

联合团队研发多功能人造皮肤—— 精准控制药物释放 提升创面修复质量

◎本报记者 张强 通讯员 陶艳斌

临床上,许多大面积烧伤患者经过治疗虽然能保住生命,但身体却会留下终生无法抹掉的疤痕。想让他们恢复正常生活,就离不开皮肤移植。然而,自然皮肤来源有限,且存在移植免疫排斥等问题。

临床可用的人造皮肤大多功能单一,没有解决瘢痕愈合、瘙痒的问题,也无法实现毛囊、汗腺、皮脂腺等皮肤附属器的再生。高效创面修复和皮肤附属器再生,是临床治疗皮肤创伤的主要目标,开发新型人造皮肤对实现这一目标具有重要意义。

日前,中国工程院院士、中国人民解放军总医院研究员付小兵与中国人民解放军总医院研究员孙晓艳团队,联合南昌大学教授王小磊团队设计了一种近红外光响应的多功能人造皮肤,其生物相容性高、成本效益良好,具有促进创面愈合和皮肤附属器再生的潜力。相关论文发表在《先进功能材料》上。



在避免瘢痕形成的同时促进创面愈合,是新型人造皮肤的发展方向。

的进程、所需要的生长因子和信号通路,制备一种多功能人造皮肤。”孙晓艳说。

设置药物释放“开关”

人造皮肤根据组织和成分的不同,可以分为含有活细胞的组织工程皮肤,以及不含活细胞的生物材料人造皮肤。洪伟玥介绍,现在临床使用的商品化人造皮肤多含有活细胞成分,这就对人造皮肤的贮存和运输有较高要求。因此,他们选择不含活细胞的生物材料人造皮肤,将其作为药物载体,直接将药物成分作用于靶细胞。

“要做到精准药物释放,需要在材料中设置一个‘开关’来控制,常用的控制方式包括利用电场、磁场和光波等。”孙晓艳介绍,在与长期致力于光响应生物材料研发的王小磊团队交流后,他们得知近红外光生物相容性高、组织穿透性强、易于调控。

因此,联合团队通过不断改进和探索,设计出一种近红外光响应的多功能人造皮肤。这种人造皮肤以天然来源的生物高分子材料壳聚糖和丝素蛋白作为基质,具有与人类皮肤类似的机械性能和可注射性,可以直接贴敷于创面处填充封闭创面。

联合团队在基质中掺入表皮生长因子,并嵌入负载骨形态发生蛋白4和Wnt通路激动剂两种药物的聚多巴胺纳米粒。聚多巴胺纳米粒具有光热效应,可以将光子能量转化为热能。当波长为1064纳米的近红外光照射在纳米粒表面时,会引起纳米粒温度升高。当达到设定的触发温度时,纳米粒就可以立即释放负载的药物。当光照停止,药物释放也会立即停止。

“这种药物释放方式,可以响应组织生长需求,实现药物‘时空控释’。适时释放药物,再配合水凝胶基质中表皮生长因子的持续释放,可以在加速创面愈合的同时抑制瘢痕形成,促进毛囊和皮脂腺再生,全面提升创面修复质量。”孙晓艳认为,这种策略能够靶向作用于瘢痕形成的关键细胞——肌成纤维细胞。通过将肌成纤维

细胞分流,可以在抑制瘢痕形成的同时促进毛囊等附属器再生。

“这种控释药物的策略不仅可以用于人造皮肤制造,在后续研究中还有潜力继续应用于开发可促进血管再生、神经再生等组织再生的新型材料,为临床治疗提供一种新的治疗策略。”孙晓艳说。

应用前景十分广阔

研究结果显示,联合团队设计的新型人造皮肤适用于各种形状和深度的皮肤创面治疗。它可根据创面愈合的进程和规律,直接将药物作用于靶细胞,提高修复细胞再生潜能,实现多靶点、全流程地调控创面愈合进程。

“这项研究以急性开放性创面为模型,验证了这种人造皮肤促进愈合和抑制瘢痕的能力。未来,我们将继续探索它是否可以用于已经形成的创面瘢痕和慢性创面治疗。”孙晓艳进一步解释,慢性创面是指长期不愈合的伤口,团队之后会针对糖尿病、血管疾病、感染等造成的慢性创面改良现有设计,提供更优化的治疗方案。

“为了实现皮肤功能的完整修复,我们还将根据组织和器官生长周期,探索更适宜的激发光和负载药物。除了促进毛囊、皮脂腺再生,还要促进汗腺再生,真正做到创面‘完美修复’。”孙晓艳说。

人造皮肤具有广阔的应用前景和巨大发展潜力。除了用于烧伤与创伤修复方面,它还能用在整形外科以及生物医学工程与器官移植领域。

在生物医学工程中,人造皮肤可以用来制作生物传感器和生物反应器。比如通过在人造皮肤中集成微电子传感器,打造具有感受和传递外部感觉信号功能的“电子皮肤”,治疗皮肤感觉缺失患者。在器官移植领域,将人造皮肤作为移植前的过渡材料,可降低感染风险并提高移植成功率。此外,人造皮肤还可用于药物筛选、疾病模型建立等。“随着相关研究的进一步发展,人造皮肤的应用将会更加成熟和广泛。”孙晓艳说。

人造皮肤制备面临诸多难题

人造皮肤又叫人工皮肤,是利用材料学和细胞生物学原理和方法,在体外人工制造的皮肤替代物,可以用来修复、替代缺损的皮肤组织。其最重要的临床应用是用于治疗烧伤、创伤等大面积皮肤损伤。

“当前,治疗大面积烧伤的常用方法是自体或异体皮肤移植。这种方法尽管可以快速闭合创面,代替缺损皮肤,但有免疫排斥和感染风险,且常面临供体皮肤不足的问题。同时,创面愈合的结果通常是瘢痕愈合,皮肤功能不完整,对患者的生理和心理都会造成极大损伤。人造皮肤的问世可以避免供体皮肤不足,进一步研究还有望攻克其他难题。”孙晓艳介绍。

当前,已有多款商业化人造皮肤通过临床试验,可以模拟人的皮肤结构和成分,临时或永久替代皮肤,预防伤口部位感染。然而,皮肤创面愈合是一个高度协调的过程,涉及上皮再形成、新生血管和细胞外基质重塑等再生阶段。但目前临床上较为成熟的人造皮肤,大多仅聚焦于愈合过程的单一阶段。论文共同作者、中国人民解放军总医院助理研究员王梦阳说,这正是人造皮肤制备所面临的主要难题,即如何在高精度模拟皮肤本身复杂结构和功能的同时,兼顾促进创面快速高质量再生。

论文共同作者、中国人民解放军医学院硕士研究生洪伟玥介绍,理想的人造皮肤应当具备一系列关键特性,包括但不限于极高的安全性、优秀的生物相容性、显著的临床疗效、简便的生产过程以及易于保存等。

“制备人造皮肤首先要考虑的是基质材料。由于人造皮肤要长期移植于创面,因此对材料的强度、柔韧性、含水量以及生物相容性都提出了很高要求。”王梦阳介绍,为了对抗外部病原微生物入侵,避免感染发生,基质材料最好还能有一定抗菌性。

选好材料之后,就要考虑如何通过材料设计,赋予人造皮肤促进创面高质量愈合的功能。“仅仅有合适的基质材料是不够的。”王梦阳说,在基质中负载多种活性成分,并在合适的时间点精确释放,适配创面愈合的动态变化过程,在避免瘢痕形成的同时促进创面愈合,正是新型人造皮肤的发展方向。

“因此,我们决定基于基础研究成果,根据创面愈合

日本启动全球首例牙齿再生药物临床试验 吃药就能长出新牙,靠谱吗

◎本报记者 华凌

面对牙齿意外缺失,人们常常选择种植牙或安装假牙等方式来解决。然而,这些方法并不完美。假牙的使用往往不理想,而种植牙不仅价格高昂,还有很多限制条件,且伴有一定的手术风险。

日前有报道称,日本科学家将在京都大学医院启动全球首例牙齿再生药物临床试验。这种药物理论上可促进牙齿“第三次发育”,让缺牙、无牙人士长出新牙。该团队表示,如临床试验顺利,或可在2030年前将这种药物推向市场。

靠吃药就能长出新牙,这真的靠谱

吗?对此,科技日报记者采访了北京大学口腔医院口腔修复科副主任医师原福松。

让牙齿“第三次发育” 面临挑战

鳄鱼一生要换50次牙,鲨鱼平均一周就换一次牙,为什么人类一生只换一次牙?这与进化因素和生物适应性密切相关。”原福松说。

人类的牙齿生长会经历两个阶段:乳牙列期和恒牙列期。乳牙和恒牙都源于牙胚的发育。乳牙胚成熟后,其舌侧会形成对应的恒牙胚。乳牙经过大约4年的发育后成熟,随着下方恒牙胚的发育,乳牙牙根慢慢被吸收直至脱落,随后恒牙逐渐

发育成熟并长出。一旦恒牙发育完成,就不会再形成新的恒牙胚,因此人的牙齿也不会再替换。

那么利用药物使人类牙齿“第三次发育”真的可行吗?原福松认为:“从理论上来说,牙齿发育起源于牙胚,它由牙源性上皮和间充质共同诱导形成。如果没有这些先决条件,单纯靠药物是不可能使牙齿再生的。”

原福松进一步解释,想让牙齿“第三次发育”,首先面临的挑战是如何让缺牙部位产生牙源性上皮或间充质,即如何引导生成牙胚。但若恒牙已然脱落,前述先决条件均不复存在,这相当于斩断了牙齿“第三次发育”的后路。当前,科研人员只能通过研究干细胞分化或其他方法,来引导生成牙齿发育所需的先决条件。但这一过程目前仍在探索中。

“其次,如何在合适的位置让缺牙以合适的形态萌出,也是一个非常关键的问题。”原福松说,即使让牙齿实现“第三次发育”,但如果新长出的牙齿位置或形态不符合要求,那颗牙齿长出来也没有存在的意义。

牙齿再生研究助力更多 修复方式开发

人类的恒牙数量通常在28至32颗之间,数量多少具体取决于每个人是否长有4颗“第三磨牙”,即俗称的智齿。这些牙齿各司其职,相互配合,缺一不可。任何一颗牙齿的缺失都可能带来健康问题。

如缺牙未能及时修复,邻近牙齿由于失去支撑,会逐渐向缺牙位置倾斜,导致牙齿移位、伸长,最终可能使更多牙齿脱落。“若不好好保护牙齿,后果很严重。”原福松说。

长时间缺牙还可能引发其他疾病。中国牙齿健康促进基金会明确表示,与牙齿健全者相比,缺牙人群罹患胃癌、肠癌、心脏病等疾病的概率显著提升。因此,缺牙后需及时采取适合的修复方式。

目前有两种主要的牙齿修复方式,即固定修复和活动修复。“两种修复方式各有所长。作为固定修复方式,种植牙与固定桥修复这两种方式也有各自的优缺点。目前,种植牙已成为大多数缺牙患者首选的修复治疗方式。”原福松说。

在治疗缺牙的相关研究中,也有一些正在探索的方向。原福松介绍,除传统的修复方式外,研究最多的还是牙再生。

当前,牙再生研究主要集中在两大领域:一是基于牙齿发育理论实现全牙再生的研究,目前已有利用动物牙胚中的上皮和间充质细胞,在体外合适的环境中培育成牙齿的案例;二是利用干细胞结合组织工程技术实现牙齿再生。

原福松说,近年来,科研人员利用牙髓干细胞,已实现牙齿中牙髓组织再生及牙周组织再生。同时,利用牙齿上皮干细胞分化出新釉质母细胞,牙釉质也得以再生。尽管目前尚无整个牙齿再生的方法,但科学家们相信,这一目标在不久的将来有望实现。

医线传真

我学者实现 生物DNA分子存储医学数据

科技日报讯(记者罗云鹏 通讯员祝孔倩)6月30日,记者从中国科学院深圳先进技术研究院获悉,该院先进计算与数字工程研究所研究员姜青山、合成生物学研究所高级工程师黄小罗、中国农业科学院深圳农业基因组研究所研究员戴俊彪等设计出一种名为“EDS”的DNA存储方法,实现了医学数据在生物DNA分子中的存储。相关研究成果发表于《小方法》杂志。

医学磁共振成像(MRI)数据对疾病诊断、治疗和监测等具有重要意义,利用DNA存储技术保存医学MRI数据有助于人类健康管理。DNA存储可确保重要数据在数千年内安全保存并精确恢复,为研究疾病进展和治疗效果提供重要数据支撑。

科研团队通过改进编码模型、引入冗余核苷酸和设计索引技术,实现MRI数据可靠归档和检索。基于此,团队将编码任务分解成多个子任务,并分配多个CPU进行并行计算,实现编码速率提高。科研团队共测试人体MRI数据72GB,仅用9个小时就完成编码。团队据此预测,1TB量级数据可以在120小时内完成编码。

“下一步,我们将继续深化DNA存储核心技术研发,同时推动DNA存储与磁带、光盘等传统存储工具结合,为更多数据存储应用提供技术基础,加快DNA存储面向实际应用的产业化进程。”姜青山说。

局部晚期鼻咽癌 免疫治疗有了新方案

科技日报讯(记者龙跃梅 通讯员陈望)6月30日,记者从中山大学获悉,中国科学院院士、该校肿瘤防治中心常务副主任马骏团队研发了一种局部晚期鼻咽癌新疗法,将患者的复发转移和死亡风险降低了41%,患者3年无瘤生存率从76%提高到86%。相关成果在线发表于国际医学期刊《柳叶刀》。

目前,针对局部晚期鼻咽癌的标准治疗方案是放疗联合化疗,此类传统肿瘤治疗方法通过外力直接杀灭肿瘤。但采用标准治疗方案治疗后,仍有20%的鼻咽癌患者会出现复发或转移。以PD-1抑制剂为代表的免疫治疗是一种全新肿瘤治疗理念,即通过激活患者自身体内的免疫细胞间接杀死肿瘤。该方法在多种肿瘤中显示出良好疗效。

此项研究采用国际标准的前瞻性多中心临床试验设计,将高危鼻咽癌患者随机分为两组。对照组接受标准放疗联合化疗,试验组在此基础上联合全程信迪利单抗治疗。信迪利单抗治疗和放疗前化疗同时开始,包括放疗前3次、放疗中3次和放疗后6次,共12次。

“我们首次发现,在高危局部晚期鼻咽癌患者的标准放疗联合化疗基础上,加用我国自主研发的PD-1抗体创新药物信迪利单抗,能够显著提高患者生存率。”马骏说,该方案已写入最新中国临床肿瘤学会鼻咽癌诊疗指南,并有望被国际指南采纳,成为新的标准治疗方案,开启局部晚期鼻咽癌的免疫治疗时代。

“食人菌”真的会“吃人”?

专家提醒:特殊人群需注意

◎本报记者 叶青 通讯员 张婷婷 戴希安 简文杨

日前,一则关于“食人菌”感染症在日本累计报告病例数已超过千例的新闻引发关注。“食人菌”真的会“吃人”吗?人们又该如何有效预防“食人菌”感染?

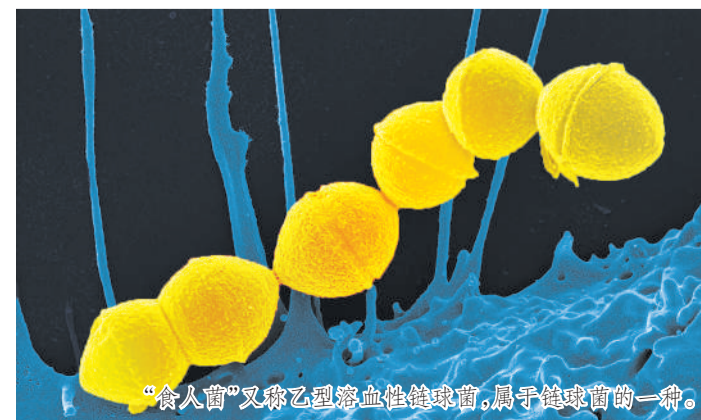
中山大学附属第六医院感染科副主任、主治医师魏芳芳解释,“食人菌”又称乙型溶血性链球菌,属于链球菌的一种。链球菌在自然界广泛存在,人类的皮肤、鼻咽部、肠道均可正常带菌,链球菌是人类主要致病菌之一。感染链球菌后,患者会出现感染性、中毒性以及变态反应病变。

“食人菌”感染症是一种由乙型溶血性链球菌外毒素引发的链球菌中毒休克综合征。一旦身体免疫系统不佳被“食人菌”感染后,患者就会出现组织坏死僵硬的情况,看起来像肉被“吃掉”一般。因此,该致病菌又被称为“食人菌”。

除上述症状外,“食人菌”感染的初期症状一般还包括咽喉疼痛、发烧,以及食欲不振、腹泻、呕吐等消化道症状,同时伴有低血压等败血症症状。随着病情恶化,患者可能出现软组织病变、呼吸衰竭、肝功能衰竭、肾功能衰竭等多脏器衰竭,甚至休克。“食人菌”感染患者从出现症状,到发展为休克和多脏器衰竭,通常只需要24至48小时,且致死率高达30%。

“食人菌”主要通过呼吸道传播,或通过皮肤破损、手术创伤等直接接触传播。因此,魏芳芳提醒,原本就有溃疡性皮肤病、近期接受过手术或感染过易导致皮肤溃烂疾病的人群,以及有糖尿病等基础疾病、酒精依赖症、常用止痛片或非甾体抗炎药的人群需要格外注意。

“食人菌”在临床上比较常见,其引发的重症致死率较高,但实际上重症的比例很低,因此大家不需要过度紧张。”魏芳芳还提醒,如果近期前往“食人菌”感染高发地区,应注意避免至人群密集场所,保持社交距离,必要时佩戴口罩。此外要注意手部卫生,避免随意接触公共高频接触位置。一旦出现发热、咽痛症状且病情进展迅速,需及时就医。



“食人菌”又称乙型溶血性链球菌,属于链球菌的一种。

本版图片由视觉中国提供



医护人员为患者检查牙齿。(袁琛)