

# 光遗传学技术：开启全盲患者的新“视界”

◎本报记者 陈可轩

视觉作为感官体验的基石，对于个体与外界的联系至关重要。视网膜色素变性等遗传性眼病导致的视觉丧失，给患者的日常生活带来诸多不便。

在神经调控领域，人工耳蜗技术已成功帮助不少听障人士重获听觉。那么，全盲患者能否期待通过类似的方式重获视觉呢？光遗传学技术正在为全盲患者铺就一条通往光明的道路。

记者了解到，北京脑科学与类脑研究所（以下简称“北京脑所”）所长罗敏敏带领的研究团队，开发了一项针对因视网膜色素变性导致的失明的基因治疗技术。该技术有望利用光遗传学工具帮助全盲患者恢复感光，甚至可以让它们重建图像识别能力。

在罗敏敏团队的推动下，北京生命科学研究所和北京脑所联合健达九州（北京）生物科技有限公司（以下简称“健达九州”）开展研究成果转化，并推出基因治疗药物。今年以来，已有多例全盲受试者参与了基因治疗药物的临床试验。

## 给神经细胞装上光控开关

近十年来，光遗传学技术得到广泛应用。通过光来操控神经元活动是科学家长久以来的梦想。在光遗传学技术诞生前，研究人员主要依赖传统的电刺激或药理学手段，实现对大脑特定细胞的控制，但这些方法在时空精度及细胞选择性上有明显局限。

直到2005年，美国斯坦福大学迪赛罗斯实验室利用在神经细胞中表达光敏蛋白ChR2，实现了对神经功能的毫秒级精确调控。光遗传学技术自此成为神经科学研究领域的一把利剑。

“光遗传学技术通过在细胞中引入特定的光敏蛋白，使得研究人员可以利用光照精确地激活或抑制目标神经元，从而深入探索神经元的行为功能与机制。”罗敏敏介绍。

光敏蛋白的多样性赋予了它们各自的特性和功能，而这些差异的核心在于它们对光的响应机制。2022年，罗敏敏团队揭示了一种源自鸡的新型光敏蛋白——视蛋白5的独特潜力。该光敏蛋白对可见光尤其是蓝绿光，展现出超常敏感性。相较于传统光遗传学工具，其敏感性提升了至少两个数量级。此外，该光敏蛋白作为一个独立组件的感光受体，能够在毫秒级时间内被光触发，并具备亚细胞层面的空间准确度，能在极高的时间和空间精度下调控细胞内的信号传导路径。

“值得一提的是，这种表现卓越的光敏蛋白并非人工设计，而是存在于自然环境中。”罗敏敏说，“这项研究不仅拓宽了光遗传学技术的应用边界，也为神经科学研究提供了更精细的操作手段。在理解大脑复杂网络及治疗神经系统疾病方面，光遗传学技术有着广阔的应用前景。”

## 光敏蛋白成为“新感受器”

在人眼视网膜中，视锥细胞和视杆细胞扮演着至关重要的角色。它们将接收到的光线转化为电信号，经由



在图书馆的视障文献借阅室，一名读者用指尖“阅读”盲文书籍。

新华社记者 陈泽国摄

双极细胞传递至视网膜神经节细胞，最终送达大脑的视觉皮层，形成人的视觉。

视网膜色素变性是一种由遗传因素引起的慢性致盲病症，临床发病率约为1/4000。该病会导致视网膜感光细胞及色素上皮层持续退化，最终使人视力衰退甚至完全失明。

基于光遗传学原理，研究人员提出一项创新策略：将编码光敏蛋白的基因直接导入视网膜色素变性晚期患者的视网膜神经节细胞，从而绕过受损的常规感光路径，直接将光信号转化为大脑可识别的视觉信息。

“多数全盲患者的问题在于视网膜上的‘光传感器’——视锥细胞和视杆细胞损坏，而患者后端的神经节细胞和脑神经通路通常仍保持完好。”首都医科大学宣武医院眼科主任医师张旭乡解释，“因此，从理论上讲，只要能光敏蛋白成为神经节细胞的‘新感受器’，赋予神经节细胞感光能力，就能在一定程度上恢复患者视觉功能。”

在全球范围内，将光遗传学技术应用于视觉恢复的研究正广泛开展。“尽管这项技术为全盲患者带来了希望，但要将其从实验室推向临床，还需克服诸多障碍。多数基于光遗传学技术的疗法依赖于特定波长的强光，需要用特殊的辅助设备将光聚焦到视网膜细胞。这不仅限制了相关疗法的实际应用，也可能对视网膜造成伤害。”健达九州研发总监翁丹玮说。

因此，选择并优化合适的光敏蛋白，确保其具有适宜的光敏感度、响应速度及激活光谱，成为研究关键。罗敏敏团队研发出一种基于腺相关病毒载体的注射液，其携带对光极度敏感的编码新型光敏蛋白基因，只需一次玻璃体腔内注射，即可在视神经节细胞中表达此光敏蛋白，赋予视神经节细胞感光能力。

“临床前实验显示，表达新型光敏蛋白的神经节细胞在自然光照下即可被有效激活。使用该方法极大减少了对辅助设备的依赖，降低了光毒性风险，为患者提供了更加安全、便捷的治疗方案，有望帮助他们重获与现实世界的互动能力，提升生活质量。”翁丹玮说。

## 科研成果加速走出实验室

在相关政策扶持下，研究团队正加速推动新型光敏蛋白基因治疗临床转化的步伐。目前，该研究已顺利通过首都医科大学附属北京天坛医院伦理委员会审查，于2024年初完成了首例临床给药试验。

首都医科大学附属北京天坛医院眼科主治医师梁小芳介绍，多数受试者在接受治疗后，表现出积极的恢复迹象。例如，首位受试者在给药两个月后，开始能够感知外部光源，准确判断光的方向；四个月后，患者已经能够识别“E”字视力表上的视标。初步的试验结果显示，这一技术有望帮助患者在日常室内光照条件下辨识灯光开关状态，甚至帮助他们区分物体的基本形状、大小及长度。

当前，团队正积极招募更多参与者，以积累更丰富的临床数据，进一步完善治疗方案。同时，团队正致力于优化光敏蛋白的光敏性和光谱响应范围，让这一技术覆盖更广的视网膜疾病患者群体，改善患者生活质量。

中国科学院院士、复旦大学教授杨雄里表示：“光遗传学技术不仅为神经科学的研究开辟了新天地，更为无数全盲患者点燃了希望之火。随着技术的日益精进和临床应用的广泛拓展，我们热切期盼这一技术能够早日造福更多患者，让他们重拾‘视界’的美好。”

## 医线传真

### 角膜交联术供氧难题破解

科技日报讯（记者王春）7月14日记者获悉，复旦大学附属耳鼻喉科医院眼科主任医师黄锦海、周行涛团队与哈佛大学教授陶伟团队合作，首次揭示石墨氮化碳量子点在角膜交联领域的应用潜力。相关成果近日发表在《自然·通讯》上。

圆锥角膜是一种双侧性、进行性角膜扩张疾病，通常起病于青春期，发病率约为1/2000，且呈现逐年上升趋势。这种疾病以角膜基质进行性变薄、角膜局部呈锥形前凸为特征，临床表现为近视、不规则散光和出现瘢痕等，容易导致患者视物模糊、重影、眩光，甚至有致盲风险，使患者必须通过角膜移植手术进行治疗。

角膜交联术是当前国际公认的可有效阻止和延缓圆锥角膜进展的主要治疗方法，但其治疗效果受角膜基质层内氧气浓度影响。探索新的供氧方式和机制，特别是在交联光源照射下能够原位自供氧的新方法，对于解决交联过程中的供氧问题具有重要意义。

黄锦海、周行涛团队此前成功开发了能携带亲水性核黄素分子透过疏水角膜上皮的跨上皮ZIF-8/RF木槿花状复合纳米材料滴眼液。此次他们设计的新型自供氧g-C<sub>3</sub>N<sub>2</sub> QDs光敏剂，不仅具有光催化产氧功能，还能作为角膜交联的光敏剂，有效解决角膜交联过程中的供氧难题。这一创新成果极大提升了快速角膜交联效果，也为圆锥角膜治疗提供了新的药物选择和治疗策略。

### 卵巢癌免疫治疗有了新靶点

科技日报讯（记者吴纯新 通讯员李蔚 蔡敬）7月14日记者获悉，中国工程院院士、华中科技大学同济医学院附属同济医院教授马丁与该院教授高庆蕾、方勇，联合美国MD安德森癌症中心教授梁哈团队，发现了卵巢癌免疫治疗新靶点cTreg。相关研究成果日前在线发表于《细胞》。

卵巢癌长期位列女性恶性肿瘤前十位，被称为女性的“沉默杀手”，其早期发病隐匿，绝大部分患者发现时已到晚期。其中，高浆卵巢癌患者占全部卵巢癌患者的70%。与多种恶性实体肿瘤受益于新型靶向或免疫疗法不同，高浆卵巢癌在临床上难以通过手术切净，其标准治疗策略依旧是铂类新辅助化疗。这一方法虽然早期响应率高，但后期容易耐药，患者五年生存率长期停滞在30%，预后效果亟待改善。

团队基于逆转化医学理念，发起了一项新辅助PARP抑制剂尼拉帕利口服单药治疗同源重组修复缺陷（HRD）晚期高浆卵巢癌的临床研究，解析高浆卵巢癌肿瘤微环境的独特免疫特征，发现了HRD卵巢癌全新免疫治疗靶点cTreg。他们提出通过清除cTreg细胞并释放免疫细胞来攻克HRD肿瘤的有效免疫治疗方案。研究结果显示，当HRD晚期高浆卵巢癌患者接受尼拉帕利治疗或化疗后，cTreg细胞的比例显著下降。

为进一步验证联合靶向cTreg能否增强尼拉帕利的治疗效果，团队构建了多种小鼠HRD肿瘤模型。实验结果显示，靶向cTreg联合尼拉帕利的抑瘤效果明显优于尼拉帕利单药治疗。马丁说，这一研究成果为未来卵巢癌的精确定疗开辟了新方向。



卵巢癌长期位列女性恶性肿瘤前十位，被称为女性的“沉默杀手”。视觉中国供图

### 靶向干预乳酸化修饰 或可逆转肿瘤化疗耐药

科技日报讯（记者代小佩 龙跃梅 通讯员蔡楠 樊雨晴 冯贤哲）7月14日记者获悉，来自中山大学附属第七医院（深圳）与中山大学孙逸仙纪念医院、英国癌症研究院的研究团队，首次揭示了NBS1这种DNA修复蛋白的乳酸化修饰在肿瘤化疗耐药中的关键调控作用，并创新性提出通过靶向抑制NBS1蛋白的乳酸化修饰或调控乳酸代谢通路，可以有效逆转化疗耐药。相关研究论文近期发表在《自然》上。

肿瘤化疗是目前癌症临床治疗的一种常规手段，肿瘤患者在接受化疗、靶向药物治疗初期通常能取得很好的疗效。但随着疗程增加，肿瘤细胞会逐渐产生耐药性，使治疗效果大打折扣。论文通讯作者、中山大学附属第七医院（深圳）副院长张常华介绍，肿瘤细胞非常狡猾，它们在受到化疗药物攻击时，会紧急启动自我保护机制，迅速升级防御系统，继续生长和扩散。

100多年前就有科学家指出，肿瘤细胞与正常细胞不同，无论在有氧还是无氧环境下，它们都会通过糖酵解途径代谢并产生大量乳酸。团队围绕其中关键的科学问题开展研究，如乳酸是否以乳酸化修饰的形式参与肿瘤进展过程，它是否会在肿瘤化疗耐药过程中发挥重要作用，具体机制是什么，能否通过干预乳酸化修饰逆转化疗耐药等。

团队发现，肿瘤细胞原来是在利用乳酸进行“自救”。乳酸在肿瘤细胞中可通过促进乳酸化过程，增强肿瘤细胞DNA的损伤修复能力。当肿瘤细胞受到化疗损伤时，它们可以快速修复受损的DNA，从而降低化疗效果，导致耐药发生。研究证实，靶向抑制NBS1蛋白的乳酸化修饰或调控细胞内的乳酸代谢途径，可以显著逆转肿瘤的化疗耐药性。

“研究不仅揭示了肿瘤细胞如何通过糖代谢抵抗化疗，还筛选出一种能有效阻断肿瘤细胞产生耐药性的靶向药物。这项发现将对肿瘤诊断与治疗产生影响，为肿瘤免疫治疗、肿瘤复发与转移等研究开辟新视角，有望突破肿瘤化疗耐药治疗瓶颈。”张常华说。

### 有效预防无菌性松动，避免手术翻修

## 新型纳米涂层为置换关节加“保护膜”

◎本报记者 华凌

关节置换术是一种常见的骨科手术，主要用于治疗关节疾病或关节损伤。然而，超过10%接受关节置换术的患者会因人工关节无菌性松动而需要进行翻修，在增加患者痛苦的同时也给他们带来了额外的经济负担。

日前，中国科学院北京纳米能源与系统研究所的研究团队成功在钛金属植入物表面制备了一种新型压电纳米纤维涂层，可以有效预防植入物无菌性松动，降低关节置换术失败率。相关成果发表在《先进功能材料》上。

无菌性松动会对关节置换术造成哪些风险？新型纳米纤维涂层如何预防无菌性松动？其临床应用前景如何？记者采访了相关专家。

### 急需降低术后翻修率

关节置换术是将人工材料制作的关节植入人体内，使其代替病变关节发

挥功能的外科手术。“无菌性松动是人工关节假体在无感染且无外部创伤的情况下，与骨骼之间发生松动，是关节置换术后最常见的并发症。它是造成关节置换术后翻修的常见原因，严重影响人工关节假体的使用寿命。”苏州大学附属第二医院骨科副主任医师张应子介绍。

避免无菌性松动发生有诸多难点。张应子说，首先，无菌性松动在临床上的发生不可预测。虽然有研究表明，肥胖、衰老、遗传基因等因素与其密切相关，但这些关联性目前尚无定论与共识。同时，因为临床实践中对无菌性松动尚无有效防治手段，所以现在主要采取的应对方法仍是手术翻修。而手术翻修难度大，造成的创伤也较大，且术后并发症较多，会给患者带来沉重负担。

目前，无菌性松动的发病机制尚不明确。国内外研究提出了多种发病机制理论，包括磨损微粒诱导骨溶解理论、微动理论、应力遮挡理论、高流体压力理论、内

毒素理论和个体遗传差异理论等。

其中，磨损微粒诱导骨溶解理论是当前接受度最为广泛的一种理论。这一理论认为，骨植入物磨损产生的微小颗粒使巨噬细胞的吞噬功能异常，继而引起破骨细胞过度表达，加剧了骨溶解，导致骨重建平衡被打破。骨植入物周围过度表达的破骨细胞使得骨植入物进一步松动，从而产生更多磨损颗粒。磨损颗粒使破骨细胞进一步被激活，导致无菌性松动形成恶性循环。

“预防无菌性松动，可以从减少人工关节假体磨损颗粒产生的角度入手。但这对假体的加工工艺、个性化定制水平，以及假体的应力匹配等方面要求较高，将耗费更多的财力人力。”张应子说。

因此，在目前成熟的植入假体基础上，开发一种具有普适性、灵活性且长期有效的再加工方法，即在已有植入假体上进行加工改造显得尤为必要。

### 材料来源广泛且成本低廉

“为了更好地应对无菌性松动，我们首先验证了磨损微粒诱导骨溶解理论的合理性。”中国科学院北京纳米能源与系统研究所研究员李舟介绍。

研究人员在大鼠股骨髓腔内进行了钛金属植入手术，并向钛植入物附近注射钛纳米颗粒，模拟植入假体产生的磨损颗粒。

一段时间后，研究人员对钛植入物周围的新生骨进行显微CT扫描分析，发现注射钛纳米颗粒的大鼠新生骨生长受到明显抑制。这说明磨损微粒诱导骨溶解理论成立，磨损颗粒会引起巨噬细胞异常吞噬，从而上调破骨细胞的

骨溶解活动，导致植入物周围新生骨量较低。

成骨细胞是一种电响应型细胞，其生长增殖分化等生理活动受电信号直接调节。“我们在此前的研究中发现，聚左旋乳酸（PLLA）是一种能将机械能转化为电能的压电材料。其产生的电信号能显著促进成骨细胞分化，促进新骨再生。”李舟说。

为了加强这种电刺激，团队将唑来膦酸（ZA）作为PLLA材料加工过程中的成核剂。一方面，这样可以提高PLLA的压电性能；另一方面，ZA作为一种治疗骨质疏松的临床药物，能够从PLLA中缓慢释放出来，直接抑制破骨细胞的骨溶解活动。

研究人员将这种掺杂了ZA的PLLA作为涂层，通过静电纺丝工艺制备在植入物表面。它能够包裹植入物，使其在磨损时减少磨损颗粒产生，且疏松的纳米纤维涂层有利于细胞快速长入。在PLLA和ZA的协同作用下，该涂层能快速启动骨植入物周围的新骨再生，并能长期预防骨溶解活动异常，起到预防植入物无菌性松动的作用，有望大大提高关节置换手术成功率。

实验结果表明，在磨损微粒颗粒存在的情况下，相比于单纯的钛金属植入物，表面制备了PLLA/ZZA涂层的植入物周围新骨生成体积比从11.67%提高至75.06%，且新生骨中几乎不存在成熟的破骨细胞。

新型纳米涂层有利于细胞和血管浸润，具有生物安全性和可降解性等特点。而且PLLA来自可再生资源，能从植物淀粉中提取，来源广泛、成本低廉。“这种涂层溶解理论成立，磨损颗粒会引起巨噬细胞异常吞噬，从而上调破骨细胞的



图为全膝关节置换术模型。

视觉中国供图