

纳米技术在胃癌诊断和治疗中的应用

王国斌

Application of nanotechnology in the diagnosis and treatment of gastric cancer WANG Guo-bin. Department of General Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China
Corresponding author: WANG Guo-bin, Email: wanggb@public.wh.hb.cn

[Abstract] Gastric cancer is the leading cause of cancer mortality. The determination of early diagnosis and treatment of gastric cancer is an important issue for medical researchers. Although there are many methods to help clinicians detect gastric cancer, the early diagnosis rate is still unsatisfactory. As a newly-developed field, nanomedicine provides the potential for the diagnosis and treatment of gastric cancer. Nanomaterials have functional and structural properties that are not available from either discrete or bulk materials. Nanoparticles can be modified to target cancer cells, and when carrying fluorescent agents, they can delineate the focus clearly. Nanoparticles can also kill tumor cells without injuring normal cells when they serve as the drug loader. Fluorescent nanoparticles can also guide surgeons to resect lesions completely and clear the metastatic lymph nodes completely.

[Key words] Gastric neoplasms; Nanotechnology; Diagnosis; Treatment

[关键词] 胃肿瘤; 纳米技术; 诊断; 治疗

纳米技术研究结构尺寸为 0.1 ~ 100 nm 范围内的材料的组成、性质和特殊功能。在这个范围的微粒具有高反应性、高表面积、高扩散性、奇特磁性和强荧光效应等,并且其光学、电学和磁性等特性均可调控^[1-2]。直径 < 50 nm 的微粒很容易进入大部分细胞内, < 20 nm 的微粒能穿过血管壁进入组织间隙。磁性纳米微粒与肿瘤特异的抗体结合可构成肿瘤特异性对比剂。包裹药物的纳米球体与抗体结合可以靶向治疗肿瘤细胞。本文主要从纳米生物制剂在胃癌诊断和治疗中的应用,介绍纳米技术在医学研究中的进展。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2010.04.002

基金项目: 国家高技术研究发展计划(863)(2007AA022001); 湖北省研究与开发计划项目(2008BCC006); 湖北省医学临床研究中心项目(JX4D07、JX4D08)

作者单位: 430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院普通外科

通信作者: 王国斌, Email: wanggb@public.wh.hb.cn

1 纳米在胃癌诊断中的应用

1.1 金纳米颗粒与胃癌诊断

金纳米颗粒(AuNPs)直径为 1 ~ 120 nm, > 3 nm 的 AuNPs 等离子可见光波段吸收可被观测到。AuNPs 有多种大小和形状,可通过硫氢基、二硫基、联硫氨基甲酸酯和胺基结合多种生物分子。特别是 AuNPs 结合硫醇聚乙二醇后有免疫屏蔽功能,可逃避免疫系统的监视,作为抗癌药物的良好载体^[3]。球状纳米在电磁射线的诱导下表面自由电子可发生相干震荡,即表面等离子体共振(surface plasmon resonance, SPR)。它可导致 AuNPs 表面电磁场增强,改变其自身的光学特性,如光散射波谱的改变。SPR 受纳米颗粒的大小、形状和电离状态影响,因此, AuNPs 的光学性质依赖于纳米颗粒大小、形态和表面电离状态^[1,4-5]。这种特性可用于生物标记、生物探测和医学诊断等。AuNPs 散射光很强,较其他染料更能穿过深层组织,这使得其成为重要的胃癌成像探针分子。将带有胃癌特异抗体的 AuNPs 与胃癌细胞结合,可大大提高胃癌影像学的诊断。

光声成像技术是结合超声和光学成像的一门新的非离子显像技术,在诊断方面的应用逐渐被认识。AuNPs (15 nm) 在受短脉冲激光激发时发生表面等离子体谐振同时产生超声发射,这种声波可被超声探测器检测。Agarwal 等^[6] 已用光声成像技术探测到前列腺癌细胞。Kim 等^[7] 的研究结果表明,在大鼠体内,通过光声成像技术利用金碳纳米管可探测前哨淋巴结淋巴内皮细胞和癌细胞转移情况。光学成像虽然安全系数很高,但其穿透能力弱。

1.2 量子点与胃癌诊断

量子点是纳米级的荧光半导体,其特殊的大小和结构决定其特征性化学和物理性质。依据其大小和组成不同,可发生各种波长的光波,包括可见光和红外光。目前广泛使用的有机荧光基团易被细胞自发荧光干扰、荧光强度弱、易发生光漂白和发射光谱广。这些大大限制了有机荧光基团的应用。而量子点是以镉的硫化物和硒化物半导体晶体为基础

的非有机荧光基团,较有机荧光基团荧光强度更大、更稳定和光谱更窄(20~30 nm)。量子点的激发光谱很广,通过改变其大小或组分便可改变激发波长,当量子点发射波长在 650~950 nm 近红外区时穿透很强而受背景荧光干扰最小^[8]。由于肿瘤组织内血管不完整性和淋巴管缺乏,这将引起渗透滞留效应。量子点从血管渗入肿瘤组织内,由于引流淋巴管缺乏导致量子点在肿瘤组织内富集,产生量子点的被动靶向富集作用^[9]。同时,量子点结合肿瘤特异性抗体时便可主动富集于肿瘤组织内,可大大提高量子点的靶向富集效率。因此,量子点已被广泛应用于细胞和活体成像,特别是应用于肿瘤的诊断。Akerman 等^[10]的研究结果表明,结合靶向肺、血管和淋巴管的肽段的不同量子点分别聚集于肺、血管和淋巴管。Yu 等^[11]的研究结果表明,利用结合带有 AFP 的量子点能探测到体内肝癌细胞的分布。

2 纳米技术在胃癌治疗中的应用

胃癌的药物治疗遇到的问题有药物靶向性和副作用。怎样把药物靶向地输送到病灶一直是肿瘤治疗的重点研究内容。纳米可能给胃癌靶向治疗带来新的曙光。

纳米颗粒特定的大小决定其具有其他微粒不具有的特性,包括其在生物体内的分布、代谢和毒理特性。纳米颗粒可透过肿瘤血管内皮细胞外渗入,并且这些纳米级的颗粒可被多种细胞高效摄取^[12]。有研究表明,直径为 100 nm 颗粒的细胞摄取率是 1 μm 颗粒的 2.5 倍,是 10 μm 颗粒的 6 倍,并且纳米颗粒作为药物载体不会在毛细血管处形成栓塞^[13]。因此,纳米颗粒将来可成为治疗胃癌的重要药物载体。药物的有效释放也是合成药物载体必须考虑的问题,越小的微粒具有更大的面积体积比,可见纳米载体中的药物分子更接近载体表面,更易从载体中释放出来^[14]。另外,利用生物可降解材料制作的纳米载体,其在被降解的过程中可持续缓慢释放出药物,从而维持癌组织处的有效药物浓度^[15]。机体的单核巨噬细胞系统对外来颗粒具有吞噬清除作用,普通药物载体进入机体以后很快被降解,而聚乙二醇或聚氧乙烯包被的纳米载体可抵抗补体的调理作用和巨噬细胞的吞噬作用。

2.1 嵌段共聚体胶束与胃癌治疗

嵌段共聚体胶束是两性聚合物的超分子球状组

装,其内表面为疏水性,外表面为亲水性,可作为难溶性药物的良好载体。喜树碱是一种很有效的抗肿瘤药物,但是喜树碱是一种难溶性药物,在体内不稳定,并且对正常细胞有毒性,临床应用受到很大限制。用嵌段共聚胶体束包裹喜树碱,不仅提高其在体内的运输效率,还通过被动靶向作用增加其在肿瘤微环境中的浓度。

2.2 空间稳定性胶束与胃癌治疗

利用空间稳定性胶束包裹喜树碱,其通过渗透滞留效应富集于胃癌组织后在局部释放出药物,这样不仅能使一些难溶的药物到达癌组织,在局部形成有效药物浓度,还能减少对正常细胞的毒副作用^[16]。同样,直径为 400 nm 的细胞也可容装各种不同电荷、疏水性和溶解度的抗癌药物^[17]。树状聚合物是一种含有多个树枝状突出的线性聚合物,抗癌药物通过可降解的结构与之结合,在到达癌组织后降解释放出药物,这样不仅大大增加其循环时间,还减少抗癌药物的系统毒性。Lee 等^[18]的研究结果表明,阿霉素与树状聚合物结合后毒性较游离的树状聚合物降低 90%,肿瘤细胞摄取率提高 9 倍。纳米管可同时结合多个相同或不同的药物分子,同时非共价键结合肿瘤特异性单克隆抗体。由于是非共价键结合,从而避免药物直接与抗体结合导致抗体活性减弱。纳米管载体不仅能主动靶向于肿瘤细胞,还能一次搭载多种抗癌药物杀伤肿瘤细胞^[19]。

2.3 量子点与胃癌外科治疗

外科手术是目前治疗胃癌最有效和最广泛的方法,然而手术有时并不能完全切除病灶,特别是中晚期和有淋巴结及远处微小转移。不能完全切除肿瘤一直是胃癌手术的一大障碍。纳米技术在这方面可提供一些解决途径。

量子点的荧光亮度强,发射光光谱宽和半衰期长,可通过渗透滞留效应和主动靶向富集作用使肿瘤显像,通过仪器或肉眼便可见。因此,量子点不仅可用于术前诊断,还可用于术中明确肿瘤的范围和转移情况,从而为肿瘤完全切除提供重要参考。前哨淋巴结转移情况对肿瘤的治疗和预后有重要指导意义。静脉注射量子点能清晰显示出前哨淋巴结位置,使外科医生准确切除前哨淋巴结,同时病理科医生根据荧光可准确切除淋巴结组织^[20-22]。另外,量子点还可区分正常组织和肿瘤,帮助外科医生最大限度减少正常组织的切除,降低手术死亡率。很多

纳米颗粒可被巨噬细胞吞噬,研究者根据这一特性,给神经胶质瘤患者注射量子点,然后通过蓝光或紫外光激发量子点,量子点发射出的深红色荧光可被光学显微镜和荧光显微镜探测到,从而清晰地显示出神经胶质瘤病灶轮廓^[23]。在左半结肠切除手术时,通过静脉注射近红外荧光基团可清晰显像出输尿管的解剖结构,从而避免术中引起输尿管损伤^[24]。

纳米技术具有其独特的性质,与医学结合组成的纳米医学,不仅在胃癌的早期诊断和靶向治疗方面,也在肿瘤定位和引导手术治疗方面为我们提供了重要而全新的手段。

参考文献

- [1] Jin R, Cao Y, Mirkin CA, et al. Photoinduced conversion of silver nanospheres to nanoprisms. *Science*, 2001, 294 (5548): 1901 - 1903.
- [2] Chan WC, Maxwell DJ, Gao X, et al. Luminescent quantum dots for multiplexed biological detection and imaging. *Curr Opin Biotechnol*, 2002, 13 (1): 40 - 46.
- [3] Paciotti GF, Myer L, Weinreich D, et al. Colloidal gold: a novel nanoparticle vector for tumor directed drug delivery. *Drug Deliv*, 2004, 11 (3): 169 - 183.
- [4] Khlebtsov NG, Trachuk LA, Mel'nikov AG. The effect of the size, shape, and structure of metal nanoparticles on the dependence of their optical properties on the refractive index of a disperse medium. *Opt Spectrosc*, 2005, 98 (1): 77 - 83.
- [5] Murphy CJ, Jana NR. Controlling the aspect ratio of inorganic nanorods and nanowires. *Adv Mater*, 2002, 14 (1): 80 - 82.
- [6] Agarwal A, Huang SW, O'Donnell M, et al. Targeted gold nanorod contrast agent for prostate cancer detection by photoacoustic imaging. *J Appl Phys*, 2007, 102 (6): 064701 - 064704.
- [7] Kim JW, Galanzha EI, Shashkov EV, et al. Golden carbon nanotubes as multimodal photoacoustic and photothermal high-contrast molecular agents. *Nat Nanotechnol*, 2009, 4 (10): 688 - 694.
- [8] Kim SW, Zimmer JP, Ohnishi S, et al. Engineering InAs(x)P (1-x)/InP/ZnSe III-V alloyed core/shell quantum dots for the near-infrared. *J Am Chem Soc*, 2005, 127 (30): 10526 - 10532.
- [9] Peymani P, Afifi S, Shahbazi MA, et al. Quantum Dots: Novel Fluorescent Probes for Early Cancer Diagnosis. 8th Annual Research Congress of Iranian Medical Sciences Students & the 1st International Student Congress on Medical Research in Iran, Shiraz, Iran, Oral Presentation 2007, May.
- [10] Akerman ME, Chan WC, Laakkonen P, et al. Nanocrystal targeting in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99 (20): 12617 - 12621.
- [11] Yu X, Chen L, Li K, et al. Immunofluorescence detection with quantum dot bioconjugates for hepatoma in vivo. *J Biomed Opt*, 2007, 12 (1): 014008.
- [12] Davda J, Labhasetwar V. Characterization of nanoparticle uptake by endothelial cells. *Int J Pharm*, 2002, 233 (1/2): 51 - 59.
- [13] Desai MP, Labhasetwar V, Walter E, et al. The mechanism of uptake of biodegradable microparticles in Caco-2 cells is size dependent. *Pharm Res*, 1997, 14 (11): 1568 - 1573.
- [14] Redhead HM, Davis SS, Illum L, et al. Drug delivery in poly (lactide-coglycolide) nanoparticles surface modified with poloxamer 407 and poloxamine 908: in vitro characterisation and in vivo evaluation. *J Control Release*, 2001, 70 (3): 353 - 363.
- [15] Panyam J, Labhasetwar V. Biodegradable nanoparticles for drug and gene delivery to cells and tissue. *Adv Drug Del Rev*, 2003, 55 (3): 329 - 347.
- [16] Koo OM, Rubinstein I, Onyukel H. Camptothecin in sterically stabilized phospholipid nano-micelles: a novel solvent pH change solubilization method. *J Nanosci Nanotechnol*, 2006, 6 (9/10): 2996 - 3000.
- [17] MacDiarmid JA, Mugridge NB, Weis JC, et al. Bacterially derived 400 nm particles for encapsulation and cancer cell targeting of chemotherapeutics. *Cancer Cell*, 2007, 11 (5): 431 - 445.
- [18] Lee CC, Gillies ER, Fox ME, et al. A single dose of doxorubicin-functionalized bow-tie dendrimer cures mice bearing C-26 colon carcinomas. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103 (45): 16649 - 16654.
- [19] Ashcroft JM, Tsybouski DA, Hartman KB, et al. Fullerene (C60) immunoconjugates; interaction of water-soluble C60 derivatives with the murine anti-gp240 melanoma antibody. *Chem Commun (Camb)*, 2006 (28): 3004 - 3006.
- [20] Ballou B, Ernst LA, Andreko S, et al. Sentinel lymph node imaging using quantum dots in mouse tumor models. *Bioconjug Chem*, 2007, 18 (2): 389 - 396.
- [21] Parungo CP, Colson YL, Kim SW, et al. Sentinel lymph node mapping of the pleural space. *Chest*, 2005, 127 (5): 1799 - 1804.
- [22] Soltesz EG, Kim S, Kim SW, et al. Sentinel lymph node mapping of the gastrointestinal tract by using invisible light. *Ann Surg Oncol*, 2006, 13 (3): 386 - 396.
- [23] Jackson H, Muhammad O, Daneshvar H, et al. Quantum dots are phagocytized by macrophages and colocalize with experimental gliomas. *Neurosurgery*, 2007, 60 (3): 524 - 529.
- [24] Ohnishi S, Lomnes SJ, Laurence RG, et al. Organic alternatives to quantum dots for intraoperative near-infrared fluorescent sentinel lymph node mapping. *Mol Imaging*, 2005, 4 (3): 172 - 181.

(收稿日期: 2010-07-01)

(本文编辑: 毛蜀)