

抗肿瘤纳米载药系统：

开往“春天”的“马车”

文·苏晴晗 李亚平

十八届三中全会上,拉动中国经济发展的“三驾马车”是很多投资者所关注的焦点,而在医药界,特别是在肿瘤治疗方面,我们也有一驾这样的“马车”,因其独特的理化性质和优势,让科技工作者期待着

癌症治疗 去往何处

目前癌症的治疗尚没有重大突破,一般采取手术、放疗、化疗等。对一些早期的恶性肿瘤,手术切除是首选。但目前除了乳腺癌有较高的成功率,大多数癌症术后都面临着易复发、癌细胞扩散和转移的问题,而且癌症一旦全身扩散到各脏器以后,医生的外科手术对其可以说是“力不从心”,特别是扩散到了淋巴以后,医生也束手无策。

放疗和化疗也是治疗癌症的重要手段。放疗指的是用各种不同能量的射线照射肿瘤,以抑制和杀灭癌细胞,它通过破坏细胞中的DNA,进而杀死那些生长分裂活跃细胞。虽然杀伤肿瘤的效果很显著,但是人体长期承受高强度的辐射

纳米载体 拨开迷雾

自上世纪70年代,Birrenbach等人首次提出了纳米粒和纳米囊的概念,Couveur等人第一次将纳米粒用于抗癌药物输送的研究,纳米药物因其独特的结构特点成为了抗肿瘤药物研究中的热点。

纳米载药系统是一种将药物包载于载体内,属于纳米级微观范畴的输送系统。一般将其粒子的尺寸界定在1—1000纳米范围。纳米载体就像是装载了货物的“纳米马车”,将药物“藏起来”,这驾马车可以在血液的输送带上奔跑,在体内送达的地点也就完全由马来决定了。马车的材质可以有多种,但是它们的大小都属于纳米级的范围,如纳米脂质体、聚合物纳米粒(纳米囊或纳米球)、聚合物胶束等。

首先,纳米载药系统治疗肿瘤的最大优势,便是实体瘤的高渗透、长滞留效应。自1979年Maeda发现了EPR效应到如今,EPR效应可谓是抗肿瘤纳米药物载体设计的“金标准”。Torchilin曾指出,癌症的靶向治疗最大的突破是EPR效应的发现。当肿瘤直径增长至1.0—2.0mm时,为了获得足够的营养物质和氧气,肿瘤血管会发生无序生长,在实体瘤组织中

优势明显 效果显著

显然,利用“纳米马车”输送药物,对于提高生物利用度、降低毒副作用、改变在体内的分布、增强临床疗效,有着明显的优势。例如我们平时比较熟悉的抗肿瘤药物紫杉醇,它在水中的溶解度较低,也影响了其在临床上的使用剂量。2005年由美国FDA批准上市的白蛋白结合紫杉醇纳米粒注射液Abraxane,主要用于治疗转移性乳腺癌。Abraxane由白蛋白结合紫杉醇纳米粒组成,不含有毒溶剂,不仅增强了紫杉醇的可溶性,更降低了其制剂的毒性。因此临床可以采取高出原有剂量50%的剂量将紫杉醇静脉滴注到体内,且Abraxane疗效几乎是Cremonophor-EL溶媒紫杉醇制剂的2倍。

美国Sequon公司开发的Doxil(多喜)是最早上市的阿霉素脂质体,主要用于治疗复发性卵巢癌。脂质体是一种具有类似生物膜结构的磷脂双分子层小囊泡。研究者将抗癌药物阿霉素包裹在脂质体内,表面以亲水性的PEG长链所修饰。由于其表面覆盖着一层PEG凝胶,避免了被体内免疫系统识别和吞噬,多喜在体内可以循环数日,是阿霉素游离药物的几十倍。因此临床的给药间隔可以大大延长,从而显著提高了患者的顺应性。

此外,2003年上市的由阿尔扎/先灵葆雅公司开

纳米药物 统筹兼顾

由于纳米载药系统可以兼顾对肿瘤的杀伤力和降低药物的副作用这两个方面,我们对这驾“纳米马车”有着更多的期待。

设想,当给这辆“纳米马车”配备一名马夫以后,又会如何?是否它就会去往我们所希望的终点——肿瘤部位?在这一方面,科研工作者已开展了大量的研究。如用磁性材料制成磁性纳米粒,便可以用磁定位系统将磁性纳米粒聚集在肿瘤部位,再用特殊设备诱导其发热而杀死癌细胞;另外,将纳米粒表面修饰

可以开往高效、低毒治疗肿瘤的“春天”。

近期,十多位专家齐聚西苑沙龙,展开了一场题为“肿瘤纳米药物的机遇与挑战”的深刻研讨,抗肿瘤纳米载药系统就是笔者所说的“马车”。

照射,皮肤脱皮、溃烂,脱发、放射性肺炎、脊髓损伤等副反应会让患者疼痛难忍,饱受折磨,而且放疗无法把所有的癌细胞杀死,日后还会死灰复燃,卷土重来。

自1942年耶鲁大学的研究者首次发现氮芥对于淋巴瘤的治疗作用,肿瘤的化疗已有半个多世纪的历史。随着各种化疗药物、化疗方案不断出现,化疗已经成为在肿瘤治疗中进步最快的方法。所谓化疗指的是利用化学药物杀死肿瘤细胞,抑制其生长繁殖和促进其分化的一种治疗方式,药物经胃肠道吸收或静脉进入人体,到达各组织器官,产生作用。但目前已有的化疗药物,普遍存在着毒副作用大的缺陷。

形成大量内皮间隙较大、结构不完整的血管;此外,肿瘤组织中淋巴管缺乏致使淋巴液回流受阻,两方面的作用相结合使得血液循环中的大分子物质容易渗透进入肿瘤组织并长期滞留。正常组织的血管内皮细胞连接紧密,血管壁结构完整,大分子物质不易通过血管壁,则不存在这种情况。

好比肿瘤附近的输送带上存在着很多敞开的“门”,而这些“门”的尺寸刚好能让马车进入,从而使货物在此停留,而不会被代谢系统的“关卡”发现并清除,在体内滞留的时间便可大大延长。因此,将药物制成纳米颗粒(粒径在50—200nm),利用EPR效应,药物可以被保留在肿瘤附近,达到缓慢释放的目的,从而促进药物在肿瘤组织的选择性分布,延长药物作用时间,提高药效并减少全身毒副作用。

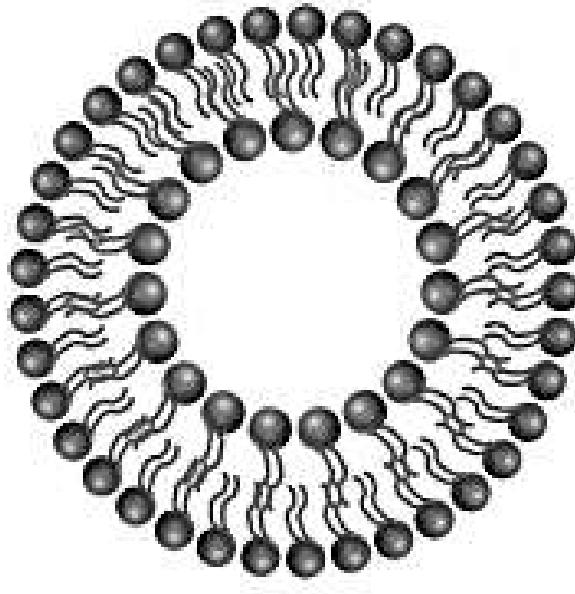
另外,纳米大小的粒子容易被血液中属于单核-巨噬细胞系统(MPS)的“侦察兵”识别,这种系统会迅速识别体内可疑的病菌、废物,将其送到肝脏、脾脏、肺、骨髓等器官。利用这一特性,将药物制成纳米粒,在肝癌、肝转移、骨髓瘤等癌症的治疗方面有很好的应用。

发的PEG修饰的阿霉素脂质体-Caelyx(楷莱),与传统脂质体相比,能够显著降低阿霉素心脏毒性,同时可明显减少骨髓抑制,脱发,恶心呕吐等不良反应的发生率;它具有优越的药剂动力学特点,其在体内的血药浓度和AUC值显著高于阿霉素游离药,血浆半衰期延长,清除率降低;用于卡波氏肉瘤的治疗时,给药48小时后瘤内阿霉素总浓度比正常皮肤平均高19倍。由此可见,纳米药物的诸多显著优势为抗肿瘤新药的研发带来了革命性改变。

随着各国政府、大型制药公司的不断投入和新技术、新材料的突破,纳米药物上市已经越来越多。据统计,美国已实现商业化的纳米药物共有20余个,另有150余个纳米药物和递送系统处于临床前、临床和商业化发展阶段。在我国,政府对纳米药物的开发和研究也给予高度重视,自2006年开始设立的纳米研究国家重点科学研究计划中每年都布局有纳米生物医学领域项目。许多医药企业、高校、科研院所针对纳米药物的研发开展了大量工作,已经取得一些成果。国家食品药品监督管理局已批准注射用紫杉醇脂质体、注射用阿霉素脂质体、纳米碳混悬注射液等药物上市。

与体内肿瘤细胞表面的特征分子所对应的抗体,它便可以像带有制导系统的导弹一样,特异性的蓄积在肿瘤部位发挥疗效,而不会杀伤人体正常的细胞。

尽管研发成功的抗肿瘤纳米药物案例不多,但这并非纳米本身的原因,而是因为世界上对药品的研发、上市有着严格的审定程序。我们可以相信,在不久的将来,越来越多安全、稳定、有效的“纳米马车”会被开发出来,开往肿瘤高效、低毒治疗的“春天”,满足广大病患的需要,为老百姓谋福祉。



■专家观点

赵宇亮(研究员,中科院高能物理所/国家纳米科学中心)

未来15到20年,应该是纳米技术在肿瘤诊断治疗里面取得非常突破性进展,而且有可能产生变革性的变化,已经初见端倪,尤其在很多研究领域,包括临床药物,非常关键。

郭明洲(教授,解放军301医院)

肿瘤1/3是吓死的,精神因素,免疫力下降。再有1/3就是治死的,肿瘤药物毒副作用太大。剩下1/3才是肿瘤疾病致死的。纳米技术对未来肿瘤治疗一定会带来革命性的改变。

李亚平(研究员,中科院上海药物所)

纳米药物能解决目前化疗药物不能解决的问题,为什么目前还没有取得重大突破,主要是国家加大投入还不够,还有认识还不足。如果我们国家能够主体制联合攻关,很有可能取得重大成果,超过现在重大的研究成果。

朱涛(教授,中国科技大学)

靶向药物和化疗药物面临明显困境,任何肿瘤有几百种不同的形别,传统药物针对一种或者几种,即便是靶向药物,很难能够把它一网打尽,并且组合情况下,往往还增加了毒性,所以必须要有新的思路。

聂广军(研究员,国家纳米中心)

肿瘤作为一个复杂器官,不仅由肿瘤细胞组成,更有外周很多支持营养和提供各种信号的分子、细胞,所以最近肿瘤纳米技术发展,提供很多新的靶点,肿瘤有很多综合性,如何集中这些靶点目前是巨大挑战。纳米药物有几个优势,不仅有被动靶向,通过修饰材料化学表面性质,实现体内有成药的效果。面对这么复杂的肿瘤系统,原来单一治疗策略有局限性,纳米材料很重要的功能,能够实现多功能的集成,一个途径多个靶点,或者真正的途径,共同的抑制肿瘤效果,这样一种整合,真正实现高效、低毒治疗,而且真正在临床上让肿瘤病人长期生存。

邢亚妹(研究员,中科院高能物理所)

纳米药物探索,遇到的最大瓶颈其实在审批环节上有很大的瓶颈,CFDA对纳米评价标准没有给出可以用的标准,所以药物要走入临床研究、产业化的话,这个瓶颈一定想办法突破。国外纳米药物临床已经上市,怎么解决这个问题。政府部门CFDA怎么规划的,我们特别想知道。

申有青(教授,浙江大学)

目前纳米材料产生一个问题,抗肿瘤药效跟原药差不多,基本上没有什么提高,从另外一个角度提出一个新的挑战,必须设计更好的能够解决肿瘤复杂性的纳米药物。相信只要对纳米技术深入了解,在此基础上设计新的材料,我们一定最终发展出既能降低抗癌药物毒性,又能有疗效的纳米药物。

张英鸽(研究员,中国人民解放军军事医学科学院毒物药物研究所)

首先有机材料为载体,经过修饰这种载体做的纳米靶向制定肯定没有问题。有的药物已经进入临床研究,获得临床批准,对于这一类纳米药物研究,百分之百没有问题。主要问题是在于以无机纳米药物作为载体药物,这类药物非常困难,进入身体内视作异物,在体内不能代谢。药物安全有效、治疗可控有可能达到,但大家对于这种纳米药物认识现在还有所偏见。

陆伟联(教授,复旦大学)

现在国际上主动靶向纳米药物已经出现。我们更关注的是一些小分子靶向分子和小态的靶向分子,如何修饰纳米药物,提高肿瘤的靶向,提高药效,同时降低毒副作用,肿瘤靶向药物、纳米药物,不单单是药效问题。降低毒副作用问题,靶向药物任务降低现有化疗药物毒副作用,或者增强现有药物的疗效。

许海燕(研究员,中国医学科学院基础医学研究所)

从肿瘤免疫治疗角度来看,比较关注纳米材料佐剂效应和疫苗功能,两方面结合,发现新的肿瘤免疫治疗方法和现有方法提高效率,特别是关注免疫治疗能不能改善或者调控肿瘤微环境,这个角度开展研究。目的就是用新的方法解决现在药物不能解决的问题,信心肯定有,而且必须有。

徐丽明(研究员,中国食品药品检验研究院)

真正应用到临床来讲,最大的瓶颈还是应用临床审批,审批面临很多问题,首先一点就是标准化工作,怎么样评价,纳米技术和常规药物整个评价体系、质量控制体系完全不一样,基础研究做的同时,怎么样早期介入,因为检测评价方法、质量控制方针这一块都没有定的情况下,基础研究做得再多,到那儿报批去了,会涉及到很多问题。

马璟(研究员,上海新药安全评价研究中心)

现在在纳米制剂研究当中,从我所看到的现象是一热、两冷,热是研究机构、大学、在座的教授对它非常有信心,热情非常高,也做了大量很好的工作,企业反应比较冷,药监部门反应比较冷,企业反应可能是风险和收益怎么平衡,从我看到报上来和到了我们中心评估一些药来讲,新药做成纳米制剂之后,增效解读。要么两条都占,要么占一条,没有这两个原则,这个肯定不会批,真正在成药走,走到这里被毙掉,非常多,80%。这是很大问题。

杨祥良(教授,华中科技大学)

有没有可能在纳米肿瘤学这一个角度,开设绿色通道,加强纳米药物评价特殊性研究,引起关注。如果选择合适的肿瘤,尤其现今不能治愈的肿瘤。选择很好的载体材料,这个事情很快突破。70年代,单抗出现,大家欢欣鼓舞,所有技术通过单抗药解决,现在十几个单抗药物都在研制,纳米药物技术很快就会有突破,但是在选择切入点的时候从简单问题入手才是合理的。

(本栏目稿件素材由西苑沙龙提供)

“西苑沙龙”是科技部高技术研究中心为了推动国家科技计划相关领域发展战略研究,举办的以西苑饭店为场地的系列科技发展战略和学术研讨沙龙活动。沙龙重点围绕高技术、基础研究及其学科交叉领域的发展前沿与趋势、重大应用和产业发展需求方面的重大问题,探讨科技前沿、讨论最新突破性进展,展望未来发展趋势。沙龙鼓励与会者本着“客观、求实、融合、创新”的原则,以客观求实的态度,发表自己的学术观点;鼓励和引导多学科交叉融合,激励创新思想。



■数字

722万人

香港特区政府统计处18日公布的数字显示,2013年年底的香港人口的临时数字为721.97万人。与2012年年底人口717.79万人比较,增加4.18万人,增长率为0.6%。

出生及单程证持有人的移入均是整体人口增长的重要元素。2012年年底至2013年年底的出生人数为5.71万人,单程证持有人的移入约4.5万人。

以出生人数的5.71万人减去死亡人数的4.25万人计算,2012年年底至2013年年底的人口自然增长为1.46万人。在同期内,香港居民净迁入人数为净移入2.72万人。

根据惯例,香港每次发表最新的人口数字为“临时数字”。而经修订的数字会在其后的六个月公布。2013年年底人口的临时数字于18日公布,而修订数字将于今年8月公布。(刘欢)

15.9万

据悉,2013年,全国共救助流浪未成年人15.9万人次,返校复学2万余人次,教育转化4万余人次。

2013年,民政部联合教育部等9部门在全国部署开展以“合力保学、快乐成长”为主题的“流浪孩子回校园”专项行动,推动各地各部门完善部门联动协作,健全救助保护长效机制,加大街面、社区主动救助保护力度,深化救助保护服务内涵,在流浪未成年人返校复学、教育转化、控辍保学、关爱帮扶和源头防治等方面取得明显成效。

据了解,2014年,民政部将以“流浪孩子回校园”专项行动为抓手,完善流浪未成年人救助保护体系,并督查彩票公益金支持流浪未成年人救助保护机构建设项目。(崔静 刘陆)

10个月

据统计,2013年,山西太原老百姓平均办事时间由原来的342个工作日减少到45个工作日,缩短了近10个月。

2012年1月1日,太原市正式实施行政审批体制改革,将各部门审批职能向一个处室集中、该处室向政务服务中心集中。同时,各部门向审批首席代表授权到位,使审批事项可以在政务服务中心办理到位。

“审批时间缩短主要得益于对审批流程的改造,把原来的串联审批变为现在的并联审批。”太原市政务服务中心政务服务办副主任郑润林说,需要审批的事项由政务服务中心统一协调,各阶段内的审批事项可由涉及的相关部门同步办理,同时还可实现跨阶段、市级审批与县区初审,以及行政审批与公共服务、中介服务等的并联。

行政审批改革大大节省了老百姓的时间。太原市新宏祺房地产开发有限公司副总经理郭利红说,过去在部门办审批,楼上楼下、进门出门,一个处室最快也得3天,3个处室就是十几天。现在在政务服务中心,只找一个审批处,两三天就能把事办了。(晏国政 王井怀)

15万元

福建省泉州市公安边防支队峰尾边防派出所多方筹集15万元资金,在辖区峰尾镇设置40个高清监控“全球眼”,以提升辖区科技防控能力,进一步加强“平安峰尾”建设。

针对大量外来务工人员的涌入,在带动辖区经济发展的同时,也给社会治安管理带来了诸多不稳定因素,基层派出所警力不足是制约公安工作发展的瓶颈,向科技要警力成了基层派出所的一道关口,而现有的技防监控体系已无法满足日益严峻的治安形势。针对辖区出现的新问题,该所主动向当地党委、政府汇报辖区治安管控方面存在的困难,提出在辖区各主要路段和重点单位增设高清监控“全球眼”的想法,得到峰尾镇党委、政府的肯定和支持,并同意出资15万元打造出高清监控网络。经过近2个多月的紧张施工,截至目前,峰尾镇辖区内40个高清监控“全球眼”全部安装完毕并投入使用,起到了对辖区各个路段、区域实行全方位、全天候的无缝监控,既提高了工作效率,又增强了民警的业务水平,确保了辖区的治安稳定。(孙万里)

“西苑沙龙”是科技部高技术研究中心为了推动国家科技计划相关领域发展战略研究,举办的以西苑饭店为场地的系列科技发展战略和学术研讨沙龙活动。沙龙重点围绕高技术、基础研究及其学科交叉领域的发展前沿与趋势、重大应用和产业发展需求方面的重大问题,探讨科技前沿、讨论最新突破性进展,展望未来发展趋势。沙龙鼓励与会者本着“客观、求实、融合、创新”的原则,以客观求实的态度,发表自己的学术观点;鼓励和引导多学科交叉融合,激励创新思想。

“西苑沙龙”是科技部高技术研究中心为了推动国家科技计划相关领域发展战略研究,举办的以西苑饭店为场地的系列科技发展战略和学术研讨沙龙活动。沙龙重点围绕高技术、基础研究及其学科交叉领域的发展前沿与趋势、重大应用和产业发展需求方面的重大问题,探讨科技前沿、讨论最新突破性进展,展望未来发展趋势。沙龙鼓励与会者本着“客观、求实、融合、创新”的原则,以客观求实的态度,发表自己的学术观点;鼓励和引导多学科交叉融合,激励创新思想。

15度

2月19日,山东省枣庄市财政局拨付2100万专项资金,用于对全市“低保户”、“五保户”家庭在2012年7月至2014年3月期间已缴纳的电费进行返补,标志着该市121387户“两保户”群众将正式享受到国家推出的“15度电免费”的政策优惠。

免费用电政策事关“两保户”切身利益,国网枣庄供电公司高度重视,内外并举,全方位做好落实执行工作。对内,他们对营销系统人员开展业务培训和政策宣贯,确保每位窗口服务人员熟练掌握政策,面对面跟客户做好宣传解释工作。对外,他们一方面积极向地方政府汇报,促成民政局、财政局、物价局等相关部门联手推进政策落地,另一方面通过媒体、营业窗口等各种渠道,广泛宣传城乡“低保户”和农村“五保户”免费用电政策实施须知等,尽早让全市“两保户”享受这项惠民政策。(鞠同心)

车路协同展开新智能交通图景

科技日报讯(滕继濮)记者了解到,东风标致2008项目迎来上市倒计时,备受瞩目的小型城市SUV——东风标致2008虽然还未上市,但凭借全景天幕玻璃顶、触控智能系统、星际宇航驾驶空间三大亮点及恰到好处地高科技元素的融入,引发市场关注。

作为第一个将天窗技术运用在汽车上的汽车品牌,在东风标致2008上推出天幕式全景玻璃车顶,成为全车最大的亮点之一。整个玻璃车顶采用无分段结构设计,长1290mm、宽1013mm,整窗面积达1.3m²,几乎覆盖了整个车顶,与超大面积前挡风玻璃一起,为驾乘者带

东风标致2008科技配置引发关注

来前所未有的大视野。

全无空间压抑感的全景玻璃车顶设计不仅美观,更具系数更高的安全性,2008搭配的全景玻璃车顶完全可以通过4米铁球撞击、12米钢珠撞击的超强检验,与钢架车顶相比,安全性毫不逊色。与之配合的高品质遮阳帘可隔绝85%的红外线,99.98%的紫外线。

2008内饰设计未来感十足。黑色和棕色相间的中控台,给人高品质感,搭配灵动多功能真皮方向盘,在美观的同时也满足了安全性,避免驾驶员者因仪表盘被遮挡而产生驾驶安全问题。此外,不仅品质出众,内饰的设计同样走出一条截然不同的高

科技路线,推进器式飞航手刹、智能自动大灯、智能感应雨刷、免钥匙进入+一键启动系统、定速巡航+超速控制器这些级别少见的高科技配置都为这款SUV更有科技感,坐在被各种高科技设备环绕的真皮座椅上,仿佛置身星际宇航驾驶座舱。

此外,东风标致2008为驾驶者装备了一台7英寸超大彩色触摸屏,这个高科技产物功能强大,不仅有蓝牙电话、显示即时车辆信息等功能,还集娱乐、3D智能导航、实景倒车影像于一身,反应灵敏,功能强大,更操作便捷。高位仪表相比一般的仪表指示更加清晰,驾驶员读取仪表信息时更为方便。