

# 磁性药物纳米粒与肿瘤介入治疗

林根来 (综述) 王小林 (审校)

(复旦大学附属中山医院放射科 上海 200032)

早在上世纪 40 年代,细胞毒性药物已广泛应用于癌症的化疗,这些药物对癌细胞和人体健康细胞的非特异性,使它在杀伤癌细胞的同时,产生全身严重的毒副作用。脂质体、毫微粒、微球和脂质微球等靶向释药系统的发展,改变了药物在肿瘤组织与非肿瘤组织的分布,使体内蓄积毒性降低,但仍不能避免被网状内皮系统的巨噬细胞所吞噬。纳米粒(nanoparticles, NP)也称毫微粒,即纳米球(nanospheres)与纳米囊(nanocapsules)统称,是一种固态胶体颗粒型药物载体,粒径大小介于 10~1 000 nm。是纳米科技在医学领域发展的结果(所谓“纳米科技”是在 0.1~100 纳米的尺度上,研究和利用原子和分子的结构、特征及相互作用的高新科学技术<sup>[1]</sup>)。抗癌药物磁性纳米粒是近年来研究的一种新型靶向给药系统,它的靶向作用机制与上述载体不同,是药物和适当的磁活性成分配制在药物稳定系统中,在足够强的外磁场作用下通过动脉注入到滋养肿瘤组织,逐渐地把载体定向于靶位,使其所含药物得以定位释放,集中在病变部位发挥作用从而达到高效、速效、低毒的新型制剂。纳米粒是医学领域一个新的研究热点,其研究将推动载体给药系统的进一步发展,具有重要的科学和应用价值。本文拟就磁性药物纳米粒的结构、性质尤其在肿瘤介入治疗等方面主要研究进展概括综述如下。

**磁性药物纳米粒组成和要求** 磁性药物纳米粒主要由磁性材料、高分子骨架材料和抗癌药物三部分组成<sup>[2]</sup>。第一部分为骨架材料,它需具有一定通透性以便于药物释出,且对人体无毒性。在人体组织内能被逐渐溶解或消化吸收,同时把包裹的抗癌药物逐渐放出。该材料可以分为氨基酸聚合物类、聚多糖类以及其他类。氨基酸聚合物类又可分为天然的(如白蛋白、明胶、球蛋白、酶类)和合成的(如各种多肽)。聚多糖类骨架材料有淀粉、葡聚糖、聚甲壳糖、阿拉伯胶等。其他聚合物骨架材料还有乙基纤维素、聚乙烯醇、硅酮等。其中白蛋白最常用。白蛋白无毒,是由众多氨基酸所组成的高分子化合物,它具有两性电离性质,能与不同性质的药物通过不同方式结合,蛋白质分子的氨基酸之间都以肽键相连接,并扭曲成蜂窝状,具有无数的网状空隙,给镶嵌携带药物创造了有利的空间条件。同时白蛋白又是生物易降解物质,因此是制备磁性药物纳米粒的理想材料。第二部分为磁性材料。磁材的粒径越小越好,一般直径在 10~30 nm;要求具有非常良好的磁效应和灵敏度,在外加磁场的感应下能定向移动和集中,并能固定在肿瘤部位。通常可应用的磁性物质有纯铁粉、羰基铁、磁铁矿、正铁酸盐、铁钴合金等。其中 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 因粒子直径小、灵敏度高、毒性低、性质稳定、原材料

易得而广被采用。一般对人体不产生毒副作用,整个疗程所用的载体含铁量不超过贫血病人的常规补铁总量,除部分被人体利用外,其余的磁性粒子能通过皮肤、胆汁、肾脏等安全排出体外。第三部分为药物。磁性纳米粒所包裹的药物应具备以下特性:① 药物有一定的水溶性;② 不与磁性材料和骨架材料起化学反应;③ 临床上经常使用,价格适中。现在已制备的磁性化疗药物微粒的药物有盐酸阿霉素、氟尿嘧啶和平阳霉素等。其中盐酸阿霉素因抗癌谱广,但临床效果受慢性的、不可逆的心脏毒性所限制而常被选为磁性纳米粒的抗癌药物<sup>[3]</sup>。

**磁性药物纳米粒的制备** 国内外报道的制备微球的方法很多,有加热固化法、喷雾干燥法、界面缩聚法、静电沉积法、辐射化学法等,但适于制备磁性载体的方法不多。因为磁性材料的结晶不规则,抗癌药物经不起高温和光线的冲击,而且要保持光滑的球形,以确保在血管中具有最小的阻力和良好的流动性。磁性生物高分子微球一般是通过包埋法制备,它主要是将磁性粒子分散于生物大分子的溶液中,通过雾化、絮凝、沉积、蒸发等手段得到磁性微球。Dekker 将磁性粒子悬浮于聚乙烯亚胺(PEI)溶液中,通过过滤,干燥处理得到外包 PEI 的磁性微球;Cuyper 等用磷脂处理纳米级的磁性粒子,制得磁性脂质体微球;Gupta 等用牛血清清蛋白和棉籽油对磁性粒子进行处理,得到外包牛血清清蛋白的磁性微球;Hasegama 等利用葡聚糖制得了葡聚糖磁性微球。最近 Gallardo 用阴离子催化聚合法制成聚乙二醇基丙烯酸酯磁性纳米粒<sup>[4]</sup>,Gomez 以及复旦大学的 Li 等报道用双乳剂技术(double-emulsion technique)<sup>[5,6]</sup>,Avivi 等报道的高强度超声乳化法<sup>[7]</sup>制备磁性纳米粒。

**磁性药物纳米粒性质** 磁性纳米粒制剂首先应该具有一般纳米粒应具备的性质<sup>[8]</sup>:① 有较高的载药量,如 >30%;② 具有较高的包封率,如 >80%;③ 有适宜的制备及提纯方法;④ 载体材料可生物降解,毒性较低或没有毒性;⑤ 具有适当的粒径与粒形;⑥ 具有较长的体内循环时间<sup>[9]</sup>。另外它还具有以下性质:① 可以更有效地减少网状内皮系统(reticuloendothelial system RES)的吞噬;② 对于体外磁场有相应的磁响应性;③ 与常规剂量相比可以减少用药剂量,磁性纳米粒可以提高靶区药物浓度,减少血循环中的药物分布<sup>[10]</sup>。张阳德等的研究也表明以磁性纳米粒形式给药要比游离药物的形式给药剂量要低 40~100 倍<sup>[11]</sup>;④ 磁性药物纳米粒有缓释性能更优良,特别是降低了对肝、脾、肾等造血和排泄系统的损害,可能相应地耐受较高的药物剂量;⑤ 加速产生药效,提高疗效。Gupta, Widder 等的实验证实,纳米粒

在给药后 10 分钟即被内皮细胞吞噬,到 30 分钟便可在血管外间隙见到,到 24 h 大部分纳米粒已被肿瘤细胞吞噬;⑥ 磁性药物纳米粒对靶器官的动脉栓塞作用;⑦ 实体瘤细胞和其中的巨噬细胞摄取的磁性纳米粒足以在 MR 上显像<sup>[12]</sup>,另外发现摄取量与肿瘤细胞分化等级相关。因而有可能作为实体瘤的现象剂,便于随访观察;⑧ 克服肿瘤细胞的耐药性<sup>[13]</sup>。

在肿瘤介入治疗中的应用 化疗栓塞术已广泛应用于临床,栓塞剂是影响治疗效果的重要因素。理想的栓塞应是永久性末梢栓塞,阻止侧支循环形成,这要求栓塞剂颗粒足以顺利进入并滞留于末梢血管床而不再通过各种正常或/和异常通路进入静脉循环引起栓塞失败或异位栓塞。

近年来,微球类栓塞剂越来越受到青睐,但微球直径都限制在 50  $\mu\text{m}$  以上,为防止栓塞物经动静脉吻合支直接进入静脉系统。正常肝脏的终末小动脉的内径为 20~50  $\mu\text{m}$ ,肝窦为 7~15  $\mu\text{m}$ ,毛细血管宽 1~8  $\mu\text{m}$ <sup>[14]</sup>,因此在栓塞末梢血管方面存在一定的局限性。另外在不少肝、肾肿瘤,因有动静脉瘘不能使用微球。如何解决微球能顺利进入靶部位末梢血管,又能滞留于靶部位不被血流冲刷走,磁性药物纳米粒为这一问题的解决带来了希望。

随着纳米科技的发展,目前实验室使用的磁性物质 Fe 或  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  粒径均在 25 nm 左右,所制备的磁性药物纳米粒直径能小达 100 nm,加上纳米粒特异性能,使它在肿瘤介入治疗中的应用有喜人的前景。磁场加磁性药物纳米粒至少从四个方面发挥抗肿瘤作用(1) 栓塞更精确、彻底。由于纳米粒在磁场的作用下被磁化而相互聚集,沿血管纵向排列形成短圆柱链,引起肿瘤组织的血管栓塞,造成肿瘤组织的缺血、缺氧和化疗药物敏感性增加。而在非磁区,纳米粒的直径比毛细血管或肝窦的直径小,呈单个分散存在,一般不会造成栓塞,对非磁区组织血流影响不大。这对于在肝肿瘤 TACE 中保护正常肝脏的功能意义重大。(2) 部分未发生聚集的纳米粒迅速越过靶组织内皮细胞,将所包含的化疗药物在细胞和/或亚细胞水平释放。使抗癌药更容易达到肿瘤细胞,发挥抗癌作用,有学者称之为“二级药物靶向性”。(3) 由于纳米粒良好的磁靶向性,加之肿瘤组织与正常组织结构上的差别<sup>[15]</sup>(由于肿瘤细胞有较强的吞噬能力,肿瘤组织血管的通透性也较大),纳米粒选择性地聚集于肿瘤组织,提高了肿瘤组织的化疗药物水平。在 Widder, Walker 等的研究中,磁性药物纳米粒对浅表部位的肿瘤抑瘤效果明显,最近国内龚连生将它应用于肝脏肿瘤模型,结果显示磁性药物纳米粒对移植性肝癌有较好的疗效<sup>[16]</sup>。(4) 现代生物磁学的研究进展显示,磁场也具有抑制恶性肿瘤生长的作用<sup>[17,18]</sup>,多数学者认为,磁场可使 S 期细胞增多,并阻断于 G2 期,从而使 M 期细胞减少,干扰细胞分裂,使 DNA 合成降低,从而达到抑瘤效果。近来研究表明,磁场诱导与化疗药物相结合的磁化疗比单用化疗药物具有更强的杀伤恶性肿瘤细胞作用,磁场改变细胞生物膜的电场和离子流的活动从而影响生物膜特性,导致细胞膜对抗癌药物的通透性增加,增强了化疗药物的细胞毒作用。两者联合应用可发挥协同的抗肿瘤作用。

除化疗栓塞外,磁性药物纳米粒还能被用来对肿瘤进行热疗和基因治疗。超顺磁性纳米粒处于快速的交变磁场中时,由于磁滞效应(magnetic hysteresis effects)而产生热量。Jones<sup>[19]</sup>等将磁性纳米粒从血管内灌注至动物肿瘤血管,外加快速交变磁场。结果发现活体中很容易达到 42  $^{\circ}\text{C}$  肿瘤坏死阈值。Ito 等的动物实验也观察到热疗的明显抑瘤效果<sup>[20]</sup>。他们还将磁性纳米粒热疗与基因治疗相结合(TNF- $\alpha$ )利用交变磁场在磁性纳米粒上产生的热量借助压力诱导增强子 153 来启动基因表达。结果发现肿瘤细胞大片坏死,而且实验区的 TNF- $\alpha$  基因表达比对照区增加 3 倍。在热量不足以导致瘤细胞坏死肿瘤边缘也有 TNF- $\alpha$  基因表达。该联合疗法能有效控制裸鼠肿瘤生长 30 d 以上,显示出强大抗癌潜力。

问题与展望 化疗药物纳米粒用于恶性肿瘤供血动脉栓塞,同时缓慢释放抗肿瘤药物,达到局部化疗和末梢动脉栓塞的双重作用。就化疗药物种类而言,应根据肿瘤对化疗药物的敏感性不同进行选择。就微体的基质来说,作为末梢性栓塞材料,哪一种基质的微体好尚无明确定论,但不可降解性微体不能作为近端栓塞材料用于肿瘤介入治疗,否则动脉通路阻塞不利于后续治疗,且易产生肝外侧支循环。在微体大小方面,微体过大一方面难以注射,容易阻塞导管,另一方面较大动脉支栓塞后容易导致侧支循环形成。然而纳米粒并非越小越好。Mitra 等研究发现直径 100+/-10 nm 的纳米粒在大部分实体瘤中有最佳的渗透性和滞留率效应<sup>[3]</sup>(enhanced permeability and retention effect, EPR)。化疗药物纳米粒用于恶性肿瘤化疗栓塞处于动物实验研究阶段,尚未见临床应用报道。另外,磁性微球栓塞和外加磁场的强度、磁极距靶器官的距离、磁纳米粒的磁响应大小、体外磁场的精确立体定位、磁铁微粉的代谢等,都需要进一步的深入研究。最近 Burger 等突破了磁性药物纳米粒化疗药仅限于水溶性的限制,成功地将化疗药顺铂制成纳米粒<sup>[21]</sup>。随着研究的不断深入,医学、电磁学、药剂学和生物学不断发展与联合,磁性药物纳米粒将给肿瘤的介入治疗带来光明前景。

【关键词】 磁性纳米粒; 肿瘤; 介入放射

【中国图书馆分类法分类号】 R 875

## 参 考 文 献

- 1 Robert F. Atom-Scale Research Gets Real. *Science* 2000 290(5496):1524
- 2 Cosma-Cachita D, Bica D, Tarca A, et al. Magnetoliposomes obtained from lecithin and  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  nanoparticles. *Rom J Physiol* 1999, 36(3-4): 233
- 3 Mitra S, Gaur U, Ghosh PC, et al. Tumour targeted delivery of encapsulated dextran-doxorubicin conjugate using chitosan nanoparticles as carrier. *J Control Release* 2001, 74(1-3): 317
- 4 Gallardo V, Gomez-Lopera SA, Plaza RC, et al. Synthesis and characterization of poly(ethyl-2-cyanoacrylate) nanoparticles with a magnetic core. *J Control Release* 2001, 77(3): 309
- 5 Gomez-Lopera SA, Plaza RC, Delgado AV. Synthesis and Characterization of Spherical Magnetite/Biodegradable Polymer Composite Particles. *J*

- Colloid Interface Sci* 2001, 240(1):40
- 6 Li Y, Pei Y, Zhang X, et al. PEGylated PLGA nanoparticles as protein carriers: synthesis, preparation and biodistribution in rats. *J Control Release* 2001, 71(2):203
  - 7 Avivi S, Felner I, Novik I, et al. The preparation of magnetic proteinaceous microspheres using the sonochemical method. *Biochim Biophys Acta* 2001, 1527(3):123
  - 8 Gref R, Minamitake Y, Peracchia MT, et al. Biodegradable long-circulating polymeric nano-spheres. *Science* 1994, 263(5153):1600
  - 9 Gaur U, Sahoo SK, De TK, et al. Biodistribution of fluoresceinated dextran using novel nanoparticles evading reticuloendothelial system. *Int J Pharm* 2000, 202(1-2):1
  - 10 SK, Ciccotto SL, Gallo JM. Distribution of small magnetic particles in brain tumor-bearing rats. *J Neurooncol* 1999, 41(2):99
  - 11 龚连生, 张阳德, 周少波. 白蛋白阿霉素磁纳米粒在大鼠体内的生物分布. *中国现代医学杂志* 2001, 11(3):8
  - 12 Moore A, Marecos E, Bogdanov A, et al. Tumoral distribution of long-circulating dextran-coated iron oxide nanoparticles in a rodent model. *Radiology* 2000, 214(2):568
  - 13 Soma-C-E, Dubernet C, Barratt G, et al. Ability of doxorubicin-loaded nanoparticles to overcome multidrug resistance of tumor cells after their capture by macrophages. *Pharm-Res* 1999, 16(11):1710
  - 14 田牛, 刘育英, 李向红, 等著. 肝微循环的特点及疾病时的改变. 微循环的临床与基础第1版. 北京: 原子能出版社, 1996:99
  - 15 Dass CR, Su T. Particle-mediated intravascular delivery of oligonucleotides to tumors: associated biology and lessons from gene therapy. *Drug Deliv* 2001, 8(4):191
  - 16 龚连生, 张阳德, 周少波. 磁性化疗纳米粒治疗大鼠移植性肝癌. *中国现代医学杂志* 2001, 11(3):14
  - 17 Fltzsimmons RJ, Ryaby JT, Mohen S, et al. Combined magnetic fields increase insulin-like growth factor-2 TE-85 human osteosarcoma bone cell cultures. *Endocrinology* 1995, 136:3100
  - 18 周万松, 肖红雨. 磁场对癌肉瘤影响的研究与展望. *中华理疗杂志* 1996, 19:114
  - 19 Jones SK, Winter JG. Experimental examination of a targeted hyperthermia system using inductively heated ferromagnetic microspheres in rabbit kidney. *Phys Med Biol* 2001 Feb, 46(2):385
  - 20 Ito A, Shinkai M, Honda H, Kobayashi T. Heat-inducible TNF-alpha gene therapy combined with hyperthermia using magnetic nanoparticles as a novel tumor-targeted therapy. *Cancer Gene Ther* 2001, 8(9):649
  - 21 Burger KN, Staffhorst RW, Velinova MJ, et al. Nanocapsules: lipid-coated aggregates of cisplatin with high cytotoxicity. *Nat Med* 2002, 8(1):81

(收稿日期: 2002-02-12; 编辑: 沈玲)

## 腹腔镜辅助下腹壁小切口肌壁间子宫肌瘤切除术 与开腹手术的对比研究(摘要)

林金芳

(复旦大学附属妇产科医院 上海 200032)

**目的** 评估采用腹腔镜辅助下腹壁小切口行肌壁间子宫肌瘤切除术(LAM)的可行性和安全性。**方法** 对37例肌壁间子宫肌瘤患者采用LAM,肌瘤直径均 $>5\text{ cm}$ , $<9\text{ cm}$ ;其中2例肌瘤深达宫腔(肌瘤深入宫腔均 $<50\%$ )。选择同期作开腹手术的35例子宫肌瘤患者作对照组。所有LAM在腹腔镜辅助下完成。一半肌瘤剥离后扩大腹壁正中辅助穿刺点切口至 $4\sim 5\text{ cm}$ 长,在腹壁切口外完成整个肌瘤剥离术及子宫创面的缝合。临床观察指标包括手术时间,术中出血量,术中和术后并发症及术后恢复时间(起床及排气时间),并与同等条件同期开腹行肌瘤切除术者相比较。**结果** LAM组手术所需时间为 $(101\pm 56)\text{ min}$ ,与对照组手术所需时间 $(89\pm 38)\text{ min}$ 比较,差异无显著意义( $P>0.05$ )。术中出血量(中位数)LAM组为 $50\text{ mL}$ ,对照为 $80\text{ mL}$ ,两者比较 $P<0.05$ 。LAM组术后病率 $2.7\%$ ( $1/37$ )对照组为 $63\%$ ( $22/35$ )两组比较 $P<0.001$ ;术后起床及排气时间LAM组明显早于对照组, $P<0.001$ 。LAM组术中术后无一例出现并发症。11例不孕症行LAM 1年后有8例妊娠,妊娠进展顺利直至孕 $37\sim 38$ 周剖宫产。**结论** LAM是一种安全可行的技术,该技术提供了一种易于操作及损伤最小的切除子宫肌壁间肌瘤的技术,它保留了腹腔镜手术的优点,又使子宫重建能达到进腹手术标准和术后安全妊娠的疗效。

[全文刊登于中华医学杂志 2002, 82(13):383]