

临床科研新进展

# 全球首个细胞级胰腺癌靶点探索平台建成

本报讯 (特约记者王懿辉 通讯员施思)复旦大学附属肿瘤医院院长虞先濬教授、胰腺肿瘤中心副主任施思主任医师领衔的团队历时5年,搭建了全球首个细胞类型分辨率的胰腺癌预后分析和靶点探索平台,并已开放共享。相关研究论文近日发表在国际权威学术期刊《癌细胞》上。

胰腺癌被称为“癌王”,具有缺少有效治疗靶点、耐药后无药可治等临床困境。

“既往锁定某个肿瘤的治疗靶点,研究者通常采用‘整体组织测序’技

术,把肿瘤当成一个‘黑箱’来分析基因表达。”虞先濬指出,事实上,肿瘤并非简单的肿块,而是由癌细胞、免疫细胞、基质细胞等数十类细胞构成的复杂“细胞生态系统”。传统研究方法无法精准区分不同细胞的独特性,导致很多真正影响患者生存、具备治疗价值的关键基因被“淹没”。

为改变这一状况,虞先濬、施思带领团队,整合了152名胰腺癌患者的高精度单细胞测序数据与完整长期临床随访信息,绘制出覆盖23种细胞类型的基因表达-生存全景图谱。基

于这张图谱,团队构建了全球首个细胞类型分辨率的胰腺癌预后分析和靶点探索平台——ctPANDA。该平台可精准挖掘既往研究方法中未能发现的有效治疗靶点,甄别出具备细胞特异性的预后标志物,让潜藏的关键致病、治病基因清晰显现。

团队基于ctPANDA首次发现存在于胰腺癌患者中的一类特殊“双面基因”。“这类基因在胰腺癌细胞中会助长肿瘤发展、恶化病情,可如果存在于免疫细胞内,却能激活免疫能力、发挥抗癌作用。例如,CD44基因在癌

细胞中高表达意味着患者预后不佳,而在免疫T细胞中高表达,则预示患者生存期更长。”虞先濬说,这一发现将提醒药物研发人员规避药物“误伤”人体免疫细胞的风险,杜绝“杀灭肿瘤细胞的同时削弱免疫力”的研发陷阱。

此外,针对临床棘手的胰腺癌治疗耐药问题,团队依托ctPANDA平台,筛选出在多种细胞中均会导致胰腺癌患者预后变差的泛细胞型靶点PLOD2。实验验证,靶向干预该靶点可收获显著的抗肿瘤效果。结合前沿

空间转录组技术,团队还首次发现,3类预后“坏”细胞聚集形成的“三重复合体”,是胰腺癌新辅助治疗产生耐药性的核心原因,为以后破解胰腺癌耐药难题找到了新的方向。

虞先濬强调,ctPANDA的创建,将大幅加快胰腺癌新药研发和精准诊疗技术迭代的步伐。施思解释说,该平台就像一个智能搜索引擎,研究者可在平台上提问,比如,问“哪个基因在癌细胞里越活跃,患者疗效较差”,平台会立刻从全景图谱中调取答案。

## 早发绝经女性 心血管疾病风险更高

本报讯 (记者崔芳)近日发表在《柳叶刀·妇产科学与女性健康》上的一篇研究论文揭示,过早进入绝经期的女性患严重心血管疾病的风险显著增高。而另一篇近期刊登在国际期刊《科学通报》上的我国学者研究论文显示,我国女性早发绝经(40~45岁绝经)的患病率接近10%。

《柳叶刀·妇产科学与女性健康》此次发表的这篇论文所报道的国际多中心研究,使用了来自26个国家111600余名女性的数据。研究发现,与大约45岁进入绝经期的女性相比,早发绝经或过早绝经的女性心血管疾病风险高出30%~40%。这一风险在不同种族群体和不同收入水平群体中一致存在。戒烟、保持健康体重、规律运动,以及摄入营养丰富的食物等,有助于降低这一风险。文章还表示,早发绝经女性应被视为心脏病高风险群体,需要额外的医疗关注,以预防或管理潜在的心脏病。

《科学通报》报道的相关研究,由山东第一医科大学附属省立医院秦莹莹教授团队联合中国疾控中心妇幼保健中心郑睿敏教授团队开展。该研究是近10年来我国规模最大、覆盖最广的绝经流行病学调查,首次揭示了我国女性绝经年龄的区域差异及多方面影响因素。该研究依托“中国女性绝经状况的流行病学调查研究”队列,系统分析覆盖全国七大地域、12个省份的5万余名女性数据。研究显示,我国女性平均自然绝经年龄为49.46岁,早发绝经患病率为9.69%。

该研究还发现,我国中西部地区女性以及部分少数民族人群较早进入绝经期。早发绝经家族史被识别为关联最为显著的因素,而吸烟与低体重等传统生活方式因素是绝经前的关键风险项。此外,绝经前的早发糖尿病或高血压与绝经年龄提前相关,提示代谢及心血管健康与生殖衰老进程可能存在内在联系。

研究团队表示,未来将持续以纳米药物治疗炎症性肠病为核心研究方向,全力推进更多创新纳米药物的临床转化,为广大炎症性肠病患者提供更优质、更精准的医疗服务。

# 炎症性肠病治疗有了全新范式

本报讯 (特约记者严丽 通讯员陈文生 黄琼)中南大学湘雅医院药学部黄琼教授、老年外科吴良教授,联合中南大学湘雅药学院艾可龙教授团队成功研发出一种新型口服纳米药物OPR,从抑制肠上皮细胞焦亡和提升细胞毒素耐受性的双重角度,为炎症性肠病合并艰难梭菌感染治疗提供全新范式。近日,相关研究论文在国际期刊《整合基因组学》上在线发表。

炎症性肠病患者易发生多种病原

体共感染,其中艰难梭菌感染占比高达97%。合并艰难梭菌感染的炎症性肠病患者预后更差、病情更易恶化。艰难梭菌毒素B会破坏肠上皮细胞间的紧密连接,损伤肠道屏障功能,进而加剧炎症性肠病合并艰难梭菌感染恶性循环。当前,临床治疗炎症性肠病合并艰难梭菌感染的主要方案为抗生素与一线炎症性肠病治疗药物联合,但治疗方案存在药物治疗冲突、毒性效应叠加等风险。

针对这一临床痛点,研究团队通过生物信息学分析、体内外实验验证及临床标本检测,首次发现解偶联蛋白2(UCP2)在炎症性肠病患者肠上皮细胞中高度表达,且会诱导线粒体功能障碍。进一步研究证实,UCP2诱导的线粒体损伤会促进肠上皮细胞酸化,加重艰难梭菌毒素B的毒性作用。基于这一核心发现,团队成功设计并开发出一种新型口服纳米药物OPR。该药物采用“炎症性肠病灶-肠上皮细胞线粒体”序贯靶向药物释放系统构建,通过将甘氨酸与京尼平(GP,一种强效UCP2抑制剂)聚合,形成粒径为5~10纳米的纳米颗粒。口服给药后,OPR可有序靶向肠道病变部位、线粒体及UCP2,在胃部高酸性环境中保持结构稳定,进入炎症性肠病灶的弱酸性环境后,能缓慢释放活性成分GP,释放时长可达6天。同时,带负电荷的OPR可特异性靶向带正电荷的炎症性肠病结肠炎症区

域,避开带负电荷的健康肠段,实现精准靶向给药,降低药物对正常组织的损伤。

在小鼠炎症性肠病模型实验中,OPR展现出优异的治疗效果。它不仅有效减轻了肠上皮细胞焦亡,还可抑制巨噬细胞cGAS-STING通路激活,其疗效显著优于5-氨基水杨酸、地塞米松等一线临床治疗药物。此外,OPR还可通过代谢重编程降低肠上皮细胞乳酸水平、抑制细胞酸化,从而提高肠上皮细胞对艰难梭菌毒素B的耐受性,有效缓解炎症性肠病合并艰难梭菌感染并发症。

## 医院动态

### 西藏自治区人民医院 实施脑深部电刺激手术

本报讯 (特约记者赤列江才)近日,西藏自治区人民医院完成西藏首例脑深部电刺激(DBS)手术全疗程治疗,受罕见肌张力障碍困扰10余年的21岁患者由此迎来康复希望。

该患者9岁时发病,今年初到西藏自治区人民医院神经内科就诊。北京大学第一医院援藏专家孙云阁在梳理病历后,确诊其患的是KMT2B基因突变导致的罕见肌张力障碍。DBS手术是目前针对该病最为有效的治疗手段。这种微创手术无需破坏脑组织,具有可调节、并发症少等优势。

该院神经内科、神经外科联合麻醉科、超声医学科等组成多学科诊疗团队,借助京藏两地专家线上会诊平台,与北京专家反复研讨,制定周密的手术及应急预案。术中,北京大学人民医院援藏专家王栋梁与自治区人民医院神经外科副主任翁宇默契配合,借助影像融合、微电极记录等先进技术精准定位并植入电极。

患者平稳度过恢复期后,目前已完成开机参数设定。医疗团队将根据患者恢复情况持续优化刺激参数。预计半年左右,患者达到稳定疗效。



### 南通大学附属医院 开展侵入式脑机接口手术

本报讯 (通讯员居靖雯 吴丹丹 薛晓慧 特约记者程守勤)近日,26岁的笑笑(化名)在南通大学附属医院顺利接受侵入式脑机接口柔性电极系统植入手术。

一年前一场突如其来的车祸,造成笑笑颈段脊髓严重损伤。在接受颈椎骨折脱位复位内固定术后,她开始进行康复治疗,但日常生活还是严重受限。

5月22日,通大附院发布“无线植入式脑机接口系统”临床研究患者招募公告。笑笑得知后报了名。经全面筛查与综合评估,各项指标均符合入组标准的笑笑成为该临床研究的首名参与者。

该院党委书记、神经疾病中心主任施伟主任医师介绍,脑机接口技术分为非侵入式、半侵入式和侵入式3种。其中,侵入式技术将电极直接植入大脑皮层,无需外接线路,可捕捉精度更高的神经信号,支持更复杂的运动功能解码。

术中,该院神经疾病中心副主任、神经外科主任沈剑虹主任医师团队首先通过功能磁共振定位手部脑功能区,精准标定植入位点,再借助手术机器人立体定向,在显微镜辅助下,将8根柔性电极植入手部功能区皮下3~5毫米处,并成功采集到清晰稳定的脑电信号。接下来,笑笑将接受6个月的康复训练,逐步实现凭借意念控制电脑光标、平板电脑等电子设备。

# 牙周炎可“攻击”肝脏扰乱糖代谢

本报讯 (特约记者叶帆 郑纯胜)牙周炎并非简单的口腔局部感染,而是一个通过重塑免疫系统,系统性加重慢性病的“隐形免疫炎症开关”。浙江大学医学院附属口腔医院段胜中教授团队研究发现一条“口腔-肝脏轴”,揭示了牙周炎通过诱导B细胞与巨噬细胞交互作用,加剧糖代谢紊乱的机制。相关研究论文近日发表在《先进科学》杂志上。

据了解,全球范围内,牙周炎的患

病率高于肝炎、关节炎等任何炎症性疾病,然而,大多数人并未意识到牙周炎会影响远处器官。

在这项针对2型糖尿病的研究中,段胜中团队为一部分肥胖合并糖尿病的实验动物“制造”牙周炎,以此模拟人类的慢性牙周损伤。结果显示:同样是高脂饮食“喂”出肥胖的动物,那些并发牙周炎的个体糖尿病病情显著加重。进一步分析发现,牙周炎的“攻击靶点”是肝脏。它并

未加重脂肪或肌肉组织的胰岛素抵抗,而是特异性地扰乱肝脏的糖代谢功能。

通过一系列免疫追踪,该团队揭示了一条“口腔-肝脏轴”:牙周炎发生后,肝脏中的巨噬细胞被异常激活,大量释放名为“白介素-18”的炎症因子;这种因子随血液循环,刺激脾脏及其他免疫器官,促使一类名为“B2细胞”的免疫细胞大量增殖;这些增生的B2细胞反过来又会刺激肝脏巨噬细

胞释放更多的白介素-18,形成恶性循环。最终,肝脏被“淹没”在炎症中,糖代谢紊乱加剧,胰岛素信号通路严重受损,进而显著加剧糖尿病的严重程度。

段胜中表示,现有研究表明,针对糖尿病患者,积极治疗牙周炎可能是一种有效的辅助治疗手段。据悉,该团队已经将目光投向具体干预方法的探索,研发出一种可以局部治疗牙周炎的不含抗生素的水凝胶。

## 检查 游泳场所卫生

6月23日,安徽省淮北市疾控中心(市卫生监督所)卫生监督执法人员深入游泳场所进行公共卫生专项检查。检查内容主要包括游泳场所是否取得有效卫生许可证,从业人员是否取得有效健康合格证明上岗等12项现场管理指标。

特约记者李春辉摄

## 脂肪“自分泌刹车” 机制获揭示

本报讯 (特约记者常宇)华中科技大学同济医学院附属同济医院内分泌科陈勇教授团队日前在国际期刊《细胞·代谢》上发表研究论文,首次系统揭示了由免疫因子IL-11及其受体IL-11Ra构成的“自分泌刹车”信号轴,阐明了其限制米色脂肪产热、维持能量稳态的全新机制。该研究为开发新一代抗肥胖药物提供了重要的理论依据和转化方向。

据介绍,米色脂肪具有强大的产热和燃脂能力。但人体如何精准调控这一“产热器”,防止其无度消耗能量导致稳态失衡,仍有待研究。

研究团队发现,当米色脂肪在寒冷等刺激下被激活时,会大量分泌一种名为IL-11的细胞因子。同时,脂肪细胞自身高表达其特异性受体IL-11Ra,构成了一个潜在的自反馈环路。这提示,IL-11可能是脂肪细胞用于自我“刹车”的信号。

实验证实了这一猜想。给予IL-11,会显著抑制米色脂肪的产热程序;敲除IL-11Ra,则能显著提升脂肪的代谢水平,有效改善高脂饮食小鼠的肥胖和胰岛素抵抗。这表明IL-11/IL-11Ra信号轴确实是“产热限制器”。

进一步研究发现,IL-11通过激活STAT3信号,抑制了鞘氨醇酶1的表达,从而减少了关键代谢物S1P的生成。S1P的减少,进一步影响了细胞内的钙离子信号传导,重塑了内质网与线粒体之间的钙稳态,最终导致线粒体功能与产热能力下降。

基于这一机制,研究团队成功设计了靶向IL-11Ra的小分子多肽抑制剂。该抑制剂治疗展现出显著的抗肥胖效果:减轻体重、减少肝脏脂肪沉积、增强产热并改善胰岛素敏感性。

## 医学精彩时光

# 多学科联手 切除罕见静脉内平滑肌瘤

本报讯 (特约记者贾佳)近日,中国医科大学附属盛京医院多学科专家紧密协作,为一名患有罕见静脉内平滑肌瘤患者成功实施了高难度肿瘤切除术,完整切除了自盆腔静脉侵入下腔静脉并一路蔓延至心脏入口的瘤体,拆除了随时可能致命的血管内“定时炸弹”。

该患者的情况尤为严重,瘤体起源于子宫,已沿静脉系统广泛“迁徙”:除一路沿子宫静脉、右侧髂内静脉、髂总静脉;另一路从右侧卵巢静脉向上延伸,“兵分两路”一直延伸至人体最粗大的下腔静脉,其“藤蔓”的头端已汇入右心房。

面对如此复杂的病例,该院第一微创妇科病房、计划生育病房迅速启动多学科诊疗机制。杨清主任医师牵头,联合血管外科胡海地主任医师、麻醉科吴秀英主任医师、放射科高玉颖副主任医师、超声科喻晓娜主任医师及输血科王秋实主任医师进行了严谨细致的病情讨论,确定了“两路并行、同台协作、完整剥离”的核心手术策略。针对术中可能发生的大量出血、瘤体脱落栓塞、循环剧烈波动等风险,制定了周密的麻醉管理、自体血回输与生命支持方案,术中将通过“鹰眼”

(经食道超声监测技术)进行实时监测,确保及时掌控突发状况。患者家属参与了治疗方案的讨论,表示将全力配合。

手术当日,一场多“兵种”协同的“攻坚战”在手术室打响。麻醉科团队建立有创监测,实施精密控制性降压,为手术创造平稳处理的条件,并全程守护患者生命体征稳定;超声科团队同步经食道超声监测,如同在心脏旁安置了“高清摄像头”,实时监控着下腔静脉内瘤体的形态、位置,

及术中是否静脉内有瘤体脱落或血栓形成,为手术提供了至关重要的动态情报。

妇科与血管外科团队精准操作。妇科团队首先完成全子宫及双侧输卵管卵巢切除术,擒拿肿瘤的“源头”;血管外科团队同台精细解剖,在做好止血措施的同时,先后分两路切开受累右侧内静脉及右侧卵巢静脉,在超声的实时引导下,将宛如长蚯蚓的瘤体从血管腔内轻柔地剥离、完整地取出,成功避免了瘤体断裂残留或脱落。

考虑到患者苏醒期血压波动及术后存在的腹腔内出血及新发静脉内血栓的高风险,治疗团队在术后将患者直接转入重症医学科,在度过术后48小时关键期后,再把患者转回妇科病房。

在医护人员的细心照护下,患者平稳度过恢复期,术后仅6天便顺利出院。