

国内首款可降解镁合金骨钉临床试验结果公开

骨内材料越来越“镁”

■本报记者 秦志伟

前不久,《骨科转化杂志》发表的一项来自上海交通大学的研究成果显示,研究人员通过可降解镁合金骨钉1~2年的临床试验观察,进一步证实可降解镁合金骨钉治疗内踝骨折的临床疗效及其生物安全性。

据悉,这是国内首个可降解医用镁合金临床试验的公开报道,也是国际首款含有可降解功能涂层的镁合金骨钉的临床试验结果的公开报道。该项研究成果由上海交通大学戴魁戎院士、郝永强教授团队和丁文江院士、袁广银教授团队共同完成。

“三合一”性能独树一帜

过去,骨内材料以钛合金、不锈钢为主。西安理工大学材料科学与工程学院教授张志明等学者认为,这些传统骨内材料虽然具有良好的耐腐蚀性能和综合力学性能,但其比重大、弹性模量高;且与人体生物相容性差,因而植入人体后会释放有毒离子,不宜在人体内长期使用。

正是这些缺陷给了镁合金材料展示的机会。早在8年前,袁广银课题组就通过动物体内实验证实,相比于其他骨内材料,镁合金的密度、杨氏模量、屈服强度等与皮质骨更为接近。

镁是人体必需元素,世界卫生组织建议成年人每日镁摄入量350~420毫克。“而镁合金材料可在体内降解,并被人体所吸收。”

“使用镁材料做骨科手术时,有很多附加的效应。体内会保持稳定的镁存在,如果人体缺镁,会自动吸收;如果体内镁过多,就通过尿液等途径排泄。不必担心镁在人体内聚集。”袁广银向《中国科学报》介绍道,这一点已经被日本科学家研究证明。

他进一步解释称,人体内55%的镁元素存在于骨组织中,骨组织又被称为镁的“储藏库”。“骨组织不能缺镁,否则骨骼就容易出问题,如骨质疏松。”

其实,镁医用早有历史。追溯到1878年,奥地利医生就采用镁丝作为绷带,成功用于三个不同病例中。逐渐地,镁金属医学尝试应用领域扩展到骨科、肿瘤、肌肉、血管系统等。到了1933年,科学家采用镁及其合金进行了25例骨折治疗的

渐变多焦点镜片不仅可以很好解决中老年人看不同距离的连续清晰视觉矫正需求,而且还被赋予了更多的视觉矫治功能。

眼睛是心灵的窗户,也是人们接收信息、传递信息的重要器官。人类从外界获取信息,80%以上是通过眼睛完成。

2019年,中国65岁及以上人口比重增至12.6%,预计“十四五”时期中国将进入中度老龄化社会。中老年人是“老花”的主要群体,而用于矫正中老年人视力的“老花”矫正镜片正在迎来新的变革。

人为什么会老花

人的眼睛可看作是一个极其精密的光学系统,从某些方面来说很像一个照相机。照片拍得模糊不清了,是因为没有调好焦。同样,人眼内的晶状体,富有弹性,就如同反应灵敏的自动变焦镜头,会根据大脑提供的距离信息,调整自身的凹凸程度来实现“调焦”,从而获得清晰的视力。正常眼(也称正视眼)看5米以外的目标时,晶状体最扁平,我们称之为调节处于完全放松的静止状态或休息状态。观察近处目标时,根据不同的距离晶状体会产生不同的调节,距离越近,晶状体就变得越凸。

人在40岁以后,晶状体密度逐渐增加,弹性逐渐下降,睫状肌变弱,导致生理性调节功能减弱,近视力逐步变差,60岁后调节会逐渐消失。当眼睛无法通过晶状体“自动变焦”看清近距离文字或细小物体时,就出现了老视现象,也就是平时我们说的“老花”。

随着晶状体进一步硬化、弹性减弱,睫状肌的收缩功能变差,即使晶状体所有调节,也无法看清眼前书本的小字或近处物体时,就必须借助阅读镜(单焦凸透镜)了。阅读镜可以补偿眼睛的屈光系统,使近处物体发出的光线刚好聚焦在视网膜上,从而改善看近处物体模糊的情况,恢复清晰的近视力。

双焦镜片与渐变多焦点镜片

值得注意的是,老花者看近时需配戴眼镜,但视远时,晶状体调节处于放松状态,调节能力强弱对视力清晰度并没



袁广银(左一)和课题组组员讨论。

临床试验,效果虽然很好,但最突出问题是镁降解过快,且不均匀。

直到2000年左右,当镁降解过快问题的研究取得一定进展后,科学界又掀起对镁合金医用研究的热潮。例如,德国于2010年进行了骨内人体临床试验,2013年9月获批进入欧盟国家临床使用,目前已销售数万枚可降解镁合金骨折固定骨钉。

“但他们也没非常好地解决镁降解过快的问题。”从2007年开始,在丁文江院士指导下,袁广银带领课题组从临床应用需求角度出发,巧妙通过镁合金材料的“相电位调控”和微观组织结构设计,成功研发了“均匀可控降解、强韧性匹配、生物相容性良好”的专利医用镁合金JDBM(交大生物镁)。该专利医用镁合金显示了优异的“生物相容性、强韧性、降解可控性”三合一的性能,并得到了多个国际合作伙伴实验室的验证和高度评价。

“材料是内因,而涂层是外因”

镁的降解机制是镁与水生成氢氧化镁和氢气。因此,如果将镁合金器材用于人体,势必会产生氢气。

一直以来,袁广银思考一个问题:氢对人体到底有什么作用?刚开始说慢慢代谢掉,后来发现氢对人体有抗氧化、抗癌等诸多保健功能。最关键的一个优势是,氢具有还原性和抗氧化性能,可直接作用到细胞的线粒体,能清除体内的氧自由基。所以,现在有了氢医学。”

然而,氢特别活跃,在体内容易快速扩散,控制其产生速度至关重要。“我们的目标是要让产氢的速度慢于氢扩散的速度。”袁广银解释道,如果氢产生速度过快就容易形成气泡,气泡会隔绝镁合金器械和骨组织,不利于骨愈合。

有一次,袁广银在国外交流时得知,如果患者使用镁合金器械而出现气泡,国外医生的建议一般是让患者坚持三个月,气泡会自动消失。如果患者实在承受不住,医生就建议到医院用针筒将气体抽出。

但他并不认同这种做法。于是,袁广银带领课题组历经数年攻关研发出了具有生物活性,本身可以降解、同时可以抑制基体过快降解的涂层专利技术,成功杜绝了镁合金材料在体内降解过快,进而产生氢气集聚的不良现象的发生。

为此,他们从材料基体和功能涂层两方面协同调控其降解行为,在国际上率先实现了医用镁合金骨内植入器械的

对人体到底有什么作用?“刚开始说慢慢代谢掉,后来发现氢对人体有抗氧化、抗癌等诸多保健功能。最关键的一个优势是,氢具有还原性和抗氧化性能,可直接作用到细胞的线粒体,能清除体内的氧自由基。所以,现在有了氢医学。”

然而,氢特别活跃,在体内容易快速扩散,控制其产生速度至关重要。

“我们的目标是要让产氢的速度慢于氢扩散的速度。”袁广银解释道,如果氢产生速度过快就容易形成气泡,气泡会隔绝镁合金器械和骨组织,不利于骨愈合。

有一次,袁广银在国外交流时得知,如果患者使用镁合金器械而出现气泡,国外医生的建议一般是让患者坚持三个月,气泡会自动消失。如果患者实在承受不住,医生就建议到医院用针筒将气体抽出。

但他并不认同这种做法。于是,袁广银带领课题组历经数年攻关研发出了具有生物活性,本身可以降解、同时可以抑制基体过快降解的涂层专利技术,成功杜绝了镁合金材料在体内降解过快,进而产生氢气集聚的不良现象的发生。

为此,他们从材料基体和功能涂层两方面协同调控其降解行为,在国际上率先实现了医用镁合金骨内植入器械的

均匀可控降解。

“镁合金器械要想避免产氢快,必须借助涂层。”在袁广银看来,材料是内因,而涂层是外因。两年内,研究团队共开展可降解镁合金骨钉人体临床试验16例。“所有病例术后无不良反应,无明显疼痛感,感觉良好。”

这正是该团队镁合金骨钉的优势所在。另一个值得关心的就是成本。钛合金骨钉还低,但镁合金器械综合效益更好。”袁广银举例说,如不需要二次手术取出,减少患者痛苦。

创新不是一件容易的事

20多年来,袁广银研究范围一直没有离开镁材料。令他记忆深刻的,除了攻读博士学位论文经历外,2007年,他又在上海交通大学轻合金精密仪器成型国家工程中心主攻医用镁合金领域。

“这种材料进入人体后会不会有什么反应?”“怎么降解?”……一系列与生物材料相关的问题需要重新思考。袁广银不得不从头学起,查阅文献、书籍,并慢慢建立起生物材料相关的知识体系。

幸好,袁广银“背靠”丁文江院士的团队。据悉,该团队共有8个课题组,每一个课题组研究内容都不一样,从材料设计到材料制备、再到加工以及临床,相互支持、相互支撑。

仅袁广银课题组专门集中研究镁合金材料就有23人。团队成员学术背景有化学的,有学生物医学工程的,也有临床医生,“不同思想可以相互碰撞”。

袁广银感叹:“想做出点创新的东西是不容易的。”他也常常跟课题组成员说:“碰到问题,先要独立思考,再去做出正确判断。不要盲从权威和已发表的论文,唯有基于科学的分析思考,透过问题的表象探究其内在本质,才能做出正确的判断,才能形成自己独特的研究风格,才有可能做出国际一流的研究成果。”

“希望能惠及越来越多的骨病患者,也能不断提升我国骨科植入器械的科技水平。”袁广银期望。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1016/j.jot.2020.11.007>

新知

新系统提升胃癌淋巴结诊断效率

近日,西安电子科技大学(以下简称西电)计算机科学与技术学院软件工程学院研究所教授刘西洋团队与上海龙华医院教授于观贞、长海医院教授陈颖等团队历时3年合作,开展了胃癌淋巴结转移预后预测的AI研究,研发出针对胃癌淋巴结病理临床诊断与精准亚分期的AI系统。相关研究成果发表于《自然—通讯》。

研究人员使用19705个临床胃癌淋巴结转移病理组织切片数据作为研究队列。首先,将淋巴结外的组织区域通过分割网络进行剔除。然后,结合主动学习,并在引入淋巴结组织结构先验知识基础上,将非肿瘤细胞区域中容易被误识别的包括窦组织、脂肪细胞等进一步细化标注,从而实现仅用少量标注的样本集,就可以构建出稳定性好、临床可用的肿瘤区域识别

模型。在此基础上,他们研发成功胃癌淋巴结临床病理人工智能辅助诊断系统。经过双中心回顾性临床验证,该系统可显著提升病理医生诊断胃癌淋巴结病理切片的效率,同时避免大量的漏诊。

刘西洋指出,值得注意的是该研究不仅仅是识别肿瘤区域,还探索了基于准确量化病理图像信息基础上的预后信息挖掘,通过相关指标可以有效地将肿瘤分期的每个阶段分为高风险组与低风险组,显著改善临床分期系统的预后准确性。

据了解,目前该合作研究团队正在计划开展泛胃癌淋巴结研究队列,从胃癌拓展到肠癌等更多肿瘤类型。(张行勇)

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1038/s41467-021-21674-7>

第六型线状体肌病发病机理被揭示

近日,《临床研究杂志》发表的一项来自美国亚利桑那大学和荷兰阿姆斯特丹自由大学的联合研究成果称,他们首次发现了引起第六型线状体肌病的蛋白Kelch重复序列与含BTB片段蛋白13可以与肌肉纤维中的F-肌动蛋白结合,并揭示了基因变异导致肌肉萎缩的一个重要机理。

线状体肌病是一组因病人肌纤维中线状体(肌杆)代谢障碍而导致的多系统疾病。患者主要表现为肌肉无力、松弛缓慢,严重影响正常生活。

研究人员表示,在人体的肌肉收缩的过程中,一般要经过三个过程,首先神经系统将信息传导到肌肉系统引起化学反应,然后肌纤维

通过缩短肌肉的方式重新组织自身即肌肉收缩,最后神经系统信号消失,化学过程反转,肌纤维再次重新排列即肌肉松弛。

“在此之前,科学界对这种蛋白质在肌肉细胞中的作用有不同的猜测。我们首次发现并证实了它可以与F-肌动蛋白结合,并且通过这种结合调节肌肉松弛动力学。”美国亚利桑那大学细胞与分子医学系研究员申展铁表示,患者体内该突变引起的氨基酸变化直接通过与肌动蛋白的相互作用减弱了肌肉肌节中细肌丝的刚度,损害了肌肉松弛动力进而导致了该亚型肌病的发生。(张思玮)

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1172/JCI124000>

国内首个晚期胃肠道间质瘤四线靶向药获批

发或转移。而对于这些不可切除、转移或复发的晚期GIST患者,临床以分子靶向治疗为主,常采用的药物包括伊马替尼、舒尼替尼以及瑞戈非尼,分别作为GIST的一线、二线和三线治疗,被国内外指南一致推荐。

“但GIST是一种复杂的疾病,部分患者在接受一、二、三线靶向药物治疗后,仍会继发新的基因突变,导致对原来药物产生耐药。”北京大学肿瘤医院副院长沈琳强调,由于缺乏有效的后线药物,患者在治疗上存在着巨大的未被满足的需求。而瑞派替尼的获批上市,为国内GIST患者提供了新的治疗方案,进一步助力患者改善预后、提高生活质量。(李惠钰)

GIST是一种胃肠道间叶源性肿瘤。该病可发生于全消化道的任何部位,以胃和小肠最为多见,占胃肠道恶性肿瘤的1%~3%,属于少见肿瘤,好发于50岁以上的人群。

目前,手术切除是早期治疗GIST的重要手段,但仍有近50%肿瘤完整切除患者在术后出现复

仁济医院为患者“定制”微创保髋治疗方案

骨科求诊。该院创伤骨科副主任医师胡光宇、黄平认为,虽然骨折移位存在较大股骨头坏死风险,但考虑患者年轻,而人工关节置换可后续存在较大磨损、松动等二次换髋翻修风险,保髋治疗更为适合吕先生的病情。

随后,在创伤骨科独创的微创复位技术及手术机器人引导下,吕先生的骨折完全复位,并精准固定,手术仅50分钟,术中出血仅10ml。并且,患者术后1天即在医师指导下开展早期活动与功能锻炼,2天后顺利出院。术后2个月磁共振检查显示,患者股骨头的血供良好。(黄辛)

“希望惠及越来越多的骨病患者,也能不断提升我国骨科植入器械的科技水平。”袁广银期望。

“希望能惠及越来越多的骨病患者,也能不断提升我国骨科植入器械的科技水平。”袁广银期望。

爱尔眼科携手中科院机构启动“智能眼康”项目

综合利用多来源的眼健康数据,对眼病及病症进行深入挖掘,构建眼健康管理知识库。爱尔眼科方面负责该项目的戴伟博士表示,该项目将有效解决目前国内专业眼科医生稀缺、基层医院医疗资源匮乏、医疗技能落后、医师阅片量大等问题,大幅度提高医生临床诊断的效率与精准性。另一方面,该项目还将为药物研发、多中心研究、数字眼科等前沿科技发展作出贡献。

除了正式启动“智能眼康”项目外,爱尔眼科还与中科院计算所签署了“联合培养博士后合作协议”。(肖洁)

让“老花”的世界不再“花”

■翟佳 保金华

有影响,所以视远时仍是清晰的,不需要任何视觉矫正处理。

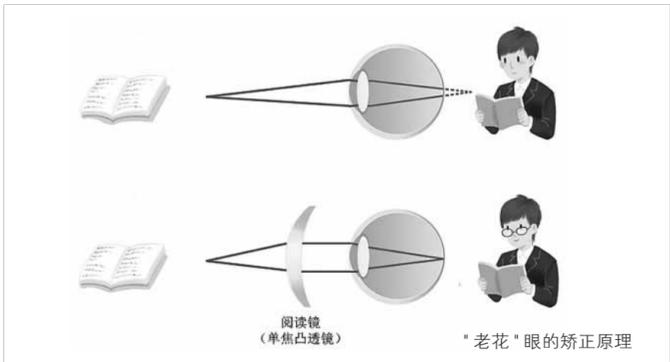
正是由于视觉活动的多距离性,如果一直戴阅读镜,就会造成看中远处物体不清楚,必须要摘掉眼镜,或者更换用眼镜(近视或远视度数的眼镜)。为了避免频繁摘戴眼镜或更换眼镜,18世纪,美国著名发明家(避雷针的发明者)本杰明·富兰克林将看远和看近的两片眼镜片对半切割后组合成一片眼镜,装在一个眼镜框里。眼镜片的上半部分用于看清远处物体,而眼镜片的下半部分用于看近。由此,诞生了临床上用于矫正老视的双焦(双光)镜片。

双焦镜片为老视者提供了戴一副眼镜即可清晰视远和视近的便利,通常双焦镜片的上方区域用于视远,下方区域用于视近,但这两个视觉矫正区域的聚焦范围有限,戴镜者会出现中间距离视物模糊的困扰。由于双焦镜片上两个视觉矫正区域之间存在分界线,当戴镜者的视线经过“分界线”时,所视视的物体会产生“跳跃”感觉,即所视物体的位置发生了位移,这会干扰戴镜者对物体空间方位的认知判断,严重干扰正常视觉。同时还会影响戴镜者对眼镜片外观效果的心理接受程度。因此,双焦镜片的上述局限困扰着戴镜者及视光师。

直到上个世纪五十年代,法国视光师贝尔纳·梅特纳兹才打破这一困局,成功研发了渐变多焦点镜片,谱写了老视光学矫正的新篇章。

渐变多焦点镜片的设计原理出自一位英国视光师提出的“象鼻子”镜片设想。1907年,视光师Owen Aves从象鼻子的形状中获得灵感,首次提出了渐变多焦点镜片的构思,即逐渐增加眼镜片的曲率。贝尔纳·梅特纳兹在此构思的基础上,历经8年的潜心研究和不断尝试,1959年终于将“象鼻子”的设计构思成功应用到眼镜片上,在临床推出了渐变多焦点镜片。

渐变多焦点镜片不是自动变焦的镜片,而是在镜片上方固定的视远区和镜



片下方的视近区之间,有一段屈光力连续变化的过渡区域,该区域称为渐变区。在该区域,以循序渐增正度数的方式,将眼镜片的远用区域和近用区域的屈光力平缓地衔接在一起。

这样,在同一片眼镜片上,通过远用度数逐步过渡到近用度数,老视患者即可同时拥有看远、中及近距离所需的不同屈光力。得益于眼镜片度数的逐渐变化,以及创新的研磨工艺,渐变多焦点镜片外观如同普通单焦眼镜片,没有突兀的分界线。

渐变多焦点镜片的应用与衍化

迄今,渐变多焦点镜片已经在视光和眼镜领域经历了70多年的应用及创新改进。随着计算机的发展,先进的镜片设计软件和制造设备技术的进步,使渐变多焦点镜片设计取得巨大的发展,总的趋势从单一、对称、球面视远区设计向个性化设计发展。

在最初渐变镜片设计上,研究者们主要关心光学、数学、机械上的问题,

随着对视觉系统更加全面的了解,现代和未来的渐变镜片设计将日益关注渐变镜片与生理光学、人体工程学、视觉环境、职业、美学、心理物理学之间的联系。

如今的渐变多焦点镜片不仅可以更好地解决中老年人看不同距离的连续清晰视觉矫正需求,而且还被赋予了更多的视觉矫治功能。例如基于渐变多焦点镜片原理设计的抗疲劳镜片,通过少量正度数的补偿,可以缓解我们持续看近出现的视觉疲劳。

此外,在临床上,渐变多焦点镜片还被应用于矫治一些存在视觉功能异常的患者,例如,补偿调节不足、缓解集合过度等。

鉴于渐变多焦点镜片对视觉功能的改善,自上个世纪90年代后期开始,很多近视防控研究者一直致力于渐变多焦点镜片减缓青少年儿童近视进展的研究。尽管大量的临床研究发现,渐变多焦点镜片对于减缓青少年儿童近视进展存在一定的局限,控制疗效不显著,但这些前期研究为当下基于离焦与近视防控理论的角膜塑形镜、多焦软镜、微透镜设计的框架眼镜等近视控制措施提供了重要的研究基础。

(作者单位:温州医科大学眼视光医学部)