

·论著·

^{131}I 标记共载两种靶向药物的多功能纳米载体的构建

张月倩 王任飞 贾强 王汉杰 张瑞国 谭建 常津

300052, 天津医科大学总医院核医学科(张月倩、王任飞、贾强、张瑞国、谭建);

300072, 天津大学生命科学学院(王汉杰、常津)

通信作者: 谭建, Email: tanpost@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.02.002

【摘要】目的 构建 ^{131}I 标记的、共载 17-丙烯胺基-17-去甲氧基格尔德霉素(17-AAG)与Torin2 两种分子靶向性药物的新型多功能介孔二氧化硅(mSiO_2)纳米载体, 测定其表征, 了解其释药动力学, 以及甲状腺未分化癌(ATC)细胞对其摄取的情况。**方法** 采用传统的模板法制作 mSiO_2 , 按照浓度比为 1:1 的比例装载两种靶向药物 17-AAG 与 Torin2, 并在其表面进行氨基化修饰后连接胎牛血清白蛋白(BSA), 测定其基本表征、药物的载药量及包封率。采用高效液相色谱法分析纳米载体所载药物的体外释放情况。采用氯胺 T 法对纳米载体进行 ^{131}I 标记, 测定其标记率及放化纯度。通过核素胞内摄取定量实验了解该纳米载体被 ATC 细胞的摄取及滞留情况。采用 SPSS19.0 统计学软件, 对数据进行独立样本 t' 检验。**结果** 成功制备 mSiO_2 并完成装载(17-AAG+Torin2)@ mSiO_2 -BSA- ^{131}I 纳米载体, 经测定得到两者的有效直径分别约为 170~250 nm 和 200~300 nm, 并证实所得纳米载体的分散性好且具有理想的球形形态。 ^{131}I 标记率为 66.31%~78.25%, 放化纯度为 98.80%~99.42%, mSiO_2 对 17-AAG 及 Torin2 的载药量分别为(7.31±0.22)%和(6.04±0.79)%, 包封率分别为(86.21±1.32)%和(85.17±2.05)%。证实所得纳米载体对 17-AAG 与 Torin2 均具有一定的缓释效果。ATC 细胞内核素摄取定量实验结果显示(17-AAG+Torin2)@ mSiO_2 -BSA- ^{131}I 可被细胞快速摄取且于 3 h 时达摄取高峰, 其细胞摄碘量明显高于 Na^{131}I 溶液, 差异有统计学意义($t=32.63\sim 109.31$, 均 $P<0.01$)。**结论** mSiO_2 纳米载体可以实现两种靶向药物的共载及 ^{131}I 的标记, 且具有一定的药物缓释作用, ATC 细胞能够明显、快速地摄取(17-AAG+Torin2)@ mSiO_2 -BSA- ^{131}I 。

【关键词】 碘放射性同位素; 二氧化硅; 纳米载体; 分子靶向药物; 甲状腺未分化癌

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(81501510)

Construction of ^{131}I -labeled and dual-drug loaded multifunctional nanoparticles Zhang Yueqian,

Wang Renfei, Jia Qiang, Wang Hanjie, Zhang Ruiguo, Tan Jian, Chang Jin

Department of Nuclear Medicine, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

(Zhang YQ, Wang RF, Jia Q, Zhang RG, Tan J); School of Life Sciences, Tianjin University, Tianjin 300072, China(Wang HJ, Chang J)

Corresponding author: Tan Jian, Email: tanpost@163.com

【Abstract】 Objective To construct ^{131}I -labeled and dual-drug-loaded multifunctional mesoporous silica(mSiO_2) nanoparticles, and to investigate its characteristics, drug release kinetics, and uptake by anaplastic thyroid cancer(ATC) cells. **Methods** The mSiO_2 nanoparticles were constructed through the conventional template method. 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin(17-AAG) and Torin2 were loaded at equal concentrations, and bovine serum albumin was connected to the amino-modified nanoparticles. The characteristics, encapsulation efficiency, and drug loading rates of the nanoparticles were then investigated. Drug release was analyzed by high-performance liquid chromatography. The nanoparticles were labeled with ^{131}I using the chloramine-T method. The time-dependent cellular uptake of ^{131}I -labeled nanoparticles was also analyzed to evaluate the uptake and retention of the nanoparticles in ATC cells. T' -test was used for data analysis using SPSS19.0 software. **Results** The mSiO_2 nanoparticles

and (17-AAG+Torin2)@mSiO₂-BSA-¹³¹I samples were successfully constructed. The average diameters were 170 nm to 250 nm and 200 nm to 300 nm, respectively, with good dispersibility and spherical shape. The labeling rate and radiochemical purity of the ¹³¹I-nanoparticles were 66.31% to 78.25% and 98.80% to 99.42%, respectively. The drug loading rates of 17-AAG and Torin2 were 7.31%±0.22% and 6.04%±0.79%, and their encapsulation efficiencies were 86.21%±1.32% and 85.17%±2.05%, respectively. The nanoparticles loaded with 17-AAG and Torin2 exhibited slow drug release behavior. The uptake of (17-AAG+Torin2)@mSiO₂-BSA-¹³¹I was higher than that of Na¹³¹I(*t*=32.63–109.31, all *P*<0.01) and could reach its maximum level at 3 h after incubation. **Conclusions** The mSiO₂ nanoparticles loaded with 17-AAG and Torin2 and labeled with ¹³¹I exhibited slow drug release behavior. ATC cells could uptake(17-AAG+Torin2)@mSiO₂-BSA-¹³¹I rapidly.

【Key words】 Iodine radioisotopes; Silicon dioxide; Nanoparticles; Molecular targeted drugs; Anaplastic thyroid cancer

Fund program: Youth Project from National Natural Science Foundation of China(81501510)

甲状腺未分化癌(anaplastic thyroid cancer, ATC)是目前人类致死性最高的实体恶性肿瘤之一,虽然它的发病率低,但恶性度高,且目前尚无有效治疗手段^[1]。¹³¹I核素治疗是经典的治疗分化型甲状腺癌的有效方法之一,但在非摄碘性肿瘤中的应用明显受限^[2]。既往研究结果证实,热休克蛋白90抑制剂17-丙烯胺基-17-去甲氧基格尔德霉素(17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin, 17-AAG)和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian rapamycin target protein, mTOR)抑制剂 Torin2 均可明显抑制 ATC增殖并诱导其凋亡^[3-4]。但将多种水溶性差的靶向药物溶解并最大限度地降低正常组织毒性仍为亟待解决的问题。通过纳米载体将多种靶向治疗药物及核素共载,可有望解决上述难题并实现同时作用于多分子靶点的目的,增强其抗肿瘤活性。本研究拟构建一种新型的表面修饰胎牛血清白蛋白(bovine serum albumin, BSA)、标记¹³¹I、共载17-AAG与Torin2的多功能介孔二氧化硅(mesoporous silica, mSiO₂)纳米载体,并对其表征、释药动力学及胞内核素摄取定量等方面进行相关研究。

1 材料与方法

1.1 主要材料

RPMI 1640 培养基购自美国 Corning 公司,胎牛血清、Torin2 购自美国 Sigma 公司,17-AAG 购自美国 Selleck 公司。¹³¹I 由北京原子高科股份有限公司提供。ATC 细胞系 FRO 为日本长崎大学山下俊一教授惠赠。JEOL-100CXII 型透射电子显微镜产自日本电子光学公司,已经过计量质控的 1261

型 γ 计数仪产自澳大利亚 LKB 公司,1260 Infinity 型高效液相色谱仪产自美国安捷伦公司。

1.2 (17-AAG+Torin2)@mSiO₂-BSA 的构建及表征

1.2.1 (17-AAG+Torin2)@mSiO₂-BSA 的构建

采用传统的模板法制作 mSiO₂ 纳米载体^[5]。按照浓度比为 1:1 对 17-AAG 与 Torin2 两种药物进行装载,将硅球进行氨基化修饰后连接 BSA。制备好的纳米载体置于-20℃保存备用。

1.2.2 (17-AAG+Torin2)@mSiO₂-BSA 的基本表征

通过透射电镜和动态光散射对纳米载体的形貌、粒径和粒径分布进行表征分析。

1.2.3 (17-AAG+Torin2)@mSiO₂-BSA 的载药量及包封率

将浓度为 0.03125、0.06250、0.12500、0.25000、0.50000 mg/mL 的 17-AAG 溶液及浓度为 0.03125、0.06250、0.25000、0.50000、1.00000 mg/mL 的 Torin2 溶液分别在 335 nm 及 317 nm 处测定特征紫外吸光度值,建立两种药物的标准曲线并通过拟合方程计算得出纳米载体的载药量及包封率,计算方法如下。

载药量(%)=(投药量-上清液药量)/纳米载体的质量×100% (1)

包封率(%)=(投药量-上清液药量)/投药量×100% (2)

1.3 (17-AAG+Torin2)@mSiO₂-BSA 的体外药物释放实验

将包载 17-AAG 和 Torin2 的纳米载体置于释放介质(pH7.4 的 PBS 缓冲液)中,间隔特定时间后每次取样 1 mL,用高效液相色谱法分析并计算 17-

AAG 和 Torin2 的浓度,以纯药的释放度作对照。每组平行 3 个样本,取平均值。

1.4 ^{131}I 标记(17-AAG+Torin2)@mSiO₂-BSA

采用氯胺 T 法进行 ^{131}I 标记^[6]。取适量 10 mg/mL 载药纳米载体加入 50 μL (5 mg/mL) 的氯胺 T 及 37 MBq Na ^{131}I 溶液,反应 60 s,加入 50 μL (5 mg/mL) 偏重亚硫酸钠终止反应。测定混合物的放射性活度后,以 5000 r/min 离心 8 min,离心半径 5 cm,重复 3 次以提纯标记物。测定产物的标记率及纯化纯度。

1.5 (17-AAG+Torin2)@mSiO₂-BSA- ^{131}I 的 ATC 胞内摄取定量实验

将 FRO 细胞以 2.5×10^5 个/孔接种于 24 孔板,每孔分别加入 1.11 MBq 的 ^{131}I -NaI、(17-AAG+Torin2)@mSiO₂-BSA- ^{131}I ,分别培养 0.5、1、3、5、7、9、11 h 后冲洗并裂解细胞,用 γ 计数器测量放射性计数。

1.6 统计学方法

采用 SPSS19.0 统计学软件进行分析,对符合正态性分布的实验数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,核素胞内摄取定量实验所得数据经检测为方差不齐,组间均数比较采用独立样本 t' 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 (17-AAG+Torin2)@mSiO₂-BSA 的构建及基本表征

本研究成功构建了多功能纳米载体(17-AAG+Torin2)@mSiO₂-BSA,并经动态光散射分析显示,mSiO₂ 和 (17-AAG+Torin2)@mSiO₂-BSA 的有效直径约为 170~250 nm 和 200~300 nm;透射电镜结果显示纳米载体的分散性好,具有理想的球形形态(图 1)。

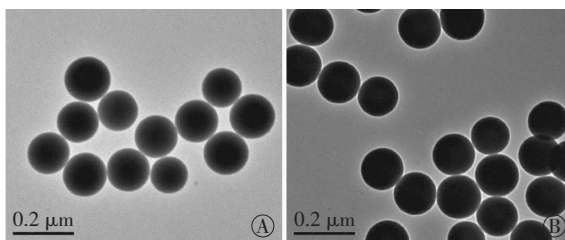


图 1 纳米载体的透射电镜图 图中, A: mSiO₂; B: (17-AAG+Torin2)@mSiO₂-BSA; mSiO₂: 介孔二氧化硅; 17-AAG: 17-丙烯酰胺基-17-去甲基格尔德霉素; BSA: 胎牛血清白蛋白。

Fig.1 Transmission electron microscopy images of the nanoparticles

将所测不同浓度 17-AAG 及 Torin2 的紫外吸光度值(A)与浓度(C)建立药物的标准曲线,通过线性拟合所得 17-AAG 及 Torin2 的标准曲线拟合方程分别为 $C = -0.00416 + 0.32348A$ 、 $R^2 = 0.99958$ 及 $C = -0.05936 + 0.88709A$ 、 $R^2 = 0.99038$,证明两种药物的标准曲线有较高的线性相关程度(图 2),代入公式(1)、(2)得到 mSiO₂ 仅装载单药时分别对 17-AAG 及 Torin2 的载药量及包封率,并通过计算间接得到(17-AAG+Torin2)@mSiO₂-BSA 对 17-AAG 及

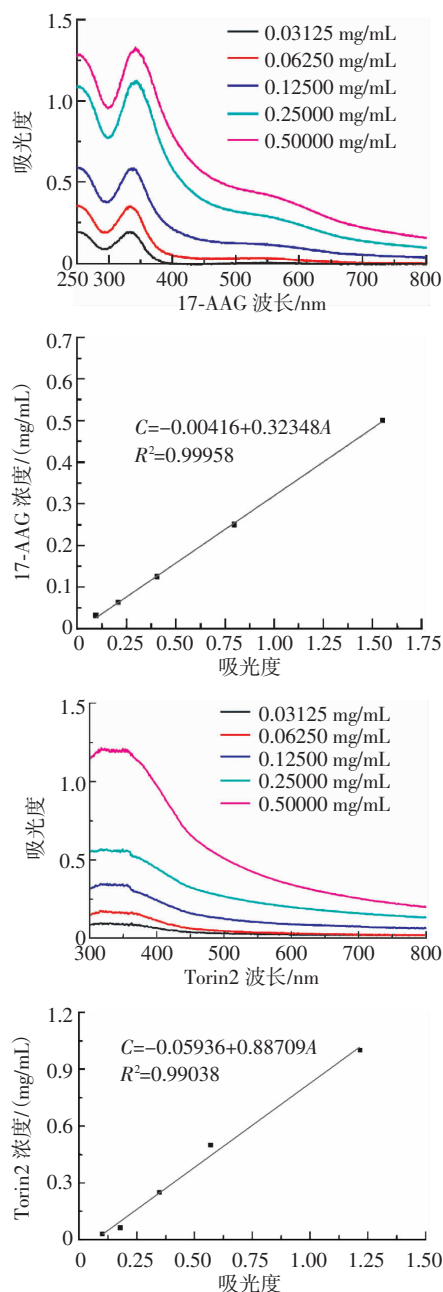


图 2 17-AAG 及 Torin2 的紫外吸收波长与标准曲线 图中, 17-AAG: 17-丙烯酰胺基-17-去甲基格尔德霉素。

Fig.2 UV absorbance and standard curves of 17-AAG and Torin2

Torin2 的载药量分别为 $(7.31 \pm 0.22)\%$ 和 $(6.04 \pm 0.79)\%$, 包封率分别为 $(86.21 \pm 1.32)\%$ 和 $(85.17 \pm 2.05)\%$ 。

2.2 (17-AAG+Torin2)@mSiO₂-BSA 的体外药物释放实验

体外药物释放曲线(图 3)显示, 17-AAG 和 Torin2、纳米载体包裹的 17-AAG 和 Torin2 在 480 min 时的累积释放量分别为 $(38.69 \pm 0.15)\%$ 、 $(20.20 \pm 0.13)\%$ 、 $(15.26 \pm 0.28)\%$ 和 $(51.20 \pm 0.09)\%$, 且基本均在 180 min 后保持缓慢平稳释放。

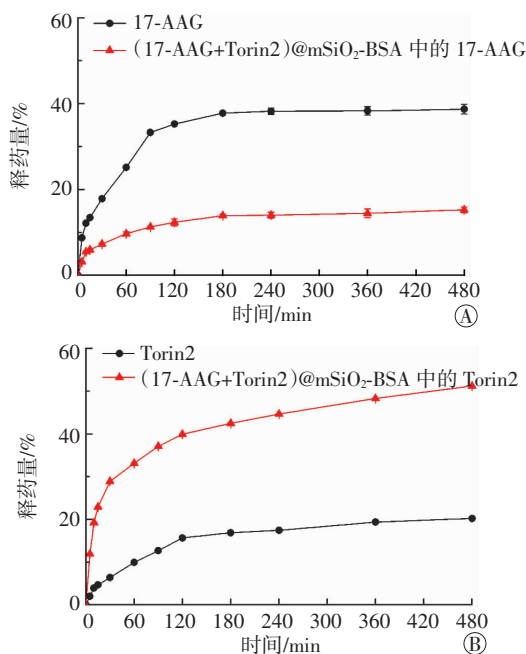


图 3 载药纳米载体 (17-AAG+Torin2)@mSiO₂-BSA 的体外药物释放曲线 图中, 17-AAG: 17-丙烯酰胺基-17-去甲氧基格尔德霉素; mSiO₂: 介孔二氧化硅; BSA: 胎牛血清白蛋白。

Fig.3 In vitro drug release behavior of the nanoparticles

2.3 (17-AAG+Torin2)@mSiO₂-BSA-¹³¹I 的标记率及放化纯度测定

经薄层层析法测定证实 ¹³¹I 已成功标记到 (17-AAG+Torin2)@mSiO₂-BSA 上, 且所得产物的标记率为 $66.31\% \sim 78.25\%$, 放化纯度高达 $98.80\% \sim 99.42\%$ 。

2.4 (17-AAG+Torin2)@mSiO₂-BSA-¹³¹I 的 ATC 胞内摄取定量实验

(17-AAG+Torin2)@mSiO₂-BSA-¹³¹I 可被 ATC 细胞快速摄取, 且于 3 h 时达摄取高峰, 5 h 后基本保持动态平衡, FRO 细胞对纳米载体携带的 ¹³¹I 摄取量明显高于 Na¹³¹I 溶液 ($t=32.63 \sim 109.31$, 均 $P < 0.01$) (表 1)。

3 讨论

ATC 患者肿瘤细胞无法主动摄取而不能按传统的方法进行 ¹³¹I 治疗, 而分子靶向治疗又存在不良反应大及肿瘤耐药等问题^[7]。纳米载体可通过肿瘤部位的增强渗透与滞留效应实现被动靶向, 聚集在肿瘤周围, 增加局部药物浓度或放射性活度, 以实现肿瘤的治疗作用^[8]。在甲状腺癌的治疗中, 将多种靶向治疗药物及核素通过纳米载体共载, 一方面可实现同时作用于多分子靶点的目的, 另一方面可利用纳米载体的靶向性及缓释性, 增强其抗肿瘤活性, 有效逆转肿瘤耐药的发生^[9]。但目前为止, 纳米载体共载 ¹³¹I 并联合装载多种靶向药物的相关研究甚少。有学者制备了一种新型具有酸敏感性能的阿霉素前药纳米粒, 并经体外研究发现其具有良好的抗脑胶质瘤作用^[10]。闫岩等^[11]制备得到包载 17-AAG 的聚氰基丙烯酸正丁酯纳米粒, 并证实其对肝癌、黑色素瘤、宫颈癌、乳腺癌等多种肿瘤细胞产生较好的抗肿瘤活性。此外, 还有相关研究显示, 同时包载紫杉醇及阿霉素的重组高密度脂蛋白纳米载体对肝癌的治疗具有明显优势^[8]。Li 等^[12]通过 ¹³¹I-EGFR-BSA-PCL (其中, EGFR: 表皮生长因子受体; PCL: 聚乙内酯) 纳米脂质体对多种肿瘤细胞如肺癌、乳腺癌、结肠癌、鳞状细胞癌的体内外研究发现, 其在肿瘤的治疗及显像上具有独特优势。

热休克蛋白 90 抑制剂 17-AAG 可明显抑制 ATC 细胞增殖、诱导细胞凋亡^[3]。研究发现, 经一

表 1 ATC 细胞系 FRO 在不同时间点的胞内放射性计数($\bar{x} \pm s$) ($\times 10^2$ CPM)
 Table 1 Counts per minute of ¹³¹I in the FRO cells at different times ($\bar{x} \pm s$) ($\times 10^2$ CPM)

组别	0.5 h	1 h	3 h	5 h	7 h	9 h	11 h
Na ¹³¹ I	4.40±0.98	4.42±0.77	4.45±0.51	4.50±0.73	4.39±0.55	4.32±0.41	4.21±0.58
(17-AAG+Torin2)@mSiO ₂ -BSA- ¹³¹ I	481.64±9.76	516.21±10.81	532.41±8.35	383.32±13.17	307.18±8.95	254.72±11.21	243.56±12.69
t 值	84.27	81.80	109.31	49.74	58.49	38.66	32.63
P 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注: 表中, ATC: 甲状腺未分化癌; 17-AAG: 17-丙烯酰胺基-17-去甲氧基格尔德霉素; mSiO₂: 介孔二氧化硅; BSA: 胎牛血清白蛋白。

定浓度的 17-AAG 作用后, 还可进一步提高转染钠/碘转运体基因的 ATC 细胞的摄碘率, 且明显延迟碘的外流, 提高细胞内碘的滞留率^[13]。mTOR 抑制剂 Torin2 可通过使 mTOR 表达的基因沉默而阻断 mTOR 复合物 1(mTORC1)和 mTOR 复合物 2(mTORC2)的活性, 进一步导致 Akt、4E-BP1 和 Bad 等的失活, 以及 cyclinD1 的下调, 诱导 ATC 等肿瘤细胞凋亡^[14]。鉴于此两种药物的不同抗肿瘤机制, 将其联合应用可有望从多通路发挥协同抗肿瘤作用。mSiO₂ 是一种具有超高比表面积、较大孔容量、形貌和尺寸可控等特点的新型的无机生物材料, 硅酸盐和硅铝酸盐是构成硅基介孔材料的骨架。mSiO₂ 纳米材料具有较高的化学稳定性、良好的生物相容性, 且合成简易、价格低廉, 因而在生物医药领域被广泛关注和应用^[15]。

本研究制备了一种新型的共载 ¹³¹I 及 17-AAG、Torin2 的 mSiO₂ 多功能纳米载体, 为了提供碘标记位点且同时又能够增加纳米载体的生物相容性和体内药理学性能, 将 BSA 修饰于其表面, 并经测定结果证实该纳米载体具有较好的粒径分布、球形结构及较高的标记率、放化纯度。本研究采用经典的氯胺 T 标记核素方法^[16], 该种标记方法具有标记率高、标记方法简单易行、重复性好、试剂价格低廉且易获取等优点。其原理为氧化剂氯胺 T 可在水溶液中产生次氯酸, 使阴离子 ¹³¹I、¹²⁵I 等在碘化反应中产生一种具有强氧化性的带正电荷的碘原子, 并可取代酪氨酸酚环上羟基位的氢, 从而通过取代反应生成碘化后的标记产物。本研究所得标记产物的标记率及放化纯度与其他研究相比, 已处于较高水平^[14]。

体外药物释放实验结果显示, 该纳米载体对 17-AAG、Torin2 均具有理想的缓释功能, 均可在约 3 h 内快速达到最高的释放率水平, 继而保持缓慢平稳释放。17-AAG 较纳米载体包裹后的 17-AAG 具有更大的释药量, 可能与载体内部装载的药物需额外从其内部扩散到外水相相关, 但也提示纳米载体内部仍有部分药物尚未释放出来, 提示其有明显的缓释能力, 可减少用药次数并降低因多次用药所致的药物不良反应等^[11]。Torin2 的释放较纳米载体包裹后的 Torin2 药物释放缓慢, 释药量少, 可能为 Torin2 在 mSiO₂ 纳米载体中有较高的溶解度所致。原来以结晶状态存在的药物分子由于纳米材料

的空间限制, 转变为以非晶体或无定形的形式存在, 导致药物溶解度提高, 达到有效作用浓度的时间缩短, 从而能更有效地发挥抗肿瘤作用^[15]。

核素胞内摄取定量实验结果显示, FRO 细胞可明显快速地摄取 (17-AAG+Torin2)@mSiO₂-BSA-¹³¹I, 细胞对其携带的 ¹³¹I 摄取量明显高于 Na¹³¹I 溶液中的 ¹³¹I, 其原因可能为 FRO 细胞本身无摄取 ¹³¹I 的能力, 标记于纳米载体上的 ¹³¹I 可通过纳米载体的靶向作用而随其同时被细胞更多地摄取^[12]。

综上所述, 利用纳米载体的诸多特性, 将多种分子靶向药物联合应用与核素治疗相结合的 (17-AAG+Torin2)@mSiO₂-BSA-¹³¹I 具有良好的载体表征参数及缓释药物能力, 并可快速而明显地被 ATC 细胞摄取并滞留其内部, 从而有望发挥明显的杀伤肿瘤细胞功效, 成为治疗 ATC 的新方法。进一步的研究应证实此两种药物联合应用后的协同作用及 (17-AAG+Torin2)@mSiO₂-BSA-¹³¹I 对肿瘤细胞具有更为明显的杀伤能力。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展, 不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 张月倩负责研究方案的提出、数据的收集与统计、实验的实施、论文的撰写; 王任飞、王汉杰负责研究方案的提出、数据的收集与统计、论文的撰写; 贾强负责实验的指导; 张瑞国负责实验的实施; 谭建、常津负责实验的指导、论文的修订。

参 考 文 献

- [1] Akaiishi J, Sugino K, Kitagawa W, et al. Prognostic factors and treatment outcomes of 100 cases of anaplastic thyroid carcinoma[J]. *Thyroid*, 2011, 21(11): 1183-1189. DOI: 10.1089/thy.2010.0332.
- [2] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2016, 26(1): 1-133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020.
- [3] Kim SH, Kang JG, Kim CS, et al. 17-Allylamino-17-demethoxygeldanamycin and herbimycin a induce cell death by modulating β -catenin and PI3K/AKT signaling in FRO anaplastic thyroid carcinoma cells[J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(10): 5453-5460.
- [4] Sadowski SM, Boufraqueh M, Zhang L, et al. Torin2 targets dysregulated pathways in anaplastic thyroid cancer and inhibits tumor growth and metastasis[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(20): 18038-18049. DOI: 10.18632/oncotarget.3833.
- [5] He Q, Ma M, Wei C, et al. Mesoporous carbon@silicon-silica

nanoheranostics for synchronous delivery of insoluble drugs and luminescence imaging[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(17): 4392-4402. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2012.02.056.

[6] Ickenstein LM, Edwards K, Sjöberg S, et al. A novel ¹²⁵I-labeled daunorubicin derivative for radionuclide-based cancer therapy[J]. *Nucl Med Biol*, 2006, 33(6): 773-783. DOI: 10.1016/j.nuclmedbio.2006.06.002.

[7] Smith N, Nucera C. Personalized therapy in patients with anaplastic thyroid cancer: targeting genetic and epigenetic alterations[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(1): 35-42. DOI: 10.1210/jc.2014-2803.

[8] Rui M, Xin Y, Li R, et al. Targeted biomimetic nanoparticles for synergistic combination chemotherapy of paclitaxel and doxorubicin [J]. *Mol Pharm*, 2017, 14(1): 107-123. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.6b00732.

[9] Zolata H, Afarideh H, Davani FA. Triple therapy of HER2⁺ cancer using radiolabeled multifunctional iron oxide nanoparticles and alternating magnetic field[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2016, 31(9): 324-329. DOI: 10.1089/cbr.2016.2068.

[10] 刘金剑, 张玉民, 杨翠红, 等. 酸敏感阿霉素前药纳米粒的合成及其在治疗脑胶质瘤中的作用[J]. *天津医药*, 2016, 44(1): 33-37. DOI: 10.11958/20150109.

Liu JJ, Zhang YM, Yang CH, et al. Synthesis of acid-sensitive doxorubicin prodrug nanoparticle and its application in brain glioma treatment[J]. *Tianjin Med J*, 2016, 44(1): 33-37.

[11] 闫岩, 王玉记, 吴建辉, 等. 17-AAG 聚氰基丙烯酸正丁酯纳米粒的制备及抗肿瘤活性研究[J]. *首都医科大学学报*, 2015, 36(2): 178-184. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2015.02.005.

Yan Y, Wang YJ, Wu JH, et al. Construction and studies on anticancer activity of 17-AAG poly-butylcyanoacrylate nanoparticles [J]. *J Capit Univ Med Sci*, 2015, 36(2): 178-184.

[12] Li W, Liu Z, Li C, et al. Radionuclide therapy using ¹³¹I-labeled anti-epidermal growth factor receptor-targeted nanoparticles suppresses cancer cell growth caused by EGFR overexpression [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016, 142(3): 619-632. DOI: 10.1007/s00432-015-2067-2.

[13] 王任飞, 谭建, 李玮, 等. 17-AAG 对转染 NIS 基因的未分化甲状腺癌摄碘动力学的影响[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2012, 32(4): 281-285. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2012.04.010.

Wang RF, Tan J, Li W, et al. The effect of 17-AAG on iodine uptake kinetics of NIS-transfected anaplastic thyroid cancer cells [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2012, 32(4): 281-285.

[14] Ren F, Chen R, Wang Y, et al. Paclitaxel-loaded poly(n-butylcyanoacrylate) nanoparticle delivery system to overcome multidrug resistance in ovarian cancer[J]. *Pharm Res*, 2011, 28(4): 897-906. DOI: 10.1007/s11095-010-0346-9.

[15] Jia L, Shen J, Li Z, et al. Successfully tailoring the pore size of mesoporous silica nanoparticles: exploitation of delivery systems for poorly water-soluble drugs[J]. *Int J Pharm*, 2012, 439(1/2): 81-91. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2012.10.011.

(收稿日期: 2017-02-22)

·读者·作者·编者·

本刊医学名词中常见错误及正确写法

名称: 错误(正确)

甲状腺机能(甲状腺功能)	生理机能(生理功能)	脱腊(脱蜡)
X光片(X线片)	机能(功能)	纵膈(纵隔)
帕金森症(帕金森病)	药动学(药代动力学)	红血球(红细胞)
食道(食管)	机理(机制)	白血球(白细胞)
适应征、适应症(适应证)	脑溢血(脑出血)	二磷酸腺苷(腺苷二磷酸)
禁忌征、禁忌症(禁忌证)	粘附(黏附)	四乙铵(四乙胺)
毒副反应(不良反应)	粘液(黏液)	酒精(乙醇)
肌肉注射(肌内注射)	粘膜(黏膜)	死亡率(病死率)
心率失常(心律失常)	层黏联蛋白(层黏连蛋白)	心肌梗塞(心肌梗死)
中风(卒中)	机率、几率(概率)	

本刊编辑部