

## 基于树状大分子材料构建的纳米载药体系用于肿瘤靶向治疗的研究进展

### Research progress of nano-drug delivery systems based on dendrimer materials for tumor targeted therapy

Chen Qianqian, Zhang Jinhe

引用本文:

陈倩倩, 张金赫. 基于树状大分子材料构建的纳米载药体系用于肿瘤靶向治疗的研究进展[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2022, 46(5): 304–308. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381–202106013–00166

Chen Qianqian, Zhang Jinhe. Research progress of nano-drug delivery systems based on dendrimer materials for tumor targeted therapy[J]. *International Journal of Radiation Medicine and Nuclear Medicine*, 2022, 46(5): 304–308. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381–202106013–00166

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381–202106013–00166>

### 您可能感兴趣的其他文章

#### Articles you may be interested in

#### 高分子纳米材料用于肿瘤放疗增敏的研究进展

Research progress on polymer nanomaterials for tumor radiotherapy

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(6): 381–385 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381–201906003–00039>

#### 多模态纳米分子探针在动物模型易损斑块中靶向分子成像的研究进展

Research progress in targeted molecular imaging of multimodal nanomolecular probes in vulnerable plaques in animal models

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(10): 661–666 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381–201909035–00074>

#### 甲状腺髓样癌靶向治疗的研究进展

Research status of medullary thyroid carcinoma targeted therapy

国际放射医学核医学杂志. 2018, 42(2): 154–160 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673–4114.2018.02.010>

#### 去除水体中放射性核素的磁性纳米材料的研究进展

Research progress of magnetic nanomaterials for removing radionuclides from water

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(7): 441–446 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381–202003014–00051>

#### 碘难治性分化型甲状腺癌精准靶向治疗进展

Research progress in accurate targeted therapy for radioiodine refractory differentiated thyroid cancer

国际放射医学核医学杂志. 2019, 43(6): 569–575 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673–4114.2019.06.012>

#### <sup>131</sup>I标记共载两种靶向药物的多功能纳米载体的构建

Construction of <sup>131</sup>I-labeled and dual-drug loaded multifunctional nanoparticles

国际放射医学核医学杂志. 2017, 41(2): 88–93 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673–4114.2017.02.002>

## 基于树状大分子材料构建的纳米载药体系用于肿瘤靶向治疗的研究进展

陈倩倩<sup>1</sup> 张金赫<sup>2</sup>

<sup>1</sup>广州中医药大学研究生院, 广州 510006; <sup>2</sup>南部战区总医院核医学科, 广州 510010

通信作者: 张金赫, Email: [64331671@qq.com](mailto:64331671@qq.com)

**【摘要】** 近年来兴起的树状大分子材料的结构可控, 且其与细胞膜和各种活性药物分子具有独特的相互作用, 因此成为构建纳米载药体系的优良材料, 并在肿瘤靶向治疗领域得到了广泛研究。树状大分子作为具有良好生物相容性的纳米分子, 可与肿瘤靶向分子偶联, 从而将活性药物分子特异性递送到肿瘤组织, 如此可最大限度地提高药物的靶向性, 并减少其对非靶组织的毒性作用。笔者就近年来基于树状大分子材料构建的纳米载药体系用于肿瘤靶向治疗的研究进展进行综述。

**【关键词】** 树状聚合物; 纳米复合物; 放射性同位素; 载药体系; 靶向治疗

**基金项目:** 广州市科技计划项目(201904010126)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202106013-00166](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202106013-00166)

### Research progress of nano-drug delivery systems based on dendrimer materials for tumor targeted therapy

Chen Qianqian<sup>1</sup>, Zhang Jinhe<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China;

<sup>2</sup>Department of Nuclear Medicine, General Hospital of Southern Theater Command, Guangzhou 510010, China

Corresponding author: Zhang Jinhe, Email: [64331671@qq.com](mailto:64331671@qq.com)

**【Abstract】** Dendrimer materials emerging in recent years have become excellent materials for constructing nano-drug delivery systems due to their controllable structures and unique interactions with cell membranes and various active drug molecules, and have been widely studied in the field of tumor targeted therapy. As nanomolecules with good biocompatibility, dendrimers can be conjugated to tumor-targeting molecules to specifically deliver active drug molecules to tumor tissues, which can maximize drug targeting and reduce toxic effects on non-target tissues. In this paper, the recently research progress of nano-drug delivery systems based on dendrimer materials for tumor targeted therapy is reviewed.

**【Key words】** Dendrimers; Nanocomposites; Radioisotopes; Drug delivery systems; Targeted therapy

**Fund program:** Science and Technology Project of Guangzhou (201904010126)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202106013-00166](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202106013-00166)

靶向治疗的基本原理是阻断特定的生物信号传导通路或定向破坏参与肿瘤生长或促进肿瘤进展的癌蛋白<sup>[1]</sup>。靶向治疗除了可以通过单克隆抗体(monoclonal antibody, MAAb)或小分子抑制剂改变特定细胞信号的直接方法来实现外, 亦可

通过间接方法(如利用细胞毒性药物靶向在肿瘤细胞中过表达或仅表达于肿瘤细胞的分子靶标)来实现。细胞毒性药物可通过纳米载药体系递送, 该递送方法更特异和高效, 可使靶向治疗克服传统化疗和生物治疗缺乏特异性的缺点<sup>[1]</sup>。

树状大分子呈大小均匀的球形结构,其内部核心成分稳定,可提供动态内腔,外表面具有可供修饰的基团,且具有易于穿过细胞膜的能力,这些特点均有利于其作为载药体系的核心结构<sup>[2-3]</sup>。近年来,针对基于树状大分子材料构建的纳米载药体系的研究较多,主要研究方向为采用不同的靶向基团对载药体系进行修饰、装载不同的治疗剂进行治疗、装载不同的放射性核素进行特异性显像和靶向治疗,这些研究使基于树状大分子材料构建的纳米载药体系的功能受到广泛关注。

## 1 树状大分子简介

### 1.1 树状大分子的结构与分类

树状大分子是高度支化的大分子,其基本结构包括3个主要组件:核心原子、重复分支单元和可供修饰的末端基团<sup>[4-5]</sup>。常见的树状大分子包括聚酰胺-胺(polyamide-amine, PAMAM)树状大分子、聚丙烯亚胺(polypropylene imine, PPI)树状大分子、聚酯树状大分子、氨基酸树状大分子、糖树状大分子和疏水型树状大分子等<sup>[4]</sup>。

### 1.2 树状大分子的载药机制

树状大分子的3种药物负载点分别对应其不同的载药机制:(1)药物负载点为空洞,即通过分子捕获的方法载药;(2)药物负载点为分支点,即通过氢键的键合作用载药;(3)药物负载点为外表面基团,即通过电荷的相互作用载药<sup>[2]</sup>。

### 1.3 树状大分子的细胞毒性

尽管树状大分子在药物和基因递送方面具有巨大的应用潜力,但其仍有一些安全性问题(如细胞毒性、可引起溶血等)有待解决<sup>[6-8]</sup>。树状大分子的细胞毒性是由其结构特性决定的,主要与其表面的特殊基团有关<sup>[8]</sup>。在大多数情况下,细胞毒性的产生与纳米颗粒的强阳离子特性有关<sup>[3, 8-9]</sup>。与其他带正电的聚合物一样,纳米颗粒的强阳离子与带负电的细胞膜之间的相互作用可能会导致细胞不稳定,甚至导致细胞裂解和胞质蛋白流出<sup>[10]</sup>。有研究者发现,通过对树状大分子表面的官能基团进行功能化修饰可降低其细胞毒性,如树状大分子与聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)的连接或偶联已被证明可以降低树状大分子的细胞毒性<sup>[11]</sup>。另外,PEG还能通过增强通透性和滞留效应延长树状大分子在血浆中的循环时间,并增加其在肿瘤部位的积聚<sup>[12-13]</sup>。此外,通过乙酰化或羟基化来屏蔽树状大分子的强阳离子电荷也可以降低其细胞毒性<sup>[5]</sup>。

## 2 基于树状大分子材料构建的纳米载药体系的应用

### 2.1 药物的靶向递送

当树状大分子连接到靶向基团时,其所负载的活性药物分子可被特异性地传递至肿瘤组织,从而实现药物的靶

向递送,减少靶外效应<sup>[5, 14]</sup>。目前,可与树状大分子偶联的配体有维生素、多肽、抗体和化合物等<sup>[3, 15]</sup>。

#### 2.1.1 维生素与树状大分子偶联的应用

叶酸是一种重要的水溶性维生素,其可合成嘧啶和嘌呤,促进DNA的合成和修复。叶酸受体在正常细胞中的表达水平较低,而在肺癌、结直肠癌、卵巢癌、乳腺癌和子宫内膜癌等恶性肿瘤细胞中高表达<sup>[9]</sup>。因此,将叶酸受体作为分子靶标构建基于树状大分子材料的纳米载药体系可实现药物的靶向递送。有研究表明,甲氨蝶呤与叶酸修饰的PPI树状大分子结合并负载维甲酸可以将活性药物特异性地递送到叶酸受体高表达的肿瘤细胞中<sup>[16-17]</sup>。也有研究表明,用于治疗乳腺癌的处方药马法兰通过与叶酸修饰的PPI树状大分子结合成功实现了靶向递送,有效增强了其对肿瘤的抑制作用<sup>[18]</sup>。

#### 2.1.2 多肽与树状大分子偶联的应用

精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(arginine-glycine-aspartic acid, RGD)是可与树状大分子官能基团偶联的著名多肽之一,其可与整合素 $\alpha v\beta 3$ 受体结合。整合素 $\alpha v\beta 3$ 受体在乳腺癌、前列腺癌、胶质母细胞瘤和卵巢癌等多种肿瘤细胞中高表达,且在肿瘤细胞的迁移和血管生成中发挥重要的调节作用<sup>[19-20]</sup>。Anbazhagan等<sup>[21]</sup>将PAMAM树状大分子与RGD偶联,并负载阿魏酸(ferulic acid, FA)和紫杉醇(paclitaxel, PTX)以克服P-糖蛋白介导的多药耐药难题,体外药物摄取结果显示,应用RGD-PAMAM-PTX的人宫颈癌长春新碱耐药细胞KBCH-R8-5的PTX摄取率高于PAMAM-FA-PTX;末端脱氧核糖核苷酸转移酶介导的脱氧尿苷三磷酸核苷酸缺口末端标记实验和线粒体膜电位分析结果证实,RGD-PAMAM-FA-PTX聚合物在人宫颈癌长春新碱耐药细胞KBCH-R8-5中具有更强的抗肿瘤活性。

#### 2.1.3 抗体与树状大分子偶联的应用

MAbK1主要针对在某些类型肿瘤细胞中高表达的特异性蛋白,有研究表明,MAbK1-PPI-PTX聚合物对人卵巢癌细胞OVCAR-3的抗肿瘤作用强于游离的PTX或PPI-PTX聚合物<sup>[22]</sup>。曲妥珠单抗是一种重要的重组人源化免疫球蛋白G1型MAbK1, Marcinkowska等<sup>[23]</sup>合成了PAMAM树状大分子-曲妥珠单抗聚合物以负载多西紫杉醇(docetaxel, DOX)或PTX,并对其结构、纯度及抗肿瘤活性进行检测分析,发现曲妥珠单抗-PAMAM-DOX/PTX聚合物对人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)表达呈阳性的人乳腺癌细胞SKBR-3有极强的杀伤作用,而对HER2表达呈阴性的人乳腺癌细胞MCF-7的杀伤作用较弱;免疫荧光成像结果显示,曲妥珠单抗-PAMAM-DOX聚合物仅与HER2表达呈阳性的人乳腺癌细胞SKBR-3有较强的特异性结合。

### 2.1.4 化合物与树状大分子偶联的应用

半乳糖胺(galactosamine, Gal)作为氨基糖类化合物,与肝癌细胞中过表达的去唾液酸糖蛋白受体有很高的亲和力,因此Gal是为数不多的靶向肝癌的选择性配体之一<sup>[17]</sup>。Yousef等<sup>[24]</sup>设计了锚定在Gal上的第4代PAMAM树状大分子,并负载有效的抗癌药物二氟化姜黄素(curcumin-difluorinated, CDF)以靶向人肝癌细胞HepG2,体内的生物学分布和治疗靶向性的深入研究结果表明,Gal-PAMAM-CDF聚合物可通过去唾液酸糖蛋白受体介导的内吞作用实现高特异性的细胞摄取以显著增强CDF的靶向递送效果。

### 2.2 放射性核素治疗

放射性核素标记的树状大分子聚合物在体外具有很高的放射稳定性,且其在体内治疗方面也有很大的应用潜力<sup>[25]</sup>。增强通透性和滞留效应可能会导致放射性核素在肿瘤组织中积聚,使放射性核素标记的树状大分子聚合物有望用于肿瘤治疗<sup>[26]</sup>。

#### 2.2.1 <sup>131</sup>I 标记的树状大分子

<sup>131</sup>I的半衰期为8.02 d,是核医学中最常用的同时发射 $\beta$ 和 $\gamma$ 射线的放射性核素之一,发射 $\gamma$ 射线的特点使其有SPECT显像的应用基础<sup>[26]</sup>。钟建秋<sup>[27]</sup>应用人造环状RGD肽衍生物RGDyC和PEG与PAMAM树状大分子偶联,并用氯胺T法进行<sup>131</sup>I标记(标记率达94.68%~98.87%),成功构建了<sup>131</sup>I-RGDyC-PEG-PAMAM聚合物,其具有良好的体外放射稳定性和较高的放射化学纯度;体外研究结果表明,该聚合物可与人肺腺癌细胞A549特异性结合,并对其增殖产生一定的抑制作用。Song等<sup>[28]</sup>用肿瘤淋巴管靶向相关肽1(tumor lymphatic targeting related peptide-1, LyP-1)以及3-(4'-羟基苯基)丙酸-OSu(3-(4'-hydroxyphenyl)-propionic acid-OSu, HPAO)修饰第5代PAMAM树状大分子,并将剩余的树状大分子末端胺基乙酰化,随后进行<sup>131</sup>I标记,成功构建了SPECT显像、放射性核素治疗和肿瘤抗转移治疗的多功能平台;研究结果表明,LyP-1修饰的树状大分子被<sup>131</sup>I标记后具有良好的生物相容性以及较高的放射化学纯度(>99%)和稳定性(>90%);体内外研究结果显示,G5-PAMAM-HPAO-<sup>131</sup>I-(PEG-LyP-1)聚合物能够作为SPECT显像的诊断探针,并可在皮下荷瘤小鼠模型中作为放射性核素治疗和抗肿瘤细胞转移的有效治疗剂<sup>[28]</sup>。

#### 2.2.2 <sup>188</sup>Re 标记的树状大分子

<sup>188</sup>Re的半衰期为16.9 h,是一种非常适合用于肿瘤治疗的放射性核素<sup>[29]</sup>。Tassano等<sup>[30]</sup>首先将树状大分子与琥珀酰亚胺基-6-胍并吡啶-3-羧酸盐(Suc-HYNIC)偶联,再将其与<sup>188</sup>ReO<sub>4</sub>孵育,从而成功实现了<sup>188</sup>Re的标记(标记率接近70%);该聚合物在正常小鼠体内生物学分布的研究结果表明,其经肝脏和肾脏排泄;该聚合物在黑色素瘤荷瘤

小鼠体内也具有相似的生物学分布,且肿瘤摄取达6%ID/g;给正常小鼠或黑色素瘤荷瘤小鼠注射该聚合物并进行染色体畸变试验以检测其对黑色素瘤的治疗能力,结果表明,该聚合物以0.555 MBq(15  $\mu$ Ci)的剂量作用24 h后产生的电离辐射可诱导黑色素瘤细胞的DNA双链断裂,且异常细胞的中位数从7.0%增加到29.5%,这表明其具有显著的抗肿瘤效果。

#### 2.2.3 <sup>177</sup>Lu 标记的树状大分子

<sup>177</sup>Lu的半衰期为6.73 d,除了具有治疗肿瘤的作用外,其发射的低能 $\gamma$ 光子也使肿瘤的SPECT显像成为可能<sup>[31]</sup>。Mendoza-Nava等<sup>[32]</sup>合成了<sup>177</sup>Lu-PAMAM-G4-叶酸-蛙皮素聚合物,并在其树突内腔合成了金纳米粒子,叶酸和蛙皮素作为靶向分子可分别与乳腺癌细胞中高表达的叶酸受体和胃泌素释放肽受体结合;该聚合物的初步体外研究结果表明,人乳腺癌细胞T47D对其具有特异性摄取,且该聚合物具有明显的细胞杀伤作用,可使人乳腺癌细胞T47D的存活率下降90%,因此,<sup>177</sup>Lu-PAMAM-G4-叶酸-蛙皮素聚合物有望用于叶酸受体和胃泌素释放肽受体高表达的乳腺癌的靶向放射性核素治疗。

## 3 小结与展望

树状大分子是一种具有诸多优点的纳米材料,对其表面的官能基团进行修饰可以实现药物递送和放射性核素标记。基于树状大分子材料构建的纳米载药体系能够增强药物的递送效能、提高肿瘤治疗的靶向性,减少传统药物的治疗剂量及不良反应,提高放射性核素治疗的靶向性。在构建纳米载药体系的过程中,树状大分子的细胞毒性和过早从循环中清除的缺点是目前亟需解决的问题。有研究者提出2种解决方法:(1)合成生物相容性更高或可生物降解的树状大分子(外围带中性或阴离子基团),如聚醚、聚酯或聚醚亚胺、聚醚共聚酯、磷酸盐、柠檬酸、三聚氰胺、多肽或三嗪树状大分子等;(2)通过乙酰化或PEG化反应屏蔽树状大分子外围带正电荷的基团<sup>[9,33]</sup>。虽然以上方法可以解决一部分问题,但效果仍不佳,还需要进行更多研究不断完善优化。相信未来随着多个学科技术的融合发展,将有更多、更深入的研究围绕基于树状大分子材料构建的纳米载药体系展开,从而进一步提高肿瘤靶向治疗的效果。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 陈倩倩负责文献的查阅、综述的撰写;张金赫负责命题的提出、综述的审阅与修订

## 参 考 文 献

- [1] Pérez-Herrero E, Fernández-Medarde A. Advanced targeted therapies in cancer: drug nanocarriers, the future of chemotherapy



- [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2015, 93: 52–79. DOI: [10.1016/j.ejpb.2015.03.018](https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.03.018).
- [ 2 ] Chauhan AS. Dendrimers for drug delivery[J/OL]. *Molecules*, 2018, 23(4): 938[2021-06-12]. <https://www.mdpi.com/1420-3049/23/4/938>. DOI: [10.3390/molecules23040938](https://doi.org/10.3390/molecules23040938).
- [ 3 ] Ghaffari M, Dehghan G, Abedi-Gaballu F, et al. Surface functionalized dendrimers as controlled-release delivery nanosystems for tumor targeting[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, 122: 311–330. DOI: [10.1016/j.ejps.2018.07.020](https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.07.020).
- [ 4 ] Mittal P, Saharan A, Verma R, et al. Dendrimers: a new race of pharmaceutical nanocarriers[J/OL]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 8844030[2021-06-12]. <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2021/8844030>. DOI: [10.1155/2021/8844030](https://doi.org/10.1155/2021/8844030).
- [ 5 ] Palmerston Mendes L, Pan JY, Torchilin VP. Dendrimers as nanocarriers for nucleic acid and drug delivery in cancer therapy[J/OL]. *Molecules*, 2017, 22(9): 1401[2021-06-12]. <https://www.mdpi.com/1420-3049/22/9/1401>. DOI: [10.3390/molecules22091401](https://doi.org/10.3390/molecules22091401).
- [ 6 ] Duncan R, Izzo L. Dendrimer biocompatibility and toxicity[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2005, 57(15): 2215–2237. DOI: [10.1016/j.addr.2005.09.019](https://doi.org/10.1016/j.addr.2005.09.019).
- [ 7 ] Dias AP, Da Silva Santos S, Da Silva JV, et al. Dendrimers in the context of nanomedicine[J]. *Int J Pharm*, 2020, 573: 118814. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2019.118814](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118814).
- [ 8 ] Sherje AP, Jadhav M, Dravyakar BR, et al. Dendrimers: a versatile nanocarrier for drug delivery and targeting[J]. *Int J Pharm*, 2018, 548(1): 707–720. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2018.07.030](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.07.030).
- [ 9 ] Chis AA, Dobrea C, Morgovan C, et al. Applications and limitations of dendrimers in biomedicine[J/OL]. *Molecules*, 2020, 25(17): 3982[2021-06-12]. <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/17/3982>. DOI: [10.3390/molecules25173982](https://doi.org/10.3390/molecules25173982).
- [10] Vu MT, Bach LG, Nguyen DC, et al. Modified carboxyl-terminated PAMAM dendrimers as great cytocompatible nano-based drug delivery system[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(8): 2016[2021-06-12]. <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/8/2016>. DOI: [10.3390/ijms20082016](https://doi.org/10.3390/ijms20082016).
- [11] Wang H, Chang H, Zhang Q, et al. Fabrication of low-generation dendrimers into nanostructures for efficient and nontoxic gene delivery[J]. *Top Curr Chem (Cham)*, 2017, 375(3): 62. DOI: [10.1007/s41061-017-0151-6](https://doi.org/10.1007/s41061-017-0151-6).
- [12] Chanphai P, Tajmir-Riahi HA. Characterization of folic acid-PAMAM conjugates: drug loading efficacy and dendrimer morphology[J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2018, 36(7): 1918–1924. DOI: [10.1080/07391102.2017.1341339](https://doi.org/10.1080/07391102.2017.1341339).
- [13] Thanh VM, Nguyen TH, Tran TV, et al. Low systemic toxicity nanocarriers fabricated from heparin-mPEG and PAMAM dendrimers for controlled drug release[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2018, 82: 291–298. DOI: [10.1016/j.msec.2017.07.051](https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.07.051).
- [14] Castro RI, Forero-Doria O, Guzmán L. Perspectives of dendrimer-based nanoparticles in cancer therapy[J]. *An Acad Bras Cienc*, 2018, 90(2 Suppl 1): S2331–2346. DOI: [10.1590/0001-3765201820170387](https://doi.org/10.1590/0001-3765201820170387).
- [15] 冯成涛, 张海波, 郑皓等. <sup>131</sup>I-PAMAM(G5.0)介导靶向肽在甲状腺髓样癌模型中的实验研究[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2019, 43(6): 528–537. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.06.007](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.06.007).  
Feng CT, Zhang HB, Zheng H, et al. Efficacy of <sup>131</sup>I-generation 5.0 polyamidamine-mediated targeting peptide in the mice with medullary thyroid carcinoma[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2019, 43(6): 528–537. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.06.007](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.06.007).
- [16] Tekade RK, Dutta T, Tyagi A, et al. Surface-engineered dendrimers for dual drug delivery: a receptor up-regulation and enhanced cancer targeting strategy[J]. *J Drug Target*, 2008, 16(10): 758–772. DOI: [10.1080/10611860802473154](https://doi.org/10.1080/10611860802473154).
- [17] Qi R, Majoros I, Misra AC, et al. Folate receptor-targeted dendrimer-methotrexate conjugate for inflammatory arthritis[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2015, 11(8): 1431–1441. DOI: [10.1166/jbn.2015.2077](https://doi.org/10.1166/jbn.2015.2077).
- [18] Kesharwani P, Tekade RK, Jain NK. Generation dependent safety and efficacy of folic acid conjugated dendrimer based anticancer drug formulations[J]. *Pharm Res*, 2015, 32(4): 1438–1450. DOI: [10.1007/s11095-014-1549-2](https://doi.org/10.1007/s11095-014-1549-2).
- [19] Zhu JY, Shi XY. Dendrimer-based nanodevices for targeted drug delivery applications[J]. *J Mater Chem B*, 2013, 1(34): 4199–4211. DOI: [10.1039/c3tb20724b](https://doi.org/10.1039/c3tb20724b).
- [20] Mehra NK, Mishra V, Jain NK. Receptor-based targeting of therapeutics[J]. *Ther Deliv*, 2013, 4(3): 369–394. DOI: [10.4155/tde.13.6](https://doi.org/10.4155/tde.13.6).
- [21] Anbazhagan R, Muthusamy G, Krishnamoorthi R, et al. PAMAM G4.5 dendrimers for targeted delivery of ferulic acid and paclitaxel to overcome P-glycoprotein-mediated multidrug resistance[J]. *Biotechnol Bioeng*, 2021, 118(3): 1213–1223. DOI: [10.1002/bit.27645](https://doi.org/10.1002/bit.27645).
- [22] Jain NK, Tare MS, Mishra V, et al. The development, characterization and *in vivo* anti-ovarian cancer activity of poly(propylene imine) (PPI)-antibody conjugates containing encapsulated paclitaxel[J]. *Nanomedicine*, 2015, 11(1): 207–218. DOI: [10.1016/j.nano.2014.09.006](https://doi.org/10.1016/j.nano.2014.09.006).
- [23] Marcinkowska M, Stanczyk M, Janaszewska A, et al. Multicomponent conjugates of anticancer drugs and monoclonal antibody with PAMAM dendrimers to increase efficacy of HER-2 positive breast cancer therapy[J]. *Pharm Res*, 2019, 36(11): 154. DOI: [10.1007/s11095-019-2683-7](https://doi.org/10.1007/s11095-019-2683-7).
- [24] Yousef S, Alsaab HO, Sau S, et al. Development of asialoglycoprotein receptor directed nanoparticles for selective delivery of curcumin derivative to hepatocellular carcinoma [J/OL]. *Heliyon*, 2018, 4(12): e01071[2021-06-12]. <https://www>.

- sciencedirect.com/science/article/pii/S2405844018339604. DOI: 10.1016/j.heliyon.2018.e01071.
- [25] Xiao TT, Li D, Shi XY, et al. PAMAM dendrimer-based nanodevices for nuclear medicine applications[J]. *Macromol Biosci*, 2020, 20(2): e1900282. DOI: 10.1002/mabi.201900282.
- [26] Jeon J. Review of therapeutic applications of radiolabeled functional nanomaterials[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(9): 2323[2021-06-12]. <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/9/2323>. DOI: 10.3390/ijms20092323.
- [27] 钟建秋. <sup>131</sup>I 标记肿瘤靶向复合物 RGDyC-PEG-PAMAM 的合成过程及其生物活性研究 [D]. 广州: 广东药科大学, 2017. Zhong JQ. Study on the synthesis and bioactivity of <sup>131</sup>I-labeled tumor targeting complex RGDyC-PEG-PAMAM[D]. Guangzhou: Guangdong Pharmaceutical University, 2017.
- [28] Song NN, Zhao LZ, Xu XY, et al. LyP-1-modified multifunctional dendrimers for targeted antitumor and antimetastasis therapy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(11): 12395–12406. DOI: 10.1021/acsami.9b18881.
- [29] Akbari-Karadeh S, Aghamiri SMR, Tajer-Mohammad-Ghazvini P, et al. Radiolabeling of biogenic magnetic nanoparticles with rhenium-188 as a novel agent for targeted radiotherapy[J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2020, 190(2): 540–550. DOI: 10.1007/s12010-019-03079-x.
- [30] Tassano M, Oddone N, Fernández M, et al. Evaluation of chromosomal aberrations induced by <sup>188</sup>Re-dendrimer nanosystem on B16f1 melanoma cells[J]. *Int J Radiat Biol*, 2018, 94(7): 664–670. DOI: 10.1080/09553002.2018.1478161.
- [31] Dash A, Pillai MRA, Knapp Jr FF. Production of <sup>177</sup>Lu for targeted radionuclide therapy: available options[J]. *Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 49(2): 85–107. DOI: 10.1007/s13139-014-0315-z.
- [32] Mendoza-Nava H, Ferro-Flores G, de María Ramírez F, et al. Fluorescent, plasmonic, and radiotherapeutic properties of the <sup>177</sup>Lu-dendrimer-AuNP-folate-bombesin nanoprobe located inside cancer cells[J]. *Mol Imaging*, 2017, 16: 1536012117704768. DOI: 10.1177/1536012117704768.
- [33] Jain K, Kesharwani P, Gupta U, et al. Dendrimer toxicity: let's meet the challenge[J]. *Int J Pharm*, 2010, 394(1/2): 122–142. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2010.04.027.

(收稿日期: 2021-06-13)

## · 读者 · 作者 · 编者 ·

### 论文作者署名和工作单位的基本要求

1. 直接参与选题、设计、研究、观察、资料分析与解释或撰写文稿关键内容, 能对文稿内容负责, 并同意文稿发表者, 才可作为作者署名。仅参与获得资金或收集资料者不能列为作者, 仅对科研课题或临床科室进行一般管理者也不宜列为作者。来稿决定刊用后, 应请全体作者在《中华医学会系列杂志论文授权书》上逐一签名, 将论文专有使用权授予中华医学会。

2. 作者姓名的排序不分院所、科室, 统一按对本文贡献大小的顺序排列在题名之下。作者排序应由全体作者讨论后在投稿前确定, 投稿后一般不得改动。

3. 作者单位名称应使用全称, 并具体到科室, 包括所在省、自治区、城市名(省会城市可以略去省名)和邮政编码。凡以“中国人民解放军”开头的单位名称, “中国人民”字样可以省略(例如: 解放军第二五二医院内科); 军区总医院和军医大学名称可以进一步省略“解放军”字样(例如: 北京军区总医院, 第三军医大学)。省会及名城(如大连、鞍山、大庆、齐齐哈尔、锦州、唐山、保定、包头、大同、青岛、开封、洛阳、徐州、延安、宁波、苏州、厦门、瑞金、深圳、桂林等)的医院和所有医学院校均不加省名。省、自治区等行政区划名要写全称。例如: “山东省某县”、“内蒙古自治区某旗”, 不要写“山东某县”、“内蒙古某旗”。

4. 与国外人员共同研究完成的论文, 应共同署名, 并在文内注明研究进行及完成的单位名称。外国作者姓名及单位应标注原文。

5. 英文摘要中我国作者的姓名用汉语拼音字母标注。汉族作者姓名姓在前, 复姓连写, 全部大写; 名在后, 首字母大写; 名不缩写, 姓与名之间空一格。对于复姓或双名的汉语拼音音节界限易混淆者, 应加隔音号“'”。少数民族作者姓名按照民族习俗, 用汉语拼音字母音译转写, 分连次序依民族习惯。我国香港、澳门、台湾地区作者姓名的书写方式应尊重其传统习惯。外国作者的姓名写法遵从国际惯例。英文摘要中的作者单位著录应与中文一致, 并应在邮政编码后加注国名。

6. 署名作者在 2 人以上(含 2 人)及以集体作者署名时, 应标注通信作者(Corresponding author)和 Email。集体作者成员姓名可标注于文末与参考文献之间。