

## 浙大研究团队定义细胞偶联药物

## 借助细胞特性，增强治疗效果

◎本报记者 沈唯

近年来，将药物和功能细胞进行偶联成为一种新兴药物形态。日前，浙江大学药学院、金华研究院教授顾臻和研究员王金强等在《自然·生物医学工程》上发表综述论文，将这类形态的药物定义为细胞偶联药物。论文总结了细胞偶联药物的设计策略、偶联技术及其在治疗癌症、免疫疾病等病症中的应用情况，并讨论了细胞偶联药物在临床转化过程中的机遇和挑战。

细胞偶联药物有哪些类型和功能？它可以弥补哪些传统治疗方法的不足？未来如何进一步研究这种药物？记者就这些问题采访了相关专家。

## 结合优势功能 发挥协同作用

细胞偶联药物是指将药物分子与细胞，尤其是红细胞、血小板、免疫细胞或干细胞等特定类型细胞，通过偶联技术直接连接或结合起来。利用偶联的方式能让药物借助细胞的靶向性、迁移性和生物活性等特性，实现更精准高效的疗效。

“根据细胞类型的不同，细胞偶联药物分为多种类型，包括红细胞偶联药物、血小板偶联药物、白细胞偶联药物、干细胞偶联药物等。不同类型的细胞偶联药物具备不同的治疗功能。”顾臻介绍。

细胞和药物偶联能使两者充分发挥协同作用。王金强举例说：“利用红细胞和血小板等细胞的长循环特性，细胞偶联药物可以显著延长药物在血液内的循环时间，从而维持较长时间的有效药物浓度。”

不同类型的细胞具有不同的迁移和定位能力，细胞偶联药物能利用这些特性，精准靶向特定组织器官，进而达到治疗目的。它还可以穿越机体的生理屏障，将药物递送到常规递送系统难以到达的部位，实现对这些部位的治疗。

“细胞偶联药物不仅可以保留细胞本身的治疗功能，还能通过偶联药物增强这些功能。”王金强说，将免疫细胞和细胞因子、化疗药物等进行偶联后，其本身具有的杀伤能力会显著提升。干细胞的修复能力也可以通过类似的偶联方式得到强化。

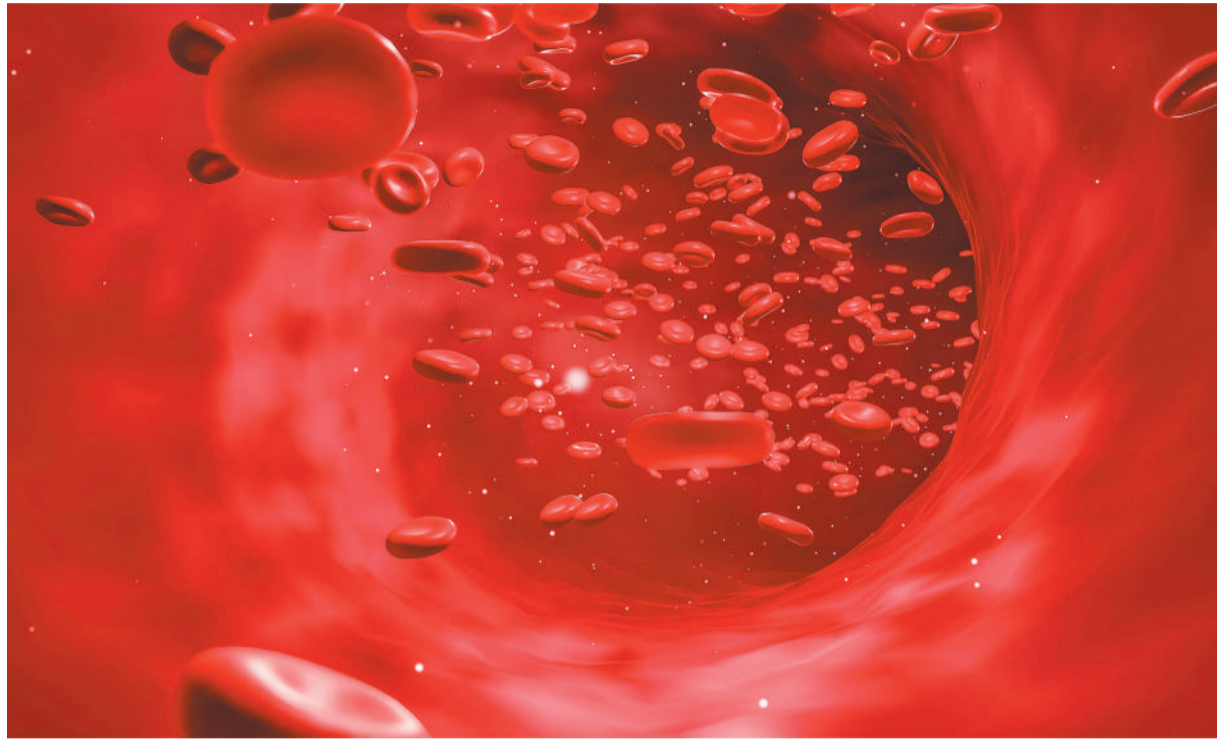
## 提升靶向能力 实现精准递药

“制备细胞偶联药物的关键，在于如何有效地连接细胞与药物，同时不影响细胞活性和药物功能。”顾臻介绍，在细胞偶联药物的开发中，细胞与药物的偶联策略主要分为共价修饰、非共价修饰和基因工程三种。

共价修饰是利用化学方法，将药物分子与细胞表面的氨基、羧基、巯基等特定基团通过共价键连接在一起。这种方法通常需要特定的偶联剂或反应条件，才能将药物分子稳定地结合在细胞表面。运用共价修饰偶联，药物与细胞连接稳定、不易脱落，且药物在细胞表面分布均匀。

非共价修饰则是利用物理或生物方法，将药物分子与细胞结合在一起，不涉及共价键的形成。这种方法依赖于药物分子与细胞表面特定分子的相互作用，操作相对简单，不需要复杂的化学修饰，可以在一定程度上保持细胞的天然结构和功能。

基因工程是通过改造细胞的遗传物质，将能编码特



利用红细胞和血小板等细胞的长循环特性，细胞偶联药物可以显著延长药物在血液内的循环时间，从而维持较长时间的有效药物浓度。

定药物分子的基因导入细胞基因组中，使细胞能通过自身的表达机制发挥药物的作用。

当前，细胞偶联药物在治疗癌症、自身免疫疾病、炎症性疾病以及血栓防治等方面展现出巨大潜力。顾臻举例说，在癌症治疗中，细胞偶联药物通过增强靶向性和杀伤力，可以加强T细胞对肿瘤细胞的攻击，显著提高癌症治疗效果。利用血小板偶联PD-L1或PD-1抗体，靶向术后出血部位，能增强免疫系统对患者术后体内原位肿瘤灶残留肿瘤细胞的清除，抑制肿瘤复发、降低潜在转移风险。在自身免疫疾病治疗中，细胞偶联药物可以通过调控免疫细胞的功能，来减轻或消除自身免疫反应。例如调节性T细胞偶联白细胞介素-2，能促进其扩增并维持活性，进而抑制免疫系统对正常组织的攻击。

“细胞偶联药物的应用显著改善了传统治疗方法和药物的不足。”顾臻说，利用细胞本身的靶向迁移能力，细胞偶联药物能将药物精准递送到病变部位，有助于减少药物在非靶组织中的分布和副作用。延长药物作用时间则可以减少给药频率，提高患者的依从性。

针对传统治疗方法难以解决的问题，细胞偶联药物可以提供新的解决方案。如在脑部疾病治疗方面，由于血脑屏障的存在，传统药物往往难以进入患者脑部发挥作用。而细胞偶联药物可以通过选择合适的细胞载体来穿越血脑屏障，实现药物精准递送。比如白细胞偶联药物就可精准递送至脑部病灶部位，对于临床治疗脑卒中、脑肿瘤、神经退行性疾病等具有重要意义。

## 优化生产步骤 加快临床应用

如何精确控制药物负载、保持细胞的天然功能，减少宿主对异体细胞的免疫反应，对细胞偶联药物进一步实

现临床转化至关重要。

一方面，科研人员要积极推进细胞偶联药物的临床试验。目前，已有几种细胞偶联药物被批准进入临床试验阶段。例如髓鞘鞘结合单核细胞可用于治疗多发性硬化症；T细胞与白细胞介素-15药物偶联可用于治疗实体瘤和淋巴瘤；基于红细胞的偶联药物可用于治疗急性髓性白血病等。“我们团队创制的用于治疗晚期恶性实体瘤的血小板偶联药物，目前正在开展临床试验。”顾臻说。

另一方面，科研人员也要考虑未来细胞偶联药物产品质量的一致性和稳定性，实现低成本、大规模生产。为了保持活性和稳定性，需要进一步优化细胞偶联药物的标准化生产步骤，包括细胞分离、细胞扩增与细胞修饰、储存和运输等程序。此外，还需要全面评估药代动力学改变、药物失控释放等情况下，细胞偶联药物应用可能产生的风险。

“下一步，我们将继续开发更稳定高效的偶联技术，提高药物与细胞的偶联效率。同时，要探索新的偶联位点和偶联方式，减少偶联过程对细胞功能的影响。还要继续深入研究细胞偶联药物在人体内的代谢和毒性机制，优化药物结构和剂量，提高药物安全性。”王金强介绍。

此外，细胞固有的生理功能可能无法满足临床需要，因此，科研人员尝试对细胞进行工程改造，以提高其治疗相关疾病的能力，还可以针对不同疾病特点和治疗需求，开发更具针对性的细胞偶联药物，扩大其临床应用范围。

“尽管细胞偶联药物的临床应用仍面临种种挑战，但随着技术的进步和研究的深入，这些问题都将得到解决。未来，这种药物形态有望在更多疾病治疗领域发挥重要作用，为患者提供更多可选择的治疗方案。”顾臻说。

## 晒背火“出圈”，但三伏养生不可盲从

◎实习记者 于紫月

转眼间，又到了一年中最闷热潮湿的三伏天。今年夏天，冬病夏治、养生祛湿的三伏晒背火热“出圈”。此外，三伏贴、三伏汤、三伏灸等夏日养生法也受到关注。

这些夏日养生法对身体有何益处？它们适合哪些人群？就上述问题，记者专访了首都医科大学附属北京中医医院健康管理部（治未病中心）副主任医师王一战。

## 各种方法疗效不同

“三伏天晒背、三伏贴、三伏汤、三伏灸等养生方式与中医学中‘天人相应’的

思想和‘春夏养阳，秋冬养阴’的理论相合。”王一战告诉记者，三伏天是一年阳气最盛的时期。此时人体内阳气生发、经络通畅，正是温阳散寒、扶正祛湿的好时节。

根据中医理论，晒背可温补阳气、祛湿驱寒、调理脏腑功能，达到防病强身的目的；根据现代医学理论，晒背还具有促进钙质吸收、改善血液循环、提升睡眠质量等功效。

三伏贴是将具有温阳散寒、止咳平喘的中药熬制成膏，贴于特定穴位，激发经气，因携带和操作方便，广泛应用于冬病夏治。所谓“冬病”，即冬天或天气转凉时容易发作加重的疾病，包括小儿、老人体虚感冒，以及呼吸系统疾病，如慢性支气管炎、支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病、过敏性鼻炎等。这些疾病可通过贴三伏

贴缓解。

三伏汤是根据个人体质调配的药膳汤剂，药物成分因人而异、灵活调配、对症下药。根据功效，三伏汤主要包括五类：补气养血类，如黄芪乌鸡汤，适合气血不足、体质较弱的人群；健脾益气类，如四君子汤，适合脾胃虚弱、消化不良的人群；清热解暑类，适合盛夏出现中暑症状的人群；祛湿化痰类，如六君子汤，适合痰湿较重的人群；养心安神类，如生脉饮，适合心慌失眠、心神不宁的人群。

三伏灸应用广泛，适用于慢性支气管炎、哮喘、过敏性鼻炎等呼吸系统疾病，慢性胃炎、功能性消化不良等消化系统疾病；还常用于风湿性关节炎、强直性脊柱炎等免疫性疾病的治疗；可以缓解妇科、男科疾病，如月经不调、痛经、阳痿早泄、慢性前列腺炎等。除治疗外，三伏灸也可调整身体的亚健康状态，缓解疲劳、增强免疫力。常用的穴位包括大椎穴、神阙穴、命门穴、关元穴、中脘穴、足三里、涌泉穴等，不同穴位治疗的病症有所不同。

“不同体质的人要科学选择适合自己的养生方式，这样会收获事半功倍的效果。”王一战说。

## 并非所有人都适合

“并不是所有人都适合采用晒背、三伏贴等方式来养生治病。总体来讲，三伏天晒背、三伏贴、三伏灸多适用于阳虚体质的人群。反之，阴虚火旺、湿热体质的人群则不建议采用。”王一战解释，阳气有温暖肢体和脏腑的作用，而阳虚是指机体

阳气虚衰、机能减退或衰弱，通常伴有四肢冰凉、面色苍白、腰膝酸软、精神疲乏、注意力不集中等表现。三伏汤因药方调配较为灵活，适用人群相对较广。

具体而言，不建议皮肤病患者、紫外线过敏人群、高血压、高血脂、糖尿病、冠心病等慢性病患者以及孕妇等特殊人群通过晒背养生。夏日晒背原有高温和强紫外线双重刺激，或将加重原有病情，引发不适。不推荐严重心脏病患者、糖尿病患者、孕妇以及正在发热的患者贴三伏贴。皮肤病患者、孕妇以及正在发热的患者也不建议使用三伏灸。

“除了要注意适用范围，三伏天养生还有很多讲究。”王一战说，三伏天晒背应选择合适的时间和时长，建议在每天上午7点到9点或下午3点以后进行，避开阳光最猛烈的中午时段。成人每次晒背建议控制在15—30分钟，儿童每次应少于15分钟。三伏贴贴敷前后应保证贴敷部位清洁干燥，成人贴敷时间应控制在4—6小时，儿童贴敷2—4小时即可，以免贴敷时间过长导致皮肤损伤。三伏汤应适度饮用，并非喝得越多越好。三伏灸应选择正规的医疗机构和专业的艾灸师进行治疗，避免烫伤。

王一战强调，不论选择何种养生方式，都应以舒适、适度为准则。若出现不适，应立即停止，严重不适要及时就医。

“合理的养生方式还应辅之以科学的饮食习惯和生活作息，清淡饮食，作息规律，避免熬夜。”在王一战看来，任何养生手段均非一蹴而就。养生其实养的是坚持，是习惯。

## 医线传真

头面部严重毁损修复治疗  
取得突破性成果

科技日报讯（沈涵 记者王春）头面部严重毁损修复治疗是世界性难题。记者8月4日获悉，上海交通大学医学院附属第九人民医院副院长、教授李青峰和该院整复外科主任医师眭涛组成的团队经过十多年研究，在头面部严重毁损修复治疗领域取得突破性成果。相关研究论文近日发表于国际期刊《美国医学会杂志头颈外科期刊》。

针对头面部严重毁损修复，国际上普遍使用异体脸面移植技术。该技术可将他人捐赠的脸面移植到患者面部，但患者术后因免疫排斥反应，需终身服用免疫抑制药物。受限于供体短缺及伦理问题等因素，目前全球仅实施了50例异体脸面移植手术案例。而首位接受这种手术的患者，在术后因抗排斥治疗患上两种癌症。

李青峰、眭涛团队将传统外科技术与再生医学、干细胞、数字三维技术等结合，于2012年开创全脸面毁损修复重建技术，完成全球首例自体组织全脸面预构和移植治疗，取用患者自身的组织进行移植，降低了移植风险。近年来，研究团队通过补充和完善，使该技术形成标准术式，其安全性、有效性以及可推广性得到进一步验证。

“通俗地说，我们的技术是让患者的胸前‘长’出一张脸，再把长好的‘新脸’移植到患者脸上。”眭涛进一步介绍，首先，利用细胞移植促进皮肤在体扩张再生技术，使患者的胸前区生出皮瓣组织，这些组织至少是原皮肤面积的8倍，且血液供应充足、便于塑形、颜色与面部接近；然后，通过3D打印技术，利用患者自身的软骨组织，在新生的皮肤软组织上构建鼻、唇和眼裂等；最后，将构建好的“脸面”移植到患者脸部。

一项新技术必须经过长期的观察和实践，来证明其安全性、可靠性和可推广性。研究团队在临床实践中不断优化手术程序，将皮瓣预构、3D打印、ICG血管造影辅助监测等先进技术与传统方法巧妙结合，拓宽了自体组织在面部修复中的应用范围与效果。此次发表的论文不仅包括技术定型的内容，还表明经过长期的临床回顾和评估，这一重大创新技术已被证明具有安全性和有效性，有望成为这一领域的主要治疗方法。

美国面部整形与重建外科协会主席等专家评价这项成果为“面部重建领域令人瞩目的重大进步”，认为该成果为患者提供了形态自然的修复效果和面部功能，同时避免了异体移植所需的终身免疫抑制及相关风险。

目前，“中国式换脸”已成功完成80多例，92%的患者重返学习或工作岗位。李青峰、眭涛团队开发的“换脸”技术，将为各类面部组织、器官缺陷患者提供有效治疗，展现了头面部修复重建领域的“中国智慧”。

有这4种症状  
要警惕骨质疏松症

◎实习记者 于紫月

“骨质疏松症是一种被严重低估的疾病。目前我国骨质疏松症患者人数近1亿。”在日前召开的《中国骨质疏松专家意见》发布会上，中南大学代谢内分泌研究所所长、中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会副主任委员谢忠建强调，正确有效的科普对防治骨质疏松症具有重要意义。

骨质疏松症是一种全身性骨骼疾病，也是中老年人的常见病、多发病，严重危害中老年人健康。数据显示，我国每年因骨质疏松症而并发骨折的患者，占所有骨折患者的比例超过9%，并有逐年增高的趋势。骨质疏松性骨折危害严重。据统计，老年人在初次髋部骨折后，3个月内死亡风险增加5—8倍，1年内死于各种并发症的比例高达20%，且约一半的存活者生活无法自理。

公众对骨质疏松症的认知仍然存在诸多误区及空白。中华医学会杂志社社长刘冰说，骨质疏松症被称为“寂静的杀手”。因为骨质疏松症早期没有明显症状，容易被忽视，患者往往在骨折之后才来医院就诊。

尽管如此，是否患有骨质疏松症仍可从蛛丝马迹中初步判断。与会专家提醒，以下4种症状提示可能患有骨质疏松症：腰背部及下肢关节疼痛，且活动后疼痛加剧，休息后好转；身高“缩水”（较年轻时下降超过4厘米）、脊柱变形、可伴驼背；呼吸功能受限，因脊柱后凸、胸廓畸形而出现胸闷、气短以及呼吸困难等；骨折。

复旦大学附属华东医院骨质疏松科主任程群介绍，增加日照照射时间、合理补充钙及维生素D，可有效预防骨质疏松症，降低发病率。人体内约10%的维生素D通过食物摄入，其余90%需通过晒太阳获取。如果生活中无法保障充足的日照时长，可以考虑额外补充适量维生素D片剂或胶囊。

专家特别提醒，更年期后女性更易患骨质疏松症。正常水平的雌激素有助于维持正常的骨量和骨质量，而更年期女性雌激素水平进行性下降，导致骨量流失逐渐严重，骨质量受损。据统计，50岁以上女性大约每3个人中就有1人因骨质疏松症而骨折。因此，建议40岁以上的女性定期前往正规医疗机构进行骨密度检测，及时了解自己的骨骼状态，必要时进行早期诊治，以防脆性骨折发生。



骨质疏松症是一种全身性骨骼疾病，也是中老年人的常见病、多发病，严重危害中老年人健康。

本版图片除标注外由视觉中国提供



图为医生正在三伏灸的备药。

新华社记者 林善摄