

四氧化三铁-阿霉素纳米复合物对小鼠 乳腺癌的靶向治疗效果

代引海^{1*} 邱春丽² 王茂¹ 纪文鑫¹ 毛宁¹

(¹陕西中医药大学第二附属医院肿瘤乳腺外科, 咸阳 712000; ²咸阳市中心医院普外科, 咸阳 712000)

摘要 该文探究了四氧化三铁搭载的阿霉素纳米复合物对小鼠乳腺癌的靶向性和治疗效果。采用共沉淀法制备羧甲基壳聚糖修饰的纳米四氧化三铁, 通过羧甲基壳聚糖的羧基和阿霉素的氨基的静电作用, 组成纳米复合物。利用透射电镜、傅里叶红外光谱、超导量子干涉磁强计等对制备的纳米四氧化三铁和羧甲基壳聚糖修饰的四氧化三铁进行表征, 观察其形貌特征。小鼠活体成像观察所制备的纳米复合物对荷瘤小鼠的靶向作用。荷瘤小鼠肿瘤生长抑制实验考察纳米复合物对肿瘤的治疗作用。结果显示, 制备的羧甲基壳聚糖修饰的四氧化三铁粒径约为10 nm, 搭载阿霉素后仍保留纳米四氧化三铁的超顺磁性。小鼠活体成像显示, 纳米复合物能在肿瘤区域富集。小鼠肿瘤生长抑制实验显示, 具有较单独使用阿霉素更好的抑癌效果。结果表明, 所制备的四氧化三铁-阿霉素纳米复合物对肿瘤组织具有靶向性和更好的抑癌效果。

关键词 纳米; 朝顺磁性氧化铁; 羧甲基壳聚糖; 阿霉素; 乳腺癌

Targeting and Therapeutic Effects of Iron Oxide-Doxorubicin Nanocomplex on Mice Breast Cancer

Dai Yin Hai^{1*}, Qiu Chunli², Wang Mao¹, Ji Wenxin¹, Mao Ning¹

(¹Tumor Breast Surgery, The Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang, 712000, China; ²Department of General Surgery, Xianyang Central Hospital, Xianyang 712000, China)

Abstract This work was aim to evaluate the targeting and therapeutic effects of ferrous iron oxide-doxorubicin nanocomplex on breast cancer in mice. The carboxymethyl chitosan modified nano iron oxide (OCMC-SPIO) prepared by precipitation method was composed of nanocomposites through the electrostatic interaction between the carboxyl group of carboxymethyl chitosan and the amino group of doxorubicin (DOX). The prepared SPIO and OMCS-SPIO were characterized by transmission electron microscopy, Fourier transform infrared spectroscopy and superconducting quantum interference magnetometer, and their morphology characteristics were observed. *In vivo* imaging of mice was used to observe the targeting effect of the prepared nanocomplexes on tumor-bearing mice. Tumor growth inhibition experiments in tumor-bearing mice examined the therapeutic effects of nanocomplexes on tumors. The results showed that the prepared SPIO particle size was about 10 nm, and the superparamagnetism of nano iron oxide was retained after doxorubicin. Live imaging of mice showed that nanocomplexes could be enriched in the tumor area. Mouse tumor growth inhibition experiments showed a better tumor suppressor effect than DOX alone. The results indicated that the prepared iron oxide-doxorubicin

收稿日期: 2018-06-12 接受日期: 2018-09-08

陕西省教育厅专项科研项目(批准号: 17JK0209)资助的课题

*通讯作者。Tel: 029-33577561, E-mail: xbyxlt123@163.com

Received: June 12, 2018 Accepted: September 8, 2018

This work was supported by the Found of Education Department of Shaanxi Provincial Government (Grant No.17JK0209)

*Corresponding author. Tel: +86-29-33577561, E-mail: xbyxlt123@163.com

网络出版时间: 2018-10-26 11:12:29 URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20181026.1112.016.html>

nanocomplex has tumor targeting and tumor suppressor effect.

Keywords nano; superparamagnetic iron oxide; carboxymethyl chitosan; doxorubicin; breast cancer

随着对乳腺癌生物学行为的认识不断深入, 以及治疗理念的转变与更新, 乳腺癌的治疗进入了综合治疗时代^[1]。化疗是治疗乳腺癌的重要手段, 如何提高化疗药物对癌组织的靶向性和化疗药物释放的可控性一直是肿瘤学重要的课题^[2]。纳米材料给化疗药物的靶向性和控释性带来了广阔前景。本研究利用纳米四氧化三铁(superparamagnetic iron oxide, SPIO)与化疗药物阿霉素(doxorubicin, DOX)通过pH敏感性的化学键结合。给药后, 通过外加磁场辐射, 引导纳米复合物在乳腺癌组织富集。当纳米复合物在肿瘤组织的低pH环境下, pH敏感键断裂, 从而释放药物。载药纳米复合物的结构及其对阿霉素释放机制如图1所示, 本研究的纳米复合物以SPIO为核心, 羧甲基壳聚糖(carboxymethyl chitosan, OCMC)进行修饰, 为SPIO提供丰富的羧基。羧基可与阿霉素的氨基通过静电作用而结合。羧基是一种可离解的基团, 在肿瘤组织低pH环境下解离, 从而达到释放药物的效果^[3-4]。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 、羧甲基壳聚糖(carboxymethyl chitosan, CMC)购自生工生物工程(上海)股份有限公司。氨水溶液购自国药集团。DMEM培养基、小牛血清购自Gibco公司。阿霉素购自深圳市思美泉生物科技有限公司。鼠源性乳腺癌细胞

4T1购自上海酶联生物科技有限公司。清洁级KM小鼠与SPF级BALB/c裸鼠([SCXK(沪)2012-0002])购自上海吴氏实验动物中心。

本实验主要使用仪器有: 动态光散射粒度仪(Zeta sizer Nano ZS90, Malvern Instruments公司)、透射电子显微镜(TEM; Tecani G2 F20系统, FEI公司)、Mastersizer3000激光粒度分析仪(Malvern公司)、傅里叶红外衍射光谱仪(Thermo Scientific公司)、小动物活体成像系统(IS In Vivo FX, Care-stream Health)等。

1.2 四氧化三铁-阿霉素纳米复合物的制备及表征

1.2.1 羧甲基壳聚糖修饰的四氧化三铁(SPIO)的制备 参考夏金兰等^[5]的方法采用共沉淀方法合成羧甲基壳聚糖-四氧化三铁纳米粒(OCMC-SPIO): 取3 g OCMC和4.73 g $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 加入三口烧瓶, 搅拌30 min后加入2.8 g $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 边搅拌边加热至65 °C。待完全溶解后, 滴加50%的氨水, 直至反应体系pH值为9~10为止, 保持温度继续反应60 min。接着在80 °C下水浴60 min, 使反应混悬液熟化1 h。最后通过透析膜和磁性分离除去杂质, 得到稳定的OCMC-SPIO磁流体。

1.2.2 羧甲基壳聚糖四氧化三铁-阿霉素纳米复合物(OCMC-SPIO-DOX-NPs)的制备 参考徐云龙等^[6]的方法, 取上述制备的OCMC-SPIO悬液10 mL, 冰浴条件下超声分散30 min后加入室加入阿霉素0.1 mg。避光通氮气10 min, 室温避光搅拌1 h后用强钼磁铁吸附反应产物, 以清除未与四氧化三铁结合的游离

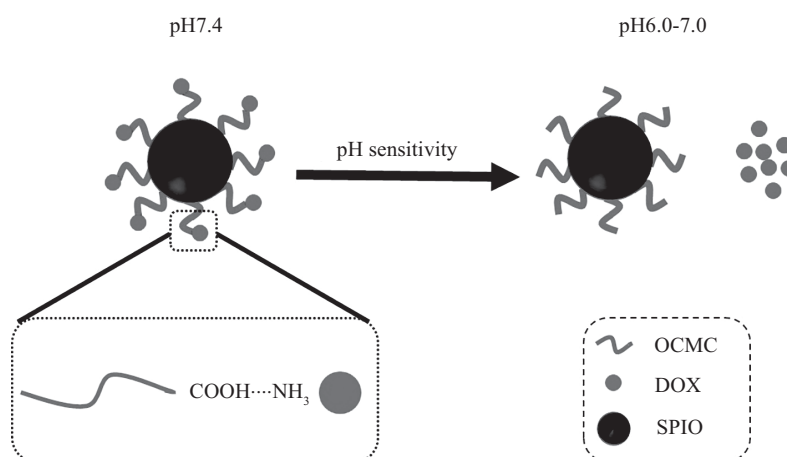


图1 载药纳米复合物的结构及其对阿霉素释放机制示意图

Fig.1 Structure of drug-loaded nanocomposites and their release mechanism to doxorubicin

阿霉素。水洗2次后,使用透析袋(MWCO=2 000)透析24 h,冻干得到OCMC-SPIO-DOX-NPs,使用时用PBS按1 mg/mL的浓度进行溶解。

1.3 纳米四氧化三铁和四氧化三铁-阿霉素纳米复合物的表征

1.3.1 透射电子显微镜观察(TEM)与粒径分析 将制备的OCMC-SPIO分散液超声分散1 h后,滴在扫描电镜专用铜网上,真空干燥后,在透射电子显微镜下观察其形貌和粒径。将超声分散后的纳米四氧化三铁稀释1 000倍后,利用粒径分析仪分析的OCMC-SPIO粒径大小和分布情况。

1.3.2 傅里叶红外光谱(FTIR) 分别取微量的SPIO、OCMC和OCMC-SPIO冻干粉,按1:100的比例与KBr混匀后,用玛瑙研钵研磨。制作压片后在傅里叶红外光谱仪上测定。

1.3.3 磁化率测定 取SPIO、OCMC-SPIO和OCMC-SPIO-DOX-NPs真空烘干后,置于室温(300 K),磁场强度变化为-30 000~30 000 Oe的条件下,用超导量子干涉磁强计(SQUID)测定其磁性能。

1.3.4 纳米复合物稳定性观察 室温下,将制备得到的SPIO、OCMC-SPIO和OCMC-SPIO-DOX-NPs溶液分别放置6 h、12 h和24 h。然后,观察三种纳米粒溶液的外观及沉淀情况,比较三种纳米粒溶液的稳定性。

1.4 四氧化三铁-阿霉素纳米复合物体外释放实验

为鉴定四氧化三铁与阿霉素已成功结合,并具有在低pH环境下释放阿霉素的能力。通过紫外可见分光光度计在485 nm测阿霉素标准品吸光度(D)值,并制备标准曲线。测定上述制备的经过磁性分离和透析后的阿霉素复合物的485 nm吸光度(D)值,估计复合物中阿霉素的含量。

阿霉素的释放实验按下面的方法进行,分别取10 mg阿霉素纳米载药粒子装在透析袋中封严,置于30 mL pH为6.0以及pH为7.4的磷酸盐缓冲溶液(PBS)中,水浴恒温于37 °C,100 r/min的速度搅拌,定时取样2 mL并同时补加相同体积的扩散介质。用紫外可见分光光度计在485 nm测定吸光度(D)值,根据标准曲线计算透析液PBS中阿霉素的含量。

1.5 小鼠活体成像测定纳米复合物的靶向性

将对数生长期的鼠源性乳腺癌细胞4T1接种于4~6周龄的BALB/c裸鼠皮下,待皮下移植瘤长大至体积为0.1 cm³大小时(即肿瘤直径为0.5 cm左右),

将小鼠随机分为三组并分别给予不同的药物[A组:OCMC-SPIO; B组:DOX(0.1 mg/mL); C组:OCMC-SPIO-DOX-NPs,给药后肿瘤区域给予外加磁场]处理。以尾静脉注射方式给药,给药剂量为0.1 mL。分别在给药后10 min、30 min、1 h、3 h、6 h、12 h、24 h、48 h麻醉小鼠,利用阿霉素自带的荧光进行活体成像,观察药物在荷瘤小鼠体内的分布和肿瘤区域的荧光强度。

1.6 肿瘤生长抑制实验

制备鼠源性乳腺癌细胞4T1腹水型细胞,用PBS稀释成 1×10^7 个/mL,接种于5周龄雄性KM小鼠。成瘤后,测量肿瘤的最大直径(a)和最小直径(b),计算肿瘤体积(计算公式为: $V=ab^2/2$),排除体积过大和过小者。取体重、肿瘤体积均匀的小鼠40只随机分为4组。具体处理方案如下: A组尾静脉注射生理盐水; B组尾静脉注射OCMC-SPIO-DOX; C组尾静脉注射DOX(0.1 mg/mL); D组尾静脉注射OCMC-SPIO-DOX-NPs(每次给药后肿瘤区域给予外加磁场辐射30 min)。按上述方案每日给药1次,共6次,每次给药后测量肿瘤最大直径(a)、肿瘤最小直径(b)和小鼠体重。绘制肿瘤生长曲线。

1.7 统计学方法

以上统计学均采用SPSS 22.0进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,采用独立样本 t 检验进行比较。计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用卡方检验或Fisher精确检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 制备的纳米四氧化三铁与纳米复合物的表征及稳定性观察

SPIO和SPIO-DOX-NPs的表征结果如图2所示,其中图2A为共沉淀方法制备的OCMC-SPIO的TEM结果,可见所制备的OCMC-SPIO呈类球型,粒径约为10 nm,分散型较好,没有出现较明显的团聚现象。图2B为粒径仪分析结果,SPIO粒径分布均匀,粒径分布接近正态分布,平均粒径约为10 nm(PDI为0.18)。与TEM结果接近。图2C为FTIR结果,由上至下分别为SPIO、OCMC、OCMC-SPIO。在SPIO和OCMC-SPIO的573 cm⁻¹处有一吸收峰,为Fe-O键的特征峰。四氧化三铁的结晶性越好,Fe-O键的吸收峰越呈现为单峰。将OCMC-SPIO的FTIR结果与数据库中的对比,相似度达90以上,即成功制备了羧甲

基壳聚糖修饰的纳米四氧化三铁。图2D为OCMC-SPIO和OCMC-SPIO-DOX-NPs的磁滞回线, 根据磁滞回线可说明, 所制备的两种纳米OCMC-SPIO可表现出超顺磁性, 且搭载阿霉素后, 仍保留其超顺磁性。两种粒子均具有较高的饱和磁化强度。

纳米粒子溶液的稳定性如图3所示, 每张图中, 从左到右依次为SPIO、OCMC-SPIO和OCMC-SPIO-DOX-NPs。随着放置时间延长, SPIO溶液首先出现沉淀, 而后两种溶液沉淀不明显。结果表明, 经OCMC修饰后, 增强了SPIO的稳定性, 且结合DOX

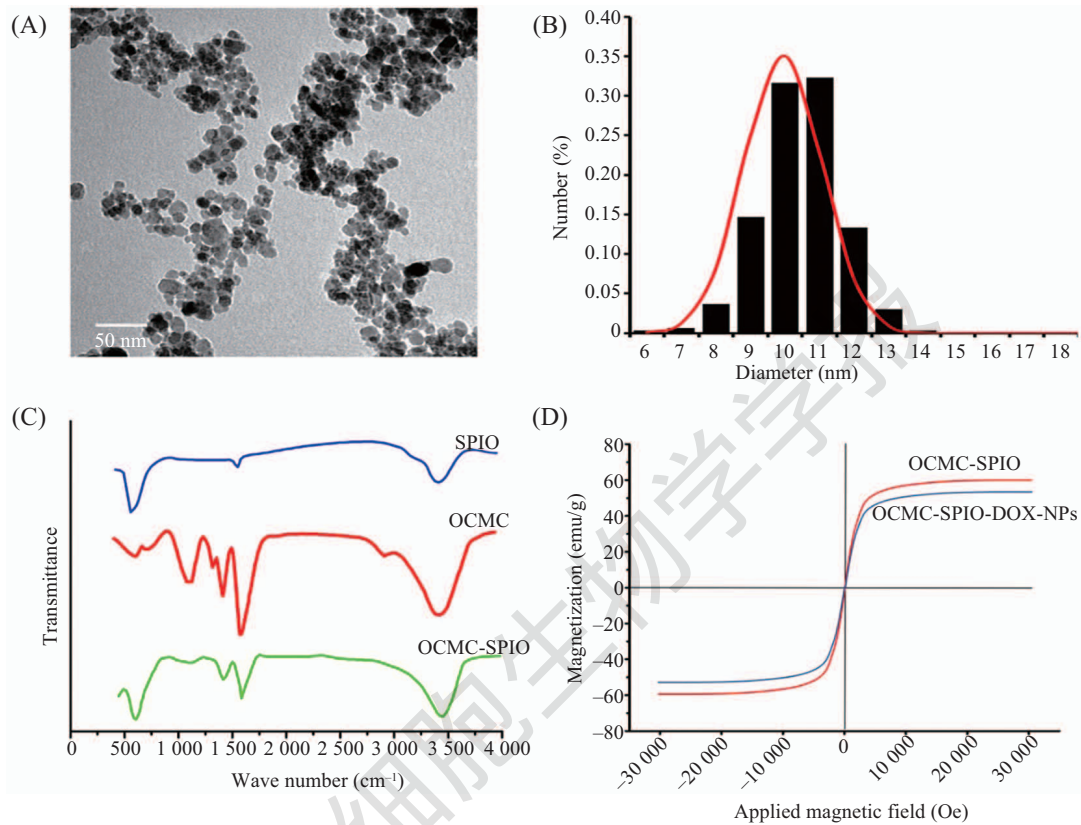


图2 制备的纳米四氧化三铁与纳米复合物的表征结果

Fig.2 Characterization of nanometer ferroferric oxide and nanocomposites

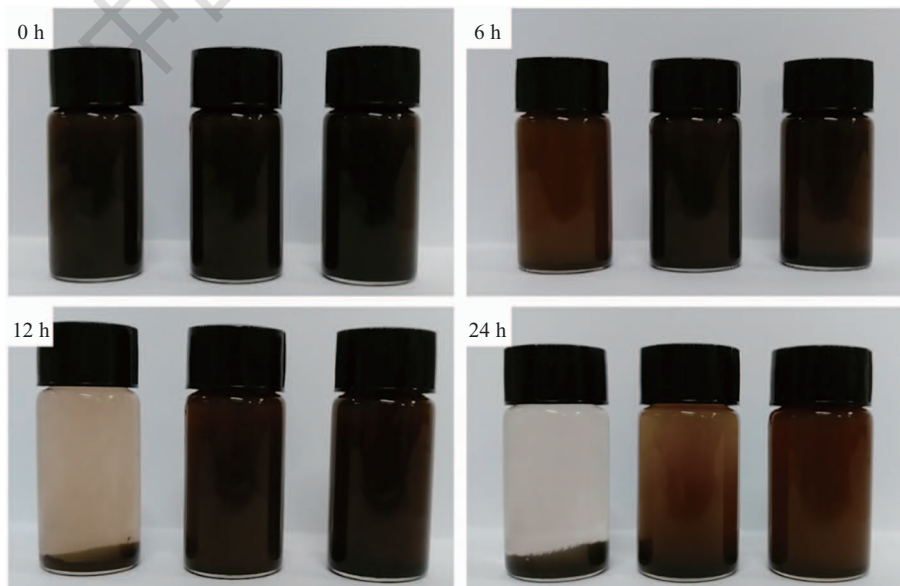


图3 纳米复合物溶液的稳定性观察

Fig.3 Stability observation of nanocomposite solution

后, 依旧保持良好的稳定性。

2.2 四氧化三铁-阿霉素纳米复合物体外释放实验

阿霉素标准曲线如图4A, 用阿霉素标准品分别稀释成 2、5、10、20、30、40、50、60、80 $\mu\text{g/mL}$ 样品溶液, 紫外可见分光光度计测量485 nm吸光度(D)值。以阿霉素浓度(C)对吸光度(D)值作线性回归, 所得标准曲线方程为: $D=0.0182C+0.0214$, $R^2=0.9997$ 。

精密称取10 mg上述制备的四氧化三铁-阿霉素符合物(磁性分离和透析后), 溶解于1 mL PBS中,

紫外分光光度计测定485 nm处吸光度(D)值。根据标准曲线计算得, 每10 mg复合物中, 阿霉素含量为23.5 μg 。结果表明, 四氧化三铁已成功结合阿霉素, 载药量为2.35 $\mu\text{g/mg}$ 。

阿霉素的体外释放曲线如图4B所示。在pH7.4的缓冲液中, 随着时间增加, 阿霉素释放量也随之增加, 到20 h时, 总释放量约为27%。在pH6.0的缓冲液中, 在2 h阿霉素的释放量约为30%, 到20 h时, 阿霉素释放量超过90%。结果表明, 四氧化三铁-阿霉素

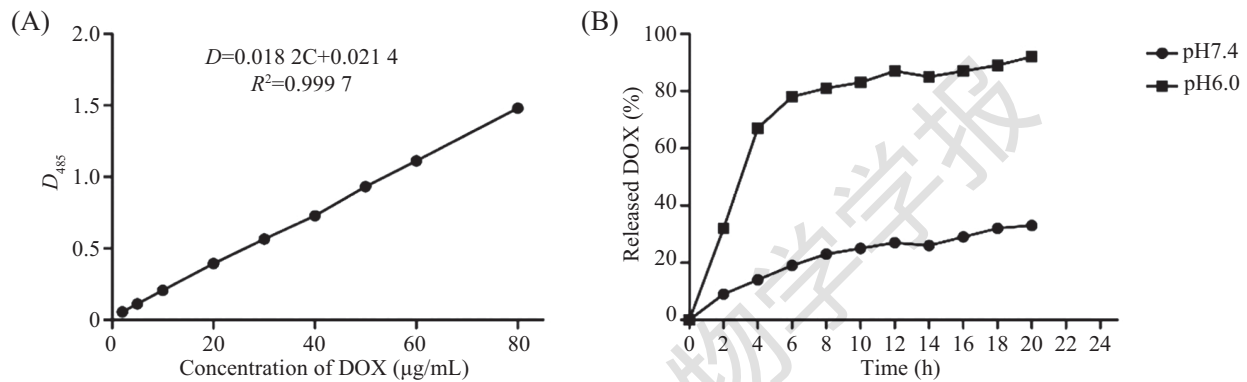


图4 纳米四氧化三铁-阿霉素纳米复合物体外释放实验

Fig.4 External release experiment of nanometer ferroferric oxide-doxorubicin nanocomposite

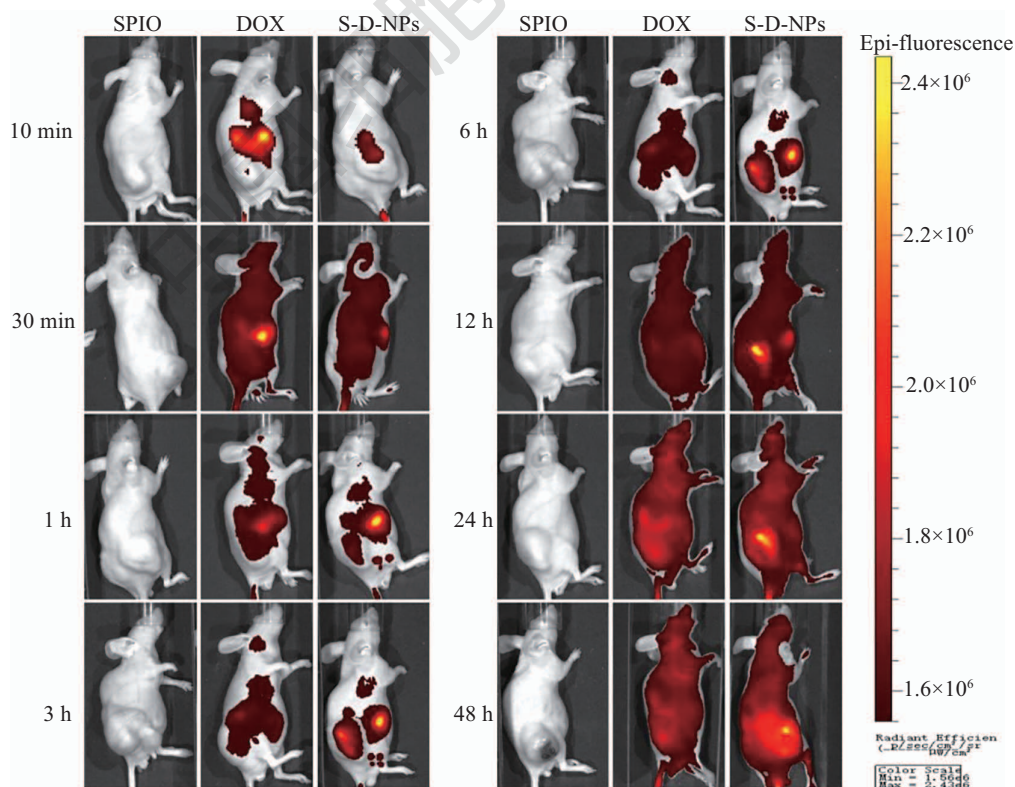


图5 荷瘤小鼠活体成像结果

Fig.5 *In vivo* imaging results of tumor-bearing mice

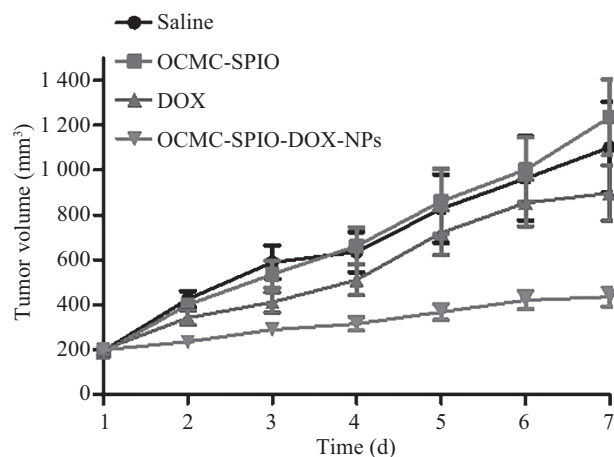


图6 荷瘤小鼠肿瘤生长抑制实验结果

Fig.6 Tumor growth inhibition test results in tumor-bearing mice

复合物在低pH环境下,更易释放。

2.3 小鼠活体成像结果

阿霉素在激发波长475~485 nm,发射波长575~585 nm时,可发出荧光,根据荧光所在的部位和强度可知阿霉素在体内的分布。为除去四氧化三铁对阿霉素荧光的影响,以SPIO作为对照组,设置本底强度。结果如图5所示,给药10 min后,药物开始在肝脏富集。3 h后,在OCMC-SPIO-DOX-NPs(图中为S-D-NPs)的肿瘤组织中开始出现荧光,说明药物开始在肿瘤组织富集,且随着时间的推移,肿瘤组织的荧光强度越来越强,而对照组和单纯给DOX组的肿瘤组织则始终无明显荧光。以上结果说明,OCMC-SPIO-DOX-NPs在外加磁场诱导下,可实现DOX的靶向肿瘤效果。

2.4 肿瘤生长抑制结果

对三组小鼠的肿瘤体积进行统计分析,统计结果如图6所示。给药前,四组小鼠肿瘤体积没有统计学差异,连续给药6天后,对比第7天的瘤体积,生理盐水组和单纯OCMC-SPIO组小鼠肿瘤的增长速度最快,DOX组与生理盐水组对比,有一定抑制肿瘤生长的能力,两组在给药后第7天的平均肿瘤体积具有统计学差异($P < 0.05$)。而OCMC-SPIO-DOX-NPs组肿瘤生长抑制效果最佳,第7天平均瘤体积与生理盐水组对比,有统计学差异($P < 0.01$)。

3 讨论

纳米给药系统能够改变传统化疗药物的物理化学性质,从而达到可控性、靶向性缓释新型等目

的^[7]。乳腺癌的癌组织较其他脏器组织位置较为浅表,可很方便的在乳房组织周围提供磁场,从而引导具有磁性的化疗药物在乳腺癌组织中富集。基于这种设想,本研究成功制备了具有磁性的四氧化三铁-阿霉素纳米复合物。荷瘤小鼠活体成像结果可知,在外加磁场诱导下,四氧化三铁搭载的阿霉素能够实现靶向肿瘤组织的功能。荷瘤小鼠肿瘤生长抑制实验结果也揭示了具有靶向性的阿霉素较单纯的阿霉素更能抑制肿瘤生长。

由于四氧化三铁本身不具备与阿霉素结合的能力,只有经修饰后,引入新的官能团才能与阿霉素结合。国内外均有利用磁性纳米四氧化三铁与化疗药物结合起靶向肿瘤组织的相关研究^[8-11],但这些研究均未考虑化疗药物的释放。为了使阿霉素具有可控释性,本研究使用羧甲基壳聚糖对四氧化三铁进行修饰。经羧甲基壳聚糖修饰后的四氧化三铁,可利用羧甲基壳聚糖的羧基与阿霉素的氨基结合。更重要的是,羧基在肿瘤组织的低pH环境下可断裂从而释放阿霉素,使阿霉素具有了可控释性^[12]。

本研究所制备的纳米复合物除了上述的靶向性和可控释性外,还能延长阿霉素在血液循环中的半衰期。有研究报道,阿霉素分子表面带有正电基团,在血液循环时,带正电的阿霉素更容易被肾脏快速滤过,从而降低药物在血液的循环周期^[13-14]。通过与OCMC-SPIO结合,羧甲基壳聚糖丰富的羧基使整个纳米复合物带负电荷,从而提高药物在血液循环的时间,增强阿霉素的半衰期。本研究使用的四氧化三铁的粒径约为10 nm,故表现出明显的超顺磁

性。根据磁滞回线的结果可知, 经羧甲基壳聚糖修饰后仍具有超顺磁性。所谓超顺磁性, 即在磁场下具有较高的磁化率, 使四氧化三铁更容易获得磁性。在撤去磁场后没有磁滞现象, 即磁性立即消失^[15-16]。

总之, 本研究成功制备了具有靶向性的四氧化三铁-阿霉素纳米复合物, 使阿霉素具有靶向性、可控释性、长效循环等有优点。该纳米复合物较单纯阿霉素具有更强的治疗效果。

参考文献 (References)

- Ding X, Li Y, Cui Y, Shen Y, Gu J, Guo Y. Fibromyalgia syndrome after comprehensive treatment of breast cancer: a case report. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2016; 45(4): 429-31.
- Johnson J, Thijssen B, Mcdermott U, Garnett M, Wessels LF, Bernards R. Targeting the RB-E2F pathway in breast cancer. *Oncogene* 2016; 35(37): 4829-35.
- 王令充, 陈西广, 刘成圣, 孟祥红, 刘晨光, 贺军, 等. 医用壳聚糖膜的性能及用途. *中国海洋大学学报(自然科学版)*[Wang Lingchong, Chen Xiguang, Liu Chengsheng, Meng Xianghong, Liu Chenguang, He Jun, *et al.* Properties and uses of medical chitosan membranes. *Journal of Ocean University of China (Natural Science Edition)*] 2006; 36(2): 215-20.
- 余慧, 梁淑彩, 钟海迪, 付婷, 鄢国平. 新型壳聚糖荧光纳米粒的制备及pH敏感性能研究. *分析化学*(Yu Hui, Liang Shucui, Zhong Haidi, Fu Ting, Yan Guoping. Preparation and pH-sensitive properties of novel chitosan fluorescent nanoparticles. *Analytical Chemistry*) 2011; 39(3): 409-13.
- 夏金兰, 廖鹏飞, 聂珍媛, 王晶, 肖水明. 羧甲基壳聚糖磁性纳米复合物的制备与表征. *中南大学学报(自然科学版)*[Xia Jinlan, Liao Pengfei, Nie Zhenyuan, Wang Jing, Xiao Shuiming. Preparation and characterization of carboxymethyl chitosan magnetic nanocomposites. *Journal of Central South University (Natural Science Edition)*] 2006; 37(6): 1075-80.
- 杨善祥, 钱秀珍, 王丽丹, 徐云龙. 羧甲基壳聚糖修饰阿霉素纳米脂质体的pH敏感性研究. *中国药科大学学报*(Yang Shanxiang, Qian Xiuzhen, Wang Lidan, Xu Yunlong. pH sensitivity of carboxymethyl chitosan modified doxorubicin nanoliposomes. *Journal of China Pharmaceutical University*) 2008; 39(3): 209-13.
- Wang S, Huang P, Chen X. Hierarchical targeting strategy for enhanced tumor tissue accumulation/retention and cellular internalization. *Adv Mater* 2016; 28(34): 7340-64.
- 周颐, 姜藻, 顾晓怡. 磁性纳米四氧化三铁协同顺铂作用于肺癌A549细胞的初步研究. *东南大学学报(医学版)*[Zhou Yi, Jiang Zao, Gu Xiaoyi. Preliminary study of magnetic nano-ferric oxide combined with cisplatin on lung cancer A549 cells. *Journal of Southeast University (Medical Sciences)*] 2009; 28(4): 297-301.
- 吴亚男, 陈宝安, 程坚, 高峰, 许文林, 丁家华, 等. 磁性纳米Fe₃O₄颗粒协同化疗药物及5-溴尿嘧啶甲素在荷瘤鼠体内逆转耐药的研究. *中国实验血液学杂志*(Wu Yanan, Chen Baoan, Cheng Jian, Gao Feng, Xu Wenlin, Ding Jiahua, *et al.* Reversal of drug resistance in magnetic tumor-bearing mice by magnetic nano-Fe₃O₄ particles combined with chemotherapy drugs and 5-bromo-H-Hexane. *Chinese Journal of Experimental Hematology*) 2009; 17(1): 60-4.
- 代宏, 黄啸, 王春梅, 杨忠新, 李风, 刘银, 等. 磁靶向定位灌注化疗膀胱癌磁性吡柔比星纳米粒的制备与评价. *北京生物工程医学工程*(Dai Hong, Huang Xiao, Wang Chunmei, Yang Zhongxin, Li Feng, Liu Yin, *et al.* Synthesis of magnetic pirarubicin nanoparticles for targeted intravesical chemotherapy to treat bladder cancer. *Beijing Biomedical Engineering*) 2015; 34(3): 267-72.
- Smith JT, Ward J, Guthrie JA, Sheridan MB, Boyes S, Wilson D, *et al.* Detection of colorectal metastases in patients being treated with chemotherapy utilising SPIO-MRI: a radiological-pathological study. *Magn Reson Imaging* 2012; 30(10): 1446-53.
- Škvarla J, Raya RK, Uchman M, Zednik J, Procházka K. Thermoresponsive behavior of poly(N-isopropylacrylamide)s with dodecyl and carboxyl terminal groups in aqueous solution: pH-dependent cloud point temperature. *J Colloid Interface Sci* 2017; 295(8): 1-7.
- 王丹丹, 唐琪, 布文英, 张雪, 徐晓薇, 张恺, 等. 介孔硅纳米微粒共转运阿霉素和shRNA对耐药口腔鳞癌细胞株的作用. *口腔颌面外科杂志*(Wang Dandan, Tang Qi, Bu Wenhuan, Zhang Xue, Xu Xiaowei, Zhang Kai, *et al.* Co-delivery of doxorubicin and MDR1 shRNA by mesoporous silica nanoparticles to overcome drug resistance *in vitro*. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*) 2015; 25(3): 172-8.
- Nierste BA, Gunn EJ, Whiteman KR, Lutz RJ, Kirshner J. Maytansinoid immunoconjugate IMGN901 is cytotoxic in a three-dimensional culture model of multiple myeloma. *Am J Blood Res* 2016; 6(1): 6-18.
- Lakshmi CS, Sridhar CS, Govindraj G, Bangaraju S, Potukuchi DM. Experimental characterization of nanocrystalline niobium-doped nickel-zinc ferrites: occurrence of superparamagnetism. *J Mater Sci Mater Med* 2016; 51(18): 8382-99.
- 赵戎蓉, 鲁芳. 超顺磁氧化铁纳米粒子特性研究. *中国医药生物技术*(Zhao Rongrong, Lu Fang. Study on properties of superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *China Pharmaceutical Biotechnology*) 2012; 7(3): 221-3.