

陈雨——未来三年研究计划

1. 未来三年研究计划的总体目标

为解决肿瘤化疗过程中的高效性与安全性的难题，本托举项目将基于纳米合成化学和纳米生物技术，构筑一类具有高度生物相容性和生物降解特性的靶向有机/无机杂化介孔有机硅纳米粒子，并实现其纳米结构和化学组成的精确调控；利用制备的介孔有机硅纳米药物运输系统实现药物的共负载，达到同时抑制肿瘤细胞转移和逆转肿瘤细胞耐药性的协同治疗效果；在此基础上，完成该新型纳米药物运输系统的临床前生物安全性和靶向药效的评价，进一步推动介孔氧化硅和介孔有机硅基纳米生物材料在临床中的应用。

(1) 开发 1~2 种基于 SiO_2 刻蚀化学制备介孔有机硅纳米粒子的新工艺，明确获得有机/无机杂化介孔有机硅结构参数的关键工艺步骤。获得基于 SiO_2 刻蚀化学的工艺过程中的化学本质，为进一步调控有机/无机杂化纳米结构与形貌提供理论和技术基础。

(2) 获得 1~2 种稳定、可重复、可批量制备、结构参数可控、降解性/生物相容性优异的介孔有机硅纳米生物材料。明确其生物降解特性和特殊的细胞生物学效应与引入有机官能团数量、密度、类型等之间关系。

(3) 基于介孔有机硅纳米生物材料，筛选出最佳的逆转肿瘤细胞耐药性和抑制肿瘤细胞转移的抗癌活性药物组合，达到具有最优的药物装载量、显著的药物缓/控释行为和高的药效的综合效果。

(4) 通过系统的体外与体内药效学评价揭示基于介孔有机硅的纳米药物运输系统在逆转肿瘤细胞耐药性和抑制肿瘤细胞转移的抗癌作用机制，明确安全剂量、药效和毒性三者之间关系。

2. 具体的研究计划

(1) 2016 年度：具有生物可降解特性的有机/无机杂化介孔有机硅纳米粒子的可控制备与结构表征：采用化学同源性原理和 SiO₂ 刻蚀化学，获得含有多种典型具有生理活性的有机官能团和优化的粒径、孔径、形貌和分散性的介孔有机硅纳米粒子（具有特殊功能的有机官能团杂化组成）；表征介孔有机硅的组成、形貌、结构、粒径等参数，揭示 SiO₂ 刻蚀化学工艺调控介孔有机硅纳米结构的通用性规律。

(2) 2017 年度：系统的体外降解性能评价：研究在不同的孵育介质中（PBS、生理盐水、细胞培养基等）介孔有机硅纳米粒子降解速度的调控；考察不同 pH 值、还原性条件和络合离子强度下介孔有机硅的降解规律；在细胞层面揭示介孔有机硅在细胞内降解的一般性规律；系统评价新型有机/无机杂化介孔有机硅的相关细胞生物学效应，包括细胞毒性、血液相容性、组织相容性等，并筛选出具有最佳生物相容性的化学组成用于后续生物医学应用，包括可控药物释放和基因运输。

(3) 2018 年度：在动物层面考察介孔有机硅纳米粒子的体内降解行为规律，并揭示降解的生化过程和分子机制；利用筛选出最佳化学组成的介孔有机硅共负载两种抗癌药物或者用于基因运输，研究药物的包封量和包封效率，以及体外的可控药物释放行为和基因转染效率；选择耐药乳腺癌细胞株 MCF-7/ADR 和转移乳腺癌肿瘤细胞株 4T1 等在细胞层面评价共负载药物或者基因转染后的介孔有机硅纳米粒子在逆转肿瘤细胞耐药性，以及抑制肿瘤细胞转移能力的药效，进行相关逆转耐药和抗转移机理研究；建立裸鼠乳腺癌动物肿瘤模型，初步开展共负载两种抗癌药物后的体内药效学研究，主要包括抑制肿瘤细胞转移、耐药性和肿瘤生长等指标和相关机制探索。

3. 工作方式

(1) 本项目将与中科院上海药物研究所、中科院生物化学与细胞生物学研究所、上海市肿瘤医院、重庆医科大学等科研单位开展系统、深入的合作研究。

(2) 本项目将以课题组的研究成果为基础，充分利用组内、所内以及协作单位的工作基础和实验条件，开展更加深入细致的研究工作，推动介孔氧化硅和介孔有机硅基纳米生物材料在生物医学领域中的应用。

4. 预期成果

(1) 开发 1~2 种拥有自主知识产权，具有临床应用价值，对抗癌药物具有智能缓/控释功能、具有高度的生物安全性、高协同化疗药效和低毒副作用的有机/无机杂化介孔有机硅基纳米药物输运系统。

(2) 发表高质量学术论文 10 余篇，其中 5 篇以上的论文发表于影响因子大于 10 的学术期刊上；形成具有自主知识产权的专利 5~6 项。

(3) 培养研究生 3~4 名。