

新型智能纳米药物的构建及其在肝癌治疗中的实验研究

Design of Novel Smart Nanomedicines for Liver Cancer Therapy

博 士 后 姓 名 池小琴

流动站（一级学科）名称 化学

专 业（二级学科）名称 应用化学

研究工作起始时间 2010年7月

研究工作期满时间 2013年6月

厦 门 大 学

2013年5月

厦门大学博硕士学位论文摘要库

厦门大学博士后研究报告著作权使用声明

本人完全了解厦门大学有关保留、使用博士后研究报告的规定。厦门大学有权保留并向国家主管部门或其指定机构送交该报告的纸质版和电子版，有权将该报告用于非赢利目的的少量复制并允许该报告进入学校图书馆被查阅，有权将该报告的内容编入有关数据库进行检索，有权将博士后研究报告的标题和摘要汇编出版。保密的博士后研究报告在解密后适用本规定。

本研究报告属于： 1、保密 ()， 2、不保密 (✓)

纸本在 年解密后适用本授权书；

电子版在 年解密后适用本授权书。

(请在以上相应括号内打“√”)

作者签名： 池小琴 日期： 2013年6月13日

导师签名： 王政民 日期： 2013年6月13日

厦门大学博硕士学位论文摘要库

内 容 摘 要

肝癌是我国最常见的恶性肿瘤之一，发病率高，预后差。长期以来肝癌的有效治疗一直是医学领域试图攻克的难题，纳米技术的出现为其带来了新的希望。无机纳米载体具有稳定、单分散性好、比表面积大、易于修饰等多种特性，使其在药物输送领域具有广阔的应用前景。

本报告的第一部分构建了一种具有酸响应和磁导向双功能的纳米药物 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-DOX}$ 。以磁性纳米材料为基础构建的多功能纳米材料，在肝癌诊断与治疗应用中具有独特优势。将 Fe_3O_4 通过对酸敏感的亚胺键连接抗癌药物阿霉素 (DOX) 合成具有强超顺磁性的纳米药物： $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-DOX}$ (~14 nm)。该纳米药物在正常生理环境中释放 DOX 少于 10%，而在酸性环境下 10h 释放 DOX 超过 50%；对肝癌细胞 HepG2 的半抑制浓度 (IC_{50}) 是 0.41 $\mu\text{g/mL}$ ，其毒性是常规 DOX 的 3 倍。 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-DOX}$ 通过内吞作用进入胞内溶酶体后缓慢释放药物；同时这种纳米药物在外界磁场的导向下还可将药物输送到肿瘤细胞周围，提高药物的生物利用率，显著增强了疗效。纳米载体缓释药物将为解决肝癌细胞的耐药性问题提供思路；外界磁场对 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-DOX}$ 的远距离可操控性将为实现药物的可控运输、降低毒副作用提供解决方案；磁性纳米材料还可以用来做为磁共振造影剂，用 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-DOX}$ 纳米药物对肝癌治疗的同时还可针对疗效进行实时监测，实现诊疗一体化。

本报告的第二部分成功构建对肝癌细胞具有特异靶向能力的重组亲合体 $\text{Z}_{\text{EGFR}:1907}$ ，并将其与新型纳米药物 $\text{Ni}_3\text{As@SiO}_2$ 连接，构建集靶向和酸响应于一体的智能纳米药物 $\text{Ni}_3\text{As@SiO}_2\text{-Z}_{\text{EGFR}:1907}$ 。亲合体 (Affibody) 是一类新型独特的蛋白结合配体，分子量小、亲和力强、稳定且可修饰，比抗体具有更多优势。目前尚无将亲合体用于肝癌靶向治疗的研究。我们先构建了 $\text{Ni}_3\text{As@SiO}_2$ 纳米药物 (~55 nm)，其载 As 量约为 3%，该纳米药物具有酸响应性能，对 HepG2 的 IC_{50} 为 1.6 $\mu\text{g/mL}$ ，其毒性比三氧化二砷 (ATO) 提高近两倍。 $\text{Ni}_3\text{As@SiO}_2$ 显著提高了癌细胞对 As 的摄取量。通过重组克隆技术我们高表达了重组亲合体 $\text{Z}_{\text{EGFR}:1907}$ ，该亲合体对肝癌细胞具有特定靶向能力。我们将重组亲合体 $\text{Z}_{\text{EGFR}:1907}$ 与已合成的 $\text{Ni}_3\text{As@SiO}_2$ 偶联构建了靶向纳米药物： $\text{Ni}_3\text{As@SiO}_2\text{-Z}_{\text{EGFR}:1907}$ 。该靶向纳米药物对肝癌细胞 SMMC7721 的杀伤力 ($\text{IC}_{50}=2.5 \mu\text{g/mL}$) 在 $\text{Ni}_3\text{As@SiO}_2$ ($\text{IC}_{50}=4.6$

$\mu\text{g/mL}$) 的基础上提高了近一倍, 分析其机制可能为: 靶向纳米药物进一步促进了 As 引起的癌细胞凋亡、分化及迁移抑制的效果。初步动物实验结果表明纳米药物对小鼠肝癌的生长有显著抑制作用, 而靶向纳米药物 $\text{Ni,As@SiO}_2\text{-Z}_{\text{EGFR:1907}}$ 又进一步提高了药效, 给药第 9d 时肿瘤体积比给药前减小了 86%。HE 染色结果证明纳米药物对小鼠正常器官无损伤。本研究有力结合了医学、生物、化学、材料等多学科领域, 充分发挥交叉学科的优势及新兴研究领域的特点。将亲合体 $\text{Z}_{\text{EGFR:1907}}$ 作为靶向分子, 与纳米药物连接, 可显著增强其药物疗效, 为肝癌的靶向治疗开辟一个新途径。

关键词: 纳米药物, 智能, 酸响应, 磁导向, 亲合体, 靶向, 肝癌治疗

Abstract

Liver cancer is one of the most prevalent malignant cancers in China with high incidence rate and poor prognosis. The effective treatment of liver cancer is still a serious problem in medical fields. The emergence of nanotechnology has brought new hope for liver cancer therapy. Inorganic nanoparticles, with a variety of features such as good stability, monodispersity, large specific surface area, and easy to modification, have broad applications on drug delivery system.

We described the smart and targeted magnetic nanocarriers to control the delivery and release of anticancer drug doxorubicin (DOX) in vitro and demonstrated that they can exhibit much higher cytotoxicity to cancer cells than free DOX. The conjugation of targeted magnetite nanoparticles (~14 nm in diameter) and DOX molecule via acid-labile imine bond endows the nanocarriers (Fe₃O₄-DOX) with two advanced features: magnetically controllable and pH-responsive. The cell toxicity assays indicated the pH-sensitive magnetic nanocarriers (IC₅₀ of 0.41 μg/mL to HepG2 cells) have much higher anticancer activity than free DOX (IC₅₀ of 1.32 μg/mL to HepG2 cells). Moreover, the magnetically guided delivery of nanocarriers can further improve the drug efficacy under external magnetic fields. This intelligent (magnetically guided, and pH-responsive) drug delivery system has the ability to improve the chemotherapeutic efficacy and reduce the side effects, which has a great potential to become a favorable strategy for delivery of drugs to the desired sites in patients.

We also designed and synthesized Ni,As@SiO₂ nano-drug for liver cancer treatment. The cytotoxicity of Ni,As@SiO₂ nanomedicine on HepG2 cells is three times higher than that of conventional As₂O₃ (ATO) probably because of the increased uptake of nanomedicines in tumor cells. Affibody is a special class of protein binding ligands and has many advantages over antibody, such as small molecular weight, strong affinity, high stability, and special modification sites. Until now, affibody has not been studied in liver cancer targeted therapy. We obtained Affibody Z_{EGFR:1907} targeting molecules which have high affinity with epidermal growth factor receptor (EGFR) overexpressing on the malignant tumor cell surfaces (including liver cancer) by recombinant cloning techniques. We combined Z_{EGFR:1907} with the Ni,As@SiO₂ nanoparticles to construct a new multi-functional nano-drug, Ni,As@SiO₂-Z_{EGFR:1907}, with targeting and drug releasing abilities. The cell toxicity assays indicated that the targeting nanodrug (IC₅₀ of 2.5 μg/mL to SMMC7721 cells) has much higher anticancer activity than non-targeted Ni,As@SiO₂ (IC₅₀ of 4.6 μg/mL to SMMC7721

cells). Moreover, like free ATO, Ni,As@SiO₂ and Ni,As@SiO₂-Z_{EGFR:1907} nanomedicines can induce tumor cell apoptosis and differentiation, and reduce cell migration. Ni,As@SiO₂-Z_{EGFR:1907} dramatically potentiated the therapeutic efficacy effects of ATO and Ni,As@SiO₂ in vivo using an H22 tumor mice model. HE staining results showed that nanodrugs have no damage to normal organs. We believe that this targeted nano-drug will open a new way for liver cancer therapy.

Keywords: Nanomedicine, smart, pH-responsive, magnetic control, affibody, targeting, liver cancer therapy

目录

1. 环境响应磁性纳米药物的构建及其性能研究.....	1
1.1 前言.....	1
1.1.1 研究意义.....	1
1.1.2 应用前景.....	1
1.1.3 国内外研究概况、发展趋势及立题依据.....	1
1.1.4 主要创新点.....	2
1.2 实验部分.....	3
1.2.1 实验材料.....	3
1.2.2 Fe ₃ O ₄ -DOX 纳米药物的设计合成及表征.....	3
1.2.3 Fe ₃ O ₄ -DOX 的细胞毒性检测.....	4
1.2.4 Fe ₃ O ₄ -DOX 的酸响应.....	4
1.2.5 Fe ₃ O ₄ -DOX 的磁响应.....	4
1.2.6 数据统计分析.....	5
1.3 结果与讨论.....	5
1.3.1 Fe ₃ O ₄ -DOX 纳米药物.....	5
1.3.2 Fe ₃ O ₄ -DOX 有效抑制 HepG2 细胞生长.....	6
1.3.3 Fe ₃ O ₄ -DOX 具有酸响应能力.....	7
1.3.4 Fe ₃ O ₄ -DOX 具有磁响应能力.....	9
1.4 本部分小结.....	10
2. Ni ₂ As@SiO ₂ -Z _{EGFR:1907} 纳米药物的构建及其对肝癌的治疗作用研究.....	11
2.1 前言.....	11
2.1.1 研究意义.....	11
2.1.2 应用前景.....	11
2.1.3 国内外研究概况、发展趋势及立题依据.....	11
2.1.4 主要创新点.....	15
2.2 实验部分.....	15
2.2.1 实验材料.....	15
2.2.2 Ni ₂ As@SiO ₂ 纳米药物的设计合成及表征.....	15
2.2.3 纳米药物的细胞毒性检测.....	16
2.2.4 重组靶向亲合体的构建.....	16
2.2.5 Ni ₂ As@SiO ₂ 纳米药物的靶向功能化.....	19
2.2.6 纳米药物抑制肝癌细胞生长的机制研究.....	19
2.2.7 动物试验.....	20
2.2.8 数据统计分析.....	21
2.3 结果与讨论.....	21
2.3.1 Ni ₂ As@SiO ₂ 纳米药物.....	21
2.3.2 重组亲合体 Z _{EGFR:1907} 对肝癌细胞具有靶向性.....	24
2.3.3 Ni ₂ As@SiO ₂ 的靶向功能化.....	28
2.3.4 Ni ₂ As@SiO ₂ -Z _{EGFR:1907} 对肝癌细胞具有靶向杀伤力.....	28
2.3.5 纳米药物抑制肝癌细胞生长的作用机制.....	29
2.3.6 纳米药物有效抑制小鼠肝癌生长.....	32
2.4 本部分小结.....	34

3. 参考文献.....	35
4. 全文总结.....	40
5. 后续工作建议.....	40
博士生期间发表的学术论文、专著.....	42
博士后期间发表的学术论文、专著.....	43
博士后期间获得的基金资助及专利申请情况.....	44
个人简历.....	45
联系地址.....	46

厦门大学博硕士论文摘要库

1. 环境响应磁性纳米药物的构建及其性能研究

1.1 前言

1.1.1 研究意义

肝癌是我国最常见的恶性肿瘤之一，发病率高，预后差。肝癌发现晚、治愈难成为该病致死的重要原因。肝癌的早期诊断和治疗长期以来一直是医学领域试图攻克的难题，纳米技术的出现为其带来了新的希望。应用纳米技术攻克肝癌就是将纳米技术运用于肝癌发生发展的全过程，提供一个集实时监测及定位治疗于一体的治疗系统。构建一种集诊断与治疗为一体的新型智能纳米药物，将为肝癌的诊疗一体化研究提供一种新的材料，为攻克肝癌这一难题开辟新的途径。

1.1.2 应用前景

本研究构建了一种具有酸响应和磁导向双功能的纳米药物。磁性纳米载体通过酸响应的化学键连接DOX，由于肝癌微环境和胞内溶酶体中的pH值较低，这样纳米药物在正常生理环境中释放药物较少，而在肝癌组织部位释放较多，易实现可控释药。DOX在胞内溶酶体中缓慢释放，这将为解决肝癌细胞耐药性问题提供思路。这种纳米颗粒在外界磁场的导向下，可将抗癌药物输送到癌细胞附近，提高药物的生物利用率，增强疗效；同时这种磁性纳米材料的磁饱和度高，具有很强的磁共振对比增强效应，当纳米颗粒通过被动靶向进入到肿瘤部位后，可利用MRI对肿瘤部位进行实时成像诊断，评价其疗效。将磁性纳米颗粒与抗癌药物偶联构建的纳米药物有望为肝癌的早期诊断和治疗开辟一个新的途径，为研究与开发新一代纳米药物提供参考依据。

1.1.3 国内外研究概况、发展趋势及立题依据

近年来纳米颗粒载体被广泛用于肿瘤治疗的药物运输研究^[1-3]，用于肝癌治疗的纳米颗粒载体主要有脂质体、聚合物、生物大分子和无机材料。纳米颗粒载体的优势在于它们可以提高药物的生物有效利用率，如小尺寸纳米载体（10~100nm）可通过通透性增强和停滞效应（EPR, Enhanced Permeability and

Retention) 将药物分子被动靶向到肿瘤部位^[4-6]。由于肿瘤微环境及胞内溶酶体的pH值较低^[7, 8], 利用环境响应的纳米颗粒可以进一步将药物释放在特定肿瘤部位, 提高疗效^[9]。因此通过酸响应的化学键构建纳米药物越来越引人注目^[10-12]。但目前已报道的用于药物运输的智能纳米载体都很复杂, 使得药物的生物可利用率不高, 缺少实用性^[13-16]。

磁性纳米颗粒因其具有以下特性在生物应用方面具有广阔应用前景^[17-19]: 第一, 不同尺寸大小的磁性纳米颗粒具有不同特性; 第二, 具有磁响应性, 可做为磁共振造影剂; 第三, 表面具有可修饰。这些独特性能使其已被广泛应用于生物医药领域的研究(例如生物传感, 生物分离, 分子成像, 抗癌治疗等)^[6, 20, 21], 正是这些独特的潜在性能, 使其在分子和单细胞水平上的活体诊断与治疗的应用成为可能^[22, 23]。高锦豪等设计合成了多种既具有荧光性质又具有磁性性质的无机纳米材料, 并证明了这类荧光磁性纳米材料可在细胞内进行“可视化”可控运动过程^[24], 为分子生物学研究特定蛋白分子之间相互作用提供有利工具和条件。纳米磁靶向药物载体为肝癌的治疗提供了新途径, 美国FeRx公司已将碳铁复合物应用于临床试验, 已成功完成了I期/II期临床试验, 结果显示碳铁复合物磁性颗粒具有良好的靶向性, 无明显毒性, 该项技术已通过美国FDA认证。

纳米医学在癌症的诊断和治疗等方面已取得新的研究进展, 可实现诊断治疗一体化^[25-27], 提高癌症诊断的灵敏度并对其进行合适的给药治疗, 表现出了强劲的发展势头^[28, 29]。磁性纳米颗粒可作为抗癌药物的输送载体, 通过被动靶向、磁靶向, 使药物定向输送, 集中在病变部位发挥有效作用, 提高化疗药物的靶向性, 达到速效、高效、低毒的治疗效果, 还可通过磁共振成像技术对治疗效果进行实时监测^[30]。因此磁性纳米颗粒为基础设计的纳米药物具有诊断和治疗的双重功效, 可实现诊疗一体化^[23, 31-33]。

1.1.4 主要创新点

本研究利用酸响应化学键将 DOX 与磁性纳米颗粒 Fe_3O_4 连接, 构建了简单且具有酸响应和磁导向双性能的新型智能纳米药物, 实现可控释药, 有力提高了药物的生物利用率, 同时为肝癌的诊疗一体化研究开辟新途径。

1.2 实验部分

1.2.1 实验材料

Fe(acac)₃、ODE 和油胺购于 Alfa 公司。DOX 购于北京华奉联博科技有限公司。DSPE-PEG2000 胺购于嘉兴博美生物技术有限公司。所有细胞系购于中国科学院上海细胞库。

1.2.2 Fe₃O₄-DOX 纳米药物的设计合成及表征

采用热分解法先制备 Fe₃O₄ 纳米颗粒，将 2 mM 的 Fe(acac)₃ 溶于 10 mL ODE 和 10 mL 油胺的混合溶液中，110℃ 加热 1 小时，再迅速升温至 300℃，维持 2h。冷却后加入 40 mL 乙醇，6000 rpm 离心分离沉淀，用正己烷和乙醇洗涤 3 次后重新分散于正己烷中。将 10 nM 的 Fe₃O₄ 纳米颗粒与 1.8 μM DSPE-PEG2000 胺在 200 μL 氯仿中充分混匀，然后在真空中抽干氯仿，将样品重悬于水溶液中。通过配体交换技术，用 DSPE-PEG2000 胺将合成出的纳米粒子转入水相，并使其均匀扩散，同时在其表面引入胺基官能团。合成出的纳米颗粒通过 NAP-10 (GE) 层析柱纯化。合成好的纳米颗粒进行理化特性的表征，透射电镜观察纳米粒子的单分散性和颗粒大小；SQUID 测 M-H 曲线，得到纳米颗粒的磁饱和值。

通过交联剂戊二醛将 DOX (带有游离的氨基) 与 Fe₃O₄ 纳米颗粒表面的氨基连接 (图 1.1)，氨基与醛基反应形成具有酸响应的亚胺键。具体步骤是先将约 10 nM 的 Fe₃O₄ 纳米颗粒与 10.8% (w/v) 戊二醛在 PBS (pH 7.4) 溶液中混匀，于 25℃ 下温和搅拌 2h，再通过 NAP-5 柱 (GE) 将多余的戊二醛去除；然后将含 DOX (1 mg, 1.7 μmol) 的 PBS 溶液加入上述纯化后的产物，同样于 25℃ 下温和搅拌 2 h，最后得到 Fe₃O₄-DOX 纳米颗粒，用 NAP-5 柱纯化。透射电镜观察纳米粒子的单分散性和颗粒大小；由于 DOX 在 485nm 时有特定吸收峰，可通过紫外可见光光谱 (Beckman DU 800 UV-Vis) 分析 DOX 是否成功连接到 Fe₃O₄ 纳米颗粒上，并计算连接到纳米颗粒上的 DOX 量。

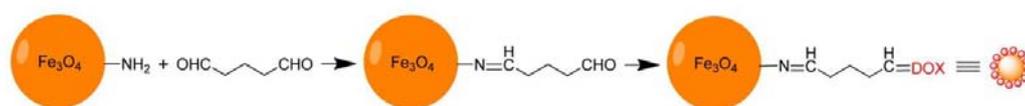


图 1.1 Fe₃O₄-DOX 纳米颗粒的合成步骤

1.2.3 Fe₃O₄-DOX 的细胞毒性检测

HepG2、HeLa细胞用含10%胎牛血清(FBS, Hyclone) DMEM培养基培养, 置于37℃, 5% CO₂培养箱中。MTT法研究纳米药物Fe₃O₄-DOX对肝癌细胞的细胞毒性。通过测定Fe₃O₄-DOX与常规DOX对肝癌细胞的半抑制浓度 (IC₅₀), 分析不用药物对癌细胞的毒性差别, 验证纳米药物的高效杀伤力。取1×10⁴个细胞培养于96孔板中, 在含10% FBS的DMEM中孵育12h, 用PBS洗2次后, 加入含药物的新鲜培养基(对照PBS组、DOX组、Fe₃O₄-DOX组, 后两组设药物浓度梯度, 相同浓度设五个孔平行试验)培养24或48h, 之后将培养基换成含0.5 mg/mL MTT的DMEM再孵育4 h。吸去96孔板中的培养基加入100 μL DMSO溶解沉淀物, 用酶标仪(Thermo scientific)测定样品在492 nm下的吸光值, 画图计算不同药物对癌细胞的IC₅₀。

1.2.4 Fe₃O₄-DOX 的酸响应

(1) Fe₃O₄-DOX 的酸响应性质

通过紫外可见光光谱(Beckman DU 800 UV-Vis)分析 Fe₃O₄-DOX 纳米颗粒在不同 pH 缓冲液中释放 DOX 的量。取 0.5 nM Fe₃O₄-DOX 分别重悬于 700 μL PBS 缓冲液(pH 7.4)和醋酸盐缓冲液(pH 5.4)中, 于 37℃ 水浴锅中孵育, 分不同时间点各取 100 μL 溶液, 于 14000 rpm 离心 20 min, 充分除去纳米颗粒, 收集溶液中的 DOX, 荧光光谱测定 DOX 含量, 每个样品测 3 次。

(2) Fe₃O₄-DOX 的入胞过程

取 1×10⁶ 个 HeLa 细胞接种于 35 mm 激光共聚焦细胞盘中先孵育过夜, 再加药物继续培养 30 min 或 260 min, 实验分两组(DOX 组、Fe₃O₄-DOX 组, DOX 浓度均为 2 μg/mL), 之后用 Hoechst 33342 (蓝色)、LysoTracher Green DND 26 (绿色) 等染料分别对药物孵育前后的细胞进行细胞核、溶酶体染色。染色后用 PBS 缓冲液清洗细胞 3 次, 再用激光共聚焦(Leica TCS SP5)分析药物进入细胞的过程。

1.2.5 Fe₃O₄-DOX 的磁响应

取1×10⁴个HeLa细胞培养于96孔板, 在含10% FBS的DMEM中孵育12h, 用

PBS洗2次后，加入含药物的新鲜培养基（对照PBS组、DOX组、Fe₃O₄-DOX组，后两组设药物浓度梯度，相同浓度设五个孔平行试验），并将不同磁场强度的小磁铁(400, 1000, 2500 G)放置于96孔板的上方或下方继续培养6h，之后将小磁铁移去，换新鲜不含药物培养基再培养18h，药物的细胞毒性用MTT法分析。

1.2.6 数据统计分析

数据统计分析采用Student's t-test，*代表实验组与对照组间数据差异显著， $p < 0.05$ (*), $p < 0.01$ (**)。

1.3 结果与讨论

1.3.1 Fe₃O₄-DOX 纳米药物

通过热分解法先制备得到了 Fe₃O₄ 纳米颗粒，将其通过聚乙二醇衍生物配体交换转入水相，改善其生物相容性并在其表面引入氨基官能团，实现表面可修饰性。对合成的纳米颗粒进行理化特性的表征，透射电镜结果表明纳米粒子单分散性良好，颗粒大小约为 12 nm (图 1.2A)；SQUID 测 M-H 曲线，证明合成的 Fe₃O₄ 纳米颗粒具有强的超顺磁性， $M = 55 \text{ emu/g}$ (图 1.3)。我们合成出了一类小尺寸的 Fe₃O₄ 纳米颗粒，它在水溶液中能够均匀扩散，并具有很强的磁响应效应。

通过交联剂戊二醛将抗癌药物 DOX 与 Fe₃O₄ 纳米颗粒表面的氨基连接。透射电镜结果表明纳米药物 Fe₃O₄-DOX 单分散性良好，药物连接前后纳米颗粒的大小基本不变 (图 1.2B)。紫外可见光光谱测得 DOX 在 485nm 的特征吸收曲线 (图 1.4A)。图 1.4B 中显示 Fe₃O₄-DOX 纳米药物与 DOX 在相同位置具有特征吸收峰，证明 DOX 已成功连接到 Fe₃O₄ 纳米颗粒上。扣去 Fe₃O₄ 的背景吸收，根据 DOX 的光谱吸收曲线，我们计算得出 Fe₃O₄-DOX 上的 DOX 浓度约为 24 $\mu\text{g/mL}$ ，即一个纳米药物上连接有 45 个 DOX 分子。

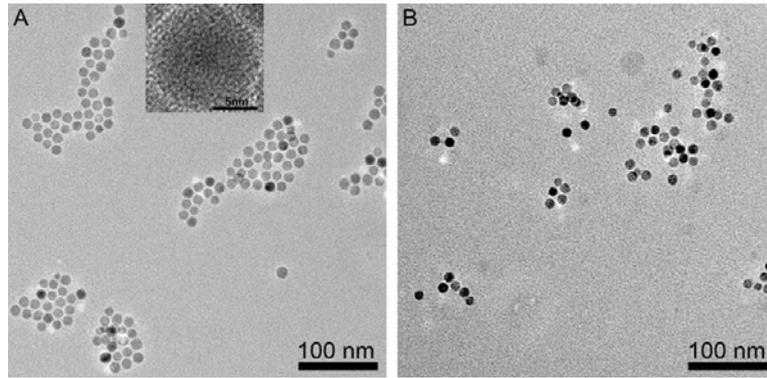


图1.2 磁性纳米颗粒 (PBS缓冲液中) 电镜图。A: Fe_3O_4 纳米颗粒； B: Fe_3O_4 -DOX 纳米颗粒。

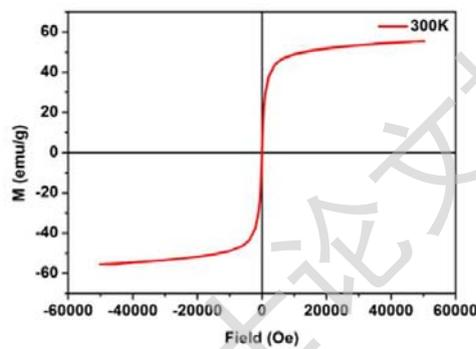


图1.3 Fe_3O_4 纳米颗粒的磁性性质 (M-H曲线, 300 K)

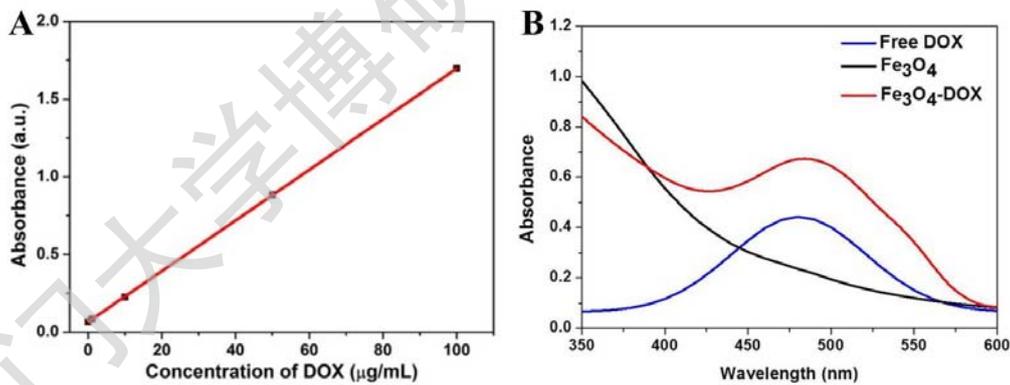


图1.4 紫外可见光吸收光谱图。A: 不同浓度DOX在485nm下的吸收光谱曲线
B: PBS 缓冲液中, DOX、 Fe_3O_4 及 Fe_3O_4 -DOX 的紫外可见光吸收谱图。

1.3.2 Fe_3O_4 -DOX 有效抑制 HepG2 细胞生长

我们用 IC_{50} 判定不同药物对肝癌细胞 HepG2 的细胞毒性, MTT 法测定不同药物对 HepG2 肝癌细胞的 IC_{50} (24h)。实验结果表明这种 Fe_3O_4 -DOX 纳米药物对 HepG2 具有很强的毒性 ($\text{IC}_{50}=0.41 \mu\text{g}/\text{mL}$), 是常规 DOX ($\text{IC}_{50}=1.32 \mu\text{g}/\text{mL}$)

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库