

谁能修复“受伤”的心?

科学家发现镉离子能改善心肌损伤

■本报记者 秦志伟

我国每年发生急性心肌梗死的患者大约100万人。并且,急性心肌梗死的发生率和致死率在我国一直处于上升趋势。该病会造成大量的心肌细胞死亡,而心脏的再生能力非常弱,这些死亡的心肌细胞将由纤维疤痕替代,导致心律失常和心力衰竭。

“通常尽早给予再灌注治疗,及时恢复冠状动脉供血被认为是临床治疗急性心肌梗死的‘首要目标’。”中科院上海营养与健康研究所研究员杨黄恬告诉《中国科学报》,不过,此举会对患者心脏造成“二次伤害”,医学上将其称为心肌缺血/再灌注损伤。

杨黄恬将这种因心肌细胞损伤、减容形成的纤维疤痕形容为“心脏疤痕”,“它对心脏的影响是永久性的”。

为此,杨黄恬和中科院上海硅酸盐研究所研究员常江思考,可否通过促进血管新生、逆转心肌细胞减容,缩小“心脏疤痕”甚至消除“心脏疤痕”?于是,两个课题组联合攻关,不断研究、反复试验,最终找到了解决办法。相关研究成果近日发表于《科学进展》。

灵感突现

常江告诉《中国科学报》,他们研究发现利用缓释活性镉离子的可降解水凝胶,通过改善心肌缺血/再灌注后心肌细胞存活、促进血管新生,能恢复损伤心脏功能和抑制纤维疤痕。

目前,临床缺乏针对心肌缺血/再灌注损伤的有效干预手段。“一是没有专门药物;二是仅有的方法疗效也非常有限。”用杨黄恬的话说,这是国际难题。

鉴于此,他们围绕镉离子展开研究。刚接触镉元素时,学医出身的杨黄恬也是各种“补课”。她发现了一个有趣的故事,古罗马角斗士以勇猛善战而著称于世,但科学家对其骸骨分析发现,以素食为主的角斗士骨骼所含的镉元素非常高。部分古罗马文献也记载,角斗士在训练后会喝一种草木灰饮料以促进受损骨愈合,这种饮料可能富含镉元素。

当前,业界对镉离子在骨再生方面具有促进血管生成的作用已形成业内共识。常江和杨黄恬就想,既然它可以促进



图片来源:视觉中国

血管生成,是否也能够保护心肌,进而减轻心肌缺血/再灌注损伤。

但经过检索文献后,他们并没有发现镉离子在心脏中的作用。

“镉离子是无机离子,一般不会考虑将其用在心脏上。”常江恰恰就是研究组织再生与损伤修复材料、药物缓释材料以及生物材料与细胞的相互作用的专家,非常熟悉镉元素。

既然镉制剂已用于防治骨质疏松,如其对损伤心脏有益,则更容易用于临床,造福心脏病患者。于是,两个团队瞄准镉离子展开科研攻关,并最终证明镉离子可保护心肌减轻心肌缺血/再灌注损伤,这也是国内外首次公开报道。

逐步推进

科研进展往往不是一帆风顺的,杨黄恬和常江等人都清楚,且早有准备。

最开始,研究团队进行了镉离子在体外细胞的实验,他们发现其对血管细胞的确有激活作用,但体外细胞和体内细胞毕竟有所不同。于是,研究团队制作

心肌缺血再灌注模型后,直接向心肌注入镉离子,“对心梗后心功能有所改善,但效果不明显”。因此,如何让心梗部位细胞能获得持续有效的镉离子刺激是一个挑战。

于是,他们尝试设计并利用水凝胶,把镉离子固定住并让其慢慢地释放,维持一定的浓度。这一设想在常江团队的体外细胞实验中实现了,并在体内得以证实。

杨黄恬介绍,他们在小鼠心肌缺血/再灌注(60分钟/20分钟)后注射镉离子复合水凝胶,可显著改善心肌缺血/再灌注一个月后小鼠的心功能,缩小“心脏疤痕”。“这些心肌修复作用伴随着血管数量增加和血管生成相关因子表达升高、凋亡心肌细胞数量减少、凋亡相关蛋白活性以及反映细胞损伤程度的血清乳酸脱氢酶活性降低。”

研究人员进一步分析发现,在注射后一个月小鼠心脏中镉离子水平逐步下降,但在两周内,小鼠心脏中镉离子仍然维持在较高水平,且未在肝脏、肾脏、肺器官中积累,并主要通过尿液排出。这也初步验证了镉离子水凝胶治疗

的安全性。

值得一提的是,镉离子复合水凝胶在移植两周后可降解。

就这样,研究团队设计和制备出具有可注射性、可降解性、可缓释合适浓度的镉离子复合水凝胶。就像杨黄恬所说,科研就是不断探索、反复试验、逐步推进。

防大于治

也许有人会说,既然再灌注治疗心肌梗死会造成心脏“二次伤害”,那就不必治疗了,但如果急性心肌梗死不及时打开闭塞的血管,恢复供血,重者致命,轻者会留下严重的后遗症。

杨黄恬解释道,如果心脏供血的“主干道”被大面积堵住,不治疗就意味着堵塞区域内的心肌细胞凋亡,那么梗死区域周围细胞的“工作量”就会加大,长此以往,工作效率就会下降,最后出现心功能不全或心力衰竭。

但一经恢复供血,又会给心肌细胞带来新的损伤,部分抵消再灌注治疗的效果。因此,临床上急需对抗心肌缺血/再灌注损伤的专门药物。

不过,这一解决办法距离临床应用还有一定距离。杨黄恬说:“还需用大动物进行验证,进入临床试验前还需通过系统的安全性评估;如果作为药物进入市场,还需要审批,尤其是心脏药物要求更苛刻。”

“从镉离子已用于骨损伤治疗来看,其安全性的问题可能更容易解决。”杨黄恬说。

杨黄恬更希望从“源头”避免心肌梗死的发生。“心肌梗死病人治疗一年后,约20%左右的病人会发生心力衰竭,危害很大。”她进一步解释道,重度心力衰竭病人活动严重受限,五年生存率仅为50%。

“如果将心脏的冠状动脉比作河道,通过科学合理的饮食、运动、工作方式等,就能有效地避免河道的狭窄,即使有的河道被堵住了,还能通过增加支流的活力,进而源源不断地为心脏注入新鲜血液。”杨黄恬说。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1126/sciadv.abe0726>

药物数字试验场为 新药研究“另辟蹊径”

■本报记者 张思玮

2月24日,美国约翰斯·霍普金斯大学发布的新冠疫情最新统计数据显示,美国累计新冠死亡病例已经超过50万例,并且仍在持续攀升。

不过,欣慰的是,经过全球科学家一年多的科学研究,国内外相继有新冠疫苗上市,但相关药物的进展速度却比较缓慢。为此,《中国科学报》采访了相关专家。

“纸上谈兵”的成果

去年来自中科院计算技术研究所、中科院计算所西部高技术研究院、图灵·达尔文实验室等研究团队的一项针对SARS-CoV-2受体血管紧张素转换酶2(ACE2)的研究或许为药物研发提供新的思路。

他们研究发现,新冠病毒与ACE2结合可能引发ACE2/AT2R的功能变化,使肾素-血管紧张素系统(RAS)参与与细胞因子调控轴发生稳态失衡,并导致“细胞因子风暴”,认为这可能是参与冠状病毒感染后导致宿主病理变化的重要调控因素。由此得出服用血管紧张素II受体抑制剂(ARB类药物,例如常用药氯沙坦)或激活AT2R受体通路可能对新冠肺炎患者临床重症有缓解作用的可能结论。

该研究于去年2月26日在预印本服务器medRxiv刊发,随后于去年7月13日被Drug Development Research在线发表。值得一提的是,该研究通过计算医学在全球首次提出的两个洞见,一项经验证后人选了2020年美国心脏协会(AHA)十大心血管病研究进展;另一项被英国药企Vicore Pharma验证后已注册并进入临床二期试验,效果理想。

“相比临床专家,我们是利用现有知识,通过计算技术从复杂、多维、立体等数据中摸索出规律,不断勾勒新冠病毒的‘真实面目’,并探索其机制。”该论文通讯作者、中科院计算所西部高技术研究院客座教授牛钢表示,在缺乏一线临床数据的前提下,他们通过应用数学、工程学和计算科学智能理解人类疾病的机理,并基于工业化的数据、算

法、算力及生物医学技术体系为医学服务提供新洞见。这是新一代人工智能的作用。

据牛钢介绍,他们利用一种被称为知识图谱的分析系统,在4小时内对PubMed数据库收录的有关冠状病毒(一年前没有“新冠病毒”相关论文,目前检索已接近十万篇,编者注的1.4万多篇文献相关文本资料共计300万余单词,进行自动化分析。

临床回顾性研究证实

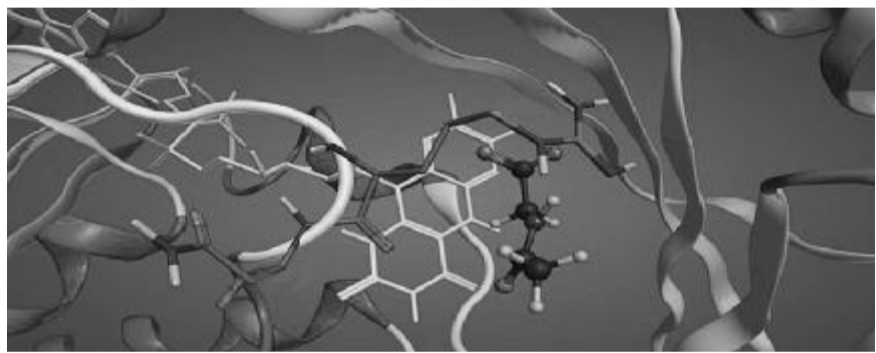
牛钢告诉记者,他们的研究成果在国内外几项研究中都得到证实。

比如,武汉大学教授李红良团队对来自湖北省9家医院的3430例新冠肺炎确诊住院患者进行了系统的研究,其中包括1128例合并高血压的患者。研究结果表明,高血压是新冠肺炎的危险因素,与患者死亡率显著相关;在高血压合并新冠肺炎患者中,继续使用ACEIs/ARBs类药物不仅不会增加高血压合并新冠肺炎患者的死亡风险,相反还可能降低此类患者的死亡风险。相关研究成果于去年4月18日在线发表于《循环研究》。该研究还入选了2020年美国心脏协会(AHA)十大心血管病研究进展。

最近,英国的一项关于COVID-19中保护性RAS功能失调的研究也显示出,使用AT2R激动剂类药物可以纠正COVID-19中保护性RAS失衡的基本原理,并基于此采取C21完成了临床二期试验,获得了理想的结果。

此外,还包括上海瑞金医院病理科教授王朝夫、中国科学院院士卞修武等为通讯作者关于炎症因子风暴和肺泡巨噬细胞激活关键机制的研究成果、中国医学科学院研究员蒋澄宇团队关于新冠高血压合并症患者服用ARB药物的研究成果。

如果说之前牛钢等团队的研究是“纸上谈兵”,如今此研究得到了多项国内临床回顾性研究证实,那么这种在计算医学指导下的研究思路或许为日后的药物研发与筛选提供新路径。



计算医学产生新洞见

当前,传统的新药研发模式变得越来越困难。以往积累的大量的研究数据难以被人工全面覆盖,药物靶点研究和适应症选择被有限的人类经验和知识锁定,先导化合物的潜在效应和副作用难以被人工预测,多中心临床试验的人力成本越来越高。

对此,中科院计算所西部高技术研究院常务副院长张春明认为,计算医学能破解上述困局。所谓的计算医学是以系统论为指导思想,采用密集数据驱动为科研范式,以人工智能为方法,以高性能计算为支撑,通过知识模型+数据模型的双轮驱动,为生物医学领域全链条产业贡献全新洞见与解决方案。

“过去单一零散的数据,只需要在普通服务器上用简单程序处理和统计即可。现在都是多维海量的大数据,要用多维海量的PB级(1PB=10^6GB)大数据对生命进行建模,设计复杂的算法,而算法的复杂度和计算量远远超过了普通服务器所能处理的规模,必须有高性能的算力资源支撑。”牛钢认为,有了大数据并不等于就“无所不能”,还需要知识、算法和算力的支持。

图灵·达尔文实验室副主任、哲源科技COO赵宇解释称,知识图谱是研究工作的基础,算力是研究工作的必要条件。在有了知识图谱和算力的基础之后,才能更新算法,并从大数据中寻找洞见,在不断研究的过程中,持续迭代算法。

赵宇表示,目前计算医学在药物研

发的三个方面展现了价值:1.发现全新的药物靶点;2.基于全新机制性标志物,为临床研究建立入排条件,设计药物联用方案以及挽救失败的临床三期;3.为上市后药物拓展新适应症。

据悉,经过这些年的基础工作,哲源团队已经产出了400多个细胞内确定性事件基础模型,可以组合出无数种不同的肿瘤进化情况,足以为每个疾病构造独特的数字生命方程。

而反观以生物技术驱动的生物医药产业,痛点有增无减。从效果来看,研发三高(资金大、时间长、失败率高)、产品三同(试验数据同、适应症同、疗效同)的问题并未因生物技术研发而解决。反之,生物技术指向的领域极为有限,导致行业竞争愈发激烈。

而计算医学恰恰作为一种新的技术体系能为当前生物医药产业“拨开迷雾”。

“这次对于一年前论文成果的外部认可,只是计算医学能力的初步体现,未来,我们要为解决行业困境寻找新路径,以新的技术体系构建的药物数字试验场向药企赋能。”张春明此前接受记者采访时表示,在知识与数据的双轮驱动下,计算医学将改变生命科学的认知和发展模式,为药物研发提供生化驱动传统路径以外的新思路,为医药产业大幅提质增效。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317134>
<https://doi.org/10.1002/ldr.21717>
<https://doi.org/10.1042/CS20200922>

新知

本报讯 近日,武汉大学教授彭浩团队首次在国际上提出了基于人工智能与深度学习的辐射剂量实时监测,成功利用生成对抗网络DiscoGAN的计算框架,并加以人体组织的图像信息和组织本体的先验信息,在脑部、胸部和腹部多个区域实现了接近蒙卡精度的高速剂量计算和验证(差别小于5%)。相比于传统的质子计划系统中使用的笔行束计算方法,该计算可以在一秒内完成,并且准确度更高。相关研究成果以《基于生成对抗网络的质子治疗剂量计算框架》为题,发表于《医学物理》。

目前,全球质子治疗中心和治疗患者数目的年增长速度超过13%。但大部分质子中心集中在美国、欧洲、日本等发达国家。近年来我国已加入高速建设质子中心的行列。

质子放疗具有布拉格峰这一显著的剂量学优势。它会在布拉格峰后完全停止剂量输送,但只有实时剂量的测量才能够确定布拉格峰是否停止在肿瘤内,从而充分发挥其“集中放疗剂量在肿瘤内而保护周围的危及器官”的优势。这一点对于确保下一代质子放疗FLASH技术临床应用的安全有效至关重要。

不过,质子治疗过程中也有一些不确定性,包括射程误差、呼吸

医讯

大小可调节的血管内抓捕器实现专利转化

本报讯 近日,由复旦大学附属中山医院心内科教授葛均波、钱菊英团队研发的一种大小可调节的血管内抓捕器成功实现了专利转化。这项新发明能够切实解决心血管介入手术中遇到的痛点问题,可应用于多个临床手术场景,提高心脏介入手术的精准度与效率。

在心脏介入手术中,临床上常规的血管内抓捕器可用于导丝的抓捕和异物的取出。但目前临床使用的抓捕器其头端抓捕网篮或套圈的大小基本是固定尺寸,功能相对比较单一,不能满足临床实践中血管或心室腔等大小多变的多样化要求。此外,抓捕套圈在收缩过程中容易断裂,抓捕套圈与血管壁的贴面性也不好。这些短板客观上增加了手术风险,并影响手术效果。

人工智能

让质子治疗在线剂量更精准

运动引起的误差、摆位误差、病人的解剖结构变化引起的误差等诸多因素。如果配合武大医学物理团队已成功开发的基于人工智能的核信号和声波信号在线监测方法,实时剂量计算框架将能应用于质子治疗的多个质控环节,包括治疗前的剂量验证,影像引导的病人摆位确认和治疗过程中的在线监测。并且,端到端的累计剂量误差分析,可以为整个疗程的精准放疗提供有效指导和诸多应用价值,最终提高病人总体生存率和改善病人的生活质量。(温才妃)

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1002/mp.14781>

专家巧施腔内隔绝术治愈患者“内漏”

本报讯 记者从广东省第二人民医院获悉,该院介入血管科成功为一名罹患I型主动脉夹层的患者实施腔内隔绝微创手术。目前,患者术后恢复良好,已出院。

据该科主任肖承江介绍,患者是一名中年男性,曾经在半年前进行过主动脉弓置换术,但术后血压控制不理想,加上近日操劳过度,又在上一次手术的地方出现了内漏。

“距离上次手术只有半年时间,如果短时间内再次开胸,那么对患者身体的伤害太大了。”考虑到这些情况,肖承江决定为其实施腔内隔绝微创手术。术前,肖承江反复读取病人影像资料,带领团队认真研讨手术方案,最终为其量身定制了一个最优方案。

鉴于患者肾功能受损,导致肾功能受损,短时间内需接受多次含碘造影剂检查,因此肖承江团队与重症医学科合作,做好患者围手术期的充分准备。手术时,肖承江根据病人血管条件,选择最合适的带分支的Castor支架,进行内漏的腔内隔绝术。同时,保护好至关重要的脑部供血动脉。

手术过程中,团队紧密配合,做好各种应急预案,预防严重并发症,手术一切顺利。

肖承江表示,随着高血压、糖尿病、动脉粥样硬化、动脉炎症患者的不断增多,主动脉夹层、动脉瘤发病率也在不断上升,且主动脉夹层多发于中青年,主要临床表现为急性撕裂样、刀割样、持续性胸背部锐痛。

肖承江建议,如条件允许,建议年龄在50岁以上患有高血压、糖尿病、动脉粥样硬化等人群,应该在体检中把CT平扫作为主动脉夹层的筛查手段。(朱汉斌 黄怡辛)

前列腺癌新药“诺倍戈”获批

本报讯 前不久,拜耳宣布国家药品监督管理局已批准口服新一代雄激素受体抑制剂“诺倍戈”(达罗他胺),用于治疗高危转移性前列腺癌。此时传统影像学手段并未发现远处转移,这一阶段被称为nmCRPC患者。

目前,前列腺癌发病率位列中国男性常见恶性肿瘤的第六位。中华医学会泌尿外科学分会主任委员、中山大学孙逸仙纪念医院教授黄健指出,前列腺癌经ADT治疗后,即使体内睾酮的含量降到非常低的水平也会出现疾病进展,此时传统影像学手段并未发现远处转移,这一阶段被称为nmCRPC患者。他强调,大约1/3的nmCRPC患者在单独使用ADT治疗不到两年内发生转移,nmCRPC一旦进入转移性去势抵抗

性前列腺癌(mCRPC)阶段后疾病将迅速进展。

“在nmCRPC阶段的早期诊断和及时干预,对于有效地预防前列腺癌发生转移、延长患者总体生存期具有重要意义。”黄健表示,“nmCRPC患者通常没有症状,并且生活质量非常积极。因此,对他们而言,治疗的首要目标是延缓疾病进展,并尽量减少因治疗带来的对生活的负面影响。”

据悉,诺倍戈是一类新型口服雄激素受体抑制剂,其分子结构独特,与受体结合具有高亲和力和,从而抑制受体功能和前列腺癌细胞的生长,同时诺倍戈阻断屏障通过性低不良反应少,减少了治疗给患者日常生活带来的负担。(李惠钰)