

## 搭载小球藻、穿上“防护罩”

## 新型递送系统让口服胰岛素更有效

◎洪恒飞 卢馨怡 本报记者 江耘

糖尿病是以高血糖为特征的代谢性疾病，由于患者体内胰岛素分泌不足、胰岛素抵抗等引起血糖调节功能受损，因而必须使用外源胰岛素进行治疗。其中，口服胰岛素使用方便、患者依从性好，但却很难克服胃肠道严苛的三重屏障，临床上尚未实现应用。

7月16日，科技日报记者获悉，浙江大学爱丁堡大学联合学院周民研究员团队与浙江大学医学院附属第二医院（以下简称浙大二院）严盛教授利用绿色营养源食品小球藻吸附胰岛素，并用海藻酸钠凝胶将其包裹，制成微藻—胰岛素复合口服递送系统。该递送系统可在小鼠实验中保护胰岛素“突围”，在肠道内实现响应性药物释放。相关研究论文近日发表于国际期刊《美国化学学会·纳米》（ACS Nano）。

## 注射给药存在诸多不便

国际糖尿病联盟（IDF）2021年发布的第10版《IDF全球糖尿病地图》显示，彼时全球有5.37亿名成年人患有糖尿病；中国有1.41亿名成年人患有糖尿病，约占国内成年人口总数的13%。

糖尿病主要分为1型糖尿病与2型糖尿病。浙大二院内分泌科副主任医师康英秀介绍，1型糖尿病是儿童期最常见的慢性疾病之一，但成年人患1型糖尿病也时有发生。其主要病因是产生胰岛素的胰岛β细胞遭到破坏导致胰岛素缺乏。

临床上大多数糖尿病患者所患的是2型糖尿病，其由遗传和环境因素共同作用形成，患者通常因摄入高糖膳食过多导致胰岛素需求增加，从而产生胰岛素抵抗，或受体细胞对胰岛素缺乏敏感性，使血糖无法得到及时处理。两种糖尿病类型均会引发多种并发症。

当人体自身分泌的胰岛素不足以控制血糖，就需要补充外源胰岛素。1921年，加拿大科学家首次发现并提纯了胰岛素。1965年，我国科学家成功合成结晶牛胰岛素，这也是世界上首个人工合成的蛋白质。

“目前胰岛素的给药方式主要为皮下注射或者是静脉给药。”论文第一作者、浙江大学博士生任超杰介绍，很多患者需要每天注射胰岛素，但注射方式的缺点很明显，比如准备工作太多、胰岛素需要在冰箱冷藏、会产生疼痛感等。

在副作用方面，长期在同一部位注射胰岛素的患者，皮下脂肪容易萎缩或增生肥大；患者注射部位可能出现红肿、瘙痒、荨麻疹、血管神经性水肿；注射剂量过大，会使血糖迅速下降，引发饥饿、眩晕和四肢麻木等症状。

如今，科学家们正致力开展鼻腔、口腔、肺部给药等多种非侵入式胰岛素给药途径的研究，以造福糖尿病患者。

## 口服胰岛素面临三道屏障

通常情况下，口服药通过人的食道进入胃肠道，经消化液溶解，被小肠绒毛吸收进入血液和淋巴系统，随着血液循环到达全身。

由于胰岛素是由多个氨基酸合成的肽类物质，属于蛋白质类激素，分子量较大、易被酶降解、渗透性低，经口服渠道参与全身循环之前需要闯过化学、酶、渗透三道屏障，即胃肠道内复杂多变的酸碱环境，消化系统包含的多



种蛋白酶，以及在渗透环节中因肠道上皮细胞紧密排列产生的狭窄通道与杯状细胞创造的黏膜屏障。

任超杰介绍，胰岛素进入血液前必须保持完整的结构，但有这三道屏障，途中很容易被吸收截停，失去降血糖的作用。这也是胰岛素不能口服，需要注射给药的重要原因。

“提高口服胰岛素生物利用度，关键要提升其在消化道中的稳定性和在肠道细胞中的转运效率。”周民说，目前主要有3种技术路线：修饰胰岛素的化学结构、寻找安全高效的吸收促进剂以及设计新型递药系统。

在修饰胰岛素的化学结构方面，有科研人员发现，胰岛素与低分子量鱼精蛋白共价连接可显著改善肠黏膜层和上皮细胞的通透性，胰岛素—胆酸共价偶联物可借助回肠胆盐转运蛋白被小肠吸收……然而，共价修饰可能会影响胰岛素的生物活性。

就吸收促进剂而言，pH调节剂和酶抑制剂可以帮助胰岛素抵抗酶的降解，黏液渗透剂可促进胰岛素通过黏膜屏障。虽然在实验阶段，多种促进剂均有不同程度的效果，但要用于临床，许多问题还有待解决。

比如今年1月，以色列公司Oramed Pharmaceuticals宣布旗下口服胰岛素ORMD-0801治疗2型糖尿病的Ⅲ期临床没有达到主要终点和次要终点。这一采用了pH护盾包衣和蛋白酶抑制剂等多种方法的口服胰岛素以失败告终。

“新型递药系统的载体多种多样。”周民介绍，比如基于脂质材料的纳米载体、二氧化硅纳米粒等无机纳米载体，均被用于开发胰岛素递送系统。

## 新递送系统“使命必达”

周民介绍，微藻可以利用表面结构或非共价静电相互作用运载药物。研究团队在前期筛选多种不同类型微藻对胰岛素的负载能力时发现小球藻效果最佳，因此决定用小球藻来吸附胰岛素。

周民介绍，他们团队设计的递送系统所使用的海藻酸钠凝胶具有高黏度，可有效隔绝消化酶，还能在近中性和碱

性环境溶解，但在酸性环境不溶于水，可使胰岛素不被胃酸破坏，更易在小肠被吸收，这等于闯过两道屏障。

当胰岛素几经险阻，借助海藻酸钠凝胶抵挡住蛋白酶的“轰炸”和胃酸侵袭后抵达小肠，便会迎来最后一道屏障——肠道渗透屏障。

“肠道吸收主要分跨细胞和细胞旁两种途径。”周民介绍，有的研究利用渗透增强剂强行打开肠道上皮间隙，通过细胞旁途径使胰岛素分子通过，但存在肠道损伤的风险。此次团队研究的口服胰岛素递送系统，外覆的海藻酸钠凝胶能够黏附在肠壁，延长滞留时间的同时创造出相对安全的递送环境。胰岛素委身于小球藻，又得海藻酸钠凝胶庇佑，在肠道能够安全、缓慢地游离出来，通过肠道上皮细胞的胞吞、胞吐进入血液。

任超杰补充道，在他们的研究中，也有保持完整结构的递送系统被肠道M细胞（可简单理解为肠道的巨噬细胞）摄取并转运到淋巴循环，最终进入血液。两种吸收机制一主一辅、一快一慢，保证该递送系统拥有有效和长期的降血糖作用。

此次研究中，团队构建了链脲佐菌素诱导的1型糖尿病小鼠模型，发现其口服微藻—胰岛素复合口服递送系统后，体内血糖明显降低，并在12小时内保持稳定水平。与此同时，团队发现长期饲喂载体小球藻和海藻酸钠凝胶能够有效改善2型糖尿病小鼠的肠道菌群紊乱，显著提高其胰岛素敏感性，改善其胰岛素抵抗情况，并缓解小鼠脏器损害。

此外，团队通过研究微藻—胰岛素复合口服递送系统的体外和体内生物安全性，观察30天内每日口服该递送系统的小鼠，初步验证了该递送系统具有良好的生物相容性。

“这一递送系统的可行性已在小鼠身上得到了验证，且该递送系统具有原料天然、无毒、低成本的优势，可以制成冻干粉，便于长期储存和运输。”周民表示，但要迈向产业化，还得开展大型动物实验对其进行系统验证。

周民告诉记者，和其他新药研发历程相似，该递送系统要真正变成产品，要经历临床试验、安全性评价等阶段，在此期间，技术改进、风险投资缺一不可。瞄准产业化目标，相关工作正在有序进行。

## 科学界对甜味剂是否健康一直有争议

## 存在大量特异高甲基化位点

日允许摄入量。

因此，联合专家委员会重申，人们可在这个每日限量内放心食用阿斯巴甜。例如，假设没有其他方面的食物摄入，一罐含有200或300毫克阿斯巴甜的减肥软饮料，一位体重70公斤的成人每天要饮用9至14罐以上才会超过每日允许摄入量。

## 科学界对甜味剂是否健康一直有争议

阿斯巴甜只是合成甜味剂中的一种。其他常用合成甜味剂还包括三氯蔗糖、甜菊素、安赛蜜等。此外，人们最熟悉的是糖醇类甜味剂，包括几十种糖醇，如木糖醇、麦芽糖醇、赤藓糖醇等，它们是天然存在的甜味物质，通过发酵或氢化的方式来大量生产。

关于甜味剂是否会损害健康的争议从未停止。曾经宣传健康安全的“代糖宠儿”赤藓糖醇在几个月之前就爆出新闻，《自然·医学》杂志刊登的研究结果发现，大量摄入赤藓糖醇会促进血小板聚集和血栓形成，增加心血管病风险。每天摄入30克的量就会产生不良效果，而这个量和一瓶甜饮料所需要的增甜数量是基本相当的。

不久前，世卫组织也发布了有关甜味剂的报告，提醒大家喝无糖甜饮料、使用各种甜味剂，对预防各种慢性疾病是没有好处的。

但范志红也表示，因为研究的证据力还不够强，结果也不完全一致，因此世卫组织和各国食品添加剂管理机构至今还没有对它们做出禁用建议。

## 世卫组织将阿斯巴甜归为2B类致癌物

## 添加了阿斯巴甜的食物还能吃吗

◎本报记者 崔爽 付丽丽

这是国际癌症研究机构首次对阿斯巴甜进行评估，也是联合专家委员会对其开展的第三次评估。

## 每日摄入量需控制在每公斤体重40毫克内

近段时间，阿斯巴甜可能致癌的传言满天飞。据世界卫生组织官网消息，7月14日，国际癌症研究机构、世界卫生组织（以下简称世卫组织）和粮食及农业组织食品添加剂联合专家委员会最新发布了无糖甜味剂阿斯巴甜对健康影响的评估报告。

国际癌症研究机构援引对人类致癌性的“有限证据”，将阿斯巴甜归为可能对人类致癌之列，联合专家委员会重申其每日允许摄入量为每公斤体重40毫克。

阿斯巴甜是一种广泛应用于食物和饮料的甜味剂。无糖可乐、口香糖少不了它。据中国农业大学食品科学与营养工程学院教授范志红介绍，阿斯巴甜是两种氨基酸，即L-苯丙氨酸与L-天冬氨酸，催化制成的一个二肽，并含有一个甲酯。它的甜度大约是蔗糖的200倍，所以用于增甜时的实际

用量要比蔗糖少很多。而白砂糖、冰糖、绵白糖、红糖等的主要成分都是蔗糖。

范志红介绍，国际癌症研究机构对各种物质的安全相关研究进行了梳理，按照与癌症风险的联系，做了致癌可能性的分级。其中1类是“确定的人类致癌物”；2类包括2A类（对人类很可能致癌）和2B类（对人类可能致癌）；如果被列入3类，那就是目前的证据还没有提示它有致癌作用。

国际癌症研究机构根据人类癌症（特别是肝癌）方面的有限证据，将阿斯巴甜归类为对人类可能致癌（2B类）。

被列入可能致癌物的名单，并不一定等于“吃了就要得癌症”。做这些分类，是为了警示人们，在职业防护和日常生活中应当注意控制，乃至避免接触那些可能增加癌症风险的物质。

范志红坦言，实际上，很多种食物中含有国际癌症研究机构所列出的1类致癌物，或者食物本身就被列入1类或2类致癌物，但各国也不会禁止销售，很多公众还是会食用的。

她举例，如酒精饮料中的酒精被列入1类致癌物，但酒、酒心巧克力、朗姆酒蛋糕、酒酿甜食、糟鱼、糟蛋之类含酒精的食物，仍然备受喜爱。比如亚硝胺类物质也是确定的致癌物，但海米、干贝、虾皮、鱼干之类，天然就会带着点亚硝胺类物质。再比如，烧烤食物、油炸食品中的苯并芘之类多环芳烃物质也是确定的致癌物。但人们对烤串的热情丝毫不减。

联合专家委员会得出结论，所评估的数据表明没有充分理由改变以往确定的阿斯巴甜每公斤体重0至40毫克这一每

国际癌症研究机构援引对人类致癌性的“有限证据”，将阿斯巴甜归为可能对人类致癌之列，联合专家委员会重申其每日允许摄入量为每公斤体重40毫克。



## 医线传真

研究找到  
治疗视网膜色素变性新途径

科技日报（记者雍黎 通讯员黄琪奥）7月17日，科技日报记者从陆军军医大学西南医院获悉，该院眼科徐海伟教授团队联合中国科学院高能物理研究所谷战军教授研究发现，富勒醇可保护变性视网膜小鼠模型的感光细胞，对治疗视网膜色素变性（RP）有明显效果，该研究为此类致盲性眼病的治疗提供了新的理论依据和潜在候选药物。相关研究成果近日发表在《Small》上。

据介绍，视网膜色素变性是以感光细胞和色素上皮细胞共同发生的退行性病变为主要特征的视网膜变性疾病，是一种慢性、进行性、遗传性眼病，其成因未明，目前无治愈方法。视网膜色素变性患者的典型症状为进行性视野缩小、视力下降、夜盲等，后期往往导致失明，严重影响生活质量。

“之前进行的种种研究，已经证明抗氧化应激治疗能够延缓感光细胞变性，可用于视网膜色素变性治疗。”徐海伟介绍，不过现有的谷胱甘肽、维生素A、棕榈酸酯等抗氧化应激药物由于抗氧化能力有限，治疗作用不佳。

“我们在研究中发现，富勒醇有着极强的抗氧化效果。”徐海伟介绍，为了能进一步明确它是否能用于视网膜色素变性治疗，他们联合谷战军教授进行了该项研究。

此项研究中，联合团队把患有视网膜色素变性的小鼠分为两组，一组注射富勒醇，另一组注射眼科临床常用抗氧化应激药物谷胱甘肽。“实验结果显示，与谷胱甘肽相比，富勒醇不仅可显著改善小鼠的视觉功能，缓解氧化损伤后感光细胞的凋亡，还表现出比谷胱甘肽更稳定高效的保护效果。”徐海伟说，更重要的是，他们通过RNA测序还发现，富勒醇还可通过调节线粒体和细胞核里的相关DNA数量，对视网膜起到一定保护作用，延缓视网膜色素变性的进程。这无疑从理论上证实了富勒醇对治疗视网膜色素变性有明显效果，为此类致盲性眼病的治疗提供了新的理论依据和潜在候选药物。

## 长寿老人健康老化机制揭示

◎本报记者 赵汉斌

如何实现健康老龄化，事关国家发展全局和亿万百姓福祉。

因此以健康长寿人群为研究对象，解析其健康老化分子机制，可对理解人类健康老化保护机制提供帮助，为新型抗衰老干预技术研发提供新的指导依据。近期，中国科学院昆明动物研究所孔庆鹏研究员团队的系列研究，揭示了在基因组的关键功能区域规避了体细胞突变、并维持特定区域的高甲基化状态，是百岁老人长寿的重要“秘诀”。

## 会在关键功能区域规避体细胞突变

随着人类年龄的增长，往往伴随着体细胞突变的逐步积累。这种积累，被认为是衰老相关疾病的重要驱动因素。

但包括大部分百岁老人在内的长寿人群，虽已极度衰老，却仍保持相对健康。流行病学调查还显示，大部分百岁老人在其超长的寿命中保持相对健康，这表明他们有能力抑制某些严重的与年龄相关的疾病，如动脉粥样硬化、冠状动脉疾病和阿尔茨海默病等。这与极端高龄时体细胞突变积累进而诱发衰老相关疾病的推论相矛盾。

“基于此前的研究，我们认为一种可能的解释是，大部分百岁老人具有独特的体细胞突变分布模式，规避了与人类健康和生存密切相关的基因组区域中的有害突变事件。”孔庆鹏说。为检验这一观点，孔庆鹏团队联合重庆医科大学寸玉鹏教授团队，开展了一项特别的全基因组测序，样本来自73名女性百岁老人和51名随机的女性普通对照个体的外周血。

“我们发现，虽然这些百岁老人携带的基因组体细胞突变数目相比对照组无明显差异，但其携带突变的有害程度，显著小于对照组。”中国科学院昆明动物研究所博士王昊天说，这些百岁老人在转录调控相关区域、转录活性区域、人类必需基因等基因组区域，携带的突变普遍较少。

有趣的是，研究人员还发现基因组上存在一些区域，百岁老人在这个区域表现为极度保守，即不发生体细胞突变；但在对照人群中，却与之相反。这些区域或其中的一部分，发生任何突变都是高度有害的。“深入分析显示，这些区域的功能相对重要。这也意味着这些百岁老人无意中规避了与人类健康密切相关的这些重要功能区域的有害突变。”孔庆鹏说。进一步分析发现，这些百岁老人的体细胞突变较少来源于修复缺陷，且其DNA修复相关基因的整体表达水平显著上升。这些证据显示，较强的损伤修复能力可能是他们能在关键区域规避突变的原因。此项研究通过全基因组测序揭示了百岁老人体细胞突变具有风险规避的特征。相关论文发表在《老化细胞》上。

## 存在大量特异高甲基化位点

“健康长寿抑或过早衰老，是遗传因素和环境因素共同作用的结果。”中国科学院昆明动物研究所肖富辉副研究员说，研究显示，这其中遗传因素的影响约占15%—35%。表观遗传学是连接环境与遗传的桥梁，其中DNA甲基化的高低，与衰老老年病发生关系密切。

孔庆鹏团队联合海南医学院黎望伟教授团队，利用全基因组DNA甲基化测序技术，构建了海南省不同年龄段个体全覆盖、无偏差的单碱基分辨率甲基化图谱。研究的外周血样本来自57例年龄在102岁左右百岁老人、22例年龄在74岁左右的年长对照组和32例年龄在58岁左右的中年对照组。

该数据覆盖了超过人类基因组84%的2360余万个胞嘧啶—鸟嘌呤位点。进一步分析发现，与年长对照组相比，百岁老人存在大量的特异高甲基化位点，而在中年向老年转变过程中，这些位点倾向于随着衰老甲基化水平逐渐降低。分析发现这些位点显著富集在以H3K9me3修饰为标志的组成型异染色质区域。

“异染色质丢失是衰老的重要驱动力，而高甲基化有助于维持其稳定。”孔庆鹏说，此外，他们还发现，百岁老人这些高甲基化的区域所含转座子倾向低表达，且在其周边一定范围内的许多老年病基因呈现低表达。这项研究表明，基因组特定区域的高甲基化，可能通过维持异染色质稳定，进而促进人类健康老化。相关研究成果发表在《国家科学评论》上。

本版图片由视觉中国提供