

清华大学研究团队提出构建体外肿瘤模型最具潜力方向

复制“替身”体外试药 精准消灭肿瘤细胞

◎ 实习记者 蒋捷

癌症是人类面临的一大健康威胁。癌症治疗的难点之一在于它具有异质性，不同患者的肿瘤差异大，需要根据个体情况进行精准治疗。临床上，无论是手术前还是手术后，找出最有效的药物对肿瘤患者的治疗极其重要。但利用传统的基因检测和患者来源异种移植模型来筛选治疗药物，都存在不够精准、检测周期过长等问题。

在与癌症斗争的过程中，有没有一种方法可以先打造“模拟战场”挑选治疗“武器”，确定哪些药物对患者有效，再让药物“上战场”，实施精准个性化治疗？体外肿瘤模型的构建有望让这一设想成为现实。

日前，清华大学机械系副教授姚睿团队总结了将生物3D打印技术和类器官技术协同应用于体外肿瘤模型构建的策略，并提出这是该领域最具潜力的发展方向。通过研究整合性类肿瘤模型对于不同药物的反应，可以快速筛选出最精准有效的抗肿瘤药物，从而有望实现对肿瘤患者的精准治疗。相关研究成果发表在《细胞》旗下期刊《生物技术前沿趋势》上。

体外搭建“模拟战场”
助力肿瘤个性化治疗

“武器”选得好不好，关键在于“模拟战场”有多接近体内真实环境。姚睿介绍，体外构建整合性类肿瘤模型，首先要解决的就是仿生问题，要尽可能还原体内肿瘤生存的真实情况。

为了实现仿生，需要搞清楚体内的肿瘤细胞生活在什么样的环境中。首先，肿瘤是基因变异带来的细胞异常增生。变异不仅发生在肿瘤发展初期，更会伴随着肿瘤演进的全过程。一边演进，一边变异。因此，体外模拟的一大目标是尽可能囊括肿瘤演进各个阶段。其次，患者体内聚集着大量肿瘤细胞和非肿瘤细胞，细胞间会相互作用，在模拟过程中也需要复刻这些群体细胞行为。最重要的是，体内的肿瘤生存在有机环境中，有一套复杂的营养供给、物质交换系统，研究人员还需要想办法模拟这套有机系统。

为了在整合性类肿瘤模型中囊括肿瘤演进各个阶段，姚睿团队从2013年开始从事基于生物3D打印的体外肿瘤模型构建研究，并尝试将类器官作为基本单元进行生物3D打印操作。类器官是一种与体内组织类似、具有稳定表型和遗传学特征，且能够在体外长期培养的三维细胞复合体。目前，形成类器官的主要方式是通过细胞的自组装。类器官技术能够突破细胞间单纯的物理接触联系，形成更加紧密的细胞间生物通信，使细胞相互作用，协作发育并形成具有功能的迷你器官或组织。

传统生物3D打印的做法，是以单个肿瘤细胞为原材料，让肿瘤细胞在生物材料中弥散分布，堆叠成三维结构体。然而，真实的肿瘤团内存活性状各异的肿瘤细胞和非肿瘤细胞，仅用单个肿瘤细胞为原料难以模拟出真实肿瘤团生存的复杂环境。如果用类器官作为生物3D打印的基本单元，可以在类器官中保留不同的细胞类型，在模型构建上克服细胞同质性，更好地还原患者对抗癌药物反应的个性化差异。“我们可以将类器官视为一个完整的小型‘生态系统’。以类器官作为生物3D打印的基本单元，有利于模拟真实的肿瘤环境这一大型‘生态系统’。”论文第一作者、清华大学博士生王晓宇说。

确定好了体外模拟的尺度，还需要解决3D肿瘤模型的物质交换问题。在体内，这一过程是通过血管等管道来完成的。王晓宇介绍，运用器官芯片技术，恰好能够模



图为3D打印人体器官模型。张斌/中新社

拟人体内管道的功能。器官芯片技术就是利用微加工技术，在微流控芯片上制造出能够模拟人类器官主要功能的仿生系统。除了具有微型化、集成化、低功耗的特点外，器官芯片技术能够精确控制化学浓度梯度、流体剪切力等多个系统参数，构建细胞图形化培养、组织—组织界面与器官—器官相互作用等，从而模拟人体器官的复杂结构、微环境和生理功能。但器官芯片技术目前仍需解决如何实现精准无损检测和批量稳定制备等难题。

三种技术共同还原体内
肿瘤生存真实情况

构建整合性类肿瘤模型，需要类器官、生物3D打印和器官芯片三种技术协同工作。姚睿介绍，一般流程是先在体外构建出立体的类器官，把类器官作为基本单元，混在生物材料中构建三维结构体。传统的类器官构建方法中，细胞会紧紧挨在一起，中间的细胞就容易因为缺氧或缺乏营养物质而死亡。体内的肿瘤很“聪明”，会诱导血管长到自己内部来提供养分，但类器官通常缺乏这种机制。而利用生物3D打印可以制造“血管”，通过培养液为类器官提供营养物质和氧气。因此，生物3D打印的方法弥补了类器官技术的局限性，能够有效模拟出更像体内肿瘤组织的微环境。

3D打印类器官技术虽然有效模拟了肿瘤微环境的异质性成分，但与重现体内肿瘤演进过程仍有一定距离。这是因为体内肿瘤演进过程依赖于肿瘤—免疫互作、多器官相互作用和功能性循环系统，而这些要素在静态培养的肿瘤模型中会被简化。如果将器官芯片与3D打印结合，就可以构建出具备层级结构的血管网络。模拟肿瘤浸润与外周免疫成分，揭示肿瘤与免疫的相互作用。

器官芯片与3D打印结合的方式有两种：一种是先制备芯片的腔室和流道，然后打印生物材料和细胞；另一种是直接利用3D打印组装生物材料、细胞和芯片材料，一体成型。在肿瘤转移的研究中，将两者结合能够通过微循环系统将原发肿瘤与潜在的转移区连接起来，为研究肿瘤转移期间复杂的多器官相互作用提供可能。

“生物3D打印技术的加入，提升了整合性类肿瘤模型的稳定一致性、结构仿真度和自动化程度。”姚睿说，普通的类器官完全基于细胞的自组装，有很大的随机性，这

给验证实验的可重复性带来了挑战。团队应用工程化的方法构建了自动化平台，提高了整合性类肿瘤模型的构建产率。利用生物3D打印技术，可以在构建肿瘤团之前，先在电脑中预先设计需要的模型。在建造“房子”的过程中，通过电脑程序控制生物材料、细胞以及其他生物因子的排列组合，可以创造出在关键功能上替代生物器官与组织且具备生物活性的有机体。

“目前，生物3D打印技术已经与自动化培养、无损检测等技术融合，能够自动化完成模型的构建、检测、观察和结果分析。例如，在结果分析阶段，可以利用无损成像和AI技术进行类器官识别和自动分析。自动化不仅带来了高效率，还大大减少了实验误差，提高了实验的可操作性和可重复性。”姚睿介绍。

从实验室走向临床应用
还有多远

接近体内真实环境的肿瘤类器官模型构建好了，但真正要用它来攻克癌症，仍有很长的一段路要走。

“成本高昂是目前制约整合性类肿瘤模型进一步走向临床应用的一大因素。比起传统的二维培养，肿瘤类器官是更为仿生的三维细胞培养，技术难度更大、资源投入更多。此外，由于细胞在三维结构中增殖速度较慢、培养周期较长，因此维护成本也更高。”姚睿介绍。

缺乏统一的标准和方法，也是整合性类肿瘤模型临床应用面临的一大问题。由于新技术不够成熟，因此迫切需要标准和方法来评估比较不同实验室的体外培养结果，以实现研究结果的可复制和可验证。在临床应用阶段，还可能涉及如何评估合规性、如何定价、医保如何覆盖等社会问题。

在与癌症斗争的道路上，构建体外模拟“武器试验场”，有望帮助人类筛选“武器”，降低药物开发成本，提高药物开发效率。尽管这一技术目前还处于起步阶段，但其在仿真性和可复制性上已经展现出强大的能力。“可以预见，随着3D打印和类器官技术的更新迭代，相关评价标准将日趋完善，临床应用也将逐渐普及。”姚睿认为，通过推动企业作为创新主体与科研机构良性互动，在临床医生、生物学家和工程师的跨学科努力下，这一新技术惠及癌症患者或指日可待。

医线传真

褐扇小孔菌次生代谢产物
抑菌药理活性揭示

科技日报讯（记者龙跃梅）记者2月4日获悉，在中国工程院院士吴清平带领下，广东省科学院微生物研究所食用菌研究团队在褐扇小孔菌的抑菌活性研究方面取得新进展，首次揭示了褐扇小孔菌次生代谢产物具有抑菌的药理活性。相关成果发表于《国际微生物学》。

论文共同通讯作者、广东省科学院微生物研究所正高级工程师胡惠萍介绍，该研究从构建的野生食用菌科学大数据库中，挖掘出一株对白色念珠菌具有显著抑制作用的食用菌——褐扇小孔菌。此前，该菌只作为木材白腐菌被描述。

白色念珠菌是一种常见的条件致病性真菌。系统性白色念珠菌感染，往往出现在免疫缺陷或接受免疫抑制治疗、菌群紊乱以及有医疗器械植入的患者中，在临床具有高发病率和高死亡率。其中，癌症患者感染后的死亡率高达40%—70%。目前，临床使用的抗白色念珠菌药物仍存在器官毒性等问题。此外，抑制该菌的药物资源十分有限，导致耐药性问题十分突出。

“为解决上述问题，需开发安全有效的抗菌药物。”论文共同通讯作者、牡丹江师范学院副教授姜明说，研究团队从中国野生食用菌种质资源库收集的600余份野生食用菌提取物中，筛选出具有显著抑制白色念珠菌作用的褐扇小孔菌提取物，并初步确定了褐扇小孔菌提取物的主要抑菌活性成分为脂肪酸及其衍生物。

据悉，褐扇小孔菌提取物可对白色念珠菌的细胞膜、细胞壁、核糖体、氨基酸代谢和信号转导多个通路产生影响，从而抑制白色念珠菌生长、增殖，清除对菌体产生耐药性的生物膜。该研究成果揭示了一种新的药用真菌的抑菌作用，可以作为今后抗真菌感染药物研究的资源储备。

多功能水凝胶滴眼液
可无创高效治疗炎症性眼病

科技日报讯（记者王春）炎症性眼病的类型与病因复杂，最常发生在眼睑、葡萄膜、结膜、巩膜、角膜等部位。患者一般会出现红肿热痛、功能障碍等症状，严重者还会导致视力下降甚至失明。2月4日，记者从复旦大学附属眼耳鼻喉科医院获悉，该院黄锦海、周行涛团队针对炎症性眼病的治疗难题，研发了掺杂钕基有机金属框架（Ce-MOFs）的多功能水凝胶滴眼液，提出了一种联合抗炎、抗氧化应激的无创治疗新策略。相关研究成果近日在国际学术期刊《美国化学学会·纳米》上发表。

皮质类固醇药物是炎症性眼病干预的常见处方，然而其疗效不稳定，且长期使用会造成眼压升高等诸多副作用。为此，临床上迫切需要一种安全且广泛有效的治疗新策略。团队从临床问题出发，凝练出关键治疗难点，融合前沿的纳米生物材料技术，开发了一种多功能水凝胶滴眼液。该成果利用水凝胶的热敏性、触变性和可控性，克服了眼部药物递送屏障的阻碍，显著提高了眼部生物利用度。

周行涛解释，Ce-MOFs是一种新兴的功能性纳米酶载体。高比表面积的特性，赋予其良好的载药能力；过氧化氢酶等纳米酶的催化活性，使其在眼部炎症疾病中具有多重应用的潜力与优势。Ce-MOFs通过负载的纳米酶，可实现对炎症微环境的联合调控，增强抗炎效果，减轻炎症导致的组织或细胞损伤。这种协同治疗策略，实现了对炎症性眼病无创且高效的干预。

顽固的炎症性眼病如同正在熊熊燃烧的“超高层火墙”。团队借助医工交叉的多学科前沿技术，研制了像“超能消防员”一般的纳米水凝胶持续“灭火”。这不仅为炎症性眼病的治疗提供了一种有效手段，同时也为未来眼科药物研发和复杂眼病难题的攻克提供了创新思路。

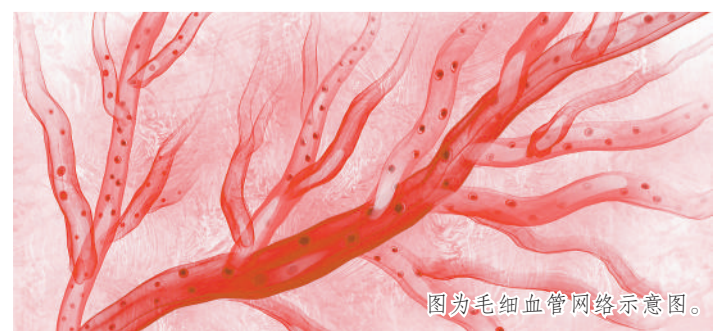
我学者用飞秒激光加工技术
打印出毛细血管网络

科技日报讯（记者吴长锋）记者2月4日从中国科学技术大学获悉，该校工程科学学院微米纳米工程实验室副教授李家文课题组，提出适用于三维毛细血管支架高效构建的飞秒激光动态全息加工方法，并用其打印出三维毛细血管网络。该成果日前发表于《先进功能材料》。相关技术已获专利授权。

利用组织工程技术可以构建具有生理功能的组织和器官，用于治疗、修复人体的疾病和缺损。由于体外构建的组织缺乏与之相适应的血液供应系统，因此，目前只有皮肤、软骨和骨组织工程产品应用于临床。尽管研究人员已经成功打印出人工心脏、肝脏、肺、肾等组织器官，但人工微血管网络，尤其是管径为6—9微米的毛细血管网络的打印，仍然是组织工程技术中的难题和瓶颈。

飞秒激光双光子聚合技术具有纳米级的加工分辨率和三维制造能力，但用传统的加工策略打印微血管网络的效率低。课题组在前期工作的基础上，提出基于局部相位调制的方法，在环形贝塞尔光束的基础上生成了环形缺口光场。利用快速变化的缺口环形光在光刻胶内曝光，研究人员实现了复杂形貌的分岔微血管网络和仿生多孔微管的高效加工，加工速度比传统的逐点加工方法提高30倍以上。

据悉，课题组以多孔微血管网络为支架，引导内皮细胞贴壁生长，实现了形貌可定义的复杂微血管网络的构建。研究人员介绍，此项成果将为组织工程、药物筛选和血管生理学等领域的研究工作提供平台。



图为毛细血管网络示意图。

本版图片由视觉中国提供

新分型法有助降低髌关节置换术后脱位风险

◎ 本报记者 代小佩

《骨与关节杂志》。

经典安全区理论存在局限

股骨头坏死、强直性脊柱炎、类风湿性关节炎、创伤性关节炎……面对各种原因导致的髌关节损伤，骨科医生可以通过一种手术，让大部分髌关节中末期疾病患者恢复髌关节功能。这就是髌关节置换术。

日前，北京积水潭医院矫形骨科教授周一新和副主任医师唐浩研究团队研发了一种新的分型方法，使医生在术前就可预测髌关节置换术后患者脊柱—骨盆的新姿态，并据此对手术进行更加科学精准的规划。相关研究成果刊发于骨科期刊

过去，对于人工关节假体的安装位置，骨科医生只知道一个模糊的范围。20世纪70年代末，Lewinnek教授提出了髌关节置换的安全区。他提出，髌臼臼杯的安置位置有一个相对的安全范围，这一安全范围被称为Lewinnek安全区。自此，这一概念统治了人工髌关节置换领域50多年。伴随着计算机辅助手术的不断普及，骨科医生把髌关节假体精准放置在Lewinnek安全区的水平也不断提升。尽管

如此，患者在术后实现走、跑、蹲等运动功能的同时也要避免假体脱位仍并非易事，术后髌关节脱位的现象时有发生。

唐浩告诉科技日报记者，一般来说，术后髌关节脱位的概率在1%—10%，Lewinnek安全区也逐渐遭受质疑。特别是对于脊柱存在合并病变、髌关节严重发育不良等高风险患者来说，把髌关节假体安置在Lewinnek安全区并不能有效防止术后髌关节脱位，也不能确保患者术后的关节活动度等。

经典理论为何失去权威性？这与脊柱和骨盆的姿态变化有关。按照经典理论和文献，与术前相比，患者术后的脊柱—骨盆姿态不会变化。“但我们在随访中发现，大约40%的患者术后的脊柱—骨盆姿态与术前相比变化幅度很大。”唐浩说，“基于Lewinnek安全区的原始模型是静态的。面对动态的脊柱—骨盆姿态，用静态方法来规划手术目标就好比‘刻舟求剑’，导致患者术后易出现关节撞击、脱位等问题。”不仅如此，不同患者之间的体态和体型差异也非常大，基于Lewinnek安全区的原始模型难以对手术进行个性化设计。

为了突破传统理论限制，周一新团队此前提出了“臼杯矢状面角度的数学转换公式”。该研究从数学原理上揭示了Lewinnek安全区不能成立的原因，并根据不同患者的脊柱—骨盆相关参数，设计了特异性安全区算法，实现为患者“私人订制”手术规划的目标。

新分型方法驱动手术优化

基于此前的研究成果，团队总结了近年来接受髌关节置换术的患者的手术前后全身影像数据，提出了一种新型脊柱—骨盆姿态分型理论，可以预测患者术后脊柱—骨盆姿态。他们对临床上的病例进行了细致的分析，通过术前脊柱—骨盆姿态特点，预测患者术后姿态的改变，并最终总结出规律。”唐浩说。

根据研究结果，团队把接受髌关节置换术的患者分为失平衡型（A型）、平衡型（B1、B2、B3型）和过度代偿型（C型）共3类5型。通过不同分型，医生在术前就可预测患者术后的脊柱—骨盆新姿态。

“应用该研究成果，医生可以做出更加个性化、精确化的手术规划，最大程度降低患者术后关节脱位的风险。”唐浩介绍，团队还在研究中揭示了脊柱—髌关节站姿平衡的内在规律，使医生对脊柱—髌关节的复杂力学关系有了更深刻的理解。

“传统的手术只是根据髌关节的局部解剖进行规划，忽视了整个骨盆的位置及运动姿态的变化，更没有关注脊柱形态对髌关节置换术的影响。简而言之，以前大多是用静态的、局部的眼光规划手术，现在我们是动态的、全局的眼光来规划手术。”唐浩告诉记者。

《骨与关节杂志》主编法尔希·哈达德医生评价称，这项研究是髌关节置换术在精准化、个性化治疗领域的一次飞跃。



骨科医生在手术室进行髌关节置换手术。