

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2010.03.023

· 综述 ·

铁碳纳米粒的制备及其在肿瘤治疗中的应用

李彩坤 综述; 蔡洪培 审阅(第二军医大学 长征医院 消化内科, 上海 200003)

[摘要] 铁碳纳米粒分为铁碳纳米复合微粒和碳包铁纳米粒两类, 可以通过机械研磨法、碳弧法、气相沉积法、热解法、爆炸法等方法制备。铁碳纳米粒具有较好的吸附作用和磁效应, 是较为理想的化疗药物载体, 用于搭载多柔比星、丝裂霉素、卡铂等化疗药物。铁碳纳米药物复合体具有载药量高、释放性能稳定的特点, 能够维持抑制肿瘤细胞增殖的足够浓度, 并有明显的靶器官聚集趋势, 对靶器官以外组织的毒性作用大为降低; 除此之外, 铁碳纳米粒还具有磁感应发热效能, 其发热效应跟磁性粒子的数量、浓度、感应电场作用时间有关, 对肿瘤具有热杀伤作用。铁碳纳米粒作为药物载体抗肿瘤的研究在体内外实验中取得了重大进展, 相信不久的将来, 在临床肿瘤治疗中显示出良好的使用价值。

[关键词] 铁碳纳米粒; 肿瘤; 药物载体; 磁感应

[中图分类号] R730.5; R979.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2010)03-0359-04

Preparation of iron-carbon nanoparticles and its application in tumor therapy: Recent progress

LI Cai-kun, CAI Hong-pei (Department of Gastroenterology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China)

[Abstract] Iron-carbon nanoparticles include iron-carbon nanoparticles, carbon-coated iron nanoparticles, etc., which can be prepared by mechanical trituration, carbon arc, gas phase deposition, pyrolysis and explosion methods. Iron-carbon nanoparticles have good adsorptive and magnetic effects, and they are perfect carriers for chemotherapeutic drugs, such as adriamycin, mitomycin and carboplatin, etc. Iron-carbon nanoparticle complex has high-drug loading and stable release abilities, thus can maintain sufficient drug concentration for inhibition of tumor cell proliferation. In addition, they can greatly aggregate in target organs, reducing the adverse and toxic effects to non-target organs. Moreover, iron-carbon nanoparticles have magnetic induction ability and can kill tumor cells by thermogenic effects, whose intensity is correlated to the amount, concentration and action time of induced electric field. Great progress has been made in the research of iron-carbon nanoparticles as magnetic carriers for chemotherapeutic drugs *in vitro* and *in vivo*, and it is believed to have great values in clinical tumor therapy in future.

[Key words] iron-carbon nanoparticle; neoplasms; drug carrier; magnetic induction

[Chin J Cancer Biother, 2010, 17(3): 359-362]

近年来, 各种新型医用生物材料不断出现, 纳米材料就是其中重要的一种。纳米(nanoparticle, NP)是指一维或多维纳米尺度的粒子, 在医学领域, 应用纳米粒子的尺度为 0.1 ~ 1 000 nm。纳米技术(nanotechnology)则是指在该尺度范围内研究原子、分子的结构及其相互作用, 通过操作原子、分子或原子团、分子团制备所需物质并加以应用。由于纳米微粒的尺寸一般比生物体内的细胞小得多, 许多生化反应均可在纳米尺度进行, 这就为纳米在生物医药领域中的应用提供了物质基础, 如将纳米微粒作为载体制备成纳米药物, 通过纳米微粒进行细胞分离和染色, 作为磁共振成像的造影剂等^[1]。在诸多

纳米材料中, 磁性纳米微粒因为具有较好的磁效应被认为可用作靶向治疗的药物载体^[2-3]。铁碳纳米微粒是近年来磁性药物载体领域中的研究热点, 因为它有很好的生物相容性、很强的磁感应效能、极好的吸附作用及较好的抗氧化作用和稳定性^[4], 是一种较为理想的磁性药物载体。本文就铁碳纳米粒的类型和制备方法、铁碳纳米粒在肿瘤治疗中应用的研究进展作一综述。

[作者简介] 李彩坤(1977-), 女, 湖南省衡阳市人, 硕士生, 主要从事消化系统肿瘤诊治的研究。E-mail: licaijun1121@163.com

[通信作者] 蔡洪培(CAI Hong-pei, corresponding author), E-mail: hongpeic@163.com

1 铁碳纳米粒的类型和制备方法

1.1 铁碳纳米粒的类型

铁碳纳米粒主要分为两类:一类是铁纳米和碳纳米通过高能研磨法均匀混合所形成的铁碳纳米复合微粒(iron-carbon nanoparticles);另一类是以爆炸法、碳弧法等制备的数层石墨片紧密环绕纳米铁颗粒,形成类洋葱状结构,纳米铁粒子处于“洋葱”的核心,即碳包铁纳米粒(carbon encapsulate iron nanoparticles)。两种类型的铁碳纳米粒各有优缺点,目前国内外研究得相对较多的是碳包铁纳米粒。

1.2 铁碳纳米粒的制备方法

铁碳纳米微粒的制备主要包括机械研磨法、碳弧法、气相沉积法等,不同制备方法形成铁碳纳米颗粒的机制各不相同。

1.2.1 机械研磨法 主要用于铁碳纳米复合微粒的制备,按一定比例将预处理过的活性炭和纳米四氧化三铁采用高能研磨后筛选得到纳米级的四氧化三铁和碳的混合物,再采用中和沉淀法将混合物进行表面改性,以免铁被氧化,然后再经固相高温还原反应使初级铁碳复合物中的四氧化三铁还原成铁得到铁碳复合纳米微粒^[5-6]。

1.2.2 碳弧法 主要用于碳包铁纳米粒的制备。该方法是在惰性气体中,用电弧放电蒸发石墨电极便可在沉积于阴极或反应室壁上的产物中获得碳包铁纳米粒,但使用的阳极不能是纯石墨电极,而是由石墨粉末和包覆的铁金属单质或其氧化物的混合物组成的电极^[7-10]。最近又有研究者^[11]发现,用该法制得的碳包铁纳米粒子如果进行热处理,其磁性能随温度的升高而增强,但温度进一步升高磁性却逐步减弱;在450℃时退火,粉体磁性能最佳。

1.2.3 气相沉积法 在反应室中,把要包覆的铁纳米金属或其化合物颗粒均匀分散于基板上,在一定的温度下通入碳源气,后者在金属颗粒的催化作用下发生热解反应并于基板上沉积成碳,该过程为典型的气相成碳原理^[12-13]。

1.2.4 热解法 将铁金属源与碳源在惰性气体中进行热解,就可以获得纳米级金属铁粒子均匀分散于碳基体中的复合物。最初该法获得的复合物中金属铁粒子被碳层包覆的程度并没有有效方法可以控制,后有学者在此基础上发展了热解合成法,通过选择反应物类型及控制热反应程度就可以获得不同形态和大小的碳包铁纳米复合微粒^[14-16]。

1.2.5 爆炸法 首先制备出含硝酸铁的碳基干凝胶爆炸物,然后在密闭反应器中,氩气中加热干凝

胶,引发爆炸,即获得碳包铁纳米复合微粒^[15,17]。

1.3 铁碳纳米粒的表面修饰

对纳米粒进行表面修饰可以改变其表面性质和作用。铁碳纳米复合微粒中的铁纳米直接暴露在空气中,容易被氧化,所以常在外包覆碳、硅等材料加以保护。研究^[18]表明,包碳比包硅的铁碳纳米复合微粒粒径相对较均匀、饱和磁化强度较大,载药量也较高。碳包铁纳米粒由于外层有碳纳米的保护,内部铁纳米不易被氧化^[19]。在作为药物载体时,一般会包覆多糖类物质如壳聚糖等使药物具有缓释作用,以持续有效杀伤肿瘤等靶细胞。另外,还可以表面联接单抗用于细胞分离等。

2 铁碳纳米用于肿瘤的治疗

2.1 铁碳纳米用于肿瘤的化疗

2.1.1 铁碳纳米搭载抗肿瘤药物 铁碳纳米粒是一种新兴的纳米材料,能够搭载化疗药物,用于肿瘤的治疗。铁碳纳米粒中纳米铁的磁强度比四氧化三铁纳米粒高约2.5倍,具有更强的靶向性;碳纳米晶的比表面积大,具有极好的吸附作用,能以足够小的粒子吸附大量药物,是一种较为理想的磁性药物载体,有理想的载药率。Rudge等^[20-21]制备出的铁碳复合纳米微粒可吸附包括多柔比星在内的多种化疗药物,其载药率可达到120 μg/mg,3 h解吸附率约为25%,能够在短时间能释放足够的药物浓度。黄广建等^[6]对活性炭与纳米Fe₃O₄按9:1混合研磨制成初级铁碳复合磁性材料,制作铁碳复合磁性载体搭载多柔比星,最大载药量可达233.8 mg/g,并且具有良好的释放效能及磁靶向性。Murakami等^[22]用水下弧光放电法合成碳铁磁性纳米粒,测定了多柔比星吸附率,也证实碳铁纳米粒可以作为靶向载药系统的磁性载体。Cao等^[23]对包碳和包硅的两种磁性铁碳复合纳米微粒对多柔比星的吸附率和饱和磁强度对比发现,包碳铁碳复合磁性载体粒径较均匀、饱和磁化强度较大、最大载药量也较高。Ma等^[24]研究搭载多柔比星的铁碳磁性复合体时发现,铁碳纳米粒载药体先形成铁碳纳米微粒,多柔比星吸附在活化碳铁纳米粒表面形成多柔比星铁碳磁性复合物,并且具有良好的释放性能,能够维持抑制肿瘤细胞增殖的足够浓度。众多的研究结果都表明,同其他纳米粒相比,铁碳纳米颗粒的磁效应性更高,载药量更大,其搭载药物更为稳定。较高的磁性和载药率预示其可在肿瘤治疗领域发挥独特的作用。

2.1.2 铁碳纳米粒搭载抗肿瘤药物的抗肿瘤作用 搭载抗肿瘤药物的碳铁微粒发挥抗肿瘤作用最终

要依赖于其搭载的药物在靶器官或靶组织的有效释放。韩德艳等^[25]用碳包铁吸附丝裂霉素,最大吸附量达 16 mg/g,其药物释放率为 65%,能够对肿瘤细胞发挥抑制作用。鲍世韵等^[26-28]研究了卡铂碳包铁纳米粒对人肝癌细胞株 HepG2 的抑制作用,发现纳米粒对癌细胞的 24 h 抑制效应低于原药,作用 48 h 和 72 h 时抑制效应等同于原药;主要将肝癌细胞周期阻滞于 S 期,其抗肿瘤作用的时间变化特点可能同药物的释放速率有关。而且卡铂碳包铁纳米复合微粒的体外释药行为包括快速相和平稳相两阶段,可持续 5 d。纳米颗粒能够在肿瘤区外加磁场的作用下聚集,使肿瘤组织的化疗药物浓度大大提高,提高治疗效果,相对与传统的化疗药物具有明显的靶器官的聚集趋势。另外卡铂碳包铁纳米壳聚糖微球经肝动脉注射后在正常大鼠体内靶向分布和药动学参数显示,卡铂碳包铁纳米壳聚糖微球浓集于靶区,其他器官分布很少;经肝动脉注射卡铂碳包铁纳米壳聚糖微球在施加磁场的左肝叶;各时间段组织中卡铂浓度较卡铂针剂明显增加,非靶向区组织中药物浓度则明显降低;卡铂碳包铁纳米壳聚糖微球的血药浓度时间曲线下面积和平均驻留时间分别是卡铂针剂的 3 和 2.6 倍,说明卡铂碳包铁纳米壳聚糖微球延长了卡铂在血中的存留时间,增大了血药浓度时间曲线下面积。所以卡铂碳包铁纳米壳聚糖微球在外加磁场的作用下具有很好的肝靶向性及一定的缓释和减毒效果。实验^[29-30]发现,碳包铁纳米微粒理化性质稳定,可吸附较大量的多柔比星,能被肿瘤细胞及间质网状内皮系统吞噬,碳包铁纳米微粒对多柔比星的缓释作用可能有利于多柔比星长期持续作用于肿瘤细胞,并发现多柔比星-碳包铁纳米粒混悬液的急性毒性相对于同剂量的单纯多柔比星有所降低。Waldman 等^[31]比较毫微米尺度的碳和碳铁粒子,表明粒子的化学和生物活性跟表面积相关,碳铁纳米粒具有比碳纳米粒高得多的生物活性。同时碳铁纳米粒对氢化物分解形成羟基的化学活性显著高于碳纳米粒,且跟炎症反应的强度紧密相关。目前的铁碳纳米粒对肿瘤的干预作用还局限在动物实验和体外细胞实验,临床应用尚处于起步阶段。美国 FeRx 公司已将碳铁复合物应用于临床试验^[32],用携带多柔比星的碳铁复合物治疗了 32 例患者(肝动脉注射),结果表明碳铁复合物磁性颗粒具有良好的靶向性,无明显毒性;成功完成了 I 期/II 期临床试验,并且在全球范围内启动了治疗肝细胞癌的 III 期临床试验。但其远期的影响和安全性尚待证实。

2.2 铁碳纳米粒对肿瘤的热疗效应

早在 20 世纪 60 年代,就有人尝试将磁性微粒注射到患者的肿瘤中,再在外部施加一个交流磁场诱导加热,使病灶部位升温,可直接杀死癌细胞。90 年代开始有人提出纳米技术和热疗相结合的新疗法——磁流体热疗法(magnetic fluid hyperthermia, MFH)^[33]。磁流体热疗法是指先用体外磁场将磁流体导向肿瘤病灶靶区,然后再在靶区上施加高频交变磁场产生磁滞热效应,导致肿瘤病灶靶区部位的局部温度升高而杀伤肿瘤细胞。人体肿瘤细胞的温热敏感性比正常细胞高,肿瘤组织超过 42 °C 即开始出现凝固坏死,而正常细胞在 45 °C 下还可存活。因此只要使肿瘤病变部位温度升至 42 °C 以上就可破坏肿瘤细胞,达到抑制肿瘤生长的目的。碳包铁纳米粒子与生理盐水混合液注入猪肝,在交变的磁场中可以发热升温高达 50 °C;而填埋入猪肝 0.3 g 的碳包铁纳米粒子可发热至 46 °C,其发热效应跟磁性粒子数量、浓度、感应电场作用时间有关^[33]。但将铁碳纳米粒用于对肿瘤的热疗研究进展缓慢,尚未进入到细胞和组织实验阶段,实际效果有待观望和探索。

3 结 语

铁碳纳米粒在生物医药领域中的应用研究取得了较大进展,制备方法比较成熟且已产业化。载药纳米粒在细胞和动物模型及人体试验中显示出良好的疗效,预示其在医药领域尤其是肿瘤治疗中的广阔应用前景。但是尚有许多问题需要进一步研究完善:如何提高包封率,如何选择合适的缓释材料达到控释目的,如何阐释碳包铁纳米微粒的形成原理、包被程度对粒子性质的影响、进入机体后的代谢机制和排泄途径,怎样控制对人体的毒性作用,采用单抗或配基等对靶部位进行特异性的结合与识别,尤其是怎样充分发挥其高效磁感应发热特殊性能,将其用于肿瘤的热疗等。由于铁碳纳米微粒独特的理化性质,使之具备了作为理想纳米药物载体的必要条件,随着一系列关键问题的解决,铁碳纳米粒将以其高靶向性、高控释性和高磁感应发热效应等优势,将在今后肿瘤防治中发挥越来越重要的作用。

[参 考 文 献]

- [1] Ting G, Chang CH, Wang HE. Cancer nanotargeted radiopharmaceuticals for tumor imaging and therapy [J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(10): 4107-4118.
- [2] Sharma R, Moore E, Rez P, Treacy MM. Site-specific fabrication of Fe particles for carbon nanotube growth [J]. *Nano Lett*, 2009,

- 9(2): 689-694.
- [3] Liu S, Han MY. Silica-coated metal nanoparticles [J]. Chem Asian J, 2010, 5(1): 36-45.
- [4] Boguslavsky Y, Margel S. Synthesis and characterization of poly(divinylbenzene)-coated magnetic iron oxide nanoparticles as precursor for the formation of air-stable carbon-coated iron crystalline nanoparticles [J]. J Colloid Interface Sci, 2008, 317(1): 101-114.
- [5] Rudge SR, Kurtz TL, Vessely CR, Catterall LG, Williamson DL. Preparation, characterization and performance of magnetic iron/carbon composite microparticles for chemotherapy [J]. Biomaterials, 2000, 21(14): 1411-1420.
- [6] 黄广建, 曹宏明, 武春涛, 甘军, 胡承恩, 吴秋芳. 新型铁碳复合磁性载体的制备及其物理生物学表征 [J]. 中华实验外科杂志, 2006, 23(4): 545-547.
- [7] Wang Y, Wei W, Maspoeh D, Wu J, Dravid VP, Mirkin CA. Superparamagnetic sub-5 nm Fe@C nanoparticles: Isolation, structure, magnetic properties, and directed assembly [J]. Nano Lett, 2008, 8(11): 3761-3765.
- [8] Mozafari MR, Pardakhty A, Azarmi S, Jazayeri JA, Nokhodchi A, Omri A. Role of nanocarrier systems in cancer nanotherapy [J]. J Liposome Res, 2009, 19(4): 310-321.
- [9] 刘同冈, 鲍久圣, 杨志伊. 直流钨电弧法制备碳包覆铁纳米微粒的研究 [J]. 中国矿业大学学报, 2007, 36(2): 201-204.
- [10] 张现平, 张志煜, 崔作林. 乙炔气氛下制备碳包铁纳米粒子及其表征 [J]. 青岛科技大学学报, 2004, 25(1): 30-32.
- [11] 陈进, 张海燕, 陈天立, 杨大勇. 核壳型碳铁纳米粉体的制备及磁性研究 [J]. 材料导报, 2009, 3(2): 12-15.
- [12] Carmona-Ribeiro AM. Biomimetic nanoparticles: Preparation, characterization and biomedical applications [J]. Int J Nanomed, 2010, 7(5): 249-259.
- [13] Steiner SA 3rd, Baumann TF, Kong J, Satcher JH Jr, Dresselhaus MS. Iron-doped carbon aerogels: Novel porous substrates for direct growth of carbon nanotubes [J]. Langmuir, 2007, 23(9): 5161-5166.
- [14] Chang IP, Hwang KC, Chiang CS. Preparation of fluorescent magnetic nanodiamonds and cellular imaging [J]. J Am Chem Soc, 2008, 130(46): 15476-15481.
- [15] Wang JN, Zhang L, Yu F, Sheng ZM. Synthesis of carbon encapsulated magnetic nanoparticles with giant coercivity by a spray pyrolysis approach [J]. J Phys Chem B, 2007, 111(8): 2119-2124.
- [16] Taylor A, Lipert K, Krämer K, Hampel S, Füssel S, Meye A, et al. Biocompatibility of iron filled carbon nanotubes *in vitro* [J]. J Nanosci Nanotechnol, 2009, 9(10): 5709-5716.
- [17] Kim HR, Lee DH, Fan LS, Park AH. Synthesis of iron-based chemical looping sorbents integrated with pH swing carbon mineral sequestration [J]. J Nanosci Nanotechnol, 2009, 9(12): 7422-7427.
- [18] 刘少炎, 胡军辉, 谢长生. 纳米碳包铁磁性颗粒的制备及表征 [J]. 材料导报, 2006, 20(22): 232-234.
- [19] Chen W, Pan X, Bao X. Tuning of redox properties of iron and iron oxides via encapsulation within carbon nanotubes [J]. J Am Chem Soc, 2007, 129(23): 7421-7426.
- [20] Rudge S, Peterson C, Vessely C, Koda J, Stevens S, Catterall L. Adsorption and desorption of chemotherapeutic drugs from a magnetically targeted carrier (MTC) [J]. J Control Release, 2001, 74(1/2/3): 335-340.
- [21] Arya VP, Prasad V, Kumar PS. Magnetic properties of iron particles embedded in multiwall carbon nanotubes [J]. J Nanosci Nanotechnol, 2009, 9(9): 5406-5410.
- [22] Murakami T, Tsuchida K. Recent advances in inorganic nanoparticle-based drug delivery systems [J]. Mini Rev Med Chem, 2008, 8(2): 175-183.
- [23] Cao H, Gan J, Wang S, Xuan S, Wu Q, Li C, et al. Novel silica-coated iron-carbon composite particles and their targeting effect as a drug carrier [J]. Biomed Mater Res A, 2008, 86(3): 671-677.
- [24] Ma Y, Manolache S, Denes FS, Thamm DH, Kurzman ID, Vail DM. Plasma synthesis of carbon-iron magnetic nanoparticles and immobilization of doxorubicin for targeted drug delivery [J]. J Biomater Sci Polym Ed, 2004, 15(8): 1033-1049.
- [25] 韩德艳, 谢长生. 碳包铁对丝裂霉素 C 的吸附与缓释性能研究 [J]. 化学与生物工程, 2006, 23(4): 32-34.
- [26] 鲍世韵, 李富荣. 卡铂碳包铁纳米笼壳聚糖微球对人肝癌细胞株 HepG2 的影响 [J]. 中华实验外科杂志, 2006, 23(5): 534-536.
- [27] 李富荣, 郭跃华, 周汉新, 齐晖. 卡铂碳包铁纳米笼壳聚糖微球在大鼠体内的分布和药代动力学研究 [J]. 中国药理学通报, 2009, 25(6): 809-813.
- [28] 王磊, 柯红, 任东明, 王一羽. 阿霉素纳米粒对人白血病多药耐药细胞株 HL-60/ADR 多药耐药性的逆转作用 [J]. 肿瘤防治研究, 2008, 35(7): 527-528, 532.
- [29] Cerchiara T, Luppi B, Bigucci F, Petrachi M, Orienti I, Zecchi V. Controlled release of vancomycin from freeze-dried chitosan salts coated with different fattyacids by spray drying [J]. J Microencapsul, 2003, 20(4): 473-478.
- [30] 郑云, 劳向明, 张海燕, 陈易明, 陈敏山, 元云飞, 等. 碳包铁纳米晶结合表阿霉素对 HepG-2 细胞的作用及对小鼠急性毒性实验研究 [J]. 南方医科大学学报, 2008, 28(2): 176-179.
- [31] Waldman WJ, Kristovich R, Knight DA, Dutta PK. Inflammatory properties of iron-containing carbon nanoparticles [J]. Chem Res Toxicol, 2007, 20(8): 1149-1154.
- [32] Ruoslahti E, Bhatia SN, Sailor MJ. Targeting of drugs and nanoparticles to tumors [J]. J Cell Biol, 2010, 188(6): 759-768.
- [33] Moghimi SM, Hunter AC, Murray JC. Nanomedicine: Current status and future prospects [J]. FASEB J, 2005, 19(3): 311-330.

[收稿日期] 2009-12-24

[修回日期] 2010-03-01

[本文编辑] 王莹