

## 聚焦成分间的相互作用

## 血液生态研究可解析系统性疾病

◎本报记者 代小佩 实习生 朱珂影

近日,中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)教授程涛和研究员王洪应邀在《科学中国·生命科学》上发表观点论文,系统阐释了“血液生态”这一概念,并深入探讨了血液生态研究新范式在系统性疾病研究中的应用前景。

什么是血液生态?为何要提出血液生态这个概念?它有哪些应用前景?记者采访了有关专家。

## 研究疾病避免“盲人摸象”

了解血液生态之前,得先搞清楚血液本身。血液流经全身,与各组织器官中数以万亿计的细胞时刻进行着能量物质交换,被视为临床审视健康与疾病状态最为重要的窗口。血液中富含大量细胞成分和非细胞成分,包括T细胞、B细胞、NK细胞等免疫细胞,以及红细胞、血小板、造血干细胞等细胞成分,还有趋化因子、细胞因子及代谢成分等血浆中的各种蛋白质。

“血液中的细胞和非细胞成分彼此间密切互动,相互调控,形成复杂的生态调控网络,以维持机体的生理平衡。血液生态描述的就是血液中这些互相作用的现象。”王洪介绍,“血液生态研究就是解析血液中的生物学成分以及成分之间互作关系的研究,是一种新的研究范式。”

血液生态概念的提出,很大程度上受到环境生态概念的影响。众所周知,环境生态需要维持一种平衡。这种平衡一旦被打破,就可能引发自然灾害等严重后果。与之相似,血液生态中的细胞成分和非细胞成分在正常生理情况下,也维持着一种平衡。一旦这种平衡被破坏,往往会导致疾病的发生。

一个典型案例就是异基因造血干细胞移植。将健康供者的造血干细胞注入受者体内,这个过程其实就是重塑受者血液生态的过程。“由于供者的血液与受者不同,所以造血干细胞移植容易引起移植物抗宿主病或感染,甚至诱发死亡。这就是血液生态平衡被严重破坏导致的。”王洪解释。

传统研究思维习惯于从一个“点”出发研究疾病,比如仅聚焦某个基因、某个蛋白或某个代谢物等开展研究。“我们如果要研究T细胞,就会假设T细胞在引发移植物抗宿主病中起重要作用;如果研究其他细胞,则会假设其他细胞在疾病机制中占主导作用。这就像‘盲人摸象’,只能看到局部的一个点。”王洪说,这种研究视角容易导致偏向性,不利于全面认识疾病。

血液生态研究范式主张从整个“面”出发研究疾病。它体现的是系统性思维,强调组成血液生态各个要素的关联性、动态性、整体性,能同时从分子层面和成分层面对一个疾病进行全面解析,进而“揪出”破坏血液生态平衡的“捣蛋鬼”。“我们不预设血液系统中哪个要素重要,而是先把血液中的各个成分都解析出来,然后对比生理情况和病理情况,看看哪一个要素遭到了破坏。这些要素可能就是引起疾病的重要因素。”王洪说。

## 生物信息学方法提供“利器”

血液生态所倡导的系统性理念由来已久。王洪介绍,在没有提出血液生态概念之前,生物学家就已经意识



科学家在实验室研究血液样本。视觉中国供图

到,人体是非常复杂的生物系统,各种疾病的产生并不是单个因素驱动,而是多种因素共同作用诱发的结果。

在这种系统性思维引导下,程涛带领团队开展了细胞生态研究。“单细胞测序技术的发展和运用,帮助我们解析血液中细胞成分及各细胞成分之间的相互作用,革新了我们对血液中各个细胞之间作用机制的认识。”程涛说。

随着技术进一步发展,对非细胞成分及其相互作用的解析也逐渐成为可能。王洪介绍,最近十几年来,各种生物医学前沿技术取得重大突破,特别是质谱技术等基因组学技术的应用,让他们得以高效地大规模解析血液中的蛋白成分和代谢成分。

工欲善其事,必先利其器。随着深度学习、大模型等生物信息学方法日趋成熟,血液生态研究者拥有了同时解析细胞和非细胞成分的有力“武器”。王洪解释,“利用生物信息学方法,我们仿佛拥有了‘上帝视角’,能够全面观察血液生态。每个细胞和非细胞成分就像是生活在大地上的独立个体,我们能够观察它们相互交流的动态和模式。这种视角有利于我们全面地认识血液系统,并研究它对机体产生的影响。”

新概念由此应运而生。2017年,程涛率先倡议启动血细胞分子图谱研究计划,这标志着血液生态研究的开启。2020年,在国家自然科学基金委员会主办的第272期“双清论坛”上,程涛首次公开提出血液生态的理念,并于2021年在《中华血液学杂志》上阐释了相关理念。

一手高举理念大旗,一手紧握技术利器,血液生态研究者不断开疆拓土。

## 有望挖掘未知诊疗靶点

血液生态研究有望解决哪些临床问题?“研究团队目前比较关注的是造血干细胞移植领域。我们将利用血液生态研究这一范式,解决造血干细胞移植机理、诊断、治疗方面的临床问题。”王洪透露,目前团队在移植物抗宿主病研究方面已取得一些可喜的成果。如果能

精准锁定移植物抗宿主病的生物标志物及治疗靶点,就可以基于这些标志物开发检测试剂盒,预测哪些接受造血干细胞移植的患者可能会发生移植物抗宿主病,从而提前干预。同时,他们还将基于新靶点开发精准治疗方案。

“不仅是血液病,血液生态研究还可以用于各种系统性疾病的机制研究、诊断分析以及治疗方案。比如肿瘤、免疫性疾病等,都可以纳入血液生态研究范畴。”程涛说。

从疾病的机制分析,到提供诊断方法,从治疗方案设计,到不良临床事件预测,血液生态分析都能贡献一份力量。王洪介绍,以非细胞成分解析为例,目前,临床上用于疾病诊断的生物标志物大部分是非细胞成分,比如血浆中的蛋白质标志物或代谢成分。在血液生态研究的引导下,如果能在非细胞解析方面取得重大突破,临床上那些目前没有精准诊断指标的疾病,可能就会有对应的指标。

“这意味着很多疾病有望早期被诊断出来,有助于人们找到精准的治疗靶点。”王洪说,“比如艾滋病、乙肝等还没有特效药的疾病,有望通过血液生态研究找到精准干预靶点。”

目前,国内外已经有不少团队利用血液生态研究新范式挖掘和研究不同的生物学问题。程涛认为,血液生态提出以系统观念认识各种疾病,对全面解析病理机制、精准挖掘诊疗靶点具有重要意义。

与此同时,开展血液生态研究仍存在局限。王洪坦言,因为需要解析大量血液成分,目前血液生态研究成本还比较高。一般的研究平台如果缺乏相应的前沿技术和资源,开展这项工作就存在一定难度。

下一步,中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)将围绕血液生态研究部署两方面工作。“一方面我们要在技术上继续攻关,降低解析血液生态的成本,同时要开发出更先进的技术,提高解析效率。另一方面是要推动研究范式在其他系统疾病中应用,运用取得的成果改善相关疾病的临床诊断和治疗手段。”程涛说。

## 医线传真

## 我学者首次提出骨盆血友病假瘤分型及手术策略

科技日报讯(记者代小佩)3月31日记者获悉,北京协和医院骨科翁习生、冯宾团队联合南方医科大学南方医院陈滨团队,在国际上首次提出骨盆血友病假瘤分型及手术策略,为全球同行开展相关手术治疗和围术期管理提供重要参考。该研究报道了骨盆血友病假瘤(PHPT)在我国的流行病学特征、假瘤特点、手术数据及中期随访结果。相关成果发表在《柳叶刀》子刊《电子临床医学》上。

血友病假瘤在血友病患者中的发生率为1%—2%,是一种罕见且严重的并发症。血友病假瘤的治疗方法包括局部抽吸、放疗、介入性栓塞和手术切除,其中手术被认为是最佳治疗手段。PHPT是指起源于骨盆、髂腰肌和腹膜后的血友病假瘤,发病罕见且手术切除难度高。目前,该领域仍缺乏明确的治疗方案,更缺乏成规模的患者术后随访结果。

本研究共纳入21名原发性PHPT患者,平均随访7.1年,最长随访19.3年。在随访期间,5位患者术后PHPT复发,3位接受二次手术。基于这些患者的假瘤特点及所需手术方式,研究团队提出了PHPT分型及相应的手术策略。PHPT分型包括局限于软组织内的PHPT、侵犯骨性骨盆但未导致骨盆不连续的PHPT、导致骨盆不连续的PHPT和感染性PHPT。研究证明,手术治疗PHPT是可行且相对安全的方法。

研究团队提出,PHPT患者如出现相关症状或假瘤进行性增大,应尽快接受手术干预。在PHPT手术中,应警惕大量使用明胶海绵诱发严重栓塞的风险。

## 磁驱微型软体机器人实现输卵管内靶向递药

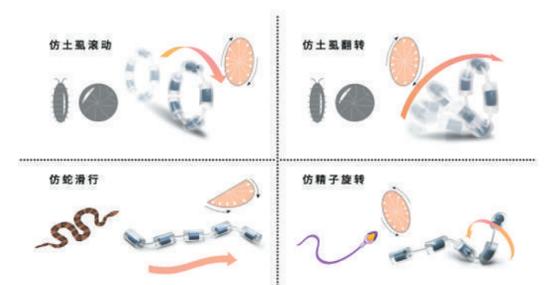
科技日报讯(记者罗云鹏 通讯员刁雯)3月31日,记者从中国科学院深圳先进技术研究院获悉,该院医工所副研究员徐海峰团队开发了一种磁驱微型软体机器人,可在输卵管内实现靶向递药,在兼顾效率的同时保证生物安全。相关研究成果发表在《美国化学学会·纳米》上。

“药物输送系统或手术器械,必须适应目标小腔道内复杂的结构形貌,例如平坦区域、褶皱和狭窄通道。”徐海峰介绍,尤其是在输卵管等小腔道内进行细胞和药物转运,面临着更复杂的体内环境。这对手术器械或软体机器人的精度提出了更高要求。

在该研究中,科研人员利用磁驱微型软体机器人,在行进中进行原位编程和运动模式切换,以适应输卵管中复杂的环境变化,最终在穿过狭小空间后,进行可控药物释放。“磁驱微型软体机器人可实现多个运动模式,包括仿土虱滚动和翻转、仿精子旋转以及仿蛇滑行,分别用于通过不同的障碍物。”徐海峰介绍。

据悉,该磁驱微型软体机器人滚动模式可实现高速运动,速度可达每秒23毫米。药物释放既可通过溶解缓慢释放,也可通过激光在14秒内快速释放。

在验证实验中,研究团队在离体猪输卵管中控制磁驱微型软体机器人执行自适应多模式运动和药物递送,以证明机器人在真实小腔道内的适用性。中国科学院深圳先进技术研究院医工所副研究员刘源介绍,磁驱微型软体机器人具有的自适应多模式运动和主动药物释放机制,减少了微组织损伤和药物副作用,为人体内难以进入的小腔道环境的医疗诊断提供新工具。



基于原位编程策略,单个磁驱微型软体机器人可实现多个运动模式。受访团队供图

## 新型结直肠癌免疫治疗药物研发成功

科技日报讯(记者陈曦 通讯员焦德芳 郝夏冉)记者3月31日从天津大学获悉,该校生命科学学院教授吕春婉团队成功研发出新型结直肠癌免疫治疗药物。相关成果发表于国际期刊《纳米》。

结直肠癌潜伏期长,死亡率高,是威胁人类健康的一大顽疾。在诸多疗法中,免疫疗法被认为是最有前景的治疗方法之一。其原理是提高肿瘤细胞的免疫原性和免疫细胞杀伤肿瘤细胞的能力,激发和增强机体抗肿瘤免疫应答,协同机体免疫系统杀伤肿瘤、抑制肿瘤生长。目前,免疫疗法已成为抗癌研究的新热点。

团队设计合成的新型结直肠癌免疫治疗药物,在顺利进入肿瘤细胞后,可显著提高对肿瘤细胞具有杀伤作用的淋巴细胞表达水平,恢复免疫系统活力,进而遏制结直肠癌发生、发展。

动物实验结果表明,新型结直肠癌免疫治疗药物一方面提高了小鼠体内肿瘤细胞的免疫原性,另一方面显著提高了细胞毒性T淋巴细胞杀伤肿瘤细胞的功能,并对小鼠体内其余正常细胞无显著影响。这为结直肠癌治疗提供了新思路、新方法。

“与同类药物相比,我们研发的新型结直肠癌免疫治疗药物的优势主要在于对毒性的改善。关于毒性的检测数据将在下一步研究中展开。”吕春婉说,尽管药物已经在动物实验上取得成功,但距离临床应用还有很长的路要走。未来,团队也将着力于药物的临床应用研究。

## 全国首个综合性卫生健康便民电子地图发布

科技日报讯(记者李丽云 朱虹 通讯员衣晓峰)如何让“群众少跑腿,数据多跑路”,提供真正精准化、个性化、智能化、便捷可及的卫生健康服务?3月31日记者获悉,黑龙江省哈尔滨市卫生健康委日前在全国率先推出了首个综合性卫生健康便民电子地图(以下简称健康地图)。

记者看到,这份健康地图详细标注了本埠辖区近5000个卫生健康类服务场所。

点击进入相应版块后,公众可根据系统引导,自动定位到最近的卫生健康服务点并获取具体信息,可直接拨打专线电话,还能实现“一键导航”。

哈尔滨市卫生健康委主任栾枫介绍,健康地图借助了人工智能、大数据、互联网等新技术,市民可根据需要下载“健康哈尔滨服务平台”,点击菜单栏“健康服务”中的“卫生健康便民地图”,即可快速

了解周边各类卫生健康机构信息。

“以前我们被猫狗咬伤要打疫苗,很难找到最近的接种单位。现在有了这个地图,防病打疫苗也不会绕弯路了。”市民吴女士说。

值得一提的是,目前全市公共场合配备了2067台自动体外除颤器(AED),分布在大型商超、地铁站、火车站、体育场馆等地。在这张健康地图中,AED所在位置一

目了然。路人可利用导航功能在最短时间内获取AED,对心脏骤停者展开救治。地图中还附有教授AED操作方法的短视频,可指导群众正确使用。

栾枫介绍,哈尔滨市卫生健康委还将建立健全信息采集长效机制,持续跟踪医疗卫生机构服务网点状态,及时更新地理动态和网点数据,用信息化手段为群众提供更加便捷、高效的卫生健康服务。

## 小小电子药盒可提升结核病治疗成功率

◎本报记者 王延斌

世界卫生组织建议,将电子药盒作为结核病直接观察治疗的补充手段。然而,电子药盒的使用效果如何,现有证据尚无定论。

日前,记者从山东中医药大学了解到,该校教授胡军团队与加拿大多伦多大学教授魏晓林合作发现,使用电子药盒可将结核病患者服药依从性提高29.2%,同时提高了21%的治疗成功率。这一成果以《基于电子药盒的综合干预措施对改善西藏结核病治疗结果有效性的多中心随机对照试验研究》为题,发表在国际医学期刊《柳叶刀》上。

电子药盒并不是新鲜事物。电子药盒也称“提醒药盒”,指的是能够存储药物、定时语音提醒患者服药,并将药盒打

开的数据实时传输到云服务器的一种装置。这样一个看似没有太多技术含量的装置何以受到关注?

结核病长期以来一直是死亡人数最多的传染病之一。且结核病规范治疗周期很长,通常为6个月或更长时间,经常会出现患者不能按时坚持用药的情况。

2016年6月,胡军作为山东省援藏干部人才被派往西藏日喀则市工作,其间担任日喀则市疾控中心副主任一职。他在西藏的研究课题,正与西藏当地结核病防控情况密切相关。在日喀则市疾控中心工作期间,胡军发现,西藏自治区作为人口密度极低的地区,结核病患病率却达到0.76%,是全国平均水平的两倍。当地不仅结核病发病率高,大部分民众还缺乏基本的结核病防治知识。结核病的治疗时间通常为6—8个月,然而有些新发现的结

核病患者在服药两三个月后感觉没有症状时,便会自行停药,结果往往又被“打回原形”,造成结核耐药,进一步增加二次治疗困难。因此想办法让患者依据医生的要求按时服药成为当务之急。但当地基层医疗卫生力量薄弱,村医挨家挨户提醒服药很难实现。

这时,电子药盒进入了胡军的视野。他决定开展一项临床随机对照试验研究,看看利用电子药盒能否提高结核病患者服药的依从性。

这项研究在西藏日喀则市的6个区县展开。医生从每个区县的结核病门诊招募患者,按照课题组的科学设计,将患者随机分配到干预组或对照组。

干预组患者领取并使用电子药盒后,医生可以通过电脑或手机查看传输到云服务器的服药记录,并实现对患者服药情

况的远程督导。对照组患者接受常规治疗,并领取一个简化版的电子药盒。该药盒仅能存储药物及传输药盒打开数据,无提醒服药功能,且服药记录不会发送给医务人员。

参与研究的276名患者中,170名(62%)是男性,106名(38%)是女性,中位年龄是56岁,两组间在人口学特征上没有明显差异。结果显示,基于电子药盒的综合干预措施,在提高结核病治疗依从性和治疗结果方面表现出显著效果。这表明电子药盒可提高结核病管理质量,尤其适用于结核病高负担和资源缺乏地区。

据了解,电子药盒如今已被纳入西藏自治区的国家结核病项目,当地政府为每位结核病患者提供了资金和相应的技术支持,确保他们都有机会使用电子药盒辅助接受结核病的治疗管理。