

打破误解!“小载体”蕴藏大市场

●本报记者 赵宇彤

“载体化学生物学不仅是事关生命健康的前沿科学领域,也是一个万亿级产业。”近日,在中国科学院学部主办的“载体化学生物学”科学与技术前沿论坛上,中国科学院院士赵宇亮话语铿锵。

随着生物医药技术的迅猛发展,如何实现药物在体内的精准递送、高效释放和低毒副作用,已经成为全球科技竞争的焦点。载体化学生物学作为一门研究药物载体与生物体相互作用的交叉学科,正深刻改变着人们对疾病诊断与治疗的认知。

中国科学院学术会堂内,来自不同学科领域的50余位专家学者畅谈了载体化学生物学的前沿与未来。

被误解的“辅料”

“载体技术已成为生物医学工程创新突破的核心技术。”赵宇亮一语中的,“药物、疫苗、基因、基因编辑工具的递送都依赖载体技术。”

载体与效应物结合,通过精细设计的递送平台或系统,突破多级生物屏障,把特定化学探针、生物效应物高效精准输送至目标位点,再实现时空可控释放,从而发挥化学与生物学功能。

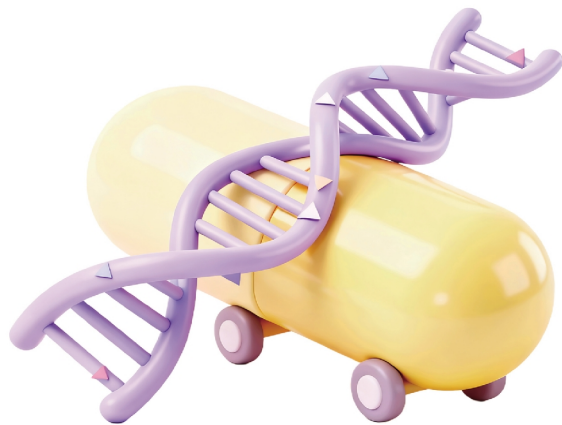
在纷繁复杂的生命体内环境中,载体绝非简单的运输“配角”,兼具多重生物学功能。

“载体可以促进稳定,改善药物代谢行为,控制活性成分释放,提高递送选择性和效率,降低药物毒副作用。”赵宇亮解释道,此外,在与生物技术的协同方面,载体也具有不少创新功能,“比如基因编辑、系统免疫调控、蛋白功能修饰等多个前沿方向”。

然而,这样至关重要的载体却长期被误认为“辅料”。

“载体技术有悠久的发展历史,早就在医学中得到应用,但很多时候我们将其称作‘辅料’。”赵宇亮指出,这一名称实际上造成了对载体的误解,“我国对载体的研究起步较晚,2000年左右才开始载体药物转化实践”。

受制于薄弱的基础和应用研究,我国载体药物发展严重滞后。相较于其他国家,我国白蛋白紫杉醇上市13



图片来源:视觉中国

年,阿霉素脂质体晚上市14年,紫杉醇胶束晚上市18年,亮丙瑞林微球晚上市20年……

这一“时差”触目惊心。赵宇亮指出,应从设计制备、作用规律、测量控制、效应毒理、临床应用全链条,开展载体化学及其多层次化学生物学过程的关键科学问题研究。

“真问题一定要从核心需求出发。”赵宇亮举例称,比如小分子药物非水溶性、高毒性、无靶向性、成药率低等,大分子药物容易降解、难跨越生物屏障、难进入组织、生物利用度低等,“这些都是我们需要考虑的真正科学问题”。此外,细胞工程、基因工程、蛋白质工程等对载体技术也提出了新要求。

攀登科研高峰

“载体技术研究经历了不同的发展阶段。”赵宇亮说,从20世纪60年代起,先后经历了提升药物利用度、靶向输送与控释等阶段,“2010年后进入了精准、智能载体的新阶段”。

然而,生物体内的生理病理环境高度复杂,有各类生理屏障与微环境干扰。如何“看到”微观生命世界的变化,实现精准追踪与长效观测,一直是个难题。

这一重任交给了生物探针。这是能对生物体内特定分子或生物过程进行可视化分析的一种重要工具。

“生物医学研究和治疗对先进的生物探针提出了更高要求。”中国科学院院士唐本忠表示,“在生物成像系统中,荧光基团常作为生物探针应用于液体介质,用于生物结构的原位可视

化和生物过程的实时动态监测。”

在稀溶液的溶解状态下,传统有机荧光材料通常具备良好的发光性能,而一旦浓度升高,分子间的相互作用会使荧光“黯然失色”。这种“聚集导致发光猝灭”效应制约了它的进

一步发展与应用。

2001年,唐本忠团队偶然发现了一个奇特现象:一些有机荧光分子在稀溶液中几乎不发光,一旦形成聚集态,发光性能便会显著增强。

这一现象被命名为聚集诱导发光(AIE)。“具有AIE属性的荧光基团发射效率高、背景噪声低、光稳定性好、斯托克斯位移大,已被用作新型生物探针。”唐本忠说,在体外传感和成像、体内诊断和治疗等方面,无论是静态快照还是动态追踪,都能“看”得更深、更久。

除了“点亮”微观生命世界,如何跨越生理和病理屏障,提高载体的递送效率,也是科研人员努力攀登的高峰。

一系列成果相继涌现。以纳米载体与肿瘤血管内皮屏障互作机制研究为例,研究者聚焦肿瘤中药物递送的底层科学问题开展工作。“系统解析载体在体内的吸收、分布、代谢和排泄过程,弄清其在体内的复杂命运是尚未解决的科学难题。”国家纳米科学中心研究员孟幻指出,此外,针对肿瘤的药物递送载体入瘤效率普遍不高、靶向性不强,也是研究中的瓶颈。

1986年,日本科学家前田浩通过小鼠皮下模型,提出了高通透性和滞留效应(EPR),即一定尺寸的载体可以通过肿瘤血管缺损处外渗,被动富集于瘤内。然而,在真实世界中,肿瘤形成通常需要数月乃至数年,其间血管内皮相对完整,渗漏在某些肿瘤中可能是小概率事件。

“如何解析肿瘤微环境中的跨内皮机制并指导载体设计,成为我们工作的重点。”孟幻团队发现了不依赖肿瘤

血管破损的增强转胞吞滞留效应(ETR)入瘤新机制,并基于此设计了“蛋白界面层材料”,实现了胰腺癌、三阴乳腺癌中载体入瘤效率的大幅提升。

“载体在体内穿越生物屏障的方式有很多种,有很多新的科学问题、原理和机制等待我们去探索。”赵宇亮说。

瞄准重大疾病诊疗

载体化学生物学研究并不限于科学机制和原理探索,更要瞄准重大疾病诊疗需求。

“发展重大疾病创新疗法,是载体化学生物学的未来研究方向之一。”赵宇亮强调,2028年,使用载体纳米材料的医疗器械市值预计可达124.4亿美元,生物医药更需要递送载体技术的支撑。

“生物医药纳米载体临床转化的一个根本性挑战是显著的群体异质性。”厦门大学南强特聘教授颜晓梅指出,这种异质性使依赖群体平均的传统表征方法难以准确评估载体性能,从而制约了体内递送效率、疗效可重复性、临床转化成功率。

因此,颜晓梅团队研发了纳米流式检测技术,将散射检测灵敏度提升至7纳米金颗粒、27纳米病毒与40纳米囊泡的水平,初步实现了对纳米载体粒径、浓度、载药情况及表面修饰的多维参数进行单颗粒、同步、定量解析。

随着人工智能(AI)技术的发展,医疗健康与新药研发也迎来了变革。

“在医疗方面,AI依托深度学习、多模态融合及数字孪生技术,显著提升了疾病筛查、精准诊断及全生命周期管理的效率,推动医疗服务向高度个性化发展。”美国哈佛大学博士张康介绍,此外,在新药研发方面,AI全面渗透靶点发现、药物设计及临床试验等环节,大幅缩短研发周期、降低成本,“生成式AI更扩展了数据应用的边界”。

“展望未来,载体化学生物学有望探索具有生物活性的智能载体与AI深度融合的路径。”赵宇亮表示。此外,在构效关系、分子机制、可控递送、安全评估等方面,载体化学生物学将迎来新的发展机遇。