



西安交通大学第一附属医院图书馆主办 第3卷 第1期 总25期 2019年1月22日

主审：刘昌 主编：黄燕萍 副主编：李雁，刘华胜，张甦源
编辑：张卉，徐静，张矢，喻爽

西安交大一附院图书馆主页 <http://www.library.jdyfy.com:22229/>

本期目录

图书馆动态

北大 2017 年版中文核心期刊摘录（医药卫生）..... 2

学科动态

- 1、2018 年 12 月 SCIENCE 期刊不得不看的亮点研究..... 6
- 2、盘点 2018 | 姜文奇：2018 年恶性淋巴瘤综合治疗进展盘点..... 12
- 3、NATGENET：科学家成功绘制出了影响骨质疏松症发生的遗传图谱..... 17
- 4、CELLREP：老药新用！一类乳腺癌药物有望治疗耐药性肺癌！..... 18
- 5、FRONT CELL NEUROSCI：一种新技术有望通过激活癌细胞来治疗癌症..... 19
- 6、肺癌新型免疫组合疗法！TRC105 联合 OPDIVO（欧狄沃）I 期临床表现出早期积极数据. 21
- 7、柳叶刀首次证实：肺癌术后靶向治疗效果更佳！无瘤生存期延长 10.7 个月！..... 22
- 8、LANCET HAEMATOLOGY：重磅！中国 PD-1 抑制剂信迪利单抗治疗 CHL 关键研究荣登《柳叶刀血液病学》封面..... 27

图书馆动态

北大 2017 年版中文核心期刊摘录（医药卫生）

《中文核心期刊要目总览》（2017 年版）已正式出版，小编将医药卫生类核心期刊摘抄如下，仅供大家参考。

R 综合性医药卫生类核心期刊：

1 中华医学杂志	12 第二军医大学学报	23 安徽医科大学学报
2 南方医科大学学报	13 郑州大学学报·医学版	24 医学研究生学报
3 北京大学学报·医学版	14 上海交通大学学报·医学版	25 南京医科大学学报·自然科学版
4 中国医学科学院学报	15 中国全科医学	26 山东大学学报·医学版
5 第三军医大学学报	16 实用医学杂志	27 医药导报
6 解放军医学杂志	17 中山大学学报·医学版	28 天津医药
7 中南大学学报·医学版	18 吉林大学学报·医学版	29 军事医学
8 华中科技大学学报·医学版	19 中国医科大学学报	30 上海医学
9 浙江大学学报·医学版	20 四川大学学报·医学版	31 中国比较医学杂志
10 复旦学报·医学版	21 重庆医科大学学报	
11 西安交通大学学报·医学版	22 首都医科大学学报	

R1 预防医学、卫生学类核心期刊：

1 中华预防医学杂志	11 中华劳动卫生职业病杂志	21 中国职业医学
2 中华流行病学杂志	12 营养学报	22 环境与职业医学
3 中国卫生政策研究	13 中华医院感染学杂志	23 中国学校卫生
4 中国卫生经济	14 中国卫生资源	24 中国艾滋病性病
5 中国卫生统计	15 中国疫苗和免疫	25 中国健康教育
6 中国医院管理	16 现代预防医学	26 中国感染控制杂志
7 中华疾病控制杂志	17 中国护理管理	27 中国慢性病预防与控制
8 卫生研究	18 环境与健康杂志	28 中国公共卫生
9 中华医院管理杂志	19 医学与社会	29 中国食品卫生杂志
10 中国卫生事业管理	20 卫生经济研究	

R2 中国医学类核心期刊：

1 中草药	8 中医杂志	15 南京中医药大学学报
2 中国中药杂志	9 中成药	16 天然产物研究与开发
3 针刺研究	10 中药材	17 中华中医药学刊
4 中国实验方剂学杂志	11 中国针灸	18 中国中医基础医学杂志
5 中国中西医结合杂志	12 中药药理与临床	19 时珍国医国药
6 北京中医药大学学报	13 世界科学技术·中医药现代化	
7 中华中医药杂志	14 中药新药与临床药理	

R3 基础医学类核心期刊

1 中国临床心理学杂志	8 中国生物医学工程学报	15 生物医学工程学报
2 中国寄生虫学与寄生虫病杂志	9 细胞与分子免疫学杂志	16 中国临床解剖学杂志
3 医用生物力学	10 中华微生物学和免疫学杂志	17 解剖学报
4 中国人兽共患病学报	11 中国病原生物学杂志	18 中国应用生理学杂志
5 中国心理卫生杂志	12 免疫学杂志	19 生理科学进展
6 中国病理生理杂志	13 中国免疫学杂志	20 现代免疫学
7 病毒学报	14 生理学报	21 神经解剖学杂志

R4 临床医学类核心期刊

1 中华护理杂志	9 中国康复理论与实践	17 中华医学超声杂志(电子版)
2 中华危重病急救医学	10 中华急诊医学杂志	18 中国急救医学
3 中国医学影像技术	11 中国医学影像学杂志	19 中华检验医学杂志
4 中国组织工程研究	12 中华超声影像学杂志	20 中国循证医学杂志
5 中国康复医学杂志	13 中国中西医结合急救杂志	21 中国感染与化疗杂志
6 中华病理学杂志	14 中国超声医学杂志	22 解放军护理杂志
7 护理学杂志	15 临床与实验病理学杂志	23 中国疼痛医学杂志
8 中华物理医学与康复杂志	16 护理研究	

R5 内科学类核心期刊:

1 中华心血管病杂志	9 中国实用内科杂志	17 中国血吸虫病防治杂志
2 中华地方病杂志	10 中华血液学杂志	18 中华肾脏病杂志
3 中华内科杂志	11 中国循环杂志	19 中华风湿病学杂志
4 中华结核和呼吸杂志	12 中国糖尿病杂志	20 临床心血管病杂志
5 中华内分泌代谢杂志	13 中华老年医学杂志	21 临床肝胆病杂志
6 中华肝脏病杂志	14 中华糖尿病杂志	22 肠外与肠内营养
7 中国老年学杂志	15 中国实验血液学杂志	23 中华消化内镜杂志
8 中华高血压杂志	16 中华消化杂志	24 中国呼吸与危重症监护杂志

R6 外科学类核心期刊:

1 中华骨科杂志	11 中华实验外科杂志	21 中华普通外科杂志
2 中华显微外科杂志	12 中华手外科杂志	22 中华麻醉学杂志
3 中华外科杂志	13 中华泌尿外科杂志	23 临床麻醉学杂志
4 中华消化外科杂志	14 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志	24 中华胸心血管外科杂志
5 中国实用外科杂志	15 中华创伤骨科杂志	25 中华整形外科杂志
6 中国脊柱脊髓杂志	16 中华神经外科杂志	26 中华烧伤杂志
7 中华胃肠外科杂志	17 中华创伤杂志	27 中华器官移植杂志
8 中华肝胆外科杂志	18 中国普通外科杂志	28 器官移植
9 中国修复重建外科杂志	19 中国微创外科杂志	29 中国骨质疏松杂志
10 中国矫形外科杂志	20 中华男科学杂志	30 肾脏病与透析肾移植杂志

R71 妇产科学类核心期刊：

1 中华妇产科杂志	4 中国妇产科临床杂志	6 中华围产医学杂志
2 中国实用妇科与产科杂志	5 生殖与避孕 (改名为: 中华生殖与避孕杂志)	7 现代妇产科进展
3 实用妇产科杂志		

R72 儿科学类核心期刊：

1 中华儿科杂志	4 中国循证儿科杂志	6 中国实用儿科杂志
2 中华实用儿科临床杂志	5 临床儿科杂志	7 中华小儿外科杂志
3 中国当代儿科杂志		

R73 肿瘤学类核心期刊：

1 中华肿瘤杂志	5 中国肿瘤	8 临床肿瘤学杂志
2 中国癌症杂志	6 中国肿瘤临床	9 中国肿瘤生物治疗杂志
3 肿瘤	7 中国肺癌杂志	10 中华肿瘤防治杂志
4 中华放射肿瘤学杂志		

R74 神经病学与精神病学类核心期刊：

1 中华神经科杂志	4 中华神经医学杂志	7 中国现代神经疾病杂志
2 中国神经精神疾病杂志	5 中华精神科杂志	8 中国脑血管病杂志
3 中华行为医学与脑科学杂志	6 中华老年心脑血管病杂志	9 中国神经免疫学和神经病学杂志

R75 皮肤病学与性病学类核心期刊：

1 中华皮肤科杂志	2 中国皮肤性病学杂志	3 临床皮肤科杂志
-----------	-------------	-----------

R76 耳鼻咽喉科学类核心期刊：

1 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志	3 听力学及言语疾病杂志	4 中华耳科学杂志
2 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志		

R77 眼科学类核心期刊：

1 中华眼科杂志	3 中华实验眼科杂志	5 国际眼科杂志
2 中华眼底病杂志	4 眼科新进展	

R78 口腔科学类核心期刊：

1 中华口腔医学杂志	3 实用口腔医学杂志	5 上海口腔医学
2 华西口腔医学杂志	4 口腔医学研究	

R8 特种医学类核心期刊:

1 中华放射学杂志	5 放射学实践	9 国际医学放射学杂志
2 介入放射学杂志	6 中国医学计算机成像杂志	10 中国运动医学杂志
3 临床放射学杂志	7 中国介入影像与治疗学	11 中华放射医学与防护杂志
4 实用放射学杂志	8 中华核医学与分子影像杂志	12 航天医学与医学工程

R9 药学类核心期刊:

1 药学报	7 中国医院药学杂志	13 中国药物化学杂志
2 中国药学杂志	8 中国药科大学学报	14 沈阳药科大学学报
3 药物分析杂志	9 中国药理学与毒理学杂志	15 中国药房
4 中国新药杂志	10 中国医药工业杂志	16 国际药学研究杂志
5 中国现代应用药学	11 中国临床药理学杂志	
6 中国药理学通报	12 中国新药与临床杂志	

以上数据来自北京大学出版社《中文核心期刊要目总览》（2017年版）

学科动态

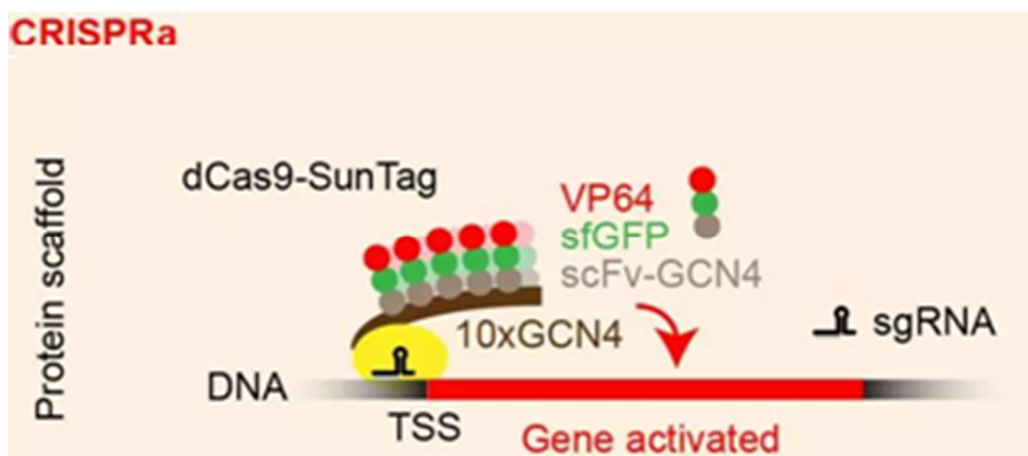
1、2018 年 12 月 Science 期刊不得不看的亮点研究

12 月份 Science 期刊又有哪些亮点研究值得学习呢？

1) .Science: CRISPRa 加入肥胖之战，无需对基因组进行编辑就能对抗肥胖

doi:10.1126/science.aau0629

在一项重要的新研究中，来自美国加州大学旧金山分校的研究人员证实 CRISPR 疗法可以在不切割 DNA 的情况下减少体内的脂肪。他们利用一种经过修饰的 CRISPR 版本提高某些基因的活性，从而阻止携带着导致极端体重增加易于发生的基因突变的小鼠出现重度肥胖。重要的是，他们实现了持久的体重控制，而无需对小鼠基因组进行一次基因编辑。相关研究结果于 2018 年 12 月 13 日在线发表在 Science 期刊上，论文标题为“CRISPR-mediated activation of a promoter or enhancer rescues obesity caused by haploinsufficiency”。



CRISPRa 示意图，图片来自 ACS Chem Biol. 2018 Feb 16;13(2):406-416。

基因 SIM1 或 MC4R---两个在调节饥饿和饱腹感中起着至关重要作用的基因---的单个拷贝发生突变在重度肥胖患者中是经常观察到的。当这些基因的两个拷贝都起作用时，人们通常能够控制他们的食物摄入。但是基因突变能够让其中的一个拷贝失去功能，这迫使人体完全依赖于单个正常的基因拷贝，然而这个正常的基因拷贝本身无法足够地发出饱食信号，这就使得受到影响的个人具有无休止的食欲。结果就是他们无法控制他们的食物摄入并最终导致重度肥胖。但是，CRISPR 技术取得的最新进展可能提供一种治疗方案。

在这项新的研究中所涉及的这种技术是一种称为 CRISPR 介导激活（CRISPR-mediated activation, CRISPRa）的技术。它是由加州大学旧金山分校细胞与分子药理学教授 Jonathan Weissman 博士及其团队开发出来的，它与常规 CRISPR 的不同之处在于它不会对宿主基因

组进行切割。它保持了常规 CRISPR 的引导系统,这种引导系统经编程后能够靶向特定的 DNA 序列,但是将与一串短肽(即 SunTag array)融合在一起的没有切割活性的 Cas9(dCas9)替换常规 CRISPR 中的有切割活性的 Cas9。当 CRISPRa 找到其靶 DNA 序列时,这一串短肽能够在细胞中招募转录激活因子,从而促进特定基因表达,但是没有发生基因编辑。

接受 CRISPRa 治疗的小鼠在体重上要比未治疗的小鼠减轻 30%至 40%。这种效果也是持久性的。这些研究人员对这些小鼠进行了 10 个月的监测---这是小鼠正常寿命的一小部分---并且发现那些接受 CRISPRa 单次治疗的小鼠在监测期间保持了健康的体重。

2) .Science: 重大进展! 揭示 DNA 甲基化增强基因转录机制

doi:10.1126/science.aar7854

DNA 甲基化通常抑制基因转录,但是在某些情况下,它也激活基因转录。无论是哪种情形,DNA 甲基化的下游因子仍然在很大程度上是未知的。

在一项新的研究中,来自美国、中国和德国的研究人员通过使用比较相互作用组学(comparative interactomics)方法,在拟南芥中分离出与发生甲基化的 DNA 相结合的蛋白。两种 SU(VAR)3-9 同源蛋白--转录抗沉默因子 SUVH1 和 SUVH3---是潜在的甲基化读取蛋白(methylation reader)。SUVH1 和 SUVH3 在体外结合发生甲基化的 DNA,在体内与常染色体甲基化存在关联,而且与两个含 DNAJ 结构域的同源蛋白 DNAJ1 和 DNAJ2 结合在一起形成一种复合物。DNAJ1 的异位招募会增强植物、酵母和哺乳动物中的基因转录。

因此,蛋白 SUVH1 和 SUVH3 结合到发生甲基化的 DNA 上,并招募 DNAJ1 和 DNAJ2 来增强邻近的基因表达,从而抵消转座子插入到基因附近产生的抑制作用。这表明通过平衡抑制转录的作用和激活转录的作用,DNA 甲基化能够发挥着微调基因表达的作用。

3) .Science: 重大进展! 揭示功能多样化的 V 型 CRISPR-Cas 系统

doi:10.1126/science.aav7271

在一项新的研究中,来自美国 Arbor 生物技术公司(Arbor Biotechnologies)的研究人员鉴定出 Cas12 蛋白的其他成员:Cas12c、Cas12g、Cas12h 和 Cas12i 展现出 RNA 引导的双链 DNA(dsDNA)干扰活性。Cas12i 对 crRNA 间隔序列的互补链和非互补链表现出显著不同的切割效率,从而主要导致 dsDNA 切口。作为一种核糖核酸酶(RNase),Cas12g 表现出 RNA 指导的靶向切割 RNA 活性,此外还附带具有非特异性地反式切割单链 DNA(ssDNA)的活性。

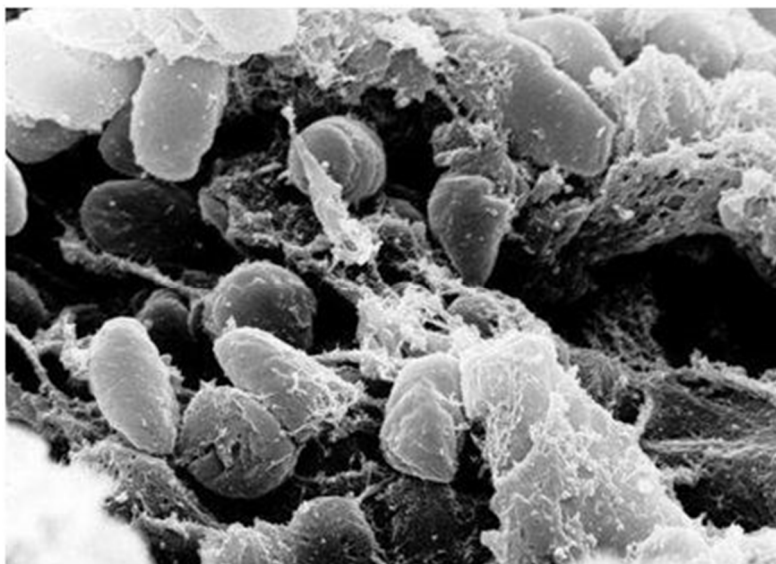
这项研究揭示出 V 型 CRISPR-Cas 的不同进化途径中出现多能多样性,这会扩展 CRISPR 工具箱。

4) .Science: 揭示巨噬细胞自我牺牲保护我们免受细菌入侵机制

doi:10.1126/science.aau2818

挪威科技大学分子炎症研究中心的 Egil Lien 教授选择专注于一种非常有害的称为鼠疫

耶尔森菌 (*Yersinia pestis*) 的细菌，它是黑死病爆发背后的罪魁祸首。是的，这种细菌在十四世纪杀死了欧洲三分之一的人口。鉴于这种细菌是一种非常具有欺骗性的细菌，Lien 特别指出他将终生研究它。鼠疫耶尔森菌操纵人体免疫系统，从中隐藏起来，而且还会杀死人体免疫系统中使用的细胞。



图片来自 Wikipedia。

如今，Lien、博士生 Pontus Ørning 和其他的研究同事们针对当耶尔森菌和沙门氏菌等细菌处于活跃最高峰时人体会发生什么取得新的发现。这种信息是比较重要的，这不仅是因为耶尔森菌仍然存在着以及抗生素耐药性是一个日益严重的问题，而且还是因为这种新的知识可能被用来研究其他的疾病。这种知识可能也被用来开发更有效的药物。相关研究结果发表在 2018 年 11 月 30 日的 Science 期刊上，论文标题为“Pathogen blockade of TAK1 triggers caspase-8 dependent cleavage of gasdermin D and cell death”。

这些研究人员报道巨噬细胞实际上会自我爆裂，从而释放出能够抵抗入侵细菌及其造成的损伤的蛋白。这种自我爆裂还会提醒其他的免疫细胞，即巨噬细胞牺牲自我让其他细胞知道正在发生什么。这个过程被称为细胞焦亡 (pyroptosis)。具体而言就是，巨噬细胞在它们的表面上形成小孔。这导致水流入细胞中，使之膨胀直至爆裂。当它们发生自我爆裂时，它们也会释放抑制入侵细菌生长和提醒其他细胞的物质。这是非常有效的，对吗？

狡猾的耶尔森菌知道这一切，并试图伪装自己并分泌解毒剂。这些研究人员发现人体知道耶尔森菌伪装自己。他们解释道，巨噬细胞以一种之前未被理解的方式启动一种备用机制。

5) .Science: 我国科学家通过优化单细胞多组学测序技术分析结直肠癌异质性
doi:10.1126/science.aao3791

在一项新的研究中，来自中国北京大学第三医院、北京未来基因诊断高精尖创新中心

和北大-清华生命科学联合中心和的研究人员发现利用优化的单细胞多组学测序能够更好地揭示结直肠癌异质性。相关研究结果发表在 2018 年 11 月 30 日的 Science 期刊上，论文标题为“Single-cell multiomics sequencing and analyses of human colorectal cancer”。在这项研究中，他们描述了他们的理解结直肠癌进展的独特方法。论文通讯作者为北京大学的汤富酬（Fuchou Tang）教授、乔杰（Jie Qiao）院士和付卫（Wei Fu）教授。

这些研究人员指出，大多数关于结直肠癌进展的遗传学研究都涉及到探究基因表达。他们提出还需更多的研究来了解结直肠肿瘤是如何转移的。为了实现这一点，他们开发了一种允许在单个细胞中同时分析拷贝数变化、甲基化和基因表达的测序方法---这种方法将单细胞测序数据与来自染色体构象的信息、表观遗传数据和肿瘤细胞的其他特征相结合在一起。

这项研究是真正理解癌症转移机制的长期努力的第二步，尤其是在结直肠癌中。两年前，这些研究人员开发出单细胞三重组学测序技术（single-cell triple omics sequencing, scTrio-seq）。利用这种技术，他们已能够从来自癌症患者的 25 个细胞中收集关于基因表达、CpG 位点甲基化和拷贝数变化的信息（Cell Research, 2016, doi:10.1038/cr.2016.23）。

在这项新的研究中，这些研究人员将细胞数量提高到 1900 个，并提高了这种检测方法的效率。这项研究包括收集来自 12 名患者的细胞样本，随后分析它们，其中的 10 名患者提供来自原发性癌症和转移性癌症的细胞数据。通过使用来自这两种来源的细胞数据，他们能够分离出和鉴定因每个患者中发生的突变而产生的遗传谱系。他们使用甲基化数据和拷贝数信息来识别这些遗传谱系，这允许他们能够追踪它们从原发性肿瘤细胞转变为转移性癌细胞时所经历的进化变化。

6) .Science: 科学家揭示为何不同人群机体伤口愈合方式不同?

doi:10.1126/science.aar2971

近日，一项刊登在国际杂志 Science 上的研究报告中，来自耶鲁大学的科学家们通过研究发现，在机体伤口修复过程中，赋予皮肤弹性和强度的细胞间的差异或许能够帮助解释为何不同个体的伤口愈合方式不同。

成纤维细胞是形成皮肤下蛋白结构的主要细胞，此前研究人员认为这些成纤维细胞的功能是一样的，然而这项研究中，研究人员发现，成纤维细胞亚群或能解释为何老年人的皮肤再生能力较弱，以及机体特殊类型疤痕的形成方式。研究者 Valerie Horsley 教授说道，这些细胞亚群或能解释不同个体机体所具有的不同愈合潜能。

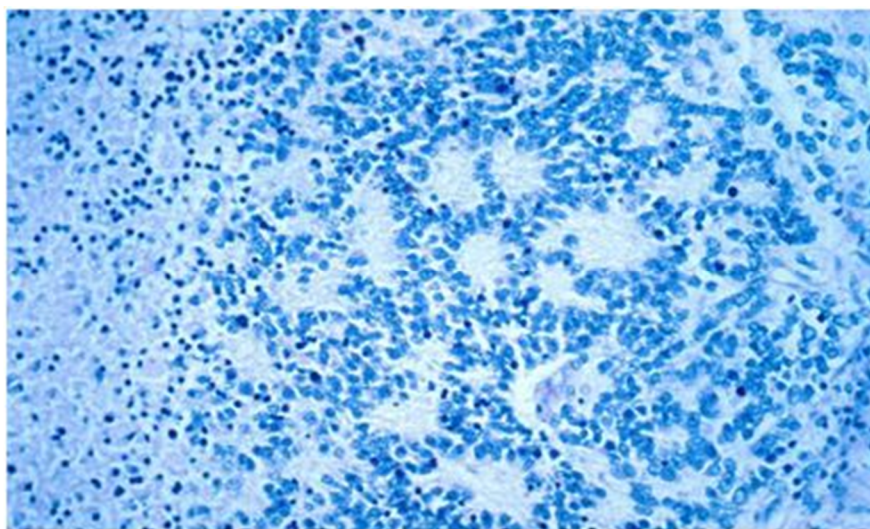
文章中，研究人员对成纤维细胞的遗传特性进行了分析，并且观察了其在小鼠和人类机体中的功能及效应，结果发现，在机体老化过程中这些细胞对损伤和改变的反应会表现出多种差异；比如当机体出现损伤后，一类在正常情况下产生脂肪细胞的成纤维细胞亚群就会开始形成疤痕组织用以修复皮肤组织，更有意思的是，研究者还发现，相比小鼠皮肤

而言，这些成纤维细胞在人类皮肤组织中的水平会发生下降，这或许就能够解释为何人类身上的疤痕要比小鼠多。

此外，研究人员还阐明了巨噬细胞在帮助机体抵御感染、伤口愈合以及疤痕形成上所扮演的关键角色，在组织再生高峰期出现的巨噬细胞会选择性地成纤维细胞亚群发送信号，人类机体的疤痕组织中含有大量巨噬细胞和成纤维细胞亚群，而这些细胞都会因老年小鼠机体伤口愈合不良而发生减少。

7) .Science: 对神经母细胞瘤的临床表型进行分类，有望开发出更有效的治疗方法
doi:10.1126/science.aat6768

在一项新的研究中，德国研究人员可能发现了一种更好的方法来治疗神经母细胞瘤（neuroblastoma）患者。相关研究结果发表在 2018 年 12 月 7 日的 Science 期刊上，论文标题为“A mechanistic classification of clinical phenotypes in neuroblastoma”。



图片来自 Dr. Maria Tsokos, National Cancer Institute。

为了更多地了解神经母细胞瘤侵袭性背后的原因，这些研究人员收集了 400 多个神经母细胞瘤样品，分析它们的 DNA，包括寻找参与维持染色体端粒的基因突变。他们发现这些基因突变与神经母细胞瘤的侵袭性之间存在相关性。低风险的神神经母细胞瘤经常缺乏此类基因突变。中度风险的神神经母细胞瘤更可能具有此类基因突变。高风险的神神经母细胞瘤也具有此类基因突变，但是它们在其他的关键基因通路（比如 RAS 和/或 p53 通路）中发生突变。

8) .Science: 重磅！揭示细菌存留细胞在抗生素治疗期间破坏宿主免疫防御机制
doi:10.1126/science.aat7148

在一项新的研究中，来自英国伦敦帝国理工学院的研究人员揭示出沙门氏菌中称为存留细胞（persister cell）的细菌细胞如何操纵我们的免疫细胞。这可能有助于揭示为何尽管服用抗生素，一些患者所患的疾病仍然会反复发作，并且可能为寻找从体内清除这些细菌

存留细胞的方法开辟新的途径。相关研究结果发表在 2018 年 12 月 7 日的 Science 期刊上，论文标题为“Salmonella persists undermine host immune defenses during antibiotic treatment”。论文通讯作者为伦敦帝国理工学院 MRC 分子细菌学与感染中心的 Sophie Helaine 博士。论文第一作者为伦敦帝国理工学院 MRC 分子细菌学与感染中心的 Peter Hill 博士和 Daphne Stapels 博士。

每当沙门氏菌等细菌侵入人体时，许多细菌在应对免疫系统的攻击时会进入一种休眠模式，这意味着它们不会被抗生素杀死。这些细菌存留细胞停止复制，并且能够在这种休眠的“睡眠细胞（sleeper-cell）”状态下保持数天、数周甚至数月的时间。当停止抗生素治疗时，如果这些细菌存留细胞中的一些细胞苏醒过来，那么它们能够引发另一次感染。

在这项新的研究中，这些研究人员发现这些细菌存留细胞虽然潜伏在人体的巨噬细胞中，但实际上也能够削弱它们的杀伤能力。Hill 解释道，“在此之前，人们认为这些细菌存留细胞已完全处于休眠状态。然而，我们揭示出的现实更为可怕。它们从内部瓦解了免疫防御，削弱了巨噬细胞的杀伤能力。要知道巨噬细胞是我们抵抗感染的关键部分。这意味着一旦抗生素治疗停止，它们可能为另一次感染甚至是另一种细菌或病毒的全新感染，创造了一个更有利的环境。”

9) .Science: 新研究有助于杀死肝脏中的疟原虫

doi:10.1126/science.aat9446; doi:10.1126/science.aav7479

在最近发表在“科学”杂志上的最新研究中，这些研究人员解剖了数十万只蚊子，以清除它们内部的疟原虫。之后，他们将每个疟原虫在管中分离并用不同的化合物处理 - 总共 500,000 个实验。



图片来源： Sanaria Inc., in Rockville。

经过大约六年的工作，这些研究人员已经确定了 631 种用于“化学疫苗”的候选分子 - 一种允许身体产生抗体的正常疫苗。如今，他们需要确认所识别的 631 种分子中哪一种能

够真正消灭这种全球性的祸害。

10) .Science 期刊及其子刊 10 篇论文揭示神经精神疾病的根源

迄今为止对人类大脑开展的最全面的基因组分析针对它在发育期间经历的变化、它在个体之间的差异以及自闭症谱系障碍和精神分裂症等神经精神疾病的根源提出了新的见解。

对将近 2000 个大脑的多研究机构分析将大脑发育和功能的复杂编排整合在一起。2018 年 12 月 14 日，有 10 项研究发表在 Science 期刊及其两个子刊 Science Advances 和 Science Translational Medicine 期刊上。其中的 4 项重要研究是由来自耶鲁大学各种学科的研究人员领导的。耶鲁大学正在发起一项雄心勃勃的将神经科学与数据科学结合在一起的计划。这 4 项研究解释了 15 个研究机构正在采用一系列新工具来寻找神经精神疾病(neuropsychiatric disease) 的分子基础---这是美国国家卫生研究院 (NIH) 在 2015 年成立的 PsychENCODE 联盟的目标。

根据耶鲁大学生物医学信息学教授 Mark Gerstein 领导的两项研究，针对单个基因的活性和在发育过程中控制它们的调节网络收集的数据允许数据科学家们能够评估精神分裂症和躁郁症等疾病的风险，而且评估的准确性要比针对已知的遗传风险变异 (genetic risk variant) 的传统分析高出 6 倍。

研究人员还发现，这些遗传风险变异能够在发育早期和一生中影响基因的功能，但是更可能以症状的形式自我表现出来，这是因为它们在不同的发育阶段形成不同的网络或模块。

耶鲁大学神经科学教授 Nenad Sestan 及其团队在两项研究中解释了为什么患上自闭症和精神分裂症等许多神经精神疾病的风险会随着时间的推移而发生变化。

2、盘点 2018 | 姜文奇：2018 年恶性淋巴瘤综合治疗进展盘点

2019 年已来，作为开年大礼，《肿瘤综合治疗电子杂志》编辑部首先为您呈献上由中山大学肿瘤防治中心淋巴瘤中心主任姜文奇教授评点的《2018 年恶性淋巴瘤综合治疗进展》，随后还将陆续推出肺癌、胃癌、结直肠癌、肿瘤营养等多学科多位名家的盘点，敬请期待。

全文将发表在《肿瘤综合治疗电子杂志》2019 年第 1 期，具体以正式出版为准。

姜文奇教授简介：

姜文奇 中山大学肿瘤防治中心(肿瘤医院)二级教授，主任医师，博士生导师。1982 年毕业于上海医科大学医学系，随后在中山医科大学攻读临床肿瘤学专业研究生，毕业后由国家卫生部选派赴美国 M.D.安德森 Cancer Center 等著名肿瘤中心工作培训三年。历任中山大学肿瘤防治中心副主任，肿瘤医院副院长，深圳大学医学院首任院长。现任中山大学肿瘤医院淋巴瘤中心主任，中山大学临床药理研究所副所长等。

主要学术任职包括：中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会主任委员，中国抗癌协会

常务理事兼副秘书长，中国医师协会肿瘤学分会副会长，中国抗淋巴瘤联盟副主席，中国抗癌协会常务理事兼副秘书长，广东省医学会肿瘤内科专委会主任委员，中山大学国家抗肿瘤新药临床试验中心学术委员会主任；以及《中国肿瘤临床杂志》副主编，Lancet 和 JCO(中文版)编委等。

多次担任全国肿瘤内科大会和全国淋巴瘤大会主席，主持多项国家自然科学基金和国家重大科技专项研究计划，主编《临床肿瘤内科学》、《淋巴瘤诊疗学》、《肿瘤生物治疗学》等专著。获得中国科学技术协会颁布的“全国优秀科技工作者”以及“岭南名医”“中大名医”“羊城好医生”“中山大学肿瘤医院内科首席专家”等荣誉称号。

2018 年恶性淋巴瘤综合治疗进展

高天晓，李志铭，姜文奇（中山大学肿瘤防治中心 内科，广州 510060）

【摘要】淋巴瘤是起源于淋巴造血系统的恶性肿瘤。近年来我国淋巴瘤发病率呈上升趋势，目前居各类癌症的第 8 位。其分类复杂繁多，基于不同分类治疗方式均有所不同。因此，多年来，为改善淋巴瘤患者的临床转归，专家们在不断地开发新的药物、技术和方法的同时，也在对传统治疗方案进行挑战。本文将总结全球 2018 年恶性淋巴瘤治疗新进展。

淋巴瘤是起源于淋巴造血系统的恶性肿瘤。近年来我国淋巴瘤发病率呈上升趋势，目前居各类癌症的第 8 位。其分类复杂繁多，基于不同分类治疗方式均有所不同。因此，多年来，为改善淋巴瘤患者的临床转归，专家们在不断地开发新的药物、技术和方法的同时，也在对传统治疗方案进行挑战。本文将总结全球 2018 年恶性淋巴瘤治疗新进展。

1)、R-CHOP 方案治疗预后良好的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的最佳疗程数

在刚刚落幕的 2018 年第 60 届美国血液年会（American Society of Hematology, ASH）上，德国 FLYER 试验公布的一项研究数据表明，对于预后良好的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（diffuse large B cell lymphoma, DLBCL）年轻患者，4 周期与 6 周期 R-CHOP 方案（利妥昔单抗加环磷酰胺、阿霉素、长春新碱与泼尼松）或许同样有效[1]。FLYER 试验结果显示，4 周期 CHOP 方案治疗组患者 3 年无进展生存（progress free survival, PFS）率为 96%，不低于 6 周期治疗组（94%），2 组 3 年无事件生存（event free survival, EFS）率相同，3 年总生存（overall survival, OS）率分别为 99%和 98%。研究者发现，4 周期 R-CHOP 后续加 2 周期利妥昔单抗方案可保持疗效，且整体非血液学不良事件减少了 1/3，毒性降低。这或许将成为这一类患者人群的新标准治疗方法。研究人员表示将继续随访患者，以确定减少化疗周期是否有助于减少治疗带来的长期不良反应。

2)、靶向药物

(2.1) Brentuximab Vedotin 2017 年霍奇金淋巴瘤（Hodgkin lymphoma, HL）治疗

领域取得了 30 年来的一次重大进步：Brentuximab Vedotin 是将抗 CD30 抗体与干扰微管的细胞毒素 MMAE 结合在一起的抗体偶联药物，在 ECHELON-1 研究中，Brentuximab Vedotin 联合 AVD（阿霉素、长春碱、达卡巴嗪）或 ABVD 方案（阿霉素、博来霉素、长春碱、达卡巴嗪）治疗晚期 HL 患者，其无进展生存期优于对照组，差异有统计学意义，含 Brentuximab Vedotin 的治疗组中需要后续挽救化疗或大剂量化疗及移植的患者比 ABVD 组少 33%。但可能需要在病程早期使用。该项研究的主要负责人表示，如果这一新方案将来能被广泛应用，那么它将有可能改变晚期 HL 的一线治疗策略[2]。

2018 年 ASH 会议报道了 Brentuximab Vedotin 联合 CHP（环磷酰胺、阿霉素与泼尼松）方案作为一线方案用于外周 T 细胞淋巴瘤（peripheral T cell lymphoma, PTCL）患者治疗的结果。在 ECHELON-2 的 3 期临床试验中，Brentuximab Vedotin 与 CHP 方案联合用于表达 CD30 的 PTCL 患者治疗，结果显示与目前标准的化疗组合 CHOP 方案相比，Brentuximab Vedotin-CHP 组合明显提高患者的 PFS 和 OS[3]。在中位随访时间（36.2 个月）时，Brentuximab Vedotin-CHP 组患者 PFS 为 48.2 个月，对照组为 20.8 个月。这一方案已经获得 FDA 批准成为治疗 CD30 阳性的 PTCL 患者的一线疗法。

（2.2）伊鲁替尼 伊鲁替尼（Ibrutinib）是布鲁顿酪氨酸激酶（Bruton tyrosine kinase, BTK）抑制剂。FDA 已将 Ibrutinib 批准用于慢性淋巴细胞白血病（chronic lymphocytic leukemia, CLL）、套细胞淋巴瘤（mantle cell lymphoma, MCL）、华氏巨球蛋白血症（Waldenstrom macroglobulinemia, WM）与边缘区淋巴瘤（marginal zone lymphoma, MZL）。而关于其对初治 DLBCL 患者疗效的临床试验，今年公布了结果[4,5]。该研究为一项随机对照研究，共纳入 838 例非生发中心（germinal center B cell, GCB）型 DLBCL（非 GCB DLBCL）患者，中位随访时间 34.8 个月，结果显示伊鲁替尼 + R-CHOP 方案在非 GCB DLBCL 患者的意向（intend to treatment, ITT）人群中，生存获益并不明显。该联合方案的疗效与患者年龄存在相关性：对于 ≥65 岁的非 GCB DLBCL 患者，由于治疗毒性的增加导致 R-CHOP 减量，进而影响了疗效，这也在一定程度上解释了伊鲁替尼 + R-CHOP 未能改善此部分患者的生存；但对于 <65 岁的非 GCB DLBCL 患者，伊鲁替尼联合 R-CHOP 方案可明显改善其 EFS、OS 及 PFS，并且安全性在可接受范围。该研究中，伊鲁替尼 + R-CHOP 方案组的生存获益虽然仅限于 <65 岁非 GCB DLBCL 患者，但却是首个在初治 DLBCL 中显示出疗效和生存获益优于 R-CHOP 的方案。

（2.3）CD47 单抗 早在多年前，研究人员便发现了 CD47 在肿瘤细胞上过表达，使得肿瘤对巨噬细胞实现免疫逃逸。Hu5F9-G4 是一种抗 CD47 的单克隆抗体，特异性结合 CD47 后能促使巨噬细胞吞噬肿瘤细胞。Hu5F9-G4 还可以通过巨噬细胞交叉呈递癌细胞抗原，引发有效的抗肿瘤 T 细胞反应，从而防止肿瘤复发。今年发表在 New England Journal of

Medicine 的一篇研究报道显示，巨噬细胞检查点抑制剂 Hu5F9-G4 联合利妥昔单抗在 DLBCL 和滤泡性淋巴瘤（follicular lymphoma, FL）患者中均显示出良好的抗肿瘤活性，并且初步研究中没有观察到临床明显的安全事件[6]。该研究共纳入 22 例患者，包括 15 例 DLBCL 和 7 例 FL。DLBCL 患者用利妥昔单抗联合 Hu5F9-G4 的有效率为 40%，其中 33% 达到完全缓解（complete remission, CR）；FL 患者用利妥昔单抗联合 Hu5F9-G4 的有效率为 71%，CR 率为 43%。而且此试验解决了 Hu5F9-G4 对于红细胞毒性的问题：红细胞随着衰老会不再表达 CD47，进而开始表达促进吞噬信号，从而被清除，而阻断 CD47 会导致衰老红细胞清除的加速，因此导致贫血。为了减轻这一作用，此实验先使用 1mg/kg Hu5F9-G4 的低起始剂量，以选择性地清除衰老的红细胞，导致可以预测的一过性的轻度贫血，网织红细胞代偿性增多，这使得红细胞的总体年龄从衰老变为年轻，随后再使用较高的维持剂量，贫血问题不再复发。近年来人们一直对于 T 细胞免疫疗法的关注度较高，这项针对巨噬细胞的免疫检查点阻断疗法首次在复发或难治性非霍奇金淋巴瘤（non-Hodgkin's lymphoma, NHL）患者中取得了初步成功，可以说具有开拓性的意义。

3）、AR-T 治疗

2017 年 8 月 30 日，FDA 批准 CAR-T 新药 Kymriah 可用于儿童和 25 岁以下成人中复发难治性急性 B 细胞型淋巴性白血病（ALL）患者的治疗，这是全球首个获批的 CAR-T 疗法[7]。2017 年 10 月 18 日，美国 FDA 批准 Axicabtagene ciloleucel 用于治疗复发难治性高侵袭性淋巴瘤，包括 DLBCL、原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤、高度侵袭性淋巴瘤和转化型 DLBCL。

2018 年年初，最令人瞩目的 CAR-T 获得了里程碑式的突破。名为 ZUMA-1 的 II 期临床研究结果正式发表于 2017 年 12 月 28 日出版的 New England Journal of Medicine[8]。该研究入组 110 名复发难治性高度恶性淋巴瘤患者，这些患者至少已经接受了两种化疗方案。选择低剂量的环磷酰胺和氟达拉滨（FC）作为预处理方案，CAR-T 细胞回输数量为 200 万个/kg 体重。结果表明，65 岁以上患者（年龄最大为 76 岁）缓解率为 92%，65 岁以下患者为 79%；淋巴瘤病灶直径大于 10 cm 的患者缓解率为 71%，小于 10 cm 的患者为 85%；活化 B 细胞来源 DLBCL 亚型的缓解率为 76%，GCB 亚型的缓解率为 88%。以下这些因素对客观缓解率（objective response rate, ORR）的影响没有超过 10%：淋巴瘤临床分期、国际预后指数（international prognostic index, IPI）、治疗史、CD19 阴性或阳性及表达高低（需要注意 CD19 检测方法的敏感性）、CD4/CD8 的比例（高或低于 1）、托珠单抗（抗 IL-6 单抗）和地塞米松的使用。平均随访 15.4 个月，40% 的患者继续保持 CR 状态。治疗后 18 个月，患者的 OS 为 52%。CAR-T 治疗自此之后是否能由临床三、四线迈入二线治疗，相信在未来的临床试验中将会有答案。当然 CAR-T 的不良反应也非常明显：血细胞减少、细

胞因子释放综合征 (cytokine release syndrome, CRS)、神经系统不良反应等,需做好预防并且及时处理。另外, Axicabtagene ciloleucel 的制作价格高达 373 000 美元,成本高昂以致患者难以承受也是 CAR-T 走入临床所面临的巨大问题。

4)、总结

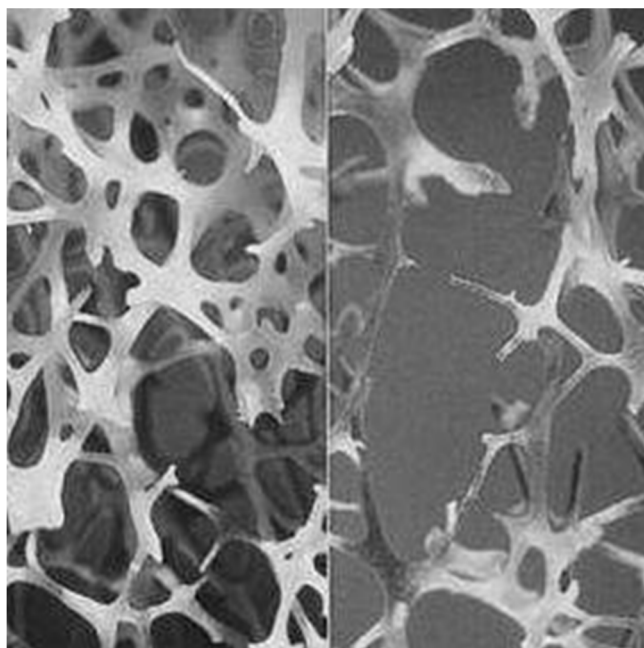
随着各种基础研究、转化研究和临床研究的进展,2018 年恶性淋巴瘤的诊断治疗整体诊治水平得以提升。然而仍存在许多问题亟待解决:一方面,许多临床药物和方法由于治疗的不良反应限制了其在临床上的使用;另一方面,很多新药以及新方案价格较高,无法普及至多数患者。制定更为安全、经济的治疗方案十分迫切。更重要的是,随着目前涌现出的多样化治疗方案,制定更为精准的治疗指南更为迫切,给予患者最符合病情的规范治疗是我们的最终目的。

原文出处:

- [1] Four Cycles of CHOP Instead of Six for Favorable DLBCL. Medscape. December 02, 2018. <https://www.medscape.com/viewarticle/905866Connors>[2018-12-02]
- [2] Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(4):331-344.
- [3] Fanale MA, Horwitz SM, Forerotorres A, et al. Brentuximab vedotin in the front-line treatment of patients with CD30+ peripheral T-cell lymphomas: results of a phase I study[J]. *J Clin Oncology*, 2014, 32(28):3137-3143.
- [4] Younes A, Thieblemont C, Morschhauser F, et al. Combination of ibrutinib with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) for treatment-naive patients with CD20-positive B-cell non-Hodgkin lymphoma: a non-randomised, phase 1b study[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(9):1019-1026.
- [5] Younes A, Sehn LH, Johnson P, et al. A Global, Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Ibrutinib Plus Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (RCHOP) in Patients with Previously Untreated Non-Germinal Center B-Cell-like (GCB) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) [C]. ASH annual meeting, 2018. [<https://ash.confex.com/ash/2018/webprogram/Paper112988.html>]
- [6] Advani R, Flinn I, Popplewell L, et al. CD47 Blockade by Hu5F9-G4 and Rituximab in Non-Hodgkin's Lymphoma[J]. *N Engl J Med*. 2018, 379(18):1711-1721.
- [7] Novartis receives first ever FDA approval for a CAR-Tcell therapy, Kymriah(TM) (CTL019), for children and young adults with B-cell ALL that is refractory or has relapsed at least twice. <https://globenewswire.com/newsrelease/2017/08/30/1104337/0/en/Novartis-receives-first-ever-FDA-approval-for-a-CAR-T-cell-therapy-Kymriah-TM-CTL019-for-children-and-young-adults-with-B-cell-ALL-that-is-refractory-or-has-relapsed-at-least-twice.html>[2017-08-30]
- [8] Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377:2531-2544.

3、NatGenet: 科学家成功绘制出了影响骨质疏松症发生的遗传图谱

近日，一项刊登在国际杂志 Nature Genetics 上的研究报告中，来自蒙特利尔犹太综合医院等机构的科学家们通过研究成功绘制出了与估算骨密度（BMD，bone mineral density）相关的遗传因子图谱，骨密度是临床上诊断骨质疏松症最相关的因子之一；文章中，研究人员鉴别出了 518 个基因组位点（其中 301 个位点是新发现的），这或许能够解释与骨质疏松症相关的 20% 的遗传突变，鉴别出如此多的遗传因素或有望帮助未来帮助研究人员开发出新型靶向性疗法来治疗骨质疏松症并降低人群骨折的风险。



图片来源：International Osteoporosis Foundation

研究者 Brent Richards 博士表示，本文研究结果或能明显推动科学家们开发新型的骨质疏松症疗法，鉴别出影响骨密度的一类遗传改变或许也能作为新型的药物靶点来帮助制定骨质疏松性骨折的新型预防策略。骨质疏松症是一种非常常见的年龄相关性疾病，其主要表现为机体骨强度的进行性降低，会明显增加个体骨折的风险。尤其在老年人中，骨折会为其健康带来严重的后果，包括增加老年人的死亡率等，在所有的患者中，骨折也常常是医院住院和患者长期康复的主要负担。

随着机体年龄增长，改善预防疾病措施的紧迫性也显得尤为重要；目前研究人员并没有有效的措施来预防或治疗骨质疏松症，尽管我们都知道预防总比治疗的效果好，但仍然有很多骨折高风险的患者因为担心副作用并没有服用药物来进行预防；当然了，研究人员可以给患者开具一些促进骨骼生长的注射剂，但价格却令人望而却步；而且目前还有预防骨质流失的药物，但药物的服用必须遵循严格的时间表，因此目前应该接受治疗单并未接受治疗的患者数量依然庞大，因此本文中，研究人员就希望能够深入研究开发出一种简化

的治疗性手段。

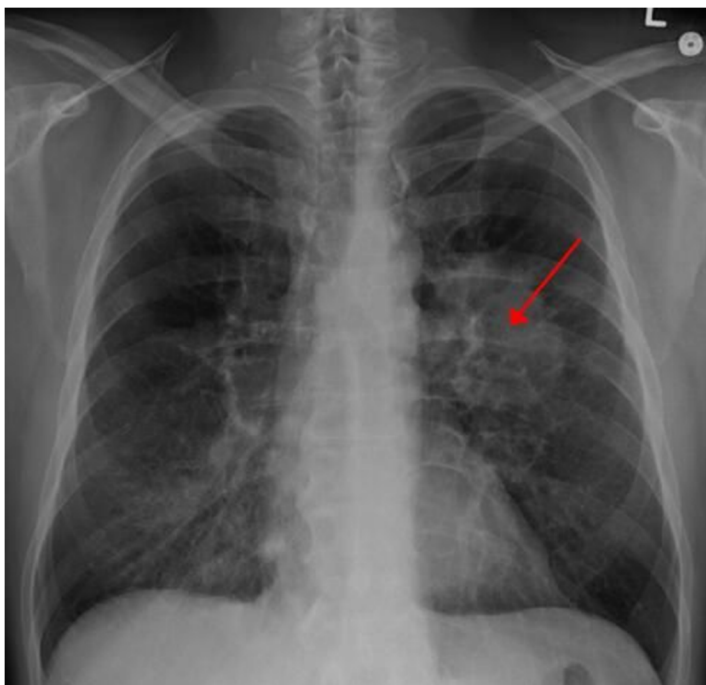
研究者表示，这项研究中我们对来自英国生物样本库中超过 42.6 万人进行研究，该研究是一项迄今为止对骨质疏松症遗传决定因素进行的最大规模的研究，对相关数据进行分析后，研究人员鉴别出了一系列新型的基因，这些基因有望作为后期开发新型骨质疏松药物的靶点。如今在动物模型中进行研究后研究人员证实了其中一部分基因的准确性。

最后研究者 John Morris 表示，尽管我们鉴别出了与骨密度相关的多个遗传因素，但后期我们还需要进行更为深入的研究来寻找更多因素来帮助提高人群机体的骨密度，并减少人群骨折发生的风险。

原文出处：John A. Morris, John P. Kemp, Scott E. Youten, et al. An atlas of genetic influences on osteoporosis in humans and mice. *Nature Genetics* (2018) doi:10.1038/s41588-018-0302-x

4、CellRep: 老药新用！一类乳腺癌药物有望治疗耐药性肺癌！

近日，一项刊登在国际杂志 *Cell Reports* 上的研究报告中，来自 Francis Crick 研究所的科学家们通过研究发现，一类用来治疗某些乳腺癌的药物或能帮助有效治疗对靶向性疗法产生耐药性的肺癌；文章中，研究者发现，当名为 p110 α 的蛋白功能被阻断后，基因 EGFR 突变所诱发的小鼠机体的肿瘤就会发生明显萎缩。



图片来源：James Heilman, MD/Wikipedia

阻断 p110 α 的药物目前在针对某些类型乳腺癌的临床试验中表现出了巨大潜力，未来这种药物有望被批准在临床中使用，这项最新研究结果表明，这些药物或许能给 EGFR 突

变且对疗法产生耐受性的肺癌患者带来潜在益处。研究者 Julian Downward 教授说道，在最初几年里，靶向性疗法对于治疗 EGFR 突变的肺癌患者非常有效，这些药物一直在不断改善，但很不幸的是，在使用了几年后，癌症开始对疗法变得耐受，并且开始不断扩散，而当前肺癌患者所使用的二线疗法就是常规的化疗手段，这种疗法并不具有靶向性，同时还产生严重的副作用。

研究者表示，这项研究中他们非常希望能够深入研究 p110 α 抑制剂是否能作为一种新型的二线疗法来治疗肺癌，尽管当前研究尚处于初级阶段，后期研究人员还需要对小鼠和人类患者进行更为深入的研究来评估这种疗法的临床疗效。这项研究中，研究人员对 RAS 蛋白和 p110 α 之间的相互作用进行了靶向性的处理，RAS 基因会在大约五分之一的癌症中发生突变，其会诱发癌细胞失控生长，同时 RAS 基因还是本文研究中的重点，当研究人员阻断了 EGFR 突变的遗传修饰小鼠机体中的 RAS 蛋白和 p110 α 的相互作用后，他们发现，小鼠机体的肿瘤发生了明显的萎缩。

在研究者进行干预之前，这种肿瘤在肺部中占据了大约三分之二的空间，当 RAS 蛋白和 p110 α 的相互作用被遗传性阻断后，肿瘤的尺寸缩小到了肺部空间的十分之一，同时研究者所采用的干预措施并不会产生较大的副作用。研究者 Julian 说道，当我们想要确定具体的相互作用时，我们采用了一种在病人治疗中看似不太现实的遗传技术，同时目前研究人员还在寻找多种方法，通过阻断特殊的信号通路来明显降低治疗所带来的副作用，下一步研究者希望能够调查当前药物在抑制 p110 α 上的作用效果，后期研究者们希望能够通过更为深入的研究开发出治疗耐药性肺癌的多种新型疗法。

原文出处：Murillo MM, Rana S, Spencer-Dene B, et al. Disruption of the Interaction of RAS with PI 3-Kinase Induces Regression of EGFR-Mutant-Driven Lung Cancer. *Cell Rep.* 2018 Dec 26;25(13):3545-3553.e2. doi: 10.1016/j.celrep.2018.12.003.

5、Front Cell Neurosci: 一种新技术有望通过激活癌细胞来治疗癌症

近日，一项刊登在国际杂志 *Frontiers in Cellular Neuroscience* 上的研究报告中，来自俄罗斯远东联邦大学的科学家们通过研究提出了一种新型的抗癌疗法，即通过激活癌细胞来破坏它们。



图片来源：Photo by Hal Gatewood on Unsplash

文章中，研究人员对神经胶质瘤干细胞的分子激活机制进行了研究，研究者们重点关注了癌症干细胞从睡眠模式向觉醒模式的转变，以及如何进一步激活其发生分裂；癌症干细胞是一类非常罕见的干细胞，其不仅能够负责肿瘤的生长和扩散，还能引发癌症复发给患者治疗带来极大困难，肿瘤经常会在患者接受化疗或外科手术后发生复发，有时候也需要很长时间才能诱发癌症复发的过程。

目前临床上癌症患者治疗的困难在于癌症干细胞仅会在其处于活性阶段受到影响，而这是很难被检测到的；研究者 Alexander Kagansky 教授说道，干细胞激活的方法风险很大，然而在其处于被动状态下，这些细胞几乎会对化疗产生免疫，在晚期肿瘤这种情况下，患者必须在某种特定治疗方法的潜在风险和益处之间进行权衡选择，文章中，研究人员所开发的新方法就能够重新激活癌症干细胞，而这或许也有望帮助开发治疗癌症的新型疗法。

据研究者介绍，胶质瘤干细胞(glioma stem cells, GSCs)拥有多种保护性的机制，其会使得靶向性疗法无法有效发挥疗效，在治疗过程中，特定类型的细胞通道常常会被阻断，而这一阻断通常会由在不同水平下发挥作用的多种分子链接来补偿。研究者的想法就是让胶质瘤干细胞重新开启细胞周期循环，从而让其处于激活状态，这样在这些肿瘤细胞还未进入休眠状态被保护的情况下，研究者就能利用化疗手段对其发起突然攻击。

研究者表示，我们想要重点关注一个重要的问题，即是否胶质瘤干细胞周围细胞的特性和分子机制会影响细胞后期的激活，以及胶质瘤干细胞是如何被独立激活的；癌症干细胞通常会保持较长一段时间的休眠状态，而且在外部因素的影响状况下其常常会被激活，比如机体创伤或心理压力等。

目前很多研究都并未重点关注癌症干细胞激活的分子机制，因为研究人员很难有效识别出癌症干细胞的激活，癌症干细胞在遗传特性上与正常的干细胞非常相似，尽管胶质瘤

细胞拥有特殊的性质（即遗传特性），同时研究者还知道，肿瘤细胞的扩散受到了特定蛋白突变的影响，然而目前研究人员并不清楚这些蛋白如何与肿瘤干细胞的激活相关联的。

这项研究中，研究人员提到的另外一种癌症疗法与肿瘤细胞的分子特性直接相关，即研究人员需要鉴别出肿瘤细胞的遗传特性，同时寻找其显性基因和特异性标志物，要获得所有需要的亚细胞水平下的信息，就意味着研究人员需要进入肿瘤学和医学研究的一个新的阶段；后期研究人员还需要进行更为深入的研究来阐明癌症干细胞的层次结构，并利用相关的机制来激活所需要的癌细胞，并开发出新型的抗癌疗法。

原文出处：Gulaia V, Kumeiko V, Shved N, et al. Molecular Mechanisms Governing the Stem Cell's Fate in Brain Cancer: Factors of Stemness and Quiescence. *Front Cell Neurosci.* 2018 Nov 19;12:388. doi: 10.3389/fncel.2018.00388. eCollection 2018. Review.

6、肺癌新型免疫组合疗法！TRC105 联合 Opdivo（欧狄沃）I 期临床表现出早期积极数据



2018年12月31日讯 /生物谷 BION/ --TRACON Pharmaceuticals 是一家专注于开发癌症和眼科疾病靶向疗法的生物制药公司。近日，该公司公布了 TRC105 (carotuximab) 联合百时美施贵宝 PD-1 肿瘤免疫疗法 Opdivo (中文品牌名：欧狄沃，通用名：nivolumab, 纳武单抗) 治疗非小细胞肺癌 (NSCLC) Ib 期临床研究的积极数据。

该研究中，入组的患者为难治性转移性 NSCLC 患者，无论基线 PD-L1 肿瘤表达状态如何。研究中，患者接受每周一次 8mg/kg 或 10mg/kg 剂量 TRC105 治疗 4 次、之后每 2 周一次 15mg/kg，同时联合 Opdivo 批准剂量每 2 周一次 240mg 治疗。最佳缓解采用免疫学 RECIST 1.1 评价。

数据显示，在接受剂量递增治疗的 6 例患者中，TRC105 与 Opdivo 组合的耐受性良好，未发生剂量限制性毒性。这 6 例患者中，有 1 例不表达 PD-L1 并且先前未接受过 PD-1/PD-L1 检查点抑制剂治疗，这例患者实现部分缓解。其余 5 例患者中，有 2 例（其中 1 例先前接

受 Opdivo 治疗病情进展)病情稳定。目前,患者正在加入 2 个平行的 12 例患者扩展队列,其中一个队列包括先前接受过 PD-1/PD-L1 检查点抑制剂治疗后复发的患者,另一个队列包括之前未接受过 PD-1/PD-L1 检查点抑制治疗的患者。

Tracon 总裁兼首席执行官医学博士 Charles Theuer 表示,“根据临床前模型中观察到的 TRC105 联合 PD-1 检查点抑制治疗的增强协同作用,我们启动了这项 I 期试验。我们很高兴,TRC105 与 Opdivo 联合用药的耐受性很好,而且观察到了早期的积极疗效证据。我们预计将在 2019 年年中提供扩展团队的数据。”

TRC105 (carotuximab) 是一种新型的内皮糖蛋白 (endoglin) 抗体,这是一种在内皮细胞上过度表达的蛋白质,对血管生成(新生血管形成过程)至关重要。目前,TRC105 治疗血管肉瘤正处于一项关键性 III 期临床,同时正在多项 II 期研究中评估与血管内皮生长因子抑制剂联合用药的潜力,与 Opdivo 组合用药处于一项 I 期临床研究。在美国和欧盟,TRC105 均被授予了治疗软组织肉瘤的孤儿药地位。TRC105 的眼科配方 DE-122,目前正处于一项随机 II 期临床研究中,评估治疗湿性年龄相关性黄斑变性 (wet-AMD) 的潜力。

除了 TRC105 之外,TRACON 公司也正在开发 2 种小分子药物 TRC102 和 TRC253,前者开发用于肺癌和胶质母细胞瘤的治疗,后者用于治疗前列腺癌。

原文出处: TRACON Pharmaceuticals Presents Positive Top-line Clinical Data from Dose Escalation Portion of Phase 1 Trial of TRC105 and Opdivo® for Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer

7、柳叶刀首次证实:肺癌术后靶向治疗效果更佳!无瘤生存期延长 10.7 个月!

EGFR 突变 NSCLC 术后辅助治疗:靶向或化疗?

广东省人民医院吴一龙教授团队历时 8 年完成大型 III 期临床研究,首次强而有力证实靶向治疗可从肺癌晚期提前至中早期,手术切除肿瘤后马上 EGFR-TKI 辅助治疗 2 年,比术后化疗显著延长患者无瘤生存期 10.7 个月,复发、死亡风险降低 40%! 该成果发表在顶级肿瘤学杂志 The LANCET Oncology 上。



Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-III A (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study

Prof Wen-Zhao Zhong, MD • Prof Qun Wang, MD • Prof Wei-Min Mao, MD • Prof Song-Tao Xu, MD • Prof Lin Wu, MD • Prof Yi Shen, MD • et al. [Show all authors](#) • [Show footnotes](#)

Published: November 21, 2017 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30729-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30729-5) • [Check for updates](#)

让肺癌成为可用药物控制的慢性病!

吴一龙团队从 21 世纪初开始一直是肺癌精准治疗的引领者,随着他们的成果不断在临

床应用，非小细胞肺癌患者从最初平均 9 个月生存期，提升至今中位生存期 40 多个月，越来越多人相信，肺癌真的可能成为“用药控制的慢性病”。具体来说，就是术后 2 年内，用吉非替尼治疗，与辅助化疗相比，足足增加了 10.7 月“无瘤生存”，靶向用药中位数为 28.7 个月，辅助化疗为 18 个月。而且吉非替尼组不良事件发生率与既往报道一致，未出现间质性肺病。这是全球范围内第一次强而有力地证明术后靶向药辅助治疗是可取、可行的，为患者提供化疗、放疗外的第三条路，也是首次成功将靶向治疗从肺癌晚期推前至早期。

此前全球试验全失败术后化疗获益很有限

在靶向治疗应用前，研究证实，中晚期肺癌的生存期平均 4.3 年，早期肺癌 9.4 年。靶向药应用后，一直作为晚期肺癌一线治疗方案。成果第一作者、省肺癌研究所钟文昭教授指出，尝试早期肺癌手术后靶向辅助治疗，属于提早应用。英国研究人员发现，肿瘤增大、淋巴肿，在影像学发现术后复发证据前，93% 可通过血检发现“微转移”了。“提早应用靶向辅助治疗到肺癌术后，就是为了尽早控制‘微转移’。”钟文昭说。

其实此前全球临床试验求证这一理论的研究不少，可惜都以失败告终。比如加拿大一项研究，患者术后分组比对，安慰剂组甚至生存略长；北美研究开始意识到不能将所有患者入组比对，需要精选，可惜没选对。吴一龙教授指出，上述研究在肺癌术后非小细胞肺癌患者中探索 EGFR-TKIs 辅助治疗，因纳入了 I 期患者、未排除 EGFR 突变阴性的患者等，研究被“对 EGFR 突变认识有限”耽误了。近年也有一项前瞻性随机 III 期 BR19 研究，纳入全球 503 例 I B-III A 期患者，吉非替尼 2 年或安慰剂辅助治疗，也是得出阴性结果；另一项随机 III 期 RADIANT 研究，厄洛替尼辅助治疗 2 年也未能带来无瘤生存期获益。原因主要是没有按照 EGFR 突变状态选择人群，另外纳入了约 50% 从辅助治疗获益有限的 IB 期患者。

探索连连失败，“靶向药只应用于晚期、不可手术、不能放疗的患者”认识固化，“术后不用靶向药”成医学界持续争议热点。事实上一个更大的焦虑“折磨着”全球医学界——临床上亟须找到化疗/放疗外的新的治疗策略。几乎有点医学常识的人都知道，化疗/放疗是典型的“杀敌一千，自损八百”。

成功！中国研究跳出了精准辅助治疗获益人群！

吴一龙团队意识到，执着探索术后靶向辅助治疗，不能所有患者一样治，关键在于找到精准的获益人群。该如何挑？

钟文昭介绍，一是注意近年九项相关研究证明，针对 EGFR 突变阳性的晚期非小细胞肺癌患者，EGFR-TKI 治疗能带来显著生存获益；二是针对复发风险高的，比如有淋巴转移的。此外，还要考虑上述 I B 期肺癌患者化疗效果不好，容易成为比对干扰项，排除掉。因此，团队最后提出，研究要针对的是在有 EGFR 突变、伴有淋巴结转移、早期非小细胞

肺癌术后，使用 EGFR-TKI 辅助治疗来取代辅助化疗的可能性。剔除辅助化疗获益不明确的 IB 期患者，仅限于纳入 EGFR 突变阳性的 II~III A 期（N1-N2）的患者。

研究自 2011 年 9 月 19 日至 2014 年 4 月 24 日，共筛选 483 例肺癌术后病人。结果显示，吉非替尼组与化疗组的中位无瘤生存期分别为 28.7 个月、18.0 个月，吉非替尼可显著延长患者无瘤生存时间达 10.7 个月，复发和死亡风险降低 40%！而且更多微转移的 N2 患者比 N1 患者获益更大。副作用方面，吉非替尼组中未观察到间质性肺部疾病。相比“杀伤力大”的化疗组患者不愿继续治疗者众，吉非替尼组依从性良好，约 70% 的患者接受辅助治疗超过 1.5 年。

吴一龙教授在解读成果时特别指出，关键是研究精准找到了术后靶向辅助治疗的获益人群，即有 EGFR 突变、有淋巴转移的 II~III A（N1~N2）期非小细胞肺癌术后患者。

“切除肺肿瘤后吃不吃靶向药”的争议可停掉了，此研究成果明年肯定会改变中国肺癌临床治疗方案，标志着吉非替尼或将成为早期非小细胞肺癌患者术后辅助治疗的重要选择之一，再也不单只“手术-化疗/放疗一条龙”。

展望：明年起将多一种术后方案！

吴一龙指出，一般来说，在高水平学术大会、高级别学术杂志上发表的成果，中国的临床治疗指南会因应而改，因此他预计，最快明年中国非小细胞肺癌患者的治疗指南肯定会改变，医生与患者多一种术后辅助治疗方案。不过他指出，应用该方案的，一定是有 EGFR 突变的。

目前肺癌靶向治疗已经有四种靶向药，项目采用并不是新药，而是易瑞沙的老产品。对此，吴一龙说，并不是其他药不适用，按理论推测疗效应当是一样，但不可类推。易瑞沙之前 1.5 万/人/月，目前已降至 5000 多元且纳入医保，像在广州人均月自付不到 1000 元了。

到底有多少患者将来适用于术后 EGFR-TKI 辅助治疗？吴一龙算了算：目前约 30% 肺癌可手术，其中有淋巴转移的约三成，这其中有约 60% 是 EGFR 突变的，关键是数据的基础大——中国每年有高达 70 万名新发肺癌患者！“我们一项 700 多名患者的调查里，多达 200 多例可适用。”他说。靶向治疗也从晚期提前至 II~III A 期（N1-N2），这些适用方案的患者，预计一半是可治愈的。吴一龙坦承，在临床上，他与不少专家建议有 EGFR 突变的术后中期病人，尤其是淋巴转移厉害或血液里有微转移的，在知情同意情况下选择靶向辅助治疗，因为获益已经相当明确。不过，他特别提醒，发现肺癌，能做手术一定要做，没有医生会同意放弃手术而直接上靶向药。

EGFR 阳性肺癌最新用药方案盘点！

对国内患者而言，EGFR 突变是最常见的驱动基因突变，约 40%-50% 的肺腺癌患者具

有该突变。

该突变主要在肺腺癌、亚裔、非吸烟及女性患者中，大约有 15% 的白种人和 30-50% 的亚洲人中有 EGFR 基因突变。无吸烟史者，比例高达 50-60%。

EGFR 突变并不会跟 NSCLC 中发现的其他癌基因的突变（如 KRAS 突变，ALK 重排等）重叠。

最常见的突变位点是外显子 19 和 21，占 90%，称为经典型突变，其余 10% 为外显子 18 和 20 的突变。

目前已经获批的治疗药物如下：

第一代 EGFR-TKI: 吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼

吉非替尼是第一个获得美国 FDA 批准用于 NSCLC 的小分子 EGFR-TKI，目前主要用于一线化疗失败的晚期 NSCLC 的二、三线治疗以及 EGFR 突变晚期 NSCLC 的一线治疗。

厄洛替尼 2004 年获得美国 FDA 批准用于治疗晚期 NSCLC 患者，2006 年进入中国市场。

埃克替尼是我国第一个具有自主知识产权的口服小分子 EGFR-TKI，在化学结构、作用机制及临床疗效方面与前两种 EGFR-TKI 大致相仿。

第二代 EGFR-TKI: 阿法替尼、达克替尼

第二代 EGFR-TKI 主要为不可逆酪氨酸激酶抑制剂，与一代 EGFR-TKI 相比，具有更好的选择性和稳定性。

第三代 EGFR-TKI: 奥希替尼

奥希替尼（Osimertinib）（AZD9291）是一种不可逆的选择性激酶抑制剂，是首个获批上市的用于经 EGFR-TKI 治疗时或治疗后病情进展的 T790M 突变阳性 NSCLC 的靶向药。

需要病友们注意的是，之前大家都是先用一代靶向药，耐药之后在做基因检测，如果有 T790M 突变，在使用 9291，但在今年 4 月，FDA 已经批准 9291 可以一线直接用于 EGFR 突变患者。

此外，在今年的 esmo 大会上，我们了解到另一款全新的药物 nazartinib 纳扎替尼（EGF816）在一线治疗初显成效！

nazartinib 纳扎替尼（EGF816）是第三代表皮生长因子受体（EGFR）酪氨酸激酶抑制剂（TKI），对未接受过治疗的 EGFR 突变的非小细胞肺癌（NSCLC）患者持续应答。

第四代 EGFR-TKI: 在路上

EAI045 联合西妥西单抗用于一代 EGFR-TKI 耐药且有 T790M 突变、三代 EGFR-TKI 耐药且有 C797S 突变的模型，在小鼠模型中有效率接近 80%。目前 EAI045 仍在 I 期临床试验中。

靶向这里划重点，有基因检测的病友可以拿出来参考下。

EGFR (19DEL, L858R)：针对这两种突变的肺癌患者，最新版 NCCN 指南推荐一代 EGFR 抑制剂易瑞沙，特罗凯和二代 EGFR 抑制剂阿法替尼一线治疗。国产药凯美纳也在 CSCO 指南中推荐用于一线治疗。

EGFR (G719X、S768I、L861Q)：针对这 3 种位点突变，推荐使用阿法替尼，但是，阿法替尼对存在 T790M 突变、20 号外显子插入突变的患者控制效果较差。除此，2018ASCO 报道 9291 对于此类不常见突变疗效也不错，因此也可做选择药物。

EGFR 20 ins 插入突变：多发生于亚裔、女性、非吸烟、腺癌人群。目前尚无批准的药物，很多研究在开展，可参加的治疗方案如下：

1. 化疗
2. 阿法替尼和达可替尼
3. 波奇替尼和 TAK788 (AP32788)
4. 阿法替尼+西妥昔单抗
5. 9291+西妥昔单抗

第一代 EGFR 抑制剂耐药处理：

EGFR 20 外显子 T790M 突变：使用三代 TKI，AZD9291(奥西替尼)，泰瑞莎。

MET 扩增：联合克唑替尼治疗。

转变成小细胞肺癌：对此需联合小细胞肺癌的化疗方案进行治疗，如 EP 方案。当然在没有任何靶向药物可选的情况下，转归化疗是重要的方式。目前方案比较明确，不做赘述。

第三代 EGFR 抑制剂耐药处理：

1. 基因检测后，当 C797S 突变是反式突变的话，可以 9291 联合易瑞沙或特罗凯。如果 C797S 突变是顺式突变，患者可以依据身体状况，进行化疗或者 PD1/PDL1 的免疫治疗，也有试验对顺式突变患者进行西妥昔单抗联合 Brigatinib 的治疗尝试。如果 T790M 突变丢失只存在 C797S 突变，此时单独使用一代 TKI 药物即可。

2. 基因检测出现 MET 扩增，可以 9291 联合克唑替尼/卡博替尼治疗。

3. 基因检测 HER2 突变，可以选择阿法替尼。HER2 扩增，可以使用 TDM1 或拉帕替尼。

4. 基因检测出 RAS/BRAS 突变，可以选择 9291 联合曲美替尼、舒尼替尼、索拉菲尼等。

5. 当检测出来 FGFR1 突变时，9291 联合尼达尼布或德立替尼。

6. 当检测出 Braf 突变，可以使用 9291 联合达拉菲尼。

7. 当检测出 PI3CA 突变，可以使用 9291 联合 mTOR 抑制剂，如依维莫司等。

8. 当病理检测发现患者已经转变为小细胞时，可以选择 9291 联合依托泊苷。除此，新的 EGFR 药物如 EAI045 也在试验进行中。

8、Lancet Haematology: 重磅! 中国 PD-1 抑制剂信迪利单抗治疗 cHL 关键研究荣登《柳叶刀血液病学》封面

2018 年被称作“中国免疫治疗元年”。中国医学科学院肿瘤医院石远凯教授牵头的 ORIENT-1 研究中, 信迪利单抗治疗复发难治 cHL 的客观缓解率高达 80.4%, 安全性良好, 有望成为复发难治 cHL 患者新的治疗选择。基于 ORIENT-1 研究, 信迪利单抗已经于 2018 年 12 月 24 日正式获得国家药品监督管理局的批准, 用于至少经过二线系统化疗的复发或难治性 cHL 的治疗。该研究结果刊登为国际著名期刊《柳叶刀子刊血液病学》杂志封面文章, 期刊主编 Stephen M Ansell 教授撰写述评隆重推出此篇文章, 述评提到信迪利单抗的问世为肿瘤患者提供了创新且高度有效的治疗模式, 提升患者用药可及性, 从而改善治疗结果。

研究背景

复发难治 cHL 国际通用的标准治疗是 ASCT 和 brentuximab vedotin, 但在中国绝大部分患者因药物不可及或经济条件所囿, 无法接受标准治疗。cHL 特征是恶性 R-S 细胞散布于免疫细胞内, 染色体 9p24.1 改变导致 PD-1 配体过度表达, 这使得 PD-1 抑制剂在 HL 治疗中前景广阔。研究数据显示, 纳武利尤单抗 (Nivolumab) 治疗复发难治 cHL 的客观反应率和完全缓解率分别为 66%和 9%, 帕博利珠单抗 (Pembrolizumab) 临床研究结果与之相似。信迪利单抗 (sintilimab) 是高度选择性的全人源化单克隆抗体, 可阻滞 PD-1 与其配体相互作用, 1 期临床研究显示对实体瘤患者有治疗作用。ORIENT-1 研究拟评估信迪利单抗治疗复发难治 cHL 的疗效及安全性。

研究方法

ORIENT-1 是一项 2 期多中心单臂研究, 共有 18 家来自中国的医学中心参与, 患者入组要求包括年龄 ≥ 18 岁, ECOG 评分 0-2, 接受过 ≥ 2 线治疗的复发难治经典霍奇金淋巴瘤。静脉给予信迪利单抗 200mg, 每 3 周一次, 直至疾病进展、死亡、不可接受毒性或撤出研究, 主要研究终点是客观反应率, 对比基线、6 周、15 周、24 周以及 24-48 周每 12 周、48 周后每 16 周的增强 CT 或 MRI, 结果由独立的影像学委员会评估 (IRRC)。同时评估治疗安全性。

ORIENT-1 是迄今为止中国人组人数最多的复发或难治性经典型例霍奇金淋巴瘤 (cHL) 研究, 一共招募了 96 位放疗与 ASCT 在内的 ≥ 2 线治疗失败的中国 cHL 患者, 使用信迪利单抗注射液治疗, 剂量 200mg/人, 三周一次。

研究结果

自 2017 年 4 月 19 日至 2017 年 11 月 1 日，共招募 96 例患者，其中 4 例患者的诊断未经病理中心确认，故未纳入分析，10 例患者停用治疗，中位随访 10.5 个月。

疗效分析

纳入分析的 92 例患者中，74 例患者（80.4%）获得了客观反应，90 例患者疾病控制（97.8%），完全缓解 31 例（34%），部分缓解 43 例（47%），疾病稳定 16 例（17%）。

	IRRC-assessed	Investigator-assessed
Objective response	74 (80.4% [70.9-88.0])	73 (79.3% [69.6-87.1])
Disease control	90 (97.8% [92.4-99.7])	92 (100.0% [96.1-100.0])
Complete remission	31 (34%)	15 (16%)
Partial remission	43 (47%)	58 (63%)
Stable disease	16 (17%)	19 (21%)
Progressive disease	2 (2%)	0

表 1.最佳治疗反应

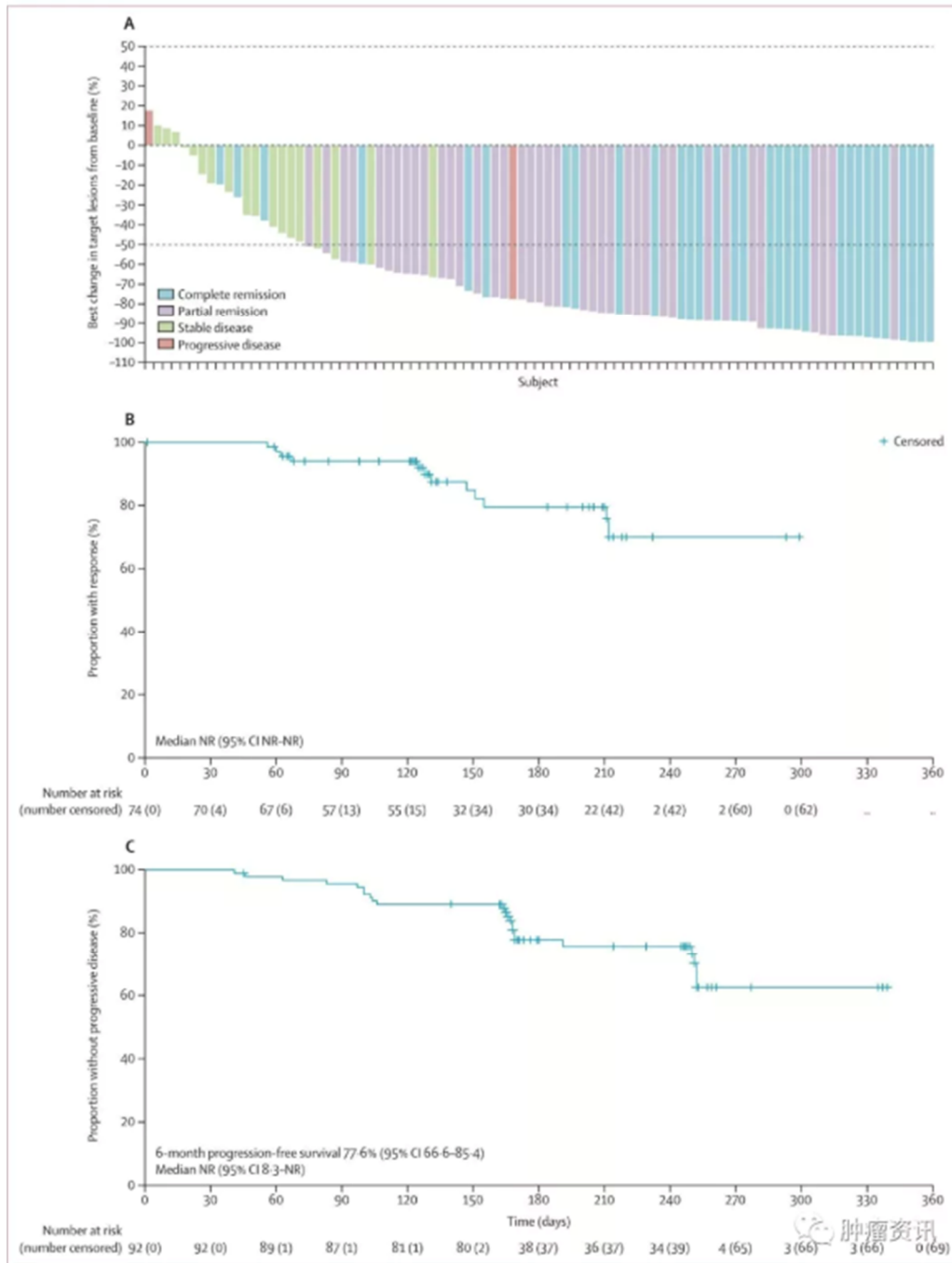


图 1 IRRC 评判的治疗结果。

- (A) 92 例纳入分析患者靶损害的最佳改变；
- (B) 74 例有治疗反应患者治疗反应持续时间；
- (C) 92 例纳入分析患者的无进展生存。

不良反应分析

89/96 例 (93%) 出现治疗相关副反应 (表 2)，其中 17 例 (18%) 发生 3 或 4 级治疗相关不良事件，最常见的不良反应是发热，研究中没有患者死亡。

	Adverse events (n=96)			Treatment-related adverse events (n=96)		
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4
Pyrexia	41 (43%)	3 (3%)	0	36 (38%)	3 (3%)	0
Hypothyroidism	21 (22%)	0	0	19 (20%)	0	0
Upper respiratory tract infection*	16 (17%)	3 (3%)	0	1 (1%)	1 (1%)	0
Increased thyroid-stimulating hormone	19 (20%)	0	0	16 (17%)	0	0
Increased alanine aminotransferase	15 (16%)	1 (1%)	0	12 (13%)	1 (1%)	0
Weight gain	12 (13%)	3 (3%)	0	3 (3%)	0	0
Decreased white blood cell count	13 (14%)	1 (1%)	0	10 (10%)	0	0
Pneumonitis*	12 (13%)	1 (1%)	0	10 (10%)	1 (1%)	0
Decreased free thyroxine	13 (14%)	0	0	11 (11%)	0	0
Infusion reaction*	9 (9%)	3 (3%)	0	7 (7%)	2 (2%)	0
Rash	12 (13%)	0	0	11 (11%)	0	0
Anaemia	10 (10%)	1 (1%)	0	6 (6%)	1 (1%)	0
Increased γ glutamyltransferase	10 (10%)	1 (1%)	0	8 (8%)	0	0
Decreased platelet count*	9 (9%)	1 (1%)	1 (1%)	8 (8%)	1 (1%)	1 (1%)
Increased aspartate aminotransferase	10 (10%)	0	0	8 (8%)	0	0
Decreased lymphocyte count	10 (10%)	0	0	6 (6%)	0	0
Decreased neutrophil count	8 (8%)	2 (2%)	0	7 (7%)	1 (1%)	0
Increased blood lactate dehydrogenase	5 (5%)	1 (1%)	0	3 (3%)	0	0
Increased lipase	4 (4%)	1 (1%)	1 (1%)	3 (3%)	1 (1%)	0
Decreased haemoglobin	3 (3%)	1 (1%)	0	2 (2%)	0	0
Lung infection*	1 (1%)	2 (2%)	0	0	2 (2%)	0
Diarrhoea	2 (2%)	1 (1%)	0	0	1 (1%)	0
Liver function abnormality*	2 (2%)	0	1 (1%)	0	0	1 (1%)
Hypertension	2 (2%)	1 (1%)	0	0	1 (1%)	0
Pain	2 (2%)	1 (1%)	0	1 (1%)	1 (1%)	0
Increased blood creatine phosphokinase	2 (2%)	0	1 (1%)	0	0	0
Shingles	1 (1%)	1 (1%)	0	0	0	0
Increased amylase	1 (1%)	1 (1%)	0	1 (1%)	1 (1%)	0
Decreased red blood cell count	1 (1%)	1 (1%)	0	1 (1%)	0	0
Hypotension	0	1 (1%)	0	0	1 (1%)	0
Hyperglycaemia	0	1 (1%)	0	0	0	0
Bone marrow failure	0	1 (1%)	0	0	0	0
Neuralgia	0	1 (1%)	0	0	1 (1%)	0
Acidosis	0	1 (1%)	0	0	1 (1%)	0
Myocardial infarction	0	1 (1%)	0	0	1 (1%)	0
Inflammatory myofibroblastic tumour	0	1 (1%)	0	0	1 (1%)	0

Data are n (%). Grade 1-2 adverse events reported in at least 10% of patients and all grade 3-4 events are shown.
*Including serious adverse events.

Table 4: Adverse events

表 2.不良反应

生活质量分析

EQ-5D-5L 视觉模拟评分和 QLQ-C30 健康与生活质量评分显示, 随着治疗的进行, 患者总体生活质量明显改善。化疗 9 周期时, 治疗有反应患者生活质量的改善明显优于治疗无反应患者 (表 3)。

	EQ-5D-5L VAS score	QLQ-C30 score
Baseline (n=94)	78.9 (16.3)	73.8 (19.8)
Before cycle 3 (n=89)	83.7 (13.4)	81.6 (14.3)
Before cycle 6 (n=82)	86.0 (12.2)	82.5 (13.0)
Before cycle 9 (n=80)	86.6 (12.4)	83.7 (13.0)

Data are mean (SD) for all patients who received treatment and had available quality of life data. VAS=visual analogue scale. QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire—Core 30.

表 3 生活质量评分

讨论

ORIENT-1 研究结果充分显示了信迪利单抗治疗复发难治 cHL 的疗效, 同时也证实了该药良好的安全性和耐受性, 研究中只有 3 例患者因为不良反应而停用治疗, 多数不良反应为轻度可控, 无不良反应导致的死亡。

与纳武利尤单抗和帕博利珠单抗研究不同的是, 因为费用和药物不可及等原因, ORIENT-1 研究纳入的患者中只有少部分接受过 ASCT (18 例) 和 brentuximab vedotin (6 例临床研究) 治疗, 因此该项研究获益的结果与其他同类研究进行比较并不适合。ORIENT-1 研究充分表明, 不论既往接受过何种治疗, 无论基线特征如何, 所有类型患者均可从信迪利单抗治疗中获益, 这与纳武利尤单抗和帕博利珠单抗研究得出的结果一致。

同时, ORIENT-1 研究显示, 信迪利单抗的安全性结果与纳武利尤单抗和帕博利珠单抗既往研究中的安全性数据相符, 未发现预期外副反应或脱靶反应, 发热是最常见副反应, 多为 1-2 级, 不需特殊处理, 发热多发生于治疗的 24 小时内, 并于 24 小时内缓解, 下次治疗时不需药物预防, 也不会反复发生。既往纳武利尤单抗和帕博利珠单抗研究中, 发热也很常见, 而且 cHL 患者治疗时的发热频度高于其他类型癌症, 发热是 cHL 很常见的表现, 所以治疗中出现的发热可能与轻度肿瘤溶解有关。

研究结论

目前, 信迪利单抗已获得国家药品监督管理局批准上市, 这标志着抗肿瘤免疫治疗进

入了“中国创新时代”。在此之前，中国复发难治 cHL 患者的治疗需求一直未能得到满足。ORIENT-1 研究显示信迪利单抗有很高的治疗反应率和完全缓解率，同时耐受性良好，成为复发难治 cHL 新的治疗选择。

关于信迪利单抗及其在实体瘤中的应用

信迪利单抗（达伯舒®）是由信达生物制药和礼来制药在中国共同合作研发的具有国际品质的人类免疫球蛋白 G4(IgG4)单克隆抗体，能特异性结合 T 细胞表面的 PD-1 分子，从而阻断导致肿瘤免疫耐受的 PD-1/ PD-L1 通路，重新激活淋巴细胞的抗肿瘤活性从而达到治疗肿瘤的目的。

目前信达生物迅速推进了有关信迪利单抗（达伯舒®）20 多项临床试验，包括一线非鳞非小细胞肺癌、一线肺鳞癌、二线肺鳞癌、EGFR TKI 治疗失败的 EGFR 突变阳性的非小细胞肺癌、一线胃癌、一线肝癌、一线食管癌、二线食管癌等。截至今天，已有超过 1000 例中外肿瘤患者参加了信迪利单抗（达伯舒®）相关的临床试验。希望有更多患者通过这一比肩国际水准的抗癌药物，赢得生存获益和希望。

在“第一届信达肿瘤论坛”上，北京协和医院呼吸科的王孟昭教授报告了信迪利单抗治疗肺癌的数据。信迪利单抗联合培美曲塞/顺铂一线治疗非鳞 NSCLC 的 Ib 期研究中显示，ORR 可达到 68.4%；信迪利单抗联合吉西他滨/铂类双药一线治疗鳞状 NSCLC 的 Ib 期研究结果显示，ORR 达到 64.7%，DCR 100%；mPFS 结果尚未成熟。

原文出处：Yuankai Shi, Hang Su, Yongping Song, et al. Safety and activity of sintilimab in patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (ORIENT-1): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematology*. Jan 2019.