

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.21.042

硫化铜纳米粒子在肿瘤成像与治疗中的功能研究进展*

朱朝健 曲海晶 吴东奇 金星 于涛[△]

(东北林业大学盐碱地生物资源环境研究中心 东北盐碱植被恢复与重建教育部重点实验室 黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要:硫化铜是一种二价铜的硫化物,可以作为半导体材料,化学式为 CuS,呈黑褐色,溶解度极低。硫化铜纳米粒子(Copper sulfide nanoparticles, CuS NPs)是纳米尺度大小的硫化铜。近年来,CuS NPs 因其结构的可塑性,良好的光热稳定性、生物相容性、突出的光热及光声转换性能,成为了当今纳米材料医学领域的研究热点,在肿瘤诊断和治疗领域中引起了广泛关注。CuS NPs 本身可通过介质整合金属离子合成多功能纳米粒子,实现肿瘤多模式诊断,并且在光热治疗研究中体现出突出的治疗效果。本文综述了近几年 CuS NPs 在肿瘤诊断与治疗方面的研究进展,总结肿瘤治疗中的应用研究方法,对 CuS NPs 在生物医学领域应用中存在的问题进行分析,为解决实际操作过程所遇到的问题提供参考。

关键词:硫化铜;纳米材料;肿瘤成像;肿瘤治疗

中图分类号:R318.08;R730.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)21-4187-04

Research Progress in the Function in Tumor Imaging and Therapy of Copper Sulfide Nanoparticles*

ZHU Chao-jian, QU Hai-jing, WU Dong-qi, JIN Xing, YU Tao[△]

(Alkali Soil Natural Environmental Science Center, Northeast Forestry University/Key Laboratory of Saline-Alkali Vegetation Ecology Restoration, Ministry of Education, Harbin, Heilongjiang, 150040, China)

ABSTRACT: Copper sulfide, a kind of sulfide of Cu²⁺ with black brown and low solubility, could be used as semiconductor materials and the chemical formula is CuS. But many materials have different properties at nanometer scale. Copper sulfide nanoparticles (CuS NPs) are nano-sized copper sulfide. In recent years, CuS NPs have become the researchful focus in the field of nanomedicine and attracted widely attention in the field of tumor diagnosis and treatment due to the plasticity of structure, well photothermal stability, biocompatibility, and outstanding photothermal and photoacoustic conversion properties. CuS NPs could synthesize multifunctional nanoparticles through chelating metal ions to achieve multi-mode diagnosis of tumor and show prominent therapeutic effect in photothermal therapy. This paper reviews the research progress of CuS NPs in diagnosis and treatment of tumor in recent years, summarizes the application methods of tumor treatment, and analyzes the existing problems in the application of CuS NPs in the biomedical field, which provides reference for solving the problems in actual operation process.

Key words: Copper sulfide; Nanoparticles; Tumor imaging; Tumor therapy

Chinese Library Classification(CLC): R318.08; R730.4 **Document code:** A

Article: 1673-6273(2018)21-4187-04

前言

硫化铜(Copper Sulfide, CuS)早期在环境科学,生物学、医学、化学等领域被广泛研究^[1]。近些年,由于硫化铜在纳米尺度下的一些特殊性能被发现,研究人员通过化学手段合成出纳米级硫化铜(CuS NPs),并被广泛用于肿瘤相关的生物医学研究。研究发现 CuS NPs 在近红外区域有较强的吸收,并表现出良好的光热转换效率,可作为光热转换剂用于肿瘤光热治疗。通过大分子表面修饰制备的 CuS NPs 纳米粒子具有较好的药物装载能力,结合 CuS NPs 自身的光热治疗性能^[2],可实现联合光热治疗与药物治疗的肿瘤协同治疗,从而提高肿瘤治疗效果。另

有研究表明 CuS NPs 还可以作为造影剂用于肿瘤组织光声成像^[3],结合自身的治疗功能,可实现肿瘤诊疗一体化。这都说明 CuS NPs 在肿瘤诊断与治疗方向上有突出的实用能力,在肿瘤诊断与治疗的应用上具有更多的应用潜力,本文旨在通过研究来解决 CuS NPs 对比其他材料存在的问题,提高 CuS NPs 优势特性以达到更好的应用效果。

1 CuS NPs 在肿瘤成像中的功能研究

在肿瘤治疗过程中,精准地锁定肿瘤位置和精确地区分肿瘤组织与正常组织是实现肿瘤精准治疗的前提。目前,医学影像技术已成为肿瘤临床诊断中不可或缺的技术^[4]。光声成像作

* 基金项目:中国博士后科学基金面上项目(2016M600238)

作者简介:朱朝健(1992-),硕士研究生,细胞生物学,电话:18204506583, E-mail: 690059762@qq.com

[△] 通讯作者:于涛,本科,讲师, E-mail: yutao@nefu.edu.cn

(收稿日期:2017-12-30 接受日期:2018-01-27)

为一种新颖的医学影像技术,将脉冲激光照射生物组织时产生的超声信号进行图像重建进而反映组织结构功能的影像技术,主要优点为无创伤、低成本、分辨率高、对比度高及实时检测等。目前,一些纳米材料,如金纳米材料、碳纳米材料和半导体材料^[9],由于具有近红外光声转化特性可作为光声成像造影剂。近些年,CuS NPs 由于可控的形貌和较好的近红外光声转化特性被广泛用于肿瘤光声成像研究。

聚乙二醇(Polyethylene glycol, PEG)修饰在 CuS NPs 具有提高其体内滞留时间的特性。Ke 等成功合成了 PEG 修饰的 CuS NPs 并应用于肿瘤光声成像,PEG-CuS NPs 在水和 PBS 缓冲液中都有明显的近红外光声转化特性。将 PEG-CuS NPs 经尾静脉注入 Hela 细胞荷瘤小鼠体内并实时监测肿瘤部位光声信号。结果表明,由于 CuS NPs 在肿瘤部位可靶向富集,肿瘤部位的光声信号和重建图像在 CuS NPs 注入后逐渐清晰,24 h 成像效果最好^[9]。

通过对 CuS NPs 进行修饰并螯合金属离子,可以将 CuS NPs 应用在多种成像技术中。Gao 等将 Ni 离子与 CuS NPs 通过聚马来酸十六醇酯-聚乙二醇(PMAH-PEG)进行螯合,成功制备了复合纳米粒子(PMAH-PEG-Ni-CuS NPs),并用于光声和核磁共振双模态成像^[7]。结果表明,相比游离 Ni 离子,PMAH-PEG-Ni-CuS NPs 能显著提高加权成像的 T1 弛豫效率。在体外模拟光声成像研究中,使用 740 nm 和 1400 nm 波长激光照射 PMAH-PEG-Ni-CuS NPs,随着纳米粒子浓度从 0.125 mg/mL 逐渐提高到 1 mg/mL,光声成像信号强度逐渐增强,成

像效果随浓度增加而变得显著。在体内光声成像研究中,注射 0.05 mL (0.4 mg/mL)的纳米粒子后,可观察到明显的淋巴瘤轮廓,在体内核磁成像研究中,注射 0.05 mL (0.4 mg/mL)纳米粒子后,可通过核磁共振成像明显观察到淋巴瘤轮廓。证明 PMAH-PEG-Ni-CuS NPs 可以提供有效的光声与核磁双模态成像对比能力。

牛血清蛋白(BSA)可以螯合金属离子并可通过反应形成 CuS NPs。Yang 等利用 BSA 同时螯合金属钆离子(Gd)与金属铜离子(Cu),再添加 Na₂S 反应形成 Gd:CuS@BSA 复合纳米粒子^[8],粒子大小为 9 nm。在研究中表明 Gd:CuS@BSA 在核磁成像中能明显增强 T1 加权信号,在光声成像中信号强度较高。体内研究结果证明,Gd:CuS@BSA 具有明显的肿瘤靶向能力,并且可通过 PA/MR 双重成像捕捉肿瘤轮廓,分辨率较高。

2 CuS NPs 在肿瘤光热治疗中的功能研究

手术、化疗和放疗是治疗肿瘤的传统疗法,但会对病人身体造成不可避免的伤害^[8,9]。光热治疗(photothermal therapy, PTT)是近年来被广泛研究的一种新型肿瘤治疗方法,利用具有较高光热转换效率的材料靶向肿瘤,并在外部光源(一般是近红外光)的照射下将光能转化为热能,利用癌细胞不耐热的特性来杀死癌细胞,具有副作用小、操作简单、治疗精准等优点。目前,CuS NPs 在肿瘤光热治疗方面有着广泛的研究(如表 1 所示)^[10-12]。

表 1 CuS NPs 纳米粒子光热治疗研究

Table 1 Research on the photo-thermal therapy using CuS NPs

近红外激光参数	体外治疗	体内治疗	参考文献
808 nm, 24 W/cm ² , 5 min	对 Hela 细胞具有较好的杀伤效果		[13]
550 nm, 1 W/cm ² , 5 min	对 Hela 和 A549 细胞具有较好的杀伤效果	肿瘤部位积累,能够有效消除肿瘤	[14]
808 nm, 1 W/cm ² , 5 min	对 Hela 细胞具有较好的杀伤效果	肿瘤部位积累,能有效抑制肿瘤的生长	[15]
1064 nm, 1.5 W/cm ² , 10 min	对 A549 细胞具有较好的杀伤效果		[16]
808 nm, 1 W/cm ² , 10 min	对 SCC-7 细胞具有较好的杀伤效果		[17]
808 nm, 0.7 W/cm ² , 5 min		对 4T1 肿瘤有完全热消融现象	[18]

Table 1 Research on the photo-thermal therapy using CuS NPs

Parameters	Treatment in vitro	Therapy in vivo	References
808 nm, 24 W/cm ² , 5 min	Hela cell line; Effective killing of tumor.		[13]
550 nm, 1 W/cm ² , 5 min	Hela and A549 cell line; Effective killing of tumor.	Accumulate in tumor, Thermal ablation the tumor.	[14]
808 nm, 1 W/cm ² , 5 min	Hela cell line; Effective killing of tumor.	Accumulate in tumor, Restrain the tumor grow.	[15]
1064 nm, 1.5 W/cm ² , 10 min	A549 cell line; Effective killing of tumor.		[16]
808 nm, 1 W/cm ² , 10 min	SCC-7 cell line; Effective killing of tumor.		[17]
808 nm, 0.7 W/cm ² , 5 min		4T1 Tumour, Thermal ablation the the tumor	[18]

CuS NPs 最早被作为光热治疗剂用于体外肿瘤细胞光热治疗研究,Li 等发现 CuS NPs 在近红外区有很强的吸收能力和较高的光热转换效率。将 CuS NPs 与人肾脏上皮细胞

(HEK293)共孵育后,没有发现明显细胞毒性^[13]。使用 Hela 细胞系进行体外光热治疗研究,结果表明 CuS NPs 在功率为 24 W/cm² 的 808 nm 近红外激光照射下会对 Hela 细胞产生明显

的杀伤效果。

牛血清蛋白(BSA)可以帮助纳米粒子抵御生物体的清除机制,延长体内滞留时间。叶酸(FA)能被癌细胞表面的叶酸受体识别,帮助纳米粒子进入癌细胞,提高靶向能力。用牛血清蛋白-叶酸(BSA-FA)修饰 CuS NPs 后, Lu 等制备出 BSA-FA-CuS NPs, 加入光热治疗剂靛青(ICG)来提高 CuS NPs 的光热治疗效果^[14]。研究表明,经 BSA-FA 修饰的 CuS NPs 更容易被肿瘤细胞摄取,BSA-FA-CuS NPs 在近红外光照射下的细胞毒性明显高于未经修饰的 CuS NPs。在 120 $\mu\text{g/mL}$ 的浓度下,细胞几乎全部死亡。

用 CuS NPs 与二硬脂酰磷脂酰乙醇胺(DSPE)反应可以生成 CuS@DSPE,再与磷脂-聚乙二醇-2000 反应生成复合粒子(CuS@DSPE-PEG NPs)。Huang 等这种纳米粒子在水溶液中有较好的分散性、稳定性和光热转换性能^[15]。在功率为 1 W/cm^2 的 808 nm 近红外激光照射下,该复合纳米粒子能够有效抑制 Hela 细胞的增殖。在荷瘤小鼠模型研究中,CuS@DSPE-PEG NPs 与普通 CuS NPs 相比具有较长的体内循环时间,由于渗透滞留效应(EPR 效应),更容易在肿瘤部位积累,在近红外激光照射下能够有效消除肿瘤。

希瓦氏菌是一种腐败假单胞菌,Zhou 等人使用希瓦氏菌合成了大小在 5 nm 左右,具有高稳定性和亲水性的 CuS NPs^[16]。在体外光研究中,粒子展现出较强的近红外光吸收能力,光热转换效率达到 27.2%,在短时间近红外光照射下能对 A549 细胞系产生卓越的光热杀伤能力。

PLNPs-CuS NPs 在金属蛋白酶(MMP)的激活下能发持续冷光,并在体外血清和 PBS 缓冲液中均具有较好的稳定性。Chen 等将持续发光纳米粒子(persistent luminescence nanoparticles, PLNPs)与 CuS NPs 结合,形成一种纳米探针(PLNPs-CuS NPs)^[17]。与 SCC-7 细胞孵育后,能在细胞中观察到明显的冷光信号。在 2 W/cm^2 的 808 nm 激光照射下,PLNPs-CuS NPs 使得 SCC-7 细胞活力明显降低。在 SCC-7 肿瘤小鼠模型中,PLNPs-CuS NPs 具有更高的肿瘤富集度。在 2 W/cm^2 的 808 nm 激光照射下,PLNPs-CuS NPs 能有效抑制肿瘤的生长,达到较好的治疗效果。

将水溶性 CuS NPs 包裹在介孔二氧化硅纳米粒子(MSNs)内,在表面修饰 Trc105 聚合物并结合同位素 ^{64}Cu , Chen 等人成功合成了纳米粒子 $^{64}\text{Cu-CuS@MSN-Trc105}$ ^[18]。体内研究表明 $^{64}\text{Cu-CuS@MSN-Trc105}$ 可以靶向到肿瘤组织。 $^{64}\text{Cu-CuS@MSN-Trc105}$ 在 4T1 肿瘤裸鼠模型治疗过程中表现出彻底的肿瘤热消融现象,在治疗后两个月未发现复发现象。

3 CuS NPs 作为肿瘤药物载体的功能研究

药物载体是一种药物输送系统。将药物封装于具有特殊结构性质的载体中,可以调节药物释放的速度,增加药物的生物膜透过性,改变在体内的分布,提高生物利用度等。利用纳米载体负载小分子化疗药物、有助于降低这些药物的毒副作用,在肿瘤治疗中发挥着重要作用。CuS NPs 由于其本身结构的可塑性,可以作为药物载体实现药物包载功能,延长药物在机体内的作用时间,有效地提高治疗效果^[19]。

阿霉素(DOX)可以通过脲链接在 CuS NPs 上, Bi 等将制

备了纳米粒子 DOX-CuS NPs。在酸性环境下 DOX 与 CuS NPs 连接的脲化学键会断裂,释放出 DOX。在体外模拟释放研究中证明该纳米粒子可以在 pH 值为 4.0 和 5.5 的条件下释放 DOX^[20]。在近红外光照射下可以有效地释放 DOX,并加强细胞对 DOX 的摄取,提高化疗和光热治疗的协同作用效果。在体内研究中通过使用 H22 肿瘤裸鼠模型进行了 14 天的给药及光热治疗,通过光热治疗与化疗的协同作用成功抑制了肿瘤生长。

将 CuS NPs 通过带有双硫键的双链 DNA 连接到介孔二氧化硅纳米粒子(MSNs)上, Zhang 等合成了多功能药物载体 MSN-DNA-CuS,并装载抗癌药物盐酸阿霉素(DOX)^[21]。连接在表面的 CuS NPs 能有效防止 MSNs 中 DOX 的提前释放,在加入谷胱甘肽(GSH)后,双硫键断裂,DOX 的释放率有所提升。研究中使用 Hela 和 MDF-7 细胞系进行体外模拟治疗。研究结果显示装载 DOX 后的 MSN-DNA-CuS 被近红外光照射后会升温破坏溶酶体,保护药物不被溶酶体排出细胞外,在照射三十秒后使用 MTT 法对细胞活性进行测量,细胞存活率在 10% 以下。对比单一的化疗或光热治疗,具有更明显的肿瘤细胞杀伤效果。

4 CuS NPs 在肿瘤诊疗一体化中的功能研究

在肿瘤治疗过程中,精准的诊断与及时治疗是重要的两个方面。肿瘤诊疗一体化是将诊断与治疗两种功能有机结合,在发现病灶的同时进行治疗,进而提高肿瘤治疗成功率的一种策略^[22]。LV 等将 CuS NPs 结合在疏水的上转换纳米粒子(UCNPs)表面形成 UC-CuS NPs^[23]。体外研究中,在 0.72 W/cm^2 的 808 nm 激光照射下,UCNPs-CuS NPs 能有效杀死人乳腺癌 MCF-7 细胞。在体内研究中,UCNPs-CuS NPs 联合近红外激光能够明显抑制肿瘤的生长。此外,在 808 nm 激光诱导下,在肿瘤部位高度富集的 UCNPs-CuS NPs 能发出荧光,呈现出清晰的肿瘤组织轮廓,指导实施光热治疗,成功的实现了诊疗一体化。

用修饰有转铁蛋白(TF)的介孔 CuS NPs 去装载青蒿素(AS)^[24], Hou 等合成出多功能纳米粒子(TF/AS-HMCuS NPs),实现了药物输送,光声成像和光热治疗的协同进行。研究表明,转铁蛋白的引入能增强 AS-HMCuS NPs 对 MCF-7 细胞的靶向性,提高细胞内药物的摄取量,达到较好的化疗效果。此外,在近红外激光照射下 TF/AS-HMCuS NPs 具有更好的协同治疗效果,肿瘤部位注射和静脉注射后的肿瘤抑制率分别可达到 74.8% 和 53.1%。由于具备成像功能,TF/AS-HMCuS NPs 能有效地实现肿瘤诊疗一体化。

将 CuS NPs 与透明质酸(HA)修饰在介孔上转换纳米粒子(mUCNPs)表面,并装载盐酸阿霉素(DOX), Su 等成功合成了集光学成像、肿瘤靶向与药物控释于一身的多功能复合纳米粒子 mUCNPs@DOX/CuS/HA^[25]。研究结果证明 mUCNPs@DOX/CuS/HA 具有较高的肿瘤靶向能力。在 808 nm 的近红外激光照射下,化疗与光热治疗的协同作用使肿瘤抑制效果显著提升。此外, mUCNPs@DOX/CuS/HA 在冷光成像、核磁共振成像和光声成像(UCL/MRI/PAT)三种成像模式下均能展示清晰的肿瘤轮廓,可有效指导治疗的进行。

将 CuS NPs 与石墨烯组装成复合纳米粒子, PEG 修饰后装载光敏剂 ICG, Wu 等成功合成 pGO-CuS/ICG NPs 用于光

热、光动力协同治疗。结果表明 pGO-CuS/ICG NPs 在水溶液中具有较高的稳定性和光热转换效率。体外细胞研究结果表明, pGO-CuS/ICG NPs 能够被 MCF-7 细胞有效摄取。在波长为 940 nm 的近红外光照射 5 分钟后, 细胞活力明显降低到 50% 以下。在波长为 808 nm 的近红外光照射 5 分钟后, MCF-7 细胞内能产生大量单线态氧, 进而导致细胞死亡, 实现了光动力治疗与光热治疗的有效结合^[26]。

将金属钆(Gd^{3+})通过二乙烯三胺五乙酸(DTPA)与 CuS NPs 进行螯合, 使其具有超顺磁的性质, 赋予了粒子 MRI 成像功能, Zhang 等之后使用巯基聚乙二醇(SH-PEG)对粒子进行表面修饰, 用于延长粒子在血液中的滞留时间。体外 MRI 成像中, 随着金属钆的浓度增大, 纵向弛豫效能(r_1)随之增强。在体外细胞研究中, 粒子在无近红外光照射情况下对 HeLa 细胞无杀伤性, 而在近红外光照射 5 分钟后(808 nm, 6 W/cm²), HeLa 细胞的致死增加, 呈现浓度依赖性^[27]。上述研究成功实现了基于 CuS NPs 的诊疗一体化。

5 结语

CuS 纳米材料本身具有诸多独特的性质和优势, 使其在生物医学领域上具有广泛的研究和应用前景, 其中着重于肿瘤治疗及诊疗一体化方面的应用。近年来, 尽管 CuS 纳米材料的功能研究越来越深入, 且设计并制备了一些具有独特功能的纳米制剂。但是, CuS 纳米材料的体内代谢途径及毒理作用还缺乏深入的认识。进一步完善 CuS 纳米材料的代谢毒理研究有助于指导 CuS 纳米材料的相关生物医学研究向着更为安全、有效的方向发展。

参考文献(References)

- [1] Wang XY, Zhen F, Xiu L, et al. Copper sulfide nanotubes: facile, large-scale synthesis, and application in photodegradation [J]. *Nanopart Res*, 2009, 11(3): 731-736
- [2] Min Zhou, Yun Yun-chen, M Adachi, et al. Makoto Adachi Single agent nanoparticle for radiotherapy and radio-photothermal therapy in anaplastic thyroid cancer[J]. *Biomaterials*, 2015, 57: 41-49
- [3] Zhang SH, SUN CX, Zeng JF, et al. Ambient aqueous synthesis of ultrasmall PEGylated Cu₂-xSe nanoparticles as a multifunctional theranostic agent for multimodal imaging guided photothermal therapy of cancer[J]. *Adv Mater*, 2016, 28(40): 8927-8936
- [4] Dominiue F, Kristin B, Lotta S, et al. SPIO detection and distribution in biological tissue-A murine MPI-SLNB breast cancer model[J]. *Ieee T Magn*, 2015, 51(2)
- [5] Zhong H X, Wei Y, Yue Y Z, et al. Preparation of core-shell Ag@CeO₂ nanocomposite by LSPR photothermal induced interface reaction[J]. *Nanotechnology*, 2016, 27(13): 135701
- [6] Ding K, Zeng JF, Jing LH, et al. Aqueous synthesis of PEGylated copper sulfide nanoparticles for photoacoustic imaging of tumors [J]. *Nanoscale*, 2015, 7(25): 11075-11081
- [7] Gao DY, Zhang PF, Liu CB, et al. Compact chelator-free Ni-integrated CuS nanoparticles with tunable near-infrared absorption and enhanced relaxivity for in vivo dual-modal photoacoustic/MR imaging [J]. *Nanoscale*, 2015, 7(42): 17631-17636
- [8] Yang WT, Guo WS, LE WJ, et al. Albumin-Bioinspired Gd: CuS Nanotheranostic Agent for In Vivo Photoacoustic/Magnetic Resonance Imaging-Guided Tumor-Targeted Photothermal Therapy [J]. *ACS Nano*, 2016, 10(11): 10245-10257
- [9] Jiang Y, Yang N, Zhang HF, et al. Enhanced in vivo antitumor efficacy of dual-functional peptide-modified docetaxel nanoparticles through tumor targeting and Hsp90 inhibition [J]. *J Control Release*, 2016, 221: 26-36
- [10] Fu GL, Liu WL, Yan Y, et al. Magnetic Prussian blue nanoparticles for targeted photothermal therapy under magnetic resonance imaging guidance[J]. *Bioconjugate Chem*, 2014, 25(9): 1655-1663
- [11] Peer D, KARP J M, HONG S P, et al. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy [J]. *Nat Nanotechnol*, 2007, 2 (12): 751-760
- [12] Liang Z, Yang N, Jiang Y, et al. Targeting docetaxel-PLA nanoparticles simultaneously inhibit tumor growth and liver metastases of small cell lung cancer[J]. *Int J Pharmaceut*, 2015, 494(1): 337-345
- [13] Li YB, LU W, Huang Q, et al. Copper sulfide nanoparticles for photothermal ablation of tumor cells [J]. *Nanomedicine*, 2010, 5 (8): 1161-1171
- [14] Han L, Zhang Y, Chen XW, et al. Protein-modified hollow copper sulfide nanoparticles carrying indocyanine green for photothermal and photodynamic therapy[J]. *J Mater Chem*, 2016, 4(1): 105-112
- [15] Huang YZ, Lai YL, Shi SG, et al. Copper sulfide nanoparticles with phospholipid-PEG coating for in vivo near-infrared photothermal cancer therapy[J]. *Chem-Asian J*, 2015, 10(2): 370-376
- [16] Zhou Nq, Jiao TL, Wang YC, et al. Extracellular biosynthesis of copper sulfide nanoparticles by *Shewanella oneidensis* MR-1 as a photothermal agent[J]. *Enzyme Microb Tech*, 2016, 95(SI): 230-235
- [17] Chen LJ, Sun SK, Wang Y, et al. Activatable multifunctional persistent luminescence nanoparticle/copper sulfide nanoprobe for in vivo luminescence imaging guided photothermal therapy [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8(48): 32667-32674
- [18] Chen F, Hao H, Shreya Goel, et al. In Vivo Tumor Vasculature Targeting of CuS@MSN Based Theranostic Nanomedicine[J]. *Acs Nano*, 2015, 9(7): 3926-3934
- [19] 张书海, 查正宝, 骆三. 硫化铜纳米粒子应用于肿瘤诊断和治疗的研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2014, 14(17): 1673-6273
- [20] Zhang Shu-hai, Zha Zheng-bao, Luo San. The Advances of Copper Sulfide Nanoparticles for Cancer Diagnosis and Therapy [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2014, 14(17): 1673-6273
- [20] Bi HT, Dai YL, Lv RC, et al. Doxorubicin-conjugated CuS nanoparticles for efficient synergistic therapy triggered by near-infrared light [J]. *Dalton Trans*, 2016, 45(12): 5101-5110
- [21] Zhang L, Li YC, Jin ZX, et al. An NIR-triggered and thermally responsive drug delivery platform through DNA/copper sulfide gates[J]. *Nanoscale*, 2015, 7(29): 12614-12624
- [22] Peer D, Karp J M, Hong S P, et al. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy[J]. *Nat Nanotechnol*, 2007, 2(12): 751-760
- [23] Lv RC, Yang PP, HU Bo, et al. In situ growth strategy to integrate up-conversion nanoparticles with ultrasmall CuS for photothermal theranostics[J]. *ACS Nano*, 2017, 11(1): 1064-1072

- [9] Vitale C, Maglio A, Pelaia C, et al. Long-term treatment in pediatric asthma: an update on chemical pharmacotherapy [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2017, 18(7): 667-676
- [10] Chipps BE, Parikh NG, Maharaj SK. Severe Asthma in Children[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2017, 17(4): 21
- [11] Adachi Y. Phenotypes in Childhood Asthma [J]. *Arerugi*, 2017, 66(1): 1-8
- [12] Jiang K, Lu XX, Wang Y, et al. Relationship between serum 25-hydroxyl-vitamin D3 levels and galectin-3 levels in serum and bronchoalveolar lavage fluid in children with asthma [J]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2015, 17(12): 1301-1305
- [13] Gao P, Simpson JL, Zhang J, et al. Galectin-3: its role in asthma and potential as an anti-inflammatory target [J]. *Respir Res*, 2011, 14(5): 136
- [14] Ge XN, Bahaie NS, Kang BN, et al. Allergen-induced airway remodeling is impaired in galectin-3-deficient mice [J]. *J Immunol*, 2010, 185(2): 1205-1214
- [15] López E, del Pozo V, Miguel T, et al. Inhibition of chronic airway inflammation and remodeling by galectin-3 gene therapy in a murine model [J]. *J Immunol*, 2006, 176(3): 1943-1950
- [16] Raju KR, Kumar MN, Gupta S, et al. 5-Aminosalicylic acid attenuates allergen-induced airway inflammation and oxidative stress in asthma [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2014, 29(2): 209-216
- [17] Gorska K, Krenke R, Domagala-Kulawik J, et al. Comparison of cellular and biochemical markers of airway inflammation in patients with mild-to-moderate asthma and chronic obstructive pulmonary disease: an induced sputum and bronchoalveolar lavage fluid study [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2008, 59(6): 271-283
- [18] Barbato A, Panizzolo C, Gheno M, et al. Bronchoalveolar lavage in asthmatic children: evidence of neutrophil activation in mild-to-moderate persistent asthma[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2001, 12(2): 73-77
- [19] Alat I, Yüksel M, Büket S, et al. The side-effects of cardiopulmonary bypass on the lungs: changes in bronchoalveolar lavage fluids[J]. *Perfusion*, 2001, 16(2): 121-128
- [20] Minshall EM, Leung DY, Martin RJ, et al. Eosinophil-associated TGF-beta1 mRNA expression and airway fibrosis in bronchial asthma [J]. *Am Respir Cell Mol Biol*, 1997, 17(3): 326-333
- [21] Evans DJ, Barnes PJ, Spaethe SM, et al. Effect of a leukotriene B4 receptor antagonist, LY293111, on allergen induced responses in asthma [J]. *Thorax*, 1996, 51(12): 1178-1184
- [22] Scannell C, Chen L, Aris RM, et al. Greater ozone-induced inflammatory responses in subjects with asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, 154(1): 24-29
- [23] Naessens T, Schepens B, Smet M, et al. GM-CSF treatment prevents respiratory syncytial virus-induced pulmonary exacerbation responses in postallergic mice by stimulating alveolar macrophage maturation [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137(3): 700-709
- [24] Kim HW, Lim CY, Kim BY, et al. So-Cheong-Ryong-Tang, a herbal medicine, modulates inflammatory cell infiltration and prevents airway remodeling via regulation of interleukin-17 and GM-CSF in allergic asthma in mice [J]. *Pharmacogn Mag*, 2014, 10 (Suppl 3): S506-11
- [25] Su YC, Rolph MS, Hansbro NG, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor is required for bronchial eosinophilia in a murine model of allergic airway inflammation [J]. *J Immunol*, 2008, 180(4): 2600-2607
- [26] Tian X, Tian X, Huo R, et al. Bacillus Calmette-Guerin alleviates airway inflammation and remodeling by preventing TGF-β1 induced epithelial-mesenchymal transition[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2017, 13 (8): 1758-1764
- [27] Jeon WY, Shin IS, Shin HK, et al. Aqueous Extract of Gumiganghwaltang, a Traditional Herbal Medicine, Reduces Pulmonary Fibrosis by Transforming Growth Factor-β1/Smad Signaling Pathway in Murine Model of Chronic Asthma [J]. *PLoS One*, 2016, 11(10): e0164833
- [28] Yang ZC, Yi MJ, Ran N, et al. Transforming growth factor-β1 induces bronchial epithelial cells to mesenchymal transition by activating the Snail pathway and promotes airway remodeling in asthma[J]. *Mol Med Rep*, 2013, 8(6): 1663-1668

(上接第 4190 页)

- [24] Hou L, Shan XN, Hao LS, et al. Copper sulfide nanoparticle-based localized drug delivery system as an effective cancer synergistic treatment and theranostic platform [J]. *Acta Biomaterialia*, 2017, 54: 307-320
- [25] Su XJ, Zhao FF, Wang YH, et al. CuS as a gatekeeper of mesoporous upconversion nanoparticles-based drug controlled release system for tumor-targeted multimodal imaging and synergetic chemothermotherapy[J]. *Nanomedicine-uk*, 2017, 13(5): 1761-1772
- [26] Wu CH, Zhu AN, Dan L, et al. Photosensitizer-assembled PEGylated graphene copper sulfide nanohybrids as a synergistic near infrared phototherapeutic agent [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2016, 13 (1): 155-165
- [27] Zhang SH, Zha ZB, Yue XL, et al. Gadolinium-chelate functionalized copper sulphide as a nanotheranostic agent for MR imaging and photothermal destruction of cancer cells [J]. *Chem Commun*, 2013, 49 (60): 6776-6778