

纳米微粒在医药学中的应用

梁 勇

(中国科学院金属研究所, 辽宁, 沈阳 110016)

摘 要:对纳米医药学概念、纳米微粒在医药学的研究与应用概况以及纳米靶向药物对纳米微粒载体的要求进行了评述。

关键词:纳米微粒; 纳米医药学; 综述

中图分类号: TB383, R9

文献标识码: A

文章编号: 1008-5548(2001)05-0039-03

1 纳米医药学的内涵

人体是由软(组织、细胞)、硬(骨骼)组织构成的,其中包括很多纳米组装结构,如骨骼、牙齿、耳鼓等就是多层的纳米复合结构。但在很长的历史时期内,人类对自身的认识还只停留在宏观的系统,如器官组织,至多到细胞的水平。而临床上更多地局限在器官水平治疗诊断。到20世纪末,人类已知道人体的疾病和健康状态衰变,大多是由分子和细胞受损引起的。据1991年“Unbounding the Future”(drex Ler等著)提出了纳米医学(nanomedicine)术语和概念,这就是“利用分子器具和对人体分子知识进行诊断、治疗和预防疾病与创伤,减轻病痛,促进和保持健康的科学和技术”。纳米医学的基础是分子纳米技术即分子制作和纳米组装,它是采用纳米化药物和分子纳米器械系统来处理诊断和医疗问题,并将应用分子学知识在分子的水平上维护人体健康和治疗,像癌症、爱滋病这些人类最凶恶的杀手。而且成熟的纳米医学有望要求制造和组装的治疗纳米器械或装置,精度要求达到原子的精度水平。

20世纪80年代末,人类基因工程计划启动。时至今日人们能绘制人类基因(DNA)全序列图谱在即,它们将提供有关人体在分子水平上的详尽而又精确的知识,使我们对生命的认识从器官到组织、细胞最终达到分子水平。随着纳米技术工程的进展以及它与人类基因研究成果相结合,人们从分子层次上对自身的了解和医疗将登上一个新的台阶。也

就是说,分子纳米技术将为基因疗法的实施提供有利条件。不仅可使药物在体内分布有选择性定位于特属的靶器官、靶组织,而且可以定位于靶细胞乃至细胞内的靶结构。总之,随着纳米技术的发展和人类基因组全序列图谱结构相结合,将开拓出人类自身基于分子水平纳米医药学的新时代,为人类健康和寿命提高进入新阶段。

2 20世纪末纳米微粒在医药学中应用研究与进展

(1)纳米靶向药物研究和出现是科学技术界向人类生命主要杀手(癌症、心血管疾病、爱滋病等)持续宣战的成果,它是20世纪生物医药学发展中最重要亮点之一,是21世纪医药学主攻方向和新兴支柱产业。纳米靶向药物的导向定位机制多种多样,目前主要分为:①主动靶向药物,研究出特殊的克隆抗体对某些细菌和组织具有选择性主动的亲合力(攻击能力);②被动靶向药物,以长循环脂质微球为载体;③磁控靶向药物以磁性纳米微粒为载体,在外磁场作用下,达到选择性位置和指定细胞;④智能靶向药物,包括自动辨别、治疗药物、计算机三方面的纳米组装的医药机器人。智能靶向和磁控靶向药物,定向精确、快速到达诊断治疗区(可小到细胞大小),是主要发展方向。

●磁控靶向纳米药物。磁控纳米靶向药物是采用铁磁性纳米粒子为核外覆以药物的纳米复合粒子,在外磁场作用下达到病区细胞,现在已用于癌细胞早期诊断,在90年代已应用于临床。如美、德等国肝癌磁共振对比剂现在可发现5mm以上肝癌细胞。我国在1996年由中国科学院金属研究所和中国医科大学第二医院合作,采用<3nm球形、单分散好、无生物毒性 γ -Fe纳米微粒超顺磁体为核心,研制出纳米靶向对比剂。动物试验表明,能检出3mm以下的肿块,同样的方法能作为靶向纳米高效治疗癌症的药物,正在研究临床试验,这已列入国家

“863”、“十五”纳米材料专项计划中。

●智能(smart)靶向药物。这类药物设计中具“感觉”→“做出释药决定”→“效应反应器”。这类纳米药物不只具有一种化学作用,而显示多功能性,可预知其行为、安全性和有效性。例如正在设计和研究的灭癌智能药物包括纳米计算机和杀灭癌细胞毒剂部分。它能在体内循环,找到癌细胞结合靶点,测出癌细胞分布图,指定释放毒剂浓度,一举消灭癌细胞。

(2)现有药物从微米到纳米超微细化,大大提高药效和改变给药方法。

●中药的微一纳超细化能大大提高中药有效成分吸收及药效,使多配方的中药药效在分子水平上复合,是中药现代化、标准化和国际化的关键技术之一。国内正在兴起中药微细化,还是微米、次微米技术,正寻求向纳米方向推进。

●活性钙的纳米化,大大提高吸收率,我国已能大量生产。

●纳米抗菌药物。我国目前已开始应用,该类药物的最大特点是对大肠杆菌和葡萄球菌等,能通过皮肤选区吸收给药,局部使用大剂量而对其它部位组织无副作用,大大提高了疗效。

●环境友好的光催化抗菌剂:TiO₂、ZnO、CdS、ZnS、Fe₂O₃等半导材料的纳米粒子表面与水、氧反应产生O₂⁻和OH, O₂⁻是强还原剂, OH则具有几乎能使所有有机物分解氧化力,可以氧化分解构成细菌微生物主要成分的各种有机物,干扰蛋白质合成,抑制细菌繁殖,达到抗菌净化目的。

●纳米硒(生命活性微量元素,抗氧化保健药)在上海四通公司合作成功,优点是无传统硒化物毒性,抗氧化性清除自由基能力更强。

(3)新型纳米药物

●如纳米微球技术制造的人工血浆:上海华东理工大学研究开发出一种产品,它具有红细胞携带氧等功能,并便于贮存携带。

(4)分子组装纳米机器人(nano robot)

美国华盛顿大学纳米技术中心、加州大学洛杉矶分校、日本通产省工业技术研究院以及瑞典等国均成立了分子机器人技术实验中心和小组,已经在分子组装纳米机器人研究方面取得重要进展,可在不损害人体器官的情况下,按照医生无线电信号指令,进入血管或肠胃的病发区检查,并将图像及数据实时显示在屏幕上,再根据医生指令直接向病区释放药物。同时报道清除血栓、进行单个细胞移动和

捕捉并切断或接通神经、进行细胞级水平操作视网膜等精细手术等医用纳米机器人的研究成果。

3 诊断和治疗纳米靶向药物载体(纳米粒子)的技术要求

作纳米靶向药物对纳米微粒的载体有严格要求,主要概述如下:

(1)单分散性纳米微粒(monodispersion nanoparticles);

(2)粒子最佳为球形,多边形也可;

(3)靶向药物载体的纳米微粒,平均粒径 $\leq 30\text{nm}$,最优在 $\leq 15\text{nm}$,粒径均匀(粒径分布窄) $\bar{d} = \pm 30\%$,也就是说,载体最佳粒径范围为 $10\sim 20\text{nm}$,因为人体单个血红细胞为 $6\sim 8\mu\text{m}$,细菌长度为 $2\sim 3\mu\text{m}$,血管壁的间隙在 200nm 左右,作静脉注入纳米颗粒药物要在血管循环中穿透血管壁进入选区组织细胞,这样纳米靶向药物的尺寸应在 $<200\text{nm}$ 范围内,因此作靶向粒子核心(载体)要在上述尺寸范围内);

(4)水溶剂中悬浮稳定,不易产生絮凝;

(5)纳米载体无生物毒性;

(6)载体应具有着色性,特别作为靶向对比剂和指示剂;

(7)作磁靶向的纳米药物载体,最好是强超顺磁体,即在外磁场作用下也能有高的磁化强度,在外磁场关闭后,没有剩余磁感应。

4 本世纪纳米医药学发展的展望

随着纳米技术特别是纳米微粒组装和纳米机器人工程设计与人类基因工程的结合,21世纪医药学主要发展方向将进入纳米医药学时代,人们将设计和组装大量有着各种各样奇效的纳米分子装置和纳米药物,应用于诊断与防治。使临床医学将变得节奏快、效率高、更准确、更有效。人类将进入分子细胞水平的诊断、修复、更替,“不治之症”在纳米医药学时代将逐渐记载为历史名词,人类将感悟到真正能控制自己的生命。当然也包括负面影响。

(1)纳米医药学在人体检查方面将获得如下突破和进展。

●临床人体细胞摄影术,实时直接观察病变细胞,而不是推论或取样间接观察。

●临床实时全身生物学检查,如血液计数、微量维生素和离子分析等。

●生理功能检查,在特定组织内进行细胞计数在内的组织成分测定、细胞内第二信息分子等。

●单分子 DNA 分析方法,检查一个分子即能诊断传染病和遗传病。

(2)纳米医药技术将使医务人员在诊察室实时快速(数分钟内)检查患者任何部位,可详尽到分子水平的空前的大量的信息,患者病因能做出准确性的诊断,例如采用基因型扫描和带有特定细菌标记物全身扫描,能在分子级水平检查出肝癌细胞抗原体、可疑毒素以及其它的特定分子。

(3)纳米技术和纳米药物治疗不仅奇效速效,而且价格合理到“一般百姓经济实力都能享用”。

主要发展方面为:

①单分散性纳米药物的设计及制备技术;

②纳米药物单细胞级精度传送定位技术;

③人身主要组织、细胞、分子水平的修复和重建的纳米技术设计,人们聚集于长度为 100nm 的智能药物是这使命承担者,这种机器人包括 3 个部分,即:病毒或好坏细胞传感式识别器、治疗手段(包括单细胞分子水平手术或给药)、分子计算机,便于医疗人员控制治疗。

21 世纪有望在纳米微粒组装成集传感器识别、药物、计算机于一体治疗用纳米机器人(100 μ m)进入人体各循环系统漫游,单细胞和分子级水平上进行识别、释药或清除;从而进行细胞的重建和修复。

(4)对我国纳米医药学研究和发展的浅见

●我国的研究工作大多数处于所谓“从上到下”方法的纳米技术发展的初级阶段。而国外“从上到下”方法开始产业化的同时正在大力从事“从下到上”方法,即分子水平组装纳米技术发展的医药学新时期。因此我国研发必须加强纳米组装医药的研发。

●我国纳米医药学要在国际上占有一席之地,按“有所为有所不为”选择主攻突破方向,这需要纳米材料界、纳米生物医学,纳米电子学(纳米计算机)等学科交叉、联合攻关,经费来源要多渠道,除国家

投资外(已列入“十五”、“863”计划),要求纳米医药学专家有本领以市场为导向选题,与企业家结合解决研发资金不足和加速产业化的问题。

●对纳米微粒材料专家来说,当前第一位要解决关键的问题是单分散的生物学相容性好的、价格合理的、粒径小、粒径均匀的球形纳米微粒制备技术和表征性能可重复性的检测方法,这方面美国和日本已突破关键技术,并已能产业化。

[参考文献]

- [1]Liang Yong. γ -Fe and γ -Fe₂O₃ nano-particles synthesized by CW CO₂ laser-driven[A]. International Conference on Laser Materials Processing [C], 1994. 414.
- [2]梁 勇. 靶向释药或示迹剂超顺磁 γ -Fe 纳米微粒脂质体 [A]. 全国第二届纳米材料应用会议论文集[C], 2000.
- [3]Ibrahim A. New magnetic drug carrier [J]. J Pharmacol, 1983, 35(1):59.
- [4]王 斌. 靶向抗肿瘤药物载体系统研究近况[J]. 广东药学院学报, 1998; 1311.
- [5]Fretz C J. Detection of hepatic metastases, comparison of contrast enhanced CT, unenhanced CT, unenhanced MR imaging and iron oxide enhance MR imaging [J]. AJR, 1999, 155:763.
- [6]陈克正. 纳米微粒在生物医药领域中的应用研究[J]. 药学进展, 2000, 24(4):193.
- [7]张百勤. 纳米技术在医药卫生中应用[A]. 全国第二届纳米材料和技术应用会议论文集[C], 2000. 46
- [8]Tadao Sugimoto Marcel Dedder. Fine Particles [M]. INC, 2000, 118.

Review of Nano-medicine

LIANG Yong

(Institute of Metal Research of Chinese
Science Academy, Liaoning, Shenyang 110016, China)

Abstract: The ascepetion of nanomedicine · nano-particle and nano-technology used in the medicine were reviewed.

Key words: nano-particle; nano-medicine; review