

## Research status and development trend of iron-based nano-medicine

陈博, 孙剑飞, 韩槭夏 and 顾宁

Citation: 中国科学: 化学; doi: 10.1360/SSC-2019-0019

View online: <http://engine.scichina.com/doi/10.1360/SSC-2019-0019>

Published by the 《中国科学》杂志社

---

### Articles you may be interested in

[Development of iron-based superconducting materials for applications](#)

Chinese Science Bulletin **58**, 986 (2013);

[History, status and trend about the research of paleoseismology](#)

Chinese Science Bulletin **44**, 880 (1999);

[Crystal structure and phase diagrams of iron-based superconductors](#)

SCIENCE CHINA Materials **58**, 77 (2015);

[Iron-based composite nanostructure catalysts used to produce CO<sub>x</sub>-free hydrogen from ammonia](#)

Science Bulletin **61**, 220 (2016);

[“Small metal, big impact” —The key role of mineral irons in self-assembled nano-medicine](#)

Chinese Science Bulletin **64**, 881 (2019);

---



# 铁基纳米药物的研究现状与发展趋势

陈博<sup>1</sup>, 孙剑飞<sup>2</sup>, 韩樾夏<sup>2</sup>, 顾宁<sup>2\*</sup>

1. 苏州科技大学材料科学与器件研究院, 苏州 215009

2. 东南大学生物科学与医学工程学院, 江苏省生物材料与器件重点实验室, 生物电子学国家重点实验室, 南京 210096

\*通讯作者, E-mail: [guning@seu.edu.cn](mailto:guning@seu.edu.cn)

收稿日期: 2019-02-17; 接受日期: 2019-04-17; 网络版发表日期: 2019-05-06

国家重点研发计划(编号: 2017YFA0104301)和国家自然科学基金(编号: 51832001, 21705115)资助项目

**摘要** 铁基纳米药物是目前屈指可数的临床用无机金属纳米材料, 已成功用于磁共振影像增强、静脉补铁及磁致热疗等医疗领域. 由于该类药物特殊的纳米属性与磁学功能, 随着现代生物医学研究的不断深入, 铁基纳米药物的生产工艺及质量标准需要更为严格和系统地制定. 测试技术, 尤其是对铁基组分的分析检测方法, 需要革新并建立该类产品的质量控制系统. 与此同时, 新型铁基纳米药物的研发以及多项针对新适应症的临床试验也在积极进行中. 本文总结了铁基纳米药物的分类、用途、主要制备技术及产品标准的研究现状, 展望了新型铁基纳米药物的发展趋势.

**关键词** 铁基, 纳米药物, 药品标准, 临床转化, 发展前景

## 1 引言

近年来, 纳米技术快速推动了能源、环境、电子信息以及生物医药等多个领域的发展和进步. 将具有特定尺度和表面性质的纳米材料与药品标准结合, 即可获得纳米药物. 纳米药物能够克服传统剂型的小分子药物靶向性弱、生物利用度低以及代谢行为差等缺点, 在临床应用中显现出独特的优势. 铁元素作为人体的必需元素, 对维持人体正常的生理功能起着不可替代的作用, 如参与血红蛋白等的合成及多种酶促反应、提高机体免疫力、增强人体的新陈代谢等. 同时, 铁元素也是一种重要的用于构建铁磁材料的元素, 可以赋予材料特定的磁学性质, 结合外磁场调控技术发挥特殊的效应. 因此, 基于铁基功能材料构建的纳米

药物应获得特别关注和支持, 是纳米药物的重要组成部分.

早在1957年, 就出现了用于体内淋巴瘤热消融的铁基微细颗粒的报道, 可被认为是最早的铁基纳米药物<sup>[1]</sup>. 铁基纳米药物是以纳米尺度铁基组分发挥关键功效的药物, 通过表面修饰等增强其生物相容性、稳定性与功能性, 用于临床疾病的诊断或治疗<sup>[2,3]</sup>. 纳米结构的铁或其氧化物在一定条件下具有超顺磁性或顺磁性, 既保持了良好的磁响应性, 又能在撤去磁场后迅速恢复至无磁化的状态, 剩磁为零, 因此大大增强了体内应用的安全性. 同时, 纳米尺度铁基颗粒在体内易被细胞吞噬降解, 进而分解为铁离子在胞内铁池中贮存, 供给机体合成血红蛋白等重复利用, 剂量适度时不会产生明显毒副作用.

引用格式: Chen B, Sun J, Han Y, Gu N. Research status and development trend of iron-based nano-medicine. *Sci Sin Chim*, 2019, 49, doi: [10.1360/SSC-2019-0019](https://doi.org/10.1360/SSC-2019-0019)

铁基纳米药物主要通过化学方法合成, 已有若干商品上市<sup>[4]</sup>(如图1所示), 如磁性氧化铁纳米药物Resovist<sup>®</sup>和Feridex<sup>®</sup>, 曾被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于肝脏肿瘤的磁共振成像; Feraheme<sup>®</sup>被批准作为缺铁型贫血的静脉补铁剂等。铁基纳米药物因其良好的体内相容性、批量制备的稳定可控性以及较低的生产成本而得以在临床上广泛应用。本文简要介绍了目前已批准上市应用的铁基纳米药物, 概述了其在工业化制备、质量检测与控制、临床转化方面的研究现状, 并基于此对其发展前景进行展望。

## 2 铁基纳米药物的分类、工业化制备、药品标准制订的研究进展

与传统的小分子或生物类药物一样, 铁基纳米药物从实验室制备到最终上市应用, 也经历了漫长的开发过程。建立规模化生产流程与药品标准, 尤其是铁组分性能指标的确立是铁基纳米药物开发中最为重要的阶段, 药品结构与性质的稳定性因此得以保障。自从铁基纳米药物Ferumoides (Feridex<sup>®</sup>)和Ferumoxsil (GastroMark<sup>®</sup>)于1996年分别被FDA批准用于增强肝脏与胃肠道的磁共振影像对比剂以来, 铁基纳米药物迎来了爆发式的增长。由美国国家医学图书馆登记在册的临床试验研究已多达三百余项。目前已批准上市的铁基纳米药物的临床主要用途有磁共振影像对比剂和磁致热疗剂及静脉补铁剂等, 处于临床前或具有临床应用潜力的铁基纳米药物应用包括干细胞示踪、肿瘤治疗以及神经系统调控等。

### 2.1 铁基纳米药物的分类

铁基纳米药物的准确定义应是已得到国家级别的

药品监管部门审查通过的, 能够重复稳定生产, 在临床试验研究中具有高度安全性和有效性的铁基纳米材料, 是铁基纳米材料在临床转化中的“终极形态”。针对离体水平应用的铁基纳米材料本质上是生物检测或诊断试剂, 严格意义上不能称作铁基纳米药物。因此根据不同的临床适应症, 可将铁基纳米药物分为如下几类。

#### 2.1.1 磁共振影像对比剂

磁共振影像(MRI)具有无辐射、扫描方位可任意变换、成像分辨率与对比度高等特点, 已成为临床疾病诊断中不可或缺的检测手段。T1与T2是MRI的两种成像模式, 二者在MRI上分别体现出正性的亮信号与负性的暗信号。基于磁性原子的自旋运动与周围水质子之间不同的相互作用, MRI对比剂可通过增强检测区域水质子的弛豫率来改善T1或T2成像的敏感性, 导致邻近水质子纵向弛豫(自旋-晶格弛豫)时间缩短的为T1-MRI对比剂, 使邻近水质子横向弛豫(自旋-自旋弛豫)时间缩短的即为T2-MRI对比剂。传统的T1钆剂在体内半衰期短, 难以实现长时高信号的检测。铁基纳米药物成为理想的T2-MRI造影增强剂的原因包括<sup>[5]</sup>: (1) 拥有优良的超顺磁性, 可提高靶组织的水质子弛豫性能, 显著优化MRI效果; (2) 铁基成分表面易通过修饰功能性的分子来调控其整体物理化学性能, 有利于在体内充分利用MRI效应; (3) 铁基纳米颗粒体内滞留时间长、代谢产物铁离子等可被机体重复利用、生物相容性极高。该类MRI对比剂曾在20世纪末至21世纪初在临床上广泛应用。如今, 铁基纳米药物的T2影像对比剂与钆剂的T1影像对比剂共同在临床医学影像中发挥着重要作用。针对成像组织器官的不同, FDA批准上市的超顺磁性纳米氧化铁类MRI对比剂可分为: (a) 肝脾对比剂, 包括Feridex和Resovist等, 给药方式为静脉注射; (b) 胃肠道对比剂, 包括硅氧烷包覆(Lumi-

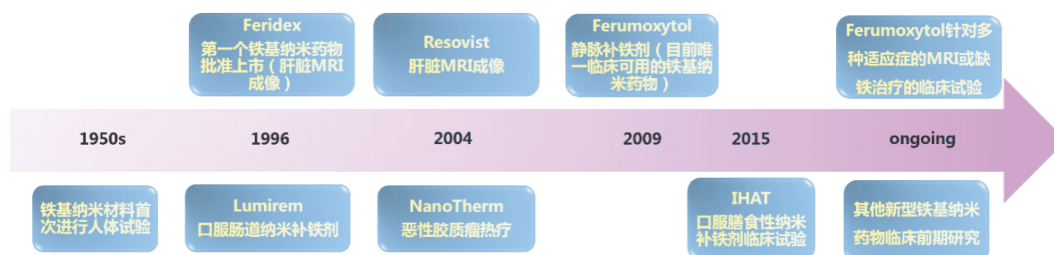


图1 铁基纳米药物的发展历程(网络版彩图)

Figure 1 Development of iron-based nano-drugs (color online).

rem)和聚苯乙烯包覆(Abdoscan),通过修饰较厚的惰性的硅烷和聚苯乙烯,避免因在肠道处发生较快的颗粒聚集与吸收分解而导致成像信号迅速衰减,给药方式为口服;(c)淋巴结、骨髓和血管对比剂,包括Sinerem和Clariscan等,给药方式为静脉或局部注射.根据应用部位的不同,药物颗粒的尺寸也有明显的区别,通常胃肠对比剂(300 nm以上)>肝脾对比剂(60~150 nm)>淋巴结与血管对比剂(20~40 nm)<sup>[6]</sup>.

以一种铁基纳米药物Combidx为例,该药物易被淋巴细胞吞噬,具有较好的对淋巴结阴性MRI对比增强效果,目前处于临床试验阶段.其结构由右旋糖酐T10包覆的四氧化三铁(直径为10~20 nm)组成.在一项评估Combidx对前列腺癌患者的淋巴结成像效果的临床研究中<sup>[7]</sup>,80名高危的前列腺癌患者在前列腺活检或清除的术前与术后应用Combidx.共鉴定了334个淋巴结,其中33名患者中的63个淋巴结(18.9%)被证实发生了病理性转移,而这种超顺磁性纳米药物准确地鉴别出了所有患者的淋巴结转移瘤.对逐个淋巴结分析后发现,相比普通MRI,应用了该对比剂的MRI敏感性得到了大幅提高(90.5%:35.4%, $P<0.001$ ).更为重要的是,Combidx显著改善了鉴定恶性淋巴结阳性和阴性成像的预测值,具有临床检测的重要意义.

### 2.1.2 静脉补铁剂

依据铁基组分的不同,静脉补铁剂可分为无定型的 $\beta$ 或 $\gamma$ 型氢氧化氧铁与纳米氧化铁晶体两类.纳米静脉补铁剂的发展历程可分为如下三代<sup>[8,9]</sup>:第一代药物以高分子/低分子右旋糖酐铁为代表,由于铁离子渗透量大、速发型过敏风险高且发生有致死案例等而逐渐弃用;第二代则为蔗糖铁、葡萄糖酸铁及异麦芽糖铁酞等的非右旋糖酐包覆的水铁矿类铁剂,有效降低了由右旋糖酐类物质导致的超敏反应风险,但仍存在体内游离铁离子过多的问题,必须低剂量长期用药;第三代为经过改性的右旋糖酐稳定的氧化铁晶体药物,即Ferumoxytol,以及非右旋糖酐的羧基麦芽糖和焦磷酸络合的氢氧化氧铁,通过形成晶化程度高的纳米氧化铁与增加修饰物质对铁核的络合作用力,最大程度地避免铁离子的泄露,体内应用安全性进一步提高,能够单次大剂量快速注射实现短期治愈.这些补铁剂中以Ferumoxytol的分子量最高(表观分子量达750 kDa),铁核平均尺寸与整体颗粒直径最大(分别为

7~10 nm和17~31 nm);铁基部分不同于无定型的氢氧化亚铁,由致密的氧化铁晶体组成;加之包覆物质为一种改性的右旋糖酐-末端醛基还原的羧基化右旋糖酐,能够在降低右旋糖酐自身免疫原性的同时显著增强对氧化铁核的络合作用,因此Ferumoxytol在目前所有静脉补铁剂中结构最为稳定,体内应用安全性也最高<sup>[8]</sup>.在治疗慢性肾病患者伴有的缺铁性贫血方面,Ferumoxytol进行了多项临床试验,包括针对非肾透析慢性肾病患者缺铁性贫血治疗的II期临床试验(旨在评估其安全性与有效性),以及与肾透析或非肾透析患者每日口服铁剂在治疗效果方面进行对比的III期临床试验等.基于Ferumoxytol在促进血红蛋白含量提高、降低促红细胞生成素用量、减轻胃肠不良反应等体现出的显著优越性,FDA与欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)分别在2009与2012年批准其应用于临床,用于慢性肾病患者的缺铁性贫血的静脉补铁治疗.此外,多项使用Ferumoxytol治疗其他伴随疾病,如小儿慢性肾病、腹膜透析及心脏术前伴随的缺铁性贫血的III期临床研究也在开展,相关的适应症也在申请FDA批准.与此同时,多达数十项基于Ferumoxytol的磁共振影像临床试验也处在进行或志愿者招募阶段,分别针对非小细胞肺癌、前列腺癌、胰腺癌等恶性肿瘤以及I型糖尿病、颈部动脉粥样硬化、肾移植排斥等疾病.

### 2.1.3 磁致热疗药物

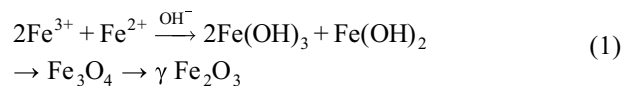
传统热疗的主要问题是难以实现热疗分散面的均一性:对病灶附近组织的加热会对健康细胞产生损伤;同时肿瘤内部或因未充分热消融而引起复发.高效的治疗效率与精准的区域升温是热疗方法成功与否的衡量标准.超顺磁性铁基纳米药物的热疗优势在于纳米颗粒依靠外部磁场可靶向富集在较小的肿瘤区域,从而实现了对恶性肿瘤与周围健康部位高区分度的热疗<sup>[10]</sup>.

铁基纳米药物的磁热疗临床研究始于2001年,随后针对多形胶质母细胞瘤、前列腺癌、食道癌和肝癌等多种恶性肿瘤的临床试验逐渐开展起来.根据治疗深度的不同需求,交变磁场的使用频率从数千Hz到十兆Hz不等,场强从2到18 kA/m不等.MFL AS1(商品名NanoTherm®)是一种氨基硅烷包覆的四氧化三铁纳米颗粒,已在欧洲范围上市,用于脑恶性胶质瘤的热疗.

Maier-Hauff等<sup>[11]</sup>研究了MFL AS1对复发胶质母细胞瘤的患者进行热疗后生存期的变化: 在临床I期试验中, 证明该磁性纳米药物具有高耐受性, 无严重副作用, 且使患者的中位生存率明显增高; 在单任务的II期临床研究中, 发现相比传统的肿瘤化疗方法, 放疗药物剂量减少合并该药物热疗能够显著延长患者总体生存期, 唯一出现的副作用仅是六名患者出现了1到3级的热应力反应<sup>[12]</sup>。

## 2.2 铁基纳米药物的工业制备研究

工业化生产的持续稳定性是铁基纳米药物临床应用的保障。在实现规模化稳定生产之前, 首先需要明确制备方法的原理, 包括铁前驱物的分解, 纳米晶体的形核、生长, 以及表面修饰策略等。铁基纳米颗粒的制备原理主要有三种: 经典的成核生长机制、模板法合成和溶胶-凝胶过程。通常制备铁基纳米颗粒的方法包括共沉淀法、水热法和高温热解法等。工业化生产要求反应原料低价易得和制备过程温和易控。水热法多用于制备颗粒总体尺寸较大(200 nm以上)、包覆材料为惰性物质(如硅烷、聚苯乙烯等)的纳米颗粒, 所用原料与试剂、溶剂均为低毒环保类, 但反应条件较为苛刻, 需在密闭的高温高压体系内完成, 对设备的要求较高, 也限制了规模化的生产。而高温热解法、多元醇与溶胶-凝胶法等方法由于存在反应过程繁琐难控、所用试剂毒性较高等问题, 还未能应用于生产临床已批准的铁基纳米药物。因此迄今为止, 用来工业化生产铁基纳米药物的方法仅限于化学共沉淀法。不过对于某些活跃在临床前期的具有一定规模化生产能力的铁基纳米药物, 水热法与高温热解也是特别采用的技术。作为临床使用的纳米药物, 适合规模化生产的铁基原料必须为低毒且价格低廉的铁盐。早期使用共沉淀法或水热法合成的铁基纳米药物主要以水溶性的铁盐为起始原料, 如氯化铁/氯化亚铁、硫酸铁/硫酸亚铁、硝酸铁/硝酸亚铁等。随着有机相体系制备铁基纳米药物反应的发展, 也有一些非水溶性的铁盐被发现适合规模化生产, 如油酸铁和乙酰丙酮铁等的前驱体<sup>[13,14]</sup>。其中共沉淀法制备铁基纳米药物的化学反应机制如下:



共沉淀方法采用的多为原位合成方法, 即纳米氧化铁晶体的形成与稳定剂对铁核的包覆是在同一个反应体系中完成的, 通过调控加入的包覆剂、铁前驱物、溶剂水与碱沉淀剂的用量和比例, 以及反应pH、温度、搅拌等, 可得到整体尺寸从十几纳米到几百纳米尺寸不等的铁基纳米药物。与之相对应的是分步合成, 即氧化铁纳米晶体制备完成后, 经过分离提纯处理, 再加入包覆剂对其进行修饰, 得到水相中稳定分散的铁基纳米药物。原位合成法能够在晶体形成的初步阶段就提供稳定作用, 避免颗粒过快的生长与聚集, 可以得到颗粒分散性好、尺寸分布也较为均匀的产品。

目前上市应用的铁基纳米药物面临的问题主要包括: 产品晶体性能较低、颗粒尺寸分布范围较大、磁学性能尚有待提高。早期铁基纳米药物撤市的主要原因尚不明确, 但与临床成像效果难以与高额生产成本匹配有密切的关系。铁基纳米颗粒提高10倍分辨率(由Langevin超顺磁性曲线模型计算)就能降低多达100倍的梯度磁场制造成本<sup>[15]</sup>, 因此, 亟待开发具有更高灵敏度与空间分辨率的铁基磁共振影像对比剂。

本研究组多年来致力于铁基纳米药物的开发及其新型适应症的拓展研究, 研制了纳米氧化铁材料的弛豫率标准物质(二巯基丁二酸包覆的伽马型三氧化二铁纳米颗粒), 可用于磁共振影像对比剂的定标。基于这种材料, 开发了肝靶向的新型铁基纳米磁共振影像对比剂。与药企联合开发了用于静脉补铁纳米药物, 已成功完成中试车间百公斤级别的原料药制备以及万级别制剂单位的灌装生产, 并向国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)提交新药申请, 目前正在进行临床研究。

除了采取化学方法改良铁基纳米药物的制备技术, 物理手段也越来越多地运用于该领域。基于磁性纳米颗粒在交变磁场作用下的磁致发热原理, 以及磁场调控磁性纳米颗粒结构和性能等的研究<sup>[16,17]</sup>, 本研究组<sup>[18,19]</sup>提出了一种利用物理手段辅助共沉淀制备高性能铁基纳米药物的新方法-水冷磁致内热共沉淀法。基于经典的化学共沉淀理论, 纳米颗粒的形成包括爆发式成核与扩散性生长(经典的Lamer成核生长理论)两个阶段, 以及一种均匀趋化的熟化过程(Oswald熟化理论)。我们设计通过长时的外部低温冷凝与交变磁场的周期作用, 使纳米颗粒均匀外延生长并调控其内部磁

矩的有序性, 能够将铁离子形成初始晶核的“步调”保持一致, 进而生长的“步调”也趋近. 因此, 氧化铁纳米颗粒的成核与生长阶段都能够得到有效控制, 实现了颗粒终尺寸的均匀分散, 显著提升了产品的磁学与晶体性能.

在铁基纳米药物的工业生产中, 生产反应器设备的搭建、包覆剂的制备提纯、纳米药物原料液的制备纯化及制剂的生产均是不可忽视的环节. 液滴管状反应器<sup>[20]</sup>与旋转圆盘反应器<sup>[21]</sup>是目前最为接近规模化生产的铁基纳米药物流式反应设备. 具有较好操作可重复性的流式反应器在未来铁基纳米药物工业化生产中极具应用潜力. 依靠趋磁细菌等微生物发酵罐制备铁基纳米颗粒也是一种重要的铁基纳米药物生物生产方法<sup>[22,23]</sup>. 由于药物对产品形貌及尺寸的要求, 铁基纳米药物多以颗粒或团簇体组成的零维纳米结构为主. 铁组分以晶体形式的磁铁矿(magnetite,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )或磁赤铁矿(maghemite,  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ )为主, 仅有少量纳米补铁药物采用非晶形的氢氧化氧铁<sup>[24]</sup>. 不同于传统小分子药物基于溶液化学反应的宏量生产, 铁基纳米药物需要更为精密的流体或设备, 以实现纳米颗粒的高度分散性和批次间制备的稳定性<sup>[25]</sup>. 合成工艺需简易且低毒环保, 减少产品后处理的操作成本以及最大限度保证产品的低毒性, 因此制备过程中原料、试剂及反应溶剂等均需严格选用. 另外, 还需要建立精确可控的测试方法与标准, 对不同批次铁基纳米药物产品的各项性能参数, 如尺寸、形状、氧化状态、表面包覆剂或配体的含量等进行准确评价, 在生产中实现稳定控制<sup>[26,27]</sup>.

### 2.3 铁基纳米药物的药品标准研究

随着铁基纳米药物的研究发展, 其质量控制标准在逐步完善, 关于铁基组分的分析测试技术也在不断革新. 药用包覆成分的检测是关键质控环节, 已上市铁基纳米药物表面包覆剂的选择依据为良好的生物相容性与适量的活性基团. 一般来说, 小分子物质由于不易形成致密的包覆层, 发生铁离子泄露的机率大, 因此包覆物质的构成以含有多羟基或羧基官能团的高分子聚合物如多聚糖、聚乙二醇、聚苯乙烯这些长链柔性高分子为主, 根据特殊功能也会采用生物惰性的无机硅类包裹. 对于铁基纳米药物终产品来说, 粒径、铁组分与磁学性质是重要的考量指标, 这三项是其发挥

作用的基础. 以上各种性质的检测除了使用普通分子药物质控中所需的一般性仪器以外, 还需要一些关于纳米金属材料分析的设备, 包括核磁共振波谱仪、傅里叶红外光谱仪、紫外可见光谱仪、元素分析仪、粒径电位分析仪、X射线衍射仪、透射与扫描电子显微镜、差示扫描量热仪、热重分析仪、磁化率天平、振动样品磁强计及磁共振成像仪等. 依靠这些设备建立起系统完整的质量标准, 才能保证铁基纳米药物的高性能及应用中的安全有效性. 本研究组基于该类药物的特性, 结合目前先进的分析检测技术, 创立了一套较为系统的、以Ferumoxytol为代表的铁基纳米药物质量控制体系, 表1列举了铁基纳米药物量产中的主要质控项目与检测指标.

#### 2.3.1 表面包覆物质的药品标准

以Ferumoxytol的表面包覆物聚葡萄糖山梨醇羧甲基醚(PSC)的质控分析为例. PSC的合成包含两步化学反应: 首先是右旋糖酐链末端醛基还原为醇羟基的反应, 其次是右旋糖酐的醇羟基进行羧甲基取代的反应. 醛基的还原量与羧甲基的取代量是PSC的两个关键质控标准, 直接影响着Ferumoxytol纳米颗粒的结构组成与性能. 对于醛基还原量, 一直以来采用四唑蓝-酒石酸钾钠化学比色法<sup>[31]</sup>来检测, 其原理是四唑蓝溶液可被多糖上的醛基还原为不溶于水的红色二甲胂<sup>[33]</sup>, 在紫外660 nm波长处具有最大吸收峰, 可由此吸收值测定微量的醛基. 此法作为含量限度检测已使用多年, 但存在着定量分析精确度不够的问题. 由于二甲胂在水溶液中为不溶物, 若醛基含量较多, 二甲胂生成量过大, 体系呈悬浊液, 则光度法难以精确测算醛基含量. 因此本研究组在化学比色法基础上, 建立了核磁共振氢谱的定量检测. 由于在氢谱中醛基氢的特征化学位移出现在 $\delta 6.5$  ppm左右, 而经还原后该位移的峰面积减小, 通过氢谱上峰面积的比对可计算出醛基的还原量. 将光谱法与氢谱方法结合, 可以实现醛基还原反应的定性定量控制.

PSC中含有的羧基是稳定形成Ferumoxytol纳米结构的关键因素, 参见图2. 羧基氧与铁原子的二齿架桥螯合作用提供了PSC与氧化铁核的牢固结合, 因此羧基取代度在质控标准中尤为重要. 已有报道PSC羧基含量的检测方法是酸碱电位滴定<sup>[28]</sup>, 通过溶液电位信号变化来确定相应基团含量. 但该方法存在滴定终点

表 1 铁基纳米药物工业生产中所需的表征、质控项目及新型检测方法

Table 1 The characterization, quality control items and novel detection methods in iron based nanomedicine industrial production

表征对象	质控项目	检测方法
表面修饰组分	分子量	凝胶渗透色谱法
	特定官能团及数量	红外、紫外光谱/核磁共振/元素分析/质谱/液相色谱等
	含量	总有机碳仪/热重分析仪等
铁基组分	尺寸	粒度分析仪
	晶体/非晶体结构	透射电子显微镜 <sup>[28]</sup> /X射线衍射仪/穆斯堡尔谱
	不同价态铁及总铁的含量	原子吸收光谱/电感耦合等离子体质谱/X射线光电子能谱/X射线吸收近边缘结构光谱/极谱法 <sup>[29]</sup>
纳米药物整体	粒径	粒径分析仪
	表面电势	电位分析仪
	分子量	凝胶渗透色谱或联用多角度激光散射仪
	修饰物与铁基组分的结合方式	红外光谱/透射或扫描电子显微镜
	游离/自由铁的含量	离心超滤法/透析法/多酚显色 <sup>[29]</sup>
	不稳定铁的含量	菲啰啉法 <sup>[28]</sup> /博来霉素检测法 <sup>[30]</sup> /酸溶铁法 <sup>[30]</sup>
	磁化响应性能	磁化率天平 <sup>[31,32]</sup> /超导量子干涉仪等
	磁热性能	交变磁场升温法
	磁共振成像性能	磁共振扫描仪

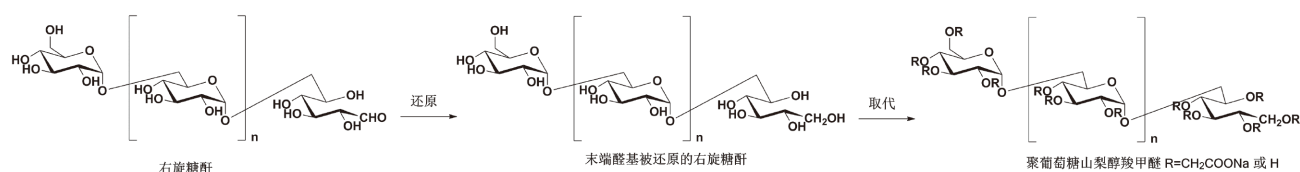


图 2 Ferumoxytol 包裹物聚葡萄糖山梨醇羧甲醚(PSC)的化学合成路线

Figure 2 Chemosynthetic route of polyglucose sorbitol carboxymethylether (coating materials of Ferumoxytol).

不易重复、测量误差较大等问题, 需提升检测的灵敏度与精密度. 因此, 本研究组通过分析PSC结构, 设计用“间接”方法来获取羧基含量信息. 基于对PSC工业制备过程及其分子结构的分析, PSC在水溶液中的存在形式是与以 $\text{Na}^+$ 为主要无机金属阳离子结合的羧酸盐, 因此PSC的羧基含量与钠离子含量应一致(除去溶液中的氯离子等其他阴离子). 通过离子色谱仪则能够快速精确地检测出溶液中这些无机离子的含量, 结合PSC的分子量与总质量, 即可得出羧基的取代度. 离子色谱法针对特定离子检测的灵敏度强、准确度高、测试结果可重复, 适用于铁基纳米药物中活性官能团的定量检测.

### 2.3.2 分子量检测

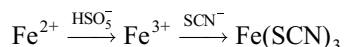
纳米药物是特殊的大分子物质, 其分子量检测方

法由高分子化合物分子量的检测技术优化而来, 以往通常采用的是间接法<sup>[30]</sup>, 使用凝胶渗透色谱柱对不同分子量的标准品建立校正曲线来确定分子量及其分布. 这种方法检测出的分子量是一种相对值, 又称为表观分子量. 该方法中选取合适的分子量标准品非常重要, 若使用的标准品结构、形貌等与检测的目标样品区别较大时, 会对测定结果带来明显的误差, 如线型或长棒状的参比物不适用于颗粒状的纳米药物. 对于铁基纳米药物来说, 选择的分子量参比物即标准品一般为转铁蛋白或铁参与催化的酶等, 这些能够承载铁颗粒的酶或类球形蛋白与铁基纳米药物的分子结构相似, 在凝胶渗透色谱柱中具有相近的洗脱行为, 测试结果才更为精准和可靠. 而多角度激光光散射联用凝胶色谱与示差折光检测器对大分子物质检测, 可以直接获得重均分子量与多分散度, 是目前分子量检测最为

精确的方法. 该方法不需要任何标准物质, 比第一种技术快捷高效, 是目前大分子领域发展出来的最先进的分析技术<sup>[34]</sup>. 这两种方法互相补充, 共同作为铁基纳米药物的分子量分析方法.

### 2.3.3 三价铁/二价铁比例、游离/自由铁含量与可催化或不稳定铁的释放量

铁基纳米药物中的铁基部分由 $\text{Fe}^{3+}$ 与 $\text{Fe}^{2+}$ 构成, 对其检测时需根据药物中主要的铁价态来确定分析方法. 由于 $\text{Fe}^{3+}$ 处于氧化稳定状态, 在药物中含量相对较多, 如 $\text{FeOOH}$ 、 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 以及 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 等, 因此一般以检测 $\text{Fe}^{3+}$ 与总铁的含量为主. 参照药典规定,  $\text{Fe}^{3+}$ 的特征显色反应——硫氰化铁化学显色法, 被认为是最权威可靠的 $\text{Fe}^{3+}$ 分析方法. 原理为 $\text{Fe}^{3+}$ 与 $\text{SCN}^-$ 在溶液中结合形成红色的 $\text{Fe}(\text{SCN})_3$ 配合物, 在紫外光度计下470 nm波长处有最大吸收, 而 $\text{Fe}^{2+}$ 则无此络合显色反应, 依据标准曲线可得 $\text{Fe}^{3+}$ 含量. 当测定总铁时, 首先需加入过硫酸氢钾氧化 $\text{Fe}^{2+}$ , 使其全部转变成 $\text{Fe}^{3+}$ , 再进行络合显色反应, 测试吸收值经转换计算即得总铁含量. 也有相关研究报道可利用铈滴定法<sup>[29]</sup>测量铁基纳米药物中 $\text{Fe}^{2+}$ 的浓度. 过硫酸氢钾-硫氰化钾显色法反应原理如下式所示:



铁离子是铁基纳米药物产生毒副作用的主要来源, 游离或释放的铁会导致氧化应激等多种炎症反应, 造成器官或组织损伤. 而且游离存在的铁离子是药物结构稳定性评价的一个指标, 对药物在体内的代谢研究起到很重要的参考作用, 因此控制铁离子的含量限度非常重要. 现有报道的方法有: 可离心超滤的自由铁(通过一定截留分子量的离心超滤管对药物溶液处理, 检测滤液中的铁离子含量)<sup>[30]</sup>与可透析的自由铁(构造体外透析循环, 收集透析膜循环过的液体并检测其中的铁含量)<sup>[30]</sup>.

与游离铁离子不同, 可催化或不稳定的铁组分以较弱的作用方式结合在药物结构中, 在其所处的化学或生物环境发生改变后, 如由体外进入体内偏酸环境, 或在与血浆中的蛋白相互作用后, 该组分极易与药物本身分离, 从而诱发机体的应激反应等, 因此对其限度考察也极为关键. 主要的检测方法有: 酸溶法(在pH为酸性的溶液中测定药物释放铁离子的速率)<sup>[29]</sup>与人

血清结合测试法(药物在血清中孵化后, 与博来霉素或者菲啰啉结合显色, 紫外光谱检测铁浓度)<sup>[30]</sup>.

### 2.3.4 磁化率等磁学性能

磁化率的定义为物质的磁感应强度与在磁场中受的磁力或磁场强度的比值, 是衡量铁基纳米药物磁学性质的重要指标, 一般使用Gouy式磁化率天平来检测<sup>[32]</sup>. 该磁化率天平由简易的称量天平与一个较大体积的永磁铁构成. 大磁铁保持固定, 测试时样品置于磁场内, 在磁铁吸引下产生磁力, 磁化强度通过砝码的增减转化出数值. 该方法虽然已应用很久, 但由于大磁铁对于存置环境与测试条件的要求非常高, 精密度与准确度并不能很好地达到现有药品的质控要求. 因此近些年发展出了Evans磁化率天平. 其核心部分由固定的样品杆与可动的小磁铁构成, 仪器体积显著缩小, 样品磁化程度由磁铁距离的改变反映出来. 相比传统Gouy天平更适宜铁磁性等强磁性物质的测试, Evans设备精小、受测试环境影响小、测量简捷快速、灵敏度高, 更适用于超顺磁性类的铁基纳米药物的质量分析.

除了磁化率检测, 饱和磁化强度与磁共振弛豫时间也是铁基纳米药物磁学性能检测的重要项目, 但由于检测设备与分析方法的多样性, 尚未纳入关键的药品质量标准. 磁性药物弛豫时间与体内药代学参数的线性关系曲线是一种有效评价铁基纳米药物体内代谢行为的手段, 也可结合放射性同位素的标记来共同检测. 如针对铁组分和有机包覆层分别使用 $^{59}\text{Fe}$ 和 $^{14}\text{C}$ 标记, 通过检测放射性同位素的含量变化以及观察血液中样品的弛豫时间, 参比铁浓度依赖的产品弛豫响应时间的标准曲线, 可以精确获得包括血浆药物浓度-时间曲线与半衰期等在内的多项代谢参数.

## 3 铁基纳米药物的临床转化研究与发展前景

铁基纳米药物的发展趋势有两个主要方向: 一是基于现有的铁基纳米药物, 在运用化学、物理等手段提高各项性能的基础上, 开发新的临床适应症; 二是改进制备技术, 建立新型的工业化生产流程, 完善质检标准, 研制疗效更优、安全性更强的新型铁基纳米药物. 这两种发展模式相互融合、相互促进. 随着工



业化生产技术的进步, 铁基纳米药物在生物医学领域中的应用不断涌现, 有些已进入临床转化阶段. 铁基纳米药物已获批准与主要在研的临床用途如图3所示.

### 3.1 新型临床适应症的开发

基于目前已批准应用的铁基纳米药物, 拓展其新的临床适应症, 是临床转化的重要途径. Ferumoxytol (FMT)是目前少有的临床可单独应用的铁基纳米药物, 不仅作为磁共振影像对比剂在进行多项临床影像研究, 也有报道发现了其在肿瘤临床治疗上的潜力. 另外, 在细胞标记尤其是干细胞磁性标记<sup>[35-37]</sup>用于临床治疗与示踪方面, 也初露锋芒.

Zanganeh等<sup>[38]</sup>发现铁基纳米药物FMT能够促使巨噬细胞向炎症M1型转化而诱导肿瘤细胞凋亡, Kim等<sup>[39]</sup>发现FMT具有通过启动铁死亡程序使肿瘤细胞死亡的功效. FMT加入培养基中与腺癌细胞及巨噬细胞共孵育, 发现caspase-3活性显著增加; 而在与FMT单独培养的巨噬细胞中, 则发现与炎症Th1型反应相关的mRNA表达增多. 体内实验进一步观察到FMT能够有效抑制小鼠皮下腺肿瘤组织的生长. 通过荧光激活细胞分选技术和病理组织切片观察, 在炎症M1型巨噬细胞存在下, 肿瘤细胞生长受到明显抑制. 以上发现说明肿瘤相关的巨噬细胞在摄入FMT后会转化为炎症M1型巨噬细胞, 进而激活ROS诱导肿瘤细胞凋亡. 基于铁死亡机制<sup>[40]</sup>探索铁基纳米药物的抗肿瘤疗法, 可能成为未来肿瘤临床免疫治疗的重要工具.

基于现有的铁基纳米药物, 发展新剂型与应用技术, 也是拓展临床应用的重要方面. Graczyk等<sup>[41]</sup>报道了FMT的新剂型——肺部吸入式气溶胶补铁剂. 由于肺部高的比表面积、薄的上皮屏障以及广泛分布的血管, 使其成为多种纳米药物给药的绝佳部位, 但铁基药物在此方面还应用较少. 气溶胶剂型铁基纳米药物的重要挑战为避免溶液型纳米药物向气溶胶药物转变后的粒径过大变化, 确保纳米结构的稳定. 研究者通过透射电子显微镜、光子关联光谱、纳米粒子跟踪分析及扫描电迁移率粒径谱仪检测等多种手段探索了气溶胶FMT制备过程中粒径变化的规律, 开辟了吸入型铁基纳米药物制剂的研究方向. Liu等<sup>[42]</sup>开发了包载FMT与治疗性气体前体分子的脂质体纳米药物递送系统, 通过外磁场靶向高效富集于肿瘤区域, 在酶催化下生成并释放治疗气体, 实现了基于铁基纳米药物复合系

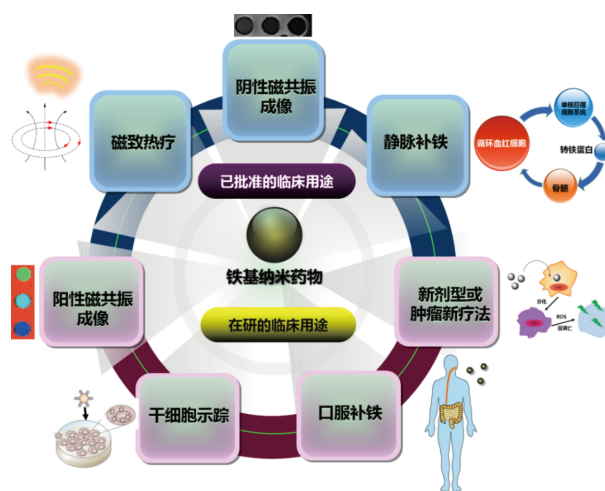


图3 铁基纳米药物的临床用途示意图(网络版彩图)

Figure 3 Schematic diagram of clinical use of iron based nano-drugs (color online).

统的超声/磁共振双模态成像监控下的肿瘤一体化诊疗.

以现有的铁基纳米药物为骨架或载体, 将医药用材料或其他药物利用化学键连或物理包覆等作用结合, 构建复合的铁基纳米药物, 也是临床转化的一大热点. Boros等<sup>[43]</sup>运用非螯合热诱导的金属离子结合反应构建了放射性元素<sup>89</sup>Zr、<sup>64</sup>Cu与<sup>111</sup>In标记的FMT颗粒, 通过配体交换与血浆稳定性研究发现其在体外具有高的热力学与动力学稳定性, 且体内的分布研究表明与FMT原药的体内行为基本一致. 应用于荷载有皮下急性反应炎症的小鼠后, <sup>89</sup>Zr-FMT显现出了对富集有活化巨噬细胞的组织多模态PET/CT/MRI造影示踪的潜力. 该技术为铁基纳米药物应用于放射性核医学开辟了新方法.

研究发现, 将铁基纳米药物标记干细胞, 结合高分辨MRI示踪, 在人体实验上获得良好的效果, 极有希望实现临床转化<sup>[44]</sup>. 干细胞治疗在包括脑卒中、肝衰竭及肺纤维化等多种恶性疾病中已展示出了优良效果, 而如何通过安全无侵入的方式准确获取干细胞在体内移植后分化、迁移等生理功能变化的信息是该领域研究的关键问题. 近些年来, 分子成像技术逐渐成为观察细胞体内移植后生理行为的有力工具, 然而光学成像模式受限于穿透深度(<5 μm), 依靠放射性核素的SPECT及PET成像模式又存在造影剂存留时间短、无法长时示踪、解剖学信息缺乏以及辐射危害等缺点,

因此基于铁基纳米药物的MRI示踪展示出了独特的优势<sup>[45]</sup>。Zhu等<sup>[46]</sup>将Feridex标记的人自体神经干细胞定向移植入颅骨外伤患者的脑部伤口周围区域, 每7天进行磁共振扫描观察, 持续10周。一周后即发现伤口处的T2磁共振信号强度明显增加, 表明标记的神经干细胞逐渐由初始注射位点迁移聚集至受伤区域发挥增殖修复功能, 直至第7周信号才基本消失。Karussis等<sup>[47]</sup>开展了Feridex标记的自体人间充质干细胞(MSCs)对多发性硬化(MS)与肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS)患者的安全性及免疫治疗效果的I/II期临床试验。研究发现扩展残疾状态的平均指数得到了明显改善(1.0到1.6), 且通过MRI能够观察到MSCs出现在脑室枕角处, 验证了其迁移的轨迹。免疫分析显示CD4+、CD25+免疫调节T细胞量上升, 而淋巴细胞与抗原呈递细胞发生下调, 同时改变幅度优于传统的免疫调节药物。以上结果表明由铁基纳米药物Feridex标记的MSCs是一种能诱发迅速免疫调节反应的临床可行的MS/ALS治疗方法。Thu等<sup>[48]</sup>将FMT与其他两种由FDA获准临床应用的药物——鱼精蛋白和肝素混合自组装形成了新型铁基纳米复合物HPF, 通过筛选各成分的添加比例与顺序等, 得到了不同尺寸分布的铁基纳米复合物, 未发现任何长期的毒副作用, 且具有极高的干细胞标记率与干细胞存活率, 这种由HPF标记的干细胞已在多项临床前研究中实现了长时MRI示踪<sup>[49]</sup>。另外, 本研究组<sup>[50,51]</sup>发现FMT标记入间充质干细胞后能够促其向成骨方向分化, 这与MAPK信号级联通路的激活和非编码RNA INZEB2的调控有关, 该研究揭示了经磁性纳米颗粒激活的信号传递机制诱导干细胞的定向分化的机制, 为铁基纳米药物标记干细胞后对其命运调节的探索提供了有力的支持。

### 3.2 具有临床潜力的新型铁基纳米药物的开发

近年来, 口服纳米补铁剂、阳性磁共振影像对比剂以及靶向肿瘤诊疗的药物载体<sup>[52]</sup>, 成为新型铁基纳米药物临床研究的热点领域, 多项临床试验与临床前期研究也在积极开展。

剑桥大学Pereira课题组<sup>[53,54]</sup>使用简易的化学沉淀法研制了尺寸在2~4 nm的己二酸酒石酸修饰的水铁矿口服纳米补铁剂, 通过调控pH与两种修饰物的添加方式稳定了制备工艺, 细胞水平的研究表明其毒性远低于硫酸亚铁/抗坏血酸亚铁(1:14), 动物试验中则发

现其在肠道吸收的同时, 并不会聚集在肠道黏膜上而产生刺激作用, 对肠道菌群发挥了有益的影响。该补铁剂克服了传统离子型口服铁剂生物利用度低、胃肠道刺激性强、对中重度的缺铁性贫血见效慢的问题, 目前已完成了口服生物利用度的临床I期研究(NCT02498886), 在非洲冈比亚针对患有缺铁性贫血的儿童也开展了随机双盲的临床II期试验(NCT02941081)的招募工作。

阳性铁基磁共振造影剂是在对铁基纳米药物尺寸结构的调控中发现的。铁基纳米药物的磁性随着粒径的变化会发生转换, 体内的药代动力学行为也相应改变。当铁基纳米颗粒的尺寸低至5 nm以下后, 颗粒由于比表面积明显变大, 自旋倾斜效应大幅提高, 由超顺磁性变成顺磁性。此时, 颗粒整体磁矩对磁共振的贡献减少, 被颗粒表面的自旋电子运动的影响替代, 呈现纵向弛豫时间明显缩短, 即良好的T1增强效应。Wei等<sup>[55]</sup>使用热解法制备了两性离子表面活性剂修饰的极小尺寸氧化铁颗粒, 临床前研究发现其血液半衰期(23 min)与钆剂Ablavar<sup>®</sup>相当, 且能够经肾脏迅速排出, 避免铁过载等风险, 极具成为非钆型阳性磁共振影像对比剂的潜力。

使用铁离子与其他生物医用材料掺杂形成的特殊的铁基纳米药物也发现具有很好的体内应用前景。Tampieri等<sup>[56,57]</sup>报道了一种Fe<sup>3+</sup>和Fe<sup>2+</sup>掺杂的羟磷灰石形成的超顺磁性纳米颗粒, 其能够稳定络合铁离子, 对心脏的生物相容性好, 具有优良的磁响应性能。在体外模拟心脏循环中发现, 结合特殊的电磁刺激装置对心脏施加作用, 装载药物布洛芬的该载体能够实现药物分子规律性响应释放, 纳米材料本身结构维持稳定, 同时心脏自身的生理功能并不会由于受到该低频电磁刺激而发生变化, 显现了其作为一种心脏治疗药物或活性分子载体的安全性和可行性<sup>[58]</sup>。

通过表面功能化修饰的铁基纳米材料为载体, 可以构建多功能的铁基纳米药物复合系统。纳米药物系统在延长渗透滞留期、实现被动靶向的基础上, 还能够磁驱动下实现主动靶向, 或者依靠功能性分子实现对细胞或组织的特异性亲和作用, 提高对靶组织的精准递药能力。Yuan等<sup>[59]</sup>采用月硅酸-伊立替康经酯键偶联, 将形成的两亲性前药分子结合在疏水性超顺磁性氧化铁纳米粒(SPIOs)表面, 得到了可高效促肿瘤细胞凋亡的水溶性载药铁基纳米系统。该前药分子可

在肿瘤组织酸性条件下发挥药效, 同时作为表面稳定物质能使该系统稳定分散, 避开了传统的对油性SPIOs表面进行配体交换转变为水相颗粒的繁冗操作。

此外, 铁基纳米药物已经开展的多项临床前研究包括: 生物传感、肿瘤的光动力疗法<sup>[60]</sup>、肿瘤免疫疗法<sup>[61]</sup>、细胞磁共振靶向<sup>[62]</sup>、磁驱动的光学相干断层摄影术<sup>[63]</sup>、磁引导的胶囊内镜检查<sup>[64]</sup>等, 颇具临床转化的潜力。愈来愈多被开发出的新功能极大拓宽了铁基纳米药物的临床应用。

## 4 总结

铁基纳米药物在临床应用中的优势体现在: (1) 铁基组分与修饰部分的体内安全性与易降解性; (2) 内在的磁学性质赋予了其响应外部磁场的性能, 便于调控药物在体内的行为和功能, 如靶向成像、局部热疗与药物释放等。铁基纳米药物向临床转化中需要达到的

关键目标包括可重复的合成与生产、在复杂生物环境下的效应评价、临床前研究数据的透明共享与临床研究的合理设计及统计分析等<sup>[65]</sup>。稳定高效的工业化制备技术与完整精确的质量评价方法及标准, 是孕育高性能铁基纳米药物的温床。与此同时, 蓬勃发展的铁基纳米药物也面临着许多障碍, 长期应用后出现的铁蓄积和铁过载引起的直接毒性反应, 以及铁离子等诱发的氧化应激、DNA损伤及正常组织的细胞凋亡等间接毒性反应均是铁基纳米药物面临的挑战<sup>[18,66]</sup>。如何在降低潜在不良反应的同时提高诊疗效果, 是铁基纳米药物健康可持续发展必须要解决的重要问题。这需要在对其体内药物递送机制以及与复杂的生物环境相互作用进行详细阐述的基础上, 广泛进行临床前研究, 合理选择临床适应症以及完备的设计临床试验方案。鉴于铁基纳米药物已经在智能化诊疗中显示的突出作用, 相信对铁基纳米药物的深入研究和创新应用必将为医药领域的技术进步带来更大贡献。

## 参考文献

- Gilchrist RK, Medal R, Shorey WD, Hanselman RC, Parrott JC, Taylor CB. *Ann Surg*, 1957, 146: 596–606
- Lu J, Sun J, Li F, Wang J, Liu J, Kim D, Fan C, Hyeon T, Ling D. *J Am Chem Soc*, 2018, 140: 10071–10074
- Li F, Liang Z, Liu J, Sun J, Hu X, Zhao M, Liu J, Bai R, Kim D, Sun X, Hyeon T, Ling D. *Nano Lett*, 2019, doi: 10.1021/acs.nanolett.8b04411; [acs.nanolett.8b04411](https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.8b04411)
- Kwon HJ, Shin K, Soh M, Chang H, Kim J, Lee J, Ko G, Kim BH, Kim D, Hyeon T. *Adv Mater*, 2018, 30: 1704290
- Anselmo AC, Mitragotri S. *AAPS J*, 2015, 17: 1041–1054
- Wang YXJ, Hussain SM, Krestin GP. *Eur Radiol*, 2001, 11: 2319–2331
- Min Y, Caster JM, Eblan MJ, Wang AZ. *Chem Rev*, 2015, 115: 11147–11190
- Auerbach M, Macdougall I. *Hemodialysis Int*, 2017, 21: S83–S92
- Danielson BG. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15: S93
- Beik J, Abed Z, Ghoreishi FS, Hosseini-Nami S, Mehrzadi S, Shakeri-Zadeh A, Kamrava SK. *J Control Release*, 2016, 235: 205–221
- Maier-Hauff K, Ulrich F, Nestler D, Niehoff H, Wust P, Thiesen B, Orawa H, Budach V, Jordan A. *J Neurooncol*, 2011, 103: 317–324
- Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, Ludwin SK, Allgeier A, Fisher B, Belanger K, Hau P, Brandes AA, Gijtenbeek J, Marosi C, Vecht CJ, Mokhtari K, Wesseling P, Villa S, Eisenhauer E, Gorlia T, Weller M, Lacombe D, Cairncross JG, Mirimanoff RO. *Lancet Oncol*, 2009, 10: 459–466
- Qin Z, Li Y, Gu N. *Adv Healthc Mater*, 2018, 7: 1800347
- Tropsha A, Mills KC, Hickey AJ. *Nat Nanotech*, 2017, 12: 1111–1114
- Crist RM, Grossman JH, Patri AK, Stern ST, Dobrovolskaia MA, Adisheshaiah PP, Clogston JD, McNeil SE. *Integrat Biol*, 2013, 5: 66–73
- Desai N. *AAPS J*, 2012, 14: 282–295
- Laurent S, Forge D, Port M, Roch A, Robic C, Vander Elst L, Muller RN. *Chem Rev*, 2008, 108: 2064–2110
- Reddy LH, Arias JL, Nicolas J, Couvreur P. *Chem Rev*, 2012, 112: 5818–5878
- Kumar K, Nightingale AM, Krishnadasan SH, Kamaly N, Wylenzinska-Arridge M, Zeissler K, Branford WR, Ware E, deMello AJ, deMello JC. *J Mater Chem*, 2012, 22: 4704

- 20 Haseidl F, Müller B, Hinrichsen O. *Chem Eng Technol*, 2016, 39: 2051–2058
- 21 Dinali R, Ebrahiminezhad A, Manley-Harris M, Ghasemi Y, Berenjian A. *Critical Rev Microbiol*, 2017, 43: 493–507
- 22 Baumgartner J, Menguy N, Gonzalez TP, Morin G, Widdrat M, Faivre D. *J R Soc Interface*, 2016, 13: 20160665
- 23 Chandrasekharan P, Tay ZW, Zhou XY, Yu E, Orendorff R, Hensley D, Huynh Q, Fung KLB, VanHook CC, Goodwill P, Zheng B, Conolly S. *Br Institut Radiol*, 2018, 91: 20180326
- 24 Fan F, Sun J, Chen B, Li Y, Hu K, Wang P, Ma M, Gu N. *Sci China Mater*, 2018, 61: 1112–1122
- 25 Hu K, Sun J, Guo Z, Wang P, Chen Q, Ma M, Gu N. *Adv Mater*, 2015, 27: 2507–2514
- 26 Chen B, Sun J, Fan F, Zhang X, Qin Z, Wang P, Li Y, Zhang X, Liu F, Liu Y, Ji M, Gu N. *Nanoscale*, 2018, 10: 7369–7376
- 27 Chen B, Li Y, Zhang X, Liu F, Liu Y, Ji M, Xiong F, Gu N. *Mater Lett*, 2016, 170: 93–96
- 28 Jahn MR, Andreasen HB, Fütterer S, Nawroth T, Schünemann V, Kolb U, Hofmeister W, Muñoz M, Bock K, Meldal M, Langguth P. *Eur J Pharm Biopharm*, 2011, 78: 480–491
- 29 Neiser S, Rentsch D, Dippon U, Kappler A, Weidler PG, Göttlicher J, Steininger R, Wilhelm M, Braitsch M, Funk F, Philipp E, Burekhardt S. *Biomaterials*, 2015, 28: 615–635
- 30 Balakrishnan VS, Rao M, Kausz AT, Brenner L, Pereira BJJ, Frigo TB, Lewis JM. *Eur J Clin Invest*, 2009, 39: 489–496
- 31 Groman EV, Paul KG, Frigo TB, Bengel H, Lewis JM. US Patent, WO0061191, 2000
- 32 Paul KG, Frigo TB, Groman JY, Groman EV. *Bioconjugate Chem*, 2004, 15: 394–401
- 33 Jue CK, Lipke PN. *J Biochem Biophys Methods*, 1985, 11: 109–115
- 34 Shi XD, Yin JY, Zhang LJ, Li OY, Huang XJ, Nie SP. *Food Hydrocolloids*, 2019, 86: 50–61
- 35 Ye DW, Wang QW, Zhang WG, Sun JF, Gu N. *Chin Sci Bull*, 2017, 62: 2301–2311
- 36 Yang Y, Wang Q, Song L, Liu X, Zhao P, Zhang F, Gu N, Sun J. *Sci China Mater*, 2017, 60: 892–902
- 37 Ye D, Li Y, Gu N. *Nano Res*, 2018, 11: 2970–2991
- 38 Zanganeh S, Hutter G, Spitler R, Lenkov O, Mahmoudi M, Shaw A, Pajarinen JS, Nejadnik H, Goodman S, Moseley M, Coussens LM, Daldrup-Link HE. *Nat Nanotech*, 2016, 11: 986–994
- 39 Kim SE, Zhang L, Ma K, Riegman M, Chen F, Ingold I, Conrad M, Turker MZ, Gao M, Jiang X, Monette S, Pauliah M, Gonen M, Zanzonico P, Quinn T, Wiesner U, Bradbury MS, Overholtzer M. *Nat Nanotech*, 2016, 11: 977–985
- 40 Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, Patel DN, Bauer AJ, Cantley AM, Yang WS, Morrison B Iii, Stockwell BR. *Cell*, 2012, 149: 1060–1072
- 41 Graczyk H, Bryan LC, Lewinski N, Suarez G, Coullerez G, Bowen P, Riediker M. *J Aerosol Med Pulmonary Drug Deliver*, 2015, 28: 43–51
- 42 Liu Y, Yang F, Yuan C, Li M, Wang T, Chen B, Jin J, Zhao P, Tong J, Luo S, Gu N. *ACS Nano*, 2017, 11: 1509–1519
- 43 Boros E, Bowen AM, Josephson L, Vasdev N, Holland JP. *Chem Sci*, 2015, 6: 225–236
- 44 Patel S, Lee KB. *WIREs Nanomed Nanobiotechnol*, 2015, 7: 759–778
- 45 Gao Y, Lim J, Teoh SH, Xu C. *Chem Soc Rev*, 2015, 44: 6306–6329
- 46 Zhu J, Zhou L, XingWu FG. *N Engl J Med*, 2006, 355: 2376–2378
- 47 Karussis D, Karageorgiou C, Vaknin-Dembinsky A, Gowda-Kurkalli B, Gomori JM, Kassisi I, Bulte JWM, Petrou P, Ben-Hur T, Abramsky O, Slavin S. *Arch Neurol*, 2010, 67: 1187
- 48 Thu MS, Bryant LH, Coppola T, Jordan EK, Budde MD, Lewis BK, Chaudhry A, Ren J, Varma NRS, Arbab AS, Frank JA. *Nat Med*, 2012, 18: 463–467
- 49 Bryant LH Jr., Kim SJ, Hobson M, Milo B, Kovacs ZI, Jikaria N, Lewis BK, Aronova MA, Sousa AA, Zhang G, Leapman RD, Frank JA. *Nanomed-Nanotechnol Biol Med*, 2017, 13: 503–513
- 50 Wang Q, Chen B, Cao M, Sun J, Wu H, Zhao P, Xing J, Yang Y, Zhang X, Ji M, Gu N. *Biomaterials*, 2016, 86: 11–20
- 51 Wang Q, Chen B, Ma F, Lin S, Cao M, Li Y, Gu N. *Nano Res*, 2017, 10: 626–642
- 52 Liu Y, Li M, Yang F, Gu N. *Sci China Mater*, 2017, 60: 471–486
- 53 Powell JJ, Bruggaber SFA, Faria N, Poots LK, Hondow N, Pennycook TJ, Latunde-Dada GO, Simpson RJ, Brown AP, Pereira DIA. *NanoMed-Nanotechnol Biol Med*, 2014, 10: 1529–1538
- 54 Pereira DIA, Bruggaber SFA, Faria N, Poots LK, Tagmount MA, Aslam MF, Frazer DM, Vulpe CD, Anderson GJ, Powell JJ. *Nanomed-Nanotechnol Biol Med*, 2014, 10: 1877–1886

- 55 Wei H, Bruns OT, Kaul MG, Hansen EC, Barch M, Wiśniowska A, Chen O, Chen Y, Li N, Okada S, Cordero JM, Heine M, Farrar CT, Montana DM, Adam G, Ittrich H, Jasanoff A, Nielsen P, Bawendi MG. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114: 2325–2330
- 56 Tampieri A, D'Alessandro T, Sandri M, Sprio S, Landi E, Bertinetti L, Panseri S, Pepponi G, Goettlicher J, Bañobre-López M, Rivas J. *Acta Biomater*, 2012, 8: 843–851
- 57 Iannotti V, Adamiano A, Ausanio G, Lanotte L, Aquilanti G, Coey JMD, Lantieri M, Spina G, Fittipaldi M, Margaritis G, Trohidou K, Sprio S, Montesi M, Panseri S, Sandri M, Iafisco M, Tampieri A. *Inorg Chem*, 2017, 56: 4446–4458
- 58 Marrella A, Iafisco M, Adamiano A, Rossi S, Aiello M, Barandalla-Sobrados M, Carullo P, Miragoli M, Tampieri A, Scaglione S, Catalucci D. *J R Soc Interface*, 2018, 15: 20180236
- 59 Yuan Y, He Y, Bo R, Ma Z, Wang Z, Dong L, Lin TY, Xue X, Li Y. *Nanoscale*, 2018, 10: 21634–21639
- 60 Rivero M, Hu J, Jaque D, Cañete M, Sánchez-Marcos J, Muñoz-Bonilla A. *J Phys Chem C*, 2018, 122: 16389–16396
- 61 Bocanegra Gondan AI, Ruiz-de-Angulo A, Zabaleta A, Gómez Blanco N, Cobaleda-Siles BM, García-Granda MJ, Padro D, Llop J, Arnaiz B, Gato M, Escors D, Mareque-Rivas JC. *Biomaterials*, 2018, 170: 95–115
- 62 Muthana M, Kennerley AJ, Hughes R, Fagnano E, Richardson J, Paul M, Murdoch C, Wright F, Payne C, Lythgoe MF, Farrow N, Dobson J, Conner J, Wild JM, Lewis C. *Nat Commun*, 2015, 6: 8009
- 63 Marjanovic M, Nguyen FT, Ahmad A, Huang PC, Suslick KS, Boppart SA. *IEEE J Sel Top Quantum Electron*, 2019, 25: 1–14
- 64 Zverev VI, Pyatakov AP, Shtil AA, Tishin AM. *J Magn Magn Mater*, 2018, 459: 182–186
- 65 Ioannidis JPA, Kim BYS, Trounson A. *Nat Biomed Eng*, 2018, 2: 797–809
- 66 Zhu MT, Wang B, Wang Y, Yuan L, Wang HJ, Wang M, Ouyang H, Chai ZF, Feng WY, Zhao YL. *Toxicol Lett*, 2011, 203: 162–171

## Research status and development trend of iron-based nano-medicine

Bo Chen<sup>1</sup>, Jianfei Sun<sup>2</sup>, Yuexia Han<sup>2</sup>, Ning Gu<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Institute of Material Science and Devices, Suzhou University of Science and Technology, Suzhou 215009, China

<sup>2</sup> Jiangsu Key Laboratory for Biomaterials and Devices, State Key Laboratory of Bioelectronics, School of Biological Science & Medical Engineering, Southeast University, Nanjing 210096, China

\*Corresponding author (email: [guning@seu.edu.cn](mailto:guning@seu.edu.cn))

**Abstract:** Iron-based nano-medicine (IBN), as one of the few inorganic metal nano-medicines that currently have been approved for clinical applications, has become available to use in areas such as MRI contrast agent, intravenous iron supplementation, and magnetically-induced hyperthermia. Given its distinctive nano-performance and magnetic property, coupled by the ever-evolving research in modern biology medicine, it calls for more rigorous and systemic research on the preparation process and standard of quality; an increasing need of innovating the testing mechanism with specific regard to the analysis and detection method of iron-based components; and a pressing need to establish the quality control system accordingly. Meantime, the novel iron-based nano-medicine is also developing fast and a number of clinical trials, specifically targeted at new usages, are under active development. This review summarizes iron-based nano-medicine in regard to its existing classification, applications, primary preparation techniques, and product standards and forecasts its development trend based on the research status of new IBN in clinical translation.

**Keywords:** iron-based, nano-medicine, pharmaceutical criteria, clinical translation, prospect development

**doi:** [10.1360/SSC-2019-0019](https://doi.org/10.1360/SSC-2019-0019)