

· 论著 ·

适配体 C2min 介导的可靶向 2 种前列腺癌基因的递送系统

张晶¹, 顾永卫², 武鑫^{1, 2} (1. 内蒙古医科大学附属医院药剂部, 内蒙古呼和浩特 010050; 2. 上海维洱实验室, 上海 201712)

[摘要] 目的 通过合成可靶向两种前列腺癌的基因载体 PAMAM-PEG-C2min, 以提高基因的转染效率和肿瘤靶向性。方法 将双功能聚乙二醇的一端与聚酰胺-胺(PAMAM)相连, 另一端与适配体(C2min)连接, 并利用¹H NMR 技术对合成的 PAMAM-PEG-C2min 基因载体进行结构鉴定。通过两种前列腺癌 PC3 和 LNCaP 细胞的体外摄取和基因转染实验(包载 siR-M 基因), 考察纳米复合物的生物学特性。并利用动物活体成像技术考察合成的纳米复合物的体内分布特征。结果 核磁共振结果表明, 本研究成功合成了 PAMAM-PEG-C2min。PC3 和 LNCaP 细胞对 PAMAM-PEG-C2min 的摄取结果体现出浓度依赖性。且与不经 C2min 修饰的 PAMA-PEGM 相比, PAMAM-PEG-C2min 递药系统的基因转染效率和肿瘤细胞靶向性明显提高。体内靶向性结果表明, PAMAM-PEG-C2min 可实现同时靶向 2 种前列腺癌组织的作用。结论 本研究合成的 PAMAM-PEG-C2min 递送载体具有良好的肿瘤靶向性, 为前列腺癌的综合治疗和靶向治疗提供了新的技术平台。

[关键词] 适配体; 靶向; 雄激素依赖型前列腺癌; 雄激素非依赖型前列腺癌; 基因载体

[中图分类号] R737.25 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2020)01-0047-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.201906038

The C2min aptamer-modified gene delivery system for targeting ADPC/AIPC prostate cancer

ZHANG Jing¹, GU Yongwei², WU Xin^{1, 2} (1. Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China; 2. Shanghai Wei Er Laboratory, Shanghai 201712, China)

[Abstract] **Objective** To synthesize a novel prostate cancer targeting gene vector PAMAM-PEG-C2min and improve gene transfection efficiency targeting on prostate cancer. **Methods** The aptamer (C2min) and polyamide-amine (PAMAM) were ligated by polyethylene glycol (PEG). The structure of the synthesized PAMAM-PEG-C2min was identified by NMR. The biological characteristics of the nanoparticles were examined by the uptake experiments and gene transfection experiments (the loaded gene was siR-M) with the prostate cancer cells (PC3 and LNCaP). Besides, the *in vivo* targeting was investigated using *in vivo* image system. The *in vivo* targeting results indicated that PAMAM-PEG-C2min can achieve the simultaneous targeting of two prostate cancer tissues. **Results** The PAMAM-PEG-C2min synthesis was confirmed by NMR. Cell uptake experiments showed that the cell uptake efficiency of PAMAM-PEG-C2min was concentration dependent. *In vitro* experiments showed that the PC3 and LNCaP cells transfection efficiency and targeting of PAMAM-PEG modified with C2min were significantly improved compared with the PEG modified PAMAM. **Conclusion** PAMAM-PEG-C2min is a potential targeted drug delivery vehicle. It provides a new technology platform for comprehensive and specific targeting treatment of prostate cancer.

[Key words] adapter; targeting drug delivery; androgen-dependent prostate cancer; androgen-independent prostate cancer; gene vector

前列腺癌(PCa)已成为威胁男性健康的主要肿瘤之一^[1]。大多数早期患者为雄激素依赖型(androgen-dependent prostate cancer, ADPC), 在经过抗雄激素治疗 1~1.5 年后, ADPC 转为雄激素非

依赖型前列腺癌(androgen-independent prostate cancer, AIPC)的概率较大, 患者经去势治疗后, 病情会继续恶化, 甚至死亡^[2-3]。因此, 前列腺癌的治疗方案需根据其 ADPC 和 AIPC 不同特性给予合理的治疗, 但在治疗过程中难以对病程进阶的过渡进行准确诊断, 故而影响治疗效果。研究一种可同时治疗 ADPC 和 AIPC 的给药系统是近年来研究的热点^[4]。本实验在前期研究 ADPC 给药基础上^[5], 选择可同时靶向 ADPC/AIPC 型的 2 种前列腺癌细

[基金项目] 国家自然科学基金(81072100); 上海市青年科技启明星计划资助(18QB1400400)

[作者简介] 张晶, 硕士研究生, 药师, Email: 124576779@qq.com

[通讯作者] 武鑫, 高级工程师, 硕士生导师, 研究方向: 纳米靶向给药系统以及缓控释给药研究, Email: wuxin007@126.com

胞(LNCaP, PC3)表面CD71受体的第三代适配体C2min为靶头^[6],并利用双功能聚乙二醇(NHS-PEG-MAL)将其与阳离子聚合物聚酰胺-胺(polyamidoamine, PAMAM)相连,装载对2种癌细胞均具有抑制作用的基因药物(siR-M),构建双重靶向的纳米基因给药系统(PAMAM-PEG-C2min/siR-M),并对其理化性质、体外摄取、转染性质以及体内分布进行考察。

1 材料与方法

1.1 主要仪器和试剂

Mercury Plus 300 MHz 超导核磁共振波谱仪(Varian公司,美国);IX2-RFACA 倒置荧光显微镜(Olympus,日本);FACSCalibur 流式细胞仪(BD,美国);C2min 巯基化适体,(Ribo Bio,广州);pEGFP-N2-Luc 绿色荧光蛋白和虫荧光素酶表达质粒 pDNA (siR-m, Weijin Bio, 中国);化学发光检测仪(Promega公司,美国);QIAGEN Plasmid Mega Kit(Qiagen GmbH,德国);PAMAM (G5)溶液(5%,体积分数),Sulphydryl Addition Kit, DyLight-633 NHS Ester, BCA Protein Assay kit(Thermo,美国);双功能聚乙二醇 MAL-PEG-NHS, 相对分子质量4000(Nektar,美国);FAM、cy-7、RPMI-1640 培养基、胰酶(Gibco,美国);其他试剂均为分析纯。

1.2 细胞和实验动物

ADPC 细胞系 LNCaP 和 AIPC 细胞系 PC3(中国科学院上海生命科学研究院);BALB/C 裸鼠,雄性(上海斯莱克实验动物有限公司,实验动物许可证号:SCXK(苏)2018-0006)。

1.3 细胞培养及荷2种移植瘤裸鼠模型的建立

LNCaP 和 PC3 培养的培养基:含5%胎牛血清(FBS)的RPMI-1640;培养条件:37℃、5%CO₂^[7]。每隔2~3d更换培养液,并在细胞长至80%融合状态时用于实验。

将对数生长期的PC3和LNCaP细胞消化并稀释成细胞悬液,浓度为:1×10⁷个细胞/ml,将上述细胞悬液分别接种于裸鼠背部的两侧(0.2ml/只)。接种15~20d后,选择肿瘤外观圆润、体积长至500mm²左右的荷瘤裸鼠作为实验模型。

1.4 PAMAM-PEG-C2min的合成与结构鉴定

在定性实验中,采用FAM-NSH示踪PAMAM。FAM-PAMAM-PEG-C2min的制备:精密量取PAMAM(G5)甲醇溶液和FAM储备液(摩尔比5:1),前者用氮气吹干,4℃条件下,于暗处反应12h,得到的产物通过G-25尺寸排阻色谱以除去游离

的FAM,得FAM-PAMAM。再与PEG(NHS-PEG-MAL)溶液混合(PEG和PAMAM的摩尔比为2:1),在避光、室温条件下反应15min,利用超滤管(分子量截留为5000)对产物进行超滤纯化,得FAM-PAMAM-PEG。取C2min溶液和FAM-PAMAM-PEG溶液(C2min和PAMAM摩尔比为1:1),室温避光反应24h,得FAM-PAMAM-PEG-C2min。cy7标记和非标记的PAMAM、PAMAM-PEG、PAMAM-PEG-C2min载体制备同前所述。并采用¹H NMR对上述3种非FAM标记的载体进行结构分析。

1.5 两种前列腺癌细胞对PAMAM-PEG-C2min的摄取

将PC3和LNCaP细胞接种于6孔培养板中(6×10⁴/孔),当细胞汇合度为80%时,更换为无血清培养液,并分别加入系列浓度为0.04、0.20、0.40、0.80和1.20μmol/L的FAM-PAMAM-PEG-C2min,与PC3和LNCaP共孵育1h。PBS洗3次后,通过倒置荧光显微镜拍照观察2种细胞对纳米复合物的摄取情况。随后将细胞消化并重悬于预冷的PBS中,通过流式细胞仪对2种前列腺癌细胞中FAM的阳性率进行定量检测。

1.6 PAMAM-PEG-C2min/pDNA纳米复合物的制备及表征

PAMAM、PAMAM-PEG和PAMAM-PEG-C2min分别与质粒溶液(12μg/ml)按照PAMAM与DNA的N/P比1:1、5:1、10:1、15:1、20:1、25:1漩涡混合30s,即制得PAMAM\pDNA、PAMAM-PEG\pDNA和PAMAM-PEG-C2min\pDNA复合物。利用激光粒度分析仪Z90(Malvern,英国)测定不同N/P比PAMAM-PEG\pDNA的粒径和Zeta电位(n=3)。

1.7 PAMAM-PEG-C2min/pDNA体外转染

PC3和LNCaP细胞接种于24孔培养板中(2×10⁴/孔),细胞融合后更换无血清培养基,并加入“1.6”项下制备的不同N/P比的纳米复合物(浓度:3μg pDNA质粒/孔),37℃、5%CO₂条件孵育2h后用完全培养基孵育48h,采用倒置荧光显微镜(激发波长488nm,发射波长525nm)拍照观察报告基因绿色荧光蛋白的表达。随后加入细胞裂解液对细胞裂解,并采用荧光素酶分析系统检测细胞上清液中的基因表达产物荧光素酶的活性^[8]。

1.8 纳米复合物的体内靶向性效果

取荷瘤裸鼠,尾静脉注射cy7-PAMAM-PEG-C2min(制备方法同“1.4”项),分别于给药0.5、2、

6、12、24 h 时,利用动物活体成像仪观察纳米复合物在体内的分布情况。

1.9 统计学处理

采用 SPSS 18 分析软件进行独立样本 *t* 检验和描述性统计分析,数据以($\bar{x} \pm s$)表示。

2 结果

2.1 PAMAM-PEG-C2min 的结构鉴定

双功能 NHS-PEG-MAL 中 NHS 可与 PAMAM 表面带有正电的氨基反应,生成 PAMAM-PEG (PAMAM-PEG-MAL), PEG 另一端的 MAL 可与 C2min 中的巯基反应,形成 PAMAMA-PEG-C2min。¹H NMR 结果中 D₂O 溶剂峰为 4.7 ppm, PAMAM 载体的特征峰在 2.2 ~ 3.4 ppm(图 1A); PEG 带有的亚甲基吸收峰出现在 3.6 ppm, 马来酰亚胺的特征峰出现在 8.3 ppm(图 1B), 通过比较特征峰的峰面积, 得出 PEG 的修饰率为 2.4。C2min 中各氨基氢的峰与 PAMAM 的特征峰重叠, 表现为 2.2 ~ 3.4 ppm 的混合峰(图 1C), 同时 8.3 ppm 处特征峰消失, 表明 C2min 成功连接到 PAMAM-PEG 上, PAMAM-PEG-C2min 合成成功。

2.2 两种前列腺癌细胞对 PAMAM-PEG-C2min 的摄取

随着 PAMAM-PEG-C2min 浓度升高, PC3 和 LNCaP 中的荧光强度逐渐增强, 说明 LNCaP 细胞和 PC3 细胞对纳米复合物的摄取效率体现出浓度依赖性(图 2A)。定量检测结果表明, PAMAM-PEG-C2min 浓度从 0.04 μmol/L 增加到 0.12 μmol/L, LNCaP 细胞阳性率从 (10.31±0.38)% 增加到

(82.34±3.83)%, PC3 细胞阳性率从 (8.75±0.47)% 增加到 (85.37±3.25)%。且相同浓度下, LNCaP 细胞和 PC3 细胞对纳米复合物的摄取无明显差异, 与荧光显微镜定性结果一致(图 2B)。

2.3 不同 N/P 比 PAMAM-PEG-C2min/pDNA 纳米复合物粒径和 Zeta 电位

如图 3 所示, PAMAM-PEG-C2min/pDNA 基因递送系统中 N/P 的增加, 纳米复合物粒径逐渐降低, Zeta 电位逐渐增加。产生这一结果的原因是: 阳离子 PAMAM 载体比例增大, 纳米复合物的电荷变大, 其对基因的包载能力增强, 包裹更加紧密。

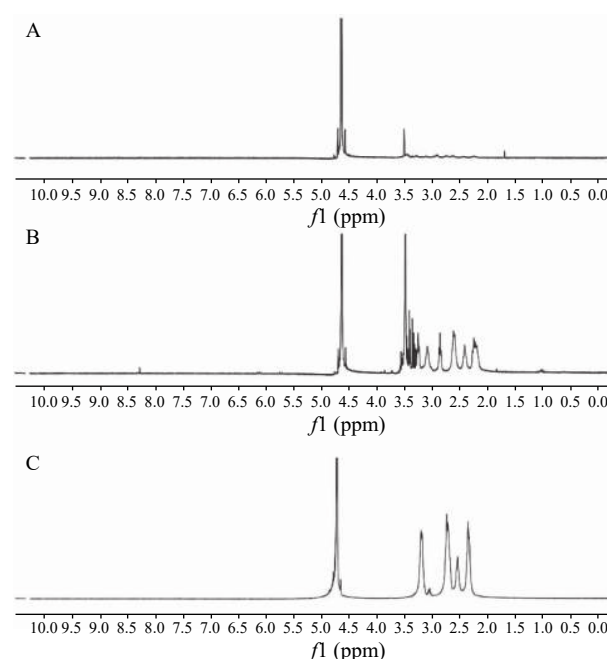


图 1 PAMAM (A)、PAMAM-PEG (B)、PAMAM-PEG-C2min (C) 的¹H NMR 图谱

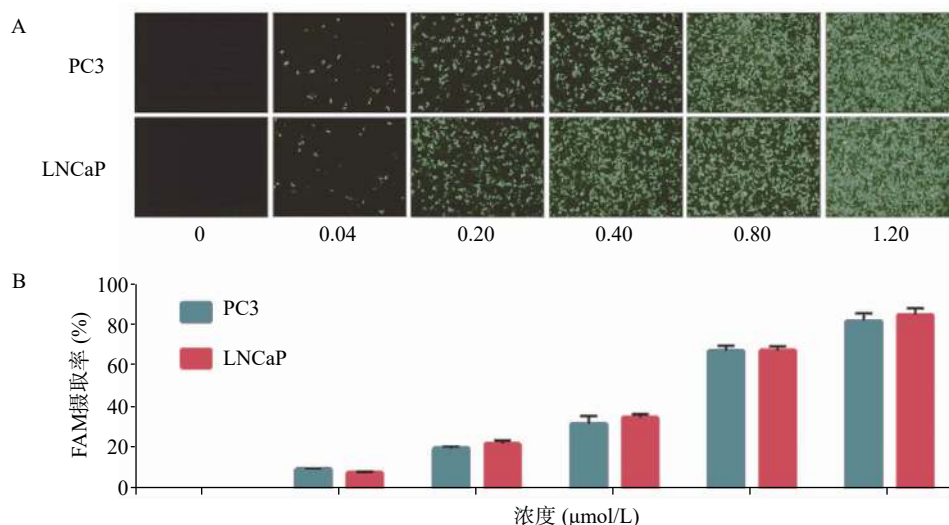


图 2 PC3 和 LNCaP 对不同浓度的 PAMAM-PEG-C2min 的摄取情况 (n=4)

A. 荧光显微镜; B. 流式细胞仪

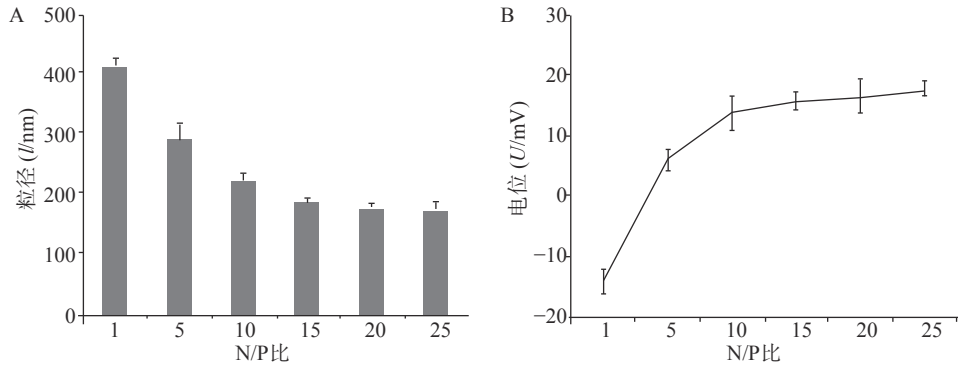


图3 不同 N/PPAMAM-PEG-C2min/pDNA 复合物粒径和 Zeta 电位 ($n=3$)

A. 粒径变化; B. 电位变化

2.4 PAMAM-PEG-C2min/pDNA 体外转染

PAMAM-PEG-C2min/pDNA 体外转染结果表明, 报告基因在细胞内的表达效率与 N/P 成正比。荧光显微镜(图 4A)和生物发光检测仪(图 4B)的检测结果表明, 随着 N/P 比的增加, 纳米复合物的转染能力增强。此外, PAMAM-PEG 经 C2min 修饰后, 对 2 种细胞的转染效率均显著增强, 表明 PAMAM-PEG-C2min 纳米复合物可有效地靶向 2 种不同类型的前列腺癌细胞。

2.5 纳米复合物的体内靶向性效果

荷瘤裸鼠体内荧光分布如图 5 所示, Cy7-PAMAM-PEG-C2min 经尾静脉注射 0.5 h 后, 通过血液循环分布于全身; 2 h 后, 在肿瘤部位聚集, 体现出肿瘤靶向性; 12 h 后荧光强度降低; 24 h 后, 荧光基本消失。结果显示, C2min 修饰的纳米载体给药后, 肿瘤部位的荧光强度均高于其他部位, 对实体瘤具有显著的特异靶向性, 实现可同时靶向 ADPC 和 AIPC 组织的作用。

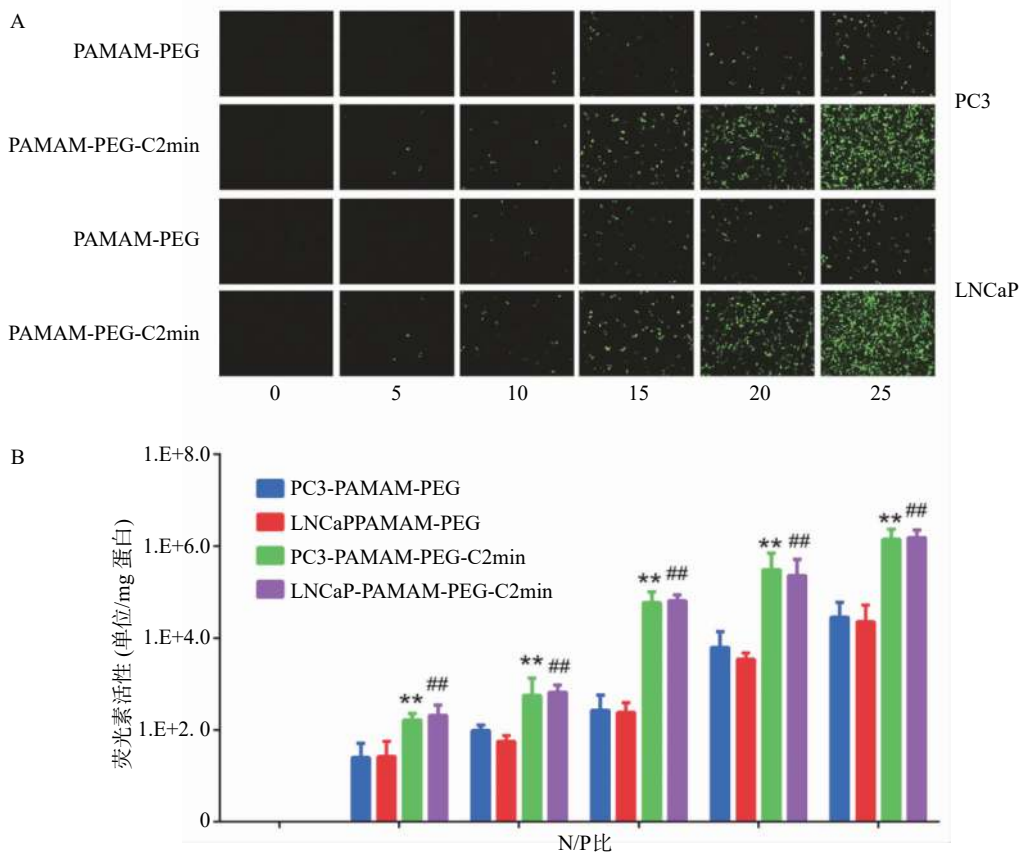


图4 荧光显微镜(A)、生物发光检测仪(B)观察不同纳米复合物的细胞表达情况 ($n=4$)

** $P<0.01$, 相同 N/P 比条件下, PC3-PAMAM-PEG-C2min 与 PC3-PAMAM-PEG 比较; # $P<0.01$, 相同 N/P 比条件下, LNCaP-PAMAM-PEG-C2min 与 LNCaP-PAMAM-PEG 比较

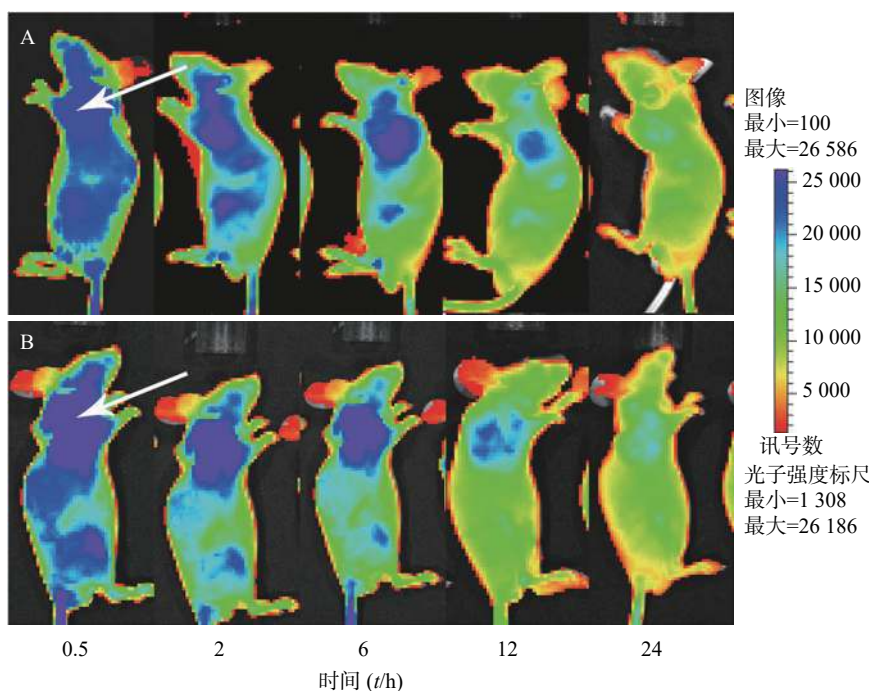


图5 动物活体成像

A.荷 PC3 前列腺肿瘤的裸鼠背侧; B.荷 LNCaP 前列腺肿瘤的裸鼠背侧

3 讨论

PAMAM 是一种阳离子型聚合物,被广泛应用于基因载体的研究,具有粒径易控、表面可修饰等特点^[9]。寡核苷酸适配体简称适体,是一种能与多种靶分子特异性结合的单链或双链寡核苷酸,具有广泛的受体范围^[10-12]。且适体制备方便,有较高的稳定性,在生产、储存和运输中有很大的优势^[6,13]。LNCaP 和 PC3 表面均高表达 CD71 受体,且第三代新型适体 C2min,可以与 CD71 很好的结合^[14]。C2min 具有 43 个核苷酸长度 (43 nt),体内外稳定性良好。因此,以 C2min 适体作为靶头,可实现对 2 种前列腺癌细胞的双重靶向。

核磁共振谱图结果表明,本研究成功合成了 PAMAM-PEG-C2min,体外摄取实验证明,经 C2min 修饰的纳米复合物可显著增加 PC3 和 LNCaP 的摄取能力。随着 PAMAM-PEG-C2min-pDNA 中 N/P 比的增加,电荷逐渐增大,粒径逐渐减小,表明纳米复合物对质粒的包载更加紧密,且纳米复合物的粒径和电位是影响其摄取和转染效率的主要因素^[15],体外转染实验结果表明,随着 N/P 比的增加,纳米复合物在 2 种前列腺癌细胞中转染效率有显著性提高。且经 C2min 修饰后,表现出良好的体外靶向能力。动物活体成像结果表明,PAMAM-PEG-C2min 可同时靶向 2 种前列腺癌组织,是一种

良好的药物靶向递送载体,为前列腺癌不同发展阶段的综合治疗和靶向治疗提供了新的技术平台。

【参考文献】

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019[J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(1): 7-34.
- [2] 郑保良,孙国庆.激素敏感转移性前列腺癌的临床预后因素研究[J].*实用癌症杂志*, 2018, 33(6): 995-997, 1017.
- [3] DEN R B, GEORGE D, PIECZONKA C, et al. Ra-223 treatment for bone metastases in castrate-resistant prostate cancer: practical management issues for patient selection[J]. *Am J Clin Oncol*, 2019, 42(4): 399-406.
- [4] EL-AMM J, ARAGON-CHING J B. The changing landscape in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2013, 5(1): 25-40.
- [5] WU X, DING B Y, GAO J, et al. Second-generation aptamer-conjugated PSMA-targeted delivery system for prostate cancer therapy[J]. *Int J Nanomedicine*, 2011, 6: 1747-1756.
- [6] WILNER S E, WENGERTER B, MAIER K, et al. An RNA alternative to human transferrin: a new tool for targeting human cells[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2012, 1: e21.
- [7] KELLY J M, AMOR-COARASA A, PONNALA S, et al. Albumin-binding PSMA ligands: implications for expanding the therapeutic window[J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(5): 656-663.
- [8] HINSON D L, WEBBER R J. Miniaturization of the BCA protein assay[J]. *BioTechniques*, 1988, 6(1): 14, 16, 19.
- [9] NI X, CASTANARES M, MUKHERJEE A, et al. Nucleic acid aptamers: clinical applications and promising new horizons[J]. *Curr Med Chem*, 2011, 18(27): 4206-4214.
- [10] CHANG Y M, DONOVAN M J, TAN W H. Using aptamers for cancer biomarker discovery[J]. *J Nucleic Acids*, 2013, 2013: 817350.

(下转第 66 页)

表2 防暑清热饮总黄酮和总多糖含量测定结果 ($n=3$, $\mu\text{g/ml}$)

批号	总黄酮含量	总多糖含量
20181210	855.2	5 085
20181212	869.2	5 108
20190107	828.0	4 420

3 讨论

防暑清热饮为医院协定处方,可用于夏季作业及训练保障,方中总黄酮和总多糖协同发挥作用。通过测定方中总黄酮和总多糖的含量,更好地控制制剂质量,发挥保障作用。

防暑清热饮总黄酮供试品溶液前处理方法的确定:通过查阅文献及实验条件摸索,确定65%乙醇进行醇沉,冷藏5 h,4 500 r/min离心10 min。其中,若乙醇浓度过低会使总黄酮提取不完全,而乙醇浓度过高不易定容至准确浓度,冷藏时间考察了5、10、20 h,含量差别不大。另外,本实验对防暑清热饮本体液进行光谱扫描,在508 nm和487 nm处吸收峰很弱,基本无干扰,故采用溶剂空白为对照(图1)。

金属离子络合法是测定总黄酮含量最为常见的方法,其原理是在一定条件下,黄酮与金属离子发生络合反应,形成有颜色的络合物,通过比色法测定总黄酮含量,本实验通过对三氯化铝法和亚硝酸钠法考察,发现亚硝酸钠法显色测量的总黄酮结果较好。经过比较防暑清热饮经5、10、20倍稀释后在508 nm处测得吸光度值,5倍稀释后供试液的 A_{508} 落在0.3~0.7之间,确定5倍为适宜的稀释倍数。稳定性试验发现在40 min内比较稳定,建议反应完成后尽快测定,避免测量误差。

苯酚硫酸法测总多糖是利用糖在浓硫酸作用下,脱水生成的糠醛或羟甲基糠醛能与苯酚缩合成一种橙红色化合物。经过比较防暑清热饮稀释1、50、100倍后在487 nm处测得吸光度值,100倍稀

释后供试液的 A_{487} 落在0.3~0.7之间,100倍为适宜的稀释倍数。总多糖测定结果影响因素比较多,对测量用具的洁净度要求较高,每种试剂加入的方式对结果影响明显,因此,苯酚应临用现配,向样品中加入苯酚溶液需要迅速摇匀,在硫酸沿壁流下加完立即摇匀。

本实验建立的总黄酮和总多糖供试品溶液制备方法简便、快速、准确、灵敏,可作为防暑清热饮质控方法,因不同批次中药材质量差异较大,后续需要经过多批次测定以确定质控标准。

【参考文献】

- [1] 王利华,林淑瑜,黄阳.驻南方某部夏季野战训练官兵中暑情况调查及防治[J].人民军医,2013,56(4):416-417.
- [2] 马倩倩,李骏,张松杰,等.枸杞多糖生物活性的研究进展[J].农产品加工(下),2017(7):59-61.
- [3] 谢占芳,张倩倩,朱凌佳,等.菊花化学成分及药理活性研究进展[J].河南大学学报(医学版),2015,34(4):290-300.
- [4] 刘荣华,付丽娜,陈兰英,等.白茅根化学成分与药理研究进展[J].江西中医学院学报,2010,22(4):80-83.
- [5] 魏金凤,王士苗,沈丹,等.藿香与广藿香抗氧化活性研究[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(23):117-120.
- [6] 刘群群.薄荷属植物的化学成分及药理学作用研究[J].现代食品,2016(7):44-45.
- [7] 杨秀娟,杨志军,牛鹏贤,等.甘肃不同产地红芪中总黄酮及总多糖含量测定研究[J].中国中医药信息杂志,2018,25(2):79-82.
- [8] 热孜亚·吾甫尔,艾尼瓦尔·塔力甫,买迪娜·米吉提,等.紫外分光光度法测定维吾尔药复方艾皮提蒙合剂中总黄酮含量[J].中国民族医药杂志,2017,23(8):44-45.
- [9] 黄莉,文敏,陈文明,等.益气扶正合剂中总皂苷、总黄酮含量的测定[J].湖南中医杂志,2018,34(2):149-150.
- [10] 易徐航,张钰琪,袁娟丽.紫外分光光度法测定鸭脚通颗粒中总黄酮的含量[J].江西中医药,2018,49(8):58-59.
- [11] 蔡延渠,邓剑壕,朱志东,等.不同产地原桃胶的多糖含量研究[J].广东药科大学学报,2018,34(1):25-28.
- [12] 韦瑀龙,黄小鸥,蓝晓庆.固本补肾口服液的总黄酮含量测定方法研究[J].实用药物与临床,2016,19(10):1287-1289.
- [13] 倪晓霞,王庆芬,魏浩泽,等.紫外分光光度法测定蒲地灌肠液中总黄酮含量[J].中医药导报,2017,23(2):57-59.

【收稿日期】 2019-04-03 【修回日期】 2019-10-22

【本文编辑】 李睿旻

(上接第51页)

- [11] CHUNG C H, KIM J H, JUNG J, et al. Nuclease-resistant DNA aptamer on gold nanoparticles for the simultaneous detection of Pb^{2+} and Hg^{2+} in human serum[J]. Biosens Bioelectron, 2013, 41: 827-832.
- [12] HUANG Y Z, HERNANDEZ F J, GU B, et al. RNA aptamer-based functional ligands of the neurotrophin receptor, TrkB[J]. Mol Pharmacol, 2012, 82(4): 623-635.
- [13] SUNDARAM P, KURNIAWAN H, BYRNE M E, et al. Therapeutic RNA aptamers in clinical trials[J]. Eur J Pharm Sci, 2013, 48(1-2): 259-271.

- [14] PALMERSTON MENDES L, PAN J Y, TORCHILIN V P. Dendrimers as nanocarriers for nucleic acid and drug delivery in cancer therapy[J]. Molecules, 2017, 22(9): E1401.
- [15] LU Y, JIANG W J, WU X, et al. Peptide T7-modified poly-peptide with disulfide bonds for targeted delivery of plasmid DNA for gene therapy of prostate cancer[J]. Int J Nanomedicine, 2018, 13: 6913-6927.

【收稿日期】 2019-06-14 【修回日期】 2019-07-26

【本文编辑】 李睿旻