

# 中国科学院学部 科学与技术前沿论坛简报 第 81 次

学部工作局学术与文化处  
《中国科学》杂志社 编报

2019 年 2 月 27 日

## “纳米医药”科学与技术前沿论坛综述

### 一、国内外研究现状

近年来，纳米技术在医药领域的应用越来越广泛，纳米生物技术的相关研究突飞猛进，取得了大量的新突破。利用纳米技术研制的药物纳米输送系统或纳米药物具有尺寸小（通常在 10~100 nm）、比表面大和表面性质独特等特点，可应用于疾病诊断、治疗和监测。与小分子药物传统注射剂相比，纳米药物具有显著改变的药物动力学行为、被动或主动靶向性、较低的毒副作用等优点，可极大地改善难溶性药物的溶解度从而解决临床给药问题，通过赋予其智能和靶向性而有效提高药物的生物利用度。

纳米药物与诊断试剂的进一步结合发展出了诊断与治疗一体化的新型纳米诊疗系统等。自 1995 年世界上第一个纳米药物“DOXIL”在美国上市后，这一领域科研成果的临床应用转化迅猛发展。在抗肿瘤领域已经有 10 多个纳米药物被成功应用于临床，包括阿霉素非 PEG 化脂质体“MYOCET”、紫杉醇纳米粒“ABRAXANE”、PEG 化天门冬氨酸酶“ONCASPAR”、道诺霉素纳米囊“DAUNOXOME”等，还

有用于肝脾成像的纳米药物“RESOVIST”、“FERIDEX”以及“ENDOREM”，另外还有30多个纳米药物正处于临床试验阶段。而在医学检验与诊断领域，利用纳米技术发展了微量、高选择性和高灵敏度的疾病标志物的快速检测新技术与器件。在医疗器械与人工器官移植领域发展的可控药物释放纳米涂层用于减轻排异反应（如预防心血管再狭窄纳米颗粒载药涂层支架）已有百亿元的临床应用。

中国是人口大国，具有全球第二大医药市场，并正在从仿制药大国向创新药大国转变。这是历史赋予我们的机遇，也是我们的责任。在纳米医药领域，我国的发展与世界基本同步。中国科学家在纳米医药相关领域的研究成果，尤其是SCI论文发表量和专利申请量已进入国际前列，这些成果与我国对该领域的持续支持密切相关。然而，医药学本身以应用为导向，我国在纳米医药领域的研究需要完成从量的增加到质的转变，需要继续增强与生物学、材料学等多学科的交叉合作，实现研究成果向临床应用的转化。因此，如何加强与临床以及相关学科的合作，深入开展纳米药物的临床转化研究，寻找未来发展的突破点；如何促成与企业的合作，积极推动纳米药物的产业化，也是未来需要努力的方向。此外，在纳米药物研发过程中，将遇到一些关于审批与管理等方面的问题，如何通过中国药学会和纳米药物专业委员会，向国家药监局提出创新药物研发所需要的新要求、新条件等，并协调推进相关审评工作的科学化、效率化等，也是未来我们面临的新课题。

因此，如何把握纳米医药的发展方向，加快纳米医药技术的发展，并尽快服务于临床，为我国人民的健康事业作出贡献？我国纳米药物研究现已处于向临床转化的关键时期，如何加快实现它们的临床转化是科学家面临的重大挑战，尤其是中国科学家能否在这一关键问题上率先取得突破？这些问题亟需聚集该领域的科学家们认真思考、积极探索。

## 二、论坛概况

2018年10月19日，由中国科学院学部主办，中国科学院化学部、学部学术与出版工作委员会承办，国家纳米科学中心和《中国科学》杂志社协办的，以“纳米医药——分子基元的可控组装智能纳米药物及其生物学效应”为主题的第81次科学与技术前沿论坛在青岛红树林国际会议会展中心隆重召开。

论坛由国家纳米科学中心赵宇亮院士和湖南大学谭蔚泓院士共同担任执行主席，中国科学院院士包信和、陈小明、李玉良、刘忠范、张洪杰以及纳米医药领域的专家学者近600人出席了论坛。李玉良院士、陈小明院士、谭蔚泓院士、赵宇亮院士分别主持了上午和下午两个时段的报告和讨论。

## 三、论坛的目的和重点关注问题

本次论坛以“分子基元的可控组装智能纳米药物及其生物学效应”为主题，邀请载体材料合成、自组装、纳米生物效应、分子探针、分子生物学、药学专家及有临床经验的医学专家，从智能纳米药物的化学原理、医用纳米机器的生物效应机制与临床转化等议题切入，结合智能纳米药物的研究现状、国内外发展趋势和面临的挑战，进行了多学科交叉、头脑风暴式的学术研讨。旨在明确研究方向，分析存在的具体基础科学问题和实际应用瓶颈，提出解决方法和实施步骤，加快关键科学问题的解决。同时促进基础研究人员与临床医生的交流，推动不同学科的交叉融合，加快新一代智能纳米医药技术的应用转化，提升我国在纳米医药相关科学前沿、重大应用及下游产业化等领域的国际竞争力。

## 四、报告内容

中国科学技术大学包信和院士到会致开幕辞。他首先强调了纳米医药领域的重要地位，提出要重视临床转化。他说，我们要将创新的

主动权牢牢地掌握在自己手里。近期，中美贸易摩擦更加剧了我国主动创新的需求。他以医学为例，指出当前中国医学院校人才培养很难应对未来技术的发展，需要“新医学”将人才培养和科学研究结合起来，从科学的基础发现衍生到实际应用。最后，他指出我们目前的科学研究很多是效仿国外技术加以改造，希望通过本次论坛的举办增加国人的科研自信心。

### （一）纳米药物发展现状和瓶颈问题

国家纳米科学中心赵宇亮院士就纳米药物现状、创新纳米药物原理和优势以及纳米药物面临的挑战谈了自己的想法。他认为，纳米药物与传统分子药物相比，具有以下几个特点和优势：（1）纳米药物是颗粒，是聚集体；而传统药物是一个分子，是单一组分。从这一角度看，纳米药物更像是中药，多成分、多组分；（2）分子药物具有明确的结构式，且结构改造难、单靶向，不易进入细胞；纳米药物具有明确的表面、明确的结构，且结构可控、毒性可控，可以设计为多功能、多靶向，易进入细胞；（3）纳米药物与传统药物相比，更具有成药优势。纳米药物更适合肿瘤、脑部疾病等复杂疾病的治疗。例如国家纳米科学中心聂广军老师与丁宝全老师等合作设计的 DNA 自动导航纳米机器，清华大学张希老师提出的超分子化疗。

同时，他也指出，纳米药物仍面临几个挑战：（1）基础科学原理不清楚。比如 EPR 效应的具体过程、局域化纳米表面与受体结合机制仍不清楚。纳米药物具有多尺度、多因子协同作用，其设计也受多种效应影响，如化学反应、界面效应、弱化学力、表面缺陷电子等。（2）纳米药物临床转化较少，其原因主要有：以降低毒副作用为主，疗效无明显提高；制备复杂，质控差，体内安全性评价复杂；纳米药物对药审是新事物，缺乏评价标准。针对这些难点，他指出，可以利用先进功能材料与多功能纳米载体克服输送屏障与肿瘤生理特点，发展精密可控自组装技术，建立代谢与毒理新评价技术，加强沟通建立标准。

(3) 纳米制剂临床转化过程仍面临很多其他问题，例如法规问题、临床研究问题、与 CRO 公司的合作问题、给药途径问题、靶向纳米制剂问题。(4) 倡导建立中国人自己的品牌，坚持 China Nanomedicine，提出本国的创新性成果并积极向世界展示。

最后，他总结了纳米药物未来发展的重点方向：(1) 重视原创性纳米药物的研发，(2) 重视原创性释药系统的研究，(3) 重视释药系统相关机制的创新，(4) 重视多学科交叉的释药系统的创新，(5) 重视实验室研究与临床研究的结合。

## (二) 稀土上转换纳米发光材料的制备及肿瘤成像和诊疗研究

中国科学院长春应用化学研究所张洪杰院士首先指出目前癌症诊疗仍面对很多挑战：难以早期诊断、治疗效果差、毒副作用大等，而纳米技术的发展为癌症诊疗提供了契机。其中，稀土上转换纳米晶因其具有独特的近红外光激发、稳定的理化性质和可调的发光波段等特点，在生物科学领域具有广泛的应用前景。目前面临的主要科学问题是上转换发光(UCL)量子产率低、治疗剂猝灭 UCL 和毒副作用大。他指出，可以调控结构增强发光，调控激发能量传递途径，通过结构设计构建高性能诊疗剂，建立构效关系，创新性地研究含铽离子上转换纳米颗粒的设计合成及应用。他提出，材料的合成过程、响应性诊疗剂和近红外激活的诊疗体系仍面临以下挑战：合成过程复杂，难以宏量合成，超小纳米晶难以控制合成；响应性诊疗剂治疗不可控，对正常组织毒副作用大；单模态成像具有局限性，无法为诊断提供全面的信息；980 nm 近红外光引发生物组织过热；单一光源无法同时实现上转换荧光成像和光学治疗，光学治疗剂易导致上转换发光猝灭。针对以上问题，他们首先开发了温和简便的方法合成超小上转换纳米晶，利用稀土的光电磁性质实现多模式成像，并延长其体内循环时间，提高造影效率；通过构建不同金属掺杂的多模式纳米成像探针，有效地改善了荧光成像穿透深度，增强 CT 成像信号，通过构建核壳结构多

模式纳米成像探针，实现了高信噪比的三维生物模式成像。此外，结合多功能纳米材料的特点，利用肿瘤微环境和近红外光作为刺激，构建了一系列刺激-响应型的纳米诊疗剂，包括氧化锌功能化的稀土上转换纳米诊疗剂、聚多巴胺包覆的四氧化三锰、Nd<sup>3+</sup>敏化的稀土上转换纳米诊疗剂、PVP-Bi 纳米点诊疗剂和 BSA 包覆的 CuFeO 纳米诊疗剂等，实现了上转换荧光/MRI/CT 多模式成像指导的刺激-响应型可控化疗、光热和光动力治疗。

### （三）靶向分子治疗：核酸适体-药物偶联物

湖南大学谭蔚泓院士认为，在癌症治疗中，化疗是除手术以外的一种非常重要的辅助治疗方法，使用小分子抗癌药物可有效阻止或减缓肿瘤的生长。然而，很大一部分小分子抗癌药物并不具备识别癌细胞的能力，从而导致毒副作用较大。作为现代精准医疗的精髓，癌症靶向药物的开发引起了人们的广泛关注。这一技术是降低小分子抗癌药物对身体的毒副作用、提高整体疗效的最有效方法。经过几十年的发展，抗体-药物偶联物已经被开发并用于癌症靶向治疗。但它们的局限性，如药物质量的不可控性、不成熟的药物释放机制、细胞穿透效率低、复杂的生产过程等限制了这一领域的快速发展。因此，如何开发全新的癌症靶向治疗药物是该研究领域亟待解决的问题。

核酸适配体被称为“化学抗体”，具有与抗体类似的靶向性和与靶标结合的能力。此外，核酸适配体还具有稳定性高、免疫原性小、生产成本低、化学修饰容易等诸多的优点。发展基于核酸适配体的癌症靶向药物-核酸适配体药物-偶联物能有效地克服抗体-药物偶联物自身固有的局限性，具有十分重要的医学研究意义和临床应用前景。谭蔚泓院士科研团队于 2009 年第一次将药物与核酸适体相连接，并于 2013 年提出 ApDC（核酸适体-药物偶联物）的概念。他提出的“纳米火车”概念为靶向药物输送提供了高通量导向技术，实现了活体靶向高剂量输送和高灵敏化学生物传感。同时提出双特异性 ApDC，利用固相偶

联构建 ApDC，利用碱基修饰构建 ApDC。现阶段，他也在发展 ApDC 的其他治疗方向，包括基于 RNA 干扰的合成代谢策略、引入 PD-1/PD-L1 介导的免疫治疗、将中草药活性成分进行碱基精准配比。最后，他指出 ApDC 是一个新的研究领域，希望在未来 10 年内能够迅速发展起来，未来 5 年内开展 2~3 个临床试验药物，未来 10 年内至少一个用于临床。

#### （四）纳米药物增强肿瘤免疫治疗策略

中国科学院长春应用化学研究所陈学思研究员介绍了纳米化疗药物体内递送中的基础科学问题以及纳米药物用于增强或改进肿瘤的免疫治疗。应用纳米技术传输化疗药物的核心是“递送”。纳米药物用于体内输送需要克服 5 个主要障碍，即长循环、肿瘤富集、肿瘤组织渗透、细胞摄取和胞内药物释放。设计开发智能纳米药物体系，需要综合考虑以上 5 个方面的协同作用，最大程度地提升纳米化疗药物的治疗效果。其团队过去几年在新型智能纳米药物的设计方面有了大量积累，在肿瘤治疗效果方面取得了较大进步，但仍有以下问题需要进一步解决：（1）纳米药物进入体内后的表面性质变化。纳米药物注射进入血液后，可能发生与血液中多种细胞的相互作用，以及受到血浆蛋白的调和作用而发生表面性质的迅速改变，这些变化直接影响纳米药物的分布和代谢行为。（2）纳米药物向肿瘤内部的渗透依然是传输中的一个难点。实体瘤大致可以分为外周的增殖区、中间的静息区以及内部的乏氧区。氧气、养分和 pH 值都会随渗透深度的增加而下降，传输阻力也随之增强。目前，纳米化疗药物主要到达富含血管的肿瘤外周区，而对于远离血管的内部区域，其扩散能力有限。（3）纳米药物治疗后的免疫效应值得深入研究。近年来的研究发现，某些化疗药物治疗后能够激活特异性免疫响应，这也构成此类化疗药物产生出色治疗效果的重要原因。通过纳米技术传输化疗药物可能会大大增强这种免疫激活效应。由于系统性的免疫激活有望防止肿瘤的转移和复发，

免疫治疗被认为是最有前景的肿瘤治疗策略，也成为当今医学研究的重点。

将纳米技术与免疫治疗相结合，在增强和改进肿瘤的免疫治疗方面有着广阔的前景。就如何利用纳米药物增强或改进肿瘤的免疫治疗的问题，他提出：（1）利用纳米技术传输免疫激活/抑制剂，降低药物的毒副作用，并增强治疗效果；（2）利用智能纳米载体制备新型肿瘤疫苗，提高向抗原呈递细胞的传递效率；（3）利用纳米药物改善肿瘤的免疫抑制微环境，改善免疫检查点抑制剂在多种肿瘤上的治疗效果。

### （五）肿瘤纳米药物靶向策略研究

华中科技大学杨祥良教授为克服肿瘤复杂的生理屏障，提高抗肿瘤药物靶向输送效率，改善抗肿瘤纳米药物的 PK/PD 行为，提出了抗肿瘤纳米药物靶向输送的“五得”原则：跑得动、停得下、钻得深、进得去、放得出。在此基础上，他发展了 4 种肿瘤治疗的新型靶向策略：（1）非 PEG 亲疏水性反转策略。基于肿瘤组织独特的微环境，发展温度、pH 响应的纳米凝胶，实现快速亲疏水反转，克服 PEG 困境，提高肿瘤组织靶向效率与肿瘤治疗效果；（2）纳米生物力学调控策略。发展基于肿瘤干细胞来源的载药微颗粒系统（MPs），通过调节 MPs 的软硬度，提高药物体内的 PK/PD 行为。MPs 软硬度能够影响肿瘤组织中药物的积聚、渗透和细胞摄取。（3）高压氧（HBO）策略。肿瘤组织微环境重要特性之一就是乏氧，通过临床常用的 HBO 辅助治疗手段，显著改善肿瘤乏氧微环境，增强纳米药物在肿瘤部位的蓄积与穿透，并同时提高肿瘤细胞药物敏感性。（4）羟乙基淀粉（HES）策略。PEG 在生物体内难以降解，重复注射引发免疫反应，且修饰位点有限。而 HES 具有良好的生物降解性能，低的免疫原性，还有大量的位点可供修饰。因此，发展基于 HES 的 RES 阻塞、药物共输送和共价偶联药物的新型纳米载药体系能够有效增加肿瘤化疗效果。

接下来，他详细介绍了在产业化方面取得的成果。他们在自行研



制的纳米加工设备上，实现了纳米铜规模化制备，制订了纳米复合材料宫内节育器的产品标准，获得了 III 类医疗器械产品注册批件；研发了新型温敏纳米凝胶，制订了温敏纳米凝胶介入栓塞材料的质量标准；制备了熊果酸纳米脂质体冻干粉针剂，已进入 II 期临床试验；注册了新化药丁酸氯维地平中长链注射乳，已完成中试，拟申报临床；设计的载药肿瘤细胞微颗粒已取得临床试验注册批件。

#### （六）基于 DNA 自组装的高效药物递送体系

国家纳米科学中心丁宝全研究员指出，以 DNA/RNA 为基础，可以进行可控的化学自组装，制备 DNA 纳米机械装置。面临的挑战是如何通过功能基团共组装产生新颖的性能，如何通过组装结构调节生命体系的功能。其关注的主要问题是三维尺度上多组分体系的精确组装与性能调控：结构与性能的构效关系，复杂环境下分子间弱相互作用及动态组装，优化组装结构与生物界面的作用。可控组装结构具有以下特点：良好的生物相容性、可设计的尺寸与三维形状、可定位的功能化修饰和可动态操控。其研究集中在合理地设计与构建尺寸与形状精确可控并具有确定分子量的 DNA 纳米载体。利用 DNA 纳米载体装载金棒等纳米颗粒，用于信号更稳定的活体光声成像和高效的光热治疗；构建了基于 DNA 纳米结构的共同递送系统，包含线性肿瘤治疗基因（p53）和化疗药物阿霉素（DOX），用于多药耐药性肿瘤（MCF-7R）的联合治疗；构建了合理设计的 DNA 分子机器系统，在分子机器的外表面上修饰有肿瘤血管内皮特异性的核酸适配体，其内腔内组装了凝血蛋白酶。该分子机器能够特异性地将凝血酶递送至肿瘤相关血管并诱导血管内血栓形成，从而抑制肿瘤生长和坏死。研究人员分别在小鼠体系及小型巴猪体系验证了分子机器的生物安全性，证明该 DNA 纳米结构作为肿瘤诊断治疗平台的潜力。

#### （七）医药铁基智能材料与器件

东南大学苏州研究院顾宁（孙剑飞）教授认为，医药磁纳米材料

对人类健康极为重要。医学新技术对磁性纳米颗粒药物需求更大，氧化铁纳米颗粒已在临床上成功应用，新型多功能纳米药物系统亟待开发研究。临床医药用磁性纳米材料制备方法制得的氧化铁颗粒晶体结构较差，磁学性能较低。采用共沉淀法制备磁性纳米颗粒，一锅法反应，温和环保，终产品收率 40%。他提出将磁化率作为该类产品的新标准，提出并发展了使用 Evan 原理测试该指标。采用图像法测量磁性胶体液滴的磁性，实现了磁性纳米药物(瑞存)产业化，获得了 CFDA 批件。采用水冷结合磁致内热法增强瑞存性能，改进的瑞存材料结晶性更好、磁性更强，该产品为目前磁性最高的磁性纳米药物。医药磁性纳米颗粒是目前唯一得到 FDA 临床使用批准的无机功能纳米材料。磁场控制磁性纳米材料的组装，无需新加化学试剂，操作灵活方便，可在多尺度上形成多种形貌的组装结构，尤其适合生物医药磁性纳米材料的组装。他认为医药磁性纳米材料及技术有以下发展趋势：(1) 发展医药磁性纳米材料性能的调控技术，在符合临床药物标准的前提下获得具有更高性能的材料；(2) 开发优化新型医药磁性纳米材料的制备方法，申报无机纳米创新药物。(3) 需要发现新的磁性纳米药物临床适应症和技术，例如保护损伤心肌，作为组织修复支架，用于介导磁刺激快速抗抑郁等。

#### (八) 抗肿瘤纳米药物的新设计

浙江大学申有青教授介绍了抗肿瘤纳米药物的现状。目前已有多个产品进入临床应用，此外还有许多纳米药物处在临床研究阶段。与传统小分子药物相比，纳米药物有显著优势。然而，现有的抗肿瘤纳米药物尚未实现其最根本目的——提高疗效、延长患者的生存期。抗肿瘤纳米药物面临的挑战是参照标尺和期望值提高。近年来，基于小分子药物和抗体的肿瘤分子靶向治疗取得了长足进步，出现了免疫治疗、细胞治疗等许多新兴方法。虽然目前它们还各有缺点，但它们具有高效、低毒的巨大的临床优势。在此新标杆下，纳米药物仅依靠降

低毒副作用的临床优势极难获批临床。只有显著提高纳米药物的临床疗效，才能赋予纳米药物的新的生命。他进一步指出了抗肿瘤纳米药物的发展困难与出路。目前的纳米药物采用 PEG-PLA、脂质体等已批准的药用辅料，虽在材料方面有临床转化的优势，但这些辅料功能单一、无法赋予纳米药物高效克服各种生物屏障、获得高疗效的能力。因此，亟需开发高功能性的新材料，同时需建立新的材料和制剂 GMP 生产过程。这种基于新型多功能材料的纳米药物的临床转化必然更复杂和困难。目前，众多病毒载体已经和正在进行临床实验，并已有产品进入临床使用。与病毒载体相比，多功能非病毒载体材料和纳米药物更易于做到无免疫原性、无生物毒性，建立材料及系统的 GMP 生产过程的复杂性及难度也小得多。目前，监管机构越来越重视“基于疗效的优先审评”，因此只要纳米药物能够呈现出优异的治疗效果，其临床转化就是切实可行的。由此可见，纳米药物发展的关键与出路是显著提高临床疗效。

总而言之，抗肿瘤纳米药物研究需解决两方面的科学问题：（1）提高抗肿瘤纳米药物疗效：纳米药物必须能够全链完成整个 CAPIR 输送过程，克服输送过程中的瓶颈步骤，消除“短板”效应。（2）针对纳米药物的临床转化：安全性和产品的可控规模化生产能力是其走向临床转化的两个基本要求。因此，载体材料生物相容性（或辅料性能）与载体结构之间关系、纳米药物的结构与其安全性的关系是多功能纳米药物临床转化的重要科学问题。

### （九）细胞为载体的药物高效递送策略

中国药科大学张灿教授指出，纳米药物在肿瘤治疗中具有良好的发展前景，但体内转运过程中存在的多重生理屏障严重影响纳米药物对病变部位的靶向效率，进而影响其实际治疗效果。针对现有纳米药物靶向效率低、载体多功能集成难的问题，其团队提出基于免疫细胞的炎症因子趋向性来实现对炎症的自主引导靶向，以来源最丰富的免

疫细胞——中性粒细胞作为药物高效递送载体的创新策略。将中性粒细胞无损荷载纳米药物后回输至体内,可利用中性粒细胞的生理功能,响应炎症因子的趋化,跨越体内多重生理屏障(含血脑屏障),实现对纳米药物靶向输送,并在病灶部位以形成胞外诱捕网的方式释放药物,提高药物在病灶部位的富集。而且,这种中性粒细胞制剂制备方法简单,无需对细胞进行改造,与CAR-T技术优势互补,可以用于实体瘤的治疗并且可拓展到其他炎性疾病的治疗。其带领的科研团队以中性粒细胞为载体,荷载紫杉醇脂质体后用于术后脑胶质瘤的化疗,促使中性粒细胞制剂响应炎症趋化因子的招募,跨过血脑屏障,富集于脑瘤术后残留区域及其肿瘤深层。此外,他们还将放疗或热疗与化疗的细胞制剂联用,将放、热疗方式带来的炎症副作用转弊为利,显著抑制肿瘤的生长,这种高效的细胞载体策略为纳米药物提供了一种新的载体平台,对治疗实体肿瘤或其他炎症相关疾病具有潜在的应用前景。但是她也指出,细胞制剂的局限性就是个性化治疗,要有合适的适应症,而且临床纳米药物有限。解决药物的成药性,一要从药物设计入手,进行初步成药性设计,选择合适的生物材料与载体,考虑用药顺应性和治疗伦理性;二是临床与工业转化,要安全、可控、可及。

#### (十) 动态变构纳米药物

浙江大学凌代舜教授认为,纳米药物的发展为恶性肿瘤等重大疾病的诊疗注入了新的生机与活力,然而纳米材料在活体环境下有限的功能发挥和安全性等问题限制了其临床转化。通过可控组装纳米技术,巧妙设计内源(pH、酶和氧化还原等)和外源(磁场、温度、超声波和光等)响应的组装/解组装纳米结构,构建可以在疾病部位实现响应性激活、动态组装变构的智能纳米药物,有望达到对疾病的高效治疗目的。同时,引入磁共振成像(MRI)、电子计算机断层扫描(CT)、光学成像等多种成像造影剂基元,构建可控组装智能纳米诊疗药物,可实现对疾病的早期诊断、高效治疗和动态疗效监测。为此他指出,

可从组装基元改性入手，从化学合成角度降低组装基元的尺寸以实现不同于大尺寸纳米组装基元的诊疗性能。进一步可以通过设计并优化不同的响应结构类型和组装方式，针对不同疾病深化智能纳米诊疗药物“可控组装”性能。例如，以超小氧化铁为基元的 pH 响应型纳米组装体可以对肿瘤微酸性环境进行响应成像，在肿瘤部位特异性解组装成单分散的超小氧化铁纳米粒，实现 MR 成像 T2 向 T1 信号的转变，可实现肿瘤的早期精准诊断。又如，以超小铂纳米团簇为基元的 pH 响应型纳米组装体，实现在肿瘤部位特异性解组装，释放大量的超小铂纳米团簇，进而加速释放铂离子杀伤肿瘤细胞并克服顺铂耐药。此外，响应型的组装/解组装还可促进组装单体在体内有效代谢，提高纳米药物的生物安全性，为纳米药物的进一步临床转化提供安全保障。最后，他指出，基于目前纳米技术向临床转化的迫切需求，需要进一步加强对纳米组装体等相关基础研究领域的支持，应着眼于纳米组装体的可控宏量制备和表面修饰，其中合成化学对基于纳米材料的生物医药具有重要作用。只有通过化学方法合成新型纳米结构材料，才有可能获得更高性能的成像或治疗纳米药物；此外，合成一般在有机相内控制，而医药应用则是在水相环境下进行，因此表面配体设计和界面化学将对转化起关键作用，尤其是通过配体介导的可控组装，将是有望实现活体环境下诊疗性能调控的关键因素。

### （十一）纳米技术介导的新型肿瘤免疫治疗

美国加州大学洛杉矶分校孟幻教授通过免疫治疗之父 William B. Coley 的故事引出免疫反应需要危险信号；免疫反应存在个体差异；免疫治疗与肿瘤类型有关。他指出，近年来以免疫检查点抑制剂为代表的肿瘤免疫治疗在临床上取得了一系列突破性进展，在黑色素瘤和肾癌等某些肿瘤治疗中取得了出乎意料的惊人疗效。5 年来，各大药企相继展开竞赛，一系列 PD-1/PD-L1 抗体类新药相继问世，成为继手术、放疗、化疗、靶向治疗外，肿瘤治疗的又一重要分支。然而，

这些新型免疫治疗体系仍存在明显缺陷，其中包括：复杂免疫抑制性肿瘤微环境（“cold” tumor microenvironment）、T 细胞反应的调节、可用于患者筛查的可靠生物标记物的获得和验证、扩大适用人群等。免疫疗法中的“CAR-T 细胞疗法”还面临医疗费用高昂和在绝大多数实体瘤中无效等棘手问题。随着肿瘤生物学知识和临床数据的不断累积，研究者逐渐认识到，纳米药物可能为解决这些挑战提供新的机遇。报告着重介绍了纳米药物对肿瘤免疫微环境的调控，通过激活先天性免疫力和适应性免疫力，实现纳米技术介导免疫治疗。简言之，这一策略可形象地理解为将肿瘤免疫微环境由“冷”变“暖”，从而提高疗效，降低免疫毒性。报告介绍了“免疫原性肿瘤死亡”的概念，即在诱导癌细胞死亡的同时，使肿瘤抗原性物质释放，引起机体免疫反应的过程。最后，他谈了关于转化纳米医学的几点想法：（1）创新的含义应该在材料创新的基础上进一步飞跃，应该针对一个临床实践中现实存在的问题，始于此，回归于此，这才是转化纳米医学的真谛。（2）早问，多问，在不同研发阶段，要反复问自己一些问题。邀请圈外人士了解纳米，提供必要的知识讲解，特别是临床医生早期参与，对转化是有意义的。（3）在进行 Pre-clinical 科学实验中，考虑最严苛的比较，如要打败最强的临床已批准的类似技术。

## 五、研讨情况及形成的共识和建议

与会者一致认为，研究纳米药物是一个很有前景的领域。（1）纳米药物具备纳米尺度，能改变药代动力学，比传统药物更有优势。（2）纳米药物大多是颗粒，是分子聚集体，颗粒状与聚集前具有不同的功能。随着纳米科学的飞速发展，纳米药物在疾病的早期诊断、预防和治疗等各方面的应用中展现了越来越多的机会和价值。尤其是纳米颗粒的自组装效应、质能效应、小尺寸效应、表面化学效应、局域电荷效应、形貌效应等一系列不同于传统分子药物的新性质，使得纳米颗粒的体内行为不仅高效，而且可控。因此，在药物研发与创新中，纳

米颗粒正在发挥越来越重要的作用。但是，纳米药物同时面临着基础科学原理不明了、临床转化难等挑战。(3) 对于纳米药物的评价标准问题，需要考虑纳米药物的特殊性，各个机构积极加强合作，共同建立标准。(4) 针对纳米药物的临床转化，需建立信心，注重积累。加快纳米药物研究成果的转化具有重要意义，有望推动我国原创性研究成果对人类健康作出贡献。

为进一步凝练可能取得重大突破的前沿方向，规划相关领域的发展战略，推动学科发展，与会专家各抒己见，积极参与了以下议题的讨论。

### (一) 议题一：纳米药物的定义

谭蔚泓院士提出问题“什么叫纳米药物？”李亚平研究员作出相应回答，表示用于诊断或治疗的都叫做药。纳米药物首先具备纳米尺度，其次在该尺度下具备疗效。可以按照不同晶型或者不同的化学偶联分类。朱新远教授则表示纳米系统的发展解决了小分子药物的问题，但同时丢失了小分子的优点，使结构更加复杂。而两亲性小分子纳米输送系统无载体，体系简单，可设计性强，质量可控，作用机制清晰，代谢明确，在一定程度上体现了纳米的特性。

赵宇亮院士对纳米药物的定义进行总结。纳米药物大多数时候是颗粒或者分子聚集体，形成颗粒状或聚集前后具有不同的功能。分子也是纳米尺度，如果仅考虑尺寸，很难区分传统药物与纳米药物。因此，纳米药物在尺度上能改变药代动力学，比传统药物更有优势，例如靶向、多模态、提高生物利用度、降低毒性等。

### (二) 议题二：纳米药物的研究方向

马光辉研究员提出几点挑战：(1) 肿瘤疫苗和 PD-1 如何共递送，才能实现更有效的治疗？(2) 如何使纳米载体既能实现靶向治疗，又能实现疫苗免疫治疗？(3) 治疗性疫苗、化药、放疗增敏剂等高效共递送载体的设计研发。(4) 化疗、放疗后形成的肿瘤细胞裂解物可成

为抗原，如何使用纳米技术利用该抗原形成新的高效疫苗？

马洁研究员认为纳米与医学开始靠拢，从化学角度向生物学角度转化。例如，EPR效应与肿瘤异质性一致，在病程不同阶段给予不同的纳米药物，关注生物学异常，在跨越正常与异常上获得纳米药物的设计灵感。另外，研究纳米药物时，不能只关注细胞，应从点到系统，动物实验的成功率与人体实验的成功率差异迥然，因此，应该加强PDX模型的应用。她提议进行思想转变：从化学思维到生物需求转变；从细胞到系统转变；将生物与纳米高度融合。

孟幻教授附议，研究中应尽可能使用PDX模型，以模拟患者真实情况，并提出只有提高3~10倍，才算疗效提高。另外，投稿时可以考虑非化学杂志，例如 *Cancer Research* 等医学相关杂志，有利于后期临床转化。

贾力教授指出，制备小尺度、靶向、高疗效的纳米药物，比如紫杉醇纳米制剂，整体上没有改变药物的毒副作用。纳米药物一开始以EPR效应进行筛选，这是方向性的错误，因为临床上肿瘤一旦发生首先选择切除，这是研究与临床治疗的脱节。而临床切除后如果发生转移，即使PD-1疗法治愈率也很低。他认为术后防止复发转移是当今的重要方向。把肿瘤治疗作为慢性病防控也是一个应当推进的方向。此外，他认为药物应该先安全，再有效，再综合治理。

周翔教授提出，纳米药物目前仍主要使用化疗一线药物，像DOX，以核酸为靶标。纳米药物要发展，可能要寻找新靶标，并应从分子水平上对药效进行检测，从分子水平建立筛选纳米药物的方法。利用分子筛选，可以进行个体化用药，根据不同基因表型用药。还要关注大数据，比如转录组、代谢组、蛋白组等。目前生物研究使用大数据较多，但在药物筛选上使用较少。

杨朝勇教授指出，纳米医药治疗肿瘤研究比较热门，而其他疾病涉及较少，例如痛风、心血管疾病，甚至美容、保健品方向等。



### （三）议题三：纳米药物的临床转化

刘晓庆教授及陈雨研究员提出实验数据可比性低、缺少评价标准的问题，比如评价材料降解性、模拟体液的体积等。丁娅教授也表示，纳米材料标准研究较零散，建议汇总。马洁研究员提出，临床上细胞治疗做药效评价时出现问题可以和评审中心直接沟通。夏天教授建议，可参照美国国家癌症研究所（NCI）的纳米技术表征实验室（NCL），由一个权威的实验室总结一系列标准实验，帮助解决标准问题。张灿教授建议，药审中心建立审评标准，考虑纳米药物的特殊性；进行初步成药性评价；考虑载体和材料的成药性。

刘尽尧教授指出，目前很多纳米药物的研究还止步于发文章，没有进行更深入的研究。对此，李亚平研究员表示，对纳米药物要有一个正确的理解，它不是一个基础学科，一定要有出口，也就是临床转化。评价纳米药物安全有效的方法需要我们去创造。当前还处在药物的发现阶段，还要考虑早期评价，临床前评价，对药物逐渐淘汰。纳米药物成药性不低，会逐渐走向前沿。陈学思研究员则表示，从定义、尺寸和功能上来讲，抗体也是纳米药物，但是到达临床的较少，主要是投资问题。大多数公司只关心 FDA 做好的产品，进行仿制，若创意很新，反而会因为临床试验的大量经费投入而却步。樊春海研究员指出，纳米药物处于新生阶段，难免受到质疑，的确会经历漫长的过程。比如，今年获诺贝尔奖的 PD-1 刚提出时也饱受质疑。因此我们需要勇敢地坚持下去，成为下一个 PD-1。胡一桥教授表示，纳米技术在医药领域一定能做出大事，为免疫治疗插上翅膀。诺贝尔奖得主也需要经历数 10 年时间才能把自己的抗体推上临床，鼓励大家要“上得厅堂，下得厨房”。

针对转化难题，赵宇亮院士表示，国家纳米科学中心作为一个国际级平台正在推动纳米科技发展，欢迎大家带着自己的产品和技术来建立纳米标准和检测实验标准。他指出，纳米药物不是花瓶，并非只

能发文章，但是纳米药物又像是花瓶，因为它有可能会被打碎。20多年来，有30多个纳米药物相继上市，我们对于新领域要花很长时间去积累，实际上并不是纳米药物成药性低，传统药物的成药性也非常低，所以大家要转变观念。人类积累了几万年对药物的认识才有了现在传统药物的发展，所以对纳米药物我们也要注重积累。

此次论坛形成的重要建议如下：从基础知识上，我们要理解发挥生物功能时在原理上的差别是什么？推向临床过程中，更多需要从企业、政府获得资助。大家如果需要帮助一定要积极提出，促进临床转化。目前国家新药审批过程具有一定难度，很可能导致创新性的东西被扼杀。但另一方面，国家药审改革力度也很大，药监局已经意识到了推动创新的重要性，希望推出新药，所以大家要勇敢向前走。纳米药物领域需要基础研究的继续深入和原理的探究，同时也需要新产品的推出，一定要两条腿同时迈步。做科学，需要成立自己的特色体系，而非一味追随，要有坚定的信念，要做中国人自己的科学、学问。科学虽然无国界，但科学家是有祖国的。

## 六、与国外同领域研究的比较

在纳米技术的投资方面，我国政府给予足够重视，经济及政策支持力度大。因此，在文章产出与专利申请等方面，国内研究机构表现出旺盛的创造力。然而，在纳米医药产业化方面，尽管国内的发展势头强劲，但目前而言，大部分纳米医药市场仍由国外企业占据。尤其在新药研发及转化方面，由于是高风险高资金的长期投入，国内企业的投资比例远远不及国外企业。他们更多地将重心投入仿制药，这不利于中国本土新药的研发。此外，我国的纳米药物相关研究发展时间较短，在审批与管理等方面缺乏统一评价体系和有效评判机构，导致纳米材料标准研究相较国外同领域而言不甚成熟，呈现零散化、不规范等缺点。如何通过中国药学会和纳米药物专业委员会，向国家药监局提出创新药物研发所需要的新要求、新条件，并协调推进相关审评

工作的科学化、效率化，是我们未来面临的新课题。

## 七、其他特色和创新之处

本次论坛由两位院士担当主席，邀请纳米医药领域不同背景、不同年龄、不同地域的科研和临床一线的院士、杰青、长江学者、主任医生等专家参会。发言人从不同角度看待问题，有可能持相反观点。所有参会者都能就本次论坛主题的各方面内容发表意见和看法。最后的论坛主席总结更是句句经典。

本次论坛为纳米医学领域的学者提供了一个学术思想交流碰撞的平台。这种会议形式不仅有对听众发表的讲演，还有互相交流与讨论，促进发言人与听众之间、发言人与发言人之间自由交流，尤其拉近了资深科学家与青年科学家之间的距离。青年科学家积极提问，得到了来自前辈的指导，对未来的研究重点更加明确；资深科学家也在高效的交流中产生思想碰撞，激发灵感，既有趣又有效地解决问题，达成共识。

（作者：凌代舜，浙江大学教授；李方园，浙江大学副教授；陈春英，国家纳米科学中心研究员；赵宇亮，中国科学院院士，国家纳米科学中心研究员）