

## · 综述 ·

## 核苷酸适体在靶向给药系统中的应用进展

熊 叶<sup>1</sup>, 台宗光<sup>1,2</sup>, 李 强<sup>1</sup> (1. 第二军医大学附属长海医院, 上海 200433; 2. 解放军 92330 部队医院, 山东 青岛, 266102)

**[摘要]** 适体, 即体外合成筛选得到的能特异性地与靶分子结合的一段寡核苷酸序列。由于其独特的性质, 在靶向给药系统中有着广阔的应用前景, 目前已成为靶向给药研究领域的热点。综述了适体在靶向给药系统中的优势及其应用进展, 并对其应用前景和面临的问题进行分析。

**[关键词]** 核苷酸适体; 靶向给药; 应用进展

**[中图分类号]** R943 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2015)06-0490-05

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2015.06.003

## Application progress of nucleic acid aptamers in targeted drug delivery system

XIONG Ye<sup>1</sup>, TAI ZongGuang<sup>1,2</sup>, Li Qiang<sup>1</sup> (1. Changhai Hospital Affiliated to Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Hospital of CPLA No. 92330 Troop, Qingdao 266102, China)

**[Abstract]** Aptamers are single stranded oligonucleotides that have high affinity and specificity towards a wide range of target molecules. Owing to the indispensable advantages, aptamers have wildly prospects and have become a research hotspot in targeted drug delivery system (TDDS). In this article, application advantage and progress of aptamers in TDDS were briefly reviewed, the problems and prospects were also discussed.

**[Key words]** nucleic acid aptamers; targeted drug delivery; application progress

核苷酸适体(nucleic acid aptamers)简称适体, 是在体外合成并经过指数式富集法配体进化技术(systematic evolution of ligands by exponential enrichment, SELEX)筛选得到的一段 DNA 或 RNA 序列, 该序列有独特的三维结构, 能以极高的亲和力特异性地与靶分子或靶细胞结合<sup>[1]</sup>。适体技术在靶向给药系统中的应用已有 10 多年的历史, 并在近几年越发受到国内外研究者的关注。适体与靶分子的结合与抗原-抗体结合作用相似, 且适体具有明显优于抗体的许多特性, 如靶分子范围广、与配体作用的亲和力高、特异性强、稳定性高、安全、经济、制备方法简单等优点。因此, 适体在纳米靶向给药系统中的应用有着极大的优势与前景。

靶向给药系统是目前药物输送系统领域的研究热点。主动靶向给药是通过特异性的分子靶头介导, 将药物输送到一类特定的细胞, 选择性地作用于

细胞, 以提高药物治疗效果或减轻药物不良反应的一种治疗方法。适体主要应用于主动靶向给药系统, 作为靶头协助实现药物的靶向治疗, 在靶向给药领域展现了广阔的应用前景<sup>[2]</sup>。本文综述了近年来核苷酸适体在靶向给药系统研究领域中的应用进展, 并对其应用前景和面临的问题进行了分析。

## 1 SELEX 适体筛选技术介绍

最初的 SELEX 是在不同的实验室独立进行的。这种技术主要是基于迭代的体外扩增技术与酶联反应, 应用了包括将近 1 015 个分子的寡核苷酸库, 以指数级富集每一轮筛选到的能与靶分子特异性结合的寡核苷酸配基(aptamer)<sup>[3]</sup>。SELEX 的靶范围很广, 几乎任何一种可以想到的蛋白质、肽类物质、小分子有机物, 甚至复杂的混合物, 都可筛到与之相匹配的寡核苷酸配基, 而且特异性极强。目前应用最多的是 2 种 SELEX 方法。

**1.1 传统的 SELEX** 传统的 SELEX 应用了包括将近 1 015 个分子的寡核苷酸库, 通过靶定结合位点、移除 DNA、绑定序列的洗脱、放大和净化, 最后测序候选适配子。传统的 SELEX 需要多道筛选(6~15 次循环), 虽然方法有效但是容易丢失个别具有强亲和力的适体, 因为这些适体容易被高效扩

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(No. 81170060)

**[作者简介]** 熊 叶, 硕士研究生, 住院医师. E-mail: xiongye0104@163.com

**[通讯作者]** 李 强, 教授, 主任医师. 研究方向: 支气管哮喘、慢性阻塞性肺病及肺部肿瘤的基础及临床研究. E-mail: liqressh@hotmail.com

增的弱亲和力适体掩盖。为了打破这种局限性,用高通量测序快速识别高亲和力的寡核苷酸适配子的方法及高通量适体筛选(HAPI screen)方法得以产生,这2种方法能够有效、特异性地筛选出高亲和力的适体<sup>[3]</sup>。

**1.2 基于细胞层面的 SELEX** 基于细胞层面的 SELEX (cell-SELEX) 是一种能产生与细胞特异性结合的 DNA 适体。例如,一种肿瘤细胞系能够用来作为靶点,产生能与之特异性结合的 DNA 适体。以能与培养出的特定靶细胞结合的单链 DNA 库作为筛选库的 cell-SELEX 已经开始被应用<sup>[3]</sup>。

## 2 适体在靶向给药系统中的优势

靶向给药系统的传统靶头主要是抗体、多肽、叶酸、透明质酸等与细胞表面某一靶点有亲和力的物质。但这些靶头物质在实际应用中存在难以克服的缺陷,例如单克隆抗体存在免疫原性、稳定性差、制备困难等问题,多肽、叶酸和透明质酸等小分子的靶点单一、亲和力低,这些都限制了靶向给药系统的临床应用和产业化进程。

与传统的抗体等靶头相比,适体保持着许多优势<sup>[4]</sup>。①适体易于合成和修饰,可以利用寡核苷酸合成技术体外合成,组成适体的核苷酸还可以根据需要进行硫代、卤代、甲基化等修饰,以提高其稳定性、亲和力和穿透力。②适体是一种小分子物质,与靶标结合力强且组织穿透力强,更有利于其穿透组织。③免疫原性和毒性较低,细胞生物相容性好。④适体的稳定性好,无论是以粉末或溶液形式存在,在体内、外均可保持较长时间的稳定。

近年来随着 SELEX 适体筛选技术的发展,也使得新适体的筛选变得更加容易。由于具备以上这些优势,适体可以说是靶向给药系统理想的靶头之一,特别是在癌症和某些感染性疾病的治疗方面。核酸适体作为抑制剂能抑制肿瘤生长过程中的相关靶蛋白,抑制肿瘤细胞增殖或促进凋亡。例如,首先进入临床研究的抑癌适体药物 AS1411,它对肿瘤细胞的作用主要是调节核酶活性,损伤 DNA,导致细胞凋亡。

## 3 适体介导的几种纳米靶向给药系统

与传统的给药方式相比,靶向给药系统可以将药物输送到特定的细胞或组织,因而受关注程度越来越高。适体介导的靶向给药系统在疾病治疗研究中有广泛的应用,特别是纳米材料和 SELEX 适体筛选技术的发展,使得适体介导的靶向治疗在理论

上可以针对任何病变细胞。近 10 年来,研究者已将核苷酸适体应用于靶向给药系统的研究,修饰了 DNA 或 RNA 适体的给药系统可以实现对靶细胞的选择性给药,因而可在提高治疗效果的同时降低药物毒性。

**3.1 前列腺特异性膜抗原适体介导的靶向给药系统** 前列腺特异性膜抗原(PSMA)是一种跨膜蛋白,在前列腺癌组织中具有特异的高表达,而在前列腺以外组织中只有少量表达,可作为前列腺癌组织的标记,被认为是靶向给药中最有意义的靶标。Lupold 等<sup>[5]</sup>于 2002 年首次筛选出以 PSMA 为靶标的 A9 和 A10 两种 RNA 适体,随后这两种适体在靶向给药方面有了许多应用。Farokhzad 等<sup>[6,7]</sup>利用连接了 A10 适体的 PEG-PLA 纳米载体包裹荧光标记的右旋糖酐,与对照组相比,该给药系统能高效且有选择性地药物递送到前列腺癌细胞系 LNCaP 细胞中,该小组随后将包裹药物换为多西他赛,通过裸鼠移植瘤模型对该给药系统进行评价,显示出较好的抗肿瘤效果,并明显降低了多西他赛的不良不良反应。

**3.2 CD4 适体介导的靶向给药系统** CD4 是主要表达于辅助性 T (Th) 细胞的一种糖蛋白,是 T 细胞抗原受体(T cell receptor, TCR)识别抗原的共受体(co-receptor),CD4 分子也是 HIV 病毒的受体,HIV 病毒的攻击对象主要是 CD4 阳性细胞。靶向 CD4 蛋白的 RNA 适体由 Kraus 等<sup>[8]</sup>于 1998 年发现,Guo 等<sup>[9]</sup>利用噬菌体 phi29 RNA (pRNA, packing RNA) 将 CD4 适体与 siRNA 结合在一起,通过 CD4 介导的内吞作用将 siRNA 导入到细胞内。Khaled 等<sup>[10]</sup>认为噬菌体 phi29 RNA 存在环状结构(R 环或 L 环),siRNA 和 CD4 适体可以进入噬菌体 phi29 RNA 的环状结构,实现 siRNA 或 CD4 适体与噬菌体 phi29 RNA 的结合,而 phi29 RNA 又可形成二聚体或三聚体,以此实现 siRNA 与 CD4 适体的连接。研究证实形成的二聚体可进入 CD4 阳性的 T 淋巴细胞,沉默 siRNA 的目标基因。

**3.3 表皮生长因子受体适体介导的靶向给药系统** 表皮生长因子受体(EGFR)是细胞表面的一种配体蛋白,属于 EGF 受体家族的一员。研究表明,许多实体肿瘤中存在 EGFR 的异常表达,EGFR 与肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移、凋亡及血管生成有关,并且 EGFR 还可以介导参与细胞的内吞过程<sup>[11]</sup>。Li 等<sup>[12]</sup>于 2010 年利用体外纤维素过滤膜筛选法发现了以人 EGFR 为靶标的 J18 适体,并将 J18 适体以非共价结合的方式连接在黄金纳米粒的表面,随后

的研究证实 J18 适体连接黄金纳米粒后,能够使细胞增加 EGFR 介导的内吞,同时减少非 EGFR 介导的内吞。

### 3.4 酪氨酸蛋白激酶 7 适体介导的靶向给药系统

酪氨酸蛋白激酶 7 (PTK7) 是蛋白酪氨酸激酶的一个亚型,在胚胎发育和上皮形成中扮演重要角色。某些急性髓系白血病 (AML) 细胞中有 PTK7 的大量表达,并且 PTK7 的表达与 AML 细胞的迁移和耐药有关<sup>[13]</sup>。Shangguan 等<sup>[14]</sup>于 2006 年报道了一种对 CCRF-CEM 细胞 (急性 T 淋巴细胞白血病细胞系) 有亲和力的 sgc8 适体,后来研究发现 sgc8 适体的靶点为 CCRF-CEM 细胞表面高表达的 PTK7, sgc8 适体还可以通过受体介导的内吞作用进入到细胞内,因此 sgc8 适体可以作为配体用于针对急性 T 淋巴细胞白血病的靶向给药系统<sup>[15]</sup>。Huang 等<sup>[16]</sup>把 sgc8 适体的 5' 端巯基化,通过巯基 (-SH) 与阿霉素相连形成适体-阿霉素复合物,该复合物不仅对细胞具有靶向亲和作用,而且在进入细胞后、在溶酶体的酸性环境下,巯基与阿霉素的连接可以断开,释放出游离的阿霉素发挥抗癌作用。Kang 等<sup>[17]</sup>构建了 PTK7 适体-脂质体靶向给药系统,把 sgc8 适体通过 PEG 与右旋糖酐介导的脂质体相连接,每个脂质体上平均连接 250 个 sgc8 适体。因此对细胞有很强的靶向亲和力,研究证实该给药系统能够将模型药物高效递送到目标细胞中。

### 3.5 MUC1 适体介导的靶向给药系统

MUC1 蛋白是由 muc1 基因表达的高度糖基化 (糖基化 > 50%)、高分子量的跨膜蛋白,属于肿瘤表面的一类生物标志物,在一些上皮来源的癌细胞中特异性高表达<sup>[18]</sup>。研究还发现 MUC1 蛋白与细胞的内吞作用密切相关,MUC1 蛋白可以介导细胞外物质内吞进入溶酶体并释放到细胞质中,因此特别适合作为适体的靶点<sup>[19, 20]</sup>。Ferreira 等<sup>[21]</sup>筛选出了一种以 MUC1 蛋白为靶点的适体,该适体与上皮来源的肿瘤细胞有很高的亲和力,药物二氢卟吩 E6 与该适体连接后,通过内吞作用进入细胞的药物量明显增加,超过单用二氢卟吩 E6 对照组的 500 倍,并且在缺少 MUC1 的 O-肽聚糖 (适体的结合位点) 细胞上,没有发现二氢卟吩 E6 的药物毒性作用。这一研究表明,MUC1 适体可以用于介导药物靶向上皮来源的肿瘤细胞。

### 3.6 HIV gp120 适体介导的靶向给药系统

gp120 蛋白是 HIV 病毒表面的一种糖蛋白,可与 CD4 分子结合,参与 HIV 病毒感染 T-CD4 淋巴细胞的过程<sup>[22]</sup>。Zhou 等<sup>[23]</sup>把 gp120 适体和针对

HIV-1 tat/rev 基因的 siRNA 连接起来,该复合物能与 HIV 病毒表面的 gp120 特异性结合,并随 HIV 病毒一同进入 T 细胞,siRNA 在细胞内下调 tat/rev 基因的转录,抑制 HIV 病毒的复制。并且由于 gp120 适体本身可以减少 HIV 感染 T 细胞,而 siRNA 又可沉默目的基因 HIV-1 tat/rev,所以这种适体-siRNA 的复合物具有双重抗病毒作用。

### 3.7 NCL 适体介导的靶向给药系统

核仁素 (nucleolin, NCL) 又称 C23,是真核细胞核仁中的一种蛋白质,参与核糖体的生物合成与成熟,以及胚胎发育、细胞增殖与生长、胞质分裂、染色体复制等过程。虽然几乎所有细胞中都含有 NCL, NCL 却只在部分肿瘤细胞表面有特异的高表达。AS1411 适体的靶点是 NCL, AS1411 适体与 NCL 结合后的复合物通过内吞作用进入癌细胞,产生抑制癌细胞增殖的作用。因此 AS1411 适体有望成为肿瘤靶向给药系统的靶头, AS1411 适体本身也是一个进入 II 期临床试验的适体类抗肿瘤药物<sup>[24]</sup>。Cao 等<sup>[25]</sup>对 AS1411 适体进行修饰,在 3' 端连接上胆固醇分子,通过胆固醇再与包裹顺铂的脂质体疏水表面相连,构建了适体-脂质体-顺铂靶向给药系统,研究证实该给药系统增加了癌细胞对顺铂的摄取,因此增强了顺铂对癌细胞的抑制作用。

## 4 适体的临床应用及其研究进展

哌加他尼钠 (Macugen) 仍是目前唯一已上市销售的适体药物,用于视网膜老年黄斑病变 (AMD) 的治疗。I 期临床结果表明,80% 的患者在接受 Macugen 注射治疗 3 个月后,视力得到改善,病情稳定。II 期临床结果显示,60% 接受 Macugen 和光动力疗法 (PDT) 联合治疗的患者,视力可提高 3 行以上,推测两者可能有协同作用。Macugen 可用于所有类型 AMD 的治疗,而 PDT 仅对某一类型的 AMD 有效<sup>[26]</sup>。Macugen 还可用于糖尿病性视网膜病变新生血管形成的治疗,患者用药后视力改善,视网膜厚度减小,仍需要进行光凝治疗的比例明显下降<sup>[27]</sup>。

目前,大量适体药物仍处于临床和临床前研究阶段,主要用于肿瘤、中枢神经系统、心血管系统疾病的治疗。抗肿瘤适体的研究主要集中在 VEGF、血管生成素 (Ang)、前列腺专属膜抗原 (PSMA)、核仁素、细胞黏合素 C (tenascin-C)、酪氨酸激酶受体 (RET)、人表皮生长因子受体-3 (HER-3)、MUC1 等肿瘤标志性靶分子。中枢神经系统方面,Proske 等<sup>[28]</sup>筛选得到特异性结合朊病毒蛋白 (PrPSc) 的

ssDNA 适体,体内应用后可有效抑制 PrPSc 的产生,因而可用于朊病毒病的预防与治疗。Jeon 等<sup>[29]</sup>筛选出与流感病毒 A 血凝素分子的受体结合区域特异性结合的 DNA 适体,能够抑制病毒的血凝素活力,阻止病毒的感染。适体药物 REG-1 可特异性地与凝血因子 IXa 结合,抑制凝血的发生<sup>[30]</sup>。

## 5 面临的问题和展望

适体介导的靶向给药系统为疾病的治疗提供了新的策略,但目前这一技术尚未成熟,缺乏有适体介导的靶向给药系统上市,其在实际应用中仍面临许多问题。①许多疾病细胞的靶点不精确,例如癌细胞的种类、恶性程度和位置不同,都会影响细胞表面标志物的类型和表达水平,这种不确定性可能会影响适体靶向作用的充分发挥。②通过 SELEX 技术筛选出的适体种类有限,目前只能开展针对部分疾病中的少数靶点进行靶向给药研究,因此需要筛选更多的适体,以满足多种疾病的靶向给药需求。③适体一般是通过体外化学合成得到,而体外核酸合成技术只适用于合成少量的寡核苷酸,生产成本较高,而核酸的大规模、高质量体外化学合成和纯化还比较困难。④适体以及适体介导的靶向给药系统其体内安全性还有待进一步评价,缺乏大规模临床研究资料支持。

在 SELEX 筛选技术发展成熟后,适体高通量、多靶点筛选的自动化程度已大为提高,新的各类适体不断涌现,适体应用于靶向给药系统的研究也日益增多,已成为药物研究的热点领域之一。适体介导的靶向给药系统已在动物模型中显示出较大优势,下一步是要实现适体介导的靶向给药系统在临床中的应用。相信随着研究的深入,该系统将在药物治疗领域有更加广泛的应用。

## 【参考文献】

[1] Tan W, Wang H, Chen Y, *et al.* Molecular aptamers for drug delivery [J]. Trends Biotechnol, 2011, 29(12): 634-640.

[2] Ozalp VC, Eyidogan F, Oktem HA. Aptamer-gated nanoparticles for smart drug delivery [J]. Pharmaceuticals, 2011, 4(8): 1137-1157.

[3] Taouji S, Dausse E, Evadé L, *et al.* Advances in binder identification and characterisation: the case of oligonucleotide aptamers [J]. N Biotechnol, 2012, 29(5): 550-554.

[4] Famulok M, Hartig JS, Mayer G. Functional aptamers and aptazymes in biotechnology, diagnostics, and therapy [J]. Chem Rev, 2007, 107(9): 3715-3743.

[5] Lupold SE, Hicke BJ, Lin Y, *et al.* Identification and char-

acterization of nuclease-stabilized RNA molecules that bind human prostate cancer cells *via* the prostate-specific membrane antigen [J]. Cancer Res, 2002, 62(14): 4029-4033.

[6] Farokhzad OC, Jon S, Khademhosseini A, *et al.* Nanoparticle-aptamer bioconjugates a new approach for targeting prostate cancer cells [J]. Cancer Res, 2004, 64(21): 7668-7672.

[7] Bagalkot V, Farokhzad OC, Langer R, *et al.* An aptamer-doxorubicin physical conjugate as a novel targeted drug-delivery platform [J]. Angew Chem Int Ed, 2006, 45(48): 8149-8152.

[8] Kraus E, James W, Barclay AN. Cutting edge: novel RNA ligands able to bind CD4 antigen and inhibit CD4+ T lymphocyte function [J]. J Immunol, 1998, 160(11): 5209-5212.

[9] Guo S, Tschammer N, Mohammed S, *et al.* Specific delivery of therapeutic RNAs to cancer cells *via* the dimerization mechanism of phi29 motor pRNA [J]. Hum Gene Ther, 2005, 16(9): 1097-1110.

[10] Khaled A, Guo S, Li F, *et al.* Controllable self-assembly of nanoparticles for specific delivery of multiple therapeutic molecules to cancer cells using RNA nanotechnology [J]. Nano Lett, 2005, 5(9): 1797-1808.

[11] Singh AB, Harris RC. Autocrine, paracrine and juxtacrine signaling by EGFR ligands [J]. Cell Signal, 2005, 17(10): 1183-1193.

[12] Li N, Larson T, Nguyen HH, *et al.* Directed evolution of gold nanoparticle delivery to cells [J]. Chem Commun, 2010, 46(3): 392-394.

[13] Prebet T, Lhoumeau A-C, Arnoulet C, *et al.* The cell polarity PTK7 receptor acts as a modulator of the chemotherapeutic response in acute myeloid leukemia and impairs clinical outcome [J]. Blood, 2010, 116(13): 2315-2323.

[14] Shangguan D, Li Y, Tang Z, *et al.* Aptamers evolved from live cells as effective molecular probes for cancer study [J]. P Natl Acad Sci USA, 2006, 103(32): 11838-11843.

[15] Xiao Z, Shangguan D, Cao Z, *et al.* Cell-specific internalization study of an aptamer from whole cell selection [J]. Chem Eur J, 2008, 14(6): 1769-1775.

[16] Huang YF, Shangguan D, Liu H, *et al.* Molecular assembly of an aptamer-drug conjugate for targeted drug delivery to tumor cells [J]. Chem Bio Chem, 2009, 10(5): 862-868.

[17] o'donoghue MB. A liposome-based nanostructure for aptamer directed delivery [J]. Chem Commun, 2010, 46(2): 249-251.

[18] 胡萍. 肿瘤发生和 MUC1 及 Survivin 研究进展 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(1): 69-70.

[19] Altschuler Y, Kinlough CL, Poland PA, *et al.* Clathrin-mediated endocytosis of MUC1 is modulated by its glycosylation state [J]. Mol Biol Cell, 2000, 11(3): 819-831.

[20] Gendler SJ. MUC1, the renaissance molecule [J]. J Mammary Gland Biol Neoplasia, 2001, 6(3): 339-353.

[21] Ferreira CS, Cheung MC, Missailidis S, *et al.* Phototoxic

究。本实验设计合成的2-乙基-6-甲基-3-烷基-3H-喹唑啉-4-酮类化合物是一类全新结构的喹唑啉酮类化合物,为进一步研究喹唑啉酮类化合物的结构优化和构效关系奠定了基础,利于喹唑啉酮类化合物合成工艺的放大研究。

喹唑啉酮类化合物具有较为广泛的生物活性,利用喹唑啉酮类先导化合物进行结构修饰,不断优化该类化合物的合成工艺,继续深入研究其生物活性,将是此类化合物研究的重要方向。

### 【参考文献】

- [1] 刘刚,李晓燕.喹唑啉酮类化合物合成新方法研究进展[J].药学进展,2007,31(12):542-550.
- [2] 佟茂国.喹唑啉类化合物的合成及其抗肿瘤活性研究进展[J].广州化工,2012,40(3):17-19.
- [3] Chandrika P M, Yakaiah T, Gayatri G, *et al.* Click chemistry: studies on the synthesis of novel fluororous tagged triazol-4-yl substituted quinazoline derivatives and their biological evaluation-theoretical and experimental validation [J]. *Eur J Med Chem*, 2010, 45: 78-84.
- [4] El-Gazzar ABA, Youssef MM, Youssef AM S, *et al.* Design and synthesis of azolopyrimidoquinolines, pyrimidoquinazolines as anti-oxidant, anti-inflammatory and analgesic activities [J]. *Eur J Med Chem*, 2009, 44: 609-624.
- [5] 李文举,欧阳贵平,张广龙.4-取代氨基喹唑啉类化合物的研究进展[J].精细化工中间体,2009,39(3):15-20.
- [6] Lee JY, Park YK, Seo SH, *et al.* 1,4-dioxane-fused 4-anilino-quinazoline as inhibitors of epidermal growth factor receptor kinase [J]. *Arch Pharm Res*, 2001, 334(11):357-360.
- [7] Lee JY, Lee YS, Park HK, *et al.* 4-(Phenylamino)-[1,4]dioxano[2,3-g]quinazoline derivatives and process for preparing the same: USA, 2003045537 [P]. 2003-03-06.
- [8] 宁微微,刘雪飞,张晓梦,等.新型喹唑啉酮类先导物的设计、合成及抑制人顶体酶活性研究[J].药学实践杂志,2010,28(4):296-298,312.
- [9] Ioannis K, Abdelhakim E, Elisabeth S, *et al.* Rapid synthesis of 2,3-disubstituted-quinazolin-4-ones enhanced by microwave-assisted decomposition of formamide [J]. *Tetrahedron Lett*, 2007, 48: 6609.
- [10] 宋桂红,张珏,张晓梦,等.南德士抑制人精子顶体酶活性的实验研究[J].中华男科学杂志,2009,15(8):700.
- [11] 付丙月,唐辉,郑灿辉,等.四氢萘类化合物合成工艺研究[J].药学实践杂志,2012,30(1):35-37.
- [12] NCCLS. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; approved standard [S]. 2nd ed. Villanova: [s.n.], 2000.
- [13] 曹永兵,姜远英,王宁,等.微量液基稀释法测定化合物特苋康唑的体外抗真菌活性[J].中国抗生素杂志,2000,25,183.
- [收稿日期] 2014-05-19 [修回日期] 2014-11-06  
[本文编辑] 陈静
- (上接第493页)
- aptamers selectively enter and kill epithelial cancer cells [J]. *Nucleic Acids Res*, 2009, 37(3): 866-876.
- [22] Do Kwon Y, Finzi A, Wu X, *et al.* Unliganded HIV-1 gp120 core structures assume the CD4-bound conformation with regulation by quaternary interactions and variable loops [J]. *P Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(15): 5663-5668.
- [23] Zhou J, Li H, Li S, *et al.* Novel dual inhibitory function aptamer-siRNA delivery system for HIV-1 therapy [J]. *Mol Ther*, 2008, 16(8): 1481-1489.
- [24] Reyes-Reyes EM, Teng Y, Bates PJ. A new paradigm for aptamer therapeutic AS1411 action: uptake by macropinocytosis and its stimulation by a nucleolin-dependent mechanism [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(21): 8617-8629.
- [25] Cao Z, Tong R, Mishra A, *et al.* Reversible cell-specific drug delivery with aptamer-functionalized liposomes [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2009, 48(35): 6494-6498.
- [26] 胡艳玲,史爱欣,傅得兴,等.哌加他尼钠的药理作用和临床评价[J].中国新药杂志,2007,16(7):573-576.
- [27] Nicholson BP, Schachat AP. A review of clinical trials of anti-VEGF agents for diabetic retinopathy [J]. *Graef Arch Clin Exp*, 2010, 248(7): 915-930.
- [28] Proske D, Gilch S, Wopfner F, *et al.* Prion-protein-specific aptamer reduces PrPSc formation [J]. *Chem Bio Chem*, 2002, 3(8): 717-725.
- [29] Jeon SH, Kayhan B, Ben-Yedidia T, *et al.* A DNA aptamer prevents influenza infection by blocking the receptor binding region of the viral hemagglutinin [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(46): 48410-48419.
- [30] Becker RC, Chan MY. REG-1, a regimen comprising RB-006, a Factor IXa antagonist, and its oligonucleotide active control agent RB-007 for the potential treatment of arterial thrombosis [J]. *Curr Opin Mol Ther*, 2009, 11(6): 707-715.
- [收稿日期] 2013-11-04 [修回日期] 2014-12-24  
[本文编辑] 李睿旻