

DOI: 10.3901/JME.2008.11.080

微纳米生物机器人与药物靶向递送技术*

刘菡菡 王石刚 徐威 梁庆华

(上海交通大学机械与动力工程学院 上海 200240)

摘要: 微纳米生物机器人与生物医学的结合可以解决传统医学无法解决的问题,从而显示出了其巨大的发展潜力。将微纳米生物机器人作为药物载体用于药物靶向递送技术,是机器人学、动力学、纳米科学、生物学和医学等多学科的交叉产物,对于治疗癌症、心血管疾病等具有特别的临床意义。但当前国内外的微纳米生物机器人及药物靶向治疗的整体发展水平仍处于基础研究阶段,还存在许多不足。介绍目前主要的药物靶向递送技术——磁性药物靶向及其实现机理和应用进展,总结目前存在的问题和可能解决的方法,提出以磁性红细胞作为机器人而组成的药物载体机器人群的概念,将纳米磁性红细胞机器人群应用到药物靶向递送技术上,由于与其他药物载体相比磁性载药红细胞具有强大的优势,使得它们可以很好地解决药物靶向递送过程中遇到的问题,并得到最优的、可控的、准确靶向及高浓度的药物递送机制。最后展望微纳米生物机器人在生物医学特别是药物靶向递送领域的未来前景及巨大的发展潜力。

关键词: 微纳米生物机器人 机器人群 磁性药物靶向递送 红细胞载体

中图分类号: TP24

Bio-nano-robot and Drug Targeting Delivery Technology

LIU Handan WANG Shigang XU Wei LIANG Qinghua

(School of Mechanical Engineering, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200240)

Abstract: By combining with biomedicine micro/nano bio-robots technology can solve some problems that the traditional medicine cannot do, thus showing its great development potential. As magnetic drug carriers for drug targeted delivery, micro/nano-bio-robot technology is a multidisciplinary study among the robotics, dynamics, nano-technology, biology and medicine. It is of great significance in the clinic treatment of cancer and cardiovascular disease. But there's still much insufficiency in nano-bio-robot and drug delivery therapy. Magnetic drug targeting method, the primary method of drug delivery, is introduced. Main problems and possible solutions are systematically summarized. A new concept of nano-bio-robot group based on erythrocyte (i.e. red blood cell) is proposed. A nano-bio-robot group as drug carriers gives the advantage of specific targeting delivery for mass therapeutic doses, and is predicted to possibly solve many problems of drug targeting delivery. By using this method, an optimal, controllable, exactly-targeting, highly-concentrated drug delivery system can be obtained. Finally, the future prospect of nano-bio-robot and drug targeting delivery is discussed.

Key words: Bio-nano-robot Robot group Magnetic targeting drug delivery Erythrocyte carriers

0 前言

纳米尺度的材料和结构具有许多独特的性质,纳米科技的每一步进展均推动了其他学科的进步,特别是在生物和医学领域,纳米技术与分子生物学结合将开创分子仿生学崭新的研究领域。分子仿生

学模仿细胞生命过程的各个环节,以分子水平上的生物学原理为参照原型,设计制造各种各样的可对纳米空间进行操作的“功能分子器件”,即纳米生物机器人^[1]。细胞本身就是一个典型的纳米机器,科学家早就意识到了这一点:细胞有一些与人工机械相类似的分子机械,例如细菌细胞膜上的旋转马达带动着它的轴转动,类似于一个电动机;核糖体如同工厂流水线一般制造蛋白质等。

纳米生物机器人是纳米生物学中最具诱惑力

* 国家重点基础研究发展计划(973 计划, 2007CB936004)资助项目。
20071204 收到初稿, 20080723 收到修改稿

的内容。从纳米生物机器人的发展历史可以看出,纳米医疗机器人目前几乎成了“纳米生物机器人”的代名词。纳米医疗机器人是在细胞内或血液中对纳米空间进行操作的“功能分子器件”,在生物医学工程中可充当微型医生,解决传统医生难以解决的问题。这种纳米机器人可注入人体血管内,成为血管中运作的分子机器人。分子机器人从溶解在血液中的葡萄糖和氧气中获得能量,并按医生通过某种生化机制编制好的程序来探示它们碰到的任何物体。分子机器人可以进行全身健康检查,疏通脑血管中的血栓,清除心脏动脉脂肪沉积物,吞噬病菌,杀死癌细胞,监视体内的病变等。这必然给现代医学的诊断和治疗带来一场深刻的革命^[2]。

将纳米生物机器人用于癌症治疗的药物靶向递送技术是纳米机器人学和纳米医学、纳米生物学的有机结合,显示了引人瞩目的应用前景。癌症是严重危害人类健康的常见病、多发病,是因为疾病导致死亡的主要原因之一。大多数实体肿瘤外科手术切除后,剩余的癌细胞用放疗、化疗、免疫疗法等进行处理^[3]。但是一旦癌细胞转移,化疗就成为主要的手段了。在传统的药物递送系统里,常规化疗药物可以静脉注射,也可以口服。药物从被注射的地方或者经胃肠吸收进入血液循环,运动到心脏再到全身其他区域,对于药物要靶向的小区域来说,这个方法的效率非常低,想达到希望浓度就导致要使用大剂量化疗剂(通常为有毒药物),化疗剂在杀伤癌细胞的同时,也产生了全身严重的毒副作用,比如贫血、呕吐、精神萎靡、脱发、溃疡以及白血球数量下降而引发的炎症等,迫使患者停止治疗^[4]。因此迫切需要研究如何采用最有效的方法和途径使药物进入并作用到身体的希望靶点。药物靶向递送治疗可以有效解决这些问题^[5],它通过将药物尽可能有选择地运送到靶部位,提高靶部位的药物浓度,减少药物对全身正常组织毒副作用,来改善癌症治疗的效果。因此,药物靶向递送有巨大的潜力。

药物靶向递送有多种分类^[6],目前主要采用按靶向作用方式分类:被动靶向,对靶细胞无识别能力,但可经血循环到达它们不能通过的毛细血管床,并在该部位释药;主动靶向,表面经修饰的药物载体可以不被吞噬系统识别,或连接有特定的配体,与靶细胞的受体结合;物理靶向,应用外加温度或磁场等将药物载体控制靶向到特定部位。被动靶向和主动靶向都是按照药物在体内的沉积来完成的,在靶向精确性、药物浓度方面还存在很多不足。因此,用于把药物定向到靶点物理靶向是一个很有前途的方法。磁性药物靶向治疗是物理靶向药物递送

的一种。常用的一种方法是磁性纳米粒子表面涂覆高分子,与药物结合后静脉注射到动物体(鼠、兔)内,在外加磁场下通过纳米微粒的磁性导航,使其移向病变部位,达到定向治疗的目的。这就是磁性纳米粒子在药物学中应用的基本原理。这里,将磁性纳米粒子看作是纳米机器人,它可以自复制,且被外加磁场所控制,在血管中运动到靶部位并在靶部位聚集以释放药物。这种技术目前尚处于试验阶段,还存在一系列问题:药物载体的选择、微纳米载体粒子在运动中受控与磁场强度、梯度的关系以及微纳米粒子在血液中的动力学等问题没有解决,以及单纯使用身体外部磁场只能对于浅表部位病灶或对于外加磁场容易触及的部位具有一定的可行性等,影响了在人体的临床使用。

本文介绍了纳米技术结合生物医学的应用,特别是用于癌症治疗的磁性药物靶向递送技术的研究进展。提出用红细胞包覆磁性纳米粒子作为治疗药物载体的假设,这样一群磁性载药红细胞机器人在磁场控制下,完成在血管里的运动并将药物递送到期望靶点(肿瘤等)。将磁性载药红细胞组成的纳米生物机器人群,结合药物靶向递送治疗癌症来进行研究,将给癌症的临床治疗带来光明的前景和巨大的希望。

1 载药微纳米机器人在血液中的数学模型

携带药物的磁性载体机器人在外磁场作用下,在体内定位移动、聚集,以提高靶部位药物的浓度,降低药物对正常组织的毒性和副作用。磁性药物靶向的原理由两步骤组成^[7]:①递送载药机器人到器官里的靶部位。②载体机器人在靶部位释放药物。

载药机器人被递送到靶部位,且附着沉积在靶点血管壁上开始释放药物。磁性药物载体在血管壁上的粘性条件是一个高度复杂的问题,目前仍然很缺乏在均匀或空间变化电磁场下生物效应的知识。血液对均匀磁场的响应依赖于多种因素,如氧容量、pH、温度梯度等。血浆和白细胞(在大多数生物组织里)在正常条件是抗磁性的,含氧和去氧红细胞分别是抗磁和顺磁的^[8]。因为血色素(组成红细胞的基本分子,包含一个铁原子作为核心)是铁磁性的,但是它的结构导致了抗磁和顺磁特性。因此,对于粘性作用,必须优化决定外部均匀磁场强度和磁性药物的磁密度的条件,以避免可能对于血流的副作用。尽管控制血液循环生理学确切规律还不清楚,由于血液要素的多样性和血管系统的复杂性^[9],假定

经典连续流体力学守恒定律是适用的,即可以按照流体力学通用理论,用动量守恒或者流体运动的 Navier-Stokes 方程描述血液和磁性药物流体。在无温度梯度的情况下,用带磁力项 τ_{ij}^M 的磁性药物载体来进行如下讨论^[10]

$$\begin{aligned} \tau_{ij,j} + \tau_{ij,j}^M + f_i &= \rho \left(\frac{\partial u_i}{\partial t} + u_k u_{i,k} \right) \\ \tau_{i,j,j} &= -p \delta_{ij} + \eta (u_{i,j} + u_{j,i}) \\ \tau_{ij,j}^M &= H_i B_j - \mu_0 \left[\frac{H_k H_k}{2} + \int_0^H \frac{\partial(\nu M)}{\partial \nu} dH \right] \delta_{ij} \\ B_i &= \mu_0 (H_i + M_i) \end{aligned}$$

质量守恒

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho \mathbf{u}) = 0$$

式中, τ_{ij} 是应力张量, τ_{ij}^M 是 Maxwell 应力张量, f_i 是体积力项, ρ 是流体密度, u_i 是速度, p 是压力, η 是粘度, B_i 是磁感应强度, H_i 是磁场强度, M_i 是磁化强度, $\nu = 1/\rho$ 为特定体积, μ_0 为真空磁导率, δ_{ij} 是 Kronecker 记号变量。

GRIEF 等^[11]提出了在血管里运动的磁性颗粒的运动机制,是一个水平扩散的模型。对于血流里的颗粒速度 v_p 以及在流体流动过程中具有流体力学半径 a 的颗粒速度 v_b , 平衡其流体动力和磁力, Stokes 应力定律给出了

$$v_p = v_b + v_{\text{mag}} \quad v_{\text{mag}} = \frac{F_{\text{mag}}}{6\pi\mu a}$$

式中, μ 是流体的运动粘度, F_{mag} 是作用在颗粒上的磁力。GRIEF 等^[11]推测了磁性颗粒在血管网络中有层次地沉积,给出了血管的位置与磁力的关系决定性地影响了磁性颗粒的沉积率的结论。

2 磁性药物靶向系统的研究进展

物理靶向是指通过磁场、电场、温度等物理因素把药物导向到靶部位。磁性药物靶向是物理靶向药物递送的主要方法,它能够把药物导向体内特殊位点,精确定位靶点。因此,磁性药物靶向治疗在治疗肿瘤和心血管疾病等领域中前景广阔。而且,这些磁性颗粒不仅可应用于携带药物,还可以用来作为单克隆抗体、多肽、激素和基因等物质的载体。

2.1 外部磁场作用下的磁性药物靶向系统

单一磁场作用在磁性靶向系统上,最常见的一种是在肿瘤部位加外磁场,磁场装置可以是永磁铁或电磁铁,结构可以采用单极式、双极式。单极式指在肿瘤部位的一侧加磁极;双极式指在肿瘤部位

的两侧加磁极,将上下磁极做成不同的形状使其产生不均匀磁场。由于有适合的磁靴来与肿瘤表面接触,将磁体安排在肿瘤附近的体表,使其产生高梯度磁场。磁通量密度可以集中在肿瘤区域,磁靴顶端的梯度最大^[12]。

为了研究磁性药物载体在体内的分布和靶向能力, BABINCOVA 等^[13]将人体血清白蛋白和磁体颗粒一起包裹进卵磷脂/胆固醇脂质体里,对老鼠静脉注射后,将强度近 0.35 T 的 SmCo 永磁铁附在右肾上。有磁性靶向的右肾(磁流体浓度 $25.92 \pm 5.54\%$)与无磁性靶向的左肾(磁流体浓度 $0.93 \pm 0.05\%$)有显著的不同。GOODWIN 等^[14]通过动物试验研究了磁性药物载体的靶向性及在靶部位(猪的肝或肺)的滞留情况。动脉注射标记 ^{99m}Tc 的磁性载体,磁场的强度为 0.025~0.100 T,磁场作用 15~30 min,通过 X 成像、磁共振成像技术检测磁性颗粒在体内的分布情况发现,在磁场的作用下磁性颗粒在靶部位高密度聚集,且磁场移去后也不再重新分布。ALEXIOU 等^[15]在兔子的动脉内注射绑定了化疗剂的磁性药物载体,以对兔子身上的 VX-2 癌细胞进行局部化疗,通过研究标记 Iod^{123} 的铁磁流体的体内生物动力学行为,得出了对磁性纳米颗粒的吸引力依赖于磁场强度的结论。在外部磁场下,通过改变流体速度、磁体距离、磁性饱和度和颗粒内容来对磁性药物载体的控制进行研究,决定了这些因素充分地影响了有效药物传递所需要的磁场类型。例如,以 10 cm/s 的速度注入,距离磁体从 0~8 cm,分别有大约 67% 和 13% 的颗粒驻留在磁性系统里^[12]。上述文献均是通过试验进行验证并得出结论,很少有有关于磁性药物靶向递送的动力学研究。

基于磁性靶向的药物递送对于体内药物定位是很有吸引力的方法,因为磁力可以在相对大的范围内作用,而且磁场不会对绝大多数生物组织产生影响。过去对于递送磁性载体药物到体内特定点的设备和方法依赖于单个磁场源,磁场既要磁化载体又要拉动它们到体内特定点。而且,随着靶向点在体内的深入,磁场强度很快衰减^[16]。因此,考虑外部磁场结合内部植入共同作用成为新的研究课题。

2.2 外部磁场与内部植入磁体共同作用下的磁性药物靶向系统

虽然身体外部磁场源能非常好地磁化载体颗粒,但是它们仅能提供一个弱的磁场梯度来吸引载体颗粒。而内部磁体植入提供了一个强的磁场梯度来吸引载体颗粒,但是它的场强衰退得非常快,以至于不能磁化大量注入的载体颗粒。因此一个新的

方法就是利用两个独立的磁性源来将药物靶向递送到局部区域。分别通过利用微米大小的磁体植入以及结合大范围的外部磁场来分别完成磁化载体和提供磁场梯度。BABINCOVA 等^[17]提出的有效方法是基于一个放置在强磁场里的铁磁金属丝产生的强磁梯度, 捕获纳米级的超顺磁颗粒, 可以应用在生物医药上。YELLEN 等^[18]的试验结果论证了人体内冠状动脉里, 尺度和流度一致的流动条件下, 在一个合理的浓度里, 可以捕获直径为微纳米的超顺磁颗粒; 而在无磁场情况下执行相同的试验, 结果是没有显著的捕获。这显示了植入体是负责提供需要的磁场梯度和捕获超顺磁粒子的力。

有研究表明, 用相对低的磁场强度可以把磁性药物载体颗粒驻留在组织中, 在同样条件下将它们驻留在大动脉里的可行性还没有得到论证^[14]。大动脉里的血液线速度比毛细血管血液流动快 50~100 倍, 大约为 0.5 cm/s^[19]。因此, 通常认为需要更强的磁场才能使磁性药物载体颗粒在大动脉里滞留^[5]。另一个与人体内磁性靶向有关的问题是靶点的深度。靶点在人体内超过 2 cm, 就很难用外部磁场靶向, 因为磁场强度随着距离增加而减小^[20]。这样就产生了高梯度磁性分离原理来指导磁性药物靶向。

2.3 利用高梯度磁性分离原理指导磁性药物靶向

早在 20 世纪 80 年代, FRIEDLAENDER 等^[21]就提出了高梯度磁性分离原理 (High gradient magnetic separation, HGMS) 的理论。RITTER 等^[22]基于高梯度磁性分离原理引入了新的磁性药物靶向方法: 在磁场区域(血管分叉点)放置一磁性金属丝, 来增加局部磁场梯度, 当外部磁场作用时, 金属丝被赋予磁能, 金属丝的曲率越高(比如直径越小), 磁场的梯度越大, 因此磁性药物载体颗粒受到的力越大。其目的是考虑用磁场的磁力引导磁性药物载体颗粒通过血液流到靶点, 并被磁力驻留在靶点上。该系统由一个铁磁体探针(比如针、导管或者外科植入)、磁场生成器(比如外部永磁铁或电磁场)和磁性药物载体颗粒组成。用这个方法能创建一个有效的磁性药物靶向系统, 来治疗人类疾病。CHEN 等^[23]用一个可磁化的血管内支架 (Magnetizable intravascular stent, MIS) 作为磁性药物靶向系统的一部分, 由磁性药物载体颗粒、外部磁场源以及 MIS 组成磁性药物靶向系统。将 MIS 放置在靶点附近的血管, 用一个高梯度磁场通过 MIS, 可以极大地改善靶点处的磁性药物载体颗粒的靶向性。CHEN 等从理论上分析研究了其可行性。

这些利用 HGMS 原理的新型磁性药物靶向方法, 虽然由于要插入探针、注射器或者导管而导致

轻微的介入, 但是比传统的非介入法(比如单独应用外部磁场), 对于在靶点收集磁性药物载体颗粒更有优势, 特别在局部疾病点比如肿瘤及心血管疾病的治疗上。

2.4 利用磁流变特性形成栓塞的磁性靶向系统

FOLKMAN^[24]的研究表明, 肿瘤包含一个复杂的血管网络, 当肿瘤达到几个立方毫米大小时, 它朝着相邻血管释放出血管生成因子, 发生了血管新生。一旦肿瘤得到新的血液供应, 它将继续成长直到扩散到其他器官, 因而需提出血管新生抑制物作为新的癌症治疗方式。但癌细胞可能会变异来抵制药物, 表现为药物的不可选择性。目前有不少工作已经证明, 用磁流变流体和一个应用磁场来阻止血液流动到肿瘤来治疗肿瘤是可行的。

由于磁流变流体的显微结构具有因磁场变化而变化的特性, 当磁场存在时, 流体从液相转变为固相。与其他固体栓塞形成之后就不再变化不同, 磁流变流体的固化仅仅是在磁场下, 一旦磁场移走, 热能导致固化的颗粒分解, 并转变为其原始的液体状。注射磁流变流体到血液里, 在肿瘤部位加磁场, 使其在磁场作用下固化而堵塞肿瘤血管, 使血液不能供给肿瘤, 最终导致肿瘤死亡。BABINCOVA 等^[17]所采用方法是利用铁磁流体形成的密封能抵抗的最大压力来评估其在磁性靶向栓塞上的可行性。而 SHENG 等^[25]论证了用磁流变流体阻止供给肿瘤的血液以“饿死”肿瘤的癌症治疗方法, 给出了在强压力和合理密封时间下低颗粒浓度也很容易完成密封。磁性流体在药物递送中的研究已有很多年, 大量试验显示, 用铁和铁氧化物颗粒作为药物载体对人类和动物都没有不利的影响^[26]。

3 纳米机器人及靶向药物递送的关键技术和主要难题

纳米技术的核心是纳米机电技术, 这是纳米机器人在实现上存在的瓶颈与挑战。当物体尺寸达到纳米级, 常规的加工技术就没有了用武之地。纳米技术研究者采用盖房子的方法用扫描隧道显微镜的探针堆砌出各种微型构件^[1]。目前一些难题如摩擦和黏性困扰着纳米器件的装配, 另一个棘手的问题是找到供纳米机构使用的动力。而纳米生物机器人可以解决这一系列问题: 没有纳米尺度的电源插座, 细胞可以使用特定的化合物进行化学反应来提供动力; 能够自我复制的纳米机械如何存储和使用信息, 生物的策略是用 DNA 来进行信息的存储和传递; 扫描隧道显微镜操作原子, 成本高, 效率低, 有损耗, 无法快速制造出大量的纳米机器人, 而自然界

中存在着大量的生物分子部件,原料充足,成本低,生物分子部件可以自复制,实现生产自动化和高效性;生物分子部件之间的连接装配可以通过控制化学反应实现,而且易于实现相互通信;生物具有自然平衡机理(自优化和自适应),可以自我修复,具有低维护性和高可靠性^[2]。因此,大部分科学家将精力集中在用生物分子部件构建纳米机器人的方向上,所以有了纳米机器人的一个分支——纳米生物机器人。

如前所述,将纳米生物机器人用于磁性药物靶向递送可以解决传统医学无法解决的难题,不过国内外磁性药物靶向治疗的整体发展水平仍然处于基础研究阶段。用纳米生物机器人进行靶向药物递送的研究,关键技术和主要难题如下。

(1) 磁性载药机器人本身的性质,如粒径大小、磁粒子含量、药物含量、稳定性及释药速率等。要保证在磁场作用下,合适的颗粒粒径能在肿瘤或肿瘤周围的血管系统形成较高浓度。

(2) 磁场性质,如磁场强度、磁场梯度、磁场时间和外磁场的类型等。要保证足够大的磁场梯度以吸引磁性载药机器人能到达靶部位。

(3) 为了解纳米机器人的原理以及在体内微循环水平上在组织里聚集药物的机制,还需要考虑载药机器人的参数(载药机器人的表面特征、体积、浓度、边界条件、血管脉动、血液流速、药物绑定的可逆性和强度及释放特征),载药机器人接近器官的方式(注入的时间/路线/期限/率)、磁场的尺寸和强度及磁场应用的持续时间。

(4) 肿瘤部位的性质,如血管分布、通透性、肿瘤部位离磁场的距离、肿瘤部位离给药部位的距离等。

(5) 生物安全问题,可分以下几点:① 电磁场对人体是否有影响,涉及到电磁场对人体生物效应的问题。② 关于载体的生物可降解性。药物载体的降解和磁粒子的降解也是非常重要的问题。磁粒子一般采用 Fe_3O_4 或 Fe_2O_3 ,这些粒子能够被肝、脾及骨髓从血流中除去,一般不采用对人体有毒的钴镍磁粒子。而药物载体必须采用良好的生物可降解性材料制备,否则会发生阻塞毛细血管的危险。

4 基于红细胞的纳米生物机器人与药物靶向递送技术

对作为药物载体的纳米机器人而言,纳米尺度的概念可以放宽许多。在很多研究中,纳米粒子、纳米尺度的微囊通常粒径为数百纳米,甚至几微米。

如此粒径颗粒的药物或药物载体具有一些特别的性质,可以获得更好的应用。目前,最有前途的微纳米药物载体有铁磁流体、磁性脂质体和磁性微球等。理想的纳米微粒应具备以下性质:① 具有较高的载药量。② 具有较高的包封率。③ 有适宜的制备及提纯方法。④ 载体材料可生物降解,毒性较低或没有毒性。⑤ 具有适当的粒径与粒形。⑥ 具有较长的体内循环时间。延长纳米粒在体内的循环时间具有重要意义,降低了药物对网状内皮系统的靶向性,实际上是增加了对病变部位的靶向性,宏观效果是明显改变疗效。

载体红细胞以其优秀的生物相容性、生物降解性及体内稳定性而备受瞩目,它可达到缓释给药以及靶向网状内皮系统给药的目的。载体红细胞是从生物体血液样品中分离出来的红细胞,在体外将特定药物包括生物活性物质如酶、蛋白质、多肽和激素等包埋入红细胞,再将其回输至生物体内^[27]。红细胞的生物学特点使其符合以下要求^[28]。

(1) 具有高生物相容性和降解性,降低外源药物的免疫反应。包埋了特定药物的载体红细胞,其形态、功能、代谢与正常红细胞基本相同,如果不考虑药物释放后的作用,向体内注射载体红细胞与贫血时输血一样,一般不会引起机体的免疫反应。从病人身上抽出血液,用自身红细胞制备药物载体,能使机体免疫反应降到最低限度,并使药物的生物适应性和稳定性达到最高程度。红细胞是机体自身的组成部分,具有合成药物载体无法比拟的生物相容性和降解性。

(2) 红细胞膜可以被容易地打开和重封闭,药物载入不需特别的化学修饰,大量药物可载入少量红细胞中,且细胞不会受到严重损伤。

(3) 红细胞在循环中含量丰富,平均生命周期达 120 d,远大于其他载体的几个小时到几天,所载药物的缓慢释放可极大延长其在体内的半衰期。

(4) 衰老、变性和膜修饰过的红细胞主要在机体的肝、脾等组织中被清除,可将药物靶向到网状内皮系统。

此外,红细胞输注在临床上已经被广泛使用,细胞收集、贮存和回输技术成熟,易为临床医师和患者所接受和掌握。由于自然红细胞载体的靶向作用多以网状内皮系统为靶向目标,磁化红细胞载体则为解决靶向其他组织提供了一个高可行性途径。利用电穿孔技术将金属微粒 Fe_3O_4 与药物共包埋进红细胞,通过体外附加电磁场而使载体红细胞指向特定部位,可增加药物在局部释放的时间和浓度。含铁磁流体的红细胞是最接近生物体的天然成分,

可以认为红细胞是一种生物相容性容器,来装载药物和磁性化合物,对毒性药物在体内的运送有特别意义。而且在临床输血中,以红细胞为载体携带适量药物或免疫调节剂,在达到输血最基本需求的同时完成疾病的治疗,如抗肿瘤、控制术后肿瘤的转移、抗病毒、直接清除病毒抗原或病毒颗粒。因此,将红细胞作为药物载体具有深远的意义和广阔的应用前景。早在20世纪90年代初 OREKHOVA 等^[29]就将装载有阿斯匹林的红细胞用来作为动脉血栓的局部预防。但是由于红细胞载药后在血管里复杂的运动,血液的脉动、血管的弹性等因素使得载体红细胞的动力学研究成为难点,因此对磁性载药红细胞的靶向性能还需要进一步研究。

将载药红细胞和磁性纳米粒子结合组成可控的纳米生物机器人,可作为治疗癌症的药物载体。相比其他载体,红细胞载体的优越性可以解决在药物靶向递送中的靶向性和生物相容性、生物降解性等问题。因此,本文利用人体血液里大量存在的红细胞作为磁性药物载体,结合纳米生物机器人的概念和特点,提出了新的以红细胞作为纳米生物机器人而组成的药物载体机器人群的概念,载药红细胞纳米生物机器人群作为药物载体靶向递送的优势使得它们可以很好地解决存在的问题,得到最优的、可控的、准确靶向的、高浓度的药物递送系统。目前,作者正在开展以下方面的研究:假设往血管内注射磁性载药红细胞机器人群,利用磁场操纵机器人群在血管里运动。实体肿瘤是一个具有多孔渗透间质和新生血管组成的系统,将肿瘤血管作为靶部位,在外部磁场作用下磁性载药红细胞机器人群被磁力控制并在血管的特定靶部位处驻留,驻留下来后开始释放药物以治疗特定的肿瘤。研究在外加磁场下,磁性红细胞机器人群的运动状态、受控状态,建立机器人群在血管里的动力学模型,目的是研究基于磁性红细胞机器人群在血管里的的靶向性、聚集性等动力学特性,以及对磁场强度、磁场梯度等特性的定量描述,为微纳米生物机器人在用于癌症治疗的药物靶向递送技术上的应用建立理论模型。

5 结论

纳米机器人学是独具特色、自成体系的,其建立不仅是因为有迫切的需要,而且也因为有了实现的可能。学科发展和社会需要是推动社会发展的巨大动力,学科发展可以创造新的需求,社会需求可以促进学科的深度和广度发展。对于人体疾病的探索,从肉眼观察的器官水平,到光学显微镜观察的

细胞水平,再到电子显微镜观察的纳米结构水平的发展过程,每一步前进虽然都带来过一次飞跃,但疾病对人类的威胁依然存在,人们对疾病的征服还远远未能达到理想的水平。

把纳米生物机器人技术的理论与方法引入医学的相关研究领域,将成为纳米科技的重要分支,虽然在国际上刚崭露头角,但其发展的巨大潜力已经明示在人们面前。微纳米生物机器人作为磁性药物载体用于药物靶向递送治疗癌症等重大疾病的技术,是机器人学、动力学、纳米科学、生物学和医学等多学科的交叉产物,美国、日本、英国等国家纷纷投入大量资金开始这方面的研究。当前,国外的微纳米生物机器人及药物靶向治疗的整体发展水平主要仍然处于基础研究阶段,还存在许多不足;而国内在研究上只有一些零星的报导,在应用上则几乎是空白。作者希望抓住机遇,在这一极具潜力的造福人类的领域建功立业。相信在不久的将来,随着各个学科的飞速发展,微纳米生物机器人在药物靶向治疗上的研究将发展到一个新的高度,在临床上得到广泛的应用。

参 考 文 献

- [1] 姜忠义. 纳米生物技术[M]. 北京: 化学工业出版社, 2003.
JIANG Zhongyi. Nano-biologic technology[M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2003.
- [2] 蒋怀伟, 徐威, 王石刚, 等. 纳米生物机器人研究与进展[J]. 机器人, 2005, 27(6): 569-574.
JIANG Huaiwei, XU Wei, WANG Shigang, et al. The study and development of nano-bio-robot[J]. Robot, 2005, 27(6): 569-574.
- [3] JAIN R K. Delivery of molecular and cellular medicine to solid tumors[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2001, 46(1-3): 149-168.
- [4] JANG S H, WIENTJES M G, LU D, et al. Drug delivery and transport to solid tumors[J]. Pharmaceutical Research, 2003, 20(9): 1 337-1 350.
- [5] TORCHILIN V P. Drug targeting[J]. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2000, 11 (Suppl. 2): 81-91.
- [6] LÜBBE A S, ALEXIOU C, BERGEMANN C. Clinical application of magnetic drug targeting[J]. Journal of Surgical Research, 2001, 95(2): 200-206.
- [7] ALEXIOU C, ARNOLD W. Magnetic mitoxantrone nanoparticle detection by histology, X-ray and MRI after magnetic tumor targeting[J]. Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 2001, 225(1-2): 187-193.

- [8] HIGASHI T, ASHIDA N, TAKEUCHI T. Orientation of blood cells in static magnetic fields[J]. *Physica B*, 1997, 237-237: 616-620.
- [9] FUNG Y C. *Biomechanics-circulation*[M]. 2nd ed. New York: Springer Verlag, 1997.
- [10] ROSENSWEIG R E. *Ferrohydrodynamics*[M]. New York: Dover Publications, 1997.
- [11] GRIEF A, RICHARDSON G. Mathematical modelling of magnetically targeted drug delivery[J]. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2005, 293(1): 455-463.
- [12] ALEXIOU C, ARNOLD W, KLEIN R J, et al. Locoregional cancer treatment with magnetic drug targeting[J]. *Cancer Research*, 2000, 60(23): 6 641-6 648.
- [13] BABINCOVA M, ALTANEROVA V, LAMPERT M, et al. Site-specific in vivo targeting of magnetoliposomes using externally applied magnetic field[J]. *Z. Naturforsch C*, 2000, 55(3-4): 278-281.
- [14] GOODWIN S, PETERSON C, HOH C, et al. Targeting and retention of magnetic targeted carriers (MTCs) enhancing intra-arterial chemotherapy[J]. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 1999, 194(1-3): 132-139.
- [15] ALEXIOU C, SCHMIDT A, HULIN P, et al. Magnetic drug targeting: biodistribution and dependency on magnetic field strength[J]. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2002, 252(1-3): 363-366.
- [16] RUDGE S R, KURTZ T L, VESSELY C R, et al. Preparation, characterization, and performance of magnetic iron-carbon composite microparticles for chemotherap[J]. *Biomaterials*, 2000, 21: 1 411-1 420.
- [17] BABINCOVA M, BABINEC P, BERGEMANN C, et al. High-gradient magnetic capture of ferrofluids: Implications for drug targeting and tumor embolization[J]. *Z. Naturforsch C*, 2001, 56(9-10): 909-911.
- [18] YELLEN B, FORBES Z, HALVERSON D S, et al. Targeted drug delivery to magnetic implants for therapeutic applications[J]. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2005, 293(1): 647-654.
- [19] SALTZMAN W M. *Drug delivery engineering principles for drug delivery*[M]. New York: Oxford University Press, 2001.
- [20] IACOB G, ROTARIU O. Magnetizable needles and wires-modeling an efficient way to target magnetic microspheres in vivo[J]. *Biorheology*, 2004, 41(5): 599-612.
- [21] FRIEDLAENDER F, GERBER R. Particle motion near and capture on single spheres in HGMS[J]. *IEEE Transactions on Magnetics*, 1981, 17(6): 2 801-2 803.
- [22] RITTER J, EBNER A. Application of high gradient magnetic separation principles to magnetic drug targeting[J]. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2004, 280(2-3): 184-201.
- [23] CHEN H, EBNER A. Analysis of magnetic drug carrier particle capture by a magnetizable intravascular stent: 1. Parametric study with single wire correlation[J]. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2004, 284: 181-194.
- [24] FOLKMAN J. Fighting cancer by attacking its blood supply[J]. *Scientific American*, 1996, 275(3): 150.
- [25] SHENG R, FLORES G. In vitro investigation of a novel cancer therapeutic method using embolizing properties of magnetorheological fluids[J]. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 1999, 194(1-3): 167-175.
- [26] LÜBBE A S, BERGEMANN C. Physiological aspects in magnetic drug-targeting[J]. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 1999, 194(1-3): 149-155.
- [27] MILLAN C, MARINERO M. Drug, enzyme and peptide delivery using erythrocytes as carriers[J]. *Journal of Controlled Release*, 2004, 95(1): 27-49.
- [28] HAMIDI M, TAJERZADEH H. Carrier erythrocytes: an overview[J]. *Drug Delivery*, 2003, 10 (1): 9-20.
- [29] OREKHOVA N M, AKCHURIN R S, BELYAEV A A, et al. Local prevention of thrombosis in animal arteries by means of magnetic targeting of aspirin-loaded red-cells[J]. *Thrombosis Research*, 1990, 57 (4): 611-616.

作者简介: 刘菡菡, 女, 1972 年出生, 博士。主要研究方向为纳米生物机器人、微流体理论。

E-mail: helenlew818@hotmail.com

王石刚(通信作者), 男, 1958 年出生, 博士, 教授, 博士研究生导师。主要研究方向为生物机器人、仿生设计及智能控制。

E-mail: wangshigang@sytu.edu.cn