

# 中国科学家首次提出铁蛋白药物载体概念 “魔法粒子”大有可为

■本报记者 李晨阳

素有“生物导弹”之称的肿瘤靶向治疗,核心目的在于精确打击癌细胞,同时避免对正常细胞的伤害。

而能把药物精准递送到癌细胞的载体,就像“导弹”的制导系统和动力装置。人类对容量更大、效率更高、对生物体更安全友好的靶向药物载体,有着永无止境的追求。

近日,中科院生物物理所阎锡蕴课题组首次提出铁蛋白药物载体的概念,相关论文发表于《控制释放杂志》。

## 认识肿瘤的天然蛋白

近几十年来,人类开发出多种药物输送载体,常见的类型包括纳米载体和抗体药物偶联物(ADC)。然而传统纳米载体往往与生物体相容性差,输送效率不理想、毒性较强,ADC更在药物携带能力和稳定性等方面存在一定劣势。

科学家更希望找到的,是这样一种药物载体:它来自生物体内天然存在的蛋白质,没有毒性,易于降解,同时不容易引起排异反应;它不像ADC那样把药物“挂”在表面,而是把药物包裹在内,从而有更大的载药量,也更加稳定安全;它不需要附加额外的“定位系统”,就能自动识别癌细胞,从而大大降低生产的难度和成本。

一种在生物中普遍存在的蛋白质——铁蛋白,令人惊讶地具备了上述所有特质。“顾名思义,铁蛋白就是一种能够储存铁的蛋白,它在人体的铁平衡和细胞抗氧化过程中起着关键作用。”论文通讯作者之一、生物物理所研究员范克龙向《中国科学报》介绍,铁蛋白颗粒是一个外径12纳米、内径8纳米的空心球状体,外表面可以通过基因

和化学修饰来增加功能,中空的内腔则可以用来封装药物。

铁蛋白药物载体能识别并结合细胞表面一种叫做转铁蛋白受体(TfR1)的膜蛋白,经过TfR1的介导,进入肿瘤细胞,富集到溶酶体并释放自身携带的化疗药物。

肿瘤细胞由于生长增殖过于旺盛,对铁离子的需求远大于正常细胞。因此肿瘤细胞表面的TfR1表达量常常远高于普通细胞。只有当TfR1表达量高于一个阈值时,铁蛋白才会进入细胞。因此铁蛋白能选择性地向肿瘤细胞富集,并在肿瘤细胞特有的酸性微环境下释放装载药物。

这些特性,让铁蛋白具备了令人瞩目的肿瘤靶向性潜质。

## 惊喜连连的宝藏粒子

2012年,阎锡蕴课题组便在《自然-纳米技术》上发表成果,宣布仿生合成了一种新型铁蛋白纳米粒子。

“经过改造的铁蛋白纳米粒子,与天然蛋白可谓‘形似神不似’。”中科院院士、生物物理所研究员阎锡蕴告诉《中国科学报》,天然铁蛋白的外壳是轻重链混合的,其中只有重链能够识别肿瘤。于是研究人员创造出了更高效的纯重链铁蛋白纳米粒子。

此后,2014年和2016年,该课题组先后将铁蛋白的内核置换为化疗药物阿霉素和磁铁矿,前者可以将药物精准投放到肿瘤部位,达到治疗目的;后者能通过核磁共振成像使肿瘤细胞可视化,达到体内肿瘤诊断的效果。两篇论文分别发表在美国《国家科学院院刊》和《ACS nano》上。

动物实验显示,通过铁蛋白给药,能有

效抑制结肠癌、乳腺癌及黑色素瘤的生长,同时还有效减少了阿霉素所致的心脏毒性等副作用。

而2018年发表于《ACS Nano》的一项研究中,科研人员更是首次发现,铁蛋白还可以穿越著名的“血脑屏障”。

血脑屏障是一道维持中枢神经系统稳态和保护脑部组织的天然屏障。但血脑屏障在保护神经系统的同时,也屏蔽了绝大多数药物。这让中枢神经系统疾病面临着有药难用的困境。

TfR1就像一个“摆渡人”,可以帮助大分子药物通过血脑屏障。但它所能“摆渡”的大部分抗体,会在穿越血脑屏障的途中被脑内皮细胞的溶酶体降解,最后无法抵达病灶。

铁蛋白的妙处就在于,它能够通过脑内皮细胞的转胞吞作用穿过血脑屏障,而不被阻断在溶酶体中。在患有恶性脑瘤的小鼠体内,铁蛋白不仅顺利穿越了血脑屏障,还特异性地富集到肿瘤区域,通过释放药物来抑制恶性脑瘤的生长,正常脑组织则没有受到损伤。

“这些现象表明,铁蛋白有望为多种中枢神经系统疾病提供一个潜在的纳米药物载体平台。”范克龙说。

## 十年耕耘 未来可期

十年间,课题组对这个纳米尺度的“小球”进行了持续深入的研究,一方面不断挖掘出铁蛋白隐藏的神奇特性,另一方面也在不断改造铁蛋白,以使其更能满足人类的需求。

“最早的铁蛋白颗粒只能装载35个药

物分子,现在已经能装400个了。”范克龙说,“这点很重要,因为容量大小直接决定了它能不能成为一个实用的药物载体。”

阎锡蕴笑称铁蛋白是一个令人惊喜的“魔法粒子”。“人类研究铁蛋白的历史已经接近一个世纪了。而我们最近十年才发现,铁蛋白可能是大自然赠送给我们的一份礼物。作为一种天然存在于人体中的蛋白,铁蛋白凭借种种独特的性质,同时具备了精巧的肿瘤靶向性和优良的生物相容性。我们期待将铁蛋白打造成一种理想的肿瘤靶向药物载体,并进一步推向临床,为人类对抗癌症的战役带来新希望。”

未参与此项研究的前诺华、先灵葆雅、默沙东临床研发副总裁James McLeod向《中国科学报》表达了对铁蛋白的期待:“抗肿瘤药物往往也是毒性最强的药物,铁蛋白为这些有害药物的递送提供了一种更具选择性的方法,这让药效更强、副作用更小的治疗成为可能。”

他进一步指出:“尽管我们对铁蛋白在临床应用上的潜力认识有限,但它自动寻找肿瘤的特性不仅有望提高一些传统化疗药物的效力,更重要的是,一些此前无法在有效剂量下安全抵达肿瘤的药物,借助铁蛋白的运载作用,也有望成为值得开发的新药。”

目前铁蛋白药物载体即将进入成果转化阶段,接下来将开展中试放大生产和生产工艺的放大和优化。

## 相关论文信息:

<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.09.002>

<https://doi.org/10.1073/pnas.1407808111>

<https://doi.org/10.1021/acsnano.7b06969>

<https://doi.org/10.7150/thno.30867>

## ■ 简讯

### 2019 粤港澳大湾区知识产权交易博览会举行

本报讯 近日,2019粤港澳大湾区知识产权交易博览会在广州举办。本次交易会由广东省市场监督管理局(知识产权局)、广州市人民政府、香港特别行政区政府知识产权署、澳门特别行政区政府经济局共同主办,是粤港澳三地深化知识产权合作的实际行动,是知识产权领域助推粤港澳大湾区和深圳先行示范区建设、推动“广州‘出新出彩’”的重要举措。

在为期三天的展会中,通过交易博览、专场拍卖等方式,促成知识产权合作意向金额101.47亿元,比上年增长12.74%。实现专利和商标交易金额共计14.86亿元,比上年增长42.61%。按类型分,涉及专利交易额9.33亿元,涉及商标交易额5.53亿元。(朱汉斌)

### 中外探客教育共同体行动宣言发布

本报讯 近日,2019探客教育国际论坛在京举行,论坛上发表了《中外探客教育共同体行动宣言》。

此次论坛活动分为可持续发展、探客公益实践、世界探客实践、中外探客教育共同体行动、玩转工坊以及探客之声6个篇章,邀请美、加、英等国20位著名探客教育专家、探客艺术家和探客开发者,全国数十家科技馆的相关专家、百余所中小学校的教育工作者参会。(丁佳)

### 2019 年能源电力科技创新上海论坛举行

本报讯 11月15日,由上海电力大学主办的2019年能源电力科技创新上海论坛举行。来自清华大学、上海交通大学等机构与企业的学者共论能源电力科技前沿发展。

目前,我国已全面掌握特高压交、直流输电核心技术,构建了世界上运行电压等级最高、规模最大的交直流混联大电网。同时,围绕能源互联网建设,在智能电网和在电力物联网这两大方向的18个技术领域,进行了关键技术攻关和工程示范应用,在能源互联网基础理论、高端装备等方面取得大批成果。(黄辛)

### 中科院海洋所多项成果获海洋科技奖

本报讯 近日,在海南三亚举行的中国海洋学会成立40周年暨2019海洋学术(国际)双年会及海洋科学技术奖颁奖仪式上,中科院海洋所获海洋科学技术奖一等奖、二等奖各两项。

该奖为海洋科技工作者、涉海科研单位提供了展示科研成果的平台,激发其勇攀科学高峰、深潜科学瀚海,积极为建设海洋强国作贡献。2018年度海洋科学技术奖共评选出10个一等奖项目、28个二等奖项目,此外还有17种图书获评2018年度海洋优秀科技图书。(廖洋)

## 星融工程宣布正式启动



本报讯(见习记者任芳言)11月15日,第十九期钱学森论坛上,以实现全球数据资源共享为目的的星融工程宣布正式启动,并发布《公心宣言》。

中国航天系统科学与工程研究院院长薛惠锋介绍,星融工程旨在实现天地空间多网异构融合,建立星地、星传互

联,覆盖天空地全空间,全面融合各类天空地信息资源,提供泛载互联、安全可靠的一体化网络服务。

《公心宣言》倡议建立全球协调机制,统一空间数据标准、确定网络传输协议,共同打造出一个因数据资源得以共享而更加公平公正的美好星球。

### 我国区域地质调查将实现“三大转变”

## 70 年发现矿床矿点近 2 万处

本报讯(记者冯丽妃)近日,第三次全国区域地质调查工作会在京召开。记者从会上获悉,新中国成立以来,我国区域地质调查共发现矿床矿点近2万处,为工业体系建设提供了有力的资源保障。

会上,中国地质调查局副局长李金发介绍,当前我国陆域中比例尺和海域小比例尺区调已实现全覆盖,积累了海

量的资料,基本地质构架和主要基础地质问题已大体摸清。“未来,不宜再以填补空白、提高覆盖率为目标来部署区调工作,而要转向以需求为导向,以解决问题为目的。”他说。

面对未来,会议提出,要全力推动区调工作“三大转变”。坚持需求和问题导向,从支撑服务找矿为主拓展到全面支

撑自然资源管理和生态文明建设,全力推进区调服务方向的根本性转变;坚持以地球系统科学理论为指导,提升区调破解重大资源环境问题的能力,全力推动区调工作内涵外延的根本性转变;坚持科技创新和信息化建设“双引擎”驱动,全力推动区调工作方式方法的根本性转变。

## 我国农林渔专业知识系统资源量超 2.3 亿条

本报讯(记者李晨)日前,由中国工程院中国工程科技知识中心、中国林业科学研究院、中国农业科学院和中国水产科学研究院联合主办的2019大数据智能与知识服务高峰论坛——知领系列论坛(第2期)在京召开。与会院士专家认为,“互联网+”代表着现代农林发展的新方向、新趋势,也为转变农林发展方式提供了新路径、新方法。

记者从会上了解到,中国工程科技知识中心是国家批准建设的以跨领域专业数据融合与深度知识挖掘为目标的公益性、开放式的资源集成和知识服务平台,目前已经建成包括农业、林业、渔业等在内的34个分中心。

这一农林渔专业知识系统重点打造了农林渔领域精品特色资源数据集120个,包括农业草地数据、作物科学数

据、农业资源区划数据、畜禽饲料与遗传参数数据、中国森林资源清查数据、荒漠化和沙化调查数据、野生动植物资源调查数据、世界森林碳汇数据、渔业灾害数据、渔业质量安全数据等。

该系统提供农林渔领域的科技文献、科学数据、统计数据、专家、机构、科研项目、成果、专利、标准、行业报告等十大类数据资源,资源总量已超过2.3亿条。

## 学术·会议

### 中国科普作家协会 2019 年年会

## 科普与科幻创作 承载未来重任

本报讯(见习记者高雅丽)11月16日,中国科普作家协会2019年会在南京开幕。本次年会主题为“坚定文化自信,繁荣科普原创”,以大会报告+专题论坛、实体展+多媒体展的形式,集中展示总结近年来我国科普创作事业发展态势和协会一年来的工作成果,深入开展科普创作的理论探讨与实践交流。

中国科普作家协会副理事长杨焕明指出,科普与科幻创作是沟通科学与人文、自然与社会的桥梁,它植根于科技创新,服务于人民大众,承载未来重任,是新时代科技事业和文化事业的重要组成部分,让科学的种子落地、生根、开花、结果,是科普科幻工作者的重要责任。

中科院自动化所研究员何晖光、中国科学技术大学副研究员袁岚峰、科普作家张弛分别以《脑—机接口的前沿进展》《科普方法论》(5G+北斗,社会变革的下一个风口)为题作报告。

此外,年会还开展了6场专题论坛,与会人员通过主题演讲、圆桌对话等方式围绕科普演讲与创作、科普教育与创作、生态科普创作、科普图书与出版、科普科幻人才培养及科普期刊发展等主题进行分享交流。会议同期还设有优秀科普科幻图书作品展、科普创作现场交流等系列互动。

中国科普作家协会理事长周忠和主持闭幕大会。中国期刊学会副会长、原国家新闻出版广电总局新闻报刊司司长李军,中国科学院国家空间科学中心研究员吴季,复旦大学生态与进化生物学系主任卢宝荣分别作题为《迎接科普创作和出版新高潮》《从科普到科幻,从科幻到科普——一个新手的思考》《开启脑洞:让艺术碰撞科学》的大会报告。

来自科普领域的著名作家、资深编辑以及政府、高校、科研院所、公益组织、企业、媒体机构的200余位嘉宾参加此次年会。

### 第四届国际脂质科学与健康研讨会

## 国家健康油脂产业联盟 发布科学用油倡议书

本报讯(记者鲁伟 通讯员邵仕乔)11月15日,由中国农科院油料所发起并主办的第四届国际脂质科学与健康研讨会在武汉召开。会上,国家健康油脂产业科技创新联盟向社会发布健康科学用油倡议书。

倡议书提出,油脂是人体三大营养素之一,在干预慢性疾病发生发展、维护人体健康方面发挥着重要作用。健康科学用油,一要加强食用油营养知识宣传,广泛宣传食用油科学与营养健康知识,引导消费者科学选择食用油;二要实施健康食用油工程,建设高品质食用油生产技术体系,避免食用油中有益脂质伴随物的损失;三要吃得好油,吃健康油,优化食用油摄入结构;四要合理、科学用油,避免过度、高温烹饪方式,节约用油,选择合理的烹调方法减少食用油中营养成分的损失和氧化副产物的产生。

国家健康油脂产业科技创新联盟由油料所牵头,联合国内70多家从事油脂产业研究的科研院所和企业共同发起成立。

### 第四届中国因工程高峰论坛

## 在载人航天工程中 深化以人为本设计理念

本报讯(记者朱汉斌)由中国载人航天工程办公室和中山大学主办的第四届中国因工程高峰论坛于11月16日至17日在中山大学举行。本届论坛以“人因设计与测评”为主题,设置了特邀报告、高端对话—院士专家话人因、分论坛、青年学术沙龙等环节。来自200多家单位近600名专家代表与会交流。

中国载人航天工程办公室主任郝淳指出,载人航天发展始终秉持以人为本的基本原则,人因工程正是这一原则的具体实践。载人航天工程实施以来,不断深化“以人为中心”的设计理念,探索建立了具有载人航天工程特色的研制模式,保障了航天员安全,同时也在人因工程学研究与应用方面取得了一批原创性理论和技术成果。

中国人因工程高峰论坛由中国航天员科研训练中心人因工程国家级重点实验室倡议发起,由政府部门、科研院所等支持并定期举办,是人因工程领域重要的学术文化品牌和学术交流平台。

### 中国生物医学工程大会

## 颁发第三届 黄家骧生物医学工程奖

本报讯(记者仇梦斐)11月15日,“2019中国生物医学工程大会暨创新医疗峰会”在济南召开。这是2019年中国生物医学工程界最高级别的学术盛会。大会以“医工融合发展,创新引领未来”为主题,吸引了国内外2500余名相关人士参加。

本次大会聚焦创新驱动和成果转化,围绕大数据、云计算、医学人工智能等领域,共举办10个高端论坛、20个专业分会场,展示当前国际生物医学工程领域的最新成果、最新技术、最新产品。大会还颁发了第三届“黄家骧生物医学工程奖”,3个获奖项目涉及高端医疗器械的关键技术和基础研究前沿。

本次大会由中国生物医学工程学会主办,山东省科技厅支持,山东第一医科大学(山东省医学科学院)承办,济南市卫健委协办。中国生物医学工程学会旨在通过学术引领此次峰会,搭建产学研结合的平台,促进我国生物医学工程学科建设和医工融合创新发展。