



想将核酸药物精准送达患处？铁蛋白“快递员”安排！

◎ 实习记者 骆香茹

如何让药物精准定位、“指哪打哪”，这不但是病患关心的问题，更是科研人员研究的重要方向之一。

在这个问题上，科研人员有了新答案。中国科学院生物物理研究所阎锡胤院士团队基于对铁蛋白结构的分析，选择性地对铁蛋白内表面的

负电氨基酸进行正电突变，构建了内腔正电的载核酸铁蛋白载体。这一新型铁蛋白载体实现了对Toll样受体核酸配体的有效装载，能够安全高效、更加精准地在体内递送药物，有效增强了抗肿瘤免疫治疗的疗效。相关研究成果近日发表在《今日纳米》上。

关于核酸载体有何研究进展？新型铁蛋白载体的研究成果可否进一步得到推广？未来，核酸药物及其载体还有哪些研究方向？

核酸药物发展呼唤安全高效的递送系统

概括地说，核酸包括脱氧核糖核酸(DNA)和核糖核酸(RNA)，是生命的最基本物质之一。核酸药物则是有效成分为核酸分子的药物，其中的核酸分子包括天然核酸和经过化学修饰的核酸。“传统小分子药物或抗体药物的治疗靶点通常是蛋白质，往往结合在靶蛋白的某个‘口袋’，因此其开发依赖于蛋白质的立体空间结构。相较之下，核酸药物直接作用于致病靶基因或者靶mRNA，从上游根源上调控致病基因的表达，具有治疗靶点明确、持久高效等优点，在肿瘤、病毒感染性疾病、代谢疾病、遗传病、罕见病等疾病的精准治疗中表现出显著的优越性。”中国科学院生物物理研究所研究员范克龙解释道。范克龙说：“然而，目前核酸药物的转化应用却严重受限于其体内递送问题，主要表现在4个方面，包括核酸在体内不稳定，容易被酶降解；外源性核酸分子的免疫原性容易在体内引发免疫清除；核酸药物的组织渗透性差和细胞利用率低，亲水性和负电性使其难以透过细胞膜被细胞摄取；核酸药物进入细胞后难以有效到达作用位点等。”

如果把核酸药物比作快递，作用位点比作收货人，那么核酸药物的体内递送问题会更便于理

解。首先，受限于结构、特性等因素，“核酸快递”本身的包装不到位，属于“易碎品”，同时它又是“外地件”，存在中途“破损”“丢件”的可能性；其次，“核酸快递”的“取件信息”——外部标识、内部特征和收货人不对上，存在“拒收”的可能性；最后，因为“核酸快递”缺一个“认路”的“好导航”，所以未必能顺利敲开“收货人”的门。

因此，核酸药物的发展需要安全高效的递送系统。充当核酸药物“快递员”的核酸载体也应应运而生。

核酸药物及其载体的研究至今已有一百多年的历史。2000年前后，世界上掀起了核酸药物研究的热潮。1998年，核酸药物研究的重要基础——RNA干扰(RNAi)的机制被揭示；2001年和2002年，RNA干扰连续两年被《科学》杂志评为十大科学进展之一；2006年，RNA干扰机制的发现者被授予诺贝尔生理学或医学奖。可惜的是，核酸药物研究的热潮并没有持续太久。多年来，核酸药物及其载体研究的技术瓶颈迟迟没有关键性突破，装载、靶向递送和药物释放的难题仍然悬而未决，相关研究一度陷入低谷。

近年来，现实问题与实际需求为核酸载体的研究提供了新思路，推动了相关研究的进一步开展。

铁蛋白载体具有金牌“快递员”的潜质

现在已经出现了一些能够有效装载药物的核酸载体，但它们在充当“快递员”的时候还是存在着各种先天性的不足。

迄今为止，在研的核酸载体可分为病毒和非病毒载体，这两种载体都是“尺有所短，寸有所

长”，各有利弊。

在核酸递送中，病毒载体虽然具有高细胞转染效率，但也可能存在引发免疫原性、具有潜在致癌风险、引发严重的遗传毒性等安全性问题。

目前，核酸药物的主要递送载体包括脂质纳

和以往的纳米载体比起来，新型铁蛋白载体显然独具特色，具备当好核酸药物“快递员”的潜质——包括具有独特的笼状空间结构，能够简单高效地实现药物装载，具有天然的肿瘤靶向性、可功能修饰性和优异的体内安全性。

米颗粒(LNP)和糖-核酸缀合物等。范克龙介绍，现有的纳米载体可能存在导致细胞毒性、与血液成分和非靶组织产生非特异性相互作用、堵塞毛细血管、造成代谢问题及载体免疫原性等风险因素。

和以往的纳米载体比起来，新型铁蛋白载体显然独具特色，具备当好核酸药物“快递员”的潜质。

首先，铁蛋白具有独特的笼状空间结构。中空的内腔可用来封装药物，且具有较高的药物装载率，而内腔装载的方式也能有效确保药物在体内递送过程中的稳定性和安全性。

其次，铁蛋白能够简单高效地实现药物装载。铁蛋白纳米笼具备可逆的自组装能力，通过解组装—再组装过程就能实现小分子药物在内腔的装载。

再次，铁蛋白具有天然的肿瘤靶向性。这赋予了铁蛋白作为肿瘤靶向药物载体的优良性能，及其在肿瘤靶向治疗中的独特优势。研究表明，铁蛋白载体能在肿瘤组织中高度富集。相较于游离药物，铁蛋白装载的药物在肿瘤细胞内的浓度可提高将近10倍。换句话说，铁蛋白自带“导航系统”，能够装载核酸药物去到该去的地方。

最后，铁蛋白具有可功能修饰性。研究人员可以通过基因和化学手段在其外表面修饰相应的功能组件，进一步赋予铁蛋白针对不同疾病的多样靶向性以及更为丰富的诊疗功能。通俗地说，“铁蛋白是个筐”，只要略加修改，多种核酸药物都可往里装，因此它具有治疗多种疾病的可能性。

下一步将改造铁蛋白增强其“运力”

目前，该团队这一新型铁蛋白载体的研究成果已进入临床前试验的阶段，将在1—2年内进入临床阶段。

当然，从在实验室里证明铁蛋白可以当好核酸药物“快递员”，增强肿瘤治疗疗效，到铁蛋白通过临床试验成功地证明自己能够胜任核酸药物“快递员”这份工作，这中间还有一段漫长的路要走。但可以预见的是，铁蛋白所能做的，远不止于此。

“铁蛋白具备天然的脑靶向性和穿越血脑屏障的能力，这赋予了铁蛋白在恶性脑瘤和中枢神经系统相关疾病治疗中得天独厚的优势。因此，利用铁

蛋白装载及递送脑部疾病相关核酸药物将是一个极具前景的研究方向。”范克龙说，“铁蛋白目前仅可满足对小核酸药物的装载，对于mRNA之类的大分子量核酸药物仍存在装载瓶颈。因此，铁蛋白内腔空间的扩大改造，具有大内腔的铁蛋白家族其他成员的核酸装载潜能评估以及高效安全的外部装载，都是未来需要思考和探索的方向。”

范克龙补充道：“除了肿瘤靶向性之外，铁蛋白作为生物内源性蛋白可能还存在其他生物特性有待发掘。下一个新特性的发现或许就能谱写出铁蛋白药物载体的新篇章。”

至此，铁蛋白内表面成功“转性”，当上了核酸药物的“快递员”，其各项优势也有了用武之地。

关闭隔离门、启动正负压装置，普通病房就能达到“三区两通道”的要求，快速切换到传染病病房，相关病区马上进入隔离状态……

近日，位于浙江大学医学院附属邵逸夫医院(以下简称浙大邵逸夫医院)庆春院区五期大楼的“平疫结合”病房投入使用。

科技日报记者了解到，这座大楼共有500余张床位，每个病房楼层均配备隔离门和正负压装置，如同隐藏开关，可在必要时迅速调整功能布局。而平常状态下，这些病房各司其职，供日常医疗使用。

2020年7月，国家卫健委发布的《综合医院“平疫结合”可转换病区建筑设计导则(试行)》指出，新建“平疫结合”区应当从总体规划、建筑设计、机电系统配置上做到“平疫结合”，满足结构、消防、环保、节能等方面的规范、标准要求。在符合平时医疗服务要求的前提下，满足疫情时快速转换、开展疫情救治的需要。

记者实地走访后了解到，浙大邵逸夫医院“平疫结合”病房区域以护士站为坐标，将空间划分为3个独立的区域，设置3组不同功能的电梯，配备两套新风系统，每间病房也都设有排风设备和过滤装置。

浙大邵逸夫医院院长蔡秀琴介绍，如果出现疑似或确诊个例，可通过单独的污染电梯运送患者至过渡病室隔离，关闭过渡病室与病房其他区域间的隔离门，形成微负压状态，不影响其他病房正常使用；如果出现大规模疫情，则关闭病房区域与工作人员区域之间的隔离门，将整个病区切换为隔离病区，形成有压力梯度差的第一、第二、第三缓冲区，避免污染空气往清洁区流动，保障医护人员安全。

据了解，当缓冲区内实现负压状态，“污染区”病房内同步启动独立排风装置后也实现微负压状态。负压状态区域内的污染空气将经由过滤装置过滤后排出大气当中。

医线传真

孕期感染可引起跨代遗传高血压

科技日报讯(记者雍黎 通讯员王琼 余骏逸)高血压具有家族聚集现象，母亲在孕期受到不良刺激(如感染等)可导致孩子出现高血压，但这种高血压是否会跨代遗传呢？陆军军医大学陆军特色医学中心(大坪医院)心内科曾春雨教授团队，历时6年研究，发现母亲孕期感染可导致子代出现高血压和尿酸代谢异常，并且会通过母系出现跨代遗传，即前三代表现为自发性高血压，第四、五代表现为盐敏感性高血压，并阐明其跨代遗传的潜在分子机制。该研究成果近日在线发表在国际心血管病研究期刊《循环》上。

曾春雨团队通过给孕期大鼠腹腔注射脂多糖(革兰氏阴性细菌内毒素)构建孕期感染模型，所得到的子一代大鼠出现高血压和尿酸代谢紊乱。子一代的高血压雌性大鼠与正常血压雄性大鼠繁殖，其后代也会出现自发性高血压，直至子三代。进一步观察发现，第三代高血压雌性大鼠与正常血压雄性大鼠繁殖得到的第四代大鼠并不出现自发性高血压，但在高盐饮食诱导下会出现高血压(盐敏感性高血压)，这一现象在第六代才逐渐消失。

值得注意的是，孕期感染导致的高血压虽然可以遗传，但并不导致基因突变。孕期感染会造成宫内氧化应激和炎症状态，在子宫内未出生的子一代雌性大鼠的卵细胞中，组蛋白去甲基化酶KDM3B表达会异常升高，其后代肾脏中组蛋白H3K9me2甲基化修饰水平降低，使得RAC1基因表达升高，导致盐皮质激素受体信号异常激活，最终出现尿酸排泄紊乱和高血压。后续各代肾脏中H3K9me2甲基化水平持续降低，RAC1-MR通路激活，跨代遗传主要机制形成。可以这样理解：H3K9me2甲基化水平的改变就像一把“刻刀”在基因表达过程中造成了深深的“刻痕”，历经几代“刻痕”始终存在，组蛋白去甲基化酶KDM3B就是“刻刀”，而宫内氧化应激就是握着刻刀的“手”，是造成表观遗传改变的原动力。

针对这一“表观遗传”机制，曾春雨团队进一步从根源上寻找治疗措施，使用抗氧化剂tempol对孕期感染的大鼠实施干预，有效地预防了后续各代的高血压和尿酸代谢异常。曾春雨表示，这项研究对高血压这一心血管疾病首要危险因素提供了新的理论基础和防治措施，同时随着国内“三孩政策”的开放，人们更应当重视避免孕期不良刺激对孩子产生的潜在健康影响。

运行模式快速切换

“平疫结合”病房有效节约资源

◎ 洪恒飞 李文芳 本报记者 江耘

关闭隔离门、启动正负压装置，普通病房就能达到“三区两通道”的要求，快速切换到传染病病房，相关病区马上进入隔离状态……

近日，位于浙江大学医学院附属邵逸夫医院(以下简称浙大邵逸夫医院)庆春院区五期大楼的“平疫结合”病房投入使用。

科技日报记者了解到，这座大楼共有500余张床位，每个病房楼层均配备隔离门和正负压装置，如同隐藏开关，可在必要时迅速调整功能布局。而平常状态下，这些病房各司其职，供日常医疗使用。

2020年7月，国家卫健委发布的《综合医院“平疫结合”可转换病区建筑设计导则(试行)》指出，新建“平疫结合”区应当从总体规划、建筑设计、机电系统配置上做到“平疫结合”，满足结构、消防、环保、节能等方面的规范、标准要求。在符合平时医疗服务要求的前提下，满足疫情时快速转换、开展疫情救治的需要。

记者实地走访后了解到，浙大邵逸夫医院“平疫结合”病房区域以护士站为坐标，将空间划分为3个独立的区域，设置3组不同功能的电梯，配备两套新风系统，每间病房也都设有排风设备和过滤装置。

浙大邵逸夫医院院长蔡秀琴介绍，如果出现疑似或确诊个例，可通过单独的污染电梯运送患者至过渡病室隔离，关闭过渡病室与病房其他区域间的隔离门，形成微负压状态，不影响其他病房正常使用；如果出现大规模疫情，则关闭病房区域与工作人员区域之间的隔离门，将整个病区切换为隔离病区，形成有压力梯度差的第一、第二、第三缓冲区，避免污染空气往清洁区流动，保障医护人员安全。

据了解，当缓冲区内实现负压状态，“污染区”病房内同步启动独立排风装置后也实现微负压状态。负压状态区域内的污染空气将经由过滤装置过滤后排出大气当中。

北京市卫健委

开展2022年脑健康体检工作

科技日报讯(记者朱丽)随着人口老龄化进程的加快，以阿尔茨海默病为主的痴呆疾病及老年年龄性认知障碍疾病，严重威胁老年人的健康、生活质量。为更好地推动北京市老年痴呆防治工作，近日，2022年北京市脑健康体检(痴呆风险评估)及老年痴呆防治行动启动会暨培训会以“线上会议”形式召开。

近年来，我国相继出台了一系列政策措施，重点关注老年人认知障碍及痴呆早期防控问题。2019年5月，《健康中国行动(2019—2030年)》将“65岁及以上人群老年痴呆患病率增速下降”明确规定为“老年健康促进”行动的结果性指标；2020年8月，国家卫生健康委办公厅发布《探索老年痴呆防治特色服务工作方案》，提出了痴呆风险评估率达到80%的目标。

科技日报记者在会上了解到，北京市已于2019年至2021年连续3年开展了老年人脑健康体检(痴呆风险评估)项目，累计为北京市近50万名老年常住居民提供脑健康体检及痴呆风险评估服务。据悉，2022年北京市卫健委继续在全市开展老年人脑健康体检(痴呆风险评估)及老年痴呆防治工作，服务人群为辖区65岁及以上，近两年未参与过脑健康体检(痴呆风险评估)的老年居民，专业机构将提供脑健康体检(痴呆风险评估)及个体化认知训练干预指导。对有糖尿病、高血压、脑卒中病史或近一年主诉记忆力下降情况的居民，可将年龄下限调整至50岁及以上。对既往两年内参与脑健康体检(痴呆风险评估)已查出认知障碍风险的老年居民开展脑健康追踪、随访。

中国工程院院士、中央文史研究馆馆员、中医内科学、神经内科学专家王永炎在大会上表示，当今已进入高概念、信息化、智能化融合的时代，数字化脑健康筛查工具、数字化认知康复疗法必将成为老年人脑健康的“守门人”。

单细胞多组学技术揭示肾癌细胞生长调控程序

◎ 洪恒飞 本报记者 江耘

肾细胞癌(以下简称肾癌)是起源于肾小管上皮的恶性肿瘤。据国际癌症研究中心数据库GLOBOCAN统计，2020年全球肾癌的发病率居恶性肿瘤第14位，死亡率居第15位。其中，我国新发肾癌约7.3万例，且仍呈上升趋势。

肾透明细胞癌则是肾癌中最常见的病理亚型。由于其复杂的肿瘤微环境，当前多种临床治疗策略的临床表现仍有待提升。深入刻画肾透明细胞癌微环境中的细胞组成和基因组调控特征，对于理解肿瘤致病机理和开发新的治疗策略具有重要意义。

不久前，浙江大学医学院附属第二医院泌尿外科主任医师文甲明、副主任医师王博涵课题组联合西湖实验室谢琦研究员团队，利用单细胞多组学技术揭示了肾透明细胞癌中的关键调控程序，发现了潜在的治疗靶点。相关研究论文日前发表在《细胞发现》上。

从数万个单细胞中识别特殊蛋白质

由肿瘤细胞、免疫细胞、间质细胞、细胞外基质及各种因子构成的肿瘤微环境，是非常复杂的生态环境。肾透明细胞癌的肿瘤微环境具有高异质性：同一恶性肿瘤在不同患者个体间或者同一患者体内不同部位肿瘤细胞间以及不同临床阶段中，都存

在较大差异，这使得一部分患者对靶向治疗和免疫治疗初始就不敏感或者最终产生耐药性。

此次研究中，联合团队对4例肾透明细胞癌患者的手术标本进行研究，对患者的肿瘤组织进行了单细胞核转录组测序(scRNA-seq)和单细胞染色质可及性实验技术(scATAC-seq)分析，分别获得了38097个和21272个单细胞。

“总的来说，实验获取的单细胞中，免疫细胞是肾透明细胞癌微环境中主要的细胞群体，占比大于70%，肿瘤细胞只占不到10%，还有一些正常组织细胞。”文甲明介绍。

通过设计严格的筛选策略，并结合公开的人类癌症基因组图谱计划数据库(TCGA-KIRC)，科研人员识别了4个肿瘤细胞特异富集且显著和病人更差预后生存相关的转录因子，具体为蛋白HOXC5、VENTX、ISL1和OTP。

基于scATAC-seq捕获到的染色质开放信息，科研人员进一步识别出了这些转录因子的下游靶基因并构建了其表观调控网络。他们分析发现，这些转录因子的靶基因显著富集于低氧环境和细胞增殖信号通路，且包含多个在肿瘤细胞群体中显著高表达的基因FXVD2和CRYAB。

此外，结合先前的scRNA-seq数据，科研人员发现这些靶基因特异性地富集于肿瘤细胞群体。

发现肾透明细胞癌潜在治疗靶点

为进一步调查这些转录因子对肿瘤细胞



本次研究描绘了肾透明细胞癌的单细胞转录组和表观基因组图谱，识别了肿瘤细胞特异的基因转录和表观调控程序，可为设计更有效的治疗策略提供新的线索。

文甲明

浙江大学医学院附属第二医院泌尿外科主任医师

的影响，科研人员在肾癌细胞系和异种移植小鼠肿瘤模型中分别下调这几个转录因子的表达水平后发现，这样做能够显著抑制肿瘤细胞的生长。

同时，结合国际公开的小分子化合物扰动数据库LINCS10，科研人员筛选出了2个已被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于疾病治疗的药物进行对照试验。