

# 以多学科交叉手段推动中医药发展

◎本报记者 罗朝淑

本草是中药的统称,泛指以植物为主的天然药物,它们组成了成千上万种中成药和经典方等。近年来,中药在治疗各类疾病中展现出的特殊疗效引起了业界关注。日前,在一场主题为“本草物质科学与临床医学”的香山科学会议上,中国工程院院士、天津中医药大学教授张伯礼说:“发展中医药要坚持守正创新。‘守正’就是要敬畏、尊重中医药;‘创新’则可以不拘一格,采用多学科交叉的手段来研究。”

## 中药在多种疾病治疗研究中显示出较大潜力

糖尿病患者经常用到的降糖药二甲双胍,最初是从法国紫丁香中提取出来的;另一种格列净类降糖药,则是从德国水柳树皮中提取出来的;在临床上具有广泛用途的乙酰水杨酸(阿司匹林),最初的来源竟然是苹果树皮……

“近百年来,人们采用科学的分析手段,把从本草天然资源中提取的物质应用到临床,挽救了亿万人的生命。”中国科学技术大学生命科学与医学部翁建平教授说。

从事心血管病研究的中国科学院院士、复旦大学附属中山医院葛均波教授认为,中药在泛血管疾病研究中具有很大潜力。作为传统的治疗方式,中药具有多成分、多靶点的整体作用特征,包含着许多未被充分挖掘的治疗潜力。通过本草物质科学的研究,结合泛血管疾病临床先进评价技术体系,研究人员有望找到更有效的治疗泛血管疾病的策略。

“中药在淋巴瘤治疗中也显示出巨大潜力。尤其是像黄芪和茯苓等药材,它们可以改变肠道菌群的组成,从而增强免疫系统对抗肿瘤的能力。”上海交通大学附属瑞金医院主任医师赵维莅教授认为,结合淋巴瘤的临床医学评价体系,对临床有效的中药进行本草物质科学研究,将为淋巴瘤的联合或辅助治疗提供新策略和新方法。

中国医学科学院北京协和医院荆志成教授介绍了中药在治疗肺动脉高压方面的前景。其团队评估了区域特色药材甘草中的活性成分18β-甘草酸在肺动脉高压治疗中的作用和机制。另外,从传统中草药淫羊藿中提取的PDE5抑制剂,在治疗肺动脉高压中也表现出了良好的疗效。

与会专家认为,中西医协同发展是中医药可持续发展的一个重要方向。尤其是针对肿瘤,以及心血管、呼吸和内分泌等方面的慢性病,可进行更深度的整合,建设协同学科,从研究到临床层面开展中西医协同工作,以中医药早干预的方式降低各种疾病的发病率和死亡率。

## 将本草物质与临床医学科研紧密结合

充分利用现代科学技术和方法,构建现代中药创新体系,正在成为近年来中医药科学研究的主流思路。“现代医学发现,疾病是多因素导致的,其发生发展机制也是复杂的。传统的研究模式难以解决复杂中药治疗复杂疾病的科学原理问题,需要在研究模式上进行变革与创新。”军事医学科学院毒物药物研究所张学敏研究员认为,把本草物质科学研究与临床医学研究相结合,为阐明中医药疗效提供变革性的研究范式。

基于此,中国科学院大连化学物理研究所梁鑫淼研



老中医正在给青年医师讲解白芷、山楂、藏红花等中药材的药用价值及功效。

视觉中国供图

究员提出了构建“源于临床,归于临床”的现代中药创新体系。该体系是从临床上具有症候表型的传统中药出发,利用本草物质科学方法技术,阐明物质基础与作用机理,结合临床医学研究,明确中药临床表型的有效性及其“靶点—通路—网络—疾病”关系,最终归于临床应用,形成现代中药的研究范式。针对中药的复杂体系,梁鑫淼团队还建设了本草物质科学研究设施预研装置。该装置为系统解决中药物质基础、作用靶点及协同机理的科学问题,提供了突破性的关键工具。

近年来,浙江大学医学院附属第二医院张宏教授利用正电子发射断层显像(PET)分子影像技术研究中药。他认为,本草物质的在体可视化是推动中药研究应用的重要支撑。应用PET分子影像技术,能够实现基于分子识别和核素示踪原理对机体功能进行定性定量的无创活体评估,有望成为推动本草物质科学发展的重要方法。

“PET分子影像技术具有极高的敏感性,可以对放射性标记的本草药物成分进行可视化的药代动力学分析。不仅如此,PET分子影像技术还可以对本草药物进行纳摩尔级分子细胞水平的药理学分析,在受体、酶、抗原、基因等水平上验证本草药物作用及探索本草药物治疗机制。而且,PET分子影像不受成像深度限制,能够可视化疾病诊治全流程机体状态,可以极大地加速本草药物由基础研究向临床应用的转化。”张宏认为,在本草物质科学的现代化发展过程中,分子影像可以为中药有效物质解析及在体作用机制探究方面作出贡献。

## 未来应以多成分、多靶点的中药研究为发展方向

“中医与西医是两个不同的医学体系,但发展理

念趋同。应加强中医与西医的融合,推动中药现代化研究,完善临床治疗方案。不过,中药现代化研究应在中医理论指导下,针对有明确临床疗效的中药,深入探索多成分多靶点协同作用机制,明确其有效成分,再优化出创新药物组分或单体。”中国医学科学院药用植物研究所张卫东教授认为,源于中药活性成分的新药创制是我国新药研发的特色和优势领域。他建议,本草物质科学研究要从新成分发现导向转为生物活性导向的天然产物研究,建立基于表型的生物活性筛选平台,关注与生物活性密切相关的传统天然产物研究的盲点和难点。

对此,复旦大学附属华山医院张文宏教授也认为,中医药是一个巨大的宝库,青蒿素就是一个经典的成功案例。目前的中药研究主要是对单一分子、单一药物提取物或复方的研究,未来应以多成分、多靶点的中药研究为发展方向。“本草物质科学是实现中医药现代化的重要途径,但中药发展需要颠覆性的创新,并建立起中药临床有效性的科学严谨的评价体系。”张文宏说。

张伯礼介绍,近年来,为了推动中医药高质量发展,他带领科研团队开展了一系列开拓性和创新性的工作,针对组方中药建立了全链条的中药新药研发体系。他们创建了组方中药理论和关键技术,建立了“标准组分、组效关系、组分配伍、优化设计”的组方中药研发模式,提出了“强化主效应、兼顾次效应、减少副效应”的配伍策略。团队还发展了组方中药高通量制备、化学表征、功效组分筛选、配伍活性和安全性评价等关键技术,成功研制了77个组方中药。

同时,他们开展了中成药二次开发的工作,构建了以质量数字化为核心的中药智能制造关键技术,推动中药传统产业转型升级,并组建“中医药世界联盟”,引领中药走向国际。

## 利用人造反射弧实现对光刺激的编码、信息处理

# 为智能角膜重建“原生感觉”

◎本报记者 陈曦

角膜病变会引起人眼视力的下降,严重者甚至可能失明。据统计,全球约有上千万人因角膜疾病而失明。角膜移植是治疗这类疾病的有效方法,但由于角膜供体有限,仅有约1/70的患者可以及时进行角膜移植,多数患者则只能在黑暗中等待。

近年来,为了缓解角膜供体紧张,研究人员开发了多种类型的人造角膜。其中,波士顿型人造角膜的研究最

为广泛并已被应用于临床治疗。尽管这些人造角膜可以承担人类原生角膜的保护和光折射等部分功能,但并不具备触觉感知能力,无法实现角膜反射。因此,开发具有感觉的人造智能角膜,对解决角膜供体紧缺、治疗角膜疾病具有重要意义。

日前,南开大学电子信息与光学工程学院徐文涛教授团队设计并概念验证了一种具有感觉的人造智能角膜,让人造角膜距离人类原生角膜更近了一步。该研究成果近日发表在国际期刊《自然·通讯》上。

角膜就像眼睛的镜头,作为屈光介质看起来薄而透明,光线只有通过角膜才能进入眼睛内部。同时,作为眼睛的外屏障,外界的物质进入眼内也必须经过角膜。因此,健康的角膜可以使眼睛免受外界物质的伤害。

此外,角膜是身体神经最密集的部分之一。当外界物质触碰到角膜时,会引起不自主的眼睛闭合反射(角膜反射),即反射作用引起双侧眼轮匝肌收缩,出现双侧瞬目动作。

“角膜反射可用于临床诊断,以帮助医生确认面瘫等患者的病情。”徐文涛介绍,角膜健康时,被检查者的眼睑会迅速闭合,发生直接角膜反射;如刺激一侧角膜,对侧也出现眼睑闭合反应,则称为间接角膜反射。

近年来,徐文涛率领团队专注于柔性神经仿生电子学领域,在柔性人造感知与运动神经、神经形态电子器件和材料的数码可控打印等方向取得了系列原创性成果。其中包括提出概念并研发国际首条人造触觉传入神经,首次提出并研发可对人造肌肉切换控制的人造传出神经、开发出完整的多模态人造反射弧等。

在这些成果的基础上,团队针对人造角膜感觉重塑这一关键科学问题,展开了科技攻关。团队设计并概念验证了一款人造智能角膜,通过人造反射弧来重建“原生感觉”。该反射弧分别以传感器振荡电路、氧化铟锡(ZTO)纤维基人造突触和电致变色器件作为感受器、处理核心和

效应器,实现了对外界机械和光刺激的编码、信息处理以及透射光的调节。

“我们利用振动—传感器振荡电路和光—传感器振荡电路,分别感知外界机械与光信息,并将其编码为可读取的电脉冲信号;脉冲信号输入到人造突触进行处理后,再输出至电致变色器件,以驱动其完成响应。”徐文涛介绍,电致变色器件的颜色会受到来自人造突触的电学信号调节。随着信号的增强,器件由浅蓝色逐渐变化到深蓝色,进一步使得透射器件的光线通量逐渐下降。这一过程模拟了眼轮匝肌的收缩,实现了对透射光通量的智能调控。

此外,团队使用数字对准的ZTO纤维作为人造突触的沟道,探究出了调控长、短程突触可塑性的新方法。ZTO纤维不仅长而连续、绿色无毒、成本低廉、光学性能优异(透过率大于99.89%,雾度小于0.36%),而且晶体结构精准可调,进而可定制长、短程突触可塑性,被应用于联想学习和加密通信。

徐文涛表示,团队已经将人造智能角膜装备于机器人上进行概念验证。它不仅模仿了眼轮匝肌的收缩,像人类原生角膜一样具有保护、触觉感知和光折射功能,并且拓展了光感知和环境交互能力,为眼睛在光强度不断变化的环境中提供了额外的自适应保护,比人类原生角膜和传统人造角膜更加智能。“未来,经优化后的成熟人造智能角膜在神经修复和视觉康复方面具有广泛的应用前景。”徐文涛说。

## 医线传真

### 我研究团队

## 解密肿瘤细胞自噬机制

科技日报(记者 顾满斌)记者12月19日从兰州大学获悉,该校基础医学院、甘肃省新药临床前研究重点实验室王锐院士、张海龙副教授运用多学科交叉协同策略,系统性研究发现海洋多肽分子Microcolin H通过直接作用于靶点蛋白PITPα/β,诱导肿瘤细胞发生自噬,从而发挥强大的抗肿瘤活性。研究还在临床样本中证实PITPα/β的高表达与胃癌患者的不良预后密切相关,揭示了PITPα/β可作为胃癌诊疗的潜在新靶点。相关研究成果在线发表于《信号转导与靶向治疗》,王锐、张海龙及该校李凌云副教授为共同通讯作者。

张海龙介绍,团队在细胞层面研究发现,Microcolin H对于胃癌、肺癌、胰腺癌、肝癌等多种肿瘤细胞具有纳摩尔级的抑制活性。当前,临床使用的抗肿瘤药物在细胞水平的抑制活性大多处于纳摩尔至微摩尔之间。因此,Microcolin H在细胞水平具有纳摩尔级的抑制活性是非常优异的。

“细胞自噬简单来说就是细胞‘吃掉自己’的过程,是一种细胞自我降解的代谢过程。”张海龙介绍,通过诱导细胞自噬,清除肿瘤细胞内的异常蛋白质和细胞器,阻断肿瘤细胞的生存和扩散,可以为肿瘤治疗提供新的策略和途径。

在动物模型中,Microcolin H也展现出良好的抗肿瘤活性。Microcolin H在10mg/kg治疗组中的肿瘤抑制率达到了74.2%,且未发现明显的毒副作用。同时,自噬抑制剂HCQ显著减弱了Microcolin H在动物体内的抗肿瘤作用,进一步证明Microcolin H是通过诱导细胞自噬发挥抗肿瘤活性。

张海龙介绍,该研究运用化学合成—化学蛋白质组学—基础医学—药理学等多学科交叉协同策略,深入挖掘了Microcolin H的抗肿瘤机制与活性。同时,研究还促进了多学科交叉研究团队的建立和完善,助力具有多学科交叉研究能力的人才培养。

## 非小细胞肺癌

## 有了潜在治疗新靶点

科技日报(记者 代小佩)在所有肺癌患者中,有约85%是非小细胞肺癌患者。淋巴转移是非小细胞肺癌的主要转移途径之一,也是患者预后不良的主要原因。然而非小细胞肺癌的淋巴转移机制尚不明确。12月19日记者获悉,北京协和医院胸外科主任李单青教授团队与中山大学孙逸仙纪念医院陈长昊副教授团队合作,在期刊《信号转导与靶向治疗》上发表关于非小细胞肺癌淋巴转移机制的研究进展,并揭示circTLCD4-RWDD3可能是非小细胞肺癌的潜在治疗靶点。

目前研究普遍显示,淋巴管新生是介导肿瘤淋巴转移的关键步骤。肿瘤细胞与淋巴管之间需要通过多种信号分子传递信息,才能刺激淋巴管生成。细胞外囊泡是一种内源性纳米级膜颗粒,可运输分子货物,介导细胞间通讯,并促进肿瘤淋巴管生成。

研究团队通过高通量测序发现,circTLCD4-RWDD3在淋巴转移性非小细胞肺癌来源的细胞外囊泡中显著富集。在此基础上,研究团队通过多中心队列研究证实,circTLCD4-RWDD3与非小细胞肺癌患者的淋巴转移和不良预后显著相关。体内功能实验也表明,circTLCD4-RWDD3可诱导非小细胞肺癌的淋巴管新生,进而促进肿瘤细胞的淋巴转移。研究团队又从分子层面阐明了这一机制——细胞外囊泡包装的circTLCD4-RWDD3被淋巴管内皮细胞摄取,并激活淋巴管新生的始动因子PROX1的转录,从而促进其表达,导致非小细胞肺癌的淋巴管新生和淋巴转移。

在小鼠足垫—膈窝淋巴转移模型中,研究团队阻断细胞外囊泡介导的circTLCD4-RWDD3递送后,非小细胞肺癌的淋巴管新生和淋巴转移也得到抑制。这一结果提示,circTLCD4-RWDD3有望成为非小细胞肺癌的潜在治疗靶点。李单青认为,该研究成果具有重要的临床意义和科学价值。

## 中国学者首次发现

## 并命名一种新口腔罕见病

科技日报(郭新月 仇璐 记者 张强)12月19日,记者从空军军医大学获悉,该校口腔医院口腔生物学教研室段小红教授课题组在国际上首次提出并命名了一种新的口腔罕见病:腭颊融合—腭裂—多生牙综合征。相关成果近日在国际医学期刊《口腔疾病》杂志发表。这是我国口腔学者首次提出一种新的疾病并为其命名。

目前,罕见病诊疗已成为全球医学的重大挑战之一。统计数据表明,我国约2000万罕见病患者中,能得到明确诊断的患者不足40%。与常见病相比,罕见病的相关知识、经验、信息相对匮乏,诊断难度大大增加。

今年3月,段小红接诊了一名57岁女性患者,主诉自幼口腔左侧软组织与上腭相连,长期影响咀嚼。段小红团队对其进行面部及全身检查,并对比了50余种伴有口腔组织异常融合、多生牙或腭裂等特征的发育畸形类疾病,进一步锁定将副颌骨及先天性口腔粘连畸形作为重点鉴别诊断疾病。

该团队收集并鉴别分析了40例患有这两类疾病的患者的异常表现,最终排除患者为已知颅颌面发育畸形的可能性。为进一步明确病因,团队对患者进行了外显子组测序及遗传分析。经与人类孟德尔遗传数据库、人类基因突变数据库比对,未能发现任何一种与之相匹配的疾病。以上发现提示,该疾病很可能是一种新的口腔罕见病。

最终,段小红团队将这种新的口腔罕见病命名为腭颊融合—腭裂—多生牙综合征。在命名过程中,团队参照国际惯例,选择该病的三大特征作为病名的来源(腭颊融合、腭裂和多生牙),其对应的英文名称也遵循此规律。另悉,该患者已接受团队与相关专家的联合诊疗。



图为装备了团队研发的人造智能角膜的机器人。

南开大学供图