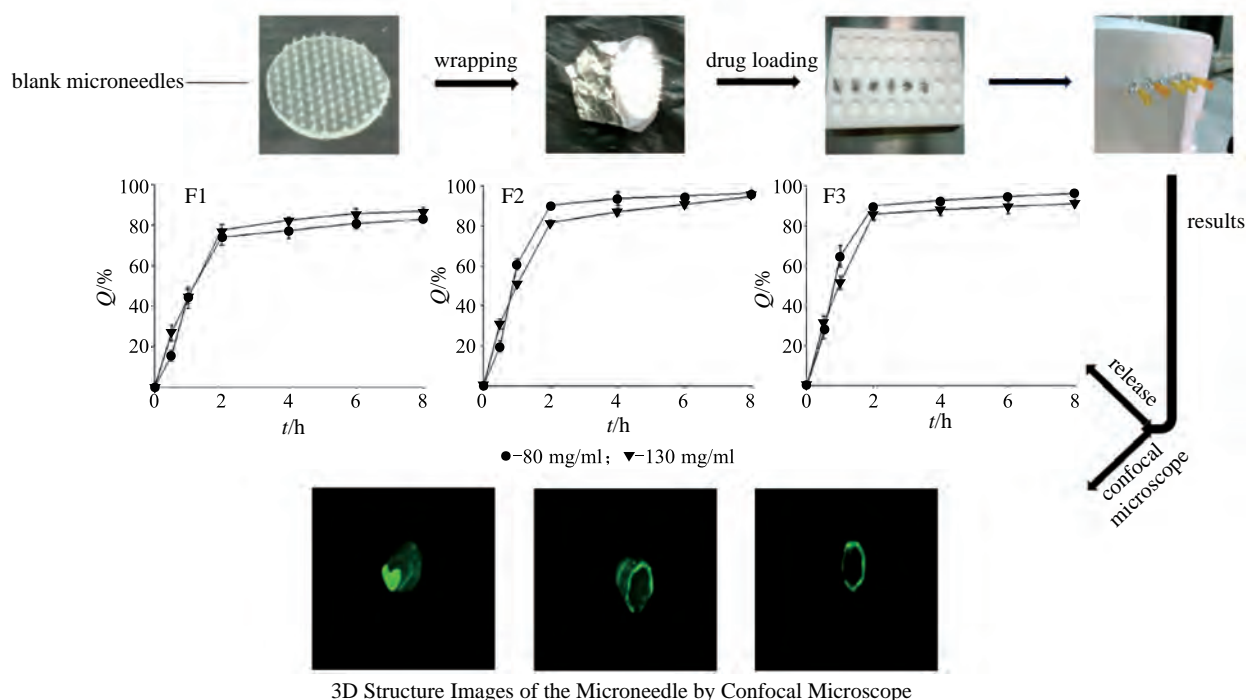


It is the first time to report the preparation process of diterpenoid fraction from fruits of *Rhododendron molle* G. Don which takes rhodojaponin III & IV as the indexes with purity no less than 50%.

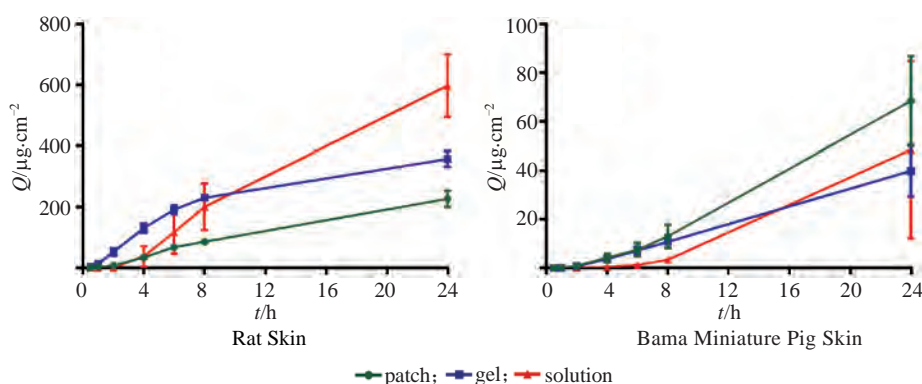
- 1450** 琥珀布考固体分散体的制备及其Beagle犬体内药物动力学研究.....王 菁, 王 瑶, 张 磊, 张志文, 李又欣*
Preparation of Succinobucol Solid Dispersion and Its Pharmacokinetics in Beagle Dogs.....WANG J, WANG Y, ZHANG L, ZHANG Z W, LI Y X*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.011



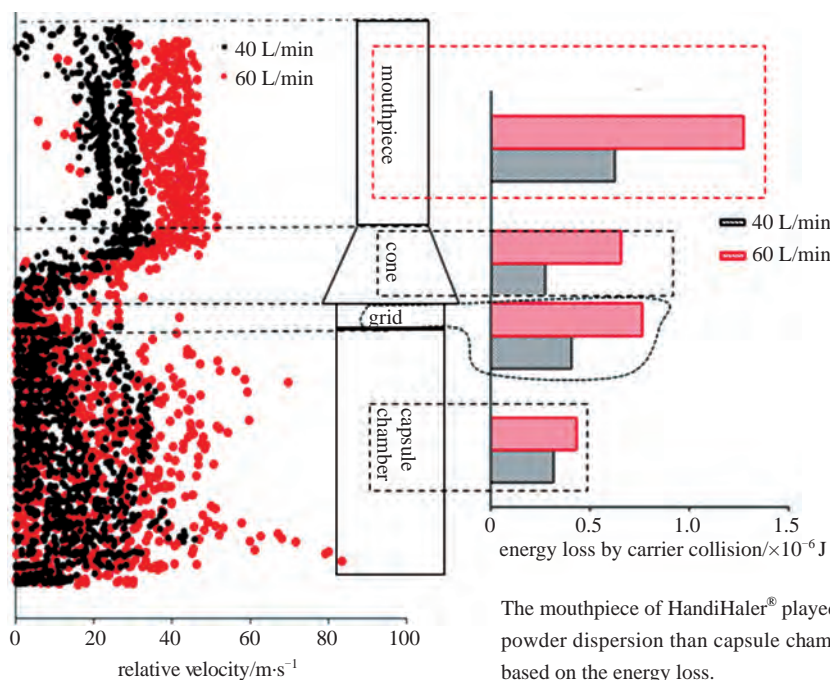
- 1457** 蛋白药物相转化微针的浸泡吸附制备法.....董晓陶, 吴 飞, 尹 芹, 金 拓*
Phase-transition Microneedle Patches Loaded with Protein Drugs via Impregnation.....
.....DONG X T, WU F, YIN Q, JIN T*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.012



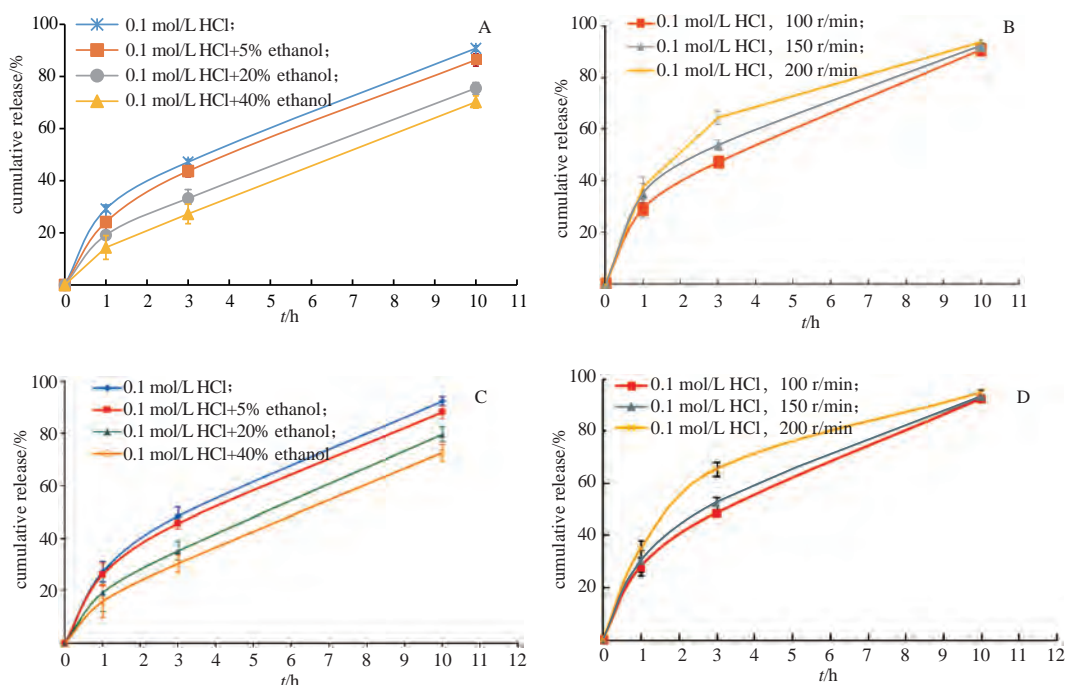
- 1463** 地佐辛外用制剂的体外透皮特性比较.....杨雅丽, 童想柳, 林国钊, 罗华菲*
Comparison of *in vitro* Transdermal Properties of Dezocine External Preparations.....
.....YANG Y L, TONG X T, LIN G B, LUO H F*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.013



- 1468** 一种胶囊型粉雾剂装置分散机制的考察.....孟胡齐, 薛俊, 陈岚*, 陈东浩
Investigation on the Dispersion Mechanism of a Capsule-based Dry Powder Inhaler.....
.....MENG H Q, XUE J, CHEN L*, CHEN D H
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.014

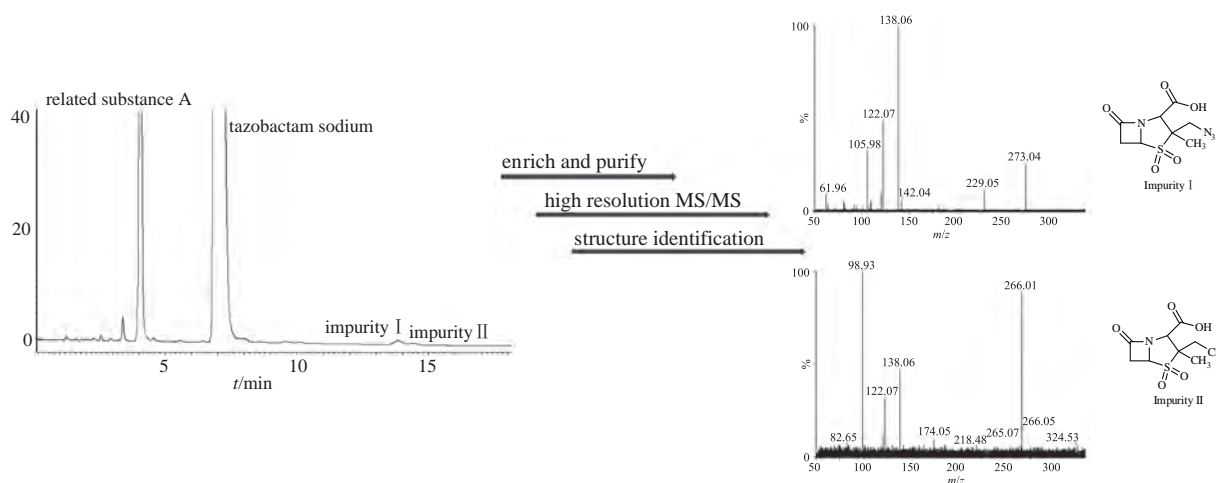


- 1476** 沙格列汀二甲双胍缓释片的剂量倾泻风险评估.....杜加秋, 易芬芬, 董福霞, 蔡邱华
Assessing Risk of Alcohol-induced Dose Dumping for Saxagliptin and Metformin Hydrochloride Sustained-release Tablets.....
.....DU J Q, YI F F, DONG F X, CAI Q H
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.015

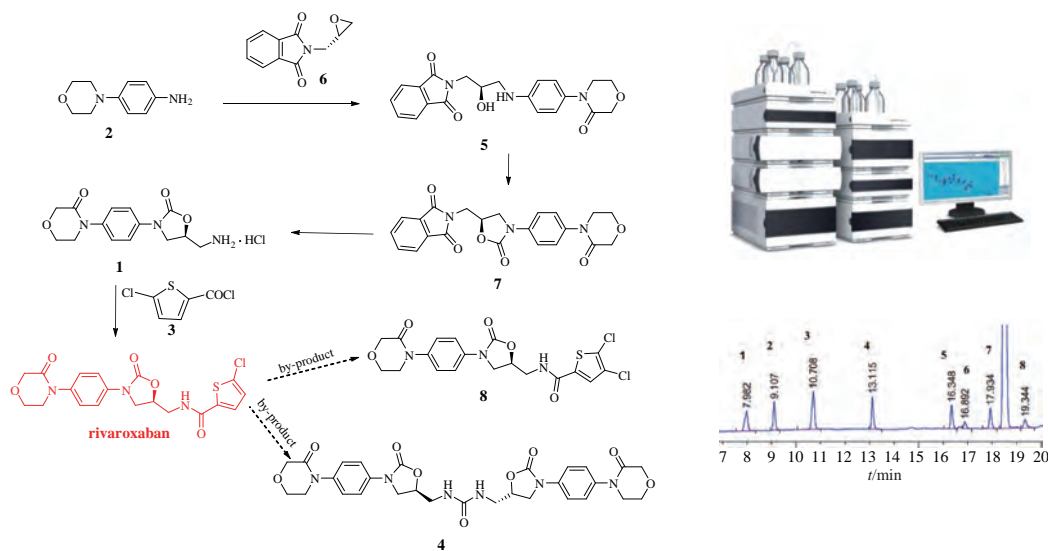


Release Profiles of Metformin Hydrochloride from the Commercial Tablets (A, B) and the Self-made Tablets (C, D)

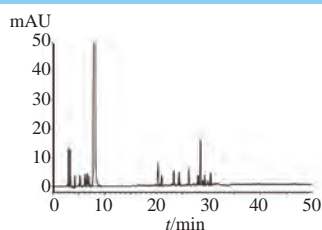
- 1482** 他唑巴坦钠原料药中未知杂质的质谱结构研究.....陆 静, 蔡鹏俊, 李 悦*, 刘秀兰
Structure Study of Unknown Impurities by Mass Spectrometry in Tazobactam Sodium Bulk Drug
.....LU J, CAI P J, LI Y*, LIU X L
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.016



- 1487** 利伐沙班有关物质的HPLC 测定.....尹秀娥, 胡小燕, 侯德粉, 张嘉月, 董 乔
Determination of the Related Substances in Rivaroxaban by HPLC.....
.....YIN X E, HU X Y, HOU D F, ZHANG J Y, DONG Q
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.017

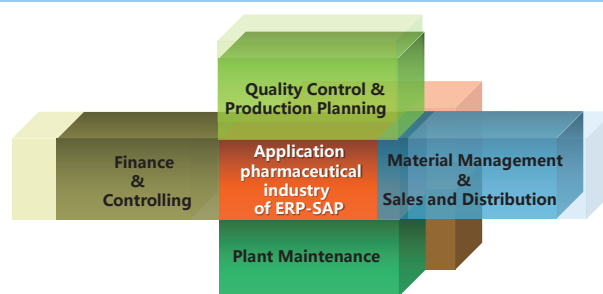


- 1492** 阿莫西林胶囊有关物质的HPLC 法测定.....王 玮, 邓淑渊, 李翠芬, 邢 盛, 王健松
Determination of Related Substances of Amoxicillin Capsules by HPLC.....
.....WANG W, DENG S Y, LI C F, XING S S, WANG J S
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.018



A new HPLC method was established for simultaneous determination of amoxicillin and its 14 related substances.

- 1498** ERP+CSV在制药企业中的实施应用.....陆振宇, 徐秀卉, 徐 蓉, 沈 忱*, 章欢明
Implementation and Application of ERP&CSV in Pharmaceutical Manufacturers.....
.....LU Z Y, XU X H, XU R, SHEN C*, ZHANG H M
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.019



Application pharmaceutical industry of ERP-SAP

· 药学管理与信息 (Pharmaceutical Management & Information) ·

- 1509** 我国医药产业供给侧结构性改革的对策分析.....丁一磊
Countermeasure Analysis of Supply-side Structural Reform of Chinese Pharmaceutical Industry
.....DING Y L
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.020

- 1514** 典型发达国家药品上市价值评估的分析及应用.....颜建周, 雷璐倩, 邵 蓉*
Analysis and Application of Drug Market Value Assessment in Typical Developed Countries.....
.....YAN J Z, LEI L Q, SHAO R*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.021

- 1519** 分析国家药品集中采购和使用试点政策对我国仿制药企业的影响.....王 成
Analysis of the Impact of National Pilot Policies on Centralized Drug Procurement and Use on
Generic Pharmaceutical Enterprises in China.....WANG C
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.022

- 1524** CAR-T疗法的研究现状与展望.....杜 璇
Development Status and Prospects of Chimeric Antigen Receptor T Cell (CAR-T) Therapy...DU X
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.023

- 1530** 2019 年前三季度我国医药工业经济运行情况分析.....郭 文, 钟一鸣, 周 斌*
Economic Operation of Chinese Pharmaceutical Industry from January to September 2019.....
.....GUO W, ZHONG Y M, ZHOU B*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.024

· 其他 ·

《中国医药工业杂志》2018 年度索引 (1537)

广告索引 (1426)

《中国医药工业杂志》向审稿专家致谢 (1404)

中国医药工业杂志

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2019年第50卷 第12期 12月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.50 No.12 December 10, 2019

©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
协 办	浙江海正集团有限公司 上海数图健康医药科技有限公司 山东罗欣药业集团股份有限公司 楚天科技股份有限公司 鲁南制药集团股份有限公司 广东东阳光药业有限公司	Assist Sponsor	Zhejiang Hisun Group Co., Ltd. China Pharmadl (Shanghai) Co., Ltd. Shandong Luoxin Pharmaceutical Group Stock Co., Ltd. Truking Technology Limited Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd. Sunshine Lake Pharma Co., Ltd., HEC Pharma Group
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, 刘玲玲	Executive Editor	WANG Ying, LIU Lingling
出 版 单 位	《中国医药工业杂志》编辑部	Editor by	Editorial Board of <i>Chinese Journal of Pharmaceuticals</i>
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 件	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 件	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	上海市报刊发行局	Domestic Distributed by	Local Post Office
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。征稿简则刊登于当年第1期 *To whom correspondence should be addressed

[期刊基本参数] CN 31-1243/R *1970*m*A4*170*zh*P*20.00* *24*2019-12

2019年版权归《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

《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)

蒋建东 (JIANG Jiandong)

王广基* (WANG Guangji)

陈凯先* (CHEN Kaixian)

孔德云 (KONG Deyun)

吴晓明 (WU Xiaoming)

丁 健* (DING Jian)

李绍顺 (LI Shaoshun)

杨胜利* (YANG Shengli)

侯惠民* (HOU Huimin)

沈竞康 (SHEN Jingkang)

朱宝泉 (ZHU Baoquan)

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

陈 兵 (CHEN Bing)

李明华 (LI Minghua)

王 浩△ (WANG Hao)

张贵民 (ZHANG Guimin)

周 斌 (ZHOU Bin)

陈代杰△ (CHEN Daijie)

林剑秋 (LIN Jianqiu)

王军志* (WANG Junzhi)

张 霁 (ZHANG Ji)

周伟澄△ (ZHOU Weicheng)

陈桂良 (CHEN Guiliang)

潘广成 (PAN Guangcheng)

魏宝康 (WEI Baokang)

张万斌 (ZHANG Wanbin)

朱建伟 (ZHU Jianwei)

胡文浩 (HU Wenhao)

唐 岳 (TANG Yue)

杨 超 (YANG Chao)

张绪穆 (ZHANG Xumu)

编委 (MEMBER OF THE EDITORIAL BOARD)

蔡正艳 (CAI Zhengyan)

程卯生 (CHENG Maosheng)

范代娣 (FAN Daidi)

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 Yaqiu)

罗国强 (LUO Guoqiang)

潘红娟 (PAN Hongjuan)

沈 琦 (SHEN Qi)

孙小强 (SUN Xiaoqiang)

涂家生 (TU Jiasheng)

王 健 (WANG Jian)

王玉成 (WANG Yucheng)

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)

常 艳 (CHANG Yan)

邓卫平 (DENG Weiping)

方 浩 (FANG Hao)

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)

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)

陈少欣 (CHEN Shaoxin)

丁锦希 (DING Jinxi)

冯 军 (FENG Jun)

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 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)

陈笑艳 (CHEN Xiaoyan)

董 琳 (DONG Lin)

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 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)

***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), 许文倩 (XU Wenqian)

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): 刘敬岩 (LIU Jingyan), 金 雷 (JIN Lei), 欧阳怡 (OUYANG Yi)

专论 Perspectives

铂类抗肿瘤药物纳米递送系统研究进展

孙 飘, 丁 杨, 周建平*

(中国药科大学药剂学教研室, 天然药物活性组分与药效国家重点实验室, 江苏南京 210009)

摘要: 铂类抗肿瘤药物的临床应用面临包括严重剂量限制性毒性(尤其是肾毒性和神经毒性)、体内与血浆蛋白络合而迅速失活以及耐药性等主要问题。借助于脂质体、胶束、树状分子和聚合物构建的纳米递送系统可克服上述问题。纳米递送技术可将药物靶向递送至病灶部位, 减轻药物的不良反应、克服肿瘤耐药性并提高抗肿瘤功效。本文对铂类抗肿瘤药物的临床应用现状及其聚合物纳米载体、无机纳米载体和诊疗一体化的纳米递送系统的研究进展进行综述。列举总结最新研究成果, 分析其优势特点和存在的问题, 展望纳米递药技术的发展前景。

关键词: 铂类抗肿瘤药物; 药物递送系统; 聚合物纳米载体; 无机纳米载体; 诊疗一体化

中图分类号: R944.9 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255(2019)12-1383-10

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.001

Recent Progress in Drug Delivery Systems for Platinum Antineoplastic Agents

SUN Piao, DING Yang, ZHOU Jianping*

(State Key Lab. of Natural Medicines, Dept. of Pharmaceutics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009)

ABSTRACT: The clinical application of platinum antineoplastic drugs faces serious undesirable effects, including dose-limiting toxicity, especially nephrotoxicity and neurotoxicity, rapid inactivation due to complexation with plasma and tumor resistance. However, these obstacles might be overcome by means of nano-delivery systems based on liposomes, micelles, dendrimers, and polymeric carriers. Drugs delivery technology can deliver drugs to the focus, reduce side effects, overcome the tumor resistance, and improve the anti-tumor efficiency. In this review, the clinical application of platinum antineoplastic drugs and the research progress of platinum-based antineoplastic drug delivery systems in polymeric nanocarriers, inorganic nanocarriers and diagnostic-therapeutic integration are reviewed. The latest research results are enumerated and summarized, their advantages and drawbacks are also discussed, and at last their good development prospects are envisaged.

Key Words: platinum antineoplastic drug; drug delivery system; polymeric nanocarrier; inorganic nanocarrier; diagnostic-therapeutic integration



【专家介绍】周建平, 教授, 博士生导师。现任国家药典委员会委员(药剂专业主任委员), 中国药学会药剂专业副主任委员、理事, 科技部863项目、国家自然科学基金和国际合作等项目审评专家等职。长期从事药物新制剂、新剂型和新技术的研究。承担完成了国家新药创制“新制剂与新释药系统研究”平台项目1项、国家重点科技攻关项目3项、国家自然科学基金(面上)项目3项和其他10项省部级重点项目, 10余项横向开发项目及产业化转化项目等, 获新药证书5本。发表科研论文100余篇(SCI收录50余篇), 授权发明专利16项。多次获得省部级教学科研成果奖。

联系电话: 025-83271102; E-mail: zhoujianp60@163.com

自 20 世纪 70 年代美国学者发现顺铂的抗肿瘤活性以来^[1], 已有顺铂 (cisplatin, 1978, 美国)、卡铂 (carboplatin, 1989, 美国)、奈达铂 (nedaplatin, 1996, 日本)、奥沙利铂 (oxaliplatin, 2002, 美国)、洛铂 (lobaplatin, 2004, 中国) 和庚铂 (heptaplatin, 2005, 韩国) 等 6 种铂类抗肿瘤药物被批准用于多种实体瘤的临床抗肿瘤治疗^[2-4]。但铂类药物都有明显的全身毒性, 临床应用时面临严重的剂量限制性毒性, 尤其是肾毒性和神经毒性, 在体内会与血浆蛋白络合而迅速失活, 以及常发生铂类药物耐药等主要问题, 因此改进或优化目前铂类制剂的给药配方, 是最大限度地提高药物治疗效果、减轻不良反应的策略之一。

药物递送系统 (DDSs) 为抗肿瘤药物的临床应用带来了新的机遇和挑战。新型 DDSs 可增溶难溶性药物、靶向递送药物至肿瘤组织、抵抗多药耐药性等。铂类药物可通过物理包埋、静电吸附或配位结合等方式载入递送载体中。研究表明^[5-7], 脂质体、胶束、树状分子和聚合物构建的载体均可有效包载铂类抗肿瘤药物。以碳纳米管、石墨烯、介孔二氧化硅、金纳米粒以及稀土元素等为代表的无机材料有独特的物理化学性质, 因此用其构建的铂类药物递送系统可用于生物成像及生物医学传感等。本文主要介绍铂类抗肿瘤药物的临床应用及铂类药物的多功能纳米递送载体的研究进展。

1 铂类抗肿瘤药物的临床应用

经典铂类抗肿瘤药物的结构通式为 $cis-[PtX_mY_n]$, 其中 Y 是惰性胺, N 原子上至少有 1 个 H 原子, 称为载体基团; X 为离去基团, 是一价负离子或二价羧酸根, 对 Pt 有中等束缚力^[8]。顺铂 [顺 - 二氨二氯铂 (II), cisplatin] 是第一代铂类

抗肿瘤药物, 广泛用于治疗卵巢癌、膀胱癌和胃癌等实体瘤, 但具有严重的不良反应, 包括剂量限制性肾毒性、累积性外周感觉神经毒性、耳毒性以及严重的恶心和呕吐反应^[9]。第二代铂类抗肿瘤药物包括卡铂 [顺 - 二氨基 (1,1-环丁烷二羧酸) 铂 (II), carboplatin] 和奈达铂 [顺 - 二氨基甘醇酸铂 (II), nedaplatin]。卡铂的作用机制与顺铂相似, 临床用于治疗卵巢癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌以及黑色素瘤等, 可显著降低顺铂的神经毒性和耳毒性, 但具有严重的骨髓抑制作用, 可导致血小板减少、中性粒细胞减少以及贫血等不良反应^[10]。奈达铂可改善顺铂的毒理学特征, 其药代动力学特征与卡铂相似, 可用于头颈部癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌及食道癌等的治疗^[11]。第三代铂类抗肿瘤药物包括奥沙利铂 [1,2-二氨基环己烷铂 (II) 草酸盐, oxaliplatin]、洛铂 [(1,2-二氨基甲基环丁烷)-铂 (II) 乳酸盐, lobaplatin] 和庚铂 [顺式 - 丙二醇 [(4R,5R)-4,5-二(氨基甲基)-2-异丙基-1,3-二氧戊环] 铂 (II), heptaplatin]^[12-13]。奥沙利铂可克服顺铂和卡铂产生的耐药性, 联合氟尿嘧啶、亚叶酸钙可有效治疗晚期结直肠癌^[14]。洛铂在中国被批准用于治疗转移性乳腺癌、慢性粒细胞白血病和小细胞肺癌^[13]。庚铂可克服顺铂产生的耐药性, 在韩国被批准用于治疗胃癌^[15]。尽管卡铂、奥沙利铂和其他经典的铂类药物与顺铂相比有许多优点, 但仍有较严重的不良反应和耐药或交叉耐药性。为了提高药物的安全性、克服耐药性, 已研究开发了一些新型结构的铂类药物, 被称为非经典铂类抗肿瘤药物, 如铂 (IV) 类药物前药和多核铂类前药, 其中部分药物已进入临床研究^[4]。表 1 为非经典铂类抗肿瘤药物的结构及所处的研究阶段。

2 铂类抗肿瘤药物的作用机制

研究表明^[21-24], 顺铂和卡铂主要经铜转运体 1 (copper transporter 1, CTR 1) 转运进入肿瘤细胞, 奥沙利铂主要经有机阳离子转运蛋白 (organic cation transporters, OCTs) 转运进入肿瘤细胞; 细胞表面的铜外排转运体 ATP7A 和 ATP7B 可将细胞内的铂类药物排至胞外, 因此 CTR 1 降低或 ATP7A 的小

收稿日期: 2019-04-08

作者简介: 孙 飘 (1993—), 女, 硕士研究生, 专业方向: 新剂型和新制剂。

Tel: 15298365186

E-mail: sunpiao1216@163.com

通信联系人: 周建平 (1960—), 男, 教授, 博士生导师, 从事药物新制剂、新剂型和新技术的研究。

Tel: 025-83271102

E-mail: zhoujianp60@163.com

幅度增加均可导致细胞对顺铂、卡铂和奥沙利铂产生耐药。作用机制研究表明^[25], 入胞后的铂类药物与 DNA 形成 Pt-DNA 加合物, 可导致 DNA 双链解旋、弯曲, 改变靶 DNA 的结构、抑制细胞周期、诱导细胞凋亡或坏死, 从而发挥抗肿瘤功效。顺铂还可与微管蛋白结合, 诱导部分微管解聚, 导致肿瘤细胞骨架断裂; 与分子伴侣 HSP 90 的 C 末端结合, 干扰蛋白质的合成; 与磷脂酰丝氨酸和细胞膜的其他磷脂成分相互作用, 调节其功能; 诱导死亡受体 CD 95 在人结肠癌细胞膜的脂筏中重新分布, 增加其对 CD 95 介导的细胞凋亡的敏感性; 激活还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 氧化酶, 触发 O_2 生成超氧自由基 ($O_2 \cdot^-$), $O_2 \cdot^-$ 转化生成毒性 $\cdot OH$, 导致脂质、蛋白质快速氧化和 DNA 损伤等, 发挥细胞毒性作用^[26-30]。

3 铂类抗肿瘤药物的纳米递送系统

纳米递送载体能显著提高抗肿瘤药物的治疗效果、减轻不良反应以及抵抗耐药, 抗肿瘤药物可通

过物理包载、共价结合以及静电相互作用等载至递送载体中, 共同构建药物递送系统。纳米载体经实体瘤的增强渗透和滞留 (enhanced permeability and retention, EPR) 效应被动靶向至肿瘤部位^[31]。根据异常的肿瘤微环境, 如较高的局部温度、较低的间质 pH 以及过量表达的酶等, 可设计肿瘤微环境响应型药物递送系统^[32-34]。已有 10 种基于铂类抗肿瘤药物的纳米药物 [Lipoplatin、Aroplatin、SPI-077、LiPlaCis、Lipoxal、MBP-426、ProLindac (AP5346)、AP5280、NC-6004 (nanoplatin) 和 NC-4016] 进入临床研究 (表 2), 还有多个多功能化纳米药物处于临床前研究^[2-5]。

3.1 基于聚合物纳米载体的铂类抗肿瘤药递送系统

3.1.1 脂质体

脂质体是由两亲性磷脂制备的 1 种脂质双层囊泡, 其结构与生物膜相似, 具有较强的细胞亲和性和生物相容性、靶向性、降低药物毒性、提高药物稳定性等优点, 但常规的脂质体由天然磷脂构成,

表 1 非经典铂类抗肿瘤药物的结构和所处的研究阶段

Tab. 1 Structures and Research Stages of Non-classical Platinum Antineoplastic Drugs

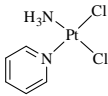
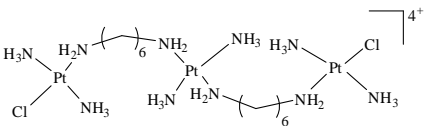
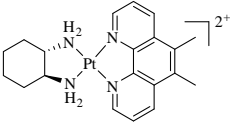
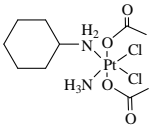
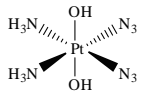
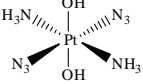
药品名称	类型	结构式	研发阶段	适应证	文献来源
picoplatin	非经典铂 (II) 类药物		II 期临床	转移性结直肠癌	16
BBR3464	非经典铂 (II) 类药物		II 期临床	小细胞肺癌	17
56MESS	非经典铂 (II) 类药物		细胞试验	—	18
satraplatin	非经典铂 (IV) 类药物		III 期临床	激素难治性前列腺癌	19
Pt-1	非经典铂 (IV) 类药物		细胞试验	—	20
Pt-2	非经典铂 (IV) 类药物		细胞试验	—	20

表 2 各种铂类纳米药物递送系统及其临床研究阶段

Tab.2 Different Nano-delivery Systems for Platinum-based Antineoplastic Drugs and Their Phases of Clinical Research

品名	纳米载体系统	药物	优势或特点(或作用机制)	临床阶段	文献来源
Lipoplatin	脂质体	顺铂	显著降低顺铂的肾毒性、神经毒性和耳毒性等, 延长药物半衰期	III期	35
Aroplatin	脂质体	顺式-双-新癸酸-反式- <i>R,R</i> -1,2-环己二胺合铂(NDDP)	脂质体载体在介导药物的细胞毒性和抗肿瘤活性方面起着至关重要的作用, 而游离药物本身的细胞毒性很低	II期	36
SPI-077	脂质体	顺铂	显著降低顺铂的血液毒性和胃肠道毒性	II期	37—39
LiPlaCis	脂质体	顺铂	分泌型磷脂酶A ₂ 响应型脂质体	I期	40
Lipoxal	脂质体	奥沙利铂	降低奥沙利铂的骨髓毒性和胃肠道毒性	I期	41
MBP-426	脂质体	奥沙利铂	可通过与转铁蛋白受体结合, 靶向肿瘤细胞	II期	42—43
AP5346	<i>N</i> -(2-羟丙基)甲基丙烯酰胺(HPMA)与奥沙利铂活性成分1,2-二氨基环己烷铂(II)(DACHPt)的聚合物	DACHPt	具pH敏感性	II期	44
AP5280	HPMA-顺铂聚合物	顺铂	具有较高的体内安全性	II期	45
NC-6004	胶束	顺铂	降低顺铂的不良反应, 抑制Pt的超敏反应	II期和III期	46
NC-4016	胶束	DACHPt	直径为30 nm, 可深入渗透至肿瘤组织	II期和III期	47

其分子中含有的不饱和脂肪酸链易被氧化水解, 影响脂质体的稳定性, 限制其作为纳米载体的应用。Zalba 等制备了具有主动靶向作用的西妥昔单抗修饰的奥沙利铂脂质体, 西妥昔单抗可与肿瘤细胞表面的表皮生长因子(EGF)受体特异性结合, 选择性地递送药物至结直肠癌异种移植模型小鼠的肿瘤部位, 药物在肿瘤部位的蓄积量可达 $(2\,916.0 \pm 507.84) \text{ ng/g}$, 是无西妥昔单抗修饰脂质体的 3 倍^[48]。Ruttala 等制备了转铁蛋白修饰的共载多柔比星和顺铂的脂质体, 可增强药物对乳腺癌细胞(MCF-7 和 MDA-MB-231)的毒性作用, IC_{50} 值均小于 $1 \mu\text{g/ml}$ ^[49]。

3.1.2 聚合物纳米粒

高分子聚合物通过化学键与药物结合, 形成聚合物前药, 可实现药物的包载, 具良好的缓释效果。在设计及制备此类聚合物药物时, 需合理选择药物与载体之间的化学键的种类的数量, 考察药物释放规律, 避免药物释放过快或释放过少, 影响治疗效果。聚乙二醇(PEG)无毒、无刺激性、无免疫原性, 可有效逃离网状内皮系统(RES)的识别和清除, 用其修饰的纳米粒能延长体内循环时间。Cheng 等制备了包载顺铂(IV)前药的甲氧基聚乙二醇-聚乳酸-羟基乙酸共聚物(mPEG-PLGA)纳米粒, 口服生物利用度比游离前药高 4.23 倍, 提示该纳米粒可显著提高抗肿瘤功效, 减轻药物的不良反应^[50]。

Ma 等制备了包载顺铂(IV)前药的氧化铁纳米粒 $[\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{PEI-Pt(IV)-PEG}]$, 该纳米粒在外加磁场作用下能选择性地聚集在肿瘤组织, 促进顺铂(IV)内化形成 Pt-DNA 加合物, 触发 O_2 生成 $\text{O}_2 \cdot^-$, 进一步生成过氧化氢, 再通过 $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ 诱导肿瘤部位过氧化氢生成毒性 $\cdot\text{OH}$, 发挥抗肿瘤功效^[51]。Gao 等制备了包载顺铂多核铂(IV)前药的 mPEG 修饰多嵌段共聚物纳米粒, 研究表明该纳米粒经内吞作用被肿瘤细胞摄取, 而且这种非被动扩散的、由 CTR 1 介导的主动进入细胞方式可有效克服肿瘤细胞对顺铂的耐药性^[52]。

3.1.3 聚合物胶束

聚合物胶束是由两亲性嵌段共聚物在水中自组装形成的 1 种热力学稳定的具有壳-核结构的聚集体。疏水性药物可包载于胶束的疏水内核, 提高药物溶解度。聚合物胶束具有较简单的制备及载药工艺, 其形态和尺寸可通过改变聚合物的相对分子质量、嵌段分子的长度及比例实现精确调控, 经合理设计和功能性修饰后, 可实现高效的药物递送。Mochida 等合成了 PEG 修饰的聚谷氨酸(mPEG-PGlu)共聚物, 分别络合顺铂和奥沙利铂活性成分 DACHPt, 所得络合物 NC-6004 和 NC-4016 已进入 II 期和 III 期临床研究^[8]。另有文献制备了精氨酸-甘氨酸-门冬氨酸(RGD)修饰的 mPEG-PGlu

(cRGD-mPEG-PGlu) 络合 DACHPt 的纳米粒, 在小鼠体内研究其对黑色素瘤淋巴结转移不同阶段的抑制作用, 结果显示该纳米粒可显著抑制黑色素瘤的淋巴结转移^[53]; 在小鼠结肠癌 (C-26) 肝转移模型中, 研究了 mPEG-PGlu 络合 DACHPt 胶束的抗肿瘤作用, 研究表明该胶束可通过 EPR 效应选择性地聚集在肝转移灶, 抑制转移灶肿瘤的生长, 并揭示其靶向蓄积于肿瘤转移前在血管部位形成微转移灶的作用与环氧合酶 2 (COX-2) 相关的炎症因子水平升高有关^[54]。利用 HPMA 络合顺铂得到的 AP5280 和 mPEG-PGlu 络合 DACHPt 得到的 AP5346 分别制成的聚合物胶束已进入 II 期临床研究^[2-5]。

3.1.4 大分子聚合物

具有高度支化结构的树枝状大分子聚合物结构规整, 有明确的相对分子质量及分子尺寸, 其分子中心和分子末端均可导入大量的反应性或功能性基团, 用于药物的包载以及其他功能化修饰。而较高的分离提纯及合成成本是限制其应用的主要因素。Pan 等研究了 PEG 修饰的树枝状大分子, 通过其结构中的 N、O 原子络合 DACHPt, 制备了具有 pH 响应性的纳米递送系统。该载体在 pH 5.0 的介质中释药量约为 pH 7.4 条件下的 3 倍, 在人卵巢癌 (Skov-3) 异种移植的荷瘤小鼠中具有显著的体内抑瘤效果及良好的生物安全性^[55]。Liu 等采用第三代 PAMAM (PAMAM-G3) 包载 DACHPt, 生理条件下 48 h 内粒径不发生变化, 具体外 pH 敏感释放和体内抗肿瘤作用^[56]。

可生物降解的线性聚合物聚磷腈, 主链是由 N、P 原子相互交替排列的新型无机-有机聚合物, Zhu 等制备了氨基功能化的聚磷腈聚合物, 并用其有效包载卡铂, 可显著减轻药物的骨髓毒性^[10]。

3.2 基于无机纳米材料的铂类抗肿瘤药物递送系统

无机纳米材料因其独特的物理化学性质, 在药物递送、生物成像、生物医学传感和生物催化等领域得到了广泛应用, 可同时应用于疾病的治疗和诊断, 但其合成成本较高, 体内代谢规律不明确。常规的无机纳米载体主要包括金纳米粒、介孔二氧化硅 (MSNs)、碳纳米管 (CNTs)、上转换发光纳米

粒 (upconversion nanoparticles, UCNPs) 和金属有机框架 (MOF)。金纳米粒可用于病灶部位的成像和疾病诊断, 增强肿瘤细胞对抗肿瘤药物的敏感性。CNTs 具有较高的纵横比, 可包载抗肿瘤药物和显影剂, 用于疾病的治疗和诊断。MSNs 具有良好的生物相容性, 易于表面修饰。UCNPs 在递送药物的同时, 可实时示踪载药纳米粒的状态。MOF 可用于催化反应和药物递送^[57]。

铂类抗肿瘤药物可通过配位作用、共价结合以及 π - π 堆积等方法负载于无机纳米载体中。Khatti 等制备了单壁碳纳米管包载卡铂, 并从能量和构象两方面分析药物与载体之间的作用, 表明药物主要以范德华力作用保留在碳纳米管内, 其稳定性不受载体包载的影响^[58]。Muzi 等制备了 2 种不同直径的功能化多壁碳纳米管, 包载四价铂前药, 结果显示较小直径的碳纳米管可有效减缓药物在肿瘤细胞内的释放速度, 延长药物在肿瘤细胞内作用时间^[59]。氮化硼纳米管与碳纳米管的结构相似, 经功能化修饰后具有良好的生物相容性, El Khalifi 等制备了包载卡铂的氮化硼纳米管, 经模拟分子动力学考察药物的释放行为, 表明载体入胞机制是通过脂质辅助被动地进入脂质双层^[60]。Tao 等将顺铂和反式铂分别包载于 MSNs 中, 结果 2 种载药纳米粒的肿瘤细胞毒性均显著高于游离药物, 表明纳米粒可通过被动靶向作用蓄积在肿瘤组织, 增强抗肿瘤功效^[61]。He 等研究表明, 络合 DACHPt 的 MSNs 具有良好的 pH 响应性释放, 在 pH 5.0 条件下 24 h 释放量为 70%, 而 pH 7.4 条件下为 20%^[62]。Min 等将光敏性铂 (IV) 前药及半胱氨酸酶成像肽与硅化 UCNPs 结合, 制备了近红外 (NIR) 光敏感纳米粒, 结果其对人卵巢癌细胞 (A2780) 及顺铂耐药性细胞 (A2780cis) 具显著的细胞毒性, 可直接观察到活细胞凋亡^[63]。

4 诊疗一体化

诊疗一体化是将具有诊断功能和治疗功能的物质包载在同一纳米载体中, 在递送药物的同时, 可实时监控和评估药物的递送过程和治疗状态, 达到更好的治疗效果^[64]。生物医学成像是肿瘤诊断的

重要手段,医务人员可以观察到肿瘤的位置及组织的不同形态和生理特征,为肿瘤治疗提供更多的信息和依据。临床前研究和临床研究中最常用的成像技术包括X射线计算机断层扫描技术(CT)、磁共振成像技术(MRI)、光学成像技术(OI)、超声波成像技术(US)和正电子发射断层扫描技术(PET)等,这些成像技术具有较高的灵敏度、分辨率和特异性,可提供准确而可靠的临床诊断结果^[65]。

4.1 兼具光学成像诊断功能的纳米递送系统

光学成像通常是荧光探针和光学信息检测相结合,可监测细胞、组织或器官的生物学信息,具有灵敏度高、成像对比度明显及易于控制等优点^[66]。目前近红外荧光探针主要包括有机荧光染料(吡啶菁绿、Cypate以及Cy7等)、量子点和UCNPs;其中,近红外荧光染料体内半衰期短,且具有严重的光漂白效应^[66-67]。为解决这一问题,Gong等将近红外荧光染料IR825包载于聚合物胶束内,结果观察到荧光染料的半衰期得到有效延长,增强了荧光成像效果^[68]。Sharker等报道包载近红外荧光染料吡啶菁绿的氧化石墨烯可有效提高染料的荧光稳定性,获得稳定的荧光成像效果^[69]。Teng等研究了Pt(IV)复合物与聚乙烯亚胺(PEI)、PEG和RGD修饰的UCNPs结合的纳米递送载体,该纳米粒在980 nm红外光激发下发绿光,可作为生物显像剂,显著抑制Hep-2荷瘤小鼠的肿瘤生长,可用于诊断和治疗一体化^[70]。

4.2 兼具核磁共振诊断功能的纳米递送系统

磁共振成像具有高分辨率、实时响应、无创、无辐射等优点,需借助钆、锰或铁等造影剂成像以增强诊断灵敏度,被广泛应用于医学成像中。MRI分为T1成像和T2成像,分别用于观察组织的解剖结构和病变区域。常用的T1成像造影剂是钆和锰造影剂,T2成像造影剂是铁造影剂。钆造影剂是最常用的造影剂,其T1成像效果最好。Kaida等合成了高分子聚合物胶束PEG-*b*-P(Glu),用于包载钆造影剂和DACHPt抗肿瘤药物,制得的多功能纳米药物可用于人胰腺癌原位荷瘤小鼠生物成像和治疗^[71]。Vinh等利用高分子聚合物胶束PEG-*b*-

P(Glu)包载抗肿瘤药物DACHPt和钆造影剂,研究其抗肿瘤活性和成像作用^[72]。结果显示,给药后d10,载药胶束组大鼠肿瘤的体积是给药前的99.1%,游离奥沙利铂组为579.6%,提示该胶束可显著抑制原位肝癌荷瘤大鼠肿瘤的生长,且MRI检测结果表明具有良好的磁共振成像响应,可作为诊断和治疗晚期肝癌的新策略。超顺磁性氧化铁纳米粒(SPIONs)是研究最广的T2加权磁共振造影剂之一,具有良好的生物相容性及靶向性,可用于疾病的诊断和治疗^[66]。Wang等制备丁酸衍生物修饰的包载顺铂的磁纳米粒,该纳米粒在磷酸盐缓冲液中的横向弛豫系数为 $141.9 \text{ L} \cdot \text{mmol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$,可作为磁共振成像的阴性对比剂,对MCF-7细胞有较强的毒性作用,可作为靶向治疗和磁共振成像的诊疗一体化的抗肿瘤药物^[73]。

4.3 具有多功能诊断功能的纳米递送系统

为了充分体现生物成像技术的作用,可结合多种成像技术,将具有互补功能的成像物质集中在同一体系中。Dai等研究了结合UCNPs/MRI/CT和NIR激活的多模式成像载光敏性反式铂(IV)前药的诊疗一体化纳米药物递送系统(UCL/MRI/CT)^[74]。在NIR的照射下,UCNPs可作为纳米传感器,将深度穿透的NIR转换成紫外光(UV)来激活铂前体药物,使得铂类药物在肿瘤部位发挥抗肿瘤功效,而在无NIR照射部位保持化学惰性,可减轻不良反应。联合使用多种成像技术,可克服单一成像方式的不足,提高诊断的效率和准确性。实时示踪纳米粒的肿瘤蓄积及其生物分布情况,可为纳米粒的药代动力学研究提供依据。He等在Pt(IV)前药上修饰具有靶向作用的乳糖和近红外荧光染料Cy7.5,形成以乳糖作为亲水外壳、Pt(IV)前药为疏水核心的水合粒径约180 nm的自组装纳米胶束,所得制品具有较高的载药量及良好的抗肿瘤活性,不良反应较轻,其中Pt(IV)具较强的X射线吸收,可同时作为抗肿瘤药物和CT成像造影剂;Cy7.5修饰后能示踪纳米粒的组织分布,试验中观察到纳米粒有良好的肝脏靶向作用^[75]。该纳米粒集诊断和治疗一体,对肝癌荷瘤小鼠具良好的抗肿瘤效果,

但如用于其他肿瘤模型中, 仍需考虑体内 CT 成像剂的最佳剂量及最佳治疗剂量是否一致的问题。

5 结语

对铂类抗肿瘤药物的深入研究表明, 该类药物对生物体内免疫系统的影响是其发挥抗肿瘤功效的重要因素之一, 通过调节多种信号通路、激活免疫系统的作用机制发挥抗肿瘤功效^[76-78]。合理设计药物递送系统, 通过共载合适的免疫调节剂和铂类抗肿瘤药物, 还可协同发挥抗肿瘤功效^[79]。铂类抗肿瘤药物可通过配位键与含羧基或氨基结构的聚合物载体螯合, 其中药物为路易斯酸, 同为路易斯酸的 H^+ 与药物竞争性结合聚合物载体, 可促进药物在酸性条件下的释放, 从而得到 pH 响应型的纳米递药系统。材料学和纳米制药技术正快速发展, 更多新型材料、新技术以及新的设计思路已用于铂类抗肿瘤药物纳米递送系统的研究。设计开发具有诊疗一体化作用的纳米载体, 能增强铂类抗肿瘤药物的靶向作用、提高抗肿瘤功效、减轻不良反应并赋予诊断功能, 实现精确肿瘤治疗的目标。但复杂的递药系统意味着其药代动力学及毒性作用规律会更加复杂。总结已经实现临床转化的纳米药物的相关规律, 深入研究纳米药物的作用机制、体内代谢过程及毒理学作用, 可为纳米药物的临床转化及药物评价提供更全面的信息。

参考文献:

- [1] ROSENBERG B, VANCAMP L, TROSKO J E, *et al.* Platinum compounds: a new class of potent antitumour agents [J]. *Nature*, 1969, **222**(5191): 385-386.
- [2] CHENG Q, LIU Y. Multifunctional platinum-based nanoparticles for biomedical applications [J]. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*, 2017, **9**(2): 1-27.
- [3] DILRUBA S, KALAYDA G V. Platinum-based drugs: past, present and future [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016, **77**(6): 1103-1124.
- [4] XIAO H H, YAN L, DEMPSEY E M, *et al.* Recent progress in polymer-based platinum drug delivery systems [J]. *Prog Polym Sci*, 2018, **87**: 70-106.
- [5] PEER D, KARP J M, HONG S, *et al.* Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy [J]. *Nat Nanotechnol*, 2007, **2**(12): 751-760.
- [6] OBEROI H S, NUKOLOVA N V, KABANOV A V, *et al.* Nanocarriers for delivery of platinum anticancer drugs [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2013, **65**(13/14): 1667-1685.
- [7] PIKTEL E, NIEMIROWICZ K, WĄTEK M, *et al.* Recent insights in nanotechnology-based drugs and formulations designed for effective anti-cancer therapy [J]. *J Nanobiotechnology*, 2016, **14**(1): 39.
- [8] MOCHIDA Y, CABRAL H, KATAOKA K. Polymeric micelles for targeted tumor therapy of platinum anticancer drugs [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2017, **14**(12): 1423-1438.
- [9] ABU-SURRAH A S, KETTUNEN M. Platinum group antitumor chemistry: design and development of new anticancer drugs complementary to cisplatin [J]. *Curr Med Chem*, 2006, **13**(11): 1337-1357.
- [10] ZHU X, PENG Y, QIU L. Amino-functionalized nanovesicles for enhanced anticancer efficacy and reduced myelotoxicity of carboplatin [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2017, **157**: 56-64.
- [11] KUWAHARA A, YAMAMORI M, NISHIGUCHI K, *et al.* Replacement of cisplatin with nedaplatin in a definitive 5-fluorouracil/cisplatin-based chemoradiotherapy in Japanese patients with esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Int J Med Sci*, 2009, **6**(6): 305-311.
- [12] RAYMOND E, CHANEY S G, TAAMMA A, *et al.* Oxaliplatin: a review of preclinical and clinical studies [J]. *Ann Oncol*, 1998, **9**(10): 1053-1071.
- [13] WHEATE N J, WALKER S, CRAIG G E, *et al.* The status of platinum anticancer drugs in the clinic and in clinical trials [J]. *Dalton Trans*, 2010, **39**(35): 8113-8127.
- [14] DE GRAMONT A, FIGER A, SEYMOUR M, *et al.* Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2000, **18**(16): 2938-2947.
- [15] MIN Y J, BANG S J, SHIN J W, *et al.* Combination chemotherapy with 5-fluorouracil and heptaplatin as first-line treatment in patients with advanced gastric cancer [J]. *J Korean Med Sci*, 2004, **19**(3): 369-373.
- [16] EARHART R, CHEPOROV S, GLADKOV O, *et al.* Randomized phase II study of picoplatin in combination with 5-fluorouracil and leucovorin (FOLPI) as a neuropathy-

- sparing alternative to modified FOLFOX-6 as first-line therapy for colorectal cancer (CRC) [J]. *J Clin Oncol*, 2009, **27**(15 Suppl): 4026.
- [17] HENSING T A, HANNA N H, GILLENWATER H H, *et al.* Phase II study of BBR 3464 as treatment in patients with sensitive or refractory small cell lung cancer [J]. *Anticancer Drugs*, 2006, **17**(6): 697-704.
- [18] WANG S, HIGGINS V J, ALDRICH-WRIGHT J R, *et al.* Identification of the molecular mechanisms underlying the cytotoxic action of a potent platinum metallointercalator [J]. *J Chem Biol*, 2012, **5**(2): 51-61.
- [19] STERNBERG C N, WHELAN P, HETHERINGTON J, *et al.* Phase III trial of satraplatin, an oral platinum plus prednisone vs. prednisone alone in patients with hormone-refractory prostate cancer [J]. *Oncology*, 2005, **68**(1): 2-9.
- [20] XIAO H, NOBLE G T, STEFANICK J F, *et al.* Photosensitive Pt(IV)-azide prodrug-loaded nanoparticles exhibit controlled drug release and enhanced efficacy *in vivo* [J]. *J Controlled Release*, 2014, **173**: 11-17.
- [21] HOLZER A K, MANOREK G H, HOWELL S B. Contribution of the major copper influx transporter CTR1 to the cellular accumulation of cisplatin, carboplatin, and oxaliplatin [J]. *Mol Pharmacol*, 2006, **70**(4): 1390-1394.
- [22] ZHANG S, LOVEJOY K S, SHIMA J E, *et al.* Organic cation transporters are determinants of oxaliplatin cytotoxicity [J]. *Cancer Res*, 2006, **66**(17): 8847-8857.
- [23] ISHIDA S, LEE J, THIELE D J, *et al.* Uptake of the anticancer drug cisplatin mediated by the copper transporter Ctr1 in yeast and mammals [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, **99**(22): 14298-14302.
- [24] SAMIMI G, SAFAEI R, KATANO K, *et al.* Increased expression of the copper efflux transporter ATP7A mediates resistance to cisplatin, carboplatin, and oxaliplatin in ovarian cancer cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, **10**(14): 4661-4669.
- [25] COHEN G L, BAUER W R, BARTON J K, *et al.* Binding of *cis*- and *trans*-dichlorodiammineplatinum(II) to DNA: evidence for unwinding and shortening of the double helix [J]. *Science*, 1979, **203**(4384): 1014-1016.
- [26] TULUB A A, STEFANOV V E. Cisplatin stops tubulin assembly into microtubules. A new insight into the mechanism of antitumor activity of platinum complexes [J]. *Int J Biol Macromol*, 2001, **28**(3): 191-198.
- [27] ISHIDA R, TAKAOKA Y, YAMAMOTO S, *et al.* Cisplatin differently affects amino terminal and carboxyl terminal domains of HSP90 [J]. *FEBS Lett*, 2008, **582**(28): 3879-3883.
- [28] WANG K, LU J F, LI R C. The events that occur when cisplatin encounters cells [J]. *Coord Chem Rev*, 1996, **151**: 53-88.
- [29] LACOUR S, HAMMANN A, GRAZIDE S, *et al.* Cisplatin-induced CD95 redistribution into membrane lipid rafts of HT29 human colon cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2004, **64**(10): 3593-3598.
- [30] KIM H J, LEE J H, KIM S J, *et al.* Roles of NADPH oxidases in cisplatin-induced reactive oxygen species generation and ototoxicity [J]. *J Neurosci*, 2010, **30**(11): 3933-3946.
- [31] JAIN R K, STYLIANOPOULOS T. Delivering nanomedicine to solid tumors [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2010, **7**(11): 653-664.
- [32] CHEN K J, LIANG H F, CHEN H L, *et al.* A thermoresponsive bubble-generating liposomal system for triggering localized extracellular drug delivery [J]. *ACS Nano*, 2013, **7**(1): 438-446.
- [33] HAN L, TANG C, YIN C. pH-Responsive core-shell structured nanoparticles for triple-stage targeted delivery of doxorubicin to tumors [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, **8**(36): 23498-23508.
- [34] YIN T J, LIU J Y, ZHAO Z K, *et al.* Redox sensitive hyaluronic acid-decorated graphene oxide for photothermally controlled tumor-cytoplasm selective rapid drug delivery [J]. *Adv Funct Mater*, 2017, **27**(14): 1604620.
- [35] KOSMAS C, ANGEL J, ATHANASIOU A, *et al.* Phase III study of Lipoplatin plus Gemcitabine versus Cisplatin plus Gemcitabine in advanced NSCLC; interim analysis [J]. *Eur J Cancer Suppl*, 2009, **7**(2): 531.
- [36] LU C, PEREZ-SOLER R, PIPERDI B, *et al.* Phase II study of a liposome-entrapped cisplatin analog (L-NDDP) administered intrapleurally and pathologic response rates in patients with malignant pleural mesothelioma [J]. *J Clin Oncol*, 2005, **23**(15): 3495-3501.
- [37] KIM E S, LU C, KHURI F R, *et al.* A phase II study of STEALTH cisplatin (SPI-77) in patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2001, **34**(3): 427-

- 432.
- [38] WHITE S C, LORIGAN P, MARGISON G P, *et al.* Phase II study of SPI-77 (sterically stabilised liposomal cisplatin) in advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Br J Cancer*, 2006, **95**(7): 822-828.
- [39] SEETHARAMU N, KIM E, HOCHSTER H, *et al.* Phase II study of liposomal cisplatin (SPI-77) in platinum-sensitive recurrences of ovarian cancer [J]. *Anticancer Res*, 2010, **30**(2): 541-545.
- [40] DE JONGE M J, SLINGERLAND M, LOOS W J, *et al.* Early cessation of the clinical development of LiPlaCis, a liposomal cisplatin formulation [J]. *Eur J Cancer*, 2010, **46**(16): 3016-3021.
- [41] STATHOPOULOS G P, BOULIKAS T, KOURVETARIS A, *et al.* Liposomal oxaliplatin in the treatment of advanced cancer: a phase I study [J]. *Anticancer Res*, 2006, **26**(2B): 1489-1493.
- [42] PHAN A, TAKIMOTO C, ADININ R, *et al.* Open label phase I study of MBP-426, a novel formulation of oxaliplatin, in patients with advanced or metastatic solid tumors [J]. *Mol Cancer Ther*, 2007, **6**(11 Suppl): 3563-3564.
- [43] SANKHALA K K, MITA A C, ADININ R, *et al.* A phase I pharmacokinetic (PK) study of MBP-426, a novel liposome encapsulated oxaliplatin [J]. *J Clin Oncol*, 2009, **27**(15 Suppl): 2535.
- [44] NOWOTNIK D P, CVITKOVIC E. ProLindac (AP5346): a review of the development of an HPMA DACH platinum polymer therapeutic [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2009, **61**(13): 1214-1219.
- [45] RADEMAKER-LAKHAI J M, TERRET C, HOWELL S B, *et al.* A Phase I and pharmacological study of the platinum polymer AP5280 given as an intravenous infusion once every 3 weeks in patients with solid tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, **10**(10): 3386-3395.
- [46] ENDO K, UENO T, KONDO S, *et al.* Tumor-targeted chemotherapy with the nanopolymer-based drug NC-6004 for oral squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Sci*, 2013, **104**(3): 369-374.
- [47] UENO T, ENDO K, HORI K, *et al.* Assessment of antitumor activity and acute peripheral neuropathy of 1,2-diaminocyclohexane platinum (II)-incorporating micelles (NC-4016) [J]. *Int J Nanomedicine*, 2014, **9**: 3005-3012.
- [48] ZALBA S, CONTRERAS A M, HAERI A, *et al.* Cetuximab-oxaliplatin-liposomes for epidermal growth factor receptor targeted chemotherapy of colorectal cancer [J]. *J Controlled Release*, 2015, **210**: 26-38.
- [49] RUTTALA H B, RAMASAMY T, GUPTA B, *et al.* Multiple polysaccharide-drug complex-loaded liposomes: A unique strategy in drug loading and cancer targeting [J]. *Carbohydr Polym*, 2017, **173**: 57-66.
- [50] CHENG Q, SHI H, HUANG H, *et al.* Oral delivery of a platinum anticancer drug using lipid assisted polymeric nanoparticles [J]. *Chem Commun (Camb)*, 2015, **51**(99): 17536-17539.
- [51] MA P, XIAO H, YU C, *et al.* Enhanced cisplatin chemotherapy by iron oxide nanocarrier-mediated generation of highly toxic reactive oxygen species [J]. *Nano Lett*, 2017, **17**(2): 928-937.
- [52] GAO Y, JIANG M, MA Y, *et al.* Nanoparticle-mediated delivery of multinuclear platinum(IV) prodrugs with enhanced drug uptake and the activity of overcoming drug resistance [J]. *Anticancer Drugs*, 2016, **27**(2): 77-83.
- [53] MAKINO J, CABRAL H, MIURA Y, *et al.* cRGD-installed polymeric micelles loading platinum anticancer drugs enable cooperative treatment against lymph node metastasis [J]. *J Controlled Release*, 2015, **220**(Pt B): 783-791.
- [54] WU H, CABRAL H, TOH K, *et al.* Polymeric micelles loaded with platinum anticancer drugs target preangiogenic micrometastatic niches associated with inflammation [J]. *J Controlled Release*, 2014, **189**: 1-10.
- [55] PAN D Y, SHE W C, GUO C H, *et al.* PEGylated dendritic diaminocyclohexyl-platinum (II) conjugates as pH-responsive drug delivery vehicles with enhanced tumor accumulation and antitumor efficacy [J]. *Biomaterials*, 2014, **35**(38): 10080-10092.
- [56] LIU G, GAO H, ZUO Y, *et al.* DACHPt-loaded unimolecular micelles based on hydrophilic dendritic block copolymers for enhanced therapy of lung cancer [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, **9**(1): 112-119.
- [57] MA P A, XIAO H H, LI C X, *et al.* Inorganic nanocarriers for platinum drug delivery [J]. *Mater Today*, 2015, **18**(10): 554-564.
- [58] KHATTI Z, HASHEMIANZADEH S M. Investigation of thermodynamic and structural properties of drug delivery system based on carbon nanotubes as a carboplatin drug

- carrier by molecular dynamics simulations [J]. *J Incl Phenom Macrosc Chem*, 2015, **83**(1/2): 131-140.
- [59] MUZI L, MÉNARD-MOYON C, RUSSIER J, *et al.* Diameter-dependent release of a cisplatin pro-drug from small and large functionalized carbon nanotubes [J]. *Nanoscale*, 2015, **7**(12): 5383-5394.
- [60] EL KHALIFI M, BENTIN J, DUVERGER E, *et al.* Encapsulation capacity and natural payload delivery of an anticancer drug from boron nitride nanotube [J]. *Phys Chem Chem Phys*, 2016, **18**(36): 24994-25001.
- [61] TAO Z, TOMS B, GOODISMAN J, *et al.* Mesoporous silica microparticles enhance the cytotoxicity of anticancer platinum drugs [J]. *ACS Nano*, 2010, **4**(2): 789-794.
- [62] HE H, XIAO H, KUANG H, *et al.* Synthesis of mesoporous silica nanoparticle-oxaliplatin conjugates for improved anticancer drug delivery [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2014, **117**: 75-81.
- [63] MIN Y, LI J, LIU F, *et al.* Near-infrared light-mediated photoactivation of a platinum antitumor prodrug and simultaneous cellular apoptosis imaging by upconversion-luminescent nanoparticles [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2014, **53**(4): 1012-1016.
- [64] KELKAR S S, REINEKE T M. Theranostics: combining imaging and therapy [J]. *Bioconjug Chem*, 2011, **22**(10): 1879-1903.
- [65] LIM E K, KIM T, PAIK S, *et al.* Nanomaterials for theranostics: recent advances and future challenges [J]. *Chem Rev*, 2015, **115**(1): 327-394.
- [66] MA Y F, HUANG J, SONG S J, *et al.* Cancer-targeted nanotheranostics: recent advances and perspectives [J]. *Small*, 2016, **12**(36): 4936-4954.
- [67] 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.
- [68] GONG H, DONG Z L, LIU Y M, *et al.* Engineering of multifunctional nano-micelles for combined photothermal and photodynamic therapy under the guidance of multimodal imaging [J]. *Adv Funct Mater*, 2014, **24**(41): 6492-6502.
- [69] SHARKER S M, LEE J E, KIM S H, *et al.* pH Triggered *in vivo* photothermal therapy and fluorescence nanoplatform of cancer based on responsive polymer-indocyanine green integrated reduced graphene oxide [J]. *Biomaterials*, 2015, **61**: 229-238.
- [70] TENG B, HAN Y Q, ZHANG X Y, *et al.* Phenanthriplatin(IV) conjugated multifunctional up-converting nanoparticles for drug delivery and biomedical imaging [J]. *J Mater Chem B*, 2018, **6**(31): 5059-5068.
- [71] KAIDA S, CABRAL H, KUMAGAI M, *et al.* Visible drug delivery by supramolecular nanocarriers directing to single-platformed diagnosis and therapy of pancreatic tumor model [J]. *Cancer Res*, 2010, **70**(18): 7031-7041.
- [72] VINH N Q, NAKA S, CABRAL H, *et al.* MRI-Detectable polymeric micelles incorporating platinum anticancer drugs enhance survival in an advanced hepatocellular carcinoma model [J]. *Int J Nanomedicine*, 2015, **10**: 4137-4147.
- [73] WANG J Z, WANG X Y, SONG Y J, *et al.* A platinum anticancer theranostic agent with magnetic targeting potential derived from maghemite nanoparticles [J]. *Chem Sci*, 2013, **4**(6): 2605-2612.
- [74] DAI Y, XIAO H, LIU J, *et al.* *In vivo* multimodality imaging and cancer therapy by near-infrared light-triggered trans-platinum pro-drug-conjugated upconversion nanoparticles [J]. *J Am Chem Soc*, 2013, **135**(50): 18920-18929.
- [75] HE S, LI C, ZHANG Q, *et al.* Tailoring platinum(IV) amphiphiles for self-targeting all-in-one assemblies as precise multimodal theranostic nanomedicine [J]. *ACS Nano*, 2018, **12**(7): 7272-7281.
- [76] KIM N R, KIM Y J. Oxaliplatin regulates myeloid-derived suppressor cell-mediated immunosuppression via downregulation of nuclear factor- κ B signaling [J]. *Cancer Med*, 2019, **8**(1): 276-288.
- [77] WONG D Y, YEO C H, ANG W H. Immuno-chemotherapeutic platinum(IV) prodrugs of cisplatin as multimodal anticancer agents [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2014, **53**(26): 6752-6756.
- [78] FELSENSTEIN K M, THEODORESCU D. Precision medicine for urothelial bladder cancer: update on tumour genomics and immunotherapy [J]. *Nat Rev Urol*, 2018, **15**(2): 92-111.
- [79] LIU L, CHEN Q, RUAN C, *et al.* Platinum-based nanovectors engineered with immuno-modulating adjuvant for inhibiting tumor growth and promoting immunity [J]. *Theranostics*, 2018, **8**(11): 2974-2987.