

国家科学技术奖特别报道

膀胱癌诊疗:从舍车保帅到精准突围

□本报记者 吴倩
通讯员 刘文琴

对于医生而言,膀胱癌是一个狡猾的对手。“切膀胱肿瘤就像是割韭菜,割了又长。”曾任中山大学孙逸仙纪念医院副院长、现任中山大学附属第五医院院长的林天歆介绍,膀胱癌在两年内的复发率为40%~60%。因此,传统治疗方案中往往不会切除整个膀胱,甚至还要将患者的生育器官等连带切除。

为了让膀胱癌不再被迫舍车保帅,而是对肿瘤实现精准切除,中山大学孙逸仙纪念医院泌尿外科团队针对一系列诊疗难题,牵头进行了20余年的探索,完成“膀胱癌精准微创智能诊疗技术创新与推广应用”项目。近日,该成果荣获2023年度国家科学技术进步奖二等奖。

一管尿液, 揪出早期病变

当膀胱长了肿瘤,就可能因为肿瘤侵犯组织或膀胱内丰富的血管导致出血,也就是会出现血尿现象。正因有这样明显的发病信号,膀胱癌被称为“幸运癌”。林天歆告诉记者,约有70%的膀胱癌患者在被发现时尚处于早期。

但这种幸运只是相对而言。“此前用以验证早期异常信号的方法是尿液细胞学检查,也就是在尿液中寻找是否存在肿瘤细胞,但这种方法的阳性检出率仅为35%。”中山大学孙逸仙

纪念医院泌尿外科肿瘤亚专科副主任陈旭介绍,B超检查也可检测膀胱癌,但它一般只能发现直径1厘米以上的肿瘤。而作为诊断膀胱癌的金标准,膀胱镜和病理活检则需要将小指粗的膀胱镜插入尿道,对于受检者来说可谓“酷刑”,有创且操作复杂,难以作为人群早期筛查的手段。

面对早筛手段的局限性,项目团队开始探索新的路径。“肿瘤发展的过程,就像一棵树的树干长出不同分支的过程。”陈旭解释,“有些检测技术可能是针对某些上端树枝的特性而设计的,只能检测出部分肿瘤,其他部位的肿瘤就会漏诊。所以,我们希望找到一种方法来检测树干部位的肿瘤病变,找到具有共性的标记物,从而能精准地诊断膀胱癌。”

考虑到DNA甲基化是肿瘤发生早期的特征表现,项目团队决定以此作为突破口。2017年,他们通过队列系统筛选和建模优化,建立了基于两个基因DNA甲基化的膀胱癌诊断技术,形成国内首个尿液DNA甲基化产品。

“这种检测手段采用荧光定量PCR(聚合酶链式反应)技术,一两天就能出结果,基层医院都可以完成检测。”陈旭介绍,该方法通过收集一管50~100毫升的患者尿液,从中提取DNA,并检测DNA甲基化的情况。

该产品的检测效果让团队感到振奋。该检测产品将膀胱癌早诊总体敏感性从58.0%提高至90.0%,将Ta期(癌细胞仅影响膀胱内层黏膜,没有侵入肌层)检出率从32.7%提高到79.2%、复发肿瘤检出率从31.4%提高到89.5%。

除提高早筛准确率外,发明该手

段的另一初衷是减少膀胱镜的使用。陈旭坦言:“对于膀胱癌患者尤其是术后患者而言,膀胱镜检查是噩梦般的存在。而如今,这个检测产品结合其他检查手段就可以减少膀胱镜带给患者的痛苦。”

陈旭告诉记者,甲基化检测为定性检测,主要用于判断肿瘤性质;B超、CT等检查手段是定位诊断,用于定位肿瘤的位置。对于一些膀胱癌初诊患者,如果通过B超检查发现膀胱里存在肿瘤占位,但不清楚肿瘤性质,就可通过甲基化检测来进行判断,结果呈现阳性时就不需要再做膀胱镜检查,可直接进行手术,从而免除了一次“酷刑”。而对于术后需要复查的患者,按照此前的诊疗指南,他们需要在术后每3个月做一次膀胱镜检查。但假如甲基化检测结果、B超结果均呈阴性,就可不再做膀胱镜检查。项目团队也正在探索在DNA甲基化检测辅助下,将膀胱镜检查减少至每年两次,甚至一次。

回肠造膀胱, 争取更多可能

“按照传统治疗方案,针对中晚期患者要进行开放性手术。为将肿瘤切除干净,不仅要切除膀胱整个,还会将其连接的男性患者的前列腺,女性患者的子宫、卵巢一同切除。”中山大学孙逸仙纪念医院泌尿外科主任黄健告诉记者,将膀胱切除之后,人就失去了储尿器官,只能在腹部做一个造口袋,并在外侧贴一个尿袋来储存尿液。对于患者来讲,开放性手术后无

法控尿,带来满身的异味,其性功能和生育功能随之丧失。

项目团队开始思考,如何为患者保留更多的生理功能,提高其生活质量。首先要考虑的是准确把握肿瘤切除范围,而不过多“伤及无辜”。早在2000年左右,项目团队就将腹腔镜微创手术率先引入膀胱癌治疗,如此一来,医生只需在患者腹部开几个1~4厘米长的刀口就可进行手术操作。

与此同时,项目团队经过研究发现,有些女性患者可以只切除膀胱,子宫、卵巢等可以全部保留,而男性患者的前列腺,只需切除内侧部分,外侧包膜含有控尿神经的区域也可保留。

此时,虽然尽可能地保留了患者其他生理功能,但膀胱仍然要被整个切除。如何让患者有尊严地恢复储尿功能,研究人员给出的答案是:为患者再造一个新膀胱。

“3米长的回肠是人体吸收营养的器官,如果取下其中的30~40厘米,并将其折叠成储尿囊的形状,不仅不影响吸收功能,也能为患者重建储尿功能。”黄健介绍,折叠形状大有讲究,为尽量恢复人体原有生理状态,项目团队首创性地将回肠折叠成M形,折叠后的回肠非常接近正常膀胱形态。此外,输尿管如何与新膀胱相接也是一大难点。项目团队将输尿管管口劈开,做成乳头状,再将其种植到新膀胱上,巧妙解决了传统种植方式易造成尿液反流的问题。

令黄健备感骄傲的是,项目团队开创的膀胱癌系列术式,实现了患者控尿功能在1~3个月内快速恢复,男性性功能保留率从10%提高至76%,女性保留生育功能等进步。该术式目前已经成为国内治疗膀胱癌的标准术式。

装上灵活手臂, 引领国产技术腾飞

为了能够实现精细操作,让手术效果得到改善,项目团队所在医院于2016年购入了一台多关节芬奇机器人。这台机器带给了他们惊喜,但也让他们感到不甘。“一台机器人的价格为2000多万元,而且每做一台手术,就要向厂商支付4万元耗材费。”林天歆感慨。

自主研发一台机器人成为研究人员的目标。“机器人涉及的许多技术有专利保护,我们需要绕开壁垒,找到一条以实现同样功能的路径。”林天歆介绍,2017年,他们与一家企业达成合作,走上了极为艰辛的自主创新之路。

在此过程中,他们需要攻克3个难点:一是机械臂如何做到像手腕一样灵活摆动;二是如何实现人对机械臂的精准操控,使得机械臂与手摆动的姿势达到一一对应的效果;三是要为机器人腹腔镜配上3D镜头,实现立体成像,从而辅助精细操作。

经过攻坚,项目团队不仅研发出多孔腹腔镜手术机器人系统,而且进一步突破了九轴联动多级传动技术、单臂集成设计、独创“肘关节藏袖”设计,成功研发国内首款单臂单孔机器人——机器人只需在腹部打一个孔,便能延伸出多只手臂来进行手术操作。这也意味着我国成为全球第二个同时拥有多孔和单孔机器人技术的国家。

林天歆难掩兴奋地说,我国产品与国外最新一代芬奇机器人整体功能相当,在图像延时、操作范围、手术导航等诸多方面已达国际领先水平。

间歇性断食 或有抗骨关节炎作用

本报讯(特约记者严丽 通讯员陈春媛 钱宇轩)中南大学湘雅医院运动系统损伤修复研究中心谢辉教授和陈春媛副研究员团队开展的一项新研究发现,间歇性断食靶向骨细胞神经肽Y(NPY)可缓解骨关节炎。该研究成果为骨关节炎防治提供了新靶点和策略。相关研究论文近日在线发表在《国际期刊·先进科学》上。

骨关节炎是一种常见的、与年龄相关的慢性退行性疾病,会导致疼痛、肿胀、受累关节活动障碍甚至残疾和畸形。目前,对该疾病仍缺乏安全高效的早期干预方法。已有研究发现,间歇性断食有助于对抗肥胖、炎症、肌力下降,而这些因素都是引发骨关节炎的主要危险因素,研究人员由此猜测间歇性断食具备早期骨关节炎防治的潜力。

NPY是一种高表达于下丘脑的多肽,研究团队发现它也高表达于骨组织的骨细胞。研究发现,NPY在骨关节炎患者膝关节的滑液和软骨中的浓度远高于健康对照人群,关节腔注射NPY可加剧膝关节炎软骨退变。饥饿/断食能刺激下丘脑NPY的表达,但能导致血清NPY水平降低,这提示间歇性断食有可能通过降低外周NPY的含量发挥对骨关节炎患者关节的保护作用。

该团队研究发现,间歇性断食能有效缓解膝关节炎内侧半月板不稳手术或衰老诱导的骨关节炎表型,包括运动功能障碍、痛觉敏化、异常软骨下骨重建、关节软骨退变、软骨下骨破骨细胞增多、关节炎因子表达升高和感觉神经增生等。

进一步研究显示,骨关节炎关节骨细胞NPY表达显著升高,敲除骨细胞NPY可明显减轻骨关节炎表型;间歇性断食可显著减少骨细胞NPY的表达和骨关节炎表型,但其保护效应在骨细胞NPY敲除小鼠模型上则几乎消失。这表明间歇性断食的抗骨关节炎作用主要与其下调骨细胞NPY相关。

全身麻醉剂七氟烷 激活的新靶点被发现

本报讯(特约记者李伟 通讯员胡学银)一项新研究鉴定出了全身麻醉剂七氟烷激活的新靶点,阐述了全新的细胞与分子机制,有望为研发针对吸入麻醉剂的拮抗剂提供理论基础。该研究由重庆医科大学附属永川医院麻醉科副主任医师易婷完成,研究结果近日在线发表于国际期刊《先进科学》。

据了解,研究麻醉机制,有利于更好地应用麻醉,以及处理麻醉相关并发症、不良反应等。在患者全身麻醉后,使用拮抗药是加快患者苏醒的常用手段,然而迄今为止,临床上尚无针对吸入麻醉剂的拮抗剂。

该研究发现,激活睡眠神经副核的尿促素1(UCN1)神经元上的生长激素分泌素受体(GHSR),在生理条件下具有促进睡眠的功能。而且,在全身麻醉剂七氟烷麻醉下,该受体也能被显著激活。抑制这群神经元或拮抗这个受体均可明显减弱七氟烷和地氟烷的麻醉效应,使苏醒时间明显缩短。

此外,该研究为GHSR的内源性配体ghrelin的促睡眠作用提供了全新的细胞与分子机制。这些发现为改良或研发新型麻醉剂和新型睡眠药提供了新的细胞与分子靶点。

经过周密准备,手术准时开始。在X线辅助透视下,团队迅速建立血管通路,穿刺引线一般在狭小的血管腔内将导丝、导管引导到合适位置,精确释放支架。考虑到患者高龄且血管质量差,整个过程既要保证支架一次性释放到位,避免操作副损伤,又要加快速度,减少患者的辐射和造影剂剂量。

历经3个多小时,手术团队终于将王大爷的胸主动脉瘤和腹主动脉瘤都成功隔绝,并应用弹簧圈将分支血管中的瘤内动脉瘤一并解决,安全拆除了“定时炸弹”。王大爷术后即脱离了呼吸机,次日转回普通病房并可以下床活动。术后第3天,王大爷顺利出院。

接力棒交到韩宇的手中。韩宇等多学科专家会诊认为,患者多脏器濒临衰竭,根本无法接受开胸手术,唯一的方法是微创修复二尖瓣。

经过充分准备后,韩宇开始实施二尖瓣钳夹术。在手术台上,韩宇精准操作,小心翼翼地把小夹子输送到预定位置,由于心脏不停跳动,脱垂的瓣膜后叶也跟着快速摆动,而且摆动的幅度非常大,要想用夹子捕捉到,难度堪比“空中徒手捉蜻蜓”。韩宇把夹子高度调到最大,在左心房内一击即中顺利夹住瓣膜后叶,然后轻轻往下推,把前后瓣叶捏在一起,顺利进行了钳夹。

钳夹操作完成后,超声影像显示,二尖瓣反流几乎消失,手术成功。手术后,患者各项生命体征平稳,康复后顺利出院。

治疗急性肾损伤 和慢性肾脏病有新策略

本报讯(特约记者常宇 通讯员谢雪娇 邓国欢)华中科技大学附属同济医院肾内科团队通过荧光原位杂交技术、单细胞测序学等方法,首次揭示了神经纤维蛋白-1(NRP1)在远端肾小管上皮细胞中的表达对肾脏损伤和纤维化的影响,为急性肾损伤和慢性肾脏病提供新的治疗策略,并为后续的临床研究提供理论基础。研究成果近日发表在国际学术期刊《自然·通讯》上。

急性肾损伤是常见的肾脏损伤,有高死亡风险。急性肾损伤患者肾功能恢复正常后,发展为慢性肾脏病风险较高。但急性肾损伤病因机制复杂,缺乏有效治疗方法。肾小管和肾间质纤维化是急性肾损伤和慢性肾脏病的重要病理机制,了解其机制对于治疗至关重要。

NRP1作为多种细胞因子的辅助受体,包括TGF- β ,已被确定为纤维化潜在治疗靶点,但在肾脏纤维化中的作用和机制尚不明确。同济医院研究团队通过荧光原位杂交技术、单细胞测序学等方法,发现NRP1在远端肾小管上皮细胞中的表达与肾脏疾病进展密切相关。NRP1与TNF- α 受体和TGF- β 受体相互作用,通过影响细胞能量代谢和激活SMAD3通路,导致线粒体功能受损、细胞死亡、胶原蛋白分泌增加和肌成纤维细胞激活,从而加速肾脏疾病的进展。

研究团队进一步发现,通过阻断NRP1和TGF- β 的相互作用,可以显著改善肾损伤和纤维化。这一发现为临床治疗急性肾损伤和慢性肾脏病提供了新的治疗靶点,为患者带来了新的希望。临床研究显示,NRP1是接受肾脏移植后出现肾功能障碍患者肾功能下降的独立危险因素,针对NRP1的干预可能成为慢性肾脏疾病的一种有前景的治疗策略。

32家医院共建 皖北烧伤慢创联盟

本报讯(通讯员王宏伟 特约记者党杰)近日,皖北烧伤慢创联盟在安徽省蚌埠市中心医院成立。该联盟包括32家成员单位,蚌埠市中心医院为主任委员单位。

据介绍,蚌埠市中心医院烧伤整形科是安徽省临床医学重点专科。皖北烧伤慢创联盟将进一步整合资源、优化服务、促进优质资源的合理配置和下沉,实现专家、临床、科研、教学“四位一体”的优势互补,上下联动,推动皖北创面修复专科体系建设,提高区域慢性创面诊疗水平,帮助更多的烧伤、创面患者得到更规范的治疗。



医学精彩时光

一站式“拆弹” 为高龄患者排风险

□特约记者 陈婷
通讯员 屈志萍

日前,由天津市胸科医院心血管外科主任医师姜楠、赵丰和副主任医师陈彤云等组成的大血管介入诊疗团队,成功完成“一站式胸腹主动脉瘤介入支架

联合手术”,为73岁的患者王大爷彻底拆除了“定时炸弹”——胸、腹主动脉瘤。患者于术后第3天康复出院。

入院前几小时,王大爷突然出现胸部剧烈疼痛,全身大汗、恶心,被救护车送到天津市胸科医院急诊科胸痛中心。检查提示,患者有“胸主动脉粥样、壁间血肿伴瘤样扩张”,还伴有直径超过60

毫米的巨大腹主动脉瘤,这可能引发主动脉破裂,导致患者大出血死亡。

姜楠了解患者病情后,立即组织团队进行病情讨论。患者的主动脉病变凶险、复杂,无论单独治疗哪个位置,剩下的病变都极可能有继发破裂风险。若同时治疗胸主动脉瘤和腹主动脉瘤,手术操作复杂,时间长、风险

高。此外,患者主动脉弓部内膜多处破裂,局部可见活动性血流,降主动脉又呈不规则扩张。若使用常规主动脉支架很可能出现支架移位或近端主动脉漏。团队最终决定选用一体式分支型主动脉覆膜支架,这样既能达到病变全程覆盖,又能保证支架的稳定性,同时解决支架遮盖弓上血管血流的问题。

特约记者陈婷
通讯员张一鸣摄影报道

“空中徒手捉蜻蜓” 巧修脱垂二尖瓣

□本报记者 李季
通讯员 邢永田

“这次真是差点没命,非常感谢你们的救命之恩!”近日,在河南省阜外华中心血管病医院CCU(冠心病监护病房),即将康复出院的马先生激动地把一面锦旗送给医护人员。

几天前,阜外华中心血管病医院CCU主任张静、副主任医师石宗华,

以及结构性心脏病二病区主任韩宇等专家实施高难度二尖瓣钳夹术,挽救了马先生的生命。

48岁的马先生在一个多月前出现无明显诱因咳嗽、咳痰和发热等症状,在当地医院被诊断为双肺炎菌感染。经过一段时间的住院治疗,其病情不仅未得到有效控制,还迅速加重,开始咯血。马先生到上级医院就医后,被诊断为心脏二尖瓣脱垂。由于他病情急转直下,生命体征无法维

持,医院专家紧急开展ECMO(体外膜肺氧合)治疗,然后将其转运到阜外华中心血管病医院CCU。

接诊后,张静带领团队立即展开抢救。由于患者病情危重,仅有ECMO仍然无法满足需求,张静立即给患者用上IABP(主动脉内球囊反搏),进一步缓解心脏后负荷。但患者的血压刚维持住,肌酐又急剧升高,这是肾衰竭的征兆!石宗华又给患者用上了CRRT(连续性肾

脏替代治疗)。

在三大“生命神器”的支持下,CCU专家终于艰难维持住了患者的生命体征。看着屏幕上雪白的双肺,专家们不敢有丝毫松懈。经过一番深入研究,张静判断“白肺”并不是由感染造成的,而是由心源性肺水肿造成的,据此可以推测,患者此前急性心梗后,心脏二尖瓣腱索断裂,造成瓣膜后叶严重脱垂,当务之急是尽快实施手术。

经过CCU专家的精心治疗,生命