

· 综述 ·

信号转导及转录激活因子3抑制剂研究进展

刘航¹, 赵庆杰², 徐伟¹ (1. 福建中医药大学药学院, 福建福州 350100; 2. 海军军医大学药学院, 上海 200433)

[摘要] 信号转导及转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)是一种信号转录蛋白。STAT3的异常激活与细胞的增殖、分化、癌变等密切相关,其在乳腺癌、胰腺癌、淋巴瘤、肺癌等癌干细胞中存在异常表达。因此,抑制STAT3的异常表达已成为抗炎免疫、抗肿瘤治疗的一种新思路。

[关键词] STAT3; 抑制剂; 抗肿瘤

[中图分类号] R734.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2021)01-0004-05

[DOI] 10.12206/j.issn.1006-0111.202006024

Research progress of STAT3 inhibitors

LIU Hang¹, ZHAO Qinjie², XU Wei¹ (1. School of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350100, China; 2. School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) is a signal transcription protein that exists in the cytoplasm. The abnormal activation of STAT3 is closely related to cell proliferation, differentiation, and canceration. It has abnormal expression in cancer stem cells such as breast cancer, pancreatic cancer, lymphoma, and lung cancer. Therefore, inhibiting the abnormal expression of STAT3 has become a new approach for antitumor therapy.

[Key words] STAT3; inhibitor; antitumor

信号转导和转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)是一种信号转录蛋白^[1]。该蛋白在结构上主要有N末端、卷曲螺旋、DNA结合、连结、SH2和转录激活区域6个位置域^[2]。现有的研究表明,STAT3抑制剂可靶向作用于STAT3蛋白的不同结构区域,抑制其在细胞中的表达,为抗炎、抗癌治疗提供思路^[3-4]。

1 STAT3作用机制

近年来研究者对STAT3蛋白的探索不断加深,对其在体内的活化机制也有清晰的发现^[5]。STAT3在细胞质中分析信号、转导,在细胞核中转录激活^[6]。STAT3蛋白在细胞中扮演着重要角色,可影响细胞的生长凋亡机制,研究者们观察到失控的STAT3在异常激活中会导致细胞发生恶性转化,对肿瘤细胞的形成和发展具有重要影响^[7]。

STAT3的激活可通过各种细胞因子、生长因子和激素与细胞表面的受体结合而实现。在

Janus激酶(JAK)-STAT3信号途径中,细胞因子与细胞膜上的蛋白受体结合,成为二聚体。二聚体在细胞质中募集并激活JAK激酶蛋白,激活的JAK蛋白磷酸化受体酪氨酸残基。随后,STAT3的Tyr705残基被JAKs磷酸化,STAT3蛋白被活化再形成二聚体后,从细胞质转移到细胞核中,与特异性DNA反应元件结合,最终调节STAT3靶基因的表达^[8]。

STAT3的每个结构域各有其独特的生物作用。STAT3的N末端结构域对STAT3二聚体核易位以及DNA结合具有重要作用;卷曲螺旋结构域对STAT3与各种蛋白质的协同效应具有一定影响。DNA结构域可匹配特殊的DNA序列,然后形成STAT3-DNA复合物。连接区域参与细胞转录系统的相互作用。SH2结构域对于STAT3二聚化也至关重要。因为在肿瘤细胞中的过度激活现象,以及抗STAT3的抑制剂对于抗炎免疫具有良好效果,STAT3已成为近年来药物研发的一个热门方向,研究人员纷纷投入巨大热情,不断挖掘STAT3的医药价值^[9-10]。

2 STAT3抑制剂分类

STAT3抑制剂可靶向作用于STAT3蛋白,抑

[作者简介] 刘航,硕士研究生,研究方向:药物化学,Email: liuhang417@163.com

[通信作者] 徐伟,博士生导师,研究方向:中西医结合药理学研究,Email: 2000017@fjtc.edu.cn

制其在癌细胞中的磷酸化、二聚化以及核易位,使其转录功能丧失,有可能为疾病治疗提供新方向^[11]。

2.1 靶向 N 端区域

Turkson 等^[12]研究了 STAT3 的结合肽 PY*LKTK(Y*代表磷酸酪氨酸)在体外破坏 STAT3 活性的能力。核提取物中 PY*LKTK 的存在会导致 STAT3 的 DNA 结合活性水平显著降低,因此破坏了核易位。作为肽直接抑制 STAT3 的功能重要性的证据,发现 PY*LKTK-mts(mts,膜移位序列)可在体内选择性抑制组成型和配体诱导的 STAT3 激活。此外, PY*LKTK-mts 可抑制 Src 癌蛋白的转化。Turkson 通过确定了抑制 STAT3 信号转导的最小肽,为使用该肽作为新型拟肽药物进行临床治疗 STAT3 异常激活的疾病提供了概念基础。

Timofeeva 等^[13]在表征 STAT3-N 末端域的选择性抑制剂 ST3-H2A2 的作用中,观察到该化合物使凋亡基因强烈激活,在癌细胞中诱导细胞凋亡。通过 DNA-chip 技术和平铺人类启动子阵列技术,发现响应 ST3-H2A2 的基因在表达激活的同时会伴随着 STAT3 染色质结合而改变。此外,将 siRNA 敲低可证实 ST3-HA2A 对基因表达和染色质结合的影响是 STAT3 依赖性的,而 C/EBP 同源蛋白(CHOP)启动子的 STAT3 结合区位于癌细胞中染色质的 DNase I 超敏位点中,而不是未转化细胞中,这表明 STAT3 结合和抑制作用极有可能与染色质结构有关。因此我们猜想,STAT3-N 末端选择性抑制剂可调节癌细胞凋亡基因的表达,促使细胞凋亡,为癌症治疗提供新方案。

2.2 靶向卷曲-螺旋区域

Huang 等^[14]使用计算机虚拟筛选(AlloFinder)的途径对 STAT3 的 C 端卷曲螺旋区域(CCD)进行匹配,通过对分数排名前 15 的化合物进行生物测定,筛得理论最佳化合物 K116(图 1)。在此化合物的作用下,荧光偏振显示 STAT3 的 IC₅₀ 值为 7.99 μmol/L。在免疫印迹实验中,STAT3 的 Y705 磷酸化被抑制,而上游的激酶 Src 及其磷酸化无影响。同时,在肿瘤细胞株 MDAMB-468 及 DU145 中, K116 表现出对 STAT3 很强的抑制, IC₅₀ 为 4.46 和 23.85 μmol/L,表明 K116 具有良好的特异性抑制 STAT3 的作用。从 K116 的研究历程来看,未来进行虚拟筛选的计算化学方法将逐步成为药物研发的一种趋势,在此趋势发展的初期,我们还需要不断改进底层算法并完善数据库内容。

2.3 靶向 DNA 结合域

Huang 等^[15]通过使用改进的虚拟筛选策略靶

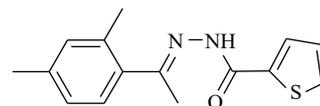


图 1 化合物 K116 的化学结构

向 STAT3 的 DNA 结合域(DBD),得到了靶向 STAT3-DBD 的小分子化合物 inS3-54(图 2)。采用 [³²P] 标记的 DNA 双链探针及电泳迁移率变动分析表明, inS3-54 选择性抑制 STAT3 与 DNA 的结合,而对 STAT1 无影响。与非癌细胞相比, inS3-54 优先抑制癌细胞的增殖,抑制 STAT3 下游靶基因的表达和 STAT3 原位结合染色质。因为 inS3-54 不与 SH2 结构域相连接,不抑制 STAT3 二聚化,但可以抑制 STAT3 与基因组 DNA 的结合。inS3-54 代表了一种新型探针,对于开发靶向 STAT3 的 DBD 域特异性抑制剂具有积极意义。

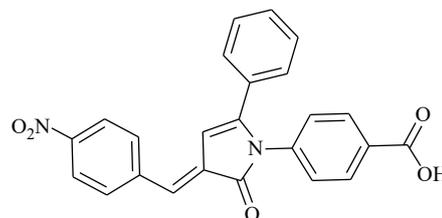


图 2 化合物 inS3-54 的化学结构

Buettner 等^[16]为了证明化合物 C48(图 3)可作为 STAT3 的选择性抑制剂,使用定点诱变和多种生化技术,探明 C48 将 STAT3 中的 Cys468 烷基化的过程。进一步研究证明, C48 会在 STAT3 过度表达的肿瘤细胞系中阻止 STAT3 核易位,导致小鼠体内肿瘤生长的显著抑制。这些发现表明, STAT3 中的 Cys468 代表了一个新的治疗干预位点,并推测烷基化有望成为 STAT3 相关类型癌症的潜在治疗方法。

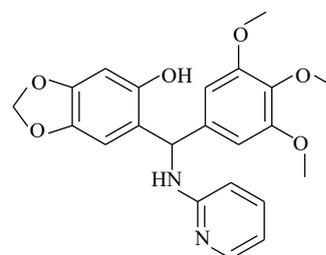


图 3 化合物 C48 的化学结构

2.4 靶向 SH2 结构域

Cheng 等^[17]研究化合物 6-OAP(图 4)与肺癌细胞的作用关系,发现该化合物在 H1975 和 A549 细胞中以剂量和时间依赖性的方式抑制了 STAT3 的转录(抑制位点 Tyr705),进而抑制由 IL-

6 等细胞因子诱导的 STAT3 的活化、磷酸化与二聚体的形成。6-OAP 在 STAT3 的 SH2 结构域与 Ser611/Ser613/Arg609 形成氢键, 阻碍 IL-6 诱导的 STAT3 磷酸化, 对肺癌细胞和对 S 期激酶相关蛋白转录有抑制作用。药理实验表明, 6-OAP 抑制静脉注射肺癌细胞的 SCID 小鼠的肿瘤生长。6-OAP 的效果优异, 毒副作用较小, 有望进一步挖掘其药用价值。

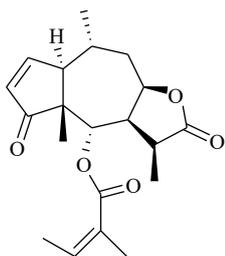


图 4 化合物 6-OAP 的化学结构

Schust 等^[18]从化学数据库中通过模拟筛选得到化合物 Stattic(图 5)。Stattic 能有效抑制 STAT3 的 SH2 结构域, 对 STAT3 的激活、二聚化和核易位等关键步骤有阻滞作用。将 MDA-MB-231 和 MDA-MB-435S 细胞在指定浓度下用 Stattic 处理 2 h, 对 STAT3、p-STAT3 和其他信号分子 (JAK1/JAK2 等) 的全细胞裂解物进行蛋白质印迹分析, 证明了 Stattic 对 STAT3 的磷酸化有显著的抑制效应, 且其特异选择性较高, 有潜力成为高效的 STAT3 抑制剂。

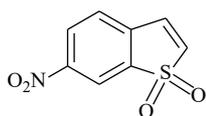


图 5 化合物 Stattic 的化学结构

Chen 等^[19]通过传统的有机合成方法得到了化合物 HJC0152(图 6), 发现其对人乳腺癌和胰腺癌细胞显示出比氯硝柳胺相似或更高的效力。经过结构修饰后(将苯环上的烷氧基改为氨基)的 HJC0152 显示出优异的水溶性, 与氯硝柳胺相比提高了约 3 300 倍。在光学显微镜的观察下, 将 MDA-MB-231 乳腺癌细胞用化合物 HJC0152 处理 48 h, 观察细胞形态变化, 发现细胞周期进程被抑制, 细胞凋亡变得更加常见。在带有乳腺肿瘤异种移植物的裸鼠中, HJC0152 显著抑制了肿瘤的生长。从这些结果中推测, 具有更好水溶性的化合物 HJC0152 有望被开发成用于癌症治疗的口服生物利用剂。

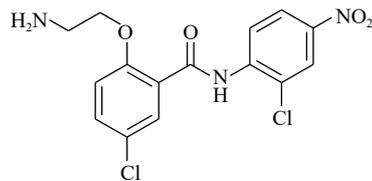


图 6 化合物 HJC0152 的化学结构

Shin 等^[20]首次报道了隐丹参酮(图 7)抗癌活性是通过抑制 STAT3 实现的。隐丹参酮可快速抑制 DU145 人前列腺癌细胞中的 STAT3 的 Tyr705 磷酸化, 降低 STAT3 下游靶蛋白的表达。隐丹参酮抑制 STAT3 磷酸化是由独立于 JAK2 的机制引起的, 且不影响上游酪氨酸激酶。隐丹参酮可直接与 STAT3 分子结合(STAT3 的 SH2 结构域), 抑制其二聚化, 并下调细胞周期蛋白 D1、Bcl-xL 和 survivin 的表达, 使 G0-G1 期的细胞蓄积, 降低 STAT3 转录调控活性。这些结果表明, 隐丹参酮是良好的 STAT3 靶向抑制剂。

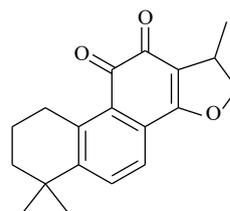


图 7 隐丹参酮的化学结构

Iwamoto 等^[21]研究发现, 苯达莫司汀(BENDA, 图 8)作为一种烷化剂, 对多种癌症具有临床活性, 包括但不限于非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病和多发性骨髓瘤等。BENDA 可以选择性结合细胞中的 STAT3 并抑制其活性, BENDA 在体外选择性地拮抗 STAT3-SH2 结构域 ($IC_{50}=7.4 \mu\text{mol/L}$), 而不是其他含有 SH2 的蛋白质(拮抗 STAT1-SH2 的 IC_{50} 为 $60 \mu\text{mol/L}$)。BENDA 结合到 STAT3 中的半胱氨酸残基 Cys550 和 Cys712 位置上, 从而抑制 SH2 与相应的 p-Tyr 肽的结合。

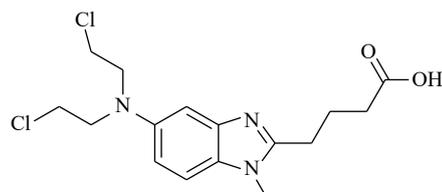


图 8 苯达莫司汀的化学结构

Chang 等^[22]研究发现, STAT3 抑制剂 BBI608(图 9)是降低 EGFR 阳性肺癌细胞系细胞活力的潜在药物。BBI608 可降低组蛋白甲基转移酶 G9a 介导的表皮生长因子受体 3 表达, 抑制 EGFR

阳性肺癌(包括 EGFR E746-A750 HCC827、WT-A549 和 T790 M H1975)的细胞活力。在与阿法替尼的对照实验中, BBI608 更为明显地降低了 A549 和 H1975 细胞的生存能力, 并降低了 A549 的细胞迁移。因此, BBI608 极有潜力成为 EGFR 阳性肺癌的治疗药物。

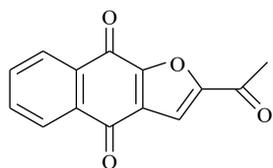


图9 化合物 BBI608 的化学结构

研究表明, STAT3 在各种类型的癌症中被组成性激活, 并且直接参与癌细胞的免疫调节。Shastri 等^[23]对骨髓增生异常综合征(MDS)和急性髓性白血病(AML)患者的造血干细胞和祖细胞群体进行转录组分析, 发现 STAT3 存在异常激活现象, 而敲除 STAT3 后, 体内白血病细胞的生长也受到了抑制, 各类癌基因在恶性细胞中的表达也随之下降。

3 结语

STAT3 在多种实体瘤和血液性肿瘤中会过度激活, 对肿瘤的发生和发展有着重要影响。因此, STAT3 作为治疗肿瘤的新靶点已被研究人员所认同; 同时, STAT3 抑制剂对抗炎免疫有重要作用, 在类风湿性关节炎等疾病研究中颇有成效。21 世纪以来, STAT3 抑制剂的临床前研究不断深入, 但进入临床使用的药物却很少。因此, 研发高效、低毒的 STAT3 抑制剂仍将是一种挑战。近年来, 研究人员将多种天然产物(如雷公藤红素等)作为先导化合物, 合成了更有效的小分子化合物, 通过不断筛选、评价和选择活性大、特异性强的 STAT3 抑制剂, 将中西医药物治疗与放疗、化疗结合, 这可能是今后的 STAT3 研究方向之一, 为抗肿瘤以及抗炎免疫研究提供新方向。

【参考文献】

- [1] BANERJEE K, RESAT H. Constitutive activation of STAT3 in breast cancer cells: a review[J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(11): 2570-2578.
- [2] QIN J J, YAN L, ZHANG J, et al. STAT3 as a potential therapeutic target in triple negative breast cancer: a systematic review[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 195.
- [3] 孙思博, 金时代, 郭人花. STAT3 在非小细胞肺癌耐药中的研究进展[J]. *中国肺癌杂志*, 2019, 22(7): 457-463.
- [4] ZHANG W D, YU W Y, CAI G P, et al. A new synthetic derivative of cryptotanshinone KYZ3 as STAT3 inhibitor for triple-negative breast cancer therapy[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(11): 1098.
- [5] 王雨辰, 陈越, 季鸣, 等. STAT3 靶点抑制剂 Bt354 抗前列腺癌作用及其分子机制研究[J]. *药学报*, 2019, 54(10): 1851-1857.
- [6] XU L Y, SHI L X, QIU S S, et al. Design, synthesis, and evaluation of cyanopyridines as anti-colorectal cancer agents via inhibiting STAT3 pathway[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 3369-3381.
- [7] DAI X X, YIN C T, ZHANG Y, et al. Osthole inhibits triple negative breast cancer cells by suppressing STAT3[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 322.
- [8] MCHUGH J. Systemic sclerosis: STAT3 - A key integrator of profibrotic signalling[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2017, 13(12): 693.
- [9] LIU L, LIU F B, HUANG M, et al. Circular RNA ciRS-7 promotes the proliferation and metastasis of pancreatic cancer by regulating miR-7-mediated EGFR/STAT3 signaling pathway[J]. *HBPDI*, 2019, 18(6): 580-586.
- [10] YU H, LEE H, HERRMANN A, et al. Revisiting STAT3 signalling in cancer: new and unexpected biological functions[J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(11): 736-746.
- [11] CHEN Q, LV J, YANG W W, et al. Targeted inhibition of STAT3 as a potential treatment strategy for atherosclerosis[J]. *Theranostics*, 2019, 9(22): 6424-6442.
- [12] TURKSON J, RYAN D, KIM J S, et al. Phosphotyrosyl peptides block Stat3-mediated DNA binding activity, gene regulation, and cell transformation[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(48): 45443-45455.
- [13] TIMOFEEVA O A, TARASOVA N I, ZHANG X P, et al. STAT3 suppresses transcription of proapoptotic genes in cancer cells with the involvement of its N-terminal domain[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(4): 1267-1272.
- [14] HUANG M, SONG K, LIU X Y, et al. AlloFinder: a strategy for allosteric modulator discovery and allosterome analyses[J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(W1): W451-W458.
- [15] HUANG W, DONG Z Z, WANG F, et al. A small molecule compound targeting STAT3 DNA-binding domain inhibits cancer cell proliferation, migration, and invasion[J]. *ACS Chem Biol*, 2014, 9(5): 1188-1196.
- [16] BUETTNER R, CORZANO R, RASHID R, et al. Alkylation of cysteine 468 in Stat3 defines a novel site for therapeutic development[J]. *ACS Chem Biol*, 2011, 6(5): 432-443.
- [17] CHENG X, LIU Y Q, WANG G Z, et al. Proteomic identification of the oncoprotein STAT3 as a target of a novel Skp1 inhibitor[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(2): 2681-2693.
- [18] SCHUST J, SPERL B, HOLLIS A, et al. Stattic: a small-molecule inhibitor of STAT3 activation and dimerization[J]. *Chem Biol*, 2006, 13(11): 1235-1242.
- [19] CHEN H J, YANG Z D, DING C Y, et al. Discovery of O-alkylamino tethered niclosamide derivatives as potent and orally

- bioavailable anticancer agents[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2013, 4(2): 180-185.
- [20] SHIN D S, KIM H N, SHIN K D, et al. Cryptotanshinone inhibits constitutive signal transducer and activator of transcription 3 function through blocking the dimerization in DU145 prostate cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(1): 193-202.
- [21] IWAMOTO K, UEHARA Y, INOUE Y, et al. Inhibition of STAT3 by anticancer drug bendamustine[J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0170709.
- [22] CHANG Y F, LIM K H, CHIANG Y W, et al. STAT3 induces G9a to exacerbate HER3 expression for the survival of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors in lung cancers[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 959.
- [23] SHASTRI A, CHOUDHARY G, TEIXEIRA M, et al. Antisense STAT3 inhibitor decreases viability of myelodysplastic and leukemic stem cells[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(12): 5479-5488.
- [收稿日期] 2020-06-07 [修回日期] 2020-08-28
[本文编辑] 李睿旻

(上接第 3 页)

抗肿瘤和降低毒性方面表现出良好的应用前景,但目前 NCTD 新型制剂中普遍存在包封率、载药率低等问题,因此,有待研究者进一步优化制备方法和载体材料,运用制剂新技术改善包封率和载药率,相信 NCTD 新型制剂会更好的应用于药剂学领域。

【参考文献】

- [1] ZHANG Z H, YANG L, HOU J, et al. Promising positive liver targeting delivery system based on arabinogalactan-anchored polymeric micelles of norcantharidin[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018, 46(sup3): S630-S640.
- [2] CHANG C, ZHU Y Q, TANG X T, et al. The anti-proliferative effects of norcantharidin on human HepG2 cells in cell culture[J]. *Mol Biol Rep*, 2011, 38(1): 163-169.
- [3] LAWRENCE M, REES G D. Microemulsion-based media as novel drug delivery systems[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2000, 45(1): 89-121.
- [4] 李柏, 朱立峰, 张亚妮, 等. 去甲斑蝥素两种注射剂型小鼠急性毒性比较[J]. *中西医结合学报*, 2007, 5(1): 74-77.
- [5] WANG S B, GUO S R, CHENG L. Disodium norcantharidate loaded poly(Epsilon-caprolactone) microspheres I. Preparation and evaluation[J]. *Int J Pharm*, 2008, 350(1-2): 130-137.
- [6] 李琦, 范忠泽, 李先茜, 等. 去甲斑蝥素微球介入治疗大鼠肝癌疗效及其机制研究[J]. *中西医结合学报*, 2006, 4(4): 378-383.
- [7] 吴卫平, 王宁. 微球用于肝癌介入治疗中的效果观察[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2016, 23(S2): 22-23.
- [8] 文庆怡, 张光宇, 周晓峰, 等. 去甲斑蝥素-N-乳糖酰壳聚糖/丝素蛋白微球在兔体内的抗肿瘤作用[J]. *中国新药杂志*, 2014, 23(9): 1075-1080.
- [9] LIN X, ZHANG B, ZHANG K R, et al. Preclinical evaluations of norcantharidin-loaded intravenous lipid microspheres with low toxicity[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2012, 9(12): 1449-1462.
- [10] 李素珍, 刘为萍, 朱静, 等. 去甲斑蝥素立方液晶纳米粒制备及体外释放度研究[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(12): 5566-5568.
- [11] CAPAN Y, WOO B H, GEBREKIDAN S, et al. Preparation and characterization of poly (D, L-lactide-co-glycolide) microspheres for controlled release of poly(L-lysine) complexed plasmid DNA[J]. *Pharm Res*, 1999, 16(4): 509-513.
- [12] 郑连英. 甲壳低聚糖的研究进展[J]. *材料科学与工程*, 1999, 17(3): 97-100.
- [13] ELGADIR M A, UDDIN M S, FERDOSHH S, et al. Impact of chitosan composites and chitosan nanoparticle composites on various drug delivery systems: a review[J]. *J Food Drug Anal*, 2015, 23(4): 619-629.
- [14] 徐晓莉, 李晓森, 王钦, 等. 人肝肿瘤细胞SMMC-7721、HepG2对去甲斑蝥素-半乳糖修饰壳聚糖纳米粒的摄取及S180荷瘤小鼠在体抗肿瘤活性的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(15): 3661-3664.
- [15] DING X Y, HONG C J, LIU Y, et al. Pharmacokinetics, tissue distribution, and metabolites of a polyvinylpyrrolidone-coated norcantharidin chitosan nanoparticle formulation in rats and mice, using LC-MS/MS[J]. *Int J Nanomedicine*, 2012, 7: 1723-1735.
- [16] 张亚会. 甘草次酸囊泡包裹的N-乳糖酰壳聚糖纳米粒的制备及质量评价[D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2016.
- [17] 李文渊, 童丽, 热增才旦. 纳米胶束作为药物载体的研究进展[J]. *中国执业药师*, 2009, 6(12): 36-40.
- [18] 王琳, 陆丹玉, 方晨. 去甲斑蝥素纳米胶束的制备及抑瘤作用研究[J]. *中国药房*, 2017, 28(19): 2680-2684.
- [19] 王琳, 张雅娟, 杨智钧, 等. 碳酸酐酶IX抗体修饰去甲斑蝥素纳米胶束的肺靶向性研究[J]. *中药药理与临床*, 2017, 33(1): 52-56.
- [20] HE C, HU Y P, YIN L C, et al. Effects of particle size and surface charge on cellular uptake and biodistribution of polymeric nanoparticles[J]. *Biomaterials*, 2010, 31(13): 3657-3666.
- [21] 顾宗林, 王佳明, 郭哲宁, 等. 去甲斑蝥素脂质体的制备及其体外释放特性的研究[J]. *抗感染药学*, 2012, 9(4): 277-280.
- [22] 周奕, 叶建林. 乳糖化-去甲斑蝥素磷脂复合物pH敏感型脂质体肝靶向抗肿瘤活性研究[J]. *中草药*, 2014, 45(19): 2803-2808.
- [23] 周奕, 许静玉, 管敏, 等. 乳糖化-去甲斑蝥素磷脂复合物及其pH敏感型脂质体的制备[J]. *中国新药杂志*, 2011, 20(17): 1631-1638.
- [24] 熊友香, 汤红霞, 马瑞, 等. 去甲斑蝥素/粉防己碱双载药脂质体的制备工艺及体外释放性质考察[J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(12): 2531-2536.
- [25] 张莉. 肝靶向去甲斑蝥素微乳的研究[D]. 成都: 四川大学, 2004.
- [收稿日期] 2020-04-08 [修回日期] 2020-06-29
[本文编辑] 李春德