

特约专栏

## 纳米诊疗制剂的设计与发展方向

柯亨特<sup>1</sup>, 梁晓龙<sup>2</sup>, 戴志飞<sup>1,2</sup>

(1. 哈尔滨工业大学纳米医药与生物传感器实验室, 黑龙江 哈尔滨 150080)

(2. 北京大学工学院生物医学工程系, 北京 100871)

**摘要:** 癌症是一种具有高度异质性和极强适应性的疾病, 需要根据病人的特点和疾病的进展选择不同类型的诊断和治疗方案。诊疗时联用纳米制剂能为患者提供各种个性化的诊断治疗方案, 从而改善治疗效果。因此, 研发新型多功能纳米诊疗制剂具有重要的意义。介绍了当前常用的诊断制剂和适用的治疗方法, 诊断制剂包括 X 射线计算机断层扫描造影剂、超声造影剂、磁共振造影剂以及正电子发射断层扫描造影剂等, 治疗方法包括化疗、放疗、光动力治疗、光热治疗以及基因治疗等。综述了近年来文献报道的各种典型的纳米诊疗制剂, 并提出了诊疗制剂研究中存在的问题和今后可能的发展方向。

**关键词:** 诊疗制剂; 诊断; 治疗; 纳米粒子

中图分类号: R318.08 文献标识码: A 文章编号: 1674-3962(2012)06-0012-07

## Design and Challenge of Nanotheranostic Agent

KE Hengte<sup>1</sup>, LIANG Xiaolong<sup>2</sup>, DAI Zhifei<sup>1,2</sup>

(1. Nanomedicine and Biosensor Laboratory, Harbin Institute of Technology, Harbin 150080, China)

(2. Department of Biomedical Engineering, Peking University, Beijing 100871, China)

**Abstract:** Cancer is a highly heterogeneous and adaptable disease, therefore, diverse types of treatment options need to be chosen depending on patient characteristics and disease progression. Theranostic nanoparticles provide patients with various treatment options that are suitable for individuals, and thereby result in improved prognosis. So it is important to develop novel multifunctional nano-theranostic agents. Commonly used diagnostic agents and treatment methods were introduced, such as diagnostic agents including X-ray computed tomography contrast agents, ultrasound contrast agents, MRI contrast agents and positron emission tomography imaging agents. Treatment methods include chemotherapy, radiotherapy, photodynamic therapy, photothermal therapy and gene therapy. A variety of typical nano-theranostic agents reported in recent years were reviewed, and the problems existed in the studies of theranostics and the possibly future development direction were also proposed.

**Key words:** theranostic agent; diagnosis; therapy; nanoparticles

### 1 前言

在传统临床应用中, 疾病的诊断和治疗是 2 个相对独立的过程, 诊断用药和治疗用药也是 2 种独立的药物。在这种情况下, 患者往往需要接受先诊断再治疗 2 次医疗过程, 而且中间往往间隔时间较长, 常常贻误了疾病治疗的最佳时期。另外, 诊断用药物和治疗用药物往往都对患者有一定的副作用, 分为 2 次用药会增大患者不必要的痛苦和风险。于是, 在最近几年, 一种全新的疾病处理方式——治疗诊断学(Theranostics)作为一种新的理念, 逐渐发展起来。治疗诊断学将诊断和治疗 2

个过程合二为一, 在得到诊断结果的同时, 立即基于诊断结果进行对症治疗, 用于治疗诊断学的试剂被称为治疗诊断制剂(简称诊疗制剂, Theranostic Agent)<sup>[1]</sup>。诊疗制剂非常适用于癌症的诊断和治疗, 因为肿瘤组织的不均一性和癌细胞的自适应耐药性一直是癌症治疗中一个棘手的问题, 治疗诊断学的出现使这一复杂问题的解决重现曙光。使用治疗诊断试剂, 可以显现肿瘤内部不同变性的亚型, 然后基于不同诊断结果进行靶向治疗<sup>[2]</sup>。

在最近的研究中, 纳米材料由于其独特而优越的特性, 如较小的尺寸、良好的生物相容性、可控的结构成分, 表面易被生物亲和分子修饰等等, 被越来越多地应用于生物医药制剂的开发和研制中。用于诊疗制剂研究中的纳米材料即被称为纳米诊疗制剂(Nanotheranostic Agent)<sup>[3]</sup>。应用纳米技术可以构建多种应用于不同诊断治疗组合的纳米制剂, 本文介绍了不同诊断制剂和治疗

收稿日期: 2012-04-01

基金项目: 国家自然科学基金资助项目

作者简介: 柯亨特, 男, 1985 年生, 博士

通讯作者: 戴志飞, 男, 1968 年生, 教授, 博士生导师

制剂的特点, 同时综述了近年来在纳米诊疗制剂研究方面的最新研究进展, 并对未来纳米诊疗制剂的发展方向进行了展望。

## 2 不同诊断制剂和治疗制剂简介

### 2.1 诊断制剂

现代临床诊断主要依赖医学成像 (Medical Imaging), 就是以医学研究和临床诊断为目的, 对人体或人体某部分以无创方式取得内部组织影像的技术与处理过程<sup>[4]</sup>。现代医学成像技术主要包括 X 射线计算机断层扫描 (X-ray Computerized Tomography, CT)、超声成像 (Ultrasound Imaging 或 Ultrasonography, US)、磁共振成像 (Magnetic Resonance Imaging, MRI) 以及正电子发射断层扫描 (Positron Emission Tomography, PET) 等等。在临床应用中, 为了提高医学成像的分辨率和灵敏度, 提高图像的对比度和可读性, 往往需要在人体内注射一种对比增强介质, 称为造影剂 (或对比剂, Contrast Agent)<sup>[5]</sup>, 也就是所谓的诊断辅助制剂。诊断制剂对应不同的成像方式可以分为 CT 造影成像剂 (CT Contrast Agent), 超声造影剂 (Ultrasound Contrast Agent, UCA), 磁共振造影剂 (MRI Contrast Agent) 和 PET 造影剂 (PET Contrast Agent) 等等。

#### 2.1.1 CT 造影成像剂

CT 造影成像剂, 即 X 射线造影剂, 是最早发现并应用的造影剂, 例如可以追溯到 1895 年伦琴发现 X 射线时, 伦琴妻子手指上的金戒指。具有较高原子序数的元素如溴、碘、钡、铋、铅等, 对 X 射线有很强的衰减作用, 因此可用作 X 射线成像的对比增强剂。其中, 碘元素因其具有较高的 X 射线衰减系数和较好的化学惰性最终脱颖而出, 成为应用最广泛的 X 射线造影剂。碘海醇 (Iohexol, 三碘三酰胺六醇苯) 是现在临床 CT 造影诊断中常用的造影剂<sup>[6]</sup>。2006 年, Hainfeld 首次报道了一种全新的 CT 造影成像剂——金纳米粒子<sup>[7]</sup>。由于金的原子序数 (79) 要高于碘 (53), 所以它具有更高的 X 射线衰减系数。Hainfeld 在荷瘤小鼠体内的 CT 造影实验证实, 静脉注射金纳米粒子之后血管具有较好的对比增强效果。

CT 造影成像剂对组织密度的分辨能力较高, 可观察到实质性脏器内部的病变, 对颅内肿瘤诊断的准确性较高。但 CT 造影成像剂也有自身缺点, 最主要的一个问题就是 X 射线对人体的电离辐射伤害, 此外 CT 对密度相差不大的软组织的分辨能力较弱, 很难得到像血管、肿块等软组织的清晰图像。

#### 2.1.2 超声造影剂

超声成像通过分析超声波在正常组织和病理组织之间

的界面发生的反射和散射信号, 显示为波形、曲线或图像等, 结合生理解剖知识, 就可对疾病进行诊断<sup>[8]</sup>。超声造影剂通过改变组织的声学特性使所在部位的超声散射回声信号显著增强, 表现为声像图上图像灰度增强, 从而获得更多的诊断信息, 提高病变的检出率<sup>[9-10]</sup>。常用的超声造影剂有磷脂类物质包裹的全氟化碳气体微泡, 非离子表面活性剂类物质包裹的全氟化碳气体微泡, 可降解性高分子微囊, 液态氟碳纳米粒子等。

超声成像在人体微小血管和组织血流灌注检测与成像方面具有优势, UCA 的应用使超声血流成像更真实, 而且实时成像、操作简便、无电离辐射, 同时价格相对低廉, 适用面很广<sup>[11-13]</sup>。但是由于超声波会受到气体和骨骼的阻碍, 因此超声成像不适合于含气体较多的脏器如肺、消化道以及骨骼的检查。另外超声成像诊断的准确性需要医师具有丰富的操作经验、检查技巧以及生理解剖知识等。

#### 2.1.3 磁共振造影剂

磁共振造影剂的基本原理就是通过改变磁共振弛豫时间来间接改变组织的 MRI 信号, 以实现对比增强的效果。按造影剂作用机制, 可将 MRI 造影剂划分为顺磁性和超顺磁性 2 种。顺磁性造影剂一般由顺磁性金属离子和配体组成, 又称为  $T_1$  型造影剂, 它通过缩短质子的  $T_1$  弛豫时间, 而使含造影剂部分在  $T_1$  加权图像上的信号增高。常用的顺磁性金属离子主要有  $Gd^{3+}$ ,  $Dy^{3+}$ ,  $Mn^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$  等<sup>[14-15]</sup>。超顺磁性造影剂一般由纳米氧化铁晶体核与稳定包裹材料构成, 氧化铁晶体核成分为  $Fe_3O_4$ ,  $\gamma-Fe_2O_3$  和  $FeOOH$ 。超顺磁性物质主要使  $T_2$  弛豫时间缩短, 从而使得含造影剂部位在  $T_2$  加权图像上信号降低, 是一种阴性 MRI 造影剂<sup>[16-17]</sup>。

应用磁共振造影剂进行诊断无电离辐射, 对软组织具有较好的分辨力, 并且可以对人体组织做出形态与功能两方面的诊断评价。然而, MRI 成像不够快, 无法对器官和组织的变化进行动态采集, 不能观察器官和组织的动态图像, 而且体内有心脏起搏器或其他有金属物体的患者由于交变磁场可快速加热金属而无法进行 MRI 检查。

#### 2.1.4 PET 造影剂

PET 造影剂就是正电子发射同位素示踪剂, 临床普遍使用的就是 18 氟代脱氧葡萄糖 (Fludeoxyglucose,  $^{18}F$ -FDG), 它是 2-脱氧葡萄糖的氟代衍生物。 $^{18}F$ -FDG 作为一种葡萄糖类似物, 可以被葡萄糖利用率较高的细胞大量摄取, 通过 PET 成像显示出来, 这样  $^{18}F$ -FDG 在体内的分布情况就很好地反映了体内细胞对葡萄糖摄取和磷酸化的情况, 实现所谓“功能性成像”<sup>[18]</sup>。

PET 成像具有“选择性造影能力”及“动态功能测定能力”。但 PET 系统价格昂贵, 所以应用并不广泛。此外, 由于注射的同位素示踪剂所带来的放射性辐射仍然是一个不安全因素。

## 2.2 治疗制剂

当前, 常见的治疗方法包括化疗 (Chemotherapy)、放疗 (Radiotherapy)、光动力治疗 (Photodynamic Therapy, PDT)、光热治疗 (Photothermal Therapy, PTT) 以及基因治疗 (Gene Therapy) 等, 这些方法即可单独用于癌症的治疗, 也可以多种治疗方式联合作用, 达到优势互补。

### 2.2.1 化疗

化疗是使用药物消灭癌细胞的癌症治疗方法<sup>[19]</sup>, 通常情况下, 人体的细胞生长和死亡都处于可控的状态。癌细胞的生长则无法控制。化疗是一种药物治疗方法, 常见的化疗药物如紫杉醇、阿霉素等, 它们可以杀死肿瘤细胞或停止它们的繁殖。然而它也会产生毒副作用损害健康的细胞。在化疗期间, 副作用的类型取决于所接受的化疗的类型和剂量。副作用的类型多种多样, 各不相同, 但常见的有恶心、呕吐、疲倦、疼痛和脱发等。通常, 只有化疗结束后健康的细胞才能恢复, 此时大多数的副作用会逐渐消失。

过去 20 年, 纳米技术的出现对临床治疗产生了重大影响<sup>[19]</sup>。生物相容性的纳米药物载体, 如脂质体和高分子纳米粒子的进展已使无数的药物更有效和更安全地递送到病变组织。纳米载体药物输送具有较强优势, 特别是在体内, 包括循环半衰期延长, 药代动力学得到改善和副作用减少<sup>[20-22]</sup>。在癌症治疗中, 纳米粒子可以进一步依靠增强的通透性效应更好地使所装载的药物聚集于肿瘤部位<sup>[23]</sup>。目前, 市场上出现了几个基于纳米粒子的化疗药物, 同时还有许多正处于临床或临床前不同研发阶段的药物<sup>[24]</sup>。著名的例子包括纳米脂质体阿霉素制剂<sup>[25]</sup>和纳米紫杉醇结合蛋白颗粒<sup>[26]</sup>。

### 2.2.2 放疗

放疗方法在癌症治疗中的应用非常广泛, 约占 50%。对于某些癌症, 放疗的生存率很高 (例如, 早期喉癌、肺癌等), 而对许多其他癌症则不然 (例如晚期的肺癌), 因此, 放疗的改进将会使大量的患者从中受益。

在过去二三十年中, 放射药物递送的准确性已得到了很大改进, 使放疗药物能更准确地在肿瘤部位聚集, 而在周围正常组织的富集大大减少<sup>[27]</sup>。这些技术在没有准确靶向的情况下, 在肿瘤部位难以达到治疗剂量水平。随着技术的改进, 尽管放疗已经成为一种肿瘤治疗的有效方式, 但是很多患者仍然出现放疗后疾病的局部

复发。临床因素能给出一些解释, 例如对大肿瘤或者晚期肿瘤, 在相同放射剂量下治疗, 对肿瘤组织的控制力也相应下降。在放疗进行过程中对肿瘤大小和移动情况缺乏准确信息, 也会导致治疗的失败。此外, 还有很多失败无法解释, 例如大小、发展情况、等级以及治疗剂量明显相似的肿瘤, 有些会复发, 有些则不会。

### 2.2.3 光动力治疗

光动力疗法是一种临床上获得批准, 可以选择性杀伤恶性肿瘤细胞的微创治疗方法。该方法的过程涉及光敏化剂的给药以及随后用适当波长的光对其进行照射。在有氧气存在的情况下产生活性氧物质, 虽然引发肿瘤细胞直接死亡, 但是也损害微血管, 诱导局部炎症反应等<sup>[28-29]</sup>。PDT 具有特异性和选择性, 一方面光敏剂能特异性地在病变组织富集, 另一方面光照的部位可直接定位到病变组织, 从而可以选择性地治疗病变区域。正因如此, PDT 正成为各种肿瘤治疗研究的热点。临床研究结果证明, PDT 可以用于肿瘤的治疗, 特别是在早期阶段的肿瘤。它可以延长不能进行手术的癌症患者的生存期, 能显著提高其生活质量。在过去的 30 年中, PDT 能有效地治疗早期肺癌、食管癌、膀胱癌、头部和颈部癌症等<sup>[30]</sup>。相比传统癌症疗法, PDT 具有多方面的优势, 如对正常组织产生的毒性小, 其产生的系统性影响可以忽略不计, 大大降低了长期的发病率, 不存在内在的或后天的耐药机制, 并且能较好地保留器官的形态和功能等。这些优点使该治疗方法在多种治疗方法中是一个不错的选择。随着技术的进一步改进, PDT 有可能成为治疗癌症的主流方法。

### 2.2.4 光热治疗

光热治疗是应用可见光或近红外光照射病变组织进而引发热损伤的治疗方法。与光动力疗法通过激发光敏剂产生活性氧物质不同, 光热治疗是通过光吸收剂将激光能量转化为热量。光热治疗能引发一系列生物学变化, 如蛋白结构变化和组织碳化等。在光热治疗中, 温度可升至 45 ~ 300 °C, 通过使用近红外光使其治疗效果也能达到足够深度。与光动力治疗相似, 光热治疗具有特异性, 只有在被光照射到的病变组织才有治疗效果, 而对周围正常组织的损伤非常小。这种空间特异性和非侵入性治疗方式使光热治疗相比其它手术或者侵入性治疗方法, 更成为一种广受欢迎的治疗方式。光热疗法的优点包括: 直接针对病灶, 重复性好, 微创和非侵入性, 但局部疾病的复发往往限制了其临床应用<sup>[31]</sup>。有研究人员认为, 这通常是由于对热剂量的认识和控制不足, 即必须保证合适的温度和光照时间, 以确保杀死所有的肿瘤细胞<sup>[32]</sup>。解决这一问题的方法之一是采用各

种组合方法, 包括纳米粒子。在光热治疗中, 目前常用的激光能量吸收剂主要是具有等离子体共振的金属纳米粒子。特别是金纳米球壳在近红外区具有很强的吸收, 可以显著增加光热治疗的效果<sup>[33]</sup>。此外, 如金纳米棒、金纳米笼、碳纳米管等几种新型纳米材料也正用于肿瘤细胞的体内外实验, 以实现肿瘤的光热治疗<sup>[34-36]</sup>。

### 2.2.5 基因治疗

基因治疗是将遗传物质转移到人体细胞中并且使其发生、表达, 以达到治疗的目的<sup>[37]</sup>。癌症基因治疗的目的是应用 DNA 序列编码的信息来预防或治疗恶性疾病。基因治疗在治疗各种由于基因缺陷引发的人类疾病中已显示了其作用效果, 如囊性纤维变性、斑变性、帕金森氏病等<sup>[38-40]</sup>。有效基因治疗的发展依赖于将治疗基因转移进细胞, 以取代与人类疾病有关的缺陷的基因或使其沉默。常用的病毒载体, 如腺病毒和复古病毒, 由于其基因传递效率高, 在基因治疗中已广泛使用。然而, 也有几个反复出现的问题, 使人们不得不重新考虑病毒载体在人体临床试验中的应用, 如免疫问题、插入突变、对携带治疗基因大小的限制等。

最近, 在基因治疗中非病毒颗粒日益受到重视, 因为它们可以克服病毒载体存在的毒性问题<sup>[41]</sup>。常见的非病毒载体使遗传物质能通过细胞屏障。然而, 基因载体的发展仍然面临巨大的挑战, 它需要满足: ①装载遗传物质; ②不引起免疫反应的情况下通过细胞障碍; ③将基因释放到细胞核中; ④在不破坏遗传材料的前提下可监控整个过程。其它如治疗性 DNA 在细胞分裂过程中的短暂活性以及许多基因突变引发的混乱等因素影响基因疗法的有效性。除了这些问题, 如果不对基因运输过程进行无创可视化的精确观察, 对其疗效的研究将非常困难。因此, 迫切需要开发敏感和无创的方法, 以克服基因治疗的挑战, 如利用纳米三维材料携带基因跨越细胞膜屏障, 并利用独特的光学或磁性分子成像进行监测。

## 3 纳米诊疗制剂研究进展

通过纳米技术将诊断制剂和治疗制剂整合为一体, 得到纳米诊疗制剂。首先, 使用纳米诊疗制剂, 通过诊断成像技术确定疾病尤其是肿瘤的位置和形态, 之后在诊断结果的基础上进行对症治疗, 这样将诊断和治疗2个过程合二为一, 毕其功于一役, 提高了诊疗效率。

最近, 来自韩国的研究小组将具有磁共振造影成像的超顺磁氧化铁纳米粒子(或者具有荧光成像功能的量子点纳米颗粒)和抗癌化疗药物阿霉素同时包裹进入高分子纳米粒子中, 并同时在粒子表面偶联生物亲和分子叶酸, 得到了一种靶向纳米诊疗制剂(图1)<sup>[42]</sup>。它首

先通过表面携带的叶酸将纳米粒子靶向引导到肿瘤部位, 然后通过造影增强的磁共振成像(或者荧光成像)确定肿瘤大小和位置, 再得到较为准确的全面的诊断信息, 之后在靶部位缓慢释放阿霉素进行化疗, 实现了诊断治疗的一体化。

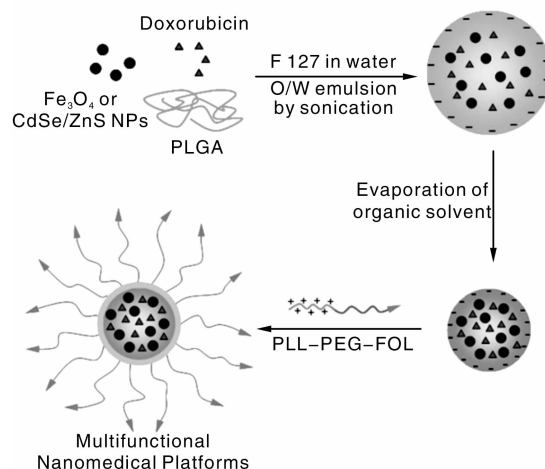


图1 叶酸靶向纳米诊疗制剂的制备过程

Fig. 1 Synthetic procedure of the folate-targeted nanotheranostic agent

来自意大利的 Franchini 及其研究小组在最近的研究中制备了基于超顺磁性  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$  纳米粒子的多功能纳米诊疗制剂<sup>[43]</sup>。他们首先通过表面修饰, 在  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$  纳米粒子表面形成一层疏水性分子得到复合物  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$ -1, 之后再通过乳化法使用多聚高分子 PLGA 和牛血清白蛋白 BSA 得到生物相容性较好的水溶性复合纳米粒子 BSA  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$ -1(图2)<sup>[43]</sup>。在体外和体内  $T_2$  加权磁共振成像中, 复合纳米粒子 BSA  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$ -1 表现出很好的对比增强效果, 同时在荷瘤小鼠模型上, 通过高频交变磁场可以快速加热复合纳米粒子, 实现肿瘤的定点和局部热疗。这说明, 单一组分的功能纳米粒子( $\text{CoFe}_2\text{O}_4$ )也可以通过适当的修饰同时实现诊断和治疗功能。

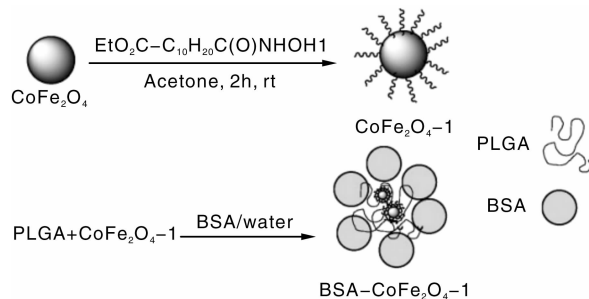


图2 基于  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$  纳米粒子的纳米诊疗制剂的制备过程

Fig. 2 Fabrication of  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$  nanoparticles based nanotheranostic agent

来自中国台湾的研究小组以常用的介孔二氧化硅纳米粒子为载体,成功地得到了同时具有 3 种功能的纳米诊疗制剂<sup>[44]</sup>。作者将具有荧光成像功能的近红外染料 ATTO647N 装载到介孔二氧化硅内部,再将具有光动力治疗效果的 Pd 卟啉也装载到二氧化硅上,再通过共价

修饰,将粒子表面连接上 RGD 多肽(图 3)<sup>[44]</sup>。这样,这种多功能纳米诊疗制剂可以通过表面的 RGD 序列精确定位于肿瘤组织,同时其中携带的荧光染料可以指示出肿瘤位置,再通过激光定点辐照 Pd 卟啉来实现局部光动力治疗。

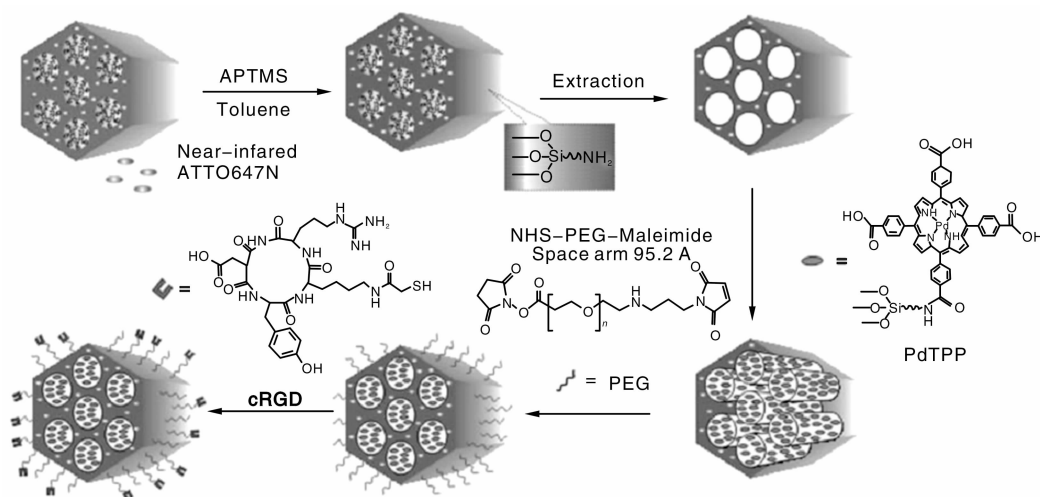


图 3 三功能介孔二氧化硅纳米粒子的制备过程

Fig. 3 Preparation of tri-functionalized mesoporous silica nanoparticles

本实验室在国内较早开展了多功能纳米诊疗制剂的研究,取得了一定的进展。通过纳米技术在一种高分子超声造影微胶囊的表面构建了一层纳米尺度的金纳米壳层(图 4)<sup>[45]</sup>。超声诊断是一种安全、便捷、价格低廉且实时成像的常用诊断技术。通过加入超声造影剂可以大大增强成像的灵敏度和分辨率,从而得到更加准确的诊断信息。表面修饰的金纳米壳在近红外光区域具有强的吸收,由于近红外光可以很容易穿透人体组织进入更深的区域,所以金纳米壳可以被近红外区的激光很快加热而杀死肿瘤组织,进行所谓的光热治疗。与此同时,外层金纳米壳并没有影响到内部造影剂的超声成像增强效果,这样,金纳米壳微胶囊就可作为一种诊疗制剂,进入体内后首先通过超声造影诊断定位肿瘤部位,再通过实时超声造影成像引导下的光热治疗以杀死肿瘤组织,然后治疗之后也可以通过超声成像来评价治疗效果,以决定下一步的治疗方案。这种新型复合试剂将诊断和治疗 2 个过程融为一体,对于病变部位诊断之后就可立即在诊断结果的基础上进行定点治疗,这样就避免了对正常组织的损伤,同时提高了疾病诊断治疗的效率,具有很高的临床应用潜力<sup>[46]</sup>。

光动力疗法利用光敏剂在光照射下产生的单线态氧来杀伤肿瘤细胞,具有创伤小、毒性低、选择性高、适用性好等众多优点。但是,由于缺乏理想的光敏剂,制约

了光动力疗法在临床上更广泛的应用。目前常用的光敏剂大多数呈疏水性,在生理条件下容易聚集,导致荧光淬灭和光动力疗效大幅下降。用脂质体包埋光敏剂可以改善其水溶性,提高生物相容性。但是,由于脂质体的稳定性差,载药量低(通常低于 10%),容易泄漏,从而使疗效降低,并导致较严重的光毒副作用。

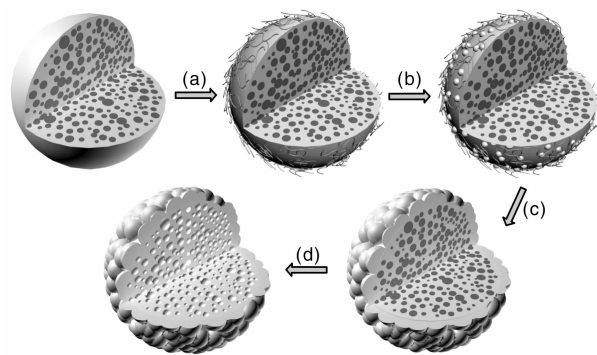


图 4 金纳米壳微胶囊诊疗制剂的制备过程

Fig. 4 Fabrication of gold nanoshelled microcapsules as theranostic agent

为了解决这些问题,我们研制了卟啉硅质体(图 5)<sup>[47]</sup>。与传统的卟啉脂质体相比,它具有如下优点:①在脂质体表面引入一种 Si-O-Si 网络结构,构建了一种具有高稳定性的新型复合脂质体(命名为“硅质

体”); ②卟啉分子通过共价键连接于硅质体中, 不仅解决了光敏剂泄漏的问题, 还大大提高了载药量(超过33%); ③避免了卟啉分子的聚集, 显著提高了光敏剂产生单线态氧的能力, 增强了对癌细胞的杀伤力; ④卟啉硅质体能发出很强的荧光, 可作为荧光探针, 用于肿瘤的定位与诊断。此外, 还可以进一步使用卟啉硅质体携带其它化疗药物, 对癌症进行光动力治疗与化疗的综合治疗。因此, 卟啉硅质体可将癌症的荧光诊断和光动力治疗2个过程融为一体, 通过荧光确定肿瘤的部位与大小尺寸后, 可立即对肿瘤实施光动力治疗, 实施定点清除, 从而避免对正常组织的损伤, 具有广阔的应用前景。

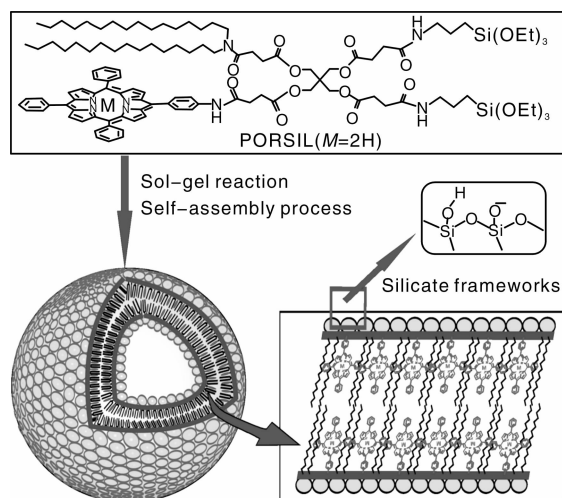


图5 复合脂质 PORSIL 制备卟啉硅质体(PBC)纳米粒子的示意图

Fig. 5 Schematic illustration for the formation of porphyrin cerasoms (PBCs) from PORSIL lipid

## 4 结 语

诊断治疗一体化的概念在21世纪初提出, 经历几年的研究和摸索, 进入了快速发展阶段。将诊断制剂和治疗制剂两者有机结合在一起, 不但可以大大缩短疾病诊治时间, 提高疾病的诊治效率, 同时也减少了患者的痛苦和医疗成本。因此纳米诊疗制剂的设计和研究存在着巨大的应用潜力和 market 价值, 可以预见在不久的将来, 对疾病尤其是癌症的临床诊断和治疗将会产生革命性的影响。

## 参考文献 References

- [1] Warner S. Diagnostics Plus Therapy = Theranostics[J]. *Scientist*, 2004, 18(16): 38-39.
- [2] Sumer B, Gao J M. Theranostic Nanomedicine for Cancer[J].

*Nanomedicine*, 2008, 3(2): 137-140.

- [3] Lammers T, Kiessling F, Hennink W E, *et al.* Nanotheranostics and Image-Guided Drug Delivery: Current Concepts and Future Directions[J]. *Molecular Pharmacology*, 2010, 7(6): 1 899-1 912.
- [4] Wikipedia. *Medical imaging*[EB/OL]. (2012-02-12)[2012-03-28]. <http://www.wikicfp.com/cfp/servlet/event>.
- [5] Wikipedia. *Contrast Medium*[EB/OL]. (2012-01-23)[2012-03-28]. [http://en.wikipedia.org/wiki/contrast\\_medium](http://en.wikipedia.org/wiki/contrast_medium).
- [6] Krause W. *Contrast Agents II: Optical, Ultrasound, X-ray Imaging and Radiopharmaceutical Imaging: Pt. 2 (Topics in Current Chemistry)*[M]. Berlin: Springer, 2002.
- [7] Hainfeld J F, Slatkin D N, Focella T M, *et al.* Gold Nanoparticles: a New X-ray Contrast Agent[J]. *British Journal of Radiology*, 2006, 79(939): 248-253.
- [8] Dai Zhifei(戴志飞), Yue Xiuli(岳秀丽), Wang Jinrui(王金锐), *et al.* *Biomimetic Membrane Materials and Technology(仿生膜材料与技术)*[M]. Beijing: Science Press, 2010.
- [9] Calliada F, Campani R, Bottinelli O, *et al.* Ultrasound Contrast Agents-Basic Principles[J]. *European Journal of Radiology*, 1998, 27: 157-160.
- [10] Zhang Qingping(张青萍), Shi Qiusheng(史秋生). 超声声学造影剂的原理、类型及其应用研究的现状[J]. *Clinic Medical Imaging(临床医学影像杂志)*, 1995, 6(3): 142-146.
- [11] Goldberg B B, Liu J B, Forsberg F. Ultrasound Contrast Agents-a Review[J]. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 1994, 20(4): 319-333.
- [12] Cosgrove D. Ultrasound Contrast Agents: An Overview[J]. *European Journal of Radiology*, 2006, 60(3): 324-330.
- [13] Blomley M J K, Cooke J C, Unger E C, *et al.* Science, Medicine, and the Future-Microbubble Contrast Agents: a New Era in Ultrasound[J]. *British Medical Journal*, 2001, 322(7 296): 1 222-1 225.
- [14] Brix G, Semmler W, Port R, *et al.* Pharmacokinetic Parameters in Cns Gd-Dtpa Enhanced Mr Imaging[J]. *Journal of Computer Assisted Tomography*. 1991, 15(4): 621-628.
- [15] Tofts P S. Modeling Tracer Kinetics in Dynamic Gd-DTPA MR Imaging[J]. *Jmri-Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 1997, 7(1): 91-101.
- [16] Nasu K, Kuroki Y, Nawano S, *et al.* Hepatic Metastases: Diffusion-Weighted Sensitivity-Encoding versus SPIO-Enhanced MR Imaging[J]. *Radiology*, 2006, 239(1): 122-130.
- [17] Reimer P, Tombach B. Hepatic MRI with SPIO: Detection and Characterization of Focal Liver Lesions[J]. *European Radiology*, 1998, 8(7): 1 198-1 204.
- [18] Wikipedia. *Fludeoxyglucose (18F)*[EB/OL]. (2012-03-27)[2012-03-28]. <http://en.wikipedia.org/wiki/Fludeoxygucose>.
- [19] Vijayaraghavalu S, Raghavan D, Labhasetwar V. Nanoparticles for Delivery of Chemotherapeutic Agents to Tumors[J]. *Current*

- Opinion in Investigational Drugs*, 2007, 8(6): 477–484.
- [20] Davis M E, Chen Z, Shin D M. Nanoparticle Therapeutics: an Emerging Treatment Modality for Cancer [J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2008, 7(9): 771–782.
- [21] Zhang L, Gu F X, Chan J M, *et al.* Nanoparticles in Medicine: Therapeutic Applications and Developments [J]. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2008, 83(5): 761–769.
- [22] Peer D, Karp J M, Hong S, *et al.* Nanocarriers as an Emerging Platform for Cancer Therapy [J]. *Nature Nanotechnology*, 2007, 2(12): 751–760.
- [23] Matsumura Y, Maeda H. A New Concept for Macromolecular Therapeutics in Cancer-Chemotherapy-Mechanism of Tumorotropic Accumulation of Proteins and the Antitumor Agent Smancs [J]. *Cancer Research*, 1986, 46(12): 6 387–6 392.
- [24] Brannon-Peppas L, Blanchette J O. Nanoparticle and Targeted Systems for Cancer Therapy [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2004, 56(11): 1 649–1 659.
- [25] Northfelt D W, Dezube B J, Thommes J A, *et al.* Pegylated-Liposomal Doxorubicin Versus Doxorubicin, Bleomycin, and Vincristine in the Treatment of AIDS-Related Kaposi's Sarcoma: Results of a Randomized Phase III Clinical Trial [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 1998, 16(7): 2 445–2 451.
- [26] Harries M, Ellis P, Harper P. Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel for Metastatic Breast Cancer [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2005, 23(31): 7 768–7 771.
- [27] Bhide S A, Nutting C M. Recent Advances in Radiotherapy [J]. *Bmc Medicine*, 2010, 8: 25, doi. 10.1 186/1 741–7 015–8–25.
- [28] Dougherty T J, Gomer C J, Henderson B W, *et al.* Photodynamic Therapy [J]. *Journal of the National Cancer Institute*, 1998, 90(12): 889–905.
- [29] Dolmans D E J G J, Fukumura D, Jain R K. Photodynamic Therapy for Cancer [J]. *Nature Reviews Cancer*, 2003, 3(5): 380–387.
- [30] Bechet D, Couleaud P, Frochot C, *et al.* Nanoparticles as Vehicles for Delivery of Photodynamic Therapy Agents [J]. *Trends in Biotechnology*, 2008, 26(11): 612–621.
- [31] Jones J S, Rewcastle J C, Donnelly B J, *et al.* Whole Gland Primary Prostate Cryoablation: Initial Results from the Cryo On-Line Data Registry [J]. *Journal of Urology*, 2008, 180(2): 554–558.
- [32] Gage A A, Baust J G. Cryosurgery for tumors [J]. *Journal of the American College of Surgeons*, 2007, 205(2): 342–356.
- [33] Hirsch L R, Stafford R J, Bankson J A, *et al.* Nanoshell-Mediated Near-Infrared Thermal Therapy of Tumors under Magnetic Resonance Guidance [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2003, 100(23): 13 549–13 554.
- [34] Zharov V P, Galitovskaya E N, Johnson C, *et al.* Synergistic Enhancement of Selective Nanophotothermolysis with Gold Nanoclusters: Potential for Cancer Therapy [J]. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2005, 37(3): 219–226.
- [35] Huang X H, El-Sayed I H, Qian W, *et al.* Cancer Cell Imaging and Photothermal Therapy in the Near-Infrared Region by Using Gold Nanorods [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2006, 128(6): 2 115–2 120.
- [36] Huang N N, Wang H Q, Zhao J H, *et al.* Single-Wall Carbon Nanotubes Assisted Photothermal Cancer Therapy: Animal Study With a Murine Model of Squamous Cell Carcinoma [J]. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2010, 42(9): 638–648.
- [37] Liu G, Swierczewska M, Lee S, *et al.* Functional Nanoparticles for Molecular Imaging Guided Gene Delivery [J]. *Nano Today*, 2010, 5(6): 524–539.
- [38] Drumm M L, Pope H A, Cliff W H, *et al.* Correction of the Cystic-Fibrosis Defect In Vitro by Retrovirus-Mediated Gene-Transfer [J]. *Cell*, 1990, 62(6): 1 227–1 233.
- [39] McFarland T J, Zhang Y, Appukuttan B, *et al.* Gene Therapy for Proliferative Ocular Diseases [J]. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2004, 4(7): 1 053–1 058.
- [40] Kaplitt M G, Feigin A, Tang C, *et al.* Safety and Tolerability of Gene Therapy with an Adeno-Associated virus (AAV) Borne GAD Gene for Parkinson's Disease: an Open Label, Phase I trial [J]. *Lancet*, 2007, 369(9 579): 2 097–2 105.
- [41] Mintzer M A, Simanek E E. Nonviral Vectors for Gene Delivery [J]. *Chemical Reviews*, 2009, 109(2): 259–302.
- [42] Park T G, Kim J, Lee J E, *et al.* Designed Fabrication of a Multifunctional Polymer Nanomedical Platform for Simultaneous Cancer-Targeted Imaging and Magnetically Guided Drug Delivery [J]. *Advanced Materials*, 2008, 20(3): 478–483.
- [43] Comes Franchini M, Baldi G, Bonacchi D, *et al.* Bovine Serum Albumin-Based Magnetic Nanocarrier for MRI Diagnosis and Hyperthermic Therapy: a Potential Theranostic Approach Against Cancer [J]. *Small*, 2010, 6(3): 366–370.
- [44] Cheng S H, Lee C H, Chen M C, *et al.* Tri-Functionalization of Mesoporous Silica Nanoparticles for Comprehensive Cancer Theranostics-the Trio of Imaging, Targeting and Therapy [J]. *Journal of Materials Chemistry*, 2010, 20(29): 6 149–6 157.
- [45] Ke H T, Wang J R, Dai Z F, *et al.* Gold-Nanoshelled Microcapsules: A Theranostic Agent for Ultrasound Contrast Imaging and Photothermal Therapy [J]. *Angewandte Chemie-International Edition*, 2011, 50(13): 3 017–3 021.
- [46] Anonymous. Locate and kill [J]. *Nature Materials*, 2011, 10(4): 264–264.
- [47] Liang X L, Li X D, Yue X L, *et al.* Conjugation of Porphyrin to Nanohybrid Cerasomes for Photodynamic Diagnosis and Therapy of Cancer [J]. *Angewandte Chemie-International Edition*, 2011, 50(49): 11 622–11 627.