

· 专题:交叉科学前沿与发展 ·

智能纳米机器用于重大疾病治疗的研究进展

李素萍^{1,2} 陆泽方^{1,2} 聂广军^{1,2} 赵宇亮^{1,2*}

1. 国家纳米科学中心 纳米生物效应与安全性重点实验室,北京 100190

2. 中国科学院大学 纳米科学与技术学院,北京 100049

[摘 要] 我国重大疾病的发生率和致死率居高不下,随着老年社会程度的不断加深,需要更强有力的医药原始创新动力支撑不断增长的医学需求。医用纳米技术作为新兴的疾病预防、检测、成像和治疗技术,将是未来医疗体系的重要组成部分。目前我国在纳米药物治疗重大疾病(如肿瘤、血栓性疾病等)和药物递送领域的基础研究已经处于世界前列。其中,用于疾病治疗的智能纳米机器作为一个新兴的交叉科学,可实现药物在病灶部位的精准可控释放,未来有可能成为药物研发中的变革性力量。但是,智能纳米机器在药物智能化设计、体内外精准操控、体内代谢行为和生物效应评价以及临床转化等方面还有待进一步的突破。需要从基础研究和应用技术两个方面,为学科领域的进一步快速发展和临床转化应用创造条件。本文从国家战略需求出发,讨论了智能纳米机器的设计原则与发展趋势,根据基础和应用两方面面临的挑战,分析了智能纳米机器研究中的关键科学问题和未来发展方向,并提出一些建议和发展目标,以加速我国智能纳米机器药物的研究和商业化进程。

[关键词] 智能纳米机器;药物递送;精准医学;临床转化;交叉科学

1 医用纳米技术的战略意义

近年来我国的医疗水平不断提升,人口寿命不断延长。2000 至 2015 年,我国人口平均预期寿命由 71.40 岁上升至 76.34 岁,但与之伴随的则是人口的深度老龄化,2019 年,65 岁及以上人口突破 12%,是世界上人口老龄化速度最快的国家之一^[1]。人口老龄化不仅冲击经济建设和社会福利保障体系,同时也给医疗结构带来新的挑战。1990—2017 年,我国传染病和新生儿疾病致死率大幅降低,疾病谱转变为以心脑血管疾病、恶性肿瘤为代表的非传染性疾病^[2];同时,全社会对疾病预防、检测、成像和治疗提出新的要求。然而,我国的重重大疾病药物和高端医疗器械高度依赖于进口,造成严重的医疗负担。特别是新型冠状病毒全球大流行,更是将应急响应和传染病防控能力,包括疫苗研发和新药研发能力推至全球的焦点。2020 年 9 月,习近平总书记在《求是》杂志发表重要文章强调“集中力量开展



赵宇亮 中国科学院院士,发展中国家科学院院士,国家纳米科学中心主任。2001 年率先提出纳米生物安全性问题并创建第一个实验室,率先揭示了无机和碳纳米材料的生物安全性规律与肿瘤纳米药物的化学生物学机制,部分研究成果已被 ISO 颁布为国际标准。曾两次获国家自然科学奖二等奖、中国科学院杰出科技成就奖、何梁何利基金科学与技术进步奖、中国侨界贡献奖、TWAS 化学奖、中国毒理学杰出贡献奖、全国优秀科技工作者等。创建了中国药学会“纳米药物”专业委员会、中国毒理学会“纳米毒理学”专业委员会,大力推动了纳米生物学交叉前沿在我国的前步和发展。此外,在国外期间与日本同事发现 113 号新元素 Nh,是元素周期表中亚洲国家发现的唯一的新元素。



李素萍 国家纳米科学中心研究员,博士生导师。国家万人计划“青年拔尖”,北京市杰出青年科学基金获得者。以第一作者或通讯作者在 *Nature Biotechnology*、*Nature Biomedical Engineering*、*Nano Letters*、*Advanced Materials* 等期刊发表多篇论文,其中 2 篇入选 ESI 高引频论文“Top 1%”,1 篇入选 ESI 热点论文“Top 0.1%”;获授权发明专利 7 项(专利转化 2 项);主持国家重点研发计划、国家自然科学基金重大研究计划—培育项目、中国科学院创新交叉团队项目等。成果入选 2018 年中国科学十大进展,入选美国 *The Scientist* 2018“Top Technical Advances”。

收稿日期:2021-02-28;修回日期:2021-04-02

* 通信作者,Email: zhaoyl@nanoctr.cn

核心技术攻关,持续加大重大疫病防治经费投入,加快补齐我国在生命科学、生物技术、医药卫生、医疗设备等领域的短板”,将生命安全和生物安全领域的重大科技成果提升到国之重器层面。因此,我国亟需进一步加强药物原始创新能力,促进由仿制药到原研药的转变,同时进一步在关键医药创新领域加强原始创新能力,减轻国家医疗负担,维护国家生物安全。

在新药研发中,除了在新机制、新靶点和新型药物分子的激烈竞争外,药物递送贯穿新药研发的始终,成为世界各大制药公司竞争的热点和前沿^[2]。通过前药策略、聚乙二醇(PEG)化以及抗体药物偶联等方式,可以改善部分药物的水溶性、体内分布及代谢动力学性质,但对于恶性肿瘤和心脑血管等复杂病理环境,需要药物克服长循环难题,跨越多道生理病理屏障,渗透至栓塞或肿瘤组织深处,发挥溶栓与血管保护、肿瘤杀伤与免疫激活等多种协同作用;而单一的对药物分子进行改造或修饰的策略不足以满足此类需求。

纳米载体和/或纳米药物,作为创新型的药物制剂的重要形式,本身具有独特的器官靶向和循环性质,通过集成创新,实现多种药物的共负载、靶向递送和可控释放。在众多临床疾病中,恶性肿瘤病理微环境复杂、治疗难度高,是纳米药物研究的重要内容。自1995年第一款纳米药物—阿霉素脂质体Doxil被FDA批准以来,进入临床的传统抗肿瘤纳米药物大体经历了两个代际的发展。第一代纳米药物主要包括Doxil等以脂质体为主要载体的纳米药物,载带小分子化疗药物,通过肿瘤血管自身高渗透和滞留效应(Enhanced Penetration and Retention, EPR)使纳米药物被动富集到肿瘤组织,降低化药的毒副作用;第二代纳米药物Abraxane和Genexol-PM等主要利用胶束、白蛋白等生物相容性好的分子作为材料合成纳米载体,载带的药物类型除了包括化疗药物之外,还有核酸、多肽和蛋白类药物,同时对载体表面进行PEG修饰延长血液循环时间,用于肿瘤的基因治疗、免疫治疗以及联合治疗等。还包括ThermoDox、BIND-014等在纳米载体中引入主动寻靶和环境响应性分子单元,以实现药物的主动靶向和可控释放,以及一些无机纳米材料为代表的其它应用。而近几年兴起的第三代纳米药物是智能化的时代,我们概括地称之为智能纳米机器。广义上说包含了临床前研究中的外泌体(exosome)、细胞膜、细菌外膜囊泡、微颗粒等天然材料,以及

DNA框架自组装、DNA折纸等精准可控载体合成技术制备的纳米机器药物^[3-8],以实现多种致病因素的共消除和疾病微环境的有效调控。这些具备环境响应性、病灶主动识别和特异性响应特征的纳米药物已初具智能纳米机器的雏形,不仅能改善传统纳米药物的疗效与安全性平衡的挑战,同时也为包括mRNA药物和疫苗、基因编辑、干细胞治疗和个性化肿瘤疫苗等新兴技术的体内应用奠定了广泛的科学和技术基础,具有较强的临床应用价值和前景。

早期纳米药物临床实践与当前不断涌现的智能纳米机器研究都表明,以临床需求为导向,研究纳米药物的精准组装、智能响应、体内生物学效应、生物安全性等内容,促进纳米药物的临床转化,对于提升我国的医疗水平、维护国家生物安全具有重要意义。通过多学科深度交叉,“产学研医”结合,医用纳米技术将为一系列“卡脖子”技术提供解决方案,是我国实现重大技术赶超的重要机遇。

2 第三代纳米药物——医用智能纳米机器的设计原则和发展趋势

纳米技术广泛地渗透到疾病预防、检测、成像、治疗的方方面面,例如纳米孔用于长程核酸测序以早期检测疾病相关的DNA甲基化,微流控芯片/生物条码使用少量样品即可检测多个疾病标志物,量子点、微囊泡和Fe₃O₄纳米颗粒增强光学、超声与核磁成像等^[9-11]。在治疗方面,微针贴片局部透皮给药可以解决长效缓释问题,同时提供了一种全新的无痛给药与体液抽取方式,入选世界经济论坛和《科学美国人》共同评选出的2020年十大新兴技术进步。

然而由于生物体内的复杂性,药物如何到达病灶部位并发挥预期效果是更大的挑战。智能纳米机器为解决这一挑战提供可能:理想的纳米药物载体应当可以在体内长循环,自发或在引导下到达病灶区,精准识别细胞或病原体上的疾病特异性标志物,针对不同的病理环境释放对应的报告分子与药物,我们形象的称其为“纳米机器人”。

利用智能纳米机器人治疗疾病是人类长久以来的美好愿望。1959年诺贝尔奖得主理查德·费曼曾畅想“吞下外科医生”(即纳米尺度的微型智能机器人);28年后在科幻电影《惊异大奇航》中展示了人类乘坐微纳机器人进入体内的奇幻场景,获得奥斯卡最佳视觉效果奖。在实际应用中,纳米机器人应当包含四个(或更多)基础模块:靶向模块、载药模

块、响应模块和动力模块(图 1)。靶向模块是纳米机器人的天线,可由抗体片段、多肽、核酸适配体和叶酸等小分子组成,介导纳米载体在病灶区的主动聚集和与靶细胞的结合。对于需要穿过多道生理病理屏障的纳米机器人(如治疗脑部疾病和用于口服药物递送,需要穿过血脑屏障和肠粘膜屏障),可以修饰多个靶向配体以实现多级跨屏障递送。载药模块是纳米机器人的舱室,纳米载体通过主客体相互作用、亲疏水相互作用、静电吸附、物理包埋、化学偶联和配位交联等方式将货物分子载带至颗粒内部或表面,通过富集药物的方式,增加药物疗效同时减少毒副作用。响应模块是纳米机器人的 CPU,针对疾病相关特异性升高的生物标志物,疾病微环境中酸/碱、氧化/还原、酶、乏氧、血流剪切力等理化特征,外部施加的光、声、热、电、磁信号,以及内部装载货物引起的酶、活性氧、氢离子和特定序列核酸浓度的变化,通过一系列分子锁与逻辑运算实现纳米载体变构和货物的可控可逆释放。动力模块是纳米机器人的能源,可以将外界施加的光能、声能、磁能和体内的生物能转化为纳米载体定向运动的动能,在目标区域克服血液流动对纳米载体的冲击,增加载体在静止细胞间液或致密胞外基质中对病灶深处的渗透。

由于纳米机器人的复杂性与前瞻性,在临床实验中尚未有纳米机器人成功应用的报道。在临床前研究中,纳米机器人药物的设计可分为三类:(1)自下而上的分子自组装,根据病灶微环境特性设计生物响应性载体;(2)自上而下的生物信息利用,直接使用或功能改造生物来源的、具有特定功能的天然纳米机器人,例如蛋白复合物或纳米囊泡载药;(3)二者结合,整合合成纳米载体与生物载体的优势,构建复合载体。

分子自组装更侧重于材料学和化学基础,根据

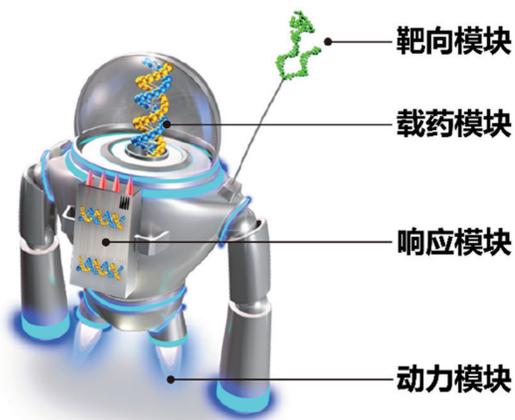


图 1 智能纳米机器人的设计构想

疾病与治疗相关的内外源刺激,一一对应功能模块,如可断裂敏感键、电荷反转、可脱离/降解壳层等,实现对纳米机器人的时空控制(图 2 a)。聚合物分子有大量可供反应的活性基团,在单体聚合前后都可以连接小分子药物,引入敏感与靶向模块,实现病灶特异性富集以及 pH 响应、谷胱甘肽响应、活性氧响应、温度响应和乏氧响应等功能,通过调节亲疏水比例以形成纳米结构(图 2 b)。与聚合物类似,多肽也是在分子合成过程中引入功能模块,通过亲疏水相互作用/氢键形成纳米球或纳米纤维,在血液循环中保护药物免受血浆蛋白的干扰(图 2 c)。不同的是多肽序列本身就可以发挥靶向、酸响应、酶响应和药理功能,合成与修饰工艺也更加成熟,故而更适合大规模制备。除分子级别的自组装外,力学、化学与光学刺激下的纳米颗粒二次组装与解组装,在血栓或肿瘤部位实现粒径变化,对于增加药物在病灶区域的滞留有重要意义(图 2 d)。DNA 折纸纳米载体的出现将疾病相关的蛋白标志物水平升高纳入刺激因素,部分互补配对的核酸适配体与其靶向蛋白或小分子结合后,与互补链解离打开分子锁,引起折纸结构构象改变,暴露或释放内部药物;通过精准控制核酸适配体单链、分子锁的数量和位置,可以设计多个标志物的浓度限以及响应间的逻辑关系,从而更加精确的识别靶细胞;在内部装载特定核酸序列,与分子锁进行链置换或链交联,可实现药物释放的正负反馈,释放可控可逆更加贴近纳米机器人的理念,目前已初步验证 DNA 纳米机器人的体内应用,以肿瘤血管内皮表面特异性上调的核仁素受体为靶标和刺激,控制 DNA 纳米机器人暴露凝血酶堵塞肿瘤血管(图 2 e)^[8]。然而 DNA 纳米机器在增加核酸体内稳定性、拓宽核酸适配体文库、降低合成成本以及设计具有完整逻辑电路的多合一纳米机器人等方面还需进一步完善。最后,对于可以响应外部刺激,如光、声、磁信号,报告纳米机器人位置或状态的类型,其特殊意义在于图像引导下的病灶局部纳米机器人变构或响应,释放、暴露内含物,或者利用纳米材料本身的性质产生声、热以及自由基杀伤,同时监测治疗进程,可视化纳米机器人的体内分布与代谢动力学行为,为衔接后续疗法提供更为精确的治疗窗口。但是,这类纳米机器人需要综合考虑外界刺激的作用类型、可及深度、分辨率以及能够响应这些刺激的纳米材料的短期和长期毒性,在疾病类型的选择上有较高的挑战。

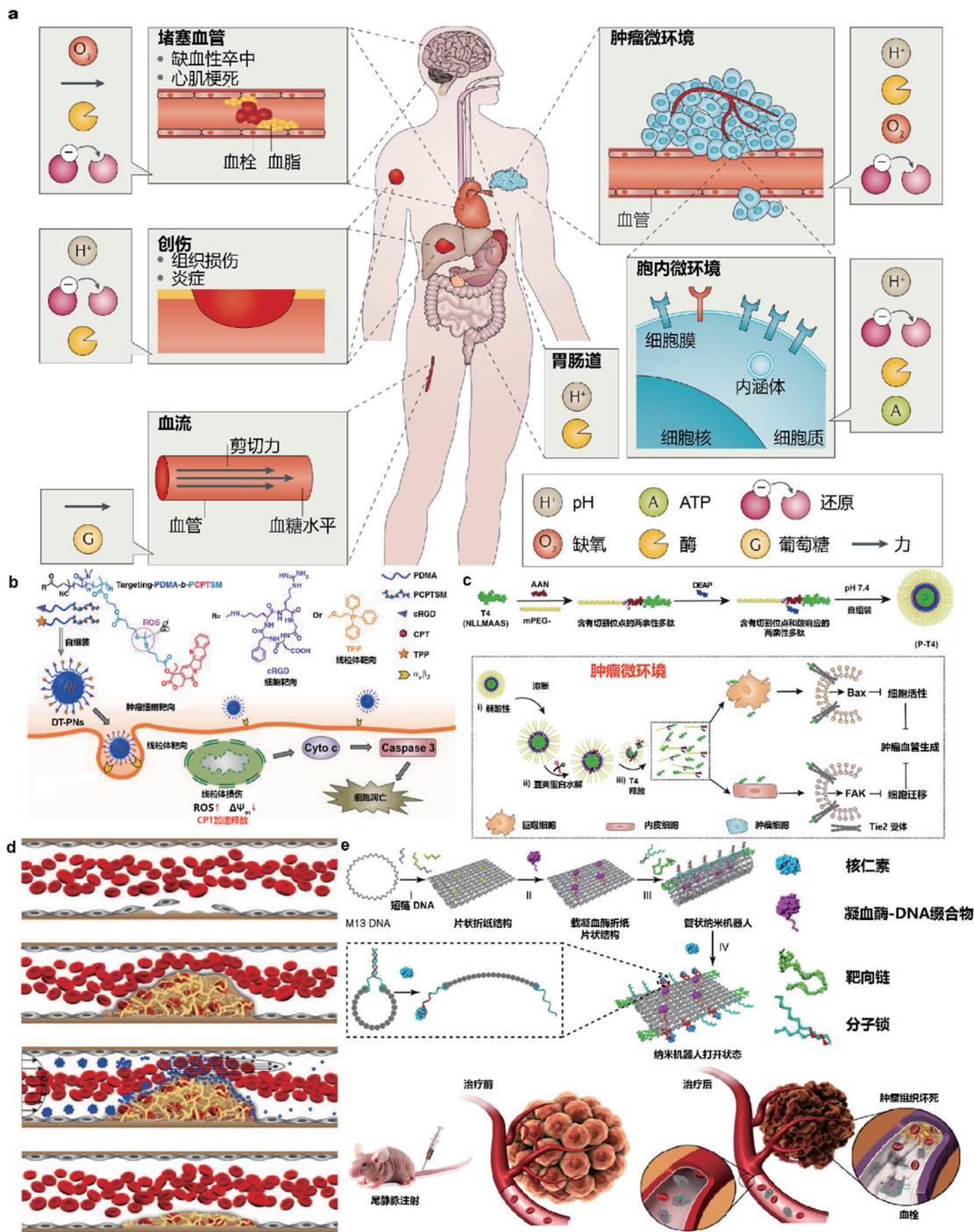


图 2 自下而上的分子自组装纳米机器在疾病治疗中的应用

(a) 疾病微环境和生物体内的刺激响应要素^[12]; (b) 用于肿瘤光动力治疗的二级靶向聚合物胶束纳米机器^[13]; (c) 用于抗肿瘤血管新生治疗的多肽自组装纳米机器^[14]; (d) 用于溶栓治疗的颗粒二次组装纳米机器^[15]; (e) 用于肿瘤血管堵塞治疗的 DNA 纳米机器^[8]

自下而上的自组装纳米机器优势在于明确递送过程中的困难并针对性开展设计;伴随着对疾病病理了解的进一步提升,模块化的纳米机器可以快速调整合成策略并有望发展为平台技术。但是这种问题与解决方案一一对应的策略也限制了药物递送效率;即由于每一模块的靶向或响应效率都不可能达

到 100%,引入的模块越多,其按照设计执行功能的可能性越低。一方面,需要加强对纳米结构构效关系的基础研究,取得在限制递送效率关键问题上的突破;另一方面,纳米机器的设计需要向细胞生命过程中的各个环节学习。在分子层面上,天然纳米机器有在微丝、微管上运输物质的马达蛋白,在亚细胞

层面上有翻译蛋白的核糖体和运输化学介质的胞外囊泡等,除了在分子生物学上理解天然纳米机器的工作原理以帮助人工设计,直接利用天然纳米结构递送药物也是一个主要发展方向。天然蛋白质可由真核/原核系统表达大规模生产,其疏水空腔可用于装载小分子药物(图 3 a)。由于体内本身存在这些蛋白,因此可能的免疫原性较低,同时利用蛋白与其配体的相互作用以及 pH、ATP 引起的蛋白变构,可实现靶向和响应功能,是最小的医用纳米机器人^[16, 17]。蛋白纳米机器人由于空腔尺寸限制,对大分子药物的包载难度较大,而内涵体胞吐出的外泌体和由质膜脱落的微颗粒可通过电穿孔或基因工程等方式携载药物。由于胞外囊泡携带细胞生物信息,介导与特定细胞类型相互作用,因此它也是良好的天然智能纳米机器的代表类型(图 3 b)。目前许多大型制药企业已关注到胞外囊泡递送核酸药物的潜力,仅在 2020 年 6 月就发生了超过 10 亿美元的外泌体药物载体相关交易^[18]。此外,细胞和细菌膜与其生理效应息息相关,提取膜结构并用合成纳米颗粒作为支撑,发挥药物递送、免疫刺激和毒素清除的作用,为纳米机器模拟细胞功能提供了新思路(图 3 c)。

囊泡或膜包被纳米机器的制备过程中,磷脂和蛋白成分的改变可能降低药物递送效率和药理作用;另一方面,这类纳米机器往往缺乏响应模块,无法实现药物的可控释放。因此,将自下而上和自上而下的两种策略结合,可以最大化的发挥各自的优势。一种简单的策略是将刺激响应性磷脂与天然膜结构融合组装纳米机器,充分整合各自的响应和靶向优势;另一种相对复杂的策略是将纳米机器负载在细胞或细菌表面。当前的纳米载体的病灶特异性富集仍依赖于被动捕获,即通过尺寸效应和蛋白间相互作用使纳米载体停留在病灶区,少数研究利用酶促、化学以及超声空化产生气泡推进纳米载体增加在病灶部位的渗透深度,但这些策略存在运动方向无法控制、运动时间持续较短等问题,即使利用磁场控制纳米载体的定向移动也受到磁场精度的限制。因此,纳米机器尚不能像细胞一样,利用趋向因子浓度梯度主动向病灶区富集。将纳米颗粒负载在细胞或细菌表面,由细胞/细菌提供靶向和动力,纳米颗粒提供药物包载和灵敏响应,如趋磁细菌沿磁感线和氧气梯度向乏氧区域移动携带纳米颗粒至肿瘤核心^[19],T 细胞表面纳米颗粒响应 T 细胞受体激活引起的细胞表面巯基水平升高,释放药物增强或

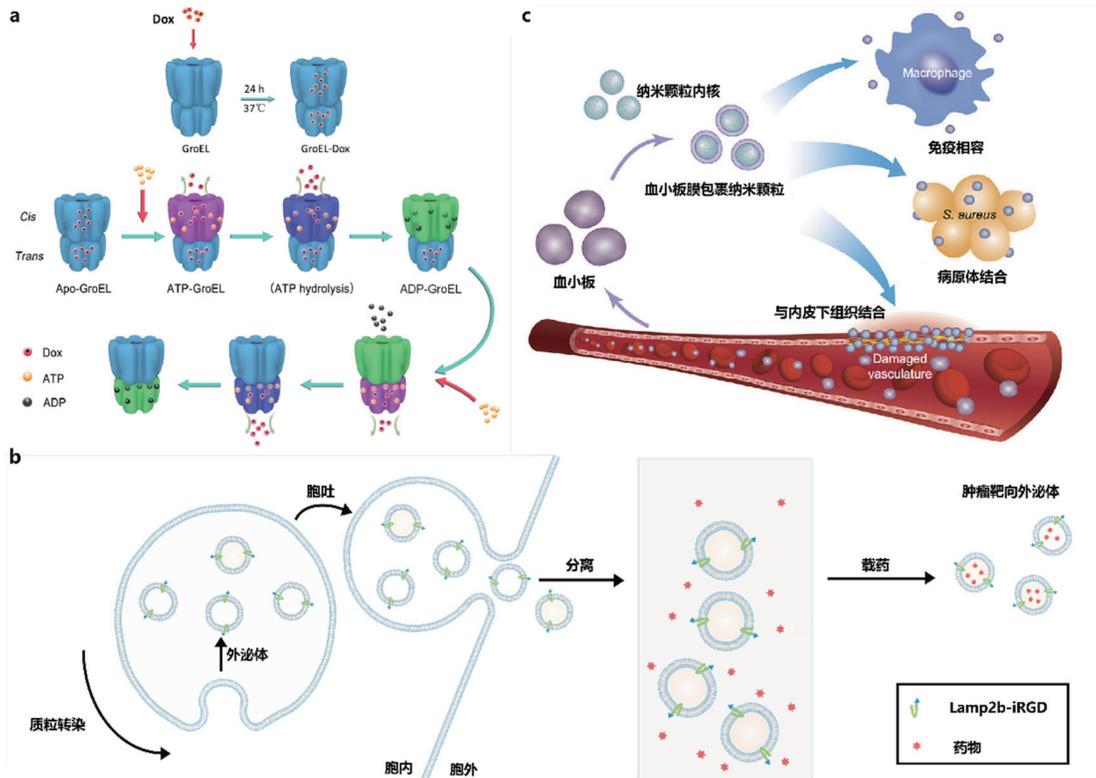


图 3 自上而下的天然载药纳米机器人

(a) ATP 响应的天然蛋白质纳米机器递送化疗药物用于肿瘤治疗^[17]; (b) 以外泌体为代表的胞外囊泡纳米机器用于药物递送; (c) 血小板膜包裹的纳米机器清除病原体^[4]

抑制免疫^[20, 21], 此类研究为目前实现治疗型纳米机器人的四大功能提供了重要参考。不过这一策略也面临负载纳米颗粒对细胞/细菌的影响, 微米级细胞/细菌在组织内渗透, 对纳米颗粒的早期内吞以及免疫原性等问题。未来随着对材料学、生物学、生理和病理学理解的进一步深入, 模拟或使用天然的感应器与效应器设计医用纳米机器人, 可实现自上而下与自下而上的统一。

3 智能纳米机器药物研究的关键挑战和瓶颈问题

智能纳米机器是多学科交叉的产物, 既有大量的多学科的基础研究问题, 又有巨大的临床需求为导向的技术挑战。因此, 从基础和应用两方面, 智能纳米机器的研究需要突破几个重要的评价和挑战。

3.1 医用纳米机器基础研究中的关键科学问题

尽管目前已有各种智能纳米机器的设计, 但纳米机器的生物效应和构效关系方面的研究仍不够深入。安全性是药物使用的前提, 因此医用纳米机器的生物效应, 尤其是毒理的研究是医用纳米材料的应用基础。在健康和疾病动物模型水平, 用多种方式标记和检测纳米机器及其降解产物的吸收、分布、代谢和排泄, 详细绘制纳米机器从进入到排出活体的时空分布; 在组织层面, 除了传统的病理切片, 用质谱流式和单细胞多组学等新兴技术细致地描绘细胞类型分布以及受影响的信号通路; 在细胞水平, 充分研究纳米机器的内吞途径以及对炎症通路、程序性死亡和功能调节通路的影响。该系列问题的深入研究, 不仅是医用纳米机器临床前研究的必要环节, 也是评价环境及商品中存在纳米材料生物安全性的重要方法。

体内外纳米机器的表征手段尚不完善, 即纳米机器的理化性质, 包括材料、粒径、电荷、形状、比表面积、硬度、可变形性、表面配体修饰类型与密度对于颗粒表面蛋白冠的形成、单核吞噬细胞系统的清除、体内分布代谢、病灶区的富集滞留以及靶细胞的内吞方式的影响, 这些未知的问题阻碍了不同构筑策略间的横向比较和对纳米机器发展路线的进一步挖掘。因此, 逐步建立一套医用纳米机器构效关系的评价体系具有重要意义, 在此基础上构建数据库, 机器学习并预测新设计的纳米机器的递送效率, 可极大地推进智能纳米机器的发展进程。

3.2 智能纳米机器应用研究中的关键技术挑战

智能纳米机器的应用研究是利用现有的材料、

生物技术, 针对临床实践中的具体需求, 结合药物作用位点、给药方式, 设计精巧实用和巧妙的纳米载体。工业生产与实验室小体系合成的动量、热量和质量传递都不同, 扩大体系过程中会面临未知的风险; 同时, 临床应用对纳米药物的均一性和批次间稳定性提出了更高的要求, 因此纳米机器的设计需要在功能性和复杂性两方面作好平衡, 筛选更合适的适应症和患者是智能纳米机器转化过程中的关键问题。

4 加速智能纳米药物领域发展的若干思考

目前纳米药物领域发表的纳米递药相关研究成果中, 50%以上属于抗肿瘤治疗领域。这可能是由于肿瘤的广泛性与严重性、抗肿瘤药物的庞大市场、临床上抗肿瘤纳米药物的广泛应用、人们对肿瘤细胞及其微环境了解的深入以及相对成熟的抗肿瘤纳米药物生物学评价体系。但是, 纳米药物从进入血管到被肿瘤微环境中的细胞吞噬面临多道限速步骤, 需要设计构建多功能的纳米机器。相对而言, 适合用纳米机器治疗的疾病应当具有如下特征:

(1) 与临床上的标准治疗方案相比, 通过纳米递送的方式可以增加药物在病灶区的富集或改变给药方式减轻病人痛苦, 增加依从性;

(2) 药物起效部位应当易于到达, 如对于静脉输注的纳米机器, 血管内起效药物优于胞外起效优于胞内起效;

(3) 与周围正常组织相比, 病灶区有较为明显的生化性质改变;

(4) 已存在有潜力的治疗方案但缺乏体内应用递送载体。这些疾病的给药方式并不全都是静脉输注; 因此, 研究经鼻、口服、滴眼纳米药物到达病灶区的特殊屏障, 并与临床需求紧密结合明确适应症, 探索治疗的可行性, 可以拓宽纳米药物的适用范围, 加速临床转化。

精准给药是病人用药的大趋势。在治疗前检测病人体内的标志物, 对于选择合适的治疗方案至关重要。由于影响纳米机器体内递送的因素众多, 因此纳米机器的配套检测手段不能仅仅以生物标志物作为指标。一个思路是设计与载药纳米机器结构相同、携带报告分子的空载体, 当纳米机器打开时报告分子激活发出信号, 可视化纳米机器的体内运行情况, 据此对病人进行分级, 可能增加纳米药物临床试验的成功率。

5 促进医用纳米技术行业发展的若干建议

智能纳米机器药物是高度交叉的多学科融合的领域。结合临床实践和交叉学科发展的内在动因，促进医用纳米技术的基础研究与临床应用更好地结合，在未来形成我国在医药卫生领域的关键核心技术体系。

(1) 进一步促进多学科交叉融合。智能纳米机器作为未来医疗的重要组成部分，应当与医疗器械、临床治疗经验紧密结合，融入疾病诊疗流程。目前医用纳米材料研究者的背景主要是物理、化学、材料、生物和医学，着眼于纳米药物本身，而来自数学、计算机、机械、微电子等领域的新鲜血液可以为开发新型智能纳米机器及其配套医疗器械、操控软件注入活力。培养一批具有多学科交叉背景的学术带头人，协调不同背景的研究者集中突破重大科学问题。可以预见，未来的部分智能纳米机器将实现纳米药物、设备硬件以及人机交互界面的集成，提供一整套临床治疗方案。

(2) 构建医用纳米技术产业生态圈。学习美国 NCI Alliance 和苏州纳米所—生物纳米科技园—纳米城三位一体的先进经验，围绕纳米科技人才聚集地布局纳米科技产业园，鼓励科研成果转让，释放基础研究优势，促进一批初创企业的快速成长，增加本土医疗器械与制药企业的国际竞争力。

(3) 监管机构与纳米医药行业从业者共同完善关于医用纳米材料产品的技术要求，推出指导原则，降低纳米医药产品开发的政策风险。

(4) 推动医用纳米材料监管、科研和产业领域的国际交流合作。不同地区的纳米医药开发各有所长，相互学习经验方法对于促进我国医用纳米技术商业化有重要意义。

参 考 文 献

- [1] 总报告起草组, 李志宏. 国家应对人口老龄化战略研究总报告. 老龄科学研究, 2015, (3): 4—38.
- [2] Zhou MG, Wang HD, Zeng XY, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990—2017; a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*, 2019, 394 (10204): 1145—1158.
- [3] Tian YH, Li SP, Song J, et al. A doxorubicin delivery platform using engineered natural membrane vesicle exosomes for targeted tumor therapy. *Biomaterials*, 2014, 35(7): 2383—2390.
- [4] Hu CM, Fang RH, Wang KC, et al. Nanoparticle biointerfacing by platelet membrane cloaking. *Nature*, 2015, 526(7571): 118—121.
- [5] Schwegheimer C, Kuehn MJ. Outer-membrane vesicles from Gram-negative bacteria: biogenesis and functions. *Nature Reviews Microbiology*, 2015, 13(10): 605—619.
- [6] Liang QL, Bie NN, Yong TY, et al. The softness of tumour-cell-derived microparticles regulates their drug-delivery efficiency. *Nature Biomedical Engineering*, 2019, 3(9): 729—740.
- [7] Wang C, Piao JF, Li YJ, et al. Construction of liposomes mimicking cell membrane structure through frame-guided assembly. *Angewandte Chemie International Edition*, 2020, 59(35): 15176—15180.
- [8] Li SP, Jiang Q, Liu SL, et al. A DNA nanorobot functions as a cancer therapeutic in response to a molecular trigger in vivo. *Nature Biotechnology*, 2018, 36(3): 258—264.
- [9] Lee I, Razaghi R, Gilpatrick T, et al. Simultaneous profiling of chromatin accessibility and methylation on human cell lines with nanopore sequencing. *Nature Methods*, 2020, 17(12): 1191—1199.
- [10] Xianyu YL, Wu J, Chen YP, et al. Controllable assembly of enzymes for multiplexed Lab-on-a-Chip bioassays with a tunable detection range. *Angewandte Chemie International Edition*, 2018, 57(25): 7503—7507.
- [11] Yang MZ, Zhang W, Yang JC, et al. Skiving stacked sheets of paper into test paper for rapid and multiplexed assay. *Science Advances*, 2017, 3(12), eaao4862.
- [12] Lu Y, Aimetti AA, Langer R, et al. Bioresponsive materials. *Nature Reviews Materials*, 2016, 2(1): 16075.
- [13] Zhang WJ, Hu XL, Shen Q, et al. Mitochondria-specific drug release and reactive oxygen species burst induced by polyprodrug nanoreactors can enhance chemotherapy. *Nature Communications*, 2019, 10(1): 1704.
- [14] Zhang LJ, Qi YQ, Min H, et al. Cooperatively responsive peptide nanotherapeutic that regulates angiotensin receptor Tie2 activity in tumor microenvironment to prevent breast tumor relapse after chemotherapy. *ACS Nano*, 2019, 13(5): 5091—5102.
- [15] Korin N, Kanapathipillai M, Matthews BD, et al. Shear-activated nanotherapeutics for drug targeting to obstructed blood vessels. *Science*, 2012, 337(6095): 738—742.

- [16] Liang MM, Fan KL, Zhou M, et al. H-ferritin-nanocaged doxorubicin nanoparticles specifically target and kill tumors with a single-dose injection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2014, 111(41): 14900—14905.
- [17] Yuan Y, Du C, Sun CJ, et al. Chaperonin-GroEL as a smart hydrophobic drug delivery and tumor targeting molecular machine for tumor therapy. *Nano Letters*, 2018, 18(2): 921—928.
- [18] Zipkin M. Big pharma buys into exosomes for drug delivery. *Nature Biotechnology*, 2020, 38(11): 1226—1228.
- [19] Felfoul O, Mohammadi M, Taherkhani S, et al. Magneto-aerotactic bacteria deliver drug-containing nanoliposomes to tumour hypoxic regions. *Nature Nanotechnology*, 2016, 11(11): 941—947.
- [20] Eskandari SK, Sulkaj I, Melo MB, et al. Regulatory T cells engineered with TCR signaling-responsive IL-2 nanogels suppress alloimmunity in sites of antigen encounter. *Science Translational Medicine*, 2020, 12(569): eaaw4744.
- [21] Tang L, Zheng YR, Melo MB, et al. Enhancing T cell therapy through TCR-signaling-responsive nanoparticle drug delivery. *Nature Biotechnology*, 2018, 36(8): 707—716.

Intelligent Nanomedicines as An Emerging Class of Therapeutics for Treatment of Major Diseases

Li Suping^{1,2} Lu Zefang^{1,2} Nie Guangjun^{1,2} Zhao Yuliang^{1,2*}

1. CAS Key Laboratory for Biomedical Effects of Nanomaterials & Nanosafety,

National Center for Nanoscience and Technology, Beijing 100190

2. School of Nanoscience and Technology, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049

Abstract As the population keeps aging, the healthy problem is becoming more concerned and the strong capacity for innovation on biomedical sciences is urgently needed. Nanomedicines make major contribution to the prevention, detection, imaging and treatment of major diseases (such as malignant tumors and cardiovascular diseases) and are a crucial multidisciplinary field for the future medicines. In particular, the intelligent nanomedicines improve the physicochemical properties of traditional drugs and *in vivo* biodistribution and metabolism, and achieve precise and controllable drug release at the disease's sites, thus representing the most important one of directions for drug development. Despite the great advances in nanomedicines in recent years, there is still a long way to successfully move intelligent nanomedicines into clinical practice, including the establishment of biosafety and toxicity assessment and optimal animal model selection. Considering the national strategic requirements, we here discuss the design principles and development trends of intelligent nanomedicines, and also highlight the key challenges faced by the whole field, with several feasible strategic recommendations, to accelerate the advances and commercialization of intelligent nanorobots.

Keywords intelligent nanorobots; drug delivery; precision medicine; clinical translation; inter disciplinary science

(责任编辑 刘敏)

* Corresponding Author, Email: zhaoyl@nanoctr.cn