

滕文卓(21529050), 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: 化疗是目前临床上对抗恶性肿瘤的核心手段之一, 但化疗在发挥抗癌作用的同时所带来的一系列毒副作用极大的危害了人体的健康。纳米药物的出现, 为减轻化疗副作用、提高疗效提供了平台。但生物相容性、生物降解性和安全性制约了部分纳米材料的使用, 开发安全且多功能化的高分子材料一直是纳米药物的热点领域。聚氨基酸是以多肽为主链的聚合物, 通过分子设计可以得到具有某些特定功能的聚合物材料。由于它们在酶的作用下能降解成小分子氨基酸, 因此可以在体内进行代谢和吸收, 具有很高的生物相容性, 在药物控释、人造皮肤等生物医用领域具有广泛的应用。本研究设计了一种具有主动靶向功能的聚氨基酸纳米胶束, 通过还原响应的二硫键链接二氟核苷类抗癌药物吉西他滨(GEM)。该载药胶束可在肿瘤细胞内高浓度的谷胱甘肽作用下释放吉西他滨, 达到缓释、靶向的作用, 有效克服了吉西他滨极易脱氨化而失活的缺陷, 减轻了血液循环过程中的毒副作用, 增加了肿瘤部位的药物浓度, 在细胞层次实现了良好的抑制效果。由于突出的生物相容性和生物可降解性, 这种纳米载体具有很大的临床应用前景。

Method

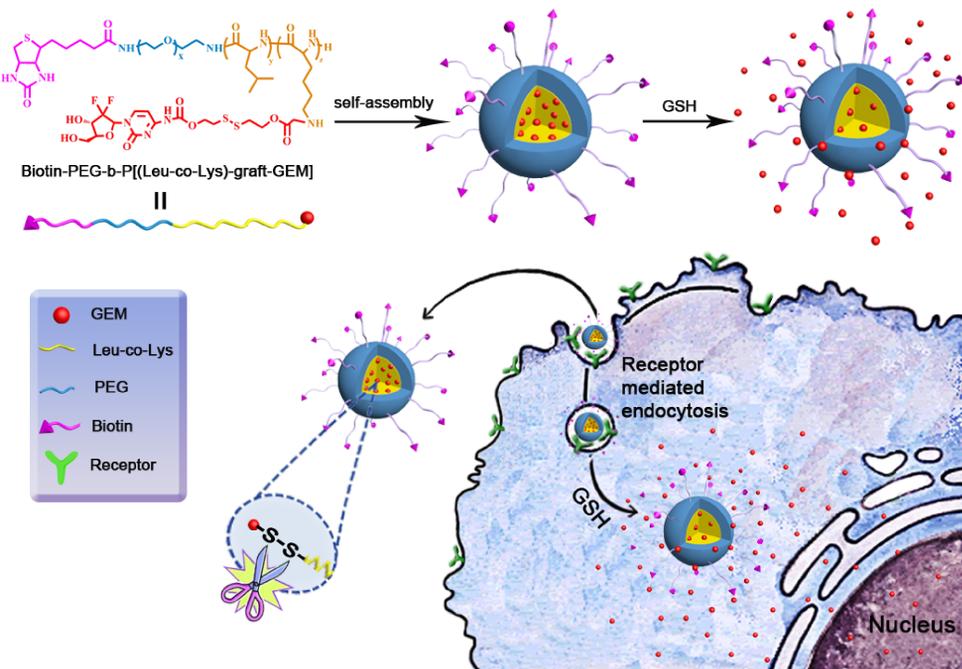


Fig. 1 聚氨基酸的吉西他滨纳米前药胶束设计

✓ 由于两亲性嵌段设计, 该前药分子能够自组装形成直径130nm左右, 尺寸均一的胶束; 在仿细胞内还原环境中, GEM与聚合物间的二硫键被切断, 成功释放出自由药物分子, 体现出理想的药物控释行为。

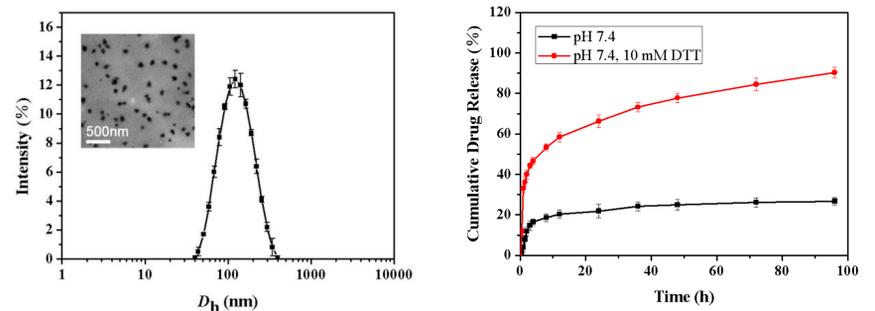
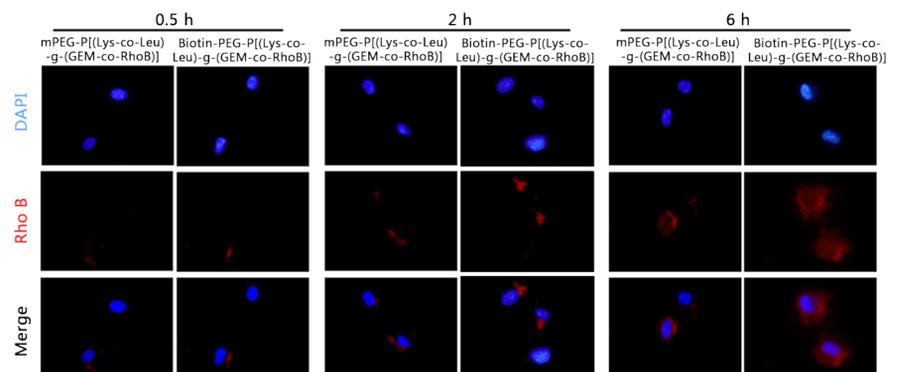


Fig. 3 聚氨基酸-吉西他滨前药的自组装性能及刺激响应的释放行为研究

✓ 在细胞层次, 载药胶束的内吞量随着培养时间的延长而增大, 且具有Biotin分子的靶向前药胶束体现出更大的内吞量, 这是由于受体介导的内吞行为所致。



✓ 相比于自由药物, 靶向前药胶束具有更高的细胞抑制率, 这一方面是由于纳米化避免了GEM的脱氨化失活, 另一方面是由于靶向性提高了细胞内的药物浓度; 且聚氨基酸胶束本身不具有细胞毒性, 验证了载体的良好生物相容性。

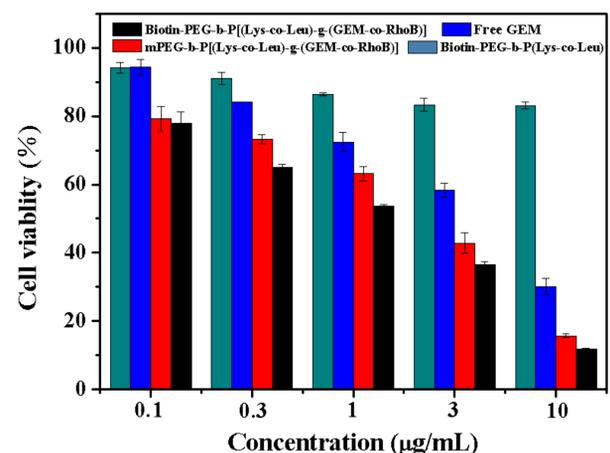


Fig. 4 聚氨基酸-吉西他滨前药胶束的内吞行为及细胞毒性研究

✓ 成功合成了具有良好分子量分布和理想光学性能的聚氨基酸-吉西他滨前药分子 Biotin-poly(ethylene glycol)-block-poly[(L-lysine-co-L-leucine)-graft-(GEM-co-rhodamine B)] (Biotin-PEG-b-P[(Lys-co-Leu)-graft-(GEM-co-Rho B)]).

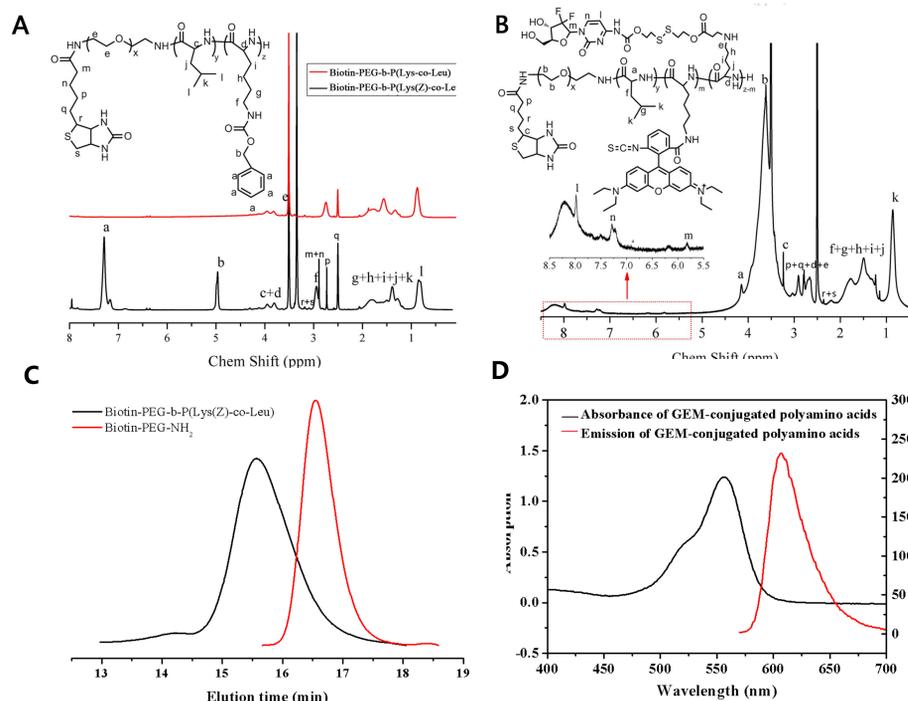


Fig.2 聚氨基酸-吉西他滨前药的核磁共振谱、分子量及光学性质

Conclusions

采用开环聚合制备了两亲性的聚乙二醇-亮氨酸-赖氨酸共聚物, 主链链端带有靶向分子生物素(Biotin), 侧链通过官能团(氨基)接枝上具有谷胱甘肽(GSH)响应的吉西他滨生物(HSEA)和荧光分子罗丹明(Rho B)。该聚合物前药能够在水中自组装形成直径130nm左右的胶束, 该尺寸具备增强渗透和滞留效应(EPR效应)。通过体外模拟GSH的刺激响应行为, 展现出良好的药物控释性能, 保证了药物分子在循环过程中的稳定和肿瘤部位的释放。通过Biotin诱导的特异性识别功能, 该胶束能有效进入到癌细胞内部, 相比于自由的GEM分子, 具有更强的细胞毒性。这样的载药胶束有效克服了GEM极易脱氨化而失活的缺陷, 成功实现了亲水性药物的负载, 并且由于载体本身突出的生物相容性, 在临床应用领域具有广阔前景。

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

- W. Teng, F. Jia, H. Han, Z. Qin, Q. Jin, J. Ji, Polym. Chem., 2017, 8, 2490-2498.
- 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.