

我国学者建立首个分子分型体系

# 食管鳞癌免疫治疗有精确决策工具

本报讯 (记者王潇雨 通讯员陈望) 基于基因测序数据,中山大学肿瘤防治中心徐瑞华教授研究团队建立了首个分子分型体系,为晚期食管鳞癌“免疫治疗抗体联合化疗”的一线治疗方案提供了更精确的决策工具。近日,相关研究论文在肿瘤学国际期刊《癌症细胞》上在线发表。

食管癌主要包括腺癌和鳞癌,其中鳞癌最为常见,占食管癌的85%。过去,晚期食管鳞癌的治疗以单纯化疗方案为主,但患者生存获益有限,预后不佳。近年来,多项大型3期随机对照研究证实,“PD-1 抗体联合化疗”的免疫模式能让晚期食管癌患者

获益。但是,对于PD-L1低表达和高表达的患者来说,两者的临床获益情况存在争议。而徐瑞华团队曾研究发现,PD-L1表达水平作为疗效标志物的应用价值有限,需寻求更为可靠的疗效标志物。

在此次研究中,研究团队基于大型临床队列(JUPITER-06)开展了前瞻性临床转化研究,对486名食管鳞癌患者的治疗前肿瘤组织进行全外显子测序。论文共同通讯作者之一、中山大学肿瘤防治中心王峰教授介绍,免疫原性和风险致瘤变异是影响免疫治疗获益的主要因素,所以,研究团队从这两方面开展研究。

在免疫原性方面,研究团队发现,在既往的免疫治疗疗效预测过程中,肿瘤突变负荷(TMB)和肿瘤克隆性突变负荷均无法有效预测疗效。研究人员对克隆性突变发生区域的拷贝数变异情况进行分类,并根据推断的拷贝数变异和突变发生的先后关系,将突变定义为“早型”和“晚型”,再通过数据分析矫正得到数据模型ccTMB。验证结果显示,ccTMB评分数值高的患者从化疗联合PD-1 抗体中的获益,显著优于评分数值低的患者。

人类白细胞抗原(HLA)分子同样影响肿瘤细胞的免疫原性。研究团队

发现,人类白细胞抗原亚型HLA-B 和 HLA- II 的多样性,以及非HLA-B1501的HLA-B62超型是正性疗效预测标志物,联合ccTMB可以进一步构成优化的免疫原性指标,提高预测效能。

在风险致瘤变异方面,部分基因组致瘤变异已被证实与PD-1 抗体单药耐药相关。研究团队进一步对显著突变基因和显著发生拷贝数变异进行筛选,发现TET2 突变、PIK3CA 突变、染色体1q21.3 区段扩增和染色体22q11.21 区段扩增,与晚期患者对PD-1 抗体联合化疗耐药相关。

在这些结论的基础上,研究人员

构建出新的EGIC分型(食管癌基因组肿瘤免疫分型):将免疫原性有利于联合治疗且风险致瘤变异阴性的患者定义为EGIC1型,75%以上的该型患者在化疗联合PD-1 抗体治疗中持续获益;将免疫原性有利于联合治疗或风险致瘤变异阴性的患者定义为EGIC2型,该型患者在联合模式中也有了一定的获益;将免疫原性不利于联合治疗或风险致瘤变异阳性的患者定义为EGIC3型,该型患者无法在化疗联合PD-1 抗体中获益。对于EGIC3型患者,通过联合靶向干预所携带的风险致瘤变异分子事件可能是进一步提高治疗获益的可行策略。

江西健康科普  
达人大赛落幕

本报讯 (通讯员易双洪 特约记者姚秀秀)近日,江西省第二届健康科普讲解达人大赛总决赛在南昌市落下帷幕,共650多万人次在线观看。

大赛以“普及健康知识 乐享健康生活”为主题,以《中国公民健康素养基本知识与技能》、常见传染病防控知识等为讲解内容,设置了30秒个人授课视频展示、自主命题讲解环节、随机命题讲解环节。经过激烈角逐,南昌大学附属口腔医院童非、鹰潭一八四医院郑国2位选手荣获江西省第二届健康科普讲解达人大赛特等奖,南昌大学第一附属医院杨熹、赣州市南康区妇幼保健院邓文倩等19位选手分别获得省直卫生健康单位组及设区市组一、二、三等奖。大赛还根据江西省直卫生健康单位和各设区市组织预赛的情况,评出优秀组织奖。

糖尿病共同照护  
论坛(北京站)举办

本报讯 (记者陈炬)近日,国家级继续教育项目“第十一届糖尿病共同照护论坛(北京站)”学术会议在京举办。国内外30余位专家在线上共计7万人次展示了最新的糖尿病诊疗及糖尿病共同照护学术研究成果,并针对内分泌学科的新兴发展和学术成果进行分享,交流临床案例。

本届论坛包括6大板块,分别为临床研究热点、名家有约、共同照护成效报告、个案沟通示范及糖尿病足诊疗进展。北京大学人民医院内分泌科韩学尧教授、中国医学科学院阜外医院王增武教授等作了报告。论坛由中国老年学和老年医学学会、中国非公立医疗机构协会主办,北京瑞京糖尿病医院承办,《中华糖友》杂志协办。

NIHSS 评分  
中文新译本发布

本报讯 (记者刘敬明)近日,在广东省深圳市龙岗区人民医院建院30周年之际,该院神经内科主任任传成教授团队翻译的《NIHSS 评分中文新译本》发布。

据悉,美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分作为国际上通用的卒中评分标准,能够对患者的病情程度和不同患者进行比较,是医疗质控和大型临床研究通用的评分标准。美国国立卫生研究院下属的美国国家神经病与卒中研究所(NINDS)已对NIHSS评分进行了修订,按照修订版对国内现行NIHSS评分进行修订升级十分必要。为此,任传成教授团队对NIHSS评分进行专业化的翻译,形成了《NIHSS 评分中文新译本》。

蒂·詹金斯说,传统放疗手段在杀死癌细胞的同时也杀死患者健康的脑细胞,这种新的疗法是用患者自身的免疫细胞去杀死癌细胞,副作用更小,而且这些改造后的免疫细胞就像患者体内的“活药物”,如果癌细胞复发,还可能继续发挥治疗作用。

研究人员希望这一疗法能尽快进入临床阶段,同其他治疗手段联合使用,为恶性脑瘤儿童病患带来治疗希望。

这一研究论文已发表在国际期刊《神经肿瘤学进展》上。

科研人员认为,除了PD-1 蛋白质,在T 细胞表面应该还有其他能与PD-L2 结合的分子,这样才能解释相关分子水平对PD-1 抑制剂疗效的影响。进一步研究发现,T 细胞表面的RGMB 分子正是他们寻找的目标,该分子与PD-L2 结合后同样可以发挥刹车作用,干扰相关过程解除T 细胞所受限制,增强小鼠对PD-1 抑制剂的反应。

研究人员表示,在此基础上研制出调节免疫反应的小分子药物,有望对基于抗体的传统癌症免疫疗法形成补充,甚至取而代之。

阿尔茨海默病早诊  
添新标志物

本报讯 (特约记者孙国根)复旦大学附属华山医院神经内科学科金教授团队研究发现,血浆神经胶质纤维酸性蛋白(GFAP)在阿尔茨海默病临床前阶段就已显著升高,利用该标志物可准确识别不同临床阶段阿尔茨海默病及鉴别阿尔茨海默病痴呆与非阿尔茨海默病痴呆。相关成果论文日前发表在国际期刊《临床化学》上。

该研究发现,与认知正常、轻度认知障碍和非阿尔茨海默病痴呆人群相比,阿尔茨海默病痴呆患者的血浆GFAP 水平显著升高。血浆GFAP 可以准确识别临床前阿尔茨海默病、源性轻度认知障碍、阿尔茨海默病痴呆阶段,且可以有效鉴别阿尔茨海默病痴呆与其他神经退行性疾病,诊断准确性很高。

研究团队利用纵向随访数据还发现,较高水平的血浆GFAP 与认知能力下降密切相关,可以显著增加阿尔茨海默病临床转化风险。该研究揭示了血浆GFAP 作为阿尔茨海默病早期诊断和预测标志物的潜力。

出于共情,  
更出于对病患的爱

(上接第1版)

选择倾听、陪伴,给  
予更有力度的心理支持

在北京回龙观医院这家精神卫生专科医院老年科病区,精神护理工作既是一项技术活,又是一项体力活。“有些老年患者抗拒治疗,认为自己没病,有些出现自伤行为,甚至攻击医护人员。”北京回龙观医院老年科19病区护士长费铮说,理解与包容是精神科护士的必备素质。

“你就是贼,偷东西的贼!”费铮清晰地记得,患者张大妈一巴掌把他摔在手心的药片打落一地。张大妈是一名妄想症患者,她坚定地认为费铮想偷吃她的药。面对不实的指责,费铮默不作声,站在原地。

“在患者情绪暴躁时绝不能离开半步,否则,只会引起患者更过激的行为。”这是费铮多年来总结出的经验,“老年精神障碍患者的心理活动较其他患者更为复杂,洞悉并顺应他们的意图,引导并鼓励他们表达情绪,了解并体会他们的心理活动,才能第一时间控制事态发展,帮助他们走出心理困境。”

张大妈的情况并不最棘手。几年前,一名人高马大的阿尔茨海默病患者见护士与费铮交谈,便抄起餐盘砸在费铮脸上。一时间,费铮的鼻部、眼部血流不止。“这是患者将自己的妄想泛化到医护人员身上了。他认为护士是他的妻子,以为妻子在出轨。”费铮说。

当精神障碍患者有伤害他人或扰乱医疗秩序的行为时,医护人员可对其进行约束。但只要情况可控,费铮就不轻易使用约束措施。费铮说,多数情况下,护士选择倾听、陪伴,给予老年患者更有力度的心理支持。

“我们在约束措施的使用上,遵循最后选择和最小伤害原则,同时通过开展个体化护理,最大限度地减轻患者的不适,比如更频繁地观察患者的精神状态,记录服药、饮食、排泄等情况,进而提供更及时的护理干预。”费铮说。



防灾减灾  
进校园

今年5月12日是第15个全国防灾减灾日,主题是“防范灾害风险 护航高质量发展”。日前,浙江省湖州市德清县东风小学开展防灾减灾宣传教育活动,通过校车应急逃生演练、教授正确使用灭火器方法等形式,增强学生防灾减灾的意识,提高应急避险与自救互救能力。

通讯员王树成  
本报记者郑纯胜  
摄影报道

# 新纳米药物或可攻入胰腺癌“堡垒”

本报讯 (特约记者衣晓峰 徐旭)由哈尔滨医科大学附属第一医院外科主任孙备教授团队与中国科学院长春应用化学研究所马平安研究员等人合作开发的一种新型纳米材料,结合载有抗癌药奥沙利铂的非晶态氧化铁纳米颗粒的新方法,在高效治疗胰腺癌的同时,还能有效降低胰腺癌小鼠的糖类抗原19-9水平。相关学术文章日前在线发表于最新一期《化学工程杂志》上。

胰腺癌对目前已知的化疗药如奥沙利铂等均不敏感,确诊后的5年

生存率仅在10%左右。作为一种新型细胞死亡方式,铁死亡的概念最早于2012年在业内被提出,其特征为释放出的过量活性氧,使脂质过氧化、细胞膜和细胞器膜完整性被破坏,继而让细胞死亡。相较于传统的细胞凋亡,肿瘤细胞对铁死亡的敏感度更高。

孙备团队设计了一种搭载奥沙利铂的非晶态氧化铁纳米颗粒,这样的纳米药物能显著增加铂离子在肿瘤部位的积累,并有效降低奥沙利铂诱发的全身毒性。纳米药物所释放

的铁离子可通过芬顿反应与过氧化氢发生反应,产生大量的活性氧,而过量的活性氧则能诱导肿瘤细胞铁死亡及促进细胞凋亡。搭载的化疗药物奥沙利铂反过来可促进芬顿反应底物过氧化氢的生成,实现协同互补的抗肿瘤效果。

通过一系列的体内外实验研究,孙备团队还发现,与游离状态的奥沙利铂相比,搭载了奥沙利铂的非晶态氧化铁纳米颗粒可显著降低胰腺癌小鼠及胰腺癌细胞中的糖类抗原19-9的水平。糖类抗原19-9是胰腺癌最

重要的生物标志物,也是胰腺癌发展的促进因素,这项指标与胰腺癌患者的临床分期、术后复发及预后等密切相关。

专家评价指出,小尺寸和高比表面积纳米材料因其优异的生物相容性和靶向性,在“理工医”交叉融合中的作用越发凸显。相较传统的氧化铁纳米颗粒,由孙备团队合成的非晶态氧化铁纳米颗粒具有亚稳态的随机结构,在酸性的肿瘤环境中能更快地释放铁离子,最终攻入并摧毁胰腺癌细胞的“堡垒”。

国际医学科技前沿

# 一种免疫疗法有望治疗儿童恶性脑瘤

据新华社悉尼5月10日电 (记者郝亚琳)澳大利亚沃尔特与伊丽莎·霍尔医学研究所等机构的研究人员日前发表报告说,他们正研发一种免疫疗法,以治疗一种被称为弥漫内生性脑桥神经胶质瘤的恶性脑肿瘤,这种肿瘤主要影响儿童。

研究人员表示,弥漫内生性脑桥神经胶质瘤等儿童脑部肿瘤往往生长在脑部与呼吸、吞咽和运动等重要行为相关的区域,很难通过手术切除,而且肿瘤生长迅速,确诊后患者存活期很难超过一年,目前并没有太好的治疗手段。

研究人员发现一种名为HER2的蛋白质同这种脑瘤的癌细胞相关。他们为此将患者的免疫细胞分离出来,借助基因技术对其进行改造,将针对HER2蛋白质的抗原嵌合在免疫细胞中,再将改造后的免疫细胞

输回患者体内,让其自动识别并杀死癌细胞。临床前试验显示,这种改造后的免疫细胞能进入患者脑部并降低肿瘤负荷,从而发挥抗癌作用。

领导这一研究的沃尔特与伊丽莎·霍尔医学研究所副教授米

斯基表示,这种免疫疗法有望成为治疗儿童恶性脑瘤的新手段。

# 肠道细菌影响免疫疗法效果机制找到

据新华社北京5月6日电 美国研究人员在新一期英国《自然》杂志上报告说,肠道菌群可影响实验动物体内两种分子的水平,从而改变免疫细胞对癌细胞的反应,导致不同个体接受癌症免疫疗法的效果存在差异。

哈佛大学等机构研究人员说,这两种分子分别被称为PD-

L2和RGMB,后者是首次被发现影响癌症免疫反应。动物实验表明,抑制其中任何一种分子的作用,或者阻止两种分子相互结合,可改善PD-1 抑制剂疗法对小鼠癌症的疗效。小鼠肠道中某些有益的细菌组合能降低这两种分子的水平,增强该疗法效果。

PD-1 抑制剂疗法通过抑制免疫T 细胞表面的PD-1 蛋白质来增强T

细胞活性,促使它们对癌细胞发起攻击。此前研究曾发现肠道细菌能影响该疗法的效果,但不清楚其具体机制。PD-1 蛋白质相当于T 细胞的一个刹车装置,特定分子如PD-L2 与其结合相当于踩下刹车,导致T 细胞活性降低。癌细胞会大量生产这些能踩下刹车的分子,以限制T 细胞的活动、逃避免疫攻击,PD-1 抑制剂的作用

就是让这个刹车失灵。

研究人员将不同癌症患者的肠道菌群移植给小鼠,使小鼠对免疫疗法表现出与相应患者类似的反应。检测发现,那些对PD-1 抑制剂疗法反应较好的患者,其菌群会使小鼠体内的PD-L2 分子水平较低;对于该疗法无反应的患者,其菌群会使小鼠的PD-L2 分子水平处于高位。