杯芳烃超分子医学

高杰¹, 郭东升^{1,2*}

1. 南开大学化学学院, 元素有机化学国家重点实验室, 功能高分子材料教育部重点实验室, 天津 300071

2. 天津化学化工协同创新中心, 天津 300071

*通讯作者, E-mail: dshguo@nankai.edu.cn

收稿日期: 2018-10-29; 接受日期: 2018-12-04; 网络版发表日期: 2019-02-27

国家自然科学基金(编号: 51873090, 21672112)、中央高校基本科研业务费专项和天津市青年拔尖人才支持计划资助项目

摘要 超分子医学是利用超分子化学的理念为现代医药学服务. 杯芳烃作为重要的人工大环受体分子, 在超分子化学和超分子医学的发展中均扮演着重要角色. 本文介绍了超分子医学和杯芳烃的基本概念和发展概况, 总结了我们在杯芳烃超分子医学包括疾病诊断、生物成像、药物研发和药物递送等方面取得的进展, 还兼顾了其他课题组的代表性成果, 最后思考了杯芳烃在现代医药学领域如何健康有序的发展, 展望了杯芳烃超分子医学未来的发展前景和应用价值.

关键词 超分子化学, 超分子医学, 杯芳烃, 诊断, 成像, 治疗

1 引言

超分子化学是“超越分子层次的化学”. 相较于传统化学中聚焦的共价键, 超分子化学研究的是两个及两个以上分子之间作用的行为, 这些分子通过非共价键相互作用维持其结构与功能的稳定性. 非共价相互作用力主要包括氢键、静电作用、 π - π 堆积、离子- π 作用、疏水、配位和卤键等. 非共价键的动态可逆特征赋予了超分子结构的刺激响应性和自修复性. 超分子化学的发展离不开一直以来自然界中生命体系的启发. 其中, 主客体(给体和受体)概念的基本原理可以追溯到酶和底物之间的“锁和钥匙”模型. 在现代医学中, 几乎所有药物与其受体之间的相互作用都具备超分子性质. 超分子化学从生命体系中获得灵感, 又结合现代医药学“反哺”生命体系, 从而催生了超分子医学. 超分

子医学是一门专注于利用超分子化学, 以分子识别和组装为核心手段改善医药学的多学科交叉领域. 广义上讲, 超分子医学可以定义为用于诊断、治疗和预防疾病的超分子制剂^[1]. 超分子材料的独特性质使其在药物递送、疾病诊断和生物成像以及再生医学领域中得到广泛应用. 特别是基于自组装纳米结构的药物递送系统的出现为优化现有药物的药代动力学以提供更有效疗法提供了新的手段, 也是制定新策略对抗癌症和其他重大疾病的新动力.

杯芳烃是由在2位和6位亚甲基连接的苯酚单元组成的大环化合物家族, 被誉为继冠醚和环糊精之后的第三代超分子主体. 杯[n]芳烃结构如图1所示, 其中苯酚单元的数目(n)一般在4~20的范围内. 目前研究最为广泛的主要是杯[4]芳烃、杯[5]芳烃、杯[6]芳烃和杯[8]芳烃. 杯芳烃骨架的上缘和/或下缘易于修饰并功能

引用格式: Gao J, Guo D. Supramolecular medicine of calixarenes. *Sci Sin Chim*, 2019, 49: 811–820, doi: 10.1360/N032018-00234

图1 杯芳烃化学结构及立体形貌示意图(网络版彩图)

Figure 1 Chemical structure and schematic illustration of calixarene (color online).

化, 且其本身具有构象多样性, 因此被看作具有“(近乎)无限可能性”的大环主体^[2]. 我国的杯芳烃化学研究始于20世纪80年代, 黄志镗院士^[3]是奠基人. 随后, 杯芳烃化学在国内如雨后春笋般蓬勃发展. 代表性研究进展包括: 刘育教授课题组^[4-6]在国内率先开展了水溶性杯芳烃的分子识别与组装研究工作, 做出了重要贡献; 王梅祥教授^[7,8]一直致力于杂杯芳烃的设计合成, 在构建新大环方面取得了丰硕的成果; 黎占亭教授课题组^[9,10]很早就开展了基于杯芳烃的锁链/轮烷研究工作, 对于推动分子机器的发展做出了重要贡献; 陈传峰教授课题组^[11,12]在固有手性杯芳烃方面做出了非常特色的研究工作. 篇幅所限, 不能一一列举. 经过30多年的发展, 国内有几十个课题组涉足杯芳烃化学研究领域. 近年来, 杯芳烃以其易于修饰、骨架预组织、分子识别和自组装等特性在构建生物医药功能导向的超分子体系方面受到了科研工作者的广泛关注^[4,13-18]. 系列研究工作表明, 杯芳烃在超分子医学中占有重要的一席之地, 并可预见杯芳烃在超分子医学的未来发展中将持续扮演着重要角色. 值得强调的是, 大多数杯芳烃衍生物在动物模型中表现出低毒或无毒, 这为杯芳烃应用于超分子医学提供了安全性保证^[13,19].

本文主要是对我们近几年关于杯芳烃超分子医学研究工作进行了系统介绍, 并兼顾相关领域国内外进展进行了评述.

2 杯芳烃在超分子医学中的应用

2.1 杯芳烃在疾病诊断中的应用

疾病诊断在医学意义上是指对人体生理或精神疾病及其病理原因所作的判断, 是确定哪种疾病或病症可以解释病人的症状和体征的过程. 医疗诊断一般需

要收集病人的病患病情和体格数据两方面来做出病情判断. 例如, 在获取体格数据方面, 该过程往往需要进行多种生化水平的测试. 通过测定一些关键指标, 可以对疾病进行诊断和早期预防. 癌症是世界上死亡率最高的疾病之一, 根据世界卫生组织最新的《全球癌症报告》, 该机构估计2018年将发现约1810万新的癌症病例, 将有960万患者死于癌症. 因此, 癌症的早期筛查和癌症的准确诊断显得尤为关键. 一般而言, 快速诊断癌症可以通过分析肿瘤生物标志物来进行. 它们一般是癌症患者的血液、尿液、粪便或组织中发现的物质, 如某些小分子化合物、蛋白质、RNA等^[20]. 在癌症状态下, 癌细胞、癌组织或体内其他细胞中肿瘤标志物含量会显著升高^[21]. 如何快速、灵敏、可靠和可重复地检测肿瘤生物标志物的含量水平是目前预防和诊断癌症中亟待改善和解决的关键科学问题之一^[21]. 在诸多检测技术中, 荧光光谱具有信号采集迅速、灵敏度高、操作简单、成本低廉等优点, 从而被广泛应用于疾病检测和诊断中^[22].

荧光检测技术中, 荧光信号由“关闭”到“开启”是结果更为可信的信号调节手段. 杯芳烃在键合大部分染料客体分子后, 均会导致染料不同程度的荧光淬灭, 其机理一般认为是光诱导电子转移(photoinduced electron transfer, PET)效应^[23]. 我们基于杯芳烃淬光特性发展了多种“关闭”到“开启”的荧光传感超分子体系, 并应用于检测肿瘤标志物以及其他具有诊断学意义的生物分析物^[23-27]. 这些荧光检测系统主要基于指示剂置换分析(indicator displacement assay, IDA)的原理(图2(a)): 当杯芳烃和染料探针作为传感对时, 染料的荧光处于被淬灭的状态; 当向体系中加入分析物后, 分析物取代染料与杯芳烃键合, 染料被竞争出杯芳烃空腔从而恢复其自身荧光. 该传感系统是否适合用于检测分析物主要取决于体系的灵敏度和选择性. 为了提高灵敏度, 染料应该具有较高的荧光量子产率且被杯芳烃包结后其荧光发生最大程度的淬灭; 为了尽可能减少非目标物种的干扰, 所设计的杯芳烃主体应具有与目标分析物选择性强键合的能力^[4]. 在杯芳烃键合选择性不足的情况下, 可以引入酶进行超分子串联检测(supramolecular tandem assay), 最终达到对目标分析物特异性定量检测(图2(b))^[23,28].

最近, 我们合成了新型的水溶性胍基修饰杯[5]芳烃, 实现了对血清中卵巢癌标志物溶血磷脂酸(lyso-

图 2 (a) 杯芳烃应用于分析物检测的荧光“开启”指示剂置换分析(IDA)示意图; (b) 杯芳烃的超分子串联检测示意图^[23,28] (网络版彩图)

Figure 2 Schematic representation of (a) fluorescence “switch-on” indicator displacement assay (IDA) based on calixarene and (b) supramolecular tandem assay ^[23,28] (color online).

phosphatidic acid, LPA)的超灵敏和特异性检测(图3)^[24]. LPA是卵巢癌等妇科恶性肿瘤早期诊断的理想标志物,但其在血液中的含量很低(0.1~63.2 μM),且血液中干扰物众多,因此检测难度很大^[29,30]. 目前大多数检测LPA的方法都需要精密的仪器和复杂的操作. 为了实现对LPA的高灵敏和特异地荧光检测,我们根据LPA的结构特点,设计合成了新型胍基修饰杯[5]芳烃主体分子,其通过静电、氢键、疏水、C-H $\cdots\pi$ 等协同作用达到对LPA的纳摩尔级强键合. 同时,为了获得最优的传感效果,我们在筛选了大量染料后选择了荧光素这一经典商用染料作为探针. 荧光素拥有较高的荧光量子产率,又可与胍基杯[5]芳烃强键合,

并发生极大程度的荧光淬灭. 最终,借助胍基杯[5]芳烃-荧光素这一传感主客体对在缓冲溶液中实现了对LPA的定量检测,检测限低至5.6 nM. 进而借助差异传感(differential sensing)手段,实现了对LPA的特异性检测. 在此基础上,我们将该超分子传感体系应用于真实血清中LPA的检测. 在无需对血清样本进行任何处理的情况下,可直接定量检测出血清中LPA的浓度,检测限低至1.7 μM ,符合临床诊断的需要. 收集卵巢癌小鼠和正常小鼠血液样本,分别检测两组血液样本后发现两组荧光信号具有显著性差异,即该超分子传感体系能够有效区分患癌血液和正常血液. 该基于杯芳烃分子识别的超分子传感方法在卵巢癌等妇科恶性肿瘤早

图3 (a) 溶血磷脂酸(LPA)和杯基杯[5]芳烃之间络合的示意图和杯芳烃·荧光素主客体传感体系检测LPA的基本原理示意图; (b) 血清中定量检测LPA的标准曲线; (c) 卵巢癌小鼠和正常小鼠血液样本的荧光信号对比^[24] (网络版彩图)

Figure 3 (a) Schematic illustration of the binding between LPA and GC5A and the operating IDA principle of fluorescence “switch-on” sensing of LPA by the GC5A•FI reporter pair. (b) The set-up calibration line of the fluorescence intensity for quantitatively determining the LPA concentrations in serum. (c) Comparison of fluorescence signals between blood samples of ovarian cancer mice and normal mice ^[24] (color online).

期诊断中具有广阔的应用前景。

2.2 杯芳烃在生物成像中的应用

现代医学中, 为了定位病灶和减轻患者治疗后的二次损伤, 临床医生总是希望能够使用非侵入性成像技术获得对疾病的准确诊断, 并在必要时为制定恰当的治疗计划提供更好的依据。目前人们建立了各种成像方法和技术手段, 其中应用最为广泛的是核磁共振成像(nuclear magnetic resonance imaging, NMRI)、光学成像、超声波检查、正电子发射型计算机断层显像(positron emission computed tomography, PET)和X射线计算机断层扫描(X-ray computed tomography, X-CT)等^[31]。在生物成像中, 荧光成像是目前非常方便和灵

敏的成像方式。为此, 人们发展了多样化的示踪剂、靶向剂或造影剂, 包括小分子、分子复合物、微米和纳米级材料等。其目的是更好地解决现有荧光成像技术在分辨率、灵敏度和穿透深度方面的缺陷, 使精准医疗能够尽快实现。

杯芳烃及其衍生物具有良好的生物相容性, 已经发展出一些基于杯芳烃的生物成像材料, 其中部分已经成功应用于细胞或动物成像^[32~38]。杯芳烃生物成像策略主要包括两种思路: (1) 直接将染料修饰在杯芳烃骨架上作为成像剂; (2) 染料通过非共价方式与杯芳烃键合, 然后在特定区域释放染料实现荧光信号由“关闭”到“开启”的过程, 即IDA策略在生物成像中的应用。

Klymchenko课题组^[32]通过“点击”反应制备了花菁染料交联修饰的“杯[4]芳烃有机量子点”(图4)。他们依靠杯[4]芳烃的骨架和两亲自组装性质调控花菁染料间的距离和染料的方向,得到了尺寸为蛋白质大小的荧光纳米粒子和实现了最小化荧光染料间的自淬灭。他们首先合成了上缘能够进行快速、高效“点击”反应的乙炔基团并兼具正电荷的两亲杯[4]芳烃。该杯[4]芳烃在水中自组装为胶束,带有叠氮基团的花菁染料通过“点击”反应将杯[4]芳烃胶束交联,形成纳米粒子外表面为花菁染料的有机荧光量子点。该纳米粒子尺寸为7 nm,相当于单个蛋白质(3~7 nm)的大小,使其在细胞成像中减少了对正常生命活动的干扰;而且粒径均一,避免了荧光的宽发射;而通过交联则防止了纳米粒子与细胞膜相互作用后发生崩解。值得注意的是,该杯[4]芳烃的有机量子点发光性能优异,其亮

图4 (a) 杯[4]芳烃胶束与花菁染料交联形成杯[4]芳烃有机量子点的示意图; (b) 利用杯芳烃有机量子点成像的细胞荧光共聚焦照片^[32] (网络版彩图)

Figure 4 (a) Schematic illustration of cross-linking between calix[4]arene micelles and cyanine dyes to form calix[4]arene organic quantum dots. (b) Fluorescence confocal imaging of cells using calix[4]arene organic quantum dots. Reproduced with permission from ref [32]. Copyright 2016 John Wiley & Sons (color online).

度是商业化镉-碲无机量子点QD585的两倍。最后,他们将杯[4]芳烃量子点应用于细胞成像中,发现纳米粒子可以进入HeLa细胞,并选择性地积聚在细胞的内涵体和溶酶体区域。该类杯芳烃有机量子点在细胞学和组织学研究以及生物化学中的荧光示踪剂等方面具有广阔的应用前景。

我们与Nau课题组^[23,27]合作发展了磺化杯芳烃•光泽精传感主客体对,并将其应用到酶活性检测、生物活性分子定量检测和药物筛选等方面。进而Nau课题组^[33]将这一经典主客体对应用于细胞成像,实现了监测生物分子的细胞摄取过程。该工作成功将前文所述IDA传感策略推进到细胞成像中。磺化杯[4]芳烃和光泽精会形成稳定的主客体络合物,其中染料的荧光通过PET效应被猝灭。将磺化杯[4]芳烃•光泽精组成的超分子成像体系与细胞共孵育使其被摄取进入细胞。随后加入胆碱,乙酰胆碱或者鱼精蛋白等分析物能够进入细胞并与杯芳烃强键合,将光泽精竞争出空腔,使其荧光重新恢复,从而巧妙地将细胞对无光谱信号分子的摄取过程转换为易于监测的荧光信号(图5)。该IDA细胞成像方法可以拓展到其他传感主客体对,在细胞摄取乃至其他过程的便捷监测方面具有潜在的应用价值。

图5 利用IDA原理,以磺化杯芳烃•光泽精为超分子成像体系,实现了细胞摄取生物分子过程的监测^[33] (网络版彩图)

Figure 5 The supramolecular imaging system of sulfonatocalix[4]arene•lucigenin using IDA principle to monitor biomolecule uptake of cells. Reproduced with permission from ref [33]. Copyright 2015 John Wiley & Sons (color online).

2.3 杯芳烃在药物研发中的应用

在医学、生物技术和药理学领域, 药物研发是发现新的候选药物的过程. 众所周知, 生物毒性是新型有效药物分子发现和发展的最大障碍. 目前, 大多数杯芳烃衍生物在动物模型中显示低毒或无毒^[13]. 而且研究证明, 经过功能化修饰的杯芳烃具有多种药理活性, 如抗病毒、抗细菌、抗真菌、抗结核和抗癌^[14]. 2009年, Fatima等^[14]就已经综述了杯芳烃本身作为药物或者药物载体的研究状况. 显然在药物研发方面, 杯芳烃具有适合新药设计和开发的结构特征: 分子构象可调、空腔可包结特定分子或离子、具有与较大分子形成复合物的能力、上缘和下缘均可功能化修饰.

2009年, 我们发展了磺化杯芳烃对紫精中毒进行治疗的方案(图6)^[39]. 紫精在农业中被用作除草剂, 其商用名为百草枯. 因其快速高效的除草效果曾被全球广泛应用于农田作业, 但是由于其对人和畜毒性极大, 且无解药和特效的治疗方法, 目前世界上许多国家已经对百草枯的使用进行了严格管控或禁止. 我国也于2016年停止了百草枯水剂在国内的销售和使用. 即便如此, 每年依旧有大量因百草枯中毒死亡的案例见诸

于报端. 紫精能诱发人肺纤维化并致死, 目前研究认为是紫精在体内经历氧化还原循环过程(被电子供体如NADPH还原生成紫精自由基, 然后氧化诸如分子氧的电子受体产生超氧化物)中产生活性氧物种(reactive oxygen species, ROS)破坏肺部细胞(图5)^[40]. 根据紫精在体内的毒性生化机制, 我们发展了基于磺化杯芳烃的超分子解毒策略: 磺化杯芳烃与紫精强键合, 阻止紫精与细胞内还原剂相互作用; 与杯芳烃键合后紫精的还原电位被降低, 抑制紫精阳离子自由基的产生; 形成的自由基通过来自磺化杯芳烃的氢转移而失活; 生命体中过渡金属可能参与并催化紫精产生ROS的过程, 而杯芳烃可以与过渡金属配位, 从而抑制ROS的产生. 我们通过小鼠试验验证了磺化杯芳烃的解毒效果, 当小鼠摄入紫精后即使在两小时后喂服磺化杯芳烃予以治疗也可以大幅增加小鼠的存活率, 而且小鼠肺部和肝脏的病理学切片也证明磺化杯芳烃可以有效防止紫精诱导的肺和肝组织结构的破坏.

随后, 戚爱棣等^[41]利用药代动力学手段研究了磺化杯芳烃用于百草枯解毒的体内吸收过程. 他们使用高效液相色谱法测定大鼠血浆中百草枯的浓度, 结果显示给予磺化杯芳烃干预后的治疗组血药浓度-时间

图6 紫精的生物毒性机理以及磺化杯芳烃在超分子解毒中的应用示意图^[39] (网络版彩图)

Figure 6 The toxicity mechanism of viologen and the application of sulfonatocalix[4]arene in supramolecular detoxification. Reproduced with permission from ref [39]. Copyright 2009 American Chemical Society (color online).

曲线下面积明显低于百草枯中毒组。为了找到磺化杯芳烃能够降低百草枯血药浓度-时间曲线下面积和血浆药物峰浓度的原因, 他们研究了百草枯的体内肠吸收过程, 发现磺化杯芳烃与百草枯络合后能够有效阻止肠道对百草枯的吸收, 极大降低了百草枯的入血水平。

磺化杯芳烃解毒百草枯这一研究实例只是超分子治疗的开端。通过杯芳烃主客体络合进行治疗将是目前危害人类健康的重大疾病防治另辟蹊径。例如, 孙彦等^[42]报道磺化杯芳烃能够通过主客体相互作用抑制A β 蛋白的纤维化聚集, 对于阿尔兹海默症的治疗具有潜在应用价值。Mohanty等^[43]报道磺化杯芳烃能够键合胰岛素并有效抑制胰岛素的淀粉样变性。Hof等^[44]报道磺化杯芳烃能够选择性地强键合甲基化组蛋白, 从而干扰蛋白-蛋白之间相互作用, 而甲基化组蛋白与基因调控和肿瘤生成相关。

2.4 杯芳烃在药物递送中的应用

药物递送是利用包封技术和/或靶向方法来增加病灶部位药物浓度从而优化治疗效果并降低副作用。在药物递送领域, 人们通常希望能够实现诸如以下部分或全部功能: 增强药效、降低药物毒性和不良反

应、减少给药剂量或给药次数, 进而改善药物依从性。而利用超分子化学设计药物载体的一个重要好处是它们的性质通常直接来自于构筑它们的每一个基元, 即具有可预测、可逆和高度可调的属性^[45]。超分子相互作用不仅是动态可逆的, 而且这些系统通常由于分子间相互作用的微妙平衡而存在。因此, 环境pH、酶浓度、离子强度、温度或溶剂极性的微小变化通常足以引起这些超分子材料结构和性能上的显著改变^[46]。

杯芳烃早已应用于药物递送系统, 并引起了各学科研究者的广泛关注。目前, 基于杯芳烃的药物载体已有大量报道, 用以提高现有药物的治疗效果并最小化药物的副作用, 更好地满足临床需求^[47]。我们基于杯芳烃诱导聚集(calixarene induced aggregation, CIA)的构筑理念设计了磺化杯[4]芳烃和肉豆蔻酰胆碱二元超分子囊泡体系。该二元超分子囊泡具有胆碱酯酶刺激响应性, 作为药物递送系统具有持续、可控和靶向药物释放的特征(图7)^[48]。众所周知, 酶在许多生物化学过程中均有非常重要的作用, 并且酶的异常表达往往与某些疾病相关。因此酶作为一种内源性刺激响应信号被广泛应用于药物靶向递送中。我们选用具有胆碱酯酶响应特性肉豆蔻酰胆碱作为客体分子, 磺化杯[4]芳烃作为主体分子, 通过CIA构筑了二元超分子

图7 磺化杯[4]芳烃与肉豆蔻酰胆碱构筑的胆碱酯酶响应的二元超分子囊泡体系^[48] (网络版彩图)

Figure 7 Schematic illustration of the cholinesterase-responsive binary supramolecular vesicle system constructed by sulfonatocalix[4]arene and myristoylcholine. Reproduced with permission from ref [48]. Copyright 2012 American Chemical Society (color online).

囊泡. 在胆碱酯酶作用下, 客体分子发生水解, 导致主-客体复合物解组装, 囊泡破裂. 细胞实验证实该超分子囊泡是生物相容的. 体外释放实验表明, 该超分子囊泡可以负载治疗阿尔兹海默症的亲水药物他克林, 负载后的他克林可高选择性并且适量地释放于富含胆碱酯酶的靶向位点. 这一胆碱酯酶触发的药物控制释放体系对阿尔兹海默症等胆碱酯酶相关疾病的药物靶向递送具有潜在应用价值.

在上述工作基础上, 我们随后又发展了对胰蛋白酶具有刺激响应性的超分子两亲药物载体^[49]. 与之前所用的客体分子肉豆蔻酰胆碱不同, 鱼精蛋白不是小分子, 而是非两亲性的天然生物阳离子蛋白. 我们利用磺化杯[4]芳烃诱导鱼精蛋白聚集同样构建出二元超分子囊泡. 细胞实验表明, 该囊泡对胰蛋白酶具有非常灵敏的响应能力, 并且包封抗癌药物阿霉素之后, 其对胰腺癌细胞的抑制能力优于肝癌细胞. 小鼠成像实验发现, 该超分子囊泡能够将染料分子较为集中地释放在胰蛋白酶含量较高的组织周围, 具有主动靶向性.

3 总结与展望

超分子化学从概念的提出到现在已经两度获得诺贝尔化学奖, 其作为一门交叉性前沿学科已经受到了科学界的广泛关注. 杯芳烃作为第三代超分子主体, 从化学合成、功能化修饰、理化性质研究以及功能应

用等方面均已取得了长足的发展. 目前, 杯芳烃化学的发展已颇具规模, 遍及分析、催化、光电、医药等诸多领域. 杯芳烃化学的研究已不仅限于基础研究, 正在积极地向应用研究过渡. 例如, 杯冠化合物用于提取核废料中的铯离子已经进入工业化阶段. 随着现代生活水平的提高, 人们对于生命健康有了更高的需求, 而杯芳烃自身优良的特性也必然推动杯芳烃化学向生物医药领域延伸. 因此, 生物医药应用将是杯芳烃化学未来发展的重要方向之一. 如前文所述, 基于杯芳烃的超分子医学研究方兴未艾, 在疾病诊断、生物成像、新药研发和药物递送等各个领域均有所突破, 展现出良好的应用前景. 然而, 我们必须认识到, 这些工作还基本停留在基础研究层面. 与环糊精(第二代超分子主体)已经在生物医药领域大放异彩相比, 杯芳烃超分子医学的发展是远远不够的. 推动杯芳烃超分子医学从基础医学研究到转化医学乃至临床医学的过渡是学科发展的必然趋势, 也是摆在广大相关科研工作者面前一项艰巨的任务. 鼓舞人心的是, Mayo等^[50]开发的杯芳烃抗癌药物在2012年已经进入了一期临床. 此外, 我们也要意识到, 杯芳烃超分子医学并不限于上述四个方面, 更不限于本文所综述的研究工作. 相信会有更多开创性的、有生物医药应用前景的工作在不远的将来持续涌现. 不管是广度上的扩展, 还是深度上的挖掘, 都需要相关领域科研工作者的跨界合作. 高度交叉融合是超分子化学的学科特性, 更是超分子医学的学科属性.

参考文献

- 1 Cui H, Xu B. *Chem Soc Rev*, 2017, 46: 6430–6432
- 2 Böhmer V. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1995, 34: 713–745
- 3 Huang ZT, Yang L. *Prog Chem*, 1994, 6: 173–177
- 4 Guo DS, Liu Y. *Acc Chem Res*, 2014, 47: 1925–1934
- 5 Guo DS, Liu Y. *Chem Soc Rev*, 2012, 41: 5907–5921
- 6 Guo DS, Wang K, Liu Y. *J Incl Phenom Macrocycl Chem*, 2008, 62: 1–21
- 7 Wang MX. *Chem Commun*, 2008, 27: 4541
- 8 Wang MX. *Acc Chem Res*, 2012, 45: 182–195
- 9 Li ZT, Ji GZ, Zhao CX, Yuan SD, Ding H, Huang C, Du AL, Wei M. *J Org Chem*, 1999, 64: 3572–3584
- 10 Li ZT, Zhang XL, Lian XD, Yu YH, Xia Y, Zhao CX, Chen Z, Lin ZP, Chen H. *J Org Chem*, 2000, 65: 5136–5142
- 11 Xu ZX, Zhang C, Zheng QY, Chen CF, Huang ZT. *Org Lett*, 2007, 9: 4447–4450
- 12 Xu ZX, Li GK, Chen CF, Huang ZT. *Tetrahedron*, 2008, 64: 8668–8675
- 13 Nimse SB, Kim T. *Chem Soc Rev*, 2013, 42: 366–386

- 14 de Fatima A, Fernandes S, Sabino A. *Curr Drug Discov Technol*, 2009, 6: 151–170
- 15 Mutihac L. *Curr Drug Discov Technol*, 2008, 5: 98–104
- 16 Rodik R, Boyko V, Kalchenko V. *Curr Med Chem*, 2009, 16: 1630–1655
- 17 Dutt S, Wilch C, Schrader T. *Chem Commun*, 2011, 47: 5376–5383
- 18 Coleman AW, Perret F, Moussa A, Dupin M, Guo Y, Perron H. *Top Curr Chem*, 2007, 277: 31–88
- 19 Coleman AW, Jebors S, Cecillon S, Perret P, Garin D, Marti-Battle D, Moulin M. *New J Chem*, 2008, 32: 780–782
- 20 Wu L, Qu X. *Chem Soc Rev*, 2015, 44: 2963–2997
- 21 Wen L, Sun Z, Han C, Imene B, Tian D, Li H, Jiang L. *Chem Eur J*, 2013, 19: 7686–7690
- 22 You L, Zha D, Anslyn EV. *Chem Rev*, 2015, 115: 7840–7892
- 23 Guo DS, Uzunova VD, Su X, Liu Y, Nau WM. *Chem Sci*, 2011, 2: 1722–1734
- 24 Zheng Z, Geng WC, Gao J, Wang YY, Sun H, Guo DS. *Chem Sci*, 2018, 9: 2087–2091
- 25 Zheng Z, Geng WC, Gao J, Mu YJ, Guo DS. *Org Chem Front*, 2018, 5: 2685–2691
- 26 Gao J, Zheng Z, Shi L, Wu SQ, Sun H, Guo DS. *Beilstein J Org Chem*, 2018, 14: 1840–1845
- 27 Guo DS, Yang J, Liu Y. *Chem Eur J*, 2013, 19: 8755–8759
- 28 Dsouza RN, Hennig A, Nau WM. *Chem Eur J*, 2012, 18: 3444–3459
- 29 Blaho VA, Hla T. *Chem Rev*, 2011, 111: 6299–6320
- 30 Mills GB, Moolenaar WH. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3: 582–591
- 31 Chen G, Roy I, Yang C, Prasad PN. *Chem Rev*, 2016, 116: 2826–2885
- 32 Shulov I, Rodik RV, Arntz Y, Reisch A, Kalchenko VI, Klymchenko AS. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 15884–15888
- 33 Norouzy A, Azizi Z, Nau WM. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 792–795
- 34 Gao J, Li J, Geng WC, Chen FY, Duan X, Zheng Z, Ding D, Guo DS. *J Am Chem Soc*, 2018, 140: 4945–4953
- 35 Xu Z, Gonzalez-Abradelo D, Li J, Strassert CA, Ravoo BJ, Guo DS. *Mater Chem Front*, 2017, 1: 1847–1852
- 36 Geng WC, Liu YC, Wang YY, Xu Z, Zheng Z, Yang CB, Guo DS. *Chem Commun*, 2017, 53: 392–395
- 37 Xu Z, Peng S, Wang YY, Zhang JK, Lazar AI, Guo DS. *Adv Mater*, 2016, 28: 7666–7671
- 38 Mao X, Tian D, Li H. *Chem Commun*, 2012, 48: 4851–4853
- 39 Wang K, Guo DS, Zhang HQ, Li D, Zheng XL, Liu Y. *J Med Chem*, 2009, 52: 6402–6412
- 40 Bus JS, Gibson JE. *Environ Health Perspect*, 1984, 55: 37–46
- 41 Wang GF, Ren XL, Zhao M, Qiu XL, Qi AD. *J Agric Food Chem*, 2011, 59: 4294–4299
- 42 Wang Z, Tao S, Dong X, Sun Y. *Chem Asian J*, 2017, 12: 341–346
- 43 Shinde MN, Barooah N, Bhasikuttan AC, Mohanty J. *Chem Commun*, 2016, 52: 2992–2995
- 44 Daze KD, Pinter T, Beshara CS, Ibraheem A, Minaker SA, Ma MCF, Courtemanche RJM, Campbell RE, Hof F. *Chem Sci*, 2012, 3: 2695–2699
- 45 Webber MJ, Langer R. *Chem Soc Rev*, 2017, 46: 6600–6620
- 46 Dai Y, Xu C, Sun X, Chen X. *Chem Soc Rev*, 2017, 46: 3830–3852
- 47 Zhou Y, Li H, Yang YW. *Chin Chem Lett*, 2015, 26: 825–828
- 48 Guo DS, Wang K, Wang YX, Liu Y. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 10244–10250
- 49 Wang K, Guo DS, Zhao MY, Liu Y. *Chem Eur J*, 2016, 22: 1475–1483
- 50 Dings RPM, Miller MC, Nesmelova I, Astorgues-Xerri L, Kumar N, Serova M, Chen X, Raymond E, Hoyer TR, Mayo KH. *J Med Chem*, 2012, 55: 5121–5129

Supramolecular medicine of calixarenes

Jie Gao¹, Dongsheng Guo^{1,2*}

¹ College of Chemistry, State Key Laboratory of Elemento-Organic Chemistry, Key Laboratory of Functional Polymer Materials, Ministry of Education, Nankai University, Tianjin 300071, China

² Collaborative Innovation Center of Chemical Science and Engineering (Tianjin), Tianjin 300071, China

*Corresponding author (email: dshguo@nankai.edu.cn)

Abstract: Supramolecular medicine is the application of the concept of supramolecular chemistry to serve modern medicine. Calixarene, as one of important artificial macrocyclic receptors, plays an important role in the development of supramolecular chemistry and supramolecular medicine. This review introduced the basic concepts of supramolecular medicine and calixarene, their corresponding development, and summarized our progress in calixarene-based supramolecular medicine including disease diagnosis, bio-imaging, drug discovery and drug delivery, as well as the representative results of other research groups. Finally, the healthy and orderly development of calixarenes in modern medicine was considered, and the future development and application of supramolecular medicine of calixarenes were prospected.

Keywords: supramolecular chemistry, supramolecular medicine, calixarene, diagnosis, imaging, therapy

doi: [10.1360/N032018-00234](https://doi.org/10.1360/N032018-00234)