

**Figure 2.6** The total amount of Pt (A), DNA platination (B) in A549R cells. Cells were treated with different formulation at 100 μM of cisplatin or equivalents. \*P < 0.05, \*\*P < 0.01.

进而，我们通过体外的细胞摄取，DNA结合以及DNA双链断裂损伤等方面验证CLAN体系克服耐药的能力。首先，我们通过ICP-MS检测不同正电性键合顺铂前药纳米颗粒被细胞摄取以及与胞内DNA结合的程度。将Cisplatin、CLAN-0%、CLAN-1%和CLAN-3%与A549R细胞共同培养6 h，ICP-MS检测细胞内铂类药物结果如Figure 2.6A所示，不同组别培养相同的时间，纳米颗粒的细胞摄取量比顺铂有大幅增加，CLAN-1%、CLAN-3%分别为CDDP的10倍和12倍，同时是CLAN-0%组的2-3倍，可见阳离子纳米颗粒具有优于游离药物和表面负电性纳米颗粒进入细胞的能力；为了进一步研究携载四价铂键合前药的正电性纳米颗粒进入细胞后能否释放出具有活性的药物，进而与DNA结合发挥效应，我们将不同实验组与A549R细胞共同培养，通过ICP-MS定量检测培养10 h后细胞内DNA-Pt复合物的含量，分析结果（Figure 2.6B）发现相对于Cisplatin和CLAN-0%，CLAN-1%、CLAN-3%仍然有6-8倍的差异，这种阳离子纳米颗粒的优势可能是由于阳离子促进内涵体逃逸所引起。