

磁引导纳米颗粒在结直肠癌中增强积累的研究

卢国芝 刘坤 曹俪馨 常宗钰

西安医学院 陕西西安 710021

摘要:目的:探究磁引导纳米颗粒在结直肠癌中的积累效果。方法:首先构建原位结直肠癌 BALB/c 小鼠模型,之后将负载 IR-780 的铁基纳米颗粒通过尾静脉注射至模型小鼠体内,最后评估其分别在非磁引导和磁引导条件下的体内分布情况及靶向递送效果。结果:在普通情况下,铁基纳米颗粒可有效积累在肿瘤部位,但是时间较慢,需 24 小时才能达到峰值。在磁引导下,铁基纳米颗粒在肿瘤部位的积累效果大大增强,在 6 小时即可在结直肠肿瘤病灶高度积累,远优于在自行积累的效果。结论:在体外磁场引导的条件下,铁基纳米颗粒可以缩短药物靶向递送至肿瘤部位的时间,提高药物在肿瘤部位的积累效果。此研究为结直肠癌治疗新方法的开发提供一定实验依据。

关键词:结直肠癌;铁基纳米颗粒;磁引导

1. 前言

结直肠癌是临床上最常见的消化道恶性肿瘤之一,且其在全球范围内的癌症相关死亡中位居第三,病死率较高^[1]。治疗结直肠癌的现有方法预后不能令人满意^[2]。在结直肠癌的靶向治疗中,由于肿瘤血管结构不规则且通透性差,靶向药物难以在结直肠肿瘤区域有效积累,且无法达到有效治疗浓度,继而影响药物对肿瘤细胞的治疗效果^[3]。而纳米药物载体技术可以有效解决这一问题,目前已有多种类型的纳米载体被相继报道,如脂质体、聚合物纳米颗粒或金属基质纳米颗粒等^[4]。其中,铁基纳米颗粒是具有磁性特性的纳米尺度颗粒,这种磁场引导的特性使得磁性纳米颗粒能够将药物高效聚集在肿瘤病灶区域,从而提高药物的局部浓度并增强治疗效果^[5]。本研究通过构建一种负载近红外荧光分子的铁基纳米颗粒,利用原位结直肠癌小鼠模型来评估铁基纳米颗粒在结直肠肿瘤病灶中的递送效果。

2. 材料与方法

2.1. 材料

IR-780 购自上海麦克林有限公司。RPMI-1640 培养基、胰蛋白酶购自 Cytiva hyclone PLC。铁基纳米颗粒由本实验室制备。所有其他试剂均购自国药控股有限公司。CT-26-luc(携带荧光素酶报告基因的小鼠结直肠癌细胞系)购自武汉华纳生物科技有限公司。BALB/c 小鼠购自北京 HFKBio 有限公司。

2.2. 方法

复苏 CT-26-luc 细胞,用 RPMI-1640 完全培养基于

37° C、5% CO₂ 环境中进行培养。细胞生长至 80%-90% 密度时,用胰蛋白酶消化细胞,扩大培养,使细胞具有良好的状态,进一步用于后期构建肿瘤模型

构建皮下结直肠癌 BALB/c 小鼠模型,将 BALB/c 小鼠放入 SPF 环境至少一周。实验开始前,对小鼠需注射部位进行脱毛备皮、消毒,制作浓度为 1×10^7 cells/mL 的 CT-26-luc 细胞悬液。使用 1 mL 无菌注射器,将 100 μ L 细胞悬液注入小鼠已备皮消毒的部位。注射后,将小鼠放回笼中。定期检查,待皮下肿瘤达到 300 mm³ 的体积,用于下一步结直肠癌原位的构建。

构建原位结直肠癌 BALB/c 小鼠模型,在无菌操作下,取构建成功的皮下结直肠癌小鼠的瘤块,将新鲜瘤块切分为 1 mm³,BALB/c 小鼠麻醉后对下腹部进行备皮消毒,沿中线切开,翻出结肠。使用 8-0 外科缝合线将 1 mm³ 大小的肿瘤碎片缝入肠壁。然后小心将肠放回腹腔,分别缝合腹膜和外皮。最后局部消毒与镇痛处理。持续观察 6-8 天后,将配置好的荧光素溶液腹腔注射注入小鼠体内,待 8 min 后,用小动物成像仪 (Visque, in vivo Smart-LF, 韩国) 进行成像,若结直肠部位生物发光信号较强,则原位结直肠癌小鼠模型建模成功。

铁基纳米颗粒肿瘤积累测试,随机取两组已成功构建的原位结直肠癌小鼠,分别尾静脉注射负载 IR-780 的铁基纳米颗粒和相同剂量的 IR-780,通过小动物成像系统分别在 1、6、12、24、48、72、96 小时对小鼠成像。在 780 nm

和 820 nm 的激发发射下,观察荧光信号在小鼠体内的分布。

铁基纳米颗粒肿瘤磁引导积累测试,随机取两组已成模的结直肠癌小鼠,均通过尾静脉注射相同剂量的铁基纳米颗粒,用永磁铁对结直肠肿瘤区域进行磁引导,另外一组不做任何处理。使用小动物成像系统分别在 1、3、6 小时观察小鼠体内荧光信号的分布。

3. 结果

3.1. 铁基纳米颗粒肿瘤非磁引导测试结果

取原位结直肠癌 BALB/c 小鼠,分别尾静脉注射铁基纳米颗粒和相同剂量 IR-780。从图 1 可以看出,在 1 小时内,两

只小鼠在肝脏区域均有信号,表明铁基纳米颗粒首先积累在肝脏。在 6 小时与 12 小时,可以在肿瘤区域观察到荧光信号。随后的时间段内,铁基纳米颗粒组的荧光信号开始在肿瘤区域逐渐积累,并迅速上升,直至 24 小时达到最高峰。之后,肿瘤区域荧光信号开始逐渐减弱,信号持续时间超过 96 小时,而 IR-780 虽在肿瘤区域也有积累^[6],但在 48 小时后已经很难观察到荧光信号。相较之下,铁基纳米颗粒组的信号明显较强,充分证明铁基纳米颗粒能够更有效地靶向递送至肿瘤区域。

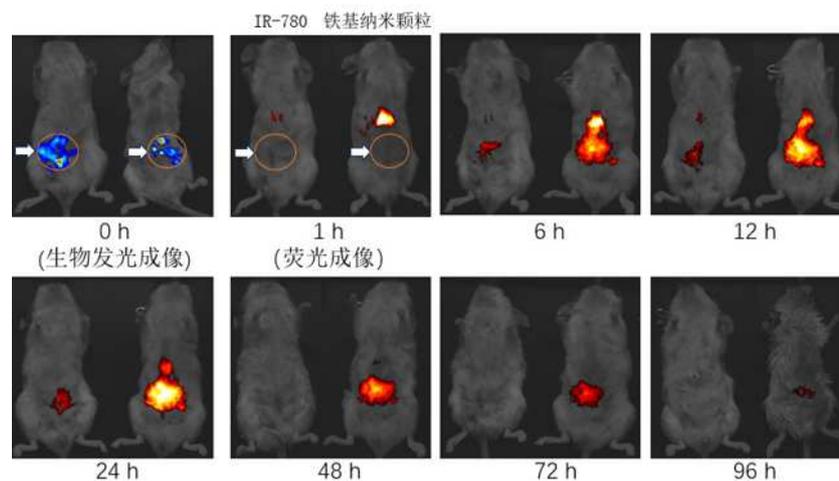


图 1 铁基纳米颗粒在正常情况下的体内实时分布和肿瘤递送效果。0 h 是结肠肿瘤生物发光信号,用于标识肿瘤位置。1~96 h 是观察铁基纳米颗粒在体内的分布情况。左侧鼠为 IR-780 组,右侧鼠为铁基纳米颗粒组。肿瘤区域被白色箭头所指的黄色曲线标记。

3.2. 铁基纳米颗粒肿瘤磁引导测试结果

取原位结直肠癌 BALB/c 小鼠,分为两组。分别尾静脉注射相同剂量的铁基纳米颗粒。对其中一组小鼠的结直肠肿瘤区域用永久磁铁进行磁性引导。根据图 2 的可以看出,随着时间的推移,在同等观察条件下受磁引导的小鼠肿瘤区域信号快速增强,且明显高于未使用磁引导的小鼠的肿瘤区域。这一结果显示,在仅 6 小时内,铁基纳米颗粒能够在小鼠的结直肠肿瘤部位有效积累,相较于没有磁引导的情况,显著缩短了靶向肿瘤病灶的时间。这表明铁基纳米颗粒在磁场的引导下显示出了高效的肿瘤靶向能力,为纳米药物的靶向治疗提供了有效的解决方案。

4. 讨论

由于结直肠癌的治疗分子往往难以有效递送到肿瘤病灶,因此靶向治疗效果通常不佳。提高药物的有效递送至肿瘤部位是改善治疗效果的关键。磁性纳米颗粒作为纳米药物

载体系统中的一部分,能够在本身具备靶向递送的基础上,通过体外磁场的引导进一步提升药物的递送效率。本研究通过构建一种负载 IR-780 的铁基纳米颗粒,利用原位结直肠癌小鼠模型来评估铁基纳米颗粒在结直肠肿瘤病灶中的递送效果。研究结果表明,铁基纳米颗粒能在结直肠肿瘤病灶中有效累积,最高峰是 24 小时,显著高于游离染料组。而在施加体外磁场的情况下,铁基纳米颗粒能够在短短 6 小时内显著积累于结直肠肿瘤病灶,远高于非磁引组纳米颗粒的积累。这一发现表明,通过使用磁体引导,铁基纳米颗粒可以更迅速地积聚在结直肠肿瘤部位,显著提高药物的局部浓度和治疗效果。

综上所述,通过磁性纳米颗粒的体外磁场引导,显著提高了结直肠癌治疗分子的递送效率。临床上,这意味着能够更快、更有效地将药物集中到肿瘤部位,可能提升治疗效果并减少副作用。通过这种磁性引导的策略,可以显著改善

靶向药物递送效率，为结直肠癌的治疗提供了实验依据。

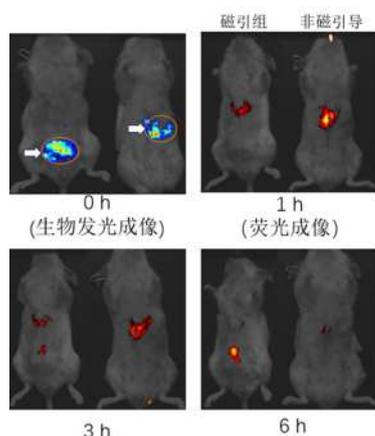


图2 铁基纳米颗粒靶向磁引导递送结果。0 h 是生物发光信号，用于标识肿瘤位置。1~6 h 是铁基纳米颗粒在磁引导与非磁引导条件下的体内分布。左侧鼠为磁引导组，右侧鼠为非磁引导组。肿瘤区域被黄色曲线标记。

参考文献：

[1] A. S. R. B. S. Rai, N. R. A. T. P. T. Chawla, and K. S. P. M. G. Singh, “Colorectal cancer: A comprehensive review on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment,” *Journal of Gastrointestinal Oncology*, vol. 14, no. 4, pp. 1021–1038, Aug. 2023.

[2] 赵磊, 李明, “结直肠癌治疗现状与挑战”, 《中国肿瘤临床》, vol. 48, no. 3, pp. 123–130, 2022.

[3] M. T. K. Wong, D. L. Chan, and K. J. h. Chen, “Challenges in targeted drug delivery to colorectal cancer: Overcoming barriers to effective drug accumulation and penetration,” *Biomaterials Science*, vol. 8, no. 4, pp. 1152–1167, Apr. 2021.

[4] 王佳, 李云, “纳米药物载体技术在结直肠癌治疗中的应用与进展”, 《中国药物化学》, vol. 31, no. 4, pp. 312–321, 2023.

[5] T. M. Li, Y. Zhang, and J. R. huang, “Magnetic nanoparticles for targeted drug delivery: Recent advances and future directions,” *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 176, pp. 113–130, Sep. 2021.

[6] Y. Zhao, L. Yang, Y. Zhang, L. Zhang, and h. Liu, “IR-780 dye: A potential photothermal and photodynamic agent for cancer imaging and therapy,” *Journal of Nanobiotechnology*, vol. 18, no. 1, p. 158, Jul. 2020.

大学生创新训练计划项目（编号：121524055）

西安医学院 2023 年大学生开放科研实验项目（编号：2023DXS09）