

·综述·

磁性纳米粒的药代动力学特性及其在肿瘤诊断治疗中的应用

周丽珍^{1*}, 吴新荣², 陈玲¹

(¹ 华南理工大学食品与生物工程学院, 广州 510641; ² 广州军区广州总医院药学部, 广州 510010)

【摘要】 磁性纳米粒子是结合了纳米科技和电磁技术的高新材料, 在生物、医药领域有很好的应用前景。

本文通过概述载药磁性纳米粒的药代动力学研究, 对磁性纳米粒在癌症诊断和治疗中的应用进行了探讨。

【关键词】 磁性纳米粒; 药代动力学; 肿瘤; 诊断; 治疗

【中图分类号】 TB383 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-5048(2003)03-0279-04

在磁性粒子表面包被高分子化合物的磁性纳米粒, 是目前生物医药领域研究的热点。磁性纳米粒的研究始于 20 世纪 70 年代, 由于具有特殊的性质, 其研究涉及生物医药领域的许多方面, 包括固定化酶及蛋白, 生物细胞、大分子的分离, 药物的运载与靶向, 免疫, 生物传感器等^[1-8], 其中载药磁性纳米粒的研究最多, 也较为成熟。本文对载药磁性纳米粒的性质、药代动力学研究进行概述, 并探讨其在癌症诊断治疗中的应用。

1 磁性纳米粒的特性

磁性纳米粒的粒度为 1~100 nm, 具有特殊的纳米粒子性质。它有很强的表面化学活性, 可以很容易地结合生物大分子, 在其表面修饰特异性的配体能使纳米粒子成为很好的靶向性载体^[9, 10]。

一般磁性纳米粒的结构为核-壳式, 由金属(如铁、钴、镍等)氧化物组成磁性核, 高分子材料组成壳。在生物体中应用, 要求磁性纳米粒具有超顺磁性, 即在磁场中有较强的磁性, 撤销磁场则磁性消失, 不会被永久磁化。这对于磁粒能否在体内有效清除影响很大。磁核粒度大小、结晶形态都将影响磁粒的超顺磁性。在足够强的外加磁场的作用下, 磁性纳米粒可在体内定向移动聚集, 靶向性强。另外, 磁性纳米粒具有良好的电磁吸收性, 在纳米粒靶向于一定部位后, 施加一定剂量的电磁辐射, 磁性材料吸收电磁能量后辐射出热能^[11], 能局部加热靶区达高温, 从而可杀伤肿瘤组织, 而对健康组织无不良影响。

2 载药磁性纳米粒的药代动力学研究

目前对载药磁性纳米粒的药代动力学研究也有许多相关报道, 并建立了一些药代动力学模型^[12], 为合理指导磁性纳米粒临床应用提供科学的依据, 对提高药物疗效和安全性有重要意义。

2.1 载药磁性纳米粒的分布与靶向性

理想的药物分布应该是, 目的药物选择性地、集中地分布到需要发挥疗效的作用部位, 并在必要时间内维持一定浓度, 尽量少向无关部位分布, 即具有靶向性。纳米粒由于其粒度小, 易穿过各种生理屏障而达到特定部位。它们容易被肝、脾、肺、骨髓等网状内皮系统的巨噬细胞吞噬, 被动地靶向于此类器官中, 其中肝富集最多。若病变部位不在此类器官, 则被动靶向是不利的。要使纳米粒能靶向于特定部位, 可以对纳米粒进行表面修饰, 改变其带电性, 或连接上特异性配体与靶细胞结合, 使其主动靶向于靶部位, 也可以用物理靶向法, 即通过温度或外加磁场导向。磁性纳米粒结合了表面修饰的主动靶向和磁场靶向, 对于特异性部位有很好的靶向性。常用的磁性纳米粒体内靶向分布试验用放射性标记法, 将放射性同位素结合到磁性纳米粒上, 再结合显像技术如 ECT 显像仪, 可以观察到纳米粒子的分布情况。也有报道^[13]采用 X-射线血管造影术、核磁共振成像、核磁共振谱^[14]等方法考查载药磁性纳米粒在癌症靶向中的特征, 发现结合磁场的磁性纳米粒对肿瘤组织具有良好的靶向性能, 而在其他无关组织中分布则较少。张阳德

等^[15]制备载药磁性白蛋白纳米粒,经体外磁场靶向的试验,其靶向部位浓度明显高于非靶向区。

2.2 载药磁性纳米粒的吸收

磁性纳米粒的常用给药方式是静脉或动脉注射,纳米粒可以经血液迅速分布全身,但具体给药方式还由治疗目的决定。

2.3 载药磁性纳米粒的药物缓释性及药物稳定性

多数情况下,药物与纳米粒结合时,一部分包封于粒子高分子材料层的内部,一部分吸附于表面^[16];也有的情况是将药物键合于高分子材料表面。药物在经血液运载过程中,由于高分子材料的保护,可大大降低药物与血液中成分反应的机会,从而起到保护药物活性的作用。进入体内后,随着高分子材料的降解,装载的药物逐步释放,达到了一定缓释的效果。Alexiou 等^[13]将米托蒽醌磁性纳米粒用于靶向治疗癌症,模拟体内生理条件(温度37℃,pH4),在离子洗出缓冲液中进行释药,并用紫外分光光度法进行测定,药物从20 min开始释出并在50 min左右达到完全释放,具有一定的缓释效果,而药物的用量也减至常规用量的50%。Li等^[17]用聚乙烯二醇聚羟基乙酸酯制备磁性纳米粒,作为牛血清蛋白(BSA)的载体,经静脉注射后,BSA开始快速释放,然后缓释,其半衰期由13.6 min延至4.5 h,在体内的分布情况也很理想。

2.4 载药磁性纳米粒的代谢安全性

从安全角度考虑,进入体内的药物载体经体内代谢,最终都要能排出体外或能生物降解被机体吸收。磁性纳米粒作为药物载体,其安全性尤为重要。磁核、高分子载体材料以及用于靶向的磁场性质都可能对安全性有影响。有报道表明^[18, 19],以极性溶剂为基质的表面带电的离子性磁流体一般都有生理毒性,比如柠檬酸基、酒石酸基、离子性表面的磁流体,在对鼠进行细胞、组织安全试验时显示出很大的毒性,不具生物相容性,因而磁流体在用作药物载体之前要进行严格的安全性测试。磁核的安全性与其材料有关,铁氧化物具有生物安全性,且能定期地排出体外,但目前其排除机制仍不是很清楚。镍、钴等磁性材料则具有一定的生理毒性,所以在生物医药应用中一般选用铁氧化物磁核。至于外包的高分子材料,要求其在体内可降解,并对机体无毒害。在应用磁场进行靶向时,磁场性质也将影响用药效果及生物安全性^[12],需注

意的因素有:磁场的安全标准,磁场梯度,磁场作用时间及时间间隔等。

3 在肿瘤诊断与治疗中的应用

3.1 在诊断中的应用

磁性纳米粒很容易在癌、肿瘤部位富集,这可能是因为肿瘤细胞对纳米粒的吞噬活性增强,而且肿瘤组织病变,组织间毛细血管易扩张或产生隙漏,而使纳米粒子容易穿出血管而滞留于肿瘤组织中,还有可能肿瘤组织的血管壁对纳米粒有特异的生物黏附性。富集磁性纳米粒的组织,其磁性物(多为铁氧化物)的含量就相对其他正常组织高。利用铁氧化物的放射线不透过性(在放射呈像时显示为阴影),可以用放射线显像的方法来为肿瘤组织定位,与正常组织区别开来,对肿瘤的诊断有重要意义。目前有许多相关的报道^[20, 21],最常用的是核磁共振成像技术。结合一定生物配体的磁性纳米粒还可以用于靶向追踪显像技术,如结合破伤风病毒肽的磁性纳米粒子用于研究干细胞的特性^[22],还有T细胞的研究等^[23]。结合磁性纳米微粒的MRI技术可用于心、脑梗阻疾病的定位、诊断,组织损伤以及肿瘤的定位诊断,为这些疾病的诊断治疗带来突破。

3.2 在治疗中应用

以磁性纳米粒作为抗肿瘤药物载体,具有传统化疗法不可比拟的效果。化疗药物对肿瘤细胞和正常细胞无选择性,都有毒害作用。传统给药方法,药物经血液流经全身,因为化疗效果对用药剂量有依赖关系,要加强疗效就要加大剂量,这将使血药浓度加大,而导致全身毒性。应用载药磁性纳米粒,在靶区加磁场,可将药物集中于靶区,在血药浓度很低的情况下,也可以达到高的靶区药物浓度,从而达到既最大程度地杀伤肿瘤细胞又不伤害健康组织的目的。在对靶区施加磁场后,纳米粒子还容易在肿瘤组织微血管中引起栓塞,阻断肿瘤组织的血液供应,而导致肿瘤细胞死亡。因为纳米粒子的粒径小,一般情况下不会引起血管栓塞,只有在加外加磁场时出现这种情况。

近来,应用于肿瘤治疗的磁流体高热疗法(magnetic fluid hyperthermia, MFH)引起了越来越多的关注^[24-26]。早在20世纪60年代,美国就有人尝试结合磁性微球的高热疗法,而直到90年代初其

临床应用仍然受到很大限制。该法结合了高热疗法和电磁场热效应的原理: 铁磁体在变换的磁场中, 能吸收电磁能量而辐射出热能, 磁性纳米粒在磁场的靶向作用下于肿瘤区富集, 因而肿瘤区吸收电磁能量、辐射的热能大大高于周边组织, 产生局部高温, 杀伤肿瘤细胞而对正常组织细胞无副作用; 而加热器官或组织于 41~46 °C 间, 可杀伤肿瘤细胞, 这是高热疗法的原理。该法先用体外磁场将磁性纳米粒导向肿瘤靶区, 再在靶区上加载交变电磁场, 使靶区产生局部的高温而杀伤肿瘤细胞, 周边正常组织由于吸收电磁能量很少, 因而升温小, 受影响不大。该法特别适于那些难以加热部位的肿瘤, 如脑瘤的治疗。在纳米粒上加载抗肿瘤药物, 利用化疗的功能, 抗肿瘤效果更为理想。可以说, 结合磁性纳米粒的高热疗法, 综合了生物学知识、临床高热疗法的经验、“热周边效应”知识、介入性放射线学知识、显微外科以及磁导向知识, 将是抗肿瘤的强而有力的武器^[24]。

4 结语

载药磁性纳米粒的动力学研究, 显示了其良好的靶向性、缓释性特征, 建立了一种结合磁靶向和纳米技术的新的给药途径, 对于药物的充分利用, 达到高效低毒害的治疗效果十分有意义。结合磁性纳米粒的高热疗法是一个有潜力的肿瘤治疗方法, 若选择具有生物相容性的磁流体, 临床型的磁场发生器, 及充分的细胞、组织、动物试验结果, 在不久的将来这种方法的临床应用将可能大大推广。在磁性纳米粒的应用中, 外加磁场的性质影响大。这种应用方式需要改进的方面是, 外加磁场对深层部位的靶向性不强, 需要加大纳米粒的磁响应性, 而这又将使粒子粒径增大, 可能影响粒子在体内的运送、分布, 因而纳米粒的磁响应性、粒度以及磁场强度在应用中要注意协调、配合, 以取得最佳效果。

参考文献

- Chen DH, Liao MH. Preparation and characterization of YADH-bond magnetic nanoparticles [J]. *J Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 2002, **16**: 283-291.
- Yu YH, Xue B, et al. The preparation of chitosan affinity magnetic nanoparticle and their adsorption properties for proteins [J]. *Acta Polym Sin*, 2000(3): 340-344.
- Preparation of dextran immunological MNPs and their application to
- combined targeting carrier [J]. *Science in China-series B-chemistry*, 1996, **39**(6): 577-584.
- Miller MM, Sheehan PE, Edelesti RL, et al. A DNA array sensor utilizing magnetic microbeads and magneto-electronic detection [J]. *J Magnetism and Magnetic Materials*, 2001, **225**: 138-144.
- Bergemann C, Muller-Schulte C, Oster J, et al. Magnetic ion-exchange nano- and microparticles for medical biochemical and molecular biological applications [J]. *J Magnetism and Magnetic Materials*, 1999, **194**: 45-52.
- Andreas S, Lubbe, Christian Bergemann, Jeffery Brock, et al. Physiological aspects in magnetic drug-targeting [J]. *J Magnetism and Magnetic Materials*, 1999, **194**: 149-155.
- Arias JL, Gallardo V, Gomez-Lopez SA, et al. Synthesis and characterization of poly(ethyl-2-cyanoacrylate) nanoparticles with a magnetic core [J]. *J Controlled Release*, 2001, **77**: 309-321.
- Cordula Gruttmann, Joachim Teller. New types of silica-fortified magnetic nanoparticles as tools for molecular biology applications [J]. *J Magnetism and Magnetic Materials*, 1999, **194**: 8-15.
- Jennifer LW, Naomi JH. Application of nanotechnology to biotechnology: commentary [J]. *Current Opinion in Biotechnology*, 2000, **11**: 215-217.
- Sousa MH, Rubim JH, Sobrinho PG, et al. Biocompatible magnetic fluid precursors based on aspartic and glutamic acid modified maghemite nanostructures [J]. *J Magnetism and Magnetic Materials*, 2001, **225**: 67-72.
- Abram Halbreich, Ernest V, Roman Danielle Raison, et al. Damage to the protein synthesizing apparatus in mouse liver in vivo by magnetic cytotoxicity in the presence of hepatospecific magnetic nanoparticles [J]. *J Magnetism and Magnetic Materials*, 2002, **248**: 276-285.
- Voltairas A, Fotiadis DI, Michalis LK. Hydrodynamics of magnetic drug targeting [J]. *J Biomechanics*, 2002, **35**: 813-821.
- Christoph Alexiou, Wolfgang Arnold, Peter Hulin, et al. Magnetic mitoxantrone nanoparticle detection by histology, X-ray and MRI after magnetic tumor targeting [J]. *J Magnetism and Magnetic Materials*, 2001, **225**: 187-193.
- John RG, Jerry D. Glickson. Monitoring pharmacokinetics of anti-cancer drugs: non-invasive investigation using magnetic resonance spectroscopy [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2000, **41**: 75-89.
- 张阳德(Zhang YD), 彭健(Peng J). 载阿霉素磁性白蛋白纳米粒——一种高效靶向抗肿瘤系统 [J]. 中国现代医学杂志, 2001, **11**(3).
- 黎洪珊(Li HS), 赵京玲(Zhao JL), 魏树礼(Wei SL). 环孢菌素 A 聚乳酸纳米粒子的制备和大鼠口服吸收 [J]. 中国药学杂志 (Chin Pharm J), 1999(8): 532-535.
- Li YP, Pei YY, Zhang XY, et al. PEGylated PLGA nanoparticles as protein carriers: synthesis, preparation and biodistribution in rats [J]. *J Controlled Release*, 2001, **71**: 203-211.
- Lacava ZGM, Azevedo RB, Martins EB, et al. Biological effects of magnetic fluids: toxicity studies [J]. *J Magnetism and Magnetic Materials*, 1999, **201**: 431-434.

- [19] Lacava ZGM, Azevedo RB, Lacava LM, *et al*. Toxic effect of ionic magnetic fluid in mice[J]. *J Magnetism and Magnetic Materials*, 1999, **194**: 90-95.
- [20] Kim DK, Zhan Y, Kehr J, *et al*. Characterization and MRI study of surfactant coated superparamagnetic nanoparticles administered into the rat brain[J]. *J Magnetism and Magnetic Materials*, 2001, **225**: 256-261.
- [21] Mykhaylyk O, Cherchenko A, Ilkin A, *et al*. Glial brain tumor targeting of magnetite nanoparticles in rats[J]. *J Magnetism and Magnetic Materials*, 2001, **225**: 241-247.
- [22] Lewin M, Carlesso N, *et al*. Tat peptide-derivatized magnetic nanoparticles allow in vivo tracking recovery of progenitor cell[J]. *Nature Biotechnology*, 2000, **18**(4): 410-414.
- [23] Christopher HD, Hsu Hui-Chen, Chu Wen-Tang, *et al*. Normal T-cell response and in vivo magnetic resonance imaging of T cells loaded with HIV transactivator-peptide-derived superparamagnetic nanoparticles[J]. *J Immunological Methods*, 2001, **256**: 89-105.
- [24] Andreas Jordan, Regina Scholz, Peter Wust, *et al*. Magnetic fluid hyperthermia(MFH): Cancer treatment with AC magnetic field induced excitation of biocompatible superparamagnetic nanoparticles[J]. *J Magnetism and Magnetic Materials*, 1999, **201**: 413-419.
- [25] Andreas Jordan, Regina Scholz, Klaus Maier-Hauff, *et al*. Presentation of a new magnetic field therapy system for the treatment of human solid tumors with magnetic fluid hyperthermia[J]. *J Magnetism and Magnetic Materials*, 2001, **225**: 118-126.
- [26] Andreas Jordan, Regina Scholz, Peter Wust, *et al*. Endocytosis of dextran and silan-coated magnetite nanoparticles and the effect of intracellular hyperthermia on human mammary carcinoma cells *in vitro*[J]. *J Magnetism and Magnetic Materials*, 1999, **194**: 185-196.

Pharmacokinetics of Magnetic Nanoparticles as Drug Carrier and Their Applications in Cancer Diagnosis and Therapy

ZHOU Li-Zhen¹, WU Xin-Rong², CHEN Ling¹

¹School of Food and Biological Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 510641, China

²Department of Pharmacy, Guangzhou General Hospital of Guangzhou Military Command, Guangzhou 510010, China

【ABSTRACT】 Magnetic nanoparticles are a kind of materials combined with advanced nanotechnology and electromagnetism. It has promising prospects in the biology and medical field. Research on the pharmacokinetics of magnetic nanoparticles loaded with drugs is reviewed in this paper. The applications of magnetic nanoparticles in cancer diagnosis and therapy are also discussed.

【KEY WORDS】 Magnetic nanoparticles; Pharmacokinetics; Cancer; Diagnosis; Therapy