

抗肿瘤药物的研发现状

王子豪 刘祚铭 王倩陈 紫昕 陈小静 石欣雨 张蕊^[通讯作者]

(沈阳药科大学 110016)

摘要：癌症已经越来越成为危害人体健康的一大因素，不仅对患者的身体造成恶劣的影响，还损害了患者的身心健康。因此，对于新型抗癌药物的研发显得尤为重要。传统的抗癌药物以细胞毒素为主，但是近年来我们发现蛋白质类药物逐渐成为了抗癌药物的一颗新星。蛋白质类抗癌药物凭借其优势在逐渐走向主流。本文主要为大家介绍抗癌药物的最新现状，以及为大家介绍最新的蛋白质类抗癌药物。

关键词：蛋白质类药物；多肽；单抗

传统的抗癌药物主要以小分子为主要成分，例如细胞毒素，对癌细胞有着较强的杀伤能力。但是人们发现这类药物不仅可以杀伤癌细胞，还对人体自身的细胞具有很强的杀伤能力，具有很强的副作用。所以研究人员不断地开发新型的抗癌药物。近年来，研究人员关于抗肿瘤药物的研发已经逐渐从化学小分子转向了生物大分子。而蛋白质类抗肿瘤药物也逐渐走向市面。蛋白质类药物具有高活性、低毒性、特异性强、生物功能明确、有利于临床应用，可用于治疗多种恶性肿瘤和病毒感染性疾病。

1. 新型抗肿瘤药物与抗体工程的应用

1.1 多肽

多肽是人体体内一种重要的蛋白质分子，可以应用于治疗和诊断试剂在生物技术，具有生物相容性、低成本、可调节的生物活性、化学多样性和特异性靶向性等优势。研究者们考虑通过改变原始肽的序列这一途径来改善其代谢不稳定性。例如，考虑引入特定编码或未编码的氨基酸分子和 D-型结构类似物，以及环化、DNA 重组技术。这些创新性改造方法被证明在多肽类药物递送、纳米医学智能应用方面取得了重大进展。^[1]

最新的科学研究表明，天然蛋白质中的生物活性肽参与了这些生理功能的调节。正是因为这些生物活性肽可以发挥有益人体健康的功能特性，在过去的几十年中，人们从未停止以此类多肽作为先导化合物开发功能食品或营养药物的努力。^[2]在食品工业中，这种生物活性肽可以用作防腐剂或抗氧化剂，以防止食品变质。此外，肽含有多种功能性质，可作为改变食品成分溶解度、保水性和脂肪结合能力以及凝胶形成的工具。在制药工业中，肽可以用作抗氧化剂，但也可以用作抗高血压、抗凝血剂和免疫调节化合物，以及其他功能。基于其性质，肽可用于开发功能性食品和营养食品。^[3]

截至 20 世纪 60 年代，人们所发现的具有重要生理及药理活性的化合物已达 2000 多种，如鱼类肽、海绵肽、海藻肽等等。以鱼类肽为例，许多生物活性分子，如存在于鱼肌肉蛋白、鱼皮胶原蛋白和鱼骨、内脏等富含蛋白质的部位的鱼蛋白水解物和生物活性肽，可从海洋侧流中分离出来，提取分离方法也多种多样。现已证明，许多海洋活性肽类具有抗肿瘤、抗艾滋病、抗真菌、抗病毒及免疫调节等生理活性。^[4]

2. 单抗应用

随着免疫学、基础生物学、材料科学、方法学等新技术的不断完善，单克隆抗体在免疫分析领域的应用将呈现出许多新的亮点，不仅在基础研究领域，而且在某些上架到床的商品化产品中也将呈现出许多新的亮点。同时，与多克隆抗体相比，单克隆抗体在现代免疫分析中显示出明显的优势。此外，其他技术的进步也有力地推动了现代免疫分析技术的发展，并使其广泛扩展到更多的研究和工业领域。例如，一些公司已经开发出热启动 Taq DNA 聚合酶，使用中和单克隆抗体直接靶向 Taq，以抑制非特异性扩增并获得所需的

PCR 产物。^[5]

2. 抗肿瘤酶的应用

除 L-门冬酰胺酶、甲硫氨酸酶、组氨酸酶、精氨酸酶、谷氨酰胺酶等抗肿瘤酶外，有研究表明，胰蛋白酶原和糜蛋白酶原的混合物具有抗肿瘤的潜力，且这种新疗法已被证明具有有效的抗肿瘤作用——这些酶能使癌症干细胞(CSCs)变得更加敏感，从而使化疗和放疗更有效，利于癌症治疗。^[6]

总结与展望：

我们通过这几年的调查发现，传统的抗肿瘤药物对人体的伤害很大，并且也达不到预期的治疗效果。随着生物技术的不断发展，我们对于药物的研发已经来到了生物大分子的时代。蛋白质是生物代谢过程中一种最重要的生物大分子，因此对于肿瘤的治疗来说，蛋白质的含量以及分子构象也至关重要。目前，蛋白质类药物已经进入到一个全面快速发展的阶段，其中以单抗和多抗两种药物最常见。我们相信，随着科研的不断进展，未来会有更多的蛋白质大分子药物上市，为人类治疗肿瘤提供更多的手段。

参考文献

- [1] Tesaro D, Accardo A, Diaferia C, Milano V, Guillon J, Ronga L, Rossi F. Peptide-Based Drug-Delivery Systems in Biotechnological Applications: Recent Advances and Perspectives. *Molecules*. 2019 Jan 19;24(2):351. doi: 10.3390/molecules24020351. PMID: 30669445; PMCID: PMC6359574.
- [2] Chakrabarti S, Guha S, Majumder K. Food-Derived Bioactive Peptides in Human Health: Challenges and Opportunities. *Nutrients*. 2018 Nov 12;10(11):1738. doi: 10.3390/nu10111738. PMID: 30424533; PMCID: PMC6265732.
- [3] Ucak I, Afreen M, Montesano D, Carrillo C, Tomasevic I, Simal-Gandara J, Barba FJ. Functional and Bioactive Properties of Peptides Derived from Marine Side Streams. *Mar Drugs*. 2021 Jan 29;19(2):71. doi: 10.3390/md19020071. PMID: 33572713; PMCID: PMC7912481.
- [4] 李勇. 肽营养与健康[C]//营养健康新观察(第四十九期): 肽营养与健康. 2018:5.
- [5] Gao Y, Huang X, Zhu Y, Lv Z. A brief review of monoclonal antibody technology and its representative applications in immunoassays. *J Immunoassay Immunochem*. 2018;39(4):351-364. doi: 10.1080/15321819.2018.1515775. PMID: 30204067.
- [6] Aitor González-Titos, Pablo Hernández-Camarero, et al. Trypsinogen and chymotrypsinogen: potent anti-tumor agents. *Expert Opin Biol Ther*. 2021 Dec;21(12):1609-1621. doi: 10.1080/14712598.2021.1922666.