

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X·2008·05·001

· 专家论坛 ·

## 肿瘤纳米诊断和治疗技术的研究现状与发展前景

崔大祥(上海交通大学微纳科技研究院,微纳制造技术国家重点实验室,薄膜与微细技术教育部重点实验室,生物纳米工程研究室,上海 200240)



[作者简介] 崔大祥,安徽桐城人。上海交通大学教授,博士生导师,生物纳米工程研究室主任;中国纳米生物技术分会常委;日本早稻田大学客座教授,Nanoscience 杂志编委。主要研究方向为纳米材料的制备、生物学效应与安全性研究,纳米诊断和治疗技术研究,肿瘤相关基因与蛋白质的结构与功能研究。先后获军队科技进步二等奖1项,省科技进步二等奖2项、国家教学成果二等奖1项,获欧洲专利1项、中国专利10项;在 *Nano Letter*、*Analytical Chemistry*、*Cancer Research* 等杂志上发表学术论文140余篇;参编专著11部,主编专著1部。目前负责国家高技术研究发展计划(863)重点项目1项,参与国家重点基础研究发展计划(973)项目1项。E-mail: dx cui@sjtu.edu.cn

[摘要] 具有独特性能的纳米材料为肿瘤早期诊断和治疗带来了新机遇,展示出诱人的前景。近年来,基于纳米粒子的早期肿瘤标志物体外检测技术、活体动态多模式分子影像技术、基于纳米粒子光热转换效应的纳米显像治疗一体化技术、纳米缓释药物、纳米药物递送器件等的研究都已取得重大进展。但是,由于纳米材料对人体长期作用的影响尚不清楚,纳米治疗技术在临床的应用还面临着挑战。本文回顾肿瘤纳米诊断和治疗领域的主要研究进展,并展望该领域的发展前景,旨在推动我国肿瘤纳米诊断和治疗技术的快速发展。

[关键词] 肿瘤;纳米材料;纳米技术;纳米诊断;纳米治疗

[中图分类号] R730.4;R730.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2008)05-0401-05

## Advance and prospects of nanoscale diagnosis and therapy technology for tumors

Cui Da-xiang ( Department of Bio-Nano Science and Engineering, National Key Laboratory of Micro-Nano Fabrication Technology, Institute of Micro-Nano Science and Technology, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200240, China )

[Abstract] Nanomaterials, endowed with unique properties, bring new chance for early diagnosis and therapy of tumors and show a bright future. In recent years, research in *in vitro* detection techniques of nanoparticle-based early tumor biomarkers, *in vivo* dynamic multimodel molecular imaging techniques, nanoscale effects of nanoparticle-based nano-imaging and treatment integrated technology, nanoscale slow-release drugs, and nanoscale drug delivery devices has made great progress. However, the long term interaction between nanomaterials and human body still remains poorly understood, the application of nanoscale therapy technology in clinical medicine still faces new challenges. In this paper, we review the main advances of tumor nanoscale diagnosis and therapy, with the aim to improve the development of tumor nanoscale diagnosis and therapy technology in China.

[Key words] neoplasms; nanomaterials; nanotechnology; diagnosis; therapy

[ Chin J Cancer Biother, 2008, 15(5): 401-405 ]

癌症已成为人类第二大死因。目前临床的问题是:肿瘤的诊断与预后分类是建立在临床症状与病

理因素基础上,不足以反映肿瘤个体患者临床的全部动态过程,并不能够完全预测肿瘤诊断与治疗效

[基金项目] 国家重点基础研究发展(973)计划资助项目( No. 2005CB723400-G );国家高技术研究发展(863)计划重点项目( No. 2007AA022004 );国家自然科学基金资助项目( No. 30771075;No. 30672147 )。Supported by the Major State Basic Research Development Program (973) of China ( No. 2005CB723400-G ); the National High Technology Research and Development Program (863) of China ( No. 2007AA022004 ); the National Natural Science Foundation of China( No. 30771075;No. 30672147 )

果;临床绝大多数抗癌制剂仍不能区分癌细胞与正常细胞,结果导致了系统性的毒性与严重不良反应。纳米材料具有独特的声、光、电、热、磁和力学性能<sup>[1,2]</sup>,为肿瘤的预警与个性化治疗带来了新的机遇。目前,基于纳米粒子的早期肿瘤标志物检测技术、活体动态多模式影像诊断技术、基于纳米粒子光热转换效应基础上的显像治疗一体化技术、纳米缓释药物与纳米药物递送器件已成为研究热点,并已取得了重大进展。纳米材料与微纳制造技术基础上的肿瘤诊断治疗技术,有望成为攻克肿瘤的有效手段。

## 1 肿瘤诊治新观点——肿瘤纳米分型,单细胞与单分子检测与诊治一体化

肿瘤是多种基因参与、多阶段、多途径协同作用的结果,是一种分子信息疾病<sup>[3]</sup>。肿瘤干细胞是肿瘤生长、侵袭、转移和复发的根源<sup>[4]</sup>。肿瘤的浸润与转移表型能够用一套分子标志物来预测与表征,这就是肿瘤纳米分型(nanotyping)的概念<sup>[5]</sup>。利用肿瘤的纳米分型谱,可以预测肿瘤的转移、治疗反应以及治疗效果。目前,早期肿瘤标志物的一个重大进展就是发现在肿瘤发生早期生物活性脂类分子代谢异常。例如,发现 LPA(lysophosphatidic acid)在肝癌、前列腺癌、肺癌和直肠癌的发生和发展中发挥作用<sup>[6]</sup>。分子谱的研究揭示了肿瘤患者存在显著个体差异,肿瘤患者必须实行个体化治疗。纳米技术已实现单细胞、单分子的示踪与检测<sup>[7,8]</sup>,建立与肿瘤不同发展阶段相关的单个细胞的特征基因表达谱与蛋白质谱,实现肿瘤的纳米分型,实现活体肿瘤单个细胞显像与动态追踪,实现显像诊断治疗一体化是肿瘤纳米诊断治疗技术的主要目标。

## 2 肿瘤纳米诊断技术的研究进展

### 2.1 纳米粒子增强体外检测技术灵敏度与特异性

肿瘤标志物的传统检测方法存在敏感性与特异性方面的问题。利用纳米粒子的吸附、信号放大、催化以及特殊的荧光信号与增强光谱信号性能,可以显著增强传统方法检测的灵敏度与特异性。例如,纳米碳管能显著增强 PCR 反应效率<sup>[9]</sup>,量子点能显著增强 PCR 特异性<sup>[10]</sup>。利用磁性纳米粒子与金纳米粒子标记抗体、利用夹心法捕获抗原、利用金纳米粒子淬灭荧光分子特性等,可实现肿瘤抗原的超敏感检测<sup>[11]</sup>。利用“组合式量子点”作为新标记物,可建立数千种血清抗原同步检测的“液体芯片”<sup>[12]</sup>。利用金纳米棒高比表面积建立的金纳米棒阵列与杂

交检测方法,灵敏度可提高 10 000 倍<sup>[13]</sup>。碳纳米管与量子点自组装可实现超敏感 DNA 与抗原的检测<sup>[14]</sup>。

### 2.2 纳米粒子增强拉曼光谱的检测范围

自从 Nie 等<sup>[15-16]</sup>报道单分子与单纳米粒子表面增强拉曼散射(SERS)以来,一些小组已经证实这种纳米粒子增强效率可达到  $10^{14} \sim 10^{15}$  倍,导致拉曼散射穿越组织层,超过荧光有机染料。这种拉曼增强效应可以容许在室温进行单个纳米粒子表面或两个粒子之间的单个分子的谱探测与识别。这为利用 SERS 作为单细胞与组织样本的多个生物标志物的谱标记打开了方便之门。利用这种方法,可以确定肿瘤边界,区分出癌与邻近正常组织<sup>[17]</sup>。

### 2.3 多功能纳米粒子基础上的分子影像技术

Welssleder 等<sup>[18]</sup>于第 48 届全球放射科医师年会上明确提出“molecular imaging”的概念。迄今用于分子影像学的成像方式包括核医学核素、核磁共振(MRI)、光学成像和超声等。其中,MRI 能三维成像且图像直观,但是敏感性较低。以超顺磁氧化铁(SPIOs)和细小超顺磁性氧化铁(USPIOs)为代表的核磁共振造影剂,通过明显改变质子从激发态到基态的衰减时间,包括纵向弛豫时间(T<sub>1</sub>)和横向弛豫时间(T<sub>2</sub>),来提高 MRI 成像对病变的检出<sup>[19]</sup>。但这些粒子由于没有分子靶向的特异性,且弛豫信号较弱,仅能用于肝转移瘤、原发性肝癌、血管造影、淋巴造影等被动靶向 MRI 造影。近年来,高温溶剂前驱体分解法已能合成出晶型十分完整、尺寸高度一致的磁性纳米粒子<sup>[20]</sup>,为开发新一代 MRI 造影剂奠定了基础。

正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography, PET)技术已被用于医疗诊断。但目前大部分 PET 探针是小分子化合物,经常遇到代谢过快、无法在靶部位有效浓集等问题<sup>[21-22]</sup>。利用纳米材料携带 PET 探针,能够改善这些存在问题,从而获得更好的成像效果。

多模式成像(multimodality imaging)是现代影像学发展的方向。该技术通过复合两种以上的成像技术,可对疾病可做出更准确的诊断。分子成像的关键在于找到并正确选择靶位。先前的分子成像大多聚焦在特异性的肿瘤细胞分子上,通常将特异性的生物探针与纳米粒子耦合,然后输入动物体内,通过被动吸收和主动吸收途径与肿瘤细胞靶向结合,最后通过成像系统显影。遗憾的是,这种模式近年来没有新的突破,可能与以下因素有关:(1)肿瘤缺乏足够的特异性分子标记;(2)分子探针与纳米颗粒

耦合后,改变了探针的生物活性;(3)机体对纳米颗粒存在非特异性摄取;(4)纳米颗粒在体内循环时间短暂。目前分子成像的靶位大多集中在肿瘤血管和缺氧微环境上<sup>[23-25]</sup>。如血管内皮生长因子(VEGF)、细胞黏附分子整合素  $\alpha v\beta 3$  与缺氧诱导因子(HIF)是肿瘤靶向成像的首选标记。近红外漫射光学成像和光谱学分析(NIR-DOIS)有望提高检测的空间分辨率和敏感性。600~900 nm 之间的近红外光对生物组织有很强的穿透性,可达到 10 cm,能对深部的肿瘤组织成像和断层扫描。靛青绿(indocyanine green, ICG)封包聚乳酸-乙醇酸(PLGA)微球是一种新型的纳米材料<sup>[26]</sup>,具有体内停留时间长、无毒、良好的生物相容性以及载药能力,有望成为多模式动态成像的最理想对比剂。

## 2.4 量子点基础上的诊断技术

荧光量子点(又称纳米晶体)是另一类有望应用于光学分子影像的纳米材料,其直径约为 1~10 nm。由于尺度量子效应,它们表现具有独特的光致发光性能:发射波长范围窄,斯托克斯(Stocks)位移大,量子产率高,荧光寿命长,化学和光学稳定性好。由于吸收光谱重叠范围宽,可采用单一波长的激光为激发光源,实现多色标记,特别适合于活体细胞成像和多组分同时检测<sup>[27-28]</sup>。目前荧光量子点已用于免疫分析、基因分析、活体及细胞荧光成像等领域,可能为某些肿瘤的早期诊断提供一种新型分子诊断手段。同时,它们可以作为一种新型的光敏化试剂用于某些肿瘤光动力学治疗。笔者课题组已成功地制备了具有良好生物相容性的多功能荧光磁性纳米材料<sup>[29]</sup>;还研制了表面标记正电子放射性核素,使之成为多功能的影像信号发生器,已试用于分子标记与显像诊断。

## 2.5 纳米粒子基础上超声成像诊断技术

包含气体分子纳米颗粒基础上的超声成像与治疗一体化技术正在快速发展,其能够对癌组织的功能、结构、分子特征进行综合评估。例如,乳腺癌细胞与正常乳腺细胞在剪切硬度、张力与弹性方面存在显著差异;缺氧微环境与肿瘤起始血管形成能够造成癌细胞在早期改变局部血管并产生一些代谢产物,如血管灌注与氧化方面存在差异等生理改变。利用这些差异,可以实现肿瘤的诊断与治疗<sup>[30]</sup>。微气泡(microbubble)与纳气泡(nanobubble)已经被用作人体癌组织与动物肿瘤模型超声的造影剂<sup>[31]</sup>。微气泡与纳气泡的生物相容性非常好,是多种模式成像、动态成像系统的候选造影剂。

## 3 肿瘤纳米治疗技术的研究进展

### 3.1 磁性纳米粒子基础上的肿瘤显像治疗一体化

纳米磁性粒子具有超顺磁特性与高磁饱和度,可受体外磁场操控。如磁性纳米粒子已成功用于治疗性血液干细胞的分离<sup>[32]</sup>。纳米磁性粒子可携带治疗核酸或蛋白进入肿瘤细胞,利用外在磁球的热效应,可快速杀灭肿瘤细胞。如制备的超顺磁性氧化铁超微颗粒脂质体,能够发现直径 3 mm 以下的肝肿瘤<sup>[33]</sup>。多柔比星包裹的磁性纳米粒子治疗晚期肝癌,不仅大大提高了疗效,而且较好地降低了毒性作用<sup>[34]</sup>。树形分子修饰的磁性纳米粒子显著增强了磁性纳米粒子的生物相容性。随着树形分子的代数增加,树形分子可携带的基因或药物也成倍增加,而且由于电荷作用,携带基因或药物的树形分子被压缩到磁性纳米粒子表面,由于带正电荷能够与细胞膜结合,并诱导肿瘤细胞高效内吞。第 5 代树形分子修饰的磁性纳米粒子携带 survivin 反义核酸,可以在 15 min 内高效进入肿瘤细胞,并能释放出 survivin 反义核酸,展示出显著的抑制肿瘤生长的功能<sup>[35-37]</sup>。在杀伤肿瘤细胞的同时,能够利用核磁共振实现肿瘤细胞示踪功能。

### 3.2 荧光碳纳米管基础上的肿瘤靶向治疗

碳纳米管由于具有独特的力学、物理与化学性能,在肿瘤的治疗方面具有广泛的应用前景<sup>[38-39]</sup>。碳纳米管能够被核酸或蛋白质填充,表面也能够被修饰,带上治疗核酸或蛋白质等靶分子,快速进入细胞质与细胞核,达到治疗疾病的目的<sup>[40-41]</sup>。

最近 2 年,荧光碳纳米管被成功制备<sup>[42]</sup>,既可载药,又可成像,为肿瘤的显像和治疗提供了一种新手段。由于是长条管状结构,像纳米弹簧一样,以非能量依赖方式高效自由地进出细胞<sup>[43]</sup>;由于中空结构,可以携带治疗药物进入肿瘤细胞,然后从孔中释放出来发挥治疗作用;由于碳纳米管在近红外区域具有吸收光产热特性,在体外红外线照射下,能够特异性杀灭肿瘤细胞;利用荧光信号,可以实现对肿瘤细胞的示踪。

### 3.3 金纳米棒基础上的光热治疗

金纳米棒,作为一种贵金属材料,由于在肿瘤的光热治疗、生物传感、分子影像与基因递送方面独特的性质而引起了人们极大的兴趣<sup>[44]</sup>。金纳米棒具有两个吸收峰,一个位于可见光 520 nm 区域,另一个位于 800 nm 近红外区域。由于生物组织在近红外区域是相对透明的,近红外光能够穿透进入深部组织达 10 cm,这为利用金纳米棒吸收近红外光而

产热破坏肿瘤细胞提供了理论依据。把金纳米棒与抗 EGFR 单克隆抗体连接起来, 高效进入肿瘤细胞, 在近红外光辐射后, 可有效杀死肿瘤细胞<sup>[45]</sup>。同样, 利用金纳米棒此特性, 可以控制 EGFP 质粒在深部组织表达, 增强肿瘤治疗的协同效应<sup>[46]</sup>。

### 3.4 纳米药物与纳米药物递送系统

纳米药物实际上是纳米复合材料, 是以纳米颗粒及由其组成的纳米丝、管和囊为基本单元, 在一维、二维和三维空间组装排列成具有纳米结构的体系, 是按照人的意志组装合成的纳米结构系统。最近几年, 一种新型脂质体, 即乙醇脂质体被成功制备。它的优势是: 缓释, 生物降解, 好的生物兼容性与药物靶向性, 具有非常强的透皮能力, 能够携带药物透过皮肤直接进入皮下组织血管。67 nm 直径的乙醇脂质体能够携带治疗药物<sup>[47]</sup>, 高效透过瘢痕组织, 进入肿瘤内部, 实现靶向缓释治疗。

聚合物微球在药物递送与生物活性复合物制备中获得广泛应用。例如, 它们被注射进入人体, 用于长期药物释放; 也可通过呼吸道把药物吸入肺部, 用于肺部肿瘤的化疗; 也可作为口服疫苗, 进入胃肠道; 也可用于眼睛, 克服药物体内被快速消除。大量的方法如喷雾干燥、乳液溶剂蒸发、相分离、碾磨等已经被用于聚合物微球制备, 但是, 存在体积与形状不能控制的难题。微纳制造技术已经被用于制造颗粒形的药物递送装置, 优势是可以控制形态、大小, 甚至制备出不对称结构。另外, 很多低成本的技术已经或正在发展, 如软蚀刻(soft lithography)是一组利用带有微纳结构特征的人造图章来制造微纳装置的技术<sup>[48]</sup>。包括 MerioContact printing, MicroTransfer molding, MicroFluid contact printing 等技术。

## 4 面临的挑战与发展前景

纳米科技为肿瘤的早期探测、活体内肿瘤显像、个性化诊断与靶向治疗提供了新的机遇。分子影像的发展趋势必然是多种模式分子影像技术并存, 静态成像与动态成像并存与发展, 显像与治疗一体化。肿瘤的治疗是基于纳米材料基础上的识别并杀灭肿瘤细胞的物理治疗、化学治疗与靶向治疗结合在一起的综合性的个性化治疗。然而, 如何解决分子探针构建、体内靶向及信号放大, 以及消除潜在毒性的瓶颈问题, 也是面临的挑战。利用肿瘤干细胞的靶点及其所特异的分子信号通路来设计治疗纳米探针; 结合纳米材料特性, 进行肿瘤干细胞示踪与捕获杀灭, 应该是一个新的研究方向, 为攻克肿瘤转移复发展示出美好前景。但是, 如何科学、合理地应用纳

米科技造福人类, 也面临着新的挑战。无论是抗体分子, 还是小分子和多肽探针, 连接在作为信号源的纳米粒子表面后, 由于纳米粒子较高的表面能, 可能改变其分子构象, 也可能屏蔽其中的结合基团, 特别是纳米材料或纳米探针与人体相互作用的长期后果还不清楚。因此, 纳米治疗技术在人体应用之前还面临巨大挑战。

肿瘤纳米诊断和治疗技术正在快速发展, 纳米科技为攻克肿瘤提供了一种全新的手段, 必将造福人类。

## [参考文献]

- [1] Ferrari M. Cancer nanotechnology: opportunities and challenges [J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(1): 161-171.
- [2] Alivisatos P. The use of nanocrystals in biological detection [J]. *Nat Biotechnol*, 2004, 22(1): 47-52.
- [3] Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer [J]. *Cell*, 2000, 100(1): 57-70.
- [4] Kakarala M, Wicha MS. Cancer stem cells: implications for cancer treatment and prevention [J]. *Cancer*, 2007, 13(5): 271-275.
- [5] Ross DT, Scherf U, Eisen MB, et al. Systematic variation in gene expression patterns in human cancer cell lines [J]. *Nat Genet*, 2000, 24(3): 227-235.
- [6] Umez-Goto M, Kishi Y, Taira A, et al. Autotaxin has lysophospholipase D activity leading to tumor cell growth and motility by lysophosphatidic acid production [J]. *J Cell Biol*, 2002, 158(2): 227-233.
- [7] Hoshino A, Fujioka K, Manabe N, et al. Simultaneous multicolor detection system of the single-molecular microbial antigen with total internal reflection fluorescence microscopy [J]. *Microbiol Immunol*, 2005, 49(5): 461-470.
- [8] Kenworthy AK. Imaging protein-protein interactions using fluorescence resonance energy transfer microscopy [J]. *Methods*, 2001, 24(3): 289-296.
- [9] Cui DX, Tian FR, Kong Y, et al. Effects of single wall carbon nanotubes on polymerase chain reaction [J]. *Nanotechnology*, 2004, 15(1): 154-157.
- [10] 李清, 贺蓉, 高峰, 等. 巯基乙酸修饰的 CdTe 量子点增强 PCR 特异性研究 [J]. *上海交通大学学报*, 2008, 42(5): 693-695.
- [11] Ao LM, Gao F, Pan BF, et al. Fluoroimmunoassay for antigen based on fluorescence quenching signal of gold nanoparticles [J]. *Analytical Chem*, 2006, 78(4): 1104-1106.
- [12] Han MY, Gao XH, Su JZ, et al. Quantum-dot-tagged microbeads for multiplexed optical coding of biomolecules [J]. *Nat Biotechnol*, 2001, 19(7): 631-635.
- [13] Pan BF, Ao LM, Gao F, et al. End-end self-assembly and colorimetric characterization of gold nanorod and nanosphere via oligonucleotide hybridization [J]. *Nanotechnol*, 2005, 16(7): 1776-1780.

- [ 14 ] Cui DX, Pan BF, Zhang H, *et al.* Self-assembly of CNTs and Quantum dots for ultrasensitive DNA and antigen detection[ J ]. Analytical Chem, 2008, in press.
- [ 15 ] Nie S, Emory SR. Probing single molecules and single nanoparticles by surface-enhanced Raman scattering[ J ]. Science, 1997, 275( 5303 ): 1102-1106.
- [ 16 ] Campion A, Kambhampati P. Surface-enhanced Raman scattering [ J ]. Chem Soc Rev, 1998, 27( 1 ): 241-250.
- [ 17 ] Qian XM, Peng XH, Ansari DO, *et al.* *In vivo* tumor targeting and spectroscopic detection with surface-enhanced raman nanoparticle targets[ J ]. Nat Biotechnol, 2008, 26( 1 ): 83-90.
- [ 18 ] Welssleder R, Mahmood U. Molecular imaging[ J ]. Radiol, 2001, 219( 2 ): 316-333.
- [ 19 ] Weissleder R, Bogdanov A, Neuwelt EA, *et al.* Long-circulating iron oxides for MR imaging[ J ]. Adv Drug Delivery Rev, 1995, 16( 2-3 ): 321-334.
- [ 20 ] Lee JH, Huh YM, Jun YW, *et al.* Artificially engineered magnetic nanoparticles for ultra-sensitive molecular imaging[ J ]. Nat Med, 2007, 13( 1 ): 95-99.
- [ 21 ] Jager PL, de Korte MA, Lub-de-Hooge MN, *et al.* Molecular imaging: what can be used today[ J ]. Cancer Imaging, 2005, 5( 1 ): S27-S32.
- [ 22 ] Zhang L, Cecic I, Cheng Z, *et al.* Radiosynthesis and uptake in cells of 18F-2,3,5,6-tetrafluoro-3'-sulfonylbenzanilide, a potential PET probe for carbonic anhydrase 9[ J ]. Mol Imaging, 2005, 4( 3 ): 282-284.
- [ 23 ] Vaupel P, Kallinowski F, Okunieff P. Blood flow, oxygen and nutrient supply, and metabolic microenvironment of human tumors- a review[ J ]. Cancer Res, 1989, 49( 23 ): 6449-6465.
- [ 24 ] Vaupel P, Harrison L. Tumor hypoxia: causative factors, compensatory mechanisms, and cellular response[ J ]. Oncology, 2004, 9( 5 ): 4-9.
- [ 25 ] Sevcik-Muraca EM, Houston JP, Gurfinkel M. Fluorescence-enhanced, near infrared diagnostic imaging with contrast agents [ J ]. Curr Opin Chem Biol, 2002, 6( 5 ): 642-650.
- [ 26 ] Hall TJ, Zhu Y, Spalding CS. *In vivo* real-time freehand palpation imaging[ J ]. Ultrasound Med Biol, 2003, 29( 3 ): 427-435.
- [ 27 ] Medintz IL, Uyeda HT, Goldman ER, *et al.* Quantum dot bioconjugates for imaging, labelling and sensing[ J ]. Nat Mater, 2005, 4( 6 ): 435-446.
- [ 28 ] Lu W, Ji ZQ, Pfeiffer L, *et al.* Real-time detection of electron tunnelling in a quantum dot[ J ]. Nature, 2003, 423( 6938 ): 422-425.
- [ 29 ] You XG, He R, Gao F, *et al.* Hydrophilic high-luminescent magnetic nanocomposites [ J ]. Nanotechnology, 2007, 18( 3 ): 035701.
- [ 30 ] Wellman P, Howe RH, Dalton E, *et al.* Breast tissue stiffness in compression is correlated to histological diagnosis[ R ]. Boston, Harvard Birobotics Laboratory Technical Report, 1999.
- [ 31 ] Xu RX, Pivosok SP. Diffuse optical imaging and spectroscopy for cancer[ J ]. Expert Rev Med Devices, 2007, 4( 1 ): 83-95.
- [ 32 ] Lewin M, Carlesso N, Tung CH, *et al.* Tat peptide-derivatized magnetic nanoparticles allow *in vivo* tracking and recovery of progenitor cells[ J ]. Nat Biotechnol, 2000, 18( 4 ): 410-414.
- [ 33 ] Bulte JWM, Douglas T, Witwer B, *et al.* Magnetodendrimers allow endosomal magnetic labeling and *in vivo* tracking of stem cells[ J ]. Nat Biotechnol, 2001, 19( 12 ): 1141-1147.
- [ 34 ] 张阳德. 纳米生物材料学[ M ]. 北京: 化学工业出版社, 2005: 13-20.
- [ 35 ] Pan BF, Cui DX, Sheng Y, *et al.* Dendrimer-modified magnetic nanoparticles enhance efficiency of gene delivery system[ J ]. Cancer Res, 2007, 67( 17 ): 8156-8163.
- [ 36 ] 潘碧峰, 崔大祥, 徐萍, 等. 碳纳米管-树形分子载体递送 survivin 反义寡核苷酸对肝癌细胞增殖的作用[ J ]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2006, 13( 3 ): 176-180.
- [ 37 ] 徐萍, 崔大祥, 潘碧峰, 等. 树形分子递送 survivin 反义寡核苷酸对 HepG2 细胞的抑制效应[ J ]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2007, 14( 5 ): 411-416.
- [ 38 ] Shi DL, Lian J, Wang W, *et al.* Luminescent carbon nanotubes by surface functionalization[ J ]. Adv Materials, 2006, 18( 2 ): 189-193.
- [ 39 ] 崔大祥. 纳米材料在肿瘤生物治疗中的潜在作用[ J ]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2006, 13( 2 ): 79-82.
- [ 40 ] Gao HJ, Kong Y, Cui DX, *et al.* Spontaneous insertion of DNA oligonucleotides into carbon nanotubes[ J ]. Nano Letters, 2003, 3( 4 ): 471-473.
- [ 41 ] Cui DX. Advances and prospect of biomolecules functionalized carbon nanotubes[ J ]. J Nanosci Nanotechnol, 2007, 7( 5 ): 1298-1314.
- [ 42 ] Cui, DX, Tian FR, Coyer SR, *et al.* Effects of as-myc conjugated single-walled carbon nanotubes on HL-60 cells[ J ]. J Nanotechnol, 2007, 7( 4-5 ): 1639-1646.
- [ 43 ] Lopez CF, Nielsen SO, Moore PB, *et al.* Understanding nature's design for a nanosyringe[ J ]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101( 13 ): 4431-4434.
- [ 44 ] Yang DP, Cui DX. Advance and prospects of gold nanorods[ J ]. Chem An Asian J, 2008, in press.
- [ 45 ] Huang XH, El-Sayed IH, Qian W, *et al.* Cancer cell imaging and photothermal therapy in the near-infrared region by using gold nanorods[ J ]. J Am Chem Soc, 2006, 128( 6 ): 2115-2120.
- [ 46 ] Chen CC, Lin YP, Wang CW, *et al.* DNA-gold nanorod conjugates for remote control of localized gene expression by near infrared irradiation[ J ]. J Am Chem Soc, 2006, 128( 11 ): 3709-3715.
- [ 47 ] Ainbinder D, Tuitou E. Testosterone ethosomes for enhanced transdermal delivery[ J ]. Drug Deliv, 2005, 12( 5 ): 297-303.
- [ 48 ] Ferrell N, Woodard J, Hansford D, *et al.* Fabrication of polymer microstructures for MEMS: sacrificial layer micromolding and patterned substrate micromolding[ J ]. Biomed Microdevices, 2007, 9( 6 ): 815-821.

[ 收稿日期 ] 2008 - 09 - 30

[ 修回日期 ] 2008 - 10 - 10

[ 本文编辑 ] 韩丹