

# 中国科学院深圳先进技术研究院 2018年在生物医学工程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、生殖健康研究室、生物医学信息技术研究中心、人体组织与器官退化性研究中心、高性能计算技术研究中心、认知技术研究中心、《集成技术》编辑部)

**关键词** 肿瘤; 增氧纳米光敏剂; 光热治疗; 胎盘; 特异性药物; 扩增测序; 骨磷灰石; 成骨分化; 淀粉样蛋白; 结构转化; 椎板减压规划; 骨科手术机器人

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、郑明彬副教授和马轶凡研究员及其团队主导的研究<sup>[1]</sup>在抑制肿瘤生长和转移方面取得进展(基于纳米金笼@二氧化锰的增氧免疫光动力治疗用于抑制肿瘤生长和转移)。光动力治疗因具有非侵入和时空可控的优势而成为肿瘤治疗领域的研究热点。但肿瘤缺氧是光动力治疗难以逾越的瓶颈。肿瘤缺氧不仅会限制光动力疗效,同时会激发肿瘤产生免疫抑制效应,增加肿瘤侵袭和转移机会,严重影响光动力疗效及预后。为有效改善肿瘤缺氧微环境,提高光动力疗效并能抑制转移肿瘤,该研究采用模板法构筑了具有肿瘤微环境响应增氧的纳米金笼@二氧化锰。其中,金笼作为内核,在近红外光激发下发挥光动力疗效;二氧化锰作为壳层,在酸性/富含过氧化氢的肿瘤微环境中降解并释放氧气,从而改善肿瘤缺氧微环境,增强光动力疗效;最外层修饰的聚乙二醇实现肿瘤被动靶向。荧光/光声/磁共振三模成像结果显示,纳米金笼@二氧化锰能高效富集到肿瘤部位并显著改善肿瘤缺氧微环境,并在激光照射下,显著提升瘤内单线态氧产量。此外,纳米金笼@二氧化锰光动力治疗不仅能有效消除原发肿瘤,还能引发肿瘤细胞免疫原性死亡,继而促进树突状细胞成熟和效应细胞活化,产生抗肿瘤免疫效应来抑制肿瘤生长和转移。该工作为新型高效增氧纳米光敏剂的构建及晚期或转移肿瘤诊

疗一体化提供新策略。

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和龚萍研究员及其团队主导的研究<sup>[2]</sup>在近红外光热治疗方面取得进展(肿瘤靶向小分子用于双模成像引导的近红外光热治疗)。为开发一种集肿瘤靶向诊断、远程控制治疗于一体的单分子制剂,该文首先选择具有高消光系数且具有肿瘤线粒体靶向效果的近红外荧光(NIRF)染料 IR-783 作为荧光团,以  $N^1$ -(吡啶-4-甲基)乙烷-1,2-二胺(PY)作为  $H^+$  受体,构建成可以通过快速的光诱导电子转移过程(PET)调节荧光强度的“关-开”型探针 IR-PY。其次,利用 IR-PY 荧光强度在肿瘤微酸性环境下大大加强的特性,实现肿瘤的检测。而在进行荧光成像的同时,探针在肿瘤处也有很强的光声(PA)信号,可以通过 NIRF/PA 双模态成像精确定肿瘤边界。结果显示,IR-PY 通过光热治疗(PTT)对肿瘤具有明显的清除作用。作为有机单分子,该探针结构稳定,24 h 内即可完成肿瘤的成像与治疗,之后很快排出体外,快速高效,具有目前纳米探针无可比拟的优点。该多功能诊疗一体小分子探针有望用于肿瘤靶向成像和精确治疗。

中国科学院深圳先进技术研究院生殖健康研究室范秀军副研究员及其团队参与的研究<sup>[3]</sup>在胎盘特异性药物投递方面取得进展(通过靶向滋养层细胞将纳米颗粒负载的药物特异性投递到小鼠的胎盘)。目前,如何将药物特异性投递到

胎盘，从而避免药物对母亲各器官和胎儿的毒副作用是治疗妊娠并发症的关键。研究者从胎盘疟疾中受到启示，即妊娠期间，母亲感染疟原虫，其会在母体红细胞内复制，最终受疟原虫感染的红细胞会特异性地凝集到胎盘上。基于这一原理，该文利用疟原虫蛋白 (VAR2CSA) 来源的一种化学合成多肽 (pICSA-BP)，开发出新的胎盘靶向药物投递系统。实验以怀孕小鼠为模型，通过静脉施用 pICSA-BP 缀合的不同纳米颗粒，并通过不同的成像系统对药物分布及投递效果进行检测。结果显示，pICSA-BP 特异性结合滋养层而不结合胎盘中的其他细胞类型或母体各组织器官。此外，静脉内施用负载吡喹酮的靶向纳米颗粒 (pICSA-INP) 在小鼠胎盘中特异性积累，且胎儿和胎盘的体外分析均证实了这些纳米颗粒的胎盘特异性。同时，通过 pICSA-BP 缀合的纳米颗粒成功地向胎盘滋养层细胞特异性递送甲氨蝶呤。更重要的是，治疗对母体无明显不良影响。该研究开发的胎盘靶向纳米颗粒，实现了特异性地将药物投递到胎盘滋养层，避免了药物对母体和胎儿的毒副作用，可为开发治疗胎盘源性疾病药物提供有效的工具。

**中国科学院深圳先进技术研究院生物医学信息技术研究中心蔡云鹏研究员及其团队参与的研究<sup>[4]</sup>**在大规模扩增测序数据方面取得进展 (ESPRIT-Forest: 大规模扩增测序数据的亚平方时间复杂度并行聚类)。深度扩增测序是目前微生物宏基因组学及精准医学最常用的数据采集手段之一，扩增测序数据的聚类处理是进行序列分析的基础，由于其计算开销非常巨大，严重制约了对海量测序数据的处理分析。该文提出可大规模扩展的亚平方时间复杂度并行聚类算法，以满足当前对各种扩增测序数据进行生物信息学分析的需求。作者在其前期研究的伪度量空间分割树聚类算法的基础上，提出并证明了级联聚类算法可以在多点同步聚类的条件，进而提出了分布式多

树并行聚类策略，实现了近线性时间复杂度级联聚类算法的高效并行化。在真实数据集上的测试结果显示，所提出的并行聚类算法获得了比单机版提速 20 倍以上的加速效率，并与单机版在结果上一致，在聚类时间及质量上优于其他单机或并行序列聚类算法。该算法在 38 h 内完成了现有最大的宏基因组学公开数据集之一——人体微生物项目 (HMP) 全部 16S 序列的聚类处理，可以胜任目前绝大多数环境下扩增测序数据集的分析需求。面向人体微生物、肿瘤及免疫细胞的宏基因组学是当前生物医学研究的热点课题，该文工作大大提升了处理大规模测序数据的能力，为上述研究提供了高效的基础分析工具。

**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研究员及其团队参与的研究<sup>[5]</sup>**在骨磷灰石方面取得进展 (Runx2/Osterix 和锌离子协同促进成骨分化和含柠檬酸盐的骨磷灰石形成)。间充质干细胞 (MSC) 是具有自我更新和多向分化潜能的干细胞，是骨修复与再生的主要“种子”细胞。柠檬酸盐是骨微结构磷灰石纳米晶体的重要成分，影响骨的强度、硬度及韧性，可能对骨的重建、修复和再生均有重要作用，但骨基质中柠檬酸盐的产生和沉积机制尚不清楚。该研究首先采用 <sup>13</sup>C 同位素标记追踪磷灰石中柠檬酸盐的代谢来源；其次，利用固体核磁共振谱仪进行 MSC 胞外矿化沉积成分的分析；再次，利用双荧光素酶报告系统、蛋白免疫印迹和实时定量 PCR 等分子生物学方法分析 MSC 分化和矿化过程中柠檬酸盐的代谢及沉积的分子机制；最后，建立衰老相关的骨质疏松模型，通过提取骨髓原代 MSC 细胞、骨基质、骨髓联合分析 MSC 与骨髓腔微环境对骨基质柠檬酸盐的产生影响及疾病相关性。结果显示，骨磷灰石中的柠檬酸盐来源于 MSC 成骨分化后期三羧酸循环过程的葡萄糖氧化代谢中间产物，并由信号通路 Zinc-Runx2/Osterix-ZIP1 (新发现) 调控 MSC 成骨

分化及矿化,此正、反馈信号通路促进柠檬酸盐合成代谢和胞外沉积及骨磷灰石的形成,影响骨的重建和再生。该研究首次发现了骨微结构羟基磷灰石中柠檬酸盐的产生来源及代谢调控分子机理,揭示了 MSC 分化矿化过程中柠檬酸盐的代谢和沉积参与骨再生修复的新机制,同时为锌离子作为活性成分制备新型骨再生修复材料提供了重要理论依据。

**中国科学院深圳先进技术研究院高性能计算技术研究中心魏彦杰研究员及其团队参与的研究<sup>[6]</sup>**在淀粉样蛋白结构转化方面取得进展(淀粉样蛋白纤维结构和桶状结构的转化研究)。Amyloid 蛋白斑块广泛存在阿尔茨海默症、帕金森症和阮病毒等疾病患者脑中,这种淀粉样蛋白斑块由错误折叠蛋白组成。长期以来,淀粉样蛋白一直被认为是导致疾病发生的罪魁祸首。然而,近年来的研究发现,一些短暂存在且呈多态性的寡聚体才是真正的毒性单元。计算机仿真可探讨寡聚体的结构和致病机理,但传统的全原子分子动力学仿真需要极限搜索所有可能的分子构象,对计算资源的需求随分子规模呈指数级增长。为了解决现有计算方法存在的问题,作者采用了 Replica-Exchange-with-Tunneling (RET) 的高效计算机仿真方法,仿真并研究淀粉样蛋白的纤维结构与桶状结构的形成和相互转化过程。结果显示,RET 方法可对纤维和桶状结构的形成和相互转化过程进行更有效的空间采样,RET 方法副本交换率为 50%,而传统 REMD 方法副本交换率为 16%。淀粉样蛋白各种组件的形成和相互转换的机制表明,两种分子状态之间的转变不涉及链的展开,只涉及其解离和重新缔合。K3-D7 间的盐桥是形成桶状低聚物的关键,其引导多肽形成桶状形式,而不是能量更有利的纤维状结构。传统的仿真方法因为计算资源需求高、采样效率低、收敛速度慢,而无法应用到较大规模的蛋白质仿真系统中。该研究成功地仿真了淀粉样

蛋白不同形态的形成和相互转化过程,可以加深对 Cylindrin 相关疾病的发病机制的理解,同时 RET 方法还可以应用于其他大分子蛋白的仿真。

**中国科学院深圳先进技术研究院认知技术研究中心胡颖研究员及其团队参与的研究<sup>[7]</sup>**在椎板减压规划方面取得进展(基于 3D 医学影像的机器人辅助椎板减压规划研究)。医生徒手椎板减压会受到转矩不稳定及视野受限等影响,手术精度难以维持且存在伤及脊神经的风险,而骨科手术机器人因其高精度与可控性能辅助医生解决上述问题。该研究基于医学影像等技术,提出一种面向脊柱椎板减压手术的机器人轨迹及速度规划方法。首先,通过医生在 CT 影像上对椎板进行三维重建与区域提取,并基于光线投射与二叉树(BSP)算法建立椎板上下不规则表面的离散表达;其次,基于迭代临近点(ICP)算法实现机器人-影像-患者空间的配准,并结合交融半径对配准后椎板表达进行逐层插补,实现机器人轨迹规划;最后,提出虚拟力映射算法,通过钻头受力分析建立灰度值-速度响应面方程,实现机器人速度规划。该方案充分利用了医学影像的先验知识,以医生可控的交互方式进行机器人辅助减压的规划操作,实现了机器人病灶区域定位及变速减压。实验表明,该方案能有效地进行机器人椎板减压手术,相比于定速或模糊控制方法,其响应时间更短且运行更加平稳,减压余量控制满足临床要求。该研究可扩展骨科手术机器人在临床的应用范围,使其能够实现椎板减压等更复杂的手术操作,同时也为呼吸补偿控制及多信息融合感知的研究奠定基础。

## 参 考 文 献

- [1] Liang RJ, Liu LL, He HM, Chen ZK, Han ZQ, Luo ZY, Wu ZH, Zheng MB, Ma YF, Cai LT. Oxygen-boosted immunogenic photodynamic therapy with

- gold nanocages@manganese dioxide to inhibit tumor growth and metastases [J]. *Biomaterials*, 2018, 177: 149-160.
- [2] Meng XQ, Li WJ, Sun ZH, Zhang JL, Zhou LH, Deng GJ, Gong P, Cai LT. Tumor-targeted small molecule for dual-modal imaging-guided phototherapy upon near-infrared excitation [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2017, 5(47): 9405-9411.
- [3] Zhang BZ, Tan LB, Yu Y, Wang BB, Chen ZL, Han JY, Li MX, Chen J, Xiao TX, Ambati BK, Cai LT, Yang Q, Nayak NR, Zhang J, Fan XJ. Placenta-specific drug delivery by trophoblast-targeted nanoparticles in mice [J]. *Theranostics*, 2018, 8(10): 2765-2781.
- [4] Cai YP, Zheng W, Yao J, Yang YJ, Mai V, Mao Q, Sun YJ. ESPRIT-Forest: parallel clustering of massive amplicon sequence data in subquadratic time [J]. *PLoS Computational Biology*, 2017, 13(4): e1005518. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005518>.
- [5] Fu XK, Li YY, Huang TL, Yu ZW, Ma K, Yang M, Liu QL, Pan HB, Wang HY, Wang JF, Guan M. Runx2/Osterix and zinc uptake synergize to orchestrate osteogenic differentiation and citrate containing bone apatite formation [J]. *Advanced Science*, 2018, 5(4): 1700755.
- [6] Zhang HL, Xi WH, Hansmann UHE, Wei YJ. Fibril-barrel transitions in cylindrin amyloids [J]. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 2017, 13(8): 3936-3944. DOI: 10.1021/acs.jctc.7b00383.
- [7] Sun Y, Jiang ZL, Qi XZ, Hu Y, Li B, Zhang JW. Robot-assisted decompressive laminectomy planning based on 3D medical image [J]. *IEEE Access*, 2018, 6: 22557-22569.