

納米 生物科技系列

理想的藥物可有效地被細胞吸收、持續釋放，達至最大療效，惟大部分傳統藥物均難以做到這點。隨着納米科技的發展，具備不同特性的納米粒子或有機會突破局限，可望真正達至「藥到病除」。專研物料納米結構的中文大學物理系教授李泉及其團隊研發了嶄新的納米載藥系統，可將藥物「藏」在粒子內，如「特洛伊木馬」一樣，越過病變細胞的防禦，悄悄地進入其中，才將藥物慢慢釋放，避免觸發抗藥性反應，更有效殺死病變細胞。

■香港文匯報記者 高鈺

「木馬」藥物 潛入屠癌

李泉為藥物製「外殼」騙癌細胞 直達內部持續放藥

納米技術應用層面廣泛，於生物醫藥領域尤其能帶來新啟示。李泉表示，如何配合病情發揮藥效，是傳統藥物的一大挑戰，她與研究團隊花七八年時間着手研究以二氧化矽(SiO₂)納米粒子載藥，並採用嶄新方式將一種或多種藥物分子集中藏於粒子的中心，由二氧化矽的「殼」包圍，讓藥物可按需要持續及適時釋放，以延長藥效(見另稿)。

確保能安全排出

雖然二氧化矽是一種生物相容性較佳的化合物，但李泉強調，有關納米粒子進入人體並發揮藥效後，還必須要讓其安全排出，不能在體內累積，否則有機會在多年後引發病變，所以團隊特別於納米粒子的大小及結構花心思。

她解釋，若二氧化矽粒子小於5納米便會快速經小便排出，而若大於20納米便不能通過腎排走，團隊遂研究了20納米至100納米大小的粒子，「一開始使用較大的粒子，然後令它變小就可以解決。」因此，其研究的粒子藥囊，進入身體初時會較大，不會馬上被腎濾走而留在體內發揮效用，當粒子慢慢「爆放」，內部的藥物分子逐漸被人體吸收，剩下的二氧化矽外殼，因結構變得穩定而碎裂，人體便可順利排走這些無害且很小的碎片。

越過防衛注藥物

納米粒子的另一神奇之處是可將藥物

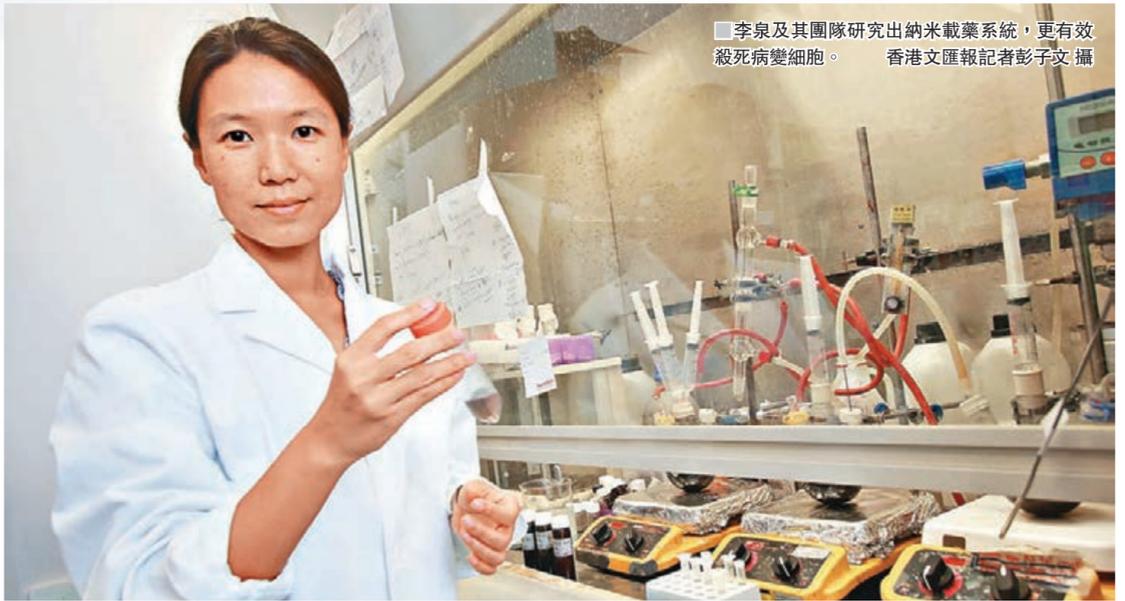
「藏」起來對付病變細胞。李泉表示，病變細胞如癌細胞是很聰明的，當它們發現藥物進入人體對其進行攻擊時，會啟動防禦反應，而若增加藥物劑量提升「攻擊力」時，則會影響正常細胞，損害身體。

反觀使用其納米粒子，藥物是「藏」在二氧化矽外殼之內，令癌細胞難以察覺，納米粒子亦可以胞吞(endocytosis)的方式進入細胞，然後停留在有膜結構的小泡內，並逐漸釋放藥物，就如「特洛伊木馬」一樣越過防衛，悄悄地在癌細胞內注入藥物將其殺死。她又提到，納米粒子中亦可同時放置不同藥物，這種一次過給藥的方法對癌症更為有效。

現時研究已進入老鼠體內進行測試，她指實驗注射了載藥的納米粒子進入患癌的老鼠體內，並觀察進入腫瘤及釋出藥物的情況，同時記錄老鼠體重變化、腫瘤的大小等。結果發現，四星期後老鼠的腫瘤由0.5克縮減至0.02克，說明了納米粒子的效用。

不過李泉坦言，要讓納米粒子成功辨別癌細胞，達至標靶效果並不容易，「雖然癌細胞及正常細胞亦有分別之處，例如癌細胞偏酸，表面有蛋白質，這是正常細胞無的，但分別太細微了，不容易分辨。」

以往較傳統的方法就是令載藥粒子抓住癌細胞表面的蛋白質，但她指納米粒子進入人體後，「血液是流動的，你要它們百分比抓對癌細胞是有難度的。」因此研究團隊希望採用其他創新方式，確保「配對」準確，現正摸索方向。



李泉及其團隊研究出納米載藥系統，更有效殺死病變細胞。香港文匯報記者影子文攝

診斷治療同步 成像實況觀察

現有的醫學主要是先檢測疾病，再進行治療，結合納米科技的醫療技術卻可突破傳統，實現「診療一體」，即結合診症及治療，透過納米材料的設計和建構，將現時臨床診斷和治療兩個原本是分離的過程，結合在納米載體上，令它實時、精確地診斷病情，並同步釋藥進行治療。中大物理系教授李泉解釋，透過傳統的影像學科技，如X光、磁力共振成像(MRI)等，令醫生看到納米載體釋放藥物的情況，更可在治療過程中監控療效。

近年納米技術的研究引起國際間生物醫學學者的重視，令它有望成為精準治療的重要策略之一。納米生物影像可分為

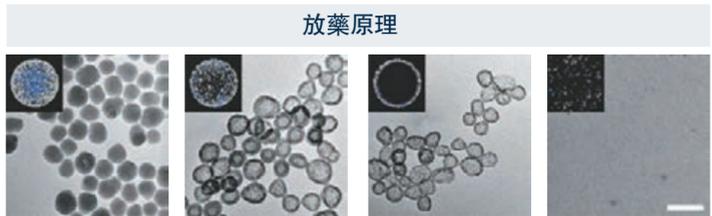
光學成像、磁力共振成像、聲學成像及電腦層掃描成像等，不少科學家會將不同的成像技術結合，應用在納米載體之上，以進行診斷，並獲取腫瘤的性質、大小及位置等信息，協助醫生進行治療。

李泉舉例指，治療癌症需要為病人使用幾種藥物，故可將不同藥物載於納米粒子中，當納米粒子進入目的地後先釋放一種藥物，相隔某段時間後，再釋放另一種藥物，而這個過程可透過電腦斷層(Computed Tomography; 簡稱CT)成像方法觀察。即是將造影劑加入納米載體中，最理想的情況是通過CT成像，觀察造影劑的情況，以得知藥物釋放的數量，實現「診療一體」。

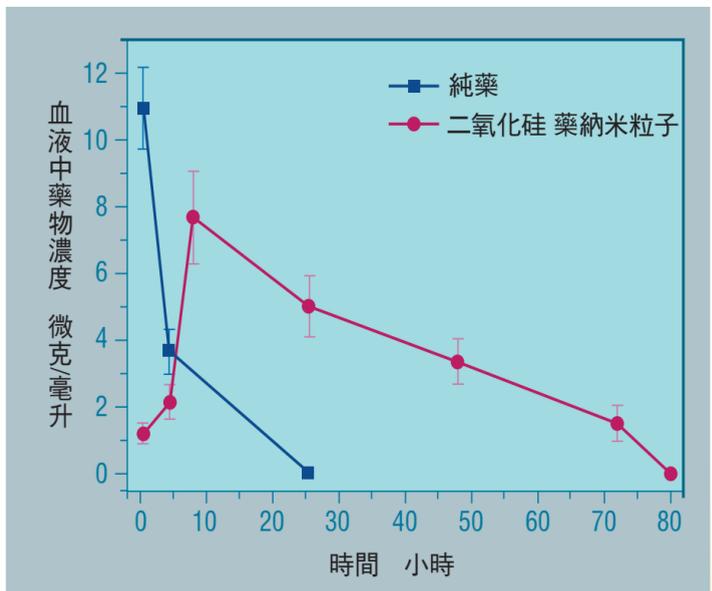
雖然相關技術不斷發展及改良，但要將現有生物影像技術融合納米載體屬一難題。李泉指出，要進行「診療一體」研究，需要在「療」的基礎上再加上「診」的功能部件，但如何有效配入「診」的部件，使納米載體能夠跟蹤檢查，又不干擾治療，並要與現代醫學診斷手段接軌，是研究的一大困難。

李泉與團隊使用傳統技術，如X光和磁力共振(MRI)等作為診斷腫瘤的方法，並會開發新的分析方法，協助分析收集得來的數據，同時要設計和建構納米異質結構，令納米載體做到治療的效果。她指現時研究尚處於初步研究階段，仍有待跟進。

■香港文匯報記者 高鈺



藥物粒子在離子水中浸泡的過程：浸泡9天後，藥物全部釋放，只剩外殼，而14天後外殼已完全碎裂。



藥物釋放時間的對比：普通藥物吞服後，血液中的濃度會急劇下降，約25小時後藥物已完全排出體外，而納米藥物則可持續80小時，才完全排出體外。

持續釋放優勢大 藥效延長兩倍多

不少疾病都需要頻密地定時用藥，每四小時一次，主要是遷就藥物在體內釋放的情況，但可能較為不便。李泉解釋說，當藥丸進入人體後，「一般便會立刻生效，未能『藏』起慢慢釋放，可能影響其發揮最大療效。」針對此問題，研究團隊發現，

二氧化矽納米粒子藥物相比傳統藥物，具有顯著的持續釋放優勢，藥效可延長兩倍多，尤其是需要逗留人體較長時間的藥物，如血壓藥、抗生素和營養藥等。

李泉與團隊曾就此進行實驗，為老鼠注射純藥或納米粒子藥，以比較其血液中藥物濃度的變化。結果發現，納米粒子藥

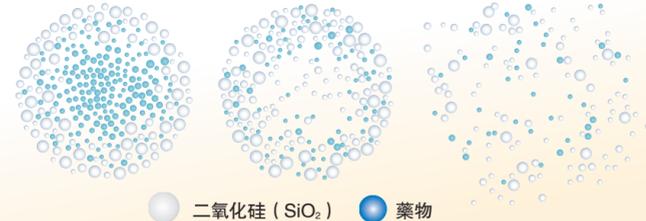
在小老鼠血液內持續釋放可維持長達3天多，同等量純藥在血液中的濃度則會在24小時內迅速降低。換言之，納米粒子持續釋藥的效果較純藥多出兩倍多。

納米粒子持續釋藥的優勢，或可令藥物在有需要時可留在體內長達數星期，例如病人服用一粒抗生素藥丸就能得到5天的藥劑，毋須1天服用3次。李泉認為，這樣亦可提高病人服完整個療程的機會。

■香港文匯報記者 高鈺

木馬屠城記

癌細胞如發現藥物，就會啟動防禦機制，令藥物更難殺死它們，但納米藥物就以「無害」的外殼作掩飾，進入癌細胞內部才開始釋放藥物，情況就如希臘人用木馬騙過守衛進入特洛伊城，之後才在城內開始攻擊。



在進入身體時，二氧化矽粒子較大，所以不會被腎臟過濾，而藥物集中在粒子中心，就可長時間釋放出來；當藥物釋放，二氧化矽外殼崩裂，人體就可以自然通過尿液來排走無害的碎片。



研究源自意外 「餡料」要放中間

李泉之所以會進行新型納米「木馬」藥囊的研究，原來源於一次意外的發現。

當時，她與研究團隊成員嘗試將藥物放到微細的二氧化矽納米粒子中，結果發現藥物漸漸消失，納米粒子更變成了中空的球殼。

這意味著只要將藥物放到粒子中間，便可讓人體慢慢吸收藥物，有望革新未來人體用藥方式。

偶然的發現後，她們再次將藥物放到微細的二氧化矽納米粒子中，但卻未能令納

米粒子變中空，遂把實驗放在一旁；一星期後，又發現納米粒子已變成中空，但研究團隊始終對箇中的機理一無所知。

於是她們改為每日都監測納米粒子的變化進度，結果發現，原來藥物需要集中於納米粒子中部，才會慢慢從納米粒子中釋放出來。

李泉憶說：「這就是我們所追求的結果，我們的系統能適當地調劑藥物的濃度範圍」，於是開始着手研發新型藥物在身體內傳遞的機制。

■香港文匯報記者 高鈺

醫學院設計實驗 加強交接知需要

納米科技橫跨多個學科，涉及物理、材料科學、化學及生物醫學等領域。

中大物理系教授李泉指，其主力從事的材料科學，與載藥研究相關的生物醫學屬不同範疇，科學「語言」大不相同，要結合兩者互相應用，過程中的交接(interface)要恰當，為此她要与醫學院教授緊密合作，包括聽取其意見採用老鼠實驗模型等。

近年以納米粒子作為藥物載體的方向，革新了材料科學家的研究領域，不少人希

望藉此改善傳統藥物的釋放過程，然而當中卻涉及大量生物醫學的具體問題。李泉表示，材料科學及生物醫學各有其關心範疇，如臨床醫學最重視安全，要確保藥物沒有毒性，對人體無不良影響，令病人可以放心使用，但材料科學關注點則是確保研究是可行的(make sure it works)。

她坦言，材料科學家未必了解臨床應用的需要，「例如技術要到哪個程度醫生才可以接受呢？我們也未必清楚臨床的藥物治療最重要的是什麼」，故要加強溝通，了解大家的要求及限制等等。

現時其團隊進行動物實驗時，亦與中大醫學院緊密合作，由醫學院提供動物實驗及設計實驗模型，包括建議要注射至老鼠的藥物劑量、每日注射的次數等，令實驗更準確，亦可藉此了解在細胞層面是否達到研究團隊預期的效果。

不過，她坦言項目距離人體臨床應用階段「仍有一段很長的路」，現時雖已完成老鼠實驗，但尚有體積較大，如兔、豬等其他動物的實驗，屆時才可在人體進行多階段的臨床實驗，難以預計何時可完成研究。

■香港文匯報記者 高鈺