

文章编号:2095-0411(2017)02-0041-06

靶向多肽修饰的磁性纳米粒子在肿瘤成像中的应用

王建浩^{1,2},程永江²,李进晨²,吴昊²,邱琳²,蒋鹏举²

(1. 常州大学 怀德学院,江苏 靖江 214500;2. 常州大学 制药与生命科学学院,江苏 常州 213164)

摘要:磁性纳米粒子在磁共振肿瘤成像中的应用已经得到广泛关注,相关研究也取得了各种突破性进展。与早期的被动模式相比,近年来发展的主动靶向性磁共振分子影像技术对靶器官具有高度的选择性和特异性,因此能提供更接近病理的相关信息,有更广阔的应用前景。围绕磁性氧化铁纳米粒子的肿瘤靶向成像应用,着重介绍靶向多肽修饰的磁性氧化铁纳米粒子的制备及其在疾病诊断应用,尤其是在肿瘤早期影像诊断方面的研究进展。

关键词:靶向多肽;磁性氧化铁纳米粒子;肿瘤成像

中图分类号:Q 51

文献标志码:A

doi:10.3969/j.issn.2095-0411.2017.02.008

The Application of Magnetic Nanoparticles Modified with Targeting Peptide in the Tumor Imaging

WANG Jianhao^{1,2}, CHENG Yongjiang², LI Jinchen², WU Hao², QIU Lin², JIANG Pengju²

(1. Huaide College, Changzhou University, Jingjiang 214500, China; 2. School of Pharmaceutical Engineering and Life Science, Changzhou University, Changzhou 213164, China)

Abstract: The applications of magnetic iron oxide nanoparticles in magnetic resonance tumor imaging have received great attention. Some related researches also made various breakthrough. In recent years, the active targeting magnetic resonance molecular imaging technology with high selectivity and specificity can provide more information closer to pathology, so it has a wider application prospect compared with the early passive targeting mode. This review mainly discusses the synthesis of magnetic iron oxide nanoparticles modified with targeting peptide and their MRI applications, especially in molecular imaging of early tumors.

Key words: targeting peptide; magnetic iron oxide nanoparticles; tumor imaging

随着社会的发展,人们生活环境的变化,恶性肿瘤的发病率和死亡率呈明显上升的趋势,严重威胁着人类生命和健康。2014 年世界卫生组织预测,到 2025 年全球癌症新发病人数将达到 1 900 万,2035 年将增至 2 400 万,恶性肿瘤将是 21 世纪人类的“头号杀手”。而中国 2014 年新增癌症病例 307 万,占全球总数的 21.8%。癌症死亡人数约 220 万,占到全球癌症死亡人数的 26.9%^[1],恶性肿瘤已经成为导致人类死亡的主要疾病之一。目前治疗肿瘤的关键在于提高肿瘤的早期检测和转移诊断,然而恶性肿瘤早期诊断技术的发展仍处于起步阶段。

收稿日期:2016-06-14。

基金项目:靖江市科技局资助(CDHJZ1509009);常州市国际合作项目资助(CZ20160015)。

作者简介:王建浩(1981—),男,山东文登人,博士,副教授,主要从事纳米生物分析及化学生物学研究。通讯联系人:蒋鹏举(1979—),E-mail: qengju.jiang@gmail.com

近年来,随着纳米科学的发展,纳米材料在检测、诊断及治疗肿瘤等方面均展示出了广阔的应用前景。其中造影剂辅助的核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)是目前肿瘤诊断的最好方法之一^[2]。但是由于核磁共振成像的低灵敏性以及造影剂的非特异性,导致肿瘤早期诊断较为困难。在过去 20 年,已开发了各种无机材料作为商业化造影剂^[3-6],在众多的纳米材料中,磁性纳米粒子(magnetic nanoparticles, MNPs)以其超顺磁特性在磁共振成像中表现出独特的造影剂功能。其具有良好的生物安全性、生物相容性以及表面的多功能性,现已成为生物医学中肿瘤核磁共振成像诊断实际应用最成功的纳米材料之一^[7-13]。

根据肿瘤造影成像的特点不同,磁共振肿瘤成像可分为被动靶向模式和主动靶向模式^[14]。然而与早期的被动靶向模式相比,近年来发展的主动靶向性纳米载体分子影像探针对靶向器官具有高度的选择性和特异性,其主要是利用肿瘤组织表面存在的与正常组织不同的抗原分子,将具有肿瘤靶向性的单克隆抗体或者小分子靶向药物包括蛋白质、多肽和适配体及具有靶向功能的小分子(如叶酸等)与磁性纳米粒子相结合,构建具有靶向性的分子影像探针^[15]。因此能提供更接近病理的相关信息,具有更广阔的应用前景。然而构建靶向性肿瘤分子探针,最重要的是发现及合成对某种特定肿瘤具有特异性亲和作用的靶向分子。这种靶向分子能够引导探针及药物分子甚至是纳米粒子进入特定的肿瘤细胞,且必须要区分健康组织和患病组织。由此可见,基于主动靶向造影模式的肿瘤分子影像在肿瘤早期诊断与鉴别诊断方面表现出更大的技术优势。

因此,近年来将多功能磁性纳米粒子与可以有效识别肿瘤的靶向性多肽进行偶联,进而获得可主动识别肿瘤的多功能分子影像探针,有效实现对微小肿瘤的早期诊断,已成为肿瘤成像诊断的一个重要的发展趋势。这些具有主动识别功能的探针不仅可以用于疾病相关研究,同时有望用于恶性肿瘤的早期诊断及鉴别诊断。同时,磁性纳米粒子作为核磁共振成像造影剂,其从被动识别向主动靶向的发展,催生了磁共振分子影像(molecular imaging)又一崭新的研究领域。利用核磁共振成像技术在活体状态下从分子和基因水平对肿瘤进行更早期和更特异性的检测和诊断治疗。

1 磁性氧化铁纳米粒子

目前,用于肿瘤磁共振造影成像的纳米造影剂主要分为两类,即顺磁性造影剂和超顺性造影剂。其中,超顺性纳米材料以其独特的性质在生物应用方面发展较早,包括 Fe_3O_4 、 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 、Fe、Co、FeCo、FePt 及 CoPt 等^[16]。由于 Fe 纳米颗粒在实际应用中容易被氧化而不稳定,且含有 Pt 从而具有潜在的生物毒性,所以目前为止用于 MRI 的超顺磁纳米粒子主要是氧化铁纳米粒子。按照纳米粒子的流体力学尺寸,可粗略地分为 SPIO(small particle of iron oxide)和 USPIO(ultrasmall particle of iron oxide)。一般认为流体力学尺寸大于 50nm 的磁性氧化铁纳米粒子为 SPIO 型造影剂,而小于 50nm 的磁性氧化铁纳米粒子为 USPIO 型造影剂^[17]。

到目前为止,全世界已经有多种商品化氧化铁纳米颗粒造影剂上市^[8-10,12-13]。其中,美国 Berlex 实验室开发的菲立磁(Feridex IV)是市场上为数不多的基于磁性纳米氧化铁设计并得到美国 FDA 批准的造影剂。菲立磁是用于肝部造影的核磁共振成像 T2 加权造影剂,用于伴有网状内皮系统改变的肝脏病变的检出和定性评价^[18]。而且,以磁性纳米颗粒为基础,已经形成了近 10 种不同临床阶段的产品^[9](表 1)。

表 1 商品化或处于临床前期的磁性氧化铁造影剂^[9]

序号	化合物名称	分类	尺寸/nm	表面修饰	功能
1	Ferristene(OMP)	SPIO	3 500	磺酸苯乙烯-二乙烯基苯共聚物	胃肠道造影
2	Ferumoxsil(AMI-121)	SPIO	300	硅氧烷	胃肠道造影
3	Ferrixan	SPIO	60	葡聚糖	肝部造影
4	Ferumoxide	SPIO	120~180	葡聚糖	肝部造影
5	(SHU555U)	USPIO	≤20	葡聚糖	血管造影
6	Ferumoxtran-10	USPIO	20~40	葡聚糖	淋巴结、肝部、血管造影
7	Feruglose	USPIO	20	聚乙二醇;PEG 化淀粉	淋巴结、肝部、血管造影
8	VSOP-C184	USPIO	7	柠檬酸盐	血管造影

由此可见,超顺磁纳米造影剂在核磁共振成像领域已经具有广阔的应用前景。然而这些产品基本上通过组织、器官对纳米材料的摄取来实现的,属于被动靶向模式。随着靶向性生物分子不断发展,逐渐涌现

出多种高质量、生物相容性修饰及表面生物功能修饰的氧化铁纳米粒子,更加适用于靶向性肿瘤成像。

2 靶向多肽

靶向多肽是一类功能较强的生物活性分子,在细胞的生长、发育及细胞信号传递等方面扮演着重要角色。其具有分子量小、抗肿瘤特异性强且免疫原性较低等特性,已引起了人们的极大关注。多肽分子来源广泛,目前主要通过化学合成、生物体内提取及噬菌体肽库筛选技术等途径获得^[19]。其中特异性靶向多肽是一类值得关注的生物分子,通过与某些功能分子的偶联作为分子探针,可实现肿瘤的靶向性诊断与治疗。特异性靶向多肽既可用于探测肿瘤细胞表型特征,又可将其与抗癌药物结合进行靶向治疗,同时还可作为体内肿瘤的成像制剂,用于肿瘤及肿瘤细胞微转移的早期检测。

自 1996 年 Pasqualini 等^[20]首先使用噬菌体展示肽库从动物体内筛选出靶向多肽以来,通过噬菌体肽库筛选技术获得的靶向多肽越来越多,其特异性也得到验证。其中小于 20 个氨基酸的靶向性短肽分子在生物应用领域应用前景广泛。1998 年, Arap 等^[21]成功地筛选到两条能与肿瘤血管特异结合的多肽,包含了 RGD 和 NGR 序列。其中, RGD 多肽(arginine-glycine-aspartic acid, RGD)的氨基酸序列为 CDCRGD-CFC,故命名为 RGD-4C。进一步研究发现, RGD 多肽存在于纤维连接蛋白分子中,它不但能抑制细胞黏连、侵入以及肿瘤细胞介导的血小板凝集,还能阻止微血管的形成。另外, RGD 多肽与肿瘤血管中高表达的整合素 $\alpha_v\beta_3$ 和 $\alpha_v\beta_5$ 具有较强的亲和力,可通过抑制内皮细胞的增殖及与细胞外基质的黏附,减缓肿瘤血管的形成。因此以 RGD 构建的分子影像探针可被用于多种肿瘤模型,如乳腺癌、恶性黑色素瘤及鳞状上皮细胞癌等的体内诊断。

随着噬菌体展示技术的不断发展,更多的靶向多肽被筛选出来,其靶向性也被慢慢得到验证(表 2)。蝎氯毒素(chlorotoxin, CTX)是一种由 36 个氨基酸组成的多肽, CTX 可以特异性识别胶质瘤细胞中高表达的 MMP-2,因而可以特异性地对胶质瘤进行成像^[22]。 Cho 等^[23-24]通过体内噬菌体展示技术和原位结肠癌动物模型相结合筛选出一种新型的肿瘤靶向多肽 TCP-1 多肽(环状多肽 CTPSPFSHC)。这个多肽序列在体内可以特异性地结合结肠肿瘤新生的血管细胞(CD31⁺ 阳性细胞)而不会结合到正常组织。

表 2 靶向多肽修饰的磁性纳米粒子在肿瘤成像中的应用^[25]

序号	靶向多肽分子	靶标	肿瘤应用	参考文献
1	TCP-1(环状多肽 CTPSPFSHC)	CD31 ⁺ 阳性细胞	结肠癌	[24]
2	TAT peptide(GRKKRRQRRRPQ)	Stem cells	干细胞 MR 成像	[26]
3	RGD peptide	$\alpha_v\beta_3$ integrins	乳腺癌、肠癌、恶性黑色素瘤及鳞状上皮细胞癌等细胞成像	[27-31]
4	GREKA peptide	Clotted plasma proteins	乳腺癌	[32]
5	CVHSPNKKC	VCAM-1	动脉粥样硬化病	[33]
6	Chlorotoxin peptide	MMP-2	胶质瘤	[22]
7	BN(BCDDDGQRLGNQWAVGHLM)	NMB, GRP or BB3 receptors	胰腺癌	[34]
8	EPPT peptide (YCAREPPT RTEAYWC)	uMUC-1	乳腺癌、胰腺癌和肠癌等	[35]
9	LHRH(EHWSYGLRPG)	LHRH receptor	乳腺癌	[36]

3 肿瘤成像应用

近年来,随着纳米材料合成技术的发展和完善,表面修饰结构及功能更为复杂的新一代超顺磁性氧化铁纳米颗粒核磁共振成像造影剂开始出现,并促进了磁共振细胞影像和分子影像新技术的诞生^[37]。在这些应用当中,针对肿瘤早期诊断检测的分子成像技术的发展,引起了各国科学家的广泛重视与研究,涌现出多种基于磁性氧化铁纳米颗粒的新成像方法和技术。将磁性纳米颗粒与可以有效识别肿瘤分子进行偶联,进而获得可主动识别肿瘤的磁共振分子影像探针,来有效实现对微小肿瘤的早期诊断,已经成为肿瘤影像诊断的一个重要的发展趋势。而高温热解法提供的磁性氧化铁纳米晶体以其高结晶度、窄粒度分布、表面可修饰

性等优势,为开展上述研究提供了可能。大量研究表明对磁性纳米颗粒进行适当的生物功能化修饰,如将各种具有肿瘤靶向性的多肽生物分子偶联在磁性纳米颗粒上,可实现体内靶向的核磁共振成像^[38]。

2000 年,Weissleder 等^[26]发现,穿膜肽 HIV-Tat 修饰的磁性纳米粒子可实现干细胞的标记,且这种标记不影响干细胞的分化,能够实现核磁共振成像。2008 年 Xie 等^[27]提出了一种直接合成超微 Fe_3O_4 纳米粒子(直径 $<10\text{nm}$),并且展示了其在体内肿瘤特异性靶向能力,通过 $\text{Fe}(\text{CO})_5$ 热分解后空气氧化,得到核心尺寸 4.5nm 的 Fe_3O_4 纳米粒子。与以往所报道的合成方法不同,该方法使用了一种新的配体 4-甲基邻苯二酚(4-MC)作为表面活性剂,更重要的是,4-MC 包裹的纳米粒子可以直接与多肽 C(RGDyK)共轭偶联,通过曼尼希反应,致使纳米粒子可以稳定于生理环境中,具有所需的生物相容性和特异性识别 U87MG 肿瘤细胞功能。它们可以特异性靶向富含整合素 $\alpha_v\beta_3$ 的肿瘤细胞。当静脉注射给药后,C(RGDyK)-MC- Fe_3O_4 纳米颗粒可优先聚集在肿瘤细胞中,且通过核磁共振成像跟踪检测。相比于单独的 RGD 肽,C(RGDyK)-MC- Fe_3O_4 纳米颗粒因多价结合的设计尺寸可以显著提高细胞的摄取。

Huang 等^[28]通过一步法合成肺癌靶向多肽修饰的表面功能化 SPIO 纳米颗粒,SPIO 表面的疏水性表面活性剂通过配体交换被聚乙二醇-半胱氨酸多肽取代,产生的颗粒具有生物相容性且表现出较高的 T2 弛豫。这种纳米探针(LCP-SPIO)可以通过 MRI 和普鲁士蓝染色技术,特异性定位高表达 $\alpha_v\beta_6$ 的肺癌细胞。结果表明,通过普鲁士蓝染色和 MR 成像,相比于缺少 $\alpha_v\beta_6$ 的肺癌细胞($\alpha_v\beta_6(-)$ H460)对照组,LCP-SPIO 纳米探针能特异性靶向定位聚集到富含 $\alpha_v\beta_6$ 的肺癌细胞($\alpha_v\beta_6(+)$ H2009)中。因此,SPIO 纳米探针凭借其尺寸相对较小,单分散性及表面多功能化等特点在肺癌肿瘤磁共振成像诊断中得到广泛应用。

Simberg 等^[32]还证实 CREKA 多肽修饰的氧化铁纳米粒子,可以与乳腺癌肿瘤血管壁结合,诱导凝血产生新的结合位点,其在血液中的半衰期增加了 5 倍,大大增加了纳米粒子识别肿瘤的能力。Kelly 等人^[33]用荧光标记的多肽 CVHSPNKKC 偶联磁性纳米粒子后,检测小鼠心肌内皮细胞表达的血管细胞粘附分子(VCAM-1)。CVHSPNKKC 多肽 C-端扩展 GSKGK 序列,从而与 CLIO-Cy5.5 和氧化铁纳米颗粒偶联。这种磁性荧光复合纳米探针(VNP)显示出对内皮细胞表达的 VCAM-1 具有高亲和力,但对巨噬细胞亲和力极低。相比之下,对照多肽修饰的纳米颗粒对内皮细胞没有亲和力。这些结果表明:小肽序列可以显著改变 NPs 的目标;使用放大的内在化策略可以提高靶本底比值;这项技术有助于内皮标记体内成像技术的研究。

Sun 等^[22]用双功能的 PEG 分子将 CTX 多肽与氧化铁纳米粒子共价偶联,通过三步法合成靶向纳米探针 NP-PEG-CTX,并通过 GPC 色谱层析提纯。实验结果表明,9L 胶质瘤细胞对其内吞增加 10 倍,在体外和体内 NP-PEG-CTX 对靶向神经胶质瘤具有很高的特异性。Dai 等人^[36]合成了一种可以特异性识别 uMUC1(在许多人上皮细胞腺癌,非上皮癌症细胞系以及血液多发性骨髓瘤等恶性肿瘤中过表达)的多肽 EPPT(YCAREPPTRTFAYWG),EPPT 来自抗人上皮癌细胞单克隆抗体(ASM2)的 CDR3V_H 部位,分析其结构可知有一个 β 线型构造作为主动结合位点,与 uMUC-1 衍生多肽 PDTRP 有很强的亲和力。其表现出体内肿瘤特异性识别,核磁共振成像图像信号分辨率高,NIRF 成像数据实时采集等优点。实验结果表明,将磁共振和光学成像技术结合起来,发现这种探针在肿瘤组织中明显积聚,能够特异性识别 uMUC1 并且成像信号强。此外,Josephson 等人^[34]通过相同的合成方法,利用一种类似蛙皮素(bombesin,BN)的多肽修饰的氧化铁纳米颗粒,实现了胰腺癌的活体可视化显影。

Leuschner 等^[36]通过湿化学法合成超顺磁纳米颗粒(SPIONs),并与促黄体激素释放激素(LHRH)多肽,其序列为 EHWSYGLRPG,通过碳化二亚胺反应结合形成纳米探针(LHRH-SPION)。研究表明,靶向修饰的磁性纳米粒子可实现乳腺癌高灵敏检测。LHRH-SPION 纳米粒子在表达功能化 LH/CG 的细胞中和 LHRH 受体中高浓度积累,这些可以提高细胞摄取的中性粒子,由于从网状内皮系统的巨噬细胞中逃脱从而不易在肝脏聚集。因此 LHRH-SPION 纳米粒子可以减少巨噬细胞摄取从而提高铁在肿瘤细胞中的积累和转移,铁簇的形成提供一个很好的可能来提高 MRI 的弛豫时间。可以看出 LHRH 在肿瘤成像过程中起到双功能作用,即表面修饰和靶向功能化。他们还用透射电镜证实纳米粒子可以进入乳腺癌细胞的细胞浆和细胞核,这对将来用于癌症治疗的纳米药物传递系统的发展具有重要意义。

4 结论与展望

目前,超顺磁氧化铁纳米颗粒作为一种新型核磁共振成像造影剂,具有超顺磁性、可修饰表面多功能性、生物相容性以及相关体内特性等优点。近几年在肿瘤分子影像及在肿瘤研究与早期诊断方面的应用广泛,检测模式也层出不穷。然而,针对肿瘤检测和诊断的靶向性研究仍处于起步阶段,存在多模态分析影响探针的构建和肿瘤生物靶点的筛选以及探针的体内分布等诸多问题。肿瘤靶向多肽的出现将以磁性氧化铁纳米粒子为核心的肿瘤成像技术进一步拓展,使肿瘤的早期检测和诊断研究逐渐深入。以氧化铁纳米粒子为载体,靶向多肽为靶标的新型肿瘤分子影像探针的设计模式已成为生物医学成像未来发展的一个重要方向,具有很大的发展潜力。

参考文献:

- [1]刘海云.癌症相关 MicroRNA 检测及成像研究[D].济南:山东师范大学,2014.
- [2]HARIS M, YADAV S K, RIZWAN A, et al. Molecular magnetic resonance imaging in cancer[J]. J Transl Med, 2015, 13(1): 1-16.
- [3]ROSI N L, MIRLIN C A. Nanostructures in biodiagnostics[J]. Chem Rev, 2005, 105(4): 1547-1562.
- [4]MEDINTZ I L, UYEDA H T, GOLDMAN E R, et al. Quantum dot bioconjugates for imaging, labeling and sensing[J]. Nat Mater, 2005, 4(6): 435-446.
- [5]CAO Y C, JIN R, MIRKIN C A. Nanoparticles with Raman spectroscopic fingerprints for DNA and RNA detection[J]. Science, 2002, 297(5586): 1536-1540.
- [6]ELIAS D R, CHENG Z, TSOURKAS A. An intein-mediated site-specific click conjugation strategy for improved tumor targeting of nanoparticle systems[J]. Small, 2010, 6(21): 2460-2468.
- [7]WSISSELEDER R, PITTET M J. Imaging in the era of molecular oncology[J]. Nature, 2008, 452(7187): 580-589.
- [8]DEGEN C L, POGGIO M, MAMIN H J, et al. Nanoscale magnetic resonance imaging[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(5): 1313-1317.
- [9]QIAO R R, YANG C H, GAO M Y. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles: From preparations to in vivo MRI applications[J]. J Mater Chem, 2009, 19(19): 6274-6293.
- [10]SUN C, LEE J S H, ZHANG M Q. Magnetic nanoparticles in MR imaging and drug delivery[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2008, 60(11): 1252-1265.
- [11]JUN Y W, LEE J H, CHEON J. Chemical design of nanoparticle probes for high-performance magnetic resonance imaging[J]. Angew Chem Int Ed, 2008, 47(28): 5122-5135.
- [12]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.
- [13]WAGNER V, DULLAART A, BOCK A K, et al. The emerging nanomedicine landscape[J]. Nat Biotechnol, 2006, 24(10): 1211-1217.
- [14]SKIDMORE F M, DAVIDSON M, DONDA R S. Atomic magnetometer sensor array magnetic resonance imaging systems and methods: US9167979[P]. 2015-10-27.
- [15]刘珍宝,石依倩,陈长仁,等.核酸适配体在肿瘤靶向治疗中应用的研究进展[J].科学通报,2014(14):1267-1279.
- [16]孙汉文,张彦聪,宋新峰.等.超顺磁性氧化铁纳米粒子在肿瘤靶向诊断治疗中的应用进展[J].中国材料进展,2016,35(3): 233-236.
- [17]NORDMEYER D, STUMPF P, HOFMANN A, et al. Iron oxide nanoparticles stabilized with dendritic polyglycerols as selective MRI contrast agents[J]. Nanoscale, 2014, 6(16): 9646-9654.
- [18]SENETERRE E, TAOUREL P, BOUVIER Y, et al. Detection of hepatic metastases: ferumoxides-enhanced MR imaging versus unenhanced MR imaging and CT during arterial portography[J]. Radiology, 1996, 200(3): 785-792.
- [19]王瀚.多肽分子在肿瘤研究中的应用[J].绵阳师范学院学报,2014,33(11):53-56.
- [20]PASQUALINI R, RUOSLAHTI E. Organ targeting in vivo using phage display peptide libraries[J]. Nature, 1996, 380(6572): 364-366.

- [21] ARAP W, PASQUALINI R, RUOSLAHTI E. Cancer treatment by targeted drug delivery to tumor vasculature in a mouse model[J]. *Science*, 1998, 279(5349): 377-380.
- [22] SUN C, VEISEH O, GUNN J, et al. In vivo MRI detection of gliomas by chlorotoxin-conjugated superparamagnetic nanoparticles[J]. *Small*, 2008, 4(3): 372-379.
- [23] LI Z J, WU W K K, NG S S M, et al. A novel peptide specifically targeting the vasculature of orthotopic colorectal cancer for imaging detection and drug delivery[J]. *J Control Release*, 2010, 148(3): 292-302.
- [24] 王建浩,李志杰,邱琳,等.基于靶向多肽的量子点探针用于结肠癌肿瘤组织识别[J]. *科学通报*, 2013, 58(7): 556-560.
- [25] SINGH A, SAHOO S K. Magnetic nanoparticles: a novel platform for cancer theranostics[J]. *Drug Discov Today*, 2014, 19(4): 474-481.
- [26] LEWIN M, CARLESSO N, TUNG C H, et al. Tat peptide-derivatized magnetic nanoparticles allow in vivo tracking and recovery of progenitor cells[J]. *Nat Biotechnol*, 2000, 18(4): 410-414.
- [27] XIE J, CHEN K, LEE H Y, et al. Ultrasmall c(RGDyK)-coated Fe_3O_4 nanoparticles and their specific targeting to integrin $\alpha(v)$ - $\beta(3)$ -rich tumor cells[J]. *J Am Chem Soc*, 2008, 130(24): 7542-7543.
- [28] HUANG G, ZHANG C, LI S, et al. A novel strategy for surface modification of superparamagnetic iron oxide nanoparticles for lung cancer imaging[J]. *J Mater Chem*, 2009, 19: 6367-6372.
- [29] SUNDERLAND C J, STEIERT M, TALMADGE J E, et al. Targeted nanoparticles for detecting and treating cancer[J]. *Drug Develop Res*, 2006, 67(1): 70-93.
- [30] MONTET X, FUNOVICS M, MONTET-ABOU K, et al. Multivalent effects of RGD peptides obtained by nanoparticle display[J]. *J Med Chem*, 2006, 49(20): 6087-6093.
- [31] ZHANG C F, 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.
- [32] 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.
- [33] KELLY K A, ALLPOTR J R, TSOURKAS A, et al. Detection of vascular adhesion molecule-1 expression using a novel multimodal nanoparticle[J]. *Circ Res*, 2005, 96(3): 327-336.
- [34] MONTET X, WEISSLEDER R, JOSEPHSON L. Imaging pancreatic cancer with a peptide-nanoparticle conjugate targeted to normal pancreas[J]. *Bioconjugate Chem*, 2006, 17(4): 905-911.
- [35] 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(5): 1821-1827.
- [36] LEUSCHNER C, KUMAR C S, 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.
- [37] IQBAL M Z, MA X, CHEN T, et al. Silica-coated super-paramagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONPs): A new type contrast agent of T1 magnetic resonance imaging (MRI)[J]. *J Mater Chem B*, 2015, 3(26): 5172-5181.
- [38] THU H P, NAM N H, QUANG B T, et al. In vitro, and in vivo, targeting effect of folate decorated paclitaxel loaded PLA-TPGS nanoparticles[J]. *Saudi Pharm J*, 2015, 23(6): 683-688.

(责任编辑:殷丽莉)