

7-乙基-10-羟基喜树碱新型给药系统的研究进展

徐传锡, 王志强, 孙勇兵*

江西中医药大学 中药固体制剂制造技术国家工程研究中心, 江西 南昌 330006

摘要: 7-乙基-10-羟基喜树碱 (SN38) 是伊立替康的活性代谢物, 在体外的抗肿瘤效果是伊立替康的 100~1 000 倍。然而, SN38 水溶性差、在 pH>9.0 时完全水解开环为不具有治疗效果的羧酸盐形式。SN38 新型给药系统均可提高药物在各种不同癌症模型中的理化性质和体内性能, 从而提高其抗肿瘤活性和减少不良反应。因此从物理封装、化学偶联和主动肿瘤靶向 3 种策略对基于 SN38 的新型给药系统进行介绍, 为后续开发出有效 SN38 新型给药系统提供参考。

关键词: 7-乙基-10-羟基喜树碱; 新型给药系统; 物理封装; 化学偶联; 主动肿瘤靶向

中图分类号: R944 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)07-1793-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.07.042

Advances on novel drug delivery systems of 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin

XU Chuan-xi, WANG Zhi-qiang, SUN Yong-bing

National Engineering Research Center of Solid Preparation Manufacturing Technology of Traditional Chinese Medicine, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330006, China

Abstract: 7-Ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN38), the active metabolite of irinotecan, has 100 — 1 000 times the antitumor effect of irinotecan in vitro. However, SN38 has poor water solubility, and when pH > 9.0, it was completely hydrolyzed and ring opened into the form of carboxylate without therapeutic effect. The novel SN38 drug delivery system could improve the physicochemical properties and *in vivo* performance of drugs in various cancer models, thereby enhancing anti-tumor activity and reducing adverse reactions. This article introduces the novel drug delivery system of SN38 from three strategies: physical encapsulation, chemical coupling, and active tumor targeting, to provide reference for the subsequent development of effective SN38 novel drug delivery systems.

Key words: 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin; novel drug delivery system; physical encapsulation; chemical coupling; active tumor targeting

伊立替康 (CPT-11) 是一种高效的抗肿瘤药物, 是喜树碱的类似物, 通过抑制拓扑异构酶 I 来抑制肿瘤细胞增殖, 诱导细胞凋亡^[1]。7-乙基-10-羟基喜树碱 (SN38) 是由 CPT-11 在生物体内通过羧酸酯酶的代谢转化而成, 是发挥抗癌作用的主要物质^[2]。研究发现, SN38 在多种肿瘤细胞株上表现出比 CPT-11 高 10~1 000 倍的抗肿瘤活性, 直接用 SN38 作为抗癌药物无需体内酯酶的激活, 可以克服 CPT-11 的代谢激活缺陷^[3]。SN38 的水溶性差 (<5 μg/mL), 且不溶解在大多数药用溶剂和油中^[4], 因此做成常规的液体制剂受到限制。研究发现, SN38

的内酯环是可逆水解, 并且在生理环境 pH 7.4 是最有利于打开内酯环形式的条件, 在 pH>9.0 时完全水解开环为不具有治疗效果的羧酸盐形式^[5], 所以对于常规的 SN38 制剂, 在正常生理条件下药物是否稳定也是决定 SN38 治疗效果的重要因素。其次, 在肝脏中, SN38 通过尿苷 5'-二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶 1A1 (UGT1A1) 代谢而产生不活跃的 SN38 葡萄糖醛酸 (SN38G), 在肠道中排出的 SN38G 被肠道菌群产生的 β-葡萄糖醛酸酶 (β-glucos) 广泛地去葡萄糖醛酸化, 再生成 SN38, 而过量的 SN38 存在肠道中会导致晚期虚弱性腹泻^[6], 这也是常规

收稿日期: 2023-05-11

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81860630); 江西省重点研发计划项目 (20192ACB70012); 江西中医药大学 1050 计划; 南昌市重大科技攻关项目 (2020-201-15)

作者简介: 徐传锡 (1997—), 男, 硕士研究生。E-mail: 1192959604@qq.com

*通信作者: 孙勇兵 (1980—), 男, 教授, 博士, 研究方向为生物药剂学和药动学。E-mail: yongbing_sun@hotmail.com

SN38 制剂的一大弊端,因此直接在临床上使用会受到极大的限制。相对于 SN38 常规制剂而言,SN38 新型给药系统能显著改善水溶性,延长血液半衰期和提高生物利用度^[7];通过主动靶向和被动靶向增加药物在肿瘤部位的蓄积,减少药物不良反应^[8-9];控制 SN38 药物在肿瘤部位有效释放^[10];与其他抗癌药物或诊断药物联合使用产生协同效应^[11]。SN38 新型给药系统均可提高药物在各种不同癌症模型中的理化性质和体内性能,从而提高抗肿瘤活性和减少不良反应。因此本文从物理封装、化学偶联和主动肿瘤靶向 3 种策略对基于 SN38 的新型给药系统进行介绍,为后续开发出有效 SN38 新型给药系统提供参考。

1 基于物理封装策略的 SN38 新型给药系统

物理封装是传递疏水药物的一种重要方法。这种方法不会改变药物本身的化学结构,这使相应的载体药物更容易获得批准,并进入临床阶段。SN38 常用的物理封装载体包括聚合物胶束、脂质体、环糊精(CD)包合物。

1.1 聚合物胶束

两亲性聚合物在特定浓度下自组装成球形聚集物,疏水性内核和亲水性外表面暴露在水中。胶束是 SN38、紫杉醇等疏水药物的优秀载体^[12],它们可以通过自组装被封装或溶解到内核中,而具有良好亲水性材料如聚乙二醇(PEG)或聚乙二醇短链(OEG)则在自组装后暴露在外表面,形成胶束。如通过将 SN38 与聚谷氨酸主链上的自由羧基结合,构建了 SN38 的聚合物 PEG-PGlu(SN38)。该共聚物在水环境中自发形成胶束,尺寸约为 20 nm,载药量为 20%,该聚合物胶束被称为 NK-012^[13]。NK-012 在体内的 SN38 高肿瘤浓度(90 ng/g)能维持 24 h,而 CPT-11 浓度为 4.5 ng/g。在 SBC-3/vegf 肿瘤植入小鼠体内的生物分布研究表明,SN38 在肿瘤部位的高浓度蓄积归因于增加的血浆循环时间和 EPR 效应,并进入临床 II 期研究阶段。

OEG 与 SN38 的 20 位羟基形成酯键,制备了两亲性聚合物 OEG-SN38^[14]。该聚合物的临界胶束质量浓度为 60 $\mu\text{g/mL}$,能自组装成胶束,平均大小为 $(28.7 \pm 2.5) \text{ nm}$,载药量为 36%。与此同时,OEG-SN38 的半数致死量为 151.36 mg/kg,是 OEG-SN38 的给药有效剂量(相当于 5 mg/kg SN38)的 11 倍,组织病理学分析进一步证实了 OEG-SN38 在体内抑制肿瘤生长的作用和安全性。

1.2 脂质体

脂质体因其具有高生物相容性、高生物降解性、良好的药动学特性和低毒性等特点成为极具吸引力的药物传递载体^[15]。它们的疏水脂层和亲水内腔能使疏水性药物和亲水性试剂相互封装成为类脂质双分子层的微型泡囊体。脂质体具有靶向性和淋巴定向性,在恶性肿瘤的靶向给药治疗方面极有潜力^[16]。历史上 FDA 批准的第一个纳米药物是 Doxil,它是以脂质体作为传递载体^[17]。与此同时,LE-SN38 脂质体在 2005 年被开发出来,临床前研究证明了其具有良好的安全性、疗效和理想的药动学。然而,在完成的转移性结直肠癌治疗 II 期临床试验结果中,并没有达到预期的治疗效果^[18]。

1.3 CD 包合物

CD 是一种经淀粉酶降解形成的环状低聚糖,具有外缘亲水、内腔疏水的特殊结构^[19]。CD 已广泛应用于疏水性药物修饰中,能提高药物的溶解度、稳定性、安全性和生物利用度。CD 呈锥形,由(α -1,4)连接的 α -D-葡萄糖胺类糖单位组成,有利于通过氢键的相互作用形成 CD-疏水药物复合物^[20]。

Einafshar 等^[21]制备了一系列基于环糊精的 SN38 纳米传递体系,其稳定性和生物相容性良好。首先,将环糊精(α -、 β -和 γ -CD)分别偶联到氧化石墨烯(GO)薄片上,然后与四氧化三铁(Fe_3O_4)纳米颗粒配位。然后将 SN38 非共价偶联到上述纳米载体上,制备 α -、 β -和 γ -CD-GO- Fe_3O_4 -SN38,测得载药效率为 13%~22%。其中,只有 α -CD-GO- Fe_3O_4 -SN38 和 γ -CD-GO- Fe_3O_4 -SN38 比游离 SN38 具有明显更高的体外细胞毒性。另外,当与光热疗法结合时,在所有设计合成的纳米载体中, β -CD-GO- Fe_3O_4 -SN38 在杀死 HT-29 细胞方面表现出最显著的协同效应。

2 基于化学偶联策略的 SN38 新型给药系统

一般来说,基于物理封装的 SN38 新型给药系统载药量低,载药效率不稳定,药物释放不可控,甚至出现爆发性释放。基于化学偶联的 SN38 新型给药系统可以有效地克服这些缺点。通常这种类型的 SN38 给药系统需要将 SN38 化学修饰成 SN38 前药,这些前药本身可能具有纳米大小或可以自组装成纳米结构。可用于制备 SN38 前药的大分子载体包括天然多糖、线性聚合物、超支化聚合物。

2.1 壳聚糖-SN38 前药

壳聚糖是一种天然多糖,具有良好的生物相容

性、生物降解性、低毒性和可再生性,广泛应用于药物缓释材料、生物医用领域、医疗、药物开发等众多领域^[22-23]。Liu 等^[24]将 SN38 的 10 位羟基和 20 位羟基分别与壳聚糖连接,合成了 CS-(10s)SN38 和 CS-(20s)SN38 两种两亲性大分子前药,并自组装形成纳米胶束。相应的 CS-(10s)SN38、CS-(20s)SN38 胶束对 CT26 小鼠结肠腺癌细胞的细胞毒性明显高于 CPT-11。体内实验表明,与 CPT-11 相比,CS-(10s)SN38 和 CS-(20s)SN38 胶束的药动学特性显著改善,并且这两种胶束在 CT26 小鼠结肠腺癌异种移植模型中的抗肿瘤活性也显著高于 CPT-11。此外,CS-(20s)SN38 在血液循环时间和体内抗肿瘤活性方面均表现出优于 CS-(10s)SN38。

2.2 线性聚合物-SN38 前药

2.2.1 PEG-SN38 前药 在众多的线性聚合物中,PEG 可能是药物传递中应用最广泛的,它与疏水性药物提供化学连接后,能够显著提高药物的溶解度,改善其药动学特征,屏蔽单核吞噬系统的清除,提高生物利用度,表现出更好的药物活性^[25]。

近年来,开发出了各种 PEG-SN38 前药。利用 SN38 的疏水性,将亲水性短链 PEG (相对分子质量 500~2 000) 与 SN38 偶联,制备高载药量的两亲性 SN38 前药,如双亲性的 SN38 前药 (OEG-SN38)。在肿瘤组织中,一些癌细胞可能产生细胞内谷胱甘肽 (GSH) 水平升高,而许多癌细胞可能过度产生活性氧 (ROS),因此处于升高的氧化应激状态。针对肿瘤组织的氧化还原特异性,利用苯酚酯键将 1 个含二硫醚的 OEG 长链与 SN38 的 C-10 酚羟基连接起来,可得到 OEG-2S-SN38 前药纳米颗粒^[26]。

PEG-S-S-SN38 也是一种多重刺激反应的 SN38 前药,其中 SN38 通过二硫键与 PEG (相对分子质量为 2 000) 连接,可以自组装成为粒径约 73 nm 的稳定纳米颗粒。在正常生理条件下,纳米颗粒中 SN38 的释放可以忽略不计,但在 GSH、酯酶或过氧化氢的释放介质下会显著促进其释放。此外,PEG-S-S-SN38 纳米颗粒在体外表现出与 SN38 相当的高细胞毒性,并且在体内的抗癌效果明显高于 CPT-11^[27]。

2.2.2 聚乳酸 (PLA) -SN38 前药 PLA 由于其良好的生物相容性、生物降解性和热塑性性能,作为一种药物载体也受到了广泛的关注。Wang 等^[28]开发了一系列不同 PLA 链长的 PLA-SN38 前药,随后

制备了相应的胶体纳米药物。通过肝细胞癌细胞来源的异种移植和患者来源的异种移植模型,进一步评估了这些纳米药物的抗癌活性。值得注意的是,当 PLA 链长增加时,SN38 偶联物在纳米微粒中的保留显著增加,这与抗癌效果的提高相一致。此外,这些 PLA-SN38 前药不仅在两种小鼠模型中完全根除了异种移植瘤,而且还显著降低了小鼠模型中出血性腹泻的发生率。

2.3 超支化聚合物-SN38 前药

超支化聚合物具有丰富的端基团和高度支化的三维球形结构,支化点多,分子链不易缠结,黏度不随着相对分子质量的增加而改变,易对其进行修饰改性,已广泛应用于药物传递^[29]。

Liu 等^[30]开发了一种过氧化氢 (H_2O_2) 响应性超支化聚合物-SN38 胶束体系。它们通过 H_2O_2 响应的硫醚键将 SN38 与超支化的聚甘油 (HPG) 结合,形成 HPG-2S-SN38 前药。将两亲性 HPG-2S-SN38 前药与细胞凋亡诱导剂肉桂醛 (CA) 进行自组装而形成稳定的胶束。在 H_2O_2 的存在下,SN38 和 CA 可以从胶束中释放,并且 CA 被优先释放。通过体外实验结果表明,胶束可快速进入肿瘤细胞,并在细胞内高表达的 H_2O_2 浓度下释放 CA 和 SN38。CA 的快速释放可以进一步有效地诱导细胞内 ROS 的产生,从而加速胶束的分解和 SN38 的进一步释放。与 HPG-2S-SN38 胶束和 SN38/CA 混合物相比,封装 CA 的 HPG-2S-SN38 胶束产生了更多的细胞内 ROS,有效地提高了 SN38 的抗癌作用。

3 主动肿瘤靶向 SN38 给药系统

上述两种策略的给药系统的基本原理之一是被动靶向给药,利用实体瘤的高通透性和滞留效应 (EPR 效应) 来促进药物在肿瘤组织中的积累和释放。然而,越来越多的研究表明,EPR 效应比最初定义的要复杂得多,其中涉及到的相关的生物学过程,包括血管生成、血管浸润、肿瘤异质性和复杂的肿瘤微环境,在不同的肿瘤类型和不同的患者之间差异很大,因此仅凭 EPR 效应通常不足以靶向递送药物^[31]。大分子药物如纳米药物,只能穿透肿瘤组织中的 3~5 个细胞,而不能真正到达实体肿瘤的内部。这不仅降低了药物的疗效,更有可能产生耐药性。但通过主动肿瘤靶向的给药系统能有效避免被动靶向给药的局限性,不必过度依赖 EPR 效应,可以进一步增强药物在体内外的抗癌活性^[32]。

在 2015 年,抗体药物偶联物 IMMU-132 被合

成出来,它是将 SN38 与针对 TROP-2 的人源化免疫球蛋白 G (IgG) 抗体连接起来,其中 TROP-2 是一种在三阴性乳腺癌上表达的糖蛋白^[33]。IMMU-132 在 69 例转移性三阴性乳腺癌患者中引起了 30% 的缓解率。在这项单组试验中,69.5% 的患者肿瘤负荷减轻;IMMU-132 的中位无进展生存期为 16.6 个月,而标准治疗药物如顺铂、卡培他滨、白蛋白紫杉醇和马球蛋白的中位无进展生存期为 3.5 个月,相对而言,延长时间约 5 倍。IMMU-132 已被授予治疗三阴性乳腺癌的突破性治疗称号,目前正在进行 III 期临床试验^[34]。

4 结语

毫无疑问,SN38 新型给药系统在提高溶解度、降低不良反应和提高治疗效果方面确实具有巨大的优势。然而,即使在临床试验中使用的 SN38 药物,在开发和临床应用之间仍存在很大的差距。如 LE-SN38 脂质体呈现出药物爆炸性释放,而携带 SN38 的聚合胶束 NK012 在生理条件下稳定性较差,易发生断键水解。因此,对于新型 SN38 给药系统的开发和应用,可以从以下 3 个方面进行考虑设计:首先,提高 SN38 溶解性和稳定性,即内酯环形式的稳定性。目前可通过前药策略尝试克服了 SN38 溶解度差的缺点,如用高度水溶性基团对 SN38 的 10 位羟基进行改性,以提高它的水溶性。同时,对 SN38 的 20 位羟基进行改性,可有效提高 SN38 内酯环稳定性;其次,控制 SN38 的缓慢和持续释放。游离的 SN38 在体内的过早释放会增加毒性。因此,可利用主动的肿瘤靶向能力和肿瘤微环境反应特性使其更有效地释放,以减少 SN38 的过早释放和爆炸性释放;最后,降低 SN38 的不良反应。鉴于 UGT1A1 在体内负责 SN38 的代谢,在调整 SN38 类药物的剂量时,必须考虑 UGT1A1 基因的多态性,避免释放的 SN38 会大量积累,从而导致严重的延迟性腹泻等不良反应。

综上所述,为了更好发挥 SN38 的抗肿瘤作用,SN38 新型给药系统的设计和开发显得尤为重要。基于 SN38 的抗肿瘤药物在癌症化疗中得到广泛的应用,虽然伴随着不良反应,相信随着对其构效关系和作用机制的不断深入研究,在不久的将来会有更多的、更有效的 SN38 新型药物逐渐发展成为肿瘤治疗的一线化疗药物,并促进抗肿瘤药物的不断进步。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Molinaro C, Martorati A, Pelinski L, et al. Copper complexes as anticancer agents targeting topoisomerases I and II [J]. *Cancers*, 2020, 12(10): 2863.
- [2] Yang W, Yang Z, Liu J, et al. Development of a method to quantify total and free irinotecan and 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38) for pharmacokinetic and bio-distribution studies after administration of irinotecan liposomal formulation [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2019, 14(6): 687-697.
- [3] Fan Y, Mansoor N, Ahmad T, et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling for predicting irinotecan exposure in human body [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(29): 48178-48185.
- [4] Roger E, Lagarce F, Benoit J P. Development and characterization of a novel lipid nanocapsule formulation of SN38 for oral administration [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2011, 79(1): 181-188.
- [5] Thakur R, Sivakumar B, Savva M. Thermodynamic studies and loading of 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin into mesoporous silica particles MCM-41 in strongly acidic solutions [J]. *J Phys Chem B*, 2010, 114(17): 5903.
- [6] Wang W, Ghandi A, Liebes L, et al. Effective conversion of irinotecan to SN38 after intratumoral drug delivery to an intracranial murine glioma model *in vivo* [J]. *J Neurosurg*, 2011, 114(3): 689-694.
- [7] Bala V, Rao S, Boyd B J, et al. Prodrug and nanomedicine approaches for the delivery of the camptothecin analogue SN38 [J]. *J Control Release*, 2013, 172(1): 48-61.
- [8] Liu X, Si J, Zhang Q, et al. Functionalized nanoparticles efficiently enhancing the targeted delivery, tumor penetration, and anticancer activity of 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin [J]. *Adv Healthc Mater*, 2018, 7(7): 1701140.
- [9] Torchilin V. Tumor delivery of macromolecular drugs based on the EPR effect [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2011, 63(3): 131-135.
- [10] Yang B, Chen Y, Shi J. Reactive oxygen species (ROS)-based nanomedicine [J]. *Chem Rev*, 2019, 119(8): 4881-4985.
- [11] Wang L, Liu X, Zhou Q, et al. Terminating the criminal collaboration in pancreatic cancer: Nanoparticle-based synergistic therapy for overcoming fibroblast-induced drug resistance [J]. *Biomaterials*, 2017, 144: 105-118.
- [12] Gu Q, Xing J Z, Huang M, et al. SN-38 loaded polymeric micelles to enhance cancer therapy [J]. *Nanotechnology*, 2012, 23(20): 205101.
- [13] Koizumi F, Kitagawa M, Negishi T, et al. Novel SN38-

- incorporating polymeric micelles, NK012, eradicate vascular endothelial growth factor-secreting bulky tumors [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(20): 10048-10056.
- [14] Zhang H, Wang J, Mao W, *et al.* Novel SN38 conjugate-forming nanoparticles as anticancer prodrug: *In vitro* and *in vivo* studies [J]. *J Control Release*, 2013, 166(2): 147-158.
- [15] Zylberberg C, Matosevic S. Pharmaceutical liposomal drug delivery: a review of new delivery systems and a look at the regulatory landscape [J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(9): 3319-3329.
- [16] Kraft J C, Freeling J P, Wang Z, *et al.* Emerging research and clinical development trends of liposome and lipid nanoparticle drug delivery systems [J]. *J Pharm Sci*, 2014, 103(1): 29-52.
- [17] Barenholz Y C. Doxil®-The first FDA-approved nano-drug: Lessons learned [J]. *J Control Release*, 2012, 160(2): 117-134.
- [18] LoRusso P M, Fishman M N, Kraut E H, *et al.* 501 Prospective UGT1A1 genotyping in a phase I study of safety and pharmacokinetics of liposome encapsulated SN-38 (LE-SN38) [J]. *EJC Suppl*, 2004, 8(2): 153.
- [19] Petitjean M, Garc á-Zubiri I X, Isasi J R. History of cyclodextrin-based polymers in food and pharmacy: A review [J]. *Environ Chem Lett*, 2021, 19(4): 3465-3476.
- [20] Poulson B G, Alsulami Q A, Sharfalddin A, *et al.* Cyclodextrins: Structural, chemical, and physical properties, and applications [J]. *Polysaccharides*, 2021, 3(1): 1-31.
- [21] Einafshar E, Asl A H, Nia A H, *et al.* New cyclodextrin-based nanocarriers for drug delivery and phototherapy using an irinotecan metabolite [J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 194: 103-110.
- [22] Fathi M, Majidi S, Zangabad P S, *et al.* Chitosan-based multifunctional nanomedicines and theranostics for targeted therapy of cancer [J]. *Med Res Rev*, 2018, 38(6): 2110-2136.
- [23] Park J H, Saravanakumar G, Kim K, *et al.* Targeted delivery of low molecular drugs using chitosan and its derivatives [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2010, 62(1): 28-41.
- [24] Liu Y, Piao H, Gao Y, *et al.* Comparison of two self-assembled macromolecular prodrug micelles with different conjugate positions of SN38 for enhancing antitumor activity [J]. *Int J Nanomedicine*, 2015, 10(1): 2295-2311.
- [25] Turecek P L, Bossard M J, Schoetens F, *et al.* PEGylation of biopharmaceuticals: A review of chemistry and nonclinical safety information of approved drugs [J]. *J Pharm Sci*, 2016, 105(2): 460-475.
- [26] Wang J, Sun X, Mao W, *et al.* Tumor redox heterogeneity-responsive prodrug nanocapsules for cancer chemotherapy [J]. *Adv Mater*, 2013, 25(27): 3670-3676.
- [27] Liu X, Huang Q, Yang C, *et al.* A multi-stimuli responsive nanoparticulate SN38 prodrug for cancer chemotherapy [J]. *J Mater Chem B*, 2017, 5(4): 661-670.
- [28] Wang H, Zhou L, Xie K, *et al.* Polylactide-tethered prodrugs in polymeric nanoparticles as reliable nanomedicines for the efficient eradication of patient-derived hepatocellular carcinoma[J]. *Theranostics*, 2018, 8(14): 3949-3963.
- [29] Zheng Y, Li S, Weng Z, *et al.* Hyperbranched polymers: advances from synthesis to applications [J]. *Chem Soc Rev*, 2015, 44(12): 4091-4130.
- [30] Liu B, Wang D, Liu Y, *et al.* Hydrogen peroxide-responsive anticancer hyperbranched polymer micelles for enhanced cell apoptosis [J]. *Polym Chem*, 2015, 6(18): 3460-3471.
- [31] Wu J. The enhanced permeability and retention (EPR) effect: The significance of the concept and methods to enhance its application [J]. *J Pers Med*, 2021, 11(8): 771.
- [32] Kobayashi H, Watanabe R, Choyke P L. Improving conventional enhanced permeability and retention (EPR) effects; what is the appropriate target [J]. *Theranostics*, 2013, 4(1): 81-89.
- [33] Goldenberg D M, Cardillo T M, Govindan S V, *et al.* Trop-2 is a novel target for solid cancer therapy with sacituzumab govitecan (IMMU-132), an antibody-drug conjugate (ADC) [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(26): 22496-22512.
- [34] Ocean A J, Starodub A N, Bardia A, *et al.* Sacituzumab govitecan (IMMU-132), an anti-Trop-2-SN38 antibody-drug conjugate for the treatment of diverse epithelial cancers: Safety and pharmacokinetics [J]. *Cancer*, 2017, 123(19): 3843-3854.