

细胞外表“糖衣”密码被破解

新发现或可助力抗肿瘤免疫治疗

本报讯 (特约记者孙国根)复旦大学上海医学院陈力教授科研团队破解细胞外表“糖衣”密码,依据这一重要突破,开发出一套可作为血型改造技术在抗癌治疗中延伸的工具,为抗肿瘤免疫治疗带来新方案。近日相关论文发表在最新一期国际期刊《国际生物大分子杂志》上。

据悉,在超显微镜下可看到,细胞表面覆盖一种复杂多样的“糖衣”。糖衣上的糖质分子是修饰,也是密码,传递着重要的生物信息,影响着细胞

间的识别和交流,疾病的发生发展和免疫反应的调节。如何破解“糖衣”密码,一直是全球生物医药界竞争的热点。

陈力介绍,细胞表面上的“糖衣”密码主要由唾液酸、半乳糖等串联而成,不仅可以像天线一样帮助细胞感知外界环境,还可以辅助蛋白质间相互作用,调控免疫反应和细胞行为。如肿瘤细胞会利用唾液酸“屏蔽”自己,以躲避免疫系统的攻击;半乳糖介导与特定蛋白质结合,影响细胞的

存活和功能。

为破解“糖衣”密码,陈力团队首次提出“糖质信号是生物快速识别二维码”假说。在此基础上,研究人员推测,如能精准破解、操控这些“糖衣”密码,或能开发出全新的疾病治疗策略。

于是,研究团队从细菌中“借刀”,发现了高效糖链编辑工具。他们从细菌中筛选出两种高效的酶——唾液酸酶和半乳糖苷酶。这些酶就像“分子剪刀”,可以精准地剪掉细胞表面的唾

液酸或半乳糖。

进一步研究发现,肿瘤细胞表面的唾液酸会抑制免疫细胞的活性,帮助肿瘤逃避免疫系统的攻击。为此,陈力团队联合中国科学院上海药物研究所官雨岚课题组,共同设计出一种融合蛋白(Nb16-Sia),它能精准靶向肿瘤细胞,特异性地切除肿瘤微环境中细胞外表的唾液酸,解除肿瘤的“伪装”,并激活免疫系统。

研究还发现,除了唾液酸,半乳糖扮演着从细胞凋亡到免疫调控的重要

“双重角色”。为此,研究团队通过使用半乳糖苷酶成功去除了细胞表面的半乳糖,减少了细胞凋亡,并增强了细胞的活性。动物实验结果证实,新型疗法可显著抑制肿瘤生长。

陈力表示,看似微小的糖分子蕴藏着巨大的潜力,通过精准操控糖分子或可解锁更多疾病的治疗密码。科研团队将进一步探索其他糖分子的功能,开发出更多精准的糖链编辑工具,为癌症、免疫疾病等的治疗开辟新道路。

玛依努尔·尼牙孜:
月华长照满天山

(上接第1版)

顶着沙尘拓展早筛

于是,在风沙肆虐的塔克拉玛干沙漠南缘——新疆和田地区,出现了一支宫颈筛查队伍。要避开农忙,赶在农牧民在家的時候筛查,就得选在冬天。新疆的冬季冰冷彻骨,白天她和同事、学生们,穿着厚厚的御寒衣物、罩上大白褂,“把自己裹得像个大白土豆”,笨重而忙碌地筛查;有些农户住得远,还要坐着毛驴车上门服务。

边远地区农村妇女不了解宫颈筛查,看着大大小小的仪器,既恐惧又害羞,不愿参与。她就带着团队,到田间地头、到村民家、到巴扎上挨个动员,不厌其烦地宣讲防治知识。

于田县、和田县、洛浦县位于沙漠边缘,外面一起沙尘暴,室内就尘土飞扬。晚上停电了,就得点着蜡烛,或打着手电筒工作。晚上,住在没有暖气的农牧区,只能临时找个小铁炉子凑合取暖,咬牙坚持。最高强度的一次筛查,她带领团队在5天内为5000名妇女做了妇科检查。

终于,玛依努尔带着团队摸清了新疆宫颈癌发病率等基本情

况,建起了新疆宫颈癌数据库。这些数据不但填补了国内空白,更为国家制定农村地区妇女“两癌”筛查政策提供了基础支撑。这些数据也为玛依努尔在宫颈癌发病机制方面的研究夯实了基础。

她首次发现新疆妇女人乳头瘤病毒(HPV)感染具有的高频突变及特有突变,首次证实宫颈癌的发生和发展与细胞免疫、体液免疫功能的下降密切相关……这些研究为宫颈癌早期诊断提供重要依据。

2009年,国家农村妇女“两癌”筛查项目正式启动,新疆14个县跻身该项目国家首批试点县。多年来,玛依努尔团队累计完成宫颈癌筛查36万余人次。近年来,团队在南疆筛查出的确诊患者较2006年减少了60%。玛依努尔说,见证新疆宫颈癌发病率大幅降低,是最幸福的事。

把自己活成“永动机”

除了在早期筛查、防治方面发力,玛依努尔还把针对妇科恶性肿瘤等危重症的外科技术打磨得日益精湛。从医40多年,她累计完成恶性肿瘤手术和疑难手术2万余台,抢救危重症患者9000余名。走在街上,甚至到外地时,会有患者忽然迎上去,激动地说:“玛依努尔医生,感谢您曾经救过我的命!”

“玛依努尔老师可以‘封神’!”同事、学生们感叹。“她是‘定海神针’,即使站在那什么也不做,我们也有底气。”有学生开玩笑,要把“女神”的照片打印出来,挂在手术室墙上。对此,玛依努尔笑着勉励后辈:“无他,唯手熟尔。”

患者的认可,更令玛依努尔哭笑不得。有些患者上了手术台,硬生生躺着,必须亲眼看到她来才肯打麻药。有的患者因为抢不上号,情急之下打了市长热线“告状”——“非玛依努尔不可!”这句话常令医院为难,也让玛依努尔把自己活成了“永动机”,至今仍马力开足。

“有时候,手术最晚做到了后半夜,年轻医生都吃不消,我怎么可能不累。”铁人般的玛依努尔也不是真的“铁人”,但她说自己复原能力强,睡一觉就好了。“我脑子简单,想的事不多。要说优点的话,就是开朗、乐观、能替别人考虑、喜欢换位思考。”玛依努尔这样评价自己。

护士长克热曼·牙库甫一直记得,玛依努尔在一次查房时留意到患者托依汗阿姨脚有点冷,就自掏腰包买来厚鞋子,让她脚底热乎乎地出院回家。自治区医保管理部门的工作人员记得,玛依努尔会专门为素不相识、经济困难的老年患者亲自上门,奔走报销事宜。看到患者吃清茶泡馍,她默默把牛奶、鸡蛋摆到床头;发现出院患者手头窘迫,她硬是把买好的车票塞进患者手里……“爱能使伟大的灵魂变得更伟大。”在一次中国医师节活动中,玛依努尔这样告诉后辈。

采访的最后,谈及未来的生活安排,玛依努尔说:“到了我这个年龄,就想趁着平平淡淡把自己的工作做好,把年轻人扶上马、再送一程。”这轮天山明月,散发出更悠远的清辉。

细胞衰老调控通路研究有新发现

或为改善年龄相关的肝功能障碍和代谢异常提供新治疗策略

本报讯 (通讯员陈悦 特约记者段文利)北京协和医院院长张抒扬教授、药物研发与评价平台主任梁晓东联合清华大学药学院尹航教授团队研究发现,小鼠外囊泡中的miRNA-23b-3p过表达可以促进肝脏细胞衰老和脂质代谢异常。近日,这一研究成果文章发表在《BMC 生物学》杂志上。

细胞外囊泡作为细胞间通讯的重

要媒介,携带蛋白质、核酸等生物活性分子,影响周围细胞的功能和命运,进而影响人类的衰老,增加患癌症、代谢紊乱、神经退行性疾病和心血管疾病的风险。近年来,细胞外囊泡在细胞衰老和相关疾病中的作用日益受到关注,但从细胞外囊泡角度研究肝脏衰老的研究仍相对较少。

直径小于200纳米的细胞外囊泡为小鼠外囊泡。团队通过小鼠实

验,发现老年组小鼠肝脏的小细胞外囊泡中富含miRNA-23b-3p,同时发现miRNA-23b-3p在诱导衰老细胞的小细胞外囊泡中也大量存在,通过靶向肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白3(TNFAIP3)促进细胞衰老。研究还发现,实验组小鼠的肝脏出现了更明显的炎症反应,表明miRNA-23b-3p在体内同样能够发挥促进细胞衰老的作用。

同时,在探究miRNA-23b-3p与脂质代谢的关系时发现,家族性高胆固醇血症患者血液来源的小细胞外囊泡中的miRNA-23b-3p水平升高,提示miRNA-23b-3p与脂质代谢异常密切相关,可能在家族性高胆固醇血症的发病机制中扮演重要角色。

该研究首次系统阐述了肝脏小细胞外囊泡中的miRNA-23b-3p在细胞衰老和脂质代谢异常中的重要

作用,揭示了一条新的细胞衰老调控通路,为理解肝脏衰老的分子机制提供了重要线索。同时,miRNA-23b-3p有望成为衰老相关疾病和脂质代谢紊乱的生物标志物。通过检测体内miRNA-23b-3p的水平,医生可更准确地评估患者衰老程度和疾病风险。针对miRNA-23b-3p的干预措施,可能为改善年龄相关的肝功能障碍和代谢异常提供新的治疗策略。

新研究揭示 脑细胞如何“导航”

新华社耶路撒冷3月9日电 (记者王卓伦 陈君清)以色列耶路撒冷希伯来大学近日发布公报称,该校与法国研究人员共同开发出一种数学模型,揭示了大脑海马体中位置细胞创建脑中地图的模式。

公报介绍,位置细胞是海马体中CA1区域的神经元,它们通过放电来编码动物周围环境的空间信息,从而帮助动物识别位置。先前研究认为,在狭小环境中,位置细胞在单一紧凑空间区域中以典型的对称形状放电。近期研究发现,大范围环境中,这些细胞表现出复杂和不规则的放电模式,在形状和大小各异的多个位置放电。

在新研究中,研究人员开发出一种基于随机函数高斯过程的数学模型,能够捕捉位置细胞在大范围环境中放电空间的数据,并生成位置细胞放电空间位置和形状的定量预测。

相关论文近期发表在美国《神经元》杂志上。论文显示,在狭小环境和在大范围环境中,蝙蝠和啮齿动物脑中位置细胞在一维、二维和三维空间中的活动记录都能够定量验证这一模型的预测结果。

模型验证结果显示,不同实验中观察到的位置细胞放电模式的统计规律由共同机制所决定,且进一步证实CA1神经元的突触连接方式以随机为主。

公报说,这一结论挑战了长期以来大脑依赖精确组织来构建其空间地图的观点,这为理解脑空间认知开辟了新的途径。

新药物递送平台 可助力结膜下损伤治疗

本报讯 (特约记者张晓华 胡晓军)近日,河南省立眼科医院(河南省人民医院眼科)药物研发团队研发出一种负载双药物的生物纳米纤维膜,用于抑制结膜下损伤后炎症反应与纤维化,为临床治疗提供了新思路。相关论文已在药理学领域国际期刊《控制杂志》上发表。

结膜下损伤后炎症及纤维化严重威胁视力,炎症期与增殖期均为组织修复的关键病理阶段,单一阶段的干预疗效欠佳。该研究提出“一步给药、序贯释放”策略,构筑了一种核壳结构纳米纤维膜作为药物载体,分别负载天然药物芦丁和雷公藤红素,实现早期快速释放抗炎的芦丁,后期缓释抑制纤维化的雷公藤红素。实验结果显示,该纳米纤维膜显著降低促炎因子和细胞外基质的分泌,同时具备预防感染能力,从而有效抑制结膜下损伤后炎症和纤维化。

医学精彩时光

10年7次多学科诊疗,搏出生命奇迹

□本报记者 崔芳
特约记者 张晓丹

险较高,建议进行4个周期的新辅助化疗后,再评估能否进行手术。

2016年1月,化疗后复查发现,姚女士肝右叶的转移灶较前明显缩小,直肠病变也呈现缩小状态。“于是,我们进行了第二次MDT评估和讨论。”毕新宇介绍,考虑到原发灶及转移灶均有缩小,评估讨论后建议手术。2016年2月,姚女士接受了腹腔镜辅助直肠前切除+肝转移瘤切除+胆囊切除术,术后继续接受8个周期的辅助化疗。

“患者2016年9月来复查时,肝右叶再次出现病灶,盆腔腹膜增厚。于是,我们进行了第三次MDT分析。”毕新宇说,诊断科专家阅片后认为,此病灶应为经过新辅助化疗消失过的一个病灶,应及时处理;盆腔上增厚的结节不能确定是转移,可继续观察。考虑到肝右叶的病变并不是很大,MDT团队建议进行微创射频消融治疗。

此后,姚女士的病情稳定了一年多。2018年9月,复查发现,她的肝右叶后叶又出现一个不规则的片状信号较前增大。病理检查结果提示,肿瘤复发了。

复发位置是此前反复治疗的区域,但复发仍局限于局部。这一次,是

化疗、放疗还是做介入手术?第四次MDT随之而来。专家们讨论后认为,该肿瘤恶性程度较高,需要在以全身为主的基础上进行局部治疗,建议先给予二线的伊立替康联合卡培他滨治疗。

此次治疗后,姚女士病情逐步缓解,肿瘤进一步缩小,诊疗团队确定了接下来的治疗策略并进行第五次MDT。讨论认为,病变没有远处转移,应给予局部积极治疗。2018年9月,姚女士接受第二次手术,此次为右半肝切除。病理检查结果提示为直肠癌肝转移治疗后改变,因此术后又进行了伊立替康联合卡培他滨治疗。2020年2月复查发现,姚女士的右侧腹壁出现软组织结节,同样考虑是转移瘤。

“虽然肿瘤反复复发,但每次都是局部复发,给局部治疗带来了机会。”毕新宇说。接下来,姚女士接受了3个周期的化疗联合贝伐珠单抗治疗。在此期间,肿瘤逐渐增大,但影像学提示仍然局限在手术区域。

“我们进行了第六次MDT。讨论后认为,患者病情较稳定,应进行第三次手术,把腹壁转移灶切除。”毕新宇介绍,考虑到姚女士已经历两次手术,腹腔内粘连严重,外科专家们对目之所及的转移灶进行了处理。但在

2021年5月复查时,再次发现右侧腹壁新发软组织结节。

“我们进行了第七次MDT。这次讨论的主题是:如果外科手术困难且风险较大,还可以采用哪些局部治疗?我们想到了放疗。”毕新宇记得,根据讨论结果,他们给予姚女士奥沙利铂联合贝伐珠单抗6个周期治疗,后追加放疗。

出人意料的是,这次治疗结果是从一次疝气手术中得知的。原来,姚女士的腹壁因为多次手术出现了一个切口疝。在放疗结束后,她于2022年5月进行了疝气手术。“我们与疝气手术团队沟通,希望他们在手术时把腹壁结节切除。”令毕新宇和同事们欣喜的是,对切除后的腹壁结节进行病理检查发现,这是个完全坏死的结节,未发现肿瘤残留。

此后,姚女士坚持规律复查,未发现新发病灶,到目前仍为无瘤生存。“MDT的核心优势在于集合不同专业的医生,为患者制定更全面、个性化的诊疗方案,帮助患者取得最佳生存获益。”回首7次MDT以及由此带来的近10年的诊疗、随访,毕新宇和同事们感慨万千,“我们要坚持这种不放弃、不抛弃的精神和态度,不断为患者带来更好的诊疗服务”。

延续护理 进家门

日前,重庆市永川区精神卫生中心组成5个护士延续护理小分队,走进全区23个镇(街道)严重精神障碍患者家中进行延续护理上门服务。图为3月12日,护理小分队走进三教镇开展上门服务。
特约记者陈仕川摄