

## ·临床放射医学·

# 磁性纳米氧化铁粒子在肿瘤影像及治疗中的应用及进展

席芬 武兆忠

【摘要】磁性纳米氧化铁粒子是指直径在纳米范围的氧化铁粒子,具有化学性质稳定、血液滞留时间长、低毒性、顺磁性、生物可降解性等特点,可通过静电作用或化学作用耦联多肽、单克隆抗体、化疗药物、基因片段等靶肿瘤功能分子,因而在肿瘤影像、治疗、研究中有着广泛的应用。该文对近年来磁性纳米氧化铁粒子在肿瘤影像及治疗中的应用及进展进行了评述。

【关键词】肿瘤;磁共振成像;磁性纳米氧化铁

## Application and progression of magnetic iron oxide nanoparticles for tumor imaging and therapy

XI Fen, WU Zhao-zhong.

(Department of Nuclear Medicine, The Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College, Guangzhou 510260, China)

【Abstract】Magnetic iron oxide nanoparticles are iron oxide particles of nanometer diameter with the characters of steady chemical property, long blood retention time, low toxicity, paramagnetism and biodegradability. Due to the cross-linking to tumor-targeting ligands through electrostatic interaction or chemical coupling such as peptides, monoclonal antibodies, chemotherapeutic drugs, gene segments. They are widely used for clinical oncology imaging, therapy and investigation. This article focuses on the applications and recent developments of magnetic iron oxide nanoparticles for tumor imaging and therapy.

【Key words】Neoplasms; Magnetic resonance imaging; Magnetic iron oxide

过去的数十年中,尽管肿瘤分子生物学,肿瘤生物学标记,传统外科治疗、放化疗等都有了很大发展,但仍迫切需要有新的肿瘤探测方法、肿瘤特殊标志物及个性化的肿瘤治疗方案来提高肿瘤患者的生存率。多功能纳米粒子技术的发展为提高肿瘤MRI诊断率和肿瘤靶向治疗提供了新的途径。磁性纳米氧化铁不仅可以提供敏感性高、特异性强的肿瘤影像信息,还可以选择性地抗肿瘤药物运送到肿瘤组织。磁性纳米氧化铁比造影剂钆-二亚乙基三胺五乙酸有更强的弛豫率,可以通过改变纳米粒子大小及表面修饰控制其磁特性。相比于传统的肿瘤化疗,纳米粒靶向给药可以极大地提高药物的利用效率,降低非靶组织的药量。更重要的是,磁性纳米氧化铁在血液中滞留时间长、可生物降解、毒性低。

## 1 磁性纳米氧化铁在肿瘤成像中的应用

### 1.1 MRI 靶探针

20世纪80年代末,国外开始研究超顺磁性纳米氧化铁(superparamagnetic iron oxide, SPIO)造影剂,20世纪90年代将其应用于临床,最早用于肝脏肿瘤成像诊断,国内亦有这方面的临床研究<sup>[1-2]</sup>。

靶向性配体(抗体或抗体片段、多肽、小分子多肽类似物、适体等)可直接耦联葡聚糖或聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)等包被的磁性纳米氧化铁粒子,构建MRI分子探针,用于各种肿瘤组织的特异性成像,早期检测可以直观了解疾病的发展过程。肿瘤MRI中常用的各种纳米氧化铁靶探针如表1所示。

磁性纳米氧化铁单克隆抗体复合物的效能已被证实,但这些研究中的抗体分子都非常大,与纳米氧化铁的结合效率并不理想;抗体的巨大分子也不允许复合物通过血管弥散到肿瘤细胞;此外,抗体

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2010.03.017

基金项目:国家自然科学基金(30470516)

作者单位:510260,广州医学院第二附属医院核医学科

通信作者:武兆忠(E-mail: wu\_zhaozhong@126.com)

表1 肿瘤MRI中常用的纳米氧化铁靶探针

纳米氧化铁类型	靶配基	靶	肿瘤	实验方式	参考文献
氨基交联纳米氧化铁	人工合成多肽	低糖基化黏蛋白1抗原	乳腺癌、结肠癌、肺癌、胰腺癌、	荷瘤鼠	[3]
SPIO	叶酸	叶酸受体	人宫颈癌	体外	[4]
SPIO	黄体生成素释放激素	黄体生成素释放激素受体	乳腺癌	荷瘤鼠	[5]
SPIO	人工合成多肽	凝结的血凝蛋白	乳腺癌	荷瘤鼠	[6]
USPIO	精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸三肽	整合素 $\alpha_v\beta_3$	人表皮细胞癌	荷瘤鼠	[7]
SPIO	前列腺特异性抗原结合抗体	前列腺特异性抗原	人前列腺癌	体外	[8]
MnFeO <sub>4</sub>	赫赛叮	人表皮生长因子 Her-2/neu 受体	成纤维细胞 NIH3T6.7	荷瘤鼠	[9]
PEG-10	氯霉素	基质金属蛋白酶2	鼠神经胶质瘤	荷瘤鼠	[10]

注：表中，SPIO：超顺磁性纳米氧化铁；USPIO：超小超顺磁性纳米氧化铁；MnFeO<sub>4</sub>：锰氧化铁；PEG-10：聚乙二醇-氧化铁。

与正常组织 Fe 受体的相互作用会影响磁性纳米氧化铁的靶特异性。为解决这些问题，常常使用小分子的多肽或单链抗体与磁性纳米氧化铁结合。

叶酸受体是一种糖蛋白，在人类很多肿瘤细胞膜表面高度表达，而在多数正常组织中几乎不表达，通过叶酸受体能够区分肿瘤细胞和正常细胞。因此，它也是一种被广泛研究的靶因子。应用叶酸作为肿瘤显像靶配基的优势如下：①与受体的高亲和力和；②价格低，容易与治疗、显像因子连接；③兼溶于有机溶液和水；④无免疫原性。Sun 等<sup>[4]</sup>将叶酸耦联上 PEG 修饰的纳米氧化铁粒子，制备了叶酸-PEG-纳米氧化铁探针，实验结果显示，叶酸受体表达阳性的人宫颈癌 HeLa 细胞摄取叶酸-PEG-纳米氧化铁探针的量是非靶纳米氧化铁粒子的 12 倍以上。

约 52% 的乳腺癌患者表达黄体生成素释放激素 (luteinizing hormone-releasing hormone LHRH) 受体，LHRH-SPIO 靶向探针可以通过受体介导的内吞作用特异性结合于原发和转移的肿瘤细胞。体外实验证实，肿瘤细胞摄取 LHRH-SPIO 靶向探针的量是非靶纳米氧化铁粒子的 12 倍多；而在活体实验中，原发肿瘤摄取 LHRH-SPIO 靶向探针的量是非靶纳米粒子的 7.5 倍；肺转移乳腺癌细胞摄取靶向探针的量则是非靶纳米粒子的 11 倍<sup>[5]</sup>。此研究证明，LHRH-SPIO 靶向探针 MRI 对探测乳腺癌的早期转移比增强成像有更高的灵敏度。

整合素  $\alpha_v\beta_3$  受体在多种恶性肿瘤细胞表面和

肿瘤组织新生血管内皮细胞的细胞膜呈高表达，而在成熟血管内皮细胞和多数正常器官系统不表达，是一种理想的活体肿瘤成像靶。精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸 (arginine-glycine-aspartic acid, RGD) 与整合素  $\alpha_v\beta_3$  连接后，可结合到氨基三甲氧基硅烷包被的超小 SPIO (ultra-small SPIO, USPIO) 纳米粒子上。将 RGD-USPIO 注射到不同的荷瘤鼠中，这些鼠肿瘤血管对整合素  $\alpha_v\beta_3$  受体表达水平各不相同，1.5T MRI 结果显示：RGD-USPIO 探针对肿瘤血管有很好的靶向性，并且 T<sub>2</sub> 弛豫时间与整合素  $\alpha_v\beta_3$  受体表达水平密切相关，磁共振信号在  $\alpha_v\beta_3$  受体表达水平高的肿瘤细胞模型降低较多<sup>[7]</sup>。

氯霉素能与肿瘤细胞表面的基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2) 结合。MMP-2 在神经胶质瘤细胞和其他相关肿瘤细胞表面过度表达，可以使细胞外基质降解，对肿瘤的侵袭和转移起着极为重要的作用。有研究表明，氯霉素修饰的 PEG-SPIO 转染神经胶质瘤 9L 细胞后 2h，肿瘤细胞内聚集的复合物量是非氯霉素修饰的 10 倍以上，动物实验 MRI T<sub>2</sub> 加权像显示，氯霉素修饰的纳米氧化铁复合物的对比增强效果要显著好于单纯磁性纳米氧化铁粒子<sup>[10]</sup>。

1.2 超声靶向造影剂

超声微泡造影剂成像技术主要是利用声波对气体反射比液体大近 1000 倍的原理及微泡的非线性声学效应，通过声衰减、声速的改变和增强后散射等方式改变声波与组织间的吸收、反射和折射等相

互作用,使超声回声增强,从而提高灰阶成像的对比分辨率和空间分辨率,达到有利于诊断疾病的目的。SPIO 亦可用于超声成像,已有学者在磁性超声微泡造影剂的制备上有一些初步研究,Fang 等<sup>[11]</sup>用氮气、聚乳酸、聚乙烯醇修饰的 SPIO 粒子做成直径为 760 nm 的超声微泡造影剂,已得到清晰的超声影像。随着研究的深入,磁性超声微泡造影剂或许还可以作为一种新型的药物或基因载体,具有靶向治疗作用。

目前,磁性纳米氧化铁探针仍处于前期研究阶段,虽然有很多优点,但仍存在着一些问题:①粒子的大小、形态、表面化学修饰的不同都会影响到探针对细胞的黏附以及细胞的内化,如何减少肝、脾、骨髓对氧化铁纳米粒子探针的非特异性摄取,提高影像 T/NT 值依然面临很多困难;②被内吞进入细胞的纳米氧化铁靶向探针的代谢机制仍然有很大争议;③动物实验中使用的纳米氧化铁粒子质量浓度范围大(1~250 mg/kg),使各种研究结果的可比性差。

2 磁性纳米氧化铁粒子在肿瘤治疗中的应用

磁性纳米氧化铁粒子在肿瘤治疗中有 3 种应用途径:①化疗药物与纳米氧化铁连接,用于肿瘤的靶向治疗;②纳米氧化铁粒子可用于肿瘤的磁过热治疗;③特异性抗体或基因片段与纳米氧化铁结合,特异性的连接到相关受体的配体,从而抑制肿瘤的生长。目前常见的肿瘤治疗用纳米氧化铁靶探针见表 2。

2.1 靶向纳米载药体

磁性纳米粒子在定位给药和治疗肿瘤等方面已引起人们广泛关注,磁靶向制剂为药物靶向应用方面提供了一个新的途径,尤其对于治疗离表皮较近

的肿瘤如乳腺癌、口腔颌面癌、食管癌、皮肤癌等有较好的疗效。

用纳米材料将药物包被形成载药纳米粒,不仅可对药物进行保护,而且可制备出控制性释放药物的载药纳米粒,因为纳米粒由构建材料种类或配比不同而具有不同的释药速度。聚合物微团和纳米氧化铁连接的兼性共聚物具有独特的性质,如:高水溶性、高载药能力、低毒性。Veisoh 等<sup>[18]</sup>用 SPIO 作为化疗药物环磷酰胺的载体转染鼠原发性神经胶质瘤细胞,结果发现,转染后神经胶质瘤细胞活性下降,MMP-2 的表达明显少于对照组,并且证实用 SPIO 做载体能显著增强胶质瘤细胞对环磷酰胺的内吞作用;由于 MMP-2 可以在多种肿瘤细胞表达,因此他们还推断 SPIO-环磷酰胺对多种肿瘤的非侵入显像和治疗有巨大潜力。

2.2 肿瘤磁过热疗法

最早应用磁性纳米粒子进行过热疗法的案例可以追溯到 20 世纪 50 年代,此后不少文献描述了不同类型的磁性纳米粒子、不同磁场强度和辐射频率、不同方法包裹纳米粒子后进行磁过热疗法,显示出广阔的发展前景。

Samanta 等<sup>[9]</sup>在实验组中用牛血清白蛋白修饰的、直径为 12nm 的 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 转染人宫颈癌细胞,在 400 kHz、6.3 kA/m 的交互磁场培养 45min,2h 后测细胞活性,另设 3 组对照,分别为仅交互磁场培养而无 SPIO 转染组、仅牛血清白蛋白修饰的 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 转染而无交互磁场培养组和空白对照组,结果显示,3 组对照肿瘤细胞活性仅有少量降低或没有降低,而实验组肿瘤细胞全部死亡。

2.3 基因治疗

基因治疗主要从两个方面来修复异常细胞,一是应用表达质粒载体表达出治疗蛋白;另一个是应

表 2 肿瘤治疗用的纳米氧化铁靶探针

纳米氧化铁类型	抗肿瘤药物	靶	肿瘤类型	实验方式	参考文献
SPIO	叶酸	叶酸受体	人口腔上皮细胞癌	体外	[12]
SPIO	氨甲蝶呤	叶酸受体	人宫颈癌	体外	[13]
SPIO	米托蒽醌	交变磁场实现靶向作用	鳞状上皮细胞癌	荷瘤兔	[14]
SPIO	F3 特异性结合肽	肿瘤血管表面局部	鼠神经胶质瘤	荷瘤鼠	[15]
SPIO	阿霉素	整合素 α <sub>v</sub> β <sub>3</sub>	卡波西肉瘤	体外	[16]
SPIO	阿霉素	人表皮生长因子 Her-2/neu 受体	成纤维细胞 NIH3T6.7	荷瘤鼠	[17]
SPIO	环磷酰胺	基质金属蛋白酶 2	鼠神经胶质瘤	荷瘤鼠	[18]

注:表中,SPIO:超顺磁性纳米氧化铁。

用反义寡聚核苷酸选择性调节基因表达。SPIO 具有纳米效应,修饰了多聚赖氨酸的 SPIO 可将外源基因 DNA、RNA、肽核酸、双链 RNA 等吸附在其表面,在细胞吞噬作用下,纳米颗粒进入细胞内,释放基因治疗分子,发挥其基因治疗效能。

### 3 展望

磁性纳米氧化铁是目前国内外大力研究的一种新型靶向给药系统,应用前景十分广泛。但是成功应用于活体肿瘤靶向纳米探针和纳米载药体目前仍然存在很多障碍:①化疗药物和纳米氧化铁结合后可能会改变自身的化学性质;②载药效率大多较低;③在到达肿瘤组织之前,结合或封装的化疗药物在血液中很快释放;④药物常常在内涵体或溶酶体中释放,而不是靶细胞的胞质;⑤在纳米氧化铁上嵌入配基结合位点可能会降低它的靶向特异性;⑥多步化学修饰后,中心磁性纳米氧化铁的磁化量降低。纳米氧化铁粒子和其他可生物降解的、生物相容性好的聚合物微团的结合可能会解决上述问题。合适的纳米氧化铁表面修饰及高效的抗肿瘤药物载药法将有利于化疗药物的释放。可以预期,随着人们对磁性纳米粒子聚合物研究的不断深入,磁性纳米氧化铁粒子将在肿瘤的诊断及治疗中发挥越来越重要的作用。

### 参 考 文 献

- [1] 廖伟,陈丽英,郭启勇. 肝脏特异性磁共振对比剂—非立磁的临床应用初探. 临床放射学杂志, 2001, 20 (4): 251-255.
- [2] 张雪,徐荣天,任克,等. 超顺磁性纳米氧化铁 (SPIO) 增强 MRI 对原发性肝癌的诊断价值. 中国临床影像学杂志, 2002, 13 (4): 262-265.
- [3] Moore A, Medarova Z, Potthast A, et al. In vivo targeting of underglycosylated MUC-1 tumor antigen using a multimodal imaging probe. *Cancer Res*, 2004, 64(5):1821-1827.
- [4] Sun C, Sze R, Zhang M. Folic acid-PEG conjugated superparamagnetic nanoparticles for targeted cellular uptake and detection by MRI. *J Biomed Mater Res A*, 2006, 78(3): 550-557.
- [5] Leuschner C, Kumar CS, Hansel W, et al. LHRH-conjugated magnetic iron oxide nanoparticles for detection of breast cancer metastases. *Breast Cancer Res Treat*, 2006, 99(2): 163-176.
- [6] Simberg D, Duza T, Park JH, et al. Biomimetic amplification of nanoparticle homing to tumors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(3): 932-936.
- [7] Zhang C, Jugold M, Woenne EC, et al. Specific targeting of tumor angiogenesis by RGD-conjugated ultra-small superparamagnetic iron oxide particles using a clinical 1.5-T magnetic resonance scanner. *Cancer Res*, 2007, 67(4): 1555-1562.
- [8] Serda RE, Adolphi NL, Bisoffi M, et al. Targeting and cellular trafficking of magnetic nanoparticles for prostate cancer imaging. *Mol Imaging*, 2007, 6(4): 277-288.
- [9] Lee JH, Huh YM, Jun YW, et al. Artificially engineered magnetic nanoparticles for ultra-sensitive molecular imaging. *Nat Med*, 2007, 13(1): 95-99.
- [10] Sun C, Veiseh O, Gunn J, et al. In vivo MRI detection of gliomas by chlorotoxin-conjugated superparamagnetic nanoprobe. *Small*, 2008, 4(3): 372-379.
- [11] Yang F, Li L, Li Y, et al. Superparamagnetic nanoparticle-inclusion microbubbles for ultrasound contrast agents. *Phys Med Biol*, 2008, 53(21): 6129-6141.
- [12] Sonvico F, Mornet S, Vasseur S, et al. Folate-conjugated iron oxide nanoparticles for solid tumor targeting as potential specific magnetic hyperthermia mediators: synthesis, physicochemical characterization, and in vitro experiments. *Bioconjug Chem*, 2005, 16(5): 1181-1188.
- [13] Kohler N, Sun C, Wang J, et al. Methotrexate-modified superparamagnetic nanoparticles and their intracellular uptake into human cancer cells. *Langmuir*, 2005, 21(19): 8858-8864.
- [14] Alexiou C, Schmid RJ, Jurgons R, et al. Targeting cancer cells: magnetic nanoparticles as drug carriers. *Eur Biophys J*, 2006, 35(5): 446-450.
- [15] Reddy GR, Bhojani MS, McConville P, et al. Vascular targeted nanoparticles for imaging and treatment of brain tumors. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(22): 6677-6686.
- [16] Nasongkha N, Bey E, Ren J, et al. Multifunctional polymeric micelles as cancer-targeted, MRI-ultrasensitive drug delivery systems. *Nano Lett*, 2006, 6(11): 2427-2430.
- [17] Yang J, Lee CH, Ko HJ, et al. Multifunctional magneto-polymeric nanohybrids for targeted detection and synergistic therapeutic effects on breast cancer. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2007, 46(46): 8836-8839.
- [18] Veiseh O, Gunn JW, Jievt FM, et al. Inhibition of tumor-cell invasion with chlorotoxin-bound superparamagnetic nanoparticles. *Small*, 2009, 5(2): 256-264.
- [19] Samanta B, Yan H, Fischer NO, et al. Pro-teinpassivated Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles: low toxicity and rapid heating for thermal therapy. *J Mater Chem*, 2008, 18(11): 1204-1208.

(收稿日期: 2009-12-01)