

国家自然科学基金 2001-2016 年基于纳米技术 相关研究的资助项目分析

吴彩胜¹ 王坚成² 蔡 铮^{3,4} 杨春荣⁵ 吴 镭^{3*}

(1. 厦门大学 药学院 福建 厦门 361102; 2. 北京大学 药学院 北京 100191; 3. 国家自然科学基金委员会 医学科学部 北京 100085; 4. 南方医科大学 药学院 广东 广州 510515;
5. 佳木斯大学 药学院 黑龙江 佳木斯 154007)

摘要: 目的 为我国从事纳米技术,特别是纳米医学相关研究人员提供参考。方法 对国家自然科学基金委员会在 2001~2016 年资助纳米技术相关项目的基本情况进行了总结。结果与结论 纳米技术是研究结构尺寸在 1~100 nm 内材料的性质和应用的一种技术,在材料与制备、微电子和计算机技术、医学与健康、航天和航空、生物技术等多个方面具有广泛的应用前景,是跨学科的重要科技前沿,但目前在国内获得临床许可或上市的纳米医学相关产品十分匮乏,这与目前国内数量庞大的纳米领域论文发表与科研经费不成正比。

关键词: 国家自然科学基金委员会; 纳米技术; 纳米医学; 资助项目
中图分类号: R 917 文献标志码: A

纳米技术(nanotechnology)是研究结构尺寸在 1~100 nm 内材料的性质和应用的一种技术。当物质进入纳米尺度时,会展现出特有的理化性质,如:小尺寸效应、表面效应、量子尺寸效应以及宏观量子隧道效应等^[1]。正因为物质在纳米尺度的这些特性,使得纳米技术在材料与制备、微电子和计算机技术、医学与健康、航天和航空、生物技术等多个方面具有广泛的应用前景,是跨学科的重要科技前沿^[2]。国家自然科学基金委员会(NSFC)的数理科学部、化学科学部、工程材料科学部、医学科学部、信息科学部等从不同角度,不同层次对纳米技术的发展给予了大力的支持。在各学科交叉融合的基础上,还立项了两个重大研究计划“纳米科技基础研究”和“纳米制造的基础研究”^[3-5]。在 NSFC 的资助下,我国的纳米研究整体水平越来越高,部分研究进入国际先进行列。本文拟就 NSFC 近 16 年(2001~2016)资助的基于纳米技术相关研究项目的基本情况进行分析,梳理我国在纳米技术领域,特别是纳米医学领域的研究动向和特点,为今后相关申请和科技发展提供参考。

1 资助概况

NSFC 2001~2016 年度纳米科技领域共资助各类项目 20527 项,累计资助金额超过 100 亿元。16 年来,对于纳米科技,NSFC 资助的项目和经费逐步增长,且自 2008 年资助力度明显增强。从资助经费比例上看,资助强度一直保持在约占当年 NSFC 资助项目总金额的 5%。其中资助面上项目 9425 项(平均资助强度为 54.57 万元),占 NSFC 纳米技术相关资助总金额的 49.58%;青年科学基金 7391 项(平均资助强度为 22.60 万元),占 NSFC 纳米技术相关资助总金额的 16.11%;地区基金 675 项(平均资助强度为 41.16 万元),占 NSFC 纳米技术相关资助总金额的 2.68%;重点项目、重大项目等其他类项目占 NSFC 纳米技术相关资助总金额的 31.63%。

16 年间,NSFC 资助纳米技术相关研究重点项目 289 项,平均资助强度为 257.39 万元,占 NSFC 纳米技术相关资助总金额的 7.17%;重大项目 32 项,平均资助强度为 404.18 万元,占 NSFC 纳米技术相关资助总金额的 1.25%。仅 2015 年直接与纳米技术相关的立项的重点领域就有:

收稿日期: 2017-12-26

作者简介: 吴彩胜(1984-),男(汉族),福建三明人,副教授,博士, Tel. 0592-2187221, E-mail wucsh@xmu.edu.cn;

* 通讯作者: 吴镭(1961-),男(汉族),北京人,研究员,博士,主要从事科学基金管理, Tel. 010-62327199, E-mail wulei@nsfc.gov.cn。

“纳米材料在实际环境中的应用基础及其生物效应”,“纳米载体的生物效应”,“纳米尺度金属材料的功能特性”,“纳米材料热电特性及器件研究”等。

在 NSFC 的持续支持下,在各科学部之间形成了许多纳米技术的交叉项目。为了推动和提升我国在纳米技术相关领域的研究水平,2001~2016 年间,NSFC 先后启动了两个重大研究计划:“纳米科技基础研究”(化学科学部负责)、“纳米制造的基础研究”(工程与材料科学部负责)。

“纳米科技基础研究”重大研究计划总经费为 7350 万元,2002、2003、2004 和 2006 年共受理 651 项目,资助 117 项,其中重点项目 41 项,面上项目 76 项,涉及 5 个科学部(化学科学部 47 项,工程与材料科学部 25 项,信息科学部 19 项,生命科学部 14 项,数理科学部 12 项)^[3]。该研究计划提出了 8 个研究重点:(1) 超分子合成和组装;(2) 纳米材料的性能和应用;(3) 单分子检测和标记;(4) 纳米电子器件的构筑及量子输送的实验的理论;(5) 分子器件和分子机械;(6) 纳米生物传感器;(7) 纳米胶囊和纳米医药;(8) 纳米体系的基本理论(材料的设计、性能和制备)。经过近十年的支持和努力,“纳米科技基础研究”在纳米材料的制备和超分子组装、性质研究和理论工作,纳米器件和生物传感器等方面做出了一批有国际影响的工作(在 Nature、Chem. Soc. Rev.、Accounts Chem. Res. 等期刊上发表 SCI 论文 1919 篇;申请国内专利 255 项目,授权 88 项;有关研究获得国家级奖励 15 项)^[3]。

“纳米制造的基础研究”重大研究计划预算总经费为 1.5 亿元,分别以“培育项目”、“重点项目”和“集成项目”三类不同项目予以资助。重点资助的领域和方向包括“基于物理/化学/生物等原理的纳米尺度制造”,“宏观结构的纳米精度制造”,“纳/微/宏(跨尺度)制造”,“纳米制造精度与测量”,“纳米制造装备新原理”。2009~2015 年的六年间共资助项目 152 项,其中培育项目 122 项,资助金额 6431 万元;重点支持项目 24 项,资助金额 6240 万元;集成项目 4 项,资助金额 5500 万元;指导专家组调研项目 2 项,资助金额 600 万;资助经费总计 18771 万元。目前该重大研究计划已进入关键的集成阶段,四个集成项目分别是“纳米尺度电子动态调控的超快激光微纳米加工新方法”,“亚纳米精度表面制造基础研

究”,“功能化大面积纳米结构的模板调制成形基础研究”,“跨尺度纳米批量制造原理与方法”。“纳米制造的基础研究”重大研究计划的实施,有效地促进了我国纳米制造相关领域基础研究水平的提升^[4]。

此外在纳米研究领域,NSFC 还资助了国际(地区)合作与交流项目 832 项,平均资助强度为 27.36 万元;专项基金项目 415 项,平均资助强度为 28.32 万元;联合基金项目 276 项,平均资助强度为 82.40 万元。

在人才培养方面,16 年来,在纳米技术研究相关领域资助了国家杰出青年科学基金项目 209 项,优秀青年科学基金项目 190 项,创新研究群体科学基金项目 45 项。

2 不同科学部资助概况

2001~2016 年 NSFC 的 8 个科学部都有资助项目涉及纳米技术领域(表 1),其中资助总金额最多的是化学科学部,资助金额达 31 亿多(占 16 年间 NSFC 资助纳米相关领域总额的 30.14%),其次是工程与材料科学部,资助金额也超过 30 亿元(占 NSFC 资助纳米相关领域总额的 29.45%)。数理科学部、信息科学部和医学科学部资助纳米技术领域也均在 10 亿元左右。

化学科学部、工程与材料科学部、医学科学部、数理科学部和信息科学部这五个主要资助纳米研究的学部在资助方向上体现了明显的学科特点。化学科学部主要资助的领域为无机化学、物理化学和分析化学,均超过学部资助纳米技术相关研究总金额的 20%;工程与材料科学部主要资助的领域为无机非金属材料,达到学部资助纳米技术相关研究总金额 40%;医学科学部主要资助的领域为肿瘤学、影像学和生物医学工程,药理学,达到学部资助纳米技术相关研究总金额的 65%;数理科学部主要资助的领域为力学与物理学,超过学部资助纳米技术相关研究总金额的 90%;信息科学部主要资助的领域为半导体科学与信息器件、光学与光电学,接近学部资助纳米技术相关研究总金额的 80%。

在具体研究内容上,我们选取一些研究方向以期能够反映不同学部的资助特点:包括纳米材料(复合材料)的研究,纳米结构的研究,各类纳米传感器的研究,成像技术方面的运用,各类探针的研发,靶向递送系统的研究,肿瘤学研究,纳米

Table 1 Funding summary of nanotechnology related research projects in different departments of NSFC during 2001 ~ 2016**表 1 2001 ~ 2016 年度 NSFC 资助纳米技术相关研究的各科学部资助概况**

	Number of funded projects	Project ratio /%	The amount of patronage / Million	Funding ratio /%
Department of Mathematical and Physical Sciences	2 591	12.62	1 456.751 3	14.04
Department of Chemical Sciences	6 252	30.46	3 126.869 1	30.14
Department of Life Sciences	841	4.10	348.581 8	3.36
Department of Earth Sciences	320	1.56	211.961 4	2.04
Department of Engineering and Materials Sciences	6 322	30.80	3 055.540 3	29.45
Department of Information Sciences	1 631	7.95	1 074.612 2	10.36
Department of Management Sciences	4	0.02	0.924	0.01
Department of Health Sciences	2 107	10.26	875.562 6	8.44

的制备(可控制备)纳米技术在半导体材料中的运用等。按照关键词和题目进行相关检索,获得 2001 ~ 2016 年相关研究方向的资助项目数比例(图 1)。从图中可以看出不同学部的资助特点。如在材料与制备方面,是化学科学部和工程与材料科学部的资助重点,例如“表面接枝聚合物纳米粒子自组装结构与性能调控”,“碳纳米相三位网络增强金属基复合材料的力学性能与界面结构”。纳米技术运用于靶向递送系统(靶向治疗)主要由医学科学部资助,例如“肝脏巨噬细胞对免疫微环境的调控机制及自身免疫性肝病靶向治疗的探究”。

3 医学科学部资助研究方向分析

随着近些年纳米技术的发展,纳米技术和生物医学相结合发展出了一个新的研究领域——纳米医学包括靶向治疗药物、纳米造影成像、基因治疗以及光热治疗等诸多研究方向。

16 年来,NSFC 医学科学部资助纳米技术的

研究主要涉及三个学科:肿瘤学(H16)、影像医学与生物医学工程(H18)和药理学(H30)。这三个学科在具体资助上,也体现出较为明显的学科差异(图 2)。

肿瘤学主要的资助研究方向有:(1)基因治疗(约占总资助数的 22%);(2)联合治疗(约占总资助数的 18%);(3)小分子靶向递送(约占总资助数的 16%);(4)肿瘤检测/诊断(约占总资助数的 17%)。其资助的主要特点:重点在各种肿瘤治疗手段的研究,由于肿瘤的复杂性,联合治疗(化疗+基因治疗,化疗+光热治疗等)有较高的比重。例如“siRNA 干扰联合热疗的碳纳米管肝肿瘤靶向性和治疗研究”,“纳米去甲斑蝥素联合 mF4-31C1/sorafenib 靶向抗 VEGF-C、-D 介导的结肠腺癌淋巴管生成及其相关机制研究”,“联合声动力、化疗与免疫疗法的多功能纳米治疗体系的构建及其靶向抗肝癌作用研究”。在肿瘤诊断方面,与影像医学与生物医学工程相比,超声/CT/MRI 的影像学检测比重相对低(约占 1/3),

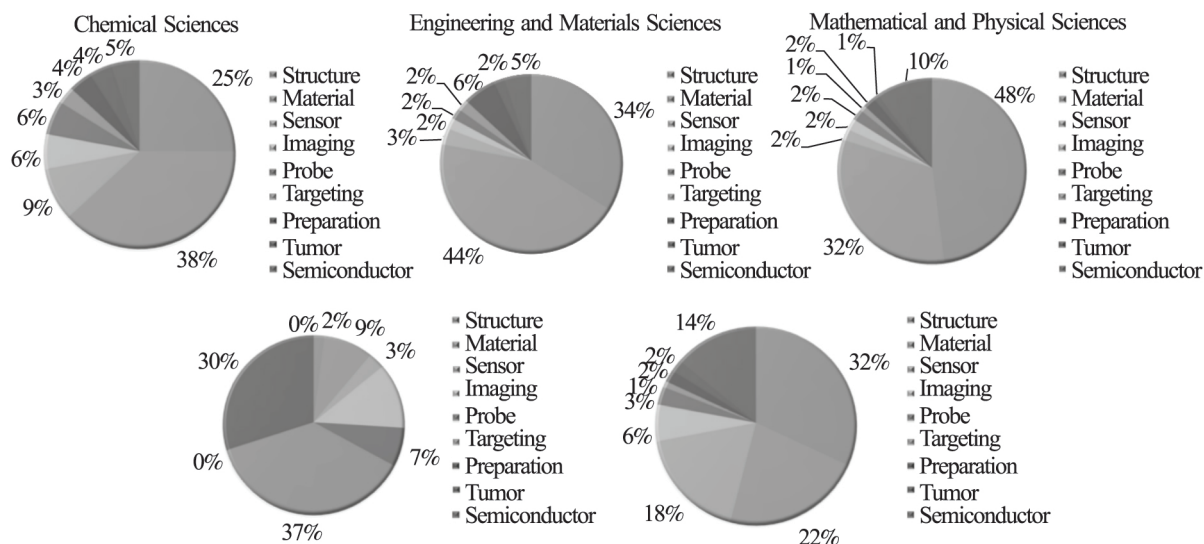


Fig. 1 Application summary of nanotechnology related research projects in different departments of NSFC during 2001 – 2016

图 1 2001 ~ 2016 年 NSFC 各科学部资助纳米技术相关研究方向概况

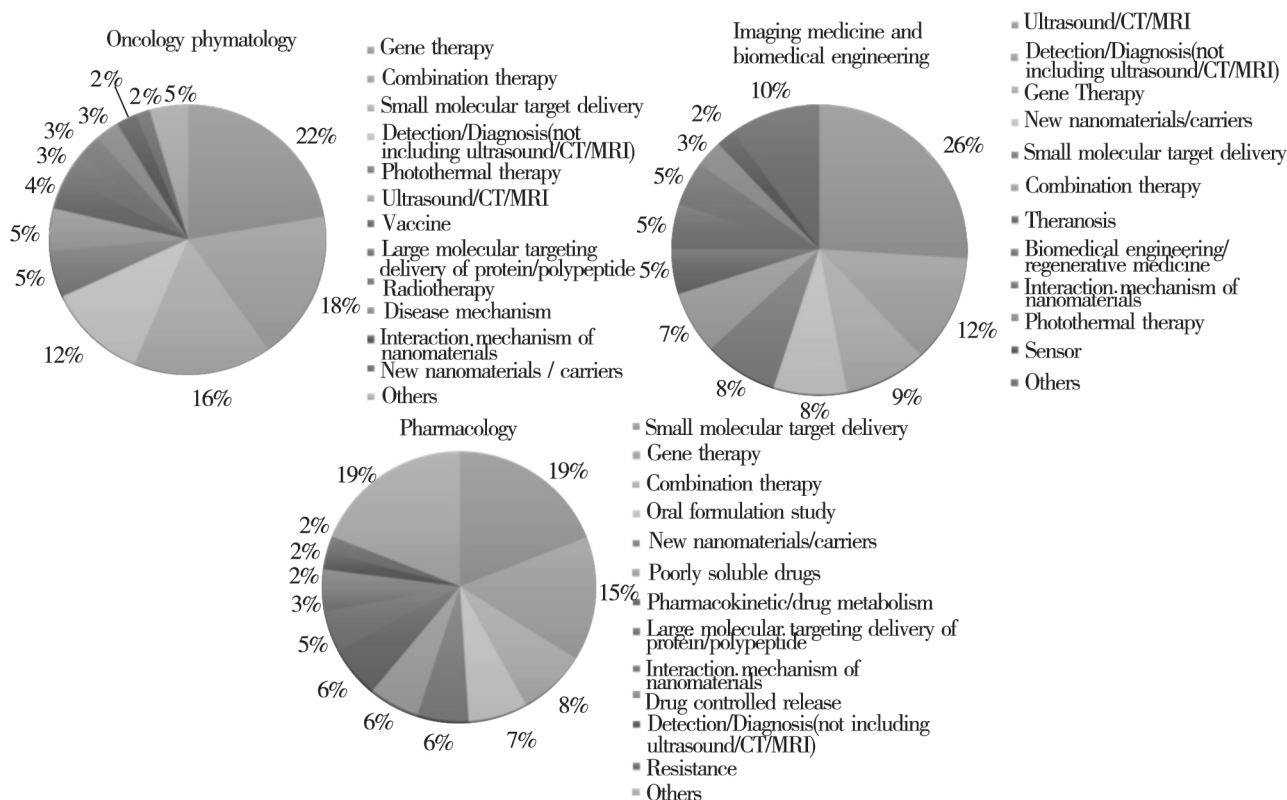


Fig. 2 Application summary of nanotechnology related research projects in three major disciplines in Department of Medical Sciences, NSFC during 2001 – 2016

图 2 2001 ~ 2016 年 NSFC 医学科学部资助纳米技术相关研究的三个主要学科涉及的研究方向

更加侧重于其他手段的肿瘤检测/诊断方面(肿瘤变异基因检测,肿瘤生物标记物等),如“适配子修饰的 PLGA 纳米基底特异性捕获循环肿瘤细胞和单细胞分析的研究”,“二氧化硅包磁纳米颗粒富集血清和尿液 HE4 早期诊断卵巢癌的研究”。

在影像医学与生物医学工程资助纳米技术相关项目中,比例最高的是纳米技术在超声/CT/MRI 等影像学研究中的运用,占总资助项目数的 26%。如“基于 89Zr 标记氧化铁纳米颗粒的研究”。

PET/MRI 双模式成像造影剂的开发及其在体示踪树突细胞的研究”, “携抗 PSCA - scFv 纳米超声造影剂靶向成像早期诊断前列腺癌的实验研究”等。影像医学与生物医学工程资助纳米技术在除超声/CT/MRI 外的临床检测/诊断方面的运用也有较高的比例, 占总资助项目数的 12%, 如“基于纳米响应的痕量致病生物毒素检测新技术”, “基于量子点标记的免疫层析试纸条及其配套纳米器械的研制”。与肿瘤学和药物学相比, 影像医学与生物医学工程更加注重纳米新材料和新载体的相关研究, 包括新纳米材料的设计和制备, 纳米材料对生理病理的作用机制等。如“纳米金对蛋白质折叠的影响以及对错误折叠蛋白质的识别”, “含丝素蛋白的取向纳米纤维神经导管修复周围神经缺损的机制研究”。另外诊疗一体化、组织工程和再生医学等方面也是影像医学与生物医学工程的重要资助方向。药物学资助特点明显, 除了基因治疗、联合治疗等与肿瘤学、影像医学与生物医学工程类似的疾病治疗研究外, 药物学主要针对利用纳米技术改进药物本身的递送和时空作用, 例如利用特定病变部位的微环境(肿瘤微环境)实现药物精准靶向递送, 如“基于 CD44 受体及肿瘤微环境 pH 的多功能靶向纳米载体给药系统的研究”; 利用纳米技术的特殊物

理化学特性解决难溶性药物溶解问题, 如“三维有序大孔二氧化硅纳米药物载体的构建及增加难溶性药物口服吸收的机制”; 研究纳米载体对药物代谢酶、药物转运等的影响, 如“聚合物胶束纳米载体对肝转运体和 CYP450 酶功能的干预作用及其机制研究”, “白蛋白纳米递药系统的细胞内生物药剂学与胞内药动 - 药效学研究”; 以及运用纳米技术进行药物分析检测, 如“衍生化环糊精修饰的纳米金粒子用于开管毛细管电色谱手性药物分离研究”等。

为了进一步探讨三个学科近 16 年在资助方向上的变化趋势, 我们按照 2001 ~ 2005 年, 2006 ~ 2010 年, 2011 ~ 2016 年三个时间段对资助方向进行分类(图 3)。在 2001 ~ 2005 年, 基因治疗是纳米医学最主要的资助研究方向, 约占三个学科资助总项目数的 40%。2006 ~ 2010 年间, 纳米技术开始广泛运用于检测/诊断(约占资助总项目数 25%) 和小分子靶向递送(约占 11%) 等研究方向, 资助研究方向也开始呈现多样化趋势。随着近些年纳米医学的高速发展, 2011 ~ 2016 年, 各医学领域均开始运用纳米技术开展相关的疾病诊疗科学研究, 资助研究方向明显多样化, 各种联合治疗也逐步增加。

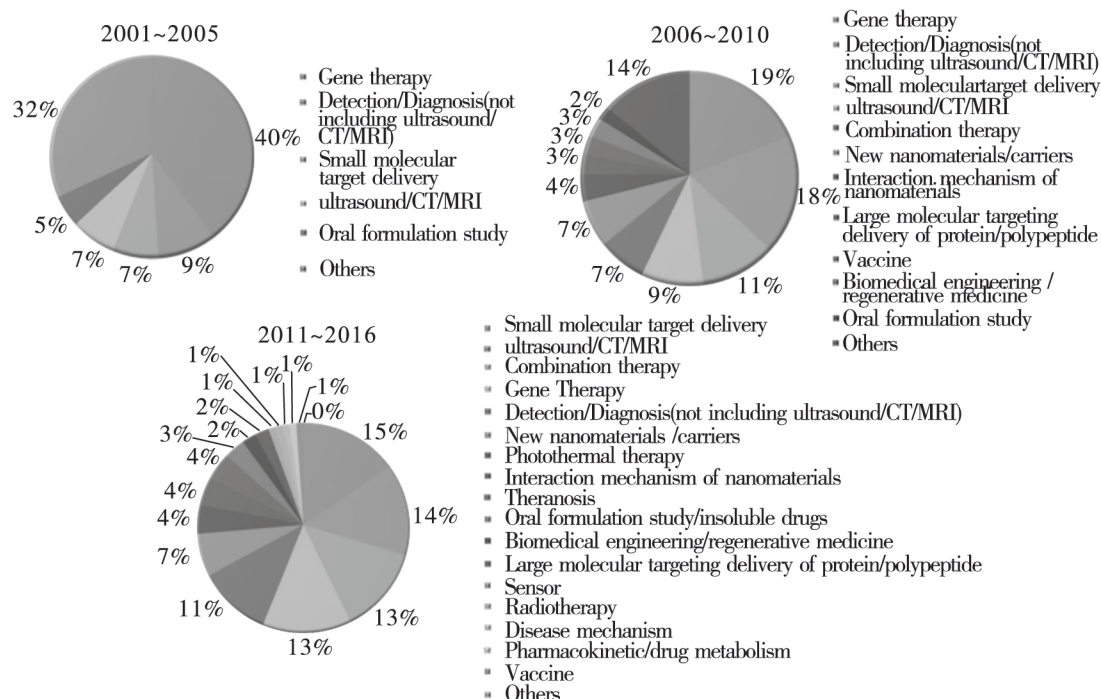


Fig. 3 Time dependent application changes of nanotechnology related research projects in three major disciplines in Department of Medical Sciences, NSFC during 2001 - 2016

图 3 2001 ~ 2016 年 NSFC 医学科学部资助纳米技术相关研究的三个主要学科不同时间段资助研究方向概况

与21世纪最初的几年相比,纳米医学近五年较为明显的变化趋势有:a.多功能纳米材料和载体的创新研究显著增加,例如“纳米磷灰石/聚(DTH)碳酸酯自固化骨修复材料的可控制备与作用机理”,“高转膜率肿瘤EGFR靶向的多功能纳米脂质载体的构建与评价”;b.联合治疗占比逐年增加,在肿瘤学研究中,由于纳米粒子通过血管输送或者表面配体的分子识别,可以被动或主动地在肿瘤区域形成聚集,从而实现靶向功能,并且纳米粒子可以根据刺激响应来消除肿瘤细胞,常见几种治疗模式,包括小分子药物靶向递送、大分子(siRNA,蛋白、多肽)物质靶向递送、光热治疗、光动力学治疗以及磁热治疗等。利用纳米的智能组装,将多种治疗模式相结合,达到了联合治疗的目的,现在已经成为肿瘤学研究的重要研究方向;c.诊疗一体化研究开始获得关注,如“诊疗一体化多级纳米超分子组装体的构建及提高肿瘤靶向输送的研究”,“通过可视化靶向纳米载体技术实现基因治疗和免疫治疗相结合的肝癌“诊断治疗一体化鸡尾酒疗法”;d.在光热治疗,放疗等多种治疗手段中纳米技术也开始逐步运用,例如“仿血小板纳米粒联合BQ123通过自放大靶向效应增强肿瘤光热治疗的研究”,“肿瘤靶向性E1A超顺磁纳米载体对宫颈癌的放疗增敏作用及其分子机制的实验研究”;e.组织工程/再生医学中纳米技术开始崭露头角,例如“壳聚糖微纳米纤维表面改性及皮肤创面再生修复研究”,“具有微/纳米复合纤维结构的小口径人工血管构建及对组织再生的引导作用”;f.纳米药物安全性、代谢机制等相关研究也逐渐引起重视。

4 总结和展望

医学基础科学研究的最终目标之一是疾病预防、诊断及治疗新策略的寻找和发现,从而解决临床存在的问题。目前纳米技术与生物医学的整合蓬勃发展,在纳米诊断、纳米药物治疗、纳米诊疗(同步实现疾病诊断和治疗)及再生医学等领域均取得了不错的进展,也为肿瘤学、药理学、影像医学和生物医学工程的进步做出的卓越的贡献^[6-9]。

近年来,以智能化学为基础的新型纳米载体大量出现,为新颖纳米聚合物载体的设计提供了巨大的潜力。虽然目前不断出现各种功能特征的聚合物纳米颗粒,但总体来看这些聚合物纳米颗粒在临床疾病诊疗应用方面还远远不够。医学领

域的纳米技术未来发展重心应该更侧重于解决如何将这些复杂的智能化纳米粒子有效应用于临床实践、更好地满足疾病治疗的需求。首先,应该更加重视纳米材料本身的生物兼容、可降解、可示踪性的研究,应该全面揭示高分子辅料在细胞-亚细胞-转运体水平发生的复杂化学和生物学过程。其次,应该尽可能的简化纳米载体系统的材料成分和组装工艺。我们相信,设计的系统组分越简单组装越容易,未来运用于临床实践的概率将越高。第三、应该进一步加强纳米载体系统的吸收、分布、代谢与排泄机制以及安全性评价等方面的研究。已有的纳米载体研究多关注于治疗效果,而对其体内吸收代谢过程和安全性重视不够,这些都限制了未来其临床实际运用的潜力;第四,应更加注重可满足临床需求的具有特异性功能的纳米载体系统研究,更多研究开发新颖的特异性、主动靶向的纳米载体系统。

总的来说,目前纳米医学相关产品,例如纳米药物和纳米诊疗试剂在国内获得临床许可或上市的产品依然十分匮乏,这与目前国内数量庞大的纳米领域论文发表与科研经费存在明显的脱节。我们期望在不久的将来,纳米技术能够极大推进医学影像技术及疾病精确诊断,并研发一系列智能响应患者生理机能及疾病状态的纳米靶向给药载体,有力地将精准医疗推向新篇章。

参考文献:

- [1] 张金超,杨康宁,张海松,等.碳纳米材料在生物医学领域的应用现状及展望[J].化学进展,2013,25(2/3):397-408.
- [2] 吴鹰飞,周兆英,冯焱颖,等.纳米技术及其前景[J].科学通报,2003,19(1):42-46.
- [3] 陈荣,王维懿.“纳米科技基础研究”重大研究计划结题综述[J].中国科学基金,2012,26(2):82-88.
- [4] 王国彪,邵金友,宋建丽,等.“纳米制造的基础研究”重大研究计划研究进展[J].机械工程学,2016,52(5):68-79.
- [5] 王国彪,黎明,丁玉成,等.重大研究计划“纳米制造的基础研究”综述[J].中国科学基金,2010(2):70-77.
- [6] CARUTHERS S D, WICKLINE S A, LANZA G M. Nanotechnological applications in medicine [J]. Current opinion in biotechnology, 2007, 18(1): 26-30.
- [7] LAMMERS T, AIME S, HENNINK W E, et al. Theranostic nanomedicine [J]. Accounts of chemical research, 2011, 44(10): 1029-1038.
- [8] WANG J, GAO W. Nano/Microscale motors: biomedical opportunities and challenges [J]. ACS nano, 2012, 6(7): 5745-5751.
- [9] PACARDO D B, LIGLER F S, GU Z. Programmable nanomedicine: synergistic and sequential drug delivery systems [J]. Nanoscale, 2015, 7(8): 3381-3391.

Analysis of projects funded by National Natural Science Foundation of China (NSFC) in the field of nanotechnology from 2001 to 2016

WU Caisheng¹, WANG Jiancheng², CAI Zheng^{3, #}, YANG Chunrong⁵, WU Lei^{3*}

(1. School of Pharmaceutical Sciences, Xiamen University, Xiamen 361102, China; 2. School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China; 3. National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085, China; 4. School of Pharmaceutical Sciences, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 5. College Pharmacy of Jiamusi University, Jiamusi 154007, China)

Abstract: Objective To provide guidelines for researchers in the field of nanotechnology (especially for nanomedicine investigators) in China. **Methods** We summarize the basic information of nanotechnology related projects sponsored by the National Natural Science Foundation of China (NSFC) from 2001 to 2016. **Results & Conclusion** Nanotechnology studies the properties and applications of materials with sizes ranging from 1 to 100 nanometers. It is an interdisciplinary cutting – edge technology with broad applications in materials design and preparations, microelectronics and computer technology, medicine and health, aerospace and aeronautics, biotechnology etc. However, there are currently still few numbers of domestically licensed or marketed nanomedicine related products, which significantly do not match with the large amount of publications or research funding in the field of nanomedicine.

Key words: National Natural Science Foundation of China; nanotechnology; nanomedicine; funding project

(上接第 1039 页)

Determination of solvent residues in indocyanine green by headspace capillary gas chromatography

YU Yang¹, LI Jiaojiao², TAO Runhong¹, ZHAO Chunjie^{2*}

(1. Liaoning Union Pharmaceutical Co., Ltd. Benxi 117004, China; 2. School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

Abstract: Objective To establish a method for the determination of 8 kinds of organic residual solvents such as methanol, ethanol, acetone, *n*-butanol, diethyl ether, triethylamine, *o*-xylene and pyridine in the indocyanine green. **Methods** Headspace gas chromatography and flame ionization detector (FID) were used. The carrier gas was nitrogen and the flow rate was 2.0 mL·min⁻¹. The column was SE-30 capillary column (50 m×0.53 mm, 7 μm); The inlet temperature is 250 °C; the detector temperature is 300 °C; the split injection, the split ratio is 1:20; the headspace equilibrium temperature is 85 °C and the headspace equilibration time is 30 min. The residual solvent content was calculated using the peak area for the standard solution addition method. **Results** The linear relationships of methanol, ethanol, acetone, *n*-butanol, diethyl ether, triethylamine, *o*-xylene and pyridine were good (*r* = 0.9989 – 0.9996), methanol, ethanol, acetone, ethyl ether, *n*-butanol, triethylamine, The average recovery of *o*-xylene was in the range of 85.0 % to 110.0 %. The average recovery of pyridine was in the range of 80.0 % to 115.0 %. **Conclusion** The method validation shows that this method is suitable for the determination of eight organic residual solvents in phthalocyanine green raw materials.

Key words: indocyanine green; headspace gas chromatography; residual solvent