

关注中华医学科技奖

# 为银屑病外治找“更优解”

□本报记者 崔芳 特约记者 钟艳宇

面部、躯干、四肢皮肤有红色斑片，表面覆盖银白色鳞屑，白屑大量脱落，衣服上就像撒了一层雪……“银屑病俗称‘牛皮癣’，是一种常见皮肤病。”北京大学人民医院皮肤科主任张建中介绍，中国有句古语叫“内不治喘，外不治癣”，充分说明这种病的顽固、难治。

在过去的30多年里，国际上在银屑病外用药研发方面一直没有大的突破。张建中团队完成的“一种银屑病新药芳香烃受体调节剂的研发”项目取得重大突破，近期获得2022年中华医学科技奖医学科学技术奖二等奖。

## 磨人的病，缺位的药

张建中说，银屑病是一种慢性、复发性、炎症性的皮肤疾病，常常伴随患者终生，我国约有700万患者。银屑病不是单纯的皮肤病，往往还合并其他系统合并症，如代谢综合征、心血管疾病等，严重影响患者的健康，甚至危及患者生命。

该病还会对患者造成不可忽视的心理影响。“很多患者曾经有过轻生的念头。”张建中说，研究发现，大部分银屑病患者存在心理方面的问题，而心理问题会导致银屑病加重，形成恶性循环。

1984年的一项流行病学调查显

示，银屑病在我国的患病率为0.12%。2008年，北京大学人民医院皮肤科牵头开展了全国第二次银屑病流行病学调查，发现银屑病患病率达0.47%，较20年前大幅提高。研究还发现，银屑病初发年龄在青少年，在中壮年出现高峰。“这正是学习、工作和婚恋的关键期。”张建中表示，此时患银屑病对患者意味着什么不言而喻。

张建中回忆起患者讲述的尴尬经历。一名患者是商务人士，每次出差住酒店就需要付一次性床单费，因为酒店说他睡过的床单别人不能再用了。有的患者结婚后发病，由于家人不理解，只好夫妻分床睡。不少患者因为患病，决定放弃婚恋。

早年间，张建中接诊过一名年仅9岁的重度银屑病患者，全身大面积皮损让她无法上学。在剥脱性炎症的侵袭下，小姑娘一天要掉几两皮屑。“皮肤是身体的第一道防线，防线失守了，水分、电解质容易丢失，细菌、病毒就容易进来，一旦发生感染，很可能危及生命。”张建中说，后来女孩继发了关节炎，眼看着关节变形，治疗却难以奏效，家长心痛、绝望。

据了解，外用药是银屑病的基础治疗方法，90%的银屑病患者需要外用药物治疗。张建中记得，他刚当皮肤科医生时用白降汞软膏、水杨酸软膏甚至氮芥软膏为患者治病，疗效差且副作用多。“能有一款疗效好、副作用少的药，是患者和皮肤科医生的共同心愿。可是多年来，银屑病外用药研发一直没有突破，我国的大部分药物为仿制药。”这让张建中有了强烈的挫

败感和无力感。

“什么时候能有个疗效好的药，把银屑病控制住啊！”张建中说，从年轻时起，他就常常这样想。在他从医30年后，2009年的一天，陈庚辉找上门来。

## “门”堵死了，开“窗”寻路

1999年，生物学博士陈庚辉和当时很多国际同道一样，试图通过深入研究自然界的动植物来寻找新的药物。在一种土壤线虫的共生细菌代谢产物中，他们分离出一种能治疗炎症性和自身免疫性疾病的小分子化合物。按照常规做法，他们试着开发口服药、注射剂等。但这个化合物在体内代谢太快了，很快降解，无法进行系统用药。

“门”堵死了，陈庚辉陷入沉思：就这样失败了？难道没有“窗户”？可不可以试一下外用？说干就干，他和团队进行了外用给药试验，结果发现，该化合物透皮吸收好，或可用于治疗皮肤病。有了这个苗头，陈庚辉意识到，需要临床研究专家的帮助。接下来的几年间，他多方寻找合适的合作对象，直到2009年找到张建中。

眼前的陈庚辉，独自一人，背着一个背包，风尘仆仆，眼中不乏期待。是一个推销“神药”的皮包公司，还是真有“金刚钻”？张建中拿不准，让他展示一下相关资料，找了两个专家一起评估。一看资料，张建中兴趣来了：“有戏！咱们试一试！”于是，在国家科技“十二五”重大

专项“重大新药创制”课题的支持下，一群药学家、制药专家、临床专家和企业合作攻关，历时10多年，终于成功研发出本维莫德乳膏。

张建中临床研究团队针对该药开展的临床试验，漫长而艰难。临床I期研究在健康成人志愿者身上证明了药物的安全性；IIa期研究证实了药物对银屑病患者安全性，并初步观察到疗效；IIb期的多中心、随机双盲、安慰剂对照研究，确定了该药的最佳浓度。关键性的临床III期研究，是一项大样本、多中心、随机双盲、安慰剂和阳性药对照研究，入组686名银屑病患者。用药12周后，本维莫德乳膏组有50.4%的患者银屑病面积严重性积分较基线下降75%或以上，明显高于安慰剂组(13.9%)。

最令他们惊喜的是，相较此前外用药物停药后很快复发，本维莫德的缓解期更长。“在40周的随访期中，仅有50.8%的患者复发，中位复发时间为36周，是既往药物缓解期的6倍以上。”张建中兴奋地说，“这完全出乎我们的想象。”

2017年，张建中代表研究团队在美国皮肤科学会上汇报了III期临床试验结果，引起国际皮肤科界的震动。经过国家药监局药品评审，2019年5月，本维莫德乳膏在中国率先上市，中国诞生了第一个领先全球的新药。

## 走向世界，还在继续

回顾10年来的研究，张建中认

为，最大的挑战在于缺乏经验。“本维莫德的研发过程也是学习和探索的过程，从临床前研究、作用机制研究到临床试验方案设计，都要从头学起。”他说，“得益于药物合成、药理、药代、制药、临床、药评、统计等各方面专家的团结协作、共同摸索，研发才能最终成功。”

本维莫德作为一种非激素类小分子药，是一种芳香烃受体调节剂，在既往的药物分子中没有记录，是具有我国自主知识产权的全球首创一类原研新药。“我国2010—2020年上市的1404个新药中，仅有3个一类原研新药，本维莫德是其中唯一走向国际的。”张建中介绍，“2022年，国际知名药企购买其海外开发权的同类药物也顺利在美国上市。国际皮肤科同行认为，本维莫德是继1980年维生素D3衍生物上市以来又一个划时代的新药。”

据悉，本维莫德2020年进入国家医保目录，至今已为近20万名银屑病患者解除了病痛，创造了巨大的社会效益和经济效益。“我们这个项目还没有结束。”张建中说，在本维莫德乳膏上市后，北京大学人民医院牵头开展了对该药的长期疗效和安全性研究(IV期临床研究)。针对本维莫德对特殊类型银屑病疗效的真实世界研究，已在全国多家医院展开。另外，本维莫德乳膏治疗其他炎症性皮肤病(如特应性皮炎)的II期临床试验也已展开。

“我们计划在对其作用机制和药代动力学特点研究的基础上，继续深入探索。”张建中说。

## 新型纳米机器人可高效杀灭真菌病原体

据新华社北京5月28日电 美国宾夕法尼亚大学日前发布新闻公报说，该校科研人员设计出一种由氧化铁纳米酶制成的纳米机器人，可快速、精准地杀灭常见的真菌病原体——白色念珠菌。相关论文发表在德国《先进材料》杂志上。

一些纳米材料具有抗菌作用，但相关技术的效率和准确性不足，因此控制感染的效果不理想，还容易导致真菌产生耐药性。新研究克服了上述缺点，用细胞和动物组织样本进行的测试显示，纳米机器人能在10分钟内清除感染部位的白色念珠菌。这种纳米机器人能在磁场控制下精确到达指定位置。纳米酶是像生物酶一样具有催化作用的纳米颗粒，特定氧化铁纳米酶的性质与生物体内常见的过氧化氢酶相似，能把过氧化氢分解成水和氧气，产生可杀灭真菌的活性氧。

通过可编程算法精确调控纳米机器人的形状和运动模式，可以控制活性氧的水平。研究发现，这种氧化铁纳米酶对真菌细胞的亲和力特别强，能与真菌牢固结合、集中杀灭，不影响未受感染的部位。

真菌感染在全球范围内越来越普遍。根据世界卫生组织于2022年发布的一份报告，白色念珠菌是对人类健康威胁最大的四种真菌病原体之一。

## 细胞“身份记忆”机制有助了解癌细胞增殖

据新华社北京5月29日电 皮肤细胞分裂后依然是皮肤细胞，肌肉细胞分裂后依然是肌肉细胞，这似乎是理所当然的事，但实际上分裂过程中需要一套精密机制来保留细胞的“身份记忆”。美国一项新研究发现，一种染色质重塑复合物在其中起到关键作用。

这项研究由美国圣祖德儿童研究医院的团队进行，相关论文发表在新一期英国《自然》杂志上。该成果将有助研究人员理解癌细胞增殖过程，寻找对抗恶性肿瘤的方法。

每个细胞核都包含一整套遗传物质。遗传物质紧密折叠、包装形成染色质，当特定基因需要转录、复制或修复时，要通过染色质重塑把相应部位“拆开”，使基因暴露出来。SWI/SNF是一种重要的染色质重塑复合物，但此前人们并不清楚它是否在细胞有丝分裂时参与保留转录记忆。这项新研究发现，SWI/SNF复合物上有两个部件会在有丝分裂过程中与脱氧核糖核酸结合，像书签一样标记分裂后需要激活的基因，它们是细胞保留正确的身份记忆所必需的。试验表明，其中一个部件SMARCB1丢失会导致基因表达紊乱、细胞发育异常；另一个部件SMARCB1的异常与某些癌症相关。此前研究发现，约20%的癌症病例中存在SWI/SNF复合物突变，某些发育异常也与SWI/SNF的突变有关。

## “红气球挑战赛”西安站开赛

5月28日，2023“红气球挑战赛”西安站在陕西省西安市大明宫国家遗址公园举行。这是中国红十字基金会打造的以应急救援为主题的团队定向徒步运动公益赛事。图为选手团队在进行“创伤救护”包扎。中新社记者苏丹摄



## 恶性血液病精准诊疗协同转化创新中心成立

本报讯(特约记者程守勤)近日，江苏省研究型医院学会首个恶性血液病精准诊疗协同转化创新中心在南京市成立，中国科学院院士、东南大学附属中大医院院长滕皋军教授与江苏省研究型医院学会会长吕波教授共同为该中心揭牌。

据该中心主任、东南大学附属中大医院血液内科主任葛峰教授介绍，该中心由东南大学附属中大医院牵头成立，将成为“医、产、学、研”协同创新平台，以临床为导向，聚焦精准诊疗，为全省恶性血液病的精准诊疗和转化创新提供服务，为新成果和新技术提供转化和实施平台，为多中心临床研究提供共享平台，为精准诊疗新技术和创新药提供临床应用和推广平台。

## 中国(厦门)—巴西心脏瓣膜病介入研讨会举行

本报讯(特约记者陈静 通讯员许良友 刘云芳)近日，中国(厦门)—巴西心脏瓣膜病介入治疗研讨会在线上举行。此次研讨会由厦门大学附属心血管病医院(厦心医院)主办。

研讨会上，巴西专家分享了心脏瓣膜病介入的相关内容；厦心医院现场直播了一台经导管主动脉瓣置换术。厦心医院院长王焱表示，自2022年成立金砖心血管健康创新中心以来，该院就瓣膜介入等前沿技术开展国际学术研讨；同时，发起了“心苗”访问学者计划，旨在培养一批优秀的青年心血管专科医生。

## 《神经形态学图谱》出版

本报讯(特约记者张芳)近日，《神经形态学图谱》由科学出版社出版发行。该书是国内首部系统介绍神经形态学结构的图谱，由中国解剖学会理事长、空军军医大学李宇庆教授独著。

《神经形态学图谱》围绕传统神经形态学染色技术、神经纤维束示踪技术、化学神经解剖学技术、电子显微镜技术4个主题，系统描绘了神经形态学研究技术的原理、优缺点，以及其所展示的结构。

## 医学精彩瞬间

# 常被自己心跳声吵醒 微波消融治愈

□特约记者 孙国根 通讯员 蒲欣

近日，上海国际医学中心介入超声科来了一位常被自己心跳声吵醒的N先生。所幸，他的“怪病”被该科主任章建全教授及时

明确诊断，并以消融术治愈。N先生的病症主要包括：脚腿疼痛，膝关节肿痛，严重时影响走路；平时总是感觉口干，喝了很多水还是不能解渴；脑袋发胀的感觉突出，总想睡觉，记忆力大不如前；在睡梦中，总是会被自己的心跳声吵醒。之前，N先生曾到多家三级医院就诊，被诊断患有

原发性甲状旁腺功能亢进。超声与同位素检查都发现，他左侧的一个甲状旁腺生出了一个直径约2厘米的肿瘤。此次，N先生到上海国际医学中心，主要是想寻求明确诊断和消融治疗。章建全给N先生做了超声检查等，明确N先生存在的诸多问题均由甲状旁腺分泌的激素所致。

甲状旁腺激素不仅具有强烈的调节机体钙磷代谢的能力，还具有增强心肌收缩力和加快心率的作用。直径约2厘米大的甲状旁腺腺瘤可以让患者血液内甲状旁腺激素水平增高数倍甚至数十倍，从而导致心肌收缩力显著增强、心率显著增快。强烈的心脏搏动波经骨头传到患者耳中，可是“高

# 小王的拇指失而复得 再造手术立功

□特约记者 郭海蓉 魏剑 通讯员 王丹 翟伟

“没有想到，我的断指竟然能够‘失而复得’，太神奇了。”近日，在陕西省宝鸡市人民医院，患者王先生拉住骨科三科医护人员的手不停地道谢。

32岁的王先生在工作时不慎被机器“吞”掉左手拇指，被紧急送往宝鸡市人民医院骨科(手足显微外科)进行治疗。骨科副主任景斗星介绍，一般的手指再造是取一个足趾搬移至手上，这样足趾会有所缺损。为尽量减少手术对王先生生活质量的影响，景斗星团队决定为他做全形再造。全形再造不但可以造出外形功能

接近正常的手指，而且可以保住足趾。经检查，王先生被绞伤的拇指骨质、软组织、皮肤、神经、血管、肌腱全部缺损。景斗星团队为其进行了一期“左手清创术+神经血管肌腱探查术+VSD负压吸引术”。术后王先生左手缺损区未见感染迹象，为全形拇指再造打下了良好基础。手指上最细的血管直径只有零点

几毫米，手术需要在高倍显微镜的辅助下才能完成，手指再造因此被看作手术难度最高、手术过程最精细的外科手术之一。景斗星团队根据目前国际最先进的术式精心设计方案，精心设计了手术方案：取第一脚趾头的皮肤软组织、趾甲、血管、神经、带血管的第二足趾关节、肌腱，组合再造出一个新左手拇

指；取肋骨部分骨髓填充第二足趾缺损的骨骼，以完成左手拇指全形再造。皮肤取多少，肋骨取多长，血管留多长，手术分几个小组……在进行了国家计划和各种术前准备后，手术如期进行。景斗星带队，4名医生分两组同时进行手术，历经8小时奋战，顺利将所需组织取下，再造于患者缺损的左手拇指上。术后再造的拇指顺利成活，外观接近正常手指。“术后恢复得还不错，后期要坚持按照我们教你的方法进行康复训练。”景斗星在查房时嘱咐王先生。