

effect of transplantation in a rodent model of Parkinson's disease. *Stem Cells*, 2006, 24(3): 781-792.

- [23] Conconi MT, Burra P, Di Liddo R, et al. CD105(+) cells from Wharton's jelly show in vitro and in vivo myogenic differentiative potential. *Int J Mol Med*, 2006, 18(6): 1089-1096.
- [24] Secco M, Vieira NM, Jazedje T, et al. Do factors released from dystrophic muscle enhance myogenic differentiation of

mesenchymal stem cells from human umbilical cord tissue? *Neuromuscul Disord*, 2010, 20(9-10): 649-649.

- [25] Vieira NM, Zucconi E, Bueno CR Jr, et al. Human Multipotent Mesenchymal Stromal Cells from Distinct Sources Show Different In Vivo Potential to Differentiate into Muscle Cells When Injected in Dystrophic Mice. *Stem Cell Rev*, 2010, 6(4): 560-566.

## 纳米颗粒在中枢神经系统成像及治疗中的应用

林静涵 综述 张黎明 审校

哈尔滨医科大学附属第一临床医学院, 黑龙江省哈尔滨市 150001

**摘要:** 如今纳米生物技术的研究范围十分广泛, 涉及成像技术、病理诊断、肿瘤早期诊断、纳米药物、纳米生物材料等。本文从纳米颗粒的角度, 主要对目前国内外各种纳米颗粒的一般特性、基本构成、颗粒种类, 以及各种颗粒在中枢神经系统中的病变成像、定位诊断、靶向治疗领域中的应用现状及研究进展进行简要综述。

**关键词:** 纳米颗粒; 中枢神经系统; 成像; 治疗

在过去十年中, 纳米技术在医辽领域的应用得到迅猛发展, 一项被称为“纳米医学”的新兴领域从此诞生。纳米颗粒是指在 1 ~ 100 nm 范围内的物质和材料。纳米技术就是针对纳米材料进行研究处理的技术。随着对纳米药物、载体及磁性纳米材料等研究的深入, 人们开始思考能否将纳米颗粒更多的应用于中枢神经系统疾病的成像及治疗方面。

### 1 纳米颗粒的一般特性及基本构成

纳米颗粒是体积在纳米尺寸(1 ~ 100 nm 范围)实质性的凝胶颗粒, 它由众多不可溶的高分子材料组成<sup>[1]</sup>。从蛋白质、DNA、RNA 到病毒, 都在 1 ~ 100 nm 的尺度范围, 可见纳米结构是生命现象中基本的生物结构。微小尺寸的纳米颗粒具有能粘附于细胞表面、参与细胞的物质传递、通过解剖学生理间隙(如血脑屏障), 并能监控细胞的生理活动等多项功能。

纳米颗粒可以由陶瓷、碳和各种金属组成。可以设计成各种形状, 例如管型、棒型、空心或实心

球以及复杂的链氏结构。不同的材料和形状均拥有其最适合的应用功能。例如, 应用于生物成像或纳米药物治疗方面的纳米颗粒, 结构通常是由一个中央管包裹显像剂或药物成分组成<sup>[2]</sup>。将纳米颗粒与磁性元素如铁、镍、钴结合成化学复合物<sup>[3]</sup>, 由于其具有无毒性、可注射性、生物适应性、靶组织或器官内高水平的聚积性, 外加磁场可控性等特点, 近年来被广泛应用于生物技术和生物医学领域如磁共振成像、靶向定位治疗等。

### 2 常见的纳米颗粒类型及应用

#### 2.1 磁性纳米颗粒

**2.1.1 氧化铁颗粒** 氧化铁颗粒是最早被发展论证并广泛应用于各种领域的纳米颗粒之一<sup>[4, 5]</sup>。此种颗粒已经获得美国食品和药物管理局(FDA)的认可, 批准进行临床应用, 特别是在肠道和腹部内脏成像方面<sup>[6]</sup>。

氧化铁纳米颗粒中包含超小顺磁性氧化铁粒子是一种水性胶质。在磁共振图像中, 由于正常组织吸收纳米氧化铁表现为低信号, 而病灶不吸收纳

收稿日期: 2010-12-21; 修回日期: 2011-03-14

作者简介: 林静涵(1986-), 女, 硕士, 主要从事脑血管病的研究。

通讯作者: 张黎明, 男, 博士后, 教研室主任, 主要从事癫痫的发病机理及治疗的研究。

米氧化铁在 T1 加权像产生增强信号,这种现象同传统的钆元素造影剂核磁共振影像十分相似<sup>[7]</sup>,然而氧化铁颗粒还具有在 T2 加权像上信号强度减弱的特点<sup>[8]</sup>,对肿瘤组织的鉴别与钆元素相比更具优势。另外与传统的磁共振成像造影剂相比,可提供更长的半衰期(一般为 24 ~ 30 h)<sup>[8]</sup>,在长时间手术前使用单一造影剂,手术过程中仍然能够执行磁共振成像观察肿瘤情况,从而更精确的协助将肿瘤组织切除,为手术增加便利。

近年,Philip 和 BrukerBiospin 研发出一种新型成像技术 MPI (magnetic particle imaging)。MPI 是利用氧化铁纳米颗粒集中注入血液循环系统,并在外界磁场的作用下形成 3D 的立体血管成像技术。该技术的出现,无论从组织器官水平到分子细胞学水平都为我们对疾病(如脑血管疾病、肿瘤等)的认识提供更多的方式和信息。

在对小鼠大脑或脊髓损伤的研究中,研究人员成功将氧化铁纳米颗粒标记于已梗死的干细胞中,在磁共振显像下定位出中枢神经系统的损伤部位<sup>[9]</sup>,为恢复已受损的脑组织(如创伤后,变性,或脑梗死)或更新已丢失的酶<sup>[10, 11]</sup>提供一种手段和方法。研究人员开发出一种含有聚丙烯酰胺的氧化铁纳米粒子(也可作为磁共振成像造影剂的使用),其表面具有一种肿瘤血管靶向肽<sup>[14]</sup>可对肿瘤靶向定位。而且该纳米粒子还包含光敏分子,当光线激活时可导致微血管损伤和肿瘤细胞死亡从而达到治疗作用。该研究表明氧化铁纳米颗粒能大量沉积于大鼠脑胶质瘤中,在进行光线疗法后大鼠的存活率大大提高。

**2.1.2 纳米磁珠** 将纳米微粒与磁控技术相结合,使纳米微粒形成“纳米磁珠(magnetic nanoparticles)”其应用范围更加广泛。将纳米磁珠和磁力应用于组织工程学,即新近提出的“基于磁力的组织工程学(magnetic force-based tissue engineering)”<sup>[12]</sup>。

载有高分子和蛋白质的纳米磁珠作为药物载体,静脉注射到动物体内,在外加磁场的作用下通过纳米粒子的磁性导航,使其移向病变部位,以达到治疗的目的。将纳米磁珠结合造影剂应用于生物成像技术,已用于早期诊断动脉硬化和癌症的内皮功能障碍<sup>[15]</sup>。较大体积的磁珠可引起血栓样血管堵塞,磁控血管内磁性微球堵塞,已用于晚期肝、肾等恶性肿瘤的靶向栓塞实验治疗<sup>[17, 18]</sup>。纳

米磁珠进入肿瘤细胞后,在外加交变磁场的作用下产生热量,并使细胞温度升高至一定温度而达到治疗的目的,称为磁性热疗(magnetic hyperthermia)<sup>[16]</sup>。近年来,Naka 等<sup>[19]</sup>已开展利用纳米磁珠的靶向性携带脑源性神经营养因子(brain-derived neuro-trophic factor, BDNF)或神经生长因子(nerve growth factor, NGF)调节靶部位神经元的分化和存活。

当将磁珠作为载体结合特异性单克隆抗体,与特异性抗原物质结合后形成抗原-抗体-磁珠免疫复合物,在外加磁场作用下,复合物会因磁力作用而发生移动,使复合物与其他物质分离,达到分离特异性成分的目的,即免疫磁珠技术,多用于高度敏感的免疫测定和各种细胞的分离<sup>[20]</sup>。

**2.1.3 其他磁性纳米颗粒** 一种脂质包裹全氟化碳纳米粒子,可应用于超声成像、核医学技术或磁共振成像技术中<sup>[13]</sup>尤其是对再生血管的核磁成像。该颗粒可与一种表达在新生血管管腔内成血管细胞表面蛋白(即  $\alpha 3$ -整合蛋白)相识别,针对性对肿瘤内的再生血管进行显像。利用该技术可提高肿瘤的检出率。研究者们已经成功在 1.5 T 扫描器上对小动物进行成像,目前临床上能否应用于人类成像仍在研究中。

## 2.2 非磁性纳米颗粒

**2.2.1 纳米壳** 纳米壳(nanoshells)是一个由金元素组成的金属外壳包裹介质核心(硅或另一种金属元素)而组成的纳米颗粒。研究者们发现修改核心和外壳的相对尺寸可以调节粒子发出特征的波长光谱,因此,具有此光学特性的纳米壳可以用于光学成像<sup>[21]</sup>。另外金元素包裹的纳米壳还可以吸收接近红外线部分的光谱,这一个结果说明纳米粒子可对适当的波长光吸收并产生的热量并用于肿瘤热消融治疗<sup>[22]</sup>。

**2.2.2 量子点** 半导体量子点纳米粒子具有独特的光学和电子特性<sup>[23]</sup>,这使它们尤其适用于细胞成像技术方面。量子点(quantum dots)通常由外层硫化锌包围重金属的核心材料(如镉硒和碲化镉)构成。量子点的优势包括:①光辐射的大小依赖性(即纳米粒子半导体核心的大小变化与光辐射波长之间的相关性又被称为量子限域);②能发出高强度高亮度的光信号;③光稳定性强<sup>[11]</sup>这使量子点与其他光学显影剂相比具有更长的时间周期。目前,用于量子点相关的重金属具有潜在毒

性,其含量的限制使其只适用于在非人类的组织标本试验中。研究人员正在试图开发其他重金属材料在量子点中的使用,使其能更适合人类组织的实验研究。

**2.2.3 脂质体与胶束** “脂质体”是具有磷脂双层膜和水核心组成的纳米囊泡。水核心为治疗药物运输至目标靶点提供环境,从而保护药物成分不被破坏或偏离靶向位置<sup>[25]</sup>。目前,阿霉素脂质体配方在治疗肿瘤(如卵巢癌,多发性骨髓瘤)上的临床应用已被 FDA 批准<sup>[26]</sup>。龚连生等<sup>[27]</sup>认为,磁性阿霉素白蛋白脂质体具有高效磁靶向性,在大鼠移植性肿瘤中聚集度明显增加,对移植性肿瘤有很好的疗效。碳纳米管作为纳米药物载体,将药物储存在碳纳米管中,并通过一定的机制来激发药剂的释放<sup>[28]</sup>。最近已应用于脑肿瘤的治疗,但均是在该设置研究性阶段<sup>[29]</sup>。

“胶束”的球状分子聚集,其中分子的亲水区面向外和分子的疏水部分向内。胶束将不可溶的混合物包裹在疏水核心中使其具有可溶性。外部亲水壳使胶束成为纳米载体,与传统静脉注射给药相比可以允许更多数量的药物运送到靶组织器官。因此,胶束是否可以提供一种可以增加经血脑屏障药物数量的途径成为学者们亟待解决的问题。

**2.2.4 其他** 在中枢神经系统中,纳米颗粒被体内网状内皮组织系统所阻碍而不能透过完整的血脑屏障。只有发生炎症反应(如脑炎、脑脊髓炎)时血脑屏障受到破坏纳米颗粒才能通过。然而在绝大多数情况下我们需要纳米颗粒通过完整的血脑屏障起到靶向治疗作用。研究者们将聚乙二醇与纳米颗粒共价连接使得纳米颗粒避免网状内皮组织系统的吞噬<sup>[24]</sup>。在变态反应性脑脊髓炎的实验研究中发现聚乙二醇纳米颗粒的血脑屏障通过率明显超出非聚乙二醇纳米颗粒,并多聚集在脑白质中。另外,研究者将聚氰基丙烯酸丁酯纳米颗粒表面包裹聚山梨醇酯 80,聚山梨醇酯 80 能够吸附载脂蛋白 B 及载脂蛋白 E 并允许脑血管内皮受体介导的吞噬作用<sup>[30]</sup>。根据这一特点聚山梨醇酯纳米颗粒常应用于中枢神经系统非肿瘤性疾病的靶向药物治疗。

综上所述,纳米技术在中枢神经系统的应用研究正以迅猛的势头不断发展,但仍有很多方面只单纯停留在理论或动物实验阶段需要进一步研究。随着对纳米颗粒更加深入的认识和研究,必将为基

础与临床研究带来新的机遇和突破,为现阶段尚不能解决的问题带来新的思路和方法。

## 参 考 文 献

- [1] 曹献英,杜晶晶. 纳米技术在医学中的应用. 医学综述, 2009, 15(7): 969-970.
- [2] Leary SP, Liu CY, Apuzzo MLJ. Toward the emergence of nanoneurosurgery. Part III. Nanomedicine: targeted nanotherapy, nanosurgery, and progress toward the realization of nanoneurosurgery. *Neurosurgery*, 2006, 58: 1009-1026.
- [3] Frey NA, Peng S, Cheng K, et al. Magnetic nanoparticles: synthesis, functionalization, and applications in bioimaging and magnetic energy storage. *Chem Soc Rev*, 2009, 38(9): 2532-42.
- [4] Enochs WS, Harsh G, Hochberg F, et al. Improved delineation of human brain tumors on MR images using a long-circulating, superparamagnetic iron oxide agent. *J Magn Reson Imaging*, 1999, 9: 228-232.
- [5] Varallyay CG, Muldoon LL, Gahramanov S, et al. Dynamic MRI using iron oxide nanoparticles to assess early vascular effects of antiangiogenic versus corticosteroid treatment in a glioma model. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2009, 29: 853-860.
- [6] Wang YX, Hussain SM, Krestin GP. Superparamagnetic iron oxide contrast agents: physicochemical characteristics and applications in MR imaging. *Eur Radiol*, 2001, 11: 2319-2331.
- [7] Sun C, Veisoh O, Gunn J, et al. In vivo MRI detection of gliomas by chlorotoxin-conjugated superparamagnetic nanoparticles. *Small*, 2008, 4: 372-379.
- [8] Neuwelt EA, Várallyay P, Bagó AG, et al. Imaging of iron oxide nanoparticles by MR and light microscopy in patients with malignant brain tumours. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2004, 30: 456-471.
- [9] Jendelová P, Herynek V, Urdžíková L, et al. Magnetic resonance tracking of transplanted bone marrow and embryonic stem cells labeled by iron oxide nanoparticles in rat brain and spinal cord. *J Neurosci Res*, 2004, 76: 232-243.
- [10] Jeffery ND, McBain SC, Dobson J, et al. Uptake of systemically administered magnetic nanoparticles (MNP) in areas of experimental spinal cord injury (SCI). *J Tissue Eng Regen Med*, 2009, 3: 153-157.
- [11] Delcroix GJ, Jacquart M, Lemaire L, et al. Mesenchymal and neural stem cells labeled with HEDP-coated SPIO nanoparticles: in vitro characterization and migration potential in rat brain. *Brain Res*, 2009, 1255: 18-31.
- [12] Barakat NS. Magnetically modulated nanosystems: a unique drug-delivery platform. *Nanomedicine (Lond)*, 2009, 4

(7): 799-812.

- [13] Winter PM, Caruthers SD, Kassner A, et al. Molecular imaging of angiogenesis in nascent Vx-2 rabbit tumors using a novel  $\beta$  3-targeted nanoparticle and 1.5 Tesla magnetic resonance imaging. *Cancer Res*, 2003, 63: 5838-5843.
- [14] Reddy GR, Bhojani MS, McConville P, et al. Vascular targeted nanoparticles for imaging and treatment of brain tumors. *Clin Cancer Res*, 2006, 12: 6677-6686.
- [15] Saravanakumar G, Kim K, Park JH, et al. Current status of nanoparticle-based imaging agents for early diagnosis of cancer and atherosclerosis. *J Biomed Nanotechnol*, 2009, 5(1): 20-35.
- [16] Scarberry KE, Dickerson EB, McDonald JF, et al. Magnetic nanoparticle-peptide conjugates for in vitro and in vivo targeting and extraction of cancer cells. *J Am Chem Soc*, 2008, 130(31): 10258-10262.
- [17] Minamimura T, Sato H, Kasaoka S, et al. Tumor regression by inductive hyperthermia combined with hepatic embolization using dextran magnetite-incorporated microspheres in rats. *Int J Oncol*, 2000, 16(6): 1153-1158.
- [18] Darton NJ, Hallmark B, Han X, et al. The in-flow capture of superparamagnetic nanoparticles for targeting therapeutics. *Nanomedicine*, 2008, 4(1): 19-29.
- [19] Naka Y, Kitazawa A, Akaishi Y, et al. Neurite outgrowths of neurons using neurotrophin-coated nanoscale magnetic beads. *J Biosci Bioeng*, 2004, 98(5): 348-352.
- [20] Jain Kewal K. Applications of Nanobiotechnology in Clinical Diagnostics. *Clin Chem*, 2007, 53: 2002-2009.
- [21] Loo C, Lin A, Hirsch L, et al. Nanoshell-enabled photonics-based imaging and therapy of cancer. *Technol Cancer Res Treat*, 2004, 3: 33-40.
- [22] Dickerson EB, Dreaden EC, Huang X, et al. Gold nanorod assisted near-infrared plasmonic photothermal therapy (PPTT) of squamous cell carcinoma in mice. *Cancer Lett*, 2008, 269: 57-66.
- [23] Xing Y, Chaudry Q, Shen C, et al. Bioconjugated quantum dots for multiplexed and quantitative immunohistochemistry. *Nat Protoc*, 2007, 2: 1152-1165.
- [24] Calvo P, Gouritin B, Villarroya H, et al. Quantification and localization of PEGylated polycyanoacrylate nanoparticles in brain and spinal cord during experimental allergic encephalomyelitis in the rat. *Eur J Neurosci*, 2002, 15: 1317-1326.
- [25] Ruiz MA, Clares B, Morales ME, et al. Vesicular lipidic systems, liposomes, PLO, and liposomes-PLO: characterization by electronic transmission microscopy. *Drug Dev Ind Pharm*, 2008, 34: 1269-1276.
- [26] Poletti P, Bettini AC, Caremoli ER, et al. Liposomal-encapsulated doxorubicin (Myocet; D-99) and vinorelbine in previously treated metastatic breast cancer patients: a feasibility study. *Tumori*, 2008, 94: 686-690.
- [27] 龚连生, 张阳德, 周少波, 等. 磁性化疗纳米粒治疗大鼠移植性肝癌. *中国现代医学杂志*, 2001, 11(3): 14-16.
- [28] Zambaux MF, Bonnesux F, Gref R, et al. Influence of "experimental XII" anelers on the characteristics of poly (lactic acid) nanoparticles prepared by a double emulsion method. *J Controlled Release*, 1998, 50(1): 31-33.
- [29] Di Paolo D, Pastorino F, Brignole C, et al. Drug delivery systems: application of liposomal anti-tumor agents to neuroectodermal cancer treatment. *Tumori*, 2008, 94: 246-253.
- [30] Silva GA. Nanotechnology approaches for drug and small molecule delivery across the blood brain barrier. *Surg Neurol*, 2007, 67: 113-116.