

核酸适配体介导脂质体靶向递送抗肿瘤药物的研究现状

朱坤, 杨中澜, 张晓青, 宁双成, 周莉莉, 邹蔓姝, 夏新华*

(湖南中医药大学, 长沙 410208)

[摘要] 肿瘤已成为危害人类健康和生命的第二大疾病,化学药物治疗(简称化疗)是最基本的治疗手段,但大多数化疗药物会对正常组织造成损害。如何更高效地递送抗肿瘤药物,提高药物在肿瘤部位的浓度,增强抗肿瘤作用,同时减少其在正常组织中的分布以减少对正常组织的损伤,是生物医药研究领域的难题。为实现抗肿瘤药物的精准递送并达到增效减毒的目标,研究人员利用指数富集的配体系统进化技术(SELEX技术)筛选可特异性靶向肿瘤标志物或肿瘤细胞的核酸适配体,设计了以适配体为靶向分子(配体)的新型脂质体靶向递药系统。笔者对核酸适配体技术与常见的肿瘤标志物进行了简要介绍,并对适配体-脂质体递药系统的抗肿瘤研究进展进行了总结与分析,可为选择适宜的肿瘤标志物作为靶标以及应用核酸适配体技术研发高效低毒的抗肿瘤中药脂质体靶向制剂提供参考,同时对于促进核酸适配体技术在靶向递药系统中的应用具有重要意义。

[关键词] 适配体-脂质体靶向递药系统; 肿瘤标志物; 核酸适配体技术; 脂质体; 抗肿瘤; 指数富集的配体系统进化技术

[中图分类号] R73;R28;R94;G353.11 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2020)20-0206-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20201554

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200515.1344.001.html>

[网络出版日期] 2020-5-15 15:28

Current Research Status of Aptamer-mediated Liposome Targeted Delivery of Antitumor Drugs

ZHU Kun, YANG Zhong-lan, ZHANG Xiao-qing, NING Shuang-cheng, ZHOU Li-li,
ZOU Man-shu, XIA Xin-hua*

(Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China)

[Abstract] Tumor has become the second most serious disease that threatens human health and life. Treating with chemical drugs (referred to as chemotherapy) is the most basic treatment, but most chemotherapeutic drugs cause damage to normal tissues. It is a difficult problem in the field of biomedical research that how to deliver anti-tumor drugs more efficiently, increase the concentration of drugs in tumor tissues, enhance the anti-tumor effect, and decrease the drug distribution in normal tissues to weaken the damage to normal tissues. In order to achieve the goals of accurate delivery of anti-tumor drugs and synergism and attenuation, the researchers used systematic evolution of ligands by exponential enrichment technology (SELEX technology) to screen aptamers that can specifically target tumor markers or tumor cells, and designed the novel liposome targeting drug delivery system with aptamers as targeting molecules (ligands). This paper briefly introduced nucleic acid aptamer technology and common tumor markers, and reviewed the research advances on

[收稿日期] 20191230(031)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81573621);湖南省研究生科研创新基金项目(CX20190574);湖南省教育厅科学研究基金项目(19C1427);湖南省自然科学基金项目(2019JJ50438)

[第一作者] 朱坤, 硕士, 从事中药新制剂及制剂质量标准研究, E-mail: 1436899671@qq.com

[通信作者] *夏新华, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中药新制剂、新剂型、新技术及制剂质量标准研究, Tel: 0731-88458305, E-mail: xiaxinhua001@163.com

the antitumor effect of aptamer-liposome drug delivery system. It will provide references for the selection of appropriate tumor markers as targets and the application of aptamer technology in the research and development of high-efficiency and low-toxicity liposome targeting agents of anti-tumor traditional Chinese medicine. Meanwhile, it is of great significance for promoting the application of aptamer technology in targeted drug delivery systems.

[Key words] aptamer-liposome targeted drug delivery system; tumor markers; nucleic acid aptamer technology; liposomes; anti-tumor; systematic evolution of ligands by exponential enrichment technology

肿瘤是目前危害人类健康和生命的第二大疾病,且因治疗困难、总体生存率偏低、治疗费用昂贵,已经成为患者和社会的重大负担^[1-2]。目前市面上治疗肿瘤的药物种类虽多,但由于不能特异性识别肿瘤细胞,且对正常细胞也有损害,使其临床应用受到了诸多限制。因此,研发高特异性的新型靶向递药系统来提高抗肿瘤药物的临床疗效一直是生物医药领域的研究热点。

脂质体是由脂质双分子层组成、内部为水相的闭合囊泡,可以包封亲水性和亲脂性药物^[3-4],由于其优良的生物相容性、良好的生物安全性、易通过各种修饰实现靶向性等特点而被广泛研究用于抗肿瘤药物的靶向递送^[5]。为提高脂质体的靶向性、稳定性和释药性等,近年有诸多新型脂质体问世,主要包括靶向分子修饰的脂质体^[6](如抗体、配体修饰的脂质体),长循环脂质体,物理化学敏感型脂质体^[7-8](如热敏、光敏和pH敏感型脂质体),磁性脂质体^[9]等,其中靶向分子修饰的脂质体主要用于提高脂质体的递药效率、选择性、细胞内化效率,进而提高药物的疗效并降低其毒副作用。近年来,核酸适配体作为一种新型靶向分子(或配体)被广泛应用于脂质体等纳米载体的修饰,因其可与肿瘤细胞表面的肿瘤标志物(靶标)特异性结合,大大提高载药脂质体对肿瘤细胞的靶向效率,实现精准给药和增效减毒,而受到越来越多医药研究人员的关注。该递药系统的结构见图1。

1 核酸适配体技术

核酸适配体是一类具有高特异性、强亲和力、能精准识别目标物的单链寡聚核苷酸^[10],包括核糖核酸和单链脱氧核糖核酸,其可以通过指数富集的配体系统进化技术(SELEX技术)筛选得到。该技术^[11]是指在随机合成的 $1 \times 10^{12} \sim 1 \times 10^{15}$ 个不同单链寡核苷酸库中,将靶标分子与其共反应,筛选分离出与靶标特异性结合的寡核苷酸[核糖核酸(RNA)或单链脱氧核糖核酸(ssDNA)],通过聚合酶链式反应(PCR)体外扩增产生新的寡核苷酸库进行下一回

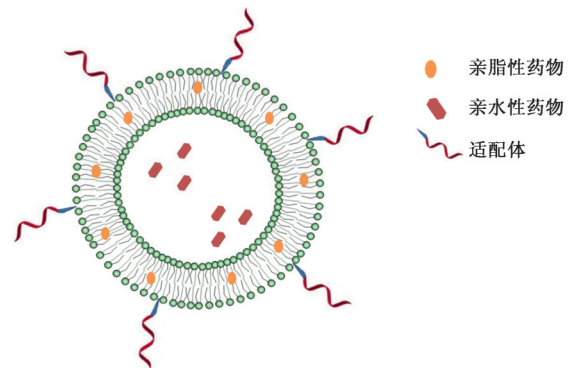


图1 适配体-脂质体靶向递药系统示意

Fig. 1 Schematic diagram of aptamer-liposome targeted drug delivery system

合的筛选,经多次重复筛选,直至得到对靶标具有高特异性、强亲和力的适配体。核酸适配体可以通过二级、三级结构的折叠形成特定的三维空间构型,再借助范德华力、氢键、静电作用、碱基堆积力等与不同的靶标分子高特异性、高亲和性地结合(类似于抗体-抗原的结合)^[12]。与抗体相比,其具有靶标分子范围更加广泛、稳定性强、无免疫原性、易穿透组织、价格低廉、易于合成和修饰等特点,在生物标志物的发现、癌症的诊断和靶向递药系统研发等方面有着广阔的应用前景^[13-14]。

2 常见的肿瘤标志物

肿瘤标志物是特征性存在于恶性肿瘤细胞,或由恶性肿瘤细胞异常产生的物质,或是宿主对肿瘤的刺激反应而产生的物质,并能反映肿瘤发生、发展及监测肿瘤对治疗反应的一类物质^[15]。以特定的肿瘤标志物为靶标筛选其核酸适配体,可得到专一靶向特定肿瘤细胞的适配体。将该适配体作为靶向分子修饰在脂质体上,得到可精准靶向肿瘤细胞的靶向递药系统,能够提高药物的抗肿瘤效果,减少对正常组织的损伤,达到增效减毒的目的,见图2。因此,研究核酸适配体修饰的靶向脂质体,首先需要寻找拟针对的肿瘤细胞上的特殊标志物作为靶标,以便采用SELEX技术筛选其特异性的适配体作为修饰脂质体的靶向分子。有较多研究发现

膜蛋白、转录因子和生长因子等分子是良好的肿瘤标志物^[16-17],尤其是在癌细胞表面内源性过度表达的膜蛋白是肿瘤治疗的潜在靶点。

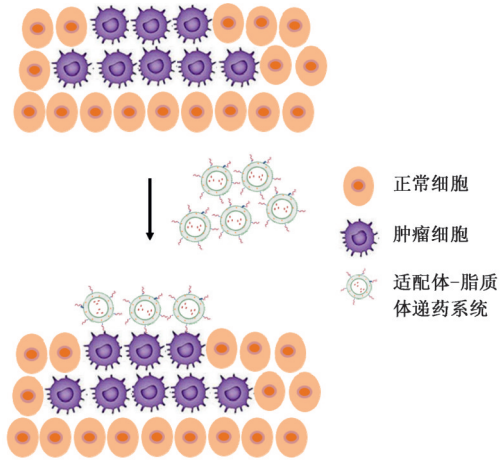


图2 适配体-脂质体递药系统靶向肿瘤细胞示意
Fig. 2 Schematic diagram of aptamer-liposome drug delivery system targeting tumor cells

2.1 前列腺特异性膜抗原(PSMA) PSMA是表达于前列腺上皮细胞的固有蛋白(一种II型跨膜蛋白),由19个细胞内部氨基酸,24个跨膜氨基酸和707个细胞外氨基酸组成,在大部分前列腺癌中高表达,且在癌细胞中的表达随着肿瘤的侵袭、转移、复发而增高。PSMA在前列腺癌之外的肿瘤组织或新生血管组织中虽然也有表达,如肺癌、胰腺癌、膀胱癌、肾近端小管、小肠等,但其表达水平仅为前列腺癌的1/100~1/1 000^[18],因此,PSMA可认为是前列腺癌的特异性分子靶点,对于前列腺癌的诊断和治疗具有重要意义。

2.2 核仁素(NCL) NCL是细胞核中一种高度保守的多功能蛋白,又称为C23,其在核仁中高度表达并参与多种生物学过程。人类NCL基因是一个单倍体基因组,位于2q12-qter上,由14个外显子和13个内含子组成。近年发现其在肿瘤发生发展中也发挥着重要的作用。在多种恶性肿瘤(如乳腺癌、胶质瘤、神经母细胞瘤及肺癌等)中,高表达的NCL可通过不同的机制直接或间接参与信号转导,影响肿瘤细胞的存活、增殖、转移并促进肿瘤的进展^[19]。这引起了研究人员的高度关注,认为其作为肿瘤的生物标志物,可在肿瘤的预防和治疗中发挥重要作用。

2.3 白细胞分化抗原(CD)133与CD44 CD133是一种常表达于造血干细胞或祖细胞细胞膜的糖蛋白,其在脑胶质瘤、肝癌、前列腺癌、肺癌等的肿瘤

干细胞中均有表达,目前已经成为肿瘤干细胞的标志物^[20]。肿瘤干细胞(CSCs)是肿瘤细胞中的一类具有自我更新能力和多向分化潜能的细胞,参与肿瘤的发生、转移、复发和耐药,杀灭CSCs是治愈肿瘤的关键^[21]。CD44是一种细胞表面黏附分子,高表达于多种肿瘤,并与肿瘤的生长、侵袭、转移等密切相关,是潜在的肿瘤治疗靶点^[22]。

2.4 真核翻译延伸因子1A(eEF1A) eEF1A是真核细胞中高度保守的GTP结合蛋白,是一种在蛋白质合成中不可或缺的重要因子,参与肽链延伸过程,在肝癌、乳腺癌、卵巢癌和肺癌等多种肿瘤中高表达,并在肿瘤细胞增殖、凋亡、侵袭和转移等方面发挥重要作用^[23-24],下调eEF1A的表达可增强肿瘤细胞对化疗的敏感性^[25]。

2.5 蛋白酪氨酸激酶7(PTK7) PTK7是一种重要的膜受体,介导肿瘤细胞的发生、发展和浸润,在结肠癌、肺癌、食管鳞状细胞癌、乳腺癌和T细胞急性性淋巴瘤母细胞白血病中均有高表达现象^[26]。

2.6 其他肿瘤标志物 黏蛋白1(MUC1),上皮细胞黏附分子(EpCAM),血管内皮生长因子(VEGF),人表皮生长因子受体2(HER2),HER3,表皮生长因子受体(EGFR)^[27-28]也是目前研究较多的肿瘤标志物。

3 适配体-脂质体靶向递药系统的抗肿瘤研究

目前已有许多学者对适配体-脂质体递送抗肿瘤药物进行研究,这些研究大多是针对不同肿瘤细胞上存在的肿瘤标志物,利用SELEX技术筛选相应的适配体作为靶向分子,也有针对特定肿瘤细胞采用细胞SELEX技术筛选相应的适配体作为靶头^[29],本文对常见的肿瘤标志物(或肿瘤)适配体进行了总结。这类递药系统递送的抗肿瘤药物除了常用的化疗药,还包括中药抗肿瘤有效成分^[30]和近年来新兴的核酸类药物^[31]。

3.1 抗前列腺癌 PSMA作为前列腺癌的肿瘤标志物,被广泛应用于前列腺癌的诊断和治疗。目前针对PSMA特异性适配体及其靶向脂质体的研究已有较多报道,LUPOLD等^[32]利用体外SELEX技术筛选出PSMA的特异性适配体A9和A10,为针对PSMA的脂质体等靶向递药系统研究奠定了基础。BANDEKAR等^[33]利用PSMA特异性适配体A10和抗体J591构建了一种双重靶向脂质体用于联合递送放射性镧²²⁵Ac与抗血管生成药,该脂质体可选择性结合并杀死表达PSMA的细胞。A10修饰的脂质体除了用于放化疗药物的递送外,也可用于小干扰

RNA(siRNA)的递送。siRNA是21~23 nt(碱基)的短双链RNA,可沉默特异基因的表达,在人类癌症的基因治疗方面有特异而高效的作用^[34]。付洁等^[31]基于PSMA适配体A10制备了一种靶向前列腺癌的双siRNA的新型阳离子脂质体,其基本的制法是先适配体3'端修饰-NH₂,然后与二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇-羧基(DSPE-PEG-COOH)进行反应得到PEG化适配体,再与制备好的脂质体孵育使其DSPE端插入脂质体表面得到适配体-脂质体-双siRNA复合物。通过考察其对前列腺癌细胞的靶向性及增殖抑制作用,发现该复合物具有前列腺癌细胞靶向性,且双siRNA有协同抗肿瘤的作用,为siRNA的联合靶向递送提供了新思路。

适配体A10对于PSMA虽然具有特异的靶向结合能力,但存在化学合成困难、稳定性低和体内活性低的缺点,限制了其在药物靶向递送中的应用。为此,DASSIE等^[35]对适配体A10进行优化,合成了A10-3.2。适配体A10-3.2是由A10从71个核苷酸截短至39个核苷酸而来,更易化学合成,且活性与特异性更高,是A10适配体的优化形式。唐德平等^[36]将A10-3.2末端修饰胆固醇,利用亲脂性的胆固醇易于插入脂质体中,制备了A10-3.2修饰的负载B细胞淋巴瘤/白血病-2(Bcl-2)siRNA脂质体,并考察其对前列腺癌细胞LNCaP(PSMA阳性)和PC-3(PSMA阴性)的靶向性。结果表明与普通脂质体相比,该脂质体能显著提高递送效率,有效诱导靶细胞LNCaP凋亡。

在抗前列腺癌的靶向脂质体研究中,除了利用PSMA作为靶标外,也有针对前列腺癌细胞存在的CD133,采用其相应的适配体A15作为靶向分子来提高脂质体的靶向性和抗肿瘤作用,并用于中药抗肿瘤有效成分的研究。姜黄素是从姜黄、郁金、莪术、石菖蒲等中药提取得到的多酚类物质,具有抗肿瘤、抗氧化、抗动脉粥样硬化等活性^[37]。MA等^[30]在适配体A15的末端修饰上巯基,通过磷脂DSPE-PEG2000-马来酰亚胺(Mal)中的Mal与脂质体偶联,制备了CD133适配体A15修饰的姜黄素脂质体。结果表明该脂质体对肿瘤组织的靶向性更强,能明显抑制裸鼠前列腺癌DU145细胞移植瘤的生长,其肿瘤生长抑制率(82.0%)显著高于未偶联适配体的姜黄素脂质体(57.3%)。

3.2 抗肺癌 CD133和CD44是肺癌细胞2种常见的肿瘤标志物,与肺癌的发生、发展及预后有密切联系^[38]。如前所述,适配体A15可与CD133特异性

结合,故在抗肺癌靶向脂质体的研究中常被选择作为靶向分子。MA等^[39]针对肺癌细胞存在的CD133,通过在适配体A15的5'端修饰上巯基,利用巯基与磷脂上的Mal基团反应将适配体连接到脂质体上,制备了一种新型的多西紫杉醇肺癌靶向脂质体,并研究了其对肺癌A549细胞裸鼠移植瘤的抗肿瘤作用与靶向性能。结果显示该脂质体具有显著的抗肿瘤作用,且在体内具有良好的肿瘤靶向能力。针对肺癌细胞存在的CD44,有学者采用其相应的适配体Apt1用于肺癌靶向脂质体的修饰。ALSHAER等^[40]通过巯基与Mal反应将适配体缀合到PEG化脂质体的表面,制备了一种CD44适配体Apt1修饰的脂质体,发现Apt1与脂质体偶联后对CD44蛋白的亲合力比游离Apt1更强,并通过细胞摄取实验考察该脂质体对肺癌A549和MDA-MB-231(CD44阳性)以及NIH/3T3(CD44阴性)细胞系的选择性,证实该脂质体能选择性靶向CD44阳性细胞。

3.3 抗乳腺癌 NCL在乳腺癌细胞膜上高表达,其特异性适配体AS1411常被用于乳腺癌靶向脂质体的研究。XING等^[41]在AS1411适配体末端修饰上胆固醇并加入poly-T序列将适配体识别序列与胆固醇间隔(便于胆固醇插入脂质体),制备了适配体AS1411修饰的阿霉素脂质体。研究表明与普通脂质体进行比较,修饰后的脂质体增强了对MCF-7乳腺癌细胞的杀伤作用,并提高了对乳腺癌异种移植瘤的抗肿瘤作用。化疗是治疗乳腺癌的主要手段之一,但多周期化疗后,肿瘤干细胞可能出现耐药性导致化疗失败^[42],联合用药有助于降低耐药性。为此,YU等^[43]采用与乳腺癌发生发展密切相关的Polo样激酶1的siRNA(PLK1 siRNA, siPLK1)与紫杉醇合用,并利用AS1411适配体修饰的脂质体共递送紫杉醇和siPLK1。结果显示,AS1411适配体修饰的脂质体在体内外均可选择性靶向MCF-7乳腺癌细胞;共递送紫杉醇和siPLK1增加了凋亡细胞的数量,并减少了血管生成,表明这2种药物具有协同增效作用。

3.4 抗肝癌 在肝癌靶向脂质体的研究中,已有利用肝细胞癌表达的蛋白质eEF1A作为靶点,研究其相应适配体GT75修饰脂质体的报道。GT75是eEF1A的新型适配体,包含75次GT重复序列,而且可以抑制肝癌细胞增殖,同时具备靶向和治疗功能,具有巨大的应用潜力,SCAGGIANTE等^[44]将GT75通过脂质体转染技术与阳离子脂质体

靶标结合。在其表面修饰 PEG 可避免适配体-脂质体被立即清除,延长在体内的作用时间。但体内环境对适配体构象的影响还需进一步深入研究。此外,适配体的安全性和毒性问题也不容忽视,有报道未甲基化的胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤基序(CpG DNA)会激活免疫应答^[49],若适配体中含有此序列可能诱发自身免疫性疾病,需慎重应用。

尽管存在上述问题,但适配体-脂质体靶向递药系统仍是肿瘤靶向领域的研究热点,对于实现精准靶向有重要意义。目前鲜有适配体-脂质体递送中药抗肿瘤的研究,中医药这一伟大宝库中有许多中药不仅可以抑制肿瘤细胞活性,还能诱导细胞凋亡、逆转多药耐药、增强机体免疫力^[50-51]。结合中医药筛选出既能发挥靶向作用又具有抗肿瘤作用的适配体,可为适配体-脂质体用于抗肿瘤中药靶向剂的研究提供一个新的方向。

[参考文献]

- [1] 胡鸿雨,张伟东,吴佳飞,等.吡啶联苯氨基脲衍生物的合成及抗肿瘤活性研究[J].中国药学杂志,2019,54(12):947-952.
- [2] 高会乐,蒋新国.肿瘤靶向递药新策略的研究进展[J].药学报,2016,51(2):272-280.
- [3] 何敏瑜,冉海涛.核酸适配体结合纳米材料用于肿瘤靶向治疗[J].中国生物工程杂志,2015,35(4):86-91.
- [4] LUO G, YANG Q L, YAO B P, et al. Slp-coated liposomes for drug delivery and biomedical applications: potential and challenges [J]. Int J Nanomedicine, 2019, 14: 1359-1383.
- [5] 汤洁,刘仁发,戴志飞.多功能脂质体递药系统[J].化学进展,2018,30(11):1669-1680.
- [6] JIANG H, LI Z P, TIAN G X, et al. Liver-targeted liposomes for codelivery of curcumin and combretastatin A4 phosphate: preparation, characterization, and antitumor effects [J]. Int J Nanomedicine, 2019, 14: 1789-1804.
- [7] MONTEIRO L O F, FERNANDES R S, CASTRO L, et al. Paclitaxel-loaded folate-coated pH-sensitive liposomes enhance cellular uptake and antitumor activity[J]. Mol Pharm, 2019, 16(8):3477-3488.
- [8] BI H S, XUE J X, JIANG H, et al. Current developments in drug delivery with thermosensitive liposomes [J]. Asian J Pharm Sci, 2019, 14 (4) : 365-379.
- [9] ANILKUMAR T S, LU Y J, CHEN H A, et al. Dual targeted magnetic photosensitive liposomes for photothermal/photodynamic tumor therapy [J]. J Magn

- Magn Mater, 2019, 473: 241-252.
- [10] LI P F, YU Q, ZHOU L L, et al. Probing and characterizing the high specific sequences of ssDNA aptamer against SGIV-infected cells [J]. Virus Res, 2018, 246: 46-54.
- [11] SUN H G, ZU Y L. A highlight of recent advances in aptamer technology and, its application [J]. Molecules, 2015, 20(7): 11959-11980.
- [12] ZHANG X Q, FENG Y, YAO Q Q, et al. Selection of a new *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv aptamer and its application in the construction of a SWCNT/ aptamer/Au-IDE MSPQC H37Rv sensor [J]. Biosens Bioelectron, 2017, 98: 261-266.
- [13] HORI S I, HERRERA A, ROSSI J J, et al. Current advances in aptamers for cancer diagnosis and therapy [J]. Cancers (Basel), 2018, 10(1): 9.
- [14] AHMADYUSEFI Y, MALIH S, MIRZAEI Y, et al. Nucleic acid aptamers in diagnosis of colorectal cancer [J]. Biochimie, 2019, 156: 1-11.
- [15] DENIZ S, KHOSROW S, MOHAMMAD R T, et al. Development of electrochemical biosensors for tumor marker determination towards cancer diagnosis: recent progress [J]. Trac-trend Anal Chem, 2019, 118: 73-88.
- [16] SAWYERS C L. The cancer biomarker problem [J]. Nature, 2008, 452(7187): 548-552.
- [17] GOOSSENS N, NAKAGAWA S, SUN X C, et al. Cancer biomarker discovery and validation [J]. Transl Cancer Res, 2015, 4(3): 256-269.
- [18] 许晓宇,李兴昶,吕诗剑,等.前列腺癌诊疗中前列腺特异膜抗原分子靶向探针的应用[J].华西医学, 2020, 35(1): 98-102.
- [19] 黄斐斐.核仁素在肿瘤发生发展中的作用[J].临床与病理杂志, 2017, 37(9): 1954-1959.
- [20] LI Z. CD133: a stem cell biomarker and beyond [J]. Exp Hematol Oncol, 2013, 2(1): 17.
- [21] CHO R W, CLARKE M F. Recent advances in cancer stem cells [J]. Curr Opin Genet Dev, 2008, 18 (1) : 48-53.
- [22] 胡凌云,焦波.CD44与肿瘤侵袭、转移及预后的关系[J].中国药理学通报, 2004, 20(3): 248-251.
- [23] 晏琛,邵江华.真核翻译延伸因子1A1在肿瘤发生和发展中作用的研究进展[J].肿瘤, 2014, 34(4) : 378-382.
- [24] 张文明,项明峰,郑楚骞,等.eEF1A1通过正向调控NOB1的表达促进肝癌细胞的侵袭和转移[J].南方医科大学学报, 2018, 38(10): 1195-1202.
- [25] SELGA E, OLEAGA C, RAMÍREZ S, et al. Networking of differentially expressed genes in human

- cancer cells resistant to methotrexate[J]. *Genome Med*, 2009, 1(9):83.
- [26] 叶志强,张谢夫,刘涛,等.酪氨酸蛋白激酶7在胃腺癌中的表达及临床意义[J]. *世界华人消化杂志*, 2015, 23(20):3213-3218.
- [27] ALSHAER W, HILLAIREAU H, FATTAL E. Aptamer-guided nanomedicines for anticancer drug delivery[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, 134: 122-137.
- [28] MOOSAVIAN S A, SAHEBKAR A. Aptamer-functionalized liposomes for targeted cancer therapy [J]. *Cancer Lett*, 2019, 448: 144-154.
- [29] 魏莉平,王镀津,邹甜甜,等.TLS9a核酸适配体对小鼠肝癌细胞的靶向作用研究[J]. *重庆医学*, 2017, 46(26):3623-3625, 3628.
- [30] MA Q, QIAN W, TAO W, et al. Delivery of curcumin nanoliposomes using surface modified with CD133 aptamers for prostate cancer[J]. *Drug Des Dev Ther*, 2019, 13: 4021-4033.
- [31] 付洁,王啸林,刘玉杰,等.前列腺表面膜抗原适配子-阳离子脂质体-双小干扰RNA复合物治疗前列腺癌的体外分析[J]. *中国生物制品学杂志*, 2016, 29(2): 151-156.
- [32] LUPOLD S E, HICKE B J, LIN Y, et al. Identification and characterization of nuclease-stabilized RNA molecules that bind human prostate cancer cells via the prostate-specific membrane antigen [J]. *Cancer Res*, 2002, 62(14):4029-4033.
- [33] BANDEKAR A, ZHU C, JINDAL R, et al. Anti-prostate-specific membrane antigen liposomes loaded with 225Ac for potential targeted antivasculature α -particle therapy of cancer [J]. *J Nucl Med*, 2014, 55(1):107-114.
- [34] 丁月超,吴阳,张水军,等.小干扰RNA在肝癌治疗中的应用[J]. *国际外科学杂志*, 2008, 35(2):108-111.
- [35] DASSIE J P, LIU X Y, THOMAS G S, et al. Systemic administration of optimized aptamer-siRNA chimeras promotes regression of PSMA-expressing tumors [J]. *Nat Biotechnol*, 2009, 27(9):839-849.
- [36] 唐德平,毛爱红,王芳,等.适配体介导脂质体靶向递送 siRNA 的研究[J]. *中国生物工程杂志*, 2015, 35(1):54-60.
- [37] 白宏,刘利兵,别蓓蓓,等.姜黄素抗肿瘤机制及其应用的研究进展[J]. *西北药学杂志*, 2020, 35(1): 149-153.
- [38] 唐治蓉,龙琼先,刘欣雅,等.CD133及CD44在肺癌组织中表达及其与临床病理学特征和预后的关系[J]. *中国实验诊断学*, 2019, 23(12):2108-2112.
- [39] MA J Z, ZHUANG H R, ZHUANG Z X, et al. Development of docetaxel liposome surface modified with CD133 aptamers for lung cancer targeting [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018, 46(8): 1864-1871.
- [40] ALSHAER W, HILLAIREAU H, VERGNAUD J, et al. Functionalizing liposomes with anti-CD44 aptamer for selective targeting of cancer cells [J]. *Bioconjug Chem*, 2015, 26(7):1307-1313.
- [41] XING H, TANG L, YANG X J, et al. Selective delivery of an anticancer drug with aptamer-functionalized liposomes to breast cancer cells *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Mater Chem B*, 2013, 1(39):5288-5297.
- [42] 陈媚,潘玉琼,王瑞华.肿瘤干细胞的放疗抵抗相关机制[J]. *医学综述*, 2018, 24(22):4461-4468.
- [43] YU S, BI X J, YANG L, et al. Co-delivery of paclitaxel and PLK1-targeted siRNA using aptamer-functionalized cationic liposome for synergistic anti-breast cancer effects *in vivo* [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2019, 15(6):1135-1148.
- [44] SCAGGIANTE B, FARRA R, DAPAS B, et al. Aptamer targeting of the elongation factor 1A impairs hepatocarcinoma cells viability and potentiates bortezomib and idarubicin effects [J]. *Int J Pharm*, 2016, 506(1/2):268-279.
- [45] DUAN S L, YU Y T, LAI C H, et al. Vincristine-loaded and sgc8-modified liposome as a potential targeted drug delivery system for treating acute lymphoblastic leukemia [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2018, 14(5): 910-921.
- [46] 扈丹丹,刘肖莹,李明慧,等.纳米技术治疗脑胶质瘤的研究进展[J]. *中国医药导报*, 2018, 15(12):25-27.
- [47] SUN X Y, CHEN Y, ZHAO H, et al. Dual-modified cationic liposomes loaded with paclitaxel and survivin siRNA for targeted imaging and therapy of cancer stem cells in brain glioma [J]. *Drug Deliv*, 2018, 25(1): 1718-1727.
- [48] 堵玉林,梁静.核酸适配体在肿瘤靶向治疗方面的研究进展[J]. *化学通报*, 2017, 80(9):809-818, 862.
- [49] BRUNO J G. Potential inherent stimulation of the innate immune system by nucleic acid aptamers and possible corrective approaches [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2018, 11(3):62.
- [50] 黄志峰,李得堂.补气类中药抗肿瘤的研究现状[J]. *中医肿瘤学杂志*, 2019, 1(5):78-81.
- [51] 张芳,徐春蕾,邱郑.中药逆转肿瘤细胞多药耐药研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(24): 342-348.

[责任编辑 刘德文]