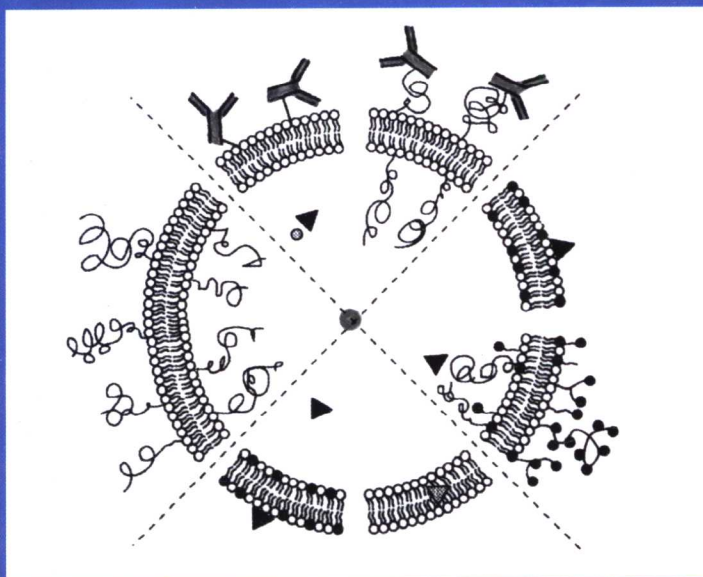




靶向治疗分子基础 与靶向药物设计

张志荣 等 编著

GH



科学出版社

国家科学技术学术著作出版基金资助出版

靶向治疗分子基础 与靶向药物设计

张志荣等 编著

科学出版社

北京

内 容 简 介

本书结合人体相关器官、组织、细胞的生理学、病理学和分子生物学的基础,系统地阐述了各类靶向前体药物与靶向给药系统的设计策略、思路和实例。全书共 15 章,第一章和第二章阐述了靶向药物的概念、内容、现状和前景。第三章至第十章系统地论述了人体各器官、肿瘤细胞、肿瘤血管、炎症组织的靶向药物设计思路、实例。第十一章阐述了治疗基因传递系统的构建、表征和体内外评价。第十二章至第十四章介绍了噬菌体呈现技术、化学衍生化及重组 DNA 技术、人类组织切片技术在靶向药物设计和研究中的应用。第十五章介绍了靶向给药过程中的药动学/药效学模型及其应用。

本书可以作为从事药学、医学、生命科学科研、教学、医疗工作者和高等院校大学生、研究生等的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

靶向治疗分子基础与靶向药物设计/张志荣等编著. —北京:科学出版社, 2005

ISBN 7-03-016564-0

I. 靶… II. 张… III. 药理学 IV. R9

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 144172 号

责任编辑:杨 震 / 责任校对:刘小梅
责任印制:钱玉芬 / 封面设计:陈 敬

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

中国科学院印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2005年12月第 一 版 开本:B5(720×1000)

2005年12月第一次印刷 印张:30 3/4

印数:1—2 500 字数:573 000

定价:68.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换(科印))

前 言

任何药物用于人体，都会具有一定毒副作用。因此，设计和构建能够靶向分布于病变器官、组织或细胞的药物分子或药物传递系统（drug delivery systems, DDS）一直是医药学家的追求。

20 世纪 80 年代初，世界上一些国家，如美国、日本、德国、法国、英国、瑞士、中国、比利时、新西兰、荷兰、土耳其、前苏联等国学者通过许多的探索，发展了纳米粒、磁性微球、脂质体、复合乳剂、红细胞载体、免疫纳米粒、免疫脂质体、药物-大分子结合物、药物-受体结合物、药物-单克隆抗体结合物等 DDS 和前体药物，这些 DDS 和前体药物可通过注射或口服给药，而使药物自动地相对浓集于某些病变器官、组织或细胞。这类 DDS 和前体药物被统称为靶向药物（drug targeting, DT）。

1993 年，A. T. Florence 创办了 *Journal of Drug Targeting*，专门刊载 DT 的研究论文。各国药学、医学方面的科技期刊杂志也陆续刊载了不少的 DT 研究论文，使这一领域成了 20 世纪末和 21 世纪初医药学上的一个热门研究领域，并取得了可喜的成果。人们对许多 DT 的靶向机理、制备方法、特征、体内分布和代谢规律等都有了较为清楚的认识。有的（如纳米粒）已用于临床研究；有的（如脂质体）已投入规模生产并进入临床使用，如美国 LT1 公司的阿霉素脂质体。

我国自 20 世纪 80 年代末开始 DT 研究工作。在脂质体的制备、稳定性、药效等方面有深入研究，而且在世界上首创了中草药脂质体并投产上市。在药物-糖蛋白受体结合物、药物-抗体结合物、白蛋白微球、白蛋白纳米球、明胶微球、聚氰基丙烯酸酯纳米球、聚乳酸纳米球、乙基纤维素微球、单抗免疫纳米粒、糖蛋白修饰纳米粒和肝靶向前体药物、脑靶向前体药物等方面也做了大量深入的研究，取得了长足的进步。但是，至今国内还没有系统论述靶向药物设计的专著问世。

本书是在作者 15 年来的靶向药物研究（得到了国家杰出青年科学基金、国家自然科学基金重点项目、国家高技术研究发展计划（“863”计划）项目等资助），以及近 10 年讲授博士研究生学位课程《药物新型给药系统设计》的基础上，阅读近 20 年国内外靶向治疗和靶向药物研究资料，结合本研究组的研究工

作积累编写而成的。

靶向治疗和靶向药物设计的基础是生理学、病理学、生物化学、分子生物学、细胞生物学等对人体基本功能、生化过程的认知。因此，本书的主线是在阐述人体器官、组织、细胞在正常和病理状态下的相关结构和功能的基础上，论述靶向治疗和靶向分布或传递药物的设计思想、实际应用和研究进展。

为了使读者比较全面地了解靶向药物的科学和实用意义、基本知识和发展情况，本书的第一章和第二章叙述了靶向药物的意义、发展和现状，介绍了靶向药物的传递载体，简述了各类靶向药物的传递机制。

第三章至第十章分别系统论述了针对脑、肺、肝、结肠、肾、肿瘤细胞、肿瘤血管、炎症组织等脏器或组织的靶向治疗方案和靶向药物的设计原理、思路、方法、研究实例和研究进展。第十一章比较系统地论述了治疗基因传递系统的基本原理和构建方法；特别介绍了非病毒靶向传递系统的构建和评价方法；还介绍了溶瘤病毒和靶向端粒酶的肿瘤基因治疗传递系统的新进展。这部分是本书的重点内容。

第十二章至第十四章介绍了噬菌体呈现技术、化学衍生化及重组 DNA 技术、人体组织切片技术的基本原理、方法和在靶向药物研究中的应用。为读者提供了比较前沿的化学、生物技术知识，有利于读者开阔思路。

第十五章比较全面地论述了靶向药物的药动学/药效学模型的基本概念、特点、原理和应用，可为靶向药物的体内代谢评价研究提供参考。

综上所述，本书具有以下特点：

(1) 以人体相关器官、组织、细胞的生理学、病理学、细胞生物学和分子生物学研究成果为基础，阐述靶向药物和靶向给药系统的设计思路，充分体现了生物科学与药学的结合。

(2) 反映了国际上近年来靶向治疗基础研究和靶向药物研究方面的成果，也包括了作者近年来在靶向药物研究方面的内容，使本书内容具有较强的新颖性。

(3) 编入了适量的实例，有利于读者理解和实用参考。

希望本书的出版能够对从事药学及其相关学科研究的科学工作者、研究生、高年级本科生进行创新药物与药物新型传递系统设计有参考价值；对从事临床药物治疗的医疗工作者设计靶向治疗方案提供参考；同时，对我国靶向治疗和靶向药物的研究起到一定的推动作用。

由于靶向治疗和靶向药物的设计涉及众多学科领域的知识、技术和方法，其广度与深度远非作者的能力所及，作者的才识也不足以准确地把握药学科学的全貌，所以，在某些基础知识（如分子生物学、细胞生物学、免疫学原理）的阐述、

资料的取舍、内容的编排和文字的表述等方面出现的疏漏和不妥是在所难免的，敬请读者指正。

最后，我要感谢参加本书写作的各位同仁，是他们的艰辛劳动与共同努力，使本书得以顺利问世。特别要感谢黄园副教授协助我通读全稿、整理插图和索引等；感谢罗彦博士、易韬博士对本书关于分子生物学、细胞生物学、生理学和病理学方面的表述提出了许多宝贵的修改意见；还要感谢我的研究生罗维早、苏敏、蒋煜、吴芳、聂宇、张宏伟、刘世伟、郑强、符垚等，他们结合学位课程的学习，为本书收集、翻译和整理了部分资料。

张志荣

2005年10月1日于成都华西坝

目 录

前言

第一章 概论	1
第一节 靶向药物的概念和研究进展	1
第二节 靶向药物的分类	3
第三节 靶向药物的研究趋势	5
第四节 靶向药物在临床中的应用	6
第五节 靶向药物研究面临的挑战	9
参考文献	10
第二章 靶向药物的载体和体内转运途径	11
第一节 概述	11
第二节 脂质体	12
一、脂质体的组成与结构	13
二、脂质体的理化性质	14
三、脂质体的体内作用特点	14
四、制备脂质体的材料	15
五、脂质体的制备	16
六、脂质体的作用机制和给药途径	18
七、脂质体制剂的质量评价	20
第三节 纳米粒	21
一、纳米粒的载体材料	22
二、载药纳米粒制剂的制备	22
三、体内的分布与消除	27
四、载药纳米粒制剂的应用	27
第四节 乳剂	29
一、淋巴定向性	29
二、乳剂的释药机制	30
三、影响乳剂释药特性与靶向性的因素	30

四、微乳·····	32
第五节 微球·····	38
一、微球的主要特性·····	38
二、制备微球的载体材料·····	39
三、微球的制备·····	39
四、微球制剂在医疗上的应用·····	39
第六节 其他靶向药物载体·····	40
一、单克隆抗体和片段·····	40
二、修饰的(血浆)蛋白·····	40
三、可溶性聚合物·····	41
四、脂蛋白·····	41
五、聚合物胶束·····	42
六、细胞载体·····	42
第七节 药物-载体复合物的细胞内传递途径·····	43
一、被动靶向与主动靶向的比较·····	43
二、溶酶体作为细胞靶部位·····	43
三、细胞浆靶向传输·····	43
四、细胞核靶向传输·····	44
五、线粒体靶向传输·····	44
参考文献·····	45
第三章 脑靶向药物设计·····	47
第一节 中枢神经系统疾病·····	47
一、Alzheimer病(AD)·····	47
二、Parkinson病·····	48
三、中枢血管疾病·····	48
四、脑部肿瘤·····	49
五、HIV感染·····	49
第二节 血脑屏障·····	49
一、血脑屏障及其生理基础·····	49
二、分子质量限制转运·····	51
三、P糖蛋白(P-gp)及其他主动泵出转运系统·····	51
第三节 血脑屏障上的生理学转运系统·····	53

一、营养成分载体和扩散介导的摄取	53
二、外排系统	54
三、受体和吸附介导的摄取	54
第四节 基于医疗技术的脑部给药	55
一、神经外科脑靶向给药	55
二、血脑屏障的可逆开放给药	56
三、鼻腔给药系统	56
第五节 载体介导脑靶向给药系统	57
一、己糖转运系统	57
二、氨基酸转运系统	58
三、单羧酸转运系统	60
四、阳离子药物转运系统	61
五、核苷转运系统	63
六、多肽转运系统	64
第六节 纳米粒脑靶向给药系统	65
一、载药纳米粒转运入脑的可能机制	65
二、纳米粒脑靶向给药系统的体外研究	68
三、纳米粒脑靶向给药系统的体内研究	69
第七节 脑靶向前体药物设计	73
一、以磷酸酯为载体	74
二、以二氢吡啶为载体	76
三、其他	78
第八节 单克隆抗体导向脑靶向给药系统设计	79
第九节 展望	80
参考文献	81
第四章 肺部靶向给药系统	83
第一节 概述	83
第二节 呼吸器官的生理结构与功能	84
一、呼吸器官的生理结构	84
二、肺功能	86
三、肺容积和肺通气量	86
第三节 药物粒子在气道中的沉积	87

一、药物沉积模型	88
二、粒子大小与肺沉积	90
第四节 药物经肺吸收与代谢	92
一、影响肺部吸收的主要因素	92
二、肺部酶系统	94
三、多肽和蛋白药物的经肺全身给药	95
第五节 雾化原理及装置	97
一、雾化器	98
二、压力型定量吸入器	101
三、干粉吸入器	107
四、气流阻滞	112
五、吸气压和相关流动参数	113
六、吸入系统的体内外沉积效率	114
第六节 吸入制剂的处方	115
一、喷雾剂的处方	115
二、干粉吸入剂的处方	115
三、多肽及蛋白类药物制剂的处方	117
第七节 经血循环的肺靶向给药系统	119
一、微粒类肺被动靶向给药系统	119
二、肺靶向前体药物	120
三、肺部被动靶向安全性	122
四、肺靶向基因递送系统	123
参考文献	123
第五章 肝靶向药物设计	125
第一节 肝脏的基本结构与功能	125
一、肝实质细胞(PC)	127
二、窦状上皮细胞(SEC)	127
三、枯否细胞(KC)	129
四、肝星形细胞(HSC)	131
第二节 肝脏主要疾病与治疗分子基础	132
一、肝炎症和纤维化及其治疗药物	132
二、肝硬化的病因与治疗药物	136

三、肝癌	137
第三节 药物肝靶向传递载体	143
一、微粒载体	143
二、前体药物	146
三、受体介导的靶向载体	147
四、具有内在抗炎症活性的载体	148
五、靶向至其他肝细胞的载体	148
第四节 治疗肝肿瘤的靶向药物设计	149
一、微粒类肝靶向给药系统研究	149
二、无唾液酸糖蛋白受体介导的肝靶向药物研究	151
三、胰岛素样受体介导的肝肿瘤靶向药物研究	152
第五节 用于治疗肝炎和肝纤维化的靶向药物设计	153
一、非甾体抗炎药的靶向药物设计	154
二、糖皮质激素的靶向药物设计	155
第六节 用于治疗其他肝疾病的靶向药物设计	156
参考文献	157
第六章 口服结肠靶向给药系统设计	160
第一节 概述	160
第二节 结肠的结构与功能	160
一、结肠内的微生物群落	162
二、结肠内的 pH	163
第三节 物质在结肠中的转运	163
一、正常状态下结肠的转运	164
二、饮食对结肠转运的影响	165
三、疾病对结肠转运的影响	165
第四节 药物在结肠中的吸收	166
一、常规药物	166
二、多肽和蛋白质	167
第五节 结肠靶向给药系统的设计	168
一、酶触发结肠靶向给药系统	169
二、pH 依赖型结肠靶向给药系统	173
三、时间依赖型结肠靶向给药系统	175

四、压力控制释药结肠靶向给药系统	176
五、综合型结肠靶向给药系统	176
六、展望	177
参考文献	177
第七章 肾靶向药物设计	182
第一节 概述	182
第二节 肾脏的构造和基本功能与肾靶向给药原理	183
一、肾脏的构造和基本功能	183
二、近曲小管细胞及其功能	183
三、肾脏给药的靶向细胞	184
四、药物的肾脏作用位点	185
五、肾靶向给药的基本原则	185
六、肾脏对药物的处置特性	186
第三节 药物肾靶向的策略	187
一、生物力学方法	187
二、前体药物方法	187
三、大分子载体方法	187
第四节 低分子质量蛋白质(LMWP)载体肾靶向药物	188
一、肾脏对 LMWP 的吸收	189
二、肾脏对 LMWP-结合物的代谢	189
三、药物与 LMWP 的结合方式	190
四、LMWP-药物复合物在肾溶酶体内的酶解	191
五、药物-LMWP 复合物的合成与鉴别	193
六、药物-LMWP 复合物的靶向性和药理学	195
七、采用 LMWP 为载体肾靶向的实例	196
八、肾脏疾病与 LMWP 的处置	198
九、高剂量的 LMWP 肾靶向	199
十、LMWP 作为肾靶向给药的局限	199
第五节 糖复合物载体肾靶向药物	199
一、AVP-糖基复合物的合成	200
二、AVP-糖基复合物的组织摄取	200
三、AVP-糖基复合物与组织膜的结合	201

四、AVP-糖基复合物在肾膜上结合的抑制效应·····	201
五、糖基复合物在肾脏的分布·····	202
六、结构-动力学关系研究·····	202
七、糖复合物的靶分子·····	203
八、糖复合物作为肾靶向配体的展望·····	204
第六节 γ -谷氨酰基化肾靶向药物·····	205
一、多巴胺前体药物·····	205
二、 <i>N</i> -酰基-谷氨酰磺胺甲噁唑前体药物·····	206
第七节 半胱氨酸-S-复合物肾靶向药物·····	208
第八节 叶酸复合物肾靶向药物·····	209
一、叶酸复合物的潜在肾靶向性·····	209
二、叶酸复合物的局限·····	210
第九节 反义寡核苷酸的肾靶向药物·····	210
一、反义寡核苷酸的作用机制·····	210
二、反义核苷酸的稳定性·····	211
三、反义寡核苷酸的药动学和肾分布·····	211
四、反义寡核苷酸的细胞摄取·····	212
五、反义寡核苷酸的代谢及消除·····	213
六、靶向于近曲小管的反义寡核苷酸的效果·····	213
七、反义寡核苷酸治疗的评价·····	214
第十节 其他肾靶向给药系统·····	214
一、纳米粒给药系统·····	214
二、脂质体给药系统·····	215
第十一节 肾靶向药物研究展望·····	215
一、用于肾靶向的药物·····	215
二、肾靶向的体内和体外模型·····	216
三、展望·····	217
参考文献·····	217
第八章 肿瘤靶向治疗与肿瘤细胞靶向药物设计·····	223
第一节 肿瘤的细胞生物学特征及治疗·····	223
一、肿瘤的细胞生物学·····	223
二、肿瘤组织的形成及分类·····	224

三、肿瘤治疗的局限性	225
第二节 肿瘤靶向治疗的障碍	225
一、肿瘤组织结构及其生理特性	225
二、生理障碍	226
三、细胞、生化屏障及多药耐药性	227
四、药代动力学屏障	227
第三节 肿瘤细胞内药物的靶向传递	228
一、单克隆抗体介导的肿瘤靶向药物设计	229
二、双特异性单抗介导的肿瘤靶向治疗系统	235
三、前体药物肿瘤靶向传递系统	236
四、合成共聚物肿瘤靶向传递系统	238
五、脂质体肿瘤靶向传递系统	239
第四节 肿瘤细胞靶向药物的临床研究进展	240
一、单抗肿瘤靶向治疗与靶向药物的临床研究	240
二、肿瘤靶向前体药物的临床研究	243
三、合成共聚物肿瘤靶向传输系统的临床研究	243
四、脂质体肿瘤靶向传输系统的临床研究	244
五、动物模型实验结果的价值	244
六、肿瘤细胞靶向治疗与靶向药物的展望与存在问题	245
参考文献	246
第九章 肿瘤血管靶向治疗与靶向药物设计	249
第一节 概述	249
第二节 肿瘤生长相关的血管生长的分子调控	250
一、血管及血管内皮细胞	250
二、肿瘤血管的特性与新生血管生成	251
三、生长因子在血管生成中的作用	252
四、整合素在血管生成中的作用	253
五、细胞外基质在血管生成中的作用	253
六、内皮下支持细胞在血管生成中的作用	254
第三节 血管生成的检测与模型	254
一、内皮细胞的来源和培养	254
二、内皮细胞的功能	255

第四节 肿瘤血管靶向治疗和临床前试验	257
一、生长因子受体靶向药物设计	258
二、内皮因子(Endoglin)靶向药物设计	261
三、针对整合素的肿瘤血管靶向药物设计	262
四、肿瘤血管血液凝集的诱导治疗	262
五、其他靶点	264
第五节 肿瘤血管靶向治疗发展	265
参考文献	266
第十章 血管内皮作为靶点的炎症靶向给药系统设计	269
第一节 血管内皮细胞的结构与功能	270
一、血管内皮的结构	270
二、血管内皮的功能	271
第二节 血管内皮细胞与炎症疾病	273
一、炎症的基本过程	273
二、细胞黏附分子	274
三、导致内皮损伤的因素	276
第三节 血管内皮靶向策略	280
第四节 内皮靶向给药系统设计	283
一、针对内皮细胞上活性物质的设计	283
二、抑制内皮活化的信号传导	287
三、抑制血管生成药物	289
四、炎症治疗的其他方法	290
第五节 血管内皮细胞靶向药物研究方法及相关问题	292
一、内皮细胞活性的体外研究	292
二、内皮细胞靶向药物研究中应注意的问题	293
三、展望	295
参考文献	295
第十一章 治疗基因靶向传递系统设计	301
第一节 概述	301
一、基因工程与基因工程药物	301
二、基因治疗	301
三、基因治疗中的基因导入方法分类	303

第二节 一般理化导入技术·····	303
一、显微注射法(microinjection)·····	303
二、裸DNA注射法(naked DNA injection)·····	304
三、电穿孔法(electroporation)·····	304
四、微粒轰击法(particle bombardment)·····	304
五、磷酸钙沉淀法(calcium phosphate coprecipitation)·····	305
第三节 治疗基因脂质体传递系统·····	305
一、阳离子脂质体及其类似物治疗基因传递系统·····	306
二、pH敏感脂质体治疗基因传递系统·····	312
三、融合脂质体治疗基因传递系统·····	316
第四节 治疗基因纳米粒传递系统·····	319
一、治疗基因纳米粒传递系统的制备及特性·····	320
二、纳米粒介导的基因进入细胞的机制·····	321
三、纳米粒的细胞毒性与体内代谢动力学·····	321
四、纳米粒的基因传递效率·····	322
第五节 受体介导的治疗基因传递系统·····	323
一、受体介导的内吞作用与基因转移·····	324
二、DNA结合的传递系统·····	325
三、影响DNA-配体复合物形成的因素·····	325
四、影响受体介导的基因传递的因素·····	326
五、逃逸溶酶体降解的方法·····	326
六、受体介导的体内外基因传递系统的应用·····	327
七、存在的问题与应用前景·····	328
第六节 病毒基因载体系统·····	329
一、反转录病毒载体·····	329
二、腺病毒载体·····	332
三、其他病毒载体·····	334
第七节 肿瘤靶向治疗增殖型溶瘤腺病毒·····	336
一、概述·····	336
二、基因缺失突变策略·····	338
三、利用组织/肿瘤特异性启动子调控病毒的复制·····	338
四、对病毒外壳蛋白进行改造·····	339

第八节 靶向端粒酶的肿瘤基因治疗·····	340
一、端粒与端粒酶·····	340
二、肿瘤组织的端粒酶活性·····	341
三、端粒酶与肿瘤的基因治疗·····	342
四、利用端粒酶启动子实现抗肿瘤基因的定向表达·····	344
五、端粒酶启动子调控的肿瘤特异性增殖病毒·····	346
六、靶向端粒酶的腺病毒载体·····	348
七、端粒酶在肿瘤靶向治疗上的应用与展望·····	349
第九节 治疗基因传递系统的方法评价与靶向性问题·····	350
一、治疗基因传递系统的方法评价内容·····	350
二、治疗基因传递系统的靶向性·····	351
三、目的基因的表达时序性·····	354
四、目的基因的表达水平·····	355
第十节 治疗基因载体系统的临床前评价和临床试验·····	355
一、临床前评价·····	356
二、临床试验·····	358
三、前景和存在的问题·····	360
参考文献·····	361
第十二章 噬菌体呈现技术在靶向药物研究中的应用·····	363
第一节 概述·····	363
第二节 噬菌体呈现技术·····	363
一、噬菌体呈现技术简介·····	363
二、噬菌体呈现库·····	366
第三节 制导配体的产生·····	371
一、已知靶点的配体选择·····	371
二、利用噬菌体呈现技术寻找靶点·····	372
第四节 制导配体性能的优化和工程化·····	374
第五节 噬菌体呈现技术在靶向治疗手段开发中的应用和展望·····	375
参考文献·····	377
第十三章 化学衍生化及重组 DNA 技术在靶向药物设计中的应用·····	379
第一节 载体的选择·····	380
一、白蛋白·····	380