

[文章编号] 1007-385X(2006)03-0176-05

碳纳米管-树形分子载体递送 *Survivin* 反义寡核苷酸对肝癌细胞增殖的作用

潘碧峰, 崔大祥, 徐萍, 高峰, 贺蓉, 尤晓刚, 邵君, 杨浩(上海交通大学微纳科学和技术研究院, 微纳制造技术国家重点实验室, 薄膜与微纳技术教育部重点实验室, 生物纳米科学与工程研究室, 上海200030)

[摘要] **目的:** 探讨碳纳米管(CNT)-树形分子递送 *Survivin* 反义寡核苷酸(ASODN)进入肝癌细胞 HepG2 的效率及其对肝癌细胞增殖的影响。**方法:** 制备碳纳米管与 PAMAM 树形分子复合物, 与 *Survivin* 反义寡核苷酸组装后, 用原子力显微镜(AFM)与凝胶电泳观察碳纳米管-树形分子-反义核苷酸复合物的形态结构; 然后将复合物与人肝癌 HepG2 细胞共培养, 同时设立对照, 采用透射电镜观察碳纳米管-树形分子-反义核苷酸复合物在细胞中的定位, 采用 MTT 法检测复合物对癌细胞生长的抑制作用。**结果:** AFM 与凝胶电泳分析证实碳纳米管-树形分子-反义核苷酸复合物被成功制备。透射电镜观察证实碳纳米管-树形分子-反义核苷酸复合物位于细胞质。MTT 法检测表明, CNT-PAMAM-ASODN 浓度为 $1.0 \mu\text{mol/L}$ 时, 即可抑制 $(45.97 \pm 4.28)\%$ 的 HepG2 细胞增殖, 而 ASODN 组和 CNT-PAMAM 组在此浓度条件下对 HepG2 细胞的抑制率则分别为 $(9.33 \pm 0.85)\%$ 和 $(6.37 \pm 0.69)\%$; 当 CNT-PAMAM-ASODN 达到 $1.50 \mu\text{mol/L}$ 时, 细胞抑制率为 $(70.22 \pm 7.25)\%$, 而且抑制作用随培养时间的延长与浓度的增加而增强, 实验组与对照组之间细胞抑制率存在显著性差异 ($P < 0.01$)。**结论:** 碳纳米管-树形分子复合物是一种高效的基因递送载体, 能够携带 *Survivin* 反义寡核苷酸进入肝癌细胞, 并高效抑制 HepG2 细胞的增殖, 显著增强反义寡核苷酸的作用效果。

[关键词] 碳纳米管; 树形分子; *Survivin* 基因; 反义寡核苷酸; 肝癌

[中图分类号] R730 **[文献标识码]** A

Inhibitory effects of carbon nanotube-PAMAM-anti-survivin oligonucleotide compounds on proliferation of HepG2 cells

PAN Bi-feng, CUI Da-xiang, XU Ping, GAO Feng, HE Rong, YOU Xiao-gang, SHAO Jun, YANG Hao (Department of Bio-Nano Science and Engineering, Key Lab For Thin Film and Microfabrication of Ministry of Education, National Key Lab of Micro-Nano Fabrication Technology, Institute of Micro-Nano Science and Technology, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200030, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the efficiency of carbon nanotube(CNT)-PAMAM mediated entrance of anti-survivin oligonucleotide into HepG2 cells, and its effects on the proliferation of HepG2 cells. **Methods:** CNT-PAMAM-anti-survivin oligonucleotide compounds were prepared and characterized by AFM and 1% agarose gel electrophoresis analysis. TEM was used to observe the distribution of CNT-PAMAM-ASODN compounds in HepG2 cells. CNT-PAMAM-ASODN compounds were added into the medium and co-cultured with HepG2 cells for 24 h, 48 h, 72 h, and 96 h at 37°C , $5\% \text{CO}_2$. MTT method was used to detect the effects of ASODN and CNT-PAMAM-ASODN on the proliferation of HepG2 cells. **Results:** CNT-PAMAM-ASODN compounds were successfully synthesized *via* AFM and agarose gel electrophoresis. TEM showed that the compounds were located in the cytoplasm. When CNT-PAMAM-ASODN ($1.0 \mu\text{mol/L}$) and ASODN ($1.0 \mu\text{mol/L}$) were used for a 48 h culture, the inhibitory rates of HepG2 cells were $(45.97 \pm 4.28)\%$ for CNT-PAMAM-ASODN compounds group, $(9.33 \pm 0.85)\%$ for ASODN group, and $(6.37 \pm 0.69)\%$ for CNT-PAMAM group. CNT-PAMAM-ASODN compounds at $1.5 \mu\text{mol/L}$ inhibited HepG2 cells by $(70.22 \pm 7.25)\%$, and the inhibitory effects were in a time- and concentration-dependent manner. There was statistical difference between experiment group and con-

[基金项目] 国家重大基础研究发展“973”计划(No. 2005CB724300-G); 国家自然科学基金(No. 30471599)

[作者简介] 潘碧峰(1977-), 男, 广东英德人, 讲师, 研究方向为纳米药物递送系统。E-mail: panbifeng@sjtu.edu.cn

[通讯作者] 崔大祥, E-mail: dx cui@sjtu.edu.cn

control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** CNT-PAMAM compounds may serve as a gene delivery vector with high efficiency, which can bring *survivin* ASODN into HepG2 cells, inhibiting HepG2 cell proliferation and markedly enhancing the inhibitory effects of *survivin* against HepG2 cells.

[**Key words**] carbon nanotubes; dendrimer; *Survivin*; antisense oligonucleotide; hepatocarcinoma

[Chin J Cancer Biother, 2006, 13(3): 176-180]

肝癌是常见的恶性肿瘤之一。随着纳米科技的发展,从纳米尺度探索治疗肝癌的新途径已日益成为国内外研究的热点^[1-3]。反义寡核苷酸(antisense oligonucleotide, ASODN)是一种比较有效的基因治疗手段^[4,6],但由于易被细胞内外的酶降解、跨膜效率低而在临床应用受限制。纳米基因递送系统为解决此问题带来了新的机遇^[7,9]。*Survivin* 基因是一个凋亡抑制基因,是人类凋亡抑制蛋白家族(inhibitor of apoptosis protein, IAP)的一个重要成员。*Survivin* 基因高表达与肝癌发生发展密切相关。因此,选择 *Survivin* 作为肝癌治疗靶点,有可能给肝癌治疗带来新的希望^[10-12]。碳纳米管(carbon nanotube, CNT)^[13-14]和树形分子(dendrimer)^[15-17]是近年来发展起来的新型多功能纳米材料,它们通过静电作用与 DNA 紧密结合,能保护 DNA 不易被降解^[18-19]。在树形分子家族中,聚酰胺树形分子(PAMAM)能够在细胞表面形成纳米孔,是高效的基因递送载体^[20-22]。本实验通过碳纳米管-树形分子介导转染 *Survivin* 反义寡核苷酸进入肝癌 HepG2 细胞,观察转染后 HepG2 细胞的生长变化,探讨碳纳米管-树形分子作为纳米递送载体的转染效率,为进一步临床应用奠定实验基础。

1 材料与方法

1.1 材料

单壁碳纳米管购自深圳市纳米港有限公司;反义寡核苷酸的合成:针对 *Survivin* 基因核苷酸序列设计反义寡脱氧核苷酸(ASODN)并进行全程硫代修饰,由上海生物工程公司合成,序列如下:5'-CCCAGCCTTCAGCTCCTTG-3';正义寡脱氧核苷酸 NSODN 序列为 5'-CAAG2GAGCTGGAAGGCTGGG-3',合成后寡核苷酸经全硫代修饰、纯化,以防止降解。人肝癌细胞株 HepG2 购于上海午立生物技术有限公司。PAMAM 树形分子由本室保存。MTT(噻唑蓝)购自鼎国生物技术有限公司。RPMI 1640 培养基购自 Gibco 公司。

1.2 碳纳米管-树形分子复合物(CNT-PAMAM)的制备

0.1 mg 单壁碳纳米管分散于 5 ml H_2SO_4/HNO_3 (3:1)混合酸中,室温下超声处理 5 h,室温搅拌 24 h,过滤除去混合酸,用蒸馏水离心并洗涤 3 次,分散于

2.0 ml 蒸馏水中,置入 120℃ 中 25 min 高压灭菌,加入 1.0 ml 1 mmol/L 的 4.0 代 PAMAM 树形分子水溶液,室温下超声 2 h,然后室温搅拌 24 h,用 0.22 μm 碳酸酯膜过滤并洗涤 3 次,除去过量的 PAMAM 树形分子,获得 CNT-PAMAM 复合物。

1.3 CNT-PAMAM-ASODN 交联复合物的制备

Survivin ASODN 用不含血清的 RPMI 1640 培养液溶解,配成 150 $\mu mol/L$ 的 A 溶液备用。实验前用不含血清的 RPMI 1640 液溶解 CNT-PAMAM,配成 200 $\mu g/L$ 的 B 液。A 溶液和 B 溶液混匀,并使两者氮磷比为 5.0,得到 CNT-PAMAM-ASODN 交联复合物。

1.4 碳纳米管与树形分子及其复合物的表征观察与电泳分析

碳纳米管、树形分子以及碳纳米管-树形分子复合物适量,滴加到云母片表面,自然干燥后,用原子力显微镜(AFM)直接观察;同样,适量的样品滴加到铜网表面,自然干燥后,用透射电镜(TEM, JEM-100CX II, JEOL)直接观察;同样,适量的样品加入到 1% 琼脂糖凝胶样品孔,40 V 下电泳 20 min, SYBER Green I 染色后,在凝胶成像系统中观察。

1.5 观察不同时间 CNT-PAMAM-ASODN 对 HepG2 细胞增殖的影响

收集 HepG2 细胞,调整细胞密度为 $2 \times 10^5/L$,接种于 96 孔板,终体积为 200 μl /孔,设 3 复孔,37℃、5% CO_2 孵育 4 h 左右,待细胞贴壁达 40% ~ 50% 时分 3 组:(1)细胞对照组;(2)ASODN 组;(3)CNT-PAMAM-ASODN 复合物组,分别加入相应的复合物。ASODN 组,采用脂质体包裹 ASODN 后,再加入到培养的细胞中。在 37℃、5% CO_2 条件下继续培养 0、24、48、72、96 h,倒置相差显微镜(Leica DMIRE2)观察细胞生长情况,并用 MTT 法检测细胞增殖的抑制程度。

1.6 观察不同浓度 CNT-PAMAM-ASODN、CNT-PAMAM、ASODN 对 HepG2 细胞增殖的影响

收集 HepG2 细胞,调整密度为 $1.2 \times 10^5/L$,接种于 96 孔板,终体积为 200 μl ,设 3 复孔,待细胞贴壁达 40% ~ 50% 时,分成 4 组:(1)ASODN 组;(2)CNT-PAMAM 组;(3)CNT-PAMAM-ASODN 组;(4)NSODN 组。4 组分别加入相应的复合物,浓度梯度为 0.25、

0.50、0.75、1.0、1.50 $\mu\text{mol/L}$ 。各组在 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 条件下继续培养 48 h，倒置显微镜观察细胞生长情况。离心收集上述各组 1×10^6 个细胞，在 24 孔板中继续培养 24 h，应用 MTT 法，在酶联免疫检测仪上测定各孔光密度值(D)，每个浓度设 3 个复孔，计算肿瘤细胞抑制率：细胞抑制率 = $[(1 - \text{实验孔 } D \text{ 值}) / \text{对照孔 } D \text{ 值}] \times 100\%$

1.7 CNT-PAMAM-ASODN 进入 HepG2 细胞的行为及超微结构的透射电镜观察

调 HepG2 细胞浓度为 $2 \times 10^5 / \text{L}$ ，培养于 25 cm^2 培养瓶，每瓶终体积 5 ml；待细胞贴壁达 40% ~ 50% 时加入 CNT-PAMAM-ASODN 复合物(含 ASODN，终浓度为 0.75 $\mu\text{mol/L}$)；同时设立正常细胞培养对照组。培养 48 h，收集细胞，以 2.5% 戊二醛和 1% 锇酸双固定，Spurr 包埋剂包埋，LKB 超薄切片机切片，透射电镜 100 kV 下观察细胞超微结构。

1.8 统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用配对 t 检验，使用 SPSS10.0 统计软件包分析处理。

2 结果

2.1 CNT、PAMAM 及 CNT-PAMAM 的结构特征

通过 TEM 和 AFM 直接观察 CNT、PAMAM 树形分子及 CNT-PAMAM 复合物的结构外形，如图 1 所示：图 A 显示 $\text{H}_2\text{SO}_4 / \text{HNO}_3$ (3:1) 处理后的单壁碳纳米管的长度约为 50 nm 左右；图 B 显示 G4.0 PAMAM 树形分子呈球形，其直径约为 4 ~ 6 nm；图 C 是 CNT-PAMAM 树形分子的 AFM 照片，显示树形分子包裹在 CNT 的表面，形成了 20 nm 左右大小的纳米复合物颗粒；图 D 显示 PAMAM 树形分子包裹在 CNT 表面之后，在 CNT 的表面形成一层模糊的聚合物层。图 1 证实了 PAMAM 树形分子包裹在 CNT 的表面，形成 CNT-PAMAM 纳米复合物，这是由于 CNT 表面的羧基与 PAMAM 树形分子的表面胺基发生共价结合的结果。

2.2 凝胶电泳对 CNT-PAMAM、PAMAM-ASODN、CNT-ASODN 的结构分析结果

凝胶电泳分析的结果如图 2 所示。结果表明：CNT-PAMAM 复合物、表面胺基的 G4.0 PAMAM 树形分子分别与 ASODN 形成络合物；表面负电荷的 CNT 不与 ASODN 形成络合物。电泳结果证实静电络合作用是 CNT-PAMAM 与 ASODN 之间结合的主要作用力。

2.3 TEM 观察 CNT-PAMAM-ASODN 复合物在细胞中的定位

HepG2 细胞共同培养 48 h 后，可见细胞核的核膜相对完整，核染色质较均匀分布，线粒体结构完整，细胞质内含物丰富，可见粗面内质网，细胞核的周围分布了深色的小黑点(箭头所指)，这些小黑点是 CNT-PAMAM-ASODN 复合物，细胞核里没有出现小黑点，表明 CNT-PAMAM-ASODN 不进入细胞核。图 3B 显示部分细胞的细胞质内出现分散的空泡囊，泡内含有颜色较深的小颗粒(左下角)，表明 CNT-PAMAM-ASODN 进入了细

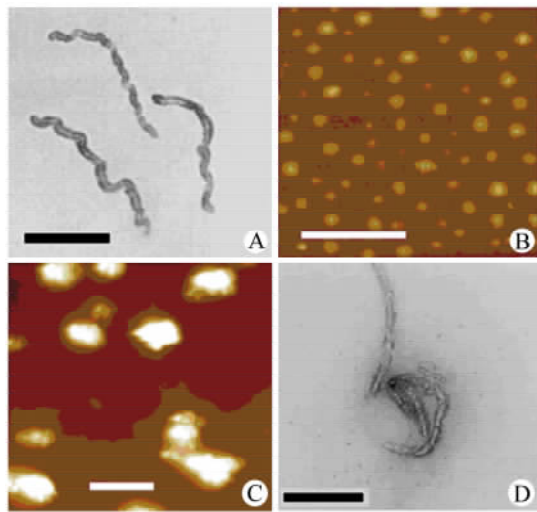


图 1 碳纳米管、树形分子与碳纳米管树形分子复合物的 AFM、TEM 观察结果

Fig. 1 Images of CNTs, PAMAM molecules and CNT-PAMAM compound by AFM and TEM

A: CNTs treated by $\text{H}_2\text{SO}_4 / \text{HNO}_3$ (3:1) (TEM); B: PAMAM (AFM); C: CNT-PAMAM (AFM); D: CNT-PAMAM (TEM); — 20 nm

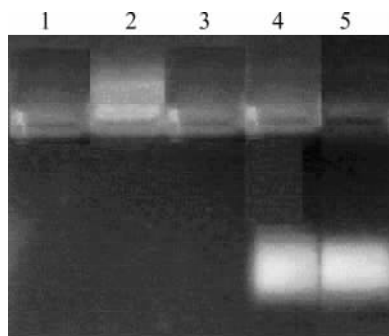


图 2 碳纳米管、树形分子、反义寡核苷酸及其复合物的凝胶电泳分析

Fig. 2 Electrophoresis analysis of PAMAM, CNT, ASODN and their compounds

1: CNT-PAMAM (5 $\mu\text{g/ml}$); 2: CNT-PAMAM-ASODN (1 $\mu\text{mol/L}$); 3: PAMAM-ASODN (1 $\mu\text{mol/L}$); 4: CNT-ASODN (1 $\mu\text{mol/L}$); 5: ASODN (1 $\mu\text{mol/L}$)

图 3A 显示，CNT-PAMAM-ASODN 复合物与

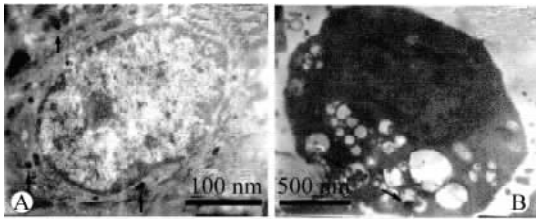


图3 TEM观察CNT-PAMAM-ASODN在细胞中的定位
Fig. 3 Location of CNT-PAMAM-ASODN compounds in HepG2 cells by TEM

A: CNT-PAMAM-ASODN located in the cytoplasm; B: CNT-PAMAM-ASODN located in endosome and mycosome

胞的内涵体或溶酶体中。TEM观察结果表明, CNT-PAMAM-ASODN复合物位于细胞的内涵体、溶酶体和细胞质中, 而不进入细胞核。

2.4 CNT-PAMAM-ASODN对HepG2细胞增殖的影响
MTT实验结果如表1所示, CNT-PAMAM-ASODN

浓度为 $1.0 \mu\text{mol/L}$ 时, 即可抑制(45.97 ± 4.28)%的HepG2细胞增殖, 而对照的ASODN组和CNT-PAMAM组在此浓度条件下对HepG2细胞的抑制率则分别为(9.33 ± 0.85)%和(6.37 ± 0.69)%; 当CNT-PAMAM-ASODN达 $1.50 \mu\text{mol/L}$ 时, 细胞抑制率为(70.22 ± 7.25)%, 与对照组相比, 存在显著性统计学差异, $P < 0.01$, 表明CNT-PAMAM复合物增强了ASODN对细胞生长的抑制作用。实验显示, NSODN对肿瘤细胞生长没有抑制作用。实验同时显示, CNT-PAMAM-ASODN对HepG2细胞增殖的抑制作用, 随着作用浓度的增加而加强, 呈现出剂量依赖性。

表2结果显示: CNT-PAMAM-ASODN复合物实验组(含ASODN $0.75 \mu\text{mol/L}$)与相应时间点的对照组相比, 在24、48、72、96 h对HepG2细胞的抑制率均非常显著地增加($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), ASODN组($20 \mu\text{mol/L}$)在72 h才显示明显的细胞增殖抑制作用, 96 h抑制作用更显著($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表1 CNT-PAMAM-ASODN作用48 h对HepG2细胞增殖的抑制率(%)

Tab. 1 Inhibitory rates of HepG2 cells after treated with CNT-PAMAM-ASODN for 48 h

Groups	Effective dose ($\mu\text{mol/L}$)					
	0.25	0.50	0.75	1.0	1.25	1.50
ASODN	7.86 ± 0.26	8.23 ± 0.33	8.75 ± 0.24	9.33 ± 0.85	10.96 ± 1.20	12.71 ± 1.52
CNT-PAMAM	2.35 ± 0.36	3.22 ± 0.41	5.45 ± 0.62	6.37 ± 0.69	7.98 ± 0.75	8.56 ± 0.82
CNT-PAMAM-ASODN	$10.23 \pm 1.20^*$	$21.25 \pm 1.56^*$	$36.66 \pm 3.20^*$	$45.97 \pm 4.28^{**}$	$58.36 \pm 6.32^{**}$	$70.22 \pm 7.25^{**}$
NSODN	-1.36 ± 0.26	-2.33 ± 0.56	1.02 ± 0.96	-3.61 ± 2.69	2.95 ± 2.15	-0.36 ± 0.14

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs ASODN or CNT-PAMAM groups

表2 不同时间CNT-PAMAM-ASODN对HepG2细胞增殖的抑制率(%)

Tab. 2 Inhibitory rates of HepG2 cells in presence of CNT-PAMAM-ASODN at different time points

Groups	Culture time (h)				
	0	24	48	72	96
ASODN	0	2.53 ± 3.21	8.75 ± 0.24	$22.96 \pm 8.90^\Delta$	$57.38 \pm 2.69^{\Delta\Delta}$
CNT-PAMAM-ASODN	0	$24.50 \pm 6.92^*$	$36.66 \pm 3.20^*$	$50.64 \pm 2.10^{**}$	$80.30 \pm 1.95^{**}$

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs ASODN group; $^\Delta P < 0.05$, $^{\Delta\Delta} P < 0.01$ vs 24 h or 48 h

3 讨论

纳米科技的发展给肿瘤的治疗带来了新的机遇。传统的基因治疗技术, 如病毒载体基础上的基因治疗技术, 由于安全性原因, 已经在临床上被禁止使用。反

义技术如反义核苷酸、小RNA干扰技术等已被证明具有显著治疗作用。但是, 如何高效递送反义核苷酸、小RNA等进入肿瘤细胞特定部位, 是一个挑战性的难题。与传统的递送载体相比, 纳米材料具有独特的性能^[10], 纳米材料基础上的纳米递送载体完全有可能解

决此难题。

过去的研究表明,碳纳米管由于具有中空的管状结构,能够自由地进出细胞,是一个潜在的基因递送载体^[11]。树形分子由于能够诱导细胞膜表面出现纳米孔,在人体内能够穿越各种屏障,到达各特殊部位,因此是一种高效的基因递送载体^[12]。碳纳米管与树形分子组装在一起,应该是一种非常有前景的安全高效的基因递送系统。

本研究把 *Survivin* 反义寡核苷酸连接在碳纳米管表面的树形分子上,制备了 CNT-PAMAM-ASODN 复合物,与肝癌细胞 HepG2 共同培养后,采用 MTT 法测量对肿瘤细胞生长的抑制程度。结果表明,与 ASODN 对照组相比,同样浓度的 CNT-PAMAM-ASODN 复合物,对肝癌细胞繁殖的抑制作用显著增强,而且随培养时间的延长、培养浓度的增加而增强。因此认为,CNT-PAMAM 复合物能高效抑制 HepG2 细胞的增殖,有效降低反义核苷酸的作用浓度,显著增强反义核苷酸治疗效果。因此,CNT-PAMAM 复合物可能是一种安全、高效的基因递送系统。进一步的研究工作将集中在增强 CNT-PAMAM 复合物的转染效率的提高上。本实验结果也表明,*Survivin* 基因可能是一个与肝癌发生发展密切相关的关键靶基因,抑制此基因的表达有可能显著增强肝癌的治疗效果。纳米载体,不仅不影响 ASODN 的抑制作用的发挥,而且还有增强作用,这可能与纳米载体的尺寸效应有关。本研究为肝癌的生物治疗提供了新的思路。

[参 考 文 献]

[1] 蒋建伟,张 涪. 受体介导的 c-myc 反义核苷酸提高肝癌细胞对不同化疗药物的敏感性[J]. 中国肿瘤临床, 2005, 32 (13): 725-728.

[2] Radu DR, Lai CY, Jeftinija K, et al. A polyamidoamine dendrimer-capped mesoporous silica nanosphere-based gene transfection reagent[J]. J Am Chem Soc, 2004, 126(41): 13216-13217.

[3] Majoros IJ, Thomas TP, Mehta CB, et al. Poly(amidoamine) dendrimer-based multifunctional engineered nanodevice for cancer therapy[J]. J Med Chem, 2005, 48(19): 5892-5899.

[4] 高 萍,林 芳. 凋亡抑制因子反义核苷酸对肝癌细胞生物学作用研究[J]. 现代肿瘤医学, 2005, 13(3): 323-325.

[5] Glodde M, Sirsi SR, Lutz GJ. Physicochemical properties of low and high molecular weight poly(ethylene glycol)-grafted poly(ethylene imine) copolymers and their complexes with oligonucleotides [J]. Biomacromolecules, 2006, 7(1): 347-356.

[6] Rajur SB, Roth CM, Morgan JR, et al. Covalent protein-oligonucleotide conjugates for efficient delivery of antisense molecules[J]. Bioconjug Chem, 1997, 8(6): 935-940.

[7] Chaltin P, Margineanu A, Marchand D, et al. Delivery of antisense oligonucleotides using cholesterol-modified sense dendrimers and cationic lipids[J]. Bioconjug Chem, 2005, 16(4): 827-836.

[8] Khandare J, Kolhe P, Pillai O, et al. Synthesis, cellular transport, and activity of polyamidoamine dendrimer-methylprednisolone conjugates[J]. Bioconjug Chem, 2005, 16(2): 330-337.

[9] Zhang XQ, Wang XL, Huang SW, et al. In vitro gene delivery using polyamidoamine dendrimers with a trimesyl core[J]. Biomacromolecules, 2005, 6(1): 341-350.

[10] 张海燕,高大新,刘国良. *Survivin* 基因及其与肿瘤靶向治疗 [J]. 肿瘤防治杂志, 2005, 12(10): 787-790.

[11] Shin S, Sung BJ, Cho YS, et al. An anti-apoptotic protein human survivin is a direct inhibitor of caspase-3 and-7[J]. Biochemistry, 2001, 40(4): 1117-1123.

[12] Sun C, Nettesheim D, Liu Z, et al. Solution structure of human survivin and its binding interface with Smac/Diablo[J]. Biochemistry, 2005, 44(1): 11-17.

[13] 崔大祥,高华建. 生物纳米材料的进展与前景[J]. 中国科学院院刊, 2003(1): 20-24.

[14] 崔大祥. 纳米材料在肿瘤生物治疗中的潜在应用[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2006, 13(2): 79-81.

[15] Pan B, Gao F, Ao L. Investigation of interactions between dendrimer-coated magnetite nanoparticles and bovine serum albumin [J]. J Magn Magn Mater, 2005, 293: 252-258.

[16] Pan B, Cui D, Gao F, et al. Growth of multi-amine terminated poly(amidoamine) dendrimers on the surface of carbon nanotubes [J]. Nanotechnology, 2006, 17: 2483-2489

[17] Pan B, Gao F, He R, et al. Study on interaction between poly(amidoamine) dendrimer and CdSe nanocrystal in chloroform[J]. J Colloid Interface Sci, 2006, 297(1): 151-156.

[18] Cui D, Tian F, Ozkan CS, et al. Effect of single wall carbon nanotubes on human HEK293 cells[J]. Toxicol Lett, 2005, 155(1): 73-85.

[19] Tack F, Bakker A, Maes S, et al. Modified poly(propylene imine) dendrimers as effective transfection agents for catalytic DNA enzymes (DNazymes) [J]. J Drug Target, 2006, 14(2): 69-86.

[20] Kihara F, Arima H, Tsutsumi T, et al. In vitro and in vivo gene transfer by an optimized alpha-cyclodextrin conjugate with polyamidoamine dendrimer[J]. Bioconjug Chem, 2003, 14(2): 34-350.

[21] Khopade AJ, Caruso F. Surface-modification of polyelectrolyte multilayer-coated particles for biological applications[J]. Langmuir, 2003, 19: 6219-6225.

[22] Thomas TP, Patri AK, Myc A, et al. In vitro targeting of synthesized antibody - conjugated dendrimer nanoparticles[J]. Biomacromolecules, 2004, 5(6): 226-2274.

[收稿日期] 2006 - 05 - 05

[修回日期] 2006 - 06 - 09

[本文编辑] 韩 丹