

纳米技术打开生物医学新视野

编者按 中国科协第384次青年科学家论坛聚焦生物纳米医学,于2019年11月2—3日在河南开封举办。论坛由中国生物物理学会联合河南大学等单位承办。本刊介绍了生物纳米医学领域的研究进展与该论坛部分专家的突破性成果,以飨读者。

随着纳米技术的飞速发展,它与各个学科进行交叉融合,不断产生新的研究领域和学科增长点。特别是近几十年来,纳米技术迅速向生物医学领域渗透,形成一个崭新的研究领域——生物纳米医学。它将纳米技术应用于生物医学领域,涉及材料学、物理学、化学、生物学、医学等众多学科,形成综合性的交叉学科。目前,生物纳米医学已经成为纳米技术发展的重要方向,并迅速成为世界各国生物技术领域发展的前沿和热点,具有广泛的应用和明确的产业化前景。这个迅猛发展的崭新研究领域将为现代生物医学研究提供新的技术和方法,在纳米尺度为重要生物医学问题展现新的视野,揭示相关新原理以及可能的实际应用途径。

目前,生物纳米医学领域涵盖诸多方面,主要研究方向包括纳米生物效应与安全性、纳米毒理学、生物传感、组织工程、医学成像、药物输送、疾病(特别是肿瘤)的诊断与治疗等。

近年来,中国科研人员紧紧把握生物纳米医学蓬勃发展的机遇,不断挑战自我,高水平的科研成果层出不穷,在生物纳米医学领域取得了许多新突破,在国际生物纳米医学领域已占据重要地位。本文基于中国科协第384次青年科学家论坛——生物纳米医学青年科学家论坛的讨论和共识,回顾生物纳米医学领域的前沿研究,展望该领域的机遇、挑战与发展。

1 “自体”与“人工”完美结合

纳米材料易被机体免疫系统识别并清除,从而使得其应用受到很大的局限。受自然界启发,人们进行仿生结构设计,将生物体的“自体”性质与“人工”纳米材料的优势相结合。

中国科学院院士、中国科学院生物物理研究所研究员阎锡蕴领导的团队多年来围绕肿瘤精准治疗开展研究,发现并定义了纳米酶,建立了纳米酶标准。在此基础上,他们根据天然酶和底物结合力来分析,通过模拟活性中心,优化了仿生设计,使得铁基纳米酶催化效率得以提升。同时,根据所得经验,创造性地设计了“无酶活”到“有酶活”纳米材料,完成了由“仿生结构优化”到“仿生结构设计”这一重大策略转变。阎锡蕴研究组的青年科学家范克龙非常系统地梳理了作为连接无机和生物学窗口的纳米酶研究的前世今生。他们首次利用铁蛋白对脑内皮细胞靶向和胞内亚定位特性,实现了对铁基纳米酶在脑部发挥过氧化氢酶活性的调控,结合铁蛋白对肝部巨噬细胞的极化调控特性,实现了对恶性脑型疟疾模型的有效治疗。

厦门大学刘刚教授研究团队开发了仿生囊泡结构,其囊泡抗体具有高载药力和靶向作用。基于红细胞仿生修饰是当前研究热点,红细胞膜上多种蛋白可以抑制免疫系统对红细胞的识别,因此将其包裹在纳米材料表面,大大降低了纳米药物的免疫

原性。

心血管疾病因其高发病率和死亡率成为重大公共卫生问题,降低心血管疾病的死亡率是国家的重大需求。治疗这类疾病首选的策略是对病损的血管进行置换,包括天然血管和人工血管。自体血管通畅率高,但供体来源受到限制。对于直径小于6 mm的人工血管,再狭窄发生率高,目前仍没有产品用于临床。

南开大学赵强教授研究团队利用能够诱导组织再生和调控血管功能的两类活性物质,分别通过工程材料科学和化学生物学的技术手段,仿生构建活性生物材料,制造了具有递送活性物质的人工血管和可控释放一氧化氮的水凝胶材料。

除了人工合成纳米材料,人们同时也将视野转向了病毒。病毒本身就是一种天然的纳米结构,当它与荧光纳米技术相结合时,可为实时观测病毒感染过程提供可能。中国科学院武汉病毒研究所崔宗强研究员的课题组建立了单病毒、单分子、超高分辨成像新技术,实时动态解析了病毒入侵、脱壳、整合、潜伏-激活、与宿主相互作用等关键分子事件及机制。同时,也创建了多种功能性纳米器件,实现了单分子事件探测、高灵敏多模式生物传感、药物高效递送和诊疗一体化,对病毒纳米材料的生物医学应用具有重要意义。

自体 and 人工结合的另一个尖端研究方向是脑机接口研究。生物医学和自动化/数据科学交叉、脑机接口研究可能带来下一次工业革命,具有划时代意义。然而,目前实验用的原材料如高密度电极仍被国外垄断,需要寻找纳米材料的结合突破口。

2 提升纳米药物递送效率

在脑部疾病和肿瘤的药物递送研究中,药物递送仍然存在障碍。尽管纳米医学在过去的20年中发展迅速,但纳米药物普遍存在重设计轻疗效的问题,这是迫切需要突破和改革的地方。这一观点已成为纳米医学研究科学家的共识。

肿瘤组织具有更加旺盛的生理活动,弱酸性是其与正常组织完全不同的微环境。纳米药物在递

送时,体内循环、在肿瘤区域的富集、细胞的摄取、肿瘤深度的渗透以及病灶部位释放等过程十分复杂。针对肿瘤深层区域难以摄取纳米药物这一问题,华南理工大学杜金志研究员所在课题组利用肿瘤微酸环境,设计了尺寸可变的纳米药物,以胰腺癌为例,在血液正常pH值环境下,大尺寸纳米粒子富集在肿瘤表面,到达肿瘤部位后,释放出小尺寸药物通过氧化还原反应进行渗透杀伤。

肿瘤相关巨噬细胞是肿瘤微环境调控网络的一个关键节点。通过对巨噬细胞重编程,可以重塑肿瘤微环境,克服耐药性。因此耐药肿瘤需要综合治疗策略,必须联合作用于肿瘤细胞和微环境。中国科学院上海药物研究所黄永焯研究员的研究团队围绕3种主要的肿瘤疗法(化疗、分子靶向治疗、肿瘤免疫治疗)所出现的耐药性,通过开发共递药技术,调控肿瘤相关巨噬细胞来克服耐药性。例如,他们设计了一个肿瘤微环境响应型递药系统,在脂质体上修饰一个肿瘤酶敏感穿膜肽来实现靶向共同递送辛伐他汀和化疗药紫杉醇。该治疗策略在耐药肺癌上具有显著的治疗作用。

在正常的细胞活动中,自噬控制着许多重要功能,针对是否可以根据这一特性,对肿瘤细胞开启杀伤作用这一问题,传统观点认为,纳米材料引发的自噬是不安全的,然而,现在逐渐开始利用它来杀伤肿瘤细胞。华南理工大学张云娇副教授通过对材料表面修饰、控制尺寸形貌等方法调控纳米粒子特性,采取了对肿瘤细胞“促死亡自噬,抑生存自噬”、对正常细胞“促生存自噬,抑死亡自噬”的策略。在稀土上转换发光纳米材料上进行功能性短肽修饰,或者对纳米尺寸的调控筛,实现了上述策略的人为调控。

药物递送过程中,不仅需要考虑生物相容性和释放效率,更需要考虑如何提高病灶部位药物聚集,从而精准靶向肿瘤区域。阎锡蕴团队将铁蛋白检测作为新一代免疫组化的检测手段,并应用在恶性脑瘤的治疗上。铁蛋白本身易于修饰改造,并且可以穿越血脑屏障,脑瘤对其摄入量高,在铁蛋白上载药,突破了之前青蒿素对脑瘤不敏感的障碍,在脑瘤治疗的发展进程里迈开了新的一步。

人具有群体属性,肿瘤细胞也并非单打独斗,在癌症治疗过程中,肿瘤细胞会产生应激逃逸行为,它对于传统治疗不敏感,面对此种情况,“围追堵截”行不通,“疏”还是“堵”引发新思考。河北大学刘丹丹副教授所在团队通过建立肿瘤干细胞模型,构建靶向纳米载药体系来克服治疗耐受。他们利用外泌 HSP90 与纳米细胞共定位抑制治疗保护机制启动,同时,肿瘤干细胞核靶向纳米体系抑制 DNA 损伤修复,最后通过同源靶向、“疏通诱导”增加其药物及传统治疗敏感性。在以上所述共同作用下,达到了克服治疗耐受、提高治疗效率的目标。

3 一石二鸟,诊疗一体

北京大学第三医院梁晓龙博士开发的超声造影剂,提高了可载药造影剂的载药量,降低了毒副

作用。

在与肿瘤的对抗过程中,科学家发现即使原本有效的药物在后期使用时治疗效果开始降低,这可能是肿瘤的耐药机制所致,肿瘤本身的耐药机制成因复杂。为取得更好的治疗效果,人们通常采用联合药物进行协同作用。超声因为实时性和穿透性强在癌症诊疗中得到广泛应用。梁晓龙设计出两亲性喜树碱-氟尿苷药物共轭体,通过自组装并载药以后形成纳米复方脂质体纳米药物。在肿瘤细胞内,声孔效应可使材料在肿瘤细胞聚集,超声可靶向击破微泡结构,转化为纳米粒子,随后与酯酶和酸作用,酯键断裂,释放药物,在共同作用下显著提高疗效。

(河南大学生命科学学院上官萍、吴秀娟整理)

(责任编辑 王丽娜)