

微球在肝肿瘤介入治疗中的应用

王新霞¹, 龚纯贵¹, 赵卫红¹, 钟延强² (1. 第二军医大学东方肝胆外科医院药材料, 上海 200438; 2. 第二军医大学药学院药剂教研室, 上海 200433)

摘要 目的: 介绍微球在肝肿瘤介入治疗中的应用研究情况。方法: 采用文献分析方法阐述放射性微球、药物微球、空白单纯性微球等各种微球在肝肿瘤介入治疗中的应用情况。结果: 微球作为一种新型制剂, 在肝肿瘤介入治疗中有着普通制剂无法取代的地位和作用。结论: 微球在肝肿瘤介入治疗中有着广阔的应用前景。

关键词 肝肿瘤; 微球; 介入治疗

中图分类号: R979.1

文献标识码: A

文章编号: 1006-0111(2008)04-0245-04

肝癌是我国常见的恶性肿瘤之一, 是位居第二的癌症“杀手”, 其恶性度高, 病情发展迅速, 一经发现已是中、晚期, 手术切除率低, 大多数患者只能采取非手术治疗, 对于不能手术切除的肝癌, 经导管肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 俗称介入治疗, 是首选疗法。在肝肿瘤介入疗法中, 目前常用的栓塞剂有: 无水乙醇、鸦胆子油、碘化油、明胶海绵、自体毛发、各种微球等^[1-3]。无水乙醇介入可使血管内皮损伤, 血细胞凝固形成栓塞, 从而破坏癌细胞, 因取材方便、价廉、操作简单, 在临床被长期应用, 但局部停留时间短, 易清除; 鸦胆子油作为中药制剂, 具有栓塞和抗癌的双重功效; 碘化油在使用中是利用其粘滞性栓塞血管, 但作为液体栓塞剂, 鸦胆子油和碘化油都易被清除, 影响栓塞效果; 明胶海绵在临用前需要剪碎, 颗粒大小只能用来栓塞较粗的肝动脉血管, 不能到达较细的末梢动脉, 易形成侧枝循环, 加其本身也易被吸收降解, 而不能达到理想的栓塞效果; 自体毛发取材方便, 易消毒, 但对粒径要求高, 一般在 200 μm 以下, 否则, 不能达到小动脉, 影响栓塞效果; 微球作为一种新型制剂, 20 世纪后期已被应用于临床, 作为一种固体颗粒性栓塞剂, 根据粒径大小, 微球可栓塞至肝窦前动脉水平, 使肝动脉血流减少 80% ~ 100%^[4,5], 阻断肿瘤细胞动脉供血, 使病灶组织缺血、缺氧坏死。微球栓塞具有易注射、易控制、栓塞作用彻底、不易形成侧枝循环、无选择性的特点, 微球包裹抗癌药物或放射性核素, 在栓塞的同时又可起放疗、化疗作用, 是肝肿瘤介入疗法中的有效方法之一。目前, 肝肿瘤介入治疗中常用的微球主要有:

放射性核素微球、药物微球和空白单纯性微球, 本文就这三类微球在肝肿瘤介入治疗中的应用情况作如下综述。

1 放射性核素微球

肝肿瘤的外放射治疗, 作为非手术病人的选择, 已被广泛应用于临床, 但在实际应用中, 外放射除对肿瘤细胞有杀伤作用外, 对正常细胞也有很强的杀伤力, 超过限度会造成局部坏死、穿孔等, 还易引起放射性肝炎和形成侧枝循环^[6]。随着低能 γ 射线放射性核素的研制成功, 引起了人们对内放射治疗的重视, 放射性微球在肝肿瘤介入治疗中的研究也备受关注。放射性核素微球具有栓塞和内放射双重作用, 在栓塞血管阻断肿瘤细胞营养的同时, 可使放射性粒子直接贴近肿瘤组织, 放射源能最大限度的作用于肿瘤细胞, 瘤区杀伤剂量大, 周围区域正常组织放射性损伤小, 能最大限度的增加肝肿瘤区域的放射剂量, 避免放射性肝炎的发生, 又由于射线辐射的直接效应和间接效应, 降低肿瘤细胞多药耐药性的发生^[7], 并从分子水平干扰相关基因和相关因子的代谢, 抑制血管生成, 防止侧枝循环的形成^[8-9]。目前, 在肝肿瘤介入治疗中使用的放射性核素微球主要有以发射高能 β 射线为主的 ³²P-玻璃微球(³²P-glass microsphere, ³²P-GMS) 和 ⁹⁰Y-玻璃微球(⁹⁰Y-glass microsphere, ⁹⁰Y-GMS)。

³²P-玻璃微球是将 ³¹P 以氧化物形式烧结于玻璃中, 置于核反应堆经中子轰击后制得。当前, 在临床中应用的 ³²P-玻璃微球由中国核动力研究所提供, 成品呈细粉末状, 粒径 46 ~ 76 μm , 释放纯 β 射线, 半衰期 14.3 d。在临床使用中常与顺铂、氟尿嘧啶、丝裂霉素、表阿霉素、碘油等制成混悬液, 按肿瘤组织大小计算微球用量, 经肝动脉将 ³²P-GMS 运送到

作者简介: 王新霞(1973-), 女, 主管药师。Tel: (021)25070763, E-mail: wangxinsia@126.com.

通讯作者: 钟延强. E-mail: yqzhong68@hotmail.com.

靶组织内,在栓塞肿瘤供血动脉末梢的同时,发射纯 β 射线,通过电离辐射的直接效应和间接效应,诱发DNA损伤,降低肿瘤细胞多药耐药性的发生,防止侧枝循环的形成^[10-12]。

^{90}Y -玻璃微球在早期应用于临床时,易出现放射性核素溢出,目前国内应用的 ^{90}Y -玻璃微球由中国原子能科学研究院核素研究所提供,粒径在35~50 μm ,发射纯 β 射线,且不会有 ^{90}Y 泄漏,但半衰期短,只有64h,使用受限制,国内临床应用较少,在国外主要限于对转移性肝癌的治疗^[13]。随着科研水平的发展,在肝肿瘤的介入治疗中,安全、有效、理化性质稳定的内放射性微球将会备受瞩目,并具有良好的应用潜力。

2 药物微球

近年来,随着微球制剂的研究发展,将抗肿瘤药物与微球相结合,应用于肝肿瘤介入疗法中,已成为研究的热点。抗肿瘤药物包裹于微球中,通过选择性肝动脉插管,将药物微球输送至靶器官,栓塞肿瘤供血动脉,使肿瘤组织缺血、缺氧坏死,同时,微球中的药物又可缓慢释放,起到抗肿瘤的作用;目前,临床肝肿瘤介入治疗中常用的药物微球主要有两大类:中药微球和化疗药物微球。

2.1 抗肿瘤的动植物药微球 随着抗肿瘤的动植物药的研究发展,发现有很多动植物药成分对肿瘤有明显的抑制作用,但使用中的局限性,阻碍了临床应用,为使其发挥更好的临床疗效,将抗肿瘤药物包裹于微球中,通过动脉给药直接作用于肿瘤组织的研究备受关注,越来越多的抗癌中药被制成微球,一方面通过栓塞动脉血管使肿瘤组织缺血、缺氧坏死;另一方面使局部药物浓度增高,对肿瘤作用时间延长,提高药物疗效,降低副作用。应用在临床肝肿瘤介入治疗中的动植物药微球主要有:莪术油-明胶微球(ZT-GMS)、羟基喜树碱明胶微球(OPT-MS)、去氢骆驼蓬碱-明胶微球(HM-GMS)、去甲斑蝥素-海藻酸/聚酸酐微球(N-MS)、蜂毒素-聚乳酸/羟乙酸微球(M-MS)、华蟾素明胶微球等。

莪术油是植物莪术的提取物,含有莪术醇、 β -榄香烯、莪术二酮等多种抗癌活性成分,具有杀伤癌细胞、调整机体免疫功能和保肝、护肝作用;莪术油-明胶微球(ZT-GMS)以乳化交联法制备,粒径在50~100 μm ;实验表明,大鼠经肝动脉灌注莪术油-明胶微球后,在抑制肿瘤生长及延长生存时间方面均有较好的疗效^[14-16]。

羟基喜树碱明胶微球(OPT-MS)选用粒径在154~200 μm 的微球,经肝动脉插管治疗原发性肝

癌,初步临床研究表明,有较好的临床疗效,而且明显降低了全身的毒副作用。羟基喜树碱常规剂型有一个限制性副作用就是骨髓抑制,在该实验中,病人血项检查中没有发现骨髓抑制现象。羟基喜树碱制成微球后明显降低了其副作用,又保持了临床治疗的优越性^[17]。

去氢骆驼蓬碱-明胶微球(HM-GMS)的去氢骆驼蓬碱提取自蒺藜科植物骆驼蓬的种子,据报道对肿瘤有明显抑制作用;制备成微球后平均载药量可达到34.45%左右,平均粒径69.6 μm ,能满足动脉栓塞要求^[18,19]。

去甲斑蝥素-海藻酸/聚酸酐微球(N-MS)中的去甲斑蝥素是斑蝥的主要抗癌成分斑蝥素去甲基化后的衍生物,制得微球后平均粒径46.9 μm 左右,去甲斑蝥素含量为4.3%,动物实验结果表明,N-MS介入治疗后肿瘤组织坏死明显、生长受到抑制、动物生存期延长^[20]。

蜂毒素-聚乳酸/羟乙酸微球(M-MS)的蜂毒素为蜜蜂毒液中的一种多肽,具有溶血等副作用,同时对肿瘤细胞也有强烈的杀灭作用^[21],制成微球后粒径均为40~100 μm ,载药量3.5%,经 1.0×10^6 Gy剂量的 ^{60}Co 照射灭菌后经肝动脉介入给药,起到了很好的减毒增效作用,在抑制肿瘤生长、延长荷瘤大鼠生存时间方面蜂毒素微球明显优于蜂毒素和空白微球^[22]。

华蟾素明胶微球中的药物成份华蟾素是我国传统药材中的抗肿瘤药物,抗癌效果类似于氟尿嘧啶,制成微球后粒径在200 μm 左右,制剂工艺和临床疗效有待进一步研究提高^[23]。

文献中莪术油-明胶微球(ZT-GMS)、羟基喜树碱明胶微球(OPT-MS)、去氢骆驼蓬碱-明胶微球(HM-GMS)和去甲斑蝥素-海藻酸/聚酸酐微球(N-MS)均以乳化交联法制备;蜂毒素-聚乳酸/羟乙酸微球(M-MS)采用复乳-液中蒸发法制备;华蟾素明胶微球采用改良的Tanaka方法制备。

动植物药作为抗肿瘤药应用已久,但强烈的副作用,阻碍了临床应用,通过改变剂型和给药途径,大大降低了不良反应,增强了药物疗效,方便了临床使用。

2.2 化疗药物微球 对于不能手术的肝癌患者,化疗是最常用的方法之一,传统的全身化疗法,通常是要大剂量,持续一定时间,但实际应用中用量越大、持续时间越长,毒副反应发生率越高,尤其对生长活跃的组织器官毒性明显,可造成脱发、口腔溃疡、血相低、腹泻、食欲下降等,且对免疫功能有抑制作用,不得不中断治疗或减少药量,化疗药物的临床使用

受到严重局限,鉴于其靶向性差、疗效不佳、毒副作用大,已基本停用,取而代之的是局部化疗法,使药物在局部发挥疗效,降低毒副作用;临床使用的需求,使化疗药制成微球制剂的研究备受关注,微球作为靶向给药载体,可直接作用于肿瘤细胞,缓释给药,提高局部药物浓度和疗效,较低的剂量即能达到有效血药浓度,减少用药量,降低毒副作用,有效控制了化疗所致的呕吐及骨髓抑制等问题。目前,临床肝肿瘤介入治疗中研究和应用的化疗药物微球主要有:氟尿嘧啶白芩微球、氟尿嘧啶明胶微球(5-Fu-GMS)、阿霉素明胶微球(ADM-GMS)、阿霉素乙基纤维素微球(ADM-ES)、顺铂明胶微球(C-GMS)、丝裂霉素明胶微球(MMC-GMS)、丝裂霉素白蛋白磁性微球、表柔比星-聚乳酸缓释微球(EPI-PLA-MS)等。

氟尿嘧啶白芩微球是将氟尿嘧啶分散于白芩胶中,以白芩胶作为基质和载体,制成粒径为50~200 μm 的微球;白芩胶是中药白芩的提取物,本身具有抗炎、促凝血、抗肿瘤作用,在栓塞肿瘤血管的同时,缓慢释放氟尿嘧啶化疗药物,增加了局部药物有效浓度,降低了氟尿嘧啶的毒副作用,两者在肿瘤治疗中发挥协同作用,提高了肿瘤介入治疗的效果;氟尿嘧啶白芩微球的进一步临床实验正在研究中^[24,25]。

丝裂霉素C(mitomycinC, MCC)白蛋白磁性微球以 Fe_3O_4 (直径小于0.5 μm)作为磁性内核,以人体白蛋白作为骨架材料,用乳化加热固化的方法制备,直径分布在1~5 μm ,并且用放射性同位素 ^{131}I 标记,对微球在动物体内的磁响应和靶向性进行了研究,结果认为,体外聚焦磁场加上经肝动脉注入药物磁性微球,治疗肝肿瘤的疗效较好^[26]。

氟尿嘧啶明胶微球(5-Fu-GMS)、顺铂明胶微球(C-GMS)采用双相乳化冷凝聚合法制备,制得微球外观圆整,粒径均匀,分散度良好^[27-29];阿霉素明胶微球(ADM-GMS)采用乳化交联法制备,制得微球外观圆整,表面光滑,大小均匀,分散性好,平均粒径为69.154 μm ,其中粒径在50~120 μm 的占总数的87.32%^[30];阿霉素乙基纤维素微球(ADM-ES)采用溶媒蒸发法制备,微球载药量12.0%,粒径为40~80 μm ^[31];丝裂霉素明胶微球(MMC-GMS)采用乳化冻凝法制备,微球粒径在50~200 μm 的占微球总数的90.2%^[32];表柔比星-聚乳酸缓释微球(EPI-PLA-MS)采用复乳-溶剂挥发法制备,微球在电镜下观察,呈球型,表面光滑,直径为1 000~3 000 μm ,包封率约为30%,载药率约为4%,所有微球均经钴 $^{60}\gamma$ -射线辐照灭菌。实验结果表明,表柔比星制成微球后,毒副作用明显降低,表柔比星的

释放速度取决于PLA的降解速率^[33]。

经大量的临床实验研究表明,化疗药物制成微球制剂应用于肝肿瘤的介入治疗,减少了药物的用量,降低了药物的毒副作用,增强了局部药物浓度,提高了药物疗效,对肿瘤的治疗效果明显优于普通的化疗药物制剂。

3 空白单纯性微球

目前见报道用于肝肿瘤介入治疗的空白单纯性微球有葡聚糖微球(粒径在50~150 μm)^[34]、海藻酸钠微球(根据术中造影情况选择直径150~450 μm 或300~500 μm 的微球)^[35,36]已应用临床;另外白芩微球(粒径在300~450 μm)^[37]、聚丙烯酯复合乙交酯微球(粒径在40 μm)^[38]在动物肝肿瘤介入疗法研究中已有报道^[31-35]。在实际应用中,空白单纯性微球在注入血管的同时注入化疗药物,微球起到栓塞肿瘤血管和阻止药物快速流失的作用,提高了肿瘤组织的药物浓度,并使肿瘤组织缺血缺氧坏死;空白单纯性微球与药物微球作用类同,但前者无药物缓释作用。

当前,微球在肝肿瘤介入治疗中的应用取得了良好的效果,在临床应用中有一定的优势,提高了癌症病人的生活质量,延长了癌症病人的寿命,但应用中仍然存在许多不足之处:①制剂工艺的限制,仅是小批量实验室制备,在研究单位部分使用,不能批量生产在临床推广应用;②微球粒径过大或单一,栓塞动脉血管末梢粒径一般在50~100 μm ,较粗一些的血管应选150~200 μm 左右,但通常没有多种粒径供不同粗细的血管选择使用,致使粒径过大的栓塞后易形成侧枝循环,粒径过小的易随血液流失,栓塞效果差;③临床使用剂量缺乏严格标准,对于不同程度的肿瘤和不同粗细的血管,使用剂量无控制标准;④注入体内后栓塞位置难以跟踪,尤其在后期对微球在体内是否随血液流失或仍栓塞在有效位置不易进行观察;⑤栓塞周期不易控制,由于基质在体内降解时间长短不同,微球在体内栓塞的周期也不等。这些问题的解决都有赖于微球制剂技术的进一步发展。在肝肿瘤介入治疗中,微球制剂既可实现缓释给药,减少药物用量,又可实现靶向给药,提高药物疗效,降低毒副作用,倍受研究人士关注^[39-41],在临床有广阔的应用前景,最理想的微球是在栓塞的同时能发挥治疗作用,又可以作为可视性栓塞剂便于X光跟踪观察后期疗效,这种理想微球的研制将为微球在肝肿瘤介入治疗中开创新的局面。

参考文献:

- [1] 吴汉平,冯敢生. 肝癌介入治疗的现状与展望[J]. 临床放射

- 学杂志,2005,24(3):273.
- [2] Okusaki T, Odada S, Ueno H, *et al.* Evaluation of therapeutic effect of transcatheter arterial embolization for hepatocellular carcinoma[J]. *Oncology*, 2000,58(4):293.
- [3] Toduuye K, Sumi M, Kagami Y. *et al.* Radiotherapy for hepatocellular carcinoma[J]. *Strahlenther Onkol*, 2000,176(9):406.
- [4] 吴万垠,邓嵘,区勇全,等.经肝动脉灌注莪术油微球对大鼠移植性肝癌的治疗作用[J].*中华肝脏病杂志*,2000,8(1):24.
- [5] 曹贵文,胡水,李广宙,等.经肝动脉注射³²P-玻璃微球治疗肝癌临床与实验研究[J].*医学影像学杂志*,2005,15(8):678.
- [6] Gokan T, Hashimoto T, Matsui S, *et al.* Helical CT demonstration of dilated right inferior phrenic arteries as extrahepatic collateral artery of hepatocellular carcinomas[J]. *Jcomput assist tomogr*, 2001,25:68.
- [7] 卢伟,李言豪,李祖国,等.小剂量和常规量化疗药物经导管动脉内化疗栓塞后肝癌细胞坏死及凋亡的比较研究[J].*中华放射学杂志*,2003,37(3):232.
- [8] 叶亮,陈萍,刘衍民.内科放射治疗肝恶性肿瘤[J].*现代临床医学生物工程杂志*,2002,8(3):164.
- [9] 曹喜才,王晓东,谭建,等.经肝动脉灌注³²P-玻璃微球联合化疗栓塞治疗肝癌的临床研究[J].*中华放射学杂志*,2005,39(10):1608.
- [10] 张晓荣,郑莉,陈东风,等.³²P-玻璃微球肝动脉栓塞内照射治疗肝癌[J].*中华肝脏病杂志*,2003,11(6):337.
- [11] 侯培峰,官国先,张祥福,等.³²P-玻璃微球内放射治疗中晚期肝癌的疗效[J].*福建医科大学学报*,2006,40(1):48.
- [12] 李立,严律南,李志辉,等.³²P-玻璃微球经肝动脉综合性栓塞治疗晚期肝癌的副反应及其防治[J].*中国生物医学工程学报*,2000,19(2):223.
- [13] 邱怀明,漆剑频.⁹⁰钇玻璃微球内放射治疗原发性肝癌的临床研究[J].*放射学实践*,2004,19(9):654.
- [14] 邓嵘,陈济民,姚崇舜,等.莪术油明胶微球用于肝动脉栓塞[J].*药科学报*,2000,35(7):539.
- [15] 邓嵘,陈济民,吴万垠.肝动脉灌注莪术油明胶微球对荷瘤大鼠的抗癌活性[J].*沈阳药科大学学报*,2000,17(3):197.
- [16] Deng R, Chen JM, Gao SC. In Vitro Drug Release Characteristics of Gelatin Microspheres Conraining Zedoary Turmeric Oil for Hepatical Arterial Embolization[J]. *Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences*, 2000,9(3):146.
- [17] 董生,肖湘生,郝楠馨.羟基喜树碱明胶微球肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌[J].*中国医学计算机成像杂志*,1999,5(1):55.
- [18] 李岩,孙殿甲,杨永新,等.盐酸去氢骆驼蓬碱肝动脉栓塞微球处方工艺研究[J].*新疆医科大学学报*,2003,26(2):109.
- [19] 李岩,孙殿甲,杨永新,等.均匀设计筛选去氢骆驼蓬碱肝动脉栓塞微球的处方工艺[J].*中国现代应用药学杂志*,2006,23(1):38.
- [20] 李琦,范忠泽,李先茜,等.去甲斑螫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.
- [21] Lee SY, Park HS, Lee SJ, *et al.* Melittin exerts multiple effects on the release of free fatty acids from L1210 cells; lack of selective activation of phospholipase A2 by melittin[J]. *Arch biochem biophys*, 2001,389:57.
- [22] 凌昌全,李琦,刘晓华,等.经动脉灌注蜂毒素-聚乳酸/羟乙酸微球治疗大鼠肝肿瘤[J].*世界华人消化杂志*,2003,11(7):900.
- [23] 范健,郭金和,何仕成,等.华蟾素微球合并多柔比星和顺铂肝动脉化学栓塞治疗肝癌[J].*中国新药与临床杂志*,2001,20(1):30.
- [24] 黎维勇,冯敢生,郑传胜.氟尿嘧啶白及微球对原发性肝癌患者肝动脉栓塞后体内药理学[J].*中国医院药学*,2001,21(11):643.
- [25] 李欣,冯敢生,郑传胜,等.经肝动脉注射5-FU白芨微球治疗兔 VX 移植性肝癌[J].*世界华人消化杂志*,2003,11(9):1337.
- [26] 叶胜龙. MMC 白蛋白磁性微球的磁响应性能研究[J].*中国肿瘤临床*,2000,27(1):54.
- [27] 马威,封兴华,吴道澄,等.一种新型介入栓塞化疗剂的研制——5-氟尿嘧啶明胶微球的研制及相关生物学特征[J].*实用口腔医学杂志*,2000,16(5):402.
- [28] 封兴华,马威,魏建华.顺铂明胶微球的研制及相关生物学特性[J].*中国新医药*,2004,3(4):24.
- [29] 郑建军,谈志远.顺铂微球肝动脉栓塞术治疗原发性肝癌的临床应用[J].*实用新医学*,2000,2(10):894.
- [30] 詹国平,韩彦江,谢恩伟.阿霉素明胶微球的制备及体外释药特性[J].*中国医药工程*,2005,13(5):483.
- [31] 彭方兴,严律南,林琦远,等.阿霉素乙基纤维素微球肝动脉栓塞化疗的实验研究[J].*中国普外基础与临床杂志*,2001,8(3):138.
- [32] 南宁.丝裂霉素-肝动脉栓塞明胶微球的研究[J].*广西医药大学学报*,1997,14(3):49.
- [33] 周剑寅,王效民,叶社芳,等.表柔比星-聚乳酸缓释微球局部治疗肝癌[J].*中国医学科学院学报*,2006,18(5):690.
- [34] 王杰,王学浩,冯耀良,等.葡聚糖微球肝动脉栓塞治疗肝癌疗效的病理学评估[J].*临床肝胆病杂志*,2002,18(5):316.
- [35] 邹子扬,赵春梅,李双成,等.海藻酸钠微球血管栓塞剂栓塞治疗原发性肝癌临床研究[J].*临床荟萃*,2006,21(12):869.
- [36] 刘太锋,祖茂衡.海藻酸钠微球血管栓塞剂(KMG)肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌[J].*徐州医学院学报*,2005,25(2):126.
- [37] 万智勇,冯敢生,郑传胜,等.白芨微球门脉栓塞联合肝动脉栓塞治疗兔移植性肝癌门脉癌栓的实验研究[J].*中国医学影像学杂志*,2004,20(7):1006.
- [38] 钱骏,冯敢生.聚丙烯酰胺微球经肝动脉化疗栓塞术治疗肝癌的动物实验[J].*放射学实践*,2001,16(6):381.
- [39] Konishi M, Tabata Y. In vivo anti-tumor effect of dual relrese of cisplatin and adriamycin from biodegradable gelatin hydrogel[J]. *Journal of Controlled Release*, 2005, 103:7.
- [40] Na K, Lee TB, Park KH, *et al.* Self-assembled nanoparticles of hydrophobically-modified polysaccharide bearing vitamin H as a targeted anti-cancer drug delivery system[J]. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2003, 18:165.

收稿日期:2007-12-20