

骨髓靶向纳米载体研究进展

曹维

(国家知识产权局 专利局专利审查协作江苏中心, 江苏 苏州 215000)

[摘要] 骨髓是人体重要的造血器官和免疫器官。骨髓中分布着造血干细胞、间充质干细胞和基质细胞,形成了富含多种生长因子和趋化因子的微环境。在病理条件下,骨髓微环境为肿瘤细胞的转移和生长提供了场所,也是骨髓相关疾病难以根除的主要原因。骨髓独特的解剖生理结构和骨髓-血屏障进一步限制了药物的递送。随着骨髓微环境以及血液循环中的微粒进入骨髓机制的研究,巨噬细胞和内皮细胞表面的 E-选择素受体作为药物递送靶点可以显著增加药物靶向骨髓的能力。此外,结合纳米载体技术的发展,通过控制载体粒径大小及表面修饰,很大程度上提高了药物被动或主动的骨髓靶向能力。本文分析了骨髓的生理结构及生物功能,并综述了近年来以脂质体、聚合物胶束为主的骨髓靶向纳米粒的研究进展,为骨髓相关疾病的诊断和治疗提供了有利的手段,也为中药制剂的发展提供了有效的思路。

[关键词] 骨髓靶向; 纳米载体; 表面修饰

[中图分类号] R282 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)10-0231-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015100231

Progress in Bone Marrow-targeting Nanoparticles CAO Wei (*Patent Examination Cooperation Jiangsu Center of the Patent Office, Suzhou 215000, China*)

[Abstract] Bone marrow is an important hematopoietic and immune organ. It contains hematopoiesis stem cells, mesenchymal stem cells, stromal cells, which provide a specific microenvironment with various growth factors and chemotactic factors. However, it causes the primary obstacle of successful eradication of bone marrow-associated diseases. Under the pathological condition, the bone marrow microenvironment supports the metastasis and growth of malignant cells. In addition, the delivery of therapeutic drugs has been hampered by its unique anatomical structure and bone marrow blood barrier. With the progress on the study on the bone marrow microenvironment and the mechanism of the particle uptake from the blood circulation, macrophage and E-selectin receptor on endothelial cells have been discovered as targets for improving the bone marrow-targeting ability of drugs used for therapy. Combined with nanoparticles technology, passive or active bone marrow-targeting ability of drugs are further improving by controlling the size or modifying the surface of nanoparticles. Herein, the physiological structure and biologic functions of bone marrow are analyzed, and the bone marrow targeting nanoparticles including liposomes and polymer micelles are summarized, which provides the favorable methods for the diagnosis and therapy of bone marrow-related diseases.

[Key words] bone marrow-targeting; nanoparticles; surface modifying

随着纳米技术的发展,新型的功能性纳米材料在生物医药领域得到了广泛应用,能够将药物特异性靶向递送至人体或动物组织及细胞的纳米载体也应运而生。与普通小分子药物相比,纳米载体化的药物显示出更持久的血液循环时间,大大减少了肾毒性,同时还避免了代谢酶的降解^[1]。此外,通过对纳米载体表面进行修饰,如接入 PEG 链、特异性的抗体或配体等,还可以实现将药物被动或主动靶向至目标组织器官、细胞甚至细胞器,既提高了药物疗效,又减少了不

良反应的发生^[2]。近年来,纳米技术越来越多的应用于中药研究领域。针对传统中药存在的生物利用度低、剂型落后以及药效不显著等问题提供了新的研究思路和方法。倪斌等^[3]制备了齐墩果酸脂质体并考察口服给药后在大鼠体内的药动学行为。药动学参数显示齐墩果酸脂质体的药-时曲线下面积为齐墩果酸混悬液组的 2.51 倍,显著增加了齐墩果酸的生物利用度。Park 等^[4]合成了聚己内酯-甲基化聚乙二醇(PCL-mPEG)两性嵌段共聚物,并以此为膜材制备了

[收稿日期] 20140827(006)

[第一作者] 曹维,博士,从事药物新剂型和新技术研究,Tel:13770724313,E-mail:caoweipatent@163.com

包载紫杉醇的纳米粒聚合物。结果显示紫杉醇对于肿瘤细胞的选择性以及对于肿瘤细胞的毒性均显著增强。

骨髓是人体最重要的造血器官和免疫器官。研究发现骨髓能够给肿瘤细胞提供庇护及生长的环境。在病人接受治疗后,骨髓还是某些癌症复发或转移的重要场所。如骨髓内的血管龛(vascular niche)能够为白血病干细胞提供营养,同时又不易被药物识别,即所谓的“微小残留病灶”(minimal residual disease),这也是白血病极易复发的根本原因^[5]。传统意义的骨髓药物递送主要是基于注射大剂量的药物,但伴随着严重的骨髓抑制等不良反应^[6]。此外,骨髓复杂的生理构造以及骨髓血屏障(marrow blood barrier, MBB)的存在,使得药物很难进入骨髓腔。因此,结合纳米载体靶向功能的优势实现药物靶向骨髓的目的显得尤为重要。本文通过对骨髓生理结构及生物功能的介绍,对近年来运用于骨髓靶向的纳米载体进行综述。

1 骨髓生理结构及生物功能

骨髓位于骨髓腔中,约占人体重的 4% ~ 6%,是人体最大的造血器官。骨髓分为红骨髓和黄骨髓。红骨髓主要分布在扁骨、不规则骨和长骨骺端的骨松质中,造血功能活跃。滋养动脉(nutrient artery)和皮质小管系统(cortical canalicular system)共同构成骨髓血液的来源^[7]。骨髓(血屏障(marrow blood barrier, MBB)是骨髓造血组织和血循环之间细胞和物质交换的屏障。BBB 系统包括连续的内皮细胞层,外部不连续的外膜,以及不连续的基底膜。内皮血管壁附近还分布着巨噬细胞,被称作窦周细胞(perisinial macrophages),对于某些特定种属来说,将其归为 BBB 系统的组成部分^[8]。

由扁平细胞通过环状小带黏附作用形成的内皮细胞层是药物进入骨髓的主要屏障。内皮内腔和外腔的细胞表面均分布着较多的网格蛋白的凹点,提示内皮细胞对于血管内的微粒具有胞吞作用。内皮有 3 种膜结构:隔膜凹点

(diaphragmed pits),隔膜通道(diaphragmed channels)以及隔膜孔(diaphragmed fenestrae)。部分内皮细胞形成 85 ~ 150 nm 的小孔。因此,控制载体的粒径大小是保证靶向骨髓的重要因素之一。Bankston 等^[9]发现小粒径微粒,如碳(平均粒径为 28 nm),能够穿过隔膜孔道进入骨髓。De Bruyn 等^[10]则发现铁蛋白(平均粒径 11 nm)可以通过形成细胞质膜微囊,最终以细胞内的途径进入骨髓。

进一步的细胞化学研究发现在大鼠骨髓内皮内腔和隔膜孔均表达糖蛋白类,如甘露糖、N-乙酰葡萄糖胺、半乳糖、N-乙酰半乳糖胺,而这些糖蛋白在内皮外腔的表达显著减少^[11]。因此,利用红细胞生成素、免疫球蛋白、病毒等相关配体与糖残基受体特异结合的特点可以实现骨髓主动靶向给药。此外,这种靶向功能还与糖残基配体的数目密切相关^[12]。

值得注意的是,不同种属间的骨髓微环境、内皮细胞表面抗原和受体分布还存在着差异。例如,对于兔骨髓,粒径范围 0.1 ~ 2 μm 的聚苯乙烯微粒可以通过形成内皮细胞胞饮囊泡进入骨髓;相反的是,100 nm 的聚苯乙烯微粒则不能通过内皮细胞内途径进入骨髓^[13]。Sou 等^[14-16]制备了骨髓靶向的脂质体,比较了在不同动物种属的体内分布。结果发现猴和兔的骨髓内分别分布了 72% 和 69.7% 注射剂量(injected dose, ID)的脂质体,仓鼠骨髓内可观测到 33.5% ID 的脂质体,而大鼠和小鼠骨髓内分布仅有 9.3% 和 12.5% ID 的脂质体。作者推测这些种属间的差异可能与单核网状内皮系统(肝、脾、骨髓)之间的竞争性摄取有关。

2 骨髓靶向纳米载体

通常来说纳米载体静脉注射进入体内后易被单核巨噬系统(mononuclear phagocyte system, MPS)识别并从血液循环中清除。肝、脾以及骨髓为主要的 MPS 器官。与肝、脾相比,骨髓对于这些纳米载体的摄取能力低而较少受到关注。然而近些年的研究结果发现,通过纳米载体进行特异性的修饰,可以达到靶向骨髓的效果,见表 1。

表 1 具靶向骨髓功能的纳米载体

Table 1 Summary of nanoparticles with targeting bone marrow function

载体类型	靶向方式	靶向细胞	动物种属	参考文献
脂质体	主动靶向(琥珀酸-磷脂)和被动靶向(PEG-DSPE)	巨噬细胞	猴、兔、仓鼠	[14-16]
脂质体	被动靶向(减少粒径)	巨噬细胞	狗	[19]
聚苯乙烯微粒	主动靶向(泊洛沙姆 407)	内皮细胞	兔	[20]
树状分子纳米粒	主动靶向(胍盐)	破骨细胞前体	体外	[22]
聚合物	主动靶向(阳离子多肽)	单核细胞、T 细胞	小鼠	[23]
多孔硅	主动靶向(E-选择素配体)	内皮细胞	小鼠	[27-28]

2.1 脂质体 脂质体是目前研究最为广泛的药物和基因传递载体。Allen 等^[17]比较了大鼠骨髓巨噬细胞对于不同组成脂质体的摄取情况,考察了脂质体成分对于摄取结果的影响。结果发现,当 DPPC 脂质体表面修饰单唾液酸神经节苷

脂(monosialoganglioside, G_{M1})和 PEG-PE 后,经骨髓巨噬细胞的摄取量显著性减少;然而当脂质体组成中加入磷脂酰丝氨酸(PS,细胞凋亡的生物学标志)后,经巨噬细胞的摄取量显著增加。其他学者通过制备含有 PS 或氧化型 PS 的脂质

体,也得到了相同的结论^[18],并推测这种骨髓巨噬细胞加速摄取的原因与凋亡细胞清除机制类似。

Schettini 等^[19]制备了包载葡甲胺锶酸盐的脂质体,在脂质体组成中未含有主动靶向材料的情况下(DSPC,胆固醇和磷酸十六烷脂,摩尔比 5:4:1),随着脂质体粒径的降低(由 1 200 nm 减少到 400 nm),被动靶向到狗骨髓内的锶浓度增加了约 3 倍。

Sou 等^[14-16]合成了一种阴离子两亲性化合物 L-谷氨酸, N-(3-羧基-1-氧代丙基)-, 1,5-二(十六烷基)脂(SA),并以 DPPC,胆固醇,SA(摩尔比 1:1:0.2)为膜材制备脂质体,并在表面修饰了 0.6% 的 PEG-DSPE。尾静脉注射 6 h 后,超过 60% 的载体分布于兔的骨髓腔。一方面,由于 PEG-DSPE 的加入,既延长了脂质体在血液循环中的时间,又可以有效避免被肝摄取,从而起到了促进脂质体被动靶向骨髓的作用;另一方面,骨髓组织切片的透射电镜结果显示大量的脂质体位于骨髓巨噬细胞的内涵体和溶酶体,而未见于细胞质和细胞核,提示脂质体的摄取过程为骨髓巨噬细胞的吞噬作用,并且这种吞噬作用可能是由 SA 末端亲水性的琥珀酸与骨髓巨噬细胞表面的清道夫受体结合来实现的。同样的载体选用猴作为动物模型时,约 70% 注射剂量的脂质体进入了骨髓。这也进一步增加了这种脂质体靶向骨髓的可行性。

2.2 聚合物纳米粒 Porter 等^[20]首次报道了一种可以选择性靶向至骨髓内皮细胞的胶束。他们制备了不同粒径大小的(60,150,250 nm)聚苯乙烯微球,并在微球表面修饰泊洛沙姆 407。以免为模型动物尾静脉注射微球后,闪烁扫描法和组织分布实验结果显示 150,60 nm 的微球主要分布在骨髓,而 250 nm 的微球则主要被肝、脾摄取。进一步的电子显微镜观察发现小粒径的微球是通过与骨髓窦状隙内皮细胞的结合从而大量分布于骨髓,然而这种结合是否由受体介导还需进一步的实验验证。

王雪莹等^[21]采用复乳-溶剂挥发法制备了聚乳酸-羟基乙醇共聚物(PLGA)包载的三氧化二砷纳米粒(As_2O_3)。大鼠尾静脉注射 As_2O_3 生理盐水注射液及 As_2O_3 -PLGA 纳米粒后,后者明显延长了药物的消除半衰期,增加了生物利用度。通过小鼠尾静脉注射 As_2O_3 生理盐水注射液及 As_2O_3 -PLGA 纳米粒后,计算靶向指数和选择性指数,结果发现纳米粒组可以显著提高 As_2O_3 在骨髓的分布,并降低肝脏的蓄积。

骨髓巨噬细胞(bone marrow macrophages, BMMs)表面分布着荷负电的磷脂残基,当载体表面修饰正电性的官能团后,通过静电作用力可以更好的促进载体与 BMMs 结合^[22]。Chi 等^[23]分别制备了树状胺基和胍盐修饰的包载寡肽类药物的纳米粒,与 BMMs 共孵育 4 h 后发现纳米粒以胞吞的形式进入细胞,且随着表面正电性官能团的增加,和细胞表面负电荷的磷脂结合力增加,从而载体体内转运的效率也随之提高。这提供了一种提高载体骨髓靶向能力的新思路。然

而需要注意的是,呈正电荷的载体与呈负电荷的细胞表面之间是一种广泛的作用力,进一步提高与 BMMs 的选择性结合是最终实现骨髓靶向的关键。

Harris 等^[24]成功的将载有基因药物的纳米粒特异性的递送至不同的组织器官(肝脏、骨髓、脾脏)。首先他们制备了包载质粒 DNA 的阳离子纳米粒,为了避免与血浆中带负电的调理素蛋白结合而被清除,在阳离子纳米粒表面再进一步结合上负电荷的聚谷氨酸类的肽,文中选取了末端序列在体内没有特异性受体的肽,即 NH_2 -GK(TAMRA)-GGGGG-GEEEEEEEEEEEEEEEE-CONH₂(poly-E)和 NH_2 -GK(TAMRA)-GdPdLgDvDrG-GGGGGG-EEEEEEEEEEEEEEEE-CONH₂(poly-E-cat),为了考察纳米粒表面肽的密度对于体内转运的影响,处方中分别选择了肽与 DNA 的质量比为 2.5:1 和 20:1。结果发现 poly-E/DNA(2.5:1)修饰的纳米粒更多的分布在肝脏;与 ploy-E/DNA(20:1)修饰的纳米粒相比,ploy-E-cat/DNA(20:1)修饰的纳米粒更多的分布在脾脏以及脊骨、胸骨、股骨的骨髓腔内,并推测这是由于 poly-E-cat 含有阳离子的氨基酸序列 G-dP-dL-G-dV-dR-G 导致的。

2.3 多孔硅 如前所述,骨髓是最主要的造血器官。此外,骨髓及微环境还是多种恶性肿瘤常见的转移部位,例如乳腺癌、前列腺癌、淋巴瘤、白血病等。在这些肿瘤细胞由癌变部位转移至骨及骨髓的过程中,通常要经历关键的一步“归巢”,而骨髓内皮细胞表面分布的 E-选择素在肿瘤细胞黏附骨髓内皮的过程中起了重要作用^[25]。近年来有学者将 E-选择素作为骨髓给药的新靶点。

多孔硅微粒(porous silicon particles)是一种新兴的药物载体,有良好的生物相容性、生物可降解性以及较高的比表面积,还可以装载蛋白质、小分子药物和纳米粒等^[26]。Mann 等^[27]设计了硫代磷酸盐修饰的 E-选择素核苷酸适配体(E-selectin thioaptamers, ESTA-1)。体外实验结果显示 ESTA-1 可以选择性的与 E-选择素结合,同时与 P-选择素和 L-选择素的交叉结合最小。在此基础上,Mann 等^[28]制备了半球形的多孔硅微粒(porous silicon microparticles, PSP),平均粒径为(1.6 μ m,孔隙率为 60%,孔隙的直径为 30 nm,并通过缩合反应进一步结合上 ESTA,从而得到电位为 35 mV 的 ESTA-PSP 多孔硅微粒。体外实验分别将有 ESTA 修饰的 PSP 和未经修饰的 PSP 与 E-选择素诱导的人微血管内皮细胞(ES-Endo)共孵育,结果发现 ESTA-PSP 中与细胞表面吸附的 PSP 的数量是未经修饰的 3 倍。而小鼠尾静脉注射 2 种 PSP 微粒后,ESTA-PSP 在骨髓中的蓄积量是 PSP 的 8 倍。此外,作者还用 ESTA-PSP 荷载了脂质体或量子点,尾静脉注射后,这些载体在骨髓处的蓄积程度明显高于单独注射后的结果。

骨髓是乳腺癌转移瘤的好发部位,JAK2/STAT3 信号通路在乳腺癌干细胞生长过程中起重要作用,因此阻断这个通路可以减少肿瘤干细胞的数目并随之抑制原位瘤的生

长^[29]。Mai等^[30]先制备了PEG-PEI纳米粒装载靶向STAT3基因的siRNA,再用ESTA修饰的PSP装载此纳米粒。通过体外与MDA-MB-231细胞共孵育发现STAT3的表达显著受到抑制。随后建立小鼠MDA-MB-231转移瘤模型,给予多孔硅后小鼠体内约半数的肿瘤细胞STAT3表达受到抑制。

3 骨髓靶向技术应用于中药的展望

近年来,越来越多的研究发现中药及其单体成分对骨髓功能的实现以及骨髓相关疾病的治疗起着重要的作用。例如,骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)具有向成骨细胞、成软骨细胞、神经细胞、心肌细胞等多向分化的能力。在向软骨诱导过程中,部分中药及其单体成分可以促进转化生长因子1和II型胶原,从而刺激关节软骨细胞增殖、分裂和分化。鹿茸多肽为鹿茸的主要活性成分,研究结果显示鹿茸多肽可通过减少Caspase-3 mRNA表达,抑制其蛋白酶活性,来阻止或逆转软骨细胞凋亡^[31]。人参皂苷Rb1为人参的有效成分之一,具有促进软骨细胞增殖、增强SOD活性、维持II型胶原表达的作用^[32]。另外,淫羊藿的主要有效成分淫羊藿苷可通过上调BMP-2的表达来促进人成骨细胞增殖和分化^[33]。通过选用合适的骨髓靶向纳米载体包载这些活性中药或单体成分,即能够实现骨髓区域高浓度富集,从而加强与骨髓间充质干细胞的作用,充分发挥中药及其单体成分促进软骨细胞增殖的能力。此外,许多中药及其单体对于骨髓相关的疾病(如白血病、骨髓炎、骨髓瘤等)有着明确的疗效,但同时也存在着药效不够显著的问题。因此,具有骨髓靶向功能的纳米载体也为中药制剂的发展提供了有效的思路。

4 结论

骨髓靶向纳米载体为发展更为有效安全的骨髓相关疾病的诊断和治疗提供了平台。通过控制载体的粒径大小以及修饰具有主动靶向功能的靶头(如琥珀酸、泊洛沙姆407、E-选择素配体),在一定程度上实现了靶向骨髓的功能。然而,琥珀酸和泊洛沙姆407靶向骨髓的机制尚未阐明,骨髓巨噬细胞以及内皮细胞表面特异性抗原和受体的表达、功能、以及信号转导还需要进一步研究。

[参考文献]

[1] 顾清,尤本明,杨帝顺,等.基于纳米乳-凝胶技术的雷公藤多苷纳米载体的制备及药效学研究[J].中国中药杂志,2015,40(1):73-78.

[2] Kennedy I M. Nanotechnology and toxicology [J]. Rev Environ Health, 2014, 29(1/2):101-103.

[3] 倪斌,李翔,张婧,等.齐墩果酸膜修饰脂质体的制备及其在大鼠体内药动学[J].中国医院药学杂志,2014,34(18):1566-1571.

[4] Park E K, Kim Y S, Lee S B, et al. Folate-conjugated methoxy poly (ethylene glycol)/poly (ε-caprolactone)

amphiphilic block copolymeric micelles for tumor-targeted drug delivery [J]. J Control Release, 2005, 199(1/3):158-168.

[5] Nair R R, Tolentine J, Hazlehurst L A. The bone marrow microenvironment as a sanctuary for minimal residual disease in CML [J]. Biochem Pharmacol, 2010,195(80):602-612.

[6] Chaudhry M, Tameja N, Gundale A, et al. Bone marrow suppression; a side effect of ciprofloxacin therapy [J]. Am J Ther, 2010, 17(5):e167-e168.

[7] De Bruyn P P H, Breen P C, Thomas T B. The microcirculation of the bone marrow [J]. Anat Rec, 1970, 168(5):55-68.

[8] Tavassoli M. Intravascular phagocytosis in the rabbit bone marrow; a possible fate of normal senescent red cells [J]. Brit J Haematol, 1977, 36(3):323-326.

[9] Bankston P W, De Bruyn P P H. The permeability of carbon of the sinusoidal lining cells of the embryonic rat liver and rat bone marrow [J]. Am J Anat, 1974, 141(2):281-289.

[10] De Bruyn P P H, Michelson S, Becker R P. Endocytosis, transfer tubules, and lysosomal activity in myeloid sinusoidal endothelium [J]. J Ultrastruct Res, 1975, 53(2):133-151.

[11] Pino R M. Ultrastructural localization of lectin receptors on the bone marrow sinusoidal endothelium of the rat [J]. Am J Anat, 1984, 169(3):259-272.

[12] Kataoka M, Tavassoli M. Identification of lectin-like substances recognizing galactosyl residues of glycoconjugates on the plasma membrane of marrow sinus endothelium [J]. Blood,2012,65(5):1163-1171.

[13] Yoshida K, Nagata H, Hoshi H. Uptake of carbon and polystyrene particles by the sinusoidal endothelium of rabbit bone marrow and liver and rat bone marrow, with special reference to multiparticle-pinocytosis [J]. Arch Histol Jpn, 1984, 47(3):303-317.

[14] Sou K, Gions B, Takeoka S, et al. Selective uptake of surface-modified phospholipids vesicles by bone marrow macrophages *in vivo* [J]. Biomaterials, 2007, 28(16):2655-2666.

[15] Sou K, Goins B, Leland M M, et al. Bone marrow-targeted liposomal carriers; a feasibility study in nonhuman primates [J]. Nanomedicine, 2010, 5(1):41-49.

[16] Sou K, Goins B, Oyajobi B O, et al. Bone marrow-targeted liposomal carriers [J]. Expert Opin Drug Del, 2011, 8(3):317-328.

(下转封三)

(上接第 234 页)

- [17] Allen T M, Austin G A, Chonn A, et al. Uptake of liposomes by cultured mouse bone marrow macrophages; influence of liposome composition and size [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1991, 1061(1):56-64.
- [18] Ishimoto Y, Ohashi K, Mizuno K, et al. Promotion of the uptake of PS liposomes and apoptotic cells by a product of growth arrest-specific gene, *gas6* [J]. *J Biochem*, 2000, 127(3):411-417.
- [19] Schettini D A, Ribeiro R R, Demicheli C, et al. Improved targeting of antimony to the bone marrow of dogs using liposomes of reduced size [J]. *Int J Pharmaceut*, 2006, 315(1/2):140-147.
- [20] Poster C, Moghimi S M, Illum L, et al. The polyoxyethylene/polyoxypropylene block co-polymer poloxamer-407 selectively redirects intravenously injected microspheres to sinusoidal endothelial cells of rabbit bone marrow [J]. *FEBS Letters*, 1992, 305(1):62-66.
- [21] 王雪莹. 三氧化二砷骨髓靶向纳米粒的制备 [D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学, 2008.
- [22] Rothbard J B, Jessop T C, Wender P A. Adaptive translocation: the role of hydrogen bonding and membrane potential in the uptake of guanidinium-rich transporters into cells [J]. *Adv Drug Deliver Rev*, 2005, 57(4):495-504.
- [23] Chi B, Park S J, Park M H, et al. Oligopeptide delivery carrier for osteoclast precursors [J]. *Bioconjugate Chem*, 2010, 21(8):1473-1478.
- [24] Harris T J, Green J J, Fung P W, et al. Tissue-specific gene delivery via nanoparticles coating [J]. *Biomaterials*, 2010, 31(5):99-1006.
- [25] Jubeli E, Moine L, Gauduchon J V, et al. E-selectin as a target for drug delivery and molecular imaging [J]. *J Control Release*, 2012, 158(2):194-206.
- [26] Haidary S M, Córcoles E P, Ali N K. Nanoporous silicon as drug delivery system for cancer therapies [J]. *J Nanomater*, 2012, 20(1):1-15.
- [27] Mann A P, Somasunderam A, Nieves-Alicea R, et al. Identification of thioaptamer ligand against E-selectin; potential application for inflamed vasculature targeting [J]. *PloS One*, 2010, 5(9):1-11.
- [28] Mann A P, Tanaka T, Somasunderam A, et al. E-selectin-targeted porous silicon particle for nanoparticle delivery to the bone marrow [J]. *Adv Mater*, 2011, 23(36):H278-H282.
- [29] Laferriere J, Houle F, Huot J. Regulation of the metastatic process by E-selectin and stress-activated protein kinase-2/p38 [J]. *Ann NY Acad Sci*, 2002, 973(4):562-572.
- [30] Mai J, Huang Y, Mu C F, et al. Bone marrow endothelium-targeted therapeutics for metastatic breast cancer [J]. *J Control Release*, 2014, 187(10):22-29.
- [31] 李振华, 赵文海, 冷向阳, 等. 鹿茸多肽对兔骨性关节炎软骨细胞增殖及凋亡调节作用的实验研究 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2009, 4(10):701-703.
- [32] 王昭佩, 杨仁轩, 许树柴, 等. 人参皂苷 Rb₁ 对体外软骨细胞代谢的影响 [J]. *中医正骨*, 2004, 16(6):8-9.
- [33] 殷晓雪, 陈仲强, 党耕町, 等. 淫羊藿苷对人成骨细胞增殖与分化的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2005, 30(4):289-291.

[责任编辑 邹晓翠]