

40 家军队医院治疗药物监测情况调查

陈锦珊¹, 张 涛², 杨丽娜¹, 胡晋红^{3*}

(1. 联勤保障部队第九〇九医院/厦门大学附属东南医院制剂科, 福建漳州 363000; 2. 浙江省舟山市妇幼保健院药剂科, 浙江舟山 316000; 3. 海军军医大学长海医院药学部, 上海 200433)

[摘要] 目的: 调查和了解军队医院开展治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)的情况。方法: 利用互联网技术, 借助移动网络平台设计、传送、提交、回收问卷并进行统计分析。结果: 回收有效问卷 40 份, 涉及总医院 14 份、军医大学附属医院 7 份、中心医院 19 份, 分布于中国大陆 21 个省、直辖市、自治区。80% 的军队医院开展了药物浓度检测, 以免疫抑制剂、抗感染药物、抗癫痫药物等为主。单品种检测量较多的是他克莫司、吗替麦考酚酸、雷帕霉素、环孢素、丙戊酸钠和万古霉素。60% 的军队医院开展了药物基因检测, 检测量较多的是 CYP2C19、CYP2C9、VKORC1、CYP3A5、CYP2D6、HLA-B * 1502、MTHFR 及 UGT 等相关基因。22.5% 的军队医院开展了药物代谢检测, 其中一半以上于 2010 年以后才开展。结论: 本次问卷调查客观反映了当前军队医院 TDM 工作的开展现状, 为今后更好地开展 TDM 工作、明确学科发展方向以及制定政策规范提供了有意义的参考依据。

[关键词] 军队医院; 治疗药物监测; 问卷调查; 药学服务

[中图分类号] R969.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1671-2838(2019)03-0175-05

DOI: 10.5428/pcar20190305

Survey on the current situation of therapeutic drug monitoring in 40 military hospitals

CHEN Jinshan¹, ZHANG Tao², YANG Lina¹, HU Jinhong^{3*} (1. Department of Pharmaceutics, No. 909 Hospital of Joint Logistics Support Force/Southeast Hospital Affiliated to Xiamen University, Fujian Zhangzhou 363000, China; 2. Department of Pharmacy, Zhoushan Maternal and Child Health Care Hospital, Zhejiang Zhoushan 316000, China; 3. Department of Pharmacy, Changhai Hospital, Navy Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[ABSTRACT] **Objective:** To investigate the current situation of therapeutic drug monitoring (TDM) performed by military hospitals in China. **Methods:** Questionnaire forms were designed, issued, submitted and retrieved by Internet network technique and mobile network platform, and the retrieved copies of questionnaire forms were analyzed. **Results:** A total of 40 valid questionnaires were recovered, including 14 from the general hospitals, 7 from the affiliated hospitals of military medical universities and 19 from central hospitals, covering 21 provinces, municipalities and autonomous regions of mainland China. 80% of the military hospitals performed drug concentration detection, with immunosuppressants, anti-infective and antiepileptic drugs as the main drugs. Tacrolimus, mycophenolic acid, rapamycin, cyclosporine, sodium valproate and vancomycin were the most frequently detected drugs. 60% of the military hospitals performed drug gene detection, in which CYP2C19, CYP2C9, VKORC1, CYP3A5, CYP2D6, HLA-B * 1502, MTHFR and UGT gene polymorphism sites were predominant test genes. 22.5% of the military hospitals carried out drug metabolism detection, and more than half of them were carried out after 2010. **Conclusion:** The questionnaire survey objectively reflected the current situation of TDM in military hospitals, which could provide the valuable reference for further improvement of TDM, better orientation in the development of related disciplines and development of related policies and regulations in the future.

[KEY WORDS] military hospital; therapeutic drug monitoring; questionnaire survey; pharmaceutical care

[Pharm Care Res, 2019, 19(3): 175-179]

治疗药物监测(therapeutic drug monitoring,

TDM)是根据临床药理学、生物药剂学及药物治疗学理论, 结合药物分析及分子生物学技术, 运用流行病学方法归纳和总结, 多学科交融进行药物治疗个体化研究和应用的一门药学临床学科^[1]。目前尚无关于军队医院 TDM 工作开展现状的研究报道, 因此作者依托全军药学专业委员会医院药学分委会(以下简称分委会)设计了调查问卷, 利用互联网传播优势, 针对 TDM 中药物浓度、药物基因及药物代

作者简介 陈锦珊(男), 副主任药师.

E-mail: cjs18659341758@163.com;

张 涛(男), 主管药师.

E-mail: taozhang1983@163.com; 两人为共同第一作者

* 通信作者 (Corresponding author): 胡晋红, E-mail: hjhong2016@126.com

谢检测的现状进行了调查与分析,为更好地开展TDM工作、明确学科发展定位与制定政策规范提供参考依据。

1 资料和方法

本次调查由分委会组织发起,主要针对分委会委员所在单位,其他单位可自愿参与,问卷开放时间为3周。问卷共设计38个问题,答卷人必须填写单位真实名称。问卷将军队医院分为总医院、军医大学附属医院、中心医院三种类型;答卷人分为临床药师和非临床药师两类;调查内容主要包括TDM中药物浓度、药物基因及药物代谢检测的负责部门(科室),技术人员组成与学历,开展工作的起始年份,检测范围、项目及数量,检测报告解读,临床药师提供的药学服务等。调查问卷全部借助移动手机,通过分委会工作微信群直接邀请或以微信朋友圈转发邀请的形式发放。

2 结果

2.1 基本情况 本次调查共收回52份问卷,遵循答卷人填报的完整性优先原则剔除其中11份重复答卷及1份来自门诊部的答卷后,剩余40份答卷纳入最终统计。本次问卷调查的军队医院覆盖了21个省、自治区、直辖市,其中受访数量最多的是北京市(6家),其次是上海市(4家),并列第三的是辽宁、陕西、山东和浙江(3家)。40家参与问卷调查的军队医院中,总医院14家(35.0%),军医大学附属医院7家(17.5%),中心医院19家(47.5%)。参与问卷答题的40人均均为医院药学人员,其中临床药师26人(65.0%),非临床药师14人(35.0%);按专业技术职称统计,高级职称24人(60.0%),中级职称12人(30.0%),初级职称4人(10.0%)。

2.2 药物浓度检测开展情况 40家参与问卷调查的军队医院中,32家(80.0%)已开展了药物浓度检测工作,8家(20.0%)尚未开展。在已开展此项工作的32家医院中,20世纪80年代即开展的有9家(28.1%),90年代11家(34.4%),2000—2009年9家(28.1%),2010年以后3家(9.4%)。参与此项工作的人员的学历,以硕士(40.6%)和本科(34.4%)为主,博士(19.4%)次之,专科及以下学历(5.6%)最少。按照采用的技术方法及仪器设备统计,免疫分析法(西门子或雅培全自动生化分析仪)排在首位,色谱或液质联用分析法次之。对服务对象的临床科室分布情况分析,排在前十位的依次为心血管内科、神经内科、肾内科、肿瘤内科、呼吸内

科、神经外科、重症医学科、器官移植科、泌尿外科和内分泌科。从检测的药物种类分析,以免疫抑制剂、抗感染药物、抗癫痫药物、心血管系统疾病用药和抗肿瘤药物为主。从单品种监测情况分析,一半以上单位均开展环孢素、他克莫司、万古霉素、丙戊酸钠、地高辛和甲氨蝶呤的检测,年均检测数量排在前5位的依次为他克莫司、吗替麦考酚酸、雷帕霉素、环孢素、丙戊酸钠。药物浓度检测开展总体情况见表1。

表1 药物浓度检测总体情况

Table 1 General situation of drug concentration detection

药物类别	药物名称	开展单位数	年均检测数(例次)
免疫抑制剂	他克莫司	17	1530
	吗替麦考酚酸	3	1121
	雷帕霉素	6	767
	环孢素	21	412
抗感染药物	万古霉素	21	110
	丙戊酸钠	21	284
抗癫痫药物	卡马西平	11	106
	苯妥英钠	7	30
	拉莫三嗪	3	23
心血管系统用药	地高辛	20	105
抗肿瘤药物	甲氨蝶呤	16	100
茶碱类药物	氨茶碱	10	43
抗精神病药物	奥氮平	3	23
	氯丙嗪	2	20
	氨磺必利	1	13
	喹硫平	1	9
抗抑郁药物	艾司西酞普兰	1	11

2.3 药物基因检测开展情况 40家参与问卷调查的军队医院中,24家(60.0%)已开展了药物基因检测工作,16家(40.0%)尚未开展。在已开展此项工作的医院中,2000—2009年开始开展的有3家(12.5%),2010年以后21家(87.5%)。参与此项工作的人员的学历以硕士(52.3%)为主,本科(29.4%)、博士(12.8%)和专科及以下学历(5.5%)为辅。按照采用的技术方法统计,以荧光定量PCR和基因芯片法为主,其次是焦磷酸测序法,三种方法均在用的仅2家,同时使用其中两种方法的有2家。从服务对象的临床科室分布情况分析,排在前十位的依次为神经内科、心血管内科、妇产科、神经外科和内分泌科。从检测的基因型位点分析,目前项目包括CYP2C19、CYP2C9、VKORC1、CYP3A5、CYP2D6、HLA-B*1502、MTHFR及UGT等,主要涉及心血管系统疾病用药(氯吡格雷、华法林)、抗

肿瘤药物(甲氨蝶呤、伊立替康、铂类药物、氟尿嘧啶)、免疫抑制剂(他克莫司)、抗癫痫药物(丙戊酸钠、卡马西平)、抗感染药物(伏立康唑)、维生素类药物(叶酸)等。药物基因检测开展总体情况见表 2。

表 2 药物基因检测总体情况

Table 2 General situation of drug gene detection

基因型(位点)	药物名称	开展单位数
CYP2C19	氯吡格雷	10
	奥美拉唑	2
	伏立康唑	3
	丙戊酸钠	1
	西酞普兰	1
	艾司西酞普兰	1
	舍曲林	1
CYP2C9、VKORC1	华法林	9
CYP3A5	他克莫司	4
CYP2D6	氟西汀	1
	帕罗西汀	1
	氯氮平	1
	利培酮	1
	普萘洛尔	1
HLA-B*1502	卡马西平(风险预测)	4
	奥卡西平(风险预测)	1
	拉莫三嗪(风险预测)	1
	苯妥英钠(风险预测)	1
MTHFR	叶酸	4
MTHFR、UGT	甲氨蝶呤	5
UGT1A1	伊立替康	3
DPYD	铂类药物	3
	氟尿嘧啶	3
ALDH2	硝酸甘油	3
	乙醇	1
APOE(E2、E3、E4)	他汀类药物	2

2.4 药物代谢检测开展情况 40 家参与问卷调查的军队医院中,9 家(22.5%)已开展了药物代谢检测工作,31 家(77.5%)尚未开展。在已开展此项工作的 9 家医院中,2000 年之前开展的仅 1 家(11.1%),2000—2009 年开始开展的 3 家(33.3%),2010 年以后开展的 5 家(55.6%)。参与此项工作人员的学历,博士、硕士研究生和本科各占 1/3,无专科及以下学历。从服务对象的临床科室分布情况分析,主要涉及心血管内科、呼吸内科、神经内科、胸外科、麻醉科、神经外科和重症医学科等。从检测药物的种类分析,主要涉及抗感染药物、抗肿瘤药物、心血管系统疾病用药、抗癫痫药物及免疫抑制剂,但检测量均较小。

表 3 药物代谢检测总体情况

Table 3 General situation of drug metabolism detection
(n=9)

药物类别	开展单位数	构成比(%)
抗感染药物	7	77.8
抗肿瘤药物	6	66.7
心血管系统疾病用药	5	55.6
抗癫痫药物	5	55.6
免疫抑制剂	3	33.3
任一种药物	9	100

2.5 与 TDM 相结合的药学服务情况 参与问卷调查的 40 人中,72.5%认为“开展 TDM 非常重要,能很好地促进临床合理用药”;25.0%认为“有一定必要性,但多数情况只是给临床医师提供一组数据作为参考,实际作用不大”;还有 2.5%认为“非常重要,但是由于人员和实验室条件限制,目前检测样本量较少”。95%认为“TDM 工作应该由药学部门专业技术人员负责开展,更利于学科转型与内涵发展”,然而在已经开展 TDM 的单位中,实际由药学部门负责或部分负责的仅约占 80.0%,检验科、临床科室及其他科室也重复或交叉开展,此外少数单位外送至第三方机构检测。在医院开展的药物浓度、药物基因、药物代谢检测中,由同一组技术人员承担 3 种检测项目占 10.5%,同一组技术人员负责开展其中两种检测项目占 60.5%,而技术人员分工完全相互独立的占 29.0%。其中,相关检测结果配套解读的仅占 67.3%;有临床药师参与解读的达 61.5%;专职临床药师借助检测结果“经常参与临床个体化用药方案制定或重整”仅占 40.4%，“偶尔参与”占 30.8%，“未参与”占 28.8%。对临床药师提供建议被医师认可采纳的情况做分析，“视情况而定,通过沟通得到医师认可即被采纳”占 38.5%，“经常被采纳”占 36.5%，“偶尔被采纳”占 23.1%，“基本不被采纳”占 1.9%。

2.6 未开展 TDM 工作的原因分析 本次问卷调查结果显示,部分军队医院尚未开展 TDM 的主要原因为单位领导不够重视、投入经费不足、受场地限制、缺乏相关技术人员、技术人员能力不足、临床对 TDM 必要性认识及支持不足等。

3 讨论

3.1 开展 TDM 工作的重要意义 TDM 是药物治疗学领域新崛起的一门边缘学科,涉及分子生物学、药物分析学、定量药理学、药物治疗学、药物流行病学

学等,其主要方法与手段包括基于生物样本药物或代谢物浓度、药物相关生物标志物以及药物相关基因测定分析技术。TDM 是药学服务的重要方式及指导合理用药的重要工具,与基因多态性、临床生化检查项目及用药后的临床疗效与不良反应的观察等,构成了临床药师服务于临床的基本手段和内容,可为药师尤其是临床药师提供更多直接服务于临床的切入点,同时 TDM 研究也是临床药学服务与研究的基础性工作,对药学学科发展具有重要的促进作用^[2]。

3.2 TDM 工作的努力方向 本次问卷调查主要针对分委会委员所在的军队医院,其他单位自愿参与。该问卷调查时,全国三级以上军队医院共 95 家(不含疗养院及中心医院的临床部),最终列入统计分析的为 40 家,包含 100% 的总医院、77.8% 的军医大学附属医院,26.4% 的中心医院。调查结果显示,军队医院 TDM 工作的开展现状与国内公立三级医院较为接近,技术水平也相当^[3],但仍存在重视程度不够、发展不均衡、投入明显不足等诸多问题。今后,要注重紧贴国家医改的形势要求和军队医院的新职责、新使命,主动作为,积极推动转型发展,尤其在深化思想认识、健全制度机制、加大经费投入、定期更新设备、注重技术引进、加大人才培养(如技术人员培训与上岗资质)、规范平台建设(如实验室认证)与健全质量控制(如参加室间质评)等方面仍需努力和加强^[4-6]。工作中,还应紧密结合临床药学实践,逐步建立基于 TDM 与个体化治疗的药学服务模式,全面掌握 TDM 技术,实施基于相关指南及循证的检测报告解读^[7-9],持续提升药学服务质量,并提高临床对临床药师意见的接受度。有条件的单位还可积极借鉴循证方法学,及时总结并参与制订 TDM 技术指南^[10]。

3.3 药物浓度检测 目前免疫和液质联用检测法在药物浓度检测中应用广泛,准确、快速、经济的检测方法是未来技术发展的重点^[11]。临床上并不是所有的药物都需要进行浓度检测,国内检测的药物主要包括免疫抑制剂、抗感染药物、抗肿瘤药物、抗癫痫药物、抗凝药物、抗心律失常药、抗精神病药物、平喘药物等。本次问卷调查结果显示,与国内地方医院相似,大部分军队医院已开展药物浓度检测,而且起步相对较早,临床的认知度及接受度也较好。但抗精神病药物的检测样本量相对较少,可能与多数军队医院未独立设置精神科有关。随着军地患者精神疾病发生率的上升及对个体化治疗需求的增加,针对此类药物的浓度检测是今后拓展药学服务

的切入点之一。

3.4 药物基因检测 药物基因组学主要研究基因结构多态性与不同药物反应之间的关系,为 TDM 开辟了一个崭新的发展方向^[11]。个体化用药相关的基因标志物主要包括基因多态性和体细胞基因突变,对设备、技术及人员素质要求相对较高。本次问卷调查结果显示,仅 60.0% 的军队医院开展药物基因检测工作,约 90% 于 2010 年之后才陆续开展,可能与临床对药物基因检测意义的认知不足及接受度不高有一定关联。目前药物基因检测主要集中在抗血小板药物氯吡格雷、抗凝药华法林、抗肿瘤药物甲氨蝶呤、抗癫痫药物卡马西平等,而药品说明书中有明确要求的药物如阿司匹林的 *GP III a PIA2*、*PEAR1*、*PTGS1* 基因位点,以及吗啡、芬太尼、曲马多、氨酚羟考酮、哌替啶等阿片类药物的 *OPRM1* 基因位点等均尚未开展。此外,针对肿瘤靶向药的 *EGFR*、*KRAS*、*BRAF* 基因突变检测是实现临床精准医疗的必然选择。

3.5 药物代谢检测 药物代谢组学主要依托现代分析技术、化学计量学和生物信息学技术开展药物活性代谢物、游离药物和对映体的检测,通过分析比较给药前、后生物体液中分子代谢物轮廓的改变来评价和预测药物的疗效和毒性^[11]。本次问卷调查结果显示,已开展药物代谢工作的单位还不到 1/4,起步也较晚,而且目前仅开展抗感染药物、抗肿瘤药物、心血管系统疾病用药等少部分药物的代谢检测。因此,今后可拓展的空间较大,比如可开展针对抗癫痫药物奥卡西平、抗精神病药物氯氮平、抗抑郁药物氟西汀等药物及其代谢物的检测。

总之,尽管本次问卷设计缺少技术人员资质、实验室认证、室间质评等项目,但总体较为合理,无论是地域分布辐射范围,还是医院类别覆盖面,基本反映了当前军队医院 TDM 工作的开展现状。为进一步降低学科选择性偏倚,今后如再开展 TDM 工作相关的问卷调查,可扩展至检验、病理等药学专业以外领域的专业群体。本次调查与分析为未来军队医院更好地开展 TDM 工作、明确学科发展方向以及制定政策规范提供了有意义的参考依据。

致谢 感谢全军药学专业委员会医院药学分委会全体委员对本项问卷调查给予的支持。

【参考文献】

- [1] 张相林. 我国治疗药物监测发展及展望[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2015, 29(5): 741-743.
ZHANG Xianglin. Development and prospect of therapeutic

- drug monitoring in China[J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2015, 29(5): 741-743. In Chinese.
- [2] 朱金平, 费燕, 林秀丽, 等. 我院开展治疗药物监测的实践与思考[J]. 中国临床药学杂志, 2014, 23(3): 183-187.
ZHU Jinping, FEI Yan, LIN Xiuli, *et al.* Practice and thinking on the therapeutic drug monitoring in our hospital[J]. Chin J Clin Pharm, 2014, 23(3): 183-187. In Chinese.
- [3] 边佳明, 陈艳, 安广文, 等. 中国 187 家医院治疗药物监测和个体化给药基因检测调查[J]. 药学服务与研究, 2018, 18(3): 168-172.
BIAN Jiaming, CHEN Yan, AN Guangwen, *et al.* Survey on the current situation of therapeutic drug monitoring and gene test for personalized medication of 187 hospitals in China[J]. Pharm Care Res, 2018, 18(3): 168-172. In Chinese with English abstract.
- [4] 陈锦珊, 费燕, 吕华明, 等. 某军队医院加强药学建设与管理的做法[J]. 人民军医, 2016, 59(1): 100-101.
CHEN Jinshan, FEI Yan, LÜ Huaming, *et al.* Strengthening the construction and management of pharmacy in a certain military hospital[J]. People's Mil Surg, 2016, 59(1): 100-101. In Chinese.
- [5] 陈锦珊, 杜青云, 费燕, 等. 军队医院药学建设发展的探讨[J]. 人民军医, 2015, 58(8): 967-968.
CHEN Jinshan, DU Qingyun, FEI Yan, *et al.* Investigation on the construction and development of pharmacy in military hospitals[J]. People's Mil Surg, 2015, 58(8): 967-968. In Chinese.
- [6] 陈锦珊, 杜青云, 李小玲, 等. 军队医院药学规范化建设与管理的探讨[J]. 人民军医, 2015, 58(8): 971-972.
CHEN Jinshan, DU Qingyun, LI Xiaoling, *et al.* Investigation on the standardization construction and management of pharmacy in military hospitals[J]. People's Mil Surg, 2015, 58(8): 971-972. In Chinese.
- [7] 李文标, 果伟, 阮灿军, 等. AGNP 精神科治疗药物监测共识指南, 2011[J]. 实用药物与临床, 2016, 19(10): 1193-1218.
LI Wenbiao, GUO Wei, RUAN Canjun, *et al.* Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in the psychiatric department by AGNP; 2011[J]. Pract Pharm Clin Remed, 2016, 19(10): 1193-1218. In Chinese.
- [8] 叶志康, 李晓光, 翟所迪. 中国万古霉素治疗药物监测现状分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 29(7): 545-548.
YE Zhikang, LI Xiaoguang, ZHAI Suodi. Therapeutic drug monitoring of vancomycin in China; current status and evaluation[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2013, 29(7): 545-548. In Chinese with English abstract.
- [9] 陈耀龙, 陈恩, 叶志康, 等. 中国万古霉素治疗药物监测指南的制定[J]. 中国循证医学杂志, 2015, 15(2): 236-239.
CHEN Yaolong, CHEN En, YE Zhikang, *et al.* Development of Chinese practice guidelines on therapeutic drug monitoring of vancomycin[J]. Chin J Evid-based Med, 2015, 15(2): 236-239. In Chinese with English title.
- [10] 黄亮, 张伶俐, 李幼平, 等. 国内外治疗药物监测指南现状的循证研究[J]. 中国循证医学杂志, 2016, 16(4): 451-459.
HUANG Liang, ZHANG Lingli, LI Youping, *et al.* Current status of guidelines for therapeutic drug monitoring: an evidence-based evaluation[J]. Chin J Evid-based Med, 2016, 16(4): 451-459. In Chinese with English abstract.
- [11] 王菁, 刘璐, 郑恒, 等. 治疗药物监测的研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(1): 1-8.
WANG Jing, LIU Lu, ZHENG Heng, *et al.* Research progress in therapeutic drug monitoring[J]. Chin Hosp Pharm J, 2017, 37(1): 1-8. In Chinese with English abstract.
- [收稿日期] 2018-07-15 [修回日期] 2018-11-06
[本文编辑] 吴铭权
-
- (上接第 174 页)
- [16] TIAN Yanhua, LI Suping, SONG Jian, *et al.* A doxorubicin delivery platform using engineered natural membrane vesicle exosomes for targeted tumor therapy[J]. Biomaterials, 2014, 35(7): 2383-2390.
- [17] André F, Scharz N E C, Chaput N, *et al.* Tumor-derived exosomes; a new source of tumor rejection antigens[J]. Vaccine, 2002, 20(4): A28-A31.
- [18] Morelli A E, Larregina A T, Shufesky W J, *et al.* Endocytosis, intracellular sorting, and processing of exosomes by dendritic cells[J]. Blood, 2004, 104(10): 3257-3266.
- [19] Hood J L, Roman S S, Wickline S A. Exosomes released by melanoma cells prepare sentinel lymph nodes for tumor metastasis[J]. Cancer Res, 2011, 71(11): 3792-3801.
- [20] Ohno S, Takanashi M, Sudo K, *et al.* Systemically injected exosomes targeted to EGFR deliver antitumor microRNA to breast cancer cells[J]. Mol Ther, 2013, 21(1): 185-191.
- [21] Alvarez-Erviti L, Seow Y, YIN Haifeng, *et al.* Delivery of siRNA to the mouse brain by systemic injection of targeted exosomes[J]. Nat Biotechnol, 2011, 29(4): 341-345.
- [22] Lee J, Lee H, Goh U, *et al.* Cellular engineering with membrane fusogenic liposomes to produce functionalized extracellular vesicles[J]. Acs Appl Mat Interfaces, 2016, 8(11): 6790-6795.
- [23] Kooijmans S A A, Fliervoet L A L, van der Meel R, *et al.* PEGylated and targeted extracellular vesicles display enhanced cell specificity and circulation time[J]. J Contr Release, 2016, 224(1): 77-85.
- [24] QI Hongzhao, LIU Chaoyong, LONG Lixia, *et al.* Blood exosomes endowed with magnetic and targeting properties for cancer therapy[J]. Acs Nano, 2016, 10(3): 3323-3333.
- [25] Fabbri M, Paone A, Calore F, *et al.* MicroRNAs bind to Toll-like receptors to induce prometastatic inflammatory response[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(31): E2110-E2116.
- [26] Peinado H, Alečkovic M, Lavotshkin S, *et al.* Melanoma exosomes educate bone marrow progenitor cells toward a prometastatic phenotype through MET[J]. Nat Med, 2012, 18(6): 883-891.
- [收稿日期] 2018-03-23 [修回日期] 2019-02-26
[本文编辑] 兰芬