

# 载吉西他滨介孔二氧化硅纳米粒的制备及其抗肿瘤活性评价

陈静<sup>1</sup>, 陈燕<sup>1</sup>, 吴娟<sup>1</sup>, 咎金华<sup>1</sup>, 侯艾林<sup>2</sup>, 袁明勇<sup>1\*</sup> (1.成都医学院第一附属医院, 成都 610500; 2.广元市第一人民医院, 四川 广元 628017)

**摘要:** 目的 制备载吉西他滨(gemcitabine, GemC)的介孔二氧化硅纳米粒(mesoporous silica nanoparticles, MSN), 并对其体内外抗肿瘤活性进行评价。方法 采用聚合法制备 GemC-MSN, 采用激光粒度仪测定纳米粒的粒度分布和电位, 并通过透射电镜对纳米粒的形态进行表征。应用 UV 评价纳米粒的载药量、包封率及体外释放特性。采用 MTT 染色法考察 GemC-MSN 对 A549 细胞的体外细胞毒性。建立体内肿瘤动物模型, 评价纳米粒的体内抗肿瘤活性。结果 纳米粒分布均一, 平均粒径为 107.29 nm, PDI 为 0.167, Zeta 电位为 0.107 mV; 药物的载药量和包封率分别为(37.31±1.25)%和(87.37±2.12)%; 体外释放结果显示, 纳米粒具有一定的缓释作用, 96 h 时释放达到平衡; 体内外抗肿瘤试验结果表明, GemC-MSN 较游离 GemC 具有更强的抗肿瘤活性。结论 MSN 作为药物的新型载体, 具有良好的生物相容性, 并能显著提高 GemC 的载药量, 控制药物的缓慢释放, 能显著提高 GemC 的体内外抗肿瘤活性, 将为 GemC 新型给药系统的深入研究提供参考。

**关键词:** 吉西他滨; 介孔二氧化硅纳米粒; 抗肿瘤活性; 体外释放

中图分类号: R94; R965.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2017)05-0706-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.05.016

引用本文: 陈静, 陈燕, 吴娟, 等. 载吉西他滨介孔二氧化硅纳米粒的制备及其抗肿瘤活性评价[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(5): 706-710.

## Preparation and Anti-cancer Activity Assessment of Gemcitabine Loaded Mesoporous Silica Nanoparticles

CHEN Jing<sup>1</sup>, CHEN Yan<sup>1</sup>, WU Juan<sup>1</sup>, ZAN Jinhua<sup>1</sup>, HOU Ailin<sup>2</sup>, YUAN Mingyong<sup>1\*</sup> (1.The First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China; 2.The First People's Hospital of Guangyuan, Guangyuan 628017, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To prepare carrier gemcitabine(GemC) mesoporous silica nanoparticles(MSN) and investigate its anti-tumor activities *in vitro* and *in vivo*. **METHODS** Polymerization method was applied to prepare GemC-MSN. Laser particle size analyzer was used to detect the particle size distribution and Zeta potential of nanoparticles. Morphology characterization of nanoparticles was analyzed by the transmission electron microscopy. And UV was applied to evaluate the drug loading, encapsulation efficiency and *in vitro* release rate. MTT staining was applied to study the cytotoxicity of GemC-MSN on A549 cells. **RESULTS** The nanoparticles were evenly distributed. The average particle diameter was 107.29 nm (PDI 0.167), and Zeta potential was 0.107 mV. The drug loading and encapsulation efficiency were (37.31±1.25)% and (87.37±2.12)%, individually. The *in vitro* release trial revealed that drug sustainedly released from the nanoparticles, reaching the balance within 96 h. Both of the *in vitro* and *in vivo* anti-tumor activities studies showed that GemC-MSN had a stronger anti-tumor activity than free GemC. **CONCLUSION** As a new carrier of drug, MSN displays the good biocompatibility. It can significantly improve the drug loading of GemC and control the release at a relative slow rate, increasing the anti-tumor activity of GemC *in vitro* and *in vivo*. This study can provide a reference for the futher investigation of GemC new drug delivery systems.

**KEY WORDS:** gemcitabine; mesoporous silica nanoparticles; antitumor activity; *in vitro* release

吉西他滨(gemcitabine, GemC)为小分子靶向治疗药物, 对多种实体瘤治疗效果显著, 尤其是对非小细胞肺癌、胰腺癌和乳腺癌等<sup>[1-3]</sup>, 已作为一线化疗用药用于进展期胰腺癌<sup>[4]</sup>的治疗。目前,

已上市的 GemC 仅有注射用冻干粉针剂一种剂型, 但因其存在体内代谢快、半衰期短、剂量限制性毒性等而在临床应用不足, 且 GemC 代谢快, 临床效果弱<sup>[5]</sup>, 亟待开发高效率的新型给药系统。

作者简介: 陈静, 女, 主管药师 Tel: 13880427125 E-mail: 767090590@qq.com  
(028)83016983 E-mail: 244171783@qq.com

\*通信作者: 袁明勇, 男, 硕士, 主任药师 Tel:

近年来,介孔二氧化硅纳米(mesoporous silica nanoparticles, MSN)材料因其结构稳定而在药物传递方面的应用越来越多<sup>[6]</sup>。MSN 载体具有粒径可控、易被细胞吞噬、生物相容性好、易于表面功能化、粒子表面积及孔道容量大、载药量大等优点,并且对药物的选择性小,制备方法简便<sup>[7-9]</sup>,将有望成为一种理想的药物载体。本研究首次将 GemC 包载于 MSN,制备吉西他滨孔二氧化硅纳米粒(GemC-MSN),并研究 GemC-MSN 的体外释放行为及体内抗肿瘤活性。目前 GemC-MSN 的制备及评价国内外暂无文献报道。

## 1 材料与仪器

盐酸吉西他滨(江苏豪森制药有限公司,批号:030524);透析袋(截留分子量为 14 000,上海博亚生物科技有限公司);肺癌细胞系 A549 细胞购于中国科学院生物化学与细胞生物学研究所;四甲基氮唑蓝(MTT,美国 Sigma,批号: B0050401);无水二甲亚砜(DMSO,阿拉丁公司,批号: DZ0231);其他试剂均为分析纯。

TU-1800PC 紫外-可见分光光度计(美国 AB);BS110s 精密电子天平(德国赛多利斯集团);JEM-1230 透射电子显微镜(日本电子株式会社);THZ-C 恒温振荡仪(江苏太仓市实验设备厂);Malvern Zetasizer Nano-2000 动态光散射粒径仪(英国马尔文仪器有限公司);纯水仪(美国 Millipore)。

实验动物: Balb/c 裸鼠, SPF 级, 5~7 周龄, 60 只, 体质量 20~25 g, 购自北京维通利华实验动物技术有限公司, 生产许可证号: SCXK(京)2016-0002。

## 2 方法

### 2.1 MSN 的制备

取十六烷基三甲基溴化铵(CTAB)1.5 g, 用 200 mL 二次蒸馏水超声溶解, 加入氨水 6 mL, 搅拌升温到 60 °C, 快速加入适量四乙氧基硅烷(TEOS)3 mL, 恒温高速搅拌 2 h, 同温下静置熟化 24 h, 离心, 用水和酸性乙醇反复多次洗涤去除模板剂, 然后经水洗纯化, 冷冻干燥, 即得 MSN。

### 2.2 GemC-MSN 的制备

精密称取 GemC 10 mg 至 10 mL 量瓶中, 用 pH 7.0 PBS 溶解并定容。精密称取 10 mg MSN 冻干粉末, 加入 GemC 溶液 5 mL, 在常温下搅拌 24 h。2 000 r·min<sup>-1</sup> 高速离心 10 min, 除去未反应的 GemC, PBS 离心洗涤 2 遍, 冻干, 即得载药的

纳米粒。

### 2.3 GemC-MSN 的表征

GemC-MSN 和 MSN 的形态应用透射电子显微镜进行观察, 使用 Formar 为支撑膜的铜网, 样品通过悬滴法制备。将铜网浸入聚合物溶液中, 用滤纸吸去多余的水, 晾干, 进行观察。GemC-MSN 和 MSN 的粒径和电位采用纳米激光粒度仪测定, 即取少量纳米粒分散于超纯水, 以 1:40 的比例稀释成具有均一散射强度的混合物后, 于粒度仪测定。纳米粒的形态学特征采用透射电子显微镜测定。

### 2.4 药物包封率和药物载药量的测定

取少量纳米粒分散于超纯水, 于 4 °C 条件下, 14 000 r·min<sup>-1</sup> 高速离心 30 min, 取上清液, 流动相稀释至适当浓度, 于 252 nm 处 UV 测定游离 GemC 的含量<sup>[10]</sup>。包封率与载药量按如下公式计算: 包封率(%)=(投样量-游离药量)/投药量×100%; 载药量(%)=(投样量-游离药量)/(投样量+材料量)×100%。

### 2.5 载药纳米粒的体外释放研究

采用透析法<sup>[11]</sup>考察 GemC 和 GemC-MSN 在 pH 值为 7.4 的 PBS 溶液中的释放率。将载药纳米粒分散于去离子水中, 配制成 1 mg·mL<sup>-1</sup> 的溶液, 再分别精密量取 GemC 和 GemC-MSN 各 1 mL 溶液于透析袋中, 将透析袋置于 20 mL PBS 释放介质, 在 37 °C 下恒温振荡(100 r·min<sup>-1</sup>)进行体外释放考察。分别于 0.5, 1, 2, 4, 6, 12, 24, 48, 72, 96 h 取样, 并补充相同体积的新鲜介质。UV 检测每个时间点的释放介质的吸光度(490 nm), 并根据标准曲线计算 GemC 的累积释放百分比, 每组平行制备并释放 3 份样品, 计算后取平均值, 绘制释放曲线。

### 2.6 载药纳米粒的体外细胞毒性研究

将 A549 细胞培养在 DMEM 完全培养液中(含 10% 小牛血清, 100 U·mL<sup>-1</sup> 青霉素和链霉素), 置于 37 °C、5%CO<sub>2</sub>、饱和湿度的培养箱中培养。取对数生长期的 A549 细胞, 胰酶消化后制成 1×10<sup>5</sup>·mL<sup>-1</sup> 的细胞悬液, 接种于 96 孔板中, 将细胞板置于 37 °C 孵箱中, 孵育 24 h, 显微镜下观察可见细胞融合贴壁生长。向上述 96 孔细胞培养板中加入不同浓度的聚合物溶液, 每孔 25 μL, 同时设不含药物的培养基为阴性对照孔, 培养 24 h 后, 每孔加入 20 μL MTT 溶液(5 mg·mL<sup>-1</sup>), 继续培养

4 h, 吸出上清液, 加入 200  $\mu\text{L}$  DMSO, 振荡 10 min, 使蓝紫色结晶充分溶解。GemC 和 GemC-MSN 贮备液(GemC 用 DMSO 溶解制备贮备液, 然后用培养基稀释到最终浓度), 使其终浓度分别为 0.1, 0.5, 1, 2, 5, 10, 20, 50, 100  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ (均按 GemC 计算)。将细胞孔板置于酶标仪, 检测孔内吸光度, 波长为 490 nm, 计算细胞存活率(PR)和  $\text{IC}_{50}$ <sup>[12]</sup>。

## 2.7 GemC-MSN 体外抗肿瘤活性研究

取对数生长期的 A549 细胞, 胰酶消化后制成  $2\times 10^5\cdot\text{mL}^{-1}$  的细胞悬液, 接种于 12 孔板中。将细胞板置于 37  $^{\circ}\text{C}$ , 5%  $\text{CO}_2$  孵箱中, 孵育 24 h。并分为对照组、 $5\times 10^{-3}\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  GemC 组和  $5\times 10^{-3}\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  GemC-MSN 组, 72 h 后, 收集贴壁细胞, 于 1 000  $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$  离心 5 min, 弃培养液, 用 2 mL PBS 洗一次, 加入 50  $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$  的碘化丙啶(PI)染料, 避光染色 30 min, 荧光显微镜下观察细胞形态的改变<sup>[13]</sup>。

## 2.8 GemC-MSN 体内抗肿瘤活性研究

Balb/c 裸鼠随机分为对照组、GemC 组和 GemC-MSN 组, 每组 12 只。分别于裸鼠右腹部皮下注射 A549 肿瘤细胞(每只  $5\times 10^5$  个)构建荷瘤鼠。待裸鼠上肿瘤生长至一定大小后进行给药<sup>[14]</sup>, 每 2 d 1 次, 分别尾静脉注射 GemC( $5\times 10^{-3}\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )和 GemC-MSN( $5\times 10^{-3}\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ), 对照组给予生理盐水, 给药后每日测量肿瘤大小和裸鼠体质量, 于第 7, 14, 21, 28 天时统计并分析, 并于第 28 天处死裸鼠, 测肿瘤质量, 计算抑瘤率。

# 3 结果

## 3.1 GemC-MSN 的形态特征及粒径分布

**3.1.1 GemC-MSN 纳米粒粒径和 Zeta 电位** 取适量 GemC-MSN, 用去离子水分散并稀释一定倍数后, 于激光粒度及电位分析仪测定 GemC-MSN 的粒径和 Zeta 电位。所得 GemC-MSN 分布均匀, 平均粒径为 107.29 nm, PDI 为 0.167; 呈电中性, Zeta 电位为 0.107 mV, 结果见图 1。

**3.1.2 GemC-MSN 的形态学表征** 将冷冻干燥后的纳米粒分散于去离子水后, 电压加至 5 kV, 透射电镜观察样品外观。结果显示, GemC-MSN 形貌呈不规则球形, 粒径均一, 分散均匀, 无明显团聚现象, 结果见图 2。

## 3.2 药物包封率和载药量的测定

平行制备了 3 批 GemC-MSN, UV 检测其包封率和载药量, 结果显示 GemC-MSN 具有较高的

包封率和载药量, 包封率分别为 86.98%, 89.66%, 85.47%, 载药量分别为 37.52%, 35.96%, 38.44%, 平均值分别为 $(87.37\pm 2.12)\%$ 和 $(37.31\pm 1.25)\%$ 。

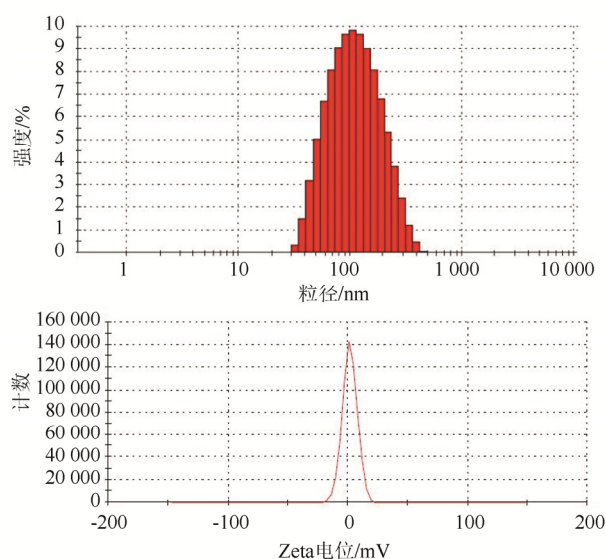


图 1 GemC-MSN 的粒径与 Zeta 电位图

Fig. 1 The particle size and Zeta potential picture of GemC-MSN

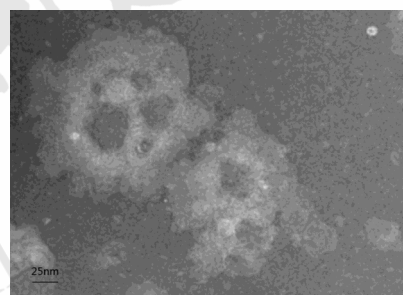


图 2 GemC-MSN 透射电镜图

Fig. 2 Transmission electron microscope diagram of GemC-MSN

## 3.3 载药纳米粒的体外释放研究

UV 测定释放的药物含量, 计算累积释放率(Q)由体外释药曲线看出, GemC 释放较快, 6 h 内基本释放完全, 而 GemC-MSN 在前 6 h 释放相对缓慢。GemC-MSN 在 12, 48, 96 h 累计释药量分别为 77.48%, 89.31%, 100.4%, 纳米粒在整个释放过程中具有明显的缓释特征, 结果见图 3。

## 3.4 细胞毒性研究

GemC 和 GemC-MSN 对 A549 细胞的杀伤作用均呈现浓度依赖性。GemC 和 GemC-MSN 的半数致死浓度分别为 20.62, 10.73  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 表明将 GemC 包载于 MSN 内, 制成的 GemC-MSN 具有更强的抗肿瘤活性, 可为后期的体内试验提供浓度设计依据, 结果见图 4。

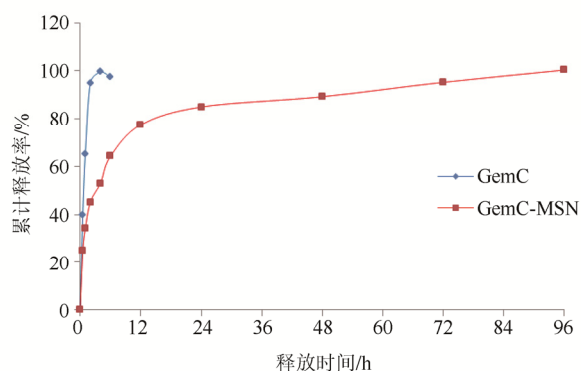


图3 GemC-MSN 纳米粒体外释药曲线( $n=3$ )  
Fig. 3 The *in vitro* release curve of GemC-MSN( $n=3$ )

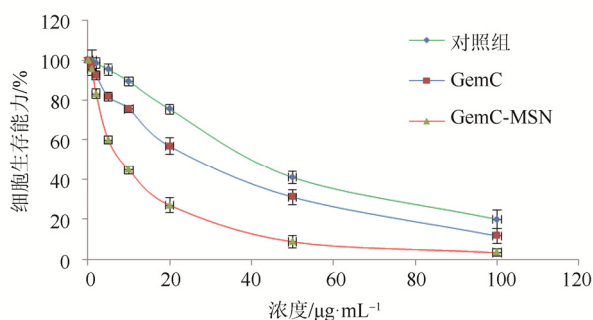


图4 GemC-MSN 和 GemC 对 A549 细胞的体外生长抑制作用结果图( $n=3$ )

Fig. 4 The inhibition results of GemC-MSN and GemC on A549 cells *in vitro* ( $n=3$ )

### 3.5 GemC-MSN 体外抗肿瘤活性研究

药物作用 72 h 后, 与对照组相比, GemC 组和 GemC-MSN 组的细胞贴壁较差, 部分细胞从培养板脱落、漂浮, 而对照组细胞贴壁良好, 增殖迅速, 3 组细胞无明显形态学病变。于是进行了 PI 染色, 在荧光显微镜下观察细胞的变化。对照组细胞数量和密度明显较 GemC 组、GemC-MSN 组多, 而 GemC-MSN 组细胞数量略少于 GemC 组, 提示 GemC-MSN 组具有较好的体外抗肿瘤活性, 且优于 GemC 组, 结果见图 5。



图5 荧光染色结果图  
A-对照组; B-GemC 组; C-GemC-MSN 组。

Fig. 5 Fluorescent staining results  
A-control group; B-GemC group; C-GemC-MSN group.

### 3.6 GemC-MSN 体内抗肿瘤活性研究

GemC 和 GemC-MSN 均可抑制裸鼠 A549 肿瘤的生长。随着给药时间的增加, GemC 组和

GemC-MSN 组裸鼠体质量的增长速度均小于对照组, 具有显著性差异( $P<0.05$ ); 给药 28 d 后, GemC-MSN 组裸鼠的肿瘤体积明显小于 GemC 组( $P<0.05$ )。结果见图 6~7。给药 28 d 后, 对照组、GemC 组和 GemC-MSN 组的裸鼠肿瘤质量分别为  $(4.19 \pm 0.59)\text{g}$ 、 $(1.83 \pm 0.26)\text{g}$  和  $(0.93 \pm 0.28)\text{g}$ , 3 组之间两两比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。

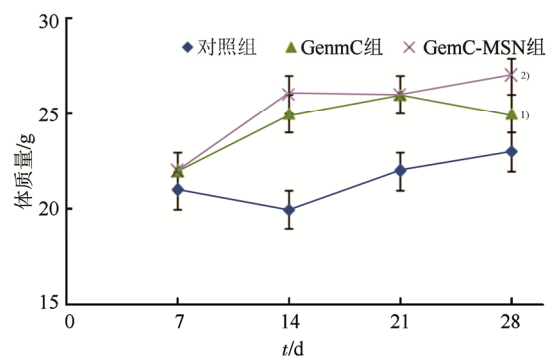


图6 各组裸鼠体质量随给药时间的变化趋势图  
与对照组比较, <sup>1)</sup> $P<0.05$ ; 与 GemC 组比较, <sup>2)</sup> $P<0.05$ 。

Fig. 6 The tumor weight trend of nude mice in each group varies with the time of administration  
Compared with control group, <sup>1)</sup> $P<0.05$ ; compared with GemC group, <sup>2)</sup> $P<0.05$ .

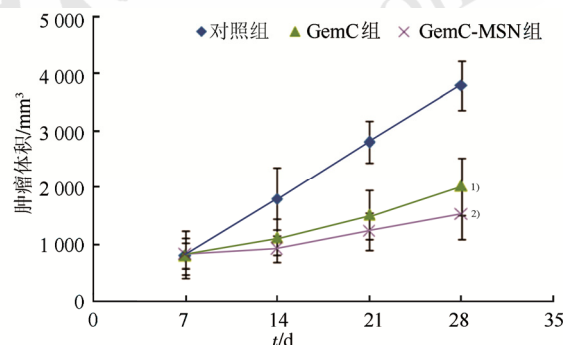


图7 各组裸鼠肿瘤体积随给药时间的变化趋势图  
与对照组比较, <sup>1)</sup> $P<0.05$ ; 与 GemC 组比较, <sup>2)</sup> $P<0.05$ 。

Fig. 7 The tumor volume trend of nude mice in each group varies with the time of administration  
Compared with control group, <sup>1)</sup> $P<0.05$ ; compared with GemC group, <sup>2)</sup> $P<0.05$ .

裸鼠治疗 28 d 后, 对照组、GemC 组和 GemC-MSN 组抑瘤率分别为  $(12.06 \pm 7.25)\%$ 、 $(73.22 \pm 4.59)\%$  和  $(83.44 \pm 2.86)\%$ , GemC 和 GemC-MSN 组抑瘤率显著性高于对照组, 且 GemC-MSN 组抑瘤率高于 GemC 组。

## 4 结论

本实验采用聚合法制备了 GemC-MSN 纳米粒, 得到粒径均一(平均粒径  $107.29\text{ nm}$ ,  $\text{PDI}<0.2$ )的纳米粒, 其包封率和载药量分别为  $(87.37 \pm$

2.12)%和(37.31±1.25)%。体外释放试验结果表明,在 pH 7.4 条件下纳米粒呈缓慢释放,经 96 h 释放达到 100.4%。

本实验所制备的 GemC-MSN 纳米粒能够更好地使滞留在肿瘤组织的药物快速释放,发挥肿瘤抑制作用,从而降低对正常细胞和组织的不良反应。细胞毒性试验结果表明,空白 MSN 纳米粒具有较低的细胞毒性,载药纳米粒 GemC-MSN 对 A549 细胞的体外毒性较游离 GemC 更强。说明 MSN 具有良好的生物相容性<sup>[15-16]</sup>。体内抗肿瘤活性研究表明,游离 GemC 和 GemC-MSN 均可抑制肿瘤的生长,但 GemC-MSN 的抗肿瘤活性更强。

综上所述,本实验中 GemC-MSN 的制备,降低了药物的有效作用浓度,增加了其抗 A549 细胞的活性。传统有机高分子纳米粒在载带中药有效成分时,普遍存在对药物性质要求高,载药量小不能达到有效剂量、材料本身毒性较大等问题,而 MSN 具有可控的粒径,易被细胞吞噬,无明显细胞毒性,粒子表面积及孔道容量大,载药量大等特点<sup>[17]</sup>,作为载体材料具有明显优势。在药剂领域,随着研究的深入,MSN 的潜在应用价值逐步受到研究者的肯定,使其在药物载体领域具有优良的研究前景。本研究为以 MSN 为载体的纳米给药系统在肿瘤治疗中的应用研究提供更广阔的思路和丰富的理论基础。

## REFERENCES

- [1] ZHAO F, ZHAO M D, CHEN S, et al. Gemcitabine and oxaliplatin combination chemotherapy in 30 patients with advanced pancreatic carcinoma [J]. Chin Ger J Clin Oncol, 2007, 6(5): 461-463.
- [2] KURDOW R, SCHNIEWIND B, ZOEFELT S, et al. Apoptosis by gemcitabine in non-small cell lung cancer cell line KNS62 is induced downstream of caspase 8 and is profoundly blocked by Belx1-overexpression [J]. Langenbecks Arch Surg, 2005, 390(3): 243-248.
- [3] YARDLEY D A. Gemcitabine and docetaxel in metastatic and neoadjuvant treatment of breast cancer [J]. Semin Oncol, 2004, 31(2 Suppl 5): 37-44.
- [4] PLOE E F, HAAS T A, ZHANG L, et al. Ligand binding to integrins [J]. J Biol Chem, 2000, 275(29): 21785-21788.
- [5] WICKREMSINHE E, BAO J, SMITH R, et al. Preclinical absorption, distribution, metabolism, and excretion of an oral amide prodrug of gemcitabine designed to deliver prolonged systemic exposure [J]. Pharmaceutics, 2013, 5(2): 261-276.
- [6] XU A R, MA W C, YING J Y, et al. Preparation and evaluation of doxorubicin-loaded mesoporous silica-polyethylene oxide nanoparticles [J]. Chin Pharm J(中国药杂志), 2011, 46(24): 1901-1905.
- [7] CHU Z, HUANG Y, TAO Q, et al. Cellular uptake, evolution, and excretion of silica nanoparticles in human cells [J]. Nanoscale, 2011, 3(8): 3291-3299.
- [8] CHIDAMBARAM M, MANAVALAN R, KATHIRESAN K. Nanotherapeutics to overcome conventional cancer chemotherapy limitations [J]. J Pharm Pharm Sci, 2011, 14(1): 67-77.
- [9] VALLET-REGI M, BALAS F, ARCOS D. Mesoporous materials for drug delivery [J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2007, 46(40): 7548-7558.
- [10] LI Y Z, LI C G, HU Y Z. Determination of Gemcitabine hydrochloride and its related substances by HPLC [J]. Strait Pharm J(海峡药学), 2010, 22(6): 67-70.
- [11] ZHANG R R, WANG G W, XU J J, et al. Preparation and evaluation of resveratrol-loaded mesoporous silica nanoparticles modified by amino [J]. Chin Pharm J(中国药杂志), 2015, 50(5): 413-419.
- [12] HE LL, GU J. Preparation and anti-cancer activity *in vitro* of curcumin loaded mesoporous silica nanoparticle [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2015, 40(21): 4189-4193.
- [13] 杨玲麟, 汪碧琼, 陈岚岚, 等. 靶向 FAK 基因 RNAi 联合吉西他滨抗非小细胞肺癌的作用[J]. 华西药学杂志, 2012, 27(5): 513-517.
- [14] ZENG W, LI LIN. Anti-tumor effect of gemcitabine derivatives in nude mice [J]. J Xinxiang Med Univ(新乡医学院学报), 2015, 23(12): 1081-1085.
- [15] NIU D C, LIU Z J, LI Y S, et al. Monodispersed and ordered large-pore mesoporous silica nanospheres with tunable pore structure for magnetic functionalization and gene delivery [J]. Adv Mater, 2014, 26(29): 4947-4953.
- [16] JIA L J, SHEN J Y, LI Z Y, et al. *In vitro* and *in vivo* evaluation of paclitaxel-loaded mesoporous silica nanoparticles with three pore sizes [J]. Int J Pharm, 2013, 445(1/2): 12-19.
- [17] ZHANG Y Y, LIU J J, SUN Z G, et al. Advances in application of nanomaterials for photodynamic therapy against cancer [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2015, 35(21): 1968-1973.

收稿日期: 2016-09-27

(本文责编: 李艳芳)