

树枝状聚合物在生物医学领域的应用进展^{*}

肖娟^{1,2} 陆华中^{1**} 邹萍²

(1 上海市血液中心 上海市输血研究所 血液工程研究室 上海 200051)

(2 华中科技大学同济医学院附属协和医院血液病研究所 武汉 430022)

摘要 树枝状聚合物是一种人工合成的新型纳米材料,以其独特的结构和性能在生物医学领域受到了日益广泛的关注。作为一种新型非生物载体,其安全、高效、无毒,在药物输送、基因转移和医疗诊断等方面具有广阔的应用前景。

关键词 树枝状聚合物 药物输送 基因转移 医学成像

树枝状聚合物(dendrimers)是一种人工合成的新型纳米材料,最早由美国化学家 Tomalia D A 博士于 80 年代初发明并成功合成^[1]。近 20 年来,dendrimers 以其独特的结构和性能在材料科学到生物医学诸多领域中都受到了日益广泛的关注,其基础研究和实际应用得到了不断的发展。包括光收集和能量转化装置,纳米催化剂,纳米生物传感器,微型纳米泵,纳米监测器,基因和药物输送载体,诊断试剂等等^[2]。本文仅就 dendrimers 作为一种新型载体在生物医学领域中的应用进展作一简要综述。

1 Dendrimers 的结构和特性^[2,3]

Dendrimers 具有精确的三维结构,它是按一个纳米一个纳米合成的大分子,因其高度分枝,像树一样的结构而与其他聚合物区别开来。所有分支单体均起源于一个核心(core),按生长方向可将其合成方式分为两类:(1)发散法(divergent growth method);(2)会聚法(covergent growth method)。发散法以一个中央分子或起始分子(initiator)如氨、乙二胺、丙胺等为核心,通过逐步聚合反应,向四周生长、发散。每循环一个反应就在已形成的聚合物上加一层“层”或一代(layer 或 generation, G),记作 G_0, G_1, G_2, \dots 以及 G_n 等。合成的步骤决定了 dendrimers 精确的代

数和体积,由于 dendrimers 表面高密度分枝致密压缩形成的空间位阻效应可抑制自身生长,故经过循环反应其最多可达 10 代。起始核心的选择非常重要,它决定了整个聚合物分子及其表面的电荷密度;在代的终端,末端功能基团就加在单体的尾部,分子的化学属性就依赖于末端基团的类型,而其物理性质,如溶解度、黏度也受末端基团的影响。会聚法则是 dendrimers 的另一种合成方式,与发散法生长方向相反,首先是一系列小的分支单位(branch units)反复耦合以生成树突状结构(dendron),然后锚定一个核心分子,从而产生一个由多个 dendron 组成的树枝状聚合物。其优势是可以根据应用需要选择不同的末端基团。

Dendrimers 是一种真正的纳米级分子,其直径范围从 G_0 代到 G_{10} 代为 10 ~ 130 Å。低代数($G_0 \sim G_4$) dendrimers 呈平面状的椭圆形,而高代数($G_5 \sim G_{10}$)由于树枝状压缩结构呈球形。与普通高分子聚合物不同,dendrimers 具有低黏度、高溶解性、可混合性及高反应性等特点。同时,其体积和形态还可在合成过程中加以专一性的控制。比如,设计出具有巨大内部疏水空间(hydrophobic void spaces),而表面却是亲水性质的树枝状聚合物。Dendrimers 的表面可制成由不同分子基团组成的密集区域,这些基团可起到挂钩的作用,尤其是各个末端基团可以与病毒和细胞表面的多价分子附着点结合,从而有利于黏附各种有用的外源分子。当末端基团是阳离子时,它们可以中

^{*}上海市自然(青年)科学基金资助项目(资助号:00ZB14053)

^{**}联系人:陆华中, e-mail: LU - HUAZHONG@SOHU.COM

和DNA或寡核苷酸上磷酸基团的电荷,协助基因或反义药物进入细胞。Dendrimers还可以作为单分子微粒(unimolecular micelles),使携带表面基团的药物或基因载体具有靶向性。而且,自组装型树枝状聚合物药物输送系统(self-assembling dendrimeric drug delivery system)能选择性地聚集在肿瘤组织部位。Dendrimers的这些特性使其正在成为一种新型的药物载体以及非病毒基因转移载体而引起人们的广泛关注,成为研究热点之一。

2 Dendrimers 潜在的药物和药物输送载体

Dendrimers至少在两个方面作为潜在的药物输送载体而被应用;(1)药物分子能够被物理俘获在dendrimers树枝状结构内部;(2)药物分子共价结合在dendrimers表面或其他基团上,形成dendrimer-药物结合物。

2.1 物理俘获(physical entrapment)

Dendrimers经过适当设计其内部可形成“空腔(cavity)”用来俘获药物,从而有可能进行随后的控释过程。Dendrimers作为外源分子的宿主(host-guest)这一概念最早由Meijer提出,并据此设计出“树突状盒(dendritic box)”结构,这是由末端带有t-Boc(tert-butoxycarbonyl)基团的第5代聚丙烯亚胺树枝状聚合物组成的某种空间构象,其外周含有64个功能基团,能永久地俘获某些类型的小分子染料,如Rose Bengal,不过,一旦Boc基团被除去,染料分子也就可以释放出来^[4]。这提示人们有可能设计一种极度灵敏的选择性给药载体,药物在接受到靶组织附近的信号、化学或其他刺激时才会被释放。其缺陷是俘获分子的释放是一种“全”或“无”的反应;目前还未观察到缓慢的、受控制的释放过程^[5]。尽管很有吸引力,但“dendritic box”由于容纳的药物分子有限,且需要较难条件去除紧密包围的dendrimers骨架才能释放药物,从而在药物输送中失去实用价值。如果通过氢键,或者通过疏水力的相互作用,使药物分子非共价结合在树枝状单分子微粒内,由于设计简单而显得更有前景。

Newkome和Moorefield均首先证明了有一个疏水内部和亲水链末端外部的树枝状大分子以

单分子微粒的形式起作用,具有在水剂中溶解各种疏水化合物的能力^[6]。树枝状微粒固有的稳定性,以及能使外源分子成囊状的特点,使得它们成为设计新型药物输送载体的理想侯选者。在早期研究工作的基础上,Liu M等人合成并评价了一种新型树枝状单分子微粒作为药物输送载体的潜在应用性^[7]。此第2代树枝状单分子微粒与以前模型相比,其结构特征是含有一个更大规模、更具灵活性的疏水性树突状核心(能够俘获疏水性药物分子)和亲水性的聚乙烯乙二醇(PEG)链骨架。PEG因为水溶性好、毒性低、生物相容性明确而被选为亲水性成分。这类聚合物容纳外源分子的能力通过俘获吲哚美辛(indomethacin)的实验表明为11wt%,且俘获的药物分子能持续释放。

2.2 Dendrimers-药物结合物进行多价分子间附着(multivalent recognition)

多价附着结合常用来解释糖类介导的生物分子识别过程中所看到的高亲和性和选择性现象,而对单个糖-受体复合物而言这种附着力很弱,且呈非选择性。体内许多事件,如细胞粘附,受体介导的胞吞作用,病毒和细菌的致病机制,以及细胞间的识别过程等,糖-蛋白质的相互作用都在其中扮演着重要角色,从而启发人们去研究具有糖类侧链的高分子作为药物的潜能。在这一点上,dendrimers由于可以含有多个性质近似的末端基团,使相应配体在局部形成较高浓度,从而显得独具优越性。

Roy等人在糖型树枝状聚合物方面进行了部分研究工作^[8,9]。1993年他们合成并研究了外表带有涎糖基团的聚赖氨酸树枝状聚合物^[8],可抑制流感病毒结合到红细胞表面的糖蛋白上。认为这是由于糖型树枝状聚合物与小麦胚凝集素结合,而后者可介导红细胞间的相互作用,从而明显抑制了红细胞受到病毒感染。他们用类似的树枝状聚合物对该化合物与其他糖蛋白间可能存在的相互反应也进行了研究。发现涎糖包被的树枝状聚合物含有12个涎糖末端基团,能够与植物凝集素(lectin limax flavus)结合,以8.22nmol/L/IC50值抑制该凝集素与人类糖蛋白结合^[9]。并且这种抑制程度和树枝状聚合物表面的涎糖残基数目直接相关,进一步支持了多价

分子间附着这一概念。

Stoddart 等人则致力于改善含有甘露糖基团的糖型树枝状聚合物的合成方式,因为后者是刀豆素 A 的抑制剂^[10]。一个理想给药系统的特征之一是能够有效地产生药物或药物载体。刀豆素 A 可参与局限性结肠炎的发病并引起酵母甘露聚糖的变态反应。因此,含有甘露糖基团的树枝状聚合物在修饰或抑制刀豆素 A 与酵母甘露聚糖或局限性结肠炎抗体的结合上起着重要作用。Stoddart 等人合成的 PAMAM 树枝状聚合物由甘露糖残基包被和聚酰胺连接而成。当聚合物表面含有 9~18 个甘露糖残基时,它对刀豆素 A 与酵母甘露聚糖结合的抑制作用达到最大,值为 0.65nmol/L/IC₅₀,这远大于甘露糖单糖的抑制作用,进一步证明了多价分子间附着的重要性。

既然生物活性大分子如多糖、抗体都可以结合到 dendrimers 的末端基团上,那么我们也可以构建 dendrimers-药物结合物,最简单的方法是直接将药物分子偶连到 dendrimers 的表面。由于其表面功能基团多样,一个 dendrimers 可以携带多种药物分子。换用不同代数的 dendrimers 或者改变偶连条件,每个结合物上药物分子的数目就可变化。Duncan 等人制备了 PAMAM dendrimer-铂酸盐结合物,在所有被检测的肿瘤模型中均表现出抗肿瘤活性,包括对铂抵抗的肿瘤模型^[11]。Zhuo 等人则制备了有环核(cyclic core)的 PAMAM dendrimers,将 5-氟尿嘧啶结合到 G₄ 和 G₅ dendrimers 上,随后结合物在磷酸盐缓冲液中发生水解,导致 5-氟尿嘧啶释放^[12]。对 dendrimers 还进行了硼中子俘获治疗的实验,将硼复合物和抗体吸附在 dendrimers 的表面,当抗体靶向癌细胞时,硼复合物可以俘获外部来源的中子,释放辐射能量杀死癌细胞^[13]。

2.3 自组装型 dendrimers 的潜在应用

Dendrimers 表面的配体可以选择特定的靶组织,某些传统的大分子由于体积较大也可以选择性地聚集在肿瘤表面(被动靶向性)。Maeda 等人称这种倾向为增强的通透和滞留(enhanced permeability and retention, EPR)效应^[14]。肿瘤组织则兼具两者,其周围血管的通透性增加,而淋巴系统的引流功能下降。Duncan 和 Maeda 检测 HPMA 共聚物作为抗癌剂阿霉素的药物载体时

发现 EPR 效应与分子量有关,而且,聚合物在血流中的循环时间要比单用药物延长^[15]。对分子量在 4.5~800ku 的聚合物进行比较发现,分子量小于 40ku 的聚合物能迅速从肿瘤部位清除,而分子量大于 50ku 的聚合物 6 小时后却在肿瘤部位逐渐累积。

上述结果在利用 EPR 效应进行 dendrimers-药物的研制开发上具有重要意义。开发药物输送系统的主要限制因素之一是要求该系统既无毒性,又能最终被肾脏清除。能完全从体内清除的大多数蛋白质的最大分子量是 60~70ku,而对合成的聚合物来讲这个值要低得多,仅在 25~45ku 之间。因此,当合成的聚合物发挥 EPR 效应时,它从体内的清除过程就要受到限制。最直接的解决办法是研制一种可降解的 dendrimers;但其降解产物必须也无毒性。

自组装型树枝状聚合物的出现对此可能会作出回答。尽管还没有对 dendrimers 的 EPR 效应进行检测,但它们即使在分子量为 50ku(见上)时也能形成同源性化合物,而且能以非共价方式自动组装成大的 dendrimers 聚集体,表明它们是一种理想的候选载体。由此我们很有可能设计一种具有自组装能力的 dendrimers 给药系统,它的总分子量会超过 EPR 效应的阈值,但最终可降解为低分子量的单体,从而被清除出去。

已经有几个实验室在自组装型 dendrimers 给药系统方面进行了研究。Meijer 等人设计了一种带附加树突的共聚物,能自动组装成微粒样结构^[16]。Zimmerman 等人则第一次报道了呈离散状态的自组装型 dendrimers,其特点是含有一个核心单元,通过氢键聚集成六聚体^[17]。第 4 代给药系统可在二氯甲烷中形成一个具有很大内部空腔的六聚体,用来携带药物。聚集体的理论分子量是 34ku,但它是一个大的,直径为 90Å 的盘状结构,单体分子量则小于 6ku。尽管这个系统不能在极性溶剂中自动组装,但是当存在合适的分子间接触时,它也能产生呈离散状态的 dendrimers 聚集体。

3 Dendrimers:一种新型的非病毒基因转移载体

无论是在基因治疗研究兴起之初,还是在经

历了基因治疗临床试验 10 余年之后的今天,载体问题一直是基因治疗研究领域中之至关重要的核心问题之一。Dendrimers 的出现无疑给人们带来了新的热情和希望。Dendrimers 用于基因转移的研究最早见于 90 年代初,Szoka 等人使用热降解的多聚物进行了基因转导的探讨,通过对两个报告基因,荧光素酶(luciferase)和 β -半乳糖苷酶(β -galactosidase)基因在多种贴壁或悬浮培养哺乳类细胞的转导与表达的观察,开创了以纳米材料为载体介导基因转移的先河^[18]。结果显示,dendrimers 可介导上述基因在多种细胞进行高效基因转移和转基因的表达。随后,多个研究小组对 dendrimers 及其介导的体内外基因转移进行了广泛的探索,包括 dendrimers 与 DNA 的相互作用,复合物的形成与特点,电荷对复合物形成的影响,dendrimers 介导 DNA 进入细胞的机制,以及 dendrimers 介导各种外源基因的体内外基因转移与表达等^[19]。其中,聚酰胺胺型(polyamidoamine, PAMAM) dendrimers 是研究最多的一种 dendrimers 分子,其合成技术成熟,性质确定,部分试剂已商品化。PAMAM dendrimers 家族成员与许多重要蛋白质和生物组装分子的大小及形状很匹配。例如,胰岛素($\sim 30 \text{ \AA}$)、细胞色素 C($\sim 40 \text{ \AA}$)、血红蛋白($\sim 55 \text{ \AA}$)就分别同 G_5 、 G_6 、 G_7 含有氨基内核的 PAMAM dendrimers 的大小和外型相似。而 G_5 、 G_6 PAMAM dendrimers 直径与生物细胞的脂质双层膜大致相当。DNA 双倍体可与组蛋白簇形成稳定的复合物,在细胞核内压缩和储存 DNA。这种生物界中存在的大小和形状比例关系可用来解释 $G_7 \sim G_{10}$ PAMAM dendrimers-DNA 复合物的高稳定性,并且与较低代数($G_1 \sim G_5$)的聚合物相比,它们可增强基因表达的效率^[2,19]。多项研究显示,以 PAMAM 和 DNA 制成的复合物在多种细胞系中所进行的基因转移均较裸 DNA 以及其他非病毒载体(如脂质体、脂精胺、聚氮丙啶等)所介导的基因转移率显著提高。

Dendrimers 介导外源基因进入细胞的机制与一些非病毒载体的机制相似。Dendrimers-DNA 复合物通过其表面所携带的正电荷阳离子与细胞膜表面带有负电荷的糖蛋白及磷脂结合而进入细胞质。将复合物中的 DNA 或 dendrimers 进

行放射性标记分析证实,细胞摄取该复合物的主要机制为胞吞(endocytosis)机制的激活。Attia 等人对荧光标记的寡核苷酸与 PAMAM dendrimers 之间的复合过程,以及该复合物进入包皮垢分支杆菌和 M. 结核杆菌的过程进行了研究。发现两者的复合过程与相互之间的静电效应有关,带正电荷的 PAMAM dendrimers 结合了带负电荷的寡核苷酸。研究人员还观察到细菌细胞内荧光强度明显增加,表明寡核苷酸与细胞膜紧密连接在一起。当用葡聚糖,一种中性大分子,代替 dendrimers 进行实验时,并未观察到同样的现象。研究者还将 PAMAM 树枝状聚合物与带正电荷的脂质体作了比较,发现脂质体并没有表现出荧光强度增加^[20]。

Bielinska 等人从其他方面阐述了质粒 DNA-PAMAM 复合物的稳定性和特性^[21]。复合物需要离子去垢剂(如 SDS)来影响它们的解离状态,说明了静电效应在复合过程中所起的作用。而且这些复合物性质稳定,对核酸内切酶有抗性。此外,dendrimers 还具有保护反义寡核苷酸等核酸序列不被血清或组织细胞中各种补体及酶所降解的作用,达到反义治疗的目的。最近有研究显示,PAMAM dendrimers 可与反义寡核苷酸或反义 mRNA 表达载体形成复合物而抑制荧光素酶的表达,其抑制效率取决于 DNA 浓度、dendrimers-DNA 的电荷比、以及 dendrimers 的代数。使用 dendrimers 载体时,低至皮摩尔浓度的 DNA 分子即可发挥抑制特定基因表达的作用。因为当寡核苷酸与 dendrimers 形成复合物时,其磷酸二酯键稳定性增加^[22]。同时,当使用脂质体载体时,由于其细胞毒性反应,常难以发挥持续作用。而 dendrimers 在其转导基因的浓度范围内无细胞毒性。

为了进一步提高 dendrimers 的转移效率,Arima 等人最近合成了 PAMAM dendrimers 与 α -、 β -、 γ -环糊精(cyclodextrins, CyDs)的复合物(CDE 结合物),发现两者有协同效应。 α -、 β -、 γ -CyDs 和 dendrimers 以 1:1 的摩尔比结合时,该 CDE 结合物与质粒 DNA(pDNA)形成的复合物能保护 pDNA 免受 Dnase I 的降解,进行高效的外源基因表达。尤其是 dendrimers 与 γ -CyD 结合时(γ -CDE 结合物)表现出最大的基因转移能力,与单用

dendrimers 或 dendrimers 与 γ -CyD 的物理混合物相比增加了 100 倍。而且, γ -CDE 结合物的基因转移能力也优于脂质体^[23]。此类结合物基因转移效率增加的原因可能有两个,一是加强了 dendrimers-DNA 与靶细胞的联系,二是改变了细胞之间 pDNA 的往来穿行(trafficking)。因此有人提出“dendrimers 是脂质体的竞争者”这一说法。

综合近年来人们在 dendrimers 方面所作的初步研究,可以肯定,与病毒载体及传统的非病毒载体相比, dendrimers 在介导基因转移方面至少在以下几个方面具有明显的优势:(1) 由于 dendrimers 是非生物材料,因此,它没有免疫原性,不会引起机体的免疫反应;(2) 与病毒载体不同, dendrimers 无遗传毒性与细胞毒性,不会导致细胞的转化和细胞死亡;(3) 由于其特殊的树枝状结构及表面电荷, dendrimers 具有很高的基因转移效率;(4) dendrimers 可介导外源基因在宿主细胞染色体 DNA 中的整合,从而获得转基因的长期、稳定表达;(5) dendrimers 可保护转导基因不受机体血浆,或组织细胞中各种补体以及各种酶的破坏,有利于目的基因在转导进入靶细胞后,能更好、更稳定地发挥其作用;(6) dendrimers 本身具有抵抗或杀死某种病毒,包括对 HIV 病毒的杀灭作用^[24]。

4 Dendrimers 在医疗诊断方面的应用

Dendrimers 运用到医学成像领域如磁共振成像(MRI)上,主要是因为其末端偶连各种各样的功能基团,具有多价分子附着效应(multivalent effect),可以一种预先控制的方式将大量对照剂结合在单个分子上,用于部位或组织特异性反应和增强反应,同时增加了成像的敏感性。Dendrimers 作为载体为 MRI 试剂提供螯合基团。Wiener 等人将螯合剂 DTPA 通过硫脲键共价结合到 G_2 、 G_6 PAMAM dendrimers 上形成 PAMAM-DTPA 复合物,其中 G_6 复合物平均可结合 170 个钆离子(Gd^{3+}),大大超过了其他大分子载体所能结合的数目。这些 dendrimers 来源的对照剂极大提高了心脏、血管和其他许多脏器的成像能力。他们还合成了表面含有叶酸盐的 PAMAM dendrimers,对表达叶酸盐受体的肿瘤细胞具有靶

向性。他们将钆元素结合在第 4 代叶酸盐-PAMAM dendrimers 复合物上检测该显像系统,发现反应率增强了 109 %^[25]。

5 小结和展望

总之, dendrimers 作为一种相对安全、无毒、高效的新型非生物载体,在生物医学领域有着极为广阔的应用前景。它们通过化学合成可以得到各种各样精确的尺寸大小和形态结构,有一个非常低的多分散性(polydispersity),有些甚至可形成单个化合物,而且 dendrimers 可以形成囊状,携带药物分子;促进 DNA 转运到细胞内;作为成像诊断试剂等等。它使医学领域的许多事件可以在纳米规模上进行操作,并由此出现了“纳米医学(nanomedicine)”这一概念。尽管如此,仍有诸多问题尚待探讨,尤其是对多种 dendrimers 的具体毒理、生物相容性以及体内分布均需要作进一步深入的研究^[17,26]。对大量 dendrimers 的系统调查表明, dendrimers 的溶血效应和生物毒性很大程度上依赖以下几个参数,如 dendrimers 类型,表面基团种类和数量, dendrimers 大小(代数)和浓度。相信随着纳米技术的不断发展, dendrimers 设计和合成手段的不断完善,其最终进入临床应用成为现实,为人类疾病治疗开辟新的思路。

参考文献

- [1] Tomalia D A. Polymer Journal, 1985, 12(1): 117 ~ 132
- [2] Esfand R, Tomalia D A. Drug Discovery Today, 2001, 6: 427 ~ 436
- [3] Shultz L G, Zimmerman S C. Pharmanews, 1999, 6(3): 587 ~ 592
- [4] Jansen J F, et al. Science, 1994, 266: 1226 ~ 1229
- [5] Jansen J F, et al. J Am Chem Soc, 1995, 117: 4417 ~ 4418
- [6] Newkome G R, et al. Chem Commun, 1996, 2737 ~ 2738
- [7] Liu M, Frechet J M J. Pharm Sci Tech Today, 1999, 2: 393 ~ 401
- [8] Roy R, et al. Chem Commun, 1993, 24: 1869 ~ 1872
- [9] Zanini D, Roy R. J Am Chem Soc, 1997, 119: 2088 ~ 2095
- [10] Ashton R, et al. J Org Chem, 1998, 63: 3429 ~ 3437
- [11] Malik N, Evagorou E G, Duncan R. Proc Int Symp Control Release Bioact Mater, 1997, 24: 107 ~ 108
- [12] Zhuo R X, Du B, Lu Z R. J Control Release, 1999, 57: 249 ~ 257
- [13] Vogtle F, Fischer M. Angew Chem Int Ed, 1999, 38: 884 ~ 905
- [14] Maeda H, Matsumura Y. Critical Reviews in Therapeutic Drug

- Carrier Systems,1989,6:193~210
- [15] Noguci Y,et al. Japan J Cancer Res,1998,89:307~314
- [16] Van J C,et al. Science,1995,268:1592~1595
- [17] Zimmerman S C,et al. Science,1996,271:1095~1098
- [18] Haensler J, Szoka F C. Bioconjug Chem,1993,5(4):372~379
- [19] Eichman J D,et al. Pharm Sci Tech Today,2000,3:232~245
- [20] Attia S A,et al. Antisense and Nucleic Acid Drug Development,1998,8:207~214
- [21] Bielinska A U,et al. Biochimica et Biophysica Acta,1997,1353:180~190
- [22] Qin L,et al. Hum Gene Ther,1998,9(4):553~560
- [23] Arima H,et al. Bioconjug Chem,2001,12(4):476~484
- [24] Witvrouw M,et al. Mbl Pharmacol,2000,58(5):1100~1108
- [25] Wiener E C,et al. Inverstigative Radiology,1997,32:748~754
- [26] Malik N,et al. J Control Release,2000,68(2):299~302

Progress of Dendrimers in Biomedical Applications

Xiao Juan^{1,2} Lu Huazhong¹ Zou Ping²

(1 Laboratory for Blood Engineering Institution of Transfusion Shanghai Blood Center, Shanghai 200051)

(2 Institute of Hematology Xiehe Hospital Tongji Medical College Huazhong University of Science & Technology Wuhan 430022)

Abstract Dendritic polymers (dendrimers) are belonging to a special class of synthetic nanostructures, which have attracted considerable attention in pharmaceutical and biomedical chemistry particularly. Their accurately controlled structures and unique physical and chemical properties have demonstrated great versatility in many life science application. This review briefly discusses dendrimers used as a novel macromolecular vector for safety, high bioavailability and low mammalian toxicity, and their potential applications in drug delivery system and as gene delivery agents and magnetic resonance imaging agents.

Key words Dendrimers Drug delivery Gene transfer Medicinal imaging

第二届中美 21 世纪医学论坛

第二届中美 21 世纪医学论坛会 (Medicine in the 21st Century, the Second Sino-US Symposium, Shanghai) 定于 2002 年 10 月 25~29 日在上海举行。大会由美国医学会、世界医学会、中国科学院上海生命科学院、中华医学会上海分会、上海第二医科大学、上海瑞金医院、旅美专家协会医学会等单位联合主办, 由 1998 年诺贝尔医学奖得主 Ferid Murad 博士和中国科学院副院长陈竺院士担任论坛会主席。会议邀请 50 余位国际上著名的医学家、科学家和教育学家在大会上作报告。会议的主题是: “信息医学”, “基因诊断和治疗”, “组织工程和器官移植”, “肿瘤研究的最新进展”, “心血管疾病的最新动态”, “神经疾病的生物学”, “生物医药技术的产业化” 和 “医学教育和医疗体制的改革”。会议旨在促进中美双方医学界高层专家之间的接触交流, 促进各相关领域的管理和学术界人士加强联系, 介绍世界医疗、医学和生物工程发展的最新动态。

大会欢迎高质量的论文摘要投稿, 优秀论文的作者将被邀请作大会发言。来稿要求: 1. 英文撰写; 2. 稿件中包括作者姓名、单位、联系方式、论文题目、目的、研究背景、方法、结果、结论、关键词, 200 字左右为宜; 3. 主要作者的简介; 4. 请于 2002 年 9 月 25 日前通过电子邮件以 word 文本形式发往 simc2002@vip.163.com, 或将存有 word 文本的磁盘寄至: 中美医学论坛组委会, 地址: 上海市瑞金二路 197 号瑞金医院科技大厦 1201 室 (200025)。

大会的详细信息及报名事宜请登录会议网站: <http://www.simc2002.net>