

临床科研新进展

乙肝相关肝癌患者免疫治疗疗效为何差异大

一种特殊癌细胞扮演了“两面派”角色

本报讯 (记者李季 通讯员史尧)河南省人民医院专家团队的一项研究,发现了乙肝相关肝癌患者免疫治疗效果差的“幕后黑手”——表面携带“HLA-DR蛋白(人类白细胞抗原DR蛋白)”的特殊癌细胞。相关研究论文日前刊发在国际期刊《先进科学》上。

近年来,免疫治疗给肝癌患者带

来了新希望。但临床发现,免疫治疗效果也“挑人”:同样是肝癌,由乙肝、丙肝或非病毒引起的,对治疗的反应大不相同。其中,乙肝相关肝癌患者往往面临“药用上了,效果却不想理,生存期难以延长”的困境。

河南省人民医院消化内科专家兰玲、李冬筱及副院长仓顺东等,通过深入分析160例肝癌样本发现,

“HLA-DR+”癌细胞(人类白细胞抗原DR阳性肿瘤细胞)扮演了“两面派”角色:它们表面打着“信号灯”,看似在向体内的免疫“警察”(CD8+T细胞,T淋巴细胞的一个亚群)发出警报,召唤它们来消灭癌细胞。但实际上,这是一个精心设计的“陷阱”——被召唤来的免疫“警察”不仅没能完成任务,反被诱导进入了耗竭

状态,彻底丧失“战斗力”。最终,癌细胞成功逃脱免疫系统的追杀,肿瘤继续生长。

专家团队回顾分析了729名接受免疫治疗的肝癌患者数据,证实肿瘤中“HLA-DR+”癌细胞越多,患者治疗后复发转移和死亡的风险就越高。对于患者来说,在治疗前检测这个指标,能更准确地预判免疫治疗是否对

自己有效,避免无效治疗带来的经济负担和副作用。对于医生来说,“HLA-DR+”癌细胞可以作为一个有效的分层标志,帮助为不同病因的肝癌患者制定个体化治疗方案。这项研究为研发工作指明了新的靶点,据此开发新型抑制剂有望逆转免疫细胞的耗竭状态,为乙肝相关肝癌患者带来新的希望。

改造后的活菌囊泡既继承母体的免疫激活能力,帮助CAR-T细胞更好地浸润肿瘤组织、提升杀伤效率,又规避了活菌本身可能带来的安全风险

新平台为免疫疗法赶走两只“拦路虎”

本报讯 (特约记者衣晓峰 通讯员李晓丽)由哈尔滨医科大学附属肿瘤医院郑桐森教授及其团队成员李咸君、李雪寒、时佳琪等人研发的一款基于细菌外膜囊泡(OMV)的新型CAR-T(嵌合抗原受体T细胞免疫疗法)赋能平台——“BROAD-CAR”,不仅能同时解决实体瘤免疫领域的两大核心难题,还显著提升了CAR-T细胞的临床治疗效果。相关研究论文日前在线发表于国际期刊《自然·生物医学工程》。

很多人可能对CAR-T细胞治疗在白血病、淋巴瘤等血液系统肿瘤中的“战绩”有所耳闻——这种疗法凭借精准识别并杀伤肿瘤细胞的能力,让不少患者重获新生。但在肺癌、胃癌、肝癌等实体瘤治疗中,CAR-T疗法却一直“水土不服”,其疗效远未达到理想水平。

这背后藏着两个关键“拦路虎”:一是实体瘤周围的免疫抑制微环境,就像一堵厚厚的“防火墙”,不仅挡住CAR-T细胞的浸润,还会抑制其杀

伤功能;二是实体瘤细胞特别会“伪装”——不同肿瘤细胞的“识别标志”(抗原)千差万别,有的甚至会悄悄丢掉这些标志,导致CAR-T细胞认不出目标,最终出现耐药或脱靶问题,由此一直限制CAR-T疗法在实体瘤领域的应用。

郑桐森团队把目光投向了细菌外膜囊泡——这是细菌自然产生的微小囊泡,自带母体细菌的免疫激活特性。团队通过基因工程改造,赋予这些囊泡两大“超能力”,打造出

BROAD-CAR赋能平台。

一方面,改造后的囊泡能精准阻断“PD-1/PD-L1信号通路”——这个通路就像肿瘤细胞给免疫细胞套上的“枷锁”,会让CAR-T细胞提前耗竭。而在阻断后,CAR-T细胞就能保持“战斗力”,顺利发挥杀伤作用。另一方面,囊泡还能特异性靶向肿瘤组织,给肿瘤细胞贴上一个统一的“识别标签”。不管肿瘤细胞如何伪装,只要被贴上这个标签,就能被CAR-T细胞一眼认出,进而精准清除。

值得一提的是,这些来自活菌的囊泡,既继承了母体的免疫激活能力,能帮助CAR-T细胞更好地浸润肿瘤组织、提升杀伤效率,又规避了活菌本身可能带来的安全风险,兼顾了疗效与安全。

郑桐森介绍,BROAD-CAR平台将细菌外膜囊泡的优势与CAR-T疗法的需求完美结合,为解决CAR-T治疗实体瘤的核心难题提供了通用型解决方案。团队将加快推进该技术的临床转化研究,力争让新疗法早日惠及更多癌症患者。

两类硬皮病的差异化治疗
有更清晰方向

本报讯 (特约记者齐璐璐)近日,复旦大学附属中山医院皮肤科杨骥教授团队在美国风湿病学会刊《关节炎和风湿病学》上发表论著,系统解答了硬斑病是否存在向系统性硬化症转化风险的难题。

据介绍,系统性硬化症(又称系统性硬皮病)是一种罕见的自身免疫性疾病,其核心特征是皮肤和内脏器官的进行性纤维化,即组织逐渐变硬和失去正常功能。而硬斑病(又称局限性硬皮病)虽同属自身免疫性纤维化疾病,但主要累及皮肤,通常不会有内脏器官的受累。长期以来,医学界普遍认为两者具有相似的纤维化机制。但二者是否属于同一种疾病的两种表型?硬斑病是否存在向系统性硬化症转化的风险?这些问题始终没有明确答案。

杨骥团队在观察大量的临床病理切片时意外发现,硬斑病病灶内淋巴细胞聚集成巢,而系统性硬化症皮损中此类现象相对少见。进一步结合多重免疫荧光染色和单细胞测序分析,团队发现硬斑病病灶内的淋巴细胞聚集成巢形成“生发中心”样特征的三级淋巴结构,该结构驱动局部纤维化发生;同时,在整合素等的介导下,该生发中心样结构长期滞留于局部皮肤,使纤维化主要局限于生发中心样结构周围。而系统性硬化症几乎没有这种结构。团队发现在系统性硬化症患者的皮肤和肺部等多器官中存在一群高胶原合成的Creb3L1阳性的成纤维细胞,驱动着多器官发生进行性纤维化。在系统性硬化症小鼠模型中,抑制Creb3L1可有效缓解小鼠皮肤及肺纤维化程度,改善系统性硬化症小鼠预后。

基于以上发现,杨骥团队首次解释了系统性硬化症与硬斑病在纤维化发生部位与机制上的差异,初步回答了硬斑病不会向系统性硬化症转化的原因,为两类硬皮病的差异化治疗提供更清晰的方向。

研究发现调控细胞生长的“分子刹车”

据新华社墨尔本1月18日电 (记者熊文苑)澳大利亚莫纳什大学一个团队最新研究发现,一种复合体蛋白会像“分子刹车”一样,根据营养物质的供应情况来调控细胞的生长。这为治疗癌症、癫痫等与细胞异常生长相关的疾病提供了新思路。

相关研究论文近期发表在美国《细胞》杂志上。研究团队利用冷冻电镜技术,解析了KICSTOR-GATOR1复合体的蛋白质根据营养物质供应情况协同调控细胞生长的机制。这一复合体是细胞营养感知通路中的关键调控因子。研究显示,当营养物质不足时,KICSTOR可将GATOR1定位至关键位置,“叫停”细胞生长,从而帮助细胞节省资源。这一机制相当于细胞内部的“分子刹车”,可防止细胞无限生长或陷入功能衰竭。

论文共同通讯作者、莫纳什大学副教授米歇尔·霍尔斯介绍,细胞生长需要蛋白质,但如果不能在营养供给与生长需求之间保持平衡,就可能出现细胞生长失控甚至衰竭。比如在许多癌症疾病中,细胞在营养不足时仍持续生长和分裂,而不是像健康细胞那样减缓速度。研究人员认为,这一新发现为深入理解细胞生长调控、应激反应以及癌症等相关疾病提供了新的科学依据。

进企业
教急救

为帮助企业员工提升应急与自救互救能力,1月19日,福建省南平市建阳第一医院组织急诊科医务人员走进当地企业,培训急救技能。图为培训现场。

特约记者郑艺姝
通讯员谢富珠
摄影报道



医学精彩时光

孕中期被诊断为“凶险性前置胎盘、胎盘植入”,双胞胎孕妇突发大出血

一场极限救援守护母子平安

□通讯员 蔡逸秋
特约记者 程守勤

“于主任、吴主任,谢谢你们救了我和宝宝的命!”近日,在东南大学附属中大医院产科病房,即将出院的产妇小云(化名)和家人将四面鲜红的锦旗,郑重地送到妇产科于主任医师、泌尿外科吴剑平主任医师等医务人员手中。

就在9天前的深夜,孕31周的小云因“凶险性前置胎盘”引发致命性大出血,命悬一线。中大医院妇产科、泌尿外科、麻醉手术与疼痛管理科、医学检验科、输血科、儿科、重症医学科等多学科团队紧密协作,立即展开一场极限救援,最终成功守护了母子三人的平安。

37岁的小云去年夏天如愿怀上宝宝,而且是双胞胎。然而,早孕时超声诊断“疤痕妊娠可能”却给这份喜悦蒙上了阴影,孕中期被诊断为“凶险性

前置胎盘、胎盘植入”,这些都昭示着她孕期极易发生难以控制的大出血,严重威胁母子生命。尽管她在在当地医院进行了保胎治疗,但仍反复出现阴道出血。

孕29周的小云在家人的陪伴下,来到江苏省危急重症孕产妇救治指导中心和质控中心——东南大学附属中大医院,找到了该院孕产妇诊疗中心主任于红。“患者属于胎盘植入性疾病,胎盘植入评分高达11分,前置胎盘、双胎妊娠、不良孕产史等情况非常棘手。”于红接诊后,立即将其收治入院。

面对仅29周的孕周,医疗团队的主要目标是尽可能延长孕周,为胎儿争取宝贵的发育时间。经过调整保胎方案,小云的出血情况暂时得到了改善。但所有医务人员都清楚,“定时炸弹”并未拆除,随时可能引爆。

住院2周后的一天21时,惊险一幕骤然发生。孕31周+2天的小云在起床上厕所时,大量鲜血瞬间涌出,手术团队打开产妇腹腔后,发现眼前的景象比预想的更为严峻:子宫下段血管怒张,肌层菲薄如纸,与膀胱后壁致密粘连,胎盘已呈穿透性植入。手术团队

按胎盘植入手术流程有条不紊地操作,2名男婴相继娩出,体重分别为1800克和1410克。早已在手术室严阵以待的儿科总住院总医师程铭霞等医护人员接手,迅速为这一对早产小生命进行复苏、气管插管等,帮助他们闯过出生后的第一道生死关。

此时,一旁的产妇子宫收缩极差,出血汹涌,手术团队使用了宫缩剂、止血药、捆扎、缝合等各种止血措施,出血仍无好转。“难治性产后大出血,失血性休克,凝血功能异常,不能再拖了!”手术团队一致认为,唯一能挽救生命的方案,就是立即切除子宫。在与手术室外焦急等候的家属进行紧急沟通并获得同意后,于红团队果断决定行次全子宫切除术。

然而,由于胎盘植入穿透,子宫下段与膀胱牢牢“长”在了一起,分离过程异常艰难。接到通知迅速赶到手术室的吴剑平主任医师立即上台协同手术。深夜的无影灯下,吴剑平娴熟地切除已被胎盘穿透的部分膀胱,暴露

子宫下段及宫颈。与此同时,于红主任团队快速稳妥地完成了子宫切除,并一起精细修补了膀胱。

这场惊心动魄的战役持续了4小时50分钟。最终,小云的出血终于被彻底控制,其总出血量高达5500毫升。在麻醉团队的严密监护和生命支持下,小云的生命体征逐步趋于平稳。

术后,小云被送至重症医学科。重症医学科李卿副主任医师、张曦文副主任医师带领医护团队精准纠正休克和凝血功能障碍,为她的器官功能恢复保驾护航。2天后,病情稳定的小云转回产科病房,在医护团队和家人的照顾下,身体及心理状态一天天好了起来。

在另一条战线上,2名提前来到世界的新生儿,在新生儿监护室(NICU)开始了他们特别的成长之旅。面对31周胎龄、体重不足2千克的低出生体重儿,NICU的医护团队倾注了加倍的关爱与守护。他们不仅要24小时不间断地监测宝宝们的生命体征,还要帮助其跨越呼吸关、喂养关等难关。

医护团队结合复查结果评估,小云身体指标持续好转,满足出院条件。更令人欣喜的是,NICU的医护团队评估后认为,2名早产宝宝状态很好,也可以出院。好消息接连传来,历经生死磨难的小云露出了开心的笑容。目前,母子三人均已康复出院回家,实现一家人的美好团聚。

中国中医药信息学会
疫病分会成立

本报讯 (记者段梦兰)1月17日,中国中医药信息学会疫病分会成立大会暨中西医防治疫病策略与进展研讨会在京举行。此次大会由中国中医药信息学会主办。来自中医药、信息技术、公共卫生等多领域的专家学者及业界代表会聚一堂,围绕疫病防治的前沿议题展开深入交流。

会上,中国中医药信息学会常务副会长兼秘书长王申和表示,疫病分会要紧紧围绕“促进中医药疫病防治与信息化深度融合”这一核心任务开展工作,深入探索大数据、人工智能等现代信息技术在中医药疫病理论挖掘、证候规律研究、临床诊疗优化等全链条中的应用,充分发挥平台枢纽作用,组织开展前瞻性、战略性、应用性研究。

中国中医药信息学会疫病分会会长葛又文介绍,疫病分会将整合“政、产、学、研、用”多方资源,利用信息化手段系统挖掘、整理、分析古今疫病文献与临床数据,开展回顾性及前瞻性研究,促进科研成果向临床与产业转化,构建全链条服务平台。同时,联合多方力量携手共同攻关,聚焦重大传染病设立若干专项攻关团队。