

靶向肿瘤相关成纤维细胞治疗策略的研究进展

蔡 汉, 刘艳红, 殷婷婕, 周建平*, 霍美蓉**

(中国药科大学天然药物活性组分与药效国家重点实验室, 南京 210009)

摘要 肿瘤相关成纤维细胞(TAFs)是肿瘤微环境(TME)中最主要的基质细胞, 可通过旁分泌、直接的细胞-细胞接触、免疫调控和胞外基质重塑等方式, 对肿瘤的发生、发展及转移产生重要影响, 是目前广为关注的抗肿瘤新靶点。在分析TAFs在肿瘤的分布位置及独有的生物学表达基础上, 对目前已报道的TAFs靶向制剂进行详细的综述和分析, 以期为肿瘤的靶向治疗提供新的思路。

关键词 肿瘤微环境; 肿瘤相关成纤维细胞; 酶激活式前药; 纳米粒; TAFs 靶向治疗

中图分类号 R979.1 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2018)01-0020-06

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20180103

引用本文 蔡汉, 刘艳红, 殷婷婕, 等. 靶向肿瘤相关成纤维细胞治疗策略的研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2018, 49(1):20-25.
Cite this article as: CAI Han, LIU Yanhong, YIN Tingjie, et al. Advances in the targeted therapy of tumor-associated fibroblasts[J]. J China Pharm Univ, 2018, 49(1):20-25.

Advances in the targeted therapy of tumor-associated fibroblasts

CAI Han, LIU Yanhong, YIN Tingjie, ZHOU Jianping*, HUO Meirong**

State Key Laboratory of Natural Medicines, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract Tumor-associated fibroblasts (TAFs), the most important stromal cells of the tumor microenvironment (TME), have been found to support tumorigenesis and tumor metastasis in a variety of ways, including paracrine, direct contact with cells, immune regulation and extracellular matrix remodeling. Therefore, TAFs in the TME have been an optimal target for cancer therapy. In this review, the TAFs targeted therapies are summarized to provide the new strategy for tumor treatments based on the analysis of the location and specific biological phenotypes of TAFs in tumors.

Key words tumor microenvironment; tumor-associated fibroblasts; enzyme-activated prodrugs; nanoparticles; TAFs targeted therapy

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81703442)

肿瘤的发生、发展与转移是一个极其复杂的过程。早在1889年, 科学家就针对肿瘤提出了“种子与土壤”假说^[1], 即肿瘤与肿瘤微环境是一个不可分割的整体, 肿瘤细胞作为种子, 其增殖、侵袭、黏附、血管生成以及抗放化疗都依赖于肿瘤微环境这个土壤环境。此前, 人们对于肿瘤的治疗一般将思路局限于肿瘤细胞本身, 利用抗肿瘤药物和靶向制

剂对肿瘤细胞进行杀伤。然而, 近年来越来越多的科学家开始将治疗策略逐步关注到肿瘤微环境上, 旨在调控肿瘤细胞的土壤环境, 同时辅以肿瘤细胞靶向治疗, 形成肿瘤深入治疗的新策略^[2]。

肿瘤相关成纤维细胞(tumor-associated fibroblasts, TAFs)是肿瘤微环境众多细胞中的主成分, 系由正常成纤维细胞受到肿瘤细胞分泌的转化生

长因子 $\beta^{[3-4]}$ (transforming growth factor, TGF- β)、血小板衍生因子(PDGF)^[5-6]等生长因子的招募和激活作用分化而成^[7]。与静息状态的正常成纤维细胞相比, TAFs 在形态结构和功能蛋白表达等方面均发生了显著的变化。在形态学上, TAFs 呈现梭形、体积较大, 胞质中存在多种收缩细丝和张力纤维丝, 粗面内质网丰富^[3]; 在功能蛋白表达方面, TAFs 表面高表达 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA) 和波形蛋白(vimentin)^[4]。其形态学特征和蛋白表达方面的差异性成为 TAFs 鉴别的主要依据。

作为肿瘤微环境的主要基质细胞, TAFs 主要分布于肿瘤侵袭的前沿或肿瘤血管内皮细胞的周围(图 1), 与肿瘤细胞和内皮细胞保持相互作用, 进而在肿瘤的发生、发展及转移中起着重要的调控作用。近年来, 已有大量研究报道对 TAFs 与肿瘤之间的作用关系进行了阐明, 为以 TAFs 作为肿瘤治疗的新靶点提供理论基础^[8-9]。其作用机制主要包括:(1)细胞-细胞直接接触途径 TAFs 可与其临近的肿瘤细胞直接接触, 促使肿瘤自原发部位向远端进行转移。有研究表明^[10] 将 TAFs 与乳腺癌细胞共同培养时, 两者通过直接接触激活 RANKL/OPG 信号, 使乳腺癌的转移明显加快。(2)旁分泌途径 TAFs 可以分泌多重可溶性的细胞因子, 主要包括趋化因子配体 12(CXCL12)^[11-12], 转化生长因子 β (TGF- β)^[13-14] 和肝细胞生长因子(HGF)^[15-16], 进而促进肿瘤细胞的增殖和转移。(3)免疫调控途径 TAFs 通过抑制免疫细胞的募集及分泌免疫抑制相关因子从而促进肿瘤逃避的免疫应答^[17]。(4)胞外基质(ECM)重塑途径 TAFs 通过分泌各种基质酶, 如基质金属蛋白酶(MMP)或成纤维细胞活化蛋白(FAP)等, 主要参与 ECM 的重建和产生致密的胞外基质^[18]。

基于以上机制的研究基础, 研究者从肿瘤微环境的调控角度出发, 构建靶向 TAFs 的药物制剂, 旨在破坏 TAFs 的活性或扰乱其功能, 打破肿瘤细胞赖以生存的微环境平衡, 弱化 TAFs 与肿瘤细胞之间构建的联系, 削弱 TAFs 对肿瘤细胞的促生长和迁移作用。此外, 可有效降低 TAFs 生成的致密的胞外基质密度, 可能加强药物制剂对肿瘤组织的深层递送, 更高效地达到遏制肿瘤发生发展的目的。本文将对靶向 TAFs 的肿瘤治疗策略作一综

述, 并对该领域的发展前景进行展望。

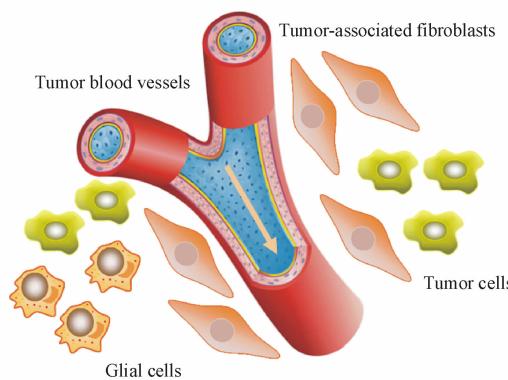


Figure 1 Distribution characteristics of tumor-associated fibroblasts (TAFs) in the tumor microenvironment

1 酶激活式前体药物治疗策略

酶激活式前药系统由前药和相应的靶向酶组成, 其主要策略是将细胞毒性药物与酶特异性底物偶联, 屏蔽其活性基团, 从而形成暂时无活性的前体药物。前体药物进入体内后, 以非活化形式输送至靶部位, 继而利用靶部位的选择性激活机制使活性药物得以释放。鉴于 FAP α 特异性高表达于 90% 的 TAFs 表面, 又兼具二肽酶和胶原酶的活性, 能特异性裂解 N-末端被封闭且第 2 位氨基酸由脯氨酸和其他氨基酸或小分子形成的肽键(Pro-X), 而体内正常组织中所广泛存在的二肽基肽酶 IV(DPP-IV) 则无此活性^[19-20]。因此, FAP α 可作为靶向酶, 设计能够被其特异性激活的前体药物, 该前体药物能够被 TAFs 靶向性激活从而释放出治疗药物并对 TAFs 进行杀伤。

Huang 等^[21] 将 FAP α 特异性裂解的二肽(Z-Gly-Pro)与细胞毒性药物阿霉素(DOX)偶联构成 FAP α 特异性激活的前体药物, 使之能有效靶向到 TAFs 并被 FAP α 特异性激活, Z-Gly-Pro 断裂进而释放 DOX 杀伤 TAFs。实验结果证实该前药在体外高质量浓度(5 μ g/mL) FAP α 的作用下, 24 h 便能有效释放 85.36% 的 DOX。为进一步考察该前药在肿瘤组织中的激活情况, 将其与高表达 FAP α 的小鼠乳腺癌(4T1)肿瘤组织匀浆孵育, 4 h 即释放 50% 的 DOX, 12 h 时 DOX 已释放完全; 然而在血浆、心、肝等组织匀浆中, 检测不到游离 DOX 的存在, 表明该前体药物在高表达 FAP α 肿瘤中释放, 而在正常组织中可稳定存在, 几乎不被激活。

除了以 Z-Gly-Pro 为骨架制备 FAP α 激活式前

药外,还有多种 FAP α 特异性裂解的多肽可以作为酶激活式前体药物的骨架。Brennen 等^[22]以 3 种 FAP α 特异性裂解肽(μ ASGPAGPA、 μ DSGETGP、 μ ERGETGP)为基本骨架,将其与细胞毒性药物毒胡萝卜素(TG)偶联成功构建成了 3 种酶激活式前体药物(μ ASGPACPA-A12ADT、 μ DSGETGP-A12ADT、 μ ERGETGP-S12ADT)。乳腺癌(MCF-7)细胞毒实验结果表明,这 3 种前体药物体外抗肿瘤效果显著,其 IC₅₀ 分别为 3.42、3.18 和 3.13 nmol/L。通过免疫荧光标记法定量分析给药后裸鼠乳腺癌移植瘤的 TAFs 数量,数据结果表明,3 种酶激活式前体药物均能降低肿瘤组织 70% 以上的 TAFs。由于 TAFs 数量的减少,肿瘤细胞的增殖受到影响,3 种酶激活式前体药物在体内具有显著的抗肿瘤活性。同理,Lebeau 等^[23]将一个由 26 个氨基酸组成的蜂毒肽与 FAP α 特异性裂解肽偶联合成了一类前体蛋白毒素。该前体蛋白毒素可被 FAP α 选择性激活,释放蜂毒前导肽杀伤 TAFs。裸鼠体内药效学实验表明,相较于不含 FAP α 特异性裂解肽的制剂,瘤内注射 FAP α 激活式前体蛋白毒素能显著抑制人乳腺癌和前列腺癌移植瘤的生长。

为进一步提高 FAP α 酶激活式前药的抗肿瘤效率,最新一篇研究报道称^[24]以 FAP α 裂解肽(Thr-Ser-Gly-Pro)为连接臂,将光敏分子锌酞菁(ZnPc)与抗肿瘤药物 DOX 共同偶联至连接臂上得到一种 FAP α 激活式前药,以期发挥光动力学疗法与化疗的协同抗肿瘤作用。该前药在生理环境下,锌酞菁的光敏活性和 DOX 的细胞毒性均受到抑制,表现出较低的抗肿瘤活性。而通过外界合适的光线照射和 FAP α 的激活作用,连接臂断裂进而触发光敏剂锌酞菁和 DOX 的同时释放,锌酞菁产生的活性氧簇(ROS)和 DOX 的细胞毒性作用均能显著诱导 TAFs 发生凋亡,两者联合使用能有效杀伤 TAFs,去除肿瘤细胞赖以生存的“土壤条件”进而抑制肿瘤细胞的增殖,其抗肿瘤效果优于酶激活式单一化疗前体药物的治疗。

综上所述,利用 TAFs 自身特异性高表达的 FAP α 来激活前体药物,导致连接臂断裂,药物快速释放,使药物能够有针对性地杀死肿瘤微环境细胞中的 TAFs,消除肿瘤细胞赖以生存的“土壤环境”,进而抑制肿瘤细胞的增殖以达到抗肿瘤的目的。

2 纳米载体靶向 TAFs 治疗策略

酶激活式前体药物除了构建能特异性识别 TAFs 表面受体的连接臂外,对治疗剂的化学结构及偶联量皆具有特殊的要求。相较于酶激活式前药,纳米载体具有结构稳定、载药量高、表面易于功能化等优势,在抗肿瘤药物递送领域具有广泛的应用。目前,靶向 TAFs 的纳米载体的构建主要基于“被动靶向”和“主动靶向”两种设计思路。被动靶向通常是利用肿瘤血管的高通透性和高滞留效应(enhanced permeability and retention, EPR),使得具有一定尺度的纳米载体(10~200 nm)经静脉注射后透过肿瘤血管壁,脱靶分布至靠近肿瘤血管内皮细胞的 TAFs;主动靶向则是利用受体与配体或抗原与抗体间的相互识别作用将纳米载体主动靶向至 TAFs,从而实现纳米载体在 TAFs 中的特异性蓄积^[25]。

2.1 被动靶向至 TAFs

研究人员将多烯紫杉醇和聚乙二醇分子通过酯键共价偶联至羧甲基纤维素骨架上,进而自组装形成粒径约为 120 nm 的纳米粒,该粒子通过 EPR 效应透过肿瘤血管壁后,脱靶分布于 TAFs^[26-27]。在原位鼠乳腺癌肿瘤(4T1)和原位人乳腺癌肿瘤(MDA-MB-231)模型中,通过免疫荧光标记对 TAFs 的标志物 α -SMA 进行染色,实验结果表明,该纳米粒能分别减少 82% 和 70% 的 TAFs 表达量,而游离的多烯紫杉醇对 TAFs 表达量几乎没有作用。此外,研究结果也证实该纳米制剂通过杀伤 TAFs,下调了 TAFs 所分泌的胶原蛋白的表达,改善了肿瘤通透性,利于治疗剂向肿瘤内部的深层次递送,使得多烯紫杉醇的抑瘤率高达 70%。纳米载体亦可将两种或两种以上的药物靶向递送到肿瘤部位,通过其脱靶分布杀死 TAFs 并发挥其协同杀伤肿瘤作用。Guo 等^[28]将化疗增敏剂雷帕霉素和抗肿瘤药物顺铂共同包载于聚乙二醇-聚乳酸羟基乙酸(PEG-PLGA)胶束的疏水内核,该共载纳米胶束粒径约为 50 nm 且分布均一,静脉注射后脱靶分布于 TAFs,通过杀死 TAFs,两药共递送能抑制肿瘤组织 80% 的胶原表达,而单顺铂仅能减少约 50% 的胶原成分,联合用药后的肿瘤通透性显著增加,药物得以向肿瘤内部进行深度递送,抗肿瘤效果显著提高。

鉴于TAFs在肿瘤分布位置的优越性,即靠近肿瘤血管内皮细胞,且具有旁分泌功能^[29],可分泌多种细胞因子及蛋白进入肿瘤微环境中,对肿瘤细胞的生长,侵袭和转移起着重要的调控作用。Miao等^[30]利用TAFs的上述两种特点,将分泌型肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(sTRAIL)DNA与带正电的鱼精蛋白通过静电作用压缩形成纳米粒,并将该纳米粒包载在脂质体中,其体内过程如图2所示,该载体通过脱靶效应被TAFs所摄取,(sTRAIL)DNA在TAFs中通过转录、翻译形成大量的sTRAIL蛋白,借助于TAFs的旁分泌功能,分泌至肿瘤微环境中,并穿过层层基质屏障,与肿瘤细胞表面的死亡受体结合,从而诱导肿瘤细胞凋亡,发挥抗肿瘤作用。

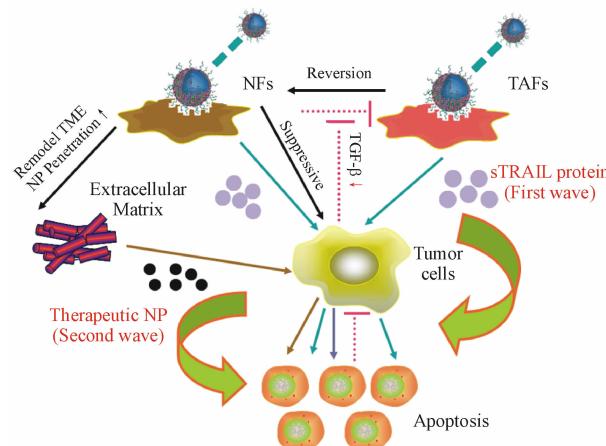


Figure 2 Off-target uptake of nanoparticles to TAFs^[30]

2.2 主动靶向至TAFs

尽管上述文献已经报道了纳米载药制剂通过脱靶效应被动靶向到TAFs,进而释放药物杀伤TAFs,削弱肿瘤组织的胞外基质屏障,提高纳米粒的深层次递送,增加化疗药的抗肿瘤效果。然而,该类型的纳米制剂并非由TAFs特异性摄取,大部分纳米粒通过EPR效应将会被肿瘤细胞所摄取,从而降低了纳米载药制剂在TAFs中的富集浓度,影响了其对TAFs的杀伤效果。TAFs表面通常高表达成纤维细胞激活蛋白(fibroblast activation protein, FAP)、 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)、波形蛋白(vimentin)、血小板生长因子受体(PDGFR)等^[3-4],将靶向此类分子的配体通过共价偶联或物理吸附到纳米载体的表面,构建主动靶向到TAFs的纳米载体,可显著提高TAFs对其的摄入量。

Chen等^[31-33]成功合成了表面修饰有FH多肽的二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇2000(DSPE-PEG2000-FH)纳米脂质体,用于负载小分子胞毒类药物Navitoclax(Nav)。该FH多肽可与TAFs主要分泌的肌腱蛋白C(Tenascin C, TNC)特异性结合,以达到主动靶向至TAFs的目的。实验结果表明,在小鼠肝癌模型中, FH-DSPE-PEG2000-Nav与对照组(DSPE-PEG2000-Nav)相比可显著杀伤TAFs,其TAFs的减少量是对照组的1.4倍,由于TAFs数量的下降,导致了TAFs所分泌的胶原蛋白受到抑制,减少了致密的细胞外基质,降低肿瘤间质压,从而达到重塑肿瘤微环境的目的。此外,该课题组还将该载药纳米脂质体与靶向肿瘤细胞的负载DOX的纳米粒(7pep-SSL-DOX)联合使用,旨在提高DOX的抗肿瘤效果^[34]。实验结果也证实,基于FH-DSPE-PEG2000-Nav对肿瘤微环境基质屏障的破坏作用,减少了细胞外基质,使得7pep-SSL-DOX在实体瘤中的穿透能力增强且增加了其在肿瘤深部的蓄积量,提高了DOX的抗肿瘤效果。

FAP α 是特异性表达于TAFs表面的一种抗原分子^[35],可用于设计主动靶向至TAFs的纳米载体。Ji等^[36]以FAP α 敏感的多肽Ac-ATKDATG-PAKTA-NH₂作为亲水链段,偶联上疏水性的C₁₈链,最终得到两亲性多肽偶联物CAP(Ac-ATK(C₁₈)DATGPAK(C₁₈)TA-NH₂)。CAP通过自组装将抗肿瘤药物DOX包封于其疏水内核,最终形成粒径约为100 nm的胶束。体外释放实验表明该胶束在FAP α 作用下连接臂断裂,仅3 h即可完全释放其所包载的DOX,而不含FAP α 敏感多肽连接臂的对照组作用48 h仅释放40%的DOX。Ji等还通过细胞实验考察了该纳米胶束在FAP α 高表达的TAFs中的摄取情况,结果表明,胶束和TAFs相互作用4 h后即可在胞内观察到明显的DOX荧光信号;而与FAP α 阴性的人脐带内皮细胞(HUVECs)孵育24 h,胞内仍未见明显的DOX荧光信号。该课题组还成功制备了九聚精氨酸-胆固醇两亲性偶联物,将DOX负载于疏水性内核形成表面带正电的聚合物胶束,然后通过静电吸附作用在该胶束表面包覆上靶向FAP α 的单克隆抗体(mAb)^[37]。该策略将主动靶向技术和穿膜技术相结合,能够更加有效地杀死TAFs,从而打破基质屏障,改善药物在

肿瘤组织的渗透和分布。荷瘤动物活体成像结果表明,该纳米载体尾静脉注射6 h后即可大量富集于肿瘤部位,24 h后处死小鼠分析其瘤内活体染料的荧光强度是非靶向对照制剂组的10倍。

3 总结与展望

TAFs 作为肿瘤微环境的主要细胞类型,在肿瘤的增殖和转移中具有重要作用。通过酶激活式前体药物和纳米载体制剂的构建成功靶向于TAFs,杀伤和干扰TAFs 的功能,从而抑制肿瘤部位新生血管的生成和重塑细胞外基质,促使肿瘤微环境“正常化”,进而彻底破坏肿瘤细胞赖以生存的“土壤环境”,提升化疗药物对肿瘤的治疗作用。不单单是TAFs,TAFs 与肿瘤细胞、免疫细胞,细胞外基质和内皮细胞的相互作用的过程涉及多种因子的参与,亦可作为肿瘤治疗的新靶点,然而其作用过程复杂,机制尚不明确,有待将来更进一步的研究与探索。

参 考 文 献

- [1] Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889 [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 1989, **8**(2): 98-101.
- [2] Katheder NS, Khezri R, O'Farrell F, et al. Microenvironmental autophagy promotes tumour growth [J]. *Nature*, 2017, **541**(7637): 417-420.
- [3] Ishii G, Ochiai A, Neri S. Phenotypic and functional heterogeneity of cancer-associated fibroblast within the tumor microenvironment [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, **99**(Pt B): 186-196.
- [4] Komohara Y, Takeya M. CAFs and TAMs: maestros of the tumour microenvironment [J]. *J Pathol*, 2017, **241**(3): 313-315.
- [5] Boju P, Quan L, Zheyu N, et al. Cancer-associated fibroblasts in pancreatic adenocarcinoma [J]. *Future Oncol*, 2015, **11**(18): 2603-2610.
- [6] Kumar MM, Davuluri S, Poojar S, et al. Role of estrogen receptor alpha in human cervical cancer-associated fibroblasts: a transcriptomic study [J]. *Tumour Biol*, 2016, **37**(4): 4409-4420.
- [7] Harati K, Daigeler A, Hirsch T, et al. Tumor-associated fibroblasts promote the proliferation and decrease the doxorubicin sensitivity of liposarcoma cells [J]. *Int J Mol Biol Med*, 2016, **37**(6): 1535-1541.
- [8] Fullár A, Dudás J, Oláh L, et al. Remodeling of extracellular matrix by normal and tumor-associated fibroblasts promotes cervical cancer progression [J]. *BMC Cancer*, 2015, **15**(1): 256.
- [9] Mahale J, Smagurauskaitė G, Brown K, et al. The role of stromal fibroblasts in lung carcinogenesis: a target for chemoprevention [J]. *Int J Cancer*, 2015, **138**(1): 30-44.
- [10] Arrigoni C, Luca P, Gilardi M, et al. Direct but not indirect co-culture with osteogenically differentiated human bone marrow stromal cells increases RANKL/OPG ratio in human breast cancer cells generating bone metastases [J]. *Mol Cancer*, 2014, **13**(1): 1-6.
- [11] Ma JC, Sun XW, Su H, et al. Fibroblast-derived CXCL12/SDF-1 α promotes CXCL6 secretion and co-operatively enhances metastatic potential through the PI3K/Akt/mTOR pathway in colon cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, **23**(28): 5167-5178.
- [12] Izumi D, Ishimoto T, Miyake K, et al. CXCL12/CXCR4 activation by cancer-associated fibroblasts promotes integrin β 1 clustering and invasiveness in gastric cancer [J]. *Int J Cancer*, 2016, **138**(5): 1207-1219.
- [13] Tan X, Fu Y, Chen L, et al. miR-671-5p inhibits epithelial-to-mesenchymal transition by downregulating FOXM1 expression in breast cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, **7**(1): 293-307.
- [14] Yang J, Lu Y, Lin YY, et al. Vascular mimicry formation is promoted by paracrine TGF- β and SDF1 of cancer-associated fibroblasts and inhibited by miR-101 in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Lett*, 2016, **383**(1): 18-27.
- [15] Owusu BY, Galemmo R, Janetka J, et al. Hepatocyte growth factor, a key tumor-promoting factor in the tumor microenvironment [J]. *Cancers*, 2017, **9**(4): 1-16.
- [16] Saito S, Morishima K, Ui T, et al. The role of HGF/MET and FGF/FGFR in fibroblast-derived growth stimulation and lapatinib-resistance of esophageal squamous cell carcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2015, **15**: 82.
- [17] Richards CD. Innate immune cytokines, fibroblast phenotypes, and regulation of extracellular matrix in lung [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2017, **37**(2): 52-61.
- [18] Chen B, Dai W, Mei D, et al. Comprehensively priming the tumor microenvironment by cancer-associated fibroblast-targeted liposomes for combined therapy with cancer cell-targeted chemotherapeutic drug delivery system [J]. *J Control Release*, 2016, **241**(1): 68-80.
- [19] Koczorowska MM, Tholen S, Bucher F, et al. Fibroblast activation protein- α , a stromal cell surface protease, shapes key features of cancer associated fibroblasts through proteome and degradome alterations [J]. *Mol Oncol*, 2016, **10**(1): 40-58.
- [20] Liao Y, Xing S, Xu B, et al. Evaluation of the circulating level of fibroblast activation protein α for diagnosis of esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2017, **8**(18): 30050-30062.
- [21] Huang S, Fang R, Xu J, et al. Evaluation of the tumor targeting of a FAP-based doxorubicin prodrug [J]. *J Drug Target*, 2011, **19**(7): 487-496.
- [22] 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.

- [23] Lebeau AM, Denmeade SR. Protease-activated pore-forming peptides for the treatment and imaging of prostate cancer [J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(3):659–668.
- [24] Ke MR, Chen SF, Peng XH, et al. A tumor-targeted activatable phthalocyanine-tetrapeptide-doxorubicin conjugate for synergistic chemo-photodynamic therapy [J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 127(1):200–209.
- [25] Miao L, Wang Y, Xiong Y, et al. Nanoparticle modulation of the tumor microenvironment enhances therapeutic efficacy of cisplatin [J]. *J Control Release*, 2015, 217(1):27–41.
- [26] Sanchez-Ruiz J, Quintela-Fandino M. Targeting the tumor stroma in breast cancer [J]. *Curr Breast Cancer Rep*, 2015, 7(1):71–79.
- [27] Ernsting MJ, Hoang B, Lohse I, et al. Targeting of metastasis-promoting tumor-associated fibroblasts and modulation of pancreatic tumor-associated stroma with a carboxymethylcellulose-docetaxel nanoparticle [J]. *J Control Release*, 2015, 206(1):122–130.
- [28] Guo S, Lin CM, Xu Z, et al. Co-delivery of cisplatin and rapamycin for enhanced anticancer therapy through synergistic effects and microenvironment modulation [J]. *ACS Nano*, 2014, 8(5):4996–5009.
- [29] De Vlieghere E, Verset L, Demetter P, et al. Cancer-associated fibroblasts as target and tool in cancer therapeutics and diagnostics [J]. *Virchows Arch*, 2015, 467(4):367–382.
- [30] Miao L, Liu Q, Lin CM, et al. Targeting tumor-associated fibroblasts for therapeutic delivery in desmoplastic tumors [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(3):719–731.
- [31] Chen B, Dai W, He B, et al. Current multistage drug delivery systems based on the tumor microenvironment [J]. *Theranostics*, 2017, 7(3):538–558.
- [32] Chen B, Dai W, Mei D, et al. Comprehensively priming the tumor microenvironment by cancer-associated fibroblast-targeted liposomes for combined therapy with cancer cell-targeted chemotherapeutic drug delivery system [J]. *J Control Release*, 2016, 241(1):68–80.
- [33] Chen B, Wang Z, Sun J, et al. A tenascin C targeted nanoliposome with navitoclax for specifically eradicating of cancer-associated fibroblasts [J]. *Nanomedicine*, 2015, 12(1):131–141.
- [34] Chen B, Dai W, Mei D, et al. Comprehensively priming the tumor microenvironment by cancer-associated fibroblast-targeted liposomes for combined therapy with cancer cell-targeted chemotherapeutic drug delivery system [J]. *J Control Release*, 2016, 241(1):68–80.
- [35] Fang J, Xiao L, Joo K, et al. A potent immunotoxin targeting fibroblast activation protein for treatment of breast cancer in mice [J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(4):1013–1023.
- [36] Ji T, Zhao Y, Ding Y, et al. Transformable peptide nanocarriers for expeditious drug release and effective cancer therapy via cancer-associated fibroblast activation [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2016, 55(3):1050–1055.
- [37] Ji T, Ding Y, Zhao Y, et al. Peptide assembly integration of fibroblast-targeting and cell-penetration features for enhanced antitumor drug delivery [J]. *Adv Mater*, 2015, 27(11):1865–1873.

· 校园信息 ·

我校“药理学和药理学”学科 进入QS世界大学学科排名全球百强

近日,QS全球教育集团在伦敦发布了第8年度QS世界大学学科排名,中国药科大学“药理学和药理学”学科(Pharmacy & Pharmacology)排名在51~100区段,与上年度的151~200区段相比有了大幅跃升。本次排名涵盖48个学科,评估了全球151个国家的1100多所高校。该排名结果来自过去6年全球权威学者对学科的全面评估、顶尖雇主对大学毕业生全球就业竞争力的综合评价,以及对最大文摘数据库Scopus中2200万学术文献及2亿引文数据的分析。据统计,国内“药理学和药理学”学科进入QS排名全球百强的共有3家:北京大学(29名)、中国药科大学(51~100)及复旦大学(51~100),我校也是本次进入全球百强的中国大陆29所大学之一。

此外,在日前自然出版集团更新的2018年自然指数排名中,我校位居自然指数综合排名中国内地高校第44位。在上海软科发布的2018年“中国最好大学排名”榜单上,我校位列第67位,较上年增长了4位。

近年来,随着我校迈进国家首批“双一流”高校建设行列,“药理学与毒理学”学科进入ESI世界排名前1%,药学学科在第4轮全国学科水平评估中获评A+,学校在各类世界排名中均实现了历史性突破,学科发展水平和学校综合实力不断攀升,极大地提高了学校的学科声誉和社会影响力,学校正向着建成国际知名的高水平研究型大学的目标不断迈进。

(来源:研究生院 蒋雅娴、许凤国)