

# iPSC技术有望推动再生医学实现新飞跃

◎本报记者 王姗姗

日前,日本大阪大学研究团队在全球首次使用人体来源的诱导多能干细胞(iPSC)定向分化的角膜上皮细胞片,修复角膜缘干细胞缺乏症视力障碍患者的角膜,并计划于今年启动更大规模临床试验,以评估疗效。相关研究近期发表在《柳叶刀》上。

同期,北京大学教授邓宏魁团队在国际学术期刊《细胞》发表研究论文,首次报道利用化学重编程iPSC制备的胰岛细胞移植,成功治愈1型糖尿病的临床研究成果,表明iPSC技术临床应用的安全性和功能性。

“近年来,iPSC的基础研究和临床研究发展迅速,在疾病的体外模型构建、药物筛选、细胞治疗等方面展现出巨大的应用潜力。”重庆医科大学基础医学院教授、附属儿童医院iPSC研究中心负责人赵明明在接受科技日报记者采访时说,iPSC技术将推动再生医学实现新的飞跃。

## “全能”细胞应用广泛

胚胎干细胞(ESC)是一种全能干细胞,是再生医学应用的最佳材料。然而,在获取人类ESC时,严重伤害甚至杀死胚胎难以避免,因此人类ESC的获取受到伦理和法律的约束。

2006年,日本科学家山中伸弥借助4种重编程因子,成功将小鼠皮肤成纤维细胞转换成类似ESC的多能性干细胞——iPSC,有效地规避了ESC面临的伦理问题。他因此获得2012年诺贝尔生理学或医学奖。2009年,中国科学家周琪等人利用iPSC克隆出存活并具有繁殖能力的小鼠,在国际上首次证实iPSC与ESC一样具有全能性。

赵明明告诉记者,iPSC的全能性主要体现在两大方向:一是iPSC来源于成体细胞,能保留原有成体细胞的遗传信息,可作为构建疾病体外模型的细胞来源。二是iPSC具有高分化潜能,理论上可分化为人体所有特定细胞类型,免疫排斥反应较低,能为再生医学提供理想的细胞来源。

北京大学人民医院眼科副主任医

师、角膜病专业组组长李方焱介绍,大阪大学研究团队和邓宏魁团队的最新研究成果就是iPSC在再生医学领域的具体应用。两个研究团队将提取的人体细胞重编程为iPSC,再分别分化为角膜上皮细胞片片和胰岛细胞移植到患者体内,实现对角膜缘干细胞缺乏和糖尿病的治疗。

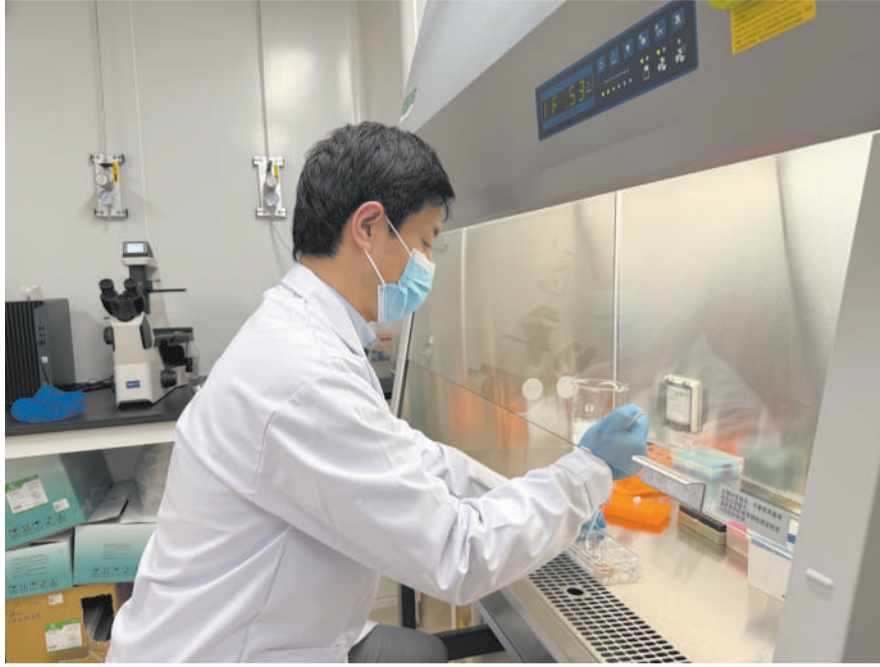
此外,iPSC的易得性和遗传稳定性,使其在体外疾病模型构建和药物筛选方面同样大放异彩。李方焱说,许多疾病的发病机制复杂,研究人员借助iPSC技术在体外培养特定细胞,能更直观精确地了解疾病的病理机制,从而进行个性化药物筛选和精准医疗策略开发。例如在神经领域,研究人员将来源于人类的iPSC诱导成运动神经元、多巴胺能神经元,分别建立了肌萎缩性侧索硬化模型和帕金森病模型,开辟了相关疾病机制研究的新方向。

## 研究成果层出不穷

“自2006年iPSC诞生以来,科学界对它的研究日益深入,相关研究可谓百花齐放。”温州医科大学干细胞研究所研究员潘少辉说,中国、日本和美国是iPSC研究的主要力量,不论是在重编程机制研究,还是在神经谱系、血液系统等领域的细胞疗法上,都取得诸多成果。

潘少辉介绍,作为iPSC研究的起源国,日本已有多项利用iPSC进行疾病治疗的临床研究。2014年,日本一研究团队完成了世界首例针对老年黄斑变性疾病的iPSC治疗,开创iPSC临床研究先河;2018年,京都大学iPSC研究所使用患者来源的iPSC衍生的血小板,开展再生障碍性贫血治疗的临床研究;迄今为止,大阪大学研究团队已完成多例iPSC心肌膜移植手术,为重度心功能不全治疗提供丰富的临床实验依据。

记者了解到,我国相关领域的研究始于2012年左右。虽起步略晚,但发展较为迅速,许多团队已开展一系列基础研究和临床应用研究。赵明明说,我国不少研究团队从临床需求出发,在iPSC诱导分化研究,以及将iPSC应用于糖尿病、慢性终末心力衰竭和罕见病治疗的临床研究方面取得丰硕成果。他举例,



赵明明将来源于某罕见病患者的体细胞进行体外重编程,再分化为iPSC进行培养。

邓宏魁团队率先研发化学重编程技术,即使用化学小分子制作iPSC,具有高度可控、操作简便等优势,有效破解传统的细胞重编程方法可能导致的随机基因整合和致瘤基因等问题。

为进一步挖掘iPSC技术在儿童罕见病机制研究、组织器官再生、个性化医疗等领域的潜力,2024年8月,重庆医科大学附属儿童医院iPSC研究中心成立,致力于建立罕见病iPSC储存库、探索体外疾病模型构建等。赵明明说:“相关研究有望为罕见病患者带来新的治疗希望。”

## 临床应用道阻且长

“当前,几乎所有iPSC研究都处于临床I期、II期实验阶段,距离临床转化应用还有很长的路要走。”陆军军医大学西南医院江北院区眼科主任何翔宇认为,要实现iPSC临床应用,亟待突破iPSC存在的免疫排斥、成瘤风险以及iPSC技术诱导分化效率低等发展困境。

何翔宇介绍,陆军军医大学西南医院眼科团队最新的研究方向是用患者

来源的iPSC治疗遗传性视网膜变性。研究团队发现,如果患者存在基因缺陷,用其细胞制备的iPSC及诱导的治疗细胞也存在相应基因缺陷,这导致iPSC在植入患者体内后将产生免疫排斥反应。

据了解,日本在完成全球首例视网膜疾病iPSC疗法移植手术后发现,iPSC和分化后的视网膜细胞存在两处基因突变,具有一定成瘤风险。研究团队随后宣布停止这项临床试验。iPSC的成瘤性随之引发科学家广泛关注。

何翔宇解释说,一方面,诱导体细胞重编程为iPSC所使用的多能性基因已被证实是原癌基因,参与肿瘤的形成;另一方面,在体外培养iPSC过程中,也会产生核型异常等基因突变。虽然化学重编程技术能有效避免细胞癌变,但又存在诱导时间长、效率低的缺陷。

“目前,iPSC重编程机制仍不明确,有待进一步研究。”赵明明建议,各领域研究人员和相关科技企业应形成合力,研发更高效的诱导方法以提高iPSC诱导分化效率,并制定规范的iPSC质检标准,加快推进iPSC走向临床应用和产业化发展。

# “卡路里限制”有益健康的关键分子找到

科技日报讯(记者符晓波)记者1月5日从厦门大学获悉,中国科学院院士、厦门大学生命科学学院院长林圣彩团队在国际学术期刊《自然》上,同期发表两篇研究论文。研究团队经过代谢组学鉴定和筛选,找到“卡路里限制”产生健康益处的关键分子——石胆酸,并揭示其发挥抗衰和延寿作用的分子机制。

此前大量围绕模式动物和人体的对照试验显示,在充分保证营养成分的

前提下,减少食物摄入量,能有效改善衰老相关的肥胖、胰岛素抵抗、肌肉退化、血脂异常等,并延长寿命。但为何减少食物摄入量有利于长寿?生命体在该过程中产生哪些改变?目前学界尚无定论。

研究团队运用代谢组学技术,在“卡路里限制”小鼠血清的300多种代谢物中,鉴定筛选出关键分子石胆酸。随后,研究团队在线虫、果蝇和小鼠等多

种模式动物中验证了石胆酸的抗衰延寿效果。

研究团队进一步发现,石胆酸可以通过一条名为溶酶体葡萄糖感知通路的“通道”来激活人体代谢“总开关”AMPK。AMPK是一种调控能量代谢的蛋白激酶。在细胞能量水平下降时,AMPK能够通过抑制能量消耗途径、增强能量生成途径,来维持细胞稳态。

“如果把激活AMPK比作终点,我

们的研究相当于发现了到达终点的一条新路。”该团队的博士后瞿琦解释,研究成果表明,无需“卡路里限制”,仅补充代谢物石胆酸就能产生“卡路里限制”带来的健康益处。不过,目前还没有证据表明石胆酸用于人体的效果和安全性。围绕此问题,团队正在开展灵长类动物试验。

林圣彩说,本次发现为抗衰老和代谢性疾病治疗提供了潜在的治疗靶点。

# 体外“迷你心脏”:实时评估微纳米塑料毒性影响

◎本报记者 金凤 通讯员 吴涵玉

微纳米塑料广泛分布于生态系统中,目前已成为全球新型污染物。此前研究发现,人体血液和脏器中均可检测到微纳米塑料,会对人体产生危害。精准实时地对微纳米塑料进入心脏、发挥毒性的全过程进行可视化追踪,对于心脏保护具有重要作用。

记者近日从东南大学获悉,该校教授梁戈玉、研究员陈早早团队整合心脏类器官和器官芯片技术优势,构建了心脏类器官芯片,为体外心脏毒性评估提

供了新模型。相关研究成果日前发表于国际学术期刊《美国化学学会·纳米》。

## 模拟人体心脏力学信号

“目前,对于心脏毒理、药理学研究,大多采用动物模型和体外细胞模型等传统评估模型。随着相关研究日益深入,其缺陷也逐渐暴露。”梁戈玉介绍,与人体相比,小鼠等动物模型存在一些关键基因表达、器官功能结构的差异。而单层的体外细胞模型,也难以真实模拟人体内复杂的生理情况。

因此,开发一种更接近人体心脏的

新模型对于心脏疾病研究至关重要。心脏类器官和器官芯片技术的诞生为克服现有问题提供了新途径。心脏类器官是一种通过精细调控多能干细胞分化而得到的微组织,像是一颗“迷你心脏”。“它在基因组上更接近人体心脏,能有效解决种属差异的问题。”梁戈玉说,这种“迷你心脏”还具备类似人体心脏的多种细胞类型,能模拟心脏真实的搏动情况,肉眼可见其在体外持续跳动。

为了更进一步模拟人体心脏中的流体力学,研究团队基于前沿医工交叉技术,构建了心脏类器官芯片。“这种芯片将心脏类器官封装其中,为其提供了必要的培养条件。”陈早早介绍,这相当于为“迷你心脏”搭建了一个“房子”。在不足巴掌大的“房子”里,该芯片可以提供与人体心脏相似的力学信号。

研究团队通过对心脏类器官芯片进行测试发现,该芯片能够快速响应心脏药物的刺激,模拟心脏跳动加快、减慢以及心律失常等反应,并可再现心肌损伤标志物分泌,这些表现与临床上的心脏反应类似。

## 开展体外心脏毒性测试

在紫外线照射、物理磨损和生物降解等情况下,塑料制品会逐渐分解出微纳米塑料。梁戈玉介绍,由于体积小、质

量轻,微纳米塑料容易经消化道和呼吸道进入人体,并穿透血管屏障,随着血液循环流至各个脏器。

“目前关于微纳米塑料对心脏损伤的研究处于初步阶段,包括心脏在病理状态下对微纳米塑料的易感性等问题仍需探索。”梁戈玉说。

研究团队利用心脏类器官芯片,在体外实时、可视化地对微纳米塑料进入心脏并发挥毒性的全过程进行了长期追踪。陈早早介绍,研究团队选取了短期和长期两个暴露时长,对纳米塑料、微纳米塑料诱导的心脏损伤进行动态观察,发现微纳米塑料能够随着时间的延长和剂量的加大导致心脏结构和功能受损加重。

“转录组测序分析显示,氧化应激、炎症应答、钙离子稳态失衡、线粒体损伤在微纳米塑料诱导心脏损伤的早期发挥关键作用,而心脏纤维化是心脏损伤晚期的突出特征。”陈早早说,为了探究微纳米塑料对于具有心脏基础疾病人群的影响,研究团队还构建了心肌梗死的病理模型,发现心脏在病理状态下对于低剂量微纳米塑料暴露的易感性大大增加。

梁戈玉说,上述研究整合心脏类器官和器官芯片技术,开发心脏类器官芯片,并从多个维度验证其作为体外心脏毒性测试平台的可靠性。同时,研究聚焦微纳米塑料的心脏毒性效应及机制,为微纳米塑料污染防治提供了理论依据。

## 医线传真

涵盖3省6县240个村庄

## 我国农村成人共患病流行趋势及特征揭示

◎通讯员 衣晓峰 本报记者 李丽云

现阶段,我国农村地区成人共患病现状如何?最常见共患病组成模式有哪些?经济欠发达偏远地区,是否有更高的多重疾病患病率?对此,哈尔滨医科大学公共卫生学院副院长、教授田懋一团队开展了学术课题研究,通过结合现场调查数据与常规收集数据,首次详尽分析了中国农村地区成人共患病的流行趋势及特征,为制定基层医疗卫生政策提供了有力依据。相关研究近日在线发表于国际学术期刊《柳叶刀·区域健康》。

共患病是指一个人同时患有两种或两种以上的慢性病。这种多病共存的现象在老年人群中较为明显,慢阻肺、高血压、冠心病、糖尿病、肾病、前列腺增生、胆结石等疾病经常“组团”来袭、交织作乱。特别是在农村地区,医疗资源相对匮乏,居民自我健康认知水平较为有限,增加了共患病的诊治难度。因此,研究团队推测我国农村地区共患病的患病率可能被严重低估。

在哈尔滨医科大学领军人才项目等项目的资助下,田懋一团队深入黑龙江、山西、湖北3省6县240个村庄,共招募6474名年龄在30岁及以上的农村居民,采用现场调查数据与常规收集数据相结合的研究方法,对共患病的患病率和主要患病模式进行了全方位评估。

现场调查数据显示,在上述区域的受调查者中,患病率最高的5种疾病依次为高血压、慢性消化系统疾病、心脏病、中风和关节炎。分析结果表明,用现场调查数据估算的共患病患病率为35.7%,而经过医保等常规收集数据补充后,共患病的患病率则上升至44.4%。这意味着在经济相对落后的农村地区,许多居民容易忽视他们习以为常的疾病症状,以及一些没有明显症状的疾病。

研究还证实,农村地区尚有大量未被诊断的慢性病。例如,超过75%的受调查者被检出有较高的高血压风险,而其中只有36%的人被确诊。问卷结果显示,超过20%的受调查者可能存在有待进一步确认的焦虑和抑郁等心理健康问题;血液检测报告显示,近10%的人可能患有未被识别的慢性肾病;此次团队进行的流行病学调查还发现,农村居民最常见的5种共患病组成模式分别是高血压和心脏病、高血压和中风、高血压和慢性消化系统疾病、高血压和糖尿病、高血压和关节炎。

专家指出,随着人均寿命的延长以及慢性病发病率的上升,我国农村地区糖尿病、高血压、肾病、抑郁症等共患病的情况日益凸显。加强对这些疾病的认识与筛查力度,完善分级诊疗制度,优化农村患者的诊疗路径,降低共患病对个体与社会的沉重负担,仍需更多政策支持和实践探索。

上述大规模调查,首次为我国农村地区共患病现状研究提供了第一手数据支持,也为制定更科学的健康政策和资源配置策略奠定了理论基础。田懋一说,希望未来有关部门能在政策制定、卫生资源分配和健康教育等层面持续发力,为农村居民筑起更为牢固的健康屏障。

基于研究结果,田懋一对未来基层疾病的预防和诊治提出以下建议:在未来基层疾病的筛查中,应进一步扩大对于高血压、糖尿病等常见慢性病的筛查,同时应该将心理健康以及慢性肾病的筛查纳入基层健康服务;临床专科医生应更多考虑以患者为中心的治疗方式,打破学科间壁垒,同时全科医生应该加强专化培训。

## 小鼠实验表明:

## 长期摄入全脂牛奶对体重血脂无显著影响

科技日报讯(记者马爱平)1月4日,记者从中国农业科学院获悉,该院研究员王加启、任广旭等科研人员最新研究发现,长期摄入全脂牛奶或者牛奶脂肪,不会显著增加正常饮食和高脂饮食小鼠的体重和血脂负担。研究成果日前发表在国际学术期刊《iMeta》上。

在我国成年人中,超重或者肥胖人群占50.7%,达5.56亿人;血脂异常人群占35.6%,达3.9亿人。这些人能不能摄入全脂牛奶?对此,研究团队开展了精准控制条件下的确证研究和机理探索。

论文第一作者任广旭介绍,该研究选用研究糖尿病、肥胖症、动脉粥样硬化的常用模型——遗传背景清晰、基因序列稳定的C57BL/6小鼠模型。研究团队分别对正常饮食组和高脂饮食组小鼠,持续7周每天饲喂15毫升全脂牛奶或者0.5毫升牛奶脂肪,这相当于人类持续5年每天食入2千克以上的全脂牛奶或者100克以上的牛奶脂肪。

结果表明,无论是正常饮食组还是高脂饮食组,长期高剂量食用全脂牛奶或者牛奶脂肪,均不显著增加小鼠的体重和血脂负担。

“我们的研究还发现,无论是正常饮食小鼠还是高脂饮食小鼠,长期高剂量食用全脂牛奶或者牛奶脂肪,其肠道微生物环境和代谢物都得到了显著改善。”任广旭说,前期研究已表明肠道微生物环境改善能够对小鼠的血脂代谢产生积极且有益的影响。

“该研究回答了全脂牛奶或牛奶脂肪对不同饮食小鼠血脂的影响。相关成果有助于深化对全脂牛奶或牛奶脂肪的健康认识与全面利用,有望对全球营养健康政策的调整与改善产生影响。”论文通讯作者王加启说。



视觉中国供图



图为研究团队研制的微纳米塑料心脏类器官芯片。受访单位供图