

•科普•

doi: 10.3866/PKU.DXHX202304034

www.dxhx.pku.edu.cn

治疗癌症的“奇兵”——微纳米马达

姜满乐¹, 张荡¹, 张箭², 徐平¹, 王磊^{1,*}¹ 哈尔滨工业大学化工与化学学院, 哈尔滨 150001² 哈尔滨医科大学基础医学院, 哈尔滨 150081

摘要: 目前癌症的发病率正在逐渐上升, 为实现精准且低毒害的治疗目标, 科学家们设计了智能的微纳米马达材料。这类微小的智能装置可在外界条件控制下靶向于甚至进入癌细胞, 从而靶向运输药物, 最终实现癌症的治疗。为了使这项技术得到更广泛的认识, 本文采用拟人化手法, 以微纳米马达与免疫细胞共同消灭癌细胞的故事为主体, 简单介绍微纳米马达的制备、驱动方式以及治疗原理。

关键词: 微纳米马达; 癌症治疗; 微纳米机器人; 靶向治疗; 免疫治疗

中图分类号: G64; O6

Micro/nanorobots: An “Ingenious Shocking Military” towards Cancer Treatment

Manle Jiang¹, Dang Zhang¹, Jian Zhang², Ping Xu¹, Lei Wang^{1,*}¹ School of Chemistry and Chemical Engineering, Harbin Institute of Technology, Harbin 150001, China.² School of Basic Medical Sciences, Harbin Medical University, Harbin 150081, China.

Abstract: In recent decades, an escalating incidence of tumors has been observed, necessitating more precise and less side-effect-prone therapies. Micro/nanorobots have been successfully engineered to address this challenge. These minute intelligent machines are capable of navigating to, and even infiltrating, tumor cells or tissues under external control. This enables targeted drug delivery and precise tumor therapy. To elucidate this sophisticated technology to a general audience, this paper adopts a personification style. Utilizing an engaging “battle narrative between micro/nanorobots and tumor cells”, we briefly outline the design, fabrication, propulsion mechanisms, and therapeutic principles for a wider readership.

Key Words: Micro/nanomotors; Tumor treatment; Micro/nanorobots; Targeted treatment; Immunotherapy

1 癌细胞规避免疫, 微纳米马达助消病魔

一位患者体内的癌细胞正在疯狂增殖, 而他的免疫细胞却仿佛抛弃了它们的主人似的, 对着极有危害的敌人置若罔闻。这免疫细胞是何意啊? 为什么遇到肺炎病毒、流感病毒时候能“杀疯了”一样的免疫细胞们, 见到癌细胞却“缴械投降”了呢? 原来, 癌细胞本是正常细胞癌变形成的, 在免疫细胞看来, 它们与正常细胞的区别可能不是很大。正所谓“本是同根生, 相煎何太急”, 免疫细胞并不认为它们是有害的, 从而不太容易去攻击、清除它们。其他组织细胞异口同声地说道: “有些癌细胞已经生长地过于畸形, 明显一副‘异族’的样子, 免疫细胞总不能还看不出来吧?”

收稿: 2023-04-10; 录用: 2023-09-04; 网络发表: 2023-09-12

*通讯作者, Email: leiwang_chem@hit.edu.cn

基金资助: 国家自然科学基金(52073071); 黑龙江省自然科学基金优秀青年基金(YQ2022E021)

免疫细胞也有话说：“看出来能怎么样啊？癌细胞什么增殖速度？我什么速度啊？能比吗？比不了，明白吧。好不容易消灭了一些弱的癌细胞，另一边早就增殖出更多年富力强的癌细胞了。更何况有些癌细胞能表达出PD-L1 (一种跨膜蛋白)等物质直接抑制我们部分兄弟的攻击功能^[1]，就这么在眼皮子底下规避了我们的攻击。”

诚如免疫细胞所说，它们因此陷入了僵局。但患者不能再多等，于是，患者选择了化疗，即通过使用化学治疗药物杀灭癌细胞。化学药物漫无目的地扩散，在血液中“随波逐流”，虽然杀死了一部分癌细胞，但包括免疫细胞在内的正常细胞都同样损失惨重，患者的免疫力因此而变得更低了，长此以往，对患者的身体终究会有较大的伤害。

一天，血液里来了一队“兵马”，它们对免疫细胞吆喝道：“免疫细胞兄弟们，你们的‘及时雨’来喽！”免疫细胞闻讯赶来，惊喜而又疑惑道：“兄弟有何大能，能帮我们解决燃眉之急呢？”

“我们是微纳米马达，是一种模拟大自然中生命的运动行为而设计出的能够转化能量供自身运动的微纳米器件^[2,3]。运输药物是我们这次来的目的……”

一听到“药物”二字，免疫细胞立马插话道：“我当是什么‘及时雨’呢，敢情还是一种化疗啊，这药物可把咱兄弟们害惨了，您这次来又有啥独到之处啊？”

面对质疑，微纳米马达耐心地回答道：“我们与普通化疗可不一样，我们只有到达目的地之后才会释放药物，对你们的伤害几乎是……口说无凭，不信的话就跟我来，等打败癌细胞后你们自然会明白。”

说罢，微纳米马达朝着癌细胞的方向前进了。免疫细胞见状，只低声说道：“我今天倒要看看你们能有什么本事。”随后，便跟在了微纳米马达身后。

2 言何以成形，述如何赴敌

一段路程后，疑惑众多的免疫细胞率先开了口：“喂，那个谁，我还是没明白你们能怎么帮助我们，要不你们再多介绍点吧，反正路也还长。”微纳米马达听后也觉得在理，说道：“那我再跟你仔细地说说我们的特点吧。”

“首先，还得从我们的诞生说起，创造我们的方法其实很多，主要是基于‘工程车间(制备)–技术车间(驱动)–应用医院(治疗)’的思路，如图1所示。具体给你介绍其中一种吧，以Ga/Zn微纳米马达为例，因为它的制备方法与人类的一种零食——麦丽素的制备方法类似。麦丽素的制作方法就是将制好的麦芽糊精放进巧克力酱里，让它的表面裹上一层巧克力，最后从巧克力酱中分离出来。如果将液态金属镓(Ga)比作巧克力酱，锌核(Zn)则相当于麦芽糊精，将锌核浸在镓中，使镓包裹住锌的大部分表面。经过分离之后，我们中的一类个体Ga/Zn微纳米马达就成功制备出来了^[4]。这就是我们的运动主体，裸露的锌在酸性条件下反应产生氢气，而被镓包围的锌不能高效地反应，所以这些朝一个方向产生的气泡就能推着我们向反方向前进啦。除了制备和生产之外，毕竟我们的目的是运输药物嘛，能够装载药物的区域也是不可或缺的，接下来就跟你讲讲药物装载区吧。”

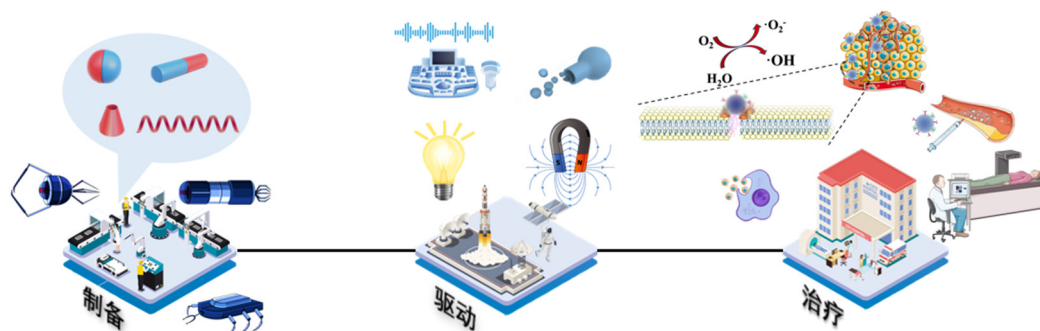


图1 医用微纳米马达产品的生产流程示意图

“其实我们的装载区大体可以分成两类，一种是本身自带的，另一种是后期组装的。大家很好理解本身自带的装载区，其实就是在生产的时候利用模板法等技术让我们身体的一部分变成带孔的空壳。这空壳一般是管状或者球状的，里面自然就是装药物的地方，而空壳表面的孔可不简单，它会在特殊的条件下变小或者变大。比如，在pH降到弱酸性的时候，孔径变大一些，药物是不是就能进到空壳里面了？等到药物装载得差不多的时候，再将pH调到弱碱性，孔径变小，小到药物出不来，药物不就被‘装上’了嘛，而当我们进入癌细胞周围的弱酸性微环境时，孔径就会再次变大，里面的药物也就顺着浓度梯度释放出来(图2a)。当然，也不一定非得是空壳，有时只有孔洞就足够了，在这些孔洞上修饰一些阴(阳)离子的包覆层，如果药物带正(负)电就会因静电作用组装在孔洞里，这时候孔洞主要起到一个增大有效面积的作用。顺便说一句，今天我们来的弟兄都是这种自带装载区的。当然我们还可以进行后期组装的装载区，举个例子吧：你想，如果在合成我们的时候掺一点磁性材料，那我们是不是就会具有磁性了？这时候我们就能吸引一些磁性的东西，如果吸引的是上面说过的那种空壳状的物质，那么这所谓的后期组装装载区不就有了嘛(图2b)^[5]。不过说到底，空壳这样的容器也不是一定需要的，如果药物本身尺寸较大而且能直接通过化学键等相互作用连接在我们身上，那样也不失为一种选择。像科学家们^[6]开发的一种二硫键连接的球型纳米光敏药物就可以这样。它本质上是一种药物单体的聚合物，进入癌细胞后它会与里面高含量的谷胱甘肽(GSH)反应变回单体，一方面消耗了GSH，减弱了癌细胞的抗氧化能力；另一方面，单体能够在红外光下将分子氧转化成有杀伤效果的活性氧从而杀死癌细胞。总的来说，这类大尺寸，可以‘以一敌百’又方便连接的药物就不需要容器，自己就可以成为装载区(图2c)。”

免疫细胞若有所思，说道：“原来兄弟是这样运送药物，这么看来对我们的伤害确实比较小。我还有一个疑问，既然兄弟名字带有马达，那你具体是怎么运动的呢？”

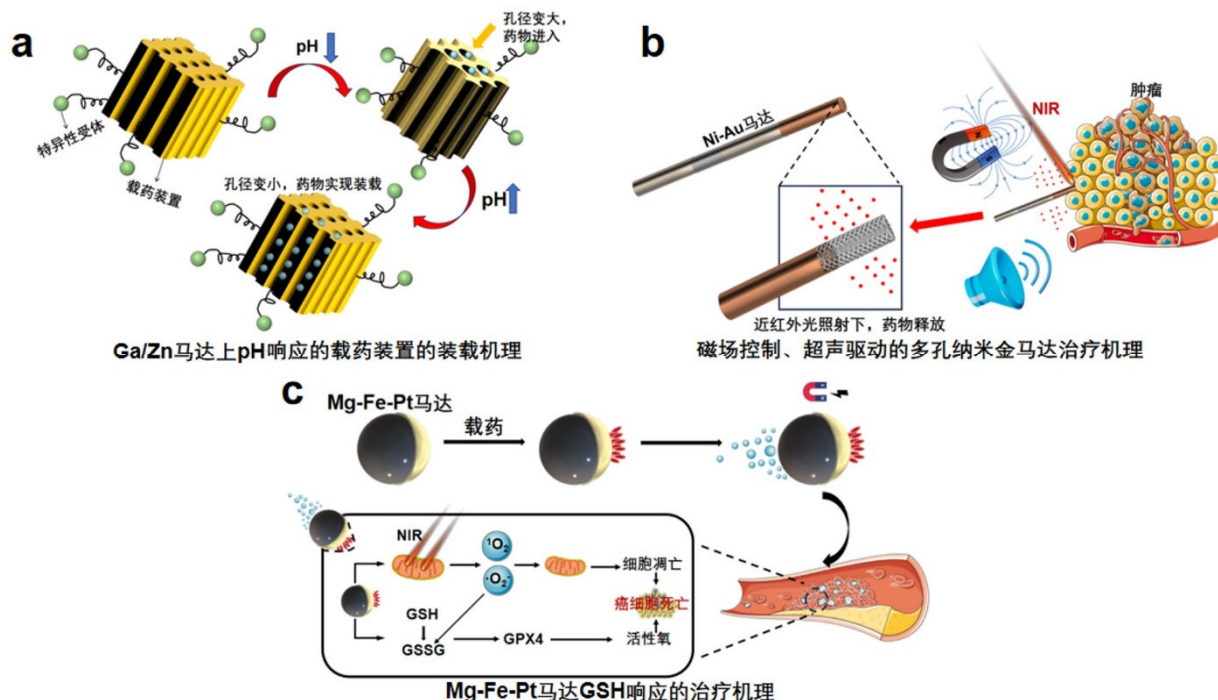


图2 常见的微纳米马达装载药物、靶向肿瘤、药物释放和治疗肿瘤的机理示意图

- (a) 载药马达装置在pH降低时孔径变大，药物进入；pH升高后孔径变小，药物滞留内腔，实现药物有效装载的示意图；(b) 磁控多孔纳米金马达靶向治疗肿瘤的机理示意图^[5]；
(c) GSH(谷胱甘肽)响应的微纳米马达药物释放治疗的机理示意图^[6]

“好问题！这也正是我接下来想说的。其实我们之所以能够向癌细胞移动，而非单纯随着血液流动，是因为在这位患者体外，有专门控制我们运动的人。具体的方式就以我们为例来说吧，我们本身具有磁性，这样呢外面的医生就可以通过提供变化的磁场来推着我们定向的移动。在这期间，他们会通过事先的标记等方法来监控我们的位置，等到达癌细胞的位置再进行下一步操作，类似的方式还有光驱动、超声驱动等(表1)。当然，你可能会说，‘那你们不就仅仅是依靠外界能量来运动的吗？’其实不是的哦，外界的帮助最重要的作用还是‘导航作用’，单说运动性能，我们有的也可以实现自主运动。比方说，前面提到的，有些同胞能够依靠反应产生的气泡推着自己前进，因此可以自主运动。当然，我们不止有这一种方法来让自己移动，还有生物化学反应产物的浓度梯度驱动、电子转移过程的梯度驱动等。”不知不觉，它们已然来到癌细胞附近，自称“及时雨”的微纳米马达会怎样来帮助免疫细胞扭转颓势呢？

表1 用于肿瘤、抗菌治疗的微纳米马达的代表实例

材料	形貌	驱动方式	治疗方式	参考文献
Ga/Zn	球状	气泡驱动	Zn在胃胃酸中反应产生气泡，推动马达运动，马达会降解出三价Ga离子，它对幽门螺杆菌有着良好抗菌效率	[4]
Ni-Au	棒状	超声驱动	载药后在超声驱动、磁场控制下抵达癌细胞，在近外光下释放药物杀死癌细胞	[5]
NH ₂ -Fe ₃ O ₄	折线状 (三连珠)	磁场驱动	载药后在磁驱动下靠近癌细胞并附着，在近红外光照射下释放药物并发生光热效应局部升温杀死癌细胞	[7]
葡聚糖-Ni-Ti	V状	磁场驱动	载药后在磁场驱动下靠近巨噬细胞，马达光滑表面使巨噬细胞M1极化，而后随巨噬细胞靶向于癌细胞，药物在弱酸性环境下释放杀死癌细胞	[8]
纳米SiO ₂ -尿素酶	球状	气泡驱动	表面修饰有抗FGFR3抗体，靶向膀胱癌细胞，同时FGFR3与抗体的相互作用会抑制成纤维细胞生长因子的信号通路，从而阻断膀胱癌细胞的增殖，并最终导致癌细胞的死亡	[9]
Fe ₃ O ₄ -小球藻	球状	磁场驱动	载药后在磁驱动下靠近癌细胞，药物在弱酸性环境下释放杀死癌细胞	[10]
水凝胶-纳米氧化铁	双螺旋状	磁场驱动	载药后在磁场驱动下靠近乳腺癌细胞后识别固定在细胞表面，在水凝胶膨胀、被降解的过程中释放药物杀死癌细胞	[11]

3 药物缓释挽危命，光热消杀续光景

大敌当前，微纳米马达转身对免疫细胞说道：“说的理论这么多，现在终于到了实践看成效的时候了，等着瞧吧。”说完，它们便向着癌细胞的方向继续靠近。早在体外操控、观测的专业人员，立即在微纳米马达停留的位置施加一道近红外光，装载区空壳的孔洞逐渐变大，药物借着内外的浓度差自然地脱离内腔，向外扩散，作用到附近的癌细胞^[12,13]。与普通化疗不一样，药物的局部浓度并没有稀释掉太多，所以它的功效得以发挥得很好，同时它的释放区域也远小于普通化疗，因而错杀无辜的现象也少得多。癌细胞哪里见过这仗势，没一会儿便败下阵来。奄奄一息的癌细胞再也没精力躲避，更难以对抗免疫细胞的识别、攻击。在一旁观战已久的免疫细胞立即明白自己的机会终于来了，它们上前开始清理、吞噬癌细胞的残骸，回收人体需要的物质循环利用。

一番战斗后，微纳米马达与免疫细胞的组合拳无疑取得了阶段性的胜利。当然，冰冻三尺，非一日之寒，仅仅一次的药物运输始终是无法彻底消灭癌细胞的。于是，微纳米马达的第二次治疗行动开始了。

这次前来的微纳米马达就属于第一天的中队所提到的那种装载区靠磁性与空壳组装成的类型，免疫细胞上前迎接这些新战友，描述着第一次合作的种种场景。不一会儿，它们到达了前线。微纳米马达受控来到癌细胞跟前，不同于上次，只见微纳米马达快速转动了几下，药物装载磁壳便被甩了出去^[5,12]，熟悉的近红外光再次照射过来，磁壳借助红外光的能量张开它的孔洞，随着药物的逐渐释放，第二次的剿灭与先前一样正式展开，最后顺利收尾。

在免疫细胞与第二天的中队的交流中，免疫细胞了解到，有的微纳米马达兄弟本身就能去消灭癌细胞，而不需要携带药物。这类兄弟的行动在赶往癌细胞的过程中并没有什么不同，但是在识别到癌细胞以后，它们能够靠自身提供的额外动力(比如之前说的气泡推力)冲进癌细胞内，这时候微纳米马达会变成液滴形状，增大它与癌细胞的接触面积。而在外等候已久的医疗人员在观测到它们变成液滴后就会提供光源，微纳米马达被照射以后就会产生热量，这些热量往往就能消灭被“侵入”的癌细胞^[2]，如图3所示。等到癌细胞破碎，它们就能去寻找下一个“入侵”对象，投入持续的战斗。还有的微纳米马达能真正与免疫细胞并肩作战，它们进入人体后会先去找巨噬细胞，巨噬细胞在被他们光滑的表面接触之后会发生M1极化^[5]，这个形态下的巨噬细胞可以抑制肿瘤发展，而后，这些微纳米马达就会被巨噬细胞带去癌细胞附近，弱酸性的肿瘤微环境会破坏药物与微纳米马达之间的静电作用使得药物释放，最后，癌细胞得以被杀死以及吞噬。

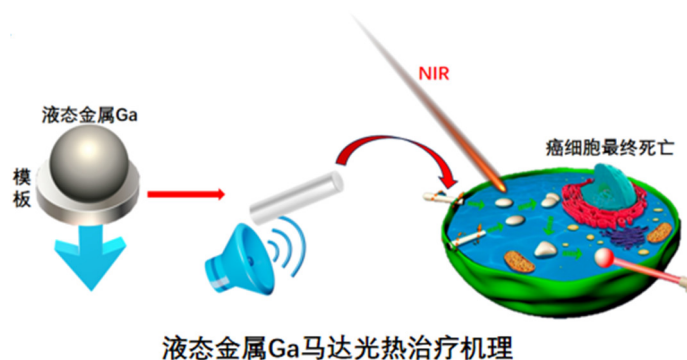


图3 液态金属镓马达光热效应治疗肿瘤的机理示意图^[14]

版权@ 2018 American Chemical Society

这样的并肩作战不知过了多少次，患者的病情终于好转了起来，他的生命无疑被微纳米马达挽救了。

4 疑难仍然在，前景依旧明

微纳米马达的故事不止如此，他们种类极多，功能上更是八仙过海、各显神通，但总体上说，它们主要在细微的地方发光发热，从事着各种细致、精准的治疗工作。不过，目前的技术尚未完备，如何延长它们的作用时间、如何实现完全的生物相容性与生物降解性、如何进一步提高治疗效果等问题依旧需要解决。虽然这些技术的发展依然长路漫漫、任重道远，但我们仍可以相信，未来微纳米马达一定会在精准医疗等领域中发挥出举足轻重的作用^[15]。

参 考 文 献

- [1] 鲁杨, 赵天铭, 池哲勋, 王迪. 药学进展, **2022**, 46 (8), 577.
- [2] 张荡, 王曦, 王磊. 化学进展, **2022**, 34 (9), 2035.
- [3] Wang, J.; Dong, R.; Wu, H.; Cai, Y.; Ren, B. *Micro Nano Lett.* **2020**, 12, 11.

-
- [4] Lin, Z.; Gao, C.; Wang, D.; He, Q. *Angew. Chem. Int. Edit.* **2021**, *60* (16), 8750.
- [5] Garcia-Gradilla, V.; Sattayasamitsathit, S.; Soto, F.; Kuralay, F.; Yardimci, C.; Wiitala, D.; Galamyk, M.; Wang, J. *Small* **2014**, *10* (20), 4154.
- [6] Ke, L.; Wei, F.; Liao, X.; Rees, T.; Kuang, S.; Liu, Z.; Chen, Y.; Ji, L.; Chao, H. *Nanoscale* **2021**, *13* (16), 7590.
- [7] Song, X.; Chen, Z.; Zhang, X.; Xiong, J.; Jiang, T.; Wang, Z.; Geng, X.; Cheang, U. K. *Sci. Rep.* **2021**, *11*, 7907.
- [8] Song, X.; Fu, W.; Cheang, U. K. *Iscience* **2022**, *25* (7), 104507.
- [9] Llopis-Lorente, A.; Garcia, A.; Murillo, N.; Hortelao, A. C.; Patino, T.; Villalonga, R.; Sancenon, F.; Martinez, R.; Sanchez, S. *ACS Nano* **2019**, *13* (10), 12171.
- [10] Gong, D.; Geli, N.; Zhang, D.; Cai, J. *ACS Appl. Mater. Inter.* **2022**, *14* (5), 6320.
- [11] Ceylan, H.; Yasa, I. C.; Yasa, O.; Tabak, A. F.; Giltinan, J.; Sitti, M. *ACS Nano* **2019**, *13* (3), 3353.
- [12] 刘聪慧, 黄金荣, 宋永超, 许太林, 张学记. *中国科学: 化学*, **2017**, *47* (1), 29.
- [13] Kagan, D.; Laocharoensuk, R.; Zimmerman, M.; Clawson, C.; Balasubramanian, S.; Kong, D.; Bishop, D.; Sattayasamitsathit, S.; Zhang, L. F.; Wang, J. *Small* **2010**, *6* (23), 2741.
- [14] Wang, D.; Gao, C.; Wang, W.; Sun, M.; Guo, B.; Xie, H.; He, Q. *ACS Nano* **2018**, *12* (10), 10212.
- [15] Yang, H.; Wang, L.; Huang, X. *Coordin. Chem. Rev.* **2023**, *495*, 215372.