小微球，大贡献！科学家成功制备干粉吸入式疫苗

作者：writer 来源：科学网

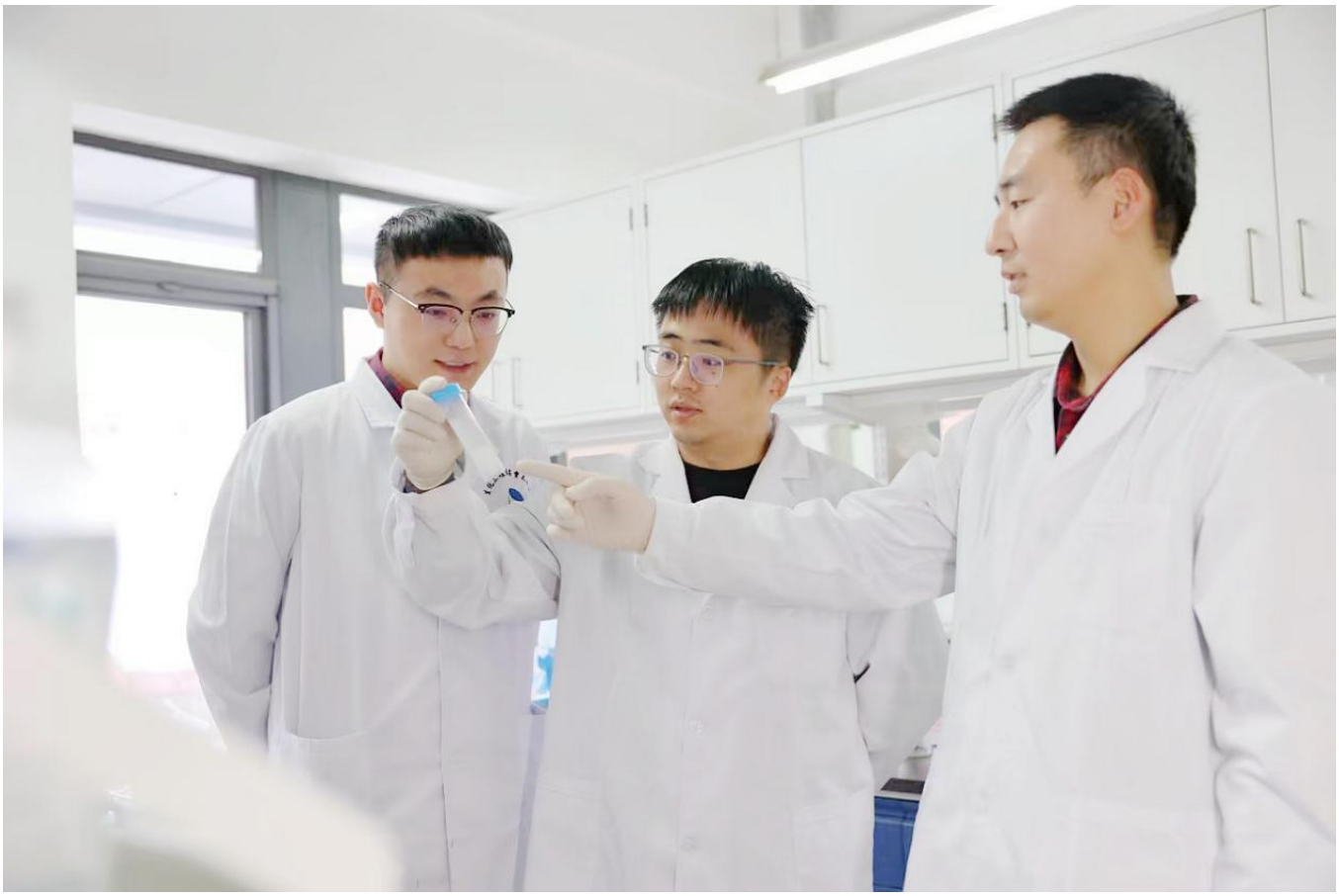
本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/25380.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

小微球，大贡献！科学家成功制备干粉吸入式疫苗。
预防呼吸道感染，疫苗必不可少。如今，人们对用注射的方式接种疫苗已经不陌生。

近年来，中国科学院过程工程研究所（以下简称过程工程所）研究员、中国科学院院士马光辉和研究员魏炜带领的科研团队，开发了基于微球技术的干粉吸入式疫苗研制平台技术，并与军事医学研究院生物工程研究所研究员王恒樑和朱力团队开展合作，在实验室成功制备出新型干粉吸入式疫苗，在动物模型上显示出能够高效阻断呼吸道病毒的感染与传播。

12月14日，相关研究工作在《自然》发表。该平台具有制备速度快、递送效能高、常温易储运、缓释药效长等特点。论文共同第一作者、过程工程所叶通博士向《中国科学报》介绍，在这一新平台上制备出的干粉疫苗颗粒可以直达肺泡、有效沉积。



研究人员（左起李鑫、叶通、焦周光）在观察实验样品。研究团队供图

开创微球技术新应用

它还能用来做什么？2019年6月，魏炜听完博士生叶通的实验进展汇报后，提出了这个问题。它指的就是一种由聚乳酸类材料制备的表面多孔、内部贯通的微球。研究人员在温和的实验条件下，巧妙地将肿瘤的抗原装进微球中，完成了一种新型肿瘤疫苗的开发，并推进到了临床个体化治疗研究。

其中，微球技术是过程工程所生化工程国家重点实验室的一项绝活儿。2010年前后，马光辉带领团队采用膜乳化法，实现了0.1到100微米内尺寸可控的微球制备，成功研制出一系列设备，攻克了制备尺寸均一微球的世界难题。随后，魏炜带领团队开始专门设计实现药物递送、承载肿瘤疫苗的微球，将药物装载其中，精准送达病灶部位，并释放药物进行治疗。

他们发现，这种肿瘤疫苗所用的微球内部呈多孔结构，比同样体积的微球更轻。于是，他们不约而同想到，进一步调整其结构和性能，开发一种新的肺吸入化疗药物。

在最新发表的这篇论文中，这是故事的开始。

叶通的实验顺利开展。他和博士后焦周光一起成功制备出能够随空气吸入肺泡的微球。正当他准备进行下一步实验时，2020年1月新冠疫情成了这项研究的重要转折点。就在快放寒假的一天晚上，魏炜兴致勃勃地找到叶通：要不要试试把呼吸道病毒的抗原装进微球，做成吸入式疫苗？

微球在手，好比生产一辆汽车已经有了底盘，装载什么决定了这辆车的应用。他们决定改变原计划，让这辆车装载呼吸道病毒抗原和佐剂，目标是制备干粉吸入式的呼吸道疫苗。

此后，在与王恒樑及朱力团队开展的合作研究中，科研人员将尺寸为20纳米的蛋白抗原颗粒封装进直径为10微米的微球中。将其冻干后，这个内部多孔的微球缩小为直径2.8微米左右的实心微球，能够随空气进入肺泡。

研究人员期待，这个计划的实现能为微球技术的应用开辟全新的方向。

创新递送过程评价方法

深耕微球领域的科学家相信，基于微球技术的干粉吸入式疫苗在递送过程中会展示出独特的优势。

例如，微球的粒径具有合适的空气动力学尺寸，能够精准直达肺泡，有效沉积，防止吸入后被呼出。同时，微球具有缓释的特性，在展示抗原的纳米颗粒从微球中释放后，有利于更长时间地诱导免疫反应。特别是缓释微球抵达肺部后能诱导出长效的体液免疫、细胞免疫和黏膜免疫，这是与传统注射式疫苗相比最显著的优势。

然而，这些设想如何通过科学实验去证实呢？长期以来，评价疫苗的效果通常采用临床评估的方法，更加精细地深入到器官、组织、细胞层面的评价方法尚未建立。因此，如何评价微球疫苗吸入到诱导免疫反应的递送过程，成为一道难题。

这正是我们过程工程所的研究对象。另一位共同第一作者李鑫博士说。

2020年下半年，实验出现bug卡壳了。在一次学术交流中，他们了解到一项用来对组织样本进行三维成像的新技术——光片显微镜，这才找到突破口。

他们在微球上标记了荧光，并用特定的荧光染料把小鼠气管染上色，拿到光片显微镜上做观测。一张显示肺部和支气管的三维图像出现在电脑屏幕上，橙色的气管周围密集地堆积着绿色的点。这张图让研究人员感到格外兴奋，他们终于能够清楚地看到疫苗颗粒在肺部的分布情况。

最终，一系列实验验证了研究人员对微球的期待，证明疫苗具有优异的肺部逐级递送效果，在小鼠、仓鼠及非人灵长类动物身上实现了诱导快速、长期和高效的黏膜-体液-细胞三重免疫应答。动物实验证实，疫苗单次吸入能够超过30天长期滞留在肺部。光片显微镜的观测表明，95%的微球沉积在肺泡上。细胞实验证明，60%的纳米颗粒被免疫细胞摄取。此外，在单细胞测序等技术的帮助下，针对其背后的免疫增效机制的探究也得以开展。

博士延期、4次对话终发表

研究人员于2022年4月将论文投稿至《自然》编辑部。随后，这篇论文在一年半时间里经历了与编辑部的4次对话，最终得以发表。

叶通介绍，第一次对话是补充了有关T细胞的实验和传播模型实验。研究人员与中国医学科学院医学生物学研究所研究员和占龙团队开展合作，模拟真实传播场景，构建空气传播保护模型、密切接触保护模型、空气传播阻断模型。这些模型的结果都证明，单剂干粉吸入疫苗相较于多针注射疫苗更高效阻断了病毒的侵染与传播。

2022年11月，研究人员向编辑部提交上述两方面的实验数据。两个月后，2023年1月，论文没有被接收，编辑部再次返回了审稿人的意见——还需要补充一些实验。当时，叶通已经处在博士毕业的关键期。但这篇论文工作尚未完成，我主动延期，回到组里继续干活，一心想把这个课题做出来。他说。

博士延期并没有影响叶通的干劲儿。他在编辑部回复的邮件中看到了审稿人基本都持正面意见，还有审稿人写道：即使在多款雾化吸入疫苗已经获批的当下，干粉吸入式疫苗依然具有创新性。

2023年7月，在魏炜的指导下，他们提交了一份长达65页的回复。8月中旬，编辑部第4次发来问题，研究人员再次回复。10月初，论文被接收。

回顾这项研究，马光辉的感受是，在递送工程这个新兴领域，研究除了要注重创新性，更重要的是要有可转化的意义、可应用的前景。

据介绍，此次发表的疫苗体系的纳微颗粒组分，分别采用了重组蛋白和已批准的高分子材料，并且疫苗的有效性和安全性已在非人灵长类动物身上进行了系统性研究，已经具备临床转化潜力。（来源：中国科学报 甘晓）

相关论文信息：https://doi.org/10.1038/s41586-023-06809-8

作者：马光辉等 来源：《自然》

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发