

荷人结肠癌裸鼠注射负载超顺磁性氧化铁 聚合物纳米囊泡后的 MRI 表现

冯仕庭 李皓 孙灿辉 蔡华崧 周健 帅心涛 李子平 孟俊非

【摘要】 目的 制备负载油性超顺磁性氧化铁(SPIO)、水性 SPIO 聚合物纳米囊泡,并观察负载油性 SPIO、水性 SPIO 聚合物纳米囊泡对结肠癌的 MR 显像能力。方法 通过多步化学反应制备聚乙二醇-聚 D,L-丙交酯(PEG-PDLLA)纳米囊泡,并分别负载油性、水性 SPIO。18 只荷结肠癌裸鼠模型采用数字表法随机分为 3 组,每组 6 只,分别从尾静脉注射单纯 SPIO 水溶液、负载油性 SPIO 聚合物纳米囊泡和水性 SPIO 聚合物纳米囊泡,行 MRI 动态扫描观察肿瘤、肝脏、肌肉的 T_2WI 信号和 T_2 值。采用重复测量设计的方差分析比较 3 组间肿瘤、肝脏、肌肉的 T_2WI 信号强度改变,两两比较采用 Bonferroni 法。结果 静脉注射负载油性、水性 SPIO 聚合物纳米囊泡后引起肿瘤 T_2WI 信号强度下降,两者引起肿瘤信号强度下降最大百分比分别为 11.00%、11.40%;单纯 SPIO 水溶液未能引起肿瘤信号强度下降,3 组间比较差异有统计学意义($F=10.96, P<0.01$),负载油性、水性 SPIO 聚合物纳米囊泡引起的信号强度下降比单纯 SPIO 水溶液明显($P<0.05$);而负载油性和水性 SPIO 聚合物纳米囊泡间的差异无统计学意义($P>0.05$)。3 种对比剂均引起肝脏 T_2WI 信号强度下降,单纯 SPIO 水溶液、负载油性、水性 SPIO 聚合物纳米囊泡引起肝脏信号强度下降的最大百分比分别为 32.85%、52.77%、56.89%,3 组间比较差异有统计学意义($F=161.18, P<0.01$),负载油性、水性 SPIO 聚合物纳米囊泡引起的信号强度下降比单纯 SPIO 水溶液明显($P<0.01$);负载水性 SPIO 聚合物纳米囊泡比负载油性 SPIO 聚合物纳米囊泡引起的信号强度下降更明显($P<0.01$)。3 种对比剂均未引起肌肉组织的 T_2WI 信号强度下降,测量各组间肌肉的信号强度改变的差异无统计学意义($F=0.59, P>0.05$)。结论 负载 SPIO 聚合物纳米囊泡在体内可以引起肿瘤的 T_2WI 信号强度下降,可做为肿瘤显像的对比剂。

【关键词】 磁共振成像; 结肠肿瘤; 动物实验

The MRI study of supraparamagnetic iron oxide loaded polymeric nano-vesicles in human colonic carcinoma xenograft in nude mice FENG Shi-ting*, LI Hao, SUN Can-hui, CAI Hua-song, ZHOU Jian, SHUAI Xin-tao, LI Zi-ping, MENG Quan-fei. *Department of Radiology, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China
Corresponding author: LI Zi-ping, Email: liziping163@tom.com

【Abstract】 **Objective** To synthesize the hydrophobic supraparamagnetic iron oxide (SPIO) loaded and hydrophilic SPIO loaded polymeric nano-vesicles and to investigate the feasibility of using hydrophobic SPIO loaded and hydrophilic SPIO loaded polymeric nano-vesicles to display the tumor in MRI in vivo through animal experiments. **Methods** The polymeric nano-vesicles were prepared from poly (D, L-lactic acid) (PDLLA) and poly (ethylene glycol) (PEG) by a multiple emulsion/solvent evaporation method. The hydrophobic SPIO and hydrophilic SPIO were loaded in the polymeric nano-vesicles respectively. Eighteen nude mice models with human colorectal carcinoma xenograft were established. They were divided equally into three groups ($n=6$). The three groups of nude mice models were injected with water-soluble SPIO, hydrophobic SPIO loaded and hydrophilic SPIO loaded vesicle via the mice caudal vein respectively. Dynamic MRI scan were performed in all the mice models. T_2WI signal intensity and T_2 relaxation time were

DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2011.03.013

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81000626);中山大学高校业务费青年培育项目(10ykp11);广东省科技计划资助项目(2007B031516007;2010B031600080)

作者单位:510080 广州,中山大学附属第一医院放射科(冯仕庭、孙灿辉、蔡华崧、周健、李子平、孟俊非);中山大学化学与化学工程学院(李皓、帅心涛)

通信作者:李子平,Email:liziping163@tom.com

measured in the tumor, liver and muscle by using T_2 mapping software. ANOVA of repeated measurement was used to analyze if there were significant differences of signal intensity changes among the three groups, while Bonferroni method was used for pair-wise comparison. **Results** On T_2 WI, tumors showed decrease in signal intensity after hydrophobic or hydrophilic SPIO loaded polymeric nano-vesicle injection, while no signal intensity decrease was found in the tumor after water-soluble SPIO administration. The maximum percentage of signal intensity decrease in tumor caused by hydrophobic SPIO loaded and hydrophilic SPIO loaded vesicle were 11.00%, 11.40%, respectively. There was statistical significant difference of signal intensity changes among these three groups ($F = 10.96, P < 0.01$). The decrease in signal intensity in the groups with hydrophilic or hydrophobic SPIO loaded polymeric nano-vesicles injection were more pronounced as compared with that of water-soluble SPIO ($P < 0.05$), but there was no significant difference in signal intensity decrease between the groups of hydrophilic and hydrophobic SPIO-loaded polymeric vesicles injection ($P > 0.05$). The three agents could lead to signal intensity decrease in the liver. The maximum percentage of signal intensity decrease in liver caused by water-soluble SPIO, hydrophobic SPIO loaded and hydrophilic SPIO loaded vesicle were 32.85%, 52.77%, 56.89%, respectively. There was statistical significant difference between these groups ($F = 161.18, P < 0.01$). The groups of injecting hydrophilic and hydrophobic SPIO loaded polymeric nano-vesicles had the more obvious signal decrease than the one with water-soluble SPIO ($P < 0.01$). Hydrophilic SPIO loaded polymeric nano-vesicles exhibited more signal intensity decrease than hydrophobic SPIO loaded polymeric nano-vesicles ($P < 0.01$). All three agents could not lead to T_2 WI signal decrease in the muscle, and there was no significant difference in signal change on T_2 WI among three groups ($F = 0.59, P > 0.05$). **Conclusion** SPIO loaded polymeric nano-vesicles can cause significant T_2 WI signal loss in human colonic carcinoma on MR imaging *in vivo*. It can be used as tumor imaging contrast agents.

【Key words】 Magnetic resonance imaging; Colon neoplasms; Animal experimentation

随着纳米技术和 MR 分子影像的发展与结合, 以超顺磁性氧化铁颗粒 (supraparamagnetic iron oxide, SPIO) 为主要组成部分的 MR 纳米探针有可能成为多种肿瘤诊断的特异性对比剂^[1-2]。目前有学者采用胶束为载体负载 SPIO 制备成纳米粒子实现在体肿瘤的 MR 显像, 囊泡相对胶束有更多的优点, 它具有独特疏水的中心膜和亲水性的内腔双重结构, 可同时负载亲水性 (如药物) 和疏水性物质 (如对比剂), 在肿瘤的显像和治疗方面具有广阔的临床应用前景。此外, 多个 SPIO 颗粒在囊泡内形成致密的团簇结构, 在相同铁浓度下产生比单个 SPIO 粒子更强的 T_2 效应^[3], 这一独特结构是开发高灵敏度 MR 探针的重要基础。结直肠癌的影像诊断已由常规的形态学诊断向功能性成像过渡, 并向分子影像迈进^[4-6]。笔者通过建立荷人结肠癌裸鼠动物模型, 经静脉注射负载 SPIO 聚合物纳米囊泡, 观察其 MR 显像效果。

资料与方法

一、纳米囊泡的制备

单纯 SPIO (直径为 6 nm) 水溶液, 在辛酸亚锡的催化作用下, 端羟基聚乙二醇 (poly ethylene glycol, PEG) 引发 D, L-丙交酯 (D, L-lactic acid, DLLA) 开环发生链式聚合反应, 合成生物可降解共聚物聚乙二醇-聚 D, L-丙交酯 (PEG-PDLLA), 通过多次乳化及溶剂挥散法使 PEG-PDLLA 在水溶液中

自组装成囊泡^[7], 再通过化学反应分别在 PEG-PDLLA 聚合物囊泡中负载油性、水性 SPIO。用粒径仪 (90Plus/BI-MAS, Brookhaven, 美国) 测定 2 种样品的直径, 并用透射电子显微镜 (transmission electron microscopy, TEM) (JEM-2010HR, 日本) 观察其超微结构。

二、实验方法

1. 实验动物和分组: BALB/C 裸鼠, 6~7 周龄, 雄性, 体质量 (22.0 ± 2.3) g; 人结肠癌 Lovo 细胞, 均由中山大学动物中心提供。参阅文献 [8] 建立荷人结肠癌裸鼠模型, 并采用数字表法随机分成 A、B、C 共 3 组, 每组 6 只, 共 18 只。分别从尾静脉注射单纯 SPIO 水溶液、负载油性 SPIO 聚合物纳米囊泡和水性 SPIO 聚合物纳米囊泡。SPIO 的注射剂量为 2.5 mg 铁/kg^[9]。

2. MR 检查方法: 采用 Siemens Magnetom Trio 3.0 T 超导型扫描仪和膝关节 8 通道相控阵线圈。扫描序列及参数: FSE 序列 T_2 WI, TR 4000 ms, TE 111 ms, 回波链长 15, 反转角 150° ; T_2 图 (T_2 map) 序列, TR 2000 ms, TE 30、60、90、120 ms, 反转角 180° 。层厚 2.0 mm, 层间距 0.2 mm, FOV 180 mm × 180 mm, 矩阵 256 × 256, 行横断面和冠状面扫描。裸鼠在麻醉状态下 (4.5% 水合氯醛 2 ml/100 g 腹腔注射) 扫描, 俯卧位头先进, 先行 MR 平扫, 注射对比剂后分别于 0.5、1.0、3.0、6.0、12.0、24.0 和 48.0 h 行 MR 扫描。

在工作站上使用 T₂ mapping 软件分别计算肿瘤、肝脏、肌肉的 T₂ 值。选择肿瘤组织 ROI 时避开坏死组织, ROI 大小、测量层面每次测量时均相同。肝脏 T₂ 值的测量取肝右叶最大切面, 肌肉取右侧大腿最大切面测量。根据公式计算每只模型不同时间点肿瘤、肝脏、肌肉的信号强度下降的百分比, 信号强度下降百分比 = (T' - T₀) / T₀ × 100%, 其中 T' 为不同时间点的 T₂ 值, T₀ 为平扫的 T₂ 值^[9], 再计算各组的平均值绘制信号强度改变曲线。

3. 普鲁士蓝染色: 将肿瘤组织的石蜡切片常规脱蜡至水, 用 2% 亚铁氰化钾和 2% 盐酸水溶液混合液(1:1)染色 5~30 min, 蒸馏水充分水洗, 1% 核固红复染 30~60 s, 经各梯度乙醇脱水, 二甲苯透明, 树胶封固。三价铁呈蓝色, 其他组织呈浅红色。

三、统计学方法

采用统计软件 SPSS 13.0 进行数据分析, 分析各组裸鼠注射对比剂后不同时间点肿瘤、肝脏、肌肉的 T₂ 值下降百分比的差异。多组间比较采用重复测量设计的方差分析, 如多组间的差异有统计学意义, 再采用 Bonferroni 法进行两两比较, P < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

一、纳米囊泡的理化特征

负载油性、水性 SPIO 聚合物纳米囊泡的平均直

径分别为 182.2、191.7 nm。TEM 上, 负载油性 SPIO 聚合物纳米囊泡中油性 SPIO 均匀地分布在囊泡的疏水膜壁上(图 1)。负载水性 SPIO 聚合物纳米囊泡中水性 SPIO 以“团簇”的形式被包裹在囊泡内腔中(图 2)。

二、MR 检查结果

实验各组注射对比剂后不同时间点肿瘤、肝脏、肌肉信号强度下降的平均百分比如表 1 所示。注射单纯 SPIO 水溶液后各时间点扫描, 肿瘤的 T₂WI 信号强度无明显下降。注射负载油性、水性 SPIO 聚合物纳米囊泡后 0.5 h, 肿瘤的 T₂WI 信号强度轻微下降, 1.0~12.0 h 信号强度下降较明显, 24.0 h 后信号强度有恢复(图 3~10)。肝脏在注射 3 种对比剂后 0.5 h 即出现 T₂WI 信号强度下降, 以 1.0~6.0 h 为明显, 24.0 h 后信号强度有恢复。注射 3 种对比剂后, 肌肉的 T₂WI 信号无明显下降。

静脉注射负载油性、水性 SPIO 聚合物纳米囊泡后引起肿瘤 T₂WI 信号强度下降, 两者引起肿瘤信号强度下降最大百分比分别为 11.00%、11.40%; 3 种对比剂均引起肝脏 T₂WI 信号强度下降, 单纯 SPIO 水溶液、负载油性、水性 SPIO 聚合物纳米囊泡引起肝脏信号强度下降的最大百分比分别为 32.85%、52.77%、56.89%。

三、病理结果

注射单纯 SPIO 水溶液的肿瘤细胞内未见蓝色

表 1 各组 6 只实验鼠注射对比剂后不同时间点不同部位信号强度下降百分比结果比较(%, $\bar{x} \pm s$)

组别	MR 平扫			注射后 0.5 h			注射后 1.0 h			注射后 3.0 h		
	肿瘤	肝脏	肌肉	肿瘤	肝脏	肌肉	肿瘤	肝脏	肌肉	肿瘤	肝脏	肌肉
A 组	0	0	0	-0.58 ± 0.16	-12.96 ± 4.23	-1.63 ± 0.71	-2.40 ± 0.84	-30.04 ± 10.11	0.72 ± 0.22	-1.25 ± 0.40	-32.85 ± 12.91	1.16 ± 0.39
B 组	0	0	0	-5.37 ± 1.33	-22.59 ± 7.69	-2.21 ± 0.51	-11.00 ± 3.31	-48.78 ± 13.29	-2.46 ± 0.35	-10.12 ± 2.47	-51.36 ± 13.68	-1.89 ± 0.58
C 组	0	0	0	-4.70 ± 1.10	-21.84 ± 7.78	1.67 ± 0.54	-8.02 ± 1.09	-50.22 ± 12.28	0.16 ± 0.07	-10.48 ± 2.27	-55.15 ± 15.57	-1.44 ± 0.19
组别	注射后 6.0 h			注射后 12.0 h			注射后 24.0 h			注射后 48.0 h		
	肿瘤	肝脏	肌肉	肿瘤	肝脏	肌肉	肿瘤	肝脏	肌肉	肿瘤	肝脏	肌肉
A 组	-0.56 ± 0.21	-30.95 ± 11.39	-1.63 ± 0.55	0.18 ± 0.08	-26.75 ± 8.89	-1.96 ± 0.65	2.23 ± 0.98	-4.86 ± 1.13	3.57 ± 1.24	1.86 ± 0.78	1.44 ± 0.56	2.02 ± 0.92
B 组	-9.81 ± 3.28	-52.77 ± 14.89	1.58 ± 0.61	-8.01 ± 3.19	-42.36 ± 19.92	-0.63 ± 0.23	-4.40 ± 1.29	-29.00 ± 12.14	2.43 ± 0.55	-4.46 ± 1.25	-24.56 ± 7.78	-0.58 ± 0.13
C 组	-11.40 ± 4.32	-56.89 ± 16.64	0.45 ± 0.11	-4.18 ± 1.19	-55.01 ± 17.88	-1.47 ± 0.49	-4.80 ± 1.37	-34.66 ± 13.21	2.89 ± 1.09	-4.02 ± 1.90	-31.73 ± 10.01	1.30 ± 0.24

注: A、B、C 组分别为从尾静脉注射单纯超顺磁性氧化铁(SPIO)水溶液、负载油性 SPIO 聚合物纳米囊泡和水性 SPIO 聚合物纳米囊泡, 每组的动物数均为 6 只。肿瘤的 T₂WI 信号强度改变: 3 组间比较差异有统计学意义(F = 10.96, P < 0.01), 负载油性、水性 SPIO 聚合物纳米囊泡引起的信号下降比单纯 SPIO 水溶液明显(P < 0.05); 而负载油性和水性 SPIO 聚合物纳米囊泡之间差异无统计学意义(P > 0.05)。肝脏的 T₂WI 信号强度改变: 3 组间比较差异有统计学意义(F = 161.18, P < 0.01), 负载油性、水性 SPIO 聚合物纳米囊泡引起的信号下降比单纯 SPIO 水溶液明显(P < 0.01); 负载水性 SPIO 聚合物纳米囊泡比负载油性 SPIO 聚合物纳米囊泡引起的信号下降更明显(P < 0.01)。肌肉的 T₂WI 信号强度改变: 各组间肌肉的信号强度改变的差异无统计学意义(F = 0.59, P > 0.05)

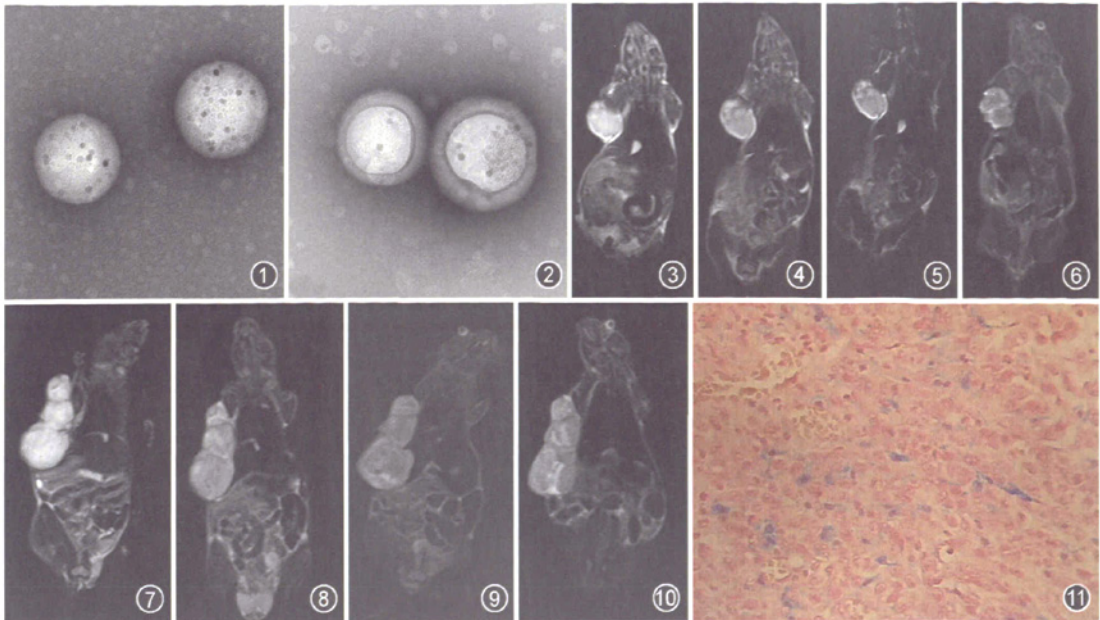


图 1 负载油性超顺磁性氧化铁(SPIO)聚合物纳米囊泡透射电镜图。油性 SPIO 均匀地分布在聚合物囊泡疏水膜壁上 图 2 负载水性 SPIO 聚合物纳米囊泡透射电镜图。水性 SPIO 以“团簇”的形式被包裹在聚合物囊泡内腔中 图 3~6 注射负载水性 SPIO 聚合物纳米囊泡后 T₂WI。图 3 为 MR 平扫 T₂WI,肿瘤呈稍高信号。图 4 为注射对比剂后 0.5 h,肿瘤信号轻度下降。图 5 为注射对比剂后 3.0 h,肿瘤信号较明显下降。图 6 为注射对比剂后 24.0 h,肿瘤信号开始回升 图 7~10 注射负载油性 SPIO 聚合物纳米囊泡后 T₂WI。图 7 为 MR 平扫 T₂WI,肿瘤呈稍高信号。图 8 为注射对比剂后 0.5 h,肿瘤信号轻度下降。图 9 为注射对比剂后 3.0 h,肿瘤信号较明显下降。图 10 为注射对比剂后 24.0 h,肿瘤信号开始回升 图 11 注射负载油性、水性 SPIO 聚合物纳米囊泡,肿瘤细胞内见蓝色颗粒(普鲁士蓝 ×400)

颗粒,而注射负载油性和水性 SPIO 聚合物纳米囊泡的肿瘤细胞质内均见蓝色颗粒(图 11)。

讨 论

一、负载 SPIO 聚合物纳米囊泡对肝脏信号强度的影响

本研究结果显示,静脉注射单纯 SPIO 水溶液和负载 SPIO 聚合物纳米囊泡后肝脏信号强度均降低,以 1.0~6.0 h 之间最明显;随着时间的延长,肝脏信号强度有所回升,这种信号变化规律与临床上常用的菲立磁(Feridex)和瑞素维特(Resovist)一致^[10]。注射相等量的铁时,负载 SPIO 聚合物纳米囊泡比单纯 SPIO 水溶液引起肝脏信号强度下降更明显,说明负载 SPIO 聚合物纳米囊泡比单纯 SPIO 水溶液有更高的 T₂ 弛豫率,主要的原因是 SPIO 被包裹在聚合物囊泡内,在相同单位铁浓度时比单一 SPIO 颗粒产生更高的磁矩,能够增加局部磁场的均匀程度,提高 T₂ 弛豫率。此外,负载水性 SPIO 聚合物纳米囊泡较负载油性 SPIO 聚合物纳米囊泡有更高的弛豫率,主要是由于水性 SPIO 在囊泡内的团簇效应和囊泡中心膜对油性 SPIO 的磁趋向的限制

有关。所以,负载水性 SPIO 聚合物纳米囊泡是一种很有前途的对比剂,进一步改善囊泡内 SPIO 的排列结构,充分利用团簇效应,有望开发出敏感度更高的 MRI 探针。

二、负载 SPIO 聚合物纳米囊泡对肿瘤信号强度的影响

通过静脉注射负载 SPIO 聚合物纳米囊泡使体内肿瘤显影是完全可行的。本研究结果显示,注射单纯 SPIO 水溶液后,肿瘤的 T₂WI 信号强度无明显改变,说明单纯 SPIO 难以进入肿瘤组织,原因是 SPIO 注射到体内主要被网状内皮系统吞噬,或由于直径太小和分子量太小直接被肾脏排泄^[11]。而注射负载 SPIO 聚合物纳米囊泡,却能引起肿瘤的信号强度下降,说明负载 SPIO 聚合物纳米囊泡能进入肿瘤组织内,与普鲁士蓝染色结果一致。单纯 SPIO 水溶液经静脉注射后不能进入肿瘤组织,而负载 SPIO 聚合物纳米囊泡经静脉注射后却能进入肿瘤组织,说明聚合物纳米囊泡对肿瘤组织具有良好的传输效果。Hobbs 等^[12]研究表明,肿瘤新生血管的内皮细胞不连续(其间隙大多在 280~380 nm 之间)。因此,肿瘤的微血管允许大分子(如聚合物纳米粒子)

通过并进入细胞间隙,有利于纳米粒选择性地聚集于肿瘤组织,这就是“渗透与滞留增强效应”(enhanced permeability and retention effect, EPRR)^[13]。本研究中所用合成的负载 SPIO 聚合物纳米囊泡的平均直径分别为 182.2 和 191.7 nm,完全达到 EPRR 的粒径要求。通过 EPRR,负载 SPIO 聚合物纳米囊泡在肿瘤部位获得独特的被动靶向聚集效果。

此外,纳米载体在体内的长循环时间是实现 SPIO 靶向传输的关键因素之一。分子量太小或生物相容性差的聚合物在体内容易被清除^[13]。笔者采用 PEG-PDLLA 共聚物合成囊泡并负载 SPIO,不但能提高 SPIO 在体内的生物相容性,并可以阻碍表面蛋白和其他与囊泡血液循环命运相关的生物组分的吸附。PEG 的亲水嵌段修饰,不仅增加囊泡的分子量,减少肾小球的排泄,还增加囊泡的稳定性,并降低被网状内皮系统的识别从而延长在体内的循环时间^[7,13]。

本研究中肝脏信号强度的改变,证实了负载水性 SPIO 聚合物纳米囊泡比负载油性 SPIO 聚合物纳米囊泡有更高的 T₂ 弛豫率。但在本实验的肿瘤组织中,这种差异性没有反映出来。笔者认为,从普鲁士蓝染色的结果来看,尽管聚合物纳米囊泡能将 SPIO 传输到肿瘤组织,但量还仍然较少。当 SPIO 浓度较低时,负载油性、水性 SPIO 聚合物纳米囊泡的 T₂ 弛豫率无明显差异。注射 3 种对比剂后,肌肉的信号强度无明显降低。这是由于正常组织的血管内皮细胞连接较紧密,负载 SPIO 的聚合物纳米囊泡不能通过。而单纯的 SPIO 在体内基本上被网状内皮系统吞噬或被肾脏直接排出体外。

综上所述,负载 SPIO 聚合物纳米囊泡能引起荷人结肠癌裸鼠中肿瘤的 T₂WI 信号下降,可作为肿

瘤显像的对比剂。

参 考 文 献

- [1] 陈双庆,王培军,李铭华,等. 磁标记大鼠骨髓间充质干细胞活体内移植后向肝癌细胞趋向性迁移的研究. 中华放射学杂志, 2009, 43: 1102-1106.
- [2] Margolis DJ, Hoffman JM, Herfkens RJ, et al. Molecular imaging techniques in body imaging. *Radiology*, 2007, 245: 333-356.
- [3] Lu J, Ma S, Sun J, et al. Manganese ferrite nanoparticle micellar nanocomposites as MRI contrast agent for liver imaging. *Biomaterials*, 2009, 30: 2919-2928.
- [4] 冯仕庭,孙灿辉,彭振鹏,等. 结肠癌 64 排螺旋 CT 多层灌注成像的临床应用. 中华胃肠外科杂志, 2010, 13: 137-140.
- [5] 孙灿辉,冯仕庭,宋敏,等. 64 层螺旋 CT 动态增强扫描对结肠癌肠外浸润判别函数的研究. 中华放射学杂志, 2010, 44: 717-720.
- [6] Lahaye MJ, Engelen SM, Kessels AG, et al. USPIO-enhanced MR imaging for nodal staging in patients with primary rectal cancer: predictive criteria. *Radiology*, 2008, 246: 804-811.
- [7] Deng WJ, Yang XQ, Liang YJ, et al. FC020326-loaded nanoparticle with PEG and PDLLA improved pharmacodynamics of reversing multidrug resistance in vitro and in vivo. *Acta Pharmacol Sin*, 2007, 28: 913-920.
- [8] 冯仕庭,孙灿辉,蔡华崧,等. 建立荷人结肠癌裸鼠移植瘤模型及 MRI 成像检查. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14: 3696-3700.
- [9] 王巧英,苏红莹,林玲,等. 双亲性葡聚糖/氧化铁纳米复合物磁共振造影剂. 科学通报, 2009, 54: 1173-1180.
- [10] Aguirre DA, Behling CA, Alpert E, et al. Liver fibrosis: noninvasive diagnosis with double contrast material-enhanced MR imaging. *Radiology*, 2006, 239: 425-437.
- [11] Alexis F, Rhee JW, Richie JP, et al. New frontiers in nanotechnology for cancer treatment. *Urol Oncol*, 2008, 26: 74-85.
- [12] Hobbs SK, Monsky WL, Yuan F, et al. Regulation of transport pathways in tumor vessels: role of tumor type and microenvironment. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998, 95: 4607-4612.
- [13] Yang X, Deng W, Fu L, et al. Folate-functionalized polymeric micelles for tumor targeted delivery of a potent multidrug-resistance modulator FC020326. *J Biomed Mater Res A*, 2008, 86: 48-60.

(收稿日期: 2010-07-22)

(本文编辑: 张晓冬)