

· 专 论 Special comment ·

射频消融联合纳米药物治疗肿瘤研究现状

姜安娜, 杨 薇

【摘要】 射频消融(RFA)是目前广泛应用于不可切除肿瘤的微创、有效的治疗方法,近 20 年来取得了显著进展,但治疗较大肿瘤仍存在一定局限性。随着纳米技术进步,纳米载体药物可提高肿瘤局部药物浓度,降低不良反应,在肿瘤治疗领域取得了较大成就,并在与 RFA 联合应用领域得到迅速发展。本文综述了纳米药物在肿瘤 RFA 中研究现状,主要包括脂质体载药、纳米胶束载药、纳米微球载药、碳纳米管载药及纳米金颗粒载药系统,并展望新的研究方向,以提高 RFA 治疗效果。

【关键词】 肿瘤;射频消融;纳米颗粒,联合治疗

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2018)-04-0295-04

Radiofrequency ablation combined with nanoparticles for the treatment of tumors: current research situation JIANG Anna, YANG Wei. Department of Ultrasound, Peking University Cancer Hospital & Institute, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Beijing 100142, China

Corresponding author: YANG Wei, E-mail: 13681408183@163.com

【Abstract】 Radiofrequency ablation (RFA) is a minimally-invasive and effective treatment which is widely used for unresectable tumors at present. Significant progress in clinical practice of RFA has been made in the past 20 years, but there are still some limitations for the treatment of larger tumors. With the development of nanotechnology, the use of nano-carrier drugs can increase local drug concentration within tumor and reduce adverse reactions. Nanotechnology has already made great achievements in the field of cancer treatment, and it has been developing rapidly in the field of joint application with RFA. In order to improve the curative effect, this paper summarizes the current research status of nanoparticulate system adopted in tumor RFA, including liposome-loaded drugs, nano-micelle loaded drugs, nano-microspheres loaded drugs, carbon nanotube loaded drugs and gold nanoparticles drug delivery system, and the prospect of new research directions will also be discussed.(J Intervent Radiol, 2018, 27: 295-298)

【Key words】 tumor; radiofrequency ablation; nanoparticle; combination therapy

射频消融(RFA)是一种局部微创治疗实体肿瘤的方法,但其消融热场能量及温度分布不均质,随着与电极针距离增大,热量沉积减少,对较大肿瘤存在不完全消融问题。这是 RFA 最主要的局限性。纳米载药系统是一种药物与药用辅材料构成的分散相粒径为 1~1 000 nm 的药物输送系统^[1],可使药物以纳米聚集态与分子态两种形式被吸收,实现高吸收、靶向和缓释等效应^[2]。其本身具有的粒径优

势及与其它材料结合带来的生物效应改进,能克服多重生理病理屏障,在实现肿瘤安全高效治疗中发挥很大作用^[3]。RFA 等热消融可扩张肿瘤消融区周边组织血管,增加血管内皮细胞通透性,有助于静脉注射纳米载体抗肿瘤药物在消融区周边沉积及摄取^[4-6],为两者联合治疗提供了有利条件。文献报道中关于 RFA 与纳米粒子联合治疗的研究开展较早,且以纳米载药包裹抗肿瘤药物为主;微波消融(MWA)与纳米粒子联合治疗研究近年逐渐增多,以包载热传导物质为主,如 MWA 联合脂质体氯化钠,使其作为能量增敏剂,增强消融效果^[7]。两种联合治疗方法均适用于较大或难治性实体肿瘤。

本文重点总结近年 RFA 与各种不同纳米载药

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2018.04.001

基金项目:国家自然科学基金(81471768,81773286)

作者单位:100142 北京大学肿瘤医院超声科、北京市肿瘤防治研究所、恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室

通信作者:杨 薇 E-mail: 13681408183@163.com

系统联合治疗相关研究,探讨未来改进方向,进一步提高肿瘤治疗效果。

1 脂质体载药系统

脂质体(粒径 100~400 nm)是由脂质双分子层组成的内部为水相的闭合囊泡,具有易于在生物体内降解、无毒性、无免疫原性等特点^[8]。1996 年,长循环脂质体阿霉素由美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市^[9-10]。2002 年,Goldberg 等^[4]首次报道 RFA 联合长循环脂质体阿霉素治疗肝肿瘤的小样本临床研究,发现联合治疗与单纯 RFA 治疗相比消融体积增大 24%~36%。之后相关研究相继报道联合治疗可延长生存期、提高瘤内药物浓度、减少药物用量并降低 RFA 温度,且在不同实体组织中均有效^[11-14]。Andriyanov 等^[15]在小鼠实验中发现聚乙二醇(PEG)修饰的脂质体阿霉素联合 RFA,可消除单独治疗后 4~5 周小鼠与 18 周小鼠生存期和肿瘤生长速率方面的差异。

为提高脂质体稳定性及靶向性,近年研制出各类新型脂质体,如热敏脂质体、膜融合脂质体、免疫脂质体、磁性脂质体等^[16]。热敏脂质体是常用的一种,当局部温度达到相变温度时变为液晶态,内部包埋的药物大量扩散,形成较高药物浓度^[17]。这一受热相变特性可与 RFA 联合应用,发挥协同治疗作用。王雪莉等^[18]报道阿霉素热敏脂质体与 RFA 联合治疗动物研究,发现可使药物在心脏分布明显减少,且对肿瘤抑制率较高。王淦等^[19]、Wang 等^[20]报道热敏脂质体长春瑞滨与 RFA 联合治疗肝肿瘤实验结果,小鼠终点生存期显著增加,且在中等大小(10~12 mm)肿瘤中优势较为明显,提示一定直径肿瘤患者可从这种联合治疗中远期获益,为临床试验设计提供了依据。

RFA 联合脂质体药物治疗的优势逐步得到研究认可,认为这种联合可克服 RFA 在 >3 cm 肿瘤中残留复发问题^[21]。Hong 等^[22]研究 RFA 与热敏脂质体阿霉素联合治疗后影像学特征,治疗 4 周后与治疗后立即相比 16 例患者中 69%消融灶不变或增大,单纯 RFA 治疗患者消融灶则缩小;表明药物持续的生物学效应,为联合治疗提供了支持依据。本中心近期参与的一项国际多中心随机、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期临床试验(HEAT)研究对比单纯 RFA 与 ThermoDox®(热敏脂质体阿霉素)联合 RFA 治疗 >3 cm 不可切除肝癌的有效性和安全性,5 年随访显示 RFA 时间 ≥45 min 时 RFA 联合 ThermoDox

组与单纯 RFA 组总生存率差异有显著统计学意义($HR=0.63, P<0.001$)。目前探索联合治疗最佳方案的随机双盲对照临床Ⅲ期试验(OPTIMA)研究已展开^[23],RFA 联合热敏脂质体治疗模式有望逐渐进入临床应用。

2 胶束载药系统

纳米胶束(粒径 20~50 nm)是近年兴起的颗粒尺寸更小的载药系统,已有胶束制剂如 Genexol-PM、NC-6004、NK911 等处于研究开发和临床试验阶段^[24-26]。纳米胶束是由以疏水基团为内核,亲水基团为外壳的两亲嵌段共聚物在水中自组装形成的纳米级核-壳型微粒^[27],具有载药量高、稳定性好、体内滞留时间长等特点^[28]。既往研究发现,胶束包载阿霉素比脂质体有更优越的瘤内扩散效果。Moussa 等^[29]在大鼠乳腺癌模型中发现胶束粒径较小,渗透能力更强,可提前 4 h 在瘤内检测到药物浓度,而 RFA 治疗后 24~72 h,脂质体载药在瘤内药物浓度更高,平均生存期延长 10 d;因此认为,不同载药系统各有优势及不足,联合治疗中可根据实际情况选择。

3 微球载药系统

20 世纪末出现了一种可降低给药频率、稳定血药浓度的新药物剂型,即注射缓释微球^[30]。微球指药物溶解或分散在高分子材料基质中制成的骨架型微小球状实体^[31]。纳米微球(粒径 10~1 000 nm)为固态胶体粒子,可有效地减少巨噬细胞吞噬,通过人体最小毛细血管及血脑屏障^[32-33]。纪莉等^[34]采用兔 VX2 模型研究包裹液态氟碳的纳米微球对 RFA 效果的影响,超声造影显示联合治疗可使消融面积自 $(41.46 \pm 2.70) \text{ mm}^2$ 增大至 $(62.33 \pm 1.59) \text{ mm}^2$,肿瘤生长率由 $(160.61 \pm 16.06)\%$ 降至 $(57.04 \pm 9.88)\%$ ($P<0.05$)。这可能是由于液态氟碳微球在热能作用下发生液气相变,体积增大^[35]而发生破裂,瞬间释放的高能量破坏了其周围组织细胞,具有联合杀伤肿瘤作用;此外,温度升高可能使微球体积膨胀阻塞血管,减少能量损失,增强消融作用。Lencioni 等^[36]报道采用介入微球联合 RFA 进行临床试验,20 例单发肝细胞肝癌患者接受 RFA 后动脉注射阿霉素微球治疗,可使病变坏死范围增加 $(60.9 \pm 39.0)\%$ 。Yamakado 等^[37]采用丝裂霉素微球栓塞联合 RFA 治疗结直肠癌肝转移患者,同样发现疗效改善。

4 碳纳米管载药系统

碳纳米管(管径 0.5~100 nm)是一种新型碳材料,具备优于上述材料的电导性和温度传导等性能^[38]。它是由石墨烯层片绕中心轴按一定螺旋角卷曲而成的直径为纳米级的无缝中空管状物^[39],具有较高的药物负载率、稳定性和结构柔性^[40]。Gannon 等^[41]在兔 VX2 肿瘤模型中发现,直接瘤内注射单壁碳纳米管药物并暴露于 RFA 场 48 h 后肿瘤完全坏死,而单纯注射药物或单纯 RFA 组肿瘤依然有活性,提示了碳纳米管载药系统与 RFA 联合应用前景^[42]。

5 纳米金颗粒载药系统

纳米载药体系主要用作药物载体,而纳米金本身就具生物活性。纳米金颗粒(粒径 0.5~250 nm)是由化学和物理技术合成的纳米级微小金颗粒,处于共振激发状态时可表现出独特的光学现象^[43]。作为药物载体,它具有提高制剂稳定性等优点^[44],还可作为放射增敏剂,将能量聚集在肿瘤组织周围^[45],并可对光进行强吸收,使光能高效地转换为热能,产生局部热效应^[46]。CYT-6091 是一种以纳米金为载体的抗肿瘤药物,目前处于临床研究阶段^[47]。熊青等^[48]采用离体猪肝检测载 VEGF siRNA 环五肽 RGD 偶联纳米金颗粒复合物对 RFA 效果的影响,结果显示复合物组 RFA 坏死直径明显增大,由 (1.71 ± 0.14) cm 增至 (2.19 ± 0.24) cm ($P < 0.05$)。

6 问题与展望

纳米载药系统联合 RFA 在肿瘤治疗领域展现出一定优越性,但目前仍存在一些问题。一是纳米粒子的细胞毒性,有研究发现纳米颗粒具有心肌细胞和血管内皮细胞毒性作用^[49],且能导致多种心血管细胞中炎症反应标志物或产物含量增加^[50];二是体内可降解性,目前所研究的纳米颗粒中存在很多非生物降解材料,如金、碳纳米管等,进入人体后可能会长期滞留,带来潜在风险^[51];三是药物靶向问题,目前多数研究为静脉注射,药物进入体内能否顺利穿过多重屏障到达病灶并发挥作用,尚无明确结论;四是纳米药物相对制备更繁琐,价格更高,长期稳定性不佳需要改进。纳米载药系统与 RFA 联合治疗的现有研究成果已表明有良好的临床应用前景,值得进一步探索。相信经过后续研究,可通过纳米药物系统的作用使 RFA 治疗肿瘤效果更佳。

[参考文献]

- [1] 孙进. 纳米粒给药系统[M]. 北京: 科学出版社, 2011: 3-13.
- [2] 袁媛, 孙亚楠, 鲁传华. 纳米药物的生物学特点及其机制研究概况[J]. 中国药理学通报, 2013, 29: 1180-1184.
- [3] 苏志桂, 莫然, 张灿. 克服肿瘤生理病理屏障的纳米药物递送系统的研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2015, 46: 28-39.
- [4] Goldberg SN, Kamel IR, Kruskal JB, et al. Radiofrequency ablation of hepatic tumors: increased tumor destruction with adjuvant liposomal doxorubicin therapy[J]. AJR Am J Roentgenol, 2002, 179: 93-101.
- [5] Ahmed M, Moussa M, Goldberg SN. Synergy in cancer treatment between liposomal chemotherapeutics and thermal ablation[J]. Chem Phys Lipids, 2012, 165: 424-437.
- [6] Yang W, Ahmed M, Elian M, et al. Do liposomal apoptotic enhancers increase tumor coagulation and end-point survival in percutaneous radiofrequency ablation of tumors in a rat tumor model?[J]. Radiology, 2010, 257: 685-696.
- [7] Zhou Q, Wu S, Gong N, et al. Liposomes loading sodium chloride as effective thermo-seeds for microwave ablation of hepatocellular carcinoma[J]. Nanoscale, 2017, 9: 11068-11076.
- [8] 刘扬, 吕万良, 张强. 脂质体及纳米粒药物递送系统的研究进展[J]. 中国医学科学院学报, 2006, 28: 583-589.
- [9] Markman M, Gordon AN, McGuire WP, et al. Liposomal anthracycline treatment for ovarian cancer[J]. Semin Oncol, 2004, 31(6 Suppl 13): 91-105.
- [10] Krown SE, Northfeh DW, Osoba D. et al. use of liposomal anthracyclines in Kaposi's sarcoma[J]. Semin Oncol, 2004, 31(6 Suppl 13): 36-52.
- [11] Monsky WL, Kruskal JB, Lukyanov AN, et al. Radio-frequency ablation increases intratumoral liposomal doxorubicin accumulation in a rat breast tumor model[J]. Radiology, 2002, 224: 823-829.
- [12] Ahmed M, Monsky WE, Girmun G, et al. Radiofrequency thermal ablation sharply increases intratumoral liposomal doxorubicin accumulation and tumor coagulation[J]. Cancer Res, 2003, 63: 6327-6333.
- [13] D'ippolito G, Ahmed M, Girmun GD, et al. Percutaneous tumor ablation: reduced tumor growth with combined radio-frequency ablation and liposomal doxorubicin in a rat breast tumor model[J]. Radiology, 2003, 228: 112-118.
- [14] Ahmed M, Liu Z, Lukyanov AN, et al. Combination radiofrequency ablation with intratumoral liposomal doxorubicin: effect on drug accumulation and coagulation in multiple tissues and tumor types in animals[J]. Radiology, 2005, 235: 469-477.
- [15] Andriyanov AV, Portnoy E, Koren E, et al. Therapeutic efficacy of combined PEGylated liposomal doxorubicin and radiofrequency ablation: comparing single and combined therapy in young and old mice[J]. J Control Release, 2017, 257: 2-9.
- [16] 杨鹏波, 张华. 脂质体的研究新进展[J]. 浙江中医药大学学报, 2013, 37: 936-939.

- [17] 丁昂昂, 熊 屏, 陈亚珠. 热敏脂质体(TSL)的研究进展[J]. 复旦学报·医学版, 2015, 42: 262-266.
- [18] 王雪莉, 马红岩. 阿霉素长循环热敏脂质体联合射频热疗的药效学研究[J]. 肿瘤防治研究, 2016, 43: 350-354.
- [19] 王 淦, 翁 颢, 龚 伟, 等. 热敏脂质体抗肿瘤药物改善肝肿瘤热消融疗效的动物实验[J]. 介入放射学杂志, 2014, 23: 506-510.
- [20] Wang S, Mei XG, Goldberg SN, et al. Does thermosensitive liposomal vinorelbine improve end-point survival after percutaneous radiofrequency ablation of liver tumors in a mouse model? [J]. Radiology, 2016, 279: 762-772.
- [21] Poon RT, Borys N. Lyso-thermosensitive liposomal doxorubicin: a novel approach to enhance efficacy of thermal ablation of liver cancer[J]. Expert Opin Pharmacother, 2009, 10: 333-343.
- [22] Hong CW, Chow L, Turkbey EB, et al. Imaging features of radiofrequency ablation with heat-deployed liposomal doxorubicin in hepatic tumors[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2016, 39: 409-416.
- [23] Tak WY, Lin SM, Wang Y, et al. Phase III HEAT study adding lyso-thermosensitive liposomal doxorubicin to radiofrequency ablation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma lesions[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24: 73-83.
- [24] Baba M, Matsumoto Y, Kashio A, et al. Micellization of cisplatin(NC-6004) reduces its ototoxicity in guinea pigs[J]. J Control Release, 2012, 157: 112-117.
- [25] Matsumura Y, Hamaguchi T, Ura T, et al. Phase I clinical trial and pharmacokinetic evaluation of NK911, a micelle-encapsulated doxorubicin[J]. Br J Cancer, 2004, 91: 1775-1781.
- [26] Kim TY, Kim DW, Chung JY, et al. Phase I and pharmacokinetic study of Genexol-PM, a cremophor-free, polymeric micelle-formulated paclitaxel, in patients with advanced malignancies [J]. Clin Cancer Res, 2004, 10: 3708-3716.
- [27] 张 燕. 多功能性纳米载药系统的研究[D]. 天津: 南开大学, 2014.
- [28] Torchilin VP, Lukyanov AN, Gao Z, et al. Immunomicelles: targeted pharmaceutical carriers for poorly soluble drugs[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100: 6039-6044.
- [29] Moussa M, Goldberg SN, Kumar G, et al. Nanodrug-enhanced radiofrequency tumor ablation: effect of micellar or liposomal carrier on drug delivery and treatment efficacy[J]. PLoS One, 2014, 9: e102727.
- [30] 梅兴国, 黄似焕, 白承之. 注射用缓释微球的国内外发展现状[J]. 中国药物评价, 2014, 31: 27-28.
- [31] 崔福德. 药剂学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 405.
- [32] 贾文娟. 药物缓释微球的制备、表征及性能研究[D]. 成都: 四川大学, 2007.
- [33] 洪 怡, 袁 开. 载药微球制备的研究进展[J]. 数理医药学杂志, 2012, 25: 352-355.
- [34] 纪 莉, 吴凤林, 杨 莉, 等. 包裹液态氟碳的纳米微球对兔 VX2 肿瘤射频消融效果影响[J]. 中国超声医学杂志, 2015, 31: 452-455.
- [35] Rapoport NY, Efros AL, Christensen DA, et al. Microbubble generation in phase-shift nanoemulsions used as anticancer drug carriers[J]. Bubble Sci Eng Technol, 2009, 1: 31-39.
- [36] Lencioni R, Crocetti L, Petruzzi PA, et al. Doxorubicin-eluting bead-enhanced radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: a pilot clinical study[J]. J Hepatol, 2008, 49: 217-222.
- [37] Yamakado K, Inaba Y, Sato Y, et al. Radiofrequency ablation combined with hepatic arterial chemoembolization using degradable starch microsphere mixed with mitomycin C for the treatment of liver metastasis from colorectal cancer: a prospective multicenter study[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2017, 40: 560-567.
- [38] 郭小天, 许海燕. 碳纳米管及其复合材料在生物医学领域的研究进展[J]. 生物医学工程学杂志, 2006, 23: 438-441.
- [39] 王 芳, 欧 俊. 碳纳米管的功能化改性及其在载药领域的研究进展[J]. 大众科技, 2012, 14: 70-72.
- [40] 冉 冉, 刘建平, 朱家璧, 等. 功能化碳纳米管在药物递送系统中的应用[J]. 药学服务与研究, 2013, 13: 170-173.
- [41] Gannon CJ, Cherukuri P, Yakobson BI, et al. Carbon nanotube-enhanced thermal destruction of cancer cells in a noninvasive radiofrequency field[J]. Cancer, 2007, 110: 2654-2665.
- [42] Day ES, Morton JG, West JL. Nanoparticles for thermal cancer therapy[J]. J Biomech Eng, 2009, 131: 074001.
- [43] Luan Q, Zhou K, Tan H, et al. Au-NPs enhanced SPR biosensor based on hairpin DNA without the effect of nonspecific adsorption[J]. Biosens Bioelectron, 2011, 26: 2473-2477.
- [44] 张 鑫, 刘 颖, 冯年平. 载药金纳米粒的研究进展[J]. 药学实践杂志, 2016, 34: 196-200.
- [45] Rahman WN, Corde S, Yagi N, et al. Optimal energy for cell radiosensitivity enhancement by gold nanoparticles using synchrotron-based monoenergetic photon beams[J]. Int J Nanomedicine, 2014, 9: 2459-2467.
- [46] Van de Broek B, Devoogdt N, D'hollander A, et al. Specific cell targeting with nanobody conjugated branched gold nanoparticles for photothermal therapy[J]. ACS Nano, 2011, 5: 4319-4328.
- [47] 杨臻峰. 抗肿瘤药 CYT-6091[J]. 药学进展, 2013, 37: 91-92.
- [48] 熊 青, 邹孟达, 邓青松, 等. 载 VEGF siRNA 环五肽 RGD 偶联纳米金颗粒的基本特性及在射频消融中的应用[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24: 45-51.
- [49] 周 维, 李艳博, 郭彩霞. 纳米颗粒物对心血管系统的影响及其作用机制研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2013, 27: 294-298.
- [50] Gojova A, Lee JT, Jung HS, et al. Effect of cerium oxide nanoparticles on inflammation in vascular endothelial cells [J]. Inhal Toxicol, 2009, 21(Suppl 1): 123-130.
- [51] 刘士榕, 梁 萍. 纳米技术在肿瘤热消融领域的研究进展[J]. 解放军医学院学报, 2015, 36: 514-517.

(收稿日期:2017-11-15)

(本文编辑:边 伟)