

生物陶瓷不再只用来简单地物理替换,从再生医学的角度,大家更关注生物陶瓷产生的生物学效应,即这个材料本身可能会直接影响细胞,影响人体组织的再生,这将发生本质的变化。

# 让生物陶瓷“活”起来

■本报记者 李惠钰

生物陶瓷可以是硬邦邦的陶瓷牙冠,也可以成为融入机体的“活”的材料。

不久前,中科院上海硅酸盐研究所研究员常江在国际学术期刊 *Materials Today* 发表综述文章,总结了近年来生物陶瓷的研发进展。他表示生物陶瓷不仅能用于硬组织修复,在软组织工程学和再生医学领域也有巨大的发展潜力。

越来越多的证据表明,生物陶瓷具有调节干细胞分化和干细胞与组织特异性细胞(包括软组织细胞)相互作用的生物活性。“调控血管的生长,促进脂肪的再生,修复受损的皮肤或其他软组织创伤等,都将是生物陶瓷很有前景的应用方向。”常江对《中国科学报》记者说。

## 从“无生命”到“有生命”

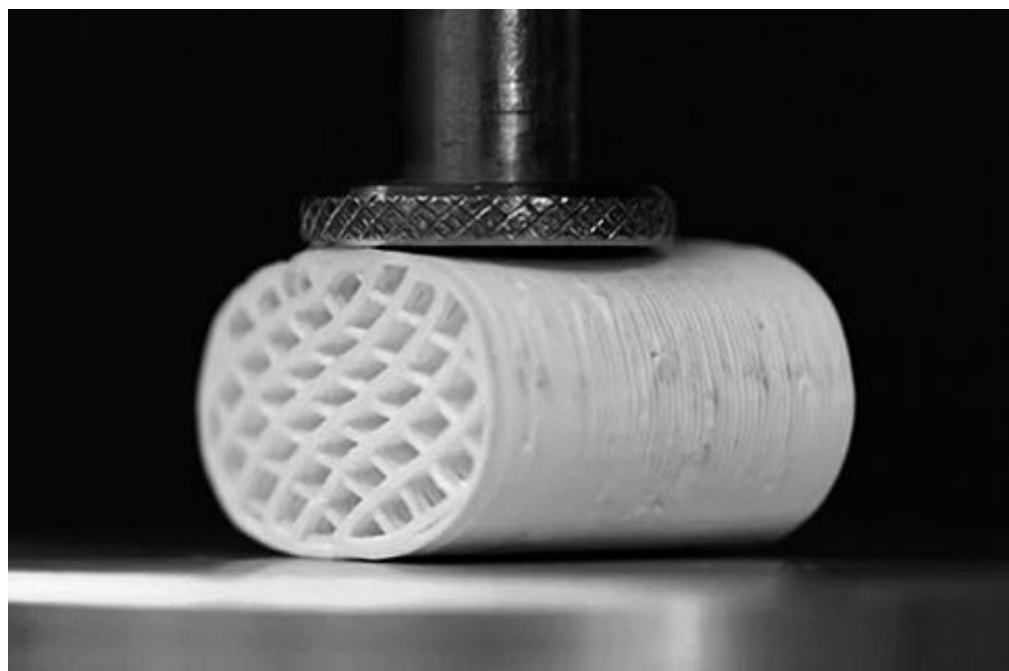
在人体内植入无生命的人工材料,就能诱导生命组织器官再生,调动人体自身修复功能。这种看似遥不可及的场景,因为生物陶瓷活性的增强,进一步变为现实。

中国工程院院士、四川大学教授张兴栋就曾向记者展示了一种骨诱导性人工骨生物材料,将它植入人体后,能调动人体自身的康复功能,形成新的组织,既无异物反应,又可实现人体的永久性康复。

这种人工骨生物材料就是多孔磷酸钙生物陶瓷,是组织诱导性生物材料的一种。经过多年研究,张兴栋发现,多孔磷酸钙生物陶瓷不仅具有良好的生物相容性,在一定条件下还表现出骨诱导性,即不用外加生长因子或活体细胞就可以诱导骨组织生成。

“骨修复采用自体骨是最好的,但是自体骨来源有限,所以如果能够做出与自体骨很接近的材料,那就太理想了。”清华大学再生医学与仿生材料研究所所长崔福斋也一直致力于生物陶瓷的研究。他告诉《中国科学报》记者,他们实验室就以胶原蛋白和羟基磷灰石为原料做出生物陶瓷人工骨,植入人体后能够像自体骨一样在体内转化,促进骨细胞生长,形成新的组织,而陶瓷本身则会逐渐降解消失。

“骨修复材料如果在体内不能够降解,那它就永远是个异物。”崔福斋说,如何提高生物陶瓷的生物活性是当下的研究热点,比如在陶瓷中加入生长因子或干细胞等。常江也表示,生物陶瓷释放的不同的生物活性离子,对干细胞微环境和组织再生具有组合或协同



生物陶瓷在软组织工程学和再生医学领域有巨大的发展潜力。 图片来源:百度图片

作用,这将有助于设计具有多种组织修复功能的生物陶瓷。

“生物陶瓷不只用做简单地物理替换,从再生医学的角度,大家更关注生物陶瓷产生的生物学效应,即这个材料本身可能会直接影响细胞,影响人体组织的再生,这将发生本质的变化。”常江表示,生物陶瓷研究的国际趋势就是,不单单增强它的生物活性,还需要发掘它的新的生物功能,拓展新的应用。

## 从“硬组织”到“软组织”

常江认为,近几年,生物陶瓷最大的科研进展之一就是硬组织的替代应用拓展到了软组织的再生修复,软组织修复也将是生物陶瓷一个非常有前景的重大方向。

“绝大多数生物陶瓷都是用于骨和牙齿等硬组织修复,但现在通过生物学效应发现,生物陶瓷还能够调控细胞,很好地促进创伤愈合,也可以促进其它一些软组织,包括心肌、皮肤、脂肪的再生,还能够促进干细胞分化,用于各种不同的软组织修复。”常江说,“因为很多软组织创伤的修复都需要血管的生长,如果生物陶瓷材

料能够促进血管的再生,就可以修复更多的软组织创伤。”

另外,“从临床适应症的角度,有成千上万不同的应用模式,不同的组织所需要的材料千差万别,不同的细胞对材料的活性要求也不一样,修复骨头和修复心肌、皮肤或者肝脏,都有不同的要求。”常江告诉记者,他们为此建立了一个材料库,以生物活性为核心做出各种不同组成的材料,针对不同的临床应用,筛选最合适某种细胞的活性材料,然后把它做成临床应用最需要的形式。

从原材料的角度,用于组织再生的生物陶瓷除了磷酸盐陶瓷,如羟基磷灰石、磷酸三钙及多聚磷酸钙,还有多种硅酸盐陶瓷以及碳酸钙、硫酸钙等。常江表示,从修复硬组织拓展到软组织的修复,可能还需要做成像水凝胶、果冻一样的材料,直接用于注射到需要修复的地方。”

常江还表示,未来,生物陶瓷研究需要实现控制材料各种参数的精准化,比如材料的结构、化学成分、力学特性等,这是决定材料

生物学效应的关键。“要想实现这些,光靠一种方法可能不够,还需要多种方法的组合,或者研发更适应某些材料的特种制备技术,比如3D打印就是重点方向之一。”

## 从“单学科”到“多学科”

目前,生物陶瓷在性能上还不能满足很多临床需求,比如材料的牢度、稳定性、力学强度和组织的匹配性等,这就要求科研人员更深入研究材料的生物活性的机理,找出它对干细胞调控以及对组织再生调控的原理,据此进一步设计合适的材料。

常江表示,生物材料本身就是一个最典型的交叉学科,如果纯靠做材料,实现上述目标就会很难,要想取得更大的突破,深层次的交叉合作才是关键。

“以前,做干细胞的人只是从生物学或医学角度考虑,对材料兴趣不大,而现在越来越多的人发现,材料对干细胞技术发展作用很大,这也使得他们有兴趣找材料界合作。”常江告诉记者,“干细胞放到体内去治疗的时候会遇到很多障碍,比如在体内有可能被免疫细胞吃掉了,或者环境改变之后,干细胞会死掉,或者无法停留在需要治疗的位置。那么,其中一个解决的方法就是找到一个好的材料,把细胞包裹在里面,再递送到体内,而这就是我们材料科学的优势。”

“比如,我们可以把材料做成膜,在上面种上细胞之后贴在身体需要的地方;或者可以做成水凝胶,把细胞包裹进去之后注射到需要治疗的地方并停留在那里。如果你的材料选得好,里面的细胞就会活得更好,具有更强的再生功能。”常江说。

近日,在由国际生物材料科学与工程学会联合会主办的“2018生物材料定义会”上,张兴栋建议的“组织诱导性生物材料”经大会投票通过后作为新定义列入了“生物材料定义”,这也是由我国科学家首次提出的生物材料定义。张兴栋对此解释说,材料植入人体后,可以刺激人体发生特定反应,调动人体的自我完善修复功能,再生人体组织或器官。

“有机结合各个学科的知识,才能碰撞出新的思想。”张兴栋表示,生物材料是一个多学科交叉的领域,随着科技的快速发展,全球生物材料领域已经发生了翻天覆地的变化,新材料、新技术和新领域大量涌现,萌生的新领域需要规范化和制定新的定义,才能使生物材料科学与产业正常发展。

## 前沿点击

新生儿的父母可能都了解一种称为苯丙酮尿症的代谢障碍。在瑞士,所有新生儿都会接受这种遗传疾病的筛查。经发现患有苯丙酮尿症的儿童需要吃特殊饮食,以免苯丙氨酸在体内堆积。过量的苯丙氨酸会迟滞神经和运动发育。如果这种遗传疾病不及时加以治疗的话,可能会导致严重的精神残疾。

这种代谢障碍的病因是编码苯丙氨酸羟化酶的基因发生突变。这种由肝细胞产生的酶代谢苯丙氨酸。这种代谢障碍是一种“常染色体隐性”遗传疾病。儿童如果从母亲那里遗传一个突变基因拷贝和从父亲那里遗传一个突变基因拷贝,就会患上这种疾病。到目前为止,这种疾病仍然是无法治愈的。

在了一项新的研究中,来自瑞士苏黎世联邦理工学院和苏黎世大学的研究人员利用一种方法纠正肝细胞中的两个突变基因拷贝,治愈了这种疾病。他们取得了成功,至少是在小鼠体内。相关研究成果发表在2018年10月的《自然—医学》期刊上,论文通讯作者为苏黎世联邦理工学院教授Gerald Schwank。

在利用一种酶加以强化的CRISPR/Cas9(一种基因编辑技术)系统的帮助下,研究人员改变了成年小鼠中这两个突变基因拷贝中的碱基序列。这些经过校正的肝细胞能够产生功能性的Pah酶,小鼠所患的这种疾病被治愈了。

研究人员意识到这种新的基因组编辑工具比传统的CRISPR/Cas9更有效:在小鼠肝脏中,高达60%的所有突变基因拷贝得到校正。苯丙氨酸浓度降至正常水平,并且在利用新的基因组编辑工具治疗后,小鼠不再显示这种代谢障碍的任何迹象。

Schwank说,“这种方法在人体中具有很大的应用潜力。”然而,这项研究仅是首个概念验证,还需在其他动物模型中开展临床前研究,以便测试这种新型基因组编辑工具在人体中使用时的功效和安全性。

之前的基因组编辑方法在动物中直接校正靶突变方面仅取得了有限的成功。Schwank解释,此前,科学家们在成年小鼠肝脏中取得的校正率仅为百分之几而已。“在最新的研究所中,我们实现的编辑率提高了好几倍,到目前为止还没有人能够做到这一点。”

Schwank认为这种新型基因组编辑工具的风险是较低的。在小鼠模型中应用这种编辑工具后,这些研究人员寻找了脱靶突变,即在不应该发生突变的位点发生了突变。但是,他们没有找到任何脱靶突变。Schwank希望在后续研究中更仔细地研究这一点。Schwank强调,“人体肝脏由数十亿个细胞组成。在这些细胞中,我们不想诱导任何可能导致癌症的突变。”

(贡晓丽编辑) 论文相关信息:DOI:10.1038/s41591-018-0209-1

# 利用新型碱基编辑器有望治疗遗传疾病

## 酷技术



200平方米的薄膜太阳能电池安装在澳公司厂房屋顶。

## 澳大学独立研发并成功打印薄膜太阳能电池

澳大利亚纽卡斯尔大学近日宣布,该校已成功使用传统打印机制作出了厚度不足1毫米的薄膜太阳能电池,并完成了首次大规模的商业化安装。

据悉,该大学研发的这种太阳能电池使用的是超轻的有机材料,是用传统打印机将电子墨水打印在亚毫米厚度的塑料薄膜上制作而成的。电池的材质和柔软度类似薯片包装袋,而电池材料也非常便宜,每平方米的生产价格不足10澳元。

目前,使用纽大实验室的打印机,每天可以制造出几百米长的薄膜太阳能电池,而如果未来投入商业化生产,使用工业级的打印机,则可轻松实现日产量几千米。不仅成本低,易生产,安装起来也方便快捷。由于材质轻薄,只需用普通双面胶粘贴即可固定。

澳大利亚纽卡斯尔大学物理学家 Paul

Dastoor教授表示,薄膜太阳能电池及其系统都是纽卡斯尔大学独立研发出来的,包括电子墨水的制作、电池打印以及屋顶安装系统等。在屋顶完成首次大规模的实体安装后,团队对系统进行了测试和调整,在很短的时间内完成了系统升级,不仅大幅提高了系统的美观度,还改善了安装方法和电池效率。Dastoor教授说:“在过去短短的一年内,我们就已将这个系统的电能输出量翻倍,有望在未来三个月将系统输出再翻一番。我们的最终目标是让这种再生能源科技产品安装到所有的房顶上。”

Dastoor教授表示,这种新型的薄膜太阳能电池已经完成了实验室的研发工作,下一步是要找到以旧电池制作新电池的办法,实现薄膜太阳能电池的安全回收和再利用。

(贡晓丽整理)

## 生命科技前哨

●栏目主持:李惠钰 邮箱:hyli@stimes.cn

# 酒的“名声”为何毁誉参半

■曾庆平

今年8月22日,施普林格·自然出版集团旗下杂志《生物医学中心—医学》发表的一篇论文确认了饮酒的益处:适量饮酒降低冠心病风险。可是,一天后《柳叶刀》上发表的另一篇论文却证明了饮酒的坏处:一滴酒,损健康。其潜台词是:无论饮酒多少,都对健康有害。

上述两篇论文的观点看似矛盾,其实合理,因为喝酒的益处会被坏处抵消。也就是说,虽然饮酒能降低心血管病风险,但却能提高过早死亡率。奇怪的是,该文涉及的早死率竟然把交通事故与自残的致死率统计在内。这个权威期刊的说法俨然为饮酒健康效应“盖棺论定”。

从以往研究报告来看,饮酒对健康的影响从来没有一致的结论,有的说有益,有的说有害。其中不乏让人吓破胆的,如4月14日《柳叶刀》有文章说,多喝一杯酒,少活半小时;也有让人乐开怀的,如7月18日《男科学》有文章说,适量饮酒能改善精子质量提高生育能力。

还有几年前得出的饮酒有益的结论,如适量饮酒降低糖尿病风险(2014年1月发表于《糖尿病学》),而几年后却变成饮酒有害的结论(2018年1月发表于《自然》)。即使是对癌症的影响,也有完全相反的结果。例如,饮酒与食道癌成正相关,但与前列腺癌和肺癌成负相关。

总之,饮酒与健康的关系迄今仍然扑朔迷离,喝不喝、喝多少,让人无所适从。对于一些相信饮酒有益健康的人来说,所谓“法国悖论”——法国人心血管疾病发病率低归因于葡萄酒摄入量多——让他们深信不疑。相反,对于另一些认为饮酒有害健康的人而言,利益冲突下得出的图利酿酒行业的结论不可信。

## 喝红酒,无关酒精

红酒有益于健康恐怕不能与酒精挂钩——它的酒精浓度很低,不足以发挥应有的作用而是归因于其中所含的大量多酚类抗氧化剂,尤其是白藜芦醇。不过,有人以葡萄酒里白藜芦醇含量极低为由,认为它不可能发挥很强的保健作用。

殊不知白藜芦醇是一种信号刺激分子,具

有瀑布放大效应。白藜芦醇被鉴定为SIRT1激活剂,可以协同AMPK发挥抗衰老效应。2018年3月19日《科学报告》发文指出,白藜芦醇还有性激素样活性,可诱导性激素结合球蛋白表达,降低心血管病风险,为“法国悖论”作了一个合理的脚注。

## 拉赞助,确有其事

据《英国医学杂志》披露,2013~2014年间,美国国立酒精滥用及酗酒研究所竟然向5家酒商募集了6770万美元赞助费,用于研究每天适量饮酒是否降低50岁以上成人的糖尿病、心脏病、中风发生率及过早死亡风险。

美国国立卫生研究院调查发现,研究团队与酒商接触“似乎有意设定科学前提框架,偏向证明适度饮酒对健康有益”。他们认为,这种做法触碰了伦理红线,宣布立即中止这项研究。

## 图利益,并非通例

《公共图书馆—综合》杂志发表了一篇来自贵阳医学院的署名论文,作者并不回避“软文广告”之嫌,“点名道姓”地说“茅台酒可缓解二乙基亚硝胺引起的肝细胞肝癌形成”,显示研究团队“身正不怕影子斜”,不畏非议的底气。

美国加州大学欧文分校Claudia Kawas团队获得1700名90~99岁寿星的健康资料后,在2018年2月的美国科学促进会(AASS)年度会议上披露,每天喝两杯啤酒或葡萄酒,能把早死率降低18%。这个结论并未指定这些酒的产地与品牌,似无受附代言之嫌。

## 益或害,因人而异

目前,以人为对象得出的饮酒有益或有害的结论,几乎都来自流行病学大数据分析。由于遗传背景、饮食(水)情况、运动量等均未纳入人体试验分组依据,其所得结论不一定适用于每个人。

中国人、日本人、韩国人等东亚人中,约有36%是乙醛脱氢酶-2(ALDH2)基因缺陷型,酒

中乙醇氧化降解产生的乙醛无法彻底氧化降解成乙酸,于是就在体内蓄积,导致“红脸症”等系列醉酒反应,最终增大头痛风险。

乙醛是明确的致癌剂,它使肿瘤抑制蛋白BRCA1和BRCA2失活,导致基因突变无法修复而致癌。有研究指出,喝酒红脸的人比不红脸的人易患食道癌。家族性BRCA基因缺陷型的乳腺癌患者对DNA损伤极其敏感,他们应该滴酒不沾。

假如不区分ALDH2阳性或阴性基因型而研究饮酒与癌症的相关性,结论肯定不可靠,因为阳性者风险低,而阴性者风险高。可是,现有人体试验根本不按脸红和不脸红来分组,更不用说按基因型分组了,其结论显然不具有普遍意义。

## 肠道菌的“黑箱”效应

肉食含有的血红素、左旋肉碱和硫酸皮肤素等成分,可诱发肠道细菌机会性感染,从而直接发挥致病效应或刺激全身慢性炎症。例如,细菌代谢左旋肉碱生成的氧化三甲胺,可引起血管粥样硬化症。

慢性炎症与癌症的关系密切,其致病机理原来如此简单:促炎症细胞因子通过促进一氧化氮产生来抑制BRCA合成,造成活性氧诱导的基因突变不能修复而致癌。

每个人的肠道菌群组成不同,饮食引起的炎症程度也不同。若招募的志愿者患有严重的慢性炎症,则使研究结果的分析复杂化,难以分清癌症究竟是饮酒所致,还是慢性炎症引起的。一个设计周全的人体试验,至少须把志愿者的饮食习惯、肠道菌群组成和炎症程度作为分组依据,否则结论的可信度会大打折扣。可是,现有的人体试验都没有把肠道生态及炎症等个体因素考虑在内。

因此,给饮酒与健康下定论为时尚早,当前国家颁布的饮酒量标准也未必修改,除非今后人体试验的纳入标准得到进一步规范。不过,喝酒脸红的人受酒精伤害的可能性高,饮酒时应三思而行,小心为妙。

(作者系本报特约撰稿人、广州中医药大学教授)