稀土材料：医疗领域大放光彩

◎本报记者 符晓波

稀土材料作为一类金属材料，拥有独特的物理性质和化学性质。近年来，稀土材料在医学领域的应用日益广泛。

日前，厦门市稀土光电功能材料重点实验室与厦门大学医学院、汕头大学医学院附属肿瘤医院通过多学科交叉合作，研发出基于稀土近红外二区发光的前哨淋巴结转移精准成像技术。该技术不仅能让癌细胞更早被发现，还能在手术中精准定位癌细胞，为医生“导航”。

从疾病早期诊断到精准治疗，稀土材料正在助力医疗水平的进一步提升。

图为厦门大学附属第一医院稀土生物医学院士专家工作站实验室。 受访单位供图

多种诊疗技术“强助攻”

稀土是元素周期表中镧系（镧、铈、镨、钕、钷、钐、铕、钆、铽、镝、钬、铒、铥、镱、镥）15个元素和21号元素钪、39号元素钇共17个元素的总称。一直以来，科学家不断探索稀土元素的生物学效应。早在20世纪50年代，诺贝尔化学奖得主、美国化学家格伦·西奥多·西博格及其团队就通过实验验证了某些稀土化合物的安全性，并发现它们对生物具有独特效用。

稀土元素拥有特殊的电子层结构，能够有效吸收和发射特定波长的光，从而能与其他类型材料结合，形成性能各异、品种繁多的新型光功能材料。这一特性为其在医学影像学中的应用提供了理论支撑。同时，部分稀土离子具有良好的稳定性和与生物分子结合的能力，为相关药物设计开辟了新途径。

随着稀土分离技术进步，自20世纪60年代以来，稀土元素开始应用于医学领域。在医学治疗方面，以钆为基础的造影剂广泛应用，极大提高了图像对比度和诊断准确性；含有铕的荧光探针，则被用于细胞追踪和生物标志物检测；钐对于缓解骨转移癌患者疼痛，也能起到显著效果。

此外，稀土在提高生物医用材料性能方面有得天独厚的优势。例如铈掺杂的磷酸钙可被用于骨骼修复，镧系元素掺杂的二氧化钛表面拥有优异的抗菌性能。不仅如此，陆续被发现的稀土化合物还具有一系列特殊药效作用，可用于治疗烧伤、炎症、皮肤病、血栓病等。

“在精准医学免疫治疗领域，稀土材料有广阔前景。”厦门市稀土光电功能材料重点实验室副主任朱浩淼介绍，利用稀土材料有望研发出像导弹一样的靶向药物。目前，该团队正在研究采用稀土中的镥、钇等放射性同位素精准定位肿瘤细胞，再利用其放射性特质发射出高能粒子，定向杀死肿瘤细胞。

取得诸多研究成果

近年来，我国在稀土材料的诊疗应用方面取得诸多研究成果。

提高药物的生物利用率、靶向定位准确度，以及降低毒副作用，一直是药物载体领域的研究重点。基于稀土元素开发的多功能复合材料作为药物载体，能精确控制药物在体内的释放，实现药物缓释，在提升疾病治疗效果方面展现出较大潜力。

不久前，中国科学院福建物质结构研究所研究员卢珊、陈学元等研发出新型稀土纳米光学诊疗材料，在肺部感染小鼠模型中实现了非侵入性光学诊疗。研究人员介绍，这种新型材料采用独特的富集—包覆策略，将数百个超小纳米颗粒封装在介孔二氧化硅内核中，形成尺寸约220纳米的均匀、单分散性好、介孔负载量大的纳米杂化材料。其作为药物载体更易递送到肺部，提高了生物利用度。

此外，以活体荧光成像法替代癌症病理诊断使用的活检样本体外检测技术，成为一种新型无创肿瘤病理诊断方法，受到临床医生青睐。其中，成像的关键一环离不开稀土。

稀土材料之所以能在成像方面表现突出，主要得益于其优异的光学特性、高稳定性、多功能性以及深组织穿透能力等。厦门大学附属第一医院核医学科副主任医师、教授陈皓鋆介绍：“稀土元素特别是某些稀土同位素，如镥-177，具有独特的物理和化学性质，非常适合用于癌症靶向治疗和成像。”

以上述基于稀土近红外二区发光的前哨淋巴结转移精准成像技术为例，该研究团队负责人、中国科学院海西研究院厦门稀土材料研究中心研究员张云介绍，他们研发的这种神奇的纳米探针并非一种针状物体，而是一种化学合成物质。研究团队利用近红外Ⅱb区发光的稀土下转换纳米颗粒作为发光元件，以肿瘤特异性靶点CXCR4的拮抗肽作为靶向元件，成功合成出新型近红外Ⅱb区纳米探针。在临床应用时，只需注射这种会发光的纳米探针，即可自动定位肿瘤；通过光学成像仪器，就能隔着皮肤和肌肉组织直观清晰观察到肿瘤的边缘、细胞的游走。

为了提升肿瘤靶向能力，陈皓鋆团队尝试利用稀土纳米材料多光谱发射的特性，设计合成多色、多指标肿瘤免疫微环境精准识别探针，开展纳米刀治疗下肿瘤免疫微环境的多指标精准动态识别研究，实现对肿瘤免疫微环境的多层次多指标精准动态检测。“目前，我们已经搭建了纳米刀治疗平台，正在推进后续基于稀土纳米探针的纳米刀消融治疗诱发机体免疫效应动态识别研究。”陈皓鋆说。

加快推动应用落地

稀土材料在医学领域的应用并非没有挑战。如何确保这些材料在人体内安全使用，避免潜在生物毒性和不良反应，是科学家们必须面对的问题。此外，稀土材料的提取和制造过程相对复杂，成本较高，这也限制了其在一些资源有限地区的普及。

推动更多安全可靠的稀土应用在医学领域落地，无疑需要大量扎实的基础试验数据。为此，一些科研团队及医疗机构纷纷布局，致力于探索稀土在医学领域的新用途，期望通过开发更多稀土新型材料，提升疾病诊断准确性与治疗有效性。

2022年，长期从事无机化学研究的中国科学院院士洪茂椿与厦门大学附属第一医院合作成立中国稀土学会稀土医学临床研究中心，携手开展医工交叉创新合作，启动稀土元素在医学诊疗技术上的系列研究。

洪茂椿表示，稀土的独特功能在生物医学领域有着广阔的应用前景，“我们希望研究出更多稀土离子或稀土化合物在生物体内的作用机理，用以开发医用材料和药物，实现疾病的精准诊疗。”

空军军医大学团队发现避免韧带“伤上加伤”新法

阻断凋亡囊泡形成 靶向干预异位骨化

◎本报记者 张 强
通 讯 员 刘婷婷 闫舰飞

异位骨化是指在受到创伤、烧伤等各种刺激后，韧带、肌肉等软组织中形成异常骨组织的病理现象。通俗地说，就是在不该长骨头的地方长出了骨头。异位骨化常发生在关节周围，可导致患者关节肿痛，活动受限，生活质量降低。然而，目前除了对症治疗以及手术切除外，并没有更为有效的治疗手段，究其原因在于医学界对异位骨化的发生机制认识不足。

日前，空军军医大学唐都医院研究员焦凯团队揭示了韧带损伤后异位骨化发生发展的核心机制和靶向干预策略。他们的一系列发现开辟了异位骨化病理机制研究的新领域，为临床预防和缓解韧带损伤后异位骨化提供了理论支持，也为动脉粥样硬化、软骨钙化等其他病理性钙化相关疾病研究提供了新视角和潜在治疗靶点。相关论文先后发表在《细胞外囊泡杂志》《骨研究》及《先进科学》等国际学术期刊上。

异位骨化常发生在关节周围，可导致患者关节肿痛，活动受限，生活质量降低。 视觉中国供图

发现诱发创伤性异位骨化的可能潜在机制

“韧带受伤后，异位骨化是如何出现的？又是在受伤后多长时间出现的？如果能发现其形成过程和潜在机制，我们就可以在早期进行干预，从而确保患者的正常活动。”焦凯介绍。

团队研究发现，韧带损伤早期会出现局部成纤维细胞亚群显著凋亡。微观表征结果显示，韧带损伤后一周即可出现点灶状钙盐沉积，三周时钙化沉积明显增加，并呈现弥散状分布。新近研究显示，细胞在凋亡过程中会分泌直径相对较小的凋亡囊泡，其在诱导纤维化、炎症和免疫排斥反应等病理过程中均发挥关键作用。然而，凋亡囊泡在病理性钙化疾病发生发展中究竟扮演了怎样的角色，目前还未见文献报道。

“基于前期的发现及最新理论，我们将研究重点聚焦到钙化型凋亡囊泡促进韧带异位骨化的作用机制上。”焦凯说。

通过深入实验研究，团队发现，在关节韧带损伤早期，由成纤维细胞释放的钙化型凋亡囊泡，可导致韧带钙化和硬度增加，进一步诱导凋亡囊泡周边巨噬细胞发生极化，并通过免疫—成骨级联反应导致关节韧带异位骨化。抑制凋亡囊泡释放或清除巨噬细胞，则可显著抑制韧带异位骨化形成。因此，钙化型凋亡囊泡介导的韧带病理性钙化，是导致异位骨化形成的重要因素。

然而，钙化型凋亡囊泡在成纤维细胞受到损伤之后，又是如何形成和释放的？焦凯观察到，在韧带损伤早期，成纤维细胞中的溶酶体受损严重，且成纤维细胞中溶酶体功能异常与韧带钙化的发生密切相关。

溶酶体在营养传感、细胞代谢调控和细胞稳态维持等方面发挥作用，其对细胞生存及功能稳定至关重要。损伤后的溶酶体会导致细胞清除能力下降，并引起溶酶体内酶释放，进而触发一系列细胞死亡通路，严重威胁细胞生存。

为了探究溶酶体损伤是否导致了钙化型凋亡囊泡的形成和释放，团队对韧带异位骨化动物模型进行了进一步研究，证实了溶酶体损伤可通过线粒体途径触发细胞凋亡。体内实验进一步证实，靶向恢复溶酶体的酸性功能或抑制细胞凋亡，均能够明显阻断钙化型凋亡囊泡的形成和释放，并显著抑制异位骨化发生。研究首次发现，在韧带创伤早期阶段，成纤维细胞溶酶体功能障碍导致了钙化型凋亡囊泡介导的异位骨化发生。“这可能是诱发创伤性异位骨化的潜在机制。”焦凯说。

有助减轻颅脑损伤后的相关并发症

大量流行病学及临床研究显示，由交通伤等原因导致的颅脑创伤患者，发生异位骨化的比例更高、时间更早、范围更大、病变更重。这提示中枢神经系统在异位骨化发生发展过程中可能发挥重要促进作用。

“研究发现，颅脑损伤后，外周血液中会出现脑组织来源的细胞外囊泡（BEV），该类型的囊泡可导致外周出现炎症水平上升、凝血功能障碍等异常情况。因此，我们决定继续探究颅脑损伤后的韧带钙化是否源于BEV介导的器官间交流。”焦凯说。

团队通过构建颅脑损伤合并外周损伤的大鼠模型和单纯外周创伤的大鼠模型，首次发现颅脑损伤后BEV可以透过血脑屏障进入外周血液循环，然后被韧带创伤局部区域的成纤维细胞摄取，引发局部成纤维细胞大量凋亡，并导致局部钙磷浓度升高，进而促进韧带钙化发生，加速异位骨化疾病进程。随后的体外实验通过将颅脑损伤大鼠血浆中的BEV与成纤维细胞共培养，证实了BEV的促凋亡作用及相关机制。研究发现，细胞凋亡后会释放钙磷元素，在局部形成促进钙化的微环境。这一结果也在大鼠体内得到验证。

“同时，我们也证实了阻断颅脑损伤后BEV的释放或细胞凋亡，可有效缓解创伤局部韧带异位骨化的发生发展。因此，BEV在颅脑损伤导致的韧带局部病理性异位骨化中起到了核心关键作用。基于上述研究，我们团队进一步厘清了中枢神经系统促进异位骨化发生机制。”焦凯说。

团队在国际上率先提出钙化型凋亡囊泡这一新概念，并从多角度证实了阻断细胞凋亡、恢复溶酶体酸度以及抑制巨噬细胞极化等钙化型凋亡囊泡形成及作用环节，均能够显著抑制异位骨化发生，开辟了靶向钙化囊泡防治多种病理性钙化疾病的全新研究领域。同时，研究证实了中枢神经系统在异位骨化调控中的重要作用，对减轻颅脑损伤后的异位骨化并发症具有重要意义。

医线传真

人类正常胚胎发育调控机制揭示

科技日报讯 （记者**俞慧友**）6月16日，记者从中南大学中信湘雅生殖与遗传专科医院获悉，中南大学基础医学院研究员林戈课题组与华大生命科学研究院副研究员商周春课题组合作，首次在全染色体组水平解析了非整倍体对人类早期胚胎发育的影响，为理解相关遗传问题提供了新视角。研究成果日前发表于国际学术期刊《自然·遗传学》。

据了解，染色体非整倍性是导致人类早期胚胎发育受阻、流产和出生缺陷的主要原因。但截至目前，其背后的分子机制一直不明确。此次研究中，课题组对203枚染色体异常囊胚进行单细胞转录组测序分析，识别出1至22号染色体上的剂量效应基因和剂量补偿基因，鉴定出染色体上90个剂量敏感区域，解析了染色体拷贝数变异对胚胎基因表达的影响。

研究首次提出，上胚层是囊胚发育的调控中心，通过分泌TGF-β和FGF信号通路相关因子，调控胚内及胚外谱系细胞命运，且TGF-β和FGF信号活性下降是导致非整倍体胚胎发育异常的重要原因。

此次研究不仅揭示了人类正常胚胎发育的调控机制，也阐明了染色体异常胚胎发育缺陷的病理机制，为提高辅助生殖胚胎质量奠定了基础。

新策略或可防治扩张型心肌病损伤

科技日报讯 （记者**吴纯新** 通讯员**田娟**）6月16日，记者从华中科技大学同济医学院附属同济医院获悉，该院心血管内科教授陈琛和教授汪道文研究团队，发现了心肌细胞内长链非编码RNA DCRT介导的线粒体代谢功能紊乱在扩张型心肌病中的作用及机制，为扩张型心肌病损伤防治提供了新策略。相关研究成果日前在《循环》杂志发表。

扩张型心肌病是导致心力衰竭的重要原因之一，目前治疗手段相对有限，深入研究其发病机制并探索新的治疗靶点迫在眉睫。近年来已有研究发现，心肌细胞内长链非编码RNA在心肌肥厚、心肌梗死和心力衰竭等疾病中发挥重要作用，但长链非编码RNA在扩张型心肌病中的作用及机制尚不清楚。

研究团队通过基因测序技术，发现在扩张型心肌病患者心脏组织和横向主动脉缩窄（TAC）诱导的心衰小鼠模型中，长链非编码RNA的表达水平显著下降。功能实验显示，心肌细胞特异性敲低长链非编码RNA DCRT，会导致小鼠心腔自发扩大并伴随心功能降低。相反，心肌细胞中高表达长链非编码RNA DCRT，能够显著改善TAC诱导的心功能异常。这表明长链非编码RNA DCRT可能在扩张型心肌病的发生发展中发挥重要作用。

在分子机制方面，团队发现长链非编码RNA DCRT通过与蛋白PTBP1相互作用，阻止NDUFS2重组蛋白进行外显子跳跃剪接，减少线粒体活性氧产生，维持心肌细胞线粒体稳态，从而保证心肌细胞的收缩功能。

此外，研究人员发现，通过腺相关病毒rAAV9介导的心肌细胞长链非编码RNA DCRT过表达，也可以阻止NDUFS2重组蛋白进行外显子跳跃剪接，降低心脏氧化应激水平。这为扩张型心肌病的防治提供了新靶点。同时，应用CoQ10等抗氧化剂，可以部分改善长链非编码RNA DCRT减少引起的线粒体失稳态和心功能障碍。这为扩张型心肌病的治疗提供了新策略。

汪道文说，团队近年来深入研究代谢紊乱在心肌病和心力衰竭中的功能及作用机制，揭示了非编码RNA和代谢产物等通过多种作用方式参与心血管疾病的发生发展。此项研究的相关成果有望进行临床转化，为扩张型心肌病治疗提供基于代谢调控的全新策略。

纳米新药有望诱导胰腺癌细胞焦亡

科技日报讯 （记者**李丽云 朱虹** 通讯员**衣晓峰 王鑫龙**）6月16日记者获悉，哈尔滨医科大学附属第一医院普外科教授孙备团队与中国科学院长春应用化学研究所研究员马平安团队合作，开发了一种可用于诱导胰腺癌细胞焦亡的新型纳米药物。相关成果发表在国际期刊《美国化学会志》上。

胰腺癌是消化系统中恶性程度最高的肿瘤，现有疗法对其治疗效果十分有限。研究显示，胰腺癌细胞对葡萄糖和谷氨酰胺高度依赖，且有“成瘾性”。破坏这种葡萄糖和谷氨酰胺“成瘾”，可能会让胰腺癌细胞失去生存“土壤”。

作为血浆中含量最丰富的成分之一，人血白蛋白纳米颗粒具有毒性小、稳定性好、易加工等优点，被广泛用作药物载体。

研究团队借助生物信息学方法，分析确定了胰腺癌细胞中分别调控葡萄糖和谷氨酰胺摄取的两个重要转运蛋白GLUT1和ASCT2。团队利用人血白蛋白纳米颗粒，通过自组装方式制备了用来传递转运蛋白抑制剂的人血白蛋白纳米药物。这种纳米药物通过释放其所搭载的特异性抑制剂，遏制胰腺癌细胞对葡萄糖和谷氨酰胺的摄取，从而使肿瘤细胞营养被剥夺并加重其氧化应激。对谷氨酰胺摄取的抑制阻碍了谷胱甘肽合成，进一步加剧了氧化应激反应。

同时抑制葡萄糖和谷氨酰胺的摄取，让肿瘤细胞中的活性氧含量显著提升，最终扣下胰腺癌细胞焦亡的“扳机”。有一种看法认为，胰腺癌细胞周围的免疫细胞处于抑制状态。胰腺癌细胞焦亡会释放一些物质激活这些免疫细胞，可以提升肿瘤免疫治疗疗效。

实验结果显示，新型纳米药物在体内外均取得了良好抗胰腺癌效果，并能降低胰腺癌标志物糖类抗原19-9水平。糖类抗原19-9是胰腺癌细胞表面高表达的糖蛋白，是唯一被美国食品药品监督管理局批准的胰腺癌诊断标记物，被广泛用于胰腺癌的诊断、预后评估和疗效监测。研究首次将糖类抗原19-9用于评估纳米药物对胰腺癌的治疗效果，更加贴合临床需求。

专家评价指出，此项研究揭示了抑制葡萄糖和谷氨酰胺摄取这一双重饥饿诱导胰腺癌细胞焦亡的途径，同时提出一种有效构建靶向肿瘤代谢治疗纳米药物的策略。这为未来设计纳米抗肿瘤药物埋下了重要伏笔。