

特约专栏

# 铁基磁性纳米材料在神经调控应用中的研究进展

柳东芳<sup>1</sup>, 顾 宁<sup>2</sup>

(1. 东南大学医学院 江苏省分子影像与功能影像实验室, 江苏 南京 210009)

(2. 东南大学生物科学与医学工程学院 生物电子学国家重点实验室  
江苏省生物材料与器件重点实验室, 江苏 南京 210009)

**摘 要:** 铁基磁性纳米材料能够将外部磁场转化为局部的热、电、机械力等刺激信号, 实现对神经元的远程无线精准调控, 在研究神经网络功能和神经疾病治疗领域都具有良好的应用前景。从基于磁性纳米颗粒的磁遗传学、磁热遗传学、磁电效应、磁致机械力和磁化学遗传学神经调控 5 个方面综述磁性纳米材料介导的神经调控技术, 讨论磁性纳米材料在脑内的植入稳定性、生物安全性及与细胞膜的相互作用, 并对用于神经调控的铁基磁性纳米材料的未来发展进行展望。

**关键词:** 磁性纳米材料; 神经调控; 磁场调控; 氧化铁纳米颗粒; 磁遗传学; 磁热遗传学

**中图分类号:** TB34; R318.08 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-3962(2022)09-0669-09

**引用格式:** 柳东芳, 顾宁. 铁基磁性纳米材料在神经调控应用中的研究进展[J]. 中国材料进展, 2022, 41(9): 669-677.

LIU D F, GU N. Research Progress of the Iron-Based Magnetic Nanomaterials for Neuromodulation[J]. Materials China, 2022, 41(9): 669-677.

## Research Progress of the Iron-Based Magnetic Nanomaterials for Neuromodulation

LIU Dongfang<sup>1</sup>, GU Ning<sup>2</sup>

(1. Jiangsu Key Laboratory of Molecular and Functional Imaging, School of Medicine, Southeast University, Nanjing 210009, China)

(2. Jiangsu Key Laboratory of Biomaterials and Devices, State Key Laboratory of Bioelectronics,  
School of Biological Science and Medical Engineering, Southeast University, Nanjing 210009, China)

**Abstract:** Iron-based magnetic nanomaterials can transform magnetic field into local energy such as thermal, electrical and mechanical stimulation. With the assistance of the magnetic nanoparticles, precise remote wireless regulation of neurons can be realized by applying external magnetic field, which provides a good application prospect in both of the basic research of neuroscience and the clinical treatment of nerve diseases. This paper reviewed the application of the magnetic nanoparticles in magnetogenetics, magnetothermal genetics, magnetoelectric effect, magnetic field induced mechanical force and chemomagnetic neural regulations. The stable duration and *in vivo* biosafety of the implanted nanomaterials, as well as the interaction between the nanomaterials and cell membrane were discussed. At last, the future development of the iron-based magnetic nanomaterials in neural regulation was prospected.

**Key words:** magnetic nanomaterials; regulation of neurons; magnetic regulation; iron oxide nanoparticles (NPs); magnetogenetics; magnetothermal genetics

## 1 前 言

神经调控技术是通过物理或化学手段调节神经元活性, 影响特定神经网络功能, 从而改善患者临床症状的生物医学工程技术。作为一种可逆的物理调控过程, 神经调控技术能够引起局部神经功能改变、神经可塑性变化和神经环路重塑, 是神经科学基础研究和神经系统疾病治疗的重要手段。

收稿日期: 2021-12-30 修回日期: 2022-06-20

基金项目: 国家自然科学基金重点项目(51832001); 国家自然科学基金创新研究群体项目(61821002)

第一作者: 柳东芳, 女, 1976 年生, 副教授,  
Email: liudf@seu.edu.cn

通讯作者: 顾 宁, 男, 1964 年生, 中国科学院院士, 博士生导师,  
Email: guning@seu.edu.cn

DOI: 10.7502/j.issn.1674-3962.202112028

神经调控技术发展迅速,包括脑深部电极植入术(deep brain stimulation, DBS)、迷走神经刺激术(vagus nerve stimulation, VNS)、重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)、光遗传学、超声脑刺激术等,被广泛应用于临床治疗或基础研究中。不同的神经调控技术各有其特点和局限。例如, DBS 是目前临床上最常用的神经调控技术,能够有效治疗帕金森病、特发性震颤和癫痫等疾病<sup>[1-3]</sup>,但这种方法具有侵入性,且缺乏细胞类型特异性,不适合对特定神经元进行刺激。光遗传学可以高时空精度地控制神经元,但需要引入外源性的光敏蛋白。此外,电场和光会被组织强烈衰减,使用电场或光学方法分析大脑深部核团的复杂网络,需要向大脑中植入电极或光纤,这为研究在自由活动状态下的深部脑区神经回路功能和疾病治疗带来了不便<sup>[4]</sup>。rTMS 是已经应用于临床的一种无创的磁刺激神经调控技术,但随着刺激深度的增加,磁场在脑中的刺激范围也会增大,无法实现对深部脑区的精确调控<sup>[5]</sup>。纳米技术的发展为解决神经调控研究中的问题提供了一个重要途径。由于小尺寸效应,纳米材料具有独特的物理性质,定植于目标脑区后,能够将外部电场、光、磁场或超声波等能量转化为目标区域的局部信号,如电、光、热、机械力等,实现对大脑的远程无线精确调控<sup>[6-8]</sup>。例如,在光遗传学中,由于可见光穿透深度有限,需向大脑中植入光纤来激活神经元光敏蛋白。植入脑中的上转换纳米材料,能够将具有较高穿透深度的近红外入射光转化为可见光,实现无需植入光纤的光遗传学刺激<sup>[9]</sup>。

磁性纳米材料具有独特的磁学性质,将其植入目标脑区,结合低频磁场高组织穿透性的特点,有望实现对任意深度神经元的无线精准调控。例如:植入脑中的磁性纳米颗粒(magnetic nanoparticles, MNPs)在低频磁场作用下,通过磁热遗传学调控神经元,可控制小鼠的神经活动、基因表达和激素释放等<sup>[10,11]</sup>。本文将对 MNPs 介导的神经调节研究的最新进展、纳米颗粒的设计和工作原理等进行总结;讨论磁性纳米材料在脑中的植入稳定性、生物安全性以及纳米材料与神经元之间的相互作用。

## 2 磁性纳米材料介导的神经调控技术

磁性纳米材料能够介导外部磁场产生高度局限于纳米颗粒表面局部区域的热、电、机械力等刺激信号<sup>[12-14]</sup>,激活神经元上内源性表达的或转基因表达的敏感离子通道或特异性受体。其工作机制主要有 5 种,包括磁遗传学、磁热、磁机械、磁电和磁化学遗传学。

### 2.1 基于磁遗传学的神经调控技术

为了实现磁场对神经元的远程调控,科学家设计出

磁性合成蛋白,如将铁硫簇组装蛋白 1、铁蛋白等作为磁受体,通过基因技术融合到神经元膜或离子通道上,实现磁场对神经元的非侵入性激活,这种技术被称为“磁遗传学”<sup>[15,16]</sup>。Wheeler 等将大鼠的瞬时受体电位阳离子通道亚家族 V 成员 4 (TRPV4) 蛋白与铁蛋白融合,称为“Magneto 2.0”,通过磁遗传学将 Magneto 2.0 表达在纹状体多巴胺受体神经元上,在 5 mT 的弱磁场刺激下,即可实现对斑马鱼和小鼠的行为控制<sup>[16]</sup>。Stainly 等利用融合了铁蛋白纳米颗粒的热敏性辣椒素受体阳离子通道蛋白 (TRPV1),在磁场作用下对胰岛素基因表达进行调控。利用射频或静磁场刺激铁蛋白 TRPV1 和钙离子依赖性胰岛素共表达转基因间充质干细胞,能够激活 TRPV1 引发钙离子内流,刺激胰岛素基因表达和胰岛素原释放。该研究表明,磁遗传学能够实现对转基因表达的远程无创调控<sup>[17]</sup>。

磁遗传学具有远程无创精确调控神经元的潜力,为研究不同类别神经元在大脑发育和疾病中的生理功能提供了有力工具。因此,磁遗传学的研究一经报道就受到了广泛的关注,也引起了争议和质疑。Meister 认为这些实验结果违反已知的生物物理机制。他通过理论计算证明,在上述报道中所使用的铁蛋白由于含有的铁原子数量少,仅具有弱顺磁性,在磁场作用下产生的力、扭矩或热量远小于激活机械敏感性或热敏感性离子通道的阈值,无法对膜通道产生预期的作用<sup>[18]</sup>。一系列独立的实验研究也表明,表达融合了铁蛋白的敏感离子通道 (TRPV1、TRPV4 等) 的神经元,在已报道的磁场条件下不能被有效调控<sup>[19-22]</sup>。最近有研究者尝试从生化或物理等不同的角度解释磁遗传学刺激机制,提出铁蛋白标记的离子通道激活可能与射频波通过铁诱导的脂质氧化<sup>[23]</sup>,或铁蛋白纳米颗粒在磁场磁化过程中磁熵变化产生的热量相关<sup>[24]</sup>。

### 2.2 基于磁热遗传学的神经调控技术

磁性材料在交变磁场(alternating magnetic field, AMF)下能够产生热量,这种物理现象被称为磁热效应。磁性纳米材料在 AMF 作用下产生的热量,可激活表达在神经元上的热敏离子通道(如 TRPV1),引起神经元活性改变。TRPV1 是瞬时受体电位阳离子通道的一个亚家族,在外界条件如热、辣椒素、细胞外低 pH 值等刺激下,允许钙离子选择性地进入细胞,导致神经元膜去极化<sup>[25]</sup>。内源性 TRPV1 在啮齿类动物大脑中低表达。在人脑内侧额叶回和扣带回中,TRPV1 主要表达在星形胶质细胞上,而在神经元中低表达<sup>[26]</sup>。因此,磁热调控神经元的神经研究,往往需要引入外源性的热敏离子通道,又被称为“磁热遗传学”。

TRPV1 离子通道的激活温度为  $42\text{ }^{\circ}\text{C}$ <sup>[27]</sup>, 接近人体正常体温, 在磁热升温激活 TRPV1 离子通道的同时, 还要防止过量热量对脑组织的损伤。鉴于此, 在磁热遗传学神经调控的研究中, 多采用具有高产热效率的 MNPs 对神经元进行短时间的磁热刺激<sup>[28, 29]</sup>。例如, Chen 等合成了粒径为  $22\text{ nm}$  的氧化铁纳米颗粒, 这种纳米颗粒具有高比损耗功率, 在 AMF 下作用  $10\text{ s}$ , 即可使水溶液温度快速上升到  $43\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 在随后  $50\text{ s}$  的静止期, 又冷却到  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。这种短时间、间歇性的 AMF 能够有效激活 TRPV1 离子通道, 引起神经元膜去极化, 并避免对脑组织的热损伤。植入小鼠腹侧被盖区 (ventral tegmental area, VTA) 的氧化铁纳米颗粒, 在外加 AMF 作用下可选择性地远程激活 VTA 脑区神经元<sup>[29]</sup>。Huang 等将直径为  $6\text{ nm}$

的锰掺杂氧化铁纳米颗粒靶向到表达了外源性 TRPV1 的细胞膜上, 在射频磁场下作用  $5\text{ s}$ , 即可引起细胞膜局部温度升高到  $43\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 激活 TRPV1 离子通道, 引发神经元动作电位。该研究首次实现了对活细胞 TRPV1 离子通道的远程磁激活, 并触发秀丽隐杆线虫的热回避行为。结合在细胞膜上的 MNPs 产生的热量高度局限于膜区域, 与游离 MNPs 相比, 其升温速度和停止加热后恢复到环境温度的速度也更快, 有助于更好地避免对脑组织的伤害<sup>[30]</sup>。随后, 该研究组将  $\text{CoFe}_2\text{O}_4\text{-MnFe}_2\text{O}_4$  核壳结构纳米颗粒靶向到小鼠不同脑区的神经元膜表面 (图 1), 通过 AMF 进行间隔  $1\text{ min}$  的循环刺激, 可调控相应脑区神经元, 唤起自由活动小鼠的运动行为改变, 选择性地激活大脑深部神经回路<sup>[10]</sup>。

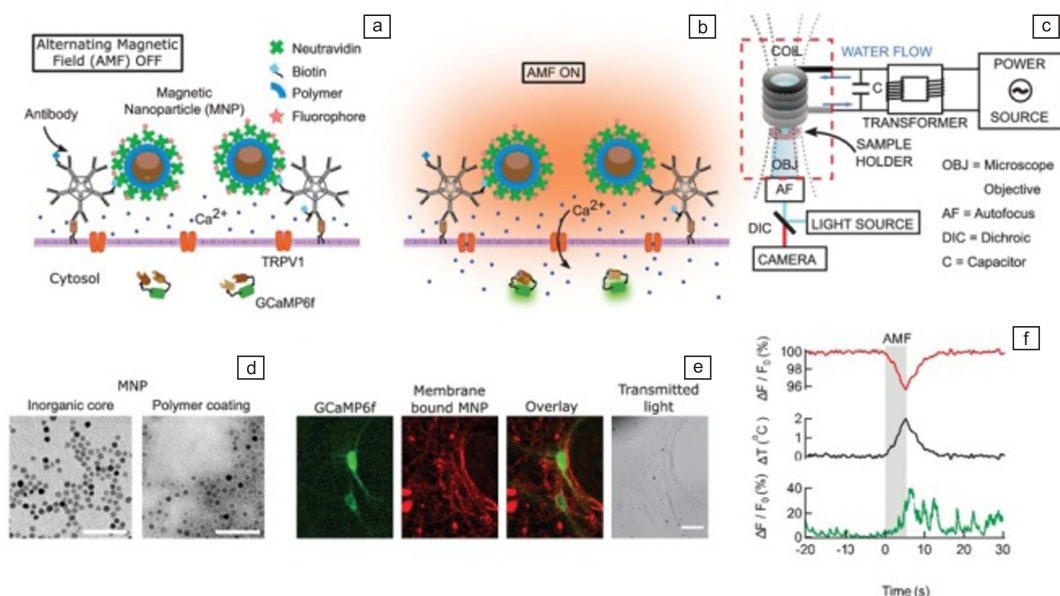


图 1 膜结合的磁性纳米颗粒(MNPs)磁热激活 TRPV1 离子通道<sup>[10]</sup>: (a)中和亲和素修饰的 MNPs 通过生物素化靶向到神经元膜蛋白的抗体连接到神经元膜上; (b)施加交变磁场(AMF)加热膜结合 MNPs, 激活 TRPV1 通道, 引发钙离子内流; (c)用于体外研究的结合了 AMF 的荧光显微镜装置; (d) MNPs 的 TEM 照片, 图中标尺为  $100\text{ nm}$ ; (e) GCaMP6f<sup>+</sup> 神经元 (绿色)、MNPs 标记神经元 (红色)、GCaMP6f 和 MNPs 信号叠加的荧光显微镜照片及光学显微镜照片 (从左至右), 图中标尺为  $10\text{ }\mu\text{m}$ ; (f) AMF 作用下 DyLight 550 荧光强度、MNPs 附近的温度 (灰线) 和 GCaMP6f 荧光信号的变化 (绿线)

Fig. 1 The TRPV1 ion channel is activated by heating membrane-bound magnetic nanoparticles (MNPs) using an alternating magnetic field<sup>[10]</sup>: (a) MNPs are functionalized with NeutrAvidin, and attached to the neuronal membrane via biotinylated antibodies targeting membrane proteins; (b) alternating magnetic field (AMF) heats the membrane-bound magnetic nanoparticles, and activates the TRPV1 channels, resulting calcium influx; (c) the experimental setup combines AMF and fluorescence microscopy for *in vitro* studies; (d) TEM images of the magnetic nanoparticles, scale bar is  $100\text{ nm}$ ; (e) from left to right: fluorescence micrographs of GCaMP6f<sup>+</sup> neurons (green), MNPs labeled neurons (red), overlay of the GCaMP6f<sup>+</sup> and MNPs signals, transmitted light image of the same neurons, scale bar is  $10\text{ }\mu\text{m}$ ; (f) the change of DyLight 550 fluorescence intensity (red line), temperature near the MNPs, and the GCaMP6f fluorescence signal recorded in the neuron decorated with nanoparticles during AMF application

最近, 氧化铁纳米颗粒还被用于磁热遗传学治疗帕金森病的研究中<sup>[31]</sup>。注射到小鼠丘脑底核区的氧化铁纳米颗粒, 在 AMF 作用下能够刺激表达了 TRPV1 的神

元引起神经兴奋, 远程诱导小鼠运动行为的改变, 从而显著改善轻度和重度帕金森病小鼠模型的运动缺陷。

外周神经和胃肠道、胰腺、心脏等器官高表达内源



性 TRPV1<sup>[32]</sup>, 利用磁性纳米材料对这些神经或器官进行磁热刺激, 可实现不依赖于转基因技术的神经和器官功能调控。如在最近的研究中, Rosenfeld 等使用 MNPs, 在 AMF 作用下激活小鼠肾上腺皮质和髓质细胞的内源性 TRPV1 离子通道, 可控制肾上腺素和皮质酮的快速释放<sup>[11]</sup>。

### 2.3 基于磁电效应的神经调控技术

神经网络是由众多神经元组成的复杂生物电回路, 神经元之间通过电场能量直接或间接地传递信息。因此, 神经网络对外界电场非常敏感。基于微电极的 DBS 是目前临床应用最广泛的神经调控技术<sup>[33]</sup>。然而, 由于电极具有侵入性, 且需要定期更换电池, 为患者带来隐患和不便, 因此发展非侵入性的无创 DBS 技术具有重要的意义<sup>[34, 35]</sup>。磁电 (magnetoelectric, ME) 纳米颗粒能够将远程的磁场原位转化为目标脑区局部电场, 实现对神经回路的无线精确调控<sup>[36-39]</sup>。Yue 等对利用 ME 纳米颗粒刺激大脑深处的神经活动进行了计算研究, 并优化了将帕金森患者大脑电场脉冲序列调节到正常人水平的刺激条件, 从理论上证明了 ME 纳米颗粒调控神经系统的可行

性<sup>[38]</sup>。随后, 他们利用 ME 纳米颗粒, 对小鼠大脑神经网络进行调控。ME 纳米颗粒由 2 种材料复合而成: 磁致伸缩的  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$  纳米颗粒和压电纳米粒子  $\text{BaTiO}_3$ 。在外部 AMF 作用下,  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$  发生应变, 施加在  $\text{BaTiO}_3$  上产生电荷分离(图 2)。将该纳米颗粒通过尾静脉注射到小鼠体内, 在脑部外加磁场作用下, ME 纳米颗粒通过血脑屏障进入脑实质内, 影响神经网络局部电信号, 引起钙离子内流, 激活神经元动作电位<sup>[36]</sup>。通过对小鼠尾静脉注射 ME 纳米颗粒能够实现无创的神经调控, 然而, 仅有约 10% 的纳米颗粒能够进入目标脑实质中, 且纳米颗粒分布范围不能精确定位, 在磁场作用下, 可引起整个神经网络的激活。此外, 通过尾静脉注射的 ME 纳米颗粒进入脑内后有效工作时间仅为 24 h, 无法满足神经调控需要反复操作的需求。Kozielski 等利用立体定位仪将 ME 纳米颗粒定向注射到小鼠丘脑底区域, 在外加直流和交流磁场共同作用下, 能够激活小鼠丘脑底神经元, 并调节皮质-基底神经节-丘脑皮质神经回路, 提高丘脑运动皮层和室旁核区域的神经元活性, 同时引起实验小鼠丘脑皮层回路刺激相关的运动行为改变<sup>[39]</sup>。

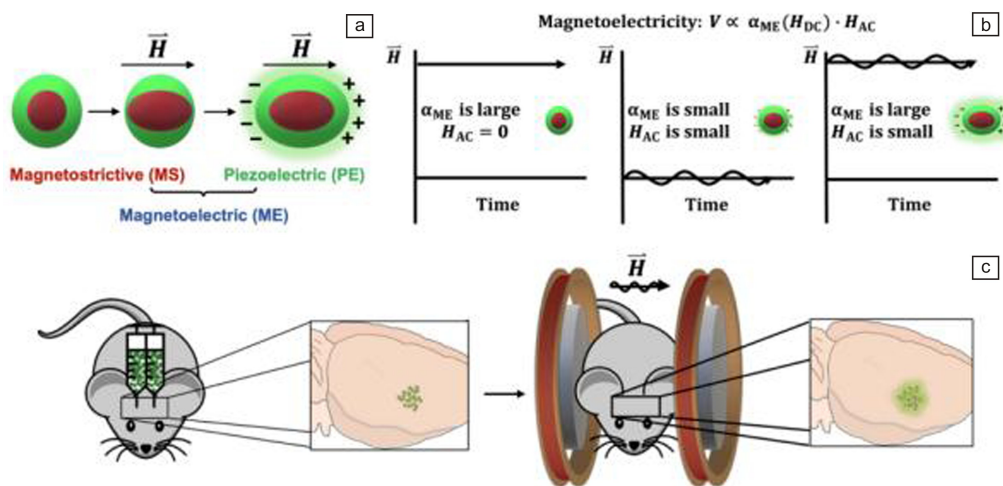


图 2 磁电 (ME) 纳米颗粒用于远程调控小鼠神经元<sup>[39]</sup>: (a) 磁致伸缩和压电复合材料在磁场下产生电荷分离示意图, (b) ME 纳米颗粒在直流磁场叠加交流磁场下最佳磁电输出原理示意图, (c) 体内 ME 纳米颗粒给药方法及磁场刺激示意图

Fig. 2 Magnetoelectric (ME) nanoparticles mediate remote regulation of mouse neurons<sup>[39]</sup>: (a) schematic demonstrating two-phase magnetoelectricity in ME nanoparticles made from magnetostrictive and piezoelectric materials that are strain-coupled, (b) schematic demonstrating the rationale for using a large direct current (DC) magnetic field overlaid with an alternating current (AC) field to generate optimal magnetoelectric output, (c) diagram for method of *in vivo* ME nanoparticles administration and wireless stimulation using an AC and DC magnetic field

超顺磁性氧化铁纳米颗粒具有良好的生物相容性, 是研究最为广泛的一类磁性纳米材料。目前, 已有多种超顺磁性氧化铁纳米颗粒获 FDA 批准应用于临床。作者团队利用已获批临床试验许可的超顺磁性氧化铁纳米颗粒(瑞存®), 结合轻度磁脉冲序列, 建立了联合磁性刺激系统<sup>[13]</sup>。将氧化铁纳米颗粒定位注射

到抑郁症模型小鼠的左前额叶皮层, 在低频脉冲磁场的刺激下, 可快速改善抑郁症小鼠的抑郁样症状。氧化铁纳米颗粒在磁场下的电磁感应引起磁感应电压的增强(图 3)<sup>[11]</sup>, 并且这些效应高度局限于纳米颗粒周围区域, 对神经回路调节具有高选择性, 具有潜在的临床应用价值。

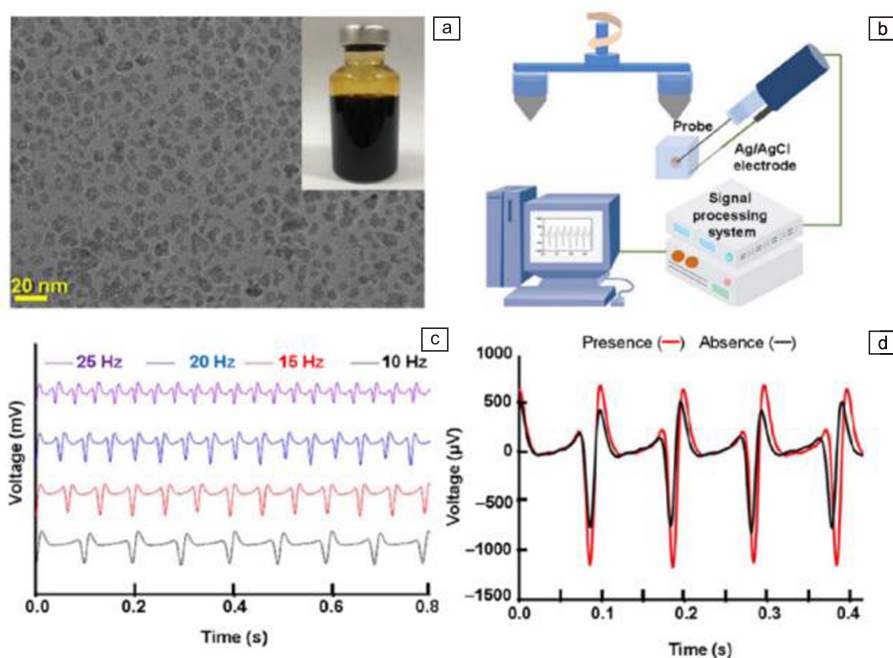


图3 水凝胶模型中氧化铁纳米颗粒的电磁感应效应<sup>[11]</sup>: (a)  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  纳米颗粒 TEM 照片和  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  水溶液照片(插入小图), (b) 磁电感应测量示意图, (c) 不同磁场频率下的感应电压, (d) 加入  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  引起感应电压增强

Fig. 3 Magneto-electric induction effects of a hydrogel phantom injected iron oxide nanoparticles<sup>[11]</sup>: (a) TEM image of the  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  nanoparticles and external view of the  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  aqueous solution (inset), (b) schematic of measurement of magneto-electric induction, (c) magneto-electric induction under different field frequencies, (d) the presence of the  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  nanoparticles enhances the induced voltages

## 2.4 基于磁致机械力的神经调控技术

在运动磁场的作用下, 磁性纳米颗粒能够产生机械力, 激活表达在神经元上的机械敏感离子通道, 如 TRPV4、压电型机械敏感离子通道元件 (PIEZO) 和 N 型机械敏感性钙离子通道等, 实现对神经元活性的调控<sup>[40, 41]</sup>。

Tay 等将神经网络生长在具有高磁场梯度的微加工基底上, 将淀粉包覆的氧化铁纳米颗粒附着在神经元膜上, 在外加永磁铁的作用下, 膜结合的氧化铁纳米颗粒可以拉伸脂质双层, 诱导内源性机械敏感性 N 型钙离子通道的开放, 活化神经元。通过长期磁刺激, 可调节兴奋性和抑制性离子通道/受体的比率, 促使脆性 X 综合征 (FXS) 神经网络模型过表达的 N 型钙离子通道数量恢复到正常神经元水平, 并增加抑制性  $\text{GABA}_A$  离子受体的表达<sup>[41, 42]</sup>。他们还利用透明质酸磁性水凝胶对高表达 TRPV4 和 PIEZO2 离子通道的背根神经节 (DRG) 神经元进行磁刺激, 发现短暂磁机械刺激通过激活 TRPV4 和 PIEZO2 离子通道诱导 DRG 神经元活化; 长期磁刺激会降低 DRG 神经元 PIEZO2 离子通道的表达, 有望用于调节慢性疼痛中过表达的 PIEZO2 离子通道<sup>[40]</sup>。在上述研究中, 神经元需要生长在高磁场梯度的基底或水凝胶中, 这限制了其在活体中的应用。

在激活机械敏感离子通道的研究中, 磁性颗粒需具有较高的磁感应强度, 因此往往采用铁磁性的磁性颗粒。在提高磁性纳米材料磁感应强度的同时, 还需要解决其胶体稳定性的问题。Gregurec 等制备了具有磁涡旋基态的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米盘<sup>[43]</sup>, 在没有磁场的情况下, 纳米盘的涡旋结构表现为接近零的净磁矩, 因此磁性纳米盘具有良好的胶体稳定性; 在磁场作用下, 纳米盘磁矩从涡旋转变为平面内磁化状态, 产生较大的磁扭矩, 在缓慢变化的弱磁场作用下就可以在细胞水平上诱导 DRG 神经元 TRPV4 离子通道开放。

Lee 等制备了一套模拟自然界中磁感应的磁扭矩装置, 在外加磁场下对小鼠神经元进行远程刺激, 调控自由活动小鼠的行为<sup>[44]</sup>。他们将粒径为 25 nm 的锌掺杂氧化铁八面体纳米颗粒连接到粒径为 500 nm 的聚苯乙烯基底上, 组装合成了粒径约 500 nm 的磁性纳米球。组装后的纳米球饱和磁化强度比单个的氧化铁纳米颗粒大 ~470 倍, 能够为机械敏感离子通道激活提供足够的扭力; 磁矫顽力保持在 30 Oe 的弱铁磁性, 使其在溶液中保持良好的胶体稳定性。通过表面修饰的 Myc 抗体, 磁性纳米球能够特异性靶向神经元 Myc 标记的外源性 PIEZO1 通道蛋白。在圆形旋转磁场作用下, 产生皮牛顿数量级的扭力, 激活运动皮层神经元, 增强小鼠的运动能力。

2.5 基于磁化学遗传学的神经调控技术

磁性纳米材料在 AMF 下的磁热效应除了能够激活神经元热敏离子通道外, 还可通过与热敏化合物结合, 远程触发神经调节剂的局部释放, 实现对神经元高时空精度的化学遗传调控。

Rao 等将神经调节剂和 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 纳米颗粒共同负载到热敏脂质体中, 通过低频 AMF 触发神经调节剂的释放, 远程对神经元进行化学调控。利用特定药物激活特定受体(DREADDs)技术, 将负载氯氮平 N-氧化物(CNO)的磁性热敏脂质体注射入小鼠 VTA 脑区, 通过低频 AMF 远程刺激热敏脂质体释放 CNO, 激活表达 hM3D(Gq) 受体的转基因神经元, 增强小鼠活动性。随后, 他们又将多巴胺受体 1(DRD1)激动剂 SKF-38393 负载到热敏脂质

体中, 用于低频 AMF 刺激小鼠伏隔核中表达 DRD1 的神经元, 控制小鼠的社交行为<sup>[45]</sup>。Park 等将 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 纳米颗粒包覆到聚酸酐或聚酯支架中, 利用磁性纳米颗粒在 AMF 下的磁热效应, 加速聚酸酐或聚酯化合物水解生成羧酸基团, 释放的质子能够显著降低细胞外 pH 值, 并激活海马神经元的酸敏感离子通道(ASICs), 引起钙离子内流<sup>[46]</sup>。

综上所述, 目前已有多种磁性纳米材料应用于神经调控的研究(表 1), 并显示了良好的调控效果。在下文中, 将对纳米材料在脑中的植入稳定性、生物安全性及与神经元膜的相互作用这些与磁性纳米材料的神经调控应用密切相关的内容进行讨论。

表 1 应用于神经调控的磁性纳米材料  
Table 1 Magnetic nanomaterials for neuromodulation

Neuromodulation methods	Magnetic core	Size	Coating	Reference
Magnetogenetic modulation	TRPV4 fused paramagnetic protein ferritin	—	—	[16]
	GFP-TRPV1 fused paramagnetic protein ferritin	—	—	[17]
Magneto-thermal modulation	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> NPs	22 nm	PEG	[29]
	MnFe <sub>2</sub> O <sub>4</sub> NPs	6 nm	2,3-dimercaptosuccinic acid + streptavidin / PEG-phospholipid	[30]
	CoFe <sub>2</sub> O <sub>4</sub> @ MnFe <sub>2</sub> O <sub>4</sub> NPs	(12. 5±1) nm	Poly-isobutylene-maleic anhy-dride / Neutravidin	[10]
	Iron oxide NPs	10~50 nm	Mouse monoclonal anti-His antibody or streptavidin	[31]
	Iron oxide NPs	25 nm	PEG-poly( maleic anhydride-alt-1- octadecene)	[32]
Magneto-electrical modulation	CoFe <sub>2</sub> O <sub>4</sub> @ BATiO <sub>3</sub> NPs	30 nm	Glycerol mono-oleate	[36]
	CoFe <sub>2</sub> O <sub>4</sub> @ BATiO <sub>3</sub> NPs	(224±17) nm	No	[39]
	γ-Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> NPs	6~8 nm	Polyglucose sorbitol carboxymethylether	[13]
Magneto-mechanical modulation	Iron oxide NPs	(209±9) nm	Starch	[41]
	Iron oxide nanodiscs	98~226 nm	Poly( maleic anhydride-alt-1-octadecene)	[43]
	Zn <sub>0.4</sub> Fe <sub>2.6</sub> O <sub>4</sub> NPs	25 nm	Silica and monoclonal Myc antibod	[44]
Chemomagnetic modulation	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> NPs	25 nm	Thermally responsive liposomes	[45]
	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> NPs	(23. 8±1. 7) nm	Poly( sebacic acid) / poly( D,L-lactide-co-glycolide)	[46]

3 脑中植入纳米颗粒的稳定性

慢性神经疾病的神经调控治疗是一个长期重复的过程, 而纳米材料需要通过立体定位注射等微创手段植入大脑, 不宜经常反复操作。因此, 纳米植入物在注射部位的稳定滞留时间对其临床转化进程具有重要的影响。然而, 仅有少量研究工作关注到纳米植入材料在脑中植入区的稳定滞留时间。日本 REKIN 脑科学研究所 Chen

等通过将上转换纳米颗粒植入小鼠大脑, 对不同特定脑区进行经颅近红外光遗传学深部脑刺激, 结果表明了该技术在抑郁症、癫痫以及阿兹海默症等疾病调控治疗中的应用前景。在该工作中, 植入的上转换纳米颗粒在植入区稳定存在 1 个月时间, 神经调控功能可维持 2 周<sup>[47]</sup>。聚乙二醇(PEG)修饰的氧化铁纳米颗粒在植入小鼠的 VTA 脑区后, 可在 1 个月内对大脑进行磁热刺激。Muldoon 等利用磁共振成像研究了 3 种 FDA 批准的



氧化铁纳米颗粒 ferumoxide、ferumoxylol 和 ferumoxtran-10 在脑中的分布和磁共振信号随时间的变化。结果显示,注射到小鼠脑内的氧化铁纳米颗粒,磁共振信号强度和范围随着时间的延长显著下降,半衰期为 14~30 d 左右<sup>[48]</sup>。Kozielski 等报道的  $\text{CoFe}_2\text{O}_4 @ \text{BATiO}_3$  NPs, 在小鼠脑中能够保持 7 周<sup>[39]</sup>。综上所述,在已知报道中,植入脑中的纳米材料稳定滞留时间不超过 2 个月,无法满足慢性神经疾病长期重复神经调控的需求。

纳米材料的植入稳定性与其在脑中的扩散和免疫清除密切相关。研究表明,大脑细胞外基质孔隙大约在 38~64 nm<sup>[49]</sup>。纳米颗粒在大脑细胞外基质中的扩散速度和粒径相关,颗粒粒径越小,在细胞外基质中的扩散速度越快。纳米颗粒在脑中的清除与小胶质细胞的免疫作用有关。据报道,高密度脂蛋白纳米球和聚乳酸-聚乙二醇纳米球在脑中被小胶质细胞摄取,然后经血管旁胶状通道到达颈窝淋巴结和外周血中,最终通过肾脏和肝脏进行代谢<sup>[50]</sup>。葡聚糖包覆的氧化铁纳米颗粒脑内注射 20~24 h 后,通过颈深淋巴结排出大脑<sup>[51]</sup>。纳米颗粒表面化学修饰会影响其在脑内的扩散和清除。通过具有抗调理素吸附性质的 PEG 修饰纳米颗粒,可减少磁性氧化铁纳米颗粒被小胶质细胞摄取和清除<sup>[52]</sup>,然而,PEG 修饰会促进聚合物纳米球在人大脑皮层中的扩散<sup>[53]</sup>。因此,纳米材料如何有效逃避大脑免疫系统清除,并且减少在脑中的扩散,是延长其在脑中稳定工作时间需要考虑的问题。

## 4 铁基纳米植入材料的生物安全性

纳米颗粒临床应用的一个主要障碍在于其生物安全性。目前大部分磁性纳米颗粒介导的神经调控研究主要聚焦于调控效果和调控机制方面,仅有部分工作涉及对氧化铁纳米颗粒的生物相容性研究。Chen 等的研究结果表明,与相似尺寸的不锈钢植入物相比,植入  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒的脑组织接触面显示出更低的胶质细胞激活和巨噬细胞聚集<sup>[29]</sup>。注射到大脑皮层的磁性脂质体和  $\text{CoFe}_2\text{O}_4 @ \text{BATiO}_3$  纳米颗粒溶液,在短期内也不会引起植入组织小胶质细胞激活和星型胶质细胞增生<sup>[10, 45]</sup>。以上结果表明,磁性纳米植入材料具有良好的生物相容性。体外细胞水平的研究显示,磁性纳米材料对大脑不同类型细胞的毒性反应不同。例如,氧化铁纳米颗粒通过内吞作用进入星型胶质细胞,并定位于细胞内囊泡中,在铁含量高达毫摩尔数量级的浓度下,也不会对细胞产生明显的毒性<sup>[54]</sup>。而对于小胶质细胞,在与微摩尔数量级的氧化铁纳米颗粒共孵育后,细胞活性会受到严重影响。这可能是由于氧化铁纳米颗粒进入细胞后,迅速进入溶

酶体中,在酸性环境下,引起氧化应激造成的<sup>[55]</sup>。氧化铁纳米颗粒对细胞的不同作用可能与其类酶活性相关。氧化铁纳米颗粒的酶活性具有 pH 依赖性,在酸性条件下,主要表现为过氧化物酶活性,通过芬顿反应产生羟基自由基,引发氧化应激产生细胞毒性。而在中性条件下,氧化铁纳米颗粒主要表现为过氧化氢酶的活性,可将  $\text{H}_2\text{O}_2$  分解为对机体无害的氧气和水<sup>[56]</sup>。由此可见,磁性纳米材料的细胞毒性可能和材料与细胞的相互作用及在细胞中的定位密切相关,还有待于进一步的研究。

## 5 纳米颗粒与神经元膜的相互作用

通过纳米材料转化的局部光、电、热等信号仅局限于纳米颗粒周围的区域,随着距离的增大,信号强度急剧下降<sup>[13, 47]</sup>,将纳米颗粒附着在神经元表面或直接作用在离子通道蛋白上,可以有效提高神经调控效率<sup>[15]</sup>。纳米颗粒与神经元膜的相互作用与材料表面电荷密切相关。 $\zeta$  电位小于 -22 mV 的负电荷纳米颗粒能够附着在神经元膜上<sup>[57]</sup>,但负电荷磁性纳米材料也会内化进入神经元<sup>[58]</sup>。一方面,如上节所述,可能会产生不必要的毒副作用,另一方面,纳米材料还会在细胞内和细胞间进行运输,造成在脑内的扩散。而带正电或电中性的纳米颗粒不与神经元发生作用,也不会附着在神经元细胞膜上<sup>[57]</sup>。因此,制备能够特异性识别并附着于神经元细胞膜,但不内化进入神经元细胞的纳米植入材料,将有利于提高神经调控的效率。

## 6 结 语

磁性纳米材料介导的神经元磁调控是一种有前景的技术,通过介导磁场转化为局部的热、电、机械等信号,磁性纳米材料为大脑深部脑区神经元的远程精准调控提供了有力工具。磁性氧化铁纳米颗粒具有良好的生物相容性,结合磁场能够有效缓解小鼠帕金森模型和抑郁模型的症状,对神经性疾病的临床治疗具有潜在的应用价值。然而,该领域仍有一些问题需要进一步研究,主要为:① 磁性纳米材料介导的神经磁调控技术对神经疾病的疗效研究还处于起步阶段,需要进一步研究其对不同疾病神经修复的效果和机制;② 进一步研发能够特异性识别神经元的高性能磁性纳米材料,提高神经调控的时空分辨率,降低毒副作用;③ 纳米材料植入脑内稳定工作的时间较短,需要研发植入大脑后能够长时间稳定滞留的磁性纳米材料,以满足神经调控治疗长期反复操作的需求。

## 参考文献 References

- [1] JANSSEN M L F, DUITTS A A, TOURAI A M, *et al.* Stereotactic and

- Functional Neurosurgery[J], 2014, 92 (6): 381–387.
- [2] CHOPRA A, KLASSEN B T, STEAD M, *et al.* Neuropsychiatric Disease and Treatment[J], 2013, 9: 1859–1865.
- [3] TORRES C V, IZA-VALLEJO B, NAVAS-GARCIA M, *et al.* Revista De Neurologia[J], 2020, 70 (5): 183–192.
- [4] FREGNI F, PASCUAL-LEONE A. Nature Clinical Practice Neurology[J], 2007, 3 (7): 383.
- [5] LASKOV O, KLIROVA M. Neuroscience Letters [J], 2021, 755: 135906.
- [6] DIFRANCESCO M L, LODOLA F, COLOMBO E, *et al.* Nature Nanotechnology[J], 2020, 15 (4): 296–306.
- [7] MAYA-VETENCOURT J F, MANFREDI G, METE M, *et al.* Nature Nanotechnology[J], 2020, 15 (8): 698–708.
- [8] CHEN R, ROMERO G, CHRISTIANSEN M G. Science[J], 2015, 347 (6229): 1477–1480.
- [9] CHEN Z, TSYTSAREV V, FINFROCK Y Z, *et al.* ACS Nano[J], 2021, 15 (10): 5201–5208.
- [10] MUNSHI R, QADRI S, ZHANG Q, *et al.* eLife [J], 2017, 6: e27069.
- [11] ROSENFELD D, SENKO A W, MOON J, *et al.* Science Advances [J], 2020, 6 (15): eaaz3734.
- [12] MOON J, CHRISTIANSEN M G, RAO S, *et al.* Advanced Functional Materials[J], 2020, 30 (36): 2000577.
- [13] LU Q B, SUN J F, YANG Q Y, *et al.* Zoological Research[J], 2020, 41 (4): 381–394.
- [14] CHRISTIANSEN M G, SENKO A W, ANIKEEVA P, Annual Review of Neuroscience[J], 2019, 42: 271–293.
- [15] LONG X, YE J, ZHAO D, *et al.* Science Bulletin[J], 2015, 60 (24): 2107–2119.
- [16] WHEELER M A, SMITH C J, OTTOLINI M, *et al.* Nature Neuroscience[J], 2016, 19 (5): 756–766.
- [17] STANLEY S A, SAUER J, KANE R S, *et al.* Nature Medicine[J], 2015, 21 (1): 92–98.
- [18] MEISTER M. eLife[J], 2016, 5: e17210.
- [19] XU F X, ZHOU L, WANG X T, *et al.* Nature Neuroscience[J], 2020, 23 (9): 1041–1043.
- [20] KOLE K, ZHANG Y, JANSEN E J R, *et al.* Nature Neuroscience [J], 2020, 23 (9): 1044–1046.
- [21] WANG G, ZHANG P, MENDU S K, *et al.* Nature Neuroscience[J], 2020, 23 (9): 1047–1050.
- [22] PANG K, YOU H, CHEN Y, *et al.* Frontiers in Neural Circuits[J], 2017, 11: article 11.
- [23] HERNANDEZ-MORALES M, SHANG T, CHEN J, *et al.* Cell Reports[J], 2020, 30 (10): 3250–3260.
- [24] DURET G, POLALI S, ANDERSON E D, *et al.* Biophysical Journal [J]. 2019, 116 (3): 454–468.
- [25] YANG F, ZHENG J. Protein Cell[J], 2017, 8 (3): 169–177.
- [26] ROET M, JANSEN A, HOOGLAND G, *et al.* Brain Research Bulletin [J], 2019, 152: 184–190.
- [27] CATERINA M J, SCHUMACHER M A, TOMINAGA M, *et al.* Nature [J], 1997, 389 (6653): 816–824.
- [28] JIMÉNEZ G, GUNTUR R T, GUILIANI J, *et al.* AICHE Journal [J], 2021, 67 (12): e17437.
- [29] CHEN R, ROMERO G, CHRISTIANSEN M G, *et al.* Science[J], 2015, 347 (6229): 1477–1480.
- [30] HUANG H, DELIKANLI S, ZENG H, *et al.* Nature Nanotechnology [J], 2010, 5 (8): 602–606.
- [31] HESCHAM S A, CHIANG P H, GREGUREC D, *et al.* Nature Communications[J], 2021, 12 (1): 5569.
- [32] YU Q, WANG Y, YU Y, *et al.* Molecular Biology Reports[J], 2012, 39 (7): 7583–7589.
- [33] STEFANI A, LOZANO A M, PEPPE A, *et al.* Brain[J], 2007, 130: 1596–1607.
- [34] JIANG L, LIU J N, FAN W P, *et al.* Journal of Inorganic Materials [J], 2017, 32 (5): 550–554.
- [35] PARAMESWARAN R, CARVALHO-DE-SOUZA J L, JIANG Y, *et al.* Nature Nanotechnology[J], 2018, 13 (3): 260–266.
- [36] NGUYEN T, GAO J, WANG P, *et al.* Neurotherapeutics[J], 2021, 18(3): 2091–2106.
- [37] GUDURU R, LIANG P, RODZINSKI A, *et al.* Nanomedicine[J], 2015, 10(13): 2051–2061.
- [38] YUE K, GUDURU R, HONG J, *et al.* Plos One [J], 2012, 7 (9): e44040.
- [39] KOZIELSKI K L, JAHANSHAH A, GILBERT H B, *et al.* Science Advances[J], 2021, 7(3): eabc4189.
- [40] TAY A, SOHRABI A, POOLE K, *et al.* Advanced Materials[J], 2018, 30(29): 1800927.
- [41] TAY A, KUNZE A, MURRAY C, *et al.* ACS Nano[J], 2016, 10 (2): 2331–2341.
- [42] TAY A, CARLO D. Nano Letters[J], 2017, 17(2): 886–892.
- [43] GREGUREC D, SENKO A W, CHUVILIN A, *et al.* ACS Nano[J], 2020, 14(7): 8036–8045.
- [44] LEE J, SHIN W, LIM Y, *et al.* Nature Materials[J], 2021, 20 (7): 1029–1036.
- [45] RAO S, CHEN R, LAROCCA A, *et al.* Nature Nanotechnology[J], 2019, 14(10): 967–973.
- [46] PARK J, TABET A, MOON J, *et al.* Nano Letters[J], 2020, 20(9): 6535–6541.
- [47] CHEN S, WEITEMIER A Z, ZENG X, *et al.* Science[J], 2018, 359 (6376): 679–683.
- [48] MULDOON L, SANDOR M, PINKSTON K, *et al.* Neurosurgery[J], 2005, 57(4): 785–796.
- [49] THORNE R G, NICHOLSON C. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America [J], 2006, 103 (14): 5567–5572.
- [50] GU X, SONG Q, ZHANG Q, *et al.* Journal of Controlled Release[J], 2020, 322: 31–41.
- [51] MULDOON L L, VARALLYAY P, KRAEMER D F, *et al.* Neuropa-



- thology and Applied Neurobiology[J], 2004, 30(1): 70-79.
- [52] JENKINS S I, WEINBERG D, AL-SHAKLI A F, *et al.* Journal of Controlled Release[J], 2016, 224: 136-145.
- [53] NANCE E A, WOODWORTH G F, SAILOR K A, *et al.* Science Translational Medicine [J], 2012, 4(149): 149ra119.
- [54] GEPPERT M, HOHNHOLT M C, NURNBERGER S, *et al.* Acta Biomaterialia[J], 2012, 8(10): 3832-3839.
- [55] LUTHER E, PETTERS C, BULCKE F, *et al.* Acta Biomaterialia[J], 2013, 9(9): 8454-8465.
- [56] CHEN Z, YIN J, ZHOU Y, *et al.* ACS Nano[J], 2012, 6(5): 4001-4012.
- [57] LESNIAK A, KILINC D, BLASIAK A, *et al.* Small[J], 2019, 15(2): e1803758.
- [58] PETTERS C, IRRSACK E, KOCH M, *et al.* Neurochemical Research [J], 2014, 39(9): 1648-1660.

(编辑 张雨明)



专栏特约编辑陈志钢



特约撰稿人顾 宁



特约撰稿人毛峥嵘



特约撰稿人吴爱国



特约撰稿人黄容琴



特约撰稿人刘惠玉



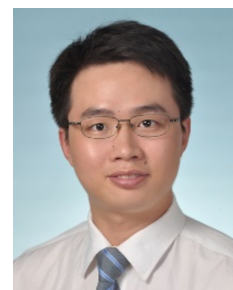
特约撰稿人史向阳



特约撰稿人刘 刚



特约撰稿人程 亮



特约撰稿人陈 雨

**陈志钢**: 男, 1979年生, 2008年博士毕业于复旦大学, 现为东华大学研究员、博士生导师、纤维材料改性国家重点实验室副主任。任 *Advanced Fiber Materials* 执行副主编、《中国材料进展》青年编委等。主要研究光热转换纳米材料和纤维及其在肿瘤诊疗、海水淡化等领域的应用。在 *Adv Mater*、*ACS Nano* 等期刊发表 SCI 论文 180 余篇; 获授权专利 20 余项。入选国家级青年人才计划, 多次入选全球

“高被引科学家”和“中国高被引学者榜单”; 获上海市自然科学一等奖(排名第二)、第十届上海市青年科技英才(基础研究类)奖、宝钢优秀教师奖。

**顾 宁**: 中国科学院院士、南京大学教授、博士生导师。教育部“长江学者”特聘教授、国家杰出青年科学基金获得者、第七届“全国优秀科技工作者”。中国微米纳米技术学会会士、美国医学与生物工程院会士 (AIMBE Fellow)。国家

纳米研究重大科学计划项目两任首席科学家、国家重点研发计划项目负责人、国家自然科学基金创新研究群体项目主持人、全国百篇优博指导教师。长期从事纳米医学材料研究, 在医用铁基纳米材料和磷脂材料制备、检测与生物效应等研究与转化领域做出系统性贡献。发表 SCI 期刊论文 500 余篇, 他引 10 000 余次, 编著 3 部, 授权发明专利 100 余件。获国家自然科学基金二等奖、国家科

技进步二等奖、教育部高等学校自然科学一等奖、江苏省科学技术一等奖、第 46 届“日内瓦国际发明展”特许金奖等科技奖项。

**毛 峥 伟**: 1980 年生, 浙江大学高分子科学与工程学系教授, 博士生导师。主要研究基于超分子作用构筑具有独特微结构和微环境响应性能的高分子纳米材料。主持国家自然科学基金优秀青年项目、科技部中葡国际合作项目、浙江省杰出青年基金项

目等。作为第一/共同通讯/通讯作者在 *Nat Comm*、*Sci Adv*、*Adv Mater* 等本领域顶级期刊上发表 SCI 论文 100 余篇, 论文被他人正面引用 7000 余次, H 指数为 50。2019 年获得中国生物材料学会生物医用高分子材料分会颁发的“青年学者优秀奖”。作为主要完成人获得浙江省自然科学一等奖(2018)和浙江省科技进步一等奖(2020)各 1 项。目前担任期刊 *Acta Biomaterialia* 编辑(纳米药物方向)。

**吴爱国**: 研究员, 博士生导师, 研究方向集中于生物医学探针材料与技术及其应用转化研究。在 *Adv Mater*、*Nano Lett*、*ACS Nano*、*Biomaterials* 等学术期刊发表研究论文 275 篇(含杂志封面等 32 篇), 被引用 1.4 万余次, H 指数为 60; 申请发明专利 203 件(含 PCT 专利 8 件), 授权 89 件(含欧美发明专利 3 项), 主编中英文专著 4 部, 受邀撰写英文书 10 章节, 牵头制定国家和团体标准各 1 项。2010 年入选中国科学院 BR 计划人才, 2018 年获 *Nano Research* 杂志首届全球 Nanobio-tech 青年创新奖, 2020 年获得国家杰出青年科学基金资助(生物医学成像探针)。受邀请担任中国生物材料学会理事、中国超声工程学会分子影像专业委员会副主任委员、中国生物物理学会材料生物学与智能诊疗分会副主任、中国抗癌协会纳米肿瘤专业委员会副主任委员等。

**黄容琴**: 女, 1981 年生, 复旦大学药学院教授, 博士生导师。主要研究方向为靶向纳米递送系统的设计及其在重大疾病诊疗中的应用。以通讯/第一作者发表 SCI 论文 50 篇, 授权发明专利 9 项。主持国家自然科学基金优秀青年基金、国际合作项目、面上项目、上海市自然

基金、上海市优秀学术带头人、上海市浦江人才计划等多项国家或省部级项目。获 2020 高等学校科学研究优秀成果奖自然科学二等奖(第一完成人)、2019 上海药学科科技奖二等奖(第一完成人), 入选世界经济论坛 2019 年度青年科学家榜单(全球遴选 21 位)。主编 Springer Nature 出版社出版的专著 1 部。

**刘惠玉**: 教授, 博士生导师, 国家优秀青年基金和牛顿高级学者基金获得者, 国家自然科学基金函评专家, 科技部“重点专项”会评专家。2007 年 7 月博士毕业于中国科学院理化技术研究所并留所工作, 2013 年 9 月至 2014 年 9 月在美国加州大学洛杉矶分校作访问学者, 2015 年 11 月起任北京化工大学教授。研究领域为生物医用材料, 在 *Angew Chem Int Ed*、*Adv Mater*、*ACS Nano* 等国际期刊发表论文百余篇, 总引用 8500 余次, ESI 高被引论文 11 篇, H 指数为 43, 授权发明专利 12 项。担任 Wiley 旗下 *Exploration* 期刊副主编, *Materials & Design* 编委, *Mater Express* 编委、《无机化学学报》青年编委。中国医药生物技术协会纳米生物技术分会常务委员。曾获北京市医学科技奖二等奖(排名 2), 中国科学院卢嘉锡青年人才奖, 北京市科技新

星等荣誉称号。于 2019~2022 年连续入选 Elsevier & Stanford 公布的“标准化引文指标全科作者数据库”全球 10 万全科学家年度影响力名单。

**史向阳**: 东华大学生物与医学工程学院博士生导师, 校特聘教授。1998 年于中国科学院感光化学研究所获博士学位。2008 年回国前, 在美国密歇根大学历任博士后研究员、第二级副研究员、研究员和研究助理教授。主要从事树状大分子纳米医学、生物材料研究。发表 SCI 收录期刊论文 463 篇, 论文引用 22 346 次, H 指数为 80, 2019~2021 爱思维尔中国高被引学者。先后获上海高校特聘教授(东方学者)及跟踪计划、教育部新世纪优秀人才、上海市领军人才、上海市优秀学术带头人等人才计划; 曾获得中国侨界贡献奖创新人才奖、获华夏医学科技奖二等奖、上海市科技进步奖一等奖、上海市自然科学奖一等奖。现兼任 *WIREs Nanomed Nanobiotechnol* 期刊副主编, *Bioconjugate Chem*、*Nanomedicine* 等期刊编委。主要主持项目包括科技部国家重点研发计划国合专项 1 项、国家自然科学基金重点国合项目等项目 7 项及上海市科委/教委项目多项。

**刘刚**: 男, 1979 年生, 厦门大学公共卫

生学院南强特聘教授, 博导, 国家杰出青年基金获得者, 中组部万人计划青年拔尖人才, 中国生物医学工程学会理事, 中国生物材料学会理事, 中华医学会放射学分会分子影像学组副组长, 中国医师协会介入医师分会介入医学工程与生物技术学组副组长, 中国生物物理学会材料生物学与智能诊疗技术分会副会长。长期致力于分子影像学及药物递送系统研究, 指导研究生在 *Nat Nanotechnol*、*Nat Commun*、*Sci Adv*、*PNAS*、*JACS* 等国际知名杂志发表论文 200 余篇(H 指数为 71, 引用超过 1.5 万次), 参编国家规划教材 5 部, 英文专著 16 部。获得国家专利授权 19 项, 其中 6 项进行了企业技术转移及临床转化并获国家或省级科技奖 7 项。

**程亮**: 男, 1983 年生, 苏州大学特聘教授, 博士生导师, 教育部“青年长江学者”入选者。主要研究方向为功能纳米材料在生物医学中的应用。发展了多种无机材料及其复合功能材料, 利用其独特的光、学、声、磁和 X 射线吸收等性质, 探索了针对肿瘤影像导航下的肿瘤光学治疗、磁热治疗、声动力治疗、气体治疗和联合治疗, 并对其金属离子的生物学效应及其增效免疫治疗开展系

统研究。从 2009 年起在国际学术期刊共发表学术论文 200 篇, 论文 SCI 总他引 22 700 次, SCI H 指数为 80。其中第一/通讯作者 100 篇。2017~2021 连续 5 年入选“全球高被引科学家名单”(Highly Cited Researchers)(材料)和“中国高被引学者”(材料)。担任国际著名期刊杂志 *Journal of Nanobiotechnology* 副主编(IF=9.429, Q1)。

**陈雨**: 上海大学教授, 博士生导师, 上海大学伟长学者特聘教授。国家自然科学基金优秀青年基金获得者, 国家“万人计划”青年拔尖人才, 上海市优秀学术带头人, 上海市曙光学者, 上海市教委“生物医用功能材料”创新团队负责人。迄今以第一或通讯作者共发表学术论文 200 余篇(IF>10 的学术论文 150 余篇), 论文被引用 29 000 余次, H-index 为 93, 连续入选 2018、2019、2020 和 2021 年“全球高被引科学家”。主要研究工作围绕生物医用功能材料的可控制备、生物学效应及其在生物医学中的应用, 包括药物靶向输运、组织工程、抗菌止血生物材料、肿瘤诊疗等, 发展了多种新型的制备方法获得了具有临床应用前景的生物材料和纳米药物体系, 并发展了多种高效的疾病治疗新模式。