

## 调控炎症反应 增强愈合能力

## 新型3D打印陶瓷支架不只是骨骼“备件”

◎本报记者 王延斌

骨缺损是一种由创伤、感染、骨质疏松等多种原因引起的疾病。严重的骨缺损有可能导致患者肢体功能障碍,甚至出现骨不连等情况,影响患者生活质量。

近日,记者从山东第一医科大学了解到,该校副教授刘冰、教授李伟,与山东第一医科大学附属省立医院副主任医师满振涛合作开发了一种新型3D打印陶瓷支架。这种支架具备优异的活性氧清除能力、近红外响应能力与力学性能,可以有效增强骨骼的愈合能力,为骨缺损治疗提供了新方案。相关研究论文刊登在国际期刊《尖端科学》上。

## 促进骨生成

骨移植是骨缺损的传统治疗方法,全世界每年进行超过200万例骨移植手术,移植所用的天然骨组织主要来源于自体骨、同种异体骨和异种骨。自体骨供应量有限,难以满足大块骨缺损的修复需求。同种异体骨和异种骨移植则存在免疫排斥等风险,可能导致移植的骨组织无法存活,甚至引发炎症和感染。

正因如此,人造骨修复支架对于骨移植手术具有关键作用。开发具有良好骨修复功能的新型材料,实现骨结构重建乃至骨功能恢复,具有重要的科学价值和临床意义。

人造骨修复支架可用于支持、修复或替换受损骨骼,其生物相容性、机械性能、可塑性、骨诱导性和力学稳定性是影响骨组织愈合的关键因素。

理想的人造骨修复支架材料应具备可降解性,同时要确保支架的孔隙率精确可控,孔道结构连贯畅通,外形与骨缺损区域相匹配,力学性能与自然骨接近,材料降解速率与新生骨组织形成速度相协调等。

刘冰告诉记者,研发团队开发的用于

临界骨缺损修复的新型3D打印陶瓷支架,能够实现对骨缺损区域免疫微环境的动态精确管理。所谓“临界骨缺损”是一种较为严重的骨组织损伤,指的是骨折无法自然愈合,或仅能再生极少量骨组织的情况。

这种新型支架不只是骨骼“备件”,还可以介入骨骼修复,促进骨免疫调节,持续释放有益离子,加速新骨生成。同时,支架能够随着新骨生长而逐渐降解,有效解决传统支架“新骨未长成,支架已降解”的问题。

## 有效抗炎症

骨组织修复过程往往伴随炎症反应。炎症反应未得到有效控制时,可能导致骨组织发生病理性纤维化,破坏正常的骨组织结构。此外,炎症反应的类型、持续时间和强度也会影响骨组织的修复效果。

刘冰表示,传统的人造骨修复材料通常难以调节炎症反应,并且这些材料作为异物植入人体后,会触发周围细胞的免疫反应,释放促炎信号,从而阻碍修复型抗炎介质参与成骨反应,这将抑制或延缓骨组织修复。

刘冰说,研发团队利用锌离子、锶离子这两种生物活性离子,对β-磷酸三钙基材料进行了部分钙离子的原位置换,成功改善了材料的晶体结构,优化了粉体制备条件和3D打印工艺。新支架的抗压强度较传统材料提升了近3倍,实现了高孔隙率和优异力学性能的良好结合。

在植入人体后,这种材料可以与骨直接融合,不会产生局部炎症反应和毒副作用。此外,锌离子具有抗炎抗菌作用,锶离子则可以促进成骨细胞活性。刘冰进一步解释,在支架逐渐降解的过程中,这两种离子的长期释放有利于维持骨再生后期的抗炎调节,并刺激成骨细胞生成。



人造骨修复支架可用于支持、修复或替换受损骨骼,对于骨移植手术有重要作用。

## 消除活性氧

活性氧是生物体内正常代谢过程中产生的含氧自由基,适量的活性氧对细胞信号传导、免疫反应等有益。但在促炎介质作用下,活性氧往往会过量产生,这可能导致氧化应激,损伤蛋白质、DNA、脂质和膜的结构和功能,从而阻碍骨修复和再生。

对此,研发团队巧妙地将超薄二维材料MXene-Ti<sub>3</sub>C<sub>2</sub>组装于新型3D打印陶瓷支架表面,让该支架拥有近红外光响应特性和清除多余活性氧的能力,从而更好地维持生物体内的环境平衡,并使其得以在短时间内促进骨修复和再生。

在植入3D打印陶瓷支架后,对患处进行近红外照射,可引起支架的近红外

光响应,在支架周围产生局部轻度高温,这相当于在患处进行了轻度光热治疗。适度高温可以促进人体早期防御机制激活,增强机体活性氧清除能力。这将为骨组织再生创造适宜的骨免疫微环境。

研发团队发现,在治疗大鼠颅骨缺损时,新型3D打印陶瓷支架的成骨效果明显优于传统支架。不过,刘冰也表示,针对承重区域临界骨缺损修复的临床需求,如何在确保陶瓷基支架可3D打印的同时,进一步提高其强度,仍是这类陶瓷材料迈向临床应用需要攻克的关键技术难题。

未来,人造骨修复支架将继续朝着生物活性更高、可降解性更好、材料和功能更加丰富的方向发展。此外,纳米技术、3D打印技术、人工智能技术等将进一步丰富人造骨修复支架的个性化治疗方案,提升支架的性能和疗效。

## 医线传真

抗微生物药物耐药  
已成全球健康重大威胁

科技日报讯(实习记者董韩梓)《柳叶刀》最新发布的全球抗微生物药物耐药性研究显示,2025年至2050年间,抗微生物药物耐药预计直接导致超过3900万人死亡。抗微生物药物耐药已成为全球健康的重大威胁,由此导致的死亡人数将在未来几十年内持续上升。

这项研究覆盖了204个国家和地区全年龄组的5.2亿个人档案。抗微生物药物耐药是指细菌或其他病原体发生变化,进化至不再对抗微生物药物产生应答,目前已被广泛认为是一项重大的全球卫生挑战。

近年来,抗微生物药物耐药导致的死亡趋势在年龄分布上发生了显著变化。1990年至2021年间,死于抗微生物药物耐药的5岁以下儿童人数下降了50%;而70岁及以上老年人的死亡人数增加了80%以上。

预计到2050年,高收入国家70岁及以上人群因抗微生物药物耐药死亡的人数将比2022年增加72%,北非和中东地区将增加234%。

此外,主要病原体的耐药性在明显增强。与1990年相比,世界卫生组织评定的最难治疗的7种主要病原体中,有6种在2022年导致的死亡人数均有所增长。

专家指出,当前亟须采取干预措施,包括预防感染、接种疫苗、最大程度减少抗微生物药物的不当使用,以及研究新型抗微生物药物等,从而减少死亡人数。



为了减少抗微生物药物耐药感染的危害,要最大程度减少抗微生物药物的不当使用。

新型纳米结构可重塑  
肿瘤免疫抑制微环境

科技日报讯(记者陆成宽)记者日前从国家纳米科学中心获悉,该中心研究员王海、聂广军团队联合重庆医科大学教授冉海团队,成功设计了三种金属离子-氨基酸纳米结构。这种纳米结构能有效重塑肿瘤免疫抑制微环境,提升免疫检查点阻断(ICB)疗法的治疗效果。相关研究论文发表于期刊《自然·纳米技术》上。

ICB疗法是肿瘤免疫治疗的主要手段之一。然而,临床数据显示,仅有部分患者会对ICB治疗产生应答。“在ICB治疗中,如何有效重塑肿瘤免疫微环境,进一步提高ICB治疗的应答率,是当前肿瘤免疫研究的关键课题。”王海介绍。

成熟的树突状细胞是激活肿瘤特异性免疫的核心。树突状细胞细胞质中的钾离子和钙离子浓度与其成熟过程密切相关。“然而,金属离子的出入受到离子通道的严格控制,目前学界仍然没有找到有效的调控手段。”王海说。

研发团队通过将镁离子、亚铁离子和锌离子分别与L-苯丙氨酸配位,制备了纳米球、纳米针和纳米片三种纳米结构,发现这三种纳米结构能调节树突状细胞内的钾离子和钙离子,促进树突状细胞成熟,激活先天免疫反应,重塑肿瘤免疫抑制微环境。这为提升ICB疗效提供了新的研究思路。

药物球囊  
有望代替支架治疗冠心病

科技日报讯(通讯员高超 记者王禹涵)记者近日从空军军医大学西京医院获悉,该院心血管内科教授陶凌、高超团队发现,在治疗血管直径小于3.0毫米的小血管病变时,药物球囊能够达到与支架类似的效果,从而有效替代支架。

这是全球首项针对新发冠心病患者,验证药物球囊长期临床效果的研究,由我国团队自主设计完成。日前相关成果在欧洲心脏病学会年会上公布,国际医学期刊《柳叶刀》同期刊发论文。

当前,冠心病的主要治疗方式是植入金属药物洗脱支架,但这种方式有可能限制血管适应性重塑、导致慢性炎症等。使用药物球囊可以在血管局部释放抗增殖药物,避免植入支架,不过该疗法对新发冠心病患者的可行性尚缺乏数据支持。

据介绍,这项研究由空军军医大学第一附属医院心内科牵头,在全国43个研究中心开展,纳入了2272例新发、非复杂冠心病患者。患者被随机分为接受药物球囊治疗并结合补救性支架植入,与直接接受支架植入治疗两组。

陶凌表示,研究结果揭示了药物球囊和支架的疗效与冠脉血管的大小密切相关,在血管直径小于3.0毫米的小血管病变中,药物球囊的治疗效果与支架类似;在大血管病变中,支架仍具有一定治疗优势。这说明在小血管病变治疗中,药物球囊可以作为替代治疗方案,避免植入支架。

本版图片除标注外由视觉中国提供

## 研究团队发现抑制HIV强效抗体

科技日报讯(记者金凤)记者近日从南京大学获悉,该校科研人员与清华大学、天津大学、中国科学院武汉病毒研究所科研人员组成的联合团队从羊驼体内分离出一种能结合人体免疫缺陷病毒(HIV)受体的抗体。通过工程化改造,该抗体可实现HIV的完全抑制,有望为艾滋病治疗带来新方法。相关研究论文发表在国际学术期刊《自然·通讯》上。

论文共同通讯作者、南京大学医学院教授吴稚伟介绍,艾滋病是由HIV引发的

全身性疾病。CD4是HIV进入宿主细胞的主要受体,是HIV药物研发的重要靶点。然而,目前唯一的CD4抗体药物在抑制HIV的广谱性和效率上存在不足,患者长期应用还会产生耐药性。因此,探索更有效的HIV中和抗体成为当务之急。

“我们从羊驼体内分离出上千个CD4抗体。其中,Nb457抗体在抑制HIV方面展现出巨大潜力。”吴稚伟告诉记者,联合团队构建了一系列假病毒,以模拟全世界有代表性的117种

HIV毒株,实验发现Nb457抗体能够有效抑制其中116种病毒的活性,其广谱性为99.1%,且抗病毒活性明显优于现有的HIV中和抗体。

“现有的CD4抗体药物只能抑制HIV约80%的活性,无法实现病毒的完全中和。在HIV-1型活病毒测试中,团队对Nb457抗体进行了工程化改造,得到一种新型三聚体纳米抗体,这种新型抗体可以100%抑制HIV。”论文共同通讯作者、南京大学医学院研究员吴喜林告诉

记者,临床上治疗艾滋病的药物主要针对HIV,而HIV的变异速度很快,会削弱药物有效性。新发现的Nb457抗体及其新构型以CD4为靶点,明显提升了抑制病毒的有效性。

联合团队还在感染HIV的小鼠体内开展了Nb457抗体的药效评估测试。结果显示,使用新型抗体的小鼠,体内几乎检测不到HIV,也并未观察到耐药突变。吴稚伟表示,这种新型抗体对推进艾滋病临床治疗具有重要意义。

## 国产机器人解决穿刺手术三大痛点

◎实习记者 于紫月

近日,清华大学附属北京清华长庚医院(以下简称“清华长庚医院”)与清华大学共同研发的穿刺手术机器人项目取得新进展。该项目获得中国食品药品检定研究院出具的磁共振穿刺导航定位手术系统型式检验报告,标志着国内首台(套)多影像多专科磁共振兼容手术机器人的产品化突破,将精准助力脏器微创手术治疗。

对肝癌等肝脏疾病进行手术时,常常会用到活检、消融等微创治疗手段,其关

键在于精准穿刺。然而,与骨骼不同,肝脏的形态会由于穿刺针的刺入而发生变化,位置也会随着患者呼吸而产生位移。

由于缺乏实时成像技术,微创手术存在“看不清、穿不准、测不到”的痛点;术前影像与手术过程中患者脏器的实际状态往往存在差异;光学定位和电磁定位技术具有局限性,手术时容易受到外部环境影响,导致定位不准,甚至无法使用;肿瘤消融效果无法实时评估,如果肿瘤未完全消融,患者还需进行二次手术。

这些问题极大提升了肝脏穿刺手术的难度,手术质量高度依赖于医生的个人经验。

为了破解上述难题,清华长庚医院和清华大学的团队联合研发了穿刺手术机器人。“它的看家本领可多了。”清华长庚医院团队负责人、肝胆胰中心执行主任卢倩接受科技日报记者采访时表示,该机器人主要应用于成人胸、腹部实质脏器微创手术,能够实现穿刺定位、实时引导、即刻评估等功能。

此外,研究人员还给它装上了“火眼金睛”,可有效解决医生看不清病灶的临床难题。研发团队经过十多年攻关,突破了3.0T高场磁共振设备强磁场与机器人的双向干扰难题,将穿刺手术机器人安装在磁共振设备上,利用磁共振检查具有超软组织分辨率的优势,使医生能够实时观察病灶和血管等关键组织。

此外,这款机器人还能够利用机械臂控制穿刺针,精准穿刺消融1厘米以下的肝脏肿瘤。借助磁共振测温功能,医生还可以在手术过程中看到肿瘤消融效果,有效避免二次手术风险。

未来,外科手术机器人不仅要有“火眼金睛”,还要有“智慧大脑”。在清华大学精准医学研究院团队负责人、深圳清华大学研究院诊疗一体化设备研发中心主任邱东晓看来,人工智能或将为外科手术机器人开辟广阔天地。

以肝脏穿刺术为例,卢倩说,肝脏内分布着重要的脉管结构,手术通路要求避开这些“管道”,而且以路径短、易操作为宜。人工构建手术通路耗时费力,还会受医生水平和经验影响。未来如果让人工智能规划手术通路,帮助临床医生找出



清华长庚医院与清华大学联合研发的穿刺手术机器人亮相2024年中国国际服务贸易交易会。清华长庚医院供图