

临床应用的生物体内可降解吸收材料主要是聚合物和某些陶瓷材料,如聚乳酸、磷酸钙等,但聚合物材料强度偏低,陶瓷材料的塑性又较差。能够生物降解的医用金属材料就成为植入材料未来的研究方向。如何尽快把它推向临床应用,是国内面临的巨大挑战。

# 镁合金医用材料应用难题待解

■本报见习记者 李惠钰

植入体内的金属材料能否完全降解并被人体吸收?

在近日召开的中德生物镁合金骨科产品临床前研讨会上,专家们认为镁合金是与人体骨骼具有最好生物力学相容性的金属材料,有望成为实现上述愿景的突破口。

然而,记者在采访中了解到,截至目前,国内还没有一项与镁合金相关的医疗器械产品得到国家药监局的批准上市。

中国科学院金属研究所专用材料与器件研究部主任杨柯对《中国科学报》记者坦言,镁合金植入体内仍然缺乏足够完整的生物安全性研究数据,在临床应用前还有许多技术难题亟待解决。

## 镁合金优势独特

生物体内可降解吸收材料是生物材料研究的热点。临床应用的生物体内可降解吸收材料主要是聚合物和某些陶瓷材料,如聚乳酸、磷酸钙等,但聚合物材料强度偏低,陶瓷材料的塑性又较差。

不锈钢、钛合金和钴铬合金等用于医用植入金属材料的优势在于其良好的耐腐蚀性,可在体内长期保持整体的结构稳定。然而,植入这些金属材料的“善后”工作,却让许多患者痛苦不已。

例如,治疗骨折使用的传统钢钉,长期存留在体内会因腐蚀导致有害金属离子溶出,引发人体过敏,病愈后需通过二次手术将其取出。金属心血管支架植入人体后会诱发炎症和血管内膜增生,为此患者不得不坚持长期服用抗凝血药物。

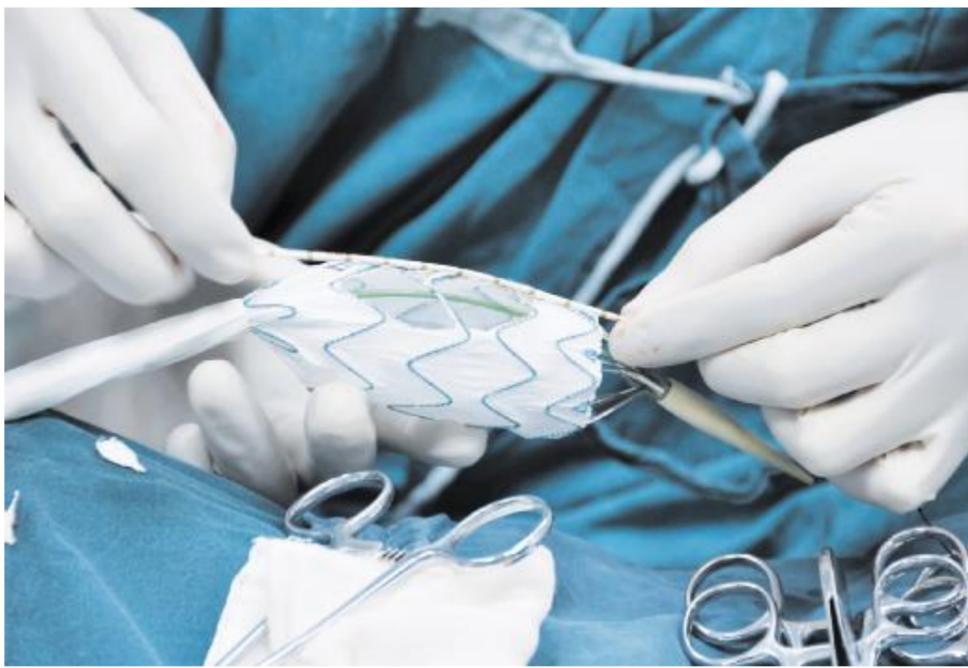
在北京大学工学院材料科学与工程系副主任郑玉峰看来,能够生物降解的医用金属材料就成为植入材料未来的研究方向,而与人体骨骼密度最为接近的镁合金有着独特的优势(镁合金密度约为 $1.7g/cm^3$ 、人体骨骼密度约为 $1.75g/cm^3$ )。

郑玉峰对《中国科学报》记者表示,镁合金容易加工成形,并且具有优良的综合力学性能以及独特的生物降解功能,而镁又是人体所必需的宏量金属元素之一。

此外,镁合金的弹性模量约为 $45GPa$ ,也接近于人体骨骼( $10-40GPa$ ),能有效地缓解甚至避免“应力遮挡效应”;镁合金在人体中释放出的镁离子还可促进骨细胞的增殖及分化,促进骨骼的生长和愈合。

不仅如此,镁合金的加工性能远优于聚乳酸、磷酸钙等其他类型可降解植入材料,因此其在心血管支架方面也具有临床应用价值。

诸如,镁合金支架在植入初期能够对病变血管产生支撑作用,而随着病变血管周围环境的改善及血管结构重塑的完成,镁合金支架还可缓慢腐蚀直至完全降解,避免刺激血管壁导致内膜



我国医用镁合金领域中60%至70%的人都在做研究工作,真正能开发出产品的并不多。

图片来源:素材精品屋

增生及再狭窄的发生。

“我国镁资源极为丰富,价格也相对低廉。”在杨柯看来,原料的丰富也是镁合金可能作为生物医用材料进行临床的优势之一。

## 应用难题:降解速度和塑性

总的来说,科学家的构想是巧妙地利用镁合金在人体环境中易发生腐蚀(降解)的特性,实现其植入人体后不仅能达到修复功能,还能逐渐降解直至最终消失。

可问题是,“镁的腐蚀速度太快了,甚至快到我们无法控制。”杨柯对记者说,“一个镁合金心血管支架在体外模拟体液中放置一至两个星期,基本上就降解没了。”

由于镁合金很难达到植入物在人体所需要的“服役期”,降解过快又会导致溶血、溶骨等问题,因此,如何通过可控的方式实现镁合金在体内的降解,就成为业界亟待解决的关键问题。

在杨柯看来,降低镁合金腐蚀速率的有效方法之一就是表面涂层改性。即给镁合金增加一层保护膜,比如仿生磷酸钙涂层、可降解高分子涂层等。除此之外,郑玉峰表示,涂层也可

以直接在镁合金表面上获得,比如通过化学或电化学反应,使基体金属表面原位形成保护膜,继而降低腐蚀速度。

专家们还提出,通过添加适量的合金元素也可以有效提高镁合金的耐腐蚀性能,但前提条件是,所添加元素同样具有良好的生物相容性。

记者采访中了解到,除降解速度难以控制之外,塑性差也是镁合金难以临床应用的另一缺陷。

“塑性是表现材料可变形大小的一种能力,就是不希望像玻璃体一样易碎。但是,镁合金属于金属中塑性较差的,很容易在变形的过程中断裂。”杨柯说。

郑玉峰也对记者称:“高分子材料就像平时缝衣服的线一样,可以随意的打结和弯曲,而镁丝就无法做到这一点。”

为了改善镁合金的塑性,郑玉峰提出,镁合金在变形时可以不采取像其他金属材料一样的位错、滑移方式,还可以通过引入一些孪晶,改善其变形能力。杨柯则提出,通过改变心血管支架的结构设计,让每一条支架丝的变形小一点,也不失为一种补充镁合金塑性不足的好方法。

## 临床应用尚待时日

“我国医用镁合金领域中60%至

70%的人都在做研究工作,真正能开发出产品的并不多。”

杨柯表示,我国医用镁合金的研发技术已经处于全球领先的地位,但如何尽快把它推向临床应用,是国内面临的巨大挑战。

郑玉峰认为,由于人体环境的复杂性,镁合金应用于临床前还缺少足够的安全性评价,需要深入了解镁合金在体内腐蚀的本质,并建立更为完善的体内外评价标准。

杨柯则认为,产业的发展更需要国家的支持与引导。“国家很多检测机构都对国产医用金属材料持怀疑态度,审批非常严格。导致国内医疗器械所用的医用金属材料大都是从国外进口,没有一个是我们自己研发出的新材料。”

“我国医疗器械要面向‘量大面广’及高端的方向发展,而这就需要国家有组织、多形式地对其推动,特别是在新型医用植入材料及产品研发上给予相应的扶持,并鼓励国内具有自主知识产权的医疗器械产品上市。”杨柯说。

他的建议是,可以进一步结合镁合金材料的性能特点设计出不同类别的新型可降解金属植入器件,以满足不同临床患者的需求。

## 本周看点

栏目主持:黄明明

邮箱: mmhuang@stimes.cn

**新闻背景:**继2012年上半年《科学》杂志推出“肠道微生物群”专辑后,该杂志又推出了“肠道微生物与健康”专辑。而《细胞》杂志发表的《肠道微生物对健康的影响—综述》一文也被评选为2012年度最佳论文,足见肠道微生物在人类健康与疾病中的重要作用。

在人类基因组计划(HGP)圆满完成以后,美国又推出了基于新一代测序平台的“人类微生物组计划”(HMP)项目,欧盟也推出了相应的“人类肠道宏基因组学”(MetaHIT)计划。另外,法国、日本、加拿大等国还单独为微生物组学研究设立了专项。

人类的健康既取决于内在基因的组成,也取决于外部环境的影响。在外部环境中,最大影响因素是人体内表面(肠道)及外表面(皮肤)的微生物群。大规模人体微生物组学研究将会给我们的生活带来什么改变呢?它真能掀起一场新的医学革命吗?

# 看不见的“硝烟” 看得见的“笑颜”

——人体微生物组学研究综述

■曾庆平

以下一串数字反映了人体内微生物群的复杂性:种类繁多(多达1万种以上),总量惊人(比人体细胞还多10倍),但质量很轻(仅为200克),其中细菌、真菌、寄生虫至少有100万个(10<sup>14</sup>),而病毒则有1000万个(10<sup>16</sup>)。人体细胞核内仅有2万多个基因,而人体微生物群总共有500万至800万个基因,堪称“小生物”构成的“大世界”。

微生物几乎无处不在,它们遍布在人体的所有环境暴露表面,但主要还是定居于消化道内,其次是呼吸道、生殖泌尿道和体表等部位。肠道微生物以细菌为主,约90%属于拟杆菌门和硬壁菌门,常见的是拟杆菌、普氏菌属、瘤胃球菌属等“核心”肠道菌型按不同比例构成的菌群。

正常的肠道菌群能合成某些维生素,促进生长发育和物质代谢,提高免疫防御功能,因而是维持人体健康的必要因素,也是反映人体内外环境是否稳定的一面镜子。

## 娘肚子里带来的“小精灵”

胎儿在子宫内一般是无菌的,尽管羊水中仍有少量细菌。从新生儿排出的胎粪中未检出细菌,仅含极少数细菌。婴儿的出生环境主宰其微生物组成,不同分娩方式使婴儿的微生物群完全不同。自然分娩的新生儿携带的微生物与阴道微生物(乳酸杆菌、普氏菌和纤毛菌)相同,而剖宫产的新生儿携带的微生物则与母体皮肤细菌(葡萄球菌、棒状杆菌和丙酸杆菌)相似。

有趣的是,在怀孕过程中,孕妇的身体可主动调整肠道微生物组成,以适应孕期胎儿的营养需求。怀孕后孕妇肠道细菌的多样性出现明显下降,变形杆菌和放线杆菌成为优势细菌,导致血糖升高与脂肪沉积。这种变化类似糖尿病的早期症状,但似乎对母体健康没有明显影响。

用抗生素处理肥胖小鼠可减少脂肪沉积,降低脂肪组织炎症,改善葡萄糖代谢,说明抗生素不可不用,但不能滥用。长期服用抗生素会“滥杀无辜”,让细菌滋生抗性继而“死灰复燃”,真菌则可“乘虚而入”(二次感染)。

尽管成年人体内的微生物数量相对稳定,但每个人的微生物种类不尽相同,这与个体的饮食习惯和年龄等直接相关。老年人肠道细菌的种类随年龄增长而下降,其中双歧杆菌的数量远比中年人少。

## 人菌之战:不打不相识

人体肠道上皮层的总面积为200平方米。肠道下部(回肠和结肠)细菌密集,每立方厘米多达10<sup>12</sup>个以上。肠道中已发现的细菌种类多达1000余种,平均每人160多种(占15%)。

微生物对于人体而言并非可有可无,其在肠道中的驻存有利于“锻炼”人体的免疫系统。人体黏膜免疫系统的形成及其免疫功能的成熟与完善,有赖于免疫细胞表面蛋白对外来抗原(如细菌鞭毛、细胞壁脂多糖及肽聚糖)的识别和博弈。这种用“不打不相识”来形容非常贴切。

当Toll样受体(TLR)缺乏或突变时,肠道黏膜免疫系统不能正常形成。NOD样受体(NLR)也能识别微生物,并形成寡聚体(炎症小体)。当NLR缺乏时,白细胞介素-18缺乏,微生物菌群改变,最终导致小肠增生。

哺乳动物与微生物之间经过了数百万年的共同进化,双方已经达成了某种程度的“妥协”。

人体肠道通过黏膜层、上皮抗细菌蛋白、固有层浆细胞分泌的免疫球蛋白A等隔离肠道细菌或限

制肠道细菌的过度生长,其结果是求得双方的“和平共处”与“互利双赢”。

不过,肠道内每时每刻都在发生着“没有硝烟的战争”,格斗的主角是入侵肠道的病原菌与肠道固有共生菌。啮齿类柠檬酸杆菌(类似侵袭性大肠杆菌)是一种能引起小鼠肠道感染的病原菌,它利用Ⅲ型分泌系统(毒性因子)的作用,可使小肠黏膜细胞肌动蛋白重排,促进细菌在上皮细胞定植。

## 肥胖能“传染”,细菌可治病

虽然“胖妻无瘦夫”的说法不靠谱,但肥胖确实能经由胖人特有的微生物“传染”给瘦人。动物模型分析表明,肥胖小鼠肠道中拟杆菌显著减少,厚壁菌显著增加。人体试验也显示出类似倾向,而且减肥过程中伴随有拟杆菌的增加。

肥胖与糖尿病患者体内的柔嫩梭菌(益生菌)较罕见,但胃旁路手术可致该菌显著增加,由此降低炎症指标和缓解糖尿病。将正常人的肠道微生物移植给艰难梭菌感染者后,只需两周就能使其体内微生物由厚壁菌及拟杆菌缺乏变成拟杆菌占优势,而反复发作的难治性腹泻也“不翼而飞”。

## 成也抗生素,败也抗生素

只要用过抗生素的人,体内微生物组成就不再是“原汁原味”了。即使未主动服用过抗生素,但被动摄入抗生素(如吸吮含抗生素的乳汁或用含抗生素的禽畜产品等),也能使肠道天然微生物益生菌成为“无辜”的牺牲品。

一旦微生物“原生态”遭到破坏,菌群之间原有的相互制约和拮抗关系便失去平衡(生态失调),从而导致自身免疫及过敏性疾病(类风湿、哮喘)、炎症性肠病(主要是克罗恩病)和代谢性疾病(肥胖症、胰岛素抵抗和Ⅱ型糖尿病)等。

用抗生素处理肥胖小鼠可减少脂肪沉积,降低脂肪组织炎症,改善葡萄糖代谢,说明抗生素不可不用,但不能滥用。长期服用抗生素会“滥杀无辜”,让细菌滋生抗性继而“死灰复燃”,真菌则可“乘虚而入”(二次感染)。

采取“微生物生态恢复疗法”,补充益生菌或饮用含益生菌的酸奶,可以完全避免使用抗生素。动物实验表明,15%酒精与头孢菌素一样能阻碍肠道细菌感染诱发的小鼠急性滑膜炎。人体临床调查也显示,长期少量饮酒可以缓解类风湿性关节炎症状。

## 吃什么饭,长什么菌

不同的饮食习惯导致肠道微生物组成的差异显著。一个典型的例子是,日本人的肠道里都有一种海洋细菌,它可以分泌独特的水解酶,用来消化日本料理“寿司”(米饭外包紫菜)中的海藻。

高脂、高糖饮食(西方饮食)使拟杆菌占优势,低脂、高纤维饮食(东方饮食)使普氏菌占优势。意大利萨丁岛百岁老人日常食用的是由橄榄油、鱼、新鲜蔬菜和水果组成的低脂、高纤维健康饮食,被称为“地中海饮食”。

大规模、跨区域、超人群的微生物组学研究将带来除核基因组与线粒体基因组以外的人体“第三基因组”的新理念,并开创“以菌制菌”的生态医疗新时代。

(作者系广州中医药大学教授)

## ■热追踪·冷分析

# 蛋白质工程“反哺”基础研究

■本报实习生 赵广立

尽管蛋白质工程已经在生命科学领域的大舞台上崭露头角,但北京大学跨院系蛋白质科学中心主任昌增益仍觉不够,“这一领域好比是开采金矿,里面埋藏了不知道多少金子,我们刚刚开始挖掘”。

随着蛋白质工程的发展,21世纪的蛋白质科学正在迎来跨学科、多技术层面研究交叉结合的新契机。

昌增益对《中国科学报》表示,揭示生物体内成千上万种蛋白质的具体功能、完成功能的机制及其相互作用机制等基础研究,好比是开展蛋白质工程技术的“源泉”和“先头部队”。

而蛋白质工程技术的发展也为基础研究创造更加有效的手段和条件,反过来也在“反哺”着基础研究。

一般而言,基础研究是应用研究的“上游”和“源泉”。昌增益介绍说,基础研究总是走在应用研究的前面,是因为基础研究不仅仅是对自然规律的探索和揭示,知识的积累,更是进行了高素质专业人才的储备。

“但在生命科学领域,有时基础研究和应用研究的界限并不那么明显。”昌增益认为,就蛋白质科学而言,一方面,基础研究揭示蛋白质的结构、功能和作用

机制,为技术的应用提供理论基础,推动工程上的应用;另一方面,蛋白质工程的发展可以为基础研究创造更好的研究条件。

针对蛋白质研究面对的另一个重大的问题——研究手段还远远不够,研究方法还不够系统,昌增益说,蛋白质发挥作用的机制是复杂的,高度动态的,现阶段的手段很难去追踪,去“看到”整个过程,这就需要拓展新的方法、新的手段去探索。

“对于物理、化学和数学等学科而言,对蛋白质的研究也许能发现未知的分子运动自然规律,为蛋白质的研究提供新的理论和方法。所以推动对蛋白质的研究将带动多个自然科学基础学科的

发展。”昌增益介绍说。

以北京大学跨院系蛋白质科学中心为例,其科研模式就是整合北京大学有关院系从事蛋白质研究的力量,从生物、化学、物理、数学、医学及工程等多个角度对蛋白质开展全方位的深入研究。

诸如昌增益近年的一项研究,阐释了大肠杆菌可以绕过胃酸屏障而进入肠道的机理,为新型抗生素的研制提供了新的可能,2011年10月份被Nature子刊Nature Chemical Biology作为封面文章发表。这一研究成果就是与北京大学化学与分子工程学院的陈鹏研究员合作完成的。

蛋白质研究的触角已经延伸到了各个高科技领域。借助其他学科提供的平台、方法和技术,就有可能在蛋白质研究上打开新的突破口,能够帮助人们更深刻地揭示蛋白质的“神奇”之所在。

昌增益告诉《中国科学报》:“高度跨学科的蛋白质研究领域方向的形成不仅带动了其他学科和其他产业的发展,对促进基础科学的进步,对综合型素质人才的培养与储备,都是非常重要的。”

纳米技术即是一例。近年来,纳米技术已经广泛地参与到了蛋白质研究中,包括纳米材料、纳米探针技术等。



昌增益 现任北京大学跨院系蛋白质科学中心主任、北京大学生命科学学院院长;兼任国际蛋白质学会执委、亚太地区蛋白质学会主席、《中国科学》杂志常务副主编及JBC等国际学术刊物编委。