

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.02.023

· 综述 ·

## 纳米粒子药物输送系统与实体脑肿瘤的诊断和治疗

### Nanoparticles as drug delivery system in diagnosis and therapy of solid brain tumor

李想<sup>1</sup>, 赵春晖<sup>2▲</sup>, 徐洁<sup>2</sup>综述; 冯斌<sup>1</sup>审阅 (1. 大连医科大学 生物技术系 纳米分子生物学研究室, 辽宁 大连 116044; 2. 辽宁师范大学 生命科学学院 生物化学教研室, 辽宁 大连 116029)

**[摘要]** 目前,对包括多形性成胶质细胞瘤在内的脑肿瘤的治疗效果不佳。血脑屏障限制了放化疗药物以有效的浓度到达肿瘤细胞。常用的方法是通过外科手术切除大部分肿块及对浸润部分的辅助治疗,以多功能纳米粒子为基础的药物治疗系统(drug delivery system, DDS)的发展为实体脑肿瘤的诊断和治疗提供了新的思路。以氧化铁、量子点等为代表的纳米粒子可以作为核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)探针、光学探针以及结合多种成像方法的探针为实体脑肿瘤的诊断提供更加敏感的分辨能力和更加清晰的成像。此外,多柔比星、紫杉醇等化疗药物的肿瘤内输送,也从最初的脂质体转运系统和多聚物组成的非磷脂纳米粒逐步发展到兼具多种功能的新型纳米粒子转运治疗系统。通过改变其大小、组成和表面化学性质,纳米粒子能够发展成为结合检测、成像、药物靶向导入的多功能平台,尤其是靶向分子修饰的纳米粒子,在实体脑肿瘤的治疗中具有极大的发展前景。本文针对利用纳米粒子进行诊断和治疗脑肿瘤的最新研究进展作一综述,并展望其在肿瘤治疗领域的发展前景。

**[关键词]** 纳米粒子;药物输送系统;脑肿瘤;成像;治疗

**[中图分类号]** O43; Q6; R739.41

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-385X(2015)02-0265-07

包括多形性成胶质细胞瘤(glioblastoma, GBM)在内的脑肿瘤是最具侵入性的恶性肿瘤,晚期的局部浸润使肿瘤很难被完全切除。由于GBM对放射线具有抗性,而健康脑组织对常规放射线的耐受性要比肿瘤组织低使得预后不理想。此外,药物到达脑需要通过血脑屏障(blood-brain barrier, BBB),而在肿瘤发生初期,BBB仍能够维持其屏障功能,使得肿瘤药物的靶向导入变得更加困难。近年来,随着纳米技术在生物化学领域的快速发展,以纳米粒子为基础的微粒系统为实体脑肿瘤的诊断和治疗提供了新的思路<sup>[1-3]</sup>。本文概要介绍纳米粒子在实体脑肿瘤的诊断和治疗中的应用,探讨其作为化疗试剂载体的应用潜力。

### 1 纳米粒子的种类及特点

纳米粒(nanoparticle, NP)又称毫微粒,是粒径0.1到100nm的固态胶体颗粒<sup>[4-5]</sup>,由不同类型的材料组成。目前,用于脑肿瘤治疗的纳米粒子主要可以分为三类:有机材料构成的粒子(如脂质体、生物可降解多聚物构成的纳米粒子、固体脂质纳米粒、纳米球等)、无机材料构成的粒子(如铁氧化物纳米粒子、金属纳米粒子等)和混合材料纳米粒子<sup>[6-8]</sup>。纳米粒子材料安全性高,毒性小,可以包裹具有毒副作用的药物并特异性导入肿瘤组织,有效地降低系统

化疗的副作用。

纳米粒子比表面积大,装载能力高,具有高通透性和滞留(enhanced permeability and retention, EPR)效应。EPR效应与肿瘤血管的结构改变有关,肿瘤血管的快速生长使内皮细胞出现不连续性从而具有一定的空隙,导致毛细血管壁的通透性增强。因此,在血清纳米粒子含量减少后纳米粒子(结合有抗癌药物的脂质或聚合物)可以通过EPR效应在肿瘤组织中聚集。除了EPR效应产生的被动肿瘤靶向能力外,纳米粒子的瘤内主动靶向定位功能也可以通过表面连接肿瘤特异分子得到进一步增强。通过包裹、吸附和共价连接等多种化学方法,可以将特异化合物结合到纳米粒子载体上,这些纳米粒子可以利用不同分子与脑肿瘤细胞相互作用,借由内皮细胞表面高表达的受体蛋白靶向BBB,通过内皮细胞的内吞作用,穿过血脑肿瘤屏障(blood-brain-tumor

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(No. 81071248, 81371676)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 81071248, 81371676)

**[作者简介]** 李想(1990-),女,辽宁鞍山人,硕士生,主要从事药物导入系统的研究, E-mail: lixiang901129@163.com; 赵春晖(1974-),女,辽宁营口人,博士,副教授,主要从事药物靶向导入研究, E-mail: zch@lnnu.edu.cn。▲共同第一作者

**[通信作者]** 冯斌(Feng Bin, corresponding author), E-mail: binfeng@dlmedu.edu.cn

barrier, BBTB) 进入脑组织, 从而使纳米粒子输送系统成为特异化合物导入到脑肿瘤的理想载体<sup>[9-13]</sup>。纳米粒子输送系统不仅可以保护被包封的大分子药物免受酶的降解, 还会改变药物在体内的动力学行为和组织分布, 纳米粒子在血液中的半衰期长, 且可以通过表面修饰聚乙二醇等亲水大分子进一步延长<sup>[4]</sup>。此外, 集检测、治疗和示踪于一体的多功能特性是纳米粒子输送系统的另外一个优点, 因此纳米粒子可作为脑肿瘤尤其是原发和转移性肿瘤治疗的特异载体。

## 2 纳米粒子在脑肿瘤诊断中的应用

高分辨率的成像能够在术前准确地描绘出肿瘤分布的范围, 同时有助于预后疗法的选择, 这对于浸润性脑 GBM 的病人来说至关重要。以纳米粒子为基础的成像方法是目前脑肿瘤成像研究的热点, 部分以金属纳米粒子为对比探针的成像技术已经应用于脑肿瘤的成像、诊断和治疗中。

### 2.1 核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)探针

纳米技术在脑肿瘤诊断中最成熟的应用是 MRI, MRI 也是目前临床中应用最为广泛的脑肿瘤成像方法。钆螯合物(如 Gd-DTPA)是 MRI 的经典对比探针, 可以借助破损的 BBB 增强肿瘤部位的核磁共振信号。然而钆造影剂半衰期相对较短, 肿瘤切除手术需要的时间较长, 在手术中要再次使用钆造影剂来检测肿瘤。这有可能使造影剂通过破损的 BBB, 引起正常组织部位的信号增强, 从而造成假阳性结果。

金属纳米粒子一直被用作对比探针应用于脑肿瘤的成像、诊断和治疗平台中。包含铁、钆、锰等磁性元素的纳米造影剂逐渐在临床中应用于脑肿瘤成像。纳米粒子造影剂具有存留时间长, 诊断信号强, 肿瘤边缘成像清晰等特点。设计成单个或多个氧化铁晶体的纳米粒子对比探针包被有机外壳, 通过影响调理和吞噬作用改变留存时间。如纳米粒子在肿瘤实质中的留存时间可以通过表面修饰不同长度的聚乙二醇而延长<sup>[14]</sup>。

近年氧化铁纳米粒子作为脑肿瘤成像的对比探针受到极大关注<sup>[15]</sup>。Li 等<sup>[16]</sup>证明, 热交联超顺磁氧化铁纳米粒子(thermally cross-linked superparamagnetic iron oxide nanoparticles, TCL-SPION)毒性低, 表面易于修饰, 具有发展为新的脑肿瘤成像工具的潜力。此外, 氧化铁纳米粒子具有低扩散性的特点, 不会引起肿瘤以外部位的信号增强, 在肿瘤中存

留时间较长, 手术前使用一次就能满足手术中成像的需要, 同时能更精确地指示肿瘤边界<sup>[17]</sup>。氧化铁造影剂没有毒性, 虽然铁元素在神经组织中能够释放自由基, 但氧化铁纳米粒子通过静脉注射不会造成明显的组织损伤。此外, 纳米粒子通过瞬时松弛的 BBB 时, 也不会引起明显的病理改变<sup>[18]</sup>。

氧化铁纳米粒子还能够检测脑肿瘤的治疗结果。Ferumoxytol 是一种超小 SPION, 其进入肿瘤组织比钆慢, 但能更精确地检测浸润性的脑肿瘤<sup>[19]</sup>。其对血管退化的检测极具潜力, 血管退化是肿瘤减少的前兆, 因此 Ferumoxytol 很有可能作为一种评价脑肿瘤治疗后早期反应中血管完整性的一种方法<sup>[19]</sup>。高选择性的靶向能力是氧化铁纳米粒子优于钆的另一个重要优势。此外, 也可以针对脑肿瘤的特异抗原将药物整合到造影纳米粒子上, 如将氨甲叶酸整合到氧化铁纳米粒子表面形成多价靶向纳米粒子, 其与脑肿瘤细胞表面表达上调的叶酸受体结合后进入肿瘤细胞, 不仅能将药物传输到肿瘤细胞内, 同时也起到 MRI 探针的作用<sup>[20]</sup>。Sun 等<sup>[21]</sup>设计了一种氯霉素(chlorotaxin, CTX)修饰的聚乙二醇化 SPION, 其对肿瘤细胞表面的 MMP-2 具有高度选择性和结合能力。

### 2.2 光学探针

光学成像对手术切除脑肿瘤有很大的帮助, 纳米粒子荧光探针可以靶向肿瘤并成像<sup>[22]</sup>。近红外荧光分子 Cy5.5 是目前应用于纳米粒子成像平台研究的主要成分。Na<sup>[23]</sup>等合成了一种包裹 Cy5.5 的乙二醇壳聚糖纳米粒子(glycol chitosan nanoparticle, CNP), 可以选择性地在脑肿瘤细胞中积累, 并且具有高度的 EPR 效应。Jiang 等<sup>[24]</sup>用 Cy5.5 标记共价结合乳铁蛋白(lactoferrin, Lf)的磁性纳米粒子, 在脑肿瘤动物模型体内成像中显示出高度的敏感性和特异性。然而这种方法需要熟练的荧光观察技术, 且观察荧光需要的暗视野操作也使得传统的显微手术和荧光观察无法同时进行。

作为 Cy5.5 纳米粒子的备选方案, 量子点(quantum dot, Qdot)在定位移植脑肿瘤的轮廓时起作用。Qdot 包括了成百上千由 II 和 VII 族元素(如 CdSe 和 CdTe)或 III 和 IV 族元素(如 InP 和 InAs)组成的核, 能够被修饰并产生 400 ~ 2 000 nm 波长的激发光谱。与其他纳米粒子类似, Qdot 的核一般用有机多聚物包被, 并能够用表面分子修饰, 具有特殊的药物动力学和靶向特性<sup>[25]</sup>。由于 Qdot 的重金属特性, 其有可能产生潜在的毒性。此外, 与 Cy5.5 一样, Qdot 也需要一个暗视野操作的荧光系统来观察

荧光组织,但可以通过修饰 Qdot 组成元素使 Qdot 在可见光下发光。结合抗 EGFR 单克隆抗体的 Qdot 在体外实验中能够有效地靶向人胶质瘤 SKMG-3 细胞<sup>[26]</sup>。

Nie 等<sup>[27]</sup>设计了一种装载次甲基蓝的聚丙烯酰胺纳米粒子(Nanocyan),在不需要其他设备的帮助下,能够在可见光下清晰地对脑瘤组织进行轮廓定位。Nanocyan 的核由聚丙烯酰胺组成,在核中具有高含量的次甲基蓝。体外实验中,表面由大量 F3 靶向肽包被的 Nanocyan 能深染 9L 神经肉瘤细胞。

### 2.3 联合多种成像方法的纳米粒子

目前关于结合多种成像方法的纳米粒子的研究逐渐增多<sup>[15,28-29]</sup>。由于每种成像方法(例如 MRI、正电子发射计算机断层扫描(positron emission tomography, PET)、光学以及单光子发射计算机断层成像术(single-photon emission computed tomography, SPECT)等)都有各自的优缺点,将不同的成像方法结合在一起,可以更早地检测到肿瘤,鉴定肿瘤的分子组成和代谢特征,以及更好地追踪治疗效果。因此,具有多种成像功能的纳米粒子在脑肿瘤的成像中具有重要作用。

具有双重成像和三重成像功能的纳米粒子现在也有研究。Veiseh 等<sup>[28]</sup>报道了一种结合 MRI 和远红外荧光(near-infrared fluorescing, NIRF)双重成像功能的纳米粒子,将其通过尾静脉注射胶质瘤荷瘤动物,在新生肿瘤细胞中观察到了纳米粒子的积累,而在正常组织中未观察到。Lee 等<sup>[29]</sup>将 RGD(Arg-Gly-Asp)与荧光标记的铁氧化物共轭结合成纳米粒子,具有 MRI 和 PET 成像的功能。MRI 动物成像实验中,尾静脉注射共轭修饰的纳米粒子后,肿瘤处信号强度明显增强。PET 成像中,将纳米粒子用<sup>64</sup>Cu 标记并给予更强的信噪比,RGD 共轭结合的纳米粒子在肿瘤中的吸收明显增强,成像效果更好。Xie 等<sup>[30]</sup>设计了一种<sup>64</sup>Cu-DOTA 和 Cy5.5 标记的铁氧化物纳米粒子,拥有 MRI、PET 和 NIRF 三种成像功能,并在皮下移植 U87MG 的小鼠模型中得到了验证。

## 3 纳米粒子在脑肿瘤治疗中的应用

随着对脑肿瘤分子发病机理的深入研究,大量新的化疗药物被鉴定和应用。化疗应用于临床的挑战之一是研发有效的化疗药物导入方法。化疗药物导入脑肿瘤的障碍是选择性地通过 BBB 和 BBTB,而纳米粒子能够克服传统脑肿瘤治疗中面临的许多问题,可以作为载体有效地将化疗药物靶向传递到

肿瘤细胞。

### 3.1 磷脂纳米粒子转运系统

大小在 80 ~ 100 nm 的脂质体包裹水溶性化合物的能力超过其他纳米粒子,一直被认为是极具潜力的药物输送载体。部分以脂质体为基础构建的药物转运系统已经应用于临床。

多柔比星和柔红霉素是最早用来治疗脑肿瘤的脂质体药物,由于在肿瘤内的分布能力较低,治疗结果令人失望。增强对流输送(convection enhanced delivery, CED)可能会改善脂质体药物治疗脑肿瘤的效果<sup>[31]</sup>。

托泊替康(Topotecan)和伊立替康(Irinotecan, CPT-11)都是诱导 DNA 损伤的拓扑异构酶 I 的抑制剂,由于具有很高的系统毒性,一直没能作为脑肿瘤的主要治疗药物。通过 CED 注射托泊替康脂质体到 U87MG 胶质瘤实验动物中,能够延长存活时间。托泊替康脂质体能够在肿瘤细胞中高浓度聚集,同时减少了系统毒性<sup>[32]</sup>。包裹喜树碱衍生物和伊立替康的脂质体是正在进行临床试验的一个新的肿瘤给药系统<sup>[33]</sup>。目前,正对其安全性、药物动力学、最大耐受剂量等性质进行测试。

由低密度脂蛋白(low density lipoproteins, LDL)组成的纳米粒子有可能作为一种新的药物导入载体应用于神经胶质瘤的治疗中。由于肿瘤细胞对于磷脂的代谢需求,通常 LDL 受体在肿瘤细胞中过表达。体外研究<sup>[34]</sup>表明,LDL 纳米粒子能够快速通过 LDL 依赖的机制被胶质瘤细胞吸收。

### 3.2 非磷脂药物纳米粒子转运系统

非磷脂药物纳米粒子是由多聚物组成的胶状粒子,具有生物相容性并且可降解,包括聚合物胶束、生物可降解多聚物纳米粒子、树枝状聚合物<sup>[7, 35-36]</sup>等。这些纳米粒子可以通过化学修饰装载药物。和脂质体一样,非脂质纳米粒子也可以将其载货物与周围物理环境分开,防止降解和毒性,并可以通过修饰改变靶组织中的药物外排动力学。包括白蛋白和明胶在内的天然蛋白分子由于其安全性和可生物降解性,已经用于制备蛋白纳米粒子,进行药物导入的应用研究<sup>[37]</sup>。

与脂质体相比,胶束纳米粒子粒径小,可溶性好,药物装配率高,因此能够更好地转运药物到达肿瘤部位,达到治疗目的。功能性的聚乳酸-羟基乙酸共聚物[poly(lactide-co-glycolic acid), PLGA]纳米粒子转运系统在脑肿瘤的诊断和治疗上取得了显著的效果<sup>[38]</sup>。紫杉醇是一种能够干扰癌细胞微管功能的疏水性化疗药物,利用 PLGA 包裹紫杉醇,能够

提高其水溶性,有利于细胞吸收。Guo等<sup>[36]</sup>利用一种核仁素特异性适体 AS1411 修饰包裹紫杉醇的聚乙二醇-PLGA 纳米粒子,有效地提高了对 C6 胶质瘤细胞的毒性。在神经胶质瘤小鼠模型中,纳米药物的循环周期明显延长,肿瘤细胞中药物积累量显著增加。多柔比星对于肿瘤细胞也具有很高的毒性,装载多柔比星的聚山梨醇酯修饰的纳米粒子能够有效地将多柔比星导入胶质瘤细胞中,并抑制其增殖<sup>[39]</sup>。体外实验中,喜树碱-乳酸脱氢酶( camptothecin-LDH )纳米粒子杀死 9L 神经胶质瘤细胞的效果达到了游离药物的水平,体内实验显示其具有良好的稳定性和治疗潜力<sup>[40]</sup>。

### 3.3 新型治疗纳米粒子

目前,磁性纳米粒子在脑肿瘤成像和治疗中的应用逐渐受到关注。将肽或抗体结合到粒子表面,可以使其直接靶向肿瘤细胞,对其信号通路的潜在变化进行成像。在成胶质细胞瘤 RG-2 细胞的大鼠移植瘤模型中,通过肿瘤内注射 SPION 改变外部磁场进行温热治疗能够有效地提高大鼠存活率<sup>[41]</sup>。在临床试验中,对无法切除的和再发的肿瘤病人进行温热治疗效果不明显,但是没有任何负效果和毒性<sup>[19]</sup>。磁性纳米粒子的治疗效果主要与以下因素有关:(1)纳米粒子对肿瘤细胞靶向能力的稳定性;(2)磁化强度;(3)纳米粒子的加热温度以及粒子的磁性界限。临床研究<sup>[42]</sup>发现,SPION 纳米粒子的磁性高热效果可以明显促进肿瘤细胞的死亡,延长病人的生存时间。

光动力治疗( photodynamic therapy, PDT )是利用光动力效应进行疾病诊断和治疗的一种新技术。向肿瘤中导入感光剂 Photofrin<sup>®</sup>,结合适当波长的光刺激引起局部激发,导致单态氧和其他种类活性氧的产生,从而在多种类型的肿瘤中启动细胞凋亡并产生细胞毒性。与化疗相比,PDT 具有更强的选择性和较低的毒性,因为在光激发之前药物不会被激活。Reddy 等<sup>[41]</sup>利用 F3 靶向的装载 Photofrin<sup>®</sup> 的磁性纳米粒子对移植 9L 胶质瘤细胞的大鼠进行 PDT,获得了长效缓解效果。Reddy 等<sup>[43]</sup>将血管靶向肽连接到包裹有感光剂和氧化铁的纳米粒子表面,静脉注射荷瘤小鼠后发现 MRI 对比度增强,进行 PDT 的小鼠的存活率也有所提高。

基因治疗是一种将特异的外源基因导入到肿瘤细胞中并杀死肿瘤的方法。传统的病毒基因载体具有高效性等特点,但也具有一定的风险,可能引起严重的免疫和炎症反应。作为第一代非病毒载体,脂质体的低转导效率可以通过表面修饰单克隆抗体而

增强,能够有效地导入 DNA 或者 RNA,同时具有安全性和组织特异性靶向运输的优势。自杀基因(单纯疱疹病毒胸苷激酶, *HSV-tk* )的基因治疗主要是利用反转录病毒介导进行肿瘤内注射。研究<sup>[44]</sup>表明,通过瘤内直接注射 DNA 阳离子脂质体复合物进行肿瘤基因治疗,在一种组织中有效的脂质体,改变其他给药途径后未必有效。将治疗基因 *TRAIL* 整合到聚乙二醇化的阳离子脂质体,静脉注射后发现,在小鼠肿瘤细胞中聚集的纳米粒能够有效抑制胶质瘤生长,并延长荷瘤小鼠寿命<sup>[45]</sup>。Kievit 等<sup>[46]</sup>将壳聚糖、聚乙二醇和聚乙烯亚胺包裹的氧化铁纳米粒子与 GFP 基因结合后,再用 CTX 修饰,利用 IVIS 成像和共聚焦荧光显微镜观察发现,CTX 能够特异性地增加肿瘤细胞对纳米粒子的吸收。

## 4 多功能纳米粒子

以纳米粒子为基础的多功能药物传递系统( drug delivery system, DDS )平台能够同步进行检测、成像和药物的靶向导入<sup>[47-48]</sup>。靶向多功能纳米粒子的使用能够将脑肿瘤的诊断和治疗相结合,兼具肿瘤靶向能力的纳米粒子不仅可将药物导入肿瘤,也为肿瘤诊断、引导性热疗和放射性治疗提供了可能性。如聚合物纳米粒子可以包裹 Photofrin<sup>®</sup> 和显像剂(如氧化铁)<sup>[43,48]</sup>。

通过控制外部磁场,磁性纳米粒子可以作为一种自动引导装置将药物和造影剂导入到所需部位。磁性紫杉醇纳米粒子可以有效延长药物的释放时间,比紫杉醇更容易进入胶质瘤细胞发挥毒性作用。在静脉注射磁性紫杉醇纳米粒子的荷瘤小鼠中,通过磁场靶向,药物在胶质瘤部位的累积含量明显增加,存活率也得到显著提高<sup>[49]</sup>。使用磁性纳米粒子对 GBM 进行热疗是一种公认的常规疗法,并常与化疗相结合,即通过诱导定位于肿块的超顺磁性纳米粒子的激发,实现对脑肿瘤的选择性加热,从而使肿瘤消融。这种方法无副作用或副作用较小,患者的耐受性较好。

Au 纳米粒子能够转运荧光 PDT 药物,而且可以引起肿瘤细胞的坏死。包裹  $Fe_3O_4$  的多聚纳米粒子可以用作 MRI 探针,同时包裹 PDT 药物达到治疗肿瘤的目的<sup>[50-51]</sup>。因此,利用多功能纳米粒子转运药物入脑结合外科手术对于浸润性脑肿瘤是一种有效治疗手段。

## 5 纳米粒子的靶向导入策略

通过靶向特定分子能够进一步提高药物输送载

体的效率。对于脑肿瘤的靶向药物导入,关键是在肿瘤细胞上选择一个有效的标记物作为分子靶标。可以用于靶向导入的肿瘤表面标记包括 EGFR、转铁蛋白受体、叶酸受体、整合素  $\alpha\nu\beta 3$  和胞外基质糖蛋白等<sup>[52]</sup>。已有一些靶向成分用于脑肿瘤药物传递纳米粒子的研究中,包括肽(RGD、F3、CTX)、细胞因子(EGF)、抗体(EGFR 抗体)、铁磁成分和硫苷脂等。RGD 和 F3 是利用噬菌体展示技术筛选出来的,包含  $\alpha\nu\beta 3$  结合位点的基序。 $\alpha\nu\beta 3$  在激活的内皮细胞和肿瘤细胞(如 U87MG)中高表达,但在静止的内皮细胞和大多数正常器官细胞上表达较少<sup>[53]</sup>。包裹多柔比星的 RGD 靶向纳米粒子可用于化疗药物的导入。利用 F3 靶向纳米粒子能将 MRI 对比探针和光敏剂导入小鼠胶质瘤细胞中<sup>[54]</sup>。来源于蝎毒的 36 个氨基酸多肽 CTX,可以用来靶向肿瘤细胞表面上调的氯通道,已经用于靶向的 MRI 探针<sup>[55]</sup>。

Angiopep-2(TFFYGCSRGKRNNFKTEEY)是加拿大研究人员采用生物信息学方法设计的,通过活性筛选得到的具有高 BBB 透过能力的短肽。实验证明,Angiopep-2 主要通过 BBB 上的低密度脂蛋白受体相关蛋白(low-density lipoprotein receptor related protein, LRP)受体的介导入脑<sup>[56-57]</sup>。LRP 是低密度脂蛋白受体家族的成员,在 BBB 上高度表达,能够识别多种配体如乳铁传递蛋白(lactoferrin)、转铁蛋白、黑素转铁蛋白(melanotransferrin)等通过转胞吞作用穿过 BBB<sup>[58-60]</sup>。Angiopep-2 修饰的 PAMAM 树枝状高分子聚合物和 PELA 微粒能够增强基因和荧光探针通过 BBB<sup>[61-62]</sup>;包被紫杉醇的聚乙二醇-PCL 纳米粒子利用 Angiopep-2 修饰后,获得了较好的抑制肿瘤细胞增殖和诱导凋亡的效果,进一步的实验证明 Angiopep-2 通过 LRP 转胞吞进入细胞<sup>[63]</sup>。

EGFR 的单克隆抗体除了可以作为临床治疗药物外,也可以作为纳米粒子的靶标<sup>[64]</sup>。EGFR 是相对分子质量 170 000 的跨膜酪氨酸激酶,通常在肾小球基底膜中过表达。EGFR 基因胞外结构域的 2~7 外显子的顺码缺失产生的突变体 EGFR VIII 在超过 57% 的神经胶质瘤中呈现组成型表达。但是在正常脑细胞中不能检测出 EGFR 的表达或者表达很弱。因此,对于神经胶质瘤的化疗药物导入来说,EGFR 是较好的分子靶标。在硼中子俘获治疗(boron neutron capture therapy, BNCT)硼导入载体的研究中,笔者所在课题组利用 EGFR 抗体修饰包裹十一氢巯基十二硼化钠(sodium borocaptate, BSH)的

脂质体,尾静脉注射神经胶质瘤细胞 U87 $\Delta$ EGFR 的脑肿瘤裸鼠模型后发现,肿瘤细胞中的<sup>10</sup>B 含量明显高于脂质体对照处理组<sup>[65]</sup>。尽管免疫脂质体本身的毒性很小,但由鼠源性抗体 Fc 片段引起的免疫反应和与正常器官间的交叉反应可能有潜在的毒性。此外,包括肝、脾和骨髓在内的组织内毒性物质的积累也是主要的毒性原因。通过提高靶向特异性或者使用低分子量靶向基团,如 Fab'、单链抗体(scFv)和完全人源化的单克隆抗体有可能使这一问题得到改善。

此外,小分子靶向成分,如氨甲蝶呤(methotrexate)可以用来修饰纳米粒,靶向叶酸受体高表达的脑肿瘤细胞<sup>[66]</sup>。铁磁性纳米粒子在外部磁场作用下也可以用来靶向脑肿瘤<sup>[20]</sup>。

## 6 展 望

纳米粒子转运系统为中枢神经系统疾病的治疗提供了新的可能性,结合治疗组分和多模态成像的多功能纳米平台是目前研究的热点。以纳米粒子为基础的 DDS 的发展能够提供更有效的、无系统毒性的体内药物特异性导入方法,并可实时进行无创测量。尽管传统的纳米粒子如脂质体和多聚物已经被批准用于临床,但由量子点和金属粒子组成的新一代纳米粒子进入临床试验之前还有很多因素需要优化,如生物相容性、体内靶向疗效、药代动力学和急慢性毒性等。关于纳米粒子的生物安全和不良反应目前也受到关注,纳米毒理学已成为研究纳米粒子副作用的一个新领域。纳米粒子的毒性可能来自材料本身,如量子点的硒化镉/碲化镉,量子点的修饰使得其在未来临床应用上更具生物惰性。兼具有效定位、高灵敏度、低毒性和灵活性的优势,纳米粒子药物导入系统最终将能够影响人类疾病的诊断和治疗。

## [参 考 文 献]

- [1] Koo H, Huh MS, Sun IC, et al. In vivo targeted delivery of nanoparticles for theranosis [J]. *Acc Chem Res*, 2011, 44(10): 1018-1028.
- [2] Meyers JD, Doane T, Burda C, et al. Nanoparticles for imaging and treating brain cancer [J]. *Nanomedicine*, 2013, 8(1): 123-143.
- [3] Wang AZ. Nanoparticle drug delivery: Focusing on the therapeutic cargo [J]. *Nanomedicine*, 2012, 7(10): 1463-1465.
- [4] Farokhzad OC, Langer R. Impact of nanotechnology on drug delivery [J]. *ACS Nano*, 2009, 3(1): 16-20.
- [5] Nune SK, Gunda P, Thallapally PK, et al. Nanoparticles for biomedical imaging [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2009, 6(11):

- 1175-1194.
- [ 6 ] Li Y, He H, Jia X, et al. A dual-targeting nanocarrier based on poly( amidoamine ) dendrimers conjugated with transferrin and tamoxifen for treating brain gliomas [ J ]. *Biomaterials*, 2012, 33 ( 15 ): 3899-3908.
- [ 7 ] Xin H, Sha X, Jiang X, et al. Anti-glioblastoma efficacy and safety of paclitaxel-loading angiopep-conjugated dual targeting PEG-PCL nanoparticles [ J ]. *Biomaterials*, 2012, 33( 32 ): 8167-8176.
- [ 8 ] Sailor MJ, Park JH. Hybrid nanoparticles for detection and treatment of cancer [ J ]. *Adv Mater*, 2012, 24( 28 ): 3779-3802.
- [ 9 ] Nie G, Hah HJ, Kim G, et al. Hydrogel nanoparticles with covalently linked coomassie blue for brain tumor delineation visible to the surgeon [ J ]. *Small*, 2012, 8( 6 ): 884-891.
- [ 10 ] He H, Li Y, Jia XR, et al. PEGylated poly( amidoamine ) dendrimer-based dual-targeting carrier for treating brain tumors [ J ]. *Biomaterials*, 2011, 32( 2 ): 478-487.
- [ 11 ] Yan H, Wang J, Yi P, et al. Imaging brain tumor by dendrimer-based optical/paramagnetic nanoprobe across the blood-brain barrier [ J ]. *Chem Commun*, 2011, 47( 28 ): 8130-8132.
- [ 12 ] Faucher L, Guay-Begin AA, Lagueux J, et al. Ultra-small gadolinium oxide nanoparticles to image brain cancer cells in vivo with MRI [ J ]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2011, 6( 4 ): 209-218.
- [ 13 ] Yan H, Wang L, Wang J, et al. Two-order targeted brain tumor imaging by using an optical/paramagnetic nanoprobe across the blood brain barrier [ J ]. *ACS Nano*, 2012, 6( 1 ): 410-420.
- [ 14 ] Faucher L, Tremblay M, Lagueux J, et al. Rapid synthesis of PEGylated ultrasmall gadolinium oxide nanoparticles for cell labeling and tracking with MRI [ J ]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2012, 4( 9 ): 4506-4515.
- [ 15 ] Tomanek B, Iqbal U, Blasiak B, et al. Evaluation of brain tumor vessels specific contrast agents for glioblastoma imaging [ J ]. *Neuro Oncol*, 2012, 14( 1 ): 53-63.
- [ 16 ] Li ML, Kim HS, Tian L, et al. Comparison of two ultrasmall superparamagnetic iron oxides on cytotoxicity and MR imaging of tumors [ J ]. *Theranostics*, 2012, 2( 1 ): 76-85.
- [ 17 ] Kim T, Momin E, Choi J, et al. Mesoporous silica-coated hollow manganese oxide nanoparticles as positive T1 contrast agents for labeling and MRI tracking of adipose-derived mesenchymal stem cells [ J ]. *J Am Chem Soc*, 2011, 133( 9 ): 2955-2961.
- [ 18 ] Cheng Y, Morshed RA, Auffinger B, et al. Multifunctional nanoparticles for brain tumor imaging and therapy [ J ]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2014, 66: 52-54.
- [ 19 ] Daniel A, Orringer MD, LeeK YE, et al. Small solutions for big problems: The application of nanoparticles to brain tumor diagnosis and therapy [ J ]. *Clin Pharmacol Ther*, 2009, 85( 5 ): 531-534.
- [ 20 ] Wankhede M, Bouras A, Kaluzova M, et al. Magnetic nanoparticles: An emerging technology for malignant brain tumor imaging and therapy [ J ]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2012, 5( 2 ): 173-186.
- [ 21 ] Sun C, Fang C, Stephen Z, et al. Tumor-targeted drug delivery and MRI contrast enhancement by chlorotoxin-conjugated iron oxide nanoparticles [ J ]. *Nanomedicine*, 2008, 3( 4 ): 495-505.
- [ 22 ] Iqbal U, Albaghdadi H, Luo Y, et al. Molecular imaging of glioblastoma multiforme using anti-insulin-like growth factor-binding protein-7 single-domain antibodies [ J ]. *Br J Cancer*, 2010, 103 ( 10 ): 1606-1616.
- [ 23 ] Na JH, Koo H, Lee S, et al. Real-time and non-invasive optical imaging of tumor-targeting glycol chitosan nanoparticles in various tumor models [ J ]. *Biomaterials*, 2011, 32( 22 ): 5252-5261.
- [ 24 ] Jiang L, Zhou Q, Mu K, et al. pH/temperature sensitive magnetic nanogels conjugated with Cy5.5-labeled lactoferrin for MR and fluorescence imaging of glioma in rats [ J ]. *Biomaterials*, 2013, 34 ( 30 ): 7418-7428.
- [ 25 ] Chen H, Qin Y, Zhang Q, et al. Lactoferrin modified doxorubicin-loaded procationic liposomes for the treatment of gliomas [ J ]. *Eur J Pharm Sci*, 2011, 44( 1-2 ): 164-173.
- [ 26 ] Wang X, Ishida T, Kiwada H. Anti-PEG IgM elicited by injection of liposomes is involved in the enhanced blood clearance of a subsequent dose of PEGylated liposomes [ J ]. *J Control Release*, 2007, 119( 2 ): 236-244.
- [ 27 ] Nie G, Hah HJ, Kim YE, et al. Hydrogel nanoparticles with covalently linked coomassie blue for brain tumor delineation visible to the surgeon [ J ]. *Small*, 2012, 8( 6 ): 884-891.
- [ 28 ] Veiseh O, Sun C, Fang C, et al. Specific targeting of brain tumors with an optical/magnetic resonance imaging nanoprobe across the blood-brain barrier [ J ]. *Cancer Res*, 2009, 69( 15 ): 6200-6207.
- [ 29 ] Lee HY, Li Z, Chen K, et al. PET/MRI dual-modality tumor imaging using arginine-glycine-aspartic ( RGD )-conjugated radiolabeled iron oxide nanoparticles [ J ]. *J Nucl Med*, 2008, 49( 8 ): 1371-1379.
- [ 30 ] Xie J, Chen K, Huang J, et al. PET/NIRF/MRI triple functional iron oxide nanoparticles [ J ]. *Biomaterials*, 2010, 31( 11 ): 3016-3122.
- [ 31 ] Allard E, Passirani C, Benoit JP. Convection-enhanced delivery of nanocarriers for the treatment of brain tumors [ J ]. *Biomaterials*, 2009, 30( 12 ): 2302-2318.
- [ 32 ] Noble CO, Krauze MT, Drummond DC, et al. Novel nanoliposomal CPT-11 infused by convection-enhanced delivery in intracranial tumors: Pharmacology and efficacy [ J ]. *Cancer Res*, 2006, 66 ( 5 ): 2801-2806.
- [ 33 ] Krauze MT, Noble CO, Kawaguchi T, et al. Convection-enhanced delivery of nanoliposomal CPT-11 ( irinotecan ) and PEGylated liposomal doxorubicin ( doxil ) in rodent intracranial brain tumor xenografts [ J ]. *Neuro Oncol*, 2007, 9( 4 ): 393-403.
- [ 34 ] Re F, Cambianca I, Zona C, et al. Functionalization of liposomes with ApoE-derived peptides at different density affects cellular uptake and drug transport across a blood-brain barrier model [ J ]. *Nanomedicine*, 2011, 7( 5 ): 551-559.
- [ 35 ] Zhan C, Li B, Hu L, et al. Micelle-based brain-targeted drug delivery enabled by a nicotine acetylcholine receptor ligand [ J ]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2011, 50( 24 ): 5482-5485.
- [ 36 ] Guo J, Gao X, Su L, et al. Aptamer-functionalized PEG-PLGA nanoparticles for enhanced anti-glioma drug delivery [ J ]. *Biomaterials*, 2011, 32( 31 ): 8010-8120.

- [ 37 ] Lohcharoenkal W, Wang L, Chen YC, et al. Protein nanoparticles as drug delivery carriers for cancer therapy [ J ]. *Biomed Res Int*, 2014; 180549.
- [ 38 ] Sah H, Thoma LA, Desu HR, et al. Concepts and practices used to develop functional PLGA-based nanoparticulate systems [ J ]. *Int J Nanomedicine*, 2013, 8: 747-765.
- [ 39 ] Morshed RA, Cheng Y, Auffinger B, et al. The potential of polymeric micelles in the context of glioblastoma therapy [ J ]. *Front Pharmacol*, 2013, 4: 157.
- [ 40 ] Tyner KM, Schiffman SR, Giannelis EP. Nanobiohybrids as delivery vehicles for camptothecin [ J ]. *J Control Release*, 2004, 3 ( 5 ): 430-446.
- [ 41 ] Jordan A, Scholz R, Maier-Hauff K, et al. The effect of hyperthermia using magnetic nanoparticles on rat malignant glioma [ J ]. *J Neurooncol*, 2006, 78( 1 ): 7-14.
- [ 42 ] Silva AC, Oliveira TR, Mamani JB, et al. Application of hyperthermia induced by superparamagnetic iron oxide nanoparticles in glioma treatment [ J ]. *Int J Nanomedicine*, 2011, 6:591-603.
- [ 43 ] Reddy GR, Bhojani MS, McConville P, et al. Vascular targeted nanoparticles for imaging and treatment of brain tumors [ J ]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12( 22 ): 6677-6686.
- [ 44 ] Xiong F, Mi Z, Gu N. Cationic liposomes as gene delivery system: Transfection efficiency and new application [ J ]. *Pharmazie*, 2011, 66( 3 ): 158-164.
- [ 45 ] Zhan C, Wei J, Qian L, et al. Co-delivery of TRAIL gene enhances the anti-glioblastoma effect of paclitaxel in vitro and in vivo [ J ]. *Control Release*, 2012, 160( 3 ): 630-636.
- [ 46 ] Kievit FM, Veisch O, Fang C, et al. Chlorotoxin labeled magnetic nanovectors for targeted gene delivery to glioma [ J ]. *ACS Nano*, 2010, 4( 8 ): 4587-4594.
- [ 47 ] Caruso G, Raudino G, Caffo M, et al. Nanotechnology platforms in diagnosis and treatment of primary brain tumors [ J ]. *Recent Pat Nanotechnol*, 2010, 4( 2 ): 119-124.
- [ 48 ] Bhojani MS, Van Dort M, Rehemtulla A, et al. Targeted imaging and therapy of brain cancer using theranostic nanoparticles [ J ]. *Mol Pharm*, 2010, 7( 6 ): 1921-1929.
- [ 49 ] Zhao M, Liang C, Li A, et al. Magnetic paclitaxel nanoparticles inhibit glioma growth and improve the survival of rats bearing glioma xenografts [ J ]. *Anticancer Res*, 2010, 30( 6 ): 2217-2223.
- [ 50 ] Foy SP, Manthe RL, Foy ST, et al. Optical imaging and magnetic field targeting of magnetic nanoparticles in tumors [ J ]. *ACS Nano*, 2010, 4( 9 ): 5217-5224.
- [ 51 ] Cheng Y, Meyers JD, Agnes RS, et al. Addressing brain tumors with targeted gold nanoparticles: A new gold standard for hydrophobic drug delivery [ J ]. *Small*, 2011, 7( 16 ): 2301-2306.
- [ 52 ] Xiao G, Gan LS. Receptor-mediated endocytosis and brain delivery of therapeutic biologics [ J ]. *Int J Cell Biol*, 2013, 2013: 703545.
- [ 53 ] Bello L, Francolini M, Marthyn P, et al. Alpha( v ) beta3 and alpha( v ) beta5 integrin expression glioma periphery [ J ]. *Neurosurgery*, 2001, 49 ( 2 ): 380-389.
- [ 54 ] Hu Q, Gu G, Liu Z, et al. F3 peptide-functionalized PEG-PLA nanoparticles co-administrated with tLyp-1 peptide for anti-glioma drug delivery [ J ]. *Biomaterials*, 2013, 34( 4 ): 1135-1145.
- [ 55 ] Huang R, Ke W, Han L, et al. Targeted delivery of chlorotoxin-modified DNA-loaded nanoparticles to glioma via intravenous administration [ J ]. *Biomaterials*, 2011, 32( 9 ): 2399-2406.
- [ 56 ] Demeule M, Régina A, Ché C, et al. Identification and design of peptides as a new drug delivery system for the brain [ J ]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 324( 3 ): 1064-1072.
- [ 57 ] Demeule M, Currie JC, Bertrand Y, et al. Involvement of the low-density lipoprotein receptor-related protein in the transcytosis of the brain delivery vector angiopep-2 [ J ]. *Neurochem*, 2008, 106 ( 4 ): 1534-1544.
- [ 58 ] Lalani J, Raichandani Y, Mathur R, et al. Comparative receptor based brain delivery of tramadol-loaded poly( lactic-co-glycolic acid ) nanoparticles [ J ]. *J Biomed Nanotechnol*, 2012, 8( 6 ): 918-927.
- [ 59 ] Qiao R, Jia Q, Hüwel S, et al. Receptor-mediated delivery of magnetic nanoparticles across the blood-brain barrier [ J ]. *ACS Nano*, 2012, 6( 4 ): 3304-3310.
- [ 60 ] Karkan D, Pfeifer C, Vitalis TZ, et al. A unique carrier for delivery of therapeutic compounds beyond the blood-brain barrier [ J ]. *PLoS ONE*, 2008, 3( 6 ): e2469.
- [ 61 ] Ke WL, Shao K, Huang RQ, et al. Gene delivery targeted to brain using an Angiopep-conjugated polyethyleneglycol-modified polyamidoamine dendrimer [ J ]. *Biomaterials*, 2009, 30( 36 ): 6976-6985.
- [ 62 ] Shen J, Zhan CY, Xie C, et al. Poly( ethylene glycol )-block-poly( d, l-lactide acid ) micelles anchored with angiopep-2 for brain-targeting delivery [ J ]. *J Drug target*, 19( 3 ): 197-203.
- [ 63 ] Xin H, Jiang X, Gu J, et al. Angiopep-conjugated poly( ethylene glycol )-co-poly(  $\epsilon$ -caprolactone ) nanoparticles as dual-targeting drug delivery system for brain glioma [ J ]. *Biomaterials*, 2011, 32 ( 18 ): 4293-4305.
- [ 64 ] Lo HW. EGFR-targeted therapy in malignant glioma: Novel aspects and mechanisms of drug resistance [ J ]. *Curr Mol Pharmacol*, 2010, 3( 1 ): 37-52.
- [ 65 ] Feng B, Tomizawa K, Michiue H, et al. Delivery of sodium borocaptate to glioma cells using immunoliposome conjugated with anti-EGFR antibodies by ZZ-His [ J ]. *Biomaterials*, 2009, 30( 9 ): 1746-1755.
- [ 66 ] Kohler N, Sun C, Fichtenholtz A, et al. Methotrexate-immobilized poly( ethylene glycol ) magnetic nanoparticles for MR imaging and drug delivery [ J ]. *Small*, 2006, 2( 6 ): 785-792.

[ 收稿日期 ] 2014 - 08 - 12 [ 修回日期 ] 2015 - 03 - 29

[ 本文编辑 ] 黄静怡