

科技创新 学者领航

为脑血管病患者创造更多机会

□本报记者 郭蕾

临床常见脑血管病一般分为缺血性和出血性,其中缺血性脑血管病占70%~80%,出血性脑血管病占20%~30%。脑血管病发病率、复发率、致死率及致残率高,严重威胁人们的健康和安全,给患者及其家庭带来沉重的负担。几百年来,全世界的医生始终在努力探索战胜脑血管病的终极方案,为患者创造更多生存机会。

4月1日,北京市医学科技创新院院士、北京学者“领航”系列讲座第四期如期举行。这期讲座的主讲人,一位是北京学者、首都医科大学附属北京天坛医院院长王拥军,一位是北京学者、北京天坛医院神经外科副主任曹勇。他们都是战胜脑血管病终极方案的探索者。

突破禁区,“中国方案”解世界难题

缺血性脑卒中,俗称脑梗死,急性期病死率为5%~15%,生存的患者中

致残率为50%,可出现瘫痪、失语、失明等症状。王拥军介绍,在死亡和致残这两个结局发生之前,有一项起推动作用的因素——复发。每一次复发,都会增加患者的致残率,都会把患者向死亡边缘再推一步。因此,降低复发率是治疗缺血性脑卒中的最核心环节,也是王拥军团队的攻坚重点。

据介绍,20世纪90年代,科学家们证实:早期使用单一的抗血小板药物阿司匹林,能降低脑卒中复发风险,但3个月的复发率仍超过10%。药物氯吡格雷与阿司匹林同样具有抑制血小板的作用,且作用机制不同。从理论上来说,二者联用的“双抗”治疗方法,可以进一步降低卒中复发风险。为了验证这套理论,各国科学家进行了3次大规模国际临床试验。但结论令人沮丧,阿司匹林和氯吡格雷联用未能减少缺血性卒中复发的风险,相反增加了严重出血包括脑出血的可能,这也使得“双抗”治疗方法成为卒中研究领域的禁区。

为了让中国脑血管病研究跻身世界脑血管病研究之林,2000年,正在国外求学的王拥军回到国内,开展脑卒中领域的系列队列研究。2008年,我国启动的重大新药创制国家科技重

大专项,给了王拥军一个机会。他选择向禁区发起冲击,开展了“氯吡格雷用于急性非致残性脑血管病事件高危人群的疗效研究”。这个研究的英文缩写为“CHANCE”,恰好在中文里译为“机会”。王拥军和团队希望通过研究为卒中患者带来更多生存机会。

王拥军团队大胆创新,使用彼时还属于新兴事物的大数据技术。该团队历时8个月,经历了无数次的设计、计算、推翻,最终设计出“机会”研究的方案和模型,即对于严重程度评分不超过3分的轻型卒中患者,在发病24小时内给予阿司匹林与氯吡格雷联合治疗,不超过21天。

为了证实研究方案的有效性及其安全性,王拥军团队开展了全国大规模临床研究。在全国筛选114个分中心,纳入5170名患者,一半采用传统的单纯阿司匹林治疗,另一半采用新研发的治疗方案。经过反复验证,最终证明“机会”研究可使脑血管病患者90天复发风险相对下降32%,且未增加出血副作用。因抗脑血管病临床和研究领域几十年的“双抗”禁区,终于被中国人打破。2013年,《新英格兰医学杂志》发表了“机会”研究文章。

“机会”研究产出的“中国方案”,将缺血性脑血管病复发率从11%降低到8.2%。王拥军团队并未停止探索的脚步,2021年,“机会2”方案将缺血性脑血管病的复发率从8.2%降到6%,该方案可在“机会”基础上每年减少复发约11.4万人次,每年节约住院花费约22.8亿元。

目前,“机会3”研究已经完成,方案将为缺血性脑血管病患者带来新的希望。“对于每一名患者而言,复发率不仅是一个数字,每降低一个百分点,都会是万千家庭的劫后余生。”王拥军说。

精准评估,寻找手术的安全距离

脑血管畸形是青少年脑出血的主要原因,除了给患者带来生命危险之外,还会产生严重的后遗症,包括癫痫、偏瘫、失语等神经功能缺失。脑血管畸形治疗,是曹勇的主要研究方向。目前,脑血管畸形的治疗方式包括开颅手术切除、介入栓塞和立体定向放射治疗。其中,手术治疗是最主

要的治疗方式。”曹勇介绍。

曹勇介绍,中国科学院院士、北京天坛医院神经外科中心主任医师、教授赵继宗和北京天坛医院神经外科主任医师、教授王硕于2001年左右开启巨大脑动静脉畸形的研究,并于2005年因课题“脑血管畸形的外科治疗及其形成和破裂出血机制的研究”获国家科技进步奖二等奖。由此,巨大的脑血管畸形问题基本得到解决,不论是综合治疗还是单纯手术治疗都有不错的效果。下一步,就是解决功能区的脑血管畸形问题。

曹勇介绍,此前普遍认为脑皮层是功能区,而现在更多认为传导束更重要。如今,对于脑血管畸形患者采用复合手术,并增设术前评估环节,便于了解患者脑血管畸形和传导束及功能区是侵袭还是推挤关系。

“有的脑血管畸形是紧凑型,和传导束、功能区是推挤的关系,该情况要判断手术中保护传导束的安全距离,目前这个距离是5毫米。有的脑血管畸形是弥散型的,像胶质瘤一样长到功能区,把功能区或者传导束侵袭了。对于这类患者就选择手术治疗,可以先栓塞一部分再手术,或选择其他治疗方式。”曹勇说。

靶向治疗急性肾损伤或有新策略

本报讯(特约记者周厚亮 通讯员苏安宁)日前,郑州大学第一附属医院肾移植科主任尚文俊教授团队,在国际知名学术期刊《先进科学》杂志发表封面文章。尚文俊团队从移植肾缺血再灌注损伤的临床治疗需求出发,首次提出预抑制纳米酶的概念,研发出有效防治肾脏缺血再灌注损伤的新方法,为靶向治疗急性肾损伤提供了新策略。

肾移植是治疗终末期肾病最有效的方法,可有效延长患者的存活时间。在肾移植过程中,缺血再灌注损伤是诱发移植肾功能延迟恢复的主要因素,会导致急性肾损伤的发生,早期积极干预是减轻急性肾损伤的关键。

然而,肾移植过程导致缺血再灌注损伤的病理生理机制极为复杂,尽管已提出多种策略以减轻或抑制缺血再灌注损伤的发生,但是由于生物活性不稳定和难以靶向治疗等问题,仍缺乏安全、高效治疗肾脏缺血再灌注损伤的方法。

尚文俊团队结合基础研究新理论,针对纳米材料的生物活性不稳定及靶脱效应问题展开深入研究,首次在纳米材料领域提出了预抑制纳米酶的概念,设计并合成了Pt5.65S预抑制纳米酶。该纳米酶具有靶向缺血再灌注损伤肾脏特定氧化应激损伤部位的能力,通过释放H₂S气体并协同具有酶样活性的超小Pt₂硫簇,缓解肾脏线粒体功能损伤,改善肾脏功能,从而实现内外源协同治疗肾脏缺血再灌注损伤,为防治移植肾缺血再灌注损伤提供了全新的视角。

对抗耐药结核病发现新思路

本报讯(特约记者李哲 通讯员丛敏)作为一种参与细胞壁前体生产的膜蛋白磷酸核糖基转移酶(PRTase),Rv3806c被认为是极具潜力的抗结核新靶标。近日,中国科学院院士、南开大学饶子和教授团队与上海科技大学张璐研究员团队首次揭示了Rv3806c的冷冻电镜三维结构。相关研究论文近日在国际微生物领域期刊《自然·微生物学》发表。“此项研究的成果是抗结核细胞壁合成全新靶点的又一项重要成果,为系统性理解细菌性病原体结核分枝杆菌独特复杂的细胞壁组装分子机制,以及发现靶向细胞壁的抗结核新药提供了结构基础。”张璐说。

结核病由细菌性病原体结核分枝杆菌感染引起。抗结核新靶标的发现和功能机制研究是抗结核药物开发的关键。在抗结核靶标通路选择策略上,靶向细胞壁通路的药物被同时用于治疗敏感结核病和耐药结核病,是国际公认的抗结核最有效的策略,因此细胞壁通路关键酶研究也是国际上的研究热点。

Rv3806c是一种参与细胞壁前体生产的PRTase,其功能机制研究有望解决日益严重的耐药结核问题提供新思路。该研究分别解析了Rv3806c与其受体底物和供体底物结合复合物的精细三维结构,揭示了该蛋白在细菌质膜上催化磷酸核糖转移的分子机制,为以Rv3806c为新靶点的靶向性药物研发提供了重要的理论基础。研究团队还通过结构和功能研究,揭示了临床上Rv3806c突变造成乙胺丁醇耐药的机制,表明位于三聚体界面的磷酸结合位点通过一种可能的变构调节机制影响三聚体的PRTase,从而介导临床乙胺丁醇耐药。

世卫组织:病毒性肝炎一年导致约130万人死亡

据新华社日内瓦4月9日电(记者曾焱)世界卫生组织9日发布的《2024年全球肝炎报告》显示,病毒性肝炎已成为仅次于结核病的全球第二大传染病“杀手”,在2022年导致大约130万人死亡。

这项在世界肝炎峰会期间发布的报告,收集了来自180多个国家和地区的最新数据。报告显示,2022年全球大约130万人死于病毒性肝炎,较2019年的110万人呈上升趋势;2022年的死亡病例83%由乙型肝炎引起,17%由丙型肝炎所致。

据世卫组织估计,2022年全球大约2.54亿人患有乙型肝炎,5000万人患有丙型肝炎;2022年新增病毒性肝炎感染者220万人,低于2019年的250万人。

世卫组织总干事谭德塞说,尽管全球在预防病毒性肝炎感染方面取得一定进展,但接受诊断和治疗的感染者太少,死亡人数正在上升。比如报告中数据显示,截至2022年底,慢性乙肝感染者中只有13%被确诊,3%接受了抗病毒治疗。

世卫组织指出,尽管存在治疗病毒性肝炎的非专利药物,仍有许多国家未能以较低价格采购到这些药物。

为加强防治病毒性肝炎,世卫组织在报告中提出一系列措施,包括在检测和诊断方面扩大可及性、加强保健预防、推进诊疗相关研究等。

研究人员利用人类细胞培养出人造肺脏

新华社东京4月9日电(记者钱铮)日本东北大学和加拿大多伦多大学研究人员在新一期英国《科学报告》杂志上发布成果说,他们将人类细胞注入小鼠肺部组织后培育出“混合人造肺”。将其移植到其他小鼠体内后,血液能流到肺的各个角落。

肺移植后排异反应很强,培育可供移植的人造器官是解决器官捐献不足的方法之一。本项研究中,研究人员先清除小鼠肺的全部细胞,再向剩下的胶原蛋白等组织构成的“肺框架”中注入人类血管内皮细胞并加以培养,成功使“肺框架”里重新形成新的肺血管网。

研究人员经过分析发现,培养这种“混合人造肺”时,注入约3000万个内皮细胞最为合适,人造肺中连毛细血管都能够充分再生。给别的小鼠移植这种人造肺后,研究人员确认了血管缝合后血流得以恢复,血液能流到小鼠所移植的人造肺的各个角落。

公报说,随着多功能干细胞(包括诱导多功能干细胞和胚胎干细胞)进入临床应用,利用患者自身细胞培养不会发生排斥反应的人造移植器官逐渐成为可能。研究人员表示,下一步准备将人体细胞注入猪肺,培养人造肺。猪肺和人类尺寸相近,如果实验能够成功,那么离人造器官临床应用就更近了一步。



刷脸辨识体质

日前,河南省三门峡市湖滨区洞河街道第二社区卫生服务站引入人工智能中医体质辨识仪,通过人工智能摄像头高精度识别人脸和舌苔,经中医体质辨识软件分析,开具健康管理处方。

本报记者李季
通讯员金海江
摄影报道

胃穿孔治疗添了“利器”

封堵器。该封堵器可内镜下递送,且不再需要二次手术移除,为胃穿孔的治疗提供了新思路。该研究成果近日在国际期刊《高级科学》上作为封面文章发表。

近年来,内窥镜植入物封堵为胃

穿孔治疗提供了一种新的策略。然而,目前使用的封堵材料主要是不可降解的金属或塑料,需要通过二次手术移除。因此,研发一种内镜下可递送、有效封堵胃穿孔的可降解封堵器具有重要的临床意义。

该团队研究发现一种来源于竹荪的具有超弹性的多级多孔天然生物材料可用于制备胃穿孔封堵器。该材料具有超弹性、亲水性、形状记忆性、良好生物相容性、可降解性及止血性能,特别适合修复伴有反复机械运动的胃穿孔。

该研究团队在小型猪急性胃穿孔模型中,成功通过内窥镜快速递送该封堵器并有效封堵穿孔部位。在为期两个月的随访中,通过内窥镜检查和组织学评估,证实了其具有封堵胃穿孔、促进伤口愈合的疗效。

破解血小板输注难题,他们走在前列

□通讯员 罗建根
本报记者 郑纯胜

“幸亏输注了你们中心提供的配型血小板,才挽救了我的孩子,也挽救了我的家。”近日,在浙江省血液中心,小周的爸爸连声道谢。

小周今年刚满5岁,去年不幸患上淋巴细胞白血病,在浙江大学医学院附属儿童医院进行治疗,多次输注普通血小板后疗效不佳,病情比较危急。

浙江省血液中心收到小周的血小板标本后,第一时间进行检测,发现是稀有血小板CD36-1缺失型,且血清含有抗CD36抗体。要缓解小周的病情,只能输注CD36抗原阴性的血小板。浙江省血液中心及时启动CD36抗原阴性献血者库,动员献血者捐献血小板。经过6期化疗,小周的病情得到有效控制。

新运用,破解临床难题

血小板多次输注无效一直是临床

治疗的难点、痛点,为什么血小板多次输注后效果越来越差,甚至无效呢?浙江省血液中心输血医学研究所所长章伟介绍:“人体内的血小板上存在红细胞血型抗原、人类白细胞抗原、血小板抗原和CD36抗原等,而且不同个体间血小板上的抗原表面存在差异,患者输注不相容血小板后可能会因为抗原刺激产生相应的抗体,从而引起免疫性血小板输注无效。”

近年来,随着基因技术的发展和普及,建立血小板抗原基因数据库,查找和输注配型血小板成为解决这个临床难题的最有效办法。

浙江省血液中心党委书记、主任胡伟介绍,该中心从2010年起就开展血小板基因库建设,将一年内捐献血小板3次以上的固定献血者纳入血小板基因数据库建设范围。2020年,实现中国造血干细胞捐献者资料库浙江分库中献血者资料的一库二用,既提高了造血干细胞数据资料的利用率,又扩大了血小板基因库容量。

截至2023年年底,浙江省血液中心血小板基因库共完成献血者

HLA-A/B位点基因数据入库24896人份,HPA-1~6/15/21位点基因数据入库3882人份、血小板CD36表型数据入库2808人份,成为国内单库容量最大的血小板基因库。目前,该中心成品库中超过50%的血小板具有基因信息,找到配型血小板的概率大大提升。

改方法,全流程提速

血小板输注无效患者,往往面临着血小板计数极度低下、各大脏器和颅内出血等高风险。对于这类患者来说,时间就是生命。然而,初次配型需要进行患者基因分型和抗体检测,一个精准检测周期大概是5个工作日,大大占用了患者宝贵的治疗时间。

浙江省血液中心输血医学研究所副所长许先国介绍,为给患者抢时间,浙江省血液中心HLA(人类白细胞抗原)实验室大胆创新,对初次配型患者采取快速检测方案,两个工作日出具

用于搜寻的基因结果。在开展搜寻工作的同时,进行精准分型。在制定搜寻策略时,从最初的以献血者招募和预约献血为主,转变为以血小板成品库检索和锁定为主,实现血小板自动锁定和配型报告自动发放,使患者等待时间缩短到1~2天,61%的患者能在基因库搜寻当天锁定目标血小板。

在检测配型环节提速的同时,申请环节的效率和大大提高。“运用信息系统申请和管理基因配型血小板,不仅方便,还特别规范。目前,医院申请配型血小板的病例越来越多。”浙江大学医学院附属邵逸夫医院输血科主任刘志伟介绍。

据了解,2020年浙江省依托血液管理信息系统上线血型参比模块血小板基因库子模块,与各临床医院的临床输血服务平台CTS系统实现互联互通。临床医生在诊疗室轻点电脑鼠标,血小板基因配型电子申请单就通过内部专网传输到浙江省血液中心;完成电子配型后,该中心在将报告结果反馈给临床医生的同时,内部协同完成对应血小板的查找、发放;患者输

注血小板后,医生再将输注效果评价单通过信息系统反馈,实现了申请—配型—供血—输血—反馈的全流程闭环信息化管理。

此外,“浙江省血液中心”微信公众号上的浙江电子无偿献血证服务设置“我要配型”模块,患者可以自助申请血小板基因配型检测,轻松查看进度、查阅报告、缴费、下载发票。

扩区域,共享服务成果

“一家的力量毕竟有限,只有集多方力量共享共建,才能更好弥补单库容量不足的缺陷,更好满足临床救治需求。”胡伟说。

为此,2019年10月,浙江省血液中心牵头成立浙江省血小板基因库协作组,联动全省12家血站,携手开展全省血小板基因库建设和资源共享。截至2023年年底,全省共享库总入库献血者达78073人份,成为全国最大的省级共享血小板基因库。

2021年10月,浙江省血液中心牵头全国29家省级血液中心和地市中心血站,成立中国血小板基因数据库协作组,以点带面推动全国血小板基因库建设。截至2022年12月,中国血小板基因数据库协作组成员单位合计入库献血者HLA基因数据90158人份,HPA基因数据44171人份,CD36阴性数据567人。