



# 纳米技术在动物医学中的应用前景

褚玲娜, 詹 勇, 许梓荣

(浙江大学 动物科学学院, 浙江 杭州 310029)

中国图书分类号: S 818.9 文献标识码: A 文章编号: 1006-799X(2005)01-0036-03

纳米技术(Nanotechnology)是 20 世纪 80 年代末诞生并崛起的高科技,它的基本涵义是指能在原子、分子、超分子水平范围 1~100 nm)内研究物质的组成,创造和应用基本具有小结构特性和功能的新材料、设备和体系。纳米技术是一门以许多现代先进科学技术为基础的科学技术,是现代科学(量子力学、分子生物学)和现代技术(微电子技术、计算机技术、高分辨显微技术和热分析技术)结合的产物。纳米技术的出现标志着人类的认知领域已拓展至原子、分子、超分子水平,标志着人类科学技术的新时代——纳米科技时代的来临。

目前,美、德、日、英、法和中国均已将纳米技术研究列入国家重点发展的领域。纳米科学与当代生物学和医学的结合体现了科学决策,纳米粒径的物质具有许多新的功能和特点,在组织工程、细胞培养、医药等新领域开拓了诱人的前景。本文主要简述纳米技术在动物医学中的应用前景。

## 1 动物疾病防疫诊断

### 1.1 防疫

集约化畜禽养殖中,通常需要对畜禽群进行几次多种易发性传染病的防疫注射,以控制疫病的发生,降低疫病造成的损失。而用纳米技术所制造的携带各种疫苗并能精确释放的微芯片,只要一次性植入体内,就可终身对各种传染病免疫。这样不但避免现行多次免疫接种造成的应激给生产带来损失,而

且大大提高了免疫效果,彻底改变现行免疫方法和程序。

### 1.2 病理诊断

目前肿瘤诊断最可靠的手段是建立在组织细胞水平上的病理学方法,但存在着良恶性及细胞来源判断不准确的问题。而利用纳米技术制造的具有超高灵敏性的激光单原子分子探测术的问世,使得可通过唾液、血液、粪便以及呼出的气体,及时发现机体中哪怕只有亿万分之一的各种致病或带病游离分子。纳米探针(nanoprobe),一种探测单个活细胞的纳米传感器,当它插入活细胞时,可探知导致某种疾病的早期 DNA 损伤,且可通过探针修复受损基因。Vo-Dinh 等研制出了一种纳米探针,它是一支直径 50 nm、外面包银的光纤,传导一束氮——镉激光,用于探知可能会导致肿瘤的早期 DNA 损伤。

纳米技术研究的方法已进入基础的生物工程,包括自动组装、细胞工程、系统生物学(如神经系统),其关键措施是能在亚细胞水平测量和理解信息丰富的细胞内的组织、自我修复、自我复制。原子力显微镜(AFM)技术可显示单个蛋白质、聚合体分子、纳米颗粒的分子间结构。纳米仪器同样已测量出小 RNA(也叫纳米 RNA 或有 21~28 个核苷排列的伸展 RNA)以及它们对基因表达的重要作用。这些细小 RNA 的发现在 2002 年 Science 称为年度突破。利用 AFM 还可以在纳米水平上揭示肿瘤细胞的形态特点,通过寻

找特异性的异常纳米结构改变,以解决肿瘤诊断的难题。如:红细胞、巨噬细胞、食管上皮细胞、肝内皮细胞、淋巴母细胞、肾上皮细胞等,以及牙龈组织、骨组织、胃腺体的表面结构等<sup>[1]</sup>。

## 2 纳米动物药物

### 2.1 纳米药物

在医药与兽药中存在抗生素使用上的药物残留和交叉耐药性,并且畜禽使用了医药产品之后,产生耐药性和残留,会导致人体对药物的敏感性降低。这些问题可因纳米技术的应用而得到改善。纳米控释靶向系统(controlled-release drug delivery system, CRDDS)包括纳米粒子(Nanoparticules)和纳米胶囊(Nanocapsules),它们是直径在10~500 nm之间的固状胶态粒子,活性组分(药物、抗生素、多肽、生物活性材料等)溶解、包裹于粒子内部,或者吸附、附着于粒子表面。纳米控释靶向系统可以缓释药物,从而延长药物作用时间;达到靶向输送药物的目的,提高药物生物利用度;在保证药物作用的前提下,减少给药剂量,从而减轻或避免药物残留及耐药性;提高药物的稳定性,有利于储存;保护药物,防止被体内酶降解;帮助核苷酸转染细胞,并起定位作用;建立新的给药途径。

### 2.2 抗菌纳米材料

随着抗菌药与抗寄生虫药在兽医临床和畜牧业生产中的广泛应用,尤其是滥用或不合理应用,致使畜禽的主要病原菌如金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、沙门氏菌等已对许多抗菌药产生耐药性,甚至产生多元耐药性。采用纳米技术能有效地解决这些问题。

Ghadiri等最近发现了另外一种让人惊异的全新的纳米管药,这种药可以杀死细菌,即使细菌已经对传统抗生素形成抗性。通过检测出氨基酸的不同连接,Ghadiri等发现了几个含8个氨基酸的氨基酸环,这些氨基酸环对一种常见病菌葡萄状球菌的抗生素链特

别有效。如果将含8个氨基酸的环放在细胞膜附近,它们将自我复制并进入那些细胞膜的管道中,形成细胞膜的细孔,结果细胞的许多重要组分流失从而导致细胞死亡。为了把氨基酸环制成有效的杀菌剂,必须让它进入危险细菌的细胞膜内。他将组成管道的氨基酸侧链拧成环状,这些侧链是一些对管道不重要的原子团,但是可以改变管道与外界的作用方式。接着他使一些老鼠感染上致命水平的葡萄状球菌,并向不同的老鼠组注射不同剂量的氨基酸环,对照组(没有被注射氨基酸链)死亡,被注射的老鼠继续存活。理论上讲,细菌最终还是能形成对这种纳米管药物的抗性。但是,由于构建它们的方法简单化、模型化,它们的组成很容易改变。因此,随着靶细菌的进化,药物能相应地得以修饰<sup>[2,3]</sup>。

纳米氧化锌是面向21世纪的新产品,具备一般氧化锌无法比拟的性能,纳米氧化锌有极强的化学活性,能与多种有机物发生氧化反应(包括细菌内的有机物),从而把大部分病菌和病毒杀死。有关的定量试验表明,在5 min内纳米氧化锌的浓度为1%时,金黄色葡萄球菌的杀菌率为98.86%,大肠杆菌的杀菌率为99.93%。研究表明,饲料中添加纳米氧化锌,比一般氧化锌的药效大幅度提高,并具有吸收率高、剂量小的特点,还可利用纳米氧化锌的强渗透性,避开胃肠吸收时体液环境与药物反应引起的不良反应或造成的吸收不稳定,提高吸收率<sup>[4]</sup>。

### 2.3 纳米中药

杨氏等最早提出了“纳米中药”的概念:认为纳米中药是指运用纳米技术制造的,粒径小于100 nm的中药有效成分、有效部位、原药及其复方制剂。由于运用了纳米技术,同传统中药相比,纳米中药有缓释靶向等许多新特点:①纳米中药表面效应和小尺寸效应,及纳米技术加工中使细胞破壁,更多的中药有效成分被释放出来而被人体吸收,从而

提高了中药的生物利用度。②纳米中药由于其粒径和形态的特点,容易被肝脏的 Kupffer 细胞捕捉和吞噬,使药物在肝脏中聚集,然后逐步降解释放到血液循环。对载药纳米粒进行适当的修饰,使药物——载体复合物靠其上面连接的单克隆抗体实现靶向性;或者也可以利用磁性纳米载体负载药物,然后进行体外磁体导航,使药物在目标部位聚集,实现药物的靶向作用。③将纳米中药和纳米载体通过各种方法制成缓释剂,药物——载体复合物通过某种方式进入体内。药物通过囊壁沥滤,渗透和扩散而从纳米囊中释放出来,或者纳米粒基质本身的溶蚀使其中的药物被缓慢释放出来,可以避免“暴释效应”。④改变药物的物理状态,如改变药物的单元尺寸,有可能对药物的功效产生影响。徐氏等研究了不同粒径的雄黄对人脐静脉内皮细胞系 ECV-304 细胞存活率和凋亡率的影响。结果表明,对应粒径 100~500 nm 的雄黄凋亡率分别为 68.15%, 49.62%, 7.51%, 5.21%, 显示了明显的尺寸效应<sup>[5]</sup>。

但纳米中药在生产应用方面存在问题。首先,并非所有的中药都可以纳米化。由于中药的成分十分复杂,且作用机制不明,对其进行纳米化处理,通过纳米颗粒的改性作用,有可能在增强某效应的同时,减弱另一种效应,或出现新的毒副作用。其次,纳米加工成本高,费用大<sup>[6]</sup>。国际上采用纳米技术主要是用于改造某些难溶性药物或保护某些特殊活性药物,因而,须灵活运用纳米技术于中兽医研究过程中。

#### 2.4 纳米抗病毒材料

用树形单体或多聚体聚合物可抑制病毒对宿主细胞的吸附和感染,此项技术被称为纳米陷阱。Choi 和 Reuter 等发现纳米陷阱能够在流感病毒感染细胞之前与之结合,使病毒丧失致病的能力。其原理是细胞表面的

唾液酸是流感病毒的受体,可与流感病毒血凝素结合,而合成的单体或多聚体聚合物以多个唾液酸组分为侧链,也可跟流感病毒表面的血凝素位点结合。当流感病毒结合到单体或多聚体抑制物表面,就无法再感染宿主细胞了。目前发现多聚体抑制物的作用效果比单体好,而不同形状的树形多聚体对同一病毒的抑制效果不同,同一树形多聚体对不同病毒的抑制效果也不同,这可能与病毒的特定生长环境有关<sup>[7]</sup>。Roseita 等认为聚乙烯酰氨基胺树状聚合物(PAMAM)是一种独特新合成的纳米材料,在许多生命科学应用领域中树状聚合物精确控制其尺寸、形状和位置,因而鉴于这些树状聚合物的重要特性,作为大分子药物传递运载体在新型药物传递和生物医学中拓宽了应用潜力。

总之,纳米技术是一种操纵原子、分子或原子团和分子团使其形成所需物质的技术,它使人类认识自然和改造自然的能力扩展到分子和原子领域。目前纳米技术尚处于重大突破的前夜,如果能在未来的几十年中获得成功,对动物医学和人类保健的影响可能潜力无穷。

#### 主要参考文献

- [1] 鲍幸峰,方积年.原子力显微镜在生物大分子结构研究中的应用进展[J].分析化学,28(10):1300-1307.
- [2] 孙祖均,李军锋.纳米技术在畜牧兽医上的应用前景[J].黑龙江畜牧兽医,2003,(3):17-18.
- [3] J M Buriak, M R Ghadiri. Self-assembly of peptide based nanotubes[J]. Materials science and engineering. 1997, (4):207-212.
- [4] 邓均明,张 曦.纳米技术在饲料工业中的应用[J].饲料世界,2002,(3):9-10.
- [5] 李 战,吴 敏.纳米技术和纳米中药的研究进展[J].上海中医药杂志,2003,37(1):61-64.
- [6] 张晓静,吴 皓.中药纳米化的作用及存在的问题[J].江苏中医药,2003,24(3):40-44.
- [7] 赵 卫,曹 虹,万成松,等.纳米技术在生物医学中的应用[J].第一军医大学学报,2002,22(5):461-465.