Physics Today 撷英

纳米技术与肿瘤医学

纳米技术已经在物理、化学、材料、信息与生命科学领域得到广泛应用，并且开始在纳米医药领域得到重视. 2012 年 8 月出版的 *Physics Today* 期刊刊登了美国癌症研究国家实验室(NCL)纳米技术表征实验室的研究员、美国大学物理学副教授 Jennifer Grossman 和 NCL 实验室主任 Scott McNeil 关于纳米技术与肿瘤医学的文章，摘译如下：

癌症是一种生物内在的疾病，在癌肿瘤中，细胞的复制不再按照常规机制进行调控. 化学药物治疗是历史上用于治疗肿瘤的最有效的工具之一，化疗使用具有细胞毒素的化学药品杀死癌细胞. 然而，绝大部分化疗药物也会杀伤健康细胞. 要制造能够区别癌细胞和正常细胞的药物是很困难的，而且，即使能够实现这种功能，效果也不会长久. 因为癌细胞复制非常快，可以迅速地形成抗药性.

研究人员正将肿瘤治疗视为一种物理问题，即物质的输运和流体力学问题，在研制新一代纳米技术药物方面取得了成功，但是药物本身为纳米材料的物理学提出了一系列新的挑战. 研究人员发现了以前尚未揭示的肿瘤结构的弱点，纳米技术可能提供一种治疗肿瘤的新方法，而不会严重伤害健康组织. 这个弱点并非来自肿瘤，而是向这些组织供血的血管的行为. 肿瘤在发展早期缺少自己的供血血管，它们从附近组织中获取所需要的养分，如氧和葡萄糖. 肿瘤外围的细胞比核心部分得到更多养分，因此大部分小肿瘤沿着边缘生长，而中心部分细胞营养不足. 肿瘤核心的细胞释放蛋白质来表明它们的缺氧状态. 蛋白质向外扩散，刺激新血管的生长，这样可以给肿瘤提供氧和其他营养，用来保持癌细胞的持续性快速复制和生长.

血管再生(angiogenesis)现象是癌肿瘤的特征之一. 新生的血管为肿瘤提供养分，但是由于它们的生长快速形成不规则的间隙，尺寸大小取决于肿瘤在体内的位置和肿瘤发展的程度，一般在几百纳米到几微米(如图 1 所示). 而正常血管壁的孔洞只有 2—6nm. 直径 10—300nm 的纳米粒子正好可以通过这些向癌细胞提供养分的血管壁间隙，而不能穿过健康的组织. 在这些纳米粒子上覆盖化疗药物以构成“肿瘤杀手”，可以将药物输运到肿瘤细胞，而不伤害健康细胞. 事实上，这是一种纯粹的物理现象——增强的透过与阻滞效应(the enhanced permeability and retention (EPR))——纳米粒子确实可以有选择地聚集在肿瘤组织附近.

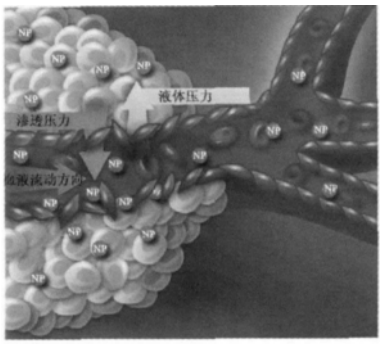


图 1　实体肿瘤中的血管壁上不规则结构间隙远大于正常血管. 小于 300nm 的纳米粒子(NP)可以通过这些间隙进入肿瘤. 利用这种增强的透过与阻滞效应，化疗药物更容易沉积在肿瘤部分

令人遗憾的是，对于免疫系统来说，纳米粒子的行为类似于病毒，单核吞噬细胞系统 (MPS)的细胞会很快吞噬这些纳米粒子，MPS 系统是身体防御细菌、原生动物和病毒侵入系统的一部分. MPS 细胞对纳米粒子的吞噬会使得通过静脉注射的纳米粒子很快地被运送到肝脏和脾脏，从而阻止纳米粒子将化疗药物运送到肿瘤部分.

除了尺寸效应以外，应当考虑肿瘤纳米药物的表面性质. 对于纳米尺度材料来说，由于处于表面原子相对体内的比例非常之高，因此作用非常重要. 纳米粒子由两个部分组成：核心部分——与外界环境没有相互作用，和表面层部分——与外界环境有相互作用.

大部分细胞膜都带有负电荷，因此带有正电荷的纳米粒子比较容易进入细胞并且释放承载在粒子上的药物. 但是这些纳米粒子更容易与健康的细胞结合. 因此，研究人员用电中性的分子聚乙二醇(PEG)覆盖纳米粒子，能够同时减少蛋白质的结合及 MPS 的吞噬，因此可以增加纳米粒子在血液中的循环时间，从而增加它们达到目标位置的可能.

由于多种物理屏障，纳米药物的输送过程很复杂. 肿瘤细胞一般被肿瘤基质所包围，这是肿瘤在自身周围建立的保护层. 某些肿瘤的细胞外基质很致密，由互连的胶原纤维构成，这样限制纳米药物和分子药物的穿透能力. 当肿瘤基质异常坚硬，如在胰腺癌肿瘤中，这种肿瘤几乎无法让药物穿透.

另外一种物理屏障是肿瘤内部高的液体压力. 在健康组织中，液体不停地从血管渗出到周围组织，然后被淋巴系统重新吸收而转化为血流. 在实体肿

本栏目是经美国物理联合会(AIP)授权，与 *Physics Today* 合作的项目

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

瘤中缺少足够的淋巴引流系统，因此液体不能有效地排出，压力差阻碍血液从血管中渗出. 由于肿瘤内部的压力高于其周围部分，使得液体仅仅流向肿瘤外围而不流向别处，使得在肿瘤内部的主要输运方式是靠扩散，因此限制纳米粒子的活动性.

肿瘤物理学(oncophysics)是一门新兴学科，专门研究肿瘤药物输送过程中，物理屏障的物质输运性质和动力学问题. 哈佛大学医学院的 Rakesh Jain 指出，纳米药物通过 EPR 效应达到肿瘤的周围，但是一直不能进入肿瘤内部，这些物理屏障限制纳米药物的功效，会引起药物的抗药性，

然而，仍然有办法解决这种屏障问题. 抗血管生成药物可以降低这种肿瘤内部的压力而有利于药物输送. 通过设计不同的纳米粒子，使它们在外部刺激下释放承载的药物，如利用光、超声、热量或者磁场，或者当到达肿瘤核芯的低 pH 值部位时进行释放. 当这些药物被释放后，便能够更加容易在肿瘤中扩散. 人们正在设计多层次的纳米粒子，使得较大粒子具有聚集在肿瘤附近的能力，而较小粒子能够穿透肿瘤组织而进入细胞.

如今，正在进行临床试验的主要纳米粒子是用作已经成熟的化疗药物的载体. 有两种经过纳米技术改造剂型的化疗药物是白蛋白紫杉醇(Abraxane)和多柔比星脂质体(Doxil)，已经使用上述技术. 这两种药物已经通过美国食品和药物管理局(FDA)批准，使得广大肿瘤患者受益. 如图 2(a)显示一种用白蛋白结合改型的紫杉醇. 常规的紫杉醇是一种非常有效的化疗药物，但是很难溶于水. 白蛋白紫杉醇(Abraxane)是用白蛋白制成的纳米粒子将紫杉醇包裹起来，并且使之溶解于水. Abraxane 具有疗效高和毒性小的优点. 图 2(b)是多柔比星脂质体(Doxil)，这是一种纳米化的脂质体阿霉素. 已知阿霉素类分子药物对于心脏是有毒性的，会造成心肌损伤. 而多柔比星脂质体(Doxil)具有纳米粒子输送系统，在体内的输送方式不同，只有少量能够到达心脏，造成较小损伤.

更多的抗癌纳米药物正在临床试验中，一些药物的作用基本原理与化疗完全不同. 比如，图 2(c)所示的 AuroShell. 这种金纳米壳层粒子是利用 EPR 效应的被动靶向输运方式，使得它们更加容易到达肿瘤位置. 当这些纳米粒子到达肿瘤时，用红外线激光加热所产生的热量可以摧毁肿瘤及其附近的血管，而对健康组织没有明显的损伤. 目前 AuroShell 正在用于进行头颈肿瘤治疗的一期临床试验.

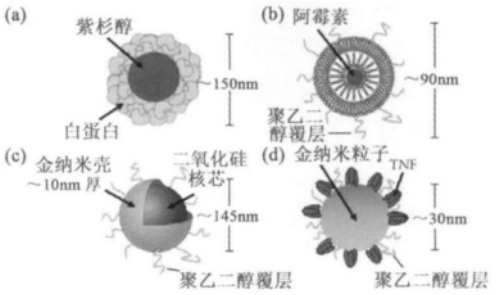


图 2 几种治疗肿瘤的纳米药物 (a)白蛋白紫杉醇是一种由白蛋白包裹的紫杉醇；(b)脂质体多柔比星是在阿霉素表面覆盖聚乙二醇覆层而成；(c) AuroShell 由厚度为 10nm 的金纳米壳层包裹二氧化硅核芯组成；(d) Aurimune 是将蛋白肿瘤杀伤因子(TNF)与金纳米粒子结合而成

当然，纳米药物的应用并非没有局限性. 重要难题之一是如何制备大量具有可控物理化学性能的纳米药物. 成批量制备具有相同性能的纳米药物和降低造价是重要的挑战.

一个纳米粒子包含成千上万个原子. 常规的小分子药物具有确定的化学分子式. 不同纳米粒子中的原子数量和构型有很大不同，甚至在标称高纯批号中也是如此. 尺寸分布和形状的多样性直接影响到纳米药物材料性能的多样性. 纳米药物必须做严格的性能表征，纳米药物的主要物理化学表征内容包括粒子的尺寸和形状、表面化学性质、团聚和结块等.

新技术产品都不便宜，纳米药物也不例外. 目前通过美国食品和药物管理局(FDA)批准的两个治疗肿瘤的纳米药物：白蛋白紫杉醇和脂质体多柔比星的价格相比它们非纳米技术剂型的药物高一个数量级. 这种纳米药物高价格理由是，纳米药物对于健康组织的毒性更小，能够为患者提供更好的生活质量.

运用纳米技术对于不成功药物的纳米改型可以降低研发成本. 一般来说，每研发一个新型的分子药物，从临床试验到获得在美国上市许可，需要花费 10 亿美元. 研发中大约五分之四已经进入临床试验的药物由于毒性和其他性能不符合要求而被中断了. 当药物进入市场时，这些不成功药物的研发成本会以更高价格形式转嫁给消费者.

纳米技术为制药公司提供了一种改变不成功药物的剂型的方式而补偿前期的投入. 使用纳米技术改型可以增强药物的正面作用，而减少其负面效应. 纳米粒子载体可以用来增强药物的溶解度和生物利用度，加强靶向性，为一系列药物提供可控释放治疗，因此有可能使得不成功药物获得“重生”.

例如，一种抗肿瘤药物——TNF 肿瘤坏死因子曾经在上个世纪 80—90 年代作为强有力的化疗药物

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

进行了临床试验，但是由于其严重有害副作用而停用. 这个药物被纳米改型为一种新的抗肿瘤药 Aurimune（图 2(d)）. 这是在纳米金颗粒表面包覆 TNF. 临床试验结果显示，Aurimune 可以给患者提供相当于以前三倍 TNF 的剂量，而几乎没有不良作用.

纳米技术为社会提供了肿瘤治疗的好处，然而纳米材料的制造和应用存在潜在的健康风险，应当平衡这种带来的好处与健康风险的关系.

（北京大学物理学院 朱星 编译自 Jennifer H. Grossman, Scott E. McNeil. *Physics Today*, 2012, (8): 38, 原文详见 http://ptonline.aip.org）

活体细胞中单分子的奇异运动学行为

活细胞中一些可观察量的时间平均不可重复，这对统计物理学家提出了一系列新课题，也将改变细胞生物学中的一些固有观点.

物理学一直以其独特的优势影响着生物学，有时甚至会因此开辟生物学的新领域. 19 世纪有光学显微镜对细胞生物学的贡献，20 世纪有 X 射线结晶学对分子生物学的影响. 这方面的例子不胜枚举. 当然，生物学也不断为物理学带来惊喜. 植物学家布朗在用显微镜观察水中的花粉时发现了以他名字命名的布朗运动. 这一发现吸引了爱因斯坦、朗之万和斯莫卢霍夫斯基等大物理学家的注意. 布朗运动的发现及其实验研究和理论分析，间接证实了分子的无规则热运动，对气体运动论的建立以及确认物质结构的原子性具有重要意义，推动了统计物理学特别是涨落理论的发展.

进入 21 世纪，历史又一次重演了这幕喜剧. 这一次由单分子检测与成像技术唱主角. 这一技术一经出现就引起了物理学家和生物学家的极大兴趣. 原因很简单，细胞中多数重要功能分子的拷贝数有限，系综平均抹杀了生物分子的个性，甚至会隐藏生物分子的运动规律. 有理由相信，单分子技术的走向将在很大程度上改变分子生物学和细胞生物学的发展态势. 同以前一样，观察细胞中微小个体的运动为物理学家带来了新的思考.

在 2012 年 8 月出版的 *Physics Today* 杂志上，刊登了 E. Barkai, Y. Garini 和 R. Metzler 合写的一篇文章，介绍了单分子生物物理的新进展对统计物理的挑战以及对细胞生物学的冲击. 原文较长，限于篇幅，本文只摘译其中的关键部分.

统计物理中有一个各态历经假说，其基本点是承认处于平衡态的系统的宏观性质是微观量在长时间上的平均值. 尽管不少人对这一假说产生过怀疑，统计物理所处理的一般还是各态历经系统. 对活细胞中单个分子的观察却表明，多数情况下，即使是化学上等同的分子，其运动轨迹的时间平均也各不相同. 将一个分子的运动规律简单推广到同样物理条件下，即使是与之全同的分子也不再安全. 不仅如此，对同一个分子而言，时间平移不变性也可能不再满足：分子运动的时间平均与所观察的时间长度有关. 这些现象为统计物理学注入了新的活力.

先简单回顾一下正常的布朗运动. 以水中的一滴墨汁为例. 在墨汁稀释过程中，所有碳粒（系综）的方均位移

$$\langle r^2(t)\rangle = \int r^2 P(r,t)\,\mathrm{d}^3 r = 6D_1 t \qquad (1)$$

随时间线性增大. 式中 $P(r,t)$ 是时刻 t 在 r 点找到一个碳粒的几率，D_1 是扩散系数. 我们也可以分析单个碳粒的轨迹，其时间平均的方均位移为

$$\overline{\delta^2(\Delta)} = \frac{1}{t-\Delta}\int_0^{t-\Delta} (r(t'+\Delta)-r(t'))^2\,\mathrm{d}t' \quad , (2)$$

式中 Δ 是分子运动轨迹中两点间的相对时间延迟. 对正常布朗运动而言，只要测量时间足够长，

$$\overline{\delta^2} \to 6D_1\Delta \quad . \qquad (3)$$

也就是说，时间平均和系综平均是等价的. 这种等价性在活细胞的单分子示踪实验中一般不成立. 单分子示踪实验用荧光标记待观察的生物大分子，通过视频显微镜跟踪并实时定位单个运动的分子. 图 1 是其中的两个例子.

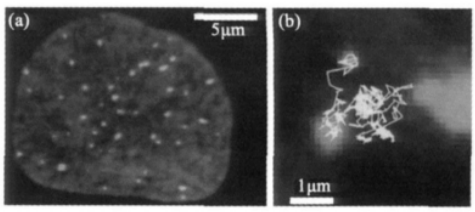


图 1 细胞中单个功能分子的荧光示踪 (a)人细胞核中荧光标记的染色体端粒（绿色）；(b)细胞膜上膜通道蛋白（红色）的运动轨迹（黄色）（见《物理》网刊彩图，下同）

图 2(a)是细菌中荧光标记的单个 mRNA 分子

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net