

肺癌主动靶向给药的研究进展与评价

陈彦刚, 朱宏*

(南京工业大学材料科学与工程学院纳米生物技术研究所, 南京 210009)

[摘要] 外科诊疗技术及化疗、放疗等作为肺癌的主要治疗手段, 虽然对肺癌的治疗起到一定效果, 但对患者长期生存的改善程度较小。主动靶向治疗技术因其安全、高效、低毒的治疗效果而成为当前肺癌研究的热点之一。该文介绍了目前主动靶向治疗肺癌过程中的各类靶分子及靶向机制, 对靶分子的活化方式和偶联机制进行了总结, 并阐述了当前肺靶向制剂的研究进展, 最后对其临床应用进行了展望。尽管主动靶向给药系统仍有许多关键技术需要解决, 但在靶向给药方面已显示出无可比拟的优越性, 必将会有更多的研究和更广阔的应用前景。

[关键词] 肺癌; 靶向治疗; 受体; 抗原; 靶向制剂

[中图分类号] R283 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)12-0360-07

[doi] 10.11653/syjf2013120360

Research Progress and Evaluation of Active Targeting Drug Delivery for Lung Cancer

CHEN Yan-gang, ZHU Hong*

(Nano-biotechnology Research Institute, College of Materials Science and Engineering,
Nanjing University of Technology, Nanjing 210009, China)

[Abstract] The main treatments of lung cancer are surgical treatment techniques, chemotherapy and radiotherapy, which play a certain effect, but a smaller degree of improvement in patients with long-term survival. Targeted therapy technology, because of its safety, availability and low toxicity, has become one of the hotspots of the current lung cancer research. This article describes various types of target molecules in the active targeted therapy of lung cancer process and targeting mechanism, summarizes the targeting molecular's activation method and coupling mechanism, and also expounds the progress of targeting preparation at present. Finally, the clinical application prospect.

[收稿日期] 20120717(015)

[第一作者] 陈彦刚, 硕士, 从事聚乳酸靶向治疗肺癌研究, Tel: 15077874093, E-mail: yerufeng2008@163.com

[通讯作者] * 朱宏, 硕士, 教授, 从事纳米生物材料研究, Tel: 025-83587231, E-mail: zhu6hong0@126.com

- [5] 杨明, 李剑, 何倩灵, 等. 构建创新型中药产业集群——贯彻科学发展观[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(4): 255.
- [6] 杨伟民, 秦志宏. 资源型产业集群竞争优势的动态演变路径[J]. 内蒙古大学学报: 人文社会科学版, 2005, 37(4): 90.
- [7] 王锋正, 郭晓川. 资源型产业集群与内蒙古经济发展[J]. 工业技术经济, 2007, 26(1): 51.
- [8] 黄璐琦, 姚乃礼. 如何促进西部的中药产业发展[J]. 中国中医药信息杂志, 2001, 8(2): 4.
- [9] 孙保华, 孙利华. 中药创新研发亟待国家政策扶持[J]. 中国药业, 2006, 15(1): 11.
- [10] 肖培根. 加强宏观调控 促进中药产业健康发展[J]. 中药研究与信息, 2003, 5(5): 5.
- [11] 徐顽强, 陈兵. 中药产业国际化的人才需求结构分析[J]. 科技进步与对策, 2004, 6: 125.
- [12] 徐顽强, 邹珊珊. 试论中药产业国际化的人力资源平台建设[J]. 中国行政管理, 2004(9): 38.
- [13] 刘红宁, 饶淑华. 中药产业创新型人才培养必须走产学研合作教育之路[J]. 江西中医学院学报, 2003, 15(2): 75.

[责任编辑 邹晓翠]

[**Key words**] lung cancer; targeted therapy; receptor; antigen; targeting preparation

肺癌是目前世界上发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一,发达国家肺癌的5年生存率约10%~15%,在我国则更低。肺癌患者中80%~85%为非小细胞肺癌,且多数患者初次诊断时已处于晚期(Ⅲb/Ⅳ期),失去手术机会。放疗和化疗虽可在一定程度上改善肺癌的整体治疗水平,但效果并不理想^[1-2]。放疗难以根除浸润转移的肺癌细胞,而化疗无选择性,在杀伤癌细胞的同时也对正常细胞造成伤害。因此,寻找更为有效和安全的治疗手段成为当前肺癌研究的一个热点。

靶向给药系统(TDDS)是指药物通过局部或全身的血液循环而浓集定位于特定的靶组织、靶器官或靶细胞的新型给药系统。靶向治疗具备定位积蓄、控制释药、无毒且材料可生物降解等要素,可将药物最大限度的输送至靶器官,而对非靶器官的影

响很小,可达到高效低毒的治疗效果。因此,靶向给药对于肺癌等肿瘤的治疗具有无可比拟的优势和广阔的应用前景。

1 靶分子及靶向机制

1.1 受体介导 以受体介导的主动靶向,载体可递送药物至特定的靶器官、组织或细胞,从而可以使药物在病灶部位浓集并发挥作用,达到高效而低毒的功效。受体与其配体的结合具有高特异性、高选择性、饱和性、亲和力强和生物效应明显等特点。目前研究较多用于治疗肺癌的靶向分子可分为如下几类:多肽类(RGD、奥曲肽等)、蛋白质类(白细胞介素-2、转铁蛋白、花生凝集素、胰岛素样生长因子-1);维生素类(叶酸、维生素B₁₂等)、多糖类(透明质酸、甘露糖等)及层黏素等。肺癌靶向治疗中常用配体见表1。

表1 配体-受体介导的肺癌主动靶向治疗过程常见的靶向分子

类别	靶分子	受体	受体说明	表达程度/倍 ¹⁾	药物递送系统(DDS)
多肽	RGD肽 ^[3]	整合素家族	前已知的24种整合素受体中,大部分与配体结合是通过识别配体所含的RGD序列。在肺癌细胞表面整合素呈现过量表达	2.37	胶束类 OCT-PEG-DOCA-DAH-DOX ^[4] , RGD-PLGA-(ASP-PEG) ^[5] ;树枝状聚合物 RGD修饰 PEG-PAMAM-DOX ^[6] ,纳米粒(球)
	奥曲肽(OCT) ^[4]	生长抑素(SSTR)	SSTR是一种具有7个跨膜区段的糖蛋白,有5种不同的分子亚型。SSTR与正常组织相比,肺癌组织中表达水平较高,与生长抑素的亲和力大	7.47~9.61	OCT-PEG-b-PLA ^[7] ,载DHAQ的PLA-PLL-RGD NPs ^[8] ;脂质体 RGD修饰载DOX的脂质体 NPs ^[9]
蛋白质	白细胞介素-2(IL-2) ^[11]	白细胞介素-2(IL-2R)	分布于T细胞膜上,腺癌、鳞癌、SCLC的IL-2R分别比正常组织高2.5、2.7、2.3倍,且与IL-2的亲性和性提高	2.5	树枝状聚合物、胶束、脂质体、包衣纳米粒、口服缓释制剂等;树枝状聚合物 PAMAM-PEG-WGA-Tf ^[14] 、纳米粒(球) Tf/NVP-PLGA NPs ^[15] 、脂质体 Tf-PEG-liposome-BSH ^[16] 、干粉吸入剂等
	转铁蛋白(Tf) ^[12]	转铁蛋白(TfR)	是一类广泛存在于脊椎动物体液及其细胞中的II类跨膜糖蛋白,通过TfR-Tf介导的内吞过程参与铁的吸收和调节细胞生长	1.1	
	胰岛素样生长因子-1(IGF-1) ^[13]	胰岛素样生长因子-1(IGF-1R)	是一种跨膜的酪氨酸蛋白受体,对细胞的分裂、分化、增殖有重要的调控作用	2.83~3.44	
维生素	叶酸 ^[17]	叶酸受体(FR)	叶酸(FR)有 α -FR、 β -FR、 γ -FR 3种亚型,在肺癌细胞表面存在,且呈现过度表达	5.7	自组装药物递送系统、树枝状聚合物、胶束、脂质体、纳米粒等。如载紫杉醇的FA-HA-C ₁₈ ^[18] 、载DOC的folate-PEG-liposomes ^[19]
多糖	透明质酸(HA) ^[20]	CD44	是黏附因子家族的跨膜糖蛋白,与透明质酸等配体结合,参与多种生理和病理过程。	2.2~3.0	纳米粒、胶束、脂质体和树枝状聚合物等。如载DOX的PLGA-HA纳米粒 ^[21] 、PEG修饰的liposome-鱼精蛋白-HA(PEG-LPH-NP) ^[22]

注: ¹⁾与正常组织细胞比较的倍数。

1.2 抗体介导 抗体介导的肺癌靶向治疗已成为肺癌研究和临床应用的热点之一,抗体主动靶向治疗肺癌的主要策略和机制有:①结合肺部肿瘤细胞表面的特异性抗原,抑制肺癌细胞生长;②抑制肺部肿瘤新生血管的形成,限制癌细胞的生长和转移;③

偶联药物分子,主动靶向杀伤肺癌细胞;④双特异性抗体提高效应细胞的杀伤作用。抗体介导的主动靶向对肺癌的治疗可以弥补传统治疗的不足,又可与传统疗法联合应用提高肺癌的治疗效果。肺癌靶向治疗中常用抗体靶分子见表 2。

表 2 抗原-抗体介导的肺癌主动靶向治疗过程中常见的靶向分子

抗体	作用机制	受体	表达程度	上市药物
西妥昔单抗 ^[23]	选择性的与表皮生长因子受体(EGFR)结合,竞争抑制 EGF/TGF- α 与 EGFR 的结合,抑制肿瘤细胞的分裂增殖 ^[25]	EGFR	正常组织约 8.33%,肺癌细胞表面约 55.56%	易瑞沙(吉非替尼)FDA 批准的第一个用于晚期 NSCLC 的酪氨酸激酶抑制剂 TKI
曲妥珠单抗 ^[24]				Tarceva(埃罗替尼)FDA 批准的 NSCLC 二线治疗药物
贝伐单抗 ^[26]	竞争性的与血管内皮生长因子受体(VEGFR)结合,阻断下游信号的传递,抑制肿瘤血管的增生	VEGFR	正常组织约 7.49%,肺癌细胞表面 40%~50%	阿瓦斯丁(贝伐单抗)FDA 批准用于用于晚期结直肠癌联合用药的治疗 Sutent(舒尼替尼)FDA 批准用于临床上晚期肾细胞癌
帕妥珠单抗 ^[27]	与 Her-2 二聚功能域相结合,阻止 Her-2 与其他 HERS 的异体二聚作用,阻止信号传导通路,抑制细胞增殖和生长	Her-2	约为正常组织细胞的 2.1 倍	赫赛汀(Herceptin)FDA 批准用于乳腺癌的治疗,近年也有用于 NSCLC 的临床试验
单链 Fv 抗体 ^[28] (4D5MOCB)	可以与受体特异性结合,携带载药纳米粒定向作用于肺癌细胞表面	表皮细胞黏附分子(EpCAM)	约为正常组织细胞的 4.8 倍	

2 靶分子偶联

靶分子的偶联原则是既不改变载药系统本身的制剂特性(如粒径、包封率和载药量等),也不改变靶向功能分子的寻靶能力。目前的主要偶联方法有共价键连接和特异性结合连接两种。共价键连接是利用专属性强的“温和”化学反应,在不影响靶分子活性、不易产生副反应、不会对包载药物产生负面影响的前提下构建靶向递药系统的一类方法。特异性结合连接是利用化合物之间的特异性亲合作用(非共价键结合)将靶分子与载药系统桥连起来的另一类偶联方法。

2.1 共价键连接 利用共价键偶联靶向分子的策略主要有巯基与马来酰亚胺的加成反应、羧基与氨基的缩合反应、巯基与巯基的氧化反应、氨基与马来酰亚胺的亲核加成反应等。这些反应的共同特点是反应条件温和,不会影响制剂或靶分子的自身稳定性,因而在靶分子偶联中得到广泛应用。见图 1。

2.1.1 巯基与马来酰亚胺的加成反应 靶向分子如 RGD、转铁蛋白等表面含有氨基和羧基,可以借助巯基化试剂引入巯基。载体材料通过表面修饰 PEG,然后在 PEG 长链的末端引入马来酰亚胺

(MAL)形成载体-PEG-MAL 嵌段共聚物。由于受邻位酰化亚胺吸电子作用,马来酰亚胺五元环中的不饱和双键处于高度缺电子状态,而巯基在中性或碱性条件下,具有很强的亲核能力。因此,载体材料上的马来酰亚胺与靶向分子上的巯基在中性或碱性条件下进行加成反应^[29],成功地将靶分子偶联到载体表面。

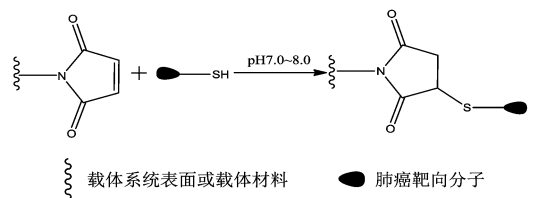


图 1 巯基化靶向功能分子与马来酰亚胺化载药系统反应的连接方法

2.1.2 羧基与氨基的缩合反应 酰胺键主要是通过活泼羧基与氨基在弱碱性环境中脱水缩合形成,也可以在缩合剂 *N,N*-二环己基碳二亚胺(DCC)或 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC)催化下完成反应。羧基活化一般是在 NHS/EDC(水介质)或 NHS/DDC(有机介质)作用下将其活化成活泼酯^[30]。然后,在弱碱性环境(pH 7.4~8.5)下氨

基与活泼酯在室温条件下即可完成酰胺化反应。见图2。

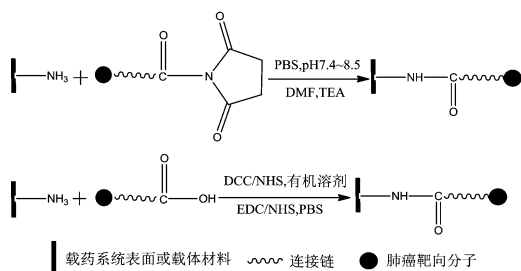


图2 载药系统表面或载药系统材料氨基与羧基化靶向功能分子的连接方法

2.1.3 巯基与巯基的氧化反应 此类靶分子的偶联是建立在载药系统和靶向分子表面均含巯基的基础上,对于本身不含巯基的靶向功能分子和载药系统,可参照2.1.1引入巯基的方法进行修饰。巯基与巯基在弱碱性、有氧存在的条件下即可氧化生成二硫键,将靶分子与药物载体偶联。见图3。

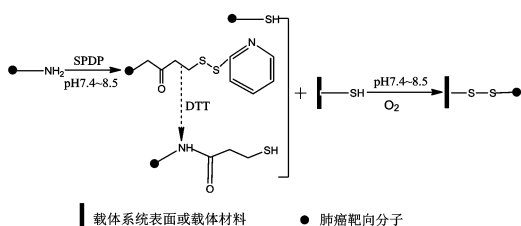


图3 载药系统表面或载药系统材料上巯基与巯基化靶向功能分子的连接方法

2.1.4 氨基与马来酰亚胺的亲核加成反应 氨基具有一定的亲核加成能力,尤其是在特殊的碱性环境中这种性质表现得尤为突出。以载体材料PAMAM为例^[31],其分子中存在大量的氨基,在中性或弱碱性环境中,氨基可以与马来酰亚胺发生Michael加成反应。见图3。

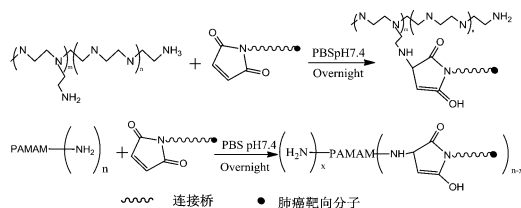


图4 PAMAM与马来酰亚胺化靶向功能分子的连接方法

2.2 非共价键连接 与共价键连接方法不同的是,非共价键结合无化学反应发生,但靶向分子连接到载药系统表面后具有共价键结合的一样功效。目前,利用非共价键结合赋予载药系统寻靶能力的策略很少,以生物素-亲和素体系在靶向递药系统中的构建为例。

生物素结构中含1个咪唑环和1个噻吩环,亲和素由4个完全相同的亚基组成,每个亚基可通过其中色氨酸与生物素分子中的咪唑环结合,故1个亲和素可与4个生物素分子亲合作用,结合后的解离常数 K_d 为 $10^{-15} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$,亲和活性为抗原与抗体的1万倍以上。

3 肺癌靶向制剂

3.1 主动靶向制剂 主动靶向制剂是一类经特殊和周密的生物识别(如配体识别、抗体识别等)设计,将药物递送至特异性的识别靶区,实现预定目的的靶向制剂。目前研究较多的肺癌靶向制剂主要包括修饰的纳米粒、纳米乳及微球,修饰的脂质体和前体药。

3.1.1 修饰的纳米粒、纳米乳及微球 载药纳米粒经表面修饰后增加了亲水性、长循环性,延长了药物在血液循环中的滞留时间,降低了血中清除率。配体、抗体修饰的载药纳米粒可用于肿瘤药物的靶向治疗,在抗肺癌药物研究中具有重要意义。

Wang等^[32]制备了以PEG-PLA为胶束核,通过物理包覆康普瑞丁,PEG端偶联靶分子RGD,PLA表面偶联阿霉素制备的RFPMs-DOX-CA4载双药长循环纳米粒,粒径为 $(29.2 \pm 2.5) \text{ nm}$,可以明显降低细胞毒性,提高肺病灶部位的药物浓度,增强对肿瘤的抑制作用。Sun等^[33]合成了紫杉醇-奥曲肽(PTX-OCT)纳米粒,体外实验表明该纳米粒对A549和Calu-6的细胞毒性作用具有浓度和时间依赖性,能有效的靶向于人非小细胞肺癌A549和Calu-6细胞,抑制了肿瘤细胞的增殖,提高了生存率。

3.1.2 修饰的脂质体^[34] 为提高脂质体的靶向性,早期常采用改变脂质体的大小、类脂质组成和表面电荷的方法。近年来则致力于研究脂质体的表面修饰,在其表面偶联与特定细胞具有选择性亲和力的配体或抗体,或选择对外部环境变化敏感的脂质体,使其能响应环境中信号的变化,达到定时、定位释放药物的目的。

Meng等^[35]制备了靶向新生肿瘤血管的载紫杉醇长循环纳米脂质体(RGD-PEG-PTX-LP)和普通长循环纳米脂质体(PEG-PTX-LP),HUVEC和肺癌A549细胞体外脂质体的摄取实验表明,两种细胞对RGD-PEG-PTX-LP摄取率均高于PEG-PTX-LP和市售紫杉醇溶液(Taxol),从而大大提高了紫杉醇对HUVEC和肺癌A549细胞的细胞毒性。Hussain等^[28]制备了表面偶联人源化的单链Fv抗体片段4D5MOCB的阿霉素脂质体纳米粒(SIL-Dox),以接

种了人类肺癌 A549 细胞的无胸腺荷瘤小鼠为实验模型进行体内药物代谢动力学和药物分布的研究。实验表明, SIL-Dox 在血液中具有较长的代谢周期, 半衰期达 11 h, 具有有效地时间依赖性和肿瘤定位, 每克肿瘤组织中药物含量达到了注射剂量的 15%。与未偶联抗体 (SL-Dox) 及单独使用阿霉素注射液的对照组相比, SIL-Dox 实验组对肿瘤细胞的生长具有明显的抑制作用, 且靶向效果更好。

3.1.3 前体药 前体药是活性药物经化学修饰而成的体外药理惰性物质, 在体内使活性母体释放而发挥其治疗作用。临床上常用于治疗肺癌的药物一般为小分子药物, 具有代谢快、毒性大的特点, 因此可将其偶联到大分子载体上, 改变药物的体内分布, 同时可在载体表面偶联靶分子, 使药物靶向于肺癌组织。

Chao 等^[36] 制备了聚乙二醇化包覆多层喜树碱前体药物的聚苯乙烯纳米粒 (CPT-Nva-MPs)。体内试验表明, CPT-Nva-MPs 中喜树碱在大鼠血浆中的释放超过 24 h, 静脉注射后喜树碱的血药浓度较低并能恒定 4 d。使用 CPT ($2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 和 CPT-Nva-MPs ($0.22 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ CPT, $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ MPs) 的抑瘤率相当, 表明 CPT-Nva-MPs 中的喜树碱更多浓集在肺癌病灶区。第一个进入 I, II 期临床研究的白蛋白前体药是甲氨蝶呤白蛋白共轭物 (MTX-HAS), 由甲氨蝶呤与白蛋白的赖氨酸残基共轭而成, 荷瘤小鼠体内的抑瘤率是游离甲氨蝶呤的 1.3 倍^[37]。

3.2 物理化学靶向制剂

3.2.1 磁性靶向制剂 磁靶向制剂可在外加磁场的作下, 是药物随血液流动, 并将其选择性的输送到特定的靶区, 药物可以控制释放, 减少药物对正常组织细胞的损伤, 具有高效低毒的特点。

Yoo 等^[38] 制备了用 Cy5.5 标记的 FA-PEG-SPIONs, 并对 KB 细胞和肺癌小鼠模型胞内摄取 FA-PEG-SPIONs 纳米粒能力进行研究。实验显示到达肺癌细胞内的磁性纳米粒较血液和正常组织中的浓度高, 具有明显的靶向性。另外, 磁靶向药物的铁粒子能迅速流入并滞留在肿瘤部位, 从而使组织器官的网状内皮系统不会受到药物的伤害。Kievit 等^[39] 将阿霉素通过 pH 敏感的脲与聚乙烯亚胺共价结合后, 再与 Fe_2O_3 纳米粒表面 PEG 的胺端结合得到阿霉素 Fe_2O_3 纳米粒, 该纳米粒在血清中 5 d 内保持稳定, 纳米粒的体外释药具有 pH 依赖性, pH < 6.5 时能较快的释放, 因肺部肿瘤的微环境、胞内及溶酶体的 pH 较低, 有利于药物在肿瘤组织及

胞内的释放。

3.2.2 栓塞靶向制剂 肺癌中晚期或复发患者缺乏有效治疗, 动脉化疗栓塞已成为非手术治疗的有手段。栓塞可以阻断靶区的血流, 从而阻断机体对肺部肿瘤组织的营养供应, 使靶区肿瘤细胞“饿死”。同时可以将更多的肿瘤药物滞留于靶区, 减少血液循环中的药量, 降低药物对其他组织器官的毒副作用。

目前用于临床的栓塞靶向制剂主要有明胶海绵栓塞剂、顺铂微球栓塞剂、碘油和一些海藻酸钠微球等。Luo 等^[40] 使用碘油和表阿霉素乳剂对 41 例不同病理时期的非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者进行栓塞毛细血管床的栓塞治疗。实验结果表明, 使用乳剂化学疗法和碘油来栓塞肿瘤血管治疗 NSCLC 取得了很好的效果, 与对照组相比存活率和生存周期明显提高, 且显著降低了化学疗法的毒副作用。周欣颖等^[41] 采用内部凝胶化法制备的去甲斑蝥素肝动脉栓塞缓释微球, 平均粒径为 (309.75 ± 2.19) μm , 在生理盐水及 PBS 中 24 h 药物释放可达 80%。此类制剂载有靶向药物, 具有化疗和栓塞的双重疗效。

3.2.3 热敏、pH 敏感的靶向制剂 热敏靶向制剂一般指利用相变温度不同而制备的热敏脂质体。不同磷脂分子具有不同的相变温度, 如二棕榈酰磷脂酰甘油 (DPPG, $T_m = 10^\circ\text{C}$)、二棕榈酸磷脂 (DPPC, $T_m = 41.5^\circ\text{C}$) 和二硬脂酸磷脂 (DSPC, $T_m = 55^\circ\text{C}$)。热敏脂质体的相变温度设定为 41°C , 给药后将肿瘤病灶区加热到 43°C , 到达肿瘤部位脂质体的磷脂双分子层从固晶相变成了无序的液晶相, 使得脂质体膜通透性急剧增加, 因此药物可迅速的从脂质体中完全释放出来。

pH 敏感靶向制剂是利用肺癌微环境的 pH 比正常组织低的特点, 设计出的药物在较低 pH 范围内释放的靶向制剂。Lundberg^[42] 以紫杉醇油酸盐和疏水 β 氨基酯 (PbAE) 超声制备得到粒径为 70 nm 的纳米粒。因 PbAE 在溶媒的 pH < 6.5 时有迅速溶解的特点, 所以该载药纳米粒具有 pH 依赖性。载体也可设计成同时具有 pH 敏感和热敏感 (pH/T) 双重靶向效果, Shim 等^[43] 合成了具有 pH/T 敏感的材料, 并与紫杉醇混合制备出了 pH/T 敏感共聚物溶液。体外释药实验表明该水凝胶溶液具有缓释效果, 荷瘤小鼠 C57BL/6 皮下给药结果显示其抑瘤作用显著, 且呈现剂量依赖性。

4 评价与展望

主动靶向给药系统是一种有前景的有望解决肺癌等人类重大疾病的治疗方式,与传统的给药方式相比,主动靶向给药可显著增加病灶局部的药物浓度,提高治疗效果,减少对机体的毒副作用。目前,已有许多研究将药物制成纳米粒、微球、微囊、脂质体等,再偶联相应的配体或抗体构建主动靶向给药系统,然而目前均处于实验阶段。

靶向给药系统用于临床治疗还存在许多不足之处,笔者认为如下问题急待解决:①受限于肺部肿瘤血管直径及细胞膜的透过性,载药系统的粒径需达到纳米级(1~100 nm)才能顺利的参与到血液循环并进入肺癌组织和细胞;②实现靶向给药系统的体内稳定性、控释性及确保药物和靶分子的生物活性对应用于临床治疗至关重要;③此外,受体-配体、抗原-抗体的结合存在饱和性,当达到饱和后转运更多的配体或抗体需要更长的时间。尽管主动靶向给药系统仍有许多关键技术需要解决,但在靶向给药方面已显示出无可比拟的优越性,必将得到更多的研究和实现更广阔的应用前景。

[参考文献]

[1] Inoue M, Sawabata N, Okumura M. Surgical intervention for small-cell lung cancer: what is the surgical role? [J]. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2012, 60(7):401.

[2] 胡作为,孙易娜,黄建华. 肺癌合剂配合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(17):249.

[3] Gaertner F C, Kessler H, Wester H J, et al. Radiolabelled RGD peptides for imaging and therapy [J]. *Eur J Nuclear Med Molecular Imaging*, 2012, 39(1):126.

[4] AL-Nahhas A, Fanti S. Radiolabelled peptides in diagnosis and therapy: an introduction [J]. *Eur J Nuclear Med Molecular Imaging*, 2012, 39(1):1.

[5] Huo M, Zou A, Yao C, et al. Somatostatin receptor-mediated tumor-targeting drug delivery using octreotide-PEG-deoxycholic acid conjugate-modified *N*-deoxycholic acid-*O*, *N*-hydroxyethylation chitosan micelles [J]. *Biomaterials*, 2012, 33(27):6393.

[6] Song Y, Zheng Q, Guo X D. Arg-Gly-Asp-containing peptide combining with the biomimetic and modified PLGA-(ASP-PEG) [J]. *J Biomed Engineering*, 2008, 25(4):860.

[7] Zhang L H, Zhu S J, Qian L L, et al. RGD-modified

PEG-PAMAM-DOX conjugates: *In vitro* and *in vivo* studies for glioma [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2011, 79(2):232.

[8] Zhang Y A, Wang X Q, Wang J C, et al. Octreotide-modified polymeric micelles as potential carriers for targeted docetaxel delivery to somatostatin receptor overexpressing tumor cells [J]. *Pharm Res*, 2011, 28(5):1167.

[9] Wen D, Xu J P, Xie X Y, et al. Effect of physical exercise on the efficacy of mitoxantrone-loaded nanoparticles in treating early breast cancer [J]. *J Biomed Engineering*, 2010, 27(1):109.

[10] Li C, Shen J, Wei X L, et al. Targeted delivery of a novel palmitylated D-peptide for antiglioblastoma molecular therapy [J]. *J Drug Targeting*, 2012, 20(3):246.

[11] Nakase K, Tsuji K, Tamaki S, et al. Elevated levels of soluble interleukin-2 receptor in serum of patients with hematological or non-hematological malignancies [J]. *Can Dete Prev*, 2005, 29(3):256.

[12] Gulen S T, Karadag F, Karu A B, et al. Adipokines and systemic inflammation in weight-losing lung cancer patients [J]. *Lung*, 2012, 190(3):327.

[13] Lehtinen J, Magarkar A, Stepniewski M, et al. Analysis of cause of failure of new targeting peptide in PEGylated liposome: Molecular modeling as rational design tool for nanomedicine [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2012, 46(3):121.

[14] He H, Li Y, Jia X R, et al. PEGylated Poly(amidoamine) dendrimer-based dual-targeting carrier for treating brain tumors [J]. *Biomaterials*, 2011, 32(2):478.

[15] Kuo Y C, Lin P I, Wang C C. Targeting nevirapine delivery across human brain microvascular endothelial cells using transferrin-grafted poly(lactide-co-glycolide) nanoparticles [J]. *Nanomedicine*, 2011, 6(6):1011.

[16] Kimura Yoshihiro, Shimahara Masashi, Ito Yuichi, et al. Delivery of sodium borocaptate (BSH) to oral cancer by transferrin-PEG-liposome, for boron neutron capture therapy (BNCT) [J]. *Bull Osaka Medical College*, 2010, 56(2):65.

[17] Chen Daozhen, Tang Qiusha, Xue Wenqun, et al. The preparation and characterization of folate-conjugated human serum albumin magnetic cisplatin nanoparticles [J]. *J Biomed Res*, 2010, 24(1):26.

[18] 蒋小红,黄嫒,黄雄,等. 载药体系-聚合物胶束的应用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(10):220.

[19] Yoshida T, Oide N, Sakamoto T, et al. Induction of cancer cell-specific apoptosis by folate-labeled cationic

- liposomes [J]. J Controlled Release, 2006, 111 (3):325.
- [20] Richter U, Wicklein D, Geleff S, et al. The interaction between CD44 on tumour cells and hyaluronan under physiologic flow conditions: implications for metastasis formation[J]. Int J Pharm, 2012, 137(5):687.
- [21] Jeong Y I, Kim D, Chung C W, et al. Self-assembled nanoparticles of hyaluronic acid/poly (DL-lactide-co-glycolide) block copolymer[J]. Colloids and Surfaces B-Biointerfaces, 2012, 90:28.
- [22] Liu H A, Liu Y L, Ma Z Z, et al. A lipid nanoparticle system improves siRNA efficacy in RPE cells and a laser-induced murine CNV model [J]. Investigative Ophthalmol Visual Sci, 2011, 52(7):4789.
- [23] Yonesaka K, Zejnullahu K, Okamoto L, et al. Activation of ERBB2 signaling causes resistance to the EGFR-directed therapeutic antibody cetuximab [J]. Sci Transl Med, 2011, 3(99):99.
- [24] Sasaki H, Shimizu S, Endo K, et al. EGFR and ErbB2 mutation status in Japanese lung cancer patients [J]. Int J Cancer, 2006, 118(1):180.
- [25] 王辉, 邢惠芝, 林雪清, 等. 研究表皮生长因子受体 (EGFR) 与非小细胞肺癌的相关性 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(11):77.
- [26] Blakely C, Jahan T. Emerging antiangiogenic therapies for non-small-cell lung cancer [J]. Exp Rev Ant Ther, 2011, 11(10):1607.
- [27] 刘磊, 赵羲和, 李凯. 帕妥珠单抗与厄洛替尼对荷瘤小鼠的疗效研究 [J]. Pro Anat Sci, 2008, 14(3):277.
- [28] Hussain S, Plueckthun A, Allen T, et al. Antitumor activity of an epithelial cell adhesion molecule-targeted nanovesicular drug delivery system [J]. Molecular Cancer Therapeutics, 2007, 6(11):3019.
- [29] Hu K, Li J, Shen Y, et al. Lactoferrin-conjugated PEG-PLA nanoparticles with improved brain delivery: *In vitro* and *in vivo* evaluations [J]. J Control Rel, 2009, 134(1):55.
- [30] Bharali D, Lucey D W, Jayakumar H, et al. Folate-receptor-mediated delivery of InP quantum dots for bioimaging using confocal and two-photon microscopy [J]. J Ame Chem Soc, 2005, 127(32):11364.
- [31] Liu Y, Huang R Q, Han L, et al. Brain-targeting gene delivery and cellular internalization mechanisms for modified rabies virus glycoprotein RVG29 nanoparticles [J]. Biomaterials, 2009, 30(25):4195.
- [32] Wang Y G, Yang T Y, Wang X, et al. Materializing sequential killing of tumor vasculature and tumor cells via targeted polymeric micelle system [J]. J Control Rel, 2011, 149(3):299.
- [33] Sun M L, Wei J M, Wang X W, et al. Paclitaxel-octreotide conjugates inhibit growth of human non-small cell lung cancer cells *in vitro* [J]. Exp Oncol, 2007, 29(3):186.
- [34] 王燕. 新型脂质体作为中药靶向载体在肿瘤治疗中的作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(16):212.
- [35] Meng S Y, Su B, Li W, et al. Integrin-targeted paclitaxel nanoliposomes for tumor therapy [J]. Med Oncol, 2011, 28(4):1180.
- [36] Chao P Y, Deshmukh M, Kutscher H L, et al. Pulmonary targeting microparticulate camptothecin delivery system: anticancer evaluation in a rat orthotopic lungcancer model [J]. Anti-Cancer Drugs, 2010, 21(1):65.
- [37] Kratz F. Albumin as a drug carrier: Design of prodrugs, drug conjugates and nanoparticles [J]. J Control Rel, 2008, 132(3):171.
- [38] Yoo Mi-Kyong, Park In-Kyu, Lim Hwang-Tae, et al. Folate-PEG-superparamagnetic iron oxide nanoparticles for lung cancer imaging [J]. Acta Biomat, 2012, 8(8):3005.
- [39] Kievit F M, Wang F Y, Fang C, et al. Doxorubicin loaded iron oxide nanoparticles overcome multidrug resistance in cancer *in vitro* [J]. J Cont Rel, 2011, 152(1):76.
- [40] Lou L F, Wang H M, Zou H, et al. Analysis of 41 cases of primary hypervascular non-small cell lung cancer treated with embolization of emulsion of chemotherapeutics and iodized oil [J]. Chin J Lung Cancer, 2010, 13(5):540.
- [41] 周欣颖, 王浩, 贝永燕, 等. 去甲斑蝥素肝动脉栓塞缓释微球的制备及其体外释放性评价 [J]. 中国药房, 2011, 22(13):1185.
- [42] Lundberg B B. Preparation and characterization of polymeric pH-sensitive STEALTH (R) nanoparticles for tumor delivery of a lipophilic prodrug of paclitaxel [J]. Int J Pharm, 2011, 408(1/2):208.
- [43] Shim W S, Kim J H, Kim K, et al. pH-and temperature-sensitive, injectable, biodegradable block copolymer hydrogels as carriers for paclitaxel [J]. Int J Pharm, 2007, 331(1):11.

[责任编辑 邹晓翠]