

❖ 实验研究

Phase-changeable nanoparticles loaded with Fe^{III}-tannic acid/paclitaxel for in vitro ultrasound imaging and treatment of retinoblastoma

YUAN Xun^{1,3}, JU Fengyi^{1,2}, ZHANG Yu², QIAO Bin³, WANG Zhigang³, DU Zhiyu^{1*}

(1. Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China; 2. Department of Ophthalmology, Chongqing Mingda Ophthalmology, Chongqing 400010, China; 3. Chongqing Key Laboratory of Ultrasound Molecular Imaging, Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] **Objective** To prepare nanoparticles able to be used in early diagnosis and treatment of retinoblastoma (Rb), and to evaluate the in vitro ultrasound imaging capability and photothermal effect. **Methods** Nanoparticles containing poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA) shell, Fe^{III}-tannic acid (Fe^{III} TA), paclitaxel (PTX) and perflunononane (PFP) were prepared by double emulsification. The particle size, potential, encapsulation efficiency and drug loading rate were measured. The temperature and ultrasound signal change were evaluated after 808 nm near-infrared laser (1 W/cm², 5 min) irradiation, and the phase transition of nanoparticles was observed under light microscope. Moreover, the biosafety of Fe^{III} TA/PLGA/PFP nanoparticles was assessed in vitro. The following experimental groups were established according to different types of nanoparticles, i. e. control group, laser group, Fe^{III} TA/PLGA/PTX/PFP (FPTP) group, Fe^{III} TA/PLGA/PTX/PFP+laser (FPTP+laser) group as well as different concentrations of nanoparticles (0, 0.250, 0.500, 1.000 g/L) in FPTP+laser group. The killing effects on Y79 cells in all aforementioned groups were evaluated after irradiation for 5 minutes. **Results** Fe^{III} TA/PLGA/PTX/PFP nanoparticles were successfully prepared, the average particle size of nanoparticles was (155.8±55.68) nm and the mean surface charge was (-27.3±5.14) mV. Gray core with black Fe^{III} TA coated nanoparticles could be seen under transmission electron microscope. The encapsulation efficiency and drug loading rate of particles was (70.89±8.03)% and (9.61±0.63)%, respectively. In addition, temperature increased when applying irradiation in vitro and positively correlated with the concentration of nanoparticles. Moreover, the ultrasonic signals in B-mode and imaging-mode enhanced with increasing concentration of nanoparticles. The killing effect against Y79 in FPTP+laser group was stronger than that of control group, laser group and FPTP group in vitro, positively correlated with the concentration of nanoparticles. **Conclusion** The phase changeable nanoparticles loaded with Fe^{III}-tannic acid and PFP were successfully prepared and possessed excellent photothermal effect and ultrasound imaging effect along with a robust killing effect on Y79 cells, being expected to realize the integrated approach in diagnosis and treatment of Rb.

[Keywords] retinoblastoma; ultrasonography; molecular imaging; nanoparticles

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2020.06.001

[基金项目] 重庆市科学技术委员会基础与前沿项目(cstc2018jcyjAX0562)。

[第一作者] 袁勋(1993—),男,四川绵阳人,在读硕士。研究方向:纳米粒子的制备及其对眼部肿瘤的作用。E-mail: 1799774857@qq.com

[通信作者] 杜之渝,重庆医科大学附属第二医院眼科,400010。E-mail: dr.duzhiyu@163.com

[收稿日期] 2019-12-13 [修回日期] 2020-04-08

载单宁酸铁和紫杉醇相变型纳米粒用于体外超声显像及治疗视网膜母细胞瘤

袁 勋^{1,3}, 鞠丰翼^{1,2}, 张 琦², 乔 斌³, 王志刚³, 杜之渝^{1*}

(1. 重庆医科大学附属第二医院眼科, 重庆 400010; 2. 重庆明达眼科医院眼科, 重庆 400010;

3. 重庆医科大学超声分子影像重庆市重点实验室, 重庆 400010)

[摘要] **目的** 制备可用于早期诊断和治疗视网膜母细胞瘤(Rb)的纳米粒, 体外评价其超声显像和治疗效果。**方法** 制备载单宁酸铁(Fe^{III} TA)和紫杉醇(PTX)并包裹全氟戊烷(PFP)的聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)纳米粒, 检测其粒径、电位、电镜、吸光度、封装率、载药量等相关表征, 评估 808 激光(1 W/cm^2 , 5 min)辐照前后温度变化和超声信号改变, 光镜下观察纳米粒相变情况。体外检测 Fe^{III} TA/PLGA/PFP 纳米粒的生物安全性。设立空白对照组、激光组、 Fe^{III} TA/PLGA/PTX/PFP(FPTP)组、 Fe^{III} TA/PLGA/PTX/PFP+激光(FPTP+激光)组及不同浓度(0、0.250、0.500、1.000 g/L)FPTP+激光组, 检测激光辐照 5 min 后各纳米粒组对肿瘤细胞的杀伤效果。**结果** 成功制备出 Fe^{III} TA/PLGA/PTX/PFP 纳米粒, 粒径($155.8 \pm 55.68 \text{ nm}$), 电位($-27.3 \pm 5.14 \text{ mV}$), 透射电子显微镜下见黑色 Fe^{III} TA 外壳包裹核心灰白球形结构, PTX 封装率($70.89 \pm 8.03\%$), 载药率($9.61 \pm 0.63\%$)。体外激光辐照 FPTP 纳米粒后温度上升与浓度呈正相关, B 模式和造影模式超声信号也随浓度增加而增强。FPTP+激光组对 Y79 细胞的杀伤作用比空白对照组、激光组、FPTP 组更强, 并随浓度增加而增强。**结论** 成功制备出载单宁酸铁和紫杉醇的相变型纳米粒, 具有良好的光热效应和超声显像效果, 对 Y79 细胞有强杀伤作用, 有望用于 Rb 实现诊疗一体。

[关键词] 视网膜母细胞瘤; 超声检查; 分子成像; 纳米微粒

[中图分类号] R739.72; R445.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2020)06-0801-07

视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, Rb)为儿童最常见原发性眼内恶性肿瘤^[1-2], 目前临床常用影像学检查方法有 CT、MRI、超声及光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)等, 治疗方法包括化学治疗(简称化疗)、放射治疗及手术等, 各有其不足^[3-5]。纳米技术用于治疗肿瘤高效而安全^[6]。单宁酸(tannic acid, TA)为多酚化合物, 可通过绿色合成途径与 Fe^{3+} 合成具有强黏附能力的光热材料单宁酸铁(Fe^{III} -tannic acid, Fe^{III} TA)^[7]。全氟戊烷(perfluoropentane, PFP)沸点低(29°C)且易相变, 可促进药物释放, 同时增强超声显像效果^[8]。紫杉醇(paclitaxel, PTX)为常用化疗药物, 将其与纳米技术结合可获得更高运载效率, 提高肿瘤部位药物浓度, 增强治疗效果^[9-10]。本研究以 Fe^{III} TA、PTX、PFP 相结合制备光响应性 PLGA 纳米粒, 并体外评估其超声显像及治疗 Rb 效果。

1 材料与方法

1.1 主要材料 羟基端乳酸/羟基乙酸共聚物(PLGA-COOH, 分子量 12 000 Da, 聚合比 50:50, 上海丽昂化学有限公司), PTX(上海金穗生物科技有限公司), PFP (Strem Chemicals 公司), TA (Sigma-

Aldrich 公司), 六水三氯化铁 [Fe^{III}] chloride hexahydrate, FeCl_3 , 赛默飞世尔科技有限公司], 聚乙烯醇(polyvinyl alcohol, PVA, Sigma 公司)以及异丙醇、二氯甲烷、琼脂糖、RPMI1640 培养基和胎牛血清、细胞增殖及毒性检测试剂盒 CCK-8(上海纪宁实业有限公司)、活/死细胞双染试剂盒(荧光探针细胞染色, 上海复申生物科技有限公司)。Y79 细胞系(人 Rb 细胞系)、人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cell, HUVEC)由重庆医科大学超声影像学研究所提供。

1.2 主要仪器 Sonics & Materials 声振仪, 磁力搅拌器, 低温离心机, Olympus 光学显微镜, Zeta SIZER3000HS 马尔文粒度仪, Hitachi H-7600 透射电子显微镜, Agilent Cary 3500 紫外可见分光光度计, Shimadzu LC-2-1-A HT 高效液相色谱仪(日本岛津公司), 808 nm 激光仪, 热成像仪, Esaote Mylab 90 型彩色超声诊断仪(探头频率 5~9 MHz), ELX800 酶标仪, 蔡司激光共聚焦显微镜 LSM800 等。

1.3 制备纳米粒 以双乳化法制备 PLGA/PTX/PFP 纳米粒, 将 50 mg PLGA 和 5 mg PTX 加入 2 ml 二氯甲烷中并充分溶解。加入 200 μl PFP, 冰浴下乳

化 5 min(声振、停止间隔 5 s),再加入 4% PVA 溶液 5 ml,再次乳化 5 min(声振、停止间隔 5 s)。加入 2% 异丙醇溶液 10 ml,加磁珠冰浴搅拌 6 h,经超纯水离心、洗涤 3 次,获得 PLGA/PTX/PFP 纳米粒。取 1 mg PLGA/PTX/PFP 纳米粒均匀重悬于 2 ml 超纯水,依次加入 10 μ l TA 溶液(40 g/L)和 10 μ l FeCl₃溶液(10 g/L),充分混合均匀,经超纯水洗涤、离心 3 次,完成 Fe^{III} TA/PLGA/PTX/PFP 纳米粒制备。

1.4 测定相关表征 以光学显微镜观察纳米粒大小、分散性及相变特性,马尔文粒径分析仪检测其粒径、分布及电位。采用紫外分光光度计检测 1.000 g/L PLGA/PTX/PFP 及不同浓度(0.125、0.250、0.500、1.000 g/L)Fe^{III} TA/PLGA/PTX/PFP 纳米粒的吸光度。以透射电子显微镜分析纳米粒的结构。配制不同浓度(6.25、12.50、25.00、50.00、100.00、200.00 μ g/ml)PTX,用高效液相色谱仪绘制 PTX 标准曲线(色谱柱:Welch-C18,4.6 mm $\times$ 250 mm,流动相:甲醇:水=77:23,波长 227 nm,流速:1 ml/min),以有机溶剂(二甲基亚砜:甲醇=1:1)破坏纳米粒后再次检测并分析 PTX 含量,根据 PTX 标准曲线计算包载的 PTX 质量,得出 PTX 的封装率和载药率。

将 Fe^{III} TA/PLGA/PTX/PFP 纳米粒随机等量分成 808 nm 激光辐照组和未受激光辐照组,分别装入透析袋,置于缓冲介质中。于 0.5、1、2、4、6、12、24 h 对 2 组分别取样,对激光辐照组在 1 h 采样结束后立刻用 808 nm 激光(1 W/cm²)辐照 5 min,再将透析袋放回缓冲溶液中继续上述流程。以高效液相色谱仪检测并绘制 2 组 PTX 药物释放率。

1.5 测定体外光热效应 对 Fe^{III} TA/PLGA/PTX/PFP 纳米粒按不同浓度(0.125、0.250、0.500、1.000 g/L)分组,以 1.000 g/L PLGA/PTX/PFP 为纳米粒组,磷酸缓冲盐溶液(phosphate buffer saline, PBS)为空白对照组,每组取 200 μ l 分别置于 96 孔板中,经 808 nm 激光(1 W/cm²)辐照 10 min。以热成像仪检测各组温度变化,光镜下观察 Fe^{III} TA/PLGA/PTX/PFP 纳米粒相变。

1.6 体外超声显像 取 9 g 琼脂糖粉置于烧杯中,加入 350 ml 脱气水,以微波炉加热并充分搅拌溶解,将 200 μ l 规格枪头盒装满枪头,将琼脂溶液缓慢注满枪头盒,待其等待自然冷却,得到凝胶模型。取上述各浓度 Fe^{III} TA/PTX/PLGA/PFP 纳米粒悬液和 PBS 各 200 μ l 置于 96 孔板中,以 PBS 为对照组,用 808 nm 激光(1 W/cm²)辐照 5 min 后取出,置于琼脂糖凝胶模型中,

以超声诊断仪分析显像效果,测量超声信号灰度值。

1.7 细胞培养 以含 1% 双抗、10% 胎牛血清 RPMI1640 培养液于 37℃、5% CO₂ 培养箱中孵育人源性 Y79 细胞系及 HUVEC。

1.8 测定生物安全性 将 HUVEC 和 Y79 细胞分别置于 96 孔板中孵育 12 h,弃去孔中旧培养基,加入含 0.125、0.250、0.500、1.000、2.000 g/L Fe^{III} TA/PLGA/PFP 纳米粒的新鲜培养基 100 μ l,继续孵育 24 h,然后弃去孔中旧培养基,用 PBS 清洗 3 次,再每孔加入 100 μ l 含 10% CCK-8 新鲜培养基孵育 2 h,检测吸光值 A450;每组测量 5 次并分析。

1.9 CCK-8 法检测 Y79 细胞存活 将 Y79 细胞于 96 孔板中孵育 12 h,弃掉旧培养基,分为空白对照组、激光组、Fe^{III} TA/PLGA/PTX/PFP (FPTP) 组、Fe^{III} TA/PLGA/PTX/PFP+激光(FPTP+激光)组,分别加入纳米粒后孵育 4 h,再次弃掉培养基,加入 100 μ l 无血清培养基;予激光组和 FPTP+激光组激光(1 W/cm²)辐照 5 min,再次孵育 6 h 后加入 CCK-8 试剂并孵育 30 min,酶标仪检测吸光值 A450,每组测量 5 次并分析。检测不同浓度(0、0.250、0.500、1.000 g/L)FPTP+激光组纳米粒的杀伤作用,方法同上。

1.10 活/死细胞法检测 Y79 细胞存活 共聚焦皿板中孵育细胞 12 h,弃掉培养基,加入 1 ml 浓度 1.000 g/L 的不同纳米粒无血清培养基,分为空白对照组、激光组、FPTP 组、FPTP+激光组,加入不同纳米粒后孵育 4 h,再次弃掉培养基,加入 1 ml 新鲜血清培养基,予激光组和 FPTP+激光组经激光(1 W/cm²)辐照 5 min,再孵育 6 h 后,各皿中加入 200 μ l 活/死细胞双染试剂并孵育 15 min,观察各组细胞存活情况。

1.11 流式细胞法检测 Y79 细胞存活 将 Y79 细胞置于 48 孔板中孵育 12 h,弃掉培养基,加入浓度为 1.000 g/L 的无血清培养基 200 μ l,分为空白对照组、激光组、FPTP 组、FPTP+激光组,分别加入纳米粒后孵育 4 h,再次弃掉培养基,加入 200 μ l 无血清培养基;予激光组和 FPTP+激光组经激光(1 W/cm²)辐照 5 min,再次孵育 6 h 后送检。

1.12 统计学分析 采用 SPSS 22.0 统计分析软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组均数比较采用单因素方差分析,两两比较采用 *t* 检验,两变量之间关系采用线性相关分析。*P* < 0.05 为差异有统计学差异。

2 结果

2.1 纳米粒表征 成功制备出 Fe^{III} TA/PLGA/PTX/PFP 纳米粒,粒径(155.8 $\pm$ 55.68)nm(图 1A),

分散指数(PdI:0.100),电位(-27.3 ± 5.14)mV,其大小均匀,分散性好;透射电镜下观察,中心的 PLGA/PTX/PFP 纳米粒被 Fe^{III} TA 外壳包裹(图 1B)。 Fe^{III} TA/PLGA/PTX/PFP 的吸光度明显高于 PLGA/PTX/PFP,且随浓度变化(图 1C)。 PTX 的标准曲线回归方程为 $y = 19\,414x + 12\,788$, $r = 0.997\,2$;其包封率为 $(70.89 \pm 8.03)\%$,载药率为 $(9.61 \pm 0.63)\%$,0.5 h 和 1 h 时释药率差异无统计学意义($P > 0.05$),而激光辐照组 PTX 释药率明显升高($P < 0.05$,图 1D)。

2.2 体外光热效应及光致相变

激光辐照不同浓度 FFTP 纳米粒,5 min 时温度上升趋于平稳,浓度越高温度上升越快、越高,而 PTP 纳米粒和 PBS 对照组温度均未见升高(图 2A)。对于不同浓度 FFTP 纳米粒,5 min 时热成像图(图 2B)和温度定量分析结果均呈正相关($r = 0.842\,8$, $P < 0.05$,图 2C)。光镜下观察,随辐照时间增加,发生相变的 FFTP 纳米粒逐渐增多(图 2D)。

2.3 体外超声显像 超声显像中,激光辐照后,B 模式和造影模式均可见明显信号增强(图 3);定量分析信号强度变化,随纳米粒浓度增加,B 模式信号($r = 0.991$, $P < 0.01$)及造影模式信号($r = 0.992$, $P < 0.01$)均明显增强并呈正相关。

2.4 生物安全性 不同浓度 FFP 纳米粒对人正常细胞和肿瘤细胞均无细胞毒性($P > 0.05$),见图 4A。

2.5 CCK-8 法检测 Y79 细胞存活情况(表 1) 激光组对 Y79 细胞毒性杀伤作用与空白对照组纳米粒比较差异无统计意义($P > 0.05$),而 FFTP+激光组强于 FFTP 组($P < 0.01$,图 4B)。0.250 g/L、0.500 g/L、

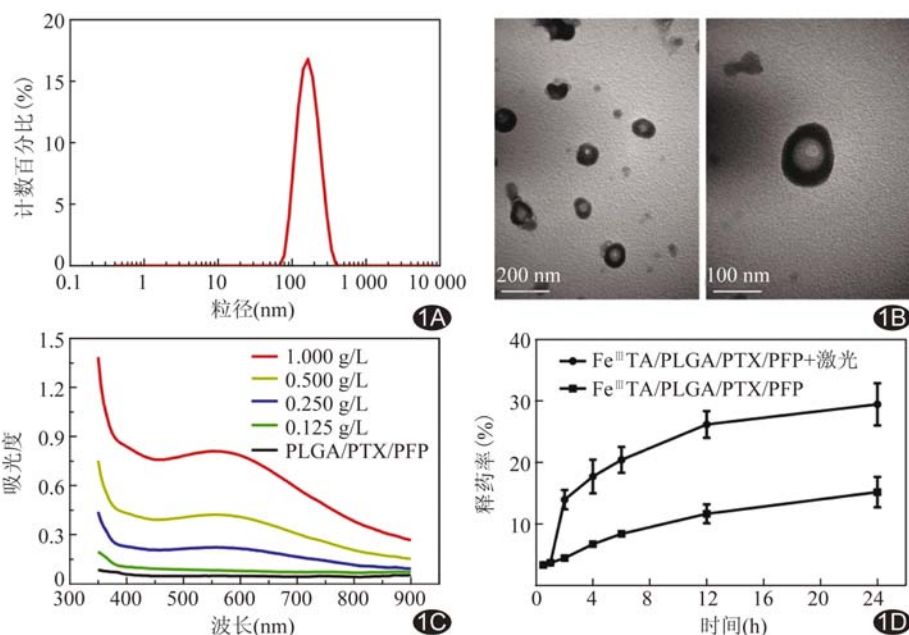


图 1 载 Fe^{III} TA/PTX/PFP 的 PLGA 纳米粒相关表征 A. 纳米粒粒径分布图; B. 透射电镜图; C. PTP 纳米粒和不同浓度 FFTP 纳米粒吸光度图; D. FFTP 纳米粒体外紫杉醇释放曲线图

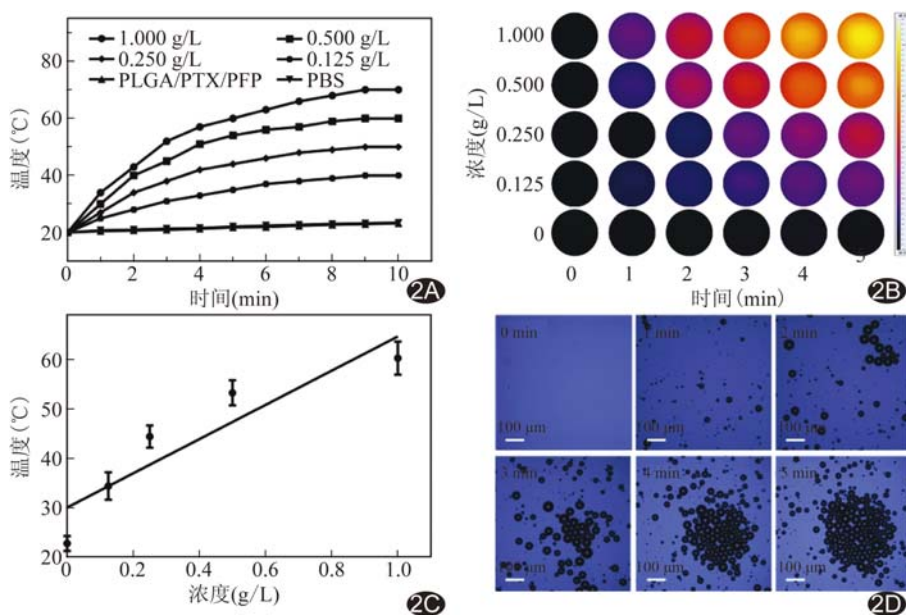


图 2 纳米粒光热图与光致相变图 A. PTP 纳米粒和不同浓度 FFTP 纳米粒经近红外激光辐照的升温曲线图; B. 纳米粒组激光辐照 5 min 的热成像图; C. 不同浓度 FFTP 纳米粒激光辐照 5 min 时温度与浓度关系定量分析图; D. FFTP 纳米粒经激光辐照后相变图

1.000 g/L FFTP 纳米粒对 Y79 细胞的毒性杀伤作用均高于对照组(P 均 < 0.01),0.500 g/L、1.000 g/L 组高于 0.250 g/L 组(P 均 < 0.01),而 1.000 g/L 组高于 0.500 g/L 组($P < 0.01$),见图 4C。

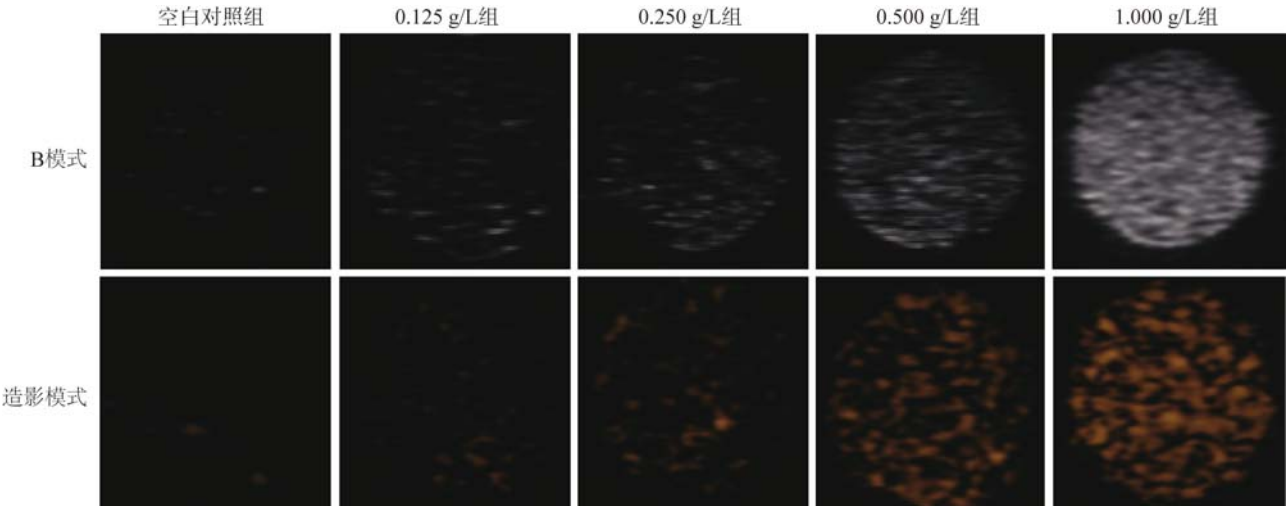


图 3 不同浓度 FFTP 纳米粒体外超声显像图

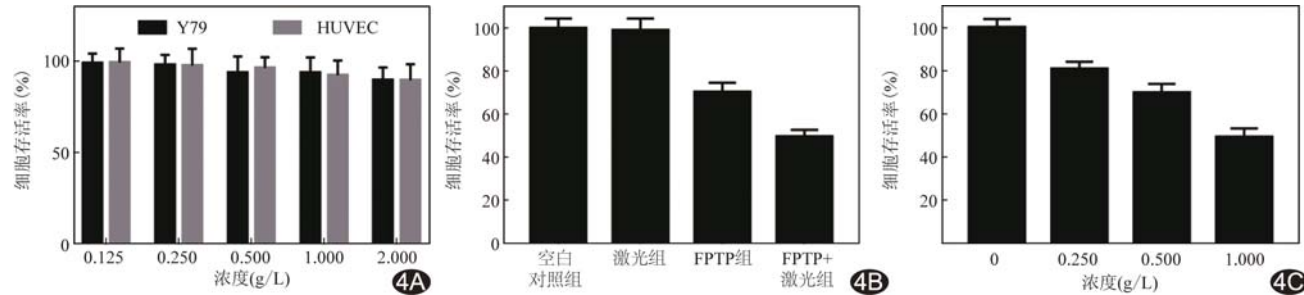


图 4 纳米粒细胞毒性作用 A. FFP 纳米粒对 Y79 细胞和 HUVEC 细胞的毒性; B. 不同纳米粒组对 Y79 细胞的杀伤情况; C. 不同浓度 FFTP+激光纳米粒组对 Y79 细胞的杀伤情况

表 1 各组 Y79 细胞存活情况(%)

组别	细胞存活率
激光组	98.884±5.615
FFTP 组	70.135±4.444
FFTP+激光组	49.485±3.305
空白对照组	99.759±4.658
F 值	84.616
P 值	<0.01
FFTP+激光组 0 g/L	99.891±3.989
FFTP+激光组 0.25 g/L	80.611±3.463
FFTP+激光组 0.50 g/L	69.733±4.092
FFTP+激光组 1.00 g/L	49.058±4.180
空白对照组	99.759±4.658
F 值	87.034
P 值	<0.01

2.6 活/死细胞法和流式细胞法检测 Y79 细胞存活(表 2) 空白对照组和激光组 Y79 细胞存活率均较高($P>0.05$);FFTP 组、FFTP+激光组 Y79 细胞存活率均低于空白对照组($P<0.01$);FFTP 组 Y79 细胞存活率高于 FFTP+激光组($P<0.01$),见图 5。空白对照组和激光组 Y79 细胞凋亡均较少($P>0.05$);

FFTP 组、FFTP+激光组 Y79 细胞凋亡率均高于空白对照组(P 均 <0.01);FFTP 组 Y79 细胞凋亡率低于 FFTP+激光组($P<0.01$),见图 6。

表 2 各组 Y79 细胞存活情况(%)

组别	细胞存活率	细胞凋亡率
激光组	95.910±3.650	13.51±4.90
FFTP 组	52.014±3.529	43.98±4.66
FFTP+激光组	34.198±3.419	80.99±2.36
空白对照组	96.890±2.067	13.24±3.10
F 值	287.393	203.877
P 值	<0.01	<0.01

3 讨论

目前治疗 Rb 的优先级顺序依旧是拯救生命、保留眼球和保存视力^[11]。对于较小肿瘤,经瞳孔 810 nm 聚焦激光温热疗法是首选治疗方法,OCT 引导光凝治疗对于治疗肉眼不可见的新生 Rb 具有重要临床价值^[12];但对较大肿瘤需多次由外至内进行光凝治疗并结合化疗^[13],在提高肿瘤部位药物浓度、抑制肿瘤生长的同时降低药物全身毒副作用^[14-16]。通过结合纳米技

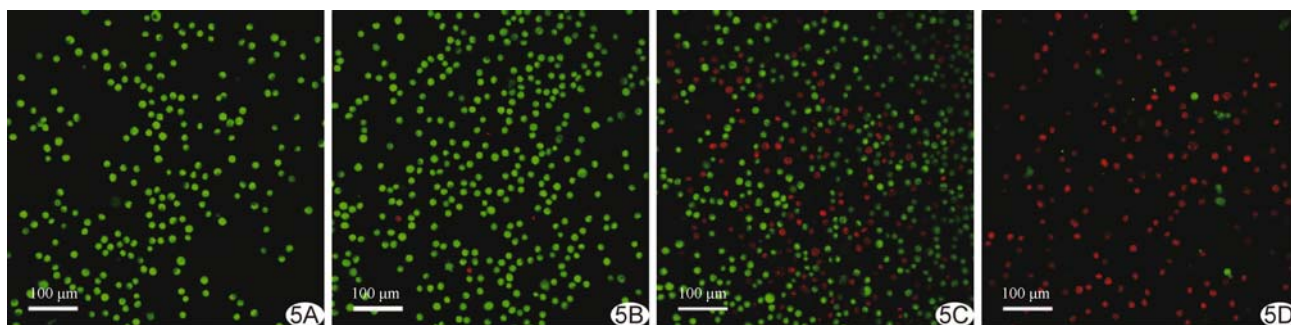


图5 激光共聚焦显微镜观察细胞存活情况 A. 空白对照组; B. 激光组; C. FPTP 组; D. FPTP+激光组 (绿/红色分别为活/死细胞)

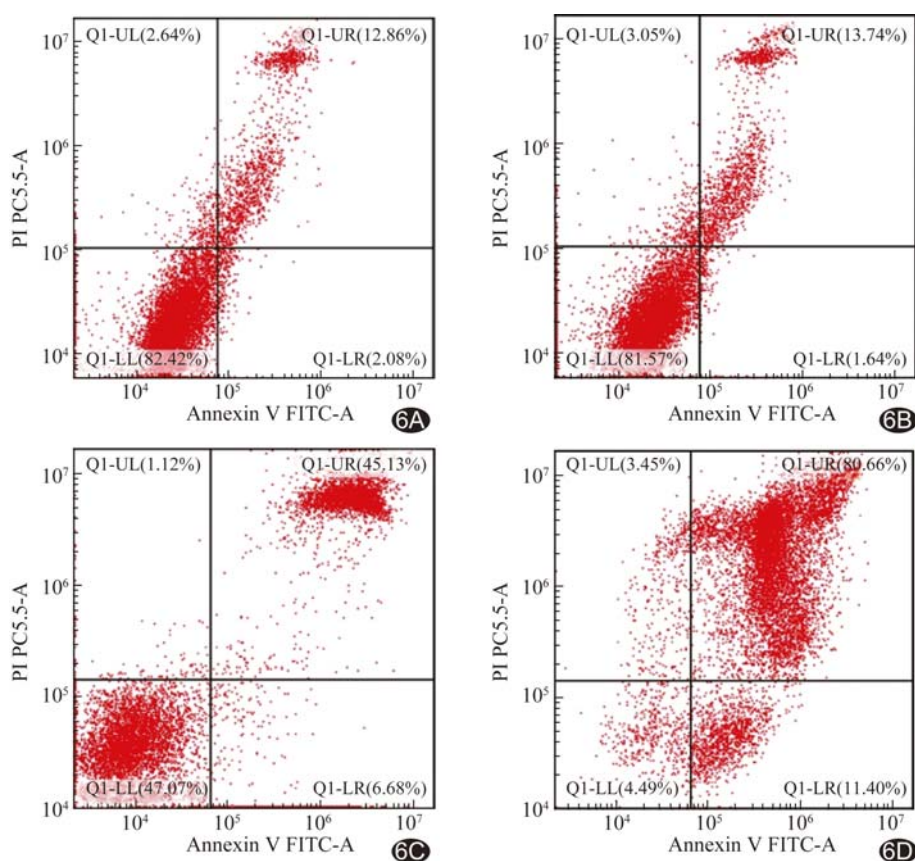


图6 流式细胞仪检测不同纳米粒组细胞凋亡 A. 空白对照组; B. 激光组; C. FPTP 组; D. FPTP+激光组

表明 Fe^{III} TA 成功搭载在纳米粒上。PLGA/PTX/PFP 纳米粒和 PBS 均无法经激光辐照产热,提示 Fe^{III} TA/PLGA/PTX/PFP 纳米粒的光热效应来源于 Fe^{III} TA。体外超声显像显示, Fe^{III} TA 经激光激发产热,促进 PFP 相变,从而增强超声显像效果,两种模式下回声均随纳米粒浓度增加而逐渐增强。体外检测 FPTP 纳米粒在经激光和未经激光辐照下的 PTX 释放结果表明 PFP 经光热激发后发生相变,促进 PTX 的药物释放。体外生物安全性实验结果显示,高浓度 FPTP 纳米粒在未经激光激发的情况下不会对正常细胞和肿瘤细胞造成损害,具有较好的生物安全性。体外细胞实验结果显示,单一激光辐照不会对细胞造成杀伤效果,同时 FPTP 纳米粒未经激光辐照时虽可缓慢地释放 PTX,但对肿瘤的杀伤效果有限,而 FPTP 纳米粒经激光辐照可迅速提高药物浓度,达到光热治疗和

化疗协同杀伤肿瘤细胞的目的。将光热治疗和化疗相结合,肿瘤细胞杀伤效果明显增强,且随浓度升高而增强。激光共聚焦显微镜和流式细胞仪观察结果显示 FPTP+激光组对肿瘤细胞杀伤效果最强,为进一步开展体内动物实验奠定了基础。

术和相变材料,可制备超声分子探针,实现增强超声显像效果^[17]。相变材料的激发方式有多种选择^[18-19]。本研究将光凝治疗、化疗与超声显像相结合,制备出诊疗一体 FPTP 纳米粒,可同时增强疗效和超声显像效果,其粒径为 $(155.8 \pm 55.68) \text{ nm}$,电位为 $(-27.3 \pm 5.14) \text{ mV}$,有利于通过肿瘤血管进入肿瘤^[20];电镜可见电子密度较高的 Fe^{III} TA 呈黑色,包裹住中间灰白色的 PFP; Fe^{III} TA/PLGA/PTX/PFP 的吸光度主要来自 Fe^{III} TA 壳,也

表明 Fe^{III} TA 成功搭载在纳米粒上。PLGA/PTX/PFP 纳米粒和 PBS 均无法经激光辐照产热,提示 Fe^{III} TA/PLGA/PTX/PFP 纳米粒的光热效应来源于 Fe^{III} TA。体外超声显像显示, Fe^{III} TA 经激光激发产热,促进 PFP 相变,从而增强超声显像效果,两种模式下回声均随纳米粒浓度增加而逐渐增强。体外检测 FPTP 纳米粒在经激光和未经激光辐照下的 PTX 释放结果表明 PFP 经光热激发后发生相变,促进 PTX 的药物释放。体外生物安全性实验结果显示,高浓度 FPTP 纳米粒在未经激光激发的情况下不会对正常细胞和肿瘤细胞造成损害,具有较好的生物安全性。体外细胞实验结果显示,单一激光辐照不会对细胞造成杀伤效果,同时 FPTP 纳米粒未经激光辐照时虽可缓慢地释放 PTX,但对肿瘤的杀伤效果有限,而 FPTP 纳米粒经激光辐照可迅速提高药物浓度,达到光热治疗和

[参考文献]

[1] KIVELA T. The epidemiological challenge of the most frequent

- eye cancer: Retinoblastoma, an issue of birth and death[J]. Br J Ophthalmol, 2009, 93(9):1129-1131.
- [2] CHAWLA B, JAIN A. Conservative treatment modalities in retinoblastoma[J]. Indian J Ophthalmol, 2013, 61(9):479-485.
- [3] BOWMAN R J, MAFWIRI M, LUTHER P, et al. Outcome of retinoblastoma in east Africa[J]. Pediatr Blood Cancer, 2008, 50(1):160-162.
- [4] MENON B S, ALAGARATNAM J, JURADA E, et al. Late presentation of retinoblastoma in Malaysia[J]. Pediatr Blood Cancer, 2009, 52(2):215-217.
- [5] de JONG M C, de GRAAF P, NOIJ D P, et al. Diagnostic performance of magnetic resonance imaging and computed tomography for advanced retinoblastoma: A systematic review and meta-analysis[J]. Ophthalmology, 2014, 121(5):1109-1118.
- [6] TELEANU D M, CHIRCOV C, GRUMEZESCU A M, et al. Neuronanomedicine: An up-to-date overview [J]. Molecules, 2019, 11(3):101.
- [7] LIU T, ZHANG M, LIU W, et al. Metal ion/tannic acid assembly as a versatile photothermal platform in engineering multimodal nanotheranostics for advanced applications[J]. ACS nano, 2018, 12(4):3917-3927.
- [8] LIU J, SHANG T, WANG F, et al. Low-intensity focused ultrasound (LIFU)-induced acoustic droplet vaporization in phase-transition perfluoropentane nanodroplets modified by folate for ultrasound molecular imaging[J]. Int J Nanomedicine, 2017, 12: 911-923.
- [9] BARKAT M A, BEG S, POTTOO F H. Nanopaclitaxel therapy: An evidence based review on the battle for next-generation formulation challenges [J]. Nanomedicine (London, England), 2019, 14(10):1323-1341.
- [10] MUNIER F L, BECK-POPOVIC M, CHANTADA G L, et al. Conservative management of retinoblastoma: Challenging orthodoxy without compromising the state of metastatic grace. "Alive, with good vision and no comorbidity"[J]. Prog Retin Eye Res, 2019, 73:100764.
- [11] FABIAN I D, ONADIM Z, KARAA E, et al. The management of retinoblastoma[J]. Oncogen, 2018, 37(12):1551-1560.
- [12] SOLIMAN S E, VANDENHOVEN C, MACKEEN L D, et al. Secondary prevention of retinoblastoma revisited: Laser photocoagulation of invisible new retinoblastoma [J]. Ophthalmology, 2020, 127(1):122-127.
- [13] 唐松, 陆晓, 张国明, 等. 视网膜母细胞瘤综合治疗的临床分析[J]. 实用肿瘤杂志, 2013, 28(2):167-169.
- [14] 姜华, 邓海浪, 方倩, 等. 动脉化疗与静脉-动脉联合化疗治疗眼内晚期视网膜母细胞瘤的有效性与安全性[J]. 中华介入放射学电子杂志, 2018, 6(2):118-123.
- [15] 渠继芳, 李谐, 赵培泉, 等. 新生儿视网膜母细胞瘤筛查手段及化学治疗方法的临床研究[J]. 肿瘤药学, 2018, 8(3):354-357.
- [16] 范先群. 重视视网膜母细胞瘤的国际分期应用和综合序列治疗[J]. 中华眼科杂志, 2017, 53(7):561-565.
- [17] 何燕琼, 刘双, 景坤, 等. 靶向 EGFR Ⅷ包裹液态氟碳的高分子纳米球的制备及其体外靶向能力的评价[J]. 中国介入影像与治疗学, 2017, 14(1):39-44.
- [18] 唐琴, 朱深银, 常淑芳, 等. 两种相变型多功能纳米粒的制备及体外特性比较[J]. 中国介入影像与治疗学, 2016, 13(10):636-641.
- [19] 刘明珠, 张萍, 王志刚, 等. 携 IR780 碘化物液态氟碳纳米粒造影剂的制备及体外双模态成像[J]. 中国医学影像技术, 2018, 34(12):1767-1771.
- [20] DANHIER F. To exploit the tumor microenvironment: Since the EPR effect fails in the clinic, what is the future of nanomedicine? [J]. J Control Release, 2016, 244 (Pt A): 108-121.

消 息

《中国医学影像技术》作者投稿请登录本刊网站(www. cjmit. com)主页, 点击左上角“作者登录”进入, 第一次投稿需完成作者注册; 专家审稿请点击“审稿登录”进入。

为了便于广大作者、读者查阅本刊文献, 本站提供从 1985 年创刊起所有期刊的全文检索。