

# 靶向性纳米药物对肿瘤的应用研究

范永增 袁耿彪

**【摘要】** 随着纳米科学与技术的兴起, 纳米药物在生物医药领域中的应用日益受到重视。目前关注的热点是在纳米药物的基础上, 通过物理、化学及生物合成的方法, 连接能够结合肿瘤细胞的特异性免疫活性物质, 使其成为具有靶向性的纳米药物, 用于肿瘤的诊断和治疗。该文着重讲述了纳米药物的概念及靶向性纳米药物的研究进展。

**【关键词】** 抗肿瘤药物; 药物设计; 纳米医学

## Application of targeting nano-drug for neoplasms

FAN Yong-zeng, YUAN Geng-biao

(Department of Nuclear Medicine, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

**【Abstract】** With the rise of nano science and technology, more and more researchers will take attention to application of nano-drugs in the biomedical field. The current focus of concern is that a target of nano-drugs linked specificity immunoreactive substances combine to tumor cells for diagnosis and treatment by physical, chemical and biological synthesis methods in based on nano-drugs. This paper mainly reviewed the concept of nano-drug and development of nano-drug targeting research.

**【Key words】** Antineoplastic agent; Drug design; Nanomedicine

## 1 纳米药物的基本特点

### 1.1 纳米药物的定义及特点

纳米颗粒 (nanoparticle) 为粒径 0.1~100 nm 的颗粒。Whitesides<sup>[1]</sup> 认为: 纳米颗粒的合适尺寸在形式上应适合生物技术的需要才是关键, 而非限于粒径 0.1~100 nm。美国国家卫生研究院 (National Institutes of Health) 定义: 在疾病治疗、诊断、监控以及生物系统控制等方面应用纳米技术研制的药物称为纳米药物, 其表面经过生物或理化修饰后可具有靶向性, 即成为靶向纳米药物<sup>[2]</sup>。

基于纳米药物特有的性质, 决定了其在药物和基因运输方面具有以下几个优点: ① 缓释药物, 提高血药浓度, 延长药物作用时间; ② 减少药物降解, 提高药物稳定性; ③ 保护核苷酸, 防止其被核酸酶降解; ④ 提高核苷酸转染效率; ⑤ 建立新的给药途径<sup>[3]</sup>。而靶向纳米药物除这些固有优点外, 还具有以下优点: ① 可达到靶向输送的目的;

② 在保证药物作用的前提下, 减少给药剂量, 从而进一步减少或避免药物的不良反应。

### 1.2 纳米药物的种类

由于药物作用于人, 所以要求载药材料无毒、生物相容性好、可生物降解。其主要分为两大类: 一类是天然材料, 以脂质体为代表。脂质体作为药物载体, 具有使药物靶向网状内皮系统、延长药效、降低药物毒性、提高疗效、避免耐受性、改变给药途径等优点, 特别是作为基因转移的有效载体, 具有病毒类载体无法比拟的优点。近年来, 人们还研制出长循环脂质体、前体脂质体、聚合膜脂质体等新型脂质体以提高脂质体的稳定性, 设计开发了温度敏感脂质体、pH 敏感脂质体、免疫脂质体、磁性脂质体等新型脂质体以提高脂质体的靶向性。另一类是合成的高分子材料, 以聚乳酸共聚乙醇 [poly(D, L-lactico-co-glycolic acid), PLGA] 为代表。PLGA 作为高分子纳米, 其表面疏水, 宜与蛋白质、分子、基因、药物结合, 可降解材料具有良好的生物组织的相容性, 最终降解产物为水和二氧化碳, 中间产物为乳酸, 可以参加糖代谢, 不会在体内蓄积<sup>[4]</sup>。PLGA 可控药效时间一般为 1~2 月。其作为药物载体的优点: ① 易制备、稳定; ② 内

核药物承载能力高, 可选择的药物范围广; ③可防止蛋白质吸附和躲避网状内皮系统的捕捉; ④通过调节 PLGA 组成比例, 控制粒径大小和释放速率, 能够通过生理屏障; ⑤易于表面修饰, 携带特异性的功能基团, 识别靶细胞、靶组织, 实现主动靶向治疗。将表面经理化修饰后的 PLGA 高分子纳米材料与靶向性分子连接, 即可制备成靶向纳米药物。

### 1.3 纳米药物的制备方法

常见制备靶向纳米药物的材料有多聚物、脂质体、金属粒子、微囊、量子球、脂蛋白、白蛋白、纳米胶束等, 其制备方法基本包括两大步骤: 首先是纳米药物的制备, 主要方法有复乳法、溶剂挥发法等<sup>[9]</sup>。磁性纳米药物可通过阴离子催化聚合法、双乳剂技术等方法制备, 而磁性微球可采用雾化、絮凝等方法获得; 然后通过理化方法将靶向性分子与纳米药物连接制成靶向纳米药物, 常见方法有碳化二亚胺法、电荷吸附法、马来酰胺基团连接法、生物素-抗生物素蛋白吸附法、蛋白 A 吸附法等<sup>[9]</sup>, 虽然这些方法连接效率各不相同, 但都能使靶向性分子的活性保持不变。

## 2 靶向纳米药物

纳米药物作为肿瘤靶向治疗系统中的重要载体, 在肿瘤治疗研究中起着至关重要的作用, 解决了在药物的常规治疗剂量下所产生的显著不良反应, 使患者可以耐受而又未降低疗效; 同时还可解决药物对肿瘤器官的低选择性问题, 提高药物的肿瘤选择性, 减少其在非靶向部位的聚集, 从而减少药物对非靶向部位的不良影响, 降低药物治疗剂量并减少给药次数, 提高药物疗效。靶向纳米药物主要包括: 抗原或抗体靶向性药物、基因靶向性纳米药物、放射性核素靶向性纳米药物。

### 2.1 抗原或抗体靶向纳米药物

抗体药物 (antibody-based drugs) 是以细胞工程技术和基因工程技术为主体的抗体工程技术所制备的药物。抗体药物亦称为单克隆抗体治疗剂 (monoclonal-antibody therapeutics)。针对特定的分子靶点 (抗原), 可以制备相应的靶向抗体药物。抗体药物在感染、心血管疾患、自身免疫疾患等多种疾病的治疗特别在肿瘤治疗中有巨大的潜力与应用前景。

从分子构成来看, 抗体药物可分为三类: ①抗体或抗体片段。完整的抗体包括嵌合抗体、人源化抗体、人源抗体, 抗体片段包括 Fab 等; ②抗体偶联物, 或称免疫偶联物, 由抗体或抗体片段与“弹头”药物连接而成, 可用作“弹头”的物质有放射性核素、化疗药物与毒素; ③融合蛋白, 由抗体片段和活性蛋白两部分构成。纳米药物可以通过大分子物质和脂质的增强血管渗透性及滞留效应在肿瘤组织中选择性滞留, 在此效应的基础上, 靶向纳米药物通过其表面的特异性配体介导的胞吞作用, 进一步提高了纳米药物对肿瘤的靶向性。最近有研究报道, 阿霉素纳米药物可以显著减少阿霉素的不良反应<sup>[7]</sup>。将赫塞汀 [Herceptin, 针对原癌基因人类表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 的重组人源化抗 HER2 单抗] 或其衍生物 (如抗赫塞汀抗体片段及其单链抗体等) 与包裹阿霉素的聚乙二醇脂质体 Doxil 连接, 即形成一种新型靶向纳米药物——抗 HER2 免疫脂质体, 体外实验和荷瘤小鼠的体内实验均显示, 这种抗 HER2 免疫脂质体不仅可靶向过度表达 HER2 的乳腺癌细胞, 而且还在体内具有较长的药物半衰期和循环时间; 此外, 多种 HER2 阳性乳腺癌和肺癌动物模型的抗肿瘤实验证实, 与单纯的 Doxil 和阿霉素相比, 抗 HER2 免疫脂质体显示出良好的抗肿瘤活性, 能明显抑制肿瘤生长, 甚至使肿瘤消退, Farokhzad 等<sup>[9]</sup> 制备了一种包裹多西他奇、与抗前列腺特异性膜抗原 (prostate-specific membrane antigen, PSMA) 核酸适体连接的 PLGA 靶向纳米药物, 并证实其对高表达 PSMA 的前列腺癌上皮细胞具有特异的细胞毒性。

### 2.2 基因靶向纳米药物

纳米药物也可用于肿瘤的基因治疗, 例如 RNA 治疗、DNA 疫苗等<sup>[10]</sup>。基因治疗需要借助载体将基因导入靶细胞内, 利用纳米技术输送基因可克服病毒载体引起的强烈宿主免疫排斥反应, 具有很多其他载体无法比拟的优势, 有非常好的临床应用前景。许多纳米材料均可作为基因治疗的载体, 包括脂质体或可生物降解的纳米颗粒。纳米药物表面的正电荷能与核苷酸中带负电荷的磷酸根发生静电作用, 进而形成纳米载体与核苷酸的复合物, 并通过胞吞作用进入细胞, 进一步在复合物的表面连接靶向性分子, 通过靶向性分子与靶细胞表

面特异性受体的结合,即可达到更安全、有效的靶向性基因转染。Schmieder等<sup>[11]</sup>以聚乙二醇化聚乙烯亚胺为载体,合成了一种包裹小干扰RNA (small interference RNA, siRNA) 的靶向纳米药物,其可以特异性靶向肿瘤新生血管内皮细胞表达的整合素,并将 siRNA 导入肿瘤细胞,进而抑制血管内皮生长因子受体 2 的表达,抑制肿瘤血管生成。Tkachenko等<sup>[12]</sup>在实验中发现,核转位肽修饰的金纳米颗粒可特异性靶向人子宫颈癌 Hela 细胞、小鼠胚胎成纤维细胞 NIH3T3 和人肝癌 HepG2 细胞。血管内皮细胞表达的整合素  $\alpha_v\beta_3$  在血管重建和血管发生中都具有重要意义, Hood等<sup>[13]</sup>将阳离子纳米颗粒与整合素  $\alpha_v\beta_3$  连接,并利用其特异性将基因转染入小鼠肿瘤新生血管内皮细胞,导致肿瘤细胞凋亡和肿瘤持续性消退。不仅如此,还研制出了同时携带 siRNA 和显影剂的纳米药物<sup>[14]</sup>,既可基因治疗又可肿瘤显影。

### 2.3 放射性核素靶向纳米药物

放射性核素靶向药物是将放射性核素同亲肿瘤的物质(如抗原-抗体)通过一定的方式结合在一起,形成抗肿瘤免疫交联物,对肿瘤进行定位导向诊断与治疗的一类药物。当免疫交联物进入体内时,可经血循环源源不断输送到肿瘤部位,经抗原-抗体反应定位于肿瘤组织,产生持续的杀伤效应,而正常组织、器官上的免疫交联物可随时间的推移被逐渐代谢清除,因而具有定位攻击肿瘤,对周围正常组织和器官毒性小、损伤少的特点。

目前常用的放射性核素靶向药物是由配体介导的,临床上主要用 <sup>131</sup>I 标记间碘苄胍和(或) <sup>90</sup>Y 标记生长抑素受体的药物治疗神经内分泌肿瘤(嗜铬细胞瘤)、小细胞肺癌、乳腺癌、消化道腺癌等。对受体密集的肿瘤有较好的疗效,尤其是对广泛和散的转移瘤的治疗更优于其他方法。甲状腺髓样癌细胞含有与生长抑素高亲和的受体, Bodei 等<sup>[15-16]</sup>证实, <sup>90</sup>Y 标记的奥曲肽可安全地用于甲状腺髓样癌的治疗。Valkema 等<sup>[17]</sup>采用 <sup>90</sup>Y 标记的奥曲肽用于胃肠神经内分泌肿瘤的靶向治疗,证明其可以明显缓解肿瘤患者的临床症状、延长存活率、改善生活质量。熊平等<sup>[18]</sup>报道了一种新型的、可定位治疗肿瘤的药物——顺磁纳米铁核素,这种顺磁纳米铁核素的平均粒径为 100 nm,具有超顺磁性、较好的放射性活度和磁导向功能,可有效定位于靶

区。Hamoudeh 等<sup>[19]</sup>亦成功制备了包裹放射性核素的 PLGA 高分子纳米粒,为放射性核素的肿瘤靶向性治疗提供了新的途径,可以使核素准确地集中在肿瘤部位浓集,而正常部位无或少浓集,大大减小了对肿瘤周围正常组织、器官的不良反应,具有非常广阔的应用前景。

### 3 问题和展望

虽然纳米药物在肿瘤靶向治疗中已表现出独特的优势,具有潜在的应用前景,但目前大多数研究还处于动物实验阶段,还需大量人体试验予以证明,且需经深入研究以解决诸多问题:①药物包裹效率较低,纳米材料的生物相容性还有待提高;②进一步研究、探索针对不同部位肿瘤的最佳靶向纳米药物;③降低靶向纳米药物的生产成本,简化生产步骤,以期大规模临床应用;④开展纳米药物作为单克隆抗体、多肽、激素、基因及治疗用放射性核素等载体的研究。如由纳米药物同时携带单克隆抗体和治疗用放射性核素,通过生物导向定位,改善放射性核素标记抗体参入肿瘤的能力,提高放射免疫治疗中肿瘤局部放射性核素的摄取和 N/NT 值。又如由纳米药物同时携带亲肿瘤多肽、目的基因及治疗用放射性核素,可实现在生物导向下,靶向基因治疗同时进行放射性核素内照射治疗,以更有效地杀死肿瘤细胞。

### 参 考 文 献

- [1] Whitesides GM. The 'right' size in nanobiotechnology. *Nat Biotechnol*, 2003, 21(10): 1161-1165.
- [2] Liu Y, Miyoshi H, Nakamura M. Nanomedicine for drug delivery and imaging: a promising avenue for cancer therapy and diagnosis using targeted functional nanoparticles. *Int J Cancer*, 2007, 120(12): 2527-2537.
- [3] Jain KK. Nanomedicine: application of nanobiotechnology in medical practice. *Med Princ Pract*, 2008, 17(2): 89-101.
- [4] Farokhzad OC, Cheng J, Tepley BA, et al. Targeted nanoparticle-aptamer bioconjugates for cancer chemotherapy in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(16): 6315-6320.
- [5] Singh S, Ray SS. Polylactide based nanostructured biomaterials and their applications. *J Nanosci Nanotechnol*, 2007, 7(8): 2596-2615.
- [6] Kogan MJ, Olmedo L, Hostal, et al. Peptides and metallic nanoparticles for biomedical applications. *Nanomedicine Lond*, 2007, 2(3): 287-306.
- [7] Wollina U, Dummer R, Brockmeyer NH, et al. Multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer*, 2003, 98(5): 993-1001.
- [8] Park JW, Hong K, Kirpotin DB, et al. Anti-HER2 immunoliposomes: enhanced efficacy attributable to targeted delivery. *Clin Cancer Res*,

- 2002, 8(4): 1172-1181.
- [9] Farokhzad OC, Cheng J, Teply BA, et al. Targeted nanoparticle-aptamer bioconjugates for cancer chemotherapy in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(16): 6315-6320.
- [10] Blagbrough IS, Zara C. Animal models for target diseases in gene therapy—using DNA and siRNA delivery strategies. *Pharm Res*, 2009, 26(1): 1-18.
- [11] Schmieder AH, Winter PM, Caruthers SD, et al. Molecular MR imaging of melanoma angiogenesis with alphanubeta-targeted paramagnetic nanoparticles. *Magn Reson Med*, 2005, 53(3): 621-627.
- [12] Tkachenko AG, Xie H, Liu Y, et al. Cellular trajectories of peptide-modified gold particle complexes: comparison of nuclear localization signals and peptide transduction domains. *Bioconjugate Chem*, 2004, 15(3): 482-490.
- [13] Hood JD, Bednarski M, Frausto R, et al. Tumor regression by targeted gene delivery to the neovasculature. *Science*, 2002, 296(5577): 2404-2407.
- [14] Lee JH, Lee K, Moon SH, et al. All-in-one target-cell-specific magnetic nanoparticles for simultaneous molecular imaging and siRNA delivery. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2009, 48(23): 4174-4179.
- [15] Bodei L, Cremonesi M, Zoboli S, et al. Receptor-mediated radionuclide therapy with  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC in association with amino acid infusion: a phase I study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2003, 30(2): 207-216.
- [16] Bodei L, Cremonesi M, Grana C, et al. Receptor radionuclide therapy with  $^{90}\text{Y}$ -[DOTA] 0-Tyr3-octreotide ( $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004, 31(7): 1038-1046.
- [17] Valkema R, Pauwels S, Kvoles LK, et al. Survival and response after peptide receptor radionuclide therapy with [ $^{90}\text{Y}$ -DOTA $^0$ Tyr $^3$ ] octreotide in patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med*, 2006, 36(2): 147-156.
- [18] 熊平, 郭萍, 袁亚莉, 等. 顺磁纳米铁核素的研制及性能分析. *中国生物医学工程学报*, 2005, 24(2): 154-156.
- [19] Hamoudeh M, Al Faraj A, Canet-Soulas E, et al. Elaboration of PLLA-based superparamagnetic nanoparticles: characterization, magnetic behaviour study and in vitro relaxivity evaluation. *Int J Pharm*, 2007, 338(1-2): 248-257.

(收稿日期: 2009-10-12)

## 肿瘤血管内皮生长因子受体核素显像研究现状

杨明福 李前伟

**【摘要】** 肿瘤血管生成是肿瘤生长与转移生物学行为的重要基础。血管内皮生长因子 (VEGF) 及其受体 (VEGFR) 在肿瘤血管生成过程中起到了关键性的作用。VEGFR 已成为目前肿瘤血管生成的诊断和治疗研究领域具有潜在应用价值的分子靶点。放射性核素受体显像具有灵敏度高、特异性强的优点, 能够客观、准确显示体内肿瘤组织 VEGFR 的分布、密度及与其配体的结合亲和力, 有助于肿瘤的诊断与鉴别诊断、临床分期、复发与转移的探测, 并对临床实施针对 VEGFR 的肿瘤生物治疗具有积极的指导作用。

**【关键词】** 血管内皮生长因子; 受体; 血管内皮生长因子; 肿瘤; 放射性核素显像

### Review present study on vascular endothelial growth factor receptor imaging

YANG Ming-fu, LI Qian-wei

(Department of Nuclear Medicine, Southwest Hospital of the Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

**【Abstract】** Tumor angiogenesis is the foundation of tumor growth and metastasis. The vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptor (VEGFR) plays a pivotal role in regulating tumor angiogenesis. VEGFR has become a common molecular target which has a potential value in angiogenesis diagnosis and therapy at present. Radionuclide receptor imaging has the advantage of high sensitivity and specificity, by which distribution density of VEGFR and its affinity with its ligand in tumor tissue can be revealed. VEGFR imaging is helpful in diagnosis, staging and detection of recurrence and metastasis of tumor and plays an instructive role in biological therapy of tumor mediated by VEGFR.

**【Key words】** Vascular endothelial growth factors; Receptors, vascular endothelial growth factor; Neoplasms; Radionuclide imaging

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2010.01.005

作者单位: 400038, 重庆第三军医大学西南医院核医学科

通信作者: 李前伟 (E-mail: tmmuxny@yahoo.com.cn)