2021 年招生计划

六、预计招收博士生的课题研究方向和研究工作简介

1.博士论文研究方向：

选题类别： ■基础性研究 ■应用性研究 □工程技术攻关研究

□新开辟的研究方向 □已有研究方向的继续 □其他

2.博士论文的选题背景及意义和主要研究内容简介

2.1 博士论文的选题背景及意义

在世界范围内，恶性肿瘤是人类主要的死亡原因之一，严重威胁世界居民的健康。根据世界卫生组织对全球 172 个国家和地区恶性肿瘤数据的统计，在 91 个国家中恶性肿瘤是第一或第二大死因，22 个国家中恶性肿瘤是第三或第四死因，每年全球新增患者 1810 万，新增死亡病例 960 万[1-3]。并且，恶性肿瘤也严重威胁中国人群的健康，是我国现阶段主要的公共安全问题之一。据最新统计数据显示，恶性肿瘤导致的死亡人数占我国居民全部死亡的 23.91%。近十年来，**各种恶性肿瘤的发病率均呈现持续上升的态势，已经成为居民死亡的重要原因，严重威胁着我国的公共健康。与此同时，癌症患者也呈现明显的年轻化趋势，对我国社会和经济发展危害巨大。**

以胰腺癌为例，作为死亡率极高，治疗极为困难的恶性肿瘤，目前已成为发达国家死亡率第四高的肿瘤，患者治愈后 5 年存活率不到 5%[4,5]。单纯手术治疗并不会延长生存期，往往需要放化疗的辅助治疗，联合治疗已成为胰腺癌治疗的普遍方法。胰腺癌肿瘤微环境中存在着非常丰富的细胞外基质，不仅为肿瘤的增殖提供了“土壤”，还能显著的阻碍化疗药物富集渗透，并严重的抑制放疗的治疗效果。**因此，肿瘤细胞外基质是我们攻克恶性肿瘤所必须跨越的屏障，通过改善肿瘤周围微环境，可打破细胞外基质屏障，促进药物渗透富集，抑制恶性肿瘤细胞增殖。因此，调控恶性肿瘤周围微环境对显著提高肿瘤药物的治疗效果具有重要意义。**

近年来随着科学技术的发展，作为 20 世纪中后期发展起来的一门新兴交叉学科，纳米技术越来越受到国内外研究学者的关注。作为微纳尺度的动力装置，微纳机器人是纳米世界机器化的先导，对纳米技术的发展具有重要意义。由于具有体积小、质量轻及推重比大等特点，微纳机器人在传感检测、微纳制造及环境治理等领域具有很好的发展前景[8-10]。**尤其在生物医疗领域，微纳机器人能够高效装载治疗药物和靶向因子，作为特定组织和器官的靶向药物运输载体，特异作用于目标靶点，从而实现对肿瘤病灶区域进行精准靶向治疗。基于微纳机器人的肿瘤精准靶向治疗方法能显著提升药物利用率，降低正常细胞组织被肿瘤药物破坏的风险，减轻患者治疗过程中的痛苦。因此，微纳机器人可在肿瘤治疗过程中发挥极其重要的作用，其成功应用将具有划时代的意义。**

然而，现有的微纳机器人相关研究主要集中在微纳结构加工、多物理场驱动及运动行为控制等方面，真正在生物体内药物精准靶向递送方面的研究甚少。其核心问题在于现有微纳机器人的生物相容性差，在生物体内应用会产生排异反应。并且，传统的成像方法存在分辨率低和穿透性差等问题，无法实现生物体深层组织下微纳机器人的高精度实时成像。因此，实现具有生物相容性微纳机器人的批量可控加工，建立高分辨率高穿透性的微纳机器人多模态实时成像系统，实现生物体内微纳机器人运动的自主导航控制，不仅提升药物靶向的准确性，还可大大拓展微纳机器人的应用范畴，为微纳无创手术治疗、生物传感检测、精准靶向治疗等生物医疗领域技术的发展提供新的途径，上述研究成功应用具有重要的理论意义与实用价值。**综上所述，基于微纳机器人的肿瘤药物精准靶向递送方法的相关研究涉及流体力学、机械学、材料学、热学、摩擦学、电磁学、纳米科学、控制学和生物医学等多学科交叉，影响因素多，各学科理论集成度高，研究难度大。因此，系统深入地研究微纳机器人与肿瘤细胞外基质间的交互作用机制，建立生物活体内微纳机器人智能导航控制系统，实现肿瘤药物精准靶向递送，可为肿瘤的治疗提供新的思路和途径，对临床恶性肿瘤治疗效果的提升具有重要的意义。**

2.2 主要研究内容简介

本项目旨在对肿瘤细胞外基质内微纳机器人的智能驱动控制技术及药物精准靶向控释方法进行研究。基于仿真分析与实验研究相结合的方法，建立微纳机器人的分子动力学模型，分析微纳机器人在肿瘤细胞外基质内的运动行为，确定其运动性能的影响因素，揭示微纳机器人与肿瘤细胞外基质间的交互作用机制；基于双光子三维激光直写技术实现多功能一体化微纳机器人的批量可控加工，通过可控自组装技术与生物杂化技术相结合实现微纳机器人表面功能化修饰；基于多模态成像技术和自主导航控制技术搭建生物体内微纳机器人智能导航驱动控制系统，实现肿瘤细胞外基质内微纳机器人的智能精准靶向控制，探索微纳机器人在生物医疗领域的应用。

(1) 微纳机器人与肿瘤细胞外基质间交互作用机制

(a) **交互作用分子动力学模型的建立：**基于分子动力学理论与多粒子碰撞理论，建立磁驱微纳机器人的表面功能基团与肿瘤细胞外基质间交互作用的分子动力学模型；

(b) **功能基团与外基质交互作用机理：**利用分子动力学模型对微纳机器人功能基团与肿瘤细胞外基质间的交互作用机理进行研究，确定肿瘤细胞外基质改性效果的影响因素；

(c) **功能基团与外基质作用实验验证：**通过实验的方法研究微纳机器人功能基团与肿瘤细胞外基质间的交互作用机制，确定功能的影响因素。

(2) 微纳机器人的批量可控加工及功能化修饰方法

(a) **微纳机器人仿生批量可控加工：**利用双光子三维激光直写技术对磁驱微纳机器人进行加工，通过参数调控实现不同几何参数、聚合物材料及组装层数等系列微纳机器人的加工；

(b) **微纳机器人的表面功能化修饰：**以天然生物大分子如壳聚糖、海藻酸钠及细胞膜囊泡等为制备基元，通过可控自组装技术和生物杂化技术进行修饰，使微纳机器人具有生物相容性和可降解性；

(c) **微纳机器人功能结构表征验证：**利用多种显微成像和光谱表征等手段对微纳机器人的表面形貌和性能进行研究，使用超导量子干涉测试仪分析微纳机器人磁性性质，采用原子力显微镜测试微纳机器人的杨氏模量和表面能。

(3) 微纳机器人在肿瘤细胞外基质内智能驱动控制

(a) **动物活体多模态生物成像技术：**基于光声层析成像技术、核磁共振技术以及正电子发射断层扫描技术，实现活体动物的深层组织下病灶区域和微纳机器人群体三维大广角超景深实时成像系统的搭建；

(b) **动物活体内智能驱动控制系统：**基于视觉反馈技术和导航控制技术，建立生物活体内微纳机器人自主导航驱动控制系统。实现微纳机器人在生物体内目标自动识别，路径自主规划和方向实时控制；

(c) **微纳机器人体外驱动控制实验：**基于飞秒激光微纳加工技术实现三维集成式仿真器官芯片的加工，模拟动物体内毛细血管壁和肿瘤细胞外基质等生物环境，对微纳机器人的驱动控制行为进行测试。

(4) 微纳机器人的肿瘤药物精准靶向控制释放技术

(a) **动物活体肿瘤原位模型的建立：**通过将胶质瘤分别注射到裸鼠体内脑部、胃部、肠部及胰腺等特定的器官区域，培养并建立裸鼠不同器官的恶性肿瘤动物原位模型；

(b) **微纳机器人动物体内驱控实验：**利用显微注射系统，将微纳机器人集群注入裸鼠肿瘤病灶部位附近血管组织中，在导航系统控制下实现微纳机器人在病灶区域的可控高效富集；

(c) **肿瘤药物动物体内的可控释放：**通过多模态影像识别，当微纳机器人富集于病灶区域后，启动药物控释系统，在外源场诱导下释放微纳机器人内的肿瘤药物；最后通过染色切片分析治疗效果。

3.该选题所依托的科研项目或研究经费来源情况

该选题研究经费来源于国家自然科学基金项目“生物医用微纳马达的运动行为及智能调控方法研究”（项目编号：51705108）。