

血浆的作用超乎想象

● 本报记者 王昊昊

危重症是指病情严重且威胁患者生命的综合征，常由创伤、感染等诱发。如果能找到有效预警危重症患者病情走向的关键“信号”，将极大提高危重症患者救治率。

中南大学湘雅三医院心血管内科及临床试验研究中心博士伍俊儒和美国匹兹堡大学教授 Timothy R. Billiar 等合作的一项研究，不仅提示人体血浆可能有多个有效成分，还发现血浆其他关键分子如脂质能发挥重要治疗作用，并且找到了危重症患者病情早期预警的脂质分子。相关研究近日先后发表于《自然-通讯》和《外科学年鉴》。

人体血浆可能有多个有效成分

创伤是中青年人群首位死因，每年造成全球约 580 万人死亡。因此，研究创伤人群的早期风险预警与分子靶点对临床诊治具有重大意义。

创伤导致的大量失血与休克是患者主要死亡原因。目前，输血是最有效的治疗方式。然而，由于血液资源极其依赖献血者且存放周期短，世界各国出现了不同程度的“血荒”。如何有效制备大量血液制品，关乎广大患者生命健康。

当前可行的解决思路是在体外人工合成血浆中的有效成分，并将其组装为血浆类似物，即“人工血浆”。伍俊儒表示，既往观点认为，血浆的主要作用是提供凝血因子与凝血酶，改善创伤患者的凝血功能并防止进一步出血。在这一观点的指导下，大部分研究致力于探索何种凝血因子的效能更

强、哪种凝血酶更重要。

此前，该科研团队已利用多组学手段构建了首个创伤人群分子图谱，揭示了创伤后分子水平“系统性风暴”，发现在伴有系统性风暴的颅脑创伤患者(分子分型 2)中，院前血浆复苏治疗能降低约 45% 的院内死亡率。

“我们另辟蹊径，猜测人体血浆中可能包含多个有效组分，除了凝血因子相关的分子外，或许存在其他关键分子共同介导了血浆的治疗效应。如果能找到所有的血浆有效组分，在体外合成和人体生理血浆功能完全相同甚至更优的人工血浆就将成为可能。”伍俊儒说。

血浆并非只有凝血功能

据科学家推测，人体血浆中或包含上千种蛋白质、上万种代谢物，且每一组分浓度跨度极大。如何鉴定人体血浆中每一组分，是该项目的关键技术瓶颈。

近年来，基于质谱的蛋白质组学与代谢组学技术可在样本上鉴定数千种分子，且检测范围可以扩大到微量水平。

伍俊儒等人利用蛋白质组学、代谢组学和脂质组学对创伤患者的血浆开展了无偏倚检测，同时收集了患者的临床信息，采用因果介导算法筛选了血浆有效分子组分。

“我们惊讶地发现，除了凝血功能相关分子外，其他通路特别是脂质代谢相关通路分子，如载脂蛋白 E3 (APOE3)、脂蛋白相关磷脂酶 A2 亚组 12A (PLA2G12A) 以及甘油三酯等也介

导了血浆复苏治疗的效应。”伍俊儒说，这些脂质分子仅对伴有脑损伤的创伤患者有效，于是他们推测这些分子或参与了脑组织缺血适应的代谢改变。

伍俊儒表示，这些发现颠覆了此前业界认为“人体血浆仅提供凝血功能相关分子用于改善创伤患者预后”的观点，提示其他关键分子如脂质也发挥了重要治疗作用。

该论文审稿人认为：“该工作为未来研究创伤病理生理机制及其治疗方式开辟了新领域。”

发现可预警危重症的脂质分子

通常认为，在疾病进展前，如果利用一些临床或分子信息如生物标志物，预测到患者接下来病情可能会加重，并提前采取预防与治疗措施，能有效改善患者治疗效果。然而遗憾的是，目前临床上能检测的生物标志物有限，尚不能有效预警危重症的发生。

基于同一创伤研究队列，研究团队发现，有一类特殊的脂质分子——磷脂酰乙醇胺在健康人群当中浓度很低，基本检测不到，而在患者受创伤后 24 小时开始在人体血浆中增加，并且增加幅度越大的患者，其发展为危重症的概率越大。“也就是说，这个脂质分子或许能告诉我们哪类患者应该注意加强干预，防止其进一步发展为危重症。”伍俊儒说。

“当时发现这一现象后，我们也觉



图片来源:摄图网

得不可思议，因为学术界尚不清楚脂质代谢与危重症发展的关系。”伍俊儒表示，这些发现最早是基于创伤人群，而创伤最突出的特点是失血性休克并不是代谢改变。“因此，我们推测这些脂质是人体高度应激早期的普适性反应，也意味着不仅仅是创伤这一类疾病，其他任何有可能发展为重症的疾病均可能具有此现象。”

该团队开展研究的过程中，《细胞》及《细胞-代谢》上发表了关于重症新冠肺炎的多组学数据库。他们将磷脂酰乙醇胺的作用在这两个公共数据中作了验证，结果发现它们确实能有效预警重症新冠肺炎的进展。

“在这两项研究中，我们揭示了血浆中有效分子组分，并探讨了脂质分子的多种作用，创新性地结合临床数据与组学数据，基于生物信息与机器学习算法在多维度数据中挖掘出关键线索。”伍俊儒表示，该研究为人工血浆合成及危重症预警提供了重要思路，提示脂质代谢是重症患者病理生理改变的核心分子通路。下一步，团队将致力于揭示脂质分子治疗与预警机制，探索创伤诊治新策略。

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41467-022-34420-4>

<https://doi.org/10.1097/SLA.00000000000005610>

DNA 纳米装置工程化改造 T 细胞研究获进展

本报讯 华东理工大学生物反应器工程国家重点实验室教授叶邦策课题组在 DNA 纳米系统设计及生物医学应用研究中取得了突破性进展。相关研究成果近日发表于《美国化学会志》。

近年来，CAR-T 细胞疗法通过基因工程表达嵌合抗原受体于 T 细

胞表面，实现对肿瘤的特异性杀伤，成为极具前景的肿瘤治疗手段。但 CAR-T 疗法依然存在基因插入潜在风险，以及脱靶毒性（靶向特异性）和细胞因子风暴（响应强度）等问题。

该研究构建了 T 细胞膜上的 DNA 生物纳米杂合衔接系统，应用

于工程化改造 T 细胞实现肿瘤免疫治疗，通过在细胞膜水平重编程 T 细胞受体，赋予其对肿瘤抗原的特异性识别及肿瘤细胞的特异性杀伤能力。

研究人员通过荷瘤小鼠模型测试实验评估了衔接系统改造的 T 细胞临床应用潜力。结果表明，该研究创新性

地利用 DNA 纳米衔接装置改造 T 细胞表面天然受体，实现了对肿瘤抗原的特异性识别，规避了基因工程手段的潜在风险，改善了 T 细胞疗法的适用性、安全性和有效性。

(张双虎 黄辛)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1021/jacs.2c05903>