

纳米医学

Nanomedicine

主编 高焕民 柳耀泉



军事医学科学出版社

纳 米 医 学

主 编 高焕民 柳耀泉

副主编 吕 辉 孙 丽

相 波 梁桂霞

编 者 (按姓氏笔画为序)

王万亭 王 超 王鲁民

吕少平 袁波龙 耿长新

军事医学科学出版社

· 北 京 ·

内 容 提 要

纳米技术是国家中长远发展计划的四大技术之一。纳米医学将是一个全新的科学领域。本书首先介绍了纳米及纳米医学的基本概念,然后分别介绍了与医学有关的纳米材料和纳米技术,同时特别介绍了与人类健康密切相关的问题,并对这种新事物的过热现象进行了客观的分析。

本书内容由浅入深,从科学思维的角度将人们带到介于宏观世界和微观世界之间的介观世界。本书可供医学专业人员阅读,也可供非专业人员了解纳米医学知识。

图书在版编目(CIP)数据

纳米医学/高焕民,柳耀泉主编.
-北京:军事医学科学出版社,2006
ISBN 7-80121-818-3

I. 纳… II. ①高…②柳… III. 纳米材料-应用-医学
IV. R

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 015918 号

出 版:军事医学科学出版社
地 址:北京市海淀区太平路 27 号
邮 编:100850
联系电话:发行部:(010)63801284

63800294

编辑部:(010)66884418;66884402 转 6210,6213,6216

传 真:(010)63801284
网 址:<http://www.mmsp.cn>
印 装:华润印装厂
发 行:新华书店

开 本:850mm×1168mm 1/32
印 张:4.25
字 数:106 千字
版 次:2006 年 5 月第 1 版
印 次:2006 年 5 月第 1 次
定 价:10.00 元

本社图书凡有缺、损、倒、脱页者,本社发行部负责调换

前 言

20 世纪 90 年代出现的一门新兴科学——纳米科技 (nanotechnology), 是在千万分之一米 (10^{-8} m) 到亿分之一米 (10^{-9} m) 尺度的空间内研究电子、原子和分子运动规律和特性的崭新技术。纳米技术被认为是对 21 世纪一系列高新技术的产生和发展有重要影响的一门热点学科, 被世界各国列为 21 世纪的关键技术之一。目前, 纳米科技主要包括纳米生物学、纳米机械学、纳米电子学、纳米材料学, 以及原子、分子操纵和纳米制造等领域。

1992 年创刊的《纳米生物学》标志着纳米生物学的诞生。1999 年, 美国出版了《纳米医学》的第一卷, 表明人们已开始全方位探索纳米科技在医学临床诊治、药理学、康复等方面的应用, 并将直接应用于人类健康事业。

专家预测, 21 世纪纳米技术将出现重大进展, 人类的医疗也因而发生深远的革命, 许多疑难病将得到解决, 医生可能应用纳米仪器直接打通脑血栓, 清除心脏动脉脂肪沉积物, 治疗肿瘤……到 2020 年将出现一个全新的领域——纳米医学 (nanomedicine)。

纳米医学是在分子水平上, 利用分子工具和人体的分子知识, 从事疾病诊断、治疗、预防和保健的科学技术。换言之, 人们将从分子水平上认识自己, 创造并利用纳米装置和纳米结构来防病治病, 改善人类的整个生命系统。因此, 纳米医学将对人类卫生健康事业的发展产生巨大的推动作用。

本书首先介绍了纳米及纳米医学的基本概念, 然后分别介绍了与医学有关的纳米材料和纳米技术, 同时介绍了与人类健康密切相关的问题, 并对这种新事物的过热现象进行了客观的分析。本书内容由浅入深, 从科学思维的角度将人们带到介于宏观世界

和微观世界之间的介观世界。本书可供医学专业人员阅读,也可供生物技术相关专业人员进行科学普及之用。

本书还特别邀请青岛大学医学院郭云良教授审阅,在此表示感谢。

在编写过程中,青岛大学医学院第二附属医院的有关领导给予了支持,在此一并致谢。

由于编者水平有限,书中难免存在不足之处,恳请读者指正。

编 者

2006 年 1 月

目 录

第一章 纳米医学概论	(1)
第一节 纳米是什么	(1)
第二节 纳米结构表征与纳米测量	(2)
第三节 纳米材料	(8)
第四节 纳米技术	(9)
第五节 纳米医学定义	(10)
第二章 纳米医学诊断技术	(16)
第一节 影像学诊断	(16)
第二节 实验室检测	(26)
第三节 病理学诊断	(34)
第四节 植入传感器诊断	(39)
第五节 遗传学诊断	(39)
第六节 肿瘤的早期诊断	(40)
第三章 纳米医学治疗技术	(48)
第一节 纳米机器人	(49)
第二节 基因治疗	(57)
第三节 器官移植与外科治疗	(59)
第四节 肿瘤治疗	(63)
第五节 疑难病杂症的防治	(70)
第四章 医用纳米材料的制备	(83)
第一节 概述	(83)
第二节 纳米材料制备技术	(87)
第五章 纳米级新药的开发	(100)
第一节 中药剂型与纳米技术	(101)

第二节	纳米药物输运	(103)
第三节	纳米中药	(104)
第四节	纳米科技与中医药结合	(105)
第五节	纳米技术的发展方兴未艾	(108)
第六章	纳米材料的安全性	(110)
第一节	别把“纳米”炒成“科学谎言”	(111)
第二节	纳米材料的安全性亟待评估	(117)
第三节	纳米生物技术离临床诊疗有多远	(124)
参考文献		(126)

第一章 纳米医学概论

世界著名的诺贝尔奖金获得者,美国物理学家费曼(Feynman)在20世纪60年代曾预言:“如果有一天人们能按照自己的意愿排列原子和分子,那将创造什么样的奇迹?物体就能得到大量的异乎寻常的特性”。

他所说的这种异乎寻常的“物体”实际上就是现在的纳米材料。就像目前用扫描隧道显微镜(scanning tunneling microscope, STM)操纵原子一样,人工地把纳米微粒整齐排列就是实现费曼预言、创造新奇迹的起点。

美国加利福尼亚大学洛伦兹伯克力国家实验室的科学家在《自然》杂志上发表论文,指出纳米材料的研究是现代材料,以及化学和物理学的重要前沿课题。

纳米技术作为一种最具有市场应用潜力的新兴科学技术,其重要性毋庸置疑,许多发达国家都投入了大量资金进行研究,正如钱学森院士所预言的那样:“纳米左右和纳米以下的结构将是下一阶段科技发展的特点,会是一次技术革命,从而将是21世纪的又一次产业革命。”

纳米医学则是借助纳米科技开展疾病预防、诊治及康复等许多医(药)学应用的科技,将对人类卫生健康事业的发展起巨大的推动作用。

第一节 纳米是什么

人们对“纳米”这个词似乎并不感到陌生:日常生活中经常可以听到或看到“纳米材料”、“纳米技术”等语。每当电视广告或

其他媒体中出现“纳米”时,与之相关的产品似乎立刻就成了高科技产品,因此被罩上了神秘的面纱,不幸的是有时甚至成了骗人的工具!

只要看了以下的调查,我们对这一怪现象就会加深理解,并懂得我们写此书向人们科学地介绍这一前沿名词的重要性。

纳米是“新品种水稻”?

在沈阳市科协和科技局组织进行的沈阳公众科学素养调查中,出了“纳米是什么”这道题。在接受调查的 1 422 名 18 ~ 69 岁的沈阳人中,只有 720 人的答案是正确的,165 人的回答“不知道”,其中还有 4.83% 的人认为是新品种水稻。

无独有偶,有一期《幸运 52》的节目中,主持人硬是把“纳米”和“大米”连在了一起!

其实,“纳米”并不神秘,也不遥远,更不深奥难测。纳米只不过是一个长度计量单位:

1 米 = 100 厘米,1 厘米 = 10 000 微米,1 微米 = 1 000 纳米,1 纳米 = 10 埃($\text{\AA}$)。

1 nm 等于 10 亿分之一米、千分之一微米,大约是三、四个原子的宽度,我们知道的 DNA 链的直径就是 1 nm 左右。1 纳米比人的一根头发直径小 1 万倍。

第二节 纳米结构表征与纳米测量

由于纳米材料表现出许多不同于传统材料的特殊性能,所以包括纳米材料在内的纳米科技被视为 21 世纪关键的高新技术之一,已经或将要与人们的日常生活息息相关。在这个领域内,很多结构和特性还不为人们所认识。因此,纳米测量是发展纳米科技的入门和基础,也是纳米科技发展的前提和条件。

这些测量和表征包括:

(1) 结构测量, 包括纳米结构的形貌, 纳米材料的颗粒尺寸测量与粒度分布分析, 结构的周期有序性和完整性测量等。

(2) 物理化学性能测量, 如电学、磁学、热学、电子态、化学键合等性质的测定。

(3) 对纳米结构在原子、分子尺度的操纵和控制, 以及原子、分子尺度结构的构建等。

谈到纳米测量的工具离不开扫描隧道显微镜 (STM), 参看图 1-1。

这一非凡的仪器于 1982 年由 IBM 公司苏黎世实验室的两位科学家宾宁 (Binnig G) 和罗勒 (Rohrer H) 研制成功, 它使人类能够实时地观测到原子在物质表面的排列状态和与表面电子行为有关的物理化学性质, 对表面科学、材料科学、生命科学及微电子技术的研究有着重大意义和重要应用价值。为此, 这两位科学家与电子显微镜的创制者 ERnska 教授一起荣获 1986 年诺贝尔物理奖。STM 可以在纳米尺度上获取生命科学的信息, 研究者相继得到了左旋 DNA、双螺旋 DNA 的碱基对、平行双螺旋 DNA 的 STM 图像。我国科学家利用 STM 成功地拍摄到表现 DNA 复制过程中一瞬间的照片。目前, 研究已涉及到氨基酸、人工合成多肽、结构蛋白和功能蛋白等主要领域。

这种新型显微仪器的诞生, 在短短几年里以它独特的性能激起了世界各国科学家的极大兴趣和热情。因此, 与在表面科学、材料科学及生命科学等研究领域中获得广泛应用相同步, STM 仪器本身及其相关仪器也获得了蓬勃发展。相继诞生了一系列在工作模式、组成结构及主要性能与 STM 相似的显微仪器, 用来获取用 STM 无法获取的有关表面结构的各种信息。这个目前被称为“扫描探针显微镜 (scanning probe microscope, SPM)”的显微仪器家族还在不断发展, 成为人类认识微观世界的有力工具。

STM 是一种新型的表面分析工具, 能够操纵原子。STM 实际上就是一个由电子计算机操纵控制的长探针, 它的一头变得越来

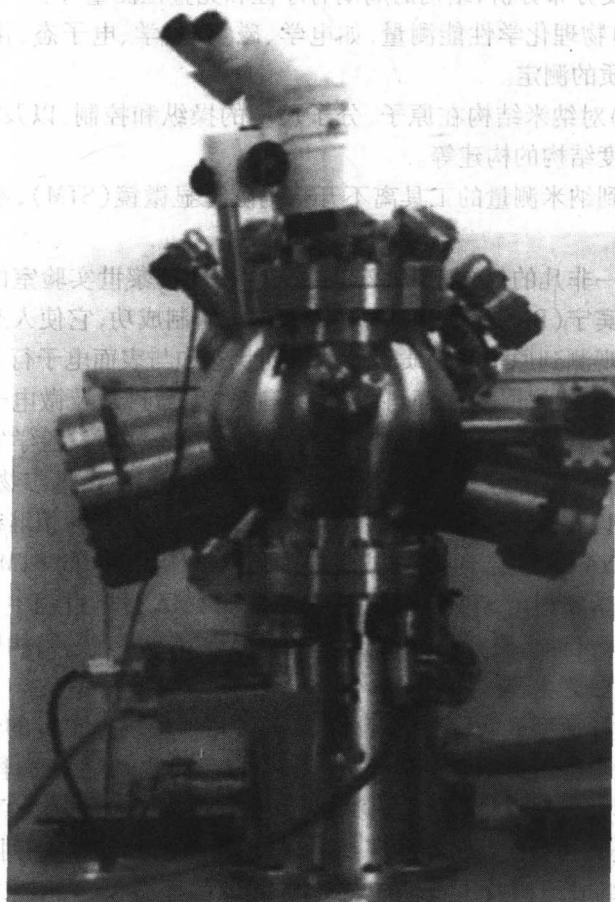


图 1-1 扫描隧道显微镜 (STM)

越细,细到尖端就只有几个原子的厚度了。

利用探针和材料平面间的电流,科学家们可以用 STM 调度材

料平面上的原子,而且通过调节电流的大小,可逐个地把原子吸起来并放置到其他地方。

STM 具有空间的高分辨率(横向可达 0.1 nm,纵向可高于 0.01 nm),能直接观察到物质表面的原子结构,把人们带到了微观世界。它的基本原理是基于量子隧道效应和扫描。它是用一个极细的针尖(针尖头部为单个原子)去接近样品表面,当针尖和表面靠得很近时(≤ 1 nm),针尖头部原子和样品表面原子的电子云发生重叠,若在针尖和样品之间加上一个偏压,电子便会通过针尖和样品构成的势垒而形成隧道电流。通过控制针尖与样品表面间距的恒定并使针尖沿表面进行精确的三维移动,就可把表面的信息(表面形貌和表面电子态)记录下来。由于 STM 具有原子级的空间分辨率和广泛的适用性,国际上掀起了研制和应用 STM 的热潮,推动了纳米科技的发展。

隧道效应对势垒高度 V 和宽度 a 的变化十分敏感。用一金属探针在被观察的金属表面上方相距约 $10 \text{ \AA}$ 处平行移动进行扫描,探针、空气隙、金属表面就构成一个电子隧道体系。加一微小电压,从隧道电流的变化就可以分辨出金属表面原子结构的细微特征。

利用 STM 可以分辨表面上离散的原子,显示出表面上原子的台阶、平台、原子阵列,以至于可直接绘出表面的三维图像,横向分辨率达 0.1 nm,纵向分辨率达 0.01 nm。

STM 的工作原理

扫描隧道显微镜的基本原理是利用量子力学中的隧道效应,在样品与探针之间加一定的电压,当样品与针尖距离非常接近时,样品和针尖之间将产生隧道电流。

$$I \propto V \cdot \exp(-2kd)$$

V 是探针与样品之间的电压, d 为样品与针尖距离, $k = (2\pi/h) \times 4m$

其中 φ, m, h 分别为有效局部功函数、电子质量和普朗克常数。

从上式可以看出, I 与 d 成指数关系, 即隧道电流 I 对样品的微观表面起伏特别敏感, 当 d 减小 $0 \sim 1$ nm 时, I 将增加一个量级, 利用电子反馈线路控制隧道电流 I 的恒定(恒电流模式), 并利用压电陶瓷材料控制针尖在样品表面的扫描, 则探针在垂直样品的方向上高低的变化就反映出样品的表面形貌。其扫描原理请参看图 1-2。

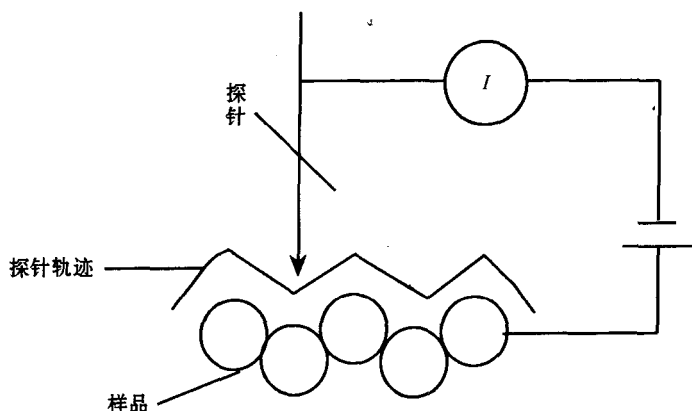


图 1-2 扫描隧道显微镜 (STM) 工作原理简图

隧道扫描显微镜下原子的影像如图 1-3 所示。

举例: AJ-I 型扫描隧道显微镜 (STM) 及技术参数

AJ-I 型扫描隧道显微镜 (STM) 性能稳定, 分辨率高, 能在一般实验环境下方便、稳定地得到高序石墨 (HOPG) 表面原子图像; 仪器的扫描范围大, 用同一扫描管既可进行小范围扫描以获得原子图像, 又可进行较大范围的扫描来进行样品多种实验教学、科研的需要; 仪器的软件系统采用 Windows 操作平台, 具有很强的图像

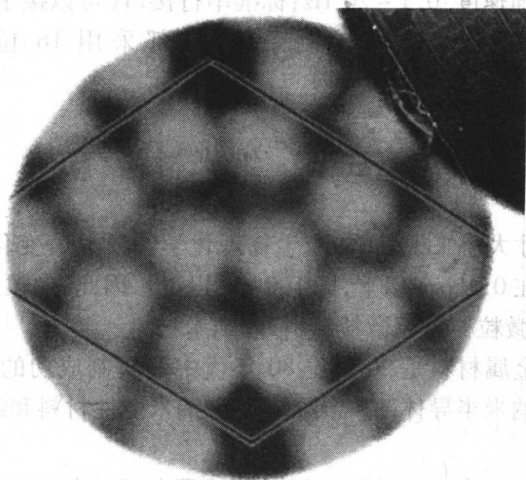


图 1-3 扫描隧道显微镜下原子的影像

注:原子是化学变化的最小粒子(其半径为 10^{-10} m 左右)

处理功能。

技术参数

1. 样品尺寸: $\varphi \leq 25$ mm。
2. 扫描范围:XY 方向 $3\ \mu\text{m} \times 3\ \mu\text{m}$ 、 $6\ \mu\text{m} \times 6\ \mu\text{m}$ (其他范围可选)。
3. 分辨率:XY 方向:0.1 nm,Z 方向:0.01 nm,能够常规得到高序石墨(HOPG)表面原子图像。
4. 针尖逼近行程及精度:行程 ≥ 10 nm,精度 $\leq 0.1\ \mu\text{m}$,纳米级步进马达自动保护趋近。
5. 扫描模式:恒流模式、恒高模式, $I-V$ 曲线、 $I-Z$ 曲线。
6. 扫描方式:连续扫描,可任意改变扫描方向;采样数:256 点/线。
7. 悬吊式抗震装置。

8. 扫描速度:0.1 ~ 20 Hz;标准串行接口(可以接手提电脑)。
9. 采用 DSP 数字控制系统,全部采用 16 位 DAC,高压 ± 100 V。

第三节 纳米材料

从尺寸大小来说,通常产生物理化学性质显著变化的细小微粒的尺寸在 $0.1\ \mu\text{m}$ 以下,即 100 nm 以下。因此,颗粒尺寸在 1 ~ 100 nm 的微粒称为超微粒材料,即纳米材料。

纳米金属材料是 20 世纪 80 年代中期研制成功的,后来相继问世的有纳米半导体薄膜、纳米陶瓷、纳米瓷性材料和纳米生物医学材料等。

纳米材料在人们关心的医学领域更有展示自己神奇的用武之地,可以在组织工程学上重建自体骨,在材料工程学方面可以发挥良好的止血功效。

人们已经能够直接利用原子、分子制备出包含几十个到几百万个原子的单个粒径为 1 ~ 100 nm 的微粒。最引人注目的是作为药物载体,实现药物靶向治疗或制作人体生物医学材料,如人工肾脏、人工关节等。

在纳米铁微粒表面覆一层聚合物后,可以固定蛋白质或酶,以控制生物反应。

由于纳米微粒比血红细胞还小许多,能在血液中自由运行,因而可以在疾病的诊断和治疗中发挥独特作用。

当把二氧化钛做到粒径为几十纳米时,在它的表面会产生一种叫自由基的离子破坏细菌中的蛋白质,从而把细菌杀死。例如用二氧化钛处理过的毛巾,只要有可见光照射,上面的细菌就会被纳米二氧化钛释放出的自由基离子杀死,具有抗菌除臭功能。

将药物粉末或溶液包埋在直径为纳米级的微粒中,将会大大提高疗效、减少副作用。纳米粒可跨越血脑屏障(blood brain bar-

rier)。

另外,纳米粒脉管给药,可降低肝内蓄积,从而有利于导向治疗。

纳米粒中加入磁性物质,通过外加磁场对其导向定位,对于浅表部位病灶具有一定的可行性。在影像学诊断中,纳米氧化铁在病灶与正常组织的磁共振图像上,会有较大的对比。

纳米粒用作药物载体具有下述显著优点:

(1)到达网状内皮系统分布集中的肝、脾、肺、骨髓、淋巴等靶部位。

(2)具有不同的释药速度。

(3)提高口服吸收的生物利用度。

(4)提高药物在胃肠道中的稳定性。

(5)有利于透皮吸收与细胞内药效发挥。如:载有抗肿瘤药物阿霉素的纳米粒,可使药效比阿霉素水针剂增加 10 倍。

目前已在临床应用的有免疫纳米粒、磁性纳米粒、磷脂纳米粒及光敏纳米粒等。

第四节 纳米技术

纳米技术是 20 世纪 90 年代出现的一门新兴技术。它是在 $0.10 \sim 100 \text{ nm}$ 尺度的空间内,研究电子、原子和分子运动规律和特性的崭新技术。

纳米技术其实就是一种用单个原子、分子制造物质的技术。由迄今为止的研究状况看,纳米技术可分为以下三种概念。

第一种概念是 1986 年美国科学家德雷克斯勒博士在《创造的机器》一书中提出的分子纳米技术。根据这一概念,可以使组合分子的机器实用化,从而可以任意组合所有种类的分子,可以制造出任何种类的分子结构。这种概念的纳米技术未取得重大进展。

第二种概念把纳米技术定位为微加工技术的极限。也就是通

过纳米精度的“加工”来人工形成纳米大小的结构的技术。这种纳米级的加工技术,也使半导体微型化即将达到极限。现有技术即便发展下去,终将会达到限度。这是因为如果把电路的线幅变小,将破坏绝缘效果。此外,还有发热和晃动等问题。为了解决这些问题,研究人员正在研究新型的纳米技术。

第三种概念是从生物的角度出发而提出的。本来,生物在细胞和生物膜内就存在纳米级的结构。

科学家们在研究物质构成的过程中,发现在纳米尺度下隔离出来的几个、几十个可数原子或分子,显著地表现出许多新的特性,而利用这些特性制造具有特定功能设备的技术,就称为纳米技术。

纳米技术是一门交叉性很强的综合学科,研究的内容涉及现代科技的广阔领域。因此,纳米技术被认为是对21世纪一系列高新技术的产生和发展有重要影响的一门热点学科,被世界各国列为21世纪的关键技术之一。

纳米科技(nanotechnology)现在已经包括纳米生物学、纳米电子学、纳米材料学、纳米机械学、纳米化学等学科。从包括微电子等在内的微米科技到纳米科技,人类正越来越向微观世界深入,人们认识、改造微观世界的水平提高到前所未有的高度。

虽然具体的纳米技术从理论到应用阶段还有一定的距离,但由于纳米技术极为广阔的应用前景,美国、日本、英国等发达国家都对纳米科技给予高度重视,纷纷制定研究计划,进行相关研究。

第五节 纳米医学定义

我们知道人体是由多种器官组成的,如大脑、心脏、肝、脾、胃、肠、肺、骨骼、肌肉和皮肤等;器官又是由各种细胞组成的,细胞是器官的组织单元,由于细胞的组合作用才显示出器官的功能。那么细胞又是由什么组成的呢?按现在的认识,细胞的主要成分是