

高导电纳米材料在脑肿瘤诊断和治疗中的应用

刘世彦¹, 裴明和², 颀盈杰³, 米倩倩¹, 任文婷^{4*}

¹甘肃医学院临床医学院, 甘肃 平凉

²定西市人民医院神经外科, 甘肃 定西

³甘肃中医药大学临床医学院, 甘肃 兰州

⁴西安交通大学基础医学院, 陕西 西安

收稿日期: 2024年8月20日; 录用日期: 2024年9月28日; 发布日期: 2024年10月12日

摘要

本文综述了高导电材料在脑肿瘤诊断与治疗中的最新研究进展。脑肿瘤作为一种常见的神经系统疾病, 其诊断和治疗面临诸多技术难题。以石墨烯为代表的纳米材料因其出色的导电性和柔性特性, 在脑肿瘤诊断领域展现了广泛的应用潜力。文章通过系统分析高导电材料在医学领域的研究现状, 归纳了其在脑肿瘤诊断与治疗中的挑战及临床应用成果, 并在此基础上对未来的研究方向进行了展望。研究表明, 高导电材料在脑肿瘤诊断中具备重要的应用前景, 有望为该领域的诊断和治疗带来新的突破和进展。

关键词

高导电纳米材料, 脑肿瘤诊断, 柔性电极, 神经科学, 生物医学, CiteSpace

Application of Highly Conductive Nano-Materials in the Diagnosis and Treatment of Brain Tumors

Shiyan Liu¹, Minghe Pei², Yingjie Xie³, Qianqian Mi¹, Wenting Ren^{4*}

¹Department of Clinical Medical, Gansu Medical College, Pingliang Gansu

²Neurosurgery Department of Dingxi People's Hospital, Dingxi Gansu

³Department of Clinical Medical, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou Gansu

⁴School of Basic Medicine, Xi'an Jiaotong University, Xi'an Shaanxi

Received: Aug. 20th, 2024; accepted: Sep. 28th, 2024; published: Oct. 12th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 刘世彦, 裴明和, 颀盈杰, 米倩倩, 任文婷. 高导电纳米材料在脑肿瘤诊断和治疗中的应用[J]. 材料科学, 2024, 14(10): 1376-1386. DOI: 10.12677/ms.2024.1410152

Abstract

This paper reviews the latest research progress of high conductive materials in the diagnosis and treatment of brain tumors. As a common neurological disease, the diagnosis and treatment of brain tumors face many technical problems. Nanomaterials represented by graphene have shown wide application potential in the field of brain tumor diagnosis due to their excellent electrical conductivity and flexibility. In this paper, the research status of high conductive materials in the medical field is systematically analyzed, and the challenges and clinical application results in the diagnosis and treatment of brain tumors are summarized. On this basis, the future research directions are prospected. Studies have shown that high conductive materials have important application prospects in the diagnosis of brain tumors, and are expected to bring new breakthroughs and progress in the diagnosis and treatment of this field.

Keywords

Highly Conductive Nano-Materials, Brain Tumor Diagnosis, Flexible Electrode, Neuroscience, Biomedical Science, CiteSpace

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

1. 引言

近年来,越来越多的研究聚焦于癌症发生、生长和进展中细胞电信号所扮演的角色[1]。纳米材料作为一种新型的功能性材料,在生物医学领域展现出了广泛的应用前景[2]。其优良的导电性能和柔性特性使其成为了一种理想的生物医学材料,并在肿瘤和神经科学领域引起了广泛关注[3]。Warburg 效应指出:癌细胞由于其特殊的代谢过程,细胞膜表面带负电荷[4][5]。此外,根据巴斯德效应,癌细胞利用 80% 的葡萄糖仅通过糖酵解产生 ATP,这意味着相比于正常细胞,癌细胞满足能量需求的过程中将伴随大量乳酸的产生,这强化了癌细胞的侵袭能力并诱导了细胞表面负电荷的累积[1]。

脑肿瘤是一种严重影响健康的神经系统疾病,其诊断和治疗一直是临床医学领域的重要挑战之一。传统的脑肿瘤诊断方法存在着诸多限制,如诊断准确性不高、手术边界确定困难等,且受制于血脑屏障的保护,一些靶向性的药物无法达到病灶,这些因素严重制约了对脑肿瘤的早期发现和有效治疗[6]。因此,开发新的诊断技术和治疗方法对于改善脑肿瘤患者的生存率和生活质量至关重要。

在脑肿瘤诊断方面,高导电材料具有独特的优势,可以实现对脑部组织的高分辨率成像和精确治疗。通过将高导电材料结合于传统的成像技术和治疗方法,可以提高脑肿瘤诊断的准确性和治疗效果,为患者带来更好的医疗体验和治疗结果。本文将系统综述高导电材料在脑肿瘤诊断方面的最新研究进展,旨在全面了解高导电材料在脑肿瘤诊断中的应用现状和未来发展趋势。通过对相关文献和研究成果的梳理和分析,旨在为脑肿瘤诊断技术提供参考和启示,为患者提供更准确、更有效的潜在诊断和治疗方案。

2. 研究现状

纳米材料被定义为在至少一个外部维度上测量为 1~100 nm 的材料[7][8],但也有学者认为这种定义方法过于片面,对于纳米材料的定义和分类留下了太多解释空间:该种定义来源于外部维度的认识,而

除了外部维度外，纳米材料的内部结构或表面结构也可以在纳米尺度上进行调制，这进一步扩展了纳米材料的定义[9]。这意味着，即使某些材料的外部尺寸超过 100 nm，但如果其内部或表面在纳米尺度上具有特性，它们也可能被视为纳米材料[10]。

随着材料科学研究的进展，材料学领域的文献数量日益增长。在中国知网以“纳米材料 + 纳米材料应用(精确)” AND “医学(模糊)”为关键词进行模糊搜索。在中文总库中检索到文献 261 篇，而在外文总库中文献总数为 900。可见在这一领域的研究中，国外科研团队总体领先于我国。为了进一步了解我国在这一领域的研究趋势，利用 CiteSpace 对检索到的近 20 年的中文文献进行聚类分析，得到以下结果。

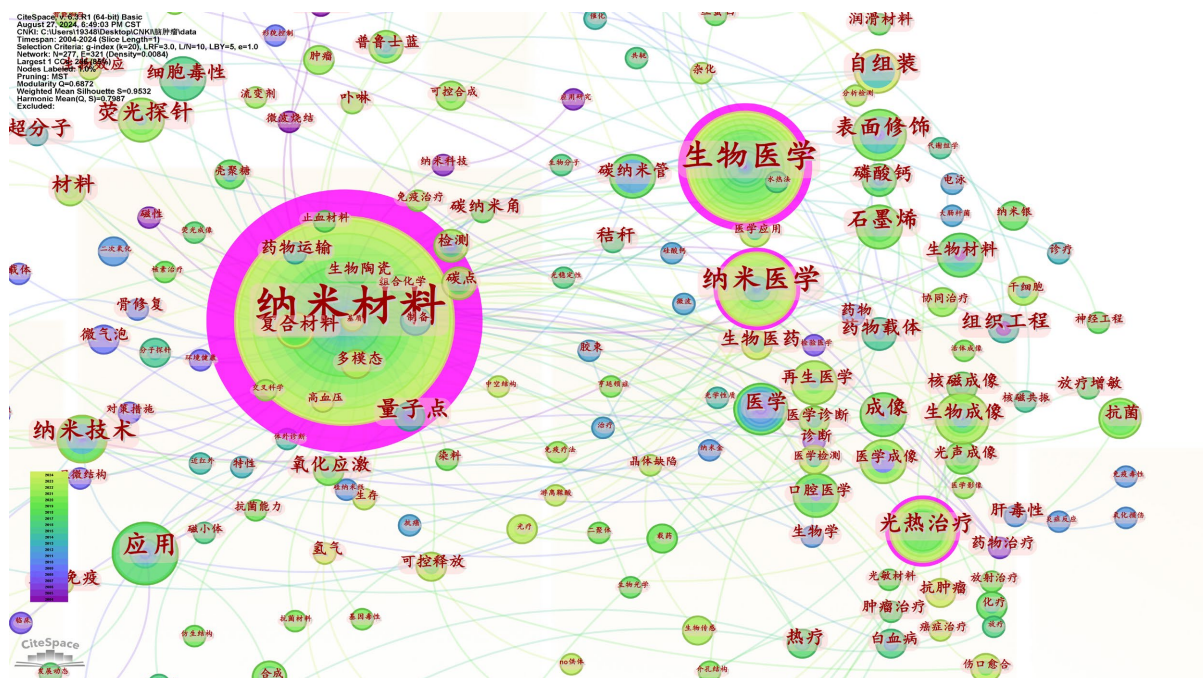


Figure 1. CiteSpace keyword co-occurrence

图 1. CiteSpace 关键词共现

将生物医学领域相关节点全部整理后，得到如图 1 所示的结果，由图可见，这一领域的研究以“生物医学”最为主要，其次即为“纳米医学”。在“纳米材料”的大背景下关于更接近临床环境的“医学”近些年才被多次提及。我国学者所开展的基于纳米材料的医学研究主要有治疗和诊断两个方面，其中基于纳米材料独特的材料学特性而开展的以成像为主的诊断手段的研究更是多种多样。可见国内医学和材料领域的学者也对纳米材料作为医学诊断的研究前景十分乐观，正因如此，这种新型材料的应用正在经历着快速发展。

通过查阅相关文献资料和分析文章共被引等方式梳理信息后发现，纳米材料之所以受到研究者越来越多的关注，与其独特的物理化学性质和可调节性密不可分，而在生物医学领域最受研究者青睐的特性主要集中于三个方面。

2.1. 超小的尺寸

由于纳米材料的尺寸通常处于 1~100 nm 的区间内，使得利用纳米材料在细胞分子层面进行干预成为可能。细胞膜骨架由磷脂双分子层构成，其上也有着孔洞和间隙作为细胞进行物质交换的通道，故理论上当材料直径足够小时，其甚至可以通过类似易化扩散的方式穿透细胞膜，这将极大提升纳米材料作

为载体的生物相容性和利用度[11]。

2.2. 大比表面积

纳米材料极小的尺寸为其提供了极大的比表面积，这使得单位体积的纳米材料可以携带更多药物。而其高生物相容性允许其能与更多的细胞等生物分子进行相互作用。配合特定性质的药物后甚至可以使两种效果相互促进。综上所述，结合两种性质各自的影响后可达到增强药物运载能力的效果[12]。

2.3. 可调的物化性质

通过对纳米材料结构和组织进行修饰和重构可以调节其光学、磁性和电学特性等物理特性，使其可作为更敏感的传感设备和基于光热手段进行治疗的物质基础。使研究不再局限于物理层面转而进入生物化学领域对纳米材料的用途进行更深层次的探讨[13]。

3. 脑肿瘤诊断面临的挑战

3.1. 早期诊断困难

如何准确地诊断早期脑肿瘤是最主要的困难。由于脑的特殊结构， γ 波频率可高达几百赫兹。相比之下，身体其他部位的电活动频率通常较低，如心电图中心跳的频率约为每分钟 60~100 次，肌电图中肌肉收缩的频率通常在几十赫兹以下[14]；脑电波形受大脑的不同功能状态和任务影响较大，如放松时出现的 α 波、警觉和认知任务时出现的 β 波、视觉信息处理时出现的 γ 波等。相比于心电图中的固有波形和肌电图中的肌肉电位信号等更加复杂[15]。且脑肿瘤在早期阶段多无明显的症状，因此往往很难在早期进行准确诊断[16]。

3.2. 定位准确性不高

脑肿瘤的定位对于手术治疗至关重要。然而，传统的影像学检查如 MRI 和 CT 在脑肿瘤的定位方面存在局限性，特别是对小肿瘤或深部肿瘤的定位，另外，即使同一类型的肿瘤，当其发生于不同部位时可能呈现不同症状[17]，增加了脑肿瘤诊断和治疗的难度。

3.3. 手术边界确定困难

手术切除是治疗脑肿瘤的主要方法之一，确定肿瘤与正常组织的边界十分关键，有实验表明与肿瘤非增强(NE)边缘的组织相比，肿瘤造影剂增强(CE)核心中包含的组织具有不同的细胞和分子组成[18]，不可否认这一发现为了解神经系统肿瘤提供了新思路，但传统的手术导航技术可能无法提供足够的准确性，导致手术边界模糊。例如胶质母细胞瘤(GBM)是中枢神经系统肿瘤中恶性最强的类型之一，当其弥漫性浸润大脑后无法通过手术完全切除。

综上所述，这些挑战影响了对脑肿瘤的准确诊断和有效治疗，因此需要不断探索和发展新的诊断技术和治疗方法，以提高脑肿瘤患者的生存率和生活质量。

4. 高导电纳米材料在脑肿瘤诊断方面的应用

4.1. 生物成像

高导电材料，如多通道电极阵列，可用于记录脑肿瘤周围的电生理活动。这些电极可以植入到脑组织中，用于监测癫痫发作、脑功能定位以及评估脑肿瘤的电生理特征[19]，这些信息有助于确定肿瘤边界、了解肿瘤对周围组织的影响，并指导手术治疗。此外，高导电材料可用于电阻抗成像技术，该技术利用

电流在组织中的传导特性来研究脑肿瘤。电极阵列或贴片电极可放置在头皮上，通过测量电流经过组织时的电阻抗变化来生成图像[20]。这种非侵入性的成像方法可以提供有关肿瘤的形状、位置和血液灌注等信息。

4.2. 生物传感器

高导电纳米材料可被用于开发高灵敏度的生物传感器，可以检测生物标志物、监测血糖水平、以及其他生理指标[21]。在神经医学的研究领域中，由于神经系统放电频率低，神经系统异常电活动的探查需要灵敏度更高、反应阈值更低的材料。因新型材料具有更优的电化学性能和生物相容性[22]，使得在电化学尤其是与蛋白质相关的生物小分子电化学检测中表现更加出色，能表现出更好的灵敏度和选择性，充分满足了神经系统疾病诊断需求，是用于构建高效、快速、灵敏检测的生物传感器的理想材料[23]。

4.3. 神经接口

高导电纳米材料在神经接口中的应用正在拓展，用于开发柔性和高效的神经调控装置。一方面，该领域因近年来国内外研究团队在“脑机接口”相关技术领域取得的突破而广为人知。其作为一项新的不依赖于常规大脑信息传输通路的交互方式，研究最初由美国政府及军方资助，作为一项极为复杂的战略性研究项目，直到近两年 Facebook、Neuralink 等科技公司不断在商用应用领域取得突破，才进入普通大众的视野[24]。另一方面，随着美国军方在该领域研究的深入，其医疗用途也愈发得到重视：譬如 2006 年启动的“革命性假肢”计划，通过对肌肉电信号的识别与模拟，能实现对肢体动作的控制，从而影响机体的物理活动[25]。该项技术还能用于神经心理疾病的治疗：譬如 2013 年启动的“基于系统神经技术新兴疗法(SUBNETS)”计划，通过记录和分析大脑活动情况并给予实时刺激以达到治疗和缓解大脑功能障碍的效果。甚至达到治疗重度抑郁、药物滥用和成瘾及创伤后应激障碍等疾病。

4.4. 组织工程与再生医学

用于制造导电性支架，支持组织工程中的细胞生长和组织再生。由于该种材料的生物相容性，使其在对各项实验环节要求都更为苛刻的神经医学领域拥有更广阔的应用前景，譬如在通过神经干细胞研究神经再生的过程中，要使其在临床环境中成功应用，必须营造一个适宜其生长的微环境。而以石墨烯为代表的一众高导电纳米材料的特殊性质完美契合了这一需求[26]。有报道记录了利用石墨烯泡沫作为体外 NSC 的新型支架的首次应用。且在此次尝试中有了预料之外的发现：即利用石墨烯设计的新型生物支架不仅可以通过上调 Ki67 表达使细胞保持活跃的增殖状态。还可以增强 NSC 对星形胶质细胞尤其是神经元的分化。此外，观察到 3D-GFs 与差异化 NSCs 的良好电耦合以实现有效的电刺激。这一尝试的成功进一步表明基于新工艺的高导电纳米材料可以为神经医学领域的相关研究提供足够强大的平台。

4.5. 功能性磁共振成像(fMRI)

基于纳米材料的物理特性，高导电材料可通过增强磁共振成像(MRI)的对比度，提升肿瘤成像的精准度。以纳米材料作为对比剂可以显著提高成像的分辨率和灵敏度[27]，已有研究记录了在活体内应用金属纳米颗粒等材料进行荧光成像和磁共振成像的尝试，用以观察活体内肿瘤的动态变化[28]。将纳米材料用作制造功能性磁共振成像(fMRI)的电极同样有助于更早期的肿瘤检测[29]。已有文献报道利用 fMRI 和颅内脑电图(iEEG)进行定位指导，在大脑皮质区特定沟回植入立体脑电图电极，并通过测量当局部神经活动引起磁场变化时的电压信号和患者的主观描述来研究脑肿瘤的功能连接和活动模式[30]。由此可见高导电材料电磁特性的引导作用配合植入电极用于监测和研究癫痫发病机制的巨大应用潜力。

最新的高导电材料在脑肿瘤诊断方面的应用方向之一是基于神经突触传递的电信号特征进行诊断。通过使用高导电材料制备的灵敏电极阵列,可以记录和分析神经突触传递过程中的微小电信号变化,从而实现对脑肿瘤的早期诊断和定量评估,通过大量基于功能性 MRI (fMRI)水平跟踪实验所得出的数值,发现了一种新的认知临床生物标志物敏感性的方法[31]。这种方法具有非侵入性、高灵敏度和高时空分辨率的优势,有望成为未来脑肿瘤诊断的重要手段。

4.6. 生物免疫治疗

纳米材料在癌症免疫治疗中也展现出良好的前景。通过调节其物理化学特性以递送至靶标并被内部和(或)外部刺激激活以调节肿瘤微环境,进而通过响应外部刺激(例如,光、磁场、超声和电场)和肿瘤微环境中的内部刺激(例如,pH值、酶、氧化还原电位和氧化应激)触发药物释放[32],从而增强免疫细胞的抗肿瘤反应。

此外,纳米材料还可以用于抗菌、抗病毒和抗炎治疗。有科研团队将具有低炎症反应的水凝胶与碳纳米管(Carbon nanotubes)进行结合后发现这一尝试有效增强了其抗炎效果且不会阻碍细胞生长[33]。在此基础上进一步研究发现了对病毒样伪狂犬病病毒(PRV)、RNA病毒具有抗病毒活性的氧化石墨烯(graphene oxide)和还原氧化石墨烯(reduced graphene oxide)[34]但其具体的抗菌作用尚不明朗,而碳量子点(Carbon quantum dots)作为一种具有荧光特性的纳米材料,其抗菌活性清晰地归因于其表面的官能团,抗菌活性机制包括 ROS 生成、细胞结构分解以及由于 DNA 结合和基因表达调节而导致的细胞质泄漏[35],其明确的作用机制和效果使得这种材料被学者极力推荐用于替代传统抗生素[12]。

5. 在脑肿瘤治疗方面的应用

5.1. 药物递送

高导电纳米材料,如石墨烯和碳纳米管,被用于精准药物递送系统,能够被设计成在特定的肿瘤微环境中释放药物,从而减少对健康细胞的影响,进而用于肿瘤治疗[36]。已有相关文献报道了一种制备功能性纳米级氧化石墨烯(NGO)的简单合成路线[37]。通过磺酸基团功能化,提高其在生理溶液中的稳定性。再通过共价结合,使其能够特异性靶向某种细胞。且表现出了更好的治疗效果。同理,通过修饰递送载体表面的功能基团可以刺激载体用于递送不同的基因:例如质粒 DNA (pDNA)、micro-RNA (miRNA)和小干扰 RNA (siRNA)作为癌症等各种疾病的基因递送载体可以提供更高的聚集性,从而提高其在体内的细胞毒性以达到更好的治疗效果[38]。由此可见这些基于石墨烯的纳米载体的混合抗癌药物的控制负载和靶向递送未来可能在生物医学中得到更为广泛应用。

通过将药物负载在纳米材料表面或内部,并结合外部电刺激或磁场控制释放,可以实现对肿瘤组织定向、可控的药物递送,提高治疗效果和减少副作用[39]。有报道记录了一项利用包裹于导电聚合物支架内的氧化石墨烯所构成的材料递送药物的探索[40]。得益于该种材料优良的导电性能,这种材料可以严格根据电压刺激的大小调节药物的释放剂量,且所释放的药物没有受到该种材料的影响,可以正常发挥药物本身的生物效果。此外在通过微小的电压变化而控制药物释放量的过程中没有毒副产物伴随释放。该项实验证明了将纳米材料作为药物递送载体的可行性。

此外,还有实验使用纳米气泡进行化学和放射疗法按需扩增细胞,并且特别提到了这种治疗方法在特定癌细胞中的应用。即利用载体颗粒在癌细胞中聚集后会在暴露于激光脉冲的条件下机械爆炸的特性,利用爆炸产生的等离子体纳米气泡破坏脂质体,从而破坏癌细胞,且爆炸机制还可喷射药物至其细胞器和局部放大 X 射线的细胞内协同作用靶向性杀死癌细胞[41]。

近年来,利用高导电材料进行神经系统疾病治疗的尝试多集中于帕金森和癫痫,包括植入到脑深部

的电极系统以调控神经活动[42]、利用超小金纳米团簇对小鼠模型进行药物精准递送和协同治疗脑肿瘤的方法[43]以及对胶质母细胞瘤的放射治疗策略和未来发展方向的讨论[44]。

5.2. 光电疗法

电疗通过将低强度的直流或交流电流施加到肿瘤组织中，利用电流对细胞的影响来达到治疗效果。研究表明，电流可以改变细胞膜的通透性，从而影响细胞的代谢和生长[45]。电场能够在细胞周围产生不同的电位差，这种电位差可以诱导细胞膜的电穿孔现象(Electroporation)。临床研究显示，在适当的电场强度下，电穿孔可以导致肿瘤细胞的死亡，同时对周围正常细胞的损伤相对较小[46][47]。然而，由于微小的电位变化难以精准控制，稍有不慎就会杀死正常细胞造成大片正常组织坏死，故实现光电疗法的难点在于对电压的精准把控。而纳米材料高敏感性的特点完美地适应了这一需求。基于微小电压刺激电疗的应用可以引发一系列生物反应，如细胞凋亡、坏死和免疫反应。这些反应有助于减缓肿瘤的生长，甚至可以促进肿瘤的消退[48]。这种尝试同样被应用于通过降低肿瘤的血流灌注来减少肿瘤细胞的营养供给，从而促进肿瘤的坏死[49]。

6. 讨论

高导电材料在脑肿瘤诊断方面展现出了巨大的潜力和广泛的应用前景。通过在脑肿瘤成像中的应用，高导电材料能够提高MRI、超声成像和光学成像等技术的成像分辨率和敏感性，实现对脑肿瘤的准确诊断和定位，特别是在多模态成像和手术导航方面，高导电材料能够为医生提供更全面、更精准的脑肿瘤信息，减少手术风险和并发症发生率。与此同时，高导电材料还具有柔性和生物相容性等优良特性，为脑肿瘤诊断和治疗带来了新的思路和方法。

高导电纳米材料在生物医学领域应用的尝试中仍然面临一些挑战，如材料的生物相容性、稳定性和成本等方面的问题，需要进一步的研究和改进：克服传统的癌症治疗方法缺乏选择性、溶解度差、生物分布不足、稳定性低和新陈代谢带来的不同的毒性等不足是研究者给予高导电纳米材料的期望[50]。虽然关于纳米材料在生物医学方向的研究已取得了不少成果，但只有少数基于纳米材料的药物应用于临床。最大的限制因素在于人们对其生物安全性的担忧，一种新材料要应用于临床，必须保证其足够的生物相容性和可控的潜在毒性，这需要一定的时间进行论证[51]。虽然现阶段所开展的研究中很大一部分研究结论都指出了纳米材料在生物医学领域的应用充满着光明的前景，但其复杂的制备工艺和较高昂的成本限制了其大规模应用，这个问题的解决可能依赖于新技术和新设备的发明[52]。要生产出成本低廉、易于生产和降低毒性方面优于传统方法生产的纳米材料，这可能需要制药企业间紧密的合作，不同制药企业合作建立学术实验团体可能是个不错的选择[53]。此外，高导电材料的应用还需要与传统的成像技术和手术导航技术相结合，形成更完善的诊断和治疗方案。因此，未来的研究应该致力于开发新型的高导电材料，提高其在脑肿瘤诊断中的性能和可靠性，并探索多模态成像和智能导航系统等新技术的应用，为脑肿瘤患者提供更准确、更有效的诊断和治疗方案。由于截至本文完成为止，该种材料尚未大量应用于临床，故国内尚未出台相关法律法规和标准，国际上也没有形成相对完善的监管措施。而随着纳米材料日益广泛应用，相关的监管政策和标准化流程亟待建立，以确保其在临床应用中的有效性和安全性[54]。相信随着研究的进一步深入这一问题应该会迎刃而解。

在上述背景下，结合神经系统疾病本身的复杂性，高导电纳米材料在脑肿瘤诊断和治疗中还面临着以下困境。

6.1. 血脑屏障

血脑屏障是防止有害物质进入大脑影响神经系统的第一道防护措施，对维持神经系统健康发挥着重

要的作用，然而这种结构在阻挡有害物质进入大脑侵害神经系统的同时也对药物和治疗剂的传递形成障碍。虽然由于高导电纳米材料体积小，在穿透细胞膜和血脑屏障方面具有潜力，但仍受限于其他因素。譬如不同类型的纳米材料在穿透血脑屏障时所表现出来的渗透能力差异较大，选用不合适的纳米材料进行递送可能使药物效果大打折扣[55] [56]。

6.2. 肿瘤异质性

由于大脑特殊的解剖结构和非同寻常的功能，使得神经系统肿瘤，尤其是胶质母细胞瘤展现出高度的异质性[57]。这导致以常规的手段对脑肿瘤进行治疗时，不同患者对相同的治疗手法表现出不同的反应。此外由于肿瘤细胞的行为难以预测，叠加治疗过程中肿瘤逐渐对治疗产生耐药性，导致治疗效果的个体差异极为明显[58]。

6.3. 复杂的肿瘤微环境

前文中提到，通过纳米材料对病变区域的微环境进行调节从而开展治疗是纳米材料在治疗方面的一个重要手段，然而大脑独特的解剖结构使得为大脑供血的血管走形颇为复杂，年龄因素和在整个治疗过程中各个区域血液流量的细微变化都将对不同区域的供氧状态产生影响，而缺氧情况有可能影响纳米材料的活性和药物释放[59]，对治疗产生负面作用[60]。

综上所述，高导电材料在脑肿瘤诊断方面具有重要的应用，但尽管高导电纳米材料在脑肿瘤的诊断和治疗中具有广阔的应用前景，但当前研究面临的限制与挑战依然显著。基于新材料结合原有手段或新方法达成治疗目的需要二者在各自的领域取得突破的前提下进行学科交叉，解决这些问题需要跨学科合作，结合材料科学、医学、工程学等领域的知识，推动纳米医学的发展。随着新纳米材料制备工艺的优化结合新兴技术，提高其在生物医药领域的相容性和安全性，以期实现更有效的脑肿瘤治疗方案。

参考文献

- [1] Brook, C. and Michael, L. (2013) Endogenous Voltage Potentials and the Microenvironment: Bioelectric Signals That Reveal, Induce and Normalize Cancer. *Journal of Clinical & Experimental Oncology*, **1**, S1-002.
- [2] Moreddu, R. (2023) Nanotechnology and Cancer Bioelectricity: Bridging the Gap between Biology and Translational Medicine. *Advanced Science*, **11**, Article 2304110. <https://doi.org/10.1002/advs.202304110>
- [3] 黄芳, 颜美, 王莉, 等. 浅析纳米材料在医疗领域的应用[J]. 广州化工, 2020, 48(15): 18-20+24.
- [4] Ni, L., Shaik, R., Xu, R., Zhang, G. and Zhe, J. (2020) A Microfluidic Sensor for Continuous, in Situ Surface Charge Measurement of Single Cells. *ACS Sensors*, **5**, 527-534. <https://doi.org/10.1021/acssensors.9b02411>
- [5] Lu, J., Tan, M. and Cai, Q. (2015) The Warburg Effect in Tumor Progression: Mitochondrial Oxidative Metabolism as an Anti-Metastasis Mechanism. *Cancer Letters*, **356**, 156-164. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2014.04.001>
- [6] Kaufmann, J.K. and Chiocca, E.A. (2014) Glioma Virus Therapies between Bench and Bedside. *Neuro-Oncology*, **16**, 334-351. <https://doi.org/10.1093/neuonc/not310>
- [7] Rizwan, M., Shoukat, A., Ayub, A., Razzaq, B. and Tahir, M.B. (2021) Types and Classification of Nanomaterials. In: Tahir, M.B., Sagir, M. Asiri, A.M., Eds., *Nanomaterials: Synthesis, Characterization, Hazards and Safety*, Elsevier, 31-54. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-823823-3.00001-x>
- [8] What is a Nanomaterial—Definition, Examples and Uses. <https://www.twi-global.com/technical-knowledge/faqs/what-is-a-nanomaterial.aspx>
- [9] Buzea, C. and Pacheco, I. (2016) Nanomaterials and Their Classification. In: Shukla, A.K., Ed., *EMR/ESR/EPR Spectroscopy for Characterization of Nanomaterials*, Springer, 3-45. https://doi.org/10.1007/978-81-322-3655-9_1
- [10] (2019) Nanomaterials Definition Matters. <https://www.nature.com/articles/s41565-019-0412-3#citeas>
- [11] Mitragotri, S., Anderson, D.G., Chen, X., Chow, E.K., Ho, D., Kabanov, A.V., et al. (2015) Accelerating the Translation of Nanomaterials in Biomedicine. *ACS Nano*, **9**, 6644-6654. <https://doi.org/10.1021/acsnano.5b03569>
- [12] Diez-Pascual, A.M. and Rahdar, A. (2022) Functional Nanomaterials in Biomedicine: Current Uses and Potential

- Applications. *ChemMedChem*, **17**, e202200142. <https://doi.org/10.1002/cmdc.202200142>
- [13] Khursheed, R., Dua, K., Vishwas, S., Gulati, M., Jha, N.K., Aldhafeeri, G.M., *et al.* (2022) Biomedical Applications of Metallic Nanoparticles in Cancer: Current Status and Future Perspectives. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **150**, Article 112951. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112951>
- [14] Niedermeyer, E. and da Silva, F.L. (2005) *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. 5th Edition, Lippincott Williams & Wilkins.
- [15] Klem, G.H., Lüders, H.O., Jasper, H.H., *et al.* (1999) The Ten-Twenty Electrode System of the International Federation. *The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology Supplement*, **52**, 3-6.
- [16] Wesseling, P. and Capper, D. (2018) WHO 2016 Classification of Gliomas. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, **44**, 139-150. <https://doi.org/10.1111/nan.12432>
- [17] Hanif, F., *et al.* (2017) Glioblastoma Multiforme: A Review of Its Epidemiology and Pathogenesis through Clinical Presentation and Treatment. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **18**, 3-9.
- [18] Gill, B.J., Pisapia, D.J., Malone, H.R., Goldstein, H., Lei, L., Sonabend, A., *et al.* (2014) MRI-localized Biopsies Reveal Subtype-Specific Differences in Molecular and Cellular Composition at the Margins of Glioblastoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **111**, 12550-12555. <https://doi.org/10.1073/pnas.1405839111>
- [19] Halpern, C.H., Samadani, U., Litt, B., Jaggi, J.L. and Baltuch, G.H. (2008) Deep Brain Stimulation for Epilepsy. *Neurotherapeutics*, **5**, 59-67. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2007.10.065>
- [20] Holder, D.S. (2005) *Electrical Impedance Tomography: Methods, History and Applications*. Institute of Physics Publishing.
- [21] 刘杨, 段小洁. 基于碳纳米材料的神经电极技术[J]. 物理化学学报, 2020, 36(12): 95-107.
- [22] Kostarelos, K. and Novoselov, K.S. (2014) Exploring the Interface of Graphene and Biology. *Science*, **344**, 261-263. <https://doi.org/10.1126/science.1246736>
- [23] 李晶, 杨晓英. 新型碳纳米材料——石墨烯及其衍生物在生物传感器中的应用[J]. 化学进展, 2013, 25(Z1): 380-396.
- [24] 高越. 美国脑机接口技术研究及应用进展[J]. 信息通信技术与政策, 2020(12): 75-80.
- [25] “新曼哈顿工程”: 下一代仿生臂[EB/OL]. <https://worldscience.cn/c/2008-05-01/601254.shtml>, 2024-10-08.
- [26] Li, N., Zhang, Q., Gao, S., Song, Q., Huang, R., Wang, L., *et al.* (2013) Three-Dimensional Graphene Foam as a Biocompatible and Conductive Scaffold for Neural Stem Cells. *Scientific Reports*, **3**, Article No. 1604. <https://doi.org/10.1038/srep01604>
- [27] Haleem, A., Javaid, M., Singh, R.P., Rab, S. and Suman, R. (2023) Applications of Nanotechnology in Medical Field: A Brief Review. *Global Health Journal*, **7**, 70-77. <https://doi.org/10.1016/j.glohj.2023.02.008>
- [28] Xia, C., Jin, X., Garalleh, H.A., Garaleh, M., Wu, Y., Hill, J.M., *et al.* (2023) Optimistic and Possible Contribution of Nanomaterial on Biomedical Applications: A Review. *Environmental Research*, **218**, Article 114921. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.114921>
- [29] Logothetis, N.K. (2008) What We Can Do and What We Cannot Do with fMRI. *Nature*, **453**, 869-878. <https://doi.org/10.1038/nature06976>
- [30] Mégevand, P., Groppe, D.M., Goldfinger, M.S., Hwang, S.T., Kingsley, P.B., Davidesco, I., *et al.* (2014) Seeing Scenes: Topographic Visual Hallucinations Evoked by Direct Electrical Stimulation of the Parahippocampal Place Area. *The Journal of Neuroscience*, **34**, 5399-5405. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.5202-13.2014>
- [31] Chang, C., Leopold, D.A., Schölvinck, M.L., Mandelkow, H., Picchioni, D., Liu, X., *et al.* (2016) Tracking Brain Arousal Fluctuations with Fmri. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **113**, 4518-4523. <https://doi.org/10.1073/pnas.1520613113>
- [32] Park, D., Cho, Y., Goh, S. and Choi, Y. (2014) Hyaluronic Acid-Polypyrrole Nanoparticles as pH-Responsive Theranostics. *Chemical Communications*, **50**, 15014-15017. <https://doi.org/10.1039/c4cc06349j>
- [33] Ahadian, S., *et al.* (2016) Hybrid Hydrogel-Aligned Carbon Nanotube Scaffolds to Enhance Cardiac Differentiation of Embryoid Bodies-Web of Science Core Collection. <https://webofscience.clarivate.cn/wos/woscc/full-record/WOS:000370086100012>
- [34] Du, X., Xiao, R., Fu, H., Yuan, Z., Zhang, W., Yin, L., *et al.* (2019) Hypericin-Loaded Graphene Oxide Protects Ducks against a Novel Duck Reovirus. *Materials Science and Engineering: C*, **105**, Article 110052. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110052>
- [35] Varghese, M. and Balachandran, M. (2021) Antibacterial Efficiency of Carbon Dots against Gram-Positive and Gram-

- Negative Bacteria: A Review. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, **9**, Article 106821. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2021.106821>
- [36] Lira-Díaz, E., Cruz-Márquez, R., González-Pedroza, M.G., Gonzalez-Perez, O., Morales-Luckie, R.A. and Acevedo-Fernández, J.J. (2024) Silver Nanoparticles Based on *Annona muricata* Peel Reduce Cell Viability in Medulloblastoma and Neuroblastoma Cell Lines. *Journal of Nanotechnology*. <https://doi.org/10.1155/2024/2263514>
- [37] Xie, L., Wang, G., Zhou, H., Zhang, F., Guo, Z., Liu, C., *et al.* (2016) Functional Long Circulating Single Walled Carbon Nanotubes for Fluorescent/Photoacoustic Imaging-Guided Enhanced Phototherapy. *Biomaterials*, **103**, 219-228. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.06.058>
- [38] Zhang, L., Xia, J., Zhao, Q., Liu, L. and Zhang, Z. (2010) Functional Graphene Oxide as a Nanocarrier for Controlled Loading and Targeted Delivery of Mixed Anticancer Drugs. *Small*, **6**, 537-544. <https://doi.org/10.1002/sml.200901680>
- [39] Mieszawska, A.J., Kim, Y., Gianella, A., van Rooy, I., Priem, B., Labarre, M.P., *et al.* (2013) Synthesis of Polymer-lipid Nanoparticles for Image-Guided Delivery of Dual Modality Therapy. *Bioconjugate Chemistry*, **24**, 1429-1434. <https://doi.org/10.1021/bc400166j>
- [40] Weaver, C.L., LaRosa, J.M., Luo, X. and Cui, X.T. (2014) Electrically Controlled Drug Delivery from Graphene Oxide Nanocomposite Films. *ACS Nano*, **8**, 1834-1843. <https://doi.org/10.1021/nn406223c>
- [41] Lukianova-Hleb, E.Y., Ren, X., Sawant, R.R., Wu, X., Torchilin, V.P. and Lapotko, D.O. (2014) On-Demand Intracellular Amplification of Chemoradiation with Cancer-Specific Plasmonic Nanobubbles. *Nature Medicine*, **20**, 778-784. <https://doi.org/10.1038/nm.3484>
- [42] Okun, M.S. and Tagliati, M. (2006) Deep Brain Stimulation Therapy in the Management of Parkinson's Disease. *Expert Review of Neurotherapeutics*, **6**, 169-180.
- [43] Liu, T., Zhou, Y., Zhang, R., Chen, Z., Xiao, Z., Gong, Y., Zhang, X. and Li, J. (2021) Ultrasmall Gold Nanoclusters for Precise Drug Delivery and Synergistic Therapy of Brain Tumors. *Advanced Functional Materials*, **31**, Article 2100074.
- [44] Dhawan, S. and Patel, R.R. (2021) Radiotherapy for Glioblastoma: Current Concepts and Future Directions. *Journal of Neuro-Oncology*, **151**, 171-185.
- [45] Ciria, H.M.C., *et al.* (2013) Antitumor Effects of Electrochemical Treatment. *Chinese Journal of Cancer Research*, **25**, 223-234.
- [46] Jenkins, E.P.W., Finch, A., Gerigk, M., Triantis, I.F., Watts, C. and Malliaras, G.G. (2021) Electrotherapies for Glioblastoma. *Advanced Science*, **8**, e2100978. <https://doi.org/10.1002/advs.202100978>
- [47] Gong, X., Chen, Z., Hu, J.J. and Liu, C. (2022) Advances of Electroporation-Related Therapies and the Synergy with Immunotherapy in Cancer Treatment. *Vaccines*, **10**, Article 1942. <https://doi.org/10.3390/vaccines10111942>
- [48] Sprugnoli, G., Monti, L., Lippa, L., Neri, F., Mencarelli, L., Ruffini, G., *et al.* (2019) Reduction of Intratumoral Brain Perfusion by Noninvasive Transcranial Electrical Stimulation. *Science Advances*, **5**, eaau9309. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aau9309>
- [49] Transcranial Electrical Stimulation Potential Treatment for Brain Tumours. <https://www.medicaldevice-network.com/news/transcranial-electrical-stimulation-brain-tumour/>
- [50] Singh, R., Sharma, A., Saji, J., Umaphathi, A., Kumar, S. and Daima, H.K. (2022) Smart Nanomaterials for Cancer Diagnosis and Treatment. *Nano Convergence*, **9**, Article No. 21. <https://doi.org/10.1186/s40580-022-00313-x>
- [51] Cheng, Z., Li, M., Dey, R. and Chen, Y. (2021) Nanomaterials for Cancer Therapy: Current Progress and Perspectives. *Journal of Hematology & Oncology*, **14**, Article No. 85. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01096-0>
- [52] Yu, Z., Gao, L., Chen, K., Zhang, W., Zhang, Q., Li, Q., *et al.* (2021) Nanoparticles: A New Approach to Upgrade Cancer Diagnosis and Treatment. *Nanoscale Research Letters*, **16**, Article No. 88. <https://doi.org/10.1186/s11671-021-03489-z>
- [53] Kashyap, B.K., Singh, V.V., Solanki, M.K., Kumar, A., Ruokolainen, J. and Kesari, K.K. (2023) Smart Nanomaterials in Cancer Theranostics: Challenges and Opportunities. *ACS Omega*, **8**, 14290-14320. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c07840>
- [54] Caffò, M., Curcio, A., Rajiv, K., Caruso, G., Venza, M. and Germanò, A. (2023) Potential Role of Carbon Nanomaterials in the Treatment of Malignant Brain Gliomas. *Cancers*, **15**, Article 2575. <https://doi.org/10.3390/cancers15092575>
- [55] Ale, Y. and Nainwal, N. (2023) Progress and Challenges in the Diagnosis and Treatment of Brain Cancer Using Nanotechnology. *Molecular Pharmaceutics*, **20**, 4893-4921. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.3c00554>
- [56] Zottel, A., Videtič Paska, A. and Jovčevska, I. (2019) Nanotechnology Meets Oncology: Nanomaterials in Brain Cancer Research, Diagnosis and Therapy. *Materials*, **12**, Article 1588. <https://doi.org/10.3390/ma12101588>
- [57] Gusmão, L.A., Matsuo, F.S., Barbosa, H.F.G. and Tedesco, A.C. (2022) Advances in Nano-Based Materials for Glioblastoma Multiforme Diagnosis: A Mini-Review. *Frontiers in Nanotechnology*, **4**, Article 836802. <https://doi.org/10.3389/fnano.2022.836802>

- [58] Yu, S., Chen, L., Xu, H., Long, S., Jiang, J., Wei, W., *et al.* (2022) Application of Nanomaterials in Diagnosis and Treatment of Glioblastoma. *Frontiers in Chemistry*, **10**, Article 1063152. <https://doi.org/10.3389/fchem.2022.1063152>
- [59] Waris, A., Ali, A., Khan, A.U., Asim, M., Zamel, D., Fatima, K., *et al.* (2022) Applications of Various Types of Nanomaterials for the Treatment of Neurological Disorders. *Nanomaterials*, **12**, Article 2140. <https://doi.org/10.3390/nano12132140>
- [60] Neganova, M.E., Aleksandrova, Y.R., Sukocheva, O.A. and Klochkov, S.G. (2022) Benefits and Limitations of Nanomedicine Treatment of Brain Cancers and Age-Dependent Neurodegenerative Disorders. *Seminars in Cancer Biology*, **86**, 805-833. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2022.06.011>