

# 结直肠癌肝转移像一场特洛伊木马行动

## 研究发现结直肠癌肝转移的特殊机制:一条跨器官信号链条,让肝脏在癌细胞转移发生前就进入“更容易被定植”的状态

本报讯 (特约记者葛文闻 通讯员张玮)华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤中心张涛教授、张德均副主任团队开展的一项研究,首次发现了结直肠癌肝转移的特殊机制:肿瘤细胞通过分子KIAA1199及Egr1“中性粒细胞,形成一条跨器官信号链条,让肝脏在转移发生之前就进入一种“更容易被定植”的状态。该研究为相关高危人群

世界,转移更像一场精心策划的特洛伊木马行动:癌细胞并不急于直接攻城,而是先悄悄送出伪装成礼物的细胞外囊泡。这些囊泡携带关键信号潜入肝脏,让肝细胞在不知不觉中改变微环境,为后续的癌细胞“主力部队”铺平入侵的道路。

研究发现,结直肠癌细胞中存在一个与侵袭转移密切相关的分子——KIAA1199。KIAA1199高表达的结直肠癌细胞会释放大量的细胞外囊泡。这些囊泡并非“空壳快递”,而是装着关键“货物”——颗粒蛋白GRN。这是被精心设计的“木马软件”,会沿着血流抵达肝脏,被肝细胞摄取。肝细胞一旦“签收”,就等于接入了来自原

发肿瘤的远程指挥系统,可以提前为转移铺垫条件,通过主动释放一种“指令型信号”SAA2,呼唤肿瘤细胞的到来。

同时,肝脏内部的微环境开始发生显著变化,一类功能状态特殊的细胞——Egr1“中性粒细胞被“定向训练”出来。它们就像是特洛伊木马中偷偷跑出来的破坏分子,负责拓宽通道、改善供给,增加通透性,让癌细胞更容易渗出血管、停得住、长得快。癌细胞真正抵达时,几乎可以“轻装落脚”。不仅如此,在转移灶形成后,Egr1“中性粒细胞还可作为侵袭边缘的先锋效应细胞发挥转移作用。

如果说KIAA1199是远程指挥的“总开关”,那么Egr1“中性粒细胞就是最关键的“执行端”:它们把上游信号转化为真实可见的微环境变化,尤其是血管层面的改造,为转移性定植提供现实基础。

后续研究通过动物模型验证了两条可干预路径:一条是“从源头纠偏”——通过药理学方式帮助肝细胞把稳态调控拉回正轨,从而减少SAA2异常分泌;另一条是“中途拦截”——削弱Egr1程序的稳定性,避免Egr1“中性粒细胞的生成。两种策略都能显著降低肝转移负荷并改善生存结局,提示“代谢纠偏+免疫信号阻断”可能成为阻断转移前微环境改变的一种可行思路。

### 不可切除肝癌治疗方案再添关键证据

本报讯 (特约记者程守勤 通讯员金志成)对于不可切除肝癌细胞癌(HCC)患者,肝动脉化疗栓塞术(TACE)联合“卡瑞利珠单抗+阿帕替尼”靶向治疗的中位无进展生存期(PFS),显著优于单用TACE。一项国内多中心、随机、平行对照研究得出以上结论,相关研究论文近日在美国临床肿瘤学会会刊《临床肿瘤学杂志》在线发表。

该研究由中国科学院院士、东南大学医学与生命科学部主任、东南大学附属中大医院介入诊疗中心主任滕皋军教授牵头,联合全国22家中心共同开展。这是首个由国内介入专家基于民族企业原研药物,自主设计并完成的

TACE是中晚期肝癌细胞癌治疗的主要手段之一。我国每年开展超过50万例TACE介入治疗,但患者长期生存率仍需改善。近期发表的2项III期临床试验证实,TACE联合靶向治疗的无进展生存期等指标优于单用TACE,但这些试验都以中期肝癌细胞癌患者为主。

该研究于2020年12月28日至2023年10月29日纳入200名不可手术切除的HCC患者,其中90%的肿瘤负荷≥7.0厘米,40%因血管侵犯属于晚期;研究的药物为国产的“卡瑞利珠单抗+阿帕替尼”。结果显示,TACE联合靶向组的PFS显著优于单用TACE组,总生存时间的随访仍在进行中。

该研究证明,TACE联合靶向治疗不仅使中期肝癌细胞癌患者获益,也使晚期和肿瘤负荷大的肝癌患者获益。在该研究论文发表之前,基于同一队列完成的系列多中心大规模回顾性研究已显示,TACE联合靶向方案能显著延长肝癌细胞癌患者的总生存时间。因此,TACE联合靶向治疗中晚期肝癌方案的完整证据链形成。

### 新研究揭示共济失调发病年龄修饰机制

本报讯 (特约记者李娜)中南大学湘雅三医院院长、神经内科江泓教授团队联合中南大学湘雅医院科研团队开展的一项研究,首次发现转录因子4(TCF4)基因内含子CAG重复长度可显著修饰脊髓小脑共济失调3型(SCA3)患者的发病年龄,为罕见病的精准预测和诊疗提供了全新视角。相关研究论文近日发表在国际期刊《前沿研究杂志》上。

SCA3是全球最常见的常染色体显性遗传性共济失调。患者的临床表现为行走不稳、言语不清、吞咽困难,随着病情进展逐渐丧失生活自理能力。该病由ATXN3基因CAG重复序列异常扩增所致,但致病性CAG重复序列的长度仅能解释约50%至70%的发病年龄变异,提示疾病存在着异质性。

江泓团队基于我国1439名SCA3患者的大规模队列研究,首次发现TCF4基因内含子区的CAG重复序列,可调控ATXN3基因对发病年龄的影响。携带长片段TCF4重复的患者,其ATXN3基因每增加一个CAG重复,发病年龄提前约3.18年,而携带短片段的患者仅提前约2.04年。这种修饰效应在早发患者中最为显著,在晚发患者中趋于减弱。通过细胞功能实验,研究团队进一步揭示了TCF4与ataxin-3蛋白间的双向病理协同作用,为统计观察到遗传修饰效应提供了分子生物学基础。

江泓表示,这一发现为未来干预患者发病年龄提供了重要线索。“如果能够针对修饰基因进行干预,就有可能延缓患者的发病年龄,这对他们来说是福音。”江泓说。

### 新型纳米颗粒助力骨关节炎早期识别

据新华社赫尔辛基3月1日电 (记者朱昊晨 徐谦)一个国际研究团队近期在《美国化学学会·纳米》月刊上发表论文介绍,他们开发出一种新型纳米颗粒,可在计算机断层扫描(CT)时用作造影剂,更清晰地显示关节软骨结构,有助于在症状出现前及时发现与骨关节炎相关的早期、微小软骨损伤。

东芬兰大学日前发布新闻公报说,骨关节炎往往在出现疼痛、僵硬等临床症状后才确诊,而此时关节软骨已经发生不可逆的改变。为在症状出现前就检测到细微的软骨损伤,该校研究人员参与的团队开发出一种带金属核的氧化钆纳米颗粒,其直径约3纳米,约是人类发丝直径的三分之一,可作为造影剂,使CT成像效果更佳。

公报说,新开发的纳米颗粒不仅小到足以进入软骨组织,还可实现表面电荷的精确调控,以便更好地与软骨结合。实验室研究和动物模型显示,带正电的纳米颗粒可渗透到关节软骨中,用于反映软骨组织的结构和状态;中性纳米颗粒则更多地停留在组织表面,助力揭示软骨表面损伤及微小磨损。

## 医院动态

### 锦州医科大学附属第一医院为百岁老人实施下肢动脉球囊扩张术

本报讯 (特约记者李岩 郭睿琦)近日,锦州医科大学附属第一医院血管外科杜亚明主任医师团队成功为一名101岁老人实施下肢动脉介入球囊扩张术,打破高龄患者手术禁区。

就诊时,老人左足趾广泛紫绀且部分坏疽,下肢动脉搏动消失,血供严重不足。而且,老人有20年缺血性心脏病、30年高血压病史,还合并凝血功能异常及多发脑梗死病史。辅助检查结果表明,老人双下肢动脉广泛钙化、管腔严重狭窄,血管条件极差,术中极易出现出血、脑梗死复发等致命风险。

为保障老人安全,血管外科牵头组织麻醉科、呼吸与危重症医学科、神经内科、心内科等多个科室会诊,共同细化手术方案,预判突发情况并制定应急预案。护理团队做好术前指导,安抚家属情绪。

术中,麻醉科团队为患者实施全身麻醉,全程监测老人生命体征;杜亚明带领团队经右侧股动脉穿刺后,通过造影明确病变部位,精准将导管、导管送入病灶,逐步开通左腘动脉狭窄段及胫前、腓动脉闭塞血管,再用球囊导管精准扩张,最大限度减少对老人身体的刺激。历经数小时奋战,手术顺利完成,出血量极少,老人下肢血供得到有效恢复。

术后,医护人员实时监测老人的生命体征,并开展抗感染、抗血小板及改善循环等治疗。针对老人出现肺炎相关症状,血管外科联动呼吸科制定个性化诊疗方案。目前,老人恢复良好,精神状态日渐好转。

### 西安市第九医院为九旬患者成功植入无导线心脏起搏器

本报讯 (特约记者韩静)近日,陕西省西安市第九医院心血管内科运用微创技术,为一名90岁高龄心律失常患者植入新一代无导线心脏起搏器,成功解除患者的生命危险,帮助其恢复平稳心律。

该患者因反复头晕、肢体乏力入院检查,确诊三度房室传导阻滞。其心率最低仅为30次/分钟,心脏停搏最长时长超7秒,同时合并多种基础疾病,病情危重,随时存在猝死风险。考虑到患者年事已高,身形消瘦,皮肤薄弱且血管条件复杂,若采用传统起搏器植入术,需制作皮下囊袋,置入起搏导线,极易引发感染、出血等并发症,手术风险极高。

面对这一棘手难题,该院心血管内科团队经过严谨评估,决定采用国际领先的无导线起搏技术。该起搏器仅如胶囊大小,通过腿部股静脉的微创穿刺,可直接精准植入患者心脏右心室内。手术无需任何切口和囊袋,也无需在血管内永久留置导线,从源头上规避了相关创伤与感染风险。手术在该院心血管病院长冯占斌指导下,由马宏恩副主任医师主刀,全程在局部麻醉下进行,仅用时35分钟便顺利完成。

专家介绍,无导线起搏技术为无法耐受传统手术的高龄、高风险人群,提供了更安全有效的根治性治疗新选择。



## 医学精彩时光

# 39天“背水一战”,重燃生的希望

□特约记者 王璐 通讯员 海昕园

春节前后,28岁的小雨(化名)经历了一场与死神的较量。重症系统性红斑狼疮叠加死亡率超40%的难治性噬血细胞综合征,让这个年轻生命岌岌可危。首都医科大学附属北京友谊医院医护团队经过39天的全力救治,让她重迎生命阳光。

## 重疾突袭

春节前夕,持续高热、关节炎、皮疹伴随胸膈闷气促的小雨被紧急转入北京友谊医院。检查结果提示其多脏器受累,多个自身抗体阳性,系统性红斑狼疮诊断明确。此前在外院接受的激素、免疫抑制治疗治疗效果不佳,小雨病情持续恶化。

该院风湿内科团队第一时间启动激素冲击治疗,希望能快速稳住病情。然而,这份希望仅维持2天,小雨的体温再度飙升,高炎症状态强势反

扑。团队紧急启用托珠单抗治疗,依旧效果甚微。更糟糕的是,痰二代测序结果提示黄曲霉感染,本就复杂的病情雪上加霜,治疗陷入僵局。

未等团队找到破局之法,死神已悄然逼近。小雨病情骤然恶化,血液三系(指红细胞系、白细胞系和血小板系)断崖式下降,肝功能严重受损,凝血功能全面紊乱,噬血细胞综合征的诊断给予其沉重一击。团队立即启动针对性治疗,但病魔凶猛程度远超预期:小雨持续高热,头痛、幻视等症状接连出现。神经精神性狼疮、噬血细胞综合征神经系统表现、中枢神经系统感染……28岁的生命如风中残烛,随时可能熄灭。

## 全院集结

腊月二十八,京城年味渐浓,而小雨的病房里只有紧张急促的救治。医务处第一时间紧急协调、全局调度,迅速开启一场全院多学科会诊。血液内科精准优化噬血细胞综合征治疗方案;感染内科制定全方位抗感染策略;

呼吸内科连夜实施支气管镜检查,为鉴别诊断明确方向;神经内科悉心指导降颅压,安抚患者的焦虑情绪;放射医学科专家挑灯阅片,提供精准影像支撑;心内科、营养科全程保驾护航,ICU团队随时待命,做好血浆置换准备。

然而,即便经过全院多学科会诊,由于感染、噬血细胞综合征与系统性红斑狼疮原发病相互交织、病情互为影响,治疗相互制约,诸多诊疗难点仍未完全破解,治疗尚未出现实质性转机。在危急时刻,风湿内科主任刘燕鹰凭借数十年临床经验与敏锐判断,作出关键抉择:在兼顾抗感染与噬血细胞综合征管控的基础上,聚焦并强化对风湿内科原发病的精准干预,再次启动激素冲击联合丙种球蛋白治疗,同步实施鞘内注射及阿那白滞素治疗,全力遏制系统性红斑狼疮恶性进展。这一决策,成为绝境中唯一的希望。

## 新春坚守

这场跨越春节的生命守护,离不

开每一名医护人员的付出。

风湿内科已退休的陈乐天主任医师闻讯请缨,多次来到病房安抚焦虑的小雨及其家属,并为团队提供宝贵诊疗建议。值班医师周明珠副主任医师24小时待命,在小雨凝血指标骤变的深夜,守在小雨床边寸步不离,直至指标平稳。王天琪主治医师主动放弃春节团圆,手机里存满小雨的化验单……

治疗最关键的两周,恰逢新春佳节。病房外,万家灯火璀璨,阖家团圆;病房内,监护仪嘀嗒声不停,医护人员脚步不息。

再次激素冲击治疗的第2天,小雨体温稳步回落;第7天,血液三系指标趋于稳定;第15天,小雨缓缓睁开眼晴,望着窗外轻声说“我想看看阳光”。

住院第39天,小雨复查指标全面向好,顺利走出病房,沐浴暖阳。“那39天像一场漫长的噩梦,可梦里有一群穿白大褂的人,他们从来没有放弃我,是他们给了我第二次生命。”小雨的话语里,满是重生后的感激。

# 与橘瓣的生死争夺战

□特约记者 郑艺姝 通讯员 陈春露

“多亏你们的精心救治,给了我老伴第二次生命。”日前,在福建省南平市第二医院呼吸内科病房里,饶阿姨为67岁的郭大叔办好了出院手续,向医护人员致谢。

家住南平市武夷山市的郭大叔是一名脑出血后长期卧床患者。他在吃砂糖橘时突然发生呛咳,随即出现呼吸困难等症。家属紧急将其送往当

地医院。肺部CT检查结果显示其左主支气管异物堵塞,高度怀疑为橘瓣卡住气道。

病情危急,当地医院因救治条件有限,于当日深夜将其转至南平市第二医院。该院立即启动多学科会诊,第一时间召集呼吸内科、麻醉科、重症医学科、耳鼻喉科团队火速赶到急诊科抢救现场。急诊科团队迅速给予无创呼吸机辅助呼吸,维持基本氧供应。随后,麻醉科郑慧彬主治医师紧急实施气管插管,建立人工气道,稳住患者“生命线”。详细评估患者病情并取得患者家

属同意后,医疗团队迎难而上,由呼吸内科叶君副主任医师实施床旁支气管镜下异物取出术。

术中,支气管镜下清晰可见两瓣粘连的橘肉紧紧堵塞在患者的左主支气管,导致其左肺几乎无法通气。由于异物位置深、支气管内空间狭小,操作难度极大。叶君与周顺琴主管护师紧密配合,巧妙运用异物网兜套取橘瓣。经过多次尝试,终于将橘瓣兜住,小心翼翼地拖离气道。

然而,当异物网兜拖出患者的声门位置后,一瓣“不听话”的橘瓣突然

被卡在患者右侧的梨状窝处,经耳鼻喉科医生协助仍未取出。此时,该橘瓣随时可能再次掉入气道,堵塞气管,现场情况再次变得棘手起来。关键时刻,叶君临危不乱,通过交替使用异物网兜和异物钳进行精细操作,终于成功将残留橘瓣完整取出。

叶君表示,此次成功救治,离不开医院多学科协作机制的高效运转。从急诊科初步处置、多学科联合会诊,到精准实施手术,各环节无缝衔接,大家齐心协力共同为患者赢得了宝贵的生机。