

毒蛇身藏止血“良药”

中外团队开发出黏合强度高的生物组织止血胶

■本报记者 张双虎

在院前急救及手术中,快速有效地止血能极大提升患者的救治效率。例如在死亡率较高的弥漫性创伤和大出血中,能否快速封闭大量出血组织是性命攸关的大事。

近日,陆军军医大学西南医院烧伤研究所所长罗高兴教授、詹日兴副教授与加拿大曼尼托巴大学学者 Malcolm Xing 合作,将一种特殊的凝血酶 HC 引入明胶-甲基丙烯酸凝胶(GelMA)中,开发了一款基于蛇毒提取物的超级止血胶(HAD),它能像“胶水”一样,通过涂抹方式实现快速止血和组织封闭。相关成果发表于《科学进展》。

发现蛇毒新用途

“快速有效地止血能极大提升患者的救治效率,也有利于患者的后期康复。”罗高兴告诉《中国科学报》。

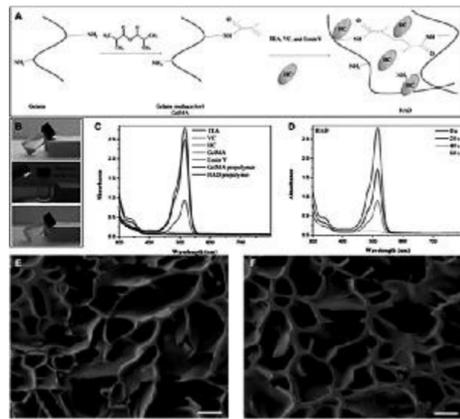
但现有的临床生物黏合剂,如纤维蛋白胶的黏附强度会受到持续的组织张力和血液的影响而下降,不利于发挥其止血性能。明胶虽然能够加速血凝块形成,具备一定的止血作用,但对较大血管性出血的止血作用有限。

在不断探索与尝试中,研究人员发现一种产于南美洲的顶级毒蛇——矛头蝮蛇的毒液中有种特殊的凝血酶 HC,可用于制备生物组织止血胶。

“矛头蝮蛇提取物中的凝血酶 HC 能在创口处迅速地将纤维蛋白原转化为纤维蛋白,协同 GelMA 实现快速止血和组织封闭。”詹日兴对《中国科学报》说,HAD 基于 GelMA 和 HC 的协同作用,实现对组织的高效止血和强力黏附。

首先,HAD 前体溶液渗透到组织界面,聚合后在组织内缠结成互锁结构并促进血小板聚集和活化。同时,凝血酶 HC 迅速裂解纤维蛋白原,释放纤维蛋白原 A 并生成纤维蛋白。最后凝块收缩,血小板的伪足结合于纤维蛋白上并促使凝块收缩,从而形成机械稳定的物理屏障以实现完全止血。

“我们在研究中使用的凝胶浓度为 20%(w/v),是一种具备可注射性的凝胶,通过快速原位交联实现组织快速止血黏附。”詹日兴说,“这种原位交联型黏合剂已被广泛认



止血胶的制备和表征。受访者供图

矛头蝮蛇。



“HAD 的机械性能优异,黏合强度高、组织结合良好,可抵抗大量出血和外部冲洗。HAD 胶水表现出临床应用的巨大潜力,尤其是在重大车祸、战伤等紧急情况下。”

可。“HAD 胶水”的优势在于可通过调节 HAD 的浓度和温度,获得不同性状生物胶水。因此,在实际应用中,我们可通过调控 HAD 的浓度和温度满足不同组织器官的特定需要。”

从几分钟至几十秒

水凝胶的黏合强度是用来评估黏合剂和组织界面相互作用的重要参数。与目前常用的医用黏合剂纤维蛋白胶相比,这种止血“胶水”表现出优异的机械性能,无论是搭接剪切强度还是黏合强度均优于市售

的纤维蛋白胶。

实验表明,在没有任何干预的情况下,血液的凝固时间一般是五六分钟。纤维蛋白胶的凝血时间为 1.29±0.13 分钟。凝血酶 HC 通过将纤维蛋白原转化为纤维蛋白来加速凝血,从而使 HAD 的凝血时间降至 0.76±0.05 分钟。

这种超级“胶水”可通过激光笔甚至是智能手机手电筒的照射实现快速交联,使凝血时间从几分钟降至几十秒,大幅减少了失血量,且还能表现出强大的伤口愈合能力。

在鼠断尾止血模型中,实验对多种组织造成损伤,包括皮肤、骨骼、结缔组织以及三

条大血管(一条中央动脉和两条侧静脉)。研究人员在鼠尾切除后,将 20 微升 HAD 凝胶前体溶液在可见光照射下敷于伤口处 60 秒。由于光交联凝胶的存在,只有少量出血,HAD 止血时间仅需要 0.57±0.11 分钟,失血量仅为 39.62±7.13 毫克。而空白对照组的出血量高达 178.66±31.45 毫克。纤维蛋白胶组的止血时间需要 0.86±0.11 分钟,失血量为 78.65±7.58 毫克。此外,HAD 在应对大鼠表皮创口以及高死亡率弥漫性大出血和动脉出血等方面也表现优异。

实验表明,含有蛇毒提取物的 HAD 在肝脏切口(约 45 秒止血)和鼠尾离断(约 34 秒止血)上,均实现了瞬间止血,分别减少了 79% 和 78% 的失血量。HAD 在密封严重受损的肝脏和腹主动脉方面也很有效。HAD 结合了止血剂和黏合剂的双重作用,在组织损伤修复中具有巨大潜力。

“HAD 的机械性能优异,黏合强度高、组织结合良好,可抵抗大量出血和外部冲洗。”詹日兴说,“HAD 胶水表现出临床应用的巨大潜力,尤其是在重大车祸、战伤等紧急情况下。”

止血愈合一步到位

“相比于传统的止血方式,HAD 止血的优势在于可以一步到位地实现快速止血与伤口吻合。”罗高兴说,“而选择如纱布按压等传统方式的话,则要避免止血后去除纱布带来的二次伤害,以及后续缝合的麻烦。”

此外,该系统的另一个优点是聚合物链可以渗透到组织界面,在光致凝胶化后,HAD 与组织牢固结合。因此,HAD 同时具备负载生长因子以及抗菌药物等方面的潜力。

“现有凝血酶 HC 提取及合成技术成熟,使这种超级‘胶水’的制备工艺简单,且成本低廉。”詹日兴说,“这种‘胶水’对光线的要求不高,普通光源也能激发效果。在遇到大出血等紧急情况时,医护人员或伤员可以通过简单地挤压涂抹,并利用普通可见光照射使生物胶水起效。”

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1126/sciadv.abf9635>

低温冷冻 + 射频加热

世界首个多模态消融治疗系统完成首例临床试验

《中国肝癌诊疗发展历程》发布

《中国肝癌诊疗发展历程》新书发布会在上海举行。该书主编、中国科学院院士陈孝平、副主编、中国科学院院士樊嘉,中国人民解放军海军军医大学附属东方肝胆外科医院教授沈锋,华中科技大学同济医学院附属同济医院教授张必翔出席现场发布会,并共同为新书揭幕。此外,该书副主编还有中国工程院院士、北京清华长庚医院院长董家鸿,东南大学附属中大医院教授滕皋军,中国人民解放军东部战区总医院教授秦叔逵。

“《中国肝癌诊疗发展历程》是对中国医疗史、肝癌诊疗发展史的一次阶段性总结,是对先辈的慰藉与缅怀;同时也为后人认识中国肝癌诊疗发展长路上点点滴滴提供机会,激励后人潜心钻研,传承匠心精神,造福更多病人。”陈孝平说。

樊嘉肯定了我国肝癌诊疗领域所取得的成就。他表示,随着以磁共振成像(MRI)为代表的医学影像检查和以分子标志物、循环肿瘤细胞(CTC)为代表的精准检测等肝癌诊断被临床广泛应用,肝癌诊疗方式正朝着精准化、个体化方向发展,靶向、免疫等精准治疗手段正如火如荼地进行,并取得了良好效果。

谈到新书的亮点,沈锋认为,该书具有很强的学术性,详实、客观地记录了中国肝癌诊疗发展岁月里历史性、标志性的诊疗成果。张必翔认为,该书讲述了中国肝癌诊疗发展历史,突出的是中国肝癌发展的特色,通过几代人的努力,形成了独具特色的肝癌诊疗方式。(刘静)

黄晓军:巧用 T 细胞 妙治白血病

■本报记者 廖洋 通讯员 夏雷

世界卫生组织统计显示,肿瘤和心脑血管疾病是人类最主要的疾病。其中,血液肿瘤治疗周期长、治疗难度大,成为死亡率最高的疾病之一。

经过几代人的不懈努力,中国血液肿瘤治疗取得了长足进步,在这个漫长的探索中,白血病作为血液肿瘤的主要类型之一,备受关注。而白血病骨髓移植方法中需与供体“完全匹配”的要求,给独生子女率较高的中国带来了极大挑战。

近日,在青岛召开的首届中国红岛医学高峰论坛上,北京大学人民医院教授、北京大学人民医院血液病研究所所长黄晓军告诉《中国科学报》,面对传统治疗手段中对配型的高要求,他的团队在此前“上海方案”的基础上,进一步提出了“北京方案”,有效地提高了中国白血病的治愈率。

“不治”变“可治”

针对血液肿瘤中的白血病,中国工程院院士王振义、中国科学院院士陈竺经过尝试和研究后提出了全反式维甲酸+三氧化二砷联合疗法。这被业界称为“上海方案”,它使患者完全缓解率达到 90%,5 年生



黄晓军作报告。廖洋摄

存率达到 90%。

可以说,从传统的化疗、移植到现在的靶向治疗,白血病治疗已经进入到一个综合治疗的年代,它从一个难以制伏的病魔变为了一种可以战胜的疾病。

“虽然大部分的白血病综合治疗有进展,但是骨髓移植仍然是目前最有效的治疗方式。遗憾的是,移植供者要求必须是配型完全相同的兄弟姐妹等。”黄晓军指出。

那么,怎样降低对移植供体的要求呢?在

规划激发抗肿瘤免疫响应,通过释放原位肿瘤疫苗,激活天然免疫及特异性免疫系统,给患者机体建立起一道防御外部“坏家伙”攻击的自身“屏障”,通过局部消融,实现全身疗效,有效降低复发转移风险。”李文涛强调。

据悉,该研究团队的成果已经转化成能够投入临床应用的整套设备。复旦大学附属肿瘤医院介入治疗科与上海交通大学携手打造了“医工结合”以及产、学、研、医一体化建设的平台,针对肿瘤介入治疗的瓶颈问题,开展全方位的医疗创新研发和技术成果转化。该设备全面开展临床试验是双方开展“医工携手”以来,首次完成成果转化,标志着研发团队实现了从“研”到“产”的重要跨越,占据了该领域国产医疗设备的重要领先地位。

徐学敏表示,“我们最终目的是切实将我们的研究成果,转化成能够真正破解临床治疗

无数次临床诊疗后,黄晓军团队提出这样的假设:能否做“半相合”的骨髓移植?

黄晓军团队查阅了大量的资料。文献显示,半相合手段排斥率,甚至有西方学者提出在本世纪根本无法解决该问题。

根据西方骨髓移植的传统理论,移植需要供者和接受者的人类白细胞抗原一致。然而,这种相合的概率在兄弟姐妹之间只有 1/4,父母与子女之间为 0。没有血缘关系的人群,全相合的概率只有十万分之一。

这些现实情况让黄晓军看到了重要而迫切的社会需要。对于独生子女家庭已经成为主流社会结构的中国,骨髓供体来源不足,已经成为白血病治疗直面的难题。

善用“T 细胞”

于是,黄晓军开始带领团队做一些简单的实验。

起初,黄晓军发现造血干细胞中有一种 T 细胞,能够抗肿瘤和抗感染,但遗憾的是,它对正常细胞的杀伤力也同样大。

因而,采用“半相合”技术进行移植后,常会出现令人头疼的“抗宿主病”。由于接受移植的患者排斥反应非常大,故该方法移植后

“瓶颈”的利器,提高那些不能手术或者复发转移肝癌患者的疗效。”

“目前恶性肿瘤主要手段是手术、化疗和放疗。然而仍有 50% 以上的原发性肝癌、转移性肝癌以及复发的肝癌患者,由于身体耐受或疾病等原因,无法进行手术或者放疗,或者常规治疗效果不理想。”李文涛介绍,接受治疗的是一位腹膜后平滑肌肉瘤肝转移的患者,肝内多发病灶,患者无法接受外科治疗,同时不愿意接受放化疗,得知此项新技术前来就诊,经研究人员认真筛选评估,该患者符合治疗条件,随后经充分术前准备,患者接受了肝脏肿瘤多模态消融治疗并取得了理想效果。

“多模态消融精准治疗肝脏肿瘤,为患者提供了‘重生’的机会和可能。”对于未来是否能在更多实体肿瘤中扩大应用,李文涛表示还需要进一步研究。(黄辛)

生存率仅为 20%。

针对这个问题,国外科学界普遍是将 T 细胞去除。但完全去掉 T 细胞后,患者术后出现感染和复发的概率又有所升高。

“在此基础上,我们创造性地提出前期用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)把 T 细胞的功能先抑制下去,等到后期再把它发挥出来。这样的话,前期不会抵抗宿主,后期还能发挥抗肿瘤作用。”黄晓军说。

按照这个思路,黄晓军团队进行了临床试验。经过一系列探索,半相合移植技术终于被证明可与完全配型的移植取得相同效果。相关研究发表于《临床肿瘤学》等多本国内外学术期刊。

2016 年,黄晓军及其团队发明的治疗方案命名为“北京方案”,正式推出。目前,“北京方案”已在全国广泛推广应用。

“还有很多领域值得我们探索。”黄晓军进一步指出,“目前,虽然我国医保报销比例越来越高,但很多血液肿瘤患者家庭的支付费用还是远远超出了他们可支付能力。此外,在药物开发和注册方面也面临着多种挑战。”

相关论文信息:

<http://doi.org/10.1200/JCO.20.00150>

新知

近日,中国科学院苏州纳米技术与纳米仿生研究所研究员裴仁军带领研究团队,利用单宁酸(TA)与铁离子的配位作用成功制备了功能化四氧化三铁磁性纳米颗粒,并从 8 种癌症病人的血液样品中检测到循环肿瘤细胞(CTCs)。此外,他们还与美国加州大学研究团队合作,整合点击化学反应、多抗体“鸡尾酒”、纳米结构基底、微流控“混沌混合器”等技术优势,建立了一种基于肿瘤细胞外囊泡(EVs)的肝癌早期诊断方法。相关研究成果发表在 ACS Appl. Mater. Interfaces 和 Nat. Commun. 上。

据裴仁军介绍,液体活检作为一种新兴的肿瘤诊断技术,因其无创、敏感度高、操作便捷等优势受到人们的广泛关注。目前液体活检所使用的标记物主要包括循环肿瘤细胞(CTCs)、细胞外囊泡(EVs)和循环肿瘤 DNA(ctDNA)。CTCs 是一类从肿瘤部位脱落进入外周血液循环系统的癌细胞。EVs 是由细胞产生的纳米级囊泡,其中包含 DNA、蛋白质、信使 RNA、非编码 RNA 等成分。ctDNA 是肿瘤细胞凋亡后 DNA 释放进入循环系统,主要以 DNA 蛋白质复合物或游离 DNA 形式存在。

大量研究表明这些标志物在肿瘤的诊断、复发、转移、治疗效果评估、用药指导及预后等方面发挥着重要作用。但是其应用仍需要解决很多难题,例如 CTCs 在癌症病人血液中的数量十分稀少,而基于一种肿瘤标志物的 CTCs 分离技术也会出现漏检。此外,目前普遍采用超高速离心法、免疫磁珠法以及层析法方法获得 EVs,这些方法分离得到的样本普遍存在较多的非肿瘤来源的 EVs,从而对肿瘤的检测信号造成干扰。

为了解决上述问题,研究团队将单宁酸(TA)溶液与磁性纳米颗粒(MNPs)在室温下进行反应制备功能化磁性纳米颗粒,建立了一种广谱性从患者血液样本中分离异质性 CTCs 方法,从 8 种癌症病人 1 毫升血液中捕获到 1-10 个 CTC。此外,与加州大学研究团队合作,利用肝细胞癌特异的三种抗体(anti-EpCAM, anti-ASG-PR1 和 anti-CD147)作为亲和分子,通过四嗪(tetrazine, Tz)与反式环辛烯(TCO)之间的生物正交点击反应,实现肝细胞癌来源 EVs 的高效、高纯度分离。然后利用微滴式数字 PCR(ddPCR)技术对选定的 10 个基因组合对临床血浆样本的诊断进行验证。

业内专家表示,该研究提供了一种 HCC EVs 纯化系统,并对 HCC 特异性的 mRNA 转录进行数字评分,能够准确区分 HCC 患者与无癌症和其他恶性肿瘤患者。

液体活检「搜寻」肿瘤「蛛丝马迹」

(沈春蕾)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1021/acscami.0c20916>
<https://doi.org/10.1038/s41467-020-18311-0>

医讯

《中国肝癌诊疗发展历程》发布

“《中国肝癌诊疗发展历程》是对中国医疗史、肝癌诊疗发展史的一次阶段性总结,是对先辈的慰藉与缅怀;同时也为后人认识中国肝癌诊疗发展长路上点点滴滴提供机会,激励后人潜心钻研,传承匠心精神,造福更多病人。”陈孝平说。

樊嘉肯定了我国肝癌诊疗领域所取得的成就。他表示,随着以磁共振成像(MRI)为代表的医学影像检查和以分子标志物、循环肿瘤细胞(CTC)为代表的精准检测等肝癌诊断被临床广泛应用,肝癌诊疗方式正朝着精准化、个体化方向发展,靶向、免疫等精准治疗手段正如火如荼地进行,并取得了良好效果。

谈到新书的亮点,沈锋认为,该书具有很强的学术性,详实、客观地记录了中国肝癌诊疗发展岁月里历史性、标志性的诊疗成果。张必翔认为,该书讲述了中国肝癌诊疗发展历史,突出的是中国肝癌发展的特色,通过几代人的努力,形成了独具特色的肝癌诊疗方式。(刘静)

广泛期小细胞肺癌治疗新药获批

《中国肝癌诊疗发展历程》新书发布会在上海举行。该书主编、中国科学院院士陈孝平、副主编、中国科学院院士樊嘉,中国人民解放军海军军医大学附属东方肝胆外科医院教授沈锋,华中科技大学同济医学院附属同济医院教授张必翔出席现场发布会,并共同为新书揭幕。此外,该书副主编还有中国工程院院士、北京清华长庚医院院长董家鸿,东南大学附属中大医院教授滕皋军,中国人民解放军东部战区总医院教授秦叔逵。

“《中国肝癌诊疗发展历程》是对中国医疗史、肝癌诊疗发展史的一次阶段性总结,是对先辈的慰藉与缅怀;同时也为后人认识中国肝癌诊疗发展长路上点点滴滴提供机会,激励后人潜心钻研,传承匠心精神,造福更多病人。”陈孝平说。

樊嘉肯定了我国肝癌诊疗领域所取得的成就。他表示,随着以磁共振成像(MRI)为代表的医学影像检查和以分子标志物、循环肿瘤细胞(CTC)为代表的精准检测等肝癌诊断被临床广泛应用,肝癌诊疗方式正朝着精准化、个体化方向发展,靶向、免疫等精准治疗手段正如火如荼地进行,并取得了良好效果。

谈到新书的亮点,沈锋认为,该书具有很强的学术性,详实、客观地记录了中国肝癌诊疗发展岁月里历史性、标志性的诊疗成果。张必翔认为,该书讲述了中国肝癌诊疗发展历史,突出的是中国肝癌发展的特色,通过几代人的努力,形成了独具特色的肝癌诊疗方式。(刘静)