中国科学: 化学 2020 年 第 50 卷 第 10 期: 1296 ~ 1319
SCIENTIA SINICA Chimica chemcn.scichina.com
《中国科学》杂志社 SCIENCE CHINA PRESS
评 述 庆祝北京大学化学学科创立110周年专刊

走进曙色的冷门方向: 硼携带剂发展历程简述

李纪元[1], 涂智宇[1], 刘志博[1,2*]

1. 北京大学化学与分子工程学院, 北京 100871
2. 北京大学-清华大学生命科学联合中心, 北京 100871
*通讯作者, E-mail: zbliu@pku.edu.cn

收稿日期: 2020-07-01; 接受日期: 2020-08-20; 网络版发表日期: 2020-09-28
国家自然科学基金(编号: U186720011)资助项目

摘要 本文简要回顾了20世纪50年代至今用于硼中子俘获治疗的硼携带剂数十年的发展历程, 并对蓬勃发展的第三代硼携带剂进行了重点介绍. 自20世纪50年代起, 硼携带剂逐渐经历了三代的发展: 第一代硼酸类似物因缺乏肿瘤特异性而退出历史舞台; 第二代4-二羟基硼基-L型苯丙氨酸(BPA)和十一氢巯基十二硼化钠(BSH)经过历史的考验, 成为仅有的两种目前应用于临床的硼携带剂, 在黑色素瘤、神经胶质瘤和复发性头颈癌等局部侵袭性恶性肿瘤的治疗中发挥着重要作用; 第三代硼携带剂正以百花齐放的姿态不断向BPA和BSH发起挑战, 旨在追求更好的治疗效果, 向着诊疗一体、多元化方向不断探索的新型硼携带剂, 将为硼中子俘获治疗创造新的可能.

关键词 硼中子俘获治疗, 硼携带剂, 诊疗一体化

1 引言

恶性肿瘤是威胁人类生命健康的重大疾病之一. 经过近百年的临床发展, 针对恶性肿瘤的治疗手段在不断进步, 包括外科手术、靶向药物治疗、放射治疗、免疫治疗等. 尽管现代医学的治疗手段多样、医疗水平高度发达, 仍有很多如高级别神经胶质瘤这样的恶性肿瘤, 几乎对目前的治疗手段都具有极强的抵抗力. 为了实现恶性肿瘤的完全消灭, 科学家们提出了多种治疗策略, 而基于放射治疗靶向药物所进一步提出的靶向放射治疗, 更加贴近现代医学所提出的精准医疗的理念, 即选择性破坏恶性肿瘤细胞, 而几乎不影响周围的正常组织细胞. 硼中子俘获治疗(boron neutron capture therapy, BNCT)则是实现精准放射治疗的最佳手段之一.

BNCT是一种二元、细胞尺度、强靶向性与高传能线密度的放射疗法, 对黑色素瘤、神经胶质瘤和复发性头颈癌等局部侵袭性恶性肿瘤具有极好的杀伤作用[1,2]. BNCT的细胞杀伤力源于非放射性同位素^{10}B俘获低能热中子后发生核裂变反应产生α粒子和反冲^{7}Li核(图1), 它们具有高线性能量转移和高相对生物有效性, 能对细胞产生致死性伤害; 且穿透能力有限(5~9 μm, 近似一个细胞直径), 可以将破坏力限制在单细胞尺度. 如果大量的^{10}B原子能选择性地积累在肿瘤细胞中, 并吸收足够的中子以维持致死性的^{10}B(n, α)^{7}Li俘获反应, 那么BNCT将给予恶性肿瘤显著的杀伤力, 且几乎不影响附近的正常组织.

早在1936年, BNCT就作为一种潜在的癌症治疗

引用格式: Li J, Tu Z, Liu Z. Development history of boron delivery agents. *Sci Sin Chim*, 2020, 50: 1296–1319, doi: 10.1360/SSC-2020-0114

© 2020 《中国科学》杂志社

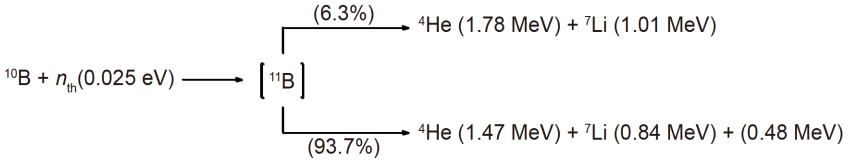

图 1　^{10}B(n, α)^{7}Li俘获反应示意图
Figure 1　Schematic illustration of ^{10}B (n, α) ^{7}Li capture reaction.

手段被提出[3], 而在其向临床实际应用的历程中充满了荆棘与挑战. 作为二元化疗法, BNCT的治疗分为两个独立的过程: (1) 注射硼携带剂将足量^{10}B原子选择性地运输至肿瘤细胞; (2) 进行中子辐照使^{10}B原子吸收中子产生细胞杀伤力. 由于中子束本身的细胞杀伤力很小, 且^{10}B的中子俘获横截面积要高出人体内其他高丰度同位素(如^{12}C、^{1}H、^{16}O等) 3个数量级, 故只有吸收足量^{10}B原子的细胞才会在中子辐照下被破坏. 因此, BNCT能否实现肿瘤细胞的精准破坏, 完全取决于^{10}B原子能否在肿瘤细胞内高浓度、高选择性富集, 这是硼携带剂的使命, 也说明高效硼携带剂的开发对BNCT的发展而言至关重要.

实现BNCT的最佳疗效, 硼携带剂需要满足以下标准[4,5]: (1) 低内在毒性, 以提高患者对硼携带剂的最大耐受剂量; (2) 高肿瘤细胞摄取量(20~50 ppm), 以确保足够的肿瘤细胞杀伤力; (3) 高肿瘤特异性, 肿瘤/正常组织(T/N)、肿瘤/血液硼浓度比(T/B)均需要大于3, 以降低治疗副作用; (4) 较高的生物利用度, 使硼携带剂在肿瘤细胞内长时间保留, 并以相对较快的速度从血液和正常组织中清除, 为中子辐照创造条件; (5) 适宜的脂水分配系数, 亲水性利于药物进入血液循环; 亲脂性则利于药物穿透细胞膜, 尤其是脑肿瘤治疗中, 高脂水分配系数有利于硼携带剂透血脑屏障.

此外, 理想的硼携带剂还需要实现组织内的定量释放以及可追踪成像、在工业化生产中需要能够大批量生产、具有良好的化学稳定性、易于长时间保存等功能.

为了达到最佳临床诊疗效果, BNCT领域的科研人员一直致力于多种类型、多种功能的硼携带剂的开发及临床转化, 在BNCT近百年的发展历程中, 硼携带剂历经了三代变革, 本文简单梳理了硼携带剂的发展脉络, 并对其蓬勃发展的第三代硼携带剂进行了重点介绍.

2　早期硼携带剂的发展历程

20世纪50年代, 开发中子俘获疗法是医学界的首批发展目标之一, 旨在寻找更好的癌症治疗手段. 20世纪50~60年代早期, BNCT发展正处于起步阶段, 初步临床试验使用硼砂、硼酸及其衍生物作为硼携带剂[6,7], 评估BNCT对脑肿瘤的疗效. Farr等[6]报道了首批BNCT临床试验, 使用硼砂为硼携带剂治疗多形性胶质母细胞瘤患者. 血脑屏障是硼携带剂在大脑中分散的主要障碍, 肿瘤中血脑屏障受损, ^{10}B在肿瘤中的分散速度比在正常脑组织中快. 大脑中的硼浓度平衡之前, 存在一个短暂且不可控的时间段, T/N水平较高, 勉强进行中子辐照. 显然, 第一代硼携带剂存在严重缺陷: (1) 不具备肿瘤特异性, 无法将^{10}B选择性运输至肿瘤细胞, 中子辐照后正常组织受损严重; (2) 迅速从肿瘤细胞中清除, 肿瘤内硼浓度不足. 因此, 首批BNCT临床试验以失败告终[8,9], 亟待开发更高效的新型硼携带剂.

第一代硼携带剂的主要缺点是缺乏肿瘤特异性, 这直接导致了不理想的BNCT疗效和严重的副作用. 20世纪50~60年代, 研究者们致力于合成、评估各种新型硼化合物, 旨在开发能够选择性靶向肿瘤的硼携带剂. 4-二羟基硼基-L型苯丙氨酸(BPA, **1**)和十一氢巯基十二硼化钠(BSH, **2**)两种物质从中脱颖而出, 逐渐发展成为第二代BNCT硼携带剂.

BPA的设计灵感源自氨基酸代谢途径, 凭借与酪氨酸类似的结构特征, BPA能参与特定蛋白质的合成, 从而在肿瘤细胞快速增殖过程中, 选择性地积累在肿瘤生长相关的蛋白质中, 实现BPA与肿瘤的特异性结合. 1958年, Snyder等[10]报道了BPA的合成方法. 由于BPA能参与黑色素合成而优先被黑色素瘤细胞摄取, BPA-BNCT最初被用于治疗皮肤黑色素瘤[11]. 因为大脑中几乎不存在恶性肿瘤以外的增殖细胞, BPA也因

此成为脑肿瘤的有效硼携带剂. Yoshino等[12]将BPA与果糖复合(BPA-F, **3**), 使生理pH下疏水的BPA水溶性显著提升, 进一步改善了^{10}B向肿瘤细胞中递送的能力; Coderre等[13]证明了BPA能携带治疗浓度的^{10}B靶向9L大鼠神经胶质瘤在内的多种类型的肿瘤. 这激励着研究者们大力推进以BPA-F为硼携带剂的高级别神经胶质瘤BNCT临床试验[14~16], 并逐渐拓展至其他颅外肿瘤的治疗中, 如头颈癌等[2]. BSH是伴随碳硼烷化学发展而来, 碳硼烷结构中一般包含10个以上硼原子, 其作为硼携带剂, 将有效提升肿瘤内硼浓度. 1967年, Soloway等[17]合成了$[B_{12}H_{12}]^{2-}$的巯基衍生物钠盐$Na_2[^{10}B_{12}H_{11}SH]$, 即BSH, 并通过实验证明BSH具有脑肿瘤特异性. 由于富含硼原子, BSH受到了BNCT临床研究者们的青睐, 因而在日本等地区进行了大量高级神经胶质瘤BSH-BNCT临床试验[18,19].

由于作用机制的不同[20], BPA主要靶向增殖肿瘤细胞, 在肿瘤细胞内产生更高的硼浓度, BPA-BNCT也因此具有比BSH-BNCT更大的肿瘤杀伤力和更低的副作用[21]. 而BPA和BSH连用, 将获得更均匀的肿瘤硼分布, 实现更好的BNCT疗效[1]. 通过对BPA和BSH给药方式的改进, 如静脉注射甘露醇高渗溶液[22,23], 聚焦超声[24]促进透过血脑屏障, 或通过对流增强型递送(CED)直接瘤内给药, 显著提升了脑肿瘤对BPA和BSH的摄取, 改善BNCT疗效. 伴随正电子发射断层扫描(PET)技术的逐渐成熟, ^{18}F标记的^{18}F-BPA (**4**)可以通过PET成像直观地呈现^{10}B在人体内的分布情况, 为BNCT治疗方案的制定与执行提供建设性指导[25~27].

经过数十年的发展, 仅有BPA和BSH目前应用于临床, 其中BPA是高级别神经胶质瘤和头颈部复发肿瘤患者临床BNCT的首选硼携带剂[2]. 尽管第二代硼携带剂并不完美, 但它们依旧为无数患者延长了宝贵的生命, 是硼携带剂发展历程中一个重要的里程碑(图2).

3 第三代硼携带剂的研究进展

第二代硼携带剂在临床应用中取得了瞩目的成绩, 但受限于分子特性层面的缺陷, BPA和BSH的肿瘤特异性不足, 始终无法满足硼携带剂的理想化标准. 为了使BNCT成为更有效的癌症治疗手段, 更多的研究者投入到硼携带剂的研发工作中, 以希望设计和开发具有更高肿瘤特异性的新型硼携带剂. 20世纪70年代至今, 药物合成技术在不断进步, 对人体生理知识的剖析也逐渐深入, 基于最佳硼携带剂的标准, 各种类型的硼携带剂的发展百花齐放, 第三代硼携带剂的发展呈现蓬勃生机[4,5]. 总结起来可分为三类: 含硼小分子、含硼生物大分子、含硼纳米药物.

3.1 含硼小分子

含硼小分子通常由水解稳定的化学键连接两个重要组成部分: 稳定的含硼部分(硼源), 如单硼原子、硼酸基团、多面体硼簇等; 将硼选择性运输并保留在肿瘤细胞中的肿瘤靶向部分, 如氨基酸、核酸前体、卟啉、碳水化合物等. 含硼小分子种类繁多、功能灵活, 有着十分广阔的临床应用前景.

3.1.1 氨基酸类衍生物

含硼氨基酸衍生物能通过氨基酸代谢途径实现肿瘤特异性, 有成为新型硼携带剂的潜力. BPA是典型的天然氨基酸衍生物, 可以通过LAT1等肿瘤富含的氨基酸转运蛋白在肿瘤中选择性积累, 广泛应用于临床BNCT. 以BPA和^{18}F-BPA为原型, 已经衍生出多种新型硼携带剂. 受反转运机制影响, BPA易于被肿瘤细胞排

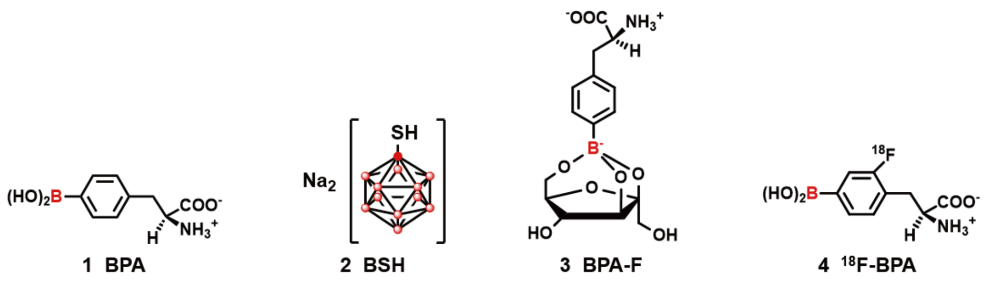

图 2 第二代硼携带剂的结构(网络版彩图)
Figure 2 Structures of second-generation boron delivery agents (color online).

出, 滞留时间较短. 最近, Nomoto等[28]通过硼酸酯化反应将BPA与聚乙烯醇复合(PVA-BPA, **5**), 使BPA通过内吞作用内化到肿瘤细胞中, 从而增强肿瘤摄取并减少外排, 延长滞留时间, 显著增强BNCT疗效. 考虑到^{18}F-BPA在肿瘤中较高的H_2O_2浓度下代谢不稳定将影响其载硼能力和成像真实性, Li等[29]合成了一种新型含硼酪氨酸FBY (**6**). ^{18}F-FBY对H_2O_2介导的脱硼反应免疫, 代谢稳定性强, 且表现出高肿瘤特异性, 在中子辐照下可显著延长B16-F10荷瘤小鼠的存活期, 是一种有发展潜力的PET成像硼携带剂.

针对其他种类的含硼天然氨基酸, 如丙氨酸[30,31]、苯丙氨酸[32~35]、半胱氨酸[36~38]、色氨酸[39]的含硼衍生物, 研究者们也进行了大量研究. 最近, Li等[35]合成了一种硝基咪唑杂环修饰的邻碳硼烷苯丙氨酸B139 (**7**), 可以安全高效地选择性靶向肿瘤缺氧区域, 并能够长时间维持硼的有效治疗浓度. B139可以实现70倍于BPA的肿瘤缺氧区域硼浓度, 克服了传统硼携带剂的相关缺陷, 并有望应用于临床BNCT.

相较于天然氨基酸, 非天然环状氨基酸代谢稳定性更高, 利于在肿瘤细胞中滞留; 且水溶性良好, 利于在血液中循环. 1988年, Aoyagi等[40]指出1-氨基环己酸可以穿透血脑屏障, 说明环状氨基酸具备足够的亲脂性. Hübner等[41]、Nichols等[42]通过PET成像技术证明, 1-氨基环丁烷羧酸(ACBC)的肿瘤特异性优于BPA. 于是, 这类潜在的硼载体很快引起了研究者的兴趣.

ACBC首先作为肿瘤靶向部分引入硼携带剂中[43~46]. 1997年, Srivastava等[43]以碳硼烷为硼源, 合成了首批含硼ACBC (**8**); 随后, 他们以苯基硼酸为硼源, 引入不同数量的亚甲基, 合成了一系列亲脂性不同的含硼ACBC (**9**)[44]. Futamura等[45]将ABCB与BSH复合构建靶向胶质瘤的硼携带剂(ABCB-BSH, **10**), 通过CED给药, ABCB-BSH获得高于BPA和BSH的肿瘤硼浓度, 产生的BNCT疗效与BPA接近. 美国田纳西大学的研究者们为含硼环状氨基酸的发展做出了杰出贡献[46~52]. 2004年, Kabalka等[48]合成了一系列非天然氨基酸的含硼衍生物, 并在小鼠黑色素瘤模型中进行生物分布评估, 其中1-氨基-3-硼烷环戊酸(ABCPC, **11**)表现出极高的肿瘤特异性, 远优于BPA和BSH: 注射2 h后, T/N为21.6, T/B为8.1. 值得注意的是, 合成的ABCPC是对映异构体混合物, 他们于是进一步评估了ABCPC(L/D异构体混合物)的顺反异构体的肿瘤特异性, 结果显示顺式异构体*cis*-ABCPC (**12**)表现出更高的T/N、T/B, 如果将L/D异构体分离, 将进一步增强肿瘤特异性[50~52]. Chandra等[53]利用二次离子质谱技术进一步提供了数据支持. 这些令人信服的实验表明, ABCPC是很有潜力的新型硼携带剂(图3).

3.1.2　核苷酸类衍生物

核酸前体在肿瘤细胞恶性增殖过程中需求量大增而具备一定的肿瘤特异性, 其含硼衍生物作为一类新型硼携带剂引起了研究者的广泛关注. 最初, 研究者们的工作主要集中在含硼碱基这类基本单元的合成与评估, 如含硼嘌呤和含硼嘧啶[54,55]. 然而, 实验证明多数含硼碱基具有较高的毒性或较低的水解稳定性, 不适用于BNCT[56,57].

随后, 研究者们将研究方向转向含硼核苷. 核苷能

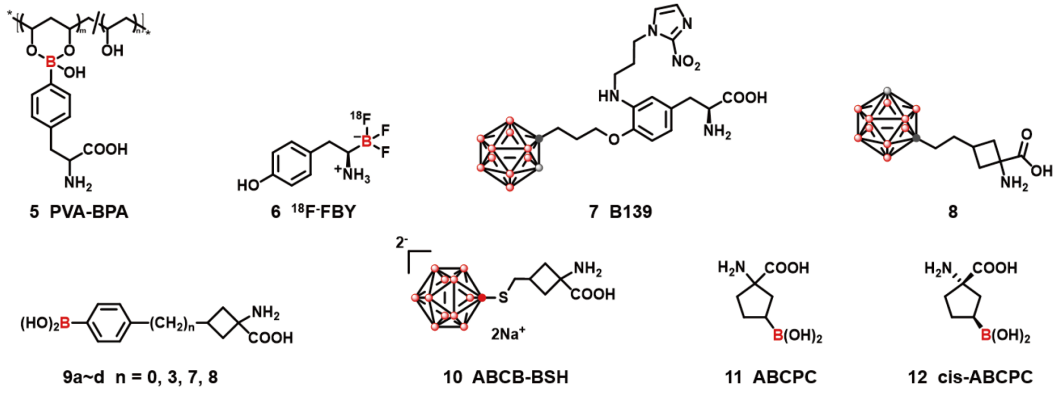

图 3　含硼氨基酸衍生物的结构(网络版彩图)

Figure 3　Structures of boron-containing amino acid derivatives (color online).

在磷酸化酶的作用下形成单磷酸酯并凭借负电荷保留在细胞中. 细胞质胸苷激酶(TK1)是合成DNA的关键酶之一, 广泛分布于增殖肿瘤细胞中, 在正常细胞中几乎不存在[58,59]. 因此, TK1是潜在的硼携带剂靶酶, 其底物胸苷和2′-脱氧尿苷具有高肿瘤特异性, 且二磷酸化、三磷酸化产物还能与肿瘤细胞DNA结合, 而DNA是最有效的BNCT靶标[60]. 于是, 研究者们对胸苷和2′-脱氧尿苷的含硼衍生物展开了研究.

初期, 研究者们尝试在2′-脱氧尿苷的C-5位引入碳硼烷基团, 因为C-5位卤代的2′-脱氧尿苷能参与DNA合成[61]. 1992年, Yamamoto等[62]合成了C-5位邻碳硼烷取代的含硼2′-脱氧尿苷**13**. 随后, Soloway等合成了C-5位长链邻碳硼烷取代的2′-脱氧尿苷**14**[63,64], 以及碳硼烷基团上引入二羟丙基侧链的2′-脱氧尿苷**15**[64,65], 旨在减少碳硼烷核苷与酶结合时空间位阻的影响. Lesnikowski等[66]对这类含硼核苷的大量评估进行了详细总结. 总之, 部分长链和亲水基能提高C-5位碳硼烷2′-脱氧尿苷的磷酸化速率, 但影响因素多样不能以偏概全; 且由于TK1对底物严格的特异性, 无论是否引入长链结构, C-5位碳硼烷2′-脱氧尿苷都不是TK1的良好底物[66,67].

Lunato等[68]和Al-Madhoun等[69~71]不断在寻找适用于BNCT的TK1含硼核苷底物[72~74]. 1999~2002年, 他们尝试在胸苷的N-3位引入碳硼烷基团, 合成了N-3位长链邻碳硼烷取代的含硼胸苷**16**, 以及碳硼烷基团上引入二羟丙基侧链的含硼胸苷**17**; 这些含硼胸苷均表现为TK1的良好底物, 且两类底物活性十分接近[68,69]. 3-碳硼烷胸苷类似物(3-CTAs)的出现, 为含硼核苷的研究开辟了新的方向. 2004年, Al-Madhoun等[70,71]对这一系列3-CTAs进行了系统的生物学评估, 其中N5-2OH (**17d**)毒性最低, TK1底物活性最高, 能选择性地靶向TK1阳性细胞, 经CED给药F98胶质瘤大鼠, 产生的特异性肿瘤硼浓度足以进行BNCT. 之后, Barth等[71~73]将N5-2OH投入脑肿瘤BNCT研究, 进行了长期的动物实验. CED给药后, N5-2OH能在F98胶质瘤大鼠体内产生16.2±2.3 g/g的肿瘤硼浓度, T/N=8.5[71]. 在RG2胶质瘤大鼠模型中, N5-2OH-BNCT比BPA-BNCT更能有效地延长大鼠的平均生存时间(45.6±7.2 d/35.0±7.3 d), 而二者联用疗效最优(52.9±8.9 d)[72]. 但在另一种F98胶质瘤大鼠模型中, N5-2OH-BNCT与BPA-BNCT对大鼠平均生存时间的延长差异不明显(37.9±6.8 d/36.7±3.2 d), 而联用N5-2OH和BPA也只能轻微延长平均生存时间(43.5±5.9 d), 这意味着N5-2OH并不是特别有效的硼携带剂[73]. 低水溶性是N5-2OH的主要缺陷, Tjarks等[74~76]合成了第二代水溶性3-CTAs, 但TK1底物活性有所下降. 尽管3-CTAs能经TK1靶向肿瘤细胞, 但其底物活性与天然胸苷相比还有一定差距, 肿瘤特异性不高、能否掺入肿瘤细胞DNA还不明确、水溶性与TK1底物活性的平衡、细胞内合成代谢机制等难题使3-CTAs的临床BNCT前景并不乐观[72,73,77] (图4).

3.1.3 卟啉类衍生物

卟啉化合物具有在多种类型肿瘤中选择性积累并

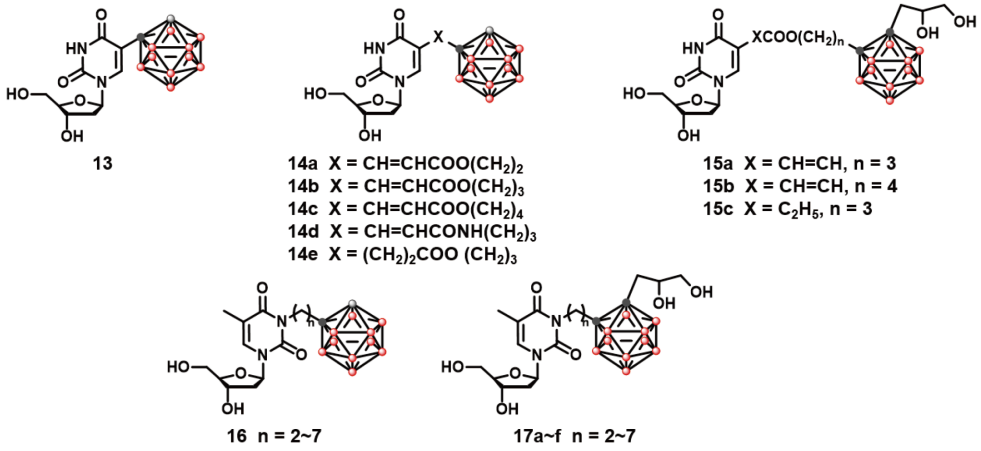

图 4 含硼核苷酸类衍生物的结构(网络版彩图)
Figure 4 Structures of boron-containing nucleotide derivatives (color online).

长时间滞留的能力, 以及特殊的光化学性质, 以卟啉为光敏剂的光动力治疗(PDT)已逐渐成为临床上有效的肿瘤治疗手段[78~80]. BNCT和PDT的作用机理不同, 且BNCT的中子束穿透能力远优于PDT的光束, 可以破坏更深的肿瘤区域[80], 含硼卟啉有望介导BNCT-PDT联合治疗, 从而给予肿瘤更高的杀伤力. 卟啉类光敏剂在临床PDT中表现出的高肿瘤特异性, 以及卟啉骨架易于结合多个硼簇从而实现高含硼量的特性, 迅速推动了BNCT领域中卟啉类硼携带剂的发展. 20世纪90年代初, 基于四苯基卟啉(TPP)或原卟啉的三种含硼衍生物BTPP (**18**)[81]、BOPP (**19**)[82]、VCDP (**20**)[83]的问世, 奠定了卟啉型硼携带剂的发展基石. 1990年, Kahl等[81]合成了TPP的含硼有效性评估. 在鼠脑胶质瘤模型中, BTPP能向胶质瘤输送18 μg/g肿瘤的高浓度^{10}B, T/N较高, 但T/B<1, 且伴随较严重的肝毒性和血小板减少. 1990年, Kahl等[82]还合成了硼化原卟啉BOPP, 并将广泛的研究引向BOPP的性能评估. 肿瘤特异性评估中, BOPP表现优异: 在鼠脑胶质瘤模型中, 高剂量(100 mg/kg体重)注射后T/N高达400, T/B=11; 低剂量(12 mg/kg体重)注射后T/N=13, T/B=6; 且肿瘤内硼浓度高, 滞留时间长[84,85]. 但毒理学评价中, BOPP会引起人体血小板减少[86], 毒性限制了BOPP的使用剂量, 使其难以将治疗浓度的^{10}B输送至患者的胶质瘤中[87]. 且高T/N、T/B只在动物实验中出现, 在I期临床试验中BOPP的肿瘤特异性并不理想. Miura等[83]则合成了另一种硼化原卟啉VCDP. VCDP的肿瘤特异性与BOPP近似, 硼含量和毒性相对较低. 对小鼠多次注射总剂量高达270 g/kg体重的VCDP后, 肿瘤内硼浓度和特异性较高且持续时间长, 所伴随的毒性(血、肝毒性为主)多数是可逆的, 但仍不可忽视[88]. 要将含硼卟啉应用于BNCT, 必须严格控制药物毒性, 并提高肿瘤内的硼水平. Ozawa等[87]证明通过CED给药可以显著增强小鼠胶质瘤对BOPP的摄取, 并大幅提高T/B, 降低毒性. 最近, Shi等[89]使用聚合物胶束包覆闭式碳硼烷BTPP, 使其与血细胞隔离, 降低血液毒性并增强肿瘤特异性.

除了优化已有含硼卟啉化合物外, 开发更低毒性、更高效的新型含硼卟啉的研究也在进行. 美国Brookhaven国家实验室的Miura等一直致力于开发亲脂性金属卟啉. 1996年, Miura等[90]以TPP为基础引入Ni^{2+}和4个碳硼烷, 合成了含硼金属卟啉NiTCP (**21**), 这是首例在小鼠体内不引起明显血小板减少的含硼卟啉. NiTCP向肿瘤输送硼的能力不亚于任何已经报道的含硼卟啉; 更重要的是, NiTCP毒性极低, 血液浓度极低(<1 μg/g), T/B>100; 给予小鼠高剂量而未表现出明显毒性[91]. 吡咯环上无取代基的NiTCPH (**22**)同样对小鼠无毒性, 且肿瘤中的硼浓度较之NiTCP更高, 并表现出T/N=50, T/B=500的高肿瘤特异性[91]. 此外, 螯合金属离子(如Ni^{2+}、Cu^{2+}、Zn^{2+})的种类几乎不影响这类含硼卟啉的生物学特性. 显然, 具有TCP和TCPH结构的含硼卟啉是极具BNCT临床前景的硼携带剂. 由于Cu的放射性同位素可以实现PET(^{64}Cu)或SPECT(^{67}Cu)成像, 更多的研究选择CuTCPH (**23**)在动物模型中进一步评估卟啉类硼携带剂[92,93]. 2001年, Miura等[92]证明CuTCPH介导的BNCT对EMT-6小鼠乳腺癌具有抑制作用, 展示了卟啉类硼携带剂的BNCT有效性. 2004年, Miura等[94]又用Br取代吡咯环上的H, 合成了CuTCPH的类似物CuTCBr (**24**), 二者具有相似的生物学特性, 但CuTCBr可以标记新的放射性核素^{76}Br, 实现更好的PET成像. 2013年, Miura等[95]还合成了Zn^{2+}螯合的金属卟啉ZnTCPH (**25**), ZnTCPH引发的皮肤光敏反应不利于临床应用, 但荧光特性类似于CuTCPH的生物学特性, 使其能作为无荧光CuTCPH的实验代替品, 通过共聚焦荧光显微镜提供微观分布信息, 以便临床前制定治疗计划.

Vicente等则更专注于两亲水溶性巢式碳硼烷卟啉的合成与评估, 开发有效的BNCT-PDT双效药物. 自2002年起, Vicente等相继合成了一系列两亲水溶性含硼卟啉H_2TCP (**26**)[96]、H_2DCP (**27**)[97]、H_2OCP (**28**)[98]和H_2TBP (**29**)[99], 肿瘤细胞对这些含硼卟啉的摄取量与其亲脂性呈正相关. 最初的体外评估证明, H_2TCP无明显暗细胞毒性, PDT后能有效损伤细胞DNA[96]. 在荷黑色素瘤小鼠中, H_2TCP聚集在肿瘤中, 在细胞质中呈离散型分布; H_2TCP 4个碳硼烷基团的存在对其光敏效率没有明显影响, 可介导有效的PDT和BNCT, 是潜在的BNCT-PDT双效药物[100,101]. H_2DCP及相应的Zn(II)配合物在荷瘤小鼠中表现出良好的肿瘤特异性(T/N>100), H_2DCP能产生更高的T/B, 但向肿瘤输送硼的能力较低[97]. H_2OCP在肿瘤细胞中的积累和滞留虽不如H_2TCP, 但优于BPA/BSH, 由H_2OCP介导的PDT可以有效延长荷F98胶质瘤大鼠的生存期; 且H_2OCP毒性较低, 含硼量高(8个碳硼烷/分子), 是BNCT-PDT双效药物的潜在候选者[98,102]. 具有

苯并卟啉结构的H_2TBP对小鼠无毒，较高的亲脂性使其在肿瘤细胞中的积累速度和程度都优于H_2TCP[103]. 2011年, Vicente等[104]系统地评估了H_2TCP、H_2DCP、H_2TBP在荷F98胶质瘤大鼠体内的生物学分布，以及H_2TCP、H_2TBP所介导的BNCT疗效, 展现了以含硼卟啉为硼携带剂的BNCT对实验性脑瘤的有效性.

近年来, 一些新型含硼卟啉也逐渐崭露头角. Miura等[105,106]先后合成了以BPA和BSH为硼源的两种新型含硼卟啉(**30**, **31**), 旨在开发BNCT-PDT双效药物的候选者. 它们具有良好的肿瘤特异性，可介导有效的PDT，但运用于BNCT还需对剂量进行优化. Cabrera-Gonzalez等[107]合成了一系列以TPP为核心的含硼树状大分子, 并对这些大分子进行了详细的表征. 含硼卟啉树状大分子的含硼量非常高, 其中2e_{zn}-MeCb (**32**)含硼量最高, 每分子含32个碳硼烷, 是潜在的高效硼携带剂(图5).

总体而言，卟啉类硼携带剂的肿瘤特异性以及在肿瘤中的滞留时间均优于现有临床硼携带剂BPA和BSH，且含硼卟啉的强荧光特性有利于硼携带剂的体内成像. 卟啉类硼携带剂种类丰富，有很大的发展空间，是很有前途的新型硼携带剂. 但由于合成复杂、有一定的副作用以及资源匮乏，卟啉类硼携带剂往往停留在动物实验阶段, 还需要更多的临床试验支持.

3.1.4 糖类衍生物

多数癌细胞表面内源性凝集素基因的过量表达[108], 使癌细胞对糖类物质的摄取量增加. 此外, 由于肿瘤细胞主要依赖无氧糖酵解这种产能效率低下的方式代谢葡萄糖(Warburg效应[109]), 为了维持活跃的生命活动, 肿瘤细胞需要摄取大量葡萄糖. 因此糖类物质具有一定的肿瘤靶向性, 是一类理想的硼携带载体.

前文提到, 碳硼烷类分子中具有极高含硼比例, 是一类具有极大发展潜力的硼携带剂，但疏水性和细胞毒性限制了其进一步的临床应用. 将碳硼烷与碳糖类分子结合，能显著提高分子的水溶性并降低碳硼烷所产生的细胞毒性. 1988年，Maurer等[110]以糖基碳硼烷作为潜在的硼携带剂, 合成了一系列O-糖基碳硼烷. 之后, 各种糖基碳硼烷相继被报道, 如葡萄糖、甘露糖、麦芽糖、乳糖、岩藻糖等[111~116]. 最初的研究基本上是以O-糖苷键与碳硼烷链接(**33**)，但这种连接方式很容易被糖水解酶降解[110~112]. 为了提高分子的酶解稳定性，相继发展了C-糖苷键(**34**)[113]和N-糖苷键(**35**)[114,115]的连接策略. 最近, Imperio等[117]提出了一种简单新颖的合成方法，通过开环反应将十二硼酸根阴离子$[B_{12}H_{12}]^{2-}$与葡萄糖、半乳糖和果糖结合，制备出了无细胞毒性的糖基碳硼烷，而有关肿瘤中的分布特征仍需进一步研究.

除了碳硼烷基团，单硼原子同样被引入糖分子中构建新型硼携带剂(图6). Itoh等[118]通过硼氢化反应在D-葡萄糖的C-2位引入–BH_2，通过转化为硼酸酯基团, 获得了一系列结构稳定的糖基硼携带剂，具有高水溶性、低毒性的特点，而且其特殊的转运方式降低了细胞的外排作用，进一步提高了细胞内硼含量. 近年来, Imperio等[119,120]合成并评价了一系列的糖基硼酸衍生物, 为新型糖基硼携带剂的设计提供了参考.

总体来说，糖基含硼化合物在提高水溶性、降低细胞毒性等方面具有明显优势，但其仍具有肿瘤摄取量有限、肿瘤内滞留时间短的缺陷，而且糖基的亲水性还会影响硼携带剂的跨细胞膜及血脑屏障的能力. 所以，硼携带剂中引入糖基策略的利弊仍需进一步探讨.

3.2 含硼生物大分子

大多数肿瘤细胞中，某些编码特定受体蛋白的基因经常会发生扩增或突变，导致肿瘤细胞表面存在大量的特异性受体；而在正常细胞中，这些基因的表达水平很低. 这些特异性受体与相应的配体之间具有极高的亲和力和选择性，因此，以靶向这些受体的特异性配体和单克隆抗体作为硼携带剂的靶向部分，进行含硼大分子硼携带剂的设计具有重大研究意义及应用前景.

富含^{10}B是硼携带剂应具备的基本特征，聚酰胺-胺(PAMAM)树状大分子是一种高度支化、对称、呈辐射状的新型高分子, 具有特殊的性质和功能, 在癌症的诊断和治疗中有广泛的应用[121,122]. 由于该大分子的末端存在大量的氨基，在这些氨基基团上引入碳硼烷, 则可实现极高^{10}B原子负载量的大分子硼携带剂的制备, 并作为一种高效的^{10}B载体与靶向的特异性配体或者单克隆抗体共缀.

3.2.1 特异性配体

表皮生长因子受体(EGFR)基因在多数神经胶质

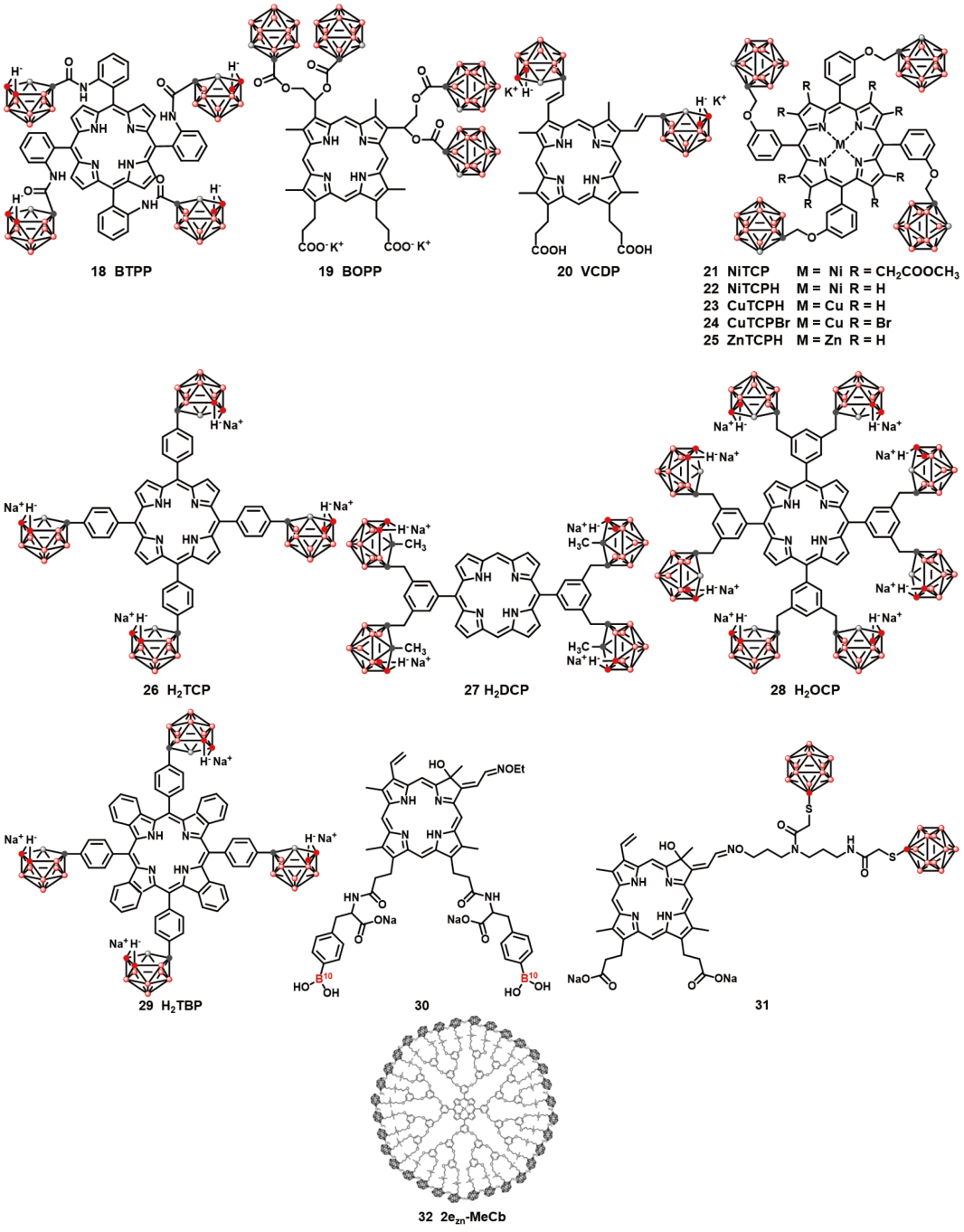

图 5　含硼卟啉类衍生物的结构(网络版彩图)

Figure 5　Structures of boron-containing porphyrin derivatives (color online).

瘤细胞中过表达, 与正常细胞相比, 肿瘤细胞表面存在着大量的野生型EGFR及其突变体$EGFR_{VIII}$[123,124], 是很有潜力的神经胶质瘤硼携带剂靶标. 研究者们针对其特异性配体表皮生长因子(EGF)作为硼携带剂的靶向部分展开了研究. Barth等[125]使用负载大量^{10}B的第四代树状大分子与EGF共缀, 所获得的共缀物EGF-BSD(图7(a))与细胞膜结合后被内吞, 累积在EGFR阳性细胞的溶酶体中, 可实现EGFR阳性脑肿瘤的靶向;



图 6 含硼糖类衍生物的结构(网络版彩图)

Figure 6 Structures of boron-containing carbohydrate derivatives (color online).

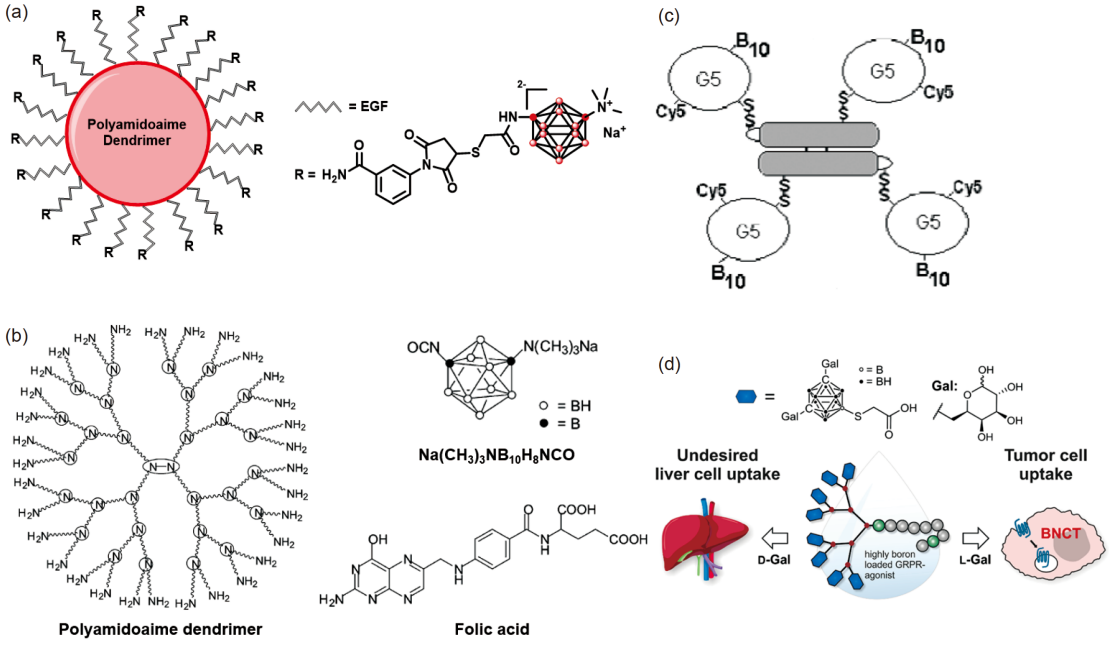

图 7 含硼特异性配体. (a) EGF-BSD的结构[125]; (b) G3-DE示意图[127]; (c) VEGF-BD/Cy5的结构[128]; (d) 含硼GRPR示意图[129] (网络版彩图)

Figure 7 Boron-containing specific ligand. (a) Structure of EGF-BSD [125]; (b) schematic illustration of G3-DE [127]; (c) structure of VEGF-BD/Cy5 [128]; (d) schematic illustration of boron-containing GRPR [129] (color online).

随后, 他们进一步在F98EGFR荷瘤大鼠脑内注射BSD-EGF, 成功将^{10}B选择性地运输至EGFR阳性神经胶质瘤中[126].

叶酸受体(FR)也在多种肿瘤的细胞表面过表达, 是潜在的硼携带剂靶标. Shukla等[127]使用负载大量^{10}B的第三代树状大分子与叶酸共缀, 并使用聚乙二醇包覆以减少网状内皮系统的摄取, 延长血液循环时间, 增加肿瘤摄取量, 获得含硼大分子G3-DE(图7(b)). G3-DE在小鼠肿瘤模型中被选择性地运输至FR阳性肿瘤, 但是在肝脏和肾脏的摄取量较高.

血管内皮生长因子受体(VEGFR)基因在肿瘤新生血管上过度表达, 是潜在的硼携带剂靶标, 由于其配体是靶向的肿瘤血管内皮细胞而非肿瘤本身, 可以避免因硼携带剂穿透血管内皮细胞运输至肿瘤的速度慢于从血液中清除的速度所导致的肿瘤摄取量不足. Backer等[128]使用负载了1050~1100个^{10}B原子第五代树状大分子与血管内皮生长因子(VEGF)共缀, 并使用近红外Cy5染料标记含硼树状大分子以便进行生物分布评估, 制得含硼生物大分子VEGF-BD/Cy5(图7(c)). 在4T1荷瘤小鼠中, VEGF-BD/Cy5选择性地聚集在血管生成最活跃的肿瘤周围, 且没有表现出细胞毒性.

胃泌素释放肽受体(GRPR)基因在前列腺、乳腺、结肠、神经胶质瘤等多种类型的恶性肿瘤细胞表面过表达, 是已知的肿瘤治疗靶标, 相应的配体有成为硼携带剂靶向部分的潜力. Hoppenz等[129]将含有8个L-脱氧半乳糖基的间碳硼烷与GRPR的特异性配体[D-

Phe[6], β-Ala[11], Ala[13], Nle[14]]Bn(6−14)(sBB2L)共缀(图7(d)). 所得到的含硼大分子具有极强的GRPR选择性、高代谢稳定性、无细胞毒性的特点, 可被GRPR阳性的PC3细胞选择性内化, 并降低肝脏的摄取, 提高肿瘤特异性, 是有前途的BNCT硼携带剂.

3.2.2　单克隆抗体

单克隆抗体也能与肿瘤细胞表面的特异性受体相结合, 并携带药物靶向肿瘤细胞, 具有极高的肿瘤特异性; 还可以通过激活免疫系统, 造成一定的肿瘤细胞毒性. 因此, 单克隆抗体一直是新型硼携带剂靶向部分的研究热点之一.

早期, 研究者们曾对含硼抗体进行了探索, 如Hawthorne等[130,131]通过重氮偶联反应将抗癌胚抗原(CEA)抗体与^{10}B衍生物偶联, 并在荷瘤仓鼠中选择性地靶向含CEA的人结肠癌细胞. 相较于普通抗体, 肿瘤特异性更强的单克隆抗体是更有潜力的硼携带剂靶向部分. Barth等[132]将单克隆抗体应用于硼携带剂中, 他们合成了靶向人结肠癌细胞的单克隆抗体17-1A的含硼衍生物, 这种含硼生物大分子可能是治疗结肠癌的有效硼携带剂. 随后, 各类单克隆抗体被用于硼携带剂的肿瘤靶向部分, 如甲胎蛋白单克隆抗体[133]、B72.3单克隆抗体[134]等.

所有已报道的单克隆抗体型硼携带剂中, 最引人注目的是抗EGFR单克隆抗体. 与EGF相比, 抗EGF单克隆抗体与EGFR之间的亲和力更强. 西妥昔单克隆抗体可以靶向EGFR和EGFR$_{VIII}$, 且本身可以阻断EGF与相应受体结合, 干扰细胞信号传导, 导致细胞周期停滞或细胞凋亡[135]. Barth等[136]使用碳硼烷基化的第五代树状大分子与西妥昔单抗共缀制备含硼生物大分子C22-G5-B$_{110}$(图8), 与第四代树状大分子相比[125], 第五代树状大分子可以负载两倍的^{10}B, 允许使用较低剂量实现相同的硼治疗浓度; 由于其分子更大, 显著增加了肿瘤细胞中的滞留时间. 野生型EGFR基因在多种恶性肿瘤中过表达, 但也在正常的肝脏和脾脏中表达, 在树状大分子外围引入聚氧化乙烯链, 可以减少肝脏和脾脏的摄取[137]; 而突变型EGFR$_{VIII}$基因在超过1/2的神经胶质瘤细胞中过表达, 是更诱人的硼携带剂靶标. 目前已经开发了多种抗EGFR$_{VIII}$单克隆抗体的含硼衍生物, 包括DH8.3[138]、806[139]和L8A4[140].

由于神经胶质瘤细胞中EGFR基因的表达存在异质性, 其肿瘤由EGFR型、EGFR$_{VIII}$型和EGFR阴性的细胞组成. 单一的硼携带剂无法靶向所有的肿瘤细胞, 不同类型的硼携带剂的合理组合是必要的. 已经报道了多种类型硼携带剂的联用, 如EGF与BPA联用[141]、西妥昔单抗与BPA联用[142,143]、L8A4与西妥昔单抗联

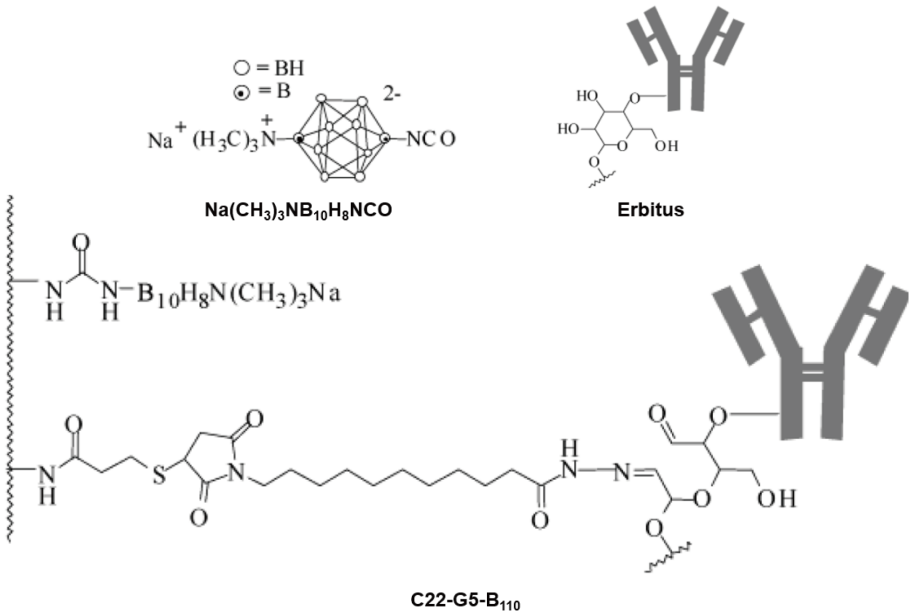

图 8　C22-G5-B110的结构[136]
Figure 8　Structure of C22-G5-B110 [136].

用[144]等, 并表现出比单一硼携带剂更高的肿瘤抗性.

随着对神经胶质瘤的了解越来越深入, 研究者们意识到肿瘤干细胞是导致神经胶质瘤对目前现有医学手段表现出极强抵抗力的关键因素[145]. CD133常在神经胶质瘤干细胞膜上表达, 靶向CD133的抗肿瘤药物可以对神经胶质瘤的生长提供出色的抑制作用[146,147]. Sun等[148]开发了一种新型硼携带剂, 将靶向CD133的单克隆抗体与负载硼的树状大分子共缀, 并在空隙中插入BSH, 所得含硼生物大分子可以显著延长荷瘤小鼠的生存时间.

3.3 含硼纳米药物

先进纳米技术的不断发展, 以及药物递送系统和递送策略的逐渐成熟, 促使以纳米材料为载体的纳米药物慢慢走进人们的视野, 并在很大程度上改变了现代肿瘤医学的研究方向, 为癌症的早期发现、准确诊断和个性化治疗带来了新的希望[149~153]. 与传统药物相比, 纳米药物具有独特的物理化学性质, 可以提供更有效的给药途径, 更低的药物毒性以及更廉价的治疗成本; 更重要的是, 由于实体瘤的高通透性和滞留效应(EPR效应), 纳米药物趋向于被动或主动地在肿瘤细胞中选择性积累[154,155]. 在纳米医学的研究基础上, 以纳米材料为载体的含硼纳米药物也迅速引起了科研工作者们极大的研究热情, 各种类型的含硼纳米药物被合成以评估其成为新型高效硼携带剂的潜力[5,156,157].

3.3.1 脂质体

脂质体是以磷脂和胆固醇为基本组成的封闭式双分子层小囊泡, 内部为亲水相, 易于制备, 具有良好的生物相容性、可生物降解性和低毒性, 是一种性能优异的药物传递载体, 脂质体纳米药物传递系统已有数十载的研究基础[158~160]. 脂质体易于连接靶向因子, 可在EPR效应的基础上进一步提高主动靶向的肿瘤特异性; 且易于封装含硼化合物, 从而将^{10}B运输至肿瘤细胞, 是有效的新型硼携带剂. 由于脂质体提供了肿瘤特异性, 被封装的硼化合物不需要具备靶向肿瘤细胞的能力. 脂质体封装硼主要有两种方式[161]: (1) 囊内封装亲水性硼化合物; (2) 脂内封装亲脂性硼化合物(图9).

最初, 含硼脂质体药物主要在脂质体囊内封装高浓度亲水性离子硼化合物. Yanagië等[162,163]报道了使用抗癌胚抗原(CEA)单克隆抗体连接脂质体并封装BSH. 该药物可将^{10}B选择性运输至CEA阳性的人胰腺癌细胞, 体外中子辐照后肿瘤生长被抑制, 抑制程度取决于被封装的BSH浓度以及与脂质体结合的抗CEA单克隆抗体的密度. 他们还评估了其在AsPC-1裸鼠异种移植瘤中局部注射该药物的BNCT疗效, 在体内中子辐照后, 肿瘤生长被抑制[164]. 由于BSH易被肿瘤组织清除, 这导致被封装硼的化合物在瘤内滞留时间很短, 1992年, Hawthorne等[165]评价了$B_{10}H_{10}^{2-}$、$B_{12}H_{11}SH^{2-}$和$B_{20}H_{18}^{2-}$等多种碳硼烷阴离子的可溶性钠盐作为囊内封装硼化合物的疗效, 其中$B_{20}H_{18}^{2-}$的正常异构体[*n*-$B_{20}H_{18}$]$^{2-}$(图10(a))表现最为出色, 其具有水溶性好、易于合成、单位电荷硼含量高的特点, 而且因其亲电特性, 更易与细胞内的蛋白质残基共价键合, 从而延长了胞内的保留时间. 随后, 他们进一步证明[*n*-$B_{20}H_{18}^{2-}$]还原胺衍生物[1-(2′-$B_{10}H_9$)-2-$NH_3B_{10}H_8$]$^{3-}$(图10(b))的两种异构体同样具有高肿瘤摄取量和长滞留时间的特点, 而且在使用PEG包覆脂质体延长血液循环时间后, 能维持长达48 h的硼治疗浓度[166]. 同时他们还开发了硼化合物Na_3[a^2-$B_{20}H_{17}NH_2CH_2CH_2NH_2$](图10(c)), 同样能保持较长的瘤内滞留时间, 在注射30 h后仍具有45 μg B/g的硼浓度, 且T/B高达9.3[167].

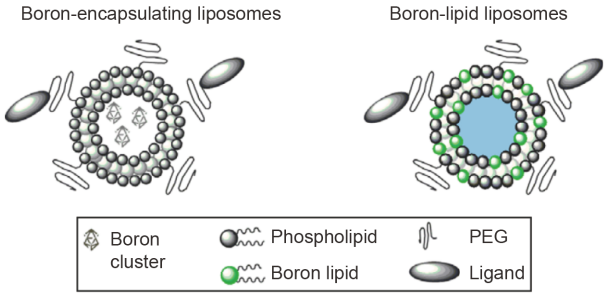

图 9 脂质体封装硼的两种方式[161] (网络版彩图)
Figure 9 Two ways of liposome encapsulating boron [161] (color online).

在脂质体囊内封装高浓度亲水硼化合物可以在较低注射剂量下实现高肿瘤硼浓度, 但稳定性和封装效率较低, 高渗性硼化合物甚至可能在运输过程中泄露到血液中. 而将亲脂性硼化合物封装在脂质体的磷脂双层中, 可以提升硼化合物的封装效率, 并进一步提高药物中的总硼含量. 1995年, Hawthorne等[168]提出脂内封装硼化合物, 在磷脂双层中掺入两亲性巢式碳硼

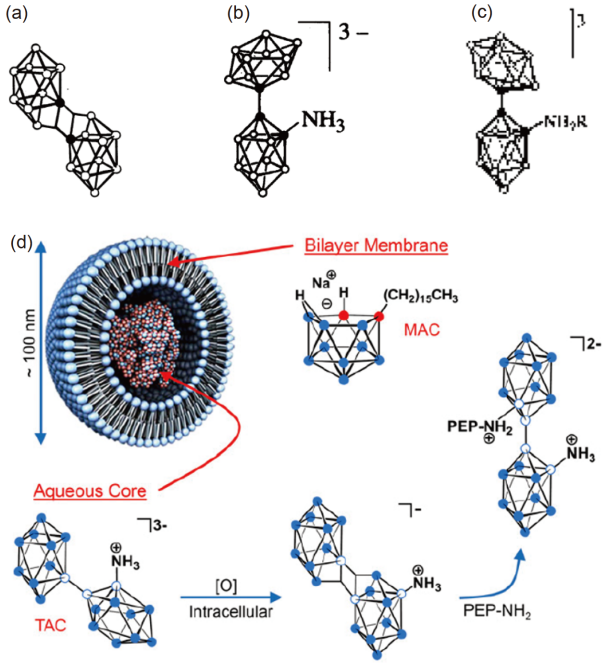

图 10　含硼脂质体. (a) $[n\text{-}B_{20}H_{18}]^{2-}$的结构[165]; (b) $[1\text{-}(2'\text{-}B_{10}H_9)\text{-}2\text{-}NH_3B_{10}H_8]^{3-}$的结构[166]; (c) $Na_3[a^2\text{-}B_{20}H_{17}NH_2CH_2\text{-}CH_2NH_2]$的结构[167]; (d) 脂质体脂内封装MAC同时囊内封装TAC示意图[169] (网络版彩图)

Figure 10　Boron-containing liposomes. (a) Structure of $[n\text{-}B_{20}H_{18}]^{2-}$ [165]; (b) structure of $[1\text{-}(2'\text{-}B_{10}H_9)\text{-}2\text{-}NH_3B_{10}H_8]^{3-}$ [166]; (c) structure of $Na_3[a^2\text{-}B_{20}H_{17}NH_2CH_2CH_2NH_2]$ [167]; (d) schematic illustration of liposome encapsulating MAC and TAC [169] (color online).

烷脂质体K[nido-7-$CH_3(CH_2)_{15}$-7,8-$C_2B_9H_{11}$] (MAC), 该脂质体能选择性地靶向肿瘤细胞, 进一步囊内封装亲水性硼化合物$Na_3[1\text{-}(2'\text{-}B_{10}H_9)\text{-}2\text{-}NH_3B_{10}H_8]$ (TAC)后, 肿瘤硼浓度进一步提高(图10(d)). 随后, 他们使用这种脂内封装MAC同时囊内封装TAC的富硼脂质体作为硼携带剂, 在多种小鼠肿瘤模型中依次证明了这种含硼脂质体对乳腺癌、头颈癌和结肠癌的BNCT有效性[169~171]. 除了巢式碳硼烷外, 闭式十二碳硼烷也被掺入到磷脂双层中, 与前者相比具有更低的细胞毒性[172~175]. 此外, 由于胆固醇也是脂质体的基本组成, 使用硼化胆固醇合成脂质体也是脂内封装硼的策略之一[176~178].

肿瘤特异性对含硼脂质体药物而言至关重要, 虽然EPR效应能使脂质体在肿瘤中优先积累, 但与靶向因子结合的免疫脂质体具备更高的肿瘤特异性. 继抗CEA单克隆抗体之后[162~164], 前文中具有出色肿瘤特异性的EGF[179,180]、叶酸[181,182]和西妥昔单抗[183]也被用作连接脂质体的靶向部分, 这些免疫脂质体能携带大量硼化合物运输至肿瘤细胞. 此外, 在大多数肿瘤细胞上大量存在的转铁蛋白受体(TR)也是常见的免疫脂质体靶标, 连接TR的含硼脂质体可以经过受体介导的内吞作用而被内化到肿瘤细胞中, 从而将^{10}B选择性运输至肿瘤细胞中[184~188]. 含硼脂质体易被血液清除, 而PEG封装的脂质体可以减少网状内皮系统对脂质体的摄取, 是延长脂质体血液循环时间的主要方法[179~188].

含硼脂质体具有高含硼量、高肿瘤特异性、低毒性等优势, 是一种重要的含硼纳米药物, 作为硼携带剂的应用前景十分广阔. 由于含硼脂质体粒径较大, 难以穿透血脑屏障, 含硼脂质体介导的BNCT更适用于颅外肿瘤, 如乳腺癌[189,190]; 通过CED瘤内给药或短暂打开血脑屏障, 也可适用于颅内肿瘤.

3.3.2　聚合物胶束

嵌段共聚物在水中可自组装形成球状核-壳型聚合物胶束, 它们制备简单、生物相容性高、稳定性能好、水溶性强, 与PEG共聚可以有效地延长在血液中的循环时间, 疏水性内核可以负载难溶性药物实现增溶, 载药能力强, 被作为一种实用的纳米载体广泛用于药物的成像与靶向输送, 在癌症的诊断和治疗中发挥着重要作用[191~194].

聚乙二醇-聚丙交酯嵌段共聚物(PEG-PLA)胶束具有高生物相容性、高生物降解性、无毒性和长血液循环时间的特点[195~197]. Sumitani等[198,199]将PEG端引入缩醛基团、PLA端引入甲基丙烯酰基的PEG-PLA与可聚合碳硼烷交联, 合成含硼PEG-PLA胶束(图11(a)), 这种交联的负载形式避免了碳硼烷从胶束中泄露, 延长了血液循环时间, 并表现出高肿瘤摄取. 含硼PEG-PLA胶束制备简单, 应用于BNCT中能有效抑制荷瘤小鼠的肿瘤生长, 具有重要的临床应用前景[200].

与PEG-PLA相比, 聚丙交酯-乙交酯(PLGA)亲水性更强、降解性能更好, 也是一种很有用途的胶束药物载体[201,202]. Shi等[89]使用甲氧基-聚乙二醇-聚丙交酯-乙交酯(mPEG-PLGA)胶束包覆含硼卟啉TBPP, 制备出含硼纳米药物BPN(图11(b)). 胶束包覆不仅使TBPP与血细胞隔离, 降低了药物毒性, 还增强了肿瘤特异性, 克服了传统含硼卟啉的缺点. 通过荧光成像和PET成像还可以研究BPN的药代动力学, 为治疗方案

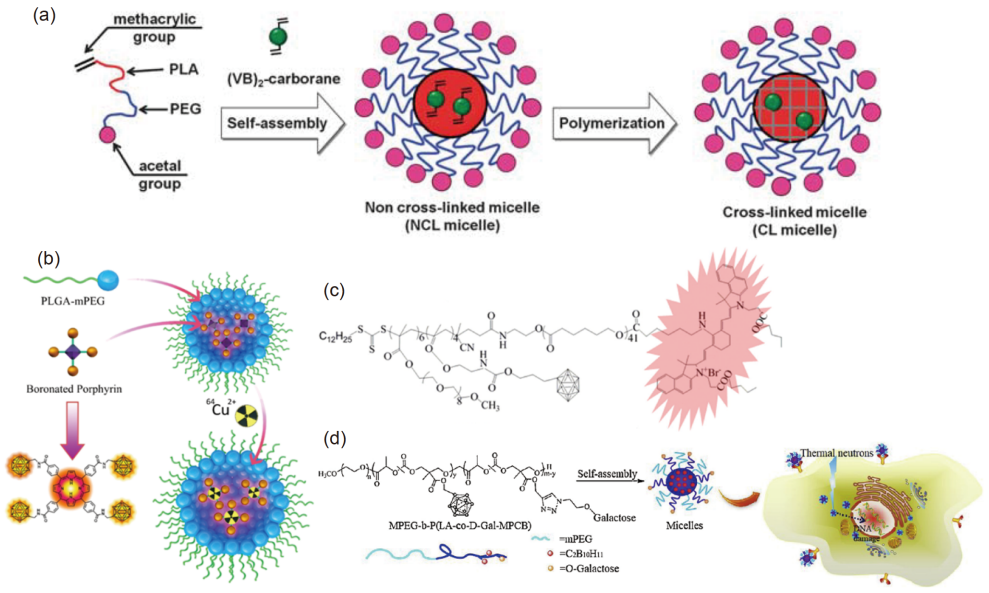

图 11 含硼聚合物胶束. (a) 含硼PEG-PLA胶束制备示意图[199]; (b) BPN示意图[89]; (c) Pcy示意图[203]; (d) MPEG-*b*-P(LA-*co*-D-Gal-MPCB)示意图[204] (网络版彩图)

Figure 11 Boron-containing polymer micelles. (a) Schematic illustration of the preparation of boron-containing PEG-PLA micelles [199]; (b) schematic illustration of BPN [89]; (c) structure of Pcy [203]; (d) schematic illustration of MPEG-*b*-P(LA-*co*-D-Gal-MPCB) [204] (color online).

的制定提供便利. BPN还成功将硼送入细胞核, BNCT几乎完全抑制了B16-F10荷瘤小鼠的黑色素瘤生长, 是很有前景的可示踪硼携带剂.

其他种类的聚合物胶束也被尝试用作硼载体. Ruan等[203]以聚己内酯和聚碳硼烷为疏水链段, 聚乙二醇甲醚甲基丙烯酸酯为亲水链段合成了一种三嵌段聚合物胶束, 并偶联氨基菁染料实现荧光成像, 获得含硼胶束PCy(图11(c)). PCy具有生物相容性, 是潜在的硼携带剂. Zhang等[204]开发了一种负载碳硼烷的聚乙二醇化半乳糖聚合物胶束MPEG-*b*-P(LA-*co*-D-Gal-MPCB)(图11(d)), 用于靶向肝癌细胞的去唾液酸糖蛋白受体, 其细胞毒性低, 肿瘤特异性和硼摄取能力均优于BSH.

含硼嵌段共聚物胶束具有出色的生物相容性、降解性和载硼能力, 尺寸小且易制备, 在EPR效应下于肿瘤中优先积累, 是有前途的新型硼携带剂. 胶束封装疏水性药物与脂质体封装亲水性药物相互补, 也使纳米硼载体的选择更多样化.

3.3.3 碳纳米材料

碳纳米材料, 如碳纳米颗粒、碳纳米管、纳米金刚石等, 具有独特的纳米尺寸特征和物理化学性质, 在药物输送领域发挥着重要作用[205,206]. 对硼携带剂而言, 碳纳米颗粒是良好的硼载体. Dai等[207]评估了BNCT对侵袭性无功能垂体腺瘤(NFPA)的治疗效果, 使用叶酸修饰的碳纳米颗粒负载^{10}B制备硼携带剂, 含硼碳纳米颗粒成功靶向FR阳性的NFPA细胞, BNCT后诱导NFPA细胞凋亡.

功能化的碳纳米管可以负载特定基团穿透细胞膜, 且不具备细胞毒性, 是运输药物的有效载体[208~210]. Hosmane等[211]在单壁碳纳米管(SWCNT)的侧壁上引入巢式碳硼烷合成含硼碳纳米管(图12(a)). 在EMT6荷瘤小鼠体内, 含硼碳纳米管优先被肿瘤细胞摄取, T/B为3.12, 肿瘤内滞留时间超过48 h. SWCNT还具备荧光成像性能[212]. Yamagami等[213]使用PAMAM树状大分子将SWCNT与BSH非共价结合, 获得含硼碳纳米管SWCNT/dendrimer(SB_{12})$_4$(图12(b)), 提供了一种BSH体内成像的新策略.

纳米金刚石具有出色的生物相容性, 表面易于修饰并附着药物, 在抗癌纳米药物领域应用广泛[214~216]. 最近, Lin等[217]以纳米金刚石为载体, 通过离子注入技术嵌入具有红色荧光的^{10}B离子, 获得荧光^{10}B纳米金刚石(B-NDs). B-NDs是一种应用前景广泛的新型硼携带剂, 富含^{10}B且无细胞毒性, 红色荧光还赋予^{10}B可示

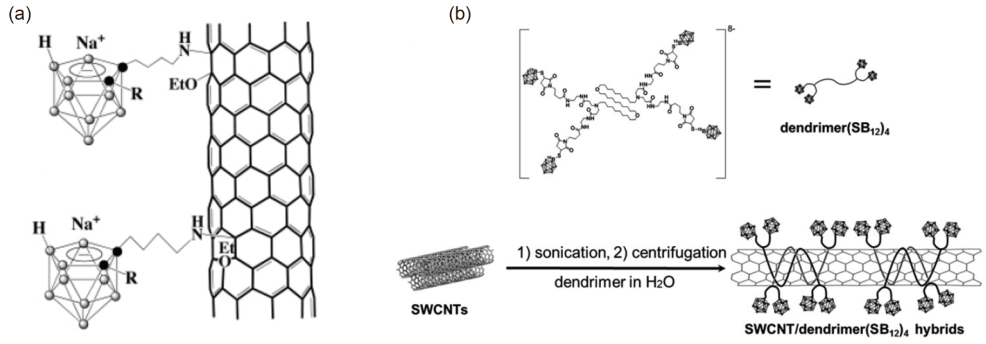

图 12　含硼碳纳米管. (a) 含硼SWCNT的结构[211]; (b) SWCNT/dendrimer$(SB_{12})_4$的制备示意图[213]

Figure 12　Boron-containing carbon nanotubes. (a) Structure of boron-containing SWCNT [211]; (b) schematic illustration of the preparation of SWCNT/dendrimer$(SB_{12})_4$ [213].

踪性, 从而清楚地观察^{10}B的生物分布特征, 这对BNCT是十分有利的.

3.3.4　氮化硼纳米材料

氮化硼纳米材料与碳纳米材料类似, 结构上由交替的硼和氮原子将碳原子完全取代, 主要包含氮化硼纳米颗粒(BNNPs)和氮化硼纳米管(BNNTs), 相较于碳纳米材料, 它们表现出更高的稳定性、更好的生物相容性和更低的细胞毒性, 在药物输送等生物医学领域受到广泛关注[218~220]. 在纳米医学的研究基础上, 含硼量丰富(约50%)的氮化硼纳米材料是非常有潜力的纳米硼携带剂.

Kumar等[221,222]开发了在较低温度下合成BNNPs的方法, 获得的BNNPs具有很高的水分散性, 这对BNCT是有利的. Li等[223]制备了一种相转变溶菌酶(PTL)修饰的PTL@BNNPs(图13(a)). PTL包覆不仅可以保护BNNPs在血液循环中不被水解, 还可以在BNCT后注射维生素C去保护, 使BNNPs迅速降解, 避免长期积累的潜在毒性. PTL@BNNPs在小鼠体内具备良好的肿瘤特异性和足够的肿瘤摄取量, 体外BNCT表现出对4T1小鼠乳腺癌细胞的高杀伤力, 体内BNCT则明显抑制肿瘤生长, 延长小鼠存活时间, 有望成为治疗三阴性乳腺癌的有效硼携带剂.

Ciofani等[224]以BNNTs为运输载体制备硼携带剂, BNNTs与聚-L-赖氨酸非共价包覆增加水溶性, 结合量子点作为荧光探针, 并经叶酸修饰增强肿瘤特异性, 获得F-PLL-BNNTs(图13(b)). 在体外评估中, F-PLL-BNNTs能将大量硼选择性运输至恶性胶质母细胞瘤细胞, 具备临床应用前景. Nakamura等[225]则使用甲氧基-聚乙二醇-磷脂酰乙醇胺(DSPE-PEG2000)包覆BNNTs获得在水中分散良好的BNNT-DSPE-PEG2000, 并进一步证明BNNT-DSPE-PEG2000能够优先聚集在B16黑色素瘤细胞中, 聚集量为BSH的3倍, BNCT效果也优于BSH.

3.3.5　碳化硼纳米材料

相较于氮化硼, 稳定廉价的碳化硼(B_4C)纳米材料具备更高的含硼量, 可能是更诱人的纳米硼携带剂.

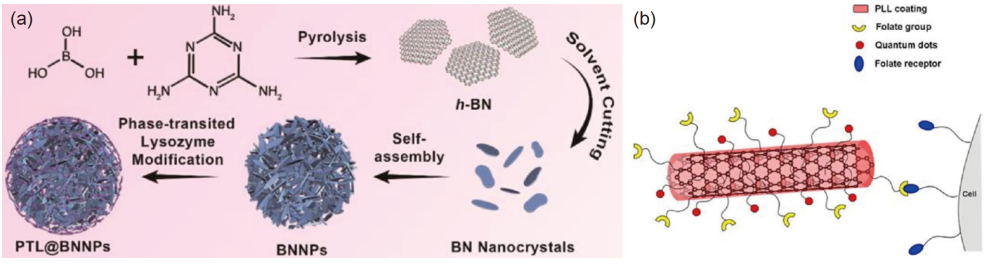

图 13　含硼氮化硼纳米材料. (a) PTL@BNNPs制备示意图; (b) F-PLL-BNNTs的结构(网络版彩图)

Figure 13　Boron-containing nitride nanomaterials. (a) Schematic illustration of the preparation of PTL@BNNPs; (b) structure of F-PLL-BNNT (color online).

Tsuji等[226]开发了一种转铁蛋白偶联的亚微米球形B_4C颗粒Tf-SBCPs, 亚微米尺寸增强了转铁蛋白和受体之间的相互作用, 使Tf-SBCPs能在体外和体内被FR高表达的肿瘤细胞内化, 仅需6个直径为250 nm的Tf-SBCPs即可将足量^{10}B输送至肿瘤细胞中. Kaur等[227]通过简单的溶剂热法合成了B_4C纳米颗粒, 它们在蓝光区域受激发光, 可用于生物成像, 较低浓度下基本无毒, 且中子辐照下对HeL和U-87MG肿瘤细胞的杀伤力高于BPA. 虽然B_4C纳米材料含硼量非常丰富, 但相关研究还不多, 评估其能否成为有效的硼携带剂, 还需要更多的实验支持.

3.3.6 金纳米颗粒

金纳米颗粒(GNPs)在纳米医学中扮演着重要的角色, 它们具有良好的生物相容性、均匀可控的粒径、出色的稳定性和独特的光学成像优势, 表面易于多功能改性, 广泛应用于体外分析、体内成像和药物输送, 为癌症的诊断与治疗带来了新的可能[228~230]. 对硼携带剂而言, GNPs不仅是良好的纳米硼载体, 还可能俘获中子并释放β粒子, 破坏肿瘤细胞, 增强BNCT疗效.

Mandal等[231]以GNPs为输送载体, 包覆多层含硼聚电解质以负载足量的^{10}B, 经叶酸修饰后增强了肿瘤特异性, 并结合有机荧光染料赋予其成像性能, 获得多功能含硼GNPs(图14(a)). 该纳米颗粒在生理溶液中稳定性良好, 并在体外评估中选择性靶向FR阳性的癌细胞, 肿瘤细胞与正常细胞摄取比率为5:1. Ciani等[232]使用邻碳硼烷对GNPs进行表面功能化, 并通过嵌段共聚物包覆改善水溶性, 获得的纳米颗粒生物相容性良好, 可于体外富集在骨肉瘤细胞中, 具有临床应用前景. 最近, Pulagam等[233]以$[3,3'\text{-}Co(1,2\text{-}C_2B_9H_{11})_2]^-$基团为硼源制备了PEG包覆、$^{124}I$标记的含硼GNPs($[^{124}I]$PEG-AuNPs@$[4]^-$, 图14(b)), PEG包覆可提高稳定性, ^{124}I标记可实现PET成像, $[^{124}I]$PEG-AuNPs@$[4]^-$在HT1080荷瘤小鼠中稳定性良好, 但肿瘤特异性较差. 在另一

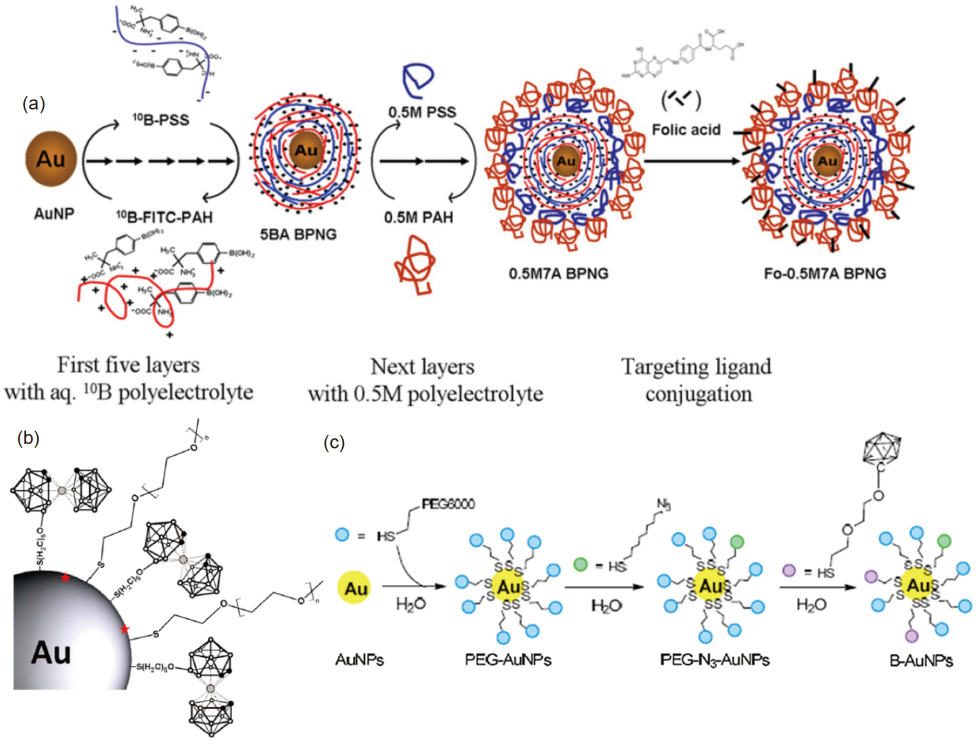

图 14 含硼金纳米颗粒. (a) 多功能GNPs的模型设计和合成的示意图[231]; (b) $[^{124}I]$PEG-AuNPs@$[4]^-$的结构, 红色星号代表放射性标记(^{124}I)[233]; (c) 含硼GNPs合成示意图[234] (网络版彩图)

Figure 14 Boron-containing GPNs. (a) Schematic representation of the model design and synthesis of the multi-functionalized GNPs [231]; (b) structure of $[^{124}I]$PEG-AuNPs@$[4]^-$, the red star stands for the radiolabel (^{124}I) [233]; (c) the synthetic scheme of boron-containing GPNs [234] (color online).

项研究中，Wu等[234]改善了含硼GNPs的非侵入性成像技术，使用PEG、碳硼烷、抗体61 IgG等物质对GNPs进行表面改性(图14(c))，获得了高肿瘤特异性，并进一步引入放射性^{123}I实现SPECT/CT非入侵成像，为无创性测定含硼GNPs的药代动力学提供了新途径.

含硼GNPs具备成为有效硼携带剂的潜力，但在肿瘤特异性、水溶性和不可忽略的潜在长期毒性等方面还需要不断完善，从而更快地实现临床应用.

3.3.7　磁性纳米材料

肿瘤组织独特的生理学特征为硼携带剂提供了各种途径以主动或被动地在肿瘤细胞中选择性积累，这是多数抗癌药物靶向肿瘤的主要方式. 除此之外，特殊的物理方法也可以引导药物在肿瘤中聚集，如磁性药物靶向治疗. 以磁性纳米材料为运输载体，利用外部磁场将药物定向运输至肿瘤区域，为癌症的靶向治疗提供了新的思路和方法[235~237]. 对BNCT而言，磁性药物靶向治疗是一种吸引人的肿瘤治疗新方法.

单质铁是常见的磁性材料，可为纳米材料提供所需的磁性. 2005年，Kuznetsov等[238]使用吸附硼砂的Fe-C和Fe-B复合纳米颗粒在肿瘤区域产生了足够的硼浓度，展现了磁性纳米颗粒用作硼载体的应用前景. 2018年，Korolkov等[239]以磁性Ni/Fe纳米管为硼载体，通过表面包覆$(CH_3O)_3Si(CH_2)_3NH_2$提高生物相容性和降低毒性的同时，提供位点与碳硼烷衍生物结合，所得纳米材料(图15(a))可能是潜在的硼携带剂，并计划进一步的细胞毒性和BNCT有效性评估.

基于Fe_3O_4的磁性纳米颗粒作为磁靶向运输药物的有效载体也引起了人们极大的兴趣. 2010年，Zhu等[240]通过催化叠氮-炔环加成反应将邻碳硼烷与改性的Fe_3O_4磁性纳米颗粒连接构建磁性硼携带剂(图15(b)). 在外加磁场(1.14 T)作用下，磁纳米颗粒表现出高肿瘤特异性，T/N约为10，肿瘤硼浓度高达51.4 μg/g肿瘤. 但该合成方法操作复杂且成本较高. 最近，Tishkevich等[241,242]用低毒且廉价的3-氨丙基三甲氧基硅烷修饰Fe_3O_4纳米颗粒(图15(c))，裸露的氨基可以轻松连接含21个B原子的碳硼烷分子，所得含硼磁纳米颗粒生物相容性高、毒性低，但还未进行相关的动物实验. 另一项研究中，Oleshkevich等[243]用间碳硼烷基次膦酸酯对Fe_3O_4纳米颗粒进行表面包覆(图15(d))，纳米颗粒对小鼠没有明显毒性，在体外中子辐照后可破坏肿瘤细胞.

磁性药物靶向治疗与BNCT结合，可以在实现肿

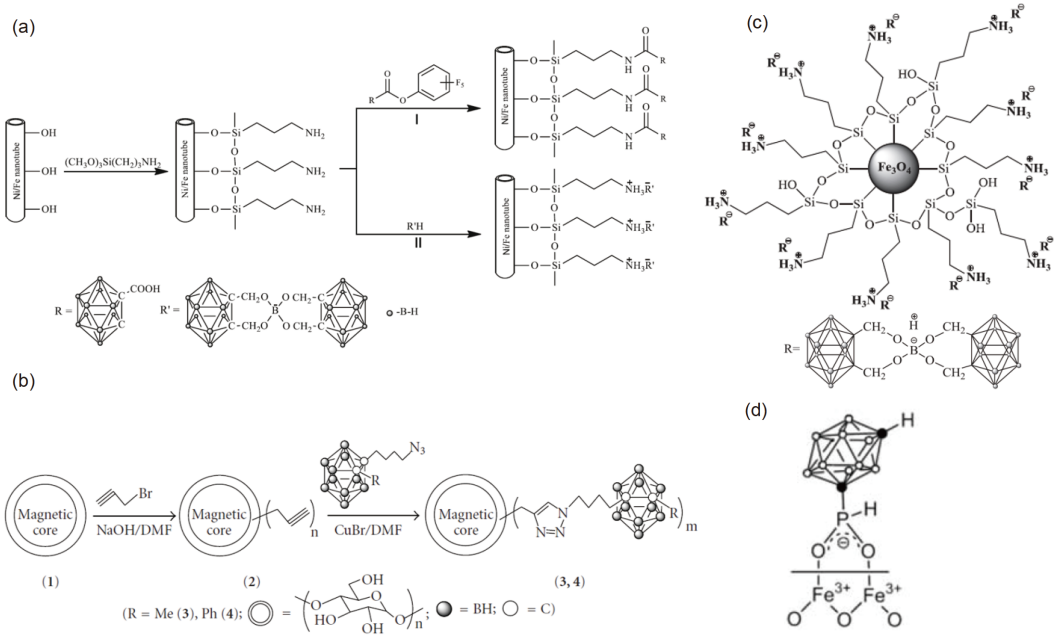

图 15　含硼磁性纳米颗粒. (a) 含硼Fe/Ni纳米管合成示意图[239]; (b) 含硼Fe_3O_4纳米颗粒的合成示意图[240]; (c) 含硼Fe_3O_4纳米颗粒的结构[241]; (d) 间碳硼烷基次膦酸酯在Fe_3O_4纳米颗粒表面的桥联配位示意图[243]

Figure 15　Boron-containing magnetic nanoparticles. (a) Schematic representation of the synthesis of boron-containing Fe/Ni nanotube [239]; (b) schematic representation of the synthesis of boron-containing Fe_3O_4 nanoparticles [240]; (c) struture of boron-containing Fe_3O_4 nanoparticles [241]; (d) schematic representation of the bridging coordination mode of *m*-carboranylphosphinate onto the Fe_3O_4 nanoparticles' surface [243].

瘤特异性和提高硼浓度的同时, 减少药物的用量, 更大程度上降低药物对正常组织的影响. 随着磁性纳米材料合成技术和磁体系统基础研究的不断落实, 磁性含硼纳米药物有望在临床BNCT中实现更多应用价值.

3.3.8 HVJ-E纳米颗粒

灭活的烟台病毒包膜(HVJ-E)是一种特殊的纳米材料, 它们膜融合能力强, 可以整合基因、蛋白质、药物等物质并输送至细胞中, 是安全有效的药物输送载体; 功能化的HVJ-E还能激发抗肿瘤免疫反应, 在多种癌症治疗手段中表现出应用前景[244~246]. 在BNCT领域, HVJ-E也是潜在的纳米硼载体. HVJ-E血凝活性较强, 不宜全身给药. Fujii等[247]将HVJ-E与阳离子明胶结合降低毒性和血凝作用, 同时负载BSH获得纳米复合物CG-HVJ-E-BSH. CG-HVJ-E-BSH的肿瘤特异性优于BSH, 并实现了增强的BNCT疗效. 最近, Yoneoka等[248]以2-甲基丙烯酰氧乙基磷酰胆碱和3-甲基丙烯酰胺基苯硼酸为单体组成含硼聚合物聚[MPC-*co*-MAAmBO], 以此包覆HVJ对其进行表面改性(图16), 获得的富硼纳米颗粒没有明显细胞毒性, 并伴随着溶血抑制作用, 是潜在的硼携带剂. 以HVJ-E为纳米硼载体, 可以凭借良好的膜融合能力提高硼在肿瘤细胞中的摄取效率; 还可以利用其抗肿瘤活性, 协同增强BNCT对肿瘤的杀伤力. 但目前对此类纳米硼携带剂的研究还有所欠缺, 实际应用价值还需要进一步开发.

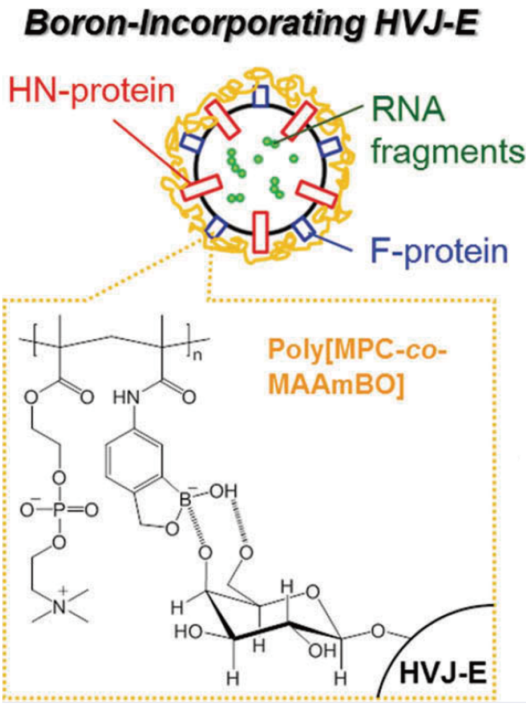

图 16 含硼聚合物对HVJ-E进行表面改性示意图[248] (网络版彩图)

Figure 16 Schematic illustration of HVJ-E surface modification by boron-containing polymer [248] (color online).

4 总结

纵观硼携带剂数十年的发展历程, 研究者们的工作主要集中在两个方面: 优化现有硼携带剂和开发新型硼携带剂. 每一次的突破与创新都离不开基础理论的长期积累和临床试验与科学研究的深度结合. 在有机合成化学、化学生物学、辐射生物学不断交织下诞生的BPA与BSH, 为硼携带剂发展史添上了浓墨重彩的一笔, 也成为了硼携带剂发展至今仅有的两种临床药物. 在过去的几十年间, 各种类型的硼化合物层出不穷, 出现了许多非常有应用前景的新型硼携带剂, 虽然在细胞、动物实验中获得了令人振奋的实验结果, 但其发展仍然遇到了诸多瓶颈: 如小分子类硼携带剂含硼量不足; 生物大分子难以合成制备; 含硼纳米药物代谢时间较长等. 这些问题亟待研究者们突破和解决, 能在BNCT临床应用中真正给予患者帮助, 才是新型硼携带剂获得认可的唯一途径. 在硼携带剂全面进入诊疗一体化时代的基础上, 发展肿瘤/正常组织选择性高、生物相容性好的生物大分子还需要BNCT各领域研究者们的不懈努力.

致谢 北京凯佰特科技公司提供的医院中子照射器支持以及我国硼中子俘获治疗领域的专家学者做出的努力, 在此一并致谢.

参考文献

1 Barth RF, Coderre JA, Vicente MGH, Blue TE. *Clin Cancer Res*, 2005, 11: 3987–4002

2 Barth RF, H Vicente M, Harling OK, Kiger Iii W, Riley KJ, Binns PJ, Wagner FM, Suzuki M, Aihara T, Kato I, Kawabata S. *Radiat Oncol*, 2012, 7: 146–166
3 L GI. *Am J Roentgenol Radium Ther*, 1936, 36: 1–13
4 Barth RF, Mi P, Yang W. *Cancer Commun*, 2018, 38: 35–49
5 Hu K, Yang Z, Zhang L, Xie L, Wang L, Xu H, Josephson L, Liang SH, Zhang MR. *Coord Chem Rev*, 2020, 405: 213139
6 Farr LE, Sweet WH, Robertson JS, Foster CG, Locksley HB, Sutherland DL, Mendelsohn ML, Stickley EE. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*, 1954, 71: 279–293
7 Godwin JT, Farr LE, Sweet WH, Robertson JS. *Cancer*, 1955, 8: 601–615
8 Sweet WH, Javid M. *J Neurosurg*, 1952, 9: 200–209
9 Asbury AK, Ojemann RG, Nielsen SL, Sweet WH. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1972, 31: 278–303
10 Snyder HR, Reedy AJ, Lennarz WJ. *J Am Chem Soc*, 1958, 80: 835–838
11 Mishima Y, Ichihashi M, Hatta S, Honda C, Yamamura K, Nakagawa T, Obara H, Shirakawa J, Hiratsuka J, Taniyama K. *Strahlenther Onkol*, 1989,165: 251–254
12 Yoshino K, Suzuki A, Mori Y, Kakihana H, Honda C, Mishima Y, Kobayashi T, Kanda K. *Strahlenther Onkol*, 1989, 165: 127–129
13 Coderre JA, Glass JD, Fairchild RG, Micca PL, Fand I, Joel DD. *Cancer Res*, 1990, 50: 138–141
14 Coderre JA, Elowitz EH, Chadha M, Bergland R, Capala J, Joel DD, Liu HB, Slatkin DN, Chanana AD. *J Neurooncol*, 1997, 33: 141–152
15 Sköld K, H-Stenstam B, Diaz AZ, Giusti V, Pellettieri L, Hopewell JW. *Acta Neurol Scandinav*, 2010, 122: 58–62
16 Kankaanranta L, Seppälä T, Koivunoro H, Välimäki P, Beule A, Collan J, Kortesniemi M, Uusi-Simola J, Kotiluoto P, Auterinen I, Serèn T, Paetau A, Saarilahti K, Savolainen S, Joensuu H. *Int J Radiat Oncol*, 2011, 80: 369–376
17 Soloway AH, Hatanaka H, Davis MA. *J Med Chem*, 1967, 10: 714–717
18 Hatanaka H, Nakagawa Y. *Int J Radiat Oncol*, 1994, 28: 1061–1066
19 Nakagawa Y, Pooh K, Kobayashi T, Kageji T, Uyama S, Matsumura A, Kumada H. *J Neuro-Oncol*, 2003, 62: 87–99
20 Ono K, Masunaga SI, Kinashi Y, Takagaki M, Akaboshi M, Kobayashi T, Akuta K. *Int J Radiat Oncol*, 1996, 34: 1081–1086
21 Miyatake SI, Kawabata S, Kajimoto Y, Aoki A, Yokoyama K, Yamada M, Kuroiwa T, Tsuji M, Imahori Y, Kirihata M, Sakurai Y, Masunaga SI, Nagata K, Maruhashi A, Ono K. *J Neurosurg*, 2005, 103: 1000–1009
22 Barth RF, Yang W, Rotaru JH, Moeschberger ML, Joel DD, Nawrocky MM, Goodman JH, Soloway AH. *Cancer Res*, 1997, 57: 1129–1136
23 Yang W, Barth RF, Rotaru JH, Moeschberger ML, Joel DD, Nawrocky MM, Goodman JH. *J Neurooncol*, 1997, 33: 59–70
24 Burgess A, Shah K, Hough O, Hynynen K. *Expert Rev Neurother*, 2015, 15: 477–491
25 Imahori Y, Ueda S, Ohmori Y, Kusuki T, Ono K, Fujii R, Ido T. *J Nucl Med*, 1998, 39: 325–333
26 Kato I, Ono K, Sakurai Y, Ohmae M, Maruhashi A, Imahori Y, Kirihata M, Nakazawa M, Yura Y. *Appl Radiat Isotopes*, 2004, 61: 1069–1073
27 Aihara T, Hiratsuka J, Morita N, Uno M, Sakurai Y, Maruhashi A, Ono K, Harada T. *Head Neck*, 2006, 28: 850–855
28 Nomoto T, Inoue Y, Yao Y, Suzuki M, Kanamori K, Takemoto H, Matsui M, Tomoda K, Nishiyama N. *Sci Adv*, 2020, 6: eaaz1722
29 Li J, Shi Y, Zhang Z, Liu H, Lang L, Liu T, Chen X, Liu Z. *Bioconj Chem*, 2019, 30: 2870–2878
30 Lindström P, Naeslund C, Sjöberg S. *Tetrahedron Lett*, 2000, 41: 751–754
31 Radel PA, Kahl SB. *J Org Chem*, 1996, 61: 4582–4588
32 Malan C, Morin C. *J Org Chem*, 1998, 63: 8019–8020
33 Nakamura H, Fujiwara M, Yamamoto Y. *J Org Chem*, 1998, 63: 7529–7530
34 Masunaga S, Ono K, Kirihata M, Takagaki M, Sakurai Y, Kinashi Y, Kobayashi T, Suzuki M, Nagata K, Nagasawa H, Uto Y, Hori H. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2003, 129: 21–28
35 Li R, Zhang J, Guo J, Xu Y, Duan K, Zheng J, Wan H, Yuan Z, Chen H. *Mol Pharm*, 2020, 17: 202–211
36 Dıaz S, González A, González de Riancho S, Rodrıguez A. *J Organomet Chem*, 2000, 610: 25–30
37 He T, Chittur SV, Musah RA. *ACS Chem Neurosci*, 2019, 10: 1524–1534
38 He T, Musah RA. *ACS Omega*, 2019, 4: 3820–3826
39 Chio CM, Huang YC, Chou YC, Hsu FC, Lai YB, Yu CS. *ACS Med Chem Lett*, 2020, 11: 589–596
40 Aoyagi M, Agranoff BW, Washburn LC, Smith QR. *J Neurochem*, 1988, 50: 1220–1226
41 Hübner K, Thie JA, Smith GT, Kabalka GW, Keller LB, Kliefoth AB, Campbell SK, Buonocore E. *Clin Positron Imag*, 1998, 1: 165–173

42 Nichols TL, Kabalka GW, Miller LF, Khan MK, Smith GT. *Med Phys*, 2002, 29: 2351–2358

43 Srivastava RR, Singhaus RR, Kabalka GW. *J Org Chem*, 1997, 62: 4476–4478

44 Srivastava RR, Singhaus RR, Kabalka GW. *J Org Chem*, 1999, 64: 8495–8500

45 Futamura G, Kawabata S, Nonoguchi N, Hiramatsu R, Toho T, Tanaka H, Masunaga SI, Hattori Y, Kirihata M, Ono K, Kuroiwa T, Miyatake SI. *Radiat Oncol*, 2017, 12: 26–36

46 Kabalka GW, Das BC, Das S. *Tetrahedron Lett*, 2001, 42: 7145–7146

47 Kabalka GW, Yao ML. *Appl Organomet Chem*, 2003, 17: 398–402

48 Kabalka GW, Wu ZZ, Yao ML, Natarajan N. *Appl Radiat Isotopes*, 2004, 61: 1111–1115

49 Kabalka GW, Wu Z, Yao ML. *Appl Organomet Chem*, 2008, 22: 516–522

50 Kabalka GW, Yao ML, Marepally SR, Chandra S. *Appl Radiat Isotopes*, 2009, 67: S374–S379

51 Kabalka GW, Shaikh AL, Barth RF, Huo T, Yang W, Gordnier PM, Chandra S. *Appl Radiat Isotopes*, 2011, 69: 1778–1781

52 Barth RF, Kabalka GW, Yang W, Huo T, Nakkula RJ, Shaikh AL, Haider SA, Chandra S. *Appl Radiat Isotopes*, 2014, 88: 38–42

53 Chandra S, Barth RF, Haider SA, Yang W, Huo T, Shaikh AL, Kabalka GW. *PLoS ONE*, 2013, 8: e75377

54 Dewar MJS, Maitlis PM. *J Am Chem Soc*, 1959, 81: 6329–6330

55 Matteson DS, Cheng TC. *J Org Chem*, 1968, 33: 3055–3060

56 Lesnikowski ZJ, Schinazi RF. *Polish J Chem*, 1995, 69: 827–840

57 Soloway AH, Zhuo JC, Rong FG, Lunato AJ, Ives DH, Barth RF, Anisuzzaman AKM, Barth CD, Barnum BA. *J Organomet Chem*, 1999, 581: 150–155

58 Persson L, Boethius J, Gronowitz JS, Källander C, Lindgren L. *J Neurosurg*, 1985, 63: 568–572

59 Al–Nabulsi I, Takamiya Y, Voloshin Y, Dritschilo A, Martuza RL, Jorgensen TJ. *Cancer Res*, 1994, 54: 5614–5617

60 Gabel D, Foster S, Fairchild RG. *Radiat Res*, 1987, 111: 14–25

61 Laster BH, Popenoe EA, Wielopolski L, Commerford SL, Gahbauer R, Goodman J, Meek A, Fairchild RG. *Radiother Oncol*, 1990, 19: 169–178

62 Yamamoto Y, Seko T, Nakamura H, Nemoto H, Hojo H, Mukai N, Hashmioto Y. *J Chem Soc Chem Commun*, 1992, 157

63 Rong FG, Soloway AH. *Nucleo Nucleotides*, 1994, 13: 2021–2034

64 Rong FG, Soloway AH, Ikeda S, Ives DH. *Nucleos Nucleot*, 1995, 14: 1873–1887

65 Rong FG, Soloway AH, Ikeda S, Ives DH. *Nucleos Nucleot*, 1997, 16: 379–401

66 Lesnikowski ZJ, Shi J, Schinazi RF. *J Organomet Chem*, 1999, 581: 156–169

67 Tjarks W. *J Organomet Chem*, 2000, 614-615: 37–47

68 Lunato AJ, Wang J, Woollard JE, Anisuzzaman AKM, Ji W, Rong FG, Ikeda S, Soloway AH, Eriksson S, Ives DH, Blue TE, Tjarks W. *J Med Chem*, 1999, 42: 3378–3389

69 Al-Madhoun AS, Johnsamuel J, Yan J, Ji W, Wang J, Zhuo JC, Lunato AJ, Woollard JE, Hawk AE, Cosquer GY, Blue TE, Eriksson S, Tjarks W. *J Med Chem*, 2002, 45: 4018–4028

70 Al-Madhoun AS, Johnsamuel J, Barth RF, Tjarks W, Eriksson S. *Cancer Res*, 2004, 64: 6280–6286

71 Barth RF, Yang W, Al-Madhoun AS, Johnsamuel J, Byun Y, Chandra S, Smith DR, Tjarks W, Eriksson S. *Cancer Res*, 2004, 64: 6287–6295

72 Barth RF, Yang W, Wu G, Swindall M, Byun Y, Narayanasamy S, Tjarks W, Tordoff K, Moeschberger ML, Eriksson S, Binns PJ, Riley KJ. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 17493–17497

73 Barth RF, Yang W, Nakkula RJ, Byun Y, Tjarks W, Chu Wu L, Binns PJ, Riley KJ. *Appl Radiat Isotopes*, 2015, 106: 251–255

74 Agarwal HK, McElroy CA, Sjuvarsson E, Eriksson S, Darby MV, Tjarks W. *Eur J Med Chem*, 2013, 60: 456–468

75 Khalil A, Ishita K, Ali T, Tjarks W. *Future Med Chem*, 2013, 5: 677–692

76 Agarwal HK, Khalil A, Ishita K, Yang W, Nakkula RJ, Wu LC, Ali T, Tiwari R, Byun Y, Barth RF, Tjarks W. *Eur J Med Chem*, 2015, 100: 197–209

77 Sjuvarsson E, Damaraju VL, Mowles D, Sawyer MB, Tiwari R, Agarwal HK, Khalil A, Hasabelnaby S, Goudah A, Nakkula RJ, Barth RF, Cass CE, Eriksson S, Tjarks W. *J Pharmacol Exp Ther*, 2013, 347: 388–397

78 Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW, Jori G, Kessel D, Korbelik M, Moan J, Peng Q. *J Natl Cancer Institut*, 1998, 90: 889–905

79 Dolmans DEJGJ, Fukumura D, Jain RK. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3: 380–387

80 Vicente M. *Curr Med Chem-Anti-Cancer Agents*, 2001, 1: 175–194
81 Kahl SB, Joel DD, Nawrocky MM, Micca PL, Tran KP, Finkel GC, Slatkin DN. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, 87: 7265–7269
82 Kahl SB, Koo MS. *J Chem Soc Chem Commun*, 1990, 1769–1771
83 Miura M, Gabel D, Oenbrink G, Fairchild RG. *Tetrahedron Lett*, 1990, 31: 2247–2250
84 Hill JS, Kahl SB, Kaye AH, Stylli SS, Koo MS, Gonzales MF, Vardaxis NJ, Johnson CI. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89: 1785–1789
85 Ceberg CP, Brun A, Kahl SB, Koo MS, Persson BRR, Salford LG. *J Neurosurg*, 1995, 83: 86–92
86 Rosenthal MA, Kavar B, Hill JS, Morgan DJ, Nation RL, Stylli SS, Basser RL, Uren S, Geldard H, Green MD, Kahl SB, Kaye AH. *J Clin Oncol*, 2001, 19: 519–524
87 Ozawa T, Afzal J, Lamborn KR, Bollen AW, Bauer WF, Koo MS, Kahl SB, Deen DF. *Int J Radiat Oncol*, 2005, 63: 247–252
88 Miura M, Micca PL, Heinrichs JC, Gabel D, Fairchild RG, Slatkin DN. *Biochem Pharmacol*, 1992, 43: 467–476
89 Shi Y, Li J, Zhang Z, Duan D, Zhang Z, Liu H, Liu T, Liu Z. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10: 43387–43395
90 Miura M, Micca PL, Fisher CD, Heinrichs JC, Donaldson JA, Finkel GC, Slatkin DN. *Int J Cancer*, 1996, 68: 114–119
91 Miura M, Micca PL, Fisher CD, Gordon CR, Heinrichs JC, Slatkin DN. *BJR*, 1998, 71: 773–781
92 Miura M, Morris GM, Micca PL, Lombardo DT, Youngs KM, Kalef-Ezra JA, Hoch DA, Slatkin DN, Ma R, Coderre JA. *Radiat Res*, 2001, 155: 603–610
93 Miura M, Joel DD, Smilowitz HM, Nawrocky MM, Micca PL, Hoch DA, Coderre JA, Slatkin DN. *J Neurooncol*, 2001, 52: 111–117
94 Miura M, Morris GM, Micca PL, Nawrocky MM, Makar MS, Cook SP, Slatkin DN. *Br J Radiol*, 2004, 77: 573–580
95 Smilowitz HM, Slatkin DN, Micca PL, Miura M. *Int J Radiat Biol*, 2013, 89: 611–617
96 Vicente MGH, Nurco DJ, Shetty SJ, Osterloh J, Ventre E, Hegde V, Deutsch WA. *J Photochem Photobiol B-Biol*, 2002, 68: 123–132
97 Vicente MGH, Wickramasinghe A, Nurco DJ, Wang HJH, Nawrocky MM, Makar MS, Miura M. *Bioorg Med Chem*, 2003, 11: 3101–3108
98 Gottumukkala V, Luguya R, Fronczek FR, Vicente MGH. *Bioorg Med Chem*, 2005, 13: 1633–1640
99 Ongayi O, Gottumukkala V, Fronczek FR, Vicente MGH. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, 15: 1665–1668
100 Fabris C, Vicente MGH, Hao E, Friso E, Borsetto L, Jori G, Miotto G, Colautti P, Moro D, Esposito J, Ferretti A, Rossi CR, Nitti D, Sotti G, Soncin M. *J Photochem Photobiol B-Biol*, 2007, 89: 131–138
101 Jori G, Soncin M, Friso E, Vicente MGH, Hao E, Miotto G, Colautti P, Moro D, Esposito J, Rosi G, Nava E, Sotti G, Fabris C. *Appl Radiat Isotopes*, 2009, 67: S321–S324
102 Hiramatsu R, Kawabata S, Miyatake SI, Kuroiwa T, Easson MW, Vicente MGH. *Lasers Surg Med*, 2011, 43: 52–58
103 Gottumukkala V, Ongayi O, Baker DG, Lomax LG, Vicente MGH. *Bioorg Med Chem*, 2006, 14: 1871–1879
104 Kawabata S, Yang W, Barth RF, Wu G, Huo T, Binns PJ, Riley KJ, Ongayi O, Gottumukkala V, Vicente MGH. *J Neurooncol*, 2011, 103: 175–185
105 Asano R, Nagami A, Fukumoto Y, Miura K, Yazama F, Ito H, Sakata I, Tai A. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24: 1339–1343
106 Asano R, Nagami A, Fukumoto Y, Miura K, Yazama F, Ito H, Sakata I, Tai A. *J Photochem Photobiol B-Biol*, 2014, 140: 140–149
107 Cabrera-Gonzalez J, Xochitiotzi-Flores E, Vinas C, Teixidor F, Garcia-Ortega H, Farfan N, Santillan R, Parella T, Nunez R. *Inorg Chem*, 2015, 54: 5021–5031
108 Yamazaki N, Kojima S, Bovin NV, André S, Gabius S, Gabius HJ. *Adv Drug Deliver Rev*, 2000, 43: 225–244
109 Warburg O, Posener K, Negelein E. *Biochem Z*, 1924, 152: 309–344
110 Maurer JL, Serino AJ, Hawthrone MF. *Organometallics*, 1988, 7: 2519–2524
111 Tietze LF, Bothe U. *Chem Eur J*, 1998, 4: 1179–1183
112 Orlova AV, Zinin AI, Malysheva NN, Kononov LO, Sivaev IB, Bregadze VI. *Rus Chem Bull*, 2003, 52: 2766–2768
113 Tietze LF, Griesbach U, Schuberth I, Bothe U, Marra A, Dondoni A. *Chem Eur J*, 2003, 9: 1296–1302
114 Orlova AV, Kononov LO, Kimel BG, Sivaev IB, Bregadze VI. *Appl Organomet Chem*, 2006, 20: 416–420
115 El-Zaria ME, Genady AR, Gabel D. *New J Chem*, 2006, 30: 597
116 Basak P, Lowary TL. *Can J Chem*, 2002, 80: 943–948
117 Imperio D, Muz B, Azab AK, Fallarini S, Lombardi G, Panza L. *Eur J Org Chem*, 2019, 2019(43): 7228–7232
118 Itoh T, Tamura K, Ueda H, Tanaka T, Sato K, Kuroda R, Aoki S. *Bioorg Med Chem*, 2018, 26: 5922–5933
119 Imperio D, Del Grosso E, Fallarini S, Lombardi G, Panza L. *Org Lett*, 2017, 19: 1678–1681

120 Imperio D, Del Grosso E, Fallarini S, Lombardi G, Panza L. *Beilstein J Org Chem*, 2019, 15: 1355–1359
121 Chow HF, Mong TKK, Nongrum MF, Wan CW. *Tetrahedron*, 1998, 54: 8543–8660
122 Wolinsky J, Grinstaff M. *Adv Drug Deliver Rev*, 2008, 60: 1037–1055
123 Schwechheimer K, Huang S, Cavenee WK. *Int J Cancer*, 1995, 62: 145–148
124 Mendelsohn J, Baselga J. *Semin Oncol*, 2006, 33: 369–385
125 Capala J, Barth RF, Bendayan M, Lauzon M, Adams DM, Soloway AH, Fenstermaker RA, Carlsson J. *Bioconj Chem*, 1996, 7: 7–15
126 Yang W, Barth RF , Adams DM, Soloway AH. *Cancer Res*, 1997, 57: 4333–42339
127 Shukla S, Wu G, Chatterjee M, Yang W, Sekido M, Diop LA, Müller R, Sudimack JJ, Lee RJ, Barth RF, Tjarks W. *Bioconj Chem*, 2003, 14: 158–167
128 Backer MV, Gaynutdinov TI, Patel V, Bandyopadhyaya AK, Thirumamagal BTS, Tjarks W, Barth RF, Claffey K, Backer JM. *Mol Cancer Ther*, 2005, 4: 1423–1429
129 Hoppenz P, Els-Heindl S, Kellert M, Kuhnert R, Saretz S, Lerchen HG, Köbberling J, Riedl B, Hey-Hawkins E, Beck-Sickinger AG. *J Org Chem*, 2020, 85: 1446–1457
130 Mizusawa E, Dahlman HL, Bennett SJ, Goldenberg DM, Hawthorne MF. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1982, 79: 3011–3014
131 Goldenberg DM, Sharkey RM, Primus FJ, Mizusawa E, Hawthorne MF. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1984, 81: 560–563
132 Alam F, Soloway AH, McGuire JE, Barth RF, Carey WE, Adams D. *J Med Chem*, 1985, 28: 522–525
133 Yanagie H, Fujii Y, Sekiguchi M, Nariuchi H, Kobayashi T, Kanda K. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1994, 120: 636–640
134 Ranadive GN, Rosenzweig HS, Epperly MW, Bloomer WD. *Nucl Med Biol*, 1993, 20: 1–6
135 Huang SM, Bock JM, Harari PM. *Cancer Res*, 1999, 59: 1935–1940
136 Wu G, Barth RF, Yang W, Chatterjee M, Tjarks W, Ciesielski MJ, Fenstermaker RA. *Bioconj Chem*, 2004, 15: 185–194
137 Gillies E, Frechet J. *Drug Discov Today*, 2005, 10: 35–43
138 Ohman L, Gedda L, Hesselager G, Larsson R, Nister M, Stigbrand T, Wester K, Carlsson J. *Tumor Biol*, 2002, 23: 61–69
139 Perera RM, Narita Y, Furnari FB, Gan HK, Murone C, Ahikvist M, Luwor RB, Burgess AW, Stockert E, Jungbluth AA, Old LJ, Cavenee WK, Scott AM, Johns TG. *Clin Cancer Res*, 2005, 11: 6390–6399
140 Yang W, Barth RF, Wu G, Kawabata S, Sferra T J, Bandyopadhyaya A K, Tjarks W, Ferketich AK, Moeschberger ML, Binns PJ, Riley K J, Coderre JA, Ciesielski MJ, Fenstermaker RA, Wikstrand CJ. *Clin Cancer Res*, 2006, 12: 3792–3802
141 Barth RF, Yang WL, Adams DM, Rotaru JH, Shukla S, Sekido M, Tjarks W, Fenstermaker RA, Ciesielski M, Nawrocky MM, Coderre JA. *Cancer Res*, 2002, 62: 3159–3166
142 Barth RF, Wu G, Yang W, Binns PJ, Riley KJ, Patel H, Coderre JA, Tjarks W, Bandyopadhyaya AK, Thirumamagal BTS, Ciesielski MJ, Fenstermaker RA. *Appl Radiat Isotopes*, 2004, 61: 899–903
143 Wu G, Yang W, Barth RF, Kawabata S, Swindall M, Bandyopadhyaya AK, Tjarks W, Khorsandi B, Blue TE, Ferketich AK, Yang M, Christoforidis GA, Sferra TJ, Binns PJ, Riley KJ, Ciesielski MJ, Fenstermaker RA. *Clin Cancer Res*, 2007, 13: 1260–1268
144 Yang W, Wu G, Barth RF, Swindall MR, Bandyopadhyaya AK, Tjarks W, Tordoff K, Moeschberger M, Sferra TJ, Binns PJ, Riley KJ, Ciesielski MJ, Fenstermaker RA, Wikstrand CJ. *Clin Cancer Res*, 2008, 14: 883–891
145 Pistollato F, Bremer-Hoffmann S, Basso G, Cano SS, Elio I, Vergara MM, Giampieri F, Battino M. *Targ Oncol*, 2016, 11: 1–16
146 Wang CH, Chiou SH, Chou CP, Chen YC, Huang YJ, Peng CA. *Nanomed-Nanotechnol Biol Med*, 2011, 7: 69–79
147 Prasad S, Gaedicke S, Machein M, Mittler G, Braun F, Hettich M, Firat E, Klingner K, Schüler J, Wider D, Wäsch RM, Herold-Mende C, Elsässer-Beile U, Niedermann G. *Cancer Res*, 2015, 75: 2166–2176
148 Sun T, Li Y, Huang Y, Zhang Z, Yang W, Du Z, Zhou Y. *Oncotarget*, 2016, 7: 43095–43108
149 Peer D, Karp JM, Hong S, Farokhzad OC, Margalit R, Langer R. *Nat Nanotech*, 2007, 2: 751–760
150 Wang AZ, Langer R, Farokhzad OC. *Annu Rev Med*, 2012, 63: 185–198
151 Jain RK, Stylianopoulos T. *Nat Rev Clin Oncol*, 2010, 7: 653–664
152 Brannon-Peppas L, Blanchette JO. *Adv Drug Deliver Rev*, 2004, 56: 1649–1659
153 Shi J, Kantoff PW, Wooster R, Farokhzad OC. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17: 20–37
154 Zhang L, Gu F, Chan J, Wang A, Langer R, Farokhzad O. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 83: 761–769
155 Maeda H. *Adv Enzyme Regulation*, 2001, 41: 189–207

156 Gao S, Fu R, Hosmane NS. *Pure Appl Chem*, 2015, 87: 123–134

157 Zhu Y, Hosmane NS. *Pure Appl Chem*, 2018, 90: 653–663

158 Allen TM, Cullis PR. *Adv Drug Deliver Rev*, 2013, 65: 36–48

159 Malam Y, Loizidou M, Seifalian AM. *Trends Pharmacol Sci*, 2009, 30: 592–599

160 Lai F, Fadda AM, Sinico C. *Expert Opin Drug Deliver*, 2013, 10: 1003–1022

161 Nakamura H. *Method Enzymol*, 2009, 465: 179–208

162 Yanagië H, Fujii Y, Takahashi T, Tomita T, Fukano Y, Hasumi K, Nariuchi H, Yasuda T, Sekiguchi M, Uchida H. *Human Cell*, 1989, 2: 290–296

163 Yanagië H, Tomita T, Kobayashi H, Fujii Y, Takahashi T, Hasumi K, Nariuchi H, Sekiguchi M. *Br J Cancer*, 1991, 63: 522–526

164 Yanagië H, Tomita T, Kobayashi H, Fujii Y, Nonaka Y, Saegusa Y, Hasumi K, Eriguchi M, Kobayashi T, Ono K. *Br J Cancer*, 1997, 75: 660–665

165 Shelly K, Feakes DA, Hawthorne MF, Schmidt PG, Krisch TA, Bauer WF. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89: 9039–9043

166 Feakes DA, Shelly K, Knobler CB, Hawthorne MF. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91: 3029–3033

167 Hawthorne MF, Shelly K. *J Neurooncol*, 1997, 33: 53–58

168 Feakes DA, Shelly K, Hawthorne MF. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92: 1367–1370

169 Kueffer PJ, Maitz CA, Khan AA, Schuster SA, Shlyakhtina NI, Jalisatgi SS, Brockman JD, Nigg DW, Hawthorne MF. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: 6512–6517

170 Heber EM, Hawthorne MF, Kueffer PJ, Garabalino MA, Thorp SI, Pozzi ECC, Hughes AM, Maitz CA, Jalisatgi SS, Nigg DW, Curotto P, Trivillin VA, Schwint AE. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 16077–16081

171 Maitz CA, Khan AA, Kueffer PJ, Brockman JD, Dixson J, Jalisatgi SS, Nigg DW, Everett TA, Hawthorne MF. *Transl Oncol*, 2017, 10: 686–692

172 Lee JD, Ueno M, Miyajima Y, Nakamura H. *Org Lett*, 2007, 9: 323–326

173 Nakamura H, Lee JD, Ueno M, Miyajima Y, Ban HS. *Nanobiotechnology*, 2007, 3: 135–145

174 Nakamura H, Ueno M, Ban HS, Nakai K, Tsuruta K, Kaneda Y, Matsumura A. *Appl Radiat Isotopes*, 2009, 67: S84–S87

175 Tachikawa S, Miyoshi T, Koganei H, El-Zaria ME, Viñas C, Suzuki M, Ono K, Nakamura H. *Chem Commun*, 2014, 50: 12325–12328

176 Feakes DA, Spinler JK, Harris FR. *Tetrahedron*, 1999, 55: 11177–11186

177 Zhao XB, Bandyopadhyaya AK, Johnsamuel J, Tiwari R, Golightly DW, Patel V, Jehning BT, Backer MV, Barth RF, Lee RJ, Backer JM, Tjarks W. *Bioconjugate Chem*, 2006, 17: 1141–1150

178 Nakamura H, Ueno M, Lee JD, Ban HS, Justus E, Fan P, Gabel D. *Tetrahedron Lett*, 2007, 48: 3151–3154

179 Kullberg EB, Bergstrand N, Carlsson J, Edwards K, Johnsson M, Sjöberg S, Gedda L. *Bioconjugate Chem*, 2002, 13: 737–743

180 Kullberg EB, Carlsson J, Edwards K, Capala J, Sjoberg S, Gedda L. *Int J Oncol*, 2003, 23: 461–467

181 Pan XQ, Wang H, Shukla S, Sekido M, Adams DM, Tjarks W, Barth RF, Lee RJ. *Bioconj Chem*, 2002, 13: 435–442

182 Sudimack JJ, Adams D, Rotaru J, Shukla S, Yan J, Sekido M, Barth RF, Tjarks W, Lee RJ. *Pharm Res*, 2002, 19: 1502–1508

183 Pan X, Wu G, Yang W, Barth RF, Tjarks W, Lee RJ. *Bioconj Chem*, 2007, 18: 101–108

184 Ishida O, Maruyama K, Tanahashi H, Iwatsuru M, Sasaki K, Eriguchi M, Yanagie H. *Pharm Res*, 2001, 18: 1042–1048

185 Maruyama K, Ishida O, Kasaoka S, Takizawa T, Utoguchi N, Shinohara A, Chiba M, Kobayashi H, Eriguchi M, Yanagie H. *J Control Release*, 2004, 98: 195–207

186 Masunaga S, Kasaoka S, Maruyama K, Nigg D, Sakurai Y, Nagata K, Suzuki M, Kinashi Y, Maruhashi A, Ono K. *Int J Radiat Oncol*, 2006, 66: 1515–1522

187 Miyajima Y, Nakamura H, Kuwata Y, Lee JD, Masunaga S, Ono K, Maruyama K. *Bioconj Chem*, 2006, 17: 1314–1320

188 Doi A, Kawabata S, Iida K, Yokoyama K, Kajimoto Y, Kuroiwa T, Shirakawa T, Kirihata M, Kasaoka S, Maruyama K, Kumada H, Sakurai Y, Masunaga SI, Ono K, Miyatake SI. *J Neurooncol*, 2008, 87: 287–294

189 Yanagië H, Kobayashi H, Takeda Y, Yoshizaki I, Nonaka Y, Naka S, Nojiri A, Shinnkawa H, Furuya Y, Niwa H, Ariki K, Yasuhara H, Eriguchi M. *Biomed Pharmacother*, 2002, 56: 93–99

190 Sharma G, Anabousi S, Ehrhardt C, Ravi Kumar MNV. *J Drug Targeting*, 2006, 14: 301–310

191 Kwon GS, Okano T. *Adv Drug Deliver Rev*, 1996, 21: 107–116

192 Sutton D, Nasongkla N, Blanco E, Gao J. *Pharm Res*, 2007, 24: 1029–1046

193 Movassaghian S, Merkel OM, Torchilin VP. *WIREs Nanomed Nanobiotechnol*, 2015, 7: 691–707

194 Kataoka K, Harada A, Nagasaki Y. *Adv Drug Deliver Rev*, 2012, 64: 37–48
195 Hagan SA, Coombes AGA, Garnett MC, Dunn SE, Davies MC, Illum L, Davis SS, Harding SE, Purkiss S, Gellert PR. *Langmuir*, 1996, 12: 2153–2161
196 Yamamoto Y, Nagasaki Y, Kato Y, Sugiyama Y, Kataoka K. *J Control Release*, 2001, 77: 27–38
197 Yang L, El Ghzaoui A, Li S. *Int J Pharm*, 2010, 400: 96–103
198 Sumitani S, Oishi M, Nagasaki Y. *Reactive Funct Polyms*, 2011, 71: 684–693
199 Sumitani S, Nagasaki Y. *Polym J*, 2012, 44: 522–530
200 Sumitani S, Oishi M, Yaguchi T, Murotani H, Horiguchi Y, Suzuki M, Ono K, Yanagie H, Nagasaki Y. *Biomaterials*, 2012, 33: 3568–3577
201 Mir M, Ahmed N, Rehman A. *Colloids Surfs B-Biointerfaces*, 2017, 159: 217–231
202 Zhang K, Tang X, Zhang J, Lu W, Lin X, Zhang Y, Tian B, Yang H, He H. *J Control Release*, 2014, 183: 77–86
203 Ruan Z, Liu L, Fu L, Xing T, Yan L. *Polym Chem*, 2016, 7: 4411–4418
204 Zhang T, Li G, Li S, Wang Z, He D, Wang Y, Zhang J, Li J, Bai Z, Zhang Q, Liu B, Zhao Q, Liu Y, Zhang H. *Colloids Surfs B-Biointerfaces*, 2019, 182: 110397
205 Yamashita T, Yamashita K, Nabeshi H, Yoshikawa T, Yoshioka Y, Tsunoda SI, Tsutsumi Y. *Materials*, 2012, 5: 350–363
206 Liu Z, Robinson JT, Tabakman SM, Yang K, Dai H. *Mater Today*, 2011, 14: 316–323
207 Dai CX, Cai F, Hwang KC, Zhou YM, Zhang ZZ, Liu XH, Ma SH, Yang YK, Yao Y, Feng M, Bao XJ, Li GL, Wei JJ, Jiao YH, Wei ZQ, Ma WB, Wang RZ. *Sci China Life Sci*, 2013, 56: 163–173
208 Bianco A, Kostarelos K, Prato M. *Curr Opin Chem Biol*, 2005, 9: 674–679
209 Pantarotto D, Briand JP, Prato M, Bianco A. *Chem Commun*, 2004, 1): 16–17
210 Cherukuri P, Bachilo SM, Litovsky SH, Weisman RB. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 15638–15639
211 Yinghuai Z, Peng AT, Carpenter K, Maguire JA, Hosmane NS, Takagaki M. *J Am Chem Soc*, 2005, 127: 9875–9880
212 Pan J, Li F, Choi JH. *J Mater Chem B*, 2017, 5: 6511–6522
213 Yamagami M, Tajima T, Ishimoto K, Miyake H, Michiue H, Takaguchi Y. *Heteroatom Chem*, 2018, 29: e21467
214 Moore L, Yang J, Lan TTH, Osawa E, Lee DK, Johnson WD, Xi J, Chow EKH, Ho D. *ACS Nano*, 2016, 10: 7385–7400
215 Wang X, Low XC, Hou W, Abdullah LN, Toh TB, Mohd Abdul Rashid M, Ho D, Chow EKH. *ACS Nano*, 2014, 8: 12151–12166
216 Xing Y, Dai L. *Nanomedicine*, 2009, 4: 207–218
217 Lin BR, Kunuku S, Chen TY, Chang YJ, Liao LC, Chen CH, Hsiao TY, Yu HK, Niu H, Lee CP. *J Phys D-Appl Phys*, 2019, 52: 26LT01
218 Ciofani G, Danti S, Genchi GG, Mazzolai B, Mattoli V. *Small*, 2013, 9: 1672–1685
219 Lee C, Bhandari S, Tiwari B, Yapici N, Zhang D, Yap Y. *Molecules*, 2016, 21: 922
220 Sukhorukova IV, Zhitnyak IY, Kovalskii AM, Matveev AT, Lebedev OI, Li X, Gloushankova NA, Golberg D, Shtansky DV. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, 7: 17217–17225
221 Kaur M, Singh P, Singh K, Gaharwar US, Meena R, Kumar M, Nakagawa F, Wu S, Suzuki M, Nakamura H, Kumar A. *Mater Lett*, 2020, 259: 126832
222 Singh B, Kaur G, Singh P, Singh K, Kumar B, Vij A, Kumar M, Bala R, Meena R, Singh A, Thakur A, Kumar A. *Sci Rep*, 2016, 6: 35535
223 Li L, Li J, Shi Y, Du P, Zhang Z, Liu T, Zhang R, Liu Z. *ACS Nano*, 2019, 13: 13843–13852
224 Ciofani G, Raffa V, Menciassi A, Cuschieri A. *Nanoscale Res Lett*, 2009, 4: 113–121
225 Nakamura H, Koganei H, Miyoshi T, Sakurai Y, Ono K, Suzuki M. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25: 172–174
226 Tsuji T, Yoshitomi H, Ishikawa Y, Koshizaki N, Suzuki M, Usukura J. *J Exp Nanosci*, 2020, 15: 1–11
227 Kaur M, Singh P, Meena R, Nakagawa F, Suzuki M, Nakamura H, Kumar A. *J Clust Sci*, 2020, doi: 10.1007/s10876-020-01773-z
228 Cai W, Gao T, Hong H, Sun J. *Nanotechnol Sci Appl*, 2008, 1: 17–32
229 Boisselier E, Astruc D. *Chem Soc Rev*, 2009, 38: 1759–1782
230 Dreaden EC, Alkilany AM, Huang X, Murphy CJ, El-Sayed MA. *Chem Soc Rev*, 2012, 41: 2740–2779
231 Mandal S, Bakeine GJ, Krol S, Ferrari C, Clerici AM, Zonta C, Cansolino L, Ballarini F, Bortolussi S, Stella S, Protti N, Bruschi P, Altieri S. *Appl Radiat Isotopes*, 2011, 69: 1692–1697
232 Ciani L, Bortolussi S, Postuma I, Cansolino L, Ferrari C, Panza L, Altieri S, Ristori S. *Int J Pharm*, 2013, 458: 340–346
233 Pulagam KR, Gona KB, Gómez-Vallejo V, Meijer J, Zilberfain C, Estrela-Lopis I, Baz Z, Cossío U, Llop J. *Molecules*, 2019, 24: 3609

234 Wu CY, Lin JJ, Chang WY, Hsieh CY, Wu CC, Chen HS, Hsu HJ, Yang AS, Hsu MH, Kuo WY. *Colloids Surfs B-Biointerfaces*, 2019, 183: 110387
235 Revia RA, Zhang M. *Mater Today*, 2016, 19: 157–168
236 Alexiou C, Arnold W, Klein RJ, Parak FG, Hulin P, Bergemann C, Erhardt W, Wagenpfeil S, Lubbe AS. *Cancer Res*, 2000, 60: 6641–6648
237 Icten O, Hosmane NS, Kose DA, Zumreoglu-Karan B. *New J Chem*, 2017, 41: 3646–3652
238 Kuznetsov AA, Podoynitsyn SN, Filippov VI, Komissarova LK, Kuznetsov OA. *Int J Radiat Oncol*, 2005, 63: 930–933
239 Korolkov IV, Kozlovskiy AL, Gorin YG, Kazantsev AV, Shlimas DI, Zdorovets MV, Ualieva NK, Rusakov VS. *J Nanopart Res*, 2018, 20: 240
240 Zhu Y, Lin Y, Zhu YZ, Lu J, Maguire JA, Hosmane NS. *J Nanomaterials*, 2010, 2010: 1–8
241 Tishkevich DI, Korolkov IV, Kozlovskiy AL, Anisovich M, Vinnik DA, Ermekova AE, Vorobjova AI, Shumskaya EE, Zubar TI, Trukhanov SV, Zdorovets MV, Trukhanov AV. *J Alloys Compd*, 2019, 797: 573–581
242 Dukenbayev K, Korolkov I, Tishkevich D, Kozlovskiy A, Trukhanov S, Gorin Y, Shumskaya E, Kaniukov E, Vinnik D, Zdorovets M, Anisovich M, Trukhanov A, Tosi D, Molardi C. *Nanomaterials*, 2019, 9: 494
243 Oleshkevich E, Morancho A, Saha A, Galenkamp KMO, Grayston A, Crich SG, Alberti D, Protti N, Comella JX, Teixidor F, Rosell A, Viñas C. *Nanomed-Nanotechnol Biol Med*, 2019, 20: 101986
244 Mima H. *Mol Cancer Ther*, 2006, 5: 1021–1028
245 Kawaguchi Y, Miyamoto Y, Inoue T, Kaneda Y. *Int J Cancer*, 2009, 124: 2478–2487
246 Kurooka M, Kaneda Y. *Cancer Res*, 2007, 67: 227–236
247 Fujii H, Matsuyama A, Komoda H, Sasai M, Suzuki M, Asano T, Doki Y, Kirihata M, Ono K, Tabata Y, Kaneda Y, Sawa Y, Lee CM. *Radiat Oncol*, 2011, 6: 8
248 Yoneoka S, Nakagawa Y, Uto K, Sakura K, Tsukahara T, Ebara M. *Sci Tech Adv Mater*, 2019, 20: 291–304

Development history of boron delivery agents

Jiyuan Li[1], Zhiyu Tu[1], Zhibo Liu[1,2*]

[1] *College of Chemistry and Molecular Engineering, Peking University, Beijing 100871, China*
[2] *Peking University-Tsinghua University Center for Life Sciences, Beijing 100871, China*
**Corresponding author (email: zbliu@pku.edu.cn)*

Abstract: This article briefly reviews the development of boron delivery agents used in boron neutron capture therapy from the 1950s to the present, and highlights the booming third-generation boron delivery agents. Since the 1950s, boron delivery agents has gradually experienced three generations of development. The first generation of boric acid analogs withdrew from the historical stage due to lack of tumor specificity; the second generation of BPA and BSH have passed the historical test and become the only two currently used in clinics, playing an important role in the treatment of locally invasive malignant tumors such as melanoma, gliomas, and recurrent head and neck cancer; the third generation of boron delivery agents are constantly challenging BPA and BSH in a blooming manner. In pursuit of better treatment effects, the new boron carrier agent that is constantly exploring in the direction of integration of diagnosis and treatment and diversification will create new possibilities for boron neutron capture therapy.

Keywords: boron neutron capture therapy, boron delivery agents, integration of diagnosis and treatment

doi: 10.1360/SSC-2020-0114