

## 东南大学生物与医学纳米技术研究团队

**编者按：**东南大学生物与医学纳米技术研究团队(以下简称研究团队)，以发展针对重大疾病诊断与治疗纳米材料、纳米技术及生物医学工程相关器件(器械)并积极推进临床应用为目标，研发医学影像增强用磁性、超声和金属等纳米材料及探针，以及显微医学影像仪器与肿瘤治疗用纳米药物与技术；探索可能存在的纳米生物效应；建立生物纳米材料安全性和生物相容性评价的新方法。为纳米生物材料及技术安全应用于临床铺垫基础，为建立和发展疾病诊断及治疗的新策略和方法创造条件，为人类健康事业做出贡献。

### 磁性纳米材料应用于医学影像 增强并结合药效增强

磁性纳米材料作为一类具有特殊功能特性的材料，在磁共振(MR)成像、肿瘤磁感应热疗、靶向药物载体、模拟过氧化物酶等生物医学领域有着广泛的应用。作为生物医学应用的纳米材料，要求具有均一的尺寸、规则的形貌、高的磁性和交流磁热效应、良好的生物相容性、高的靶向性和体内长循环能力等。一般来说，在制备高性能磁性纳米材料的合成方法中，高温热解法是一种可以得到较好单分散性、稳定性和结晶度磁性纳米结构的常用方法。

研究团队采用改进后的高温热分解法，在高沸点溶剂中，以金属乙酰丙酮配合物为前驱体，油酸、油胺为表面活性剂，成功制备出了具有不同形貌的磁性锰锌铁氧体纳米结构，并研究了纳米结构形貌调控的热力学和动力学机制。研究发现，控制体系中表面活性剂油酸的量，可分别诱导零维(0-D)的球形、立方体和星形纳米晶的生成。而通过控制反应的成核和生长时间，晶核可生长成大尺寸的星形纳米晶。由于具有较高的磁偶极相互作用，大尺寸星形纳米晶发生定向组装、融合，以降低其表面静磁能，最终形成了具有“尖角”或“钝角”的三维(3-D)纳米团簇。

在肿瘤诊疗应用方面，研究团队结合MR和磁感应热疗技术，发展了一种高性能磁性纳米晶介导的肿瘤靶向诊疗策略：首先，在磁性纳米晶表面包覆了具有较好水溶性的PEG化磷脂分子(MNCs@PEG)。这种MNCs@PEG具有良好的生物相容性，并且可有效避免被体内巨噬细胞所吞噬，从而提高其在体内的循环时间。在血液循环过程中，MNCs@PEG可通过肿瘤增强的渗透与滞留(EPR)效应，被动累积于肿瘤部位，从而用于肿瘤的MR成像和靶向磁感应热疗(TMh)。其次，进一步在其表面磷脂的PEG链末端偶联RGD分子(MNCs@RGD)，以促进其在肿瘤新生血管部位的富集，达到主动靶向。通过对比，MNCs@PEG和MNCs@RGD均具有高的磁性和交

流磁热效应，它们的比能量吸收率(SAR)值分别能达到498, 532 W/g。通过在交变磁场(ACMF)下对瘤体的多次热疗，肿瘤表面温度能够达到42~44℃左右，可诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤新生血管生成、最终延缓肿瘤的生长。最后，将抗肿瘤药物紫杉醇(PTX)封装在偶联RGD的磁性纳米晶表面磷脂疏水层内，制备出具有载药性能的磁性纳米晶(MNCs@PTX@RGD)。通过主动靶向，MNCs@PTX@RGD可富集于肿瘤组织中，并在ACMF的作用下诱导肿瘤的热疗，而热疗造成肿瘤组织的升温，又可促进磁性纳米晶表面药物的缓释，从而发挥热疗和化疗的协同作用，最大程度地抑制肿瘤的生长。这种结合磁感应热疗和化疗的肿瘤综合疗法，比单一的热疗或化疗更具有临床应用前景。

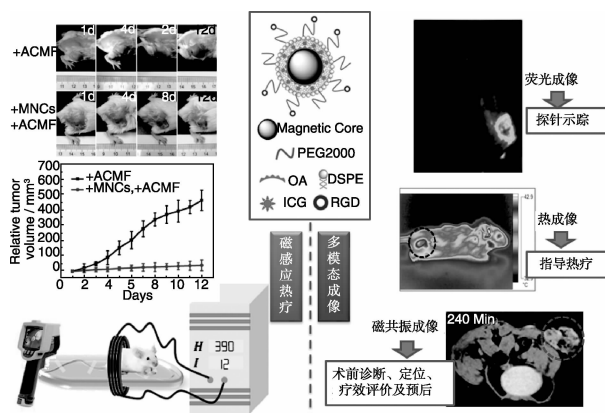


图1 新生血管靶向的肿瘤多模态成像及磁感应热疗示意图

### 高端脂质纳米材料的产业化及其纳米探针

研究团队大力推进高纯度脂质纳米材料培化二硬脂酰磷脂酰乙醇胺(mPEG2000-DSPE)、二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC)、二硬脂酰磷脂酰甘油(DSPG)及氢化大豆磷脂酰胆碱(HSPC)的产业化。上述磷脂为高端纳米药用载体材料，是高技术靶向药、生物药和脂质体类新药的主要组成成分，目前国内完全依赖进口。本项目旨在解决我国高端药物制剂的瓶颈问题，打破药用脂质纳米材料完全依赖进口的局面，大幅降低成品药的成本和价格。

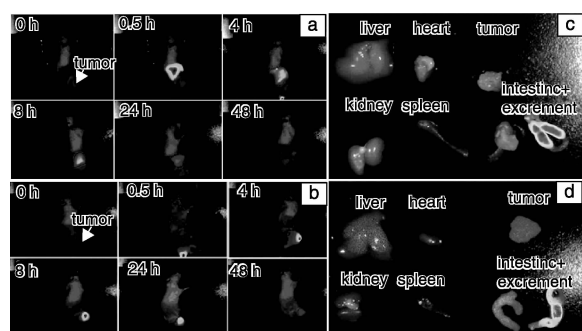


图2 ALK 阳性(a)与非 ALK 阳性(b)肿瘤靶向成像对比照片及抗肿瘤靶向近红外探针 IR623 (c) 和 LP-IR623-DSPE (d) 的光学成像照片

研究团队利用临床上应用于治疗非小细胞肺癌药 (ALK 阳性肿瘤) 克里唑替尼与近红外荧光染料 IR-822 共价结合得到了新探针 IR-822-Crizotinib。实验表明, 该探针具有较好的 ALK 阳性肿瘤细胞靶向识别能力。IR-822-克里唑替尼同常规克里唑替尼一样具有 ALK 阳性抑制的作用, 具有在 ALK 阳性肿瘤细胞中靶向成像的性质, 而在非 ALK 阳性荷瘤小鼠中没有肿瘤靶向作用。进一步利用新探针 ICG 衍生物 IR623 合成了新探针 iDSPE, 并以此为膜材制备了荧光脂质体, 活体成像显示, 该脂质体能有效地被定向到肿瘤部位, 近红外探针能代谢到体外。经过反应条件的优化, 研究团队合成了大量新探针 iDSPE, 并证明了 iDSPE 可以作为脂质体的膜材, 具有良

好的成膜性, 并且有优良的光学成像特征, 为今后制备多功能诊断治疗一体化脂质体提供了前期研究。

### 复合材料与结构的微气泡

构建将不同成像方式的造影剂联合使用的多模态造影剂是目前生物医学材料领域的热门研究, 发展以超声成像为核心的多模态成像方法和技术, 可弥补单一超声成像模式的不足。近年来, 研究团队探索了将磁性纳米颗粒组装到微气泡膜壳的内部或表面的制备技术, 研究了复合结构微气泡的稳定性。同时, 将兼具肿瘤新生血管靶向和肿瘤治疗药物进一步组装到复合结构微气泡表面, 构建了具有肿瘤靶向性能的超声/磁共振双模式成像和治疗的 multifunctional magnetic microbubbles probe。结果发现, 一定量的纳米颗粒加入微气泡膜壳中后, 会显著增强超声成像的图像效果。由于微气泡膜壳特殊的气/液界面, 以及  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒在膜壳中的分布直接影响微气泡在磁场中的磁化率敏感度, 通过精细调控膜壳中  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒的含量和组装方式, 能够在保持微气泡具有超声波回波信号反射特性的同时, 具有磁共振成像效果, 这种复合结构的微气泡将能够携带更多的其他成分, 可在外场控制下把载体输运到期望的部位, 并响应外超声场或磁场释放药物, 有可能在未来疾病的多模态诊断和诊治一体化治疗中发挥积极作用。

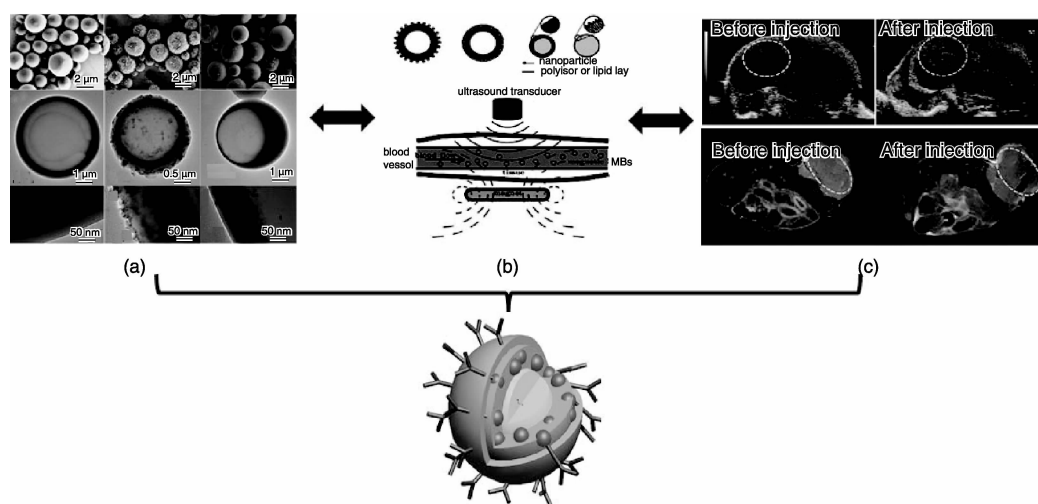


图3 优化的复合结构微气泡超声(a)、磁共振双模态(c)显影照片及超声、磁共振响应示意图(b)

### 外场控制药物释放的智能材料

药物的可控释放一直是医学临床关心的重要问题之一, 水凝胶作为一种生物相容性好、载药量高、可与多种材料复合的新型药物载体越来越得到重视。为了适应临床对于药物释放在体内实时可调的需求, 如何控制药

物的释放就成为了一个亟待解决的问题。在前期研究中, 研究团队发现, 利用外磁场组装磁性纳米颗粒能够调控磁性纳米颗粒的集体磁学性质, 由超顺磁性转变为弱铁磁性。进一步通过在水凝胶成胶过程中施加外磁场诱导, 成功地在聚丙烯酰胺水凝胶内部组装了磁性纳米颗粒, 形成空间平行排列的链状结构, 得到了取向性的复合磁

性水凝胶。经 Micro CT 表征表明, 组装结构均匀有序, 取向规整; 经磁学表征表明, 该磁性水凝胶具有与组装链取向相关的磁学各向异性, 可以导致磁性水凝胶在交变磁场下具有磁热各向异性: 当交变磁场沿着组装链的方向时, 发热较大; 当交变磁场垂直组装链的方向时, 发热较小。

据此, 研究团队将磁性水凝胶负载了阿霉素, 通过在药物释放过程中施加交变磁场, 发现磁热效应产生的升温可以控制药物的释放, 并且随着交变磁场施加方向的变化, 药物释放量实时随之改变, 因此可以通过磁热效应的各向异性, 对磁性水凝胶的药物释放进行控制, 药物释放量之差可达 3~4 倍。

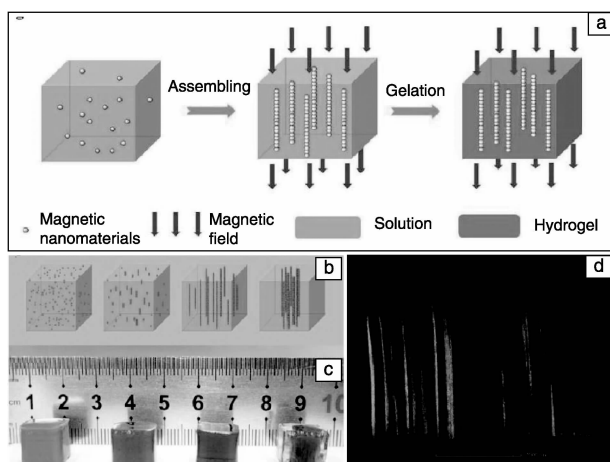


图4 磁性水凝胶的制备原理示意图(a, b)、材料实物图(c)及 Mico-CT 照片(d)

### 磁性纳米组装体作为抗肿瘤药物 多功能诊疗载体的研究

目前纳米给药系统多从材料化学性质、尺寸、表面方面研究, 尽管对肿瘤的治疗效果有所提高, 但是药物的血液循环时间、载药量、释放行为等还有待于改善。研究团队从纳米药物载体的形状调控方面进行了研究, 构建了一种以数个单分散  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米立方晶体形成的组装体为核、双油酸-聚乙二醇两亲性聚合物为壳的核-壳式“魔方”形载体, 在该载体的内、外表面装载紫杉醇, 同时兼具高载药量、高磁响应性、速释、缓释等特性, 大大提高了药物在血液中的循环时间。该载体的水动力学尺寸为  $61.9 \pm 2.0 \text{ nm}$ ; 在药物释放试验中, 前 48 h 释放了 43% 药物, 后 48 h 释放了 16% 药物; 在 pH4.5 环境下, 96 h 药物释放了  $65.73 \pm 2.82\%$ 。在 pH7.4 环境下, 96 h 药物释放  $52.57 \pm 3.18\%$ 。体外细胞试验结果显示, 与小分子修饰氧化铁相比, PEG 修饰氧化铁魔

方载体被 RAW264.7 细胞吞噬大大减小; 该载体可以大大延长药物在荷瘤鼠体内的血液循环时间, 并可通过核磁共振成像实时监控肿瘤变化, 为实现肿瘤靶向化疗及疗效追踪同步化的多功能给药系统提供了新的思路和方法。研究结果发表在 2013 年的 *Journal of Controlled Release* 杂志上。

### 高分辨显微 X-CT

高分辨显微 X-CT 以其良好的空间分辨率在小动物和细胞组织研究中得到了广泛的应用。高分辨显微 CT 是采用 X 射线成像原理进行超高分辨的三维成像设备, 能够在不破坏样品的情况下, 对骨骼、牙齿、生物材料等离体样本和活体小动物进行高分辨率(微米至亚微米级别)X 射线成像, 获取样品内部详尽的三维结构信息。

研究团队针对高分辨显微 CT 的需求, 重点进行了闪烁体发光特性研究及制备工艺、高分辨 CT 校准算法、高分辨 CT 伪影滤除算法、高分辨数据三维可视化研究等方面的工作, 并取得了以下进展: ①自主研发掌握了 CsI 闪烁体薄片的加工工艺, 其发光效率为传统 YAG 晶体的 3 倍左右。②实现了基于最优化算法的亚微米精度级别的校正算法, 使得高分辨显微 CT 能够实现亚微米级别的精确重建。③实现了环状伪影以及硬化伪影的滤除算法。④实现了大数据可视化问题, 以及 CT 数据与 PET 数据的融合演示功能。除上述研究结果外, 研究团队在低剂量 CT 重建以及相衬成像等领域也取得了一定的研究成果。目前实验室自主研发的高分辨显微 CT 分辨率能够达到 500 nm, 并且展开了 X 射线 CT-荧光单发双模系统、PET-CT 融合技术、药物肿瘤分析等多个应用研究。

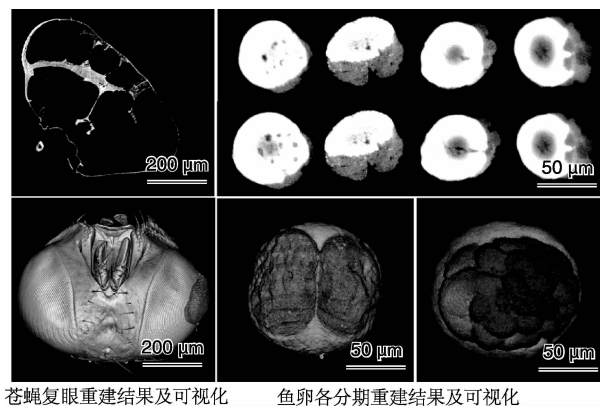


图5 高分辨 X-CT 可视化照片

(东南大学生物科学与医学工程学院 顾宁教授)