

· 临床基础研究/论著 ·

# 乳腺癌保留乳房手术可吸收性 PDT/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 复合物瘤床标记物研究

陆森<sup>1,2,3</sup>, 罗炜<sup>4</sup>, 叶萍<sup>5</sup>, 刘婷<sup>1,2,3</sup>, 李思雯<sup>6</sup>, 韩宝三<sup>1,2,3</sup>, 李玉林<sup>4</sup>

1. 上海交通大学医学院附属新华医院普外科, 上海 200092
2. 上海交通大学医学院胆道疾病研究所, 上海 200092
3. 上海市胆道疾病研究重点实验室, 上海 200092
4. 华东理工大学教育部医用生物材料工程研究中心, 上海 200237
5. 上海理工大学医疗器械与食品学院, 上海 200093
6. 上海嘉会国际医院住院部, 上海 200233

**摘要:**目的 制备贴合人体组织、安全有效的可吸收性乳腺癌术后放疗指示标记夹,同时为其他组织修复标记材料的设计和构建提供理论指导。方法 以外消旋丙交酯(DLLA)、三亚甲基碳酸酯(TMC)为原料,一定条件下,将 DLLA 与 TMC 共聚合成共聚物 PDT[poly-(D,L-lactide-co-TMC)],将 PDT 样品与制备的磁性纳米 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 颗粒通过溶液共混,制备出分散性良好的磁性纳米复合材料。分别在 X 射线及 CT 下观察材料显影效果,并结合所研究材料的表征,筛选最佳磁性纳米 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 颗粒浓度。结果 PDT/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 复合材料电镜下具有较好的均一性,材料的力学强度随着磁性纳米 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 颗粒的质量分数变化而改变,弹性模量最高为 399.66 MPa,对应 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 颗粒的质量分数为 0.5%,最低为 160.34 MPa,对应 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 颗粒的质量分数为 0%,材料与乳房局部组织的 CT 值有阳性差异,最大 CT 值为 1 762.2 HU,利于医学影像学显影。结论 PDT/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 复合材料具有良好的生物可吸收性,具备良好的影像学显影功能,降解全程满足放疗周期,可用作乳腺癌术后放疗指示标记夹。

**关键词:**乳腺癌;聚乳酸;三亚甲基碳酸酯;磁性纳米 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 颗粒;放疗

中图分类号:R737.9 文献标识码:A 文章编号:1673-5269(2021)01-0042-06

## Absorbable PDT/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> complex used as the indicative marker for post-operative radiotherapy of breast cancer

LU Sen<sup>1,2,3</sup>, LUO Wei<sup>4</sup>, YE Ping<sup>5</sup>, LIU Ting<sup>1,2,3</sup>, LI Si-wen<sup>6</sup>, HAN Bao-san<sup>1,2,3</sup>, LI Yu-lin<sup>4</sup>

1. Department of General Surgery, Xinhua Hospital, Affiliated with Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China
2. Institute of Biliary Tract Disease, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China
3. Shanghai Key Laboratory, Biliary Tract Disease Research, Shanghai 200092, China
4. Engineering Research Centre for Biomedical Materials of Ministry of Education, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China
5. School of Medical Instrument and Food Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China
6. Department of Inpatient, Jiahui International Hospital, Shanghai 200233, China

**Abstract: Objective** To prepare a safe and effective absorbable radiotherapy indicator marker clip that fits human tissues, and to provide theoretical guidance for the design and construction of other marker materials. **Methods** D,L-Lactide(DL-LA) and trimethylene carbonate(TMC) were copolymerized under certain conditions and purified by dissolution and precipitation for many times to form Poly-(D,L-lactide-co-TMC, PDT). PDT samples were blended with prepared magnetic

DOI:10.16073/j.cnki.cjcp.2021.01.06

第一作者:陆森,男,江苏苏州人,硕士,主要从事乳腺肿瘤临床与基础方面的研究工作。

E-mail:senluls@163.com

通信作者:韩宝三,男,上海人,博士,主任医师,博士生导师,主要从事乳腺肿瘤临床与基础方面的研究工作。

E-mail:hanbaosan@126.com

通信作者:李玉林,男,河南南阳人,博士,副教授,硕士生导师,主要从事自适响应性纳米材料的抗癌及活性骨修复材料的可控制备与应用研究方面的工作。

E-mail:yulinli@ecust.edu.cn

nano-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> particles in dichloromethane solvent, stirred and precipitated to prepare magnetic nanocomposites with good dispersion. X-ray and CT were used to study the development effect of the materials, and combined with the characterization of the materials, the optimum concentration of magnetic nano-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> particles was screened. **Results** The composite material had good homogeneity under the electron microscope and the mechanical strength of the material changes with the mass fraction of magnetic nano-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> particles. The highest elastic modulus was 399.66 MPa, with 0.5% mass fraction of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> particles and the lowest was 160.34 MPa with 0% mass fraction of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> particles; the CT value of the material had positive difference with the local breast tissue, with the maximum CT value of 1 762.2 HU, which was conducive to development. **Conclusion** PDT/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> complex has good bio-absorbability and good imaging function and can be used as the indicative marker clip for post-operative radiotherapy of breast cancer.

**Keywords:** breast cancer; poly-lactide; trimethylene carbonate; magnetic nano-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> particles; radiotherapy

近年来,乳腺癌的发病率居高不下,在全球范围内居女性恶性肿瘤发病率的首位<sup>[1]</sup>。在各种肿瘤疾病中,乳腺癌是女性的第一大杀手<sup>[2-3]</sup>。乳腺癌的保留乳房治疗推荐术后放疗以减少局部复发风险,其中,全乳照射(whole breast irradiation, WBI)是术后放疗的主导模式。但近年来研究数据显示,对于早期乳腺癌患者,部分乳腺照射(partial breast irradiation, PBI)同 WBI 一样,可降低局部复发率,同时放疗不良反应和美容效果与 WBI 相似<sup>[4-5]</sup>,PBI 在一定程度上可代替 WBI<sup>[6-12]</sup>,而实现 PBI 的关键在于对肿瘤靶区的精确定位。目前,临床上常用的乳腺癌术后定位夹大多为钛夹或银夹,术后放疗指示作用效果较好,但均为惰性金属,安置体内后长久存在,无法被腐蚀或降解,容易给患者造成较大心理负担<sup>[13]</sup>,同时个别病例会形成局部硬结,影响术后随访对局部复发的鉴别,大多数患者对此处于被动接受状态,给医生和患者均带来一定的困扰。本研究通过磁性纳米 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 颗粒与可吸收聚合物复合,发展了一种具有良好成像功能的可吸收标记柔性材料。针对传统金属夹存在的影像灵敏度差、生物惰性、生物排斥反应及影响美乳效应等突出问题,提出“乳腺癌保留乳房手术用生物可吸收标记夹”的新

思路,旨在制备具有良好显影性、优异降解性及生物相容性的复合材料。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

外消旋丙交酯(D, L-lactide, DLLA)和三亚甲基碳酸酯(trimethylene carbonate, 3-Dioxan-2-one, TMC)均购自济南岱罡生物工程有限公司,辛酸亚锡[Sn(Oct)<sub>2</sub>]购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司,六水合三氯化铁和七水合硫酸亚铁购自国药集团化学试剂有限公司。

### 1.2 PDT/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 复合物的制备

1.2.1 PDT 的合成 采用丙交酯开环聚合法合成聚乳酸(poly lactide, PLA),单体 DLLA 和 TMC 物质的量比为 70 : 30,催化剂 Sn(Oct)<sub>2</sub> (与单体质量比为 1.15 : 1 000),25 °C 减压抽真空 4 h 后在氩气环境下升温至 135 °C 反应 5.5 h。产物经二氯甲烷和无水乙醇 2~3 次溶解、沉淀、提纯处理,60 °C 下真空干燥后得到 PDT 样品(图 1)。将产物 PDT[poly-(D, L-lactide-co-TMC)]用铝箔热封后放置于 -20 °C 冰箱中保存待用。

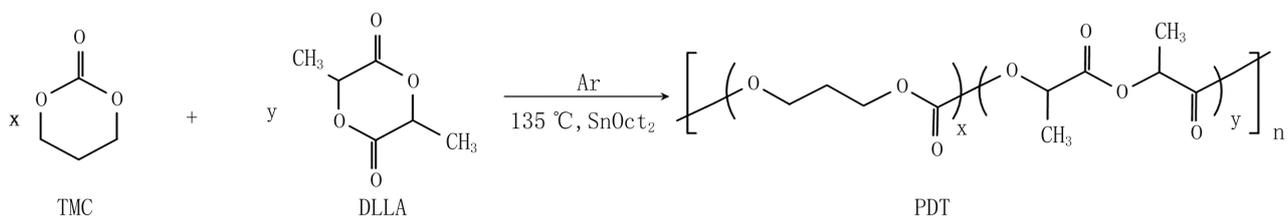


图 1 共聚物 PDT 的合成

Fig. 1 Synthesis of PDT

1.2.2 磁性纳米 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 的合成 配置 2 种溶液: (1)溶液 1,取 4 g NaOH 溶解于 100 mL 去氧蒸馏水中,搅拌使其完全溶解得到 1 mol/L NaOH 溶液。(2)溶液 2,分别取 5.40 g FeCl<sub>3</sub> · 6H<sub>2</sub>O 和 2.78 g FeSO<sub>4</sub> · 7H<sub>2</sub>O 溶解于 20 mL 去氧蒸馏水中,搅拌使其完全溶解得到 Fe<sup>3+</sup>/Fe<sup>2+</sup> 摩尔比 2 : 1 的黄绿色铁盐

溶液。将溶液 1 加到三口瓶中,室温下将溶液 2 逐滴加入溶液 1 中,同时开超声搅拌并剧烈搅拌,加完后继续反应 10 min,将上一步得到的黑色混悬液连同三口瓶转移到水浴锅中,90 °C 反应 30 min,期间开机械搅拌并通入氩气。反应产物磁性分离,并用去氧蒸馏水和无水乙醇交替洗涤 2 遍,用去氧蒸馏水分散,冻干后

60 °C真空干燥过夜,放入装有变色硅胶的干燥器中,抽真空保存该样品。

1.2.3 PDT/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 复合物的制备 将一定量 PDT 加入二氯甲烷溶剂中,开机械搅拌至完全溶解(聚合物浓度为 0.1 kg/L),再加入一定量磁性纳米 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (质量分数为 0.5%、1%、2%和 4%相对于 PDT),继续搅拌 0.5 h 后,使用无水乙醇沉淀,产物 60 °C真空干燥过夜。干燥后使用平板硫化机热压成厚度约为 0.2 mm 的薄片。

### 1.3 PDT/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 复合物的表征

(1)对不同单体比例 PDT 样品进行凝胶渗透色谱测试(gel permeation chromatography, GPC),测试其相对分子质量及分布。凝胶渗透色谱仪是 Waters1515,流动相采用四氢呋喃,流速为 1 mL/min。标准样为单分散的聚苯乙烯。(2)将通过热压法制备的 PDT 样品薄膜(厚度 0.5 mm)裁成 1 cm×1 cm 的正方形样品,将其放入 10 mL pH=7.4 的磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline, PBS)中,于 37 °C 恒温振荡箱中进行降解性能研究。(3)将样品使用平板硫化机 150 °C热压成型,制成厚度为 0.2 mm 的薄片,再使用裁刀制成特定尺寸。PLA 的拉伸性能测试方法参考国标 GB/T 1040-2006,样条为哑铃型,标距为 25 mm,宽度为 4 mm,厚度为 0.2 mm,拉伸速率为 10 mm/min,在 25 °C、相对湿度 50%下测试,每组测试的样品数为 5 个。

### 1.4 PDT/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 复合物 CT 下表现

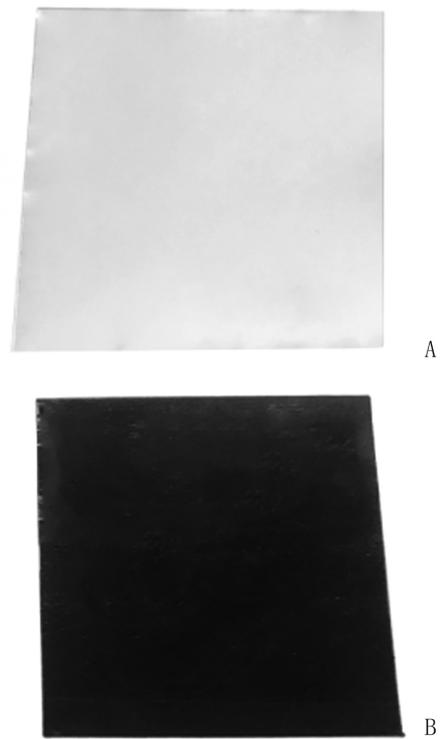
分别取磁性纳米 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 质量分数为 0%、0.5%、1%、2% 和 4% PDT/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 复合物,裁剪成长 20 mm,宽 4 mm,厚 0.2 mm 的薄片,并将 4 个角裁剪为钝角,通过对比不同磁性纳米 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 质量分数的影像学表现,筛选磁性纳米 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 最佳质量分数。

## 2 结果

### 2.1 PDT/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 复合物的合成与表征

2.1.1 PDT 形态 采用丙交酯开环聚合法合成 PLA,通过催化剂 Sn(Oct)<sub>2</sub> 经一定条件下,将 PLA 与 TMC 共聚,并经过多次溶解沉淀提纯,得到 PDT 样品。将 PDT 样品与制备的磁性纳米 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 颗粒在二氯甲烷二氯甲烷溶剂共混、搅拌、沉淀,得到 PDT/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 复合物(图 2 和图 3),分别为肉眼所见 PDT/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 复合材料形态、不同磁性纳米 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 质量分数材料形态(图 3A)及尺寸(图 3B),可见材料的均一性较好。

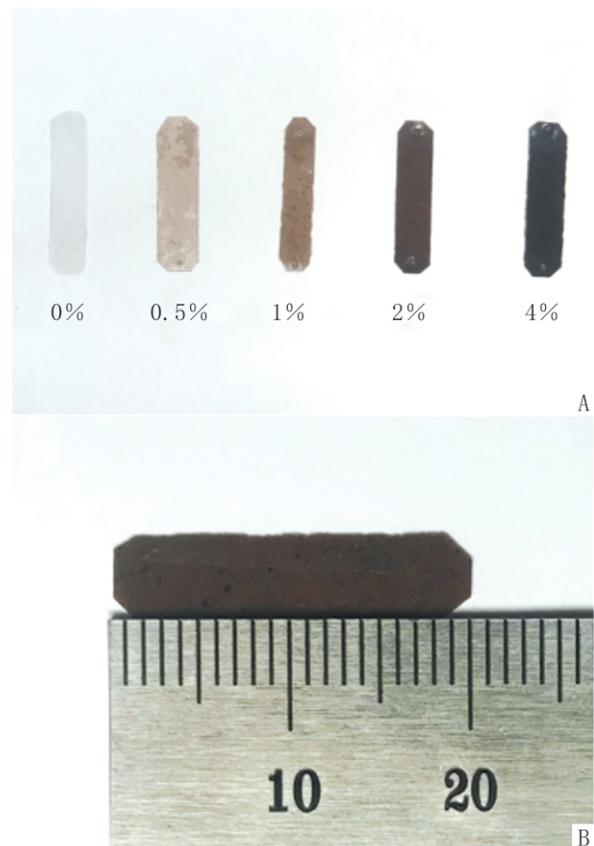
2.1.2 PDT 相对分子质量 DLLA 和 TMC 两者物质的量比为 70 : 30,数均相对分子质量为 185.93 × 10<sup>3</sup>,重均相对分子质量为 294.58 × 10<sup>3</sup>,所得聚合物分散性指数(polymer dispersity index, PDI)为 1.58,转化率为 80.15%,表明该聚合物相对分子质量分布较窄,易于成形。



注:A.磁性纳米 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 质量分数为 0%;B.磁性纳米 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 质量分数为 4%。

图 2 PDT/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 复合物样品表现形态

Fig.2 Sample Appearance of PDT/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> complex



注:A.复合物质量分数;B.复合物尺寸。

图 3 不同质量分数的 PDT/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 复合物及复合物尺寸

Fig.3 Different concentrations of PDT/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> complex and size

2.1.3 PDT/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 复合物力学表现 将 5 种磁性纳米 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 颗粒质量分数(0%、0.5%、1%、2%和 4%)的 PDT/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 复合物按照国标 GB/T 1040—2006 进行拉伸性能测试,所得各弹性参数及其趋势。PDT 共聚物在加入磁性纳米 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 颗粒后,弹性模量明显升高,但随着磁性纳米 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 颗粒质量百分数的升高,弹性模量值逐渐降低,并趋于稳定。见表 1。

2.2 PDT/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 复合物 X 射线和 CT 下表现及最佳质量分数筛选

图 4 中从左至右依次为磁性纳米 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 质量分数为 0%、0.5%、1%、2%和 4%的 PDT/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 复合物试样,在此强度 X 射线照射下,复合物从左至右密度依次升高,即随着磁性纳米 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 质量分数的升高,复合物 X 射线显影效果越明显。

表 1 PDT/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 复合物弹性参数

Tab.1 Elastic parameter of PDT/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> complex

质量分数(%)	弹性模量(MPa)	标准偏差	断裂伸长率(%)	标准偏差
0	160.34	13.44	825.84	140.30
0.5	399.66	37.51	748.32	32.24
1	333.32	29.17	660.40	134.77
2	275.05	55.18	659.28	103.23
4	282.32	71.09	675.68	94.29

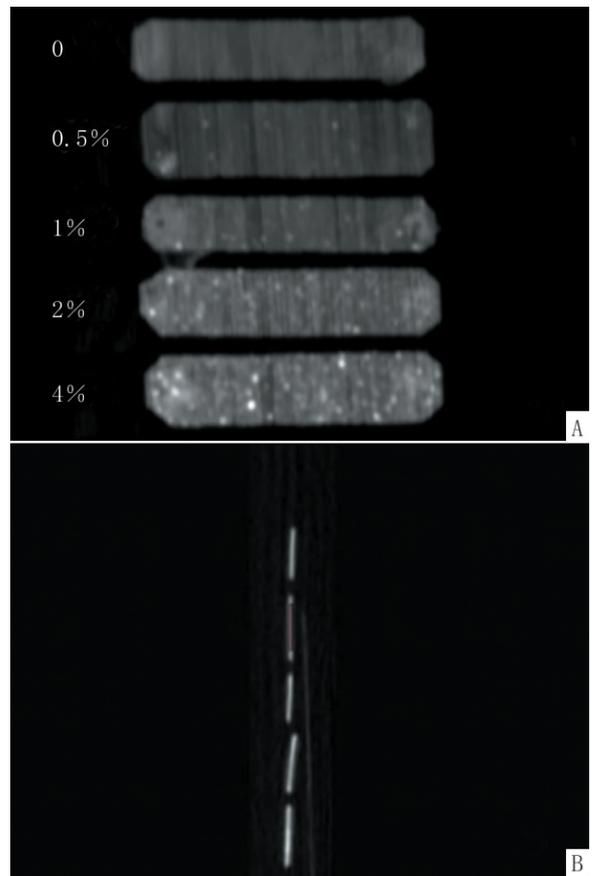


图 4 PDT/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 复合物 X 射线下表现  
Fig.4 Radiogram of PDT/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> complex

PDT/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 复合物在 CT 扫描的显影效果示,随着磁性纳米 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 质量分数的升高,复合物密度逐渐升高。磁性纳米 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 质量分数为 0%的复合物密度均匀一致,而含有磁性纳米 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 的复合物中均分布着较均匀的高密度点,且随着磁性纳米 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 质量分数的升高,高密度点数量明显增多。见图 5。

磁性纳米 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 质量分数为 0%、0.5%、1%、2%和 4%的 PDT/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 复合物,CT 值逐渐升高(表 2)。常见人体组织及介质的 CT 值:空气为 -1 000 HU,脂肪为 -90~-70 HU,水为 0 HU,软组织为 20~

50 HU,水肿为 6~80 HU,骨为 +1 000 HU。结合表 1,在质量分数为 0%~1%的复合物中,随着磁性纳米 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 质量的增加,复合物的 CT 值逐渐升高,但低于脂肪组织 CT 值,而在质量分数为 2%~4%的复合物中,随着磁性纳米 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 质量的增加,复合物的 CT 值逐渐升高,高于脂肪组织及水的 CT 值,但质量分数为 2%的复合物与软组织 CT 值相近,质量分数为 4%的复合物又明显高于组织的水肿。结合癌灶周围大部分均为脂肪组织,故复合材料与脂肪组织的 CT 值之差从大到小依次为 0%或 4%、0.5%、1%和 2%。



注:A.表面;B.断面。

图 5 PDT/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 复合物 CT 下表现  
Fig.5 Computed tomography of PDT/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> complex

表 2 PDT/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 复合物 CT 值

Tab.2 CT values of PDT/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> complex

质量分数(%)	平均值(HU)	标准偏差	最小值(HU)	最大值(HU)
0	-378.3	113.9	-571.3	-87.8
0.5	-305.7	57.1	-519.5	-171.6
1	-177.8	75.6	-320.0	71.6
2	36.2	116.5	-267.7	467.6
4	177.2	308.3	-197.3	1 762.2

3 讨论

PLA 是一种具有优良的生物降解性和组织相容

性的聚合物材料<sup>[14]</sup>,原料来源广泛且可再生,最终降解产物为水和二氧化碳,中间产物乳酸也是人体正常糖代谢产物,目前已在诸多领域有着广泛的应用<sup>[15]</sup>。但该材料本身存在质较刚、热变形温度低等缺点。PLA的结晶形态对其性能影响极大<sup>[16]</sup>,故为使PLA在性能上达到不同的要求,往往需要对其进行适当的加工处理,从而有效地控制它的结晶。结晶有利于改善塑料的力学性能,同时对材料的耐热性、热稳定性等性能均有较好的提高<sup>[17-18]</sup>。TMC聚合物(poly-TMC, PTMC)是一类无毒、具有良好生物降解性及生物相容性的生物医用材料<sup>[19-22]</sup>。其分子链柔顺性较好,故将PTMC柔性段引入刚性PLA中,改善复合材料的结晶能力,得到具有一定强度和韧性的共聚物PDT,从而达到作为乳腺癌术中可安放标记夹的基础,通过调整PTMC与PLA组分比率,从而使共聚材料满足人体最佳舒适度。磁性纳米Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>颗粒具有纳米颗粒和磁性颗粒的双重优势,是目前最具发展前景的纳米生物材料之一<sup>[23-25]</sup>。其具有以下特点:(1)磁响应性良好、制备相对简单,且具有良好的生物相容性;(2)室温下的临界直径为16 nm,具备超顺磁性,易实现靶向定位。根据以上特点,其可作为MR造影剂用于诊断乳腺癌。

本研究旨在研究PDT/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>复合物作为新型乳腺癌放疗指示标记夹,除了指示放疗、安全无毒的功效外,还具有体内可吸收功能,解除患者担心,减少对术后随访的影响。由于PLA本身较刚性,结晶较差,本研究根据PTMC组分,对PLA结晶结构产生干扰,降低其硬度,调控其降解性。得到的PDT样品显示出了较好的均一性。PLA/PTMC比率以及磁性Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>颗粒的加入可影响所得复合物样品的软硬度,故为使复合材料与乳房软组织弹性相当,最大可能减少患者术后局部不适感。

另外,复合材料成分中的PLA/TMC比率也会影响材料的体内降解速率,尽管PLA完全降解的时间已满足放疗周期所涉及的最大时间跨度,但目前还无法知道材料在降解的过程中影像学方面的表现是否会有改变。从临床放疗科的操作需求来看,同一个患者在第1次放疗就会对其手术切除的瘤灶进行1个定位,勾画材料所标记的大致范围。勾画的过程中,患者体位是固定的,并且在此疗程的所有放疗体位均如此。故在第1次放疗既已明确放疗所要针对的区域,该疗程之后的治疗中,标记夹指示需求并不是关键点。在这一方面,传统金属夹从治疗开始到最后的显像定位效果都是稳定存在的,故为了完善材料的优良性,后续将继续对复合材料进行长时间跨度的研究,更进一步明确其降解规律对显影效果的影响。

CT值表示的是人体组织对X射线的吸收率,作

为一种定量方式来测定复合材料对于X射线的吸收率,通过对比CT值来评价复合材料的影像学显影效果。为了有良好的影像学评价效果,本研究更重视的是材料与放置周围组织的密度差异。从PDT/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>复合物在CT扫描的显影效果来看,通过改变磁性纳米Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>含量,进而调整复合物与组织CT值差,差值越大,CT下对比效果更明显,显影效果更佳。最佳PLA/PTMC比率以及磁性Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>颗粒质量分数需在后续实验中进一步验证。

目前临床中,使用MR来进行放疗瘤灶定位为新趋势<sup>[26-28]</sup>,通过MR对肿瘤靶区的定位勾画具有更佳精确性,配合对指示夹周围软组织的鉴别与判断,相比CT将更加明确瘤灶在手术后的改变。本课题所研究的复合材料中含有具有超顺铁磁性的纳米级Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>颗粒,可在MR下显影,故通过MR对瘤灶进行定位时,该材料相比其他惰性材料更具优势。

综上所述,该复合材料满足乳腺癌术后放疗的标记定位功能,具体为所合成的PDT材料均一性较好,聚合物分散性指数较低,在加入磁性Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>纳米颗粒后形成PDT/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>复合物,材料的弹性模量明显升高,但随着磁性纳米Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>颗粒质量百分数的升高,弹性模量值逐渐减低,并趋于稳定。PLA在体外的降解是材料表面与内部同时进行的,降解8个月后材料依旧能保持其大体形状,跨度满足乳腺癌术后不同放疗方案的整个周期。不同磁性纳米Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>质量分数的PDT/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>复合物在X射线与CT下有着相同的显影趋势,满足乳腺癌术后放疗指示作用;对材料CT值的测定,有利于磁性纳米Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>质量分数的选择。有关材料在不同组分的力学强度、降解规律及复合材料磁热效应等仍需更进一步的研究与完善。

#### 参考文献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] Zheng S, Bai JQ, Li J, et al. The pathologic characteristics of breast cancer in China and its shift during 1999-2008: A national-wide multicenter cross-sectional image over 10 years[J]. Int J Cancer, 2012, 131(11): 2622-2631.
- [3] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018[J]. Int J Cancer, 2018, 68(1): 7-30.
- [4] Sato K, Mizuno Y, Fuchikami H, et al. Impact of young age on local control after partial breast irradiation in Japanese patients with early stage breast cancer[J]. Breast Cancer, 2017, 24(1): 79-85.
- [5] Polgár C, Ott OJ, Hildebrandt G, et al. Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised, controlled,

- phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(2): 259-268.
- [6] Meattini I, Saieva C, Miccinesi G, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity modulated radiotherapy versus whole breast irradiation; Health-related quality of life final analysis from the Florence phase 3 trial[J]. *Eur J Cancer*, 2017, 76: 17-26.
- [7] Aristei C, Maranzano E, Lancellotta V, et al. Partial breast irradiation with interstitial multi-catheter high-dose-rate brachytherapy. Long-term results of a phase II prospective study[J]. *Radiother Oncol*, 2017, 124(2): 208-213.
- [8] White J, Winter K, Kuske RR, et al. Long-term cancer outcomes from study NRG oncology/RTOG 9517: A phase 2 study of accelerated partial breast irradiation with multicatheter brachytherapy after lumpectomy for early-stage breast cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016, 95(5): 1460-1465.
- [9] Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 387(10015): 229-238.
- [10] Ott OJ, Strnad V, Hildebrandt G, et al. GEC-ESTRO multicenter phase 3-trial: Accelerated partial breast irradiation with interstitial multicatheter brachytherapy versus external beam whole breast irradiation; Early toxicity and patient compliance[J]. *Radiother Oncol*, 2016, 120(1): 119-123.
- [11] Otani Y, Nose T, Dokiya T, et al. A Japanese prospective multi-institutional feasibility study on accelerated partial breast irradiation using interstitial brachytherapy: treatment planning and quality assurance[J]. *Radiat Oncol*, 2015, 10: 126.
- [12] Horst KC, Fasola C, Ikeda D, et al. Five-year results of a prospective clinical trial investigating accelerated partial breast irradiation using 3D conformal radiotherapy after lumpectomy for early stage breast cancer [J/OL]. *Breast*, 2016, 28: 178-183 [2019-02-11]. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960977616300753>.
- [13] Kirova YM, Castro Pena P, Hijal T, et al. Improving the definition of tumor bed boost with the use of surgical clips and image registration in breast cancer patients[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 78(5): 1352-1355.
- [14] Drumright RE, Gruber PR, Henton DE. Polylactic acid technology[J]. *Adv Mater*, 2000, 12(23): 1841-1846.
- [15] 张亮, 马锋. 医用可降解聚乳酸的化学修饰及其作为胆道支架的应用[J]. *合成化学*, 2017, 25(10): 832-835.
- [16] Tsuji H, Ikada Y. Properties and morphologies of poly(L-lactide): 1. Annealing condition effects on properties and morphologies of poly(L-lactide)[J]. *Polymer*, 36(14): 2709-2716.
- [17] Krishnan S, Pandey P, Mohanty S, et al. Toughening of polylactic acid: An overview of research progress[J]. *Polymr Plast Technol*, 2015, 55(15): 1623-1652.
- [18] Hashima K, Nishitsuji S, Inoue T. Structure-properties of super-tough PLA alloy with excellent heat resistance[J]. *Polymer*, 51(17): 3934-3939.
- [19] 华佳捷. 不同分子链微结构聚乳酸-聚三亚甲基碳酸酯共聚物的降解行为研究[D]. 上海: 复旦大学, 2009.
- [20] 杨继怡. 聚乳酸/聚碳酸酯/粘土复合膜的制备及性能研究[D]. 昆明: 昆明理工大学, 2014.
- [21] 吴雷刚. 聚三亚甲基碳酸酯/聚乙二醇共混体系作为药物洗脱支架涂层的研究[D]. 成都: 西南交通大学, 2011.
- [22] 裴香玲. 恩诺沙星聚乳酸-聚三亚甲基碳酸酯的体内外降解和释药研究[D]. 兰州: 甘肃农业大学, 2007.
- [23] Lundquist CM, Loo C, Meraz IM, et al. Characterization of free and porous silicon-encapsulated superparamagnetic iron oxide nanoparticles as platforms for the development of theranostic vaccines[J]. *Med Sci (Basel)*, 2014, 2(1): 51-69.
- [24] Rao YF, Chen W, Liang XG, et al. Epirubicin-loaded superparamagnetic iron-oxide nanoparticles for transdermal delivery: cancer therapy by circumventing the skin barrier[J]. *Small*, 2015, 11(2): 239-247.
- [25] Karlsson HL, Gustafsson J, Cronholm P, et al. Size-dependent toxicity of metal oxide particles—A comparison between nano- and micrometer size[J]. *Toxicol Lett*, 2009, 188(2): 112-118.
- [26] 刘旭, 刘艳艳. MRI 在直肠癌放疗前后肿瘤浸润深度评估中的应用[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(53): 173, 177.
- [27] 张威威, 王磊, 吴怡青, 等. CT/MRI 融合图像与 CT 图像在鼻咽癌原发肿瘤靶区勾画中的对比研究[J]. *包头医学院学报*, 2019, 35(2): 9-10, 19.
- [28] 左伟, 陈军, 左光耀. 非小细胞肺癌放疗前应用 CT 与 MRI 勾画靶区的临床价值分析[J]. *中国 CT 和 MRI 杂志*, 2019, 17(5): 46-48.

收稿日期: 2019-04-15 修回日期: 2019-11-17 本文编辑: 穆晗

#### 【本文文献著录格式】

陆森, 罗炜, 叶萍, 等. 乳腺癌保留乳房手术可吸收性 PDT/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 复合物瘤床标记物研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2021, 28(1): 42-47.  
DOI: 10.16073/j.cnki.cjcp.2021.01.06