

转铁蛋白阿霉素脂质体的制备及其对人肝癌细胞系的杀伤活性

秦历杰, 刘占举

秦历杰, 河南省人民医院急诊科 河南省郑州市 450003
刘占举, 郑州大学第二附属医院消化内科 河南省郑州市 450014

通讯作者: 刘占举, 450014, 河南省郑州市经八路2号, 郑州大学第二附属医院消化内科. zhanjuli@yaho.com
电话: 0371-63939084

收稿日期: 2006-11-03 接受日期: 2007-03-06

Preparation of adriamycin liposome coupled with HTf(Fe)₂ and its anti-tumor activity on human hepatoma cell line SMMC-7721

Li-Jie Qin, Zhan-Ju Liu

Li-Jie Qin, Department of Emergency Management, He'nan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, He'nan Province, China

Zhan-Ju Liu, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450014, He'nan Province, China

Correspondence to: Zhan-Ju Liu, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 2 Jingba Road, Zhengzhou 450014, He'nan Province, China. zhanjuli@yaho.com

Received: 2006-11-03 Accepted: 2007-03-06

Abstract

AIM: To modify the adriamycin (ADM) liposome with transferrin HTf(Fe)₂ according to the difference of receptor or antigen expression between tumor cells and normal cells, and study its efficacy of anti-tumor activities on human hepatoma cell line SMMC-7721.

METHODS: Cross-linking reagent (SPDP) reacting with human transferrin HTf(Fe)₂ was utilized, and liposomes coupled with transferrin [named as HTf(Fe)₂-ADM-liposome] were prepared. Then human hepatoma cell line SMMC-7721 was treated with different concentrations of HTf(Fe)₂-ADM-liposome and MTT assay was used to the killing effect on SMMC-7721 cells.

RESULTS: The success rate of HTf(Fe)₂ coupling with liposomes was 73.5%. Electron mi-

croscopy showed no significant difference in the diameters between HTf(Fe)₂-ADM-liposome and ADM-liposome (56 ± 38 nm vs 54 ± 30 nm, $P < 0.05$). Modification and coupling didn't affect the activity of HTf(Fe)₂. The specific cytotoxicities of HTf(Fe)₂-ADM-liposome, ADM-liposome and free ADM on SMMC-7721 cells were 64.52%, 22.12% and 37.82%, respectively, and there were marked difference between the former and the latter two ($P < 0.05$).

CONCLUSION: The anti-tumor activity of HTf(Fe)₂-ADM-liposome on SMMC-7721 cells *in vitro* shows a high potency and specificity and a minimal dosage is able to achieve this effect.

Key Words: Transferrin; Liposome; Target effect; Hepatocellular carcinoma; Adriamycin

Qin LJ, Liu ZJ. Preparation of adriamycin liposome coupled with HTf(Fe)₂ and its anti-tumor activity on human hepatoma cell line SMMC-7721. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(12):1441-1445

摘要

目的: 利用正常肝细胞和肝癌细胞表面转铁蛋白受体以及亲和力的差异, 用转铁蛋白修饰脂质体, 使脂质体具有导向肝癌细胞的靶向性, 分析其对肝癌细胞系的杀伤作用。

方法: 超声法制备阿霉素脂质体, 暴露脂质体上的巯基, 然后用双功能交联剂N-琥珀酰亚胺-3-(2-吡啶二硫代)丙酸酯(SPDP)交联HTf(Fe)₂和脂质体, 制备成HTf(Fe)₂-阿霉素脂质体。用MTT法分析HTf(Fe)₂-阿霉素脂质体对人肝癌细胞系SMMC-7721的杀伤力。

结果: 实验检测HTf(Fe)₂与脂质体的交联率为73.5%, 电镜观察修饰后的脂质体呈单层状, 平均直径 56 ± 38 nm, 未用HTf(Fe)₂修饰的脂质体直径平均为 54 ± 30 nm, 两者无显著差异。SPDP修饰和脂质体交联不影响HTf(Fe)₂的活力。MTT法分析发现, 当浓度为0.10 mg/L时HTf(Fe)₂阿霉素脂质体、无HTf(Fe)₂阿霉素脂

■背景资料

脂质体作为抗肿瘤药物的载体治疗肿瘤研究较多, 近年来研究发现, 肿瘤组织尤其消化道肿瘤转铁蛋白受体的含量较高。应用转铁蛋白修饰脂质体表面用脂质体作为载体使抗肿瘤药物更好的靶向肿瘤研究尚未见报道。用交联剂交联蛋白质和脂质体方法很多, 但传统方法导致蛋白质活性受影响, 且交联率低, 这一难题亟待解决。

■创新盘点

由于带双铁的 HTf(Fe)₂ 在酸性条件下铁离子易失去, 无铁转铁蛋白与受体的结合力降低, 本试验先暴露脂质体上的巯基, 用双功能交联剂 SPDP 交联 HTf(Fe)₂ 制成 HTf(Fe)₂-脂质体, 保证了 HTf(Fe)₂ 完整性以便更好的导向。

质体及游离阿霉素对肝癌细胞的杀伤率分别为 64.52%, 22.12% 和 37.82%, 前一组与后两组之间有显著差异 ($P < 0.05$)。

结论: HTf(Fe)₂ 阿霉素脂质体体外杀伤肝癌细胞系 SMMC-7721 具有用药量小、高效、特异性强等优点, 为体内应用治疗肝癌提供了实验依据。

关键词: 转铁蛋白; 脂质体; 靶向作用; 肝细胞癌; 阿霉素

秦历杰, 刘占举. 转铁蛋白阿霉素脂质体的制备及其对人肝癌细胞系的杀伤活性. 世界华人消化杂志 2007;15(12):1441-1445
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/1441.asp>

0 引言

近年来发现转铁蛋白受体 (transferrin receptor, TfR) 在消化道肿瘤如肝癌、食管癌、胃癌及结肠癌^[1-3] 组织中表达升高。TfR 为肿瘤细胞生长所必需, 不易发生抗原调变和基因丢失, 且血液中几乎无游离成份, 故 TfR 在消化道肿瘤靶向性治疗是一种理想的靶抗原^[4]。转铁蛋白 (transferrin, Tf) 是 TfR 的配体, 利用正常细胞和癌细胞表面 TfR 的差异, 用 Tf 修饰脂质体, 使脂质体具导向癌细胞的高度靶向性。通过受体介导的胞吞作用^[5] 能特异性导向药物到细胞内发挥生物效应。本文制备转铁蛋白脂质体同时加入抗肿瘤药物阿霉素, 合成转铁蛋白阿霉素脂质体, 进行抗人肝癌细胞系 SMMC-7721 的实验研究, 旨在为转铁蛋白阿霉素脂质体的临床应用提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料 双铁人转铁蛋白 [HTf(Fe)₂]; 二巯代蔗糖醇 (DTT); 异型双功能交联剂 N-羧琥珀酰亚胺-3-(2-吡啶二硫代) 丙酸酯 (SPDP) 均为 Sigma 产品; 柱层析用硅胶 100-140 目, 上海五四化学试剂厂产品; 薄层层析用硅胶 GF²⁵⁴, 德国 Merk 公司产品; 葡聚糖凝胶 Sepharose 4B, Sephadex G-50 为 Pharmacia 产品进口分装; RPMI1640 培养基, 德国 Gibco 公司产品; 小牛血清 (FCS), 杭州四季青生物工程材料研究所产品; 阿霉素 (adriamycin, ADM), 意大利 Farmitalia Carlo ER-BA 产品; 层析柱 (φ1 × 30 cm), 郑州大学玻璃仪器厂制; Beckman DU Series-70 型紫外分光光度计 (美国); 二氧化碳培养箱, 日本 Alscoc 公司。人肝癌细胞株 SMMC-7721 引自北京大学第一临床医学院消化研究室; 小鼠 B₁₂ 黑色素瘤细胞系, 引自河南省医

学科学研究所。

1.2 方法

1.2.1 薄层层析 (TLC) 板的制作和色谱柱的装填 取 GF²⁵⁴ 硅胶 10 g 加蒸馏水 20 mL, 调成糊状物, 手摆法平铺在 5 张载玻片上室温凉干, 在烘箱中渐渐升温, 维持 105-110℃ 活化 30 min, 放置干燥器中备用。用时取出在离一端 1 cm 处画线, 在画线上点样, 放置于展开剂中展开, 记下展开剂前沿位置, 凉干后用三用紫外灯在 254 nm 处观察样本移动位置, 计算 R_f 值。

硅胶柱层析制作: 取一支 φ1 × 30 cm 的色谱柱, 在底部平铺一层玻璃丝棉, 在丝棉上盖一张滤纸, 将溶剂装入柱内约为柱高四分之三, 将柱层析用硅胶和溶剂调成糊状慢慢倒入柱中, 打开柱下端活塞, 控制流出速度为 1 滴/s。当装入量约为柱高四分之三时, 再在上面加盖一层滤纸, 然后加样洗脱。

1.2.2 蛋白质含量的测定 配制标准蛋白质溶液, 制作标准曲线求回归方程, 测定样品蛋白质含量。

1.2.3 有机磷测定法 配制磷标准液制作标准曲线, 求回归方程, 由标准曲线求出样本含量。

1.2.4 HTf(Fe)₂ 阿霉素脂质体的制备及其特性^[6]

(1) SPDP 修饰 DOPE 36 mg DOPE (0.048 mmol) 用氮气除去有机溶剂, 加 3 mL 含 5 μmol 三乙胺, 25 mg SPDP (0.095 mmol) 的无水甲醇, 吹氮气去氧, 25℃ 反应 5 h。经 TLC 木工检测后, 减压蒸馏除去甲醇, 然后溶于 5 mL 氯仿。上硅胶柱层析, 先用 120 mL 氯仿洗脱, 然后依次用 20 mL 40 : 1, 30 : 1, 20 : 1, 15 : 1 的氯仿: 甲醇, 100 mL 10 : 1 的氯仿: 甲醇和 50 mL 5 : 1 的氯仿: 甲醇洗脱液洗脱, 合并, 减压蒸馏浓缩得 DOPE-PDP, 定磷, -80℃ 保存。(2) SPDP 修饰 HTf(Fe)₂ HTf(Fe)₂ (1 mol) 溶于 2 mL 含 0.15 mol/L NaCl 的 PBS 中 (pH 7.4)。取 1.065 mg SPDP (4 mmol) 溶于 80 mL 无水乙醇。在搅拌下, 将 SPDP 滴加入 HTf(Fe)₂ 溶液中, 23℃ 反应 40 min 离心超滤 4 次除去未反应 SPDP 和其他小分子物质, 得 HTf(Fe)₂-PDP。定蛋白量, 4℃ 保存。(3) 阿霉素脂质体制备 取 10 mg 卵磷脂 (PC), 4 mg 胆固醇 (Chol) 和 0.6 mg DOPE-PDP 于灯泡瓶中氮气吹干一部分有机溶剂, 在旋转蒸发器上蒸去剩余溶剂, 使均匀形成一层脂膜。加入 1 mL 2 g/L 阿霉素溶液, 旋涡震荡 30 min, 再在 CSF-1A 型探头或超声仪上超声粉碎 30 min, 直至形成均匀的上清液。在 4000 g 离心机上离心 10 min, 上清液即为小单层阿霉素脂质体-PDP, 超声前后立即取样在倒置显微镜下观察脂质体大小、形

态、层数变化. 空白脂质体由10 mg PC和4 mg Chol, 用1 mL含0.15 mol/L NaCl的PBS(pH7.4)代替阿霉素溶液按上法制备. (4)HTf(Fe)₂阿霉素脂质体制备 0.5 mg阿霉素脂质体-PDP中加入等体积0.1 mol/L DTT(配于含有0.15 mol/L NaCl的PBS液中, pH7.4), 室温反应20 min, 离心, 过Spharose 4B柱, 得脂质体-SH, 再加入0.5 mg等体积的HTf(Fe)₂-PDP, 搅拌下室温交联反应过夜. 离心过Spharose 4B柱, 得HTf(Fe)₂阿霉素脂质体.

1.2.5 HTf(Fe)₂阿霉素脂质体HTf(Fe)₂活性检测 制备¹²⁵I-HTf(Fe)₂和增溶入胎盘TfR^[7], 比较HTf(Fe)₂阿霉素脂质体上的HTf(Fe)₂对¹²⁵I-HTf(Fe)₂与人胎盘TfR结合抑制率同游离HTf(Fe)₂对¹²⁵I-HTf(Fe)₂与人胎盘TfR结合抑制率.

1.2.6 HTf(Fe)₂阿霉素脂质体中阿霉素含量和包封率测定 制作阿霉素含量测定标准曲线, 求出回归方程. 根据阿霉素在232 nm处有最大吸收, 选232 nm为测定波长, 取1 mL HTf(Fe)₂阿霉素脂质体由标准曲线求出阿霉素含量. 考察脂质体凝胶柱流出曲线, 测定 HTf(Fe)₂阿霉素脂质体中阿霉素包封率^[7].

1.2.7 HTf(Fe)₂阿霉素脂质体体外细胞毒试验 取人肝癌细胞系SMMC-7721及小鼠B₁₆黑色素瘤细胞系(1×10⁸/L), 加在96孔培养板上, 每孔0.1 mL, 加入HTf(Fe)₂阿霉素脂质体、无HTf(Fe)₂阿霉素脂质体、游离阿霉素溶液及培养液(作为对照)共4组. 阿霉素浓度每组设6个, 分别为20, 10, 5, 1, 0.1, 0.01 kg/L, 37℃, 50 mL/L CO₂培养箱中培养48 h后加MTT(5 g/L)、20 μL/孔过4 h吊篮离心弃上清, 加甲潜溶液(20 g SDS溶于500 g/L DMF溶液100 mL配制)溶解深蓝色结晶物, 每孔100 μL, 振荡10 min, 放置1 h后在DG3022酶标仪上测A值, 计算杀伤率. 按照上述方法使用B₁₆黑色素瘤细胞作对照重复上述试验, 加药物后孵育0.5 h, 用培养液洗去药物后继续培养48 h, 用MTT法计算杀伤率^[8].

统计学处理 实验数据以均数加减标准差(mean±SD)表示, 组间采用 t 或 t' 检验, 检验水准为 $\alpha = 0.05$.

2 结果

2.1 HTf(Fe)₂阿霉素脂质体制备及其特性 DOPE与SPDP反应生成DOPE-PDP, TLC检测其R_f = 0.51. 碘蒸气显色呈棕黄色, 该点茛三酮不显色, DOPE R_f值为0.49, 碘蒸气显棕黄色, 茛三酮显色呈紫蓝色. DOPE-PDP中磷含量为0.03 g/g,

DOPE磷含量为0.71 g/g. HTf(Fe)₂的蛋白质含量为0.98 g/g, 制备小单层阿霉素脂质体电子显微镜下观察, 脂质体为单层状, 其直径大小为54±30 nm, 空白脂质体, 其形态同阿霉素脂质体, 直径大小为52±28 nm. HTf(Fe)₂阿霉素脂质体的电镜图, 呈单层状, 大小均匀, 直径约为56±38 nm, 蛋白质含量为0.47 g, HTf(Fe)₂与阿霉素脂质体的交联率为73.50%. HTf(Fe)₂空白脂质体的交联率为76.50%.

2.2 HTf(Fe)₂阿霉素脂质体HTf(Fe)₂活性检测 HTf(Fe)₂及HTf(Fe)₂阿霉素脂质体以含HTf(Fe)₂ 0.05 g/L时对¹²⁵I-HTf(Fe)₂与人胎盘TfR结合抑制率分别为75.00%±2.17%和75.19%±1.91%, HTf(Fe)₂阿霉素脂质体与HTf(Fe)₂组相比 $P > 0.05$ ($t = 0.15$), 表明SPDP的修饰和与脂质体交联不影响HTf(Fe)₂的活性.

2.3 HTf(Fe)₂阿霉素脂质体中阿霉素含量和包封率测定 阿霉素含量测定的回归方程为 $Y = 0.51 + 107.53X$, 相关系数 $r = 0.99$, Y 为阿霉素微克数, X 为A值. 以2 g/L阿霉素浓度配制的HTf(Fe)₂阿霉素脂质体阿霉素含量为0.12 g/L. 阿霉素脂质体中阿霉素的包封率为6.89%; HTf(Fe)₂阿霉素脂质体中阿霉素的包封率为6.10%.

2.4 HTf(Fe)₂阿霉素脂质体的体外细胞毒试验 HTf(Fe)₂阿霉素脂质体, 阿霉素脂质体和游离阿霉素对肝癌细胞株SMMC-7721的杀伤率, 随着浓度的降低, 杀伤率随之降低, 当浓度为0.10 mg/L时3组杀伤率分别为64.52%, 22.12%和37.82%, 表明HTf(Fe)₂阿霉素脂质体组对肝癌细胞的杀伤力明显优于后两组的杀伤力($P < 0.01$). 上述3组对B₁₆黑色素瘤细胞的48 h细胞毒试验结果, 在相同浓度下对细胞杀伤力无显著性差异.

0.5 h预处理细胞毒试验: HTf(Fe)₂阿霉素脂质体组, 阿霉素脂质体和游离阿霉素组对肝癌细胞SMMC-7721的杀伤率, 当浓度较低时, 如0.01 mg/L, HTf(Fe)₂阿霉素脂质体组仍保持较强杀伤肝癌细胞能力(杀伤率为32.41%), 而阿霉素脂质体和游离阿霉素组仅为8.16%和4.80%, 从杀伤力结果看前者是后二者的3.97倍和6.75倍; 3组对B₁₆黑色素瘤细胞0.5 h细胞毒作用检测结果, 游离阿霉素具有较强杀细胞作用, HTf(Fe)₂阿霉素脂质体组和阿霉素脂质体杀伤作用无明显差异.

3 讨论

脂质体包裹抗肿瘤药物较游离抗肿瘤药物具有

■应用要点

本试验研究通过转铁蛋白阿霉素脂质体的制备, 以及对肝癌细胞系SMMC-7721的细胞毒试验, 表明HTf(Fe)₂阿霉素脂质体对表面有较多TfR的人肝癌细胞具有靶向杀伤性, 为肿瘤的治疗提供了一条有效途径.

■名词解释

N-琥珀酰亚胺-3-(2-吡啶二硫代)丙酸酯(SPDP): 是一种双功能交联剂, 交联蛋白和脂质体, 可提高HTf(Fe)₂与脂质体的交联率, 操作方便, 重复性好, 是一种理想的交联剂。

明显的缓释作用和靶向作用, 穿越细胞膜屏障, 降低抗肿瘤药物的毒性作用, 保护肿瘤药物免受酶、免疫及其他生理环境破坏和增加耐药细胞的敏感性等优点。最显著特点是以脂质体作为载体后, 在保持甚至增加抗肿瘤药物临床疗效前提下, 由于改变了药物的药代动力学及药物在组织中分布, 使药物的毒性作用, 特别对生命器官的毒性作用显著降低, 这就为进一步扩大用药的范围提供了可能。影响脂质体在体内靶向性因素主要有脂质体大小、成份、表面电荷、流动性等。目前研究最多是使脂质体表面结合上某些识别分子, 提高靶向治疗^[9-10]。

我们采用异型双功能交联剂SPDP, 发现HTf(Fe)₂与脂质体交联率达73.5%, 测得HTf(Fe)₂活性不受影响, 且操作方便, 重复性好, 故SPDP是一种理想的交联剂。选择卵磷脂作为脂质体主要成份, 可减低脂膜流动性, 这种固相脂质体可最大限度保证HTf(Fe)₂插入脂双层的效率, 加入胆固醇可显著增加脂质体在生物体内稳定性, 减少脂膜流动性, 防止脂质体内包裹物的渗漏^[11]。比较游离HTf(Fe)₂和HTf(Fe)₂-脂质体对¹²⁵I-HTf(Fe)₂与人胎盘TfR结合的竞争抑制发现, HTf(Fe)₂-脂质体中的HTf(Fe)₂与游离HTf(Fe)₂比较无显著差异, 表明SPDP的修饰和与脂质体交联不影响HTf(Fe)₂的活力。阿霉素是由放射菌发酵液中提取的一种具有广谱抗癌作用的糖甙类抗生素。用脂质体作为他的载体后, 不仅能增强抗肿瘤活力, 而且可改变其药代动力学和体内分布, 从而显著的减少心脏毒性作用, 扩大治疗范围^[12-13]。

TfR在肝癌的导向治疗中是一种理想的靶抗原治疗^[14-15], 我们用HTf(Fe)₂修饰的脂质体杀伤肝癌细胞的能力明显优于无HTf(Fe)₂阿霉素脂质体和游离阿霉素, 对非靶细胞B₁₆黑色素瘤细胞三者接近。因此TfR在肝癌的导向治疗中是一种理想的靶抗原。HTf(Fe)₂阿霉素脂质体体外杀瘤作用特点是减少用药剂量, 48 h细胞毒试验表明HTf(Fe)₂阿霉素脂质体对人肝癌细胞系7721的杀伤力较无HTf(Fe)₂阿霉素脂质体和游离阿霉素明显提高。HTf(Fe)₂与受体的结合引起细胞内化作用, 从而促进阿霉素进入细胞, 增强其对细胞的杀伤力, 对含TfR较少的B₁₆黑色素瘤细胞的杀伤力(IC₅₀0.0.71ug/Ml)明显低于对SMMC-7721细胞的杀伤力, HTf(Fe)₂阿霉素脂质体与无HTf(Fe)₂阿霉素脂质体及游离阿霉素比较对B₁₆细胞杀伤力无明显变化, 表明HTf(Fe)₂阿

霉素脂质体对表面较多TfR的肝癌细胞具有靶向性。

本研究提示, HTf(Fe)₂脂质体作为药物导向载体具有以下特点: (1)分子大小适中, 可通过肝脏内一系列生物学屏障, 把药物送到肝细胞; (2)选择性较高, 具有靶向TfR的肿瘤特异性和主动转运入细胞能力; (3)载药量比较大, 可以把有效治疗量的药物带到靶细胞而不丧失配体特异性; (4)没有免疫原性, 自身无毒, 可生物降解, 不影响药物的作用; (5)稳定性较好, 可大量制备。因此, HTf(Fe)₂修饰的药物脂质体具有广泛的临床前景。

4 参考文献

- 1 沈霞, 林菊生, 孔心涓. 腺病毒增强转铁蛋白受体介导的针对突变型p53的大酶转染可促进肝癌细胞凋亡. 世界华人消化杂志 2004; 12: 1539-1542
- 2 Smith TA, Perkins AC, Walton PH. 99mTc-labelled human serum transferrin for tumour imaging: an *in vitro* and *in vivo* study of the complex. *Nucl Med Commun* 2004; 25: 387-391
- 3 Ryschich E, Huszty G, Knaebel HP, Hartel M, Buchler MW, Schmidt J. Transferrin receptor is a marker of malignant phenotype in human pancreatic cancer and in neuroendocrine carcinoma of the pancreas. *Eur J Cancer* 2004; 40: 1418-1422
- 4 吴志坚, 张永学. 裸鼠中人肝细胞癌转铁蛋白受体的分子显像研究. 中华肿瘤杂志 2006; 28: 96-98
- 5 张豪, 沈明山, 方宏清, 王明刚, 陈惠鹏. 转铁蛋白/转铁蛋白受体介导的药物运输. 中国生物工程杂志 2004; 24: 1-5
- 6 赵莉霞, 颜冰, 黄培堂. 转铁蛋白受体及其在药物运输中的作用. 生命的化学 2004; 24: 468-469
- 7 王坚成, 刘晓岩, 吕万良, Lee HS, Goh BC, 张强. 新型阿霉素抗耐药性隐形脂质体的体外细胞毒和体内毒性研究. 药理学报 2005; 40: 475-480
- 8 Sato S, Kajiyama Y, Sugano M, Iwanuma Y, Sonoue H, Matsumoto T, Sasai K, Tsurumaru M. Monoclonal antibody to HER-2/neu receptor enhances radiosensitivity of esophageal cancer cell lines expressing HER-2/neu oncoprotein. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 203-211
- 9 Altin JG, Parish CR. Liposomal vaccines-targeting the delivery of antigen. *Methods* 2006; 40: 39-52
- 10 张阳德, 刘鑫, 彭健. 5-氟尿嘧啶磁性脂质体纳米粒在大鼠体内药代动力学研究. 中国现代医学杂志 2006; 16: 1772-1774, 1778
- 11 Hartel S, Diehl HA, Ojeda F. Methyl-beta-cyclodextrins and liposomes as water-soluble carriers for cholesterol incorporation into membranes and its evaluation by a microenzymatic fluorescence assay and membrane fluidity-sensitive dyes. *Anal Biochem* 1998; 258: 277-284
- 12 Moghimi SM, Szebeni J. Stealth liposomes and long circulating nanoparticles: critical issues in pharmacokinetics, opsonization and protein-binding properties. *Prog Lipid Res* 2003; 42: 463-478
- 13 Bakker-Woudenberg IA, ten Kate MT, Guo L, Working P, Mouton JW. Ciprofloxacin in polyethylene glycol-coated liposomes: efficacy in rat models

- of acute or chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 2575-2581
- 14 刘波, 方国安, 金秀国, 刘晓光, 庄晓玲, 方汉波. 乳腺癌细胞DNA分析和转铁蛋白受体表达与化疗药物敏感性的关系. *中华肿瘤防治杂志* 2006; 13: 193-195
- 15 曹利民, 王骞, 潘宇红, 陈蓉芳, 卢志贤, 马志兰, 祝建中, 沈关心. 转铁蛋白受体介导的肝癌靶向性HSV-tk/GCV系统的构建及体外效应研究. *南通医学院学报* 2003; 23: 127-129

电编 张敏 编辑 张焕兰

■同行评价

本试验设计合理, 结果正确, 探索了新功能交联剂SPDP交联蛋白质和脂质体, 制备了具有靶向性的HTf(Fe)₃阿霉素脂质体, 使抗肿瘤药物能有效的靶向肿瘤细胞。

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

2007 年国际会议

Meeting Gastrointestinal Endoscopy Best Practices: Today and Tomorrow, ASGE Annual Postgraduate Course at DDW
23-24 May 2007
Washington - DC
tkoral@asge.org

Meeting ESGAR 2007 18th Annual Meeting and Postgraduate Course
12-15 June 2007
Lisbon
fca@netvisao.pt

Meeting Falk Symposium 160: Pathogenesis and Clinical Practice in Gastroenterology
15-16 June 2007
Portoroz
symposia@falkfoundation.de

Meeting ILTS 13th Annual International Congress
20-23 June 2007
Rio De Janeiro
www.ilt.org

Meeting 9th World Congress on Gastrointestinal Cancer
27-30 June 2007
Barcelona
meetings@imedex.com

Meeting Falk Workshop: Mechanisms of Intestinal Inflammation
10 October 2007
Dresden
symposia@falkfoundation.de

Meeting Falk Symposium 161: Future Perspectives in Gastroenterology
11-12 October 2007
Dresden
symposia@falkfoundation.de