



人工智能助力骨类器官转化

● 苏佳灿

随着全球老龄化加剧，骨衰老如骨质疏松与骨关节炎等已成为全球性疾病，严重威胁人类健康。骨衰老是一个多组织/多维度的复杂过程，目前治疗缺乏系统观且与临床治疗脱节，例如骨质疏松性骨折的危害性被严重低估，临床治疗存在三大误区（认识误区、理念误区、技术误区），导致治疗效果差，成为世界性难题。

骨关节炎发病存在三大因素，包括机械因素、代谢因素和炎症因素，这三大因素相互影响，治疗缺乏针对性，当前并无确定有效的治疗策略。

目前，传统骨衰老研究存在诸多局限，体外传统的细胞培养无法模拟骨生态位中的复杂微环境，体内研究小鼠等非人类物种无法在人体上复现结果。因此，如何突破传统内外研究局限，延缓骨衰老成为关键问题。

类器官是通过干细胞自组织方式，在体外三维培养条件下分化形成的有功能的组织复合体。类器官技术是目前人类疾病研究的临床前模型，是临床治疗的新手段。此外，骨类器官是以活性材料为基础、由干细胞（如骨髓干细胞、胚胎干细胞）或祖细胞定向分化而成的具有仿生空间特征自我更新、自组装的微骨组织（如成骨细胞、破骨细胞等）。

然而，当下骨类器官细胞成分和

比例与天然骨组织相差甚远，骨类器官技术的发展仍处于起步阶段。因此，我们基于细胞-材料互作，借助细胞培养与材料构建技术，首次提出了骨类器官的构建策略与构建要素，包括基质胶（天然基质胶、人工合成基质胶、智能响应基质胶）、活性支架（有机生物活性支架、无机生物活性支架、复合生物活性支架）、调控因子（生长因子、细胞因子、细胞外囊泡），系统性展望了骨类器官应用场景，为硬组织再生修复指明了研究方向。

然而，传统类器官构建策略面临成本高、周期长、成功率低的痛点，利用人工智能技术与机器学习算法发展更加高效率、高精度的虚拟类器官构建策略对于提升类器官构建效率和

生物学性能、加速类器官发展和临床应用进程具有重要意义。基于此，我们批判性地总结了类器官构建与应用面临的挑战，包括血管化、免疫化、系统化、技术化以及伦理法律挑战等。最终，我们创新性地提出了“类器官 1.0”（神似，从无到有，实现功能具备）、“类器官 2.0”（形似，从有到强，实现神形兼备）、“类器官 3.0”（胜似，又快又好，实现快速制备）的概念。我们希望基于材料生物学效应，结合人工智能技术，研发新型生物材料基类器官，为系统性揭示器官衰老新机制、突破疾病治疗瓶颈、实现高效修复夯实基础。

（作者系上海交通大学医学院附属新华医院骨科主任）



探明免疫细胞泛死亡机制有助患者转归

● 李金宝

脓毒症是宿主对感染反应失调而诱发的全身炎症反应综合征，严重时可引起危及生命的多器官功能障碍。脓毒症患者早期会发生过度炎症反应，随后进入持久的免疫抑制期。免疫抑制是脓毒症患者病情加重的核心原因，在此期间患者病死率高达 85%。在反应机制上，参与平衡免疫应答的多种细胞（如中性粒细胞、巨噬细胞、树突细胞及 T 淋巴细胞等）发生过度死亡是免疫抑制的关键因素。脓毒症在发生发

展过程中，会通过调控不同形式的细胞死亡，如细胞凋亡、程序性坏死、细胞焦亡等，来防御外源病原体入侵，并维持体内平衡。

以往研究认为，各种细胞死亡形式独立存在，但越来越多的研究表明，各种形式的细胞死亡效应分子之间存在广泛的串扰作用。这促成了一种全新的细胞死亡形式即泛死亡，并迅速成为脓毒症中免疫细胞死亡的研究热点。

泛死亡是由特定触发因素激活并由泛凋亡体复合物调节的炎症程序性细胞死亡途径，同时具有细胞焦亡、细胞凋亡和/或坏死性凋亡的关键特征，

不能单独由这三种程序性细胞死亡中的任何一种来表征。

泛死亡的发生与多种疾病，如感染性疾病、癌症、心血管疾病及自身免疫疾病等相关。如脓毒症巨噬细胞感染时导致炎症风暴，其中炎症因子 TNF α 和 IFN γ 协同刺激可诱导巨噬细胞发生泛死亡。另外，血红素与脂多糖(LPS)共刺激诱导 NLRP12 炎症小体形成促进巨噬细胞泛死亡。此外，LPS 与三磷酸腺苷(ATP)共刺激诱导炎症复合物(NLRP3、AIM2、NLRC4 和 Pyrin)形成促进泛死亡发生。不同信号激活特定感知蛋白，启动组装不同泛凋亡体，招募执行蛋白诱导泛死

亡发生。

研究发现，脓毒症发病时免疫细胞代谢发生改变，其代谢产物如乳酸、衣康酸、 α -酮戊二酸等大量蓄积，促进不同泛凋亡体的形成，诱导免疫细胞发生泛死亡，促进脓毒症免疫抑制。由于泛凋亡体的形成高度依赖触发因素，并且可能受到多种病原体和损伤相关分子模式的影响，因此深入探究新的触发器和传感器以阐明脓毒症出现时免疫细胞发生泛死亡的具体调控机制，有助于为脓毒症患者转归提供理论依据和新的治疗靶点。

（作者系上海交通大学医学院附属第一人民医院麻醉科主任）

脑机接口 50 年：从科幻概念到产业落地

（上接第 8 版）

此外，利用脑机接口技术针对健康人群的非医学领域应用呈稳定增长趋势，已扩展到军事、教育、娱乐、工业与交通安全等许多领域。2023 年，在工信部指导下，中国信息通信研究院牵头国内百余家相

关单位成立了脑机接口产业联盟，意味着脑机接口科学研究、技术实践与产业应用将更好地协同发展。

脑机接口的“百岁”展望

脑机接口在过去半个世纪实现了

从科幻概念到产业落地的突破，实现了从“0”到“1”、从“1”生“2”的跨越。未来，脑机接口有望彻底重构人与机器、人与人之间的交互模式，进而推动一场技术与生产力的变革，是“坚持科技创新引领、加快形成新质生产力”的重要领域。然而，人们对“脑机接口”的期待与现有的技术发展现状仍有较大

差距，脑机接口的科学原理、关键技术、伦理规范和场景应用均面临着诸多困难挑战。

希望业内的相关方勠力同心，协同攻关，克服挑战，在未来 50 年推动脑机接口实现“2”生“3”、“3”生万物的质变。

（作者系清华大学长聘教授）