

纳米与医药

杨原明 张军芬 主编



苏州大学出版社



走进纳米世界

丛书主编 周晓阳 徐卫兵

纳米与医药

Nanotechnology and Medicine

杨原明 张军芬 主编

苏州大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

纳米与医药 / 杨原明, 张军芬主编; 西安交通大学
苏州附属中学编. —苏州: 苏州大学出版社, 2018. 4
(走进纳米世界 / 周晓阳, 徐卫兵主编)
ISBN 978-7-5672-2391-2

I. ①纳… II. ①杨… ②张… ③西… III. ①纳米技
术—应用—医药学—青少年读物 IV. ①R—49

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2018)第 057545 号

纳米与医药

杨原明 张军芬 主编

责任编辑 周建兰

苏州大学出版社出版发行

(地址: 苏州市十梓街 1 号 邮编: 215006)

苏州工业园区美柯乐制版印务有限责任公司印装

(地址: 苏州工业园区娄葑镇东兴路 7-1 号 邮编: 215021)

开本 890 mm×1 240 mm 1/32 印张 17.75 字数 429 千

2018 年 4 月第 1 版 2018 年 4 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-5672-2391-2 定价: 100.00 元(共八册)

苏州大学版图书若有印装错误, 本社负责调换

苏州大学出版社营销部 电话: 0512-65225020

苏州大学出版社网址 <http://www.sudapress.com>



前

言

每个人都有生病、服药的经验,医学就是研究疾病、治病救人的科学。那么纳米医学又是什么呢?追根究底来看,人体是由分子构成的,所有的疾病包括衰老在内,都可归因于人体内的分子发生了变化。当人体的分子机器,如合成蛋白质的核糖体、生化反应所需的酶等,发生故障或工作失常时,就会导致细胞异常或死亡。

从微观的角度来看,目前的医疗技术尚无法达到修复分子的水平,而纳米医学则是在分子水平上,利用分子工具所从事的诊断、医疗、预防疾病、修复组织器官和保健照护等的医学技术。

首先需要透彻地认识生命的分子基础和运作机制,然后从科学知识发展到工程技术,设计制造出大量有奇特功能的纳米装置,这些微小的纳米装置应该像生命系统利用分子组件来建构组织器官一样,是由一个个分子装配起来的,也能够发挥类似活组织和器官的功能,而且更准确有效地发挥作用。它们可以在人体内各处巡游,甚至可出入细胞,在微观的人体世界里完成特殊的任务。例如,修复变异的基因、杀死刚萌芽的癌细胞、捕捉侵入人体的细菌和病毒、探测人体内生化成分的改变、适时适量地释放药物和人体所需的微量物质、及时改善人体的健康状况,使人类持续拥有健康的身体……

目前在生物医学上正进行的纳米技术研发,大致上可包括医疗

目前在生物医学上正进行的纳米技术研发,大致上可包括医疗诊断用的生物芯片、药物传输或释放系统、智慧药物、基因治疗、生物医学纳米机械和材料以及仿生系统等。

本书各章节突显出课程的趣味性,以促进学生更好地掌握纳米科学和技术的相关知识,为学生今后的学习和工作打下良好的基础。

目

录

第一章 纳米医用材料 —1

- 一、组织修复和再生医学中的纳米材料 —1
- 二、纳米药物基因传递材料 —6
- 三、纳米医学材料的安全性 —11
- 本章问题与练习 —13

第二章 纳米给药技术 —14

- 一、纳米药物 —14
- 二、纳米中药 —19
- 本章问题与练习 —21

第三章 纳米诊疗技术 —22

- 一、纳米诊断技术 —22
- 二、纳米临床治疗技术 —26
- 三、人工智能与纳米医学 —30
- 本章问题与练习 —39

第四章	探究实验——纳米银与大肠杆菌的对决	—— 40
一、课题研究背景		—— 40
二、微波法制备纳米银颗粒原理		—— 42
三、课题目的		—— 43
四、课题材料、仪器		—— 43
五、实验原理		—— 43
六、实验方法		—— 44
七、实验结果		—— 45
八、实验结论		—— 50

第一章

纳米医用材料

随着纳米技术和材料科学、生命科学的不断交叉渗透,纳米生物医用材料已在新型医用植入材料和医用介入材料、组织工程和再生医学材料、新型药物和基因控释载体及高效生物诊断材料领域取得较大进展。

生物医用材料(biomedical materials)是用来对生物体进行诊断、治疗、修复或替换其病损组织、器官或增进其功能的材料。作为一种研究人工器官和医疗器械的基础,生物医用材料现在已经成了当代材料学科的重要分支,尤其是随着生物技术的蓬勃发展和重大突破,生物医用材料已经成了各国科学家竞相进行研究和开发的热点。近几年来,有关医用材料及其在高新医疗技术领域应用研究的报道层出不穷。

在现有生物体的骨骼、牙齿、筋、腱等中,都发现具有纳米结构的材料,从仿生学的观点看,纳米生物医用材料是今后重要的发展方向。

一、组织修复和再生医学中的纳米材料

纳米生物医用无机材料可分为纳米生物陶瓷材料、纳米生物碳材料、纳米生物玻璃陶瓷材料、纳米生物复合无机材料等几类,其中应用最广泛的是纳米生物医用陶瓷材料与纳米生物碳材料等。

1. 纳米生物陶瓷材料

陶瓷材料作为材料的三大支柱之一,在日常生活中起着举足轻

重的作用,但是由于传统陶瓷材料质地较脆,韧性、强度较差,因而使其应用受到了较大的限制。纳米陶瓷,是利用纳米技术开发的纳米陶瓷材料,是利用纳米粉体对现有陶瓷进行改性,通过往陶瓷中加入或生成纳米级颗粒、晶须、晶片纤维等,使晶粒、晶界以及它们之间的结合都达到纳米水平,使材料的强度、韧性和超塑性大幅度提高。生物陶瓷(如磷酸钙、生物玻璃、氧化铝等)是一类重要的生物医用材料,在临床上已有广泛的应用,主要用于制造人工骨、骨螺钉、人工齿(图 1-1-1)、牙种植体以及骨的髓内固定材料等。



图 1-1-1 生物纳米陶瓷牙齿

生物医用高分子材料同样是对生物体进行诊断、治疗、置换损坏组织和器官或增进其功能的材料。高分子材料具有易于大规模合成且一般比无机金属质量小的特点,作为临床需求量大且要求有一定机械性能的医用材料(如手术器械、支架等)都很有优势,经过纳米技术处理后对防止手术创伤感染以及提高支架在人体组织内的相容性都有帮助。待技术成熟后,高分子生物医用材料可能大量替代传统医疗器械和医疗辅助产品。高分子材料易于合成,一般成本低廉,纳米高分子材料相对容易获得。由此可见,高分子医用材料将来的发展方向必然与纳米技术结合。生物相容性材料、硬组织生物医用材料、药物释放和送达体系高分子材料是纳米生物医用高分子材料的

三个主流方向。

美国国家癌症研究所(NIC)发布计划,希望借助纳米技术,主要包括纳米颗粒材料技术以及纳米传感器技术,形成一些新的、针对恶性肿瘤的早期诊断与治疗技术。另外,已取得了一些有影响的成果,包括利用碳纳米管做成人工耳蜗式的听诊器、基于 Dip-Pen 技术制备蛋白质分子的纳米阵列、应用于组织工程的多肽分子自发组装形成的三维网状纳米纤维、单 DNA 分子马达、羟基磷灰石人工骨表面合成肽等(图 1-1-2、图 1-1-3、图 1-1-4)。纳米高分子生物医用材料凭借其表面效应,具有很好的生物相容性,对人体的危害很小。

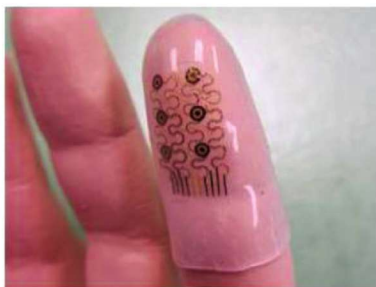


图 1-1-2 医用外科纳米智能指套

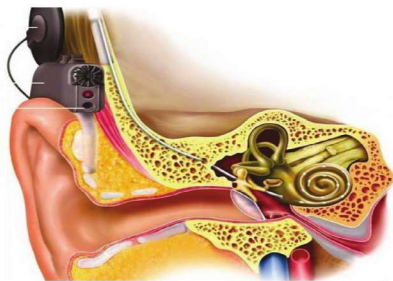


图 1-1-3 人工耳蜗式的听诊器

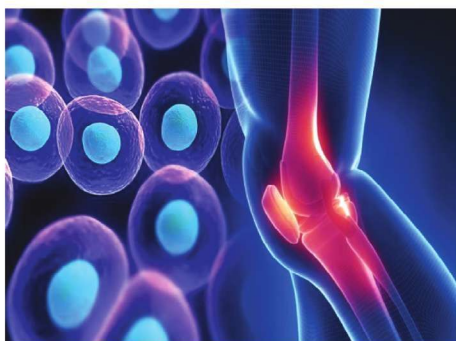


图 1-1-4 羟基磷灰石人工骨

清华大学研究开发的纳米级羟基磷灰石/胶原复合物在组成上模仿了天然骨基质中的无机和有机成分,其纳米级的微结构类似于天然骨基质。体外及动物实验表明,此种羟基磷灰石/胶原复合物是良好的骨修复纳米生物材料。

2. 纳米骨修复材料

纳米骨修复材料是一类由人工合成、具有多种优良理化特性(能自固化成型、机械强度高、使用方便等)和生物学特性(无毒副作用、可以吸收和降解、生物相容性好、能诱导骨细胞和血管生长等)的新型骨修复材料(图 1-1-5)。纳米骨修复材料通过模拟自然骨的基本组成,设计用于骨组织修复重建,其关键在于以生物活性纳米磷灰石晶体复合有机基质构建功能性生物活性材料。复合材料中纳米磷灰石晶体具有优异的生物活性,有利于骨组织细胞的良好生物学响应。有机基质的高张力强度与抗压的纳米无机磷灰石晶体巧妙地结合,决定了纳米复合材料具有高强韧的力学负载性质(图 1-1-6)。近年来发展起来的纳米骨修复材料主要有:纳米陶瓷(纳米羟基磷灰石、纳米级 p-CP 以及纳米氧化铝等)、纳米高分子聚合物(纳米级聚乳酸、聚氰基乙酸等)、纳米复合材料、纳米仿生骨(纳米羟基磷灰石聚酰胺,图 1-1-7)、纳米骨浆等。纳米骨修复材料具有传统骨修复材料无可比拟的生物学性能,具有广阔的应用前景。

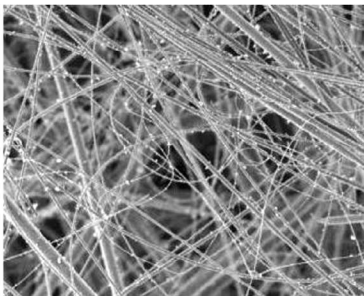


图 1-1-5 纳米骨修复材料

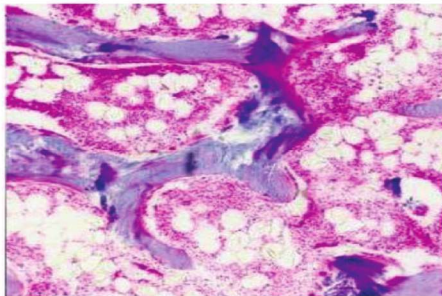


图 1-1-6 纳米磷灰石上生长组织

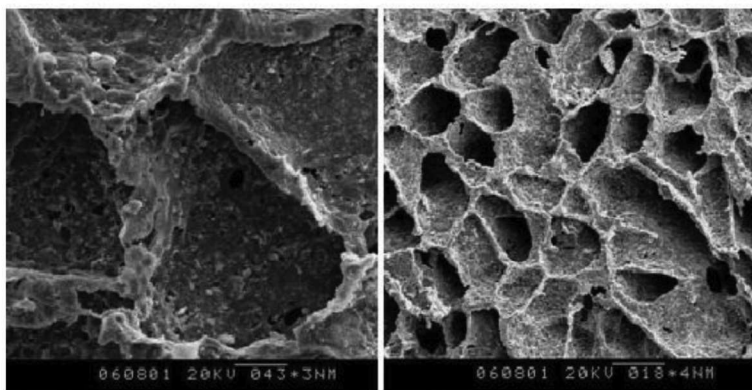


图 1-1-7 纳米羟基磷灰石仿生骨材料

课外拓展

清华大学材料系崔福斋教授课题组经过 1 年 4 个月、近 300 例的人体临床实验,研制成功的纳米人工骨日前获得国家食品药品监督管理局的试生产注册证,成为我国首个可以在市场上公开销售和应用的纳米医药产品。

纳米人工骨(NB 系列纳米晶胶原基骨材料)是国家“863”“973”支持的攻关项目,是崔福斋教授课题组在对人骨骨痂和胚胎骨的分级结构和生物矿化过程多年研究基础上发明的新型骨材料。它与原有传统人工骨材料的最大区别在于,修复后的骨头和人体骨完全一样,不会在体内留下植入物。它仿照人类骨头生成的机理,采用自组装方法制备纳米晶羟基磷灰石或胶原复合的生物硬组织修复材料,使复合材料具有纳米级别的天然骨分级结构和天然骨的多孔结构。

国际学术刊物《自然材料》(*Nature Materials*) 对这项研究给予了高度评价:“这些结果改进了在其他钙化组织中胶原诱导

矿化的认识,并且指出了仿生制备新型功能材料的道路。”崔福斋教授还在 2003 年获得了由国际材料研究联合会颁发的“Somiya”国际合作奖。

研制纳米人工骨的“骨组织工程框架材料制备”项目作为北京市科委的项目,通过了中华骨科学会主任委员、北京协和医院骨科主任邱贵兴教授为组长的专家组验收。目前,纳米人工骨正在办理美国食品及药物管理局的试产许可。

二、纳米药物基因传递材料

纳米载体是实现纳米药物基因传递的工具,其将 DNA、RNA 等基因分子包裹在纳米颗粒的内部或吸附在其表面,然后在其表面偶联特异性的靶向分子(如特异性配体、克隆抗体等),通过靶向分子与细胞表面受体的结合,在细胞摄粒作用下将目标基因引入细胞内,从而实现安全有效的靶向性基因治疗或其他作用。纳米粒子介导的药物输送是纳米医学领域的一个关键技术,纳米级药物载体是一种属于纳米级微观范畴的亚微粒药物载体输送系统,将药物包封于亚微粒中,在药物输送方面具有许多优越性。

纳米粒(nanoparticle, NP)又称毫微粒,是大小在 10 ~ 1000nm 之间的固态胶体颗粒,一般由天然高分子物质或合成高分子物质构成,可作为传导或输送药物的载体。由于材料和制备工艺的差异,可以形成纳米球(nanosphere)与纳米囊(nanocapsule),两者统称为纳米粒,适合于不同给药途径,如静脉注射的靶向作用、肌肉或皮下注射的缓控释作用。

1. 固体脂质纳米粒

固体脂质纳米粒(图 1-2-1)是近年来正在发展的一种新型纳米粒给药系统,其以固态类脂化物(天然或合成)为载体,将药物包裹于类脂核中制成固态胶粒,粒径在 50 ~ 1000nm 之间。

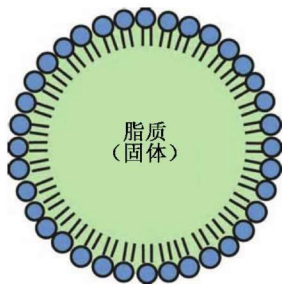


图 1-2-1 药物运输纳米球/纳米粒

理想的纳米药物载体应具备以下性质:

- ① 毒性较低或没有毒性。
- ② 具有适宜的制备及提纯方法。
- ③ 具有合适的粒径与形状。
- ④ 具有较高的载药量。
- ⑤ 具有较高的包封率。
- ⑥ 对药物具有良好的释放特性。
- ⑦ 具有良好的生物相容性,可生物降解或被机体排出。
- ⑧ 具有较长的体内循环时间,并能在疗效相关部位持久存在。

目前,药物载体大多是生物降解性高分子或高分子复合材料,高分子药物载体必须具备:具有生物相容性和生物降解性;降解产物必须无毒和不发生炎症反应;高分子的降解必须发生在合理的时间范围内;材料具有可加工性、可消毒性、良好的力学性能等。采用纳米材料作为基因传递系统具有显著优势,如聚丙交酯-乙交酯(PLGA)、聚乳酸(PLA)、聚乙二醇(PEG),由于具有良好的生物安全

性,可方便有效地实现基因靶向性及高效表达和缓释。纳米材料成为制备高效、靶向基因治疗载体系统的良好介质。

具有热塑性及可溶性的生物可降解高分子材料,如聚乳酸、聚乙醇酸,尤其是聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA,图1-2-2),因其具有良好的生物相容性、生物可降解性及机械强度得到了很大的发展。PLGA已被食品和药物管理局(FDA)批准用于药物输送系统,它不仅安全性高,而且可以大大改进肿瘤药物输送方法,延长药物释放时间,实现了药物的可控释放。

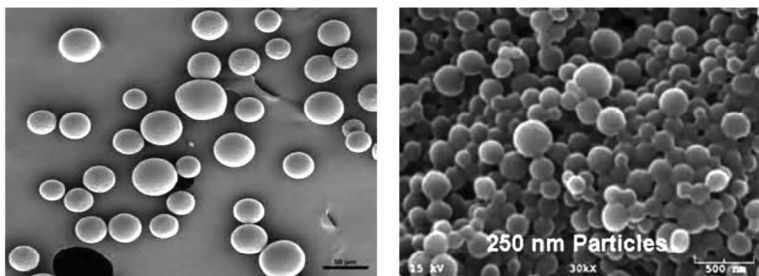


图 1-2-2 PLGA 微球

药物分子、DNA 和载体分子的溶液组装行为为智能纳米药物传递提供了良好手段(图1-2-3)。通过分子设计合成各种高度生物相容性的两亲或两性药物载体分子,可以利用其在溶液中的自组装行为和药物分子、DNA 有效复合获得纳米药物组装体。纳米组装体的小尺寸易于跨越各层次的生物屏障,实现细胞和亚细胞层次的给药和治疗;高表面积易于通过各种物理、化学和组装的方式制备生物缔合的纳米微粒,通过生物分子的识别功能实现靶向传递。载体分子中对环境敏感因素的引入则可以为实现人为或生物环境控释的材料提供可能。

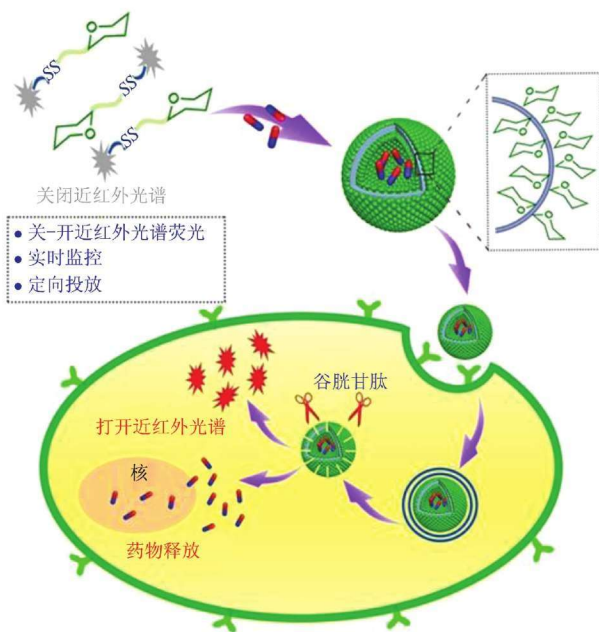


图 1-2-3 药物分子、DNA 和载体分子的溶液组装行为

2. 纳米无机/有机生物医用复合材料

纳米生物医用复合材料的灵感来源于天然组织,如人体的骨骼主要由羟基磷灰石组成,它与人体组织有良好的生物相容性和生物活性,并能与骨组织形成骨性结合,与其他骨替代材料相比,它拥有不可比拟的优势,因而在新型骨替代材料研究领域占有极其重要的位置,目前羟基磷灰石作为骨替代材料已获得临床应用。

纳米生物医用复合材料一般由经过纳米技术处理的基体材料与增强材料组成。

目前来说,一般方法很难获得一种均匀的复合材料或无法获得纳米级细晶材料,复合材料本身一般就具有单纯无机或有机材料所不具备的优良力学等性能,加上纳米技术,形成的纳米生物医用材料的性能更加优越,大多具有良好的生物相容性和生物活性,是理想的

生物医用材料。

小试身手

聚乳酸/纳米纤维素复合材料的制备

实验设备和试剂

原料：纳米纤维素 (NCC)、乙酸酐 ($C_4H_6O_3$)、乙酸 (CH_3COOH)、甲苯 (C_7H_8)、高氯酸 ($HClO_4$)、乙醇 (C_2H_6O)、丙酮 (C_3H_6O)、二氯甲烷 (CH_2Cl_2)、聚乳酸 (PLA)、蒸馏水、塑料滴管、干燥箱、热压机。

仪器：TGL-16L 型高速离心机、DF-101F 型磁力搅拌器、FS-600 型超声波处理器、PL203 型电子天平、TX-FD-1 型冷冻干燥机、S-4800 型冷场发射扫描电镜、Lambda950 型紫外-可见光分光光度仪、DMA Q800 型动态热机械分析仪。

实验步骤

1. 改性纳米纤维素的制备。

取 1g 干燥的 NCC 在 25mL 甲苯中超声处理 10min (冰水浴, 每 5min 换冰水一次), 将其放在磁力搅拌器上, 依次加入 20mL 乙酸、0.1mL 高氯酸、7mL 乙酸酐, 在室温条件下搅拌反应 1h。

将其慢慢倒入 200mL 的乙醇溶液中, 此时会有白色絮状沉淀出现, 随后用塑料滴管将其移入离心管中, 在离心机中进行离心, 除去上层清液, 再继续加入乙醇至离心管中, 充分搅拌后离心, 再次除去上层清液, 如此反复 3 次 (每次离心时间为 5min, 转速为 12000r/min)。

用蒸馏水洗涤样品, 离心除去上层清液, 如此反复 3 次, 最后得到改性的纳米纤维素水溶液。