

·专 论 Special comment·

纳米材料/技术及其在医学中的应用

欧阳雪晖, 欧阳墉, 张学军

【摘要】 为了使临床医师,特别是介入放射学和肿瘤学等专科医师,对纳米材料和纳米技术给予更多的关注,并进一步开展与此先进技术相关的临床或实验性研究,该文对纳米材料/技术的基础知识(包括定义、结构、分类和特性等)以及其在医学领域中的应用,以图文相结合的方式进行了综合性阐述,以使其内容更易理解。

【关键词】 纳米材料; 纳米技术; 应用; 医学

中图分类号:R-1 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2012)-07-0529-07

Nanomaterials and nanotechnology as well as its application in medicine: a comprehensive review with graphics. OUYANG Xue-hui, OUYANG Yong, ZHANG Xue-jun. Department of Interventional Radiology, People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Huhhot 010017, China

Corresponding author: ZHANG Xue-jun, E-mail: zhxj0208@shou.com

【Abstract】 This paper aims to make a comprehensive review about the nanomaterials and nanotechnology in order to attract the clinical experts' (especially the interventional radiologists and oncologists) more attention to this material and to impel the physicians to make further clinical and experimental researches related to this advanced technique. Therefore, the foundational knowledge of nanomaterials and nanotechnology, including its definition, structure, classification and characteristics, as well as the application of nanomaterials and nanotechnology in the medical field are comprehensively described in detail, and abundant and excellent graphics are accompanied with the essay so that this text can be understood more easily. (J Intervent Radiol, 2012, 21: 529-535)

【Key words】 nanomaterial; nanotechnology; application; medicine

1 纳米材料和纳米技术简介^[1-2]

1.1 定义

纳米(nm)是一长度计量单位,即既往称之为“毫微米”(1/1000 μm)的新词。一米(m)之十亿分之一(10^{-9})为一纳米(nm),一根头发丝的直径(10^{-4} m)相当于 10 万 nm。在生物界和人体中,尺度小到纳米级者很多,如各类病毒由 10 nm 至 250 nm 不等,人体各种分子(如血红蛋白分子、血红素分子和 DNA)和原子团簇(几十个原子的聚集体)尺度为 6 ~ 20 nm。各类细菌(直径 0.5 ~ 1 μm)和人血液中的红细胞和白细胞(直径 7 ~ 20 μm)的大小达不到纳米级,仍属微米和亚微米级范畴。

在材料学上,纳米材料是指固体颗粒小到纳米

尺度的超微粒子和晶粒尺寸小到纳米量级的固体和薄膜。纳米技术是指在单个原子、分子层次上对物质的种类、数量和结构形态进行精确的观测、识别和控制的技术,并在纳米尺度(1 ~ 100 nm)内研究物质的特性和相互作用以达到创制新物质的高新技术(如通过直接操作和安排原子、分子创制具有特定功能的新产品)。纳米材料和纳米技术是 21 世纪科技产业革命的重要内容之一,具有广阔的前景,已被广泛用于工业领域,但在我国医学领域,对其认知和研究尚较少。

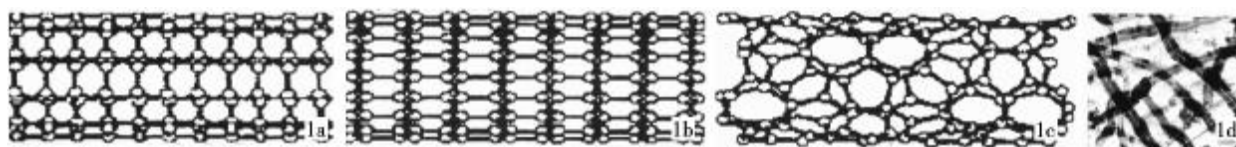
1.2 结构和分类

从广义上讲,纳米材料在微观结构的三维空间中至少有一维处于纳米尺度范围或由它们作为基本结构单元,所以,纳米材料的结构具有以下共同特点:纳米尺度的结构单元,大量的界面或自由表面,以及于结构单元和大量界面单元之间存在着交

互作用。

纳米材料有多种分类方法。如果按其维数分,纳米材料的基本单元可以分为零维(又称量子点),一维(又称量子线)和二维(又称量子阱)三类。零维纳米材料是指其三维空间均在纳米尺度范围,如前述之原子团簇和 DNA 等纳米尺度粒子;一维纳米材料是指其三维空间有两维处于纳米尺度,如纳米丝、棒和管(图 1);二维纳米材料是指其三维空间有一维处于纳米尺度,如超薄膜、纳米复合材料涂层(图 2)。如果按材料结构分类,又可分为纳米微粒、纳米固体和纳米组装体系。纳米微粒是指 1 ~ 100 nm 之间的各种粒子的聚合体,外形不限于球形,构成成分可以是金属、金属氧化物或其他

各类化合物(图 3)。纳米固体是由纳米微粒聚集而成的凝聚体,从其几何形态上又可分为纳米块状、薄膜和纤维材料(图 1、2),从其组成相数又可分为由单相纳米微粒构成的纳米相材料(图 3)以及由两种或两种以上固相纳米微粒组成、并至少在一个方向上以纳米微粒级尺寸复合而成的纳米复合材料(图 2)。纳米组装体系是以纳米微粒以及它们组成的纳米丝或纳米管为基本单元,在一维、二维或三维空间组装排列成具有纳米结构的体系,其特点是能够按照意愿设计将纳米微粒、纳米丝或纳米管通过人工组装合成为具有所期望的特性的纳米结构材料,所以也称之为纳米尺度的图案材料(图 2)。



1a ~ 1c 分别为碳纳米管扶手椅型、锯齿型和螺旋型三类结构

1d 为多壁碳纳米管透射电镜照片

图 1 碳纳米管示意图

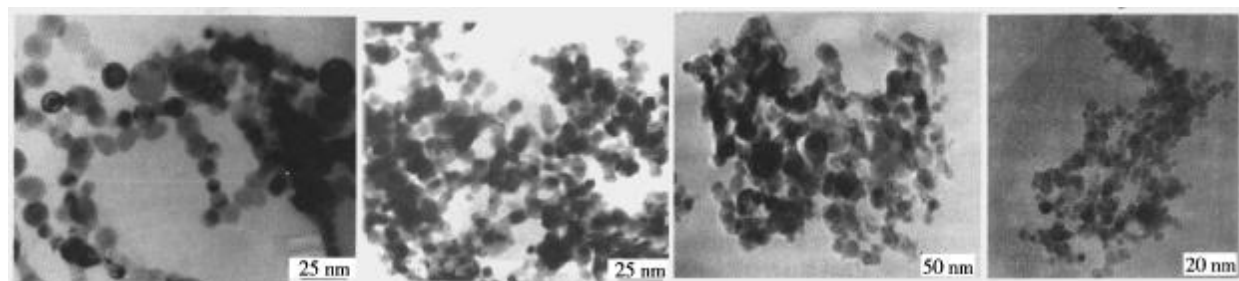


2a TiO_2 纳米管阵列

2b 包裹 HAp 的碳纳米管

2c 含 20% 碳纳米管涂层扫描电镜照片

图 2 TiO_2 纳米管阵列/碳纳米管/HAp 复合涂层微观结构



3a 纳米铁

3b 纳米铜

3c 纳米 Fe_2O_3

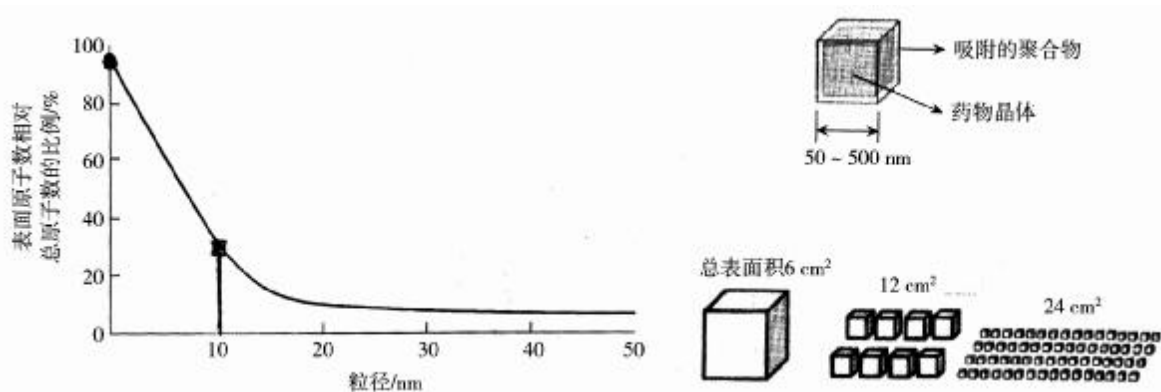
3d 纳米 TiO_2

图 3 金属及其氧化物纳米微粒透射电镜照片

1.3 物化特性

当物质颗粒小于 100 nm 时,物质本身的许多固有特性可发生质的变化,呈现出奇异的物理化学性能,称之为纳米效应,包括表面效应、小尺寸效

应、量子尺寸效应和宏观量子隧道效应等。纳米材料的表面效应(又称表面与界面效应)是指纳米粒子的表面原子数与其总原子数之比随粒径变小而急剧增大后所引起的性能变化。如图 4 所示,粒径



4a 粒径大小对表面原子数的影响(■示比表面积为 $90 \text{ m}^2/\text{g}$, ●为 $450 \text{ m}^2/\text{g}$) 4b 药物的纳米晶体结构以及粒径与表面积关系

图 4 纳米表面效应

在 10 nm 以下时表面原子数的比例迅速增加(比表面积 $90 \text{ m}^2/\text{g}$),当粒径降到 1 ~ 2 nm 时表面原子数的比例高达 90%以上(比表面积 $450 \text{ m}^2/\text{g}$);纳米粒子的表面原子数越多,比表面积越高,就使其表面能、表面结合能越大。

纳米材料的小尺寸效应是指由于纳米颗粒尺寸变小而引起材料的宏观物理或化学性质变化的现象,如在熔点、磁性、热阻、电学和光学性能以及化学活性和催化性等方面的变化。纳米材料的量子尺寸效应是指粒子的尺寸降到一定值时,费米能级附近的电子能级由准连续能级变为分立能级的现象。纳米材料的宏观量子隧道效应是指纳米粒子和一些宏观物理量(如磁化强度、磁通量)具有贯穿势垒的能力。由于上述纳米效应使纳米材料在化学活性和催化性、力学、热学、磁学、光学和电学等方面呈现出与同质块体材料明显不同的特性,例如:表面化学活性和催化性增强,材料强度和硬度提高的同时并具有超塑性和超延展性,吸波升温和良好的导热性能,光的吸收效果显著增加,磁化强度的降低(铁磁性可变为顺磁性)和导电性能的改变等。

1.4 碳纳米管

碳纳米管(carbon nanotubes, CNTs)也称巴基管,被誉为“纳米之王”。它是由日本饭岛澄男于 1991 年用电镜观察石墨电极直流放电实验中发现的一种新的碳结构,与石墨、金刚石同属于碳的同素异构体^[3]。CNTs 可以看成是石墨层卷曲而成的无缝纳米级管状晶体,可分为单壁 CNTs 和层层套叠而成的多壁 CNTs;其蜂巢状结构可呈现扶椅型、锯齿型或螺旋型,其外观可为直形、弯曲形或螺旋形;其端点有的封闭,有的开放;其直径由不足 1 nm 至

几十纳米(5 万个单壁 CNTs 并排起来约如一根头发丝粗,故有“超级纤维”之称),长度由几十纳米至微米级(甚至毫米级),多壁 CNTs 之层间距为 0.34 nm(图 1)。

由于 CNTs 的特有结构而具有一些非常突出的物化性能:超高的弹性模量(5TPa)、强度(为钢的百倍,但密度仅为钢的 1/6)和韧性(最大延伸率达 20%),以及超强的耐磨性(比钢高百倍)和耐腐蚀性等;优异的导电性能(为金属铜线的千倍)和导热性能(是目前最理想的导热材料),良好的电磁波吸收性、催化活性和储氢性能等;此外,CNTs 的中空结构可用于填充或包裹所需的特定物质(如放射性核素)而组合成其他纳米复合材料。然而,CNTs 也具有一定的生物毒性,应用中要注意其安全性。

2 纳米材料和纳米技术在医学中的应用

2.1 药物纳米粒的制备和应用

具有上述优异性能的纳米材料,非常适用于活性药物组分(API)的载体。API 可被纳米粒子载体表面吸附或共价连接,也可被溶解或包埋于粒子载体中,由此制成药物纳米粒(图 5)。纳米粒子载体的表面效应不仅可提高 API 的装载率(使剂量较大的 API 装载于较小的容积中)、溶出速率和吸收速率,而且可延长药物在血液中的滞留时间而提高其生物利用度^[4](图 4)。一些生物相容性纳米粒,如聚合物胶束、脂质体、多肽和蛋白质纳米粒以及可降解性聚合物[如聚乳酸-羟基乙酸共聚体(PLGA)]纳米粒,已被用于抗肿瘤药物(如 5-氟尿嘧啶、氨甲蝶呤、紫杉醇、阿霉素)的载体,制成抗肿瘤药物纳米粒^[5-10]。其中大多数抗肿瘤药物纳米粒能通过毛细血管并穿

过黏膜上皮细胞孔隙和血脑屏障到达肿瘤组织,与细胞表面或细胞内的生物分子相互作用,明显的提高抗肿瘤效果^[8-10]。

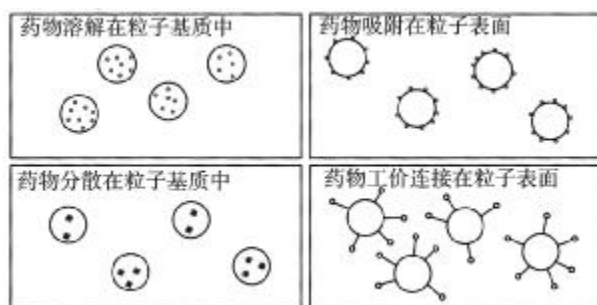
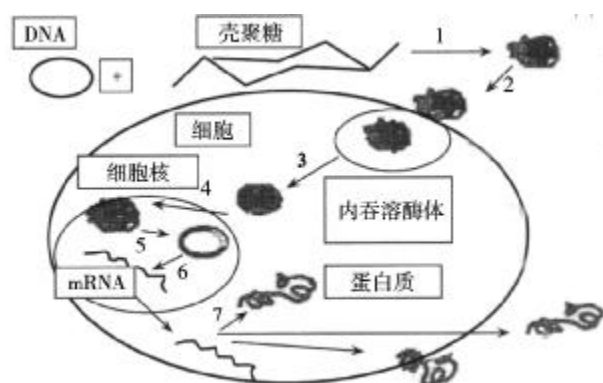


图5 药物(小环)与纳米粒载体(大环)结合示意图

2.2 基因载体和基因治疗

基因治疗是将外源 DNA(目的基因)导入宿主特定的细胞核中,继而细胞能利用导入的 DNA 合成具有治疗作用的蛋白质。然而,裸 DNA 并不能自由的进入细胞核中,而是必需有适宜的物质(即载体)将其携带输送至靶细胞的细胞核。理想的 DNA 载体必须具备以下特点:大小应达到纳米尺度,所载 DNA 不受核酸酶降解,可介导细胞特异性内吞,能在胞质内流动并利于到达细胞核内运行,继而将遗传物质从载体分子中释放。因此,具有优异物化性能的纳米材料是最适宜的基因非病毒性载体。阳离子脂质体是最早用于临床的非病毒性基因载体^[4,11]。其后,有人研制成壳聚糖-DNA 纳米粒,其制备过程中无需超声处理,不需应用有机溶剂,从而可减少 DNA 的损伤和提高其转染率^[4,12](图 6)。除此之外,还有人采用其他生物可降解性纳米材料,如聚乳酸-聚乙二醇(PLA-PEG)、聚丙烯酸酯、白蛋白-聚乙炔亚胺纳米粒,以及聚乙二醇-聚乙炔亚胺-四氧化三铁纳米磁流体作为基因载体^[4,7,13-14]。



1. 胞外形成; 2. 细胞内吞; 3. 从内溶体释放; 4. 进入胞核中; 5. DNA 从载体分离; 6. mRNA 转录; 7. 被翻译(合成)的蛋白质进入胞质、固于胞膜或至胞外

图6 DNA-壳聚糖(载体)示意图

2.3 金属和高分子聚合物材料的改性以及在人体植入物中的应用

如前所述,纳米尺度的金属和金属氧化物会发生改性而呈现显著不同的物化特性。如将它们或前述的 CNTs 加入到高分子聚合物中制备成纳米复合材料,则可发生改性,获得所需求的物化性能,例如纳米铜/低密度聚乙烯(LDPE)纳米复合材料制成的宫内节育器,可对活性铜离子释放予以调控而提高其有效利用率,增强抗腐蚀性和自洁能力,减轻重量,减少断裂、脱落和其他不良反应^[1,15]。纳米二氧化硅(SiO_2)或 CNTs 与高分子聚合物,如聚氨酯(PU)、聚四氟乙烯(PTFE)、可降解的聚乳酸(PLA)和 PLGA 等,构成的纳米复合材料,不仅可明显提高其机械强度,改善其物化性能,而且有些还可作为药物和基因的良好载体,因此有望成为管腔内支架(包括药物洗脱支架、生物可降解性支架、转基因支架和放射性核素支架)、覆膜支架或人造血管等未来的新型材料,进一步降低或防止其置入后支架再狭窄^[1,2,4,16-20]。在这方面,我国上海学者研究较多,已居国内领先地位,有几篇很有价值的实验研究已经发表^[19]或即将刊出。另外,纳米羟基磷灰石(n-HAp)和其复合材料、CNTs/羟基磷灰石(CNTs/HAp)复合材料(也称 CNTs 磷酸钙骨水泥,CNTs/CPC)皆具有良好的力学性能和生物相容性,已被广泛用于骨科的植骨或假体材料以及椎体成形术和钛合金基体的涂层材料^[1-2](图 2)。

2.4 在分子探针和活体分子成像中的应用

分子探针是活体分子成像的先决条件之一,设计能识别目标分子(靶点)的高亲和力、高特异性的新型分子探针,是分子影像研究的一个重要内容。分子探针按照信号源的不同,可分为光学探针、超声靶向探针、MRI 探针和核医学探针等。具有纳米尺度的纳米粒和 CNTs 等纳米材料,在光学、电学、磁学和吸波性能等方面可呈现与大尺寸颗粒显著不同的特性,因而成为各类分子探针的首选制备材料^[1-2,4]。

2.4.1 光学探针和分子成像技术

吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)为一种包含超共轭体系的三碳花菁染料,是经美国 FDA 批准用于诊断研究的一种具有近红外(near infrared, NIR)荧光特性的光敏分子。但是 ICG 单独存在水中极不稳定,与血浆蛋白结合力高达 98%,半衰期短至 2~4 min,所以很快即可从体内清除,只有很少量在肿瘤中蓄积。为此,有人将 ICG 制备成 ICG-肽偶联物(cytate

和 cybesin)、ICG-胶体金偶联物或 ICG 乳剂,可延长 ICG 在体内滞留时间和提高肿瘤组织对其摄取率^[4,21]。现今认为包载 ICG 的 PLGA 纳米粒经表面修饰后,是最适于作为肿瘤诊断的靶向荧光探针。不仅可用于生物发光成像和生物发光断层成像(BLT),或者采用近红外激光辐射蓄积于肿瘤组织中的 ICG-PLGA 纳米粒进行激发荧光成像(或 NIR 荧光成像)和激发荧光断层成像(FMT);而且蓄积于肿瘤组织中的 ICG-PLGA 纳米粒接受激光辐射后,可产生活性氧(ROS)和热能而导致肿瘤细胞的损伤或破坏,也即光辐射治疗(PDT),美国 FDA 已批准将其用于小细胞肺癌、食管癌和一些癌前期病变的治疗^[4,22-23](图 7)。最近,英国学者在纳米金粒子上添加了一些特殊分子制成一种直径 130 nm 的纳米细胞探测器(即光学探针),将其输送进入靶细胞后以激光辐射可发出荧光,再在体外用高灵敏度探测器即可检测出细胞内部的生物电化学改变^[24]。

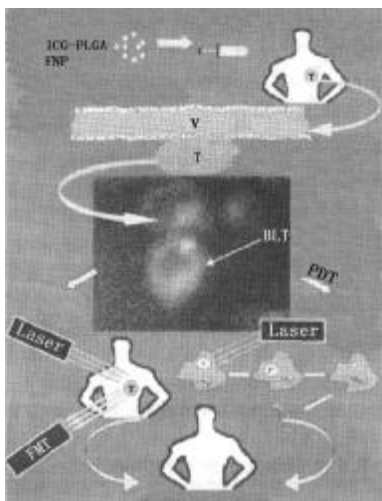


图 7 ICG-PLGA 靶向荧光探针用于肿瘤分子成像和光辐射治疗示意图

2.4.2 超声靶向探针和分子成像技术 超声靶向探针实际上即分子超声对比剂,常以一些纳米或微米级粒子(如白蛋白纳米粒)作为基本结构单元,再于其表面添加高亲和力、高特异性配体(即行表面修饰),使之对特殊分子标记而具有靶向性。当将其经静脉注入人体后,即积聚于过度表达的特殊分子标记的病变组织中,可显著提高超声成像信号,并能在病变组织进行分子或细胞水平的特异性超声成像,从而精细地反映病变组织的分子水平变化^[4,25]。例如:由脂质膜包裹六氟化硫的微泡超声对比剂 Sonovue(意大利 Bracco),为直径 2.5 μm 的微米级粒子,注入后可聚集于肝脏血窦,适用于肝脏局部病变的超声诊断和鉴别诊断(图 8)。又如最近有一

些学者以金元素纳米壳和肽脂化合物为材料,应用纳米自组装技术制备成微胶囊,是一种新型纳米级超声对比剂,可用于超声分子成像,还可用于光辐射治疗^[26]。

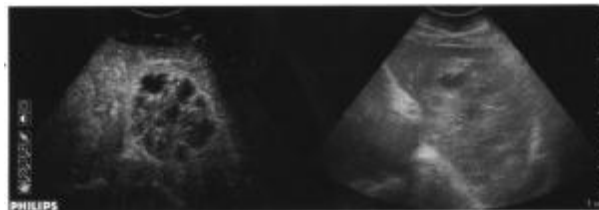
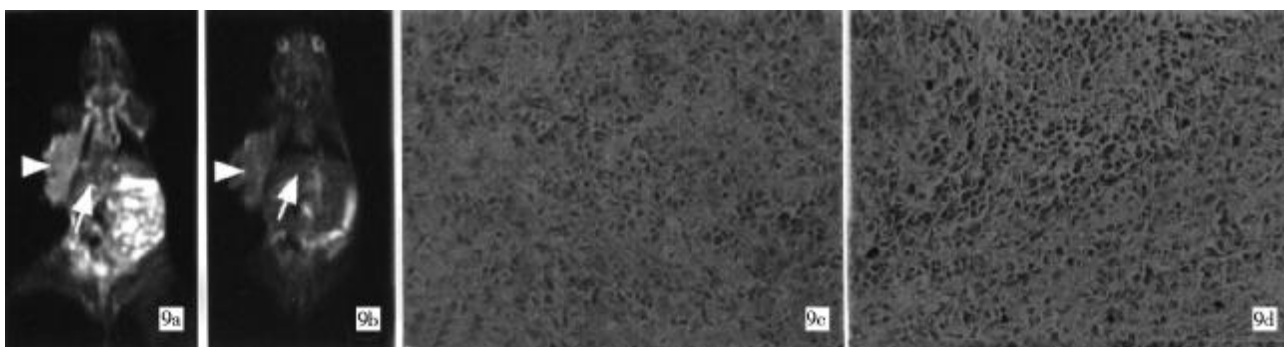


图 8 超声靶向探针 Sonovue 注入后显示肝脓肿呈典型蜂窝样表现(左),常规超声仅呈不均匀低回声(右)

2.4.3 MRI 探针和分子成像技术 磁性纳米粒子(magnetic nanoparticles, MNPs)最适于作为 MRI 探针的材料,包括超顺磁性氧化铁(superparamagnetic iron oxide, SPIO)和钆离子螯合物(Gd^{3+} -DTPA),但钆离子的灵敏性低且毒副作用大,而 SPIO 具有颗粒小、穿透力强、弛豫率高(是 Gd^{3+} 的 7 ~ 10 倍)以及被降解后可经细胞代谢进入正常血浆铁池等优点,所以目前 SPIO 应用较广。最适于作 MRI 探针的 MNPs 的粒径为 10 ~ 100 nm,小于 10 nm 者易被肾脏清除,大于 100 nm 者毒性增加且易被肝、脾等单核-巨噬细胞系统吞噬而不适用于非单核-巨噬细胞系统的肿瘤分子成像。为将 MNPs 制备成有效的靶向 MRI 探针,还需进行以下工序:①对 MNPs 表面进行修饰,包括选用优质涂层增加其溶解度、降低细胞毒性和延长其在血液循环中的滞留时间等,例如采用壳聚糖或聚乙二醇(PEG)化脂质体包被 SPIO 的 MNPs^[27-28](图 9)。②通过特异性配体或抗体共轭结合,使其成为主动靶向 MNPs,提高其靶向效率,例如采用环型精氨酸-甘氨酸-天门冬氨酸肽(RGD)配体结合整合素 $\alpha_v\beta_3$ 受体、血管内皮生长因子(VEGF)抗体或抗人 CD40 突变体 mAB5H6 等,构建成的 SPIO 主动靶向 MRI 探针,已成功用于肿瘤分子成像实验研究^[27,29-30]。还有人报道 pH 激发的载药 MNPs,不仅可用于 MR 分子成像,还可用于癌症的治疗^[31]。

2.5 抗肿瘤的新型热疗材料和设备开发

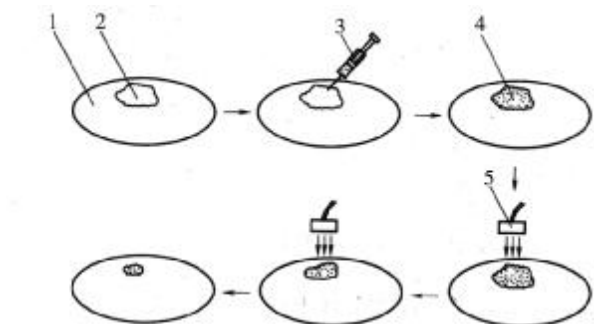
由于 CNTs 独特优异的吸波升温 and 导热性能,所以被首选为纳米热种子材料。采用壳聚糖温敏凝胶体作为载体,将纯化并经表面修饰的 CNTs 热种子复合材料均匀分散到凝胶中,以充分发挥壳聚糖凝胶的温敏特性、可注射性和生物相容性以及 CNTs 热种子复合材料在微波场下吸波产热率高的优势,从而使肿瘤组织与正常组织间出现较大的温差,大幅度



9a、9b 为鼠肝癌 MRI 平扫和增强所见 9c、9d 为鼠肺癌组织对照组和实验组镜下所见(蓝染颗粒)

图 9 PEG 化脂质体-SPIO MRI 探针和分子成像

提高肿瘤局部的热疗效果,使肿瘤细胞凋亡,达到肿瘤靶向定位热疗的目的(图 10),现今动物实验已成功,随着深入研究和设备开发,将应用于临床^[2]。此外,前述的 ICG-PLGA 纳米粒^[4,22],以及金元素纳米壳和肽脂化合物组装成的微胶囊^[26]皆可用于靶向热疗。近年国内学者还报道了应用磁性碘油栓塞和交变磁场下诱导加热治疗肝癌的动物实验,结果证实栓塞加热疗的疗效优于单纯栓塞^[32]。



1 正常组织; 2 实体肿瘤灶; 3、4 纳米热种子材料; 5 微波探头

图 10 微波场下肿瘤靶向定位热疗示意图

2.6 细胞生长和组织再生工程支架的构建

超级纤维 CNTs 经表面修饰后,可为细胞(特别是神经细胞)的生长和组织再生提供诱导和支持,未来有望作为体内移植物诱导脊索和脑神经损伤组织的再生,也可作为细胞外支架诱导神经轴突的定向生长^[2,33]。

2.7 纳米银的杀菌作用和抗菌医疗器材制备

纳米银粒杀菌剂的杀菌作用远大于传统的银离子杀菌剂(如硝酸银和磺胺嘧啶银),这是由于纳米银粒杀菌剂具有表面效应,使其表面积增大和表面活性增高,从而大量具有杀菌性能的纳米银粒子聚集于表面,并穿透皮肤屏障迅速渗入皮下组织杀灭病菌。在医学领域纳米银粒杀菌剂已被用于制备外科用抗菌纱布和抗菌不锈钢医疗器械,如手术

刀、手术针、钳、夹和手术托盘等。有一项杀菌实验研究证实,载有纳米银的不锈钢医疗器械表面约有 2 000 mg/kg 纳米银,深度达 20 μm ,具有强大的杀菌作用,当细菌与其接触 24 h 后,这些器械表面残存的细菌数量小于 5 cfu/cm²,也即 99.999% 的细菌已被杀灭^[1,34]。

[参考文献]

- [1] 黄开金. 纳米材料的制备及应用[M]. 北京: 冶金工业出版社, 2009: 1-6, 210 - 217.
- [2] 孙康宁, 李爱民. 碳纳米管复合材料 [M]. 北京: 机械工业出版社, 2010: 1-16, 286 - 296.
- [3] Iijima S. Helical microtubules of graphitic carbon [J]. Nature, 1991, 354: 56 - 58.
- [4] 梁伟. 药物生物纳米材料 (Kumar C. Biological and pharmaceutical nanomaterials) [M]. 北京: 科学出版社, 2009: 269 - 297.
- [5] Santhi K, Dhanaraj SA, Joseph V, et al. A study on the preparation and anti-tumor efficacy of bovine serum albumin nanospheres containing 5-fluorouracil [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2002, 28: 1171 - 1179.
- [6] Santhi K, Dhanaraj SA, Koshy M, et al. Study of biodistribution of methotrexate-loaded bovine serum albumin nanospheres in mice [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2000, 26: 1293 - 1296.
- [7] Jayanth P, Vinod L. Biodegradable nanoparticles for drug and gene delivery to cells and tissue [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2003, 55: 329 - 347.
- [8] Mu L, Feng SS. A novel controlled release formulation for the anticancer drug paclitaxel (Taxol): PLGA nanoparticles containing vitamin E TPGS [J]. J Control Release, 2003, 86: 33 - 48.
- [9] Brigger I, Dubernet C, Couvreur P. Nanoparticles in Cancer therapy and diagnosis [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2002, 54: 631 - 651.
- [10] Tang N, Du G, Wang N, et al. Improving penetration in tumors with nanoassemblies of phospholipids and doxorubicin [J]. J Natl Cancer Inst, 2007, 99: 1004 - 1015.

- [11] Ramesh R, Saeki T, Templeton NS, et al. Successful treatment of primary and systemic delivery of tumor suppressor genes using an improved liposome vector[J]. Mol Ther, 2001, 3: 337 - 350.
- [12] Mansouri S, Lavigne P, Corsi K, et al. Chitosan - DNA nanoparticles as non-viral vectors in gene therapy: strategies to improve transfection efficacy [J]. Eur J Pharm Biophsy, 2004, 57: 1 - 8.
- [13] Rhaese S, von Briesen H, Rübsamen - Waigmann H, et al. Human serum albumin - polyethylenimine nanoparticles for gene delivery[J]. J Control Release, 2003, 92: 199 - 208.
- [14] 邹 芬, 潘一峰, 张 红, 等. 聚乙二醇-聚乙炔亚胺/四氧化三铁纳米磁流体的毒性及其生物相容性[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14: 447 - 451.
- [15] 蔡水洲, 夏先平, 谢长生. 载铜宫内节育器(IUD)及其腐蚀的研究[J]. 生殖与避孕, 2004, 24: 299 - 302.
- [16] 路 琴, 张 静, 何春霞. 纳米 SiO₂ 对工程塑料改性的研究进展[J]. 化工新材料, 2008, 36: 4 - 6.
- [17] 朱友良, 裴建云. 无机纳米粒子填充改性聚四氟乙烯复合材料的研究[J]. 塑料工业, 2005, 33: 8 - 11.
- [18] 刘立柱, 马红杰, 朱兴松, 等. 聚乳酸/纳米二氧化硅原位复合材料的制备和性能 [J]. 北京化工大学学报: 自然科学版, 2008, 35: 66 - 69.
- [19] 赵 钢, 朱 伟, 陆志刚, 等. 载有四伐他汀的纳米涂层支架的研究[J]. 介入放射学杂志, 2012, 21: 486 - 491.
- [20] 董 生, 袁 正, 吴胜伟, 等. 放射性覆膜金属支架制备方法的研究[J]. 介入放射学杂志, 2010, 19: 968 - 971.
- [21] Bugaj JE, Achilefu S, Dorshow RB, et al. Novel fluorescent contrast agents for optical imaging of in vivo tumors based on a receptor-targeted dye-peptide conjugate platform [J]. J Biomed Opt, 2001, 6: 122 - 133.
- [22] Saxena V, Sadoqi M, Shao J. Enhanced intracellular uptake of indocyanine green by polymeric nano - particulate delivery systems[J]. J Biomed Nanotechnol, 2005, 1: 168 - 215.
- [23] Gao J, Chen K, Xie R, et al. In vivo tumor - targeted fluorescence imaging using near-infrared non-cadmium quantum dots [J]. Bioconjug Chem, 2010, 21: 604 - 609.
- [24] 刘红霞. 最新的纳米细胞探测器[J]. 世界医疗器械, 2010, 18: 75.
- [25] Deshpande N, Needles A, Willmann JK. Molecular ultrasound imaging: current status and future directions [J]. Clin Radiol, 2010, 65: 567 - 581.
- [26] Ke H, Wang J, Dai Z, et al. Gold-nanoshelled microcapsules: a theranostic agent for ultrasound contrast imaging and photothermal therapy [J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2011, 50: 3017 - 3021.
- [27] 袁 亮, 邹利光. 磁性纳米粒子肿瘤分子成像研究及进展[J]. 放射学实践, 2012, 27: 353 - 355.
- [28] 杨蕊梦, 曹 晶, 余 田, 等. 新型 MR 对比剂长循环超顺磁氧化铁脂质体纳米微粒的体内外实验研究[J]. 中华放射学杂志, 2011, 45: 569 - 574.
- [29] 张 琨, 李健丁, 张瑞平, 等. 抗血管内皮生长因子 MR 靶向超顺磁分子探针的构建及体外大肠癌细胞显像的实验研究 [J]. 中华放射学杂志, 2010, 44: 84 - 89.
- [30] 罗先富, 吴晶涛, 胡晓华, 等. CD40 突变体靶向 MR 分子成像探针制备及体外卵巢癌成像的实验研究 [J]. 中华放射学杂志, 2012, 46: 264 - 268.
- [31] Lim EK, Huh YM, Yang J, et al. PH-triggered drug-releasing magnetic nanoparticles for cancer therapy guided by molecular imaging by MRI[J]. Adv Mater, 2011, 23: 2436 - 2442.
- [32] 牛焕章, 顾 宁, 余 辉, 等. 碘油磁液经肝动脉栓塞热疗免疫 VX2 肝癌的实验研究[J]. 中华放射学杂志, 2010, 44: 316 - 322.
- [33] Webster TJ, Waid MC, Mckenzie JL, et al. Nano - biotechnology: Carbon nanofibers as improved neural and orthopaedic implants[J]. Nano Tech, 2004, 15: 48.
- [34] 张文征, 王广文. 纳米银抗菌材料研究现状 [J]. 化工新材料, 2003, 31: 42 - 44.

(收稿日期:2011-05-05)

(本文编辑:侯虹鲁)