

2017 年中国科学院深圳先进技术研究院在 生命与医学方面的一些研究进展

(中国科学院深圳先进技术研究院纳米医疗技术研究中心、生物医用材料与界面研究中心、
人体组织与器官退化性研究中心、《集成技术》编辑部)

关键词 肿瘤；靶向成像；免疫治疗；二维纳米材料； Fe_3O_4 磁性纳米粒子；金纳米棒；黑磷纳米片；超小黑磷量子点；生物医用材料；止血；壳聚糖；间充质干细胞

中国科学院深圳先进技术研究院纳米医疗技术研究中心蔡林涛研究员与龚萍研究员及其团队主导的研究^[1]在双响应小分子探针用于肿瘤靶向成像引导的光动力治疗取得进展。该研究把红光染料 Rho 和靶向肿瘤的近红外染料 Cy 通过脒胺连在一起，构建了一例“4 合 1”多功能的集肿瘤诊疗为一体的简单有机小分子 RhoSSCy。结果显示，RhoSSCy 分子中的二硫键和仲胺使其能够实现游离硫醇比率检测和细胞内 pH 检测；同时，RhoSSCy 分子很容易进入肿瘤细胞并优先积累在肿瘤。毒性分析实验表明，RhoSSCy 对细胞及活体组织生物毒性极小；体外和体内实验证明，RhoSSCy 具有 NIRF(近红外荧光成像) / PA(光声成像) 双模态成像和高效的光动力抗癌作用。该多功能诊疗一体化有机小分子结构简单，易于大批量合成；结构稳定，便于贮存和运输，有望实现肿瘤靶向的双模态精确成像和精准治疗。

中国科学院深圳先进技术研究院纳米医疗技术研究中心蔡林涛研究员与马轶凡研究员及其团队主导的研究^[2]在 MicroRNA 载体方面取得进展(靶向肿瘤相关巨噬细胞的 pH-还原双敏感 MicroRNA 载体及其抗肿瘤免疫研究)。该研究构建了一种靶向 TAM 的 pH-还原双敏感聚多肽纳米胶束作为 miRNA 载体。通过调控 TAM 的基因表达，诱导其分化成为具有“抑癌”作用的 M1 型巨噬细胞，从而有效地引发抗肿瘤免疫反应；综合调控胶束的氨基酸序列以及还原响应性，增强

miRNA 对 TAM 的诱导分化；采用被动和主动协同靶向方式提高 TAM 对 miRNA 的摄取，同时结合 pH 敏感的可脱落 PEG 修饰，防止 miRNA 的“脱靶效应”。结果显示，采用有半乳糖分子和 PEG 修饰的聚多肽纳米胶束负载 miR155，可显著提高肿瘤微环境中 TAM 对 miR155 的摄取并提高 TAM 中 miR155 的表达；负载 miR155 的聚多肽纳米胶束也能有效地将免疫抑制性的 TAM 向抗肿瘤的 M1 型转化，进而显著提高肿瘤中活化的 T 细胞和 NK 细胞的比例，最终有效抑制肿瘤生长。该研究成果不但为研制高效安全的 miRNA 载体提供理论依据，还为肿瘤免疫治疗提供新策略。

中国科学院深圳先进技术研究院生物医用材料与界面研究中心喻学锋研究员与王怀雨研究员及其团队参与的研究^[3]在细胞运载二维纳米材料高靶向光热治疗癌症取得进展。为研究巨噬细胞运载二维纳米材料 Bi_2Se_3 的肿瘤靶向能力以及光热治疗后材料在体内的代谢清除情况。该研究首先通过液相合成方法制备细胞运载所需的 Bi_2Se_3 纳米片，在离体条件下大量扩增巨噬细胞并与 Bi_2Se_3 纳米片共同孵育，使巨噬细胞通过吞噬作用装载二维纳米材料。其次，装载 Bi_2Se_3 的巨噬细胞进一步使用近红外染料 DIR (KGMP0026) 标记并通过尾静脉注射入具有乳腺肿瘤的裸鼠体内，通过小动物活体成像仪以及 ICP-OES 检测方法观察不同时间段巨噬细胞以及材料在体内的分布与靶向肿瘤的情况。最后，当装载 Bi_2Se_3 的

巨噬细胞在肿瘤部位富集后,通过 808 nm 近红外激光器对肿瘤部位进行光照,用热成像仪对肿瘤部位温度的变化进行记录,并在光照后及时地对肿瘤组织进行病理切片,观察肿瘤组织结构的变化情况。结果显示,静脉注射巨噬细胞运载的 Bi_2Se_3 具有长血液循环功能,巨噬细胞能克服体内乏氧相关的生物屏障,靶向渗透肿瘤组织,提高二维纳米材料的肿瘤靶向给药和光热治疗效果;巨噬细胞运载的 Bi_2Se_3 生物相容性良好,在治疗结束后的 25 天内,大部分的二维纳米材料都可被机体排出。这种以细胞为载体的肿瘤靶向递送二维纳米材料给药方式,能有效克服二维纳米材料靶向以及渗透肿瘤能力的不足,提升光热治疗的效果并降低治疗可能造成的毒副作用(如纳米材料在体内非治疗区域如肝、脾、肾等部位长期滞留),具有重要的研究价值与应用前景。

中国科学院深圳先进技术研究院生物医用材料与界面研究中心李鹏辉、罗茜、喻学锋研究员及其团队主导的研究^[4]在表面增强拉曼散射检测芯片方面取得进展(纳米粒子有效汇聚与自组装制备磁性拉曼检测基底用于环境污染物检测)。该研究利用液滴挥发自组装技术制备了磁性可移动的表面增强拉曼散射(SERS)检测芯片,分别合成 Fe_3O_4 磁性纳米粒子和金纳米棒:首先,将磁性纳米粒子与巯基化学物修饰后的金纳米棒混合;然后,利用全氟聚醚浸润多孔聚四氟乙烯构建超润滑表面;最后,将混合液滴加在超润滑表面后,在室温下挥发干燥,在此过程中,纳米粒子实现有效的汇聚和自组装。结果显示,所制备 SERS 芯片为毫米尺寸的圆饼状颗粒,可以脱离聚四氟乙烯基底,在磁场下可控移动。该芯片具有两方面的特点,即高灵敏度的优异 SERS 性能、及能从复杂分析物中快速分离并适用于环境污染物的实地快速分析检测。在对孔雀石绿、福美双、敌草快、多环芳烃等农药和环境污染物分子检测中,检测灵敏度都达到了纳摩尔级别。该研究揭

示了一种在超润滑表面实现纳米材料汇聚、自组装的材料制备技术,采用此方法制备的 SERS 芯片可适用于环境污染物的实地快速分析检测,拓宽了 SERS 芯片在环境监测中的应用范畴。

中国科学院深圳先进技术研究院生物医用材料与界面研究中心喻学锋研究员及其团队参与的研究^[5]在纳米复合物的设计方面取得进展(金/硒纳米复合物的设计与肿瘤放疗应用)。该研究采用“种子生长法”制备金纳米棒,首先通过电荷吸附的方法将硒修饰到金纳米棒表面,构建出核壳结构的金/硒纳米复合体,并通过加入香豆素-6 进行荧光标记;其次,使用 MTT 试剂盒分析材料的细胞毒性,用荧光酶标仪检测细胞摄入材料的情况;再次,采用数字式高能线性加速器,6 MV 电子束,X 射线肿瘤局部辐射源与皮肤距离为 100 厘米,1 次/2 天,4 Gy/次,总剂量为 40 Gy 进行放射治疗;最后,通过磁共振成像观察治疗效果以及采用免疫印迹、ROS 检测试剂盒检测的方法来探究该纳米放疗增敏剂诱导肿瘤细胞凋亡的信号通路。结果显示,通过整合金纳米棒的放疗增敏特性和硒纳米颗粒的抗肿瘤活性,设计出核壳结构的金/硒纳米复合体系,并将表面修饰双靶向分子作为一种新型的纳米放疗增敏剂,实现肿瘤靶向的放化疗法。该纳米复合体系具备优秀的肿瘤靶向能力、良好的生物安全、高效的放疗增敏作用和显著的抗肿瘤效果。与 X 射线联合应用,该纳米放疗增敏剂可通过死亡受体途径诱导肿瘤细胞凋亡并促进 ROS 过量表达,从而激活下游 ROS 介导的信号通路,极大地提高了抗肿瘤活性。该研究为肿瘤靶向放化疗提供了一种有效的、可行的临床技术。

中国科学院深圳先进技术研究院生物医用材料与界面研究中心喻学锋研究员及其团队参与的研究^[6]在黑磷纳米片尺寸依赖的非线性光学特性及其在超快光子学中的应用取得进展。该研究采用液相剥离法和分段离心技术制备得到不同尺寸的黑磷纳米片,并通过 Z 扫描技术和泵浦探测

技术, 探究黑磷的尺寸依赖非线性性质。结果显示, 黑磷纳米片的横向尺寸越小, 其三阶非线性系数越大; 调制深度越大, 饱和光强越小、响应时间越短, 即尺寸越小的黑磷纳米片具有更好的光学性能。作者课题组将较小的黑磷纳米片用作光纤激光器的饱和吸收体从而进一步证实了这一结论。该成果可帮助研究者根据光学性能需要选用合适尺寸的黑磷纳米片, 为黑磷材料在光纤激光器、调制器等光电器件中的应用提供理论依据。

中国科学院深圳先进技术研究院生物医用材料与界面研究中心喻学锋研究员及其团队参与的研究^[7]在超小黑磷量子点方面取得进展(超小黑磷量子点的深紫外饱和吸收及超快动力学特性)。该研究采用改进的液相分离技术成功制备超小黑磷量子点材料, 并结合飞秒激光和 Z-扫描技术对黑磷量子点进行检测。该研究首次报道了黑磷量子点材料紫外波长激发下超快的载流子寿命, 以及黑磷量子点紫外波长超快可饱和吸收特性; 基于二维半导体材料光激发载流子扩散模型提出了黑磷量子点超快载流子寿命的物理机制, 并基于第一性原理理论计算验证了这一物理过程。该工作将有助于深入理解新型二维材料超快非线性光学底层物理机制, 为紫外可饱和吸收锁模器应用提供优异的备选材料, 对推动紫外超快激光光源获得及紫外光谱技术应用具有重要意义。

中国科学院深圳先进技术研究院生物医用材料与界面研究中心童丽萍博士与王怀雨研究员及其团队参与的研究^[8]在生物医用材料表面功能方面取得进展(肝素、SDF-1 α 和 CD47 在聚四氟乙烯表面的无交联剂共价接枝以抗血栓、促内皮化和抗炎症)。该研究利用氮气等离子体浸没离子注入技术(Plasma Immersion Ion Implantation, PIII)对材料表面进行前处理, 之后浸入相应的含有生物分子的溶液中孵育一段时间, 获得化学稳定的 PTFE。结果显示, PIII 处理后材料表层生成了大量活性自由基, 这些自由基能够不断地

迁移到材料表面, 进而与外界环境中的活性组分发生反应。利用此原理, 仅需将 PIII 处理后的 PTFE 浸入到含有生物活性分子的溶液中孵育一段时间, 即可在无需使用化学交联剂的情况下共价接枝多种生物活性分子。该研究成果为生物医用高分子材料表面的多重功能构建提供了全新思路, 并且拓展了 PIII 技术在生物材料领域的应用范围。

中国科学院深圳先进技术研究院人体组织与器官退行性研究中心赵晓丽副研究员及其团队主导的研究^[9]在止血材料方面取得进展(静电喷雾制备壳聚糖-聚乙烯醇微球降低止血过程中的血栓栓塞风险)。该研究首先以三聚磷酸钠为交联剂, 以静电喷雾结合离子凝胶法制备壳聚糖-聚乙烯醇(CS-PVA)微球; 其次, 通过调整电喷雾参数, 包括施加的电压、工作距离、进料速率、聚合物溶液和组分含量调整微球的尺寸, 并通过凝血实验、肝脏损伤模型和股动脉止血模型来评价微球的止血效果和安全性。结果显示, 通过电喷雾和离子型凝胶化制备 CS-PVA 微球, 直径可提高到 1.2 mm, 尺寸分布均一, 聚乙烯醇组分提高了微球的溶胀度; 在体外凝血实验中, CS-PVA 微球的凝血时间比对照组降低了 38%; 在肝脏止血实验中, CS-PVA 微球能够有效缩短出血时间、降低出血量, 术后 2 周的组织学切片表明组织修复状态良好; 在大鼠股动脉的损伤处应用 CS-PVA 进行止血, 并与粉末状壳聚糖进行对比可发现, 粉末壳聚糖进行止血后在血管中出现大量堵塞状的血栓, 甚至能够发现壳聚糖细小颗粒, 而应用 CS-PVA 微球止血的血管中未发现明显的血栓。壳聚糖-聚乙烯醇微球不仅具有良好的止血性能, 还能有效降低壳聚糖在止血过程中所引起的血栓栓塞风险, 可作为一种新型的高效、安全的止血材料。

中国科学院深圳先进技术研究院人体组织与器官退行性研究中心管敏副研究员及其团队主导的研究^[10]在核受体雌激素相关受体 α (ERR α)

调控线粒体谷氨酰胺回补代谢促进间充质干细胞 (MSC) 分化的分子新机制方面取得进展。该研究首先应用 micro-CT、茜素红 S 染色、碱性磷酸酶检测、实时定量 PCR 和蛋白质印迹法等技术检测小鼠的骨量、间充质干细胞 MSC 的成骨分化能力以及相关基因的 mRNA 和蛋白的表达; 其次, 利用荧光素酶报告系统和染色质免疫共沉淀技术检测 $ERR\alpha$ 对谷氨酰胺酶基因启动子活性的转录调控作用; 最后, 利用 $ERR\alpha$ 拮抗剂 compound 29、mTOR 抑制剂 rapamycin 和 $ERR\alpha$ 或 Gls 慢病毒过表达系统分析 mTOR/ $ERR\alpha$ /Gls 通路对 MSCs 成骨分化能力的影响。结果显示, 衰老可导致 MSC 能量代谢失衡, 成骨分化能力减弱; 通过双荧光素酶报告系统、染色质免疫共沉淀、化学抑制剂处理等生化和分子细胞学实验证明, 线粒体生物合成的关键调控因子孤核受体 $ERR\alpha$ 直接转录调控靶基因 Gls 的启动子活性, 影响 MSC 摄取利用微环境中的谷氨酰胺, 促进 MSC 定向成骨分化, 同时此信号通路受到重要的营养感受因子 mTOR 调控, 而过表达 $ERR\alpha$ 或 Gls 可明显增强衰老小鼠原代 MSC 的成骨分化能力。该研究揭示了 MSC 谷氨酰胺回补代谢的新调控通路 mTOR/ $ERR\alpha$ /Gls, 影响 MSC 分化所需生物大分子合成的能量补充, 增强老化 MSC 的分化潜能, 有助于进一步了解 MSC 成骨分化机制, 为骨质疏松症等骨性疾病的预防和治疗提供一个新的研究视角。

参 考 文 献

- [1] Meng XQ, Yang YT, Zhou LH, Zhang L, Lv YL, Li SP, Wu YY, Zheng MB, Li WJ, Gao GH, Deng GJ, Jiang T, Ni DP, Gong P, Cai LT. Dual-responsive molecular probe for tumor targeted imaging and photodynamic therapy [J]. *Theranostics*, 2017, 7(7): 1781-1794.
- [2] Liu LL, Yi HQ, He HM, Pan H, Cai LT, Ma YF. Tumor associated macrophage-targeted microRNA delivery with dual-responsive polypeptide nanovectors for anti-cancer therapy [J]. *Biomaterials*, 2017, 134: 166-179.
- [3] Li ZB, Shao JD, Luo Q, Yu XF, Xie HH, Fu HD, Tang SY, Wang HY, Han GL, Chu PK. Cell-borne 2D nanomaterials for efficient cancer targeting and photothermal therapy [J]. *Biomaterials*, 2017, 133: 37-48.
- [4] Tang SY, Li Y, Huang H, Li PH, Guo ZN, Luo Q, Wang Z, Chu PK, Yu XF. Efficient enrichment and self-assembly of hybrid nanoparticles into removable and magnetic SERS substrates for sensitive detection of environmental pollutants [J]. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 2017, 9(8): 7472-7480.
- [5] Chang YZ, He LZ, Li ZB, Zeng LL, Song ZH, Li PH, Chan L, You YY, Yu XF, Chu PK, Chen TF. Designing core-shell gold and selenium nanocomposites for cancer radiochemotherapy [J]. *ACS Nano*, 2017, 11(5): 4848-4858.
- [6] Xu YH, Jiang XF, Ge YQ, Guo ZN, Zeng ZK, Xu QH, Zhang H, Yu XF, Fan DY. Size-dependent nonlinear optical properties of black phosphorus nanosheets and their applications in ultrafast photonics [J]. *Journal of Materials Chemistry C*, 2017, 5: 3007-3013.
- [7] Wang YW, Liu S, Zeng BW, Huang H, Xiao J, Li JB, Long MQ, Xiao S, Yu XF, Gao YL, He J. Ultraviolet saturable absorption and ultrafast carrier dynamics in ultrasmall black phosphorus quantum dots [J]. *Nanoscale*, 2017, 9(14): 4683-4690.
- [8] Gao A, Huang RQ, Li W, Zhang W, Li PH, Wang GM, Bai L, Yu XF, Wang HY, Tong LP, Chu PK. Linker-free covalent immobilization of heparin, SDF-1 α , and CD47 on PTFE surface for antithrombogenicity, endothelialization and anti-inflammation [J]. *Biomaterials*, 2017, 140: 201-211.
- [9] Chen QC, Liu Y, Wang T, Wu J, Zhai XY, Li YQ, Lu WW, Pan HB, Zhao XL. Chitosan-PVA monodisperse millimeter-sized spheres prepared by electrospraying reduce the thromboembolic risk in hemorrhage control [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2017, 5(20): 3686-3696.
- [10] Huang TL, Liu RZ, Fu XK, Yao DS, Yang M, Liu QL, Lu WW, Wu CY, Guan M. Aging reduces an $ERR\alpha$ -directed mitochondrial glutaminase expression suppressing glutamine anaplerosis and osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells [J]. *Stem Cells*, 2017, 35(2): 411-424.