

# 模拟人体环境“盖房子” 器官芯片技术未来可期

◎本报记者 宗诗涵

持续跳动的“心脏”、有代谢功能的“肝脏”、会呼吸的“肺”……在巴掌大小的芯片上，先“盖”出模拟人体环境的“房子”，再向其中引入相关细胞，就能部分模拟人体器官功能。

器官芯片与微生理系统是当前生命科学领域最具发展潜力的新兴方向之一。它融合了多个学科，可在体外模拟人体器官微环境，形成一种仿生的微生理系统，为生命科学、医学研究和新药研发等领域带来前所未有的发展机遇。

为深入研讨器官芯片与微生理系统领域的发展现状以及未来趋势，日前，主题为“器官芯片与微生理系统”的第770次香山科学会议在北京召开。

## 创新工具助力研发

生命系统非常复杂，人们迫切需要新的理念、研究范式和高效工具去理解生命机制，探究疾病的发生与发展机理，从而开发有效策略以满足生命健康需求。

以药物研发为例，目前新药研发速度远远跟不上疾病治疗需求，且失败率居高不下。据介绍，单药研发成本高达20亿至30亿美元，从药物研发到获批平均需要10至15年。当前生命科学领域急需通过新兴前沿技术提供更贴近人体生理环境的体外模型，从而缩短药物研发周期，提高疾病治疗效率。

类器官是一种来源于干细胞的可再生模型。“如果把人体比作汽车，构成人体的器官就是汽车零部件。零部件坏了可以更换，人体器官因衰老等原因损坏也能替换。”中国科学院院士、南昌大学教授陈晔光说，类器官是在体外培养、能够自我组装的微型三维结构，拥有对应器官的细胞类型和类似空间结构，并且能够模拟器官部分功能。过去，研究者只能通过动物模型了解器官的生长发育。现在，他们能直接“看见”类器官的生长过程。

“和干细胞来源的类器官不同，器官芯片是一种基于人体生物学的仿生理系统，通过整合工程学和生物学策略，可在体外模拟人体器官的动态微环境、器官间交互作用以及对外界环境或药物作用的响应

等，为在系统层面开展生物学研究、复杂疾病建模机理和药物评估等提供了新的策略和工具。”会议执行主席之一、中国科学院大连化学物理研究所研究员秦建华介绍。

长期以来，传统药物研发过程中，二维细胞培养和动物模型在仿生人体组织微环境，以及对药物作用的预测价值等方面仍面临诸多局限。破解新药研发困境是促进器官芯片技术发展的重要动力。

器官芯片技术快速崛起于21世纪初。经过10多年发展，研究人员已成功构建心、肝、肠、脑、肾等众多器官模型，并不断推动生物医药研究创新。在国际积极推动非临床试验替代法和尽可能减少动物试验的背景下，这种新模型、新技术受到越来越多的关注。

将器官芯片与类器官、材料学、工程学等多学科手段结合，可助力生命科学朝着反映更真实的体内环境、更完善的信号调控与监测、更系统的组织器官互作研究、更多突破性的疾病模型构建等方面发展。

## 关键问题有待突破

我国在器官芯片与微生理系统领域的整体研究起步较晚，不过仍取得一些重要进展，并呈现快速发展的态势。例如，将器官芯片技术率先用于新冠病毒感染模型研究和多器官损伤评估；建立多器官微生理系统，开展肝脏-胰岛轴和肺-脑轴模拟以及糖尿病、重大感染性疾病等研究。

当前，仍有一些关键科学问题有待解决。“器官芯片模型如何达到高仿真模拟？如何实现精准评估？如何将‘实验室有效’推进到‘临床有效’？”这些问题涵盖干细胞与器官发育、器官功能重塑、器官交互作用、多参量表征和微生理系统构建等方面。”秦建华说，解答这些问题需要在微生理系统的基础理论和关键技术等方面实现突破，需要将理性设计、精准模拟、定量表征、数据评估和智能分析等有机结合，还需要大量的科学数据进行验证。

“以糖尿病、脑卒中、冠心病等泛血管疾病为例，这些疾病可引发多器官、多系统的病理改变。多器官损伤涉及复杂的多器官协同机制，现有研究方法在实时性、系统性和综合性上仍存在局限。”在中国科学院院士、南京大学医学院教授顾宁



中国科学院大连化学物理研究所研究员秦建华在讲解器官芯片原理。受访者供图

看来，开发能够在活体环境中实现跨尺度、多维度的多器官关联实时动态监测的工具和方法，是建立仿生理系统和体外生命支持系统需要关注的问题。

中国科学院院士、昆明理工大学教授季维智说：“基于干细胞的多能性，研究人员尝试构建类器官和器官芯片，以探索器官发育的调控机制，替代动物进行药物筛选，甚至创造具有人体功能的替代器官。然而，由于对人体器官发生与发育机制的认识尚不充分，目前尚无法构建类似体内的微循环系统，相关技术发展受到限制。”季维智认为，可将器官芯片与干细胞、类器官和实验动物等方式结合，形成闭环式微生理系统，以充分理解器官发生和发育机制。

中国科学院动物所研究员胡宝洋说，当前，基于干细胞、类器官和器官芯片技术所构建的各类系统相互协同，能较好地模拟组织的结构和部分功能状态，具有广泛应用前景。

## 融合发展前景广阔

随着生命科学和工程学的深度融合，将器官芯片与干细胞、基因编辑、类器官、生物3D打印、生物传感和人工智能等新技术结合，是器官芯片与微生理系统领域

的发展趋势。

其中，生物3D打印技术能将生物材料与细胞、蛋白质等生物单元，依据仿生形态学、细胞微环境要求，精准构建出具有特定功能的体外三维生物模型。“生物3D打印技术构建高度仿生的生物学模型，特别适用于器官芯片和微生理系统。”清华大学教授孙伟作说。

不过，器官芯片距离真正应用还有一定距离。深圳理工大学研究员张先恩认为，器官芯片无论是实现“形态模拟”还是“功能模拟”，都需要做大量工作。

专家讨论认为，通过生物学、工程学、医学、药学和信息等学科高效融合，有望建立更高仿真度的人体微生理系统，提升我国重大疾病研究和药物研发原始创新能力。此外，器官芯片和微生理系统领域的发展还涉及伦理、标准制定和科学监管等多方面工作，需要推动新兴技术的发展和

应用，持续催生原创性、突破性和颠覆性的研究成果，满足国家重大战略需求。秦建华说：“当前生物医学研究正迈入一个新时代，器官芯片与微生理系统不仅拓展了疾病研究的边界，还有可能推动未来药物开发、精准医疗和动物实验替代技术的革新。如今，我们站在科学与应用的交汇点，共同探索这一革新性生物技术的无限可能，大有可为。”

# 流感来袭，这些防治要点需牢记

◎本报记者 张佳星

中国疾控中心监测数据显示，目前，流感是引起当前医疗机构急性呼吸道感染就诊患者增加的主要疾病。不过，流感检测阳性率上升趋势已经减缓，人偏肺病毒检测阳性率处于平台波动，北方省份阳性率上升趋势。如何有效应对流感传播，更好保护自己？

与普通感冒相比，流感的传播速度快、感染范围广。中国国家流感中心专家介绍，流感是由流感病毒引起的急性呼吸道传染病。流感病毒传染性较强，人群普遍易感。孕妇、婴幼儿、老年人、慢性病患者等高风险人群感染流感病毒后，健康危害较为严重，发生重症的风险也较高。

北京儿童医院主任医师王荃介绍，儿童感染流感的主要表现为发热，还可能伴有肌肉痛、头痛、咳嗽、流鼻涕、咽痛等症状，且儿童更有可能出现恶心、呕吐和腹泻。有的孩子还会发生热性惊厥，这时要让孩子躺在安全、平坦的床上或地毯上，一定不要给孩子喂食，如果惊厥发作超过5分钟，需尽快送往医院。

“确诊流感后，需尽量在48小时内使用抗流感病毒的药品。”王荃提醒，感染流感不要使用抗菌药，可以针对咳嗽、鼻塞、发烧等症状，选择缓解症状药物。

目前抗流感病毒药物中，奥司他韦和玛巴洛沙韦两款药物由于见效快、阻断病毒传播机制明确为人们所熟知。

据了解，两种药的作用靶点不同。“奥司他韦是神经氨酸酶抑制剂，神经氨

酸酶可抑制病毒重要的蛋白活性，起到阻断病毒的效果。”河北省邯郸市人民医院院长、主任药师李楠告诉科技日报记者，玛巴洛沙韦作为前体物质进入人体后，可合成一种能直接抑制病毒内部核蛋白的物质——巴洛沙韦，从而阻止病毒复制。

一项发表在《柳叶刀·感染病学》上的研究显示，相较于奥司他韦，玛巴洛沙韦能更快地阻止病毒排毒，所需时间约48小时。“有的患者吃奥司他韦效果不明显，服用玛巴洛沙韦或将更好地缓解症状。”李楠说。

李楠也提醒，当前有的患者可能同时感染多种病原体，想“药到病除”，最重要的是及时就医，明确病原体，然后对症下药。此外，尽管玛巴洛沙韦能抑制病毒复

制，但其没有预防流感病毒感染功能，不能替代流感疫苗。

预防流感最有效、最经济的方式仍是接种流感疫苗。北京市通州区次渠社区卫生服务中心主任解艳涛在此前的国家卫生健康委发布会上说，接种流感疫苗可显著降低发病和发生严重并发症的风险。上海市闵行区古美社区卫生服务中心全科副主任医师刘轶建议，要尽量在呼吸道疾病高发季节来临前接种流感疫苗，一般每年入秋后即可进行接种。

专家表示，如果错过最佳接种期，也可接种疫苗，注射2-4周后可获得保护性抗体。李楠提醒，感冒生病期间不能接种疫苗，流感彻底痊愈后应至少间隔5天再接种疫苗，一般需要停药抗病毒药1周才能接种流感疫苗。

# β-胡萝卜素遏制口腔癌的作用机制揭示

◎实习记者 于紫月

多年来，大量临床经验显示，β-胡萝卜素可预防口腔癌前病变、抑制口腔癌发展。很多口腔科医生也会建议相关患者，多摄入β-胡萝卜素以减缓癌变进程。不过，此前β-胡萝卜素抗癌的具体机制尚不明确，生物利用度低等难题仍未解决。

日前，中国康复研究中心副主任医师、副教授王兴及合作者组成联合团队，利用生物信息学方法，全面研究分析β-胡萝卜素治疗口腔癌的病理作用机制，找出并证实了两者间的关键信号通路，填补了国内外相关领域研究的空白。联合团队还开发一种新型纳米颗粒载药系统，有望解决β-胡萝卜素生物利用度低等问题。相关研究日前发表在《化学工程杂志》上。

## β-胡萝卜素抑制促癌通路

口腔癌是发生在颊黏膜、上下颌、舌等口腔部位的恶性肿瘤，是头颈部最常见的恶性肿瘤之一。目前，口腔癌治疗主要

以外科手术为主，并结合放疗等传统疗法。不过，颌面部结构复杂，颌骨、舌头、神经、血管等软、硬组织交错，给外科手术带来较大挑战；放疗又往往伴有恶心、疼痛、脱发等副作用，给患者带来不少负担。口腔癌患者5年生存率始终在50%左右徘徊，相关领域一直难获突破，寻找新的治疗方法迫在眉睫。

胡萝卜素是一种最常见的维生素A补充剂，主要有α、β、γ三种形式。β-胡萝卜素是其中最主要的组成成分，是自然界中普遍存在的天然色素。早在多年前，β-胡萝卜素就被发现可预防口腔癌变。

王兴在接受科技日报记者采访时介绍，此次联合团队通过网络药理学、分子对接、基因组学分析等，回顾了国内外大量研究成果，分析了β-胡萝卜素与口腔癌相关蛋白、基因等生物分子之间的相互作用。结果显示，多个口腔癌相关基因集中参与了磷脂酰肌醇3-激酶(P13K)-蛋白激酶B(AKT)信号通路。

P13K-AKT信号通路是细胞中一个关键的信号传导通路。此前研究证实，该

通路在正常细胞内对细胞增殖、凋亡、血管生成和能量代谢等生理活动具有重要调节作用。如果它被异常激活，会抑制细胞凋亡，促进细胞的生长与增殖、血管形成及细胞代谢，并参与肿瘤细胞的侵袭和转移。

联合团队经过实验发现，在不同浓度的β-胡萝卜素作用下，口腔癌细胞内P13K和AKT的表达水平显著降低。王兴说：“P13K-AKT信号通路对肿瘤细胞具有促进作用，而我们的实验证实β-胡萝卜素可抑制P13K-AKT信号通路表达，因此β-胡萝卜素很有可能通过该通路抑制了口腔癌的发生和发展。”

## 纳米“糖衣”提升成药性能

“β-胡萝卜素来源于食物，在安全性方面具有独特优势。”王兴话锋一转，不过β-胡萝卜素也面临水溶性和稳定性差等问题。

水溶性差意味着药物在胃液、肠液中的溶解性差，将大大限制人体吸收。稳定性差是指β-胡萝卜素对光照、温度、液体酸碱度等因素较为敏感，更容易变性或分

解。这两个因素导致常规β-胡萝卜素口服制剂的生物利用度处于较低水平。

对此，联合团队研发出一种新型载药系统。该系统的外层是壳聚糖纳米颗粒，像一层“糖衣”把β-胡萝卜素紧紧包裹起来，从而有效提升β-胡萝卜素的生物利用度，增强治疗效果。

王兴告诉记者，这种新型载药系统采用壳聚糖材料和纳米结构是出于两方面考虑。

一是壳聚糖材料主要来源于带壳生物，如虾、蟹等，安全性较高。同时，此前已有研究证实壳聚糖材料也具有抗癌作用，这意味着它和β-胡萝卜素“联手”，或将取得“1+1>2”的效果。二是纳米颗粒具有良好的分散性，包封率接近90%。实验结果表明，纳米“糖衣”的存在使得β-胡萝卜素在不同温度和紫外线下依然保持性质稳定，口服生物利用度比常规的β-胡萝卜素高3.1倍。

“下一步，我们将继续优化给药方式，从口服拓展为外敷等更安全的治疗方式，并重点完善纳米颗粒和人体相容性的相关研究，筑牢药物安全的‘红线’。”王兴说。

近日，在主题为“中医药突破人类重大疾病治疗的新认识”的香山科学会议上，“70%”是被与会专家反复提及的数字——癌症、心脑血管疾病、精神疾病等重大疾病导致的死亡人数占中国每年总死亡人数70%以上。

然而，对于攻克这类具有高死亡率、高致残率的疾病，中西医治疗的手段和效果均有限。“主要原因在于重大疾病的发病机制复杂，会多因素、多范围、多方向地损伤患者机体。仅通过单一途径、单一靶点、单一模式的药物治疗重大疾病，难以实现根治效果。”中国中医科学院中药研究所研究员谭余庆认为，多模态药物组方的思路或将成为中医药治疗重大疾病的“钥匙”。

与会专家从中医组方原理与成分归属分析，研讨了组合药物研发的意义。

## 中医组方原理指导新药开发

“多模态药物是一种创新型的药物概念。”谭余庆介绍，它从产生重大疾病的原因出发，将多种治疗模式整合到一个药物分子或多个药物分子构成的组合药物，或是新的药物递送系统中。

“这类高效性药物能多途径、多靶点、多因素地阻断和对抗疾病，诱导人体内多个要素成分发挥作用，从而达到治疗效果。”谭余庆以癌症治疗举例，一个多模态药物可能同时具有疾病靶向、靶向治疗等多种功能，既能靶向癌细胞，又能在到达癌细胞后，通过成像组件帮助医生观察药物在患者体内的位置，还同时具备可释放治疗药物的结构。

北京中医药大学副校长、教授王停介绍了中医药治疗病毒性肺炎的成功案例。他说，该校通过创新中药复方药效作用机制及物质基础研究模式，明确了相关自主研发药物的药效作用，从机理上“说明白讲清楚”中医药治疗病毒性肺炎的科学内涵，为全球防治呼吸系统病毒感染性疾病提供了“中医药智慧”。

与会专家认为，多模态药物可以用于攻克癌症和急性上呼吸道感染性疾病的治疗。按照中医组方原理，将有效单体成分按照多成分、多途径、多靶点的作用模式开发成组合药物，是新药开发的重要手段。

“从中药中提取有效单体化合物或有效部位，是未来重大疾病治疗的关键环节。”中国工程院院士张伯礼在会议致辞中表示，青蒿素的成功应用，就展示了中药单体化合物在现代医学中的广阔应用前景。

指导多模态药物研究的理论基础是中医组方原理。“组方用药不是简单堆砌药物，而是按照一定的组方原则，选择适当药物配伍而成。这种组方以中医的‘君臣佐使’理论为指导。”谭余庆介绍。

多模态药物的有效成分群联合作战、各有分工，在防治疾病中发挥不同作用。以经典名方桂枝汤为例，其组方由桂枝、芍药、生姜、大枣和甘草五药组成。方剂中“君药”又称主药，在方剂中对主病、主证起主要治疗作用，如桂枝；“臣药”又称辅药，是辅助“君药”加强治疗主病、主证的药物，是针对兼病、兼证起主要治疗的药物，如芍药；“佐药”即佐助药，起配合“君臣药”加强治疗的作用，或消除减轻“君臣药”的毒性，如生姜、大枣；“使药”即引经药，能引方中诸药直达病所，或调和方中诸药的作用，如甘草。

## 中药和西药并非替代关系

大多数中药在疗效强度上往往难以与西药匹敌，重大疾病治疗为何还需要中医药辅助？“其实，中医和西医在增效、减毒、新靶点发现方面均存在高度互补性。一味追求中药超越甚至替代西药是不现实的，二者本来就不是‘替代’或‘取舍’的关系。”中国医学科学院药用植物研究所研究员齐云说。

在齐云看来，现代西医重“病”，而中医却重“证”，二者恰恰应相辅相成。尤其是对于病机多变、病程漫长的重大疾病，虽然都是一个疾病，但其“证”却瞬息万变。”齐云建议，未来要顺应中医药自身特点及其在重大疾病治疗中扮演的角色，有效开展临床研究。比如，针对西医确有疗效但仍存在治疗缺陷的病种，临床设计应重点考察有无中医药辅助治疗时的疗效差异；在中医药辅助治疗时，也不可固守一方一药，应谨遵“辨证施治”，根据不同时期“证”的差异采用不同组方。

与会专家还就科技赋能中医药、中医饮片质量标准化和质量等级分级等问题展开讨论。谭余庆认为，多模态药物研发需应用人工智能技术。人工智能技术在药物研究数据收集与模型训练、活性成分预测、成分筛选与优化、方剂组成分析与学习、新方剂的生成与推荐，以及辅助诊断和疗效评估等方面具有巨大应用前景。

专家呼吁，多模态是一个复杂的综合系统，需要进一步明确中药成分和主要的作用机理，强化标准建设，同时需要凝聚各方共识，点状突破。“中医药是中华文明的瑰宝，希望大家传承精华、守正创新、互学互鉴，为中医药治疗重大疾病提出新思想、新探索。”屠呦呦也在书面致辞中殷切希望。



研究人员在中药制药实验室浓缩药品溶液。视觉中国供图

香山科学会议上，专家认为多模态药物潜力巨大

# 中医药治疗重大疾病要打『组合拳』

本报记者 陈磊