

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2017.11.014

· 综述 ·

## 纳米材料和纳米技术在肿瘤放疗增敏中的研究进展

魏常博 综述; 余东升 审校

中山大学光华口腔医学院·附属口腔医院, 广东省口腔医学重点实验室, 广东 广州(510055)

**【摘要】** 在肿瘤综合治疗中,放疗所占的比例日益增高,然而肿瘤细胞的放疗抵抗性和放疗带来的副作用依然是临床肿瘤治疗中不可忽视的问题。与传统放疗增敏相比,把新型的纳米材料和技术引入肿瘤放疗,将使肿瘤治疗呈现出治疗效率更高、细胞毒性更低的趋势。本文就纳米材料和纳米技术在肿瘤放疗增敏中的相关研究作一综述。

**【关键词】** 纳米材料; 纳米技术; 肿瘤; 放射治疗; 放疗增敏

**【中图分类号】** R739.8 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2017)11-0744-05

**【引用著录格式】** 魏常博,余东升. 纳米材料和纳米技术在肿瘤放疗增敏中的研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2017, 25(11): 744-748.

**Research progress of nanomaterials and nanotechnology in cancer radiotherapy sensitization** WEI Changbo, YU Dongsheng. Guanghua School of Stomatology, Hospital of Stomatology, Sun Yat-sen University, Guangdong Provincial Key Laboratory of Stomatology, Guangzhou 510055, China

Corresponding author: YU Dongsheng, Email: yudsh@mail.sysu.edu.cn, Tel: 0086-20-83844247

**【Abstract】** With the development of nanomaterials and nanotechnology, nanomedicine possesses the vast application prospects in the field of cancer therapy. Although the proportion of radiotherapy in cancer comprehensive therapy is rising, the radiotherapy resistance of cancer cells and the side effects of radiotherapy are the existing problems. Compared with the traditional radiotherapy sensitization, it will present a higher treatment efficiency and lower toxicity to introduce nanomaterials and nanotechnology to cancer radiotherapy. This review elaborates the research of nanomaterials and nanotechnology on cancer radiotherapy sensitization.

**【Key words】** Nanomaterials; Nanotechnology; Cancer; Radiotherapy; Radiotherapy sensitization

目前在中晚期肿瘤综合治疗中,手术治疗仍然占主要地位,然而单纯的手术治疗存在较高的局部复发率和死亡率<sup>[1-2]</sup>。术前术后的放射治疗对手术治疗起到了很好的补充作用。随着放射肿瘤学的发展,放射治疗在肿瘤治疗中所占的地位愈发增高,大约70%的肿瘤患者需要接受放射治

疗。根据世界卫生组织统计,目前可治愈的45%肿瘤患者中,22%是通过手术治愈,5%是通过化疗药物取得,而放射治疗则高达18%<sup>[3]</sup>。其中不同恶性肿瘤对放射线的敏感性也不同,对放疗相对敏感的肿瘤如乳腺癌和前列腺癌,放疗后局部控制时间甚至可长达10年;但是大部分肿瘤如胶质瘤、头颈部肿瘤、肺癌、食道癌、宫颈癌等,即使结合放疗,依然容易局部复发,同时承受着放疗带来的副作用<sup>[4-7]</sup>。影响肿瘤辐射敏感性的几个可能机制包括肿瘤细胞乏氧、DNA放射损伤修复、细胞周期的不同时相、肿瘤放疗抵抗基因的表达、相关放疗抵抗信号通路的激活、肿瘤免疫逃逸等。而如何提高肿瘤对放射线的敏感性,即对肿瘤辐射敏感性

**【收稿日期】** 2016-11-22; **【修回日期】** 2017-04-12

**【基金项目】** 国家自然科学基金(81272554, 81472526); 广东省科技计划项目(2016A020216007)

**【作者简介】** 魏常博, 医师, 在读硕士研究生, Email: weichb@mail2.sysu.edu.cn

**【通信作者】** 余东升, 主任医师, 博士, Email: yudsh@mail.sysu.edu.cn

机制进行调控,增强放射线对肿瘤细胞的杀伤作用,在最大程度杀伤肿瘤细胞的同时,使正常细胞受到最小剂量的伤害,成为临床医生和科学家们研究的热点。随着纳米技术的出现,纳米材料在肿瘤放疗增敏中的作用逐渐被挖掘。大量的研究表明,纳米材料因其独特的物理化学和生物学性质,为提高肿瘤放射敏感性开辟了广阔的前景。本文就纳米材料和纳米技术在肿瘤放疗增敏中的相关研究作一综述。

## 1 纳米材料的基本性质

1984年,德国材料学家格莱特(H.Gleiter)首次把直径约为6 nm的Fe粒子压结成纳米固体,并用X射线衍射等方法测量这种固体的内部结构,并在1986年对纳米材料的结构和性能做了首次综合报导,成为纳米材料的创始者<sup>[7]</sup>。纳米材料是直径在三维空间中至少有一维处于纳米尺度范围(1~100 nm)或由它们作为基本单元构成的材料。由于它特殊的尺寸结构,使得它具有体积效应、表面效应、量子尺寸效应、宏观量子隧道效应等特性<sup>[8-13]</sup>。

### 1.1 体积效应

即小尺寸效应,当颗粒的粒径小到一定程度,与光波的波长、德布罗意波长和超导态的相干波长等物理特征尺寸相当或更小时,周期性的边界条件将被破坏,其光学、热学、磁学、力学等物理特质呈现出一种新的变化。这种变化开拓了纳米材料应用的广阔领域。

### 1.2 表面效应

纳米颗粒表面的原子数与总原子数的比值,随着颗粒粒径的减少而增大,所产生的一系列性质上的变化。由于表面原子相对含量升高,原子配位不足,导致表面能和表面结合能增高,是理想的药物载体材料。

### 1.3 量子尺寸效应

纳米颗粒的尺寸下降到一定值时,金属费米能级附近的电子能级由准连续变成离散能级或能系变宽的现象,使得其热能、磁能等与宏观状态发生变化,同时产生一些特殊性质,如特异性催化、强氧化性和还原性。

### 1.4 宏观量子隧道效应

是基本的微观量子现象之一,微观粒子能够穿越比总能量高的势垒,称为隧道效应。其中磁化粒子又能穿越一些宏观系统的势垒,即为宏观量子隧道效应。

## 2 纳米材料本身在放疗增敏中的作用

### 2.1 金属或金属氧化物纳米材料

金纳米颗粒(gold nanoparticles, AuNPs)是在肿瘤放疗增敏中研究较为广泛的金属纳米材料,在体内外和临床前应用中都有所研究。这种高原子序数材料进入肿瘤细胞,受到放射线照射后,使肿瘤细胞的光电吸收能力增强,同时辐射次级电子,加速DNA链断裂<sup>[14-18]</sup>。AuNPs的放疗增敏作用取决于自身尺寸大小和表面修饰物的种类<sup>[19-20]</sup>。与金纳米材料有着相似放疗增敏作用的还有银、铂、钆等。Liu等<sup>[21]</sup>研究发现用银纳米颗粒(silver nanoparticles, AgNPs)处理的恶性胶质瘤的荷瘤大鼠,经过放射治疗后,癌细胞的增殖得到有效抑制,同时还能促进癌细胞的凋亡。Porcel等<sup>[22]</sup>认为铂纳米颗粒(platinum nanoparticles, PtNPs)在放射线照射后,导致接近2倍的DNA致命性损伤。张丽等<sup>[23]</sup>通过透明质酸功能化三氧化二钆纳米颗粒(hyaluronic acid-functionalized gadolinium oxide nanoparticles, HA-Gd<sub>2</sub>O<sub>3</sub>),与单纯放疗相比,小鼠尾静脉注射HA-Gd<sub>2</sub>O<sub>3</sub>后放疗能明显抑制肝癌HepG-2细胞的增殖和克隆效率。

除了上述纳米材料,纳米钛也同样具备放疗增敏作用。Townley等<sup>[24]</sup>用人横纹肌肉瘤细胞株RH30和RD,以及胸腺瘤细胞株MCF7作为研究对象,将二氧化钛纳米材料(titanium dioxide nanoparticles, TiO<sub>2</sub>NPs)与其共培养,发现放疗后,辐射能量传递至TiO<sub>2</sub>晶体结构内,导致破坏癌细胞的活性氧(reactive oxygen species, ROS)大量产生。用金属磁性纳米材料Zn/Fe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>处理人前列腺癌细胞株LNCaP,不仅能增强放射敏感性,还能通过外部磁场将Zn/Fe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>从细胞环境中分离出来<sup>[25]</sup>。

### 2.2 无机非金属纳米材料

碳的同素异形体纳米材料,由于其独特性质,在肿瘤放疗增敏的研究中颇具前景。Kleinauskas等<sup>[26]</sup>用碳纳米点(carbon nanodots)处理人前列腺癌细胞株LNCaP、Du145和永生化的纤维母细胞F11-hTERT,在相同剂量的放射线照射后,正常细胞F11-hTERT存活率明显高于癌细胞LNCaP和Du145。其内在机制可能是由于大量ROS的产生,使溶酶体破裂,释放组织蛋白酶,引起细胞凋亡。Ni等<sup>[27]</sup>对小鼠黑色素瘤细胞株B16和人肝癌细胞株SMMU-7721的研究中发现,C<sub>60</sub>富勒烯在γ射线照射后,诱导细胞膜破坏并协同DNA的损伤。近年来,石墨烯材料逐渐兴起,优良的生物相容性和

稳定的纳米结构使得其在生物医学领域的研究日趋广泛而深入。祝静莉<sup>[28]</sup>将氟化石墨烯量子点 (fluorinated graphene quantum dots, F-GQDs) 与人舌鳞癌细胞株 Tca-8113 共培养, 经过 X 射线照射后, 细胞内 ROS 水平升高, 细胞周期 G<sub>2</sub>/M 期阻滞。同时发现 F-GQDs 干预组要比单独照射组 p53、Bax、Caspase-3 蛋白表达量高, Bcl-2 蛋白表达量低, 猜测 F-GQDs 干预放疗后细胞凋亡可能是通过 ROS、p53 参与的线粒体凋亡途径完成。

硒纳米颗粒也被研究发现具有放疗增敏作用。Yu 等<sup>[29]</sup>将聚乙二醇修饰硒纳米颗粒 (PEG decorated selenium nanoparticles, PEG-SeNPs), 分别与人宫颈癌 HeLa 细胞和小鼠胚胎成纤维细胞 NIH3T3 共同培养。经过 X 线照射后, 20 μM PEG-SeNPs 即可使 HeLa 细胞存活率降至 39%, 而即使加入 80 μM PEG-SeNPs, NIH3T3 细胞仍然具有 85% 的活性。碘粒子植入近距离放疗近年来得到迅速发展, Li 等<sup>[30]</sup>在一项回顾性研究中发现, 18 例局部复发或转移的 III/IV 期非小细胞肺癌患者接受多次碘粒子植入联合外放疗术后, 1 年和 2 年生存率分别为 62.5% 和 32.7%, 中位生存期为 31 个月; 而单纯的放疗和化疗只有 6~9 个月的生存期。

### 2.3 有机高分子纳米材料

纳米壳聚糖对肿瘤细胞和正常细胞具有双向调节作用。潘晓婧等<sup>[31]</sup>将单独重离子放射作为对照, 发现在纳米壳聚糖浓度为 500~1 000 mg/L 时, 可以显著提高人鼻咽癌 KB 细胞的辐射敏感性, 同时增加鼠成骨细胞 MC3T3-E1 对辐射损伤的耐受性。壳聚糖能提高氧供, 可改善细胞内氧水平, 特别是乏氧细胞, 而正常细胞内氧充足, 壳聚糖可拮抗由 ROS 引发的脂质过氧化反应造成的损伤, 增强正常组织的放射耐受性。

实体瘤组织中血管结构完整性差, 淋巴回流缺失, 造成大分子类物质和纳米颗粒具有选择性高通透和滞留效应, 简称即高通透长滞留效应 (enhanced permeability and retention, EPR) 效应。由于 EPR 效应, 尺寸合适的纳米材料能聚集在肿瘤部位, 通过被动靶向的作用, 来提高肿瘤的放疗敏感性<sup>[32-33]</sup>。

### 3 利用纳米技术制作纳米药物提高放射敏感性

将化疗药物紫杉醇 (paclitaxel) 和多西他赛 (docetaxel, DOC) 制成纳米药物, 可以提高放射敏感性。Werner 等<sup>[34]</sup>的研究中, 紫杉醇纳米聚合胶

束 (Genexol-PM) 由紫杉醇聚合而成, 尺寸为 (23.91 ± 0.41) nm。用 Genexol-PM 处理非小细胞肺癌细胞株 A549、H460 和非小细胞肺癌小鼠动物模型, 经 X 射线照射后, A549 和 H460 在紫杉醇小分子级和纳米级, 放疗增敏比 (sensitivity enhancement ratio, SER) 分别是 1.12、1.23 和 1.03、1.12, 放疗敏感性显著提高。同时这种纳米聚合胶束可以缓慢释放紫杉醇, 增强紫杉醇与放疗的协同作用。Cui 等<sup>[35]</sup>将多西他赛制成多西他赛纳米颗粒 (docetaxel-loaded nanoparticles, DOC-NPs), 平均粒径为 85 nm, 用于研究胃癌细胞株 BGC823、SGC7901、MKN45 和胃黏膜细胞株 GES-1。经过放射治疗后, 3 种胃癌细胞中的 SER 分别增加了 24%、18% 和 9%, 而在 GES-1 细胞中仅增加了 2%。

### 4 纳米载药系统装载放疗增敏剂

纳米载药系统是指利用纳米技术, 用一些天然的或者合成的高分子材料作为载体, 将药物分散、包封、吸附于其上, 并制成粒径为 1~100 nm 的药物运输系统, 可以增加药物吸收、提高药物靶向性和缓释性、增加生物膜的通透性、降低药物毒副作用等。纳米载药系统装载的药物可以是中药与天然药物、化学合成药物、多肽蛋白类药物和核苷酸类药物<sup>[36-37]</sup>。

肿瘤的放疗抵抗性主要表现在放射线使肿瘤细胞 DNA 双链断裂, 而 DNA 自身具有双链断裂修复的能力<sup>[38]</sup>。Tian 等<sup>[39]</sup>将 DNA 双链修复抑制剂 KU55933 装载到高分子聚合物里, 制成纳米 KU55933, 并处理人肺癌细胞株 H460、A549、H23 和非肥胖糖尿病重症联合免疫缺陷小鼠 (NOD SCID white mice)。经 X 射线照射后, 发现这种纳米颗粒装载的 KU55933 比普通 KU55933 对于 DNA 修复信号通路的抑制持续时间更长, 同时具有更低的皮肤毒性。肿瘤细胞中存在大量乏氧细胞, 是影响肿瘤放射治疗效果的重要因素, 乏氧区域的细胞越多, 术后局部复发的可能性就越大<sup>[40]</sup>。这主要是因为乏氧细胞在接受放射治疗后, 无法产生损伤 DNA 分子的氧自由基, 导致这个区域的细胞具有放射抵抗性<sup>[41-42]</sup>。贾谊君等<sup>[43]</sup>在研究乳腺癌细胞株 MDA-MB-231 及 ZR-75-1 的实验中, 使用碳纳米管 (carbon nanotubes, CNTs) 作为载体装载氧, 并用叶酸修饰稀土改性增加载药系统的分散性和靶向性, 在低氧环境下处理乳腺癌细胞。与单独照射组相比, 凋亡相关蛋白 Bcl-2、

Survivin, 缺氧诱导因子 HIF-1 $\alpha$  以及放射相关蛋白 Rad51、Ku80 均发生下调,提示叶酸修饰稀土改性载氧碳纳米管可以提升乳腺癌细胞的放射敏感性。

特异性主动靶向是纳米载药系统最引人注目的特点。通过纳米技术构建与肿瘤细胞特异性表达的抗原或抗体以及靶向基因相偶联的纳米载药体系,具有对该肿瘤细胞的特定靶向性。有研究发现叶酸受体在人宫颈癌 Hela 细胞中表现出高表达, Khoshgard 等<sup>[44]</sup>将叶酸与金纳米粒子偶联形成纳米载药系统,靶向运输到 Hela 细胞内,明显提高放疗敏感性。邓雯等<sup>[45]</sup>制备聚乙烯亚胺(PEI)-四氧化三铁( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )磁性纳米颗粒(PEI- $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ), 包被 miRNA-Survivin 质粒,利用这种新型的纳米转染载体,转染沉默鼻咽癌 CNE II 细胞中 Survivin 基因,靶向调节 CNE II 细胞对放射线的敏感性。研究发现这种新型纳米转染载体低毒性、无免疫抗原性,并且与单独放疗相比,CNE II 细胞的凋亡率显著上升。

## 5 总结

纳米材料具有独特的小尺寸结构,使得其各方面的性质发生了新的变化。纳米材料的小尺寸效应使得它对放射线的吸收增加,直接提升了辐射效率,并能释放次级电子,引起 DNA 的损伤;纳米材料的表面效应表现为表面原子高度活泼,表面能和表面结合能增加,使得其表面易于功能化,成为新型的药物运输载体。近年来,纳米材料和纳米技术在肿瘤放疗增敏中的研究日益增多。与传统放疗增敏治疗相比,纳米材料和纳米技术具有更高的灵敏度、更好的靶向性,在提高肿瘤放射敏感性的同时,降低细胞毒性。然而纳米材料和纳米技术潜在的放射增敏机制尚未完全揭示;任何生物材料在体内的长期副作用都不容忽视,有待进一步研究;新型的纳米材料和纳米技术还可以被更多挖掘。相信在不久的将来,这些问题都会被一一解决,为纳米材料和纳米技术在肿瘤临床放射治疗中提供科学依据。

## 参考文献

- [1] Kim JH, Byun SJ, Park SG, et al. Interval between surgery and radiation therapy is an important prognostic factor in treatment of rectal cancer[J]. *Cancer Res Treat*, 2012, 44(3): 187-194.
- [2] Beggs AD, Dilworth MP, Powell SL, et al. A systematic review of transarterial embolization versus emergency surgery in treatment of major nonvariceal upper gastrointestinal bleeding[J]. *Clin Exp Gastroenterol*, 2014, 7: 93-104.
- [3] 吴建峰,姜雪松. 肿瘤放疗进入新时代: 哪些肿瘤首选放疗[J]. *抗癌之窗*, 2013, 12: 13-16.
- [4] Brunner TB, Kunz-Schughart LA, Grosse-Gehling P, et al. Cancer stem cells as a predictive factor in radiotherapy[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2012, 22(2): 151-174.
- [5] Van Oorschot B, Granata G, Di Franco S, et al. Targeting DNA double strand break repair with hyperthermia and DNA-PKcs inhibition to enhance the effect of radiation treatment[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(40): 65504-65513.
- [6] Dilmanian FA, Eley JG, Krishnan S. Minibeam therapy with protons and light ions: physical feasibility and potential to reduce radiation side effects and to facilitate hypofractionation[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 92(2): 469-474.
- [7] Goldner G, Poetter R, Kranz A, et al. Healing of late endoscopic changes in the rectum between 12 and 65 months after external beam radiotherapy[J]. *Strahlentherapie Onkologie*, 2011, 187(3): 202-205.
- [8] Goldner G, Potter R. Radiotherapy in lymph node-positive prostate cancer patients - a potential cure? Single institutional experience regarding outcome and side effects[J]. *Front Radiat Ther Oncol*, 2008, 41: 68-76.
- [9] Gleiter H, Marquardt P. Nanocrystalline structures-an approach to new materials?[J]. *Zeitschrift fur Metallkunde*, 1984, 75(4): 263-267.
- [10] 刘芳. 纳米材料的结构与性质[J]. *光谱实验室*, 2011, 28(2): 735-738.
- [11] 赵玉岭. 纳米材料性质及应用[J]. *煤炭技术*, 2009, 28(8): 149-151.
- [12] 朱婧. 纳米材料在医学影像上的应用[D]. 苏州: 苏州大学: 2016.
- [13] Yang Y, Chao KSC, Lin C, et al. Oxaliplatin regulates DNA repair responding to ionizing radiation and enhances radiosensitivity of human cervical cancer cells[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2009, 19(4): 782-786.
- [14] Xiao F, Zheng Y, Cloutier P, et al. On the role of low-energy electrons in the radiosensitization of DNA by gold nanoparticles[J]. *Nanotechnology*, 2011, 22(46): 465101-465110.
- [15] Shi MH, Paquette B, Thippayamontri TA, et al. Increased radiosensitivity of colorectal tumors with intra-tumoral injection of low dose of Gold nanoparticles[J]. *Int J Nanomedicine*, 2016, 11: 5323-5333.
- [16] Lin Y, Memahon SJ, Scarpelli M, et al. Comparing gold nanoparticle enhanced radiotherapy with protons, megavoltage photons and kilovoltage photons: a Monte Carlo simulation[J]. *Phys Med Biol*, 2014, 59(24): 7675-7689.
- [17] Zhang XD, Luo Z, Chen J, et al. Ultrasmall Au (10-12)(SG)(10-12) nanomolecules for high tumor specificity and cancer radiotherapy[J]. *Adv Mater*, 2014, 26(26): 4565-4568.
- [18] Van den Heuvel F, Locquet JP, Nuyts S. Beam energy considerations for gold nano-particle enhanced radiation treatment[J]. *Phys Med Biol*, 2010, 55(16): 4509-4520.

- [19] Liu CJ, Wang CH, Chien CC, et al. Enhanced X-ray irradiation-induced cancer cell damage by gold nanoparticles treated by a new synthesis method of polyethylene glycol modification[J]. *Nanotechnology*, 2008, 19(29): 295104-295122.
- [20] Xiao-Dong Z, Di Wu, Xiu S, et al. Size-dependent radiosensitization of PEG-coated gold nanoparticles for cancer radiation therapy [J]. *Biomaterials*, 2012, 33(27): 6408-6419.
- [21] Liu P, Huang Z, Chen Z, et al. Silver nanoparticles: A novel radiation sensitizer for glioma?[J]. *Nanoscale*, 2013, 5(23): 11829 - 11836.
- [22] Porcel E, Liehn S, Remita H, et al. Platinum nanoparticles: A promising material for future cancer therapy?[J]. *Nanotechnology*, 2010, 21(8): 85103.
- [23] 张丽, 娄嘉明, 王燕, 等. 透明质酸功能化三氧化二钯纳米颗粒的制备及其放疗增敏作用[J]. *江苏大学学报(医学版)*, 2016, 26(4): 311-315.
- [24] Townley HE, Rapa E, Wakefield G, et al. Nanoparticle augmented radiation treatment decreases cancer cell proliferation[J]. *Nanomed-Nanotechnol*, 2012, 8(4): 526-536.
- [25] Meidanchi A, Akhavan O, Khoei S, et al. ZnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles as radiosensitizers in radiotherapy of human prostate cancer cells [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2015, 46: 394-399.
- [26] Kleinauskas A, Rocha S, Sahu S, et al. Carbon-core silver-shell nanodots as sensitizers for phototherapy and radiotherapy[J]. *Nanotechnology*, 2013, 24(32): 325103.
- [27] Ni J, Wu Q, Li Y, et al. Cytotoxic and radiosensitizing effects of nano-C60 on tumor cells in vitro[J]. *J Nanopart Res*, 2008, 10(4): 643-651.
- [28] 祝静莉. 氟化石墨烯量子点对tca-8113细胞系的x射线增敏作用的研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2016.
- [29] Yu B, Liu T, Du Y, et al. X-ray-responsive selenium nanoparticles for enhanced cancer chemo- radiotherapy[J]. *Colloid Surface B*, 2016, 139: 180-189.
- [30] Li W, Dan G, Jiang J, et al. Repeated iodine-125 seed implantations combined with external beam radiotherapy for the treatment of locally recurrent or metastatic stage III/IV non-small cell lung cancer: A retrospective study[J]. *Radiat Oncol*, 2016, 11: 119.
- [31] 潘晓婧, 栗震亚, 王琳, 等. 纳米壳聚糖对重离子的放射增敏和防护作用[J]. *中国组织工程研究*, 2012, 16(3): 409-412.
- [32] Yongjun L, Na Z. Gadolinium loaded nanoparticles in theranostic magnetic resonance imaging[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(21): 5363-5375.
- [33] Hernandez-Pedro NY, Rangel-Lopez E, Magana-Maldonado R, et al. Application of nanoparticles on diagnosis and therapy in gliomas[J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 351031.
- [34] Werner ME, Cummings ND, Sethi M, et al. Preclinical evaluation of Genexol-PM, a nanoparticle formulation of paclitaxel, as a novel radiosensitizer for the treatment of non-small cell lung cancer[J]. *Int J Radiat Oncol*, 2013, 86(3): 463-468.
- [35] Cui F, Li R, Liu Q, et al. Enhancement of radiotherapy efficacy by docetaxel-loaded gelatinase-stimuli PEG-Pep-PCL nanoparticles in gastric cancer[J]. *Cancer Lett*, 2014, 346(1): 53-62.
- [36] Liu Z, Jiao Y, Wang Y, et al. Polysaccharides-based nanoparticles as drug delivery systems[J]. *Adv Drug Deliver Rev*, 2008, 60(15): 1650-1662.
- [37] Wang Z, Ho PC. A nanocapsular combinatorial sequential drug delivery system for antiangiogenesis and anticancer activities[J]. *Biomaterials*, 2010, 31(27): 7115-7123.
- [38] Kumari A, Yadav SK, Yadav SC. Biodegradable polymeric nanoparticles based drug delivery systems[J]. *Colloid Surface B*, 2010, 75(1): 1-18.
- [39] Tian X, Lara H, Wagner KT, et al. Improving DNA double-strand repair inhibitor KU55933 therapeutic index in cancer radiotherapy using nanoparticle drug delivery[J]. *Nanoscale*, 2015, 7(47): 2211-2219.
- [40] Pawlik TM, Keyomarsi K. Role of cell cycle in mediating sensitivity to radiotherapy[J]. *Int J Radiat Oncol*, 2004, 59(4): 928-942.
- [41] Horsman MR, Mortensen LS, Petersen JB, et al. Imaging hypoxia to improve radiotherapy outcome[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2012, 9(12): 674-687.
- [42] Moeller BJ, Richardson RA, Dewhirst MW. Hypoxia and radiotherapy: opportunities for improved outcomes in cancer treatment[J]. *Cancer Metast Rev*, 2007, 26(2): 241-248.
- [43] 贾谊君, 林清, 王传英, 等. 叶酸修饰稀土改性载氧碳纳米管增加乳腺癌细胞株放疗敏感性的体外实验初步研究[J]. *现代生物医学进展*, 2014, 14(22): 4205-4209.
- [44] Khoshgard K, Hashemi B, Arbabi A, et al. Radiosensitization effect of folate-conjugated gold nanoparticles on HeLa cancer cells under orthovoltage superficial radiotherapy techniques[J]. *Phys Med Biol*, 2014, 59(9):2249-2263.
- [45] 邓雯, 孙茂钢, 赵艳, 等. 纳米载体介导沉默 survivin 基因对鼻咽癌细胞增殖凋亡及放疗敏感性的影响[J]. *贵阳医学院学报*, 2016, 41(4): 377-381.

(编辑 张琳)