

## ◆综述

# Research progresses of superparamagnetic iron oxide nanoparticles in diagnosis and treatment of liver cancer

XIA Lei<sup>1</sup>, QUAN Jishan<sup>2</sup>, PIAO Yongnan<sup>1</sup>, SUN Yujin<sup>1</sup>, LI Deqi<sup>1</sup>, JIN Guangyu<sup>1\*</sup>

(1. Department of Radiology, Yanbian University Hospital, Yanji 133000, China;

2. College of Pharmacy, Yanbian University, Yanji 133000, China)

[Abstract] Superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPION) has been known as MRI negative contrast agents. To improve its biocompatibility and effect of imaging, surface modification loading the ligand has been used to modificate the SPION. Targetting delivery and magnetic hyperthermia is allowed through the use of an external magnetic field and an alternating current. Research progresses of application of SPION on diagnosis and treatment of liver cancer were reviewed in this article.

[Key words] Liver neoplasms; Magnetic resonance imaging; Superparamagnetic iron oxide nanoparticles; Targetting delivery

DOI:10.13929/j.1003-3289.2016.07.037

## 超顺磁性氧化铁纳米粒子在肝癌诊断 与治疗中的研究进展

夏 雷<sup>1</sup>, 全姬善<sup>2</sup>, 朴永男<sup>1</sup>, 孙玉今<sup>1</sup>, 李德奇<sup>1</sup>, 金光玉<sup>1\*</sup>

(1. 延边大学附属延边医院影像一科, 吉林 延吉 133000;

2. 延边大学药学院, 吉林 延吉 133000)

[摘要] 超顺磁性氧化铁纳米粒子(SPION)作为 MR 负性对比剂被广泛认知,通过对其进行表面修饰,可明显提高其生物相容性与作用效果。利用外加磁场及交变电流,SPION 还可具有靶向传递和磁热疗的作用。本文旨在对 SPION 在肝癌诊断和治疗方面的研究进展进行综述。

[关键词] 肝肿瘤;磁共振成像;超顺磁性氧化铁纳米粒子;靶向传递

[中图分类号] R735.7; R445.2 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2016)07-1135-04

原发性肝癌是消化系统常见的恶性肿瘤,具有较高的发病率和病死率。原发性肝癌发病隐匿,早期症状不明显,确诊时已多为中晚期,预后较差,因此快速准确地诊断早期肝癌至关重要。目前肝癌的诊断主要依靠临床表现、生化检验、病理检查及影像检查等方

法。其中影像学检查以其无创、直观的特点成为首选。MRI 的图像分辨率高、对比度良好,并可从分子水平无创检测靶细胞,是较理想的分子影像检测方法。超顺磁性氧化铁纳米粒子(superparamagnetic iron oxide nanoparticles, SPION)以其良好的生物特性,被广泛应用于磁共振造影、药物传递系统以及磁流体热疗系统<sup>[1]</sup>。敏感度、特异度高的靶向对比剂可大幅度提高肝癌的早期诊断。

近年来,手术切除仍被认为是肝癌的最有效治疗方法。但对一些手术指征不明确或手术预后不良的患者,适宜的化疗或放疗可明显提高患者生存率。目前临床使用的传统化疗药物缺乏靶向性,其在破坏肿瘤

[基金项目] 国家自然科学基金(81160176)、吉林省科技厅项目(20150101199JC)。

[第一作者] 夏雷(1991—),男,山东日照人,在读硕士。研究方向:肿瘤分子影像学。E-mail: xialei9012288@126.com

[通信作者] 金光玉,延边大学附属延边医院影像一科,133000。

E-mail: kimguangyu@163.com

[收稿日期] 2015-11-25 [修回日期] 2016-04-01

细胞的同时也会损伤正常组织,进而引起严重的毒副作用,影响抗肿瘤治疗效果。随着分子影像学的迅速发展,更多高效、安全的转运体及抗癌药物已经产生,其通过与 SPION 结合可更加高效地用于肝癌的诊断与治疗。

## 1 SPION

SPION 是以氧化铁纳米粒子为核心的磁性粒子,具有胶体特性及典型尖晶石衍射模式的相位特点。SPION 颗粒大小与磁化强度呈线性关系,不同大小的 SPION 在外加磁场中所达到的磁化率不同,而 SPION 的稳定性主要取决于粒子的大小、粒子间的库仑排斥作用以及粒子所受的空间位阻<sup>[2]</sup>。研究<sup>[3]</sup>表明,只有晶核 $<10\text{ nm}$ 的 SPION 才具有超顺磁性,正常组织中微血管的最小孔径为 $10\text{ nm}$ 左右。过小的粒径会造成药物泄露而影响沉降率,因此在使用 SPION 过程中通常需要进行特殊的处理来获得适宜的大小。Liu 等<sup>[4]</sup>表明,组织内 $>200\text{ nm}$ 的颗粒易被吞噬系统吞噬;而 $<100\text{ nm}$ 的磁性颗粒更易吸附、沉积速率更低,有利于向组织扩散<sup>[5]</sup>。Gupta 等<sup>[6]</sup>研究认为, $10\sim 100\text{ nm}$ 的磁性纳米粒具有最好的稳定性及磁化强度,是最有效的药物传递载体。

此外,由于 SPION 粒径较小,故其比表面能巨大,易于聚集,无法均匀分散到溶剂中而影响作用效果;且 SPION 应用于 MRI 诊断及药物治疗中多需靶向到细胞,细胞膜带有负电荷,而一般未经修饰的 SPION 颗粒也带负电荷,不利于细胞摄取。因此常采用葡聚糖、左旋糖苷以及羧酸聚酰胺树脂等对其表面进行修饰来防止粒子聚集,提高 SPION 稳定性<sup>[7]</sup>,或采用胶束、脂质体等将 SPION 包裹其中,通过胞膜亲和力和胞膜通透性,增强 SPION 靶向细胞的能力<sup>[8]</sup>。

## 2 SPION 应用于肝癌的影像诊断

2.1 SPION 磁性微粒应用于肝癌的诊断 正常肝脏含有大量 Kupffer 细胞,可以吞噬 SPION 颗粒从而呈现低信号,而肝癌患者的肝细胞正常结构被破坏,局部缺乏 Kupffer 细胞,无法吞噬 SPION,从而与周围正常组织形成明显对比<sup>[9]</sup>。黄瑞岁等<sup>[10]</sup>通过建立大鼠肝硬化肝癌模型并注入 SPION 后对肝脏进行 MR 扫描,以探查不同病变类型的 Kupffer 细胞在肝区分布和数量变化,结果显示,注射 $1\text{ h}$ 后,MR 扫描可见正常肝组织、肝硬化组织 T2 信号明显下降,肿瘤周围组织信号下降不均匀,肿瘤瘤体信号未见明显变化;病理检查示正常肝组织 Kupffer 细胞数量 $\geq$ 肝硬化组织 $>$ 癌旁组织 $>$ 肝癌组织,且 Kupffer 细胞数量与各组织

MRI 特点呈线性关系。1996 年,美国食品药品监督管理局批准 SPION 作为特异性的肝脏 MR 对比剂应用于临床。SPION 具有良好的生物降解性,经细胞代谢后其在血液中可与血红蛋白结合或参与其他代谢过程<sup>[11]</sup>。Zhao 等<sup>[12]</sup>报道,将经过修饰的 SPION 颗粒注入小鼠成纤维细胞和人白血病细胞进行细胞毒性试验,结果表明,SPION 无毒性或毒性非常小。

Leung 等<sup>[13]</sup>将 SPION、去铁胺涂层、配备绿色荧光探针的环状质粒 DNA 共同合成三元复合材料,通过细胞实验证明其具有良好的生物相容性,对肝癌细胞具有较高的转染率,并具有基因传递、增强成像对比度和新陈代谢的作用。孙阳等<sup>[14]</sup>采用双乳化法自制载有超顺磁性氧化铁的高分子微球(s-PLGA),通过耳缘静脉注射到兔肝癌模型体内,观察其对 MR 成像效果的影响,结果显示,s-PLGA 粒径约为 $800\text{ nm}$ ,注射 $30\text{ s}$ 后,肝肿瘤信号无明显变化,但肝实质信号急剧下降,肝脏几乎呈黑色,肿瘤/肝实质信噪比明显增高。

2.2 向量配体介导的 SPION 应用于肝癌诊断 向量配体是一类具有靶向特异性的配体,多存在于靶向组织的表面,包括抗体、多肽、寡核苷酸适配子等<sup>[15]</sup>。肝癌细胞表面存在多种特异性抗原受体,将抗体与 SPION 聚合,利用抗原抗体特异性结合的功能,既可以提高其稳定性和分散性,也可以大大提高肝癌 MRI 的对比度,从而构建出精准的靶向分子探针<sup>[16]</sup>。

Li 等<sup>[17]</sup>将特异性抗体 GPC3 与 USPIO 结合并在表面修饰右旋糖酐纳米涂层,形成 $47\text{ nm}$ 的分子探针,结果显示,其可与肝癌细胞表面标志物 GPC3 特异性结合,并具有良好的生物相容性,可以特异性地靶向肝癌 HepG2 细胞,并明显缩短细胞的 T1 值与 T2 值。金光玉等<sup>[18]</sup>通过将乳糖酸与壳聚糖偶联后修饰于超顺磁性氧化铁,制得磁性纳米颗粒(LA-CS@SPION),利用肝细胞表面高表达的去唾液酸糖蛋白受体 AS-GP-R 与乳糖酸的半乳糖基特异结合的特性,实现肝脏的靶向造影,为肝癌靶向对比剂及糖蛋白受体探针的构建提供实验基础。魏新华等<sup>[19]</sup>构建了环状精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸多肽整合 SPION 纳米分子探针(cRGDFK-SPION),将其应用于具有高表达 $\alpha_v\beta_3$ 整合素受体的人肝癌 HepG2 细胞中,结果显示,cRGDFK-SPION 大量进入人肝癌 HepG2 细胞中,且当铁浓度为 $20\text{ }\mu\text{g/ml}$ 时作用效果最佳。

## 3 SPION 应用于肝癌的治疗

3.1 SPION 应用于肝癌的磁靶向治疗 磁性微粒在

血管内同时受到血流阻力与磁铁产生的磁力影响。研究<sup>[20]</sup>表明,人体毛细血管内的血流速率约 0.05~0.1 cm/s,只要在 0.8 T (8 000 GS) 的外磁场强下,磁力便足以抵消血流对磁性微粒的作用力,使质量分数约为 20% 的磁性载体全部滞留,从而达到抗癌药物的靶向治疗作用。郭跃华等<sup>[21]</sup>研制了一种卡铂碳包铁纳米笼壳聚糖纳米球(C-Fe@CN-CN),其具有高分子材料包裹和活性炭吸附的双重载药机制,将其与对照药物共同注入到大鼠移植性肝癌模型中,并将 0.5 T 外磁场固定在肿瘤部位,结果显示注射 C-Fe@CN-CN 的大鼠瘤重抑制率为 61.7%,肿瘤体积仅是对照组的 26.4%,表明 C-Fe@CN-CN 拥有良好的肿瘤磁靶向性,并且对肝癌有明显的治疗作用。李坚等<sup>[22]</sup>研制了一种 SPION 介导的表阿霉素聚氰基丙烯酸正丁酯磁性纳米粒(EPI-PBCA-MNPS),经尾静脉注射到移植人肝癌的裸鼠模型中,并在瘤体表面放置表面磁场强度约 5 000 Gs 的磁铁,结果表明,在肿瘤部位施加磁场可以明显增加药物的靶向性,使肿瘤体积抑制率达 94.26%,而不加磁场的实验组瘤重抑制率为 80.82%,说明磁力靶向作用在一定程度上增加了治疗效果。

3.2 SPION 应用于肝癌的跟踪治疗 通过 MRI 体外观测可以实时跟踪载 SPION 的药物体内动态,明确肿瘤靶向效果,并通过计算信号强度评估药物有效到达靶体的量。McDevitt 等<sup>[23]</sup>将阿霉素与 SPION 结合成纳米颗粒,应用到种植肝癌的大鼠体内,通过 7.0 T MRI 系统进行跟踪记录,结果表明,7.0 T MRI 系统可以较为准确地估测 DOX-SPION 在瘤体的吸收量。该实验为今后确定化疗药物在瘤内的最小有效剂量,减少正常组织毒性和肝毒性提供良好的方法。曹新山等<sup>[24]</sup>用 SPION 标记负载肝癌抗原的树突状细胞(dendritic cell, DC)疫苗,通过 MR 背景信号抑制弥散加权成像评价其对兔肝癌模型的治疗作用,结果示兔肝癌模型的肝实质信号明显减低,边界清楚,第 1 周与第 2 周时治疗组的肿瘤较对照组明显变小,可见磁标记负载肝癌抗原的 DC 疫苗具有明显的抑瘤作用,且 MR 跟踪成像技术可直接监测肝癌的治疗效果。

3.3 SPION 应用于肝癌的磁热疗 磁热疗即磁流体热疗,利用  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  或  $\text{r-Fe}_2\text{O}_3$  在外加交变磁场的作用下因磁损耗产生的热量对肿瘤进行均匀加热,实现细胞内靶向热疗。肿瘤细胞相比正常细胞耐热性差,人体正常细胞可以耐受 47℃ 左右的高温,而肿瘤细胞能够耐受的溫度一般不超过 42℃,通过施加交变磁场,

利用热转换效应,将电磁波能量转化为组织内的热能,可以使组织温度升高达 41℃ 以上,导致肿瘤细胞的死亡,从而达到针对肿瘤的靶向治疗<sup>[25]</sup>。目前磁热疗已被广泛用于各种恶性肿瘤的治疗,其中以肝癌的热疗应用最广。

研究<sup>[26]</sup>表明,水分散系的 SPION 在磁热疗的临床试验中成效显著。从物理方面来看,SPION 是非常合适的加热源,配合肝癌细胞靶向探针,其在肝癌治疗中的作用前景良好。孙宏亮等<sup>[27]</sup>将含有 20%  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ,直径约 50~150 nm 的纳米级磁性微粒与碘油混合,共同用于兔肝癌 VX2 模型的栓塞热疗,结果显示,栓塞剂在瘤灶内呈球形沉积,在外加交变磁场的作用下,瘤灶温度约在 15 min 后最高温度达 46℃,并可持续较长时间,且周围组织温度无明显变化。

总之,分子影像学是在活体内对疾病相关的靶标分子进行分子水平成像,通过靶向组件、转运体、信号组件共同构建分子探针,既能进行 MRI 成像诊断疾病又可同时结合抗癌药物进行靶向治疗。SPION 具有良好的生物相容性、可塑性和低毒性,将其应用于肝癌的靶向诊断与治疗有很大的优势:①将肿瘤生长和血管生成等复杂的细胞转换过程转变成直观的图像;②可在早期阶段发现肿瘤分子异常及病理改变,并跟踪观察肿瘤的发展;③可通过靶向作用将药物准确运送到肿瘤部位,并在活体内连续多次观察药物或基因治疗的效果;④利用磁流体热疗对肝癌细胞进行精确杀伤。

## [参考文献]

- [1] Mok H, Zhang H. Superparamagnetic iron oxide nanoparticle-based delivery systems for biotherapeutics. *Expert Opin Drug Deliv*, 2013, 10(1):73-87.
- [2] 张霖倩,吴秋芳,陈雪梅,等.超顺磁性纳米氧化铁的制备、表面修饰、及其在磁共振成像造影方面的应用. *材料导报*, 2011, 5(25):35-40.
- [3] Hayashi K, Nakamura M, Sakamoto W, et al. Superparamagnetic nanoparticle clusters for cancer theranostics combining magnetic resonance imaging and hyperthermia treatment. *Theranostics*, 2013, 3(6):366-376.
- [4] Liu A, Richards L, Bladen CL, et al. The biological response to nanometre-sized polymer particles. *Tipper Acta Biomater*, 2015, 23:38-51.
- [5] Varanda LC, Jafelicci M, Tartaj P, et al. Structural and magnetic transformation of monodispersed iron oxide particles in a reducing atmosphere. *J Appl Phys*, 2002, 92(4):2079-2085.

- [6] Gupta AK, Gupta M. Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications. *Biomaterials*, 2005, 26(18):3995-4021.
- [7] 李璇, 张宝林, 杨高, 等. 葡聚糖修饰的超顺磁性氧化铁纳米粒子的制备及表征. *人工晶体学报*, 2014, 43(10):2705-2709, 2716.
- [8] 余靓, 刘飞, Muhammad Zubair Yousaf, 等. 磁性纳米材料: 化学合成、功能化与生物医学应用. *生物化学与生物物理进展*, 2013, 40(10):903-917.
- [9] Wang YX, Xuan S, Port M, et al. Recent advances in superparamagnetic iron oxide nanoparticles for cellular imaging and targeted therapy research. *Curr Pharm Des*, 2013, 19(37):6575-6593.
- [10] 黄瑞岁, 李澄, 顾晗, 等. 大鼠肝硬化肝癌模型的建立及超顺磁性氧化铁纳米粒子增强前后磁共振成像表现. *临床肝胆病杂志*, 2013, 29(10):769-774.
- [11] Choi D, Kim JH, Lim M, et al. Hepatocyte-like cells from human mesenchymal stem cells engrafted in regenerating rat liver tracked with in vivo magnetic resonance imaging. *Tissue Eng Part Method*, 2008, 14(1):15-23.
- [12] Zhao J, Vykoukal J, Abdelsalam M, et al. Stem cell-mediated delivery of SPION-loaded gold nanoparticles for the theranosis of liver injury and hepatocellular carcinoma. *Nanotechnology*, 2014, 25(40):405101.
- [13] Leung KC, Wong CH, Zhu XM, et al. Ternary hybrid nanocomposites for gene delivery and magnetic resonance imaging of hepatocellular carcinoma cells. *Quant Imaging Med Surg*, 2013, 3(6):302-307.
- [14] 孙阳, 郑元义, 吴伟, 等. 载超顺磁性氧化铁高分子微球对兔肝癌 MR 成像效果的影响. *中国医学影像技术*, 2012, 28(8):1445-1448.
- [15] Zhang C, Jugold M, Woenne EC, et al. Specific targeting of tumor angiogenesis by RGD-conjugated ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles using a clinical 1.5-T magnetic resonance scanner. *Cancer Res*, 2007, 67(4):1555-1562.
- [16] 王中领, 郭亮, 李勇刚, 等. 叶酸靶向超顺磁性氧化铁-多巴胺-叶酸纳米复合物的制备及体外 MR 成像. *中国医学影像技术*, 2011, 27(2):251-255.
- [17] Li Y, Chen Z, Li F, et al. Preparation and in vitro studies of MRI-specific superparamagnetic iron oxide antiGPC3 probe for hepatocellular carcinoma. *Int J Nanomedicine*, 2012, 7(9):4593-4611.
- [18] 金光玉, 全松石, 龙彦军, 等. ASGP-R 介导的乳糖酸-壳聚糖-SPION 纳米颗粒的制备及体外 MR 成像. *中国医学计算机成像杂志*, 2013, 19(6):558-562.
- [19] 魏新华, 陈婧, 杨蕊梦, 等. 整合素靶向性超顺磁性纳米分子探针体外显像人肝癌细胞的实验研究. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2015, 9(5):783-787.
- [20] Wahajuddin, Arora S. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles: Magnetic nanoplatforms as drug carriers. *Int J Nanomedicine*, 2012, 7(7):3445-3471.
- [21] 郭跃华, 鲍世韵, 严文辉, 等. 卡铂碳包铁纳米笼壳聚糖纳米球靶向治疗大鼠移植性肝癌的初步研究. *肿瘤研究与临床*, 2014, 26(7):433-436.
- [22] 李坚, 张阳德, 赵劲风, 等. 表阿霉素聚氰基丙烯酸正丁酯磁性纳米粒靶向治疗裸鼠移植性肝癌. *中华实验外科杂志*, 2011, 28(7):1111-1114.
- [23] McDevitt JL, Mouli SK, Tyler PD, et al. MRI enables measurement of therapeutic nanoparticle uptake in rat N1-S1 liver tumors after nanoablation. *J Vasc Interv Radiol*, 2014, 25(8):1288-1294.
- [24] 曹新山, 姜兴岳, 毛锡金, 等. DWIBS 评价 SPION 标记树突状细胞治疗兔 VX<sub>2</sub> 肝癌的疗效. *医学影像学杂志*, 2012, 22(9):1550-1553.
- [25] 范少勇, 黄科棣, 唐清美, 等. 肿瘤治疗用 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/P(NIPAAm-co-Am) 磁性聚合物复合微球的磁热性能. *功能材料*, 2013, 44(z2):273-276.
- [26] Laurent S, Dutz S, Häfeli UO, et al. Magnetic fluid hyperthermia: Focus on superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *Adv Colloid Interface Sci*, 2011, 166(1-2):8-23.
- [27] 孙宏亮, 许林峰, 唐劲天, 等. 兔 VX<sub>2</sub> 肝癌模型纳米磁微粒栓塞热疗初步研究. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2014, 10(18):3328-3335.

## 祝贺《中国介入影像与治疗学》入编《中文核心期刊要目总览》

据《中文核心期刊要目总览》(2014 年版)编委会通知,《中国介入影像与治疗学》杂志入编《中文核心期刊要目总览》2014 年版(即第七版)特种医学核心期刊。

感谢编委会专家、作者及读者长期以来对杂志的关心、支持和厚爱。