

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2011.06.013

· 基础研究 ·

## 碘化油紫杉醇白蛋白磁性纳米颗粒治疗大鼠肝癌的疗效

信涛<sup>1</sup>, 赵妍<sup>1</sup>, 王国华<sup>1</sup>, 黄大勇<sup>1</sup>, 赵玉莹<sup>2</sup>, 金萍艳<sup>3</sup>(1. 哈尔滨医科大学附属第二医院 肿瘤内科, 黑龙江 哈尔滨 150086; 2. 哈尔滨医科大学附属第四医院 肿瘤内科, 黑龙江 哈尔滨 150086; 3. 内蒙古呼伦贝尔市第二人民医院, 内蒙古 扎兰屯 162650)

**[摘要]** 目的: 制备抗肿瘤靶向药物紫杉醇白蛋白磁性纳米颗粒(magnetic paclitaxel albumin nanoparticle, MAG-TAX-NP)和碘化油 MAG-TAX-NP, 观察碘化油 MAG-TAX-NP 治疗大鼠肝癌的效果。方法: 以白蛋白、纳米 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 颗粒为载体, 用乳化-超声-加热固化法制备 MAG-TAX-NP 和碘化油 MAG-TAX-NP, 紫外分光光度法检测其紫杉醇的含量并计算 MAG-TAX-NP 的载药率及包封率, 电镜下观察 MAG-TAX-NP 的形态。建立大鼠肝癌模型, 除空白对照组外, 分别将碘化油、碘化油紫杉醇、碘化油磁性纳米颗粒、碘化油 MAG-TAX-NP 各 0.2 ml 注入各组荷瘤大鼠肝固有动脉内进行注射, 14 d 后处死大鼠, 取肝肿瘤组织称重, 计算各组抑瘤率; 电镜观察碘化油 MAG-TAX-NP 对肝肿瘤的抑制作用。结果: 制备的 MAG-TAX-NP 形态圆滑, 粒径约 70 nm, 平均载药率为(5.62 ± 0.08)%, 平均包封率为(80.72 ± 0.96)%。碘化油、碘化油紫杉醇、碘化油磁性纳米颗粒、碘化油 MAG-TAX-NP 各组的抑瘤率分别为(43.2 ± 2.24)%、(51 ± 3.33)%、(57.4 ± 3.66)%和(87.4 ± 4.11)%, 碘化油 MAG-TAX-NP 组的抑瘤率明显提高( $P < 0.01$ ); 此外, 碘化油 MAG-TAX-NP 作用于肝肿瘤后, 肝癌细胞出现大量凋亡与坏死。结论: 碘化油 MAG-TAX-NP 可抑制大鼠肝癌的生长, 有望成为紫杉醇治疗肝癌的新剂型。

**[关键词]** 肝癌; 纳米颗粒; 磁靶向; 紫杉醇

**[中图分类号]** R735.7; R730.5

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-385X(2011)06-0658-05

## Efficacy of iodinate oil magnetic paclitaxel albumin nanoparticle on rat liver cancers

XIN Tao, ZHAO Yan, WANG Guo-hua, HUANG Da-yong, ZHAO Yu-ying, JIN Ping-yan(1. Department of Oncology, Affiliated Second Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang, China; 2. Department of Oncology, Affiliated Fourth Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang, China; 3. Second People's Hospital of Hulunbeier City in Inner Mongolia, Zalantun 162650, Inner Mongolia, China)

**[Abstract]** **Objective:** To prepare anti-cancer targeting drug paclitaxel albumin magnetic nanoparticles (MAG-TAX-NP) and iodinate oil MAG-TAX-NP, and study the efficacy of iodinate oil MAG-TAX-NP on rat liver cancer. **Methods:** MAG-TAX-NP was prepared by emulsion-ultrasonic-solidification heat method using albumin and nano-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> particles as carriers, and then iodinate oil MAG-TAX-NP was constructed. The content of paclitaxel was detected by UV spectrophotometry, and the loading rate and the entrapment efficiency of MAG-TAX-NP were calculated. The morphology of MAG-TAX-NP was observed under electron microscope. Rat liver tumor model was established. In addition to the blank group, 0.2 ml of iodinate oil, iodinate oil paclitaxel, iodinate oil magnetic nanoparticle, or iodinate oil MAG-TAX-NP was separately injected into the hepatic artery of tumor-bearing rats. Tumor-bearing rats were sacrificed 14 d after injection, the liver tumors were weighed and the tumor inhibitory rates in each group were calculated. The inhibitory rate of Iodinate oil MAG-TAX-NP on liver tumors was observed under an electron microscope. **Results:** The prepared MAG-TAX-NP was

**[基金项目]** 黑龙江省科技攻关计划重点项目基金资助(No. GB05C 402-07); 黑龙江省教育厅科技项目基金资助(No. 11521183)。Project supported by the Key Program of Science and Technology of Heilongjiang Province(No. GB05C 402-07), and the Program of Science and Technology of Education Bureau of Heilongjiang Province(No. 11521183)

**[作者简介]** 信涛(1969-), 男, 黑龙江省哈尔滨市人, 博士, 副主任医师, 主要从事肿瘤微小病变的检测及早期诊断方面的基础和临床研究。E-mail: xintaol234@263.net

**[通信作者]** 信涛(XIN Tao, corresponding author), E-mail: xintaol234@263.net

smooth; its diameter was about 70 nm; its average loading rate was 5.62%; and its average entrapment efficiency was 80.72%. The tumor inhibitory rate of iodinate oil MAG-TAX-NP treatment group was significantly increased ( $P < 0.01$ ), with tumor inhibitory rates of iodinate oil, iodinate oil paclitaxel, iodinate oil magnetic nanoparticle, and iodinate oil MAG-TAX-NP treatment groups being ( $43.2 \pm 2.24$ )%, ( $51 \pm 3.33$ )%, ( $57.4 \pm 3.66$ )%, and ( $87.4 \pm 4.11$ )%, respectively. Furthermore, liver tumor cells showed lots of apoptosis and necrosis after iodinate oil MAG-TAX-NP treatment. **Conclusion:** Iodinate oil MAG-TAX-NP can inhibit growth of rat liver tumors, which might become a novel paclitaxel formulation in treatment of liver cancers.

[ **Key words** ] liver cancer; nanoparticles; magnetic target; paclitaxel

[ Chin J Cancer Biother, 2011, 18(6): 658-662 ]

肝癌是最常见的恶性肿瘤之一,尽管其治疗水平不断提高,世界每年因肝癌致死的病人仍达数百万人之多<sup>[1]</sup>。大多数肝癌患者就诊时已是晚期,不适合手术切除。对于不能手术的患者,治疗的方法有经导管肝动脉化疗栓塞<sup>[2]</sup>、射频消融、精确放疗和靶向治疗等,但每种治疗都有其局限性<sup>[3]</sup>。对于晚期肝癌,经动脉导管碘化油栓塞治疗仍然是临床常用的治疗手段,但是栓塞药物疗效低、作用时间短,从而使疗效不够理想。紫杉醇对乳腺癌、非小细胞肺癌、卵巢癌等多种肿瘤均有确切的疗效。研究<sup>[4,5]</sup>已证实,紫杉醇有较显著的抗肝癌活性,但由于化疗药物的非选择性,限制了该化疗药物在临床肝癌上的应用。纳米磁性流体是含有超微磁铁粒子的流体,既具有固体磁性材料的磁性,又能像液体一样在外加磁场作用下定向定位。研究<sup>[6]</sup>已证实,纳米粒子作为药物的缓释载体,能延长药物的作用时间,减少给药剂量,减轻毒性反应。本研究以白蛋白和纳米  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  颗粒为载体,用乳化-超声-加热固化法制备紫杉醇白蛋白磁性纳米颗粒(magnetic paclitaxel albumin nanoparticles, MAG-TAX-NP),并将其与碘化油结合,制备碘化油 MAG-TAX-NP,观察其治疗效果。

## 1 材料与方法

### 1.1 主要材料

紫杉醇(批号为 No. H19994040)由太极集团惠赠, $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  购自甘肃绿净化工有限责任公司, $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  购自上海森绿环保节能工程有限公司,NaOH 购自四川永祥股份有限公司,油酸购自淄博丰森油脂化工有限公司,注射用人血白蛋白购自上海莱士血制品有限公司,超液态碘化油购自法国 Guerbet 公司,钕铁硼磁铁购自宁波环球磁铁有限公司(磁极表面磁场强度为 0.4 T)。JJ-1A 精密定时电动搅拌器购自江苏省金坛市荣华仪器制造有限公司,JY92-2D 超声波细胞粉碎机购自上海茸研仪器

有限公司,JEM-1220 型透射电镜购自日本电子公司,LDJ9600-1 型振动样品磁强计由哈尔滨医科大学实验室提供,UV3101PC 紫外-可见分光光度计购自上海元析仪器有限公司。

### 1.2 MAG-TAX-NP, 碘化油紫杉醇, 碘化油磁性纳米颗粒, 碘化油 MAG-TAX-NP 的制备

将  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  与  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  以 1:1.75 比例混合,以去离子水溶解,在 1 500 r/min 搅拌下加入  $\text{NaOH} \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  至溶液 pH 值为 10 并生成黑色胶体为止,70 °C 恒温水浴下继续搅拌 30 min。去离子水洗涤至中性,再将其超声粉碎。将超声粉碎过滤产物烘干,研磨,即得纳米  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  颗粒。称取自制纳米  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  72 mg、人血白蛋白 250 mg、紫杉醇 30 mg,加蒸馏水 10 ml 配制成混合液。将油酸 40 ml 缓慢滴入上述混合液中,超声匀化 1 min,制成悬液。将上述悬液快速滴入恒温(120 °C)、1 600 r/min 搅拌下的 100 ml 油酸中,持续搅拌 10 min,然后快速冷却至 25 °C 以下,用丙酮离心洗涤除去油酸,洗涤 4~5 次即成微球丙酮混悬液,离心( $2\ 800 \times g$ ) 10 min 后弃上清,挥发净磁性微粒表面残余的丙酮,可得到 MAG-TAX-NP 干粉。干燥后称重、分装,4 °C 下无菌保存备用。碘化油紫杉醇的制备是将 5 ml 的碘化油与 30 mg 紫杉醇混合搅拌均匀的产物,碘化油磁性纳米颗粒是将 5 ml 的碘化油与 20 mg 磁性纳米颗粒混合搅拌均匀的产物,碘化油 MAG-TAX-NP 是将 5 ml 碘化油与 50 mg MAG-TAX-NP 混合搅拌均匀的产物,无菌封装待用。

### 1.3 紫外分光光度法检测 MAG-TAX-NP 载药率及包封率

称取 MAG-TAX-NP 10 mg,加入 0.5 mol/L 的醋酸胃酶溶液 10 ml,超声分散 10 min 后于 37 °C 恒温下消解 2 h,于 250 ml 容量瓶中生理盐水稀释定容,700 × g 离心 10 min,取上层溶液 1 ml,用紫外分光光度法检测,根据紫杉醇浓度与吸收度的回归曲线,计算出溶液中紫杉醇的含量。另取同量 MAG-TAX-

NP,用流动相溶解后,超声离心,取上清液,用紫外可见分光光度法测定微球中紫杉醇总含量。根据以下公式计算微球的载药率和包封率:载药率(%) = 微球中所含药物质量/微球的总质量 × 100%;包封率(%) = 系统中包封的药物质量/系统中包封与未包封的总药物质量 × 100%<sup>[7]</sup>。

1.4 动物肝癌模型的建立

Wistar 大鼠由哈尔滨医科大学动物中心提供(实验合格证号:黑动字第 P00102008 号),雌性,(200 ± 20) g,喂食含有 0.03% 2-乙酰氨基芴(2-acetyl amino fluorene, 2AAF)的标准饲料,每只每天 2AAF 平均 2 ~ 3 mg,连续喂养 3 个月后 30 只大鼠均诱发出至少 1 个肝癌病灶。

1.5 电镜检测碘化油 MAG-TAX-NP 对大鼠肝癌生长的影响

取荷瘤大鼠 30 只,将其随机分为空白组、碘化油组、碘化油紫杉醇组、碘化油磁性纳米颗粒组和碘化油 MAG-TAX-NP 组,每组 6 只。荷瘤大鼠用 10% 水合氯醛(剂量为 350 mg/kg)腹腔注射麻醉后,沿腹白线切开腹腔,检查肿瘤生长情况,若生长良好,分离肝总动脉及胃十二指肠动脉,结扎胃十二指肠动脉远端。在手术放大镜下斜形剪开结扎线以近的胃十二指肠动脉壁,将外径 0.4 mm、内径 0.2 mm 的塑料导管经胃十二指肠动脉插至肝固有动脉,导管固定后接注射器给药。碘化油组注入碘化油 0.2 ml、碘化油紫杉醇组注入碘化油紫杉醇 0.2 ml、碘化油纳米磁性流体组注入碘化油纳米磁性流体 0.2 ml、碘化油 MAG-TAX-NP 组注入碘化油 MAG-TAX-NP 0.2 ml;碘化油紫杉醇组和碘化油 MAG-TAX-NP 组注入紫杉醇剂量为 5 mg/kg 紫杉醇。在肿瘤表面置消毒无菌钨铁硼磁铁 30 min。在导管植入处结扎胃十二指肠动脉,逐层缝合腹壁。治疗后 14 d 处死大鼠,解剖剥离肝脏瘤块,称重,计算抑瘤率。抑瘤率(%) = (对照组平均瘤质量 - 实验组平均瘤质量) / 对照组平均瘤质量 × 100%。同时取碘化油 MAG-TAX-NP 组肝脏肿瘤标本进行电镜观察。

1.6 统计学处理

数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 SPSS10.0 统计软件,两样本均数比较采用 *t* 检验,  $P < 0.05$  或  $P < 0.01$  表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MAG-TAX-NP 的特征

制备的紫杉醇白蛋白磁性流体纳米颗粒为黑色胶体混悬液,密封常温保存 3 个月性质不改变。

MAG-TAX-NP 为干粉状,外观呈黑色。透射电镜下观察到 MAG-TAX-NP 颗粒以椭圆形和球形居多,另有少许不规则形颗粒,边界明显,颗粒大小多为 70 nm 左右(图 1)。

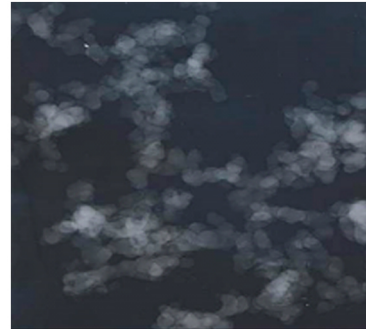


图 1 透射电镜观察 MAG-TAX-NP 的形态 (×100 000)

Fig.1 Morphology of MAG-TAX-NP observed under a transmission electron microscope (×100 000)

2.2 MAG-TAX-NP 的载药率及包封率

检测结果显示, MAG-TAX-NP 的平均载药率为 (5.62 ± 0.08)%, 平均包封率为 (80.72 ± 0.96)%。该结果说明,本实验所制备的 MAG-TAX-NP 载药率高,结合效果好,适合使用于体内注射。

2.3 碘化油 MAG-TAX-NP 抑制荷瘤大鼠肝肿瘤的生长

连续喂养含有 0.03% 2AAF 的标准饲料 3 个月后,30 只大鼠均诱发出单一病灶肝癌(长径可达 8 ~ 10 mm),实验期间各组动物均无死亡。给药 14 d 后,空白组瘤质量为 (1.55 ± 0.28) g,碘化油组为 (0.96 ± 0.23) g、碘化油紫杉醇组为 (0.82 ± 0.04) g、碘化油磁性纳米颗粒组为 (0.66 ± 0.07) g、碘化油 MAG-TAX-NP 组为 (0.35 ± 0.08) g。除对照组外 4 组的抑瘤率分别为 (43.2 ± 2.24)%、(51.0 ± 3.33)%、(57.4 ± 3.66)% 和 (87.4 ± 4.11)%,碘化油 MAG-TAX-NP 的治疗明显提高了抑瘤率 ( $P < 0.01$ ,表 1)。由此可见,碘化油 MAG-TAX-NP 明显抑制荷瘤大鼠肝肿瘤的生长。

经过碘化油 MAG-TAX-NP 治疗后,电镜观察可见肝癌细胞微绒毛损伤严重,细胞膜光滑且外露有破损,凋亡早期的细胞染色质固缩并凝集成块,聚集在核膜周边。凋亡晚期的细胞,细胞核裂解为碎块,产生凋亡小体。坏死细胞的染色质稀疏呈细颗粒状,分布无规律,边界不清(图 2)。电镜观察发现大量肝癌细胞的凋亡和坏死,说明碘化油 MAG-TAX-NP 治疗对肝癌细胞有明显的抑制作用。

表1 碘化油 MAG-TAX-NP 对大鼠肝癌的治疗作用

Tab.1 Therapeutic effect of iodinate oil MAG-TAX-NP on rat hepatocellular carcinoma

Group	n	Tumor ( m/g )	Inhibitory rate ( % )
Control	6	1.55 ± 0.28	-
Iodinate oil	6	0.96 ± 0.23	43.2 ± 2.24
Iodinate oil paclitaxel	6	0.82 ± 0.04	51.0 ± 3.33%
Iodinate oil magnetic nanoparticle	6	0.66 ± 0.07	57.4 ± 3.66%
Iodinate oil MAG-TAX-NP	6	0.35 ± 0.08	87.4 ± 4.11% **

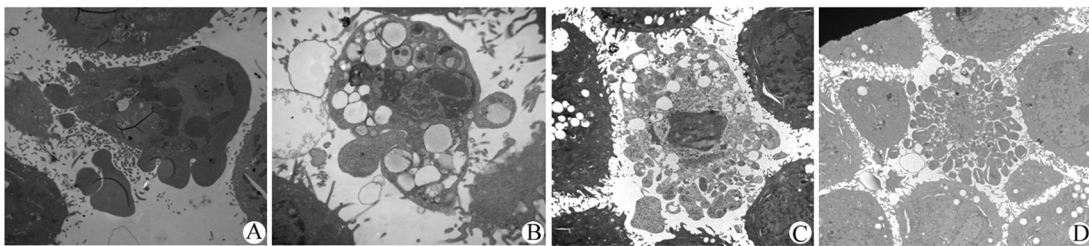
\*\*  $P < 0.01$  vs control group

图2 电镜观察碘化油 MAG-TAX-NP 对肝癌的抑制作用( ×10 000 )

Fig.2 Inhibitory effect of iodinate oil MAG-TAX-NP on hepatocellular carcinoma as observed under SEM( ×10 000 )

A: Hepatocellular carcinoma cells phagocytized MAG-TAX-NP; B: Vacuoles in hepatocellular carcinoma cells; C: Nuclear condensation of hepatocellular carcinoma cells; D: Nuclear fragmentation of hepatocellular carcinoma cells

### 3 讨论

肝癌是最常见的恶性肿瘤之一,由于其发病隐匿,大多数患者在确诊已是中晚期,手术切除率不足20%。碘化油栓塞及化疗药物是原发性肝癌的重要治疗手段。研究<sup>[8-9]</sup>已证实,紫杉醇能抑制肝癌细胞增殖,诱导细胞凋亡。然而由于化疗药物的非选择性,对肿瘤细胞产生作用的同时也对正常细胞产生较强的毒性作用,导致化疗效果不佳。并且临床紫杉醇的介质蓖麻油可能产生超敏反应,需要大量激素进行预处理,这样会增加肝脏的负荷,甚至加重肝功能的损伤,从而限制了紫杉醇在肝癌治疗上的广泛应用。如何制备良好生物相容性和靶向性的抗肿瘤药物载体是提高肿瘤化疗疗效的研究热点<sup>[10]</sup>。

磁性纳米颗粒是一种良好的药物载体,是近年来抗肿瘤治疗的重点研究方向之一。载药磁性纳米颗粒是将药物与磁性纳米颗粒通过适当的载体制成稳定体系,在足够强的外磁场作用下,使药物在体内定向移动到病变的部位发挥疗效,具有高效低毒的特点。研究<sup>[11]</sup>已证实,米托蒽醌磁性微球( mitoxantrone magnetic microspheres )磁导向治疗兔移植性

VX2 鳞状上皮癌可达到持久完全缓解。磁性纳米颗粒作为药物载体诱导肝肿瘤细胞坏死,在降低了全身毒性作用的同时,提高了药物在肿瘤局部滞留时间<sup>[12-14]</sup>。

本实验采用化学共沉淀法制备  $Fe_3O_4$  磁性微粒,用乳化-超声-加热固化法制备 MAG-TAX-NP。得到的 MAG-TAX-NP 颗粒直径多为 70 nm 左右,颗粒均匀。磁流体平均载药率为( 5.62 ± 0.08 )%,平均包封率为( 80.72 ± 0.96 )%,说明该药物相容性好、纯度高、杂质少,可以体内注射,符合实验的需要。建立大鼠肝癌模型后,将 30 只荷瘤大鼠随机分为 5 组,除空白对照组外,分别将碘化油、碘化油紫杉醇、碘化油纳米磁流体、碘化油 MAG-TAX-NP 各 0.2 ml 注入其余 4 组大鼠肝固有动脉内(紫杉醇用量为 5 mg/kg 体质量)。因交变磁场目前无法用于人体,本研究选择肝肿瘤区外加磁铁。14 d 后处死大鼠,分离肿瘤组织,称瘤质量;电镜观察碘化油 MAG-TAX-NP 对肝肿瘤的杀伤作用。根据实验组与空白对照组的瘤质量,计算得到后 4 组的抑瘤率分别为( 43.2 ± 2.24 )%、( 51 ± 3.33 )%、( 57.4 ± 3.66 )% 和( 87.4 ± 4.11 )%,表明碘化油 MAG-

TAX-NP 组可明显抑制肿瘤生长, 较传统碘化油组及紫杉醇碘化油组的抑瘤率明显提高 ( $P < 0.01$ )。电镜结果显示, 碘化油 MAG-TAX-NP 治疗组中肝癌细胞出现大量的凋亡与坏死。推测碘化油 MAG-TAX-NP 作用于肝肿瘤后, 肝癌细胞通过可能胞吞作用将 MAG-TAX-NP 吞入细胞内, 药物在细胞质中分解为紫杉醇及铁剂, 胞质内紫杉醇直接抑制肝癌细胞的有丝分裂, 继而引起广泛的肝癌细胞凋亡与坏死。

纳米磁流体具有靶向可控性, 在外加磁场的作用下可使药物局限在肿瘤区, 使局部化疗药物浓度增高, 与全身给药相比可减少化疗药物的剂量, 并减少全身毒性反应。有研究<sup>[15]</sup>报道, 对于肿瘤组织外无磁场作用的正常肝区, 纳米磁性颗粒呈单个分散存在, 不会聚集造成栓塞。并有研究<sup>[16-18]</sup>证实, 磁性纳米颗粒治疗肿瘤时具有明显的抗耐药性。

本实验证实, 碘化油 MAG-TAX-NP 组治疗大鼠肝癌的疗效明显高于传统碘化油及碘化油紫杉醇的疗效, 碘化油将 MAG-TAX-NP 有效聚集于肝癌区域, 增加了局部的药物浓度及作用时间, 提高了疗效。纳米磁流体有望成为临床肝癌化疗药物的靶向载体。

## [ 参考文献 ]

- [ 1 ] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002 [ J ]. CA Cancer J Clin, 2005, 55( 2 ): 74-108.
- [ 2 ] Wagnetz U, Jaskolka J, Yang P, et al. Acute ischemic cholecystitis after transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: Incidence and clinical outcome [ J ]. J Comput Assist Tomogr, 2010, 34( 3 ): 348-353.
- [ 3 ] 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会, 中华医学会肝病学会肝癌学组. 肝癌局部消融治疗规范的专家共识 [ J ]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19( 4 ): 257-259.
- [ 4 ] Okano J, Nagahara T, Matsumoto K, et al. The growth inhibition of liver cancer cells by paclitaxel and the involvement of extracellular signal-regulated kinase and apoptosis [ J ]. Oncol Rep, 2007, 17( 5 ): 1195-200.
- [ 5 ] Chen F, Zhu HH, Zhou LF, et al. Inhibition of c-FLIP expression by miR-512-3p contributes to taxol-induced apoptosis in hepatocellular carcinoma cells [ J ]. Oncol Rep, 2010, 23( 5 ): 1457-62.
- [ 6 ] Hua MY, Yang HW, Chuang CK, et al. Magnetic-nanoparticle-modified paclitaxel for targeted therapy for prostate cancer [ J ]. Biomaterials, 2010, 31( 28 ): 7355-7363.
- [ 7 ] Okusaka T, Okada S, Ueno H, et al. Evaluation of the therapeutic effect of transcatheter arterial embolization for hepatocellular carcinoma [ J ]. Oncology, 2000, 58( 4 ): 293-299.
- [ 8 ] Jin C, Li H, He Y, et al. Combination chemotherapy of doxorubicin and paclitaxel for hepatocellular carcinoma *in vitro* and *in vivo* [ J ]. J Cancer Res Clin Oncol, 2010, 136( 2 ): 267-274.
- [ 9 ] Christopheit M, Lenz G, Forstpointner R, et al. Nine months to progression using fourth-line liposomally encapsulated paclitaxel against hepatocellular carcinoma [ J ]. Chemotherapy, 2008, 54( 4 ): 309-314.
- [ 10 ] Bharali DJ, Khalil M, Gurbuz M, et al. Nanoparticles and cancer therapy: A concise review with emphasis on dendrimers [ J ]. Int J Nanomedicine, 2009, 4: 1-7.
- [ 11 ] Alexiou C, Arnold W, Klein RJ, et al. Locoregional cancer treatment with magnetic drug targeting [ J ]. Cancer Res, 2000, 60( 23 ): 6641-6648.
- [ 12 ] 罗勇, 张阳德, 彭健, 等. 纳米磁流体介导的重组 pEGFP-AFP-TK 对 AFP 表达阳性肝癌细胞 HepG2 的杀伤作用的体外实验 [ J ]. 分子与细胞免疫学杂志, 2009, 25( 5 ): 437-439, 442.
- [ 13 ] Gong LS, Zhang YD, Liu S. Target distribution of magnetic albumin nanoparticles containing adriamycin in transplanted rat liver cancer model [ J ]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2004, 3( 3 ): 365-38.
- [ 14 ] 信涛, 赵玉莹, 徐玉清, 等. 阿霉素白蛋白磁性纳米颗粒栓塞治疗大鼠原发性肝癌的实验研究 [ J ]. 中国肿瘤临床, 2007, 34( 24 ): 1422-1427.
- [ 15 ] 朱瀛, 陆伟根. 磁性微球和磁性纳米粒的研究进展 [ J ]. 中国医药工业杂志, 2005, 36( 9 ): 581-584.
- [ 16 ] Cohen H, Levy RJ, Gao J, et al. Sustained delivery and expression of DNA encapsulated in polymeric nanoparticles [ J ]. Gene Ther, 2000, 7( 22 ): 1896-905.
- [ 17 ] Chen B, Sun Q, Wang X, et al. Reversal in multidrug resistance by magnetic nanoparticle of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> loaded with adriamycin and tetrandrine in K562/A02 leukemic cells [ J ]. Int J Nanomedicine, 2008, 3( 2 ): 277-86.
- [ 18 ] Chen B, Cheng J, Wu Y, et al. Reversal of multidrug resistance by magnetic Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticle copolymerizing daunorubicin and 5-bromotetrandrine in xenograft nude-mice [ J ]. Int J Nanomedicine, 2009, ( 4 ): 73-78.

[ 收稿日期 ] 2011-08-01

[ 修回日期 ] 2011-10-22

[ 本文编辑 ] 王莹