



突破血脑屏障 纳米颗粒开启向大脑递药征程

◎本报记者 陈曦

长期以来,当大脑因疾病需要进行药物治疗时,由于血脑屏障的存在,通过口服或静脉注射的方式把药物送达所需的脑组织是一项非常艰

巨的任务。

4月10日,记者从天津大学获悉,该校生命科学院纳米生物医学研究所所长常津教授团队另辟蹊径,将纳米颗粒药物从鼻腔滴入,为药物绕开血脑屏障进入大脑找到了一条“捷径”。目前,该研究又有了新的进展。

血脑屏障是守护大脑的“铜墙铁壁”

通常治疗脑部疾病的药物需要口服或静脉注射,而血脑屏障是这些药物进入大脑抵达病灶的必经之路。

在过去的几十年里,科学家们已经确定了导致神经退行性疾病的生物途径,并开发了针对这些途径的分子制剂。然而,其临床进展却极其缓慢,部分原因就是由于药物穿过血脑屏障时所面临的挑战。

血脑屏障到底是什么“铜墙铁壁”,让药物分子如此难以逾越?

“通俗来讲,血脑屏障就是大脑的‘大门’。”南

开大学药物化学生物学国家重点实验室研究员薛雪介绍,血脑屏障是人类重要的自我保护机制之一,它由脑毛细血管内皮细胞、神经胶质细胞和脉络丛构成,仅允许特定类型的分子从血液进入大脑神经元和其他周围细胞,可以阻止多种有害物质进入脑组织。大脑作为人体的“机密重地”,掌控着人体的多项重要功能,血脑屏障能够阻挡血液中的有害物质,保护脑组织的安全。但这也意味着,它同时阻止了大多数小分子药物、大分子肽、蛋白质以及基因药物等进入大脑,严重限制了神经中枢系统疾病的治疗。

纳米颗粒“攻陷”血脑屏障送药

如何跨越血脑屏障将药物递送到脑内作用于病灶,成为医学界面临的棘手难题。

今年年初,《科学》子刊《科学进展》发表了一篇研究论文,哈佛医学院和麻省理工学院的科学家们利用纳米颗粒突破血脑屏障,为解决药物进入大脑的难题提供了一种富有潜力的新方法。

该研究团队发现,创伤性脑损伤相关的继发性损伤,可能导致阿尔茨海默病、帕金森病,以及其他神经退行性疾病。之前开发的在创伤性脑损伤后将治疗药物递送进入大脑的方法,依赖于创伤后血脑屏障暂时被破坏的短时间窗口,在血脑屏障修复后,就缺乏有效的药物递送工具了。而科学家研发的这一纳米颗粒递送平台,不仅可以用于递送蛋白抑制剂,还可以用于递送包括抗生素、抗肿瘤药、神经肽等在内的多种药物。该研究团队表示,虽然这项成果是使用创伤性脑损伤模型来探索和开发的,但是基本上神经系统疾病都

可以从这项工作中受益。

3月10日,在《科学》子刊《科学转化医学》上,来自美国西北大学的研究人员发文称,他们开发了一种球形核壳结构的纳米颗粒,由核心纳米颗粒与靶向小分子干扰RNA(siRNA)结合而成,通过精确设计纳米颗粒表面的活性剂以及受体,药物能在静脉注射后穿过血脑屏障,促进肿瘤细胞的死亡。

“这些表面活性剂以及受体就像纳米载体‘士兵’攻陷血脑屏障这座‘城墙’的‘兵器’,通过筛选合适的‘兵器’以及携带‘兵器的数量’,纳米载体‘士兵’成功实现了最大程度的siRNA负载和血脑屏障的跨越效率,从而对受损大脑达到良好的治疗效果。”薛雪介绍。

同样是利用纳米颗粒作为载体,薛雪团队开发了一种半乳糖修饰的“三重相互作用”稳定的聚合siRNA纳米颗粒,利用禁食和补充葡萄糖控制

研究结果显示,人血清白蛋白药物递送纳米系统可显著提高治疗药物的入脑效率和脑内滞留能力。阿尔茨海默病小鼠模型显示,该纳米药物可改善神经元形态学改变,挽救记忆障碍,减缓疾病的发病进程。

血糖变化这种生物策略,触发脑血管内皮细胞上的葡萄糖转运蛋白1(Glut1)循环,Glut1特异性识别聚合siRNA纳米药物,通过转运蛋白介导的胞吞作用,使聚合siRNA纳米药物从脑血管内皮细胞腔面迁移到基底面,增强siRNA在血脑屏障中的递送。

“研究表明,聚合siRNA纳米药物具有良好的

血液稳定性,可以通过血糖控制的Glut1介导的转运有效地穿透血脑屏障。”薛雪介绍,为了迷惑血脑屏障的“守卫”,增加通过效率,研究团队还增加了伪装,把聚合siRNA纳米药物伪装成红细胞膜。

业内专家表示,目前使用纳米颗粒作为载体向大脑递送药物的研究颇具前景,科学家们也对纳米颗粒突破血脑屏障寄予了厚望。

距离临床应用还有很长的路要走

不过目前大部分纳米颗粒技术还停留在动物实验阶段,很多机制还不是特别清楚,其临床应用的安全性也被科学家质疑。比如采用金等金属作为纳米颗粒载体,短期使用可能没有问题。但是治疗阿尔茨海默病、帕金森病等疾病,可能需要患者长期用药,日积月累的金元素富集在大脑中,以何种途径从人体中代谢出来是个问题。

近年来,天津大学常津教授团队另辟蹊径,利用由人体血清白蛋白做成的纳米颗粒携带药物,尝试把药物从鼻腔滴入,绕开血脑屏障“抄近路”进入大脑,为药物治疗大脑疾病找到了一条“捷径”。

该团队抓住目前公认的诱发阿尔茨海默病的可能因素,即金属离子聚集触发的Aβ淀粉样沉积和乙酰胆碱失衡,提出需要一种既能抑制和减少金属离子聚集,又能同时调节乙酰胆碱失衡的联合治疗方法实现该病的治疗。

在现有药物中,研究团队选取了氯碘喹啉和多奈哌齐两种药物,把它们装进由人血清白蛋白做成的纳米颗粒。“我们研制的纳米颗粒具有良好的生物安全性。”该研究团队研究人员武晓丽介绍,为了跨越鼻腔黏膜这道天然屏障靶向治疗

病灶,研究人员还在纳米颗粒上添置了两种特别的“小装备”:一种是可跨越鼻黏膜的跨膜肽(TAT),它可以提高纳米颗粒跨过鼻黏膜的效率;另一种是靶向抑制剂神经节苷脂(GM1),它可以帮助已穿过鼻黏膜的药物快速聚集到脑内病变部位。

研究结果显示,该人血清白蛋白药物递送纳米系统可显著提高治疗药物的入脑效率和脑内滞留能力。阿尔茨海默病小鼠模型显示,该纳米药物可改善神经元形态学改变,挽救记忆障碍,减缓疾病的发病进程。

“未来可以把纳米颗粒作为一个载体平台,携带多种药物。同时在纳米颗粒上装载各种靶向,使得给药更加精准。”武晓丽介绍,其所在的研究团队目前将纳米技术与靶向控释、光遗传学、声遗传等技术相结合,合成了多种具有优异特性的纳米材料,并自主研发了一系列多模态探针引导的可视化纳米药物,可应用于多种疾病的可视化治疗。

虽然各项技术离真正应用于临床还有很长的路要走,但可以说,纳米颗粒已开启向大脑递药的新征程。

医线传真

我科学家首次利用冷冻电镜 揭示人组胺受体复合物结构

科技日报讯(通讯员衣晓峰 记者李丽云)记者4月12日从哈尔滨工业大学获悉,该校生命科学院何元政教授团队首次利用冷冻电镜对人组胺受体复合物(1/Gq)的结构进行了解析,锁定了配体组胺在人组胺受体1蛋白活性口袋中的位置,为今后过敏性疾病新药设计开发提供了重要依据。相关研究成果在线发表于4月7日的最新一期《自然·通讯》杂志上。经检索查新结果证实,该科研成果为国内外首次报道。

何元政介绍,临床上,抗组胺药物开发距今已长达半个多世纪,一直用于治疗过敏性疾病。不足的是,第一代抗组胺药血脑屏障通透性高,受体选择性低,容易引起嗜睡、口干等问题。第二、三代抗组胺药,如西替利嗪、氯雷替定、非索非那定等,尽管能显著降低脑通透性,但与受体亲和力低,且有心脏毒性。

目前,最成功的抗组胺药物多是带有一个碱性氨基的大分子,这与组胺的咪唑环和乙胺侧链有很大不同,而这些大分子的抗组胺药阻断组胺受体1信号的机制却仍然是待解之谜。在国家自然科学基金等项目支持下,何元政团队凭借冷冻电镜,清晰地“勾勒”出了人组胺受体1与Gq蛋白的复合物结构。这一结构显示,组胺通过与跨膜结构域3和跨膜结构域6的关键残基相互作用激活受体,挤压细胞外侧的结合口袋,打开细胞内侧的空腔,使Gq蛋白募集。相反,抗组胺药利用其庞大的基团将跨膜结构域3和跨膜结构域6推开,扩展了配体结合口袋,形成了一种“挤压激活,扩张失活”的模型。结构详细分析为设计更加有效、副反应轻微的新型抗组胺药物提供了重要线索。

据悉,过去10年间,在分析大分子结构时,冷冻电镜一直是最有力的工具。而在上述重大成果中,何元政课题组在国内外首次利用冷冻电镜,精准“描绘”了人组胺受体复合物(1/Gq)的结构,使研究者清楚地观察到小分子如何结合在蛋白质的活性口袋中,由此拓展了冷冻电镜的应用范围和研究深度。

糖尿病妊娠期疾病 综合管理取得重要进展

科技日报讯(记者吴长锋)记者4月8日从中国科学技术大学获悉,该校翁建平教授团队在1型糖尿病妊娠期疾病综合管理中取得重要进展,他们将1型糖尿病不同孕期疾病管理的关键点整合入世界卫生组织推荐的孕产管理流程中,通过孕前一孕中一围产一产后全流程覆盖,使1型糖尿病女性严重不良妊娠结局率从既往的25%降至6.0%,其中子代畸形率从8%降至0%;剖宫产、巨大胎儿等的发生率也降低到与非糖尿病孕妇相当。这是全球首次在糖尿病领域将糖尿病合并妊娠的妊娠结局提升到接近正常孕妇水平。相关研究成果日前发表于《糖尿病护理》。

1型糖尿病,又称胰岛素依赖性糖尿病,多起病于儿童和青少年时期,也可以发生于各个年龄段。该病起病较急,体内胰岛素绝对不足,容易发生酮症酸中毒,必须终身接受胰岛素治疗为核心的综合管理才能获得满意疗效,否则将危及生命。妊娠是女性一生中重要的特殊时期,但妊娠可导致1型糖尿病并发症,1型糖尿病也是重要的高危妊娠因素。未得到有效孕产期疾病管理的1型糖尿病女性子代巨大胎儿、胎儿先天畸形、胎儿宫内生长迟缓、早产、新生儿死亡等不良妊娠结局风险较正常人高4—10倍。妊娠期血糖控制不良和缺乏计划妊娠是导致其糖尿病进展、妊娠不良结局风险明显增加的最主要因素。

从2015年开始,翁建平团队设计并联合多家单位开展了通过实施孕产全程管理方案以改善中国1型糖尿病女性妊娠结局的“康乃馨”研究项目。该项目之前瞻性队列研究为主,结合卫生服务学方法,建立并实施1型糖尿病孕产期优生咨询和筛查路径,孕产全程血糖等重要指标优化达标治疗方法和分娩后新生儿综合处理路径等。在第一个管理周期完成后,研究人员采用多重对照方法,证实“康乃馨”研究所构建的1型糖尿病妊娠期疾病管理流程可以显著降低不良妊娠结局。

日间射频治疗快速解“心病”

科技日报讯(通讯员李华虹 曹玥 记者李丽云)4月7日,在哈尔滨医科大学附属第二医院(以下简称哈医大二院)心血管病医院院长、心内科主任于波教授指导下,该院心内科副主任李述峰教授带领电生理团队成功为两位室上速患者完成了日间射频治疗。

“心律失常折磨我多年,之前发作频率不高,怕耽误工作我就一直没治疗,这几周发作次数越来越多,严重影响生活,来哈医大二院治疗,没想到两天就出院了,什么也没耽误,太方便了。”今年34岁确诊为室上速的王女士,在哈医大二院接受日间射频后第二天就顺利出院,使她欣喜不已。

李述峰介绍,室上速全称阵发性室上性心动过速,是最为常见的快速性心律失常之一。正常人心率是每分钟60—100次,超过每分钟100次称为心动过速,室上速发作时心率可达每分钟150—200次,甚至更快。虽然心跳节律规整,但因心跳速度过快,可产生各种临床症状并影响心脏正常功能。研究表明,我国室上速患者已有300万左右,发病率在千分之一到千分之三,各年龄段均有较高的患病率。

李述峰强调,阵发性室上速的病因多为先天性,通常在心房和心室之间存在异常的传导通路,射频消融术是目前治疗此病非常成熟的一种微创手术,可以实现根治。该手术成功率大于95%,具有创伤小、恢复快、安全性高及手术时间短等优势。

据了解,哈医大二院是目前黑龙江省唯一开展日间射频治疗的医院,同时也是国内为数不多能开展这一方式手术的医院之一,标志着黑龙江省心律失常疾病的诊断速度及治疗能力又上了一个新台阶。

国产全数字PET:“火眼金睛”揪出癌症

◎本报记者 刘志伟 通讯员 杨亚

4月8日,记者从华中科技大学获悉,由该校生命科学院教授谢庆国带领团队发明的全球首款临床全数字PET,自去年6月在湖北省鄂州市中心医院投入试运行以来,已凭借其“火眼金睛”为数百名患者提前“揪”出癌症病灶,走完从研发成果到临床应用的艰难创新过程,实现了国产创新医疗仪器全数字PET从0到1的跨越式发展。

自主创新的代表性成果

PET是正电子发射断层成像的简称,是一种生化灵敏度极高的核医学分子影像技术。在恶性肿瘤、心血管疾病、神经系统疾病等重大疾病的基础研究、早期诊断、疗效评估等方面具有极大的应用价值。

但传统PET不能精确数字化原始信号,需要用模拟电路将原始脉冲信号拉宽放慢,因此系统复杂、数据粗糙。全数字PET以“全数字”和“精确采样”为本质特点,在取消模拟电路处理的同时,实现信号源头的精确数字化,事半功倍。

全数字PET与传统PET的关系,好比数码相机之于胶片相机,在技术上是质的飞跃,有望带来PET应用场景的全面革新。中国科学院院士倪嘉缙认为,全数字PET从关键材料、核心元器件到系统整机全部为中国自主研发,是自主创新的代表性成果。

可对信号源头进行精确数字化

具体来说,全数字PET信号精确稳定,能够获得更好的分辨率。这在临床上,就意味着可以发现更小的肿瘤、更小的病灶,从而实现早诊断早治疗。其二,由于数字信号处理的高度发达与灵活,使得机器学习、人工智能等计算机学科的成果可以很方便地在全数字PET中应用和进化,所以全数字PET在临床中可以越用越准。其三,全数字PET实现了高度模块化的设计,不仅意味着PET本身可依实际需求实现各种结构,同时还可以更有效地与其他医学设备结合使用,包括与一些治疗设备配套,达到“边诊断、边治疗”的效果。

“因为实现了数字化、模块化,所以全数字PET特别好维护,如果有哪个地方出了问题,只需要拆下一个模块换上即可,不会像传统PET维护

全数字PET与传统PET的关系,好比数码相机之于胶片相机,在技术上是质的飞跃,有望带来PET应用场景的全面革新。全数字PET从关键材料、核心元器件到系统整机全部为中国自主研发,是自主创新的代表性成果。

那样牵一发而动全身,需要花很长时间和很大力气。”鄂州市中心医院核医学科主任焦次来说。

此外,全数字PET可在降低辐射剂量的同时,又快又准地查出结果。如果受检者不小心在检查床上移动造成了图像的伪影,或突然发生检查中断的意外情况,全数字PET也不需要重新扫描,只

需通过图像处理软件就可以及时校正。

将尽快实现大规模高质量应用

PET的全数字化,并不是简单的技术换代,而是PET的“再发明”。不同于以往的专用电路,全数字PET内部采用的全是通用电子器件。从产业发展的角度看,具有重大意义。这意味着全数字PET能够随着消费电子的高速发展更新换代,大大加快其技术发展和性能提升的速度,既不容易被任何人垄断,更不容易被人“卡脖子”。

因研发门槛极高,此前只有极少数西方国家掌握了数字PET的研发技术,谢庆国团队通过自主研发的MVT方法,解决了PET信号源头的数字化国际难题,实现了全球数字PET研发领域的原创与领先。在进入临床“实战”后,该仪器用一个个切切实实的临床案例,充分证明了这一全新技术路线的可行性,以及这一颠覆性创新科技的巨大潜力。

“目前,我们在鄂州已经完成了全数字PET从0到1的研发与应用突破,接下来,将尽快实现大规模、高质量的应用,尽快驶入从1到N的发展‘快车道’。”谢庆国对此充满期待。