

· 综述 ·

双级靶向纳米载体在脑肿瘤诊断和治疗方面的应用

高洪元^{1a}, 吴建勇^{1b}, 倪曙民² (1. 复旦大学附属华山医院静安分院, a. 肿瘤科; b. 临床药理科, 上海 200040; 2. 宁波大学附属医院肿瘤科, 浙江 宁波 315020)

[摘要] 血脑屏障的存在严重阻碍了脑肿瘤化疗药物向脑内递送。纳米粒、脂质体、胶束等纳米载体可显著增加药物的穿过血脑屏障转运的能力, 采用单一或双功能基制备的双级靶向纳米载体还可进一步增加药物的脑内递送及在脑肿瘤病变部位的浓集, 从而显著提高脑肿瘤的诊断和治疗效果。笔者主要介绍双级靶向纳米载体的设计思路、靶向功能基的最新研究进展, 为相关研究提供参考。

[关键词] 双级靶向; 纳米载体; 脑肿瘤; 诊断; 治疗

[中图分类号] R979.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2015)01-0009-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2015.01.003

Application of dual-targeting nano-carriers in diagnosis and therapy of brain tumors

GAO Hongyuan^{1a}, WU Jianyong^{1b}, NI Shumin² (1. Huashan Hospital Affiliated to Fudan University Jing'an Branch, a. Department of Oncology; b. Department of Clinical Pharmacology, Shanghai 200041, China; 2. Department of Oncology, Affiliated Hospital of Ningbo University, Ningbo 315020, China)

[Abstract] The delivery of therapeutical agents for brain tumors' treatment is enormously prevented by the presence of blood-brain barrier. Nano-carriers such as nano-particles, liposomes and micelles can significantly increase the transport of drugs across the blood-brain barrier. The dual-targeting nano-carriers modified by one or two functional groups can further increase the brain delivery of drugs as well as their accumulation in brain tumors, resulting in significant improvement in the diagnosis and therapy of brain tumors. This article mainly focused on the recent development of strategies and functional groups of dual-targeting nano-carriers, providing a reference for relevant investigations.

[Key words] dual-targeting; nano-carrier; brain tumor; diagnosis; therapy

脑肿瘤的诊断和治疗是目前医学领域的一项巨大挑战, 其主要原因是血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)的存在严重阻碍了药物的脑内递送, 绝大部分经血管给予的诊断试剂或治疗药物难以在脑组织中达到目标浓度^[1]。具有脑靶向特性的纳米载药系统可以增加药物的脑内递送, 这些系统的主要特点是纳米载体, 如脂质体、纳米粒、胶束等与可特异性结合于BBB的功能基结合在一起, 以受体介导、吸附介导、转运体介导等方式促进纳米载体穿过BBB进入脑组织, 比如转铁蛋白(Tf)、乳铁蛋白(Lf)等的修饰可显著增加脂质体的脑内转运, 增强药物的治疗效果^[2,3]。但是, 纳米载体在通过BBB后广泛分布于整个脑内, 减弱了药物在病变部位的治疗作用, 同时增加了药物、尤其是抗肿瘤药物对正常脑组织的损伤, 有可能引起严重的毒副作用。理

想的给药方式是药物跨过BBB后还能更多地浓集于病变区, 如脑肿瘤部位, 因此, 近年来“双级靶向”的概念逐渐兴起并受到重视, 其主要思路是首先利用靶向于BBB的功能基将药物递送入脑, 然后利用靶向于病变部位的功能基使药物浓集于目标区域, 从而在提高药物疗效的同时降低其毒副作用。笔者就双级靶向纳米药物载体在脑肿瘤诊断和治疗方面的应用现状做一介绍, 为其进一步研究提供参考。

1 单一功能基介导的双级靶向纳米载体

某些功能基既可以特异性结合于BBB, 也能高效结合于肿瘤组织或细胞, 因此, 仅以一种功能基修饰纳米载体就可实现双级靶向的目的, 具有这种性质的靶向功能基主要有 angiopep-2、胆碱衍生物、peptide 22肽、MT1-AF7p肽等, 下面分别对其进行介绍。

1.1 angiopep-2 angiopep-2 (TFFYGGSRGK-RNNFKTEEY)是目前研究最多的双级靶向功能基, 它是 Kunitz 型结构域的衍生肽, 可特异性结合

[作者简介] 高洪元, 本科, 主治医师。研究方向: 肿瘤治疗。Tel: 13916249373; E-mail: gaogaogen@163.com

于在 BBB 及胶质瘤细胞均过表达的低密度脂蛋白受体相关蛋白 1(LRP1),其胞吞转运能力及脑实质内的蓄积作用显著高于 Tf、Lf 及抗生物素蛋白,而且它不是外排泵 P-糖蛋白的底物,这有利于减少药物载体在脑内皮细胞上的外排^[4]。

Xin 等^[5,6]设计了 angiopep-2 共价结合的聚乙二醇-聚己内酯纳米粒(ANG-NP),用于脑胶质瘤的治疗。与未修饰的纳米粒(NP)相比,ANG-NP 在人恶性胶质瘤 U87 MG 细胞上的内吞作用显著增加。抗增殖和细胞凋亡实验表明,载紫杉醇的 ANG-NP 具有明显的抑制 U87 MG 细胞的作用。以 BBB 单层膜模型,如脑毛细血管内皮细胞(brain capillary endothelial cells, BCECs)考察纳米粒的体外跨 BBB 特性,结果显示,angiopep-2 修饰后纳米粒的转运率显著增加,而且单层膜下层的 U87 MG 细胞的活性明显降低。ANG-NP 在体外 3D 肿瘤球和体内胶质瘤上的渗透、分布和蓄积均明显高于 NP。与泰素和 NP 相比,载紫杉醇的 ANG-NP 的抗胶质瘤作用显著增强。初步安全性实验表明,连续 7 d 静脉给予小鼠空白 ANG-NP 100 mg/(kg·d),未见血液系统、肝、肾及脑组织产生急性毒性。同时, Xin 等^[7]还以异硫氰酸若丹明 B 为荧光探针考察了 ANG-NP 的脑靶向转运机制:ANG-NP 主要是通过穴样凹陷介导和网格蛋白介导的胞吞作用进入 BCECs,其细胞摄取呈时间、浓度及能量依赖性;angiopep-2 修饰后纳米粒在皮质层、侧脑室、第三脑室及海马处的蓄积量明显增加;采用游离的低密度脂蛋白受体相关蛋白(LRP)的配体(如 angiopep-2 或载脂蛋白)作为特异性受体抑制剂可显著抑制 ANG-NP 的 BCECs 摄取、体外 BBB 模型转运的穿透性及体内脑组织的渗透性,说明 ANG-NP 的脑靶向作用可能是通过 LRP 受体介导的。

Huang 等^[8]将 angiopep-2 以双功能基 PEG 连接在聚合物 PAMAM 上,然后与 DNA 复合,形成 PAMAM-PEG-angiopep/DNA 纳米粒。细胞摄取机制表明,该纳米粒可通过内涵体/溶酶体通路进入细胞核。与未经 angiopep-2 修饰的纳米粒及未 PEG 化的纳米粒相比,靶向纳米粒在脑组织尤其在肿瘤部位的分布明显增加。与其他各组及市售替莫唑胺相比,靶向纳米粒可诱导更广泛的肿瘤细胞凋亡。在体内抑制脑肿瘤实验中,靶向纳米粒与替莫唑胺组的荷瘤小鼠的中位生存期分别为 61 d 和 49 d,显著高于其他各组。

Ren 等^[9]制备了 angiopep-2 修饰的 PEG 化的氧化多壁碳纳米管的双级靶向递药系统(O-MWNTs-PEG-ANG),用于增强阿霉素对脑胶质瘤的治疗效

果。体外细胞实验表明,angiopep-2 的修饰可显著增加 BCECs 及脑胶质瘤 C6 细胞对碳纳米管的摄取,且大部分碳纳米管进入细胞溶酶体内。体内荧光成像实验证实,O-MWNTs-PEG-ANG 不仅可较多地进入脑组织内,更能蓄积于脑肿瘤部位。载阿霉素的 O-MWNTs-PEG-ANG 的 C6 细胞毒性高于阿霉素、对荷胶质瘤小鼠的中位生存期的延长作用也优于阿霉素。另外,以 BCECs 和 C6 细胞毒性、血液学分析及 CD68 免疫组化分析评价 O-MWNTs-PEG-ANG 的生物安全性,结果显示其毒性低、生物相容性良好。以组织病理学分析评价载阿霉素 O-MWNTs-PEG-ANG 的生物安全性,结果显示其心脏毒性低于阿霉素。这些结果显示 O-MWNTs-PEG-ANG 是一种理想的双级靶向递药系统,有助于提高脑胶质瘤的治疗效果,但碳纳米管本身的毒性仍然存在争议,较大剂量入脑的安全性可能需要进一步实验的证实。

1.2 胆碱衍生物 胆碱衍生物首先由 Li 等^[10]设计合成,并证实其脑靶向特性。脑毛细血管内皮细胞上分布着大量的特异性转运体,用于脑组织的营养供给,这些转运体可高效转运特定的营养物质进入脑内。胆碱转运体就是其中的典型代表,它在 BBB 上广泛分布,并可转运大量胆碱穿过 BBB,因而可作为脑靶向递药的靶点。同时,脑胶质瘤的恶性程度高,需要摄入大量的胆碱来合成膜磷脂,因而在胶质瘤细胞上,包括胆碱转运体样蛋白(CTL1)在内的胆碱转运体是过表达的^[11]。因此,可与胆碱转运体高效结合的胆碱衍生物是脑肿瘤潜在的双级靶向功能基。

Li 等^[12]将阿霉素插入到 Trail 质粒中形成稳定的复合物,并以树状聚左旋赖氨酸(DGL)压缩该复合物形成纳米共给药系统,然后以胆碱衍生物修饰该共给药系统。U87 MG 细胞摄取实验中,胆碱衍生物的修饰显著增加了共给药系统的摄取率和细胞杀伤作用。与单用一种药物及未修饰的系统相比,胆碱衍生物的修饰增加了共给药体系诱导的体内外细胞凋亡。荧光成像结果显示,胆碱衍生物的修饰明显增加了共给药系统在小鼠脑肿瘤部位的蓄积,同时减少了其在肝、脾的分布。体内抑制 U87 MG 移植瘤实验中,胆碱衍生物修饰的共给药系统组的荷瘤小鼠的中位生存期(47 d)显著优于未修饰的共给药系统组(37 d)和游离阿霉素组(32 d),证实了该靶向共给药系统的优势。另外,以胆碱衍生物修饰的 DGL 包封钆造影剂也可明显增强其对脑胶质瘤的磁共振(MRI)诊断效果^[13]。

1.3 peptide 22 肽 peptide 22 肽(Ac-[cMPRL-RGC]c-NH₂)是经噬菌体展示技术筛选出的多肽,

对 BBB 和脑胶质瘤过表达的低密度脂蛋白受体 (LDLR) 具有高亲和力, 而且它不会与内源性的低密度脂蛋白发生竞争性抑制, 有利于纳米载体的有效递送^[14]。Zhang 等^[15]采用 ELISA 实验验证了 LDLR 在大鼠胶质瘤 C6 细胞及 BCECs 上高表达, 并证实其在大鼠心肌 H9c2(2-1) 细胞上低表达。细胞摄取实验表明, peptide-22 肽的修饰显著增加了 C6 细胞、BCECs 对 PEG-PLA 纳米粒的摄取, 但是 H9c2(2-1) 细胞的摄取量未增加, 同时, 游离的 peptide-22 肽可显著抑制 C6 细胞、BCECs 对修饰后纳米粒的摄取。细胞摄取机制实验表明, C6 细胞、BCECs 对纳米粒的摄取具有能量依赖性, 并通过穴样凹陷介导及网格蛋白介导的内吞作用进入细胞。在体外 BBB 模型上, peptide-22 肽的修饰显著增加了纳米粒穿过 BBB 转运的能力以及 BBB 下层 C6 细胞的凋亡, 而且这些作用可被游离的 peptide-22 所抑制。体外及体内荧光成像显示, peptide-22 肽修饰的纳米粒可穿过 BBB 并显著增加纳米粒在脑胶质瘤部位的蓄积。同时, peptide-22 肽修饰的纳米粒可明显增加体内肿瘤细胞凋亡, 并显著延长荷脑胶质瘤小鼠的中位生存期。这些结果表明, peptide-22 肽是一种高效的双级靶向功能基, 可介导纳米载体向脑胶质瘤的转运。

1.4 MT1-AF7p 肽 虽然在胶质瘤发生的同时一般会伴随着 BBB 通透性的增加, 但是血-肿瘤屏障 (brain-tumor barrier, BTB) 仍然存在, 其低通透性是限制抗肿瘤药物递送的主要障碍; 同时, 到达肿瘤部位的药物难以向胶质瘤内部渗透也是治疗效果较差的原因之一。

膜型基质金属蛋白酶 1 (MT1-MMP) 表达于多数的新生血管和胶质瘤细胞, 与胶质瘤的发生密切相关, 是胶质瘤靶向治疗的潜在靶点。经噬菌体展示技术筛选获得的 MT1-AF7p 肽 (HWKHLHNT-KTFL) 就是对 MT1-MMP 具有高亲和性的多肽^[16]。Gu 等^[17]制备了 MT1-AF7p 肽修饰的 PEG-PLA 纳米粒 (MT1-NP), 并考察其体内外靶向性效果。C6 胶质瘤细胞摄取实验显示, MT1-NP 的细胞内蓄积量显著高于未修饰纳米粒, 主要摄取方式是能量依赖性的巨胞饮和脂筏介导的内吞。体内荧光成像及胶质瘤分布实验表明, MT1-AF7p 肽的修饰显著增加了纳米粒穿过 BTB 转运的能力及在胶质瘤实质内的蓄积。体外 C6 肿瘤球实验表明, MT1-NP 可高效地进入肿瘤球内并显著增加紫杉醇对肿瘤球的抑制作用。体内抑制 C6 胶质瘤实验中, 与未修饰的纳米粒相比, MT1-NP 显著延长了荷瘤小鼠的中位生存期 (48 d 与 32 d 之比), 证实了 MT1-AF7p 的靶向效果。

这些具有双级靶向特性的功能基多为人工合成的多肽类化合物, 结构简单, 性质较为稳定, 适合工业化生产, 尤其是被广泛证实靶向效果的 angiopep-2, 有望在近年应用于临床研究中。

2 双功能基介导的双级靶向纳米载体

由于某些特异性受体仅高表达于 BBB 或脑肿瘤细胞, 或者功能基在经过第一级屏障时不能继续发挥作用, 这就需要多个功能基的配合使用以提高靶向效率, 如靶向于 BBB 的 Tf、TGN 肽等与靶向于脑肿瘤的叶酸、RGD 肽等配合使用。

2.1 TGN 肽与 AS1411 适体的配合使用 TGN 肽 (TGNKALHPHNG) 是经噬菌体展示技术获得的、可特异性结合于 BBB 的多肽, 以其修饰纳米粒后可显著增加纳米粒的脑内递送^[18]。AS1411 适体是一种富含鸟嘌呤的寡核苷酸, 可结合于在 C6 胶质瘤细胞浆膜高表达的核仁蛋白, 从而增强与其相连的纳米粒的抗肿瘤作用^[19]。

Gao 等^[20]采用 TGN 肽和 AS1411 适体修饰 PEG-PCL 纳米粒, 构建了脑胶质瘤级联递药系统。体外细胞摄取和 3D 肿瘤球渗透实验证实, 该系统不仅可以结合于 bEnd. 3 内皮细胞和 C6 肿瘤细胞, 还可以穿透内皮细胞单层和肿瘤细胞到达肿瘤球的内部, 这在胶质瘤治疗中极为重要。体内荧光成像实验进一步证实, 双级靶向纳米粒的脑内分布特性 (胶质瘤内荧光强度、胶质瘤/正常脑组织荧光强度比) 显著优于单修饰及未修饰的纳米粒。体内抑瘤实验中, 载多西紫杉醇的双级靶向纳米粒显示了最好的抗胶质瘤作用, 明显延长了荷胶质瘤小鼠的中位生存期。

2.2 Tf 与叶酸的配合使用 Tf 可与 BBB 上高表达的 II 型跨膜糖蛋白-转铁蛋白受体 (TfR) 特异性结合, 以受体介导的方式穿过 BBB, 也是目前研究最多的 BBB 靶向功能基。叶酸受体在许多肿瘤细胞中过表达, 并随着肿瘤恶性程度的提高而增多, 因而可作为肿瘤靶向功能基。Gao 等^[21]将 Tf 和叶酸修饰在脂质体上, 制备了载多柔比星的双级靶向脂质体。在体外 bEnd. 3 BBB 模型中, 双级靶向脂质体组的细胞中药物蓄积、P 糖蛋白表达及药物穿过 BBB 转运的能力均显著优于未修饰及单修饰的脂质体。体内分布实验表明, 双级靶向脂质体可透过 BBB, 并主要分布于脑肿瘤部位。体内抑瘤实验中, 双级靶向脂质体可减小肿瘤的体积并延长荷 C6 脑胶质瘤大鼠的生存期。双级靶向脂质体增加了脑肿瘤的治疗效率, 并减小了多柔比星的毒性, 显示了良好的脑靶向作用。

2.3 Tf 与 RGD 肽的配合使用 RGD 肽是经噬菌

体展示技术筛选得到的三肽,可特异性结合于肿瘤细胞过表达的整合素受体,将其制成五元环化结构[如 c(RGDfK)、c(RGDfC)、c(RGDyK)、c(RGDyC)等]时其稳定性和结合特性还会有所提高^[22]。Zhang 等^[23]构建了 Tf 修饰的包载 c(RGDfK)-紫杉醇结合物的胶束(TRPM),并评价了其靶向效率、抗胶质瘤活性及体内外毒性。与未修饰胶束相比,Tf 的修饰使 BCECs 对胶束的摄取增加了 2.4 倍,提高了静脉注射后药物在脑内的蓄积。随后,c(RGDfK)-紫杉醇结合物从胶束中释放出来,并靶向结合于整合素过表达的胶质瘤细胞,从而显著延长了其在胶质瘤及肿瘤旁组织的滞留。更重要的是,TRPM 具有更强的体内抗胶质瘤活性,该组荷颅内 U87 MG 胶质瘤小鼠的中位生存期(42.8 d)显著长于 Tf 修饰的紫杉醇胶束组(39.5 d)、未修饰的紫杉醇胶束组(34.8 d)、泰素组(33.6 d)及生理盐水组(34.5 d)。另外,TRPM 没有引起小鼠体重的下降,而且其毒性低于 Tf 修饰的紫杉醇胶束。

2.4 Tf 与他莫昔芬的配合使用 他莫昔芬是一种选择性雌激素受体调节剂,可逆转多药耐药蛋白对药物的外排,有可能会抑制 BBB 和肿瘤细胞上表达的药物外排转运体,从而增加药物穿过 BBB 的转运能力及肿瘤细胞的摄取能力^[24]。Tian 等^[25]以他莫昔芬和 Tf 修饰了包载表柔比星的脂质体,并以 C6 胶质瘤细胞、C6 肿瘤球、体外 BBB 模型及荷 C6 脑胶质瘤大鼠来评价该脂质体的体内外特性。体外实验中,双修饰脂质体显示出最强的抑制 C6 胶质瘤细胞或肿瘤球的作用,还可显著增强穿过 BBB 的转运能力及靶向于脑肿瘤细胞的作用。体内抑制胶质瘤实验中,双修饰脂质体组的荷瘤大鼠的中位生存期显著长于单修饰及未修饰的脂质体,说明两种靶向功能基发挥了协同作用。

类似的双功能基系统还有 Tf 与麦胚凝集素(WGA)的配合使用^[26]、他莫昔芬与 WGA 的配合使用^[27]等,这里不再赘述。

使用两种不同作用的功能基来实现双级靶向作用时,可根据需要灵活调整两种功能基的比例,以达到脑肿瘤治疗的最佳效果,这使其明显优于单功能基修饰的双级靶向系统。但是,在纳米载体上修饰两种功能基、尤其是修饰 Tf 等大分子时工艺繁杂,结果的重现性也较差,实验思路的设计和实施仍需进一步改进。

3 小结

如何使药物高效地穿过 BBB 并靶向浓集于脑肿瘤部位一直是医药领域研究的热点和难点,“双级靶向”概念的提出给相关研究带来了新的希望,同时

这种思路也逐渐扩展到其他中枢神经系统疾病的靶向治疗中。在过去几年中,双级靶向纳米载体的研究取得了许多有价值的成果,使其成为前景广阔的脑肿瘤治疗策略。但是现有的双级靶向策略主要是对原有的单一靶向策略的延伸,靶向效果有待进一步的提高,而且靶向系统的制备也较为复杂,其临床应用的价值尚不可知,因此,双级靶向纳米载体尚需更深入地研究来补充、完善和验证。

【参考文献】

- [1] Partridge WM. BBB-Genomics: creating new openings for brain-drug targeting[J]. *Drug Discov Today*, 2001, 6(8): 381-383.
- [2] van Rooy I, Mastrobattista E, Storm G, *et al.* Comparison of five different targeting ligands to enhance accumulation of liposomes into the brain[J]. *J Control Release*, 2011, 150(1): 30-36.
- [3] Chen H, Qin Y, Zhang Q, *et al.* Lactoferrin modified doxorubicin-loaded procationic liposomes for the treatment of gliomas[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2011, 44(1-2): 164-173.
- [4] Demeule M, Currie JC, Bertrand Y, *et al.* Involvement of the low-density lipoprotein receptor-related protein in the transcytosis of the brain delivery vector angiopep-2[J]. *J Neurochem*, 2008, 106(4): 1534-1544.
- [5] Xin H, Jiang X, Gu J, *et al.* Angiopep-conjugated poly(ethylene glycol)-co-poly(ϵ -caprolactone) nanoparticles as dual-targeting drug delivery system for brain glioma[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(18): 4293-4305.
- [6] Xin H, Sha X, Jiang X, *et al.* Anti-glioblastoma efficacy and safety of paclitaxel-loading angiopep-conjugated dual targeting PEG-PCL nanoparticles[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(32): 8167-8176.
- [7] Xin H, Sha X, Jiang X, *et al.* The brain targeting mechanism of angiopep-conjugated poly(ethylene glycol)-co-poly(ϵ -caprolactone) nanoparticles[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(5): 1673-1681.
- [8] Huang S, Li J, Han L, *et al.* Dual targeting effect of angiopep-2-modified, DNA-loaded nanoparticles for glioma[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(28): 6832-6838.
- [9] Ren J, Shen S, Wang D, *et al.* The targeted delivery of anti-cancer drugs to brain glioma by PEGylated oxidized multi-walled carbon nanotubes modified with angiopep-2[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(11): 3324-3333.
- [10] Li J, Zhou L, Ye D, *et al.* Choline-derivate-modified nanoparticles for brain-targeting gene delivery[J]. *Adv Mater*, 2011, 23(39): 4516-4520.
- [11] Machová E, O'Regan S, Newcombe J, *et al.* Detection of choline transporter-like 1 protein CTL1 in neuroblastoma x glioma cells and in the CNS, and its role in choline uptake[J]. *J Neurochem*, 2009, 110(4): 1297-1309.
- [12] Li J, Guo Y, Kuang Y, *et al.* Choline transporter-targeting and co-delivery system for glioma therapy[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(36): 9142-9148.

- kosaponins in Bupleurum by rapid resolution liquid chromatography with evaporative light scattering detection [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2009, 49(4): 1048-1055.
- [7] 薛 燕, 顾好粮. HPLC-ELSD 法测定浙贝母中主要生物碱的含量[J]. *药学报*, 2005, 40(6): 550-552.
- [8] 黄林芳, 陈士林, 刘 辉, 等. HPLC-ELSD 测定不同加工方法川贝母中 3 种生物碱[J]. *中成药*, 2009, 10(31): 1560-1564.
- [9] 钱 敏, 彭 锐, 马 鹏. 太白贝母中几种主要生物碱的 HPLC-ELSD 测定[J]. *重庆中草药研究*, 2011, 12(2): 24-30.
- [10] 王海涛, 冯志琼, 蔡海燕, 等. HPLC-ELSD 法测定舒血宁注射液配伍溶液中内酯含量[J]. *世界中医药*, 2011, 11(6): 530-531.
- [11] 白 娟, 张 洁, 李成网. HPLC-ELSD 法测定银杏酮酯软胶囊中萜类内酯的含量[J]. *化学分析计量*, 2012, 1(21): 64-66.
- [12] 方惠娟, 毕开顺, 钱忠直, 等. HPLC-DAD-ELSD 测定藜藜中 5 个活性成分含量[J]. *药物分析杂志*, 2012, 32(6): 966-969.
- [13] 高 颖, 高文远, 董 玄, 等. HPLC-ELSD 法测定血府逐瘀胶囊中苦杏仁苷、芍药苷和柚皮苷[J]. *中草药*, 2009, 11(40): 1756-1758.
- [14] 李素梅, 江志强, 孙冬梅. 三七消散丸质量标准研究[J]. *中医研究*, 2010, 7(23): 17-20.
- [15] 桑育黎, 郝延军. 通窍鼻炎颗粒质量标准研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(17): 83-85.
- [16] 张志斐, 肖 蓉, 袁志芳, 等. 河北道地药材知母 HPLC-ELSD 指纹图谱研究[J]. *药物分析杂志*, 2006, 26(11): 1569-1573.
- [17] 曹 进, 徐 燕, 张永知, 等. 清开灵注射液 HPLC-ELSD 指纹图谱建立及质量相关性研究[J]. *分析化学*, 2004, 32(4): 469-473.
- [18] Petfitts K, Gellaizeau I, Elfakir C, *et al.* Evaporative light scattering detection for in-line monitoring of stopped-flow liquid chromatography-nuclear magnetic resonance analysis of compounds with weak or no chromophore groups[J]. *J Sep Sci*, 2002, 25(9): 593-600.
- [19] 严诗楷, 辛文峰, 罗国安, 等. 应用高效液相色谱-二极管阵列检测器-蒸发光散射检测器联用技术同时测定清开灵注射液中的五类有效成分[J]. *色谱*, 2005, 5(23): 482-486.
- [20] 成洪达, 邢占芬, 李 彤, 等. 双检测器串联色谱柱分析六味地黄丸[J]. *四川大学学报*, 2011, 1(48): 159-162.
- [21] Dalisay DS, Molinski TF. NMR quantitation of natural products at the nanomole scale[J]. *J Nat Prod*, 2009, 72(4): 739-744.
- [22] Johnson TA, Sohn J, Inman WD, *et al.* Natural product libraries to accelerate the high-throughput discovery of therapeutic leads[J]. *J Nat Prod*, 2011, 74(12): 2545-2555.
- [23] Camp D, Davis RA, Campitelli M, *et al.* Drug-like properties: guiding principles for the design of natural product libraries[J]. *J Nat Prod*, 2012, 75(1): 72-81.
- [24] Adnani N, Michel CR, Bugni TS. Universal quantification of structurally diverse natural products using an evaporative light scattering detector[J]. *J Nat Prod*, 2012, 75(4): 802-806.
- [收稿日期] 2013-03-28 [修回日期] 2013-12-04
[本文编辑] 陈 静

(上接第 12 页)

- [13] Li J, Huang S, Shao K, *et al.* A choline derivate-modified nano-probe for glioma diagnosis using MRI[J]. *Sci Rep*, 2013, 3: 1623.
- [14] Malcor JD, Payrot N, David M, *et al.* Chemical optimization of new ligands of the low-density lipoprotein receptor as potential vectors for central nervous system targeting[J]. *J Med Chem*, 2012, 55(5): 2227-2241.
- [15] Zhang B, Sun X, Mei H, *et al.* LDLR-mediated peptide-22-conjugated nanoparticles for dual-targeting therapy of brain glioma[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(36): 9171-9182.
- [16] Zhu L, Wang H, Wang L, *et al.* High-affinity peptide against MT1-MMP for *in vivo* tumor imaging[J]. *J Control Release*, 2011, 150(3): 248-255.
- [17] Gu G, Gao X, Hu Q, *et al.* The influence of the penetrating peptide iRGD on the effect of paclitaxel-loaded MT1-AF7p-conjugated nanoparticles on glioma cells[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(21): 5138-5148.
- [18] Li J, Feng L, Fan L, *et al.* Targeting the brain with PEG-PLGA nanoparticles modified with phage-displayed peptides[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(21): 4943-4950.
- [19] Guo J, Gao X, Su L, *et al.* Aptamer-functionalized PEG-PLGA nanoparticles for enhanced anti-glioma drug delivery[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(31): 8010-8020.
- [20] Gao H, Qian J, Cao S, *et al.* Precise glioma targeting of and penetration by aptamer and peptide dual-functioned nanoparticles[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(20): 5115-5123.
- [21] Gao JQ, Lv Q, Li LM, *et al.* Glioma targeting and blood-brain barrier penetration by dual-targeting doxorubicin liposomes[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(22): 5628-5639.
- [22] Paleček J, Dräger G, Kirschning A. A practical large-scale synthesis of cyclic RGD pentapeptides suitable for further functionalization through 'click' chemistry[J]. *Synthesis*, 2011, (4): 653-661.
- [23] Zhang P, Hu L, Yin Q, *et al.* Transferrin-modified c[RGDfK]-paclitaxel loaded hybrid micelle for sequential blood-brain barrier penetration and glioma targeting therapy[J]. *Mol Pharm*, 2012, 9(6): 1590-1598.
- [24] Sugimoto Y, Tsukahara S, Imai Y, *et al.* Reversal of breast cancer resistance protein-mediated drug resistance by estrogen antagonists and agonists[J]. *Mol Cancer Ther*, 2003, 2(1): 105-112.
- [25] Tian W, Ying X, Du J, *et al.* Enhanced efficacy of functionalized epirubicin liposomes in treating brain glioma-bearing rats[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2010, 41(2): 232-243.
- [26] He H, Li Y, Jia XR, *et al.* PEGylated Poly(amidoamine) dendrimer-based dual-targeting carrier for treating brain tumors[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(2): 478-487.
- [27] Du J, Lu WL, Ying X, *et al.* Dual-targeting topotecan liposomes modified with tamoxifen and wheat germ agglutinin significantly improve drug transport across the blood-brain barrier and survival of brain tumor-bearing animals[J]. *Mol Pharm*, 2009, 6(3): 905-917.
- [收稿日期] 2013-11-12 [修回日期] 2014-04-21
[本文编辑] 陈 静