

# 纳米材料应用于肿瘤治疗的研究进展

于斌<sup>1</sup> 连海燕<sup>2</sup> 王野<sup>1,3</sup> 张红霞<sup>1</sup> 朱海英<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>第二军医大学细胞生物学教研室, 上海 200433; <sup>2</sup>山东省东营市胜利油田中心医院, 东营 257034;

<sup>3</sup>第二军医大学附属长海医院泌尿外科, 上海 200433)

**摘要** 近年来, 纳米材料和纳米技术越来越多地进入到临床应用阶段。已有很多实验证明, 纳米材料具有肿瘤细胞和肿瘤组织靶向性, 根据这一特性设计出的纳米级药物经临床实践证实能明显改善肿瘤治疗的效果。更值得关注的是, 许多处于基础研究阶段的纳米材料也展示出重要的临床应用潜力, 特别是在抑制肿瘤转移方面具有良好的应用前景。该文介绍了已经应用于肿瘤治疗或有潜力成为肿瘤治疗药物的纳米材料和纳米技术。

**关键词** 纳米材料; 肿瘤; 肿瘤转移; 纳米药物

## Research Advance of Nanomaterials in Cancer Treatment

Yu Bin<sup>1</sup>, Lian Haiyan<sup>2</sup>, Wang Ye<sup>1,3</sup>, Zhang Hongxia<sup>1</sup>, Zhu Haiying<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>Department of Cell Biology, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; <sup>2</sup>Shandong Dongying Sheng Li Oil Field Central Hospital, Dongyin 257043, China; <sup>3</sup>Department of Urology, Changhai Hospital, Changhai Hospital Affiliated to Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**Abstract** In recent years, the continuous development of nanoscience and nanotechnology makes the application of nanomaterials and related technologies in medical research and clinical therapy into a new stage, especially in the field of cancer treatment. Currently, it is proven that some nanoscale drugs which are designed to target tumor cells and tumor tissue can significantly improve the practical effect in cancer treatment. What's more important is that some other nanomaterials which are still in the basic research stage exhibit potential as clinic drug, particularly in the inhibition of tumor metastasis.

**Keywords** nanomaterials; cancer; tumor metastasis; nano-drugs

纳米科学技术, 是指在1~100 nm的尺度里, 研究纳米尺寸物质的电子、原子和分子等的运动规律和性质, 并开发纳米物质制备方法的学科分支。纳米科学技术的发展给医学领域, 特别是癌症和心血管疾病的治疗等方面带来了一场深刻的变革<sup>[1]</sup>。在纳米医学中常用的纳米材料大小在10~1 000 nm之间。目前, 根据医学纳米材料的结构, 可将其分为三

类: 一是材料本身体积就是纳米级的, 例如一些纳米分子; 二是材料的表面为纳米结构的; 三是材料中包含纳米结构的成分。纳米技术在治疗肿瘤方面具有独特的优势, 并且在临床实践中取得了显著成效。

### 1 纳米材料应用于肿瘤治疗的优势

纳米药物与常规药物相比较, 具有颗粒小、比

收稿日期: 2014-09-26 接受日期: 2015-01-08

国家自然科学基金(批准号: 31471284、81472771)、上海市科委基础研究项目(批准号: 13JC1401402)和上海市教委科技创新重点项目(批准号: 14ZZ078)资助的课题

\*通讯作者。Tel: 021-81870944, E-mail: zinnia69@163.com

Received: September 26, 2014 Accepted: January 8, 2015

This work was supported by National Natural Science Foundation of China (Grant No.31471284, 81472771), Basic Research Program of Shanghai Science and Technology Committee (Grant No.13JC1401402) and Scientific Research Innovation Projects of Shanghai Education Committee (Grant No.14ZZ078)

\*Corresponding author. Tel: +86-21-81870944, E-mail: zinnia69@163.com

网络出版时间: 2015-03-30 15:19 URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20150330.1519.003.html>

表面积大、表面反应活性高、活性中心多、吸附能力强等特性,因此可能具有以下特点:(1)缓释药物,改变药物在体内的半衰期,延长作用时间;(2)减轻或消除毒副作用,在保证药效的前提下减少用药量,或由于耐受性改善而提高疗效;(3)改变膜转运机制,增加药物对生物膜的透过性,有利于药物透皮吸收及细胞内药效的发挥;(4)增加药物表观溶解度,提高制剂的载药量;(5)有利于药物的局部滞留,增加药物与肠壁接触的时间和面积,提高口服药物吸收利用度等。目前纳米药物大多以较为难治的疾病为目标适应症,其中就包括肿瘤<sup>[2]</sup>。由于肿瘤组织通透性增强以及滞留效应,因此纳米药物针对肿瘤组织的靶向效应更加明显,并在很大程度上克服或弥补了传统肿瘤治疗手段,如放疗、化疗等方式的弱点,从而成为临床肿瘤治疗的候选药物。

纳米材料在抑制肿瘤转移方面的作用近年来也有报道<sup>[3]</sup>。众所周知,肿瘤容易向肝脏、肺、大脑以及淋巴结等靶器官转移,利用纳米材料具有可修饰的特性,可通过人为对不同粒径的纳米药物进行特定分子的修饰,提高纳米材料的器官靶向能力,进而起到提高药效、降低毒副作用的目的<sup>[4]</sup>。例如,大脑中存在血脑屏障,大多数大颗粒物质和小分子药物均无法通过,而通过对纳米材料进行修饰形成的15 nm以下的纳米粒就会比较容易透过血脑屏障进入大脑<sup>[5]</sup>;另外,将纳米材料表面进行亲脂性修饰和减少表面电荷的改造也同样可以提高纳米材料通过血脑屏障的效率<sup>[6]</sup>。纳米药物靶向到脑部的方式主要依靠细胞的运输,当纳米药物被白细胞或巨噬细胞摄取后,会通过血液循环进入脑部。肝脏是肿瘤转移过程中最常侵袭的器官,普通药物靶向到肝脏后不易通过肝内皮细胞的膜孔,但纳米材料可以和亲脂类分子结合,从而增强纳米材料到达肝脏的能力。例如,载脂蛋白E和小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)组成的小分子可以有效地通过肝内皮细胞到达肝细胞<sup>[7]</sup>。纳米药物到达靶向器官后,如何进一步作用于肿瘤细胞是一个亟待研究的问题。研究表明,肿瘤细胞会表达胚胎原始蛋白或特征表面分子,利用纳米材料的可修饰特性,设计与肿瘤特殊蛋白分子特定结合的药物,增强药物靶向性和疗效,减少毒副作用。此外,利用体外磁场引导磁性纳米粒到肿瘤组织也是近年备受关注的新方法<sup>[8]</sup>。综上所述,纳米材料的肿

瘤靶向能力是其在肿瘤治疗方面的最大优势。

## 2 用于临床治疗的的纳米材料和药物

### 2.1 脂质体

脂质体(liposome)是指将药物包封于类脂质双分子层内而形成的微型泡囊体<sup>[9]</sup>。其结构一般在100 nm~1 μm之间。脂质体作为药物载体具备很多优点:(1)通过细胞融合作用,将药物直接作用于细胞,可以提高药物利用效率;(2)正常组织血管壁完整,脂质体不易通过,但肿瘤组织血管通透性大,脂质体通过较容易,有利于抗肿瘤药物的靶向递送;(3)水溶性和脂溶性的药物均可通过脂质体包裹,具有释放速率慢、作用时间长等特点;(4)脂质体可以被机体高效代谢,不会在体内残留。

目前,比较成功的脂质体药物有阿霉素脂质体、柔红霉素脂质体和紫杉醇脂质体等<sup>[10]</sup>。阿霉素、柔红霉素和紫杉醇是常用的肿瘤化疗药物,在肺癌、乳腺癌及白血病等肿瘤的治疗中有着重要应用。但是,这些药物具有肿瘤选择性较差、毒副作用较强以及代谢快等缺点。通过脂质体对化疗药物的包裹,可将药物靶向递送到肿瘤组织,提高肿瘤局部的药物浓度,同时脂质体使药物缓慢释放,延长药物的作用时间,避免了药物被过早代谢,大大提高了药物的利用率。siRNA可以通过特异性裂解mRNA来沉默靶基因,从而调控蛋白表达,是很有潜力的治疗肿瘤手段,但是目前研究也指出,小干扰RNA稳定性差,易被细胞非特异性吸收<sup>[11]</sup>,如果将小干扰RNA与脂质体结合,则可提高小干扰RNA的肿瘤细胞靶向性、降低其降解的速率。临床试验也已证明这种方式的有效性<sup>[12]</sup>。

### 2.2 白蛋白纳米粒

白蛋白纳米粒<sup>[13]</sup>是以白蛋白为载体,包封或者吸附药物,经过固化分离而形成的实心球体。白蛋白作为一种靶向药物载体,相关研究已取得了重要进展,其中紫杉醇白蛋白混合液最具代表性。

紫杉醇<sup>[14]</sup>是植物提取物,适用于卵巢癌和乳腺癌的治疗,但是单纯使用紫杉醇治疗肿瘤效果不是特别明显,原因为该药物在体内代谢速率快,主要分布在血液中,难以靶向到肝脏和其他器官,很难作用到肿瘤组织。研究发现,将白蛋白与紫杉醇结合后形成纳米级别结合物,可以有效地提高紫杉醇的药效<sup>[15]</sup>。白蛋白-紫杉醇结合物表面修饰聚乙二醇等

亲水分子,可增加药物的溶解性,同时白蛋白可以提供修饰位点与配体的结合,增加了纳米药物的肿瘤靶向性,极大地提高了紫杉醇的作用效率,减少对正常细胞的损伤<sup>[16]</sup>。紫杉醇纳米注射液已经应用于临床肿瘤治疗,并且效果显著。

### 2.3 炭纳米材料

炭纳米技术<sup>[17]</sup>目前具有高速发展的趋势,现已发展出了炭纳米管、炭纳米纤维和纳米球等材料。利用磁性纳米碳管给药系统可以靶向输送药物到淋巴结抑制肿瘤转移,提高药物的作用效率。利用第三代淋巴示踪剂-纳米碳活性混悬液,可以通过有效地标记淋巴结确定淋巴结位置从而为肿瘤切除手术过程提供便利,在临床实践中已经有所应用<sup>[18-20]</sup>。阿霉素可以与纳米碳管共价结合,通过调节组织周围pH来调控药物的释放<sup>[21]</sup>。这些纳米技术已经比较成熟地应用于临床肿瘤治疗中,并且取得了理想的治疗效果。

## 3 具有潜在临床应用价值的纳米材料

目前,除了上述已经应用于临床肿瘤治疗的纳米药物之外,很多处于基础研究阶段的其他类型的纳米材料也被发现具有很好的临床应用潜力,有待于进一步的研究。

### 3.1 金属纳米材料

传统的观念认为,重金属容易在体内积累造成机体的金属中毒。但是最新的研究表明,纳米级重金属材料在具有良好肿瘤杀伤效果的同时,并未表现出强烈的全身毒性,提示金属纳米材料具有成为新型纳米抗肿瘤药物的潜力。例如,纳米氧化亚铁可以抑制前列腺癌和睾丸癌细胞向淋巴结转移;氧化亚铜纳米粒可以选择性地诱导小鼠黑色素瘤细胞发生凋亡,但对正常细胞和器官的毒性相对较小<sup>[3]</sup>。在不影响机体代谢的情况下,纳米金可以诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[22]</sup>。纳米级四氧化三铁可以用于标记肿瘤,在手术和靶向治疗中发挥作用<sup>[23]</sup>。

### 3.2 树状纳米材料

树状高分子是由一系列分支包裹一个内部核心形成的大分子化合物,由于它的形状和大小可以人为地修改,因此是用来进行药物递送的良好载体<sup>[24-25]</sup>。研究表明,聚乙二醇树状分子簇具有靶向结合到肿瘤细胞的特性,先将其与药物结合后有效定位到肿瘤组织,然后通过控制温度或pH值启动药物释放,

从而提高药物的作用效率<sup>[26]</sup>。另外,这种树状分子可以结合一些成像探针,靶向作用到肿瘤细胞表面,在肿瘤早期诊断和分子成像中发挥重要作用<sup>[26]</sup>。

### 3.3 半导体量子点

近些年来,半导体量子点(semiconductor quantum dots, QDs)受到了科研人员的重视。半导体量子点最早应用于微电子学、光电子学和细胞成像<sup>[28]</sup>。最新的研究发现,半导体量子点表面可以进行人工修饰,以调整其溶解度、敏感性和对肿瘤组织的特异性。在活体成像和外科手术中,QDs具有广阔的应用前景,例如利用半导体量子点与特定抗体的结合进行乳腺癌原位成像<sup>[29]</sup>。QDs通过与免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)结合形成复合物以后,靶向标记肿瘤表面分子Her2或者其他表面分子,可以有效地对肿瘤组织成像。同时,在检测肿瘤转移时,QDs可以标记目标肿瘤细胞,对判断肿瘤组织是否发生转移有重要的辅助作用。QDs可以被设计成多种不同的发射波长,从而具有多色成像的能力,而且不会干扰其他成像技术,具有实际应用潜力。

### 3.4 二氧化硅

介孔二氧化硅纳米颗粒(mesoporous silica nanoparticles, MSNs)由于具有结构可调节性和较高的生物安全性,已经广泛适用于药物载体和肿瘤成像的研究<sup>[30]</sup>。研究表明,MSNs可以有效地实现亲水及疏水性化疗药物[阿霉素(doxorubicin, DOX)-紫杉醇及DOX-雷帕霉素]的共载,并证明其介导的多药物共价的纳米级药物抗肿瘤效果优于仅介导单种药物的效果<sup>[31]</sup>。MSNs因具有结构可调节性,可以与生物小分子(例如蛋白质、小干扰RNA等)进行结合,并有实验证明其结合效果良好。同时,MSNs在肿瘤成像中也有一定的应用,MSNs装载Gd<sup>3+</sup>形成的分子探针比Gd-DTPA成像剂具有更优秀的成像效果,成为新的肿瘤磁共振成像对比剂<sup>[32]</sup>。MSNs在抗肿瘤药物设计中形式多样,可最大化地提高药物作用效率并减少毒副作用,是新型高效药物载体的代表。

### 3.5 两亲聚合物胶束

两亲聚合物胶束是同时具有亲水区域和疏水区域并可分散在介质中自组装形成具有核壳结构的小分子物质<sup>[33]</sup>。疏水区域聚合形成内核,亲水区域核外分布形成外壳,疏水性的药物可与聚合物疏水区域发生物理性协同作用进入分子内部,使得两亲聚合物胶束成为新兴药物载体。据文献报道<sup>[34]</sup>,聚

乙二醇-聚乳酸-阿霉素(DOX-PLLA-mPEG)是较典型的两亲聚合物胶束包裹药物的实例。该复合模型被肿瘤细胞摄取后,在酸性条件下可以迅速释放原形阿霉素作用于肿瘤细胞,减少阿霉素对正常细胞的毒副作用。该复合模型在酸性条件下可迅速释放药物的特点提示了二嵌段共聚物可作为基因药物和小干扰RNA等分子的运输载体,提高抗击肿瘤细胞的效率。

#### 4 结语与展望

纳米科学技术为临床肿瘤治疗提供了一个新的工具和手段。随着技术的发展和研究的深入,纳米科学技术会进一步提高肿瘤治疗的效率,多方位多角度地解决肿瘤转移问题。虽然纳米技术在肿瘤治疗方面的研究和应用取得了许多很重要的进展,但是纳米材料要得到更加广泛的临床应用仍然存在很多问题,需要我们深入研究。首先是生物安全问题<sup>[35-36]</sup>。纳米材料在人体内的代谢和分布是很难控制的,没有确凿证据证明纳米材料可以被机体代谢而不造成毒性累积。其次,纳米材料的生物相容性也需要进一步地研究,纳米材料本身是否可以和人体相容、是否会和其他物质发生相互作用而引起毒副作用还不是很清楚;第三,纳米材料药物使用的剂量问题,纳米材料药物的安全剂量没有一个确定的评价标准<sup>[37]</sup>。另外,科研人员对肿瘤发生和转移机制研究的不断深入,给纳米医学研究提出了新的课题。例如,肿瘤干细胞学说认为肿瘤干细胞是肿瘤发生、转移和复发的关键细胞,如何针对肿瘤干细胞设计有效的纳米药物来治疗肿瘤将是一个新的挑战<sup>[38]</sup>。纳米材料进行个体化肿瘤的治疗将具有广阔的前景,纳米材料可以针对基因或分子层面的物质进行修饰和改进,或者根据个人肿瘤特征进行设计,形成具有特异专一性的药物治疗方案,这是未来治疗肿瘤的趋势。随着多样化材料的研究,纳米材料或同时具有侦测和杀伤肿瘤细胞的能力,这无疑是治疗肿瘤的有效方式。即使纳米材料在临床应用中有许多实际困难,但更多的临床试验数据展示了纳米技术治疗肿瘤的优势,无论是纳米材料本身的修饰性还是靶向传递药物的能力,均决定了其在肿瘤治疗方面具有广阔的应用前景。

总之,纳米科技技术的发展,将为肿瘤诊断、肿瘤治疗在方法和手段上提供更加多样化、更加高效

的选择,在未来的医学发展中也将会占有越来越重要的位置。

#### 参考文献 (References)

- 1 贾文霞. 纳米医学诊断与治疗技术研究新进展. 中国医药导报(*Jia Wenxia. Progress in nanomedicine for diagnosis and controlled drug delivery. China Medical Herald*) 2013; 10(6): 25-7.
- 2 药理毒理学部纳米药物安全性评价专题讨论会总结. 国家食品药品监督管理局药品评审中心(Summary of nano drug safety evaluation of the workshop from Department of Pharmacology and Toxicology. Drug Evaluation Center, China Food and Drug Administration) 2013.1.31.
- 3 Wang Y, Yang F, Zhang HX, Zi XY, Pan XH, Chen F. Cuprous oxide nanoparticles inhibit the growth and metastasis of melanoma by targeting mitochondria. *Cell Death Dis* 2013; 4(8): e783.
- 4 Cho K, Wang X, Nie S, Shin DM. Therapeutic nanoparticles for drug delivery in cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14(5): 1310-6.
- 5 Kreuter J. Mechanism of polymeric nanoparticle-based drug transport across the blood-brain barrier (BBB). *J Microencapsul* 2013; 30(1): 49-54.
- 6 Kizelsztejn P, Ovadia H, Garbuzenko O, Sigal A, Barenholz Y. Pegylated nanoliposomes remote-loaded with the antioxidant tempamine ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* 2009; 213(1): 20-5.
- 7 Abbott NJ, Patabendige AA, Dolman DE, Yusof SR, Begley DJ. Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiol Dis* 2010; 37(1): 13-25.
- 8 Michaelis K, Hoffmann MM, Dreis S, Herbert E, Alyautdin RN, Michaelis M. Covalent linkage of apolipoprotein to albumin nanoparticles strongly enhances drug transport into the brain. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 317(3): 1246-53.
- 9 Chang HI, Yeh MK. Clinical development of liposome-based drugs: Formulation, characterization, and therapeutic efficacy. *Int J Nanomed* 2012; 7: 49-60.
- 10 Joseph MM, Aravind SR, George SK, Pillai KR, Mini S, Sreelekha TT. Galactoxylglucan-modified nanocarriers of doxorubicin for improved tumor-targeted drug delivery with minimal toxicity. *J Biomed Nanotechnol* 2014; 10(11): 3253-68.
- 11 Bhavsar D, Subramanian K, Sethuraman S, Krishnan UM. Translational siRNA therapeutics using liposomal carriers: Prospects & challenges. *Curr Gene Ther* 2012; 12(4): 315-32.
- 12 Lígia CG, Nuno AF, Vera M, Maria C, Pedroso de L, Sérgio S. Lipid-based nanoparticles for siRNA delivery in cancer therapy: Paradigms and challenges. *Accouts Che Res* 201; 45(7): 1163-71.
- 13 王梦迪, 何广卫. 靶向递药系统白蛋白纳米粒的研究进展. 安徽医药(*Wang Mengdi, He Guangwei. Progress in targeting drug delivery system of albumin nanoparticles. Anhui Medical and Pharmaceutical Journal*) 2013; 17(10): 1649-51.
- 14 Zhou Q, Ching AK, Leung WK, Szeto CY, Ho SM, Chan PK, *et al.* Novel therapeutic potential in targeting microtubules by nanoparticle albumin-bound paclitaxel in hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol* 2011; 38(3): 721-31.
- 15 Ko YJ, Canil CM, Mukherjee SD, Winquist E, Elser C, Eisen A. Nanoparticle albumin-bound paclitaxel for second-line treatment of metastatic urothelial carcinoma: A single group, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013; 14(8): 769-76.

- 16 Xiao K, Luo J, Fowler WL, Li Y, Lee JS, Xing L. A self-assembling nanoparticle for paclitaxel delivery in ovarian cancer. *Biomaterials* 2009; 10(30): 6006-16.
- 17 Swierczewska M, Choi KY, Mertz EL, Huang X, Zhang F, Zhu L. A facile, one-step nanocarbon functionalization for biomedical applications. *Nano Lett* 2012; 12(7): 3613-20.
- 18 江国斌, 方红燕, 蔡建明. 纳米碳混悬液示踪前哨淋巴结在甲状腺乳头状癌中的应用. *中国癌症杂志*(Jiang Guobin, Fang Hongyan, Cai Jianming. Application of sentinel lymph node tracked by carbon nanoparticles on thyroid adenocarcinoma. *China Oncology*) 2010; 20(12): 938-40.
- 19 Gu J, Su S, Li Y, He Q, Shi J. Hydrophilic mesoporous carbon nanoparticles as carriers for sustained release of hydrophobic anti-cancer drugs. *Chem Commun* 2011; 47(7): 2101-3.
- 20 Markovic ZM, Harhaji-Trajkovic LM, Todorovic-Markovic BM, Kepić DP, Arsić KM, Jovanović SP, *et al.* *In vitro* comparison of the photothermal anticancer activity of graphene nanoparticles and carbon nanotubes. *Biomaterials* 2011; 32(4): 1121-9.
- 21 Mehra NK, Jain NK. One platform comparison of estrone and folic acid anchored surface engineered MWCNTs for doxorubicin delivery. *Mol Pharm* 2015; 12(2): 630-43.
- 22 Su Y, Wei X, Peng F, Zhong Y, Lu Y, Su S, *et al.* Gold nanoparticles-decorated silicon nanowires as highly efficient near-infrared hyperthermia agents for cancer cell destruction. *Nano Lett* 2012; 12: 1845-50.
- 23 武兆忠, 刘敏, 李志铭, 张昊, 林伟, 王金玉, 等. 纳米氧化铁颗粒表征分析及其对体外标记肿瘤细胞磁信号变化的影响. *中国组织工程研究*(Wu Zhaozhong, Liu Min, Li Zhiming, Zhang Hao, Lin Wei, Wang Jinyu, *et al.* Characterization and influence of superparamagnetic iron oxide nanoparticles on magnetic signal of magnetic labeled tumor cells *in vitro*. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research*) 2010; 14(8): 1402-7.
- 24 Menjoge AR, Kannan RM, Tomalia DA. Dendrimer-based drug and imaging conjugates: Design considerations for nanomedical applications. *Drug Discov Today* 2010; 15(5): 171-85.
- 25 de Volder MF, Tawfik SH, Baughman RH, Hart AJ. Carbon nanotubes: Present and future commercial applications. *Science* 2013; 339(6119): 535-9.
- 26 Choi Y, Thomas T, Kotlyar A, Baker JR. Synthesis and functional evaluation of DNA-assembled polyamidoamine dendrimer clusters for cancer cell-specific targeting. *Chem Biol* 2005; 12(1): 35-43.
- 27 Kobayashi H, Brechbiel MW. Dendrimer-based macromolecular MRI contrast agents: Characteristics and application. *Mol Imaging* 2003; 2(1): 1-10.
- 28 Ferrari M. Cancer nanotechnology: Opportunities and challenges. *Nat Rev Cancer* 2005; 5(3): 161-71.
- 29 Kairdolf BA, Smith AM, Stokes TH, Wang MD, Young AN, Nie S. Semiconductor quantum dots for bioimaging and biodiagnostic applications. *Annu Rev Anal Chem* 2013; 6(1): 143.
- 30 Singh LP, Bhattacharyya SK, Kumar R, Mishra G, Sharma U, Singh G, *et al.* Sol-Gel processing of silica nanoparticles and their applications. *Adv Colloid Interfac* 2014; 214C: 17-37.
- 31 Liu Q, Zhang J, Sun W. Delivering hydrophilic and hydrophobic chemotherapeutics simultaneously by magnetic mesoporous silica nanoparticles to inhibit cancer cells. *Int J Nanomedicine* 2012; 7: 999-1013.
- 32 Taylor KM, Kim JS, Rieter WJ. Mesoporous silica nanospheres as highly efficient MRI contrast agents. *J Am Chem Soc* 2008; 130(7): 2154-5.
- 33 Kataoka K, Harada A, Nagasaki Y. Block copolymer micelles for drug delivery: Design, characterization and biological significance. *Adv Drug Deliv Rev* 2001; 47(1): 113-31.
- 34 Yoo HS, Lee EA, Park TG. Doxorubicin-conjugated biodegradable polymeric micelles having acid-cleavable linkages. *J Control Release* 2002; 82(1): 17-27.
- 35 Nyström AM, Fadeel B. Safety assessment of nanomaterials: Implications for nanomedicine. *J Control Release* 2012; 161(2): 403-8.
- 36 卢晓静, 李俊芳, 杨海峰, 闫妍, 王超. 国际纳米材料法规及标准进展. *材料导报*(Lu Xiaojing, Li Junfang, Yang Haifeng, Yan Yan, Wang Chao. Progress of international regulations and standards for nanomaterials. *Materials Review*) 2011; 25(5): 97-100.
- 37 张浩, 黄新杰, 刘秀玉. 纳米材料安全性的研究进展及其评价体系. *过程工程学报*(Zhang Hao, Huang Xinjie, Liu Xiuyu. Research advances in safety of nanometer materials and their risk assessment system. *Chinese Journal of Process Engineering*) 2013; 13(5): 893-900.
- 38 陈晶, 蔡荣, 钱程. 肿瘤干细胞起源及其生物学特性. *细胞生物学杂志*(Chen Jing, Cai Rong, Qian Cheng. The origin and biological characteristics of tumor stem cells. *Chinese Journal of Cell Biology*) 2007; 29(2): 202-6.