

“智能活胶水”可动态修复肠黏膜治病

● 本报记者 刁雯蕙

对炎症性肠病患者而言,反复腹痛、腹泻和便血,往往意味着肠黏膜在破损与修复之间长期拉锯。然而,肠道环境复杂,传统止血剂或黏膜修复药物多为“静态材料”,很难在体内稳定黏附。病灶定位则往往依赖影像学或侵入性操作配合。能否开发一种治疗材料,在进入体内后自动识别病灶、黏附,并针对局部持续发挥治疗作用?

近日,中国科学院深圳先进技术研究院(以下简称深圳先进院)研究员钟超团队联合深圳大学医学部教授黄鹏团队在《自然-生物技术》发表论文,提出一种面向炎症性肠病的“智能活胶水”(TL-glue)。该研究以工程化肠道细菌为载体,能够感知肠道出血信号,在病灶处原位形成兼具黏附与治疗功能的生物胶基质,实现“感知-定位-治疗”一体化干预,为炎症性肠病精准治疗提供了新的合成生物工程思路。

病灶主动“发信号” 捕捉出血坐标

对炎症性肠病而言,出血不仅是常见症状,也是病灶位置最直接可靠的标志。研究团队由此提出一个关键设想,能否让治疗系统直接响应出血信号,在真正需要的地方启动,而不是在整个肠道“平均用力”?



图片来源:视觉中国

此前,团队在对贻贝、藤壶等海洋生物黏附机制的系统分析中发现,这些生物能够感知环境变化,并按需释放黏附蛋白,从而实现快速而稳定的附着。受“可感知-可响应”的动态黏附策略启发,团队探索了多种刺激响应型“活胶水”体系,但仍高度依赖外部刺激,与真实疾病应用场景尚有差距。

2021年,团队将研究重心转向疾病信号本身,并最终将炎症性肠病及其典型特征——肠道出血引入研究视野。

在该研究中,团队选用人体肠道常驻微生物大肠杆菌作为工程化载体。当工程菌检测到血液相关信号后,便启动预先设计的反应,一方面在出血位置原位形成黏附基质,另一方面同步释放修复因子,在局部持续发挥作用。

论文共同通讯作者、深圳先进院副研究员安柏霖表示,在研发过程中,血液响应基因线路在驱动黏附或治疗蛋白等高负载输出时,整体表达水平不

足,难以满足体内应用需求。为此,团队通过逐级转录放大策略系统优化关键调控参数,使工程菌对血液信号的响应强度提升至百倍以上,同时避免在无出血条件下被误激活,为TL-glue在体内实现精准感知与稳定功能输出奠定了基础。

在黏附层面,工程菌在被激活后会分泌来源于海洋藤壶的水泥蛋白,在水环境中自组装形成稳定黏附基质。实验结果显示,TL-glue可在出血位置原位形成致密保护层,显著提升抗压与防漏功能,使其在湿润、蠕动的肠道环境中仍稳定停留。同时,团队在黏附体系中进一步引入黏膜修复肽,使TL-glue在“封堵”的同时持续释放修复信号,促进受损黏膜恢复,针对炎症性肠病黏膜屏障受损这一关键病理环节实现协同干预。

多模型验证疗效 展现转化潜力

验证实验显示,在葡聚糖硫酸钠诱导的急性结肠炎小鼠模型中,TL-glue显著改善了动物整体病情。基于光声/超声成像结果显示,TL-glue处理后肠道内与出血相关的信号明显降低。

研究人员通过组织与免疫层面的观察进一步验证,TL-glue不仅在出血

处形成物理保护层,还能促进肠黏膜修复、增强屏障功能并抑制局部炎症反应,从而在病灶处实现“止血、修复并抗炎”的协同作用。该体系在遗传性结肠炎等慢性模型中同样保持稳定疗效,显示出对慢性病程的干预价值。

此外,团队还探索了口服递送方案,通过肠溶包裹实现肠道释放,使其在炎症肠道中特异激活、在健康宿主中更快清除,为安全性与临床可达性提供线索;同步评估免疫相容性并引入多重生物安全策略。

钟超指出,这项工作提出了一种由疾病信号直接驱动的活体治疗材料新范式,使治疗系统能够在体内自主识别病灶、原位发挥作用,而不再依赖外部定位或持续干预。“我们希望让治疗材料像生物系统一样,能够‘看懂’疾病信号,并在正确的时机和位置发挥功能。”

钟超介绍,团队下一步将围绕机制解析和安全性评估持续推进工作,并在更接近临床条件的模型中开展验证。这一“感知-定位-治疗”的设计思路,有望推广至其他慢性疾病或局部损伤场景,为工程化活体材料走向临床应用提供新路径。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41587-025-02970-9>

科学家发现肥胖治疗新靶点

本报讯 华中科技大学同济医院内分泌内科教授陈勇团队首次揭示了Gabpa-Ppary的转录复合物是调控棕色脂肪产热功能的核心开关,为治疗肥胖及相关代谢疾病提供了全新潜在治疗策略。相关研究成果日前发表于《先进科学》。

脂肪组织在机体代谢和能量稳态的调节中起着重要作用。目前已知的脂肪组织有3种类型:囤积能量的白色脂肪组织、代谢活跃的棕色脂肪组织和在特定条件下激活产热潜能的米色脂肪组织。其中,棕色脂肪组织就像一个“燃脂小太阳”,能够通过产热消耗大量糖分和

脂肪,从而对抗肥胖。然而,如何精准调控棕色脂肪组织的活性,一直是个谜。

团队首先观察到,Gabpa蛋白在棕色脂肪中的含量显著高于其他脂肪组织,提示其可能扮演特殊角色。团队通过基因操作实验发现,当“敲除”棕色脂肪中的Gabpa基因后,小鼠的燃脂功能严重受损,其糖酵解和产热能力大幅下降,小鼠变得怕冷,更容易出现糖耐量异常和肥胖;反之,当在脂肪细胞中“过表达”Gabpa基因后,棕色脂肪的糖酵解能力和产热活性显著增强,即便面对高脂饮食的挑战,小鼠的体重增加也得到有效遏制,显示出强大的抗肥胖能力。

深层机制研究表明,Gabpa并非单打独斗,而是与脂肪细胞分化的主导因子Ppary直接结合,形成高效的转录复合物。随后,两者共同结合到糖酵解关键基因Eno1的启动子区域,促进糖酵解通路运行效率的提高。而抑制Gabpa与Ppary的结合,会直接导致Eno1表达下降,糖酵解受阻。这意味着,Gabpa和Ppary两个蛋白形成的复合物是启动棕色脂肪糖酵解程序的关键。

研究还揭示了乳酸在这一过程中扮演的新角色。糖酵解的产物乳酸,并非代谢终点,而是重要的能量信使。该研究证实,Gabpa-Ppary复合物通过调

控棕色脂肪糖酵解能力,维持应激条件下的乳酸稳态,进而激活产热蛋白Ucp1,最终完成从基因调控到生理功能的完美闭环。

陈勇介绍,该研究不仅发现Gabpa-Ppary复合物是全新的调控节点,更清晰地描绘了一条从转录调控到代谢产热的完整通路,为开发通过特异性激活棕色脂肪来治疗肥胖、2型糖尿病等代谢性疾病的新型药物提供了一个有前景的靶点。(李思辉 常宇)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1002/2Fadv.202517426>