

# 医学参考报

## 放射医学与防护频道

### Radiological Medicine and Protection

Number 05

#### 执行主编介绍



刘芬菊 教授

博士生导师 1978年毕业于苏州医学院放射医学专业；1993年获得苏州医学院放射生物学医学硕士学位。现任苏州大学医学部放射医学与防护学院放射生物学教研室主任；江苏省放射医学优势学科I期放射损伤救治基础方向负责人。长期从事正常淋巴细胞及其亚群的辐射效应和肿瘤细胞放射生物学基础与临床相关课题的研究。主持及合作完成多项国家自然科学基金及省市科技厅科研项目。发表SCI及中文核心期刊学术论文80余篇，获得省部级科技进步三等奖3项及省国防军工办科技进步一等奖1项；主编及参编高校本科教材3本；参编专著1本。担任中国核医学会辐射研究与辐射工艺学会常务理事，《辐射研究与辐射工艺学报》编委；《核技术》、《放射医学与防护杂志》杂志审稿人。主要研究方向为：

1. 高、低LET电离辐射对淋巴细胞亚群的辐射敏感性比较研究
2. 脑肿瘤辐射抗性基因与纳米药物的治疗研究
3. 肿瘤辐射敏感性与能量代谢的相关性研究
4. 抗辐射蛋白在辐射损伤与救治中的作用。

#### 导读

- 重离子治疗的发展现状 **2版**
- 放射性金纳米粒子在肿瘤治疗方面的应用 **3版**
- 高分子药物载体在肿瘤放疗综合治疗中的研究进展 **4版**
- 纳米技术在辐射增敏中的应用 **5版**
- 纳米医用产品的临床应用 **6版**
- 纳米技术在核素促排中的应用 **7版**
- 纳米技术在放射医学应用中的安全性评价 **8版**

苏州大学放射医学及交叉学科研究院拟发展纳米技术在放射医学中的应用，结合纳米技术与放射医学的特点，把传统的放射毒理学与纳米毒理学结合起来，重点研究放射性核素的毒理学机制，开展纳米材料在辐射增敏、辐射防护、核素促排及肿瘤多模式治疗等方面的基础和应用研究，通过免疫原性、急性毒性和药理学等检验其安全性评价基础，以实现纳米技术在放射医学中的高效安全应用。

赵宇亮

## 纳米技术的特点及在放射医学中的潜在应用

苏州大学放射医学与交叉学科研究院 李菁玲 张乐帅

纳米（符号为nm）是长度单位，原称毫微米，就是 $10^{-9}$ 米（10亿分之一米），如同厘米、分米和米一样，是长度单位。相当于4倍原子大小，比单个细菌的长度还要小。纳米材料是指三维空间尺度至少有一维小于纳米量级（1~100nm）的材料，它是由尺寸介于原子、分子和宏观体系之间的纳米粒子所组成的新一代材料。

纳米颗粒具有诸多特性便于应用在研究中，如：（1）粒径小，纳米颗粒粒径介于1~500nm之间，一般不超过700nm，而真核细胞大小为10~100 $\mu$ m，纳米颗粒与细胞中的生物大分子大小相近，因此纳米颗粒容易与生物分子之间产生相互作用，改变其生物特性。（2）表面积相对于体积比值较大，因此能产生量子尺寸效应、表面积效应和宏观量子隧道效应等多种特殊的理化、生物学性质。这些效应能够产生特殊的吸附、化学反应、分散与团聚能力，在不同介质中的溶解性和表面活性等。（3）安全性，纳米颗粒在经过合适的修饰后，相对较少地被肝、脾、肾、骨髓等吸收，因此，纳米材料能相对更长时间的在血液中循环。肿瘤组织新生血管内皮空隙相对较大，能达到400nm，而正常组织血管内皮间隙为50~100nm甚至更小，因此纳米材料能相对多的渗透到肿瘤组织。炎症和损伤部位因其血管通透性增高或者内皮不完整，也易富集纳米材料。（4）肿瘤靶向性，局部注射颗粒直径范围为40nm以下的纳米颗粒，经

过一段时间后能在淋巴管中检测到纳米颗粒的顺利流动。

基于以上的特殊结构和特殊效应，纳米材料在放射医学中的潜在应用有如下几方面。

#### 一、纳米材料用于肿瘤的光学成像

近红外荧光与普通光学成像相比，如核磁共振（MRI）、超声成像、PET-CT、X-射线等，具有如下优势：（1）它可穿透更深的组织，因为它不会像普通光成像那样被生物组织吸收，活体内的血红蛋白、水和脂质对近红外光吸收系数低；（2）不会受到生物组织自发荧光的干扰；（3）不涉及放射性的物质，安全性高。所以我们可以利用一些靶向性的纳米材料（如细胞膜修饰的纳米材料），增强其在肿瘤部位的富集，用于肿瘤的荧光示踪。

#### 二、材料用于肿瘤的光热治疗

金纳米颗粒对光具有很强的表面等离子共振吸收效应和光热转换效率，是一种很有前景的光热材料。金纳米颗粒可以凭借肿瘤血管的渗透滞留（EPR）效应选择性蓄积在肿瘤部位，且在近红外激光照射下，肿瘤组织中的金纳米颗粒会发生光热转换，从而实现肿瘤的靶向治疗，但是附近的正常组织不受任何损伤。另外碳纳米管在近红外光区具有强烈的光吸收，在肿瘤的光热治疗方面也具有较好的前景。

#### 三、材料特异性吸附清除辐射变性蛋白

纳米材料因其尺寸小，具

有巨大的比表面积，每克这种固体的比表面积能达到几百甚至上千平方米，这使得它们可作为高活性的吸附剂。电离辐射会使得机体的DNA受损，产生一些变性蛋白，而纳米材料具有较强的吸附能力，它可以吸附这些变性蛋白，减少电离辐射对机体造成的不良反应。

#### 四、纳米材料作为促排剂

放射性核素进入机体后，只要它不排出体外或衰变成稳定核素，就会一直持续地发出射线，对机体造成伤害，除产生内照射损伤外，某些核素还会对机体的特定组织和器官产生化学毒性，即联合损伤效应。因此，体内放射性核素的加速排除（即促排）是防治放射性核素损伤效应的根本措施。但很多促排剂对肝肾都有损伤作用，且必须在24小时内用促排药才有效，否则用药效果不明显。但是，若利用纳米颗粒作为药物载体，将促排剂包裹在纳米颗粒之中或通过交联作用结合在其表面，可进入细胞内或者通过刺激一定受体来提高细胞内吞作用，就可达到安全有效的药物输送。而且经适当修饰过的纳米颗粒可以实现药物靶向性、减少肝脏巨噬细胞对药物的吞噬、阻碍药物与血液蛋白质成分相结合、通过缓释来延长体内循环时间等，有助于提高药物疗效和降低毒副作用。

#### 五、纳米材料的辐射防护作用

金纳米颗粒可以加速辐射所致的2型中心蛋白（它的作用是调节细胞分裂，如参与中

下转第2版

#### 专家介绍



赵宇亮 研究员

博士生导师，国家纳米科学中心副主任，苏州大学客座教授。博士生导师。杰青，973首席科学家，纳米生物效应与安全性中国科学院重点实验室主任。

1985年获得四川大学化学系放射化学专业学士学位，1985年7月进入中国核动力研究院从事核燃料化学的研究。于1989年赴日本原子力研究所进修，1993年考入东京都立大学研究生院获得硕士、博士学位。先后在日本原子力研究所、日本理化学研究所（RIKEN）从事超重元素和核裂变的研究工作。2001年7月中国科学院百人计划回到高能物理研究所，提出了纳米材料的生物（健康）效应这个研究方向，创建了中国科学院纳米生物效应与安全性重点实验室，对大规模生产的纳米材料的毒理学性质及其机制进行深入的研究。研究发现了肿瘤低毒化治疗的纳米材料体系，提出并设计了肿瘤低毒性治疗研究计划，并在开展系统的研究。

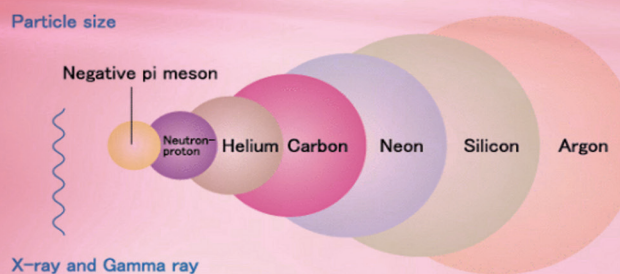
研究成果发表国际SCI论文278篇。编著了该领域的世界上第一部专著《Nanotoxicology》，2007年在美国出版，主编出版了9部《纳米生物效应》系列丛书；2006年获中科院-德国拜耳科学奖，2008年获北京市科技进步奖，2012年获国家自然科学基金二等奖。2014年入选美国公布的2002-2012期间的《全球最具影响力科学家》和《世界高引用学者》。目前担任美国、德国和英国7本SCI学术刊物的副主编及编委。

终校	排版设计	年 月 日	经营监管部	年 月 日
	编辑出版	年 月 日	总编室	年 月 日



# 重离子治疗的发展现状

苏州大学放射医学与交叉学科研究院 程侠菊 田欣



放射治疗是治疗恶性肿瘤的一种常用手段,即用X射线、 $\gamma$ 射线、电子线,近年来还有质子线和重离子线等放射线照射在癌组织上,以破坏癌组织,使其缩小的治疗方法。放射治疗的优点是对身体的负担比侵袭式外科治疗小得多,并且又可实现局部治疗,对全身的影响小于属于全身性疗法的化学疗法。

放射治疗作为癌症治疗的主要方法之一,近年来得到了长足的发展。其中,重离子疗法的研究与应用尤其受到人们的关注。重离子指比 $\alpha$ 粒子(氦4)重的离子,如碳12、氮22、钙45、铁56、氦84和铀238等。重离子疗法是将碳离子加速到光速的70%左右,利用形成的碳离子束进行照射的一种放射线疗法。

在诸多放射治疗类型中,常用的X射线和电子束其物理剂量分布和生物效应都在不同程度上伤害肿瘤附近的正常细胞,而且剂量的有效利用率也低;中子和负 $\pi$ 粒子的生物效应虽好,但物理剂量分布不好,对正常组织损害过大,都不是理想的治疗方法。相比之下,重离子束有突出的优点。重离子在

人体中的能量衰减,起初不大,后又快速上升形成一个峰值(通常称为Bragg峰),然后急速下降到零。这种Bragg峰的优良剂量分布促使重离子束的能量能集中在癌细胞处释放。重离子治疗时将峰值部分对准肿瘤病灶处,肿瘤处受到最大的照射剂量,肿瘤前的正常细胞只受到1/3到1/2的峰值剂量,肿瘤后部的正常细胞基本上不受到任何伤害。目今的重离子治疗的相关技术已发展得比较完善,已能将重离子控制得几乎像“量体裁衣”一样精确

地消灭癌细胞而不伤及正常细胞。重离子已被誉为21世纪放疗最理想射线,最佳治疗恶性肿瘤的方法。

重离子束治癌的先驱性研究起源于美国的劳伦斯伯克利实验室,尽管当时的束流配送系统及治疗计划系统并不完善,但对于收治的2,478例肿瘤病人,局部控制率较电子、X射线等治疗提高了2~3倍,显著优于常规放疗手段。

日本于1993年在国立放射医学综合研究所建成了一台重离子医用加速器(HIMAC)。到2007年底已治疗肿瘤患者超过

3,000例,其前列腺癌的3年局部控制率达到100%,在所有治疗病人中尚未发现明显的并发症。

在欧洲,重离子束治癌装置HITAG已于1996年在德国重离子研究中心(GSI)建成。GSI开展的一系列临床治疗试验取得了显著的成绩。2002年,德国政府在海德堡建造了一台重离子束专用治癌装置,2008年起进行患者治疗,年治疗患者1,000~2,000例。

2006年11月,中国科学院近代物理研究所在自主创新研制的浅层肿瘤重离子束治疗

装置上(图1),与兰州军区兰州总医院合作进行了首批4例重离子浅层治癌临床试验,选择病灶深度小于1.6cm的表浅部位肿瘤进行治疗。这4例患者均为常规治疗(手术、放疗、化疗)复发或无效的病例。经一个疗程的治疗后,肿瘤均有了明显的缩小,至治疗结束后3个月,4例患者不仅肿瘤体完全消失,而且局部及全身也均未出现明显副作用。在继续随访中也未发现肿瘤复发及不良反应。上述研究的完成,使我国成为世界上第四个实现重离子束治癌临床试验研究的国家。重离子束治癌技术的推广应用,将不仅有助于提高肿瘤的治愈率,减轻患者的医疗负担,而且对于推动我国大型医疗设备自主创新有着重要的意义。

目前重离子治疗已经在多个国家积累了一定的经验。重离子治疗的开展不仅要求建立相应的设施,更要求阐明肿瘤对重离子和质子辐射敏感性、肿瘤干细胞对粒子的辐射响应、重离子对乏氧环境及肿瘤新生血管的影响,以及重离子旁效应等一系列重要科学问题,从而实现放射肿瘤治疗的精准微区可控。

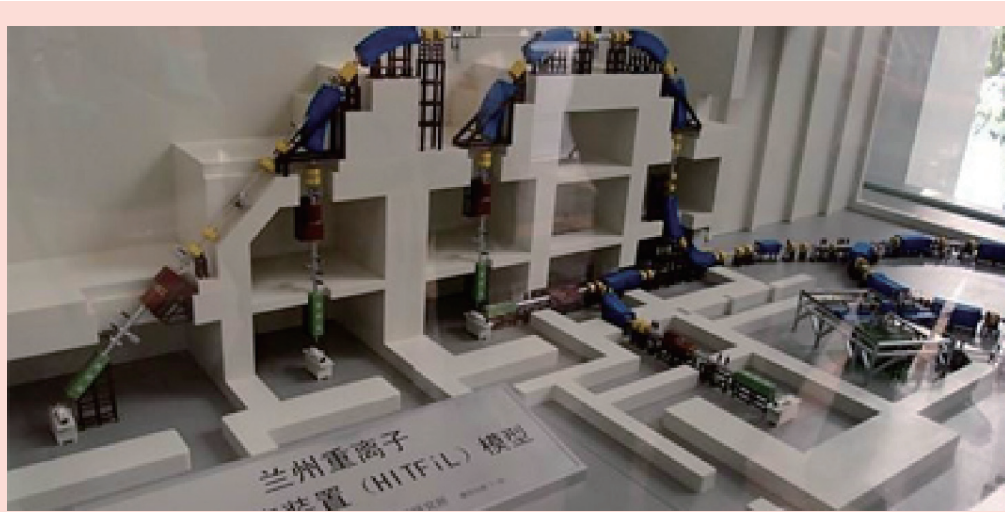


图1 兰州重离子治疗装置模型

## 上接第1版

心体的定位、定向,纺锤体的分离,微管切除以及纤维系统的收缩等)的降解,以此来增强辐射对肿瘤细胞的抑制杀伤作用,减少放射剂量,减轻放射对正常组织的伤害。纳米银也可以通过降低细胞DNA突变率,减少辐射对细胞的损伤。也有人研究发现二氧化铈纳米

颗粒可以通过上调超氧化物歧化酶2,下调氧化应激来减少辐射对呼吸和消化道上皮细胞的伤害,或者通过抗氧化作用阻止或减少视黄醛的降解,从而保护神经系统和细胞。

## 六、材料作为评估生物受照剂量的分子探针

辐射照射后,会引起机

体DNA损伤,曾经认为H2AX蛋白的活化程度与辐射剂量存在一定关系,是检测辐射诱导DNA双链断裂的主要依据。但最近发现H2AX蛋白活化水平随照后时间衰减,因此利用单纯利用H2AX蛋白指标来评价辐射剂量仍具有片面性。有研究表明,位于H2AX上游的ATM蛋白活化程度也与辐射剂

量存在良好关系。由于纳米材料具有特殊的表面效应、体积效应和量子尺寸效应等性质,可以携带多个信号因子进行信号放大,实现对待检DNA的电化学检测。因此,可以建立一些纳米颗粒生物分子传感器方法,实现对ATM蛋白的灵敏、特异检测,为检测人员受照剂量评估提供灵敏可靠的检测手

段。综上所述,纳米材料可以应用于放射医学中的多个方面,可以给人类带来很多福祉,是一种很有前景的新型材料。但在给人类带来好处的同时也会带来一些负面效应,关于纳米材料安全性评价的研究还比较少,有待于更多人去做这方面的工作。

医学参考报		放射医学与防护频道							
理事长兼总编辑: 巴德年 副理事长: 曹雪涛等 理事会秘书长: 周赞  社址: 北京宣武区红莲南路30号4层B0403 邮编: 100055 总机: 010-63265066	社长: 魏海明 副社长: 吕春雷 副社长: 周赞	名誉主编: 吴祖泽 潘自强 主编: 马力文 副主编: 姜恩海 罗庆良 邹跃 刘长安 常务编委: 陈英 郭亦超 江其生 金顺子 刘芬菊 吕慧敏 李君利 刘强 李蓉 刘英 陆毅 刘玉龙 吕玉民 冉新泽 尚兵 问清华 万玲 朱国英 张淑兰 编委: 崔凤梅 陈红红 陈肖华 崔勇 高林峰 何玲 鞠永健 刘福东 梁莉 刘丽宏 凌光华 马庆录 任福利 吴锦海 邹家龙 乌丽娅 王墨培 王善强 肖德涛 谢萍 邢志伟 姚波 余长林 杨文峰	杨业鹏 尹在哲 赵超英 张继勉 张玉松 张照辉 专家委员会主任委员: 尉可道 专家委员会副主任委员: 贾廷珍 委员: 白光 龚守良 龚治芬 李开宝 施仲齐 童建 王桂林 王洪复 王继先 王文学 周湘艳 编辑部主任: 张照辉 编辑部副主任: 郭亦超 陆毅 编辑: 王墨培 肖宇 曹宝山 岳瑶 学术发展部主任: 梁莉 学术发展部副主任: 刘丽宏 刘强						



## 放射性金纳米粒子在肿瘤治疗方面的应用

苏州大学放射医学与交叉学科研究院 王杨云

前列腺癌是继肺癌之后的第二大致死癌症, 大约 217,730 位男性被诊断为前列腺癌, 其中有 32,050 位男性失去生命。前列腺癌是医生在直肠检查中感觉前列腺不正常或在再验血时查出前列腺抗原 (PSA) 不在正常范围之内或两者同时出现而检查出来的。最近的研究表明, 在 10 年内, 定期筛查 PSA 并没有增加存活率, 早期人们通过普通形态特征发现前列腺癌, 比如在美国, 计算机断层扫描诊断前列腺癌是非常困难的, 因为前列腺位于骨盆深处, 很难探测到, 这些问题将继续阻碍准确和提早检测前列腺癌。广泛应用的短治疗法就是利用  $^{90}\text{Y}$  固定玻璃微球进行选择性的内部放射性治疗。对于大小超过  $50\sim 100\mu\text{m}$  肿瘤血管, 这些具有有限的靶向亲和力的微球与肿瘤血管系统的孔隙 ( $150\sim 300\text{nm}$ ) 相比, 很难产生肿瘤部位滞留, 且治疗剂易渗透到肿瘤部位外。这些问题导致药效下降, 也导致了短治疗作用剂极为严重的毒性副作用和极低的抗肿瘤活动。

由于科学家在纳米技术应用分子成像与治疗药物方面的不断努力, 发现了放射性金纳米粒子具有良好的生物相容性。发射  $\beta^-$  放射线的放射性阿拉伯树胶糖蛋白稳定的金纳米粒子 ( $\text{GA-}^{198}\text{AuNPs}$ ) 是用于治疗激素难治性前列腺和其他不能手术的癌症的一种创新的方法。纳米金在其诊断和治疗的能力是天生的多功能。 $^{198}\text{Au}$  提供了一个理想的  $\beta$  能量辐射和有效的半衰期 (半衰期为 2.7 天)。 $^{198}\text{Au}$  能够提供足够的能量使放射剂量抵达前列腺细胞, 同时又使放射剂量对肿

瘤周边的重要组织的损害降到最低。半衰期为 2.7 天的  $^{198}\text{Au}$  能够在允许的范围内将  $\text{GA-}^{198}\text{AuNPs}$  药剂转移到临床位置, 同时  $^{198}\text{Au}$  能使  $\text{GA-}^{198}\text{AuNPs}$  服用药物在肿瘤部位达到 105 Gy 的剂量。在本文中, 我们将讨论  $\text{GA-}^{198}\text{AuNPs}$  治疗药物的全部临床作用, 包括 (1) 有治疗作用的放射性金纳米粒子的作用; (2) 前列腺内肿瘤的递送与滞留和治疗效果的研究; (3)  $\text{GA-}^{198}\text{AuNPs}$  剂量测定法注意事项; (4) 新的  $\text{GA-}^{198}\text{AuNPs}$  治疗药物的潜在价值在治疗前列腺癌和其他癌症的关联。

为了明白放射性  $\text{GA-}^{198}\text{AuNPs}$  在肿瘤体内滞留和清除特点, 我们进行了详细的体内调查包括在进行过人类前列腺癌细胞异种移植的 SCID 小鼠体内 ( $n=5$ ) 进行  $\text{GA-}^{198}\text{AuNPs}$  ( $3.5\mu\text{Ci}/\text{tumor}$ ) 瘤内注射。这个研究包括在 30 分钟, 1、2、3、4 和 24 小时对各种安乐死的动物的器官内  $^{198}\text{Au}$  含量进行分析。血液, 各种器官和肿瘤被收集和计算测量放射性物质的数量。 $^{198}\text{Au}$  的分析显示出超过 75% 的  $\text{GA-}^{198}\text{AuNPs}$  的注射剂量被滞留在前列腺癌细胞中 24 小时, 几

乎从 30Min 持续到 24 小时。 $\text{GA-}^{198}\text{AuNPs}$  在血液中展现出极慢的清理能力, 24 小时后只有  $0.06\% \text{ID/g}$  在血液中。图表 2 反映了  $\text{GA-}^{198}\text{AuNPs}$  药物在各种器官中的吸收量, 在不同注射时间点表明在注射后 24 小时肾脏中纳米粒治疗药物的积累量很乐观, 还发现清晰运动路线是尿道, 24 小时后为  $16.77\% \pm 0.13\% \text{ID}$ 。肺、胰腺和肝脏在注射 24 小时后则表现出很低的吸收量。这些药物动力学特点表明金纳米颗粒载体在肿瘤部位有效的停留, 只有很少的药物渗到非目标器官。在这些非放射性实验中,  $1\sim 2\mu\text{g/g}$  的金纳米粒子被投放在进行过前列腺肿瘤异种移植的小鼠的前列腺肿瘤部位。在注射后的不同时期, 药效和药物分布的均匀性在肿瘤区域的 CT 成像中被检测。预处理和处理后的成像清晰地表明; 在注射后一小时内放射性金纳米颗粒药物在肿瘤部位均匀的分布和有效载荷的最佳治疗注入剂量在肿瘤部位超过 24 小时。

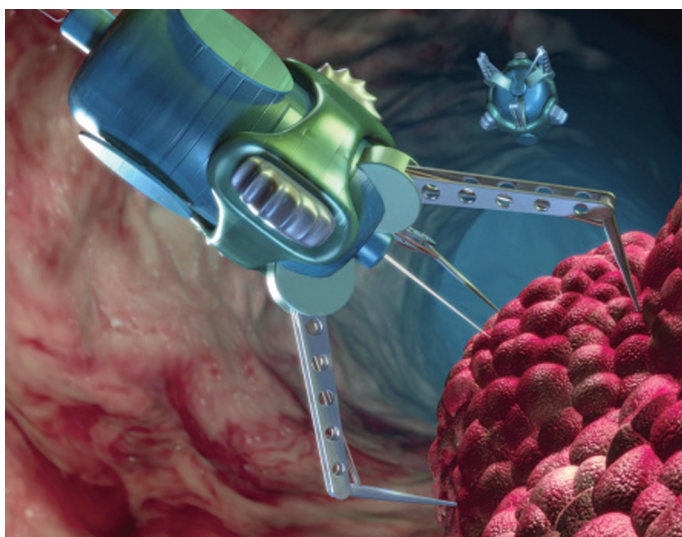
我们还评价了 SCID 带瘤小鼠模型  $\text{GA-}^{198}\text{AuNPs}$  的治疗效果。在体内调查中, 实体

肿瘤生长三周后, 动物随机分为对照组和治疗组, 体内肿瘤体积没有明显差异。在第八天, 取  $8408\mu\text{Ci}$  的  $\text{GA-}^{198}\text{AuNPs}$  直接注射到肿瘤部位达到大约 70 Gy 的剂量。对照组的小鼠注射  $30\mu\text{L}$  磷酸缓冲溶液。每周对肿瘤的生长状况检测两次。在治疗一周后 (第 14 天) 相对于对照组, 治疗组动物体内肿瘤生长速度明显下降。与对照组相比, 治疗组动物肿瘤体积比原来的一半还少 ( $P<0.005$ ); 治疗 9 天后 (第 17 天) 仍有  $\text{GA-}^{198}\text{AuNPs}$  存在。这种显著的治疗效果持续了 30 天, 对  $\text{GA-}^{198}\text{AuNPs}$  进行处理三周后, 对照组的肿瘤体积是放射治疗组的五倍 ( $P<0.0001$ ;  $0.86 \pm 0.08\text{m}^3$  vs  $0.17 \pm 0.02\text{m}^3$ )。对照组的动物被施于无痛致死术因为它们体积不断减轻, 总体健康状况恶化, 肿瘤溃疡的风险增大。相比之下, 治疗组的七只动物没有一只到达生长极限。他们显示出暂时性的体重减轻  $-17.6\% \pm 2.4\%$ , 在第十七天达到峰值, 但是在第 31 天体重恢复了, 体重的减轻度为  $-10.6\% \pm 2.9\%$ 。肝脏内含有  $0.91\% \pm 0.26\% \text{ID}$ , 肾脏内含有  $0.13\% \pm 0.01\% \text{ID}$ , 小肠内含有  $0.09\% \pm 0.00\% \text{ID}$ 。血液心脏肺脾胃胰腺的辐射水平无法从背景中区分出来。在长达 30 天的治疗方案中, 肝、肠和各种不属于预定目标的器官不具放射性明确表示治疗有效载荷的确位于肿瘤部位。治疗效果和  $\text{GA-}^{198}\text{AuNPs}$  的体内耐量为这种药物的临床应用潜能提供了证据。肿瘤体积的减少是化疗和免疫治疗疗效的直观体现, 同时也展现了刺激自然免疫应答。在 SCID 带瘤小鼠的  $\text{GA-}^{198}\text{AuNPs}$  中显示, 肿瘤体积的有效减少量 ( $>70\%$ ) SCID 显

示新纳米治疗药物的临床应用减少了肿瘤体积优于外科切除手术带瘤小鼠, 在某些特定条件下, 降低肿瘤切除手术的需要。

$\text{GA-}^{198}\text{AuNPs}$  药物的发展和商业化是一种创新的肿瘤治疗方法, 因为这种药物对肿瘤脉管系统有一种固有亲和性, 为了使这种新的治疗药物在人类社会的应用, 研究  $\text{GA-}^{198}\text{AuNPs}$  瘤内注射不会干扰其他治疗药物的全身用药有非常重要的意义。同上所述, 前列腺肿瘤小鼠的临床前研究结果表明纳米治疗药物容易注射的临床能力,  $\text{GA-}^{198}\text{AuNPs}$  能在肿瘤部位提供最佳有效治疗, 并且不产生副作用。详细的毒理学研究也表明, 对小鼠和大动物 (猪) 等也没有明显的毒性。临床应用和均匀分布的肿瘤相关性和注射纳米粒治疗药物超越治疗前列腺癌。事实上, 瘤内注射治疗药物的直接作用对大量不能动手术的肿瘤患者有重要意义, 比如头部颈部癌症, 嘴唇, 颊粘膜, 鼻咽, 唾液腺, 软腭, 扁桃腺窝或支柱, 食管, 呼吸道和消化管, 泌尿, 膀胱, 尿道, 子宫内膜, 宫颈, 阴道, 视网膜, 大脑, 乳腺癌, 肝癌, 肺癌和软组织肉瘤。

为了研制具有安全性和耐性的瘤内注射化疗药物, 目前美国国家癌症研究所和其他临床中心正在进行大量临床试验, 患有放射性碘治疗局部复发性前列腺癌患者进行了放射治疗。 $\text{GA-}^{198}\text{AuNPs}$  药物提供了新的到达肿瘤部位的纳米治疗途径, 这种药物提供了有效的临床途径, 为了在肿瘤部位达到最佳治疗有效载荷, 运用瘤内注射预定剂量的方法有效降低肿瘤体积。



## 脂质纳米胶囊装载两亲性金纳米颗粒用于增强放疗敏感性的研究

苏州大学医学部放射医学及交叉学科研究院 葛翠翠

金纳米颗粒生物相容性高、尺寸可控、表面易于修饰功能化基团, 作为放射增敏药物具有很好的应用前景。脂质

纳米胶囊是一种常用的纳米药物载体, 体内循环时间较长, 脂质纳米胶囊在生物体内能够利用增强渗透和滞留效应被动

靶向至肿瘤部位。美国麻省理工学院利用脂质纳米胶囊装载两亲性金纳米颗粒 ( $\text{Au-NCs}$ ) 的优点, 作为放射增敏药物用

于黑色素瘤和乳腺癌的放疗研究。

通过生物电镜、激光共聚焦等多种手段首先研究了  $\text{Au-}$

$\text{NCs}$  在细胞内的分布情况, 发现  $\text{Au-NCs}$  进入黑色素瘤和乳腺癌细胞后首先集中在细胞的

下转第 4 版 ▶

终校	排版设计	年 月 日	经营监管部	年 月 日
	编辑出版	年 月 日	总编室	年 月 日





# 高分子药物载体 在肿瘤放化综合治疗中的研究进展

苏州大学放射医学与交叉学科研究院 王杨云

癌症是当今世界严重威胁人类生命健康的疾病之一,据《2012中国肿瘤登记年报》显示,我国20年来癌症呈现年轻化、发病率和死亡率“三线”走高的趋势,全国每年因癌症死亡病例达270万例。近几十年来,虽然肿瘤治疗的新技术新手段新方案不断精进,但手术、放射治疗和化学治疗仍然是目前临床肿瘤治疗的三大主要手段。虽然放射治疗和化学治疗是肿瘤治疗的主要手段,但是其各自的治疗特点也带来了一定的局限性。

放射治疗仅针对局部病灶,而随着肿瘤期别的进展,尤其是恶性肿瘤,早期就可能伴随着血液及淋巴结转移(预后相关的独立因素),这就导致单纯放疗无法取得好的疗效,并且单纯的放疗也很难达到对肿瘤根治,并且易于复发,严重影响生存率。化学治疗能够根治的肿瘤还较少,多处于治疗的从属地位,尤其在头颈部肿瘤,宫颈癌和食管癌的治疗中均未显示出对生存率的贡献,化疗药物还受体内部分固有免疫系统的组织屏障限制,无法到达某些部位,因而多需联合其他治疗方法。

针对目前放化综合治疗存在的不足,Lammers等认为使用高分子聚合物材料作为药物载体可以解决这个问题。Lammers认为,高分子为载体的纳米药物,应用于肿瘤的放化综合治疗时具有独特的优势:一方面,放射

治疗中使用的放射线不仅可以杀死肿瘤细胞,而且可以极大提高高分子纳米药物在肿瘤部位的富集(图1)。许多实验数据和临床数据已经显示,放射治疗会诱导肿瘤组织发生相应的变化,如诱导血管内皮生长因子(VEGF)的表达,诱导细胞凋亡及降低组织液渗透压等,因此可以改善纳米药物在肿瘤组织的被动富集;另一方面,高分子纳米药物延长了药物在体内的循环时间,提高了药物在肿瘤的富集,改善了肿瘤的微环境,有利于增强肿瘤组织对放射治疗的敏感程度,使用较少的辐射剂量即可达到预期的治疗效果。为了验证他们的猜想,Lammers

等利用生物相容性的N-2-羟丙基甲基丙烯酸酯聚合物(pHPMA)作为药物载体,分别负载化疗药物阿霉素和吉西他滨用于肿瘤的放化综合治疗。结果表明,放射治疗确实提高了纳米药物在肿瘤的富集能力,同时纳米药物在肿瘤的富集又大大地促进了肿瘤放射治疗的效果,降低了肿瘤治疗的毒副作用。

最近高分子聚合物药物载体,特别是具有环境刺激响应性的高分子聚合物作为药物载体得到了迅猛的发展。环境刺激响应性聚合物是指自身能够对外界环境的细微物理或化学变化(刺激)做出响应,产生相应的物理结构和化学性质的变化甚至突

变的一类高分子。此类药物载体不仅能够增加药物在肿瘤内的富集,而且能够实现药物在肿瘤组织的定点释放,因此大大地提高药物的生物利用度,提高了肿瘤治疗的效果。常用的外界刺激包括温度、pH值以及氧化还原电位等。过去的几十年,报道了大量的刺激响应性聚合物体系,但是辐射敏感型的聚合物载体还鲜有报道。辐射敏感性聚合物,是指电离辐射引起辐射敏感聚合物异构、断键或聚合等变化,从而改变聚合物纳米粒子的稳定性,释放出包封的药物,因此它们在肿瘤的放化综合治疗中具有极大的应用潜力。

$\gamma$ 射线是临床上应用最广泛的射线之一,其频率高于1019赫兹,因此其能量高于100 KeV,波长小于10皮米。为了结合放化疗治疗,一个简单的解决方案是制备一个 $\gamma$ 射线响应性的药物载体,在辐射条件下,载体解离,释放出所装载的化疗药物。为此,科学家致力于寻找可以被 $\gamma$ 射线裂解的化学键。最近清华大学张希院士课题组利用二硫键能比较低,键比较活泼的特点,实现了 $\gamma$ -射线辐照条件下二硫键的部分断裂,从而导致了主链含二硫嵌段高分子组装体的解组装并释放所包裹的抗癌药物阿霉素。通过调控辐照的剂量以及辐照产生自由基的浓度,可以调控药物释放的比例和速度。

除了 $\gamma$ 射线之外,X射

线也可以作为放疗的辐射源。与 $\gamma$ 射线不同,X射线是由电子发射的。作为一种电磁波辐射,X射线的波长在0.01到10纳米的范围内,它比紫外线波长要短比 $\gamma$ 射线波长要长。清华大学张希课题组报道了一种对X射线敏感的脂质体,它是由磷脂和二硫化合物组成,其中二硫化合物具有X射线响应性。脂质体负载上阿霉素后,负合型的脂质体可以在X射线的作用下释放阿霉素用以治疗。实验发现药物的释放率依赖于剂量的多少,15Gy的剂量释放率为40%,而30Gy的条件下释放率达到60%。

本文总结了近几年来高分子材料在化疗和放射线综合治疗中的研究进展。虽然随着超分子化学,有机化学和高分子化学的进步,化疗和放疗相结合的平台已经出现,并且有了很大的发展。然而,这个领域仍然需要实质性的改进,以取得进一步的提高,才可以应用于相关的临床研究。目前该领域主要的挑战在于如何提高化疗的效率和辐射响应的灵敏度,以确保化疗剂的治疗效果,降低辐射引起的副作用。我们希望通过本文,以吸引来自不同学科和交叉学科的研究者更多的关注,以推动这一领域的研究。这方面的研究不仅可以丰富了刺激响应性生物材料,开发了新型可控载药系统,也为材料科学和医学科学架起了新的桥梁。

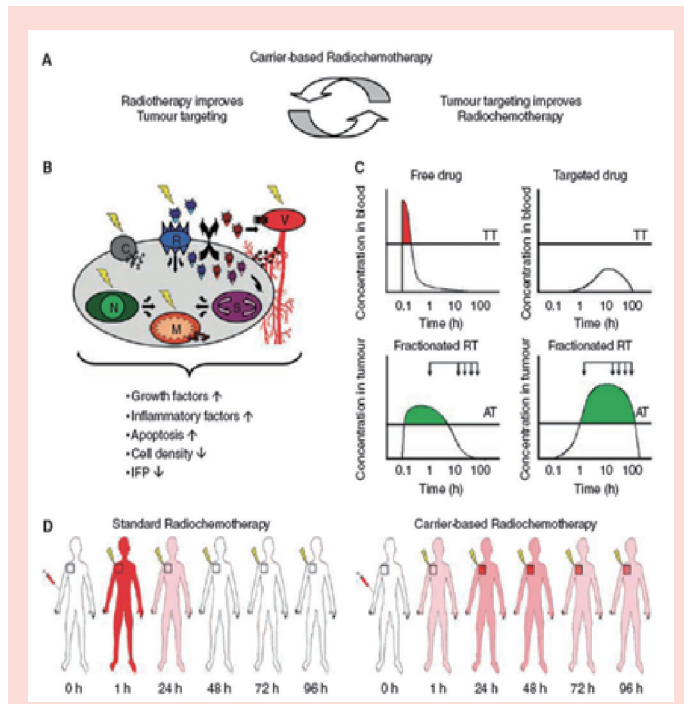


图1 高分子载体为基础的放化综合治疗

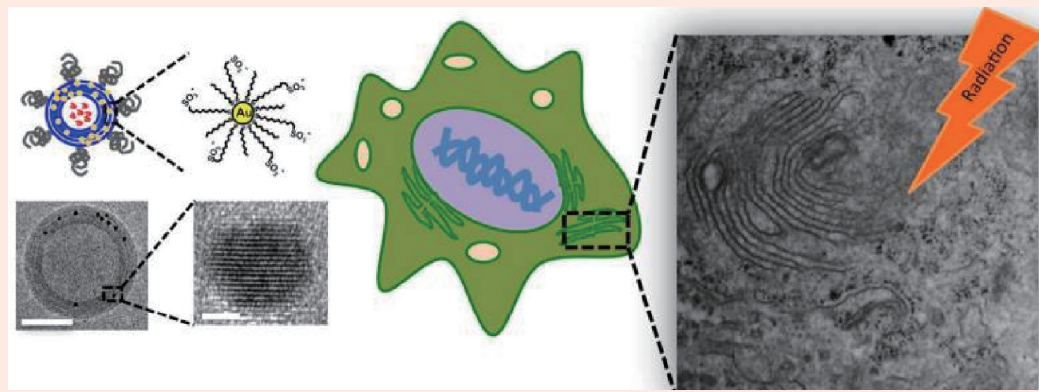
### 上接第3版

内体中,随后经过数小时逐渐分散在细胞的其它膜结构中。与之相比,游离的两亲性金纳米颗粒始终分散于内体中。随后,作者对Au-NCs的放射增敏效果进行了检测。实验中使用放射源<sup>137</sup>Cs分别照射黑色素瘤和乳腺癌两种肿瘤细胞,照射剂量4 Gy,通过细胞克隆形成实验检测肿瘤细胞的生长情况。结果显示,对于黑色素瘤,Au-NCs处理组肿瘤细胞杀伤

率高于对照组(仅接受照射组)3倍,同时也显著优于单独使

用两亲性金纳米颗粒组的杀伤效果,该结果证明Au-NCs对

黑色素瘤具有很好的放射增敏效果。对于乳腺癌细胞,Au-



NCs同样显示出很好的放射增敏效果;而单独使用的两亲性金纳米颗粒没有显示出任何放射增敏效果。

通过上述研究,作者成功制备了能够分布于肿瘤细胞内部膜结构的Au-NCs,并且证明Au-NCs拟作为放疗增敏药物应用于黑色素瘤和乳腺癌放疗的可行性,有望将Au-NCs应用于肿瘤放疗的临床治疗。[ACS Nano, 2014, DOI: 10.1021/nm502146r]



## 纳米医用产品的临床应用

中国食品药品检验研究院 汤京龙 徐丽明  
国家食品药品监督管理总局医疗器械审评中心 赵艳红

### 一、纳米医用产品在临床的应用

在医疗卫生和生物医学工程领域,纳米技术的引入和纳米医用材料的使用极大的促进了现代医学的发展。现今,基因或药物纳米控释系统、纳米体内癌症早期诊断系统、纳米影像诊断系统、纳米示踪剂、纳米药物、组织和器官修复用的纳米医用材料和纳米抗菌产品等方面已成为纳米医用材料领域的研究热点。在其它版面的文章中已有详细介绍,在此不再赘述。

虽然在研究领域,近年来已出现了很多引人注目的研究成果,但真正进入临床应用的纳米医用产品还十分有限。目前已进入临床应用的主要有基因或药物纳米释放系统、组织和器官修复用的纳米医用材料、纳米抗菌产品、纳米示踪剂等。

#### 1、基因或药物纳米控释系统

目前,已进入临床的纳米控释系统主要是纳米脂质体。纳米脂质体作为药物或基因载体具有实现药物缓释、提高药物疗效、减轻药物不良反应及实现靶向作用的特点,在抗肿瘤药物载药和基因治疗方面具有重要的应用前景。目前,我国已批准生产并上市的脂质体制剂有注射用紫杉醇脂质体(国药准字 H20030357)、盐酸多柔比星脂质体注射液(国药准字 H20113320、国药准字 H20123273、国药准字 H20123224、H20110209)和注射用两性霉素 B 脂质体(国药准字 H20030891、国药准字 H20030892)等。美国和欧盟上市的产品有 Visudyne<sup>®</sup>(维替泊酚脂质体)、DOXIL Liposome (Injection) 等。

#### 2、组织和器官修复用的纳米医用材料

研究表明用作组织和器官修复的纳米医用材料主要是纳米羟基磷灰石和纳米二氧化硅。羟基磷灰石(Hydroxylapatite, HAP)是一种具有良好的生物相容性的生物活性材料。它作

为一种优良的人工骨和组织修复材料已在医学和生物学领域得到了广泛的应用。纳米羟基磷灰石(nano-HAP)比普通的HAP晶体与人体内的HAP结构更相似,所以具有更好的骨结合和骨诱导性。因此在临床上纳米羟基磷灰石主要用作骨修复、骨填充材料。目前,这一类产品在国外还基本没有进入临床,国内也只有1个产品获得药监部门的批准进入临床使用(医用纳米羟基磷灰石/聚酰胺66复合骨填充材料,国食药监械(准)字2010第3460229号)。

利用陶瓷材料对前牙和后牙的各种类型的龋洞进行直接修复是治疗龋齿的一种有效手段。在齿科填充用陶瓷材料中添加纳米增强剂或增韧剂(如纳米二氧化硅),可大大地提高了这些陶瓷材料的硬度及强度,同时还改善了其韧性。目前国内外均有少数产品进入临床,如美国的 UNIVERSAL NANO-CERAMJCTM RESTORATIVE (FDA 510k K052097)、Ceramax 通用纳米陶瓷修复材料(复合树脂)(国食药监械(进)字2010第3631809号)等。

#### 3、纳米抗菌产品

细菌引发的感染已成为感染性疾病的主要原因之一。因此,在经常使用的医疗器械(如导尿管、医用敷料等)中添加抗菌剂已成为一种常见的预防性措施。已有抗菌剂因为抗菌

的广谱性、与医疗器械的相容性等方面存在有一定的缺陷,应用受到限制。近年来纳米抗菌剂研究和临床应用已成为热点,其中,曾经在临床上使用最多的就是纳米银抗菌剂。

已有研究表明,纳米银颗粒具有很稳定的物理化学性能,易于加工或共混于医疗器械中,而且具有比普通银更优异的广谱抗菌性。因此,曾被制成纳米银敷料、纳米银妇科凝胶等制品应用于临床。如含有纳米银晶体的 Acticoat<sup>®</sup> Moisture Control Dressing (FDA 510k K050030、K050086)等。但随着对纳米银颗粒安全性认识的不断加深,以及现有纳米银生物负效应的研究尚不够深入的现状,各国政府对纳米银抗菌剂的进入临床持谨慎态度。如我国自2006年前曾批准纳米银产品进入临床,但2006年后将所有含有纳米生物材料的医疗器械划归高风险(第三类)医疗器械管理,目前,还没有重新注册或者新注册产品被批准进入临床。

#### 4、纳米示踪剂

目前已进入临床应用的纳米示踪剂主要有纳米炭混悬注射液。产品为淋巴示踪剂,主要利用纳米炭具有的淋巴系统趋向性,将其注射到恶性肿瘤周缘组织中,被巨噬细胞吞噬,迅速进入淋巴管,聚集滞留到淋巴结,使淋巴结染成黑色,实现肿瘤区域引流淋巴结

的活体染色。本品用于手术中胃癌区域引流淋巴结的示踪,利于手术中肉眼辨认和清除区域引流淋巴结,从而减少组织损伤、缩短手术时间、增加淋巴结的清除数量,达到彻底清扫淋巴的目的,减少恶性肿瘤复发的机率。国内已有2个产品上市,注册证号分别为:国药准字 H20041829 和国药准字 H20073246。国外未见相似产品上市。

#### 5、纳米药物

通常来讲,药物的粒径越小,表面活性越大、相同质量下的药效越强。因此将普通药物做成纳米药物,有利于减少药物用量、提高药效。目前,这一类纳米药物主要在欧盟和美国上市,包括 Abraxane<sup>®</sup>(紫杉醇纳米粒)、Rapamune<sup>®</sup>(西罗莫司纳米粒)、Emend<sup>®</sup>(阿瑞吡坦纳米粒)等。

### 二、纳米医用产品进入临床应用的难点

从第一部分的描述可以看出,虽然纳米医用产品是一个研究热点,已取得了很多研究成果。但这些成果只有很少一部分转化为产品,具体反映到临床上,就是应用于临床的纳米医用产品用途少、种类少、数量少。

之所以出现上述情况,可以归纳为以下两个方面的原因:

(1)许多纳米医用产品的研究尚处于实验室阶段,许多研究缺少系统性(如过

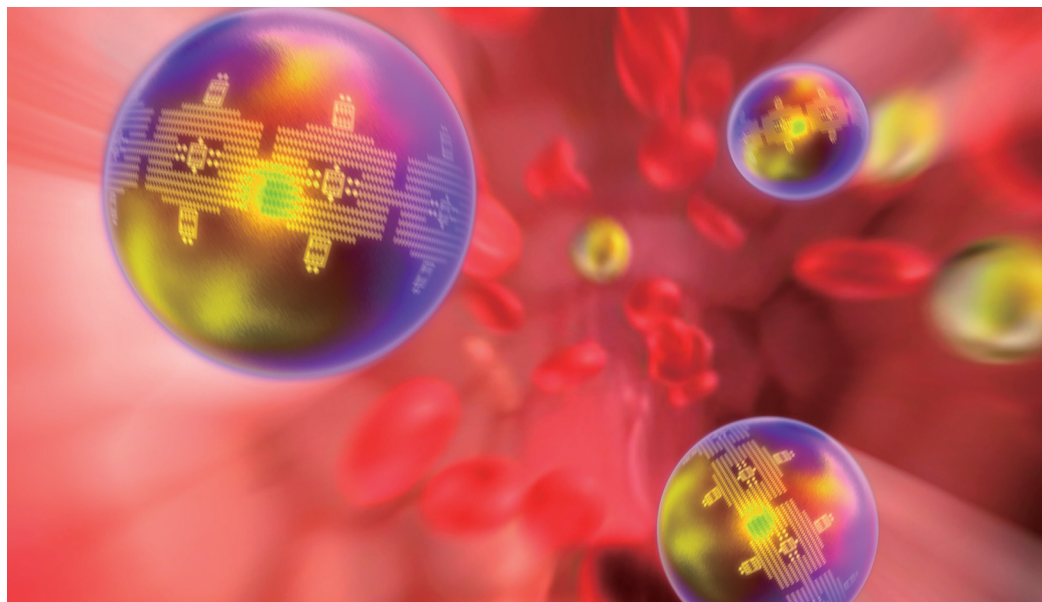
分强调使用纳米材料后引入的新疗效或高疗效,但对纳米材料引入的新风险重视不够、评价不足),距离临床尚有一定的距离。

(2)纳米医用产品标准化工作相对滞后,缺少公认统一的标准评价纳米医用产品的安全有效性。

由于以上两点原因,使各国的医疗监管部门面临极大的挑战。因为作为一种新材料,纳米材料粒径变小、表面活性增大,当普通药物制成纳米药物时,药物的理化性质和靶向性发生变化,而这种变化可能引发部分不良反应。如纳米药物引起药代动力学性质变化,从而改变了药物的吸收、分布、代谢和排泄,最终使药物生物利用度和安全有效剂量均发生变化。另外纳米材料特别是纳米颗粒还可能具有一些特殊的生物性质。如从生物体整体而言,游离的纳米颗粒具有在体内迁移的生物特性,能够以颗粒状形态在体内迁移,它可以通过某些生理屏障,进入循环系统,分布于全身,具有与常规材料不同的靶器官,因此,纳米材料所引起的毒性反应的位置、类型、病理结果和机理都可能与常规材料完全不同。从细胞水平分析,纳米颗粒具有能够进入细胞内部的生物效应,即纳米颗粒尺寸较小,可以自由的进出细胞内外。这一方面会使一些主要由细胞组成的生理屏障(如血脑屏障、胎盘屏障)对纳米颗粒失去屏障的意义,另一方面可能使纳米颗粒可以直接和细胞内的细胞器发生作用,产生更强的毒性,并导致毒性机理的变化。

因此在缺少系统性研究、没有统一公认标准的情况下,各国的医疗监管部门对纳米医用产品进入临床普遍采取了比较慎重的态度,如美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)2011年发布了名为《Considering

下转第7版 ▶





## 纳米技术在辐射增敏中的应用

苏州大学放射医学与交叉学科研究院 易玄 杨凯

放射治疗是目前肿瘤治疗的三大手段之一,在大概52%的肿瘤患者的治疗疗程中都会用到放射治疗。而在肿瘤患者放射治疗过程中,增加对肿瘤靶区的照射剂量而尽可能的控制对周围正常组织的照射剂量是我们所希望做到的。

现如今,虽然三维适形放疗和调强适形放疗等现代放疗技术逐渐成熟,使放射线在体内的高剂量分布与肿瘤形状在三维空间上基本一致,放射剂量主要集中在肿瘤靶区内。这显著提高了肿瘤原发病灶的局部控制率,但也扩大了正常组织受照的范围,同时由于肿瘤的异质性,乏氧细胞的存在及对电离辐射的细胞周期依赖性耐受等生物因素的存在,要达到较好的肿瘤治愈效果往往需要加大照射剂量,这样就导致了广泛的周围正常组

织的过度损伤,引起一系列的放疗不良反应。因而,寻找生物适应性好的、毒性小的经济有效的辐射增敏剂显得十分必要。

基于纳米技术与医学交叉的纳米医学近年来迅猛发展,为肿瘤的诊断和治疗提供了新

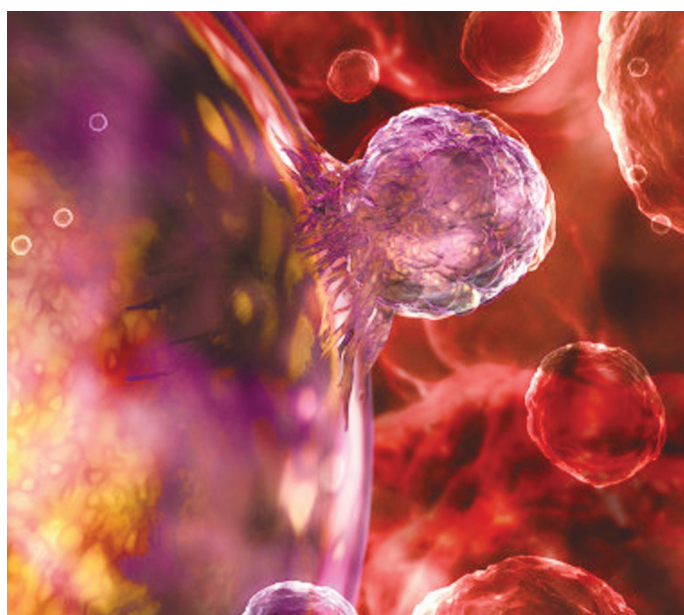
的机遇,也为开发新型的辐射增敏剂提供了可能。纳米材料通过自身作用或是作为常规辐射增敏剂的载体来提高肿瘤的放射治疗效果,而现在国内外研究较多主要是金纳米颗粒、银纳米颗粒、铂纳米颗粒、量子点纳米粒及氧化铁纳米粒等

重金属类纳米粒和碳纳米管、富勒烯、氧化钛及高分子聚合纳米材料等。其作用机制主要集中在增加细胞内活性氧的产生,提高光子的原子截面而增加局部的能量沉积及调节细胞周期等。重金属类纳米粒尤其是金纳米颗粒是纳米技术在辐射增敏中运用的典型代表,当X射线甚至是 $\gamma$ 射线及电子线等作用于重金属纳米材料后,由于其相对较高的原子序数,增加了光子 and 高速电子的原子截面,进而增加射线与物质的相互作用,将能量转化给大量的光电子,康普顿电子,俄歇电子及一些特征X线等光子,这些电子或部分光子射程非常短,相当于就地能量沉积给组织,引起细胞损伤尤其是DNA的双链断裂,这是其基本的物理机制。同时我们发现大部分的纳米粒可以引起细胞产生活性氧,甚至调节细胞周期,使G2/M期的比例增加,

这都提升了细胞对射线的敏感性。而通过调节纳米粒的不同性质,其辐射增敏的能力也发生显著的变化,研究发现,纳米粒辐射增敏的效果主要与纳米粒的尺寸、胞内定位、使用浓度、表面修饰,射线种类,细胞类型等六个参数相关,这六个参数的改变将会影响纳米粒的增敏效果。

当然,纳米材料有很好的体积效应和表面效应,将其作为辐射增敏剂具有独特的优势,比如其良好的光学性质,可用于多模式治疗,可结合温疗对放射治疗的增敏作用;载体功能,可以结合化疗对放射治疗的增敏作用;表面修饰,可以很好的结合功能靶向与解剖靶向,精准治疗肿瘤。

总之,纳米技术在辐射增敏中将会有很好的运用前景,同时,也有许多科学问题急需探索 and 解决。



## 纳米技术在辐射防护中的应用

苏州大学放射医学与交叉学科研究院 毕彦平 李美芳

随着核能、核燃料循环及核技术应用的高速发展,放射性核素污染及其产生的辐射损伤,日益成为人们关注的重要问题。核电作为清洁能源,越来越多的应用于工业、农业等其它领域中,与核电生产相配套的核燃料生产和乏燃料后处理也会相应增加。核事故和辐射事故,可能会向环境释放大量放射性核素,如2011年3月日本福岛第一核电站发生的核泄漏。另外,核战争和核恐怖的危险依然存在。为应对放射性核素可能造成的内污染,保护环境,保障职业人员和公众的身体健康,除了加强核设施与放射性同位素的安全管理之外,加强放射性同位素内污染的防护与救治技术的储备也刻不容缓。

电离辐射来源于一些不稳定的原子,这些放射性的原子为了变得更稳定,原子核释放出次级和高能光子( $\gamma$ 射线),上述过程称为放射性衰变,在衰变过程中,辐射的主要产

物有 $\alpha$ 、 $\beta$ 和 $\gamma$ 射线。X射线是另一种由原子核外层电子引起的辐射。人类在原子能利用活动中(例如在核反应堆中的原子裂变)和自然界活动,常常遭受电离辐射危害。电离辐射能破坏人体组织里分子和原子之间的化学键,可能对人体重要的生化结构与功能产生严重影响。我们的身体会尝试修复这些损伤,但是有时损伤过于严重或涉及太多组织与脏器,以至于不可能修复。而且,身体在自然修复过程中,也很可能产生错误。最容易为辐射所伤的身体部分包括肠胃上皮细胞以及生成血细胞的那些骨髓细胞。在接触电离辐射的工作中,人体受照射的剂量超过一定限度可引起放射病,如皮肤损伤、造血障碍,白细胞减少、致癌等疾病。

世界各国对辐射防护研究十分重视。国外研究较多的有美国、俄罗斯、日本、法国等国家。特别是日本福岛核电站事故后,国际社会对放射性核

素污染的防护工作更加重视,包括应急抢救人员的防护问题、放射性污染的控制问题等。

纳米技术是20世纪80年代末期诞生并蓬勃发展的新兴科学技术,其突出的特点是在纳米尺度上对物理、化学、材料和生命科学等提供新的技术手段和研究视角。纳米技术的不断发展也为辐射防护研究提供了新方法。

卢莲华等研究者发现,给小鼠口服一定剂量的纳米硒能够显著提高 $^{60}\text{Co}-\gamma$ 射线照射小鼠的白细胞数量和骨髓细胞DNA含量,增强血清超氧化物歧化酶的活力,而同等剂量的离子状态存在的硒却没有达到这样的效果。此外,急性毒性和慢性毒性实验结果表明,纳米硒毒性远低于离子状态的硒。

纳米粒子作为药物载体是纳米材料在生物医学领域的重要应用。纳米药物载体能够提高药物的稳定性、延长药物的体内循环时间、实现靶向释药和可控释药等特点,从而达到

高效低毒的治疗效果。近年来有许多研究者利用纳米药物载体载带辐射防护药物用于药物的防护效果。Sarala Pamujula等研究者利用两性亲性聚合物包载辐射防护剂氨磷汀(amifostine),自组装成直径约200nm的纳米药物。在 $^{137}\text{Cs}-\gamma$ 射线照射前1小时给小鼠口服一定剂量的氨磷汀纳米药物。实验结果显示,口服纳米药物组的小鼠受到照射后,小鼠30天存活率、骨髓干细胞存活率以及小肠上皮细胞存活率都得到显著提高。其中小鼠30天存活率为55%,而未给药组小鼠在第20天之前全部死亡。该研究表明,氨磷汀纳米药物能够有效抑制 $\gamma$ 射线引起的小鼠放射性损伤,为辐射防护剂的高效利用提供了新的方法。

除上述讲到的电离辐射,电磁辐射也逐渐成为危害人类健康的致病源之一。电磁辐射主要来源于电讯系统中无线电、电视发射台及某些电子设备等,其次是工业生产,科学研究和

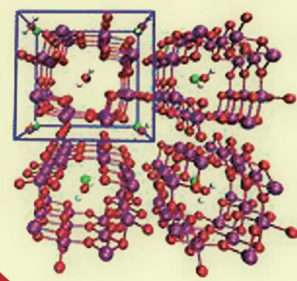
医疗设备。此外如微波炉、电脑、复印机、手机等家用电器和通讯器材,也是重要的辐射污染源。电磁辐射充斥空间,无色无味无形,可以穿透包括人体在内的多种物质,人体如果长期暴露在超过安全的辐射剂量下,细胞就会被大面积杀伤或杀死。国内外多数专家认为,电磁辐射能造成儿童白血病、诱发人体癌细胞增殖,影响生殖系统及心血管系统等疾病。

应用纳米技术制造的防电磁辐射产品已经入人们的日常生活。如研发人员将纳米银颗粒电镀在防辐射服上,使其每平方米含银量比其他表面镀银面料高出许多,从而显著提高防辐射服的防辐射效果。目前全球有多种可以吸收或阻隔辐射的材料,但多数是由金属制成,既厚又重。纳米复合材料,厚度只半厘米,更薄、更轻,且价格便宜。该技术是世界最先进的银纤维处理技术,也是防辐射效果最为理想的面料。



## 纳米技术在核素促排中的应用

苏州大学放射医学与交叉学科研究院 郭正清



天然和人工放射性核素已被广泛应用到各行各业,如核能、核医学、核农业以及相关科研和教学等,深刻地影响着人们的日常生活。然而伴随着核技术的应用领域和地域的扩大,发生核事故的危害程度和范围也急剧增大。特别是2011年日本福岛核电站的核泄露,让人们更关注放射性核素内污染对人体的危害。扩散到环境中的放射性核素经呼吸道、消化道、皮肤和粘膜进入体内,导致的化学毒性和内照射损伤的体内污染。它不仅会造成人体的直接伤害,并会使受照射的生殖细胞出现遗传因子突变,发生遗传缺陷,还极可能导致辐照组织诱发癌变,严重威胁着人类的生存和繁衍。此外,由于核辐射事故的特殊性和紧迫性,往往涉及较大的地域和人员范围,且伤情复杂。应用药物减少放射性核素在体内的沉积,并加速核素快速排出是目前医学处理对体内污染者最为有效措施之一。因此寻找和研发低毒、高效的核素促排剂一直是辐射防护与治疗的重要研究方向。自20世纪50年代问世以来,放射性核素促排剂已

取得了一定的进展。目前为止,用于放射性核素促排处理使用的试剂主要有以下几类:1)无机盐类促排剂,如NaHCO<sub>3</sub>、碘化钾或碘化镁、亚铁氰化铁、氯化铵等;2)胶体类促排剂,如氢氧化铝凝胶和氢氧化铝胶体;3)中药制剂,如鸡内金、甘草、土茯苓等;4)具有广谱性的有机螯合剂,如已用于临床的DTPA、柠檬酸钠、生物螯合剂(如用于铜、钋、钨、镭促排的抗坏血酸、烟酸、吡啶甲酸、红酵母酸、新曲霉酸、万古霉素、羟基四环素、褐藻酸盐等)、超分子及分子印迹技术(如可作为铀促排化合物的杯六、杯八芳烃,水溶性印迹交联壳聚糖)、氨基酸螯合剂(如可用于促排钷、钷的促排灵-DTPA)、磷酸类

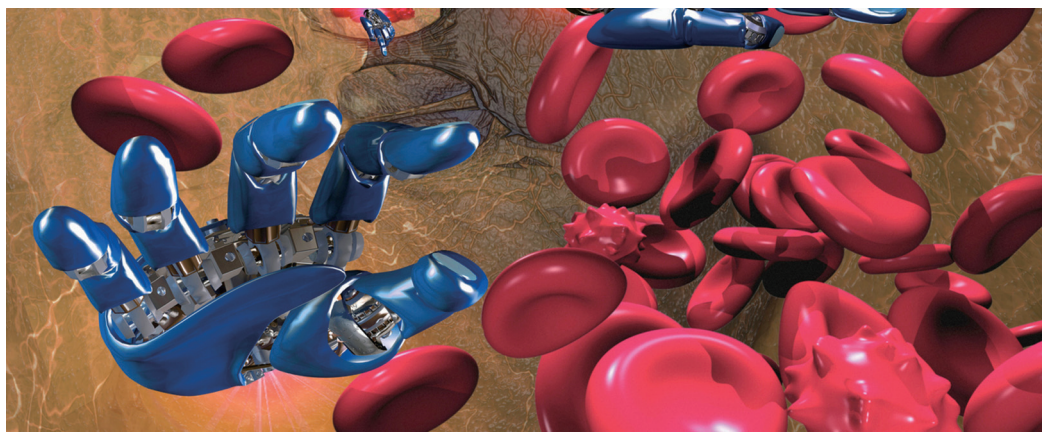
螯合剂、邻苯二酚类螯合剂(即CAM类)、羟基吡啶酮类螯合剂(即HOPO类)。

随着纳米科学与技术的兴起,纳米技术在药物研制及其在生物医药领域中的应用日益受到重视。当药物分子粒径大小控制在纳米尺度范围内时,会具有特殊的生物学行为。颗粒的粒径直接影响其体内分布:粒径小于10nm的纳米颗粒易通过毛细血管进行渗透;粒径大小在10nm~100nm之间的纳米颗粒易进入淋巴管;粒径<100nm的微粒能进入骨髓;粒径<300nm的微粒可以进入血液循环。因此纳米颗粒系统更容易通过胃肠黏膜等生物屏障,从而提高其生物利用率。近年来,纳米技术在核素促排剂的制备方面已得到初步应用,例如利用壳聚糖包

裹的CaNa<sub>2</sub>-EDTA纳米制剂的制备。传统的CaNa<sub>2</sub>-EDTA制剂虽然能够将到达血液和体液内的放射性核素螯合形成复合物,并通过尿液排出体外,但是CaNa<sub>2</sub>-EDTA不能进入细胞内,很难将已经进入细胞内尤其是关键细胞内的放射性核素排出体外。CaNa<sub>2</sub>-EDTA制备成纳米制剂在体内促排的生物学特性发生改变,能顺利进入到细胞中,逐步将细胞内的放射性核素排出。另外,二乙烯三胺五乙酸(DTPA)作为广谱螯合剂已应用于临床,但是DTPA为亲水性分子,不能透过细胞膜,仅能促排体液中溶解的放射性核素,难以排出积聚在骨骼和肌肉中放射性同位素,或肺内不溶性放射性同位素,且体内半衰期短及其肝肾毒性等不足。利用壳聚糖

能被人体吸收利用,生物相容性好,无毒,具有生物降解性,无免疫原性的特性,与DTPA生成壳聚糖-二乙烯三胺五乙酸纳米制剂(WSC-DTPA)。研究表明该纳米粒对内污染铀在促排作用上具有明显地提高。在0.5mgU·kg<sup>-1</sup>染毒下,铀从尿粪的排泄量以及组织蓄积量显示WSC-DTPA纳米粒表现了良好的促排效果,明显优于传统促排药(DTPA-CaNa<sub>2</sub>)。而且WSC-DTPA纳米粒中DTPA含量越高,对铀的促排效果越好。WSC-DTPA纳米粒能进入组织细胞,可有效地促排组织细胞内铀,解决了DTPA不能进入组织细胞的不足。

因此,利用纳米技术将促排剂药物包裹于纳米颗粒内或修饰于纳米颗粒表面制备成纳米级制剂可促进细胞内核素的外排。并通过纳米颗粒进行官能团的修饰使纳米颗粒可减少肝脏巨噬细胞对药物的吞噬、提高药物靶向性、阻碍血液蛋白质成分与药物相结合、延长体内循环时间等作用,有助提高药物疗效和降低毒副作用。未来利用纳米材料特殊的物理性质和生物效应开发具有广谱性核素促排药物是一个极有前途的研究方向。



### 上接第5版

Whether an FDA-Regulated Product Involves the Application of Nanotechnology》导则草案,提出对纳米材料和含有纳米材料的医用产品,应该进行全面的临床前评价以更好的了解其相关特性和行为,并鼓励生产企业在研发过程中就和监管部门沟通,实现监管前置。新的纳米药物必须提供全面完整的药代动力学性质及其组织分布资料,从而确定产品的安全有效剂量,当现有方法不能满足实验要求,应开发新方法来评估关键理化性质对纳米药物处方和不良反应的影响,并验证方法的准确性。欧洲标准化委员会(CEN)在2005年成立了医疗器械新兴技术工作组(Working Group on New and Emerging Technologies in

Medical Devices, N&ET Working Group),将其作为监管决策的技术支撑。在该工作组的标准化工作支持下,2006年欧洲医疗器械法规规定“将组合有或含有纳米级颗粒、成分或部件的医疗器械(被包裹或结合在一种不能释放到病人器官、组织、细胞或分子中的除外)都作为III类医疗器械监管”。在纳米材料化妆品安全性评价准则中提出至少应对纳米材料的化学组成、粒径大小及分布、形态学、质量浓度、比表面积、表面化学结构、表面电荷、粘度等性质进行表征。这些表征有利于研究不同理化性质下纳米产品的稳定性及其对毒性和体内分布的影响。因为纳米医用产品的风险性高于纳米化妆品,因此可确定欧盟对纳米医用

产品进入临床有着更严格的审评要求。我国目前还没有纳米药物、纳米医疗器械研发的指导原则或技术要求,但自2006年4月开始,国家食品药品监督管理局已将纳米生物材料类医疗器械调整为III类(高风险)医疗器械进行管理,而且从2010年至今还没有一个新的纳米医疗器械产品得到药监局的注册批件,进入市场。这种监管上的严谨要求也从客观上造成了纳米医用产品研究火热、进入临床使用却较少这一现实局面。

所以,要想促进更多的纳米医用产品进入临床,只有一方面加大对纳米医用产品的科研投入力度,鼓励科研人员和企业特别是监管部门更早期更全面的进行沟通,立足于产学研一体化进行更全面的研究,

以充分了解和证明纳米医用产品的安全有效性。另一方面,对已有研究成果进行系统的总结,在扎实的研究基础上形成科研、监管和企业各方面公认的标准,为各国药监部门提供监管的依据。

### 展望

根据纳米医用产品应用研究结果分析,可以发现相关的纳米医用产品应用标准得到了较快的发展,但仍无法满足纳米医用产品的产业发展和科学监管需要。主要表现在(1)现有的标准缺少系统化,大部分是针对某一材料、某一性能的评价,缺少整体的规划和设计。(2)对许多涉及纳米医用材料安全性的重要内容(如纳米材料的体内形态表征、纳米材料从基体材料的溶出等)缺

少标准;没有构成完整的体系。(3)现有的标准对纳米特性的反映不足,没有客观反映纳米医用产品的临床使用状态。因此,纳米标准化还有许多方面的工作有待完善,需要科研、监管、企业、标准化机构的共同努力。

### 三、结语

本文对国内外现有的已进入临床应用的纳米医用产品进行归纳,分析了目前是科研成果多但进入临床应用少的主要原因,在于缺乏科研的系统性和工作的滞后造成的。提出科研、监管、企业、标准化机构还需共同努力,在系统的科研基础上完善纳米医用产品的标准体系,为其科学监管和促进产业发展奠定良好的技术基础。



# 纳米技术在放射医学应用中的安全性评价

苏州大学放射医学与交叉学科研究院 仲晓燕 张乐帅

纳米科学、信息科学及生命科学已成为 21 世纪的三大支柱科学。纳米技术的发展日新月异, 纳米材料的应用前景广阔。随着纳米技术的产业化, 各种形式的纳米材料如 C60、纳米粒、纳米粉、纳米管、纳米线、纳米棒、纳米纤维、量子点、树形分子、纳米簇、纳米晶、纳米复合材料已通过不同的途径进入人们的生活, 成为 21 世纪最具有商业价值的技术。2003 年, 全世界投入用于纳米技术研究和开发的资金超过 30 亿美元。纳米技术领域在 2009 年创下了 2,250 亿美元的产品销售额。目前已经有超过 400 种基于纳米技术的消费产品合法进入市场, 预计到今年价值将达 26,000 亿美元。

## 一、纳米技术与放射医学的融合

纳米技术在医学领域中的应用广泛, 用于载药纳米微粒、纳米药物、基因治疗载体、恶性肿瘤靶向治疗及影像诊断。目前我国放射医学与防护的相关研究与发达国家相比, 在广度和深度上均存在相当大的差距。因此, 亟需深入探讨放射医学的现状与对策, 以促进我国放射医学的迅速发展。纳米技术是一个新兴并发展迅速的交叉科学, 已成为 21 世纪主流的科学技术, 也为放射医学的发展注入了新鲜的血液。

以“放射医学及相关学科: 现状与对策”为主题的第 472 次香山科学会议于 2013 年 10 月 21~23 日在苏州召开。与会人员认为, 利用先进的纳米结构材料, 通过性能可控、有序化、自组装技术, 在分子水平上设计和组装先进的医用纳米材料, 开展放射医学的纳米材料放射增敏和降低毒性的肿瘤纳米药物, 纳米毒理学与放射医学成像等领域的交叉前沿研究, 有助于进一步提升我国放射医学的研究水平, 同时为发展我国新一代的放射医学新技术奠定科学基础。

在过去的几年里, 放射性药物即放射药剂已应用于临床。

基于放射药剂的器官靶向性, 其可应用于诊断(如闪烁扫描、PET-CT)和治疗(如甲状腺癌)。纳米技术的应用会进一步改善放射药剂的性能如靶向性和独特的药代动力学性能。另一方面, 放射性核素可用于纳米技术药理评价的实验研究。

## 二、纳米技术应用在医药领域, 尤其是放射医学中的安全性问题

正如 20 世纪微米技术的发展给人类带来的进步一样, 纳米技术预计也会给人类未来生产和生活方式带来革命性的变化。就在人们逐渐认识纳米科学技术的优点和其潜在的巨大市场的同时, 一个新的科学问题及社会问题——纳米生物效应与毒理近来引起了科学界和各国政府的高度重视。药用纳米材料的安全性评价, 尤其是在长期应用的情况下, 对不久的将来是一个重要的挑战。上游的科学家在不断开发新的纳米技术, 他们不认为纳米技术会带来新的或实质性的风险是基于纳米技术的科学性和低剂量的不确定性, 纳米技术将给疾病早期诊断和高效治疗带来新的机遇和新的方法; 而下游的科学家在研究相应技术的生物学效应, 他们担心纳米技术可能会带来新的、不可预见的风险。这些风险和不确定性受到截然不同的学科背景、信息的暴露和跨学科的交叉影响。

### 1、纳米材料安全性评价的重要性及亟待解决的主要问题

首先, 许多基于纳米技术的消费品走上了货架, 公众接触纳米材料的机会大大增加。其次, 纳米材料进入人体的途径包括呼吸系统、消化系统、皮肤以及非口服方式等多途径暴露。再次, 目前的研究结果表明, 在一定条件下纳米材料对人体健康存在负面影响。例如一些流行病学研究发现, 大气中的纳米颗粒物与呼吸系统和心血管系统的损害相关, 纳米颗粒物增加导致敏感人群的发病率和死亡率增加。目前已

有的许多研究提示纳米材料具有一定的细胞毒性, 可诱导细胞的凋亡及引起广泛分子水平的基因表达变化; 高剂量的暴露也会引起实验动物不同程度的组织器官毒性。因此, 加强“纳米毒理学”研究, 尽快建立纳米材料安全性评价体系已迫在眉睫。但是许多纳米材料的毒理学研究主要是针对特定的单纯纳米材料, 对于含有其他组分的纳米复合产品的研究却非常少。

### 2、国外对纳米技术安全性的看法

(1) 美国政府要求评估纳米技术的实际意义, 如美国标准局和美国食品药品监督管理局在 2008 年之后迅速的建立起纳米毒理的研究小组, 在纳米安全评价和标准化上做出了一系列的努力。美国非政府组织 NanoBusiness Alliance 也成立了调查纳米技术对环境的影响协会。(2) 英国政府也要求皇家学会和皇家工程院考察纳米技术的优点与风险及研究纳米技术可能造成的伦理问题和社会问题。(3) 2003 年, 绿色和平组织、英国基因观察组织和 ETC 组织在布鲁塞尔召开讨论会, 旨在唤醒公众重视纳米技术的潜在危害。(4) 美国 Rice 大学生物和环境纳米技术中心主任 Vicki Colvin 认为: 纳米材料微小, 有可能进入人体中那些大颗粒所不能到达的区域, 如健康细胞; 在纳米量级, 材料的性质会有不同的表现。(5) 美国环境保护机构 (US environmental protection agency) 已确认了一些关于纳米颗粒安全性评价的课题, 例如: ①人造纳米颗粒的毒理学; ②使用已知颗粒和纤维的毒理数据外推人造纳米颗粒毒性的可能性; ③人造纳米颗粒对环境和生物的传送、持续和转化等。

### 3、我国对纳米技术安全发展及在放射医学中的看法

早在 2001 年 11 月, 中国科学院的赵宇亮研究员就提出了“开展纳米生物效应、毒性与安全性研究”的建议, 随后成立了“中国科学院和国家纳米科学中心的纳

米生物效应与安全性重点实验室”。该团队成员利用核分析技术检测生物环境中的纳米颗粒。利用中子活化分析的高灵敏度和小取样量, 将其与细胞分离技术结合起来, 定性和定量分析在细胞中以至细胞器中元素的化学种态及其变化。利用全反射 X 荧光分析, 痕量元素的最小检测限可以达到 ng 量级; 利用同位素标记技术, 鉴别污染物来源的内源性或外源性; 该团队还研究纳米材料在生物体的 ADME 过程以及在不同剂量下纳米材料对靶器官的毒作用等。与国内外有关研究组织合作, 利用大科学装置平台、超高灵敏度核分析技术与纳米技术, 系统开展纳米物质生物效应的研究, 在不到 10 年的时间里, 中国研究人员不断创新发展, 取得了一系列纳米生物效应与安全性的研究成果, 研究工作处于国际领先地位。

纳米金广泛应用于生物医学领域, 包括医学成像、疾病诊断、药物载体、肿瘤治疗和基因诊断、辐射增敏、生物传感器等。东南大学生物电子学国家重点实验室探讨纳米金与人皮肤成纤维细胞的作用机理, 发现纳米金可以产生细胞毒性, S 期细胞增加而 G2/M 期细胞减少有着广泛的应用。近年来, 纳米生物材料的安全性和生物相容性问题越来越得到各界的重视, 纳米金在用于辐射增敏的同时是否也会对健康细胞产生细胞毒作用? 这有待进一步实验证实。

用现在常规的载体(单克隆抗体或多肽)将放射性核素靶向到肿瘤往往不能充分将放射性核素运输到病变组织而达不到理想的治疗效果, 这是因为癌细胞表面的异构型表位或受体的相对低表达, 且特异性差, 即对正常组织也有一定的毒性。因此, 改善恶性肿瘤的放射治疗是必要的。纳米技术可以达到改善的目的: (1) 在肿瘤细胞上提供更多的识别位点; (2) 大幅提高放射性核素运输到癌细胞识别位点的效率

(3) 选择性运载放射性核素到细胞的更敏感区域。这些新型载体有脂质体、树形分子、纳米壳、纳米管及嵌段共聚物胶束等, 为放射性核素的肿瘤靶向性运输提供了很好的平台。例如, 碳纳米管 (CNT) 上修饰了螯合剂 DOTA 可以螯合 <sup>111</sup>In 和 anti-CD20 antibody rituximab。这种 <sup>111</sup>In 标记和 rituximab 修饰的 CNT 在静脉注射后可特异性聚集在重度联合免疫缺陷 (SCID) 小鼠骨髓和脾脏的 disseminated Daudi B-cell 淋巴瘤体中。这个结果提示 CNT 可能是将放射性核素靶向到恶性肿瘤的有效载体。然而, 这个实验不是体内实验, 因此它的体内行为和潜在风险并没有评估。CNT 可穿透细胞膜将载体物输送到细胞质甚至细胞核, 机制至今仍不清楚, 该现象可能是内吞介导的或者 CNT 的直接机械插入。因此 CNT 被用来胞内运输蛋白质、多肽、DNA、药物、MRI 或荧光造影剂。CNT 另外一个应用是在碳纳米管上连接俄歇电子, 碳纳米管可穿透细胞膜并聚积在核膜周围, 增加俄歇电子对 DNA 的损伤程度。然而, 需要进一步的研究去证实纳米技术介导的放射性药物应用的有效性和安全性。

开展纳米技术的安全性研究, 并不是要限制纳米技术的发展, 而是要更科学地发展纳米技术。只有我们认真的对待纳米技术的正反两面, 才能真正地推动我国科学技术的进步, 促进我国纳米技术产业化的健康、有序发展, 在与发达国家经济和科技竞赛的道路上, 抢占经济和科技制高点。因此, 加强我国对纳米技术安全性问题的研究已是刻不容缓。特别是纳米生物产品, 直接应用在人体疾病检测和治疗方面的终端产品, 一定要制定相关的生物安全性标准。纳米安全性研究在不久的将来不仅需要回答“是否安全”的问题, 更需要回答“如何更安全”的问题, 只有如此, 纳米科学技术才能可持续地发展下去。