

# 激光生命科学实验室简报

MOE Key Laboratory of Laser Life Science  
<http://laser.scnu.edu.cn/>

2016年简报1期

2016年4月刊

编辑:曾礼漳

校对:杨思华

## 研究进展

覃欢博士在国际著名学术期刊《Small》发表原创性研究论文

青年教师覃欢博士,以第一作者身份在国际著名学术期刊《Small》(SCI, IF 8.368),发表一篇原创性研究论文,题目为“Fluorescence Quenching Nanoprobes Dedicated to In Vivo Photoacoustic Imaging and High-Efficient Tumor Therapy in Deep-Seated Tissue”, *Small*, 11(22), 2015, 2675 – 2686。

该研究针对目前光声探针效率低、稳定性不足等问题,从光声信号产生的机理出发,发现了通过淬灭探针的荧光可以实现光—声转化效率的最大化。据此,我们构建了基于荧光能量共振转移效应的高效光声探针,该探针由氧化石墨烯和染料构成。氧化石墨烯作为基底材料既可用于负载染料(通过 $\pi$ - $\pi$ 键的相互作用),又可以通过荧光能量共振转移效应淬灭负载在其表面的染料的荧光。实验结果显示该探针具有极高的光—声转换效率。随后,将此荧光能量共振转移型探针被应用于提高活体肿瘤的光声成像对比度和光声肿瘤治疗中,展现了其在光声肿瘤成像领域和肿瘤治疗的应用前景。

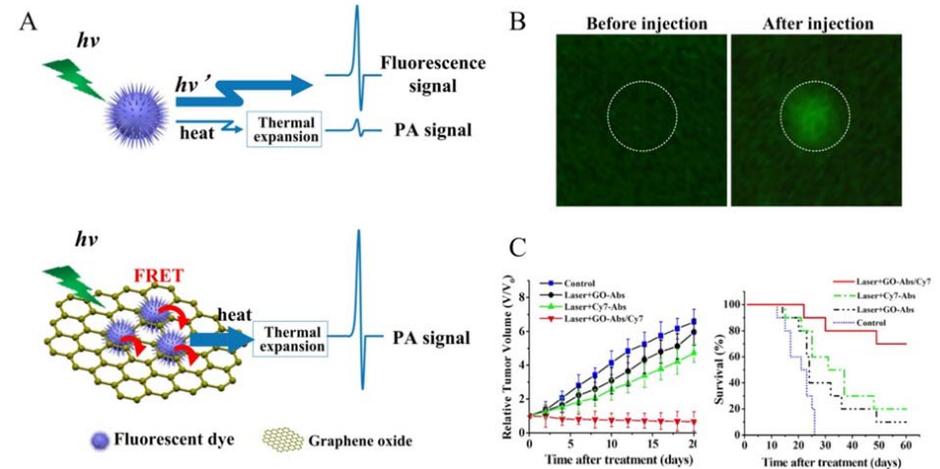


图1: 高效光声探针及其在肿瘤成像与治疗中应用

## 研究进展

博士生文烈伟同学在国际著名学术期刊《Biomaterials》发表原创性研究论文

2016年1月, *Biomaterials* (SCI, IF 8.557) 刊发了重点实验室原创性研究论文“Microwave pumped high-efficient thermoacoustic tumor therapy with single wall carbon nanotubes”, *Biomaterials*, 2016, 75, 163-173。该论文由博士研究生文烈伟同学为第一作者,指导教师杨思华研究员和邢达教授为该论文的共同通讯作者。

本文首次报道了基于纳米材料的热声效应实现深层肿瘤治疗的新型肿瘤治疗方法。超短脉冲微波在生物组织中具有很好的穿透深度,并且可激发微波吸收材料产生强烈的热声冲击波。基于此,本文利用线粒体靶向性的单壁碳纳米管作为微波吸收剂,其能有效的将吸收的超短脉

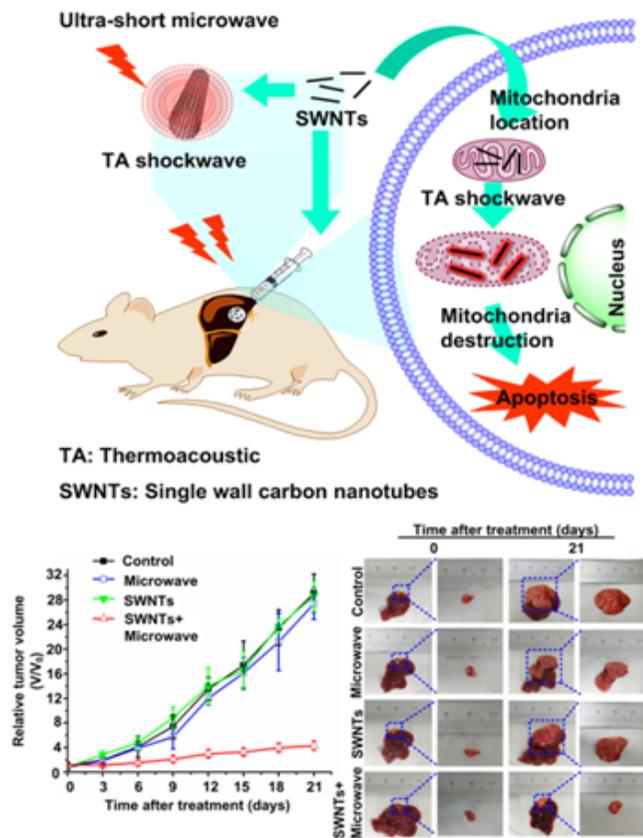


图 2: 线粒体靶向的纳米碳管在超短脉冲微波激发下实现深层肿瘤热声治疗

冲微波能量转换成热声冲击波,从而选择性地破坏肿瘤细胞线粒体,进而诱导肿瘤细胞凋亡。在细胞和动物实验中,这种基于线粒体靶向的热声治疗都取得了显著的肿瘤杀伤效果。更为重要的是,充分利用超短脉冲微波所具有的特点:高效的热声转换效率和很好的组织穿透深度,将

小鼠原位肝癌作为深层肿瘤的动物模型来研究热声治疗的抗肿瘤效果。实验结果显示其能有效地抑制深层肿瘤生长并且无明显的毒副作用,而这对于光热治疗,光动力治疗以及光声治疗来说是难以实现的。因此,本研究揭示了热声治疗在深层肿瘤治疗上的应用潜力,并且有望发展成为一种非常有前景的新型肿瘤治疗方法。

## 研究进展

硕士生臧运东同学在国际著名学术期刊《Small》发表原创性研究论文

2016年1月,Small (SCI, IF 8.368) 刊发了重点实验室原创性研究论文“Chemo/Photoacoustic Dual Therapy with mRNA-Triggered DOX Release and Photoinduced Shockwave Based on a DNA-gold Nanoplatfrom”, (2016, 6(12), 756–769), 该论文由硕士研究生臧运东同学为第一作者,指导教师魏言春副研究员和邢达教授为该论文的共同通讯作者。

该研究通过构建具有复合功能的一体化纳米粒子,将化学疗法和新型的物理疗法—光声冲击细胞损伤相结合,实现了肿瘤细胞的有效杀伤。实验中,研究者以具有对近红外强吸收的纳米金棒为载体,通过修饰生物靶向分子实现纳米粒子对肿瘤细胞的特异性识别;利用DNA分子的协作,负载和输运传统化疗药物阿霉素(DOX);该纳米探针在细胞内特异性地发生DNA趾链介导的MAGE-A mRNA链置换杂交反应,导致DOX在肿瘤细胞内的快速释放;作为近红外吸收体的金棒在释药后被脉冲激光激发,产生强烈的光声冲击波,损伤具有抗药性的细胞,最终实现对肿瘤细胞的彻底杀灭。实验结果表明该纳米探针可在单独化疗的1/64的药物剂量、单独光声治疗1/4的光剂量下实现细胞的半致死杀伤,小鼠实验则显示了良好的肿瘤抑制效果和完全的治愈率。联合治

疗显著抑制了副毒性效应并提高了总体肿瘤杀伤水平。除此之外，光声效应又可用来进行实时的成像探测，实现纳米探针分布的监控和肿瘤形态的检测，从而精确地指导治疗的进行。该研究显示了基于复合功能纳米探针的化学/光声联合疗法的有效性，为未来疗法的发展和临床应用奠定了实验和理论基础。

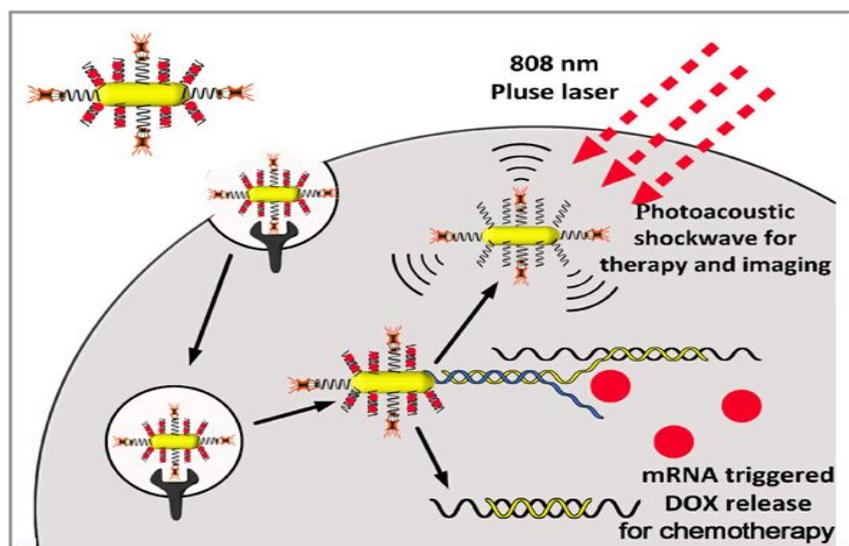


图 3: 高效 mRNA 触发释药和强光声效应复合功能型纳米医学探针

## 研究进展

博士生钟俊平同学在国际著名学术期刊 *Journal of controlled release* 发表原创性研究论文

2013 级博士研究生钟俊平同学在药物控制释放医学领域知名学术期刊 *Journal of controlled release* (SCI, IF 7.705) 发表了原创性研究论文，题目为 “Imaging-guided photoacoustic drug release and synergistic

chemo-photoacoustic therapy with paclitaxel-containing nanoparticles”, *J Control Rel.* 2016, 226, 77-87.” 指导老师为邢达教授。

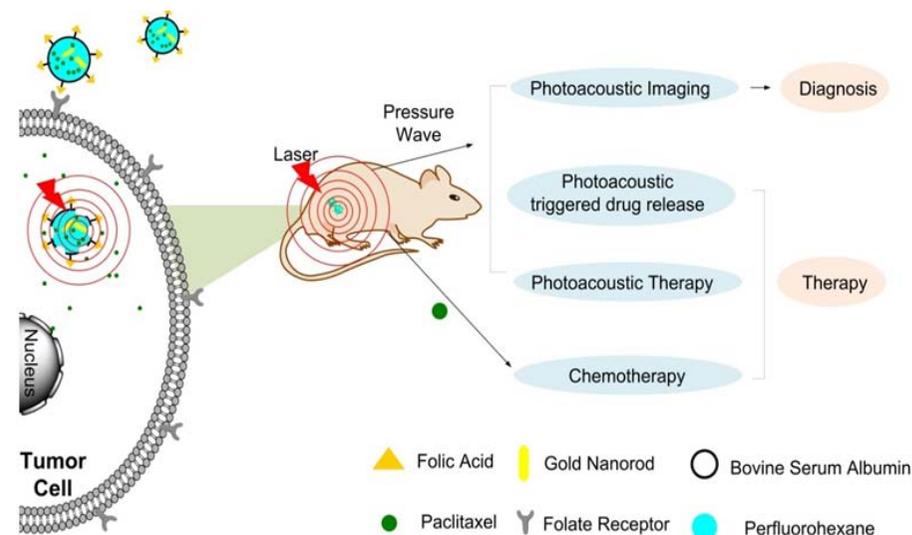


图 4: 多功能纳米粒子用于肿瘤的诊疗示意图

该研究提出一种基于光声效应的独特药物释放的新方法，发展一种由光声成像引导，协同化疗和光声治疗于一体的肿瘤治疗方案。通过设计一种包埋有紫杉醇 (PTX)、全氟己烷 (PFH) 和金纳米棒 (AuNRs) 的载药白蛋白纳米球 (PTX-PAnP)，将其用于由光声成像引导的化疗和光声肿瘤治疗；然后将叶酸 (FA) 连接到 PTX-PAnP 上，使其可以选择性地靶向到叶酸受体高表达的肿瘤细胞；在脉冲激光的照射下，AuNRs 吸收光能产生瞬间的高温和很强的冲击波，激发 PFH 汽化，从而使 PTX-PAnP-FA 破裂，快速释放化疗药物 PTX；PTX-PAnP-FA 汽化破裂时能产生多种效应，如冲击波、气泡的产生，使细胞膜产生穿孔效

应,促进化疗药物进入肿瘤细胞,进一步提高治疗效果;小鼠肿瘤治疗实验进一步证实了这种新的方法能有效的抑制肿瘤生长。

## 研究进展

博士生刘建同学在国际著名学术期刊 *Plant physiology* 发表原创性研究论文

2015 届博士研究生刘建同学在植物生理学领域著名学术期刊 *Plant physiology* (SCI, IF6.841)发表了原创性研究论文“Phosphatidylinositol 3-Kinase Promotes V-ATPase Activation and Vacuolar Acidification and Delays Methyl Jasmonate-Induced Leaf Senescence, *Plant Physiol.* 2016, 170, 1714-1731.” 指导老师为邢达教授。

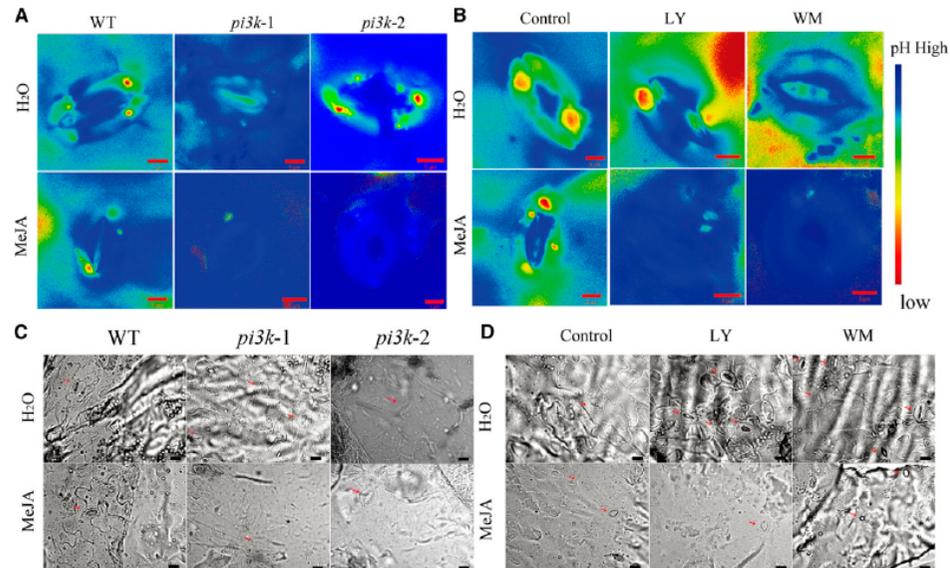


图 5: MeJA 诱导衰老条件下 PI3K 调控的液泡酸性和气孔开度分析

茉莉酸甲酯 (MeJA) 诱导的衰老过程中,糖的积累会启动 PI3K 抗衰老的信号,PI3K 通过调控 V-ATPase 的活性,促进液泡的酸化,从而使液泡中的酸性水解酶活化,促使物质的降解,避免因物质积累而造成的细胞毒害。另一方面,液泡的酸化促使气孔的关闭,降低水分的流失,从而延缓衰老的发生。该论文报道了 PI3K 通过与 V 型质子泵 B 亚基的结合,调控茉莉酸甲酯诱导衰老条件下液泡的酸性,进而影响气孔的开放,延缓衰老的进程。本论文首次论证了 PI3K 与 V 型质子泵 B 亚基的相互作用,为 PI3K 调控 V 型质子泵的机理研究提供了一定的借鉴。此外,本论文探索了 PI3K 在植物发育过程中的一种新的功能---参与衰老的调控,这为 PI3K 功能的研究以及衰老调控机理的完善奠定了坚实的基础。

## 研究进展

邹争志博士在国际著名学术期刊《*Oncotarget*》发表原创性研究论文

青年教师邹争志博士,以第一作者身份在 *Oncotarget* (SCI, IF 6.359) 发表一篇原创性研究论文,题目为:“Synergistic induction of apoptosis by salinomycin and gefitinib through lysosomal and mitochondrial dependent pathway overcomes gefitinib resistance in colorectal cancer.” *oncotarget.* 2015, doi: 10.18632/oncotarget.5628.

结直肠癌发病率和死亡率逐年升高,传统的放化疗的毒副作用太大,给患者带来了极大的痛苦;近十年的临床研究发现,在多数 CRC 细胞表面都发现表皮生长因子受体(EGFR)过表达和过度激活,研究表明靶向抑制 EGFR 活性能显著抑制癌细胞增殖,目前已开发出一系列靶向 EGFR 的单抗和酪氨酸激酶抑制剂用于结直肠癌的治疗。吉非替尼是临床上最常用的 EGFR 靶向药物,能够明显延长部分患者生存期;然而

在长期使用吉非替尼后,病人开始对吉非替尼耐药,最终导致肿瘤复发。我们通过在 SW1116 细胞中过表达 KRas-G12V 建立对吉非替尼耐药的细胞模型,以及通过吉非替尼持续诱导而建立了抗吉非替尼的结肠癌耐药细胞株 SW1116-Gef; 在这两个耐药细胞模型中的研究中,我们筛选到能够克服结直肠癌细胞对吉非替尼耐药的药物盐霉素,进一步的研究表明盐霉素通过溶酶体和线粒体途径以及上升 ROS 水平协同增强吉非替尼诱导结肠癌细胞的凋亡;在裸鼠模型中验证了盐霉素能克服结肠癌细胞对吉非替尼耐药。

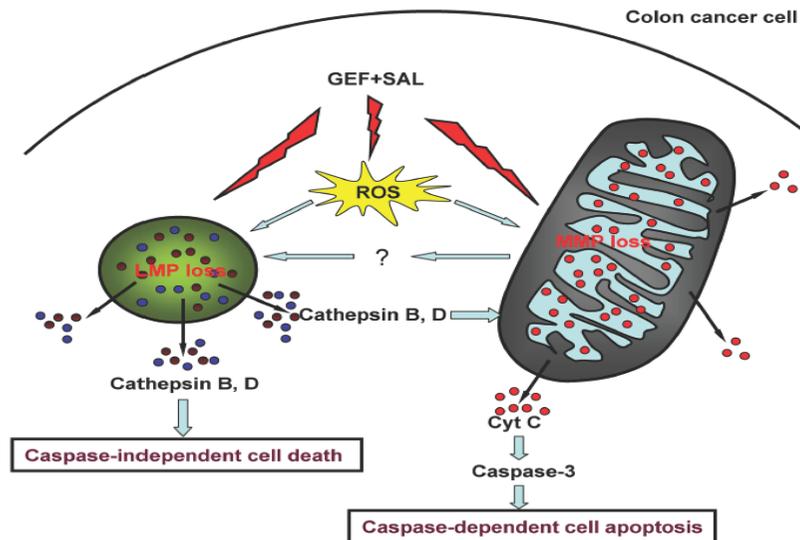


图 6: 盐霉素通过溶酶体和线粒体途径以及上升 ROS 水平协同增强吉非替尼诱导结肠癌细胞的凋亡

## 研究进展

博士生丁文正同学在在国际著名学术期刊《Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine》发表原创性研究论文

2014 级博士研究生丁文正同学在 Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine (SCI, IF 6.155) 发表了题为“Targeted Fe-filled carbon nanotube as a multifunctional contrast agent for thermoacoustic and magnetic resonance imaging of tumor in living mice”, Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine 2016, 12, 235-244. 的研究论文,指导教师为邢达教授。

该研究提出了构建具有电磁双吸收功能的磁性纳米碳管的策略,基于这一思想开发的铁纳米粒子填充型的纳米碳管具有优秀的微波吸收性能,相比于电吸收为主导的纳米碳管,理论上具有 3.9 倍的吸收增强。叶酸修饰的磁性碳管被用于热声-磁共振两种成像模式下的乳腺肿瘤靶向检测,其热声图像对比度提高了 67%, T2 弛豫信号下降五分之四,有效的提高了肿瘤检测灵敏度。该研究为热声成像对比剂的研制提供了一个新的指导方向,同时也拓展复合材料在新医学影像领域的应用。

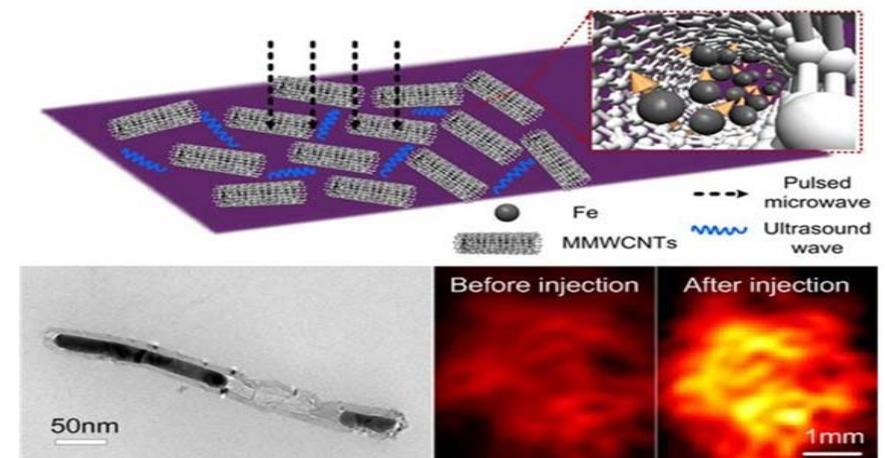


图 7: 铁填充型纳米碳管被用于热声成像中的肿瘤检测

## 研究进展

硕士生管文荣同学在《Biosensors and Bioelectronics》发表原创性研究论文

2015 届硕士研究生管文荣同学,以第一作者身份在国际著名学术期刊 Biosensors and Bioelectronics (SCI, IF 6.451), 发表一篇基于布基微流控化学发光传感技术并将其应用到肉制品中残留  $H_2O_2$  检测的原创性研究论文, 题目为“Chemiluminescence detection for microfluidic cloth-based analytical devices ( $\mu$ CADs)”, 2015, 72, 114-120, 指导教师为章春笋研究员。

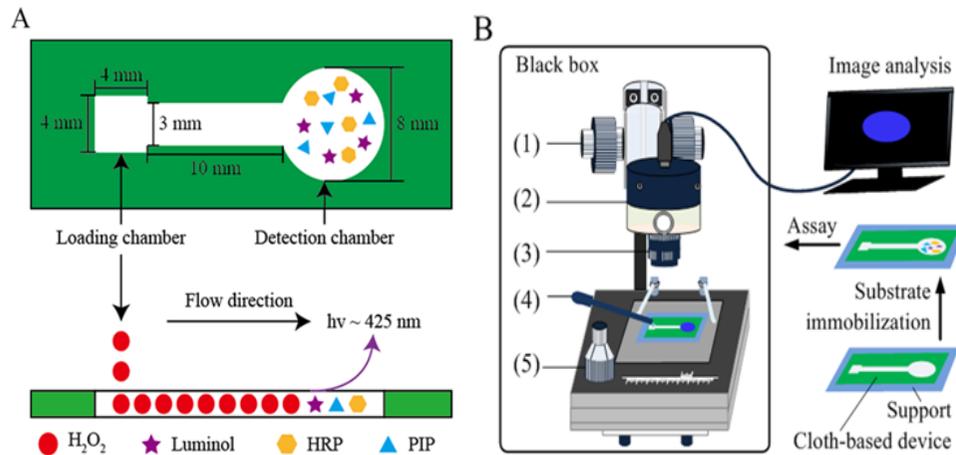


图 8: 基于布基微流控化学发光传感技术检测肉制品中残留  $H_2O_2$  原理

该研究将化学发光与布基微流控技术相结合, 开发出了一种成本低廉、实用性广的布基微流控化学发光检测技术。以灯芯绒布为微流控芯片加工衬底制作了布基化学发光微流控芯片, 首先测试了布基微流控装置通道的吸液性能, 化学发光布基微流控芯片通道尺寸优选长 10 mm

×宽 3 mm。接着对布基微流控化学发光的相关影响因素如 CCD 曝光时间、反应体系 pH、鲁米诺浓度和酶浓度进行了优化实验。在最优条件下, 得到过氧化氢的分析, 即线性范围为 0.5 mM - 5 mM, 检测限估算为 0.46 mM, 并将该化学发光检测装置应用于肉制品中残留过氧化氢的定量检测。鉴于构建阵列化学发光传感器实现多组物质同时检测将是未来布基化学发光分析研究的一个热点和方向, 本研究最后还初步验证了该布基微流控化学发光实现高通量检测的可行性。

## 资讯快报

胡祥龙博士获广东省杰出青年科学基金资助

3月22日, 2016年度广东省自然科学基金项目评审公布最终结果, 青年教师胡祥龙博士获得广东省杰出青年科学基金资助。

胡祥龙博士, 32岁, 副研究员, 中科院优秀博士学位论文获得者, 广东省特支计划科技创新青年拔尖人才入选者, 主要从事生物医用高分子、分子影像和分子探针研究。在 J. Am. Chem. Soc. Macromolecules 等著名刊物发表 SCI 论文 19 篇, SCI 论文总引用 590 余次, H 因子 12; 获授权两项中国发明专利, 多篇第一作者论文入选“ESI 高被引论文”(引用次数排在学科领域前 1% 的论文)和“ESI 热点论文”(学科领域前 0.1% 论文), 研究成果曾被 Nature 集团旗下 SciBX 周刊发文评述, 或入选美国化学会志亮点论文, 并被 JACS Spotlights 专栏评论报道。

自 2012 年起, 广东省启动杰出青年基金项目, 用于资助 35 周岁(含)以下具有重大原始创新能力的青年人才。这是我单位自周小明博士于 2014 年度获得此殊荣之后的第二位科研人员, 我校至今共有 5 位获此殊荣。

(完)