

• 综 述 •

纳米医学与未来个体化医疗发展的前景及问题*

李 迪 综述, 李 艳[△] 审校

(武汉大学人民医院检验医学中心, 武汉 430060)

关键词: 纳米医学; 纳米; 个体化; 精准; 进展; 前景**DOI:** 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.15.061 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2017)15-2325-03

2011 年 11 月, 美国国家科学院(NAS)等首次提出“精准医学”, 其要点是利用遗传信息对疾病分型后精准用药, 定制个体化疗法, 达到提高疗效和降低不良反应的目的^[1]。2015 年 1 月, 美国总统奥巴马启动“精准医学计划”(PMI)提议投入 2.15 亿美元来推动精准医学发展^[2]。而国内的精准医学概念是集合现代科技手段与传统医学方法, 科学认知人体机能和疾病本质, 以最有效、最安全、最经济的医疗服务获取个体和社会健康效益最大化^[3]。纳米医学主要在纳米尺度($10^{-9} \sim 10^{-7}$ m) 研究生命现象, 当物质缩小到纳米尺度时, 它的各种理化性质, 甚至免疫学活性会发生不可思议的变化, 表现出独有的特性, 使得其在诊断技术、药物载体、组织修复、靶向治疗等方面有着得天独厚的优势, 这些优势有望使纳米技术成为“精准医疗”新方向。本文对纳米医学与个体化治疗的进展进行综述。

1 纳米医学简介

纳米医学是纳米技术与医学科学相结合的产物, 纳米材料有不同形式, 如胶束、脂质体、树枝状、无机纳米粒子、碳纳米粒子和纳米管、纳米金刚石、纳米乳液, 病毒载体、聚合物或肽的纳米颗粒和固体脂质纳米粒; 它们可以通过自组装或人工合成, 成为多组分、多功能的系统, 也可以作为佐剂或组合治疗的一部分。如今纳米医学正逐步走入临床, 对纳米医学的研究, 促进了基础医学的进展, 改善了临床诊断技术, 提高了医疗水平。

2 纳米技术与治疗进展

2.1 纳米药物载体

口服、静脉注射和吸入等传统的药物传输系统, 通常使药物非特异性地分部于全身, 这限制了更高效的药物开发。纳米材料最常见的应用之一是与药物结合, 提高药物的生物利用度、安全性和特异性。药物通过非共价键或共价键结合于纳米载体表面。由于纳米材料的大小、形状和表面均具有可调节性, 并且同时具有亲水性和疏水性, 故在体内具有高稳定性、溶解性和相容性; 纳米载体还可根据患者疾病的不同表型与各种有机分子特异结合, 使药物靶向送达病灶实现个体化治疗的目的。

某些肿瘤细胞(如大脑、肾、卵巢和乳腺癌细胞)能大量表达叶酸受体, 而叶酸受体在正常组织中仅微量表达。因此, 利用叶酸与叶酸受体的高亲和性, 可以将化疗药物定向输送到肿瘤组织, 提高肿瘤组织对药物的吸收。Feng 等^[4]将叶酸和化疗药物偶联于氮化硼纳米载体, 使纳米载体将化疗药靶向送达肿瘤组织, 提高化疗药的疗效, 并减少非特异性药物蓄积引起的对机体正常细胞的损害。Foerster 等^[5]利用葡聚糖(Dex)纳米载体携带 siRNA 特异地破坏了肝组织中约 70% 的巨噬细胞

和树突状细胞, 并且没有明显的不良反应。血脑屏障毛细血管间普遍存在紧密连接, 阻碍了分子量大于 500 的分子和水溶性分子进入脑脊液, 使普通药物难以穿过血脑屏障发挥药效。Sun 等^[6]将聚乳酸结合于载有药物的纳米颗粒上, 使其能穿过血脑屏障并能靶向运往脑组织。

2.2 纳米光热治疗(PTT)

PTT 是基于光能转换为热能来切除病变组织(如癌组织)。在 PTT 治疗中, 激光和 PTT 耦合剂的相互作用大量产热, 而热量只会局限于 PTT 耦合剂所在的组织。因此对于肿瘤等疾病的治疗来说, 与传统的手术、放疗、化疗相比, PTT 可以精确切除病灶并保留正常组织。Xing 等^[7]将上转发光纳米粒子(UCNPs)在酸性条件下与苯胺单体聚合, 形成表面被苯胺覆盖的 UCNPs 纳米粒子(UCNPs-PANPs), UCNPs-PANPs 光热转换效率高, 细胞毒性低, 具有极高的杀伤体内肿瘤细胞的能力。Ali 等^[8]推测肿瘤组织对金纳米颗粒具有很高的吸收效应(EPR), 并将金纳米颗粒注射到狗乳腺瘤部位进行 PTT, 治疗结束后追踪观察 1 年表明预后良好且无不良反应。

2.3 纳米修复技术

纳米修复技术可从纳米微观尺寸上, 利用最少的耗材和能源, 由微观到宏观地修复机体受损部位, 这不仅能达到良好的疗效, 还在最大程度上节约了成本、资源。大脑表面的硬脑膜可以防止脑脊液渗漏, 是保护大脑的天然屏障。颅脑术后硬脑膜的修复和重建对临床医生来说仍然是一项艰巨的任务, 术后脑脊液泄漏是一种危及生命的严重并发症, 会导致各种后果(如脑膜假性囊肿和蛛网膜炎)。目前修复硬脑膜最常用的方法仍然是缝合, 但某些难以到达的部位很难得到修复。电纺技术被认为是一项简单、高效的纳米技术, 它可以制造出直径几纳米至几微米的纤维^[9]。Lv 等^[10]利用电纺技术合成了具有高强度、高组织结合能力的 N-辛基-氰基丙烯酸盐粘合剂(NOCA), 并且可以在气泵的控制下可以精确定位到硬脑膜破损部位。在电纺 20 s 后硬脑膜伤口表面便覆盖了一层 NOCA 纤维膜, 1 min 后伤口完全闭合。膝关节十字韧带断裂是较常见外伤, 损伤后韧带的重建需要通过骨通道嫁接肌腱并锚定在股骨和胫骨之间。但由于肌腱和骨通道间缺乏合适的生物界面, 导致肌腱愈合速度相对较慢。Chou 等^[11]利用纳米技术开发出了能提高肌腱移植愈合速度的复合生物可降解材料, 包括作为骨锚的可生物降解的聚乳酸和作为肌腱-骨界面的植入了胶原的聚 DL-丙交酯-co-乙交酯纳米纤维膜, 该纳米纤维膜具有稳定性、相容性, 并能有效促进肌腱重建。

2.4 量子点纳米微粒(QD)

QD 指纳米尺度的半导体晶体材料受光源激发会发出荧光。当 QD 的尺寸接近几个纳米时,

* 基金项目: 国家 863 计划课题资助项目(2014AA022304)。

[△] 通信作者, E-mail: yanlitf1120@163.com。

随着尺寸的减小,其载流子(电子、空穴)的运动将受限,导致动能增加,连续的能带结构变成准分立能级,相应的吸收光谱和荧光光谱发生蓝移^[12]。另外 QD 表面可以修饰各种分子达到增加溶解度、减少毒性和靶向定位的目的^[13]。QD 可以运用于示踪活细胞中的蛋白、荧光检测、分子诊断、体外活细胞成像技术、高通量筛选等。在乳腺癌中,半导体 QD 通过表面修饰和生物结合可以用于前哨淋巴结(SLN)显像和实时图像引导肿瘤切除;还可以用于检测残存的微量肿瘤细胞转移,达到癌症诊断和个性化化疗的目的^[13]。QD 用于荧光成像技术的主要优势是亮度高、稳定性强和用量的可调节性,还能到达普通造影剂难以到达的部分。Imamura 等^[14]用硫化铅(PbS)作为近红外荧光探针,对活体老鼠的脑血管进行可视化成像,还可对脑出血后全身炎症进行病理评估。

2.5 纳米笼 蛋白质纳米笼有许多运载药物的理想特性,如合适内吞作用的理想大小、无毒的生物降解性等。铁蛋白(Fn)是人体主要的储铁形式,铁蛋白纳米笼(CuS-Fn)是由 24 个亚基组成,是天然的笼状结构,当去掉中心的铁离子成为去铁铁蛋白后形成空腔,可以与各种纳米粒子结合。CuS-Fn 在强酸性环境中(pH=2.0)会解聚成离散的单元,这些单元在 pH=7.4 的环境下会通过非共价键再次恢复原有结构,这一特点使之与纳米粒子组合成多功能混合 Fn 成为可能^[15]。Wang 等^[16]合成了以纳米硫化铜(CuS)为核心的 CuS-Fn,该纳米笼具有良好的生物相容性、高光热转换率和近红外吸收能力。另外,与普通的游离铜相比,CuS-Fn 在肿瘤组织有更高的累积度,对于 PET 成像来说具有更卓越的效果;在该实验中,CuS-Fn 在 PAI 和 PET 指导下对肿瘤进行了 PTT,结果表明具有优越的效果。Men 等^[17]用生物素化的 CuS-Fn 与链霉亲和素标记的辣根过氧化物酶组成了一个可调节尺寸的酶联纳米复合物,使检测的敏感度与传统的酶联免疫吸附法(ELISA)提升了 10 000 倍。

2.6 磁性纳米颗粒 磁性 Fe₃O₄ 纳米颗粒由 Gupta 通过化学共沉淀的方法首次合成并涂上了一层 Dex,Dex 具有良好的水溶性、生物相容性、化学稳定性,与 Fe₃O₄ 结合能提高分散系数^[18]。Lee 等^[19]将 Dex/Fe₃O₄ 纳米颗粒与二磷酸盐(Bis)结合形成 Bis/Dex/Fe₃O₄ 纳米颗粒。Bis 与骨组织有很强亲和力,能使 Bis/Dex/Fe₃O₄ 附着于骨组织并容易被破骨细胞吞噬,而磁性纳米粒子 Fe₃O₄ 能利用射频(RF)大量产热,这使得骨组织中的吞噬细胞特异性地被破坏,从而达到治疗骨质疏松的目的。Jafari 等^[20]利用肿瘤高表达叶酸受体的特性,将叶酸结合于磁性纳米载 Fe₃O₄ 体表面,提高对肿瘤靶向运输的能力;利用聚乙二醇(PEG)的柔韧性和多形性,将 PEG 结合于纳米载体,延长半衰期,形成 PEG-FA-Fe₃O₄ 复合物;由于 PEG-FA-Fe₃O₄ 复合物具有磁性,在外部磁场的作用下可靶向运输,再加上叶酸与叶酸受体的特异结合,可实现药物的精准定位。

3 纳米技术存在的问题

纳米材料的安全性问题是限制纳米医学发展的原因之一。如 QD 能被吸入体内并沉积于肺组织或肺间质引起炎症^[21],还可穿过气血屏障进入血循环蓄积于其他组织(特别是肝、脾、脑)引起毒性作用^[22]。QD 能通过氧化应激、炎性反应及离子门控通道 3 条途径引起中枢神经损伤^[23]。长期使用 Fe₃O₄ 纳米颗粒能自发地聚合栓塞静脉^[19]。而有限的长期临床数据使这一问题仍有待考究^[24]。纳米材料毒性与直径、形状、表面理化性质、表面修饰及剂量等有关。如从尺寸上来说,与 280 nm 的 Fe₂O₃ 相比,22 nm 的 Fe₂O₃ 颗粒导致肺损伤的同时能增加

微血管的渗透性和上皮细胞的胞溶作用,显著改变血凝时间;从结构上来说,单壁碳纳米管毒性大于多壁碳纳米管;从剂量上来说,铜纳米颗粒的死亡率与剂量的关系呈“S”型曲线变化^[25]。医学纳米材料涉及多个学科,如医学、物理学、化学、电子学、材料学等,因此纳米材料的安全问题需要涵盖多个学科的综合研究才能妥善解决。此外,纳米医学还面临着诸如安全性评估、成本效益、公众接受等问题。

4 展望

纳米尺度下的物质世界及其特性是人类较为陌生的领域,也是一片新的疆土,人类将面对对新理论和新发现重新学习和理解的任务。纳米材料技术领域对 21 世纪第 2 个 10 年进行了展望:(1)对纳米颗粒合成、分离、分馏、纯化,组建成含不同大小、形状的纳米材料库;(2)改进纳米制造产业存在的问题,如耗费、可持续性、能源效率、质量控制、过程控制等;(3)可持续地从自然界获取大量纳米原材料;(4)探索不同大小、形状、组成的纳米复合物的功能;(5)根据纳米物质的独立可调节性进行分级^[26]。纳米毒理学在未来 10 年将围绕以下方面展开深入研究:(1)工作场所和消费产品中相关纳米材料的释放,职业暴露以及呼吸、心血管和胃肠道系统的相互作用;(2)应用广泛的重要纳米材料的生物效应与安全性的分子作用机制;(3)研究并建立纳米材料安全性评价方法与评估程序^[25]。当今纳米医学在临床上的应用还未得到普及,但它向我们展示了巨大的发展潜力。将传统的细胞形态学、分子生物学及生物力学 3 者结合于纳米医学,可实现快速精准诊断、个体化预后评估、个体化用药以及个体化精准医疗^[27]。相信今后纳米医学会成为临床个体化诊断、治疗不可或缺的手段。

参考文献

- [1] 陶国枢. 精准医学开启 21 世纪个体化医疗的创新时代[J]. 中华保健医学杂志, 2016, 18(4): 265-267.
- [2] Rrardon S. Precision-medicine plan raises hopes[J]. Nature, 2015, 517(5736): 540.
- [3] 崔晓林. 中国将启动精准医疗计划 2030 年前投入 600 亿元“精准医学”会颠覆传统医疗产业吗? [J]. 中国经济周刊, 2015(39): 34-36.
- [4] Feng S, Zhang H, Yan T, et al. Folate-conjugated boron nitride nanospheres for targeted delivery of anticancer drugs[J]. Inter J Nanomedicine, 2016, 11: 4573-4582.
- [5] Foerster F, Bamberger D, Schupp J, et al. Dextran-based therapeutic nanoparticles for hepatic drug delivery[J]. Int J Nanomedicine, 2016, 11(20): 2663-2677.
- [6] Sun WQ, Xie CS, Wang HF, et al. Specific role of polysorbate 80 coating on the targeting of nanoparticles to the brain[J]. Biomaterials, 2004, 25(15): 3065-3071.
- [7] Xing Y, Li L, Ai X, et al. Polyaniline-coated upconversion nanoparticles with upconverting luminescent and photothermal conversion properties for photothermal cancer therapy[J]. Inter J Nanomedicine, 2016, 11: 4327-4338.
- [8] Ali MRK, Im I, Ali HR, et al. Treatment of natural mammary gland tumors in canines and felines using gold nanorods-assisted plasmonic photothermal therapy to induce tumor apoptosis[J]. Inter J Nanomedicine, 2016, 11: 4849-4863.
- [9] Hu X, Liu S, Zhou G, et al. Electrospinning of polymeric

- nanofibers for drug delivery applications [J]. J Control Release, 2014, 185(1): 12-21.
- [10] Lv F Y, Dong R H, Li ZJ, et al. In situ precise electro-spinning of medical glue fibers as nonsuture dural repair with high sealing capability and flexibility [J]. Inter J Nanomedicine, 2016, 11: 4213-4220.
- [11] Chou YC, Yen WL, Chao CL, et al. Enhancement of tendon-bone healing via the combination of biodegradable collagen-loaded nanofibrous membranes and a three-dimensional printed bone-anchoring bolt [J]. Inter J Nanomedicine, 2016, 11: 4173-4186.
- [12] 陈海燕, 胡琴. 量子点作为荧光探针在生物样品检测中的应用及进展 [J]. 中国医药工业杂志, 2015, 46(2): 207-211.
- [13] Radenkovic D, Kobayashi H, Remsey-Semmelweis E, et al. Quantum dot nanoparticle for optimization of breast cancer diagnostics and therapy in a clinical setting [J]. Nanomedicine, 2016, 12(6): 1581-1592.
- [14] Imamura Y, Yamada S, Tsuboi S, et al. Near-Infrared Emitting PbS Quantum Dots for in Vivo Fluorescence Imaging of the Thrombotic State in Septic Mouse Brain [J]. Molecules, 2016, 21(8): 1080.
- [15] Hanchun Y, Li S, Manag Z, et al. Construction of magnetic-carbon-quantumdots-probe-labeled apoferritin nanocages for bioimaging and targeted therapy [J]. Inter J Nanomedicine, 2016, 11: 4423-4438.
- [16] Wang ZT, Huang P, Jacobson O, et al. Biomimetic Synthesis of Copper Sulfide - Ferritin Nanocages as Cancer Theranostics [J]. ACS Nano, 2016, 10(3): 3453-3460.
- [17] Men D, Zhang TT, Hou LW, et al. Self-Assembly of Ferritin Nanoparticles into an Enzyme Nanocomposite with Tunable Size for Ultrasensitive Immunoassay [J]. ACS Nano, 2015, 9(11): 10852-10860.
- [18] Gupta AK, Gupta M. Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical engineering [J]. Biomaterials, 2005, 26(18): 3995-4021.
- [19] Lee MS, Su CM, Yeh JC, et al. Synthesis of composite magnetic nanoparticles Fe₃O₄ with alendronate for osteoporosis treatment [J]. Int J Nanomedicine, 2016, 11: 4583-4594.
- [20] Jafari M, Heidari D, Ebrahimnejad P. Synthesizing and Characterizing Functionalized Short Multiwall Carbon Nanotubes with Folate, Magnetite and Polyethylene Glycol as Multi-targeted Nanocarrier of Anti-cancer Drugs [J]. Iran J Pharm Res, 2016, 15(2): 449-456.
- [21] Presume M, Simon-Deckers A, Tomkiewicz-Raulet C, et al. Exposure to metal oxide nanoparticles administered at occupationally relevant doses induces pulmonary effects in mice [J]. Nanotoxicology, 2016, 10(10): 1535-1544.
- [22] 杨鹏飞, 杨林, 况慧娟, 等. 量子点体内生物转运和转化特征及毒性研究进展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2015, 29(6): 1007-1013.
- [23] 吴添舒, 唐萌. 量子点的神经毒性效应研究进展 [J]. 中国药理与毒理学杂志, 2014, 28(5): 794-800.
- [24] Etheridge ML, Campbell SA, Erdman AG, et al. The big picture on small medicine: the state of nanomedicine products approved for or in clinical trials [J]. Int J Nanomedicine, 2013, 9(1): 1-14.
- [25] 常雪灵, 祖艳, 赵宇亮. 纳米毒理学与安全性中的纳米尺寸与纳米结构效应 [J]. 科学通报, 2011, 56(2): 108-118.
- [26] Kagan CR, Fernandez LE, Gogotsi Y, et al. Nano Day: Celebrating the Next Decade of Nanoscience and Nanotechnology [J]. ACS Nano, 2016, 10(10): 1021.
- [27] 饶建宇, 张悦, 余微波, 等. 癌症个体精准化诊治的挑战和癌细胞纳米生物力学研究的应用前景 [J]. 中国科学, 2016, 61(14): 1551-1559.

(收稿日期: 2017-03-11 修回日期: 2017-05-19)

• 综 述 •

经皮经肝胆道镜在临床上的应用及其研究进展

叶 楠 综述, 刘长安[△] 审校

(重庆医科大学附属第二医院肝胆外科 400010)

关键词: 经皮经肝胆道镜; 诊断; 治疗

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.15.062 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2017)15-2327-04

经皮经肝胆道镜技术(PTCS)是由日本学者高田敬忠于1974年率先应用于临床,我国张宝善于1985年引进的^[1]。目前该项技术已经在临床上较多应用于胆道疾病的诊断及治疗,特别是对无法进行手术或经口内镜治疗等患者,PTCS可以提供一个新的入路。本文就PTCS的适应证及禁忌证、手术方法、在临床诊断及治疗疾病上的应用、并发症及其防治以及展望等方面进行综述。

1 PTCS的适应证及禁忌证^[2]

1.1 适应证 (1)胆肠吻合术后、经多次胆道手术的患者。(2)高龄、基础疾病较多的患者,手术风险大,不能耐受或不愿意接受手术。(3)肝内胆管结石并胆管狭窄或梗阻,引起严重的肝功能损害无法耐受手术。(4)由恶性肿瘤导致的梗阻性黄疸无法根治性切除者。(5)电子计算机断层扫描(CT)、磁共振胰胆管造影(MRCP)、经内镜逆行胰胆管造影术(ERCP)等其

[△] 通信作者, E-mail: liuchangany@yeah.net.