

•专题•

doi: 10.3866/PKU.DXHX202008020

www.dxhx.pku.edu.cn

纳米材料在病毒大流行防治中的应用

冯辰昀¹, 高瑜^{1,2,*}, 袁耀锋³¹ 福州大学化学学院, 肿瘤转移的预警和预防研究所, 福州 350108² 福建省肿瘤转移药物干预重点实验室, 福州 350108³ 福州大学化学学院, 福州 350108

摘要: 新型冠状病毒(COVID-19)的大流行让全球的科学家致力于研究预防病毒扩散、病毒灭活、疫苗制备等领域。基于纳米技术的发展,一些纳米材料的出现为克服病毒大流行提供了一些优秀的解决方案:通过喷洒纳米涂层,医疗机构的口罩与防护服可以完成自消毒;通过添加纳米免疫辅料,疫苗可以用更少剂量的抗原产生更强烈的反应;通过纳米载体材料包裹,药物可以逃避免疫系统监测从而获得更好的抗病毒疗效。一些纳米材料独特的化学性质也让我们看到纳米材料在未来应用的广阔前景。总之,纳米材料将在这次对抗 COVID-19 与未来对抗病毒大流行中扮演越来越重要的角色。

关键词: 病毒大流行; COVID-19; 纳米材料; 病毒防治

中图分类号: G64; O6

Applications of Nanomaterials in Viral Pandemics

Chenyun Feng¹, Yu Gao^{1,2,*}, Yaofeng Yuan³¹ Cancer Metastasis Alert and Prevention Center, College of Chemistry, Fuzhou University, Fuzhou 350108, P. R. China.² Fujian Provincial Key Laboratory of Cancer Metastasis Chemoprevention and Chemotherapy, Fuzhou 350108, P. R. China.³ College of Chemistry, Fuzhou University, Fuzhou 350108, P. R. China.

Abstract: The novel coronavirus (COVID-19) pandemic has enabled scientists around the world to work on the areas such as prevention of virus spread, virus inactivation, and vaccine preparation. Based on the development of nanotechnology, the emergence of some nanomaterials provides some excellent solutions to overcome the virus pandemic: by spraying nano-coating, the masks and protective clothing in medical institutions can be self-sterilized; by adding nano-adjuvants, vaccines can produce stronger responses to antigen of lower doses; by wrapping with nanocarriers, drugs can escape the monitoring of the immune system so as to obtain better antiviral effects. The unique chemical properties of some nanomaterials indicate the broad prospects in future applications. In conclusion, nanomaterials will play an important role in combating COVID-19 and the future anti-viral pandemics.

Key Words: Viral pandemics; COVID-19; Nanomaterials; Viral control

COVID-19 的大流行是许多科学家与公共卫生学家始料未及的。其严峻的疫情与造成的深远影响在人类历史上实属罕见。为了阻碍病毒扩散、研制特效药,全球有数千家实验室奔波于科研的第一线,并为该病毒的防治准备了大量的方案。在这些方案中,纳米材料展现出其高丰富度、高特异性、易于修饰等特点而备受关注。在全球科学家的努力下,纳米材料已经被广泛应用于病毒预防与

收稿: 2020-08-08; 录用: 2020-09-01

*通讯作者, Email: ygao@fzu.edu.cn

基金资助: 国家自然科学基金面上项目(81871481, 81571802); 福建省本科高校教育教学改革研究项目(FBJG20180053)

治疗。这不仅证实了纳米材料在应对病毒大流行方面有着广阔的应用前景；也预示着在时代背景下，学科交叉将逐步走向学术的主流，而化学、纳米技术将成为一个平台将学科交叉的思想具象化地呈现出来。

1 背景

2019 年末，一种全新的冠状病毒(COVID-19)的出现与大流行，对全球的公共卫生构成了巨大威胁。截止至 2020 年 7 月 30 日，该病毒已经蔓延到了 100 多个国家，全球累计确诊病例超过千万，累计确诊死亡病例达数十万。仅 7 月 30 日，全球新增病例近 30 万例，新增死亡人数近 7000 人^[1]。造成这一惨痛局面的原因之一，是患者在出现明显症状前就具有感染性。为此，政府不得不采取强制隔离措施来阻碍病毒传播。

研究表明，COVID-19 主要通过飞沫传播。患者可以通过打喷嚏、说话等方式将飞沫扩散到空气中，漂浮在空气中的病毒最后会吸附在桌面、门把，甚至是与患者密切接触者的服装上，有些则传输到健康人的鼻腔与口腔中。这些病毒通过呼吸道进入肺部与 ACE2 (Angiotensin-converting enzyme 2g)受体蛋白结合，并利用细胞内部的物质进行自我复制与增殖^[2]。由于 COVID-19 能产生一些蛋白来延迟免疫系统发出警报，这使得病毒在肺部大量复制增殖的过程在很长一段时间内不易被发现。等到免疫系统发现时，过高的病毒浓度会激起免疫系统过激反应——患者肺部大量分泌一种名叫白介素 6 (IL-6)的信号分子。大量分泌的粘液在肺部聚积阻碍了肺部细胞与空气的接触，患者因此而呼吸困难。

对上述过程的预防与治疗是一个涉及多学科的宏大课题。目前，全球有上千个实验室参与到了 COVID-19 的防治。在这些实验室的研究成果中，我们看到了纳米材料的身影，比如具有纳米涂层的过滤器、添加纳米佐料的疫苗、用纳米载体制备出的药物输送系统等等。其实早在抗击 COVID-19 之前，纳米材料就已经运用在了抗病毒特别是冠状病毒的研究领域。运用 PubMed 检索 nano* and Coronavirus 与 nano* and virus，我们发现 21 世纪以来与之相关的论文呈逐年递增的趋势，其中 nano* and virus 2020 年论文数量锐减的原因是因为发表论文的滞后性与 2020 年还有小半年的时间(图 1)，这也显示出纳米技术在抗击病毒领域正蓬勃发展。

我们将简单梳理现阶段纳米材料在抗击病毒特别是冠状病毒中的应用，该内容可为日后病毒大流行的防治提供一些借鉴。

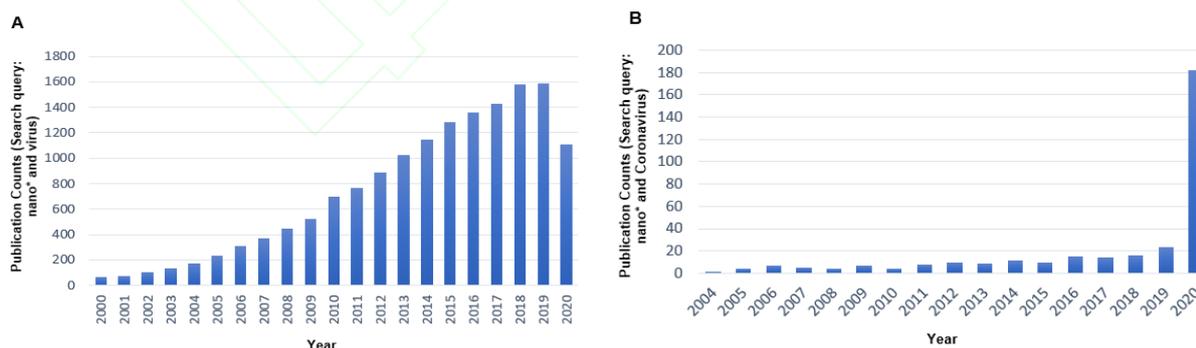


图 1 21 世纪历年发表的纳米与病毒(A)、纳米与冠状病毒(B)的论文数量

2 纳米材料与病毒预防

大多数的 COVID-19 感染是发生在被感染者吸入带有病毒的液滴。COVID-19 患者咳嗽、打喷嚏都会产生这种液滴。这些液滴漂浮在空气中一段时间后会吸附到病毒液滴可以漂浮到的地方，如门把、桌面、医护人员口罩、防护服等，在吸附后病毒不会立刻死亡。NIH(美国国立健康研究院)发

布的《COVID-19 治疗指南》称健康人接触污染物(有病毒吸附的物体)表面也可能感染 COVID-19。在一项对 COVID-19 存活时间的研究中, 研究者在与病毒接触 7 天之后外科手术口罩表面检测到了活性病毒^[3]。这使得如何进行有效的杀毒与如何增强口罩阻隔病毒的效率成为了 COVID-19 防治的重要研究方向。

关于污染物的消毒, 许多医院与医疗机构会采用传统的消毒方法, 诸如紫外线消毒、喷洒过氧化氢等。不过, 这种消毒方式往往是一次性的, 当我们关闭紫外线灯、过氧化氢完成分解的那一刻, 病毒又可以像消毒前一样肆无忌惮地吸附在被消毒物的表面。随着纳米技术的发展, 纳米材料表面的自消毒为解决这一困境提供了一种可能。

Cu、Ag 等重金属离子因具有抗病毒特性在医疗领域已经有了广泛的应用。这主要是因为重金属涂层在接触细菌、病毒后会缓慢释放重金属离子, 这些离子与细菌、真菌的蛋白质外壳结合之后会使蛋白质失活, 从而实现了污染物的自消毒。在一项关于冠状病毒的研究中, 研究者也发现, 人冠状病毒 229E (HuCoV-229E)在含 Cu 材料表面的存活时间比不含有 Cu 材料的时间显著降低^[4]。医疗机构中使用含铜合金的材质做门把手和床栏的表面也是基于此原理。在对 Ag 的研究中, 研究者发现 Ag⁺对 S 有着很好的亲和性。因此一些抗病毒药物中会加入 Ag 元素用于阻碍病毒 DNA 复制^[5]。除了 Ag、Cu 外, Zn、Au 等金属也拥有着不俗的抗病毒特性^[6]。如果我们把这些金属材料做成纳米颗粒, 这些材料会表现出一些更优异的特性。一方面纳米颗粒增加了重金属材料与病毒的接触面积, 加快重金属离子的释放速率; 另一方面, 纳米尺度的材料有着一些独特的性质。比如, 纳米金在特定波长的光照射下, 会催化氧气生成活性氧自由基(ROS)从而实现病毒、细菌的灭活^[7]。经过处理, 纳米材料都相对稳定, 可以在很长的一段时间保持化学活性。将这些纳米颗粒喷洒在污染物表面, 不仅可以实现污染物的消毒, 还可以保护这些污染物在较长的一段时间内免受病毒的侵袭。

在非金属纳米材料的研究中, 有科研团队合成了一款超疏水型的纳米级石墨烯材料, 他们将这种材料应用在医用口罩的表面, 这使得口罩可以在日光照射下将吸附在表面的病毒加热到 80 °C, 从而实现病毒灭活^[8]。这些纳米自消毒技术的产生与应用一定程度减轻了医疗人员的消毒负担。

除了污染物的消毒外, 口罩对病毒的阻隔是 COVID-19 防治的另一个重要研究方向。COVID-19 具有纳米尺度(大约只有 60–140 nm)^[9], 因此研究者设想将纳米技术运用于病毒阻隔上。研究表明, 纳米技术处理的口罩比普通口罩具有更好的病毒阻隔效果。例如, 普通口罩在包裹电纺丝(直径大约 100 nm)后, 过滤效率会提高。这是因为不同材质的织物相互摩擦可以使口罩中的阻隔层带上静电荷, 而拥有静电荷的阻隔层可以更好地吸附病毒^[10]。基于此原理开发的纳米纤维空气过滤器, 更是在低压(30 Pa)下过滤超过 94%的病毒。如果在过滤器表面再涂上纳米级的 TiO₂ 纤维涂层, 过滤效率可以进一步提高。此时, 过滤器甚至可以捕获亚微米级液滴。除此之外, 纳米级的 TiO₂ 纤维涂层可拥有光动力治疗的特性——可以在紫外线、自然光的照射下将 O₂ 转化为 ROS, 从而使吸附在涂层表面的病毒失活^[11]。

3 纳米材料与疫苗佐料

当前大多数疫苗的抗原是减毒或灭活的病原体, 或是经过灭活处理或化学修饰的毒素(即类毒素)。由于一些特定的原因, 这些抗原都有着各自的局限。比如, 为了防止对接种人产生危害, 减毒的病原会在人体细胞中传代多次, 这使得减毒病毒具有了一定生物的相容性, 因此免疫系统不会产生强烈的免疫反应; 灭活(病原体)疫苗和类毒素疫苗具有着源自病原体的材料和固有的微生物成分, 这些微生物成分可能会增加人体不良副作用(如过度炎症)的风险, 因此在疫苗中的剂量不宜过高, 但不高的剂量又不能产生足够的免疫反应。

基于此, 科学家常常在疫苗中加入一些纳米材料作为疫苗的佐料, 这些材料在免疫学里被称作纳米佐料(Nano-adjuvant)。最常见的纳米佐料由铝盐与脂质体组成。在这种佐料中, 脂质体可以包裹抗原、帮助抗原传递到特定的靶向细胞; 而铝盐可以激发免疫细胞 NLRP3 炎性体和 IL-13 的产生,

从而激起更强烈的免疫反应。目前,由中国国家药业集团(Sinopharm)与武汉生物制品研究所合作开发的灭活疫苗,运用的佐料就是铝盐^[12]。除了铝盐外,石墨烯、二氧化硅、纳米金、脂质体和聚合纳米颗粒等都可以作为疫苗佐料^[13]。例如,脂质载体的优异性质使得其被应用于 COVID-19 疫苗运输中。2020 年 5 月 16 日,Moderna 公司给第一批 COVID-19 患者志愿者注射的 mRNA 疫苗(mRNA-1273)就是应用了脂质封装,目前该项目已经进入 II 期临床实验^[14,15]。聚合纳米佐料因为可以缓慢释放抗原并具有高生物相容性目前已被用于制备乙肝疫苗和鸡新城疫疫苗(Newcastle disease vaccines)。碳纳米颗粒具有容易封装蛋白质与较高的化学稳定性的特点,目前在口服疫苗佐剂(Oral vaccine adjuvant)领域中被广泛应用^[13]。

经过修饰,纳米佐料可以表现出一些特殊的功能。比如,通过十六烷基三甲基溴化铵(CTAB)、聚二烯丙基二甲基氯化铵(PDDAC)和聚乙烯亚胺(PEI)修饰的纳米金可以促进特定细胞对 DNA 的摄取^[16],而特定细胞对 DNA 的摄取是制备 DNA 疫苗重要的一步;用氨基修饰过的石墨烯(GO-NH₂)可以诱导单核细胞和 T 细胞中 STAT1/IRF1 干扰素信号激活,从而导致巨噬细胞 1 (M1)/T 辅助物 1 (Th1)免疫反应极化,而它的毒性可忽略不计^[17]。在最近的一项关于 SARS-CoV 和 MERS-CoV 两种冠状病毒的研究中,Th1 极化与免疫系统控制感染有关^[18]。这些研究成果的出现表明越来越多有潜力的纳米佐料将被运用在 COVID-19 疫苗制备上。

4 纳米材料与抗病毒药物

目前,全国各地的实验室正在研究着超过 100 种的药物对抗 COVID-19。这些药物大多是蛋白质、DNA 和 RNA 类药物。人体特殊的理化性质一定程度上阻碍了这些药物的应用。比如,药物在运输过程中会发生降解,并容易被免疫细胞标记为异物而被巨噬细胞清除。纳米载体的应用为这一难题提供了有效解决方案。

相比于传统的药物运输方式(比如药物在体内的自由扩散),纳米载体的引入显著提高了药物的运输效率。通过特定的纳米制备技术,将药物包裹于载体材料中可以逃避免疫系统监测,这种纳米载体因高包封率和高载药量而备受关注。备受瞩目的瑞德西韦、EIDD-2801 等都采用了纳米载体辅助药物运输^[19]。

除了封装药物、辅助药物运输外,纳米材料有望应对人体免疫系统的过激反应(CRS)。重度的 COVID-19 患者常常呼吸困难,这与 CD169⁺的巨噬细胞的过度炎症与坏死相关,并且被激发的巨噬细胞还能过度分泌 IL-6。在 COVID-19 卫生事件之前,就已经有许多研究者研究出了 IL-6 的抑制剂,较为出名的有纳米姜黄素、Actemra 和 Kevzara。后两者在过去表现出的优异性能,也令科学家将其加入到制备 COVID-19 患者 IL-6 抑制剂的药物清单中。目前这两种药物已经被用于临床实验中^[20]。纳米材料也被用于治疗与改善这种症状。比如,用十八烷基胺和地塞米松修饰的纳米金刚石可以在体外促进巨噬细胞的抗炎和再生^[21];调整孔径的石墨烯可以有效清除血液中的促炎因子^[22]。

除了应用于纳米载体和作为免疫系统抑制剂外,光动力疗法(PDT)的出现,更是令纳米药物有望走向对抗 COVID-19 的正面战场——病毒的体内灭活。

光动力治疗药物被称为光敏剂,这种药物被输送到特定细胞之后,通过外界给予特定波长的光,可以将氧气转化为 ROS,以此来进攻靶细胞使之失活。由于这种药物具有低毒性、高选择性的特点,已被广泛应用在肿瘤治疗中^[23]。从 1970 年开始,就有研究者陆续开始研究 PDT 在抗病毒中的作用。纳米材料富勒烯、石墨烯已被证实成功消灭了 Semliki Forest 病毒(SFV)与 Vesicular stomatitis 病毒(VSV)^[24]。虽然目前我们尚未找到光动力药物对抗 COVID-19 的例子,但是光动力纳米药物在抗肿瘤、抗病毒上的优异表现让我们对其抗 COVID-19 的前景很有信心。

5 结语

COVID-19 公共卫生事件是 21 世纪人们面临的前所未有的挑战。在这种挑战下,我们摒弃了

“一个民族”“一种学科”的传统思想。全球各地具有不同专业知识的研究人员间开展了多样化合作。在不同国家、不同学科的知识火花的相互碰撞下，各种疾病诊疗技术的出现令人叹为观止。而纳米技术作为一个平台，将这些疾病诊疗方案具象化出来。这些材料的出现与应用不仅很好地帮助我们抗击病毒，也使我们相信，学科交叉将逐步成为时代主流，纳米材料将在未来应对病毒大流行中发挥着越来越重要的作用。

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report-193. World Health Organization. [2020-07-31]. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200731-covid-19-sitrep-193.pdf?sfvrsn=42a0221d_4
- [2] Zhou, P.; Yang, X. L.; Wang, X. G.; Hu, B.; Zhang, L.; Zhang, W.; Si, H. R.; Zhu, Y.; Li, B.; Huang, C. L.; *et al.* *Nature* **2020**, *579* (7798), 270.
- [3] Chin, A. W. H.; Chu, J. T. S.; Perera, M. R. A.; Hui, K. P. Y.; Yen, H. -L.; Chan, M. C. W.; Peiris, M.; Poon, L. L. M. *Lancet Microbe* **2020**, *1* (1), e10.
- [4] Warnes, S. L.; Little, Z. R.; Keevil, C. W. *mBio* **2015**, *6* (6), e01697-15.
- [5] De Gussemme, B.; Sintubin, L.; Baert, L.; Thibo, E.; Hennebel, T.; Vermeulen, G.; Uyttendaele, M.; Verstraete, W.; Boon, N. *Appl. Environ. Microbiol.* **2010**, *76* (4), 1082.
- [6] Pelgrift, R. Y.; Friedman, A. J. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2013**, *65* (13–14), 1803.
- [7] Cheng, Y.; Meyers, J. D.; Broome, A. M.; Kenney, M. E.; Basilion, J. P.; Burda, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (8), 2583.
- [8] Zhong, H.; Zhu, Z.; Lin, J.; Cheung, C. F.; Lu, V. L.; Yan, F.; Chan, C. Y.; Li, G. *ACS Nano* **2020**, *14*, 6213.
- [9] Chen, Y.; Liu, Q. Y.; Guo, D. Y. *J. Med. Virol.* **2020**, *92* (1), 418.
- [10] Xue, J.; Wu, T.; Dai, Y.; Xia, Y. *Chem. Rev.* **2019**, *119* (8), 5298.
- [11] Lee, B. Y.; Behler, K.; Kurtoglu, M. E.; Wynosky-Dolfi, M. A.; Rest, R. F. *J. Nanopart. Res.* **2010**, *12*, 2511.
- [12] Gao, Q.; Bao, L.; Mao, H.; Wang, L.; Xu, K.; Yang, M.; Li, Y.; Zhu, L.; Wang, N.; Lv, Z.; *et al.* *Science* **2020**, *369* (6499), 77.
- [13] Li, L.; Petrovsky, N. *Curr. Issues Mol. Biol.* **2017**, *22*, 17.
- [14] Wang, F.; Kream, R. M.; Stefano, G. B. *Med. Sci. Monit.* **2020**, *26*, e924700.
- [15] Moderna Announces Positive Interim Phase 1 Data for its mRNA Vaccine (mRNA-1273) Against Novel Coronavirus. [2020-07-29]. <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-positive-interim-phase-1-data-its-mrna-vaccine>
- [16] Xu, L.; Liu, Y.; Chen, Z.; Li, W.; Liu, Y.; Wang, L.; Liu, Y.; Wu, X.; Ji, Y.; Zhao, Y.; *et al.* *Nano Lett.* **2012**, *12* (4), 2003.
- [17] Orecchioni, M.; Bedognetti, D.; Newman, L.; Fuoco, C.; Spada, F.; Hendrickx, W.; Marincola, F. M.; Sgarrella, F.; Rodrigues, A. F.; Mánard-Moyon, C.; *et al.* *Nat. Commun.* **2017**, *8* (1), 1109.
- [18] Prompetchara, E.; Ketloy, C.; Palaga, T. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* **2020**, *38* (1), 1.
- [19] Andreou, A.; Trantza, S.; Filippou, D.; Sipsas, N.; Tsiodras, S. *In Vivo.* **2020**, *34* (Suppl. 3), 1567.
- [20] Wu, R.; Wang, L.; Kuo, H. D.; Shannar, A.; Peter, R.; Chou, P. J.; Li, S.; Hudlikar, R.; Liu, X.; Liu, Z.; *et al.* *Curr. Pharmacol. Rep.* **2020**, *6*, 56.
- [21] Pentecost, A.; Kim, M. J.; Jeon, S.; Ko, Y. J.; Kwon, I. C.; Gogotsi, Y.; Kim, K.; Spiller, K. L. *Regen. Biomater.* **2019**, *6*, 163.
- [22] Sereych, M.; Haines, B.; Sokolova, V.; Cheung, P.; Meng, F.; Stone, L.; Mikhalovska, L.; Mikhalovsky, S.; Mochalin, V. N.; Gogotsi, Y. *ACS Appl. Bio. Mater.* **2018**, *1*, 436.
- [23] Agostinis, P.; Berg, K.; Cengel, K. A.; Foster, T. H.; Girotti, A. W.; Gollnick, S. O.; Hahn, S. M.; Hamblin, M. R.; Juzeniene, A.; Kessel, D.; *et al.* *Ca-Cancer J. Clin.* **2011**, *61*, 250.
- [24] Wiehe, A.; O'Brien, J. M.; Senge, M. O. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2019**, *18* (11), 2565.