

纳米材料在核医学中的应用

刘金剑 刘鉴峰

【摘要】近年来随着纳米技术和纳米材料在医学应用中的迅速发展,尤其是在药物靶向传递和转基因载体等方面的不断深入研究,纳米材料也逐渐开始在核医学中应用。该文综述了目前几类纳米材料在核医学中的最新研究进展,并且讨论了其中存在的一些问题和今后发展的主要方向。

【关键词】 纳米医学;放射性核素显像

The applications of nanomaterials in nuclear medicine

LIU Jin-jian, LIU Jian-feng.

(Tianjin Key Laboratory of Molecular Nuclear Medicine, Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Tianjin 300192, China)

【Abstract】 Over the last decade, nanotechnology and nanomaterials have gained rapid development in medical application, especially in targeted drug delivery and gene transfer vector domain, and nano-materials are also beginning to applied in nuclear medicine. This paper is to make a view of the application research of several types of nanomaterials in nuclear medicine, and discusse some problems and the main direction of future development.

【Key words】 Nanomedicine; Radionuclide imaging

核医学是核技术与医学相结合的学科,其中最主要的内容就是核素诊断和核素治疗。近年来,纳米科学的快速发展和纳米技术的应用正在改变着现代医学诊断和治疗的基础。由于纳米材料的特殊结构——物质的颗粒尺寸 $<100\text{nm}$,它的比表面积很大,晶界处的原子数比率高达15~50,使之产生4大效应,即小尺寸效应、量子效应(含宏观量子隧道效应)、表面效应和界面效应,从而具有传统材料所不具备的物理、化学性能,这些效应已经在纳米人工器官、药物和转基因纳米载体、药物控释等方面表现出良好的效果。纳米材料应用于核医学是通过双功能螯合剂或物理包埋的方法将同位素与纳米材料连接,再将病变组织特异结合的靶向分子连接到纳米材料上,目前主要用于肿瘤的显像诊断和放射性治疗方面。

1 应用于核医学中的纳米材料的分类

根据纳米材料的形状和组成成分的不同,目前

在核医学中应用的纳米材料主要有纳米颗粒、树状大分子、脂质体、水溶性聚合物和胶束等^[1-3]。其中,纳米颗粒包括聚合纳米颗粒和无机纳米粒,聚合纳米粒是通过小的高分子材料聚合而成,如聚氰基丙烯酸异丁酯、聚乳酸等,无机纳米粒则是具有纳米级尺寸的无机颗粒,如 Fe_3O_4 颗粒、氧化铜颗粒;树状大分子是1985年开发出的一类形状、大小完全可控的单扩散性的纳米高分子,聚酰胺-胺是最经典的一类树状高分子,目前在基因转染和药物靶向载体方面成为研究的热点^[4];脂质体是磷脂分子在水相中形成的单层或双层的脂分子球体,被广泛应用于脂溶性药物的转运;水溶性聚合物是一类具有水溶性的大分子聚合而成的聚合物,主要有聚乙二醇、水解聚马来酸酐等;胶束是由亲水和疏水的两性大分子依靠凝聚力结合而成的聚合体,疏水端聚集形成核,亲水区形成外部冠状物。

2 用于诊断和治疗的核素

核素主要有3种渠道获得:加速器、反应堆和发生器。用于核医学诊断和治疗的核素的选择标准主要有以下几点:①核素半衰期;②核素发射射线的类型、射线能量和射线范围;③核素的成本及获取的难易;④非穿透辐射与穿透辐射的比值等。对

DOI: 10.3760/ema.j.issn.1673-4114.2010.06.002

基金项目:国家自然科学基金(30700178);天津市自然科学基金(09JCYBJC13400)

作者单位:300192天津,中国医学科学院放射医学研究所实验核医学室,天津市分子核医学重点实验室

通信作者:刘鉴峰(E-mail:lewis78@163.com)

于诊断和治疗的核素的要求是不同的,诊断用核素一般要求发射 γ 射线或正电子,半衰期要短,一般在数十分钟至十几小时;射线能量相对较小,以尽量减少对诊断人员的辐射损伤。目前应用较为广泛的诊断用 γ 射线核素有 ^{99m}Tc 、 ^{123}I 、 ^{131}I 和 ^{111}In 等。由于 ^{99m}Tc 半衰期短,只有6.02 h,发射 γ 射线的能量只有140keV,对患者的危害很小,而且可以通过 $^{90}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ 发生器淋洗获得,所以超过80%的放射性诊断试剂使用的都是 ^{99m}Tc 。诊断中所用正电子核素一般是通过加速器来生产的,主要包括 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 和 ^{18}F 等,通常正电子核素的半衰期只有十几分钟甚至几分钟,从制备到应用于患者体内诊断很难完成,而 ^{18}F 的半衰期达到了1.83 h,从而有足够的时间来标记配体对患者进行诊断,所以 ^{18}F 被广泛应用于PET和PET-CT的诊断中。

用于放射性治疗的核素则要求发射 α 射线、 β 射线或者俄歇电子。 β 射线因其路径长度长、线性能量转移低而被广泛的应用,其通过将细胞内的水电离,从而导致羟基自由基的产生,羟基自由基可以与DNA相互结合,造成DNA单链断裂^[6],从而间接杀死细胞。这类核素主要有 ^{131}I 、 ^{90}Y 、 ^{188}Re 和 ^{67}Cu 等。与传统的 ^{131}I 治疗相比, ^{90}Y 具有纯 β 射线发射、射线能量比 ^{131}I 高4倍和细胞内更加稳定等优点而有取代 ^{131}I 的趋势^[9]。 α 射线是高能粒子,传播距离很短,具有很高的线性能量转移,能够使双链DNA断裂,因此具有很高的细胞毒性^[9],具有治疗作用的发射 α 射线的核素主要有 ^{211}At 、 ^{212}Bi 、 ^{213}Bi 和 ^{225}Ac 等。发射俄歇电子的核素如 ^{67}Ga 、 ^{125}I 和 ^{125}Te 等,因具有极毒而被限制性使用。

3 纳米材料在核医学中的应用

3.1 纳米颗粒

由于合成的纳米颗粒粒径小于100 nm,且粒径分散度非常窄,因此可以较好地躲避网状内皮系统的捕获。另外,纳米颗粒可以选择性地靶向于肿瘤,从而降低非特异性聚集,这些特性使得纳米颗粒成为理想的放射性核素的运载体。目前,纳米颗粒系统已经可以高效、稳定的进行 ^{99m}Tc 的标记,标记后可以躲避网状内皮系统的捕获,具有较长的血液存留时间,并且作为肿瘤的显像剂显示出很好的应用前景^[7]。Li等^[8]报道,将抗体共价结合到纳米颗粒上,使其可以特异地靶向于与肿瘤新生血管相

关的 $\alpha_v\beta_3$ 整合素,以此来运送放射性核素, ^{111}In 标记后72 h在兔的肿瘤部位的核素聚集量达到22%,而没有连接抗 $\alpha_v\beta_3$ 抗体的核素聚集量只有3%。最早应用于放射治疗的无机纳米颗粒是 Fe_3O_4 , ^{90}Y 标记后可进行肿瘤放疗^[9],但由于其粒径较大,很快被网状内皮系统所捕获。2004年,Chunfu等^[10]制备了粒径为200nm的窄粒径分散度的磁性纳米颗粒, ^{188}Re 标记后在体内表现出了良好的稳定性。

3.2 树状大分子

树状大分子因其表面具有大量的活性基团,可以通过双功能螯合剂连接多个放射性核素和靶向剂,因此,可以在低浓度的情况下形成对比度很高的诊断影像。另外,树状大分子低的多分散性和球形结构使得它们的药代动力学性质得以改进。Kobayashi等^[11]将鼠的免疫球蛋白G1单抗连接到4代聚酰胺-胺上,通过双功能螯合剂进行 ^{111}In 标记,研究表明,该复合物具有很高的特异活性,同时对免疫反应影响很小,在血液中可以很快的被清除,却可以特异的在肿瘤组织积聚。Sato等^[12]以反义寡核苷酸为靶向剂,以聚酰胺-胺为载体连接 ^{111}In 进行了实体瘤显像研究,结果,在裸鼠中显示出清晰的肿瘤影像,与自由寡核苷酸相比具有明显的肿瘤趋向性。

3.3 脂质体

脂质体具有亲水内部空间和疏水的磷脂双层结构使得脂质体既可以在内部包裹水溶性复合物,也可以在脂双层中结合疏水性物质,核素主要是通过包裹在脂质体内部或者通过双功能螯合剂与其表面结合。以脂质体进行核素标记进行肿瘤显像的研究在20世纪80、90年代已经开始,最初使用的 ^{67}Ga 显像效果很差,而且能量高、半衰期长,后来改为 ^{111}In 。Presant等^[13]以脂质体为载体制备的肿瘤诊断试剂Ves-CanTM进入了II期和III期临床试验,其特异度达到了98%,但由于脂质体存在很快被网状内皮系统清除掉的缺点,最终未能商品化。为了改善脂质体的这一缺点,Harrington等^[14]将脂质体表面进行聚乙二醇化修饰,很好的延长了脂质体在血液中的保留时间。近年来开始大量使用 ^{99m}Tc 进行脂质体标记显像, ^{99m}Tc 标记聚乙二醇化的脂质体在体外和体内实验中都表现出了高的稳定性,而且肿瘤与本底的对比度有所提高^[15]。

3.4 水溶性聚合物

单克隆抗体直接连接放射性核素进行诊断和治疗时在体内会产生免疫原性、血液清除速度慢、肿瘤组织聚集不充分和某些组织具有很高的吸附等缺点^[6]，而聚乙二醇的应用可以消除以上缺点。聚乙二醇因其无免疫原性、高度生物相容性和水溶性而在药物研究中被广泛应用，聚乙二醇化的单抗可以明显改善抗体的体内分布，降低免疫原性。精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸（arginine-glycine-aspartic acid, RGD）肽是目前研究肿瘤特异靶向多肽的热点，其肿瘤特性很高，但是在临床使用中很快被血液清除，而且肾脏和肝脏对其有很高的吸收。Chen等^[7]将环状 RGD 肽进行了聚乙二醇化修饰，与单独的 RGD 肽相比，其肾脏的吸收降低，而肿瘤的聚集时间延长。其他水溶性聚合物如水解聚马来酸酐、右旋糖苷等都具有聚乙二醇类似的性质，发挥的作用也与聚乙二醇相同^[8]。

3.5 胶束

胶束是由两性的表面活性剂或聚合物自聚集而形成，其两性的特点可以将难溶于水的药物包被在内部起到药物运输的作用，对其进行单抗或靶向多肽修饰再标记核素后，同样可以用于肿瘤等的诊断。将二亚乙基三胺五乙酸（diethylenetriamine pentaacetic acid, DTPA）衍生到聚 L-赖氨酸上，再将 N-戊二酰-磷脂酰乙醇胺用来组装成两性的多聚螯合剂，可以在胶束形成时插入到胶束的核内，此类胶束可以螯合 ¹¹¹In，且具有多个螯合键，一个胶束分子上可以连接多个放射性核素，因此可以在胶束浓度很低的情况下获得更好的显像^[9]。聚乙二醇化的磷脂酰乙醇胺通过 DTPA 螯合 ¹¹¹In 进行鼠肺癌显像，结果显示，注射后 2 h，修饰的胶束比未修饰的胶束在肿瘤组织的聚集高 30%^[20]。目前，尚还未见将胶束用于肿瘤靶向治疗的报道。

4 前景展望及存在问题

随着纳米技术、分子生物学的不断发展，越来越多新型的、结构和大小精确可控的、多孔的、几何结构和表面多功能化的纳米材料被制备出来，并应用于医学研究中，如：量子点、纳米管、纳米壳、纳米丝等。纳米材料应用于核医学甚至医学只有短短的一二十年，但却展现出了众多的优点，目前已有多个放射性核素标记的纳米载体成功地进入

了肿瘤诊断和治疗的临床阶段，随着分子生物学对基本理论研究的进一步深化和核素标记技术的发展，越来越多的以纳米材料为载体的诊断和治疗药物将被应用于临床。

虽然纳米材料具有良好的应用前景，但在进入临床中还存在着一些需要解决的问题。纳米材料的毒性问题一直是影响其进入临床的最大障碍，纳米材料因其很小的粒径，可以容易地穿透血脑屏障后进入神经系统，而各种纳米材料是否对神经系统有影响还需要进一步的研究。在纳米材料充分安全、有效进入临床应用前，如何得到更可靠的纳米载体，更准确的靶向物质，更有效的治疗药物，更灵敏、操作性更方便的传感器，以及体内载体作用机制的动态测试与分析方法等一系列问题仍待进一步研究解决。

参 考 文 献

- [1] Intra J, Salem AK. Fabrication, characterization and in vitro evaluation of poly (D,L-lactide-co-glycolide) microparticles loaded with polyamidoamine-plasmid DNA dendriplexes for applications in nonviral gene delivery. *J Pharm Sci*, 2010, 99(1): 368-384.
- [2] Koning GA, Krijger GC. Targeted multifunctional lipid-based nanocarriers for image-guided drug delivery. *Anticancer Agents Med Chem*, 2007, 7(4): 425-440.
- [3] Sawant RR, Torchilin VP. Polymeric micelles: polyethylene glycol-phosphatidylethanolamine(PEG-PE)-based micelles as an example. *Methods Mol Biol*, 2010, 624: 131-149.
- [4] Press OW, Rasey J. Principles of radioimmunotherapy for hematologists and oncologists. *Semin Oncol*, 2000, 27(6 Suppl 12): 62-73.
- [5] Burke JM, Jurcic JG, Scheinberg DA. Radioimmunotherapy for acute leukemia. *Cancer Control*, 2002, 9(2): 106-113.
- [6] Mulford DA, Scheinberg DA, Jurcic JG. The promise of targeted (alpha)-particle therapy. *J Nucl Med*, 2005, 46(Suppl 1): 199S-204S.
- [7] Lin A, Chen J, Liu Y, et al. Preparation and evaluation of N-caproyl chitosan nanoparticles surface modified with glycyrrhizin for hepatocyte targeting. *Drug Dev Ind Pharm*, 2009, 35(11):1348-1355.
- [8] Li KC, Guccione S, Bednarski MD. Combined vascular targeted imaging and therapy: a paradigm for personalized treatment. *J Cell Biochem Suppl*. 2002, 39: 65-71.
- [9] Häfeli UO, Sweeney SM, Beresford BA, et al. Magnetically directed poly (lactic acid) ⁹⁰Y-microspheres: novel agents for targeted intracavitary radiotherapy. *J Biomed Mater Res*, 1994, 28(8): 901-908.
- [10] Chunfu Z, Jinquan C, Duanzhi Y, et al. Preparation and radio-labeling of human serum albumin (HSA)-coated magnetite nanoparticles for magnetically targeted therapy. *Appl Radiat Isot*, 2004, 61(6): 1255-1259.

- [11] Kobayashi H, Sato N, Saga T, et al. Monoclonal antibody-dendrimer conjugates enable radiolabeling of antibody with markedly high specific activity with minimal loss of immuno-reactivity. *Eur J Nucl Med*, 2000, 27(9): 1334-1339.
- [12] Sato N, Kobayashi H, Saga T, et al. Tumor targeting and imaging of intraperitoneal tumors by use of antisense oligo-DNA complexed with dendrimers and/or avidin in mice. *Clin Cancer Res*, 2001, 7(11): 3606-3612.
- [13] Presant CA, Blayney D, Proffitt RT, et al. Preliminary report: imaging of Kaposi sarcoma and lymphoma in AIDS with indium-111-labelled liposomes. *Lancet*, 1990, 335(8701): 1307-1309.
- [14] Harrington KJ, Rowlinson-Busza G, Syrigos KN, et al. Biodistribution and pharmacokinetics of ¹¹¹In-DTPA-labelled pegylated liposomes in a human tumour xenograft model: implications for novel targeting strategies. *Br J Cancer*, 2000, 83(2): 232-238.
- [15] Bao A, Goins B, Klipper R, et al. A novel liposome radiolabeling method using ^{99m}Tc-"SNS/S" complexes: in vitro and in vivo evaluation. *J Pharm Sci*, 2003, 92(9): 1893-1904.
- [16] Goldenberg DM. Targeted therapy of cancer with radiolabeled antibodies. *J Nucl Med*, 2002, 43(5): 693-713.
- [17] Chen X, Park R, Shahinian AH, et al. Pharmacokinetics and tumor retention of ¹²⁵I-labeled RGD peptide are improved by PEGylation. *Nucl Med Biol*, 2004, 31(1): 11-19.
- [18] Line BR, Mitra A, Nan A, et al. Targeting tumor angiogenesis: comparison of peptide and polymer-peptide conjugates. *J Nucl Med*, 2005, 46(9): 1552-1560.
- [19] Torchilin VP. Polymeric contrast agents for medical imaging. *Curr Pharm Biotechnol*, 2000, 1(2): 183-215.
- [20] Torchilin VP, Lukyanov AN, Gao Z, et al. Immunomicelles: targeted pharmaceutical carriers for poorly soluble drugs. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(10): 6039-6044.

(收稿日期: 2010-06-25)

甲状腺癌骨转移模型的研究

元龙 王辉

【摘要】 甲状腺癌是内分泌系统最常见的恶性肿瘤, 其发病率逐年上升, 虽然该病预后较好, 但若发生骨转移, 患者 10 年生存率将明显降低。目前, 甲状腺癌发生骨转移的机制尚不明确, 对甲状腺癌骨转移的研究不仅具有重要的临床价值, 也有很重要的科研价值。甲状腺癌骨转移动物模型的建立是研究甲状腺癌骨转移机制和治疗的基础, 根据其建立方法可分为自发性、化学诱导性、转基因诱导性和移植性 4 种。

【关键词】 甲状腺肿瘤; 肿瘤转移; 模型, 动物

Research progress of animal model of bone metastases of thyroid carcinoma

QI Long, WANG Hui.

(Department of Nuclear Medicine, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University of Medicine, Shanghai 200092, China)

【Abstract】 Thyroid carcinoma is the most common endocrine malignancy, its incidence rate increases year by year. Although the disease has good prognosis, if bone metastases happen, 10-year survival rate of patients will obviously reduce. At present, the mechanism of the occurrence of bone metastases is not clear. The research of bone metastases of thyroid carcinoma not only has important clinical value, but also scientific value. Animal model of bone metastasis of thyroid carcinoma is the basis to study the mechanism and therapy of thyroid carcinoma. According to its establishment methods, it can be divided into four types, including spontaneous type, chemical induced type, transgenic induced type and transplanted type.

【Key words】 Thyroid neoplasms; Neoplasm metastasis; Models, animal

甲状腺癌是最常见的内分泌系统恶性肿瘤, 其

病死率在内分泌系统肿瘤中居第一位。甲状腺癌分为分化型和未分化型两种, 其中以分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC) 居多, 其发病率呈逐年上升趋势。DTC 分化程度高、恶性程度低、患者生存率高(10 年和 15 年生存率分别可达

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2010.06.003

作者单位: 200092, 上海交通大学医学院附属新华医院核医学科

通信作者: 王辉 (E-mail: wanghuishanghai@hotmail.com)