

纳米技术在生物学中的应用现状 及其在放射生物学中的应用前景

赵三虎 倪瑾 蔡建明

(上海第二军医大学海军医学系放射医学教研室 上海 200433)

摘要 纳米技术作为21世纪的高新技术之一,已经广泛应用于生物学的各个方面。目前学者们主要通过利用纳米粒子的光学、力学、热学等特性来进行物质检测、药物运载、药物抗菌、肿瘤治疗,而纳米粒子的优异特性使其在辐射防护中仍有用武之地。本工作简明扼要概述了纳米粒子在生物学方面的应用及目前存在的问题,并且大胆前瞻了纳米粒子在放射生物学中的应用前景。

关键词 纳米粒子,理化特性,应用,辐射防护

中图分类号 R319, R331, Q331

从20世纪70年代“纳米”概念被提出到现在已经有40多年。在这40多年中,随着纳米理论的发展和测试技术的进步,纳米粒子的许多性质正逐渐被揭示出来。人们意识到它在生命科学、医学卫生等方面的应用前景。正如美国IBM公司首席科学家Armstrong所说:“就像20世纪70年代微电子技术产生了信息革命一样,纳米科技将成为下一世纪信息时代的核心”^[1]。由于纳米粒子优良的光学、电学、力学和生物亲和性,使其在生物大分子的分析检测、药物运载、肿瘤治疗等方面越来越受到人们的重视^[2],并且已经大量应用于实际生活。纳米技术在生物学中的应用使得生物学在检测分子物质、治疗各种肿瘤疾病等方面已经取得了重大突破。纳米探针、纳米药物将成为各自学科未来的主要研究方向。

随着各种核事故的相继发生,人们对核辐射的认识也慢慢清晰起来。辐射损伤的主要机制是通过电离产生各种自由基,作用于细胞膜、DNA、蛋白质等,从而引起细胞发生突变(包括细胞致死性突变和细胞癌变)、凋亡,组织坏死,器官病变等。目前,全球核电站总数近500座,仍有大量核电站正在建设中,发生严重核事故的概率是1/10 000。人类未来将面临越来越多的核辐射危险。寻求一种有效的辐射防护药显得尤为迫切。当下,用于辐射防护的自由基清除剂有:多糖类、酚类、激素类、维

生素类等等。这些物质都是以大分子形式存在,存在作用靶点特异性差,生物利用率低,毒副作用大,防辐射效果差等问题。寻找一种高效、低毒的自由基清除物质,成为了当下放射生物学的研究重点。而纳米粒子的出现及其技术的成熟使辐射防护有了新的研究方向。利用纳米技术研制一种理想的辐射防护制剂对辐射防护将有重大意义。

1 纳米粒子在生物学中的应用

1.1 作为分子探针

纳米粒子由于存在量子尺寸效应,导致吸收光谱随粒子尺寸的减小而发生蓝移。正是由于纳米粒子的这种光学特性,使它发出激光诱导荧光,通过在特定波长下检测纳米粒子所激发的荧光,可以对待查物质达到定位的作用,并且通过各种荧光值可进一步进行定量。同时,纳米粒子能够准确结合目标物,具有较强的专一性,且纳米尺寸的探头可明显提高灵敏度,因此,其在生物分析中受到广泛关注。Lin等^[3]研究发现标记有磁性纳米粒子的万古霉素,通过特异性识别,选择性的捕获细胞中的革兰氏阳性菌。美国西北大学的Mirkin小组成功研制了纳米金-寡核苷酸探针,并应用于对DNA序列的测定中^[4]。之后,Taton等^[5]将荧光分子标记于单链DNA,与纳米金通过共价键结合形成荧光纳米

国家自然科学基金(30770503)、全军医药卫生“十一五”攻关项目(06G60)资助

第一作者:赵三虎,男,1986年6月出生,2010年毕业于山东大学,现于第二军医大学放射医学研究室教研室攻读放射医学专业硕士学位

通讯作者:倪瑾,Email: nijin2006@yahoo.com.cn

收稿日期:初稿2011-04-21,修回2011-05-07

金光学探针,大大提高了纳米技术检测 DNA 的灵敏度。2002 年,纳米粒子的电学特性被发掘,CAI 等^[6]应用电学伏安法进行了纳米粒子对 DNA 的定量分析,制成纳米银标记寡核苷酸片段探针。潘沁等^[7]研究发现标记有纳米金的转录因子 NF- κ B 借助于特异性反应,可实现目标序列 DNA 的检测。

1.2 作为药物载体

常规用药由于受限于极性、溶解度、分子大小、组织相容性、趋向性等各种因素,通过口服、注射、吸入等方式进入体内的药物生物利用率并不十分理想。为此,医生只能通过增加药物剂量来达到药效,但同时药物的副作用大大增加。设计一种能够定向运载药物到达靶器官、细胞载体就显得尤为重要。理想中的载体可以显著提高药物利用率,避免药物在运输过程中的降解,能作用于非病变组织,不影响药性,毒副作用小。纳米粒子的问世、纳米技术的成熟使得这种设想变成了可能。2005 年,利用纳米粒子探针的特殊表面效应,将天冬氨酸修饰到纳米金表面,使天冬氨酸与胰岛素特异性的结合形成纳米金-胰岛素探针,并将其作为药物载体,实现了药物的靶向输送。研究发现,探针表面的胰岛素进入患有糖尿病小鼠的血液后会自动释放,使血糖浓度降低。相比传统的皮下注射法,该方法靶向输送的专一性及特异性更强^[8]。ZHANG 等^[9]将单分散的四氧化三铁(Fe_3O_4)纳米粒子共价修饰上 6-硝基苯胺($\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$),利用酰肼键与阿霉素共价结合,然后包覆上热敏聚合物合成了载药性纳米探针。

1.3 作为抗菌药物

抗生素作为一种传统抗菌药物,在现代社会中被广泛使用。但是由于耐药菌的不断出现以及抗生素副作用的不断发现,抗生素的使用面临极大挑战。而新近科学研究发现很多纳米粒子具有极强的抗菌效果。目前,被最为广泛研究和使用的是:纳米银。Revathi 等^[10]研究发现纳米银能够有效抑制大肠杆菌的生长。大量实验表明,纳米银作为一种新型的抗菌药物有其自身的优点:(1)强效杀菌:纳米银粒子由于其尺寸效应,具有很高的比表面积,从而使得纳米银粒子与微生物表面接触的概率大大增加,因此纳米银粒子的抗菌性能远远大于传统的银系抗菌剂^[11,12];(2)无耐药性:纳米银粒子可以通过与病原体蛋白质以及核酸反应,破坏病原体的遗传物质^[13],导致其不能繁殖,同时可与遗传物质结合,形成不可逆的聚合体,改变 DNA 结构,使其

不能繁殖,从而无法产生耐药菌^[14];(3)广谱性:纳米银粒子对不同菌种有良好的抑制效果。对烧烫伤及创伤表面常见的细菌,如金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、绿脓杆菌、白色念珠菌及其它革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌,都有杀菌作用;对沙眼衣原体、引起性传播性疾病的淋球菌,也有强大的杀菌作用^[15]。

1.4 作为抗肿瘤药物

肿瘤被认为 21 世纪人类的重大疾病,每年因肿瘤死亡人数以万计。目前主要采用的治疗方法有手术、化疗和放疗。但是手术切除无法清除所有的肿瘤细胞,也不能去除肿瘤发生的原因,存在术后复发和转移,对于血液系统肿瘤更是无能为力,放疗则由于严重的毒副作用影响了它们的应用。而纳米粒子作为一种新的物质形态,无论直接作用于肿瘤组织还是运载其他肿瘤药物作用于肿瘤组织都具有广阔的应用前景。2005 年,美国食品及药品管理局批准了由紫杉醇纳米粒子运载的白蛋白作为治疗转移性肺癌的药物^[16]。ZHANG 等^[17]研究发现紫杉醇运载的泊咯沙姆纳米药物可以有效克服在癌症治疗中的多药耐受性。赵宇亮等^[18]研究发现了镉化合物可以抑制肿瘤的同时增加顺铂耐药细胞的内吞作用,从而阻止 DNA 的复制进一步抑制耐药肿瘤细胞的复制。Suresh 等^[19]对纳米金在机体中分布进行研究,发现纳米金在肝、脾组织中储存时间最长,浓度最高,且可以激活细胞色素 p450 家族从而对代谢产生影响,有助于将药物代谢排出体外,降低药物的副作用。Chitta 等^[20]通过对纳米金靶向治疗胰腺癌的研究,进一步说明了纳米技术在治疗癌症中的重要性。纳米材料作为抗肿瘤药物已经有大量的研究并且应用于临床中,为无数患者减轻了病痛,改善了生活质量。

2 纳米粒子存在的问题

纳米粒子在医学方面的应用具有巨大的潜力,但正当人们致力于纳米技术的开发应用时,2003 年 4 月,Service^[21]在 Science 上发表文章开始讨论纳米材料对环境、健康的影响问题。世界卫生组织对已有的实验数据进行分析发现:周围空气 $10\ \mu\text{m}$ 的颗粒每增加 $25\ \mu\text{g}/\text{m}^3$,哮喘病人病情恶化和使用支气管扩张器的人数就增加 8%,咳嗽病人也随之增加 12%;周围空气 $10\ \mu\text{m}$ 的颗粒每增加 $50\ \mu\text{g}/\text{m}^3$,住院病人增加 3%—6%,周围空气 $2.5\ \mu\text{m}$ 的颗粒每增加 $50\ \mu\text{g}/\text{m}^3$,住院病人增加 25%;周围空气 $10\ \mu\text{m}$ 的

颗粒每增加 $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$, 死亡率增加 6%—8%, 周围空气 $2.5 \mu\text{m}$ 的颗粒每增加 $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$, 死亡率增加 12%—19%^[22]。但是不同纳米材料以及对纳米材料进行化学修饰可以大大的降低纳米材料的毒性。如美国赖斯大学报道通过化学修饰, 纳米毒性的消除率高达 1 000 万倍, 效果很好。Christie 等^[23]对富勒烯 (C60) 进行了表面衍生化, 发现其毒副作用减小了 100 000 倍。同时, 还可以通过物理处理来降低和消除某些纳米材料对生物体的毒副作用。可见, 只要对纳米材料进行合理的修饰, 最大限度降低纳米材料的毒副作用, 纳米材料就可以广泛使用于生物科学的各个方面。

3 纳米技术在放射生物学中的应用前瞻

纳米粒子的多种优良特性, 使其在放射医学中也具有了极其广阔的天地。最早的研究表明纳米粒子可以作为载体运载特定的辐射药物或者作为辐射增敏剂来发挥辐射防护效果, 从而减少肿瘤患者在放疗过程中的痛苦。如: Sunei 等^[24]的研究结果表明, 纳米金可以作为辐射增敏剂, 可以增强肿瘤细胞对射线的敏感性, 从而降低放射剂量, 减轻放射对正常组织的伤害。Andrew 等^[25]的研究表明, 纳米包裹的黑色素可以作为一种保护剂, 在放疗过程中减少由于放射对骨髓造成的损伤。Emilie 等^[26]研究发现纳米金粒子可以增强辐射所导致的 2 型中心蛋白的下降, 而 2 型中心蛋白与细胞的分裂, 细胞中心体的定位、定向, 纺锤体极体分离, 微管切除以及纤维系统的收缩等有关, 从而加强辐射对肿瘤细胞的抑制杀伤作用。随着对纳米粒子的深入研究, 人们渐渐认识到很多常规物质在纳米形态下具有了抗辐射的功效。如: Dhanya 等^[27]通过对纳米银的研究, 发现其可以有效降低辐射对细胞的损伤, 降低细胞 DNA 突变率, 提高存活率。而 Jimmie 等^[28,29]通过实验验证了二氧化铈纳米粒子通过下调氧化应激反应, 上调超氧化物歧化酶 2 来降低辐射对肺以及消化道上皮细胞造成的损害。仍有大量文献表明: 二氧化铈可以通过抗氧化作用阻止视黄醛的降解, 以及保护神经系统和保护细胞的作用^[30-32]。更是有文献记录: 通过腹腔注射几丁聚糖纳米粒子可以作用于肿瘤坏死因子从而减少辐射所致的纤维化^[33]。纳米技术虽然已经应用于辐射防护中, 但目前研究仍局限于少数几种物质, 如纳米金、纳米银、二氧化铈纳米粒子等。而大量常规可作为抗辐射的药物及新型抗辐射药物在纳米状态下的效果仍未得到研究。

综上所述, 纳米技术已经应用于生物医学的多个方面, 但其在辐射防护方面的应用刚刚兴起。本文通过对纳米粒子在生物医学其它方面的应用以及目前在放射生物学中的应用来论证其在辐射防护中具有很大的应用价值, 可以成为未来研究辐射防护的一个方向点。

参考文献

- 1 张岗, 徐淑坤. 纳米粒子特性及其在免疫分析中的应用. 中国科技论文在线, <http://www.paper.edu.cn>
ZHANG Gang, XU Shukun. Properties of nanoparticles and its application in immunoassay, Sciencepaper Online, <http://www.paper.edu.cn>
- 2 张燕, 王强斌. 银纳米粒子的生物医学应用研究进展. 生物物理学报, 2010, **26**(8): 673-679
ZHANG Yan, WANG Qiangbing. Progress of silver nanoparticles in biomedical applications. Acta Biophysica Sinica, 2010, **26**(8): 673-679
- 3 Lin Y S, Tsai P J, Weng M F, *et al.* Affinity capture using vancomycin-bound magnetic nanoparticles for the MALDI-MS analysis of bacteria, Analytical Chemistry, 2005, **77** (6): 1753-1760
- 4 Mirkin C A, Letsinger R L, Mucic R C, *et al.* A DNA-Based method for rationally assembling nanoparticles into macroscopic materials. Nature, 1996, **382**(6592): 607-609
- 5 Taton T A, Mirkin C A, Letsinger R L. Scanometric DNA array detection with nanoparticle probes. Science, 2000, **289**(8): 1757-1760
- 6 CAI Hong, XU Ying, ZHU Ningning, *et al.* An electrochemical DNA hybridization detection based on a silver nanoparticle label. Analyst, 2002, **127**(6): 803-808
- 7 潘沁, 许利剑, 王志飞, 等. 纳米金标记电化学检测 DNA 特异性结合蛋白. 高等学校化学学报, 2007, **28**(12): 2290-2294
PAN Qin, XU Lijian, WANG Zhifei, *et al.* Electrochemical detection of sequence specific DNA binding protein with gold nanoparticle-catalyzed ag enhancement. Chemical Journal of Chinese Universities, 2007, **28**(12): 2290-2294
- 8 Hussain M A, Agnihotri A, Siedlecki C A. Evaluation of immunogenicity and reactogenicity of recombinant DNA Hepatitis B vaccine produced in India. Langmuir, 2005, **11**(45): 6979-6986
- 9 ZHANG J L, Misra R D K. Magnetic drug-targeting carrier encapsulated with thermosensitive smart polymer: Core-shell nanoparticle carrier and drug release response. Acta Biomaterialia, 2007, **3**(6): 838-850

- 10 Revathi, Muruan, Neha, *et al.* Synthesis and surface chemistry of nanosilver particles. *Polyhedron*, 2009, **28**(12): 2522-2530
- 11 Panacek A, Kvitek L, Prucek R, *et al.* Silvercolloid nanoparticles: Synthesis, characterization and their antibacterial activity. *Physical Chemistry B*, 2006, **110**(33): 16248-16253
- 12 Margaret Ip, Sau Lai Lui, Vincent K M Poon, *et al.* Antimicrobial activities of silver dressings: an in vitro comparison. *Medical Microbiology*, 2006, **296**(2): 59-63
- 13 Baker C, Pradhan A, Pakstis L, *et al.* Synthesis and antibacterial properties of silver nanoparticles. *J Nanosci Nanotech*, 2005, **5**(2): 244-249
- 14 Edwards J V, Foster Ha. Effects of silver sulphadiazine on the production of exoproteins in *Staphylococcus aureus*. *J Medical Microbiology*, 2002, **51**(1): 55-55
- 15 Kumar A, Vemula P K, Ajayan M, *et al.* Silver nanoparticle embedded antimicrobial paints based on vegetable oil. *Nature Materials*, 2008, **7**(3): 236-241
- 16 Gradishar W J, Tjulandin S, Davidson N, *et al.* Phase III Trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol*, 2005, **23**(31): 7794-7803
- 17 ZHANG Yangqing, TANG Lina, SUN Leilei, *et al.* A novel paclitaxel-loaded poly(ϵ -caprolactone)/Poloxamer 188 blend nanoparticle overcoming multidrug resistance for cancer treatment. *Frontiers in Polymer Science*, 2010, **6**(6): 2045-2052
- 18 赵宇亮, 梁兴杰. 肿瘤纳米药物研究取得重要进展. *技术与市场*, 2010, **17**(6): 110
ZHAO Yuliang, LIANG Xingjie. Tumor associative nano-drugs make a great breakthrough. *Technology and Market*, 2010, **17**(6): 110
- 19 Suresh K, Jinatta, Jayapal, *et al.* Biodistribution of gold nanoparticles and gene expression changes in the liver and spleen after intravenous administration in rats. *Biomaterials*, 2010, **31**(8): 2034-2042
- 20 Chitta Ranjan Patra, Resham Bhattacharya, Debabrata, *et al.* Fabrication of gold nanoparticles for targeted therapy in pancreatic cancer. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2010, **62**(3): 346-361
- 21 Service R F. Nanomaterials show signs of toxicity. *Science*, 2003, **300**(11): 243
- 22 赵宇亮, 白春礼. 纳米安全性: 纳米材料的生物效应. *世界科学技术-中医药现代化*, 2005, **7**(4): 104-107
- ZHAO Yuliang, BAI Chunli. Nanosafety: Biological effect of nanoscale materials. *World Science and Technology-modernization of Traditional Chinese Medicine and Material Medica*, 2005, **7**(4): 104-107
- 23 Christie, Sayes, John D, *et al.* The differential cytotoxicity of water-soluble fullerenes. *Nano Letters*, 2004, **4**(10): 1881-1887
- 24 Suneil Jain, Jonathan A Coulter, Alan R H, *et al.* Cell-Specific radiosensitization by gold nanoparticles at megavoltage radiation energies. *Int J Radiation Oncology*, 2011, **79**(2): 531-539
- 25 Andrew, Ekaterina Peter, Valeria Matthew, *et al.* Melanin-Covered nanoparticles for protection of bone marrow during radiation therapy of cancer. *Int J Radiation Oncology*, 2010, **78**(5): 1494-1502
- 26 Emilie Brun, Patricia Duchambon, Yves Blouquit, *et al.* Gold nanoparticles enhance the X-ray-induced degradation of human centrin2 protein. *Radiation Physics and Chemistry*, 2009, **78**(3): 177-183
- 27 Dhanya K, Pawan K, Cherupally. Cellular radioprotection potential of glycyrrhizic acid, silver nanoparticle and their complex. *Mutation Research*, 2011, **721**(3): 218-220
- 28 Jimmie Colon M S, Luis Herrera, Smith J, *et al.* Protection from radiation-induced pneumonitis using cerium oxide nanoparticles. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 2009, **5**(2): 225-231
- 29 Jimmie C, Hsieh N, Ferguson A, *et al.* Cerium oxide nanoparticles protect gastrointestinal epithelium from radiation-induced damage by reduction of reactive oxygen species and upregulation of superoxide dismutase 2. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 2010, **6**(5): 698-705
- 30 Chen J, Seal S, McGinnis J F, *et al.* Rare earth nanoparticles prevent retinal degeneration induced by intracellular peroxides. *Nature Nanotechnology*, 2006, **1**(1): 142-150
- 31 Schubert D, Dargusch R, Raitano J, *et al.* Cerium and yttrium oxide nanoparticles are neuroprotective. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, **342**(1): 86-91
- 32 Tarnuzzer R W, Colon J, Patil S, *et al.* Vacancy engineered ceria nanostructures for protection from radiation-induced cellular damage. *NanoLetters*, 2005, **5**(12): 2573-2577
- 33 Isabel Nawroth, Jan Alsner, Mark A. Behlke, *et al.* Intraperitoneal administration of chitosan/DsiRNA nanoparticles targeting TNF α prevents radiation-induced fibrosis. *Radiotherapy and Oncology*, 2010, **97**(1): 143-148

Application of nanotechnology in biology and promising application in radiobiology

ZHAO Sanhu NI Jin CAI Jianming

*(Division of Radiation Medicine, Department of Naval Medicine, Second Military
Medical University, Shanghai 200433, China)*

ABSTRACT As one of the 21-Century high and new technologies, nanotechnology (NT) has been widely applied in all aspects of biology. From now on, it has been used for detecting substance, carrying drug, antibacterial and tumour therapy by its photometric characteristics, mechanics characteristics, thermal property and other characteristics. Because of the unique advantages of nanoparticles, nanotechnology has great potential in radioprotection. In this article, we introduced the application of nanotechnology in modern biology and the primal problems. Meantime, we explain the prospect of its application in radioprotection.

KEYWORDS Nanoparticles, Physical and chemical property, Application, Radiation protection

CLC R319, R331, Q331