

· 纳米肿瘤学专栏 ·

专栏寄语

癌症作为威胁中国国民健康的头号杀手成为医学转化应用研究的主要难题之一。二十一世纪以来,纳米技术的兴起和快速发展为癌症的预防和诊疗提供了新的思路和方法。纳米科学与肿瘤学的融合发展,形成了一门崭新的交叉学科——纳米肿瘤学。纳米肿瘤学的发展依赖于纳米科学技术进步的推动和肿瘤诊治研究新技术的重大需求,在国际上是重要的战略性新兴学科方向。主要是运用纳米科学与纳米技术的原理和方法,认识肿瘤发生、进展过程的基本科学问题,分析肿瘤增殖、侵袭、转移等关键生物学行为的针对策略,为肿瘤预防、早期诊断、综合治疗和预后监测提供理论依据和技术方法,进一步推动纳米科学与纳米技术的发展。

我国纳米学基础研究一直位居世界前列,涌现了一大批从事纳米科学的研究队伍,产生了众多技术特色鲜明、应用前景广阔的新成果。然而,在纳米技术的转化应用方面仍显薄弱。纳米肿瘤学研究的开展已逐渐成为纳米技术转化应用的主要领域。为进一步巩固我国纳米科技研究的战略优势,及时反映、推动和研讨这一新兴学科的形成和发展,中国抗癌协会于2012年创建了中国抗癌协会纳米肿瘤学专业委员会。2013年在武汉召开了“中国抗癌协会纳米肿瘤学专业委员会第一届年会暨2013年全国纳米肿瘤学学术会议”,共有包括19名“国家重大研究计划(973)”首席科学家、15名国家杰出青年基金获得者在内的近百名专家学者参会,与会专家就学科发展前沿、新型纳米药物、微纳米诊断技术以及临床需求等专题开展了一系列的专题讲座和研讨。借此盛会,《中国肿瘤临床》特开辟“纳米肿瘤学”专栏,诚邀在肿瘤纳米应用领域有所成就的专家学者撰稿,重点推介我国在该领域的研究进展。我们期待这些举措能为纳米科学家和肿瘤防治人员提供更好的交流平台,推动形成高效的融合创新研究机制,促进纳米肿瘤学研究成果的临床转化,造福于患者,奉献于社会。

——中国抗癌协会纳米肿瘤学专业委员会 主任委员
张宁教授



张宁 教授,现任天津医科大学副校长,天津市基础医学研究中心主任,天津医科大学肿瘤医院研究所学术带头人,中国抗癌协会副秘书长、常务理事,中国抗癌协会纳米肿瘤学专业委员会主任委员,天津市细胞学会副理事长,天津市生物医学工程学会副理事长,国家973计划首席科学家,中青年科技创新领军人才,国家杰出青年科学基金获得者。2001年毕业于美国约翰·霍普金斯大学医学院,获生化、细胞及分子生物学博士学位。在癌转移及肿瘤转化应用方面,建立了一套从分子、细胞到动物模型的药物筛选模型,为抑制肿瘤的浸润和转移提供了新的药物靶点,并陆续开展纳米技术在肿瘤诊疗中的应用研究。近5年在Nature Communications、Cancer Res、ACS Nano、Biomaterials、Journal of Clinical Investigation等国际期刊中发表SCI论文41篇;作为项目负责人,主持了国家973重大科学研究计划、国家863课题、国家杰出青年科学基金、国家自然科学基金面上项目等多项国家级及省部级课题;先后获得美国李氏基金会杰出成就奖,教育部新世纪人才称号,天津市十佳杰出留学人员称号,天津市青年科技奖,入选天津市千人计划及科技部中青年科技创新领军人才等。



顾宁 教育部“长江学者”特聘教授,国家杰出青年基金获得者,国家重大科学研究计划项目首席科学家。东南大学生物科学与医学工程学院院长、东南大学纳米科学与技术研究中心主任、江苏省生物材料与器件重点实验室主任等。从事分子功能材料薄膜、纳米加工以及纳米材料制备、表征、及其在生物医(药)学领域中的应用研究。完成并正在承担十多项国家级及省部级科研项目,其中在磁性纳米材料、贵金属纳米材料及其生物医学应用基础等方面开展研究,发表SCI论文一百余篇,主要成果发表于 *Adv. Mater*、*ACS Nano*、*Biomaterials*、*Small*、*Adv Funct Mater*、*Cell Res* 等期刊,获得国家发明专利30余项。获得国家自然科学二等奖1项、省部级科技奖多项。

携带磁性纳米颗粒载药微囊的制备及肿瘤治疗的应用研究进展*

房坤 杨芳 顾宁

摘要 通过磁场操控使携带磁性纳米颗粒的微囊富集在生物体特定部位,可实现微囊对特定组织或器官的靶向输送。负载抗肿瘤药物的磁性微囊既可以磁靶向到肿瘤组织,又有缓释、控释药物的优点,已成为实现肿瘤靶向治疗的新型药物载体。本文综述了脂质体、聚合物电解质微囊、聚合物微球等药物载体携带磁性纳米颗粒的制备方法,及其用于抗肿瘤药物载体的基础研究进展。

关键词 磁性纳米颗粒 磁靶向 磁性微囊 控制释放 热疗联合化疗

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.20131766

Recent development in preparation and application of drug-loaded magnetic nanoparticle-modified microcapsules

Kun FANG, Fang YANG, Ning GU

Correspondence to: Ning GU; E-mail: guning@seu.edu.cn

State Key Laboratory of Bioelectronics, Jiangsu Key Laboratory for Biomaterials and Devices, School of Biological Science and Medical Engineering, Southeast University, Nanjing 210096, China.

This work was supported by the National Important Science Research Program of China (No. 2011CB933503) and the National Natural Science Foundation of China (No. 31000453).

Abstract Coupled magnetic nanoparticles in the microcapsule structure, such as magnetic microcapsules, can be delivered in specific organism or tissues under magnetic field exposure. Thus, the microcapsules can achieve active targeting functions by manipulating the magnetic field. Based on the magnetic microcapsules, the antitumor drugs can also be loaded to realize magnetic response, which gives microcapsules sustained and controlled release advantages. To date, the drug microcapsules carrying magnetic nanoparticles have become promising novel delivery carriers for the treatment of tumor diseases. This paper mainly reviews the method of preparation of the magnetic nanoparticle-coupled microcapsules, including liposomes, polyelectrolyte microcapsules, and polymer microspheres. The basic research progress of these microcapsules as anticancer drug carriers for the tumor therapy was also reviewed.

Keywords: magnetic nanoparticles, magnetic targeting, magnetic microcapsules, controlled release, hyperthermia combined chemotherapy

作者单位: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(南京市210096)

*本文课题受国家重大科学研究计划项目(编号:2011CB933500)和国家自然科学基金项目(编号:31000453)资助

通信作者:顾宁 guning@seu.edu.cn

随着化疗在肿瘤综合治疗中的重要性提高,药物载体技术也取得了显著发展^[1]。尤其随着纳米技术与现代医学和生物学的交叉融合,纳米生物学取得了长足发展。其中磁性纳米材料由于其独特的性能而备受关注^[2],磁靶向药物传递系统是以磁性复合颗粒作为药物载体,进入生物体后,在磁场的作用下,磁性载药微粒富集于病变部位,所负载的药物受控释放,实现靶向治疗^[3];此外,磁性纳米颗粒在交变磁场作用下能产生热能^[4],还可实现局部热疗。因此,具有靶向药物释放和热疗的多功能磁性微囊已发展成新型的药物载体。本文主要综述了磁性脂质体药物载体、磁性聚合物微球药物载体、磁性聚合物电解质微囊药物载体以及其他磁性药物载体的研究进展。

1 磁性载药微囊的设计原理

1.1 磁性纳米颗粒

磁性纳米颗粒因其固有的磁性及纳米颗粒表面效应,广泛用于磁靶向、影像诊断、药物载体、磁热疗及磁分离等领域。通过表面修饰可提高纳米颗粒的理化稳定性,结合磁性纳米颗粒制备的多功能材料也备受关注。

1.2 载药微囊

载药微囊是将固态或液态药物用脂质或高分子等药物辅料包裹的微囊,在载药量、滞留率等方面有优势。有关微囊药物载体的研究主要集中在载药量和药物释放等方面,如何调控药物释放是载药微囊研究的重要课题。

1.3 磁性载药微囊

磁性载药微囊是具有磁靶向性和磁热疗作用的多功能微囊,磁性纳米颗粒与微囊的结合方式有包裹、掺杂和吸附等方式。

2 磁性微囊的制备和应用

2.1 磁性脂质体药物载体

磁性脂质体是指结合磁性纳米颗粒的载药脂质体,已经制备了内部包裹磁性纳米颗粒和磁性纳米颗粒镶嵌在脂质膜壳内等多种形式的载药脂质体,并通过低、高频交变磁场评价了其药物释放及对肿瘤的疗效。2000年,Babincova等^[5]制备了包裹标记Tc-99m的人血清白蛋白和磁性颗粒的磁性脂质体,通过静脉注入小鼠体内,磁铁(0.35T)贴在右肾,发现磁靶向右肾的辐射能(25.92%±5.84%)显著高于非靶向的左肾(0.93%±0.05%)。随后采用逆向蒸发法制备了包裹阿霉素的磁性脂质体,在交变磁场(3.5 MHz)作用下,磁性脂质体(1.2 mg Fe/mL)能在2 min内升温到42℃(交变磁场作用6 min,水溶液只升高2℃),实

现了对负载抗癌药物(阿霉素)的可控释放^[6]。Bealle等^[7]将水溶性氧化铁纳米颗粒(7 nm, 9 nm)包裹在脂质体内,所制备的磁性脂质体在交变磁场作用下具有显著的升温效果7 nm ($\Delta T=14.9\pm 0.5^\circ\text{C}$), 9 nm ($\Delta T=40.7\pm 0.5^\circ\text{C}$),能够实现磁热疗,并通过MRI证实了磁性脂质体在静磁场下的磁靶向性。Chen和Amstad等^[8-9]将疏水性磁性纳米颗粒镶嵌在磁性脂质体的模壳内,结果表明磁性脂质体在交变磁场下既有升温效果,也有受控荧光释放行为。Nobuto和Mikhaylov等^[10-11]制备了包裹阿霉素(DOX)和半胱氨酸蛋白酶抑制剂(JPM-565)的磁性脂质体,通过磁靶向实现在肿瘤部位的富集和增加局部药物浓度,提高了磁性脂质体的疗效。Yoshida等^[12]首先利用负载多西紫杉醇的磁性脂质体在交变磁场作用下实现了对肿瘤化疗联合热疗,在交变磁场作用下,治疗组肿瘤表面温度在42~43℃,肿瘤体积明显缩小,动物生存期明显延长。

2.2 磁性聚合物微球药物载体

一般来说,磁性聚合物微球药物载体应具有良好的生物相容性,能在体内降解并且降解产物无毒。本文以聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)为例介绍磁性聚合物载药微球的磁靶向性及磁控制释放研究。Pou Ponneau通过乳化法,制备了包裹阿霉素和铁钴纳米颗粒的磁性微球,该微球具有高饱和磁化强度($M_s=72 \text{ emug}^{-1}$)^[13]。肝动脉注射磁性载药微球后,可实现了对肝左动脉的栓塞操纵,为栓塞化疗奠定了基础。Liu等^[14]通过乳化法制备了包裹氧化铁的磁性微球,在交变磁场作用下5 min内可以升高5℃。磁性微球表面的马来酰亚胺基团与荧光的巯基基团进行共价键结合后,可将靶向抗体偶联到磁性微球表面,实现靶向功能,成为靶向磁热疗载体。Kong等^[15]制备包裹氧化铁和喜树碱的聚合物磁性微球,研究了材料的稳定性、细胞吞噬过程、及在交变磁场下的药物可控释放行为。Yang等^[16]采用双乳化溶剂蒸发法制备了四氧化三铁掺杂的聚合物膜壳,包裹精氨酸的磁性微囊,在交变磁场作用下,外部的双氧水能进入微囊内部和精氨酸反应,生成一氧化氮(NO),验证了制备的磁性微囊具有影像和治疗一体化潜在功能。Chiang等^[17]采用同样的方法制备囊壁掺杂氧化铁,内部包裹有阿霉素的磁性载药中空微球,通过交变磁场的作用,实现了对磁性载药中空微球的脉冲释放。

2.3 磁性聚合物电解质微囊药物载体

聚合物电解质微囊是基于模板通过层层自组装(LBL)构建的微囊,可通过组装过程来调节囊壁的渗

透性,这类微囊也广泛用于药物载体研究。结合磁性纳米颗粒的聚合物电解质微囊的多功能化研究已成为新热点^[18]。Lu等^[19]通过层层自组装在囊壁上结合 Co@Au 纳米颗粒,内部包裹大分子药物模型 (FITC-DEX),研究了在交变磁场作用磁性聚合物电解质微囊囊壁的渗透性。Hu等^[20]也通过层层自组装将磁性纳米颗粒组装到聚合物电解质囊壁上,研究了该微囊的荧光和阿霉素释放行为,观察到在交变磁场作用下微囊囊壁的开孔变化过程及 30 min 后微囊破裂。Liu等^[21-22]以磁性海藻酸钠微球为模板,制备了包裹氧化铁和阿霉素的载药磁性微囊,并结合温敏性量子点实时观察磁场作用下磁性微囊升温变化,研究交变磁场对微囊内药物释放行为的影响。聚合物电解质微囊的囊壁具有纳米孔洞,对包裹小分子药物有一定的限制, Katagiri等^[23]通过脂质膜包裹磁性聚合物电解质微囊来改善其渗透性,在囊壁上通过 Pd 催化合成氧化铁纳米颗粒,研究了磁性微囊在交变磁场下的可控释放行为,观察到在交变磁场作用后,微囊的破裂过程。Zebi等^[24]通过结合量子点 (CdTe) 和氧化铁纳米颗粒制备了磁性微囊,研究了静磁场对磁性微囊细胞吞噬量的影响,发现磁场

可增加磁性微囊与细胞的接触,从而提高细胞对微囊的摄取量。

2.4 其他药物载体

聚合物囊泡 (polymersome) 是基于脂质体发展起来的一种新型载药体系,其通过双嵌段聚合物在溶液中自组装形成囊泡结构,将磁性纳米颗粒结合在囊壁上,在交变磁场作用下,磁性颗粒升温破坏囊壁,从而实现控制药物释放^[25]。磁性凝胶是在凝胶中掺杂磁性纳米颗粒,在交变磁场作用下,纳米颗粒升温引起凝胶分子的结构变化或破坏,从而实现控制药物释放^[26]。多孔硅结合磁性纳米颗粒作为药物载体也被广泛研究,多孔硅结合药物可采用包裹的方式^[27],或者以磁性微球作为模板包裹二氧化硅^[28],然后去除内部模板后装填药物,得到多孔硅药物载体。在磁场作用下磁性纳米颗粒升温破坏包裹层,从而达到控制药物释放的目的。

各种负载磁性纳米颗粒的载药微囊在材料制备和性能研究方面已经取得了很大的进展,并逐渐成为一个新的研究热点。我们对文中涉及的磁性载药微囊在动物肿瘤模型中的应用进行了简单的总结 (见表 1)。

表 1 负载磁性纳米颗粒的载药微囊在动物肿瘤模型中的应用

Table 1 Application of drug-loaded magnetic nanoparticles modified microcapsules in animal tumor model

Material	Drug	Tumor models	Administration	Treating method	Therapeutic effect	References
Magnetoliposomes	Doxorubicin (DOX)	OS515 osteosarcoma	Jugular vein	DC electromagnet, 0.4 T, 60 min	Suppressed primary tumor growth and lung metastases	Ref 10
Ferri-liposomes	Cysteine protease inhibitor JPM-565	MMTV-PyMT transgenic breast cancer mouse	Intraperitoneally	Static magnet, 0.33 T, 60 min	Significant reduction of tumor growth	Ref 11
Magnetoliposomes	Docetaxel	Human MKN45 gastric cancer	Intratumor injection	AC magnetic fields 478 kHz 6.36-kA/m 35 min	Significant reduction of tumor growth	Ref 12
Silica nanocapsules	Camptothecin	MMTV-ErbB2 transgenic breast cancer mouse	Tail vein	Static magnet, 0.12 T, 120 min	Significantly trapped in the tumor	Ref 28

3 结语

尽管磁响应性药物载体在磁靶向、化疗和热疗等方面取得了一些重要进展,但仍需重点解决下列问题: 1) 磁性药物载体制备过程中药物的包封率及磁纳米颗粒的含量问题,这是提高载体性能的前提; 2) 磁性纳米颗粒的饱和磁化强度、稳定性及体内因素对磁靶向性的影响,这是提高疗效的核心。解决

这些问题,是发展以磁靶向为手段实现联合热化疗的研究方向。

参考文献

- Allen TM, Cullis PR. Drug delivery systems: Entering the mainstream[J]. Science, 2004, 303(5665):1818-1822.
- Lee JH, Kim JW, Cheon J. Magnetic nanoparticles for multi-imaging and drug delivery[J]. Mol Cells, 2013, 35(4):274-284.
- Widder KJ, Senyel AE, Scarpelli GD. Magnetic microspheres: a

- model system of site specific drug delivery *in vivo*]]. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1978, 158(2):141–146.
- 4 Kumar CS, Mohammad F. Magnetic nanomaterials for hyperthermia-based therapy and controlled drug delivery]]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2011, 63(9):789–808.
 - 5 Babincova M, Altanerova V, Lampert M, et al. Site-specific *in vivo* targeting of magnetoliposomes using externally applied magnetic field]]. *Z Naturforsch C*, 2000, 55(3–4):278–281.
 - 6 Babincova M, Cicmanec P, Altanerova V, et al. AC-magnetic field controlled drug release from magnetoliposomes: design of a method for site-specific chemotherapy]]. *Bioelectrochemistry*, 2002, 55(1–2): 17–19.
 - 7 Bealle G, Di CR, Kolosnjaj Tabi J, et al. Ultra Magnetic Liposomes for MR Imaging, Targeting, and Hyperthermia]]. *Langmuir*, 2012, 28(32): 11834–11842.
 - 8 Chen YJ, Bose A, Bothun GD. Controlled Release from Bilayer-Decorated Magnetoliposomes via Electromagnetic Heating]]. *ACS Nano*, 2010, 4(6):3215–3221.
 - 9 Amstad E, Kohlbrecher J, Muller E, et al. Triggered Release from Liposomes through Magnetic Actuation of Iron Oxide Nanoparticle Containing Membranes]]. *Nano Lett*, 2011, 11(4):1664–1670.
 - 10 Nobuto H, Sugita T, Kubo T, et al. Evaluation of systemic chemotherapy with magnetic liposomal doxorubicin and a dipole external electromagnet]]. *Int J Cancer*, 2004, 109(4):627–635.
 - 11 Mikhaylov G, Mikac U, Magaeva AA, et al. Ferri-liposomes as an MRI-visible drug-delivery system for targeting tumours and their microenvironment]]. *Nat Nanotechnol*, 2011, 6(9):594–602.
 - 12 Yoshida M, Watanabe Y, Sato M, et al. Feasibility of chemohyperthermia with docetaxel-embedded magnetoliposomes as minimally invasive local treatment for cancer]]. *Int J Cancer*, 2010, 126(8): 1955–1965.
 - 13 Pouponneau P, Leroux JC, Soulez G, et al. Co-encapsulation of magnetic nanoparticles and doxorubicin into biodegradable microcarriers for deep tissue targeting by vascular MRI navigation]]. *Biomaterials*, 2011, 32(13):3481–3486.
 - 14 Liu XQ, Novosad V, Rozhkova EA, et al. Surface functionalized biocompatible magnetic nanospheres for cancer hyperthermia]]. *IEEE T Magn*, 2007, 43(6):2462–2464.
 - 15 Kong SD, Sartor M, Hu CM, et al. Magnetic field activated lipid-polymer hybrid nanoparticles for stimuli-responsive drug release]]. *Acta Biomater*, 2013, 9(3):5447–5452.
 - 16 Yang F, Chen P, He W, et al. Bubble Microreactors Triggered by an Alternating Magnetic Field as Diagnostic and Therapeutic Delivery Devices]]. *Small*, 2010, 6(12):1300–1305.
 - 17 Chiang WL, Ke CJ, Liao ZX, et al. Pulsatile Drug Release from PLGA Hollow Microspheres by Controlling the Permeability of Their Walls with a Magnetic Field]]. *Small*, 2012, 8(23):3584–3588.
 - 18 Deshmukh PK, Ramani KP, Singh SS, et al. Stimuli-sensitive layer-by-layer (LbL) self-assembly systems: Targeting and biosensor applications]]. *J Control Release*, 2013, 166(3):294–306.
 - 19 Lu ZH, Prouty MD, Guo ZH, et al. Magnetic switch of permeability for polyelectrolyte microcapsules embedded with Co@Au nanoparticles]]. *Langmuir*, 2005, 21(5):2042–2050.
 - 20 Hu SH, Tsai CH, Liao CF, et al. Controlled Rupture of Magnetic Polyelectrolyte Microcapsules for Drug Delivery]]. *Langmuir*, 2008, 24(20):11811–11818.
 - 21 Liu JW, Zhang Y, Yan CZ, et al. Synthesis of Magnetic/Luminescent Alginate-Templated Composite Microparticles with Temperature-Dependent Photoluminescence under High-Frequency Magnetic Field]]. *Langmuir*, 2010, 26(24):19066–19072.
 - 22 Liu JW, Zhang Y, Wang CY, et al. Magnetically Sensitive Alginate-Templated Polyelectrolyte Multilayer Microcapsules for Controlled Release of Doxorubicin]]. *J Phys Chem C*, 2010, 114(17): 7673–7679.
 - 23 Katagiri K, Nakamura M, Koumoto K. Magneto-responsive Smart Capsules Formed with Polyelectrolytes, Lipid Bilayers and Magnetic Nanoparticles]]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2010, 2(3):768–773.
 - 24 Zebli B, Susha AS, Sukhorukov GB, et al. Magnetic targeting and cellular uptake of polymer microcapsules simultaneously functionalized with magnetic and luminescent nanocrystals]]. *Langmuir*, 2005, 21(10): 4262–4265.
 - 25 Oliveira H, Perez-Andres E, Thevenot J, et al. Magnetic field triggered drug release from polymersomes for cancer therapeutics]]. *J Control Release*, 2013, 169(3):165–170.
 - 26 Li YH, Huang GY, Zhang XH, et al. Magnetic Hydrogels and Their Potential Biomedical Applications]]. *Adv Funct Mater*, 2013, 23(6):660–672.
 - 27 Chen PJ, Hu SH, Hsiao CS, et al. Multifunctional magnetically removable nanogated lids of Fe₃O₄-capped mesoporous silica nanoparticles for intracellular controlled release and MR imaging]]. *J Mater Chem*, 2011, 21(8):2535–2543.
 - 28 Kong SD, Zhang WZ, Lee JH, et al. Magnetically Vectored Nanocapsules for Tumor Penetration and Remotely Switchable On-Demand Drug Release]]. *Nano Lett*, 2010, 10(12):5088–5092.

(2013-10-09 收稿)

(2013-11-13 修回)

(本文编辑:周晓颖)