

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.03.046

# 磁性纳米粒子作用于肝癌细胞的生物学效应的研究进展\*

刘军锋<sup>1</sup> 邢娟<sup>2△</sup> 李向民<sup>2</sup> 秦丹<sup>2</sup> 李金莲<sup>3</sup>

(1 滨州市滨城区市立医院 山东 滨州 256600;

2 滨州医学院医学物理学实验室 山东 烟台 264003; 3 滨州医学院机能学实验室 山东 烟台 264003)

**摘要:**磁性纳米粒子,是一类智能型的纳米材料,因其特有的性质,被广泛应用于生物医学领域,在肝癌的治疗方面也有大量的实验性研究和成果。研究和探索磁性纳米粒子治疗肝癌的新方法和途径,有着很大的现实意义。本文就磁性纳米粒子作用于肝癌细胞的生物学效应的研究现状和进展进行总结整理,从三个方面进行了综述:磁性纳米粒子直接作用于肝癌细胞,探索磁性纳米粒子的生物相容性、在肝癌细胞的分布方式以及磁性纳米粒子本身对肝癌细胞的生物学效应的影响;磁性纳米粒子协同外加磁场(稳恒磁场、极低频交变磁场和高频交变磁场)作用于肝癌细胞;磁性纳米粒子外加修饰(磁性白蛋白纳米颗粒、纳米磁流体、磁性脂质体等),作为药物载体作用于肝癌细胞。

**关键词:** 磁性纳米粒子;肝癌细胞;生物学效应

**中图分类号:** Q64; R735.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2015)03-576-05

## The Research Progress of Biology Effects of Magnetic Nanoparticles on Hepatoma Cells \*

LIU Jun-feng<sup>1</sup>, XING Juan<sup>2△</sup>, LI Xiang-min<sup>2</sup>, QIN Dan<sup>2</sup>, LI Jin-lian<sup>3</sup>

(1 Municipal Hospital of Bincheng District of Binzhou City, Binzhou, Shandong, 256600, China;

2 The Medical Physics Laboratory of BinZhou Medical College, Yantai, Shandong, 264003, China;

3 The Functional Physiology Laboratory of BinZhou Medical College, Yantai, Shandong, 264003, China)

**ABSTRACT:** Magnetic nanoparticle is a kind of intelligent nano material. It is widely used in biomedical fields because of its unique properties. A large number of experimental research have been done in the treatment of liver cancer. Exploring the new ways of magnetic nanoparticles in liver cancer treatment has great practical significance. This article summarizes the current research state and progress of magnetic nanoparticles in hepatoma cells biology and reviews them from three aspects: Directly acting on the liver cancer cells, the biocompatibility, distribution and biological effects in liver cancer cells of magnetic nanoparticles are explored; Magnetic nanoparticles and external magnetic field (static magnetic field, SMF, extremely low frequency alternating magnetic field and high-frequency alternating magnetic field, EMF) synergistically act on hepatoma cells; Plus modified magnetic nanoparticles (magnetic albumin nanoparticles, nano-magnetic fluid, magnetic liposomes, etc.) act on hepatoma cells as drug carriers.

**Key words:** Magnetic nanoparticles; Hepatoma cells; Biological effect

**Chinese Library Classification(CLC):** Q64; R735.7 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2015)03-576-05

### 前言

磁性纳米粒子 (magnetic nanoparticles, MNP) 是一类智能型的材料,具有纳米材料和磁性材料双重性质。其不仅具有纳米材料所特有的性质,例如粒径小,比表面极大,偶连容量高,而且又可以在恒定磁场下聚集和定位、在交变磁场下吸收电磁波产热,即具有磁性材料的磁响应性和超顺磁性。利用这些特性,磁性纳米粒子被广泛应用于生物医学领域,比如在细胞分离<sup>[1]</sup>、固定化酶<sup>[2]</sup>、导向药物载体<sup>[3,4]</sup>、核磁共振(NMR)造影剂<sup>[5,6]</sup>、肿瘤磁过热疗法<sup>[7,8]</sup>等方面都有许多潜在的应用。

肝癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一,手术治疗,是最常用也是目前最彻底的治疗手段,但手术切除率也仅为 20%~30%<sup>[9]</sup>,即使有可能长期存活和治愈,也仅占肝癌患者的 10%,根治切除复发率仍高达 40%~60%<sup>[10]</sup>。因此,研究和探索治疗肝癌的新方法和途径,有着很大的现实意义。本文,就磁性纳米粒子作用于肝癌细胞的生物学效应的研究进展,分三个方面进行综述。

### 1 磁性纳米粒子直接作用于肝癌细胞

医学领域采用的磁性载体材料要求有一定的特性,Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

\* 基金项目:滨州医学院科技计划(BY2010KJ084)

作者简介:刘军锋(1975-),女,本科,主治医师,主要研究方向:医学影像技术及影像技术在医学物理中的应用,E-mail:liujf816@sina.com

△通讯作者:邢娟(1974-),女,硕士,高级实验师,主要研究方向:医学物理学与医学结合及实验技术,

E-mail:xingjuan8@163.com

(收稿日期:2014-03-12 接受日期:2014-04-05)

是一种生物相容性较好、磁性强、制备相对简单的磁性材料,因此常被采用<sup>[1]</sup>。众多实验发现,磁性纳米粒子作用于肝癌细胞,对肝癌细胞凋亡、增殖等生物学效应有统计学意义。

### 1.1 磁性纳米粒子的生物相容性以及肝癌细胞的分布方式

王晶<sup>[12]</sup>等对纳米级  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  磁性粒子与人肝癌细胞 HepG-2 及人正常肝细胞 L02 作用的生物学行为进行了实验研究。纳米级  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  磁性粒子能在肝癌细胞 HepG-2 细胞内稳定存在 72 小时以上,且  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  磁性粒子主要分布于细胞的溶酶体及吞噬泡内。徐永根等<sup>[13]</sup>通过对 10 nm 粒径的表面未修饰  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米粒子在体外对人正常肝细胞 HL-7702 及人肝癌细胞 SMMC-7721 的生长影响的研究,发现  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米粒子两种细胞 72 h 后,细胞形态均保持正常; $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米粒子能够进入细胞质,同样主要分布于吞噬溶酶体和吞噬小体。马明、朱毅等<sup>[14]</sup>的实验也发现培养 72 h 后的肝癌细胞形态基本正常,微绒毛清晰可见,说明  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  磁性纳米粒子与肝癌细胞有良好的生物相容性。

### 1.2 磁性纳米粒子对肝癌细胞的生物学效应的影响

1.2.1 一定浓度的磁性纳米粒子可以抑制肝癌细胞增殖 夏婷<sup>[15]</sup>等的实验研究发现  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米粒子在 0.555~3.310 mg/ml 范围内均可抑制 HepG-2 细胞增值, $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米粒子在 0.179、0.347、0.649 mg / ml 剂量组均导致细胞线粒体膜电位均较对照组有所下降且细胞凋亡率显著增高。对 HepG-2 细胞的生长抑制呈剂量依赖性。马明等<sup>[14]</sup>的研究同样发现, $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米粒子可以逐渐被癌细胞摄入,在癌细胞内达到一定的浓度范围,抑制肝癌细胞的增殖。

1.2.2 磁性纳米粒子诱导肝癌细胞凋亡且低副作用 欧陕兴等<sup>[16]</sup>的实验发现了纳米磁性粒子有诱导肝癌 hep-6 肿瘤细胞凋亡价值,纳米磁性粒子对 hep-6 肿瘤细胞作用出现细胞凋亡与凋亡率,实验组诱导肿瘤细胞凋亡的效率与药量大小、以及作用时间的长短之间呈正相关联( $r=0.96$ )。程新宝<sup>[17]</sup>等报道经动脉导管  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  粒子栓塞 106 例肿瘤及血管性疾病,该临床应用研究同样得出  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米粒子栓塞动脉血管介入治疗,安全可靠,对人体无明显毒性反应,是一种理想的永久性微粒栓塞剂。

## 2 磁性纳米粒子协同外加磁场作用于肝癌细胞

在体外强磁场的引导下,磁性药物微球具有定向移动,定位集中的优点,可定位达到靶区,因此能提高药效,且降低药物对正常组织的影响,此方法适用于多种肿瘤的靶向治疗,磁性药物微球已成为肿瘤导向治疗及药物新剂型研究的热点<sup>[18,19]</sup>。

磁性纳米材料定向治疗的方法治疗肝细胞癌,是利用磁性纳米材料的超顺磁性在外加定磁场照射下定位磁场指向位置<sup>[20,21]</sup>,纳米材料可以负载化学治疗药物或在外加高频磁场的作用下对病灶部位进行加热从而起到热疗的效果,但化学治疗药物或高频磁场对正常细胞有一定的杀伤作用<sup>[22,23]</sup>。目前,很多实验研究表明,磁性纳米粒子协同外加磁场,特别是外加交变磁场,对不同细胞系的肝癌细胞的增殖、凋亡等生物学效应的影响,有统计学意义。

### 2.1 磁性纳米粒子协同稳恒磁场(static magnetic field, SMF)作用于肝癌细胞

程新宝<sup>[24]</sup>研究探讨磁性微粒  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  加外置磁场(直径 2

cm,高 0.8 cm 的永久性磁铁,作用 88 h 作为外加磁场)对体外人肝癌细胞株 HLCL 活性的作用,结论是纳米磁性微粒本身及其外置磁场对 HLCL 细胞的增殖均有明显的抑制作用,并且磁性微粒协同磁场可提高对 HLCL 的抑制作用。不同粒径磁性纳米  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  在 SMF 照射时间低于 72 h 时能使 Bel-7402 细胞增殖速度加快,当照射时间大于 72 h 时,细胞增殖速度未发生明显变化但部分细胞发生凋亡<sup>[25]</sup>。

### 2.2 磁性纳米粒子协同外加极低频交变磁场(extremely low frequency altering electric-magnetic field, EMF)作用于肝癌细胞

居会祥<sup>[26]</sup>研究了研究 37 nm 左右磁性纳米氧化铁颗粒(MNPs)在外加极低频交变磁场(EMF:工作频率为 100 Hz、外加电压为 204 V 时,线圈产生交变磁场感应强度为 0.67 mT)作用下对人肝癌细胞株 Bel7402 细胞抑制的效果及其机制,发现极低频交变磁场对正常细胞的杀伤效果不明显,但对肝癌细胞有明显的杀伤效果,肝癌细胞系正常的细胞周期被阻滞并发生大量凋亡,细胞周期实验结果显示大部分癌细胞被阻滞在 G0 / G<sub>1</sub> 期,同时处于 S 期的细胞含量减少,表现为明显的 S 期和 G<sub>2</sub> 期阻滞,正常肝脏细胞未造成明显的影响<sup>[26,27]</sup>,未表现出明显的周期紊乱与细胞增殖实验结果吻合<sup>[27]</sup>。

较小粒径的纳米  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  颗粒协同外加极低频交变磁场(100Hz)照射瘤灶区,此种处理方法能导致癌细胞发生明显的早期凋亡,并能促使细胞在照射期内发生大量的死亡,从而抑制癌细胞的增殖,表明 EMF 照射磁性纳米  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  能很好地抑制体外培养的肝癌细胞<sup>[28]</sup>。已有研究表明 EMF 照射能引起体外培养的癌细胞发生早期凋亡、抑制癌细胞的增殖,其影响机制为 EMF 持续性照射能影响细胞膜表面氧化性离子的代谢,特别是钙离子的代谢,从而导致细胞发生早期凋亡<sup>[29]</sup>。

### 2.3 磁性纳米粒子协同外加高频交变磁场(altering electric-magnetic field, EMF)作用于肝癌细胞

彭健等<sup>[30]</sup>实验研究交变磁场作用下(输出频率为 40 kHz,强度峰值为 5 kA / m 的交变磁场) $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米磁流体对 HepG2 裸鼠移植性肝癌细胞的杀伤作用,发现  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米磁流体在交变磁场的作用下,对 HepG2 裸鼠移植性肝癌细胞有显著的抑制作用。说明纳米磁流体在外加交变磁场的条件下,比仅接受磁场作用,对移植性肝癌细胞的杀伤作用更显著。

何跃明、吕新生等<sup>[31]</sup>的实验探讨了用交变电磁场(40 kHz,振幅 24 kA / min,功率 4 kW)介导纳米氧化铁粒磁性顺铂微球(nCDDPmm)靶向栓塞热化治疗肝癌的作用。实验发现该频率交变电磁场可以通过诱导兔肝癌靶区栓塞 nCDDPmm 和 nn'lln 的温度升高,介导靶区温度升高达 43 ℃ 以上,磁场介导的热疗对纳米氧化铁粒磁性顺铂化疗有明显的协同作用。

贺莲香、张阳德<sup>[32]</sup>通过实验探讨了一定的交变磁场(频率为 100 kHz,功率 25 kW,磁感应强度 15 KA/m)不同浓度  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  磁流体热疗对人肝癌细胞 HepG2 的影响。交变磁场作用下,随  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  浓度增加,温度升高,磁流体对人肝癌细胞 HepG2 毒性增强,细胞凋亡增加;磁流体中  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  浓度与其成明显的量效依赖关系。程新宝<sup>[24]</sup>研究探讨磁性微粒  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  加外置磁场对体外人肝癌细胞株(HLCL)活性的作用,结论是纳米磁性微粒及其外置磁场对 HLCL 细胞的增殖均有明显的抑制作用,并且磁性微粒协同磁场可提高对 HLCL 的抑制作用。临床可作为优良的

介入栓塞材料开发研究。

### 3 磁性纳米粒子外加修饰,作为药物载体作用于肝癌细胞

载药磁性纳米粒子是一种大小为纳米级的粒子,它有多种构成方式:(1)将药物、生物活性物质或治疗用放射性核素等物质包裹于磁性纳米粒子内;(2)吸附、连接于磁性纳米粒子表面;(3)混合、溶解于材料基质中。载药磁性纳米粒子在足够强的外加磁场作用下,在体内定向移动、定向浓集,从而达到提高治疗效果、降低毒副作用的目的<sup>[33]</sup>。由于载药磁性纳米粒子特有的性质,其具有缓释、定向移动、增加载药量、增加稳定性和生物利用度以及协同外加磁场热疗等优点<sup>[34]</sup>。

磁性载体系统发展至今有磁性白蛋白微球<sup>[35,36]</sup>、铁流(Ferrofluids)<sup>[37,38]</sup>、磁性脂质体<sup>[39,40]</sup>等多种类型。这些磁性颗粒不仅可应用于携带药物,还可以用来作为单克隆抗体、激素、多肽、基因等物质的载体<sup>[41]</sup>,具有良好的生物相容性和靶向性是抗肿瘤药物载体应具有的特性,制备这样的载体已经成为提高肿瘤化疗疗效的研究热点<sup>[42]</sup>。

#### 3.1 磁性白蛋白纳米颗粒

信涛<sup>[43]</sup>等的研究制备了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, 观察到碘化油 MAG-TAX-NP 治疗大鼠肝癌的效果明显, 且碘化油 MAG-TAX-NP 作用于肝肿瘤后, 肝癌细胞出现大量凋亡与坏死。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。张阳德等人对磁纳米颗粒治疗肝癌进行了一系列研究, 通过这些研究发现, 磁性阿霉素白蛋白纳米颗粒在正常肝脏组织中具有高效磁靶向性, 在大鼠移植肝肿瘤中的聚集明显增加, 且对移植性肿瘤有很好的疗效<sup>[44,45]</sup>。

#### 3.2 纳米磁流体

纳米磁性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, 是含有超微磁铁粒子的流体, 研究<sup>[46]</sup>已证实, 纳米磁性流体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。罗勇, 张阳德等<sup>[47]</sup>探讨了纳米磁流体介导的重组质粒 pEGFP-AFP-TK 对 AFP 表达阳性的肝癌细胞 HepG2 的杀伤作用。结论为纳米磁流体能将重组质粒 pEGFP-AFP-TK 转染 HepG2 细胞并获得表达, 可作为肝癌基因治疗的基因载体, 采用 AFP 增强子可使目的基因在 HepG2 细胞中特异性表达, 并且在前药 GCV 的作用下, 能使 AFP 表达阳性的肝癌细胞 HepG2 发生凋亡及旁观者效应。

#### 3.3 磁性脂质体

磁性脂质体是在脂质体中掺入磁性载体材料, 具有脂质载体和磁导向的优点, 可以在外加磁场的作用下引导药物在体内进行定向移动和定位集中的靶向给药, 使其靶向性和专一性更强、更快, 从而达到高效、快速和低毒的效果, 还可以增强药物释放的可控性及疗效<sup>[48]</sup>。研究表明纳米磁性重组人干扰素- $\alpha 2b$  脂质体(MIL)在裸鼠移植性肝癌靶向治疗过程中对移植瘤模型中瘤组织的 VEGF 和 Caspase-3 表达有影响, MIL 对人肝癌移植瘤有明显抑制作用<sup>[49]</sup>。5-氟尿嘧啶(5-Fluorouracil, 5-Fu)是一种常用的抗肿瘤化疗药物, 抗肿瘤活性强。张阳德等将 5-氟

尿嘧啶磁性脂质体纳米粒(FMLNP), 经肝动脉给以 FMLNP 并协同外加磁场, 药物在肝区的靶向选择性最好, 滞留时间延长, FMLNP 改变了 5-Fu 在大鼠体内的分布特性, 延长了 5-Fu 的半衰期, 提高了 5-Fu 的生物利用度, 具有很强的肝脏靶向性和缓释性<sup>[50]</sup>。

#### 参考文献(References)

- [1] Hai Y, Pai V, Chen C J. Development of magnetic device for cell separation[J]. J Magn Magn Mater, 1999, 194(13): 254-261
- [2] Chen D, Liao M. Preparation and characterization of YADH2bound magnetic nanoparticles[J]. J Molecular Catalysis, 2002, 16(5/6): 283-291
- [3] 常津. 具有负荷靶向抗癌功能的纳米高分子材料-阿霉素免疫磁性毫微粒的制备及体外试验[J]. 中国生物医学工程学报, 1996, 15(3): 97-101
- [4] Chang Jin. Preparation of B<sub>12</sub>target anticancer drugs -immunological magnetic adriamycin nanoparticles and its evaluation in vitro [J]. Chinese J Biomed Eng, 1996, 15(3): 97-101
- [5] Torchilin V P. Drug targeting[J]. Europ J Pharmaceutical Sci, 2000, 11(2): 81-91
- [6] Reimer P, Weissleder R. Development and experimental application of receptor specific MR contrast media [J]. Der Radiologe, 1996, 36(2): 153
- [7] Chouly C, Pouliquen D, Lucet I, et al. Development of superparamagnetic nanoparticles for MRI: effect of particlesize, charge and surface nature on biodistribution [J]. J Microencapsulation, 1996, 13(3): 245-255
- [8] Chan D C F, Kirpotin D, Bunn P A. Synthesis and evaluation of colloidal magnetic ironoxides for the sitespecific radiofrequency induced hyperthermia of cancer[J]. J MagnMagn Mater, 1993, 122(8): 374-379
- [9] Jordan A, Wust P, Scholz R, et al. Scientific and clinical applications of magnetic carriers[M]. New York: Plenum Press, 1997: 569-575
- [10] 信涛, 赵玉莹, 徐玉涛, 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
- [11] Xin Tao, Zhao Yu-ying, Xu Yu-tao, et al. Application of magnetic adriamycin nanoparticles in transcatheter arterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma in rats [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2007, 34(24): 1422-1427
- [12] 肖宝来, 王剑明, 郑建伟. 纳米磁性靶向药囊对人肝癌裸鼠移植瘤 bcl-2 / bax 蛋白表达的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2006, 16(20): 3041-3044
- [13] Xiao Bao-lai, Wang Jian-ming, Zheng Jian-wei. Effect of targeted magnetic nanoparticles containing 5-FU on expression of bcl-2 / bax protein in transplanted liver cancer in nude mice [J]. China Journal of Modern Medicine, 2006, 16(20): 3041-3044
- [14] Mornet S, Vekris A, Bonnet J, et al. DNA magnetite nanocomposite materials[J]. Mater Lett, 2000, 42(3): 183-188
- [15] Li XM, Wang LL, Luo J, et al. A dual-amplified electrochemical detection of mRNA based on duplex-specific nuclease and bio-bar-code conjugates [J]. Biosens Bioelectron, 2014, 23(65C): 245-250
- [16] 徐永根, 吴蕾, 赵辉, 等. Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 纳米粒子与细胞的相互作用研究[J]. 功能材料与器件学报, 2011, 1(17): 40-45

- Xu Yong-gen, Wu Lei, Zhao Hui, et al. ETAL, Investigation of  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  nanoparticles interacting with cells[J]. Journal of Functional Materials and Devices, 2011, 1(17): 40-45
- [14] 马明,朱毅,张宇,等.四氧化三铁纳米粒子与癌细胞相互作用的初步研究[J].东南大学学报(自然科学), 2003, 2(33): 205-207
- Ma Ming, Zhu Yi, Zhang Yu, et al. Preparation of magnetite nanoparticles and interaction with cancer cells [J]. Rnal of Southeast University(Natural Science Edition), 2003, 2(33): 205-207
- [15] 夏婷,唐萌,殷海荣,等.磁性三氧化二铁纳米粒子对 HepG2 细胞增殖及凋亡的影响[J]. 南开大学学, 2008, 41(3): 29-33
- Xia Ting, Tang Meng, Yin Hai-rong, et al. Study on Proliferation Inhibition and Apoptosis Induction of Magnetic  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  Nanoparticles on HepG2 Cells [J]. Acta Scientiarum Naturalium Universitatis Nankaiensis, 2008, 41(3): 29-33
- [16] 欧陝兴,湘生,赖晃文,等.纳米磁诱导人肝癌 hep-6 细胞凋亡探索实验研究[C]. 2003 年全国医学影像技术学术会议论文汇编, 2003
- Ou Shan-xing, Xiang Sheng, Lai Huang-wen, et al. Nano magnetic induction human liver hep - 6 cell apoptosis [C]. to explore the 2003 national medical imaging technology academic conference papers, 2003
- [17] 程新宝,袁曙光.经动脉导管四氧化三铁微粒栓塞临床应用价值[J]. 实用放射学杂志, 2003, 19(7): 631-634
- Cheng Xin-bao, Yuan Shu-guang. The Clinical Applied Value of Embolic Substance of Microspheres of  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  [J]. Journal of Practical Radiology, 2003, 19(7): 631-634
- [18] Gupta PK, Hung CT. Comparative disposition of adriamycin delivered via magnetic albumin microspheres in presenes and absence ofmagnetic field in rats[J]. Life Sci, 1990, 46(7): 471-479
- [19] 吴传斌,赵延乐,何素梅,等.磁性明胶微球体内实验研究[J].药学学报, 1993, 28(6): 464-465
- Wu Chuan-bin, Zhao Yan-le, He Su-mei, et al. The study of Magnetic gelatin microspheres in vivo [J]. acta pharmaceutica sinica, 1993, 28(6): 464-465
- [20] Lutz JF, Zarafshani Z. Efficient construction of therapeutics bioconjugates, biomaterials and bioactive surfaces using azide-alkyne "click" chemistry[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2008, 60: 958-970
- [21] Petri-Fink A, Steitz B, Finka A, et al. Efect of cell meNa on polymer coated superparamagnetic iron oxide nanoparticles(SPIONs): colloidal stability, cytotoxicity, and cell ularuptake studies [J]. Eur J Pharm Biophann, 2008, 68: 129-137
- [22] Saito H, Mitobel, Ito, et al. Self-regulating hyperthermia induced using Thermo sensitive ferromagnetic material with a low Curie temperature[J]. Cancer Sc, 2008, 99: 805-809
- [23] Ito A, Tanaka K, Kondo K, et al. Tumor regression by combined immunotherapy and hyperthermia using magnetic nanoparticles in an experimental subcutaneous murine melanoma [J]. Cancer Sci, 2003, 94(3): 308-313
- [24] 程新宝,袁曙光.磁性微粒协同外置磁场的抗肿瘤活性作用的实验性研究[J]. 放射学实践, 2004, 19(6): 449-450
- Cheng Xin-bao, Yuan Shu-guang. The Clinical Applied Value of Embolic Substance of Microspheres of  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  [J]. Journal of Practical Radiology, 2004, 19(6): 449-450
- [25] 居会祥,戴真煜,孙明忠,等.不同粒径磁性纳米  $\text{FeOx}$  在外加磁场作用下对肝癌细胞生物学特性的影响 [J]. 江苏大学学报, 2009, 19: 296-301
- Ju Hui-xiang, Dai Zhen-yi, Sun Ming-zhong, et al. Effects on different diameter of nano- $\text{FeOx}$  powders under external magnetic field on characteristics of hepatoma-cell lines Bel-7402 [J]. Journal of Jiangsu University, 2009, 19: 296-301
- [26] 居会祥,戴真煜,孙明忠,等.磁性纳米氧化铁颗粒在人肝癌 Bel7402 细胞裸鼠模型中的定向浓集及其生物学效应[J].中华肝脏病杂志, 2011, 19(8): 594-598
- Ju Hui-xiang, Dai Zhen-yi, Sun Ming-zhong, et al. Investigation on the migration and biologic effects of nano  $\text{FeOx}$  powders under the exposure of extremely low frequency altering electric magnetic field in human hepatoma-bearing nude mice in vivo [J]. Chinese Journal of Hepatology Chin J Hepatol, 2011, 19(8): 594-598
- [27] 居会祥,戴真煜,孙明忠.37 nm 非计量点氧化铁颗粒在外交变磁场作用下致肝癌细胞 HepG2 凋亡研究[J].中华肝脏病杂志, 2010, 18(6): 470-472
- Ju Hui-xiang, Dai Zhen-yi, Sun Ming-zhong. Effects of low frequency magnetic field on the apoptosis of HepG2 cells treated with  $\text{FeOx}$  nanoparticle[J]. Chinese Journal of Hepatology, 2010, 18(6): 470-472
- [28] 居会祥,戴真煜,孙明忠,等.外加极低频交变磁场照射下致吸附纳米  $\text{FeOx}$  颗粒不同类型肝癌细胞凋亡研究 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2010, 30(12): 1708-1712
- Ju Hui-xiang, Dai Zhen-yi, Sun Ming-zhong, et al. Apoptosis analysis of different kinds of hepatoma cell lines absorbing magnetic nano  $\text{FeOx}$  exposed to extremely low frequency altering electric magnetic field [J]. Acta Universitatis Medicinalis Nanjing (Natural Science, 2010, 30(12): 1708-1712
- [29] Hughes SJ, El Haj AJ, Dobson J. Magnetic Micro- and nanoparticle mediated activation of mechanosensitive ion channels[J]. Med Eng Phys, 2005, 27: 754-762
- [30] 彭健,唐琦,潘一烽,等.交变磁场下  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米磁流体对裸鼠移植性肝癌的杀伤作用[J].中华普通外科杂志, 2011, 26(3): 237-240
- Peng Jian, Tang Qi, Pan Yi-feng, et al. Effect of  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  nanometer magnetic fluid induced hyperthermia on implanted Hver cancer in nude mice[J]. Chin J Gen surg, 2011, 26(3): 237-240
- [31] 何跃明,吕新生,艾中立,等.电磁场介导纳米铁粒磁性顺铂微球栓塞热化疗治疗兔 VX2 肝癌的作用[J].中华肝胆外科杂志, 2006, 12(6): 403-406
- He Yue-ming, Lv Xin-sheng, Ai Zhong-li, et al. Effects of embolization thermochemotherapy induced by alternating electromagnetic field mediated nano-ferroferic oxide cis-diammine-dichloroplatinum magnetic microspheres on rabbit VX2 liver tumor [J]. Chinese Journal of Hepatobiliary Surgery, 2006, 12(6): 403-406
- [32] 贺莲香,张阳德,何剪太,等.铁磁流体联合交变磁场对人肝癌细胞 HepG2 的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2007, 9(17): 1041-1045
- He Lian-xiang, Zhang Yang-de, He Jian-tai, et al. Effects of ferromagnetic fluid hyperthermia induced by an alternative magnetic field on hepatoma cell HepG2 in vitro [J]. China Journal of Modern Medicine, 2007, 9(17): 1041-1045
- [33] 劳向明,郑云.磁性纳米粒子在肝癌介入治疗中运用的实验研究进展[J]. 广东医学, 2008, 9(9): 1579-1581
- Lao Xiang-ming, Zheng Yun. The study of Magnetic nanoparticles in

- liver cancer in the interventional therapy of experimental [J]. Guangdong Medical Journal, 2008, 9(9): 1579-1581
- [34] Shinkai M. Functional magnetic particles for medical application[J]. J Biosci Bioeng, 2002, 94: 606-613
- [35] Widder KJ, Morris R M, Poore G, et al. Tumor remission in Yoshida sarcoma-bearing rats by selective targeting of magnetic albumin mesosphere's containing doxorubicin [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1981, 78: 579-581
- [36] Widder K J, Morris R M, Poore G, et al. Selective targeting of magnetic albumin microspheres containing low-dose doxorubicin: total remission in Yoshida sarcoma-bearing rats [J]. Eur J Cancer Clin Oncology, 1983, 19: 135-139
- [37] Lübbe AS, Bergemann C, Riess H, et al. Clinical experiences with magnetic drug targeting: a phase I study with 4-epidoxorubicin in 14 patients with advanced solid tumors [J]. Cancer Research, 1996, 56: 4686-4693
- [38] Alexiou C, Arnold W, Klein R J, et al. Locoregional cancer treatment with magnetic drug targeting[J]. Cancer Research, 2000, 60: 6641-6648
- [39] Kubo T, Sugita T, Shimose S, et al. Targeted systemic chemotherapy using magnetic liposomes with incorporated adriamycin for osteosarcoma in hamsters[J]. Int J Oncol, 2001, 18: 121-125
- [40] Kubo T, Sugita T, Shimose S, et al. Targeted delivery of anticancer drugs with intravenously administered magnetic liposomes to osteosarcoma-bearing hamsters[J]. Int J Oncol, 2000, 17: 309-315
- [41] Ito A, Shimkai M, Honda H, et al. Heat-inducible TNF- $\alpha$  gene therapy combined with hyperthermia using magnetic Nanoparticles as a novel tumor-targeted therapy[J]. Cancer Gene Ther, 2001, 8: 649-654
- [42] 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
- [43] 信涛,赵妍,王国华.碘化油紫杉醇白蛋白磁性纳米颗粒治疗大鼠肝癌的疗效[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2011, 18(6): 658-662
- Xin Tao, Zhao Yan, Wang Guo-hua. Efficacy of iodinated oil magnetic paclitaxel albumin nanoparticle on rat liver Cancer [J]. Chinese Journal of Cancer Biotherapy, 2011, 18(6): 658-662
- [44] 李贵平,汪勇先.磁性纳米微粒的制备及其在磁性靶向药物转运中的应用[J]. 放射免疫学杂志, 2006, 29(9): 828-830
- Li Gui-ping, Wang Yong-xian. Preparation of magnetic nanoparticles and their application to magnetic targeting drug delivery[J]. Journal of Radioimmunology, 2006, 29(9): 828-830
- [45] 张阳德,雷蕾,张煦,等.表阿霉素聚氰基丙烯酸正丁酯纳米粒对移植性肝癌的治疗效果[J]. 中华实验外科杂志, 2006, 23(10): 142-146
- Zhang Yang-de, Lei Lei, Zhang Xi, et al. The therapeutic effects of epirubicin polybutylcyanoacrylate nanoparticles against transplanted liver tumor [J]. Chinese Journal of Experimental Surgery, 2006, 23(10): 142-146
- [46] 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
- [47] 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]. 细胞与分子免疫学杂志, 2009, 25(5): 437-442
- Luo Yong, Zhang Yang-de, Peng Jian, et al. Recombinant plasmid pEGFP-AFP-TK delivered by nano-magnetic fluids targeting killed AFP positive HepG2 cells / *in vitro* [J]. Chin J Cell Mol Immunol, 2009, 25(5): 437-442
- [48] 刘信,李曦,张志军,等.磁性脂质体的制备及应用[J]. 材料导报 A, 2012, 26(8): 53-55
- Liu Xin, Li Xi, Zhang Zhi-jun, et al. Synthesis and Application of Magnetic Liposomes[J]. Materials Review A, 2012, 26(8): 53-55
- [49] 叶辉,杨婉身,金丽琴,等.纳米磁性干扰素脂质体在裸鼠移植性人肝癌靶向治疗过程中对 VEGF 和 Caspase-3 表达的影响 [J]. 中国药理学通报, 2008, 24(6): 730-735
- Ye Hui, Yang Wan-shen, Jin Li-qin, et al. Pharmacological properties of modafinil in rat hippocampus pyramidal neurons [J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2008, 24(6): 730-735
- [50] 张阳德,刘鑫,彭健.5-氟尿嘧啶磁性脂质体纳米粒在大鼠体内药物动力学研究[J]. 中国现代医学杂志, 2006, 16(12): 1772-1778
- Zhang Yang-de, Liu Xin, Peng Jian. Pharmacokinetics research on 5-Fluorouracil magnetic liposome nanoparticles (FMLNP) in rat [J]. China Journal of Modern Medicine, 2006, 16(12): 1772-1778

(上接第 564 页)

- [17] Peretti G, Piazza C, Cocco D, et al. Transoral CO<sub>2</sub> laser treatment for T(is)-T(3) glottic cancer: the University of Brescia experience on 595 patients[J]. Head Neck, 2010, 32(8): 977-983
- [18] Canis M, Martin A, Ihler F, et al. Transoral laser microsurgery in treatment of pT2 and pT3 glottic laryngeal squamous cell carcinoma: results of 391 patients [J]. Head Neck, 2013, 35: 29
- [19] Canis M, Ihler F, Martin A, et al. Organ preservation in T4a laryngeal cancer: is transoral laser microsurgery an option? [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2013, 270: 15
- [20] Ramakrishnan Y, Drinnan M, Kwong FN, et al. Oncologic outcomes of transoral laser microsurgery for radiorecurrent laryngeal carcinoma: A systematic review and meta-analysis of English-language literature[J]. Head Neck, 2013, 35: 15
- [21] Huang J, Yu Z, Fang J, et al. Salvage transoral laser microsurgery for early recurrent glottic carcinoma after primary laser treatment [J]. Acta Otolaryngol, 2013, 133(5): 531-537