



纳米技术在生物医学中的应用

纳米技术是指在 $0.1 \sim 100$ 纳米的量度范围内,研究原子、分子的结构及相互作用并加以应用的技术[1]。它是现代科学(混沌物理、量子力学、介观物理、分子生物学)和现代技术(计算机、微电子和扫描隧道显微镜、核分析)结合的产物,并引发了一系列既相互联系又相对独立的科技新领域,纳米生物学(nanobiology)和纳米医学(nanomedicine)就是其中的重要分支。

1 纳米生物学

纳米生物学是从纳米尺度研究细胞内部、细胞内外之间以及整个生物体的物质、能量和信息交换,开发生物学新技术,揭示生命奥秘的新兴学科[2]。其在以下三个方面的研究引人关注。

1.1 纳米生物信息学

随着人类基因组计划的完成,后基因组计划—蛋白质和核酸分子的结构与功能的研究日趋急迫。蛋白质和核酸分子的长度均处于几个到几十个纳米的范围内,以往对其结构的研究主要通过电子显微镜和X光晶体衍射等方法来实现,存在很大的局限。扫描隧道显微镜(STM)和原子力显微镜(AFM)技术则可在自然的大气或液体条件下成像,结果直观,分辨率高,是研究生物大分子表面拓扑结构的理想方法。目前研究者[3]已先后得到左旋DNA、双螺旋DNA的碱基对、平行双螺旋DNA的STM图象,为探索未知核酸结构开拓了一条新路。与一级结构相比,高级结构与蛋白质功能的关系更为密切。应用STM技术已观察到了磷酸化激酶的结构,但这方面的研究尚处于探索阶段。

生物芯片是一种微型多参数生物传感器,它通过在一微小的基片表面固定大量的分子识别探针,或构建微分析单元和系统,实现对蛋白质、核酸及其他生物组分准确、快速、高通量地筛选或检测。生物芯片可分为细胞芯片、蛋白质芯片和基因芯片等几类。You等[4]研制出了可以捕捉和固定单个细胞的生物芯片,用于细胞分类和纯化,还可通过调节细胞间距等方法,研究细胞分泌和胞间通讯。蛋白质芯片是以生物分子作为配基,固定在固体芯片表面或表面微单元上,利用生物分子间特异识别和结合的自然属性,当待测物质含有目的分子时,就可与配基分子在芯片表面形成生物分子复合物,再通过检测这些复合物,达到对蛋白质的探测、识别或纯化的目的。基因芯片又称为寡核苷酸阵列或杂交阵列分析,它是根据DNA双螺旋原理而发展的核酸链间分子杂交的技术,在芯片表面固定成千上万的特定DNA片段作为配基,对待测基因进行筛选。具特殊用途的DNA探针阵列可以在人类基因组中快速筛选已知的DNA序列。随着DNA芯片及杂交技术的发展,DNA芯片将有可能直接应用于临床诊断、药物开发和人类遗传诊断[3]。

1.2 纳米仿生学

仿生学研究是纳米技术中最有希望获得突破性进展的领域,其中分子马达研究最令人关注。分子马达是由生物大分子构成,利用化学能进行机械做功的纳米系统,是能够作为机械部件的最小实体。生物分子马达如F1-ATP酶和肌浆球蛋白在大小上相似,可产生与当前纳米机电设备相同的能量。Soong等[5]将单独的生物分子马达和纳米级无机系统结合,研制出了一种生物分子马达。该设备共包括3个组件:操纵基座、F1-ATP酶生

物分子马达和纳米推进器,3个组件通过化学粘合剂顺序结合成一个功能单元。其中的生物分子马达将人体的生物“燃料”ATP转化为机械能量,使得纳米推进器的运转速率达到每秒 (4.8 ± 0.8) 圈,纳米推进器在 2 mmol/L ATP作用下起动力,在叠氮钠作用下制动。利用该技术有可能实现在人体细胞内发放药物等医疗设想。

晶体样细菌表层(crystalline surface layers, S-层)由蛋白质或糖蛋白亚单位聚集而成,构成细菌或古生物的外表面,是发展仿生生物膜的理想材料[6]。构成S-层的蛋白质或糖蛋白亚单位(直径 $2.5 \sim 35 \text{ nm}$)溶解后能在悬液中、液体表面、脂质体或固体支持物上自行组合成含有多个孔隙(直径 $2 \sim 8 \text{ nm}$)的规则的晶体样单层结构[7],这一特性已被应用于许多方面:S-层超滤膜具有精密的分子筛功能;S-层微粒或S-层自组产物可作为固定功能分子(如酶、单克隆抗体、蛋白A等)单层的基质,还可作为药物或疫苗的载体;S-层可作为LB-膜和原生质体的稳定结构。近年来的研究焦点是通过基因修饰和靶化学修饰,改变S-层孔渗透特性,引进控制孔隙开放与闭合的开关,或使S-层蛋白上的确定位点能共价结合至其他大分子或基质表面[8]。

1.3 纳米探针

纳米探针是探测单个活细胞生物特性的纳米传感器,探头尺寸仅为纳米数量级。Vo-Dinh等[9]研制出了一种纳米探针,它是一支直径 50 nm 、外面包银的光纤,传导一束氦-镉激光,用于探知可能会导致肿瘤的早期DNA损伤。苯并吡(BPT)是城市受污染空气中普遍存在的致癌物质,细胞摄取BPT后,BPT和细胞DNA的代谢反应形成一种可水解的BPT-DNA加合物,它可作为因暴露于BPT而产生DNA损伤的生物标记,即肿瘤早期诊断的靶标。将纳米探针的尖部粘附上可识别和结合BPT的单克隆抗体,插入单个细胞,进行抗原抗体反应,5 min后即可进行荧光检测— 325 nm 波长的激光激发抗体和BPT所形成的分子复合物产生荧光,荧光进入探针光纤后,被光探测器接收。如将探针尖部粘附上不同的检测成分,可以用于探测不同的细胞化学物质,最终实现单个细胞生活状况的原位检测。此传感器还可以用于探测基因表达、靶细胞蛋白合成以及药物的微量筛选,即确定哪种药物能够最有效地阻止细胞内致病蛋白的活动。

综上所述,纳米生物学研究主要包含两个方面的内容:一是利用纳米技术研究生物学的基本问题;二是利用生物大分子制造分子器件,模仿和制造类似生物大分子的分子机器。制造分子机器是纳米科技的最终目的,从这个意义上说,纳米生物学是纳米技术的核心领域之一。

2 纳米医学

纳米医学是指利用分子工具和人体的分子知识,对人类疾病进行早期预防、快速诊断和治疗的新兴学科[10]。纳米医学将使人们从分子水平上认识自己,创造并利用纳米装置来防病治病,提高人类生存质量。

2.1 控制释放给药系统

控制释放给药系统(controlled-release drug delivery system, CRDDS)简称控释药,是通过物理、化学等方法改变制剂结构,使药物在预定时间内,自动按某一速度恒速释放于特定作用器官或靶组织,并使药物浓度较长时间维持在有效浓度内的一类制剂。CRDDS研究的一个重要方向是将药物粉末或溶液包埋在直径为纳米级的微粒中,以纳米粒(nanoparticles, NP)作为药物载体,从而提高疗效,减少副作用。现在的研究重点是采用表面化学方法对纳米粒表面进行修饰,以提高靶向能力与改变靶向部位[11]。

CRDDS能为需要长期监测或治疗的病人带来极大的便利。例如对许多糖尿病病人来说,监测体内血糖水平、注射胰岛素是每天要做的事,繁琐、费时,而目前正在研制的超小型葡萄糖检测系统可有效解决这一难题[12]。它模仿健康人体的血糖监测体系,能够被植入皮下,随时监测血糖水平,在必要的时候释放出胰岛素,使病人体内的血糖和胰岛素含量总是处于正常状态。

2.2 纳米药物

在药效学研究中一个重要的方向就是提高药物的吸收率,而药物的吸收与其溶解率有关。当药物颗粒缩小时,药物与胃肠道液体的有效接触面积增加,溶解速率将随药物颗粒尺度的缩小而提高,从而提高药物利用率。纳米技术可将药物颗粒转变成稳定的纳米粒子,增加其溶解性,对提高难溶性药物的药效十分有效[13]。因此可通过把不溶性药物转变成稳定的纳米颗粒,使之适合口服或者注射。另一方面,利用纳米技术如采用树形聚合物(dendrimer)能够把新型基因材料输送到已经存在的DNA里[12],而不会引起任何免疫反应

(因为树形聚合物是非生物材料), 这对于遗传性疾病或肿瘤的基因治疗十分重要。树形聚合物还可作为药物的纳米载体, 携带药物分子进入人体的血液循环, 使药物在无免疫排斥的条件下, 发挥治疗效果。

纳米药物还可改变药物在体内的分布, 这就是所谓的靶向释药。网状内皮组织系统的细胞(RES, 如巨噬细胞)在AIDS的免疫病理中起重要作用。Lobenber等[14][15]发现抗艾滋病毒药叠氮胸苷(AZT)制成纳米粒后, 给小鼠尾静脉注射, 提高了巨噬细胞的吞噬作用, 器官中AZT的浓度比对照组(AZT水溶液)最高增加了18倍。在含丰富巨噬细胞的位点中药物浓度的增加将允许减少用药量, 从而降低药物的毒性作用。

2.3 抗微生物纳米材料

目前已发现多种具有杀菌或抗病毒功能的纳米材料。二氧化钛(TiO_2)是一种光催化剂, 普通 TiO_2 在有紫外光照射时才有催化作用, 但当其粒径在几十纳米时, 只要有可见光照射就有极强的催化作用[16]。研究表明在其表面会产生自由基离子破坏细菌中的蛋白质, 从而把细菌杀死, 并同时降解由细菌释放出的有毒复合物。实践中可通过向产品整体或部件中添加纳米 TiO_2 , 再用另一种物质将其稳定住, 在一定的温度下自由基离子会缓慢释放, 从而使产品具有杀菌或抗菌功能[17][18]。例如用 TiO_2 处理过的毛巾, 只要有可见光照射, 毛巾上的细菌就会被纳米 TiO_2 释放出的自由基离子杀死。 TiO_2 光催化剂适合于直接安放于医院病房、手术室及生活空间中细菌密集场所。

用树形单体或多聚体聚合物可抑制病毒对宿主细胞的吸附和感染, 此项技术被称为纳米陷阱。Choi[19]和Reuter等[20]发现纳米陷阱能够在流感病毒感染细胞之前与之结合, 使病毒丧失致病的能力。其原理是细胞表面的唾液酸是流感病毒的受体, 可与流感病毒血凝素结合, 而合成的单体或多聚体聚合物以多个唾液酸基分为侧链, 也可跟流感病毒表面的血凝素位点结合。当流感病毒结合到单体或多聚体抑制物表面, 就无法再感染人体细胞了。目前发现多聚体抑制物的作用效果比单体好, 而不同形状的树形多聚体对同一病毒的抑制效果不同, 同一树形多聚体对不同病毒的抑制效果也不同, 这可能与病毒的特定生长环境有关。上述技术适用于所有以唾液酸为受体的病毒, 利用这一原理还有望发展出针对各种致病病毒的特殊纳米陷阱, 如爱滋病病毒等, 并成为治疗病毒性疾病的新手段。

2.4 纳米治疗设备

纳米技术可实现分子制造中原子和分子水平上的精密控制, 使应用纳米级元件制造微米级机械装置成为可能, 它很可能首先在医学上得到应用。Freitas[21]设计了一种装备超小型纳米泵的人造红细胞, 当病人的心脏突然停止跳动的时候, 医生可以马上将大量人工红细胞注入人体, 提供氧气维持整个机体的正常生理活动。这种人工红细胞是1 μm 大小的用金刚石材料做成的氧气容器, 内部有1 000个大气压的氧气, 动力来自人体血清葡萄糖, 输送氧的能力是同等体积天然红细胞的236倍, 并具有运输二氧化碳的能力。人工红细胞带有一台纳米计算机和许多化学、压力传感器维持其正常运转, 可用于贫血症的局部治疗和肺功能丧失的治疗等。

纳米技术是一种操纵原子、分子或原子团和分子团使其形成所需物质的技术, 它使人类认识自然和改造自然的能力扩展到分子和原子领域。目前纳米技术尚处于重大突破的前夜, 如果能在未来的几十年中获得成功, 对卫生保健的影响可能超过医学史上的任何进展[22]。另一方面, 要真正发挥纳米技术在精确探测和精细治疗技术上的优势, 还需要电子、自控以及机械加工技术的同步发展, 才能形成一个完整的技术平台。最后值得指出的是, 当物质细分到纳米尺度时, 发生了性质上的变化, 这一点使纳米技术独具魅力, 但我们在尽力发掘它对人类有利性质的同时, 也要同时研究它对环境的不利影响。

参考文献:

- [1] Kaehler T. Nanotechnology: basic concepts and definitions[J]. Clin Chem, 1994, 40(9): 1797-9.
- [2] West JL, Halas NJ. Applications of nanotechnology to biotechnology commentary[J]. Curr Opin Biotechnol, 2000, 11(2): 215-7.
- [3] 李民乾. 分子操纵与DNA芯片[J]. 中国科学院院刊, 1999, 14(4): 254-7.
- [4] You AJ, Jackman RJ, Whitesides GM, et al. A miniaturized arrayed assay format for detecting small molecule-protein interactions in cells[J]. Chem Biol, 1997, 4(12): 969-75.
- [5] Soong RK, Bachand GD, Neves HP, et al. Powering an inorganic nanodevice with a biomolecular motor[J]. Science, 2000, 290(5496): 1555-8.

- [6] Sleytr UB, Pum D, Sara M. Advances in S-layer nanotechnology and biomimetics[J]. Adv Biophys, 1997, 34(1): 71-9.
- [7] Schuster B, Pum D, Braha O, et al. Self-assembled alpha-hemolysin pores in an S-layer-supported lipid bilayer[J]. Biochim Biophys Acta, 1998, 1370(2): 280-8.
- [8] Weygand M, Wetzler B, Pum D, et al. Bacterial S-layer protein coupling to lipids: X-ray reflectivity and grazing incidence diffraction studies[J]. Biophys J, 1999, 76(1): 458-68.
- [9] Vo-Dinh T, Alarie JP, Cullum BM, et al. Antibody-based nanoprobe for measurement of a fluorescent analyte in a single cell[J]. Nat Biotechnol, 2000, 18(7): 764-7.
- [10] Zajtchuk R. New technologies in medicine: biotechnology and nanotechnology [J]. Dis Mon, 1999, 45(11): 449-95.
- [11] Borchard G, Kreuter J. The role of serum complement on the organ distribution of intravenously administered poly(methyl methacrylate)nanoparticles: effects of pre-coating with plasma and with serum complement[J]. Pharm Res, 1996, 13(7): 1055-8.
- [12] Freitas RA. Nanodentistry[J]. J Am Dent Assoc, 2000, 131(11):1559-65.
- [13] Gref R, Minamitake Y, Peracchia MT, et al. Biodegradable long-circulating polymeric nanospheres[J]. Science, 1994, 263(5153): 1600-3.
- [14] Lobenberg R, Araujo L, von Briesen H, et al. Body distribution of azidothymidine bound to hexyl-cyanoacrylate nanoparticles after i.v. injection to rats[J]. J Controlled Release, 1998, 50: 21-4.
- [15] Lobenberg R, Mass J, Kreuter J. Improved body distribution of ¹⁴C- labelled AZT bound to nanoparticles in rats determined by radioluminography[J]. J Drug Target, 1998, 5(3): 17-9.
- [16] Cai R, Kubota Y, Shuin T, et al. Induction of cytotoxicity by photoexcited TiO₂ particles[J]. Cancer Res, 1992, 52(8): 2346-8.
- [17] Calza P, Pelizzetti E, Brussino M, et al. Ion trap tandem mass spectrometry study of dexamethasone transformation products on light activated TiO₂ surface[J]. J Am Soc Mass Spectrom, 2001, 12(12): 1286-95.
- [18] Konaka R, Kasahara E, Dunlap WC, et al. Ultraviolet irradiation of titanium dioxide in aqueous dispersion generates singlet oxygen[J]. Redox Rep, 2001, 6(5): 319-25.
- [19] Choi SK, Mammen M, Whitesides GM. Monomeric inhibitors of influenza neuraminidase enhance the hemagglutination inhibition activities of polyacrylamides presenting multiple C-sialoside groups[J]. Chem Biol, 1996, 3(2): 97-104.
- [20] Reuter JD, Myc A, Hayes MM, et al. Inhibition of viral adhesion and infection by sialic-acid-conjugated dendritic polymers[J]. Bioconjug Chem, 1999, 10(2): 271-8.
- [21] Freitas RA. Exploratory design in medical nanotechnology: a mechanical artificial red cell[J]. Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol, 1998, 26(4): 411-30.
- [22] 曹巍. 纳米技术在军事医学中的应用前景[J]. 人民军医, 1999, 42(1): 9-10.

参考文献:

- [1] Kaehler T. Nanotechnology: basic concepts and definitions[J]. Clin Chem, 1994, 40(9): 1797-9.
- [2] West JL, Halas NJ. Applications of nanotechnology to biotechnology commentary[J].

- [3] 李民乾. 分子操纵与DNA芯片[J]. 中国科学院院刊, 1999, 14(4): 254-7.
- [4] You AJ, Jackman RJ, Whitesides GM, et al. A miniaturized arrayed assay format for detecting small molecule-protein interactions in cells[J]. Chem Biol, 1997, 4(12): 969-75.
- [5] Soong RK, Bachand GD, Neves HP, et al. Powering an inorganic nanodevice with a biomolecular motor[J]. Science, 2000, 290(5496): 1555-8.
- [6] Sleytr UB, Pum D, Sara M. Advances in S-layer nanotechnology and biomimetics[J]. Adv Biophys, 1997, 34(1): 71-9.
- [7] Schuster B, Pum D, Braha O, et al. Self-assembled alpha-hemolysin pores in an S-layer-supported lipid bilayer[J]. Biochim Biophys Acta, 1998, 1370(2): 280-8.
- [8] Weygand M, Wetzer B, Pum D, et al. Bacterial S-layer protein coupling to lipids: X-ray reflectivity and grazing incidence diffraction studies[J]. Biophys J, 1999, 76(1): 458-68.
- [9] Vo-Dinh T, Alarie JP, Cullum BM, et al. Antibody-based nanoprobe for measurement of a fluorescent analyte in a single cell[J]. Nat Biotechnol, 2000, 18(7): 764-7.
- [10] Zajtchuk R. New technologies in medicine: biotechnology and nanotechnology [J]. Dis Mon, 1999, 45(11): 449-95.
- [11] Borchard G, Kreuter J. The role of serum complement on the organ distribution of intravenously administered poly(methyl methacrylate)nanoparticles: effects of pre-coating with plasma and with serum complement[J]. Pharm Res, 1996, 13(7): 1055-8.
- [12] Freitas RA. Nanodentistry[J]. J Am Dent Assoc, 2000, 131(11):1559-65.
- [13] Gref R, Minamitake Y, Peracchia MT, et al. Biodegradable long-circulating polymeric nanospheres[J]. Science, 1994, 263(5153): 1600-3.
- [14] Lobenberg R, Araujo L, von Briesen H, et al. Body distribution of azidothymidine bound to hexyl-cyanoacrylate nanoparticles after i.v. injection to rats[J]. J Controlled Release, 1998, 50: 21-4.
- [15] Lobenberg R, Mass J, Kreuter J. Improved body distribution of ¹⁴C-labelled AZT bound to nanoparticles in rats determined by radioluminography[J]. J Drug Target, 1998, 5(3): 17-9.
- [16] Cai R, Kubota Y, Shuin T, et al. Induction of cytotoxicity by photoexcited TiO₂ particles[J]. Cancer Res, 1992, 52(8): 2346-8.
- [17] Calza P, Pelizzetti E, Brussino M, et al. Ion trap tandem mass spectrometry study of dexamethasone transformation products on light activated TiO₂ surface[J]. J Am Soc Mass Spectrom, 2001, 12(12): 1286-95.
- [18] Konaka R, Kasahara E, Dunlap WC, et al. Ultraviolet irradiation of titanium dioxide in aqueous dispersion generates singlet oxygen[J]. Redox Rep, 2001, 6(5): 319-25.
- [19] Choi SK, Mammen M, Whitesides GM. Monomeric inhibitors of influenza neuraminidase enhance the hemagglutination inhibition activities of polyacrylamides presenting multiple C-sialoside groups[J]. Chem Biol, 1996, 3(2): 97-104.
- [20] Reuter JD, Myc A, Hayes MM, et al. Inhibition of viral adhesion and infection by sialic-acid-conjugated dendritic polymers[J]. Bioconjug Chem, 1999, 10(2): 271-8.
- [21] Freitas RA. Exploratory design in medical nanotechnology: a mechanical artificial red cell[J]. Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol, 1998, 26(4): 411-30.
- [22] 曹巍. 纳米技术在军事医学中的应用前景[J]. 人民军医, 1999, 42(1): 9-10.

