联合团队通过集成近红外(NIR)荧光标签化的酶底物导航、生物正交靶向锚定、光动力治疗等技术，开发了一种可在精准锚定衰老细胞后通过光诱导发挥药效的全新Senolytics前药分子KSL0608-Se，实现了衰老细胞的单细胞分辨精准识别和清除。

视觉中国供图

抗衰老靶向药物研究再获进展

只清除衰老细胞，不伤及“无辜”

◎卢力媛 本报记者 王 春

随着社会的发展与进步，现代人拥有了更长的寿命，但是经历变老的过程时却常受到疾病的困扰。科学家们通过研究发现，其中一个重要的致病机制来源于老年个体中慢性累积的衰老细胞不能被及时有效地清除。

3月12日，科技日报记者获悉，华东理工大学李剑教授和西北大学郭媛教授团队联合提出并验证了一种清除衰老细胞的全新药物技术策略，可用于选择性地去除衰老细胞，减缓小鼠的功能器官衰老。相关研究论文发表在《自然》子刊《自然·衰老》上。

“长寿药”面临一些问题

人体内的细胞是持续进行新陈代谢的，比如肝脏细胞300—500天更新一次，血小板7—14天更新一次，表皮细胞几乎每天更新一次。正常情况下，这些衰老细胞会被免疫系统清理掉，但随着年龄增长等原因，免疫系统功能逐渐下降，一旦无法清理这些衰老细胞，它们就会在体内堆积。一些功能异常的衰老细胞还会攻击健康细胞，被称为“僵尸细胞”。

功能异常的衰老细胞会发出一系列潜在有害的化学信号，“鼓励”附近的细胞进入相同的衰老状态。这些信号有促炎细胞因子、趋化因子和细胞外基质蛋白酶，它们共同形成衰老相关分泌表型(以下简称SASP)。SASP的存在会导致许多问题，比如降低组织功能、增加慢性炎症水平，甚至最终增加罹患癌症的风险。

那么是否能通过消灭或改善“僵尸细胞”来治疗衰老相关的疾病甚至逆转衰老呢？

根据这个思路，科学家们开发出了靶向“僵尸细胞”的治疗药物，主要分为两类：一类被称为“Senolytics”，用于选择性清除衰老细胞；另一类名为“Senomorphics”，用于防止衰老细胞的有害细胞外部效应。

但人们想要找到能真正解决衰老的“长寿药”还面临不少问题。Senomorphics通常需要长期持续给药，“治标不治本”。而Senolytics的有效性已在小鼠实验中得到证实，选择性清除“僵尸细胞”后，科学家们成功延长了小鼠寿命并预防或终止了老年病。因此，直接靶向衰老细胞的Senolytics被人们寄予厚望。

目前已经有多项临床前证据证明Senolytics类药物可选择性清除衰老细胞，干预多种衰老相关疾病的发展进程，如抗衰老药物中的“黄金搭档”槲皮素和达沙替尼组合(D&Q)等已被证明可以延缓衰老并改善与衰老相关的症状。

但由于衰老细胞在体内表现出极大的异质性和动态性，导致这些Senolytics类药物在准确性、可控性和广谱活性方面存在显著的局限性。

新药可精准识别衰老细胞

“Senolytics进入人体后，通常靶向作用于衰老细胞中的某一个靶标，比如促生存蛋白、谷氨酰胺酶1、泛受体酪氨酸激酶等，从而起到清除衰老细胞的作用。这种跟传统抗癌药物作用类似的策略存在‘脱靶作用于非衰老细胞’‘耐药’‘无法系统性起效’等亟待解决的问题。”郭媛说。

针对上诉问题，李剑、郭媛联合团队通过集成近红外(NIR)荧光标签化的酶底物导航、生物正交靶向锚定、光动力治疗等先进技术手段，开发了一种可在精准锚定衰老细胞后通过光诱导发挥药效的全新Senolytics前药分子KSL0608-Se，实现了衰老细胞的单细胞分辨精准识别和清除。

“我们给KSL0608-Se引入了一个衰老相关酶的底物基团，即赋予了它‘导航’功能，使其能够认识前往衰老细胞的路。该前药分子在衰老细胞中被衰老相关酶特异性激活后，会与衰老微环境蛋白发生生物正交反应，并以共价方式被锚定在衰老细胞中，继而原位生成具有弱NIR荧光发射功能的光敏药物。荧光和药物释放均发生在锚定之后，从而为实现单细胞分辨的衰老细胞精准识别与清除奠定了理论基础，有效克服了‘脱靶’问题。”郭媛介绍。

在体外细胞试验中，KSL0608-Se被证实具有单细胞分辨识别和清除衰老细胞的能力。联合团队发现，在年轻细胞与衰老细胞共同培养的体系中，应用KSL0608-Se介导的光动力治疗，只有衰老细胞发射出NIR荧光并随治疗时间逐渐凋亡。

郭媛介绍，小鼠的体内实验进一步展示了KSL0608-Se的效果，无论是自然衰老的小鼠，还是使用药物诱导衰老的小鼠，利用KSL0608-Se介导的光动力治疗后，都不同程度地逆转了衰老。

原本随年龄增长而增加的有关衰老和炎症的多种生化标志物，也在KSL0608-Se的作用下受到显著影响。在衰老小鼠体内，联合团队通过血液检测发现，一系列衰老相关标志物以及肝损伤指标得到恢复。值得一提的是，联合团队通过RNA测序发现自然衰老小鼠体内共有146个随年龄变化的基因表达受到该疗法的积极影响。其中，34个衰老相关的关键基因得到有效逆转。

以上研究结果表明，KSL0608-Se是一种有效的抗衰老药物，可以实现精准、广谱、可控地清除衰老细胞，在小鼠实验中实现逆转自然衰老。

进一步提高药物靶向性

该项研究的多种创新设计和技术整合也得益于团队多学科多领域的交叉视角。郭媛表示，我国生物医药要走在世界前列，离不开多学科多领域的合作。

郭媛表示，考虑到光动力疗法对浅表器官更易实施，且很多皮肤顽疾和衰老细胞也紧密相关，因此下一步，联合团队计划先从浅表器官相关的临床研究着手。

随着研究的深入，郭媛愈发觉得衰老不仅是老年疾病，也是很多疾病的根源，所以要把衰老和衰老相关疾病研究清楚，才能真正解决衰老问题。

“衰老细胞不全是有害的，某些还能起到一定屏障和促进组织愈合的作用。”郭媛说。这对Senolytics类药物的靶向性也提出了更高的要求。

郭媛表示，未来他们将聚焦更加精准的细胞衰老诊疗研究，专注于靶向识别和干预有害的衰老细胞，同时保护有益或有用的衰老细胞。

医线传真

新型口服给药系统 重塑炎症性肠病患者肠道微环境

科技日报讯 (记者**陈曦** 通讯员**焦德芳 史森方**)炎症性肠病是一类广泛发生于全球范围内的慢性疾病，治疗失败率较高，侵害着数百万人的健康。3月14日科技日报记者获悉，天津大学药学院李楠副教授课题组与捷克共和国孟德尔大学沃伊特·亚当教授合作，成功设计出一种新型口服给药系统，可吸附肠道里的有害气体硫化氢，重塑肠道微环境，从而提高炎症性肠病的治疗效果。相关研究成果发表在国际期刊《先进材料》上。

据介绍，炎症性肠病的病因与肠道微环境紊乱密切相关，主要包括肠黏膜减少、肠上皮细胞破坏和紧密连接蛋白丢失等。目前，人们可以用传统干预措施，如手术和抗炎药物治疗炎症性肠病，但这些治疗方法存在效率低、复发率高和并发症多等弊端。

李楠课题组独辟蹊径，采用“清除肠道有害物来调节肠道微环境”的治疗策略，建立了一套新型口服给药系统。其原理为：以酯化的醋酸羟丙甲纤维素为肠衣材料，为多功能纳米平台撑起“保护伞”，帮助给药探针越过强酸性胃液，从而使其完好地进入弱碱性的肠道并进行释放。

“炎症性肠病的前沿治疗手段，目前主要集中在消除肠道致病活性氧和降低促炎因子等，而我们这项研究首次将环境领域的‘有害气体吸附’概念应用到疾病治疗中。”李楠介绍，给药系统采用了多孔结构的有机金属框架材料，这种材料原本应用于工业中吸附有害气体硫化氢。此次联合团队用这种材料吸附肠道里的有害气体硫化氢，从而重塑肠道微环境。

经动物实验证明，这种新型口服给药系统体现了显著的治疗效果，能够进行黏膜恢复、上皮完整性恢复，防止肠道屏障损伤和微生物菌群失调，从而让肠道恢复健康的微环境——相较于传统药物，该治疗手段更好地缓解了肠道炎症。

李楠表示：“后期，科研人员可依此探索更多疾病治疗靶点，开发更高效、功能更巧妙的药物制剂。”

“双引擎”驱动 微纳机器人实现精准递药

◎本报记者 叶 青

在好莱坞电影《奇妙旅程》中，为了救治病人，外科医生可以缩小为原来的100万分之一，进入人体内进行手术。如今，科幻走进现实，随着智能时代的到来，能在微观尺度执行任务的微纳机器人因其在药物输送、微创手术、医疗诊断、治疗等方面广泛应用而受到关注。

3月13日，科技日报记者从中国科学院深圳先进技术研究院获悉，该院医药所纳米医疗与技术研究中心蔡林涛研究员团队开发了一款“双引擎”、自适应的酵母微纳生物机器人(TBY-robot)，通过生物酶与巨噬细胞“引擎”的切换，它能穿透人体多重生理屏障，实现将药物精准递送到远程炎症病灶。相关研究论文日前发表在国际学术期刊《科学·进展》上。

制备酵母微纳生物机器人

微纳生物机器人是能够将周围环境中的化学能或物理刺激转化为自身动能的小型化智能化生物装置。其具有在现有医疗器械难以企及的微观领域进行自驱运动和导航的能力，有望实现疾病的精准诊疗。

然而，由于人体内存在多重生理屏障，开发能够适应微环境的变化，并将药物精准递送到远程病灶的微纳生物机器人仍然具有挑战性。不仅如此，微纳生物机器人必须具备超高的安全性，才能运用在人体环境中。“我们的研究初衷是开发一款自适应的微纳生物机器人，能够适应体内微环境的变化，从而能够克服多重生理屏障进行远程递药和治疗。”论文共同通讯作者潘宏说。

生物酶驱动的微纳生物机器人以体内的生物相容性底物，如葡萄糖、尿素为燃料，在药物递送领域应用前景广阔。

“其中，酵母微囊是可食用酵母益生菌的细胞壁成分，它是一种天然、中空、多孔可以负载多种纳米药物的微球，可以靶向巨噬细胞，这引起了我们的兴趣。”潘宏介绍，具有炎症趋化性的巨噬细胞也是一种天然的细胞“引擎”。“我们发现酵母微囊经口服后，可以被肠道内的巨噬细胞内吞，而肠道内的葡萄糖浓度梯度提示我们可以利用级联驱动机器人的运动。”潘宏说。

该团队以酵母微囊为活性材料，通过将葡萄糖氧化酶和过氧化氢酶偶联在包裹纳米药物的酵母微囊表面，制备了具有不对称结构的酵母微纳生物机器人。

提高炎症部位药物富集量

验证表明，该酵母微纳生物机器人经过口服后，能够利用肠道内天然的葡萄糖浓度梯度穿透黏液屏障，通过肠上皮微褶皱细胞跨过肠上皮屏障，在派尔氏结内自行切换为巨噬细胞引擎，进而利用巨噬细胞的炎症趋化性，经过淋巴循环和血液循环，精准地将药物递送到远程炎症部位。

派尔氏结类似于“中转站”。简言之，该机器人通过在“中转站”切换不同的交通工具，将药物精准地递送到炎症区域。

论文通讯作者蔡林涛介绍，在小鼠结肠炎模型和胃炎模型中的结果显示，该机器人能够使炎症部位的药物富集提高约1000倍，极大地降低了炎症反应并缓解了疾病的症状。这意味着它能够通过EMS(邮政特快专递服务)策略，将更多的药物主动靶向递送到炎症病灶。

“酵母微纳生物机器人具有优良的生物相容性，且可以作为天然的纳米药仓，将不同形式的药物精准地递送到炎症病灶。”蔡林涛介绍，炎症与许多疾病密切相关，包括癌症、肥胖、糖尿病和脑退行性疾病等。该研究成果为胃肠道炎症的治疗提供了新的技术手段，也为治疗其他炎症疾病提供了全新思路。该团队目前已申请相关发明专利5项，并将进一步扩大“双引擎”酵母机器人的应用范围。

想让孩子长得更高，家长需要知道这些

◎实习记者 孙 瑜

春天到来，孩子们户外活动增加，沐浴着美好春光，身体也开始“抽条”。在春天这个万物生长的季节里，不少家长格外关心孩子的身高发育问题。那么，身高和哪些因素有关？家长应该怎样做才能帮助孩子长得更高呢？一起来看看专家给出的解答与建议吧。

两个年龄段是身高增长关键期

首都医科大学附属北京儿童医院临床营养科主任闫洁告诉科技日报记者，孩子长高要特别注意两个关键年龄段，一个是出生至2岁的快速生长期，另一个是青春期。

“0—1岁婴幼儿大概会长至少25厘米，1—2岁大约会长10—15厘米。科学喂养能保障孩子在出生至2岁的快速生长期里身体正常发育。”闫洁说，如果喂养不当或因此导致婴幼儿经常生病，其身高也会受到不良影响。值得注意的是，这一时期落下的身高以后并不容易补救。

如何科学喂养婴幼儿？闫洁建议家长重视了解《中国婴幼儿喂养指南(2022)》。她介绍，该指南按不同年龄分为《0—6月龄婴儿母乳喂养指南》《7—24月龄婴幼儿喂养指南》《学龄前儿童膳食指南》三个部分，提出了明确的准则。例如，对于0—6月龄婴儿，母乳是最理想的食物，应坚持纯母乳喂养至婴儿满6月龄并适当为婴儿补充维生素D，6月龄内婴儿每月应测量一次身长、体重和头围等。

“青春期是身高增长的第二个高峰期，一般来讲孩子们从开始性发育到生长结束，男孩身高会增长25—28厘米，女孩增长25厘米左右。”闫洁说。

她介绍，青春期分为早、中、晚期，分别持续1年左右、2年左右、2—3年。女孩青春期早期发生在9—11岁，男孩发生在11—13岁。孩子们在青春期中期便开始快速生长，同时第二性征逐步明显出现，青春期后期身高增长缓慢，月经初潮是女孩青春期中期结束进入后期的标志，男孩则以遗精为标志。

女孩初潮时，身高增长已经完成终身高的95%，之后进入生长衰减阶段，通常情况下，高度可增长3—11厘米不等，男孩和女孩相似。

闫洁提醒，如果家长发现孩子月经初潮或遗精后，其身高与同龄孩子及遗传推测的身高相差很大(偏矮小)，应及时去医院咨询专家，不要误认为是“晚长”而错失孩子身高发育良机。

重视营养、睡眠、运动与身心健康

身高是遗传和出生时体重、身长、后期营养、是否存在疾病、机体各种激素的调节等相互作用的共同结果。其中，遗传对身高的影响占70%左右。可以说，父母的身高给孩子的身高奠定了重要基石。

> 除去先天因素及基因突变、疾病造成的影响，营养、睡眠、运动等后天因素也对身高起着至关重要的作用。专家提醒，家长们应该重视这些后天因素对孩子身高的影响，通过科学的方法帮助孩子长高。

除去先天因素及基因突变、疾病造成的影响，营养、睡眠、运动等后天因素也对身高起着至关重要的作用。闫洁提醒，家长们应该重视这些后天因素对孩子身高的影响，通过科学的方法帮助孩子长高。

首先，营养要均衡。在临床中，闫洁见过很多家长反映，给孩子吃得很好，但就是不长个。“吃得很好应该是吃得均衡。吃过多的油炸食品、肥肉、碳水和糖对于长高并没有益处，同时，肥胖也会给身高增长带来不良影响。”闫洁说，蛋白质和钙是长高的关键营养，建议家长们按照《中国居民膳食指南》给孩子补充营养，做到营养均衡。

同时，睡眠和运动也十分重要，它们和刺激人体长高的生长激素直接相关。闫洁介绍，生长激素存在昼夜节律，像心电图一样呈脉冲式分泌，总体夜间分泌量比白天大，分泌高峰在夜间，特别是进入深睡眠时分泌量最大。

“睡眠因此特别重要。睡得晚、睡不踏实都会影响生长激素分泌，家长要注意要让孩子尽量在10点前入睡，保持充足睡眠。”闫洁说。

另一方面，运动能够促进生长激素分泌。相关实验证明，人体在运动时生长激素的分泌会比平时增加1倍左右。因此，多运动，特别是多进行户外运动，更有助于身高的增长。专家指出，运动需要多样性，跑步、打球、跳绳、游泳都有助于长高，要保证每天至少运动1小时。

闫洁还建议，促进孩子健康成长要尽量保证他们身体健康、心情愉悦，避免精神紧张。青春期的孩子们普遍面临着较大的学习压力和较重的学习任务，难以保证充足的睡眠和运动。她指出，放松的心情、充足的睡眠和运动都是保障青春期孩子长高的重要条件，希望家长们尽量帮助孩子调节心情，多让他们进行运动锻炼，保障充足的睡眠，这样不仅有助于身高的增长也有助于学习效率的提高。

此外，家长们也不要“拔苗助长”，相信一些长高“偏方”，可以结合遗传因素参考身高曲线图，如果发现孩子出现身高过高或过低的特殊情况，应及时去正规医院就诊。