

# 类器官打印：让梦想接近现实

■本报记者 李惠钰

人体换个新器官或组织，能否像机器换个零件一样简单？随着类器官打印及生物 3D 打印技术的不断进步，科幻与现实的距离被一步步拉近。

日前，澳大利亚默多克儿童研究所与美国生物技术公司奥加诺沃主导研发的一种生物 3D 打印新技术，10 分钟内就可以在实验室里打印出 200 个、尺寸不超过指甲盖大小的微型肾脏类器官，有望推动生物打印肾脏用于人体器官移植的相关研究。

无独有偶，瑞士洛桑联邦理工学院 Matthias P. Lutolf 课题组研发出一种新型类器官打印技术——BATE，该方法成功构建了高度仿生的厘米尺度的组织，包括肠管结构、分支血管系统和管状小肠上皮体内样隐窝和绒毛域等，为药物发现、诊断和再生医学研究提供了新的技术手段。

据报道，在中国，每年有 30 万人处于等候器官移植的生死边缘，但只有 1 万余人能通过器官移植获得新生。而随着类器官打印等技术的不断进步，或许在不久的将来，更多患者能够使用打印器官重获新生。

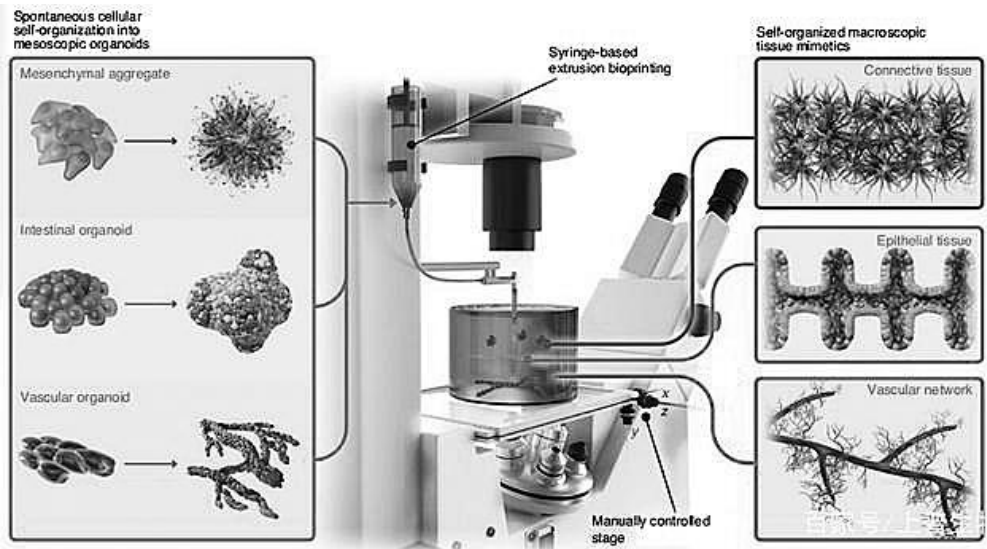
## 强强联合

类器官构建和 3D 生物打印一直是科学界研究的热点。就目前而言，构建大尺寸的分类器官体外模型以及实现更高级别的器官功能响应，一直是该领域亟须突破的技术瓶颈。

生物 3D 打印技术可以在三维空间中对细胞的沉积进行有效控制，从而实现细胞和生物材料的精准空间排列。不过，该方法依旧存在很多局限性，比如无法很好通过细胞自组织过程实现宏观组织的构建。

类器官制造技术同样有它的局限。当前，干细胞衍生的类器官被认为最有希望构建工程方法无法比拟的组织结构。但是，由于类器官难以生长到毫米级以上，因此缺乏体内器官的大尺寸结构特征，这也限制了该技术在体外仿生模型和再生医学领域的发展。

如果有一种方法，将类器官制造技术和生物 3D 打印技术的优势相结合，便有望构建高度仿生的厘米级宏观组织。BATE 技术便是最具潜力的一种。



显微镜生物 3D 打印机

研究指出，该技术用可形成器官的干细胞作为自组织过程的构建单元。这些构建单元在空间上排列以形成相互连接且不断进化的细胞结构。因此，每种形成类器官的细胞或细胞聚集体，都按照 3D 打印过程中施加的几何形状约束融合并重组。科学家使用这种策略，可打印出具有关键细胞类型的宏观组织，例如薄壁组织及其相应基质，或含有各种上皮细胞的胃肠道。

“细胞球作为生物 3D 打印的原料有不少报道，但该工作又推进了一步，将功能化更好的类器官作为打印材料。”在接受《中国科学报》采访时，浙江大学机械工程学院教授贺永点评道，“通过打印，在诱导自组装的培养基中对自组装构建单元（干细胞球）进行精准空间排列，进而使其通过类器官自组装过程得到宏观组织。”

## 优势突出

为了实现实时可视地控制、调节打印过程，研究人员还将一个微挤出系统和显微镜（自带

三维运动台）相结合，构建了一个自带显微图像实时观察的打印系统。

基于显微镜的生物打印设备，依次抽吸细胞并将细胞准确沉积在细胞外基质水凝胶的液体前体内部，再通过调节喷嘴尺寸、流速和打印速度，控制最终的细胞密度。

“整个方法的优势在于能更快、更好地形成组织功能。”贺永对记者表示，显微成像能实时跟踪所打印细胞的发育和新组织的出现，进而在合适的时机和位置精确放置不同类型类器官，从而实现更好的自组装过程。

研究人员还提出，未来可基于自动显微镜实现时空结合的生物 3D 打印，即打印第一种组织，并培养发育出一定的功能和形态，再基于显微成像，放回打印机，在第一种组织周边打印第二种组织，最终在空间和时间上都能精准控制组织的发育。

不仅如此，研究人员还采用类器官构建技术常用的胶原等作为墨水材料，这些材料均来源于天然组织，生物活性好、强度低，不会阻碍干细胞后续的自组织发育。通过优化墨水参数和打印参数，BATE 技术可实现超高细胞密度

# 自闭症儿童为何“失衡”

■本报记者 张双虎

自闭症谱系障碍(ASD)是一种神经发育疾病，患者通常表现出社会互动、沟通困难，重复和刻板行为及受限的兴趣。从上世纪末到现在，自闭症经历了由罕见病到常见病的转变。

为研究自闭症儿童年龄、性别和病情对认知能力的影响，吉林大学第一医院教授贾飞勇团队分析了 398 名自闭症儿童发育水平以及个人—社会、运动、语言理解和表达、手眼协调等能区发展情况，发现自闭症儿童在不同认知能力发育方面存在不平衡。此外，年龄、性别和自闭症严重程度也对各种认知能力产生不良影响。

## 早期干预很重要

最新发布的《中国自闭症教育康复行业发展状况报告》估计，中国有超过 1000 万的孤独症人群，且以每年近 20 万人的速度增长。

“不同年龄的自闭症患儿有不同的特点，早期干预治疗能有效改善低龄自闭症儿童的认知和语言技能，还能让他们的大脑活动正常化，减轻症状，改善社会技能。”深圳市妇幼保健院儿童心理与康复科主任万国斌说，“因此，自闭症早期筛查十分重要。”

万国斌说：“自闭症患者常见共患发育问题，包括智能发育迟缓、语言障碍和注意缺陷多动障碍等；共患的心理情绪问题包括易激惹、问题行为、焦虑等；此外，还有营养问题、饮食行为问题、胃肠道问题、睡眠问题、癫痫等。这些共患问题不仅增加了干预、治疗、教育以及喂养的难度，同时也对患儿的预后产生不良影响。”

该研究发现，近 80% 的儿童在两个或多个方面存在共病，这一发现与先前的研究一致，即大多数自闭症患者都有轻度至中度的全面性发育迟缓，并伴有语言发育落后。

“人们已充分意识到早期诊断和早期干预的重要性，同时也认识到 ASD 临床诊断和干预治疗过程中的艰巨性和复杂性。”贾飞勇说，“大多数患儿在诊断自闭症之前，同时或之后还发现患有其他发育障碍、营养问题、躯体疾病、心理行为问题甚至精神障碍等，且多数患儿同时出现两种以上问题。”

## 干预之前需评估

为研究认知能力失衡与各种因素之间的关系，贾飞勇团队分析了 398 个 18 到 96 个月大的中国自闭症儿童（337 个男孩、61 个女孩）的发育水平，用“自闭症行为量表”

“大多数患儿在诊断自闭症之前、同时或之后还发现患有其他发育障碍、营养问题、躯体疾病、心理行为问题甚至精神障碍等，且多数患儿同时出现两种以上问题。”

和“儿童自闭症评分量表”评估了 ASD 的严重程度，并用 GMDS（格里菲斯心理发展量表）评估儿童的心理发育。

“接受发育量表评估时，自闭症儿童的认知能力通常呈现出‘不平衡’的状态，某些能力比典型发育儿童强（如视觉信息处理能力），某些能力则较弱（如语音工作记忆）。”贾飞勇说，“而且，患者性别差异、自闭症严重程度和确诊时的年龄都可能影响这种认知能力失衡。”

研究结果表明，自闭症儿童在不同的发育阶段、认知领域发育程度不同，自闭症男孩的 GMDS 优于自闭症女孩。尽管在诊断自闭症严重程度方面没有明显的性别差异，但女孩的手协调能力表现和实际推理 GMDS 分量表得分明显低于男孩，男孩比女孩有更好的视觉空间技能。

“自闭症患者男女比约为 4：1，这一性别差异可能与自闭症背后的神经生物学机制有关，也可能与目前的诊断方式有关。”贾飞勇解释，“考虑到自闭症的高异质性，如果男性和女性患者的症状和认知发育状况不同，那么现有的诊断方式可能不能适用于所有女自闭症患者，从而导致自闭症患者性别比例的失衡。”

此外，该研究还验证了自闭症儿童的认知结构不平衡，同时受到自闭症严重程度、性别和年龄的影响。

贾飞勇说：“这提示我们，在接受干预或教育之前，自闭症儿童需要接受一个标准化的发展评估，以确定他们的相对优势和劣势，从而制订个性化的干预计划。”

## 家长和社会亟须培训

目前，国际上自闭症主要治疗手段为

墨水的打印(每毫升 10<sup>8</sup> 个细胞)，并保持良好的细胞活性。

在重庆大学教授刘雳宇看来，实现超高浓度的细胞三维打印是 BATE 技术的优势之一。他对《中国科学报》表示，相比现有的类器官和 3D 生物打印技术，BATE 技术还可以实现细胞和生物材料的精准空间排列，快速构建大尺寸（厘米级）含细胞外基质的仿生组织结构。

刘雳宇表示，BATE 技术另外一个优势是，工程排列的细胞经分化和自组织过程，形成具有显著时空排列的多组织特征，满足类器官培养中多种组织或器官整合的需求。

## 潜力待挖

未来，BATE 可为干细胞和再生医学提供新的方法，为工程化自组织、功能化组织甚至多种组织组合提供强大的工具。

不过，贺永表示，作为构建组织的原材料，打印时对类器官结构的尺寸均一性以及生物功能稳定性都有较高的要求，否则可重复性差，难以进一步推广应用。他建议后续围绕这一需求，深化类器官相关研究。

刘雳宇则建议，未来，通过 BATE 技术制备的高度仿生的厘米级宏观组织及类器官模型，可充分将生物工程的技术与各类学科，如医学、生物学、物理学、影像学等相结合，然后针对新型药物研发、再生医学研究、发病机制探索以及临床个体化诊疗等具体方向，进行更加深入的融合式研究，从而发挥巨大的应用潜力。

“人体系统非常复杂，不到万不得已不能用有限技术制成的器官对接无限复杂的人体系统，应对生命是 3D 生物打印发展的最大困难。”中国 3D 打印技术产业联盟副理事长周功耀表示，即使人工器官在体外功能正常，一旦植入体内，是否能运作、产生毒素以及有哪些副作用目前都不得而知。

在他看来，3D 生物打印的一些前瞻性研究和个体实例的出现是好事，但在植入人体前还要做大量实验，积累并分析大量数据，要做的事情还有很多。

相关论文信息：  
<https://doi.org/10.1038/s41563-020-00803-5>



教育和行为治疗。香港大学交流与沟通障碍研究中心教授杨峰认为，对自闭症患者而言，特殊教育与训练是最主要的治疗方法，耐心与爱能够促进他们的大脑发育。

贾飞勇介绍说，在自闭症治疗方面，除引进有循证医学依据的应用行为分析、结构化教育、早期介入丹佛模式等方法，我国的 BSR 干预模式、PCBI 超早期干预模式都很有特色。

“目前，我国自闭症临床研究和治疗手段已达到国际先进水平。一些疗法通过对自闭症共病问题的科学干预，初步结果显示对自闭症症状有改善作用。”贾飞勇说。

贾飞勇认为，面对自闭症儿童，家长和社会首先要理解、宽容、接纳、尊重、赏识孩子的行为，然后快乐、适度、巧妙地提升他们的社会沟通能力，改善情绪问题和行为问题，同时发现、培养、转化特殊兴趣和能力。

“对自闭症儿童家长进行干预技能培训是最重要的事情。”贾飞勇说，“通过对家长技能培训，能真正实现自闭症患儿在自然环境下高强度、足够时间的综合干预，有助于获得良好的治疗效果，进而改善自闭症患儿的预后。”

为此，贾飞勇建议，对儿科医师加强自闭症常见共患问题识别能力培训，掌握常见自闭症共患问题的处理原则，将识别共患问题纳入儿童保健的常规诊疗，并建立多学科协作和转诊机制，以实现自闭症患儿个体化综合治疗。

“此外，还要加强对自闭症病因、发病机制、诊疗模式的研究，寻求创新突破，探索自闭症诊疗新模式、新方法。”贾飞勇说。

相关论文信息：  
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.570923>

## 新知

近日，北京清华长庚医院院长、中国工程院院士董家鸿团队与清华大学生物医学影像研究中心研究员陈慧军团队联合陆军军医大学附属西南医院成功构建肝脏区域性功能体积精确评估影像平台。相关研究成果在线发表于《外科肿瘤学年鉴》上。

肝癌位列癌症致死率第二位，其中肝细胞癌(HCC)约占原发性肝癌的 80%。目前肝切除仍然是肝癌患者最有效的“根治性”治疗手段，但由于肝癌患者通常合并肝硬化、肝炎等基础疾病，肝脏储备功能有不同程度的降低，肝切除术后肝脏功能不全或衰竭成为患者围手术期并发症发生和死亡的重要原因。术前精确评估剩余肝脏功能，对于选择合理的治疗方法，把握安全的肝切除范围，从而降低患者术后肝脏功能衰竭的发生率具有重要意义。

然而，目前临床上常用的肝脏储备功能评估方法，如肝脏血清生化指标、Child-Pugh 评分、MELD 评分、吲哚氰绿(ICG)清除试验等均只能反映肝脏的整体功能，无法反映肝脏的区域性功能。由于肝脏基础疾病对不同区域肝功能的影响不完全一致，肝脏整体功能难以准确反映不同区域肝功能的差异。

近年来，以磁共振影像学结合肝脏特异性造影剂 Gd-EOB-DTPA 为基础的肝脏功能评估已经起步，但目前使用动态 Gd-EOB-DTPA 增强磁共振量成像方案评估肝细胞癌患者肝切除术前剩余肝脏功能并预测术后肝衰的可行性技术方法尚未建立。

鉴于此，北京清华长庚医院与清华大学生物医学影像研究中心、陆军军医大学附属西南医院合作收集了 116 例接受肝切除手术的肝细胞癌患者的数据。基于患者肝切除手术前的动态 Gd-EOB-DTPA 增强磁共振图像，以肝脏功能参数(Gd-EOB-DTPA 肝细胞内吸收速率 UR、肝实质 15 分钟相对增强 RE15)为核心，结合剩余肝脏体积，创新性地提出了剩余肝脏功能参数 RF<sub>UR</sub> (ml/min)和 RF<sub>RE15</sub> (ml)，分别定义为剩余肝脏区域内各像素点的肝脏功能参数(UR、RE15)的总和，用于区分术后肝衰和非肝衰患者并预测术后肝衰。

研究结果表明，研究中提出的剩余肝脏功能参数 RF<sub>UR</sub> (ml/min)和 RF<sub>RE15</sub> (ml)在肝衰和非肝衰患者组之间具有显著性差异；在预测术后肝衰方面，RF<sub>UR</sub> (ml/min)和 RF<sub>RE15</sub> (ml)具有更大的曲线下面积(AUC)，分别达到了 0.882 和 0.845，均优于传统的基于 RLV/SLV 或 ICG 的肝脏功能评估方法；多变量逻辑回归的结果也表明 RF<sub>UR</sub> (ml/min)和 RF<sub>RE15</sub> (ml)是术后肝衰的独立预测因子。

研究人员表示，该研究验证了肝切除术前，使用肝胆特异性造影剂 Gd-EOB-DTPA 增强磁共振扫描序列，量化评估肝癌患者剩余部分肝脏功能的可行性，及其预测术后肝衰的能力，提出的量化技术明显优于临床现有方法，使肝切除术前精确评估剩余肝脏功能体积成为可能，可与现有影像后处理平台整合，具有重要的临床应用价值，有望明显改善目前肝脏部分切除术后肝衰竭的发病率和死亡率。

相关论文信息：  
<https://doi.org/10.1245/s10434-020-09361-1>

## 医讯

## 北大公众健康与重大疫情防控战略研究中心成立

本报讯 前不久，北京大学公众健康与重大疫情防控战略研究中心(以下简称“中心”)成立大会举行，来自国家卫生健康委员会、教育部、科技部、北京大学等机构的 150 余人应邀参会。大会由中国工程院院士、北京大学第三医院院长乔杰主持。

中国工程院院士、北京大学常务副校长詹启敏表示，该中心定位为公众健康与重大疫情防控领域的国家级高端智库，为政府提供公共卫生决策的科技支撑，为提高我国应对突发重大公共卫生事件的能力和水平提供智力支持，同时大力培养复合型、创新型公共卫生专业人才，探索培养高水平应用型公共卫生人才。

北京大学博雅特聘教授、该中心首任主任李立明向与会嘉宾介绍了中心的成立背景和主要定位。他指出，2020 年新型冠状病毒的全球大流行更加凸显了公共卫生在经济社会发展中的基础性、战略性和全局性地位。

据悉，该中心将围绕政策研究、传染病和慢性非传染性疾病相关的科学研究、信息研究、教育培训等领域开展工作，为循证健康决策提供科学依据，为降低我国重大疾病负担提供本土科学证据，为精准防控提供支撑；为突发疫情和重大公共卫生实践防范开展预警预测预报工作，为大数据和人工智能技术在医疗健康领域的应用提供平台；为全社会动员、全民健康教育、医药卫生领域与非医药卫生领域的专业培训提供基地。

(崔雪芹)

# 沙库巴曲缬沙坦可优化降压治疗方案

■本报记者 张思玮

“沙库巴曲缬沙坦若进入高血压患者管理中，一定能显著提升高血压达标率，优化降压治疗方案，我们对这类药物的获批充满期待。”近日，在《沙库巴曲缬沙坦在高血压患者中临床应用中国专家建议》(以下简称《专家建议》)发布会上，北京大学第一医院教授霍勇表示，目前，沙库巴曲缬沙坦已向国家药品监督管理局药品审评中心提交高血压适应证申请并获受理。

作为心血管领域首个双活性物质的共晶体，沙库巴曲缬沙坦由脑啡肽酶(NEP)抑制剂沙库巴曲和缬沙坦(ARB)按摩尔比 1：1 组成。其中沙库巴曲是一种前体药物，进入体内后经过酯酶代谢为活性产物 LBQ657，抑制 NEP 活性，进而使钠肽系统活性增强，发挥降压和靶器官保护作用。同时，缬沙坦可有效抵消肾素血管紧张素醛固酮系统(RAAS)激活的不利影响。

8 项已发表的针对原发性轻中度高血压患者的临床研究结果显示，沙库巴曲缬沙坦能显著降低患者平均坐位收缩压、舒张压。此外，在针对老年高血压、盐敏感性高血压、高血压合并肥胖等人群的临床试验中，沙库巴曲缬沙坦也有较好的降压效果。

除临床研究外，荟萃分析研究结果也显示沙库巴曲缬沙坦有较好的降压效果，并对心脏、肾脏、血管等靶器官起到保护作用。

作为《专家建议》编写组牵头人，北京大学人民医院教授孙宁玲表示，基于沙库巴曲缬沙坦的药学特性及临床研究结果，《专家建议》指出，第一，沙库巴曲缬沙坦更适用于老年高血压、盐敏感性高血压、高血压合并心力衰竭、高血压合并左室肥厚、高血压合并慢性肾脏病(CKD 1-3 期)和高血压合并肥胖的患者。

第二，常规用量为 200mg，每天一次，对于难治性高血压患者可增至 300~400mg/天。

第三，对血压未达标但增加剂量受限者，可与其他种类降压药物联合使用，但不能与 RAS 抑制剂(ACEI、ARB)联合使用(不包括缬沙坦)。

第四，对重度肾功能损害、肾动脉狭窄及中度肝功能损害者应慎用。使用 RAS 抑制剂出现血管神经性水肿及妊娠者禁用。

同时，孙宁玲也提醒，应注意沙库巴曲缬沙坦与其他心血管药物之间的相互作用，患者用药前和用药期间应定期监测血压、血钾、肾功能和肝功能。

“《专家建议》使临床医生能进一步理解 ARNI 类药物的降压机制以及临床应用的范围，并指导其合理规范使用。”复旦大学附属中山医院内科主任、中国科学院院士葛均波表示。

此外，世界高血压联盟前任主席、中国高血压联盟首任主席刘力生教授还提出，互联网+高血压的新型模式能有效加强高血压的防控。

与会专家认为，沙库巴曲缬沙坦高血压适应证获批后，将能有效规范和指导临床治疗工作，造福更多高血压患者。