

江苏省生物材料与器件重点实验室

江苏省生物材料与器件重点实验室依托东南大学, 2004 年由江苏省科技厅批准立项建设。实验室定位于应用基础研究及高技术研究, 主要研究方向包括生物材料、生物器件以及生物效应与安全性研究, 目前实验室已经建成医学诊治纳米材料研究、纳米药物载体及先进剂型研究、生物医用器件及装备研发、生物效应与安全性研究四个创新研究平台体系。实验室现有 25 名固定研究人员, 其中高级职称科研人员 19 名, 具有博士学位者 22 名, 已经形成了一支包括长江学者、杰青、新世纪优秀人才、江苏省科技领军人才等在内的多学科交叉, 基础与应用相结合, 生物材料与器件方向的高水平创新研究队伍。实验室主任为顾宁教授, 时任东南大学生物科学与医学工程学院院长, 国家杰出青年基金获得者, 长江学者奖励计划特聘教授, 国家重大科学研究计划首席科学家。

实验室在纳米生物材料、器件及其生物医学应用领域承担国家及省部级科研项目 60 多项, 资助经费合计 4 000 多万元。其中, 作为项目首席科学家承担国家重大科学研究计划项目 2 项、承担 973 项目课题 3 项、子课题 3 项, 承担国家 863 计划课题 9 项, 国家自然科学基金重点项目 2 项、科学仪器专项 1 项及面上项目 18 项, 科技部国际合作项目 3 项; 在国内外重要的学术刊物上发表学术论文 200 多篇, 其中 SCI/EI 论文 150 多篇, 包括 *Biomater.*、*Cell Res.*、*Immunobiology*、*Small*、*ACS Nano*、*Angew. Chem. Int. Ed.* 等高影响因子的刊物, 授权发明专利 50 多项, 获得国家、省部级各种科技成果奖励 9 项, 培养硕士生、博士生、博士后共 150 余名, 其中 5 人获江苏省优秀博士论文, 2 人获全国百篇优秀博士论文及 1 人获提名。

实验室在纳米生物医用材料及高端显微影像设备的高技术研发方面取得了重要的进展, 形成了具有自主知识产权和产业化前景的技术。

生物医用磁性氧化铁纳米颗粒造影剂

磁性纳米氧化铁(如 Fe_3O_4 、 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$)因其丰富的磁学特性和良好的生物相容性, 在磁共振成像对比剂、磁靶向药物载体、细胞与生物分子分离、生物传感与检测以及磁感应肿瘤热疗等生物医学领域有广泛的应用。在磁共振医学影像诊断领域, 目前临床常用的 MRI 造影剂为顺磁性金属离子(如 Gd^{3+})的有机分子配合物, 通常为阳性对比剂, 能有效地缩短 T_1 弛豫时间, 提高影像对比度, 代表的产品如钆喷酸葡胺。氧化铁纳米颗粒是新一代的 MRI 造影剂, 它除了具有对比增强效果好、毒副作用小等优势, 还具有肝脏、淋巴和骨髓的被动靶向性, 因此成为近年来靶向 MRI 造影剂的研究热点。

实验室系统开展了生物医用磁性氧化铁纳米颗粒的宏量制备、质量控制、标准物质研制及磁共振造影研究。建立了具有自主知识产权的三步法优化制备氧化铁磁性纳米颗粒的批量制备技术, 可实现尺寸、表面、聚集态和磁性的化学控制制备。该技术生产工艺稳定、合理, 易于实现, 单批次可形成 10 mg/mL 磁性液体 2 kg。在此基础上, 通过严格的质量控制, 实现了 20 g 级纳米 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 弛豫率标准物质的成功研制, 并选择评价磁共振成像造影剂对比增强效果最重要的参数——弛豫率作为标准物质的特征参量, 采用临床西门子磁共振仪进行多家医院协作定值, 确定纳米 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 弛豫率标准物质的特性量值为 $312 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{S}^{-1}$, 总不确定度为 $11 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{S}^{-1}$ 。所研制的纳米 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 弛豫率标准物质已经通过科技查新及教育部组织的科学技术成果专家鉴定会评审, 认为该标准物质填补了国内外空白, 丰富了国内外标准物质的种类, 达到了国际同类标准物质的领先水平, 对磁共振成像造影剂研制、生产及临床应用具有重要意义。目前, 该标准物质已经获国家批准, 制造计量器具许可证号: 国制标物 10001138; 标准物质编号 GBW(E) 130387; 标准物质定级证书号: 证字第 1203。通过系统的 MRI 造影研究, 表明所研制的超顺磁性氧化铁纳米材料性能稳定、纳米特性明确、具有优异的肝被动靶向造影功能, 与市售同类产品(弛豫率 $120 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{S}^{-1}$)相比, 具有高弛豫率, 可大大降低 MRI 造影的给药剂量, 在稳定性和安全性上均具有优势。该样品已经提供给中国医学科学院、华中科技大学、中科院生物物理所、江苏省人民医院等几十家单位使用, 产生了较好的影响。

显微 CT 技术研究和产品开发

显微 CT 是一种采用锥形 X 射线束对小物体进行高分辨率成像的生物医学影像设备, 分辨率高达几微米, 具有良好的“显微”作用, 能够在不破坏样品的情况下, 对骨骼、牙齿和各种材料器件等进行高分辨率 X 线成像, 获取样品

内部详尽的三维结构信息,以供科研人员进行研究、检测、分析。



MRI 造影剂用纳米 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 弛豫率标准物质证书



MRI 造影剂用纳米 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 弛豫率标准物质

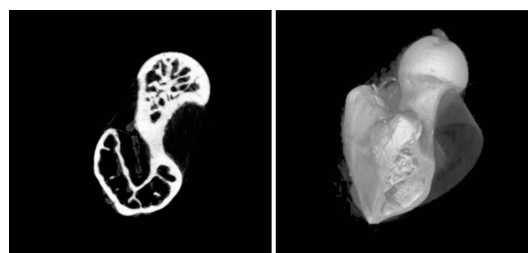
显微 CT 技术研究和产品开发是实验室的一个重要研究方向,目前该方向已形成拥有高中级职称研究人员和研究生等 20 余人的固定研究队伍。实验室在 2006 年就开展了显微 CT 的研究,在国内较早地研制成功离体显微 CT 的原型机,并配合原型机,研制开发了显微 CT 集控制、图像采集、断层图像重建和图像分析处理的相关软件,该软件获得了软件产品著作权。该产品的研发成功使本方向积累了在锥形束重建算法的实现、基于算法的数据校正以及实际系统的校准方面的经验。

实验室除拥有自研的离体显微 CT 系统 1 台、类似与活体小动物 CT 结构的牙科 CT 系统 1 台以外,还拥有较完善的实验、测试设备,如 X 线屏蔽房、X 线辐射检测装置、防辐射铅衣等。

目前实验室所研制的 MCT-1108 显微 CT 系统分辨率达 $5\ \mu\text{m}$,灰度分辨率为 12 位,重建时间为 $\leq 10\ \text{min}$,可实现对断层数据的多平面重建(MPR)、最大密度投影重建(MIP)、最小密度投影重建(MinIP)、容积重建(Volume Rendering)、表面重建(Surface Rendering)等,并按照 DICOM 标准进行通讯和存储。该系统通过了江苏省教育厅的成果鉴定,研究成果达到了国内领先,部分达到国际先进水平,已申请多项专利。在国家自然科学基金面上项目和仪器专项的进一步资助下,目前正在进行亚微米尺度的高分辨率显微 CT 的研制和开发工作。



自主研制的高分辨显微 CT



小鼠股骨断层及三维重建显微 CT 图像

药用 PEG 化的磷脂合成及脂质微泡超声造影剂

隐形脂质纳米药物载体甲氧基聚乙二醇-二硬脂酰磷脂酰乙醇胺(mPEG2000-DSPE)是目前为止国际上唯一批准药用的 PEG 化的合成磷脂,是美国上市纳米抗肿瘤药物阿霉素长循环脂质体(Doxil)的载体材料。目前国内完全依靠进口,价格极高,并且没有进口药用辅料资质。mPEG2000-DSPE 属合成磷脂,因其化学结构独特的两亲性、柔软性,导致合成工艺复杂,杂质不易去除,中间体及产品难于纯化,因而,很难大规模制备获得符合药用纯度级别的产品。

实验室研发人员采用具有自主知识产权的创新工艺路线,通过自制的分离填料和分离纯化技术,成功实现了小试技术的突破,获得高纯度 mPEG2000-DSPE,质量与德国进口品相当。目前该项目在合作申报企业实现了中试水平的批量生产。使用 mPEG2000-DSPE 作为纳米脂质微泡造影剂的膜材,造影增强效果明显,降低了造影剂的毒副作用。相关研发技术已经申请发明专利 5 项,其中获授权 3 项。

(东南大学张宇教授供稿)