

功能化碳纳米管在肿瘤诊疗领域的研究进展

徐湘婷^{1,2}, 王伟^{1,2*}

(中国药科大学¹药剂学教研室;²天然药物活性组分与药效国家重点实验室, 南京 210098)

摘要 碳纳米管以其管状结构所具有的高载药量、易穿透细胞膜等特性成为了许多抗肿瘤药物和基因的优良载体,且随着对碳纳米管研究的逐渐深入,其在肿瘤光热治疗和肿瘤诊断方面的应用也成为了目前的研究热点。然而碳纳米管固有的化学惰性、易聚集等特性限制了其在临床上的应用,为克服其缺陷,研究者通常会先对碳纳米管进行功能化,再对功能化碳纳米管进行一系列的研究。本文对功能化碳纳米管在肿瘤化疗和基因治疗、肿瘤光热治疗以及肿瘤诊断方面的应用进行了总结。

关键词 碳纳米管;化疗与基因治疗;光热治疗;肿瘤诊断;进展

中图分类号 R944 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2018)02-0165-08

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20180205

引用本文 徐湘婷,王伟. 功能化碳纳米管在肿瘤诊疗领域的研究进展[J]. 中国药科大学学报,2018,49(2):165–172.

Cite this article as: XU Xiangting, WANG Wei. Advances of functionalized carbon nanotubes in diagnosis and treatment of tumor [J]. *J China Pharm Univ*, 2018, 49(2): 165–172.

Advances of functionalized carbon nanotubes in diagnosis and treatment of tumor

XU Xiangting^{1,2}, WANG Wei^{1,2*}

¹Department of Pharmaceutics; ²State Key Laboratory of Natural Medicines, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract Carbon nanotubes have become a kind of superior antitumor drug and gene carrier due to their special cylindrical structure with high loading capacity and easy penetration into the cell membrane. With the gradual development of researches on carbon nanotubes, their applications in tumor photothermal therapy and diagnosis have also become current research hotspots. However, chemical inertness and aggregation of carbon nanotubes have limited their clinical application. To overcome their drawbacks, researchers would functionalize the carbon nanotubes before further researches. In this article, applications of functionalized carbon nanotubes in cancer chemotherapy and gene therapy, photothermal therapy and cancer diagnosis are summarized.

Key words carbon nanotube; chemotherapy and gene therapy; photothermal therapy; tumor diagnosis; advances

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81102398, 81502680), the National Major Scientific and Technological Special Project for “Significant New Drug Development” (No. 2016ZX09101031)

恶性肿瘤是指机体在各种致癌因素的作用下,局部组织的细胞异常增生而形成的局部肿块。目前,肿瘤已经成为全球范围内的主要公共卫生问题。根据2017年最新数据,中国每年新诊断肿瘤病例达429万例,占全球新发病例的20%,死亡

281万例,相当于每分钟约8.2人被确诊为肿瘤,约5.4人死于肿瘤。越来越多患者的生命健康安全受到肿瘤的威胁,研发新的药物及制剂,与肿瘤进行抗争刻不容缓。目前肿瘤的治疗方法主要包括手术切除、化疗和放疗。尽管肿瘤治疗已经取得

收稿日期 2017-12-29 *通信作者 Tel:025-83271102 E-mail:wangcpu@163.com

基金项目 国家自然科学基金资助项目(No. 81102398, 81502680);“重大新药创制”国家科技重大专项资助项目(No. 2016ZX09101031)

了许多突破性的进展,治疗效果有了很大的提高,但传统的化疗、放疗制剂仍存在诸多问题,在杀死肿瘤细胞的同时也会损伤机体的正常细胞,造成局部或全身毒性。为提高治疗效果,减少药物及制剂的不良反应,近年来研究者致力于开发纳米级别的递送系统以延长药物半衰期、增强药物在水中溶解度以及被动或主动靶向至肿瘤细胞。减轻对正常细胞的不良反应,常用的纳米制剂有脂蛋白修饰的脂质体、胶束、微球、纳米囊等^[1-2]。目前,碳纳米管作为一种新型的肿瘤靶向纳米载体的研究越来越多。

碳纳米管(carbon nanotubes, CNTs)是 1991 年日本 NEC 公司基础研究实验室的电子显微镜专家 Iijima 在高分辨率透射电子显微镜下检验石墨电弧设备中产生的球状碳分子时意外发现的^[3],属于富勒烯家族的一员。碳纳米管是由石墨片层卷曲形成的中空管状材料^[4],其管壁是连续无缝连接的,具有轴对称性。根据管壁的层数,可将其分为单壁碳纳米管(single-walled carbon nanotubes, SWNTs)和多壁碳纳米管(multi-walled carbon nanotubes, MWNTs)。SWNTs 的直径通常在 0.4 nm 左右,而 MWNTs 的直径则较大,约 100 nm。二者的长度在几百纳米到数十微米不等^[5](图 1)。

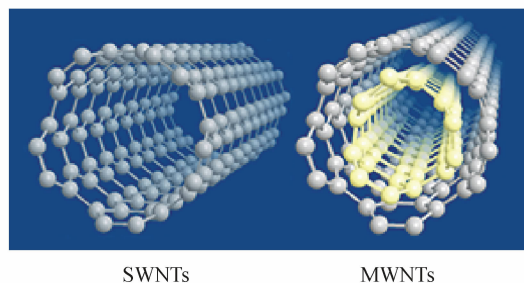


图 1 单壁碳纳米管(single-walled carbon nanotubes, SWNTs)和多壁碳纳米管(multi-walled carbon nanotubes, MWNTs)的结构图

碳纳米管上的碳原子主要以 sp^2 形式杂化,形成六边形网状结构,具有较强的键合力和巨大的纵横比。其在生物医学领域的应用非常广泛,包括生物传感器、生物电化学、生物成像、基因或药物传递系统等。尤其在抗肿瘤药物载体方面,碳纳米管较其他载体显示出了独特的优势:(1)管状结构使其具有优越的跨膜能力,而不会对细胞造成损伤;(2)具有非常大的比表面积,其外部管壁和内部空腔均可容纳药物分子,是一种高负载的药物载体;

(3)化学性质稳定,易于修饰,可与多种生物分子相连,提高靶向性,实现治疗的目的;(4)碳纳米管复合物可延长药物在体内的循环时间。此外,其光热治疗和成像性质也被广泛应用于肿瘤治疗和诊断的研究中。然而原料碳纳米管在大多数极性溶剂中分散性不好,容易团聚,具有一定的细胞毒性。同时其长度较长,表面有许多杂质,缺少官能团,不能直接应用,通常要先进行一定的物理或化学处理,使其成为功能化碳纳米管(functionalized carbon nanotubes, f-CNTs),克服其在溶剂中分散性差的问题。性质改善后的功能化碳纳米管能更好地应用于肿瘤研究中。本文主要对功能化碳纳米管在肿瘤化疗与基因治疗、肿瘤光热疗法和肿瘤诊断方面的应用情况进行了概述。

1 功能化碳纳米管在肿瘤化疗和基因治疗中的应用

一般情况下,碳纳米管要先进行一定的功能化,除去杂质的同时连上特定的官能基团,再通过共价键或非共价键的方式与水溶性好、具有一定靶向性的高分子聚合物以及具有治疗作用的药物分子相连。

1.1 碳纳米管的羧基化方法及应用

羧基化是碳纳米管功能化的一种常见方法。羧基化后的碳纳米管不仅长度变短,更易作为纳米载体进入细胞发挥作用;其次,酸化后的碳纳米管表面带有羧基,带负电的羧基由于电荷的作用而相互排斥,一定程度上提高了碳纳米管的分散性。MWNTs 的酸化方法较为单一,通常将 MWNTs 溶于混酸(98% 浓硫酸-65% 浓硝酸,3:1)中,水浴超声 24 h^[6],稀释后用布氏漏斗抽滤,符合要求的 MWNTs 截留至微孔滤膜上,在纯水中重新分散后,冷冻干燥得到带有羧基的粉末状产物。由于 SWNTs 的结构与 MWNTs 有一定的差异,酸化条件略有不同,SWNTs 通常在水浴中超声 5 h 后,再在 80 °C 的油浴中回流 24 h^[7],使其充分酸化。酸化后碳纳米管的粒径减小,分散性较未处理的有显著提高,但其通常还需进一步的共价修饰,以改善其理化性质。Singh 等^[8]把具有靶向作用的壳聚糖-叶酸和带有羧基的 MWNTs 通过酰胺键相连,功能化的 MWNTs 载药复合物通过叶酸受体介导的胞吞途径进入到肺癌细胞内,释放抗肿瘤药物多西他

赛并发挥药效。肺组织病理切片结果表明,与市售多西他赛制剂和酰化的 MWNTs 相比,壳聚糖-叶酸连接的 MWNTs 载药复合物的生物相容性和安全性更高,IC₅₀也表明其有效性是市售制剂的 89 倍。Versiani 等^[9]同样利用酰胺反应,将重组登革热包膜蛋白质(DENV3E)连接到 MWNTs 外壁形成 MWNT-DENV3E 纳米复合物。与单独的蛋白质相比,此复合物更易进入细胞,从而显著提高免疫原性、细胞特异性和抗体的应答。

1.2 碳纳米管的氮化方法及应用

氮化也是一种常见的碳纳米管功能化方法。与酸化碳纳米管不同,氮化碳纳米管的方法不尽相同,碳纳米管上所连基团也有差异。Fernández 等^[10]在非极性溶剂中用铜作为催化剂使 MWNTs 连有聚胺。Joshi 等^[11]用甘氨酸和多聚甲醛与 MWNTs 进行 1,3-偶极环加成反应,制备出带有氨基的 MWNTs,进而与甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)反应,形成了更安全有效的载药系统 MWNTs-MTX。研究者对该载药系统在不同 pH 中的药物释放、细胞毒性、蛋白质结合、细胞摄取、溶血性及药动学进行了评估。结果表明,和血浆 pH 环境相比,该载药系统在肿瘤细胞的 pH 条件下能够释放更多的药物,与红细胞的生物相容性更好,细胞摄取量也更多。Balas 等^[12]通过亚硫酰氯和乙二胺对 MWNTs 进行氨基化反应,得到 MWNTs-NH₂,最后与化疗药物卡铂(carboplatin, CP)反应得到最终产物 MWNTs-NH₂-CP。与载有同样药量的氧化 MWNTs 相比, MWNT-NH₂-CP 能够通过细胞自噬作用引起肿瘤细胞的死亡,显著降低了肿瘤细胞的活性。

1.3 高分子聚合物对碳纳米管的功能化

多项研究显示,高分子聚合物也能通过非共价键的方式对碳纳米管进行功能化,提高其理化性质。氢键和 π - π 键是两种常见的在提高碳纳米管水分散性的同时而不影响其骨架结构^[13]的非共价键。Qi 等^[14]将半乳糖化壳聚糖通过 π - π 相互作用非共价地连到 MWNTs 表面,提高其分散性、生物相容性的同时也使其具有肝癌主动靶向性。同样的方法将阿霉素(doxorubicin, DOX)载到 MWNTs 外壁,利用其在肿瘤酸性微环境中易于释药的特点达到肿瘤治疗的目的。Fahrenholtz 等^[15]分别用共价键和非共价键的方式合成了连有葡萄

糖胺和磷脂葡萄糖胺的 MWNTs,并比较了两者在体内外与乳腺癌细胞特异性结合的能力。结果表明连有磷脂葡萄糖胺的 MWNTs 可延长复合物在血液中的循环时间,延迟尿液对其清除的时间,组织蓄积少且体内乳腺癌细胞的靶向性较好。Mohammadi 等^[16]通过非共价键分别将壳聚糖、棕榈酰壳聚糖以及羧甲基壳聚糖与 SWNTs 相连,制成 3 种 DOX 递送系统,经功能化的碳纳米管的载药量均高于 75%,生理条件下的稳定性提高且在较低 pH 下药物能够更好地释放出来。

1.4 功能化碳纳米管对治疗基因的递送

碳纳米管不仅常用于抗肿瘤化学药物的递送,随着基因治疗研究的不断深入,碳纳米管也越来越多地作为作基因载体用于肿瘤治疗中。Caoduro 等^[17]发现载有 DNA 的功能化碳纳米管是依靠独立的能量机制穿过质膜,通过内吞的方式实现细胞摄取,且碳纳米管的长度和性质(包括亲水性、电荷及 DNA 与碳纳米管的比例)都会对能量机制和摄取途径产生影响。本课题组 Su 等^[6]利用酰胺反应将具有靶向作用的环(半胱氨酸-精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸-赖氨酸-甘氨酸-脯氨酸-天冬氨酸-半胱氨酸)(iRGD 肽)通过水溶性大分子聚乙烯亚胺(polyethyleneimine, PEI)连接到 MWNTs 骨架上,同样的方法将坎地沙坦(candesartan, CD)通过肼胺(cystamine dihydrochloride, SS)与 MWNTs 相连,最后通过非共价的方式将 pAT₂ 基因载到 MWNTs 外壁,制备出 iRGD-PEI-MWNT-SS-CD/pAT₂ 复合物。iRGD 肽和 CD 能分别与肿瘤血管内皮细胞上过表达的 $\alpha\gamma\beta 3$ 整合素和血管紧张素 II 1 型受体(AT₁R)特异性结合,起到双重靶向的作用。同时 CD 作为化疗药物能够与 pAT₂ 基因共同调节血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的水平,有效地抑制血管生成。iRGD-PEI-MWNT-SS-CD/pAT₂ 复合物能够改变药物的体内分布,显著地抑制荷瘤裸鼠的肿瘤生长(图 2)。Nia 等^[18]为提高 MWNTs 的反应活性,首先利用 SiO₂-Al₂O₃ 和 6-溴己酸对其进行酰化,进而分别连接 3 种不同相对分子质量(1.8, 10 和 25 kD)的 PEI,研究 MWNTs-PEI 复合物对增强绿色荧光蛋白(enhanced green fluorescent protein, EGFP)质粒的转染效果。在 3 种复合物中, MWNTs-PEI(10 kD)的转染效率最高,甚至超过了 PEI(25 kD),表明

MWNTs 有较好的载基因和转染能力。

2 功能化碳纳米管在肿瘤光热治疗中的应用

目前,光热治疗(photothermal therapy, PTT)是一种很有前景的肿瘤疗法,有光热治疗性质的物质经近红外光(NIR)照射后能够迅速将光能转化成热能^[19],而肿瘤细胞比正常细胞的耐热性差,当肿瘤部位温度高于 42 °C 时,细胞膜被破坏,细胞内的蛋白质发生变性,肿瘤细胞发生不可逆损伤,正常细胞则不会受到损害,是一种不良反应小的肿瘤疗法。肿瘤变硬是恶性肿瘤的标记之一,能帮助肿瘤细胞进行增殖和转移,且细胞外基质形成的物理屏

障阻碍了治疗药物进入肿瘤细胞内发挥作用。光热疗法能够破坏肿瘤的机械阻力,对其加热软化了恶性肿瘤组织,让其对治疗制剂更加敏感,提高治疗效果。研究发现,将制剂注入到肿瘤中后,使其暴露于 NIR 下,局部加热到 52 °C 持续 3 min,肿瘤组织开始非常僵硬,10 d 后开始软化,说明光热治疗具有良好的软化肿瘤胶原纤维的作用^[20]。常用于光热治疗的试剂有吡咯菁绿(ICG)、金纳米棒、氧化铁纳米粒、石墨烯和碳纳米管等。碳纳米管在 NIR 照射下不仅能发出较强的荧光,同时还有较强的吸收,具有肿瘤光热治疗的特性。

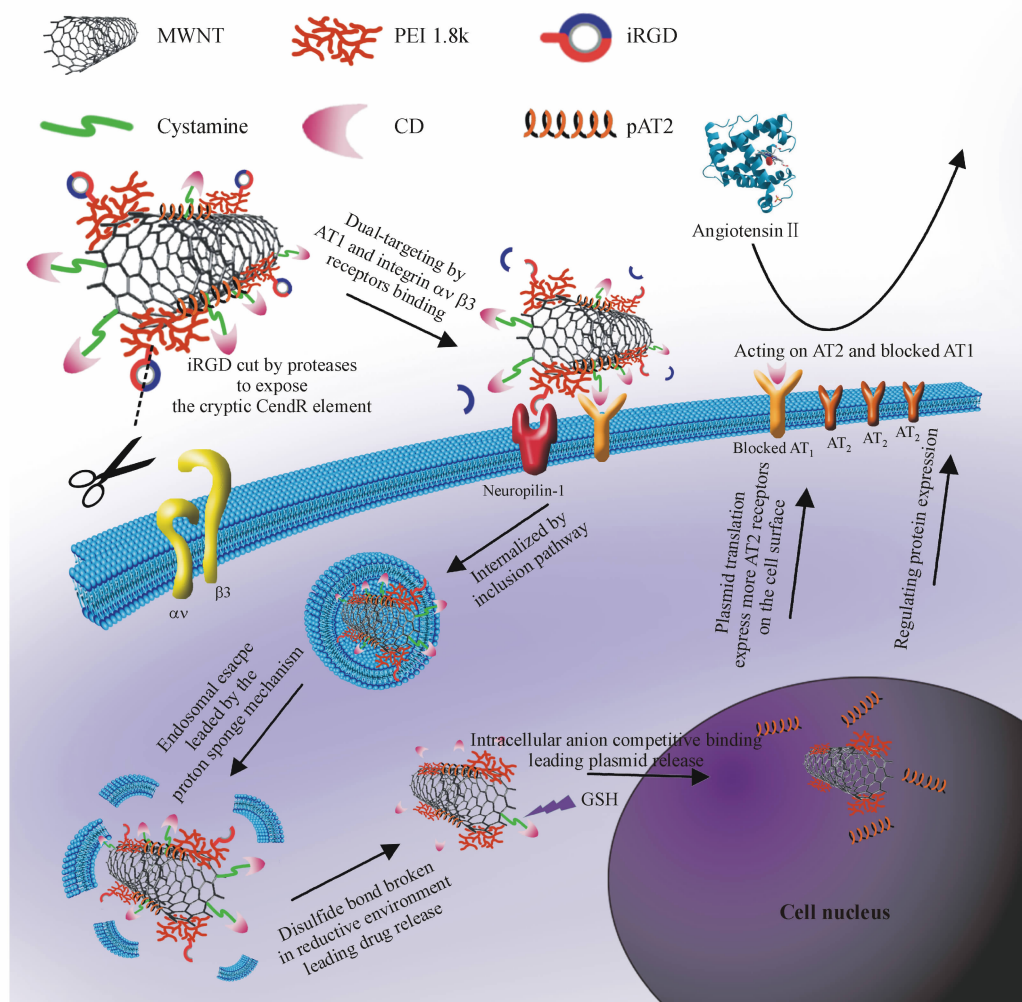


图 2 iRGD-PEI-MWNT-SS-CD/pAT₂ 复合物在肿瘤部位的作用机制^[4]

Sobhani 等^[19]将亲水性的聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)缠绕在 MWNTs 的表面,不仅提高了 MWNTs 在水溶液中的分散性,同时也降低了其

对细胞的毒性。体内药效实验中,瘤内注射 O-MWNTs-PEG 后 NIR 照射 10 min, 3 d 后肿瘤体积显著减小(从 975 mm³ 减小到 125 mm³),而单独

用 NIR 照射组和对照组的肿瘤体积则增大,说明 O-MWNTs-PEG 纳米粒能够产生热量,杀死体内肿瘤细胞,具有较好的抗肿瘤效果。Virani 等^[22]对 SWNTs 的热疗作用对膀胱癌的治疗效果进行了研究。SWNTs 以低剂量膀胱给药并在 24 h 后以相对较低能量的 NIR 照射 30 s。碳纳米管通过膜联蛋白(AV)和磷脂酰丝氨酸之间的相互作用特异性地进入到肿瘤细胞内。体内定位后,利用 NIR 对肿瘤进行光热治疗,而不破坏正常的膀胱壁。药效实验表明,用 SWNTs-AV 和 NIR 处理后 24 h 膀胱壁上没有肿瘤。在小鼠的生存研究中,在第 116 天试验结束时治愈率为 50%,没有发现任何的毒性,在具有清除功能的器官和膀胱中也没有发现碳纳米管。

3 功能化碳纳米管在肿瘤诊断中的应用

大量研究表明,功能化碳纳米管作为生物探针应用于肿瘤的诊断中的发展非常迅速,下面简要介绍功能化碳纳米管在成像方面的应用。

3.1 光声成像

作为发展最迅速的成像技术之一,光声成像(photoacoustic, PA)为体内疾病病理学的研究提供了新的表征方法^[23-24]。当被脉冲激光器照射时,组织器官通过热膨胀将吸收的光能转化为超声波,最后被传感器检测出来^[25]。PA 能够克服纯光学成像分辨率的缺点和纯超声成像对比剂的缺陷,极大地提高组织穿透性和空间分辨率,具有明显的优势。PA 成像是通过测量实时的 PA 信号强度获得的,PA 的振幅反映了光能的吸收和吸收剂的结构信息。由于生物组织通常是黏弹性而非弹性的,所以 PA 波和激发光之间会存在相位延迟。生物组织的变化通常与病理学密切相关,黏弹性性质对于医学诊断来说是非常重要的物理参数^[26-27]。因此,能够表征组织黏弹性的 PA 技术在医学应用和临床研究中具有很大的潜力。MWNTs 和 SWNTs,有较强的 NIR 吸收,因此也成为了理想的光声成像的造影剂(对比剂)。在细胞成像方面,Avti 等^[28]应用光声成像来检测、定位和测定不同组织样本中 SWNTs 的含量。Zerda 等^[29]则应用连有 H-甘氨酸-精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸-天冬酰胺酰-脯氨酸-OH(RGD 肽)和 ICG 的 SWNTs 作为造影剂进行体内成像。ICG 可提高 SWNTs 的体内信

号, RGD 肽则能特异性靶向到与肿瘤血管生成有关的 $\alpha\gamma\beta 3$ 整合素。在注射 SWNT-ICG-RGD 的肿瘤中能够检测出较强的 PA 信号。为增强 SWNTs 在 PA 中的敏感性,通常也会将有 NIR 吸收的仿金层或有机分子与 SWNTs 连用。Kim 等^[30]就研发了“金纳米管”,将碳纳米管外壁包裹一层贵金属金,提高近红外光区的光密度,从而增强了 PA 信号。

3.2 拉曼成像

拉曼散射是光子在光的激发下发射波长的转移,是光子的散射过程而非光致发光。在没有表面增强拉曼散射(surface enhancement of Raman scattering, SERS)的情况下,分子固有的拉曼散射信号比较弱。当激发光能量与原子从价电子跃迁到传导带时所需的能量相同时散射效率提高,此拉曼信号也叫作激光共振拉曼散射。SWNTs 有多个拉曼峰,包括径向呼吸模(RBM, $100 \sim 300 \text{ cm}^{-1}$)和正切 G 模(约 1580 cm^{-1}),符合碳原子在径向和正切方向上的振动。SWNTs 的共振拉曼散射很大程度上与其直径和手性指数有关。Heller 等^[31]首先提出将包有 DNA 寡核苷酸的功能化 SWNTs 作为标记物用于活细胞追踪,无其他荧光染料,仅依赖其自身固有的拉曼信号。因此,拉曼散射被提议用于长期监测生物样品中的碳纳米管。利用碳纳米管在拉曼光谱上有 G 带的性质, Lamprecht 等^[32]能够将 DSPE-PEG₂₀₀₀-FA 修饰的功能化碳纳米管靶向递送至肿瘤细胞并追踪其在细胞内的分布。Kang 等^[33]用高速共焦拉曼成像对 DNA 包裹的功能化 SWNTs 的细胞摄取进行了研究。他们分别拍了细胞固有图片和 SWNTs/DNA 在 RAW264.7 巨噬细胞中发出的拉曼信号来研究 SWNTs 不同的参数和团聚状态以及在细胞中的位置。此项研究突出了拉曼光谱在活细胞分子成像中的优势。连有 RGD 肽的 SWNTs 能够靶向至肿瘤血管上过表达的整合素,并用于小鼠体内肿瘤的拉曼成像^[34]。虽然 SWNTs 在单一的分子中可能会显现出较强的拉曼信号,但是标有 SWNTs 的生物样品的拉曼图像的采集时间仍然较长。由于拉曼图像的获取时间主要与拉曼信号的强弱有关,所以缩短图像采集时间的最好的方式就是增强拉曼信号的强度。SERS 是通过将贵金属覆盖在 SWNTs 表面提高拉曼信号的一种常用方法^[35]。Wang 等^[36]在 DNA

功能化 SWNTs-PEG 后,再用贵金属金或银进行修饰,得到的纳米复合物具有 SERS 效应。NIR 作为激发光照射后,连有叶酸的 SWNTs-Au 纳米复合物 SWNT-Au-PEG-FA 实现了肿瘤细胞的靶向拉曼成像,且与单独的 SWNTs 相比,复合物的图像获取时间显著缩短,在成像的同时还可对肿瘤进行光热治疗。

3.3 核磁共振成像

核磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 是一种无创、非侵入性的成像技术,对人体没有电离辐射损伤,且能获得原生三维断面成像,在临床的成像诊断中具有很大的优越性。临床上,核磁共振 (magnetic resonance, MR) 检查常应用对比剂以增强扫描^[37]。MR 对比剂一般分为阴性对比剂和阳性对比剂两种,其中以钆为代表的金属离子螯合剂阳性对比剂应用最为广泛。但在弛豫性能和早期诊断中存在一定的缺陷,且标记细胞后会产生毒性,影响细胞活性^[38]。纳米制剂由于粒径小、生物相容性好、半衰期长、易于修饰等特点现也常用于 MR 中。MR 纳米对比剂是将顺磁性物质包在脂质体、树状大分子、碳纳米管等纳米制剂中,或制成顺磁性纳米粒子^[39–40]。Yan 等^[41]通过非共价键将天冬酰胺-甘氨酸-精氨酸肽与 SWNTs 相连,并负载化疗药物 DOX 和 MR 对比剂 Gd-DTPA。此纳米制剂不仅能够在生理环境中保持稳定,进入肿瘤细胞发挥药效,还能进行 MRI,实现了诊断与治疗一体化。同样,Wang 等^[42]首先用微波反应器制备出 MWNTs-MnO,再通过共价键与 NH₂-PEG₅₀₀₀ 相连,由于 MWNTs-MnO-PEG 具备 MR 对比剂和深色成像的特性,能够实现体内双重追踪的效果,到达肿瘤部位后利用 MWNTs 的热疗特性减少肺癌转移小鼠的肿瘤复发率。Al 等^[43]合成 PEG 修饰的 SWNTs 后连接 CD44 抗体,使其能够特异性的靶向至乳腺癌部位并对其进行诊断。

3.4 核成像

碳纳米管除其固有理化性质可用于成像外,还可利用放射性同位素进行无创检测和体内成像。Wang 等^[44]首次提出了 SWNTs 在用¹²⁵I 标记后用单光子发射计算机断层扫描 (single-photon emission computed tomography, SPECT) 监控 SWNTs 在小鼠体内的分布。尽管 SWNTs 的相对分子质量很大,但是 SWNTs 能够像活性小分子一样在动物体

内的隔室和组织之间运动。Liu 等^[45]用具有放射性的⁶⁴Cu 标记连有 PEG 和 RGD 肽的 SWNTs,通过正电子发射型计算机断层显像技术 (positron emission computed tomography, PET) 进行 U87MG 肿瘤的体内成像。除了用传统的螯合方法对 SWNTs 进行放射性示踪,放射性同位素还可以插入到碳纳米管的中空中。Hong 等^[46]就把 Na¹²⁵I 载到 SWNTs 的空心结构中,得到了 SPECT/CT 图像。进一步的研究发现,还可用¹⁴C 替代¹²⁵I 对 MWNTs 进行长期的生物分布的检测^[47]。

4 结 语

碳纳米管作为一种中空管状的无机纳米材料,其载药量高、穿膜能力强、吸收近红外光产生热量、可进行体内肿瘤成像等性质受到了越来越多研究者的关注。与原料碳纳米管相比,功能化碳纳米管的水分散性好,不易聚集,生物相容性提高,且其外壁上的官能团能够连接不同的分子,可广泛应用于肿瘤诊断、治疗的研究中,是一种具有广阔前景的医用纳米材料。

参 考 文 献

- [1] Zhang FR, Wang W. Advances of synthetic lipoproteins as drug nanovectors[J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2016, 47(2): 148–157.
- [2] Liu Y, Zhou JP, Wnag W. Advances in PEGylated targeted nanopreparation[J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学), 2017, 48(3): 268–275.
- [3] Iijima S. Helical microtubules of graphitic carbon[J]. *Nature*, 1991, 354(6348): 56–58.
- [4] Jafar END, Omid Y, Losic D. Carbon nanotubes as an advanced drug and gene delivery nanosystem[J]. *Curr Nanosci*, 2011, 1(7): 297–314.
- [5] Loh XJ, Lee TC, Dou Q, et al. Utilising inorganic nanocarriers for gene delivery[J]. *Biomater Sci*, 2015, 4(1): 70–86.
- [6] Su YJ, Hu YH, Wang Y, et al. A precision-guided MWNT mediated reawakening the sunk synergy in RAS for anti-angiogenesis lung cancer therapy[J]. *Biomaterials*, 2017, 139: 75–90.
- [7] Ding XF, Su YJ, Wang C, et al. Synergistic suppression of tumor angiogenesis by co-delivering of VEGF targeted siRNA and candesartan mediated by functionalized carbon nanovectors[J]. *ACS Appl Mater Inter*, 2017, 9(28): 23353–23369.
- [8] Singh RP, Sharma G, Sonali, et al. Chitosan-folate decorated carbon nanotubes for site specific lung cancer delivery[J]. *Mat Sc Eng C-Mater*, 2017, 77: 446–458.
- [9] Versiani AF, Astigarraga RG, Rocha ESO, et al. Multi-walled car-

- bon nanotubes functionalized with recombinant dengue virus 3 envelope proteins induce significant and specific immune responses in mice[J]. *J Nanobiotech*, 2017, **15**(1):26.
- [10] Fernández VKA, Melguizo M, Gallarín CG, et al. Copper-catalyzed direct amination of the superficial graphenic domains of multi-walled carbon nanotubes[J]. *Catal Sci Technol*, 2017, **7**(15):3361–3374.
- [11] Joshi M, Kumar P, Kumar R, et al. Aminated carbon-based “cargo vehicles” for improved delivery of methotrexate to breast cancer cells[J]. *Mat Sc Eng C-Mater*, 2017, **75**:1376–1388.
- [12] Balas M, Constanda S, Duma A, et al. Fabrication and toxicity characterization of a hybrid material based on oxidized and aminated MWCNT loaded with carboplatin[J]. *Toxicol in Vitro*, 2016, **37**:189–200.
- [13] Punetha VD, Rana S, Yoo HJ, et al. Functionalization of carbon nanomaterials for advanced polymer nanocomposites; a comparison study between CNT and graphene[J]. *Prog Polym Sci*, 2017, **67**:1–47.
- [14] Qi XL, Rui Y, Fan YC, et al. Galactosylated chitosan-grafted multiwall carbon nanotubes for pH-dependent sustained release and hepatic tumor-targeted delivery of doxorubicin *in vivo*[J]. *Colloid Surface B*, 2015, **133**:314–322.
- [15] Fahrenholtz CD, Hadimani M, King SB, et al. Targeting breast cancer with sugar-coated carbon nanotubes[J]. *Nanomedicine*, 2015, **10**(16):2481–2497.
- [16] Mohammadi ZA, Aghamiri SF, Zarrabi A, et al. A comparative study on non-covalent functionalization of carbon nanotubes by chitosan and its derivatives for delivery of doxorubicin[J]. *Chem Phys Lett*, 2015, **642**:22–28.
- [17] Caoduro C, Hervouet E, Girardthermier C, et al. Carbon nanotubes as gene carriers: focus on internalization pathways related to functionalization and properties[J]. *Acta Biomater*, 2016, **49**:36–44.
- [18] Nia AH, Amini A, Taghavi S, et al. A facile Friedel-Crafts acylation for the synthesis of polyethylenimine-grafted multi-walled carbon nanotubes as efficient gene delivery vectors[J]. *Int J Pharm*, 2016, **502**(1/2):125–137.
- [19] Zhang B, Wang HF, Shen S, et al. Fibrin-targeting peptide CREKA-conjugated multi-walled carbon nanotubes for self-amplified photothermal therapy of tumor[J]. *Biomaterials*, 2016, **79**:46–55.
- [20] Marangon I, Silva AAK, Guilbert T, et al. Tumor stiffening, a key determinant of tumor progression, is reversed by nanomaterial-induced photothermal therapy[J]. *Theranostics*, 2017, **7**(2):329–343.
- [21] Sobhani Z, Behnam MA, Emami F, et al. Photothermal therapy of melanoma tumor using multiwalled carbon nanotubes[J]. *Int J Nanomed*, 2017, **12**:4509–4517.
- [22] Virani NA, Davis C, McKernan P, et al. Phosphatidylserine targeted single-walled carbon nanotubes for photothermal ablation of bladder cancer[J]. *Nanotechnology*, 2017, **29**(3):1–23.
- [23] Zhang J, Yang SH, Ji XR, et al. Characterization of lipid-rich aortic plaques by intravascular photoacoustic tomography: *ex vivo* and *in vivo* validation in a rabbit atherosclerosis model with histologic correlation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, **64**(4):385–390.
- [24] Li BB, Qin H, Yang SH, et al. *In vivo* fast variable focus photoacoustic microscopy using an electrically tunable lens[J]. *Opt Express*, 2014, **22**(17):20130–20137.
- [25] Ji Z, Ding WZ, Ye FH, et al. Shape-adapting thermoacoustic imaging system based on flexible multi-element transducer[J]. *Appl Phys Lett*, 2015, **107**(9):218101–218144.
- [26] Xydeas T, Siegmann K, Sinkus R, et al. Magnetic resonance elastography of the breast: correlation of signal intensity data with viscoelastic properties[J]. *Invest Radio*, 2005, **40**(7):412–420.
- [27] Rogowska J, Patel NA, Fujimoto JG, et al. Optical coherence tomographic elastography technique for measuring deformation and strain of atherosclerotic tissues[J]. *Heart*, 2004, **90**(5):556–562.
- [28] Avti PK, Hu S, Favazza C, et al. Detection, mapping, and quantification of single walled carbon nanotubes in histological specimens with photoacoustic microscopy[J]. *PLoS One*, 2012, **7**(4):1–8.
- [29] Zerda ADL, Liu Z, Bodapati S, et al. Ultra-high sensitivity carbon nanotube agents for photoacoustic molecular imaging in living mice[J]. *Nano Lett*, 2010, **10**(6):2168–2172.
- [30] Kim JW, Galanzha EI, Shashkov EV, et al. Golden carbon nanotubes as multimodal photoacoustic and photothermal high-contrast molecular agents[J]. *Nat Nanotechnol*, 2009, **4**(10):688–694.
- [31] Heller DA, Baik S, Eurell TE, et al. Single-walled carbon nanotube spectroscopy in live cells: towards long-term labels and optical sensors[J]. *Adv Mater*, 2010, **17**(23):2793–2799.
- [32] Lamprecht C, Gierlinger N, Heister E, et al. Mapping the intracellular distribution of carbon nanotubes after targeted delivery to carcinoma cells using confocal Raman imaging as a label-free technique[J]. *J Phys-Condens Mat*, 2012, **24**(16):1–10.
- [33] Kang JW, Nguyen FT, Lue N, et al. Measuring uptake dynamics of multiple identifiable carbon nanotube species via high-speed confocal Raman imaging of live cells[J]. *Nano Lett*, 2012, **12**(12):6170–6174.
- [34] Smith BR, Zavaleta C, Rosenberg J, et al. High-resolution, serial intravital microscopic imaging of nanoparticle delivery and targeting in a small animal tumor model[J]. *Nano Today*, 2013, **8**(2):126–137.
- [35] Chen Y, Young RJ, Macpherson JV, et al. Silver-decorated carbon nanotube networks as SERS substrates[J]. *J Raman Spectrosc*, 2011, **42**(6):1255–1262.
- [36] Wang XJ, Wang C, Cheng L, et al. Noble metal coated single-walled carbon nanotubes for applications in surface enhanced

- Raman scattering imaging and photothermal therapy [J]. *J Am Chem Soc*, 2012, **134**(17):7414-7422.
- [37] Wei H, Bruns OT, Kaul MG, et al. Exceedingly small iron oxide nanoparticles as positive MRI contrast agents[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, **114**(9):2325-2330.
- [38] Rosenberg JT, Sellgren KL, Sachi-Kocher A, et al. Magnetic resonance contrast and biological effects of intracellular superparamagnetic iron oxides on human mesenchymal stem cells with long-term culture and hypoxic exposure[J]. *Cytotherapy*, 2013, **15**(3):307-322.
- [39] Hu F, Joshi HM, Dravid VP, et al. High-performance nanostructured MR contrast probes [J]. *Nanoscale*, 2010, **2**(10):1884-1891.
- [40] Ghaghada KB, Starosolski ZA, Bhayana S, et al. Pre-clinical evaluation of a nanoparticle-based blood-pool contrast agent for MR imaging of the placenta[J]. *Placenta*, 2017, **57**:60-70.
- [41] Yan C, Chen C, Hou L, et al. Single-walled carbon nanotube-loaded doxorubicin and Gd-DTPA for targeted drug delivery and magnetic resonance imaging[J]. *J Drug Target*, 2017, **25**(2):163-171.
- [42] Wang S, Zhang Q, Yang P, et al. Manganese oxide-coated carbon nanotubes as dual-modality lymph mapping agents for photothermal therapy of tumor metastasis[J]. *ACS Appl Mater Inter*, 2016, **8**(6):3736-3743.
- [43] Al FA, Shaik AS, Al SB, et al. Specific targeting and noninvasive imaging of breast cancer stem cells using single-walled carbon nanotubes as novel multimodality nanoprobes[J]. *Nanomedicine*, 2016, **11**(1):31-46.
- [44] Wang H, Wang J, Deng X, et al. Biodistribution of carbon single-wall carbon nanotubes in mice [J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2004, **4**(8):1019-1024.
- [45] Liu Z, Cai W, He L, et al. In vivo biodistribution and highly efficient tumour targeting of carbon nanotubes in mice [J]. *Nat Nanotechnol*, 2006, **2**:47-52.
- [46] Hong SY, Tobias G, Aljamal KT, et al. Filled and glycosylated carbon nanotubes for in vivo radioemitter localization and imaging [J]. *Nat Mater*, 2010, **9**(6):485-490.
- [47] Deng XY, Yang ST, Nie HY, et al. A generally adoptable radio-tracing method for tracking carbon nanotubes in animals [J]. *Nanotechnol*, 2008, **19**(7):1-6.

· 本刊讯 ·

本刊编委叶文才教授团队喜获 2017 年国家科学技术进步奖二等奖

中国药科大学杰出校友、本刊编委叶文才教授主持的《中药和天然药物的三萜及其皂苷成分研究与应用》项目获得 2017 年国家科学技术进步奖二等奖。中国药科大学为第二完成单位,本刊副主编王广基院士、吴晓明教授,中药学院汪豪教授参与了此项研究并获得表彰。

该项目对白头翁、地乌、岗梅等 60 余种中药和天然药物中的三萜及其皂苷类化学成分、药理活性和作用机制等开展了系统研究,在三萜及其皂苷类成分的发现、分离鉴定方法体系的构建、新药先导物发现和创新药物研发、中药质量标准及名优中成药二次开发等方面取得了一系列的创新性研究成果,并获得了显著的社会和经济效益。

该项目研究成果还入选了 2017 年度中国十大医学进展 (<http://news.sciencenet.cn/htmlnews/2018/1/398735.shtm>)。

(本刊编辑部)