



# 胰岛微囊化技术 或让打针治疗糖尿病成为历史

◎罗洪焱 陈科

近日,瑞士弗里堡大学医学院雷欧·碧勒教授团队、电子科技大学附属医院·四川省人民医院器官移植研究所王轶研究员团队为国际免疫学会联合会的官方期刊共同撰写了关

于1型糖尿病(T1DM)治疗新进展的综述文章。该文章在综合近年来已发表各类胰岛微囊化实验文章的基础上,展望了胰岛微囊化技术未来的发展方向。胰岛微囊化技术如何用于糖尿病的治疗?该技术在治疗疾病时有哪些优点?未来还有哪些探索方向?有关专家就此进行了解读。

## “胰岛胶囊”为糖尿病治疗提供新策略

提起糖尿病,人们都不陌生,作为一种尚无完全根治方法的疾病,其对于眼、肾、心脏、血管、神经造成的慢性损害和由其引发的功能障碍十分严重。其中,T1DM是一种自身免疫性疾病。T1DM患者胰腺中分泌胰岛素的胰岛β细胞,因受到自身免疫系统攻击而死亡,从而导致胰岛素分泌量不足、血糖升高。

目前,医学界主要采用胰岛移植的方式治疗T1DM,通过超声引导将供体胰岛移植至受体肝门静脉内,从而替代受损的胰岛β细胞。然而,胰岛移植虽能较为长期且有效地调控血糖并降低糖尿病并发症的出现,但免疫系统仍然不放过胰岛β细胞,这导致移植胰岛的功能可能会随着时间的流逝而逐渐下降。

“利用微囊封装胰岛能有效隔离免疫炎症因子,因此胰岛微囊化技术成为治疗T1DM的最佳策略之一。”王轶说。

何为胰岛微囊化技术?“通俗地说,就是用类似于药物胶囊制剂的外壳材料将胰岛包裹起来,做成一个‘胰岛胶囊’。这样一来,胶囊中的胰岛

既能避免免疫系统的攻击,同时又能很好地释放胰岛素,从而调节糖尿病患者的血糖。”王轶说,这一技术也称为胰岛封装技术,实际上是一种免疫隔离的策略。

虽然胰岛被“裹上”了一层外壳,但胰岛微囊化技术可充分模拟天然胰岛的微观和宏观环境。胰岛微囊化技术通过微囊造粒机将生物相容性材料包裹在胰岛外层,形成纳米级厚度的小微囊。植入的胰岛与机体形成免疫隔离屏障,允许葡萄糖、氧气、营养物质、代谢废物和信号分子通过微囊双向扩散,同时阻止免疫细胞、免疫活性物质等对移植胰岛细胞的攻击。

传统的胰岛移植可因炎症反应等造成移植的胰岛大量减少。“这项技术在临床应用方面有许多优势,除了能解决供体短缺的问题,还能通过减少或消除排斥反应,避免移植的胰岛减少。”王轶表示,相比于未封装的胰岛,微囊封装的胰岛具有一定的机械性能,也便于移除,避免失去功能的移植物残留在体内给人带来伤害。

## 将两种水凝胶材料结合各取所长

胰岛微囊化技术的发展,得益于封装材料的不断改进。作为一种“细胞胶囊外壳”,封装材料的孔隙、特性和成分对于胰岛的保形封装具有重要作用。

“材料的孔隙必须是最佳尺寸,以便允许营养交换但防止免疫反应的发生。”王轶说,有机代谢物的直径在0.05—1纳米,而球状蛋白质的直径在2—10纳米,因此包裹胰岛的微囊材料的孔径应达到10纳米,以便于小分子和大分子的扩散,例如氧气、营养物质和生长因子。

目前,制造微囊的水凝胶材料分为天然水

凝胶与合成水凝胶。天然水凝胶主要包括多糖(海藻酸盐、琼脂糖、壳聚糖等)和多肽(胶原蛋白、聚L-赖氨酸)。王轶说,海藻酸盐是第一用于制作微囊的材料,并且目前仍然是最受欢迎的微囊化材料。但由于其提取自海洋褐藻类生物,残留的杂质蛋白、多酚、毒素等会影响材料生物相容性,这成为制约其临床应用的主要因素。

“天然水凝胶具有良好的生物相容性和较低的生产成本,但在生理条件下,其稳定性较弱。”她说,相比于天然水凝胶,合成水凝胶(如聚乙二醇-聚甲基丙烯酸甲酯)可在孔径大小、



用类似于药物胶囊制剂的外壳材料将胰岛包裹起来,做成一个“胰岛胶囊”。这样一来,胶囊中的胰岛既能避免免疫系统的攻击,同时又能很好地释放胰岛素,从而调节糖尿病患者的血糖。

王轶

电子科技大学附属医院·四川省人民医院器官移植研究所研究员

机械强度和弹性等方面,实现对材料性能的控制,使得其具有更适宜的孔隙、更高的机械阻力和弹性,但其劣势在于生物相容性低和生产成本高。

两种材料各有优劣,是否能各取所长,达到一加一大于二的效果?王轶说,目前科学家正尝试通过天然水凝胶和合成水凝胶的结合,在改善天然水凝胶不足的同时,保持它们的有益性质。这也是胰岛微囊化技术目前研究攻关的方向之一。她说,目前已有的尝试包括:

## 新的封装技术或成未来探索方向

1994年,在加州大学洛杉矶分校医学院任教的黄善祥教授团队报道了世界上首例微囊化人胰岛移植,一名糖尿病患者在同种异体肾移植术后,接受了海藻酸盐-聚-L-赖氨酸-海藻酸盐微囊化胰岛腹膜内移植,并在胰岛移植术后6个月再次输入封装的胰岛。但该患者在移植后9个月内一直未能实现胰岛素独立,仍然需要每日注射胰岛素。

此后,世界上多家科研机构以及公司都对胰岛微囊化技术展开了研究并进行临床试验,虽然短期内糖尿病患者恢复了正常血糖并且摆脱了对外源胰岛素的依赖,但最后仍恢复到移植前的需要外源性补充胰岛素的状态。

“胰岛微囊化技术进展如火如荼,但目前国际上还没有微囊化胰岛的指南和专家共识,并且只有少数胰岛微囊化技术进入临床试验阶段,还无法进行大规模临床应用。”王轶表示,微囊的尺寸有严格的限制,当微囊尺寸过大时,会导致微囊内胰岛缺乏氧气和营养而发生坏死。此外,植入的微囊材料会引起异物反应,导致宿主识别所

引起的囊周纤维化过度生长,从而影响营养物质和氧气进入微囊,阻止胰岛素的释放和废物排放,这些都是此项技术的局限与不足之处。

目前,胰岛乃至其他细胞如肝细胞微囊化治疗疾病,已然成为组织器官移植再生领域研究的热点。

“我们未来对微囊材料的研究,主要集中在探索新的封装技术,以提高水凝胶的生物相容性、稳定性和移植物的存活率。”王轶说。

此外,目前已知的肝门静脉和腹腔内并不是微囊化胰岛移植的理想部位,因此寻找免疫豁免区域作为微囊化胰岛移植部位,也可以有效解决免疫排斥导致的胰岛功能丧失和纤维化的形成。

“随着胰岛微囊化技术的进步和发展,微囊化胰岛治疗糖尿病的临床试验数量有望增加。如能寻找到更适用的材料和封装技术,则能进行大规模生产和封装胰岛,胰岛移植的成本将会大幅降低。这将为治愈糖尿病带来新的希望。”王轶说。

## 医线传真

### 总结手术切除重建方案 破解前臂“骨癌”保肢治疗难题

◎实习记者 孙明源

近日,北京积水潭医院骨科团队关于前臂恶性肿瘤保肢治疗的相关论文发表在国际刊物《肿瘤学前沿》上。恶性肿瘤即是人们俗称的“骨癌”。

前臂原发恶性肿瘤发病率极低,前臂肌群解剖结构复杂且与手的精细运动密切相关,神经血管密布、空间狭小。恶性肿瘤侵犯周围软组织往往造成重要神经血管受累,保肢困难。失去手臂意味着残障。患者在劳动能力下降、给个人和家庭带来巨大负担的同时,还面临社会偏见导致的心理压力。

论文第一作者、北京积水潭医院骨科副主任刘巍峰介绍,由于前臂结构复杂,在保证安全范围内切除恶性肿瘤存在一定困难。除了切除病灶本身,帮患者尽可能保留前臂及手部功能、尽快恢复健康也是医生们努力的方向。“人的前臂当中有两根骨骼,桡骨和尺骨。我们的手臂能够灵活旋转,靠的就是这两根骨的灵活配合。在患者接受手术、切除大段骨骼的同时,我们还要给出重建的方案。”他说。

简单而传统重建方案是单骨化,即让没有受损的那根骨头成为前臂支撑的中心,但这种方案可能导致患者手臂失去旋转功能。为此,医生们研究并改进方案,用人体其他部位的骨骼,如髌骨或小腿上的腓骨,来补充被切除的骨骼。“这种‘移花接木’并不容易。为了保证骨的存活,我们有时要进行复合血管移植,把腓骨的血管连接到前臂的血管上。这也是非常精密的手术,需要显微外科团队协同作战,才能保证手术顺利完成。”刘巍峰说。

《临床医师杂志》每年的癌症统计显示,虽然恶性肿瘤是一种极其罕见的疾病,前臂又是少发部位,但鉴于我国拥有庞大的人口规模,恶性肿瘤绝对病例也不在少数。正是由于这种疾病罕见,误诊、漏诊的概率更高,因此延误治疗的情况也时有发生。刘巍峰表示,此次发表的论文,是对近20年来北京积水潭医院骨科团队几代医师临床工作的总结,得到了包括牛晓辉教授在内的科室专家团队的大力支持,凭借大量病例资源和长期随访证据,研究团队总结了前臂原发恶性肿瘤的外科手术切除重建方法,统计分析出预后相关危险因素。为术前评估肿瘤切除安全边界、重建方式优劣提供了科学依据。

### 小分子化合物创新药 为非小细胞肺癌患者带来曙光

科技日报讯(记者过国忠 通讯员赵雪倩)近日,科技日报记者从无锡市科技局获悉,迪哲(江苏)医药股份有限公司(以下简称迪哲医药)自主研发了全球首创治疗非小细胞肺癌的小分子化合物创新药——舒沃替尼,相关药物研发、转化科学和临床研究的相关成果,日前发表在国际期刊《癌症发现》上。

舒沃替尼是针对表皮生长因子受体(EGFR)突变导致的非小细胞肺癌而设计的新一代靶向药物。其首选适应症为治疗EGFR20号外显子插入突变非小细胞肺癌,于2019年7月完成首例受试者给药,正在我国、美国、韩国、澳大利亚、日本等国家和地区开展关键性注册临床试验。

北京协和医院呼吸与危重症医学科教授王孟昭介绍,舒沃替尼具备良好的耐受性,100毫克及以上剂量在不同亚型的EGFR20号外显子插入突变非小细胞肺癌患者中均观察到抗肿瘤疗效,并在脑转移患者及Amivantamab疗效不佳或治疗后进展的患者中均显示疗效,最佳肿瘤缓解率(ORR)达到48.4%。

除此之外,在EGFR敏感突变、T790M突变和HER220号外显子插入突变非小细胞肺癌患者中也观察到初步疗效,并具备良好的药代动力学特征,人体半衰期约50小时,PK曲线平缓,因此连续用药达到稳态时药物峰值浓度和谷底浓度差距小。

值得关注的是,舒沃替尼的不良不良反应谱与已获批的表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)类似,无特殊不良反应,因药物相关不良事件导致永久停药、减剂量等的发生率较低。

### 新版变应性鼻炎指南发布 可促进规范化诊疗

科技日报讯(记者马爱平)5月20日,新修订的成人版和儿童版《变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022年,修订版)》发布。

江苏省人民医院耳鼻喉科主任程雷教授指出,成人版新指南在《变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015年,天津)》的基础上,增加了大量近5年发表在国内外权威学术期刊上的最新研究成果,在变应性鼻炎流行病学、发病机制、诊断和治疗方面均更新了较多内容,增加了环境控制、抗IgE治疗、药物联合治疗策略,详细扩充了免疫治疗的相关内容,与当前变应性鼻炎研究热点和临床重点难点问题紧密结合。

国家儿童医学中心北京儿童医院院长倪鑫教授表示,儿童版新指南在《儿童变应性鼻炎诊断和治疗指南(2010年,重庆)》的基础上进行了大幅度修订,新增了流行病学、发病机制、鉴别诊断等内容,在治疗方面为临床医生提供了更多高质量的循证医学证据,旨在促进儿童变应性鼻炎的规范化诊断和治疗。

专家一致认为,两部新指南均进一步综合阐述了变应性鼻炎的诊断和治疗,制订了最优化的防治措施和疾病管理方案,强调了对疾病本质的认识,以及对患者健康和生活质量的影响,可以更好地规范临床诊疗行为,增强患者对治疗的依从性。

# 导致关节软骨病理性钙化的元凶找到了

◎梁夏 本报记者 张强

近日,空军军医大学口腔医院焦凯副教授团队的一项研究揭示了自噬型钙化囊泡启动骨关节炎软骨病理性钙化的核心机制,并发现利用组蛋白去乙酰化酶6(HDAC6)抑制剂可阻断自噬型钙化囊泡的释放,实现骨关节炎软骨病理性钙化及退变的逆转。这一发现为临床预防及阻断骨关节炎进展提供了新策略,也为动脉粥样硬化、异位骨化等病理性钙化疾病发病机制的认识和临床防治策略的研发提供了新思路。相关论文发表于国际学术期刊《科学进展》上。

## 自噬型钙化囊泡对软骨钙化起关键作用

关节软骨渐进性退变是骨关节炎最主要的病理改变。大量临床及基础研究显示,软骨病理性钙化是导致骨关节炎软骨退变的关键致病机制之一。

软骨病理性钙化通过诱导软骨细胞表型改变,最终呈现出一种病理状态。这些病态的软骨

细胞通过有丝分裂增加自身数量,并通过分泌炎症因子,降解软骨基质引发组织炎症,最终发生凋亡。凋亡小体在吸收钙离子后又会成为新的病理性矿化结晶,循环往复,致使软骨退变加重、剥脱。这会使病情恶化,并最终导致相关的关节功能障碍。

“因此,骨关节炎软骨病理性钙化是导致骨关节炎软骨退变致病过程的关键环节。此前它的分子机制尚不清楚,这是我们这项工作的主要着力点和突破口。”焦凯说。

记者了解到,在这项研究中,焦凯团队通过构建大鼠颞下颌关节骨关节炎模型,首次发现骨关节炎早期关节软骨即可出现病理性钙化,随病程延长软骨钙化程度加重,且软骨退变区有大量钙化囊泡,该囊泡表达细胞自噬标记分子——微管相关蛋白1轻链3(LC3)。骨关节炎软骨细胞内LC3阳性钙化囊泡(自噬型钙化囊泡)显著增多,它与溶酶体结合受阻,以细胞外囊泡形式释放到软骨基质中,可介导II型胶原钙化。

“进一步研究发现,抑制细胞自噬则可显著阻断上述钙化活动。因此,自噬型钙化囊泡在骨关节炎软骨病理性钙化中起到了核心关键作用。”焦凯说。

## 恢复软骨细胞微管稳态可逆转钙化

“我们的研究揭示了HDAC6所介导的α-微管蛋白去乙酰化及微管失稳态,是自噬型钙化囊泡与溶酶体结合受阻,并释放至细胞外的主要机制。通过体内抑制HDAC6功能,就可以恢复软骨细胞微管稳态,通过阻断自噬型钙化囊泡的释放,实现骨关节炎软骨病理性钙化及退变的逆转。”焦凯解释道。

关节腔药物注射是临床上缓解骨关节炎患者疼痛症状的常用治疗手段。焦凯团队创新性地使用了大鼠颞下颌关节腔注射技术,证明在大鼠体内抑制HDAC6功能,可以实现骨关节炎软骨病理性钙化及退变的逆转。

“因此,这项研究既发现了一个新的药物靶点,又证明了颞下颌关节腔注射技术治疗由骨关节炎软

骨病理性钙化引发的骨关节炎软骨退变的可行性。”他说。

除骨关节炎软骨病理性钙化外,动脉粥样硬化、心脏瓣膜钙化及异位骨化等多种疾病分别存在着血管、肌肉及韧带等软组织的病理性钙化,这些疾病不仅严重影响机体功能,甚至危害生命。

记者了解到,该研究成果为以阻断自噬型钙化囊泡释放为靶点,治疗上述多种病理性钙化疾病开辟了全新研究领域。此外,该团队目前正在开展利用自噬型钙化囊泡钙化肿瘤细胞,阻断肿瘤转移的应用基础研究。



视觉中国供图