

黑磷:打开肿瘤治疗“另一扇窗”

■本报记者 张晶晶



作为一种新型二维纳米材料,黑磷因其独特结构和优异的物理化学性质,以及良好的生物相容性,在生物医学领域受到广泛关注。

近日,中国科学院深圳先进技术研究院研究员喻学锋课题组在开发天然生物活性纳米化疗药物领域取得新进展,提出了一种基于黑磷本征生物活性的癌症活性磷疗新技术。相关工作已经发表在《德国应用化学》杂志上。

天然生物活性纳米化疗药物

癌症目前仍是人类健康的头号杀手。尽管免疫细胞疗法和靶向抗癌药物,让诸多癌症患者看到希望,但这类新型抗肿瘤疗法仍有着其缺陷。

例如,免疫细胞疗法在白血病治疗上取得了不错进展,但其对实体瘤的治疗效果仍有待提高。同时,靶向抗癌药物对癌细胞的识别特异性仍不稳定。因此,目前化学药物治疗仍是癌症治疗的主要手段。

然而,目前大多数的小分子化疗药物在杀伤癌细胞的同时,也会在正常组织或细胞中产生相似毒性,从而引起毒副作用,并给患者造成巨大痛苦。因此,对具有抗癌效用的新型药物的筛选和开发具有重要的科研意义和临床价值。

随着纳米技术的飞速发展,各类新型的无机纳米材料为癌症的治疗提供了新的思路和方法。一方面,纳米材料可作为载体,有效提高药物对重量的靶向性,增强药效;另一方面,利用一些纳米材料独特的光热、磁热、光动力效应,有望发展新的肿瘤治疗技术。

目前围绕纳米材料的肿瘤治疗研究仍主要基于对其物理性能的开发,而对于纳米材料本身具有的生物活性研究严重滞后。近日,喻学锋课题组报道的基于黑磷纳米材料的天然生物活性纳米化疗药物的研究则在充分揭示其作用机理的基础上,展示了癌症治疗领域的新思路。

如果说石墨烯是材料领域内的“材料之王”,那黑磷称得上是材料领域内的一匹“黑马”。黑磷是磷的一种同素异形体,可剥离成类石墨烯的二维片层结构。二维结构的黑磷具有诸多优异的物理化学特性,已经在微电子、光电子、能源催化等诸多领域展现出不错的应用前景。同时,作为一种由单一磷元素构成的纳米材料,它具有良好的生物活性和生物相容性,在生物医学领域展现出巨大的潜力。

喻学锋告诉《中国科学报》,目前围绕纳米材料的肿瘤治疗研究仍主要基于对其物理性能的开发,而对于纳米材料在与细胞内环境相互作用时产生的生物活性,则仅被认为是一种生物毒性作用而被忽视。

“针对这一问题,我们以黑磷为模型,通过深入研究其化学生物活性,揭示了其作为高选择性纳米化疗药物的潜力。”

活性磷疗 BPT

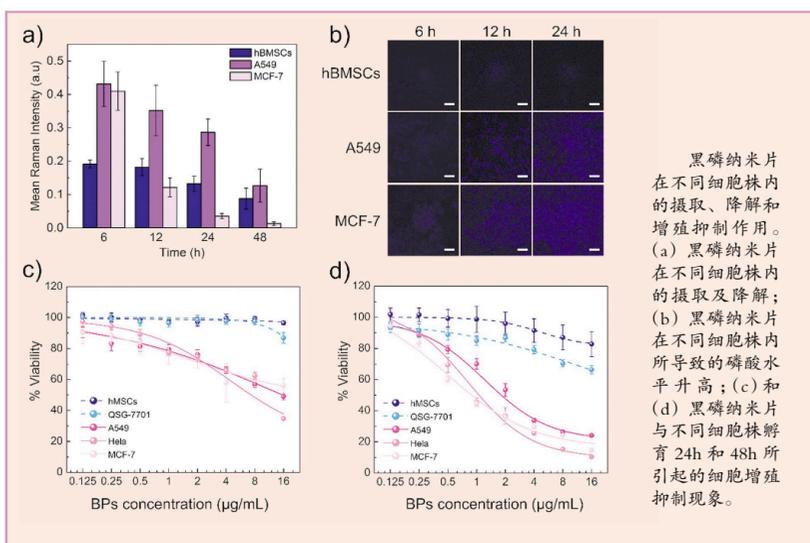
喻学锋介绍说,在之前的研究中,他们已经成功将黑磷纳米材料应用于肿瘤光热治疗、植入材料以及生物活性大分子的细胞转运等领域。

基于这些前期工作,以及在这些工作中发现的黑磷在生理环境下复杂的降解过程和多样的活性中间产物,团队进一步探讨了黑磷纳米片在细胞内降解过程的机理和可能诱发的生物学效应。

喻学锋表示:“活性磷疗的研究可以说是一项意外所得。”

课题组研究发现,由于癌细胞旺盛的胞吞作用,较快的代谢速率和较强的氧化压力,黑磷纳米片易被癌细胞通过胞吞作用大量摄取,并被快速降解,在胞内产生大量磷酸根离子。这一过程导致癌细胞内环境改变,引起G2/M期阻滞,从而抑制癌细胞增殖。增殖抑制后的癌细胞进一步通过凋亡和自噬的途径进入程序化细胞死亡。而对于正常细胞,由于其较弱的摄取活性和代谢速率,黑磷的摄取少且降解缓慢,从而保持了很高的生物相容性。

“细胞和动物实验表明,黑磷纳米片展现出优异的抗肿瘤功效,其对癌细胞的选择性杀伤作用远优于传统化疗药物阿霉素(DOX)。并且这一抗肿瘤效应在乳腺癌、肺癌和卵巢癌等细胞株中尤为明显。”



黑磷纳米片在不同细胞株内的提取、降解和增殖抑制作用。(a)黑磷纳米片在不同细胞株内的提取及降解;(b)黑磷纳米片在不同细胞株内所导致的磷酸水平升高;(c)和(d)黑磷纳米片与不同细胞株孵育24h和48h所引起的细胞增殖抑制现象。

性中间产物,团队进一步探讨了黑磷纳米片在细胞内降解过程的机理和可能诱发的生物学效应。

喻学锋表示:“活性磷疗的研究可以说是一项意外所得。”

课题组研究发现,由于癌细胞旺盛的胞吞作用,较快的代谢速率和较强的氧化压力,黑磷纳米片易被癌细胞通过胞吞作用大量摄取,并被快速降解,在胞内产生大量磷酸根离子。这一过程导致癌细胞内环境改变,引起G2/M期阻滞,从而抑制癌细胞增殖。增殖抑制后的癌细胞进一步通过凋亡和自噬的途径进入程序化细胞死亡。而对于正常细胞,由于其较弱的摄取活性和代谢速率,黑磷的摄取少且降解缓慢,从而保持了很高的生物相容性。

“细胞和动物实验表明,黑磷纳米片展现出优异的抗肿瘤功效,其对癌细胞的选择性杀伤作用远优于传统化疗药物阿霉素(DOX)。并且这一抗肿瘤效应在乳腺癌、肺癌和卵巢癌等细胞株中尤为明显。”

喻学锋表示:“活性磷疗的研究可以说是一项意外所得。”

课题组研究发现,由于癌细胞旺盛的胞吞作用,较快的代谢速率和较强的氧化压力,黑磷纳米片易被癌细胞通过胞吞作用大量摄取,并被快速降解,在胞内产生大量磷酸根离子。这一过程导致癌细胞内环境改变,引起G2/M期阻滞,从而抑制癌细胞增殖。增殖抑制后的癌细胞进一步通过凋亡和自噬的途径进入程序化细胞死亡。而对于正常细胞,由于其较弱的摄取活性和代谢速率,黑磷的摄取少且降解缓慢,从而保持了很高的生物相容性。

“细胞和动物实验表明,黑磷纳米片展现出优异的抗肿瘤功效,其对癌细胞的选择性杀伤作用远优于传统化疗药物阿霉素(DOX)。并且这一抗肿瘤效应在乳腺癌、肺癌和卵巢癌等细胞株中尤为明显。”

性中间产物,团队进一步探讨了黑磷纳米片在细胞内降解过程的机理和可能诱发的生物学效应。

喻学锋表示:“活性磷疗的研究可以说是一项意外所得。”

课题组研究发现,由于癌细胞旺盛的胞吞作用,较快的代谢速率和较强的氧化压力,黑磷纳米片易被癌细胞通过胞吞作用大量摄取,并被快速降解,在胞内产生大量磷酸根离子。这一过程导致癌细胞内环境改变,引起G2/M期阻滞,从而抑制癌细胞增殖。增殖抑制后的癌细胞进一步通过凋亡和自噬的途径进入程序化细胞死亡。而对于正常细胞,由于其较弱的摄取活性和代谢速率,黑磷的摄取少且降解缓慢,从而保持了很高的生物相容性。

“细胞和动物实验表明,黑磷纳米片展现出优异的抗肿瘤功效,其对癌细胞的选择性杀伤作用远优于传统化疗药物阿霉素(DOX)。并且这一抗肿瘤效应在乳腺癌、肺癌和卵巢癌等细胞株中尤为明显。”

喻学锋表示:“活性磷疗的研究可以说是一项意外所得。”

课题组研究发现,由于癌细胞旺盛的胞吞作用,较快的代谢速率和较强的氧化压力,黑磷纳米片易被癌细胞通过胞吞作用大量摄取,并被快速降解,在胞内产生大量磷酸根离子。这一过程导致癌细胞内环境改变,引起G2/M期阻滞,从而抑制癌细胞增殖。增殖抑制后的癌细胞进一步通过凋亡和自噬的途径进入程序化细胞死亡。而对于正常细胞,由于其较弱的摄取活性和代谢速率,黑磷的摄取少且降解缓慢,从而保持了很高的生物相容性。

“细胞和动物实验表明,黑磷纳米片展现出优异的抗肿瘤功效,其对癌细胞的选择性杀伤作用远优于传统化疗药物阿霉素(DOX)。并且这一抗肿瘤效应在乳腺癌、肺癌和卵巢癌等细胞株中尤为明显。”

研究团队将这一源自黑磷天然生物活性的癌细胞选择性杀伤作用称为“生物活性磷基药物疗法(Bioactive Phosphorus-based Therapy)”,简称“活性磷疗(BPT)”。该研究不仅展示了黑磷在纳米化疗药物开发领域的巨大前景,同时也揭示了纳米材料在肿瘤治疗研究领域的研究方向。喻学锋介绍说,进一步的活体实验研究正在开展,而距离真正制成药物还需要很长时间。

目前,英国萨里大学Christian Heiss教授最新研究表明,人体暴露在蓝光下会显著降低收缩压,降低罹患心血管疾病的风险。

在抗肿瘤领域的其他潜在应用

围绕新型二维材料黑磷在肿瘤治疗领域的潜力,喻学锋团队开展了系列研究工作,先后在《自然-通讯》等国际权威刊物发表文章30多篇。

黑磷的优异的近红外光学特性被应用于肿瘤的光热治疗中。光热治疗是利用具有较高光热转换效率的材料,将其注入人体内部,利用靶向性识别技术聚集在肿瘤组织附近,并在外部光源的照射下将光能转化为热能来杀死癌细胞的一种治疗方法。

研究团队采用了乳化溶剂挥发法,解决了裸露黑磷在生理环境下降解过快的问题,制备了一种高分子聚合物(PLGA)包裹黑磷量子点(BPQDs)的核壳结构纳米球(BPQDs/PLGA)。细胞及动物实验都表明,BPQDs/PLGA具有很好的生物安全性和肿瘤靶向性,并展现出很高的光热治疗效率,实施5分钟的近红外光照,即可有效地杀灭肿瘤。

除此之外,由于其优异的表面特性,黑磷也被应用于生物分子的转运。研究团队以超薄二维黑磷纳米片为载体,通过静电相互作用对CRISPR基因编辑复合体实现高效负载,从而构建了一种高效的CRISPR/Cas9基因运载体系。该转运体系具有极高的细胞转运效率,基因编辑效率和生物安全性。

实验结果显示,相对于其他纳米材料载体,该基于黑磷纳米片的CRISPR基因编辑复合体转运体系可在较低浓度下完成对不同细胞株以及动物肿瘤模型的高效基因编辑和基因沉默。这一基于黑磷纳米片的高效细胞转运体系,可进一步用于其他生物活性大分子的高效细胞转运,从而具有重要的医学研究和临床应用价值。

相关论文信息:DOI: 10.1002/ange.201810878

目前,英国萨里大学Christian Heiss教授最新研究表明,人体暴露在蓝光下会显著降低收缩压,降低罹患心血管疾病的风险。

Christian Heiss和同事们表示,之前研究认为紫外线能够诱导人体皮肤释放一氧化氮,从而达到降低血压的作用。但是与可见光相比,局部照射紫外线潜在致癌风险。而这项研究中,我们调查研究人体全身暴露在可见光下是否也能起到降低血压的作用,并增强健康人群的内皮功能。

蓝光是波长处于400纳米至480纳米之间具有相对较高能量的光线。蓝光具有调整生物规律的作用,可以提高人体睡眠质量、情绪、记忆力等。但是400纳米至440纳米之间的蓝光,会使眼睛内的黄斑区毒素量增高,严重威胁眼部健康。此外,该波长蓝光对入眼造成的伤害与照射强度和照射时间有关,当照射强度达到一定程度后,有可能对视网膜产生损害。

在一项随机交叉研究中,14位健康男性测试者全身暴露在波长450纳米蓝光照射30分钟,该剂量蓝光相当于每天的阳光照射,之后在不同的时间里接受调控光线照射。

为了评估实验效果,在实验之前,实验过程中,照射两个小时之后,研究人员分别记录了测试者的血压、动脉硬化、血管扩张以及血浆中一氧化氮指数。

Christian Heiss发现测试者全身照射蓝光将显著降低身体收缩压8毫米汞柱,相比之下,调控光线照射对人体血压并未产生影响。

他们还发现,人体暴露在蓝光下可以有效改善其他心血管风险指标,其中包括降低动脉硬化、增加血管松弛度。这将进一步支持蓝光用于预防心血管疾病。

此外,他们还观察到,人体暴露在蓝光照射下会增加体内一氧化氮含量,一氧化氮是保护心血管系统的重要信号分子。人们认为,蓝光照射会促进皮肤释放一氧化氮进入血液,从而使血管舒张,增大血液流量,降低血压指数。

Christian Heiss说:“在没有药物治疗的情况下,人体暴露在蓝光照射下是精确控制血压的一种创新治疗方案。便携式光源对人体持续照射,也可能促使人体收缩压指数下降,这对于那些血压不易通过药物控制的老年人群非常有益。”目前,这项最新研究报告发表在近期出版的《欧洲预防心脏病学》杂志上。

相关论文信息:DOI: 10.1177/2047487318800072

(本期图片除署名外均来自网络,稿费事宜请与编辑联系。E-mail:zhoumoban@stimes.cn)

蓝光照射可降低人体收缩压

新知

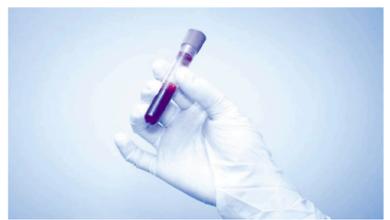
新方法能探测早期癌症

最近,加拿大多伦多市玛格丽特公主癌症中心研究负责人Daniel De Carvalho博士带领同事发现一种癌症检测新方法,他们利用“液体活检”、表观遗传变量分析和机器学习技术,能够探测和分类较早癌症。这项研究结果发表在近期出版的《自然》杂志。

De Carvalho博士称,这项研究报告不仅描述了探测癌症的方法,而且有望发现较早癌症症状,便于及时治疗。“在血液中发现十亿分之一的癌症特异性突变非常困难,犹如大海捞针一样,特别是癌症较早阶段,血液中肿瘤DNA数量极少。”

研究人员通过表观遗传变量分析,识别每种癌症类型出现的数千个突变,之后他们使用大数据方法,应用机器学习技术进行分类,从而能够识别血液样本中是否存在癌症源DNA,并确定癌症类型。这基本上将“大海捞针”的问题变得更加简单化。

研究过程中,他们通过选取7种癌症(肺癌、胰腺癌、结肠癌、乳腺癌、白血病、膀胱癌和胃癌)的300位患者肿瘤样本,将其与健康者进行血浆



无细胞DNA循环对比分析,从而发现癌症的来源和类型。随后在每个患者肿瘤样本中,将“漂浮”的等离子DNA匹配肿瘤DNA,此后研究小组扩大了研究范围,现已成功地分析和匹配700多个癌症类型肿瘤和血液样本。并且,这种癌症检测方法已经在癌症筛查的前瞻性研究中得到验证。

据悉,这种最新癌症检测方法还获得了多伦多大学麦克劳林中心、加拿大健康研究所、癌症协会、安大略省癌症研究所的支持。(刘奕洋)

相关论文信息:DOI: 10.1038/s41586-018-0703-0

空气污染或致儿童智力障碍



前不久,英国兰卡斯特大学的一项研究表明,与健康儿童相比,智力障碍儿童暴露在户外空气污染中的时间更长。

该研究的资深作者、兰卡斯特大学健康研究部门的Eric Emerson教授及其同事表示:“暴露在室外的污染空气中一直被认为是造成一系列健康问题的风险因素。此前,没有任何研究量化儿童智力障碍与暴露在户外污染空气中的关系。”

为此,Emerson博士及其合著者分析了英国千禧世代研究的数据。

英国千禧世代研究选取了2000年到2002年出生的1.8万个孩子作为全国的代表性样本。

研究表明,在患有智力障碍的孩子当中,有33%更可能生活在柴油颗粒污染严重的地区,30%更可能生活在二氧化碳浓度很高的地区,还有30%更可能生活在二氧化硫浓度较高的地区,剩下17%更可能生活在二氧化硫浓度很高的地区。

研究人员发现,智力障碍在经济贫困地区的孩子们中更普遍,他们居住环境的空气污染程度也有愈来愈严重的趋势。长期处于户外的污染空气中或许会阻碍感知能力的发展,因此出现智力障碍的风险也会相应增加。

Emerson博士说:“与健康人群相比,英国智力障碍人群的身体更虚弱且寿命更短。为什么空气污染才是幕后真凶?解决这个问题需要采用什么方案?该研究为这些谜团提供了新的线索。”该研究结果已经发表在《智力残疾研究》杂志上。(邱成刚)

相关论文信息:DOI: 10.1111/jir.12561

荣耀不止于冠

德龙新M3000 2018款牵引车

不凡品质 耀目而来 再一次树立行业新标杆

01. 动力标杆

●精准定位:针对中短途省内运输和中长途跨省运输,分别打造精准动力匹配总成,满足更加复杂的运输需求,让每一段旅程都游刃有余。
●马力升级:12升发动机最大马力升级至460马力,最大扭矩高达2110Nm,全新一代蓝擎WP10H发动机动力升级为400马力,马力段的延伸可减少坡度换挡次数,产品适应工况范围更广,可靠性更高,大幅提升运输效率。

03. 节油标杆

●精准动力匹配保证发动机节油精准到每一段里程,全新优化的传动系统+免维护高效驱动桥,使整车油耗降低5%,领先行业水平。
●整车通过CFD流场分析优化,实现风阻降低0.1,实现节油2%。
●发动机智能怠速调节功能+天行健油耗管控方案,掌控每一滴油的消耗。

02. 自重标杆

●自重最优:采用高强度单层梁车架、超级轻量化板簧结构等方案,引用新材料、新结构、新工艺的降重技术使自重低至7.68吨。
●可靠更强:精准的驾驶室姿态仿真验证,A柱应用高强度钢材,刚度提升24.8%,驾驶室本体等较主流竞品厚0.2mm,整车零部件进行系统的拓朴优化,抗弯能力提升25%,秉承科学降重,理性不盲从。

04. 舒心标杆

●重新标定的换挡档控,驾驶室NVH性能全面优化,整车平顺性提升19%。智能网联全面升级,影像娱乐、车队管理、维修保养等功能一目了然,让您的驾乘超级舒心。
●四气囊悬挂+横向减震器,行业超宽0.40mm轴距,气囊座椅无极可调节托+靠背仰角可达145°,多项舒适性配置降低您的驾驶疲劳。
●针对寒冷区域,打造适应性更高的全新配置包,让您轻松的应对每一个复杂环境。



地址:西安市经济技术开发区泾渭新城陕汽大道 邮编:710200 传真:029-86955000 销售电话:029-86956888
配件销售电话:029-86955817/18 贴心服务热线:400-8809818 健康热线:400-8809812 招商电话:029-86956889
陕汽官网: http://www.sxqc.com

