

# 纳米材料在多模式显像探针中的应用

唐宇辉 陈跃

**【摘要】** 随着多模式显像技术的发展,多模式显像探针的开发利用成为研究热点。但是要使各功能探针的灵敏度达到最佳配比,从而真正实现多模式显像却是一大难点,由于纳米材料体积小、物理及化学性质可塑性强,在各探针的连接、修饰、配比等更方面具有更大的灵活性,故已成为研究多模式显像探针的新宠,同时取得了很大进展。该文着重讨论了纳米材料的属性及在多模式显像探针中的应用与进展。

**【关键词】** 纳米医学; 显像探针; 多模式显像

**Application of nanomaterial in multimodal imaging probes** TANG Yu-hui, CHEN Yue. Department of Nuclear Medicine, Affiliated Hospital, Luzhou Medical College, Luzhou 646000, China

Corresponding author: TANG Yu-hui, Email: tlzfoe@126.com

**【Abstract】** Research of multimodal imaging probes has become the most popular tendency with the development of fused instruments. But the optimum ratio about sensitivity of various functional probes have become a tough problem to really implement multimodal imaging. As nanomaterials have advantages of tiny volume and plastic physico-chemical characteristics, when it is use to connect, modify, match various probes, it has greater flexibility. Now, it have become the new favor on the research of multimodal imaging probes and made a greater progress. This review mainly described property, application, progress of nanomaterials in multimodal imaging probes.

**【Key words】** Nanomedicine; Imaging probe; Multimodal imaging

## 1 序言

近年来,医学影像设备在不断发展壮大,随之相应的显像剂也应运而生,虽然显像剂使各种显像质量不断提高,但其自身的局限性带来的问题也越来越亟待于人们采取一种更加先进的手段来解决,由此激发了将PET与CT两种显像仪器融合在一起的思想的诞生。同时,在PET中两个锞酸铋探测器之间存在的间隙,为加入CT提供了理论支持。因此,PET-CT从设计到推出,进一步证明了融合两种不同显像仪器的可行性<sup>[1]</sup>。目前用于头部检测的PET-MRI也已处于临床试用阶段<sup>[2]</sup>。

如果说融合仪器的开发对人才、技术、设备、经费要求太高,周期太长,那么多模式显像探针的开发就相对简单得多,其相关报道也层出不穷,但最终能在相应的时间内高灵敏度、高分辨率地完成多模式显像的并不多,主要归因于仪器对功能探针

检测灵敏度的巨大差异性。为了缩小这种差异性,除选择高功能探针外,最大的挑战来源于选择一种什么样的材料将这种高功能探针有效、合理的连接起来。纳米物质因其体积小,物理及化学性质可塑性强,可通过各种手段从大小、性质、功能上对其进行改造以满足实验的要求,从而成为了显像剂开发的最佳选择<sup>[3]</sup>。综合大量的文献资料,我们将纳米材料分两类进行描述。①中介体:以这种纳米材料为中心,将其他功能的探针一一连接在一起,以形成多功能显像剂;②外衣:这种纳米材料能将各种功能探针包裹在一起,或将各探针融合到外衣中后通过层层叠加的方法形成多功能显像探针。当然,这种纳米材料本身也可以具有某种显像功能。

## 2 中介体

### 2.1 量子点

Bentolila等<sup>[4]</sup>报道,量子点是一种极有潜力的显像材料,主要是因为其体积小,表面积大,具有荧光属性,且可以通过各种连接方法连接其他功能的探针,故成为显像技术研发中炙手可热的材料。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2011.06.002

作者单位: 643000, 泸州医学院附属医院核医学科

通信作者: 唐宇辉 (Email: tlzfoe@126.com)

但是,大多数量子点都是由重金属组成,同时也决定了它的细胞毒性作用<sup>[9]</sup>。为了利用量子点, Ryman-Rasmussen 等<sup>[9]</sup>发现,可以通过改变量子点的表面组成来改变其毒性作用。后来的实验证明,以量子点为核心在其表面覆盖一层二氧化硅外壳可以降低细胞毒性作用,同时实现双功能或多功能探针的链接<sup>[7]</sup>。

## 2.2 树枝状结构

早期文献报道,树枝状结构的形成是通过化学反应将一种原始的类似于“树杈”样的结构反复连续的连接在一起,故最后的形态大小可以通过反应来控制,从而使这种结合物具有灵活性大,可操作性强的特点,其中最主要的是因为其分支多,可利用其分支上的活性基团成倍地连接其他功能分子<sup>[8]</sup>。Yan 等<sup>[9]</sup>以树枝状结晶作为连接材料,研制出了一种能通过血脑屏障的光学和磁共振双功能显像探针,证明了其同样能在制备多功能显像探针中发挥重要作用。但是,由于这种树枝状结晶表面的阳离子作用,能导致细胞膜的破裂,故在使用这种材料时应注意对其表面进行修饰或者设计成一种生物相容性的结构,这样才能使其在机体产生的毒性达到最小化<sup>[10]</sup>。

## 2.3 碳化纳米管

目前,在多模式显像探针的开发上,仪器检测出探针的灵敏度取决于两点:一种是选择有高灵敏度的材料,一种就是在安全范围内尽可能多的连接功能试剂。所以选择什么样的材料来连接各种功能的探针至关重要。

碳化纳米管为空心结构,其中一侧的表面积可达到  $1300 \text{ m}^2/\text{g}$ , 可为分子的结合提供大量的位点<sup>[11]</sup>。同时,因碳化纳米管有磁性及光学属性,因此可作为一种极佳的显像材料。Sitharaman 等<sup>[12]</sup>报道,用超短碳化纳米管连接钆离子产生的顺磁性效果比目前临床上的钆类造影剂高 40~90 倍。而且 Wu 等<sup>[13]</sup>报道,经碳化纳米管结合的磁共振造影剂不仅表现出极佳的亲水性和超顺磁性性能,而且能明显降低细胞毒性作用和溶血反应。因此从理论上来说,碳化纳米管完全可以结合更多种功能的试剂,形成一种多功能显像探针。至于碳化纳米管的毒性机制,目前尚存在争议,早前的研究结果认为,其对机体产生的毒性主要是由于碳化纳米管的大小、形状、

表面化学作用等有关<sup>[14-15]</sup>。但最近研究发现,其发生的氧化反应刺激机体产生炎症、遗传及细胞毒性作用是机体产生毒性的元凶<sup>[16]</sup>。但不管毒性反应的机制是什么,要想充分利用它的优点,就必需克服它的致命缺点。目前,主要是通过对其结构进行表面修饰或者将其包裹起来以降低其毒性<sup>[14-15]</sup>。

## 2.4 纳米宝石

所谓的纳米宝石,实际上就是一种石墨引爆后形成的碳尘,因其似透明的宝石而得名,由于纳米宝石表面有羧基、羟基、酮类等功能基团的存在,故可通过共价结合其他功能分子<sup>[17]</sup>。而且,这种纳米宝石是一种生物相容性、低毒物质<sup>[18]</sup>, Schrand 等<sup>[19]</sup>报道, 2~10 nm 的纳米宝石无论做不做表面修饰,都具有生物相容性。因此在医学应用上,从安全角度考虑,纳米宝石比其他材料有着不可比拟的优点,如作为传递药物的载体<sup>[20]</sup>。由于纳米宝石本身具有的荧光属性<sup>[21]</sup>, Chang 等<sup>[22]</sup>利用纳米宝石制备出了一种光学和磁共振成像的双功能探针。从各种纳米宝石的高磁性灵敏度来看<sup>[23-24]</sup>,再结合前面所述的低毒性以及活泼的化学物质,纳米宝石无疑是一种绝佳的多功能纳米显像探针材料。

## 3 外衣

外壳结构相当于一层外衣,在显像探针的制备中能包裹探针,起到将各种不同功能探针集中在一起的作用,其次还能保护内部探针、降低有毒材料的毒性以及提高试剂的生物相容性等方面的作用,同时还能在这种外衣中添加其他功能的分子。这种外壳在药物制备中已经是一种非常传统的方法,借用它的优点,其在显像探针的制备中也是一种非常热门的方法。目前,可用作外衣的材料有二氧化硅、稀有金属、脂质、聚合物等材料。

### 3.1 二氧化硅外衣

二氧化硅纳米颗粒是一种多孔、表面积大的材料,同时具有磁性及光学属性<sup>[25]</sup>。它可通过表面多种功能基团的化学修饰来进行生物耦联,以实现其相应的生物应用<sup>[26]</sup>。利用二氧化硅作为一种外衣材料,除以上的物理及化学性质外,它还是一种廉价的、容易控制大小与外形的材料,当然最主要的是可利用它在水中的高稳定性来保护它所包裹的材料<sup>[27]</sup>。二氧化硅外壳可在乳液中通过溶解-胶化<sup>[28]</sup>以及在

水和(或)油界面的自动组装<sup>[29]</sup>等方法来制备。目前,二氧化硅外衣是一种较为常用的制备显像探针的材料<sup>[30-31]</sup>。

过去认为,二氧化硅的毒性与其聚集性有关,最近的研究则表明,对于不同的细胞,其产生毒性的因素有所不同,但大多数与其体积以及表面积的大小有关<sup>[32-33]</sup>。Thomassen 等<sup>[34]</sup>在体外细胞毒性实验研究中发现,其安全水平控制在 1 g/L 时较为合适,并且证明了这种单分散的二氧化硅纳米颗粒的灭菌混悬剂的稳定性可超过一年。

### 3.2 金属外衣

金属外衣是一种能抗腐蚀性的材料,通过对它的表面进行化学修饰,使它不管是在有机环境还是水环境中都能稳定存在,而且除了每种金属本身在可见光的范围内有一种特征性的峰存在,通过特殊的设计还能增强光的散射,所以这种金属外衣广泛的应用于免疫测定、热切除、药物控释剂以及显像造影剂等方面<sup>[35]</sup>。在金属外衣材料中,金、银是一种应用较多的材料,但多数还是利用它的光学属性用于显像<sup>[36]</sup>,如 Jain 等<sup>[37]</sup>报道,一种 80 nm 的金纳米颗粒的光散射强度比普通材料高 5 个数量级。也有文献报道,同样大小的银的光散射性能比金更好<sup>[38]</sup>。并且一些文献报道,可通过调整这种金属纳米颗粒的大小与外衣厚度的比率来调节表面细胞基质的共振吸收,以此改变其光学性能<sup>[39]</sup>。在这种金属外壳表面有聚乙二醇类的化学基团修饰<sup>[35]</sup>,从理论上讲完全可通过这种功能基团来连接其他功能的显像探针以实现多模式显像的构思。

但是,任何材料的应用首先应该考虑的是其安全性,Khlebtsov 等<sup>[40]</sup>收集了约 80 余篇有关金纳米颗粒的毒性的文章,经分析研究显示,在毒性产生的机制上尚不清楚,但在生物学分布上显示,10~100 nm 的颗粒主要分布在网状内皮系统,而且它在机体内的循环稳定性与肝胆系统功能有关;文献指出,其毒性与颗粒的大小、浓度相关,体积越小渗透能力越强,致使组织器官中浓度越大,毒性越强,并认为 1~2 nm 的金纳米颗粒能产生不可逆肾损害,3~100 nm 的金纳米颗粒尚未发现明显毒性作用,并认为在短时间内给予日常剂量 <0.5 mg/kg 不会发生毒性反应,总的来说这种金属纳米材料算是一种安全性较高的材料。

### 3.3 脂质体外衣

脂质是一种两性分子,一边是亲水相,一边是疏水相。最初是为了模仿一种类似于细胞膜的磷脂双分子层,而研究出了一种脂质双分子层结构,这种结构类似于胞膜,故生物相容性好,且在血浆中能稳定存在,同时亲水相一侧能结合不同的靶向分子,故在纳米技术发展的基础上,这种脂质结构早已不再只作为药物传递的载体使用,它还可以用单层的脂质形成一种外壳,将其他具有显像功能的纳米颗粒包裹起来做为一种造影剂使用,当然在亲水侧它还可以结合靶向性治疗药物,可集治疗与显像为一体<sup>[41-42]</sup>。在显像试剂应用中,目前这种外壳结构多用来形成微泡用于超声显像<sup>[43]</sup>,也有用于磁共振和光学显像的双模式探针<sup>[44]</sup>,以及集 MRI、CT 和光学显像为一体的三模式显像探针<sup>[45]</sup>。

因为这种脂质的结构及化学成分与生物体细胞膜成分几乎一致,故从理论上讲它是一种无毒物质,不像其他材料需要经过表面修饰等手段来降低本身的毒性作用。并且, van Schooneveld 等<sup>[45]</sup>报道,在二氧化硅颗粒的基础上加上脂质外衣还能有效降低细胞死亡。

### 3.4 聚合外衣

聚合胶体相当于一层外衣,它也同脂质一样是一种两性分子材料,并且拥有以上外衣材料的一些特殊优点,如:稳定性好、循环时间长、连接特异性靶向分子、增容作用以及控释作用等,以往多作为药物载体用于药物的制备<sup>[46-47]</sup>。Talelli 等<sup>[48]</sup>通过一种迅速升温、缓慢冷却的方法,在不到 2 h 内快速地制备出了一种吡啶二硫丙酰基-聚乙二醇外衣,并且完成了若丹明(Rhodamine)的标记实验。Shiraishi 等<sup>[49]</sup>发现,10~100 nm 的聚合胶体能通过渗透与滞留作用,被动地长时间停留在肿瘤组织中,通过将钆螯合到聚乙二醇-聚合(赖氨酸-3, 4-二羟基苯丙氨酸)上就形成了一种 MRI 造影剂,这种 MRI 造影剂在肿瘤组织中有很高的密集度,因此相应的提高了肿瘤的信号强度达 2 倍之多。利用这些特征,制备一种联合 MRI、光学、放射性核素的探针用于提高肿瘤的检出率是一种不错的选择。

## 4 展望

大量文献表明,纳米材料在多模式显像探针

中的应用已经成为一种发展趋势,同时极大地推动了多模式显像探针发展的进程,为同步应用于新的融合仪器的开发奠定基础。目前,多模式显像探针的研发无非是将有磁性属性、光学属性、放射性属性以及超声属性的功能探针结合起来,当然还可以结合靶向药物分子等,而且大量的实验研究也证明,将多种功能探针连接在一起已经不是难题。但单就多模式显像探针(只需注射一次造影剂就能同时满足多种仪器的检查)这个概念来说,很多暂时都达不到要求,究其原因不光是在仪器探测灵敏度差异性上不能满足,还有体内造影剂峰值随时间发生变化,势必会对不同步的仪器检查造成时间以及灵敏度的差异性,如何解决这些难题成为我们今后发展多模式显像探针努力的方向。本文中对纳米材料的属性以及毒性研究的介绍,其目的也是为了寻找一种更好的材料来解决以上的问题,期望能在安全、简便、无创、经济的情况下,更早、更客观、更精准、更快速地检测出人体疾病早期的异常表现。虽然目前在多模式显像探针的研发上还有很多的不足,但根据融合发展这种先进的理念,我们可以预见将来多模式显像探针将是发展趋势。

#### 参 考 文 献

- [ 1 ] Townsend DW. Combined positron emission tomography-computed tomography: the historical perspective. *Semin Ultrasound CT MR*, 2008, 29(4): 232-235.
- [ 2 ] Boss A, Bisdas S, Kolb A, et al. Hybrid PET/MRI of intracranial masses: initial experiences and comparison to PET/CT. *J Nucl Med*, 2010, 51(8): 1198-1205.
- [ 3 ] Moghimi SM, Hunter AC, Murray JC. Nanomedicine: current status and future prospects. *FASEB J*, 2005, 19(3): 311-330.
- [ 4 ] Bentolila LA, Ebenstein Y, Weiss S. Quantum dots for in vivo small-animal imaging. *J Nucl Med*, 2009, 50(4): 493-496.
- [ 5 ] Lovric J, Cho SJ, Winnik FM, et al. Unmodified cadmium telluride quantum dots induce reactive oxygen species formation leading to multiple organelle damage and cell death. *Chem Biol*, 2005, 12(11): 1227-1234.
- [ 6 ] Ryman-Rasmussen JP, Riviere JE, Monteiro-Riviere NA. Surface coatings determine cytotoxicity and irritation potential of quantum dot nanoparticles in epidermal keratinocytes. *J Invest Dermatol*, 2007, 127(1): 143-153.
- [ 7 ] Bakalova R, Zhelev Z, Aoki I, et al. Multimodal silica-shelled quantum dots: direct intracellular delivery, photosensitization, toxic, and microcirculation effects. *Bioconjug Chem*, 2008, 19 (6): 1135-1142.
- [ 8 ] Grayson SM, Frechet JM. Convergent dendrons and dendrimers: from synthesis to applications. *Chem Rev*, 2001, 101 (12): 3819-3868.
- [ 9 ] Yan H, Wang J, Yi P, et al. Imaging brain tumor by dendrimer-based optical/paramagnetic nanoprobe across the blood-brain barrier. *Chem Commun (Camb)*, 2011, 47(28): 8130-8132.
- [ 10 ] Jain K, Kesharwani P, Gupta U, et al. Dendrimer toxicity: Let's meet the challenge. *Int J Pharm*, 2010, 394(1-2): 122-142.
- [ 11 ] Liao H, Paratala B, Sitharaman B, et al. Applications of carbon nanotubes in biomedical studies. *Methods Mol Biol*, 2011, 726: 223-241.
- [ 12 ] Sitharaman B, Kissell KR, Hartman KB, et al. Superparamagnetic gadonanotubes are high-performance MRI contrast agents. *Chem Commun (Camb)*, 2005, 31: 3915-3917.
- [ 13 ] Wu H, Liu G, Zhuang Y, et al. The behavior after intravenous injection in mice of multiwalled carbon nanotube /Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> hybrid MRI contrast agents. *Biomaterials*, 2011, 32(21): 4867-4876.
- [ 14 ] Lacerda L, Bianco A, Prato M, et al. Carbon nanotubes as nanomedicines: from toxicology to pharmacology. *Adv Drug Deliv Rev*, 2006, 58(14): 1460-1470.
- [ 15 ] Foldvari M, Bagonluri M. Carbon nanotubes as functional excipients for nanomedicines: II. Drug delivery and biocompatibility issues. *Nanomedicine*, 2008, 4(3): 183-200.
- [ 16 ] Johnston HJ, Hutchison GR, Christensen FM, et al. A critical review of the biological mechanisms underlying the in vivo and invitro toxicity of carbon nanotubes: The contribution of physico-chemical characteristics. *Nanotoxicology*, 2010, 4(2): 207-246.
- [ 17 ] Barras A, Szunerits S, Marcon L, et al. Functionalization of diamond nanoparticles using "click" chemistry. *Langmuir*, 2010, 26 (16): 13168-13172.
- [ 18 ] Mohan N, Chen CS, Hsieh HH, et al. In vivo imaging and toxicity assessments of fluorescent nanodiamonds in *Caenorhabditis elegans*. *Nano Lett*, 2010, 10(9): 3692-3699.
- [ 19 ] Schrand AM, Huang H, Carlson C, et al. Are diamond nanoparticles cytotoxic?. *J Phys Chem B*, 2007, 111(1): 2-7.
- [ 20 ] Chow EK, Zhang XQ, Chen M, et al. Nanodiamond therapeutic delivery agents mediate enhanced chemoresistant tumor treatment. *Sci Transl Med*, 2011, 3(73): 73ra21.
- [ 21 ] Fu CC, Lee HY, Chen K, et al. Characterization and application of single fluorescent nanodiamonds as cellular biomarkers. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(3): 727-732.
- [ 22 ] Chang IP, Hwang KC, Chiang CS. Preparation of fluorescent magnetic nanodiamonds and cellular imaging. *J Am Chem Soc*, 2008, 130(46): 15476-15481.
- [ 23 ] Steinert S, Dolde F, Neumann P, et al. High sensitivity magnetic imaging using an array of spins in diamond. *Rev Sci Instrum*, 2010, 81(4): 043705.
- [ 24 ] Schoenfeld RS, Harneit W. Real time magnetic field sensing and imaging using a single spin in diamond. *Phys Rev Lett*, 2011, 106(3): 030802.
- [ 25 ] Niemeyer CM, Ceyhan B, Noyong M, et al. Bifunctional DNA-gold

- nanoparticle conjugates as building blocks for the self-assembly of cross-linked particle layers. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 311(4): 995–999.
- [26] Tan W, Wang K, He X, et al. Bionanotechnology based on silica nanoparticles. *Med Res Rev*, 2004, 24(5): 621–638.
- [27] Guerrero-Martinez A, Perez-Juste J, Liz-Marzan LM. Recent progress on silica coating of nanoparticles and related nanomaterials. *Adv Mater*, 2010, 22(11): 1182–1195.
- [28] Lou MY, Jia QL, Wang DP, et al. The preparation and properties of monodisperse core-shell silica magnetic microspheres. *J Mater Sci Mater Med*, 2008, 19(1): 217–223.
- [29] Liu T, Li D, Zou Y, et al. Preparation of metal@silica core-shell particle films by interfacial self-assembly. *J Colloid Interface Sci*, 2010, 350(1): 58–62.
- [30] Chen YS, Frey W, Kim S, et al. Enhanced thermal stability of silica-coated gold nanorods for photoacoustic imaging and image-guided therapy. *Opt Express*, 2010, 18(9): 8867–8878.
- [31] Chen YS, Frey W, Kim S, et al. Silica-coated gold nanorods as photoacoustic signal nanoamplifiers. *Nano Lett*, 2011, 11(2): 348–354.
- [32] Rabolli V, Thomassen LC, Princen C, et al. Influence of size, surface area and microporosity on the in vitro cytotoxic activity of amorphous silica nanoparticles in different cell types. *Nanotoxicology*, 2010, 4(3): 307–318.
- [33] Rabolli V, Thomassen LC, Uwambayinema F, et al. The cytotoxic activity of amorphous silica nanoparticles is mainly influenced by surface area and not by aggregation. *Toxicol Lett*, 2011, 206(2): 197–203.
- [34] Thomassen LC, Aerts A, Rabolli V, et al. Synthesis and characterization of stable monodisperse silica nanoparticle sols for in vitro cytotoxicity testing. *Langmuir*, 2010, 26(1): 328–335.
- [35] Hirsch LR, Gobin AM, Lowery AR, et al. Metal nanoshells. *Ann Biomed Eng*, 2006, 34(1): 15–22.
- [36] Jiang L, Qian J, Cai F, et al. Raman reporter-coated gold nanorods and their applications in multimodal optical imaging of cancer cells. *Anal Bioanal Chem*, 2011, 400(9): 2793–2800.
- [37] Jain PK, Huang X, El-Sayed IH, et al. Noble metals on the nanoscale: optical and photothermal properties and some applications in imaging, sensing, biology, and medicine. *Acc Chem Res*, 2008, 41(12): 1578–1586.
- [38] Lee KS, El-Sayed MA. Gold and silver nanoparticles in sensing and imaging: sensitivity of plasmon response to size, shape, and metal composition. *J Phys Chem B*, 2006, 110(39): 19220–19225.
- [39] Prevo BG, Esakoff SA, Mikhailovsky A, et al. Scalable routes to gold nanoshells with tunable sizes and response to near-infrared pulsed-laser irradiation. *Small*, 2008, 4(8): 1183–1195.
- [40] Khlebtsov N, Dykman L. Biodistribution and toxicity of engineered gold nanoparticles: a review of in vitro and in vivo studies. *Chem Soc Rev*, 2011, 40(3): 1647–1671.
- [41] Mulder WJ, Strijkers GJ, van Tilborg GA, et al. Lipid-based nanoparticles for contrast-enhanced MRI and molecular imaging. *NMR Biomed*, 2006, 19(1): 142–164.
- [42] Al-Jamal WT, Kostarelos K. Liposomes: from a clinically established drug delivery system to a nanoparticle platform for theranostic nanomedicine. *Acc Chem Res*, 2011, 44(10): 1094–1104.
- [43] Ferrara KW, Borden MA, Zhang H. Lipid-shelled vehicles: engineering for ultrasound molecular imaging and drug delivery. *Acc Chem Res*, 2009, 42(7): 881–892.
- [44] van Schooneveld MM, Vucic E, Koole R, et al. Improved biocompatibility and pharmacokinetics of silica nanoparticles by means of a lipid coating: a multimodality investigation. *Nano Lett*, 2008, 8(8): 2517–2525.
- [45] van Schooneveld MM, Cormode DP, Koole R, et al. A fluorescent, paramagnetic and PEGylated gold/silica nanoparticle for MRI, CT and fluorescence imaging. *Contrast Media Mol Imaging*, 2010, 5(4): 231–236.
- [46] Talelli M, Iman M, Varkouhi AK, et al. Core-crosslinked polymeric micelles with controlled release of covalently entrapped doxorubicin. *Biomaterials*, 2010, 31(30): 7797–7804.
- [47] Vukomanovic M, Zavasnik-Bergant T, Bracko I, et al. Poly (D, L-lactide-co-glycolide) / hydroxyapatite core-shell nanospheres. Part 3: properties of hydroxyapatite nano-rods and investigation of a distribution of the drug within the composite. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2011, 87(2): 226–235.
- [48] Talelli M, Rijcken CJ, Oliveira S, et al. Reprint of "Nanobody—shell functionalized thermosensitive core-crosslinked polymeric micelles for active drug targeting". *J Control Release*, 2011, 153(1): 93–102.
- [49] Shiraishi K, Kawano K, Minowa T, et al. Preparation and in vivo imaging of PEG-poly (L-lysine)-based polymeric micelle MRI contrast agents. *J Control Release*, 2009, 136(1): 14–20.

(收稿日期: 2011-07-26)