

基于 Integrity 数据库的天然抗肿瘤药发展态势研究

张 婷^{1,2}

(1. 中国医学科学院/北京协和医学院 医学信息研究所/图书馆, 北京 100020; 2. 中国医学科学院/北京协和医学院 药物研究所 天然药物活性物质与功能国家重点实验室, 北京 100050)

摘 要: [目的] 基于 Integrity 数据库的药物信息分析天然抗肿瘤药的发展态势。[方法] 在 Integrity 数据库中对天然抗肿瘤药的药物信息进行检索、采集、清洗, 采用文献计量学方法从研发阶段、治疗领域、化合物类型等多个方面对天然抗肿瘤药研发现状和发展态势进行深入分析。[结果] Integrity 数据库中收录天然抗肿瘤药物信息有 4403 条, 其中 3291 条药物信息涉及先导化合物; 研究发现, 处于生物学实验阶段的药物最多, 有 3051 个; 从治疗领域来看, 溶瘤药物的数量最多 (3258 个), 其次是抗肿瘤抗生素 (504 个) 和化学预防剂 (215 个); 植物 (2646 个) 是天然抗肿瘤药的主要天然来源; 化合物类型以生物碱 (332 个)、类固醇 (323 个) 和皂苷 (304 个) 为主; 作用靶点有 300 多种, 其中 $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶是药物作用最多的靶点, 有 153 个; 从作用机制看, 有 300 多种分子机制, 其中一氧化氮生成抑制剂 (140 个) 和 NF- κ B 活化抑制剂 (107 个) 数量优势明显; 细胞机制有 30 多种, 以细胞凋亡诱导剂 (728 个) 和信号转导调控剂 (679 个) 为主; 注射剂 (149 个) 是最主要的给药途径。[结论] 天然抗肿瘤药是肿瘤领域非常重要的研究方向。通过对天然抗肿瘤药的药物信息进行深入分析, 可以了解该领域的研究现状和发展态势, 为肿瘤研究和新药研发提供一定的借鉴和参考。

关键词: Integrity 数据库; 天然抗肿瘤药; 计量分析; 发展态势

中图分类号: R9, G35 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2016)08-0639-10

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2016.08.A012

Development Trend of Natural Antineoplastic Agents Based on Integrity Database

ZHANG Ting^{1,2}

(1. Institute of Medical Information / Medical Library, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100020, China; 2. State Key Laboratory of Bioactive Substance and Function of Natural Medicines, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

Abstract: [Purpose] To discuss the situation and development trend of natural antineoplastic agents based on Integrity database. [Methods] This paper retrieved medicine information of natural antineoplastic agents in the Integrity database, cleaned and analyzed the data, and discussed the development trend from development status, therapeutic group, product category and other aspects with the method of bibliometrics. [Results] There were 4403 records, including 3291 lead compounds. 3051 drugs were in biological test stage with the most quantities. From the view of therapeutic group, the largest number of drugs were oncolytic drugs (3258), followed by antineoplastic antibiotics (504) and chemopreventive agents (215). Plants (2646) were the main natural sources. Product categories were mainly alkaloid (332), steroids (323) and saponins (304). There were over 300 kinds of targets, including $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ with the largest amount of 153. Referring to the mechanisms, there were more than 300 kinds of molecular mechanisms, and nitric oxide inhibitors (140) and NF- κ B activation inhibitor (107) had the obvious number advantages; there were more than 30 kinds of cellular mechanisms, being mostly apoptosis inducers (728) and signal transduction modulators (679). Injection (149) was the main administration route. [Conclusion] Natural antineoplastic agents are very important in cancer research. The deep analysis of medicine information could help to understand the current situation and development trend in this field, and also to provide some references for cancer research and drug discovery.

Key words: Integrity database; natural antineoplastic agents; bibliometrics; development trends

收稿日期: 2015-12-03; 修回日期: 2016-01-25

基金项目: 北京协和医学院协和青年基金和中央高校基本科研业务费专项 (3332013151), 中国医学科学院/北京协和医学院药物研究所 天然药物活性物质与功能国家重点实验室开放课题 (GTZK201508)

通讯作者: 张婷, E-mail: brendatingting@126.com

目前全球肿瘤负担不断加重,根据世界卫生组织发布的《2014 年世界癌症报告》数据统计,未来 20 年每年新发癌症病例将达到 2200 万,同期癌症死亡数将上升到 1300 万例^[1]。基于 Globocan 估计,2012 年全球约有 1410 万新发癌症病例,820 万患者死于癌症。其中,中国新增 307 万癌症患者并造成约 220 万人死亡,分别占全球总量的 21.9%和 26.8%^[2]。目前肿瘤治疗主要采用手术、化疗、放疗、生物治疗等综合措施,但其疗效难以令人满意。抗肿瘤药是肿瘤领域非常重要的研究方向,尤其是天然抗肿瘤药的研究。天然产物来源丰富、结构新颖且具有多样的药理活性,以天然产物为基础寻找先导化合物一直是新药研发领域的研究热点,具有很好的发展前景^[3]。为全面系统考察天然抗肿瘤药的研究现状及发展趋势,本研究采用文献计量学方法,从研发阶段、治疗领域、化合物类型、作用靶点等方面,多角度分析天然抗肿瘤药的发展态势,为我国肿瘤研究和新药研发提供一定的借鉴和参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究对 Thomson Reuters Integrity 数据库中收录的 1950 年后上市的天然抗肿瘤药物信息进行检索、采集。Thomson Reuters Integrity 是一个生物医药信息综合数据库,目前收录 466 928 种药物和生物制品,其中 426 464 种有化学结构式^[4]。该数据库整合了药物研发各个领域的信息。通过整合有生物活性的化学药和生物药的相关文献、专利及会议等信息,向研究者呈现行业新闻、靶标动态、研发进程、疾病综述等内容,能帮助研发人员在研发工作早期做出正确决策,缩短药物研发周期,加速“药物发现”向“临床应用”的转化过程,并最大限度地降低科研风险。

1.2 检索策略及方法

数据检索及下载时间为 2015 年 11 月 4 日。检索策略为:设定“Condition”为“Cancer”,“Source”为“Natural source”进行检索,共得到 4403 条记录,其中有 3291 条是关于先导化合物的信息。对采集到的数据采用 Excel 进行数据清洗和文献计量分析。

2 结果

2.1 研发阶段

药物研发工作包括化合物研究、临床前研究、临床试验申请与批准、临床研究、药品注册申请与审批以及上市后持续研究^[5]。处于生物学实验阶段(化合物研究)的药物数量最多,有 3051 个,约占所有药物数量的 70%,远远超过其他各阶段的数量总和。药物的生物学实验是指药物的生物活性筛选,是药物开发流程中检验和获取具有特定生理活性化合物的过程^[6]。其次,处于临床前研究的药物数量排在第二位,有 898 个。药物临床前研究包括制备工艺、质量标准、稳定性、药效学、毒理学研究等。通过临床前研究要确定一个化合物是否具备进入临床试验的条件,即药效、毒性和作为一个药物所需的各种理化性质^[7]。

此外,处于临床研究(从 I 期~III 期)的药物总共 237 个,已上市药物有 68 个,表明天然抗肿瘤药的研发十分活跃。从各阶段的数量分布可以看出,处于临床前研究的上千种化合物中只有几种能进入到后续的临床试验,而最终得到上市批准的化合物可能只有一种。可以看出,新药研发成本很大,存在很大的风险,进入 I 期临床的药物有 90%以上不会上市。

2.2 治疗领域

从治疗领域分布来看,涉及抗肿瘤药的各个方面,包括各种类型的肿瘤治疗药、抗肿瘤抗生素、化学预防剂、肿瘤诊断剂等(Table 1)。溶瘤药物的数量最多,有 3258 个,占有记录数的 74.0%;其次是抗肿瘤抗生素有 504 个,化学预防剂有 215 个;其他药物数量都在 100 个以下。

溶瘤药物主要指的是溶瘤病毒(Oncolytic viruses),研究发现病毒具有天然的溶瘤特性。目前可以利用基因技术将许多病毒如腺病毒、逆转录病毒、单纯疱疹病毒等改造成溶瘤病毒,其中最受关注的是溶瘤腺病毒(Oncolytic adenoviruses)^[8-10]。溶瘤腺病毒作为一种载体,输送免疫调节基因或治疗性基因,通过增强抗肿瘤免疫,或引起肿瘤细胞凋亡、自杀等产生协同抗肿瘤效应^[11]。多数研究提示溶瘤腺病毒改造后具有特异性的肿瘤杀伤作用,而且毒副作用小,成为目前最具研究前景的抗肿瘤药物之一。目前溶瘤病毒研究取得很大进展,2005 年我国食品和药

Table 1 The therapeutic group of natural antineoplastic agents

Therapeutic group	Records	Therapeutic group	Records
1 Oncolytic Drugs	3258	27 Non-Hodgkin's Lymphoma Therapy	16
2 Antineoplastic Antibiotics	504	28 Head and Neck Cancer Therapy	14
3 Chemopreventive Agents	215	29 Lymphocytic Leukemia Therapy	12
4 Cancer Multidrug Resistance Modulators	90	30 Myelodysplastic Syndrome Therapy	12
5 Melanoma Therapy	61	31 Neurologic Cancer Therapy	11
6 Prostate Cancer Therapy	54	32 Digestive/Gastrointestinal Cancer Therapy	11
7 Breast Cancer Therapy	53	33 Bladder Cancer Therapy	11
8 Leukemia Therapy	47	34 Skin Cancer Therapy	9
9 Colorectal Cancer Therapy	40	35 Cervical Cancer Therapy	9
10 Antineoplastic Enhancing Agents	39	36 Female Reproductive System Cancer Therapy	9
11 Solid Tumors Therapy	36	37 Gastric Cancer Therapy	8
12 Myeloid Leukemia Therapy	33	38 Premalignant Conditions Therapy	7
13 Liver Cancer Therapy	30	39 Small Cell Lung Cancer Therapy	6
14 Non-Small Cell Lung Cancer Therapy	26	41 Squamous Cell Carcinoma Therapy	5
16 Multiple Myeloma Therapy	24	42 Endocrine Cancer Therapy	5
17 Pancreatic Cancer Therapy	23	43 Astrocytoma Therapy	4
18 Ovarian Cancer Therapy	23	44 Basal Cell Carcinoma Therapy	3
19 Lung Cancer Therapy	21	45 Diagnostic for Cancer	3
20 Cancer Immunotherapy	19	46 Osteosarcoma Therapy	3
21 Renal Cancer Therapy	18	47 Respiratory/Thoracic Cancer Therapy	3
22 Hematological Cancer Therapy	17	48 Kaposi's Sarcoma Therapy	2
23 Brain Cancer Therapy	17	49 Angiosarcoma Therapy	1
24 Glioblastoma Multiforme Therapy	16	50 Bone Cancer Therapy	1
25 Disorders Associated with Cancer Therapy, Treatment of	16	51 Genitourinary Cancer Therapy	1
26 Sarcoma Therapy	16		

品监督管理局(CFDA)批准了世界上第一个溶瘤腺病毒用于肿瘤患者的治疗^[12];2015年10月27日,美国FDA批准Imlygic(talimogene laherparepvec)用于皮肤及淋巴结黑色素瘤病变治疗,Imlygic是一种基因改良的活体溶瘤细胞疱疹病毒治疗药物,是FDA批准的首个溶瘤病毒治疗药物^[13]。随着肿瘤分子生物学、分子免疫学、分子遗传学及相关学科的不断发展,溶瘤病毒经过逐步改造必将逐步成为治疗肿瘤的有效方式。

抗肿瘤抗生素是由微生物产生的具有抗肿瘤活性的化学物质。微生物的代谢产物极其复杂多样,是研发抗肿瘤靶向药物的丰富资源^[14]。近年来通过利用特定的模型和方法进行筛选,已发现多种对特定分子靶点显示高度活性的抗肿瘤抗生素^[15-17]。将抗肿瘤抗生素作为“弹头”药物,与抗体及其片段进行连接,用于构建抗体靶向药物(包括化学免疫偶联物和融合蛋白),减少毒副作用^[18]。抗生素的抗体靶向研究将为寻求高效、低毒、安全的抗肿瘤药提供契机。

肿瘤化学预防的概念是在1976年由Sporn MB提出^[19,20],是指利用天然的或合成的化合物,以逆转、抑制或预防肿瘤的发生发展过程。化学预防剂通常与传统的化疗药物或放疗联合治疗肿瘤,研究表明化学预防剂可以增强化疗药物或放疗的治疗效果,同时联合治疗可以显著降低机体的全身毒性^[21]。因此,化学预防剂提供了一种新的肿瘤预防治疗手段^[22,23]。

2.3 天然来源类型

从天然产物中寻找抗肿瘤活性成分一直是药物研发领域的热点之一^[24-26]。通过对Integrity数据库的药物信息进行统计分析,天然抗肿瘤药的天然来源类型主要是以植物(Plants)来源为主,有2646个,占全部药物数量的60%;其次为动物(Animals)来源,有760个;此外,还有真菌(Fungi)来源539个、细菌(Bacteria)来源406个、藻类(Algae)来源78个、原生动物(Protozoa)来源28个、苔藓(Mosses)来源2个和地衣(Lichens)来源1个。数据表明,从药用植

物中寻找和发现抗肿瘤活性成分在天然抗肿瘤药领域占据主导地位。

天然抗肿瘤药有 300 多种天然来源类型, 数量排名前 40 位的如 Table 2 所示。其中, 来源于 *Streptomyces* sp.(链霉菌属)的最多,有 124 个。链霉菌是一类具有重要药用价值的微生物,能合成结构多样的次级代谢产物,具有良好的生物活性^[27]。海洋来源的链霉菌是目前最受关注的研究热点之一,目前已经从链霉菌属微生物中分离大量的生物活性天然产物^[28,29]。海洋生物资源因其生存环境的特殊性(如高渗、高盐、高压、低温、低氧等),在生命过程中代谢产生一些结构特殊、生物活性显著的化学物质,且有更大的化学多样性,为新药研发提供大量的先导化合物^[30,31]。因此,从海洋中筛选出高效、新颖、低毒的抗肿瘤药物潜力巨大。

此外,常用于保健品的传统中草药人参(*Panax ginseng* C. A. Meyer)、灵芝(*Ganoderma lucidum*)等都是天然抗肿瘤药的重要来源;需要引起注意的是,茶(*Camellia sinensis*)、甘蓝(*Brassica oleracea*)、牛樟芝 [*Taiwanofungus camphoratus* (*Antrodia camphorata*)]、姜(*Zingiber officinale*)、石榴(*Punica granatum*)、葡萄(*Vitis vinifera* L.)、枣 [*Ziziphus jujuba* (*Z.vul-*

garis)]、蒜(*Allium sativum*)等这些日常的食物也含有抗肿瘤活性成分,可见,从食物中寻找和发现药用活性成分也是新药研发的重要途径之一。

2.4 化合物类型

从天然抗肿瘤药的化合物类型来看,生物碱(Alkaloids)的数量最多,有 332 个。大量研究表明生物碱具有抗肿瘤功效^[32],如紫杉醇、喜树碱类、长春碱类早已广泛应用于临床。生物碱作为主要的抗肿瘤活性物质,具有良好的药用前景。

数量排在第二位的是类固醇(Steroids),有 323 个。类固醇药物包括类固醇激素,如肾上腺皮质激素、雄激素、雌激素、人工合成的抗炎类固醇药物等。类固醇的生物活性十分广泛,而且不断地丰富和扩大,与肿瘤相关的类固醇药物大多为类固醇激素^[33,34],关于类固醇激素受体的研究受到广泛关注。

数量排在第三位的是皂苷(Saponins),有 304 个,包含甾体皂苷(Steroidal Saponins)151 个,三萜皂苷(Triterpenoid Saponins)150 个,其他类皂苷 3 个。大量研究表明,皂苷类成分具有良好的抗肿瘤活性,而且其抗肿瘤作用的靶点和途径十分广泛^[35-37]。除了直接杀伤和抑制癌细胞的作用外,皂苷在增强机体免疫功能、抑制癌细胞转移、诱导癌细胞再分

Table 2 The natural source scientific name of natural antineoplastic agents

Natural source scientific name	Records	Natural source scientific name	Records
1 Streptomyces sp.	124	21 Glycyrrhiza glabra	15
2 Panax ginseng C. A. Meyer	39	22 Paeonia lactiflora (P. albiflora)	15
3 Salvia officinalis	33	23 Vitis vinifera L.	15
4 Isodon japonicus (Rabdosia japonica)	31	24 Ziziphus jujuba (Z.vulgaris)	15
5 Camellia sinensis	28	25 Centella asiatica (Hydrocotyle asiatica)	14
6 Brassica oleracea	27	26 Scutellaria barbata	14
7 Xanthoceras sorbifolium	24	27 Allium sativum	13
8 Salvia miltiorrhiza	22	28 Astragalus membranaceus	13
9 Penicillium sp.	20	29 Azadirachta indica	13
10 Taiwanofungus camphoratus (Antrodia camphorata)	20	30 Curcuma longa (C. domestica)	13
11 Ganoderma lucidum	19	31 Daphne genkwa	13
12 Glycyrrhiza uralensis	19	32 Gynostemma pentaphyllum	13
13 Scutellaria baicalensis	19	33 Albizia julibrissin	12
14 Zingiber officinale	17	34 Artemisia capillaris	12
15 Lyngbya majuscula	16	35 Aspergillus fumigatus	12
16 Nerium oleander (N. indicum)	16	36 Chaetomium globosum	12
17 Punica granatum	16	37 Garcinia hanburyi	12
18 Amphidinium sp.	15	38 Glycine max	12
19 Carthamus tinctorius	15	39 Hyptis brevipes	12
20 Dolabella auriculara	15	40 Streptomyces albus	12

化、抑制肿瘤血管生成等多方面具有良好的活性^[38]。

此外,黄酮类(Flavonoids)和肽类(Peptides)分别有 288 个和 195 个,其他化合物类型还包括大环内酯类(Macrolides)、糖苷类(Glycosides)、糖类(Saccharides)、木脂素(Lignans)、香豆素(Coumarins)等。抗肿瘤活性的化合物类型有近 100 种,化合物结构多样,为寻找新颖的抗肿瘤药物提供了丰富的化合物基础。

2.5 靶点

天然抗肿瘤药的作用靶点有 300 多个,排名前 20 位的作用靶点如 Table 3 所示,其中以 Na⁺/K⁺-ATP 酶、NF-κB 信号转导通路和 DNA 拓扑异构酶 II 为靶点的药物最多,分别有 153 个、111 个和 90 个,数量远远超过其他靶点的药物数量。

以 Na⁺/K⁺-ATP 酶作为靶点的药物最多,Na⁺/K⁺-ATP 酶是一种广泛存在于真核生物细胞上的跨膜转运蛋白,主要调节细胞内外 Na⁺、K⁺平衡,维持细胞的容积和保证细胞内环境的稳定^[39]。许多研究表明 Na⁺/K⁺-ATP 酶可能是一个新的抗肿瘤靶点^[40-42]。例如,强心苷类药物通过特异性结合 Na⁺/K⁺-ATP 酶,改变膜内外离子浓度且激活一系列信号通路等引发细胞凋亡;还可以作为配体与受体 Na⁺/K⁺-ATP 酶结合,激活细胞内多种信号转导通路,调节肿瘤细胞凋亡等过程^[43]。

以 NF-κB 信号转导通路作为靶点的药物有 111 个,NF-κB 信号转导通路属于受调蛋白水解酶依赖的受体信号转导通路。大量研究表明,NF-κB 与肿瘤细胞的发生、增殖、分化、凋亡、侵袭和转移有密切关系^[44-47],抑制肿瘤细胞的 NF-κB 通路可以阻断细胞周期,诱导细胞凋亡或使细胞恢复凋亡现象^[48]。深入研究 NF-κB 信号转导通路,探索具有靶细胞特异性和对不同 NF-κB 成员具有选择性的细胞内 NF-κB 活化阻断剂,有望为肿瘤的早期诊断、预防和治疗提供新的、更为有效的作用靶点。

以 DNA 拓扑异构酶 II 作为靶点的药物有 90 个,研究发现,由于肿瘤细胞具有快速增殖的特性,其 DNA 拓扑异构酶 II 的含量及活性远远高于正常体细胞,因此抑制 DNA 拓扑异构酶 II 的活性能起到阻止肿瘤细胞快速生长增殖,进而杀死肿瘤细胞的作用^[49,50]。DNA 拓扑异构酶 II 作为抗肿瘤药物的重要靶点引起了研究者的广泛关注。由于 DNA 拓扑异

构酶 II 结构和功能的研究逐渐深入,并且以 DNA 拓扑异构酶 II 为作用靶点的化合物的结构和作用方式各异,因而对 DNA 拓扑异构酶 II 抑制剂的研究成为经久不衰的热点之一^[51-53]。

Table 3 The target of natural antineoplastic agents

Target	Records
1 Na ⁺ /K ⁺ -ATPase	153
2 NF-kappaB (NFkB)	111
3 DNA topoisomerase II	90
4 Caspase-3	51
5 Tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha)	50
6 Cyclooxygenase-2 (COX-2)	46
7 Tubulin	44
8 Protein tyrosine phosphatase 1B (PTP-1B)	40
9 Proteasome complex	34
10 Fatty acid synthase	34
11 ABCB1 (MDR-1)	28
12 Hypoxia inducible factor 1-alpha (HIF-1alpha)	28
13 Protein kinase C(PKC) (nonspecified subtype)	28
14 Inducible nitric oxide synthase (iNOS; NOS2)	27
15 Acetylcholinesterase (AChE)	26
16 DNA topoisomerase I	26
17 Aldose reductase (Aldehyde Reductase; AR)	23
18 Interleukin-6 (IL-6)	23
19 Androgen receptor	22
20 Aromatase (CYP19A1)	22

2.6 作用机制

2.6.1 分子机制

天然抗肿瘤药涉及 300 多种分子机制(Table 4, 只列出前 20 种),其中一氧化氮生成抑制剂和 NF-κB 活化抑制剂数量最多,分别有 140 个和 104 个,其他数量均不到 50 个。

一氧化氮(NO)是生物体中重要的信号分子,研究表明,NO 与肿瘤的关系密切^[54]。内源性 NO 是由一氧化氮合酶(NOS)催化氧化 L-精氨酸(L-Arg)产生,NO 生成抑制剂可以通过抑制 NOS 来发挥作用。NO 对肿瘤生长具有双重作用,低浓度 NO 促进肿瘤的发生和发展,而高浓度则抑制肿瘤细胞增殖^[55]。某些情况下,通过干预 NOS 的活性,选择性地阻断或诱导 NO 合成,使其发挥抗肿瘤效应,是肿瘤领域新的研究方向之一^[56,57]。

NF-κB 是一类在肿瘤形成和增殖中起重要作用的核转录因子。研究发现,许多肿瘤细胞中均存在 NF-κB 的持续高表达,而且很多化疗药物由于可激

Table 4 The molecular mechanisms of natural antineoplastic agents

Molecular mechanisms		Records	Molecular mechanisms		Records
1	Nitric oxide (NO) production inhibitors	140	12	DNA topoisomerase I inhibitors	26
2	NF-kappaB (NFKB) activation inhibitors	104	13	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	26
3	Caspase 3 activators	47	14	Lipid peroxidation inhibitors	25
4	Protein tyrosine phosphatase PTP-1b inhibitors	40	15	Aldose reductase inhibitors	23
5	Prostaglandin G/H synthase 2(PTGS2; COX-2) inhibitors	38	16	Aromatase inhibitors	22
6	Proteasome inhibitors	34	17	Tyrosinase inhibitors	22
7	TNF-alpha production inhibitors	33	18	IL-6 production inhibitors	20
8	Tubulin polymerization inhibitors	32	19	Inducible nitric oxide synthase(NOS-2) inhibitors	19
9	DNA topoisomerase II inhibitors	30	20	alpha-glucosidase inhibitors	18
10	P-Glycoprotein (MDR-1; ABCB1) inhibitors	27	21	5-lipoxygenase inhibitors	18
11	Hypoxia inducible factor 1-alpha(HIF-1alpha) inhibitors	27			

活肿瘤细胞内 NF- κ B 的活性,导致细胞内多药耐药基因表达,使肿瘤细胞内化疗药物的浓度下降,从而产生抗药性。因此,通过阻滞活化 NF- κ B 已经成为某些肿瘤治疗的新策略^[58]。理想的 NF- κ B 抑制剂应是能特异性作用于肿瘤细胞而非正常细胞,从而达到精确清除肿瘤细胞的目的。因此深入探讨特定条件诱导 NF- κ B 通路的分子机制及其组织特异性有利于提出特异而有效的治疗方案^[59]。

2.6.2 细胞机制

天然抗肿瘤药的细胞机制有 30 多种(如 Table 5,只列出前 10 种),其中细胞凋亡诱导剂(728 个)和信号转导调控剂(679 个)远远领先于其他细胞机制的药物数量。

细胞凋亡(Apoptosis)是细胞的一种基本生物学现象,被认为是癌症发生和发展的重要影响因素之一^[60]。在癌症治疗中,用细胞凋亡诱导剂加快癌细胞的凋亡速度,特异性地杀死癌细胞,将会达到治疗癌症的目的。细胞凋亡诱导剂可能是最有前途的肿瘤治疗策略,是肿瘤领域的研究热点^[61,62]。

研究表明,细胞信号转导与肿瘤的发生、发展和复发、转移等密切相关^[63-65]。促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)系统、I κ B kinase/NF- κ B(IKK/NF- κ B)通路、Wnt- β -catenin 途径、TGF- β 信号转导系统、活性氧族(ROS)等多个信号转导途径形成了一个精密调控肿瘤细胞生长、分化、迁移和凋亡的复杂网络^[66]。随着对肿瘤细胞信号转导通路研究的不断深入,寻找能对肿瘤细胞信号转导进行调控的化合物从而达到抗肿瘤目的,已经成为全球新药研发领域的研究热点之一。

Table 5 The cellular mechanisms of natural antineoplastic agents

Cellular mechanisms		Records
1	Apoptosis inducers	728
2	Signal transduction modulators	679
3	Antioxidants	268
4	Angiogenesis inhibitors	165
5	Free radical scavengers	96
6	Antimitotic drugs	93
7	Apoptosis inhibitors	19
8	Autophagy inducers	16
9	Platelets Adhesion inhibitors	15
10	Cell Adhesion inhibitors	10

2.7 给药途径

天然抗肿瘤药的给药途径是以注射给药为主,有 149 个,包括静脉(intravenous)61 个,皮内(intra-dermal)22 个,皮下(subcutaneous)17 个,腔内(cavity)11 个,肌肉内(intramuscular)2 个;其次是口服给药,有 61 个;其他给药方式的药物数量均在 20 个以下。注射剂由于吸收快、作用迅速可靠、易于控制等特点,是临床应用最广泛、最重要的剂型之一^[67]。近年来,注射剂在新型释药系统方面有较大发展,目前受到普遍关注的纳米制剂、缓控释制剂、靶向制剂等大多数都是通过注射给药。新型注射剂除具有传统注射剂的优点外,还采用了现代释药技术,具有很好的临床应用前景。

3 讨 论

通过对 Thomson Reuters Integrity 数据库中收

录的天然抗肿瘤药物信息进行分析,可见大多数药物处于生物学实验阶段,其次是“临床前”研究阶段,处于临床研究和上市的药物数量大幅度减少。可以看出,药物从实验室研究到最终上市要经历漫长的过程,药物研发具有高投入、高技术、高风险、高效益、长周期的特点,一旦进行一项新产品的开发,需要投入巨大的成本。过去 10 余年来,候选新药转化为临床有效新药的速率显著降低,处于临床试验中的新药,因缺乏有效性或出现非预期的毒性所导致失败的案例呈现明显增长趋势,研发的难度越来越大。

从治疗领域分布来看,溶瘤药物数量最多,主要是溶瘤病毒。目前,国内外已有溶瘤腺病毒、溶瘤疱疹病毒用于肿瘤治疗。其中,溶瘤腺病毒由于其特异性杀伤作用是最具发展前景的抗肿瘤药。溶瘤腺病毒是继手术、放疗、化疗后治疗肿瘤的新方法,它能特异性识别并感染肿瘤细胞,最终导致细胞溶胀而摧毁肿瘤细胞。随着肿瘤分子生物学、分子免疫学及相关学科的不断发展,溶瘤腺病毒必将更为成熟。

从天然来源分布来看,药用植物依然占据主导地位;从天然来源类型来看,来源于链霉菌属的药物最多,其中海洋来源的链霉菌属是最受关注的研究热点之一,从海洋沉积物来源链霉菌属微生物中发现的次生代谢产物结构类型及生物活性与陆生链霉菌属中所发现的有着显著差异。海洋天然产物由于具有更大的结构多样性和活性新颖性,发展潜力巨大。

从化合物类型来看,主要是生物碱、类固醇和皂苷。通过对生物碱、类固醇、皂苷等化合物进行结构改造和修饰,也是寻找新的抗肿瘤药的重要途径。部分天然产物由于活性不够强、作用特异性低等缺点,不能直接药用。通过结构改造和修饰,可以改善其理化性质,提高生物活性和生物利用度,降低毒副作用。不仅可以扩大其临床应用范围,还可以获得众多新化合物,供生物活性筛选。

从作用靶点和作用机制看,天然抗肿瘤药主要是通过作用于一些特定酶和信号转导通路来达到抗肿瘤的目的。由于药物活性的多样性,对作用于这些酶和通路的药物进行抗肿瘤活性筛选,从已有药物中发现新的抗肿瘤药,即药物重定位,也称为“老药新用”。药物重定位是指利用相关的技术方法对已有的药物进行重新筛选、组合或改造从而发现其未知

新用途的过程。相对于传统的新药发现,药物重定位能够节省大量前期研发投入,缩短研发周期,也可能进一步扩大一个成功药物的适应证范围和销售市场。药物重定位是目前新药研发中最快捷、有效策略之一,也是一种解决新药开发高投入低成功率困境的有效方法。

从给药途径来看,以注射给药为主,由于其药效迅速、作用可靠等特点,是目前很多新型药物制剂的首选给药途径。探索更优的给药途径一直是药物研发的研究热点,新型长效和靶向制剂等释药系统具有很好的发展前景。靶向给药系统能将药物最大限度地输送至并选择性浓集于靶器官、靶组织、靶细胞,可以达到低毒高效的治疗效果,被认为是抗肿瘤药的理想剂型。

天然产物结构新颖且具有多样的药理活性,是国际药学领域关注的研究方向。药用植物、中草药及海洋生物资源是天然产物的重要来源和新药发现的重要途径,为抗肿瘤药带来新的发展前景。从天然产物中发现生物活性先导物,采用创新思维改革传统天然产物研究模式,选择高效快速分离和高通量活性筛选的组合天然产物化学研究路线。我国有着丰富的药用植物资源和海洋生物资源,蕴涵无穷尽的结构多样性,是发现特异生物活性先导物,进而创制新药的最佳来源。对已知结构和生物活性的天然产物进行结构修饰是创新药物研究的另一重要途径。要充分利用我国的资源优势,加大创新力度,以天然产物为基础寻找高效低毒的抗肿瘤药,从而提高我国在药物研发领域的创新能力和国际影响力。通过对天然抗肿瘤药的研究现状进行归纳总结和深入分析,有助于了解全球发展态势,可为今后的抗肿瘤药研究提供一定参考。

参考文献:

- [1] Stewart BW, Wild CP. World Cancer Report 2014[M]. UN: WHO Press, 2014.
- [2] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [3] Zhang T. Studies on the chemical constituents and bioactivities on *Inula racemosa* and *Saussurea lappa*. C.B. Clarke [D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2011. [张婷. 藏木香和云木香化学成分及生物活性研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2011.]

- [4] Tong Y, Wang XJ, Wu MZ. Application of Thomson Reuters Integrity in drug research and development [J]. Information Research, 2015, (5):47-49. [佟岩, 汪新久, 吴明智. Thomson Reuters Integrity 数据库在药物研发中的应用[J]. 情报探索, 2015, (5):47-49.]
- [5] Liu X, Rui HY, Ma HJ, et al. The managing challenges of independent innovation: research on China's pharmaceutical industry [J]. China Management Magazine (Academic Edition), 2009, (2):3-18. [刘学, 芮华一, 马宏建, 等. 自主创新的管理挑战: 基于中国制药工业的研究[J]. 管理学家(学术版), 2009, (2):3-18.]
- [6] Yu DQ. Prospect in the study of creating new drugs from chinese herbal medicine [J]. Acta Academiae Medicinae Sinicae, 2002, 24(4):335-338. [于德泉. 展望从天然产物创新药物研究 [J]. 中国医学科学院学报, 2002, 24(4):335-338.]
- [7] Zhang T, Jia XF, An JL. The analysis of research status and development trend of anti-HIV drugs [J]. China Pharmaceuticals, 2014, 23(18):18-20. [张婷, 贾晓峰, 安嘉璐. 抗 HIV 药物的研发现状及发展趋势分析[J]. 中国药业, 2014, 23(18):18-20.]
- [8] Larson C, Oronsky B, Scicinski J, et al. Going viral: a review of replication-selective oncolytic adenoviruses [J]. Oncotarget, 2015, 6(24):19976-19989.
- [9] Ulasov IV, Borovjagin AV, Schroeder BA, et al. Oncolytic adenoviruses: a thorny path to glioma cure [J]. Genes Dis, 2014, 1(2):214-226.
- [10] Davydova J, Yamamoto M. Oncolytic adenoviruses: design, generation, and experimental procedures [J]. Curr Protoc Hum Genet, 2013, Chapter 12:12-14.
- [11] Tan XH. Oncolytic adenoviruses for targeted cancer therapy: from the laboratory to the clinic [J]. Chin J Cancer Biother, 2012, 19(6):569-576. [谭晓华. 溶瘤腺病毒肿瘤靶向治疗: 从实验室到临床 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2012, 19(6):569-576.]
- [12] Garber K. China approves world's first oncolytic virus therapy for cancer treatment [J]. J Nat Cancer Inst, 2006, 98(5):298-300.
- [13] USA FDA. Imlygic product information [EB/OL]. <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Cellular-GeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM469575.pdf>. (2015-11-25).
- [14] Zhen YS. Antitumor antibiotics and targeted cancer therapy [J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2006, 31(2):65-68. [甄永苏. 抗肿瘤抗生素与癌症靶向治疗[J]. 中国抗生素杂志, 2006, 31(2):65-68.]
- [15] Apoznanski W, Rysiakiewicz J, Polok M, et al. Transurethral resection of the bladder tumour as a treatment method in children with transitional cell carcinoma of the bladder—analysis of our material and literature review [J]. Adv Clin Exp Med, 2015, 24(3):505-509.
- [16] Durrant DE, Das A, Dyer S, et al. Targeted inhibition of phosphoinositide 3-kinase/mammalian target of rapamycin sensitizes pancreatic cancer cells to doxorubicin without exacerbating cardiac toxicity [J]. Mol Pharmacol, 2015, 88(3):512-523.
- [17] Dilz LM, Denecke T, Steffen IG, et al. Streptozocin/5-fluorouracil chemotherapy is associated with durable response in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumours [J]. Eur J Cancer, 2015, 51(10):1253-1262.
- [18] Shang LN, Hong MY. Recent progress on antibody-targeted conjugates of antitumor antibiotics [J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2014, 19(9):1075-1080. [尚利娜, 洪明岳. 抗肿瘤抗生素抗体靶向药物研究新进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2014, 19(9):1075-1080.]
- [19] Sporn MB. Carcinogenesis and cancer: different perspectives on the same disease [J]. Cancer Res, 1991, 51(23 Pt 1):6215-6218.
- [20] Sporn MB, Liby KT. A mini-review of chemoprevention of cancer—past, present, and future [J]. Progress in Chemistry, 2013, 25(9):1421-1428.
- [21] Chen N, Hu R, Guo QL. Role of Nrf2 in chemoprevention of cancer [J]. Pharmaceutical Biotechnology, 2010, 17(5):452-456. [陈楠, 胡容, 郭青龙. Nrf2 在肿瘤化学预防中的研究进展 [J]. 药物生物技术, 2010, 17(5):452-456.]
- [22] Pabla B, Bissonnette M, Konda VJ. Colon cancer and the epidermal growth factor receptor: Current treatment paradigms, the importance of diet, and the role of chemoprevention [J]. World J Clin Oncol, 2015, 6(5):133-141.
- [23] Noor AM, Kibuchi E, Mitto B, et al. Correction: sub-national targeting of seasonal malaria chemoprevention in the sahelian countries of the nouakchott initiative [J]. PLoS One, 2015, 10(10):e140414.
- [24] Yu DQ. Natural products and innovative drug discovery [J]. Chin J Nat Med, 2005, 3(6):321. [于德泉. 天然产物与创新药物研究开发 [J]. 中国天然药物, 2005, 3(6):321.]
- [25] Zhang T, Gong T, Chen RY, et al. Two new tri-nor-eudesmanolides from Inula racemosa [J]. J Asian Nat Prod Res, 2013, 15(4):368-372.
- [26] Zhang T, Xiao W, Gong T, et al. Two new eudesmanolides from Inula racemosa [J]. J Asian Nat Prod Res, 2010, 12

- (9):788–792.
- [27] Deshpande BS, Ambedkar SS, Shewale JG. Biologically active secondary metabolites from *Streptomyces* [J]. *Enzyme and Microbial Technology*, 1988, 10(8):455–473.
- [28] Kim YS, Lee IK, Yun BS. Antagonistic effect of *Streptomyces* sp. bs062 against *Botrytis* diseases[J]. *Mycobiology*, 2015, 43(3):339–342.
- [29] Kim MC, Lee JH, Shin B, et al. Salinazinones A and B: pyrrolidinyl-oxazinones from solar saltern-derived *Streptomyces* sp. kmf-004[J]. *Org Lett*, 2015, 17(20):5024–5027.
- [30] Huang YZ, Luo XM, Wang JH. Research advances on secondary metabolites and bioactivity for the marine sediment-derived *Streptomyces*[J]. *Nat Prod Res Dev*, 2011, 23(4):758–766. [黄永中, 罗雄明, 王建华. 海洋沉积物来源链霉菌属次生代谢产物及其生物活性研究进展[J]. *天然产物研究与开发*, 2011, 23(4):758–766.]
- [31] Fu JZ, Ji LX, Xie CF. Biologically active natural products from *Streptomyces* microorganisms [J]. *Drug Evaluation Research*, 2010, 33(2):153–158. [傅俊曾, 冀兰鑫, 谢春锋. 链霉菌属微生物来源的生物活性天然产物[J]. *药物评价研究*, 2010, 33(2):153–158.]
- [32] Basu P, Suresh KG. A comparative study on the interaction of the putative anticancer alkaloids, sanguinarine and chelerythrine, with single- and double-stranded, and heat-denatured DNAs [J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2015, 33(12):2594–2605.
- [33] Salvador JA, Carvalho JF, Neves MA, et al. Anticancer steroids: linking natural and semi-synthetic compounds[J]. *Nat Prod Rep*, 2013, 30(2):324–374.
- [34] Saikia S, Kolita B, Dutta PP, et al. Marine steroids as potential anticancer drug candidates; In silico investigation in search of inhibitors of Bcl-2 and CDK-4/Cyclin D1[J]. *Steroids*, 2015, 102:7–16.
- [35] Liu Q, Liu H, Zhang L, et al. Synthesis and antitumor activities of naturally occurring oleanolic acid triterpenoid saponins and their derivatives [J]. *Eur J Med Chem*, 2013, 64:1–15.
- [36] He F, Ding Y, Liang C, et al. Antitumor effects of dammarane-type saponins from steamed *Notoginseng* [J]. *Pharmacogn Mag*, 2014, 10(39):314–317.
- [37] Man S, Fan W, Liu Z, et al. Antitumor pathway of *Rhizoma Paridis* Saponins based on the metabolic regulatory network alterations in H22 hepatocarcinoma mice [J]. *Steroids*, 2014, 84:17–21.
- [38] Shan L, Zhang WD, Zhang C, et al. Advances in research on antitumor activity of saponins from plants [J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2005, 36(2):292–298. [单磊, 张卫东, 张川, 等. 皂苷类成分抗肿瘤活性的研究进展[J]. *中草药*, 2005, 36(2):292–298.]
- [39] Xiong ZJ, Lin P, Zhang J, et al. Relationship of Na⁺, K⁺-ATPase β 1-subunit with tumor cell proliferation [J]. *China Cancer*, 2007, 16(3):193–195. [熊竹娟, 林苹, 张洁, 等. Na⁺, K⁺-ATP酶 β 1亚基与肿瘤细胞生长相关性 [J]. *中国肿瘤*, 2007, 16(3):193–195.]
- [40] Alkahtani SH. The steroidal Na⁺/K⁺ ATPase inhibitor 3-[(R)-3-pyrrolidinyl]oxime derivative (3-R-POD) induces potent pro-apoptotic responses in colonic tumor cells [J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(6):2967–2971.
- [41] Alevizopoulos K, Calogeropoulou T, Lang F, et al. Na⁺/K⁺ ATPase inhibitors in cancer [J]. *Curr Drug Targets*, 2014, 15(10):988–1000.
- [42] Scharf M, Miske R, Heidenreich F, et al. Neuronal Na⁺/K⁺ ATPase is an autoantibody target in paraneoplastic neurologic syndrome[J]. *Neurology*, 2015, 84(16):1673–1679.
- [43] Wang Y, Shao RG, Jiang JD, et al. Research progress in anti-cancer mechanisms of cardiac glycosides [J]. *Chinese Journal of New Drugs*, 2014, 23(6):677–681. [王燕, 邵荣光, 蒋建东, 等. 强心甙类药物抗肿瘤机制研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2014, 23(6):677–681.]
- [44] Unger C, Kiss I, Vasas A, et al. The germacranolide sesquiterpene lactone neurolelin B of the medicinal plant *Neurolaena lobata* (L.) R.Br. ex Cass inhibits NPM/ALK-driven cell expansion and NF-kappaB-driven tumour intravasation[J]. *Phytomedicine*, 2015, 22(9):862–874.
- [45] Jeon YJ, Middleton J, Kim T, et al. A set of NF-kappaB-regulated microRNAs induces acquired TRAIL resistance in lung cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(26):E3355–E3364.
- [46] Mansouri L, Sutton LA, Ljungstrom V, et al. Functional loss of IkappaBepsilon leads to NF-kappaB deregulation in aggressive chronic lymphocytic leukemia [J]. *J Exp Med*, 2015, 212(6):833–843.
- [47] Kagoya Y. NF-kappaB activity in myeloid leukemia stem cells[J]. *Rinsho Ketsueki*, 2015, 56(4):384–391.
- [48] Li M, Li JC. Anti-apoptotic and pro-apoptotic roles of NF-kb in cancer[J]. *Chinese Journal of Cell Biology*, 2007, 29(6):795–799. [李萌, 李继承. NF- κ B在调控肿瘤细胞凋亡中的作用[J]. *细胞生物学杂志*, 2007, 29(6):795–799.]
- [49] Du KJ, Wang Y, Liang JW, et al. DNA topoisomerase inhibitors[J]. *Progress in Chemistry*, 2013, 25(4):675–683. [杜可杰, 王忆, 梁捷雯, 等. DNA拓扑异构酶抑制剂[J]. *化学进展*, 2013, 25(4):675–683.]

- [50] Meng LH,Zhang YW,Ding J. Anticancer drugs targeting DNA topoisomerase [J]. Chinese Journal of New Drugs, 2002,11(9):675-683. [蒙凌华,张永炜,丁健. 以 DNA 拓扑异构酶 II 为靶点的抗癌药物 [J]. 中国新药杂志, 2002,11(9):675-683.]
- [51] Kamal A,Sathish M,Nayak VL,et al. Design and synthesis of dithiocarbamate linked beta-carboline derivatives: DNA topoisomerase II inhibition with DNA binding and apoptosis inducing ability [J]. Bioorg Med Chem,2015,23(17):5511-5526.
- [52] Shankaraiah N,Kumar NP,Amula SB,et al. One-pot synthesis of podophyllotoxin-thiourea congeners by employing NH₂SO₃H/NaI:Anticancer activity,DNA topoisomerase-II inhibition,and apoptosis inducing agents [J]. Bioorg Med Chem Lett,2015,25(19):4239-4244.
- [53] Zabka A,Winnicki K,Polit JT,et al. The effects of anti-DNA topoisomerase II drugs,etoposide and ellipticine, are modified in root meristem cells of *Allium cepa* by MG132,an inhibitor of 26S proteasomes [J]. Plant Physiol Biochem,2015,96:72-82.
- [54] Peng JE,Pan JX. Multiple roles of nitric oxide in cancer therapy[J]. Tumor,2012,32(1):70-73. [彭金娥,潘敬新. 一氧化氮在肿瘤治疗中的多重作用[J]. 肿瘤,2012,32(1):70-73.]
- [55] Mocellin S,Bronte V,Nitti D. Nitric oxide,a double edged sword in cancer biology:searching for therapeutic opportunities[J]. Med Res Rev,2007,27(3):317-352.
- [56] Blouin CM,Ojcius DM. Stimulation and repression of cancer development by caveolae and nitric oxide [J]. Biomed J,2015,38(5):365-366.
- [57] Vannini F,MacKessack-Leitch AC,Eschbach EK,et al. Synthesis and anti-cancer potential of the positional isomers of NOSH-aspirin (NBS-1120) a dual nitric oxide and hydrogen sulfide releasing hybrid[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2015,25(20):4677-4682.
- [58] Hu W. Study on the mechanisms of Mf-kB pathway in DHA stimulating autophagy in cancer cells[D]. Hangzhou: Zhejiang University,2014. [胡威. NF-κB 通路在二氢青蒿素诱导肿瘤细胞自噬中的作用机制研究[D]. 杭州:浙江大学,2014.]
- [59] Xu RX. DNA damage-dependent NF-κB activation promotes therapeutic resistance in human glioblastoma[D]. Dalian :Dalian Medical University,2014. [许瑞雪. NF-κB 信号通路在胶质瘤放疗耐受中的作用及机制研究[D]. 大连:大连医科大学,2014.]
- [60] Zhang JX,Li Y,Fu XM,et al. Studies of structural feature of a series of apoptosis inducers[J]. Journal of Dalian University of Technology,2015,55(1):7-14. [张静晓,李燕,付新梅,等. 一类细胞凋亡诱导剂的结构特征研究[J]. 大连理工大学学报,2015,55(1):7-14.]
- [61] Kamal A,Shaik B,Nayak VL,et al. Synthesis and biological evaluation of 1,2,3-triazole linked aminocombretastatin conjugates as mitochondrial mediated apoptosis inducers[J]. Bioorg Med Chem,2014,22(19):5155-5167.
- [62] Vendrell-Navarro G,Rua F,Bujons J,et al. Positional scanning synthesis of a peptoid library yields new inducers of apoptosis that target karyopherins and tubulin[J]. Chembiochem,2015,16(11):1580-1587.
- [63] Ashouri S,Garcia AA. Current status of signal transduction modulators in the treatment of gynecologic malignancies[J]. Curr Treat Options Oncol,2007,8(6):383-392.
- [64] Lobbezoo MW,Giaccone G,Van Kalken C. Signal transduction modulators for cancer therapy:from promise to practice?[J]. Oncologist,2003,8(2):210-213.
- [65] Bergan RC,Waggle DH,Carter SK,et al. Tyrosine kinase inhibitors and signal transduction modulators:Rationale and current status as chemopreventive agents for prostate cancer[J]. Urology,2001,57(4 Suppl 1):77-80.
- [66] Wang HY,Ding J,Feng Y. Cell signal transduction and development of targeted anti-tumor agent [J]. Chinese Journal of Cancer Biotherapy,2007,14(5):401-404. [王红阳,丁劲,冯赞. 细胞信号转导与靶向抗肿瘤药物的研发 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2007,14(5):401-404.]
- [67] Ding BY,Ao L,Ding XY,et al. Active tumor targeting drug delivery system:the current status [J]. Academic Journal of Second Military Medical University,2010,31(3):321-328. [丁宝月,敖雷,丁雪鹰,等. 肿瘤的主动靶向给药系统研究现状[J]. 第二军医大学学报,2010,31(3):321-328.]