

神奇“果冻”精准修复皮肤创面

● 本报记者 王昊昊

十几年前,当蚕丝蛋白、水凝胶等生物材料领域的很多研究还是“新奇状态”时,施李杨就对多学科交叉研究产生了浓厚兴趣。从硕士期间的蚕丝蛋白研究,到博士期间的水凝胶研究,施李杨把最初的好奇心变成了一份科研事业。

如今,已是湖南大学生物学院副教授的施李杨担任独立PI(学术带头人),组建了一个专业团队,在高分子生物材料突破组织损伤治疗瓶颈等方面取得系列成果。

施李杨团队开发了能释放气体的“果冻”材料,搭载了类似小程序的配位结构,可使糖尿病创面愈合效率提高约4倍,首次解析了气体水凝胶材料促进创面修复的多种细胞生物学事件,使用水凝胶材料缓释米诺环素,可显著降低脊髓损伤等患者长期多次使用米诺环素带来的毒副作用。近日,相关成果先后在《美国化学会-中心科学》和《美国化学会-材料快报》上发表。

从果冻中取得灵感 打造新型水凝胶材料

近日,在实验室里,施李杨向记者展示了其团队制备的两种果冻状水凝胶材料,一种是透明的,另一种则呈粉红色。小小的试管里,“果冻”附着在底部,轻轻摇晃也不会形变。这些还没指甲盖大的水凝胶,却能修复糖尿病创面、治疗脊髓损伤。

怎么想到把修复材料做成果冻状的水凝胶?这源于施李杨的一次“灵感突现”。

人体组织由细胞外基质和细胞组成,其中细胞外基质是一种典型的水凝胶材料,结构类似于含果肉的果冻。“何

不把修复材料也做成类似于细胞外基质的结构?”得此灵感,施李杨做了一系列尝试。

细胞和果冻中的果肉一样,是一粒一粒、不成形的,只有放在果冻里,细胞才会被包裹起来,形成组织结构。

“人体的细胞外基质主要由胶原、透明质酸、黏蛋白、弹性蛋白等组成,因此我们将透明质酸作为原材料之一,通过化学方法使其改性,形成果冻状的水凝胶,其中95%是水。”施李杨说,这种水凝胶不同于海绵支架材料。海绵能吸水又能放水,水凝胶材料则不能出水,这样才能让药物和细胞等高效附着于病变部位。

有了水凝胶“果冻”材料,只要将其“果肉”变为不同疾病所需的药物,一个能修复损伤的神奇“果冻”便制成了。

施李杨介绍,“果冻”的主要材料是透明质酸等高分子材料和相关的药物、气体等,制备成本低,一般约10分钟就可制成一个,可以根据涂抹、注射等需要,决定其软硬度。

气体“果冻”修复糖尿病创面

糖尿病至今是一种终身性疾病,无法治愈,是我国患病人数最多的慢性病之一。当糖尿病无法得到有效治疗和控制在,患者将出现一系列并发症,比如糖尿病足溃疡等慢性难愈合创面。

“之所以难治愈,是因为创面有持续、慢性的炎症,阻碍了创面的正常修复过程。目前没有很好的创面修复方式,糖尿病足也是糖尿病最严重、治疗费用最多的并发症之一,重者导致截肢和死

亡。”施李杨说,微量的一氧化碳有助于减少炎症,但直接放在创面上气体会很快流失,如何稳定给量是难题。

为此,施李杨科研团队将“果冻”水凝胶材料中的“果肉”替换成一氧化碳释放分子。当装有一氧化碳的“果冻”接触创面时,创面里的一些成分能促使“果冻”释放出一氧化碳。如果“果冻”未接触创面,气体就不会释放。

“我们惊奇地发现,有一群新的成纤维前体细胞Cxc114⁺在一氧化碳释放时高度聚集,这群细胞有分化成其他细胞的特性,相当于一个母细胞,会边治疗边分化出新细胞,让皮肤愈合得更快。”施李杨说。

实验结果显示,相较于未治疗组,经气体“果冻”治疗的创面愈合效率提高了约4倍。

论文审稿人认为,这一发现提供了关于糖尿病创面再生修复机制的新认识,为糖尿病创面修复提供了新技术。

为脊髓损伤 注射带小程序的“果冻”

脊髓损伤是指由创伤、疾病或退化造成的脊髓损坏,估计全球每年每百万人中有40至80例,其中高达90%是由创伤造成。脊髓损伤易导致损伤节段以下躯体感觉和运动功能障碍,使患者长久丧失劳动力,此外,炎症也是脊髓损伤的治疗难题。

米诺环素是潜在治疗脊髓损伤的抗炎药物,其治疗过程需要持续给药,但长期用药会产生一定的毒副作用。

对此,施李杨团队设计了一种能长

效抗炎的“果冻”材料,将“果冻”注射到脊髓损伤处,便可实现抗炎药物的缓释。

这一次,该团队在“果冻”材料里装上米诺环素,同时为药物设置了一个金属配位结构,类似于一个小程序。治疗时,装载颗粒药物的“果冻”被注射到脊髓损伤部位,损伤部位的弱酸环境中有氢离子,当带有小程序的“果冻”识别到氢离子后,会及时响应弱酸环境。此时氢离子会把果冻包裹的颗粒药物“咬碎”,让药物逐步释放出来。如果识别不到氢离子,“果冻”中的药物就不会释放。

该团队通过约70只大鼠实验,证实了抗炎“果冻”可减轻炎症反应,能将截瘫大鼠的运动能力提升1倍,减轻脊髓继发性损伤,增加原有脊髓神经元存活率,促进新生神经元再生。

传统米诺环素治疗中,针对脊髓损伤动物模型,每公斤每天需要90至135毫克的剂量才能发挥作用,使用水凝胶包裹米诺环素后,米诺环素用量大幅降低,6周内只需每公斤1.5毫克。论文审稿人认为,该方法可显著降低长期多次使用米诺环素带来的毒副作用。

施李杨团队目前正在研究水凝胶和细胞的相互作用,希望弄清水凝胶材料如何影响免疫和干细胞的行为等,以更快更好修复创面、减少瘢痕,让水凝胶“果冻”更神奇。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1021/acscentsci.3c01169>

<https://doi.org/10.1021/acsmaterialsl.3c01126>

复旦大学附属肿瘤医院

新型显像剂显著提高头颈部不明肿瘤原发灶诊断准确率

本报讯 复旦大学附属肿瘤医院核医学科主任宋少莉团队发现,利用68Ga-FAPI PET/CT显像可显著提高头颈部不明肿瘤原发灶的诊断准确率。团队通过靶向成纤维活化蛋白的新型分子影像来定位原发肿瘤部位,将原发灶诊断准确率从19%提高到51%。相关研究近日发表于《核医学杂志》。

头颈部原发不明肿瘤是一组高度异质性的恶性肿瘤,约占所有头颈部恶性肿瘤的1%~5%,但现有临床检查方法均无法明确原发灶来源。18F-FDG PET/CT显像是目前临床用于肿瘤原发灶定位、定性诊断的常见方法,但由于头颈部组织的葡萄糖代谢有生理性或炎性,在头颈部原发不明肿瘤诊断中往往存在一定的假阳性

和假阴性。

为提升头颈部原发不明肿瘤的诊断准确率,宋少莉团队开展了一项前瞻性临床研究。该研究从2020年6月至2022年9月随机入组了91例经临床、影像及病理诊断阴性或可疑的颈部淋巴结转移性癌患者,在一周内进行双探针18F-FDG和68Ga-FAPI PET/CT显像,对疑似原发灶的部位经

过病理活检进一步确认。

结果显示,91例患者中有46例明确诊断出原发灶来源。相比18F-FDG PET/CT诊断出17例,68Ga-FAPI PET/CT能够诊断出所有的46例。

(江庆龄)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.2967/jnumed.123.266556>