

纳米炭混悬注射液用于乳腺癌光热治疗的研究

唐小海¹, 唐可欣², 黄源芳¹, 曾广富¹, 杨金梅¹, 辛倩¹, 杨胜韬^{2,3}

(1. 四川瀛瑞医药科技有限公司, 四川 成都 610041; 2. 西南民族大学化学与环境学院, 青藏高原污染控制化学与环境功能材料国家民委重点实验室, 四川 成都 610041; 3. 西南民族大学化学与环境学院, 化学基础国家民委重点实验室, 四川 成都 610041)

摘要: 纳米炭混悬液(CNSI)是一种商业化生产的临床用肿瘤引流淋巴结成像剂。CNSI中的 sp^2 结构具有较大的近红外光吸收和光热转换能力,因此有望用于肿瘤的光热治疗,而无需担心生产工艺和生物安全性问题。评估了CNSI在乳腺癌肿瘤光热治疗中的效果,测定了CNSI在808 nm激光照射下MDA-MB-231乳腺癌细胞的细胞活力、肿瘤体积和荷瘤鼠生存期,并对肿瘤及其皮肤的组织病理学进行观察。结果显示,CNSI为直径29 nm左右的碳颗粒,对近红外光有明显吸收,并能将其转化为热量。溶液升温速率与照射功率和CNSI浓度正相关。激光照射下,CNSI转化产生的热量能有效杀死MDA-MB-231乳腺癌细胞,而单独的激光照射不影响细胞活力。动物实验中,激光照射引起肿瘤区域轻微的温度升高,而注射了CNSI的肿瘤温度升高迅速,可达61.4 °C。注射CNSI后进行三次激光照射的光热治疗组肿瘤消失,生存期从28天延长至58天,60天内的生存率从0%增加至50%。CNSI瘤内注射后分布在细胞间隙,激光照射后严重破坏细胞结构。因此,CNSI可以用于乳腺癌的光热治疗,具有良好的效果。

关键词: 纳米炭; 光热转换; 光热治疗; 乳腺癌; 肿瘤; 生物安全性

中图分类号: R318.08; R737.9

文献标志码: A

文章编号: 2095-4271(2021)03-0246-08

Carbon nanoparticles suspension injection for the photothermal therapy of breast cancer

TANG Xiao-hai¹, TANG Ke-xin², HUANG Yuan-fang¹, ZENG Guang-fu¹,
YANG Jin-mei¹, XIN Qian¹, YANG Sheng-tao^{2,3}

(1. Sichuan Enray Pharmaceutical Sciences Company, Chengdu 610041, China; 2. Key Laboratory of Pollution Control Chemistry and Environmental Functional Materials for Qinghai-Tibet Plateau of the National Ethnic Affairs Commission, School of Chemistry and Environment, Southwest Minzu University, Chengdu 610041, China; 3. Key Laboratory of General Chemistry of the National Ethnic Affairs Commission, School of Chemistry and Environment, Southwest Minzu University, Chengdu 610041, China)

Abstract: Carbon nanoparticles suspension injection (CNSI) is a commercially produced imaging reagent for clinical staining of tumor drainage lymph nodes. CNSI has sp^2 C domains that absorb near infrared light and convert the light energy into heat, so CNSI could be used for photothermal therapy of cancer without the manufacturing technique and biosafety problems. This study evaluated the therapeutic effects of CNSI in the photothermal treatment of breast cancer under 808 nm laser irradiation by measuring the viability of MDA-MB-231 cells, the tumor volume, survival period and the histopathological changes of tumor and skin. The results indicated that CNSI was composed by carbon nanoparticles of 29 nm, which absorbed the near infrared light to generate heat. The solution temperature increased with the increases of irradiation power and CNSI concentration. Under irradiation, CNSI generated the heat to kill MDA-MB-231 breast cancer cells, while simple irradiation did not affect the cell via-

收稿日期: 2021-04-08

作者简介: 唐小海(1962-),男,汉族,四川成都人,教授,博士,研究方向: 纳米药物. Email: pharmmateceo@enraypharm.com

通信作者: 杨胜韬,男,汉族,四川安岳人,教授,博士,研究方向: 环境纳米生物效应. Email: yangst@pku.edu.cn

基金项目: 国家自然科学基金项目(21777132); 国家863项目(2012ZX091021041,2012ZX09102101-015)

bility. In the animal experiment, irradiation induced the slight temperature increase. Upon CNSI injection, the tumor temperature increased to 61.4 °C under irradiation. After three times of irradiation, the tumor vanished after CNSI photothermal therapy, the survival period expanded from 26 d to 58 d, and the survival rate increased from 0% to 50% in the 60 d observation period. CNSI distributed in the intercellular space and destroyed the cellular structure under irradiation. Therefore, CNSI could be used for the photothermal therapy of breast cancer with satisfied efficacy.

Keywords: carbonnanoparticle; photothermal conversion; photothermal therapy; breastcancer; tumor; biosafety

光热治疗是通过光热转换剂将近红外光高效转化为热量实现治疗目的的方法^[1]. 光热治疗是一种无损的治疗手段, 副作用小, 效率高, 因此在肿瘤治疗中具有重要的应用前景^[2]. 光热治疗研究的关键是发展更为高效安全的光热转换剂. 理想的光热转换剂应该具有较大的吸收截面、较高的光热转换效率、良好的光热稳定性、较低的毒性和易于化学修饰等特点. 目前, 有机分子、高分子、纳米材料和金属有机框架等都被广泛用于光热转换剂, 取得了重要的进展^[3-6].

近年来, sp^2 杂化的碳纳米材料在光热治疗中展现了巨大的优势^[7]. 碳纳米材料的 sp^2 杂化区对近红外光有强吸收, 并高效地将吸收的光能转化为热量. Lu 等人用聚乙二醇修饰的碳纳米管实现了光学成像指导下的光热治疗, 对原位胰腺癌具有很好的疗效^[8]. Li 等制备了红细胞膜包覆的氧化石墨烯, 实现了肿瘤内的阿霉素递送和光热治疗^[9]. Dong 等利用竹炭纳米颗粒向肿瘤递送阿霉素, 并进行光热治疗, 获得了协同治疗效果^[10]. 尽管实验室研究取得了重要进展, 碳纳米材料尚未被用于临床光热治疗中, 主要的难点有两个. 首先, 大多数材料均匀性较差, 批次之间的差异显著, 不能满足临床研究的需求^[11]. 第二, 碳纳米材料是新兴材料, 其生物安全性尚未得到充分验证.

纳米炭混悬液(carbon nanoparticle suspension injection, CNSI, 商品名卡纳琳) 是目前唯一被临床应用的碳纳米药物, 其主要功效是在瘤内注射后将肿瘤引流淋巴结染黑, 有助于实现彻底的淋巴结清扫^[12]. CNSI 在胃癌、乳腺癌、甲状腺癌等手术中效果良好, 每年有超过 10 万例病人使用 CNSI^[13-15]. 长达十余年的临床应用和前期的实验室研究都证明 CNSI 具有良好的生物安全性. 同时, CNSI 的生产已形成了成熟的工艺, 批次间的差异小, 符合临床应用的要求. 因

此, CNSI 很大程度上克服了其他碳纳米材料在光热治疗中难以临床应用的难题. 前期研究中, 笔者发现 CNSI 具有 sp^2 杂化结构, 对近红外光吸收显著, 光热转换效率较高^[16]. 初步研究表明, CNSI 可以用于甲状腺癌的光热治疗, 能显著抑制肿瘤体积增长. 为了进一步推动 CNSI 光热治疗应用, 需要测试 CNSI 对更多肿瘤模型的治疗效果, 同时对提高生存率的效果进行评价.

本文以细胞和裸鼠为模型, 评价 CNSI 光热转换杀死乳腺癌细胞的效果, 并对荷瘤鼠的肿瘤组织进行病理观察, 从而实现将 CNSI 用于乳腺癌肿瘤光热治疗的目的.

1 实验部分

1.1 试剂与材料

CNSI(浓度 50 mg/mL) 购自重庆莱美药业股份有限公司. 聚乙烯吡咯烷酮 K30(PVPK30) 和枸橼酸三钠购自成都市科龙化工试剂厂. DMEM 高糖培养基购自赛默飞世尔生物化学制品北京有限公司. 胎牛血清和细胞消化液胰酶购自 Gibco 公司. 纳米炭用透射电子显微镜(TEM, H-600IV, 日本日立公司)、吸收光谱仪(U-4100, 日本日立公司) 和激光粒度仪(ZS90, 英国马尔文公司) 分析表征.

1.2 纳米炭分散液的体外光热实验

称取 20 gPVPK30, 加入适量 0.9% 氯化钠注射液溶解, 并加枸橼酸钠调节 pH 值为 7.0, 再用 0.9% 氯化钠注射液定容至 1 000 mL, 得到 pH 值为 7.0 的 PVP 溶液. 用 PVP 溶液稀释 CNSI, 得到 10 个不同浓度的 CNSI 溶液(1 ~ 5 000 $\mu\text{g}/\text{ml}$). 每个样品用称量瓶装 1.0 mL, 用近红外激光热疗仪照射一定时间(808 nm, 连续激光, 功率为 100 ~ 3 000 mW/cm^2), 用 TempSens 测温器测量溶液的起始温度和激光照射后

的温度,计算溶液上升的温度.

1.3 纳米炭光热治疗杀死癌细胞

收集对数生长期的 MDA - MB - 231 乳腺癌细胞,调节细胞密度为 3×10^4 个/mL. 分别取 1 mL 细胞悬液加入到 25 mm \times 25 mm 的称量瓶中,分为阴性组、激光照射 1 次(NIR 1)组、激光照射 3 次(NIR 3)组、CNSI 组、CNSI + NIR 1 组和 CNSI + NIR 3 组. 阴性组和 NIR 组换上新的培养液,CNSI 组和 CNSI + NIR 组换上含有 CNSI 的培养液(50 μ g/mL),孵育 24 h. CNSI + NIR 组用激光功率密度为 0.67 W/cm² 的激光分别照射至所需温度(48 $^{\circ}$ C、50 $^{\circ}$ C 和 52 $^{\circ}$ C),并使温度分别维持 1 min、2 min 和 5 min. 照射完后,换成新培养液继续培养 72 h,随后细胞用胰酶消化并计数. NIR 组采用相同的照射条件,阴性组和 CNSI 组不进行照射.

1.4 纳米炭光热治疗荷瘤裸鼠

为了验证动物水平的肿瘤升温,取 12 只 5 ~ 6 周龄的裸鼠饲养观察一周,每只裸鼠右上肢皮下注射 0.1 mL MDA - MB - 231 乳腺癌细胞悬液(2×10^6 个细胞). 当肿瘤大小达 150 ~ 200 mm³ 时,将裸鼠分成 2 组(6 只/组),即 NIR 1 组和 CNSI + NIR 1 组,其中 CNSI + NIR 1 组通过瘤内注射 CNSI(50 mg/mL, 50 μ L/只). 两组小鼠均用 0.5 W/cm² 的激光照射 3 min,

同时用红外热像仪(Fluke Ti400, USA) 监测肿瘤温度变化.

另取 60 只裸鼠接种肿瘤,分为 6 组(10 只/组): 阴性组、NIR 1 组、NIR 3 组、CNSI 组、CNSI + NIR 1 组和 CNSI + NIR 3 组,其中 CNSI + NIR 1 组和 CNSI + NIR 3 组通过瘤内注射 CNSI(50 mg/mL, 50 μ L/只). 每组中 8 只用于观察肿瘤变化及裸鼠生存率,2 只用于做病理学检查. 激光功率密度设置为 0.5 W/cm²,照射时间为 3 min. 记录裸鼠照射前后的肿瘤长、宽,计算肿瘤体积. 每天观察肿瘤变化及裸鼠死亡情况,计算裸鼠生存率. 治疗后 48 h,取肿瘤及周围皮肤做病理学检查.

2 结果与讨论

2.1 纳米炭的表征

透射电镜下 CNSI 呈现为平均直径 29 nm 的小颗粒(图 1). 部分颗粒之间有团聚现象. 动态光散射测定显示 CNSI 的水合粒径为 189 nm. 使用紫外 - 可见 - 近红外分光光度计检测发现,CNSI 在近红外取有明显吸收,峰值位于 972 nm 处. 考虑到生物组织在 650 ~ 900 nm 窗口的弱吸收,避免激光加热对正常组织造成损伤,后续实验均采用 808 nm 激光照射,该波长下 CNSI 同样具有一定吸光性.

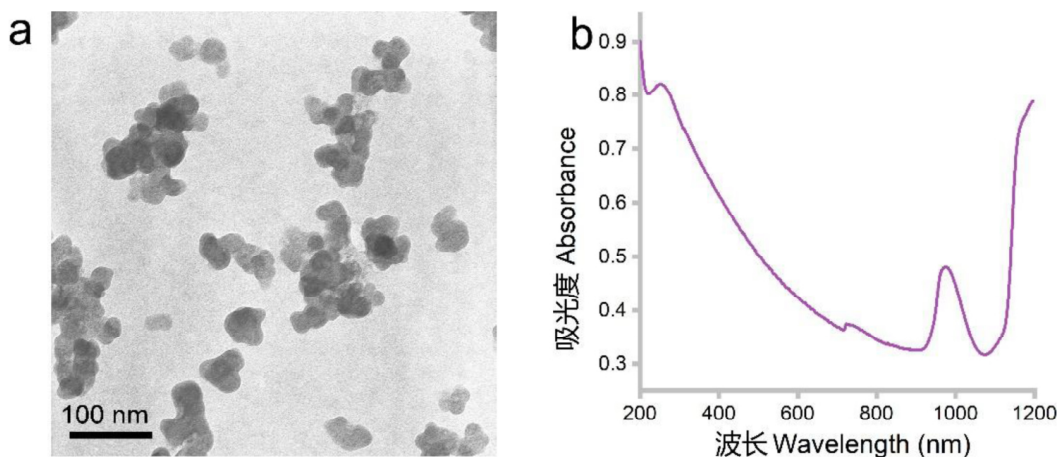


图 1 纳米炭的表征

(a) TEM 照片; (b) 紫外 - 可见 - 近红外吸收曲线

Fig. 1 Characterization of CNSI

(a) TEM image; (b) UV - vis - NIR spectrum

由图2可以看出,CNSI溶液在808 nm激光照射下迅速升温,而且照射功率越大升温越快.大约4 min后,各功率照射下的CNSI溶液温度达到平衡,功率越大溶液的平衡温度越高.激光功率密度为 2 W/cm^2 和 3 W/cm^2 时,溶液温度上升太快,溶液蒸发而大量减

少,因此未照射足10 min.同时,在相同的功率条件下(0.5 W/cm^2),CNSI溶液浓度越高,溶液的升温越快,平衡温度越高.由于肿瘤热消融温度阈值为 $50\sim 55\text{ }^\circ\text{C}$,因此选择功率密度为 0.5 W/cm^2 进行后续试验.

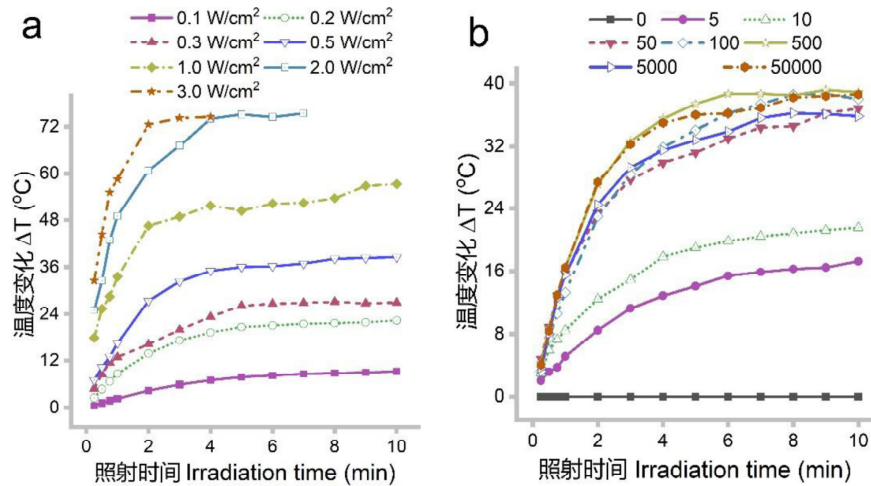


图2 CNSI溶液在808 nm激光照射下的温度变化情况

(a) 不同功率; (b) 不同CNSI浓度

Fig.2 Temperature increases of CNSI under the irradiation of 808 nm

(a) Different irradiation power; (b) Different CNSI concentrations

2.2 细胞水平的光热治疗

设定阴性组细胞存活率为100%,CNSI组细胞存活率为 $97.6\pm 3.5\%$,与阴性组无显著性差异,说明CNSI没有明显的细胞毒性.在CNSI+NIR组不同温度的相同照射条件下,仅激光照射时,各组细胞存活率无明显区别($p>0.05$),且照射1~5 min均无明显杀死作用(图3底部).CNSI+NIR组中(图3顶部),除 $45\text{ }^\circ\text{C}$ 下维持1 min和3 min,其余各组均呈现显著性的杀死作用,MDA-MB-231细胞活力下降明显($p<0.05$).随着维持温度的升高,CNSI+NIR组的治疗效果越好.在相同维持温度下,照射时间越长,CNSI+NIR组的治疗效果越好.这说明照射时间和升温幅度是影响CNSI+NIR组光热治疗效果的两个关键因

素.

2.3 动物水平的光热治疗

将CNSI注射到肿瘤内同样具有光热转换的能力.从图4中可以看出,仅激光照射时肿瘤温度上升缓慢,照射结束时裸鼠肿瘤区域的平均温度为 $39.8\pm 1.2\text{ }^\circ\text{C}$,该温度不会对组织造成明显损伤.瘤内注射CNSI后再用激光照射肿瘤,肿瘤温度上升快速,照射0.5 min时为 $43.8\text{ }^\circ\text{C}$,1 min时温度即达到 $53.5\text{ }^\circ\text{C}$,照射结束时裸鼠肿瘤区域的平均温度达到 $61.4\pm 2.2\text{ }^\circ\text{C}$.温度为 $50\sim 60\text{ }^\circ\text{C}$ 时细胞内的蛋白质变性、凝固,细胞死亡,而温度低于 $45\text{ }^\circ\text{C}$ 时则呈现的是可逆性细胞损伤,仅有极少数细胞凋亡^[17].CNSI+NIR组能将肿瘤加热至 $61.4\text{ }^\circ\text{C}$,有望杀死肿瘤.

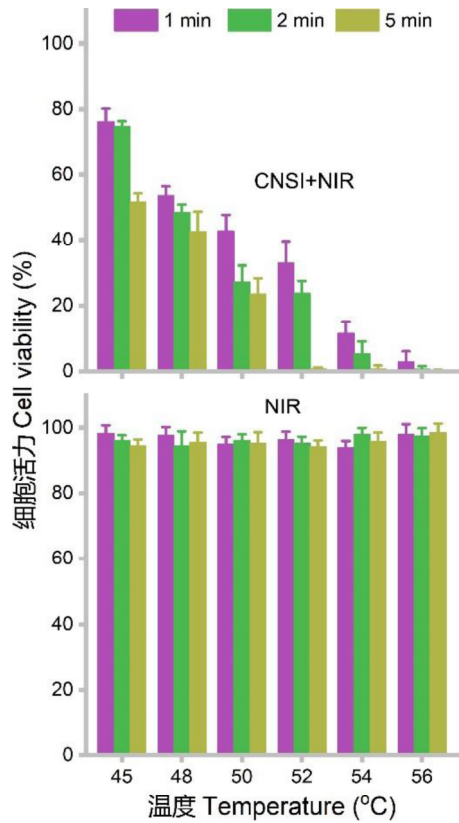


图 3 细胞水平 CNSI 光热治疗杀死 MDA - MB - 231 乳腺癌细胞

Fig. 3 Photothermal therapy of MDA - MB - 231 breast cancer cells by CNSI under 808 nm irradiation

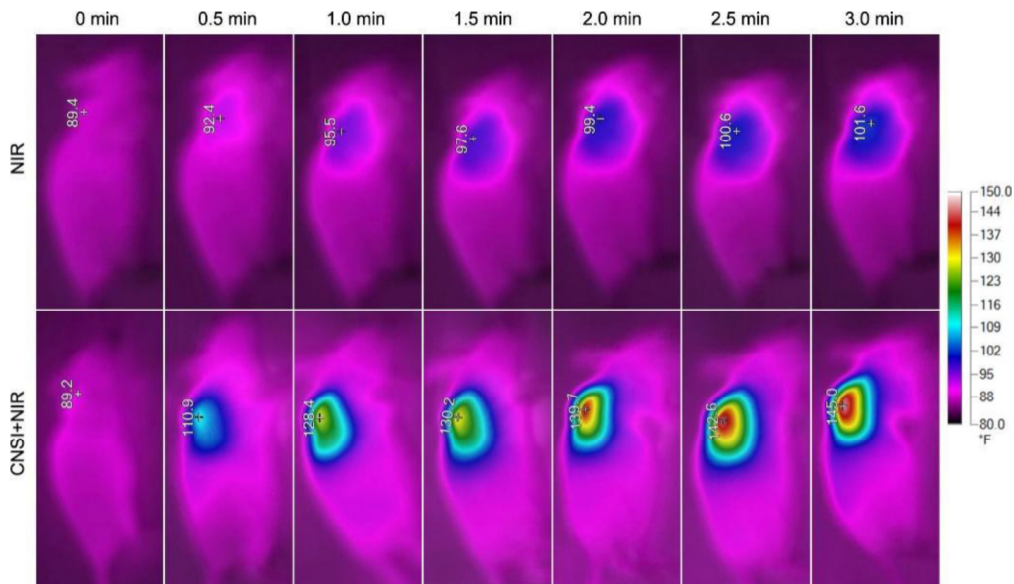


图 4 808 nm 激光照射不同时间后荷瘤鼠的红外热像图

Fig. 4 IR thermal images of tumor bearing mice under 808 nm irradiation

在光热治疗实验中 CNSI + NIR 1 组裸鼠肿瘤温度为 $59.4 \pm 3.8 \text{ }^\circ\text{C}$,而 NIR 1 组的温度仅为 $40.1 \pm 1.5 \text{ }^\circ\text{C}$. CNSI + NIR 3 组照射结束时肿瘤温度分别为 $58.9 \pm 5.1 \text{ }^\circ\text{C}$ 、 $58.7 \pm 3.3 \text{ }^\circ\text{C}$ 和 $58.9 \pm 2.9 \text{ }^\circ\text{C}$; NIR3

次温度分别为 $41.4 \pm 0.8 \text{ }^\circ\text{C}$ 、 $41.0 \pm 1.1 \text{ }^\circ\text{C}$ 、 $41.1 \pm 1.0 \text{ }^\circ\text{C}$. 不同批次温度的差异源于实验误差 ,且波动幅度小于 $2 \text{ }^\circ\text{C}$,可以满足光热治疗需求. 首次照射 2 天后 ,CNSI + NIR 1 组和 CNSI + NIR 3 组的肿瘤全部消

失,但 CNSI + NIR 在 1 周后出现复发. CNSI + NIR 组有 6 只裸鼠肿瘤复发,分别出现在 8 天(3 只)、10 天(1 只)和 14 天(2 只). CNSI + NIR 3 组仅只有 1 只,在第 19 天肿瘤复发. NIR1 组和 NIR3 组的肿瘤在照射结束的前 2 天停止生长,但第 4 天时肿瘤变大,随后持续生长. 这表明激光照射后,有少量肿瘤细胞死亡. 阴性组和 CNSI 组裸鼠肿瘤持续生长,肿瘤变大,说明

CNSI 无抗肿瘤活性,与文献报道的结果吻合. 各组裸鼠肿瘤体积变化见图 5. CNSI + NIR1 组在治疗后 2-6 天时肿瘤体积为 0,随着肿瘤的复发,肿瘤体积变大. CNSI + NIR3 组在观察的 14 天内肿瘤体积为 0. 14 天时,按照肿瘤体积计算的抑制率分别为: CNSI 组 5.0%, NIR 1 组 6.2%, NIR 3 组 16.4%, CNSI + NIR 1 组 69.6%, CNSI + NIR 3 组 100%.

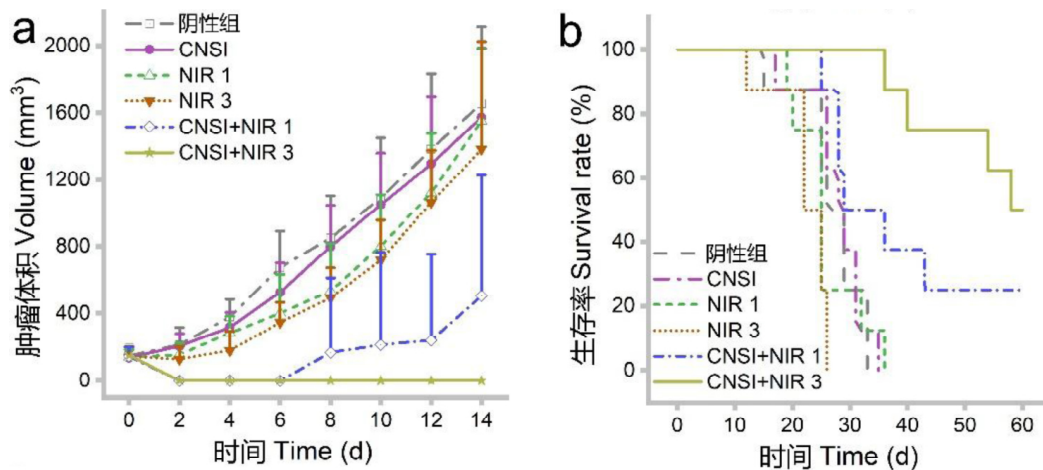


图5 CNSI 光热治疗对乳腺癌肿瘤的抑制

(a) 肿瘤体积; (b) 生存率

Fig. 5 Inhibition of breast cancer tumor by photothermal therapy with CNSI

(a) Tumor volume; (b) Survival rate

与阴性组相比, CNSI + NIR3 组的生存率显著延长,到实验结束的 60 天时仍有 50% 裸鼠存活且无肿瘤复发. CNSI + NIR1 组只有 25% 裸鼠存活,且死亡小鼠均为肿瘤复发. 各组裸鼠的中位生存期分别为: 阴性组 26 天(95% 置信区间 22 ~ 30)、CNSI 组 28 天(95% 置信区间 24 ~ 32)、NIR1 组 25 天(95% 置信区间 22 ~ 28)、NIR3 组 22 天(95% 置信区间 15 ~ 29)、CNSI + NIR1 组 29 天(95% 置信区间 18 ~ 40)和 CNSI + NIR3 组 58 天. 除了 CNSI + NIR 3 组,其他各组的生存期无显著性差异,说明采用三次照射的方式有效抑制复发,延长了荷瘤鼠的生存期.

随后进行了肿瘤组织和相应位置皮肤的病理切

片研究(图 6). 6 组小鼠的皮肤均基本正常,表皮组织各层结构正常,真皮中仅可见少量炎性细胞浸润. 瘤内注射后, CNSI 主要分布在肿瘤癌灶间隙中. 经激光照射后,光热效应导致肿瘤组织固缩, CNSI 沿细胞间隙分布. 阴性组、CNSI 组、NIR1 组和 NIR3 组肿瘤组织仅有少量局灶性坏死和炎性细胞浸润. CNSI + NIR1 组中肿瘤组织广泛坏死,细胞核固缩,胞浆蛋白降解,坏死区伴炎性细胞浸润; CNSI + NIR3 组中肿瘤组织细胞坏死,细胞结构消失,可见炎性细胞浸润,组织中有空泡形成. 组织病理学研究证明了 CNSI 光热治疗的有效性.

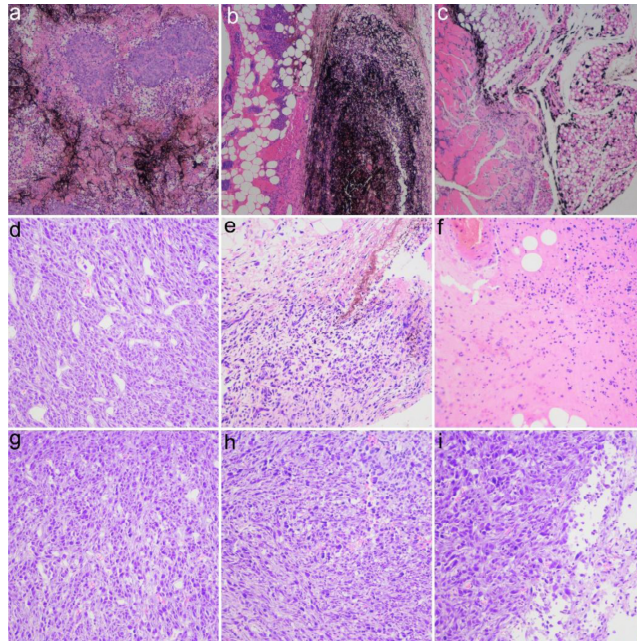


图 6 肿瘤组织的病理学切片

(a) CNSI 组; (b) CNSI + NIR 1 组; (c) CNSI + NIR 3 组; (d) CNSI 组;
(e) CNSI + NIR 1 组; (f) CNSI + NIR 3 组; (g) 阴性组; (h) NIR 1 组; (i) NIR 3 组

Fig. 6 Histopathological observations of tumor tissues

(a) CNSI; (b) CNSI + NIR 1; (c) CNSI + NIR 3; (d) CNSI;
(e) CNSI + NIR 1; (f) CNSI + NIR 3; (g) control; (h) NIR 1; (i) NIR 3

3 结论

本论文评价了 CNSI 用于光热治疗杀死乳腺癌细胞的效果,发现 CNSI 在近红外光照射下能将光能转化为热量,引起溶液、细胞和肿瘤组织温度升高,从而将乳腺癌细胞杀死. CNSI 注射后 3 次激光照射肿瘤能有效抑制肿瘤复发,大幅提高观察期内的生存率. 瘤内注射后 CNSI 聚集在肿瘤细胞周围,光热治疗将肿瘤组织微观结构破坏,因此具有良好的光热治疗效果. 作为一个临床应用十余年的纳米药物, CNSI 可以通过超适应症用药(off label use)进入临床使用,从而推动纳米光热治疗的应用和发展. 此外, CNSI 的药物递送、示踪成像、降低辐射伤害等功能有望将其发展为一个多功能、多用途的诊断治疗平台^[18-21].

参考文献

- [1] LAL S, CLARE S E, HALAS N J. Nanoshell-enabled photothermal cancer therapy: impending clinical impact [J]. *Accounts of Chemical Research*, 2008, 41(12): 1842 - 1851.
- [2] 邵俊铭, 车坤, 刘绍琼 等. 肿瘤光热治疗及其光热纳米材料的研究进展 [J]. *山东化工*, 2021, 50(01): 78 - 79.
- [3] JUNG H S, VERWILST P, SHARMA A, et al. Organic molecule-based photothermal agents: an expanding photothermal therapy universe [J]. *Chemical Society Reviews*, 2018, 47(7): 2280 - 2297.
- [4] PIERINI F, NAKIELSKI P, URBANEK O, et al. Polymer-based nanomaterials for photothermal therapy: from light-responsive to multifunctional nanoplateforms for synergistically combined technologies [J]. *Biomacromolecules*, 2018, 19(11): 4147 - 4167.
- [5] LIU S, PAN X, LIU H. Two-dimensional nanomaterials for photothermal therapy [J]. *Angewandte Chemie - International Edition*, 2020, 59(15): 5890 - 5900.
- [6] FENG J, XU Z, DONG P, et al. Stimuli-responsive multifunctional metal-organic framework nanoparticles for enhanced chemo-photothermal therapy [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2019, 7(6): 994 - 1004.
- [7] FERNANDES N, RODRIGUES C F, MOREIRA A F, et al. Overview of the application of inorganic nanomaterials in cancer photothermal therapy [J]. *Biomaterials Science*, 2020, 8(11): 2990 - 3020.
- [8] LU GH, SHANG WT, DENG H, et al. Targeting carbon nanotubes based on IGF-1R for photothermal therapy of orthotopic pancreatic cancer guided by optical imaging [J]. *Biomaterials*, 2019, 195: 13 - 22.
- [9] LI J, HUANG X, HUANG R, et al. Erythrocyte membrane camou-

- flaged graphene oxide for tumor – targeted photothermal – chemotherapy [J]. *Carbon*, 2019, 146: 660 – 670.
- [10] DONG X, YIN W, YU J, et al. Mesoporous bamboo charcoal nanoparticles as a new near – infrared responsive drug carrier for imaging – guided chemotherapy/photothermal synergistic therapy of tumor [J]. *Advanced Healthcare Materials*, 2016, 5(13): 1627 – 1637.
- [11] PARK K. The beginning of the end of the nanomedicine hype [J]. *Journal of Controlled Release*, 2019, 305: 221 – 222.
- [12] XIE P, XIN Q, YANG S – T, et al. Skeleton labeled ¹³C – carbon nanoparticles for the imaging and quantification in tumor drainage lymph nodes [J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2017, 12: 4891 – 4899.
- [13] YIN C, WANG X, SUN S. Reduction in postoperative hypoparathyroidism following carbon nanoparticle suspension injection combined with parathyroid gland vasculature preservation [J]. *The Journal of International Medical Research* 2020, 48(1): 300060519866606.
- [14] LI Z, AO S, BU Z, et al. Clinical study of harvesting lymph nodes with carbon nanoparticles in advanced gastric cancer: a prospective randomized trial [J]. *World Journal of Surgical Oncology*, 2016, 14: 88.
- [15] WU X, LIN Q, CHEN G, et al. Sentinel lymph node detection using carbon nanoparticles in patients with early breast cancer [J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0135714.
- [16] HUANG Y, ZENG G, XIN Q, et al. Carbon nanoparticles suspension injection for photothermal therapy of xenografted human thyroid carcinoma in vivo [J]. *MedComm*, 2020, 1: 202 – 210.
- [17] 唐劲天. 肿瘤热疗生物学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 17.
- [18] HUANG Y, XIE P, YANG S – T, et al. Carbon nanoparticles suspension injection for the delivery of doxorubicin: comparable efficacy and reduced toxicity [J]. *Materials Science and Engineering C*, 2018, 92: 416 – 423.
- [19] XIE P, YANG S T, HUANG Y, et al. Carbon nanoparticles – Fe(II) complex for efficient tumor inhibition with low toxicity by amplifying oxidative stress [J]. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 2020, 12(26): 29094 – 29102.
- [20] WANG C, XIE J, DONG X, et al. Clinically approved carbon nanoparticles with oral administration for intestinal radioprotection via protecting the small intestinal crypt stem cells and maintaining the balance of intestinal flora [J]. *Small*, 2020, 16(16): e1906915.
- [21] LIU S, WANG H, ZHANG C, et al. In vivo photoacoustic sentinel lymph node imaging using clinically – approved carbon nanoparticles [J]. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2020, 67(7): 2033 – 2042.

(责任编辑: 李建忠, 付强, 张阳, 和力新, 罗敏; 英文编辑: 周序林, 郑玉才)