

肿瘤微环境响应型磁性纳米粒子组装用于肝癌的可视化治疗

凌代舜¹ 孔学谦² 孙晓莲³

(1. 浙江大学药学院, 杭州 310058; 2. 浙江大学化学系, 杭州 310058; 3. 厦门大学公共卫生学院, 厦门 361005)

肝癌是我国最常见的恶性肿瘤之一, 死亡率居第二位。早期诊断与个体化治疗是提高肝癌治愈率的关键。可视化治疗有望实现实时监测的个体化治疗: 在治疗前期, 成像技术提供较准确的信息, 如肿瘤的大小、位置、和周围组织之间的关系, 利于拟定治疗方案; 治疗过程中, 直观把控治疗进程, 可以及时调整或更换治疗方案; 治疗结束后, 进一步监测疾病后续发展^[1, 2]。

磁性纳米粒具有优异的磁共振成像 (MRI) 性能以及磁致发热性能, 在肿瘤诊断与治疗领域受到广泛关注。超顺磁性氧化铁纳米粒 (SPIO) 是少数在美国和欧洲获批用于肝癌等临床疾病诊疗的无机纳米材料。然而, 由于其尺寸不均导致体内分布不佳、强化磁率效应产生负对比度信号干扰等缺陷, 大部分 SPIO 临床产品已经不被广泛使用。近年来, 在提升医药用磁性纳米材料质量方面, 国内外课题组做了大量研究。韩国首尔国立大学 Taeghwan Hyeon 教授课题组^[3]报道了可用于小鼠 T1 型血管磁共振成像的 3 nm 四氧化三铁纳米造影剂的制备。韩国延世大学 Jinwoo Cheon 教授^[4]合成了一类金属掺杂的磁性氧化铁 (MFe₂O₄) 超敏磁共振纳米探针, 表面偶联人类表皮生长因子受体 2 特异性抗体赫赛汀 (Herceptin) 后, 实现了乳腺癌早期靶向诊断; 该课题组还报道了一种夹心球结构的磁性纳米粒, 其磁致发热性能高于一般磁性纳米粒 10 倍以上, 在肿瘤磁热治疗方向也取得重大突破^[5]。美国国立卫生研究院 Xiaoyuan Chen 教授^[6]制备了不同尺寸的聚天冬氨酸包裹的磁性氧化锰纳米粒, 用于肝 MR 靶向成像。中国科学院化学研究所高明远研究员课题组^[7]利用修饰后的氧化铁纳米粒作为 miRNA 的转染载体对胃癌诊治有重要意义中山大学帅心涛教授^[8]分别制备了叶酸配体包裹的磁性氧化铁纳米粒,

增加了对叶酸受体过表达的肝癌细胞的靶向富集。

磁性纳米粒的尺寸、组分、形貌和表面配体对其磁学性质有很大影响; 同时其诊疗性能与其聚集状态关系紧密。由于磁性材料的原理复杂性以及材料科学与生物医学学科的交叉整合难度, 目前国内对磁性纳米组装体在活体环境下的精确调控, 仍没有完整有效的技术体系和平台。因此, 如何设计与制备磁性纳米组装体, 以实现在活体环境下对肿瘤诊疗效果的有效调控是目前需解决的重大科学问题。具体有以下几个方面有待产生理论革新和技术突破: (1) 肿瘤精准靶向和微环境精确响应的纳米组装体系构建和优化。(2) 响应型磁性纳米组装体成像机理研究和效果提升。(3) 响应型磁热、光敏等协同治疗手段的探索和创新。(4) 生物安全性的分析评估和临床转化。

1 研究内容和目标

针对以上关键问题, 我们组建了一支在磁性纳米材料合成、组装、表征以及生物医学应用领域具有交叉学科背景的研究团队, 由凌代舜研究员 (浙江大学) 担任项目负责人, 孔学谦研究员 (浙江大学) 和孙晓莲教授 (厦门大学) 共同组成。将以磁性纳米组装体系为核心, 利用微观的核磁共振谱学技术优化分子、纳米结构, 同时配合宏观的 MRI、PET 成像手段进行药代药理分析和评估疗效, 最终实现肝癌可视化治疗的关键性突破。

项目依据国家新型纳米药物的研发与产业化的重大需求, 以实现肝癌可视化治疗为研究目的, 提出开发集合多级响应功能与多模式诊疗方法优势的肿瘤微环境响应型磁性纳米组装体的科学手段。拟通过对磁性纳米粒的可控性表面修饰和组装, 研制肿瘤微环境响应型磁性纳米组装体用于肝癌的可视

化治疗，创新性地靶向、成像和治疗效果都与肿瘤微环境刺激结合起来，构建一种可以在肿瘤组织微环境酸度响应下定点靶向肿瘤细胞，并对肿瘤细胞微环境如胞内胞外酸度响应获得磁共振、荧光等成像信号加强以及药物控释等协同治疗的智能化磁性纳米组装药物。研究以开发基于对磁性纳米粒的可控性表面修饰和组装的原创制备技术为重点，加强对磁共振成像和磁热治疗的可控性技术攻关。同时推进核磁共振技术对纳米组装体形成过程和结构变化的精细表征，从而构建相应的结构与功能分析平台；利用同位素标记和分子影像技术对纳米组装体的体内分布、迁移和转化等行为进行检测，完成在分子、细胞、组织水平的多尺度评价。通过载入不同治疗机制的药物，优化多模式诊疗方案；通过将靶向、成像和治疗效果与肿瘤微环境刺激结合，提高对肝癌诊治的靶向性和特异性，创新完成多级响应功能；通过完善纳米组装体的生物安全性评价研究，优化纳米药物系统，加快推进我国纳米生物医药产、学、研的结合。

项目将磁性纳米粒可控合成与组装、微环境响应性成像、微环境响应性治疗、多模式诊疗一体化、验证评价和生物安全性评估串成一条主线，创建一套完整的基于磁性纳米组装体的肝癌可视化治疗理论、方法和技术体系，思路明确清晰。目标将在纳米组装体的制备、表征、性能调控、生物医药应用转化，以及恶性肿瘤的诊断与治疗等研究方面取得一系列具有自主知识产权、国际领先水平的新成果，提高我国纳米科技转化生物医药领域研究水平，并对其他纳米生物医药材料和其他重大疾病诊治产生重要影响。

2 研究方法

(1) 磁性纳米组装体的可控制备与表征：合成磁性纳米粒作为组装单体，通过控制其组分、尺寸和形貌，优化其诊疗特性；针对磁性纳米粒的表面性质设计对肿瘤微环境信号（pH 值降低、组织缺氧和间质渗透压增高等）有高度响应性的聚合物配体；优化配体介导磁性纳米粒组装体的制备。采用 TEM、DLS 等方法进行表征，并利用 ^1H 、 ^{13}C 、 ^{15}N 等多维核磁共振谱学为主要手段从分子层面对聚合

物各组分嵌段比、酰胺聚合物的交联密度和纳米粒表面键合结构等参数进行定量表征。

(2) 磁性纳米组装体的各项性能评估：可引入小分子药物，如化疗药物 DOX、光敏药物 Ce6 等，研究载药量、包封率及不同条件下的药物释放和光敏药物活性激活。选择合适的放射性元素对磁性纳米粒、聚合物或小分子药物分别进行标记。逐级在溶液、细胞水平，对制备的纳米材料进行诊疗性能评估，以确定同时具备各项性能并达到最优化水平的配体 / 磁性纳米粒 / 药物组分比例，研究该材料对肝癌的特异性，考察该材料的生物安全性。初步完成磁性纳米组装体的优化及各项评估实验的条件摸索。

(3) 磁性纳米组装体用于原发性肝癌的可视化治疗评价：分别以皮下和肝内注射肝癌细胞建立异位和原位荷瘤动物模型，通过 MRI、荧光、PET 协同的多模式成像，评估纳米组装体在肝癌裸鼠的体内分布及代谢情况，对肝癌的靶向和响应效果，并可做定量分析，确认肿瘤处的聚集度和药物的可控释放；考察体内长期抑瘤效果及肝癌裸鼠生存期，评价每个时间段内肿瘤大小、裸鼠体重变化等，从而完成磁性纳米组装体的制备和相应的肝癌治疗方案。

3 预期成果及展望

本项目围绕“肿瘤微环境响应型磁性纳米组装体的开发及其对肝癌可视化治疗的应用”的科学目标，预期将研发出一系列适用于肝癌可视化治疗的多靶点、多功能、高特异性纳米药物；创建一套适用于纳米组装体体内示踪和在体疗效连续评价多模式融合成像新方法；促进纳米组装体在体疗效的多模式协同治疗新方法；产出针对恶性肿瘤诊疗一体化的新原理、新技术、新方法，提高重大难治疾病治疗水平；在纳米组装体的制备、调控、表征与生物医药应用转化，以及恶性肿瘤的诊断与治疗等研究方面争取形成一系列原创性重大成果，使我国纳米生物医药研究达到国际领先水平；探索纳米药物产业链，促进催生相关产业发展。同时，培养一批高素质、高层次、多学科交叉综合研究人才，建立高水平纳米和生物医药交叉研究队伍；凝聚和培养

一批年轻、具有发展潜力的纳米科技转化研究队伍,有力推动我国纳米生物医药材料研发与临床医药学应用研究领域的可持续发展。

参考文献

- [1] Lammers T, Aime S, Hennink WE, et al. Theranostic nanomedicine [J]. *Accounts Chem Res*, 2011, 44 (10): 1029-1038.
- [2] Janib SM, Moses AS, MacKay JA. Imaging and drug delivery using theranostic nanoparticles [J]. *Adv Drug Delivery Rev*, 2010, 62 (11): 1052-1063.
- [3] Kim BH, Lee N, Kim H, et al. Large-scale synthesis of uniform and extremely small-sized iron oxide nanoparticles for high-resolution T1 magnetic resonance imaging contrast agents [J]. *J Am Chem Soc*, 2011, 133 (32): 12624-12631.
- [4] Lee JH, Huh YM, Jun Y, et al. Artificially engineered magnetic nanoparticles for ultra-sensitive molecular imaging [J]. *Nat Med*, 2007, 13 (1): 95-99.
- [5] Lee JH, Jang J, Choi J, et al. Exchange-coupled magnetic nanoparticles for efficient heat induction [J]. *Nat Nanotechnol*, 2011, 6 (7): 418-422.
- [6] Xing R, Zhang F, Xie J, et al. Polyaspartic acid coated manganese oxide nanoparticles for efficient liver MRI [J]. *Nanoscale*, 2011, 3 (12): 4943-4945.
- [7] Hong G, Yuan R, Liang B, et al. Folate-functionalized polymeric micelle as hepatic carcinoma-targeted, mri-ultrasensitive delivery system of antitumor drugs [J]. *Biomed Microdevices*, 2008, 10(5): 693-700.
- [8] Maeng JH, Lee DH, Jung KH, et al. Multifunctional doxorubicin loaded superparamagnetic iron oxide nanoparticles for chemotherapy and magnetic resonance imaging in liver cancer [J]. *Biomaterials*, 2010, 31 (18): 4995-5006.

(责任编辑 马鑫)