

纳米科学与技术



# 纳米生物医药载体

许海燕 等 编著

 科学出版社



纳米科学与技术

# 纳米生物医药载体

许海燕等 编著



科学出版社

北京

## 内 容 简 介

本书主要介绍纳米粒子作为化学药物或者其他生物制剂载体的基础和应用研究。全书以十章的篇幅,比较系统地介绍了医用纳米材料的特点及纳米载体的种类与性质,探讨了纳米粒子的生物分布与代谢特性,对纳米载体在抗肿瘤药物、核酸物质和生长因子的递送及在免疫治疗和分子影像学中的应用研究进行了比较全面的介绍,并讨论了纳米粒子的血液相容性。

本书可供高等院校生物医学、药学、材料科学等专业的高年级本科生、研究生,以及相关领域的科研人员阅读参考。

### 图书在版编目(CIP)数据

纳米科学与技术 / 白春礼总主编. —北京: 科学出版社, 2014

国家出版基金项目

ISBN 978-7-03-042826-4

I. ①纳… II. ①白… III. ①纳米技术 IV. ①TB383

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2014) 299072 号

责任编辑: 杨 震 刘 冉 / 责任校对: 朱光兰

责任印制: 钱玉芬 / 封面设计: 黄华斌

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

北京厚诚则铭印刷科技有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2015 年 1 月第 一 版 开本: B5 (720×1000)

2015 年 1 月第一次印刷 印张: 17 3/4 插页: 1

字数: 358 000

定价: 12 000.00 元 (全 80 册)

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

## 《纳米科学与技术》丛书编委会

顾 问 韩启德 师昌绪 严东生 张存浩

主 编 白春礼

常务副主编 侯建国

副主编 朱道本 解思深 范守善 林 鹏

编 委 (按姓氏汉语拼音排序)

|     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 陈小明 | 封松林 | 傅小锋 | 顾 宁 | 汲培文 | 李述汤 |
| 李亚栋 | 梁 伟 | 梁文平 | 刘 明 | 卢秉恒 | 强伯勤 |
| 任咏华 | 万立骏 | 王 琛 | 王中林 | 薛其坤 | 薛增泉 |
| 姚建年 | 张先恩 | 张幼怡 | 赵宇亮 | 郑厚植 | 郑兰荪 |
| 周兆英 | 朱 星 |     |     |     |     |

## 《纳米科学与技术》丛书序

在新兴前沿领域的快速发展过程中,及时整理、归纳、出版前沿科学的系统性专著,一直是发达国家在国家层面上推动科学与技术发展的重要手段,是一个国家保持科学技术的领先权和引领作用的重要策略之一。

科学技术的发展和应用,离不开知识的传播:我们从事科学研究,得到了“数据”(论文),这只是“信息”。将相关的大量信息进行整理、分析,使之形成体系并付诸实践,才变成“知识”。信息和知识如果不能交流,就没有用处,所以需要“传播”(出版),这样才能被更多的人“应用”,被更有效地应用,被更准确地应用,知识才能产生更大的社会效益,国家才能在越来越高的水平上发展。所以,数据→信息→知识→传播→应用→效益→发展,这是科学技术推动社会发展的基本流程。其中,知识的传播,无疑具有桥梁的作用。

整个 20 世纪,我国在及时地编辑、归纳、出版各个领域的科学技术前沿的系列专著方面,已经大大地落后于科技发达国家,其中的原因有许多,我认为更主要的是缘于科学文化的习惯不同:中国科学家不习惯去花时间整理和梳理自己所从事的研究领域的知识,将其变成具有系统性的知识结构。所以,很多学科领域的第一本原创性“教科书”,大都来自欧美国家。当然,真正优秀的著作不仅需要花费时间和精力,更重要的是要有自己的学术思想以及对这个学科领域充分把握和高度概括的学术能力。

纳米科技已经成为 21 世纪前沿科学技术的代表领域之一,其对经济和社会发展所产生的潜在影响,已经成为全球关注的焦点。国际纯粹与应用化学联合会(IUPAC)会刊在 2006 年 12 月评论:“现在的发达国家如果不发展纳米科技,今后必将沦为第三世界发展中国家。”因此,世界各国,尤其是科技强国,都将发展纳米科技作为国家战略。

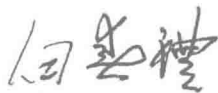
兴起于 20 世纪后期的纳米科技,给我国提供了与科技发达国家同步发展的良好机遇。目前,各国政府都在加大力度出版纳米科技领域的教材、专著以及科普读物。在我国,纳米科技领域尚没有一套能够系统、科学地展现纳米科学技术各个方面前沿进展的系统性专著。因此,国家纳米科学中心与科学出版社共同发起并组织出版《纳米科学与技术》,力求体现本领域出版读物的科学性、准确性和系统性,全面科学地阐述纳米科学技术前沿、基础和应用。本套丛书的出版以高质量、科学性、准确性、系统性、实用性为目标,将涵盖纳米科学技术的所有领域,全面介绍国内外纳米科学技术发展的前沿知识;并长期组织专家撰写、编辑出版下去,为我国

纳米科技各个相关基础学科和技术领域的科技工作者和研究生、本科生等,提供一套重要的参考资料。

这是我们努力实践“科学发展观”思想的一次创新,也是一件利国利民、对国家科学技术发展具有重要意义的大事。感谢科学出版社给我们提供的这个平台,这不仅有助于我国在科研一线工作的高水平科学家逐渐增强归纳、整理和传播知识的主动性(这也是科学研究回馈和服务社会的重要内涵之一),而且有助于培养我国各个领域的人士对前沿科学技术发展的敏感性和兴趣爱好,从而为提高全民科学素养做出贡献。

我谨代表《纳米科学与技术》编委会,感谢为此付出辛勤劳动的作者、编委会委员和出版社的同仁们。

同时希望您,尊贵的读者,如获此书,开卷有益!



中国科学院院长

国家纳米科技指导协调委员会首席科学家

2011年3月于北京

## 前 言

纳米生物医学已经成为纳米科技领域的一个重要分支,其诱人的应用前景和巨大的潜在价值正在吸引着科学界和工业界的研究与开发兴趣,同时也受到各国政府的关注与支持。

纳米粒子的尺寸和理化特性决定了它在生物系统中递送化学药物和其他各种生物分子的能力。这种递送功能甚至改变了传统药物和造影剂的生物分布与代谢途径,使药物的功效得以最大限度地利用,并可能使隐藏的病灶得以清晰地显现出来,能够更早地被发现。

本书的目的是介绍纳米粒子作为化学药物或者其他生物制剂载体的基础和应用研究,帮助进入这个领域的研究人员或者工业界人士快速了解纳米载体的概念、构建技术和多种应用可能性,期望起到抛砖引玉的作用。

本书列入出版计划源于强伯勤院士的提携和支持。书中部分研究成果得到国家重大科学研究计划项目 2011CB933504 和 2010CB934002 的资助;整个编写工作是在科学出版社杨震编辑的坚持、耐心和鼓励下完成的,在此特别致谢。

本书的完成有赖于实验室几位同事以及研究生们的大力协助。孟洁副研究员和雷晶博士联合撰写了第 9 章,刘健副研究员撰写了第 7 章;孟洁副研究员还参与了本书第 5 章、第 10 章的部分撰写工作;研究生张卫奇与我共同撰写了第 4 章,研究生许振、杨曼、程雪莲、李潇瑾、郭花为本书翻译了第 6~8 章和第 10 章所参考的英文资料,杨琴帮助整理了全书的参考文献;孔桦副主任技师帮助收集了很多文献资料,并绘制了部分示意图。没有他们的宝贵帮助,本书难以完成。

书中引用了大量在国际刊物中发表的研究结果。为了避免出现翻译过程中对论文原意的偏误,一些关键的名词术语没有译成中文,而是采用了直接引用的方式,在此特别说明。此外,由于个人知识的局限性,书中一定存在很多疏漏之处,敬请读者指正,以待今后改进和提高。

许海燕

2011 年 11 月 25 日

# 目 录

## 《纳米科学与技术》丛书序

## 前言

|                             |    |
|-----------------------------|----|
| 第 1 章 绪论                    | 1  |
| 1.1 引言                      | 1  |
| 1.2 纳米材料的结构与基本性质            | 3  |
| 1.2.1 纳米材料的定义               | 3  |
| 1.2.2 纳米粒子的基本物理效应           | 4  |
| 1.3 纳米载体的种类及基本生物学性质         | 11 |
| 1.4 纳米粒子的理化性质表征             | 12 |
| 参考文献                        | 14 |
| 第 2 章 纳米粒子的生物分布与代谢特性        | 16 |
| 2.1 物质跨膜运输                  | 16 |
| 2.2 纳米粒子进入细胞的途径             | 17 |
| 2.2.1 氧化铁磁性纳米粒子进入细胞的途径和代谢特性 | 17 |
| 2.2.2 碳纳米管进入细胞的途径           | 23 |
| 2.3 碳纳米管在细胞中的定位             | 25 |
| 2.3.1 碳纳米管在细胞中的示踪           | 25 |
| 2.3.2 定位在溶酶体                | 27 |
| 2.3.3 定位在细胞质                | 29 |
| 2.3.4 定位在细胞核                | 29 |
| 2.4 碳纳米管在体内的生物分布            | 30 |
| 参考文献                        | 36 |
| 第 3 章 聚合物纳米粒子作为抗肿瘤药物载体的应用研究 | 38 |
| 3.1 聚合物纳米粒子的主要材料与类型         | 39 |
| 3.1.1 可降解的聚合物纳米粒子           | 39 |
| 3.1.2 载药聚合物纳米粒子的主要形式        | 40 |
| 3.2 纳米粒子对肿瘤的靶向性策略及应用研究      | 44 |
| 3.2.1 “靶向”的概念及策略            | 44 |
| 3.2.2 肿瘤 EPR 效应及其对肿瘤靶向治疗的意义 | 47 |
| 3.3 生物可降解聚合物纳米粒子在药物递送中的作用   | 49 |

|                                   |            |
|-----------------------------------|------------|
| 3.3.1 载药纳米粒子研究举例 .....            | 51         |
| 3.3.2 载药纳米胶束举例 .....              | 51         |
| 3.3.3 环境响应型载药胶束举例 .....           | 57         |
| 3.3.4 其他载药聚合物纳米粒子 .....           | 58         |
| 3.3.5 聚合物-药物或聚合物-蛋白耦合体的应用研究 ..... | 59         |
| 3.3.6 光动力治疗中的聚合物纳米载体 .....        | 65         |
| 3.4 抗肿瘤血管生长的药物输送策略和纳米技术 .....     | 66         |
| 3.5 结语 .....                      | 68         |
| 参考文献 .....                        | 69         |
| <b>第4章 纳米载体在核酸物质递送方面的研究 .....</b> | <b>71</b>  |
| 4.1 基因治疗和基因沉默 .....               | 71         |
| 4.2 金纳米粒子 .....                   | 72         |
| 4.3 介孔纳米粒子(硅/二氧化硅) .....          | 77         |
| 4.4 磁性纳米粒子 .....                  | 80         |
| 4.5 碳纳米管 .....                    | 83         |
| 4.5.1 碳纳米管与核酸分子的相互作用及复合物的制备 ..... | 83         |
| 4.5.2 碳纳米管-核酸复合物的表征 .....         | 84         |
| 4.5.3 碳纳米管-核酸复合物在细胞中的定位 .....     | 85         |
| 4.5.4 碳纳米管作为核酸物质转运载体的研究进展 .....   | 86         |
| 4.6 量子点 .....                     | 91         |
| 4.7 有机纳米粒子作为核酸载体的研究 .....         | 95         |
| 4.7.1 脂质体 .....                   | 95         |
| 4.7.2 合成聚合物纳米粒子 .....             | 96         |
| 4.7.3 微胶束 .....                   | 97         |
| 4.8 纳米结构组织工程支架在基因治疗中的应用 .....     | 97         |
| 4.8.1 水凝胶 .....                   | 98         |
| 4.8.2 电纺丝材料 .....                 | 98         |
| 4.8.3 多孔支架 .....                  | 99         |
| 4.9 总结与展望 .....                   | 100        |
| 参考文献 .....                        | 101        |
| <b>第5章 碳纳米管在抗肿瘤治疗中的应用研究 .....</b> | <b>110</b> |
| 5.1 碳纳米管在肿瘤化疗中的应用研究 .....         | 110        |
| 5.1.1 碳纳米管作为化疗药物的递送系统 .....       | 110        |
| 5.1.2 碳纳米管对抗肿瘤药物的靶向递送 .....       | 112        |
| 5.1.3 利用碳纳米管克服肿瘤的多药耐药性 .....      | 113        |

|                                      |     |
|--------------------------------------|-----|
| 5.2 碳纳米管在肿瘤物理治疗中的辅助作用研究 .....        | 113 |
| 5.2.1 碳纳米管与近红外辐射的协同作用 .....          | 113 |
| 5.2.2 碳纳米管对其他物理治疗方法的促进作用 .....       | 114 |
| 5.3 碳纳米管在肿瘤基因治疗中的作用 .....            | 115 |
| 5.4 碳纳米管在肿瘤免疫治疗中的作用 .....            | 116 |
| 5.4.1 碳纳米管的免疫学效应 .....               | 116 |
| 5.4.2 碳纳米管免疫效应对肿瘤免疫治疗的意义 .....       | 121 |
| 5.5 碳纳米管在肿瘤治疗中的毒性评价 .....            | 126 |
| 参考文献 .....                           | 126 |
| <b>第6章 纳米载体在生长因子递送方面的应用研究</b> .....  | 132 |
| 6.1 生长因子的生物学特性 .....                 | 132 |
| 6.1.1 血管内皮生长因子 .....                 | 133 |
| 6.1.2 血小板源性生长因子 .....                | 133 |
| 6.1.3 成纤维细胞生长因子 .....                | 133 |
| 6.1.4 骨形态发生蛋白质 .....                 | 134 |
| 6.2 复乳法和盐析法构建负载生长因子的纳米粒子及其应用研究 ..... | 134 |
| 6.3 静电纺丝方法制备负载生长因子的纳米纤维载体 .....      | 138 |
| 6.3.1 静电纺丝技术概述 .....                 | 138 |
| 6.3.2 静电纺丝常用的生物材料 .....              | 141 |
| 6.3.3 通过物理吸附或混合在纳米纤维上负载生长因子 .....    | 142 |
| 6.3.4 通过化学键合方法在纳米纤维上负载生长因子 .....     | 148 |
| 6.4 自组装多肽水凝胶纳米纤维载体 .....             | 149 |
| 6.5 展望 .....                         | 151 |
| 参考文献 .....                           | 152 |
| <b>第7章 跨越血脑屏障的纳米载体</b> .....         | 154 |
| 7.1 纳米药物递送系统突破血脑屏障的主要策略 .....        | 155 |
| 7.1.1 转铁蛋白受体 .....                   | 157 |
| 7.1.2 胰岛素受体 .....                    | 159 |
| 7.1.3 低密度脂蛋白受体相关蛋白1和2 .....          | 160 |
| 7.1.4 表面活性剂的作用 .....                 | 160 |
| 7.1.5 瘦素30 .....                     | 160 |
| 7.1.6 唾液酸受体 .....                    | 161 |
| 7.1.7 白喉毒素受体/肝素结合类表皮生长因子 .....       | 162 |
| 7.1.8 PEG 修饰策略 .....                 | 162 |
| 7.1.9 基于吸附作用的阳离子载体 .....             | 162 |

|                                       |     |
|---------------------------------------|-----|
| 7.2 可以通过血脑屏障的纳米载体 .....               | 163 |
| 7.2.1 脂质体 .....                       | 164 |
| 7.2.2 微乳液/纳米乳液 .....                  | 165 |
| 7.2.3 脂质纳米粒 .....                     | 165 |
| 7.2.4 聚合物纳米粒子 .....                   | 165 |
| 7.2.5 聚合物胶束 .....                     | 166 |
| 7.2.6 树状大分子 .....                     | 166 |
| 7.2.7 聚合物纳米凝胶 .....                   | 167 |
| 7.3 纳米载体在脑部疾患治疗中的应用 .....             | 168 |
| 7.3.1 脑部肿瘤 .....                      | 168 |
| 7.3.2 神经退行性病变的治疗(阿尔茨海默病与帕金森病) .....   | 169 |
| 7.3.3 脑缺血再灌注损害的抑制 .....               | 169 |
| 7.4 纳米载体与神经毒性研究 .....                 | 170 |
| 参考文献 .....                            | 171 |
| <b>第8章 纳米粒子的免疫效应及其在免疫治疗中的作用</b> ..... | 177 |
| 8.1 纳米粒子的免疫学效应概述 .....                | 177 |
| 8.2 纳米粒子对血液免疫细胞的作用 .....              | 179 |
| 8.2.1 纳米粒子对 T 细胞的作用 .....             | 179 |
| 8.2.2 纳米粒子对 B 细胞的作用 .....             | 181 |
| 8.2.3 纳米粒子对树突细胞的作用 .....              | 182 |
| 8.3 纳米载体在免疫治疗中的应用研究 .....             | 184 |
| 8.4 纳米粒子对补体的活化作用 .....                | 193 |
| 8.5 展望 .....                          | 194 |
| 参考文献 .....                            | 194 |
| <b>第9章 纳米载体在分子影像学中的应用研究</b> .....     | 199 |
| 9.1 分子影像学概述 .....                     | 200 |
| 9.2 纳米粒子对比剂在不同分子成像中的应用研究 .....        | 201 |
| 9.2.1 放射性核素成像 .....                   | 201 |
| 9.2.2 光学成像 .....                      | 203 |
| 9.2.3 磁共振成像 .....                     | 204 |
| 9.2.4 超声成像 .....                      | 207 |
| 9.2.5 CT 成像 .....                     | 207 |
| 9.3 纳米载体在多模态分子成像中的应用研究 .....          | 208 |
| 9.4 靶向性纳米粒子对比剂的构建 .....               | 212 |

|                                            |            |
|--------------------------------------------|------------|
| 9.5 通过表面化学修饰提高纳米粒子对比剂的稳定性、长循环性和生物相容性 ..... | 215        |
| 9.6 多功能纳米粒子对比剂在肿瘤治疗中的应用研究 .....            | 217        |
| 参考文献 .....                                 | 218        |
| <b>第 10 章 纳米粒子的血液相容性</b> .....             | <b>226</b> |
| 10.1 纳米粒子对蛋白质分子的作用 .....                   | 228        |
| 10.2 纳米粒子对红细胞的作用 .....                     | 239        |
| 10.3 纳米材料对血小板的作用及凝血反应 .....                | 243        |
| 10.3.1 血小板 .....                           | 243        |
| 10.3.2 纳米粒子对血小板的作用 .....                   | 244        |
| 10.4 纳米粒子对血管内皮细胞的作用 .....                  | 248        |
| 10.5 碳纳米管及其复合材料的血液相容性 .....                | 258        |
| 10.6 结语及展望 .....                           | 264        |
| 参考文献 .....                                 | 265        |

彩图

# 第 1 章 绪 论

## 1.1 引 言

近年来在与纳米生物医学研究相关的文献中,“载体”(carriers, vector, delivery system)一词出现的频率越来越高,比如“药物载体”、“基因载体”、“放射性核素载体”、“荧光分子载体”、“探针载体”等,大多数“载体”的出现都与纳米材料联系在一起。综合迄今已经出现的“载体”方面的研究报道,我们可以发现,纳米材料已经成为一类具有独特性质和功能的新型生物医药载体,受到生物医学、化学、物理学、材料学等多领域的研究人员以及医药产业界的极大关注,正在得到高强度的研究,并取得快速的进展。在本书中,我们把那些通过物理吸附、包裹、分子自组装或者化学键合方式携带各种各样功能性分子(治疗或检测性的分子)的纳米材料(粒子、纤维或者薄膜)称为纳米载体。

“纳米载体”蓝本的出现应该回溯到 1959 年 12 月 29 日,在加州理工学院举行的美国物理学会年会上,理查德·费曼(Richard Feynman)教授作了他著名的演讲“*There's plenty of room at the bottom*”<sup>[1]</sup>。费曼在演讲中阐述了他关于在小尺度范围内制造、操纵和控制分子机器的设想及对未来的影响。在谈到极微小机器对生物医学可能产生的作用和影响时,提起他的朋友艾伯特·希布斯(Albert R. Hibbs)曾经有一个很“疯狂”的想法,他说如果一个人能够吞下一个外科大夫,那该是很有趣的事情。这个机器人大夫可以到血管中和心脏内去到处“看看”,然后把看到的信息反馈回去,如果发现心瓣有什么病变,拿微型手术刀把病变的部分切除就行了。还有一些小机器可能会永久地植入到机体内,作为那些丧失了功能的器官的辅助装置。费曼还充满信心地作出预言:“我毫不怀疑当我们能够在小尺度上控制物质的组装和排列时,我们将获得更强大的能力去制备全然不同的新材料。”在费曼作出上述预言的 50 年后,研究人员已经部分实现了他的期望,能够在一定程度上控制和操纵原子的排列,将分子组装成纳米粒子(或纳米结构),让它们携带多种功能分子,去探测疾病的发生,在分子、细胞和整体水平上发掘它们在生物医学领域的应用潜能,从中寻找难以攻克的医学难题的新的解决方案。可以期望,随着纳米技术的发展,人们对这些载体的控制和操纵能力将不断增加,使它们的结构越来越精细,功能越来越强大。

纳米粒子作为治疗性和(或)检测性分子的新型载体已经受到科学界和工业界

的极大关注,成为当前纳米生物学领域的重要研究方向之一。迄今,纳米粒子运载和递送的物质已经涉及核酸、多肽、蛋白质、放射性核素、化疗药物、光敏性分子、荧光探针分子等众多种类,在疾病的早期检测与诊断和治疗方面展示出巨大的应用前景和经济价值。目前,一些纳米技术相关的药物产品已被批准进入临床,大部分纳米药物正处于不同的临床前研究阶段。据统计,截至 2006 年,国际上已经有十余类纳米材料、约 240 种纳米药物明确进入到药物研发和药物产品的序列(表 1-1)。

表 1-1 国际上基于纳米技术的创新医药产品<sup>[2]</sup>

| 产品                            | 材料            | 材料类型                              | 粒径/nm | 适应证                    | 给药途径 | 阶段            | 公司                         |
|-------------------------------|---------------|-----------------------------------|-------|------------------------|------|---------------|----------------------------|
| Doxil                         | 有机<br>高分子     | PEG 化的脂质体                         | 75~80 | 转移性卵巢癌                 | 静脉   | 已获得<br>批准     | OrthoBiotech               |
| Abraxane                      | 天然<br>高分子     | 清蛋白结合的紫<br>杉醇颗粒                   | 130   | 非小细胞性<br>肺癌、乳腺癌<br>及其他 | 静脉   | 已获得<br>批准     | Abraxis Oncology           |
| Basulin                       | 有机<br>高分子     | 谷氨酸的多聚物                           | 20~50 | I 型糖尿病                 | 皮下   | I 期临<br>床试验   | Flamel<br>Technologies     |
| Biovant                       | 无机材料          | 磷酸钙的<br>纳米制剂                      | 无数据   | 疫苗的成分                  | 肌注   | I 期临<br>床试验完成 | Biosante<br>制药公司           |
| Cycloset-<br>camptothecin     | 有机<br>高分子     | 环糊精纳米制剂                           | 3~60  | 转移性实体瘤                 | 静脉   | I 期临<br>床试验   | Insert 制药公司                |
| INGN-401                      | 有机<br>高分子     | 脂质体                               | 无数据   | 转移性肺癌                  | 静脉   | I 期临<br>床试验   | Introgen                   |
| Combindex<br>(Ferumoxtran-10) | 无机<br>材料      | 氧化铁纳米颗粒                           | 17~20 | 肿瘤成像                   | 静脉   | NAD           | Advanced<br>Magnetics      |
| CYT-6091<br>Aurimmune         | 无机<br>材料      | 连接 TNF- $\alpha$ 的 PEG 化<br>胶体金颗粒 | 33    | 实体瘤                    | 静脉   | I 期临<br>床试验   | CytImmune<br>Sciences      |
| MRX-951                       | 有机<br>高分子     | 枝化嵌段共聚物<br>自组装纳米小球                | 40~70 | 肿瘤学                    | 静脉   | 临床前期          | ImaRx 制药公司                 |
| TNT-Anti-<br>Ep-CAM           | 有机/无机<br>复合材料 | 带有多聚物涂层的<br>氧化铁                   | 无数据   | 实体瘤                    | 静脉   | 临床前期          | Triton Biosystems          |
| CYT-21001<br>(Auritol)        | 有机/无机<br>复合材料 | 接有紫杉醇和<br>TNF- $\alpha$ 的胶体金      | 26    | 实体瘤                    | 静脉   | 临床前期          | CytImmune                  |
| AuroLase                      | 无机<br>材料      | 金壳体                               | 150   | 头颈癌                    | 静脉   | 临床前期          | Nanospectra<br>Biosciences |

续表

| 产品                          | 材料        | 材料类型        | 粒径/nm   | 适应证     | 给药途径 | 阶段   | 公司                                       |
|-----------------------------|-----------|-------------|---------|---------|------|------|------------------------------------------|
| Dendrimer-Magnevist complex | 有机高分子     | 树状大分子       | 9.8     | 磁共振成像试剂 | 静脉   | 临床前期 | Dendritic Nanotechnologies               |
| Bioconjugated nanoparticles | 有机/无机复合材料 | 嵌段共聚物包裹的量子点 | 10~15   | 肿瘤      | 皮下注射 | 临床前期 | Emory-Georgia Tech Nanotechnology Center |
| DFI                         | 有机/无机复合材料 | 树枝状富勒烯      | 4.7~4.9 | 化学保护    | 静脉注射 | 临床前期 | Carbon Nanotechnology                    |
| C3                          | 无机材料      | 富勒烯衍生物      | 无数据     | 化学保护    | 静脉注射 | 临床前期 | Carbon Nanotechnology                    |

## 1.2 纳米材料的结构与基本性质

纳米载体技术的研发依赖于纳米结构材料。在纳米科技的研究与发展过程中,纳米材料的研究也是走在最前列的一个分支。研究人员已经设计和制备出多种多样的纳米材料,包括无机材料和有机高分子材料,它们具有不同的化学组成以及花式繁多的形状和结构。事实上,各种各样的纳米结构材料已经构成了一个平台,在这个纳米材料平台上,我们可以根据生物医学研究和临床应用的需求来设计、构建各种各样的纳米载体。为使读者(特别是来自生物医学领域的读者)在阅读本书其他章节前对纳米材料先有一个基本的了解,本章将列举一些常见纳米材料,对它们的结构和基本性质给予必要的介绍。

### 1.2.1 纳米材料的定义

“纳米”是一个长度单位,它是 1 m 的千万分之一( $1\text{ nm}=10^{-9}\text{ m}$ ), $1\text{ }\mu\text{m}$  的百万分之一( $1\text{ nm}=10^{-6}\text{ }\mu\text{m}$ )。日本的研究人员在 1974 年年底最早把这个术语用到技术上,而以“纳米”来命名材料是在 20 世纪 80 年代。纳米材料通常是指纳米颗粒和由它们构成的纳米薄膜和固体。“纳米”作为一种材料的定义,把纳米材料的尺寸限制在 100 nm 以下。随着纳米材料研究领域的扩大和深入,人们发现很多大于 100 nm 的颗粒也表现出独特的纳米尺度效应,例如小尺寸效应。特别是由有机高分子组成的颗粒,它们的尺寸通常在几十纳米到几百纳米范围,但是在药物的递送和控制释放方面表现出许多纳米尺寸效应。因此,在目前的纳米生物医学研究中,对于纳米材料的尺寸,已经没有绝对的 100 nm 以下的限制,那些具有独特的尺寸效应,表现出完全不同于微米尺度结构特征的材料,被统称为“纳米材

料”，主要包括“纳米粒子”、“纳米囊”、“纳米纤维”以及“纳米管”等。

从严格意义上说，纳米材料是指在三维空间中至少有一维处于纳米尺度范围，或由它们作为基本单元构成的材料。如果按照维数来分类，纳米材料的基本单元可以分为三类：①零维纳米材料，指该材料在空间三个维度的尺寸均处于纳米尺度范围，比如纳米颗粒、原子团簇等；②一维纳米材料，指该材料在空间有两个维度尺寸处于纳米尺度范围，比如纳米管、纳米线、纳米棒等；③二维纳米材料，指在空间有一个维度尺寸处于纳米尺度范围，比如超薄膜、多层膜等。

### 1.2.2 纳米粒子的基本物理效应

纳米粒子的基本物理效应是纳米粒子具有独特生物学效应从而成为一类新型载体的关键基础，这些基本物理效应理论都是在金属纳米粒子基础上发展起来的。一般认为，纳米粒子的基本物理效应主要包括量子效应、小尺寸效应、表面效应、宏观量子隧道效应、库仑堵塞与量子隧穿效应以及介电限域效应。本节主要以生物医学应用为牵引，简要介绍与纳米载体相关性比较大的前三个效应。

#### 1. 量子效应

量子效应是纳米粒子的重要效应之一。在介绍量子效应之前，我们需要简要复习一下物理学的一些基本原理。此处不准备用一系列复杂的物理学公式来描述这些原理，而是尝试把这些相关的原理用尽可能浅显的语言叙述出来。

众所周知，原子是由原子核和核外电子构成的，电子在核外的轨道上高速运动，轨道也称为电子能级。根据量子理论的计算，可以知道每一个原子的电子能级是离散的，例如对于一个钠原子来说，其核外电子结构为  $1s^2 2s^2 2p^6 3s^1$ ，它的能级是分离的。如果我们增加一个钠原子，由于两个原子之间的相互作用，对应的两个原子轨道相互组合，就可以得到两个双原子分子轨道，一个是成键轨道，其能级比原子轨道的能级低，一个是反键轨道，其能级比原子轨道的能级高。如果继续逐个加入原子，则每增加一个新的原子，就会形成新的能级，而且随着原子数目的增多，所形成的能级之间的距离随之减小。当原子数目很大时，比如达到  $10^{23}$  个原子时，各能级之间的间隙会变得非常小，实际上是一个连续的能带，而此时单个钠原子也变成了固体钠。

因此，我们可以知道，对于块体材料或者宏观尺度的微粒子来说，由于拥有无限多（或者说巨大数量）的原子，它们的能级是连续分布的。现在反过来想象我们分别在宏观尺度材料的三个维度上减小微粒的尺寸，一直减小到每个粒子中只有有限的原子数时，比如逐个减少固体钠中的原子数目，则原来连续分布的能级就会变成离散的能级，能级之间的间隙变大。通常来说，粒子为球形，因此我们可以简单地记住，随着粒子直径的减小，能级间隔增大。纳米粒子的量子尺寸效应指的就

是当粒子尺寸下降到某一值时,金属的电子能级由准连续变为离散的现象和半导体存在不连续的最高被占据分子轨道和最低未被占据分子轨道能级,能隙变宽的现象。当受到激发时,高能级轨道上的电子跃迁到低能级轨道时,会随着能隙的不同而释放出不同能量,因此很多原本不会发光的金属或者半导体材料以纳米粒子形式存在时,可以在激光的照射下发出不同颜色的光,这种多彩纳米粒子的典型代表就是我们已经了解和开始应用的量子点。

量子点是一类纳米粒子,具有尺寸调制光发射的性质,随着尺寸的变化,量子点可以在激发状态下发射出颜色不同的荧光,绝大多数的量子点由半导体材料构成,最常见的是硒化镉(图 1-1)。

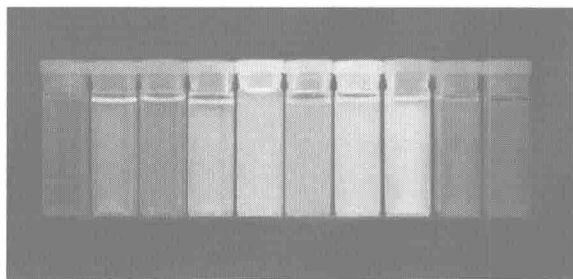
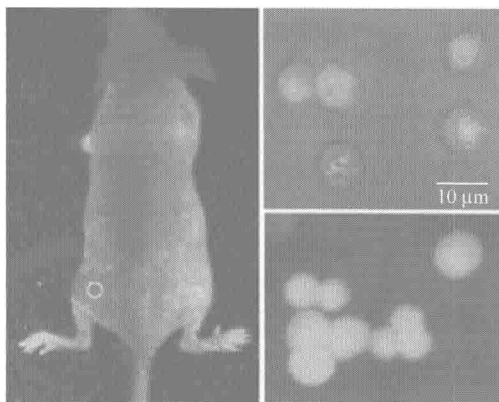


图 1-1 具有尺寸调制光发射性质的半导体量子点。本图所示为 ZnS 包覆的 CdSe 量子点,在近紫外灯的激发下,可以发射出从蓝色到红色的 10 种不同颜色的光,波长分别为 443 nm、473 nm、481 nm、500 nm、518 nm、543 nm、565 nm、587 nm、610 nm 和 655 nm<sup>[3]</sup>

量子尺寸效应对于生物医学载体的意义之一是量子点的出现与应用。这些量子点为我们提供了新的荧光标记物质和纳米载体。例如,可应用量子点标记肿瘤细胞或者标记药物(基因),进行小动物的活体成像(图 1-2)。



(a)