·综　述·

超顺磁性纳米粒的关键理化性质及其在生物医学中的应用

卢晓阳，饶跃峰，楼燕，柳琳(浙江大学医学院附属第一医院，杭州 310003)

摘要：超顺磁性纳米粒以生物相容性的材料作为耦合剂，以药物、蛋白、质粒等功能基团进行链接或载带，超顺磁性纳米粒在临床治疗领域应用广泛，如疾病诊断、药物靶向治疗、基因转染、医学成像、热疗和放疗等领域。此外，超顺磁性纳米粒也用于细胞分离和分类及蛋白质分离纯化和核酸的提取等领域。超顺磁性纳米粒是一种堪称理想的靶向药物纳米载体，通过靶向部位药物浓度的增高，提高治疗的有效性同时减少了不良反应，开辟了高选择性的治疗癌症的方法，是一种高效、经济、安全的纳米载体，将广泛应用于各种临床治疗手段。

关键词：超顺磁性纳米粒；理化性质；生物医学；磁性靶向给药系统；磁热疗；造影剂

中图分类号：R961　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1007-7693(2013)01-0209-05

Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles: Key Physicochemical Properties and Biomedical Applications

LU Xiaoyang, RAO Yuefeng, LOU Yan, LIU Lin(*The First Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310003, China*)

ABSTRACTS: The present paper as a review focus on the progress in superparamagnetic iron oxide nanoparticles(SPION) in the drug delivery system by summarize the recently researches. As a result, superparamagnetic nanoparticles are coated with biocompatible materials and can be functionalized with drugs, proteins or plasmids. And SPION has been extensively used in the clinical practices, such as disease diagnosis, drug targeted therapy, gene transfection, medical imaging, heat treatment and radiation. In addition, SPION is also used in cell separation and classification and protein purification and nucleic acid extraction. In conculsion, SPION is a kind of high efficient, economical and safe carrier, which will be widely used in clinical diagnosis and treatments. In this review the key physicochemical properties and applications of SPION in the biomedical sector are introduced and discussed.

KEY WORDS: superparamagnetic nanoparticles; physicochemical properties; biomedicine; magnetic targeted drugs delivery; magnetic hyperthermia; contrast agent

磁性纳米粒子能在外加磁场作用下定向快速运动，从而可进一步缩短药物定向富集的时间，并且在交变磁场作用下，可以产生热效应，同时控制靶向药物的释放，被认为是一种比较理想的药物载体，在药物输运和定向治疗等方面具有巨大的应用潜力[1]。超顺磁性氧化铁纳米粒(superparamagnetic iron oxide nanoparticles，SPION)为近年来国内外靶向药物和医用纳米材料领域研究的最新进展，目前主要用于医学成像和疾病诊断、药物靶向治疗、肿瘤细胞的富集和分离等领域。所谓“超顺磁性”一词引申自原子物理学中“原子自旋-自旋耦合”这一普遍物理学现象，是指某些具有磁性的颗粒，在晶粒尺寸足够小时，其热能κT(其中κ为玻尔兹曼常数，T 为绝对温度)可足以引起晶粒自身在磁化方向上的波动，从而导致其磁化性质与顺磁体相似。超顺磁性可用物理性质测量系统检测证实，当粒子的磁滞回线图显示没有剩磁及矫顽力，说明纳米粒子呈超顺磁性。

超顺磁性纳米粒子的粒径可在几纳米到几百纳米之间，除了具有一般磁性载药粒子的优点外，还具有以下优点：①比表面积大，载药率高，更易于在靶向部位浓集，实现低毒性；②链接或载带的功能基团或活性中心多，易于药物的载带和控制释放；③操作和贮存过程中不易产生磁性团聚；④不易被网状内皮系统的吞噬细胞迅速吞噬清除。此外，超顺磁体与一般铁磁体不同，前者

基金项目：国家自然科学基金资助项目(81072231)

作者简介：卢晓阳，女，硕士，主任药师，硕导　Tel: (0571)87236531　E-mail: lxy00711@126.com

不存在磁滞现象，当去除外磁场后，剩磁立即消失，这一特性使得 SPION 成为一种堪称理想的靶向药物纳米载体[2]。SPION 由于具有在生物体内的特异性分布以及在外加磁场下可控运动的特点，已成为最具有开发前景的磁性靶向给药系统(MTDDS)[3]。

超顺磁性载药纳米粒一般可采用共沉淀法、水热合成法、有机铁分解法[4]等方法先制备 SPION，然后通过适当的药物载体，如中性葡聚糖、聚烷基氰基丙烯酸酯、磷脂酰胆碱、乙基纤维素等功能性分子作为耦合剂，将药物嫁接于纳米粒形成超顺磁性载药纳米粒，这种纳米粒在外加磁场引导下可在体内定向移动，到达靶区形成高效滞留[5]。由于该种给药系统的大小只有十几个纳米，是靶向制剂中粒径最小的一种，具有独特的超顺磁性、小尺寸效应和界面效应，表现出许多优异的性能和功能。如可随血流运行有选择性地定位于肿瘤组织，能从高通透性的肿瘤血管中渗出，在细胞或分子水平上发挥药效作用，而对一般的正常组织无太大影响。

1 SPION 传递药物的关键性质

1.1 大小与分布

纳米粒子的大小主要是指粒子总体的直径大小，包括铁芯和耦合剂。通常的纳米技术主要集中在 1~100 nm，纳米药物的尺寸范围更大，约在 1~1 000 nm(即从几个原子到亚细胞)开展研究。SPION 是纳米范畴中最小的纳米粒，其直径一般<30 nm，它比细胞、病毒、蛋白质、基因等更小或者接近，这样有利于发生生物相互作用。当磁性纳米粒子的粒径小于其超顺磁性临界尺寸时，粒子进入超顺磁性状态，但是由于磁性纳米粒子的比表面能大以及粒子各向异性的偶极距作用很容易团聚。体内最小毛细血管的直径约为 4 μm，直径较大的粒子或者容易发生团聚反应的小粒子，会在肺部的毛细血管床上滞留形成栓子，如果静注给药后的粒子发生大量的沉淀反应则会导致严重后果，所以研究纳米粒子在血管中的表面电荷和团聚作用是非常重要的。适合静注给药的纳米粒子直径一般在 30~100 nm，静注给药后，纳米粒作为外来物会被单核巨噬细胞的吞噬作用很快的排出体外。直径<4 μm 的颗粒会被网状内皮系统的吞噬吸收，主要发生在肝脏中(60%~90%)，在脾脏中为 3%~10%。如果纳米粒子的直径>100 nm 将会被肝脏细胞吞噬，而直径>200 nm 的纳米粒子，将会被脾脏的窦房结过滤。

根据纳米粒子的大小，其摄取方式可分为吞噬作用(大小均可)和胞饮作用(粒子<150 nm)。大的粒子主要通过吞噬作用摄取，而小的颗粒即可以通过吞噬作用也可以通过胞饮作用，并且粒子越大，细胞的吞噬作用越强。在生理条件下，粒子直径>10 nm，就不能渗透进入内皮组织。在病理条件下，如炎症或肿瘤浸润，渗透屏障的通透性会增强[6]。总之，无论在体外试验还是在体内试验中，纳米粒的摄取很大程度上都取决于纳米粒的大小。

1.2 生物毒性

所有在临床上使用的药物都需要对其不良反应进行评估。SPION 粒径小，可通过肺血屏障或经皮吸收进入生物体内，并透过组织间隙被细胞吸收。纳米材料比表面积大，粒子表面的原子数目多，又缺少相邻的原子，存在许多空键，因而具有很强的吸附能力与很高的化学活性。纳米材料易进入机体，有可能透过生物膜进入细胞内的细胞器，如线粒体、内质网、溶酶体、高尔基体等，并与生物大分子结合或催化化学反应，从而改变生物大分子和生物膜的正常结构，对机体产生影响。

较早研究纳米粒毒性的试验是通过细胞与纳米粒共孵育进行的[7]。然而在体外试验中所体现的毒性往往比体内的毒性低。这可能是在体内由于有毒的降解产物是不断地排出所导致的。

纳米粒能应用于体内的条件是使其形成胶体状悬浮液并具有良好的水溶性和生物相容性，并且 pH 值接近于 7.4。目前 SPION 在肝脏的 MRI 诊断学研究较成熟，粒子用放射性铁进行修饰，通过静脉给药研究以下参数：①粒子在体内的分布；②在 MRI 中肝脏和脾脏的驰豫时间；③治疗缺铁性贫血症的可能性；④对几大脏器进行病理学检查；⑤检查血液和尿液；⑥致突变性。给药 1 h 后，在肝脏发现 82.6%的粒子而在脾脏发现 6.2%，分别经过 3，4 d，粒子在肝脏和脾脏的浓度慢慢变小。给药 7 d 后，缺铁性贫血得到有效控制。即使在大鼠和狗中的铁的给药量达到 3 000 $mmol \cdot kg^{-1}$，在组织学和血清血中也没有发生急性或亚急性毒性，而这个剂量是用 MRI 方法诊断剂量的 150 倍，在体内试验中，SPION 都表现出了

很好的生物相容性[8]。

1.3 荷电性能

SPION 的表面荷电量是指在双层剪切面的电势，称之为δ电位，用通过电泳及专门的电位测定仪进行测量。δ电位依赖于体外可溶介质的电解质浓度和体内的血浆吸附蛋白。如果δ电位比微粒子系统的临界值低，颗粒会发生团聚反应和沉淀反应。SPION 的静电稳定需要一个强大的δ电位，通常绝对值需大于 30 mV。表面电荷在胞吞作用中有很重要的作用，因为理论上细胞膜是带负电荷的，对荷负电粒子存在排斥作用，因此所摄取的负电颗粒会相对较少。但体外研究结果往往显示，当δ电位接近零时细胞的内吞作用较小，或细胞的内吞作用与表面电荷量大小成正比，而与所负电荷的性质无关。所以仅从粒子的荷电性质来判断其被细胞吞噬的情况是不全面的。此外，通常所负电荷量绝对值越大，SPION 在循环系统的滞留时间越短[9]。

1.4 蛋白吸附率

纳米粒经静脉注射后，立即会与血浆蛋白发生相互作用。调理作用是指粒子表面的蛋白吸附，蛋白吸附的多少与粒子的大小、所负电荷的多少以及粒子疏水性强度相关。而粒子的疏水性相互作用对蛋白质的吸附也有一定的影响，比如疏水性区域的脱水会使系统熵值增加，则反过来促进蛋白的吸附。所吸附的蛋白对纳米粒子在体内的分布、代谢和消除都发挥着重要作用。那些能促进粒子通过细胞吞噬作用进入的蛋白称为调理素(例如 IgG 抗体、补体系统、纤维连接蛋白)，而具有抑制细胞发生吞噬功能的蛋白，被称为非调理素。

目前，纳米粒对多种蛋白的吸附作用在体内外都有研究。调理素、非调理素以及血浆中其他失活蛋白对纳米粒在体内的行为都有作用，所以仅研究某种蛋白对纳米粒的吸附作用作用不是理想的方法。更有效的研究方法应该是通过二维聚丙烯酰胺凝胶电泳的方法来研究血液中所有血浆蛋白对纳米粒的吸附作用。应用这个方法，各种血浆蛋白可以根据其等电点和分子量的不同在同一时间分离出来。

2 SPION 在生物医学中的应用

近年来，应用 SPION 的例子显著增加，在临床治疗领域，SPION 已用于体内的基因转染、MRI、热疗和放疗中[10-11]。此外，SPION 也用于分离细胞、蛋白质、DNA/RNA、细菌、病毒及其他生物分子。SPION 在体内的分解取决于核心材料以及耦合剂。在大多数的情况下，SPION 纳米粒子可以被分为以下 3 种类型：①无修饰，无耦合剂的 SPION，具有较大灵活性，可以进一步做修饰；②表面修饰的载药纳米颗粒，如采用右旋糖酐或其他含羧基及胺基的功能性分子修饰；③SPION 与特定物质结合，所结合的分子可能是药物、抗体或其他医疗物质。目前 SPION 的应用主要集中在分子免疫、MRI、靶向递药、磁热疗等几个方面。

2.1 分子免疫方面的应用

纳米免疫磁分离是利用功能化磁性纳米粒子的表面配体(或受体)与受体(或配体)之间的特异相互作用，同时利用外界磁场从混合物中分离与磁性纳米微粒表面发生识别作用的物质。纳米免疫磁分离已经在临床上广泛应用[10,12]。

SPION 在免疫测定法中作为固定相用来分离纯化蛋白，从而可以较好地对免疫细胞进行分离、提纯、合成以及作为 DNA/RNA 的标记物。SPION 作为固定相开发成更敏感、更高效、自动化的免疫测定法，这个技术加快了 SPION 在临床医学领域的发展[10]。另外应用 SPION 可以很方便地用来隔离和检测微生物及肿瘤细胞，同时能高效地把质粒转染到细胞中[11]。这种技术所需要的检测细胞的浓度非常低(最多每毫升 10 个细胞)，这对早期诊断血液或骨髓癌症非常有帮助[11-12]。

2.2 磁共振成像技术

由于 MRI 可以用来对生物内脏器官进行无损的快速检测，已经成为临床诊断中最为有效方法之一。通常为了增强病变组织与正常组织的图像之间的对比度以提高病变组织的清晰度，需要选择合适的造影增强剂来显示解剖学特征。早在十年前，SPION 已经作为肝脏 MRI 造影剂在欧洲使用。SPION 作为 MRI 的造影剂提高了诊断的灵敏度和特异性[13]。而其有效性主要取决于其理化性质，如大小、电荷量和耦合剂的性质[7]。应用于 MRI 中造影剂的 SPION 的直径一般为 20~500 nm，通常被包以葡聚糖右旋糖酐的覆层包裹，还可以是白蛋白、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、淀粉、硅油等包覆[13-14]。

SPION 可被广泛存在于肝脏、脾脏、淋巴结的网状细胞-内皮吞噬系统(reticulo-eneothelial system，RES)的细胞所识别、吞噬，可以看到纳米

粒在肝、脾、骨髓和淋巴节点的分布[15]。在体外实验中，由葡聚糖右旋糖酐包裹的 SPION，直径是 45 nm，氧化铁内核 5 nm，以 HIV-Tat 蛋白加以修饰，能够加载到一些细胞中，如人的造血 $CD34^+$ 细胞，小鼠的神经祖细胞，人类 $CD4^+$淋巴细胞和小鼠脾细胞[8]。当这些加载细胞给小鼠静脉注射后，通过 MRI 可以观察到它们在实验动物中肝、脾以及骨髓中的积聚，且即使是单个细胞也可以检测到。这些结果对免疫学和干细胞生物学的研究领域有重要的意义[8]。

此外，SPION 也作为口服造影剂诊断消化道肿瘤、通过静注给药的方式诊断身体其他肿瘤、血管梗塞、脑卒中等疾病。SPION 可同时作为药物传送的载体和造影剂，利用这种方式，可以通过 MRI 获得药物动力学规律[16-18]。

2.3 磁性靶向给药系统

SPION 的靶向性分为主动靶向和被动靶向 2 种：被动靶向性指磁性纳米颗粒可被肝脏、脾脏及淋巴结的内皮吞噬系统的细胞所吞噬。主动靶向性即为人工对纳米粒表面进行修饰，通过靶向性分子与细胞表面特异性受体结合，或通过外加磁场的作用，实现主动靶向治疗[10]。

磁性药物靶向的治疗效果不仅与所用纳米粒的理化性质、浓度和数量有关，也与所结合药物的类型有关。早在 20 世纪 70 年代就开展了磁性靶向的研究，在前期实验的基础上，研究者使用不同类型的 SPION 和磁性微球跟随定位在不同动物以及人类的肿瘤部位从而研究肿瘤的治疗方法。研究者通过 MRI 检查、组织学和 γ 射线照相法等手段，给猪静脉注射后发现放射性标记的 SPION 在猪的肝脏和肺脏有 6~10 倍的积聚。还有研究显示在家兔后肢动脉注射 SPION 后成功诱导 VX-2 使鳞状细胞癌完全缓解[16]。SPION 在磁性药物靶向的另外一种应用是用于预防移植手术的术后感染。把柔性强磁性物质加入埋植剂中，若在移植后发生了并发症，比如感染、血栓、排斥反应、钙化等，通过在邻近动脉注射 SPION 再在外部磁场的作用下，可以使药物积聚在移植位点[19]。

随着纳米技术以磁性纳米颗粒作为基因载体研究的不断发展，SPION 在肿瘤基因治疗中的应用得到了广泛。与传统的基因载体系统相比较，SPION 特殊的纳米效应、超顺磁性、准确的靶向性和在外加磁场推动下对细胞膜及血脑屏障强大的穿透性使肿瘤的基因治疗逐步成为可能[16]。SPION 作为转染载体为基因治疗疾病开辟了新途径，也提高了基因治疗效率，有着广泛的前景。

2.4 磁流体致热治疗

热感应是指超顺磁性粒子在交变磁场的作用下表现出来的性质[20]。利用肿瘤细胞和正常细胞对热的敏感性不同，通过将磁流体注射到肿瘤组织，然后在外加交变磁场的作用下产生能量，再将产生的能量均匀释放给肿瘤组织，肿瘤中的血液供给不如正常组织充足致使肿瘤细胞中热量扩散较慢，结果造成局部温度升高(一般控制在 42~46 ℃)，从而达到杀死肿瘤细胞，这种治疗方法称为磁流体过热(magnetic fluid hyperthermia，MFH)。

MFH 在治疗肿瘤和其他疾病方面都有着巨大的应用前景，将 MFH 与传统的治疗方法如化疗和放射线疗法相结合对前列腺癌和脑肿瘤进行多重治疗，有望取得理想的治疗效果[20]。但 MFH 治疗肿瘤的研究和应用目前还面临如何使磁性纳米粒子只被肿瘤细胞吞噬，而不被其他正常细胞吞噬的难题，这是实现对肿瘤细胞均匀加热的关键影响因素。

3 结果和展望

在临床上使用 SPION 技术，可开辟高选择性的治疗方法，通过靶向部位药物浓度的增高，提高治疗的有效性同时减少了很多不良反应。除了在 MRI 中的应用，SPION 其他方面的应用尚在试验阶段。相信随着 SPION 耦合剂、修饰物以及粒子合成等技术的改进，SPION 技术将广泛使用于各种临床诊断与治疗中。

REFERENCES

[1] WANG H H, WANG Y X, LEUNG K C, et al. Durable mesenchymal stem cell labelling by using polyhedral superparamagnetic iron oxide nanoparticles. [J]. Chemistry, 2009, 15(45): 12417-12425.

[2] DUGUET E, VASSEUR S, MORNET S, et al. Towards a versatile platform based on magnetic nanoparticles for in vivo applications [J]. Bull Mater Sci, 2006, 29(6): 581-586.

[3] ALEXIOU C, JURGONS R, SELIGER C, et al. Medical applications of magnetic nanoparticles [J] J Nanosci Nanotechnol, 2006, 6(9/10): 2762-2768.

[4] STEPHEN H, JUSTYNA A G, FERIDE C, et al. Synthesis of chemically functionalized superparamagnetic nanoparticles as delivery vectors for chemotherapeutic drugs [J]. Bioorg Med Chem, 2008, 16(6): 2921-2931.

[5] VUTHICHAI E, YUSUKE K. Synthesis and characterization of core-shell type Fe_3O_4 nanoparticles in poly(organosilsesquioxane) [J]. J Colloid Interf Sci, 2009, 332(2): 389-393.

[6] MOGHIMI S M, HUNTER A C, MURRAY J C. Longcir-

culating and target-specific nanoparticles: theory to practice [J]. Pharmacol Rev, 2001, 53(2): 283-318.
[7] LEWIN M, CARLESSO N, TUN C H, et al. Tat peptide-derivatized magnetic nanoparticles allow *in vivo* tracking and recovery of progenitor cells [J]. Nat Biotechnol, 2000, 18(4) 410-414.
[8] SUN C, FANG C, STEPHEN Z, et al. Tumor-targeted drug delivery and MRI contrast enhancement by chlorotoxin-conjugated iron oxide nanoparticles [J]. Nanomedicine, 2008, 3(4): 495-505.
[9] HASENPUSCH G, GEIGER J, QAGNER K, et al. Magnetized aerosols comprising superparamagnetic iron oxide nanoparticles improve targeted drug and gene delivery to the lung [J]. Pharm Res, 2012, 29 (5): 1308-1318.
[10] PARK K, HARRAH T, GOLDBER E B, et al. Multiplexed sensing based on Brownian relaxation of magnetic nanoparticles using a compact AC susceptometer [J]. Nanotechnology, 2001, 22(8): 085501.
[11] RICHARDS J M, SHAW C A, LANG N N, et al. *In vivo* mononuclear cell tracking using superparamagnetic particles of iron oxide: feasibility and safety in humans [J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2012, 5(4): 509-517.
[12] LASKAR A, GHOSH M, KHATTACK S I, et al. Degradation of superparamagnetic iron oxide nanoparticle-induced ferritin by lysosomal cathepsins and related immune response [J]. Nanomedicine, 2012, 7(5): 705-717.
[13] PUPPI J, MITRY R R, MODO M, et al. Use of a clinically approved iron oxide MRI contrast agent to label human hepatocytes [J]. Cell Transplant, 2011, 20(6): 963-975.
[14] SCHULZE K, KOCH A, PETRI-FINK A, et al. Uptake and biocompatibility of functionalized poly(vinylalcohol) coated superparamagnetic maghemite nanoparticles by synoviocytes *in vitro* [J]. J Nanosci Nanotechnol, 2006, 6(9/10): 2829-2840.
[15] ERNSTING M J, FOLTZ W D, UNDZYS E, et al. Tumor-targeted drug delivery using MR-contrasted docetaxel-carboxymethylcellulose nanoparticles [J]. Biomaterials, 2012, 33(15): 3931-3941.
[16] LIN J J, CHEN J S, HUANG S J, et al. Folic acid-Pluronic F127 magnetic nanoparticle clusters for combined targeting, diagnosis, and therapy applications [J]. Biomaterials, 2009, 30(28): 5114-5124.
[17] RUEHM S G, COROT C, VOGT P, et al. Magnetic resonance imaging of atherosclerotic plaque with ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide in hyperlipidemic rabbits [J]. Circulation, 2001, 103(3): 415-422.
[18] CENGELLI F, MAYSINGER D, TSCHUDI-MONNET F, et al. Interaction of functionalized superparamagnetic iron oxide nanoparticles with brain structures [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2006, 318(1): 108-116.
[19] NEUBERGER T, SCHOPF B, HOFMANN H, et al. Superparamagnetic nanoparticles for biomedical applications: Possibilities and limitations of a new drug delivery system [J]. J Magn Magn Mater, 2005, 293(1): 483-496.
[20] SILVA A C, OLIVEIRA T R, MAMANI J B, et al. Application of hyperthermia induced by superparamagnetic iron oxide nanoparticles in glioma treatment [J]. Int J Nanomedicine, 2011, 6(3): 591-603.

收稿日期：2012-07-25

血管生成抑制剂的研究进展

钟加菊[1]，张佳宇[2]，苑振宽[1]，韩维娜[1*](1.哈尔滨医科大学药学院，哈尔滨 150081；2.佳木斯大学，黑龙江 佳木斯 154007)

摘要：目的 探讨血管生成抑制剂的作用靶点及其分类，对临床研究进展进行综述，尤其在肿瘤方面，为新药合成和发现提供参考。**方法** 综述了近年来国内外相关报道，根据血管生成抑制剂的作用靶点进行分类，并对临床研究和作用机制进行讨论，重点强调了小分子酪氨酸激酶(protein-tyrosine kinases，PTK)抑制剂的分类和作用机制。**结果** 血管生成抑制剂分为八大类，分别进行抗肿瘤治疗的讨论，并就其代表药物及开发上市状况进行概述，同时阐明血管生成抑制剂的其他应用。**结论** 血管生成抑制剂与传统的化疗药物抑制肿瘤细胞相比，能够直接抑制血管生成，这将在抗肿瘤转移方面有广阔的前景。

关键词：血管内皮生长因子受体-2；单靶点 PTK 抑制剂；多靶点 PTK 抑制剂
中图分类号：R969 **文献标志码：**A **文章编号：**1007-7693(2013)01-0213-06

Advance in Angiogenesis Inhibitors

ZHONG Jiaju[1], ZHANG Jiayu[2], YUAN Zhengkuan[1], HAN Weina[1*](*1.College of Pharmacy, Harbin Medical University, Harbin 150081, China; 2.Jiamusi University, Jiamusi 154007, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate clinical research progress and its classification by angiogenesis inhibitors target, and provide a reference for a new tumor drug synthesis and discovery. **METHODS** According to the correlative reports in

基金项目：黑龙江省卫生厅课题(2010-196)
作者简介：钟加菊，女，助教 Tel: (0451)86685745 E-mail: kuailewoxing@126.com *__通信作者：__韩维娜，女，博士，副教授 Tel: (0451)86685745 E-mail: hwntree@yahoo.com.cn