

仅靠一张膜就能实现癌症分子分型诊断

◎本报记者 张晔 通讯员 吴奕

循环肿瘤细胞(CTC)是液体活检的重要临床标志物,可用于早期癌症诊断。但它在人体内的数量非常稀少,仅占正常血细胞数量的十亿分之一。想要找到它,可谓大海捞针。

近年来,中外科学家都在想办法从血液中准确找到循环肿瘤细胞。日前,江苏大学材料科学与工程学院、新材料研究院研究员刘磊团队研制出一款多功能仿生柔性膜。这种膜不仅拥有“火眼金睛”和“智慧大脑”,可以准确“生擒”循环肿瘤细胞,还具有媲美人体环境的仿生机制,能将循环肿瘤细胞毫发无损地带回,并在实验室“释放”出来用作进一步检测。在目前已开展的乳腺癌患者的血样检测中,该膜的检测数据和术后免疫组织化学染色结果高度一致,准确率达到100%。同时,它可以分类捕获和选择性分离循环肿瘤细胞,实现对癌症的分子分型诊断。相关研究成果在线发表于国际期刊《先进材料》。

捕获“掉队”的肿瘤细胞

众所周知,癌细胞是一种变异细胞,有着容易转移和扩散的特性,会经由体内循环系统或淋巴系统转移到身体其他部位。在转移过程中,循环肿瘤细胞会从肿瘤组织上脱落进入血液。如果能精准捕获到循环肿瘤细胞,就可比体检中常规的肿瘤标志物检测更早一步获得预警信号,知晓人体组织可能存在癌变风险。

“但循环肿瘤细胞不仅数量少,而且非常‘狡猾’。它具有不同的表面标记物,会‘伪装’,一会儿穿上‘马甲’,一会儿披上‘外套’,很难识别。”刘磊介绍,由于循环肿瘤细胞具有稀有性和表面异质性的特点,使得循环肿瘤细胞检测面临极大挑战。

抓住“狡猾”的循环肿瘤细胞,是检验和鉴别肿瘤的第一步。目前,国际上已有纳米磁珠技术,即利用磁场回收的方式抓取循环肿瘤细胞。但这项技术有一个严重缺陷:无数个磁珠组成的“网”捕获循环肿瘤细胞后,细胞会“误食”直径仅有百纳米的磁珠,导致循环肿瘤细胞死亡。这样一来,医生就无法进一步分析细胞中携带着的宝贵生物学信息。

2018年,刘磊将研究目光聚焦到循环肿瘤细胞的抓取上。他计划设计一个智能生物材料界面,集成靶向识别功能。“这种材料界面就像个高明的侦探,能够准确识别循环肿瘤细胞,伸出‘大手’紧紧地抓住它们。同时又能够按需释放,使循环肿瘤细胞从界面上脱落下来,为下游分析提供基础。”刘磊说。

制出既坚固又柔软的仿生膜

为了实现循环肿瘤细胞的捕获与分离,刘磊团队创建了具有动态生物活性的智能生物界面材料体系。“最开始,我们尝试的是类似于玻璃片的石英片界面。但是石英片又大又脆,无法裁剪,使用极不方便。”论文第一作者、江苏大学博士生白蒙超告诉记者,团队曾制备出一种多功能膜,用于修复牙釉质。受仿生牙釉质结构的启发,他们将一层二氧化钛纳米管和一层蚕丝蛋白叠加融合,



研究人员向记者展示多功能仿生柔性膜。 江苏大学宣传部供图

制成了一张柔性膜。

这种柔性膜结构牢固、性能稳定、延展性好,拉伸应变可接近80%,拉伸强度可达到十几个兆帕。因此,该柔性膜可以被任意裁剪,制成需要的片段进行应用。与单一的硬基材料相比,在这种柔性膜上可以添加各种功能蛋白,从而为提高捕获能力打下基础。同时,它还可以模拟人体的生理机制,创造出适合循环肿瘤细胞生存的微环境。

在实验中,科研人员在柔性膜上添加了靶向肽和牛血清白蛋白。前者可以准确捕获并识别循环肿瘤细胞,后者则具有良好的抗污能力,可确保靶向肽正常工作。为了提升柔性膜的捕获能力,团队设计了多靶点的界面。与单一靶点界面相比,多靶点界面对溶液中循环肿瘤细胞的捕获能力提高了1倍以上。

“简单来说,这种膜就是靠分子间作用力,把循环肿瘤细胞牢牢抓住在界面上。后期需要释放的时候,通过糖、多肽等刺激剪断这种分子间作用力,把循环肿瘤细胞释放出来。”白蒙超说。

智能高效识别癌症病理分型

团队在成功研发了多功能仿生柔性膜后,首先在乳腺癌领域开展了检测实验。乳腺癌是全球女性第一高发肿瘤。人表皮生长因子受体2(HER2)是迄今为止被研究得比较透彻的乳腺癌基因之一。区分乳腺癌患者HER2高表达或低表达,可以帮助医生诊断患者是HER2阳性还是阴性。临床中,有50%的HER2阳性患者极易发生脑转移。因此,捕获具有不同表型的循环肿瘤细胞,可为医生提供重要的术后治疗依据。

为此,刘磊团队将靶向上皮生物标志物和HER2蛋白

这两种肿瘤细胞表面生物标志物的特异性多肽固定在膜表面,制备出具有多动态生物活性表面的二氧化钛纳米管/丝素蛋白柔性膜。刘磊告诉记者,他们已与江苏省人民医院、镇江市第一人民医院开展合作,利用该膜对乳腺癌患者的血液样本进行检测。截至目前,他们已对10例病人的血样进行了检测,同时采集3例健康人的血样开展双盲实验。实验结果显示,多功能仿生柔性膜做出的诊断,与依靠病人组织切片的免疫组织化学染色数据做出的诊断结果高度一致,检测准确率达100%。江苏省人民医院教授徐建认为,这将为今后癌症患者的预后和癌症分子分型诊断提供依据。

在实验室内,刘磊向记者展示了这种多功能仿生柔性膜如何进行检测操作。科研人员首先将1毫升血液样本进行稀释,得到4毫升稀释血液并分成4份;再把膜剪切成0.5厘米见方的大小,分别投入4份稀释血液中;2小时后将膜取出,在荧光显微镜下,就可以直观地看到膜上是否有循环肿瘤细胞。

为了进一步分辨捕获的细胞是否为循环肿瘤细胞和HER2高表达肿瘤细胞,科研人员用三色免疫法给细胞染色。利用特异性探针,就可以区分循环肿瘤细胞和白细胞,以及区分HER2高表达和低表达的肿瘤细胞,进而判断患者是否为HER2阳性。

刘磊介绍,目前他们还在与相关医院持续开展检测实验。随着实验样本的增加,团队将在同样界面上实现对不同类型乳腺癌病理分型的全面快速检测和判断。

“这种膜不仅可以检测肿瘤,还可以用于外伤给药。通过特异性形式把药物添加到界面上,在病理微环境的刺激下,就能实现定点释放药物,达到治疗效果。”刘磊说,通过和临床的进一步结合,这种多功能仿生柔性膜还可以继续优化并拓展实用性,为患者提供无损伤、快速便捷的诊疗方案。

用超声动力疗法治疗幽门螺旋杆菌感染

有望替代抗生素疗法解决抗菌药物耐药性问题

科技日报(记者吴长锋)记者2月18日从中国科学技术大学获悉,该校化学与材料科学学院阳丽华课题组开发了一种纳米颗粒介导的超声动力疗法,有望替代抗生素疗法成为幽门螺旋杆菌感染的新治疗方案。相关研究成果日前发表在《自然·通讯》上。

我国成年人幽门螺旋杆菌的感染率高达40%—50%。目前,临床治疗幽门螺旋杆菌感染的三联疗法等标准疗法,主要

依赖口服抗生素以清除胃部的幽门螺旋杆菌。但是对口服抗生素的依赖,导致临床标准疗法面临两个重要挑战。首先是幽门螺旋杆菌的抗生素耐药性,导致临床治疗的失败率和复发率逐年升高;其次是口服抗生素会使患者生理健康息息相关的重要肠道菌群发生失衡。此外,三联疗法等临床标准疗法忽略了空泡细胞毒素A这一幽门螺旋杆菌感染中至关重要的毒力因子。

此项研究中,介导超声动力疗法的纳米颗粒由已被批准用于临床的成分组成,且在该疗法中具有双重功效:即使在无超声的情况下,它也能有效中和空泡细胞毒素A这一由幽门螺旋杆菌分泌的关键毒力因子;当与符合超声医疗设备使用标准暴露剂量的超声相结合时,它能够通过产生活性氧来杀灭幽门螺旋杆菌,为解决抗菌药物耐药性问题提供可能。

研究人员介绍,在治疗感染幽门螺旋杆菌的雌性小鼠模型时,超声动力疗法在减少胃部感染方面与标准三联疗法效果相当,且除了上调乳酸杆菌这种有益菌的小鼠肠道水平外,该疗法不会对肠道菌群产生显著的负面影响。在治疗实施后48小时内,未发现该疗法对小鼠肝肾功能或整体健康产生不良影响,这与标准三联疗法的安全性特征一致。

深度学习系统可预测糖尿病视网膜病变发病进程

◎王旗 本报记者 王春

糖尿病视网膜病变(DR)是糖尿病最常见的微血管并发症。该病初期症状隐匿,病情严重时可能导致永久性视力损伤甚至失明。由于不同患者病情进展存在较大差异,每位糖尿病患者患DR的风险和时间难以准确预测。如何高效精准诊断DR并评估其进展风险一直是临床一大难点。

日前,上海交通大学医学院附属第六人民医院内分泌代谢科、上海市糖尿病重点实验室教授贾伟平、李华婷团队,清华大学副教授、医学院主任黄天荫团队,上海交通大学电院计算机系和教育部人工智能重点实验室教授盛斌团队,在国际上首创能精准预测DR进展的深度学习系统DeepDR Plus。这项医工交叉合作的研究成果,有望让糖尿病患者只需站在一

台机器前拍张照片,就能精准诊断DR严重程度,还能预测DR的发病进程和进展风险。相关成果在国际刊物《自然医学》上发表。

早期筛查和干预对于DR的预防及管理至关重要。当前,国内和国际组织大多建议糖尿病患者每年进行常规眼底摄片检查,以便及时发现视网膜病变并进行干预。但糖尿病患者常规眼底摄片检查的普及和普及困难重重。“由于眼底摄片设备匮乏、专业摄片人员稀缺,患者筛查依从性差等因素,DR的筛查普及率低,且摄片质量难以保证。这导致相关病变的筛查和诊断精准性较差,难以有效实现疾病防控。”盛斌说。

目前,以深度学习为代表的人工智能技术已被用于DR筛查。但基于眼底图像来预测DR发生风险的相关技术,在全球范围内仍待突破。研究团队介绍,在糖尿病等相关慢性病诊疗和管理的临床实践

中,对糖尿病患者往往只会按照相对固定的时间间隔进行筛查或随访,对并发症的明确发生或进展时间无法知晓。这也导致传统深度学习模型无法实现疾病进展时序轨迹的精准建模,进而无法预测个体的发病和病情进展时间点。

针对上述困扰全球糖尿病管理的关键技术瓶颈,团队首次基于大规模医学影像纵向队列,利用涵盖多国多种族的超20万名糖尿病患者的眼底图像和临床数据,创新性地提出了深度学习框架,成功实现对DR进展的风险预警和时间预测。该研究成果可用于推荐个性化的DR筛查间隔和管理策略,并回答临床医生和患者共同面临的两大关键问题:患者应什么时候转诊去眼科,以及患者的DR会有多严重。

研究首次实现了个体化DR风险和时间的预测。DeepDR Plus系统仅根据基线眼底图像,就可准确预测未来5年患者

DR进展的个体化风险和间隔,优于传统临床参数模型。

盛斌介绍,研究团队从2013年起,就扎根于DR的人工智能诊疗这一国际前沿问题。从眼底血管特征自动提取,到DR的自动诊断,再到疾病风险的精准评估,团队相继成功研制了两代深度学习系统,助力糖尿病全球防控。DeepDR Plus正是团队继2021年成功完成DR辅助智能诊断系统DeepDR的研发之后,进一步构建的基于时序影像序列深度学习的糖尿病视网膜病变并发症预警系统。

目前,通过将其应用于中国和印度的真实临床流程,研究团队证实该系统在大幅降低筛查频率和公共卫生成本的情况下,保持极低的漏诊率。这一成果有望为未来糖尿病并发症的防控实践提供个性化筛查和管理决策的依据,也将为推动全球糖尿病并发症的智能防控贡献中国力量。

医线传真

新型神经调控策略

助力阿尔茨海默病治疗

科技日报(记者罗云鹏)2月18日,记者从中国科学院深圳先进技术研究院获悉,该院脑认知与脑疾病研究所研究员詹阳团队开发出一种新型神经调控策略,可靶向调控小胶质细胞,并实现阿尔茨海默病相关病理蛋白的清除。研究成果日前发表在《神经元》上。

“小胶质细胞是一种大脑免疫细胞,稳定操控该类型细胞具有不确定性。”詹阳介绍,在探究光遗传调控的机制研究中,研究团队利用光遗传手段激活小胶质细胞,发现小胶质细胞去极化可以促进脑实质中A β 毒性蛋白的清除。通过在小鼠大脑的脑区中植入光纤,团队发现,光遗传激活小胶质细胞可以导致光照区域的细胞数量和形态发生明显变化。但在这一过程中,神经突触的清除也会增强,对其他有用的神经元造成损伤。

为解决这一问题,研究团队在激活阿尔茨海默病小鼠模型的小胶质细胞的同时,抑制了补体C1q这一免疫系统的重要补充分子。该策略可清除小鼠模型大脑中的A β 毒性蛋白,且不会发生神经突触被吞噬的现象。

“研究发现,利用光遗传调控刺激小胶质细胞,可以增强它们的吞噬功能,加快清除阿尔茨海默病中的A β 毒性蛋白。研究还提供了另一种神经保护新策略,有助于对阿尔茨海默病病理机制的理解和治疗策略的开发。”中国科学院院士、浙江大学教授段树民对该成果评价道。

詹阳介绍,下一步,团队将围绕利用光刺激小胶质细胞,深入研究小胶质细胞吞噬能力增加的机制。同时,他们还将开发多种神经调控策略,并尝试用于其他神经退行性疾病的治疗。



随着人口老龄化加剧,世界阿尔茨海默病患病率总体呈上升趋势。图为患有阿尔茨海默病的老人正在玩智力玩具。

分子影像与医学诊疗 探针创新平台在京启动建设

科技日报(记者华凌)记者2月18日获悉,分子影像与医学诊疗探针创新平台近日在北京怀柔科学城举行启动仪式。

“分子影像探针是实现分子成像的先决条件和核心技术。本项目是国家重大科技基础设施多模态跨尺度生物医学成像设施的二期建设内容,也是目前唯一立项建设的‘十四五’北京市交叉研究平台项目。”启动仪式上,作为项目负责人,北京大学国家生物医学成像科学中心研究员、肿瘤医院核医学科主任杨志说,项目将实现全生物体尺度成像模态融合,补齐国家生物医学成像大科学装置的功能短板和最后一块“拼图”。

怀柔科学城管委会副主任、北京市怀柔区副区长兰雄表示,分子影像与医学诊疗探针创新平台是北京市交叉研究平台采用市场化机制开展投资建设、运行管理新路径、新模式的有力探索。希望项目建设融入怀柔科学城发展整体节奏,力争早建成、早运行、早出成果。

专家提示警惕

中晚期早产儿神经发育风险

科技日报(记者龙跃梅 通讯员李建平 朱嘉豪)2月18日,记者从中山大学获悉,该校公共卫生学院(深圳)副教授陈若青团队,与瑞典卡罗林斯卡医学院的学者合作开展的一项研究显示,中晚期早产儿神经发育的长期健康风险不容忽视,家长需留心重视,医疗与公共卫生体系也应加强随访。相关研究论文日前发表于《英国医学杂志》。

陈若青介绍,全世界每年约有1300万早产儿出生,占新生儿总数的10%以上。出生胎龄32—36周的中晚期早产儿占所有早产儿的80%左右,虽然他们相对于不足32周出生的超早产儿和极早产儿,出生情况较好,但往往被认为健康风险较低,大多没有得到系统的随访和充分的重视。

团队研究发现,中期早产儿(出生胎龄32—33周)和晚期早产儿(出生胎龄34—36周)发生神经发育障碍的比例高达11%和8%,在成长过程中出现运动、认知、视力和听力神经发育障碍等的比例高于足月儿,且出生胎龄越小,发病风险越高。

这一研究提示,早产儿随访中应关注中晚期早产儿的神经发育状况,如发现异常应及时转诊进行干预治疗。基于该研究结论,陈若青认为,临床上要尽可能避免非医学原因的提前分娩,必要时应通过分娩延迟降低提前分娩对胎儿健康的不良影响。



新生儿科护士正在悉心照顾保暖箱里的早产儿。