

甘肃省大学生创新创业训练计划 项目申报表 (创新训练项目)

推荐学校：西北师范大学（盖章）
项目名称：Fe₃O₄@Au@pH 响应聚氨基酸材料的制备及实现肿瘤组合诊疗一体化
所属一级学科名称：化学类
项目负责人：张粤容
联系电话：17393181239
指导教师：路德待
联系电话：13809314428
申报日期：2019年4月25日

甘肃省教育厅 制

项目名称	Fe3O4@Au@pH 响应聚氨基酸材料的制备及实现肿瘤组合诊疗一体化						
项目所属一级学科	化学类						
项目实施时间	起始时间： 2018年11月			完成时间： 2020年11月			
项目简介 (100字以内)	<p>通过医用高分子在pH 响应范围内形成高分子凝胶从而达到特定微环境靶向栓塞治疗的效果，并通过与金纳米颗粒和四氧化三铁纳米粒子的结合，实现肿瘤的栓塞治疗，光热治疗以及磁热治疗结合的综合治疗体系，提高治疗效果。并且通过金纳米粒子的 CT 造影增强以及 MRI 和 SPECT 实现多模态造影，并最终实现肿瘤的诊疗一体化。</p>						
申请人或申请团队		姓名	年级	学号	所在院系/专业	联系电话	E-mail
	主持人	张粤容	17级	201772050142	化学化工学院 化学	17393181239	910758671@qq.com
	成员	刘倩倩	17级	201673010413	化学化工学院 化学	18419213605	3393555458@qq.com
		韩勇	17级	201773030108	化学化工学院 材料科学与工程	17393161938	1824753714@qq.com
		于莉莉	研二	2017211973	化学化工学院 高分子化学与物理	15751945934	1718518805@qq.com
		陈明枢	研一	2018212093	化学化工学院 高分子化学与物理	18893818165	1131240004@qq.com
		金媛媛	研一	2018212107	化学化工学院 高分子化学与物理	13993113395	1241637814@qq.com

师 指 导 教	第一 指导 教师	姓名	路德待	单位	西北师范大学化学化工学院
		年龄	40	专业技术职务	副教授
	主要成果	<p>主持的项目：</p> <p>1. 国家自然科学基金地区项目（项目名称：肿瘤微环境响应聚氨基酸基功能高分子的制备与栓塞组合诊疗应用，41万元，20190101-20221231，项目编号：21865029），主持</p> <p>2. 中国科学院“西部之光”人才培养计划“西部青年学者”A类（地方）项目（项目名称：聚氨基酸基抗凝溶栓高分子及其抗出血微球的制备与性能，16万元，20190101-20211231），主持</p> <p>获奖：</p> <p>1. 2014年，获甘肃省高等学校科技进步一等奖（获奖成果名称：复合功能材料基础研究），排名第七。</p> <p>2. 2013年，获中国轻工业联合会科学技术进步二等奖（获奖成果名称：功能型有机硅整理剂的研发、成膜形态与应用），排名第四。</p> <p>发表论文：</p> <p>1. Dedai Lu*, Yunfei Li, Xiangya Wang, Ting Li, Yongyong Zhang, Hongyun Guo, Shaobo Sun, Xiaoqi Wang, Yongdong Zhang, and Ziqiang Lei. All-in-One Hyperbranched Polypeptides for Surgical Adhesive and Interventional Embolization of Tumor. <i>J. Mater. Chem. B</i>, 2018, 6(45), 7511 - 7520 (工程技术一区, Top 期刊, IF=4.776)</p> <p>2. Dedai Lu, *Hongsen Wang, Ting'e Li, Yunfei Li, Xiangya Wang, Pengfei Niu, Hongyun Guo, Shaobo Sun, Xiaoqi Wang, Xiaolin Guan, Hengchang Ma, Ziqiang Lei. Versatile Surgical Adhesive and Hemostatic Materials: Synthesis, Properties, and Application of Thermoresponsive Polypeptides. <i>Chem. Mater.</i>, 2017, 29(13), 5493 - 5503 (工程技术一区, Top 期刊, IF=9.466)</p> <p>【专利】</p> <p>路德待, 沈智强, 罗晨, 马丽, 朱文博, 窦发娟, 王洪森. 一种温度响应型高分子生物医用胶黏剂及其合成方法. CN 1067306267324 A</p> <p>雷自强, 石星丽, 路德待, 张虎, 陈燕蝶. 氨基酸氮二甲基衍生物的制备方法. CN101967076A</p>			

一、申请理由（包括自身具备的知识条件、自己的特长、兴趣、已有的实践创新成果等）

在众多的癌症中，肝癌的死亡率仅次于肺癌，所以我们尝试用 PH 响应性聚氨基酸与金属纳米颗粒的复合材料通过栓塞、光热、磁热治疗来实现对肝癌的治疗。栓塞疗法是一种物理疗法。通过药物可在响应 PH 范围形成凝胶的作用机理来达到靶向栓塞治疗的目的，我们用金纳米颗粒达到光热治疗的目的，再加上四氧化三铁纳米颗粒进行磁热疗法。栓塞、光热、磁热治疗方法结合更好地进行靶向治疗。

SPECT、CT、MRI 使成像完善，实现良好的诊疗一体化，实现更完善的肿瘤治疗方法。

研究癌症治疗的药物及方法是目前医学界的热点话题，也是发展前景极其广泛的方向。为生物医学应用领域提供了重要研究及监测手段，具有良好的发展前景和广泛的生物医学应用潜力。

二、项目方案

具体内容包括：

2.1 项目研究背景（国内外的研究现状及研究意义、项目已有的基础，与本项目有关的研究积累和已取得的成绩，已具备的条件，尚缺少的条件及方法等）

恶性肿瘤已成为目前人类健康最大的威胁之一，而肿瘤治疗的几大方案中化学治疗有着举足轻重的地位。目前临床使用的小分子化疗药物顺铂，虽然在单独化疗和联合化疗中都有很好的疗效，但是存在非特异性作用明显、无靶向性、体内代谢半衰期短、药物利用率低、系统毒性大和易产生耐药性等问题。合成聚氨基酸材料作为一种重要的可生物降解型材料，已经受到越来越多的关注。聚氨基酸可以广泛应用于药物传递、组织工程、医学诊断，以并可作为生物传感器使用。聚氨基酸还有优异的生物相容性、低免疫性的特点，这些都预示着其作为药物载体具有很好的应用前景。由于聚氨基酸通常带有许多不同种类的侧基官能团，可以很好的与目标反应物结合，形成药物载体，用于医药领域等。但是，由于单一氨基酸的聚合物应用起来往往存在一定的局限性（如溶解度、细胞毒性等），所以通常在一种聚氨基酸材料中引进第二甚至第三种材料来改善其性质，以得到一种具有新型结构的功能化聚氨基酸。目前对于聚氨基酸的改性主要有以下几种：（1）与聚醚结合形成聚氨基酸-聚醚共聚物；（2）与甲壳素结合形成聚氨基酸-甲壳素共聚物；（3）与聚酯结合形成聚氨基酸-聚酯共聚物；

（4）不同种类的氨基酸单体共聚得到氨基酸共聚物。（5）氨基酸共聚物可以与这些改性的纳米粒子结合实现诊疗一体化。以上这些都可以改变聚氨基酸的一些物理化学性质，使其更适合作为一种可降解生物相容性材料应用。

pH 响应聚氨基酸是指其在不同的酸碱环境下所发生化学结构或物理性质的变化；因此当其作为药物载体时，他们在体内给药后可能会因为所处环境不同而遇到不同的酸碱变化刺激；例如，在肿瘤部位由于细胞分裂较快而处于一种弱酸性环境（pH 值 6-7），而正常组织部位则处于中性（pH 值 7.4）状态，此外在细胞的核内体（pH 值约 5.0-6.5）和溶酶体（pH 值约 4.0-5.0）具有更低的 pH 值。因此 PH 值敏感的聚氨基酸由于其在抗癌和细胞内药物传递方面的应用，从而引起了人们特别地关注，另外细胞内的药物释放系统对于实现高效理想的治疗起着关键作用。

K. T. Oh 等人已经指出, 细胞内 pH 值触发药物释放, 可能会导致细胞内药物剂量过高, 这正好可以提高对于多重抗药 (MDR) 性肿瘤的治疗效率, 因此载药纳米载体能够对胞内 pH 值 (5-6.5) 产生响应可能有效地增强其抗肿瘤性能。包含氨基或者羧基功能侧链的聚氨基酸, 如聚 (L-酪氨酸) (PLTyr)、聚 (L-天冬氨酸) (PLAsp)、聚 (L-半胱氨酸) (PLCys)、聚 (L-赖氨酸) (PLLys)、聚 (L-谷氨酸) (PLGlu) 和聚 (L-组氨酸) (PLHis) 等都具有 pH 响应性, 因为在 PH 值发生变化时, 其侧链会发生亲水和疏水性的相互转变。当 pH 响应的聚氨基酸在癌细胞微环境中形态发生变化时, 可以形成血管栓塞, 阻断癌变位置的营养供应, 从而使癌细胞“饿死”实现无创治疗。

响应性聚合物的结构、物理和化学性质能够根据外界刺激产生相应改变, 作为药物控释材料能够对病变部位信号刺激作出相应响应, 控制药物释放, 提高药效, 降低副作用。

四氧化三铁纳米粒子作为造影剂应用于磁共振造影已有多年历史, 但传统的四氧化三铁纳米粒子由于粒径过大, 大部分被网状内皮组织拦截, 血液循环时间短, 通常只能作为肝脾等部位的造影剂。而粒径在 10-15nm 纳米粒子可以有效的避免网状内皮组织的大量吞噬, 延长血液循环时间, 依靠肿瘤的高通透高滞留效应被动靶向至肿瘤部位。

我们制备的 Fe₃O₄@Au@pH 响应聚氨基酸材料, 有分散性良好, 载药量大的特点, 同时可做多模态造影剂, 可进行 SPECT, CT, MRI, 使成像更完善。

2.2 项目研究目标及主要内容

我们尝试用 PH 响应性聚氨基酸与金属纳米颗粒的复合材料通过栓塞、光热、磁热治疗来实现对肝癌的治疗。

主要内容:

(1) 设计实验:

拟设合成 Fe₃O₄@Au@pH 响应性聚氨基酸复合材料, 以三乙胺为引发剂, 引入谷氨酸苄脂 NCA、酪氨酸 NCA、苏氨酸 NCA、半胱氨酸 NCA 等单体, 通过嵌段聚合来合成聚氨基酸, 调节不同摩尔比来调节 pH 响应范围, 定性、定量检测磁性能、热性能、pH 响应性及粒径大小等。

(2) Fe₃O₄@Au@pH 响应聚氨基酸材料的制备

①Fe₃O₄@Au 的制备: 先有水热法或共沉淀法制备 10-20 纳米的 Fe₃O₄ 纳米圆球, 大小均匀, 分散良好, 再在其表面附载 Au 纳米颗粒。

②pH 响应聚氨基酸的制备: 以三乙胺为引发剂, 引入响应比例的单体, 进行聚合, 聚合后通过碱解、酸解等除去杂质, 紫外分光光度计测其 pH 响应范围为 6.0~6.5 之间即可用于肿瘤模型治疗。

(3) 化合物基础表征、活体实验及成像

①透射电镜测试纳米微球粒径及形态;

②聚合物的表征, 如分子量、XRD、核磁等;

③活体小白鼠肿瘤模型建立及栓塞、光热、磁热治疗实验。

④活体成像, 如荧光、CT、MRI、DSA、SPECT 等成像。

(4) 整理实验数据, 撰写论文并准备

2.3项目创新特色概述

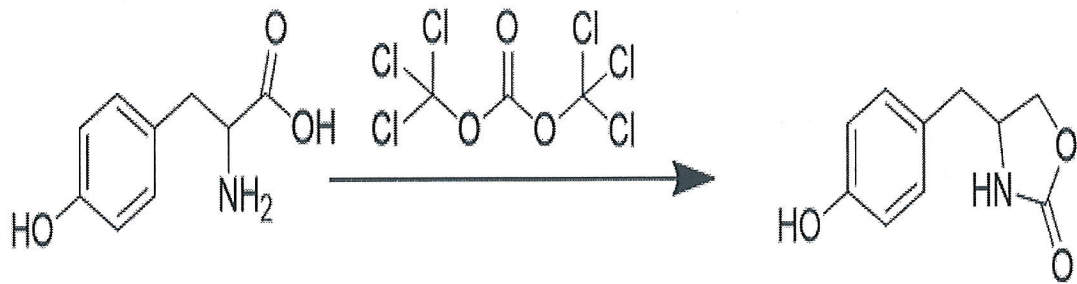
通过药物在响应 PH 范围形成凝胶的作用机理进行靶向栓塞治疗。传统医疗中治疗肿瘤采用导管介入，而我们采用小鼠尾静脉注射靶向富集栓塞剂，无导管介入。聚氨基酸还有优异的生物相容性，纳米粒子的尺寸达 10-15 纳米，在血液中具有良好的流动性，可有效治疗肿瘤。

2.4项目研究技术路线

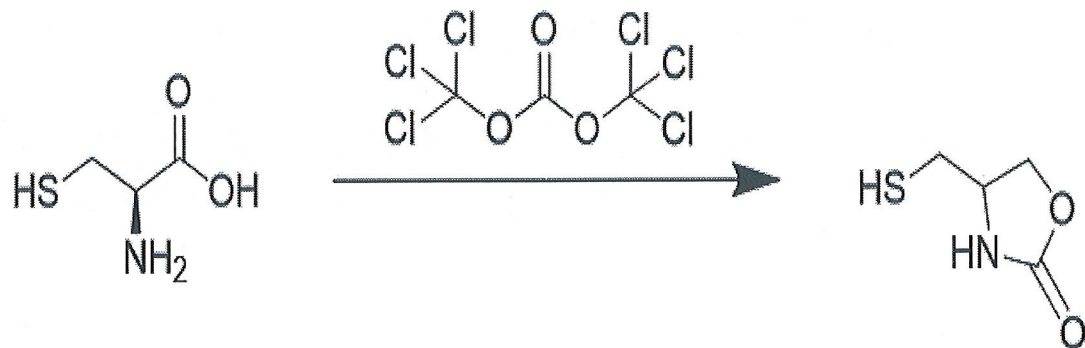
(1) 单体的合成

单体均设计为氨基酸衍生的 NCA 型单体

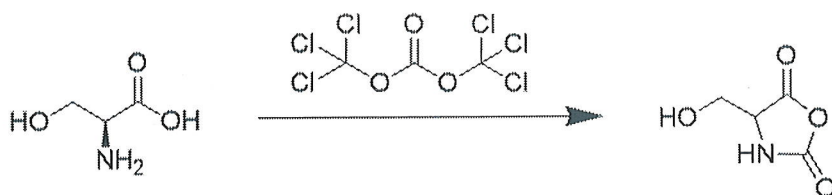
单体一：L-酪氨酸 NCA (L-Tyrosine-NCA) 的合成



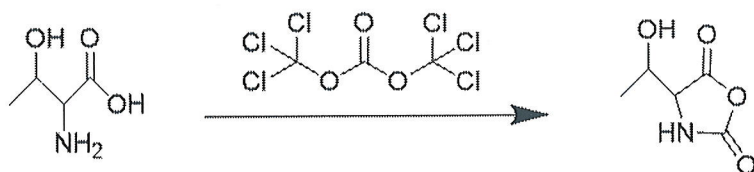
单体二：L-半胱氨酸 NCA (L-cysteine-NCA) 的合成



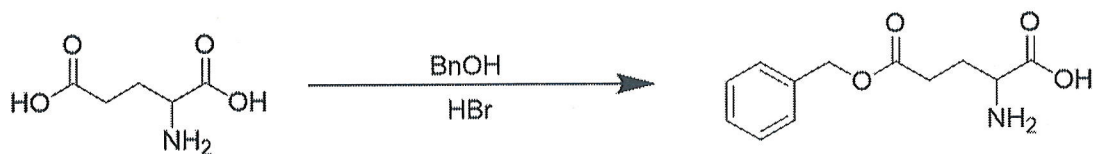
单体三：L-丝氨酸 NCA (L-Serine-NCA) 的合成



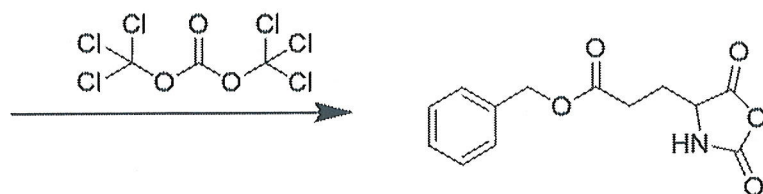
单体四：L-苏氨酸 NCA (LThr -NCA) 的合成



单体五：L-谷氨酸-5-苄酯-NCA (BLGlu-NCA) 的合成

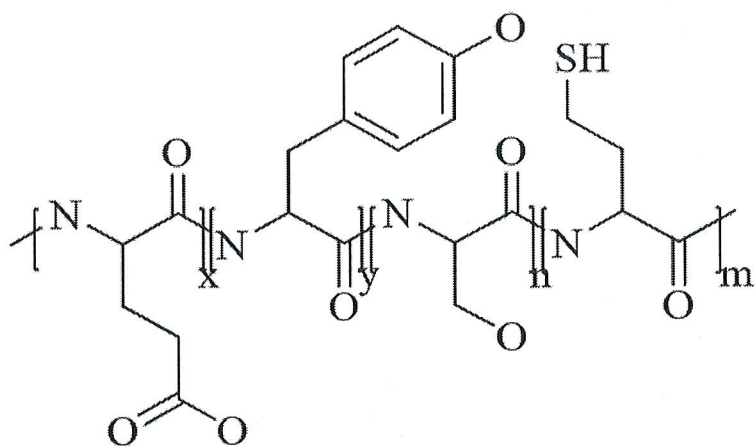
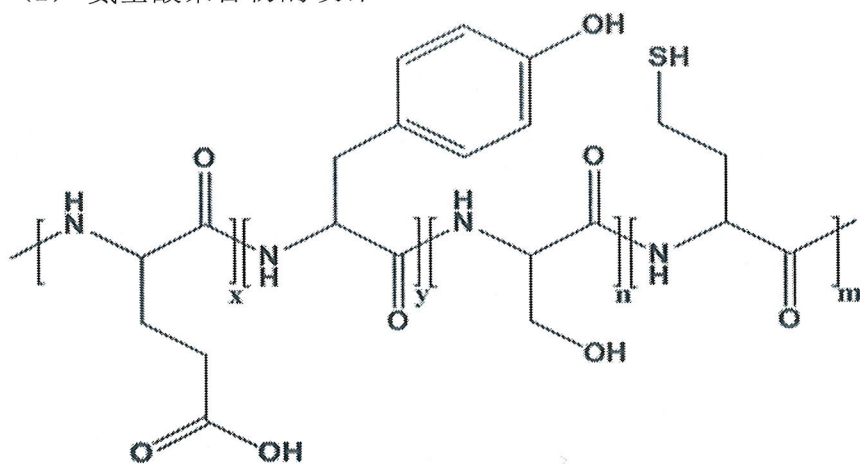


谷氨酸-5-苄酯合成



谷氨酸-5-苄酯-NCA 的合成

(2) 氨基酸聚合物的设计



(3) Fe₃O₄@Au@pH 响应聚氨基酸材料的合成

(4) 进行活体实验及成像

5、研究进度安排

(文献查阅):	2019年1月至2019年2月
(社会调查):	2019年2月至2019年3月
(方案设计):	2019年4月至2019年5月
(实验研究):	2019年5月至2019年12月
(数据处理):	2020年1月至2020年2月
(研制开发):	2020年3月至2020年6月
(撰写论文或研究报告):	2020年7月至2020年9月
(结题和答辩):	2020年10月至2020年11月
(成果推广或论文发表):	2020年11月至2020年12月

6、项目组成员分工

粤容	动物实验
刘倩倩	单体合成
韩勇	聚合物合成
莉莉	聚合物表征
明枢	纳米微球合成
金媛媛	表征与检测

三、学校提供条件（包括项目开展所需的实验实训情况、配套经费、相关扶持政策等）

3.1 学校能够提供实训所需的条件

本项目主要需要电脑、上网的条件，学校可以提供。

3.2 配套经费

学院提供 1:1 的配套经费。

3.3 相关扶持政策

结合指导老师课题开展实践。

四、预期成果

- (1) 撰写论文
- (2) 申请专利

五、经费预算

总经费（元）	5000	财政拨款（元）	0	学校拨款（元）	5000
--------	------	---------	---	---------	------

注：总经费、财政拨款、学校拨款由学校按照有关规定核定数目进行填写

具体包括：

- 1、调研、差旅费；
- 2、用于项目研发的元器件、软硬件测试、小型硬件购置费等；
- 3、资料购置、打印、复印、印刷等费用；
- 4、学生撰写与项目有关的论文版面费、申请专利费等。

六、导师推荐意见

该课题为生物医学应用领域提供了重要研究及监测手段，具有良好的发展前景和广泛的生物医学应用潜力。且该项目主持人及团队成员具有完成该课题的专业知识及能力。

同意推荐该项目立项

签名: 路德得

2019年4月25日

七、院系推荐意见

该项目融合了本专业学生学习的多门专业课程，具有一定的创新性。研究课题针对实践教学需求进行设计，制定了切实可行的技术路线和工作计划，本系将在实验条件、教师指导等方面为该项目提供支持。

同意申报。

院系负责人签名: 孙汇海 学院盖章: 化学化工学院

2019年4月26日

八、学校推荐意见:

同意推荐

学校负责人签名: 奎刘印仲 学校公章

2019年5月8日