

· 药学前沿 ·

肿瘤微环境响应性小分子诊断治疗抗肿瘤前药研究进展

卢晓林, 郑莹, 邱洋, 周湘, 陆涛*

(中国药科大学有机化学教研室, 南京 210009)

摘要 诊断治疗学(theranostics)是把诊断和治疗结合起来, 同时实现影像诊断与治疗的效果。为了提高抗肿瘤药物的安全性及靶向性, 诊断治疗药物作为一种新型的治疗策略, 具有良好的应用前景, 该策略能有效提高药物的生物利用度及靶向性从而提高抗肿瘤活性并降低其毒性。在诊断治疗学中, 诊断的作用在于收集治疗前后疾病状态的信息并指导进一步用药。肿瘤组织微环境相对于正常组织存在着很大的差异, 主要包括微酸性、过度表达的各种酶、低氧等。本文对利用荧光成像技术进行诊断治疗的肿瘤微环境响应性的小分子抗肿瘤药物的研究进展进行综述。

关键词 肿瘤; 诊断治疗; 荧光; 小分子前药

中图分类号 R914.2 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2016)06-0629-10

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20160601

引用本文 卢晓林, 郑莹, 邱洋, 等. 肿瘤微环境响应性小分子诊断治疗抗肿瘤前药研究进展 [J]. 中国药科大学学报, 2016, 47(6):629-638.

Cite this article as: LU Xiaolin, ZHENG Ying, QIU Yang, et al. Small conjugate-based theranostic agents: a tumour microenvironment responsive approach for cancer therapy [J]. *J China Pharm Univ*, 2016, 47(6):629-638.

Small conjugate-based theranostic agents: a tumour microenvironment responsive approach for cancer therapy*

LU Xiaolin, ZHENG Ying, QIU Yang, ZHOU Xiang, LU Tao*

Department of Organic Chemistry, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract Theranostics, combining therapy and diagnosis, is an appealing approach for chemotherapy in medicine which exhibits improved biodistribution, selective cancer targeting ability, reduced toxicity, masked drug efficacy, and minimum side effects. The role of diagnosis tools in theranostics is to collect the information of the disease state before and after specific treatment. Currently, small conjugate-based systems have received much attention for cancer treatment and diagnosis. Relative to the normal tissues, tumor microenvironment shows great difference, including acidic excessive expression of various enzymes as well as low oxygen. In this review, the latest developments on small conjugate based theranostic agents for tumor treatment and diagnosis using fluorescence were summarized.

Key words tumour; theranostic agents; fluorescence; small-conjugate prodrug

This work is supported by the Youth Project of the National Natural Science Foundation of China (No. 81102318/H3001)

肿瘤目前仍然为人类死亡的重要原因。目前, 传统的化疗药物面临以下难题: ①治疗方案并非个体化, 所有病人都为同种给药方式给药, 故因病人个体差异等因素产生超敏或无效现象导致治疗失

败; ②疗效评估一般在一个治疗周期之后, 因此具有滞后性, 导致错过最佳治疗时机。

诊断治疗学(theranostics)是把诊断和治疗结合起来的一种药物模式, 从而同时实现影像诊断与

治疗的效果^[1-2]。诊断治疗学的提出是为了解决疾病治疗,尤其是肿瘤治疗过程中所面临的个体差异的问题^[3]。基于诊断治疗学的治疗模式能够实现:①药物体内传递过程的可视化以便于了解药物的体内分布;②可视化药物在靶部位的分布及释放过程以研究药物的作用机制;③在治疗的同时进行诊断,可实现肿瘤治疗效果的实时监控及个体化给药等。过去几年大量的利用纳米载体特有的实体瘤的高通透性和留滞(EPR)效应的包括纳米药物、磁性载体、量子点、碳材料、聚合物以及脂质体在内的诊断治疗纳米载药系统陆续被研究开发^[4-5]。这种具有靶向性的诊断治疗试剂显示了更强的肿瘤细胞摄取能力,同时具有肿瘤区域靶向性,可以在肿瘤区域靶向性的释放药物分子同时在无创的形式下进行成像^[6-7]。然而,这种纳米诊断治疗试

剂也存在局限性,包括纳米材料的生物相容性、可代谢性、潜在的毒性及免疫性、药代动力学性质以及药物从纳米材料中释放的在线检测等。

小分子类的诊断治疗试剂因其制备简单,较高的肿瘤细胞靶向性,较小的毒性以及较低的耐药性得到了广泛的关注。小分子诊断治疗试剂通过细胞毒药物、成像分子、活化基团以及靶向分子等不同功能片段巧妙的共价连接起来以提高药物分子对肿瘤区域的靶向性降低对正常组织器官的毒性。此种诊断治疗试剂一般均通过肿瘤细胞表面过度表达的受体的特异性识别并经由内吞的方式进入胞内而发挥靶向抗肿瘤活性(图1)。因此,对于该种小分子诊断治疗前药的研究正在成为当前研究的热点并已经取得了振奋人心的结果,例如:金属钉的诊断治疗试剂K1019,已进入临床I期实验。

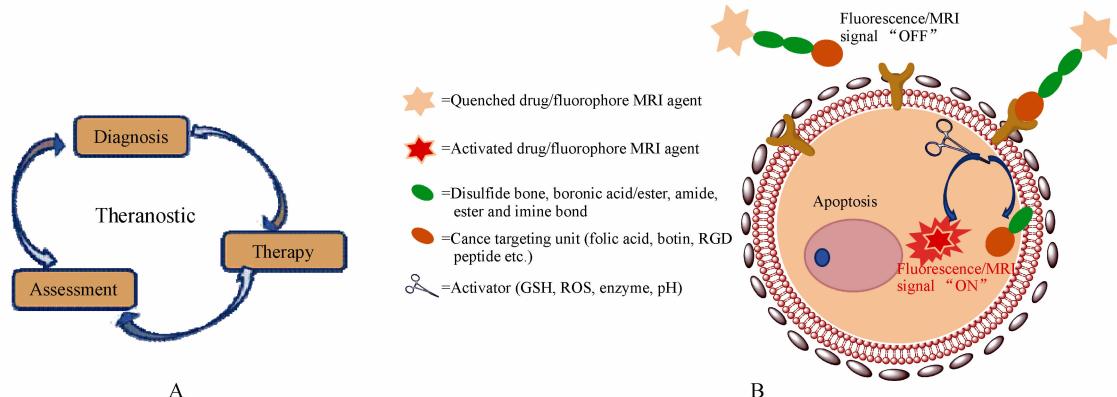


图1 A:诊断治疗试剂;B:受体介导的内吞作用及释放机制

这些诊断治疗试剂一般是通过二硫键断裂、硼酸酯还原或者是酰胺、亚胺键的断裂释放出原药及成像分子发挥诊断治疗作用,因此前药中的成像分子及药物分子均不发挥相应的活性。这种前药系统在肿瘤区域的活化可以通过观察成像分子信号强弱来在线检测。因此这种给药模式适用于所有疾病给药。本综述将讨论这种小分子诊断治疗试剂的设计、药物释放机制以及成像技术。

1 肿瘤微环境响应性诊断治疗试剂

肿瘤微环境响应性的诊断治疗试剂一般包含一个荧光成像基团与药物分子共价连接。这种诊断治疗试剂一般在肿瘤区域被选择性激活而同时释放抗肿瘤药物分子及成像分子。因此这种肿瘤

微环境响应性诊断治疗试剂在抗肿瘤药物的个体化给药中发挥了巨大的作用。

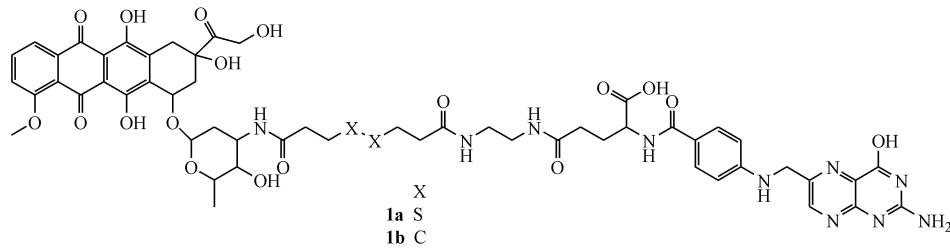
1.1 谷胱甘肽响应性诊断治疗试剂

谷胱甘肽为一个三肽,其在保护细胞中发挥了重要的作用,它可以控制多种细胞过程包括细胞分化、细胞代谢、平衡致癌性、氧化损伤中的抗氧化保护、化学治疗以及凋亡^[8]。尤为重要的是,它通过中和活性氧类(ROS)以及转化成为氧化形式(GSSG)在维持抗氧化及细胞的解毒功能中发挥着能动作用。然而,谷胱甘肽的失活或者是过度表达均导致细胞过程失衡,因此使细胞处于较高的氧化态,尤其在肿瘤组织中它是过量表达的(大约5~10 mmol/L在不同肿瘤中)。因此它已经成为肿瘤治疗中一个非常有价值的标志物。维生素为正常细胞生长及生存的必要营养成分。尤其是肿瘤细

胞具有很高的新陈代谢率,快速的细胞分化及生长,因此对维生素的需求量增高,这也就解释了为何在肿瘤表面往往具有较多的维生素类受体^[9]。因此,维生素分子常被用来与药物共价连接以提高抗肿瘤药物的靶向性。在不同的维生素中,叶酸、生物素(biotin)、维生素B₂以及维生素B₁₂为细胞生长分化尤其必需的,因此常被用作靶头分子以提高抗肿瘤药物的靶向性。

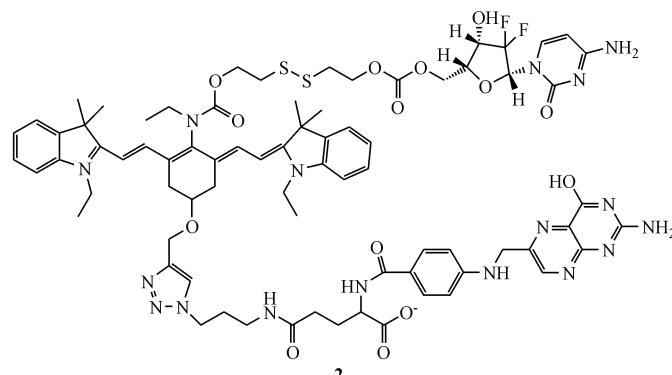
1.1.1 叶酸受体靶向的谷胱甘肽响应性诊断治疗试剂 Santra等^[10]报道了诊断治疗前药**1a**通过将抗肿瘤药物阿霉素与靶向分子叶酸以活化键(二硫键)共价连接。在此前药分子中阿霉素既作为抗肿瘤药物分子又具有成像功能(荧光),而叶酸分子作为靶向分子。在谷胱甘肽(GSH)存在下,含有二硫键的前药分子的荧光强度随着孵育时

间的延长而增强,而对照分子中将二硫键替换为碳碳键的荧光强度并没有发挥变化,这就提示在GSH存在下仅仅二硫键会发生断裂(**1a**)而碳碳键(**1b**)并不能发生断裂而释放阿霉素。体外细胞实验研究表明,该诊断治疗前药在叶酸过度表达的A549细胞中其荧光强度及细胞毒活性均比对照细胞(MCF-7细胞)中有了较大的增强。而在利用游离阿霉素的对照实验中并没有在这两种细胞上体现出差别。随后时间依赖性荧光强度的增强实验也证明在GSH的存在下会激活**1a**持续释放游离阿霉素并发挥抗肿瘤活性。48 h以后以**1a**处理的细胞95%的出现了死亡而对照组以**1b**处理的仅有5%的细胞死亡。前药**1a**的IC₅₀为(1.27 mmol/L)而游离的阿霉素为(IC₅₀:20.3 mol/L)因此提示该前药**1a**为一个有效的抗肿瘤治疗诊断制剂。



另一个叶酸靶向的近红外诊断治疗试剂**2**^[11],吉西他滨前药在GSH的作用下会产生很强的cy7荧光信号。共定位实验证明该前药定位于内质网上,随后在GSH的作用下二硫键断裂释放出荧光分子及药物分子吉西他滨,从而引起肿瘤细

胞凋亡。药理活性数据揭示,由于叶酸靶分子的存在该诊断治疗前药**2**显示出较强的KB细胞靶向性及抗肿瘤活性。对KB荷瘤小鼠静脉滴注前药**2**以观察其体内抗肿瘤活性,经荧光检测也证实了该前药对肿瘤区域具有较强的靶向性。



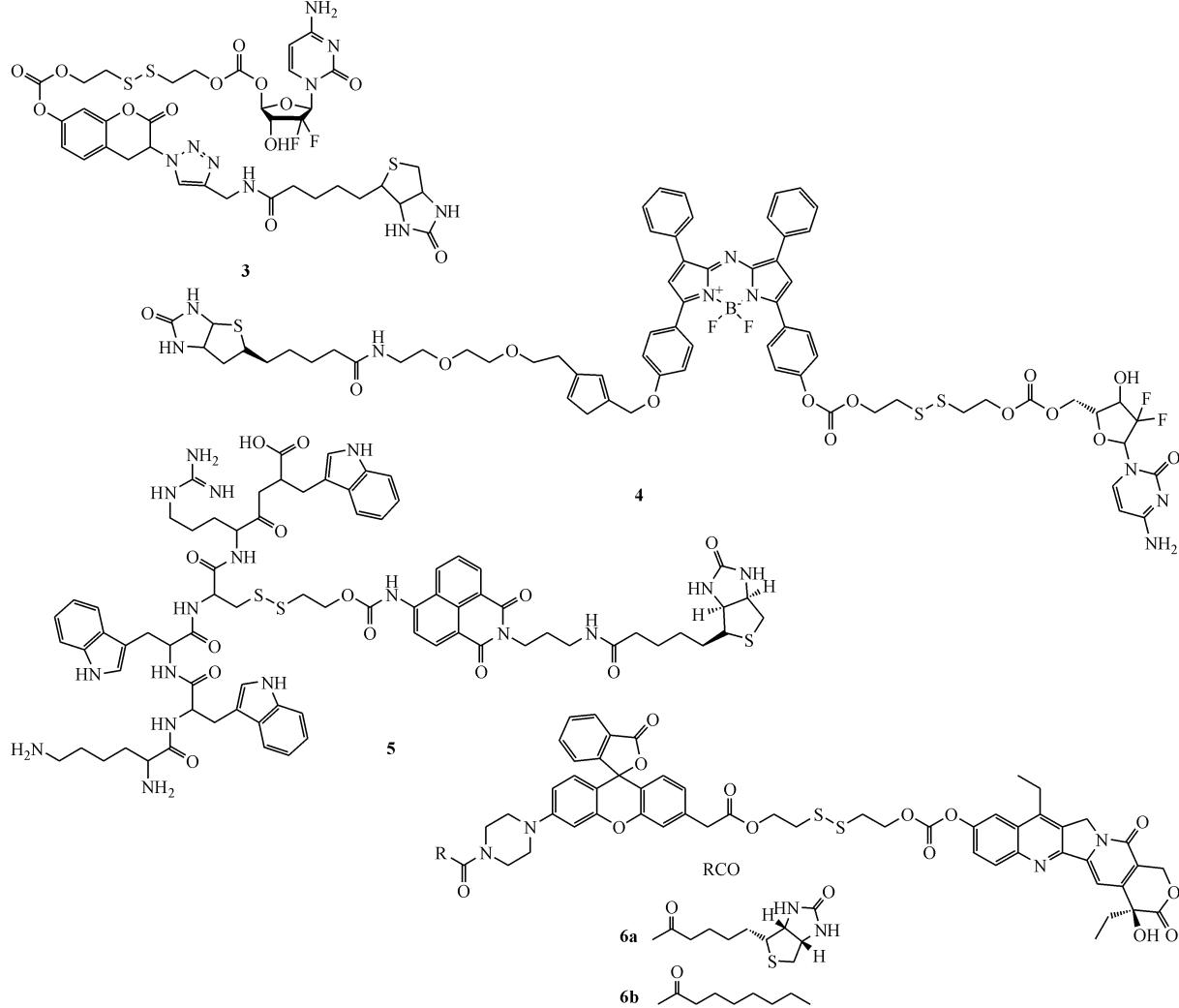
1.1.2 生物素受体靶向的谷胱甘肽响应性诊断治疗试剂 生物素也是一种常见的靶头分子,在多种肿瘤细胞表面均过度表达,例如:卵巢癌细胞(Ov2008、ID8),肺癌细胞(M109),肥大细胞瘤(P815),乳腺癌细胞(4T1、JC、MMT06056),白血病

细胞(L1210FR),肾癌细胞(RENCA、RD0995)以及结肠癌细胞(Colo-26)。生物素为细胞生命活动,增殖分化过程中一个非常重要的微量营养素。因此快速增殖的细胞也会比正常细胞摄取更大量的生物素,因此生物素也可以作为靶头分子用于开

发新型的靶向诊断治疗药物^[12]。

Kim 等以生物素作为靶头分子共价连接不同的药物分子及成像分子开发了前药 3~6^[13-16], 这些分子因含有二硫键均会在 GSH 的作用下响应性的释放出原药及成像分子。前药 3~6 由于靶头分子生物素的存在对肿瘤细胞均表现出了靶向性。前药 3 利用香豆素作为成像分子, 以吉西他滨作为抗肿瘤药物, 其在生物素过量表达的 A549 细胞中表现出了较强的成像能力及细胞毒活性。该诊断治疗前药仍然在 GSH 的作用下释放出原药分子及成像分

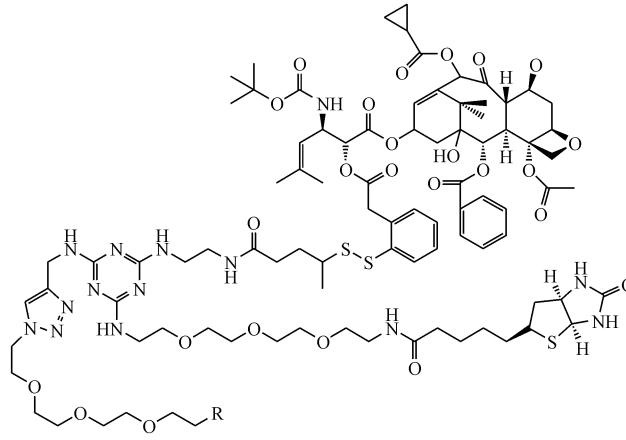
子。吉西他滨在血浆中较短的半衰期(9~13 min)极大地限制了其应用而诊断治疗型前药 3,4 均大大提高了吉西他滨的半衰期。化合物 5 为多肽药物(KWWCRW)的前药, 其亦经由 GSH 活化而释放原药及成像分子。化合物 6 为利用生物素作为靶头分子的 10-羟基喜树碱的前药, 其同样为 GSH 活化释放原药及成像分子, 表现出了对 HeLa 及 A549 细胞高度的选择性。HeLa 异种移植小鼠体内实验同样也证实了该前药主要分布于肿瘤区域, 而且其抗肿瘤活性也呈现较强的剂量依赖性。



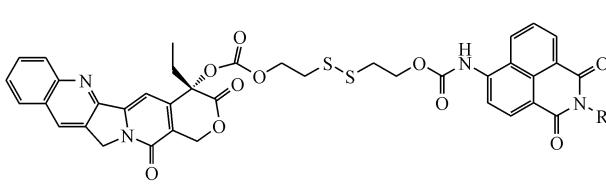
Vineberg 等^[17]也研究了以生物素为靶头的抗肿瘤靶向前药。在该前药中他们将两种不同的抗肿瘤药物紫杉醇和喜树碱经由二硫键连接到一起。该诊断治疗前药对生物素过度表达的肿瘤细胞表现出了明显的靶向性(MX-1、MCF-7、ID8、L1210FR), 并且该前药也是经由肿瘤微环境中较

高的 GSH 激活释放出原药而发挥抗肿瘤活性, 并利用喜树碱的蓝色荧光来进行成像。在该项研究中同时研究了将前药 7a 中的二硫键用碳碳键来替代的对照药物, 在该对照药物中仅仅紫杉醇是经由二硫键连接而喜树碱部分由碳碳键连接, 药理活性研究显示, 前药 7a 由于紫杉醇与喜树碱的协同抗

肿瘤作用其活性高于仅能释放紫杉醇的对照药物 **7b**。在另一项研究中,研究人员合成了由 biotin 和紫杉醇共价连接形成的前药 **7c** 和 **7d**^[18],他们分别连接有 ¹⁸F 及荧光素,在该研究中作者利用计算机

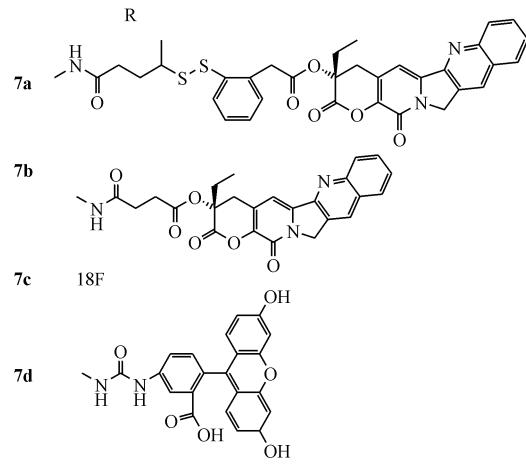


1.1.3 多肽受体靶向的谷胱甘肽响应性诊断治疗试剂 在 GSH 激活的喜树碱的靶向性前药研究中,研究者还尝试了使用多肽(全称, RGD)或者是半乳糖作为肿瘤靶标。例如,诊断治疗前药 **8**^[19] 利用 RGD 作为靶头,在 GSH 的作用下,前药 **8** 中的二硫键断裂释放出原药喜树碱及成像分子萘二甲酰亚胺而发挥对肿瘤的诊断治疗作用。该诊断治疗前药对肿瘤细胞的靶向作用来源于 RGD 肽对 U87 肿瘤细胞表面特异性表达的 $\alpha_v\beta_3$ 整合素的高亲和力,并在其作用下介导抗肿瘤药物分子以内吞

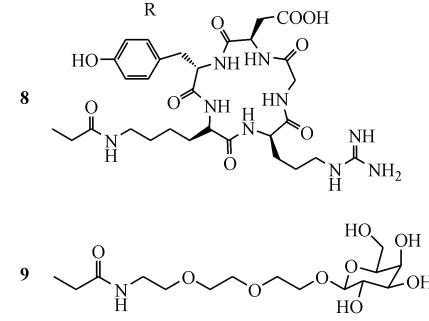


1.1.4 未连接靶向分子的谷胱甘肽响应性诊断治疗试剂 虽然大量借助靶头分子叶酸及生物素的诊断治疗试剂被研究开发,但近年来未连接靶头分子而仅仅借助于肿瘤微环境刺激性释放的前药也取得了一定的进展。Wu 等^[21]研究开发了 GSH 响应性的未连接靶头分子的诊断治疗前药 **10a**。体内和体外的活细胞成像研究均显示了该前药对肿

断层扫描及可视化成像技术来检测药物的释放,发现药物在 biotin 过度表达的细胞中的释放量大大增加。



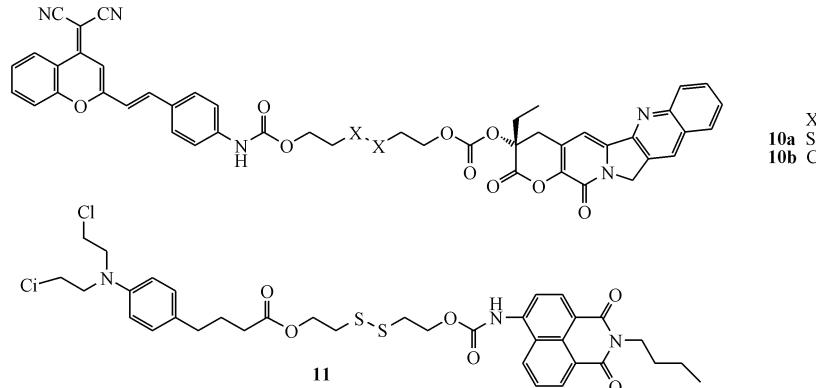
方式进入肿瘤细胞。经检测证明,该前药给药 48 h 后在肿瘤细胞内原药将释放 48%,这也就验证了以该种方式设计前药的合理性。同时前药 **9** 利用半乳糖对肝癌细胞表面去唾液酸糖蛋白受体的特异性识别作用,将其连接在前药中实现对肝癌的靶向作用,并利用 GSH 对二硫键的特异性切割作用释放出原药及成像分子发挥对肿瘤的诊断治疗作用^[20]。然而,该前药的抗肿瘤作用并不明显,可能是因为溶酶体对喜树碱内酯键的破坏作用将其水解为无活性的羧酸盐形式。



瘤细胞的靶向性,该前药在 GSH 的作用下经二硫键断裂同时释放出原药分子喜树碱及近红外成像分子 ($\lambda_{em} = 665$ nm)。化合物 **10a** 对 BCap-37、HepG2、MCF-7、HeLa、KB 和 KB200 肿瘤细胞比游离药物喜树碱显示了更高的抗肿瘤活性,而由碳碳键代替二硫键的对照性前药 **10b** 的抗肿瘤活性则为原药喜树碱的 1/2,这也进一步证实了肿瘤区域

较高浓度的 GSH 将使前药中二硫键断裂进而释放出原药发挥药效,但是高浓度的 GSH 不能使碳碳键断裂,因而不能释放出原药发挥抗肿瘤活性。为了研究其体内抗肿瘤活性,研究者静脉滴注了全称 PEG-PLA-10a,经研究该前药体内抗肿瘤活性远远

高于游离原药。另一项研究将苯丁酸氮芥经二硫键与成像分子连接得到前药 **11**^[22],研究结果同样证明该前药显示了更强的抗肿瘤活性 [$IC_{50} = (28.8 \pm 0.8) \text{ mmol/L}$, HeLa 细胞]。



在正常细胞中, GSH 对于维持细胞的生长增殖都至关重要,而因为肿瘤细胞的特性为过度增殖因此导致了在肿瘤区域 GSH 的过度表达,因此,利用肿瘤区域的高 GSH 浓度来研究开发刺激响应性诊断治疗前药具有重要意义。

1.1.5 GSH 响应型前药的释药机制 图 2 为 GSH

响应型前药的可能释药机制:该诊断治疗前药在 GSH 的作用下,其分子中二硫键发生断裂,释放出原药分子及游离的成像分子,该成像分子与原药相比无论荧光强度及波长均呈现了明显的变化,因此具有诊断作用。

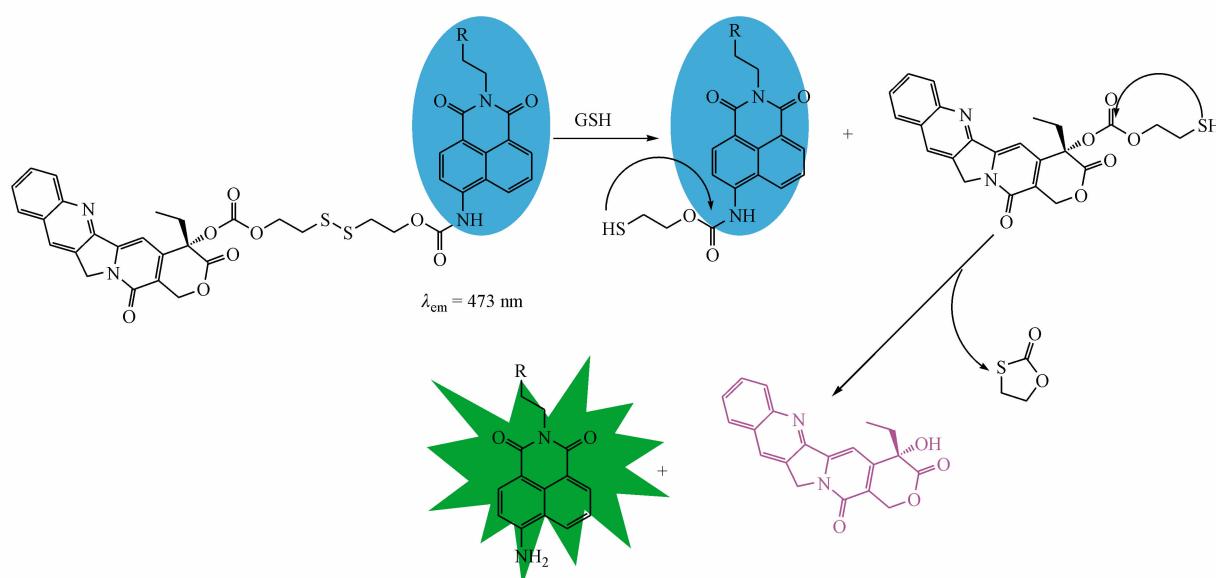


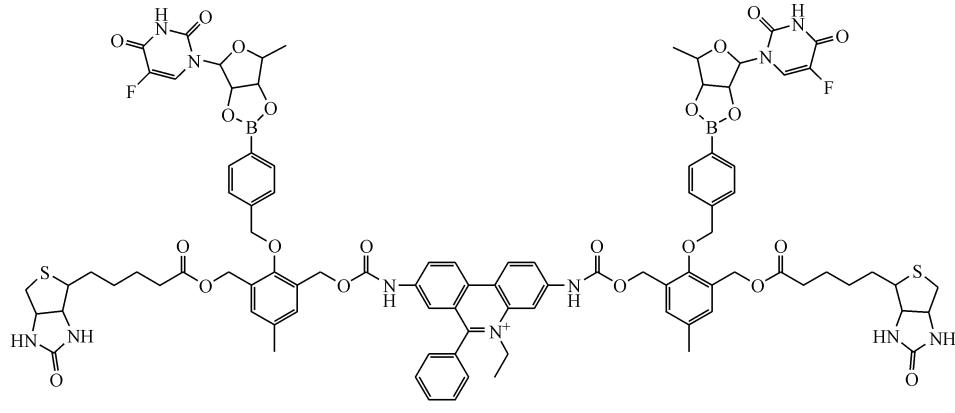
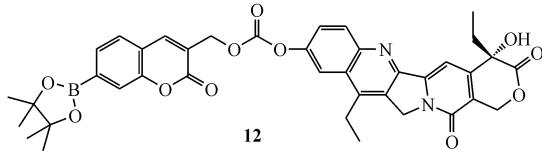
图 2 GSH 响应型前药释药机制

1.2 过氧化氢激活的诊断治疗前药

活性氧包括过氧化氢 (H_2O_2)、次氯酸 ($HOCl$)、超氧阴离子 ($[O_2]^-$)、单线态氧 (1O_2) 以及羟基自由,这些活性氧分子的活性都很高,经氧化应激产生,因此在组织发展、老化和各种疾病中均

起着重要作用^[23]。在这些活性氧形式中,内生的过氧化氢在氧化还原平衡、细胞分化、增殖及细胞信号转导中均发挥了重要的作用。与正常组织相比,肿瘤细胞产生更大量的过氧化氢 (0.5 nmol/h)^[24]。过氧化氢的过量导致了氧化还原失衡、氧化应激、

细胞损伤等多种情况并且这些情况在包括肿瘤、心血管系统疾病及神经退行性疾病在内的多种疾病中均会出现。因此过氧化氢成为开发 ROS 激发的抗肿瘤前药的靶点。Kim 等^[25] 开发了一个 H_2O_2 激活的抗肿瘤诊断治疗前药 **12**。在该前药中包含一个药物分子 SN-38 以及香豆素作为成像分子。通过荧光强度的变化可以推测, 在肿瘤区域随着 H_2O_2 浓度的升高会激发该前药 **12** 释放出原药及荧光分子香豆素。体外实验证明, 在 H_2O_2 升高的情况下该前药对 B16F10 及 HeLa 细胞显示了较高的抗肿瘤活性。 H_2O_2 的大量产生与肿瘤的转移密切相关, 因此体内实验中作者将前药 **12** 以气管给药的形式应用于肺癌转移小鼠观察疗效, 结果显示给药组与对照组相比较小鼠的寿命有明显的延长。

**13**

由于肿瘤细胞具有高度的增殖分化能力, 导致了活性氧的大量生成, 因此 H_2O_2 将成为抗肿瘤药开发的较好靶点。

1.2.1 过氧化氢激活的诊断治疗前药的释药机制

图 3 为低氧响应型前药的可能释药机制: 该诊断治疗前药在 H_2O_2 的作用下, 其分子中硼酸酯部分水解得到游离羟基, 进而引起分子内电子转移而释放出原药分子及游离的成像分子, 该成像分子与原药相比无论荧光强度及波长均呈现了明显的变化, 因此具有诊断作用。

1.3 pH 响应性诊断治疗前药

近年来, 药物疗效差和不良反应严重已经成为

在另一项研究中, 作者开发了线粒体靶向的前药 **13**^[26], 其中含有两分子的靶头分子 biotin, 两分子的 5-脱氧-5-氟尿嘧啶, 以及检测分子乙啡啶, 同时在该前药中包含一个 H_2O_2 激活基团硼酸酯。体外研究证实, 该前药对 biotin 过量表达的肿瘤组织具有一定的靶向性, 利用乙啡啶的成像功能可以监测到该前药在肿瘤区域高 H_2O_2 水平的激活下释放出原药及成像分子。前药 **13** 在肿瘤区域 H_2O_2 的作用下释放出 5-脱氧-5-氟尿嘧啶。该药物经由肿瘤微环境过量表达的胸苷磷酸化酶的作用下释放出原药 5-氟尿嘧啶, 引起肿瘤细胞凋亡。凋亡细胞测试显示, 肿瘤细胞的凋亡从 10.87% 上升到 12.83%。前药 **13** 的体内实验以及体内活性诊断在 A549 异种移植小鼠中进行。研究结果显示随着 LPS 的加入肿瘤区的荧光强度有了大幅度的增强, 同时该前药使得小鼠左侧的肿瘤几乎完全消失, 右侧的肿瘤体积也大幅度缩小, 这个治疗效果比游离药物有了大幅度的提升。

困扰疾病治疗的两大因素。为了克服这一障碍, 众多的研究者致力于靶向药物传递系统的设计和开发。而充分利用人体内环境的差异性可有效地实现药物对疾病的靶向治疗。例如, 与正常的细胞外基质、血液相比 ($pH = 7.4$), 某些细胞器具有较低的 pH , 其中内涵体和溶酶体的 pH 低至 $4.5 \sim 6.5$; 健康组织和疾病组织之间的 pH 也存在不同。肿瘤细胞由于增殖快速导致细胞内的氧气供应不足, 大量的葡萄糖降解为乳酸, 从而使细胞酸化; 此外, 营养不足诱发的 ATP 水解进一步致使肿瘤细胞的酸度增强 ($pH = 6.8$), 明显低于健康组织 ($pH = 7.4$)^[27]。目前, 基于人体内环境 pH 的不

同而实现药物有效传递的制剂已经被广泛设计和研究,如脂质体、纳米粒、胶束和聚合物囊泡等^[28]。其中,将治疗因子与安全无毒的靶向分子通过特殊的化学共价键结合形成前药,从而实现药物分子的定位传递,已经成为靶向递药系统研

究的新兴领域,受到广泛关注。例如前药 **14** 即为利用腙键的一个阿霉素的治疗诊断前药^[29]。该前药分子在肿瘤区域低 pH 的作用下,其酸性不稳定共价键腙键会断裂释放出原药阿霉素而发挥抗肿瘤作用。

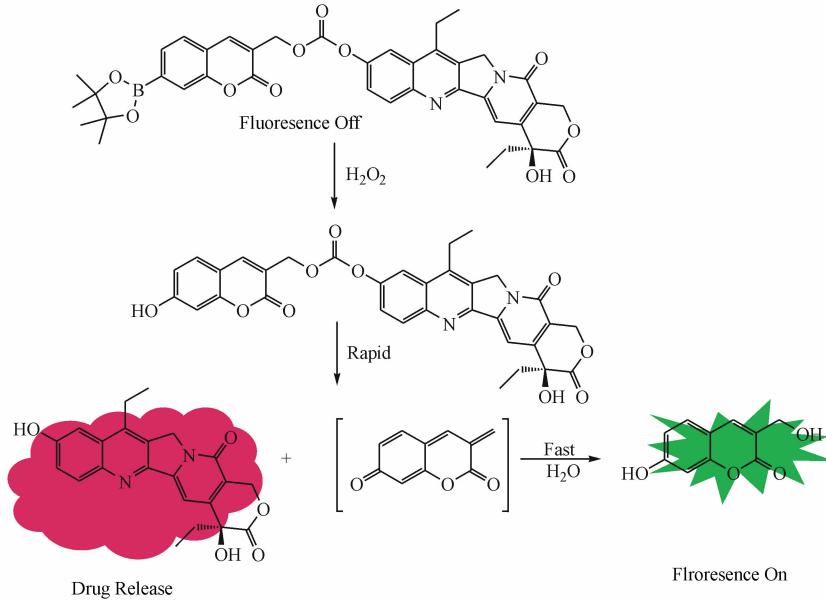
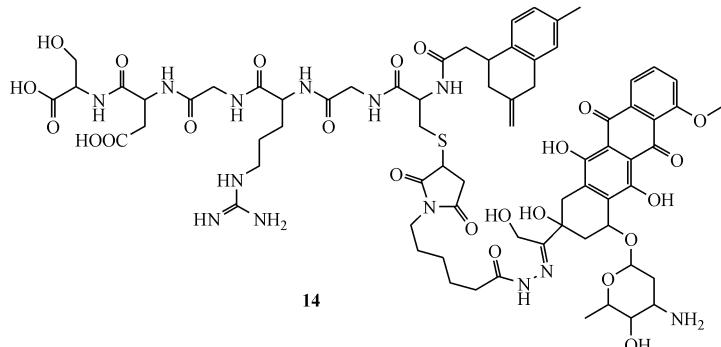


图 3 低氧响应型前药释药机制



1.3.1 pH 响应型前药的释药机制 图 4 为 pH 响应型前药的可能释药机制:该诊断治疗前药在低 pH 的作用下释放出原药分子阿霉素,游离阿霉素作为成像分子与原药相比无论荧光强度及波长均呈现了明显的变化,因此具有诊断作用。

2 展望

目前靶向治疗肿瘤的研究是一个热门课题,其优越性已初见端倪,具有潜在的应用前景。在过去的 10 年间,研究者在开发小分子靶向抗肿瘤药的研究中投入了大量的精力,也得到了突破性的进

展,大量靶向抗肿瘤小分子药物被研究开发并上市。但是在应用过程中小分子靶向抗肿瘤药物也出现了一些问题:①小分子靶向抗肿瘤药物比之传统的细胞毒类药因其对肿瘤细胞的靶向性,因此不良反应有所减弱,但是其对肿瘤的影响率较低也大大限制了其应用;②小分子靶向药物因其大部分为靶向性地抑制细胞信号转导通路中的个别激酶靶点,又因细胞信号转导通路为网络系统相对比较复杂因此导致了目前小分子靶向抗肿瘤药物普遍存在易出现耐药性的缺陷。因此有理由相信将诊断与治疗试剂同时连接在一个分子中,从而实现诊断

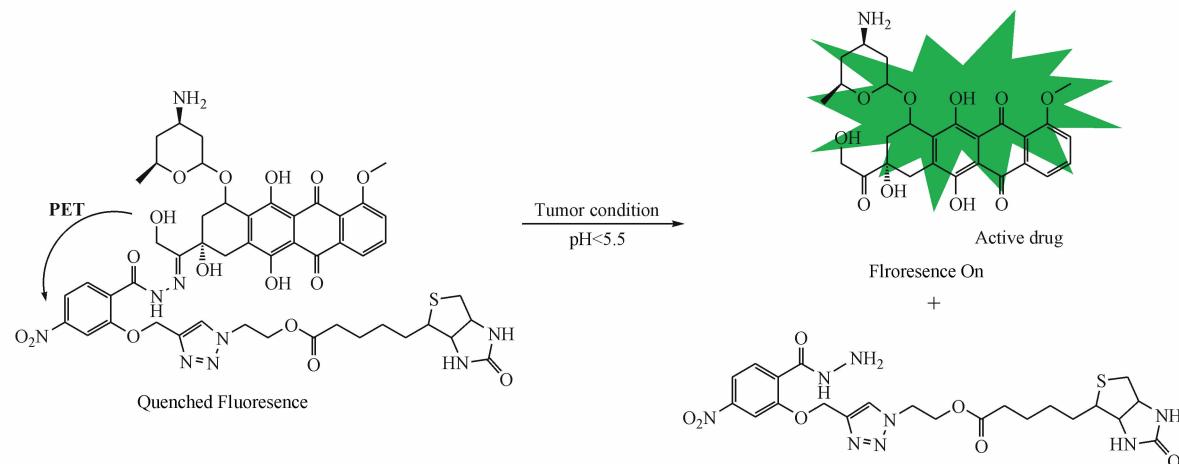


图4 pH响应型前药释药机制

治疗一体化,将为肿瘤的治疗提供新的可能性,但目前的研究还处于实验阶段,有些问题需要进一步研究。首先是增强靶向性,使药物到达肿瘤靶部位;其次是突破肿瘤组织屏障,进入肿瘤细胞,并释放治疗药物,可以针对肿瘤部位特殊的微环境,通过pH敏感、氧化还原敏感等策略来实现。

参考文献

- [1] Xie J, Lee S, Chen XY. Nanoparticle-based theranostic agents [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2010, **62**(11): 1064–1079.
- [2] Kelkar SS, Reineke TM. Theranostics: combining imaging and therapy [J]. *Bioconjug Chem*, 2011, **22**(10): 1879–1903.
- [3] Nie S, Xing Y, Kim GJ, et al. Nanotechnology applications in cancer [J]. *Annu Rev Biomed Eng*, 2007, **9**(8): 257–288.
- [4] Lim EK, Kim T, Paik S, et al. Nanomaterials for theranostics: recent advances and future challenges [J]. *Chem Rev*, 2015, **115**(1): 327–394.
- [5] Jokerst JV, Gambhir SS. Molecular imaging with theranostic nanoparticles [J]. *Acc Chem Res*, 2011, **44**(10): 1050–1060.
- [6] Dong X, Gu YQ. Application of optical molecular imaging technology in the diagnosis and treatment of diseases [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2014, **45**(2): 145–152.
- [7] Zhou LZ, Wu XR, Chen L. Pharmacokinetics of magnetic nanoparticles as drug carrier and their applications in cancer diagnosis and therapy [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2003, **34**(3): 279–282.
- [8] Sies H. Glutathione and its role in cellular functions [J]. *Free Radic Biol Med*, 1999, **27**(9/10): 916–921.
- [9] Gregory RJ, Kirsten MT, McEwan J, et al. Vitamin-mediated targeting as a potential mechanism to increase drug uptake by tumours [J]. *J Inorg Biochem*, 2004, **98**(10): 1625–1633.
- [10] Santra S, Kaittanis C, Santiesteban OJ, et al. Cell-specific, activatable, and theranostic prodrug for dual-targeted cancer imaging and therapy [J]. *J Am Chem Soc*, 2011, **133**(41): 16680–16688.
- [11] Yang Z, Lee JH, Jeon HM, et al. Folate-based near-infrared fluorescent theranostic gemcitabine delivery [J]. *J Am Chem Soc*, 2013, **135**(31): 11657–11662.
- [12] Bildstein L, Dubernet C, Couvreur P. Prodrug-based intracellular delivery of anticancer agents [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2011, **63**(1/2): 3–23.
- [13] Maiti S, Park N, Han JH, et al. Gemcitabine-coumarin-biotin conjugates: a target specific theranostic anticancer prodrug [J]. *J Am Chem Soc*, 2013, **135**(11): 4567–4572.
- [14] Bhuniya S, Lee MH, Jeon HM, et al. A fluorescence off-on reporter for real time monitoring of gemcitabine delivery to the cancer cells [J]. *Chem Commun*, 2013, **49**(64): 7141–7143.
- [15] Kim T, Jeon HM, Le HT, et al. A biotin-guided fluorescent-peptide drug delivery system for cancer treatment [J]. *Chem Commun*, 2014, **50**(57): 7690–7693.
- [16] Bhuniya S, Maiti S, Kim EJ, et al. An activatable theranostic for targeted cancer therapy and imaging [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2014, **53**(17): 4469–4474.
- [17] Vineberg JG, Zuniga ES, Kamath A, et al. Design, synthesis, and biological evaluations of tumor-targeting dual-warhead conjugates for a taxoid-camptothecin combination chemotherapy [J]. *J Med Chem*, 2014, **57**(13): 5777–5791.
- [18] Vineberg JG, Wang T, Zuniga ES, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of theranostic vitamin-linker-taxoid conjugates [J]. *J Med Chem*, 2015, **58**(5): 2406–2416.
- [19] Lee MH, Kim JY, Han JH, et al. Direct fluorescence monitoring of the delivery and cellular uptake of a cancer-targeted RGD peptide-appended naphthalimide theragnostic prodrug [J]. *J Am Chem Soc*, 2012, **134**(30): 12668–12674.
- [20] Dongbang S, Jeon HM, Lee MH, et al. Camptothecin delivery into hepatoma cell line by galactose-appended fluorescent drug delivery system [J]. *RSC Adv*, 2014, **4**: 18744–18748.
- [21] Wu X, Sun X, Guo Z, et al. *In vivo* and *in situ* tracking cancer

- chemotherapy by highly photostable NIR fluorescent theranostic prodrug [J]. *J Am Chem Soc*, 2014, **136**(9):3579-3588.
- [22] Wu J, Huang R, Wang CC, et al. Thiol-inducible direct fluorescence monitoring of drug release [J]. *Org Biomol Chem*, 2013, **11**:580-585.
- [23] Dickinson BC, Chang CJ. Chemistry and biology of reactive oxygen species in signaling or stress responses [J]. *Nat Chem Biol*, 2011, **7**(8):504-511.
- [24] Lippert AR, Van de Bittner GC, Chang CJ. Boronate oxidation as a bioorthogonal reaction approach for studying the chemistry of hydrogen peroxide in living systems [J]. *Acc Chem Res*, 2011, **44**(9):793-804.
- [25] Kim EJ, Bhuniya S, Lee H, et al. An activatable prodrug for the treatment of metastatic tumors [J]. *J Am Chem Soc*, 2014, **136**(39):13888-13894.
- [26] Kumar R, Han J, Lim HJ, et al. Mitochondrial induced and self-monitored intrinsic apoptosis by antitumor theranostic prodrug: *in vivo* imaging and precise cancer treatment [J]. *J Am Chem Soc*, 2014, **136**(51):17836-17843.
- [27] Manchun S, Dass CR, Sriamornsak P. Targeted therapy for cancer using pH-responsive nanocarrier systems [J]. *Life Sci*, 2012, **90**(11/12):381-387.
- [28] Song QL, Li P. Research progress of pH-sensitive material in pharmaceutical preparation [J]. *China J Hosp Pharm* (中国医院药学杂志), 2011, **31**:240-243.
- [29] Li SY, Liu LH, Jia HZ, et al. A pH-responsive prodrug for real-time drug release monitoring and targeted cancer therapy [J]. *Chem Commun*, 2014, **50**(80):11852-11855.

· 征订启事 ·

欢迎订阅 2017 年《中国药科大学学报》

《中国药科大学学报》是由国家教育部主管、中国药科大学主办的药学中文核心期刊,主要刊登合成药物化学、天然药物化学、生药学、中药学、药剂学、药物分析、药代动力学、药物生物技术、药理学、药事管理等学科的原创研究论著。

《中国药科大学学报》在药学界享有较高的学术声誉,目前已被国际上多家著名权威数据库(CA, IPA, SCOPUS, JST, IC, EMBASE/Excerpta Medica, CAS)等所收录,被国内权威数据库:中国科学引文核心数据库(CSCD 核心)、《中文核心期刊要目总览》(2014 年版)、中国科技论文统计源数据库等列为药学类核心期刊,屡获原国家新闻出版总署、教育部、科技部等各种优秀期刊奖。

2008 年,《中国药科大学学报》被评为中国精品科技期刊,2006、2008、2010 年连续 3 次被教育部评为中国高校精品科技期刊。据中国知网,中国学术期刊(光盘版)电子杂志社《中国学术期刊影响因子年报(2010 版)》公布的最新数据,《中国药科大学学报》复合影响因子为 1.171,位居中国药学学术期刊第 4 位。学术影响力极高,在高等院校、科研机构、制药企业、医院等单位拥有众多读者。

本刊为双月刊,128 页。国际标准开本,国内外公开发行。欢迎到当地邮局订阅,漏订者可直接与编辑部联系。

国内刊号:CN 32-1157/R

ISSN:1000-5048

国内邮发代号:28-115

定 价:40 元/期,全年 240 元

地 址:南京市童家巷 24 号

邮 政 编 码:210009

电 话:025-83271566

传 真:025-83271279

E-mail:xuebao@cpu.edu.cn

http://www.zgypkdxh.cn