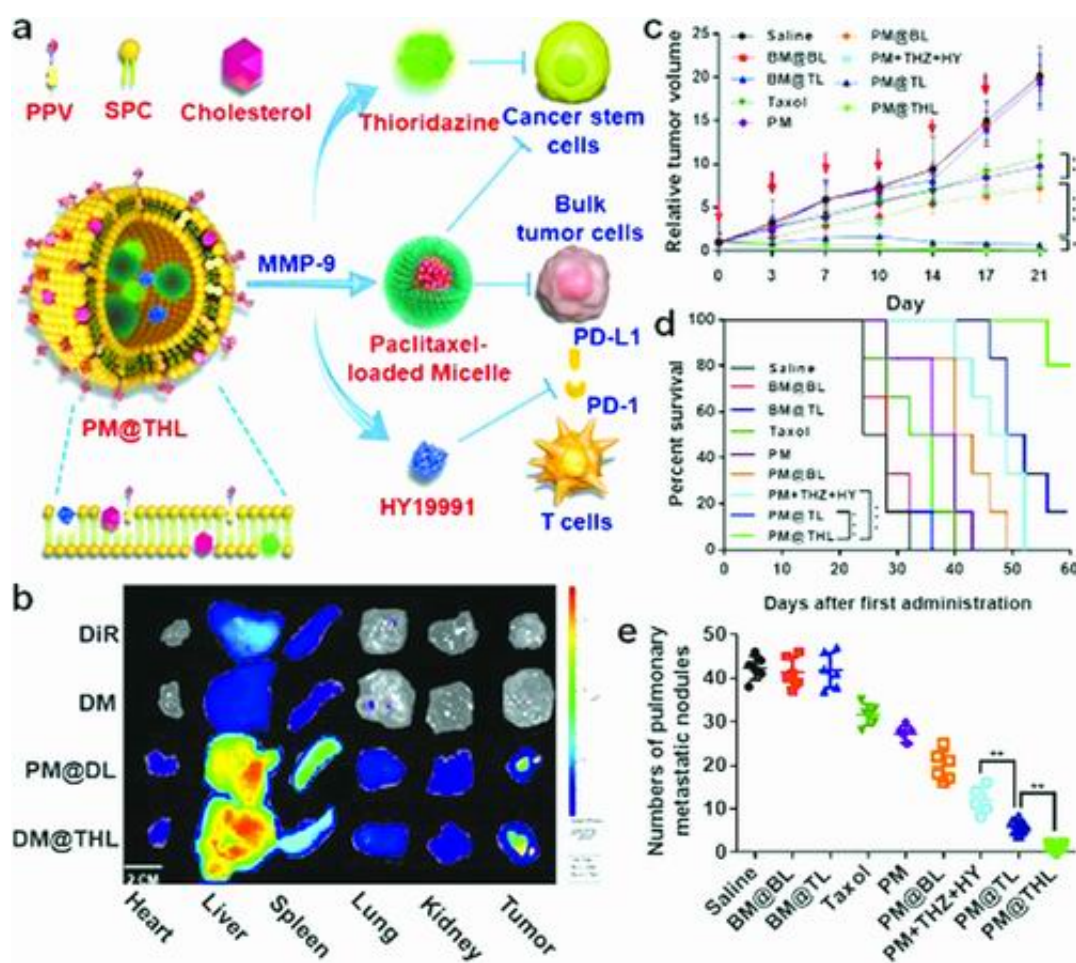


鸡尾酒递药策略助力乳腺癌治疗

作者：张晶晶 来源：中国科学报

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/3481.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！



(a)基于时空可控纳米粒的鸡尾酒递药策略;(b)小动物活体成像测定不同制剂静脉注射12 h后在各组织内的分布;(c)体内原位瘤生长效果;(d)各给药组荷瘤小鼠生存期;(e)体内抗肺转移效果。

鸡尾酒递药策略助力乳腺癌治疗。乳腺癌已成为严重威胁中国女性健康的恶性肿瘤之一。中国女性乳腺癌发病率在184个国家中居第160位，死亡率居第177位，均处于全球较低水平。但由于我国人口基数庞大，女性乳腺癌发病例数和死亡例数分别占全球发病和死亡的11.2%和9.2%，在世界范围位居前列。

3月23日，国家癌症中心发布了中国女性乳腺癌的最新数据。结果显示，2014年全国女性乳腺癌

新发病例约27.89万例，占女性恶性肿瘤发病的16.51%，位居女性恶性肿瘤发病第一位。

近期，中国科学院上海药物研究所药物制剂中心设计了一种鸡尾酒递药策略，为有效改善乳腺癌治疗提供了新思路。相关论文于12月6日发表在国际期刊《先进材料》上。

抗癌有了新希望

T细胞、B细胞、巨噬细胞，在人体免疫系统中都担任杀手角色，其中T细胞称作头号杀手。T细胞能够分清外来的感染源、组织以及自身的癌细胞，从而将它们直接杀死；有时候也会分泌淋巴激素叫醒其他免疫细胞，一起杀敌；而且杀敌之后还能及时收手，不会恋战，这种能力被称为调节/抑制免疫。

T细胞之所以能够及时收手，是因为存在一种刹车机制。当人体免疫系统启动，淋巴细胞充分活化后，细胞膜上会逐步表达一些特殊的刹车蛋白，给活化的淋巴细胞传入抑制性信号，让活化的免疫细胞逐渐静息下来，防止免疫系统过度活化造成免疫损伤。而PD-1就是T淋巴细胞膜上的一种重要刹车蛋白。

而狡猾的癌细胞则会产生一些特殊的蛋白，通过接触诱导T细胞产生各种刹车蛋白，其中就包括PD-1蛋白。当PD-1蛋白在淋巴细胞上提前表达，淋巴细胞就不能活化，发挥抗癌作用。

免疫学家研究发现，当用抗体把T淋巴细胞上的PD-1刹车阻断后，淋巴细胞就能恢复活力，重新启动杀伤肿瘤的能力。有人也因此将PD-1抗体称为癌症治疗的新希望。PD-1抗体药物自2014年上市以来，就成为国际上最受关注的抗癌药物。

组合拳对付癌症

结合上述成果发现，化疗与免疫治疗相结合逐渐成为癌症治疗的研究热点，中国科学院上海药物研究所博士研究生郎天群等在副研究员尹琦和研究员李亚平的指导下，开始探索肿瘤治疗的新策略。

以往的化疗—免疫联合疗法往往忽略了针对肿瘤干细胞(CSC)的抑制作用。CSC对T细胞耐受，且在肿瘤组织中比例较低，传统化疗药物对CSC的靶向性差，所以此研究所设计的递药策略中兼顾了抗CSC的治疗。尹琦说，鸡尾酒递药策略中搭载了上文提到的PD-1/PD-L1通路抑制剂，将化疗与免疫检查点阻断疗法相结合。

提到鸡尾酒治疗，很多人会联想到针对艾滋病的鸡尾酒疗法。该疗法由美籍华裔科学家何大一于1996年提出，是通过3种或3种以上的抗病毒药物联合使用来治疗艾滋病。这个方法的优点在于可以减少单一用药产生的抗药性，最大限度地抑制病毒的复制，使被破坏的机体免疫功能部分甚至全部恢复，从而延缓病程进展，延长患者生命。

鸡尾酒疗法同样被应用于癌症治疗中。纳米粒子搭载不同成分的药物，像出租车一样将其送到身体各处。一旦到达肿瘤组织，不同药物会在不同位置释放，实现自己所承担的使命。这种方法安全高效，效果精准，并可实现不同药物间的协同增效作用。

此次报道的鸡尾酒递药策略也是基于这样的逻辑进行设计。尹琦解释说：通过构建时空可控纳米粒(PM@THL)，将针对普通肿瘤细胞和肿瘤干细胞的化疗与免疫检查点阻断疗法整合起来，PM

@THL具有胶束—脂质体双层结构及酶敏感/酸敏感双重响应性，可有效将化疗药物紫杉醇、抗CSC药物硫利达嗪及PD-1/PD-L1小分子抑制剂HY19991包载其中，用于转移性乳腺癌的治疗。

紫杉醇作为目前已发现的最优秀的天然抗癌药物，在临床上已经广泛用于乳腺癌、卵巢癌和部分头颈癌和肺癌的治疗。将紫杉醇包载在粒径较小的胶束中，进入肿瘤细胞后在溶酶体酸性环境下释放，一方面杀伤癌细胞，另一方面诱使癌细胞释放肿瘤相关抗原，增加T细胞的浸润，而且以胶束的形式进入CSC可减少细胞对药物的外排作用。抗CSC药物硫利达嗪是一种抗精神病药物，被报道可通过拮抗CSC的多巴胺D2受体发挥CSC靶向的细胞毒作用，在肿瘤组织被释放出来，可通过自由扩散直接入胞。HY19991是PD-1/PD-L1通路的小分子抑制剂，同样在肿瘤组织的胞外空间释放，阻断T细胞的PD-L1与癌细胞PD-1的结合，恢复T细胞抗癌活性。

这种联合给药策略的好处犹如从3个不同部位攻击同一个敌人：一个人专门攻击头部，让其眩晕；一个人专门攻击腿部，让其站不稳；一个人专门攻击两边肋骨，让其疼痛难忍。相比单独击打某个部位，取胜的可能性自然提高。即使某个部位的击打达不到理想状态，其他部位同样能发生作用，对整体治疗产生帮助，从而尽可能地达到消灭肿瘤，达到治愈癌症的目的。

乳腺癌治疗的新思路

进一步的实验结果显示：PM@THL粒径在100纳米左右，且不易被单核巨噬系统清除，药动学稳定性良好，递送至肿瘤组织部位时则解离为粒径为40~50纳米的胶束，有利于被肿瘤细胞摄取，同时达到时空贯序释药目的。

如配图所示，在转移性乳腺癌小鼠模型中，PM@THL可有效增加肿瘤细胞内药物浓度，肿瘤抑制率达93.45%，肺转移抑制率达97.64%。同时，受试组小鼠的肿瘤组织中CSC比例降低，杀伤性T细胞浸润数目升高，动物生存期大幅延长，给药周期结束后再次接种肿瘤，其瘤体积仍呈现持续下降趋势。

该工作为防治乳腺癌转移与复发，进一步改善乳腺癌治疗效果提供了一种新思路。尹琦表示，该工作要真正应用到临床上，还有很长的路要走，特别需要增强给药系统质量的可控性，目前该研究团队也正在向此迈进。(来源：中国科学报 张晶晶)

相关论文信息：DOI:10.1002/adma.201806202

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发