

他们把增生的血管“捋直了”

●本报记者 王昊昊

刚收到审稿人长达8页的修改意见时,南京医科大学附属江宁医院呼吸与危重症医学科副教授张允雷有些沮丧。但详细看完修改意见后,他觉得自己和团队遇到了一位非常负责的审稿人。

“由衷地佩服!审稿人几乎逐字逐句地提出了修改意见,连附件都没放过,看得出来他对这项研究很感兴趣,这让我们信心大增。”

经过修改,论文顺利通过。近日,这项由上海交通大学附属新华医院神经外科主任医师郑学胜、上海交通大学电气工程系教授尹毅团队和张允雷共同合作的成果,发表于《细胞增殖》。

历时3年,他们成功发明了一种新型抗血管增生治疗技术——血管靶向电场治疗(ATEF),能把增生的血管“捋直”并抑制其生长。

拨开血管增生的“荆棘丛”

上海某高校的一位同学,上课时突然剧烈头痛,随后昏迷。经过紧急检查,医生发现了隐藏在他脑部的脑动静脉畸形——一种由病理性血管增生引起的血管结构异常。经历了脑血管造影、动静脉畸形介入栓塞等一系列复杂治疗,医生告诉他,部分畸形血管团仍然藏匿于丘脑深处,现有医疗技术难以触及,存在较高的复发风险。

一位女士因下腹部不适求医,却被诊断出卵巢中有一个巨大的恶性肿瘤。影像检查显示,肿瘤血供丰富,其迅速增长的背后是病理性血管增生为肿瘤细胞提供强大的营养支持。即便她接受了肿瘤切除术并配合放化疗和靶向治疗,残存的癌细胞仍是一颗不定时炸弹……

这些与病魔顽强斗争的故事,几乎每天都在郑学胜身边上演。面对病理性血管增生的困境,作为医生的他,深感责任重大。

病理性血管增生是许多常见疾病的共同致病机制。现有的治疗手段如手术、介入治疗、激光、冷凝、热凝、光动力疗法和药物治疗等,对于深部、广泛弥散或恶性病理性血管增生的疗效非常有限,且风险较大。



张允雷(左)指导团队开展研究工作。

受访者供图

“许多病理性血管增生性疾病具有致死、致残风险,因此开发新型抗血管增生治疗技术尤为重要。”郑学胜表示,病理性血管增生就像交织了无数疑难杂症的“荆棘丛”,只有开发新型治疗技术才能拨开这片“荆棘丛”。

用电器工程技术解决医学难题

在胚胎发育和儿童成长期间,血管生成活跃,成年后则大多进入静止状态,血管内皮细胞的分裂频率大大降低,只有病变部位才有活跃的血管分裂增殖。

偶然一次阅读文献,郑学胜获得了一个突破性灵感。“我发现,不同细胞对不同频率交变电场有不同响应,这种特性可以用来抑制细胞增殖。”

“我当时就想,能不能利用交变电场技术抑制血管生成,从而有效控制病理性血管增生,同时避免对正常血管的影响。”郑学胜对记者说。

有了这个灵感后,郑学胜马上想到了深耕电气工程研究的好友尹毅。尹毅听完郑学胜的想法后表示,从细胞培养皿的设计到导线长度的规划,再到电场贴片绝缘材料的选择,可以根据细胞、动物模型及人体试验的要求,一步步倒推出设计方案,进而研发相关设备。

为了加快产品开发和临床前验证,郑学胜又邀请业内好友张允雷的团队加入。他们紧密合作,快速展开设计等工作,最终成功制备出可变频的电场发生系统及其临床前试验设备。

“我们的系统连接一对绝缘电极板用于产生电场。由于电极间是绝缘的,可在正常使用状态下形成高电压和高场强。即使导线或绝缘层破损,电阻降低,电压也会瞬间降低,避免触电风险,确保电气安全。”尹毅解释说。

“目前市场上只有一家国外的电场治疗公司,他们使用的绝缘电极板通常采用压电陶瓷,但压电陶瓷硬且厚,与皮肤贴合性差,可能导致使用不便和皮肤损伤,且难以植入体内。”郑学胜说。

为此,该团队使用的是低功率交变电源,绝缘层也做得非常薄。他们选择了柔软、高电导的银箔作为导电层,柔软、绝缘性能好、生物相容性高的聚酰亚胺薄膜作为绝缘层,能承受高达5000伏的电压,远超该设备100伏的峰值电压,确保了临床应用的安全性。

贴一片绝缘电极“捋直”血管

有了设备,又该如何精准有效地治疗病理性血管增生?

为此,郑学胜团队的青年医生沈霖等通过鸡胚绒毛尿囊膜血管实验,筛选出对血管内皮细胞具有敏感性的电场频率。实验结果表明,在1000千赫左右的频率,该设备能够有效抑制鸡胚绒毛尿囊膜的血管生成。进一步的人脐静脉内皮细胞活性实验,又帮助研究团队确定了最佳的电场频率和强度。

然而,这一频率的交变电场又该如何抑制血管生成?张允雷团队发现,48小时的交流电场处理能够在人脐静脉内皮细胞中诱导一种独特“线球”状

纺锤体结构。这种结构与对照组中观察到的梭形纺锤体形成鲜明对比。

“ATEF诱导的纺锤体结构与长春新碱处理后的纺锤体相似,这一发现暗示它们可能共享相同的作用模式。长春新碱能够与微管蛋白结合,阻碍微管二聚体聚合,从而阻止中期染色体的分离。同样,ATEF诱导的‘线球’状纺锤体扰乱了人脐静脉内皮细胞的分裂,最终导致细胞死亡。”张允雷解释说,这一机制的揭示表明,ATEF通过扰乱纺锤体的形成来抑制人脐静脉内皮细胞的生长。

研究团队又选用胶质瘤和乳腺癌两种与血管增生紧密相关的肿瘤模型,来验证ATEF设备的效果。实验中,肿瘤细胞被接种在小鼠臀部两侧,利用胶带将柔性的电场贴片固定于肿瘤之上,形成垂直对立的电场配置。

小鼠的自然活泼特性给实验带来了挑战。为了不限制小鼠的活动并模拟临床使用环境,胶带并没有缠绕得过紧,这导致小鼠经常尝试用嘴或脚去除身上的贴片,有时会导致贴片脱落。研究人员需要每3到5小时检查一次小鼠,保证贴片正确覆盖在肿瘤位置,夜间对小鼠的巡视也成为研究团队的常规工作。

经过持续观察,团队看到胶质瘤内的血管平行且纤细,而肿瘤的血管由原本的粗犷杂乱状态转变为细小且平行的新形态,且这些血管的排列完全垂直于电场的作用方向。

张允雷表示,ATEF显示出比传统靶向药物贝伐单抗更优的抑制肿瘤血管增生的效果。作为一种非侵入性的纯物理治疗手段,ATEF在动物实验中显示出良好的安全性,未检测到明显的毒副作用,预示着ATEF有潜力发展成为一种更有效、更安全的抗血管治疗方案。

“能将血管‘捋直’并抑制其生长,目前其他药物和设备都无法做到。”郑学胜表示,研究团队正在积极准备ATEF设备的临床试验,期待这一创新技术能够为血管病理性增生患者带来新希望。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1111/cpr.13734>