

去唾液酸糖蛋白受体介导的肝肿瘤靶向载药系统研究进展

高媛悦, 刘爱赟, 沈佳佳, 丁 娅*

(中国药科大学药物质量与安全预警教育部重点实验室, 南京 210009)

摘要 去唾液酸糖蛋白受体 (asialoglycoprotein receptor, ASGPR) 是一种主要表达在肝窦状隙和基底外侧细胞表面的受体, 它能专一性识别、结合并内吞末端具有半乳糖或乙酰氨基半乳糖残基的去唾液酸糖蛋白类物质。基于这一特性, ASGPR 受体介导的肝肿瘤靶向治疗引起了研究者们的广泛关注。本文从糖基化前药、小分子纳米药物载体和糖基化基因复合物 3 个方面对近 3 年来该领域的最新研究进展进行综述。

关键词 去唾液酸糖蛋白受体; 肝靶向; 前药; 药物载体; 基因治疗

中图分类号 R944; R965 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2016)05-0537-06

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20160505

引用本文 高媛悦, 刘爱赟, 沈佳佳, 等. 去唾液酸糖蛋白受体介导的肝肿瘤靶向载药系统研究进展 [J]. 中国药科大学学报, 2016, 47(5):537–542.

Cite this article as: GAO Yuanyue, LIU Aiyun, SHEN Jiajia, et al. Advances in asialoglycoprotein receptor-mediated liver cancer targeted drug delivery system [J]. *J China Pharm Univ*, 2016, 47(5):537–542.

Advances in asialoglycoprotein receptor-mediated liver cancer targeted drug delivery system

GAO Yuanyue, LIU Aiyun, SHEN Jiajia, DING Ya*

Key Laboratory of Drug Quality Control and Pharmacovigilance, China Pharmaceutical University, Ministry of Education, Nanjing 210009, China

Abstract Asialoglycoprotein receptor (ASGPR) is a receptor expressed mainly on the surface of liver sinusoidal and basolateral cells. It can exclusively identify, combine and clear desialylated glycoproteins with exposed non-reducing D-galactose (Gal) or N-acetylglucosamine (GalNAc) as end groups. Based on this characteristic, ASGPR-mediated targeted liver cancer therapy has drawn extensive attention. The present review details the latest research progress of this field in three aspects, glycosylated prodrug, small molecular nanocarriers, and glycosylated gene complex therapy system.

Key words asialoglycoprotein receptor; targeted liver cancer therapy; prodrug; drug carrier; gene therapy

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 31470916, No. 31500769); and the Open Project of Key Laboratory of Drug Quality Control and Pharmacovigilance (No. DQCP2015MS01).

来自美国肿瘤协会 (ACS) 的年度统计数据报告显示, 2015 年美国预期会出现 165.8 万例新的肿瘤病例, 同时有 58.9 万例肿瘤死亡病例。在年龄 40~79 岁的成年人中, 肿瘤是死亡的最主要原因。其中, 作为死亡率最高的 3 大肿瘤之一, 肝癌

的有效治疗已经成为世界范围内亟待解决的重大问题^[1]。然而, 目前除了拜耳公司的抗肿瘤药索拉非尼 (Nexavar) 具有新增肝癌适应证外, 肝癌还缺乏专属性的治疗药物。现有药物靶向性及细胞选择性差, 出现耐药现象等降低了肝癌的治疗

效果。

去唾液酸糖蛋白受体(asialoglycoprotein receptor, ASGPR)是一种主要表达在肝窦状隙和基底外侧细胞表面的受体,它能专一性识别、结合并介导内吞末端具有半乳糖或乙酰氨基半乳糖残基的去唾液酸糖蛋白类物质^[2]。针对 ASGPR 受体这一生物学特性,设计和构建含有半乳糖或乙酰氨基半乳糖残基、能够与 ASGPR 受体特异性识别的肝癌靶向治疗系统已引起了研究者们的广泛关注,本文将对近 3 年来该领域的最新研究进展进行综述。

1 糖基化前药

目前,已有报道可以与 ASGPR 受体发生特异性结合并实现肝主动靶向的物质有小分子或蛋白质,包括半乳糖、乳糖、乙酰半乳糖胺、去唾液酸胎球蛋白、去唾液酸糖蛋白和去唾液酸血清类黏蛋白等。将这些能与 ASGPR 受体发生特异性识别的小分子共价连接于药物化学结构上,可以在简单的化学修饰后提高药物的肝靶向效率。虽然有多项研究指出,对药物进行乳糖或半乳糖化的功能修饰可以实现药物分子的肝脏蓄积,但是为了进一步证明乳糖等小分子对肝正常细胞和肿瘤细胞的选择性,有研究人员将半乳糖胺通过酰胺键连接于近红外荧光分子 MPA 上并探究其(Gal-MPA)肝癌细胞选择性^[3]。结果表明,HepG2、MCF-7 和 A549 等肿瘤细胞对 Gal-MPA 的摄取作用高于正常肝细胞 L02。将 MPA 更换成抗肿瘤药物阿霉素(doxorubicin, DOX)后,进行急性毒性实验,肝组织中药物浓度明显提高。连接有乳糖的 DOX 给药组小鼠血清中的肌酸激酶(creatine kinase, CK)含量明显降低,仅为游离阿霉素的 1/3,表明乳糖化阿霉素的心脏毒性显著降低^[7]。

此外,除了化学反应的方法,通过酶解的方式也可以将乳糖分子连接于小分子药物结构上。将咖啡酸和乳糖在 45 ℃ 温度下与 β -半乳糖苷酶温孵 1 h,可获得半乳糖化的咖啡酸产物,并具有良好的水溶性和稳定性。该衍生物经过 MS 和 NMR 鉴定,结构明确,可用于肿瘤治疗^[4]。尽管糖基化前药的策略连接方式简单,但是在药物与靶向配体进行共价连接的过程中,药物容易丧失或降低活性^[5]。前药进入体内后,在血液循环中的稳定性^[6-7],到达靶组织后,活性结构如何有效的解离

释放^[8],都是需要在前药结构设计中考虑的问题。

2 糖基化小分子纳米药物载体

近年,纳米级别的药物由于其被动靶向作用,可实现在肝脏部位的聚集。但是,有相当一部分粒子在进入体内之后,会被多重生理障碍所阻碍和清除,只有较少的一部分(< 20%)能进入癌变部位^[9]。其中网状内皮系统(reticuloendothelial system, RES)是机体最重要的防御系统,主要由巨噬细胞、单核细胞以及肝、脾、骨髓、淋巴中特殊的内皮细胞组成,其中 80% 的巨噬细胞存在于肝血窦内,称枯否细胞(Kupffer 细胞)。枯否细胞具有强大而迅速地吞噬异体颗粒或某些可溶性异物的能力^[10],因此,纳米级别的药物载体能逃避 RES 的吞噬作用将成为肝癌细胞靶向治疗的首要条件。这可以通过增加药物的水溶性,如 PEG 修饰、降低药物载体的尺寸(小于 200 nm)、以及调整载体的形状和电荷来实现^[11]。与此同时,如果能够将肝实质细胞靶向配体连接于纳米载体表面,提高载体对肝癌细胞的选择性,可进一步提高药物治疗效果。

2.1 聚合物胶束

将肝实质细胞靶向的配体修饰于载体表面,可在保证药物进入肝组织的同时,促进肝癌细胞对载药系统的摄取。例如,通过光致交联的方法将 PEG 修饰的两亲性嵌段共聚物半乳糖-聚乙二醇-b-聚己内酯(Gal-PEG-b-PCL)和含丙烯酰结构的 PEG-b-P(TMBPEC-co-AC)自组装成 pH 敏感的胶束,可实现 RES 的逃避作用。为了确保半乳糖(Gal)介导的靶向特性的实现,需要将 Gal 靶向配体暴露在胶束的表面。因此,半乳糖侧链 Gal-PEG-b-PCL 中 PEG 的相对分子质量大于 PEG-b-P(TMBPEC-co-AC) 中的 PEG。由于胶束内核通过共价交联,药物在血液循环至靶部位之前不会发生泄漏,在肝组织通过受体介导的内吞作用进入肝癌细胞。其结构中的缩醛在 pH 5 ~ 6.5 肿瘤酸性微环境的刺激下发生水解,释放出药物^[12]。运用同样的策略,采用 PEG 相对分子质量分别为 5.0 和 6.0 kD 的聚乙二醇-S-S-聚己内酯(PEG-SS-PCL)和 Gal-PEG-b-PCL 组装的主动靶向型胶束也可将 DOX 成功运送至肝癌细胞。由于胶束的外壳含有还原性敏感的二硫键,在体外模拟细胞内还原环境下(10 mmol/L 二硫苏糖醇)脱去 PEG 外壳,实现

胞内部药物释放^[13]。将巯基乳糖通过迈克尔加成反应连接于聚环状丙烯酯-β-聚己内酯 (PAC-β-PCL) 的亲水端, 与 PAC-β-PCL 以不同比例混合, 在水溶液中自组装得到不同乳糖酸密度的胶束 (GP20/40/80/100-PCL), 用于包载 DOX^[14]。与 ASGPR 过表达的人肝癌细胞 HepG2 共孵育后, 随着乳糖酸密度的增加, 细胞摄取率相应提高, GP100-PCL 表现出最小的 IC₅₀ (0.43 μg/mL), 远低于无乳糖酸修饰胶束的 IC₅₀ (6.55 μg/mL)。用乳糖饱和 ASGPR 受体后, 各给药组细胞存活率间无明显差异。

2.2 脂质体

传统脂质体静脉注射后易被 RES 清除^[15], 因此研究人员通过连接含有半乳糖的靶向基团增加脂质体对肝癌细胞的选择性, 可以提高药物的抗肿瘤活性。例如, 通过 PEG 将半乳糖和胆固醇相连接, 嵌入脂质体中, 用于包载 DOX, 可以得到脂质体 Gal-PEG-chol。胆固醇的存在可以增加脂质体的稳定性, PEG 修饰能够增加药物在体内的循环时间, 表面的半乳糖修饰用于增加肝癌细胞对药物的识别和摄取。通过比较 PEG 连接臂的相对分子质量 (PEG M_r 194, 1 000 和 2 000) 发现, 与未修饰半乳糖的脂质体相比较, HepG2 细胞对 gal-PEG₂₀₀₀-chol 的摄取率最高, 包载有 DOX 的 gal-PEG₂₀₀₀-chol 细胞毒性最大^[16]。

此外, 阿拉伯半乳糖 (arabinogalactan, AG) 是一种由阿拉伯糖和半乳糖组成的生物聚合物, 已经被美国 FDA 批准作为膳食补充剂使用。利用其高半乳糖含量和亲水性, 将它与胆固醇相连接合成胆固醇-丙氨酸-阿拉伯半乳糖 (GHOL-AL-AG), 掺入脂质体中构成表面具有靶向基团的脂质体。给药 3 h 后, 激光共聚焦结果表明, 该脂质体在 HepG2 细胞中的摄取量明显高于传统脂质体^[17]。

2.3 糖基化壳聚糖载体

对壳聚糖进行乳糖或半乳糖化修饰 (Gal-CS), 可作为一种主动靶向的正电荷载体用于构建多种药物递送系统。聚乙烯醇 (polyvinyl alcohol, PVA) 微气泡是一种具有较高的超声散射效率、稳定性, 可以进行多种表面修饰的潜在超声造影剂。它可以在超声条件下发生振荡, 释放表面修饰的药物。

例如, 采用 Gal-CS 修饰的 PVA 微气泡 (galac-

tosylated chitosan microbubbles, GC-MB) 可将 DOX 靶向运送至肝癌细胞。体外细胞实验结果表明, 在 ASGPR 低表达的正常成纤维细胞 GM847 中, 胞内药物浓度与载体表面半乳糖密度没有明显联系。然而, 半乳糖基含量最高的 GC-MB46_{ace} 与 HepG2 细胞的结合率最高, 胞内阿霉素浓度最高, 细胞毒性最大。超声处理后, 由于产生了瞬态声孔效应, DOX 释放速度加快^[18]。

2.4 树枝状聚合物

有研究发现, 生物体内的蛋白质与糖基间的相互作用通常是多个糖基参与的与蛋白质相互作用的结果。这种作用能够增加它们之间结合的强度与特异性, 发生所谓的“簇集效应” (cluster effect)^[19]。因此, 研究者从生物体内的这种多分子相互作用得到启示, 用化学方法对这一效应进行模拟, 设计合成含多个半乳糖分支的树状聚合物纳米粒子 Dendrimer-DOX-PEG-Gal, 显示出 HepG2 细胞特异选择性、高效性和良好的生物安全性^[20]。

2.5 其他药物载体

金纳米粒子是指粒度在 1~100 nm 之间的金纳米粒, 它具有尺寸可控性、良好的生物相容性、生物惰性、表面易修饰和光热学性质等, 成为近年来新型药物载体研究的热点^[21]。

将含有和不含有半乳糖基团的配体以不同比例通过 S-Au 键连接于金纳米粒子表面, 可以获得具有不同靶向能力的金纳米结合物, 实现半乳糖介导的肝细胞摄取。结果表明, 细胞对金结合物的摄取率受粒子表面半乳糖密度和结合物浓度的影响。ASGPR 受体低表达的 HeLa 细胞与金结合物共孵育后, 在各种参数条件下摄取率低且存活率也在 80% 以上, 显示出对非肝细胞的安全性。与之相对的 ASGPR 受体高表达的 HepG2 细胞摄取随着粒子表面半乳糖密度或结合物浓度的增加而增加。当加入游离乳糖作为抑制剂竞争性掩蔽 ASGPR 受体后, HepG2 细胞对糖基修饰的金纳米粒摄取量明显减少, 说明了 ASGPR 受体介导的内吞作用机制^[22]。

此外, 有报道显示果胶 (pectin, PN) 不仅可作为药物载体, 同时还可利用其聚半乳糖醛酸残基实现肝癌靶向治疗。利用羟丙基-β-环糊精 (HCD) 增加和厚朴酚 (honokiol, HK) 的水溶性, 再包裹入亲水性果胶中形成的纳米粒子 HKHCD-PN, 作用于

HepG2 细胞的 IC_{50} 为 (0.030 ± 0.003) mmol/L, 远小于 HK [(0.059 ± 0.002) mmol/L] 和 HKHCD [(0.054 ± 0.005) mmol/L]。流式测定结果表明, 在 ASGPR 低表达的 A549 细胞中, 3 种粒子的上述测定结果无显著差异。HKHCD-PN 导致 HepG2 细胞凋亡总数高于 HK 和 HKHCD^[23]。

近年来, “治疗诊断学”被研究者广泛应用, 它不仅可以实现疾病的精准治疗, 又可以监控其发生和发展。一种负载 DOX 的磁性介孔二氧化硅纳米粒子 M-DMSN@ pLAMA 就应用了上述概念。本课题组对此类磁性纳米材料也有类似研究^[24]。研究者先在 Fe_3O_4 磁性核表面覆盖一层致密硅, 促进其表面介孔二氧化硅的形成, 并防止 Fe_3O_4 渗漏进入生理环境, 再将由多价的半乳糖苷组成的聚合物键合在粒子最外层, 构成肝癌诊疗试剂。注射了 M-DMSN@ pLAMA 粒子的裸鼠的磁共振 T2 加权像与正常裸鼠相比, 肝部为暗视野, 其他组织影像无明显差异^[25]。

3 糖基化基因复合物

基因治疗是一种非常具有前景的肿瘤治疗手段, 然而, 其临床应用受限的一个主要的原因在于其靶向性不强。于是, 修饰靶向基团以及选择合适的载体将基因特异而有效地靶向至肿瘤细胞, 对于发挥目的基因的功能十分关键。由于非病毒性基因传递载体能够克服病毒载体的多种局限, 成为近年来的热点。

2-羟基丙基-3-三甲基铵盐 (HTCC) 是一种正电性分子, 能提高与负电荷质粒 DNA 的结合效率。经半乳糖修饰后形成的壳聚糖载体与 HTCC 的复合物 (galactosylated chitosan-hydroxypropyl trimethylammonium, gal-HTCC) 能够高效地将质粒 DNA 转运至肝细胞内, 是壳聚糖和半乳糖-壳聚糖对照粒子的 7~32 倍^[26]。为了降低传统基因载体阳离子部分导致的生物毒性问题, 研究者运用可逆加成-断裂链转移聚合反应合成了基于半乳糖的阳离子糖聚合物, 它的糖残基部分与 DNA 通过氢键作用结合, 这一设计减少了额外正电荷的引入, 降低了载体的毒性。此外, 该粒子具有可控的结构组成和相对分子质量, 安全稳定, 是一种具有竞争力的基因传递体系。有报道称, 相比于无规共聚物, 嵌段共聚物载体能够暴露更高密度的半乳糖残基, 增强

与 ASGPR 受体的相互作用。当它与质粒 DNA 形成复合物时, 在 ASGPR 高表达肝癌细胞 (HepG2 和 Huh7.5) 实施基因传递时效率更高, 在 ASGPR 低表达的细胞 (HeLa 和 SK hep 1) 中基因转染效率几乎可忽略, 更适合于进一步的肝靶向肿瘤细胞的选择性研究^[27]。用醋酸钙和 NaH_2PO_4 为原料合成的磷酸钙纳米粒子, 突破了传统基因载体的思维, 表面交替沉积 siRNA 和酪氨酸接枝的聚乙烯亚胺 (PEIY) 或者酪氨酸/半乳糖接枝的聚乙烯亚胺 (PEIY-Gal) 后, 在荧光素酶表达的细胞中, 基因沉默效率高达 95%。从单光子发射计算机断层成像术 (SPECT) 结果中可以看出, (siRNA/PEIY-Gal)₂ 可以改变药物在体内的分布, 药物更多地定位在肝部, 同时基因沉默效率未受到半乳糖基团的影响。这种合成简单、可行性高的纳米粒子为体内肝靶向 siRNA 传递提供了新思路^[28]。

由于肿瘤在其发生和发展过程中容易发生多基因突变, 仅靠单基因沉默治疗肿瘤效果并不理想。于是, 研究者们开始广泛探索基于多基因沉默的 RNA 干扰技术, RNA 递送也是目前研究的热点和难点。半乳糖修饰的三甲基壳聚糖-半胱氨酸结合物可以同时运载含有 Survivin shRNA 的质粒 DNA (iSur-pDNA) 和血管内皮生长因子 siRNA (siVEGF), 结合了 shRNA 和 siRNA 用于下调基因表达方面的优势, 成为一种既能够及时准确又能够稳定持久地进行基因沉默的肝癌治疗体系。值得一提的是, 它采用的是口服给药方式, 体外经历稀释、高离子强度、pH 改变以及血浆环境, 依然能保持较高稳定性, Caco-2 细胞单层实验和滤泡相关上皮实验证实了其提高体系肠穿透的能力。在这一体系中, 中等半乳糖修饰度的粒子具有最高的肿瘤组织积累率和基因沉默效率, 这一结果提示并非半乳糖密度越高, 肝摄取效率就越高, 在设计粒子时需要根据所选定的体系组成来确定最佳半乳糖密度^[29]。此外, 有研究者将 3 条不同的单链 RNA 单元经退火组合成一个新的三脚架型的 RNA (tripodal-interfering RNA, tiRNA), 它能够同时靶向 3 个目标基因, 再通过静电作用与连接了半乳糖的阳离子聚合物 PEI-GAL 形成稳定的纳米级复合物。其中, PEI 所具有的“质子海绵效应”可以帮助核酸载体从溶酶体中释放出来。tiRNA-PEI-GAL 复合物与对照组相比在 HepG2 肝癌细胞中有更高的细胞摄取。组织分

布实验中,它更容易定位于肝部,针对肝内源性载脂蛋白 ApoB 基因沉默效率更高,说明 tiRNA-PEI-GAL 可作为一种有效的基于多基因 RNA 干扰的肝癌治疗体系^[30]。

4 结语与展望

ASGPR 受体作为肝特异性表达受体,在肝癌治疗领域发挥了十分重要的作用。然而,ASGPR 受体介导的药物摄取与载体结构设计之间的关系仍然存在结论不一致、机制不明确等问题。这些不足之处限制了这一肝肿瘤靶向方法的临床应用,亟待研究人员们进行更加深入的探索。针对这些问题,已有研究人员采用 X 射线光电子能谱分析(XPS)来确定粒子表面经过乳糖取代后的元素组成变化,通过比较核磁共振氢谱乳糖特征质子与固定质子的比例等方法对粒子组成进行一定的质量控制等。此外,给药系统设计合成分后,还需经过详尽的药物代谢动力学、药效学、组织分布和细胞作用机制的考察,以确保体系的有用性和可靠性。这些深入研究的开展将为基于 ASGPR 受体的研究和应用开辟更广阔的空间。

参 考 文 献

- [1] Singh GK, Siahpush M, Altekruse SF. Time trends in liver cancer mortality, incidence, and risk factors by unemployment level and race/ethnicity, United States, 1969-2011 [J]. *J Community Health*, 2013, **38**(5): 926-940.
- [2] Stockert RJ. The asialoglycoprotein receptor; relationships between structure, function, and expression [J]. *Physiol Rev*, 1995, **75**(3): 591-610.
- [3] Ma Y, Chen H, Su S, et al. Galactose as broad ligand for multiple tumor imaging and therapy [J]. *J Cancer*, 2015, **6**(7): 658-670.
- [4] Lu L, Guo Y, Xu L, et al. Galactosylation of caffeic acid by an engineered β -galactosidase [J]. *Drug Discov Ther*, 2015, **9**(2): 123-128.
- [5] Singh Y, Palombo M, Sinko PJ. Recent trends in targeted anticancer prodrug and conjugate design [J]. *Curr Med Chem*, 2008, **15**(18): 1802-1826.
- [6] Fiume L, Mattioli A, Balboni PG, et al. Enhanced inhibition of virus DNA synthesis in hepatocytes by trifluorothymidine coupled to asialofetuin [J]. *FEBS Lett*, 1979, **103**(1): 47-51.
- [7] Muro S. Challenges in design and characterization of ligand-targeted drug delivery systems [J]. *J Control Release*, 2012, **164**(2): 125-137.
- [8] Fiume L, Mattioli A, Busi C, et al. Selective penetration and pharmacological activity of lactosaminated albumin conjugates of adenine arabinoside 5-monophosphate (ara-AMP) in mouse liver [J]. *Gut*, 1984, **25**(12): 1392-1398.
- [9] Wang J, Wu W, Zhang Y, et al. The combined effects of size and surface chemistry on the accumulation of boronic acid-rich protein nanoparticles in tumors [J]. *Biomaterials*, 2014, **35**(2): 866-878.
- [10] Dodeur M, Durand D, Dumont J, et al. Effects of streptozotocin-induced diabetes mellitus on the binding and uptake of asialoorosomucoid by isolated hepatocytes from rats [J]. *Eur J Biochem*, 1982, **123**(2): 383-387.
- [11] Hillaireau H, Couvreur P. Nanocarriers' entry into the cell: relevance to drug delivery [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2009, **66**(17): 2873-2896.
- [12] Zou Y, Song Y, Yang W, et al. Galactose-installed photo-crosslinked pH-sensitive degradable micelles for active targeting chemotherapy of hepatocellular carcinoma in mice [J]. *J Control Release*, 2014, **193**: 154-161.
- [13] Zhong Y, Yang W, Sun H, et al. Ligand-directed reduction-sensitive shell-sheddable biodegradable micelles actively deliver doxorubicin into the nuclei of target cancer cells [J]. *Biomacromolecules*, 2013, **14**(10): 3723-3730.
- [14] Chen W, Meng F, Cheng R, et al. Biodegradable glycopolymer-b-poly(ϵ -caprolactone) block copolymer micelles: versatile construction, tailored lactose functionality, and hepatoma-targeted drug delivery [J]. *J Mater Chem B*, 2015, **3**(11): 2308-2317.
- [15] Schettini DA, Ribeiro RR, Demicheli C, et al. Improved targeting of antimony to the bone marrow of dogs using liposomes of reduced size [J]. *Int J Pharm*, 2006, **315**(1): 140-147.
- [16] Zhang H, Xiao Y, Cui S, et al. Novel galactosylated poly(ethylene glycol)-cholesterol for liposomes as a drug carrier for hepatocyte-targeting [J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2015, **15**(6): 4058-4069.
- [17] Pathak PO, Nagarkar MS, Barhate CR, et al. Cholesterol anchored arabinogalactan for asialoglycoprotein receptor targeting: synthesis, characterization, and proof of concept of hepatospecific delivery [J]. *Carbohydr Res*, 2015, **408**: 33-43.
- [18] Villa R, Cerroni B, Viganò L, et al. Targeted doxorubicin delivery by chitosan-galactosylated modified polymer microbubbles to hepatocarcinoma cells [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2013, **110**: 434-442.
- [19] Lundquist JJ, Toone EJ. The cluster glycoside effect [J]. *Chem Rev*, 2002, **102**(2): 555-578.
- [20] She W, Pan D, Luo K, et al. PEGylated dendrimer-doxorubicin conjugates as pH-sensitive drug delivery systems: synthesis and *in vitro* characterization [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2015, **11**(6): 964-978.
- [21] Duncan B, Kim C, Rotello VM. Gold nanoparticle platforms as drug and biomacromolecule delivery systems [J]. *J Control*

- Release, 2010, **148**(1):122–127.
- [22] Ding Y, Liang JJ, Geng DD, et al. Development of a liver-targeting gold-PEG-galactose nanoparticle platform and a structure-function study [J]. Part Part Syst Char, 2014, **31**(3): 347–356.
- [23] Zhang Y, Chen T, Yuan P, et al. Encapsulation of honokiol into self-assembled pectin nanoparticles for drug delivery to HepG2 cells[J]. Carbohydr Polym, 2015, **133**:31–38.
- [24] Ding Y, Bao L, Zhang WJ. Preparation and photocatalytic property of magnetic Fe₃O₄-TiO₂ nanoparticles with a core-shell structure[J]. J China Pharm Univ(中国药科大学学报), 2010, **41**(4):312–316.
- [25] An J, Zhang X, Guo Q, et al. Glycopolymers modified magnetic mesoporous silica nanoparticles for MR imaging and targeted drug delivery[J]. Colloids Surf A Physicochem Eng Asp, 2015, **482**:98–108.
- [26] Xiao B, Wang X, Qiu Z, et al. A dual-functionally modified chi-
- tosan derivative for efficient liver-targeted gene delivery [J]. J Biomed Mater Res A, 2013, **101**(7):1888–1897.
- [27] Thapa B, Kumar P, Zeng H, et al. Asialoglycoprotein receptor-mediated gene delivery to hepatocytes using galactosylated polymers[J]. Biomacromolecules, 2015, **16**(9):3008–3020.
- [28] Devarasu T, Saad R, Ouadi A, et al. Potent calcium phosphate nanoparticle surface coating for *in vitro* and *in vivo* siRNA delivery: a step toward multifunctional nanovectors [J]. J Mater Chem B, 2013, **1**(36):4692–4700.
- [29] Han L, Tang C, Yin C. Oral delivery of shRNA and siRNA via multifunctional polymeric nanoparticles for synergistic cancer therapy[J]. Biomaterials, 2014, **35**(15):4589–4600.
- [30] Sajeesh S, Lee TY, Kim JK, et al. Efficient intracellular delivery and multiple-target gene silencing triggered by tripodal RNA based nanoparticles: a promising approach in liver-specific RNAi delivery[J]. J Control Release, 2014, **196**:28–36.

· 征订启事 ·

欢迎订阅 2017 年《中国药科大学学报》

《中国药科大学学报》是由国家教育部主管、中国药科大学主办的药学中文核心期刊,主要刊登合成药物化学、天然药物化学、生药学、中药学、药剂学、药物分析、药代动力学、药物生物技术、药理学、药事管理等学科的原创研究论著。

《中国药科大学学报》在药学界享有较高的学术声誉,目前已被国际上多家著名权威数据库(CA, IPA, SCOPUS, JST, IC, EMBASE/Excerpta Medica, CAS)等所收录,被国内权威数据库:中国科学引文核心数据库(CSCD 核心)、《中文核心期刊要目总览》(2014 年版)、中国科技论文统计源数据库等列为药学类核心期刊,屡获原国家新闻出版总署、教育部、科技部等各种优秀期刊奖。

2008 年,《中国药科大学学报》被评为中国精品科技期刊,2006、2008、2010 年连续 3 次被教育部评为中国高校精品科技期刊。据中国知网,中国学术期刊(光盘版)电子杂志社《中国学术期刊影响因子年报(2010 版)》公布的最新数据,《中国药科大学学报》复合影响因子为 1.171,位居中国药学学术期刊第 4 位。学术影响力极高,在高等院校、科研机构、制药企业、医院等单位拥有众多读者。

本刊为双月刊,128 页。国际标准开本,国内外公开发行。欢迎到当地邮局订阅,漏订者可直接与编辑部联系。

国内刊号:CN 32-1157/R

ISSN:1000-5048

国内邮发代号:28-115

定 价:40 元/期,全年 240 元

地 址:南京市童家巷 24 号

邮政编码:210009

电 话:025-83271566

传 真:025-83271279

E-mail:xuebao@cpu.edu.cn

<http://www.zgykdxxb.cn>