

纳米技术在医疗上的应用

张晨阳¹ 谷战军^{1,2} 晏亮^{1,2}

(1. 中国科学院纳米生物效应与安全性重点实验室, 中国科学院高能物理研究所 100049;

2. 中国科学院大学 100049)

纳米技术是指在0.1~100 nm三维尺度范围内加工制造,使相应的材料或者系统获得新的性质和功能。基于现代物理学、化学、生命科学等学科的革新以及与其他前沿工程技术结合,纳米技术得到迅速发展,并与其他学科不断交叉和渗透,逐渐形成了一门基于纳米材料的多学科交叉的科学技术。经过几十年的快速发展,涌现出大量的相关新兴研究领域,例如纳米医学、纳米材料学及纳米制造技术等等。目前,纳米技术展现出非常高的活力和发展潜力。

新型纳米材料的开发与制备是纳米技术的发展基础,因此纳米技术也可以被认为是纳米材料的制备、表面修饰、形貌控制及其改性技术,同时也包括把纳米材料应用到众多领域、产品和系统上的关键技术。众所周知,纳米材料因表面效应、小尺寸效应和宏观量子轨道效应等展现出传统宏观材料所不具备的独特光、电、磁、热等性质,再加上比表面积大、表面活性中心多且活性大、吸附能力强、生物相容性好,以及在人体系统内的循环时间较长等优点,使其在生物医学领域具备极大的应用潜力。近些年来,纳米材料被广泛应用于生物医学领域,主要包括肿瘤治疗、医学诊断成像与组织修复和再生等,部分纳米材料甚至已经进入临床试验阶段。

一、纳米技术在肿瘤治疗中的应用

在过去的几十年中,相较于其他致死疾病,癌症诱发的死亡数量急剧增加,放射治疗、化学治疗以及手术切除等传统手段被广泛应用于肿瘤治疗。但是无论放射治疗还是化学治疗,在杀死肿瘤

组织的同时也会对正常组织和细胞造成严重的伤害,带来较大的毒副作用。然而,纳米技术的发展为解决上述问题带来了新的机遇。纳米材料可以基于其特殊性能增强传统肿瘤治疗手段的杀伤效果并选择性的杀伤肿瘤组织,也可以利用其巨大的比表面积作为化疗药物的载体实现精确靶向治疗。另外,纳米材料也促进了光热疗法、光动力疗法、基因疗法和微波疗法等新兴治疗手段的进一步发展。图1展示了纳米材料在肿瘤治疗中的部分应用,包括在放疗、化疗、热疗、微波治疗、基因治疗和光动力治疗等方面。总体而言,纳米材料在上述肿瘤治疗手段中的作用可以简要的归纳成两个方面:其一是纳米材料自身参与治疗,成为治疗药物,其二是纳米材料作为药物载体,以解决现有药物的分



图1 纳米材料在肿瘤治疗中的部分应用

散性差、毒性大等问题。下面简单介绍一下纳米材料在上述肿瘤治疗方法中的应用。

纳米材料作为放疗增敏剂有望应用于放射治疗。传统放疗主要依靠放射线与肿瘤细胞的直接或者间接作用,以造成肿瘤细胞的结构及活性发生改变,最终杀死肿瘤细胞。对放射治疗而言,核心问题是在不伤害正常组织的情况下增强放射治疗效果,而纳米材料在增强放射治疗效果方面存在巨大的潜力。例如,含有高原子序数的金属基纳米材料已被用于增强放射治疗效果的研究,主要涉及含有铋、金、铂、钨、钼、钨、铈及稀土元素等的纳米材料。经过科研工作者的不断探索研究,这些含有高原子序数元素的纳米材料可能存在的放疗增敏机制也被提出。纳米材料在肿瘤组织高通透性、滞留效应(EPR效应)及细胞内吞作用下进入肿瘤细胞,利用其极大的吸收横截面以增强对放射线能量的吸收,使得在这些纳米材料与放射线相互作用的过程中能释放出大量的高能电子,如光电子、俄歇电子、康普顿电子和荧光电子等,这些辐射和高能电子会直接与肿瘤组织作用,破坏DNA等结构,达到杀死肿瘤能力的目的。此外,也可以进一步电离细胞内成分或者水分子,产生大量具有毒性的活性氧自由基(radical oxygen species, ROS),最终对肿瘤细胞造成不可逆的损伤。

纳米技术也为化疗开辟了新的思路,一般情况下,纳米药物在肿瘤部位的富集量是传统药物的数倍,使其能显著的提高杀伤肿瘤的效果。目前为止,紫杉醇白蛋白纳米粒、阿霉素长循环脂质体等纳米化疗药物已经通过美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)的认证,为广大的癌症患者带来了福音。另外,在化疗中,将比表面积大、吸附能力强的纳米材料作为化疗药物载体也是较为常见的做法。区别于传统的化学治疗,纳米载体系统将会提高化疗药物的稳定性和分散性,甚至可以在纳米载体上修饰可以靶向肿瘤组织或细胞的生物分子,使其能够在肿瘤部位快速富

集,以达到精确治疗的目的。纳米载体也可以利用肿瘤微环境中的一些特有条件来精确控制药物的释放,进而减小化疗药物对正常组织的伤害。

另外,近些年来纳米材料在光动力治疗中的应用成为研究的热点和重点。光动力治疗是利用光敏剂在紫外光或者可见光的照射下产生大量的ROS来杀伤肿瘤细胞的。但是该治疗方法使用的光敏剂也会对正常组织带来非特异性的伤害,因此,病人在接受光动力治疗的过程中需要严格避光。此外,由于光动力治疗是靠产生ROS来杀伤肿瘤的,因此光动力的效果严重依赖肿瘤部位氧的水平。为了解决肿瘤部位缺氧的问题,可以产生或者携带氧气的纳米材料已被广泛研究。此类纳米材料除了可以在肿瘤部位生成氧气外,还能够携带大量的光敏剂,且只有在到达肿瘤部位后,在肿瘤微环境的刺激下(比如pH值、酶、GSH等)才能够释放光敏剂,最后实现精确治疗并减小毒副作用。此外,紫外光或者可见光的穿透深度使光动力治疗范围存在局限性。目前很多科研工作者致力于研究可以响应近红外光的光敏剂,即在近红外光的照射下纳米材料可以产生ROS,以达到扩大治疗深度的目的。

除此之外,纳米材料在光热治疗、基因治疗和微波治疗等新兴治疗方法中均存在较大的潜力。目前,大量光热转化效率较高的纳米材料被用于光热疗法的研究,依靠热杀伤使肿瘤细胞致死;在基因治疗中纳米材料也发挥出较大的作用,比如在进行化疗时,通过耐药基因治疗以提高机体耐受化疗药物的能力,此外纳米材料还可以充当外源基因的载体,精确到达肿瘤部位;在微波热治疗中,纳米材料作为微波敏感剂,在微波辐照下产生大量的热,杀伤肿瘤细胞。

可以看到,在上述的众多肿瘤治疗方式中,如何在“杀死”肿瘤细胞的同时,避免伤害正常细胞成为科学家们关注的重点。因此,探索毒副作用较小的功能纳米材料并应用于肿瘤治疗成为新的研究方向。比如中国科学院纳米生物效应与安全性实

实验室于2004年首次发现内含Gd原子的金属富勒烯衍生物($Gd@C_{82}(OH)_{22}$)具有抗肿瘤活性,但对正常细胞表现出较小的毒性。十多年的研究发现, $Gd@C_{82}(OH)_{22}$ 能在对肿瘤微环境(肿瘤生长的“土壤”)周围富集,形成一层致密的“壳”将肿瘤组织“监禁”起来,阻断其与外界环境营养物质的交换,最终由于缺乏营养导致肿瘤细胞死亡。相关研究发现这个策略可以有效地避免肿瘤细胞的抗药性以及抑制肿瘤干细胞(肿瘤复发的“种子”)的自我更新能力,终止肿瘤的发生和转移。进一步地,利用 $Gd@C_{82}(OH)_{22}$ 在肿瘤表面的富氧微环境(丰富的肿瘤新生血管)和肿瘤深部的缺氧微环境中的去质子化和质子化的转变, $Gd@C_{82}(OH)_{22}$ 可以高效地抑制三阴性乳腺癌干细胞的自我更新能力,通过调控肿瘤微环境阻断肿瘤细胞从上皮样到间质样的转换,实现高效清除肿瘤干细胞,终止肿瘤的发生和转移。

二、纳米技术在医学诊断成像中的应用

目前,常见的临床疾病诊断成像手段主要是磁共振成像、电子计算机断层扫描、单光子发射型计算机断层成像等,而临床诊断往往要求更高的准确性和灵敏度。需要使用相应的造影剂来提高造影效果,但是目前造影剂的特异性和敏感性并不理想。近年来,由于纳米材料具有的独特性质,包括尺寸小、易于修饰靶向配体、较好的负载量、具备多模态成像的能力、能与治疗进行结合等,使其在影像学造影剂领域具有极大的应用潜力。图2展示了纳米材料在几种较为常见的成像手段上的应用,包括核磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)、电子计算机断层扫描成像(Computed Tomography, CT)、光学成像(Optical)、光声成像(Photoacoustic Imaging, PAI)、正电子发射断层扫描(PET)和单光子发射型计算机断层成像(Single-Photon Emission Computed Tomography, SPET)等。一般而言,纳米造影剂的设计需要遵循一定的原则:

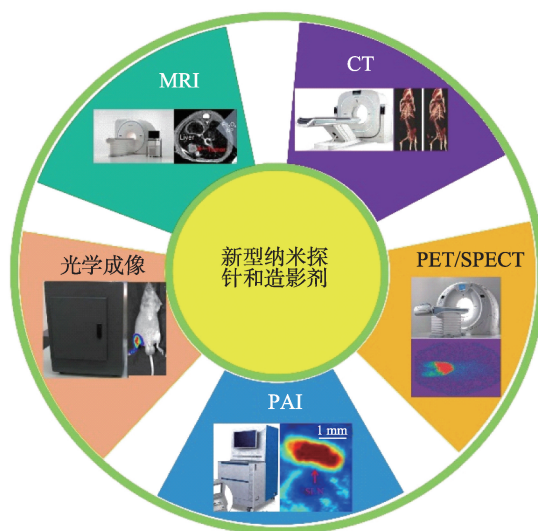


图2 纳米材料在几种较为常见的成像方法上的应用

首先需要包含可以产生加强信号的纳米材料,然后需要展现出较好的生物相容性,最后可修饰能靶向病灶部位的靶向分子。

近年来,一些具备磁性的纳米材料被用于磁共振成像的研究。磁共振成像的空间分辨率较高,而且在成像过程中不使用X射线或者其他放射性药物就可以得到所需部位的三维成像信息,已经成为临床上重要的成像诊断手段。磁共振成像主要基于人体不同组织之间氢核原子恢复过程中所需要的弛豫时间(T_1 和 T_2)不同这一原理,但是正常组织和异常组织的弛豫时间有较大重叠,这样会导致磁共振成像的特异性较差,因此常用的手段是利用MRI造影剂来增强成像的分辨率。目前,较为常见的MRI造影剂多为顺磁性复合物,例如钆(Gd^{3+})螯合物。由于钆(Gd^{3+})复合物可用于临床MRI造影,因此很多钆基无机纳米材料作为MRI造影剂被广泛研究。超顺磁性氧化铁粒子是被提出较早且研究最多的纳米结构造影剂,已经被用于临床研究。此外,一些新型纳米材料也被用作MRI造影,比如MnO纳米颗粒等。

在众多医学成像手段中,由于电子计算机断层扫描成像具有价格相对较低、分辨率较高而且适用性很广泛等优点,是目前临床使用频率较高的一种成像技术。在成像过程中,X射线在穿过人体组织

时,会因组织的不同发生不同程度的衰减。因此组织间差异较大有利于CT成像,但是人体软组织之间的差异不大,CT值接近,造成CT成像的对比度不足。因此,为了增加软组织成像的对比度,需要使用相应的造影剂。目前临床上常用的CT造影剂多为碘化物,但是这些造影剂本身具有一定的毒性,而且进入人体后的滞留时间较短,因此会危害人体健康且不利于长时间的成像。纳米材料因其具有负载量大、循环时间长且容易修饰等特点为CT造影剂的发展提供了新的可能。

理论上,对X射线有较强吸收的材料均具有成为CT造影剂的潜力,包括含碘、铋、金、钽等高原子序数元素的化合物。因此,大量含有高原子序数元素的纳米材料作为CT造影剂已被广泛研究。其中,纳米金因其具有较好的X射线衰减系数,在一定情况下纳米金展现出优于商业碘化物的成像效果。除此之外,一些铋基、钽基和镧系纳米材料均展现出较好的CT成像效果。另外在放射治疗中,此类纳米材料又可以增强放射治疗效果,因此可以实现治疗和成像同步进行。这种具备诊疗一体功能(放射治疗和CT成像)的纳米材料的开发研究引起了人们的重视。

最近,在近红外光区具有较好光热转换效率的纳米材料被用于PAI技术的研究。PAI是根据光声效应得到生物组织图像的新兴成像技术,其原理是生物组织受到脉冲光辐照后,生物组织会吸收光并会产生超声信号,这种信号可以被检测并构建出组织的三维图像。由于光声信号为超声波,故具有成像深度大的优点,适用于对深部肿瘤及脑组织等的成像。但是,一般情况下随着组织深度的增加,脉冲光的强度和光声信号的信噪比都会有较大程度的衰减,为了应对这些问题,采用光声成像造影剂可以有效解决上述问题。目前,很多纳米材料可以充当光声成像造影剂来增强成像效果,比如纳米金和一些铋基纳米材料,这些材料在近红外光区有较强的吸收,具有较好的光热转换效率,加上一些生

物组织对近红外光的吸收相对较小,因此会产生较大的成像对比度,提高成像效果。此外,这些具备较高光热转换效率的纳米材料在应用到光声成像的同时,也可以实现对肿瘤组织的光热治疗,故此这类纳米材料在肿瘤诊疗一体(光热治疗和光声成像)具有广泛的应用前景。

除了在上述成像手段中的应用,具备荧光性质的纳米材料在荧光成像中也展现出较大的应用价值,一般荧光成像是根据生物组织的荧光变化来进行成像,但是生物组织的本征荧光很难用来成像,因此需要引入外源的荧光物质。由于荧光纳米材料具有超小尺寸等优点,可以被细胞内吞并在肿瘤部位富集,因此,可以作为肿瘤成像时的荧光探针。进一步地,为了打造诊疗一体的纳米平台,可以将纳米材料作为运输载体同时负载荧光成像材料和化疗药物并修饰靶向分子,最终实现精确诊断和治疗。

同样地,纳米材料作为运输载体为SPET技术提供了新的思路,SPET是利用放射性同位素药物进入成像位置,然后对药物放射性衰变发射 γ 光子进行分析并成像。目前较为常见的研究方法是用放射性同位素和靶向分子同时标记纳米材料,然后利用靶向分子提高造影剂在病灶部位的富集,同时利用放射性同位素释放的 γ 光子进行成像。因此放射性同位素可以尽量多的进入目标位置,可以增强SPET的成像信号,减少SPET成像时对放射性同位素的用量。最近,已有报道给小鼠肿瘤部位注射标记过放射性同位素的纳米材料,不仅可以利用放射性同位素衰变时释放的 γ 光子进行成像,而且这些放射性核素可以被当做内置的放射源对肿瘤进行内部放射治疗。

三、纳米技术在组织修复和再生中的应用

纳米医学不仅可以消除人体内的致病因子,也能增强人体的机能。随着材料科学、医学及生命科

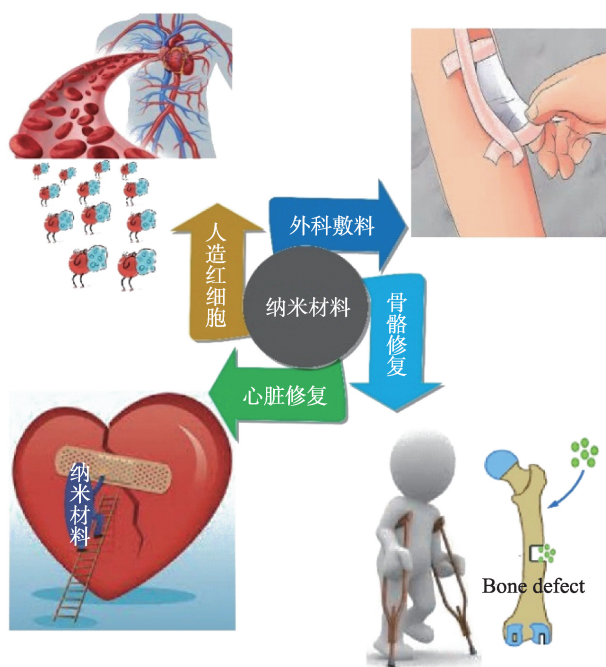


图3 纳米材料在组织修复中的一些应用

学等的快速发展,纳米材料在组织修复和再生领域也展现出活跃的生命力。图3展示了纳米材料在组织修复中的一些应用,如人造红细胞、心脏修复、骨骼修复以及作为外科敷料等。

纳米材料可以用于人造红细胞。在进行生命救治的过程中,输血可以维持失血过多的病人的身体机能,但是因为血源及血液疾病的影响,极大的限制了输血技术的传播,因此急需开发安全且可大规模生产的血液替代品。在人类血液中,红细胞是人体所需氧气的搬运工,因此血液代替品中,人造红细胞如何满足氧气的正常运输成为研究的重点和热点。由于微纳米结构在尺寸上更加接近红细胞的结构,使其能减小对人体的副作用。此外纳米结构的人造红细胞在血液中的循环时间更长,具有较强的氧气运输能力,而且不会造成血管的堵塞以致形成血栓。目前,纳米级的血红蛋白基和全氟化碳基的氧载体是最为理想的红细胞替代品。

纳米材料也具备用于心脏修复的潜力。在心脏病发作时,会损伤心脏组织细胞及某些神经细胞,这些细胞无法靠手术或者其他方法修复。目前,有报道称一种由碳纳米管纤维组成的支架型纳

米结构能够再生新的心肌细胞和神经细胞,有可能修复心脏受损部位。由于这些碳纳米管纤维结构具有高的导电性,可以促进心脏组织细胞间的电通信,将会使细胞间相互沟通,然后心肌细胞和神经细胞可以在这种碳纳米管纤维结构上快速生长。另外,干细胞是一种未充分分化且具备自我复制能力的细胞,具有再生人体各种组织器官的潜力。磁性纳米材料可以作为载体有效地分离出干细胞,然后利用干细胞来再生心脏器官也是一个可能解决心脏病的方法。

纳米材料也可以用于骨骼修复,人体骨骼主要由胶原纤维和纳米羟基磷灰石组成,当骨缺损严重时需要自体骨组织、异体骨组织或者骨替代材料对骨缺损进行修复。目前,随着科学技术,特别是纳米技术的发展,利用生物医用材料对骨组织进行再生成为科研工作者研究的热点。比如,由于静电纺丝纳米纤维及自组装纳米纤维与骨胶原的纳米拓扑结构相似,有利于细胞的粘附和生长,而且这种结构的比表面积非常大,可以充当骨组织再生药物等的载体,另外这种材料的多孔性也会有利于营养物质运输和代谢物质的排出,因此被广泛应用于骨组织修复。

另外,纳米材料在皮肤创伤修复方面也具有极大的应用价值。外科敷料主要是用来保护人体表皮创伤处并抑制外来细菌的侵入,排出外渗物。但是传统敷料无法保持创面湿润,创面愈合较慢,而且敷料被浸透时病原体易通过。由于纳米纤维材料具有较好的透气性和隔绝性,故是一种较为理想的敷料。利用静电纺丝技术制备的纳米纤维材料不仅具有较好的透气性,而且可以防止伤口感染及脱水。不仅如此,在医院外科使用的敷料(手术帖)中加入纳米银,可以有效地提高其杀菌能力和渗透性,并且作用持久。

四、纳米技术在其他生物医学领域的应用

除了上述所提到的应用领域,纳米材料在其他

方面的应用也具有巨大的潜力和价值。图4展示了纳米材料在纳米生物传感器、纳米中药和纳米抗菌等方面的应用。

生物传感器是指一种对生物物质敏感并将其浓度转换为电信号进行检测的仪器,由一些对生物物质敏感的材料作为识别元件。自从纳米技术引入生物传感器领域后,出现了很多新型的生物传感器,为生物传感器的发展增添了新的活力和方向。到目前为止,由于纳米材料独特的化学和电子特性,纳米材料基的生物传感器成为研究的热点,这种纳米生物传感器的检测速度快、精度高、功能多样化并且检测数据可靠。例如,碳纳米管生物传感器可以检测含量极低的病原体,并且灵敏度极高;金属纳米材料构建的生物传感器可以增加对基因分析的灵敏度。纳米生物传感器最重要的特性就是可选择性和灵敏性高。可选择性主要表现在通过与不同生物识别元件进行结合来检测相应的生物物质,而灵敏性高主要表现在根据微弱的信号变化检测目标生物物质的浓度。

此外,纳米技术的发展应用也为传统中药的发展带来了新的机遇,比如纳米中药。纳米中药不是一种新的药物,而是利用纳米制造技术将中药中的有效成分制备成100 nm以下的产物。当中药被制备成100 nm以下时,其物理化学性质及生物特性将会发生改变,进而可能产生一些新的药效。另外,相对于传统的中药,纳米中药的细胞壁遭到破坏,里面的有效成分将会最大限度的释放,可以有效增强药物的生物利用率。

同样地,纳米材料为抗菌剂的发展注入了新的活力。传统的抗菌剂均存在一定的缺点,比如在高温条件下容易分解并产生有毒物质。而纳米抗菌材料因为独特的性能引起了人们的关注。纳米抗菌材料具有很大的比表面积和高的反应活性,这将会使自身的抗菌效果大大增加。在众多抗菌材料中,由于无机抗菌材料展现出较好的安全性及持久性

等,无机纳米抗菌材料成为此领域研究的热点。目前,较为常见的无机抗菌纳米材料主要有银系纳米抗菌剂、纳米二氧化钛和纳米氧化锌等,虽然它们的抗菌机理有所不同,但是都展现出较强的抗菌效果。

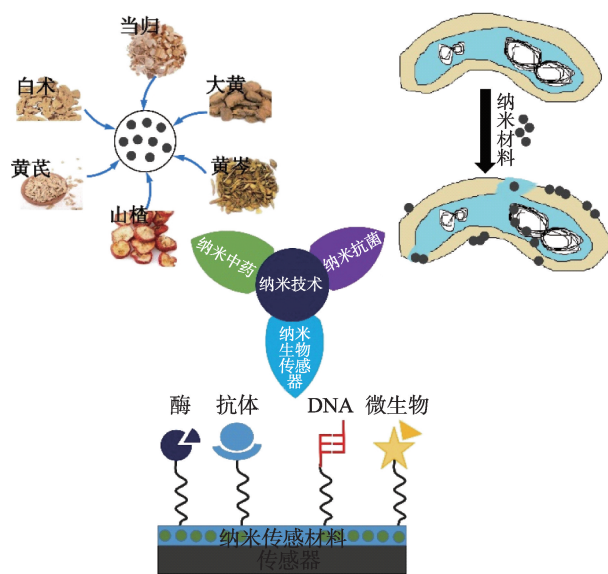


图4 纳米材料在纳米生物传感器、纳米中药和纳米抗菌中的应用

五、总结与展望

在这个五彩斑斓的世界里,纳米技术逐渐成为一颗非常耀眼的明珠。经过几十年的发展,纳米技术快速向前发展,形形色色的新型纳米材料被不断开发,这些纳米材料在科学家的手中犹如劈山的利斧,解决了很多难题。近些年来纳米材料被广泛应用于诸多领域,尤其在生物医学领域展现出很大的潜在应用价值,并取得了一定的成果。比如,纳米材料可以成为超小的手术刀进入人体内部来切除肿瘤,也可以作为信号放大器加强成像部位的信号来构建组织图像,甚至可以修复受损组织恢复人体的正常机能。因此,在可以预测的未来,纳米技术将会对生物医学的发展贡献出巨大的力量。我们这个世界也会因为纳米技术的存在而发生令人惊喜的变化。