

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.16.002

Fe₃O₄-PEG-CD56/Avastin@Ce6 纳米探针的合成及 细胞 MR 成像初步研究 *

连婧阁¹ 郑林丰¹ 段 猛² 李茂林¹ 嵇 颖¹ 高 国² 李康安^{1Δ}

(1 上海交通大学附属第一人民医院放射科 上海 200080; 2 上海交通大学仪器科学与工程系 上海 200240)

摘要 目的: 探讨 Fe₃O₄-PEG-CD56/Avastin@Ce6 靶向探针与 NK92 细胞的结合能力并进行细胞体外 MRI 成像。**方法:** 制备 Fe₃O₄-PEG-CD56/Avastin@Ce6 纳米探针, 对合成的材料进行表征。应用凋亡试剂盒测定不同浓度的材料对 NK92 的细胞毒性, 通过流式细胞术分析纳米材料与 NK92 细胞的结合能力和应用 MRI 对细胞进行体外成像并分析其 T2 信号强度的改变。**结果:** 合成的纳米探针具有较好的生物相容性, 且对 NK92 细胞的影响较小, 不同浓度下细胞凋亡水平基本一致, 与 NK92 细胞结合的材料随浓度的增加而逐渐增加。MRI 检查提示不同浓度探针孵育的 NK92 细胞 T2 加权像 (T2WI) 的信号均降低。**结论:** Fe₃O₄-PEG-CD56/Avastin@Ce6 探针对 NK92 细胞具有靶向性, 3.0 T MR 扫描仪可对其进行体外监测。

关键词: 分子探针; 靶向成像; 自然杀伤细胞

中图分类号: R-33; R445; R730.51 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2020)16-3006-05

Pilot Study of Synthesis and In Vitro MRI of Fe₃O₄-PEG-CD56/Avastin@Ce6 Nanoprobes*

LIAN Jing-ge¹, ZHENG Lin-feng¹, DUAN Meng², LI Mao-lin¹, JI Ying¹, GAO Guo², LI Kang-an^{1Δ}

(1 Department of Radiology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, 200080, China;

2 Department of Instrument Science and Engineering, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, 200240, China)

ABSTRACT Objective: To explore ability of Fe₃O₄-PEG-CD56/Avastin @ Ce6 targeted probe to bind to NK92 cells and perform MRI to cells in vitro. **Methods:** The nanoprobes of Fe₃O₄-PEG-CD56/Avastin@Ce6 were prepared and were characterized. Then the cytotoxicity of this nano-materials to NK92 was determined by apoptotic kit and the cellular uptake of nanomaterials to NK92 cells was analyzed by flow cytometry. Finally, MRI was used to research the signal intensity of cells. **Results:** The nanoprobes with good biocompatibility were synthesized successfully. The cytotoxicity of the nanoprobe was low and the apoptosis levels were basically the same at different concentrations for NK92 cells. Flow cytometry showed that the nanomaterials bound to NK92 cells increased with the raised concentration. MRI showed that the signal of T2-weighted image (T2WI) was declined significantly with the rise of Fe₃O₄-PEG-CD56/Avastin@Ce6 concentrations. **Conclusion:** The Fe₃O₄-PEG-CD56/Avastin@Ce6 nanoprobe has potential to targeting NK92 cells and can monitor using the 3.0T MR scanner in vitro.

Key words: Molecular probe; Targeting imaging; Natural kill cell

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R445; R730.51 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)16-3006-05

前言

自然杀伤(natural kill, NK)细胞作为肿瘤免疫治疗一种治疗模式越来越受到重视^[1]。通常评价免疫治疗效果是通过肿瘤标记物的减少、肿瘤体积的减少及生存率的改善等指标, 这往往需要有创活检病理且耗时。分子影像探针能够在分子水平对肿瘤的发生、发展进行实时无创成像, 同时也可以指导和监控靶向治疗, 从而实现肿瘤的诊疗一体化。因而应用分子影像学技术标记免疫细胞的纳米技术, 带动了许多免疫细胞特异靶向

及无创示踪评估纳米技术的发展, 增加了对免疫细胞参与癌症发展及转移机制的理解^[2,3]。Fe₃O₄ 作为非病毒载体具有良好的生物相容性, 通过修饰后可达到很好的载药及成像的效果^[4]。因此, 本研究旨在构建一种以 Fe₃O₄ 为载体可结合于 NK92 细胞的新型靶向纳米探针, 以期后续体内 MRI 成像及免疫治疗提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 材料

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81972872, 11826020); 上海市科委科技创新项目(17441900700); 上海市申康科研项目(16CR3091B); 上海交通大学医工交叉基金项目(YG2015MS31)

作者简介: 连婧阁(1994-), 硕士研究生, 研究方向: 医学影像学及纳米医学, 电话: 19916926916, Email: liankanlian@126.com

Δ 通讯作者: 李康安, E-mail: kangan.li@shsmu.edu.cn, 电话: 18121280376

(收稿日期: 2020-01-29 接受日期: 2020-02-25)

1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC,阿拉丁公司),N-羧基琥珀酰亚胺(NHS,阿拉丁公司),多聚甲氧基羧基聚乙二醇(mPEG-COOH,上海亚尔科技有限公司),硼酸钠缓冲液(SBB), α -MEM培养基(Gibco公司),胎牛血清(FBS,Gibco公司),马血清(Gibco公司),重组人IL-2(rhIL-2, Pepro-Tech公司),贝伐珠单抗注射液(Avastin,罗氏公司),抗CD56抗体(BD公司),青霉素-链霉素溶液及胰蛋白酶(新赛美生物科技有限公司),紫外可见分光光度计(美国PerkinElmer公司),JEOL 2010F透射电子显微镜(TEM,日本电子株式会社),流式细胞仪(BD公司)。

1.2 靶向 NPs 的合成

分别将 EDC、NHS 溶于 SBB9 缓冲液中,二者以 1:1 混匀后配制成 3.125 mg/mL,之后加入 Fe_3O_4 NPs 中。mPEG-COOH 溶于超纯水中,滴加于之前的混合液中,置于室温下反应 12 小时。反应结束后,将溶液转移到超滤管中,转速 2000 转每分钟离心 10 分钟后收集得到 Fe_3O_4 -PEG-COOH 溶液。将 EDC 和 NHS 混合液配制成 6.25 mg/mL,随后将其及 SBB9 缓冲液先后加入 Fe_3O_4 -PEG-COOH 溶液中,之后加入稀释了 80 倍的抗 CD56 抗体和稀释了 640 倍的 Avastin,置于室温反应 12 小时。反应结束后,将溶液转移到超滤管中,转速 2000 转每分钟离心 10 分钟后收集得到 Fe_3O_4 -PEG-CD56/Avastin 溶液。将 2.5 mg/mL 的 Ce6 溶液及超纯水先后加入 Fe_3O_4 -PEG-CD56/Avastin 中,混合均匀后,在摇床上震荡反应 24 h,使得 Ce6 通过物理吸附结合于材料。然后收集产品,使用透析袋透析 3 天得到样品 Fe_3O_4 -PEG-CD56/Avastin@Ce6,每隔 4 小时换一次水。将透析得到的产品置于 4 °C 储存。

1.3 材料的表征

应用紫外分光光度计测定材料在 200~800 nm 波段的紫外吸收值。于 TEM 下观察纳米材料的形态并测量其粒径,并通过 Image J 软件对其进行分析。

1.4 细胞培养及探针摄取

将 NK92 细胞培养于含 12.5% FBS,12.5% 的马血清的 α -MEM 培养基,并加入 100 U/mL 的 rhIL-2。将其置于 37 °C、5% CO_2 的培养箱中常规培养。

取对数期生长的 NK92 细胞,按照 2×10^5 孔的密度种植于 24 孔板中,每孔加入 1 mL 培养基及相应的 rhIL-2,于 37 °C、5% CO_2 的条件下培养 24 h。之后,培养基被分别含有 0.5,10,15 和 20 $\mu\text{g/mL}$ 的 Fe_3O_4 -PEG-CD56/Avastin@Ce6 和 Fe_3O_4 -PEG-Avastin@Ce6 的完全培养基代替。为了确定 Fe_3O_4 -PEG-CD56/Avastin@Ce6 是否能与 NK92 细胞结合,4 h 后收集细胞,PBS 重复洗 3 遍。通过流式细胞仪定量检测,细胞门是 FSH-A/SSC-A,荧光通道是 FL3,每组样品采集 1×10^4 细胞。

1.5 流式检测 NK 细胞凋亡

以 2×10^5 孔的细胞密度将 NK92 细胞种植于 24 孔板中,培养于 1 mL 完全培养基中,于 37 °C、5% CO_2 的条件下培养 24 h。然后每孔加入 0.5,10,15 和 20 $\mu\text{g/mL}$ 的 Fe_3O_4 -PEG-CD56/Avastin@Ce6 溶液共培养 24 h。培养结束后,收集细胞,1000 r/min,离心 3 分钟,用 1:10 的 binding buffer 洗涤三遍,加入 100 μL 的 binding buffer 和 5 μL 的 Annex-inV-FITC 混匀避光 15 分钟,之后加入 400 μL 的 binding buffer 和 5 μL 的 PI 混

匀避光。流式上机检测凋亡比例。

1.6 体外 MR 成像分析

分别用 0,10 和 20 $\mu\text{g/mL}$ 的 Fe_3O_4 -PEG-CD56/Avastin@Ce6 溶液及 10 $\mu\text{g/mL}$ 的 Fe_3O_4 -PEG-Avastin@Ce6 与 NK92 细胞共培养 24 h,离心后重悬于 0.5 mL 的 1% 琼脂糖的 EP 管中进行 MRI 扫描。3.0 T Philips MRI 扫描参数:自旋回波 T2 加权相(T2WI),重复时间(TR)为 2500 ms,回波时间(TE)为 60 ms,扫描野(FOV)为 130 mm $\times$ 10⁴ mm,层厚 3 mm,间距 0.1 mm。扫描结束后,分别选择每个样品大小一致、同一横截面的 ROI(面积 >30 mm²)测量 T2WI 信号强度,重复 3 次,计算平均值及标准差。

1.7 统计学分析

采用 SAS 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。多组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Fe_3O_4 -PEG-CD56/Avastin@Ce6 的表征

紫外可见分光光谱结果显示在 405 nm 紫外吸收峰处,可见典型的属于 Ce6 吸收带,在 200-300 nm 紫外吸收峰处,可见属于 PEG、抗 CD56 抗体及 Avastin 的吸收带,从而确认了纳米颗粒的成功形成。通过 TEM 可见所有的纳米颗粒均类似于球形结构(图 2,A),Image J 软件检测颗粒的平均直径为 6.37 nm(图 2,B)。

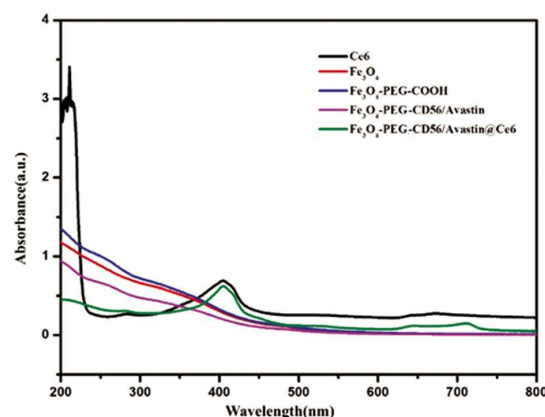


图 1 紫外吸收光谱图

Fig.1 UV-vis absorption spectroscopy

2.2 细胞装配

流式细胞仪测定结果显示在 0.5,10,15 和 20 $\mu\text{g/mL}$ 的 Fe_3O_4 -PEG-CD56/Avastin@Ce6 溶液在 FL3 荧光通道的平均信号随着浓度的递增,结合的探针逐渐递增(图 3,A)。同时 0.5,10,15 和 20 $\mu\text{g/mL}$ 的 Fe_3O_4 -PEG-Avastin@Ce6 溶液在 FL3 荧光通道的平均信号也随着浓度的递增,结合的探针递增(图 3,B)。 Fe_3O_4 -PEG-CD56/Avastin@Ce6 与 Fe_3O_4 -PEG-Avastin@Ce6 比较则结果显示同样浓度情况下耦联抗 CD56 抗体的材料与 NK92 细胞结合更多(图 3,C),表明抗 CD56 抗体对于探针与 NK92 细胞的连接起着关键作用。

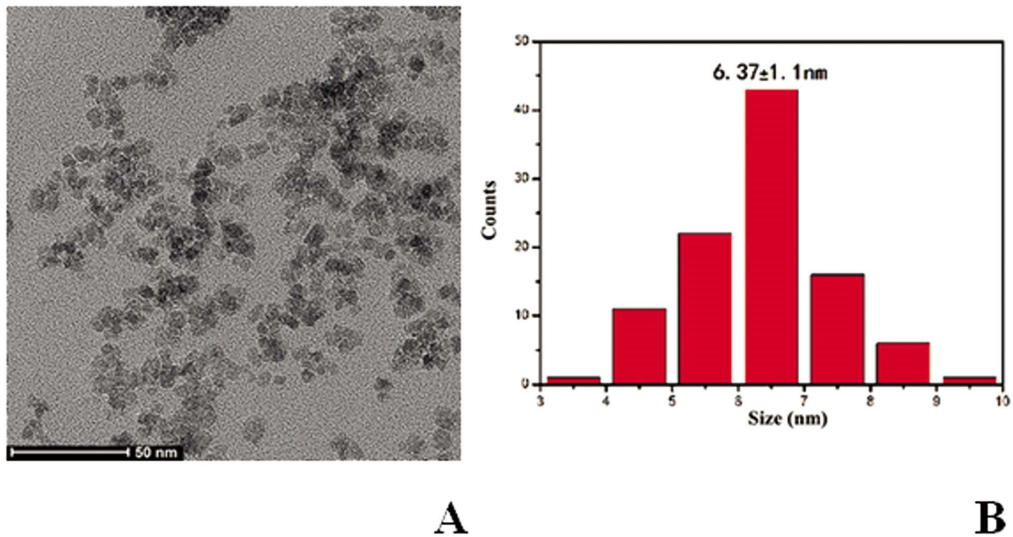


图2 A. TEM 图 B. 粒径分布图
Fig.2 A. TEM image B. Size distribution determined from TEM images

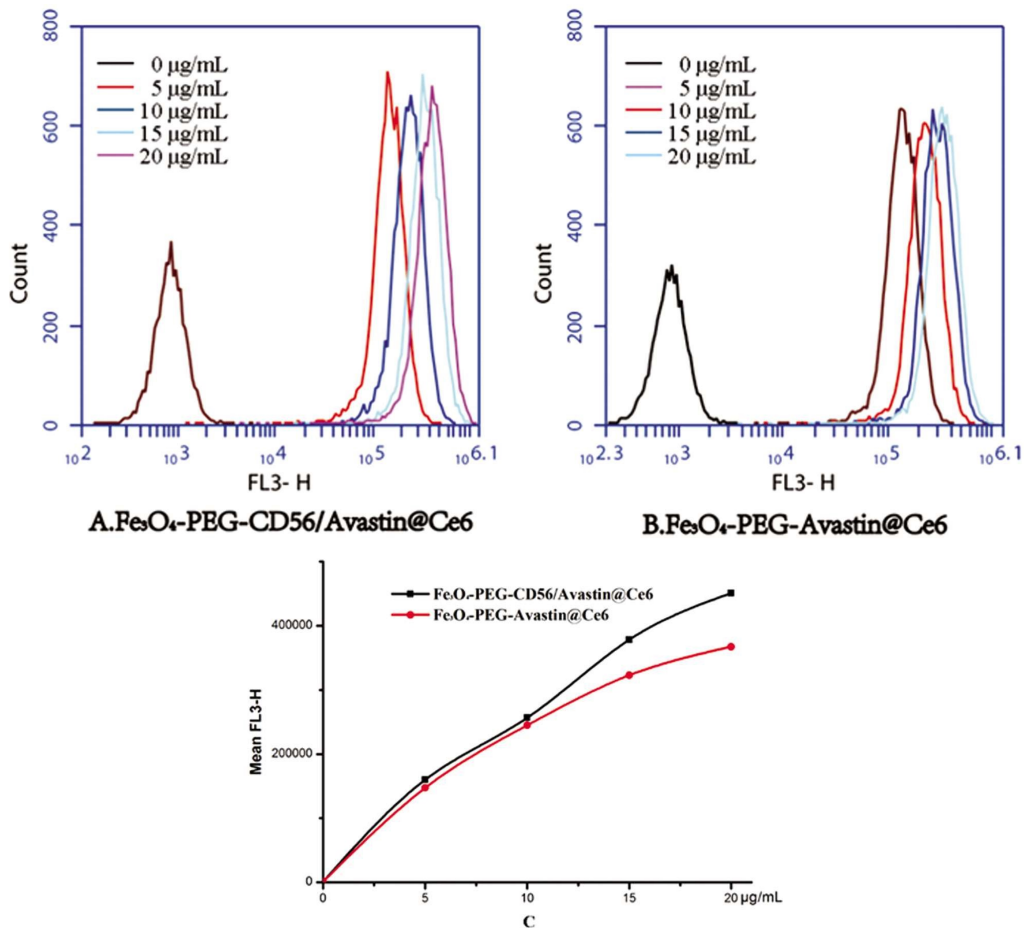


图3 流式定量显示细胞摄取材料图
Fig.3 Flow cytometry analysis of cellular uptake

2.3 流式检测 NK 细胞凋亡

AnnexinV-FITC/PI 检测凋亡细胞比例结果显示,在 0,5,10,15 和 20 $\mu\text{g/mL}$ 的 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-PEG-CD56/Avastin@Ce6}$ 浓度梯度下,凋亡 NK92 细胞的比例无明显改变,表明该探针对于 NK92 细胞生长活性的影响较小,见图 4。

2.4 细胞悬液 MR 成像分析

$\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-PEG-CD56/Avastin@Ce6}$ 及 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-PEG-Avastin@Ce6}$

标记 NK92 细胞后的 T2WI 扫描见图 5,随探针浓度增加 T2WI 相对信号逐渐递减,且耦联了抗 CD56 抗体的探针 T2WI 相对信号低于未耦联抗 CD56 抗体探针的相对信号。组间比较显示 T2WI 信号强度差异均有统计学意义(图 6, $P < 0.05$)。

3 讨论

应用纳米技术标记免疫细胞的分子影像学研究,可以无

创、快速的评估 NK 细胞的免疫治疗效果及机制^[10,11]。经临床证实, NK92 细胞对多种肿瘤具有很强的杀伤效应, 且并不引起自

身正常细胞的损伤^[8,9]。NK92 细胞目前被认为是一种比较理想的、可在体外培养增殖而应用于肿瘤生物治疗的细胞系^[5-7]。

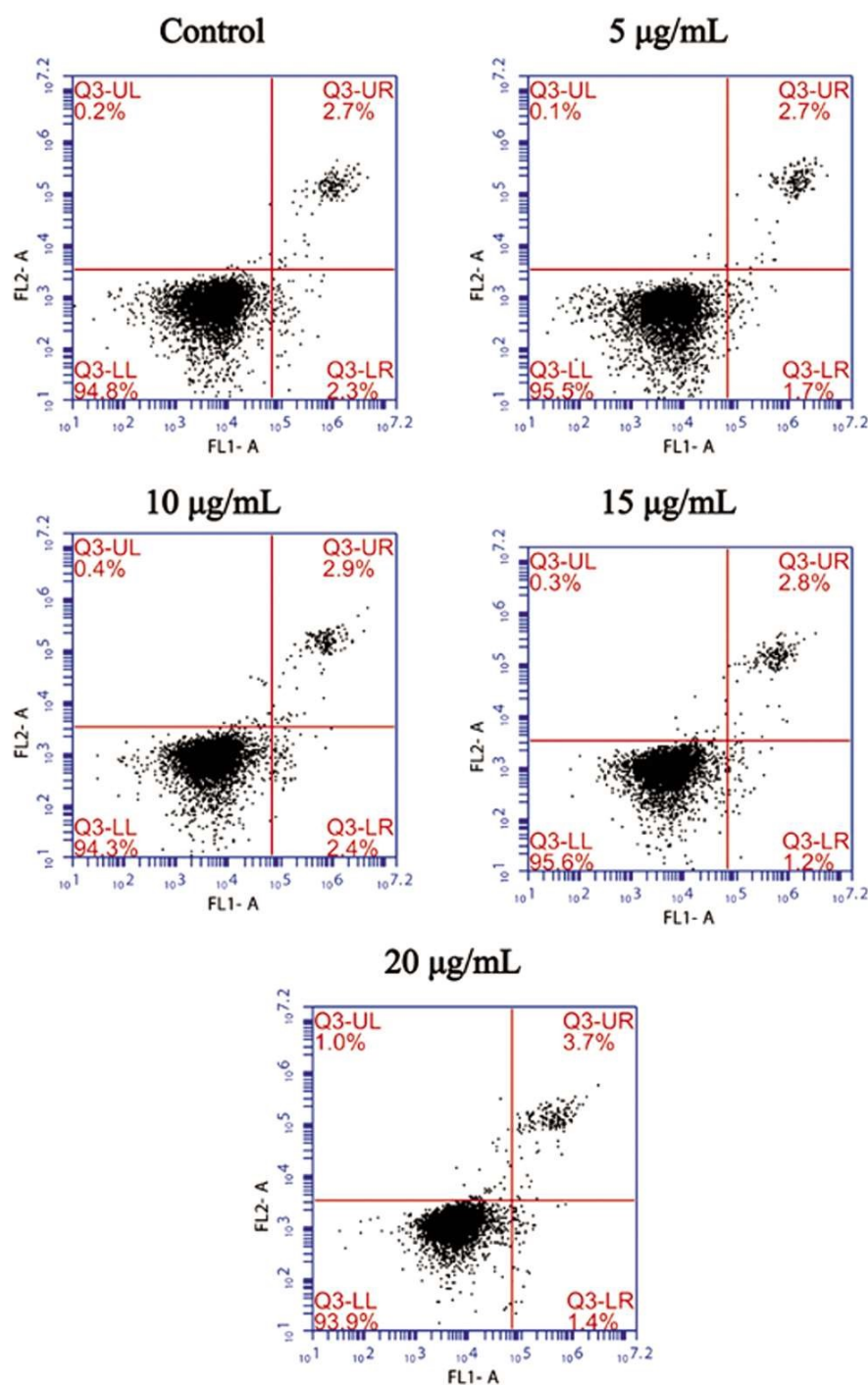


图4 Fe_3O_4 -PEG-CD56/Avastin@Ce6 对 NK92 细胞凋亡比例的影响

Fig.4 Effect of Fe_3O_4 -PEG-CD56/Avastin@Ce6 on the Apoptosis Ratio of NK92 Cells

Fe_3O_4 具有好的生物相容性、稳定性及超顺磁性, 被广泛应用于 MRI T2 负顺磁效应对比剂、靶向药物载体及肿瘤磁热疗等^[12-14]。聚乙二醇(PEG)化的 Fe_3O_4 能够克服网状内皮系统内吞等限制, 增加其稳定性, 使其在体内的循环时间增加^[15,16]。而 CD56 高表达于 NK92 细胞表面^[17,18], 故该探针链接抗 CD56 抗体, 可将 Fe_3O_4 -PEG-COOH 携带至 NK92 细胞周围, 可以更好的与 NK92 细胞结合。本研究通过流式细胞术及 MRI 均证明了链接了抗 CD56 抗体的材料可更多的结合 NK92 细胞。贝伐

珠单抗(Avastin)是一种重组人源化单克隆 IgG1 抗体, 其可通过与各种血管内皮生长因子(VEGF)特异性结合抑制 VEGF 的作用阻断肿瘤的血供, 从而抑制肿瘤的生长与扩散, 达到抑制肿瘤生长的目的^[19,21]。在纳米载体表面偶联 Avastin, 可以通过抗原抗体特异性反应使结合了探针的 NK 细胞聚集于肿瘤部位, 实现其对肿瘤的主动靶向作用。因此将 Avastin 结合到纳米载体后将对肿瘤起到一定的靶向定位作用。

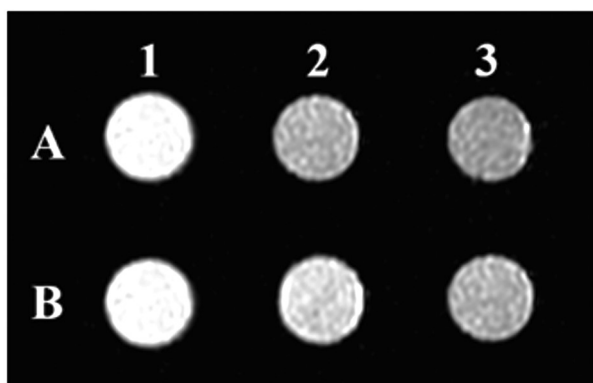


图 5 MR 成像; A: $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-PEG-CD56/Avastin@Ce6}$ 标记的 NK 细胞, 1、2、3 分别对应 0、10、20 $\mu\text{g/mL}$; B: 1、对照组: 未结合材料的 NK 细胞; 2、10 $\mu\text{g/mL}$ 的 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-PEG-CD56/Avastin@Ce6}$ 标记的 NK 细胞; 3、10 $\mu\text{g/mL}$ 的 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-PEG-CD56/Avastin@Ce6}$ 标记的 NK 细胞

Fig. 5 MR imaging; A: $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-PEG-CD56/Avastin@Ce6}$ labeled NK cells, 1, 2 and 3 correspond to 0, 10 and 20 $\mu\text{g/mL}$, respectively; B: 1, control group: unbound NK cells; 2, 10 $\mu\text{g/mL}$ of $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-PEG-CD56/Avastin@Ce6}$ labeled NK cells; 3, 10 $\mu\text{g/mL}$ of $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-PEG-CD56/Avastin@Ce6}$ labeled NK cells

本研究设计了靶向 NK92 细胞的纳米探针 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-PEG-CD56/Avastin@Ce6}$, 实验结果显示在实验的不同探针浓度对 NK92 细胞的生长活性无明显影响, 提示所制备的靶向探

针低细胞毒性。进一步的结果表明, 随着探针浓度的增加, 探针与 NK92 细胞的结合逐渐增加。将标记了不同浓度探针的 NK92 细胞重悬于琼脂糖中进行磁共振扫描, 结果显示 MRI 信号强度逐渐降低, 提示了其靶向分子靶向成像能力。

综上所述, 本研究成功合成了具有免疫细胞靶向性的探针 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-PEG-CD56/Avastin@Ce6}$ 并进行表征, 可在细胞水平 MRI 成像监测。为后续研究其用于 MRI 活体示踪 NK 细胞的肿瘤免疫治疗提供了依据。

参考文献 (References)

- [1] 陈敏华, 王伟, 方芳, 等. NK 细胞在肿瘤免疫治疗中的应用[J]. 中国科学技术大学学报, 2018, 48(10): 797-800
- [2] Wang Z, Xue X, He Y, et al. Novel redox-responsive polymeric magnetosomes with tunable magnetic resonance property for in vivo drug release visualization and dual-modal cancer therapy [J]. Adv Funct Mater, 2018, 28(33): 1802159
- [3] Sta Maria NS, Barnes SR, Jacobs RE. In vivo monitoring of natural killer cell trafficking during tumor immunotherapy [J]. Magn Reson Insights, 2014, 7: 15-21
- [4] Wang M, Yang Q, Li M, et al. A Multifunctional Nanoparticle for Multimodal Imaging-Guided LIFU/Immuno-Synergistic Retinoblastoma Therapy [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2020 [Epub ahead of print]
- [5] Zhang J, Zheng H, Diao Y. Natural Killer Cells and Current Applications of Chimeric Antigen Receptor-Modified NK-92 Cells in Tumor

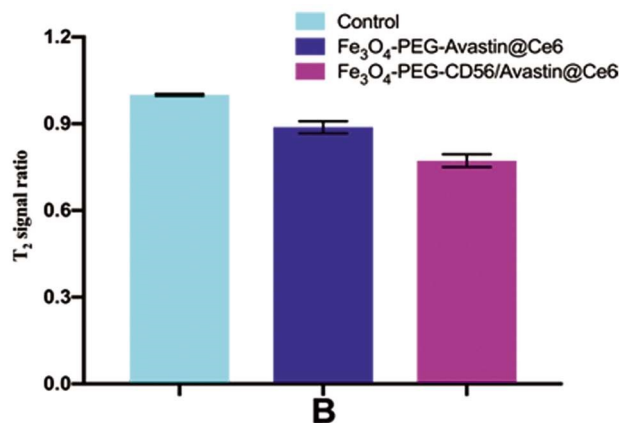
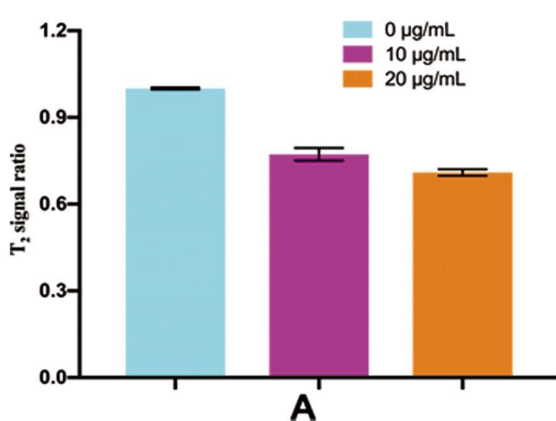


图 6 不同组间 T2WI 相对信号强度对比

Fig.6 Comparison of T2WI signal strength between different groups

- [6] Ravi D, Sarkar S, Purvey S, et al. Interaction kinetics with transcriptional and secretory responses of CD19-CAR natural killer-cell therapy in CD20 resistant non-hodgkin lymphoma[J]. Leukemia, 2019: 1-14
- [7] Tomalka AG, Resto-Garay I, Campbell KS, et al. In vitro Evidence That Combination Therapy With CD16-Bearing NK-92 Cells and FDA-Approved Alefacept Can Selectively Target the Latent HIV Reservoir in CD4+ CD2hi Memory T Cells[J]. Front Immunol, 2018, 9: 2552
- [8] Ames E, Murphy WJ. Advantages and clinical applications of natural killer cells in cancer immunotherapy [J]. Cancer Immunol Immun, 2014, 63(1): 21-28
- [9] Luo H, Wu XQ, Sung RX, et al. Target-Dependent Expression of IL12

by synNotch Receptor-Engineered NK92 Cells Increases the Antitumor Activities of CAR-T Cells[J]. Front Oncol, 2019, 9: 1448

- [10] Wu L, Zhang F, Wei Z, et al. Magnetic delivery of Fe_3O_4 @polydopamine nanoparticle-loaded natural killer cells suggest a promising anticancer treatment[J]. Biomater Sci, 2018, 6(10): 2714-2725
- [11] Li K, Gordon AC, Zheng L, et al. Clinically applicable magnetic-labeling of natural killer cells for MRI of transcatheter delivery to liver tumors: preclinical validation for clinical translation [J]. Nanomedicine (Lond), 2015, 10(11): 1761-1774
- [12] Escamilla-Rivera V, Solorio-Rodriguez A, Uribe-Ramirez M, et al. Plasma protein adsorption on $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-PEG}$ nanoparticles activates the complement system and induces an inflammatory response [J]. Int J Nanomedicine, 2019, 14: 2055-2067

(下转第 3027 页)

- [14] CHEN Y, WAQAR A B, NISHIJIMA K, et al. Macrophage-derived MMP-9 enhances the progression of atherosclerotic lesions and vascular calcification in transgenic rabbits [J]. Journal of cellular and molecular medicine, 2020[Epub ahead of print]
- [15] GIBLIN W, SKINNER M E, LOMBARD D B. Sirtuins: guardians of mammalian healthspan [J]. Trends in genetics: TIG, 2014, 30(7): 271-286
- [16] D'ONOFRIO N, VITIELLO M, CASALE R, et al. Sirtuins in vascular diseases: Emerging roles and therapeutic potential [J]. Biochimica et biophysica acta, 2015, 1852(7): 1311-22
- [17] NOGUEIRAS R, HABEGGER K M, CHAUDHARY N, et al. Sirtuin 1 and sirtuin 3: physiological modulators of metabolism [J]. Physiological reviews, 2012, 92(3): 1479-1514
- [18] WU J, ZENG Z, ZHANG W, et al. Emerging role of SIRT3 in mitochondrial dysfunction and cardiovascular diseases [J]. Free radical research, 2019, 53(2): 139-149
- [19] HE X, ZENG H, CHEN J X. Emerging role of SIRT3 in endothelial metabolism, angiogenesis, and cardiovascular disease [J]. Journal of cellular physiology, 2019, 234(3): 2252-2265
- [20] PALOMER X, ROMAN-AZCONA M S, PIZARRO-DELGADO J, et al. SIRT3-mediated inhibition of FOS through histone H3 deacetylation prevents cardiac fibrosis and inflammation [J]. Signal transduction and targeted therapy, 2020, 5: 14
- [21] KARNEWAR S, VASAMSETTI S B, GOPOJU R, et al. Mitochondria-targeted esculetin alleviates mitochondrial dysfunction by AMPK-mediated nitric oxide and SIRT3 regulation in endothelial cells: potential implications in atherosclerosis [J]. Scientific reports, 2016, 6: 24108
- [22] HIRSCHEY M D, SHIMAZU T, GOETZMAN E, et al. SIRT3 regulates mitochondrial fatty-acid oxidation by reversible enzyme deacetylation [J]. Nature, 2010, 464(7285): 121-125
- [23] WU M, ZHANG Q, YI D, et al. Quantitative Proteomic Analysis Reveals Antiviral and Anti-inflammatory Effects of Puerarin in Piglets Infected With Porcine Epidemic Diarrhea Virus [J]. Frontiers in immunology, 2020, 11: 169
- [24] WANG Q, WU T, CHEN X, et al. Puerarin injection for unstable angina pectoris [J]. The Cochrane database of systematic reviews, 2006, 3: CD004196
- [25] BAO L, ZHANG Y, WEI G, et al. The anti-atherosclerotic effects of puerarin on induced-atherosclerosis in rabbits [J]. Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia, 2015, 159(1): 53-59
- [26] LU Q, XIANG D X, YUAN H Y, et al. Puerarin attenuates calcification of vascular smooth muscle cells [J]. The American journal of Chinese medicine, 2014, 42(2): 337-347

(上接第3010页)

- [13] 王中领,唐纳,王悍,等.制备 anti-EGFR-PEG-SPIO 靶向纳米分子探针针对肺腺癌细胞行体外靶向 MR 成像 [J]. 中国医学影像技术, 2017, 33(12): 1797-1801
- [14] Hu Y, Mignani S, Majoral JP, et al. Construction of iron oxide nanoparticle-based hybrid platforms for tumor imaging and therapy [J]. Chem Soc Rev, 2018, 47(5): 1874-1900
- [15] Duan M, Xia F, Li T, et al. Matrix metalloproteinase-2-targeted superparamagnetic Fe₃O₄-PEG-G5-MMP2@Ce6 nanoprobes for dual-mode imaging and photodynamic therapy [J]. Nanoscale, 2019, 11(39): 18426-18435
- [16] Khandhar AP, Keselman P, Kemp SJ, et al. Evaluation of PEG-coated iron oxide nanoparticles as blood pool tracers for preclinical magnetic particle imaging[J]. Nanoscale, 2017, 9(3): 1299-1306
- [17] Taouk G, Hussein O, Zekak M, et al. CD56 expression in breast cancer induces sensitivity to natural killer-mediated cytotoxicity by enhancing the formation of cytotoxic immunological synapse [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 8756
- [18] Griffin JD, Hercend T, Beveridge R, et al. Characterization of an antigen expressed by human natural killer cells[J]. J Immunol, 1983, 130(6): 2947-2951
- [19] Liu JF, Herold C, Gray KP, et al. Assessment of Combined Nivolumab and Bevacizumab in Relapsed Ovarian Cancer: A Phase 2 Clinical Trial[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(12): 1731-1738
- [20] Grepin R, Guyot M, Dumond A, et al. The combination of bevacizumab/Avastin and erlotinib/Tarceva is relevant for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: the role of a synonymous mutation of the EGFR receptor[J]. Theranostics, 2020, 10(3): 1107-1121
- [21] Karn T, Meissner T, Weber K, et al. A small hypoxia signature predicted pCR response to bevacizumab in the neoadjuvant GeparQuinto breast cancer trial[J]. Clin Cancer Res, 2020[Epub ahead of print]