

## 去唾液酸糖蛋白受体介导的肝脏靶向性研究进展

徐文,殷正丰\*

(第二军医大学东方肝胆外科医院分子肿瘤实验室,上海 200438)

**[摘要]** 去唾液酸糖蛋白受体(asialoglycoprotein receptor, ASGPR)又称半乳糖受体,主要表达于哺乳动物肝窦状隙的肝实质细胞表面,参与多种生理功能。多年来 ASGPR 一直被用于介导药物和基因的肝靶向递送以及肝脏成像等方面的研究,目前已取得许多进展。ASGPR 介导的药物肝靶向递送研究主要集中在抗肿瘤药物、降胆固醇药物等。基因肝靶向递送多见于反义药物。肝脏成像研究包括评价肝脏功能、鉴别肝细胞肝癌和肿瘤肝转移灶等。近年来 ASGPR 的靶向性应用研究还进一步扩展到肝细胞立体培养、肝细胞筛选及肝细胞移植等领域。本文就这些内容作一综述。

**[关键词]** 肝细胞;去唾液酸糖蛋白受体;药物释放系统;基因打靶

**[中图分类号]** R 977.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2006)09-1002-04

### Study on asialoglycoprotein receptor-mediated liver targeting: current progress

XU Wen, YIN Zheng-feng\* (Molecular Oncology Laboratory, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China)

**[ABSTRACT]** Asialoglycoprotein receptor (ASGPR), also called galactose receptor, is predominantly expressed on the sinusoidal surface of mammalian hepatocytes and is involved in many physiological functions. For many years ASGPR has been applied for targeting hepatocytes in drug and gene delivery and for functional mapping of the liver, and considerable progress has been made. ASGPR-mediated liver-targeted drug delivery mainly involved anti-tumor drugs and cholesterol-lowering drugs, etc. Liver-targeted gene delivery was often seen in antisense drugs. The research of hepatic imaging mainly involved the evaluation of liver function and identification between hepatocellular carcinoma and hepatic metastasis of tumors. In addition, researchers have also extended its applications to some new fields, such as three-dimension culture of hepatocytes, hepatocytes screening, and hepatocytes transplantation. New achievements in studies of ASGPR-mediated liver targeting are reviewed in this article.

**[KEY WORDS]** hepatocytes; asialoglycoprotein receptor; drug delivery systems; gene targeting

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2006, 27(9):1002-1005]

去唾液酸糖蛋白受体(asialoglycoprotein receptor, ASGPR),又称半乳糖受体,由 Ashwell 和 Morell 及其合作者于 20 世纪 60 年代在研究哺乳动物血浆糖蛋白代谢时发现。ASGPR 是一种跨膜蛋白,相对分子质量约 41 000,由 H1 和 H2 两个结构不同的亚基组成,H1 是受体的主要组分。ASGPR 的胞外结构域含有糖识别结构域(carbohydrate recognition domain, CRD),能识别和结合半乳糖残基和 N-乙酰半乳糖胺残基。当 CRD 与特异的糖残基结合后,即发生受体介导的胞吞作用。ASGPR 的主要功能是清除外周血循环中失去末端唾液酸而暴露半乳糖残基或乙酰半乳糖胺残基的糖蛋白、脂蛋白和凋亡细胞<sup>[1~3]</sup>,还介导嗜肝病毒(如乙型肝炎病毒<sup>[4]</sup>和丙型肝炎病毒<sup>[5]</sup>)与肝细胞的结合及摄取。ASGPR 主要表达于哺乳动物肝窦状隙的肝实质细胞表面,密度很高,每个细胞表面可多达 500 000 个受体。在发生肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、肝炎、肝硬化等肝脏疾病时,ASGPR 表达数量及功能有所下降<sup>[6,7]</sup>。对于非肿瘤性肝实质细胞,ASGPR 低表达是高增殖潜力的一个标志<sup>[8]</sup>。本文就 ASGPR 在药物和基因的肝靶向递送以及肝脏成像等方面的应用研究进展作一综述。

### 1 ASGPR 介导的药物肝靶向递送

靶向给药就是用某种具有特殊亲和力的载体把药物定向输送到靶器官,使药物富集于靶器官,从而提高疗效和减少给药量,避免或减轻对正常组织的毒副作用。已用于药物肝靶向递送的 ASGPR 特异的天然配体有半乳糖、乳糖、乙酰半乳糖胺、去唾液酸胎球蛋白、去唾液酸血清类粘蛋白等;药物载体有脂质体、多聚体、白蛋白和重组高密度脂蛋白等。人工合成配体(N-*p*-乙炔基苯甲基-O- $\beta$ -D-半乳糖吡喃糖基-(1 $\rightarrow$ 4)-D-葡萄糖酰胺(poly[N-*p*-vinylbenzyl-O- $\beta$ -D-galactopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-D-gluconamide], PVLA),具有比天然配体更高的亲和力。乙型肝炎表面蛋白(HBsAg)亦是 ASGPR 的配体。将 HBsAg 与脂质体共价连接制得 HBsAg-脂质体复合物,静脉注射 4 h 后 75% 的 HBsAg-脂质体复合物集中

**[基金项目]** 国家重点基础研究发展计划("973"计划)(2002CB523100)。Supported by National Program on Key Basic Research Projects ("973" Program) (2002CB523100)。

**[作者简介]** 徐文,硕士生。

\* Corresponding author. E-mail: yinzfk@yahoo.com.cn

在肝脏,比未用 HBsAg 标记脂质体的对照组高了 3 倍,并且 HBsAg-脂质体集中于肝实质细胞<sup>[9]</sup>。这里主要讨论 ASGPR 在肝靶向递送抗肿瘤药物和降血脂药物方面的应用。

1.1 抗肿瘤药物的肝靶向递送 ASGPR 在大部分的 HCC 细胞表面表达,使得将抗肿瘤药物靶向递送到 HCC 细胞成为可能。Di Stefano 等<sup>[10]</sup>将多柔比星(doxorubicin, DOXO)与乳糖化的人血清白蛋白(lactosaminated human albumin, L-HAS)连接,形成 L-HAS-DOXO 复合物,静脉注射到小鼠体内,发现肝脏的阿霉素浓度与心脏、肠、脾脏和肾脏等重要脏器的多柔比星浓度比值比静脉注射未标记的多柔比星的对照组的相应比值高 8~14 倍,显示了 L-HAS-DOXO 良好的肝靶向性。进一步研究发现,将 L-HSA-DOXO 静脉注入肝脏部分切除术后的大鼠体内,用静脉注入生理盐水的大鼠作对照,发现实验组大鼠的再生肝细胞超微结构没有发生异常变化,血清丙氨酸转氨酶也没有升高,只是肝脏 DNA 合成速度轻度减慢<sup>[11]</sup>。这些结果提示,再生肝细胞可耐受细胞内高浓度的 DOXO,进一步显示了 L-HSA-DOXO 用于 HCC 切除术后化疗的可能性。

L-HAS-DOXO 在富集于肝癌细胞的同时也不可避免地富集于正常肝细胞。HCC 患者往往伴有肝纤维化和肝硬化,并且肝功能有不同程度减退,因此应考虑 L-HAS-DOXO 对 HCC 患者肝功能的影响。Di Stefano 等<sup>[12]</sup>研究发现,L-HSA-DOXO 对正常大鼠肝细胞的显微结构和血清肝功能指标均未产生影响,也未使肝纤维化的大鼠发生肝脏组织学的有害变化,并且在血清肝功能指标中,仅丙氨酸转氨酶和天冬氨酸转氨酶水平有轻度升高,说明 L-HSA-DOXO 对肝纤维化大鼠的肝功能未产生严重损害。如果有更多研究进一步证实 L-HSA-DOXO 的有效性和安全性,L-HSA-DOXO 将有望应用于临床。

如果抗肿瘤药物能选择性地被 HCC 细胞摄取而不被正常肝细胞摄取,则既可避免抗肿瘤药物对肝外正常组织的毒副作用,又可避免抗肿瘤药物对正常肝细胞的损伤。最近, Terada 等<sup>[13]</sup>建立了一种 HCC 细胞特异的药物靶向递送系统。他们将二油酰磷脂酰乙醇胺(dioleoylphosphatidylethanolamine, DOPE)通过氨基与聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)化的基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)的底物肽(peptide, Gly-Pro-Leu-Gly-Ile-Ala-Gly-Gln)相连,制得可被 MMP-2 酶切的 PEG-Peptide-DOPE (PEG-PD),然后将 PEG-PD 整合进半乳糖化的脂质体形成 Gal-PEG-PD-脂质体。由于 PEG 屏蔽脂质体复合物表面的半乳糖基而产生空间位阻效应, Gal-PEG-PD-脂质体不能被正常肝细胞摄取。而体内 HCC 细胞周围有其分泌的高浓度的 MMP-2,可水解 Gal-PEG-PD-脂质体中的肽从而切除 PEG,解除 PEG 的空间位阻效应,暴露脂质体表面的半乳糖残基,使脂质体被 HCC 细胞识别和摄取,达到 HCC 细胞特异的靶向给药目的。

1.2 降胆固醇药物的肝靶向递送 临床数据显示,低密度

脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)-胆固醇水平与动脉粥样硬化的发生呈正相关,而高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)-胆固醇水平与心血管疾病的发生呈负相关。传统的降胆固醇方法主要是用 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂抑制胆固醇的合成,或通过胆酸螯合剂吸附肠内胆酸从而阻断胆酸的肠肝循环,加速胆固醇分解为胆酸而排泄。LDL 受体缺乏所致家庭性高胆固醇患者和载脂蛋白 E(apolipoprotein E, ApoE)基因突变患者对这些治疗不敏感,只能求助于昂贵和创伤性的血浆置换疗法来清除血液中 LDL-胆固醇和 VLDL-胆固醇。另外,长期的抑制胆固醇合成的治疗可能会降低人体所必需的、在胆固醇合成路径中生成的中间体的水平,而产生不可忽视的不良反应。

已经制备的肝靶向运输脂蛋白-胆固醇复合物的药物有 TG(4Å)C 和 TG(20Å)C,均可通过 ASGPR 介导的胞吞作用清除血浆中的脂蛋白-胆固醇复合物。TG(4Å)C 和 TG(20Å)C 均为双功能糖脂,其组成中的胆固醇部分用来锚定脂蛋白,而含 3 个半乳糖残基分支的糖苷能被 ASGPR 识别。然而,由于与 ASGPR 的亲和力偏低, TG(4Å)C 只有在高剂量( $\geq 35$  mg/kg)时才能产生可检测的降胆固醇效应,且 TG(4Å)C 的静脉给药速度必须缓慢,否则会产生溶血。与 TG(4Å)C 相比, TG(20Å)C 效率要高一些,但其不能诱导肝脏摄取极低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein, VLDL)。

最近, Rensen 等<sup>[14]</sup>合成了含高度亲脂的石胆酸油酸(lipophilic lithocholic oleate, LCO)结构的三分支糖脂(LCO-Tyr-GalNAc<sub>3</sub>)。静脉给予 LCO-Tyr-GalNAc<sub>3</sub>(3.3 mg/kg), 6 h 后血脂正常小鼠的血清胆固醇下降( $37 \pm 2$ )% ( $P < 0.05$ ),高脂血症(apoE<sup>-/-</sup>)的小鼠血清胆固醇下降( $32 \pm 2$ )% ( $P < 0.05$ ),并且血清 LDL、HDL、VLDL 水平均有不同程度下降,降胆固醇效应持续时间超过 48 h。经皮下给药 LCO-Tyr-GalNAc<sub>3</sub>亦产生了明显的降胆固醇效应。LCO-Tyr-GalNAc<sub>3</sub>为对传统降胆固醇治疗不够敏感的高脂血症患者带来了新的希望。

## 2 ASGPR 介导的基因肝靶向递送

将外源基因导入靶细胞是实现外源基因表达并发挥生物学效应的基础。研究者将外源基因与半乳糖基或 N-乙酰半乳糖胺基修饰的载体偶联,利用 ASGPR 介导的胞吞作用,已成功地将外源基因靶向递送到肝细胞,并实现了外源基因在肝细胞的表达。通过 ASGPR 介导的胞吞作用成功实现肝细胞靶向递送的基因有细菌氯霉素乙酰转移酶基因、乙肝病毒和土拨鼠肝炎病毒的反义寡脱氧核苷酸(antisense oligodeoxynucleotides, ASODNs)、c-myc 基因的 ASODNs、人载脂蛋白 A-I 基因、人  $\alpha$ -抗胰蛋白酶基因等。这些基因可以用来治疗病毒感染、肿瘤、遗传性疾病等,还可以表达一些功能蛋白,对动物的生长、发育、新陈代谢等进行调节。

反义药物可使特定基因的表达沉默,是基因治疗的有效手段。反义药物的研究已成为目前国内外基因治疗研究的

热点,也是 ASGPR 介导的基因肝靶向递送研究的热点。Wang 等<sup>[15]</sup>用多聚左旋赖氨酸[poly(L-lysine), PLL]与生存素(survivin)基因的 ASODNs 连接,然后包裹于 ASGPR 的配体 N-硬脂酰乳糖醛酸酯(N-stearyllactobionamide, N-SL-BA)修饰的脂质体中,在体外转入 HepG2 细胞后,明显抑制了 HepG2 细胞生存素的表达和凋亡。另一个小组将合成的微粒体三酰甘油转运蛋白(microsomal triglyceridtransfer protein, MTP)的反义肽核酸(peptide nucleic acids, PNAs)与 ASGPR 的高亲和力配体 K(GalNAc)<sub>2</sub> 连接,在体外转入肝实质细胞, MTP 的表达抑制率达 70%,明显高于 PNAs 未与 K(GalNAc)<sub>2</sub> 连接的对照组<sup>[16]</sup>。

最近, Karinaga 等<sup>[17]</sup>用半乳糖和 PEG 双重修饰的裂殖菌素(schizophyllan)携带原癌基因 c-myc 的 ASODNs,在体外导入 HepG2 细胞,与 ASODNs 未作修饰的对照组相比, HepG2 细胞的增殖速度明显减缓,细胞内的 c-myc mRNA 水平明显下降,显示了明显的反义效果。

### 3 ASGPR 介导的肝脏成像

3.1 评测肝脏功能 人工合成的<sup>99m</sup>Tc-二乙烯三胺五乙酸-半乳糖基-人血清白蛋白(technetium<sup>99m</sup>-diethylenetriamine-pentaacetic acid-galactosyl-human serum albumin, <sup>99m</sup>Tc-GSA)中含半乳糖基和放射性的<sup>99m</sup>Tc,可通过半乳糖基与 ASGPR 结合而被靶向递送到肝脏,并利用<sup>99m</sup>Tc 的放射性成像。如前所述,许多肝脏疾病(如肝炎、肝硬化、肝癌等)患者肝细胞 ASGPR 的数量和配体结合能力均有不同程度的下降,因此通过肝脏 ASGPR 显像来反映肝脏 ASGPR 的相对浓度及分布情况,可评测肝脏功能,有助于对肝脏疾病做出及时准确的诊断。在日本,<sup>99m</sup>Tc-GSA 作为肝脏诊断药物已被批准用于临床。

临床上已经用<sup>99m</sup>Tc-GSA 闪烁扫描法进行 ASGPR 成像分析和肝脏功能的定量评估。然而,因为所获得数据的易变性、复杂的计算以及不易进行局部肝脏 ASGPR 的单独分析等缺点,<sup>99m</sup>Tc-GSA 闪烁扫描法并没有被广泛接受。为了克服这些缺点, Sugahara 等<sup>[18]</sup>建立了可用于肝脏局部功能评测且简便易行的<sup>99m</sup>Tc-GSA 单光子发射计算机断层摄影术(single photon emission computed tomography, SPECT)。研究者以 18 个健康志愿者、34 个慢性肝炎患者和 33 个肝硬化患者为研究对象,以 Cantlie 线为指引,引入分别反映肝脏 ASGPR 数量和密度的新参数肝脏摄取率(liver uptake ratio, LUR)和肝脏摄取密度(liver uptake density, LUD),对左右肝叶和整个肝脏 ASGPR 的动态变化分别进行了分析。结果发现左右肝叶和整个肝脏 LUR 和 LUD 的平均值随着慢性病毒性肝炎的进展而下降。整个肝脏的 LUR 与血清白蛋白水平、乙酰胆碱酯酶活性、凝血酶原活性、总胆红素和血小板计数等肝功能检测指标相关性良好。右侧肝叶的 LUR 与这些肝功能检测指标有高度相关性,并且与门静脉周围的纤维化和桥接坏死等组织学变化有良好相关性。这些结果表

明,<sup>99m</sup>Tc-GSA SPECT 有助于临床评估局部肝脏功能和慢性病毒性肝炎的进展。

3.2 鉴别 HCC 和肿瘤肝转移灶 神经母细胞瘤起源于神经嵴外胚层,是婴儿时期最常见的实体瘤。神经母细胞瘤的诊断、分期、随访通常是通过间碘苯甲胍(metaiodobenzylguanidine, MIBG)成像。然而,肝脏对 MIBG 的正常生理性摄取使 MIBG 成像对于神经母细胞瘤肝转移灶的诊断分析变得复杂。Kaneta 将<sup>[19]</sup> ASGPR 成像用于一例先天的神经母细胞瘤患者的肝转移灶的诊断分析。<sup>99m</sup>Tc-GSA 的平面和 SPECT 成像清楚地显示了肝脏对<sup>99m</sup>Tc-GSA 摄取的不均一性。对<sup>99m</sup>Tc-GSA 摄取降低的位置代表了肝细胞的缺失,正好对应于 MIBG SPECT 成像中所显示的高摄取区域。因此,可以确定这些位置即为神经母细胞瘤的肝转移灶。

### 4 ASGPR 的其他应用

与单层培养的细胞相比,经立体培养形成球体的肝细胞能更长时间的维持原有的生理功能。Yin 等<sup>[20]</sup>利用 ASGPR 与半乳糖基的相互作用,将半乳糖的衍生物 1-O-(6'-氨基)-D-乳糖吡喃糖苷通过聚丙烯酸连接于聚乙烯对苯二酸酯膜上,形成可用于肝细胞立体培养的基质。将小鼠原代肝细胞种植于此基质上,发现与胶原基质对照组相比,贴附效率相似;种植 1 d 后肝细胞自发形成聚集,并且更好地维持了肝细胞特有的生理功能,如白蛋白的分泌和尿素的合成。

Ise 等<sup>[8]</sup>根据大鼠肝细胞对 PVLA 吸附能力的不同,从正常大鼠肝细胞悬液中筛选出 ASGPR 低表达的肝细胞,并且发现这种细胞具有高增殖潜能。通过这种方法筛选到的 ASGPR 低表达细胞,有望用于治疗性肝细胞移植和建立人工肝脏。

近期的一些研究报道显示,骨髓细胞(bone marrow cells, BMCs)移植到肝脏可分化形成有功能的肝细胞。为了提高移植效果, Misawa 等<sup>[21]</sup>用神经氨酸酶处理 BMCs,使细胞膜表面的糖蛋白脱去唾液酸而暴露出半乳糖残基,利用半乳糖残基与 ASGPR 的相互作用使 BMCs 直接聚集到肝脏。研究者将表达绿色荧光蛋白的去唾液酸的大鼠 BMCs 静脉注射到肝豆状核变性的模型大鼠体内,取得了比未经去唾液酸处理的 BMCs 对照组更好的移植效果。

### 5 结 语

经过研究者多年的努力, ASGPR 介导的药物和基因的肝靶向递送以及肝脏成像等方面的研究已经取得了长足的进步,并且 ASGPR 的应用已经扩展到了细胞移植等新兴领域。相信随着基础理论和技术体系的不断完善,以及临床试验进一步证明其有效性和安全性, ASGPR 在药物和基因的肝靶向递送、肝脏疾病诊断、细胞移植等领域的应用将会造福于更多的患者。

### [参 考 文 献]

[1] Park EI, Mi Y, Unverzagt C, et al. The asialoglycoprotein re-

- ceptor clears glycoconjugates terminating with sialic acid alpha 2,6 GalNAc [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102: 17125-17129.
- [2] Park EI, Manzella SM, Baenziger JU. Rapid clearance of sialylated glycoproteins by the asialoglycoprotein receptor [J]. J Biol Chem, 2003, 278: 4597-4602.
- [3] McVicker BL, Tuma DJ, Kubik JA, et al. The effect of ethanol on asialoglycoprotein receptor-mediated phagocytosis of apoptotic cells by rat hepatocytes [J]. Hepatology, 2002, 36: 1478-1487.
- [4] Owada T, Matsubayashi K, Sakata H, et al. Interaction between desialylated hepatitis B virus and asialoglycoprotein receptor on hepatocytes may be indispensable for viral binding and entry [J]. J Viral Hepat, 2006, 13: 11-18.
- [5] Saunier B, Triyatni M, Ulianich L, et al. Role of the asialoglycoprotein receptor in binding and entry of hepatitis C virus structural proteins in cultured human hepatocytes [J]. J Virol, 2003, 77: 546-559.
- [6] Li XF, Taki J, Kinuya S, et al. Asialoglycoprotein receptor concentration in tumor-bearing livers and its fate early after their sectorial resection [J]. Ann Nucl Med, 2003, 17: 489-493.
- [7] Casey CA, McVicker BL, Donohue TM Jr, et al. Liver asialoglycoprotein receptor levels correlate with severity of alcoholic liver damage in rats [J]. J Appl Physiol, 2004, 96: 76-80.
- [8] Ise H, Nikaido T, Negishi N, et al. Effective hepatocyte transplantation using rat hepatocytes with low asialoglycoprotein receptor expression [J]. Am J Pathol, 2004, 165: 501-510.
- [9] Khatri K, Rawat A, Mahor S, et al. Hepatitis B surface protein docked vesicular carrier for site specific delivery to liver [J]. J Drug Target, 2005, 13: 359-366.
- [10] Di Stefano G, Kratz F, Lanza M, et al. Doxorubicin coupled to lactosaminated human albumin remains confined within mouse liver cells after the intracellular release from the carrier [J]. Dig Liver Dis, 2003, 35: 428-433.
- [11] Di Stefano G, Derenzini M, Kratz F, et al. Liver-targeted doxorubicin: effects on rat regenerating hepatocytes [J]. Liver Int, 2004, 24: 246-252.
- [12] Di Stefano G, Fiume L, Domenicali M, et al. Doxorubicin coupled to lactosaminated albumin: effects on rats with liver fibrosis and cirrhosis [J]. Dig Liver Dis, 2006, 38: 404-408.
- [13] Terada T, Iwai M, Kawakami S, et al. Novel PEG-matrix metalloproteinase-2 cleavable peptide-lipid containing galactosylated liposomes for hepatocellular carcinoma-selective targeting [J]. J Control Rel, 2006, 111: 333-342.
- [14] Rensen PC, Sliedregt LA, van Santbrink PJ, et al. Stimulation of liver-directed cholesterol flux in mice by novel N-acetyl-galactosamine-terminated glycolipids with high affinity for the asialoglycoprotein receptor [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26: 169-175.
- [15] Wang S, Cheng L, Yu F, et al. Delivery of different length poly(L-lysine)-conjugated ODN to HepG2 cells using N-stearoyl lactobionamide-modified liposomes and their enhanced cellular biological effects [J]. Int J Pharm, 2006, 311(1-2): 82-88.
- [16] van Rossenberg SM, Sliedregt-Bol KM, Prince P, et al. A targeted peptide nucleic acid to down-regulate mouse microsomal triglyceride transfer protein expression in hepatocytes [J]. Bioconjug Chem, 2003, 14: 1077-1082.
- [17] Karinaga R, Anada T, Minari J, et al. Galactose-PEG dual conjugation of beta-(1→3)-D-glucan schizophyllan for anti-sense oligonucleotides delivery to enhance the cellular uptake [J]. Biomaterials, 2006, 27: 1626-1635.
- [18] Sugahara K, Togashi H, Takahashi K, et al. Separate analysis of asialoglycoprotein receptors in the right and left hepatic lobes using <sup>99m</sup>Tc-GSA SPECT [J]. Hepatology, 2003, 38: 1401-1409.
- [19] Kaneta T, Hakamatsuka T, Ito H, et al. Usefulness of asialoglycoprotein receptor imaging for the evaluation of liver metastasis of neuroblastoma [J]. Ann Nucl Med, 2004, 18: 355-358.
- [20] Yin C, Liao K, Mao HQ, et al. Adhesion contact dynamics of Hep G2 cells on galactose-immobilized substrates [J]. Biomaterials, 2003, 24: 837-850.
- [21] Misawa R, Ise H, Takahashi M, et al. Development of liver regenerative therapy using glycoside-modified bone marrow cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 342: 434-440.
- [收稿日期] 2006-05-16 [修回日期] 2006-08-21  
[本文编辑] 尹 茶

## 《药食两用的家庭进补》已出版

本书由张如青主编,在家居常用的干果、水产、禽肉、果蔬、豆薯、茶、醋等八大类食品中精选近80种兼具药食两用作用的物品,以“有问必答”、“选购技巧”、“友情提醒”、“逸闻趣事”、“养生验方”的形式,深入浅出地介绍每种物品的营养价值、药用价值,如何选购,食用禁忌,组合配伍,烹饪加工,服用方法等。详而有要、重点突出,编写时注重内容的知识性、实用性、趣味性及可操作性,力求通俗易懂,雅俗共赏。

由第二军医大学出版社出版、发行,ISBN 7-81060-556-9/R.426,定价18.00元。

订购电话:021-65493093,地址:上海市翔殷路800号 第二军医大学出版社发行科,邮编200433