



## 新型外泌体具有双重靶向功能、可穿越血脑屏障

# 昔日代谢“垃圾”，有望变身送药“达人”

◎本报记者 张晔

面对高死亡率且易复发的脑胶质瘤，化疗药该如何突破血脑屏障，直达病灶并精准地锁定肿瘤细胞？

近日，中国科学院苏州纳米技术与纳米仿生研究所(以下简称中科院苏州纳米所)程国胜研究员团队设计开发了一种经过工程化改造的外泌体，可以装载化疗药物穿透血脑屏障，并可同时靶向作用于血脑屏障的内皮细胞表面和脑内

胶质瘤细胞。

相关研究论文发表在《细胞外囊泡杂志》上。

近几年，外泌体领域的研究持续升温，是各大生物企业与投资方的“新宠”，尤其在工程化改造外泌体赛道上几乎是“一片蓝海”，而程国胜团队研发的新型工程化载药外泌体可提高针对肿瘤病灶的靶向性，从而提高治疗药物在病灶区的浓度，以实现最佳的治疗效果，这为工程化改造外泌体治疗中枢神经系统疾病提供了新视角和新思路。

## 两种屏障阻碍化疗药物到达病灶

脑胶质瘤是指起源于脑神经胶质细胞的肿瘤，是最常见的原发性颅内肿瘤。我国脑胶质瘤年发病率为10万分之5至10万分之8，五年病死率在全身肿瘤中仅次于胰腺癌和肺癌，对人类生命健康造成巨大危害。

目前，脑胶质瘤治疗以手术切除为主，但由于肿瘤的高侵袭性、快速生长和增强的血管生成能力，脑胶质瘤无法通过常规手术切除干净，导致预后不良和生存时间短。

为了有效抑制肿瘤生长、延长患者的生存期，化学药物疗法(以下简称化疗)成为手术切除治疗后，治疗脑胶质瘤最主要的手段之一。然

而，化疗药物想要直达脑胶质瘤细胞，却不得不面对两道天然生物屏障，即血脑屏障和血脑肿瘤屏障。

“这两种屏障严重阻碍了化疗药物通过，特别是血脑屏障几乎阻碍了所有大分子和98%小分子药物进入脑肿瘤区域，极大削弱了化疗的效果。”团队成员、中国科学院苏州纳米所博士研究生朱展超介绍。

另外，大多数传统抗癌药物本身具有很强的生物毒性，科学家需要解决的不仅仅是把化疗药物输送到病灶，还要降低其在运输过程中对人体的生物毒性，这些都是药物递送体系亟须解决的问题。

## 外泌体担当药物“快递员”潜力大

外泌体是一种由细胞产生的纳米级细胞外囊泡，尺寸在30—150纳米，富含来自亲本细胞的蛋白质、核酸和脂质等生物活性成分，在细胞间信号传递中发挥着重要作用。

然而，在20世纪80年代发现外泌体时，它被认为是细胞代谢的“垃圾”。随着人们对外泌体研究的不断深入，2013年诺贝尔生理学或医学奖授予在对囊泡运输的调节机制研究中作出贡献的3位科学家，此时外泌体受到前所未有的关注。

近些年，随着产业化和研究的推进，外泌体

更是迎来巨大的“风口”。目前，对外泌体的应用探索主要在疾病的诊断与治疗两个方向上。其中，外泌体作为药物递送载体是大家最为关注的方向。

程国胜告诉科技日报记者，外泌体是几乎所有细胞都能分泌的纳米级细胞外囊泡，可以作为天然的药物载体，与目前广泛使用的纳米载体(如脂质体、高分子纳米载体等)相比，外泌体具有纳米级尺寸、可生物降解、无毒、内源性、免疫原性低、载货能力强、能够穿越血脑屏障等优点。

外泌体是一种由细胞产生的纳米级细胞外囊泡，可作为天然的药物载体，与目前广泛使用的纳米载体相比，它具有纳米级尺寸、可生物降解、无毒、内源性、免疫原性低、载货能力强、能够穿越血脑屏障等优点。

但是，外泌体也并非完美无缺，它在缺乏特异性修饰的情况下，缺少天然的靶向能力。同时，在静脉给药方式下，大部分外泌体由于无特异性靶向，会被肝脏“吃掉”，导致外泌体药物递送效果大打折扣。

因此，想要将外泌体作为药物载体应用于中枢神经系统疾病治疗，研究人员就必须为外泌体开发肿瘤特异性和组织器官特异性的靶向功能，来提高中枢神经系统疾病病灶区域的药物浓度，从而实现增效减毒。

## 距离正式“上岗”还有很长的路要走

程国胜介绍，他们针对外泌体自身具有的特性和治疗中枢神经系统疾病的需求，开发出具有Angiopep-2和TAT双重靶向功能化外泌体，并应用于脑胶质瘤治疗研究。

其中，Angiopep-2多肽可以特异靶向低密度脂蛋白受体(LRP-1)，而LRP-1在脑胶质瘤细胞和脑血管内皮细胞表面均具有高表达水平。另外，跨膜多肽TAT可以进一步提高外泌体血脑屏障的渗透性和肿瘤组织的通透性。

研究团队分别利用体外单细胞培养和Transwell(一种膜滤器)构建的体外血脑屏障模型、体内小鼠皮下脑胶质瘤模型和原位脑胶质瘤模型，证实工程化外泌体可以高效渗透血脑屏障，并对脑胶质瘤病灶区具有优良的靶向递送能力。

此外，为了评估负载阿霉素的三重靶向功能化外泌体的功效，研究团队通过尾静脉给药方式对疾病模型小鼠注射负载阿霉素的三重靶向功能化外泌体，并进行21天的治疗与观察。

团队研究发现，三重靶向功能化外泌体能够提高药物治疗原位脑胶质瘤效率，显著抑制脑胶质瘤的生长，可有效延长小鼠的生存期。同时，三重靶向功能化外泌体可以有效降低药物治疗

的毒副作用。

作为生物医药领域新兴的研究对象，外泌体的研究还存在着很多局限性，未来对外泌体的研究还有很长的路要走。

程国胜告诉记者，目前实验室主要采用超速离心方式分离纯化外泌体，但通过这种方式获得外泌体的产量和效率太低，如何通过细胞工程和筛选方式的改进来提高外泌体产量，是外泌体领域的重点研究方向。

同时，相对其他递送载体，外泌体的毒性作用很低，但不同细胞来源的外泌体差异性比较大，外泌体应用到疾病治疗中的安全性还需要更多前期工作的评估；外泌体来源于细胞，那么必将携带宿主细胞的各种物质，外泌体作为载体时，这些内含物是如何发挥作用的？或者说如何尽可能去除内含物的干扰也是外泌体作为载体工具面临的问题。

另外，肝脏作为人体新陈代谢最重要的器官，几乎所有的药物递送载体都会被运输到肝脏，这对外泌体应用于肝脏疾病的治疗非常有优势，但对于治疗其他组织或者器官来说，将不得不面对肝脏截留的难题，如何让外泌体从肝脏有效逃逸仍需要深入研究。

# 脂肪中小分子“作恶”，影响糖尿病患者认知

◎本报记者 金凤

冠心病、心肌梗塞、脑梗塞、下肢坏死……糖尿病带来的并发症令人痛苦不堪，更忧伤的是，它还会诱发认知障碍，例如轻度认知损伤和阿尔茨海默病。有研究显示，近十几年来，在死亡的糖尿病患者中，患有认知障碍的比重越来越大。因此，亟须找到导致糖尿病患者认知障碍的罪魁祸首。

近日，科技日报记者从南京大学获悉，该校医学院附属鼓楼医院毕艳教授团队联合该校张辰宇、李靓教授团队在国际权威学术期刊《细胞代谢》上刊发了一篇文章，揭示了一项重要发现：糖尿病小鼠和糖尿病患者脂肪组织分泌的“miR-9-3p”生物分子过表达，会导致大脑中脑源性神经营养因子的减少，从而促进大脑神经突触损伤，增加认知功能障碍风险。

## 脂肪组织功能异常对糖尿病患者认知产生不良影响

“近年有研究发现，糖尿病患者的肠道、脂肪组织功能异常对其大脑的认知会产生不良影响，特别是肥胖的糖尿病患者，其认知损伤和脑萎缩的程度要比正常体重的糖尿病患者更严重。”该

文章的第一作者、南京大学医学院附属鼓楼医院博士后王进告诉记者，既有研究显示，脂肪组织功能异常在糖尿病患者的认知障碍发生发展过程中起着重要作用。

“例如，脂肪组织产生的细胞因子如瘦素、脂联素等，可以维持大脑认知记忆功能；而在代谢疾病患者中，脂肪产生的炎症因子如白介素6、白介素1，会引发慢性中枢系统炎症，损伤大脑中海马体的神经功能，促进认知障碍发生。而目前对糖尿病患者脂肪组织功能的干预，还不能逆转认知障碍的进程。”王进说。

另有最新研究发现，脂肪组织也可分泌细胞外囊泡(EVs)。细胞外囊泡携带有多种蛋白质、脂类、脱氧核糖核酸(DNA)、信使核糖核酸(mRNA)、微小核糖核酸(miRNA)等。

王进介绍，身体肥胖或者脂肪组织功能异常后，人体分泌的细胞外囊泡中，一些物质也会发生变化，会诱发2型糖尿病；此外，当这些物质随着细胞外囊泡进入肝脏，会导致肝脏代谢异常，诱发脂肪肝。

“但细胞外囊泡能否进入大脑引起认知功能的损伤，此前还不得而知。”王进说，这成为科研团队此次研究关注的焦点。

此次研究中，毕艳团队首先利用脂肪移植，研究脂肪组织在糖尿病患者认知功能损伤中的作用。

“我们发现，健康小鼠在移植了糖尿病小鼠

的脂肪组织后，出现认知功能损伤，大脑中海马体的神经突触密度降低。进一步的细胞实验发现，糖尿病小鼠脂肪组织分泌的细胞外囊泡可造成神经突触损伤，而去除此细胞外囊泡可显著减轻此效应。”王进介绍。

## 细胞外囊泡中关键分子水平升高诱发神经突触损伤

捕捉到脂肪组织的细胞外囊泡“线索”还不够，它是否直接参与了糖尿病小鼠的认知功能障碍发生，需要进一步验证。研究人员分别将糖尿病小鼠和糖尿病患者脂肪组织中的细胞外囊泡注射到健康小鼠的尾静脉和大脑海马体中，结果发现健康小鼠出现显著的神经突触减少和认知功能损伤。

借助细胞外囊泡示踪技术，研究人员又发现，脂肪组织的细胞外囊泡可被运输到脑中，并在海马体神经元中富集。这些结果提示糖尿病小鼠脂肪组织的细胞外囊泡对其认知功能有害。

“注射了糖尿病小鼠脂肪组织细胞外囊泡的健康小鼠，在水迷宫实验中变得迟钝；在新物体识别实验中，小鼠对物体的识别和记忆能力也没有那么强了。”王进补充。

脂肪组织细胞外囊泡中到底是哪类物质破坏了认知功能，科研人员继续探索。

既往研究表明，miRNA是脂肪组织细胞外

囊泡中抑制基因表达的一类生物关键分子。在此次研究中，研究人员发现脂肪组织的细胞外囊泡可将miRNA运输至大脑的海马体中，而靶向清除脂肪组织细胞外囊泡中的miRNA则可减轻糖尿病小鼠的认知功能损伤。

“更重要的是，生物分子miR-9-3p在糖尿病小鼠的海马体、脂肪组织细胞外囊泡以及糖尿病患者脂肪组织细胞外囊泡中均显著上调。”王进说，为了验证miR-9-3p到底是不是罪魁祸首，他们将肥胖的糖尿病受试者的脂肪组织、脂肪组织细胞外囊泡和血清细胞外囊泡中miR-9-3p水平与正常受试者进行比较，结果发现前者的指标显著上调；糖尿病及糖尿病伴轻度认知障碍患者血清miR-9-3p水平也均显著上调，且患者的miR-9-3p分子水平越高，认知能力越差。

miR-9-3p为何会对认知能力有如此大的杀伤力？研究人员发现，miR-9-3p过表达导致神经元的基因发生变化，其中脑源性神经营养因子减少，诱发了脑神经突触损伤。

王进认为，糖尿病患者认知功能损伤较隐秘，病程进展却很快，甚至是不可逆转的，如果在损伤早期能及时预警，进行早期干预，就可以控制病情防止恶化。“细胞外囊泡可以作为一种诊断标志物，一旦发现miR-9-3p升高，就可以提前预防其对于认知功能的损伤，避免严重后果。”王进说。

◎张然 岳帅

心血管病是全球最常见的非传染性疾病，每年造成近1860万人死亡，占全球死亡人数的1/3。心血管病防治是全人类共同面临的社会问题。为向公众宣传心脏健康知识，世界心脏联盟于1999年设立世界心脏日，2022年9月29日是第23个世界心脏日，今年的主题是“万众一心”，意在倡导公众更主动、更用心地关注、传播和实践心脏健康理念。

《中国心血管健康与疾病报告2021》显示，我国心血管病的发病率和致死率仍高居榜首，心血管病人数达到3.3亿，每5例死亡中就有2例死于心血管病。报告指出，我国正面临人口老龄化和代谢危险因素持续流行的双重压力，心血管病负担仍将持续增加。今年的世界心脏日倡导心血管病全生命周期的健康管理，提高公众的心血管健康意识。我们每个人都是自身健康第一人，应重视心血管病一级预防，养成健康的生活方式，全面控制心血管病危险因素，从源头上预防心血管病发生；强化心血管病二级预防，科学规范诊疗心血管病，从进程上延缓心血管病发展。

## 养成健康的生活方式

适度运动可以有效降低心血管病的发病率和死亡率。研究表明，积极参与体育锻炼的人群与久坐不动的人群相比，心血管病的患病风险更低。专家建议成年人将跑步、游泳等有氧运动与力量、器械运动等抗阻运动相结合，减少久坐时间。目前被广泛认可的有氧运动方案为每周至少150分钟的中等强度或75分钟的高强度有氧运动。

吸烟有害健康，戒烟是预防心血管病最有效的方法。研究表明，持续吸烟是复发性心肌梗死及血运重建患者不良临床结局的主要危险因素；大多数吸烟人群由心血管病引起的死亡风险较肺癌更高，且其心血管病发病之初就可能致死。

健康饮食可以降低心血管病风险。专家建议调整饮食结构，将以植物为基础的饮食结构代替以动物为基础的饮食结构，以降低心血管病风险。2017年全球有近300万人因粗粮摄入不足而精制粮摄入过多引发心血管病而导致死亡。以水果和蔬菜为主的饮食可以有效降低包括血压、血脂、胰岛素抵抗等在内的代谢风险因素。钾盐替代普通食盐能够降低13%的心血管病风险，降低11%的心脏病或中风风险。

抑郁、焦虑、暴怒和精神压力等不良心理状态与心血管病发生也有关。精神压力的升高增加冠心病的发病风险，抑郁症与成年人(尤其是男性)心血管病死亡风险增加相关。专家建议通过心理疏导和心理保健来改善精神压力症状和生活质量，降低心血管病风险。

## 控制心血管病危险因素

长期高血压可导致血管硬化，增加冠心病和心力衰竭风险。血压水平与心血管事件风险之间正相关，正常高血压的相对风险为1.35，1级高血压为1.92，2级高血压为3.15，降低血压可显著降低心血管病风险。专家建议通过减重、健康的饮食结构、低盐摄入、补充膳食钾、增加体育运动、限制饮酒以更好地控制血压。

低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)在动脉粥样硬化性心血管病中发挥关键作用，建议尽早干预。已有动脉粥样硬化性心血管病的人群，其LDL-C目标值<1.4毫摩尔/升；无动脉粥样硬化性心血管病但心血管病高危人群，其LDL-C目标值<1.8毫摩尔/升。研究表明，高胆固醇血症增加症状性主动脉瓣狭窄风险，降低LDL-C对预防主动脉瓣狭窄有益。

超重增加心血管病风险。专家建议儿童期就应预防肥胖，改变饮食习惯，制定切实可行的营养目标，如控制胆固醇、碳水化合物摄入，适量多吃酸奶、水果、全谷物、豆类、鱼和坚果。防止体重增加比减重更容易且更有效，应通过合理饮食及运动将体重控制在正常合理范围内(BMI<25)，避免超重和肥胖的发生。

## 接受科学规范的心血管病二级预防治疗

心血管病一级预防能够有效延缓或避免心血管病发生，进而降低心血管病的发病率。二级预防在一级预防基础上，通过长期科学规范诊疗减少心血管病复发与死亡，提高心血管病患者生存质量，降低致死率和致残率。心血管病领域是循证医学研究和实践的典范，大量的随机对照试验形成的循证医学证据和诊疗指南大大提高了心血管病的诊疗水平。动脉粥样硬化性心血管病二级预防包含了治疗性生活方式改善、运动康复、心血管病危险因素综合防控和药物治疗等综合措施。心脏康复是心血管病二级预防和全生命周期健康管理的重要组成部分。循证医学表明科学的运动康复训练能够改善心肺功能，提高生活质量，降低不良心血管事件发生率，其已经被欧洲心脏病学会和美国心脏协会推荐为心血管病的标准二级预防方案。抗血小板药物(阿司匹林、氯吡格雷或替格瑞洛等)、调脂类药物(他汀类、依折麦布或PCSK9抑制剂)、肾素-血管紧张素系统抑制剂和β受体阻滞剂等药物在改善动脉粥样硬化性心血管病症状、延缓病变进展方面发挥重要作用。

(作者张然系中国人民解放军总医院心血管病医学部教授、中华医学会心血管病分会学组委员，岳帅系中国人民解放军总医院心血管病医学部硕士研究生)



本版图片由视觉中国提供