

# 关节置换“翻修”时代 啥材料更受青睐

■本报记者 张思玮

经过半个多世纪的发展,现代人工髌、膝关节置换术已在全世界范围内广泛普及。据不完全统计,2019年我国的人工髌、膝关节置换手术量已经超过了95万例,且仍以接近每年20%的速度增长。

“我国引入人工关节置换手术已有30余年。从关节假体使用损耗和假体附近骨损失的时间推算,我国即将进入大量关节置换后的‘翻修’时代。”北京大学首钢医院副院长关振鹏在接受《中国科学报》采访时表示,其中,骨缺损的处理是翻修手术最为复杂的技术关键点之一。

近日,《先进药物递送评论》刊发了关振鹏团队与芬兰埃博学术大学教授张宏博、上海交通大学医学院附属瑞金医院教授崔国联等在骨再生治疗领域的研究进展,他们首次在静电纺丝和3D生物打印两个技术层面介绍了骨再生材料的合成策略及技术选择。

业内专家认为,该研究不仅在材料选择与制作技术方面进行了系统全面的分析和论述,更可贵的是结合了实际临床需求,从外科医生角度出发,讲述了对未来骨科研发产品的期望。

## 骨科材料的“推陈出新”

1965年,美国科学家 Urist 首次提出诱导成骨理论,即具有骨诱导特性的生物材料可以诱导骨髓干细胞趋化并分化成骨细胞,诱导骨细胞在局部分泌矿化基质和胶原蛋白,从而形成新骨,在非骨髓环境中形成骨组织。

随着学术界对骨替代材料研究的不断深入,多种骨替代材料相继研发问世,包括同种异体骨、脱矿骨基质、人工合成骨传导生物材料等。

目前,对于小范围非应力部位的骨缺损,骨科的“金标准”是同种异体骨移植,但其价格比较昂贵,而且只适用于小范围或非负重区的填补。

对于大面积、负重区骨缺损的处理,业内起初使用骨水泥、骨屑直接进行填补,但其远期效果并不理想。即便是在骨缺损部位加入螺钉进行固定,效果依然不佳,因此逐渐被临床淘汰。

“现在,我们经常使用的是一种叫钛的金属,它的内部结构与人类骨组织非常相似,都有‘小梁结构’,骨组织可以很



关振鹏(左二)正在进行手术。

首钢医院供图

好地与钛嵌入生长。同时,无论是机械应力、密度还是金属惰性,它都非常适合作为植入物。”关振鹏说,目前,由钛金属制作的“小垫块”成为了骨科翻修术的主流材料选择。

但钛垫块也有局限性。“首先钛的价格非常昂贵,一个小小的垫块都要数万元;其次,钛的密度比骨密度要大,而骨缺损修补材料与骨的密度差异是骨缺损修复远期效果的主要影响因素。”崔国联认为,骨再生材料的研究不能单纯地探索新材料,还要从新制作工艺寻求解决办法。

## 新制作工艺带来“机遇”

近年来,最为火爆的3D打印技术为骨科带来了“新视野”。

据该论文作者之一、北京大学首钢医院骨科硕士研究生王一川介绍,国内已经有公司使用钛合金进行3D打印制备成骨小梁结构的骨缺损材料和植入物。“在保障骨缺损位置机械应力的情况下,骨组织能嵌入生长,而且材料价格比

较亲民,远期效果也比较理想。”

但这同时也带来一个问题:嵌入生长的不一定是骨组织,还有瘢痕或者其他软组织。

“如何使填补材料更好地嵌入生长呢?我们需要制作具有模拟体内局部微环境结构特征的‘支架’,这时我们就想到了制备微纳米纤维的电纺丝技术。”关振鹏说。

所谓的电纺丝技术是指对针头内高分子液体施加高压电,使针头内液体带有电荷,由于电荷之间互相排斥且与接地端互相吸引,使液体能够克服表面张力射出针头,从而获得纳米或微米尺度的细丝。

目前,电纺丝技术通过喷丝头和收集器以及调节参数,制造具有不同形态的纳米纤维,例如中空、芯套筒以及珠状结构和不同纤维直径或其他独特结构的纳米纤维,并在骨再生领域应用。

“为了模拟骨的自然生长状态,静电纺丝纤维膜可以通过相关方式影响成骨细胞的增殖和分化仿生的粗糙度、动态压缩变量,使成骨细胞更好地

增殖附着,达到骨快速生成的目的。”关振鹏说。

不过,在临床工作中,有很多关节置换的患者都伴有严重的骨质疏松。

“植入周围骨的质量决定着手术效果,于是,在植入假体或支持物上负载有利于骨再生的活性组分是非常好的途径。”王一川说。

## 仍需接受临床实践的“考验”

虽然静电纺丝和3D生物打印在生产复杂结构方面有巨大潜力,但在临床应用中也都需要技术的提升。

“我们需要深入研究材料负载水平对机械和生物性能的影响,将宏观的3D打印支架和微观的微纳米纤维相结合,实现宏观新组织长入和微观细胞行为调控,并寻求在静电纺丝和3D生物打印支架中的平衡,以确保最佳性能。具体而言,材料需要满足特定的要求才能确保制造方式高效和有效地运行,因此,在获取优化纳米材料增强的骨组织工程支架时所采用的静电纺丝和3D生物打印技术相结合,再优化组合的方法,实现了宏观和微观的统一。”关振鹏说。

此外,张宏博认为,还应利用分子生物学方法进一步探索诱导下的详细机制生物现象,进而从分子机理上给予证实,才能增强静电纺丝和3D生物打印支架工程化优选产品的性能;同时,要充分利用现有的静电纺丝和3D生物打印支架,重现多功能支架,节省设计成本。

当然,任何一项新技术、新材料要实现临床转化,最为重要的是在临床中得到验证。它的安全性和有效性都需要在未来几十年的临床实践中不断总结。

一直以来,骨水泥是骨科最常用的“胶水”,是用来固定植入物假体和骨的黏合剂,但其最终与人体主要应力组织——骨组织存在许多差异。关振鹏期望,“在骨科的假体置换和骨缺损修复领域,追求纯自然状态,即手术后患者完全回归健康,终生不需要进行二次手术翻修或植入物取出。”

相关论文信息: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.05.007>

# 智能试剂 显著提高肿瘤免疫疗效

## 新知

近日,复旦大学附属肿瘤医院核医学科宋少莉团队创新性地制备了智能试剂 KN046@19F-ZIF-8,并探究了其在肿瘤诊断和增强的免疫治疗上的应用。该智能试剂可利用肿瘤微环境响应的19F-MRI实现对肿瘤高特异性成像,同时释放的KN046双特异性抗体能阻断PD-L1和CTLA-4与其配体的结合,显著提高免疫治疗的应答率。相关研究成果发表于《先进科学》。

CTLA-4和PD-L1抗体免疫检查点抑制剂是最为有效的免疫治疗试剂,然而单药免疫疗法客观应答率有限。为提高免疫治疗疗效,肿瘤学家们尝试用双抗体免疫治疗,获得了令人鼓舞的效果。KN046是一种新型的重组人源化PD-L1/CTLA-4双特异性单域抗体Fc融合蛋白,能同时特异性结合PD-L1和CTLA-4,通过阻断PD-L1与PD-1及CTLA-4与CD80/CD86的结合,高效杀伤肿瘤细胞。

研究人员利用无毒可降解材料ZIF-8,后者能在体内复杂环境中保护抗体活性成分免受损伤,同时也可以肿瘤微环境中快速降解释放KNO46抗体,使肿瘤内的药物浓度蓄积,从而高特异性免疫杀伤肿瘤。另外,肿瘤微环境降解ZIF-8可以实现掺杂的F-ZIF-8的“关一开”响应的19F MRI,既可实现肿瘤的特异性成像,又可对免疫抗体的控释实时监控。

免疫治疗后可能会出现“假性进展”“超进展”,这是目前免疫治疗疗效评价的难点。研究人员利用自主合成的68Ga-NOTA-GZP PET/CT探针,活体成像实时监控KN046@19F-ZIF-8治疗后机体的免疫激活状态,发现单剂量KN046@19F-ZIF-8治疗后第4天,68Ga-NOTA-GZP摄取最高,随后缓慢降低,至第10天仍见高摄取,提示体内颗粒酶B激活是在单剂量治疗后第4天达到高峰,随后开始降低,一直持续到第10天;而肿瘤

18F-FDG代谢在治疗后第1~10天均见增高,但在第4~7天略有下降,到第10天再次出现现代代谢增高。68Ga-NOTA-GZP显像能真实反映体内免疫治疗的疗效,是无创性免疫治疗体内评价手段。

专家表示,该研究团队研制的肿瘤微环境“关一开”响应的试剂KN046@19F-ZIF-8,既能实现肿瘤的19F MRI高特异性成像,又能实时监控抗体体内释放;KN046发挥双免疫检查点PD-L1和CTLA-4阻断功能,可有效提高对肿瘤的杀伤效果;利用68Ga-NOTA-GZP和18F-FDG PET/CT显像活体内监测免疫治疗疗效,为免疫联合疗法的临床转化提供了新思路。(黄辛)

相关论文信息:  
<https://doi/full/10.1002/advs.202102500>

# 直面“最熟悉的陌生人”

## 阿尔茨海默病“早诊早智”刻不容缓

■本报记者 李惠钰

9月21日,是世界阿尔茨海默病日,也恰逢中秋佳节。然而,这一天,全国或许有近千万名老人在与“陌生”家人“孤独”团圆的。

数据统计显示,每3秒钟,全球就会新增一位痴呆症患者,多数患者确诊时已是中重度。目前,我国约有1000万阿尔茨海默病(AD)患者,预计到2050年将突破4000万。

每年9月也是世界阿尔茨海默病宣传月,今年的主题是“知彼知己,早诊早智”。北京大学第六医院记忆中心主任王华丽解释说,“早诊早智”有两个早,早诊即早期了解、早期识别、早期诊断。“智”与“治”谐音,“早智”有多层含义,一是早期治疗可以更好地了解患者的智能智力;二是希望专业人士充分发挥聪明才智帮助患病老人;三是希望患病老人通过及时的规范治疗,能够恢复他们原有的智慧。

“阿尔茨海默病多发于60岁以上老人,阿尔茨海默病是当下以及未来全社会应该重点关注疾病。”北京大学第一医院神经内科主任医师孙永安强调。

## 抓住早期“蛛丝马迹”

在世界阿尔茨海默病日当天,由人民日报健康客户端、中国老年保健协会阿尔茨海默病分会(ADC)联合主办,绿谷制药支持的世界阿尔茨海默病月专题研讨会在线上召开。

会上,王华丽遗憾地说,“人们对阿尔茨海默病这一认知障碍类疾病认识并不是非常明确,导致很多老人已经有症状,并没有及时去就诊。”

去年,国家卫生健康委员会发布了《探索痴呆防治特色服务工作方案》,方案确定了试点地区到2022年的工作目标,包括公众对老年痴呆防治知识知晓率达80%,建立健全老年痴呆防治服务网络,建立健全患者自我管理、家庭管理、社区管理、医院管理相结合的预防干预模式,社区(村)老年人认知功能筛查率达80%。

然而现状不容乐观,大部分人依然认为认知功能下降是正常的衰老迹象,对此疾病的认知仍然有限。

《中国阿尔茨海默病患者诊疗现状调研报告(2021)》显示,调研中,近六成患者在出现症状后才首次就诊,而体检或认知筛查发现问题后进一步明确认知障碍的患者仅为10.06%。

“阿尔茨海默病发病是一个缓慢的过程,临床前期可能没有任何症状。”王华丽说,“不少患者到了中重度才被家属带到医院就诊,错过了最佳干预期,因此要抓住痴呆早期释放的‘蛛丝马迹’。”

此前,国际阿尔茨海默病协会发布了《痴呆的10个警示症状》,包括记忆减退、做不好熟悉的工作、语言能力减退、搞不清时间和地点、判断思维能力减退、把握做事进度有困难、东西放错地方、情绪和行为出现改变、理解视觉和空间信息有困难、工作或社会活动中退缩。

当患者出现认知功能下降的情况时,对于疾病诊治的判断更依赖于患者家属,但他们对于疾病认知的有限可能进一步导致疾病危害加深及照护负担加重。

## 治与不治差异很大

阿尔茨海默病的治疗方法包括药物治疗、行为疗法、音乐疗法、周全的护理、鼓励患者参加社会活动、日常锻炼等。虽然目前药物尚不能治愈,但坚持药物治疗能有效地延缓病情的发展,帮助患者改善认知功能,提高生活质量,减轻照料者负担。

目前阿尔茨海默病治疗普遍存在确诊患者无法坚持用药的问题,不利于长期治疗。据《中国阿尔茨海默病患者诊疗现状调研报告(2021)》统计,坚持服药的阿尔茨海默病患者比例相对较低,服药3年以上的患者比例不到三成。

“阿尔茨海默病从轻度到中度再到重度是一个较长的过程,阿尔茨海默病患者一定要坚持全程管理。”孙永安说,



中国老年保健协会阿尔茨海默病分会供图

“AD患者的用药依从性较低,有的患者觉得吃了药没有达到立竿见影的效果,有的患者觉得长期吃下去费用负担太重,自行停药,甚至慢慢放弃了治疗。但长期服药确实能缓解症状,时间维度放到2~3年来看的话,治与不治的差异还是很大的。”

“认知障碍是可以治疗的,除了及时用药治疗,也要尽早指导患者进行认知训练,可以让患者大脑保持活力,同时和老人构建一种有效沟通,关注老人的精神和行为问题。”王华丽补充道。阿尔茨海默病不是病人的事,如病人不能及时诊治和接受规范治疗,伴随疾病进展恶化,最终可能会使整个家庭被拖入深渊,照护者也将面临极大的经济和精神压力。

## 国产创新药提供治疗新选择

此外,缺乏有效的治疗手段一直是阿尔茨海默病领域的行业难题,这在一定程度上影响了患者的治疗信心。在很长一段时间内,常用的药物仅能在短期内改善患者的症状,但无法延缓及阻止阿尔茨海默病的发展,随着治疗周期的延长,患者的认知功能仍逐步下降。《2019阿尔茨海默病患者家庭生存状况调研报告》显示,91.52%的家庭期待有更多更有效的治疗阿尔茨海默病药物。

“疾病修饰类药物即针对病因进行治疗的药物,对阿尔茨海默病发病的病

因进行治疗,这也是大家都期盼的。”中国医科大学附属第一医院神经内科副主任医师曹云鹏分享阿尔茨海默病药物治疗新进展时介绍道,目前传统机制包括Aβ假说等多种机制,同时越来越多证据表明神经系统疾病及脑内的改变有可能和肠道菌群有关,成为国际上新的AD研发方向。

事实上,我国已在2019年成功上市了基于肠道菌群和脑肠轴作用机制的寡糖类小分子疾病修饰类国产创新药,用于治疗轻中度阿尔茨海默病,打破了我国AD领域长期无新药可用的困局,为我国阿尔茨海默病患者提供了新的治疗选择,目前正在开展国际三期临床试验。作为一款中国原研AD疾病修饰类药物,其未来有望造福全球患者。”曹云鹏说。

阿尔茨海默病已成为全球老龄化趋势下全人类的共同挑战,而如何帮助人们建立对疾病的正确认知,使更多人知晓早期诊断及疾病的治疗知识,是面对老年痴呆以及阿尔茨海默病这类认知障碍疾病挑战时首要解决的问题。

正如“2021世界阿尔茨海默病月活动指南”中所述,调查显示,有2/3的人认为失智症是衰老的自然过程。专家呼吁,不要把健忘当成是人老了之后理所当然的事情,只有帮助人们树立对疾病的客观认知,才能更好地帮助患者及家属从容面对疾病的挑战,获得更好的生活。

## 医讯

## 首例国产骨科手术机器人完成远程膝关节置换术

本报讯 近日,上海交通大学医学院附属第九人民医院骨科主任医师李慧武团队在上海通过5G平台,远程辅助操作国产鸿鹄骨科手术机器人,为远在广东惠州市第一人民医院和云南昆明的解放军联勤保障部队920医院的两名女性患者,分别成功实施了膝关节置换手术。据悉,此次三地5G远程手术是首例国产骨科手术机器人完成的5G远

程膝关节置换手术。李慧武表示,手术机器人辅助人工膝关节置换,在精准化、微创化、个性化关节功能重建方面迈进了一大步。相信智慧医疗在助力医疗质量提升方面必将大有作为。他希望未来更多的优质医疗资源通过网络技术的不断提升和完善,辐射到全国更多基层医院,让更多百姓更便捷、更实惠地获得优质服务。(翟敬京)

## 广东省生殖医院 着力实现供精者与受精者基因匹配

本报讯 近日,广东省生殖医院与贝康医疗股份有限公司(以下简称贝康医疗)就“供精者基因突变频率队列研究”签订合作协议,旨在建立供精者基因变异大数据平台,在基因层面为受精者提供更适合的供精者,为供精辅助生殖技术的遗传安全性保驾护航,防止出生缺陷等重大遗传性疾病的致病基因通过精子向子代传递。同时双方还为联合共建的“临床研究创新基地”揭牌。

广东省生殖医院党委书记、院长李晓明表示,通过合作建立供精者基因变异大数据平台,确保所供

精子的遗传学安全性,有利于满足患者需求、提升优生优育水平。同时,“临床研究创新基地”将为医院的科研发展提供软实力的支持,强强联合将有助于提高医院临床样本的科研利用效率,促进样本资源高效转化为研究成果,为医院发展为高水平研究型生殖医院提供助力。贝康医疗董事长梁波表示,在此次合作中,贝康医疗将为临床研究创新基地提供研发人员和技术支撑,加速技术的产业化转化,促进精子库技术发展,实现技术大规模临床应用。(朱汉斌)

## 颅内血管栓塞有了国产“弹簧圈”

本报讯 脑血管病以其高发病率、高复发率、高致残率、高死亡率及越来越高的防治费用,给社会和个体造成巨大的经济负担,已成为影响我国国民民生的重要公共卫生问题。

近日,国家药品监督管理局批准了我国自主研发的Avenir机械解脱弹簧圈获批上市,其主要用于颅内动脉瘤和其他神经血管畸形(如动静脉畸形和动静脉瘘)的血管内栓塞,以及周围血管的动脉和静脉栓塞。同时,它还具有缩小的首圈直径,能尽可能减少动脉瘤引入时弹簧圈的疝出,出色的成篮效果能保证良好贴壁和植入弹簧圈分布,实现致密填充。此外,因其具有极软收尾圈和超细的初级丝,大大增强了柔软性和顺应性,也可以实现更密实的填充密度。(沈乐)