



## 我科研人员研发新型人类子宫内膜类器官 构建体外“生命土壤”有助治疗生殖疾病

◎本报记者 赵汉斌

子宫是人类重要的生殖器官之一，其内层即子宫内膜响应卵巢激素变化，周期性地经历生长、分化及退化三个阶段。子宫内膜重塑和再生过程中的异常，会导致不孕症、复发性流产、子宫内膜肿瘤、炎症和子宫内膜异位症等疾病。

记者日前从昆明理工大学获悉，该校灵长类转化医学研究院和云南省第一人民医院合作，首次构建了一个新的人类子宫内膜类器官，且具有完整的腔上皮和腺上皮结构，为深入研究生殖疾病和复杂的人类母胎互作奠定了重要基础。研究成果以长文形式发表在《前沿科学》上。

### 子宫内膜功能障碍影响深远

子宫内膜是一种多细胞组织，它包括构成子宫内膜表面的单层柱状上皮细胞，称为腔上皮，是胚胎的着床位点。而位于腔上皮下方的管状腺上皮，则是为最初植入的胚胎提供营养支持的媒介。世界范围内众多育龄女性均不同程度地受到子宫内膜功能障碍的影响，排卵后分泌中期的子宫内膜容受性异常与胚胎着床失败密切相关。

“目前，关于胚胎着床窗口的调节机制仍处于‘黑匣子’阶段，由于人类激素调节的特异性和人类母体-胎儿界面的复杂性，使得动物模型上的研究成果应用于人类

具有很大的局限性。缺乏可靠和具有代表性的人类子宫内膜体外模型，是深入研究子宫内膜功能的最大障碍。”论文共同通讯作者、昆明理工大学灵长类转化医学研究院教授李天晴介绍。

论文共同第一作者、昆明理工大学田冀雯博士解释，随着类器官培养技术的快速发展，近年来，已有学者在体外成功构建了人和小鼠的子宫内膜上皮类器官，可再现子宫腺体的部分特征。但上皮细胞和基质细胞的互作关系尚未阐明，未得到具有典型腔上皮样结构以及与体内子宫内膜解剖结构类似的体外模型，限制了疾病机制和功能的研究。

在此期间，一些依赖时间调控表达的基因有助于植入窗口的开放。此外，在妊娠早期，腔上皮及其下方的管状腺上皮都有助于维持细胞防御和滋养层侵袭之间的平衡，进而有助于维持正常的胚胎植入。因此，开发一种具有完整管腔和腺体结构以及对激素产生反应性并表现出植入窗基因特征的人类子宫内膜模型至关重要。

研究人员通过结合子宫内膜上皮细胞和子宫内膜基质细胞，并使用气液界面培养方法和改进的细胞外基质，开发出同时具有腔上皮及管状腺上皮样结构的子宫内膜类器官。分析表明，这种类器官准确地概括了体内子宫内膜解剖结构、细胞组成和包括植入窗口基因在内的基因表达谱。

### 气液界面培养法助力新型类器官创建

气液界面培养法最初用于培养表皮和呼吸道上皮细胞。

在这种培养模型中，细胞的基底表面浸没在液体中，而顶端表面暴露在空气中。昆明理工大学杨洁博士介绍，此前，已有同行使用气液界面模型建立女性生殖道极性上皮培养物，以研究早期胚胎发育的微环境。当使用气液界面方法培养时，小鼠、猪和牛输卵管上皮细胞形成了由分泌细胞和纤毛细胞组成的柱状上皮。“由此可见，气液界面可以支持功能性上皮结构的形成。”杨洁说。

“我们在研究工作中首次构建了一个新的人类子宫内膜类器官，其具有完整的腔上皮和腺上皮结构。”论文共同通讯作者、云南省第一人民医院生殖医学科主任马艳萍介绍。

研究人员首先通过一系列实验优化了上皮细胞和基质细胞共培养的最佳比例，并改善了培养类器官的细胞外基质，使之物理硬度及生理环境更利于子宫内膜细胞的生长发育。为了使这一类器官形成具有激素反应性的功能腔上皮结构，研究人员使用气液界面培养方法，模拟体内子宫内膜腔面仅被黏液层覆盖的上皮结构的特殊体内环境，最终形成包含腔上皮、腺上皮及基质细胞的内膜类器官，准确再现了体内子宫内膜的细胞组成、解剖结构和月经周期性变化等特征。

昆明理工大学陈庭伟博士介绍，该子宫内膜类器官不仅在细胞亚群构成和基因表达方面与体内子宫内膜相似，而且还重现了内膜细胞对应的转录图谱，阐明了不同细胞亚群行使的生理功能。

此外，子宫内膜类器官还复制了着床窗和动态纤毛形成的基因表达模式，这对胚胎植入是至关重要的。新模型为深入研究胚胎植入、子宫内膜疾病和子宫内膜再生机制提供了一个全新平台，可用于研究不孕症和复发性流产等疾病，并可促进辅助生殖技术的个性化和精准治疗。

有可能由于细菌感染而引起蜂窝性组织炎。如果患了疱疹性皮肤病，也可能因为按摩扩大感染部位。

### 医疗按摩与保健按摩有差异

“同样是按摩，医疗按摩和保健按摩存在一定差异。二者目的不同，对施术者专业知识的要求也不同。”山西医科大学体育教学部(运动康复系)教师张颖亮表示，尽管医疗按摩和保健按摩都是通过按摩的手法使被按摩者消除或缓解身体不适的症状，协助身体恢复正常水平的手段，但是二者仍有一定区别。

医疗按摩又称推拿疗法，是中医外治法之一，也是人类最古老的一种主要应用按摩以达到治病目的的物理疗法。除治疗外科病外，还可治疗内科疾病，如妇科、内科、儿科等，对于慢性疾病、功能性疾病、发育性疾病也具有疗效。

保健按摩是指医者运用按摩手法，在人体的适当部位进行操作，以神经反射调节体液循环，从而达到消除疲劳、增强体质等目的。

“按摩属中医外治法范畴，尤其强调‘因人制宜’。”刘佳介绍，按摩应选择正规按摩机构或医院，并在按摩之前向施术者说明自己的体质，切勿随意选择“过重”的按摩方式。

刘佳提醒，按摩时还应注意自己的身体反应。如果按摩过程中感觉身体越来越舒畅，且按摩的力度恰好，不会感觉疼痛等就可以继续按摩。但如果按摩期间感觉胸口发闷、头晕恶心、心慌气短，或者是手脚无法自行控制，那么一定要及时停止按摩，并快速去医院进行检查与救治。

“除了上述要点，最重要的是，当我们的身体出现不适时，特别是颈腰等脊柱相关部位出现问题，一定要先去医院进行相关检查，确诊疾病后再听从医生的建议，选择合适的地方进行科学的按摩。”刘佳说。

## 按摩不当可能越按越伤

◎本报记者 韩荣

“我现在不会随意推拿按摩，建议大家身体不舒服时，选择去正规医院接受诊治。”26岁的张帆(化名)表示，此前她因长时间伏案工作感到颈部酸胀，曾到按摩店按摩。没想到事后身体反而更加不适，不得不去正规医院接受治疗。

很多人喜欢用按摩来解决胳膊酸疼、颈部酸胀这些小毛病，但事实上，因按摩不当影响身体健康的例子却时有发生。按摩不当可能导致哪些后果？哪些人群不宜按摩？带着这些问题，记者采访了相关专家。

### 随意按摩或引发健康问题

不久前，深圳一女子疑因按摩导致急性脑梗的新闻引发关注。据报道，事发前几天，该女子曾因脖子疼而使劲捶打按摩颈部。对此，北部战区总医院康复医学科主治医师刘佳表示，按摩虽然有疏通经络、促进血液循环等作用，但如有操作错

误、被按摩者体位不当、被按摩者精神过于紧张等情况，就可能对健康造成伤害。

“按摩不当，轻则软组织损伤，重则伤筋动骨。尤其是颈部按摩，操作时一定要结合影像学诊断，不可盲目，否则会导致患者瘫痪甚至死亡。”刘佳告诉记者，曾有患者来诊诉头痛、颈部疼痛和颈部活动受限，在既往没做过相关检查的情况下要求按摩放松。在医院坚持给患者做影像学诊断后，发现该患者诊断报告显示枢椎齿突即第二颈椎上存在隐裂。

“隐形的骨裂、椎体的滑脱都是按摩的禁忌证，如果没有经过影像学检查，直接应患者要求按摩，后果不堪设想。”刘佳说。

随着现代人们工作方式和生活习惯的改变，颈椎病的发病开始呈现年轻化趋势。光临按摩店的群体不仅有中老年人，还有不少年轻人。湖北省武汉市中医医院推拿科主任医师何生华强调，颈前部位敏感脆弱，分布了大量重要的神经和血管，一旦按摩时用力不当，对神经和血管都可能造成损伤。

在平时的按摩中，有些人认为力度越

大越好，但事实上这样做可能导致筋膜粘连等情况发生。北京中医医院顺义医院推拿科主治医师姜杨阳提醒，正确的推拿手法要求力度柔中有刚、刚中有柔，还要根据具体病位的情况，确定发力的大小、方向、作用点和要达到的深度。

“肌肉牵拉、游泳、瑜伽、八段锦等都可以改善腰酸背痛、肩颈不适的症状。如果自行锻炼后病痛未见明显缓解，需及时来医院进行诊治。”姜杨阳说。

### 并非所有人都适合按摩

按摩以中医的脏腑、经络学说为理论基础，并结合西医的解剖和病理诊断，用推、按、捏、揉、抖、滚、拍等手法作用于人体体的特定部位以调节机体生理、病理状况，达到治疗的目的。

“按摩又称推拿，古称按跷、案机等，是我国劳动人民在长期与疾病斗争中，逐渐总结认识和发展起来的一种治疗方式。”刘佳告诉记者，按摩在一定程度上可以发挥消肿止痛、松懈肌肉、调节情绪、缓解疲劳、促进组织修复等作用。

山西省晋城大医院中医科医师相益坦言，按摩虽好，但对一些特殊人群并不适用。比如急性组织损伤且局部肿胀严重的患者、腰椎间盘突出症患者、患有骨质疏松的人群以及有部分类型颈椎病的人群都不适宜。他还提醒，对于普通人来说，酒后和空腹时也不宜做按摩。此外在饱腹状态下，按摩会导致人皮肤肌肉组织血液循环加速而影响消化道和大脑供血，从而影响人胃肠道的消化能力或者导致晕厥。因此，专家建议饭后1小时再进行按摩。同时，人在过饿、过累或睡眠不佳等情况下，身体处在血糖过低、缺血缺氧状态，如果这时按摩，有些人可能会出现“晕推”症状，比如头晕、胸闷、心跳加快等。

除此以外，当皮肤出现外伤，比如发炎、烫伤时，按摩会加重伤口感染症状，还

### 医线传真

## 两性离子微凝胶平台 可保存液体活检样本超一周

科技日报讯(记者陈曦)基于循环肿瘤细胞(CTC)的液体活检技术，能够实现快速、便捷、无创、准确的癌症筛查和肿瘤信息分析。然而，当前最先进的低温保存方法最多能将含有CTC的全血样本保存72小时。9月4日，记者从天津大学获悉，该校化工学院张雷教授、杨静副教授团队研发了一种全新两性离子微凝胶保存平台，可使含有CTC的全血样本保存超过一周。该成果近日发表在国际期刊《自然·通讯》上。

目前，由于液体活检技术平台数量少、测试需求量大，多数血液样本通常需要3—7天时间才能够进行检测。有临床研究表明，血液样本离体5小时后，60%的CTC即进入凋亡程序。即使利用商用保护液保存，离体72小时后血样里CTC的凋亡率也将高达83%，而具有患者肿瘤信息的RNA/DNA等遗传物质也将出现显著性降解，最终造成CTC富集与检测失败。

常规的血液化学固定法需要使用含有甲醛、乙酸、乙醇的化学固定液，会对细胞内部遗传信息物质造成不可逆转的损伤。超低温冻存(-80℃—-196℃)需使用复杂降温设备，且操作步骤多、耗时长，不适宜用于液体活检的血样保存。因此，开发在低温环境下(1℃—35℃)实现全血样本中CTC或其他稀有细胞长期高效保存的新型样本保存平台，具有重要的实际意义。

张雷、杨静团队长期从事细胞保存领域的研究，此次研发的两性离子水凝胶保存平台利用两种磁性微凝胶构建的3D凝胶结构模拟细胞外基质，以减少细胞外基质损失造成的凋亡；磷酸酯键清除活性氧基团，以减少其过量导致的氧化损伤；两性离子抗细胞蛋白黏附，以减少全血样本中血小板活化和聚集导致的凝血。

“我们通过以上3种保护机制综合有效地抑制了全血样本中CTC的低温损伤。”杨静介绍，通过实验分析，使用该平台保存7天后，全血样本中CTC的肿瘤特异性基因无显著性变化，证明该平台对细胞内遗传物质同样具备良好的保存效果。

## 3D打印黑磷支架 能够促进骨缺损修复

科技日报讯(实习记者罗云鹏)9月4日，记者从中国科学院深圳先进技术研究院(以下简称深圳先进院)获悉，该院研究员赖毓霄团队采用低温沉积3D打印技术，研发了一种可降解高分子复合黑磷的多功能仿生多孔支架，首次探讨了黑磷支架在植入骨组织中引起的免疫响应功能。该支架能够通过调控免疫系统影响免疫微环境，从而有效促进骨缺损修复，具有广阔的临床应用前景。相关研究成果近日发表在《先进科学》上。

3D打印技术因其可制造出具有复杂结构和良好生物相容性的可植入骨支架，在骨科领域引起广泛关注。黑磷作为一种新型二维材料，已经在催化能源、光电器件和肿瘤治疗等领域得到应用。“我们使用低温沉积3D打印技术开发了一种可降解高分子乳酸-乙醇酸(PLGA)结合黑磷(BP)的多功能仿生多孔支架PLGA/BP支架，并证明了黑磷具有调控巨噬细胞极化及调节骨免疫微环境和再生的作用。”深圳先进院副研究员姚振宇说。

赖毓霄团队发现，PLGA/BP支架具有良好的生物相容性、生物降解性和力学性能，且黑磷的降解产物PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>对骨组织矿化具有重要意义。与此同时，研究团队观察到PLGA/BP支架可以招募巨噬细胞，并促进它们向M2型巨噬细胞极化。这有助于抑制骨损伤区早期炎症反应，并创造良好的骨免疫微环境，从而促进骨髓间充质干细胞的分化和骨再生。

赖毓霄介绍，在体内研究中，通过一项针对类固醇相关性骨坏死(SAON)大鼠的实验，团队提出一种以临床挑战为导向的骨免疫调节和成骨治疗方法，利用适当的骨修复材料对SAON骨缺损进行填充和修复。实验结果显示，采用3D打印的PLGA/BP支架能够诱导M2型巨噬细胞的增加，促使大鼠机体产生适合骨整合的免疫微环境，加速其骨组织的形成和修复。

## 胰腺癌代谢分型及 化疗耐药机制被揭示

科技日报讯(实习记者周思同)9月4日记者获悉，包括上海长海医院金钢教授研究组、中国科学院分子细胞科学卓越创新中心高栋研究员研究组在内的多个科研团队合作，系统性揭示了胰腺导管腺癌(PDAC)的代谢组学特征，并通过整合代谢组、全基因组、转录组和药物敏感性等多组学数据，提出不同代谢亚型的化疗敏感性机制及潜在治疗靶点。相关成果日前在线发表于国际期刊《细胞报告医学》。

胰腺癌是消化道常见恶性肿瘤之一，在肿瘤领域有“癌症之王”的称号。约有90%的胰腺癌为起源于腺管上皮的PDAC，PDAC的5年生存率为11%，是预后最差的恶性肿瘤。由于临床症状隐匿且不典型，导致PDAC的诊断和治疗都非常困难。利用类器官模型深入探索PDAC代谢组学特征，并整合分析多组学数据，揭示PDAC在代谢层面的差异及潜在药物靶点，具有重要科学价值和临床应用前景。

研究团队以28例PDAC类器官为模型，系统性收集了代谢组学、全基因组学、转录组学、染色质开放性以及药物敏感性信息。论文共同第一作者、中国科学院分子细胞科学卓越创新中心博士后李允广表示，利用代谢组学对PDAC进行分型，研究团队鉴定了2种代谢亚型，分别富集糖代谢和脂代谢。研究发现与脂代谢相比，糖代谢对化疗更具抵抗性，同时具有糖代谢特征的患者预后更差。该研究揭示了与PDAC化疗敏感性相关的潜在代谢异质性，并针对具有糖代谢特征的化疗耐药患者提出了一种有前景的药学策略。

本版图片由视觉中国提供