

眼耳鼻喉科医院团队最新研究对角膜新生血管协同“阻断”

致盲疾病有望无创滴眼方式给药

据文汇报 角膜新生血管是重要的致盲性病理改变,也是角膜移植排斥的首要高危因素。近日,复旦大学附属眼耳鼻喉科医院黄锦海、周行涛团队在国际学术期刊《先进材料》发表最新研究成果,提出一种新型无创跨上皮治疗策略,可实现对角膜新生血管的多机制协同干预。值得注意的是,这一策略实现无创滴眼方式给药,为眼表致盲性疾病的治疗提供新思路。

角膜新生血管的发生发展受氧化应激、炎症反应与促血管生成信号三者协同驱动。新生血管的形成会持续破坏角膜透明性,导致患者视力大幅下降。传统药物治疗主要包括激素、非甾体抗炎药及抗血管内皮生长因子药物等,但普遍存在生物利用度低、作用时间短、副作用大或需要有创注射等问题,难以有效阻断疾病进展。

黄锦海、周行涛团队立足临床需求,聚焦角膜新生血管发生发展过程中的核心病理机制,利用前沿生物医学技术,设计研发了一种超小聚多巴胺纳米颗粒(UPDA NPs)滴眼剂。细胞及动物实验表明,这一滴眼剂能高效穿透角膜上皮屏

障,直达新生血管所在的基质层,通过多维协同重塑角膜微环境,从上游打断该致病级联反应。并且,这一治疗路径通过无创滴眼方式给药,实现“一滴入眼,三重阻断”的协同效果,即在同一体系中完成抗氧化、抗炎及抗血管生成作用,从源头打断病理闭环。

该研究以一种UPDA(超小聚多巴胺)同时破解“药物难以穿透屏障”与“单靶点覆盖不全”两大难题,凭借材料自身固有的抗氧化、抗炎和抗血管生成活性,从多个环节协同打破病理循环。该策略不仅有望为角膜新生血管提供全新的干预路径,也为其他氧化应激相关眼科疾病的拓展应用奠定基础。

黄锦海、周行涛领衔眼科医工交叉创新团队聚焦致盲性眼病诊疗中的关键科学与技术难题,依托纳米生物材料、基因编辑及眼科生物测量与成像等前沿方向,持续拓展临床干预边界。依托复旦大学附属眼耳鼻喉科医院与光正眼科集团共建的眼视光新技术联合实验室,该团队还不断深化“产学研”协同创新体系,加速推动创新技术从实验室走向临床。

■唐闻佳



夏日好光景 出游正当时

7月21日,游客在内蒙古锡林郭勒盟锡林浩特市白银库伦牧场的柳兰花海中观光游玩。

暑期,各地文旅市场持续升温,人们纷纷走出家门,在丰富多彩的文旅活动中放松身心、乐享夏日。

■新华社发(康文魁摄)

上海科学家糖尿病治疗成果登上《自然》 智能益生菌可精准管理血糖

据解放日报 北京时间8月12日23时,华东师范大学、上海尚思自然科学研究院叶海峰团队的原创成果登上国际顶级科学期刊《自然》。他们研发出一种工程益生菌“活体药物”,它进入患有2型糖尿病的小鼠和食蟹猴体内后,可智能感应血糖浓度并按需输出GLP-1(胰高血糖素样肽-1),实现“感知—响应”式的精准血糖管理。这项成果开辟了糖尿病治疗的新范式,让患者有望通过喝“定制酸奶”实现血糖动态调节。

叶海峰从事医学合成生物学研究。与传统生物学解析生命体的研究路径相反,这门前沿学科采用“自下而上”策略,利用基因、蛋白质等生物元件构建遗传回路,实现对生命系统的定向重塑。对于微生物,科学家可利用生物元件组装、拼接、重编程等基因工程技术,把天然益生菌改造成工程益生菌,用于治疗疾病。

与传统药物不同,工程益生菌是“活体药物”,可智能感知人体生理指征的变化,并根据“诊断”结果将所携带的DNA信息转录、翻译成蛋白质,在人体内源源不断地生产药物。这种智能感知、按需给药机制,可消除药物过度使用带来的风险,在慢病治疗领域有很大应用潜力。

在糖尿病新药研究中,叶海峰团队选用了一种名为“大肠杆菌Nissle 1917”的益生菌作为底盘细胞,为其植入了两个核心部件。一个部件是源自恶臭假单胞菌的HexR蛋白,它是微生物界的葡萄糖探测器,犹如精密开关,当血糖浓度正常时,开关关闭;当血糖升高时,开关就会开启。另一个部件是编码GLP-1的基因,它能合成促进胰岛素分泌、强力降糖的激素,打造一条药物生产线。

经过基因工程改造的益生菌被命名为GIFT,它是一种葡萄糖感知与功能性响应益生菌。研究团队在患有严重2型糖尿病的模式小鼠中,验证了GIFT的疗效。这些小鼠每天灌胃一次GIFT,连续灌胃30天后,它们的血糖水平显著下降,体重减轻、脂肪减少,肝脏、肾脏和肠道损伤明显缓解,糖尿病常见并发症得到有效遏制。

更令人振奋的是,当小鼠被喂食可乐、巧克力等高糖食物后,GIFT能迅速感知血糖变化,立即启动药物生产模式。其运作机制像一台自动感应的智能设备,血糖升高时启动运行,血糖正常时则进入休眠状态。“传统的糖尿病管理,无论口服药还是注射剂,都是‘开环’模式,药效无法根据实时血糖动态调节。而GIFT构建了一套完整的‘闭环’系统,从感知到响应,再到调节和反馈,全程自动化。”叶海峰说。

这种“活体药物”在灵长类动物体内疗效如何?研究团队在患有2型糖尿病的食蟹猴身上开展测试。它们单次口服GIFT后,GLP-1和胰岛素水平迅速上升,血糖显著下降,效果持续长达3天。它们每3天口服一次GIFT,连续5周血糖维持稳态。整个治疗期间,猴子体重稳定,未出现炎症和过敏反应。

研究团队还将GIFT与GLP-1注射剂司美格鲁肽进行了头对头比较,结果显示:司美格鲁肽注射后,小鼠短期内出现过敏反应、甲状腺相关指标异常等不良反应;口服GIFT的小鼠未观察到这些问题。在胃肠道不适、精神状态等安全性评估中,GIFT几乎未见副作用。尤为关键的是,当与基础胰岛素联合使用时,GIFT未增加低血糖风险。其原因在于GIFT天然内置防过量安全机制,仅在血糖过高时启动运行,血糖正常时自动停工。

虽然在基础研究中取得突破,但叶海峰坦言,后续还要解决一些问题,如进一步验证菌株的长期安全性。为推进后续研究、临床转化和产业化落地,他与孔德强博士联合创立了上海合生纪生物科技有限公司。这家企业布局了天然益生菌、工程益生菌双管线,已为降血糖的工程益生菌申请PCT国际专利,力求将实验室成果转化为创新药,为亿万糖尿病患者提供新选择。

未来,糖尿病患者有望像喝酸奶一样口服GIFT,让这种“智能益生菌”定居于人体肠道。血糖平稳时,它休眠;血糖飙升时,它迅速苏醒并生产降血糖药物;待血糖回落,它再度休眠,实现人体自主管理血糖。

■俞陶然

出生缺陷公益诊断在沪落地 符合条件孕妈可申领千元补助

据文汇报 守护每一个新生命的起点,降低出生缺陷发生风险。记者日前从中国福利会国际和平妇幼保健院获悉,出生缺陷干预救助-胎儿结构异常产前诊断项目正式启动,由中国出生缺陷干预救助基金会资助开展。

该项目聚焦孕产、孕期、新生儿三级筛查干预体系建设,依托医院打造的涵盖女性全生命周期学科群链,通过前置筛查关口、强化早期干预,从源头降低出生缺陷发生风险。

据《中国出生缺陷防治报告》统计,我国出生缺陷发生率约为5.6%。近年来,随着“三孩”生育政策出台,高龄、环境等因素为提升人口素质带来了新挑战。

国妇婴副院长、产前诊断专家王

彦林介绍,若家系中曾有罹患出生缺陷孩童的情况,建议夫妻在生育前接受正规的遗传咨询和基因检测,通过精准诊断,评估下一胎患病风险,必要时还可借助第三代试管婴儿等技术,针对性地阻断致病基因在家族中的传递。

据介绍,符合该项目申请要求的孕妇,即经产前超声筛查诊断为胎儿结构异常,采用CMA(染色体微阵列分析)或CNV-seq(拷贝数变异测序)检测技术进行染色体微缺失、微重复产前诊断的孕妇,可登录微信小程序“出生缺陷干预救助”,申请后即可享受1000元/例的补助。

要提醒的是,除高危人群的筛查之外,低危人群同样需要加强重视,

进行携带者筛查。该类人群也有可能携带隐性的致病基因,而进行携带者筛查能够显著降低隐性遗传疾病的“首发”风险。

为进一步完善、加强出生缺陷一级预防,即在孕前进行健康教育、优生指导,在当天活动中,全市首家市级妇幼健康科普基地——上海孕育科普馆在国妇婴奉贤院区正式启用。

“生育友好,不仅是生育政策的优化,更包含医疗保障、困难家庭帮扶、优生优育服务供给等多重内涵。”中国福利会副主席、中国慈善联合会副会长张晓敏表示,项目将公益基金与医疗、民生事业有机联动,旨在探索“临床医疗+公益救助+能力提升+健康科普”的创新模式。

■李晨球

复旦肿瘤团队研究登国际顶刊 肠癌术后复发根治机会翻倍

据文汇报 结直肠癌术后患者只能依靠CT等影像定期随访,被动等待肿瘤“长”到一定大小后方能在影像中发现复发“信号”,这导致部分患者错失复发后根治的窗口期。复旦大学附属肿瘤医院最新研究有望扭转这一局面。相关成果近日在线发表于国际肿瘤学顶尖期刊JCO(《临床肿瘤学杂志》)。

该研究证实:对结直肠癌术后患者,采用ctDNA甲基化开展动态监测,可在其复发病灶萌芽期就捕捉到复发“信号”,复发后获得根治性治疗的患者比例从过去的23.6%提升至48.1%。该发现有望推动结直肠癌术后随访模式革新。

接受根治手术的I-III期结直

肠癌患者,术后两年是复发转移高危期。一旦复发,能否实施手术、消融等根治性局部治疗,直接决定患者的长期生存期。“目前,临床上通用的CT随访存在局限,只有肿瘤生长至一定体积才能在影像上显现,待病灶被检出时,不少患者已错过接受局部根治的窗口期。”肿瘤医院大肠综合治疗科彭俊杰教授指出这一“被动等待”的临床困局。

为破解这一难题,彭俊杰与肿瘤医院病理科丁春明教授领衔牵头开展名为“FIND”的研究。在2023年到2026年间,该研究共纳入584名术后结直肠癌患者,随机分为ctDNA监测随访组、常规CT随访对照组。ctDNA监测组采用高灵敏度

甲基化特异性PCR技术,追踪血浆内10个肿瘤特异性甲基化标志物。一旦检测信号呈阳性,立刻启动强化影像筛查;影像未发现病灶时,则缩短CT复查间隔至每两个月一次,直至连续两次ctDNA转阴,再恢复常规随访节奏。这套动态调整方案瞄准复发高危窗口,打造肿瘤复发的“预警雷达”。

经2年随访研究后发现,ctDNA监测组中,复发患者接受根治性治疗比例达48.1%,较对照组23.6%提升24.4个百分点。在检出时间上,监测组中位临床复发时间9.5个月,较对照组13.4个月提早近4个月,为临床获得根治性治疗抢出宝贵的“窗口期”。

■唐闻佳