

韩海杰(11629008), 金桥\*, 计剑\*

浙江大学高分子科学与工程学系, 教育部高分子合成与功能构造重点实验室  
杭州310027, E-mail: jinqiao@zju.edu.cn, jijian@zju.edu.cn.

**Abstract:** 胰腺癌是恶性程度最高, 诊断和治疗极为困难的实体肿瘤。由于缺少手术和放疗机会, 化疗常常成为胰腺癌患者的唯一选择。但临床一线化疗药物——吉西他滨 (GEM) 在体内极易被脱氨酶降解而失去药理活性, 提高其化疗效果迫在眉睫。据此, 我们设计了一种基于白蛋白 (HSA) 纳米平台, 可在胰腺癌细胞内过度表达的组织蛋白酶B刺激下释放GEM, 同时络合近红外染料IR780用于胰腺癌成像和诊断的HSA-GEM/IR780纳米诊疗前药。IR780分子的荧光具有极高的组织穿透性, 可用于胰腺癌的成像和诊断。并且由于GEM键接在白蛋白上, 避免了其在体内的降解失活。同时利用白蛋白纳米载体和胰腺癌细胞内过度表达的组织蛋白酶B分别实现了在肿瘤处富集和细胞内特异性释放GEM。从而提高了疗效, 降低了毒副作用。综上, 设计的简单、可视、安全的纳米前药, 不仅实现了胰腺癌治疗的诊疗一体化, 还大大提高了化疗的疗效, 降低了毒副作用, 在临床上具有潜在的应用价值。

## Introduction

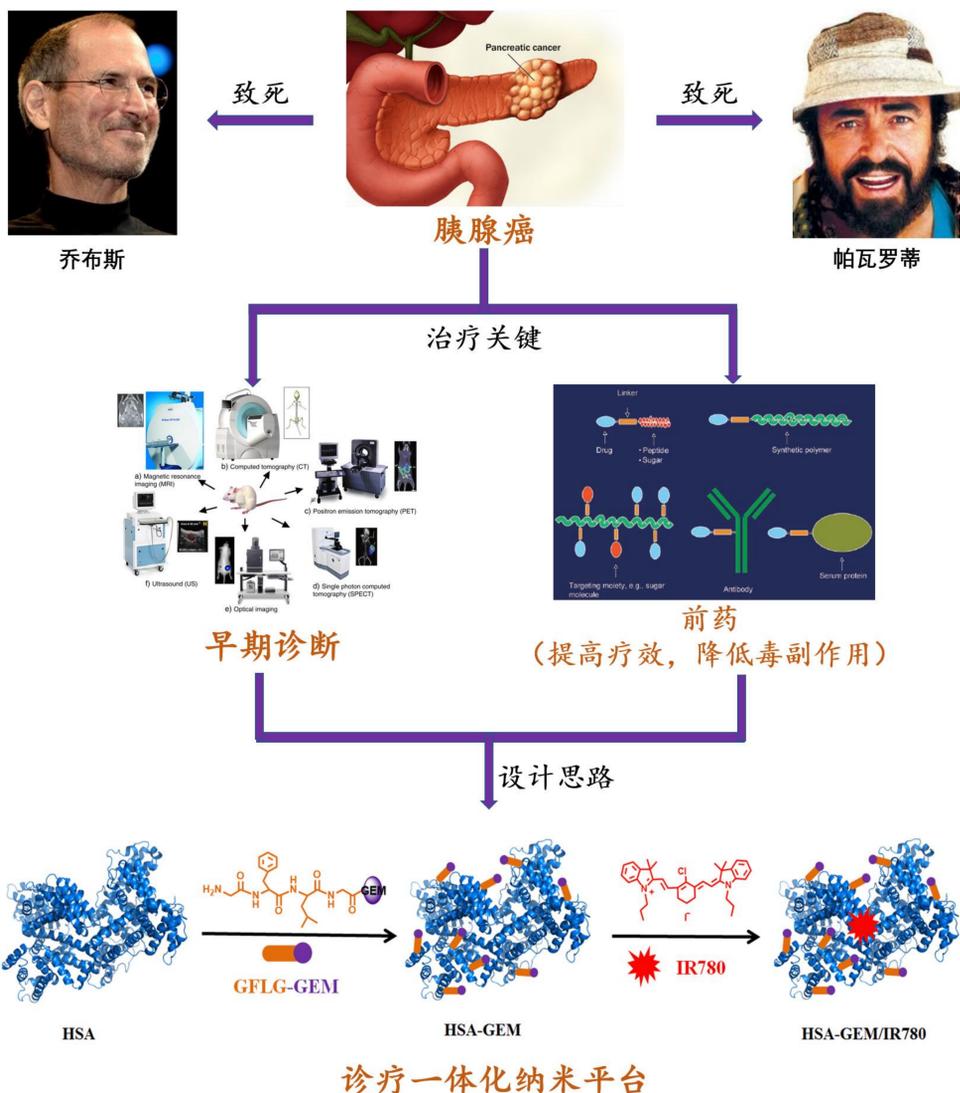


Fig. 1. 诊疗一体化纳米平台HSA-GEM/IR780的设计思路

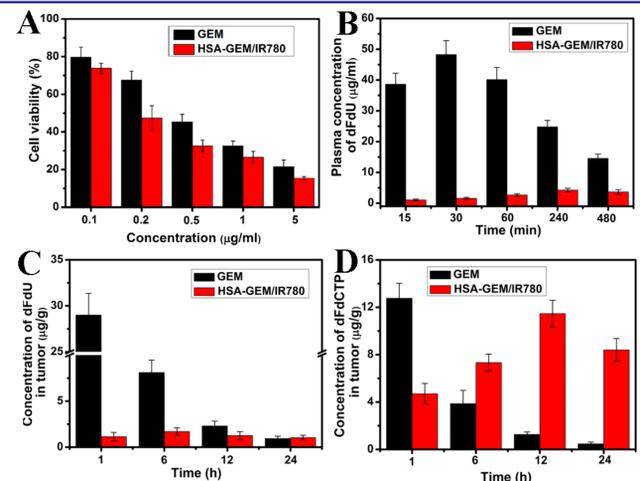


Fig. 2. HSA-GEM/IR780对比自由GEM细胞毒性评价及体内药物代谢动力学评价

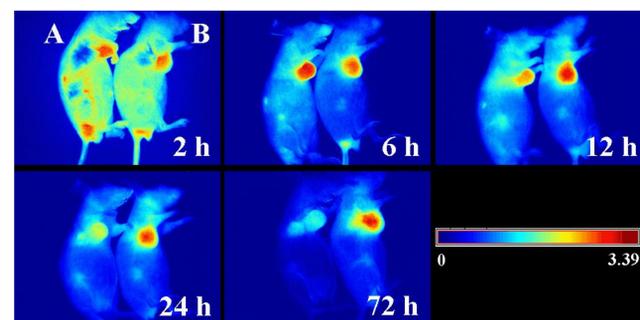


Fig. 3. HSA-GEM/IR780 (B) 对比自由IR780 (A) 体内近红外成像效果评价

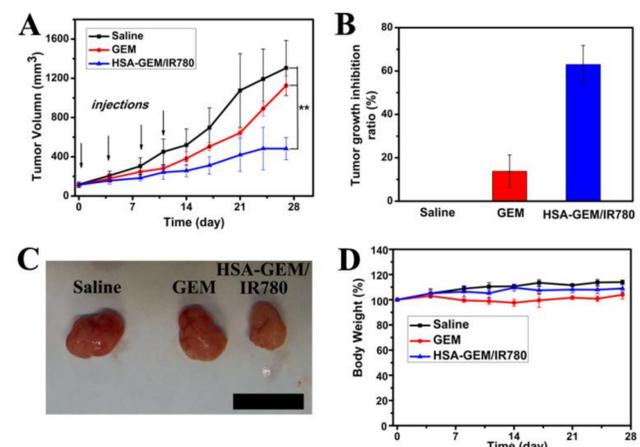


Fig. 4. HSA-GEM/IR780 (B) 对比自由IR780 (A) 体内抑瘤效果评价

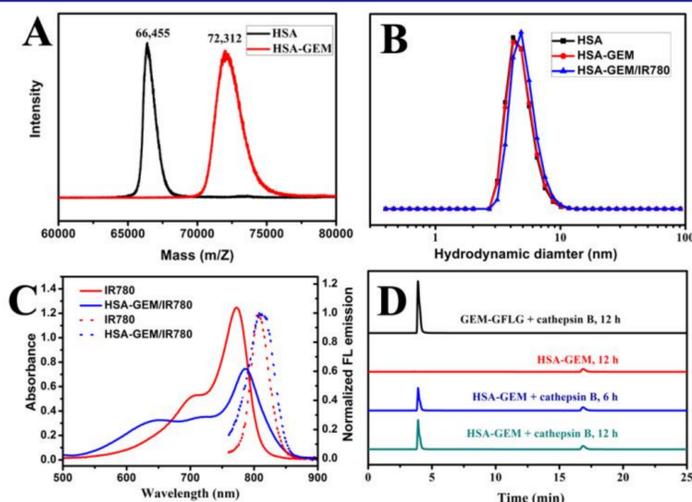


Fig.2 HSA-GEM/IR780的分子量, 粒径, 荧光性质, 体外释放行为的表征

Tab. 1. 血液生化参数评价

	Saline	Free GEM	HSA-GEM/IR780
ALT (U/L)	33.2±4.4	42.4±3.5	33.8±6.3
AST (U/L)	114.2±14.7	113.4±21.5	98.6±7.1
ALP (U/L)	38.8±7.2	68.2±4.4	51.4±7.4
CREAT (μmol/L)	30.8±3.9	31.4±2.1	33.6±1.2
BUN (mmol/L)	7.4±1.2	6.5±0.8	7.2±1.7
WBC (10 <sup>9</sup> /L)	15.8±2.1	8.8±2.5	13.2±1.8
RBC (10 <sup>12</sup> /L)	9.6±0.6	8.3±0.5	9.2±0.4
HGB (g/L)	145.3±7.7	123.6±9.3	140.7±8.4
HCT (%)	48.1±2.8	41.8±3.5	46.6±2.6
PLT (10 <sup>9</sup> /L)	1099±125	833±89	1059±118

## Conclusions

通过共价键的方式, 在安全的天然人白蛋白上 (HSA) 键接吉西他滨 (GEM), 然后再偶合近红外染料IR780, 制备得到诊疗一体化纳米平台HSA-GEM/IR780。HSA-GEM/IR780可有效进入人胰腺癌细胞, 从而抑制其增殖。体内近红外成像结果显示, 相对于自由的IR780, HSA-GEM/IR780表现出了在肿瘤组织处增强富集和延长滞留的效果。由于GEM键接在HSA上, GEM在体内的代谢失活得到了有效抑制。但其在肿瘤处的有效药物浓度得到了提高。因此, 可以实现减少药物在血液循环过程中的失活, 增强其在肿瘤组织处的富集和滞留, 同时可在癌细胞内特异性释放药物, 最终提高药物疗效, 减少毒副作用。这种简单, 可视, 安全的HSA-GEM/IR780纳米复合物可成为在胰腺癌治疗中一种更加实用的提高治疗效果, 降低毒副作用的方式。

## Acknowledgement

国家自然科学基金项目 (No. 21574114, 51573160) 和国家教育部回国人员科研启动基金资助([2015]311) 资助

## References

- H. Han, J. Wang, T. Chen, L. Yin, Q. Jin, and J. Ji, J. Colloid. Interf. Sci., submitted.
- H. Han, D. Valdepérez, Q. Jin, B. Yang, Z. Li, Y. Wu, B. Pelaz, W. J. Parak, J. Ji, ACS nano, 2017, 11, 1281-1291.
- H. Han, H. Wang, Y. Chen, Z. Li, Y. Wang, Q. Jin, J. Ji, Nanoscale, 2016,8, 283-291.
- H. Han, Q. Jin, Y. Wang, Y. Chen, J. Ji\*, Chem. Commun., 2015, 51, 17435-17438.