

## TGF- $\beta$ 1 基因修饰骨髓基质细胞复合 Bio-Oss 胶原修复犬颌骨缺损的效果

郭宏亮<sup>1</sup> 郑纪伟<sup>2\*</sup> 王鹏来<sup>3</sup> 刘宗响<sup>3</sup> 袁长永<sup>3</sup> 李敢<sup>3</sup> 李晓飞<sup>3</sup> 耿晓庆<sup>3</sup>

(1. 徐州医科大学附属口腔医院修复科 江苏 徐州 221002;

2. 徐州医科大学口腔医学院 江苏 徐州 221000;

3. 徐州医科大学附属口腔医院种植中心 江苏 徐州 221002)

**[摘要]** 目的:观察 TGF- $\beta$ 1 基因修饰骨髓基质细胞(BMSC)复合 Bio-Oss 胶原修复 Beagle 犬颌骨缺损的效果。方法:Beagle 犬 18 条,随机分为 3 组:种植体+犬 BMSC+凝胶+Bio-Oss 胶原材料(对照组);种植体+0.5  $\mu$ g/L TGF- $\beta$ 1 基因转染犬 BMSC+凝胶+Bio-Oss 胶原材料(实验组 A);种植体+10 $\mu$ g/L TGF- $\beta$ 1 基因转染犬 BMSC+凝胶+Bio-Oss 胶原材料组(实验组 B)。术后 24 周取材,组织观察缺损区恢复情况。RT-PCR 检测细胞中 OC、BSP 及 COL-I mRNA 的表达情况。Western Blot 检测细胞中 OC、BSP 及 COL-I 蛋白的表达情况。结果:HE 染色结果显示实验组 A 骨连续性及成熟度优于实验组 B。RT-PCR 结果显示实验组 A 三种 mRNA 表达量明显高于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。实验组 B 中 3 种 mRNA 表达量与对照组相比,不具有统计学意义( $P>0.05$ )。此外,Western Blot 结果中实验组 A 的蛋白表达量与对照组和实验组 B 相比明显增加,具有统计学意义( $P<0.05$ ),实验组 B 较对照组略有增加,但差异不具有统计学意义( $P>0.05$ )。结论:低浓度的 TGF- $\beta$ 1 基因可较好地促进 BMSC 向成骨分化。

**[关键词]** TGF- $\beta$ 1 基因 骨髓基质细胞 Bio-Oss 胶原 基因蛋白表达

**[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-7651(2019)05-0483-05

**[doi]** 10.13701/j.cnki.kqxyj.2019.05.017

**Effect of TGF- $\beta$ 1 Gene Modified Bone Marrow Stromal Cells Combined with Bio-Oss Collagen on Repairing Canine Jaw Defects.** GUO Hong-liang<sup>1</sup>, ZHENG Ji-wei<sup>2\*</sup>, WANG Peng-lai<sup>3</sup>, LIU Zong-xiang<sup>3</sup>, YUAN Chang-yong<sup>3</sup>, LI Gan<sup>3</sup>, LI Xiao-fei<sup>3</sup>, GENG Xiao-qing<sup>3</sup>. 1. Department of Prosthodontics, Affiliated Stomatological Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, China; 2. Xuzhou Medical University, School of Stomatology, Xuzhou 221002, China; 3. Implant Center, Affiliated Stomatological Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, China.

**[Abstract]** **Objective:** To observe the effect of TGF- $\beta$ 1 gene modified Bone Marrow Stromal Cells (BMSC) combined with Bio-Oss collagen on jaw defects reconstruction. **Methods:** 18 beagle dogs were randomly divided into three groups. Control group: implant+BMSC+gelatin+Bio-Oss collagen group A: implant+BMSC transfected with 0.5  $\mu$ g/L TGF- $\beta$ 1+gelatin+Bio-Oss collagen; group B: implant+BMSC transfected with 10  $\mu$ g/L TGF- $\beta$ 1+gelatin+Bio-Oss collagen. Histological view was applied to measure the repair effect. Meanwhile, the mRNA and protein expressions of OC, BSP and COL-I were detected through RT-PCR and Western blot, respectively. **Results:** HE staining showed that bone continuity and maturity in group A were superior to those in group B. RT-PCR results showed that the expressions of mRNA in the experimental group A were significantly higher than those in the control group ( $P<0.05$ ). However, compared with

the control group, the mRNA expression levels in the experimental group B were not statistically significant ( $P>0.05$ ). In addition, Western blot results showed that expressions of OC, BSP, and COL-I protein in the group A were significantly higher than those of control group and group B ( $P<0.05$ ), while that of group B was slightly higher than that of control group, but

**基金项目** 江苏省“六大人才高峰”资助项目(编号:2014-wsw-068)

江苏省高校自然科学研究计划面上项目(编号:12KJB320015)

徐州市科技计划项目(编号:KC15SH015)

**作者简介** 郭宏亮(1976~),男,陕西西安人,硕士,副主任医师,研究方向:口腔种植修复及成骨。

\* 通讯作者 郑纪伟, E-mail: zhengkouqiang@163.com

without statistically significant ( $P>0.05$ ). **Conclusion:** 0.5  $\mu\text{g/L}$  TGF- $\beta$ 1 gene has a better repair effect on promoting osteogenic differentiation of BMSC.

[**Key words**] TGF- $\beta$ 1 gene Bone marrow stromal cells Bio-Oss collagen Gene and protein expression

颌骨缺损多见于先天畸形、颌面部肿瘤的术后、外伤等,多伴有周边软组织缺损,是口腔颌面外科的常见病、多发病。不仅严重地影响患者言语、咀嚼等生理功能,同时很大程度影响了患者的容貌和心理健康<sup>[1]</sup>。骨组织工程技术是近几年来在国内外新兴起一种比较热门的颌骨缺损修复技术<sup>[2]</sup>。骨组织工程技术是由种子细胞、支架材料和生长因子三部分构成的组织工程化骨,通过骨引导和骨诱导方式两种方式共同完成骨的修复与重建,被认为是目前较好的用于修复骨缺损的方法<sup>[3]</sup>。本文将骨组织工程技术与种植技术相结合,构建即刻种植体与TGF- $\beta$ 1基因修饰骨髓基质细胞(BMSC)复合Bio-Oss胶原修复Beagle犬颌骨缺损的模型,观察缺损区修复情况并检测成骨细胞活性因子骨钙素(OC)、骨涎蛋白(BSP)及I型胶原蛋白(COL-I)的mRNA及蛋白含量水平随培养时间的变化趋势,探讨TGF- $\beta$ 1基因在BMSC细胞成骨分化中的作用,为临床修复颌骨缺损提供一种新方法。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 Beagle犬18条,10~12月龄,体重20~25 kg(南方医科大学实验动物中心,许可证号:SCXK粤2018 0015)。

1.1.2 实验材料与仪器 DMEM培养基(赛默飞,中国),胎牛血清(sigma,Merck公司),淋巴细胞分离液(上海索宝生物科技有限公司),RNAiso Reagent,蛋白酶抑制剂复合物,RIPA裂解缓冲液及RT-PCR逆转录试剂盒(Fermentas公司),BCA蛋白浓度测定试剂盒(碧云天公司)。胰蛋白酶(Sigma公司,美国),脂质体(Gibco公司,美国),TGF- $\beta$ 1表达载体pcDNA3-TGF- $\beta$ 1(Proper TechInc公司,美国),Bio-Oss胶原(Bio-oss collagen®瑞士Geistlich制药公司),PCR引物序列均由上海生工生物工程公司合成(表1)。台式离心机,超净工作台,二氧化碳恒温培养箱(上海精学科学仪器有限公司),TMT-1型倒置显微镜(上海比目仪器厂),Uno II型PCR仪(Biometra公司,德国),Multiphor II型多功能电泳仪(中科新生命生物科技公司,上海),凝胶自动成像及分析系统(书俊仪器设备有限公司,上海)。

1.2 实验方法

1.2.1 造模与分组<sup>[4]</sup> 肌肉注射30 g/L戊巴比妥盐溶液(1 ml/kg)注射入Beagle犬的臀肌内,麻醉后,在口腔前庭一侧下颌前牙区,沿牙龈缘切口达骨面,拔除2颗下颌前牙,制成3 cm $\times$ 2 cm $\times$ 1 cm的缺损,将下述材料分别植入骨缺损处,然后将黏骨膜严密缝合。犬放回笼中,术后流质饮食1周,以后常规饲养。隔日起每日肌肉注射青霉素80万U(bid)连续用药5 d。于术后24周时处死动物。Beagle犬18只,随机分为3组:对照组:种植体+犬BMSC+凝胶+Bio-Oss胶原材料组;实验组A:种植体+0.5  $\mu\text{g/L}$  TGF- $\beta$ 1基因转染犬BMSC+凝胶+Bio-Oss胶原材料组;实验组B:种植体+10  $\mu\text{g/L}$  TGF- $\beta$ 1基因转染犬BMSC+凝胶+Bio-Oss胶原材料组。

表1 RT-PCR引物序列  
Tab. 1 Primer sequence for RT-PCR

基因名称	序列
GAPDH	F:5'-GGACTCATGACCACAGTCCAT-3' R:5'-CAGGGATGATGTTCTGGAGAG-3'
OC	F:5'-GAAGCCCAGCGGTGCA-3' R:5'-CACTACCTCGCTGCCCTCC-3'
BSP	F:5'-CGGATTCACTTGCCACCGTGGCCAG-3' R:5'-CCGCTCGAGTCATTTACCCGAGACCG-3'
COL-1	F:5'-TTGCIYCCAGATGTCT-3' R:5'-CGGTGTCCCTTCATTCC-3'

1.2.2 骨髓细胞的取材 麻醉消毒后,以16号穿刺针于下股骨粗隆部穿入骨髓腔,用注射器抽取4 mL骨髓(注射器内预先吸入250 U肝素进行抗凝),然后按比例1:1混合骨髓液与淋巴细胞分离液,中速(2000 r/min)离心20 min后,调为低速(1000 r/min)离心10 min,吸取中间细胞悬液。

1.2.3 TGF- $\beta$ 1基因诱导分化 将骨髓细胞悬液接种于无菌培养瓶中,立即加入含100 ml/L胎牛血清的DMEM培养液,置于37℃二氧化碳培养箱中培养,密切观察,隔天换1次培养液。取第3代BMSC细胞采用脂质体转染技术将两种不同浓度(0.5  $\mu\text{g/L}$ 和10  $\mu\text{g/L}$ )TGF- $\beta$ 1重组转入BMSC后在含有50  $\mu\text{g/L}$  L-抗坏血酸,1 nmol/L  $\beta$ -甘油磷酸钠,10 nmol/L地塞米松和100 ml/L胎牛血清的DMEM矿化培养液中进行培养,使Beagle犬骨髓

基质细胞向成骨细胞方向分化,于 2 周后用 0.25% 胰酶和 0.02% EDTA 消化,充分吹打 DMEM 培养基,使其成为单细胞悬液,最终细胞浓度  $5 \times 10^7/\text{mL}$ 。

1.2.4 组织工程骨移植复合体的制备 将上述细胞悬液与凝胶混匀,用无菌注射器滴入多孔 Bio-Oss 胶原骨块至其被细胞悬液浸匀饱和且不渗透。置于 DMEM 矿化培养液中,37℃,50 ml/L 二氧化碳培养箱中培养 4 h。

1.2.5 组织学观察 于术后 24 周,截取下颌骨标本,正丁醇作为透明剂,经 85% 乙醇固定,石蜡包埋骨组织切片,厚度 30 μm,HE 染色后,光镜下观察缺损区新骨形成情况。

1.2.6 RT-PCR 测定 mRNA 表达水平 采用 TRIzol 试剂盒提取培养第 2、4 和 6 天的成骨细胞总 RNA,采用 TaqMan Small RNA Assays 逆转录反应,引物序列见表 1。扩增条件为 94℃ 4 min; 92℃ 40 s,按表 1 中的最佳退火温度退火 45 s, 72℃ 延伸 100 s,进行 35 个循环。最后 72℃ 延伸 15 min。以 GAPDH 为内参照,Gene Ruler 100 bp DNA Ladder 为标记,采用 RT-PCR 法检测 OC mRNA、BSP mRNA 和 COL-Ⅰ mRNA 的表达水平。

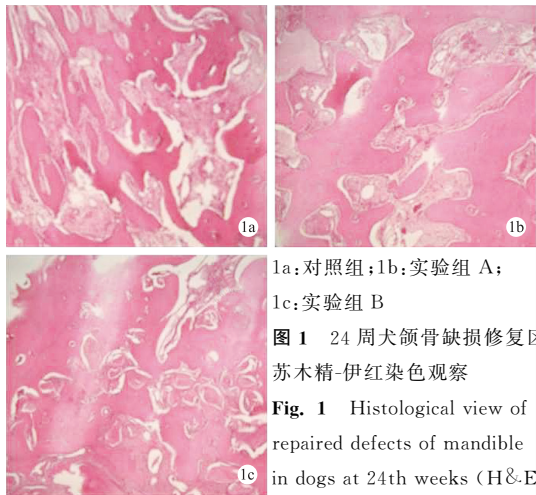
1.2.7 Western blot 法测定蛋白含量 培养 6 d 的细胞液中加入一定剂量的 RIPA 裂解液裂解细胞,-4℃ 离心,吸取上清液,采用 BCA 试剂盒进行蛋白定量。OC、BSP、COL-Ⅰ 蛋白检测过程:经琼脂糖凝胶电泳,转膜,封闭,一抗 4℃ 过夜,二抗孵育 2 h,显影,进行定量分析。

1.3 统计分析 应用 SPSS Statistics 17.0 软件进行统计学分析,结果以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较采用方差分析,组内与组间不同时间点比较采用重复测量方差分析, $P < 0.05$  认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 组织学观察缺损修复区形态 对照组,缺损修复区基本上由新生的骨组织所修复,可见有间充质细胞聚集、分化(图 1a);实验组 A,缺损区修复区可见新骨逐渐形成,并可见排列成行的成熟的成骨细胞,纤维组织增生活跃,局部形成了较成熟的板层骨,形成了骨髓腔。较大的骨髓腔内有新生的毛细血管(图 1b);实验组 B,缺损修复区有大量的新骨形成,可见活跃的成骨细胞,有较幼稚的板层骨形成,支架材料很少(图 1c)。

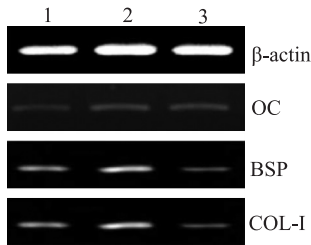
2.2 mRNA 的表达水平 结果显示:(1)3 组 OC



1a:对照组;1b:实验组 A;  
1c:实验组 B  
图 1 24 周犬颌骨缺损修复区  
苏木精-伊红染色观察  
Fig. 1 Histological view of  
repaired defects of mandible  
in dogs at 24th weeks (H&E  
staining).

mRNA、BSP mRNA 和 COL-Ⅰ mRNA 不同时间点表达量比较,差异有统计学意义( $F = 7.932, P = 0.002; F = 13.431, P < 0.001; F = 39.890, P < 0.001$ )。 (2)组间比较:3 组 OC mRNA、BSP mRNA 和 COL-Ⅰ mRNA 表达量比较,差异有统计学意义( $F = 32.764, P < 0.001; F = 131.130, P < 0.001; F = 66.390, P < 0.001$ ),其中实验组 A 中 3 种 mRNA 表达量明显高于对照组和实验组 B ( $P < 0.05$ )。 (3)组内比较:3 组 OC mRNA、BSP mRNA 和 COL-Ⅰ mRNA 表达量组内比较,差异有统计学意义( $F = 26.823, P < 0.001; F = 59.511, P < 0.001; F = 102.920, P < 0.001$ ),对照组、实验组 A 和实验组 B OC mRNA、BSP mRNA 均呈上升趋势 ( $P < 0.05$ ),对照组和实验组 A COL-Ⅰ mRNA 表达量明显升高 ( $P < 0.05$ ),实验组 B COL-Ⅰ mRNA 表达量变化不明显 ( $P > 0.05$ ),见表 2。

2.3 蛋白表达水平 实验组 A 的 OC、BSP 及 COL-Ⅰ 蛋白与对照组相比明显增加,差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),而实验组 B 较对照组略有增加,但不具有统计学意义 ( $P > 0.05$ ),说明 TGF-β1 基因剂量过高会抑制蛋白的表达(图 2,表 3)。



1:对照组;2:实验组 A;3:实验组 B

图 2 第 6 天成骨细胞分化相关的蛋白质表达水平

Fig. 2 Expression of osteoblast differentiation-related genes and proteins.

表 2 OC mRNA,BSP mRNA 和 COL- I mRNA 在不同时间点的表达水平

Tab. 2 The mRNA expression of OC, BSP, and COL-I in osteoblast after 2d, 4d, and 6d										$\bar{x} \pm s$
时间/d	OC mRNA			BSP mRNA			COL- I mRNA			
	对照组	实验组 A	实验组 B	对照组	实验组 A	实验组 B	对照组	实验组 A	实验组 B	
2	0.33±0.08	0.42±0.05	0.34±0.08	0.18±0.04	0.21±0.03	0.19±0.03	0.56±0.04	0.74±0.04	0.77±0.03	
4	0.36±0.04	0.53±0.08	0.36±0.07	0.20±0.01	0.35±0.03	0.25±0.02	0.68±0.08	0.86±0.06	0.76±0.03	
6	0.38±0.03	0.65±0.03	0.39±0.03	0.23±0.03	0.40±0.02	0.24±0.02	0.72±0.07	1.03±0.03	0.75±0.05	

表 3 培养第 6 天 3 种蛋白的表达水平

Tab. 3 The expression of OC, BSP, and COL-I after 6 days				$\bar{x} \pm s$
组别	OC 蛋白	BSP 蛋白	COL- I 蛋白	
对照组	0.31±0.02	0.23±0.04	0.88±0.01	
实验组 A	0.60±0.01*	0.35±0.07*	1.05±0.01*	
实验组 B	0.39±0.07	0.28±0.04	0.90±0.01	

注:与对照组比较,\* P<0.05

3 讨论

组织工程是一个细胞生物学、材料科学和工程科学等交叉的学科,其定义为将活细胞(种子细胞)、支架材料(基质)和生物活性因子结合起来,以得到具有促进组织修复和再生能力的功能组织。骨髓基质干细胞(BMSC)常用作种子细胞应用于组织工程中。Bio-Oss 胶原的主要成分是小牛的脱蛋白骨,是一种相对新的、天然的一种骨组织引导再生技术的材料<sup>[5]</sup>。因此,Bio-Oss 胶原具有良好的生物组织相容性和引导骨再生的能力,可用于骨生成的材料<sup>[6]</sup>。已有报道 Bio-Oss 胶原在动物颌骨缺损修复中的应用,并取得了显著的效果<sup>[7,8]</sup>。

TGF-β1 是一种多功能多肽类细胞生长因子,具有调节机体免疫、刺激间质细胞增生和细胞外基质合成、参与血管生成、修复创伤等方面的作用<sup>[9]</sup>。TGF-β1 基因转染 BMSC 细胞,可诱导 BMSC 细胞向成骨方向分化,使 BMSC 具有成骨细胞的结构特征和生物学特性,同时增强了细胞的增殖能力<sup>[10]</sup>。

本实验首次采用 TGF-β1 基因转染后的 BMSC 细胞作为种子细胞,通过体外培养、诱导分化后复合 Bio-Oss 骨胶原修复 Beagle 犬颌骨缺损。新血管的形成在组织愈合中起着非常重要的作用,得到充分血液供应的间充质干细胞进入骨组织分化形成成骨细胞,有利于组织功能的再生<sup>[11]</sup>。HE 染色后观察到实验组均有成骨细胞产生,而只有实验组 A 的样本中观察到了骨髓腔和新生的毛细血管。这表明实验组 A 可以促进缺损区产生新的血管网络,有利于代谢废物及降解产物的转运从而加快颌骨缺损区的修复。成骨细胞是促进骨形成的主要功能细胞,合成并分泌骨钙素、骨涎蛋白、I 型胶原蛋白,完成骨

基质的合成、分泌和矿化,促进骨组织的形成<sup>[12]</sup>。RT-PCR 结果表明,实验组 A 中 OC、BSP 和 COL- I mRNA 水平明显高于对照组和实验组 B,这说明高浓度的 TGF-β1 对 OC、BSP 和 COL- I mRNA 有抑制作用。WB 结果表明,实验组 A 与对照组相比能显著促进成骨细胞中 OC、BSP 和 COL- I 蛋白的表达。实验组 B 与对照组相比无显著性差异。这表明高浓度的 TGF-β1 对 OC、BSP 和 COL- I 蛋白表达也有抑制作用。此结果符合细胞因子在低浓度起刺激作用,而在高浓度则起抑制作用的规律。

本实验只考察了两种浓度 TGF-β1 基因转染犬 BMSC 对骨缺损的修复。为了实现对颌骨缺损修复的准确把控,TGF-β1 基因转染与 BMSC 细胞成骨能力的量效关系有待进一步研究。本实验方法为即刻种植骨缺损的修复的临床应用提供了一种新思路和新方法。

参考文献

[1] Ariani N, Reintsema H, Ward K, et al. Maxillofacial prosthodontics practice profile: a survey of non-united states prosthodontists [J]. J Otolaryngol Head Neck Surg, 2017, 46(4): 35-41.

[2] 黄山,刘红. 纳米纤维支架在骨组织工程中的应用[J]. 口腔医学研究,2018,8(12): 809-811.

[3] Liu M, Zeng X, Ma C. Injectable hydrogels for cartilage and bone tissue engineering [J]. Bone Res, 2017, 5(6): 1-20.

[4] Kim JY, An HJ, Kim WH, et al. Anti-fibrotic effects of synthetic oligodeoxynucleotide for TGF-β1 and smad in an animal model of liver cirrhosis [J]. Mol Ther, 2017, 8(6): 250-263.

[5] Trajkovski B, Jaunich M, Müller WD, et al. Hydrophilicity, viscoelastic, and physicochemical properties variations in dental bone grafting substitutes [J]. Materials (Basel), 2018, 11(65): 215-233.

[6] Gultekin BA, Bedeloglu E, Kose TE, et al. Comparison of bone resorption rates after intraoral block bone and guided bone regeneration augmentation for the reconstruction of horizontally deficient maxillary alveolar ridges [J]. Biomed Res Int, 2016, 86(5): 1-8.

[7] Wu WY, Li BW, Liu YH, et al. Effect of multilaminate small intestinal submucosa as a barrier membrane on bone



- formation in a rabbit mandible defect model [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 76(5): 1-11.
- [8] Ojiaku CA, Cao G, Zhu W, et al. TGF- $\beta$ 1 evokes human airway smooth muscle cell shortening and hyperresponsiveness via smad3 [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2018, 58(5): 575-584.
- [9] Sun BY, Zhao BX, Zhu JY, et al. Role of TGF- $\beta$ 1 expressed in bone marrow-derived mesenchymal stem cells in promoting bone formation in a rabbit femoral defect model [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(7): 897-904.
- [10] Mescher AL. Macrophages and fibroblasts during inflammation and tissue repair in models of organ regeneration [J]. *Regeneration*, 2017, 4(2): 39-53.
- [11] Wei JW, Shimazu J, Makinistoglu MP, et al. Glucose uptake and Runx2 synergize to orchestrate osteoblast differentiation and bone formation [J]. *Cell*, 2015, 161(7): 1576-1591.
- [12] Chen SM, Feng T, Vujic Spasic M, et al. Transforming growth factor  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) activates hepcidin mRNA expression in Hepatocytes [J]. *J Bio Chem*, 2016, 291(25): 13160-13174.
- [收稿日期:2018-11-13] (本文编辑 李四群)

## 自然指数期刊 Advanced Functional Materials 再次发表我院肿瘤外科团队最新研究成果

我院孙志军教授团队与武汉大学物理科学与技术学院赵兴中教授、刘威教授团队合作,在仿生癌症诊疗领域获得重要创新成果。相关研究成果发表在国际纳米研究领域自然指数期刊《先进功能材料》(Advanced Functional Materials),并被选为 Frontispiece 文章。

论文题目为 Myeloid-Derived Suppressor Cell Membrane-Coated Magnetic Nanoparticles for Cancer Theranostics by Inducing Macrophage Polarization and Synergizing Immunogenic Cell Death(《髓源抑制性细胞膜包裹的磁性纳米颗粒在癌症诊疗中的应用-基于诱导巨噬细胞极化并协同免疫源性细胞死亡》)。武汉大学口腔医学院口腔生物医学教育部重点实验室(湖北省口腔基础医学重点实验室一省部共建国家重点实验室培育基地)为第一完成单位。本院口腔颌面-头颈肿瘤外科 2016 级博士研究生于光涛为论文第一作者,物理科学与技术学院 2015 级博士生饶浪为论文共同第一作者,口腔颌面-头颈肿瘤外科孙志军教授和物理科学与技术学院刘威教授为论文通讯作者。该研究受到国家自然科学基金面上项目、国家自然科学基金优秀青年基金项目、国家重点研发计划的资助。

癌症作为最主要的公共健康问题之一,目前主要治疗手段包括外科手术、放疗及化疗。这些传统的治疗方式对肿瘤微环境靶向能力有限。髓源性抑制细胞(MDSC)是肿瘤微环境中一种重要的负性免疫调控细胞,抑制免疫细胞对肿瘤细胞的杀伤能力。基于 MDSC 细胞的特性,课题组首次提出应用同源的 MDSC 的细胞膜包裹已被美国食品和药物管理局(FDA)批准的光敏感性的磁性氧化铁纳米颗粒,合成具有主动靶向肿瘤微环境的 MNP<sup>®</sup> MDSC 复合纳米颗粒。

这种复合纳米颗粒集成了 MDSC 及 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 纳米颗粒的功能,展现了优异的抗吞噬、长循环时间以及主动靶向肿瘤微环境的能力,表现出优异的光热治疗效果(PTT)、核磁共振成像(MRI)能力以及显著的抗肿瘤能力。分子机制研究发现应用该纳米颗粒进行光治疗可引起肿瘤细胞免疫原性细胞死亡,促进 M2 型巨噬细胞向抗肿瘤的 M1 型分化,协同促进了机体的抗肿瘤免疫反应。小动物正电子发射计算机断层显像(PET)检测提示 MNP<sup>®</sup> MDSC 纳米颗粒治疗后肿瘤的代谢能力明显减低,从而抑制肿瘤生长。

近几年来,口腔医学院孙志军教授团队与物理与技术学院刘威教授、国世上教授团队通过医工交叉合作,取得丰硕成果,研究论文已先后发表在 *Advanced Materials*、*Advanced Functional Materials*、*Angew. Chem. Int. Ed.*、*Small*、*Nanoscale*、*ACS Applied Materials & Interfaces* 等期刊。

论文全文链接:<https://doi.org/10.1002/adfm.201801389>