

5-氟尿嘧啶高分子前药与靶向给药

严 慧^{1,2}, 邱 飞^{1,2*}, 刁 勇^{1,2}

(1. 华侨大学分子药物学研究所, 2. 分子药物教育部工程研究中心, 泉州 362021)

摘要: 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)作为目前最广泛应用的细胞毒抗肿瘤药物之一,对结肠癌、乳腺癌、胃肠道癌、肝癌等癌症显示良好的治疗效果,但同时伴随着很强的毒副作用,这一点严重限制了其临床应用。5-氟尿嘧啶高分子前药能够降低小分子 5-Fu 的毒副作用,增强抗肿瘤活性以及赋予其对肿瘤细胞的特殊亲和性。文章综述了近年来 5-氟尿嘧啶高分子前药及其靶向抗肿瘤活性研究进展。

关键词: 5-氟尿嘧啶;高分子;前药;靶向给药

5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)作为一种尿嘧啶类似物,早在 1957 年 Heidelberger 就证明有明显的抗移植瘤作用,目前作为实体瘤的广谱抗代谢药物广泛应用于临床,对头颈癌、乳腺癌、胃肠道癌、肝癌、泌尿系统癌等多种癌症均显示良好的治疗效果^[1]。然而,其经胃肠道给药后,在进入血液循环前,经肠粘膜和肝脏代谢(首过效应)显著;对机体缺乏选择性;血浆半衰期短和生物利用度低等缺点已成为 5-Fu 进一步临床应用的瓶颈^[2]。5-FU 通过共价键与大分子载体形成的高分子前药显然是为克服 5-FU 上述缺点而设计的一种新型药物给药系统。5-FU 高分子前药能够有效降低肾小球滤过率、延长血药循环时间及利用肿瘤组织的透过性增强及滞留效应(Enhanced permeability and retention effect, EPR 效应)提高药物肿瘤靶向功能等^[3]。

靶向给药(Targeted drug delivery, TDD)是指药物通过局部或全身血液循环而浓集定位于靶组织、靶器官、靶细胞的给药方式,分为主动靶向和被动靶向两种方式^[4]。5-FU 的高分子化决定了其能依靠高分子载体的肿瘤 EPR 效应被动靶向于肿瘤组织。同时也可通过对载体的连接臂、配基进行修饰,利用肿瘤中某些酶和受体的高水平表达实现主动靶向。所以只要能找到合适的载体,小分子药物的高分子化将有望实现被动靶向与主动靶向的协同作用。

5-FU 高分子前药的研究历史悠久,国外 Ouchi 等^[5~7]从 20 世纪 80 年代起制备了大量 5-FU 高分子衍生物,国内的卓仁禧等^[8~12]成功合成聚磷酸酯、聚酰胺、聚酯等 5-FU 高分子前药,这些研究证明 5-FU 的高分子化能够有效延长药物半衰期、增强药物的抗肿瘤活性及降低毒副作用,其中利用肿瘤细胞中磷酸酯酶和磷酸酰胺酶的表达偏高的情况,进一步提高了 5-FU 对肿瘤细胞和正常细胞的选择性,达到主动靶向给药效果。至今,5-FU 高分子前药的研究重心及突破口仍然在于寻找无毒、安全、生物相容性好、具有主动靶向性的高分子载体及其与 5-FU 的最佳连接方式。本文按连接载体类别就近年来国内外 5-FU 高分子前药及其靶向给药作一个全面的综述。

1 烯类聚合物为载体的 5-FU 前药

由烯类单体(乙烯、丙烯、甲基丙烯酸及其酯等)通过自由基聚合制得的烯类聚合物,是最早用于药物修饰的高分子载体。早在 1976 年,聚(甲基)丙烯酸、聚丙烯腈和聚乙烯醇等高分子就用于修饰核酸类药物,以降低药物在体内的水解和酶解速度,增加药物疗效^[13]。近期,Sinkel^[14]等利用 4-甲基香豆素封端聚甲基丙烯酸甲酯高分子为载体与 5-FU 衍生物形成高分子前药(图 1 中化合物 1)。该前药的亮点在于

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30900351);福建省自然科学基金资助项目(2009J05029);

作者简介: 严慧(1986—),女,在读硕士研究生,专业方向:新药设计与药物合成;

* **通讯联系人:** E-mail: qiuifei@hqu.edu.cn.

4-甲基香豆素作为载体与药物之间的连接臂不仅能够将载体与药物结合,更能通过特异的光诱导效应释放出活性药物,实现 5-FU 的靶向作用,Ito^[15]等对此类 5-FU 前药进行了详细阐述。值得注意的是由于烯类聚合物不可降解,为防止其在体内蓄积,聚合物分子量应小于肾清除阈值(40~50kDa)^[16]。

1.1 *N*-(2-羟丙基)甲基丙烯酰胺共聚物-5FU 前药

相关数据显示,*N*-(2-羟丙基)甲基丙烯酰胺[*N*-(2-hydroxypropyl) methacrylamide, HPMA]聚合物具有良好的生物相容性、水溶性、无毒、无免疫原性、易与药物连接等特点,是高分子前药的优良载体。并且,HPMA 聚合物前药可以通过 EPR 效应实现对肿瘤组织的被动靶向^[17]。最初的 HPMA 共聚物 5-FU 前药(PHPMA-5FU)是由 HPMA 与甲基丙烯酰氧-六肽-5-FU (MA-GPLGLG-5-FU)单体进行自由基共聚合而制得。药物释放行为表明,5-FU 与聚合物之间的寡肽连接臂可以有效阻止原药在血液中释放,并且具有溶酶体识别功能,可达到定点靶向释放 5-FU 原药效果。简单来说,PHPMA-5FU 通过两步实现 5-FU 释放:先经过内肽酶(如 cathepsin B)降解一部分,接着在氨肽酶(如 cathepsin H)的作用下完全降解释放 5-FU,但同时也不排除其它酶的协同作用^[18,19]。目前对 PHPMA-5FU 的研究重点已从早期的单纯药物释放研究转向相关的细胞毒性、药物体内分布、抗肿瘤活性等方面的研究。最近,Yuan 等^[20]报道了一种新的 PHPMA-5-FU (P-FU,图 1 中化合物 2a-b)合成方法,这种新方法不仅简化了合成步骤还提高了载药量,文献同时还报道了 P-FU 高分子前药的药物体内分布情况和体内体外抗肿瘤活性。体外细胞毒性试验表明,P-FU 能增加对 Hela, HepG2 与耐 5-FU / HepG2 肿瘤细胞的细胞毒性;体外释药实验发现,P-FU 能够延长药物在体内的循环时间,在肿瘤细胞中具有比小分子 5-FU 高 3 倍的生物利用度(AUC);对肝癌细胞 H22 治疗效果表明,P-FU 的抑瘤效果远胜于 5-FU。综合研究表明,P-FU 可以增强某些肿瘤细胞的细胞毒性、延长药物循环时间,达到缓释的效果。

1.2 聚(*N*-乙烯基吡咯烷酮)-5FU 前药

聚(*N*-乙烯基吡咯烷酮)[Poly(*N*-vinylpyrrolidinone), PNVP]目前已被开发用作细胞基质和临床生物相容性材料,其良好的血液相容性特点使其被广泛用作生物医用材料,如血浆代用品、前药载体等^[21]。2002 年 Liu 等^[22]成功地将 1-β-丙烯氧基碳酸酐氧基甲基-5FU 和 1,3-双(β-丙烯氧基碳酸酐氧基甲基)-5FU 分别与 *N*-乙烯基吡咯烷酮共聚制得两种聚(*N*-乙烯基吡咯烷酮)-5FU 高分子前药(PNVP-5FU,图 1 中化合物 3a-b)。药物释放行为显示 PNVP-5FU 可通过碳酸酐基的水解作用释放出小分子 5FU,并且在 37℃的磷酸缓冲溶液(pH7.4)中呈现 non-Fickian 释放现象。

1.3 聚乙烯亚胺-5FU 前药

聚乙烯亚胺(Polyetheneimine, PEI)是一种人工合成的高分子化合物,具有低毒、生物相容性好等特点。PEI 分子链中大量的亚氨基基团导致其带有大量的阳离子电荷,成为基因的优良载体广泛应用于基因治疗研究。在 5-FU 前药的研究过程中,赵丹军等^[23]将 5-FU 衍生物氟尿脱氧核苷(Floxuridine, Fd)偶合于聚乙烯亚胺-环糊精聚合物上制得聚乙烯亚胺-β-环糊精-氟尿脱氧核苷(PEI-β-CyD-Fd,图 1 中化合物 4)高分子前药。人肝癌 HepG2 细胞毒性与细胞迁移实验发现,相对于小分子 5-FU 和 Fd 来说,PEI-β-CyD-Fd 表现为滞后的细胞毒性作用和显著的细胞迁移抑制性能,表明 PEI-β-CyD-Fd 具有明显的缓释作用。

2 多糖为载体的 5-FU 前药

由醛糖和/或酮糖通过糖苷键连接在一起的多糖,不仅在自然界中储量丰富而且无细胞毒性,其中某些多糖还具有抗肿瘤、抗病毒和免疫调节等功能。至今已从天然产物中提取出 300 多种多糖化合物,通过多糖及其衍生物对药物进行修饰可提高药效、增加靶向性、降低毒副作用并发挥协同抗病作用^[24]。目前主要用于修饰 5-FU 前药的多糖载体有聚半乳糖胺、壳聚糖/甲壳素、葡聚糖和果胶,但聚半乳糖胺-5FU 前药的研究主要集中于上个世纪 90 年代,近几年未见报道。

2.1 果胶-5FU 前药

果胶(Pectin, PT)相对分子量在 $10 \times 10^4 \sim 30 \times 10^4$ 之间,是植物细胞壁中的非淀粉类多糖大分子物

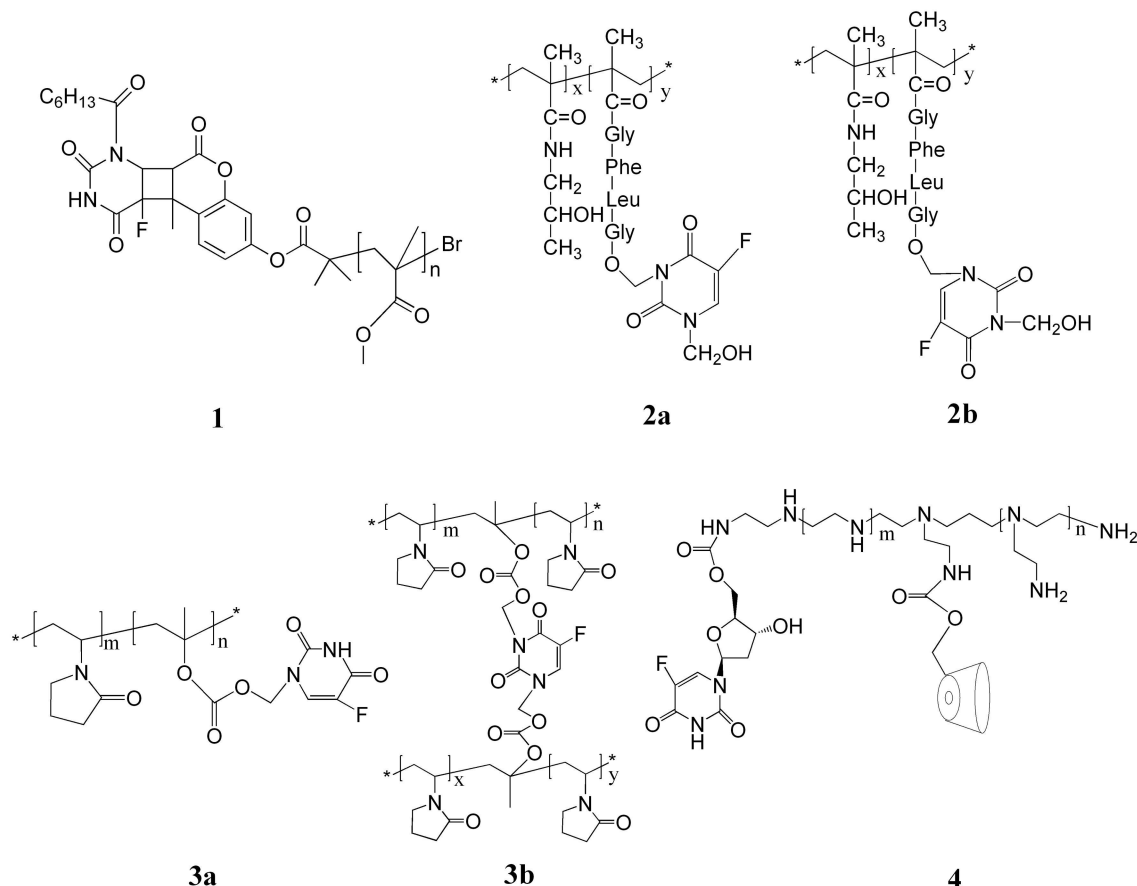


图 1 烯类聚合物载体 5-FU 前药分子结构式

Figure 1 Molecular structure of vinyl polymer-5FU prodrugs

质,具有生物相容,组织黏附等特性。由于果胶在胃及小肠中不被消化,只能被结肠内菌群产生的果胶酶特异性降解,因此可作为结肠靶向材料。Wang 等^[25]将果胶与 5FU-1-乙酸缩合成酯,合成了以乙酰基桥连的 5-FU-乙酰-果胶共轭物(5FU-PT,图 2 中化合物 5a)。SD 大鼠灌胃及肠道内释药实验表明,药物主要分布在大鼠的盲肠及结肠内容物中,这一结果说明 5FU-PT 共轭物具有良好的结肠靶向性。进一步研究发现^[26,27],将含有半乳糖的 PT 作为载体与 5-FU 形成的高分子前药(图 2 中化合物 5b),以肿瘤组织中高度表达的半乳糖凝集素-3 为靶点,具有增强的结肠靶向性。另外,目前已经发现半乳糖凝集素-3 在乳腺癌、肺癌、前列腺癌等癌症中也有高表达。

2.2 壳聚糖-5FU 前药

壳聚糖(Chitosan, CS),化学名为 2-氨基-β-1,4-葡聚糖,是天然多糖中唯一的碱性多糖,具有许多独特的物理化学特性和生物学功能。近年来随着新型药物给药系统的发展,作为无毒、经济、生物相容的天然物质,已成为药物制剂领域的研究热点。早期 Ouchi 等^[6]的研究已经表明壳聚糖-5FU 前药能够显著降低小分子 5-FU 的毒副作用以及具有增强的肿瘤抑制作用。近年卢凤琦等将 5-FU 与壳聚糖通过氯乙酸连接,制得壳聚糖 5-FU 大分子前药(图 2 中化合物 6),不仅简化了壳聚糖化 5FU 前药的工艺条件,还增加了药物的载药量(28%)。后续实验证明此种大分子前药在人工体液中能够缓慢降解释放出小分子 5-FU,持久发挥药效,因此可以减少患者用药次数及痛苦^[28]。如果先将壳聚糖溴乙酰化,再与 5-FU 通过酰胺键结合,同样能制得壳聚糖化 5-FU 前药,此法制得的 5-FU 前药在中性磷酸缓冲液中,前药一个月的累积释放量达 68%,具有明显的缓释作用^[29]。

2.3 葡聚糖-5FU 前药

葡聚糖(Dextran, Dex·)系由蔗糖经细菌发酵后生成的高分子葡萄糖聚合物精制而得,具有良好的水

溶性和稳定性,分子量低于 100,000 的葡聚糖无毒、无免疫原性,可用于血浆代用品。1990 年 Mora 等^[30]率先以酰胺键为连接官能团合成了葡聚糖-5FU 前药,其药物释放实验表现出良好的缓释性能。最近有学者认为将 5-FU-1-乙酸与葡聚糖酯化可以制得以酯键为连接官能团的 5-FU-葡聚糖前药(Dex-5FU,图 2 中化合物 7),由此法制得的 Dex-5FU 的酯键呈现出在 pH 为 2.96 时稳定,pH 升高时(2.96~8.72)水解程度逐渐增大,即表明 Dex-5FU 前药在酸性环境(胃液)中稳定,而在中碱性环境(肠道)将水解释放原药,具有良好的结肠靶向性^[31]。

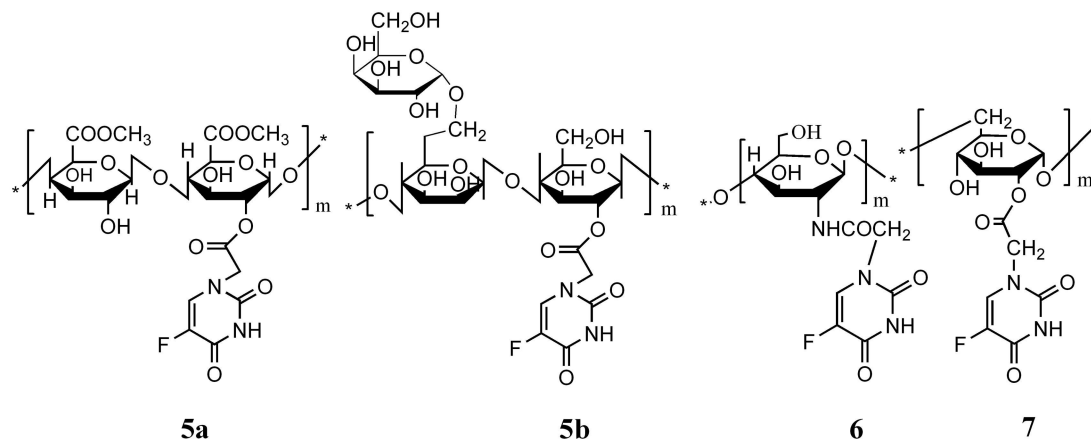


图 2 多糖载体 5-FU 前药分子结构式

Figure 2 Molecular structure of polysaccharide-5FU prodrugs

3 聚乙二醇为载体的 5-FU 前药

聚乙二醇(Polyethylene glycol, PEG)是一种水溶性链状高分子化合物,无毒、无免疫原性,具有淋巴系统导向性,可有效地躲避网状内皮细胞的吞噬,目前被广泛应用于多肽类药物、抗肿瘤药物、脂质体、微球和纳米粒的修饰,以减少药物的免疫原性、增加溶解度及延长生物半衰期等^[32]。早期 Ouchi^[7]研究小组合成了一系列 PEG-5FU 前药,发现 PEG 化 5FU 前药的抗肿瘤效果与 PEG 聚合度密切相关,且 PEG 化 5FU 前药具有一定的缓释效果。Cho 等^[33]也证实 PEG 化 5-FU 高分子前药能够有效降低药物的毒副作用及提高抗肿瘤活性。

2002 年胡喜钢等^[34]成功地将 5-FU 与三氯甲酯反应生成氯甲酰-5FU 衍生物,再利用磺胺嘧啶的亲肿瘤特性将氯甲酰-5FU 衍生物与磺胺嘧啶磺酰氨基聚乙二醇成酯制得肿瘤靶向性磺胺嘧啶-PEG-5FU 高分子前药(SF-PEG-5FU,图 3 中化合物 8)。该大分子前药载体 PEG 不仅使得前药具有缓释功能,同时也使其具备肿瘤靶向作用。通过肝癌细胞 H22 实验表明,SF-PEG-5FU 对 H22 移植瘤小鼠有明显的肿瘤抑制作用及较低的毒性,并可延长荷瘤小鼠的中位生存期。进一步体外细胞实验发现,以磺胺嘧啶为载体的氟尿嘧啶靶向药物对人鼻咽癌细胞 CNE2 表现出最佳的抗肿瘤活性,具有一定的肿瘤选择性及靶向性^[35,36]。

此外,Cho 等^[37]以 5-FU,环三磷腈(Cyclotriphosphazene, N_3P_3)、单甲氧基 PEG [Methoxy-poly(ethylene glycol), mPEG]或者烷氧基环氧乙烷(Alkoxy ethylene oxide, AEO)为主要原料制备了一系列具温敏性能、生物可降解的 5-FU- N_3P_3 -mPEG/AEO 大分子前药(图 3 中化合物 9)。此类大分子具有独特的章鱼形分子结构:三条具有亲水性能的 mPEG/AEO 链与含 5-FU 的疏水链分别取向于相反的方向。在水溶液中可观察到它们存在可逆的温度相变过程:溶液(温度低于最低临界溶解温度)胶束(温度高于最低临界溶解温度),且其最低临界溶解温度(Lower critical solution temperature, LCST)受亲水链和疏水链比例的影响。有些 5-FU- N_3P_3 -mPEG/AEO 的 LCST 低于人体正常温度,利用这点可在稍低于体温的环境下(药物呈溶液态)进行肿瘤局部注射给药,药物进入肿瘤组织后由于温度超过 LCST 药物将相变为胶束态,自动形成一个药物储库缓慢释放出原药,达到缓释效果。体外细胞试验发现此类 5-FU 聚合

物前药对白血病细胞株 L1210 具有比小分子 5-FU 更强的细胞毒作用,抑癌效果更加显著。

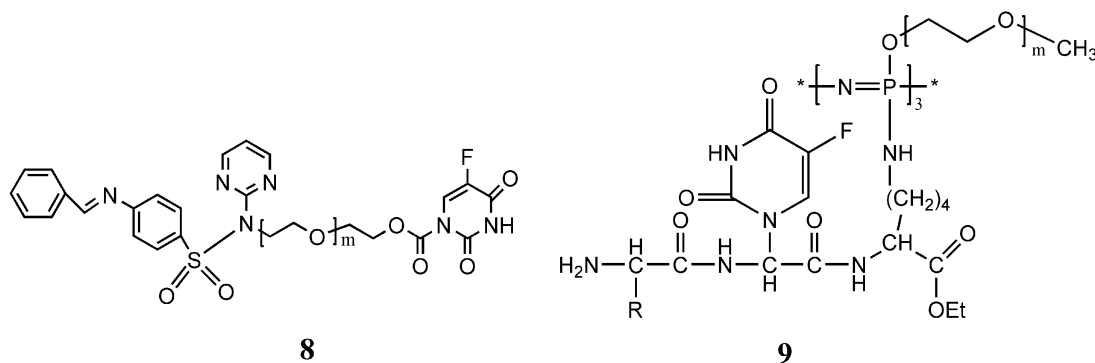


图 3 聚乙二醇(PEG)载体 5-FU 前药分子结构式
Figure 3 Molecular structure of PEG-5FU prodrugs

4 聚氨基酸/蛋白质为载体的 5FU 前药

4.1 聚氨基酸-5FU 前药

氨基酸类高分子材料具有良好的生物相容性和生物可降解性,且无毒、无免疫原性,作为高分子前药载体倍受人们关注。早在上世纪 90 年代就有报道以聚赖氨酸、聚酪氨酸、聚半胱氨酸、聚天冬氨酸等为载体的聚氨基酸-5FU 前药,而且相关研究也表明上述聚氨基酸-5FU 前药能够有效提高 5-FU 的抗肿瘤活性及降低毒副作用^[11,12]。最近,张静夏等^[38]以聚谷氨酸苄酯为原料,先通过乙醇胺解得水溶性、可生物降解的聚[*N*-(2-羟乙基)-*L*-谷氨酰胺],再将其与 5FU 以共价键形式键合制得聚[*N*-(2-羟乙基)-*L*-谷氨酰胺]-5FU(PHEG-5FU,图 4 中化合物 10)。体外释药实验发现 PHEG-5FU 释药初期可以观察到“突释现象”,后期随着药物水解速度和载体材料的溶解速度之间趋向平衡,释药速度逐渐趋于平衡,表现出良好的缓释性能。借鉴聚氨基酸的分子结构特征,常军等^[39]合成了一种主链含 5-氟尿嘧啶的聚酯酰胺前药,通过在分子中引入亲水性的酰胺键改善 5FU 的水溶性,引入酯键使共聚物易于降解。对高分子前药的体外释药性能研究发现:与 5FU 相比,前药在酸性介质中很快降解释放出 5FU 及其衍生物,酶溶液对释药具有明显的促进作用,证明主链含 5FU 的聚酯酰胺在水溶液或酶溶液中都具有良好的释药性能。

4.2 花生凝集素-5FU 前药

花生凝集素(Peanut agglutinin, PNA)是从花生中提取并纯化的一种蛋白质,大量的组织化学和病理学研究发现,PNA 受体在正常消化道粘膜呈阴性,而在结肠癌、胃癌等消化道肿瘤中有异常表达^[40]。Cai 等^[41]利用 PNA 在正常及癌化组织中分布的差异性,采用碳二亚胺法将羧基化衍生的 5-氟尿嘧啶连接到 PNA 上,制备了一种导向肿瘤的花生凝集素-5FU 高分子前药(5-FU-PNA,图 4 中化合物 11)。细胞毒性及靶向性实验表明,5-FU-PNA 前药作用时间明显滞后于小分子 5-FU,对结肠癌 LoVo 细胞株表现出强劲的细胞毒作用,而对人正常肝细胞 Chang 细胞株几乎没有细胞毒作用,表现出良好的缓释和结肠癌靶向作用。

4.3 人血清白蛋白-5FU 前药

人血清白蛋白(Human serum albumin, HSA)是人血液中的一种重要组分,负责维持正常的血液渗透压、存储并输送内源性及外源性小分子物质,目前被广泛应用于药物载体方面的研究。早期有关 HSA 作为药物载体的众多研究表明药物与 HSA 连接后可明显延长半衰期。实验证明 HSA 同样在 5FU 前药研究中展示强大的优势,将 HSA 与 5FU 乙酸衍生物偶合制备的 5FU 高分子前药(HSA-5FU),药动力学实验显示 HSA-5FU 具有比小分子 5-FU 更长的血浆半衰期,有效提高了药物的生物利用度^[42,43]。随后,Cai 等^[44]结合半乳糖及 HSA 的优点设计合成出具有肝靶向的半乳糖化人血清白蛋白-5FU 偶联物

(Gal-HSA-5FU, 图4中化合物12)。原位放射性示踪实验清楚表明, Gal-HSA-5FU 前药能够迅速浓聚于肝脏, 并在肝脏中长时间滞留, 表现出明显的肝靶向性和缓释性能。最近相关研究发现^[45, 46], 叶酸偶联5-氟尿嘧啶-白蛋白对叶酸受体表达阳性FR(+)宫颈癌 HeLa 细胞具有比小分子5-Fu 更强的抑制作用, 能有效地靶向FR(+)HeLa 细胞, 而对叶酸受体表达阴性FR(-)肺癌 A549 细胞作用较弱, 进一步 H22 肝癌荷瘤小鼠体内研究结果表明, 腹腔注射前药高剂量组的荷瘤小鼠肿瘤生长最为缓慢, 抑瘤率最高, 而在加入外源性叶酸后, 抑瘤率明显降低。另外, 荧光物质标记实验也证实叶酸偶联5-氟尿嘧啶-白蛋白前药具有明显的肿瘤主动靶向作用。

4.4 胰岛素-5FU 前药

近年来以胰岛素(Insulin, Ins)为载体的受体介导的靶向研究取得了较大进展。研究表明, 胰岛素受体密度及亲和力在多种肿瘤细胞中均比正常细胞显著增加, 如人肝癌细胞胰岛素受体密度为正常肝细胞的1000倍。利用胰岛素受体分布差异性 & 受体配体的特异性结合, Huang 等^[47, 48]以树枝化胰岛素为载体制得树枝状胰岛素-5-氟尿嘧啶偶联物(Ins-5-FU, 图4中化合物13), 载药实验表明, Ins-5-FU 能有效地提高载药量; H22 荷瘤小鼠体内分布及动力学研究显示, 与5-FU 相比, Ins-5-FU 偶联物血浆半衰期延长、肿瘤和肾脏靶向性更强。

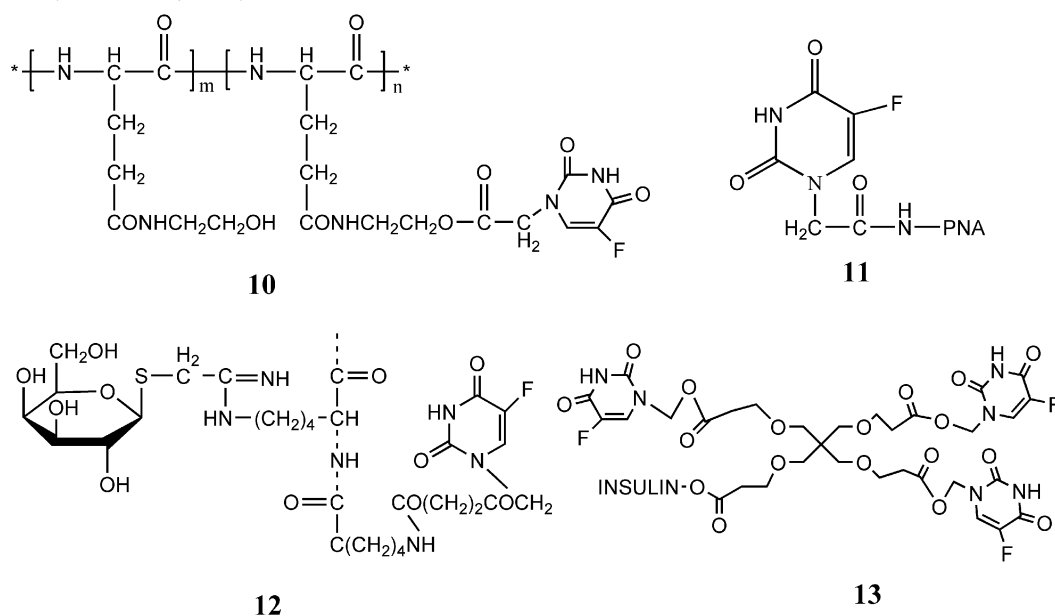


图4 聚氨基酸/蛋白质载体5-FU 前药分子结构式

Figure 4 Molecular structure of polyamino/protein-5FU prodrugs

5 其它5FU 前药

具有可生物降解性和生物相容性的聚乳酸(Polylactic acid, PLA)、聚乙醇酸(Polyglycolic Acid, PGA)和聚己内酯(Polycaprolactone, PCL)等高分子化合物由于不易在体内重要器官聚集, 早已被美国食品与药品监督管理局(FDA)批准用于外科手术缝合线、骨折内固定材料及药物控释载体。近来, Chang 等^[49]以4-二甲胺基吡啶(4-Dimethylaminopyridine, DMAP)、四丁基氯化铵为催化剂, 分别采用偶合法和相转移催化法将5-FU 和磺胺嘧啶(Sulfadiazine, SF)引入PGA 和PLA 两端, 合成了磺胺嘧啶-聚乙醇酸-5-FU(SF-PGA-FU, 图5中化合物14)和磺胺嘧啶-聚乳酸-5-FU(SF-PLA-FU, 图5中化合物15)两种5FU 高分子前药。体外释药及降解性实验表明, SF-PGA-FU 与SF-PLA-FU 均具有明显的缓释作用, 并且通过控制聚合物中各组分比例可进一步调节释药与载体降解速度。另外, 有文献报道^[50], 以5-FU 衍生物去氧氟尿苷(5'-deoxy-5-fluorouridine, 5'-DFUR)为大分子引发剂, 可以通过引发ε-己内酯开环并聚合制得5-脱氧-5-氟尿嘧啶核苷-聚(ε-己内酯)高分子前药(5'-DFUR-PCL, 图5中化合物16),

可作为药物直接用于肿瘤治疗。

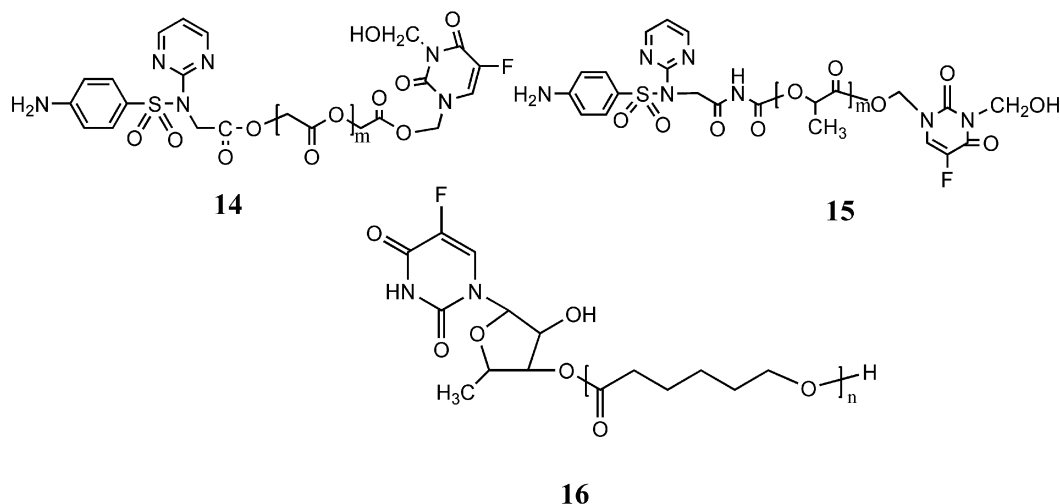


图 5 其它载体 5-FU 前药分子结构式

Figure 5 Molecular structure of other carrier-5FU prodrugs

6 展望

作为目前最为广泛的细胞毒性抗肿瘤候选药物,有关 5-FU 高分子前药的研究一直没有中断过。从上个世纪初步的 5-FU 高分子前药合成工艺及药效比较性研究到目前更深入的靶向性、释放行为、相容性的前药载体改性研究,虽然通过对 5-FU 高分子前药的改性,已经实现了抗肿瘤活性、血浆半衰期、毒副作用等药理药效指标巨大的飞跃,但是到目前为止尚未有此类药物成功进入临床试验的报道,说明此类 5-FU 高分子前药本身存在的一些根本性问题没能得到彻底的解决。纵观近十几年 5-氟尿嘧啶高分子前药的研究情况,我们不难发现目前 5-FU 高分子前药的研究趋势,即更注重前药的主动靶向性、体内药动及药效学方面的研究,因为只有真正解决好这些瓶颈问题,5-FU 高分子前药才有可能进入临床,充分发挥 5-FU 的抗肿瘤作用。

参考文献:

- [1] Grem J L. Invest New Drugs, 2000, 18(4): 299~313.
- [2] Longley D B, Harkin D P, Johnston P G. Nat Rev Cancer, 2003, 3: 330~338.
- [3] Greco F, Vicent M J. Front Biosci, 2008, 13: 2744~2756.
- [4] 黄容琴, 裴元英. 中国医药工业杂志, 2005, 36(8): 505~509.
- [5] Nichifor M, Schacht E H, Seymour L W. J Control Rel, 1997, 48: 165~178.
- [6] Ouchi T, Banba T, Matsumoto T, Suzuki S, Suzuki M. J Bioact Compat Pol, 1989, 4(4): 362~371.
- [7] Ouchi T, Yuyama H, Vogl O. J Macromol Sci A, 1987, 24(9): 1011~1032.
- [8] 周念恩, 陈衡生, 卓仁禧. 高分子学报, 1987, (6): 417~422.
- [9] 卓仁禧, 范昌烈, 麦才淞, 赵儒林, 易锦. 高分子学报, 1987, (4): 271~275.
- [10] 卓仁禧, 陈衡生, 刘高伟, 刘振华, 王宣. 高分子学报, 1985, (4): 241~244.
- [11] Yang F S, Zhuo R X. Polym J, 1990, 22(7): 572~577.
- [12] Liao J, Zhuo R X. Polym J, 1993, 25(4): 401~405.
- [13] Pitha J. Polymer, 1977, 18: 425 - 430.
- [14] Sinkel C, Greiner A, Agarwal S. Macromolecules, 2008, 41(10): 3460~3467.
- [15] Ito T, Tanabe K, Yamada H, Hattai H, Nishimoto S. Molecules, 2008, 13(10): 2370~2384.
- [16] Hoste K, Winne K D, Schacht E. Int J Pharm, 2004, 277: 119 - 131.
- [17] Duncan R. Adv Drug Deliv Rev, 2009, 61: 1131 - 1148.
- [18] Putnam D, Kopecek J. Bioconj Chem, 1995, 6: 483 - 492.

- [19] Putrum D A, Shish J G, Kopecek J. *Biochem Pharmacol*, 1996, 52; 957~962.
- [20] Yuan F, Qin X, Zhou D, Xiang Q Y, Wang M T, Zhang Z R, Huang Y. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 70; 770 - 776.
- [21] Smith L E, Rimmer S, MacNeil S. *Biomaterials*, 2006, 27; 2806~2812.
- [22] Liu Z F, Rimmer S. *J Control Rel*, 2002, 81; 91~99.
- [23] 赵丹军, 陆晓, 姜启英, 陈丹, 周俊, 余海, 王青青, 汤谷平. *浙江大学学报(医学版)*, 2009, 38(1); 53~58.
- [24] Chourasia M K, Jain S K. *Drug Deliv*, 2004, 11(2); 129~148.
- [25] Wang Q W, Liu X Y, Liu L, Feng J, Li Y H, Guo Z J, Mei Q B. *Med Chem Res*, 2007, 16; 370~379.
- [26] Tam J C, Mei Q B, Choi D K M. *USP20080004237*. 2008.
- [27] Tam J C, Mei Q B, Liu L, Wang Q W. *USP20080085871*. 2008.
- [28] 卢凤琦, 庄昭霞, 曹晶, 米太广, 王春香, 牟忠祥. *山东大学学报(医学版)*, 2004, 42(2); 226~228.
- [29] 李和平, 阮建明, 蔡红革, 潘彤. *长沙理工大学学报(自然科学版)*, 2005, 2(4); 84~88.
- [30] Móra M, Pató J. *Die Makromol Chem*, 1990, 191(5); 1051~1056.
- [31] Hao A J, Deng Y J, Suo X B, Cao Y H. *Pharmazie*, 2006, 61(5); 489~490.
- [32] Veronese F M, Pasut G. *Drug Discov Today*, 2005, 10(21); 1451~1458.
- [33] Cho S H, Kim K S. *Macromol Res*, 2003, 11(5); 317~321.
- [34] Hu X G, Wang S M, Zhang Q X, Cao M M, Lu Y. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*, 2002, 22(11); 1042~1044.
- [35] 胡喜钢, 汪森明, 张积仁, 曹漫明, 周媛. *中国肿瘤*, 2008, 17(11); 958~960.
- [36] 胡喜钢, 汪森明. *实用医学杂志*, 2009, 25(1); 31~33.
- [37] Yong W C, LEE J R, Song S C. *Bioconj chem*, 2005, 16(6); 1529~1535.
- [38] 张静夏, 潘仕荣. *应用化学*, 2004, 21(10); 1057~1059.
- [39] 常军, 郑玉斌, 尚宏周. *沈阳理工大学学报*, 2009, 28(5); 50~54.
- [40] Chacko B C, Appukuttan P S. *Int J Biol Macromol*, 2001, 28 (2); 365.
- [41] Cai Q, Zhang Z R. *J Drug Target*, 2005, 13(4); 251~257.
- [42] Kragh-Hansen U, Chuang V T, Otagiri M. *Biol Pharm Bull*, 2002, 25(6); 695~704.
- [43] Chung S M, Yoon E J, Kim S H, Lee M G, Lee H J, Man K P, Kim C K. *Int J Pharm*, 1991, 68; 61~68.
- [44] Cai C, Zhou K Y, Wu Y, Wu L Y. *Drug Targeting*, 2006, 14 (2); 55~61.
- [45] 张武雄, 凌丽, 何练芹, 臧林泉, 潘雪刁, 朱亮. *广东药学院学报*, 2009, 25(4); 405~408.
- [46] 何练芹, 朱亮. *中国药学杂志*, 2010, 45(2); 107~110.
- [47] Huang J, Wang J W, Gong T, Zhang Z R. *Chin Chem Lett*, 2007, 18(3); 247~250.
- [48] 黄娟, 王建伟, 张志荣. *华西药学杂志*, 2007, 22(3); 124~126.
- [49] Chang J, Du J, Zheng Y B. *J Appl Polym Sci*, 2007, 105; 2339~2345.
- [50] Chang K Y, Lee Y D. *Acta Biomater*, 2009, 5; 1075~1081.

The Latest Progress in Polymeric Prodrug of 5-Fluorouracil and Targeting Drug Delivery

YAN Hui^{1,2}, QIU Fei^{1,2*}, DIAO Yong^{1,2}

(1. *Institute of Molecular Medicine*, 2. *Molecular Medicine Engineering Research Center*,
Ministry of Education, Huaqiao University, Quanzhou 362021. China)

Abstract: 5-fluorouracil is one of the most widely used cytotoxic antitumor agents. It has been used in the carcinomas of colon, breast, gastrointestinal tract and liver. But its activity is also accompanied by strong side effects that had greatly limited its clinical applications. Polymeric prodrugs of 5-fluorouracil can reduce its toxicity, increase duration of antitumor activity and additionally, an affinity for tumor cells. In this review the research on polymeric prodrug of 5-fluorouracil and their targeting antitumor activities were reported.

Key words: 5-Fluorouracil; Polymer; Prodrug; Targeting drug delivery