

Application and Toxicity of Carbon Nano-Tubes in Biomedicine

Ming Huo, Yue Wang*

College of Basic Science, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu
Email: zwy_1115@126.com

Received: Feb. 28th, 2019; accepted: Mar. 15th, 2019; published: Mar. 22nd, 2019

Abstract

Carbon nanotubes (CNTs) have attracted extensive attention in the field of biomedicine due to their unique structure and excellent performance. However, the biological safety of carbon nanotubes is also a major problem affecting their development. In this paper, we mainly review the application, including gene and drug delivery, biomedical imaging, radiotherapy and drug-photothermal combined therapy of carbon nanotubes in the field of biomedicine and the factors that cause its toxicity.

Keywords

Carbon Nanotubes, Biomedical Applications, Toxic Factors

碳纳米管在生物医药领域中的应用及其毒性研究

霍 铭, 王 越*

中国药科大学理学院, 江苏 南京
Email: zwy_1115@126.com

收稿日期: 2019年2月28日; 录用日期: 2019年3月15日; 发布日期: 2019年3月22日

摘 要

碳纳米管(CNTs)由于其独特的结构和优异的性能在生物医药领域得到广泛的关注,尤其在疾病的诊断和治疗方面具有广阔的应用前景,但是,碳纳米管自身的生物安全性也是影响其进一步发展的一大难题。

*通讯作者。

本文主要对碳纳米管在生物医药领域中的应用, 包括用于基因和药物的递送、生物医学成像、放射治疗以及药物-光热联合治疗以及毒性影响因素进行综述。

关键词

碳纳米管, 生物医药应用, 毒性因素

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近年来, 纳米技术在生物医药领域中的开发和应用一直是一个比较热门的研究方向, 而碳纳米管(CNTs)的发现更是极大的推动了该方向的研究进展[1]。CNTs 是由石墨烯层片绕中心轴卷曲而成的直径为纳米级的中空管子结构[2]。CNTs 主要包括两种类型: 单层石墨烯形成的单壁纳米管(SWCNTs)和多层石墨烯形成的多壁纳米管(MWCNTs)。SWCNTs 的直径和长度分别为 0.5~3.0 nm 和 20~1000 nm, 而 MWCNTs 的尺寸范围分别为 1.5~100 nm 和 1~50 μm 。CNTs 完美的石墨结构使其具有很多优异的特性, 并成为一种很有前途的生物医学应用材料[3]。

为了使 CNTs 更广泛的应用于生物医药领域并最终适用于临床, 需要彻底的了解其生物学特性, 尤其要保证 CNTs 具有良好的生物、环境等安全特性。然而, 与其它的化学物质不同的是 CNTs 并不总是具有明确的结构和纯度[4] [5], 导致自身与生物环境的相互作用相对复杂, 甚至难以预测。此外, 有研究发现不同的制备方法、大小形状、比表面积、组成、氧化程度、官能团以及应用剂量和浓度均会使 CNTs 表现出不同程度的毒性[6] [7], 这也就限制了 CNTs 在生物医药领域中的进一步应用。而功能化修饰之后的 CNTs 生理溶解性以及生物相容性均得到提高, 也为 CNTs 在药物研究领域中的发展奠定了基础。

目前, 对 CNTs 的功能化修饰主要包括共价修饰和非共价修饰两种类型[8] [9]。共价修饰主要利用 CNTs 表面的特点, 通过氧化、环加成、酰胺化等反应在其表面通过形成化学键来连接功能化修饰基团。而非共价键主要通过分子间 π - π 堆积和范德华力等提高 CNTs 的分散性能, 进而防止其聚集。这两种修饰均使得 CNTs 具有更好的稳定性和生物相容性, 结合 CNTs 的结构特点很多研究者将其作为一种理想的基因和药物递送体系来开发。此外, 在 CNTs 表面负载或者在其中空管内填充磁性元素及化合物可得到一种磁性碳纳米管复合物, 这种复合物在磁共振成像等领域有着很好的发展前景。

因此在这篇综述中, 我们主要探讨了 CNTs 在生物医药领域中的应用, 包括在基因/药物递送、生物医学成像、癌症放射治疗以及药物-光热联合治疗等方面的应用。同时还综述了 CNTs 的纯度、大小长度、功能化以及聚集状态等物理化学性质对其毒性的影响。

2. CNTs 在生物医学领域中的应用

CNTs 因自身的许多特性而成为一种很有前途的生物医学应用材料。CNTs 本质上是疏水的, 但可以对其进行功能化修饰以适应特定的应用。其中一些功能化技术在生物医药领域已经有了很好的应用[7]。

2.1. 基因和药物递送

目前以 CNTs 为载体构建递药系统的研究很多, 且主要被应用于抗肿瘤药物的研发。而这些递药系

统大多遵循两个策略：一是选择性靶向，即通过特定的配体进行功能化修饰来实现。二是针对肿瘤部位的微环境可控释放[7]。这就使得药物集中在肿瘤部位，从而降低对正常组织带来的毒副作用，提高药物的安全性和有效性。

例如，使用细胞上某些受体的特异性配体对 CNTs 进行功能化修饰从而诱导其内化[10]。Yan 等人使用叶酸(FA)修饰 MWCNTs 开发了一种主动靶向递药体系并成功负载多柔比星(DOX)并将其递送至肿瘤部位，体内外研究结果表明该体系在发挥其靶向性的同时不仅表现出理想的体内抗肿瘤功效还可以降低 DOX 对其它组织和细胞带来的毒副作用[11]。另外，在 Baligelli 等人的研究中，利用内源性线粒体靶向肽对 MWCNTs 进行功能化修饰，随后以靶向肽修饰的 MWCNTs 为载体递送治疗性寡核苷酸至线粒体以治疗不同类型的遗传性疾病[12]。

在肿瘤的化疗治疗过程中由于抗肿瘤药物的即时释放导致药物不仅聚集到肿瘤组织部位，还有可能会被正常组织吸收，而正常组织对药物的不必要消耗会显著降低治疗效果，因此开发一类可控的药物释放体系在肿瘤医学研究中具有重大意义。Wolski 等人的研究中发现利用富勒烯和磁性纳米粒子作为纳米阀，可以实现 CNTs 在酸性 pH 条件下对抗肿瘤药物 DOX 的可控释放[13]。

这些通过受体介导的靶向治疗和响应肿瘤内部微环境可控释放等治疗策略可以促进药物在特定细胞内部的聚集，提高病变部位的药物浓度，减少用药量，降低对其它正常组织和细胞的毒副作用。

此外，通过共价结合的方式对 CNTs 进行功能化修饰，也可以改变 CNTs 基抗肿瘤药物的治疗效果。例如，Khazaei 等人发现 SWCNTs 通过酰胺键和酯键的功能化修饰并负载不同的药物时可以提高 SWCNTs 的水溶性，延长药物在体内的血液循环时间，由此大大提高药物治疗的效果[14]。

另一方面，一些分子(如芳香族化合物)不能与 CNTs 之间形成共价键但可以通过强大的非共价键的形式附着在 CNTs 上[9]。CNTs 的非共价功能化修饰已在基因和药物递送方面得到应用，许多成功的碳纳米管基因药物就是通过非共价键的相互作用开发出来的[11]。其中一种经聚乙烯胺通过非共价键修饰的 SWCNTs 已被证明是一种成功的体内基因递送体系[15]。如今人们已经开发了以 CNTs 为基底负载 siRNAs、基因和 DNA 等多种生物分子的高效、特异性的非病毒基因递送系统。例如使用两种可以缩合 DNA 的聚合物通过等离子体增强化学气相沉积(PECVD)技术对 CNTs 进行共价修饰，开发了以 CNTs 为基底的基因载体并促使治疗基因在靶细胞内成功转染[16]。此外 Huang 等人的研究结果显示用聚乙烯胺功能化修饰后 MWCNTs 不仅可以成功的将 siRNA 递送至 HeLa-S3 细胞中，还可以保护 siRNA 不被细胞质中核酸酶降解[17]。总之，以 CNTs 为基底经过不同功能化修饰的载体在进行基因递送方面都取得了很大的进展，而体内也已完成对特定基因进行沉默的小鼠模型的建立，并且后续没有出现任何毒副作用和诱导免疫应答的迹象等。

2.2. 癌症放射治疗

CNTs 具有的特性可以使其以一种危害性较小的物质应用于临床治疗研究。例如，在近红外照射下 CNTs 具有热特性，可以用于疾病的诊断和治疗。Zhang 等人[18]观察到 CNTs 可作为一种光敏药物载体，在体内外均具有良好的抗肿瘤效果。而纳米颗粒作为载体的引入增加了血卟啉单甲醚在光动力学治疗中对乳腺癌细胞(MCF-7)的抑制作用，增加肿瘤细胞的死亡率并可降低药物对正常组织和细胞的伤害。此外，为了将 CNTs 引入到肝癌细胞，有人将纳米颗粒与人白蛋白结合，通过靶向 Gp60 受体来促进药物在 HepG2 细胞的内化，提高放射治疗效果[19]。

体内相关研究结果证明，SWCNTs 联合放射治疗可显著降低肿瘤体积，其复发率相对于其它治疗组大大降低，并且 SWCNTs 主要聚集在肿瘤、肝脏和肾脏对正常组织和细胞的毒副作用相对较低[20]。

2.3. 药物 - 光热联合治疗

作为用于癌症临床治疗的多种手段之一, 化疗因为抗肿瘤药物的非靶向性及疏水性给病人往往会带来很大的痛苦。结合 CNTs 的结构特点对其进行合理的靶向修饰并负载抗肿瘤药物, 从而使其具有靶向作用, 可特异性地聚集到肿瘤细胞周围。随后采用近红外激光照射肿瘤部位, 通过激光辐射并结合 CNTs 本身所具有的光学特性, 肿瘤部位会对入射光产生很强的吸收作用, 最后吸收光能迅速转化为热能使肿瘤局部快速升温最终导致肿瘤细胞蛋白质变形而死亡。

Wang 课题组等人通过氧化聚合反应在碳纳米管表面修饰一层聚吡咯层, 再通过静电作用成功的又在其表面修饰一层均匀分布的纳米金种子, 利用种子生长法成功制备了被纳米金层包裹的 CNTs。随后为了增加该纳米管的水溶性及靶向性, 该课题组使用连有叶酸分子和巯基的聚乙二醇对其进行了功能化修饰。最终体外研究结果表明该类 CNTs 不仅可以提高对抗肿瘤药物的装载、响应肿瘤内部酸环境, 同时具有较低的细胞毒性和高效的药物 - 光热联合治疗效果[21]。另外, p - 糖蛋白(pgp)药物的多药耐药性依然是癌症治疗的一大挑战, Suo 等人开发了一种 pgp 靶向的碳纳米管, 通过结合以抗体为基础的肿瘤靶向和局部肿瘤消融与光热治疗等高度实现肿瘤的特异性治疗[22]。

2.4. 生物医学成像

生物医学成像是被广泛研究的领域, 它融合了不同科学领域的不同方法。是一种可以为细胞、组织、器官或完整机体的行为等提供高分辨率成像的新兴工具。而 CNTs 独特的结构和物理性质可以接受不同的成像方式来分析或改善其功能和对环境的响应, 甚至可以利用成像技术直接检测活细胞中的 CNTs 分布[23]。此外, 以 CNTs 为基底还可以开发出多种有效的多功能体系作为生物医学成像剂。例如, 对 CNTs 进行修饰或引入其它结构元素即在 CNTs 上引入不同类型的金纳米颗粒、量子点、氧化铁纳米颗粒、PET 成像纳米探针等可以增强荧光强度, 从而增强 CNTs 的性能和应用范围, 提高成像的有效性[24]。并为分析 CNTs 的行为提供新的方法和视角。

Rivera 等人以 CNTs 为基底通过特定的方法成功引入铋离子制备了一种新型的 CT 造影剂, 并且通过临床扫描仪的鉴定证明该造影剂具有较高 X 射线衰减能力和较低的细胞毒性, 在生物医学成像领域是一类极具有发展前景的高性能新型材料[25]。

3. CNTs 的毒性

CNTs 在生物医药领域中的应用和潜在的用途已引起了广泛的关注, 然而碳纳米材料存在的生物安全性等问题近年来也已引发研究者的极大关注, 因此, 目前对 CNTs 的毒理学的研究趋势也进一步扩大。一些研究结果显示 CNTs 对正常组织和细胞具有一定的毒副作用, 同时发现超长的 CNTs 具有类似于石棉的行为所以不太可能适用于临床或医学应用。甚至不同的制备方法、纯度、附聚状态、表面化学成分等因素均会使得 CNTs 表现出一定的毒性。

3.1. 制备方法及纯度对 CNTs 毒性的影响

CNTs 毒性的机制和起源尚未得到充分阐明, 目前观察到的毒性作用极大可能是来自于对 CNTs 的纯化程度低。因为在制备 CNTs 的不同方法中, 很多研究者为了提高 CNTs 产率在其中添加了不同的金属催化剂。CNTs 会表现出一定毒性的最简单和最直接的原因可能是可能存在大量残余的金属催化剂, 而像 Ni/Co、Fe 等金属催化剂中含有很多 Ni、Co 和 Fe 等金属元素, 他们的单质形式能够在细胞环境中产生活性氧(ROS), ROS 进而引起炎症反应, 包括线粒体膜降解、炎症生物标志物增多、抗氧化剂耗竭, 并大大降低细胞活力[26] [27]。一项早期的研究结果显示, 在 DMPO 存在的条件下, 含有 30%铁杂质的

SWCNTs 作用于表皮角质形成细胞 15 min 内就能够产生自由基, 而后的研究表明, 嵌入的催化剂数量越多产生的自由基就越多, 炎症反应也就越强烈[28]。而 Kagan 等人在其研究中发现, SWCNTs 可以与中性粒细胞和巨噬细胞中的髓过氧化物酶反应, 通过酶与纳米管表面上的羧基位点的相互作用最终得以被降解[29], 这表明, 从长远来看, 氧化的 CNTs 可能比原始 CNTs 更具生物相容性。

3.2. 聚集状态对 CNTs 毒性的影响

CNTs 处于聚集状态时会导致纳米管的团聚体更大、更硬和更坚实以至于产生更高的相对毒性。有报道称, 相同浓度的不同团聚态 SWCNTs 的对细胞的毒性不尽相同, 并说明毒性会随着 SWCNTs 团聚态的增加而增加。而在体内的研究中发现, MWCNTs 的高度聚集会导致其在肺和肝脏等重要器官严重富集, 从而引发一系列的炎症反应等[26]。

3.3. 增溶剂对 CNTs 毒性的影响

因 CNTs 个体之间存在很强的相互作用导致其容易形成纳米管束, 因此需要使用特殊的试剂来帮助纳米管提高在水相介质中的分散性。然而有研究结果显示, 在天然分散剂中溶解的 SWCNTs 对原核细胞和真核细胞的毒性明显高于不经溶剂处理的 SWCNTs [30]。如使用十二烷基硫酸钠(SDS)做增溶剂时, 即使在较低浓度条件下其对正常大鼠肾上皮细胞的生长也具有一定的抑制作用, 而使用高浓度的 SDS 做增溶剂时细胞毒性又大大提高。相比之下, 目前已有有人使用 DNA 成功获得了 MWCNTs 的分散体, 这种分散方式利用了 DNA 链与纳米管表面形成的 π - π 堆积等非共价键形式的相互作用, 使得 SWCNTs 的溶解性和稳定性均得到提高并且没有电化学性能等损失[31]。

3.4. CNTs 长度和功能基团对其毒性的影响

与 CNTs 弥散的凝聚状态相似, 其长度和功能化在很大程度上也对 CNTs 的细胞毒性有一定影响。根据不同的合成方法, CNTs 的长度可以从纳米到毫米不等, 正是由于不同的长度其细胞毒性也不尽相同。有研究表明, 当纳米管的长度超过了巨噬细胞的长度时, CNTs 将无法完全被巨噬细胞吞噬, 导致系统无法及时的将其清除最终可能引起一系列的炎症反应。对于没有经过功能化修饰的 CNTs, 较短的相对于较长的 CNTs 表现出更高的毒性。而经过功能化修饰之后, 与较长的 CNTs 容易聚集相比, 较短的 CNTs 水溶性和生物相容性等性能都大大增加, 更容易进入细胞并且表现出相对较低的细胞毒性[32]。

因此, 我们可以得出结论, CNTs 特殊的结构和性能使其可以广泛的应用于生物医药领域, 但也正是因为这些特点 CNTs 才会表现出不同程度的毒性。目前, 有很多研究指出可以通过适当的方法来提高 CNTs 的生物安全性, 如一方面对纳米管进行酸处理从而清除金属催化剂中等杂质的影响。另一方面对其表面进行合理的功能化修饰并通过一定的管理途径对 CNTs 的物理性质进行修改, 以降低 CNTs 的毒性等, 例如, 通过改变功能化试剂聚乙二醇聚合物的分支程度延长纳米管在体内的血液循环时间, 降低 CNTs 在脾脏、肝脏和大脑等组织的聚集, 使其能通过肾脏排出体外, 从而减轻 CNTs 的毒副作用等。

总之, CNTs 由于其特殊的结构和性能, 今后在生物医药领域中的应用依然是一个比较热门的研究方向, 而此时纳米管生物安全性的问题将会更加突出。因此如何提高 CNTs 的生物安全性必将是一个值得深入探讨的问题。

4. 结论与展望

CNTs 由于其独特的结构和优异的性能在生物医药领域引起很多研究者的关注, 具有广泛的应用前景。迄今为止, 关于 CNTs 的研究层出不穷, 很多研究成果证明碳纳米管在基因和药物递送体系、生物医学成像、放射治疗以及药物-光热联合治疗等癌症治疗方面发挥着极其重要的作用。然而 CNTs 本身

所具有的毒性依然是限制其在生物医药领域进一步发展的主要因素。本文在调研大量外文文献的基础上,总结了CNTs在生物医药领域的最新研究进展及造成其毒性的部分原因。由此我们得出结论,为了推动CNTs在生物医药领域的发展,未来需要对CNTs的安全性进行深入研究,从而进一步推动其在生物医药领域的应用。

基金项目

国家自然科学基金批准号: 21401216; 华海药业研究生创新基金批准号: No.HHCX17S_017。

参考文献

- [1] Wu, H.C., Chang, X., Liu, L., Zhao, F. and Zhao, Y. (2010) Chemistry of Carbon Nanotubes in Biomedical Applications. *Journal of Materials Chemistry*, **20**, 1036-1052. <https://doi.org/10.1039/B911099M>
- [2] Saito, N., Haniu, H., Usui, Y., Aoki, K., *et al.* (2014) Safe Clinical Use of Carbon Nanotubes as Innovative Biomaterials. *Chemical Reviews*, **114**, 6040-6079. <https://doi.org/10.1021/cr400341h>
- [3] Comparetti, E.J., Pedrosa, V.A. and Kaneno, R. (2018) Carbon Nanotube as a Tool for Fighting Cancer. *Bioconjugate Chemistry*, **29**, 709-718. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.7b00563>
- [4] Karousis, N., Papi, R.M., Siskos, A., Vakalopoulou, P., *et al.* (2009) Peptidomimetic-Functionalized Carbon Nanotubes with Antitrypsin Activity. *Carbon*, **47**, 3550-3558. <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2009.08.025>
- [5] Pagona, G. and Tagmatarchis, N. (2006) Carbon Nanotubes: Materials for Medicinal Chemistry and Biotechnological Applications. *Current Medicinal Chemistry*, **13**, 1789-1798. <https://doi.org/10.2174/092986706777452524>
- [6] Bhirde, A.A., Patel, S., Sousa, A.A., Patel, V., Molinolo, A.A., *et al.* (2010) Distribution and Clearance of PEG-Single-Walled Carbon Nanotube Cancer Drug Delivery Vehicles in Mice. *Nanomedicine*, **5**, 1535-1546. <https://doi.org/10.2217/nmm.10.90>
- [7] Alshehri, R., Ilyas, A.M., Hasan, A., Arnaout, A., Ahmed, F. and Memic, A. (2016) Carbon Nanotubes in Biomedical Applications: Factors, Mechanisms, and Remedies of Toxicity. *Journal of Medicinal Chemistry*, **59**, 8149-8167. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01770>
- [8] Quiles-Díaz, S., Martínez-Rubí, Y., Guan, J., *et al.* (2019) Enhanced Thermal Conductivity in Polymer Nanocomposites via Covalent Functionalization of Boron Nitride Nanotubes with Short Polyethylene Chains for Heat-Transfer Applications. *ACS Applied Nano Materials*, **2**, 440-451. <https://doi.org/10.1021/acsanm.8b01992>
- [9] Su, Z., Wang, H., Tian, K., Huang, W., *et al.* (2018) Multifunctional Anisotropic Flexible Cycloaliphatic Epoxy Resin Nanocomposites Reinforced by Aligned Graphite Flake with Non-Covalent Biomimetic Functionalization. *Composites Part A: Applied Science and Manufacturing*, **109**, 472-480. <https://doi.org/10.1016/j.compositesa.2018.02.033>
- [10] Mehra, N.K., Jain, K. and Jain, N.K. (2015) Pharmaceutical and Biomedical Applications of Surface Engineered Carbon Nanotubes. *Drug Discovery Today*, **20**, 750-759. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2015.01.006>
- [11] Yan, Y., Wang, R.Z., Hu, Y., *et al.* (2018) Stacking of Doxorubicin on Folic Acid-Targeted Multiwalled Carbon Nanotubes for *in Vivo* Chemotherapy of Tumors. *Drug Delivery*, **25**, 1607-1616. <https://doi.org/10.1080/10717544.2018.1501120>
- [12] Battigelli, A., Russier, J., Venturelli, E., Fabbro, C., Petronilli, V., Bernardi, P., Da Ros, T., Prato, M. and Bianco, A. (2013) Peptide-Based Carbon Nanotubes for Mitochondrial Targeting. *Nanoscale*, **5**, 9110-9117. <https://doi.org/10.1039/c3nr02694a>
- [13] Wolski, P., Nieszporek, K. and Multimodal, T.P. (2018) pH Sensitive, and Magnetically Assisted Carrier of Doxorubicin Designed and Analyzed by Means of Computer Simulations. *Langmuir*, **34**, 2543-2550. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.7b04211>
- [14] Khazaei, A., Rad, M.N. and Borazjani, M.K. (2010) Organic Functionalization of Single-Walled Carbon Nanotubes (SWCNTs) with Some Chemotherapeutic Agents as a Potential Method for Drug Delivery. *International Journal of Nanomedicine*, **5**, 639-645. <https://doi.org/10.2147/IJN.S11146>
- [15] Behnam, B., Shier, W.T., Nia, A.H., Abnous, K. and Ramezani, M. (2013) Non-Covalent Functionalization of Single-Walled Carbon Nanotubes with Modified Polyethyleneimines for Efficient Gene Delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, **454**, 204-215. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.06.057>
- [16] Cifuentes-Rius, A., Boase, N.R.B., Font, I., *et al.* (2017) *In Vivo* Fate of Carbon Nanotubes with Different Physicochemical Properties for Gene Delivery Applications. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **9**, 11461-11471. <https://doi.org/10.1021/acsami.7b00677>

- [17] Huang, Y.P., Lin, I.J., Chen, C.C., Hsu, Y.C., Chang, C.C. and Lee, M.J. (2013) Delivery of Small Interfering RNAs in Human Cervical Cancer Cells by Polyethylenimine-Functionalized Carbon Nanotubes. *Nanoscale Research Letters*, **8**, 267. <https://doi.org/10.1186/1556-276X-8-267>
- [18] Zhang, H., Jiao, X., Chen, Q., Ji, Y., Zhang, X., Zhu, X. and Zhang, Z. (2016) A Multi-Functional Nanoplatform for Tumor Synergistic Phototherapy. *Nanotechnology*, **27**, Article ID: 085104. <https://doi.org/10.1088/0957-4484/27/8/085104>
- [19] Iancu, C., Mocan, L., Bele, C., Orza, A.I., Tabaran, F.A., Catoi, C., Stiuftuc, R., Stir, A., Matea, C. and Iancu, D. (2011) Enhanced Laser Thermal Ablation for the *in Vitro* Treatment of Liver Cancer by Specific Delivery of Multiwalled Carbon Nanotubes Functionalized with Human Serum Albumin. *International Journal of Nanomedicine*, **6**, 129-141. <https://doi.org/10.2147/IJN.S15841>
- [20] Neves, L.F., Krais, J.J., Van Rite, B.D., Ramesh, R., Resasco, D.E. and Harrison, R.G. (2013) Targeting Single-Walled Carbon Nanotubes for the Treatment of Breast Cancer Using Photothermal Therapy. *Nanotechnology*, **24**, Article ID: 375104. <https://doi.org/10.1088/0957-4484/24/37/375104>
- [21] Wang, D., Ren, Y., Shao, Y., Yu, D. and Meng, L. (2017) Facile Preparation of Doxorubicin-Loaded and Folic Acid-Conjugated Carbon Nanotubes@Poly(N-vinyl pyrrole) for Targeted Synergistic Chemo-Photothermal Cancer Treatment. *Bioconjugate Chemistry*, **28**, 2815-2822. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.7b00515>
- [22] Suo, X., Eldridge, B.N., Zhang, H., *et al.* (2018) P-Glycoprotein-Targeted Photothermal Therapy of Drug-Resistant Cancer Cells Using Antibody-Conjugated Carbon Nanotubes. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **10**, 33464-33473. <https://doi.org/10.1021/acsami.8b11974>
- [23] Tong, L., Liu, Y., Dolash, B.D., Jung, Y., Slipchenko, M.N., Bergstrom, D.E. and Cheng, J.-X. (2012) Label-Free Imaging of Semiconducting and Metallic Carbon Nanotubes in Cells and Mice Using Transient Absorption Microscopy. *Nature Nanotechnology*, **7**, 56-61. <https://doi.org/10.1038/nnano.2011.210>
- [24] Li, J., Chang, X., Chen, X., Gu, Z., Zhao, F., Chai, Z. and Zhao, Y. (2014) Toxicity of Inorganic Nanomaterials in Biomedical Imaging. *Biotechnology Advances*, **32**, 727-743. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2013.12.009>
- [25] Hernández-Rivera, M., Kumar, I., Ch, S.Y., *et al.* (2017) High-Performance Hybrid Bismuth-Carbon Nanotube Based Contrast Agent for X-Ray CT Imaging. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **9**, 5709-5716. <https://doi.org/10.1021/acsami.6b12768>
- [26] Heister, E., Brunner, E.W., Dieckmann, G.R., *et al.* (2013) Are Carbon Nanotubes a Natural Solution? Applications in Biology and Medicine. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **5**, 1870-1891. <https://doi.org/10.1021/am302902d>
- [27] Pulskamp, K., Diabate, S. and Krug, H.F. (2006) Carbon Nanotubes Show No Sign of Acute Toxicity But Induce Intracellular Reactive Oxygen Species in Dependence on Contaminants. *Toxicology Letters*, **168**, 58-74. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2006.11.001>
- [28] Murray, A.R., Kisin, E., Leonard, S.S., *et al.* (2009) Oxidative Stress and Inflammatory Response in Dermal Toxicity of Single-Walled Carbon Nanotubes. *Toxicology*, **257**, 161-171. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2008.12.023>
- [29] Kagan, V.E., Konduru, N.V., Feng, W., *et al.* (2010) Carbon Nanotubes Degraded by Neutrophil Myeloperoxidase Induce Less Pulmonary Inflammation. *Nature Nanotechnology*, **5**, 354-359. <https://doi.org/10.1038/nnano.2010.44>
- [30] Alpatova, A.L., Shan, W., Babica, P., Upham, B.L., *et al.* (2010) Single-Walled Carbon Nanotubes Dispersed in Aqueous Media via Noncovalent Functionalization: Effect of Dispersant on the Stability, Cytotoxicity, and Epigenetic Toxicity of Nanotube Suspensions. *Water Research*, **44**, 505-520. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2009.09.042>
- [31] Nam, C.W., Kang, S.J., Kang, Y.K., Kwak, M.K., *et al.* (2011) Cell Growth Inhibition and Apoptosis by SDS-Solubilized Single-Walled Carbon Nanotubes in Normal Rat Kidney Epithelial Cells. *Archives of Pharmacal Research*, **34**, 661-669. <https://doi.org/10.1007/s12272-011-0417-4>
- [32] Yu, J., Liu, S., Wu, B., *et al.* (2016) Comparison of Cytotoxicity and Inhibition of Membrane ABC Transporters Induced by MWCNTs with Different Length and Functional Groups. *Environmental Science & Technology*, **50**, 3985-3994. <https://doi.org/10.1021/acs.est.5b05772>

知网检索的两种方式：

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择：[ISSN]，输入期刊 ISSN：2331-012X，即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入，输入文章标题，即可查询

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：amc@hanspub.org