

## 聚乙二醇-伊立替康对裸鼠人乳腺癌移植瘤模型的药效学研究

王强<sup>1</sup>, 张祖兵<sup>2</sup>, 王平<sup>1\*</sup>, 田媛<sup>1</sup>, 唐春艳<sup>1</sup>, 刘玉川<sup>1</sup>, 程强<sup>1</sup>, 孙文霞<sup>1</sup>

(1. 成都大学, 四川抗菌素工业研究所, 抗生素药效评价中心, 成都 610052; 2. 成都一平医药科技发展有限公司, 成都 610041)

**摘要** 目的: 评价长效拓扑异构酶 I 抑制剂聚乙二醇-伊立替康 (YP-pegol) 的体内抗肿瘤活性。方法: 将体外传代培养后的人乳腺癌 MCF-7 细胞接种到裸鼠右前肢腋部皮下, 建立裸鼠人乳腺癌移植瘤模型。待肿瘤体积增长至满足试验要求后, 将裸鼠按肿瘤体积随机分为 6 个组即 4 个 YP-pegol 剂量组, 1 个溶媒对照组和 1 个阳性对照组。每 4 天给药 1 次, 共给药 3 次。每周测量裸鼠体重和瘤体积 2~3 次。计算出相对肿瘤体积 (RTV)、相对肿瘤增殖率 (T/C), 并使用 SPSS 13.0 统计软件对各组动物体重、肿瘤体积结果进行统计学处理。疗效评价标准:  $T/C > 40\%$  为无效;  $T/C \leq 40\%$ , 并经方差分析与阴性对照组比较,  $P < 0.05$  表示有效并具有统计学意义; 用单因素方差分析的方法比较各组动物体重数据, 以  $P < 0.05$  表示有统计学意义; 在毒性相当 (动物死亡率和体重下降相当) 的情况下, 对供试品组和阳性对照组的 T/C 进行比较。结果: YP-pegol 各剂量组和阳性对照组的体重均值与溶媒对照组的体重数据均值无显著差异, YP-pegol 对裸鼠体重无明显影响; 给药后第 26 天, 供试品 YP-pegol 20、40、60、90  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  剂量组、阳性对照组 (伊立替康, 60  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 与溶媒对照组比较, 瘤体积 (RTV) 明显小于溶媒对照组 ( $P < 0.05$ ), 并且各治疗组的  $T/C < 40\%$ ; 与阳性对照组比较, YP-pegol 高剂量组 (90  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 肿瘤体积明显低于阳性对照组 ( $P < 0.05$ )。给药后第 62 天, YP-pegol 次高、高剂量组的相对肿瘤体积 (RTV) 与阳性对照组比较, 明显低于阳性对照组 ( $P < 0.05$ )。结论: YP-pegol 对裸鼠人乳腺癌移植瘤具有明显的抑瘤作用并呈现一定的量效关系; YP-pegol 较注射用伊立替康具有更好的疗效。

**关键词:** 聚乙二醇-伊立替康; 拓扑异构酶 I 抑制剂; 人乳腺癌; 移植瘤模型; 抗肿瘤; 活性分析

中图分类号: R 917 文献标识码: A 文章编号: 0254-1793 (2017) 01-0083-07

doi: 10.16155/j.0254-1793.2017.01.10

## Pharmacodynamic study of polyethylene glycol irinotecan on the xenograft tumor model of human breast cancer in nude mice

WANG Qiang<sup>1</sup>, ZHANG Zu-bing<sup>2</sup>, WANG Ping<sup>1\*</sup>, TIAN Yuan<sup>1</sup>, TANG Chun-yan<sup>1</sup>,  
LIU Yu-chuan<sup>1</sup>, CHENG Qiang<sup>1</sup>, SUN Wen-xia<sup>1</sup>

(1. Efficacy Evaluation Center of Antibiotics, Sichuan Industrial Institute of Antibiotics, Chengdu University, Chengdu 610052, China;  
2. Chengdu Yi-ping Medical Science & Technology Development Co. Ltd., Chengdu 610041, China)

**Abstract Objective:** To assess the antitumor activity and safety of the long-acting topoisomerase I inhibitor polyethylene glycol-irinotecan (YP-pegol) using nude mice models of xenograft human breast cancer. **Methods:** The *in*

\* 通信作者 Tel: (028) 84215048; E-mail: wangp\_01198@sina.com  
第一作者 Tel: 15882092549; E-mail: wang\_cduedu@sina.com

*in vitro* cultured human breast cancer cell MCF-7 was inoculated into the subcutaneous of the right forelimb axillary in nude mice to establish the xenograft model of human breast cancer. When the tumor volume met the test requirements, the eligible nude mice were randomly assigned to six groups according to the tumor volume: four YP-pegol dose groups (20, 40, 60, 90 mg · kg<sup>-1</sup>), a solvent control group and a positive control group (irinotecan 60 mg · kg<sup>-1</sup>). The drugs were administered every 4 days for a total of 3 times. The body weight and tumor volume of the mice was measured 2-3 times weekly. The relative tumor volume (RTV) and relative tumor proliferation rate (T/C, %) were calculated according to the formula. Comparing the YP-pegol groups with the solvent control group through the statistical analysis of body weight, RTV and T/C. The body weights and tumor volumes of the six groups were analyzed with SPSS for Windows 13.0 statistical software. Curative effect evaluation standard: if T/C > 40%, invalid; if T/C ≤ 40%, and compared with the solvent control group by variance analysis, P < 0.05 indicated that the YP-pegol therapy for xenograft tumor mice models was effective and there was statistical significance. The body weight data were compared with single factor analysis of variance, and the P < 0.05 indicated that there was statistically significant; if the toxicities were comparable (The mortality and weight decreasing were comparable), then the T/C of the test group was compared with the positive control group. **Results:** The results of weight decreasing in the 6 groups were comparable, and YP-pegol had no significant effect on the weight changes of the model mice; 26 days after the first administration, the YP-pegol groups and the positive control group (irinotecan 60 mg · kg<sup>-1</sup>) exhibited significantly lower of RTV than that in solvent control group (P < 0.05), all T/C < 40%. Compared with the positive control group, RTV was significantly lower in the YP-pegol dose groups (60 and 90 mg · kg<sup>-1</sup> dose group) than that in positive group (P < 0.05); 62 days after the administration, RTV was significantly lower in the YP-pegol 60 mg · kg<sup>-1</sup> dose group and YP-pegol 90 mg · kg<sup>-1</sup> dose group than that in the positive control group (P < 0.05). **Conclusion:** YP-pegol has significant effects of antitumor on xenograft tumor models with dose-response relationship; YP-pegol has better therapeutic effect than irinotecan injection.

**Keywords:** polyethylene glycol irinotecan; topoisomerase I inhibitors; human breast cancer; xenograft tumor model; antitumor; activity analysis

伊立替康 (irinotecan) 于 20 世纪 90 年代上市, 目前已成为晚期肠癌化疗的一线药物, 在癌症化疗过程中得到了广泛的运用。伊立替康进入人体后, 被体内的羧酯酶代谢转化为 20(S)-7-乙基-10-羟基喜树碱 (SN-38), SN-38 与拓扑异构酶 I 结合, 形成药物-拓扑异构酶 I-DNA 三元复合物, 并保持结构稳定, 继而抑制 DNA 缺口修复, 并与复制叉发生碰撞, 导致 DNA 链断裂并终止复制, 进而导致肿瘤细胞裂解死亡。与其他细胞毒类化合物一样, 伊立替康也具有严重的副作用。王伟兰等<sup>[1]</sup>的研究结果显示, 伊立替康在临床上的主要不良反应为骨髓抑制和胃肠道反应, 其中骨髓抑制发生率为 75.00%, 迟发性腹泻发生率为 40.00%, 恶心呕吐发生率为 86.67%。为了降低伊立替康的毒性反应, 聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG) 被用于伊立替康的药物分子修饰。PEG 修饰药物的优点包括降低药物毒性, 在改善药物代

谢动力学与药效学性能的同时, 能够较长时间保留药物分子的内在生物学活性<sup>[2]</sup>。目前, 国外已开发出多种 PEG 化修饰的伊立替康, 最早开发出的 Etirinotecan pegol (EP) 目前已经完成了二期临床试验。HOCH 等<sup>[3]</sup>裸鼠体内进行的药效研究证实, EP 能够抑制移植入裸鼠体内的人类肺癌、结直肠癌、乳腺癌、卵巢癌和胃癌细胞的增殖, 体现出良好的抗肿瘤作用。NAGPAL 等<sup>[4-5]</sup>则在研究中证实 EP 具有良好的安全性。AWADA 等<sup>[6]</sup>则报道了 EP 在二期临床研究中出现的毒副作用, 包括腹泻、疲劳、嗜中性白血球减少症、脱水等, 但仍然优于伊立替康。

聚乙二醇-伊立替康 (YP-pegol) 是由成都一平医药科技发展有限公司对伊立替康原药进行 PEG 化修饰而得到的一种长效的拓扑异构酶 I 抑制剂, 旨在通过 PEG 化修饰改变伊立替康在人体内的药代动力学模型, 减少肾脏与细胞清除, 延长半衰期; 减缓药

物分解、代谢速度,延长药物在肿瘤组织的暴露时间;降低给药频率和单次给药剂量,以达到降低伊立替康毒性的目的。本研究通过建立人乳腺癌 MCF-7 裸鼠移植瘤模型,给予不同剂量供试品(YP-pegol)或阳性对照品(盐酸伊立替康注射液),初步评价 YP-pegol 对人乳腺癌移植瘤模型裸鼠移植瘤增长的抑制作用,并初步比较 YP-pegol 与伊立替康的药效作用。

## 1 材料

### 1.1 试验药物

**1.1.1 供试品** YP-pegol, 黄白色粉末, 由成都一平医药科技发展有限公司提供, 批号 2WM131227, 规格为  $1\text{ g}\cdot\text{瓶}^{-1}$ , 含量 7.0%。本试验供试品 YP-pegol 是由成都一平医药科技发展有限公司对伊立替康原药进行 PEG 化修饰而得到的一种长效的拓扑异构酶 I 抑制剂, 可增强抗肿瘤治疗的活性并降低机体的毒性反应。

供试品 YP-pegol 质控状态: 水分  $\leq 2.0\%$ , 重金属  $\leq 20\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ , 重均相对分子质量:  $(21\pm 3)\times 10^3$ , 分散度 ( $D$ )  $\leq 1.1$ , 无菌: 应符合规定。YP-pegol  $\geq 95.0\%$ , 伊立替康  $\leq 0.5\%$ , SN38  $\leq 0.2\%$ , 其他未知杂质  $\leq 1.5\%$ , 含量(载药量), 6.0%~9.0%。供试品 YP-pegol 经高效液相色谱分析检测, 质量满足上述标准。

试验药物配制方法及步骤如下:

①  $4.5\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$  YP-pegol 溶液(高剂量组)的配制过程: 称取 YP-pegol 样品 1.5 g, 加入 0.9% 氯化钠注射液溶解至 23.33 mL, 对应质量浓度为  $64.3\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}\times 7.0\%=4.5\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ ; 0.22  $\mu\text{m}$  无菌过滤;

②  $3.0\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$  YP-pegol 溶液(次高剂量组)的配制过程: 取高剂量组药液 13.0 mL, 加入 0.9% 氯化钠注射液 6.5 mL, 混匀, 得溶液 19.5 mL, 对应质量浓度为  $42.85\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}\times 7.0\%=3.0\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ ;

③  $2.0\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$  YP-pegol 溶液(中剂量组)的配制过程: 取次高剂量组溶液 10.0 mL, 加入 0.9% 氯化钠注射液 5.0 mL, 混匀, 得溶液 15 mL, 对应质量浓度为  $28.55\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}\times 7.0\%=2.0\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ ;

④  $1.0\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$  YP-pegol 溶液(低剂量组)的配制过程: 取中剂量组溶液 5.0 mL, 加入 0.9% 氯化钠注射液 4.98 mL, 混匀, 得溶液 9.98 mL, 对应质量浓度为  $14.3\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}\times 7.0\%=1.0\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

注意事项: 供试品在生物安全柜内无菌配制, 配制好后用无菌包布包裹已经配制后的药液瓶, 立即送

动物实验室使用, 避免污染。临用前配制。

**1.1.2 阳性对照品** 盐酸伊立替康注射液, 规格为  $2\text{ mL}\cdot\text{支}^{-1}$  (40 mg), 淡黄色或淡黄绿色液体, 生产商为齐鲁制药(海南)有限公司, 批号 1B1E1308006; 在生物安全柜内用生理盐水(溶媒)稀释至实验所需质量浓度 ( $3.0\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ ), 用无菌包布包裹已经配制后的药液瓶, 立即送动物实验室使用。避免污染, 临用前配制。

**1.1.3 阴性对照品(溶媒对照)** 0.9% 氯化钠注射液, 购自四川科伦药业股份有限公司, 规格为  $500\text{ mL}\cdot\text{瓶}^{-1}$ , 批号 14050720。

### 1.2 实验动物

SPF 级 BALB/c 裸鼠, 雌性, 60 只, 购入时 8 周龄; 体重约 16~20 g。购于北京华阜生物科技股份有限公司, 实验动物许可证号为 SCXK(京)2014-0004, 饲养于屏障系统实验室。

动物饲养环境: 温度 20~25  $^{\circ}\text{C}$ , 相对湿度 40%~70%, 换气次数 10~15 次  $\cdot\text{h}^{-1}$ , 照明时间每日 12/12 h 交替照明。

### 1.3 主要试剂、肿瘤细胞株

**1.3.1 主要试剂** 培养基: 改良型 RPMI-1640 培养基, 规格为  $500\text{ mL}\cdot\text{瓶}^{-1}$ , 批号 NYK0992, 赛默飞世尔生物化学制品(北京)有限公司。胰蛋白酶: TRYPSIN 0.25% (1X) Solution, 规格  $100\text{ mL}\cdot\text{瓶}^{-1}$ , 批号 J130038, GE Healthcare life sciences。胎牛血清: Hyclone 胎牛血清, 规格  $100\text{ mL}\cdot\text{瓶}^{-1}$ , 批号 NWA0362, 赛默飞世尔生物化学制品(北京)有限公司。

**1.3.2 肿瘤细胞株** 人乳腺癌 MCF-7 细胞株, 由四川大学华西医院再生医学研究中心提供。

### 1.4 主要试验仪器

电子天平, 型号 BS244S、TE2101-L, 赛多利斯科学仪器(北京)有限公司; 细胞培养箱, HARRIS 牌 3164S/N 型  $\text{CO}_2$  培养箱, 华粤行仪器有限公司; 生物安全柜, HF Safe 1200C 型生物安全柜, 力康生物医疗科技控股有限公司; 倒置显微镜, Motic AE 2000 型倒置显微镜, 麦克奥迪实业集团有限公司。

## 2 方法和过程

### 2.1 人乳腺癌细胞(MCF-7)培养

将人乳腺癌细胞株(MCF-7)传代培养(培养条件为 37  $^{\circ}\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$ , 培养液为含 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 培养基), 每 2~3 天将处于对数增长期的细胞用 0.25% 的胰蛋白酶消化液将细胞消化传代,

当细胞达到所需接种量时,用消化液消化收获处于对数增长期的细胞。将收获的细胞离心后用无血清培养基洗 1~2 次后,镜下计数,并调整细胞浓度为  $1 \times 10^7$  个  $\cdot \text{mL}^{-1}$  的细胞悬液。

## 2.2 肿瘤细胞移植入裸鼠

将调整好浓度的细胞悬液(浓度为  $1 \times 10^7$  个  $\cdot \text{mL}^{-1}$ )接种于 BALB/c 裸鼠右侧腋部皮下,接种体积为每只 0.2 mL,对全部健康 BALB/c 裸鼠进行接种,接种完成后将裸鼠饲养于屏障系统内,待接瘤动

物肿瘤体积长至大于  $50 \text{ mm}^3$  时,淘汰不符合实验条件的动物,将合格的实验动物按瘤体体积分层,随机分为 6 组(每组 6 只)。

## 2.3 给药方法和剂量

给药途径:尾静脉注射;每克体重的给药体积:0.02 mL,溶媒对照组给予等体积的生理盐水。

给药频率:供试品组、阳性对照组均采用每 4 天给药 1 次,共给药 3 次;溶媒对照组同时给予相同体积的生理盐水。详细给药方案见表 1。

表 1 供试品给药方案

Tab. 1 The dosage regimens of YP-pegol

组别 (group)	动物数量 (animal amount)	剂量 (dose)/ ( $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )	浓度 (concentration)/ ( $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	途径 (route)	次数 (times)	每克体重的给 药体积 (dosage volume per gram weight)/mL
溶媒对照组 (solvent control group)	6	0	0	<i>i.v.</i>	3	0.02
YP-pegol 20 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组 (YP-pegol 20 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ group)	6	20	1.0	<i>i.v.</i>	3	0.02
YP-pegol 40 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组 (YP-pegol 40 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ group)	6	40	2.0	<i>i.v.</i>	3	0.02
YP-pegol 60 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组 (YP-pegol 60 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ group)	6	60	3.0	<i>i.v.</i>	3	0.02
YP-pegol 90 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组 (YP-pegol 90 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ group)	6	90	4.5	<i>i.v.</i>	3	0.02
阳性对照组 (positive control group, irinotecan 60 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )	6	60	3.0	<i>i.v.</i>	3	0.02

## 2.4 主要观察测定的指标

小鼠体重和瘤体积测定的频率和方法:在给药期间及给药后对所有实验动物进行观察,记录实验动物的死亡或异常情况;给药前测定体重,给药后每周测定体重 2~3 次,根据体重调整给药量,试验终点动物处死前测定体重。分组前测定 1 次,分组后每周测定体积 2~3 次,直到全部实验动物处死;测量肿瘤的长径 ( $a$ ) 和短径 ( $b$ ),按公式  $V=1/2 \times (a \times b^2)$  计算肿瘤体积 ( $V$ );在阴性对照组实验动物出现第 1 只死亡时即刻处死该组全部实验动物,其余各组实验动物继续按要求观察、测定。

## 2.5 相对肿瘤体积 (RTV) 及相对肿瘤增殖率 (T/C) 的计算

按公式  $\text{RTV}=V_t/V_0$  计算出相对肿瘤体积 (RTV),其中  $V_0$  为初次给药当天 (即  $D_0$ ) 测量所得肿瘤体积,  $V_t$  为每一次测量时的肿瘤体积;按照公式  $T/C=(T_{\text{RTV}}/$

$C_{\text{RTV}}) \times 100\%$  计算相对肿瘤增殖率 (T/C),其中  $T_{\text{RTV}}$  为治疗组 RTV,  $C_{\text{RTV}}$  为阴性对照组 RTV。

## 2.6 数据处理方法

用 SPSS 13.0 统计软件对各组动物体重、肿瘤体积数据进行统计学处理,数据分析方法为  $t$  检验。疗效评价标准:  $T/C > 40\%$  为无效;  $T/C \leq 40\%$ ,并经方差分析与阴性对照组比较,  $P < 0.05$  表示有统计学意义;用单因素方差分析的方法比较各组体重数据,以  $P < 0.05$  表示有统计学意义;在毒性相当 (动物死亡率和体重下降相当) 的情况下,对供试品组和阳性对照组的 T/C 进行比较。

## 3 结果

给药后第 26 天 (即  $D_{26}$ ) 溶媒对照组 (阴性对照组) 出现动物濒死的情况,即刻处死全部阴性对照组实验动物。处死前对全部实验动物进行体重、瘤体积测量,处死后,进行大体解剖,其余各组继续进行观

察和检测。首次给药后第 62 天 (D<sub>62</sub>), 阳性对照组、YP-pegol 低剂量组开始出现动物濒死和死亡, 随即处死全部动物, 大体解剖后, 结束试验。

### 3.1 实验动物体重数据

试验第 26 天时的体重情况见表 2。从表 2 裸鼠

体重数据分析结果来看, 各组体重数据基本相似。由于有的组别实验动物移植瘤肿瘤体积增长较快, 对动物体重波动有一定影响, 从图 1 裸鼠体重变化曲线图看, 各组体重变化相似, 认为本试验结果中的体重变化无意义。

表 2 YP-pegol 对裸鼠人乳腺癌移植瘤模型药效试验结果

Tab. 2 Results of YP-pegol on the tumor xenograft model of human breast cancer in nude mice

组别 (group)	剂量 (dose)/(mg · kg <sup>-1</sup> )	动物数量 (animal amount)		体重 (body weight)/( $\bar{X} \pm s$ )/g	
		D <sub>0</sub>	D <sub>26</sub>	D <sub>0</sub>	D <sub>26</sub>
溶媒对照组 (solvent control group)	0	6	6	22.3 ± 0.3	21.2 ± 1.2
YP-pegol 20 mg · kg <sup>-1</sup> 组 (YP-pegol 20 mg · kg <sup>-1</sup> group)	20	6	6	23.7 ± 0.4	23.0 ± 0.8
YP-pegol 40 mg · kg <sup>-1</sup> 组 (YP-pegol 40 mg · kg <sup>-1</sup> group)	40	6	6	23.1 ± 0.5	23.0 ± 0.3 <sup>△</sup>
YP-pegol 60 mg · kg <sup>-1</sup> 组 (YP-pegol 60 mg · kg <sup>-1</sup> group)	60	6	6	22.3 ± 0.2	22.0 ± 0.7
YP-pegol 90 mg · kg <sup>-1</sup> 组 (YP-pegol 90 mg · kg <sup>-1</sup> group)	90	6	6	23.2 ± 0.7	24.0 ± 0.5 <sup>△△</sup>
阳性对照组 (positive control group, irinotecan 60 mg · kg <sup>-1</sup> )	60	6	6	22.0 ± 0.5	21.4 ± 0.4

注 (note): 1. 与溶媒对照组比较, 无显著差异, 无统计学意义 (compared with the solvent control group, have no obvious difference and statistical significance); 2. 与阳性对照组比较, 有统计学意义, <sup>△</sup>为  $P < 0.05$ , <sup>△△</sup>为  $P < 0.01$  (the body weight was significantly lower than that in positive group. <sup>△</sup>,  $P < 0.05$ ; <sup>△△</sup>,  $P < 0.01$ )

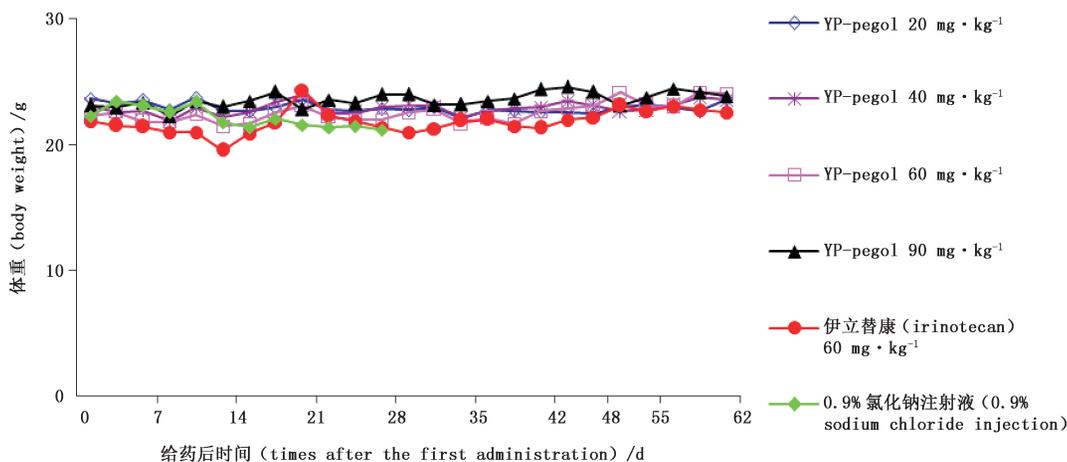


图 1 体重变化趋势

Fig. 1 The tendency of the body weight changes

### 3.2 瘤体积数据及变化情况

表 3 为试验第 26 天和试验第 62 天各组动物瘤体积、RTV 以及 T/C 的具体数据和统计分析结果。由表 3 中数据可见, 与阴性对照组比较, 给药后第 26 天, YP-pegol 的 4 个剂量组、阳性对照组 (伊立替康) 相对肿瘤体积 (RTV) 明显小于溶媒对照组, 均为

$P < 0.05$ , 各治疗组  $T/C < 40\%$ 。与阳性对照组 (伊立替康) 比较, 给药后第 26 天, YP-pegol 高剂量组 (90 mg · kg<sup>-1</sup>) 肿瘤体积明显小于阳性对照组 (伊立替康) 肿瘤体积 ( $P < 0.05$ )。给药后第 62 天, 供试品 YP-pegol 60、90 mg · kg<sup>-1</sup> 剂量组的 RTV 的与阳性对照组比较, 明显小于阳性对照组 (伊立替康 60 mg · kg<sup>-1</sup>)。

表 3 YP-pegol 对裸鼠人乳腺癌移植瘤模型药效试验结果 ( $\bar{X} \pm s$ , 各组动物数  $n=6$ )

Tab. 3 Results of YP-pegol on the tumor xenograft model of human breast cancer in nude mice ( $\bar{X} \pm s$ , animal amount in each group  $n=6$ )

组别 (group)	剂量 (dose) / ( $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )	瘤体积 (tumor volume) / $\text{mm}^3$		RTV ( $D_{26}$ )	T/C <sub>26</sub> / %	RTV ( $D_{62}$ )
		$D_0$	$D_{26}$			
溶媒对照组 (solvent control group)	0	295.50 ± 94.01	3 857.82 ± 747.73	18.61 ± 4.83	100	—
YP-pegol 20 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组 (YP-pegol 20 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ group)	20	326.83 ± 123.53	214.90 ± 127.33	0.48 ± 0.25 *	2.60	8.56 ± 4.42
YP-pegol 40 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组 (YP-pegol 40 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ group)	40	360.50 ± 143.20	37.60 ± 16.40	0.07 ± 0.03 *	0.36	0.23 ± 0.19
YP-pegol 60 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组 (YP-pegol 60 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ group)	60	382.50 ± 133.79	91.73 ± 53.04	0.11 ± 0.05 *	0.59	0.18 ± 0.13 $\Delta$
YP-pegol 90 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组 (YP-pegol 90 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ group)	90	319.83 ± 101.66	14.00 ± 7.62	0.05 ± 0.02 *	0.25	0.01 ± 0.01 $\Delta$
阳性对照组 (positive control group, irinotecan)	60	302.83 ± 94.29	601.24 ± 310.57	0.99 ± 0.46 *	5.31	9.63 ± 2.83

注 (note): 1. RTV 值与溶媒对照组比较, \* 为  $P < 0.05$  (the RTV was significantly lower than that in solvent control group. \*,  $P < 0.05$ ); 2. RTV 值与阳性对照组比较,  $\Delta$  为  $P < 0.05$  (the RTV was significantly lower than that in positive group.  $\Delta$ ,  $P < 0.05$ )

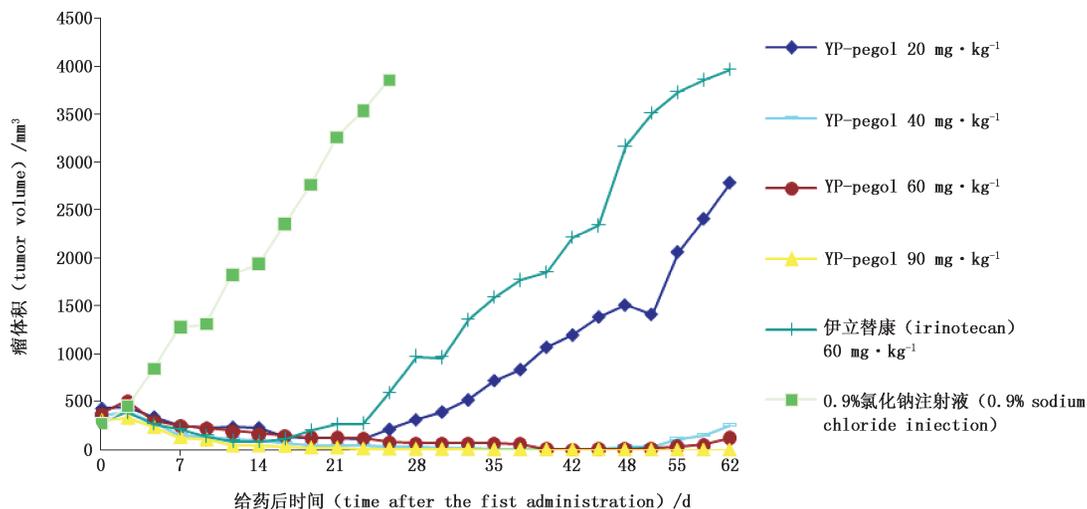


图 2 瘤体积变化趋势

Fig. 2 The tendency of the tumor volume changes

图 2 中瘤体体积变化曲线显示:(1)YP-pegol 高剂量组 ( $90 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )、次高剂量组 ( $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )、中剂量组 ( $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 瘤体体积明显低于阳性对照组 (伊立替康  $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), 说明供试品高剂量、次高剂量、中剂量组抑瘤效果比伊立替康好;(2) 阳性对照组 (伊立替康) 在给药后第 17 天肿瘤体积开始增大回升, 回升速度快; 而 YP-pegol 20、40、60、90  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  剂量组在给药后肿瘤体积回升时间分

别在第 26 天、第 40 天、第 44 天和第 50 天, YP-pegol 各组肿瘤体积回升 (除低剂量组外) 明显较阳性对照组增长缓慢。

#### 4 结论与讨论

综合分析试验期间裸鼠的体重变化和瘤体体积变化, 可以得出, 在本实验条件下:(1) YP-pegol 20、40、60、90  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  及阳性对照品伊立替康  $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  组均对裸鼠人乳腺癌 MCF-7 移植瘤有明显的抑制作

用,并呈现出一定的量效关系;(2)供试品组、阳性对照组在给药后到试验结束时未出现动物死亡情况,即供试品与阳性对照品在本试验条件下的毒性反应无差异,因此认为 YP-peogl 40、60、90 mg·kg<sup>-1</sup> 组与阳性对照品伊立替康(60 mg·kg<sup>-1</sup>)组相比较,在毒性相当的情况下,显示出更好的治疗效果。

目前临床上针对癌症的治疗,主要是手术治疗,辅以化疗等手段,取得了一定的效果。但部分患者由于自身健康状况等因素,无法通过手术治疗,这种情况下,化疗就成为最有效的治疗手段。由于受制于肿瘤干细胞原发性耐药<sup>[7]</sup>等因素,抗癌治疗失败率非常高,导致患者生存期无明显改善。研究显示,肿瘤细胞对伊立替康耐药,主要是因为肿瘤细胞内乳腺癌耐药蛋白(BCRP)<sup>[8]</sup>过量表达,导致细胞内药物浓度下降。由于 Topo I 酶抑制剂耐药细胞株未表现出交叉耐药性<sup>[9]</sup>,故可以通过与其他化疗药物联合用药的方式逆转肿瘤细胞的耐药性,目前国内临床上已有伊立替康与西妥昔单抗<sup>[10-12]</sup>、贝伐单抗<sup>[13]</sup>、氟尿嘧啶亚叶酸钙<sup>[14]</sup>、顺铂<sup>[15]</sup>等抗肿瘤药物联合运用治疗癌症的研究报道,并取得了不错的疗效。YP-peogl 作为一种经过 PEG 修饰后的长效拓扑异构酶 I 抑制剂,相比伊立替康原药,YP-peogl 具有更低的清除率和更高的血药浓度,以及更好的治疗效果。将 YP-peogl 与其他药物合用,势必能取得更好的疗效。

#### 参考文献

- [1] 王伟兰,朱曼,郭代红,等.伊立替康临床应用的安全性研究[J].中国药业,2011,20(3):40  
WANG WL, ZHU M, GUO DH, *et al.* Safety study on clinical application of irinotecan[J]. *China Pharm*, 2011, 20(3):40
- [2] VEERAN GK, GURU VB. Water soluble polymers for pharmaceutical applications[J]. *Polymers*, 2011, 3(4):1972
- [3] HOCH U, STASCHEN CM, JOHNSON RK, *et al.* Nonclinical pharmacokinetics and activity of etirinotecan pegol (NKTR-102), a long-acting topoisomerase I inhibitor, in multiple cancer models[J]. *Cancer Chemoth Pharmacol*, 2014, 74(6):1125
- [4] NAGPAL S, RECHT CK, BERTRAND S, *et al.* Phase II pilot study of single-agent etirinotecan pegol (NKTR-102) in bevacizumab-resistant high grade glioma[J]. *J Neurooncol*, 2015, 123(2):227
- [5] NAGPAL S, RECHT LD. Etirinotecan pegol DNA topoisomerase I inhibitor oncolytic[J]. *Drug Future*, 2013, 38(4):227
- [6] AWADA A, GARCIA A A, CHAN S, *et al.* Two schedules of etirinotecan pegol (NKTR-102) in patients with previously treated metastatic breast cancer: a randomised phase II study[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(12):1216
- [7] 保秋萍,李惠民.肿瘤干细胞的耐药性与耐药机制[J].中国组织工程研究与临床康复,2011,15(1):116  
BAO QP, LI HM. Drug resistance and its mechanisms of cancer stem cells[J]. *J Clin Rehabil Tissue Eng Res*, 2011, 15(1):116
- [8] DOYLE LA, ROSS DD. Multidrug resistance mediated by the breast cancer resistance protein BCRP (ABCG2)[J]. *Oncogene*, 2003, 22(47):7340
- [9] AISNER J, MUSANTI R, BEERS S, *et al.* Sequencing topotecan and etoposide plus cisplatin to overcome topoisomerase I and II resistance: a pharmacodynamically based phase I trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(7):2504
- [10] 徐建明.西妥昔单抗单药或与伊立替康联合治疗伊立替康耐药的转移性结直肠癌[J].循证医学,2006,6(5):274  
XU JM. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer[J]. *J Evid Based Med*, 2006, 6(5):274
- [11] 王若峥,陈志强,吾甫尔,等.西妥昔单抗联合化疗治疗中晚期恶性肿瘤[J].中国癌症杂志,2007,17(8):653  
WANG RZ, CHEN ZQ, WU PE, *et al.* Cetuximab plus chemotherapy and/or radiotherapy in the treatment of refractory metastatic cancer[J]. *Chin Oncol*, 2007, 17(8):653
- [12] 林榕波,郭增清,陈奕贵,等.西妥昔单抗联合伊立替康治疗化疗耐药晚期结直肠癌[J].中国癌症杂志,2008,18(1):79  
LIN RB, GUO ZQ, CHEN YG, *et al.* Cetuximab combined with irinotecan in the treatment of chemotherapy-resistant advanced colorectal cancer[J]. *Chin Oncol*, 2008, 18(1):79
- [13] 郑航,陈锦章,廖旺军,等.贝伐单抗联合伊立替康治疗转移性结直肠癌的近期疗效观察[J].南方医科大学学报,2006,26(5):689  
ZHENG H, CHEN JZ, LIAO WJ, *et al.* Efficacy of Avastin in combination with irinotecan for metastatic colorectal cancer[J]. *J South Med Univ*, 2006, 26(5):689
- [14] 胡文蔚,王赫,孙文辉.伊立替康联合氟尿嘧啶亚叶酸钙治疗转移性大肠癌31例临床观察[J].中国癌症杂志,2008,18(1):77  
HU WW, WANG H, SUN WH. The 31 cases of clinical observation of irinotecan combined with 5-fluorouracil and leucovorin in treatment of metastatic colorectal cancer[J]. *Chin Oncol*, 2008, 18(1):77
- [15] 王慧娟,闫相涛,路平,等.伊立替康联合顺铂与依托泊苷联合顺铂方案一线治疗广泛期小细胞肺癌的多中心临床研究结果[J].中国癌症杂志,2011,21(10):783  
WANG HJ, YAN XT, LU P, *et al.* Irinotecan plus cisplatin versus etoposide plus cisplatin as the first-line therapy for extensive-disease small cell lung cancer: preliminary results of a multicenter clinical study[J]. *Chin Oncol*, 2011, 21(10):783

(本文于2016年3月14日收到)