中国科学技术大学优秀博士学位论文推荐表

作者姓名	张桂龙	学号	BA14168158	出生年月	1988 年 04 月	民族	汉
院系名称	科学岛分院	联系电话	15155950519	毕业去向	中科院合肥物质科学研究院		
指导教师	吴正岩		获博士学位日期		2016 年 11 月 20 日		
一级学科名称	材料科学与工程		二级学科名称		材料物理与化学		
本科毕业院校	东北林业大学		硕士毕业院校		中科院合肥物质科学研究院		
承担主要社会工作							
获奖情况	2016 年中科院院长优秀奖 2016 年中科院强磁场与离子束物理生物学重点实验室年会“青年优秀学术报告奖” 2015 年中国科学技术大学光华奖学金 2014 年国家博士研究生奖学金 2014 年中科院保罗生物科技奖优秀奖 2013 年国家硕士研究生奖学金 2012 年中科院“三好学生”荣誉称号						
学位论文题目	特异性响应药物载体与新型纳米磁共振造影剂的构建						
学位论文研究方向	新型磁共振造影剂与药物传输系统的开发						
学位论文评阅专家	吴丽芳	钟凯	张钠	唐纪琳	张欣		
学位论文答辩专家	王军	钟凯	张钠	唐纪琳	张欣		
论文答辩日期	2016 年 10 月 21 日		论文答辩结果（通过票数/不通过票数）		5/0		

学位论文中文摘要

在过去的 20 年多中，纳米技术得到了飞跃式的发展，并已应用于多个领域，尤其在生物医药领域影响深远。当前，癌症仍然是导致人类死亡的主要原因之一。据统计，2015 年我国有 280 多万人死于癌症，成为位列榜首的健康问题。近年来科学家将纳米技术与生物医学结合起来，试图作为解决癌症这一难题的新的突破口。这种结合主要是在纳米尺度上将化疗药物与成像剂结合在一起，达到“检测—治疗—检测”的模式，该模式有望在很大程度上改善对癌症的治疗效果。

本论文主要选择了多孔纳米材料和功能化的磁性氧化物作为药物载体，以铁基磁性纳米材料与钆基螯合物或氧化物作为磁共振成像剂，将药物载体与磁共振造影剂结合在一个纳米体系上，形成多功能化的药物传输与成像系统，并利用肿瘤组织特殊的微环境，设计并制备“智能”的纳米药物释放系统来改善病变部位的治疗与成像效果。通过刺激响应型纳米药物感知外界环境的变化，从而引发自身的物理或化学反应，逐渐释放出所装载药物，提高药物的治疗效果。由于肿瘤组织与正常组织的生理环境存在较大差异，利用这种差异（如 pH 值、温度、氧化还原电位等）来设计相应的敏感型纳米医药，能够达到药物定向输送和可控释放的需求。选择多孔纳米材料作为药物载体，主要利用其拥有高的比表面积、高的孔隙率与孔容等特点，能够装载更多的药物。本论文具体包括以下几个工作部分：

1. 已有研究认为多孔纳米二氧化硅包裹氧化铁纳米颗粒作为药物传输系统和成像剂有较高的应用前景，但在研究过程中也发现，表面多孔硅的存在会极大影响磁性氧化铁纳米粒子的磁共振成像效果。本论文的第二章中，我们制备了酸敏感的网状二氧化硅包裹氧化铁纳米粒子作为药物载体的磁共振造影剂。首先通过溶剂热分解方法制备了超顺磁性的四氧化三铁纳米粒子，然后在其表面包裹上二氧化硅形成核壳结构，再用硼氢化钠还原表面的二氧化硅壳，形成具有酸性响应的纳米网状结构。这种具有酸性响应的纳米网状结构与磁性四氧化三铁纳米粒子巧妙地结合，使这种纳米复合材料同时具有磁共振成像与酸控释放抗癌药物的功能。在酸性条件下，其表面的二氧化硅会脱落，但不影响磁性氧化铁的成像效果。另外由于复合材料中磁性纳米粒子的存在，通过外加磁场诱导，可以使复合纳米材料到达理想的目的区域，达到磁靶向的功能。该新型纳米复合材料能在靶向治疗癌症的同时 提高磁共振成像信号，为癌症治疗提供新的思路。

2. 纳米材料在水中的稳定性被认为是阻碍多种优秀的纳米医药应用于临床的最关键问题之一。随着纳米材料的发展，用亲水性有机物改性纳米材料，将使纳米医药获得更好的水溶性，增加其在水中的稳定性。在论文第三章中我们制备了以纳米多孔硅为基础框架的纳米药物载体，载入临床常用的抗癌药物阿霉素后，将聚乙烯亚胺通过静电作用包裹在多孔硅表面，形成酸响应的智能纳米医药，再将叶酸靶向配体和能够提高磁共振成像（MRI）T1 信号的 Gd-DTPA 接枝在多孔硅表面的聚乙烯亚胺上，制备出靶向纳米诊疗系统。对制备的靶向纳米诊疗系统进行体外癌细胞活性测试，发现它能显著提高抗癌药物对于癌细胞的治疗效果。通过细胞磁共振成像测试，证明了该纳米医药能够很好地提高细胞的 T1 信号，呈现出优异的磁共振图像。该纳米医药不仅可以实现对于癌细胞的靶向药物治疗，而且能够通过磁共振成像对药物的治疗效果起到很好的监控。

3. 将双模式成像剂与纳米药物传输系统结合起来，制备出靶向双模式成像纳米医药，能够更好地实现对于药物治疗的及时评价，提高肿瘤的治疗效率。在论文第四章中，我们通过溶剂热降解反应合成了钆掺杂四氧化三铁的磁性纳米颗粒 GION，该纳米颗粒展现了优良的横向与纵向磁共振弛豫效能，适合做 T1 和 T2 双模式磁共振造影剂。随后通过一系列化学接枝改性，在 GION 表面修饰上叶酸靶向配体以及抗癌药物阿霉素生成 FA-GION-DOX。体外药物释放实验结果显示，阿霉素从 FA-GION-DOX 纳米粒子上的释放量及释放速率是 pH 敏感所依赖的。细胞毒理实验结果显示它能明显抑制 HeLa 细胞的生长。在裸鼠体内的磁共振成像实验显示，该纳米粒子可以显著增强裸鼠肿瘤部位的 MRI 信号对比度。在活体动物实验中，FA-GION-DOX 展现了良好的肿瘤抑制效应，明显提高了阿霉素对于肿瘤的作用。可以预计这个纳米药物传输与成像系统在肿瘤靶向治疗与 MRI 诊断有很好的应用前景。

4. 细胞内部刺激响应的药物传输系统近年来受到越来越多的关注。在论文的第五章中，我们描述了一种酶响应的药物控制释放系统。首先利用 3-氨丙基三乙氧基硅烷（APTES）改性介孔纳米二氧化硅获得正电荷表面，氨基化的介孔硅装载进药物后，天然食用植物的单链 DNA 将药物封装在介孔硅的孔道里，包裹修饰后的多孔硅作为药物载体。在这个实验过程中，DNA 双链在高温下会解链形成柔性负电荷单链，包裹在氨基化后的介孔硅表面，单链 DNA 扮演类似于“门卫”的作用。该系统的体外释放实验展现了其优异的 DNase I 酶刺激响应释放性能。

5. 开发高性能磁共振造影剂，有利于多种疾病的精确诊断，已受到越来越多研究人员的关注。在论文的第六章，我们通过氧化石墨烯接枝叶酸和钆标记的树状高分子，合成了一种高效的 T1 造影剂，并进行了多项活体成像测试，包括肝脏成像、肿瘤成像以及血管造影等。本研究主要利用的是氧化石墨烯的高比表面特性，能够较大的负载钆化合物，并且延长水分子与钆化合物的接触时间，从而能够明显提高 T1 造影剂的弛豫效能，增加图像对比质量。与商业造影剂相比，造影剂在老鼠体内具有更长的血液滞留时间、更高效的弛豫效能以及更高的信噪比，在血管造影过程中可以获得较长时间的造影图像和清晰的血管网络，有益于实现血管疾病的精确诊断。

6. 近些年，食品安全受到了越来越广泛的关注，对于非法食品添加剂的检测提出了越来越高的要求。在论文的第七章中，我们开发了一种高性能的纳米氧化铁磁共振造影剂，利用其磁性弛豫开关实现了对于硼酸或硼酯化合物的检测。所谓磁性弛豫开关，即氧化铁纳米粒子在高度分散状况下拥有较高的 T2 值，但其团聚体的 T2 值将会变低，利用这个弛豫时间变化实现化合物的检测。在实验中，添加硼酸或硼酯会诱导 PVA@NMIO 纳米粒子团聚，从而导致其 T2 弛豫时间降低。在检测硼酸和硼酯过程中，这个磁性弛豫开关系统展现了非常好的特异性以及高的敏感性。由于磁共振成像仪扫描区域大，利用磁性弛豫开关系统可实现对硼酸和硼酯的高通量检测，明显提高了检测效率。

攻读博士期间与博士学位论文相关的代表性成果（限列 10 项）					
发表学术论文数	25	本人第一论文数（含导师第一本人第二）	7	专利及其它成果数	

序号	成果名称	作者排名	期刊名称	发表时间	收录情况
1	Gadolinium-doped iron oxide nanoprobe as multifunctional bioimaging agent and drug delivery system.	第一	Advanced Functional Materials	2015 年 10 月 14 日	SCI 一区 IF 11.382
2	Magnetic relaxation switch detecting boric acid or borate ester through one-pot synthesized poly(vinylalcohol) functionalized nanomagnetic iron oxide	第一	ACS Applied Materials & Interfaces	2015 年 8 月 5 日	SCI 一区 IF 7.145
3	Hydroxylated mesoporous nanosilica coated by polyethylenimine coupled with gadolinium and folic acid: a tumor-targeted T_1 magnetic resonance contrast agent and drug delivery system.	第一	ACS Applied Materials & Interfaces	2015 年 7 月 8 日	SCI 一区 IF 7.145
4	Composite of functional mesoporous silica and DNA: An enzyme-responsive controlled release drug carrier system.	第一	ACS Applied Materials & Interfaces	2014 年 6 月 11 日	SCI 一区 IF 7.145
5	A Multifunctional magnetic composite material as a drug delivery system and a magnetic resonance contrast agent.	第一	Particle & Particle Systems Characterization	2014 年 9 月	SCI 二区 IF 4.367
6	Microstructural modification of diatomite by acid treatment, high-speed shear, and ultrasound.	第一	Microporous and Mesoporous Materials	2013 年 1 月	SCI 三区 IF 3.349
7	Nanostructures for pH-sensitive drug delivery and magnetic resonance contrast enhancement systems.	共同第一	Current Medicinal Chemistry	2017 年 4 月 6 日	SCI 二区 IF 3.455
8	Polyethylenimine functionalized porous/hollow nanoworm as drug delivery system and bioimaging agent.	通讯	Physical Chemistry Chemical Physics	2016 年 3 月 21 日	SCI 二区 IF 4.449