

前沿访谈

# 脑胶质瘤诊治向“慢病化”迈进

## 访谈嘉宾:江涛

中国工程院院士、北京市神经外科研究所所长、首都医科大学附属北京天坛医院神经外科中心主任。长期从事脑肿瘤的基础及临床研究,建立了脑功能胶质瘤精准手术技术体系;建立中国胶质瘤基因组学公共数据平台,制订胶质瘤分子分型新标准及个体化诊疗方案,推动胶质瘤治疗向基于分子病理的精准诊疗模式转变;在国际上率先系统开展胶质瘤恶性进展的病因学研究,首次发现并命名一个全新融合基因 PTPRZ1-MET,并由此自主研发出我国针对该融合基因的小分子靶向药物。

□本报记者 崔芳

**健康报:**脑胶质瘤,很多人听过但不了解,您能讲讲它是个什么样的病吗?

**江涛:**脑胶质瘤是最常见的成人颅内恶性肿瘤,约占颅内肿瘤的46%,发病率一般在6/10万~8/10万,恶性程度很高。在儿童群体中,它

是仅次于白血病、排名第二的致死性癌症。在青年男性的致死性癌症中,脑胶质瘤排名第三;在女性中,它也是第四位的致死性癌症。

脑胶质瘤的亚型种类繁多,其中有一种类型叫“IDH突变型高级别胶质瘤”,好发于青壮年男性。这些患者是社会的栋梁,家里的顶梁柱,一旦没了,对家庭是沉重的打击。

长期以来,手术和放疗是胶质瘤主要的治疗手段。但胶质瘤往往侵犯语言、运动、逻辑思维等大脑的重要功能区,肿瘤和脑组织纠缠在一起,没有明显的分界,很难通过外科手术做到彻底切除,即使经过手术和放疗,仍面临致残、致死率高的困境。数据显示,高度恶性的胶质母细胞瘤患者5年总生存率不足10%;治疗后复发的患者,即使再次进行手术治疗,复发后生存期只有短短的5个月。因此,这种疾病也是神经外科领域最难治疗的疾病之一。明确这种疾病复发的原因,寻找能够抑制它复发的药物,破解脑胶质瘤致死、致残率高的难题,是临床迫切需要解决的问题。

**健康报:**我们国家在该领域的科研经历了一个什么样的过程?

**江涛:**我们与国际先进水平之间最开始差距是很大的。在20多年前,我们之间就相当于小学生跟大学生的差距。我们能做的,就是奋力追赶。

这也是我的老师、中国神经外科事业的重要开拓者王忠诚院士交给我的任务。

我们从基础性工作做起。以前,我们做胶质瘤的临床研究大多只能依赖美国的TCGA数据库。这个数据库以白人数据为主,亚洲患者的数据很少。基于这个数据库得到的研究成果对亚洲人而言,受益有限。所以,2004年,我们采用国际通行的恶性胶质瘤研发路径组建研发团队,整合多方资源,发起了“中国胶质瘤基因组图谱计划(CGGA)”,历时16年,建成我们中国人的胶质瘤数据库。

CGGA被国际上175个国家和地区科学家用作科学研究。通过这个世界最大、免费开放的胶质瘤数据库,全世界的医药科研工作者都可以在大量的基因组中寻找关键的信息,为中国患者的治疗出力。

在2014年,我们基于这个数据库建立了国际上首个全级别的胶质瘤融合基因谱,首次发现并命名了一个全新的促进胶质瘤恶性进展的融合基因——PTPRZ1-MET。进一步的基因功能学实验确认,这个新的融合基因是促进胶质瘤恶性进展的关键基因。该发现作为胶质瘤新的分子诊断标记,被纳入世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类,是44年来中国神经肿瘤领域唯一改写世界指南的工作。

找到了这个融合基因,就相当于找到了胶质瘤恶性进展与复发的“一把锁”,我们要做的就是找到适配的“钥匙”。现有的药物里有能开这把“锁”的吗?有的。针对淋巴瘤的多靶点抑制剂中,就有能抑制PTPRZ1-MET的。但多靶点的药,分子量肯定大。做细胞学实验没问题,一旦做动物试验,效果就不行了。因为有血脑屏障在,分子量大了,通过率就不高。药没法进入颅内,就没法发挥作用。

所以,我们要自己做“钥匙”。这一次,用了3年多时间,试了100多种化合物,最终,我们在全世界最早设计出一种针对PTPRZ1-MET融合基因、能高效透过血脑屏障的小分子化合物,也就是伯瑞替尼。

科研是个接力赛。正是由于我们前一棒跑得快,最早发现了PTPRZ1-MET,第二棒的药物研发才具备了先发优势,又一次领跑。

**健康报:**20年过去了,在国际胶质瘤科研领域,北京天坛医院总体上处于哪个梯队?

**江涛:**我们也做过第三方统计,从各个维度进行综合评估,包括牵头临床实验、申请发明专利、科研论文在国际上的被引次数等。综合这些结果,北京天坛医院神经外科胶质瘤单病种处于国际领先地位。

最重要的是,通过这20年的努力,我们组建了一支多学科、年轻、充满朝气的研发团队,在北京市神经外科研究所搭建了全流程的药物研发体系,神经肿瘤新药研发进入快车道。

**健康报:**现在伯瑞替尼已经上市了。它的临床应用对于胶质瘤患者来说意味着什么?您说过,希望今后围绕着胶质瘤的治疗能够实现慢病化。伯瑞替尼能实现这个目标吗?

**江涛:**伯瑞替尼的临床应用,对患者而言,意味着有了更多生的希望。我们的临床试验结果显示,伯瑞替尼能把复发胶质瘤患者的中位生存期延长2倍,2年死亡风险降低40%。而且,这个药物可以跟其他的治疗联合使用,产生叠加作用,进一步放大治疗效果。

同时,基于CGGA数据库,我们还会努力继续寻找一系列作用于不同环节、不同通路的药物,争取产生更多这种协同作用。

此外,我们研发的针对胶质瘤的CAR-T细胞(嵌合抗原受体T细胞)免疫疗法药物有重大突破,效果非常好,也有望在几年内上市。

我们希望,胶质瘤能变成像高血压等慢性病那样,只要控制好,患者就可以长期存活。在这些新进展、新成果的助推下,我们的目标应该能够实现。

## 山东省卫生科技与人才发展中心揭牌

本报讯(特约记者郝金刚)日前,山东省卫生科技与人才发展中心举行揭牌仪式。

据介绍,该中心是山东省卫生健康委正处级公益一类事业单位,承担全省卫生健康科技研究、决策咨询、项目和管理、技术推广,以及全省医疗卫生领域人才引进、教育培训、交流合作、援外医疗等工作。该中心的成立是贯彻落实山东省政府关于机构决策部署的务实举措,是推动山东省卫生健康科技、人才工作高质量发展的重要实践。

## “5·13医美安全日”活动启动

本报讯(记者栾兆琳)5月13日,整形美容专业国家级医疗质控中心启动“5·13医美安全日”活动,将通过多渠道、多形式的宣传活动,普及医疗美容相关法律法规和科学知识,提高公众对医疗美容服务的认知和辨别能力,全面提升整形美容专业医疗质量,助力行业良性发展。

此次活动由国家整形美容质控中心和28个省(区、市)整形美容专业质控中心共同发起。国家整形美容质控中心主任、中华医学会整形外科学分会主任委员、北京协和医院整形美容外科王骁军教授指出,“5·13医美安全日”的设立,是为了强化全行业人员对整形美容专业临床质量安全意识的认识,为公众营造一个绿色、健康、规范、高质量的行业发展环境。

在行动上,整形美容专业质控专家共同呼吁,医疗美容机构应严格遵守法律法规,提供专业、诚信的服务;医务人员要关注医美安全,不断提高业务水平,依法执业;求美者应增强自我保护意识,注意3个正规:选择正规机构,咨询正规医生,使用正规产品。

## 河南南阳 医圣文化园开园

本报讯(记者李季 特约记者崔松涛)5月13日,位于河南省南阳市宛城区的南阳医圣文化园开园。中医药体验、中草药展示、养生药膳、特色美食等带给游客们非凡的感官享受,灯光秀、楼体投影秀等十场演出让游客领略到医圣文化。

南阳医圣文化园内高51.2米的医圣文化园主体场馆——张仲景中医药博物馆气势宏伟,是国内规模最大的中医药博物馆。仲景书院是中医药教育培训机构,依托南阳医圣故里的人文地理优势,搭建中医药传承创新学术交流中心。中医药体验馆通过3D、VR(虚拟现实)的形式,让游客体验中医诊疗全过程、中药炮制方法等。中医药标本馆则汇聚全国各地千余种植物、动物、矿物中医药标本。此外,园内还有百草园、中医药抗疫馆、医圣坐堂行医馆等。

据介绍,医圣文化园建设项目已被纳入河南省“十四五”规划,是南阳市建设省域副中心城市“三区一中心一高地”战略的支撑项目。

## 湖南提高结核病实验室检测能力

本报讯(通讯员郭婧玮 特约记者杨正强)为提高各级结核病实验室检测能力,推进全省基层结核病防治工作,5月10日至11日,湖南省分枝杆菌液体培养药敏专题培训班在湖南省结核病防治所举行。来自全省14个地(市、州)结核病参比实验室的联络员和县级定点医疗机构的技术骨干共50余人参加了培训。

“分枝杆菌培养及药敏是结核病诊断技术中最重要的一环。”湖南省结核病防治所副所长梁军介绍,今年以来,湖南省结核病防治所开展督导中发现,全省22个地区结核病定点医院配备的液体培养仪因专业技术缺乏、各实验室检测能力不均衡导致相关监测项目未开展。为解决这一问题,湖南省组织开展分枝杆菌液体培养药敏专题培训,以促进全省结核病实验室技术同质化和优质化,提高分枝杆菌检测能力。

此次培训采取了理论与实操相结合的形式,重点是围绕结核病实验室分枝杆菌液体培养和药敏的操作、液体培养仪的使用展开培训和研讨。

## 缺血性卒中抗血小板治疗有新方案

本报讯(记者吴倩 特约记者王蕾)首都医科大学宣武医院吉训明教授团队的一项研究发现,急性缺血性卒中发病24小时内,静脉应用替罗非班进行抗血小板治疗,可显著降低早期神经功能恶化发生率,且不增加颅内出血和系统性出血风险。该研究论文日前发表在神经病学领域知名学术期刊《美国医学会神经病学杂志》。

急性缺血性卒中神经功能恶化与不良临床结局密切相关,一直是该领域的临床难题,早期抗栓治疗被视为防治急性缺血性卒中神经功能恶化的关键策略。口服阿司匹林等抗血小板治疗已被证实可以减少卒中复发、改善临床结局,但由于存在耐药、起效时间慢及患者吞咽障碍等问题,在应用这一方案治疗急性缺血性卒中患者中,仍有10%~20%会发生神经功能恶化。

替罗非班是一种可静脉应用的抗血小板药物,相较于口服抗血小板药物,其具有特异性更强、起效速度更快等优势。为明确静脉应用替罗非班在降低急性缺血性卒中早期神经功能恶化发生率方面的作用,研究者发起了一项多中心、开放标签、随机对照研究,在全国10家中心纳入425例未接受静脉溶栓或取栓的急性非心源性缺血性卒中患者,在患者卒中发病24小时内随机给予静脉替罗非班(213例)或单纯口服阿司匹林(212例)治疗。

研究结果显示,静脉应用替罗非班治疗的患者,72小时内神经功能恶化的发生率为4.2%,而常规口服抗血小板药物治疗组为13.2%。在安全性方面,两组患者在72小时内症状性脑出血率没有显著差异。

## 我国学者发文 阐述“糖肝共管”理念

本报讯(特约记者程守勤 刘敏 通讯员倪文婧)近日,国际肝病期刊、美国肝病学会官方期刊《肝脏病学》聚焦2型糖尿病合并代谢相关脂肪性肝病,首次发表我国学者的“糖肝共管”长篇综述。中国门静脉高压联盟创始人、东南大学附属中大医院院长助理祁小龙教授为独立通讯作者,南京大学医学院附属鼓楼医院李捷教授为并列第一作者。

据介绍,代谢相关脂肪性肝病和2型糖尿病是全球常见的两大慢性代谢性疾病,二者共病已成为常见现象。荟萃分析显示,代谢相关脂肪性肝病和脂肪性肝炎在2型糖尿病人群中的患病率分别高达65.04%和46.88%。代谢相关脂肪性肝病和2型糖尿病有着共同的发病机制,二者互为危险因素,共同增加肝内肝外不良事件的发生风险。

综述从流行病学、发病机制、筛查手段、药物治疗等方面,深度阐述了代谢相关脂肪性肝病合并2型糖尿病人群的诊疗现状,为今后全球开展“糖肝共管”提供了数据基础和理论依据。



品牌,让世界更美好

5月10日至12日,2024世界品牌英千山大系列活动在浙江省湖州市德清县举行。该活动以“品牌,让世界更美好”为主题,设置多场主体活动,并举办文化交流、品牌健康跑、品牌品鉴会、城市推介会等特色活动。图为参观者在活动现场体验艾护眼贴等产品。本报记者潘松刚摄

## 一项人乳头瘤病毒(HPV)疫苗接种研究建议——

# 将HPV疫苗接种纳入免疫规划

本报讯(记者张磊)中国疾病预防控制中心免疫中心主任医师余文周、研究员曹雷,福建省疾控中心副主任医师陈俊磊团队联合开展的一项关于我国HPV疫苗接种的研究,测算了2017年至2022年我国9~45岁女性HPV疫苗接种率。该研究指出,我国HPV疫苗接种率正在逐年上升,但距离消除宫颈癌需要的接种率目标仍存在一定差距。该研究建议,为实现消除宫颈癌目标,我国需将

HPV疫苗接种纳入免疫规划,以提升各年龄段的HPV疫苗接种率、减少地区差异。近日,相关研究文章发表在《中国疾控中心周报(英文)》上发表。

该研究采用免疫规划信息系统数据,统计了我国2017年至2022年间接种一剂次、二剂次、三剂次HPV疫苗的适龄女性(9~45岁)人数。经测算,5年间,一剂次接种率从0.01%增至10.15%,三剂次接种率从0%增至

6.21%。同时,地区之间存在显著差异,东部地区HPV疫苗接种率远高于西部地区。例如,2022年北京一剂次接种率为25.40%,上海为22.99%,广东为15.65%,而西部地区的青海省、甘肃省分别为2.95%和3.41%。

该研究还详细分析了2022年各年龄组女性的接种情况。值得注意的是,最需要HPV疫苗保护的首要目标人群——9~14岁的少女组总体接种率最低,一剂次接种率仅为4.00%;

20~24岁、25~29岁、30~34岁、35~39岁年龄组女性的接种率均是小年龄组的3倍多,分别为14.02%、13.24%、12.48%、12.49%。研究人员指出,在首要目标人群中,我国HPV疫苗接种率距离世界卫生组织设定的“2030年目标”(全球90%的女孩需要在15岁之前完成HPV疫苗接种)还有一定差距。该研究建议,加大教育和公共卫生宣传力度,提升公众对HPV疫苗接种重要性的认识。

## 短评

## HPV疫苗接种提速需多维度发力

近年来,我国在提升HPV疫苗接种率方面作出了巨大努力。去年11月,国家卫生健康委等13个部门公布的《健康中国行动—癌症防治行动实施方案(2023—2030年)》明确提出,加强HPV疫苗接种的科学宣传,促进适龄人群接种,推动有条件的地区将HPV疫苗接种纳入当地惠民政策。对于国产HPV疫苗加快审评审批,保障HPV疫苗供应,提升疫苗接种可及

性,多种渠道保障适龄人群接种。该研究也提示我们,要看到差距、正视短板,从多个维度持续发力,为HPV疫苗接种提速。

首先,当前较高的HPV疫苗价格限制了很多试点地区免费为适龄女孩接种的可持续性,以及在更大范围地区提供免费HPV疫苗接种的可行性。因此,政府应在政策层面鼓励研发更多的国产HPV疫苗,同时借鉴国家药品集

中采购的方式,以量换价,在维护企业利益的同时有效降低疫苗价格。

其次,相关研究显示,目前我国超过一半的宫颈癌病例来自农村地区,这些地区的女性对宫颈癌防治认知欠佳,较少主动寻求宫颈癌筛查。因此,HPV疫苗接种也应优先考虑这部分人群。

最后,在目前疫苗供应相对紧张的情况下,单剂次HPV疫苗接种策略为缓解疫苗供应紧张、减少公共卫生

服务成本等问题提供了解决途径,但相关研究较少,因此急需创新HPV疫苗接种策略研究,以期获得免疫原性和安全性的本土人群证据,为制定有效策略提供循证依据。

需要强调的是,接种HPV疫苗不等于与宫颈癌“绝缘”,接种后所有适龄女性仍需定期进行宫颈癌筛查。因此,宣传上要秉持科学理念,切忌夸大HPV疫苗的保护效果。