

生物医用材料的“纳米”情结

■本报记者 李惠钰

美国科幻小说家艾萨克·阿西莫夫笔下的《梦幻航行》，为大家讲述了一段微小潜水艇在人体血液里航行的奇妙旅程。而今，类似科幻的纳米技术正在以不可思议的速度发展，其带动的医用材料革命，也将深刻影响着人类健康。

纳米构筑的殿堂

诺贝尔奖获得者、量子物理学家费曼在上世纪60年代就曾预言：如果对物体微小规模上的排列加以某种控制的话，物体就能得到大量的超乎寻常的特性。

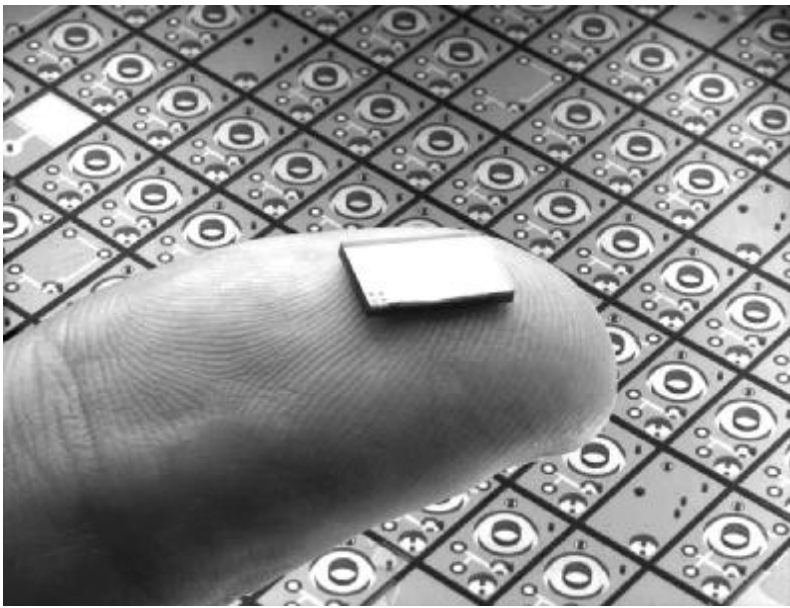
纳米技术的诞生，将这种特性发挥得淋漓尽致。纳米即尺度的度量单位，1纳米相当于十亿分之一米，约为一根头发丝粗细的六万分之一。纳米技术就是在纳米尺度上对物质和材料进行研究和处理的技术。

在生物医药领域，从动植物中提取必要的物质，再以纳米尺度加以组合，所产生的药物就会最大限度地发挥药效。而在生物医用材料领域，纳米技术的应用更是精彩纷呈。

同济大学纳米与生物高分子材料研究所所长任杰表示，纳米生物医用材料即一类使用先进纳米技术制备的天然或人工合成的特殊功能材料，它能与生命系统接触和发生相互作用，并能对其细胞、组织和器官进行诊断、治疗、替换修复或诱导再生。

对于这一将纳米技术与生物医用材料完美结合与交叉的新产物，任杰也向《中国科学报》记者展示了它所构筑出的材料殿堂。从材料类别的角度来看，生物医用材料包括硅酸盐和磷酸盐等无机材料；天然与合成高分子等有机聚合物材料；不锈钢、钛和钛合金等金属材料，以及它们的复合材料。

而从临床应用的角度，生物医用材料又可分为组织修复材料，即骨、牙、关节等硬组织材料和皮肤、乳房、韧带等软组织材料；心脏、血管、胆管、尿道等心血管系统、消化系统、泌尿系统等医用材料；血液净化、肾透析等医用膜材料；药物载体、基因载体等药物缓释载体材料；介入与微创治疗材料；临床诊断及生物传感器材料等。



类似科幻小说的纳米技术正在以不可思议的速度发展。图片来源:www.compotech.com

现如今，现代医学的发展对与身体密切接触的医用材料提出了更高的要求。多年实践证明，纳米技术与生物技术的交叉融合，对提高生物医用材料的性能起到关键作用。

研发驶入快车道

任杰表示，我国的纳米生物医用材料在基础研究的某些领域并不比国外落后，特别是在组织修复材料和药物载体材料方面，基本上与国际同步。

中国科学院生物物理研究所的研究人员则形象地解释称：“植入纳米人工骨就好像藤会沿着支架不断生长一样，人体的骨细胞会慢慢爬进多孔的生物材料内部，破骨细胞一边‘吃掉’纳米人工骨，成骨细胞一边巩固阵地，并在纳米人工骨的内部生长起来，直到完全取代纳米人工骨，并被人体吸收。”

除此之外，任杰还表示，在采用高分子材料、二氧化硅和纳米碳材料等制备的纳米药物载体方面，国内研究人员也取得了许多实质性的进展。

纳米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。将药物封装于亚微粒中，既可以调节药物释放的速度，又能够增加生物膜的透透性，改变其在体内的分布，并提高生物利用度等。

国内种企的噩梦，不仅是育种方向失误造成的，还在于创新后的知识产权难以保障。我们似乎在回避或假装看不见美国人的知识产权，花大把的银子给别人贡献，其实反过来最大的受害者是中国自己的企业和育种者。这导致国内谁也不敢创新，也没能力创新，真正的创新者如同“哑巴吃黄连”。

热追踪·冷分析

癌症防控须战略前移

■本报记者 王庆

近20年来，我国癌症呈现年轻化及发病率及死亡率“三线”走高的趋势。

全国肿瘤登记中心近期发布的《2012中国肿瘤登记年报》显示，全国每年新发肿瘤病例约为312万例，平均每天8550人，每分钟就有6人被诊断为癌症。

4月15日-20日，2013年肿瘤防治宣传周期间，中国工程院院士程书钧在第十三届北京生命科学学术年会上呼吁，癌症防控必须战略前移，其中，癌前病变和早期诊治应获得更多重视。“肿瘤的研究和治疗，不向前推移，是没有希望的。”程书钧强调说。

“一个癌细胞比十个大夫还聪明”

《2012中国肿瘤登记年报》是我国首次发布的肿瘤发病情况登记年报。数据显示，全国35-39岁年龄段，恶性肿瘤发病率为87.07/10万；40-44岁年龄段几乎翻倍，达到154.53/10万；50岁以上人群发病率占全部发病的80%以上，60岁以上癌症发病率超过1%，80岁达到高峰。

程书钧将癌症比作一棵粗壮的大树，一定要在开始阶段将其砍掉或阻止其发芽，而不是等它长大再去动手。

关注癌前病变

程书钧表示，30年来，心脑血管疾病患者的死亡率大幅度下降，关键在于预防和早期干预，而这成功经验应该借鉴到癌症防控的研究和治疗中。

据介绍，大量临床观察及基础研究资料显示，正常细胞发展为癌细胞，有一个“癌前病变阶段”，这是一个缓慢的发展过程，大约要经历几年甚至几十年。研究人员还发现，癌前病变有的会自行消退。

看似相同的病变，为什么有的会发展为癌，有的却自行消退？究竟什么样的病变才有可能发展为癌，又是如何发展为癌的？癌变的几率到底有多大？

程书钧看来，如果我们对这类病变的发生发展规律能有清楚的认识，那么只要能及时诊断出这种病变，就有可能采取措施阻断它的发展，从而避免癌症的发生。

通俗地说，就是可以在癌细胞诞生之时消灭它，不使它对人造成危害。其中，基础研究的关键问题之一在于“癌前病变”发展成“早期癌”的分子机理中，找出有预警作用的标志物。

尽管从理论上讲，人类对癌症的认识还非常有限，但控制癌前病变的实践已有成功范例。据介绍，1950年以来，巴氏涂片检测宫颈癌前病变加上外科切除，使宫颈癌发生率和死亡率分别下降78%和79%，而未实施这项措施的国家，宫颈癌仍然是妇女杀手。

程书钧强调，我国也应尽快制定未来国家中长期癌症防控战略规划，实现肿瘤防治战略前移。

为此，他呼吁建立符合临床客观规律的资源库，把随访作为核心建设之一；建立高通量、快速分析基因、蛋白质及细胞结构与功能的先进技术平台和能进行综合研究的现代生物信息分析系统；研究和确定真正的高危癌前病变及其防治方法。

重视癌症筛查

如果说癌前病变是学界研究的热点，那么对于临床医生而言，进行筛查已成为将癌症消灭在萌芽阶段的一把利器。

在此次北京生命科学学术年会上，北京大学肿瘤医院院长季加孚分享了他的观察与思考。

对于癌症防控，季加孚同样认为，治疗重心应前移，早期诊断、注重早期治疗、早期根治等防治工作。



图片来源:鲁网

他具有典型意义的胃癌为例：“胃癌是重要的肿瘤相关死因，有较高的发病率和死亡率，70%的胃癌发生在发展中国家，尤其是中日韩等东亚国家。中国目前胃癌病例占全球的比例是非常可观的。”

研究报告显示，中国是全球胃癌发病率最高的国家之一，与日韩为伴。我国农村地区胃癌居恶性肿瘤发病率之首，城镇居民胃癌发病继肺癌和结直肠癌之后，位列第三。

“韩日胃癌防治做得好的经验是注重筛查。”季加孚说，“胃镜检查是早期发现胃癌的好方法，我国胃癌虽然高发，但还没有形成胃癌筛查的意识。”

韩国的全民医保中强制45岁以上的人群每两年做一次胃镜检查，然而我国医保不包括胃镜检查项目，单位体检中也不列入必查范围。据季加孚观察，胃癌筛查的研究水平以日美较高，他们以雄厚的经济及技术实力，在胃癌高发区进行大规模的筛查，早期诊断及早期治疗，通过内镜切除早期胃癌，达到提高生存率和降低死亡率的目的。

中国工程院院士程书钧呼吁：癌症防控必须战略前移，其中，癌前病变和早期诊治应获得更多重视。

部，在一定程度上识别细胞“好坏”，有效增强药物的抗肿瘤效果，并且降低药物毒性。

另外，刘昌胜补充道，随着纳米技术和材料科学、生命科学的不断交叉，纳米生物医用材料还在纳米磁性材料、纳米介孔材料、纳米抗菌材料、再生医学材料、高效生物诊断材料等领域，都取得了较大进展。

对于未来的技术研发，任杰表示，除了材料和产品的新颖性与有效性之外，还应特别注意材料的实用性与安全性，需要在动物和人体水平上进行效果和生物安全性评价。

“这就需要材料学家与生物学家、临床医生进行有效合作，针对临床需求开发相应的材料和技术，并站在临床应用的角度去评价材料和产品的效果。”任杰说。

市场转化待提速

虽然技术的研发驶入快车道，但在刘昌胜看来，由于我国纳米生物医用材料的发展历史较短，绝大多数技术仍处于实验室研究阶段，产业化相对较弱。特别是一些纳米涂层材料、纳米检测技术等，真正进入实用化阶段的还很少。

任杰也持类似观点：“目前，国内整个纳米生物医用材料领域还普遍存在技术与临床需求脱节的现象。例如纳米药物载体材料，日本、韩国和美国均已有的产品进入临床试验阶段，国内却还只是处于新材料的不断重复开发上，缺乏将成功的产品推向市场的动力与机制。”

究其原因，任杰总结称：一方面是企业急功近利，开发的动力不足，造成好的成果停留在实验室；另一方面是新技术和产品的认证和审批困难。

对此，任杰建议，首先政府职能部门与监管部门要从制度层面进行引导、鼓励和扶植整个产业的发展，加快标准制定与产品认证。监管部门也可以在管理上大胆创新，以推动国内新产品新技术的审批上市。

另外，科研院所的科研人员则要注意新技术的基础研究、应用研究和成果转化。要加强学科交叉与联合攻关，通过与合作企业，将成熟的技术导入市场，同时加强知识产权的维护。而企业在产品开发方面，更要高瞻远瞩，敢于投资，不能急功近利。

“新兴产业往往意味着风险与机遇并存，企业在控制风险的基础上，早一步进入就意味着未来有更多的机会。”任杰说。

种业的『超级』梦想与尴尬现实

■黄明明

现在的中国种业，“育繁推一体化”的概念已经深入人心，管理部门以此衡量种子企业的实力，企业和专家也都朝这个方向努力。从战略上看，鼓励有实力的大企业朝“育繁推一体化”方向发展，是提高我国种业竞争力的根本途径。

实际上，中国现阶段仍没有真正意义上的大型种企，现存的6000多家种企中能勉强具备“育繁推一体化”能力的不超过100家。而这仅有的100家企业，仍尚待实践的检验。大多数申请“育繁推一体化”的企业，也是冲着获得“全国范围的生产经营权”去的。

原因很简单。处在原始积累阶段的中国种业，企业最渴求的是经营自由度，研发能力反而显得相对次要。从产业化角度来说，即使有一些投入，也不足以提供持续的创新动力。在这种背景下，产业政策确实应该满足一部分善于经营的企业对资本积累的迫切需求。

“创新”方向一旦迷失，短时间内很难扭转，因为这涉及到理论、方向、技术路线和种质基础，一朝一夕难能有所改观。在起步阶段，创新的方向不能错，企业面对“育繁推一体化”要慎重分配资源和部署力量，不可盲目追求打造“超级航母”。

推进育繁推一体化，一方面迫切需要，一方面又不能操之过急。中国种业为什么如此尴尬？这是因为在目前的政策环境，特别是现行科研管理体制和品种审定制度下，经常发生“逆向淘汰”——种业市场乱象对大企业不利，形成“谁创新谁倒霉”的局面。自从2011年国务院八号文件出台后，种子产业首次被官方认定为重要性和战略性的核心产业，激发了企业的育种积极性，但也暴露出科研和种业管理体制对改革与创新的“反作用力”。

释放企业的创新积极性需要有制度保障，即改善科研管理体制、改革品种审定制度、加强知识产权保护。这些要素缺一不可。

以国内某大型种业公司为例。在许多股民的眼中，公司掌握了世界上独一无二的“超级”育种技术，其育种研发能力超一流。实际上，近几年来，这个“超级航母”一直暗中亏损。如果没有与国际巨头的合资经营，前景将非常不乐观。但是，代工亦非长久之策。

现实是，“超级”反而成为一种拖累，近些年的育种研发投入没有正回报，反成为亏损之源。对种企来说，假如放弃“超级”概念，或许是一个盈利能力很强的企业。

国内种企的噩梦，不仅是育种方向失误造成的，还在于创新后的知识产权难以保障。我们似乎在回避或假装看不见美国人的知识产权，花大把的银子给别人贡献，其实反过来最大的受害者是中国自己的企业和育种者。这导致国内谁也不敢创新，也没能力创新，真正的创新者如同“哑巴吃黄连”。

堵纯信先生育成的那单958，最近黄淮海地区上演了“知识产权大挪移”，涌现出一批仿的“新品种”，有的不如干脆套牌。真正创新人堵先生，却有苦说不出，成了保护不了自身利益的先行者。

主管部门要谨慎地推进“育繁推一体化”进程，承认它的渐进性和客观条件的局限性，更要看到我们与跨国公司的差距，采取实事求是的渐进策略。

中国企业正处于原始积累阶段，目前阶段不要“育繁推一体化”的标准绝对化，要因势利导循序渐进。现在该给有经济实力的较大企业松绑，帮助企业渡过原始积累关，引导企业投入自主创新和产品研发。

在过渡时期，应允许企业购买品种使用权作为全国或区域经营的发展策略；要允许从别的企业或科研单位购买品种，并颁发全国经营许可证；要允许依托外包服务检测种子质量和在其他环节购买外包服务。

种业要鼓励专业化。一个国家的种子产业体系，需要的不仅仅是要有“育繁推一体化”的企业作为骨干，还需要有专做育种研发的基础种子企业。实验室、大库、大晒场、种子检测实验室、仪器设备和土地资本……要允许这些要素分布在最适当的地点，也应允许采购外包服务。高科技企业最主要的资源在人的头脑里，目前最需要的是整合社会资源，而不应该统一模式去规范。

应允许中国企业与服务商建立合作关系，扩大研发和生产经营能力。1995年时，孟山都生物技术研发总部的地下是庞大的造土车间流水线，2002年后这项业务早已经外包出去了。即使跨国公司，也会利用品种测试、种子生产、加工、仓储和运输等外包服务，这大幅度减少了企业的运行成本。

当然，育繁推一体化是目标，要从长计议，早做准备，但现阶段不宜急于把门槛定得太高和太具体。与其企业尚无力在育种研发下很大功夫，还不如实事求是、因势利导，依托市场经济制定稳健发展战略，把政策重点放在扶持企业完成基础积累上。

在中国种业界，没有被饿死的企业，只有被撑死的。贪婪、急躁、急于出人头地，结果反要了种业的命。发展不快，原因就在于统得过死。过于急躁的一体化使企业分散了资源，导致资本积累缓慢。种业大佬刘石办企业，虽然投资过亿，但在起步阶段不向科研投资，实属明智之举。

当企业的资本尚不充足时，宁肯埋头积累资本，也不盲目攀比。明确方向，埋头积累，待到资本雄厚时，方可丛中笑。