



小分子探针是一类特殊的有机化合物,通常具有低分子量,可以与特定生物分子相互作用,通过物理富集或化学反应形成可测量的信号变化,以实现对待定生物目标的定位或调控。由于小分子探针分子量小、渗透性强,能够轻易地穿透细胞膜,因此这类探针常用于研究疾病在细胞水平的分子机制。

## 分子量小 渗透性强 特异性高 生物相容性好 看不见的“针”让诊断更精准

◎本报记者 符晓波 通讯员 谢晨馨

诊断疾病、寻找病灶、药物研发……如今,无论是基础研究还是临床应用,小分子探针都已成为科学家和医生从事生物医学研究的重要工具。不久前,厦门大学柔性电子(未来技术)研究院首席科学家黄维院士、李林教授、潘思骏副教授团队与新加坡国立大学邵慧琳教授团队在国际期刊《化学评论》上,发表了关于小分子探针的最新综述,讨论了具有新功能的小分子探针结构和设计的最新进展,以及小分子探针与生物成像、蛋白质组学和其他新兴技术的集成发展。

通过融合其他新兴技术,小分子探针在医疗健康领域展现出令人振奋的应用潜力,有望进一步推动药物研发和临床诊断向个性化、精准化方向深入发展。

### 具备多重优势,成为疾病研究和诊断的有力工具

小分子探针是一类特殊的有机化合物,通常具有低分子量,可以与特定生物分子相互作用,通过物理富集或化学反应形成可测量的信号变化,如放射性信号、荧光信号等,以实现对待定生物目标的定位或调控。由于小分子探针分子量小、渗透性强,能够轻易地穿透细胞膜,因此这类探针常用于研究疾病在细胞水平的分子机制。

在实际研究中,小分子探针被用于跟踪生物分子的活动、检测细胞中的特定反应或研究特定的生物过程。例如附着荧光标签的小分子探针,可以帮助科学家直观地观察细胞内的特定分子如何移动并与其他分子互动,这使得小分子探针在生物医学研究中具有非常重要的应用价值。

“小分子探针合成简单、特异性高、生物相容性好且稳定性高,具有使用灵活、成本较低的特点,这些优势使其成为生物医学研究和临床应用的有力工具。”潘思骏介绍,在疾病研究方面,小分子探针可用于研究细胞内生物大分子的功能、信号通路和调控机制,阐述疾病发生发展

过程中的分子机制;在药物研发领域,小分子探针可用于发现潜在药物靶点,筛选先导化合物,以及评估候选药物的靶点亲和力、选择性、脱靶效应等性质,从而提高辅助药物的临床转化成功率;在临床诊断方面,小分子探针可以用于检测疾病标志物、分析药物靶点相互作用,从而实现早期诊断和个性化治疗。

### 新兴技术加持,功能和应用范围不断拓宽

随着研究的不断深入,小分子探针的功能及应用范围不断拓宽,一方面兼具成像和组学能力的双功能探针开始涌现,另一方面融入其他新兴技术的小分子探针也展现出更完善的分析能力。

根据功能的不同,小分子探针主要分为成像探针和组学探针两大类。其中成像探针主要是与细胞和生物体内的目标分子相互作用以产生可视化信号,组学探针则是结合蛋白质组学、基因组学、代谢组学等新兴组学技术,对目标分子在细胞和生物体内的作用网络和功能图谱进行解析。近年来,同时具备成像和组学能力的双功能探针的出现,为研究者提供了更准确、全面的信息,极大提升了小分子探针的适用范围和准确性。

同时,结合放射性同位素、稳定同位素、荧光染料、亲和标签、生物正交化学、可逆共价键、光激活基团等,小分子探针还开发出许多新功能。黄维介绍,结合生物正交化学,小分子探针实现了多个目标分子的同时标记和共定位分析;新型稳定同位素标签和定量质谱分析方法的创新,提高了组学分析的准确性和通量,加速了疾病分子机制的研究;采用双光子、近红外、长余辉等多种各具优势的成像策略,可以提高小分子探针在组织深度和分辨率方面的能力;结合人工智能和机器学习,可以实现海量数据分析,优化探针设计,并从复杂图像中提取关键信息。

黄维提出畅想,未来,结合柔性电子传感技术,小分子探针还有可能发展为穿戴或便携式的诊断仪器,创造全新的主动健康管理方式,这一策略有望推动小分子探

针在精准医学和转化医学领域作出重要贡献。

### 加强基础研究,进一步提升临床转化率

从已有研究可以看出,科学家们对小分子探针持积极态度,认为其具备优良的分子特异性和生物相容性,因而在转化医学和临床应用方面具有广阔前景。例如在个性化医疗领域,小分子探针可以根据患者的疾病特点和治疗需求提供定制化的检测方法,帮助医生通过活体成像、组织活检、血液检测等临床试验技术,设计个体化手术与药物治疗方案,并能通过实时疗效监测来迅速优化方案,提升治疗效果。

但与所有新兴技术一样,小分子探针在临床转化过程中也面临挑战。潘思骏表示,首先,在不影响生物活性的前提下,设计和制造高度特异性的小分子探针是一个技术难题。其次,在临床试验中,小分子探针必须满足严格的生物安全性要求,包括毒性评估、代谢排除和潜在不良反应。此外,临床试验的复杂性也制约了小分子探针的应用,因为临床试验需要耗费大量时间和资源,患者的招募和数据分析也很复杂。最后,小分子探针的研发周期长,包括实验室的化学合成和生物实验过程,以及临床样本的测试与验证过程,同时其市场化也需要医学界对其安全性和有效性有充分的认可和信任。

黄维表示,要进一步提升小分子探针的临床转化率,还需加强基础研究,深入了解小分子探针的机制和性能,确保探针在复杂的临床组织和血液样本检测中具备真实的有效性和安全性。

此外,跨学科的合作也非常必要,融合不同学科的新兴技术优势,有望加速解决小分子探针在临床转化中面临的难题。黄维认为:“我们可以采用小分子探针和分析技术的协同发展策略,即通过同时构建新型探针和与之相匹配的临床分析技术,直接对人体或血液、腹水等临床易得样本进行特征图谱分析,为药物研发、疾病诊断和治疗监测找到更多精准化和个性化解决方案。”

## 医线传真

### 全国新生儿遗传代谢病筛查率超九成

科技日报讯(记者崔爽)8月28日记者获悉,中国残联日前公布了《国家残疾预防行动计划(2021—2025年)》(以下简称《行动计划》)贯彻实施情况。中国残联理事、康复部主任胡向阳介绍,2022年,《行动计划》顺利实施,各项任务完成情况良好。

在防控出生缺陷和发育障碍致残方面,通过加强婚嫁家庭辅导咨询和服务,开展婚前、孕产保健,全面加强产前诊断服务能力建设等,我国新生儿出生缺陷防治和发育障碍早期干预水平得到进一步提升。全国婚检率达70.9%,孕产优生健康检查目标人群覆盖率达93.5%,产前筛查率达85.7%,新生儿遗传代谢病和新生儿听力筛查率分别达到98.1%、97.1%,3岁以下儿童系统管理率达到93.0%。国家卫生健康委医政司副司长邢若齐介绍,2022年,我国孕产妇死亡率、婴儿死亡率和5岁以下儿童死亡率再创历史新低,全国孕产妇住院分娩率稳定在99%以上,孕产妇系统管理率保持在90%以上。

在防控疾病致残方面,有关部门通过加强慢性病规范化管理,开展防盲治盲、防聋治聋,强化严重精神障碍患者管理,实施国家免疫规划和重点地方病监测,开展职业病危害专项治理等,有效提升慢性病、传染病、地方病、职业病致残防控水平。适龄儿童免疫规划疫苗接种率维持在90%以上,登记在册的严重精神障碍患者规范管理率超80%。截至2023年7月底,全国共设有2300多个精神障碍患者社区康复服务机构,下一步将切实增加服务供给,整合形成全国统一的精神障碍社区康复国家转介服务信息平台。

在防控伤害致残方面,全国生产安全事故发生起数同比下降24%。在促进残疾康复服务方面,40.7万残疾儿童得到康复救助,800余万残疾人得到康复服务,残疾人基本康复服务覆盖率、基本型辅助器具适配率均达到85%以上。

### 急性肝衰竭预后新模型 或有助提升患者生存率

科技日报讯(戴欣 韩琳 记者张强)药物性肝损害是导致急性肝衰竭的主要原因之一。8月28日记者获悉,解放军总医院第五医学中心肝病医学部邹正升教授、纪冬教授团队联合国内其他科研团队,针对非对乙酰氨基酚(即扑热息痛)药物所致的急性肝衰竭创建了新型预后模型。该模型可以推测患者当前生存率,经验证准确度高达90%以上。研究成果发表在《国际肝病》杂志。

药物性肝衰竭可以根据“是否服用对乙酰氨基酚导致”分为两类。我国90%以上药物性肝衰竭是服用除对乙酰氨基酚以外的药物导致的,病死率高达80%左右。对于生存率低的患者,需要进行紧急肝移植治疗。因此,及时预测生存率显得尤为重要。然而,国际上目前还缺乏相应的大样本研究。

研究团队创建了全球最大样本队列,最终阐明了与药物性肝衰竭生存率高度相关的5个因素,即凝血功能障碍程度、肝性脑病程度、是否使用人工肝、是否使用乙酰半胱氨酸、是否使用血管活性药物。基于此创建的新型无创列线图模型(DIALF-5),可在肝衰竭后的不同时间点将5个因素量化评分,预测患者当时的生存率。对于生存率低的患者,及时启动肝移植治疗。

邹正升介绍,该模型预测准确度明显优于目前临床常用的终末期肝病模型(MELD)和国王学院标准(KCC),与美国最新的急性肝衰竭预后模型ALFSG模型预测效能一致。但ALFSG模型仅能预测急性肝衰竭患者21天内的生存率,而新的DIALF-5模型能预测不同时间点的患者生存率。

此次研究联合国内多家医院,样本量大,数据真实可靠。新的预后模型可有效帮助临床医生及时准确判断非对乙酰氨基酚药物导致的急性肝衰竭的预后,为预后差的患者及时选择紧急肝移植治疗提供科学依据。

### 新型眼用凝胶 可促进角膜神经再生

科技日报讯(记者王怡)8月28日,记者从北京航空航天大学获悉,该校李晓光、杨朝阳教授团队联合解放军总医院王丽强教授团队等多个研究团队研制的鼠源性神经生长因子(mNGF)缓释凝胶,在小鼠角膜神经模型的治疗过程中表现出显著的促进角膜神经再生的作用。在临床试验阶段,7例患眼的角膜病灶在使用缓释凝胶后均显著缩小,且未出现明显不良反应。其中,有3例患眼在治疗结束时观察到了角膜神经的明显再生。相关研究成果发表在学术期刊《中国神经再生研究(英文版)》上。

王丽强介绍,神经源性角膜病变(NK)是指任何原因引起的角膜神经密度减小、功能下降。糖尿病、颅内肿瘤、视神经损伤等都会导致NK,严重威胁患者视力且治疗方法有限。“重组人源神经生长因子(rhNGF)是目前唯一经美国食品药品监督管理局认证的治疗NK的临床用药,但其价格昂贵且用药频率高,给国内患者增加了治疗负担,因此临床急需一款效果显著、价格可接受的药品。”王丽强说。

李晓光和杨朝阳团队为此研发了一种具备温敏、透明、缓释特性的眼用凝胶,并在暨南大学苏国辉院士的指导下参与,由王丽强团队完成治疗角膜去神经损伤小鼠实验和临床试验研究。

李晓光介绍,由于mNGF与rhNGF高度同源,因此mNGF在我国临床治疗神经损伤疾病时被广泛使用,疗效显著且成本较低。研究人员利用凝胶缓释技术,将mNGF加载入壳聚糖凝胶中,该凝胶能在小鼠眼表稳定释放神经生长因子超过20小时,可显著促进小鼠角膜神经密度及角膜知觉的恢复。此外,研究人员开展了该眼用凝胶治疗NK患者的临床疗效观察。7例中重度患眼在经过8周的治疗后,眼表的角膜上皮损伤均得到明显恢复。

苏国辉表示,这是一次从临床需求出发而进行的基础研究,为我国自主研发药物在临床治疗NK方面奠定了基础。

本版图片由视觉中国提供

## 牙瘤虽非真肿瘤 及时治疗仍关键

◎本报记者 史诗

或者错构瘤,并非真性肿瘤。

### 不按顺序发育的牙齿易形成牙瘤

“正常的牙体组织是由中间构成牙齿主体的牙本质、牙冠最外层的牙釉质、牙根最外层的牙骨质和牙齿中央部位的牙髓组织构成。构成牙齿的牙本质、牙釉质、牙骨质和牙髓在发育过程中,按照正确的时间和空间顺序发育就形成了正常的牙齿。”党军解释称,构成牙齿的这些组织在发育过程中,一旦时间和空间顺序出现了错误,就有可能发育出不正常的牙齿

进而形成牙瘤。

党军介绍,牙瘤通常含有高分化的牙本质、牙釉质、牙骨质和牙髓等正常牙体组织结构,根据这些组织结构的排列方式不同,可分为组合性牙瘤和混合性牙瘤。

组合性牙瘤多见于颌骨前部,病变部位的颌骨内由数量不等、大小不一、形态各异、排列杂乱的小牙组成。“这可能是构成牙齿的组织在发育过程中空间顺序出现了错误,没有发育成一个正常的牙齿,而是错误地形成了很多类似正常牙齿结构的小牙。”党军说,上述报道中的病例应该属于这种组合性牙瘤。

而混合性牙瘤多见于颌骨后部,病变部位的颌骨内由密度高低不一的非均质型团块组成,病变边界清楚。与组合性牙瘤不同,其中的非均质型团块可能是构成牙齿的牙本质、牙釉质、牙骨质和牙髓等牙体组织单独异常发育所形成的结构。

### 恒牙延迟生长半年以上 要去医院进行检查

牙瘤的早期症状往往不太明显,患者可能只会感觉到口腔不适或牙齿松动。党军告诉记者,牙瘤在临床上比较常见,好发于儿童和青少年群体,大多是小朋友在换牙期发现恒牙冒头了却总是不长,来医院拍片检查时发现的。

“牙瘤是牙齿发育异常的表现,病因较复杂。”党军称,一般情况下,牙瘤的形

成与乳牙慢性炎症、成牙本质细胞过度反应等因素有关。

“这个暑假,有不少来口腔门诊看牙瘤的小朋友。”解放军总医院第五医学中心口腔科主任王成龙提醒,换牙是每个孩子必经的过程,6—12岁为换牙期,12—13岁乳牙全部被恒牙替代。家长若发现孩子恒牙延迟生长达半年及以上,应及时带他们去医院检查,以确保孩子的牙齿并没有受外物阻碍而无法生长。

得了牙瘤要做手术吗?党军介绍,如若早期不做手术,牙瘤会逐渐长大,压迫神经出现麻木或疼痛。“牙瘤如果在乳牙根和恒牙之间,阻碍了恒牙对乳牙根的吸收,会导致乳牙滞留。如果牙瘤长在恒牙上方或者乳牙和恒牙胚之间,恒牙就无法突破牙瘤,导致萌出困难。”党军提醒,牙瘤虽不致命,但也要及早发现、及时处理。

一般的牙瘤不会引起癌变,目前,牙瘤的治疗方式主要是手术切除。“手术前应拍摄牙片,明确牙瘤的准确位置、范围以及与周围结构的关系。”党军说,对于混合性牙瘤,一般通过口腔内手术,切开牙龈暴露牙瘤,直接将牙瘤刮出即可;而组合性牙瘤有可能还会包绕在正常牙齿周围,手术时需彻底刮出病变组织,不要遗留小牙片或者小牙瘤,以防止复发。

党军表示,家长应增强口腔保健意识,对于处于牙齿生长期的孩子多加关注,重视早期不良迹象,以免延误最佳的治疗时机。

