

多学科交叉研究为骨组织修复带来新的希望

2017年5月17日,《Science Translational Medicine》(《科学-转化医学》)上发表了希德斯-西奈医学中心(Cedars-Sinai Medical Center)再生医学专家Dan Gazit研究团队的一项新研究,研究人员们结合超声波、干细胞和基因治疗等技术使迷你猪胫骨缺损得以修复再生(图1)^[1-2]。

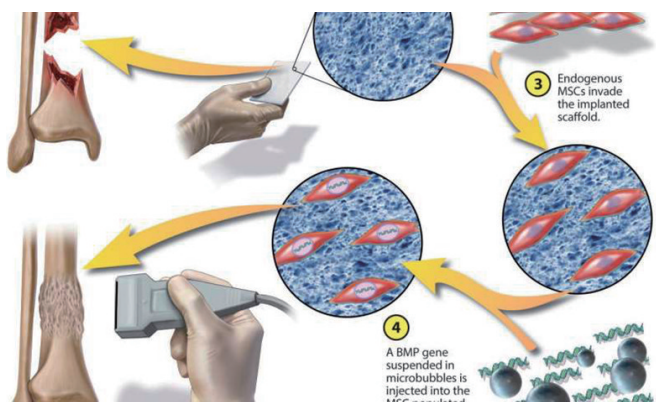


图1 猪胫骨缺损修复再生示意
(图片来源:《Science Translational Medicine》)

首先,他们在迷你猪(体重 (37.0 ± 3.6) kg,年龄 (7.8 ± 1.2) 月)的胫骨制作长度1 cm的临界尺寸骨缺损(critical-sized defect)模型,骨折缺损填充可降解的胶原支架,同时使用动力加压板内固定。术后2周,内源性干细胞迁移浸润至骨折端,再经皮将骨形态发生蛋白-6(BMP-6)基因质粒与微气泡的混合物注射到骨折缺损处,随后,在该处施加超声波。超声波能够使注射的微气泡爆裂,产生的冲击使附近干细胞的胞膜上短暂产生纳米级尺寸的洞,使基因能够顺利进入细胞内。治疗8周后,他们发现治疗组动物胫骨缺损均不复存在,骨折断端愈合并且恢复了生物力学强度。治疗效果与自体骨移植相当。

尽管只是一项动物实验,该研究也有明显的局限性,骨折缺损2周时的病理

状态和真正临床患者骨折6~9个月仍然延迟愈合和不愈合的病理状态有明显不同,超声波治疗剂量和次数尚未明确,该方法真正用于临床的疗效尚不能肯定,但是,鉴于其创新的治疗策略,让这项技术在即将到来的人体临床试验中的表现备受期待。

如何促进骨折修复,一直被视为是长久以来困扰骨科的难题之一,也是当今医学研究的难点之一。无论是战争年代还是和平岁月,创伤都是对人类健康很大的威胁。即便是现代骨科学蓬勃发展的今天,创伤后骨折延迟愈合(或称骨不连)依旧是骨科临床常见病,发生率高达14%~20%,一旦发生治疗较为困难,患者肢体功能长期无法恢复正常,严重影响社会生产力,并增加了社会和家庭负担。

截至目前,治疗骨折延迟愈合或不愈合的“金标准”仍然是再次手术,进行自体骨移植及内固定物置入,手术成功率68%~94%。除了手术费用昂贵,手术创伤也很大,对原有骨折创面的二次破坏造成骨折融合率更加降低,而且取自体骨需要在人体额外增加切开和手术区域,术中出血和神经损伤等严重并发症时有发生,术后取骨区的感染、顽固性疼痛给患者带来肉体和精神上的巨大痛苦,也给家庭和社会造成了巨大的经济负担和生活负担。

为了寻找更加微创的治疗方法,大家一直在进行各种尝试。自体骨移植可以取代自体骨移植,从而减少取自体骨给患者带来的额外损伤。但是,自体骨

诱导成骨的作用很小,植骨融合率很差,手术失败率高。近年来,重组人BMPs开始应用于临床,包括治疗长骨骨缺损。局部应用BMP-2(6)和BMP-7治疗骨折不愈合可以提高愈合率,但是,BMPs价格昂贵,副作用并非少见,包括感染、异位骨化、免疫反应等。另一项替代BMPs治疗的方法是局部目标基因治疗,病毒转染的BMP基因治疗促进骨折不愈合在动物实验得到了证实,但是,病毒转染潜在的免疫反应和恶性肿瘤的风险,限制了其临床应用。

Dan Gazit研究团队的聪明之处在于选择了一种没有明显副作用的物理治疗方法——超声波,替代病毒转染的BMP基因治疗。超声波设备临床应用广泛,且价格相对低廉。但是单凭超声波也是不行的,还需要借助微气泡的作用,超声波使混合的微气泡破裂,产生的冲击使附近干细胞的胞膜上短暂产生纳米级尺寸的洞,从而使基因能够顺利进入细胞内。该研究之所以受到学术界的广泛关注,首先还是该研究团队创新性治疗策略,解决了骨组织修复领域长期存在的一些瓶颈问题,有可能成为一种性价比高、安全有效的骨组织修复新方法应用于临床。这是一项物理治疗学、生物力学、基因治疗交叉融合创新的典范。

从这项研究中,值得我们学习的不仅仅是这项新技术,更重要的对于科研思路 and 创新的再认识。在当今科技迅速发展的时代背景下,如何取得原创性的科研成果?如果只是一味地在原有狭窄的研究领域内原地打转,很难有新的突破。只有开拓视野,多学习了解其他领域的新技术,才有可能碰撞出新的思维火花,产生原创成果。例如,在恶性肿瘤治疗领域,苏州大学功能纳米与软物质研究院的刘庄教授设计出了一种新型的全细胞肿瘤疫苗。它是一种纳米级的颗

粒,由3种已被美国FDA批准的临床制剂组成:一是可被生物降解的聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA),起到包被另两种颗粒成分的作用;二是吲哚菁绿(ICG),可在近红外光的激发下产生热效应;三是作为免疫佐剂的咪喹莫特(R837),一种TLR7受体的小分子激动剂。这种PLGA-ICG-R837颗粒可被施用于肿瘤所在部位,然后在近红外光的激发下将肿瘤裂解,所释放出的多种肿瘤相关抗原可与R837一起发挥类似于疫苗的作用。这时,若再加以免疫检验点抑制剂CTLA4抗体(以阻断免疫抑制性Treg细

胞的作用),该“疫苗”的抗肿瘤效果则会被进一步增强。该疗法已在小鼠实验中取得了良好疗效,可有效杀灭已扩散的肿瘤,且小鼠的免疫系统可对肿瘤产生记忆性。这一综合了光热疗法、免疫佐剂、肿瘤疫苗、免疫检验点抑制剂的疗法提供了一套全新的癌症治疗策略。该疗法不仅可对原发性肿瘤进行针对性的攻击,还可有效杀灭扩散的肿瘤细胞,并可产生免疫记忆效应,以防止复发。其相关成果2016年发表于Nature子刊《Nature Communications》^[3]上。

从1953年沃森和克里克发现DNA

双螺旋结构,1969年萨尔瓦多·卢里亚分子生物学理论获诺贝尔医学及生理学奖,到2001年塞雷拉公司宣布完成人类基因组测序图,生命科学领域不断进步,2009年美国科学院宣布进入“新生物学时代”,新生物学的内涵既包括了生物学内部各种分支学科的重塑与融合,又包括了化学、物理、信息科学、材料科学等众多非生命学科与生物学科的紧密交叉与整合。生命科学、物理学和工程学的融合、转化与交叉,为医学科学研究带来了新的机遇,新的进步。

参考文献

- [1] Bez M, Sheyn D, Tawackoli W, et al. In situ bone tissue engineering via ultrasound-mediated gene delivery to endogenous progenitor cells in mini-pigs[J]. Science Translational Medicine, 2017, 9(390): eaal3128.
- [2] Cedars-Sinai Medical Center. Injured bones reconstructed by gene and stem cell therapies[J]. Science Translational Medicine, 2017, doi: 10.1126/scitranslmed.aal3128.
- [3] Chen Q, Xu L G, Liang C, et al. Photothermal therapy with immune-adjutant nanoparticles together with checkpoint blockade for effective cancer immunotherapy[J]. Nature Communications, 2016, 7: 13193.

文/刘亚军

作者简介:刘亚军,北京积水潭医院脊柱外科副主任医师;骨科冲击波治疗中心副主任;英国皇家外科学院院士(FRCS)

(责任编辑 刘志远)