

SN38的活性成分及其抗肿瘤作用机理研究

杨立会, 程晓雪, 赵雨润, 宋倩男, 王艳玲

中奇制药技术(石家庄)有限公司, 河北 石家庄 050000

摘要: SN38是喜树碱的活性代谢产物, 具有显著的抗肿瘤活性, 主要通过抑制拓扑异构酶I发挥作用。但其低水溶性、高毒性及耐药性限制了其临床应用。本文综述了SN38相关药物的研发概况、药物递送系统与作用增强策略、耐药性及其克服方法, 以及其在临床试验中的应用现状。同时, 总结了其抗肿瘤作用机制, 包括拓扑异构酶I抑制、DNA损伤与细胞周期调控、细胞凋亡诱导机制及抗肿瘤选择性。为SN38的进一步开发和优化提供理论依据。

关键词: SN38; 抗肿瘤机制; 拓扑异构酶I; 药物递送; 耐药性

Study on the Active Ingredients of SN38 and its Anti-Tumor Mechanism

Yang Lihui, Cheng Xiaoxue, Zhao Yurun, Song Qiannan, Wang Yanling

Zhongqi Pharmaceutical Technology (Shijiazhuang) Co., LTD. Shijiazhuang, Hebei 050000

Abstract: SN38 an active metabolite of camptothecin, has significant antitumor activity, mainly by inhibiting topoisomerase I. However, its low water solubility, high toxicity and drug resistance limit its clinical application. In this paper, the research and development of SN38-related drugs, drug delivery systems and enhancement strategies, drug resistance and overcoming methods, as well as their application in clinical trials were reviewed. At the same time, we summarized the anti-tumor mechanism, including topoisomerase I inhibition, DNA damage and cell cycle regulation, apoptosis induction mechanism and anti-tumor selectivity. It provides theoretical basis for further development and optimization of SN38.

Keywords: SN38; anti-tumor mechanism; topoisomerase I; drug delivery; drug resistance

前言

SN38作为喜树碱的活性代谢产物, 因其显著的抗肿瘤特性成为癌症治疗研究的热点之一。与其前药伊立替康相比, SN38表现出更强的细胞毒性及更广的抗癌谱。但由于其水溶性低、药代动力学特性差及显著的全身毒性, SN38难以直接作为药物应用于临床。随着纳米药物技术的迅猛发展及对分子机制的深入理解, 研究者通过多种策略优化SN38的药物性能, 提高其在肿瘤治疗中的安全性及有效性。

一、SN38的研究进展及临床应用

(一) SN38相关药物的研发概况

SN38作为一种高效的抗肿瘤活性物质, 其开发和优化一直是药物研发领域的重要研究方向。由于其前药伊立替康通过体内酯酶代谢生成SN38, 而SN38的抗癌活性是伊立替康的百倍以上, 因此针对SN38本身的研究显得尤为重要。当前的研究集中在提高SN38的溶解性和稳定性, 以及克服其在体内分布和代谢上的局限性。天然SN38具有极低的水溶性, 直接进入血液后很难达到稳定的治疗浓度, 这严重限制了其在临床上的独立应用。因此, 研发人员通过化学修饰和前药设计, 使SN38成为能够溶解于水或其他

载体介质的衍生物, 以满足药物开发的基本要求^[1]。多种SN38的前药形式被开发用于增强药物的疗效和稳定性。例如, SN38的聚合物前药通过将SN38与亲水性聚合物结合, 显著提高了其溶解性和生物利用度。一些脂质体包裹的SN38药物也被成功开发, 用于在肿瘤组织中实现更高的局部药物浓度。

除了常规的前药研发, SN38的抗癌谱范围也在不断扩展, 包括针对多种实体瘤和血液肿瘤的研究。基于靶向治疗的需求, 研究者们对SN38的结构进行优化, 设计出具有特异性识别功能的靶向前药^[2]。这些药物在体内代谢成SN38, 从而在肿瘤组织中释放活性成分。这种策略不仅提高了药物的选择性, 还减少了正常组织的毒性反应, 为SN38在临床上的进一步推广奠定了基础。

作者简介:

杨立会(1983-)女, 河北沧州, 硕士研究生、副高工程师, 研究方向: 药物分析;

程晓雪(1991-)女, 河北邯郸, 硕士研究生工程师, 研究方向: 药物分析;

赵雨润(1977-)女, 河北保定, 硕士研究生工程师, 研究方向: 药物分析;

宋倩男(1985-)女, 河北石家庄, 硕士研究生、副高工程师, 研究方向: 药物分析;

通讯作者: 王艳玲(1984-)女, 河北石家庄, 硕士研究生、副高工程师, 研究方向: 药剂学。

（二）药物递送系统与作用增强策略

SN38的水溶性差和全身毒性强使其难以直接应用，药物递送系统成为解决这一问题的重要手段。近年来，纳米技术的快速发展为SN38的递送提供了全新的思路。纳米颗粒、脂质体、高分子胶束等递送载体的应用，大大改善了SN38的药代动力学特性。通过纳米技术，SN38能够更有效地在体内循环，并在肿瘤组织中实现高效靶向递送。这不仅降低了全身毒性，还显著提高了抗肿瘤活性^[9]。药物递送系统的优化通常结合肿瘤微环境的特点，例如低pH值、高还原性和酶的高表达等，使药物能够在肿瘤部位特异性释放。基于此原理的智能递送系统应运而生。这类系统通常采用pH敏感或酶敏感的材料包裹SN38，使其在肿瘤组织中被激活，最大限度地提高药效。另一方面，多功能递送平台也在研究中得到广泛应用^[4]。例如，磁性纳米颗粒和光响应载体不仅可以递送SN38，还能够协同其他治疗手段如热疗和光动力学疗法，从而增强抗肿瘤效果。针对SN38在肿瘤细胞中的耐受性问题，一些研究采用联合治疗策略，将SN38与其他化疗药物或分子靶向药物共同递送。这种策略能够通过多途径、多靶点的协同作用增强药物效应。免疫递送载体也成为新的研究方向。

（三）耐药性与克服方法研究

SN38的耐药性是限制其临床应用的重要问题，其主要机制包括多药耐药蛋白介导的药物外排、拓扑异构酶I的结构突变以及肿瘤微环境的变化等。在这些机制中，多药耐药蛋白如P-gp和MRP2的高表达是导致SN38疗效下降的主要原因。P-gp能够将SN38排出肿瘤细胞，使药物在细胞内无法达到有效浓度。为应对这一问题，研究者开发了多种耐药逆转剂，通过抑制P-gp的功能或表达，使SN38在细胞内积累，从而恢复其活性^[5]。拓扑异构酶I的突变和表达下降也是耐药的重要机制之一。由于SN38的主要作用靶点是拓扑异构酶I，其结构的改变会显著影响药物的结合效率。一些研究集中在寻找能够作用于突变拓扑异构酶I的化合物，以扩大SN38的适用范围^[6]。同时，通过基因编辑技术调控拓扑异构酶I的表达，也是当前研究的重点方向之一。

肿瘤微环境中的代谢改变也会影响SN38的作用效率，例如缺氧和酸性环境可能削弱SN38的细胞毒性。针对此类问题，研究者通过调整药物递送系统的设计，使SN38能够在恶劣的肿瘤微环境中稳定存在，并发挥更强的作用^[7]。一些联合治疗方案通过靶向肿瘤微环境的关键成分，改善了药物的作用条件，从而有效克服耐药性。

（四）SN38在临床试验中的应用现状

SN38相关药物在临床试验中的应用主要集中于实体瘤和血液系统恶性肿瘤的治疗。作为伊立替康的活性代谢产物，SN38表现出更强的抗肿瘤效应。在针对晚期结直肠癌的临床研究中，SN38纳米制剂显示了显著的治疗效果，其肿瘤抑制率和患者生存率均优于传统化疗药物。除此之外，SN38还在乳腺癌、肺癌和胰腺癌的临床试验中取得了积极的结果^[8]。随着免疫治疗和靶向治疗的发展，SN38相关药物在联合治疗中的潜力也得到了进一步验证。例如，SN38与免疫检查点抑制剂的联合试验显示，能够显著提高患者的免疫反应强度，延长无疾病进展生存期。靶向治疗方面，

通过结合抗体药物偶联技术（ADC），SN38被成功开发成针对特定靶点的药物，显著降低了非靶向毒性^[9]。临床试验中也揭示了一些SN38制剂的局限性，例如某些患者对药物反应较差或耐受性不佳。因此，基于个体化治疗的需求，精准医学技术被引入SN38的临床开发中。例如，通过基因检测和肿瘤分型，筛选出对SN38敏感的患者，以实现最佳治疗效果。

二、SN38的抗肿瘤作用机制研究

（一）拓扑异构酶I的抑制作用

SN38作为拓扑异构酶I的高效抑制剂，其抗肿瘤活性主要依赖于对这一关键酶的作用。拓扑异构酶I是参与DNA复制、转录和修复的核心酶之一，通过切割并重接DNA单链，缓解超螺旋应力，维持DNA的拓扑结构稳定性。在肿瘤细胞中，由于快速的增殖需求，拓扑异构酶I的活性显著上调，使其成为理想的靶点。SN38通过结合拓扑异构酶I-DNA复合物，阻止酶与DNA链的分离，从而形成稳定的三元复合物。这种稳定的复合物阻碍了DNA链的重新连接，导致单链断裂的积累^[10]。大量DNA断裂的累积直接激活细胞内的损伤感应机制，进而抑制细胞的增殖和生存。SN38的这一作用对S期细胞尤为显著，因为在DNA复制过程中，拓扑异构酶I的功能需求达到峰值，这使得SN38具有显著的细胞周期特异性^[11]。SN38的靶向作用并非简单的拓扑异构酶I活性抑制，而是通过稳定复合物引发持续性损伤。这种作用方式不仅增强了抗肿瘤效应，还降低了正常细胞因非特异性酶抑制而受到的损害。

拓扑异构酶I的表达水平与肿瘤细胞对SN38的敏感性呈正相关。研究表明，表达水平较高的肿瘤类型对SN38更为敏感，而拓扑异构酶I突变或表达下调的肿瘤则对药物的响应较差。SN38通过对拓扑异构酶I的抑制，能够诱发多种细胞死亡途径的启动，包括凋亡、坏死和自噬，进一步扩大了其抗肿瘤作用的覆盖范围。

（二）DNA损伤与细胞周期调控

SN38通过阻断拓扑异构酶I的功能，导致DNA链断裂累积，从而引发广泛的DNA损伤反应。SN38作用后形成的拓扑异构酶I-DNA复合物会干扰复制叉的推进，产生不可修复的单链和双链断裂。这些DNA损伤激活了细胞内的DNA损伤应答系统，尤其是ATM和ATR信号通路的激活^[12]。ATM和ATR是细胞对DNA损伤的关键感应器，其下游的检查点激酶CHK1和CHK2被进一步磷酸化并激活，从而抑制CDC25磷酸酶的活性，导致细胞周期停滞。

SN38引发的细胞周期停滞主要发生在S期和G2/M期。这是因为DNA损伤无法修复时，细胞将无法完成DNA复制或进入有丝分裂阶段。S期停滞的发生是由于复制叉的崩解和复制泡的积累，这种作用对快速分裂的肿瘤细胞尤为显著。而G2/M期停滞则是由于双链断裂未能修复，阻碍了进入有丝分裂的必需步骤^[13]。通过阻断细胞周期，SN38不仅抑制了肿瘤细胞的分裂增殖，还延长了DNA损伤作用的持续时间，从而增强了其抗肿瘤效应。DNA损伤的积累还通过p53途径激活多种细胞死亡相关基因。

p53作为DNA损伤应答的核心调节因子，能够感应DNA断裂信号，并诱导多种凋亡或停滞相关基因的表达。在p53活性的增强下，细胞选择性地启动修复或凋亡途径，进一步扩大了SN38的抗肿瘤效果。

(三) 细胞凋亡诱导机制

SN38通过多种途径诱导肿瘤细胞凋亡，其核心机制与DNA损伤应答和线粒体功能障碍密切相关。SN38介导的拓扑异构酶I-DNA复合物形成，直接导致DNA损伤的累积和信号转导通路的激活。在ATM和ATR通路的调控下，p53蛋白被磷酸化激活，随后转录多个凋亡相关基因，包括Bax、PUMA和NOXA。这些基因的产物通过调控线粒体通透性，促进细胞凋亡的发生^[14]。

在线粒体凋亡途径中，Bax和Bak等促凋亡蛋白的激活导致线粒体外膜的穿孔，释放细胞色素C进入细胞质中。细胞色素C与凋亡蛋白酶活化因子(Apaf-1)结合并形成凋亡小体，从而招募和激活Caspase-9。Caspase-9进一步激活下游的效应蛋白Caspase-3和Caspase-7，最终导致细胞骨架的解体和核碎片化，从而完成凋亡过程。除了线粒体途径，SN38还能够激活死亡受体介导的外源性凋亡途径^[15]。通过上调FasL和TRAIL等配体的表达，SN38能够与肿瘤细胞表面的死亡受体结合，诱发Caspase-8的活化并启动下游凋亡程序。SN38对ER应激通路的影响也被认为是其诱导凋亡的重要机制之一。在SN38作用下，内质网应激信号增强，通过CHOP等蛋白的调控进一步促进凋亡。

(四) 抗肿瘤作用的选择性

SN38的抗肿瘤选择性来源于其对拓扑异构酶I活性差异的依赖性以及肿瘤微环境的特异性。与正常组织相比，肿瘤组织中拓扑异构酶I的表达显著增高，这是由于快速增殖需求带来的DNA

拓扑应力增加。因此，SN38能够选择性地在肿瘤细胞中形成高浓度的拓扑异构酶I-DNA复合物，从而引发更严重的DNA损伤反应。这种选择性作用减少了对正常细胞的影响，有效降低了药物的全身毒性。

肿瘤微环境中的特异性条件也为SN38提供了作用选择性。SN38通过药物递送系统实现的肿瘤靶向作用，使药物在血液循环中稳定存在，并在肿瘤组织中高效释放。这种递送方式利用了肿瘤血管通透性高和淋巴引流差的特点，将药物集中在病灶区域。与此同时，SN38对肿瘤细胞周期的选择性干扰也是其选择性作用的重要因素。在快速增殖的肿瘤细胞中，S期和G2/M期的停滞更为明显，而正常细胞因增殖速率较低受到的影响较小。SN38的代谢途径和药代动力学特性也体现出一定的选择性。SN38在体内通过葡萄糖醛酸转移酶代谢生成无活性的SN38G，而这一过程在肿瘤组织中的效率较低。差异性代谢进一步增强了SN38在肿瘤细胞中的作用持续性，同时减少了正常组织的暴露风险，为其选择性抗肿瘤作用提供了额外的保障。

三、结语

SN38以其独特的抗肿瘤机制和显著的治疗效果，展现了在癌症治疗领域的巨大潜力。但其水溶性差和毒副作用高等局限性，仍需通过药物递送技术、耐药性克服策略及联合治疗模式等手段进一步优化。未来，基于分子靶向和个体化治疗的研究将为SN38的开发提供新方向，同时多学科交叉合作也将助力其临床转化与推广应用。通过持续的技术创新，SN38有望成为一种更加安全、高效的抗肿瘤药物，为患者带来更大的生存获益。

参考文献

- [1] 武敏. 基于 $\pi-\pi$ 作用的分子自组装及其增溶SN38的应用研究[D]. 内蒙古农业大学, 2023.
- [2] 李洁仪. 负载SN38的脂质辅助高分子纳米粒子用于肿瘤治疗的研究[D]. 华南理工大学, 2023.
- [3] 杨艳芳. 脂质-聚合物杂化纳米体系用于提高SN38载药效率及其功效研究[D]. 华南理工大学, 2023.
- [4] 代云飞. 细胞穿膜肽修饰的SN38用于三阴性乳腺癌抗转移研究[D]. 吉林大学, 2023.
- [5] 杨淳彭. 透明质酸修饰的聚赖氨酸-SN38靶向聚合物胶束的构建及抗肿瘤作用研究[D]. 大连医科大学, 2023.
- [6] 王佳雯, 朱君. 伊立替康活性代谢物SN38对皮肤鳞状细胞癌细胞坏死性凋亡的调节机制[J]. 浙江临床医学, 2022, 24(06): 814-817.
- [7] 王树云. SN38-水凝胶药物递送体系的构建及活性评价[D]. 北京化工大学, 2022.
- [8] 韦清瑜. 以内源白蛋白为运输工具的SN38前药给药体系研究[D]. 华东师范大学, 2022.
- [9] 吴昊. 基于脂质体纳米递药系统共递送SN38与miR-124-3p联合治疗肝癌的研究[D]. 浙江大学, 2021.
- [10] 戴一, 贾晓益, 宋祖荣. SN38与吡啶氮氧化物偶联物的合成及抗肿瘤活性研究[J]. 井冈山大学学报(自然科学版), 2020, 41(05): 22-25.
- [11] 王新宇. 靶向肽修饰的SN38纳米前药的制备及其体内外抗肿瘤和抗血管生成研究[D]. 吉林大学, 2020.
- [12] 陈浩. Hedgehog通路抑制剂维莫德吉促进SN38纳米颗粒在胰腺癌中的递送研究[D]. 浙江大学, 2019.
- [13] 黄纤. 多重响应型SN38载药系统的制备及其逆转肠癌耐药性的研究[D]. 浙江大学, 2019.
- [14] 张宏全. 特异性杀伤胶质瘤干细胞化合物SN38的发现及评价[D]. 南华大学, 2019.
- [15] 毕野. 细胞穿膜肽修饰的SN38前药及其siRNA共递送体系的抗肿瘤研究[D]. 吉林大学, 2018.