

视觉中国供图

纳米免疫传感器 助前列腺癌规模筛查提速

◎本报记者 陈曦

前列腺癌是男性最常见的恶性肿瘤之一，其发病率和病死率分别位列全球男性恶性肿瘤发病和死亡的第二位和第五位，有男性健康“沉默杀手”的称号。近年来，我国前列腺癌的发病率逐年增加，2020年数据显示其发病数已占全球前列腺癌发病数的8.2%。由于早期前列腺癌接受根治性

手术可以获得良好的预后，因此针对前列腺癌的早期筛查就显得尤为重要。

近日，天津大学医学工程与转化医学研究院科研团队成功研制了一种新型丝网印刷纳米免疫传感器。该传感器可对血清中前列腺癌肿瘤标志物的多个参数同时进行检测，提供比常用前列腺癌检测办法更为简单、快速、准确的方案，有望为前列腺癌大规模基层筛查提供高效的即时检测新手段。

PSA是一种前列腺细胞合成的糖蛋白，只来源于前列腺，所以PSA水平直接反应了前列腺的变化。前列腺癌组织也会产生PSA，当前前列腺肿瘤突破了基底膜的屏障时，PSA就会释放入血，此时血液中的PSA水平往往会大幅升高。

但是也有一部分患者PSA水平增高是由其他原因引起的，例如前列腺炎、前列腺增生、尿路留、运动、泌尿生殖系统感染等。

“因此除了PSA水平外，一些PSA衍生指标也有助于临床病情的判断，其中很有代表性的就是

PSA比值(pPSA/tPSA)。”李爽介绍，血清中的PSA会以结合(cPSA)和游离(fPSA)两种形式存在，两者之和即为总PSA(tPSA)。将PSA比值与PSA联合使用，对比单一PSA水平，可以进一步提高前列腺癌筛查的敏感性和特异性，并有效提高大规模筛查时的准确性。

李爽进一步解释，研究发现，如果以pPSA/tPSA(PSA比值)大于0.16作为正常参考值的话，比值小于0.16的人选择穿刺进行病理检测，可以更准确地检出潜在的前列腺癌患者。

PSA比值有助检出早期前列腺癌

近年来，前列腺癌发病率随着城市化发展程度逐渐上升，大城市前列腺癌发病率达到20/10万，即每10万人中就有20个人被确诊为前列腺癌。同时，我国前列腺癌的病死率也居高不下，远超欧美发达国家。

“这其中的主要因素在于，我国超过70%的前列腺癌患者，初诊时已经是中晚期，绝大部分患者因此丧失了根治的机会。而在欧美发达国家，初诊前列腺癌患者中只有不到20%是中晚期。”天津医科大学第二医院院长、天津市泌尿外科研究所所长牛远杰教授指出，前列腺癌一旦到了晚期，治疗就会变得非常困难。

前列腺癌早期症状并不明显，患者在出现骨痛、尿血等症状的时候往往已经是中晚期。牛远杰强调，对50岁以上或者有前列腺癌家族史的高危人群进行筛查、早期诊断和治疗，是提高我国前列腺癌患者总体生存率的最有效手段。

目前，临床诊断前列腺癌主要依靠直肠指诊、

血清肿瘤标志物、经直肠前列腺超声和盆腔磁共振检查。“其中，血清肿瘤标志物在前列腺癌早期诊断中具有优势，能发挥重要作用。”牛远杰指出，前列腺癌的血清标志物检查主要是针对前列腺特异性抗原(PSA)的检测，当体检中发现PSA水平异常增高，就意味着患前列腺癌的可能性很大，需要进一步检查。

肿瘤标志物检查作为一种简便易行且对人体伤害较小的方法，目前已经被广泛应用于肿瘤的筛查、诊断、预后评估、疗效监测和复发预测等环节。

“肿瘤标志物是在肿瘤发生和增殖过程中，由肿瘤细胞本身合成、释放或由机体对肿瘤细胞发生反应而产生的标志物，存在于血液、尿液、组织或细胞中都可检测到。”天津大学医学院精准医学检测团队负责人李爽介绍。

可提高大规模筛查的准确性和效率

目前对于pPSA以及tPSA的检测方法主要包括酶联免疫吸附法、荧光免疫法、化学发光免疫法和放射免疫法等。

“这些常规免疫测定法较复杂，并且设备庞大、耗时长、对操作人员技术要求高，不适应一些前列腺癌筛查的特殊场景，如社区以及偏远地区的前列腺癌筛查等。”李爽说。

“由于前列腺癌相关肿瘤标志物检测可以有效实现对前列腺癌的检出，因此在这一基础上，天津大学医学院团队研制了一种基于三层纳米修饰的新型电化学丝网印刷免疫传感器。”李爽介绍，该传感器利用前列腺癌肿瘤标志物抗原抗体的特异性识别功能，成功实现了从生化信号到电化学信号的转换，使得高灵敏度检测前列腺癌肿瘤标志物成为可能。

这种新型传感器中的二硫化钼纳米片层可以增加电极的反应接触面积，铂包金纳米复合材料能

进一步放大电化学信号，同时通过循环伏安法固定的聚多巴胺有效提高了生物传感器的灵敏度，三者结合，可实现对pPSA以及tPSA的同步精准检测。

“另一方面，新型丝网印刷纳米免疫传感器基于电化学分析技术制成，因此具有电化学方法操作方便、灵敏度高、响应速度快等优点。”李爽说。

由于该免疫传感器可以快速高效地实现从生化物质到易读出的电信号之间的转换，因此可以提供超高的检测效率。同时，由于该免疫传感器可以对血清中的双前列腺癌肿瘤标志物即pPSA和tPSA实现检测，因此与检测单一前列腺癌肿瘤标志物相比，前列腺癌筛查的敏感性和特异性进一步得到了提高，同时大规模筛查时的准确性也能得到提升。

这种新型传感器的操作也十分方便，不受空间限制，30分钟内即可显示检测结果，可极大提高前列腺癌的检测效率。

未来能用于多种疾病的智能即时检验

目前，研发团队已与天津市肿瘤医院检验科合作开展了相关临床实验，结果证实该新型免疫传感器可对灰区4—10ng/mL的前列腺癌患者样本进行可靠有效的区分。

不仅如此，鉴于该新型免疫传感器对前列腺癌的检测是依赖抗原抗体间的特异性识别这个原理，因此可依托现有电化学分析技术，利用其他疾病标志物的抗原抗体特异性结合特性，将该研究成果进一步推广。

“电化学分析在癌症早期筛查中具有显著优

势。”李爽说，目前，发展新的电化学免疫传感器对各类疾病的检测已经成为重要的研究方向，随着各类纳米材料以及电子技术的不断发展与成熟，越来越多的免疫传感器可以实现检测性能的精益求精。

李爽介绍，这种新型纳米免疫传感器还具有可批量化生产、一致性好、成本低廉等优点，研发团队后续计划将该传感器与自研的掌上电化学分析系统相结合，用于乳腺癌、胃癌等多种不同高通量癌症标志物的智能即时检验。

新型纳米免疫传感器利用前列腺癌肿瘤标志物抗原抗体的特异性识别功能，成功实现了从生化信号到电化学信号的转换，使得高灵敏度检测前列腺癌肿瘤标志物成为可能。

李爽

天津大学医学院精准医学检测团队负责人

以往手术向腹腔充气存在一定隐患

免气腹牵开器使腹腔镜手术不再“气鼓鼓”

◎本报记者 李丽云
通讯员 衣晓峰 朱虹

记者2月14日从哈尔滨医科大学附属肿瘤医院获悉，该院胃肠外科主任薛英威教授发明的免气腹腹部牵开器自去年4月应用于早期胃癌微创手术至今，已为30例患者成功施行了免气腹腹腔镜胃癌根治术。

实践表明，这种免气腹装置可助力腹腔镜下探查、游离、血管阻断和淋巴结清扫，以及肿瘤组织离断、切除等手术操作的顺利完成。使用该装置的患者术后绝大多数恢复良好，摒除了由二氧化碳气腹所致的高碳酸血症、皮下气肿、气体栓塞和循环紊乱等并发症，患者术后平均1周内出院。

截至目前，免气腹装置的系列研究已获1项国家发明专利和2项实用新型专利。

免气腹腹部牵开器效果 近似气腹膨隆状态

腹腔镜技术历经30多年发展，现已广泛应用于外科临床的各个专业。但临床上使用腹

腔镜技术有一个重要的环节，即首先要使用二氧化碳建立气腹，以形成手术操作空间。在往腹腔内充气后，气腹压力会影响到下肢血流，对高龄、有血栓，以及心血管疾病患者不利，会增加其术后下肢血栓或肺栓塞的风险，同时还会造成患者酸碱平衡失调及循环紊乱。这些问题虽不常见，然而一旦发生，就会对患者造成很大伤害。

使用腹腔镜时采用气腹所造成的这一系列并发症，始终困扰着医患双方，医学界也一直致力于开展免气腹腹腔镜手术的器械研发。

自2012年起，薛英威团队开始自主研发免气腹腹部牵开器配合腹腔镜使用，先后完成3个版本的升级改良。经过10年探索和大小数十次的改进与创新，目前研制的4.0版本免气腹装置，已能充分满足临床开展免气腹腹腔镜胃癌根治术的要求。这种全新的免气腹装置由1个机械臂、1个连接器和3个悬吊钩式腹壁提拉牵开器组成，外围支撑框架经滑轨关节固定于手术床之间的滑轨中，悬吊臂固定在支撑框架上，下端悬吊半圆环。半圆环连接腹壁牵开器，向上将腹壁悬吊，悬吊效果近似于气腹膨隆的状态。

与气腹腹腔镜胃癌手术相比，免气腹手术中预先开放小切口，能兼具开放手术和气腹腹腔镜微创手术的优势，可轻松完成气腹腹腔镜下较难的动作，明显提升手术速度，且由于操作孔的减少，降低了创伤性。

免气腹手术效果不亚于 气腹腹腔镜手术

与气腹腹腔镜胃癌手术相比，免气腹手术中预先开放小切口，能兼具开放手术和气腹腹腔镜微创手术的优势，可轻松完成气腹腹腔镜下较难的动作，明显提升手术速度，且由于操作孔的减

少，明显降低了创伤性。此外，因为没有密闭空间的限制，吸引器能在腹腔内进行随意的持续吸引，既有利于处置术中出血，还能将术中使用能量器械所产生的烟雾和水蒸气迅速吸走，从而保持手术视野清晰、干净，避免了腹腔镜镜头的污染，提高了手术操作质量。

对比结果表明，30例免气腹腹腔镜胃癌根治术整体上不下于气腹腹腔镜手术的效果。在接受记者采访时，薛英威介绍，自20世纪90年代至今虽有零星免气腹腹腔镜胃癌微创术的探索和报告，但始终没有掀起热潮，尤其是在免气腹腹腔镜胃癌根治术方面，更是鲜有成功的案例。原因主要是没有研发出成型的医疗器械，开展免气腹腹腔镜手术要靠各大医院自主研发的医疗器械来完成，所以临床开展较少，手术例数寥寥无几，更未见到推广应用的报道。

临床实践证明，由薛英威团队研发的4.0版免气腹装置能助腹腔镜手术达到胃癌微创手术的效果。免气腹腹腔镜手术不仅安全可行，而且充分体现了现代腹腔镜外科技术与传统腹腔镜手术机会的患者具有重要价值，对某些需要在腹壁造口或需扩大切口取标本的腹腔镜胃肠手术，也有着重要的使用价值。

医线传真

这根“针” 精准识别早期动脉粥样硬化

科技日报讯(记者陈曦 通讯员吴军辉)心血管疾病作为全球发病率和致死率最高的疾病，已经成为世界各国面临的重大公共问题。动脉粥样硬化是心血管疾病中最常见的一种，然而其早期精准检测及相关抗动脉粥样硬化药物筛选尚无有效手段。

近日，南开大学生命科学学院生物活性材料教育部重点实验室孔德领教授团队和丁丹教授团队联合开发出一种高亮度聚集诱导发光(AIE)纳米探针，可特异性结合在动脉粥样硬化斑块中过表达的CD47分子上，从而精准、灵敏识别动脉粥样硬化斑块。此外，该新型纳米探针还可用于抗动脉粥样硬化药物的快速筛选，助力心血管疾病筛查和药物开发。日前，该成果相关论文发表于国际材料学期刊《先进材料》上。

早期准确检测动脉粥样硬化，结合尽早主动治疗，对降低危及生命的心血管事件的发生率至关重要。“目前，临床上主要采用CT、核磁共振成像，对动脉粥样硬化进行无创检测。然而，这些成像技术仅能识别晚期斑块，因此迫切需要开发先进的成像技术来检测早期斑块。”南开大学生命科学学院副研究员、论文第一作者王恺说。

据介绍，南开团队研究制备的新型纳米探针以两性亲共聚物为基质封装TPE-T-RCN分子，并在其表面进一步功能化抗CD47抗体，以特异性结合动脉粥样硬化斑块中过表达的CD47分子。

“当含有该纳米探针的药物注射到动脉粥样硬化小鼠的体内后，靶向纳米探针可以特异性聚集在粥样硬化的斑块区域，呈现出明显的高亮度。这样就实现了CT、核磁共振无法完成的早期动脉粥样硬化斑块检测。”王恺说。

动脉粥样硬化是一种进行性疾病，在治疗与监控过程中，往往需要多次检测。研究团队介绍，实验数据显示多次注射含有新型纳米荧光探针的药物不会对疾病进程造成影响。此外，以抗动脉粥样硬化药物阿托伐他汀和肝脏X受体激动剂GW3965为例，该荧光纳米探针还可实现优于核磁共振和CT的抗动脉粥样硬化药物疗效的快速筛查，有利于加快抗动脉粥样硬化药物的研发进度。

“我们也对人工动脉粥样硬化斑块样品进行了检测分析，发现抗CD47纳米探针能够准确靶向人颈动脉斑块。展现了临床检测分析的应用前景。”王恺说。

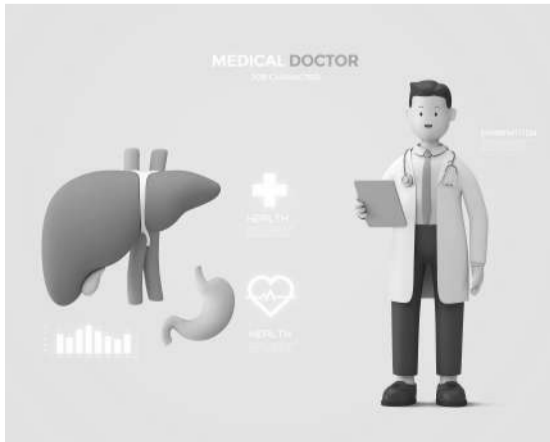
我国首建慢性药物性肝损伤 延时恢复预测模型

科技日报讯(王春艳 戴欣 记者张强)慢性药物性肝损伤是全球关注度最高的药源性疾病之一。记者2月13日从解放军总医院第五医学中心获悉，该中心肝病医学部在国际上首次建立了慢性药物性肝损伤延时恢复的预测模型，为慢性药物性肝损伤预后预测及安全用药警戒提供了客观量化的手段。该研究成果已在线发表在国际肝病领域顶级杂志《肝脏学》上。

据了解，全球有1100多种上市药物具有潜在的肝毒性。虽然大多数慢性药物性肝损伤患者在停用可疑药物后可获得生化缓解，但仍有8%—20%的患者会进展为慢性药物性肝损伤，有些患者病情反复发作可能进展至肝硬化甚至肝衰竭。因此，寻找和确定影响慢性药物性肝损伤延时恢复(BNR)的因素，提高慢性药物性肝损伤的治疗有效率，已成为临床研究中亟待解决的关键问题。

解放军总医院第五医学中心肝病医学部纪冬、邹正升、肖小河团队联合攻关，通过对全国9家医院5326例慢性药物性肝损伤患者的多中心回顾性研究，发现女性、高龄、高谷草转氨酶、高胆红素、凝血酶原时间延长和低血小板是影响BNR的重要因素。基于此，研发团队创新性建立了可用于预测BNR时长的列线图模型BNR-6。

临床应用显示，BNR-6模型与肝脏组织学高度一致，可个体化计算每名患者的BNR时间。借助BNR-6模型，慢性药物性肝损伤患者可以被准确区分，避免为明确肝损伤进展而进行的穿刺活检对患者肝脏可能造成的损害，对肝病临床诊疗及安全用药实践有着积极意义。



视觉中国供图