

# 纳米粒子型硼携带剂用于硼中子俘获治疗的研究进展

史豪杰 李凤林 樊彩云 徐千龙

(中国原子能科学研究院 北京 102413)

**摘要** 硼中子俘获治疗 (Boron neutron capture therapy, BNCT) 是一种基于二元靶向的肿瘤治疗方式, 含硼药物在肿瘤特异性富集后, 经热中子局部照射, 通过  $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$  核反应从而实现肿瘤的精准放疗。第二代硼携带剂硼苯丙氨酸 (Boronophenylalanine, BPA)、巯基十二硼烷二钠盐 (Sodium borocaptate, BSH) 在肿瘤治疗中展现出良好的治疗效果, 但也存在肿瘤靶向性不足、体内代谢快或溶解性差等问题, 为应对以上挑战, 基于纳米技术的纳米粒子型硼携带剂已成为能否增强 BNCT 治疗效果的关键之一。本文系统回顾了纳米粒子型硼携带剂的研究进展, 同时对于目前纳米粒子型硼携带剂存在的不足进行分析并提出建议, 以期对纳米粒子型硼携带剂在基础和临床研究应用中的发展提供一定帮助。

**关键词** 硼中子俘获治疗, 纳米粒子型硼携带剂, 纳米粒子, 硼携带剂

中图分类号 R9

DOI: 10.11889/j.1000-3436.2025-0102

CSTR: 32195.14.j.JRRRP.1000-3436.2025-0102

引用该文:

史豪杰, 李凤林, 樊彩云, 等. 纳米粒子型硼携带剂用于硼中子俘获治疗的研究进展[J]. 辐射研究与辐射工艺学报, XXXX, XX(XX): XXXXXX. DOI: 10.11889/j.1000-3436.2025-0102.

SHI Haojie, LI Fenglin, FAN Caiyun, *et al.* Progress in nanotechnology-based boron agents for BNCT[J]. Journal of Radiation Research and Radiation Processing, XXXX, XX(XX): XXXXXX.

DOI: 10.11889/j.1000-3436.2025-0102.



## Progress in nanotechnology-based boron agents for BNCT

SHI Haojie LI Fenglin FAN Caiyun XU Qianlong

(China Institute of Atomic Energy, Beijing 102413, China)

**ABSTRACT** Boron neutron capture therapy (BNCT) is a two-step targeted radiotherapy technique. It involves the selective delivery of boron agents to tumor tissues, followed by thermal neutron irradiation. The subsequent  $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$  nuclear reaction results in selective destruction of tumor cells. The second-generation boron agents, boronophenylalanine (BPA) and sodium borocaptate (BSH), have demonstrated promising results in tumor treatment. However, they still face several challenges, such as insufficient tumor targeting, rapid metabolism or poor solubility. In order to meet the above challenges, nanotechnology-based boron agents have become a key strategy to

基金资助: 中国原子能科学研究院产业基金项目 (PG040270925876)

第一作者: 史豪杰, 男, 2001年3月出生, 2023年6月于东北林业大学获学士学位, 现为中国原子能科学研究院在读硕士研究生, 分析化学、放射性药物研究, E-mail: 863593574@qq.com

通信作者: 李凤林, 研究员, 硕士研究生导师, E-mail: 99789770@qq.com

收稿日期: 初稿 2025-10-24; 修回 2026-01-09

Supported by the Industrial Fund of China Institute of Atomic Energy (PG040270925876)

First author: SHI Haojie (male) was born in March 2001 and obtained a bachelor's degree from Northeast Forestry University. Currently, he is a postgraduate student at the China Institute of Atomic Energy, majoring in Analytical Chemistry and specializing in radiopharmaceutical research, E-mail: 863593574@qq.com

Corresponding author: LI Fenglin, professor, master supervisor, E-mail: 99789770@qq.com

Received 24 October 2025; accepted 09 January 2026

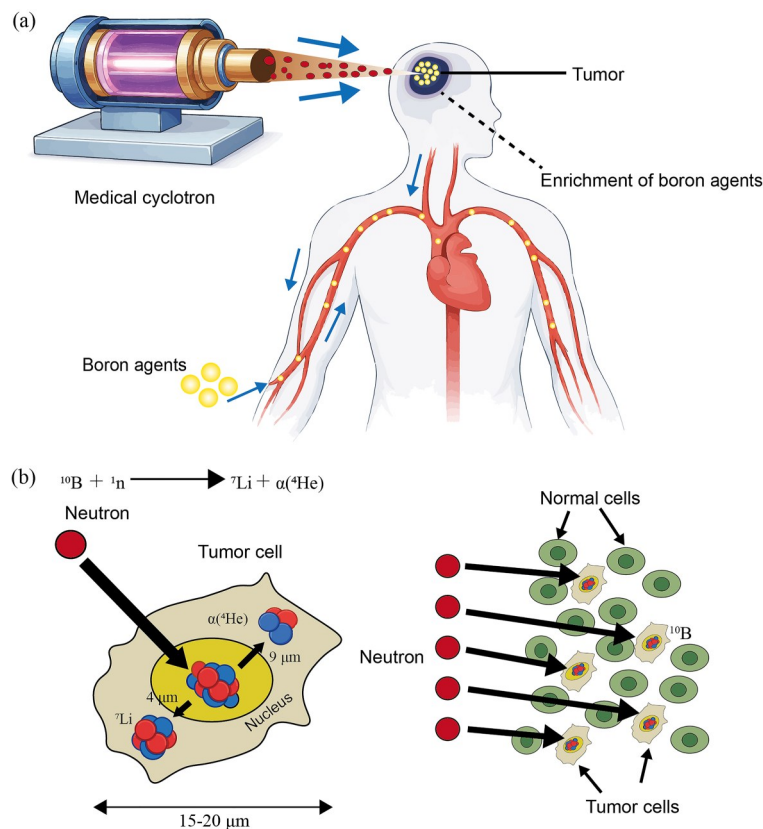
enhance the therapeutic effect of BNCT. In this article, we systematically review the research progress of nanotechnology-based boron agents, and at the same time, critically analyze the shortcomings of current nanocarriers and propose potential solutions, with the aim of facilitating the translation of nanotechnology-based boron agents into both basic research and clinical applications.

**KEYWORDS** Boron neutron capture therapy, Nanomaterial-based boron agent, Nanoparticle, Boron agent

**CLC** R9

硼中子俘获治疗 (Boron neutron capture therapy, BNCT) 是一种用于肿瘤治疗的二元靶向疗法, 通过特定手段将 $^{10}\text{B}$ 化合物 (硼携带剂) 递送至肿瘤组织, 经中子束局部照射,  $^{10}\text{B}$ 与低能中子发生核反应形成高传能线密度 (Linear energy

transfer, LET) 的 $\alpha$ 粒子能够有效并精准杀死单个肿瘤细胞 (图1)。主要应用于头颈部难治复发肿瘤、高级别脑胶质瘤、皮肤黑色素瘤等, 目前也初步用于治疗肝癌、肺癌、软组织肉瘤、乳腺癌等研究。



**图1** BNCT机理图:(a)硼携带剂在肿瘤富集后的中子照射;(b)BNCT肿瘤细胞杀伤作用机理  
**Fig.1** Mechanism diagram of BNCT for malignant tumors: (a) neutron irradiation after the boron agents are enriched in the tumor; (b) mechanism of tumor cell killing effect of BNCT

由于早期BNCT依赖核反应堆产生中子束, 设备庞大, 运行维护复杂, 难以在医院普及<sup>[1-2]</sup>。近年来, 基于加速器的中子源技术取得突破, 使中子源更小型化、可控, 为临床应用奠定了基础。高中子通量、稳定运行的中子源以满足治疗所需的中子剂量和品质要求, 同时关注中子源的小型化和安全性, 是使其能更好地应用于临床医院环境的关键。目前, 日本在BNCT临床研究方面处于领先地位, 但中国也在积极跟进, 国内已有多家

医疗中心引进或正在建设加速器BNCT系统, 并开展临床试验, 如厦门弘爱医院、东莞市人民医院、山东大学齐鲁医院 (青岛) 等。

硼携带剂的发展至今可分为三代, 包括硼酸 (第一代硼携带剂)、巯基十二硼烷二钠盐 (sodium borocaptate, BSH) 及硼苯丙氨酸 (boronophenylalanine, BPA) 等 (第二代硼携带剂)、纳米粒子型硼携带剂及含硼衍生物等 (第三代硼携带剂)。其中, 第二代硼携带剂BPA于2020

年在日本批准用于治疗局部晚期或复发性头颈癌（批号：P20200410001），并纳入医保覆盖，标志着BNCT正式成为肿瘤标准治疗选项之一，推动了该技术的广泛关注和应用。为确保BNCT治疗的有效性，硼携带剂需满足肿瘤摄取量高（ $^{10}\text{B}$ 浓度大于  $30\ \mu\text{g/g}$  肿瘤组织或  $10^9$  个  $^{10}\text{B}$  原子/cell）、毒性低、肿瘤靶向性好（肿瘤/血液及肿瘤/组织中的  $^{10}\text{B}$  含量比值，即 T/B 值、T/N 值大于 3）且肿瘤内滞留时间长。前两代硼携带剂多存在靶向性差、毒性高、载硼量低、肿瘤滞留时间短或个体差异大等问题，严重影响了BNCT技术的发展和應用。而纳米粒子型硼携带剂通过高效及靶向递送有望解决硼携带剂载硼量低、肿瘤滞留时间短等问题，递送大量  $^{10}\text{B}$  化合物至肿瘤组织，使BNCT达到最佳治疗效果。

## 1 纳米粒子型硼携带剂

纳米粒子型硼携带剂主要分为脂质体类、聚合物类、树状大分子类、碳化硼纳米颗粒类、氮化硼纳米类、金纳米粒子类、碳纳米类等（图2）。粒径适宜的纳米粒子能够穿透肿瘤毛细血管的缝隙进入肿瘤组织，而肿瘤组织淋巴系统回流不完善，这使得纳米粒子能够在肿瘤组织内部积聚，即增强渗透滞留效应（Enhanced permeability and retention effect, EPR）。通过对纳米粒子进行功能化能够更具选择性及靶向性地将  $^{10}\text{B}$  化合物递送至肿瘤组织。基于此，在近些年，相关研究备受关注，呈现出迅速发展态势，在BNCT领域表现出了一定应用潜力。

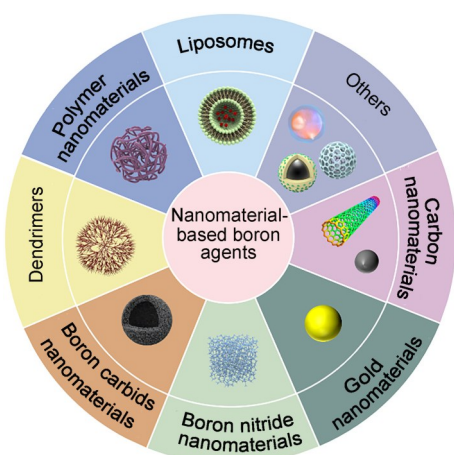


图2 纳米粒子型硼携带剂  
Fig.2 Nanomaterial-based boron agents

### 1.1 脂质体类硼携带剂

脂质体是一种由磷脂和胆固醇组成的双分子层球形载体，具有良好的生物相容性且制备简单，对包载的药物几乎没有水溶性或脂溶性要求。脂质体可以递送多种  $^{10}\text{B}$  化合物，包括BPA、BSH、碳硼烷等。

Li等<sup>[3]</sup>将碳硼烷衍生物插入磷脂双分子层结构，并在脂质体表面进行 $^{64}\text{Cu}$ 放射性标记，在荷乳腺癌小鼠中，给药后各组织硼含量测量结果与通过正电子发射断层显像（Positron emission tomography, PET）评估的硼分布结果符合度高。Chen等<sup>[4]</sup>基于阳离子脂质体的电荷吸附特性，将阿霉素-碳硼烷偶联物与CD47基因敲除CRISPR-Cas9质粒DNA高效负载于脂质体。其中质粒DNA转染肿瘤细胞后，能通过CRISPR-Cas9系统下调CD47表达，阻断“别吃我”信号通路以激活巨噬细胞介导的免疫杀伤，协同BNCT增强肿瘤杀伤。

肿瘤靶向分子，如转铁蛋白（Transferrin, TF）、叶酸（Folic acid, FA）、表皮生长因子（Epidermal growth factor, EGF）等已被成功用于脂质体类硼携带的靶向递送。Yanagie等<sup>[5]</sup>使用硼化磷脂—二硬脂酰硼脂（Distearoylboron lipid, DSBL）制备的脂质体包载BSH并偶联TF，得到TF-PEG-DSBL，在荷胰腺癌小鼠中，给药60 h时肿瘤内硼浓度约  $12\ \mu\text{g/g}$ ，非TF偶联对照组约  $6.5\ \mu\text{g/g}$ ，BSH对照组仅  $2.8\ \mu\text{g/g}$ 。Singh等<sup>[6]</sup>将FA与内水相包载硼纳米颗粒及Cy5且磷脂双分子层含聚（马来酸酐-alt-1-十八碳烯）（Poly（maleic anhydride-alt-1-octadecene）, PMAO）的脂质体偶联（图3(a)），该脂质体处理的C6-脑肿瘤细胞的硼摄取量（ $3.7\ \text{pg/cell}$ ）远高于非FA偶联对照组（ $1.5\ \text{pg/cell}$ ）。此外，体外实验证明FA脂质体（粒径100~120 nm）有望穿透血脑屏障（Blood-brain barrier, BBB）。Feng等<sup>[7]</sup>通过蛋白A（ZZ）抗体亲和支架将抗EGFR抗体偶联到包载BSH的含镍脂质体上（图3(b)），该脂质体可将BSH有效递送至EGFR过表达的胶质瘤细胞。为解决BPA水溶性差及临床给药剂量高的关键瓶颈，Qin等<sup>[8]</sup>采用微流控纳米制备技术，将BPA-果糖复合物（BPA-fructose complex, BPA-F）与钆螯合物（即MRI造影剂钆-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸复合物，gadolinium-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid complex, DOTA-Gd）共包封

于脂质体中。通过对脂质体表面进行 Angiopep-2 肽修饰,借助该肽与胶质瘤细胞及 BBB 内皮细胞表面低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 (Low-density lipoprotein receptor-related protein 1, LRP-1) 的特异性结合作用,不仅为其跨越 BBB 这一胶质母细胞瘤治疗中的关键生理屏障、实现脑内肿瘤部位的高效药物递送提供了可行路径,同时也显著提升了脂质体对胶质瘤组织的主动靶向效率。

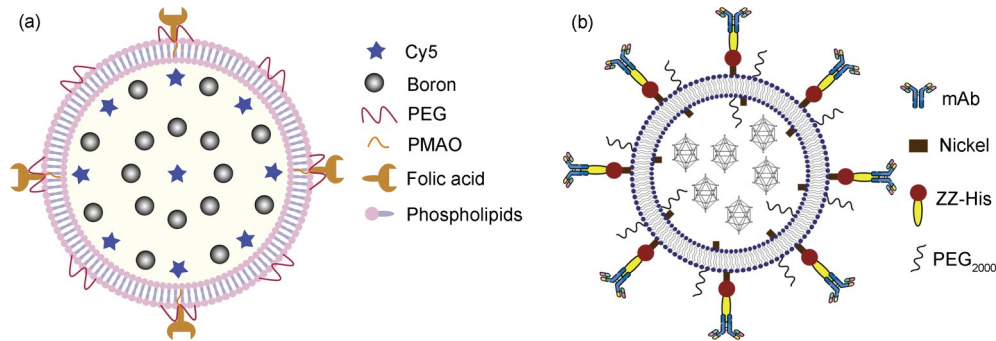


图3 脂质体类硼携带剂:(a)叶酸脂质体<sup>[6]</sup>;(b)单克隆抗体脂质体<sup>[7]</sup>  
Fig.3 Boron-containing liposomes: (a) FA-PEG-PMAO-PhLip-Cy5-B<sup>[6]</sup>; (b) Liposome-ZZ-mAb<sup>[7]</sup>

不同组分构成及功能化修饰的脂质体,可显著提升硼负载效率与肿瘤内滞留时长。借助表面偶联靶向分子(如特异性抗体、靶向肽等),能精准识别肿瘤细胞高表达的受体或抗原,大幅增强脂质体的肿瘤特异性与靶向富集能力,使肿瘤组织内硼含量实现显著性提升,同时有效规避了游离硼化合物引发的系统性毒副作用。值得注意的是,靶向分子的偶联修饰可能导致脂质体的粒径、分散性、表面电位等关键理化性质发生改变,进而可能影响其体内循环稳定性、肿瘤穿透能力及生物相容性,因此需通过系统的理化表征与生物学评估明确其影响规律,为脂质体类硼携带剂的优化设计与临床转化提供依据。

## 1.2 聚合物类硼携带剂

聚合物纳米粒子由两个或多个疏水性不同的聚合物链组成的嵌段共聚物自组装形成,随着聚合化学的发展,形状、大小、内部形态、外部表面电荷可控的和功能化的聚合物纳米颗粒横空出世,这些聚合物因其优异的特性被用于 BNCT 载药<sup>[10-11]</sup>。

多种负载或包覆<sup>10</sup>B化合物的聚合物纳米粒子已经显示出了优异的硼递送效率。Mi等<sup>[12]</sup>将 BSH 与聚乙二醇-b-多聚谷氨酸 (Poly (ethylene glycol)

Kawasaki等<sup>[9]</sup>通过主客体增溶策略,将经羟丙基-β-环糊精增溶的碳硼烷高效负载于脂质体内,构建了表面修饰 HER-2 特异性抗体的靶向脂质体。在 SK-OV3 人源卵巢癌细胞构建的 3D 肿瘤球体模型(模拟体内肿瘤微环境)及裸鼠异种移植肿瘤模型中,系统研究证实该脂质体联合中子照射对 HER-2 高表达肿瘤有明显生长抑制作用。

-b-poly (glutamic acid) copolymer,共聚物 [PEG-b-P (Glu)] 偶联,形成 [PEG-b-P (Glu-SS-BSH)]。在荷结肠癌小鼠中,给药 24 h 后肿瘤内硼浓度可达 69 μg/g,而 P (Glu-SS-BSH)、BSH 对照组分别为 13 μg/g、10 μg/g。中子照射后 20 d 时实验组小鼠肿瘤体积仅为 BSH 中子对照组的 1/20。Xiong 等<sup>[13]</sup>使用两亲性共聚物偶联碳硼烷得到硼烷共聚物 (Poly (ethylene glycol) -b-poly (L-lactide-co-2-methyl-2 (2-dicarba-closo-dodecaborane) propyloxycarbonyl-propyne carbonate), PLMB),同时包覆化疗药物阿柔比星 (Doxorubicin, DOX),形成 DOX@PLMB,中子照射 27 d 后,DOX@PLMB 中子组小鼠肿瘤体积仅为 DOX@PLMB 未中子照射组的 1/3,7 只小鼠中有 3 只腿部肿瘤消失,肿瘤抑制率高达 (92.9±18.9)%,该法不仅降低了 DOX 的心脏毒性及肾脏毒性,同时研究表明 DOX@PLMB 用于 BNCT 肿瘤抑制效果远优于单一的化疗或 BNCT,或将成为精准肿瘤治疗趋势之一。Takeuchi 等<sup>[14]</sup>使用聚 L-丙交酯-乙交酯共聚物负载碳硼烷,在荷黑色素瘤小鼠中,给药 8 h 后肿瘤内的硼浓度达 (113.9±15.8) μg/g,瘤内<sup>10</sup>B 浓度是碳硼烷-白蛋白复合物对照组的 3.5~4.2 倍,同时 8~12 h T/B 值仍大于 5。Dai 等<sup>[15]</sup>使用聚多巴胺 (Polydopamine, PDA) 包覆 BPA,形成了稳定性和生

物相容性良好的B-PDA纳米粒子。在荷黑色素瘤小鼠中,200  $\mu\text{g/mL}$  B-PDA 给药 24 h 后肿瘤内硼浓度达  $(31.485\pm 2.369)$   $\mu\text{g/g}$ , T/B、T/N 值分别约为 4.922、6.32。经中子照射后发现,200  $\mu\text{g/mL}$  B-PDA 给药组及 100  $\mu\text{g/mL}$  B-PDA 给药联合光动力治疗组荷瘤小鼠中位生存时间均为 23.5 d, 而对照组生存时间少于三周, 该研究表明 BNCT-光动力联合治疗方式或将降低 BNCT 中肿瘤最低硼浓度要求, 为 BNCT 联合多种治疗方式提供思路。

硼携带剂的体内分布及药代动力学研究对 BNCT 发展具有重要意义。Ruan 等<sup>[16]</sup> 以聚己内酯和聚碳硼烷为疏水链段, 聚乙二醇甲醚甲基丙烯

酸酯为亲水链段合成了一种三嵌段聚合物胶束, 并偶联荧光染料进行成像。硼化卟啉能够在肿瘤中积累且滞留时间长, 但硼化卟啉的 I 期临床研究中发现的低肿瘤血比和对血小板的直接毒性作用阻碍了硼化卟啉用于 BNCT 的发展。Shi 等<sup>[17]</sup> 使用甲氧基-聚乙二醇-聚丙交酯-乙交酯胶束包覆四硼化卟啉, 形成硼化卟啉纳米复合物 (Boronated porphyrin nanocomplex, BPN) (图 4(a)), 卟啉本身具有光学成像性能, 除进行 BPN 的荧光成像外, 团队还使用  $^{64}\text{Cu}$  放射性标记进行 PET 显像, 以期使用两种成像方式实现 BPN 的细胞摄取及药代动力学过程的可视化研究。

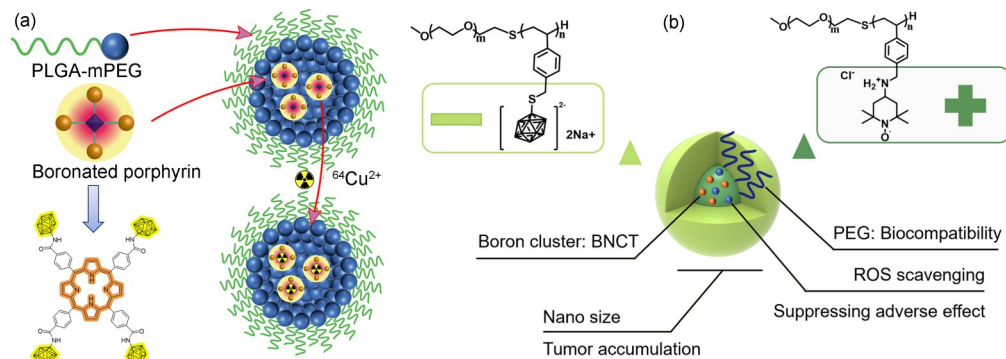


图 4 聚合物类硼携带剂: (a) 硼化卟啉纳米复合物<sup>[17]</sup>; (b) 含硼团簇氧化还原纳米粒子<sup>[19]</sup>  
Fig. 4 Boron-containing polymeric nanoparticles: (a) BPN<sup>[17]</sup>; (b) BNPs<sup>[19]</sup>

通过制备具电荷或偶联靶向分子的含硼聚合物胶束可以增强肿瘤细胞对含硼聚合物胶束的特异性摄取。Zhang 等<sup>[18]</sup> 合成了一种半乳糖聚合物胶束负载碳硼烷。将该胶束与人肝癌细胞共孵育 24 h 后发现, 细胞内硼浓度显著高于 BSH 对照组, 中子照射后发现, 胶束中子组细胞急性死亡率为 36.95%, 约为 BSH 中子对照组的 2 倍。

活性氧 (Reactive oxygen species, ROS) 是已知的细胞内信号级联介质。然而, BNCT 过程产生的  $\gamma$  射线会使体内产生大量活性氧, 可能导致氧化应激, 细胞功能丧失, 致使炎症产生。为清除 BNCT 产生的 ROS, 含硼团簇氧化还原纳米粒子 (Boron cluster-containing redox nanoparticles, BNPs) 被用广泛研究, 其具有清除 ROS 的能力以及较高的胶体稳定性、能在肿瘤细胞中特异性积累。Gao 等<sup>[19]</sup> 合成了两种聚合物 (图 4(b)), 聚合物单体分别含 BSH 和 ROS 清除剂, 并通过聚离子复合物偶联, 得到 BNPs。将其与直肠癌细胞共孵育 18 h, 观察到直肠癌细胞对 BNPs 摄取量远高于 BSH 对照组,

而正常人主动脉内皮细胞对 BNPs 无明显摄取。在荷直肠癌小鼠中, 经中子照射后, 小鼠未见不良反应 (白细胞水平较低)。

聚合物纳米类硼携带剂制备简单、性质稳定, 已被广泛用于 BNCT 研究。表面具电荷及偶联靶向分子的含硼聚合物胶束可以有效靶向肿瘤组织, 但已有研究表明具正电荷的聚合物胶束会引起体内毒副作用, 因此仍需注意具电荷含硼聚合物胶束的体内毒性问题。此外, 含 ROS 清除剂的聚合物胶束能够减轻 BNCT 带来的不良反应, 有望改善 BNCT 的治疗后副作用。

### 1.3 树状大分子类硼携带剂

树状大分子 (Dendrimers, DEs) 具有明确的化学结构和分子量, 分子大小均匀, 表面和内部结构易于修饰, 用于载药能够提高载药量并避免外界环境造成的药物泄漏或降解<sup>[20-23]</sup>。树状大分子类硼携带剂载硼量高, 易于修饰, 可偶联多种肿瘤靶向分子。

Lai等<sup>[24]</sup>将树状大分子与碳硼烷进行共价偶联,并引入半乳糖基团作为靶向识别单元,使该功能化体系可特异性结合HepG2人源肝癌细胞表面高表达的去唾液酸糖蛋白受体(ASGP-R),从而实现碳硼烷向靶细胞的精准递送。团队还设计合成了具有光学活性的荧光含硼树状大分子用于体内成像,这一设计与BNCT的诊疗一体化发展是相符的<sup>[25]</sup>。Wu等<sup>[26]</sup>将西妥昔单抗(IMC-C225)与含硼第五代树状大分子偶联,得到C225-G5-B<sub>1100</sub>。在荷F98<sub>EGFR</sub>胶质瘤大鼠中,给药24h后肿瘤内硼浓度达23.3 μg/g,而非靶向的G5-B<sub>1100</sub>对照组仅3.6 μg/g。

树状大分子类硼携带剂含硼量高,但合成步骤繁琐复杂,精准控制含硼药物释放难度大,体内稳定性及代谢情况不够明确等也影响了其在BNCT领域的进一步发展。

#### 1.4 碳化硼纳米颗粒类硼携带剂

碳化硼颗粒合成方法简单便捷、毒性低、含硼量高,具有良好的生化稳定性与热稳定性,较大的比表面积和独特纳米结构能够为药物提供丰富的吸附位点和空间以高效载药,因此已被用于BNCT研究。

Tsuji等<sup>[27]</sup>将转铁蛋白偶联至包覆聚-L-赖氨酸与聚-γ-谷氨酸的碳化硼颗粒,形成球形转铁蛋白碳化硼纳米颗粒(Tf-spherical boron carbide particles, Tf-SBCPs),并通过荧光染料标记。将其与宫颈癌细胞孵育2h后发现Tf-SBCPs被大量内化至宫颈癌细胞,而对照组偶联白蛋白的SBCPs仅聚集在宫颈癌细胞表面,而游离TF、Tf-SBCPs与宫颈癌细胞共孵育,Tf-SBCPs的内化被竞争性抑制。Kaur等<sup>[28]</sup>将纳米碳化硼(nanostructured boron carbide, B<sub>4</sub>C)与宫颈癌细胞、脑胶质瘤细胞分别孵育3h,经中子照射后,B<sub>4</sub>C实验组宫颈癌细胞急性死亡率达61%,与BPA对照组相当,而B<sub>4</sub>C实验组脑胶质瘤细胞急性死亡率达78%,远高于BPA对照组(33%)。该研究表明,B<sub>4</sub>C用于BNCT在体外实验中较BPA显现出更好的治疗潜力。

碳化硼纳米颗粒类硼携带剂载硼量高,体外实验中展现出较高的癌细胞摄取率,由于临床前研究仍较少,其在动物模型等体内生物分布情况、药物代谢过程及中子照射后治疗情况仍需进一步

探究。

#### 1.5 氮化硼纳米类硼携带剂

氮化硼纳米粒子性质稳定、毒性低、生物相容性良好、含硼量高,主要分为氮化硼纳米颗粒(Boron nitride nanoparticles, BNNPs)与氮化硼纳米管(Boron nitride nanotubes, BNNTs),是一类极具潜力的硼携带剂。

BNNPs可显著提高<sup>10</sup>B递送效率,Li等<sup>[29]</sup>使用相变溶菌酶(Phase-transitioned lysozyme, PTL)包覆BNNPs,形成PTL@BNNPs,有效防止了BNNPs在递送过程中水解,中子照射后通过给药维生素C能够实现BNNPs按需降解,避免了BNNPs长期积累产生的毒副作用。Zhang等<sup>[30]</sup>使用聚甘油接枝六方氮化硼颗粒,形成h-<sup>10</sup>BN-PG(图5),在荷结肠癌小鼠中,给药24h后肿瘤内<sup>10</sup>B浓度仍高达80 μg/g,经中子照射后肿瘤体积显著减小,此为罕见的以含硼药物单独进行给药,应用于BNCT并促使肿瘤体积出现缩小现象的案例之一。

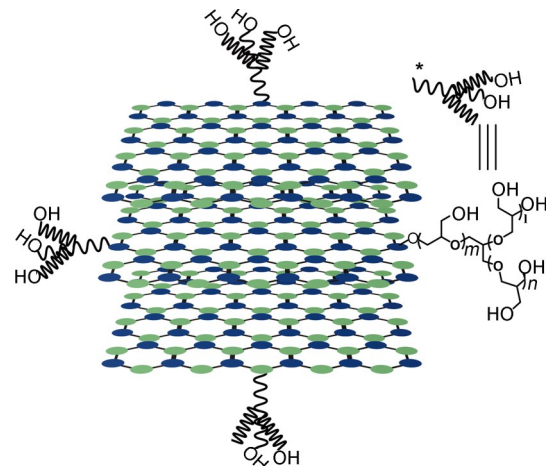


图5 氮化硼纳米<sup>[30]</sup>  
Fig.5 h-<sup>10</sup>BN-PG<sup>[30]</sup>

相较于BNNPs,在体内药物递送过程中BNNTs能够避免自身分解。Nakamura等<sup>[31]</sup>使用DSPE-PEG<sub>2000</sub>包覆BNNTs,形成BNNT-DSPE-PEG<sub>2000</sub>。将其与黑色素瘤细胞共孵育1h后,细胞内硼积累量约为BSH对照组的3倍。

氮化硼纳米粒子自身含硼量高,但目前水溶性差、体内易分解、体内积累易引起毒副作用等仍是其需要解决的难题,表面功能化或许是解决问题的方法之一。

## 1.6 金纳米粒子类硼携带剂

金纳米粒子 (Gold nanoparticles, AuNPs) 具有表面易于修饰、尺寸可精准控制等优势而被用于药物递送<sup>[32-34]</sup>, 能进行光学成像。用于 BNCT 的金纳米粒子通过偶联靶向分子不仅能够将  $^{10}\text{B}$  化合物选择性递送至肿瘤组织, 中子照射时, 还能俘获中子释放  $\beta$  射线杀死肿瘤细胞, 从而产生协同治疗作用<sup>[35]</sup>。

应用“点击”化学能够操作简易地将邻碳硼烷与树状大分子、聚合物等大分子偶联, 也被用于功能化 AuNPs 的合成。Li 等<sup>[36]</sup> 通过“点击”化学合成了一系列水溶性的邻碳硼烷、PEG 化树状 AuNPs。Ciani 将<sup>[37]</sup> 邻碳硼烷 AuNPs 与聚环氧乙烷-b-聚己内酯共聚物 (poly (ethylene oxide) -b-poly (caprolactone) diblock-copolymer, PEO-b-PCL) 通过“点击”化学偶联, 显著改善了 AuNPs 水溶性, 避免 AuNPs 与体内蛋白的非特异性作用的。

无创性成像有利于评估 AuNPs 的体内生物分布及药代动力学研究, Pulagam 等<sup>[38]</sup> 将富硼阴离子  $[\text{3}, \text{3}'\text{-Co} (\text{1}, \text{2-C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})_2]^-$  功能化的 AuNPs 表面进行 PEG 包覆, 并在内外层进行  $^{124}\text{I}$  放射性标记用于 PET 显像, 然而人类纤维肉瘤小鼠的 PET 成像表明该 AuNPs 在肿瘤组织积累量低, 肿瘤靶向性差。人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, Her2) 在多种类型的癌细胞表面过表达, Wu 等<sup>[39]</sup> 使用 PEG、碳硼烷、叠氮化合物对 AuNPs 进行功能化并与抗 Her2 抗体 (61 IgG) 偶联, 通过“点击”化学对 AuNPs 进行  $^{123}\text{I}$  标记得到  $^{123}\text{I}$ -61-B-AuNPs。在荷胃癌小鼠中, 给药 12 h 后, 通过单光子发射计算机断层成像术 (Single-photon emission computed tomography, SPECT) 可发现肿瘤与肌肉放射性含量比值约 12.02。

金属纳米粒子载药一直是纳米载药研究的热点。银纳米粒子虽然本身具有杀伤肿瘤细胞的能力, 但已有研究表明碳硼烷功能化的 AgNPs 具有潜在毒性。金纳米粒子具有低毒性, 载硼效率高, 能够实现药物可控性释放, 表面包覆荧光材料或放射性标记可以无创性成像, 可实现载硼 AuNPs 在体内的生物分布情况评估。AuNPs 载药具有诸多优点, 然而要得到尺寸均匀、分散性好、不易团聚的 AuNPs, 合成及纯化步骤均极其繁琐。

## 1.7 碳纳米类硼携带剂

碳纳米粒子主要分为碳纳米颗粒、碳纳米管、纳米金刚石, 表面易于修饰, 功能化的碳纳米粒子能够显著延长体内循环时间, 为药物的长时间病灶滞留提供了可能, 因此也被用于  $^{10}\text{B}$  化合物的递送。

### 1.7.1 碳纳米颗粒

碳纳米颗粒 (Carbon nanoparticles, CNPs) 通过表面修饰可提高生物相容性及靶向性, 利用环境敏感的化学键偶联药物能够控制药物在体内释放速度及时间, 实现按需释放。同时, CNPs 本身具备荧光成像、磁共振成像特性, 也可用于光动力治疗及光热治疗达到协同治疗的目的。Dai 等<sup>[40]</sup> 将 FA 修饰的 BCo@CNPs 与侵袭性无功能垂体腺瘤 (Invasive nonfunctional pituitary adenomas, NFPA) 细胞共孵育, 结果表明 FR (+) 型 NFPA 细胞能通过 FR 介导的内吞作用选择性摄取 BCo@CNPs。

### 1.7.2 碳纳米管

碳纳米管具有水溶性及生物相容性, 通过进行表面修饰, 可实现高效载药、靶向递送并提高药物稳定性。Yamagami 等<sup>[41]</sup> 将 BSH 与 PAMAM 树状大分子偶联, 并对 SWCNTs 进行非共价功能化, 这是一种有效的含硼碳纳米管体内成像手段, 避免了 BSH 与 SWCNTs 的共价功能化荧光发射的影响。

### 1.7.3 纳米金刚石

纳米金刚石 (Nanodiamonds, NDs) 表面易于修饰, 是一种有效的药物递送载体, 然而 NDs 在进入体内生物分布情况不易评估。Lin 等<sup>[42]</sup> 将具有红色荧光的  $^{10}\text{B}$  离子通过物理粒子注入技术嵌入纳米金刚石, 得到富硼且无毒的 B-NDs。这不仅提供了一种新的硼携带剂同时解决了 NDs 的细胞内、动物体内分布观察困难等问题。

碳纳米颗粒表面易于修饰, 功能化的 CNPs 能够将  $^{10}\text{B}$  化合物靶向递送至肿瘤组织, CNPs 本身具有的用于光动力治疗及光热治疗的潜质, 能够与 BNCT 协同治疗肿瘤。单壁碳纳米管具有荧光成像性能, SWCNTs 负载  $^{10}\text{B}$  化合物体内靶向递送过程易于观察, 便于对药物在体内的生物分布情况进行评估。纳米金刚石体内生物分布不易观察, 荧光  $^{10}\text{B}$  离子的嵌入能够解决这一问题。总言之, 碳纳米类硼携带剂能够高效载药、靶向递送、能够对体内药物分布进行评估, 但其制备工艺过于复

杂，能够引起免疫系统的反应，这是急需解决的问题。

## 1.8 其他

除了上述所提及的类型之外，还有众多其他不同种类的纳米硼携带剂，它们凭借自身独特的物理化学性质、功能特性以及在生物医药、材料科学等多领域展现出的潜在应用价值，也同样吸引了BNCT领域科研工作者们广泛的目光，并成为了当下相关研究领域备受关注与深入探究的热点对象。

### 1.8.1 磁性纳米粒子

磁性纳米粒子 (magnetic nanoparticles, MNPs) 能通过物理吸附或化学偶联载药，在外部磁场引导下实现药物的高效运输并在环境触发或外部刺激下进行靶向释放，Zhu等<sup>[43]</sup>通过“点击”化学将邻碳硼烷偶联到富丙炔基淀粉 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 纳米颗粒，持续外部磁场引导下高效靶向肿瘤组织，瘤内硼浓度最高约 $51.4 \mu\text{g/g}$ ，T/N值可达10，肿瘤内滞留时间约48 h。氧化铁纳米颗粒载药存在易结块、稳定性低、生物相容性差等问题，Tulebayeva等<sup>[44]</sup>使用稳定性高、生物相容性好、毒性低、成本低的3-氨丙基三甲氧基硅烷包覆的 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 纳米颗粒作为碳硼烷递送载体。Oleshkevich等<sup>[45]</sup>使用间碳硼烷基次磷酸酯对 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 纳米颗粒进行包覆，在荷胶质瘤小鼠中，给药后无明显毒副作用。将其与胶质母细胞共孵育后，经中子照射，实验组细胞增殖率明显低于对照组细胞。

### 1.8.2 灭活日本仙台病毒

灭活日本仙台病毒 (hemagglutinating virus of Japan envelope, HVJ-E) 具有抗肿瘤活性，可激活抗肿瘤免疫，诱导肿瘤细胞死亡，Fujii等<sup>[46]</sup> HVJ-E与阳离子明胶 (Cationized gelatin, CG) 结合，显著降低了HVJ-E的血凝活性及细胞毒性，并负载BSH形成CG-HVJ-E-BSH以用于BNCT。将其与骨肉瘤细胞孵育30 min，细胞内硼浓度远高于BSH对照组。在荷多发性肝肿瘤小鼠中，给药48 h内T/N值始终高于BSH对照组。分别在给药CG-HVJ-E-BSH 24 h，BSH 1 h后进行中子辐照，结果表明CG-HVJ-E-BSH实验组荷瘤小鼠生存时间更长，肿瘤周围正常肝组织几乎未见组织学损伤。使用含硼聚合物对HVJ-E进行功能化，也能实现 $^{10}\text{B}$ 的高负载及溶血抑制的目的，Yoneoka等<sup>[47]</sup>使用2-甲基丙烯酰氧乙基磷酰胆碱 (2-

methacryloyloxyethyl phosphorylcholine, MPC)、3-甲基丙烯酰胺基苯硼酸 (methacrylamide benzoxaborole, MAAmBO) 包覆HVJ-E，形成HVJ-E/p [MPC-co-MAAmBO]，将其与肝癌细胞共孵育45 min及90 min后，通过荧光成像均可观察到HVJ-E/p [MPC-co-MAAmBO] 在细胞的细胞质均匀分布现象。

### 1.8.3 介孔硅基纳米颗粒

介孔硅基纳米颗粒 (Mesoporous silica nanoparticles, MSNs) 的内部介孔结构可用于载药，南京工业大学于海洲团队<sup>[48]</sup>首次通过共价键将碳硼烷连接在介孔二氧化硅表面，所制备纳米颗粒含硼量高，结构稳定且亲疏水性可控。兰州大学张涛锋团队<sup>[49]</sup>制备了一种负载碳硼烷的肝癌靶向性介孔二氧化硅，将其与人肝癌细胞共孵育，经中子照射后，细胞急性死亡率达92.8%。Tang等<sup>[50]</sup>使用SP94肽修饰脂质双分子层 (lipid bilayer, LB) 包覆的MSNs并负载 $^{10}\text{B}$ -硼酸 ( $^{10}\text{B}$ -boric acid,  $^{10}\text{BA}$ )，得到SP94-LB@BA-MSN。将其与人肝癌细胞共孵育，细胞硼浓度始终高于 $^{10}\text{BA}$ 、BPA对照组，经中子照射，SP94-LB@BA-MSN实验组较 $^{10}\text{BA}$ 、BPA对照组细胞活力的抑制更显著。

### 1.8.4 金属有机骨架

金属有机骨架 (Metal-organic frameworks, MOFs)，是近几十年来兴起的一种新型材料，具有可调精度高、载药量大、生物相容性好、容易化学修饰等特点，是理想的药物载体材料，受到了材料学家和仿生学研究者尤其是生物医学研究者的关注。Wang等<sup>[51]</sup>利用锆-中四 (4-羧基苯基) 卟啉MOFs和 $^{10}\text{BA}$ 制备得到纳米共晶体 (nano-co-crystals, MNCs)，具有良好的稳定性、胶体分散性和良好的生物相容性。在荷原位胶质瘤小鼠中，给药2 h后肿瘤内 $^{10}\text{B}$ 浓度达 $(67.5 \pm 4.2) \mu\text{g/g}$ ，T/N值约为6.20，T/B值约3.80。荧光成像及 $^{89}\text{Zr}$ 介导的PET显像均表明MNCs可以穿过血脑屏障并在肿瘤中有效积累。经中子照射后，荷瘤小鼠在5周时仍有75%存活，而BPA对照组小鼠3周内全部死亡。Wang等<sup>[52]</sup>还对BNCT相对生物有效性 (relative biological effectiveness, RBE) 进行评估，得到MNCs的RBE为 $^{10}\text{BA}$ 的4.1倍。

### 1.8.5 多功能囊泡

多功能囊泡是通过膜材料在特定条件下的自组装形成，结构与脂质体具有一定的相似性，内

部可包载抗肿瘤药物。Dai等<sup>[53]</sup>使用硫辛酸-硼苯丙氨酸衍生物(Lipoic acid-boronophenylalanine, LA-BPA)在特定pH条件下得到含硼囊泡,囊泡内部包载阿霉素。该含硼囊泡与L-BPA通过LAT1转运蛋白进入肿瘤细胞机制不同,囊泡通过苯硼酸基与肿瘤细胞表面过表达的唾液酸快速反应,显著增强了细胞-囊泡相互作用,从而促进囊泡进入肿瘤细胞,此外囊泡进入肿瘤细胞后引起的ROS含量升高有利于线粒体功能障碍及诱导凋亡。在荷胰腺癌小鼠中,350 mg/kg给药T/B值最高为5、6 h后进行中子照射,通过BNCT-化疗协同治疗及线粒体凋亡共同作用15 d肿瘤得到完全抑制。

MNPs在持续外部磁场的引导下能够将硼靶向递送至肿瘤组织且瘤内滞留时间长。然而,MNPs的制备工艺通常比较复杂,通过吸附作用负载<sup>10</sup>B化合物的MNPs在体内递送过程中可能出现<sup>10</sup>B化合物的提前释放现象,通过“点击”化学偶联<sup>10</sup>B化合物的MNPs稳定性低、生物相容性差、易于团聚,但硅烷类化合物等功能化MNPs一定程度解决了以上问题。HVJ-E纳米类通过自身膜融合使其被肿瘤细胞内化,其抗肿瘤活性能够协同BNCT进行肿瘤治疗。尽管如此,细胞毒性及溶血现象与给药量的关系仍需继续关注。MOFs与MSNs能够负载<sup>10</sup>B化合物,通过卟啉功能基团介导或靶向分子引导的主动靶向方式使肿瘤细胞内硼浓度达到BNCT要求并长时间滞留,然而给药过程的药物泄漏、药物释放的精准控制难度大、体内积累可能存在潜在毒性等仍是需要解决的难题。靶向唾液酸过表达的肿瘤细胞的含硼囊泡,是相对新颖的

纳米硼携带剂,由于相关研究较少,值得进一步关注。

## 2 挑战与局限性

纳米技术在药物递送及促进BNCT技术发展上均展现出巨大的潜力,然而不同纳米粒子型硼携带剂均存在优势与不足(表1)。目前绝大多数载药纳米粒子停留于临床前阶段,仅脂质体一种纳米药物被批准用于临床实验的药物递送,通过纳米技术促进BNCT技术的发展仍需解决部分问题。首先,目前,缺乏纳米粒子在体内生物相容性有效评估的手段,纳米粒子可能引起血液成分的不良反应,包括红细胞溶血、血小板聚集以及白细胞活化,特别是中性粒细胞和巨噬细胞。其次,体内难降解的纳米粒子可能引发体内毒性,对此,纳米粒子的按需降解的设计或许是有效的解决手段。再次,由于肿瘤异质性及血管通透性差异使得纳米粒子无法在肿瘤中均匀富集,尤其在间质丰富、致密度高实体肿瘤中,甚至绝大多数纳米粒子停留于细胞外或间质中,无法被细胞内化,这远不能满足BNCT应用的需求,对此,刺激响应型(pH响应、温度响应、酶响应型等)纳米粒子负载靶向小分子(如BPA)的药物递送策略是值得推崇的,通过纳米粒子进入肿瘤后,因肿瘤较体温略高的温度、弱酸性环境等将药物释放从而缓解以上现象。最后,绝大多数纳米粒子制备工艺复杂或规模化生产困难,简单易得且易于规模化的纳米粒子更具应用于临床研究潜力。

表1 不同纳米粒子型硼携带剂优势与不足比较

Table 1 Comparison of advantages and disadvantages of different nanomaterial-based boron agents

纳米粒子型硼携带剂类型 Types of nanomaterial-based boron agents	优势 Advantages	不足 Disadvantages
脂质体类 Liposomes	生物相容性好;粒径及电位可调节;可同时负载硼药、化疗药物、免疫调节剂等实现协同治疗;易于功能化 Good biocompatibility; adjustable size, potential; simultaneously load boron agents, chemotherapeutic agents and immunomodulators for synergistic treatment; easy functionalization modification	包封率有限;硼药易泄露;部分硼化磷脂缺乏体内稳定性或产生体内毒性;易被单核吞噬系统吞噬;量产困难 Limited encapsulation efficiency; easy leakage of boron agents; some boronated phospholipids lack in vivo stability or cause in vivo toxicity; easy to be phagocytosed by the mononuclear phagocyte system; difficulty in the preparation process for mass production

续表

纳米粒子型硼携带剂类型 Types of nano-material-based boron agents	优势 Advantages	不足 Disadvantages
聚合物类 Polymer nano-materials	生物相容性好;比表面积高;易于功能化;负载药物的能实现可控性释放 Good biocompatibility; high specific surface area; easy to functionalize; the loaded agents can achieve controlled release	制备工艺复杂;制备工艺难以用于量产 Complex preparation process; difficulty in the preparation process for mass production
树状大分子类 Dendrimers	粒径可调节;易于功能化;外围代数精准 Adjustable size; easy functionalization modification; precise number of peripheral groups	制备工艺复杂;制备成本昂贵;高代树状大分子易被肝脾摄取;低代树状大分子硼负载量低 Complex and expensive preparation, easy uptake by liver and spleen (high generation), poor loading capacity (low generation)
碳纳米类 Carbon nano-materials	化学性质稳定;原料易得且价格低廉;品种多样;(表面化学、物理能量、催化等)活性高;易于功能化 Stable chemical properties, available and inexpensive raw materials; diverse species; (surface chemistry, physical energy, and catalysis) high activity; easy functionalization modification	生物毒性明显;分散性差;载药性能差;载药稳定性差 Biotoxicity; poor dispersion; poor agent carrying properties, poor stability of agent-carrying complex systems
碳化硼纳米类 Boron carbide nanomaterials	生化稳定性及热稳定性好;比表面积高;载药性能好 Good biochemical and thermal stability; high specific surface area, and excellent agent-loading performance	功能化困难;生物降解性差;合成工艺复杂;肿瘤靶向性有限 Difficult functionalization modification; poor biodegradability; complex synthesis process; limited tumor targeting ability
氮化硼纳米类 Boron nitride nanomaterials	化学性质稳定;生物相容性好 Stable chemical properties; good biocompatibility	功能化困难;生物降解性差 Difficult functionalization modification; poor biodegradability
金纳米粒子类 Gold nanomaterials	粒径、形状、组成及结构可调整;易于功能化 Adjustable size, shape, composition and structure; easy functionalization modification	水溶性及生物相容性差;正常组织中易富集 Poor water solubility and biocompatibility, easy to accumulate in normal tissues

### 3 总结与展望

纳米粒子型硼携带剂的研究标志着 BNCT 领域进入肿瘤靶向性能优化与载硼量显著提升的新阶段。然而现有研究表明, 尽管纳米粒子型硼携带剂在体外实验中展现出优异性能, 但对动物模型实施中子照射, 其实际治疗效果仍存在明显局限性, 具体表现为肿瘤体积显著缩小的成功案例不足现有研究的 30%。这一现象可能与以下因素存在关联: (1) 纳米载体在生理环境中的结构稳定性问题; (2) 硼药在肿瘤部位的控释效率不足;

(3) 加速器中子束实际纯度有待提高。

值得关注的是, BNCT 与其他治疗方式 (包括但不限于化疗、免疫治疗、光动力/光热治疗) 的协同效应显示出突破性潜力。多项研究表明协同治疗可使肿瘤体积减小而非仅仅对肿瘤生长具有抑制作用。

在各类纳米载体中, 脂质体作为目前唯一通过 FDA 临床审批的纳米药物递送系统, 具有一定优势。应用于 BNCT 的脂质体类硼携带剂载硼量高, 脂质体通过内部亲水腔及疏水双分子层协同

作用实现了高载硼容量；肿瘤内滞留时间长，EPR效应及通过PEG修饰能够显著提高其肿瘤滞留时间；脂质体表面易于功能化；具有相对良好的生物相容性，治疗剂量下主要器官病理学改变发生率<5%；易于体内清除，其磷脂结构可通过肝代谢途径在96小时内清除85%以上，不会因长期体内积累存在潜在毒性。尽管脂质体作为纳米药物载体在基础研究中展现出显著优势，但其临床转化仍面临三大技术瓶颈：（1）现有薄膜水合法、逆向蒸发法等制备工艺在扩大生产时易导致粒径分布异质性，批次间载药量差异高；（2）传统脂质体在实体瘤中的渗透深度仅限50~100 μm范围，中央坏死区药物浓度较边缘区降低2~3个数量级；（3）仅约35%的给药剂量能进入肿瘤实质，60%以上聚集于血管周围间隙，而实际细胞内化剂量则更低。尽管制备工艺提升及刺激响应型脂质体的研究提供了一定的解决方法，但短期内这远不能达到临床实际应用的目的。而对于其他纳米粒子型硼携带剂应优先关注体内生物相容性、体内毒性等问题，硼携带剂（给药量远高于常规药物）应遵循无毒原则。此外，肿瘤诊疗一体化策略对BNCT具有核心价值。通过实时监测肿瘤组织内<sup>10</sup>B浓度确定其肿瘤内峰值，可精准确定中子照射的最佳时间窗口，使肿瘤细胞特异性杀伤效率提升。放射性核素介导的PET/SPECT显像等已被用于纳米粒子型硼携带剂的体内生物分布及肿瘤最高硼含量评估并展现出一定优势，这或许是BNCT技术发展的关键之一。

综上所述，纳米粒子型硼携带剂具备应用于BNCT的潜在价值，但仍面临诸多关键科学问题与技术瓶颈，如体内生物相容性的有效评价方法尚未完善、肿瘤组织内难以实现均匀富集等，上述问题均为推动其在BNCT领域深入发展需优先考量与攻克的核心要点。目前已有多种新型纳米粒子型硼携带剂进入研究视野，为硼携带剂的筛选提供了有益参考，但部分早期研究的传统纳米载体（如树状大分子）近年来相关研究几近停滞，其是否仍具备优化潜力与研究价值，该类纳米载药系统对BNCT领域的发展是否已无实质意义或研究必要性，仍是值得深入探讨的科学问题。毕竟与其追求遥远不可控的“革命性”新材料，不如深耕和优化我们手边已有的、理解更透彻的材料体系，往往能更快、更可靠的解决实际问题。此外，由于中子辐照能够改变生物的生理性状，除肿瘤治

疗BNCT也被应用于其他领域，如筛选育种等<sup>[54]</sup>，已展现一定应用前景，纳米粒子型硼携带剂能否应用于此同样值得探究。

**作者贡献声明** 史豪杰负责查阅文献、收集材料并撰写论文；徐千龙负责查阅文献；李凤林、樊彩云负责审阅并修改论文。所有作者均已阅读并同意最终文本。

## 参考文献

- 1 李纪元, 涂智宇, 刘志博. 走进曙色的冷门方向: 硼携带剂发展历程简述[J]. 中国科学: 化学, 2020, **50**(10):1296-1319. DOI: 10.1360/SSC-2020-0114.  
LI Jiyuan, TU Zhiyu, LIU Zhibo. Development history of boron delivery agents[J]. Scientia Sinica Chimica, 2020, **50**(10):1296-1319. DOI: 10.1360/SSC-2020-0114.
- 2 李凤林, 罗志福. 用于硼中子俘获治疗的硼携带剂研究现状[J]. 科学通报, 2022, **67**(14): 1517-1531. DOI: 10.1360/TB-2021-1013.  
LI Fenglin, LUO Zhifu. Boron delivery agents for boron neutron capture therapy[J]. Chinese Science Bulletin, 2022, **67**(14):1517-1531. DOI: 10.1360/TB-2021-1013.
- 3 Li J Y, Sun Q, Lu C J, *et al.* Boron encapsulated in a liposome can be used for combinational neutron capture therapy[J]. Nature Communications, 2022, **13**: 2143. DOI: 10.1038/s41467-022-29780-w.
- 4 Chen J J, Dai Q, Yang Q Y, *et al.* Therapeutic nucleus-access BNCT drug combined CD47-targeting gene editing in glioblastoma[J]. Journal of Nanobiotechnology, 2022, **20**(1): 102. DOI: 10.1186/s12951-022-01304-0.
- 5 Yanagiĉ H, Ogura K, Takagi K, *et al.* Suppression of tumor growth in a rabbit hepatic cancer model by boron neutron capture therapy with liposomal boron delivery systems[J]. Applied radiation and isotopes, 2004, **61**(4): 639-46. DOI: 10.21873/in vivo.12607.
- 6 Singh A, Kim B K, Mackeyev Y, *et al.* Boron-nanoparticle-loaded folic-acid-functionalized liposomes to achieve optimum boron concentration for boron neutron capture therapy of cancer[J]. Journal of Biomedical Nanotechnology, 2019, **15**(8): 1714-1723. DOI: 10.1166/jbn.2019.2800.
- 7 Feng B, Tomizawa K, Michiue H, *et al.* Delivery of sodium borocaptate to glioma cells using immunoliposome conjugated with anti-EGFR antibodies by ZZ-His[J]. Biomaterials, 2009, **30**(9): 1746-1755. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2008.12.010.

- 8 Qin Y X, Sun X Y, Zhang Z C, *et al.* Dual-functional nanoliposome with high BPA loading for targeted MRI-guided BNCT of glioblastoma[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2025, **17**(37): 52474-52487. DOI: 10.1021/acsami.5c11509.
- 9 Kawasaki R, Oshige A, Yamana K, *et al.* HER-2-targeted boron neutron capture therapy with carborane-integrated immunoliposomes prepared *via* an exchanging reaction [J]. *Chemistry - A European Journal*, 2023, **29**(72): e202302486. DOI: 10.1002/chem.202302486.
- 10 Chan J M, Valencia P M, Zhang L F, *et al.* Polymeric nanoparticles for drug delivery[M]//*Cancer Nanotechnology*. Totowa, NJ: Humana Press, 2010: 163-175. DOI: 10.1007/978-1-60761-609-2\_11.
- 11 Elsabahy M, Wooley K L. Design of polymeric nanoparticles for biomedical delivery applications[J]. *Chemical Society Reviews*, 2012, **41**(7): 2545-2561. DOI: 10.1039/c2cs15327k.
- 12 Mi P, Yanagie H, Dewi N, *et al.* Block copolymer-boron cluster conjugate for effective boron neutron capture therapy of solid tumors[J]. *Journal of Controlled Release*, 2017, **254**: 1-9. DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.03.036.
- 13 Xiong H J, Zhou D F, Qi Y X, *et al.* Doxorubicin-loaded carborane-conjugated polymeric nanoparticles as delivery system for combination cancer therapy[J]. *Biomacromolecules*, 2015, **16**(12): 3980-3988. DOI: 10.1021/acs.biomac.5b01311.
- 14 Takeuchi I, Nomura K, Makino K. Hydrophobic boron compound-loaded poly(l-lactide-co-glycolide) nanoparticles for boron neutron capture therapy[J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2017, **159**: 360-365. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2017.08.002.
- 15 Dai L Q, Wang T, Zhou S M, *et al.* Boronophenylalanine-containing polydopamine nanoparticles for enhanced combined boron neutron capture therapy and photothermal therapy for melanoma treatment[J]. *Advanced Functional Materials*, 2024, **34**(38): 2402893. DOI: 10.1002/adfm.202402893.
- 16 Ruan Z, Liu L, Fu L Y, *et al.* An amphiphilic block copolymer conjugated with carborane and a NIR fluorescent probe for potential imaging-guided BNCT therapy[J]. *Polymer Chemistry*, 2016, **7**(26): 4411-4418. DOI: 10.1039/C6PY00799F.
- 17 Shi Y X, Li J Y, Zhang Z Z, *et al.* Tracing boron with fluorescence and positron emission tomography imaging of boronated porphyrin nano complex for imaging-guided boron neutron capture therapy[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2018, **10**(50): 43387-43395. DOI: 10.1021/acsami.8b14682.
- 18 Zhang T F, Li G, Li S R, *et al.* Asialoglycoprotein receptor targeted micelles containing carborane clusters for effective boron neutron capture therapy of hepatocellular carcinoma[J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2019, **182**: 110397. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2019.110397.
- 19 Gao Z Y, Horiguchi Y, Nakai K, *et al.* Use of boron cluster-containing redox nanoparticles with ROS scavenging ability in boron neutron capture therapy to achieve high therapeutic efficiency and low adverse effects[J]. *Biomaterials*, 2016, **104**: 201-212. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.06.046.
- 20 Lisha V S, Mayilswamy N, Kandasubramanian B. Molecular dynamics simulation of PAMAM dendrimer-drug delivery systems[J]. *Biomedical Materials & Devices*, 2025, **3**(2): 1220-1227. DOI: 10.1007/s44174-024-00229-6.
- 21 Tupally K R, Seal P, Pandey P, *et al.* Integration of dendrimer-based delivery technologies with computational pharmaceutics and their potential in the era of nanomedicine[J]. *Exploring Computational Pharmaceutics - AI and Modeling in Pharma 4.0*, 2024: 328-378. DOI: 10.1002/9781119987260.ch10.
- 22 Patle R Y, Dongre R S. Recent advances in PAMAM mediated nano-vehicles for targeted drug delivery in cancer therapy[J]. *Journal of Drug Targeting*, 2025, **33**(4): 437-457. DOI: 10.1080/1061186x.2024.2428966.
- 23 Ahmed R, Aucamp M, Ebrahim N, *et al.* Supramolecular assembly of rifampicin and PEGylated PAMAM dendrimer as a novel conjugate for tuberculosis[J]. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 2021, **66**: 102773. DOI: 10.1016/j.jddst.2021.102773.
- 24 Lai C H, Lin Y C, Chou F I, *et al.* Design of multivalent galactosyl carborane as a targeting specific agent for potential application to boron neutron capture therapy[J]. *Chemical Communications*, 2012, **48**(4): 612-614.
- 25 Lai C H, Lai N C, Chuang Y J, *et al.* Trivalent galactosyl-functionalized mesoporous silica nanoparticles as a target-specific delivery system for boron neutron capture therapy[J]. *Nanoscale*, 2013, **5**(19): 9412-9418.
- 26 Wu G, Barth R F, Yang W L, *et al.* Site-specific conjugation of boron-containing dendrimers to anti-EGF receptor monoclonal antibody cetuximab (IMC-C225)

- and its evaluation as a potential delivery agent for neutron capture therapy[J]. *Bioconjugate Chemistry*, 2004, **15**(1): 185-194. DOI: 10.1021/bc0341674.
- 27 Tsuji T, Yoshitomi H, Ishikawa Y, *et al.* A method to selectively internalise submicrometer boron carbide particles into cancer cells using surface transferrin conjugation for developing a new boron neutron capture therapy agent[J]. *Journal of Experimental Nanoscience*, 2020, **15**(1): 1-11. DOI: 10.1080/17458080.2019.1692178.
- 28 Kaur M, Singh P, Meena R, *et al.* Boron neutron capture therapy study of  $^{10}\text{B}$  enriched nanostructured boron carbide against cervical cancer and glioblastoma cell line [J]. *Journal of Cluster Science*, 2021, **32**(1): 221-225. DOI: 10.1007/s10876-020-01773-z.
- 29 Li L P, Li J Y, Shi Y X, *et al.* On-demand biodegradable boron nitride nanoparticles for treating triple negative breast cancer with boron neutron capture therapy[J]. *ACS Nano*, 2019, **13**(12): 13843-13852. DOI: 10.1021/acsnano.9b04303.
- 30 Zhang Y C, Kang H G, Xu H Z, *et al.* Tumor eradication by boron neutron capture therapy with  $^{10}\text{B}$ -enriched hexagonal boron nitride nanoparticles grafted with poly (glycerol) [J]. *Advanced Materials*, 2023, **35**(35): 2301479. DOI: 10.1002/adma.202301479.
- 31 Nakamura H, Koganei H, Miyoshi T, *et al.* Antitumor effect of boron nitride nanotubes in combination with thermal neutron irradiation on BNCT[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2015, **25**(2): 172-174. DOI: 10.1016/j.bmcl.2014.12.005.
- 32 Li W, Cao Z W, Liu R, *et al.* AuNPs as an important inorganic nanoparticle applied in drug carrier systems[J]. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 2019, **47**(1): 4222-4233. DOI: 10.1080/21691401.2019.1687501.
- 33 Chandrakala V, Aruna V, Angajala G. Review on metal nanoparticles as nanocarriers: current challenges and perspectives in drug delivery systems[J]. *Emergent Materials*, 2022, **5**(6): 1593-1615. DOI: 10.1007/s42247-021-00335-x.
- 34 Rosyidah A, Kerdtob S, Yudhistyra W I, *et al.* Gold nanoparticle-based drug nanocarriers as a targeted drug delivery system platform for cancer therapeutics: a systematic review[J]. *Gold Bulletin*, 2023, **56**(3): 121-134. DOI: 10.1007/s13404-023-00331-5.
- 35 Kubota T, Kuroda S, Kanaya N, *et al.* HER2-targeted gold nanoparticles potentially overcome resistance to trastuzumab in gastric cancer[J]. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 2018, **14**(6): 1919-1929. DOI: 10.1016/j.nano.2018.05.019.
- 36 Li N, Zhao P X, Salmon L, *et al.* "Click" star-shaped and dendritic PEGylated gold nanoparticle-carborane assemblies[J]. *Inorganic Chemistry*, 2013, **52**(19): 11146-11155. DOI: 10.1021/ic4013697.
- 37 Ciani L, Bortolussi S, Postuma I, *et al.* Rational design of gold nanoparticles functionalized with carboranes for application in boron neutron capture therapy[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2013, **458**(2): 340-346. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2013.10.008.
- 38 Pulagam K R, Gona K B, Gómez-Vallejo V, *et al.* Gold nanoparticles as boron carriers for boron neutron capture therapy: synthesis, radiolabelling and *in vivo* evaluation [J]. *Molecules*, 2019, **24**(19): 3609. DOI: 10.3390/molecules24193609.
- 39 Wu C Y, Lin J J, Chang W Y, *et al.* Development of theranostic active-targeting boron-containing gold nanoparticles for boron neutron capture therapy (BNCT) [J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2019, **183**: 110387. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2019.110387.
- 40 Dai C X, Cai F, Hwang K C, *et al.* Folate receptor-mediated boron-10 containing carbon nanoparticles as potential delivery vehicles for boron neutron capture therapy of nonfunctional pituitary adenomas[J]. *Science China Life Sciences*, 2013, **56**(2): 163-173. DOI: 10.1007/s11427-012-4433-5.
- 41 Yamagami M, Tajima T, Ishimoto K, *et al.* Physical modification of carbon nanotubes with a dendrimer bearing terminal mercaptoundecahydrododecaborates ( $\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{S}$ ) [J]. *Heteroatom Chemistry*, 2018, **29**(5/6): e21467. DOI: 10.1002/hc.21467.
- 42 Lin B R, Kunuku S, Chen T Y, *et al.* Fluorescent  $^{10}\text{B}$  embedded nanodiamonds as  $^{10}\text{B}$  delivery agent for boron neutron capture therapy[J]. *Journal of Physics D: Applied Physics*, 2019, **52**(26): 26LT01. DOI: 10.1088/1361-6463/ab188c.
- 43 Zhu Y H, Lin Y X, Zhu Y Z, *et al.* Boron drug delivery *via* encapsulated magnetic nanocomposites: a new approach for BNCT in cancer treatment[J]. *Journal of Nanomaterials*, 2010, **2010**: 409320. DOI: 10.1155/2010/409320.
- 44 Tulebayeva D Z, Kozlovskiy A L, Korolkov I V, *et al.* Modification of  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  nanoparticles with carboranes[J].

- Materials Research Express, 2018, **5**(10): 105011. DOI: 10.1088/2053-1591/aadb08.
- 45 Oleshkevich E, Morancho A, Saha A, *et al.* Combining magnetic nanoparticles and icosahedral boron clusters in biocompatible inorganic nanohybrids for cancer therapy [J]. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 2019, **20**: 101986. DOI: 10.1016/j.nano.2019.03.008.
- 46 Fujii H, Matsuyama A, Komoda H, *et al.* Cationized gelatin-HVJ envelope with sodium borocaptate improved the BNCT efficacy for liver tumors *in vivo*[J]. *Radiation Oncology*, 2011, **6**(1): 8. DOI: 10.1186/1748-717X-6-8.
- 47 Yoneoka S, Nakagawa Y, Uto K, *et al.* Boron-incorporating hemagglutinating virus of Japan envelope (HVJ-E) nanomaterial in boron neutron capture therapy [J]. *Science and Technology of Advanced Materials*, 2019, **20**(1): 291-304. DOI: 10.1080/14686996.2019.1586051.
- 48 南京工业大学. 一种表面修饰碳硼烷的介孔二氧化硅纳米球及其制备方法: CN110302381B[P]. 2021-12-03. Nanjing Tech University. Mesoporous silica nanosphere with carborane modified on surface and preparation method thereof: CN110302381B[P]. 2021-12-03.
- 49 兰州大学. 肝癌靶向性负载碳硼烷中空介孔二氧化硅的制备及其在肝癌硼中子俘获治疗药物中的应用: CN114984247A[P]. 2022-09-02. Lanzhou University. Preparation of liver cancer targeting carborane loaded hollow mesoporous silica and application of silica in boron neutron capture treatment medicine for liver cancer: CN114984247A[P]. 2022-09-02.
- 50 Tang H Y, Wang Z J, Hao H Y, *et al.* Boron-containing mesoporous silica nanoparticles with effective delivery and targeting of liver cancer cells for boron neutron capture therapy[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2024, **16**(18): 22934-22945. DOI: 10.1021/acsami.4c02897.
- 51 Wang Z J, Chen Z T, Zhang Z Z, *et al.* Multifunctional high boron content MOFs nano-co-crystals for precise boron neutron capture therapy for brain glioma *in situ*[J]. *Nano Today*, 2022, **45**: 101558. DOI: 10.1016/j.nantod.2022.101558.
- 52 Wang Z J, Lei R H, Zhang Z Z, *et al.* Boron-containing MOF nanoparticles with stable metabolism in U87-MG cells combining microdosimetry to evaluate relative biological effectiveness of boron neutron capture therapy [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2024, **16**(3): 3232-3242. DOI: 10.1021/acsami.3c19113.
- 53 Dai L Q, Liu J, Yang T Y, *et al.* Lipoic acid-boronophenylalanine-derived multifunctional vesicles for cancer chemoradiotherapy[J]. *Nature Communications*, 2025, **16**(1): 1329. DOI: 10.1038/s41467-025-56507-4.
- 54 郝昕, 谭志新, 童永彭, 等. 硼中子俘获技术对普通小球藻生长的影响[J]. *辐射研究与辐射工艺学报*, 2014, **32**(6): 060401. DOI: 10.11889/j.1000-3436.2014.rj.32.060401. HAO Xin, TAN Zhixin, TONG Yongpeng, *et al.* Effects of boron neutron capture on growth of *Chlorella vulgaris* [J]. *Journal of Radiation Research and Radiation Processing*, 2014, **32**(6): 060401. DOI: 10.11889/j.1000-3436.2014.rj.32.060401.