

纳米粒子在甲状腺癌靶向治疗中的应用

王琳萍 张 波

摘 要 近年来,甲状腺癌的发生率增长迅速,在一些地区,已成为发生率增长最快的恶性肿瘤。约 30% 的分化型甲状腺癌患者存在局部复发,且传统的治疗方法对持续、复发和转移患者效果有限,导致其预期生存率迅速下降。其中,放射性碘难治性甲状腺癌患者的 10 年生存率低至 10%。甲状腺未分化癌侵袭性远高于分化型甲状腺癌,疾病特异性病死率接近 100%,疾病进展十分迅速且治疗效果很差。纳米粒子已用于靶向诊断和治疗甲状腺癌,通过纳米载体给药减少治疗不良反应,同时改善治疗效果。另外,选择性地向甲状腺癌细胞输送药物还有望促进去分化甲状腺癌的再分化。本文对其应用现状及研究进展做一综述。

关键词 甲状腺癌 纳米粒子 靶向诊疗

中图分类号 R318

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.09.038

甲状腺癌(thyroid cancer, TC)是最常见的内分泌癌,占新增癌症病例的 3%。根据 GLOBOCAN 2020 数据库显示,全球每年新增 TC 病例约 58.2 万例,其中我国占比为 34%^[1]。

甲状腺滤泡上皮肿瘤包括分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)和甲状腺未分化癌(anaplastic thyroid cancer, ATC)。DTC 包括甲状腺乳头状癌(papillary thyroid cancer, PTC)、甲状腺滤泡状癌(follicular thyroid cancer, FTC)和嗜酸细胞癌(Hürthle cell cancer, HCC)^[2]。由于 DTC 在一定程度上保留了甲状腺滤泡上皮细胞的功能,如钠碘转运体(sodium iodide symporter, NIS)的表达及摄碘、依赖于促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)生长的方式等,使得放射性碘 131 (¹³¹I)治疗及 TSH 抑制治疗对其具有重要作用。大多数 DTC 预后较好,但有 30% 存在局部复发,约 30% 转变为碘难治性 TC,10 年生存率低至 10%。ATC 通常在转移后被诊断,传统的治疗方法对其无效,靶向药物又具有明显不良反应,是最难治愈的癌症之一。根据美国甲状腺协会一项研究数据,20% 的 ATC 患者由低分化 PTC 进展而来,低分化 PTC 是 ATC 的一个风险因素^[3]。甲状腺髓样癌(medullary thyroid cancer, MTC)是甲状腺滤泡旁细胞来源的恶性肿瘤。MTC 的预后较

差,早期即可转移至淋巴结,需进行较大范围的手术^[4]。

纳米粒子(nanoparticles, NPs)一般指直径为 1 ~ 100nm 的超细粒子,又称超微粒子。纳米粒子直径小、比表面积大、对周围环境敏感等特性使其能够在肿瘤成像和治疗中发挥靶向作用。NPs 在体内发挥作用的主要机制分为被动和主动靶向作用。通常认为直径 < 700nm 的 NPs 可以通过高通透性及滞留效应进入到肿瘤组织周围,此即被动靶向。而主动靶向则是通过共价或非共价连接方法将特异性配体或抗体结合在 NPs 表面,注入体内后通过抗原-抗体或配体-受体反应结合从而在靶点聚集,且其结合效果和特异性明显优于被动靶向作用。目前已用 NPs 在各种实体器官肿瘤(如肝脏、胰腺、乳腺等)进行了一系列临床试验,并取得了较好的疗效^[5]。

一、无机纳米粒子在 TC 靶向治疗中的应用

无机 NPs 包括碳、二氧化硅及金 NPs 等,具有良好的组织相容性、生物稳定性及较高的反应活性,可用于多模态成像,实现诊疗一体化。

1. 碳 NPs: 纳米碳示踪技术临床上已经广泛应用于甲状腺手术。据报道,高达 37% 的甲状腺切除术后出现短暂或永久性甲状腺功能减退^[6]。直径为 150nm 的碳 NPs 可进入淋巴管,而不进入血管,并被输送到区域淋巴结^[7]。在甲状腺手术期间,甲状腺腺体内注射碳 NPs 有助于区分淋巴结和甲状旁腺,并降低因甲状旁腺切除或血液供应受损引起的甲状旁腺功能减退的发生率。一项比较研究发现,术前腺体内给药能更好地保护甲状旁腺^[8]。当用于内镜下 TC

基金项目:国家自然科学基金资助项目(面上项目)(81971627);北京协和医学院学科建设资助项目(201920102305)

作者单位:100029 北京,中日友好医院(王琳萍、张波);100730 中国医学科学院学院/北京协和医学院(王琳萍)

通信作者:张波,博士生导师,电子信箱:zora19702006@163.com

手术时,使用碳 NPs 进行干预的平均淋巴结切除数较高,甲状旁腺意外切除的发生率较低,但甲状旁腺功能减退的发生率没有显著差异。有研究猜测甲状旁腺可能具有代偿组织损伤的潜力。

基于生物素-亲和素系统、有稀疏金涂层的羧基功能化的碳纳米管是热消融 TC 的一种选择。用重组 TSH、纯化人 TSH 或抗 TSH 抗体对该粒子进行聚乙二醇化和功能化。经 532nm 功率激光照射后,在小鼠神经母细胞瘤运动神经元细胞中(BCPAP 细胞为 TSH 受体阳性,NSC-34 细胞为 TSH 受体阴性)测定粒子的细胞毒性。只有 BCPAP 细胞发生反应,而用重组 TSH 包被的粒子显示出最高的功效^[9]。

单独的碳 NPs、与吖啶菁绿染料结合的碳 NPs 以及抗甲状腺球蛋白抗体功能化的荧光聚苯乙烯粒子可作为淋巴结定位示踪剂使用,多项研究正在评估这些粒子改善 TC 的外科治疗的作用^[10]。

2. 含金属的 NPs:含有 TCP-1 亚单位 3 的分子伴侣蛋白促使低分化 PTC 细胞中蛋白质折叠、细胞增殖、迁移和侵袭。金 NPs 可下调分子伴侣蛋白,促进癌细胞凋亡^[11]。西妥昔单抗是一种靶向表达 EGFR 的肿瘤(例如 ATC)的单克隆抗体。在由西妥昔单抗功能化的纳米组装体中,脂质壳包裹金 NPs 和全氟己烷,低强度聚焦超声(low-intensity focused ultrasound, LIFU)可以通过触发纳米载体释放化疗药物来提高疗效^[12]。靶向肿瘤坏死因子- α 的聚乙二醇化金 NPs,可通过递送紫杉醇前药 CYT-21625 减轻转移性 FTC-133 和 8505C 异种移植小鼠的肿瘤负荷^[13]。用 ATC 特异性配体功能化透明质酸和油酸包裹的金 NPs,通过吸收近红外辐射并转化为热能后,其对 ATC 细胞(8505C)的细胞毒性大于对 HaCaT 角质形成细胞的细胞毒性^[14]。

3. 介孔二氧化硅纳米粒子:介孔二氧化硅纳米粒子(mesoporous silica nanoparticles, MSN)具有优异的物理化学稳定性、高比表面积、良好的表面渗透性、化学改性表面和无毒性等优势,是一种良好的药物递送载体。

载阿霉素且 TSH 功能化的 MSN 可在体外靶向甲状腺细胞。该粒子含不耐酸连接物,在酸性肿瘤环境中会释放阿霉素,继而诱导人 FTC-133 细胞凋亡,并减缓裸鼠移植瘤的生长。以 TSH 为靶点可提高抗肿瘤效果,但不影响作为心脏毒性指标的肌酸激酶的水平。与游离药物比较,这些粒子经静脉注射既能抑制肿瘤生长,又能预防心脏毒性^[15]。

血管内皮细胞生长因子受体 2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR 2)在癌前病变转化为恶性肿瘤的过程中起关键作用。靶向 VEGFR2 且负载坦螺旋霉素(热休克蛋白 90 抑制剂)和 mTOR 抑制剂(Torin 2)的 MSN,可有效抑制人 ATC 细胞的生长,并且不损害正常细胞^[16]。这可以作为治疗无法手术的原发性肿瘤的一种选择。

包被转铁蛋白、负载索拉非尼的 MSN 可诱导耐放射性碘的 TCP-1 和 BCPAP 细胞(在亚致死¹³¹I 浓度下培养数代)的凋亡^[17]。包被转铁蛋白的 NPs 在下调 MAPK 通路方面的作用胜于非靶向 NPs。

4. 其他无机材料:阿霉素与纳米粒结合,可减少其不可逆的心脏毒性和可逆的肾毒性。除聚乙二醇化(多柔比星[®], Lipodox[®])和非聚乙二醇化(Myocet[®])脂质体是首选载体外,高岭石纳米黏土也同样适用,相比游离药物,它对 TPC-1 细胞更具细胞毒性^[18]。以碘化钾为基质的 NIS 涂层可用于靶向,负载阿霉素的高岭土甲种纳米粒瘤内注射后,可被动靶向小型猪 PTC 细胞(TPC-1)中的 NIS。当静脉注射给喂食无碘饮食的兔子时,NPs 可主动靶向肿瘤组织。这种方法适合治疗表达 NIS 的 TC。

二、有机纳米粒子在 TC 靶向治疗中的应用

1. 脂质 NPs:脂质体具有良好包封能力和较好的生物相容性,可延长药物在体内的循环时间,是最成熟的纳米载体之一。此外,它能够针对不同的靶向分子进行相应的功能化修饰。在 3 种人 TC 细胞系(PTC-1、BCPAP 和 FRO)中,与游离药物比较,负载全反式维甲酸的脂质体显示出更高的抗增殖功效^[19]。在人类 ATC 细胞(8505C 和 BHT-101)以及永生化滤泡上皮细胞(cNthyori 3-1)中测试载 miRNA-34b-5p 的聚乙二醇化脂质颗粒,miR-34b 在体外抑制癌细胞增殖、迁移和血管生成^[20];静脉注射到裸鼠体内后,BHT-101 异种移植瘤体积减小。

2. 聚合物 NPs:以具有多于 4 个碳原子的全氟烷液体作为内核的 NPs,主要为聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)等。优点是粒径均一、穿透性和稳定性强。静脉注射聚乙二醇化 PLGA 纳米粒,可将索拉非尼和作为促分化药物的全反式维甲酸递送至 FTC133 细胞及其异种移植瘤中,其产生的毒性低于游离索拉非尼,而 NIS 和甲状腺球蛋白表达增加则表明癌细胞再分化^[21]。白藜芦醇是一种多酚有机化合物,可诱导 ATC 细胞分化和凋亡。然而,它在循环十分不稳

定。将其包裹入包被纳米肽 PEP-1 的聚乙二醇化聚己内酯颗粒中以靶向在 ATC 细胞 (THJ-16T) 上过度表达的 IL-13 受体 $\alpha 2$ 时,白藜芦醇的治疗效果和阿霉素相似^[22]。

将端粒酶反转录酶 siRNA 封装在壳聚糖修饰的 PLGA 纳米粒中,可避免药物在团注时释放。在重度联合免疫缺陷小鼠中,NPs 抑制 ATC 细胞 (8505C 和 CAL-62) 及其异种移植瘤的生长,而无全身毒性,且端粒长度不受治疗影响^[23]。

3. 其他有机材料:纳米泡是充满气体的微小空腔,通常大于用于靶向递送的 NPs,具有独特的物理特性。吉西他滨加亚油酸自组装成纳米泡,可诱导 FTC (FTC133) 细胞和 PTC (BCPAP) 细胞凋亡^[24]。载有阿霉素的以全氟戊烷为核心的乙二醇壳聚糖纳米泡增强了对 ATC 衍生的 CAL-62 细胞的细胞毒性。应用体外冲击波诱导阿霉素释放,与游离药物比较,人 ATC 异种移植瘤体积变得更小、阿霉素蓄积更多,且未观察到心脏毒性^[25]。

有机 MSN 是一种含有有机基团的二氧化硅,可产生介孔性。用牛血清白蛋白包被 MSN 可稳定¹³¹I 的载量,并可诱导 ATC 细胞摄取¹³¹I。构建¹³¹I 标记抗 VEGFR 2 的靶向性纳米载体,可有效抑制 ATC 的肿瘤生长,延长荷瘤裸鼠生存期,在 ATC 的治疗和预后评估中有良好的应用前景^[26]。

无机和有机 NPs 具有各自的优势和局限性。可重复的大规模合成对所有基于 NPs 的治疗都是一个挑战。无机 NPs (金 NPs 和 MSN 等)适用于常规药物和蛋白质的递送。金 NPs 可以联合使用其他技术 (例如光热疗法),但也可能在体内蓄积导致不良后果。有机 NPs (脂质体和聚合物纳米粒等)用于常规药物、再分化化合物和 siRNA 的递送。脂质纳米粒降解速度快,并可从体内清除。提供了装载多种有效载荷的可能性,但使用其他抗肿瘤策略的选择更加有限。另外,靶向策略的选择一般从两方面考虑:癌症治疗的一般原则 (pH 依赖性、转铁蛋白或 VEGF 受体的过度表达) 和更具 TC 特异性的靶点 (如 TSH 受体)。后一种策略的缺点是去分化 TC 通常不再表达 TSH 受体。

三、展 望

NPs 使显像剂和治疗分子结合起来,NPs 在诊疗中的未来与特异性 TC 肿瘤标志物的可用性密切相关。如果识别出这些标志,就有可能优化它们的检测。通过使用患者特异性蛋白电晕来识别新标志物

有望成为改善 TC 诊疗的有效工具^[27]。NPs 通过主动和被动靶向实现 TC 精准诊疗,还可以通过更敏感的传感器技术 (例如 BRAF V600E 突变在成像中的使用)改善 TC 的诊疗。

DTC 的治疗以外科治疗为主,辅以后内分泌治疗或放射性核素治疗,某些情况下需辅以放射治疗、靶向治疗^[28]。而去分化 TC 的再分化治疗可通过改善视黄酸在 TC 细胞中的输送实现。另外,多药化治疗的抗肿瘤活性往往高于单独的一种治疗方法,联合疗法已经成为一种发展趋势。

尽管动物研究的结果令人鼓舞,它们在预测人类疗效方面的价值受制于模型的固有局限性。研究者正积极寻找方法,例如,通过向甲状腺内注射适量细胞 (例如 8505C) 产生原位肿瘤模拟转移性疾病。目前,除了用于外科手术的碳纳米粒子外,为 TC 开发的纳米粒子多处于临床前测试阶段。但毋庸置疑的是,基于 NPs 的药物递送为 TC 的有效治疗开辟了新的途径,越来越多的纳米粒子将逐步进入临床应用,在提高 TC 诊疗特异性方面发挥重要作用。

参考文献

- 1 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer Journal for Clinicians*, 2021, 71(3): 209-249
- 2 Asa SL. The current histologic classification of thyroid cancer [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2019, 48(1): 1-22
- 3 Bible KC, Kebebew E, Brierley J, *et al.* 2021 American thyroid association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer [J]. *Thyroid*, 2021, 31(3): 337-386
- 4 冯成涛, 朱高红甲状腺髓样癌的诊治现状及研究进展 [J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2020, 44(8): 522-527
- 5 Yao Y, Zhou Y, Liu L, *et al.* Nanoparticle-based drug delivery in cancer therapy and its role in overcoming drug resistance [J]. *Frontiers In Molecular Biosciences*, 2020, 7(8): 193-207
- 6 Xue S, Ren P, Wang P, *et al.* Short and long-term potential role of carbon nanoparticles in total thyroidectomy with central lymph node dissection [J]. *Scientific Reports*, 2018, 8(1): 1-8
- 7 Yin C, Song B, Wang X. Identification of the Parathyroid gland with vasculature by intraoperative carbon nanoparticles [J]. *Yangtze Med*, 2021, 5(7): 79-89
- 8 Yan S, Zhao W, Wang B, *et al.* Preoperative injection of carbon nanoparticles is beneficial to the patients with thyroid papillary carcinoma [J]. *Medicine (United States)*, 2018, 97(27): 1-6
- 9 Huang Y, Zeng G, Xin Q, *et al.* Carbon nanoparticles suspension injection for photothermal therapy of xenografted human thyroid carcinoma in vivo [J]. *MedComm*, 2020, 1(6): 202-210
- 10 Shi L, Xie M, Wu G, *et al.* Rapid intraoperative method for the i-

- dentification of metastatic lymph nodes from thyroid carcinoma[J]. *Authorea*, 2020, 28(4): 1–16
- 11 Liu F, Ma D, Chen W, *et al.* Gold nanoparticles suppressed proliferation, migration, and invasion in papillary thyroid carcinoma cells via downregulation of CCT3[J]. *Journal of Nanomaterials*, 2019, 2019(2): 1–12
 - 12 Liu Y, Ma Y, Peng X, *et al.* Cetuximab – conjugated perfluorohexane/gold nanoparticles for low intensity focused ultrasound diagnosis ablation of thyroid cancer treatment[J]. *Science and Technology of Advanced Materials*, 2020, 21(1): 856–866
 - 13 Nilubol N, Yuan Z, Paciotti GF, *et al.* Novel dual – action targeted nanomedicine in mice with metastatic thyroid cancer and pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Journal of the National Cancer Institute*, 2018, 110(9): 1019–1029
 - 14 Amaral M, Charmier AJ, Afonso RA, *et al.* Gold – based nanoplat-aform for the treatment of anaplastic thyroid carcinoma: a step forward [J]. *Cancers*, 2021, 13(6): 1–24
 - 15 Li S, Zhang D, Sheng S, *et al.* Targeting thyroid cancer with acid – triggered release of doxorubicin from silicon dioxide nanoparticles [J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2017, 12(8): 5993–6003
 - 16 Wang C, Zhang R, Tan J, *et al.* Effect of mesoporous silica nanoparticles co – loading with 17 – AAG and Torin2 on anaplastic thyroid carcinoma by targeting VEGFR2[J]. *Oncology Reports*, 2020, 43(5): 1491–1502
 - 17 Ke Y, Xiang C. Transferrin receptor – targeted HMSN for sorafenib delivery in refractory differentiated thyroid cancer therapy[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2018, 13(5): 8339–8354
 - 18 Zhang Y, Long M, Huang P, *et al.* Emerging integrated nanoclay – facilitated drug delivery system for papillary thyroid cancer therapy [J]. *Scientific Reports*, 2016, 6(9): 1–10
 - 19 Cristiano MC, Cosco D, Celia C, *et al.* Anticancer activity of all – trans retinoic acid – loaded liposomes on human thyroid carcinoma cells[J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2017, 150(10): 408–416
 - 20 Maroof H, Islam F, Dong L, *et al.* Liposomal delivery of miR – 34b – 5p induced cancer cell death in thyroid carcinoma[J]. *Cells*, 2018, 7(12): 1–16
 - 21 Li S, Dong S, Xu W, *et al.* Polymer nanoformulation of sorafenib and all – trans retinoic acid for synergistic inhibition of thyroid cancer [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2020, 10(2): 1–11
 - 22 Xiong L, Lin XM, Nie JH, *et al.* Resveratrol and its nanoparticle suppress doxorubicin/ docetaxel – resistant anaplastic thyroid cancer cells in vitro and in vivo [J]. *Nanotheranostics*, 2021, 5(2): 143–154
 - 23 Lombardo GE, Maggisano V, Celano M, *et al.* Anti – htert sirna – loaded nanoparticles block the growth of anaplastic thyroid cancer xenograft[J]. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2018, 17(6): 1187–1195
 - 24 Liu C, Han Q, Liu H, *et al.* Precise engineering of Gemcitabine prodrug cocktails into single polymeric nanoparticles delivery for metastatic thyroid cancer cells [J]. *Drug Delivery*, 2020, 27(1): 1063–1072
 - 25 Marano F, Frairia R, Rinella L, *et al.* Combining doxorubicin – nanobubbles and shockwaves for Anaplastic thyroid cancer treatment: preclinical study in a xenograft mouse model[J]. *Endocrine – Related Cancer*, 2017, 24(6): 275–286
 - 26 王任飞, 张瑞国, 张月倩, 等. (131)I 标记抗 VEGFR2 靶向性纳米载体对未分化甲状腺癌的抑瘤作用[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2018, 38(11): 716–720
 - 27 García – Vence M, Chantada – Vázquez MdP, Cameselle – Teijeiro JM, *et al.* A novel nanoproteomic approach for the identification of molecular targets associated with thyroid tumors[J]. *Nanomaterials*, 2020, 10(12): 1–20
 - 28 中国临床肿瘤学会指南工作委员会, 黄慧强, 林岩松, 等. 中国临床肿瘤学会(CSCO)分化型甲状腺癌诊疗指南 2021[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2021, 34(12): 1164–1200
- (收稿日期: 2022 – 04 – 21)
(修回日期: 2022 – 05 – 02)
-
- (上接第 132 页)
- 18 Numata K, Yamazaki S, Naga N. Biocompatible and biodegradable dual – drug release system based on silk hydrogel containing silk nanoparticles[J]. *Biomacromolecules*, 2012, 13(5): 1383–1389
 - 19 Villaverde G, Baeza A. Targeting strategies for improving the efficacy of nanomedicine in oncology[J]. *Beilstein J Nanotechnol*, 2019, 10: 168–181
 - 20 Jiang M, Li ZN, Zhu GX. Protective role of flavonoid baicalin from *Scutellaria baicalensis* in periodontal disease pathogenesis: a literature review[J]. *Complement Ther Med*, 2018, 38: 11–18
 - 21 Arancibia R, Maturana C, Silva D, *et al.* Effects of chitosan particles in periodontal pathogens and gingival fibroblasts [J]. *J Dent Res*, 2013, 92(8): 740–745
 - 22 Kmiec M, Pighinelli L, edesco M, *et al.* Chitosan – properties and applications in dentistry[J]. *Adv Tissue Eng RegenMed*, 2017, 2: 1–7
 - 23 Huang S, Huang Q, Huang B, *et al.* The effect of *scutellaria baicalensis* georgi on immune response in mouse model of experimental periodontitis[J]. *J Dent Sci*, 2013, 8: 405–411
 - 24 Kim MH, Lee H, Choi YY *et al.* *Scutellaria baicalensis* ameliorates the destruction of periodontal ligament via inhibition of inflammatory cytokine expression[J]. *J Chin Med Assoc*, 2018, 81(2): 141–146
- (收稿日期: 2021 – 11 – 16)
(修回日期: 2021 – 12 – 24)