

肿瘤主动靶向磁性纳米粒子研究现状及其在肿瘤热疗中的应用

刘杰^{1,2}, 高福平¹, 唐劲天¹

1. 清华大学工程物理系; 粒子技术与辐射成像教育部重点实验室, 北京 100084
2. 北京中医药大学生物制药系, 北京 100102

摘要 磁性纳米粒子已广泛应用于肿瘤的成像和治疗, 但限制其临床应用的重大障碍是纳米粒子在肿瘤部位不能达到足够的浓度。主动靶向磁性纳米粒子是磁性纳米粒子表面偶联特定的靶向配体, 靶向性结合特定的肿瘤细胞。靶向配体的选择是提高主动靶向性的关键。主动靶向性提高了磁性纳米粒子在肿瘤组织内的浓度, 减少对正常组织的毒性, 从而使其在肿瘤成像与治疗成为可能。磁感应热疗利用磁介质在外加交变磁场的作用下感应发热, 是一种新型的具有前景的肿瘤治疗手段。依靠磁性纳米粒子主动靶向性, 磁感应热疗将更好地实现细胞内热疗, 提高肿瘤治疗的疗效。

关键词 肿瘤; 磁性纳米粒子; 主动靶向; 磁感应热疗

中图分类号 R318.08

文献标识码 A

文章编号 1000-7857(2010)19-0108-05

Active Targeting Magnetic Iron Oxide Nanoparticles: Current Status and Novel Applications in Tumor Hyperthermia

LIU Jie^{1,2}, GAO Fuping¹, TANG Jintian¹

1. Key Laboratory of Particle & Radiation Imaging, Ministry of Education; Department of Engineering Physics, Tsinghua University, Beijing 100084, China
2. Department of Biopharmaceutical, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China

Abstract Magnetic nanoparticles are important tools in tumor imaging and therapy. However, low therapeutic concentration of the nanoparticles at the tumor sites has limited their clinical applications. Active targeting employs magnetic nanoparticles conjugated to specific ligands that selectively bind to biomarkers on target cells. Several receptor systems are overexpressed in cancerous diseases and have been investigated as targets for ligand-directed magnetic nanoparticles. The target receptors undergo repeated recycling between the cell surface and internalization, and bind to magnetic nanoparticles, thereby amplifying the magnetic signal for more precise diagnosis and treatment. This paper summarizes the recent advances in the development of active targeted magnetic iron oxide nanoparticles for tumor imaging and therapy. Magnetic nanoparticles with an alternating magnetic field can convert electromagnetic energy into heat and confine the heat to the tumor tissue. Magnetic fluid hyperthermia is a promising approach to cancer therapy because it not only directly kills cancer cells, but also indirectly activates anticancer immunity. Modifying the surface of magnetic nanoparticles to target specific molecules could improve their intracellular accumulation and their ability to target on tumor cells, and thus enhance their hyperthermia effects.

Keywords tumor; magnetic iron oxide nanoparticles; active targeting; magnetic inductive hyperthermia

0 引言

磁性纳米颗粒用于肿瘤诊断和治疗的可行性已经被证

实^[1-2], 其中被动靶向磁性纳米粒子易被肝、脾、肺、骨髓等网状内皮系统的巨噬细胞吞噬, 被动地靶向于此类器官, 不具

收稿日期: 2009-12-25; 修回日期: 2010-06-20

基金项目: 国家高技术研究发展计划(863计划)项目(2007AA021805)

作者简介: 刘杰, 硕士研究生, 研究方向为肿瘤磁感应热疗, 电子信箱: liujie_meilirenseng@126.com; 唐劲天(通信作者, 中国科协所属全国学会个人会员登记号: S090800253M, E190003065S), 教授, 研究方向为肿瘤磁感应热疗, 电子信箱: tangjt@mail.tsinghua.edu.cn

有对特定肿瘤细胞的靶向性;主动靶向磁性纳米粒子通过其表面偶联的特定靶向配体如抗体、叶酸等使粒子功能化,靶向性选择结合特定的肿瘤细胞。主动靶向磁性纳米粒子的主动靶向性提高了磁性纳米粒子在肿瘤处的浓度,减少了在正常组织的聚集,产生肿瘤成像的强信号或使治疗因素在肿瘤细胞达到最佳的量^[9],减少了对正常细胞的毒性^[4],已成为国内外磁性纳米颗粒的研究热点。磁感应热疗是一种新型的具有前景的肿瘤治疗手段。依靠磁性纳米粒子主动靶向性,磁感应热疗可较好地实现细胞内热疗,提高肿瘤治疗的疗效^[5-6]。

1 主动靶向配体

主动靶向磁性纳米粒子利用偶联的靶向配体与其特定靶位点的结合,介导磁性纳米粒子到达靶位点。配体与靶点的结合直接决定主动靶向性的效率。另外,靶向配体的识别、特性对磁性纳米粒子在体内的循环时间、细胞吸收、亲和力和外渗作用都很重要。主动靶向配体的选择和偶联是提高主动靶向性的关键。

人类肿瘤发展是一个多级的过程,包括生长和繁殖过程中不同基因和细胞的异常变化。肿瘤组织相对于正常组织,过度地表达一些受体或抗原,以及存在一些特异抗原。为构建主动靶向磁性纳米粒子,常选用能够特异性结合这些肿瘤过表达受体或特异性抗原的配体,同时要求配体与靶点的结合具有高亲和力,与磁性物质结合后稳定等。根据配体结合的靶点类型,分为靶向抗原的配体和靶向受体的配体。

表 1 列举了近几年国内外研究用于构建主动靶向磁性纳米粒子的靶向配体及其对应靶点。

1.1 靶向抗原的配体

靶向抗原的配体通过靶向结合肿瘤细胞表面存在的肿瘤相关抗原(TAA)、肿瘤特异性抗原(TSA)或肿瘤血管发生相关的抗原,达到主动靶向性。抗体由于其明确的靶向结合能力和生物相容性,成为靶向配体的首选。目前基于抗体靶向配体的磁性纳米粒子的研究是一大热点。靶向肿瘤血管发生相关抗原有:抗 Her/Neu 抗体^[7-8]、单链抗表皮生长因子抗体^[9]等。靶向肿瘤细胞表面抗原的包括:单克隆抗体 A7^[10]、抗前列腺抗体^[13]、抗 CD70 抗体^[15]、抗核小体抗体 2C5^[16]等。

表皮生长因子受体(HER)家族为受体型酪氨酸激酶,是细胞生长、分化和存活的重要调节因子。成员中 Her-2 与乳腺癌关系较为密切,约 25% 乳腺管状腺癌患者中可观测到 Her-2 高度表达。Jaemoon 等^[7]研究了偶联赫塞汀(Herceptin)的磁性纳米粒子载药和作为核磁共振成像(MRI)对比剂效果。Herceptin 是已知的抗 Her2 的重组人源化单抗。结果表明,装载的抗肿瘤药物释放和持续了 3 个星期,活体内肿瘤靶向和 Her-2 成像都表现出高的灵敏度,提高了肿瘤 MRI 效果。

虽然单克隆抗体靶向磁性纳米粒子的有效性已被证实,但完整抗体的大体积限制了磁性纳米粒子渗入肿瘤细胞区域的血管。另外,抗体与正常组织上的 Fc 受体相互作用可能改变肿瘤靶向磁性纳米粒子的特异性。为解决这些问题,以

表 1 主动靶向磁性纳米粒子的靶向配体及其对应靶点
Table 1 Some targeted ligand used in active targeted magnetic nanoparticle and their targeting sites

靶向配体	靶点	参考文献
单克隆抗体 Her/Neu	Her-2/Neu 受体	[7]~[8]
单链抗表皮生长因子抗体	表皮生长因子	[9]
单克隆抗体 A7	结肠直肠癌抗原	[10]
抗- αv 抗体	$\alpha v \beta 3$ 整合素蛋白	[11]
CL-3 抗体	癌胚抗原	[12]
单链抗前列腺抗体 (PSMA)	PSMA	[13]
抗内皮细胞选择素抗体	内皮细胞选择素	[14]
抗 CD70 抗体	CD70	[15]
抗核小体抗体 2C5	核小体	[16]
转铁蛋白	转铁蛋白受体	[17]~[19]
叶酸	叶酸受体	[5],[20]~[24]
氨甲喋呤	叶酸受体	[25]
Arg-Gly-Asp(RGD)	$\alpha v \beta 3$ 整合素蛋白	[26]~[28]
LHRH	LHRH 受体	[29]~[31]
叶绿素毒素	膜结合的基质金属蛋白酶-2 (MMP-2)	[32]
EPPT1 肽	Muc-1	[33]
CREKA 肽	肿瘤血管系统	[34]~[35]
A β 1-40 肽	淀粉样蛋白- β	[36]
Hepsin 肽	Hepsin	[37]
F3 肽	肿瘤血管表面	[38]

抗体片段、单链抗体^[11,15]和嵌合抗体^[13]为靶向配体,成为目前发展的趋势。

周建华等^[13]研究了单链抗前列腺干细胞抗原抗体(scAbPSCA)偶联的超顺磁氧化铁纳米粒子(Perparamagnetic Iron Oxide, SPIO),用于 MRI 对比剂检测前列腺癌的效果。结果表明,单链抗体功能化的磁性纳米粒子探针(scAbPSCA-PEI-g-PEG-SPIO)具有小体积、低毒性,可高效率特异性进入前列腺癌细胞,降低了其 MRI T2-加权信号强度 44.76%。该结果揭示,利用 scAbPSCA 修饰的磁性纳米粒子系统用于前列腺癌早期诊断的可行性。

1.2 靶向受体的配体

与正常细胞相比,肿瘤细胞过表达一系列不同受体。靶向受体的配体通过靶向结合这些肿瘤细胞表面的一系列过度表达的受体,受体和其配体的结合具有特异性、选择性、饱和性、亲和力强和生物效应明显等特点。借助这些受体介导的内吞作用,将磁性纳米粒子转运到肿瘤细胞内。常用的靶向分子有叶酸^[21-24]、转铁蛋白^[17-19]、肽类^[33-37]、激素类^[30-31]等。

1.2.1 叶酸

叶酸(Folic Acid, FA)是人体必须的但又无法合成的一种维生素。叶酸受体(Folate Receptor, FR)能够将叶酸摄入真核

细胞胞浆,是一种高亲和力受体。FR 在一部分人体肿瘤如卵巢癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、鼻咽癌等细胞表面都有过度表达^[38-39],而在正常组织的表达又高度保守。FA 作为肿瘤靶向配体,其优点有:①与受体有相对较高的亲和力($kb=10^{-10}$ mol/L);②低成本,易偶联治疗因子或成像剂;③在有机溶剂和水溶剂中都可溶;④没有免疫原性^[24]。因此,叶酸作为磁性纳米粒子载药^[21]、成像^[21]等的靶向分子,在肿瘤诊断和治疗方面前景远大。

Sun 等^[23]比较了聚乙二醇(Polyethylene Glycol,PEG)修饰偶联叶酸的靶向磁性纳米粒子和非靶向磁性纳米粒子在体外与 HeLa 细胞系的结合作用。结果表明,叶酸受体在阳性的 HeLa 细胞中,对 FA-IO 纳米粒子的吸收是非靶向 IO 纳米粒子的 12 倍。Jia-Jyun Lin 等^[22]用普卢兰尼克 PF12 修饰氧化铁粒子(PAAIO),再偶联叶酸,制成双功能性超顺磁性纳米粒子 FA-PF127-PAAIO。细胞的结合实验选用 KB 细胞(过表达叶酸受体),通过激光扫描聚焦显微镜,流式细胞计量术、原子吸收光谱法都证实了其具有很高的细胞内吸收特性。体外细胞 MRI 检测,FA-PF127-PAAIO 表现出更好的 T2—加权成像对比剂效果,证实了 FR 介导的磁性纳米粒子作为 MRI 对比剂的有效性。

1.2.2 转铁蛋白

转铁蛋白是一种血清非血红素铁结合糖蛋白,可以帮助转运铁到增殖的细胞。识别细胞表面的转铁蛋白受体(TfR),并由受体介导的内摄作用进入细胞^[40]。正常组织中限制其表达^[41],而恶性肿瘤细胞对铁需求增加,转铁蛋白受体在许多肿瘤,包括口腔、前列腺、乳腺、胰腺等癌细胞表面呈现高表达^[42-43],且转铁蛋白受体的表达水平与肿瘤的增长速度及预后呈正比^[44]。

Clare 等^[20]利用转铁蛋白偶联的超顺磁性铁纳米粒子(Superparamagnetic Iron Oxide,SPIO)提高 MR 对比剂效果。首先用铁螯合剂以正调节转铁蛋白受体,再给予靶向 TfR 的 SPIO。体外细胞试验选用 K562 人白血病细胞。对比没有铁螯合剂组,实验组 T2 弛豫时间下降了 57%;对比非靶向 SPIO,靶向组 T2 弛豫时间下降了 82%,说明转铁蛋白受体介导的 SPIO 内摄作用,可用于活体内肿瘤 MRI^[45]。

1.2.3 RGD 肽

血管发生在肿瘤的发展中起到很关键的作用, $\alpha_v\beta_3$ 整合素蛋白是一种在血管发生的内皮细胞中高表达的受体,是肿瘤血管发生的标记因子。天门冬氨酸(RGD)肽是一类含有精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(Arg-Gly-Asp)的短肽,作为整合素和其配体相互作用的识别位点^[46],可以识别并以一定的亲和力结合 $\alpha_v\beta_3$ 整合素蛋白。另外, $\alpha_v\beta_3$ 整合素蛋白呈现在血管表面作为靶子,直接介导纳米粒子进入血液,因此可作为理想的体内靶点。

Kai 等^[26]发展了一种新型的 RGD-IONP 偶联粒子,对肿瘤整合素蛋白具有高效的靶向性、特异性,同时减少了 RES 吸收,可应用于 MRI。研究者首先用三嵌段式聚合物修饰纳米氧化铁粒子(Iron Oxide Nanoparticles,IONPs),使它们具有

水溶性和功能化,再偶联上靶向结合整合素蛋白 $\alpha_v\beta_3$ 的 RGD 肽。体外 RGD-粒子与恶性胶质瘤 U87MG 结合实验,普鲁士蓝染色结果显示 RGD-IONPs 组大量的正染色结果,IONPs 组几乎没有粒子聚集,证实了与整合素蛋白结合的特异性。活体内实验采用皮下接种恶性胶质瘤 U87MG 模型进行 MRI 检测,RGD-IONPs 有选择性靶向肿瘤细胞,引起 T2 信号强度显著降低。注射 RGD-IONPs 后 4h 和 24h 的成像都表现良好的肿瘤位置对照效果。

1.2.4 LHRH

促性腺激素释放激素(Luteinizinghormone Releasinghormone,LHRH)是一个具有基本序列 EHWSYGLRPG 的十肽激素,约 52% 人乳腺癌细胞表达 LHRH 的受体结合位点^[46]。LHRH 受体被广泛应用于转移乳腺肿瘤治疗^[30]和成像^[29]研究中,靶向转运成像剂和药物。

LHRH-SPIOs 通过受体介导的细胞内吞作用在原发性肿瘤和转移肿瘤中特定地积累。活体外实验显示,靶向 SPIO 磁性纳米粒子在肿瘤细胞内浓度比非靶向 SPIOs 高出 12 倍。活体内实验也显示 LHRH-SPIOs 在乳腺肿瘤中比非靶向 SPIOs 的聚集浓度高出 7.5 倍,在肺转移中高出 11 倍^[47]。J. Men 等^[30]研究了乳腺癌细胞对 LHRH-SPIOs 的吸收。活体内实验研究 LHRH-SPIOs 与 LHRH 阳性细胞的相互作用,观察到人乳腺癌细胞 Hs578T 中 LHRH-SPIOs 吸收远高于 SPIOs。偶联上 LHRH 的 SPIOs 纳米粒子,除了能靶向受体外,LHRH 可给予纳米粒子中性,进一步增加它的循环时间和降低其被体内网状内皮系统(Reticuloendothelial System,RES)的识别。这些研究证明 LHRH-偶联 SPIOs 纳米粒子可用作 MRI 对比剂,用以诊断体内转移性乳腺癌细胞,具有较高的灵敏性。

2 靶向磁性纳米粒在肿瘤磁感应热疗中的应用

磁感应热疗是近些年发展起来的一种新型的肿瘤治疗手段,利用磁介质在外加交变磁场的作用下感应发热,使肿瘤组织达到一定的温度而杀伤肿瘤细胞^[50]。磁感应热疗因其特有的靶向、微创、无毒副作用、疗效明显等优点,正逐渐受到国内研究者的关注^[51]。热疗的理想要求是纳米粒子只存在于肿瘤组织,而不出现在其他组织中,从而将治疗局限于病灶,不致损伤正常组织。主动靶向磁性纳米粒子能够使磁粒子准确送到病灶,并可促使进入细胞内,实现细胞内磁感应治疗,是目前磁热疗发展的趋势^[5-6,20]。

Le 等^[52]和 Shinkai 等^[54]研究了偶联抗人 MN 抗原特定抗体 Fab 片段(G250 抗体)的磁性纳米粒子的磁感应热疗效果。抗人 MN 抗原是一种通常在大细胞如肾癌细胞中表达的细胞表面抗原,正常肾脏细胞中未检测出。活体内实验在过表达 MN 抗原的肾细胞癌的鼠中进行,发现每克肿瘤组织对应有 7.9mg 磁性纳米粒子积累,大约是注射总量的 50%。磁热疗在注射后进行,选用磁场系数为 118kHz、3840e,肿瘤组织温度升高到 43℃,一天 1 次,共 3 次。结果观察到肿瘤的生长至少

显著抑制了 $14d^{[53]}$, 证实 G250 抗体偶联的磁性纳米粒子可用于活体内外靶向肾细胞癌, 适于热疗治疗。

Fabio 等^[54]实验估价了叶酸修饰的磁性纳米粒子用于实体瘤的细胞内热疗的可行性。通过电感耦合等离子体观察到, 铁氧纳米粒子经叶酸和 PEG 修饰后, 被口腔上皮癌 KB3-1 细胞 (高表达叶酸受体) 摄取的能力可增加 6.8 倍, 较叶酸受体表达较少的 HeLa 细胞和 MCF7 细胞有显著差异, 且在 3 种肿瘤细胞中, 细胞对叶酸修饰的磁性纳米粒的摄取量与细胞表达的叶酸受体呈较大的相关性。为确定细胞摄取的纳米粒子量是否足够达到有效快速的升温, 估测了其在细胞结构中的浓度, 结果显示, 内吞溶酶体内铁浓度达到 3mg/mL , 细胞内含高数量的铁粒子使可局部细胞内加热升温至 43°C , 引起细胞选择性损伤死亡。

3 问题与展望

虽然主动靶向磁性纳米粒子仍处于起步阶段, 但其发展却非常迅速而卓有成效。随着纳米、生物等技术的发展, 主动靶向磁性纳米粒子必将会显示出更优越的靶向肿瘤性能和更小的毒副作用, 从而为其临床应用奠定良好基础。磁感应热疗作为一种具有前景的肿瘤治疗新方法, 主动靶向磁性纳米粒子是其重要治疗手段, 因此对主动靶向磁性纳米粒子的研究必将推动磁感应热疗的发展。

目前, 大多数研究还处于实验阶段, 诸多问题有待解决:

① 在各种应用中, 磁性纳米粒子表面的靶向配体最佳的数量、浓度、粒子大小都应研究清楚并确定。纳米粒子上理想的配体比率, 依赖于靶向细胞上的受体数量、受体与配体的亲和力以及分子重量和配体大小。② 改善磁性纳米粒子的表面性质和偶联配体方法策略, 以增强其主动靶向性。③ 磁性纳米粒子用于体内的可计量水平仍将是挑战。④ 细胞内摄后的靶向磁性纳米粒子的命运仍然有争议。大多数研究表明, 纳米粒子进入内含体后被溶酶体降解。其他研究则表示其可以逃脱溶酶体的降解, 定位于细胞浆或细胞核周围。⑤ 降低磁性纳米粒子的生产成本, 简化生产步骤, 以期能大规模应用于临床。

参考文献 (References)

- [1] Corot C, Robert P, Idee J M, et al. Recent advances in iron oxide nanocrystal technology for medical imaging [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2006, 58(14): 1471-1504.
- [2] Thorek D L, Chen A K, Czupryna J, et al. Superparamagnetic iron oxide nanoparticle probes for molecular imaging[J]. *Ann Biomed Eng*, 2006, 34(1): 23-38.
- [3] Rhyner M N, Smith A M, Gao X, et al. Quantum dots and multifunctional nanoparticles: New contrast agents for tumor imaging [J]. *Nanomedicine*, 2006, 1(2): 209-217.
- [4] Lee H, Yu M K, Park S, et al. Thermally cross-linked superparamagnetic iron oxide nanoparticles: Synthesis and application as a dual imaging probe for cancer *in vivo* [J]. *J Am Chem Soc*, 2007, 129(42): 12739-12745.
- [5] Ito A, Shinkai M, Honda H, et al. Medical application of functionalized magnetic nanoparticles[J]. *J Biosci Bioeng*, 2005, 100(1): 1-11.
- [6] Momet S, Portier J, Duguet E. A method for synthesis and functionalization of ultrasmall superparamagnetic covalent carriers based on maghemite and dextran[J]. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2005, 293(1): 127-134.
- [7] Yang J, Lee C H, Park J, et al. Antibody conjugated magnetic PLGA nanoparticles for diagnosis and treatment of breast cancer [J]. *J Mater Chem*, 2007, 17: 2695-2699.
- [8] Huh Y M, Jun Y W, Song H T, et al. In vivo magnetic resonance detection of cancer by using multifunctional magnetic nanocrystals [J]. *J Am Chem Soc*, 2005, 127(35): 12387-12391.
- [9] Yang L, Mao H, Wang Y A, et al. Single chain epidermal growth factor receptor antibody conjugated nanoparticles for in vivo tumor targeting and imaging [J]. *Small*, 2009, 5(2): 235-243.
- [10] Toma A, Otsuji E, Kuriu Y, et al. Monoclonal antibody A7-superparamagnetic iron oxide as contrast agent of MR imaging of rectal carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2005, 93(1): 131-136.
- [11] G L, Miers L A, et al. Development of tumor targeting bioprobes (111In-chimeric L6 monoclonal antibody nanoparticles) for alternating magnetic field cancer therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11: 7087s-7092s.
- [12] 陈伟, 张绍祥, 丁仕义, 等. 磁共振单克隆抗体免疫靶向对比剂 McAb-PMP 的制备[J]. *中国医学影像技术*, 2002, 18(9): 942-944. Cheng Wei, Zhang Shaoyang, Ding Zhuangyi, et al. *Chinese Journal of Medical Imaging Technology*, 2002, 2002, 18(9): 942-944.
- [13] Zhou J H, Huang L, Wang W W, et al. Prostate cancer targeted MRI nanoprobe based on superparamagnetic iron oxide and copolymer of poly(ethylene glycol) and polyethyleneimine [J]. *Chinese Sci Bull*, 2009, 54(18): 3137-3146.
- [14] Reynolds P R, Larkman D J, Haskard D O, et al. Detection of vascular expression of e-selectin in vivo with MR imaging [J]. *Radiology*, 2006, 241: 469-476.
- [15] Baio G, Fabbri M, Salvi S, et al. Two-step *in vivo* tumor targeting by biotin-conjugated antibodies and superparamagnetic nanoparticles assessed by magnetic resonance imaging at 1.5T[J]. *Molecular Imaging and Biology*, 2010, 12(11): 305-315.
- [16] Sawant R M, Sawant R R, Gultepe E, et al. Nanosized cancer cell-targeted polymeric imm-unicelles loaded with superparamagnetic iron oxide nanoparticles[J]. *J Nanopart Res*, 2009, 11(7): 1777-1785.
- [17] Sahoo S K, Labhasetwar V. Enhanced antiproliferative activity of transferrin-conjugated paclitaxel-loaded nanoparticles is mediated via sustained intracellular drug retention[J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2005, 2(5): 373-383.
- [18] Zhang C Y, Lu J, Tsoorkas A. Iron chelator-based amplification strategy for improved targeting of transferrin receptor with SPIO [J]. *Cancer Biol Ther*, 2008, 7(6): 889-895.
- [19] 王秩秋, 单良, 王颂平, 等. 转铁蛋白导向脂质体核磁造影剂纳米粒子[J]. *生物物理学报*, 2008, 24(4): 315-322. Wang Paul C, Shan Liang, Wang Songping, et al. *Acta Biophysica Sinica*, 2008, 24(4): 315-322.
- [20] Zheng Y Q, Tong C Y, Wang B, et al. Development and application of tumor-targeting magnetic nanoparticles FA-STNP@Fe₃O₄ for hyperthermia [J]. *Chinese Science Bulletin*, 2009, 54(17): 2998-3004.
- [21] Lin J J, Chen J S, Huang S J, et al. Folic acid-Pluronic F127 magnetic nanoparticle clusters for combined targeting, diagnosis, and therapy applications[J]. *Biomaterials*, 2009, 30(28): 5114-5124.
- [22] Das M, Mishra D, Dhak P, et al. Biofunctionalized, phosphonate-grafted, ultrasmall iron oxide nanoparticles for combined targeted cancer therapy

- and multimodal imaging[J]. *Small*, 2009, 5(24): 2883–2893.
- [23] Sun C, Sze R, Zhang M. Folic acid–PEG conjugated superparamagnetic nanoparticles for targeted cellular uptake and detection by MRI [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2006, 78(3): 550–557.
- [24] Low P S, Henne W A, Doorneweerd D D. Discovery and development of folic–acid–based receptor targeting for imaging and therapy of cancer and in ammatory diseases[J]. *Acc Chem Res*, 2008, 41(1): 120–129.
- [25] Kohler N, Sun C, Wang J, *et al.* Methotrexate–modified superparamagnetic nanoparticles and their intracellular uptake into human cancer cells[J]. *Langmuir*, 2005, 21(19): 8858–8864.
- [26] Chen K, Xie J, Xu H, *et al.* Triblock copolymer coated iron oxide nanoparticle conjugate for tumor integrin targeting [J]. *Biomaterials*, 2009, 30(36): 6912–6919.
- [27] Zhang C, Jugold M, Woenne E C, *et al.* Specific targeting of tumor angiogenesis by RGD –conjugated ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles using a clinical 1.5–T magnetic resonance scanner[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(4): 1555–1562.
- [28] 曲海源, 徐克. $\alpha\beta$ 整合素受体靶向性超顺磁性脂质体的合成及肿瘤血管靶向磁共振成像研究[D]. 沈阳: 中国医科大学研究生院, 2008.
Qu Haiyuan, Xu Ke. The preparation of $\alpha\beta$ integrin targeted superparamagnetic liposome and tumor vasculature targeted MRI imaging [D]. Shenyang: School of Graduate, China Medical University, 2008.
- [29] Leuschner C, Kumar C SSR, Hansel W, *et al.* LHRH–conjugated magnetic iron oxide nanoparticles for detection of breast cancer metastases [J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2006, 99(2): 163–176.
- [30] Meng J, Fan J, Galiana G, *et al.* LHRH–functionalized superparamagnetic iron oxide nanoparticles for breast cancer targeting and contrast enhancement in MRI[J]. *Materials Science and Engineering: C*, 2009, 29(4): 1467–1479.
- [31] Kumar C SSR, Leuschner C, Urbina M, *et al.* Glutaric acid as a spacer facilitates improved intracellular uptake of LHRH–SPION into human breast cancer cells [J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2007, 2(2): 175–179.
- [32] Sun C, Veiseh O, Gunn J, *et al.* In vivo MRI detection of gliomas by chlorotoxin–conjugated superparamagnetic nanoprobe[J]. *Small*, 2008, 4(3): 372–279.
- [33] Moore A, Medarova Z, Potthast A, *et al.* In vivo targeting of underglycosylated MUC–1 tumor antigen using a multimodal imaging probe[J]. *Cancer Res*, 2004, 64: 1821–1827.
- [34] Ji–Ho P, Geoffrey von M, Lianglin Z, *et al.* Systematic Surface Engineering of Magnetic Nanoworms for in vivo Tumor Targeting [J]. *Small*, 2009, 5(6): 694–700.
- [35] Simberg D, Duza T, Park J H, *et al.* Biomimetic amplification of nanoparticle homing to tumors [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(3): 932–936.
- [36] Wadghiri Y Z, Sigurdsson E M, Sadowski M, *et al.* Detection of Alzheimer’s amyloid in transgenic mice using magnetic resonance microimaging[J]. *Magn Reson Med*, 2003, 50(2): 293–302.
- [37] Reddy G R, Bhojani M S, McConville P, *et al.* Vascular targeted nanoparticles for imaging and treatment of brain tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12: 6677–6686.
- [38] Ross J F, Chaudhuri P K, Ratnam M. Differential regulation of folate receptor isoforms in normal and malignant tissues *in vivo* and in established cell lines. Physiologic and clinical implications [J]. *Cancer*, 1994, 73(9): 2432–2443.
- [39] Lu Y, Low P S. Folate–mediated delivery of macromolecular anticancer therapeutic agents[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2002, 54(5): 675–693.
- [40] Brock J H. Transferrin in Metalloproteins, Part 2, Topics in molecular and structural biology [R]. Harrison P M, ed. Verlag Chemie, Weinheim, 1985: 183–262.
- [41] Gatter K C, Brown G, Trowbridge I S, *et al.* Transferrin receptors in human tissues: Their distribution and possible clinical relevance [J]. *J Clin Pathol*, 1983, 36(5): 539–545.
- [42] Högemann–Savellano D, Bos E, Blondet C, *et al.* The transferrin receptor: A potential molecular imaging marker for human cancer [J]. *Neoplasia*, 2003, 5(6): 495–506.
- [43] Daniels T R, Delgado T, Rodriguez J A, *et al.* The transferrin receptor part I: Biology and targeting with cytotoxic antibodies for the treatment of cancer [J]. *Clin Immunol*, 2006, 121(2): 144–158.
- [44] Ponka P, Lok C N. The transferrin receptor: Role in health and disease [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 1999, 31(10): 1111–1137.
- [45] Kresse M, Wagner S, Pfefferer D, *et al.* Targeting of ultrasmall superparamagnetic iron oxide (USPIO) particles to tumor cells in vivo by using transferrin receptor pathways [J]. *Magn Reson Med*, 1998, 40(2): 236–242.
- [46] Tucker G C. Inhibitors of integrins[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2002, 2(4): 394–402.
- [47] Chatzistamou I, Schally A V, Nagy A, *et al.* Effective treatment of metastatic MDA–MB–435 human estrogen–independent breast carcinoma with a targeted cytotoxic analogue of luteinizing hormone–releasing hormone AN–207[J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6: 4158–4165.
- [48] Leuschner C, Kumar C SSR, Hansel W, *et al.* LHRH–conjugated magnetic iron oxide nanoparticles for detection of breast cancer metastases [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2006, 99(2): 163–176.
- [49] Hopkins C R, Trowbridge I S. Internalization and processing of transferrin and the transferrin receptor in human carcinoma A431 cells [J]. *J Cell Biol*, 1983, 97(2): 508–521.
- [50] Bacri J, Da Silva M, Perzynski R, *et al.* Use of magnetic nanoparticles for thermolysis of cells in a ferrofluid scientific and clinical applications of magnetic carriers[M]. New York: Plenum Press, 1997: 597–606.
- [51] Wust P, Gneveckow U, Johannsen M, *et al.* Magnetic nanoparticles for interstitial thermotherapy: Feasibility, tolerance and achieved temperatures [J]. *Int J Hyperthermia*, 2006, 22(8): 673–685.
- [52] Le B, Shinkai M, Kitade T, *et al.* Preparation of tumorspecific magnetoliposomes and their application for hyperthermia[J]. *J Chem Eng Jpn*, 2001, 34(1): 66–72.
- [53] Shinkai M, Le B, Honda H, *et al.* Targeting hyperthermia for renal cell carcinoma using human MN antigen–specific magnetoliposomes[J]. *Jpn J Cancer Res*, 2001, 92(10): 1138–1145.
- [54] Sonvico F, Mornet S, Vasseur S, *et al.* Folate–conjugated iron oxide nanoparticles for solid tumor targeting as potential specific magnetic hyperthermia mediators: Synthesis, physicochemical characterization, and *in vitro* experiments[J]. *Bioconjugate Chem*, 2005, 16(5): 1181–1188.

(责任编辑 王芷)

更正

本刊 2010 年第 18 期 13 页“中国的科研文化”一文中,编者按第一句“社会学家吴思先在他所著的……”,应为“社会学家吴思先生在他所著的……”,特此更正,并向广大读者致以歉意。

本刊编辑部