

视觉中国



# 修复你的眼 干细胞有股巧劲儿

本报记者 张佳星

“眼前的黑不是黑,你说的白是什么白……如果我能看得见,生命也许完全不同……”一首《你是我的眼》在各类综艺节目中常能唱哭全场。有资料显示,人类接收到的信息90%来自视觉,这也是人们最能对盲人的无助感同身受的原因之一。

## 干细胞治疗眼科疾病优势多

“这是治疗前,这是移植干细胞一周后,这是……”阴正勤展示着大量的临床治疗相关的图片,她表示,这是眼科研究最大的优势,能够清楚地看到病灶的变化,以及诊疗的效果。

“眼科确实很有优势,视网膜的结构非常清晰,从脉络膜到神经元,每一层都有特定的干细胞分化,每一层都是不同的细胞种类。”加州大学洛杉矶分校教授范围平说,在基因突变致盲上,原因也大多是单基因突变引起的。

也就是说,在器官结构、致病机理等方面眼睛是“透明”的,科学家不用“盲人探路”地猜测治疗过程中眼睛发生了什么,观测手段和针对问题都是“清晰而纯粹”的。范围平表示,这也是他做

## 孤独的“种子”难在陌生环境生存

干细胞被视为是一粒“种子”,能够发芽壮大,但经常被忽略的是“种子”也要在适宜的土壤里才能生存。

“难以存活”是中山大学中山眼科中心教授刘奕志在临床实践中关注到的重要问题。“外源性干细胞进入体内,实际上是到了一个陌生的环境,水土不服很难让它们存活下来。”

在干细胞的临床应用中,造血干细胞的临床经验最丰富,一个重要的原因是,干细胞环境没有发生改变。

“实体器官的情况就不会这么顺利。动物实验表明,将外源干细胞通过血管注射,病灶局部注射和膜片移植等方法,转入机体,细胞

# 为流感病毒传播画出“航班网络”图

## 第二看台

本报记者 张佳星

据外媒报道,一名61岁的韩国籍男子日前在科威特旅行回国后,被确诊为中东呼吸综合征(MERS),并被隔离治疗。2015年,MERS曾在韩国造成36人死亡。

病毒的传播必须仰仗媒介,人类活动是病毒传播的途径之一,鸟类、蝙蝠等活动也是病毒的传播途径。通过捕捉媒介的活动途径,是否可以摸清病毒的行动路线,为病毒画出一张可视的“航班网络”?日前召开的2018世界流感大会上,有学者汇报了相关研究,通过对候鸟、家禽的追踪,获得病毒的传播途径,并推测出病毒界的“亲缘”关系,即如何变异的,进而预测疫情的暴发。

### 病毒自带迁徙“时间戳”

“迁徙的过程中病毒同步在进行梯状进化。”北京师范大学全球变化与地球系统科学研究院研究员田怀玉表示,病毒家族的迁徙、传播和进化是在同时进行的。

“中国有800多万盲人,1/3是和视网膜变性疾病有关,例如视网膜色素变性的人平均30岁就失明了。人生最好的时候却看不见了,迫切需求治疗。”9月19日—20日,主题为“以干细胞与基因组学为基础的再生修复与个性化治疗”的香山科学会议召开,陆军军医大学第一附属医院教授阴正勤从医生的角度出发,认为寻找最适宜的、更容易进入临床的治疗方法是当务之急。

了20多年干细胞,最终转到眼科研究的原因。

另一个巨大优势,是它的某一部分有接纳异体干细胞的能力,范围平称之为“相对免疫豁免”。免疫反应是干细胞移植中不希望看到的,机会认为这是“非我”而“奋起反抗”,表现为水肿、化脓等症状。而免疫豁免使得异体细胞的移植有了巨大的希望。

此外,修复工作对于治疗用干细胞的需求量很少。范围平举例道,黄斑区基本上几十万细胞就够了,而多数免疫治疗都是几十亿细胞的量级。

“这些优势,使得眼科领域很可能是基因治疗、细胞治疗能有所突破的领域。”范围平说。

生存率很低,整合率就更低了。”刘奕志说,由于免疫排斥、神经连接难建立等原因,一些开始有效的干细胞移植方法也很快会失效;而大量的实验会由于外源干细胞的接入难以“入乡随俗”而失败,例如,有临床试验利用干细胞形成心肌细胞膜片,但植入后不能“心往一处想”,存在心律失常起搏、节律异常等问题,难以进入临床。

从这些研究现象的积累中,刘奕志意识到,想要在实体器官中“另起炉灶”地替换原器官,很难。“我们也探索注入外源性干细胞到晶状体,希望长出新的晶状体,但看到的却是异常分化,晶状体混浊。”

病毒的衍化给病毒传播打上了“时间戳”。根据基因分析获得不同病毒的“亲疏”,可以反推它们传播的路径。因此病毒的亲缘性,可用来判断不同的“支”在进化中走了哪条路。

通过对近年流行的2.3.2分支H5N1禽流感病毒的追踪,田怀玉所在团队发现,东亚迁徙带内采集到的病毒亲缘性较高;同时中亚迁徙带也出现相同情况;而蒙古的病毒又与上述两种病毒同时存在亲缘性,采样地点也正好是这两个迁徙带交叉地区。

打个比方,根据病毒亲缘关系画出的“朋友圈”与地理科学上长久以来的迁徙带的范围高度重合了。这不会仅仅是巧合,团队开始猜测禽流感病毒的传播有着特定的“航班网络”。

### 候鸟通道与病毒基因流向吻合

由于在长距离的禽流感扩散上,野鸟一年两次的迁徙会造成病毒快速传播。团队开始追踪迁徙鸟类来证实自己的猜测。

“依据种群数量、生存能力,我们选择了4类野鸟。”田怀玉说,“我们用GPS设备为56只鸟进行迁徙行为记录。目前的记录数据表明,候鸟迁

## 大切口破坏,不如小清除留下“火种”

“低等动物器官的再生能力启发了我们。”刘奕志说,其实部分成体组织中保留了胚胎期的再生能力,例如皮肤。

眼科医生们常在婴幼儿白内障术后发现晶状体周边能长出一定透明度的组织,这些不成形的晶状体更说明它们有再生潜能。问题是,哪类细胞暗藏潜能?能不能激发它,怎样激发它?

经过标记定位研究,刘奕志团队发现有潜能的细胞是晶状体赤道部的上皮细胞。

“白内障手术中造成的损伤,正好损失了大量晶状体上皮干细胞,因此很难再生出完整而透明的晶状体。”刘奕志说。直径6mm(毫

## 为“星星之火”营造“燎原”环境

晶状体原位再生的成功,其实难以被其他器官直接复制。

如果将身体其他器官的病灶理解为敌军在体内攻城略地式的“扫荡”,“扫荡”留下的微弱力量可能已无力“复燃”。

“星星之火”要燎原,研究人员做了大量研究。输入“援军”是方法之一。“研究表明,外源性干细胞能够促进内源干细胞的生长。”刘奕志解释,无论是心脏疾病还是神经系统疾病,都发现了原有细胞增殖产生新的细胞以及血管和神经网络的新生。

刘奕志认为,外源性治疗促进内源性细胞再生可能的机理包括模拟细胞应激、促进细胞物质交换及分泌释放。物质交换也是外源性治疗促进内源性细胞再生的重要机制之一。

外源细胞或许并非将自身转变为实体组织,而是通过分泌出能够刺激内源细胞的物质,敦促“土著”壮大。这就好比不派兵直接参加战斗,而是输送资金、情报等。

一门心思地派遣“细胞兵”,不如通过基础研究找到有效要素,前者在临床治疗中会

米)的切口,之前是为了避免切不干净再长出白内障,却也牺牲了再生“火种”。

找到了症结,刘奕志团队建立了一种新方法,将手术切口缩小为常规术式的六分之一,并引导切口由视轴中央移向囊膜边缘,使得新生晶状体覆盖视野的中心区域。临床研究表明,新方法施行手术后患儿视轴透明、眼底清晰。术后6个月,可观测到原位再生出透明的晶状体。

无伦理争议、无免疫排斥、具组织特异性、原位有序排列、容易整合,晶状体原位再生因其显著治疗优势被认为是“再生医学迄今为止最好的成就之一”。

遇到存活困难、排斥反应、难以建立连接等困难,后者不只避免了前面的问题,还在标准形成、安全性有效性评价、质量控制等方面更容易操作。

营造微环境,帮助内源干细胞“韬光养晦”也是有效的方式。刘奕志团队的研究表明,对于透明角膜的重建,之前仅移植角膜缘干细胞难以修复,而将自体成体干细胞、基底层干细胞联合移植能实现重建。可以理解为“搬家”式的干细胞移植。

此外,应用新型生物材料是促进内源性再生的另一有效方法。“这些材料多为可降解生物材料,结构充分模拟组织器官中的细胞支架,为细胞的内源性再生提供物理支撑。”刘奕志说。

将干细胞直接移植到损伤部位,虽然看起来“短平快”,但却可能因为简单、“鲁莽”而忽略干细胞本身的复杂性,在干细胞生物技术向临床治疗迈进的过程中,迫切需要更多的智慧和策略,规避它异质性、稳定性不足等缺点,更大地发挥干细胞的“巧劲”。

部扩散。2014年在陕西西安等地发现H7N9,证实了田怀玉所在团队的准确预测。

“我们的家禽流向分3个层次,包括生产者、零售、消费者。”依据家禽贸易的流向图,北京师范大学团队综合运用系统发生学分析、地理空间技术和时间序列模型等方法对禽流感暴发的时空模式和疫苗对病毒进化的影响进行了研究。

“我们捕捉到的往往是病毒进化树中的某一个分支,衍化过程中的一个瞬间。”田怀玉说,以往的研究方法,由于采样有疏漏,采样点数据之间不够连续,难以看到病毒的全部传播过程。而利用系统发生学分析、地理空间技术和时间序列模型等方法能够将一个瞬间,通过纳入其他因素,还原出一个过程,进而发现病毒的动态移动网络。

100年前,被称为“全球性世纪瘟疫”的世纪大流感致使5000万人死亡。流感不是普通感冒,而是严重传染病,人类同时面临季节性流感、流感大流行和动物流感的威胁和危害。预测流感暴发一直是未解难题,地理信息学与分子生物学技术手段的全新结合,可通过对传播载体的研究,从点连成线再联接成网络,有望帮助人类摸清病毒的“航班网络”。

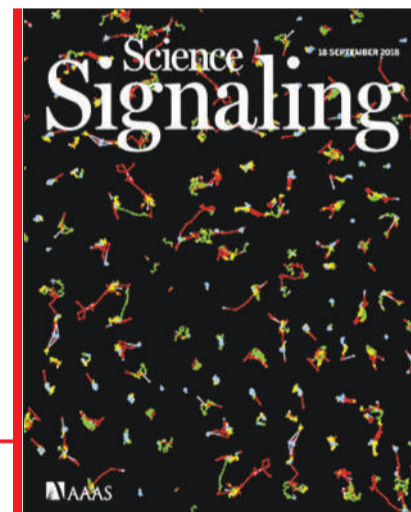
## 封面故事

### 有助对抗布尼亚病毒 补充精氨酸

《科学·转化医学》  
2018.9.19

发热伴血小板减少综合征(SFTS)病毒是最近几年发现的一种布尼亚病毒(单链RNA病毒),因伴有血小板减少和严重发热而命名,其发病机制及如何干预目前还不是很清楚。中国人民解放军军事医学科学院微生物流行病研究所的李晓坤(音译)团队,为确定这类病毒感染中导致死亡与获得康复的病例差异,进行了一项观察性研究,结果发现精氨酸减少与血小板减少和死亡有关。随后他们通过给患者补充精氨酸,进行了一项随机对照临床试验。结果显示,服用精氨酸治疗的患者,其血小板活化减少,病毒清除速度加快,为理解和治疗SFTS病毒感染铺平了道路。

### 肿瘤治疗潜在靶点 肌醇磷酸酶成为

《科学·信号》  
2018.9.18

成纤维细胞生长因子受体(FGFRs)在激活后会被内吞和降解,可短暂刺激下游信号传导,但这种短暂刺激往往会转化为持续的细胞外信号调节激酶(ERK)信号。捷克生物学家博哈米尔·法非利克团队发现,将瞬时FGFR激活转化为持续ERK信号需要肌醇磷酸酶——多磷酸肌醇-5-磷酸酶II(SHIP2),SHIP2充当一个支架,将肉瘤基因(Src)家族激酶招募到FGFR复合物中,从而增强将FGFR信号转导到ERK的适配器蛋白磷酸化。而ERK激活异常与肿瘤发生和发育障碍有关,因此SHIP2可能是针对这些病变的潜在治疗靶点。

### 活体免疫细胞功能 单细胞成像揭示

《科学·免疫学》  
2018.9

为研究免疫细胞群与各种疾病之间的复杂关系,科学家们开发了一系列工具。免疫学领域此前专注于通过首先分离免疫细胞,然后使用多重细胞计数来研究它们。与这些离体方法相比,活体内成像可以直接显示免疫细胞及其在体内各种组织中的功能,不需要进行分离和选择过程。美国马萨诸塞州总医院系统生物学中心米凯尔·皮特等科学家,长期致力于单细胞成像方法的研发,以追踪免疫细胞在全身不同组织中的迁移、通讯和调节。单细胞成像方法未来可用于血管内成像,特别适合动态地观察免疫细胞,揭示它们以前未知的行为。

(本栏目主持人:陆成宽)

(本版图片除标注外来源于网络)

扫一扫  
欢迎关注  
生物圈1号  
微信公众号