

医学信息报



西安交通大学第一附属医院图书馆主办 第2卷 第12期 总24期 2018年12月26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

最新国内外诊疗标准、规范、指南、共识信息发布（2018年第6期）.....2

学科动态

- 1、CANCER LETTERS：中山大学学者发现治疗肝细胞癌的潜在靶点.....3
- 2、ELIFE：微型多肽能够恢复小鼠的心脏功能.....4
- 3、ANGEW CHEM INT ED ENGL：深圳先进院成功开发癌症活性磷疗新技术.....5
- 4、CANCER RES：双杀！全新溶瘤病毒问世！击溃癌细胞与肿瘤保护层！.....6
- 5、CELL：新型免疫疗法：抗癌能力大大增加.....7
- 6、ONCOGENE：科学家找到治疗眼癌新方法 可有效抑制眼肿瘤细胞生长和扩散.....8
- 7、PNAS:新发现！抗癌药物或有助于治疗 HPV 感染.....9
- 8、NAT MED：抑制剂药物联合使用可破坏能量代谢靶向白血病干细胞.....11
- 9、NATURE：甘露糖可改善化疗治疗癌症的效果.....12

科研动态

临床医学 2018 年热点研究前沿和新兴研究前沿发展态势.....14

临床医学动态

NEJM：急性冠状动脉综合征后接受阿利人单抗治疗和心血管结局.....16

图书馆动态

尊敬的各位老师：

图书馆从近期到馆的中文期刊中筛选出了《最新的国内外诊疗标准、规范、指南、公示信息》供读者参考，有需要的的老师可到图书馆阅览室借阅。

最新国内外诊疗标准、规范、指南、共识信息发布（2018年第6期）

| 序号 | 篇名 | 杂志名称 | 年.卷(期):页码 |
|----|-----------------------------------|-------------|--------------------------|
| 1 | 成人急性 ST 段抬高型心肌梗死医疗质量评价指标体系的中国专家共识 | 中华心血管病杂志 | 2018.4 (11): 849-856 |
| 2 | 颈椎病的手术治疗及围手术期管理专家共识 (2018) | 中华外科杂志 | 2018.56 (12):881-884 |
| 3 | 中国艾滋病诊疗指南 (2018 版) | 中华内科杂志 | 2018.57 (12):867-884 |
| 4 | 国家基层糖尿病防治管理指南 (2018) | 中华内科杂志 | 2018.57 (12):885-893 |
| 5 | 2018 年欧洲肠外肠内营养学会重症营养治疗指南 (摘译) | 临床急诊杂志 | 2018.19 (11):723-728 |
| 6 | 《2018 年美国肝病学会原发性胆汁性胆管炎实践指导》摘译 | 临床肝胆病杂志 | 2018.34 (11):2300-2304 |
| 7 | 《2018 年欧洲肝病学会临床实践指南：慢性肝病患者的营养》摘译 | 临床肝胆病杂志 | 2018.34 (11):2305-2310 |
| 8 | 中国进食障碍防治指南解读 | 中华精神科杂志 | 2018.51 (6):355-358 |
| 9 | 2018 年加拿大高血压管理指南要点解读 | 中华老年心脑血管病杂志 | 2018.20 (12):1342-1344 |
| 10 | 胆囊癌三维可视化诊治专家共识 (2018 版) | 中国实用外科杂志 | 2018.38(12):1339-1346 |
| 11 | 腹膜后肿瘤三维可视化精准诊治专家共识 (2018 版) | 中国实用外科杂志 | 2018.38(12):1347-1353. |

学科动态

1、Cancer Letters: 中山大学学者发现治疗肝细胞癌的潜在靶点

本文亮点:

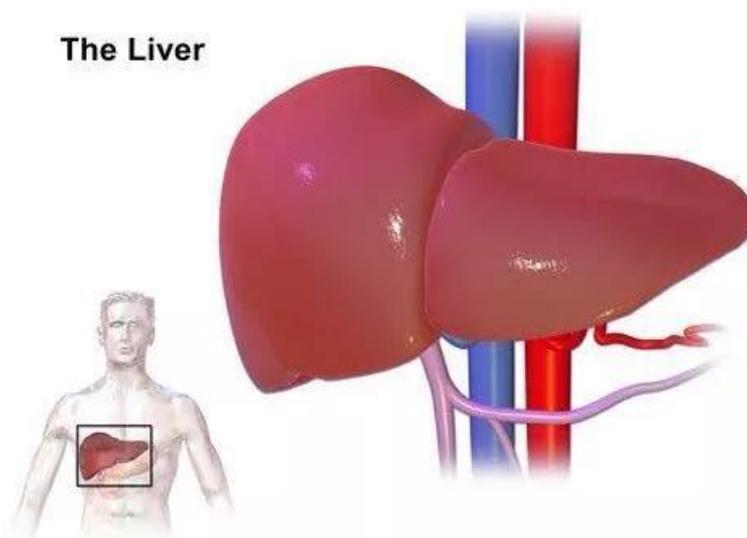
低氧环境抑制肝细胞癌 (HCC) 细胞内 YTHDF2 表达

YTHDF2 抑制 HCC 细胞增殖, 生长并诱导细胞凋亡

YTHDF2 抑制 HCC 细胞的 ERK/MEK 信号途径

YTHDF2 能够识别 EGFR mRNA 3' UTR 的 m6A 修饰作为 m6A 结合蛋白发挥作用

YTHDF2 能够降低 EGFR mRNA 稳定性在 HCC 细胞中作为肿瘤抑制因子发挥作用



在真核细胞内, m6A 是 mRNA 的最常见修饰之一, m6A 甲基转移酶和去甲基酶在多种癌症类型中发挥重要作用。但是 m6A 结合蛋白在癌症中的作用仍然不是特别清楚。最近来自中山大学的研究人员在国际学术期刊 Cancer Letters 上发表了一项最新研究进展, 他们发现一种 mRNA m6A 修饰结合蛋白能够对 HCC 细胞的增殖、生长等行为产生抑制作用。在这项研究中, 研究人员发现在肝细胞癌细胞中低氧能够特异性下调 YTHDF2 的表达, 而过表达 YTHDF2 则会抑制癌细胞的增殖、肿瘤生长并激活 HCC 细胞内的 MEK/ERK 信号途径。从机制上来说, 研究人员发现 YTHDF2 能够直接结合 EGFR mRNA 3' UTR 的 m6A 修饰促进 HCC 细胞内 EGFR mRNA 的降解。

总的来说, 这项研究首次证明 YTHDF2 可能作为肿瘤抑制因子通过降低 EGFR mRNA 的稳定性抑制 HCC 细胞增殖和生长, 为肝细胞癌治疗提供了一个新的潜在靶点。

原文出处: LiZhong, et al. YTHDF2 suppresses cell proliferation and growth via destabilizing the EGFR mRNA in hepatocellular carcinoma. Cancer letters, DOI:<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.11.006>

2、eLife: 微型多肽能够恢复小鼠的心脏功能

根据 eLife 的一项研究，研究人员发现了一种可以恢复小鼠正常心脏功能的微肽分子。这种分子通过防止钙调节失调和心脏重塑起作用，并且可能是治疗心力衰竭的有希望的新基因治疗靶标。

在导致心力衰竭的许多过程中，钙引起的破坏最为突出。钙进出细胞的活动可以使心肌收缩和放松。一种名为 SERCA 的钙泵控制着钙质的流动，但该分子的作用在心力衰竭中受损，先前研究已经提出增强 SERCA 的活性可以保持心脏收缩性并治疗心力衰竭。



(图片来源: CC0 Public Domain)

“我们的实验室最近发现了一种名为 Dwarf Open Reading Frame (DWORF) 的微肽，它直接与 SERCA 结合并增强其活性，”美国德克萨斯大学西南医学中心的博士后研究员 Catherine Makarewich 解释道。“在这项研究中，我们探索了高水平 DWORF 的治疗潜力，作为增加 SERCA 活性和改善心力衰竭心脏收缩性的一种方法。”该团队之前的工作表明，DWORF 通过取代抑制 SERCA 的分子起作用，称为受磷蛋白 (PLN)。为了进一步研究这一点，他们设计小鼠在心脏中具有更高水平的 DWORF 和/或 PLN，然后研究其效果。

他们发现工程小鼠和正常小鼠具有相似的心脏功能和结构，但设计为具有更高水平的 DWORF 的小鼠显示出增强的钙循环。相反，来自具有较高 PLN 水平的小鼠的心肌细胞显示相反的并且具有降低的收缩性。在设计为具有高水平 DWORF 和 PLN 的小鼠中，完全阻止了过量 PLN 的不良反应，表明 DWORF 可以保护其免于其病理活性。

为了进一步研究这个问题，研究小组研究了扩张型心肌病小鼠体内 DWORF 水平升高的影响——这是一种心脏变大且无法正常抽吸的情况。当通过超声心动图研究时，具有心肌病的小鼠在心脏的左心室中具有降低的收缩能力，如较低的射血分数（每次收缩从心室射出的血液量）所示。相比之下，DWORF 水平较高的小鼠左心室功能明显改善。完全去除 DWORF 的小鼠的热功能下降甚至比患有心肌病的正常小鼠更多。

高水平的 DWORF 还能够有效缓解了小鼠心室扩大室壁变薄和心肌细胞体积增加等发病标志性特征。心脏中瘢痕组织的积聚也是肌病的特征，而在 DWORF 水平升高的小鼠中可以防止这种情况。总之，结果表明 DWORF 可以预防小鼠心肌病的功能和结构效应。

“以前恢复 SERCA 以防止心力衰竭的尝试都没有成功，因为他们专注于提高 SERCA 本身的水平，”资深作者，西南医学中心干细胞研究教授 Eric Olson 解释道。“我们相信 DWORF 水平的提高可能更为可行，DWORF 分子的小尺寸可能使其成为心力衰竭基因治疗药物的有吸引力的候选者。”

原文出处: Catherine A Makarewich et al, The DWORF micropeptide enhances contractility and prevents heart failure in a mouse model of dilated cardiomyopathy, *eLife* (2018). DOI: 10.7554/eLife.38319

3、*Angew Chem Int Ed Engl*: 深圳先进院成功开发癌症活性磷疗新技术

近日，中国科学院深圳先进技术研究院研究员喻学锋课题组在开发天然生物活性纳米化疗药物领域取得新进展。相关工作“Rediscovery of Black Phosphorus: Bioactive Nanomaterials with Inherent and Selective Chemotherapeutic Effects”（《基于黑磷的活性磷疗——一种天然生物活性纳米化疗药物的新发现》）发表于《德国应用化学》。

癌症作为目前全球主要致死原因之一，对患者、家庭和社会造成了巨大负担。随着纳米技术的飞速发展，各类新型纳米材料为癌症的治疗提供了新的思路和方法。然而，目前围绕纳米材料的肿瘤治疗研究仍主要基于对其物理性能的开发，而对于纳米材料在与细胞内环境相互作用时产生的生物活性则仅被认为是一种生物毒性作用而被忽视。针对这一问题，喻学锋课题组以黑磷为模型，通过深入研究其化学生物活性，揭示了其作为高选择性纳米化疗药物的潜能。

黑磷作为一种新型二维材料，因其良好的生物活性和生物相容性，以及其优越的光学特性，在生物医学领域受到广泛关注。喻学锋课题组在之前的研究中已成功将黑磷纳米材料应用于肿瘤光热治疗(*Nature Communications*, 2016, 7, 12967)、植入材料(*Biomaterials*, 2018, 164, 11; *Advanced Science*, 2018, 5, 1700848)以及生物活性大分子的细胞转运(*Angewandte Chemie International Edition*, 2018, 57, 10268)等领域。基于这些前期工作，以及在这些工作中发现的黑磷在生理环境下复杂的降解过程和多样的活性中间产物，团队深入探讨了黑磷纳米片在细胞内降解过程的机理和可能诱发的生物学效应。

课题组研究发现，由于癌细胞旺盛的胞吞作用、较快的代谢速率和较强的氧化压力，黑磷纳米片易被癌细胞通过胞吞作用大量摄取，并被快速降解，在胞内产生大量磷酸根离子。这一过程导致癌细胞内环境改变，引起 G2/M 期阻滞，从而抑制癌细胞增殖。增殖抑制后的癌细胞进一步通过凋亡和自噬的途径进入程序化细胞死亡。而对于正常细胞，由于

其较弱的摄取活性和代谢速率,黑磷的摄取少且降解缓慢,从而保持了很高的生物相容性。深入的细胞和动物实验表明,黑磷纳米片展现出优异的抗肿瘤功效,其对癌细胞的选择性杀伤作用远优于传统化疗药物阿霉素(DOX)。

课题组将这一源自黑磷天然生物活性的癌细胞选择性杀伤作用称为“生物活性磷基药物疗法(Bioactive Phosphorus-based Therapy)”,简称“活性磷疗(BPT)”。该研究不仅展示了黑磷在纳米化疗药物开发领域的巨大前景,同时也揭示了纳米材料在肿瘤治疗研究领域的新方向。

该研究工作得到中科院前沿科学研究重点计划、国家自然科学基金、深圳市科技计划国际合作研究、相关研究资助局面上项目和香港城市大学战略研究项目的支持。

4、Cancer Res: 双杀! 全新溶瘤病毒问世! 击溃癌细胞与肿瘤保护层!

癌症是一种非常古老的疾病,但即使在医疗技术发展得如火如荼的今日,彻底攻克癌症仍遥不可及,因而民众多畏之如虎。目前癌症治疗仍以传统手术、放疗、化疗为主,辅以靶向、免疫、细胞等疗法,但只要复发的的问题一日不解决,攻克癌症就只是纸上谈兵。近日,牛津大学的研究人员开发了一种新型溶瘤病毒,实现了对癌细胞和肿瘤保护层的双杀!更重要的是,这种全新的免疫疗法有望彻底杜绝癌症复发!

在解释这种疗法前,得先说说癌症为什么会复发。我们知道,实体瘤由肿瘤实质和肿瘤间质组成,实质即为讨厌的肿瘤细胞,而肿瘤间质是肿瘤组织中除肿瘤细胞外其他成分的统称,其中癌相关成纤维细胞(Cancer associated fibroblasts, CAF)是肿瘤间质中主要的细胞类型。CAF通常通过诱导细胞增殖、炎症、血管生长和转移,促进肿瘤进展。

不仅如此,CAF还是癌症复发的罪魁祸首!理论上大部分疗法在治疗之初都可以杀灭绝大部分癌细胞,而CAF会为“漏网之鱼”创造出了一个免疫抑制性肿瘤微环境,它们可以分泌一些因子和细胞外基质成分,参与癌症的进展和化疗抵抗。这些“幸存”的癌细胞,就埋下了日后复发的隐患。

所以,想要彻底攻克癌症,单单针对癌细胞远远不够,打破CAF为癌细胞营造的保护层同样重要。击破CAF难吗?其实不难,针对成纤维细胞的药物从来不曾缺过,那为什么迟迟无法解决癌症复发的的问题呢?关键就在于成纤维细胞的存在感实在是太强了!

不仅肿瘤组织,还有皮肤、骨组织等,只要是疏松结缔组织,主要细胞成分都是成纤维细胞!也就是说,如果单纯针对成纤维细胞,在消灭肿瘤的同时,其他组织也差不多罢工了,这也失去了治疗的意义。

换言之,我们需要一种可以特异性针对CAF、无碍于其他正常细胞的治疗方法,当然若能同时杀灭癌细胞就更棒了。有这种好事吗?研究人员用成果做了回答,他们让一种集灭癌细胞和破CAF的全新溶瘤病毒横空出世。这种病毒叫做 enadenotucirev, 经过基因改

造后可表达一种特殊的蛋白质,称为双特异性 T 细胞接头(bispecific T-cell engager, BiTE)。

这种蛋白质既可特异性识别 CAF 表面的成纤维细胞活化蛋白(FAP), 还能跟免疫 T 细胞结合将其活化, 为 CAF 和 T 细胞搭建了一个特殊的桥梁, 让二者“好好沟通”, 而“沟通”的结果, 就是免疫反应来袭, CAF 崩解, 保护层出现漏洞, 癌细胞无所遁形。

那癌细胞怎么办呢? 别忘了 enadenotucirev 是溶瘤病毒, 特异性感染并杀死癌细胞是它的天职。更有意思的是, enadenotucirev 感染癌细胞后, 还能以癌细胞为基地大量生产 BiTE, 这就保证免疫 T 细胞和 CAF 的“沟通”愈发“亲密”, 最终结果, 自然是 CAF 和癌细胞一起被击溃了, 当然也不用再担心癌症复发的问题了。

对癌症疗法, 我们最担心的除了疗效, 就是毒副作用的问题了。研究结果显示, 在健康人的骨髓样本中, enadenotucirev 并不会激活 T 细胞, 它只在癌症细胞样本中有奇效。也就是说, enadenotucirev 是一种特异性非常好的新型免疫疗法, 我们不用害怕在消灭 CAF 的同时伤及自身组织。

这项研究无异于是 2018 年癌症免疫治疗领域的又一黑马, 虽然目前仅流于细胞实验, 但其令人惊叹的成果仍极大鼓舞了我们对抗癌症的信心。这项研究仅仅是个开始, 进一步的实验、相关药物与技术的开发仍需时间和人力物力财力的支出, 我们期待彻底攻克癌症的那一天!

原文出处: Joshua D. Freedman, et al. An Oncolytic Virus Expressing a T-cell Engager Simultaneously Targets Cancer and Immunosuppressive Stromal Cells. *Cancer Res*; 114.

5、Cell: 新型免疫疗法: 抗癌能力大大增加

目前, 癌症治疗的三大主要疗法是外科手术、抗癌剂、放射能, 而作为第四种治疗法的免疫疗法, 由于其反应速度快、副作用小等优点, 近年来愈发引人注目。

免疫疗法是一种利用患者自身的免疫系统对抗癌症的方式。

在正常情况下, 免疫系统利用免疫细胞活化来区分正常组织和癌、感染以及外源组织。免疫细胞的激活需要正常细胞上均表达的检查点, 让健康细胞被免疫系统忽视, 而不健康的或者异常的细胞被识别和消灭。而科学家研究发现, 很多癌细胞发展出了能够让它们逃避免疫系统检测的检查点。

针对这一理论, 发展出了癌症治疗的免疫检查点疗法 (immune checkpoint therapy), 即通过调节免疫细胞活性来提高机体抗癌免疫反应的治疗方法。

虽然这一方法彻底改变了癌症治疗, 但是只有少数患者对这些免疫疗法有反应, 让它的进一步应用“束手束脚”。

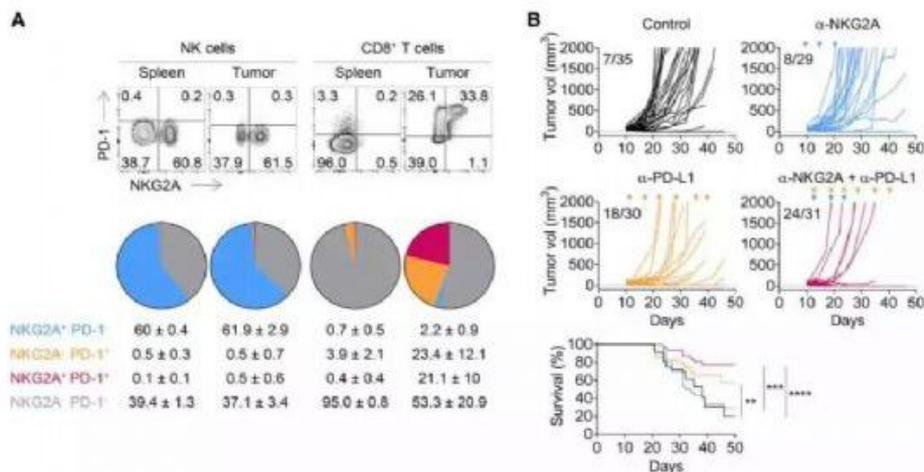
在最新发表在《Cell》杂志的这篇研究中, 一种新的免疫疗法组合让人充满期待。而这一新型癌症免疫疗法的关键角色就是一个叫做 NKG2A 的受体分子。

研究人员发现，通过阻断抑制它，可以促进小鼠的自然杀伤细胞（NK cell，机体重要的免疫细胞）和 T 细胞的效应，从而增强肿瘤免疫力。

随后，研究人员开发出了一款 NKG2A 抗体——Monalizumab，可以增强机体的 NK 细胞对各种肿瘤细胞的活性。

截止到 2018 年 3 月 9 日，共有 31 名鳞状细胞头颈癌（SCCHN）患者接受了治疗。这些患者被分为多组，分别接受不同剂量的 Monalizumab。此外，他们还接受了西妥昔单抗（cetuximab）的治疗，这是一种 EGFR 抑制剂，已获批治疗头颈癌。

我们通过一组试验数据来具体看下 Monalizumab 的厉害。在先前治疗的头颈部鳞状细胞癌的人体试验中，Monalizumab 加西妥昔单抗的 II 期试验的中期结果显示 31% 的客观反应率。有 50% 患者的疾病得到稳定控制。更有 1 名患者的病灶完全消失。



因此，NKG2A 抗体能够通过增强 T 细胞和 NK 细胞的活性，是促进抗肿瘤免疫的新型检查点抑制机制。该方法可以和现有免疫疗法互补，造福更多癌症患者。

原文出处：Pascale André, Caroline Denis, Caroline Soulas, et al. Anti-NKG2A mAb Is a Checkpoint Inhibitor that Promotes Anti-tumor Immunity by Unleashing Both T and NK Cells. Cell. November 29, 2018

6、Oncogene: 科学家找到治疗眼癌新方法 可有效抑制眼肿瘤细胞生长和扩散

美国科学家日前对患有眼癌的儿童进行了研究，通过比较儿童的基因序列，他们发现了新的证据，表明细胞中的多米诺骨牌效应是导致癌症扩散的原因。研究人员利用实验成功地在斑马鱼和人类细胞中找到事件链的阻断部分，从而让眼肿瘤细胞停止生长和扩散。

研究人员表示，这项新发现使治疗儿童最常见眼癌视网膜母细胞瘤变得前景喜人。世界卫生组织的数据显示，这种癌症估计每年影响 7000~8000 人，全球每年死于该病的儿童数量多达 4000 人。

研究人员在 11 月出版的《致癌基因》杂志上报告了这一研究成果。

约翰斯·霍普金斯大学医学院病理学系研究助理教授 Laura Asnaghi 表示：“目前，扩

散性视网膜母细胞瘤缺乏有效的治疗方法，但是如果在肿瘤扩散之前能及时被发现，科学家就有机会治疗这种致命癌症。因此，我们研究了肿瘤侵袭的原因，这可以帮助我们开发靶向治疗以防止这种侵袭。”

为了揭示肿瘤扩散相关的一系列分子作用，该校研究人员首先分析了 10 名不同患者的组织，其中 5 人患有侵袭性肿瘤，5 人患有非侵袭性肿瘤。他们比较了这两组肿瘤的核糖核酸（RNA）谱，发现与非侵袭性细胞相比，在侵袭性视网膜母细胞瘤细胞中，编码激活素 A 受体 1C 型（ACVR1C）的基因的 RNA 水平增加了 2 到 3 倍。

这一发现非常重要，因为目前医学界已知激活素受体基因在其他癌症中的作用，包括胆囊癌和乳腺癌。研究人员认为，激活素受体可能是抑制视网膜母细胞瘤扩散和生长的关键靶点。

通常而言，当激活素受体检测到生长信号后就会触发细胞生长和分裂。研究人员使用一种名为 SB505124 的药物处理细胞，阻断活化素受体检测其他生长信号，进而观察会发生什么。他们将药物和细胞放在过滤器上，通过观察过滤器的细胞数量测量侵袭情况。结果显示，用药物处理后的视网膜母细胞瘤细胞在生长、增殖和侵袭方面的抑制程度达到 60% 至 80%。

在确认了激活素受体在扩散型视网膜母细胞瘤细胞中的作用后，研究人员希望进一步了解其是否适用于活体动物。他们接下来在斑马鱼胚胎中进行了试验，因为其胚胎尚未完全发育出免疫系统，并且不会排斥移植其中的其他类型细胞。在试验中，人视网膜母细胞瘤细胞被注射到两天大的斑马鱼眼中，随后在接下来的 4~6 天内测量眼肿瘤的直径，监测癌细胞的生长和扩散。

之后，相同的药物 SB505124 被用来抑制斑马鱼眼睛的激活素。研究人员表示，与未注射该药物的斑马鱼眼相比，用药后的眼部肿瘤直径减小了 55%。Asnaghi 说，总体而言，实验显示阻断激活素受体可以有效抑制侵袭性视网膜母细胞瘤细胞在体内的生长和扩散。

Asnaghi 表示：“我们希望这项研究结果为视网膜母细胞瘤提供新的治疗方法，在美国和全世界范围内为更多受视网膜母细胞瘤影响的儿童提供视力保护并改善预后状况。但目前我们只能持有谨慎乐观态度，还需要更多研究才能安全地为患者开发或测试相关疗法。”

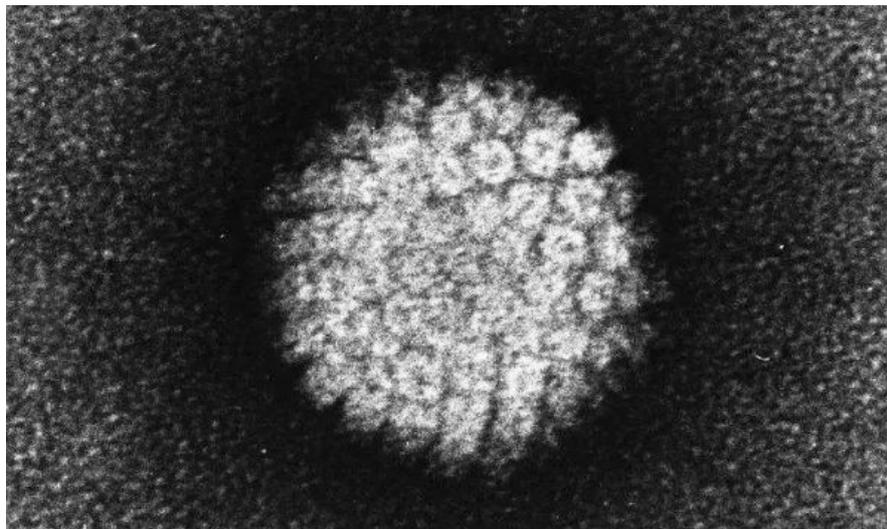
原文出处：Laura Asnaghi, David T. White, Nolan Key, et.al. ACVR1C/SMAD2 signaling promotes invasion and growth in retinoblastoma. *Oncogene* 06 November 2018

7、PNAS:新发现！抗癌药物或有助于治疗 HPV 感染

抗癌药物 vorinostat、belinostat 和 panobinostat 或可以被用于治疗由人乳头瘤病毒(HPV)引起的感染。

近日，阿拉巴马大学伯明翰分校(University of Alabama at Birmingham)的研究人员发现，

抗癌药物 vorinostat、belinostat 和 panobinostat 或可以被用于治疗由人乳头瘤病毒（HPV）引起的感染。



图片来源：public domain

很多人都知道，HPV 是导致宫颈癌的罪魁祸首。其实，目前发现的 HPV 也有不同的型别，带来的健康风险也有所不同。业界也有针对 HPV 感染的高效疫苗，比如说近日默沙东批准的 HPV 疫苗 Gardasil 9（加卫苗，9 价），覆盖了 9 种 HPV 类型，可预防宫颈癌、外阴癌、阴道癌和肛门癌以及生殖器疣。

但是，HPV 疫苗需要在性生活之前注射，因为它对现有的 HPV 感染没有治疗效果。根据世界卫生组织的数据，2012 年世界范围内 HPV 感染导致约 266,000 例宫颈癌死亡。

“当下，迫切需要安全、有效和廉价的治疗药物。”论文的主要作者 UAB 生物化学和分子遗传学系 N. Sanjib Banerjee 博士如是说。

但 HPV 不能在常规细胞培养中繁殖，这也阻碍了对其致病作用的研究。

UAB 生物化学和分子遗传学系 Louise Chow 博士和 Thomas Broker 博士的实验室几十年来一直在致力于研究 HPV 和宿主的相互作用。他们发现 HPV 的产生依赖于上皮细胞分化成全层鳞状上皮细胞。此外，HPV 在这些分化细胞中重新激活宿主 DNA 复制，使复制蛋白和底物能够支持病毒 DNA 的扩增。

Banerjee 和同事们假设，组蛋白去乙酰化酶(HDACs)抑制剂会抑制 HPV DNA 扩增，因为它们已知的破坏染色体 DNA 复制的机制。

2009 年，Chow 和 Broker 实验室曾开发一种潜在的抗 HPV（针对 HPV-18）药物临床前研究的理想模型。如今，他们在这模型基础上发现，如他们所料，抗癌药 vorinostat 能有效抑制 HPV-18 DNA 扩增和病毒产生。

重要的是，vorinostat 还诱导了一部分分化细胞中被称为凋亡的程序性细胞死亡。当染色体 DNA 复制被打断时，细胞死亡可能是由于 DNA 断裂造成的。另外两种 HDAC 抑制剂

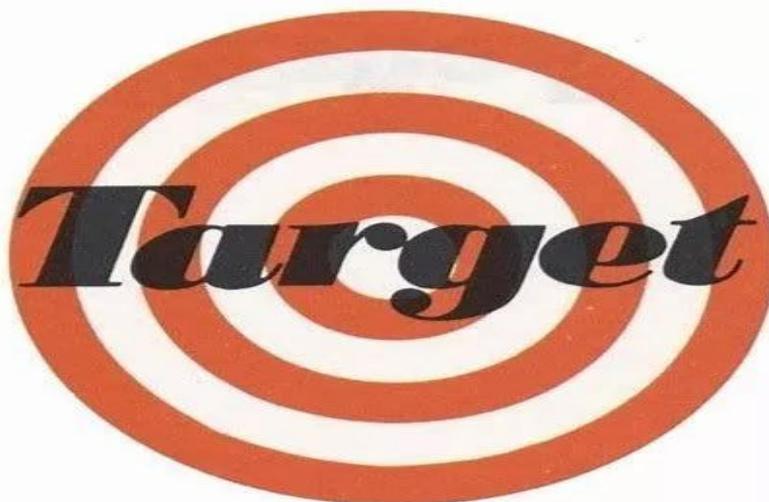
belinostat 和 panobinostat 也获得了类似的结果。

Banerjee 表示，“在这些详细研究的基础上，我们认为 HDAC 抑制剂是治疗良性 HPV 感染的有前途的化合物。”

原文出处：N. Sanjib Banerjee, Dianne W. Moore, Thomas R. Broker, et al. Vorinostat, a pan-HDAC inhibitor, abrogates productive HPV-18 DNA amplification. PNAS. November 20, 2018

8、Nat Med: 抑制剂药物联合使用可破坏能量代谢靶向白血病干细胞

急性髓系白血病的发生是患者体内的多能干细胞发生突变的一类疾病，是造血系统的克隆性恶性疾病，也是成人中最常见的急性白血病。众多研究已经证明白血病干细胞促进了急性髓系白血病的发生和进展，并且与病人更差的临床结果存在量化关系，病人在接受了传统化疗治疗后如果体内仍然存在白血病干细胞，最终或可导致疾病复发。



最近来自美国科罗拉多大学医学院的研究人员发现两种药物联合使用可以有效治疗急性髓系白血病，并对其中的机制进行了深入研究。相关结果发表在国际学术期刊 Nature Medicine 上。

在这项研究中，研究人员发现患急性髓系白血病的老年病人在接受 BCL-2 抑制剂 venetoclax 与 DNMT 抑制剂 azacitidine 的联合治疗后病情得到深度且持续的缓解，效果优于传统的治疗药物。研究人员提出这些令人感到充满希望的临床结果是由于这两种药物的联合使用靶向了白血病干细胞。他们对接受联合治疗的病人体内的白血病干细胞进行分析，发现细胞的 TCA 循环受到破坏， α -酮戊二酸水平下降而琥珀酸的水平增加，这表明抑制了电子传递链复合体 II。体外模型证实通过降低琥珀酸脱氢酶的谷胱甘肽化修饰（glutathionylation）也可以抑制复合体 II。这些代谢过程的干扰抑制了氧化磷酸化过程，并且有效且特异性地作用于白血病干细胞。

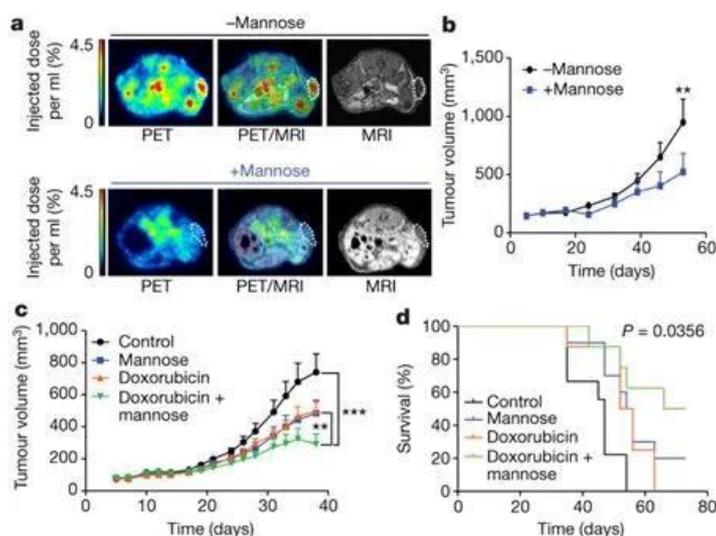
总的来说，这些结果首次发现破坏促进能量代谢的代谢机制可以为长久以来无法获得

有效治疗的急性髓系白血病人带来好的临床结果。

原文出处：Daniel A. Pollyea, et al. Venetoclax with azacitidine disrupts energy metabolism and targets leukemia stem cells in patients with acute myeloid leukemia. *Nature Medicine* (2018), doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0233-1>

9、Nature：甘露糖可改善化疗治疗癌症的效果

在一项新的研究中，来自英国比特森癌症研究所和格拉斯哥大学的研究人员发现作为一种营养补充剂，甘露糖能够减缓肿瘤生长和增强化疗对多种癌症小鼠模型的疗效。这一发现有助于人们理解甘露糖如何可能被用来协助治疗癌症。相关研究结果于 2018 年 11 月 21 日在线发表在 *Nature* 期刊上，论文标题为“Mannose impairs tumour growth and enhances chemotherapy”。肿瘤比正常的健康组织使用更多的葡萄糖。然而，仅通过饮食很难控制体内的葡萄糖含量。在这项新的研究中，这些研究人员发现甘露糖能够干扰葡萄糖，从而减少癌细胞能够使用的葡萄糖数量。



图片来自 *Nature*, doi:10.1038/s41586-018-0729-3。

论文通讯作者、比特森癌症研究所的 Kevin Ryan 教授说，“肿瘤需要大量的葡萄糖才能生长，因此限制它们能够使用的葡萄糖数量可延缓癌症进展。问题在于正常组织也需要葡萄糖，因此我们不能将它从体内彻底清除。在我们的研究中，我们发现一剂甘露糖能够阻断足够的葡萄糖，从而减缓小鼠中的肿瘤生长，但是正常组织并没有受到太多的影响。这项研究是初步的研究，但是我们希望找到这种完美的平衡，这意味着在未来，可能将甘露糖提供给癌症患者以便增强化疗的疗效，同时又不会损害他们的整体健康。”这些研究人员首先研究了当将甘露糖加入饮用水中进行口服治疗时，患有胰腺癌、肺癌或皮肤癌的小鼠是如何作出反应的。他们发现添加这种营养补充剂可显著减缓肿瘤生长，同时又不会引起任何明显的副作用。为了测试甘露糖如何影响癌症治疗，用顺铂（cisplatin）和阿霉素（doxorubicin）——两种最广泛使用的化疗药物——治疗这些患癌小鼠。他们发现甘露糖

增强了化疗的疗效，可减缓肿瘤生长和缩小肿瘤大小，甚至延长了一些小鼠的寿命。

这些研究人员也研究了几种其他的癌症类型，包括白血病、骨肉瘤、卵巢癌和肠癌。他们在实验室中培养癌细胞，随后用甘露糖处理它们以便观察它们的生长是否受到影响。这些研究人员发现一些癌细胞会对这种甘露糖处理反应良好，而其他的癌细胞则不会。他们还发现细胞中一种分解甘露糖的酶的存在是这种甘露糖处理有效性的良好指标。

Kevin Ryan 教授补充道，“我们的下一步就是研究为什么这种甘露糖处理只适用于某些癌细胞，这样我们就能够确定哪些患者可能从这种方法中获益最多。我们希望尽快地利用甘露糖开展临床试验以便确定它作为一种新型癌症疗法的真正潜力。”甘露糖有时用于短期治疗尿路感染，但是它的长期影响尚未得到研究。重要的是，在甘露糖能够用于癌症患者治疗之前，还需开展更多的研究。

英国癌症研究中心护士长 Martin Ledwick 说，“虽然这些结果在未来对某些癌症治疗是非常有希望的，但是这是非常早期的研究，尚未在人类身上进行过测试。患者不应该自行使用甘露糖进行治疗，这是因为尚未测试副作用真正存在的风险。在大幅改变饮食或服用新的营养补充剂之前咨询医生是非常重要的。”

原文出处：Pablo Sierra Gonzalez, James O' Prey, Simone Cardaci et al. Mannose impairs tumour growth and enhances chemotherapy. *Nature*, Published Online: 21 November 2018, doi:10.1038/s41586-018-0729-3.

科研动态

临床医学 2018 年热点研究前沿和新兴研究前沿发展态势

2018 年研究前沿：



10 月 24 日，科睿唯安联合中国科学院发布了《2018 研究前沿》报告，揭示全球热点和新兴前沿研究。报告包含 ESI 十大学科领域中的 100 个热点前沿和 38 个新兴前沿及详细解析。

临床医学热点前沿：

临床医学领域位居前 10 位的热点前沿主要集中于肿瘤靶向治疗、慢性病治疗新手段和标准、放射性核素标记成像诊疗应用及副作用、小分子激酶抑制剂新药疗效、生物类似物疗效与安全性分析 5 个前沿群（详见下表）。

表 19 临床医学领域 Top10 热点前沿

| 排名 | 热点前沿 | 核心论文 | 被引频次 | 核心论文平均出版年 |
|----|--------------------------------|------|------|-----------|
| 1 | 高血压强化降压治疗 | 9 | 1456 | 2016 |
| 2 | 阿尔兹海默病 F-18 标记 tau 靶向 PET 成像 | 32 | 1791 | 2015.9 |
| 3 | 含钆造影剂脑部钆沉淀风险 | 29 | 1766 | 2015.9 |
| 4 | 生物类似药英夫利昔单抗 (CT-P13) 的疗效和安全性研究 | 26 | 1284 | 2015.9 |
| 5 | 神经内分泌肿瘤相关研究 | 17 | 1099 | 2015.6 |
| 6 | 人工胰腺闭环控制糖尿病临床研究 | 24 | 1383 | 2015.5 |
| 7 | 生物可吸收药物洗脱支架治疗冠心病疗效 | 35 | 2997 | 2015.2 |
| 8 | 放射性核素标记 PSMA 靶向治疗去势抵抗性前列腺癌 | 31 | 2709 | 2015.2 |
| 9 | 特发性肺纤维化突破性新药：Nintedanib | 39 | 4174 | 2015.1 |
| 10 | PD-1/PD-L1 抑制剂治疗非小细胞肺癌和肾细胞癌 | 8 | 5430 | 2015 |

临床医学新兴前沿：

临床医学领域今年入选的 11 个新兴前沿相较往年分布较为分散，涉及肿瘤精准治疗、免疫疗法、传染病防控、危重病早期识别和干预、疾病突破性治疗新药等多个方面。其中，巨细胞动脉炎治疗新药 Tocilizumab、伴 17p 缺失突变慢性淋巴细胞白血病治疗新药 Venetoclax 对靶向疾病治疗产生了突破性效果，是近几年临床医学领域大受追捧和具里程碑意义的研究热点（详见下表）。

表： 临床医学领域的 11 个新兴前沿

| 排名 | 新兴前沿 | 核心论文 | 被引频次 | 核心论文平均出版年 |
|----|--|------|------|-----------|
| 1 | 阿片类药物危机 | 10 | 111 | 2016.9 |
| 2 | BCL-2 抑制剂 Venetoclax 治疗复发或难治性慢性淋巴细胞白血病 | 4 | 155 | 2016.8 |
| 3 | FOLFIRI 联合西妥昔单抗或贝伐单抗治疗对 KRAS 野生型转移性结肠癌影响 | 4 | 93 | 2016.8 |
| 4 | 长链非编码 RNA 与肿瘤进展及预后关系 | 7 | 140 | 2016.7 |
| 5 | 轮状病毒感染致死率与轮状病毒疫苗有效性 | 3 | 111 | 2016.7 |
| 6 | 临床评分识别大血管闭塞的卒中患者 | 6 | 95 | 2016.7 |
| 7 | 肿瘤患者 PD-1/PD-L1 抗体治疗临床试验 | 7 | 245 | 2016.6 |
| 8 | 免疫抑制剂治疗特异性皮炎 | 7 | 206 | 2016.6 |
| 9 | 早期目标导向治疗 (EGDT) 对脓毒症休克患者预后影响 | 8 | 142 | 2016.6 |
| 10 | 巨细胞动脉炎治疗新突破: Tocilizumab | 5 | 113 | 2016.6 |
| 11 | 心外科手术冷热交换系统引发 Chimaera 分支杆菌经空气传播风险 | 5 | 99 | 2016.6 |

关于《2018 研究前沿》报告

《2018 研究前沿》报告依托于中国科学院杰出的战略情报分析实力，以及科睿唯安 Web of Science 和 Essential Science Indicators（基础科学指标，简称 ESI）的高质量客观数据，遴选展示了 10 个高度聚合的学科领域中的 100 个热点前沿和 38 个新兴前沿。

研究前沿较为完整地反映了相关学科的发展趋势，并有效覆盖了近年获得诺贝尔奖的研究领域。如临床医学的“PD-1/PD-L1 抑制剂治疗非小细胞肺癌和肾细胞癌”研究前沿是刚刚获得 2018 年诺贝尔医学或生理学奖的成果的研究领域，“引力波和黑洞的探测与模拟”也与 2017 年诺贝尔物理学奖研究主题密切相关。

临床医学动态

NEJM: 急性冠状动脉综合征后接受阿利人单抗治疗和心血管结局

导语：在曾患有急性冠状动脉综合征且接受高强度他汀类药物治疗的患者中，接受阿利人单抗治疗的患者复发缺血性心血管事件的风险低于服用安慰剂的患者。

急性冠状动脉综合征患者发生复发性缺血性心血管事件的风险很高。近日，顶级医学期刊 NEJM 上发表了一篇文章，研究人员试图确定在接受高强度他汀类药物治疗的患者中，前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 9 型 (PCSK9) 的人单克隆抗体阿利人单抗是否会改善急性冠状动脉综合征后的心血管结局。

研究人员进行了一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验，涉及 18924 名 1 至 12 个月前患有急性冠状动脉综合征的患者，其低密度脂蛋白 (LDL) 胆固醇水平至少为 70 mg/dl (1.8mmol/L)，非高密度脂蛋白胆固醇水平至少 100 mg/dl (2.6mmol/L)，或载脂蛋白 B 水平至少 80 mg/dl，并接受强化剂量或最大耐受剂量的他汀类药物治疗。患者被随机分配接受阿利人单抗皮下注射剂量为 75 mg (9462 名患者) 或匹配安慰剂 (9462 名患者)，每 2 周一次。在不知情的条件下调节阿利人单抗的剂量以使 LDL 胆固醇水平为 25-50mg/dL (0.6-1.3mmol/L)。主要终点为冠心病、非致死性心肌梗死、致死性或非致死性缺血性卒中死亡或需要住院治疗的不稳定性心绞痛死亡的综合事件。

中位随访时间为 2.8 年。阿利人单抗组 903 名患者 (9.5%) 和安慰剂组 1052 名患者 (11.1%) 发生复合主要终点事件(风险比为 0.85; 95% 置信区间[CI]为 0.78-0.93; P<0.001)。阿利人单抗组共 334 名患者 (3.5%) 和安慰剂组 392 名患者 (4.1%) 死亡 (风险比为 0.85; 95%CI 为 0.73-0.98)。在基线 LDL 胆固醇水平为 100 mg/dL 或更高的患者中，阿利人单抗相对于复合主要终点的绝对益处大于基线水平较低的患者。两组的不良事件发生率相似，但局部注射部位反应除外 (阿利人单抗组为 3.8%，安慰剂组为 2.1%)。

由此可见，在曾患有急性冠状动脉综合征且接受高强度他汀类药物治疗的患者中，接受阿利人单抗治疗的患者复发缺血性心血管事件的风险低于服用安慰剂的患者。

原文出处: Gregory G. Schwartz, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. NEJM. 2018. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa180117>