

上海科学家发布全球首个高精度完整肝脏三维病理图谱

细胞尺度构建肝脏“数字孪生体”

据文汇报 中国科学院上海药物研究所联合临港实验室研究团队近日发布全球首个高精度完整肝脏三维病理图谱,为破解肝纤维化等慢性肝病难题提供了革命性研究工具。这项突破性成果发表于国际学术期刊《先进科学》上。

在人体这座精密“生命工厂”中,肝脏如同24小时运转的核心处理中心,肩负着解毒代谢、物质合成等500余项生理功能。我国脂肪肝患者逾2亿人,构成日益严峻的公共卫生挑战。同时,全球每年因肝硬化死亡的人数超百万,形势不容乐观。

长久以来,病理学家仅能通过二维切片推测肝脏病变,如同拿着平面地图研究立体城市。上海药物所显微光学切片断层成像(MOST)技术服务部、高召兵课题组联合临港实验室殷亮振课题组组成多学科交

叉团队,实现了完整肝脏 $0.35 \times 0.35 \times 2$ 微米超高分辨率的三维成像,相当于在细胞尺度构建肝脏“数字孪生体”。

利用MOST技术,科学家首次看清传统手段无法观测的胆管周围微血管丛等精细结构,为系统全面从器官到脉管到细胞,跨尺度精确表征肝脏解剖结构和各类疾病病理变化奠定了基础。

同时,研究团队还构建了四氯化碳诱导的肝纤维化模型小鼠肝脏病理图谱,进行深入的三维全景分析。结果显示,肝纤维化小鼠肝脏表面出现了明显的结节状改变,而肝脏内部的中央静脉血管网络也发生了显著变化。

进一步定量分析发现,肝细胞脂肪变性的严重程度与距离中央静脉的距离密切相关,距离越近,脂肪变

性越严重。这种病理特征的区域特异性,为理解肝纤维化的发病机制提供了新线索,也为潜在药物靶点发现与靶向治疗提供了精准坐标。

为了更精准分析肝纤维化的病理特征,研究团队采用深度学习技术对三维病理图谱大数据进行自动分割和分析。通过对大量图像数据的训练,深度学习模型能够自动识别和分割出脂肪变性肝细胞,并对其体积比例进行精确计算。结果显示,肝纤维化小鼠肝脏中脂肪变性肝细胞的体积比例高达30.76%。

高精度全肝脏图谱的构建和三维病理分析方法的成功应用,使肝脏疾病的诊断能够更直观、全面地反映肝脏的三维结构和病理变化。未来,该技术有望进一步推广应用于其他肝脏疾病的研究和临床病理研究。

■许琦敏



注意避开过敏原

每年4月的第二个星期六是全国爱鼻日。春季到来,过敏性鼻炎患者也迎来了最难熬的季节。鼻塞、鼻痒、喷嚏不断……这些症状不仅影响患者生活质量,还可能诱发哮喘等更严重的疾病。

在过敏性鼻炎的防治中,避开过敏原是首要任务。春秋两季是花粉过敏的高发期,尤其是蒿草、杨树、柳树等植物的花粉。首都医科大学附属北京同仁医院院长、主任医师张罗建议,在花粉浓度较高的时段,患者应尽量减少外出,如早晨和傍晚。外出时,建议佩戴口罩和护目镜,减少花粉接触。 ■新华社发 程硕 作

基因编辑猪肝脏移植人体

中国团队在《自然》杂志在线发表论文报告成功案例

据新华社 中国研究团队近日在英国《自然》杂志在线发表论文,报告世界首例将基因编辑猪的肝脏移植到脑死亡人体内的成功案例,移植的肝脏各项生理功能表现良好,这将有助于解决移植器官短缺问题。

中国科学院院士窦科峰带领西京医院等机构的研究团队,以一只经过6处基因编辑的猪为供体,将猪的肝脏移植到一名已脑死亡但身体基本机能仍被维持的人的体内,人类受体自身的肝脏被保留,以此模拟临床肝衰竭患者的替代支持治疗过程。

“我们观察到,移植的经基因编辑的猪肝脏在人体内能够发挥生理功能,正常分泌胆汁,血供和病理结果均良好。”窦科峰对新华社记者介绍,在移植后的10天观察期内,未见超急性排斥反应,未发现猪源性逆转录病毒在人体传播的情况。

《自然》杂志专门就这篇论文举行在线记者会,介绍这是已知的全球首个将基因编辑猪的肝脏移植给脑死亡人类受体的成功案例,论文发表标志着这项去年3月完成的研究成果得到国际学术界承认。《自然》网站

相关报道表示这是“将动物器官移植给人的一个里程碑”。

英国牛津大学移植学教授彼得·弗兰德评价说,“这是一项重要的研究”,推动了从动物向人类的异种器官移植科研领域的发展,手术技术“非常精妙”,表明在临床上应用相关技术是可行的。

据介绍,这项研究的手术方案先后通过相关的学术委员会、伦理委员会等论证,严格按照国家有关规定逐项进行。人类受体为一例重型闭合性颅脑损伤患者,经全力抢救仍脑死亡,患者家属同意无偿参与异种肝移植科学研究,为医学进步作出贡献。移植研究在10天后因家属意愿终止。

近年来,在基因编辑等新技术推动下,以猪作为供体的异种器官移植取得较大进展。猪的一些器官与人类器官大小和功能相似,经过基因编辑后可以减少免疫排斥反应等风险。全球医学界近年已报告了基因编辑猪的心脏、肾脏移植到人体的多个案例,这些研究将有助于解决可供移植的器官短缺这个世界难题。

■蔺娟 郭爽

上海市肺科医院完成普托马尼华东地区首例给药 耐药结核病治疗进入新阶段

据文汇报 耐多药结核病治疗进入新阶段。记者近日从同济大学附属上海市肺科医院获悉,该院结核科沙巍教授团队完成抗结核药物普托马尼在华东地区的首例给药,相关治疗方案将原本至少需要18个月的治疗周期缩短至6个月,治愈率也可提高到90%。

此次的患者是一名在校大学生,因感染耐药结核菌,被迫中断学业。沙巍表示,普托马尼与已上市的贝达喹啉、利奈唑胺等药物形成“三联疗法”核心

组合,进一步突破了耐药结核病治疗瓶颈。目前该患者已完成首剂服用,短程治疗方案有望助其早日重返校园。

普托马尼是全球结核病联盟开发的新一代抗结核药物,于2019年获美国食品药品监督管理局批准上市。作为一种全新的硝基咪唑类化合物,普托马尼具有多重作用机制,既能在有氧环境下抑制分枝杆菌酸生物合成,阻碍细胞壁合成,杀死正在复制的结核分枝杆菌,又能在厌氧

环境下释放一氧化氮,对非复制菌产生呼吸毒性作用。同时,它还能通过靶向戊糖磷酸化途径,造成磷酸戊糖的积累,使甲基乙二醛的毒性蓄积,让细胞生长停滞。

在使用新一代药物前,我国耐药结核病患者主要依赖长程治疗方案,疗程长达18个月到20个月,并且需要联合使用5至7种药物。患者每日服药量近30粒,不仅服药负担重,治疗成功率也仅在50%左右。 ■李晨琛

社区口腔诊室执行九院标准 首批挂牌黄浦区、杨浦区、宝山区、松江区16家单位

据文汇报 上海交通大学医学院附属第九人民医院近日,结合国家口腔医学中心定位要求,与黄浦区、杨浦区、宝山区、松江区的卫生健康委签约,成立上海第九人民医院-社区标准化口腔诊室专科联盟。此次签约并首批挂牌的共计16家单位。这也意味着,16家社区医疗机构的口腔诊室将执行“九院”标准。

2023年以来,上海市卫生健康委积极推进全市社区标准化口腔诊室建

设,提升区域口腔医疗服务可及性。2024年,上海新增51家社区标准化口腔诊室,全市累计建成标准化口腔诊室83家。市卫生健康委副主任陆韬宏介绍,此次专科联盟的成立,对解决基层口腔诊疗资源不足问题有积极的推动意义,更能以点带面,推动全市社区口腔医疗服务体系升级。

九院党委书记、国家口腔医学中心(上海)主任马延斌表示,作为牵头单位,九院将充分发挥国家口腔医学

中心的先进技术辐射作用,通过社区标准化口腔诊室专科联盟建设,推行口腔诊疗双向转诊、共享号源等举措,形成可复制、可推广的口腔诊疗标准化服务体系。

据悉,社区标准化口腔诊室联盟将以“标准先行”理念为指导,通过统一技术规范、操作流程、质控标准和管理制度,推动口腔诊室从“有”向“优”的转变,让居民在“家门口”享受高水平、同质化的口腔医疗服务。 ■唐闻佳

上海创新药成果登上《自然》杂志

用溶瘤病毒消灭肿瘤细胞

据解放日报 最近,国际顶级科学期刊《自然》刊登了中生复诺健生物科技(上海)有限公司与浙江大学医学院附属第一医院的合作成果,他们用复诺健生物公司研发的溶瘤病毒VG161治疗晚期肝细胞癌患者,显著延长了患者的生存期,且安全性良好。

去年9月,溶瘤病毒VG161被国家药监局药品审评中心授予“突破性治疗药物认定”。目前,这一原创新药已完成Ⅱ期注册临床研究,即将启动关键性注册临床研究。

公司创始人、首席科学家贾为国博士说,自然界中存在一些溶瘤病毒,它们能闯入肿瘤内部的缺氧和免疫抑制区域,通过激活人体自身免疫系统,展现出抗肿瘤的能力。基因科学和技术兴起后,科学家开始用这种

技术改造溶瘤病毒,增强它们对肿瘤的靶向性,并为它们提供能协同消灭肿瘤细胞的“外援”。目前,全球已有4个溶瘤病毒药物获批上市,用于治疗黑色素瘤、头颈部肿瘤等。

与已上市的溶瘤病毒药物相比,VG161的基因“外援”更多,携带白细胞介素12、白细胞介素15等4个外源性免疫调控基因以及PD-L1阻断肽。在B超引导下,这款候选新药注射到患者病灶中后,溶瘤病毒会不断复制,并与4种“基因武器”协同作战,让很多肿瘤细胞裂解,激活人体特异性抗肿瘤的免疫反应,达到“瘤内疫苗化”的效果。在临床研究中,科研团队发现VG161有“远隔效应”,即注射到患者病灶中后,会引起其他部位非注射病灶的缩小。这说

明局部给药能激发全身的免疫反应,效果与疫苗类似,对难治、耐药的肿瘤有不可替代的治疗潜力。

《自然》杂志论文显示,在34例所有标准治疗均失败的晚期肝细胞癌患者中,VG161单药治疗的客观缓解率为17.65%,疾病控制率为64.71%。在二线治疗失败患者的队列中,中位生存期达9.4个月,显著优于基线相同的晚期肝细胞癌患者4.7个月的生存期。其中,22例入组前接受超过三个月免疫治疗且失败的亚组患者,中位生存期达17.3个月。

“令人欣喜的是,11例VG161治疗出组后再次接受曾经失效的标准治疗的患者,中位生存期突破了20个月。”赵荣华介绍,“这说明VG161治疗能重塑肿瘤免疫微环境,重新激活机体对标准治疗的反应”。 ■俞陶然

数百种遗传疾病或有新疗法

据新华社 一个国际研究团队近日在美国《科学·转化医学》杂志上报告说,他们新开发的一种基因编辑疗法在小鼠实验中可提高正确修复的肝细胞比例。这有望为数百种遗传疾病提供新的治疗方案。

目前,基因编辑疗法已经被用于治疗某些罕见的遗传疾病,但其基本机制主要是通过破坏或使有缺陷的基因失活,而不是直接修复导致疾病的基因突变,并且这些疗法费用高昂。

美国莱斯大学和贝勒大学医学院领衔的一个国际研究团队最新开发出一种名为“修复驱动”的基因编辑疗法,通过暂时抑制肝细胞存活所

必需的富马酰乙酰乙酸水解酶(FAH)基因等一系列过程,让只有经过基因编辑的肝细胞得以存活并增殖,未编辑或错误编辑的肝细胞则会被逐步淘汰。研究人员比喻说,这就像在一场比赛中,给了基因编辑过的细胞优先优势。

研究人员通过小鼠实验发现,新疗法能将正确修复的肝细胞比例从传统方法的约1%提高到25%以上,并能进一步促进肝脏的再生。

研究人员表示,新疗法提供的解决方案可应用于由肝脏基因突变引起的多种疾病,但仍需进一步研究以推进临床应用。