

基于 HMSN 载药系统的 NVP 联合 DOX 靶向治疗卵巢癌

郭欣¹, 蔡云朗^{2*}, 任慕兰²

(¹东南大学医学院临床医学系, 江苏 南京 210009; ²东南大学附属中大医院妇产科, 江苏 南京 210009)

[摘要] **目的:**构建中空介孔二氧化硅纳米(hollow mesoporous silica nanoparticles, HMSN)复合载药系统靶向作用于卵巢癌细胞, 评估此复合药物运载系统的作用, 探究胰岛素样生长因子 1 受体(insulin-like growth factor receptor, IGF-1R)特异性抑制剂 NVP 通过 HMSN 运载系统联合阿霉素(doxorubicin, DOX)对卵巢癌的治疗效果。**方法:**在 HMSN 表面修饰羧基, 通过机械搅拌和静电吸引作用加载 DOX 和荧光 NVP 构建 HMSN 复合载药系统; 采用透射电镜、红外光谱仪、Zeta 电位等方法表征此载药系统; 检测 HMSN 载药系统中 DOX 和荧光 NVP 在不同 pH 值环境中的释放率; 通过荧光共聚焦显微镜观察药物运载系统不同时间点细胞中的聚集情况; 将实验分为 HMSN-DOX-NVP 组、HMSN-DOX 组和游离对照组, 分别作用于卵巢癌 SKOV-3 细胞株, MTT 法检测 3 组细胞的抑制率, 并通过流式细胞仪检测 3 组细胞的凋亡率。**结果:**HMSN 在修饰羧基之前所带电荷为-22.3 mV, 在其表面修饰羧基后, HMSN 所带负电荷增多至-44.9 mV; HMSN 负载药物后, 其形态和粒径均未发生改变; HMSN 复合载药系统所处环境的 pH 值逐渐降低时, DOX 和荧光 NVP 的释放率逐渐升高; HMSN-DOX-NVP 及 HMSN-DOX 可在细胞中聚集, 并可随着作用时间的延长逐渐渗透进入胞核释放药物。HMSN-DOX-NVP 组的细胞凋亡率和抑制率均高于 HMSN-DOX 组和游离对照组($P<0.05$)。**结论:**HMSN 复合载药系统通过非特异性的内吞途径可以良好聚集在胞中释放药物并可保证药物活性, NVP 联合 DOX 可提高 DOX 对卵巢癌细胞的杀伤率并实现针对 IGF-1R 的靶向抑制。

[关键词] 卵巢癌; 中空介孔二氧化硅纳米; 阿霉素; NVP

[中图分类号] R737.31

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2017)09-1093-06

doi:10.7655/NYDXBNS20170905

NVP combined with DOX targeted therapy for ovarian cancer based on HMSN drug delivery system

Guo Xin¹, Cai Yunlang^{2*}, Ren Mulan²

(¹Department of Clinical Medicine, Medical College of Southeast University, Nanjing 210009; ²Department of Obstetrics and Gynecology, the Affiliated Zhongda Hospital of Southeast University, Nanjing 210009, China)

[Abstract] **Objective:** We sought to construct hollow mesoporous silica nanoparticles(HMSN) compound drug delivery system, which can target ovarian cancer cells, and to assess the effect of this drug delivery system as well as explore the treatment effect of insulin-like growth factor receptor(IGF-1R) specific inhibitor NVP combined with doxorubicin(DOX) by HMSN delivery system. **Methods:** We modified carboxyl on the surface of HMSN, then loaded DOX and fluorescent NVP through mechanical mixing and the electrostatic attraction. The compound drug system was characterized by TEM, infrared spectrometer and Zeta potential. The drug release rates of DOX and fluorescence NVP were detected in different pH environment. Drug delivery system gathered in cells was observed by immunofluorescence laser scanning confocal microscope at different times. We divided this experiment into HMSN-DOX-NVP group, HMSN-DOX group and the control group, and acted on SKOV-3 cells respectively. Cell apoptosis rates and cell inhibition rates in there three groups were detected by flow cytometry. **Results:** Zeta potentially showed that the charge of HMSN was about -22.3 mV before modified carboxyl, and the charge of HMSN raised to -44.9 mV after modified carboxyl. The size and shape of HMSN were not changed after loaded drugs observed by TEM. The drug release rates of DOX and fluorescence NVP were gradually increased with the environmental pH value gradually reduced. HMSN-DOX-NVP and HMSN-DOX gathered in cells and gradually infiltrated into the nucleus with the prolongation of time. The cell apoptosis rate and MTT inhibition rate of the HMSN-DOX-NVP group were higher than

[基金项目] 江苏省妇幼保健科研项目(F201351)

*通信作者(corresponding author), E-mail: ylseu63@sohu.com

those of the HMSN-DOX group and the free control group ($P<0.05$). **Conclusion:** HMSN compound drug delivery system can be well gathered in cytoplasm mainly through nonspecific endocytosis and ensure pharmacological activity of the released drugs simultaneously. NVP combine with DOX can improve the killing rate of DOX for cancer cells and achieve targeted inhibition of IGF-R.

[Key words] ovarian cancer; hollow mesoporous silica nanoparticles; doxorubicin; NVP

[Acta Univ Med Nanjing, 2017, 37(09): 1093-1098]

卵巢癌是女性常见的恶性肿瘤,患者5年生存率在35%左右,预后极差。目前临床应用于卵巢癌的化疗药物很多,但均缺乏明显的特异性,并且许多药物有溶解度低、易被清除、不良反应大等不足,明显影响药效。为提高化疗效果,靶向治疗一直是肿瘤治疗的研究焦点,对于肿瘤细胞的靶向治疗,需选择有效靶点和适宜靶向作用途径。研究已证实胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)信号轴能促进肿瘤细胞增殖,增强肿瘤细胞的抗凋亡能力^[1]。IGF信号轴可通过激活多条信号通路,调节相关基因表达,促进卵巢癌细胞完成细胞周期转换,因此可通过阻断IGF信号轴来抑制卵巢癌细胞的增殖,延长临床缓解期。NVP-AEW541(以下简称NVP)是胰岛素样生长因子1受体(insulin-like growth factor receptor, IGF-1R)特异性的抑制剂,可阻断IGF-1R从而抑制IGF信号轴的作用,联合常规化疗药物可增强肿瘤细胞对药物的敏感性。但NVP的低溶解度会影响药效的发挥,本研究将结合纳米运输系统探究改善NVP联合常规化疗药物促进肿瘤细胞凋亡的可行性方法。

采用微载体靶向肿瘤细胞结合定向药物释放系统,实现对于肿瘤组织的靶向和多药联合作用,是目前基于纳米材料的肿瘤研究热点。正常组织血管内皮细胞间隙约为2 nm,肿瘤组织中血管内皮细胞间隙扩大至100~400 nm^[2]。因此粒径在几十纳米的介孔二氧化硅微球可以透过肿瘤组织血管,在肿瘤组织中得到富集,而不会渗透到正常组织中。同时肿瘤组织的淋巴排泄系统不够完善,纳米粒子可在肿瘤组织中停留较长时间,而不会被清除^[3],称为肿瘤组织的增强渗透和保留(enhanced permeability and retention, EPR)效应,此效应是纳米粒子被动靶向的基础^[4]。本研究采用表面带游离羟基的中空介孔二氧化硅纳米(hollow mesoporous silica nanoparticles, HMSN),其具有良好的组织亲和性,无毒且化学性质稳定。利用循环系统靶向至肿瘤病灶,通过逐渐降低的pH值,设计“开关”调控化疗药物释放,使药物只在局部聚集,极大程度降低化疗药物的不良反应,并减缓耐药。

1 材料和方法

1.1 材料

HMSN,直径50 nm,购自安徽鑫磊粉体科技有限公司;荧光NVP、阿霉素(doxorubicin, DOX)由南京凯基生物公司提供。人卵巢上皮细胞癌SKOV-3细胞株购自南京凯基生物公司。

1.2 方法

1.2.1 HMSN羧基官能团修饰

将10 mg HMSN分散在无水乙醇中,超声震荡10 min,在机械搅拌下加热至80 ℃,加入N-(三甲氧基硅丙基)乙二胺三乙酸钠盐100 μL,在充分冷凝回流下磁力搅拌24 h,待体系冷却至室温,离心分离,分别用乙醇和去离子水反复离心洗涤3遍,即得到表面被-COOH修饰的HMSN。

1.2.2 HMSN-COOH包载阿霉素和荧光NVP

精确称量2 mg DOX溶于pH7.4的10 mL PBS中,混匀后加入10 mg HMSN-COOH,磁力搅拌过夜,离心收取上清液和HMSN-DOX。加入PBS冲洗HMSN-DOX,再次离心收集。取0.5 mg荧光NVP分散在pH8.0的PBS中并重悬HMSN-DOX,定容到10 mL,加入磁珠在磁力搅拌器上搅拌24 h。搅拌结束后,分装在EP管中以5 000 r/min离心5 min,10 mL PBS重悬置于4 ℃冰箱备用。

1.2.3 DOX包封率及载药量的测定

利用pH7.4的PBS配置100 μg/mL的DOX母液,稀释母液至50.0、40.0、30.0、20.0、10.0、5.0、2.5 μg/mL的工作液。480 nm波长检测上述工作液的吸光度,PBS为空白对照,以吸光度(Y)对DOX浓度(X)进行线性回归,并得到回归方程。检测1.2.2上清液和HMSN-DOX冲洗液的吸光度,根据回归方程,计算DOX的含量,根据公式计算包封率和载药量:包封率=包入HMSN的药量/投药总量;载药量=包入HMSN的药量/(载体质量+包裹药物质量)。

1.2.4 不同pH值条件HMSN-DOX-NVP中DOX的释放

按1.2.2中的方法制备HMSN-DOX-NVP,取5 mg

以每组 1 mg 分别重悬在 pH7.4、6.5、5.5、4.5 的 10 mL PBS 中,室温下每间隔 20 h 每组取 1 mL 上清液检测吸光度值,直到 120 h,实验重复 3 次,取各点吸光度值的均值,计算各组的 DOX 释放率,每次取样后均补充等量 PBS。

1.2.5 荧光 NVP 包封率及载药量的测定

配置 0.5 mg/mL 的荧光 NVP 母液,稀释至 100、80、60、40、20、10 $\mu\text{g/mL}$ 的荧光 NVP 工作液。270 nm 波长检测上述各浓度标准液的吸光度,DMSO 为空白对照,以吸光度(Y)对荧光 NVP 浓度(X)进行线性回归,得到回归方程。取 1 mg 的 HMSN-DOX-NVP 真空烘干,再置于 DMSO 中,充分溶解其中的荧光 NVP。离心分离后用紫外线定量 HMSN 中的 NVP 含量,计算包封率及载药量。

1.2.6 不同 pH 值条件下 HMSN-DOX-NVP 中荧光 NVP 的释放

分别配制 pH7.4、6.5、5.5、4.5 的 PBS,各取 HMSN-DOX-NVP 1 mg 分散在上述 PBS 中,室温下每间隔 10 h 取各组上清液,真空干燥后用 DMSO 溶解检测其吸光度值,直到 80 h,实验重复 3 次,取各点吸光度值的均值,计算各组荧光 NVP 的释放率,每次取样后均补充等量 DMSO。

1.2.7 表征

红外光谱检测 HMSN 修饰的羧酸基团,透射电镜观察 HMSN 和 HMSN-COOH 纳米微球的形态和分散性。Zeta 电位观察 HMSN 及在不同酸碱环境中 HMSN-COOH 的电荷变化情况。

1.2.8 共聚焦显微镜观察细胞

调整 SKOV-3 浓度为 5×10^5 个/mL,种在小皿中,加入 200 μL HMSN-DOX-NVP,作用 1、2、3 h 后去除培养基,PBS 冲洗 2 次后加入 2 $\mu\text{g/mL}$ Hoechst33342 100 μL 铺满孔底。染色 15 min,PBS 冲洗 3 遍上机检查。

1.2.9 流式检测各组细胞凋亡

各取 1 mg HMSN-DOX-NVP 和 HMSN-DOX 样品分散于 1 mL PBS,待细胞贴壁后 HMSN-DOX-NVP 组和 HMSN-DOX 组各加 200 μL 。设游离药物处理的游离对照组,直接加入与 HMSN-DOX-NVP 组包封量相等的 DOX 和荧光 NVP。2 h 后去除培养基,PBS 漂洗细胞 2 次,胰酶消化收集细胞,500 μL Binding Buffer 悬浮细胞。加入 5 μL Annexin V-FITC 混匀后再加入 5 μL PI,混匀。室温避光反应 5~15 min,用流式细胞仪检测细胞凋亡情况。

1.2.10 MTT 法检测 3 组细胞活力

细胞消化、计数、配制成浓度为 5×10^4 个/mL 的细胞悬液,96 孔细胞培养板中每孔加入 100 μL 细胞悬液;将 96 孔细胞培养板置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 培养箱中培养 24 h;3 组分别加入 100 μL HMSN-DOX-NVP、HMSN-DOX 及与 100 μL HMSN-DOX-NVP 包封量相同的 NVP 和 DOX;将 96 孔细胞培养板置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 培养箱中培养 8 h 后进行 MTT 染色,测定 490 nm 处的吸光度值。

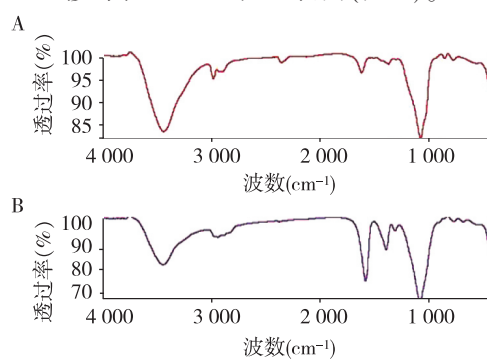
1.3 统计学方法

应用 SPSS17.0 软件分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组数据比较采用 *t* 检验,率的比较采用 χ^2 检验,以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 红外光谱检测结果

红外光谱表征 HMSN 及有机官能团 COOH,400~1 400 cm^{-1} 光谱区的谱峰主要是硅氧四面体的骨架振动谱带,1 104 cm^{-1} 宽而强的吸收峰是 Si-O-Si 的不对称伸缩振动峰,3 430 cm^{-1} 处的宽峰为氨基的振动吸收峰。除显示出纳米二氧化硅的特征外,在谱图上能够清楚看到属于羧酸官能团特殊的吸收峰:在 1 596 cm^{-1} 和 1 412 cm^{-1} 分别出现羧基的不对称伸缩振动峰和对称伸缩振动峰^[5]。证明 COOH 已修饰在 HMSN 孔道表面(图 1)。



1 596 cm^{-1} 和 1 412 cm^{-1} 两处出现羧基的不对称伸缩振动峰和对称伸缩振动峰,证实-COOH 已修饰在 HMSN 孔道表面。

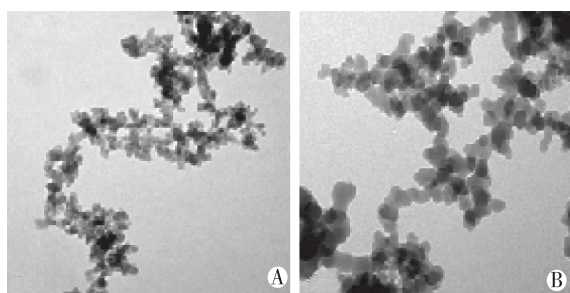
图 1 HMSN(A)和 HMSN-COOH(B)红外光谱图
Figure 1 Infrared spectrogram of HMSN(A) and HMSN-COOH(B)

2.2 透射电镜检测结果

利用透射电镜观察修饰羧酸的 HMSN,可以发现 HMSN-COOH 依然保持了原有的球形形态和尺寸(图 2)。

2.3 Zeta 电位检测结果

pH8.0 时 HMSN 所带电荷为-22.3 mV,HMSN 在



A:HMSN (×150 000); B:HMSN-COOH(×200 000)。

图 2 HMSN 和 HMSN-COOH 在透射电镜下的形态

Figure 2 Images of HMSN and HMSN-COOH under TEM

修饰-COOH 后,粒子所带的负电荷增多(-44.9 mV),更易通过静电吸引负载 DOX。逐渐降低溶液 pH 值时,HMSN-COOH 孔道中的羧酸基团质子化,与 DOX 间的静电作用减弱,DOX 的释放速度明显加快(图 3)。

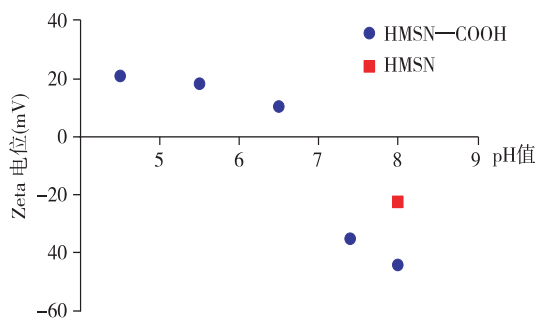


图 3 不同 pH 值 PBS 中 HMSN 及 HMSN-COOH 的 Zeta 电位

Figure 3 Zeta potential of HMSN and HMSN-COOH in PBS with different pH values

2.4 DOX 的包封率和载药量

根据不同浓度 DOX 对应的吸光度值得到 DOX 浓度的回归方程为 $Y=0.032 \times X+0.071 (R^2=0.998)$ 。冲洗液的吸光度值过低,则利用上清液的吸光度值并根据回归方程得到 DOX 的浓度为 0.126 mg/mL,则包入 HMSN 中的药量为 0.74 mg。对应相应公式,得到包封率为 37.00%,载药量为 6.17%。

2.5 不同 pH 值条件 HMSN-DOX-NVP 的 DOX 释放率

在不同 pH 条件下,DOX 的释放速度不同,在偏碱性的环境中 DOX 基本不释放,当 pH 值小于 7.4 后,DOX 的释放速度明显加快($P<0.05$),并随着环境 pH 值的降低,DOX 的释放率逐渐升高(图 4)。

2.6 荧光 NVP 的包封率和载药量

根据不同荧光 NVP 浓度对应的吸光度值,得到荧光 NVP 和吸光度值间的回归方程为 $Y=0.0681 \times X (R^2=0.991)$ 。1 mg HMSN-DOX-NVP 中包载的荧光 NVP 约 22 μg ,则荧光 NVP 的包封率为 44.00%,载

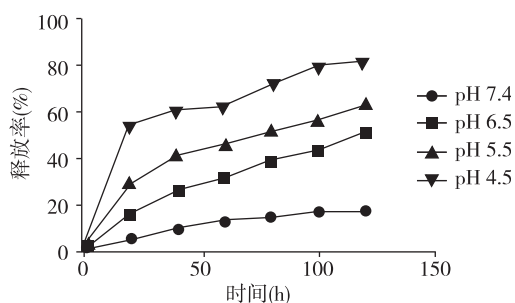


图 4 不同 pH 条件下 HMSN-DOX-NVP 中 DOX 的释放率
Figure 4 Release rates of DOX in HMSN-DOX-NVP under different pH conditions

药量为 2.10%。

2.7 不同 pH 值条件 HMSN-DOX-NVP 的荧光 NVP 释放率

在溶液 pH 值逐渐降低的过程中,载体中荧光 NVP 的释放率逐渐增加,当环境 pH 值降至 6.5、5.5、4.5 时,荧光 NVP 的释放率较 pH7.4 时显著升高($P<0.05$,图 5)。

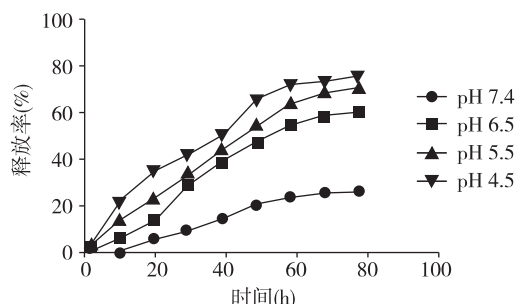


图 5 不同的 pH 值条件下 HMSN-DOX-NVP 中荧光 NVP 的释放率

Figure 5 Release rates of fluorescence NVP in HMSN-DOX-NVP under different pH conditions

2.8 HMSN-DOX-NVP 不同时间点进入细胞的情况

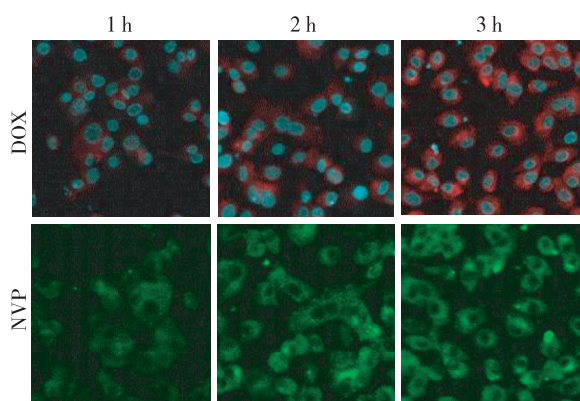
分别在 1、2、3 h 观察载药纳米粒子进入细胞的情况,图 6 展示出纳米粒子在细胞中逐渐富集的过程。

2.9 流式分析 3 组的凋亡情况

流式检测 HMSN-DOX-NVP 组、HMSN-DOX 组及对照组在加样 2 h 后的凋亡情况。根据流式分析结果可知 HMSN-DOX-NVP 组的凋亡率较 HMSN-DOX 组显著升高($P<0.05$),NVP 联合 DOX 可取得更好的杀灭肿瘤细胞的效应。与游离对照组相比,经 HMSN 运载后,NVP 联合 DOX 的杀伤作用要明显强于直接使用两药($P<0.05$,图 7)。

2.10 MTT 检测 3 组细胞的抑制率

HMSN-DOX-NVP 组的抑制率大于 HMSN-DOX 组($P<0.05$)。游离对照组的抑制率明显低于 HMSN-DOX-NVP 组($P<0.05$,图 8)。



绿光激发显示 HMSN-DOX-NVP 中荧光 NVP 在细胞内的聚集, 红光激发显示 HMSN-DOX-NVP 中 DOX 在胞质内的聚集($\times 500$)。

图 6 1、2、3 h 后复合载药系统在细胞内的聚集情况

Figure 6 Accumulation of the compound drug delivery system in cells after incubated for 1, 2 and 3 h

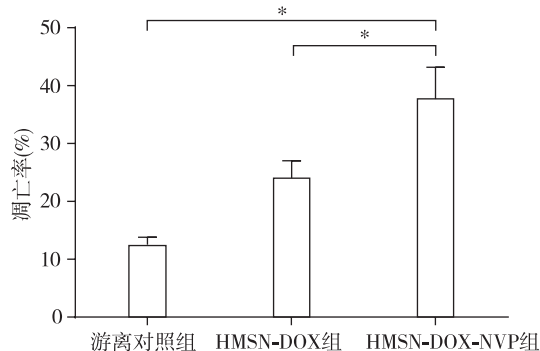


图 7 HMSN-DOX-NVP、HMSN-DOX 和游离对照组的细胞凋亡率

Figure 7 Cell apoptosis rates in the HMSN-DOX-NVP, HMSN-DOX and free control groups

3 讨论

近年来,基于纳米颗粒的主动及被动靶向药物运载系统由于独特的药代动力学及生物学分布特征为肿瘤的早期诊断及治疗提供了新途径^[6]。较为理想的可控药物传输系统不仅要具有良好的组织相容性、较高的药物负载率,还要做到血液循环中零释放、到达靶位置时完全释放。本研究所用的 HMSN 具有高负载率、超大表面积、大孔径、表面易修饰、装载疏水性药物不会泄露、良好的组织相容性等特点,已被广泛用于药物运载系统^[7]。由于 HMSN 具有稳定的物理化学性质,可使其从溶酶体中逃逸,减少非特异性结合和蛋白酶的切割。核膜上核孔复合物为 20~70 nm,小于 90 nm 的纳米粒子可成功通过核孔复合物转位进入细胞核,而大于 100 nm 则无法进入核内^[8-9]。

DOX 是临床常用的典型化疗药物,且 DOX 具

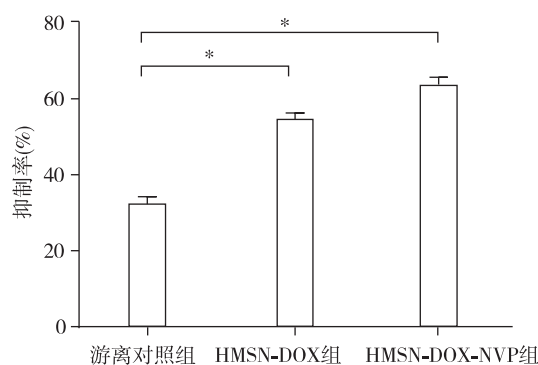


图 8 HMSN-DOX-NVP 组、HMSN-DOX 组和游离对照组的细胞抑制率

Figure 8 Cell inhibition rates in the HMSN-DOX-NVP, HMSN-DOX and free control groups

有红色荧光,便于在共聚焦显微镜下观察,可对载药纳米进行示踪。DOX 的等电点为 8.25~8.50^[10],带正电的 DOX、NVP 和 HMSN-COOH 间存在静电吸附,HMSN-COOH 在 pH 值逐渐减低的过程中羧基质子化,使其与 DOX 和 NVP 间的静电作用力减弱,所以调节溶液的 pH 值可起到“开关”的作用,有效调控 HMSN-DOX-NVP 中 DOX 和 NVP 的释放。肿瘤组织周围的 pH 值在 6.0~6.5 之间,肿瘤细胞胞质内的 pH 值在 4.5~6.0 之间,从血液循环系统到肿瘤组织再到胞质,实现了 pH 值的逐级降低,使载体中的 DOX 和 NVP 基本可以完全在肿瘤细胞中释放,极大地减少化疗药物对正常组织器官的损伤。随着作用时间延长,此纳米粒子能够通过核孔复合物,实现在胞核中的聚集而更有利于 DOX 等 DNA 毒性抗肿瘤药物发挥作用。这种高效的药物递送系统通过类似“特洛伊木马”(“Trojan Horse”)式途径将载药纳米带入肿瘤细胞质及胞核^[11],控制环境温度,pH 值降低使“开关”打开,包载的药物可以释放,极大限度减少化疗药物对正常组织的损伤。

IGF 信号系统在肿瘤细胞的增殖抗凋亡及在肿瘤干细胞免疫逃逸、转换增殖状态、维持干细胞表型等方面发挥着重要作用^[12]。IGF-1R 作为 IGF 信号轴的关键组件可作为肿瘤治疗的新靶点,NVP 作为 IGF-1R 特异性的抑制剂可阻断 IGF 作用,提高肿瘤细胞对常规化疗药物的敏感性。大部分肿瘤细胞过表达 IGF 信号轴,NVP 可亲和细胞膜上的 IGF-1R,使得负载 NVP 的纳米粒子可主动靶向高表达 IGF-1R 的肿瘤细胞。但 NVP 属于疏水性药物,溶解性极差,直接与细胞共培养,可进入胞质的量有限,极大限制了 NVP 作用的发挥。通过机械搅拌和静电吸附作用将 NVP 负载到 HMSN,HMSN 经细胞内

吞后在胞质聚集,存留较长时间,即相当于提高了NVP的溶解性,流式分析细胞凋亡和MTT的结果证实将NVP和DOX负载在HMSN上,解决了NVP溶解度低的问题,更有利于杀伤肿瘤细胞特别是耐药的肿瘤细胞。同时证实了HMSN运载的NVP可以源源不断地从孔道中释放出来,并且能够保持药物活性,增加肿瘤细胞对常规化疗药物的敏感性。NVP联合常规化疗药物的HMSN运输的靶向治疗,可充分发挥NVP的抗肿瘤作用,也可用于逆转肿瘤耐药性并适当降低常规化疗药物的用量,减少药物带来的不良反应。

本研究构建的HMSN-DOX-NVP复合靶向诊治一体化新型运载系统,由负载DOX和连接NVP两部分组成,通过细胞膜→胞浆/溶酶体→核膜→核质等过程,提升了NVP和DOX在胞质中的浓度,实现增强NVP联合常规化疗药物治疗的目标。进一步将用于在体实验,探究其在复杂体内环境中的作用效果。此外设想将针对肿瘤细胞的单克隆抗体偶联于HMSN上,从而增强HMSN载药系统主动寻找靶标的能力,进一步改善此运载系统的功能。

[参考文献]

- [1] Jin M, Buck E, Mulvihill MJ. Modulation of insulin-like growth factor-1 receptor and its signaling network for the treatment of cancer: current status and future perspectives[J]. *Oncol Rev*, 2013, 7(1):e3
- [2] Li N, Huang C, Luan Y, et al. Active targeting co-delivery system based on pH-sensitive methoxy-poly(ethylene glycol)2K-poly(ϵ -caprolactone)4K-poly(glutamic acid)1K for enhanced cancer therapy[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2016, 472:90-98
- [3] Han L, Tang C, Yin C. Dual-targeting and pH/redox-responsive multi-layered nanocomplexes for smart co-delivery of doxorubicin and siRNA[J]. *Biomaterials*, 2015, 60: 42-52
- [4] Chen Y, Ai K, Liu J, et al. Multifunctional envelope-type mesoporous silica nanoparticles for pH-responsive drug delivery and magnetic resonance imaging [J]. *Biomaterials*, 2015, 60:111-120
- [5] Trincherio A, Bonora S, Tinti A, et al. Spectroscopic behavior of Copper complexes of nonsteroidal anti-inflammatory drugs[J]. *Biopolymers*, 2004, 74(1/2):120-124
- [6] Thomas R, Park IK, Jeong YY. Magnetic Iron oxide nanoparticles for multimodal imaging and therapy of cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(8):15910-15930
- [7] Shen J, Song G, An M, et al. The use of hollow mesoporous silica nanospheres to encapsulate bortezomib and improve efficacy for non-small cell lung cancer therapy [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(1):316-326
- [8] Von Appen AM. Structure determination of the nuclear pore complex with three-dimensional cryo electron microscopy[J]. *J Mol Biol*, 2016, 428(10 Pt A):2001-2010
- [9] Kahms M, Hüve J, Wesselmann R, et al. Lighting up the nuclear pore complex[J]. *Eur J Cell Biol*, 2011, 90(9):751-758
- [10] Liu N, Han J, Zhang X, et al. pH-responsive zwitterionic polypeptide as a platform for anti-tumor drug delivery[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2016, 145:401-409
- [11] Huang Y, Jiang Y, Wang H, et al. Curb challenges of the "Trojan Horse" approach: smart strategies in achieving effective yet safe cell-penetrating peptide-based drug delivery[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2013, 65(10):1299-1315
- [12] Douglas JB, Silverman DT, Pollak MN, et al. Serum IGF-I, IGF-II, IGFBP-3, and IGF-I/IGFBP-3 molar ratio and risk of pancreatic cancer in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010, 19(9):2298-2306

[收稿日期] 2016-08-17

本刊现已启用网上稿件管理系统,作者登陆
<http://jnm.njmu.edu.cn/>即可在线投稿并查询稿件
审理情况。