

# 新技术提高人工血管长期通畅率 小口径人造“生命通路”不再狭窄

◎本报记者 陈曦

《中国心血管健康与疾病报告2021》显示,我国心血管病的发病率与致死率仍高居榜首,并呈逐年递增趋势,已成为重大公共卫生问题。血管旁路移植术是目前治疗冠心病和外周血管疾病的重要手段。然而小于6毫米的人工血管,由于其再狭窄发生率高,目前仍没有产品成功用于临床。

南开大学生命科学学院、药物化学生物学国家重点实验室赵强教授课题组联合浙江大学医学院附属第一医院徐清波教授课题组,研发了一种具有仿生天然血管功能的新型生物复合人工血管,可在体内缓慢释放一氧化氮,促进血管组织再生并抑制血管钙化,显著提高血管长期通畅率,有效破解了小口径人工血管再狭窄难题,具有广阔的临床应用前景。相关研究论文日前发表在国际学术期刊《细胞报告》上。

## 小口径人工血管长期通畅率成瓶颈

据介绍,在临床上进行冠脉搭桥手术时,使用的桥血管多取自患者自身,包括桡动脉、内乳动脉和大隐静脉等。自体血管由于长期通畅率高,成为临床治疗的“金标准”。然而,自身的血管来源有限,且会带来二次创伤,因此亟须发展可替代自身血管的人工血管。

理想的人工血管需具备良好的生物相容性及力学性能,体内抗凝血性及良好的长期通畅率。人工血管的设计构建涉及材料工程、生物工程、医学等多个学科。

目前,人工血管按血管直径可以分为大口径(直径大于6毫米)和小口径(直径小于6毫米)血管。其中大口径血管由不可降解的合成材料(如膨体聚四氟乙烯、涤纶等)制备,主要用于大血管置换术,并取得了满意的效果。国内外已有多个产品成功应用于临床。

而小口径人工血管的临床应用面也非常广泛。

据介绍,目前我国冠心病患者超过1100万人,下肢动脉硬化患者超过4500万人,相当一部分病人需要接受血管置换(搭桥)治疗,对于小口径人工血管的需求巨大。此外,目前我国血液透析患者已超过69万人。人工血管用于终末期肾

病患者血液透析通路的建立,对于延长患者生存期具有重要作用。

但目前并没有成功应用于临床的小口径人工血管。公开资料显示,全球范围内仅有2款小口径人工血管进入临床试验阶段。

“由于材料自身的血液相容性不佳,当与血液接触后会引发不同程度的凝血和血栓形成,造成血管闭塞。”赵强解释,此外,这些合成材料无法支持内皮细胞的黏附和生长,人工血管植入体内后不能实现内皮化,导致血管再狭窄,小口径人工血管的长期通畅率无法保证。

因此,小口径人工血管也一直是心血管植入器械领域最具挑战的研究方向之一,也是制约我国创新医疗器械发展的关键难题之一。

## 可释放一氧化氮的新型生物复合人工血管

目前人工血管的研究方向主要包括血管材料的创新研究和血管再生机制研究。

其中血管材料方面的研究包括:新材料开发应用,3D打印等新型血管制备技术,以及材料表面功能化修饰等;血管再生机制方面的研究包括:研究参与血管组织再生的细胞来源、内源性血管干细胞对组织再生的贡献,以及如何通过调控免疫反应诱导组织再生等。

为了突破小口径人工血管的瓶颈,赵强课题组将血管再生机制研究与新型血管材料设计开发有机结合,形成了一个全链条的研究。

“正在进行研发的小口径人工血管主要分为两类,一类是生物型,也就是经过脱细胞处理的人(动物)源血管;另一类是由可降解高分子材料制备的人工血管。”赵强介绍,“特别是近年来,动物(猪)来源的天然血管由于其来源广泛,并具有与人血管类似的尺寸,受到了广泛关注。其可经过去细胞化处理消除免疫原性,并保留良好的细胞外基质成分和结构。”

因此在材料设计制备方面,研发团队创新性地将天然细胞外基质材料与合成高分子材料结合起来,制备复合型人工血管。

“这种新型人工血管具有双层结构,内层为去细胞化处理的猪大隐静脉,其可提供良好的生物相容性和再生活性;外层则采用赵强课题组前期研发的硝酸酯功能材料,起到力学支撑作用,复合血管的力学强度可达到或接近天然动脉的水平。”赵强说。



视觉中国供图

更为重要的是,硝酸酯功能材料可以在体内环境中通过多步反应转化生成一氧化氮。“一氧化氮作为心血管系统的一个重要信号分子,可起到抗凝血和抑制内膜增生的重要作用,是降低人工血管再狭窄的一个关键因素。”

赵强介绍,实验发现,在小鼠和兔子模型中,新型复合人工血管局部释放的一氧化氮有效改善了血管组织再生,促进内皮形成,并抑制内膜增生和血管钙化等病理性血管重构,显著提高了血管长期通畅率。

研发团队进一步利用遗传谱系示踪等技术系统考察并阐明了一氧化氮在调控血管干/祖细胞命运,改善血管组织再生方面的关键作用和调控机制。不仅为新一代小口径人工血管设计制备提出了一个全新的思路,而且丰富并发展了组织诱导心血管生物材料的相关理论。

## 新型人工血管具有广阔的应用前景

“未来小口径人工血管需要突破体内再生的瓶颈,实现血管完全内皮化,从而从根本上解决

血管再狭窄的难题。”赵强介绍,开发出能用于心脏搭桥的人工血管是这个领域科研人员的终极目标。

接受搭桥手术的病人往往患有动脉粥样硬化、糖尿病等慢性疾病,其组织再生特别是内皮形成更加困难。而且,在病理状态下再生的内皮会发生重构甚至也可能退化。而一氧化氮等重要气体信号分子对于调控血管稳态,抑制病理性血管重构具有重要的意义。

此次研发团队提出的通过缓释重要气体信号分子(如一氧化氮)改善人工血管长期通畅率的研究思路,也适用于其他心血管材料特别是血液接触材料的研发。

而通过仿生材料设计调控内源性干细胞定向迁移分化,从而诱导血管原位再生的思路对于其他组织的修复再生也具有重要的借鉴意义。该技术的成功转化,必将有力推动小口径人工血管的大规模临床应用。

“我们研发的这类新型生物复合人工血管具有广阔的应用前景。我们努力推进它的临床应用,为提高人民健康水平,推进健康中国建设作出贡献。”赵强说。

## 医线传真

### 研究揭示不存在“健康的肥胖”

科技日报(记者雍黎 通讯员龙利蓉)近日,科技日报记者从重庆医科大学附属第一医院获悉,该院内分泌科李启富教授团队基于基因分析探讨了脂肪含量与死亡风险的因果关系,研究表明对于全身脂肪含量偏少的人,存在“健康的瘦”和“不健康的瘦”;但对于脂肪含量过多的人而言,不存在“健康的肥胖”。相关研究成果发表于国际期刊《代谢》。

该研究基于英国生物库大样本队列,采用两种不同的方法评估全身脂肪含量及死亡风险的关系。研究人员首先联合全基因组关联研究、多基因风险评估及孟德尔随机化方法,分析脂肪含量与死亡风险的关系,结果显示脂肪含量和全因死亡之间具有线性因果关系,表现为脂肪含量每增加1kg/m<sup>2</sup>,死亡风险增加8%。随后研究者采用生物电阻抗测量脂肪含量,分析其与死亡风险的关系,结果显示脂肪含量与死亡风险呈非线性,即脂肪含量过少或过多,死亡风险均增高。

研究提示,传统的脂肪含量评估方法(生物电阻抗测量)可能受到混杂因素的影响。李启富团队进一步分析发现,生活方式是重要混杂因素,其严重影响了脂肪含量与死亡风险的关系,即在生活方式较为健康的人群中,脂肪含量与全因死亡的关系呈线性,即脂肪含量越多,死亡风险越高,而生活方式不健康的人群中,脂肪含量过多或过少均会增加死亡风险。

## 无痛性淋巴结肿大当心淋巴瘤

◎本报记者 金凤 通讯员 胥林花

近日,江苏省肿瘤医院(南京医科大学附属肿瘤医院)开展了线上、线下系列淋巴瘤科普活动。专家表示,虽然淋巴瘤相对“小众”,但其发病率增长不容小觑,治疗关键仍然是早发现、早诊断和早治疗,一些信号值得警惕。

近年来,淋巴瘤发病率逐年升高,我国淋巴瘤的新发患者每年已超过10万人。江苏省肿瘤医院党委书记、中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会候任主任委员冯继锋教授介绍,淋巴瘤作为我国常见的十大恶性肿瘤之一,起源于淋巴造血系统的恶性肿瘤,发病率约为5/10万,分为非霍奇金淋巴瘤和霍奇金淋巴瘤两类,城市发病率高于农村。从临床上看,男性略大于女性,该病常见于中老年人。

江苏省肿瘤医院肿瘤内科副主任、淋巴瘤病区主任医师吴剑秋告诉记者,淋巴结肿大绝大多数是炎症引起的,没有证据证明,淋巴结或者扁桃体经常肿大发炎就更容易患上淋巴瘤。

吴剑秋提醒,当出现无痛性淋巴结肿大,肝脾肿大,伴发热、盗汗、消瘦、瘙痒等全身症状时需要引起警惕,及时就医排查。一般来说,如果发现颈部、颌下、颌下、锁骨上窝、腋下、腹股沟等身体浅表部位淋巴结肿大,可能是炎症,经临床医生诊断并按诊疗程序处理后,淋巴结肿大通常会随着抗炎治疗而逐渐消失;但经规范治疗后,肿大淋巴结仍持续不消退,或不断增大并且逐渐融合成团,则需警惕淋巴瘤或其他恶性肿瘤,应尽早至专科医院或肿瘤科就诊。

## 广告

# 县域经济如何实现高质量发展? 华为助推龙口提供示范样板

2019年,华为龙口城市智能体和大数据产业园(简称“一体一园”)启动,“一体一园”建设为推动山东省烟台市龙口市产业转型升级,实现高质量发展注入强劲动能。

“一体”意在龙口基于华为城市智能体参考架构,建设善政、惠民、兴业等业务应用系统,提升政务能力,提升市民安全感、获得感和幸福感;“一园”依托华为龙口大数据中心、产业云平台和研究中心的带动作用,通过数据要素汇聚与数据价值呈现实现产业集聚,为龙口数字经济发展提供新引擎。

一面是现代化的产业经济体系,一面是以数字化发展作为新的发力点、突破点与增长点,提供产业数字化赋能,形成数字经济的新业态新模式。结合“数字龙口战略”与城市基因,龙口走出了一条具有浓郁龙口特色的城市转型发展之路。

基于华为城市智能体参考架构,建设华为龙口城市智能体,在赋能城市数字化、智能化方面发挥了重要作用。对此,华为山东政企数字政府业务部部长倪双浩表示,城市智能体旨在建设一个能感知、会思考、可进化、有温度的智慧城市。首先,要以人为本,以用户为中心,这是智慧城市建设的核心愿景;其次,通过联接、AI、计算、云和行业应用等多技术融合创新协同,构建城市智能体的“感、传、知、用”体系;再次,打破数据孤岛,实现数据共享共治;最后,城市智能体要统筹运营、茁壮成长、持续进化,从能用到会用好、爱用。

目前,城市智能体已在深圳、上海、天津、张家港、佛山等50余座城市落地,同样对于龙口,“一体一园”建设开启了城市数字化升级的新局面。

## 以“一体一园”注入高质量发展新动能

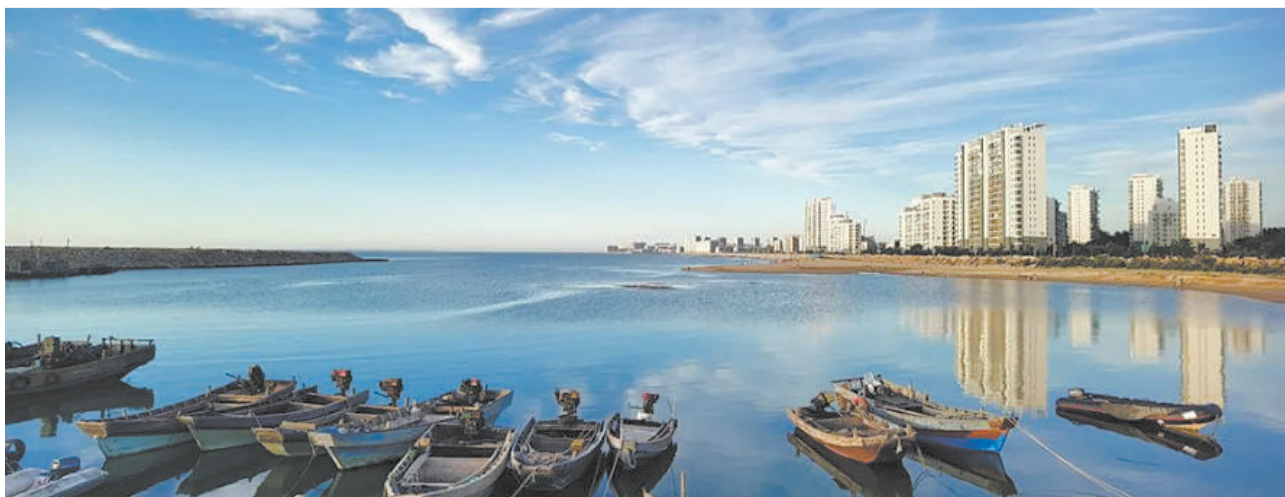
在数字经济推动生产方式、生活方式和

“十四五”期间,龙口市将“数字龙口战略”作为全市经济高质量发展首位战略,提出以“在全省率先基本建成县域现代化强市”为目标定位,以“各项工作全面领先”为奋斗取向,以“一体一园”建设为核心抓手,加快推动全市经济社会各领域数字化和产业数字化,运用大数据提升数字政府治理现代化水平以及促进保障和改善民生,奋力打造县域高质量发展的北方样板、山东龙头。

治理方式深刻变革的当下,“数字龙口”成为其构筑新发展格局的落脚点。

“十四五”期间,龙口市将“数字龙口战略”作为全市经济高质量发展首位战略,提出以“在全省率先基本建成县域现代化强市”为目标定位,以“各项工作全面领先”为

奋斗取向,“一体一园”建设为核心抓手,加快推动全市经济社会各领域数字化和产业数字化,运用大数据提升数字政府治理现代化水平以及促进保障和改善民生,奋力打造县域高质量发展的北方样板、山东龙头。



山东第三大城市烟台市下辖的滨海之城——龙口

现了重点事件上报、重大事件辅助核查、应急预案和统一调度等能力,从而实现以信息化推动应急管理现代化。

在惠民领域,龙口建设了一网通办、智慧教育、智慧医疗等业务系统,提升市民获得感与幸福感。

以一网通办为例,龙口共梳理事项清单6400多项,实现不见面服务3000多项,优化主题服务事项40多个,审批时限缩短45%,申报材料减少20%,尤其是企业办证照,从材料输入到刻章办证从之前的一周缩短至半天。在智慧教育方面,通过打造全市教育云课堂,实现覆盖全市初中阶段2.6万名学生的教育资源优化,全面提升了龙口市教学水平。

在兴业方面,龙口大数据产业园依托龙口区位优势和华为的品牌、技术、生态力量,快速形成产业集聚地效应,形成大数据产业集群。目前配套的孵化器团队已入驻,签约企业27家,龙口大数据产业园预计到2025年实现百亿产值。

## 提升城市内涵,“龙口实践”为县域高质量发展提供有益借鉴

毫无疑问,“一体一园”的建设为龙口产业转型升级、经济高质量发展注入了新动能,注入了新活力。龙口“十四五”规划指出,提升城市内涵,全力打造数字新港城。所谓内涵式发展,一定是将内部因素作为动力和资源的发展模式,换言之,就是要追求有质量的发展。无疑,龙口为高质量发展找准了动力支撑,向产业高端化、集群化、融合化迈进,以“一体一园”为总引擎,龙口以城市级的数字平台建设打造了县域城市数字化升级的龙口样板。

在华为龙口城市智能体建设中,龙口以“五个统筹”方法论丰富了城市智能体的探索与实践;在龙口大数据产业园建设中,“一中心、一平台、五基地”的发展定位诠释了与城市基因相结合的核心,驱动小城市不断“长大”。(图文及数据来源:华为技术有限公司)



华为龙口大数据中心