

基于层状双氢氧化物纳米材料的癌症诊断与治疗应用进展

任锦^a, 梁良^b, 周瑜^a, 姜登钊^a, 张丽芳^a, 余敬谋^{a*} (九江学院, a.药学与生命科学学院, b.实验中心, 江西 九江 332000)

摘要: 层状双氢氧化物(layered double hydroxides, LDHs)拥有良好的生物相容性并可自行降解, 将其应用于药物递送系统具有独特优势。它的二维空间可以对药物分子进行负载, 板层结构和组成可调变, 表面带正电荷以及多羟基性质使得LDHs可以通过不同的策略进行改性从而实现多功能化。基于LDHs的多功能纳米材料目前在癌症的诊断和治疗领域具有很好的应用前景。因此, 本文从LDHs的靶向药物运输、生物成像以及二者联合方面介绍了LDHs纳米材料在癌症的诊断和治疗方面的应用进展, 并分析总结了其生物相容性相关问题及可能的解决方案。

关键词: 层状双氢氧化物; 纳米材料; 癌症治疗; 诊断; 递药系统

中图分类号: R965.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2018)05-0774-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.05.033

引用本文: 任锦, 梁良, 周瑜, 等. 基于层状双氢氧化物纳米材料的癌症诊断与治疗应用进展[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(5): 774-780.

Progress in Cancer Diagnosis and Treatment Based on Layered Double Hydroxide Nanomaterials

REN Jin^a, LIANG Liang^b, ZHOU Yu^a, JIANG Dengzhao^a, ZHANG Lifang^a, YU Jinmou^{a*} (Jiujiang University, a.School of Pharmacy and Life Science, b.Analytical and Testing Center, Jiujiang 332000, China)

ABSTRACT: Layered double hydroxides(LDHs) with good biocompatibility and self-degradation have unique advantages in drug delivery systems. Drugs can be loaded in two-dimensional space of LDHs. In the meanwhile, it can be modified by different strategies to achieve multifunctional LDHs because of the adjustable variability of its spatial structure and composition, positively charged surface and polyhydroxy property. Multifunctional nanomaterials based on LDHs have a promising application in the field of cancer diagnosis and therapy at present. Therefore, this paper introduced the application of LDHs nanomaterials in the cancer diagnosis and treatment from targeted drug transport, biological imaging and the joint of two aspects, and summarized the biocompatibility problems LDHs faced and the possible solutions.

KEY WORDS: layered double hydroxides; nanomaterials; cancer therapy; diagnosis; drug delivery system

层状双氢氧化物(layered double hydroxides, LDHs)又称水滑石或阴离子黏土, 是一种二维无机纳米材料, 由二价和三价金属阳离子与羟基共价结合以八面体形式延伸形成带正电荷的层板结构, 层间阴离子用来补偿主层板上的电荷平衡, 见图 1A。LDHs 的化学式通常表示为 $[M^{2+}_{1-x}M^{3+}_x(OH)_2]^{x+}(A^{m-})_{x/m} \cdot nH_2O$, 其中 M^{2+} 是二价金属阳离子, M^{3+} 是三价金属阳离子, A^{m-} 是层间阴离子。常见的二价金属阳离子包括 Mg^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Fe^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Mn^{2+} 、 Ca^{2+} 等, 三价金属阳离子包括 Al^{3+} 、 Fe^{3+} 、 Co^{3+} 等, 阴离子包括 NO_3^- 、 CO_3^{2-} 、 Cl^- 、 SO_4^{2-} 等, 不同 M^{2+} 和 M^{3+} 组成配对将形成种类繁多具有独特结构和性能的 LDHs, 使其

在众多领域都有广泛的应用前景。

具有特殊层状结构和可剪裁性质的 LDHs 因其近乎可忽略的毒性和易于降解清除特性, 可以作为一种新型的理想药物递送和释放载体应用于现代医学领域之中。它的二维空间对药物分子的束缚能够避免药物在体内的过快降解, 极大地减少给药频次和药物剂量依赖毒性, 并且能够改善药物的药动力学参数^[1]。此外, 它的成本低、合成相对简便、结构和组成具有可调变性、表面带正电荷以及多羟基性质, 使其可以通过表面修饰或其他有机或无机材料进行复合, 实现纳米材料性能的拓展, 目前在癌症的诊断和治疗领域具有很好的应用前景。它能够通过肿瘤部位特有的促渗

基金项目: 国家自然科学基金项目(81360484)

作者简介: 任锦, 女, 博士, 讲师 Tel: (0792)8315590 E-mail: yanjiushengrj@126.com *通信作者: 余敬谋, 男, 博士, 教授 Tel: (0792)8568166 E-mail: yjm1016@163.com

和滞留效应(enhanced permeability and retention effect, EPR)被动靶向癌细胞进行 pH 响应的药物运输,也可以通过改变其本身结构和组成、表面修饰与其他材料复合而具有生物成像能力,甚至能够同时进行双模态成像和药物靶向治疗。

纳米载药系统应用到临床具有诸多优点^[2], LDHs 的尺寸可通过合成方法控制达到纳米级,甚至可达 10 nm 以下,它可以作为一种纳米载药体系,且其生物安全性^[3]是其他二维无机纳米材料比如氧化石墨烯^[4]等不能相比的。虽然 LDHs 毒性近可忽略,体内可随 pH 响应自行降解,具有良好的生物相容性,但是功能化的 LDHs 纳米材料应用于临床是否会在体内循环时稳定不发生聚集,是否会发生被网状内皮系统(reticulo-endothelial system, RES)捕获、细胞摄入量减少等问题,怎样去解决这些问题也是目前的研究热点。因此,本文结合近几年的文献,重点从癌症的诊断和治疗入手,从 LDHs 的抗肿瘤药物运输、药物靶向治疗、生物成像、癌症的光热和光动力治疗、成像和药物靶向治疗以及生物相容性方面介绍了其近年来的应用进展,并分析总结了 LDHs 应用于临床所面临的问题及可能的解决方案。

1 LDHs 用于抗肿瘤药物运输

在癌症的治疗方面,LDHs 作为药物载体具有诸多优势。它的正电荷性质能够与带负电荷的细胞膜相互作用,有效地增加癌细胞对药物的摄入。载药 LDHs 在癌细胞内的酸性微环境下,其板层逐渐溶解,药物得到释放。与此同时,溶解的金属离子会缓冲过多的质子,帮助药物从溶酶体中逃逸,延长药物在细胞中的存留时间,降低耐药性,从而增加药物运输的有效性。降解产生的金属离子比如 Mg^{2+} , Al^{3+} 等能够通过离子通道离开细胞^[5], LDHs 的这种可降解性使其能够通过肾过滤而排泄,减少肝毒性。因此,LDHs 能够进行 pH 响应的被动靶向药物运输^[6]。

LDHs 对于阴离子抗肿瘤药物的负载可以通过静电作用力或者氢键作用实现。它的二维空间对药物的有效束缚能够增加药物体内运输的稳定性,起到缓控释作用以及降低毒性^[7-8]。对于中性疏水药物分子,需要在合成过程中采取一些策略将其插入 LDHs 层间,比如采用共沉淀法先将葵二酸插层于 LDHs 中加大层间距,再在乙醇介质中将疏水药物分子羟基喜树碱(hydroxycamptothecine, HCPT)插入 LDHs 层间形成纳米杂化物^[9];或者先将胆酸钠

(sodium cholate hydrate, SCL)包裹 HCPT 形成胶束,再与 LDHs 纳米片共组装形成纳米杂化物,并采用聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)对所制备的 (HCPT@SCL)-LDH 纳米杂化物进行表面修饰,所获得的 PEG-(HCPT@SCL)LDHs 杂化物具有良好的分散性和药物缓释效果^[10]。Jin 等^[11]基于主客体作用将 5-氟尿嘧啶(5-Fu)包含于羧基改性的 β -环糊精腔中形成复合物,并将该复合物插入 LDHs 层间用于改善 5-Fu 的缓释行为,防止载药 LDHs 可能在体内循环时特殊环境下发生的药物过早泄漏。

载药 LDHs 的抗肿瘤效果与其单分散性和粒径有密切的关系,单分散性越好,粒径分布越均匀,对肿瘤细胞的抑制效果越好。LDHs 的粒径可通过合成方法调节控制,比如在乙醇-水混合体系中合成 LDH-甲氨喋呤(methotrexate, MTX)复合物,该法得到的载药 LDHs 粒径分布窄,对肺癌细胞 A549 具有良好的抑制作用^[12];或者可以在共沉淀法体系中加入表面活性剂 PEG400,提高 LDH-MTX 的分散性,控制粒径大小,减少聚集^[13-14]。

2 药物靶向治疗

2.1 磁性靶向

磁靶向药物制剂能够利用磁场的诱导性能,使药物制剂聚集定位到病变部位进行释放,从而避开 RES 中巨噬细胞对其的吞噬。基于 LDHs 的磁靶向药物制剂利用磁性纳米颗粒 Fe_3O_4 在碱性条件下表面带负电荷,能够吸附金属阳离子在其表面共沉淀形成 $Fe_3O_4@LDH$,再通过离子交换法进行载药。通过该方法形成的 $Fe_3O_4@(\text{TF-LDHs})$ 用于抗肿瘤药物替加氟(TF)的磁靶向药物运输和缓释^[15]。除了共沉淀法, Wu 等^[6]将 LDHs 在乙醇中超声剥层后,与 $FeCl_3$ 在 200 °C 高温高压下进行水热合成 $Fe_3O_4@LDH$,通过离子交换法载药 MTX 形成 $Fe_3O_4@LDH-MTX$ (图 1B)磁性纳米粒,用作癌症的靶向治疗药物运输系统。此外, Ay 等^[16]制备了一种磁性核壳结构的碳硼烷-LDH@铁酸镁纳米颗粒用于磁性靶向的硼中子俘获癌症治疗(BNCT)。

2.2 配体靶向

利用配体受体的特异性结合,将一些配体修饰于 LDHs 表面是目前 LDHs 用作主动靶向药物载体的一方面。CD44 是细胞表面的透明质酸受体,在肿瘤细胞中大量分泌,基于此, Dong 等^[17]将透明质酸(hyaluronic acid, HA)及 PEG 通过酰胺化反应合成 HA-PEG,通过离子交换法使 HA-PEG 吸附于 LDHs 层板表面,再将 5-Fu 插入层板间,最

终得到具有多功能性的载药纳米粒 HA-PEG-LDH/5-Fu, 该载药系统具有较高分散性和靶向给药性。癌细胞中叶酸(folic acid, FA)受体高度表达, 有研究将 LDHs 采用硅烷化试剂 3-氨丙基三乙氧基硅烷(3-aminopropyltriethoxysilane, APTES)硅烷化后, 直接将癌细胞特异配体 FA 通过酰胺化反应共价连接在 LDHs 表面形成 LDH-FA, 再载药 MTX 形成 MTX/LDH-FA, 作为靶向药物运输载体^[18]。Zuo 等^[19]将 2 种肿瘤靶向配体 angiopep-2 和狂犬病毒糖蛋白通过一种异源双功能交联剂与牛血清白蛋白(bovine serum albumin, BSA)共价连接, 然后将其通过静电作用力修饰在 LDHs 表面, 再用戊二醛交联剂将这些配体共价连接的 BSAs 固定在 LDHs 表面形成比较稳定的肿瘤靶向 LDHs 纳米颗粒, 它能够有选择地进行脑肿瘤的有效治疗。

3 生物成像

若将药物和成像试剂整合到同一个纳米载体上, 或者药物的载体可以同时作为成像剂的话, 那么纳米颗粒在体内条件下的生物分布以及它们在靶向点的累积就能够通过非侵入形式的生物成像系统监测到, 这对于疾病早期诊断和治疗是非常有效的。LDHs 复合材料的多功能性使其能够用于分子生物成像导向药物癌症诊断和治疗。

3.1 荧光成像

生物成像中, 荧光成像(fluorescence imaging, FI)基于它的高灵敏度在生物医药研究方面是非常关键的技术之一。LDHs 层板的隔绝与分散作用, 可以将有机荧光物质比如吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)利用静电作用力插入 LDHs 的层间或吸附在 LDHs 表面^[20], 还可以将具有荧光的量子点(quantum dots, QDs)与 LDHs 形成复合材料^[21-22], 或将具有荧光的稀土元素比如 Eu 掺杂在 LDHs 主层板上^[23], 通过这些方式形成的 LDHs 荧光材料能够有效抑制发光物质的聚集和泄漏在体内进行生物成像, 同时进行药物靶向输送。

传统的有机荧光染料荧光性能良好, 但是易受外界环境干扰而发生荧光猝灭, 因此, 将其用于生物成像必须采取保护措施。Wei 等^[20]将近红外荧光染料 ICG 通过静电作用力插层于氨基表面改性的 LDHs 层间, 形成 LDHs-ICG, 然后将氨基改性的 LDHs 与不同量的壳聚糖用戊二醛进行交联, 从而进一步将壳聚糖包覆在其外表面制备了一种近红外造影剂用于体内光学成像。该材料还能通过控制壳聚糖的包覆量运输治疗药物到所需靶向器官。因

此, 该材料能够有效地进行癌症诊断和化疗。

QDs 基于它们的小纳米粒径(2~5 nm), 以及显著的荧光性质广泛用作生物标记材料, 其荧光根据材料的量子性质是可调的, 比如 CdSe 或 CdTe QDs。传统的 QDs 中含有重金属 Cd, 具有生物毒性。因此, 防止重金属离子的泄漏是基于 QDs 的荧光材料必须避免的问题。Stoica 等^[21]将 LDHs 作为 QDs(CdSeZnS)@SiO₂ 纳米微球的载体用于成像诊断同时进行治疗。作者首先将 QDs 植入 SiO₂ 纳米微球内, 然后将其与剥层的 LDHs 复合重构, 这里 LDHs 作为 QDs@SiO₂ 的保护壳。SiO₂ 在这里一方面进一步避免 QDs 的泄漏, 另一方面防止 QDs 与 LDHs 之间的相互作用力引起的荧光行为变化。为了避免重金属 QDs 可能产生的毒性, 还可以使用不含 Cd 的非重金属量子点比如 InP/ZnS。Serrano 等^[22]制备了一种 InP/ZnS@SiO₂@LDH 核壳结构材料, 它在生物成像系统中的应用具有非常优异的特性。

基于有机荧光染料或 QDs 的 LDHs 荧光材料需要将其插入 LDHs 的层间, 这会影响抗肿瘤药物的负载率, 有机荧光染料或 QDs 的用量还会影响材料的粒径范围和稳定性, 如果一旦发生泄漏则会产生生物毒性。而将具有荧光的稀土离子 Eu³⁺掺杂 LDHs 不会影响药物的负载, 对粒径分布及其稳定性影响也较小, 合成方法更为简易。同时, 因 LDHs 板层只有在肿瘤细胞的酸性条件下才会发生溶解, 因此, LDHs 中掺杂的 Eu³⁺在生理条件下并不会发生泄漏, 与有机荧光染料或 QDs 插层相比, Eu³⁺掺杂 LDHs 更稳定且低毒。Wang 等^[23]采用共沉淀法合成了一种磁性带荧光的 Eu 掺杂 LDHs(布洛芬插入 LDHs 层间)材料, Fe₃O₄ 修饰在 LDHs 表面, 它展现出较好的超顺磁性和荧光特性, 且插层药物布洛芬在模拟体液中可以得到良好的缓释效果, 而且不会影响其荧光行为。

3.2 MR 成像

FI 具有较高的敏感性, 但是其空间分辨率不足, 而磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)的优势在于其解剖学的空间分辨率较高。Li 等^[24]研究发现, 将 Mn(II)掺杂于 LDHs 主层板上的纳米颗粒(Mn-LDH)具有超高的纵向弛豫性, 可以作为一种 Gd(III)基造影剂的可选替代材料用于癌症诊断。再加上 LDHs 具有负载药物分子和基因运输的能力, 因此, 该纳米颗粒是一种临床使用更为安全的癌症诊断和治疗制剂。这里, Mn-LDH 的 MRI 具有 pH 超敏性, 在 pH 7.0~5.0 缓冲液中

的弛豫性高出商业化的 Gd(III)-配合物几倍。此外, 研究证明 Mn-LDH 能够被细胞有效摄入, 并且在体内至少 2 d 内具有优异的癌组织 MR 成像功能。体内成像也表明 Mn-LDH 纳米颗粒作为 MR 造影剂在静脉注射后 3 d 内能够逐步和有选择性地累积进行癌症成像。另外, 将 BSA 与 Mn-LDHs 复合形成 BSA/Mn-LDH 可以延长 MRI 成像时间, 该材料的 MRI 信号能够在癌组织维持达到 72 h 之久, 这高出 Gd 基造影剂的 30 倍多。这些都表明基于 LDHs 的 MRI 在体内追踪疾病治疗比如癌症和再生医疗是非常有应用前景的^[25]。

3.3 双模态成像

将 2 种不同的成像技术结合能够进一步提供更可靠、更精确的疾病位点信息。Wang 等^[26]将 Gd 掺入 Mg-Al-LDH/Au 纳米复合物中, 并用肝素对其进行改性后载药多柔比星(doxorubicin, DOX), 得到了能够用于双模态(computer tomography/magnetic resonance, CT/MR)生物成像并同时进行抗肿瘤药物运输的纳米复合材料。该材料中, Gd 离子作为 MRI 造影剂通过共沉淀法掺杂在 LDHs 晶体板层上, Au 纳米颗粒作为 CT 造影剂并入纳米复合物中是通过在碱性溶液中将 Au(OH)₃ 沉积在 LDH-Gd 表面, 再经过 NaBH₄ 还原形成 LDH-Gd/Au。LDH-Gd/Au 纳米复合材料具有高表面积和孔隙体积, 能够通过氢键作用力吸附抗肿瘤药物 DOX。将 MR 和 FI 结合起来的双模式成像具有高灵敏度和高空间分辨率的双重优点, 从而能增强对肿瘤的识别和诊断能力。Guan 等^[27]制备了一种超分子材料, 该材料将 FA 和 DOX 共插层入 Gd³⁺ 掺杂的 LDHs 层间, 随后将异硫氰酸荧光素(fluorescein isothiocyanate isomer I, FITC)吸附在 LDHs 的表面形成 FITC/FA-DOX/Gd-LDHs。LDHs 板层上掺杂的 Gd³⁺ 和吸附在 LDHs 表面的 FITC 可以进行 MR 和 FI 双模式成像。

4 癌症光热和光动力治疗

基于 LDHs 的纳米复合材料可用于癌症的光热和光动力治疗。由于生物体对近红外线(700~1 000 nm)具有很小的吸收, 穿透厚度深, 被广泛用于光热治疗领域。Li 等^[28]通过将 ICG 和靶向试剂 FA 共沉淀插层到 LDHs 层间, 制备了一种靶向光热制剂(ICG-FA/LDH), 它能够进行有效的细胞摄入, 具有良好的成像能力, 当近红外光照射 ICG-FA/LDH 时, 体系温度可以从 19.8 °C 快速升到 51 °C, 肿瘤细胞杀伤率达到 87.4%。因此, ICG-FA/

LDH 将成为一种用于细胞标记和癌症靶向光热治疗领域的潜力材料。Au 纳米颗粒具有较好的生物相容性, 体内循环时间长, 能够精确地在肿瘤细胞位点聚集, Komarala 等^[29]将具有近红外吸收的 Au 纳米颗粒修饰在 LDHs 上形成纳米杂化物, 用于癌症的光热治疗和肿瘤细胞的荧光成像, 结果显示, 808 nm 激光(500 mW)照射 10 min, 可抑制 70% 的肿瘤细胞增殖。

光动力治疗中, 光敏剂是非常重要的, 为了减少不良反应和增加治疗的有效性, 必须保证其稳定, 不易泄漏。Yan 等^[30]将光敏剂二氢卟吩 e6(Ce6)与硅烷化试剂 APTES 共价相连, 然后将其通过 Si-O 键共价连接于 LDHs 上形成 LDH-Ce6, 为了减少其在体内循环中的非特异性丢失, 增加其光稳定性和细胞摄入量, 将羧基化的 PEG 共修饰于 LDHs 表面形成杂化纳米片层, 该材料在光线照射下能激活光敏剂生成单态氧杀死肿瘤细胞, 用于癌症的体内光动力治疗。

5 成像诊断+药物靶向治疗

随着对癌症的不同动态和复杂异构的深入调查, 已经明确开展有效的“精准医疗”势在必行。所谓“精准医疗”即将癌症成像诊断和治疗试剂整合到一起进行精确治疗。因此, 纳米诊断治疗制剂应运而生^[31], 并备受关注。如果一种递药系统能同时兼具成像诊断和药物靶向治疗能力, 它将在治疗的同时得到更多关于治疗效果以及肿瘤迁移扩散等相关信息, 以便及时修正治疗方案, 从而改善恶性肿瘤患者的生存率。目前学者们关于该方面的研究正在迅速发展。Guan 等^[32]将 DOX 和靶向分子 FA 通过共沉淀法共插层于 LDHs 层间形成了一种超分子纳米材料 DOX-FA/LDH, 它对肿瘤细胞具有很好的荧光成像和靶向治疗作用。DOX 与 LDHs 和 FA 之间的主体相互作用改善了 DOX 的分散稳定性和亲水性, 增加了药物的渗透/保留能力, 且药物 DOX 分子本身同时赋予了纳米材料荧光成像能力以及药物治疗作用。Li 等^[33]通过水热法合成了一种超微磁性颗粒@NiAl LDH 核壳结构材料, 用于同时进行癌症靶向治疗和荧光成像, 该材料中羧基修饰的抗肿瘤药 DOX 通过离子交换方式插入 LDHs 层间, 亚氨基二乙酸改性的 FA 通过与 Ni 的螯合作用修饰于 LDHs 表面, 靶向作用于肿瘤细胞。

6 LDHs 纳米材料的生物相容性

纳米诊断治疗制剂要求将成像和靶向治疗剂整合到单个纳米颗粒中形成多功能纳米材料, 并且

具有高灵敏度和不易受干扰特性。LDHs 的可操控性使其可以作为一种有效的纳米诊断治疗制剂,但是,将其发展到临床应用有些问题还亟待解决^[34-36]。①合成具有分散性良好和粒径分布范围窄的功能化 LDHs 材料目前还具有一定的挑战性,此外,还要考虑 LDHs 在生理条件下的稳定性、生物分布以及药物的过早泄漏问题,这对其结构设计和制备方法提出了新的挑战。②多功能性纳米材料也会在一定程度上减弱每个单功能组分的性能,因此,如何能够精确诊断和靶向肿瘤位点,并且逃离 RES 的俘获是功能化 LDHs 做到临床转化目前最大的挑战。③虽然在浓度上升至 $1\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时,LDHs 依然对细胞无损伤^[3],具有良好的生物相容性。但是功能化 LDHs 材料由于加入了其他功能组分,其毒性问题也是不容忽视的。因此,制备出低毒、稳定、不被 RES 捕获、能够同时实现成像和癌症治疗的载药 LDHs 需要合理的结构设计和精确的合成方法调控。

6.1 稳定性

LDHs 纳米材料的稳定性跟体系的 pH 和离子强度密切相关。众所周知,LDHs 的板层在酸性条件下会被破坏,而在中性或碱性条件下较稳定,不会发生板层坍塌。但是,在中性或碱性条件下,体系中的高离子强度却会导致 LDHs 纳米颗粒聚集,颗粒变大从而发生沉降^[37],这在合成载药 LDHs 的过程中是非常常见的。为了提高载药 LDHs 在制备过程中的分散性,可以通过与其他有机材料进行复合,比如将脂质体^[38]或介孔二氧化硅(mSiO_2)^[39]与载药 LDHs 形成复合材料。Zhang 等^[38]将胆酸钠(Ch)与 HCPT 形成胶束后采用剥层-自组装法将其插入 LDHs 层间,再与脂质体(LS)复合形成(HCPT-Ch-LDH)@LS 纳米颗粒(图 1C),该材料具有较好的水分散性。Zhu 等^[39]合成的核壳结构 mSiO_2 @LDH 载药 VP16(图 1D)具有很好的分散性,并对非小细胞肺癌具有抗迁移和抗血管生成活性。

除此之外,在临床应用时,还必须考虑人血液中的离子强度达 $150\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,这是高于 LDHs 的临界凝聚浓度的,即 LDHs 理论上会在生物介质条件下发生聚集。虽然生物介质中比如人血浆中离子强度较高,但含有较多的白蛋白,LDHs 纳米材料在生物介质中会与白蛋白形成蛋白冠冕以通过空间位阻和电位反转来增加纳米载体的胶体稳定性,还能够保护 LDHs 纳米颗粒在低 pH 下免于溶解。但是阴离子药物载入 LDHs 后其性质会发生

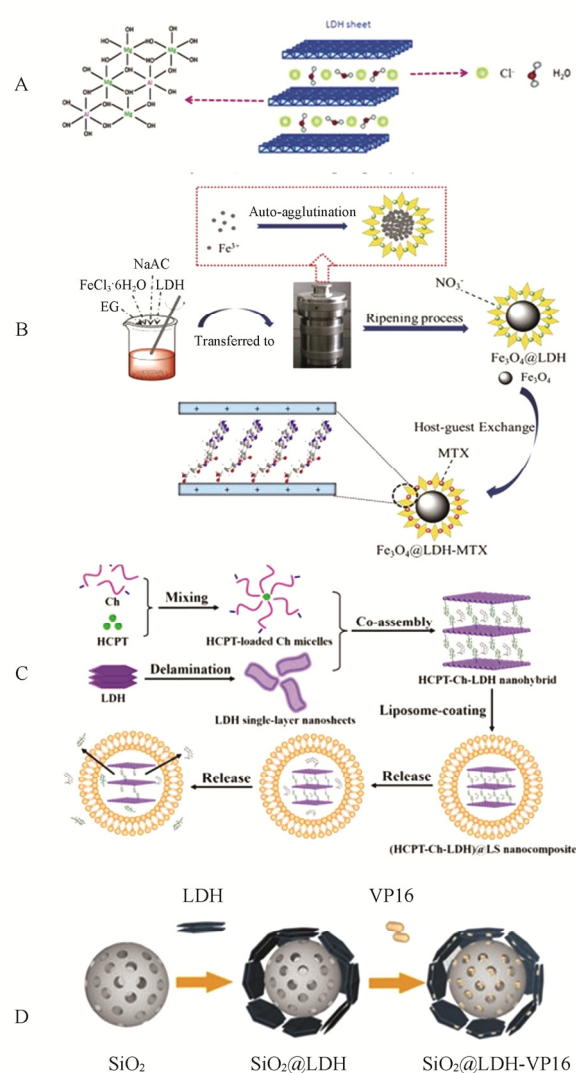


图 1 LDHs 的结构及应用

A-LDHs 的二维结构和板层组成示意图;B- Fe_3O_4 @LDH-MTX 的合成示意图^[6]; C-(HCPT-Ch-LDH)@LS 的合成示意图^[38]; D- SiO_2 @LDH-VP16 的合成示意图^[39]。

Fig. 1 Structure and application of LDHs

A-Diagram of 2D structure and plane composition of LDHs; B-diagram of the synthesis of Fe_3O_4 @LDH-MTX^[6]; C-diagram of the synthesis of (HCPT-Ch-LDH)@LS^[38]; D-diagram of the synthesis of SiO_2 @LDH-VP16^[39].

变化而影响蛋白冠冕的形成,并会影响其在生物介质中的命运^[40]。因此,LDHs 纳米载体材料的表面物理化学性质决定了它在生物介质中的聚集情况、循环时间以及和靶细胞的相互作用模式。为了防止 LDHs 的聚集,增加其在体内的循环时间,带负电的天然聚合电解质比如低分子量肝素和牛血清白蛋白等被认为是强有力的胶体稳定剂^[41-42],因为它对具有相反电荷的表面具有很强的亲和性,可以通过空间位阻排斥作用力使纳米粒子在生理离子强度下稳定,其内源性还可以增加 LDHs 在体内的长循环时间以及避免体内聚集。

6.2 RES 捕获

纳米诊断治疗制剂逃离 RES 俘获的主要策略可以通过增加其 EPR 效应以及主动靶向结合肿瘤细胞来解决。为了增加时间依赖的 EPR 效应,合适的粒径是先决条件。血液循环中的 LDHs 粒径 $<5\text{ nm}$ 时能被肾小球滤过, $>200\text{ nm}$ 时则易被 RES 清除。再考虑到细胞摄入的有效性,一般认为 $50\sim 200\text{ nm}$ 内的 LDHs 能够被细胞大量摄入并避免被 RES 清除。此外,LDHs 的疏水性可用于增加肿瘤滞留效应,然而,LDHs 如果没有亲水表面将会被 RES 快速清除,为了使 LDHs 能够在体内长循环,LDHs 表面必须进行“隐身”改性,比如 PEG 化^[43]或进行两性离子包覆^[44]。而对于主动靶向来说,抗体或抗体片段和酶与 LDHs 的结合将能够有效导向药物运输到靶点。然而,这种情形需要多种靶向配体,还要考虑到可能会因材料具有免疫原性而遭到调理素介导的清除^[45]。

6.3 毒性

与其他无机材料相比,LDHs 体内体外的毒性是比较温和的。在给大鼠注射不同粒径的 LDHs 2 d 后,剂量为 60 和 $200\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,并未观察到大鼠体质量的明显变化。甚至剂量达到 $600\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,不同粒径 LDHs 处理的大鼠也未观察到任何死亡和明显的体质量变化,因此,LDHs 在体内并未展现出急性毒性。然而,组织病理学研究表明 $50\sim 100\text{ nm}$ 的 LDHs 会引起肺毒性,表现为炎症反应,这种情况并未出现在 $200\sim 350\text{ nm}$ LDHs 处理的小鼠身上^[46]。Choi 等^[47]的研究也表明,LDHs 能够诱导人类肺上皮肿瘤细胞 A549 活性氧和促炎因子生成而展现出毒性。因此,与浓度相比,纳米颗粒的粒径大小是引起其毒性的重要因素,控制 LDHs 的粒径 $>100\text{ nm}$ 能够减小其产生毒性的可能^[48]。

控制合适的粒径及其分布,使 LDHs 纳米复合材料既能够穿透肿瘤血管壁,不被 RES 清除,又能够避免从肿瘤细胞中逃逸以及不引起因粒径小带来的纳米冲击毒性,还要考虑细胞的有效摄入,因此,作为一种纳米诊断治疗制剂, $100\sim 200\text{ nm}$ 的 LDHs 是最合适的粒径。

7 结语

目前基于 LDHs 的纳米材料除了作为一般药物分子的载体进行缓控释之外,还可以进行药物的靶向运输、生物成像、癌症光热或光动力治疗,甚至可以同时做到肿瘤细胞的靶向、成像及药物治疗(纳米诊断治疗制剂)。然而 LDHs 作为一种纳

米诊断治疗制剂应用于临床必须考虑其生物相容性问题,包括 LDHs 在体内循环的稳定分散、药物的过早泄漏、RES 的捕获、生物分布和细胞毒性等。因此,怎样通过合理的策略解决这些问题将是重要的研究方向,一方面需要精确地进行合成方法控制,使 LDHs 能够形成良好的稳定分散液,另一方面需要通过合理的结构设计对 LDHs 进行“隐身”改性,使其在体内循环时能够免于 RES 的捕获,防止药物的过早泄漏,并能通过 EPR 效应或者配体主动靶向于肿瘤细胞。

REFERENCES

- [1] SAHA S, RAY S, ACHARYA R, et al. Magnesium, zinc and calcium aluminium layered double hydroxide-drug nanohybrids: A comprehensive study [J]. Appl Clay Sci, 2017(135): 493-509.
- [2] WANG R, YUAN Y F. Application of nanoparticle drug delivery system in intravenous medicine researches [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2010, 27(3): 206-209.
- [3] KRIVEN W M, KWAK S Y, WALLIG M A, et al. Bio-resorbable nanoceramics for gene and drug delivery [J]. Mrs Bull, 2004, 29(1): 33-37.
- [4] YU W Y, YU C H, FANG J, et al. Research progress on biocompatibility of graphene oxide as a nanocarrier [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2017, 34(5): 777-782.
- [5] RIAZ U, ASHRAF S M. Double layered hydroxides as potential anti-cancer drug delivery agents [J]. Mini-Rev Med Chem, 2013, 13(4): 522-529.
- [6] WU J, DENG A, JIANG W, et al. Synthesis and *in vitro* evaluation of pH-sensitive magnetic nanocomposites as methotrexate delivery system for targeted cancer therapy [J]. Mater Sci Eng C, 2017(71): 132-140.
- [7] SENAPATI S, THAKUR R, VERMA S P, et al. Layered double hydroxides as effective carrier for anticancer drugs and tailoring of release rate through interlayer anions [J]. J Control Release, 2016(224): 186-198.
- [8] QIN L, XUE M, WANG W, et al. The *in vitro* and *in vivo* anti-tumor effect of layered double hydroxides nanoparticles as delivery for podophyllotoxin [J]. Int J Pharm, 2010, 388(1/2): 223-230.
- [9] MA X M, PANG X J, QUAN Z L, et al. Synthesis and characterization of 10-hydroxyl camptothecin-sebacate-LDH nanohybrid [J]. Chem J Chin Univ(高等学校化学学报), 2013, 34(4): 913-918.
- [10] PANG X J, LIU Y, CHEN L, et al. Fabrication and characterization of (hydroxyl camptothecin@ sodiumcholate) layered double hydroxide nanohybrids [J]. Chem J Chin Univ(高等学校化学学报), 2015, 36(10): 1933-1938.
- [11] JIN L, LIU Q, SUN Z, et al. Preparation of 5-fluorouracil/ β -cyclodextrin complex intercalated in layered double hydroxide and the controlled drug release properties [J]. Ind Eng Chem Res, 2013, 49(22): 11176-11181.
- [12] HUO X L, LIU S Q, LI S P, et al. Controllable synthesis of methotrexatum/layered double hydroxide nanohybrids to improve their anticancer efficacy [J]. Chin J Inorg Chem(无机化学学报), 2014, 30(6): 1331-1338.
- [13] DAI C F, TIAN D Y, LI S P, et al. Methotrexate intercalated layered double hydroxides with the mediation of surfactants: mechanism exploration and bioassay study [J]. Mat Sci Eng C Mater, 2015(57): 272-278.
- [14] TIAN D Y, LIU Z L, LI S P, et al. Facile synthesis of

- methotrexate intercalated layered double hydroxides: particle control, structure and bioassay explore [J]. *Mat Sci Eng C Mater*, 2014(45): 297-305.
- [15] PAN D K, ZHANG H. Synthesis and drug release behavior of magnetic nanoparticles based on layered double hydroxide for magnetic drug targeting [J]. *Acta Chim Sinica*, 2011, 69(13): 1545-1552.
- [16] AY A N, AKAR H, ZAULET A, et al. Carborane-layered double hydroxide nanohybrids for potential targeted- and magnetically targeted-BNCT applications [J]. *Dalton T*, 2017, 46(10): 3303-3310.
- [17] DONG A J, LI X, WANG W W, et al. Layered double hydroxide modified by PEGylated hyaluronic acid as a hybrid nanocarrier for targeted drug delivery [J]. *Transactions of Tianjin University(天津大学学报)*, 2016, 22(3): 237-246.
- [18] OH J M, CHOI S J, LEE G E, et al. Inorganic drug-delivery nanovehicle conjugated with cancer-cell-specific ligand [J]. *Adv Funct Mater*, 2009, 19(10): 1617-1624.
- [19] ZUO H, CHEN W, COOPER H M, et al. A Facile way of modifying layered double hydroxide nanoparticles with targeting ligand-conjugated albumin for enhanced delivery to brain tumour cells [J]. *ACS Appl Mater Inter*, 2017(9): 20444-20453.
- [20] WEI P R, CHENG S H, LIAO W N, et al. Synthesis of chitosan-coated near-infrared layered double hydroxide nanoparticles for *in vivo* optical imaging [J]. *J Mater Chem*, 2012(22): 5503-5513.
- [21] STOICA G, CASTELLO S I, FIGUEROLA A, et al. Layered double hydroxides as carriers for quantum dots@silica nanospheres [J]. *Nanoscale*, 2012, 4(17): 5409-5419.
- [22] SERRANO I C, STOICA G, PALOMARES E. Increasing cell viability using Cd-free-InP/ZnS@silica@layered double hydroxide-materials for biological labeling [J]. *RSC Adv*, 2016, 6(37): 31210-31213.
- [23] WANG J, ZHOU J, LI Z, et al. Magnetic, luminescent Eu-doped Mg-Al layered double hydroxide and its intercalation for ibuprofen [J]. *Chemistry*, 2010, 16(48): 14404-14411.
- [24] LI B, GU Z, KURNIAWAN N, et al. Manganese-based layered double hydroxide nanoparticles as a T1-MRI contrast agent with ultrasensitive pH response and high relaxivity [J]. *Adv Mater*, 2017, 29(29): 1700373(1-8).
- [25] MAHMOUDI M, HOSSEINKHANI H, HOSSEINKHANI M, et al. Magnetic resonance imaging tracking of stem cells *in vivo* using iron oxide nanoparticles as a tool for the advancement of clinical regenerative medicine [J]. *Chem Rev*, 2011, 111(2): 253-280.
- [26] WANG L, XING H, ZHANG S, et al. A Gd-doped Mg-Al-LDH/Au nanocomposite for CT/MR bimodal imaging and simultaneous drug delivery [J]. *Biomaterials*, 2013(34): 3390-3401.
- [27] GUAN S, LIANG R, LI C, et al. A supramolecular material for dual-modal imaging and targeted cancer therapy [J]. *Talanta*, 2017, 165: 297-303.
- [28] LI C, LIANG R, TIAN R, et al. A targeted agent with intercalation structure for cancer near infrared imaging and photothermal therapy [J]. *RSC Adv*, 2016(6): 16608-16614.
- [29] KOMARALA E V P, TYAGI H, THIYAGARAJAN S, et al. NIR absorbing Au nanoparticle decorated layered double hydroxide nanohybrids for photothermal therapy and fluorescence imaging of cancer cells [J]. *J Mater Chem B*, 2017(5): 3852-3861.
- [30] YAN L, WANG Z, CHEN X, et al. Firmly anchored photosensitizer chlorin e6 to layered double hydroxide nanoflakes for highly efficient photodynamic therapy *in vivo* [J]. *Chem Commun*, 2017(53): 2339-2342.
- [31] SUN D. Nanotheranostics: integration of imaging and targeted drug delivery [J]. *Mol Pharm*, 2010, 7(6): 1879. Doi: 10.1021/mp1003652.
- [32] GUAN S, LIANG R, LI C, et al. A layered drug nanovehicle toward targeted cancer imaging and therapy [J]. *J Mater Chem B*, 2016(4): 1331-1336.
- [33] LI D, ZHANG Y T, YU M, et al. Cancer therapy and fluorescence imaging using the active release of doxorubicin from MSPs/Ni-LDH folate targeting nanoparticles [J]. *Biomaterials*, 2013, 34(32): 7913-7922.
- [34] LIANG R, WEI M, EVANS D G, et al. Inorganic nanomaterials for bioimaging, targeted drug delivery and therapeutics [J]. *Chem Commun*, 2014, 50(91): 14071-14081.
- [35] CHEN Y, WU Y, SUN B, et al. Two-dimensional nanomaterials for cancer nanotheranostics [J]. *Small*, 2017, 13(10): 1-14.
- [36] ALLOU N B, SAIKIA P, BORAH A, et al. Hybrid nanocomposites of layered double hydroxides: an update of their biological applications and future prospects [J]. *Colloid Polym Sci*, 2017, 295(5): 1-23.
- [37] PAVLOVIC M, ROUSTER P, ONCSIK T, et al. Tuning colloidal stability of layered double hydroxides: from monovalent ions to polyelectrolytes [J]. *Chempluschem*, 2017, 82(1): 121-131.
- [38] ZHANG Y, WU X, MI Y, et al. Engineering of (10-hydroxycamptothecin intercalated layered double hydroxide)@liposome nanocomposites with excellent water dispersity [J]. *J Phys Chem Solids*, 2017(108): 125-132.
- [39] ZHU Y, ZHU R, WANG M, et al. Cancer therapy: anti-metastatic and anti-angiogenic activities of core-shell SiO₂@LDH loaded with etoposide in non-small cell lung cancer [J]. *Adv Sci*, 2016, 3(11): 1600629. Doi: 10.1002/adv.201600229.
- [40] VASTI C, BEDOYA D A, ROJAS R, et al. Effect of the protein corona on the colloidal stability and reactivity of LDH-based nanocarriers [J]. *J Mater Chem B*, 2016, 4(11): 2008-2016.
- [41] PAVLOVIC M, LI L, DITS F, et al. Aggregation of layered double hydroxide nanoparticles in the presence of heparin: towards highly stable delivery systems [J]. *RSC Adv*, 2016, 6(20): 16159-16167.
- [42] GU Z, ZUO H, LI L, et al. Pre-coating layered double hydroxide nanoparticles with albumin to improve colloidal stability and cellular uptake [J]. *J Mater Chem B*, 2015, 3(16): 3331-3339.
- [43] WANG S, LI K, CHEN Y, et al. Biocompatible PEGylated MoS₂ nanosheets: controllable bottom-up synthesis and highly efficient photothermal regression of tumor [J]. *Biomaterials*, 2015, 39(39): 206-217.
- [44] LEE S Y, KIM S H, KIM S M, et al. Tunable and selective detection of cancer cells using a betainized zwitterionic polymer with BODIPY and graphene oxide [J]. *New J Chem*, 2014, 38(6): 2225-2228.
- [45] ASHLEY C E, CARNES E C, PHILLIPS G K, et al. Targeted delivery of multicomponent cargos to cancer via protocell-like nanoporous particle-supported lipid bilayers [J]. *Nat Mater*, 2011, 10(5): 389-397.
- [46] CHOI S J, OH J M, CHOY J H. Biocompatible ceramic nanocarrier for drug delivery with high efficiency [J]. *J Ceram Soc Jpn*, 2009, 117(5): 543-549.
- [47] CHOI S J, PAK H J, YU J. Oxidative stress by layered double hydroxide nanoparticles via an SFK-JNK and p38-NF- κ B signaling pathway mediates induction of interleukin-6 and interleukin-8 in human lung epithelial cells [J]. *Int J Nanomed*, 2015(10): 3217-3229.
- [48] CHOI S J, CHOY J H. Layered double hydroxide nanoparticles as target-specific delivery carriers: uptake mechanism and toxicity [J]. *Nanomedicine*, 2011, 6(5): 803-814.

收稿日期: 2017-09-14

(本文责编: 曹粤锋)