

国家科学技术奖特别报道

医学精彩时光

# 抽丝剥茧 破解鼻咽癌发病谜题

### 基因编辑技术 救了老挝地贫女孩

□本报记者 刘敬明

今年是EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)被发现60周年,也是中山大学肿瘤防治中心副主任、华南恶性肿瘤防治国家重点实验室肿瘤病毒与生物标记研究室负责人曾木圣深耕EB病毒研究的第32年。

从破解鼻咽癌发病的地域性差异之谜,到探寻EB病毒感染与致癌的分子机制,再到筛选抗体研发新型疫苗,32年来,曾木圣及其团队层层揭开鼻咽癌预防、筛查与治疗的迷雾。近日,该团队的EB病毒致癌分子机制与靶向干预项目荣获国家自然科学二等奖。

## 解鼻咽癌的“地域偏好”之谜

很多癌症的流行具有一定的“地域偏好”,其中鼻咽癌尤为典型。据世界卫生组织统计,全球近半数的鼻咽癌发生在中国。2020年,全球确诊鼻咽癌新发病例13.3万例,其中中国新发病例超过6.2万例。

而在国内,鼻咽癌发病率又呈现出“南高北低”的地域特征。广东省、广西壮族自治区、海南省、江西省、贵州省等南方省份鼻咽癌高发,其中广东省鼻咽癌发病率排名第一,患病人数约占全国的60%。因此,鼻咽癌又被称为“广东癌”。

鼻咽癌发病与EB病毒感染密切相关,然而EB病毒感染在全球人群中广泛存在,为什么鼻咽癌的发病却具有明显的地域特点?以往的研究发

现,易感基因和环境因素通常只增加1~3倍鼻咽癌发病风险,遗传和环境之外的其他发病风险因素有待阐明。根据病毒学的研究经验,一些专家猜测这可能与EB病毒的特殊亚型以及南方地区人群携带的特定基因有关。

为了验证上述猜想,在时任中山大学肿瘤防治中心主任曾益新院士的指导下,曾木圣等人从1997年开始着手对EB病毒亚型进行鉴定。研究团队在国际上率先完成鼻咽癌来源EBV基因组分析,通过建立高发对照人群队列,发现高发人群中病毒抗原递呈及抗感染基因等为鼻咽癌易感基因。

“广东人主要分为三大民系,分别是讲粤语的广府人、讲潮汕话的潮汕人和讲客家话的客家人。真正鼻咽癌发病率高的是广府人,与其携带鼻咽癌易感基因相关。”除了基因因素外,曾木圣指出,鼻咽癌的发病率也与感染人群携带的病毒亚型息息相关。

研究团队发现了以BALF2-CCT突变为特征的华南流行EBV致瘤高危亚型。该亚型具有更强的致癌、免疫逃逸能力,如果个体携带这种鼻咽癌高危型EB病毒(BALF2-CCT),鼻咽癌的发病风险相比低危型(BALF2-ATC)增加约11倍。携带易感基因的人群如果感染高危EBV亚型,其鼻咽癌风险将增加12倍多。

摸清了EB病毒引发鼻咽癌的关键病因,开展高危人群早期筛查也就有了重点和抓手。曾木圣表示,根据病毒高危亚型和人的遗传易感基因,就可以确定鼻咽癌高危人群,建立相应的筛查体系,开发早期诊断试剂盒等产品,从而提高早诊率及治愈率,实现鼻咽癌的二级预防。

## 寻找病毒入侵的“锁”

“想要阻断病毒感染,就必须了解病毒感染与致癌的分子机制。”曾木圣表示。

EB病毒必须结合细胞表面受体分子,才能进入和感染宿主细胞,曾木圣将此过程比作“用钥匙去开锁”。如果把病毒蛋白当成是它们进入细胞的“钥匙”,宿主细胞表面的受体就像是看守宿主细胞的“锁”,当“钥匙”遇到了与之对应的“锁”,病毒便打开进入细胞之门。

EB病毒致癌是源于感染B细胞和上皮细胞。早在20世纪80年代,EB病毒感染B细胞的受体已被发现,而感染上皮细胞的受体却成为困扰学界半个世纪的未解之谜。

“找不到上皮细胞这把‘锁’,主要原因在于,长期以来一直缺乏高效的EB病毒体外感染细胞模型。”曾木圣介绍,体外感染模型是开展分子机制研究的重要工具和手段,可以对病毒感染的过程进行模拟,从而揭示病毒如何侵入宿主细胞、复制和传播的分子机制。体外感染模型的感染效率越高,模型的实用性和可靠性越强。

而在体外,EB病毒感染正常鼻咽上皮细胞和鼻咽癌细胞的效率很低。在此背景下,研究团队通过对大量鼻咽癌不同阶段病理组织中的EB病毒感染情况进行系统研究,发现在少部分癌前病变阶段的活检标本中可以检测到EB病毒,于是创新性地提出癌前病变阶段是EB病毒感染窗口期的假设,并由此建立基于鼻咽癌前

病变类器官培养的EB病毒体外感染细胞模型。经实验发现,该模型能够将感染效率提升近100倍,成功突破了EB病毒感染研究的技术与模型瓶颈。

在这一得力工具的辅助下,研究团队结合高通量筛选技术,发现了介导EB病毒感染上皮细胞已知的全部关键受体——EphA2、NMHC-II A和NRP1。受体EphA2、NMHC-II A与EBV糖蛋白gHgL结合,受体NRP1与糖蛋白gB结合,多受体协同作用,是介导EB病毒感染上皮细胞过程中黏附、入胞、膜融合等的关键节点。该发现奠定了EB病毒感染上皮细胞的分子理论基础,填补了此前国际病毒学教科书对于上皮细胞受体的空白。

## 精准制“苗”构建免疫屏障

在阐明感染和致癌机制基础上,研究团队将目光转向了疫苗研发。EB病毒疫苗研究开展了近50年,但由于EB病毒感染和免疫机制不清、疫苗设计难度大等原因,至今国际上仍无有效的EB病毒疫苗和药物进入临床使用。

“之前的疫苗研制主要基于阻断EB病毒与B细胞受体结合,但临床研究表明其不能防感染,也不能阻断EB病毒所致的鼻咽癌。EBV预防性疫苗必须同时阻断B细胞和上皮细胞的感染。”曾木圣强调。

为了实现“双阻断”,研究团队利用高效感染模型与病毒受体结合阻断实验,筛选鉴定出能够同时阻断EB病毒进入B细胞和上皮细胞的全人源单克隆中和抗体,并确定可诱导产生

中和抗体的病毒糖蛋白gHgL及gB作为疫苗靶点,研制出EB病毒自组装蛋白纳米颗粒疫苗和mRNA疫苗。

“目前,疫苗已在多个动物模型中展现出极好的免疫安全性和疫苗免疫活性,可诱导产生高效保护性中和抗体,有效阻断EBV感染和相关疾病。”曾木圣介绍。

此外,研究团队还基于EB病毒高危亚型、宿主易感基因等发现,开发了鼻咽癌风险预测试剂盒,将常规双抗体筛查效能提高近9倍。同时建立了高效的鼻咽癌预后模型,对远处转移预测准确性比临床分期提高10%,被国际权威ESMO鼻咽癌临床指南采纳。

鼻咽癌风险预测模型的建立也为鼻咽癌预防性疫苗和治疗性疫苗临床试验人群选择和精准治疗方案优化奠定了科学基础。据悉,研究团队即将开展的疫苗临床研究将借助此模型筛选出发病风险高于普通人群10~20倍的鼻咽癌高危人群,作为疫苗临床倍目标人群。这一人群也是将来疫苗优先接种人群。

去年10月,研究团队与生物医药企业签订转化协议,就多款EB病毒候选疫苗的研发达成深度合作。曾木圣表示,预计利用3年时间推动相关疫苗进入临床研究阶段,一旦成功,将为EB病毒相关恶性肿瘤和慢性疾病的早期防治带来新希望。

项目团队通过多年的努力,将基础理论攻坚与成果转化应用结合,让科学理论源头创新能应用于靶向EBV的前沿干预手段的开发转化,从而切实地惠及民生健康。

据了解,该成果的主要完成人还有中山大学的刘强、贝锦新、徐淼教授,以及北京大学的白凡教授。

本报讯(特约记者蓝飞燕 通讯员蓝敬曼)近日,广西医科大学第一附属医院成功救治一名18岁的老挝地中海贫血女孩金秀。目前,金秀持续摆脱输血依赖超过两个月,总血红蛋白白度稳定至每升120克以上。

地中海贫血是一种流行于我国南方地区的遗传性溶血性疾病,在地中海沿岸国家、南亚和东南亚各国较为多见。重型地中海贫血患者多患β-地中海贫血,需依赖终身规律输血和祛铁治疗。金秀自幼被诊断患有重型地中海贫血。随着年龄的增长,金秀输血越来越多,各个脏器开始出现合并继发性铁过载。由于当地医疗条件有限,金秀治愈的机会十分渺茫。一次偶然的机会,金秀在网上了解到广西医大一附院在基因治疗地中海贫血方面取得突破。抱着尝试的态度,金秀及其家属联系了广西医大一附院国际诊疗部。

该院血液内科赖永榕教授与刘容容教授对金秀的病情进行了详细评估,建议金秀参加一项正在进行的针对重型β-地中海贫血的临床研究。经过与医护人员详细交流、沟通后,金秀自愿加入该临床研究,并开始进行治疗。

今年3月,金秀完成了动员前评估、动员、单采等。4月底,金秀进入干细胞移植仓。之后,研究团队通过体外CS-101骨髓造血干细胞,并在预处理后,回输到金秀体内。随后一个多月的时间内,金秀顺利度过了骨髓抑制期、造血重建期。5月,金秀各项指标逐渐恢复,血红蛋白浓度持续大于每升90克,脱离输血依赖,顺利出院。

接受治疗前,金秀的输血量达到每月两单位红细胞,属于输血依赖型β-地中海贫血。接受治疗后,金秀的总血红蛋白浓度升高至每升120克并且保持稳定,成功实现脱离输血依赖的目标。

据了解,该项临床研究是通过采集患者自体造血干细胞,对患者自体造血干细胞进行精准碱基编辑,重新激活γ-珠蛋白基因表达,生成胎儿血红蛋白,改善贫血,使患者能脱离输血依赖。目前,已有多名地中海贫血患者在广西医大一附院完成碱基编辑治疗,其中有两名患者摆脱输血依赖超过6个月,最长的超过8个月。

## 跨省跨院合作 救治巨大肿瘤患儿

本报讯(特约记者魏美娟 通讯员罗奕)近日,一场生命的接力赛以胜利告终。一名6个月大的女童,出生时被发现有右侧胸壁巨大肿瘤,该肿瘤不仅侵犯范围广泛,而且诊断难度极高,容易误诊。由江西省儿童医院肿瘤外科副主任张守华团队联合上海交通大学医学院附属第九人民医院整复外科徐华医生、江西中医药大学附属医院骨与软组织肿瘤科主任张兵、江西省肿瘤医院乳腺肿瘤外科陈雯医生进行多次院际合作,进行梭形细胞横纹肌肉瘤切除术,经过5个小时奋战,最终将患儿从死亡边缘抢救过来。

该患儿出生时就患有先天性右侧胸壁巨大肿瘤,由于其侵犯范围广泛,诊断和治疗难度极高,家长带着她辗转多家医院求医无果后,最终选择到江西省儿童医院就医。张守华团队联合该院医学病理科、影像中心进行多学科诊治,确诊患儿所患为梭形细胞横纹肌肉瘤,为罕见的恶性肿瘤。

面对这一高难度的病例,张守华邀请省内外专家共同组成一个跨省、跨院、多学科的专家团队。经过专家们的多次联合会诊,为患儿制订了一套详尽的诊疗计划。张守华提出对患儿实施术前的新辅助化疗,缩小肿瘤体积,从而为彻底切除肿瘤创造有利条件。经过新辅助化疗,肿瘤显著缩小,硬化成结节状,为即将到来手术打下基础。

手术当天,经过5个小时紧张而精细的手术,专家们成功地患儿进行侧胸壁、腋窝巨大恶性肿瘤的扩大切除术,并完成了创面修复及皮瓣覆盖。在手术过程中,专家们面临巨大挑战:患儿的恶性肿瘤已处于局部晚期,广泛侵犯了胸部和上肢的多个关键肌群,包括胸大肌、前锯肌、背阔肌等,以及腋窝和锁骨周围的区域。肿瘤占据了胸腔并压迫周围结构,导致胸壁出现了塌陷。尽管手术区域界限模糊且肿瘤分离极具难度,专家们还是依靠精湛的医术和团队间的无缝协作,在确保不损伤任何关键神经和血管的情况下,成功将肿瘤完整切除。随后,专家们对手术创面进行了精心的修复及皮瓣覆盖。术后,患儿转入儿童重症监护室。术后第二天,患儿从儿童重症监护病房转入普外科普通病房。

张守华表示,对于此类恶性肿瘤达到局部晚期的患儿,术后将进行放疗等综合治疗,以期达到痊愈的效果。



消防员学急救

8月7日,河南省洛阳正骨医院(河南省骨科医院)东花坛院区专家团队到洛阳市瀍河区消防救援大队,为消防队员们讲解心肺复苏、自动体外除颤仪使用等急救知识,旨在提高其急救能力。图为医务人员在讲解心肺复苏操作技巧。张随山摄

## 中医康复国际诊疗中心 在尼泊尔设立

据新华社加德满都8月5日电(记者易爱军)首个中医康复国际诊疗中心8月4日在尼泊尔首都加德满都举行揭牌仪式。援尼中国医疗队中医师和尼泊尔珀勒德布尔市柯伊拉腊纪念肿瘤医院理疗科的尼泊尔医生在中心共同开展诊疗服务。

据了解,中医康复国际诊疗中心分设神经康复区、骨伤康复区和疼痛治疗区,提供一系列中医康复治疗,包括针灸、推拿、刮痧、拔罐、中药,还配有中频脉冲治疗、低频脉冲治疗、中药离子导入治疗、红外线治疗以及借助专业康复仪器的康复训练。

中国驻尼泊尔大使陈松在揭牌仪式上致辞时,回顾了针灸疗法受到尼泊尔民众欢迎的情景,指出过去25年间中方已向柯伊拉腊纪念肿瘤医院派遣了250多名援尼医生。

柯伊拉腊纪念肿瘤医院管理委员会主席比伊·拉伊·内乌帕内致辞时对中方多年来提供的援助表示感谢,这些援助包括人力配备及医疗设备、药品援助和医师培训。

柯伊拉腊纪念肿瘤医院由中国援建,自1998年12月移交尼泊尔以来,中方一直向医院轮派派遣医疗队。据介绍,该院中医科得到当地居民认可,偏瘫、面瘫、颈肩腰腿痛病人都会前往就诊。

## 调查显示四分之一德国人 因极端高温出现健康问题

据新华社柏林8月6日电(记者杜哲宇 褚怡)德国DAK医疗保险公司的一份最新调查报告显示,每四个德国人中就有一人因极端高温而出现健康问题,而在60岁以上人群中,这一比例接近三分之一。

这份涵盖1006名德国成年人的调查报告显示,因极端高温而出现健康问题的受访者中,76%的人表示感到身体疲惫,66%的人出现循环系统问题,59%的人存在睡眠障碍。60岁以上人群健康受极端高温影响的比例约为32%,比去年明显上升。

89%的受访者认为手工业和建筑业等重体力劳动岗位受热浪影响尤为严重,80%的受访者认为养老院和护理机构容易受到影响。针对未来热浪和极端天气可能还会增加,61%的受访者表示非常甚至极其担心,18至29岁之间的年轻人尤其担心这种趋势。

DAK医疗保险公司首席执行官安德烈亚斯·施托姆表示,高温季节才刚刚开始就已经有很多人出现了健康问题,这令人警醒。必须在整个德国范围内进一步扩大和发展保护计划,更好地防暑降温,尤其是针对儿童、病人和老人。工作场所的防暑降温也很重要。

(上接第1版)

“目前,医院已发放74张风险告知牌,覆盖院内所有三级及以上风险点位。各个点位对下设人员进行风险提示。对发生频率高、事故后果无法接受的安全隐患,该院按照《事故隐患排查治理制度》要求,在绩效考核上予以呈现。

在常态化监管过程中,该院安全生产委员会对各科室、部门检查发现的安全生产隐患,以月为单位进行公示。对发生频率高、事故后果无法接受的安全隐患,该院按照《事故隐患排查治理制度》要求,在绩效考核上予以呈现。

## “人技物”齐出手

近年来,吉林省卫生健康委紧扣

安全生产(消防)标准化达标建设,依据相关法律法规,组织专家制定符合行业特点的安全生产标准化规范,要求全省各级各类医疗机构自查自纠、自我改进,并从2022年开始督导、调度达标创建工作。

“目前,全省有204家二级以上公立医疗机构已基本完成达标建设工作,极大地夯实了安全生产基础。”该省卫生健康委安全生产监督管理处副处长石玉介绍,为进一步提升标准化建设水平,吉林省卫生健康委从行政管理、治安消防、后勤保障、医疗安全、生物安全5个方面组建安全生产专家库,促进安全生产督导检查工作群策群力。

标准化达标建设的稳步推进,与专人专管的工作模式密不可分。2016年,吉林省卫生健康委成立安全生产监督管理局,相继推动该省长春

市、吉林市等7个市(州)卫生健康委安全生产监督管理部门的建立。截至目前,该省80%以上的医疗机构均设立安全生产监督管理机构,确保工作有专人抓、有专人管。

成立工作专班的优势,在山东省东营市亦有体现。该市卫生健康委党组书记、主任鲍建强介绍,近年来,全市各级卫生健康部门、各级各类医疗卫生机构均建立安全生产管理机构,不断配齐、配强安全生产管理人员。目前,全市安全生产专职人员达715人,成立义务(志愿)消防队、应急救援队共127支、1672人。

在工作专班的强有力保障下,该市组建6个县(区)交叉互查组,每季度开展至少一次交叉互查,坚决遏制各类安全生产事故发生。今年以来,该市卫生健康系统累计排查风险隐患180项,整改率达100%。

“人防是关键,技防、物防同样不可或缺。”宁夏回族自治区体检康复保健中心有关负责人认为,只有加大人、技、物的“硬投入”,才能收获安全保障的“软回报”。

该中心组织应急值班人员、物业和维护人员巡查值守,随时到岗处置隐患;利用物联网技术建设节能安全运行监管平台,实现对水、电、中央空调等的在线监测和安全管理;搭建智慧消防系统和全岛监控布防系统,实时监测室内温度、烟雾浓度、气体浓度等参数,实现早期预警和快速响应;加大物防改造力度,完成重大消防安全隐患整治,以及消防空白区域改造、微型消防站建设和高低压变压器增容改造等。该负责人表示,下一步,将严格落实“一岗双责”“三管三必须”要求,持续加强源头监管,整治隐患堵点,完善消防预案、建立长效机制。