综 述

基于细胞外基质的胰腺癌纳米治疗策略

贾 铭，李春红
西南医科大学药学院 药剂学教研室（泸州 646000）

【摘 要】**目的** 通过阐述目前基于细胞外基质构建纳米递药系统治疗胰腺癌的主要策略，为胰腺癌治疗基础研究提供思路与方向。**方法** 查阅国内外相关期刊文章，整理出其研究思路和结果并总结存在的优缺点。**结果** 基于胰腺癌细胞外基质的治疗可作为一种除直接针对癌细胞以外的有效治疗策略，通过调节重塑细胞外基质成分来增加药物渗透，扰乱胰腺癌细胞赖以生存的微环境的方式协同纳米递药系统能够展现出优异的促药物渗透作用和更优异的治疗效果。**结论** 胰腺癌细胞外基质成分复杂多样，与癌细胞和非癌细胞有着密切的相互作用，细胞外基质成分的消融在促进药物进入肿瘤核心，增强疗效的同时也可能导致癌症的进一步扩散转移。另外，在胰腺癌组织中，细胞外基质成分的过度积累扭曲了其正常结构，出现了与其他实体瘤不同的特性即压迫血管系统导致间质的低血管性。因此，在设计这方面的治疗策略时应进行多方面考虑。

【关键词】胰腺癌 纳米粒 细胞外基质
【中图分类号】R944.9 **文献标志码** A **DOI**：10.3969/j.issn.2096-3351.2021.05.013

Nanotherapeutic strategy for pancreatic cancer based on extracellular matrix

JIA Ming，LI Chun-hong
Department of Pharmaceutical Sciences，School of Pharmacy，Southwest Medical University，Luzhou 646000，China

【**Abstract**】**Objective** To provide ideas and directions for the basic research on pancreatic cancer treatment by elaborating on the current main strategy of constructing a nano-drug delivery system based on extracellular matrix for the treatment of pancreatic cancer. **Methods** The relevant domestic and foreign journal articles were consulted to sort out the research ideas and results and summarize the advantages and disadvantages. **Results** The pancreatic cancer treatment based on extracellular matrix can be used as an effective therapeutic strategy in addition to directly targeting cancer cells. By regulating the remodeling of extracellular matrix components to increase drug penetration, and disrupting the microenvironment on which pancreatic cancer cells rely for survival，the synergistic nano-drug delivery system can show excellent drug penetration promotion and better therapeutic effect. **Conclusion** Extracellular matrix components of pancreatic cancer are complex and diverse, and have close interactions with cancer cells and non-cancer cells. Ablation of extracellular matrix components promotes drug entry into the core of tumor and enhances the therapeutic efficacy，but may also lead to further spread and metastasis of cancer. In addition, the excessive accumulation of extracellular matrix components distorts the normal structure of pancreatic cancer tissues, resulting in different characteristics from other solid tumors，namely，the compressed vascular system leads to interstitial hypovascularity. Therefore，many aspects should be taken into consideration in the design of therapeutic strategies in this area.

【**Key words**】Pancreatic cancer Nanoparticles Extracellular matrix

---

基金项目：国家自然科学基金（81803478）；四川省科技厅创新苗子工程项目（2017RZ0048）
第一作者简介：贾 铭，硕士生。
通信作者：李春红，教授，硕导，博士。E-mail：lispringhong@126.com

胰腺癌(pancreatic cancer)是最具侵袭性和致命性的恶性肿瘤之一,约90%为起源于腺管上皮的导管腺癌(PDAC),5年生存率低于5%,如果发生癌症转移,生存率可降至6个月以下,被誉为"癌症之王"[1-4]。究其原因,很大程度上归因于PDAC独特的肿瘤微环境(tumor microenvironment,TME)即癌细胞被大量致密的纤维基质成分包裹[5-6]。这种促结缔组织增生诱导的PDAC细胞周围纤维化细胞外基质的沉积成为其特殊微环境的主要特征之一。细胞外基质(extracellular matrix,ECM)是一个由结构蛋白、衔接蛋白、蛋白聚糖和酶组成的致密网络,存在于所有组织中,主要为组织的稳态提供生化和结构支持[7]。其成分包括胶原蛋白、纤连蛋白、蛋白聚糖和透明质酸,以及催化活性酶和蛋白酶。通过分泌的各种趋化因子、细胞因子和生长因子,ECM和相关细胞之间存在平衡的相互作用,构成了具有各种功能状态的动态微场所[8]。与其他肿瘤相比[9],在PDAC中,ECM沉积显著增加,阻碍药物向肿瘤核心的递送以及免疫细胞的浸润,并且扭曲了胰腺组织的正常结构,产生高间质液压力,导致血管塌陷,从而进一步限制药物从循环中的吸收,成为PDAC治疗的严重障碍(如图1)。文献显示,仅有给药剂量0.8%的纳米粒被递送至胰腺癌[10]。在PDAC中,一些异常高表达ECM成分在维持其特殊生长环境促进增殖的同时更是密切关联着其强大的侵袭转移能力[11]。但从另一方面来看,正是这种过量而致密物理屏障在隔绝癌细胞不被化疗和免疫细胞攻击的同时在一定程度上也限制了其扩散转移[12],成为一把"双刃剑"。由此可见,这种强有力的促结缔组织增生反应导致的异常高表达ECM在PDAC的生长发病机制中至关重要,使得针对ECM组成成分的治疗成为治疗PDAC的一种有力的潜在策略。因此,本文就目前一些基于ECM主要的纳米粒治疗策略研究作简单的阐述和讨论,如图2。

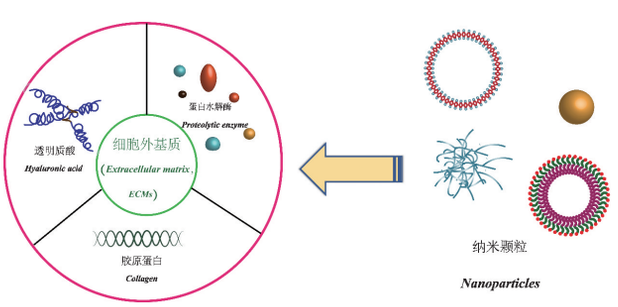


图1　纳米颗粒与细胞外基质概述图

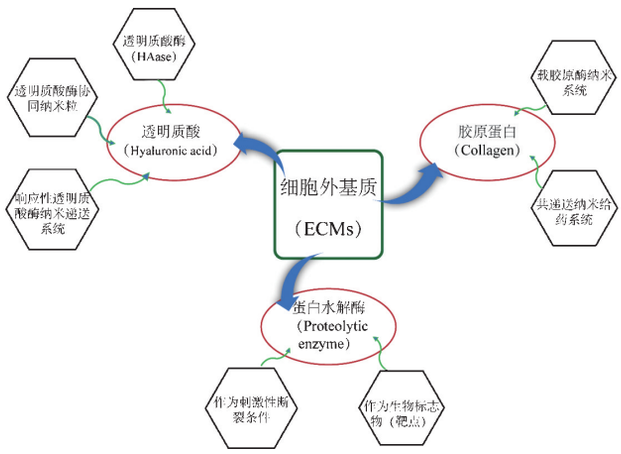


图2　基于ECM治疗策略示意图

2　透明质酸(hyaluronic acid,HA)

透明质酸作为胰腺肿瘤ECM中的关键成分,是一种亲水性糖胺聚糖,其在PDAC内的高表达成为肿瘤间质液压力(IFP)增加,血管坍塌的主要因素,限制了有效抗肿瘤药物以及抗肿瘤免疫细胞的浸润[13],并且密切关联着癌症增殖转移[14]。研究显示,临床胰腺癌患者中HA高度沉积者相较于低HA积累者,其总体中位生存期(OS)足足缩短15个月[15],这种积累成为胰腺癌患者预后差的主要因素之一。

透明质酸酶(hyaluronidase,HAase)是一类针对透明质酸的内源性降解酶,能够快速翻转HA,将其降解为寡糖和极低分子量透明质酸。结合HAase的治疗策略为恢复正常IFPs,扩张肿瘤组织微血管,为促进药物获取提供了新的方向。在PDAC基因工程小鼠模型中进行的短期存活研究[16]显示,与吉西他滨(Gem)单药治疗相比,联合应用聚乙二醇化人重组透明质酸酶(PEGPH20)和Gem,迅速持续的耗竭HA后增强了肿瘤灌注、血管通透性,促进了Gem在肿瘤核心瘤内给药。随后,Gary J Doherty等[13]的研究进一步确定了PEGPH20与Gem在高HA沉积的IV期胰腺癌中的优异疗效,这意味着这种"先后顺序"的联合用药,通过HA的耗竭能够有效促进药物递送,降低PDAC对化疗的不敏感性。值得注意的是,单纯的HAase受到机体系统的限制,包括血清半衰期缩短、酶功能的丧失、威胁生命的副作用以及肿瘤部位低蓄积,而HAase协同纳米粒子(NPs)成为这种问题的有效解决方式之一。将重组人透明质酸酶PH20(rHuPH20)结合在聚乳酸-羟基乙酸共聚物-

聚乙二醇（PLGA-PEG）纳米粒子的表面，然后锚定相对低密度的PEG层，在侵袭性4T1乳腺癌肿瘤动物模型中减少了rHuPH20的暴露以规避rHuPH20介导的清除[17]，促进rHuPH20在肿瘤部位的积聚。将HAase进行人为修饰，通过巯基与具有还原响应载药纳米凝胶表面结合，以帮助载药纳米凝胶顺利入侵胰腺肿瘤组织深处，增加响应释放的药物在肿瘤核心的浓度[18]。更进一步，HAase通过pH敏感连接器（MMfu）与具有生物相容性的葡聚糖聚合物（Dex）连接，避免机体对HAase清除的同时实现了HAase在肿瘤低pH微环境中的响应性释放[19]。HA的耗竭重塑了ECM组成成分，使得IFP重新正常化，限制肿瘤生长，HAase作为HA极为有效的消融手段，在促进药物吸收渗透方面也表现不俗，而这一点在临床上已经得到了实际应用[20-21]，因此，在这种原理前提下使得负载HAase的纳米递药系统在高表达HA的肿瘤组织中显示出异常优异的效果。

3 胶原蛋白（collagen）

胶原蛋白作为ECM中另一主要成分，同样参与TME的纤维化和ECM结构构建，与HA相仿，病理性胶原蛋白的过量产生会导致化学抗性和限制药物吸收，潜在的影响癌细胞行为[22]，加剧癌症进展。类似于从ECM中耗竭HA的策略，大量学者也已经尝试促使胶原蛋白分解来增加药物递送，并且胶原酶（collagenase）已被FDA和EMA批准用于治疗手掌纤维瘤病（一种胶原蛋白过度积累纤维化疾病）[23]。Assaf Zinger团队[24]开发了一种100 nm包裹胶原酶的脂质体，旨在保护胶原蛋白酶在血液运送中避免过早的失活并延长其在靶点的释放。在小鼠PDAC模型进行抗肿瘤评估中，这种先用包裹胶原酶的脂质体然后用紫杉醇胶束预处理后的肿瘤，比先用空白脂质体然后再用紫杉醇胶束预处理的肿瘤小87%左右，这意味着胶原蛋白的分解也能有效改善化疗药物的治疗效果。利用PEG在血液系统中免清除能力，将胶原蛋白酶与其共同结合在经聚多巴胺粘附层（PDA）表面改性的载有阿霉素（Dox）的PLGA纳米粒子上[25]，在4T1乳腺癌模型评估中，相对于游离酶，这种方式大大提高酶分解胶原的有效率并获得在运送途径中的稳定性，更重要的是实现了化疗药物Dox与胶原酶的共递送，消除了因前后给药间隔可能造成的癌症扩散风险以及疗效差异。在实现共递送的基础上进一步考虑到TME的特性，一种基于PLGA-PEG-PLGA聚合物的热敏水凝胶结合了HER2靶向的单克隆抗体曲妥珠单抗和胶原酶（Col/Tra/Gel）被用于肿瘤治疗。以HER2阳性的BT474荷瘤小鼠作为模型，用Col/Tra/Gel治疗的小鼠肿瘤组织中的胶原密度降低且凋亡细胞死亡增强，显示出比临床曲妥珠单抗制剂静脉注射更好的抗肿瘤效果[26]。更重要的是，热敏响应使得酶和化疗药物获得更加完全地释放，活性得到增强的同时降低制剂因释放问题造成的损耗。另外，理论上，胶原酶的使用对于提高药物渗透性特别有吸引力。但事实上，胶原酶在改善癌症治疗中的临床应用却是很少，这可能归因于与HAase裂解机制差异。HAase是将线性HA降解为短寡糖，而胶原酶是在沿着胶原三螺旋的不同位点裂解，这些裂解产物不能有效地与胶原纤维分离，导致胶原酶治疗的胶原结构只有微小的局部变化，使其应用受限[27]。

4 蛋白水解酶（proteolytic enzyme）

ECM中还含有丰富的有助于基质重塑的蛋白水解酶，而基质金属蛋白酶（MMPs）是其关键的蛋白水解酶，长期以来被认为在癌症发生、肿瘤生长和转移中起重要作用。研究显示MMP-1、MMP-2、MMP-7、MMP-9、MT1-MMP、MT2-MMP和MT3-MMP在PDAC中表达，其中MMP-2、MMP-7和MMP-9更是被认为是PDAC的生物标志物[28]。将非底物MT1-MMP结合肽修饰在Gem和埃罗替尼（ERL）共载纳米粒子上作为靶头，其在PDAC小鼠模型中显示出高效的摄取能力[29]。另外，以MMP-9作为肽切割刀，通过合成一种MMP-9可切割的底物性脂肽与纳米囊泡结合。纳米囊泡最外面的PEG基团保护底物脂肽不被MMP-9水解，然而在谷胱甘肽水平升高条件下，最外层PEG被还原移除，囊泡上底物脂肽暴露于MMP-9促使断裂扰乱脂质双分子层，导致包裹的内容物释放。与没有MMP-9底物脂肽结合的囊泡相比，MMP-9响应型纳米囊泡对肿瘤生长的控制更好[30]。这意味着MMPs可以作为基于ECM治疗PDAC的靶向目标或刺激条件来优化策略。

5 讨论

在其他实体瘤中同样存在与PDAC类似的ECM成分来阻碍药物递送和促进疾病发展，只不过这一点在PDAC中尤其显著。加之PDAC细胞缺乏特异性的生物标志物，而针对常见的生物标志物同样是低

效的,因此TME靶向治疗被认为是一种优化策略。而ECM作为其微环境的重要环节,瞄向ECM设计不同的多功能给药策略来扰乱胰腺肿瘤细胞生存和生长所依赖的特殊环境,或者利用ECM组成成分作为特殊刺激条件来实现药物的控制释放不失为一种有效的PDAC优化治疗策略。值得注意的是,ECM的消融破坏了这种具有隔绝作用的物理屏障,可能存在癌细胞进一步扩散和转移的潜在风险,加剧疾病的发展,而在这方面的研究却相对较少。另外,与其他实体瘤不同的是,在PDAC中没有抗血管生成剂被证明是临床有效的[31-32]。PDAC中过多细胞外基质成分的积累扭曲了其一般结构,其脉管系统受到增加的间质液压力影响,形成压迫的血管系统,导致间质的低血管性,而这一点又在一定程度上限制了通过血液运输的ECM治疗策略。

参 考 文 献

[1] Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(44): 9694-9705.

[2] Ansari D, Tingstedt B, Andersson B, *et al*. Pancreatic cancer: yesterday, today and tomorrow[J]. Future Oncol, 2016, 12(16): 1929-1946.

[3] Goral V. Pancreatic cancer: pathogenesis and diagnosis[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(14): 5619-5624.

[4] Lin QJ, Yang F, Jin C, *et al*. Current status and progress of pancreatic cancer in China[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(26): 7988-8003.

[5] Chen XL, Zhou WX, Liang C, *et al*. Codelivery nanosystem targeting the deep microenvironment of pancreatic cancer[J]. Nano Lett, 2019, 19(6): 3527-3534.

[6] Ho WJ, Jaffee EM, Zheng L. The tumour microenvironment in pancreatic cancer - clinical challenges and opportunities[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2020, 17(9): 527-540.

[7] Hosein AN, Brekken RA, Maitra A. Pancreatic cancer stroma: an update on therapeutic targeting strategies[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 17(8): 487-505.

[8] Wohlrab J, Wohlrab D, Wohlrab L, *et al*. Use of hyaluronidase for pharmacokinetic increase in bioavailability of intracutaneously applied substances[J]. Skin Pharmacol Physiol, 2014, 27(5): 276-282.

[9] Zhong Y, Macgregor-Das A, Saunders T, *et al*. Mutant p53 together with TGFβ signaling influence organ-specific hematogenous colonization patterns of pancreatic cancer[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(6): 1607-1620.

[10] Wilhelm S, Tavares AJ, Dai Q, *et al*. Analysis of nanoparticle delivery to tumours[J]. Nat Rev Mater, 2016, 1(1):7-12.

[11] Korc M. Pancreatic cancer-associated stroma production [J]. Am J Surg, 2007, 194(4): S84-S86.

[12] Liang C, Shi S, Meng QC, *et al*. Do anti-stroma therapies improve extrinsic resistance to increase the efficacy of gemcitabine in pancreatic cancer?[J]. Cell Mol Life Sci, 2018, 75(6): 1001-1012.

[13] Doherty GJ, Tempero M, Corrie PG. HALO-109-301: a phase III trial of PEGPH20 (with gemcitabine and nab-paclitaxel) in hyaluronic acid-high stage IV pancreatic cancer[J]. Future Oncol, 2018, 14 (1): 13-22.

[14] Sohr S, Engeland K. RHAMM is differentially expressed in the cell cycle and downregulated by the tumor suppressor p53[J]. Cell Cycle, 2008, 7(21): 3448-3460.

[15] Whatcott CJ, Diep CH, Jiang P, *et al*. Desmoplasia in primary tumors and metastatic lesions of pancreatic cancer [J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(15): 3561-3568.

[16] Jacobetz MA, Chan DS, Neesse A, *et al*. Hyaluronan impairs vascular function and drug delivery in a mouse model of pancreatic cancer[J]. Gut, 2013, 62 (1): 112-120.

[17] Zhou H, Fan ZY, Deng JJ, *et al*. Hyaluronidase embedded in nanocarrier PEG shell for enhanced tumor penetration and highly efficient antitumor efficacy[J]. Nano Lett, 2016, 16(5): 3268-3277.

[18] Chen D, Zhu XF, Tao WR, *et al*. Regulation of pancreatic cancer microenvironment by an intelligent gemcitabine@nanogel system via *in vitro* 3D model for promoting therapeutic efficiency[J]. J Control Release, 2020, 324: 545-559.

[19] Wang HR, Han X, Dong ZL, *et al*. Hyaluronidase with pH-responsive dextran modification as an adjuvant nanomedicine for enhanced photodynamic-immunotherapy of cancer[J]. Adv Funct Mater, 2019, 29(29): 1902440.

[20] Weber GC, Buhren BA, Schrumpf H, *et al*. Clinical applications of hyaluronidase[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1148(1): 255-277.

[21] Gourd E. PEGPH20 for metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma. Lancet Oncol. 2018,19(2):e81.

[22] Xu SS, Xu HX, Wang WQ, *et al*. The role of collagen in cancer: from bench to bedside[J]. J Transl Med, 2019, 17(1): 309-315.

[23] Villegas MR, Baeza A, Usategui A, *et al*. Collagenase nanocapsules: an approach to fibrosis treatment[J]. Acta Biomater, 2018, 74: 430-438.

[24] Zinger A, Koren L, Adir O, *et al*. Collagenase nanoparticles enhance the penetration of drugs into pancreatic tu-

mors[J]. ACS Nano, 2019, 13(10): 11008-11021.

[25] Amoozgar Z, Goldberg MS. Surface modulation of polymeric nanocarriers enhances the stability and delivery of proteins and small molecules[J]. Nanomedicine (Lond), 2017, 12(7): 729-743.

[26] Pan AN, Wang ZY, Chen BL, *et al*. Localized co-delivery of collagenase and trastuzumab by thermosensitive hydrogels for enhanced antitumor efficacy in human breast xenograft[J]. Drug Deliv, 2018, 25 (1): 1495-1503.

[27] Dolor A, Szoka FCJ. Digesting a path forward: the utility of collagenase tumor treatment for improved drug delivery [J]. Mol Pharm, 2018, 15(6): 2069-2083.

[28] Knapinska AM, Estrada CA, Fields GB. The roles of matrix metalloproteinases in pancreatic cancer[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2017, 148: 339-354.

[29] Yin N, Yu H, Zhang XD, *et al*. Enhancement of pancreatic cancer therapy efficacy by type-1 matrix metalloproteinase-functionalized nanoparticles for the selective delivery of gemcitabine and erlotinib[J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 14: 4465-4475.

[30] Kulkarni PS, Haldar MK, Nahire RR, *et al*. Mmp-9 responsive PEG cleavable nanovesicles for efficient delivery of chemotherapeutics to pancreatic cancer[J]. Mol Pharm, 2014, 11(7): 2390-2399.

[31] Infante JR, Arkenau HT, Bendell JC, *et al*. Lenalidomide in combination with gemcitabine as first-line treatment for patients with metastatic carcinoma of the pancreas: a Sarah Cannon Research Institute phase II trial[J]. Cancer Biol Ther. 2013,14(4):340-346.

[32] Li S, Xu HX, Wu CT, *et al*. Angiogenesis in pancreatic cancer: current research status and clinical implications[J]. Angiogenesis, 2019, 22(1): 15-36.

(2021-06-30 收稿)



专 家 简 介

李春红，西南医科大学药学院教授，博士，硕士研究生导师。担任*ACS Applied Materials & Interfaces*，*Journal of Nanobiotechnology, Theranostics*，*Drug delivery*等国际知名杂志审稿人，《西南医科大学学报》编委。研究方向为靶向药物制剂与分子药剂学，主要集中在炎症、肿瘤靶向递药系统。作为课题负责人主持国家自然科学基金、四川省科技厅、教育厅、卫生厅等各级科研项目多项，获得发明专利2项，发表学术论文20余篇，其中包括以第一作者或通讯作者发表SCI论文10余篇。