

纳米炭在乳腺癌治疗中的临床应用进展

史曼曼, 陈 创, 李娟娟, 宋俊龙, 孙圣荣

(武汉大学人民医院, 湖北 武汉 430060)

摘要:随着乳腺癌前哨淋巴结活检术在临床的广泛开展, 纳米炭因在前哨淋巴结示踪方面展现了特异性淋巴结染色、显影迅速、检出率高等独特优势而在乳腺癌临床治疗方面广泛应用。研究表明纳米炭可吸附化疗药物进行靶向化疗, 提高化疗疗效同时减少全身副反应, 展现了其在药物治疗方面的应用前景。全文就纳米炭在乳腺癌临床治疗中的应用情况予以综述。

关键词:乳腺癌; 前哨淋巴结活检术; 示踪剂; 纳米炭

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2019)01-0012-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.01.B004

Clinical Application of Nano-Carbon in Treatment of Breast Cancer

SHI Man-man, CHEN Chuang, LI Juan-juan, SONG Jun-long, SUN Sheng-rong

(Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

Abstract: The sentinel lymph node biopsy is widely used in surgical treatment of breast cancer. The nano-carbon, as the third generation tracer for sentinel lymph node has advantages of specific lymph node staining, rapid tracing and high detection rate. In addition, nano-carbon conjugating chemotherapeutic drugs used in target therapy can improve the efficacy of chemotherapy and reduce the systemic side effects. This article reviews the clinical application and the prospects of nano-carbon in treatment of breast cancer.

Subject words: breast neoplasms; sentinel lymph node biopsy; tracer; nano-carbon

国际癌症机构统计, 2012 年有 170 万乳腺癌患者, 至少 52 万人直接死因为乳腺癌^[1]。乳腺癌发病率逐年递增, 发病年龄也日趋年轻化。目前, 淋巴示踪和前哨淋巴结活检术在临床工作中大量开展。而纳米炭作为一种新型淋巴示踪剂, 近年来在消化道肿瘤、妇科肿瘤和乳腺甲状腺手术中广泛应用。

1 纳米炭应用背景

1.1 染色机制

淋巴示踪剂至今已发展到第三代, 第一代是以亚甲蓝、印度墨水为代表的, 其特点为颗粒大、弥散性小、着色不明显且示踪效果欠佳^[2]; 第二代以活性炭为代表, 淋巴趋向性较第一代强, 但由于颗粒大小

不均造成染色不均; 纳米炭作为第三代示踪剂, 以其独特的优势在临床上广泛应用。

纳米炭每个碳颗粒为直径约 21nm 的圆形颗粒, 多个碳颗粒组成平均直径 150nm 的团粒, 该团粒性质稳定。淋巴管内皮间隙 100nm~500nm, 血管内皮间隙 30nm~50nm^[3,4]。所以纳米炭注射在局部组织间隙中, 巨噬细胞将其作为异物吞噬, 随后巨噬细胞进入淋巴管内, 滞留聚集在区域淋巴结处, 使乳腺癌区域淋巴结染成蓝黑色。由于直径原因, 颗粒并不进入毛细血管内; 与此同时, 组织间隙的静水压力大于毛细淋巴管内部压力, 纳米炭混悬液会随着压力差更好地聚集在淋巴系统内, 而不可能进入血管内部。故纳米炭可将淋巴管及淋巴结特异性染色, 便于淋巴示踪以及淋巴摘除。

1.2 安全性分析

纳米炭无毒性、无致畸性, 而且通常情况下纳米炭随肿瘤切除和淋巴结清扫而清除, 很少残留体内。薛芳沁等^[5]关于纳米炭直肠癌中的应用未见不良反

基金项目: 国家自然科学基金(81471781, 81302314)

通信作者: 孙圣荣, 教授, 主任医师, 博士; 武汉大学人民医院乳甲外科主任, 湖北省武汉市武昌区解放路 238 号(430060); E-mail: sun137@sina.com

收稿日期: 2017-11-28; **修回日期:** 2018-02-17

应发生。范林军等^[6]关于纳米炭在乳腺癌 SLNB 应用的安全性分析研究表示, 纳米炭沉积部位未见炎症、过敏反应, 同时对病人的 2 年随访中未见肝肾功能异常的现象。

2 纳米炭在乳腺癌手术中的应用

2.1 纳米炭在前哨淋巴结活检术中的应用

目前, 乳腺癌的主要治疗方式包括手术、化疗、放疗、内分泌治疗以及靶向治疗。手术方式需要根据患者乳腺及腋窝的状态评估做出个体化选择。

自 1977 年 Cabanas^[7]学者在一项关于阴茎背侧淋巴管以及区域淋巴结的研究中首次提出了前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)的概念后, SLN 活检术广泛应用在包括乳腺癌在内的多种恶性肿瘤的诊治中。目前, 针对乳腺癌腋窝水平的处理方式包括腋窝淋巴结清扫术(axillary lymph nodes dissection, ALND)以及前哨淋巴结活检术(sentinel lymph node biopsy, SLNB)。

现临床上用于乳腺癌前哨淋巴结活检术的示踪剂种类繁多, 针对于不同示踪剂的淋巴示踪效果也不尽相同。Niebling 等^[8]关于不同示踪剂在乳腺癌 SLN 示踪效果对比 meta 分析显示, 亚甲蓝组、放射性核素、亚甲蓝与放射性核素联合应用、ICG 以及 ICG 与放射性核素联合应用的检出率分别为 87%、97%、97%、100%和 96%, 假阴性率分别为 2.9%、2.3%、1.7%、2.5%和 3.3%。Wu 等^[9]对比研究纳米炭与亚甲蓝在早期乳腺癌患者中 SLN 检出率分别为 100%、88%, 准确率分别为 96.4%、95.5%, 假阴性率分别为 11.1%、18.8%, 纳米炭组的检出率以及准确率高于亚甲蓝组, 同时假阴性率较低。屠俊浩等^[10]关于亚甲蓝与放射性核素联合应用对比单用纳米炭在乳腺癌 SLN 示踪效果的差异比较中显示, 检出率分别为 95.2%、96.7%, 假阴性率为 0%、6.25%, 纳米炭组的示踪效果不劣于亚甲蓝联合放射性核素组。

众所周知, 亚甲蓝以其材料易得、操作简捷、示踪效果尚可在临床上应用最为普遍。在国内外各项研究及指南中, 亚甲蓝与放射性核素在乳腺癌 SLNB 中联合应用以 97%的准确率被公认为金标准^[11-14]。但国内多项研究发现, 纳米炭的示踪效果远远优于

亚甲蓝, 且 SLN 检出率不低于亚甲蓝联合放射性核素的金标准^[10, 15-18]。优势具体表现在: ①纳米炭相较于亚甲蓝淋巴结染色特异性强、术野清楚、淋巴示踪效果良好; ②纳米炭相对于金标准具有操作简单、无放射性污染、淋巴示踪效果不劣于金标准、操作较为安全。故纳米炭可在临床上乳腺癌 SLNB 中广泛应用, 且效果良好。

2.2 纳米炭在新辅助化疗后前哨淋巴结活检术中的应用

临床上, 为了提高保乳率和大肿块切除率, 部分患者需新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)。目前 ALND 是 NAC 后患者腋窝水平的标准处理方式, 但对于 NAC 后腋窝淋巴结病理完全缓解(pathologic complete response, pCR)的患者, ALND 并不能使患者受益, 反而会降低患者的生活质量。对于 NAC 治疗后 SLN 是否可以代表整个 ALN 状态存在争议。Yagata 等^[19]研究认为 SLN 不能代表整个 NAC 后整个 ALN 状态; Headon、Rebollo-Aguirre 等^[20, 21]研究认为针对于 NAC 后患者的腋窝状态 SLN 是可以代表的。赵玲、刘旭等^[22, 23]学者认为, SLNB 是对于 NAC 后 cNO 患者在不影响生存期的前提下提高生活质量的重要选择。

Choy 等^[24]研究表明, 针对 NAC 前 ALN 穿刺活检已证实有癌转移的淋巴结, 可将 Spot™(碳粉混悬液)注入证实转移的 ALN 内, 将转移 ALN 标记, 更好地提高 SLNB 准确率。故对于先行 NAC 后行手术治疗的乳腺癌患者, 纳米炭可用于 NAC 治疗后行 SLNB 时淋巴示踪, 是否也为治疗前行 ALN 穿刺活检时注入淋巴结, 以便 NAC 术后中对癌转移淋巴的寻找提供可能性。

2.3 纳米炭在前哨淋巴结活检术中的问题探究

2.3.1 纳米炭的注射部位

目前, 关于乳腺癌 SLNB 中示踪剂的注射部位未有统一论。现临床上常见的注射部位为乳晕 4 点皮下注射以及肿块边缘注射, 亚甲蓝还见肿块切除后残腔内注射。张珍等^[25]对比研究纳米炭注射部位不同的淋巴染色差异, 在乳晕周围以及肿块边缘的淋巴检出率分别为 96.1%、65.3%, 表明乳晕区注射纳米炭在不增加手术并发症的前提下淋巴示踪效果优于肿块边缘注射, 可能与乳晕区域淋巴网络较肿块周边丰富有紧密关系。

2.3.2 纳米炭的注射时间

注射时机的选择对于 SLNB 至关重要, 注射时间过短造成淋巴结未能黑染, 过长使非前哨染色。目前对于纳米炭的注射时间未有统一定论, 多数研究是在术前 15~30min 注射纳米炭, 效果较好^[26-28]。赵丽娟等^[29]对比术前一天注射纳米炭与麻醉诱导后注射的差异, 结论显示无统计学差异, 且麻醉诱导后注射患者痛苦小。故临床上一般为至少术前 15min 注射。

3 纳米炭在乳腺癌载药化疗中的应用

纳米技术以其独特的物理化学性质成为癌症诊断与治疗的热门工具, 近年来关于纳米炭携带抗肿瘤药物的研究层出不穷, 着重点在于纳米炭有很强的淋巴趋向性, 其中针对消化道肿瘤的研究居多^[30-33]。姚志伟等^[34]关于纳米炭结合紫杉醇制备的药物实验研究发现, 新性药物具有稳定性高的前提下提高了肿瘤细胞的摄药率。总结关于纳米技术联合药物靶向治疗乳腺癌的各类研究^[35-38], 纳米材料由于颗粒大小优势决定了其是天然非免疫原性物质, 具有其独特优势, 包括: ①提高抗癌药物的亲水性; ②跨越细胞屏障后高效将药物递送到肿瘤部位; ③将具有示踪和成像可能性的抗癌药物的靶向递送, 但是对于纳米材料的物理优势也带来了相应的客观问题, 包括药物代谢、载体材料排泄和远期安全性评估。

4 结语及展望

纳米炭作为第三代示踪剂, 具有独特的淋巴趋向性, 且操作简单、术野清晰, 在临床上广泛应用; 另一方面, 对于 NAC 患者, 纳米炭在治疗前的淋巴结经皮穿刺活检时注入, 便于后续手术的淋巴追踪; 同时纳米炭在靶向化疗的研究中有巨大前景。

但纳米炭在 SLNB 中的应用仍存在一些问題, 这些问題也同时反映在其他示踪剂上。针对于外上象限的乳腺癌患者, 其 SLN 检出率较其他部位乳腺癌低, 可能与肿块影响淋巴回流有关^[39]; 同时, 针对于保乳患者, 乳晕处皮下注射染色剂势必存在色素沉着问题, 部分患者随访 2 年, 色素沉着问题仍然存在^[6]; 另外, SLNB 与外科操作者的学习曲线有直接相关性。

针对于示踪剂存在的局限性, 我们考虑到淋巴管向乳头汇聚的解剖基础, 是否可以将乳头深部注射染色剂示踪 SLN 作为一个新的选择, 一方面可以提高外上象限乳腺癌患者的 SLN 检出率; 另一方面解决了乳晕注射的色素沉着问题。基于这些考虑, 目前我们也进行一些尝试, 选择纳米炭乳头深部注射。新探索的注射部位罕见色素沉着, 当肿块位于外上象限时影响极小, 同时示踪效果也不亚于传统注射部位。另外我们认为, 乳晕皮下或皮内注射需要医生的临床经验, 而乳头深部注射理论上可以缩短学习曲线。至于乳头深部注射的可行性依然需要更多的临床数据验证与支持。

另外, 临床工作对于示踪剂的要求为操作简单方便的同时, 最大程度地降低假阴性率, 我们更期望靶向示踪在 SLN 中的应用。吖啶菁绿 (ICG) 耦联利妥昔单抗进行荧光靶向定位^[40], 目前该研究尚在动物阶段; 也有巨噬细胞靶向示踪 (ICG: MSA) 在食管癌、腔镜下头颈手术中研究的报道^[41, 42]。多见研究为 ICG 的靶向示踪, 是否纳米炭也存在靶向示踪的可能性仍需更多的研究与探索。

参考文献:

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] Hagiwara A, Takahashi T, Sawai K, et al. Lymph nodal vital staining with newer carbon particle suspensions compared with India ink: experimental and clinical observations[J]. Lymphology, 1992, 25(2): 84-89.
- [3] Yang F, Jin C, Yang D, et al. Magnetic functionalised carbon nanotubes as drug vehicles for cancer lymph node metastasis treatment[J]. Eur J Cancer, 2011, 47(12): 1873-1882.
- [4] Ge J, Yan B, Cao XC. Comparison of sentinel lymph node detection by methylene blue and carbon nanoparticle suspension injection in early breast cancer [J]. Chin J Oncol, 2011, 33(3): 226-228. [葛洁, 颜博, 曹旭晨, 等. 纳米炭混悬注射液与亚甲蓝注射液在早中期乳腺癌前哨淋巴结活检中的应用[J]. 中华肿瘤杂志, 2011, 33(3): 226-228.]
- [5] Xue FQ, Chen HY, Xu C, et al. Application of carbon nanoparticles on the detection of lymph nodes in radical resection for colorectal cancer[J]. Chinese Journal of Medical Physics, 2015, 32(4): 490-492, 502. [薛芳沁, 陈鸿源, 许超, 等. 纳米炭示踪在结直肠癌根治术淋巴结检出中的应用[J]. 中国医学物理学杂志, 2015, 32(4): 490-492, 502.]

- [6] Fan LJ,Zhong L,Guo DY,et al. Effect and safety of carbon nanoparticles dyeing in axillary lymph node dissection of breast cancer [J]. Chin J Breast Dis (Electronic Edition), 2010,4(3):313-321.[范林军,钟玲,郭德玉,等.纳米炭对乳腺癌腋窝淋巴结示踪效果及其安全性的初步研究[J].中华乳腺病杂志(电子版),2010,4(3):313-321.]
- [7] Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma[J]. Cancer,1977,39(2):456-466.
- [8] Niebling MG,Pleijhuis RG,Bastiaannet E,et al. A systematic review and meta-analyses of sentinel lymph node identification in breast cancer and melanoma,a plea for tracer mapping[J]. European Journal of Surgical Oncology (EJSO),2016,42(4):466-473.
- [9] Wu X,Lin Q,Chen G,et al. Sentinel lymph node detection using carbon nanoparticles in patients with early breast cancer[J]. PLoS One,2015,10(8): e0135714.
- [10] Tu JH,Zhang H,Lu YH,et al. Feasibility of nanogate carbon as agent for sentinel lymph node biopsy in early breast cancer patients[J]. Chin J ExpSurg,2015,32(12): 3147-3150.[屠俊浩,张浩,陆奕含,等.纳米碳悬液在乳腺癌前哨淋巴结活检中的应用[J].中华实验外科杂志,2015,32(12):3147-3150.]
- [11] Radovanovic Z,Golubovic A,Plzak A,et al. Blue dye versus combined blue dye-radioactive tracer technique in detection of sentinel lymph node in breast cancer [J]. European Journal of Surgical Oncology (EJSO),2004,30(9): 913-917.
- [12] Bakhtiar N,Jaleel F,Moosa FA,et al. Sentinel lymph node identification by blue dye in patients with breast carcinoma[J]. Pak J Med Sci,2016,32(2):448-451.
- [13] Varghese P,Mostafa A,Abdel-Rahman AT,et al. Methylene blue dye versus combined dye-radioactive tracer technique for sentinel lymph node localisation in early breast cancer [J]. European Journal of Surgical Oncology (EJSO),2007,33(2): 147-152.
- [14] Shao ZM,Fan JJ. Interpretation of "guideline and standard for the diagnosis and treatment of breast cancer by Chinese Anti-Cancer Association (2015 edition)":surgical section[J]. Chin J Breast Dis(Electronic Edition),2016,10(1):1-5.[邵志敏,李俊杰. 2015版《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范》:外科部分解读[J].中华乳腺病杂志(电子版),2016,10(1):1-5.]
- [15] Zhang YS,Liang QK,Zhong L,et al. Evaluation of the tracing effect of carbon nanoparticles and methylene blue combined with 99Tcm-sulfurcolloid in endoscopic sentinel lymph node biopsy for breast cancer [J].Chin J Breast Dis (Electronic Edition),2015,9(4):231-235.[张永松,梁全琨,钟玲,等.纳米炭和亚甲蓝联合核素示踪法在腔镜乳腺癌前哨淋巴结活组织检查中的对照研究[J].中华乳腺病杂志(电子版),2015,9(4):231-235.]
- [16] Chen Z,Qin QH,Lian B,et al. Clinical research of carbon nanoparticles suspension and methylene blue in sentinel lymph node biopsy for breast cancer [J].The Practical Journal of Cancer,2015,30(9):1320-1323.[陈智,覃庆洪,练斌,等.纳米炭混悬液与美蓝在乳腺癌前哨淋巴结活检中的应用研究 [J].实用癌症杂志,2015,30(9):1320-1323.]
- [17] Wu Y,Zhou Y,Yang GS,et al. Application analysis of carbon nanoparticles suspension in sentinel lymph node biopsy for breastcancer [J]. J ClinSurg,2015,23(7):511-513.[吴燕,周毅,杨贵森,等. 纳米炭混悬液在乳腺癌前哨淋巴结活检中的应用分析[J]. 临床外科杂志,2015,23(7):511-513.]
- [18] Wang L,Chen X,Zhao CG,et al. Application of nano-carbon to the sentinel lymph node biopsy for breast cancer [J]. Chin J Clin Oncol Rehabil,2017,24(1):49-51.[王雷,陈旭,赵成功,等.纳米碳在乳腺癌前哨淋巴结活检中的应用[J]. 中国肿瘤临床与康复,2017,24(1):49-51.]
- [19] Yagata H,Yamauchi H,Tsugawa K,et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in cytologically proven node-positive breast cancer [J]. Clinical Breast Cancer,2013,13(6):471-477.
- [20] El HCH,Headon H,Kasem A,et al. Refining the performance of sentinel lymph node biopsy post-neoadjuvant chemotherapy in patients with pathologically proven pre-treatment node-positive breast cancer:an update for clinical practice[J]. Anticancer Res,2016,36(4):1461-1471.
- [21] Rebollo-Aguirre AC,Gallego-Peinado M,Sanchez-Sanchez R,et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with operable breast cancer and positive axillary nodes at initial diagnosis[J]. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol,2013,32(4):240-245.
- [22] Zhao L,Chen WL,Xu ZN. Clinical significance of axillary sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy[J]. Chin J Clin Oncol Rehabil, 2013,20(3):242-244.[赵玲,陈文林,徐忠能.乳腺癌新辅助化疗后前哨淋巴结活检的临床意义[J].中国肿瘤临床与康复,2013. 20(3):242-244.]
- [23] Liu X,Pang D. Research progress of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant therapy in breast cancer [J]. Modern Oncology,2017,25(8):1336-1340.[刘旭,庞达. 乳腺癌新辅助治疗后前哨淋巴结活检术应用的研究进

- 展[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(8): 1336-1340.]
- [24] Choy N, Lipson J, Porter C, et al. Initial results with preoperative tattooing of biopsied axillary lymph nodes and correlation to sentinel lymph nodes in breast cancer patients[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(2): 377-382.
- [25] Zhang Z, Zhang XH, Zhao LJ, et al. Effect of carbon nanoparticles dyeing on axillary lymph node dissection in modified radical mastectomy for breast cancer[J]. *Chin J Bases Clin General Surg*, 2014, 21(9): 1130-1133.[张珍, 张晓红, 赵丽娟, 等. 纳米炭在乳腺癌改良根治术中淋巴示踪效果的临床研究[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2014, 21(9): 1130-1133.]
- [26] Wu Y, Zhou Y, Yang GS, et al. Application analysis of carbon nanoparticles suspension in sentinel lymph node biopsy for breast cancer [J]. *J Clin Surg*, 2015, 23(7): 511-513.[吴燕, 周毅, 杨贵森, 等. 纳米炭混悬液在乳腺癌前哨淋巴结活检中的应用分析[J]. 临床外科杂志, 2015, 23(7): 511-513.]
- [27] Gao W, Guo WB. Application of carbon nanoparticle suspension injection into the mammary gland in the sentinel lymph node biopsy for breast cancer[J]. *Practical Pharmacy And Clinical Remedies*, 2013, 16(3): 187-189. [高伟, 郭文斌. 纳米碳示踪剂在乳腺癌腋窝前哨淋巴结活检中的应用[J]. 实用药物与临床, 2013, 16(3): 187-189.]
- [28] Zou WW, Bai Y, Wang XL, et al. Comparison between indocyanine green fluorescence imaging plus methylene blue and plus carbonnanoparticles suspension injection for sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients [J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2017, 33 (11): 1857-1860.[邹伟伟, 白玉, 王希龙, 等. 吲哚菁绿荧光成像联合亚甲蓝与纳米炭在乳腺癌前哨淋巴结活检中的对比[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(11): 1857-1860.]
- [29] Zhao LJ, Zhang XH, Zhang Z, et al. A comparative study of the timing of carbon injection before modified radical mastectomy for breast cancer [J]. *Sichuan Medical Journal*, 2016, 37(6): 609-612. [赵丽娟, 张晓红, 张珍, 等. 乳腺癌改良根治术前纳米炭注射时机的对比研究 [J]. 四川医学, 2016, 37(6): 609-612.]
- [30] Wang CX, Wu L, Zheng YQ, et al. Research progress of nanomedicine for lung cancer [J]. *Medical Recapitulate*, 2017, 23(2): 311-317. [王彩霞, 乌兰, 郑源强, 等. 纳米药物在肺癌治疗中的研究进展[J]. 医学综述, 2017, 23(2): 311-317.]
- [31] Zhou X, Han J, Wu YF, et al. Research progress on the application of nanotechnology in tumor targeting diagnosis and treatment [J]. *E-J Transl Med*, 2017, 4(2): 10-15.[周雪, 韩俊, 吴一凡, 等. 纳米技术在肿瘤靶向诊疗中的应用研究进展[J]. 转化医学电子杂志, 2017, 4(2): 10-15.]
- [32] Yang F, Jin C, Yang D, et al. Magnetic functionalised carbon nanotubes as drug vehicles for cancer lymph node metastasis treatment[J]. *European Journal of Cancer*, 2011, 47(12): 1873-1882.
- [33] Ji S, Liu C, Zhang B, et al. Carbon nanotubes in cancer diagnosis and therapy [J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*, 2010, 1806(1): 29-35.
- [34] Yao ZW, Tai KY, Wang YC, et al. The present situation and prospect of nano-paclitaxel in the treatment of breast cancer [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2016, 16(21): 4177-4180.[姚志伟, 泰科宇, 王宇翀, 等. 纳米紫杉类药物在乳腺癌治疗中的研究现状[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(21): 4177-4180.]
- [35] Cao X, Deng W, Fu M, et al. Seventy-two-hour release formulation of the poorly soluble drug silybin based on porous silica nanoparticles; in vitro release kinetics and in vitro/in vivo correlations in beagle dogs [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2013, 48(1-2): 64-71.
- [36] Ghaffarian R, Bhowmick T, Muro S. Transport of nanocarriers across gastrointestinal epithelial cells by a new transcellular route induced by targeting ICAM-1 [J]. *J Control Release*, 2012, 163(1): 25-33.
- [37] Nie S. Understanding and overcoming major barriers in cancer nanomedicine[J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2010, 5(4): 523-528.
- [38] Lee JJ, Saiful YL, Che ACA. A review on current nanomaterials and their drug conjugate for targeted breast cancer treatment[J]. 2017, 12: 2373-2384.
- [39] Xu T, Fan YL, Huang JW, et al. Influencing factors of sentinel lymph node biopsy in upper quadrant breast cancer by blue dye method [J]. *Guizhou Medical Journal*, 2016, 40(7): 767-768. [徐泰, 范苑林, 黄杰文, 等. 外上象限乳腺癌蓝染法前哨淋巴结活检术的影响因素分析[J]. 贵州医药, 2016, 40(7): 767-768.]
- [40] Cong BB, Sun X, Song XR, et al. Preparation study of indocyanine green-rituximab: a new receptor-targeted tracer for sentinel lymph node in breast cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(30): 47526-47535.
- [41] Park YM, Quan YH, Kwon KH, et al. Endoscopic sentinel lymph node biopsy using indocyanine green-neomannosyl human serum albumin [J]. *Laryngoscope*, 2018, 128 (4): 135-140.
- [42] Kim HK, Quan YH, Oh Y, et al. Macrophage-targeted indocyanine green-neomannosyl human serum albumin for intraoperative sentinel lymph node mapping in porcine esophagus[J]. *Ann Thorac Surg*, 2016, 102(4): 1149-1155.