

免疫靶向纳米药物在肝癌治疗中的应用

黄涛, 秦建民

黄涛, 秦建民, 上海中医药大学附属普陀医院普外科 上海市 200062

秦建民, 副教授, 主要从事肝胆胰脾疾病的外科诊治。

上海市科委纳米专项基金资助项目, No. 1052nm06000

上海市普陀区卫生系统自主创新科研基金资助项目, No. 普科委2010-33

作者贡献分布: 本文综述由黄涛完成; 由秦建民审校。

通讯作者: 秦建民, 副教授, 200062, 上海市, 上海中医药大学附属普陀医院普外科. jianminqin@yahoo.com

电话: 021-62572723-8221

收稿日期: 2011-08-20 修回日期: 2011-12-05

接受日期: 2011-12-15 在线出版日期: 2011-12-18

Application of immunologically targeted nanomedicine in the treatment of liver cancer

Tao Huang, Jian-Min Qin

Tao Huang, Jian-Min Qin, Department of General Surgery, Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China
Supported by: the Nano Research Special Fund of the Science and Technology Commission of Shanghai, No. 1052nm06000; and the Health System Research and Innovation Fund of Putuo District of Shanghai, No. Pukewei 2010-33

Correspondence to: Jian-Min Qin, Associate Professor, Department of General Surgery, Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China. jianminqin@yahoo.com

Received: 2011-08-20 Revised: 2011-12-05

Accepted: 2011-12-15 Published online: 2011-12-18

Abstract

Liver cancer is a common malignant tumor. If detected at an early stage, liver cancer can be treated by surgery. However, most of cases are diagnosed at advanced stage and can not undergo radical resection. In many alternative therapeutic modalities for liver cancer, immunologically targeted nanomedicine has attracted wider attention because of its slow release, low toxicity and side effect, and good targeting. In this article, we summarize the application of immunologically targeted nanomedicine in the treatment of liver cancer.

Key Words: Immune targeting; Nanomedicine; Liver cancer

Huang T, Qin JM. Application of immunologically

targeted nanomedicine in the treatment of liver cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2011; 19(35): 3557-3561

摘要

肝癌是临床上常见的恶性肿瘤之一, 只有少数患者能早期发现而手术治疗, 相当一部分患者发现时已属晚期只能选择非手术治疗。在诸多的非手术治疗方法中, 免疫靶向纳米药物由于其缓释性好、不良反应低、靶向性强等优点, 已经成为肝癌药物治疗研究的热点之一。本文就近年来免疫靶向纳米药物在肝癌治疗中的应用作一综述。

关键词: 免疫靶向; 纳米药物; 肝癌

黄涛, 秦建民. 免疫靶向纳米药物在肝癌治疗中的应用. 世界华人消化杂志 2011; 19(35): 3557-3561

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/3557.asp>

0 引言

肝癌是临床上最常见的恶性肿瘤之一, 我国发患者数约占全球的55%, 肿瘤相关死亡原因的第2位, 仅29%-47.92%的肝癌患者能够得到早期诊断, 接受手术治疗, 大部分中晚期肝癌只能采用非手术治疗^[1,2]。化疗药物、介入、冷冻等治疗方法是非手术治疗肝癌的重要手段, 但由于原发性肝癌80%以上合并肝硬化, 肝功能差, 化疗药物对肿瘤的选择性不高, 不良反应大, 患者多不能耐受其严重的不良反应, 从而使抗肿瘤药的临床应用受到限制。介入和冷冻等微创治疗肝癌有一定疗效, 但受患者肝功能、肿瘤数目、大小和有无血管、淋巴结转移等因素影响和制约。因此, 研制能够提高肿瘤局部药物浓度, 延长其作用时间, 有效杀灭瘤细胞, 同时减少药物不良反应的抗肿瘤靶向药物, 成为目前肿瘤治疗研究的热门课题。纳米药物的开发为肝癌的治疗开辟了新的途径, 通过纳米粒子控释药物, 可延长药物在肿瘤内的存留时间, 从而在不同细胞周期水平发挥抗肿瘤作用, 明显提高了药物疗效, 显著降低其不良反应。在药物纳米化

■背景资料

由于原发性肝癌80%以上合并肝硬化, 肝功能差, 化疗药物对肿瘤的选择性不高, 不良反应大, 患者多不能耐受其严重的不良反应, 从而使抗肿瘤药的临床应用受到限制。介入和冷冻等微创治疗肝癌有一定疗效, 但受患者肝功能、肿瘤数目、大小和有无血管、淋巴结转移等因素影响和制约。

■同行评议者

吴道澄, 教授, 西安交通大学生命学院

■研发前沿

免疫靶向纳米药物的研制是提高药物肝靶向性、优化药物传输、提高治疗效果的重要手段,已成为肝癌治疗的研究热点,体内外实验研究已初步显示出巨大的应用前景。

基础上,针对肿瘤抗原,对纳米药物进行免疫抗体修饰,制备免疫靶向纳米药物,利用抗原-抗体之间的特异性识别机制发挥主动靶向特定肿瘤细胞,特异性杀灭肿瘤细胞,集纳米药物的特性和免疫抗体的靶向性于一体,不仅提高了药物靶向性,选择性地发挥抗肿瘤作用,而且显著降低了药物对正常组织器官的不良反应,开创了肝癌化疗药物靶向治疗的新途径。

1 免疫脂质体

免疫脂质体(immunoliposomes)是单克隆抗体(monoclonal antibody, mAb, 简称“单抗”)或其片段修饰的脂质体的简称,其对靶细胞具有分子水平上的识别能力,具有很多优势,包括对肿瘤靶细胞呈现明显的选择性杀伤作用,且杀伤活性比游离药物、非特异抗体脂质体、单独单抗等更强:在荷瘤动物体内呈特异性分布,肿瘤病灶药物浓度升高,药物毒不良反应较小;体内循环半衰期长及运载药物最大等。免疫脂质体靶向药物治疗是通过将载药脂质体与抗体直接或间接连于脂质体表面构成,借助抗体与靶细胞表面抗原特异性结合的作用,经接触释放、吸附、吞噬、吞饮及融合等方式,释放出包封的药物,来特异性的杀伤靶细胞,达到治疗肿瘤的目的^[3]。陈鹰等^[4]利用单抗对于原发性肝癌组织中的酸性铁蛋白具有高特异性,制备出多柔比星聚氨基丙烯酸正丁酯毫微粒,再采用磷脂双分子层包裹得到多柔比星磷脂纳米粒,将抗酸性铁蛋白单克隆抗体(McAb-PAF)与其相连,制备肝癌特异性多柔比星免疫磷脂纳米粒,粒径为97.2 nm, 抗体结合率78.8%。体外细胞毒实验及裸鼠体内抑瘤实验均表现出强的靶向性,与普通脂质体相比,其体内药物消除半衰期大大延长,在肝肿瘤中药物分布明显增加,对心脏、肾等组织的毒性明显减小。

2 单抗偶联物

自1975年单克隆抗体首次被发现可以与肿瘤细胞的抗原结合治疗肿瘤后,极大地促进了靶向药物的发展,单克隆抗体导向治疗以其高度特异性、对正常组织损害较轻的特点,使免疫偶联物的毒性大大降低,进而提高了抗肿瘤疗效,使其在恶性肿瘤的治疗中备受瞩目,一些导弹药物已经显示出在临床前研究模型中特异性的抗肿瘤活性^[5,6]。单克隆抗体具有靶点特异性高、不良反应低、治疗依从性好特点,可有效

携带化疗药物、放射性物质、毒素等偶联物,对表达有关抗原的肿瘤细胞具有选择性杀伤作用,而对抗原性无关细胞的作用弱或无作用,选择性杀伤作用是单抗药物用于肿瘤治疗的重要基础^[7]。

2.1 化学免疫偶联物 将细胞毒性化疗药物通过化学、生物方法与单抗偶联,利用抗原抗体特异性结合的能力,将其“精确”地运送到靶细胞,不仅有效地提高肿瘤局部的药物浓度,而且极大地降低药物在体内其他组织、器官的浓度,从而起到增效减毒的作用。阚和平等^[8]使用抗人肝癌单克隆抗体HAb18与载阿霉素(ADM)的人血清白蛋白毫微粒[HSA(ADM)-NS]偶联,制备成抗人肝癌免疫毫微粒[HAb18-HSA(ADM)-NS],体内外分别应用HAb18-HSA(ADM)-NS、HSA(ADM)-NS和ADM制剂,体外细胞毒性实验结果显示HAb18-HSA(ADM)-NS具有单抗活性,能与肝癌细胞特异结合,其体外杀伤SMMC-7721肝癌细胞的 IC_{50} 为44.6 $\mu\text{g/mL}$,与HSA(ADM)-NS(IC_{50} 为345.5 $\mu\text{g/mL}$)、ADM(IC_{50} 为365.5 $\mu\text{g/mL}$)相比,明显降低;HAb18-HSA(ADM)-NS体内肿瘤抑制率比HSA(ADM)-NS及ADM明显增强($P<0.001$)。肝癌对体外化疗药物敏感性试验发现对肝癌敏感性最高的是泰素(PTX)^[9]。阚和平等^[10]用异型双功能交联剂N-琥珀酰亚胺基3-(2-吡啶基二硫)丙酸酯(SPDP),将抗人肝癌单克隆抗体HAb18与载PTX人血清白蛋白NS偶联,制成免疫毫微粒HAb18-HSA(PTX)-NS,体外细胞试验表明HAb18-HSA(PTX)-NS具有对靶细胞的特异杀伤性,杀伤SMMC-7721细胞 IC_{50} 值为46.9 $\mu\text{g/mL}$,与HSA(PTX)-NS(356.5 $\mu\text{g/mL}$)及PTX(378.3 $\mu\text{g/mL}$)相比,明显降低,比PTX具有更强大的杀伤肿瘤细胞的活性。人肝癌裸鼠治疗结果显示HAb18-HSA(PTX)-NS具有单抗活性,能与肝癌细胞特异结合,选择性地集中于肝癌组织,体内肿瘤抑制率比HSA(PTX)-NS及PTX显著增强($P<0.001$)。表明体内应用时, HAb18-HSA(PTX)-NS由于主动靶向作用,使肝癌组织较长时间处于有效的药物浓度中,与单用化疗药物PTX相比具有更强的杀伤活性,是一种有效的肝癌靶向治疗制剂。

刘晓波等^[11]采用异型双功能交联剂SPDP将人肝癌单抗HAb18与载米托蒽醌的白蛋白毫微粒化学偶联,体外试验证明抗体与载药毫微粒偶联及免疫毫微粒能特异性结合并杀伤靶细胞

SMMC-7721人肝癌株, 并认为HAb18-DHAQ-BSA-NP选择性杀伤人肝癌细胞有以下可能途径: 免疫毫微粒缓慢释药, 药物在靶细胞周围形成局部高浓度, 药物扩散入胞内, 产生杀伤效应, 免疫毫微粒如同免疫脂质体经“内化”入靶细胞内, 在胞内释药产生杀伤作用。

Wu等^[12]制备的肝癌特异性免疫纳米粒, 是高特异性的抗人肝癌酸性同功铁蛋白单克隆抗体同多柔比星-聚氰基丙烯酸正丁酯纳米粒相结合, 动物体内实验表明该免疫纳米粒药物半衰期明显延长, 药物大部分聚集在肝肿瘤中, 对其他脏器毒性大大降低, 显示出了强靶向性及其对其他脏器的低毒性。

多药耐药(MDR)是导致肿瘤化疗失败的重要原因, 其产生机制复杂, 但其基因(MDRI)及其编码的细胞膜p2糖蛋白(pgp)表达增加是MDR产生的最重要原因。pgp是一种腺苷三磷酸依赖的“药泵”, 能将细胞内的药物泵出胞外, 使胞内药物量降低而无法达到对肿瘤的有效杀伤^[13,14]。李云春等^[15]在研究抗人肝癌单克隆抗体HAb18为导向载体的阿霉素(ADM)人体白蛋白(HSA)免疫毫微粒HAb18-ADR-HAS-NP抗肝癌作用时发现, HAb18-ADR-HAS-NP能够在SMMC-7721/MDR⁺肝癌细胞表面结合并内化, 该内化作用由HAb18抗体介导, 能增强SMMC-7721/MDR⁺肝癌细胞对ADM杀伤的敏感性, 可能与免疫毫微粒通过内化进入细胞, 避免了细胞膜上pgp的作用, 在胞内释药从而杀伤MDR细胞有关。

以肝癌相关性抗原甲胎蛋白(alpha-fetal protein, AFP)作为治疗肝癌的靶目标^[16], 由于抗体的抗原性主要存在于其Fc段, 因此以去掉Fc段的F(ab')₂或Fab段为导向载体可降低人抗鼠抗体(HAMA)反应^[17]。李云春等^[18]用抗人肝癌特异性单抗HAb18的F(ab')₂片段为导向载体, 采用改进的SPDP法将其与ADR-HAS-NP-偶联, 制备免疫毫微粒HAb18F(ab')₂-ADR2HSA-NP。研究发现HAb18F(ab')₂-ADR-HAS-NP在体外不但能有效特异性靶向结合人肝癌细胞, 而且能通过抗人肝癌单克隆抗体HAb18的F(ab')₂片段介导特异性杀伤肝癌细胞, 为肝癌的免疫治疗提供了新的途径。

2.2 生物毒素偶联物 生物毒素对细胞具有强烈的杀伤作用, 但其杀伤作用没有选择性, 对正常细胞伤害很大, 通过基因工程技术将生物毒素与单克隆抗体融合^[19], 不仅能够有效降低整个融合分子的大小, 增加其对肿瘤组织的穿透力, 提

高靶向定位杀伤肿瘤细胞作用, 而且能够极大降低生物毒素对正常细胞的杀伤作用。Yang等^[20]将HAb18F(ab')₂片段作为载体与葡萄球菌肠毒素A偶联, 结果发现大多数肝癌细胞的细胞质和(或)细胞膜均呈阳性, HAb18F(ab')₂与葡萄球菌肠毒素A偶联物对外周血单核细胞有促进生长作用, 为葡萄球菌肠毒素A应用于肝癌免疫靶向治疗提供了理论依据。

2.3 放射性元素偶联物及免疫磁性纳米微粒 利用对肿瘤具有特异性亲和力的抗体作为载体, 携带高活性放射性核素或磁性纳米微粒, 借助放射性核素的电离辐射作用于DNA分子, 导致其损伤或断裂, 他在生物体内电离水分子可产生自由基, 自由基再损伤生物大分子, 导致细胞损伤, 或以外加磁场, 使药物有效成分在肿瘤组织聚集, 从而达到杀伤肿瘤细胞或抑制其生长的目的。谭家驹^[21]制备了具有生物-磁双重靶向作用的¹⁸⁸Re免疫(Hepama-1)磁性纳米微粒, 具有良好的磁感应性能、免疫活性及明显的肝靶向性, 在磁场作用下肝靶向性增强, 对SMMC-7721肝癌细胞的抑制作用优于单纯¹⁸⁸ReO₄-或¹⁸⁸Re-Hepama-1。陈璟等^[22]通过研制¹³¹I标记抗血管内皮生长因子单克隆抗体Sc-7269和葡聚糖磁性纳米颗粒复合物(¹³¹I-Sc-7269-DMN), 于荷人肝癌裸鼠肿瘤部位体表持续设置磁场, 分别经瘤内注射或尾静脉注射¹³¹I-Sc-7269-DMN(约0.74 MBq)。结果显示¹³¹I-Sc-7269-DMN组肿瘤生长延迟时间(TGD)为13.3 d ± 3.3 d, 肿瘤抑制率为89.0%, 与其他组相比差异有显著性(*P* < 0.05)。表明以磁导向¹³¹I-Sc-7269-DMN瘤内注射治疗荷人肝癌裸鼠安全、有效, 磁场诱导的以DMN为载体的放射免疫治疗具有高靶向性、安全和高效特点。冯彦林等^[23]等通过动物实验研究人肝癌¹⁸⁸Re-免疫(Hepama-1)磁性纳米微粒生物学作用, 结果显示¹⁸⁸Re-免疫磁性纳米微粒在肝内摄取量最大, 磁区肝组织放射性活性较非磁区肝组织明显增加, 二者的放射性活性比值为137, 表明¹⁸⁸Re-免疫磁性纳米微粒具有良好的磁感应性能、免疫活性及明显的肝靶向性, 为原发性肝癌的生物磁靶向放射治疗展示了美好的应用前景。

3 前体药物

前体药物与酶-单克隆抗体形成偶联物用于肿瘤的靶向治疗, 被称作抗体导向酶的前体药物疗法(antibody-directed enzyme pro-drug therapy,

■ 相关报道

冯彦林等通过动物实验研究人肝癌¹⁸⁸Re-免疫(Hepama-1)磁性纳米微粒生物学作用, 表明¹⁸⁸Re-免疫磁性纳米微粒具有良好的磁感应性能、免疫活性及明显的肝靶向性, 为原发性肝癌的生物磁靶向放射治疗展示了美好的应用前景。

■应用要点

纳米药物的开发为肝癌的治疗开辟了新的途径,通过纳米粒子控释药物,可延长药物在肿瘤内的存留时间,从而在不同细胞周期水平发挥抗肿瘤作用,明显提高了药物疗效,显著降低其不良反应。

ADEPT),该方法开拓了靶向抗癌药物研究的新方向。

纳米微粒具有结合、浓缩DNA及RNA和将他们高效导入各种细胞的能力,其表面正电荷与核苷酸带负电的磷酸根发生静电作用,形成纳米载体与质粒DNA的复合物。纳米颗粒表面耦联特异性的靶向分子,如特异性抗体或单克隆抗体等,通过靶向性分子与细胞表面特异性受体结合,在细胞摄粒作用下,使基因进入细胞内,达到安全有效的靶向性基因转染。Eichman等^[24]研制出一种具有纳米结构的树突状多聚体,将装载DNA的树状聚合体注入组织后,以细胞内吞作用方式进入细胞,使DNA分子释放出来,进入细胞核,实现基因的整合。其携带的DNA在较大PH值范围内和不同缓冲条件的水溶液中稳定存在长达几周。陈汝福等^[25]制备以纳米微粒PBLG-PEG(聚乙二醇-聚谷氨酸苄酯共聚物)为载体含热休克蛋白70启动子的HSV-TK/CD双自杀基因质粒,将HSV-TK/CD双自杀基因靶向转染肝癌细胞,通过局部加热,选择性诱导HSV-TK/CD在肿瘤局部表达,代谢前体药物(5-FC和GCV)成细胞毒药物,进一步杀伤肿瘤细胞,从而提高自杀基因治疗肝癌的靶向性和疗效。

在纳米颗粒的表面耦联特异性抗体或单克隆抗体,利用肿瘤细胞表面特异性表达的受体或蛋白是解决靶向性的最常用方法。Gaucheron J^[26]等利用唾液酸糖蛋白ASGP能与肝细胞上去唾液酸糖蛋白受体特异性结合,用脂质体转染法将含有半乳糖残基的DNA复合物转染入表达ASGP受体的人肝癌细胞HepG2及不表达ASGP受体的肺Ⅱ型上皮细胞A549,结果发现只有表达ASGP受体的肝癌细胞发生了特异受体介导的DNA内吞作用。Reynolds等^[27]以耦联有特异性基因表达调控元件整合蛋白 $\alpha v \beta 3$ 受体的多聚阳离子脂质体纳米微粒作为基因转运载体,以抗血管生成的ATP μ -Raf基因为治疗基因,静脉应用此纳米微粒后使荷瘤小鼠肿瘤组织中内皮细胞凋亡,抑制原发肿瘤及转移瘤的生长,为肿瘤靶向基因治疗提供理论基础。

4 结论

随着纳米技术的发展,以及分子生物学和分子药理学对肝脏疾病本质和作用机制的阐释,免疫靶向纳米药物的研制是提高药物肝靶向性、优化药物传输、提高治疗效果的重要手段,已成为肝癌治疗的研究热点,体内外实验研究已

初步显示出巨大的应用前景。但是免疫靶向纳米药物临床应用于肝癌的治疗,还存在一定的距离,仍需要进行深入的基础理论、实验和临床研究。如免疫靶向纳米药物对实体瘤的穿透性差、肿瘤组织的异质性、载药量较小及稳定性较差、病变组织细胞表面抗原或受体的异质性等^[28]。如何进一步改变免疫靶向纳米药物的单一分子靶向对肝癌细胞治疗产生耐药性,提高对实体瘤的穿透性、药物靶向能力和稳定性,发现新的肝靶向特异性分子,设计同时阻断促进细胞增殖不同路径的药物及不同结合靶点的药物联合应用等一系列问题,是免疫靶向纳米药物在肝癌治疗应用中最具挑战性的重要课题之一。相信随着上述问题的逐步深入与解决,免疫靶向纳米药物将成为肝癌治疗的重要方法。

5 参考文献

- 1 Cha CH, Ruo L, Fong Y, Jarnagin WR, Shia J, Blumgart LH, DeMatteo RP. Resection of hepatocellular carcinoma in patients otherwise eligible for transplantation. *Ann Surg* 2003; 238: 315-321; discussion 321-323
- 2 Yin ZY, Wang XM, Yu RX, Zhang BM, Yu KK, Li N, Li JS. Total vascular exclusion technique for resection of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2194-2197
- 3 莫方芬, 邓盛齐. 新型药物载体免疫脂质体的研究进展. *中国抗生素杂志* 2011; 36: 249-254
- 4 陈鹰, 汛初, 黄威. 肝癌特异性多柔比星免疫磷脂纳米粒的实验研究. *中国药师* 2002; 5: 712-714
- 5 顾觉奋. 抗肿瘤微生物药物的研究进展. *中国抗生素杂志* 2009; 34: 70-81
- 6 范鸣. 抗乳腺癌药曲妥珠单抗-DM1. *药学进展* 2010; 34: 428-429
- 7 马玲娟, 严俊, 张晓莉. 单克隆抗体耦联物治疗肿瘤的研究与进展. *国际检验医学杂志* 2010; 31: 1142-1144
- 8 阚和平, 刘正军, 谭永法. 抗人肝癌免疫毫微球的制备及其抗癌效果观察. *南方医科大学学报* 2008; 28: 1503-1505
- 9 陈涛, 褚忠华, 刘建平, 王捷, 赵海燕, 区庆嘉. 体外化疗药物敏感实验对指导原发性肝癌个体化治疗的临床意义. *癌症* 2005; 24: 1018-1022
- 10 阚和平, 谭永法, 李春芳. 泰素免疫毫微球的制备及其抗人肝癌效果的动物实验研究. *现代消化及介入诊疗* 2010; 15: 227-229
- 11 刘晓波, 蔡美英. 抗人肝癌免疫毫微球的制备及体外免疫学性质的鉴定. *中国免疫学杂志* 2000; 16: 262-265
- 12 Wu J, Nantz MH, Zern MA. Targeting hepatocytes for drug and gene delivery: emerging novel approaches and applications. *Front Biosci* 2002; 7: d717-d725
- 13 Flens MJ, Zaman GJ, van der Valk P, Izquierdo MA, Schroeijers AB, Scheffer GL, van der Groep P, de Haas M, Meijer CJ, Scheper RJ. Tissue distribution of the multidrug resistance protein. *Am J Pathol* 1996; 148: 1237-1247
- 14 Cuvier C, Roblot-Treupel L, Millot JM, Lizard G, Chevillard S, Manfait M, Couvreur P, Poupon MF. Doxorubicin-loaded nanospheres bypass tumor cell multidrug resistance. *Biochem Pharmacol* 1992; 44:

- 509-517
- 15 李云春, 蔡美英, 刘晓波. 单抗导向阿霉素免疫毫微粒抗肝癌作用的机制. 中国药理学通报 2001; 17: 463-466
- 16 张利旺, 张红梅, 贾军. 以AFP为靶点的肝癌树突状细胞免疫治疗的实验研究. 现代肿瘤医学 2005; 13: 736-739
- 17 Carrasquillo JA, Krohn KA, Beaumier P, McGuffin RW, Brown JP, Hellström KE, Hellström I, Larson SM. Diagnosis of and therapy for solid tumors with radiolabeled antibodies and immune fragments. *Cancer Treat Rep* 1984; 68: 317-328
- 18 李云春, 蔡美英, 王仲琼. 单抗F(ab')₂段导向抗肝癌阿霉素免疫毫微粒球的制备及其体外杀伤癌细胞作用. 华西医学报 2002; 33: 8-11
- 19 申苏建, 吴金明, 金思思, 黄智铭, 吴建胜. 免疫毒素EGFR mab-RTA的制备及鉴定. 中国生物制品学杂志 2010, 23: 510-513
- 20 Yang LJ, Sui YF, Chen ZN. Preparation and activity of conjugate of monoclonal antibody HAb18 against hepatoma F(ab')(2) fragment and staphylococcal enterotoxin A. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 216-221
- 21 谭家驹. <'188>Re-抗人肝癌免疫磁性纳米药物的制备与生物学效应研究. 中南大学 2007
- 22 陈璟, 韩德艳, 谢长生, 吴华. 磁导向¹³¹I-Sc-7269-DMN治疗荷人肝癌裸鼠的实验研究. 中华核医学杂志 2004; 24: 336-339
- 23 冯彦林, 谭家驹, 梁生, 孙静, 温广华, 吴校, 夏皎云. 抗人肝癌¹⁸⁸Re-免疫磁性纳米微粒的生物学分布和肿瘤细胞抑制实验. 国际放射医学核医学杂志 2007; 31: 321-324, 328
- 24 Eichman JD, Bielinska AU, Kukowska-Latallo JF, Baker JR. The use of PAMAM dendrimers in the efficient transfer of genetic material into cells. *Pharm Sci Technol Today* 2000; 3: 232-245
- 25 陈汝福, 陈积圣. 纳米技术在肿瘤诊断与治疗中的应用. 癌症 2004; 23: 1714-1716
- 26 Gaucheron J, Santaella C, Vierling P. In vitro gene transfer with a novel galactosylated spermine bola-amphiphile. *Bioconjug Chem* 2001; 12: 569-575
- 27 Reynolds AR, Moein Moghimi S, Hodivala-Dilke K. Nanoparticle-mediated gene delivery to tumour neovasculature. *Trends Mol Med* 2003; 9: 2-4
- 28 黄容琴, 裴元英. 主动肿瘤靶向给药系统的研究进展. 中国医药工业杂志 2005; 36: 505-510

编辑 李军亮 电编 闫晋利

■同行评价

本文综述了免疫靶向纳米药物在肝癌治疗中的应用, 包括免疫脂质体、单克隆抗体偶联物和前体药物3个方面, 描述了该领域研究的现状和发展, 对存在的问题与发展前景进行了展望, 具有一定的价值。

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), 国内统一刊号CN 14-1260/R, Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内23个省、市、自治区、特别行政区的496位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。