

本期主编导读主题：微针及其他给药与送递技术、细菌毒素-抗毒素、类器官、环状 RNA 和新冠诊疗与疫苗等技术与方法。

微针及其他给药与送递技术

微针透皮给药也称为微针经皮给药，既微创而无痛，又适用于纳米药物的送递并可实现智能缓释。微针装置的表面带有许多微米级别的细针、尖头或插钉，以阵列方式连接在基座或圆筒上，也可做成贴片形式。由于针孔微细，其痛感以及对皮肤的损伤也微乎其微。微针可反复插入并抽离皮肤，通过控制微针插入的深度及插入抽离的速度等参数，最终实现穿透角质层并在皮肤中形成可逆性微通道的目标。此技术近年取得较大发展。2020年美国食品药品管理署批准“SkinPen”微针装置用于皮肤美容，但更多不同种类的微针装置可用于生物大分子或小分子药物的送递，已在疫苗接种及多种疾病的化疗、生物治疗、免疫治疗、光热治疗、光动力治疗及基因治疗等方面展现出广阔的应用前景。更多不同用途的微针装置可望在不久的将来得到批准进入市场。李月等^[1]综述了微针透皮免疫接种的有关进展，对微针透皮免疫的基本原理、微针的常用材料及分类、影响微针送递的因素以及研究的热点和难点等问题进行了比较详细的介绍。虽然这篇综述主要讨

论微针透皮免疫接种，但其基本原理和技术方法也适用于其他药物的送递。其中对可溶性微针及可控缓释微针的介绍，正好为以下两篇论著作出注解。肖永成等^[2]从用于皮肤美容的微针技术得到启发，在设计和利用可溶性微针送递胰岛素方面作出了有益的探索；他们选用的可溶性微针技术，可将药物直接整合到微针针体，并使之随着微针的溶解而释放。依此思路，他们设计、制备并初步验证了一个智能释放胰岛素的透明质酸微针系统。他们将胰岛素、葡萄糖氧化酶和磷酸铜共沉淀形成不规则结晶。当葡萄糖浓度高时，葡萄糖氧化酶将之氧化形成葡萄糖酸，导致 pH 值降低，磷酸铜溶解，而胰岛素则被释放。也就是说，此系统可根据血糖浓度高低控制胰岛素的释放，从而维持血糖正常。经初步验证后，他们将此系统与透明质酸溶液混合，制成可溶性透明质酸微针，然后在糖尿病模型小鼠中对微针透皮给药进行了评估，证明可取得较好的血糖控制效果。尽管类似的微针设计及胰岛素智能释放系统在文献中已有报道，此文仍有一些独到之处，值得肯定。如果能在摘要和引言部分把设计思路介绍得更清楚些，将可增加论文的可读性，引起更

多读者的注意。除可溶性微针之外,利用特定高分子材料制备的缓释微针是另一类具有一定应用前景的微针。朱龙等^[3]利用聚乙烯醇和壳聚糖制成可控缓释微针,并对其各项性能进行了测试评估。壳聚糖具有很好的生物相容性和生物降解性,所携带的药物可因壳聚糖的溶胀和溶解而释放,并因此获得缓释及持续释放的特性。与上一篇文章相似,论文的可读性会因摘要和引言中更多的解释而增色不少。在此提醒作者,撰写论著时一定要在摘要和引言中突出自己的设计亮点,让大小同行甚至其他相关学科的读者都能一目了然。

本期还有另外两篇有关给药及递送技术的论著。何火聪等^[4]先利用人免疫缺陷病毒 Tat 蛋白的跨膜肽制成融合蛋白将抗氧化酶导入细胞内,然后在融合蛋白的中间加入基质金属蛋白酶的识别位点。由于癌细胞的胞外基质中有基质金属蛋白酶,跨膜肽将被特异性切除,抗氧化酶因而不能进入癌细胞。肿瘤靶向治疗是医药生物工程永恒的主题之一。利用肿瘤细胞及肿瘤微环境的特征设计特异性杀死肿瘤细胞或特异性保护正常细胞的靶向药物,都能实现肿瘤靶向治疗的目标。这篇论文在药物递送过程上作文章,希望阻止保护性药物进入癌细胞,在设计上还是有想法有特点的。当然,再好的设计也要在体内试验中得到验证才算初步成功。对此,我们仍有所期待。樊玲江等^[5]利用电穿孔技术将 mRNA 导入小鼠,取得初步成功,不失为另类的透皮给药平台。下一步可以思

考,电穿孔技术可否与微针技术联用。此外,微穿孔 (microporation) 和纳米穿孔 (nanoporation) 技术也已出现,说明此类给药和递送技术仍有一定的发展空间。

细菌毒素-抗毒素

2020 年诺贝尔化学奖被用以表彰基因组编辑的发现以及 CRISPR 技术的创制。CRISPR 技术的问世使生物工程各领域面貌一新,但这项技术本身真正起源于有关细菌和噬菌体的基础研究。有些人曾断言有关细菌和噬菌体的研究已走进历史,不再引领分子生物学与生物工程的发展。然而现代分子生物学与生物工程的发展史一再证明,正是许许多多细菌学家和噬菌体专家长期的默默耕耘,为各种革命性新技术的诞生奠定了基础。我们有理由相信,对于细菌和噬菌体的深入研究,仍将为分子生物学与生物工程的进步作出重要贡献。正因为这样,海洋等^[6]有关细菌毒素-抗毒素系统在噬菌体流产感染中作用的综述读来饶有趣味。与限制修饰系统及 CRISPR 系统相似,毒素-抗毒素系统也是细菌固有免疫机制之一。限制修饰系统及 CRISPR 系统的阐明分别为基因工程及基因组编辑的创制铺平了道路,不少人坚信有关毒素-抗毒素系统的研究同样有可能为生物工程的进步掀开新的一页。这篇综述对毒素-抗毒素系统进行了深入浅出的介绍,在概述此系统的分类等基本情况的基础上,重点介绍了此系统导致噬菌体流产感染的证据,充分阐述了其作为细菌

固有免疫机制的概念。随后又对噬菌体的反制措施及此系统与其他固有免疫系统的关系进行了评述,最后还展望了此系统在抗菌药物研制等方面的应用前景。本文的可读性和启发性较强,我们乐于向读者推荐。值得指出,对于毒素-抗毒素系统的深入研究,也可望为细胞和基因组的精准修饰找到新的工具。此外,将毒素-抗毒素系统用于抗人类病毒及抗肿瘤新药的创制,也有一些大胆的探索。

类器官

由于未能重现活体内条件,利用细胞模型研究人类生物学及其与疾病的关系受到很大局限;而模式生物虽然可以弥补这方面的不足,但其与人类之间的种属差异却成为另一个重大的限制。近年来以类器官为代表的三维器官培养技术应运而生,为人类生物学及疾病机制的研究提供良好的模型。类器官是复杂并具备自我更新能力的多细胞三维体外培养模型,可以来源于原代祖细胞、多能干细胞和肿瘤细胞等多种细胞,也可以与免疫细胞等共培养,以便更好地模拟体内微环境。李童等^[7]关于肺成体干细胞体外培养模型的综述,对肺类器官的细胞来源及培养方法进行了比较深入的评述。肺及呼吸道类器官技术的发展,不仅使过去一些无法进行的实验得以进行,而且还提供了更接近人体的环境。例如过去一些在细胞中无法培养的人类冠状病毒,就有望在类器官中培养出来。又如上呼吸道类器官和肺类器官,正好为

新冠病毒各个变异株的组织嗜性研究提供绝好的模型,可望更好地说明目前流行的变异株偏好于在上呼吸道上皮细胞中复制的特性。这篇综述除介绍肺类器官之外,对肺芯片(lung-on-a-chip)技术也有很好的评述。肺芯片是一类微流控装置,也就是通过精细制造技术将微管道、微泵、微阀、微储液器等集成于微米大小的芯片之上,可模拟肺的细胞构造和生理微环境。正如作者所指出,肺芯片是肺类器官的重要补充和延伸。本期另一篇与类器官有关的综述来自于向桂齐阳等^[8]。这篇综述主要介绍了功能性胰腺 β 细胞的获取与应用,其来源包括胚胎干细胞、诱导多能干细胞、间充质干细胞等。综述中对 β 细胞相关的细胞治疗的难点和解决方案进行了简单评述。其中一个主要的难点就是,与天然 β 细胞相比,来自干细胞的 β 细胞未能完成功能性成熟。以干细胞制成胰岛类器官,然后进行囊泡化和移植,正好是解决上述问题的方案之一。要制备胰岛类器官,关键因素包括干细胞、生物材料以及三维结构。综述中对胰岛类器官也进行了介绍,可以帮助了解本领域的概况和进展。

环状 RNA

环状 RNA 是分子生物学及生物工程的热点领域之一。大多数环状 RNA 都通过前 mRNA 外显子的后向剪接(back-splicing)而形成,可以通过调控转录、剪接、mRNA 稳定性与翻译及细胞信号转导通路而发挥作用,也可以作为

翻译的模板。柯双熬等^[9]综述了环状 RNA 翻译产物在癌症中的作用,重点介绍了环状 RNA 依赖于 IRES 和依赖于 M6A 修饰的两种不典型翻译方式,还综述了环状 RNA 及其翻译产物作为肿瘤标志物在癌症诊断、预后及治疗中的意义。覃萍等^[10]则报道了条纹斑竹鲨肝脏环状 RNA 的筛选、鉴定及功能分析。该项工作是在通过 RNA 测序发现多种环状 RNA 的基础上展开的,基本上可作为在特定物种中进行环状 RNA 初步研究的范例。近年在环状 RNA 研究技术方面有较大突破,采用外切核酸酶 RNase R 消化 RNA 样品,可高效富集环状 RNA。而在消化缓冲液中加入锂离子而不是钾离子,则可帮助降解具有复杂二级结构的线状 RNA。利用这个方法,可以更有效地通过 RNA 测序法筛选出环状 RNA。

新冠诊疗技术与疫苗

新冠病毒感染的诊断、治疗与疫苗研制在过去两年中得到巨大的科技投入,也屡有新的进步。张丽珊等^[11]的综述对 COVID 检测技术的优点与局限性进行了归纳,提出了一些自己的观点和意见。董旭旭等^[12]则介绍了普遍用于新冠抗原快速测定的胶体金技术,并对其原理和应用作出说明。随着全球疫情的变化,新冠诊断可能将逐步走向鼓励抗原自测,再以核酸检测作复核并锁定病毒载量高的感染者作重点防控的方向。这既是稳控疫情的要求,也是科

学防控、精准防控和常态化防控的应有之义。与核酸检测相比,抗原检测结果与传染性的相关性更强。如何用好抗原检测,已经成为新冠诊断方面的重要课题。陈玉磊等^[13]的另一篇关于新冠病毒中和性单克隆抗体及纳米抗体的综述,对有关抗体药物的研究进展进行了评述,可以为有兴趣的读者提供不少有用的信息。广谱中和抗体不仅可以用于治疗,也可能制成喷鼻剂用于预防。以中和性 IgA 抗体制成喷鼻剂,更可能取得较好的防感染作用。这些方面的内容,可能仍有待其他作者将来作出补充。喻伟艳等^[14]对新冠病毒蛋白的糖基化、糖受体识别以及具有抗新冠病毒活性的糖链抑制剂进行了概括,从一个角度集中介绍了有关糖基化的基础研究及其应用前景。有关病毒蛋白的糖基化也会激活细胞的内质网应激和未折叠蛋白质反应,对有关的病毒与宿主相互作用的深入研究同样会揭示创制抗病毒药物的新思路。这些将来也可以由其他作者再作分析和评述。蒋静雯等^[15]将破伤风毒素肽和促吞噬肽等分子内佐剂引入到新冠病毒 RBD 蛋白质亚单位疫苗的构思,有其优胜和独到之处,值得在多种动物模型中作更多的比较和分析。科学研究是防治新冠的有力武器。研究与新冠病毒有关的新情况,解决新问题,仍需各学科各专业的同仁通力合作。与此相关,谭聃等^[16]关于第三代测序技术的综述,对于新冠病毒感染的诊断特别是病毒变异株的检测,也有很好的借鉴作用。

REFERENCES

- [1] 李月, 王菁, 金志颖, 等. 基于微针的经皮免疫的应用现状及研究进展. 生物工程学报, 2022, 38(9): 3301-3315.
- Li Y, Wang J, Jin ZY, et al. Microneedle-based percutaneous immunity: a review. *Chin J Biotech*, 2022, 38(9): 3301-3315 (in Chinese).
- [2] 肖永成, 王小斌, 谢德明. 透明质酸微针经皮递送胰岛素智能给药系统用于糖尿病治疗. 生物工程学报, 2022, 38(9): 3433-3442.
- Xiao YC, Wang XB, Xie DM. Application of hyaluronic acid microneedles in insulin intelligent delivery system for the treatment of diabetes. *Chin J Biotech*, 2022, 38(9): 3433-3442 (in Chinese).
- [3] 朱龙, 庄俭, 赵泽伟, 等. 基于壳聚糖的可控缓释型微针制备与性能评价. 生物工程学报, 2022, 38(9): 3478-3488.
- Zhu L, Zhuang J, Zhao ZW, et al. Preparation and performance evaluation of controlled-release chitosan-based microneedles. *Chin J Biotech*, 2022, 38(9): 3478-3488 (in Chinese).
- [4] 何火聪, 林丽香, 李玲玲, 等. 基质金属蛋白酶-2/9敏感型可跨膜融合抗氧化酶的表达、纯化和表征. 生物工程学报, 2022, 38(9): 3515-3527.
- He HC, Lin LX, Li LL, et al. Expression, purification, and characterization of cell-permeable fusion antioxidant enzyme sensitive to matrix metalloproteinases-2/9. *Chin J Biotech*, 2022, 38(9): 3515-3527 (in Chinese).
- [5] 樊玲江, 周克茹, 刘艳光, 等. 荧光素酶 mRNA 的构建及电穿孔介导的 mRNA 体内表达特性. 生物工程学报, 2022, 38(9): 3379-3389.
- Fan LJ, Zhou KR, Liu YG, et al. Preparation of luciferase-expressing mRNA and expression characteristics of mRNA delivered by electroporation *in vivo*. *Chin J Biotech*, 2022, 38(9): 3379-3389 (in Chinese).
- [6] 海洋, 王小雨, 谢建平. 细菌毒素-抗毒素系统在噬菌体流产感染中的作用. 生物工程学报, 2022, 38(9): 3291-3300.
- Hai Y, Wang XY, Xie JP. The role of bacterial toxin-antitoxin systems in phage abortive infections. *Chin J Biotech*, 2022, 38(9): 3291-3300 (in Chinese).
- [7] 李童, 杨劲树, 杨卫军. 肺成体干细胞体外培养模型的研究进展. 生物工程学报, 2022, 38(9): 3255-3266.
- Li T, Yang JS, Yang WJ. Advances of *in vitro* culture models derived from lung adult stem cells. *Chin J Biotech*, 2022, 38(9): 3255-3266 (in Chinese).
- [8] 向桂齐阳, 刘清桂, 胡以平, 等. 功能胰腺 β 细胞获取与应用的研究进展. 生物工程学报, 2022, 38(9): 3316-3328.
- Xiang GQY, Liu QG, Hu YP, et al. Acquisition and application of functional pancreatic β cells: a review. *Chin J Biotech*, 2022, 38(9): 3316-3328 (in Chinese).
- [9] 柯双熬, 赵胜男, 刘玉, 等. 环状RNA翻译蛋白在癌症中的研究进展. 生物工程学报, 2022, 38(9): 3131-3140.
- Ke SA, Zhao SN, Liu Y, et al. Circular RNA-encoded peptides and proteins: implications to cancer. *Chin J Biotech*, 2022, 38(9): 3131-3140 (in Chinese).
- [10] 覃萍, 张文杰, 吕正兵. 条纹斑竹鲨肝脏环形RNA的筛选、鉴定及功能分析. 生物工程学报, 2022, 38(9): 3528-3541.
- Qin P, Zhang WJ, Lü ZB. Identification and functional characterization of circular RNAs in the liver of whitespotted bamboo shark (*Chiloscyllium plagiosum*). *Chin J Biotech*, 2022, 38(9): 3528-3541 (in Chinese).
- [11] 张丽珊, 陈忠正, 梁志坤. COVID-19 检测技术的优点和局限性. 生物工程学报, 2022, 38(9): 3141-3156.
- Zhang LS, Chen ZZ, Liang ZK. Advantages and limitations of COVID-19 detection techniques. *Chin J Biotech*, 2022, 38(9): 3141-3156 (in Chinese).
- [12] 董旭旭, 孙威, 曹攀, 等. 胶体金免疫层析试纸条技

- 术在病毒检测领域的应用研究现状. 生物工程学报, 2022, 38(9): 3243-3254.
- Dong XX, Sun W, Cao P, et al. Colloidal gold immunochromatographic test strip for virus detection: a review. *Chin J Biotech*, 2022, 38(9): 3243-3254 (in Chinese).
- [13] 陈玉磊, 林锦锦, 郑培义, 等. 新冠病毒中和单克隆抗体及纳米抗体研究进展. 生物工程学报, 2022, 38(9): 3173-3193.
- Chen YL, Lin JJ, Zheng PY, et al. SARS-CoV-2 neutralizing monoclonal antibodies and nanobodies: a review. *Chin J Biotech*, 2022, 38(9): 3173-3193 (in Chinese).
- [14] 喻伟艳, 许跃强, 李建军, 等. 新型冠状病毒的糖基化、糖受体识别及糖链抑制剂的发现. 生物工程学报, 2022, 38(9): 3157-3172.
- Yu WY, Xu YQ, Li JJ, et al. Glycosylation, glycan receptors recognition of SARS-CoV-2 and discoveries of glycan inhibitors against SARS-CoV-2. *Chin J Biotech*, 2022, 38(9): 3157-3172 (in Chinese).
- [15] 蒋静雯, 王云龙, 李玉林, 等. 含分子内佐剂的 SARS-CoV-2 RBD 域重组蛋白制备及免疫效果评价. 生物工程学报, 2022, 38(9): 3353-3362.
- Jiang JW, Wang YL, Li YL, et al. Preparation and immunogenicity of recombinant protein containing intramolecular adjuvant in SARS-CoV-2 RBD domain. *Chin J Biotech*, 2022, 38(9): 3353-3362 (in Chinese).
- [16] 谭聃, 欧铜. 第三代测序技术的研究进展与临床应用. 生物工程学报, 2022, 38(9): 3121-3130.
- Tan D, Ou T. Research progress and clinical application of the third-generation sequencing techniques. *Chin J Biotech*, 2022, 38(9): 3121-3130 (in Chinese).

(本文责编 陈宏宇)