

肿瘤微环境与肿瘤的靶向治疗

李骥 齐宪荣*

北京大学医学部药学院药剂学研究室 (北京 100191)

【摘要】 肿瘤微环境是肿瘤细胞赖以生存和发展的物质基础,肿瘤微环境和肿瘤细胞是一个相互依存、相互促进的整体。肿瘤微环境具有低氧、低 pH、高间质液压的生理特性,其中存在着多种基质细胞、调控因子和蛋白酶等物质,为肿瘤的发生、发展、侵袭、转移、抵抗药物治疗和免疫反应等提供必要的物质基础。因此靶向肿瘤微环境的治疗策略成为治疗肿瘤的新思路,利用肿瘤微环境中的靶点和生理特性,靶向药物和靶向制剂能够更好地聚集在肿瘤部位,呈现出更好的治疗效果。

【关键词】 肿瘤细胞;肿瘤微环境;肿瘤治疗;靶向治疗

【中图分类号】 R978.7; R512.62

【文献标志码】 A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2014.003

Tumor Microenvironment and Tumor Targeting Therapy

LI Ji, QI Xian-rong*. Department of Pharmacy Research, Peking University Health Science Center School of Medicine, Beijing 100191, China

【Abstract】 Tumor microenvironment is the basis for the tumor cells to survive and develop. It is clear that tumor cells are in close interaction with the extracellular matrix and with stromal cells in the tumor microenvironment. The tumor microenvironment has characteristics of low oxygen, low pH, high interstitial fluid pressure. The tumor microenvironment composed of immune cells, angiogenic vascular cells, lymphatic endothelial cells, cancer associated fibroblastic cells and the complex molecular components. These components may promote tumor formation and metastasis mainly via angiogenesis induction, suppression of immune surveillance and immune response, and breeding tumor stem cells. Targeting therapy at tumor microenvironment has several characters, such as strong effect, low toxicity and broad anti-tumor spectrum. The tumor stroma can be modulated, or re-educated to allow better delivery of chemotherapeutic drugs or enhance the efficiency of therapy.

【Keywords】 tumor cell; tumor microenvironment; cancer therapy; targeting therapy

肿瘤是一种严重危害人类生存质量的重大疾病,近年来肿瘤的发病率和死亡率逐渐上升,每年全世界有几百万人死于恶性肿瘤,肿瘤已经逐步取代心血管疾病、流行性传染病等疾病,成为威胁人类健康和生命的第一大杀手^[1]。

针对肿瘤细胞的治疗经历了几十年的实践并未取得很大的进展,一个重要原因是存在于

肿瘤微环境中的基质给癌细胞提供了相应的条件,使它能抵抗药物并存活下来。肿瘤微环境是在肿瘤生长过程中,由多种多样的细胞和非细胞成分组成的一个有机整体。这其中包括了肿瘤细胞、各种基质细胞、细胞外基质 (ECM) 以及溶解和浸润在其中的各种成分等^[2-4]。

当肿瘤发展到一定程度时,肿瘤微环境也

* 通讯作者: 齐宪荣 E-mail: qixr@bjmu.edu.cn

会通过分泌细胞因子,合成蛋白来影响肿瘤细胞的生存状态,并能协助肿瘤细胞逃避人体的免疫监视,抵抗化疗、放疗,制造一个适于肿瘤发展和转移的生存微环境。例如肿瘤相关的成纤维细胞(CAF)在整个基质环境中产生大量的胶原、透明质酸,作为整个肿瘤组织的物质基础。此外,肿瘤相关的成纤维细胞还会分泌转化生长因子(TGF),血小板衍化生长因子(PDGF)等促进肿瘤细胞增殖和生长。与此同时,肿瘤细胞的高速无氧代谢,快速而畸形的血管生长,导致了肿瘤组织缺氧,环境偏酸性和间质高压的形成。大量生长因子和各种水解酶的产生及免疫炎症反应,再加上组织缺氧,微酸环境,高间质液压构成了肿瘤组织代谢环境的生物学特征^[5-6]。

肿瘤与微环境,两者既相互依存,又相互斗争,它是现代肿瘤生物学的一个核心问题。早在 100 多年以前,Stephen Paget^[7]就已经提出了“种子和土壤”的概念。这个概念最早描述了肿瘤及其微环境的一种依存关系,但是这个内容并没有引起人们的广泛的重视。科研工作者和临床医生以往只是把关注焦点集中到肿瘤细胞本身,只针对肿瘤细胞的治疗进入了瓶颈期,肿瘤微环境进而成为一个新的治疗焦点。治疗或者修复肿瘤微环境成为提高疗效,增强预后效果,改善病人生存质量的一种有效方法^[8]。

在此,对肿瘤微环境中的细胞成分和生理特性,以肿瘤微环境靶标的治疗策略进行简单介绍。

1 肿瘤微环境中的主要成分

1.1 肿瘤相关的成纤维细胞

成纤维细胞在维持组织的结构骨架中起重要作用,它来源于原始的纤维母细胞以及其他间质细胞,在肿瘤发生过程中,这些起始细胞就被重新募集进入肿瘤组织中,与肿瘤细胞相互作用发展成为肿瘤相关的成纤维细胞^[9]。

成纤维细胞过量表达的蛋白水解酶可以广泛地介导组织重塑,它还会大量分泌胶原,透

明质酸等,来构成肿瘤微环境的主要骨架蛋白。此外,成纤维细胞被发现是许多自分泌,旁分泌信号通路的来源,这些信号都深刻地影响肿瘤发生发展过程。而且肿瘤相关的成纤维母细胞积极参与肿瘤血管的生成、肿瘤的免疫抑制等过程中。成纤维细胞可能是较差的药物递送和减弱化疗药物治疗效果的因素之一。

1.2 血管内皮细胞

肿瘤血管发生是通过已存在的肿瘤血管内皮细胞的增殖和生长来形成新生血管的过程。肿瘤血管生长的重要性最早被 Folkman 教授发现,他提出了“饥饿疗法”来使肿瘤细胞凋亡的新思路^[10]。与正常组织的血管不同,肿瘤血管管壁会形成空洞,肿瘤基底膜缺失,血管分布不均匀,造成了肿瘤血管舒张功能降低,血管阻力增大,导致肿瘤血管难以形成稳定的血流。降低的血流和渗透,以及快速增殖的肿瘤细胞就会创造一个低氧和高间质液压的肿瘤微环境。

近年科学家们又提出了:“肿瘤血管正常化”这一新的治疗思路^[11]。从形态学上来说,肿瘤血管正常化被定义为一种更为规整、均一的血管网络。肿瘤血管的功能性提高反过来降低了肿瘤的低氧环境和间质液压。Jain 等^[12]研究表明肿瘤血管正常化可以有效地降低肿瘤间质液压,提高药物在肿瘤部位的穿透。

1.3 巨噬细胞

巨噬细胞具有很高的可塑性,其中一种就是肿瘤相关巨噬细胞或者称为 M2 型巨噬细胞,肿瘤相关巨噬细胞大部分是从骨髓中重新募集到肿瘤部位,它们可以通过释放多种细胞因子来破坏细胞外基质,并且有效促进肿瘤细胞的生长增殖。它们还会聚集到肿瘤血管周围,促进肿瘤血管生长,维持肿瘤微环境中的免疫抑制环境^[13]。

由于巨噬细胞大量存在于肿瘤部位,而且可塑性较高,成为一个很好的治疗靶点。将肿瘤微环境中的巨噬细胞从 M2 型转化成为肿瘤

抑制的 M1 型会同时影响血管功能和抗肿瘤的免疫效果。

1.4 细胞外基质

细胞外基质是由多种蛋白质组成的一个有机整体。这些蛋白质主要包括纤连蛋白、胶原和粘连蛋白等。细胞外基质可以为基质中的细胞提供有效的支撑和保护,为组织构建提供一个基本框架。此外,细胞外基质中储存浸润了大量的细胞因子、生长因子和趋化因子等。这些因子对于调节肿瘤的生长、侵袭和转移,重塑整个微环境都有重要作用。

2 肿瘤微环境的生理特性

2.1 高间质液压

不同于正常的组织和器官,肿瘤组织呈现出很高的间质液压^[14]。形成肿瘤组织高间质液压的机制比较复杂。一方面,肿瘤血管具有很高的渗透性,大分子蛋白质容易渗漏进入基质中,从而导致血管高渗。另一方面,肿瘤组织中缺乏有效的淋巴组织,使得一些大分子不能有效的清除从而残留蓄积在肿瘤组织中。一些研究者将人工淋巴系统植入到肿瘤组织中,发现肿瘤组织的间质液压大大下降^[15]。这种肿瘤组织内部的高间质液压,可以抑制药物及其载体通过肿瘤渗漏血管向肿瘤组织内部的穿透,极大地降低了肿瘤治疗的效果,成为药物制剂进入肿瘤组织,并穿透进入内部的一大障碍。

2.2 肿瘤组织的低氧环境

肿瘤组织高速代谢,对氧气和营养物质的需求非常高。但是由于肿瘤血管的生长经常处于残缺不全的状态,氧气和能量供应远远不能满足肿瘤生长的需求。而且随着肿瘤的发生、发展,肿瘤组织内部往往会形成一种缺氧状态。在这部分肿瘤缺氧坏死区域中,缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α) 会异常地高度表达^[16]。研究表明 HIF-1 α 对于诱导肿瘤血管生成,促进肿瘤的侵袭和转移都有重要作用。肿瘤组织深部的局部低氧坏死区域,加上紊乱无序的肿瘤血管生长,

抑制了肿瘤细胞的分化,增强了细胞对放化疗的抵抗,同时,诱导了肿瘤干细胞。肿瘤干细胞分化程度低,大部分处于静止休眠状态,一旦微环境发生改变或者肿瘤遭遇放化疗,肿瘤干细胞可以有效的分化增殖成不同的肿瘤类群^[17]。由于这些缺氧坏死区域往往位于肿瘤的深层和内部,药物制剂难以穿透实体瘤进入这些缺氧区域。而且肿瘤干细胞往往处于低分化的休眠状态,目前经常使用的放化疗手段对肿瘤干细胞无可奈何。肿瘤干细胞无法清除,往往会造成肿瘤的复发和转移。

2.3 肿瘤组织的低 pH 环境

肿瘤组织高速代谢,快速生长,所以需要大量的能量供应,三羧酸循环并不能有效地为肿瘤组织提供生长所需的能量,因此肿瘤组织中的代谢以无氧酵解为主^[18]。无氧酵解会产生很多乳酸,由于肿瘤组织中缺乏有效的脉管系统,不能有效及时的将代谢产物运输出去,促成了肿瘤组织中的微酸环境。肿瘤细胞通过各种生物学调整能迅速适应这种微酸环境,并且肿瘤细胞的这种适应往往会导致恶性循环。这种低酸的不良环境,从本质上增加了肿瘤组织基因组的不稳定性和异质性,肿瘤组织适应这种变化后的快速生长反过来亦可以维持这种微酸环境。

2.4 免疫抑制炎症环境

长期以来,人们一直认为免疫系统在肿瘤演进的过程中能够识别、清除肿瘤细胞,然而随着研究逐步加深,越来越多的证据表明肿瘤浸润的免疫细胞不但不能发挥抗肿瘤作用,反而促进肿瘤生长、侵袭与转移^[19]。在肿瘤实际的发展过程中,一些免疫细胞常常从内环境的“保护者”变为了肿瘤细胞的“帮凶”,促进并滋养了肿瘤的发展。

研究表明在结肠癌、胃癌、肝癌等多种癌症中会联合出现慢性炎症反应^[20]。肿瘤微环境类似于一个慢性炎症环境,在这个环境中存在着大量免疫抑制因子如白介素-6 (IL-6)、白介素-10

(IL-10) 等, 加上抑制性免疫调节细胞 Treg 免疫负调节作用, 使得肿瘤微环境中浸润的免疫细胞, 如淋巴细胞、树突状细胞等分化与成熟受抑制, 最终导致免疫监视功能丧失, 不但不能发挥抗肿瘤作用, 反而沿着利于肿瘤生长、侵袭与转移的方向发展。

3 结合肿瘤微环境为靶标的治疗

传统的癌症治疗方法往往以直接杀死肿瘤细胞为目的。近年来靶向肿瘤微环境成为治疗肿瘤的新途径。通过对肿瘤微环境的修复, 抑制肿瘤血管的生长, 克服免疫抑制的炎性环境, 逆转肿瘤的耐药抵抗, 能够有效地抑制肿瘤的生长和转移, 为肿瘤治疗打下坚实基础。

3.1 靶向药物

基质细胞在与肿瘤细胞相互作用的过程中, 逐渐分化转型成为具有肿瘤促进特质的细胞类型。这些基质细胞也会通过分泌各种生长因子和细胞因子, 并重塑肿瘤周围的生长环境来促进肿瘤的进展。所以针对基质细胞和肿瘤细胞之间信号通路的肿瘤治疗方法引起了人们的广泛兴趣。

PDGF 是另外一种十分关键的信号分子, PDGF 的受体在肿瘤微环境中的基质细胞中大量表达和存在。药物伊马替尼是第一个研发用于 PDGF 受体酪氨酸激酶的抑制剂。伊马替尼在体内外均可强烈抑制 bcr-abl 酪氨酸激酶的活性, 抑制 PDGF 和 SCF 介导的生化反应, 特异性地抑制 V-abl 的表达和 bcr-abl 细胞的增值。应用伊马替尼后, 减弱了肿瘤组织较高的间质液压, 改善了肿瘤部位的血流状况, 增加了药物对肿瘤部位的递送^[21]。

血管内皮生长因子 (VEGF) 是最有效的促血管生长因子, 它在调节肿瘤血管内皮细胞生长, 促进血管增生方面有重要作用。舒尼替尼是一种口服的小分子多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂。舒尼替尼通过靶向多个受体酪氨酸激酶来抑制细胞信号。这些受体包括: 血小板衍化生长因子 R 链 (PDGF-R) 和血管内皮生长因子受体

(VEGFR), 这些同时进行的抑制促使肿瘤血管化减少并使肿瘤细胞发生凋亡, 最终使肿瘤萎缩。

阿瓦斯汀 (bevacizumab, Avastin) 是重组的人源化单克隆抗体。2004 年获得 FDA 的批准, 是美国第一个获得批准上市的抑制肿瘤血管生成的药物。通过体内、体外检测系统证实 IgG1 抗体能与血管内皮生长因子结合并阻断其生物活性。阿瓦斯汀联合化疗药物能明显提高转移性结直肠癌患者的生存率。

成纤维细胞激活蛋白 (FAP) 是肿瘤微环境中特异性表达于肿瘤相关成纤维细胞表面的抗原分子, 对肿瘤微环境的免疫抑制和肿瘤浸润转移有重要作用^[22]。然而, 封闭纤维激活蛋白的人源化单克隆抗体昔洛珠单抗 (sibrotuzumab) 在治疗结肠癌和非小细胞肺癌时并没有显示出相应的疗效。同时, 使用小分子抑制剂阻断纤维激活蛋白的酶活性, 然后联合应用化疗药物多西他赛并没有延长肺癌病人的生存期。于是, 有研究者利用其酶活性设计了一种可以被纤维激活蛋白特异性酶切的前体药物, 用来提高药物输送, 减少毒副作用^[23]。此外, 一种靶向纤维激活蛋白的口服 DNA 疫苗被成功开发出来, 可以有效地抑制多药耐药的小鼠结肠癌和乳腺癌的细胞生长和肿瘤侵袭^[24]。

3.2 纳米制剂

根据肿瘤组织及其微环境的特点, 一系列纳米载药系统被设计出来, 如树枝状大分子、纳米晶体、脂质体、胶束、固态脂质纳米粒等。纳米载药系统可以有效提高药物在体内的稳定性, 延长药物在体内循环时间, 通过修饰一些主动靶向基团, 或者利用肿瘤微环境中一些生理特性, 例如低氧、低 pH、某些酶的高表达可设计出一系列肿瘤微环境应激的靶向制剂。例如肿瘤组织具有恶性增殖、浸润和转移扩散的特性, 通常分泌异于正常组织的蛋白酶。可以利用肿瘤部位特异性分泌的酶系, 实现药物或诊断剂对肿瘤部位的靶向传递。利用肿瘤微环境中高表达的基质金属蛋白酶, 设计肿瘤微环

境应激的细胞穿膜肽 (ACPP), 被屏蔽的细胞穿膜肽到达肿瘤部位后, 高表达的基质金属蛋白酶切断屏蔽部分, 使得细胞穿膜肽暴露, 引导纳米载体进入细胞内部^[25]。构建以叶酸和可激活的细胞穿膜肽共同修饰的多西他赛纳米脂质载体, 在通过 EPR 效应蓄积到肿瘤组织及叶酸特异性识别叶酸受体介导的细胞的内化作用的同时, ACPP 在肿瘤组织分泌的基质金属蛋白酶的作用下, 裂解成具有细胞穿透功能的细胞穿膜肽, 进一步提高了纳米脂质载体向肿瘤细胞的传递效率, 进而提高肿瘤细胞内药物浓度, 增强多西他赛的抗肿瘤效果^[26]。

当前前列腺癌发展到激素治疗耐受阶段, 前列腺特异性抗原 (prostate-specific antigen, PSA) 和前列腺特异性膜抗原 (prostate-specific membrane antigen, PSMA) 在前列腺肿瘤部位分泌显著上调。大量研究表明, 这两种特征性蛋白不仅可以作为生物标记物用于前列腺癌的诊断, 也是介导活性分子靶向治疗恶性前列腺肿瘤的理想靶点。可以设计构建一种新型多功能脂质体, 具备 PSMA 介导和 PSA 响应两种靶向机制, 具有组织和细胞靶向以及细胞穿透特性, 能同时实现生物大分子在目标肿瘤部位的高效定位浓集和快速细胞穿透两个目的^[27]。利用肿瘤组织微环境 pH 与正常组织的差别, 设计酸敏感性给药系统, 能够有效的提高药物在肿瘤部位的释放, 同时降低对正常组织的毒性。我们设计了将化疗药物阿霉素通过酸敏感的脲键与聚乙烯亚胺相连, 实现了肿瘤微酸环境中的药物快速释放^[28-29]。Wang 等^[30-31]发展了肿瘤酸度响应的电位反转纳米颗粒, 这些纳米颗粒在血液中长循环, 而一旦在肿瘤部位富集后, 受肿瘤组织酸度刺激实现电性转变, 从而增强肿瘤细胞对颗粒和药物的摄取, 提高肿瘤治疗效果。

综上所述, 靶向肿瘤微环境成为当今治疗肿瘤的前沿热点。由于肿瘤微环境是由癌细胞和多种基质细胞、细胞因子、蛋白酶等组成, 而且基质细胞是动态存在的, 它们往往是相互

关联, 互相配合, 共同维护一个稳定的肿瘤微环境条件。肿瘤相关的成纤维细胞、肿瘤血管内皮细胞以及肿瘤相关巨噬细胞是目前研究比较热门的几种基质细胞, 主要因为他们在肿瘤组织内部比较丰富, 对于维持肿瘤微环境稳定起到了很重要的作用。但目前对它们研究还远远不够, 对其本质和一些特性还了解得不够清楚。针对肿瘤微环境的一些治疗也并没有取得我们预期想要的结果。而且单一针对一个靶点的治疗, 很容易引发肿瘤的代偿性机制, 导致肿瘤的复发和转移。纳米药物载体可以大量渗透进入肿瘤组织内部。一部分科研工作已经开始利用肿瘤微环境中的一些靶点和生理特性来进行靶向肿瘤微环境的科研尝试。希望未来的研究工作可以帮助我们更好地了解肿瘤及其微环境, 来达到更好的治疗肿瘤的目的。

【参考文献】

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2):69-90.
- [2] Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment[J]. Cancer Cell, 2012, 21(3):309-322.
- [3] Mueller MM, Fusenig NE. Friends or foes-bipolar effects of the tumor stroma in cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2004,(4):839-849.
- [4] Lance AL, Elise CK. The microenvironment of the tumor-host interface [J]. Nature, 2001, 411(6835):375-379.
- [5] Sung SY, Hsieh CL, D Wu, et al. Tumor microenvironment promotes cancer progression, metastasis, and therapeutic resistance [J]. Curr Probl Cancer, 2007, 31(2): 36-100.
- [6] Mantovani A, Romero P, Karolina P. Tumour immunity: Effector response to tumor and role of the microenvironment [J]. Leanc, 2008, 371(9614):771-783.
- [7] Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast [J]. Cancer Metastasis Rev, 1989,8(2):98-101.
- [8] Albini AB, Sporn M. The tumor microenvironment as a target for chemoprevention [J]. Nature Rev Cancer, 2007, 7(2):139-147.
- [9] Polanska UM, Orimo A. Carcinoma-associated fibroblasts: non-neoplastic tumour-promoting mesenchymal cells [J]. J Cell Physiol, 2013, 228(8):1651-1657.
- [10] Folkman J. Tumor angiogenesis: Therapeutic implications [J]. N Engl J Med, 1971, 285(21): 1182-1186.
- [11] Carmeliet P, Jain RK. Principles and mechanisms of vessel

- normalization for cancer and other angiogenic diseases [J]. Nat Rev Drug Discov, 2011, 10(6): 417-427.
- [12] Jain RK. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy [J]. Nat Med, 2001, 7(9): 987-989.
- [13] Pollard JW. Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis [J]. Nat Rev Cancer, 2004, 4(1): 71-78.
- [14] Fukumura D, Jain RK. Tumor microenvironment abnormalities: causes, consequences, and strategies to normalize[J]. J Cell Biochem, 2007, 101(4): 937-949.
- [15] Diresta GR, Lee J, Healey JH ,et al. "Artificial lymphatic system": a new approach to reduce interstitial hypertension and increase blood flow, pH and pO₂ in solid tumors[J]. Ann Biomed Eng, 2000, 28(5): 543-555.
- [16] Harris AL. Hypoxia-a key regulatory factor in tumor growth[J]. Nat Rev Cancer, 2002, 2(1): 38-47.
- [17] Albin A, Cesana E, Noonan DM. Cancer stem cells and the tumor microenvironment: soloists or choral singers [J]. Curr Pharm Biotechnol, 2011, 12(2):171-181.
- [18] Warburg O. On the origin of cancer cells [J]. Science, 1956, 123 (3191): 309-314.
- [19] Oluwadara O, Giacomelli L, Brant X, et al. The role of the microenvironment in tumor immune surveillance[J]. Bioinformation, 2011, 5(7): 285-290.
- [20] Balkwill F, Charles KA, Mantovani A. Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease [J]. Cancer Cell, 2005, 7(3):211-217.
- [21] Baranowska-Kortylewicz J, Nearman M, Enke J. Emerging role of platelet-derived growth factor receptor-beta inhibition in radioimmunotherapy of experimental pancreatic cancer[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(1):299-306.
- [22] Kelly. Fibroblast activation protein-alpha and dipeptidyl peptidase IV (CD26): cell surface proteases that activate cell signaling and are potential targets for cancer therapy[J]. Drug Resist Updates, 2005, 8(1/2):51-58.
- [23] Brennen WN, Rosen DM, Wang H, et al. Targeting carcinoma-associated fibroblasts within the tumor stroma with a fibroblast activation protein-activated prodrug[J]. J Natl Cancer Inst, 2012, 104(17):1320-1334.
- [24] Loeffler M, Kruger JA, Niethammer AG, et al. Targeting tumor-associated fibroblasts improves cancer chemotherapy by increasing intratumoral drug uptake[J]. J Clin Invest, 2006, 116(7):1955-1962.
- [25] Shi NQ, Gao W, Xiang B, et al. Enhancing cellular uptake of activable cell-penetrating peptide-doxorubicin conjugate by enzymatic cleavage[J]. Int J Nanomed, 2012, (7): 1613-1621.
- [26] Gao W, Xiang B, Meng TT, et al. Chemotherapeutic drug delivery to cancer cells using a combination of folate targeting and tumor microenvironment-sensitive polypeptides[J]. Biomaterials, 2013, 34(16): 4137-4149.
- [27] Xiang B, Dong DW, Shi NQ, et al. PSA-responsive and PSMA-mediated multifunctional liposomes for targeted therapy of prostate cancer s[J]. Biomaterials, 2013, 34(16): 6976-6991.
- [28] Dong DW, Tong SW, Qi XR. Comparative studies of polyethylenimine-doxorubicin conjugates with pH-sensitive and pH-insensitive linkers[J]. J Biomed Mater Res Part A, 2013, 101(5):1336-1344.
- [29] Dong DW, Xiang B, Gao W, et al. pH-responsive complexes using prefunctionalized polymers for synchronous delivery of doxorubicin and siRNA to cancer cells[J]. Biomaterials, 2013, 34(20): 4849-4859.
- [30] Yang XZ, Du JZ, Dou S, et al. Sheddable ternary nanoparticles for tumor acidity-targeted siRNA delivery[J]. ACS Nano, 2012, 6(1):771-781.
- [31] Du JZ, Du XJ, Mao CQ, et al. Tailor-made dual pH-sensitive polymer-doxorubicin nanoparticles for efficient anticancer drug delivery[J]. J Am Chem Soc, 2011, 133(44): 17560-17563.

欢迎刊登广告

《临床药物治疗杂志》努力创建临床药物治疗研究与交流的平台，积极促进临床医学与药学整体水平的发展；努力创建药物研发、生产、使用信息传递与沟通的平台，积极促进科技成果为人民安全有效合理用药服务。欢迎联系刊登广告。