

医学信息报



西安交通大学第一附属医院图书馆主办 第5卷 第1期 总第49期 2021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：徐静，喻爽

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..... 2

临床动态

- 1、NEJM 和 medRxiv：两项最新研究表明感染新冠病毒的人出现再次感染的风险较小，但仍要做好防护，不能掉以轻心..... 6
- 2、NEJM：初步临床试验表明 Moderna 公司新冠候选疫苗 mRNA-1273 的疗效为 94.1% 8
- 3、Immunity：某些肺部巨噬细胞可导致肺部遭受严重的病毒攻击..... 10
- 4、11-12 月必看的重磅级研究 Top10..... 11
- 5、Nature：揭示染色体碎裂导致癌细胞耐药性机制..... 17
- 5、2020 年 12 月 HIV 研究亮点进展..... 18
- 6、Nature：研究人员开发出可杀死多种耐药性细菌同时增强免疫的新型抗生素..... 23
- 7、PLoS Biol：阻断蛋白 ATM/ATR 对丝氨酸-tRNA 合成酶的影响，可减少肿瘤生长... 25
- 8、Hepatology|：肝癌患者肝移植术后结果：美国多中心队列报告..... 27
- 10、Science 子刊：直接抑制 HSF1 蛋白有望对抗治疗抵抗性的前列腺癌..... 31

临床药物

- 1、阿尔茨海默(AD)激越突破性药物!AXS-05(右美沙芬/安非他酮调释剂)进入 3 期临床! 33
- 2、Lancet oncology| 广泛期小细胞肺癌一线 Durvalumab 联合治疗的效果比较..... 36
- 3、PLoS ONE：阿片类药物的使用或与个体胰腺癌风险增加直接相关..... 39
- 4、JAHA：队列研究表明他汀类药物可能保护女性的心脏免受早期乳腺癌化疗期间造成的损伤..... 40

图书馆动态

最新国内外诊疗标准、规范、指南、共识信息发布

(2021年1月版)

尊敬的各位老师：

图书馆从最新出版的中文期刊中筛选出了《最新国内外诊疗标准、规范、指南、共识》信息，供各位老师参考使用。

序号	篇名	杂志名称	年.卷(期):页码
1	肝硬化门静脉血栓管理专家共识(2020年,上海)	临床肝胆病杂志	2020.36(12):2667
2	中华医学会肿瘤学分会胰腺癌早诊早治专家共识	临床肝胆病杂志	2020.36(12):2675
3	2020年欧洲肝病学会推荐意见:丙型肝炎的治疗(最终更新版)	临床肝胆病杂志	2020.36(12):2681
4	《2020年CSCO小细胞肺癌诊疗指南》解读	临床内科杂志	2020.37(11):820
5	2019年英国肾脏病协会“妊娠及肾脏疾病”临床实践指南解读	实用妇产科杂志	2020.36(12):903
6	儿童风湿性疾病相关巨噬细胞活化综合征诊断与治疗专家共识之一:总论篇	中国实用儿科杂志	2020.35(11):825
7	儿童风湿性疾病相关巨噬细胞活化综合征诊断与治疗专家共识之二:全身型幼年特发性关节炎篇	中国实用儿科杂志	2020.35(11):831
8	儿童风湿性疾病相关巨噬细胞活化综合征诊断与治疗专家共识之三:儿童系统性红斑狼疮篇	中国实用儿科杂志	2020.35(11):834
9	儿童风湿性疾病相关巨噬细胞活化综合征诊断与治疗专家共识之四:幼年型皮炎篇	中国实用儿科杂志	2020.35(11):838
10	儿童风湿性疾病相关巨噬细胞活化综合征诊断与治疗专家共识之五:川崎病篇	中国实用儿科杂志	2020.35(11):841

11	日本《川崎病诊断指南第6次修订版》要点解读	中国实用儿科杂志	2020.35(11):846
12	早期妊娠稽留流产围手术期检查及优生检查建议专家共识	中国实用妇科与产科杂志	2020.36(12):1168
13	《2021.2 NCCN 外阴鳞癌临床实践指南》解读	中国实用妇科与产科杂志	2020.36(12):1172
14	2020年美国癌症协会普通风险人群的子宫颈癌筛查建议解读	中国实用妇科与产科杂志	2020.36(12):1177
15	2019年美国《成人和从儿科向成人过渡患者生长激素缺乏症的管理指南》解读	中国实用内科杂志	2020.40(12):1037
16	国际《胆囊切除术中预防胆管损伤多协会共识和实践指南(2020)》解读	中国实用外科杂志	2020.40(12):1391
17	美国国立综合癌症网络《2020年宫颈癌临床实践指南》病理内容更新解读	中华病理学杂志	2021.50(1):9
18	中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理诊断共识(2020版)	中华病理学杂志	2021.50(1):14
19	关于《慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)》的管见	中华传染病杂志	2020.38(12):817
20	中国儿童咳嗽诊断与治疗临床实践指南(2021版)计划书	中华儿科杂志	2021.59(01):10
21	宫腔镜手术子宫颈预处理临床实践指南	中华妇产科杂志	2020.54(12):813
22	经椎弓根动态棒固定技术治疗腰椎退行性疾病专家共识	中华骨科杂志	2020.40(24):1639
23	淀粉样蛋白PET脑显像技术规范专家共识	中华核医学与分子影像杂志	2020.40(12):736
24	PET/MR诊断报告规范化书写专家共识(2020版)	中华核医学与分子影像杂志	2020.40(12):743
25	支气管哮喘防治指南(2020年版)	中华结核和呼吸杂志	2020.43(12):1023
26	结节病的诊断和监测:美国胸科协会官方临床实用指南摘译	中华结核和呼吸杂志	2020.43(12):1015
27	2020年国际成人过敏性肺炎诊断指南要	中华结核和呼吸	2020.43(12):1011

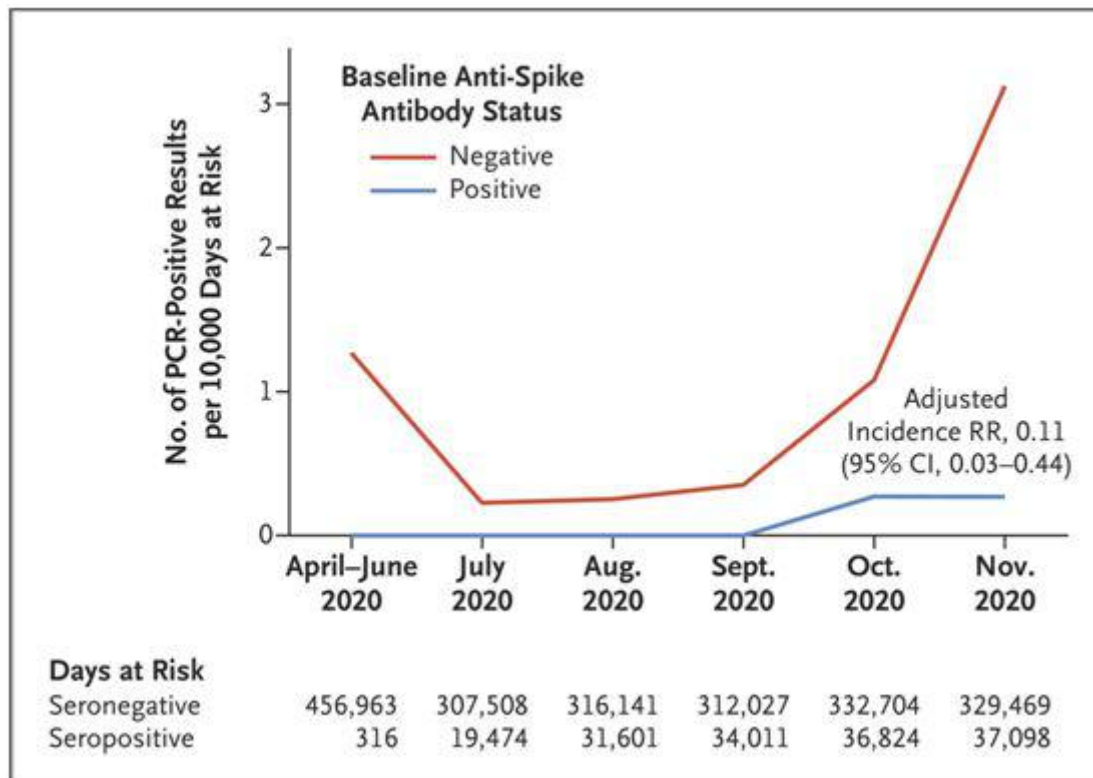
	点及展望	杂志	
28	肺炎球菌性疾病免疫预防专家共识（2020版）	中华流行病学杂志	2020. 41(12):1945
29	2020版中国糖皮质激素性骨质疏松症防治专家共识	中华内科杂志	2021. 60(01):13
30	成人生长激素缺乏症诊治专家共识(2020版)	中华内分泌代谢杂志	2020. 36(12):1003
31	美国糖尿病学会2020年《孕期糖尿病诊治指南》摘译和解读	中华内分泌代谢杂志	2020. 36(12):1009
32	ST段抬高型心肌梗死基层诊疗指南(2019年)	中华全科医师杂志	2020. 19(12):1083
33	皮肤病流行病学研究专家共识	中华皮肤科杂志	2020. 53(12):951
34	《未来的光防护：挑战与机遇》共识解读：国际防晒化妆品发展趋势及对中国的启示	中华皮肤科杂志	2020. 53(12):962
35	中国帕金森病治疗指南（第四版）	中华神经科杂志	2020. 53(12):973
36	中国原发性震颤的诊断和治疗指南（2020）	中华神经科杂志	2020. 53(12):987
37	二肽基肽酶4抑制剂/二甲双胍固定剂量复方制剂的临床应用专家建议	中华糖尿病杂志	2020. 12(12):949
38	中国胰腺癌综合诊治指南（2020版）	中华外科杂志	2020. 59(2):E001
39	肛瘘诊治中国专家共识（2020版）	中华胃肠外科杂志,	2020. 23(12):1123
40	肛门良性疾病围手术期排粪管理中国专家共识	中华胃肠外科杂志,	2020. 23(12):1131
41	经肛吻合器治疗脱垂性痔中国专家共识	中华胃肠外科杂志,	2020. 23(12):1135
42	中国胃黏膜癌前状态及病变的处理策略专家共识(2020)	中华消化内镜杂志	2020. 37(11):769
43	幽门螺杆菌-尿素呼气试验临床应用专家	中华消化杂志	2020. 40(12):797

	共识(2020年)		
44	2020年中国肠易激综合征专家共识意见	中华消化杂志	2020.40(12):803
45	腹腔镜肝切除术治疗肝细胞癌中国专家共识(2020版)	中华消化外科杂志	2020.19(11):1119
46	小儿肝血管瘤诊断和治疗专家共识	中华小儿外科杂志	2020.41(11):963
47	中国心血管病一级预防指南	中华心血管病杂志	2020.48(12):1000
48	血液肿瘤患者碳青霉烯类耐药的肠杆菌科细菌(CRE)感染的诊治与防控中国专家共识(2020年版)	中华血液学杂志	2020.41(11):881
49	中国干眼专家共识:治疗(2020年)	中华眼科杂志	2020.56(12):907
50	脑卒中病情监测中国多学科专家共识	中华医学杂志	2020.101(05):E002
51	晚期非小细胞肺癌抗血管生成药物治疗中国专家共识(2020版)	中华医学杂志	2020.100(46):3659
52	中国老年患者膝关节手术围手术期麻醉管理指导意见(2020版)	中华医学杂志	2020.100(45):3566
53	肺炎球菌性疾病免疫预防专家共识(2020版)	中华预防医学杂志	2020.54(12):1315
54	晚期非小细胞肺癌抗血管生成药物治疗中国专家共识(2020版)	中华肿瘤杂志	2020.42(12):1063
55	硅胶乳房假体隆乳术临床技术指南(2020版)	中华整形外科杂志	2020.36(11):1180
56	中国食管癌放射治疗指南(2020年版)	国际肿瘤学杂志	2020.47(11):641

临床动态

1、NEJM 和 medRxiv：两项最新研究表明感染新冠病毒的人出现再次感染的风险较小，但仍要做好防护，不能掉以轻心

两项新的研究给出了令人鼓舞的证据，表明感染过 SARS-CoV-2 冠状病毒可能提供一些保护，防止未来的感染。研究人员发现，对这种冠状病毒产生抗体的人在长达 6 个月甚至更长时间内再次检测出阳性的可能性要小得多。相关研究结果分别发表在 medRxiv 预印本服务器和 NEJM 期刊上，论文标题分别为“Real-world data suggest antibody positivity to SARS-CoV-2 is associated with a decreased risk of future infection”和“Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers”。



根据抗 SARS-CoV-2 刺突蛋白 IgG 抗体基线状态观察 SARS-CoV-2 PCR 阳性结果的发生率。图片来自 NEJM, 2020, doi:10.1056/NEJMoA2034545。

这些结果对疫苗来说是个好兆头，其中疫苗能激起免疫系统产生附着到 SARS-CoV-2 上的抗体，从而协助这种病毒被消除。

在第一项研究中，美国国家癌症研究所主任 Ned Sharpless 博士说，研究人员发现，从自然感染中获得抗体的人“风险要低得多……与你从有效疫苗中获得的保护相同”，可预

防再次感染这种病毒。他说，再次感染“是非常非常罕见的”。

第一项研究与癌症无关——许多美国联邦研究人员因为 COVID-19 大流行病而转向冠状病毒研究。

这两项研究使用了两种类型的测试。一种是测试在感染后可以血液中停留多个月的抗体。另一种类型的测试使用鼻腔或其他样本来检测 SARS-CoV-2 病毒本身或它的片段，表明当前或最近的感染。

第二项研究涉及英国牛津大学医院的 12500 多名卫生工作者。在一开始就有 SARS-CoV-2 抗体的 1265 人中，只有两人在随后 6 个月的活动性感染检测中呈阳性结果，两人都没有出现症状。这与最初没有 SARS-CoV-2 抗体的 11364 名工人形成鲜明对比，其中 223 人在随后的大约六个月内检测出感染的阳性结果。

第一项研究涉及 300 多万人，他们从美国的两个私人实验室进行了 SARS-CoV-2 抗体测试。在最初有抗体的人中，只有 0.3% 的人在后来的 SARS-CoV-2 冠状病毒检测中呈阳性，而在没有抗体的人中，这一比例为 3%。

Sharpless 说，“这是非常令人欣慰的”，第二项研究的研究人员观察到如果有抗体存在，再次感染的风险降低了 10 倍。

美国圣犹大儿童研究医院传染病专家 Joshua Wolf（未参与这两项研究）说，这些研究结果“并不令人吃惊……，但这确实让人放心，因为它告诉人们，对这种病毒有免疫力是很常见的。”

他说，抗体本身可能不会提供保护，它们可能只是免疫系统的其他部分（比如 T 细胞）能够抵抗任何新的病毒暴露的信号。

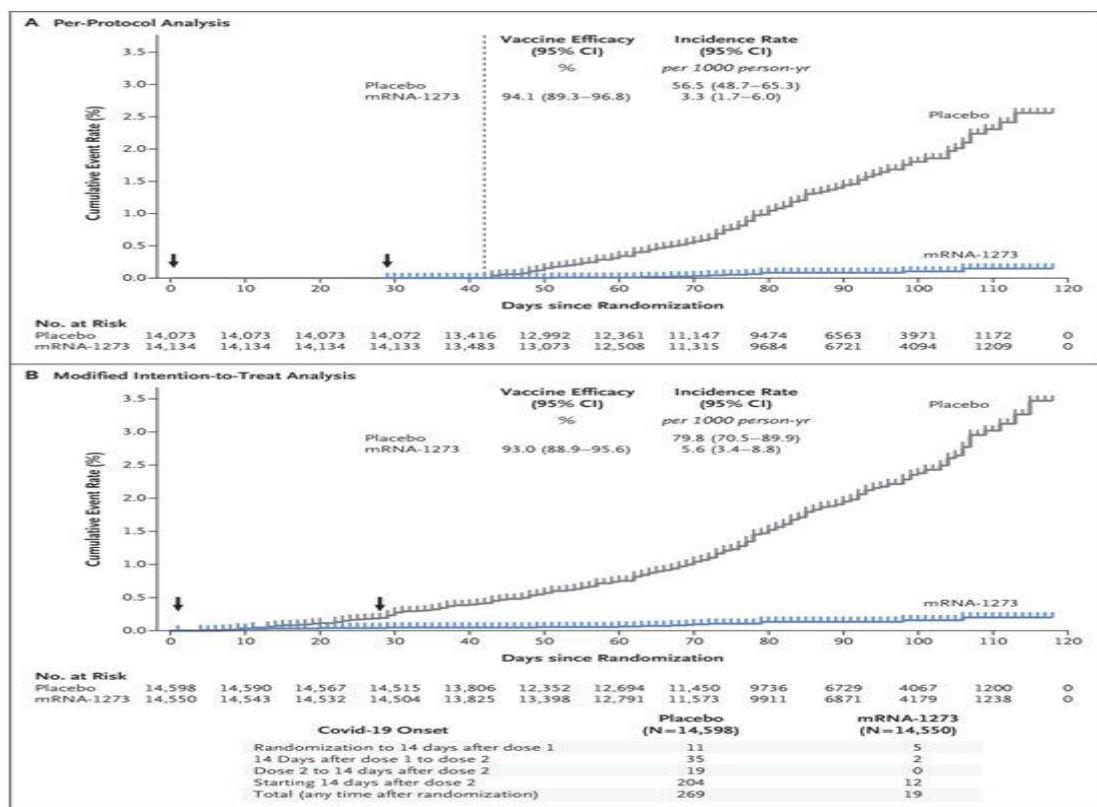
Wolf 补充道，“我们不知道这种免疫力能持续多久。”不止一次感染 SARS-CoV-2 的病例已经被证实，因此“人们仍然需要通过防止再次感染来保护自己 and 他人”。

原文出处：

- 1) Raymond A. Harvey et al. Real-world data suggest antibody positivity to SARS-CoV-2 is associated with a decreased risk of future infection. medRxiv, 2020, doi:10.1101/2020.12.18.20248336.
- 2) Sheila F. Lumley et al. Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers. NEJM, 2020, doi:10.1056/NEJMoa2034545.
- 3) Studies find having COVID-19 may protect against reinfection <https://medicalxpress.com/news/2020-12-covid-reinfection.html>

2、NEJM：初步临床试验表明 Moderna 公司新冠候选疫苗 mRNA-1273 的疗效为 94.1%

2020 年 12 月 30 日，发表在 NEJM 期刊上的一篇标题为“Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine”的同行评议论文提供了备受关注的 COVE 临床研究的数据，该研究评估了 Moderna 公司生产的针对 COVID-19 的候选疫苗 mRNA-1273。这项将持续两年的研究的主要分析结果提供了这种疫苗可以预防有症状感染的证据。在随机接受这种疫苗或安慰剂的 3 万多名参与者中，疫苗组有 11 人出现症状性 COVID-19，而在接受安慰剂的参与者中，这一数字为 185 人，这表明预防症状性 COVID-19 的疗效为 94.1%。严重的 COVID-19 病例仅在接受安慰剂的参与者中发生。



mRNA-1273 疫苗预防 COVID-19 的有效性。图片来自 NEJM, 2020, doi:10.1056/NEJMoa2035389。

COVE 研究是美国国立卫生研究院（NIH）资助的 COVID-19 预防网络（COVID-19 Prevention Network, CoVPN）的一部分。美国布莱根妇女医院是该临床试验的试验点。此外，布莱根妇女医院传染病专家、病毒性疫苗开发专家 Lindsey Baden 博士担任该研究的联合首席研究员和这篇论文的主要作者。

Baden 说，“我们的研究工作还在继续。在接下来的几个月里，我们会有越来越多的数据来更好地确定这种疫苗是如何发挥作用的，但到目前为止，结果显示 94.1% 的疗效。这

些数据很有说服力。而且，重要的是，这些数据表明可以保护人们免受严重疾病的伤害，这意味着这种疫苗可能会对预防住院和死亡产生影响，至少在接种疫苗后的前几个月会如此。”

这项研究在美国 99 个地点招募了 30420 名成人参与者，其中 600 多人是在布莱根妇女医院招募的。合格的参与者是 18 岁或以上，没有已知的 SARS-CoV-2 感染史，所在的位置或环境使他们有明显的 SARS-CoV-2 感染风险和/或较高的重症 COVID-19 风险。这项临床试验的种族和民族比例通常代表了美国的人口结构（79%为白人；10%为黑人或非裔美国人；20%为西班牙裔或拉丁裔参与者）。

这些参与者在 2020 年 7 月 27 日和 10 月 23 日之间接受第一次注射，随后在 28 天后进行第二次注射。每次注射为肌肉注射，体积为 0.5 mL，含有 100 μg 的 mRNA-1273 或生理盐水安慰剂。

在安慰剂组中，185 名参与者出现了有症状的 COVID-19 疾病；在疫苗组中，11 名参与者出现了症状。在二次分析中，这种疫苗的疗效在各关键利益群体中是相似的，包括那些在入组时已经有 SARS-CoV-2 抗体的人（表明以前感染过 COVID-19）和 65 岁或以上的人。30 名参与者有严重的 COVID-19，都来自安慰剂组。

从随机化开始，由美国国家过敏与传染病研究所（NIAID）成立的数据安全监测委员会在整个试验过程中持续监测 COVID-19 和重症 COVID-19 的病例。参与者在注射后的几周内被密切监测不良事件。这些研究人员已收集并将继续收集任何严重不良事件或注射后两年内需要医疗护理的不良事件的数据。

总的来说，参与者对这种疫苗的反应是温和的——约有一半的参与者出现疲乏、肌肉酸痛、关节疼痛和头痛，在第二次注射后更是如此。在大多数情况下，这些反应在注射这种疫苗 15 小时左右后开始，两天后消失，没有后遗症。安慰剂组和疫苗组报告的不良事件数量相似。

Baden 说，“虽然这些结果令人鼓舞，但由于到目前为止随访时间较短，这些结果受到限制。这项正在进行的研究的长期数据可能会让我们更仔细地评估这种疫苗在不同人群中的疗效，确定对无症状感染的影响，了解免疫力何时减弱，并确定这种疫苗是否影响传染性。但是，我们不应该忽视我们已经取得的进展。这些进展表明，当我们齐心协力解决一个极具挑战性的问题时，我们是有可能做到的。”

原文出处：

1) Lindsey R. Baden et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine.

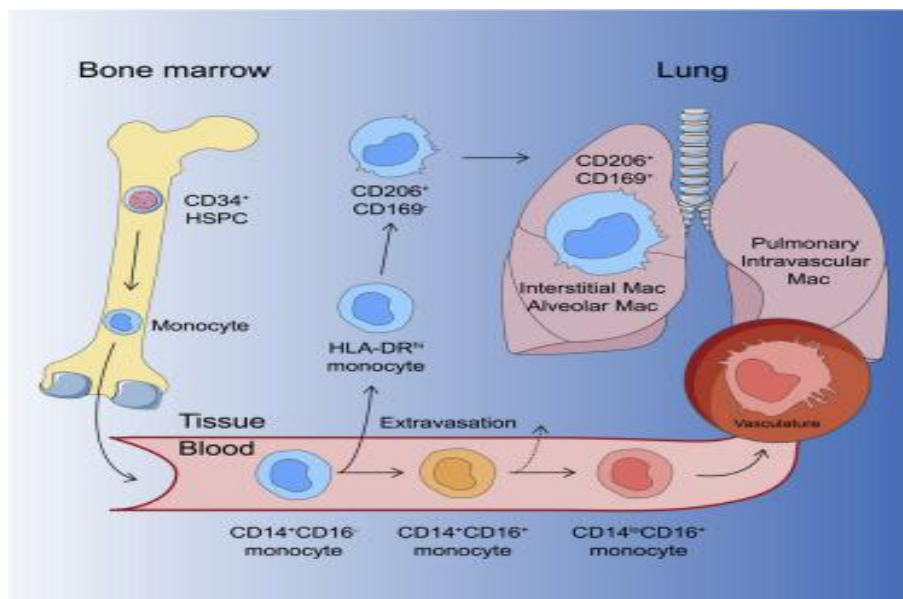
NEJM, 2020, doi:10.1056/NEJMoa2035389.

2) Barton F. Haynes. A New Vaccine to Battle Covid-19. NEJM, 2020, doi:10.1056/NEJMe2035557.

3) Published data from Moderna COVID-19 vaccine trial show 94.1 percent efficacy
https://www.eurekalert.org/pub_releases/2020-12/bawh-pdf123020.php

3、Immunity: 某些肺部巨噬细胞可导致肺部遭受严重的病毒攻击

在某些情况下，肺部中的免疫细胞会导致病毒攻击的恶化。在一项新的研究中，来自瑞典卡罗林斯卡学院的研究人员描述了不同种类的称为巨噬细胞的免疫细胞如何在肺部产生，以及其中的哪些巨噬细胞可能导致严重的肺部疾病。这些研究结果可能有助于在未来治疗 COVID-19 等疾病。相关研究结果于 2020 年 12 月 30 日在线发表在 Immunity 期刊上，论文标题为“Distinct developmental pathways from blood monocytes generate human lung macrophage diversity”。



图片来自 Immunity, 2020, doi:10.1016/j.immuni.2020.12.003。

肺部的结构使它们暴露在空气和血液中的病毒和细菌面前。作为一种免疫细胞，巨噬细胞保护肺部免受此类攻击。但在某些条件下，肺部巨噬细胞也可能导致严重的肺部疾病，如慢性阻塞性肺疾病（COPD）和 COVID-19。到目前为止，对人类肺部巨噬细胞产生的研究还很有限。

巨噬细胞可以由不同起源的单核细胞发育而来，可分为遗传上不同的主要类型。在人类中，存在两种主要的单核细胞：“经典” CD14+单核细胞和“非经典” CD16+单核细胞。

在这项新的研究中，这些研究人员利用一种模型直接在活体肺部中研究肺部巨噬细胞

的产生。这与研究单个细胞中基因活性的方法——RNA 测序——相结合，发现了血液中的单核细胞如何成为人类肺部巨噬细胞。

论文通讯作者、卡罗林斯卡学院医学系副教授 Tim Willinger 说，“在我们的研究中，我们发现经典 CD14+单核细胞迁移到气管和肺组织中，并转化为保护肺部健康和功能的巨噬细胞。我们还发现了一种特殊的单核细胞，即 CD14+HLA-DRhi 单核细胞，它们是介于血液单核细胞和气道巨噬细胞之间的中间免疫细胞。这些 CD14+HLA-DRhi 单核细胞可以离开血液循环，迁移到肺组织中。”

然而，非经典 CD16+单核细胞在肺部的许多血管中发育成巨噬细胞，并不会迁移到肺组织中。

论文第一作者、Willinger 实验室博士生 Elza Evren 说，“肺部的某些巨噬细胞很可能与一些严重的肺部疾病有关。比如，在呼吸道感染中，肺部中的单核细胞会发育成巨噬细胞，从而对抗病毒和细菌。但是，某种类型的巨噬细胞也可能促进严重的炎症和感染。”

在感染导致 COVID-19 的新型冠状病毒 SARS-CoV-2 的情况下，这些研究人员认为保护性、抗炎性的巨噬细胞被来自血液单核细胞的促炎性肺部巨噬细胞所取代。

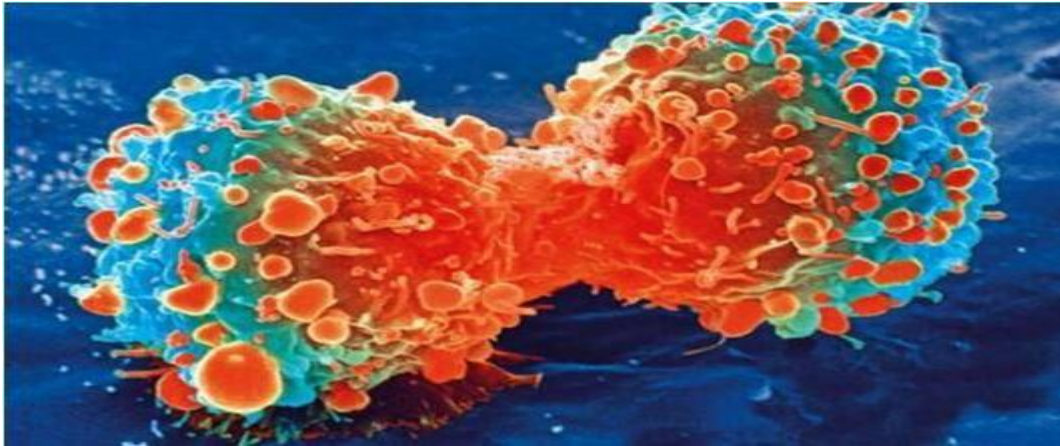
Willinger 说，“这些血液单核细胞衍生的巨噬细胞的存在在其他研究中已被证明与 COVID-19 患者的病情严重程度和肺部损伤的程度有关。重症 COVID-19 患者血液中的 CD14+HLA-DRhi 单核细胞也较少，这可能是因为它们从血液中移入肺部。鉴于它们在快速炎症反应中的重要作用，我们的研究结果表明，未来的治疗应该关注促炎性巨噬细胞和单核细胞，以减少重症 COVID-19 患者的肺部损伤和死亡率。”

原文出处：

- 1) Elza Evren et al. Distinct developmental pathways from blood monocytes generate human lung macrophage diversity. *Immunity*, 2020, doi:10.1016/j.immuni.2020.12.003.
- 2) New research may explain severe virus attacks on the lungs. https://www.eurekalert.org/pub_releases/2020-12/ki-nrm123020.php

4、11-12 月必看的重磅级研究 Top10

转眼间 12 月份已经接近尾声了，根据本月新闻的类型、热度和研究领域筛选出了 11-12 月份的重磅级研究 Top10，与大家一起学习。



图片来源：National Institutes of Health

【1】Nat Genet 深度剖析！为何特定的化疗手段会增加患者患继发性血液癌症的风险？

doi: 10.1038/s41588-020-00710-0

近年来，癌症疗法研究领域的进展已经能够显著改善癌症患者的存活率，有专家推测，到 2022 年美国将会有 1800 万癌症幸存者，但其中一部分幸存者却面临着需要解决的长期健康问题。癌症治疗所带来的一种罕见的并发症就是继发性血液癌症治疗相关的急性髓系白血病和骨髓增生异常综合征的发生，这些血液癌症侵袭性很强且治疗效果往往不佳，从历史上来讲，临床医生认为，诸如化疗和放疗等癌症疗法往往会诱发血液中突变的积累，从而诱发行疗法相关癌症的发生。

然而研究人员发现，随着年龄增长，机体血液中的突变也会自然发生，这种现象被称之为“克隆性造血作用”（CH, clonal hematopoiesis），其在 70 岁以上的人群中的发生率大约为 10%-20%，克隆性造血作用的存在会增加个体患血液癌症的风险，利用特殊的临床基因组测序检测手段，研究人员发现，克隆性造血作用在癌症患者中或许非常常见。近日，一项刊登在国际杂志 Nature Genetics 上题为“Cancer therapy shapes the fitness landscape of clonal hematopoiesis”的研究报告中，来自纪念斯隆凯特琳癌症中心等机构的科学家们通过研究理解了癌症患者中克隆性造血作用与其后期患上疗法相关血液癌症风险之间的关联，文章中研究者对来自该中心的 2.4 万名患者的数据进行分析，结果发现，其中三分之一的患者机体中都存在克隆性造血作用。

【2】Science 子刊：小苏打增强 T 细胞对抗白血病的能力

doi: 10.1126/scitranslmed.abb8969

造血干细胞移植后复发的急性髓系白血病（AML）患者只有很小的生存机会：医生可以给他们提供额外的供体 T 细胞来对抗这种癌症，但只有大约 20% 的患者能重新进入缓解期。科学家们不知道为什么这些 T 细胞对 AML 不起作用，但是，在一项新的研究中，来

自德国、美国和奥地利的研究人员揭示了其中的机制，此外还提供一种简单而又廉价的重激活这些 T 细胞的治疗方法：碳酸氢钠，又称小苏打。相关研究结果发表在 *Science Translational Medicine* 期刊上。

研究者表示，这是一项优雅的研究。复发的 AML 是非常难以治疗的，因此如果一些基本的东西，比如每个医院都有的碳酸氢钠，可以增强免疫反应，这当然很有趣。AML 是一种攻击骨髓中造血细胞的疾病，医生会用化疗来杀死白血病细胞。但如果需要大剂量的化疗，这会破坏骨髓，患者需要进行造血干细胞移植，以产生新的造血细胞和免疫细胞形成细胞（immune cell-forming cell，即产生免疫细胞的细胞）。移植后的供体 T 细胞会将白血病细胞识别为外来物，并对它们进行攻击，这种现象称为移植物抗白血病效应（graft-versus-leukemia effect），这种造血干细胞移植配合化疗就可以让患者病情得到缓解。

【3】PNAS: 大多数人或许容易患上 2 型糖尿病 这到底是为何？

doi: 10.1073/pnas.2010908117

近日，一项刊登在国际杂志 *Proceedings of the National Academy of Sciences* 上的研究报告中，来自印第安纳大学医学院等机构的科学家们通过研究发现，胰岛素或许已经开始遇到了进化上的“死胡同”，这或许会限制其适应肥胖的能力，从而就是使得大多数人容易患上 2 型糖尿病。文章中，研究者表示，胰岛素的序列能被固定在产生损伤的边缘，这是一种内在的易感性/脆弱性，而通过研究诱发儿童糖尿病的胰岛素基因的罕见突变就能揭示这一点，本文中，研究人员利用了生物物理学的概念和方法，将蛋白质化学和新兴的进化医学联系起来。

胰岛素是由胰岛 β 细胞中一系列高度特异性的过程所产生，其中关键的一步就是折叠为胰岛素原（proinsulin）的生物合成前体物质，从而实现激素的功能性三维结构，此前研究结果表明，生物合成过程的损伤或许是多种突变的结果，其会阻碍胰岛素原的可折叠性。研究人员分析了是否脊椎动物机体中胰岛素的进化会遭遇障碍，是否存在一系列复杂的步骤限制了胰岛素的序列使其无法进行折叠，如果是这样的话，这是否会让人类更容易患上 2 型糖尿病呢？

【4】2020AHA: 摄入红辣椒或与机体长寿、因心血管疾病和癌症死亡的风险降低直接相关

新闻阅读: *People who eat chili pepper may live longer?*

在即将召开的 2020 年美国心脏病学学会科学会议上，来自克利夫兰诊所的科学家们提交的一份报告指出，摄入红辣椒（chili pepper）的人群或许会更加长寿，而且其死于心血管疾病或癌症的风险也会大大降低。

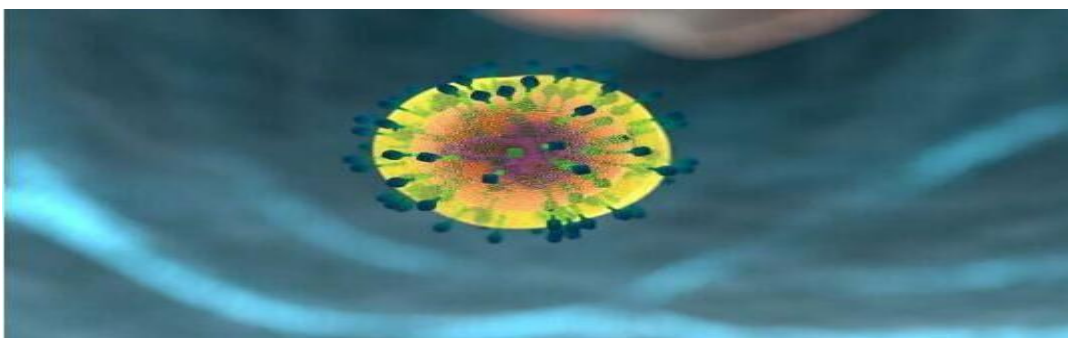
此前研究结果表明，摄入红辣椒会产生抗炎、抗氧化、抗癌和血糖调节的效应，这或许得益于辣椒素（capsaicin）的帮助，当人们吃辣椒时，辣椒素会赋予机体从温和到强烈的辣味特性；为了分析摄入红辣椒对人群全因死亡率和心血管疾病死亡率的影响效应，研究人员对来自 5 大主要的全球健康数据库中的 4729 项研究进行了筛选分析，他们进行的最终分析包括了四项大型的研究，而这些研究中包括了参与者机体的健康状况和对红辣椒摄入的数据信息等。

【5】Cancer Cell 综述文章解读！如何对 CAR-T 细胞工程化修饰开发新一代的癌症疗法？

doi: 10.1016/j.ccell.2020.07.005

日前，一篇发表在国际杂志 Cancer Cell 上题为“Engineering CAR-T Cells for Next-Generation Cancer Therapy”的综述文章中，来自加利福尼亚大学等机构的科学家们论述了如何对 CAR-T 细胞进行工程化修饰以用作新一代的癌症疗法。

经过工程化修饰能表达具有肿瘤特异性的嵌合抗原受体（CARs）的 T 细胞在治疗恶性血液肿瘤患者方面取得了显著的疗效，同时还给过继细胞疗法（adoptive cell therapy）研究领域带来了革命性的突破，然而实现 CAR-T 细胞更广泛的治疗性应用还需要多层次的工程化方法来提高治疗的疗效和安全性，尤其是由于实体瘤微环境（tumor microenvironment, TME）的生物复杂性常常会给其治疗带来独特的挑战性，这篇综述文章中，研究人员论述了如何通过工程化修饰 CAR 蛋白、T 细胞、T 细胞和 TME 中其它组分之间的相互作用来改善 CAR-T 细胞疗法的最新策略。



图片来源：CC0 Public Domain

【6】Nat Cancer: 将 CAR-T 细胞疗法与特殊抑制剂药物相结合或有望治疗多种类型癌症！

doi: 10.1038/s43018-020-00147-8

肿瘤微环境中错综复杂的血管“迷宫”依然是细胞疗法渗透并治疗实体瘤最困难的障碍之一，近日，一项刊登在国际杂志 Nature Cancer 上的研究报告中，来自宾夕法尼亚大学

佩雷尔曼医学院等机构的科学家们通过研究发现，将 CAR-T 细胞疗法与 PAK4 抑制剂药物相结合或能促进工程化细胞突破并攻击肿瘤，从而就能显著提高小鼠的存活率。

研究人员在实验室中发现，实体瘤的血管化是由 PAK 酶所引起的肿瘤内皮细胞的基因重编程来驱动的，在胶质母细胞瘤小鼠模型中，敲除该酶类或能降低肿瘤异常的血管分布，并改善 T 细胞的浸润和 CAR-T 细胞的免疫疗法治疗效果，胶质母细胞瘤是一种最常见的恶性脑瘤，每年美国有超过 2.2 万人发病。

【7】Sci Transl Med: 新发现！机体的压力激素或会促进休眠的癌细胞苏醒引起癌症复发！

doi: 10.1126/scitranslmed.abb5817

近日，一篇发表在国际杂志 *Science Translational Medicine* 上的研究报告中，来自美国、德国等国家的科学家们通过联合研究发现，天然的压力激素或会再度激活小鼠机体中休眠的癌细胞，相关研究结果或有望帮助开发治疗癌症的新型疗法。

如今医学科学家们已经通过很多年的研究尝试理解为何癌变肿瘤有时仍然会在最初成功治疗后的多年发生复发，这项研究中，研究人员就发现证据表明，当休眠的癌细胞被患者机体的压力激素唤醒时，癌症复发就会发生。此前研究结果表明，当癌变肿瘤开始生长时，某些细胞就会移动到其它附近的位点并进入一种休眠的状态，由于这些细胞位置较远且处于休眠状态，其似乎并不太可能会被外科手术或化疗杀灭或移除。

【8】Cell Rep: 科学家开发出一种或能源源不断产生造血干细胞的新方法

doi: 10.1016/j.celrep.2020.108474

近日，一项刊登在国际杂志 *Cell Reports* 上的研究报告中，来自西班牙基因组调控中心和哥伦比亚大学等机构的科学家们通过研究识别出了一种对稀缺、救命的血液干细胞扩增至关重要的特殊蛋白质。相关研究或能帮助科学家们开发出多种新方法在人体内和体外繁殖大量这类干细胞，目前这些干细胞是科学家们在多种医疗程序中使用的最大限制之一，包括治疗血液癌症的疗法到需要进行骨髓移植的遗传性血液疾病等。

造血干细胞（HSCs, Hematopoietic stem cells）负责血液的持续更新，其每天会产生数十亿个新的细胞，HSCs 拥有无限的潜能，其能在生物体的整个生命周期内进行自我更新，并产生每一种类型的血细胞，包括组成我们机体免疫系统的细胞等。HSCs 在治疗多种难治性癌症、自身免疫性疾病和遗传性血液障碍上也具有非常大的潜力，然而骨髓 2500 个细胞中仅有 1 个是造血干细胞，这种稀缺性或许极大地限制了造血干细胞在医疗程序中的使用范围。

【9】Nat Commun: 肠道菌群或在大脑功能和机体情绪调节上扮演着关键角色！

doi: 10.1038/s41467-020-19931-2

近日，一项刊登在国际杂志 *Nature Communications* 上的研究报告中，来自巴斯德研究所等机构的科学家们通过研究发现，肠道菌群的失衡或会促进某些代谢产物的水平下降，从而导致机体出现抑郁症样的行为，相关研究结果表明，健康的肠道菌群或会促进正常的大脑功能。

肠道中的细菌群体俗称为“肠道菌群”，其是机体中最大的细菌存储库，如今越来越多的研究表明，宿主和肠道菌群是一种具有互惠交互关系很好的例子；而且最近的观察性研究结果也揭示了机体情绪障碍和肠道菌群损伤之间的关联，此前研究人员发现了肠道菌群和氟西汀分子效用之间的关联，氟西汀是一种常用作抑郁药物的分子，但目前研究人员并不清楚其中控制机体抑郁症发生的分子机制；如今抑郁症是引发全球人群致残的一个主要原因。

【10】Cell 重磅解读！肥胖损伤免疫细胞功能并加速肿瘤生长的分子机制！

doi: 10.1016/j.cell.2020.11.009

肥胖与十几种不同类型的癌症风险增加有关，同时也与患者的预后和生存率下降直接相关。多年来，科学家们已经识别出驱动肿瘤生长的肥胖相关的过程，比如代谢改变和慢性炎症等，但他们并未详细阐明肥胖和癌症之间的具体相互作用。近日，一项刊登在国际杂志 *Cell* 上题为“Obesity Shapes Metabolism in the Tumor Microenvironment to Suppress Anti-Tumor Immunity”的研究报告中，来自哈佛医学院等机构的科学家们通过研究揭开了这一谜题，研究者发现，肥胖会促进癌细胞在争夺能量的战斗中战胜杀死肿瘤的免疫细胞。

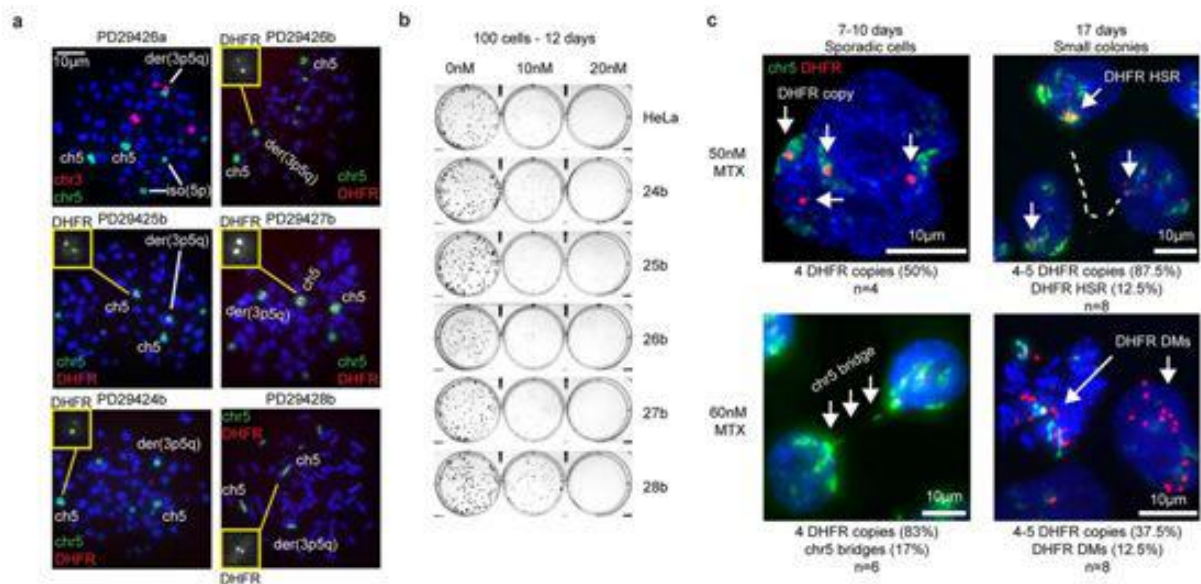
研究者表示，高脂肪饮食会降低肿瘤中的 CD8⁺ T 细胞的数量和抗肿瘤活性，之所以出现这种情况，是因为癌细胞为了应对脂肪供应的增加而重编程自身的代谢，从而更好地吞噬富含能量的脂肪分子，并剥夺了 T 细胞的燃料，并能加速肿瘤的生长。研究者 Marcia Haigis 说道，将相同的肿瘤放在肥胖和非肥胖的环境中，就能够揭示癌细胞会应对高脂肪饮食而对其细胞代谢重新布线；相关研究结果表明，在某种环境中可能有效的疗法或许在另一种环境中不那么有效，鉴于目前肥胖在人群中的流行，或许就需要科学家们进一步研究理解了。阻断脂肪相关的代谢重编程或能明显减少高脂肪饮食的小鼠机体的肿瘤体积，由于 CD8⁺ T 细胞是免疫疗法激活宿主机体免疫系统抵御癌症的主要武器，本文研究中，研究人员提出了改进此类疗法的新型策略。癌症免疫疗法能给癌症患者的生活产生巨大影响，但并非每名患者都能获益。如今研究人员知道随着肥胖改变，T 细胞和肿瘤细胞之间存在着新陈代谢的拉锯战，本文研究或许就提供了探索这种相互作用的路线图，这或能帮

助我们开始以新的方式思考癌症免疫疗法和联合疗法的作用机制。

5、Nature: 揭示染色体碎裂导致癌细胞耐药性机制

癌症是世界上最严重的健康疾病之一，这是因为与某些疾病不同，它是不断变化的，不断演变以逃避和抵抗治疗。

在一项新的研究中，来自美国加州大学圣地亚哥分校和英国剑桥大学等研究机构的研究人员描述了一种称为“染色体碎裂 (chromothripsis)”的现象如何破坏染色体，然后让它们以最终促进癌细胞生长的方式重新组合。相关研究结果于 2020 年 12 月 23 日在线发表在 Nature 期刊上，论文标题为“Chromothripsis drives the evolution of gene amplification in cancer”。论文通讯作者为加州大学圣地亚哥分校医学院细胞与分子医学教授 Don Cleveland 博士和剑桥大学的 Peter J. Campbell 博士。



图片来自 Nature, 2020, doi:10.1038/s41586-020-03064-z。

染色体碎裂是细胞历史上的一种灾难性突变事件，涉及其基因组的大规模重排，而不是随着时间的推移逐渐获得重排和突变。基因组重排是许多癌症的关键特征，使突变的细胞生长或生长得更快，不受抗癌疗法的影响。

论文第一作者、Cleveland 实验室博士后研究员 Ofer Shoshani 博士说，“这些重排可以在一个步骤中发生。在染色体分裂过程中，细胞中的一条染色体被粉碎成许多碎片，在某些情况下有数百条，然后按照打乱的顺序重新组合。一些碎片会丢失，而另一些则作为染色体外 DNA (extra-chromosomal DNA, ecDNA) 持续存在。这些 ecDNA 中的一些促进了癌细胞的生长，并形成了称为‘双微体 (double minute)’的微小尺寸染色体。”

这些研究人员在去年发表的一项研究中已发现在许多类型的癌症中，多达一半的癌细胞都含有携带促癌基因的 ecDNA。

在这项新的研究中，Cleveland、Shoshani 及其同事们对染色体结构进行直接可视化观察，以确定基因扩增的步骤以及对甲氨蝶呤（methotrexate）产生耐药性的机制。甲氨蝶呤是最早的化疗药物之一，目前仍在广泛使用。

这些研究人员对产生耐药性的癌细胞的整个基因组进行了测序，揭示了染色体碎裂会启动携带赋予抗癌治疗抵抗性的基因的 ecDNA 形成。他们还确定了染色体内部的基因扩增后，染色体碎裂是如何驱动 ecDNA 形成的。

Shoshani 说，“染色体碎裂将染色体内部扩增（内部）转化为染色体外（外部）扩增，而且发生基因扩增后的 ecDNA 可以重新整合到染色体位置，以应对化疗或放疗造成的 DNA 损伤。这项新的研究突出了染色体碎裂在癌细胞内发生扩增的 DNA 生命周期中所有关键阶段的作用，这解释了癌细胞如何变得更具侵袭性或耐药性。”

Cleveland 说，“我们鉴定出反复出现的 DNA 碎裂是抗癌药物耐药性的驱动因素，以及重新组装碎裂的染色体片段所必需的 DNA 修复途径，这使得能够合理设计联合药物治疗，防止癌症患者产生耐药性，从而改善其治疗效果。”

原文出处：

1) Ofer Shoshani et al. Chromothripsis drives the evolution of gene amplification in cancer. Nature, 2020, doi:10.1038/s41586-020-03064-z.

2) How shattered chromosomes make cancer cells drug-resistant. <https://medicalxpress.com/news/2020-12-shattered-chromosomes-cancer-cells-drug-resistant.html>

5、2020 年 12 月 HIV 研究亮点进展

人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus, HIV），即艾滋病（AIDS，获得性免疫缺陷综合征）病毒，是造成人类免疫系统缺陷的一种病毒。1983 年，HIV 在美国首次发现。它是一种感染人类免疫系统细胞的慢病毒（lentivirus），属逆转录病毒的一种。HIV 通过破坏人体的 T 淋巴细胞，进而阻断细胞免疫和体液免疫过程，导致免疫系统瘫痪，从而致使各种疾病在人体内蔓延，最终导致艾滋病。由于 HIV 的变异极其迅速，难以生产特异性疫苗，至今无有效治疗方法，对人类健康造成极大威胁。

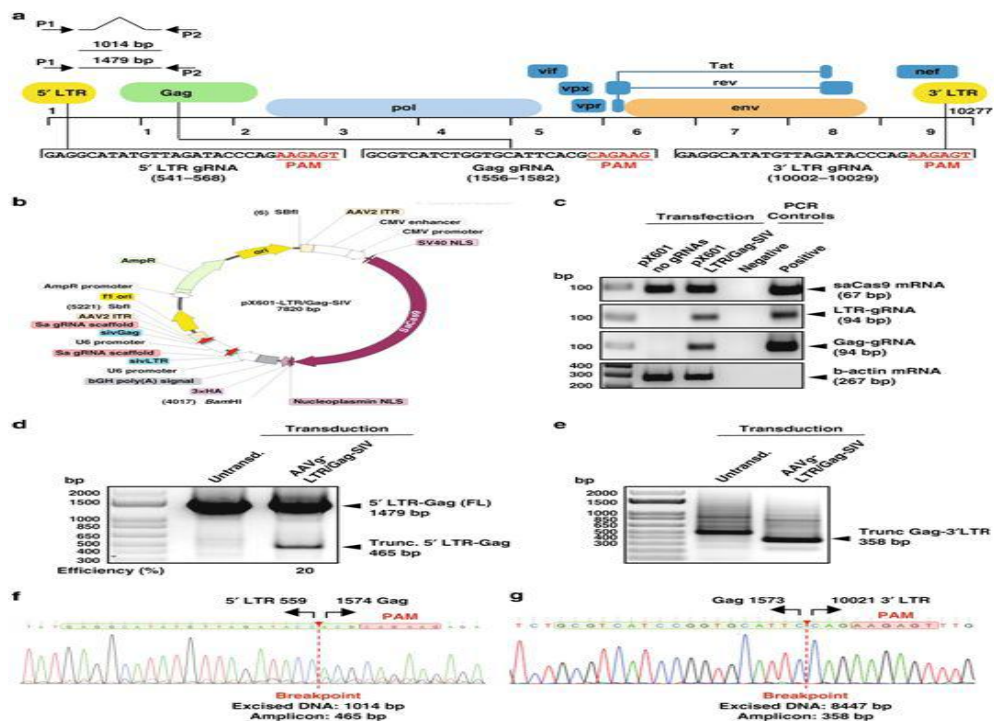
自上世纪八十年代以来，艾滋病的流行已经夺去超过 3400 万人的生命。据世界卫生组织（WHO）统计，据估计，2017 年，全世界有 3690 万人感染上 HIV，其中仅 59% 的 HIV

感染者接受抗逆转录病毒疗法（ART）治疗。目前为止 HIV 仍然是全球最大的公共卫生挑战之一，因此急需深入研究 HIV 的功能，以帮助研究人员开发出可以有效对抗这种疾病的新疗法。为阻止病毒大量复制对免疫系统造成损害，HIV 感染者需要每天甚至终身服用 ART。虽然服用 ART 已被证明能有效抑制艾滋病发作，但这类药物价格昂贵、耗时耗力且副作用严重。人们急需找到治愈 HIV 感染的方法。

即将过去的 12 月份，有哪些重大的 HIV 研究或发现呢？小编梳理了一下这个月报道的 HIV 研究方面的新闻，供大家阅读。

【1】Nat Commun: 利用 AAV9-CRISPR-Cas9 基因编辑有望清除受感染细胞 DNA 中的 HIV DNA doi:10.1038/s41467-020-19821-7

猿猴免疫缺损病毒（SIV）是一种与人类免疫缺陷病毒（HIV）存在密切亲缘关系的病毒。在一项新的研究中，来自美国天普大学刘易斯-卡茨医学院和杜兰大学等研究机构的研究人员在 HIV 研究方面迈出了重要一步：他们成功地从非人灵长类动物的基因组中剔除了 SIV。这一突破使得他们比以往任何时候都更接近开发治愈人类 HIV 感染的方法。相关研究结果近期发表在 Nature Communications 期刊上，论文标题为“CRISPR based editing of SIV proviral DNA in ART treated non-human primates”。



体外靶向 SIV 前病毒 DNA 的 CRISPR-Cas9 构建体的构建、图谱和验证。Nature Communications, 2020, doi:10.1038/s41467-020-19821-7。

论文共同通讯作者、天普大学刘易斯-卡茨医学院综合神经艾滋病中心主任 Kamel Khalili 博士说，“我们首次发现，单次注射我们的由腺相关病毒（AAV）携带的 CRISPR 基

因编辑构建体，可以从恒河猴的受感染细胞中剔除 SIV 基因组。”

【2】 PLoS Pathog: 阴道微生物组如何预防 HIV 感染？

doi:10.1371/journal.ppat.1009024

阴道中的健康乳杆菌细菌对女性的健康至关重要，但其他细菌属的积累会导致阴道生态系统失衡。根据 2020 年 12 月 3 日在《PLOS Pathogens》杂志上的研究，明尼苏达大学医学院 Nichole Klatt 博士及其同事发现这种失衡可能导致旨在预防 HIV 感染的药物的细菌代谢，从而降低其有效性并增加对妇女的风险。

在没有有效的 HIV 疫苗的情况下，必须采取其他替代策略，例如暴露前预防（PrEP）药物，以防止传播。PrEP 药物在预防男性感染 HIV 方面非常有效，但在预防女性感染 HIV 方面效果较差。最近的证据表明，阴道微生物群落与艾滋病病毒感染风险增加有关，并可能影响 PrEP 的疗效。为了更好地设计和进行评估妇女 HIV 预防的临床研究，必须了解女性生殖道中的微生物如何影响治疗药物水平。

在这项新研究中，Klatt 和她的同事使用来自有或没有细菌性阴道病（BV）的女性的宫颈阴道灌洗液样本，研究了阴道细菌如何改变 PrEP 药物水平并影响 HIV 感染率。这种细菌在女性中非常普遍，是由细菌引起的会引起瘙痒，分泌物和不适，并与女性性传播感染增加和生殖道结果阴性有关。研究人员发现，与 BV 相关的细菌（而非健康的乳杆菌细菌）可以代谢 PrEP 药物，并且由于可用预防药物的水平降低，可能会降低 PrEP 的药效。作者说，细菌性阴道病的更好的测量和干预措施对于提高妇女预防艾滋病毒的效力至关重要。

【3】 Antibiotics: 新研究表明 caerin 1 抗菌肽有潜力抑制 HIV 传播

doi:10.3390/antibiotics9100661

澳洲蛙会分泌 caerin 1 抗菌肽（antimicrobial peptide, AMP）作为它们的免疫防御的一部分发挥作用。美国范德堡大学的 Louise Rollins-Smith 博士及其同事们此前已证实 caerin 1 抗菌肽在体外能抑制 HIV 传播。

在一项新的研究中，Rollins-Smith 团队探究了其他天然和人工合成的 caerin 1 抗菌肽如何影响正常的阴道乳酸杆菌，其中这些乳酸杆菌有助于防止 HIV 传播。他们报道在抑制 HIV 传播的浓度下，几种 caerin 1 抗菌肽对乳酸杆菌的毒性有限。相关研究结果近期发表在 Antibiotics 期刊上，论文标题为“Caerin 1 Antimicrobial Peptides That Inhibit HIV and Neisseria May Spare Protective Lactobacilli”。

他们还发现这些 caerin 1 抗菌肽能抑制乳糖奈瑟菌（*Neisseria lactamica*）的生长，其中乳糖奈瑟菌与通过性传播导致淋病的淋病奈瑟菌存在密切的亲缘关系。

这些研究结果支持 caerin 1 抗菌肽有潜力限制 HIV 的性传播，也可能限制致病性阴道细菌的传播，与此同时并不影响保护性的阴道细菌。

【4】PNAS & JBC 解读！科学家有望开发出治疗 SARS-CoV-2 和 HIV 感染的新型有效疫苗！ doi:10.1073/pnas.2010256117; doi:10.1074/jbc.RA120.016284

近日，发表在国际杂志 *Proceedings of the National Academy of Sciences* 上题为“A facile method of mapping HIV-1 neutralizing epitopes using chemically masked cysteines and deep sequencing”和国际杂志 *Journal of Biological Chemistry* 上题为“Design of a highly thermotolerant, immunogenic SARS-CoV-2 spike fragment”的两篇研究报告中，来自印度科学理工学院等机构的科学家们通过研究开发出了能有效抵御 SARS-CoV-2 和 HIV 的新型有效的疫苗策略。此前研究人员报告了设计了一种耐热的 COVID-19 候选疫苗，以及一种快速的方法，该方法能识别被抗体所靶向作用的 HIV 包膜蛋白上的特殊区域，而这种抗体则能够帮助科学家们设计出有效的疫苗。

COVID-19 候选疫苗包含有称之为受体结合结构域（RBD）的 SARS-CoV-2 的刺突蛋白的一部分，该区域能帮助病毒吸附到宿主细胞上，当研究人员在豚鼠模型体内进行测试时，他们发现，候选疫苗能够引起宿主产生强烈的免疫反应。令人惊讶的是，这种候选疫苗还能在 37 度的温度下保持稳定一个月，而冻干的候选疫苗也能够对高达 100 度的温度耐受；这或许就使得疫苗能够便于储存和运输，而不需要昂贵的冷链设备进行运输就能在偏远地区进行大规模的人群接种。大多数的疫苗需要在 2-8 度的环境中或更低的温度下储存以免会失去疫苗的作用效力。与诸如 mRNA 疫苗等新型疫苗类型相比，制作基于蛋白质的疫苗在印度能够很容易扩大规模，因为印度的疫苗制造商们已经制作了几十年类似的疫苗了。

在第二项研究中，研究人员重点对 HIV 病毒进行了相关研究，研究人员旨在寻找确定能被中和性抗体所靶向作用的 HIV 包膜蛋白的关键部位，这些抗体能够阻断病毒进入细胞，而且能很好地对其标记从而被宿主机体其它免疫细胞所发现。基于这些区域的疫苗或许就能够诱导宿主机体产生更好的免疫反应。为了绘制该区域的图谱，研究人员使用 X 射线晶体衍射学技术和低温电镜技术，但这些方法耗时、复杂且昂贵，因此研究人员就想寻找其它方法最终得出一种简便但有效的解决方案。

首先他们对病毒进行突变以便称之为半胱氨酸的氨基酸能够在包膜蛋白的几个地方出现，随后研究人员加入了一种化学标签粘附在半胱氨酸分子上，最后再利用中和性抗体来靶向作用病毒。如果这些抗体因为被半胱氨酸标签所阻断而无法与病毒上的关键位点结合

的话，那么病毒就会存活并引起感染，通过对存活突变体病毒中的基因进行测序，研究人员就能够识别出这些位点。

【5】Lancet 子刊：艾滋病患者患宫颈癌风险高出常人 6 倍

doi:10.1016/S2214-109X(20)30459-9

宫颈癌是常见的妇科恶性肿瘤之一，发病率在我国女性恶性肿瘤中居第二位。据 2015 年中国癌症报告显示，我国宫颈癌每年约有 13 万新发病例。值得庆幸的是，宫颈癌是目前唯一病因明确的癌症，其头号危险因素是人乳头瘤病毒（HPV），而艾滋病（HIV）能增强人乳头瘤病毒（HPV）诱导的致癌作用。然而，基于人群的 HIV 对宫颈癌的影响尚未被量化。近日，发表在 *The Lancet Global Health* 的一项研究分析了，感染 HIV 的女性患宫颈癌的风险，并估计了 HIV 相关宫颈癌的全球负担。

在这项研究中，研究人员 5 个数据库，包括 PubMed、Embase、Global Health、Web of Science 和 Global Index Medicus 进行系统的文献检索，最终纳入来自 1981 年至 2016 年间的 24 项研究，包含了来自四大洲（非洲、亚洲、欧洲和北美洲）236127 名感染 HIV 的女性。研究人员估计了这些女性患宫颈癌的合并风险。通过将风险比（RR）与联合国艾滋病规划署（UNAIDS）特定国家的 HIV 发病率的估计值和 GLOBOCAN 2018 年宫颈癌估计值相结合，推算出宫颈癌女性中感染 HIV 的比例，以及 HIV 导致的宫颈癌的人群归因百分比和年龄标准化发病率（ASIR）。

结果显示，感染 HIV 的女性患宫颈癌的合并风险增加。与没有感染 HIV 的女性相比，感染 HIV 的女性患宫颈癌的风险高出六倍。在全球范围内，2018 年有 33000 例新发宫颈癌患者，其中 5.8% 的新发宫颈癌患者确诊感染 HIV，4.9% 的新增宫颈癌病例归因于 HIV 感染。感染最严重的地区是非洲南部和非洲东部。在非洲南部，63.8% 的宫颈癌女性为 HIV 感染者；在非洲东部，27.4% 宫颈癌女性为 HIV 感染者。HIV 导致的宫颈癌 ASIR 在 6 个国家中超过 20%，均在非洲南部和非洲东部。

【6】Lancet：每 8 周 1 次的长效卡博特韦-利匹韦林治疗方案用于 HIV 感染者的治疗

doi:10.1016/S0140-6736(20)32666-0

在先前进行的 III 期 ATLAS 临床研究中，每 4 周 1 次的卡博特韦-利匹韦林肌肉注射的效果与口服抗病毒药物相当。在 II 期临床及模型研究中，每 8 周一剂的卡博特韦-利匹韦林疗法也具有较好的治疗效果。近日研究人员比较了每 8 周 vs 4 周 1 次卡博特韦-利匹韦林治疗的抗 HIV-1 病毒效果。

ATLAS-2M 研究在 13 个国家开展，为开放，IIIb 期，非劣性研究，HIV-1 感染患者每

8周接受一次 600mg 卡博特韦联合 900mg 利匹韦林治疗或每 4 周接受一次 400mg 卡博特韦联合 600mg 利匹韦林治疗。研究的主要终点为 48 周时，每毫升血清 HIV-1 RNA 拷贝数大于 50 的患者比例，非劣性边界为 4%。

1045 名 HIV 感染者参与研究，其中 8 周治疗组 522 人，4 周治疗组 523 人，其中 391 名患者来自 ATLAS 研究（37%）。参与者平均年龄 42 岁，27%为女性，73%为白人。研究结果显示，每 8 周 1 次卡博特韦联合利匹韦林治疗的效果与每 4 周 1 次治疗的效果相当，每毫升血清 HIV-1 RNA 拷贝数大于 50 的患者比例分别为 2%和 1%。8 周治疗组 8 名患者（2%）以及 4 周治疗组 2 名（<1%）患者证实病毒学治疗失败。组间安全性相似，81%的患者报告了不良反应，无治疗导致的死亡发生。

对于 HIV-1 感染者，每 8 周 1 次卡博特韦联合利匹韦林治疗效果与每 4 周 1 次相当，研究支持每 2 个月 1 次的长效卡博特韦-利匹韦林治疗方案用于 HIV-1 感染者。

【7】 Mediators Inflamm: Th1-Th2 失衡导致的趋化因子和细胞因子级联与 HIV 相关隐球菌脑膜炎中的颅内压升高有关

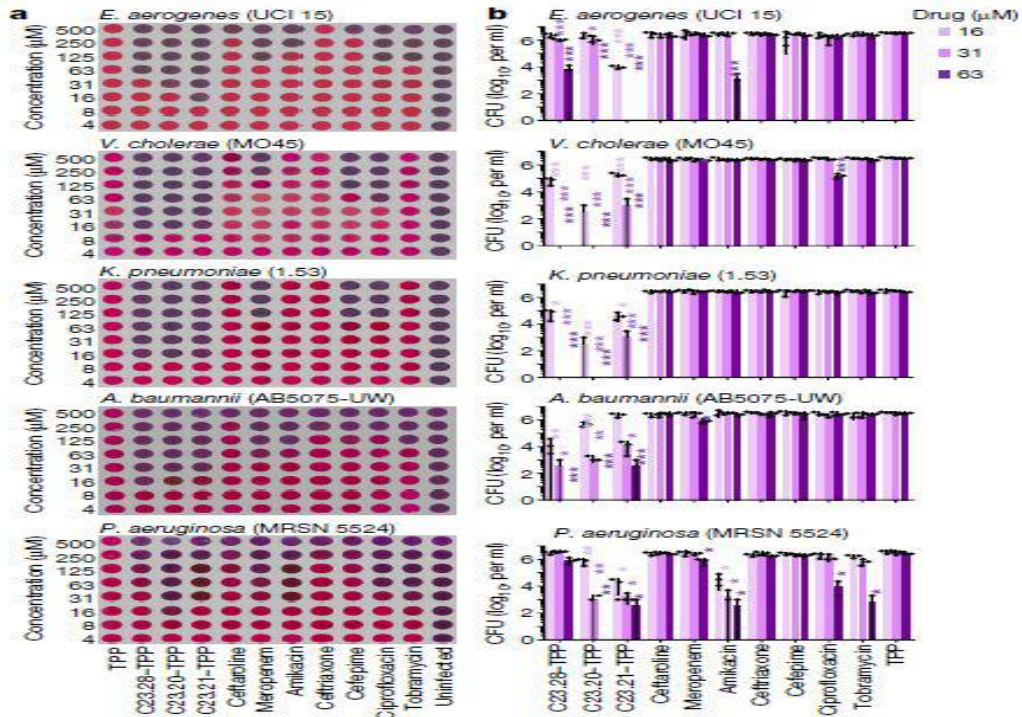
doi:10.1155/2019/2053958

血清中的细胞因子/趋化因子在隐球菌脑膜炎中起着重要作用，但目前尚不清楚脑脊液（CSF）中的细胞因子/趋化因子是否会导致 HIV 相关隐球菌脑膜炎（HCM）的高颅内压（HICP）。

研究人员对 17 名 HIV 未感染患者、26 名无中枢神经系统感染的 HIV 感染患者和 39 名入院时的 HCM 患者进行 CSF 细胞因子/化学因子检测。研究结果已在线发表于 Mediators Inflamm。

结果显示，未感染 HIV 的患者和中枢神经系统未感染 HIV 的患者相比，HCM 患者 CSF Th1、Th2 和巨噬细胞因子的水平明显增加。CSF IL-6、GM-CSF、IL-8 与 CSF 真菌负荷呈正相关。血清 CD4 计数、CSF Th1 细胞因子（TNF- α 、TNF- β 、IL-12、IL-1 β 、IL-12、IL-1 α 、TNF- α 、TNF- β 、IL-12、IL-1 γ 和 IL-12）和 Th2 细胞因子（IL-4 和 IL-10）会促进 HICP。

6、Nature: 研究人员开发出可杀死多种耐药性细菌同时增强免疫的新型抗生素



当人体受到细菌感染时，为了减轻痛苦和加速痊愈，我们往往会服用抗生素治疗，可以在免疫反应清除感染细胞和细菌的同时，防止细菌在身体中放肆侵袭。但随着抗生素的滥用，细菌也会通过突变和获得抗生素抗性遗传元件进化出各种抵抗机制，由此产生了多重耐药性的“超级细菌”。

抗生素耐药性是目前世界上最紧迫的公共卫生威胁之一，仅在我国，每年就有数万人死于金黄色葡萄球菌等常见细菌的耐药性菌株感染。然而，目前很少有新型的抗生素被开发出来用于应对耐药性菌株的感染。

近日，来自美国威斯塔研究所的研究人员在《Nature》上发表了题为 *IspH inhibitors kill Gram-negative bacteria and mobilize immune clearance* 的研究成果，其开发了一类 IspH 抑制剂，这种化合物能直接杀灭几种耐多药细菌的临床分离株，同时还可激发对耐药性菌的快速免疫反应，达到了广谱抑制多种细菌的效果。

2-甲基-D-赤藓糖醇-4-磷酸 (MEP) 途径是一种对大多数革兰氏阴性细菌和疟原虫至关重要但在人类中缺乏的代谢途径，其负责大多数致病菌细胞生存的必需分子即异戊二烯类化合物的生物合成。研究人员针对该途径中的异戊二烯合成必需酶 IspH 的抑制，设计了既可以杀死细菌又同时增强宿主自然免疫反应的双管齐下抗菌策略：免疫—抗菌双作用 (DAIAs)。

研究人员首先将该 IspH 蛋白的晶体结构与 960 万个可获得的化合物进行分子对接，结合表面等离子共振分析，从中筛选出 C23.07, C23.20, C23.21, C23.28 和 C23.47 是对

表达的 IspH 蛋白最有效的一些抑制剂。

然后通过修饰这些最有效抑制 IspH 功能的小分子使其形成细菌可渗透的前药，对其在多种耐多药细菌菌的临床分离株的杀菌效果和 MIC₉₀ 值进行检测，发现包括产气肠杆菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、霍乱弧菌、肺炎克雷伯菌、志贺氏菌、沙门氏菌、分枝杆菌和芽孢杆菌等在内的多种耐药菌株均可被有效杀死，且比同类抗生素包括美罗培南，丁胺卡那霉素、妥布霉素，环丙沙星以及几代头孢菌素等的效果更佳。

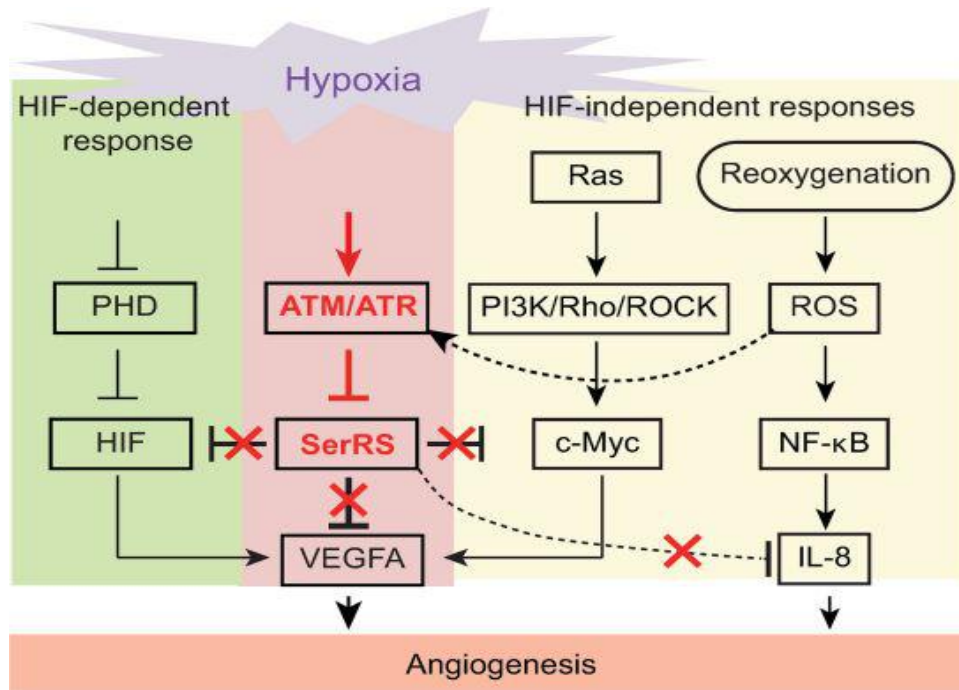
对 C23 及其同类小分子的杀菌机理和毒性进一步分析，发现抑制 IspH 会导致大肠杆菌和霍乱弧菌的细胞壁和细胞膜形成缺陷，且处理后的大肠杆菌体及霍乱弧菌内的 V γ 9V δ 2T 细胞在 24-48 小时内被激活，并产生了高水平的穿孔素和颗粒溶素和颗粒酶等细胞毒性标记物，这一诱导 V γ 9V δ 2T 细胞反应的结果在感染的人源化小鼠中也得到了验证，其能刺激免疫系统具有更强的细菌杀灭

该研究的通讯作者 Farokh Dotiwala 表示：“我们相信，这种创新的 DAIA 策略可以在抗生素的直接杀伤能力和免疫系统的自然力量之间产生协同作用，这可能代表着世界上对抗耐药性菌的一个潜在里程碑。

7、PLoS Biol: 阻断蛋白 ATM/ATR 对丝氨酸-tRNA 合成酶的影响，可减少肿瘤生长

大多数生物都需要氧气来生长发育。即使是癌性肿瘤也是如此。这就是为什么肿瘤在缺氧的情况下，会很容易地长出新的血管，为生存创造新的生命线。

在一项新的研究中，来自美国斯克里普斯研究所和中国南开大学的研究人员精确地指出了让这种情况发生的分子机制，并提供了科学见解，从而有可能开发出有助于杀死肿瘤并阻止癌症在体内扩散的药物。相关研究结果近期发表在 PLoS Biology 期刊上，论文标题为“Phosphorylation of seryl-tRNA synthetase by ATM/ATR is essential for hypoxia-induced angiogenesis”。论文通讯作者为斯克里普斯研究所分子医学系教授 Xiang-Lei Yang 博士。



图片来自 PLoS Biology, 2020, doi:10.1371/journal.pbio.3000991。

Yang 说，这些研究结果还可能让人们设计出新的干预措施，促进患有心脏病和其他疾病的患者产生健康的血管。

Yang 说，“我们已经发现了一个关键的调控步骤，它可以驱动缺氧组织的血管发育，最终为一种使得恶性肿瘤能够适应和生存的复杂过程创造了一幅更完整的图景。通过在分子水平上阻断这一过程，我们发现抑制肿瘤生长是可能的。”

在过去的十年里，Yang 和她的团队已经发表了几项与细胞如何产生血管有关的关键发现，深入研究了调节这一功能的基因的以前未知的作用。此前的研究涉及被称为 c-Myc 和 HIF-1 的基因，它们促进血管发育，并与癌症有密切联系。

在这项新的研究中，Yang 团队研究了血管生长的负调节因子——或者说是关闭该功能的蛋白——以找出是什么原因导致它们在组织缺氧时变得不活跃，而这正是实体瘤内发生的情况。

他们重点关注是一种称为 SerRS (seryl-tRNA synthetase, 丝氨酸-tRNA 合成酶) 的酶，这种酶通常存在于细胞内的凝胶状物质中。在那里，SerRS 开始了制造新蛋白的第一步。然而，该酶也存在于细胞核内，执行着完全不同但至关重要的任务：通过抑制 c-Myc 和 HIF-1 的功能，限制不健康的血管生长。

在这项研究中，Yang 团队发现，SerRS 可以被控制 DNA 损伤反应的 ATM/ATR 蛋白“沉默”，当组织缺氧时，这些蛋白就会激活。当这种情况发生时，新的血管生长可以不受

控制，肿瘤可以蓬勃发展。

通过开展分别涉及小鼠和人类乳腺癌细胞的实验，Yang 团队证实，通过阻断 ATM/ATR 对 SerRS 的影响，他们能够成功减少肿瘤生长。

值得注意的是，Yang 说，SerRS 是一个进化上古老的称为 tRNA 合成酶的酶家族的一部分，它开始了制造蛋白的过程，进而形成血液、皮肤、骨骼和其他人类生命的必要组分。这项研究的结果表明，SerRS 除了制造蛋白之外，还进化出了额外的功能。

Yang 说，“有可能 SerRS 调节的不仅仅是血管发育。这是一个令人信服的发现，为进一步研究它对人体的影响可能有多广泛打开了大门。”

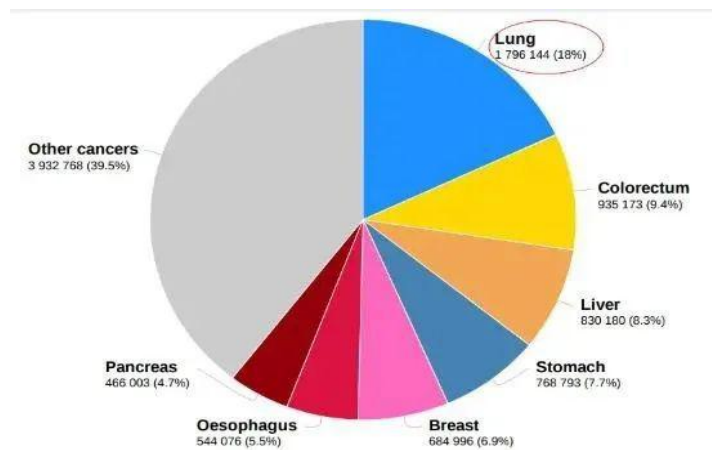
原文出处：

- 1) Yi Shi et al. Phosphorylation of seryl-tRNA synthetase by ATM/ATR is essential for hypoxia-induced angiogenesis. PLoS Biology, 2020, doi:10.1371/journal.pbio.3000991.
- 2) Enzyme discovery can help rein in blood vessels that fuel cancer <https://www.scripps.edu/news-and-events/press-room/2020/20201222-yang-angiogenesis.html>

8、Hepatology|：肝癌患者肝移植术后结果：美国多中心队列报告

近日，2020 年全球最新癌症负担报告由世界卫生组织下属国际癌症研究机构（IARC）发布，报告对 2020 年度全球常见的癌症类型、导致死亡主要癌症类型以及未来的癌症发展趋势进行了全面的分析。数据显示，2020 年新发各类癌症共计 1930 万例，死亡近 1000 万例。几乎每 5 人中就有 1 人在一生中会罹患癌症，而每 8 名男性、每 11 名女性中即有 1 人因癌症而死亡。

而作为肝癌大国，肝癌仍是我国第 6 大最常见的恶性肿瘤之一。癌症致死的患者位列我国第 3 位。



2020 年全球最常见癌症死亡及占比. <https://www.iarc.fr/faq/latest-global-cancer-data-2020-qa/>

肝移植是治疗各种类型肝衰竭、一些非肝功能衰竭和肝癌（HCC）的一种非常成功的方法。它不但祛除了肿瘤而且还能治愈引起复发的基础疾病。但由于器官来源的限制、等待过程中肿瘤的进展、高额的移植费用而受到较大局限。

肝移植术一直是符合条件的不可切除的 HCC 患者的治疗金标准。米兰标准是目前国际上应用最为广泛的肝癌肝移植受体筛选标准。具体是指单个肿瘤直径不超过 5cm 或较多发的肿瘤少于 3 个并且最大直径不超过 3cm，没有大血管侵犯现象，也没有淋巴结或肝外转移的迹象。

有研究报道，根据米兰标准的 HCC 患者的 5 年后肝移植生存率为 75-80%，HCC 复发率为 10-15%。然而，随着美国 HCC 发病率和死亡率的上升，对肝移植的需求也在增加。同时，美国器官采购和移植网络最近批准了肝脏移植的优先级，用于超过米兰标准的 HCC 患者，这些患者通过局部定位治疗进行降级。

为此，来自美国 UCLA 的专家团队对美国多中心 HCC 移植联盟（20 个中心，2002-2013 年）中超越米兰标准的 HCC 患者的肝移植后结果、降级的预测因素以及局部治疗的影响进行了评估。结果发表在肝脏病学权威杂志 *Hepatology* 上。

HEPATOLOGY

Original Article

Liver Transplantation Outcomes in a U.S. Multicenter Cohort of 789 Patients With Hepatocellular Carcinoma Presenting Beyond Milan Criteria

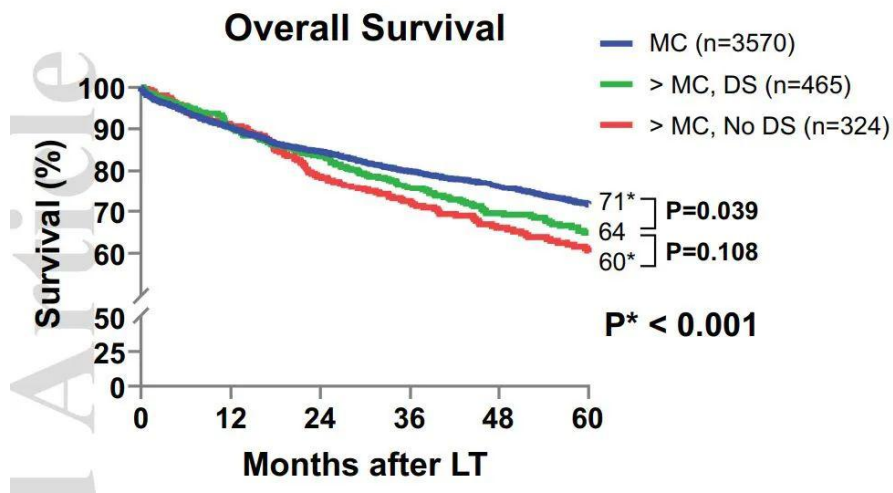
Ani Kardashian, Sander S. Florman, Brandy Haydel, Richard M. Ruiz, Goran B. Klintmalm, David D. Lee, C. Burcin Taner, Federico Aucejo, Amit D. Tevar, Abhinav Humar ... See all authors

First published: 02 March 2020 | <https://doi.org/10.1002/hep.31210>

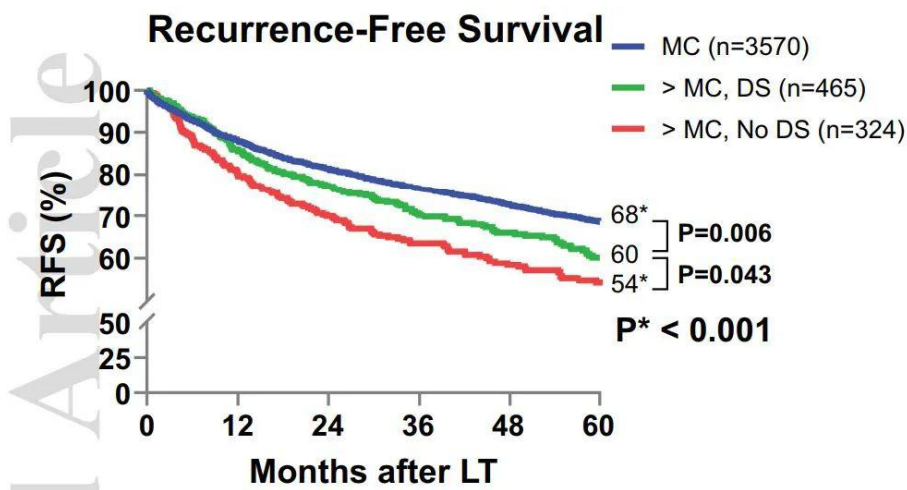
研究人员比较了符合米兰标准（n=3570）和米兰标准外（n=789）患者的临床病理特征、总生存期（OS）、无复发生存期（RFS）和 HCC 复发

（HCC-R）的情况。其中米兰标准外的患者被进一步分为降级（DS，n=465）、接受定位治疗但未降级（LRT-NODS，n=242）或未治疗（NOLRT-NODS，n=82）。

结果显示，与 DS（64.3%和 59.5%）相比，米兰标准（71.3%和 68.2%）的 5 年移植后 OS 和 RFS 更高，而 NODS（n=324；60.2%和 53.8%）相对最低。与 NODS 相比，DS 患者的 RFS 更优（60% vs 54%），5 年 HCC-R 更低（18% vs 32%）。进一步按最大放射肿瘤直径分层（DS/<5cm 的 5 年 HCC-R 为 15.5%，NoDS/>5cm 的为 39.1%）。



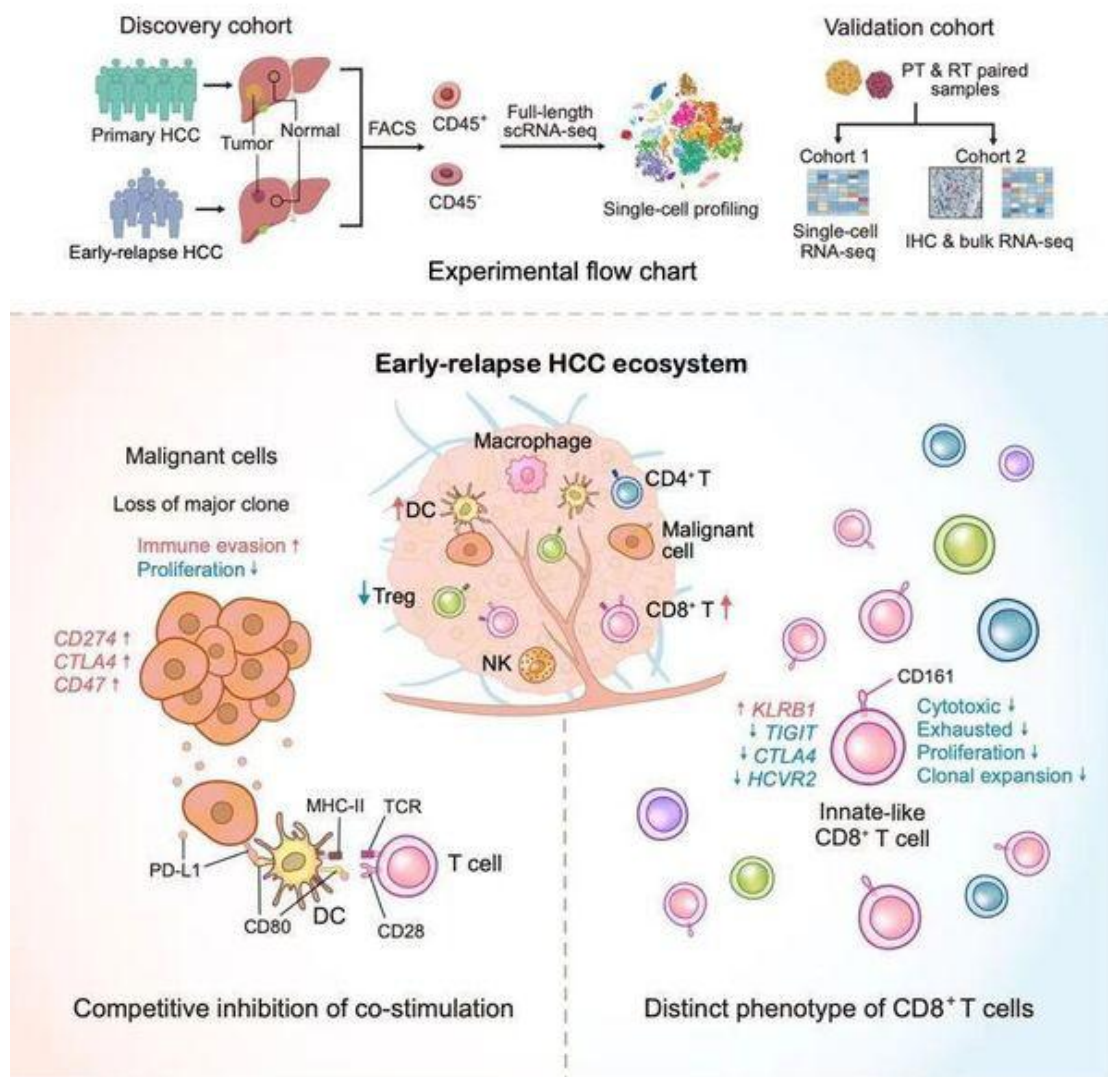
其中，降级治疗的多变量预测因素包括 AFP 对局部治疗的反应，肿瘤的数量和大小以及治疗等待时间 > 12 个月。与 NoLRT-NoDS 相比，即使在控制了临床病理变量（HR=2.33）和治疗加权倾向匹配的反概率（HR=1.82）之后，LRT-NoDS HCC-R 率也更高（34.1% vs 26.1%）。



综上，在肝移植患者中，通过等待时间、AFP 对局部治疗的反应和肿瘤负担可以导致肝移植的优良结局，证明肝移植米兰标准的扩展是合理的。

原文出处: Kardashian A, et al. Liver Transplantation Outcomes in a U. S. Multicenter Cohort of 789 Patients with Hepatocellular Carcinoma Presenting Beyond Milan Criteria. Hepatology. 2020 Mar 2. doi: 10.1002/hep.31210.

9、樊嘉院士团队揭示肝癌原发肿瘤和早期复发肿瘤的免疫微生态系统存在显著差异



国际顶级生物学期刊《细胞》(Cell) 近日在线发表了复旦大学(中山医院)肝癌研究所樊嘉院士团队与深圳华大生命科学研究院合作的最新成果“早期复发肝癌微生态系统的单细胞全景分析”,首次揭示肝癌原发肿瘤和早期复发肿瘤的免疫微生态系统存在显著差异。

原发性肝癌是最常见的恶性肿瘤之一。我国每年新诊断的肝癌约占全球一半以上,发病率在我国恶性肿瘤中位居第四位,死亡率第二位。目前,手术是肝癌根治性治疗的最主要手段,但是术后5年内复发转移率高达60%到70%。早期肿瘤复发是指手术后两年内出现的复发,占肝癌术后复发的三分之二以上,预后差。探索肝癌术后复发和转移的相关机制,有助于发现更有效的肝癌治疗新策略。

研究发现,在肝癌早期复发瘤内,负责免疫识别的树突状细胞(DC)和负责免疫攻击的CD8⁺T细胞数量更多,而发挥免疫抑制作用的调节性T细胞数量更少,提示早期复发肝癌的免疫逃逸机制有别于肝癌原发瘤。早期复发肿瘤中浸润的CD8⁺T细胞特征性表达KLRB1(CD161)基因,具有固有免疫样、低细胞毒和低克隆扩增的表型。这类CD161⁺CD8⁺T

细胞的未激活状态导致免疫监视和杀伤作用失效，是肝癌术后早期复发的重要原因之一。早期复发瘤内的 CD161+CD8+T 细胞数增多与术后预后不良显著相关。

同时，早期复发肿瘤中的肿瘤细胞上调免疫检查点分子 PD-L1。配体受体互作分析表明复发肿瘤细胞 PD-L1 与 DC 的 CD80 分子互作相关性最为显著。由于 PD-L1 与 DC 表面 CD80 结合的亲和力高于 CD8+T 细胞表面 CD28 分子与 DC 表面 CD80 结合的亲和力，即当 PD-L1 和 CD28 同时存在时，CD80 将优先结合 PD-L1。这将导致 DC 对 CD8+T 细胞的共刺激信号被竞争性抑制，进而阻断了抗原递呈过程，抑制 CD8+T 细胞的活化。对此，樊嘉院士做了个形象的比喻，这样一来，原本执行教育 CD8+T 细胞杀肿瘤功能的 DC 被复发肿瘤细胞“黑化”，导致其无法被有效激活执行杀伤的功能。

樊嘉院士表示，免疫治疗近年来快速发展，然而在和人体免疫的博弈中，肿瘤细胞具备“聪明而坚强”的一面，加强相关机制的研究，有望突破免疫治疗的局限和瓶颈问题。

研究从单细胞水平系统解析了肝癌原发和复发肿瘤的免疫微生态差异，揭示了早期复发肝癌特征性免疫图谱和免疫逃逸机制，为进一步提升肝癌免疫治疗的疗效和寻找有效肝癌复发转移防治新策略提供更多理论依据和实验证据。

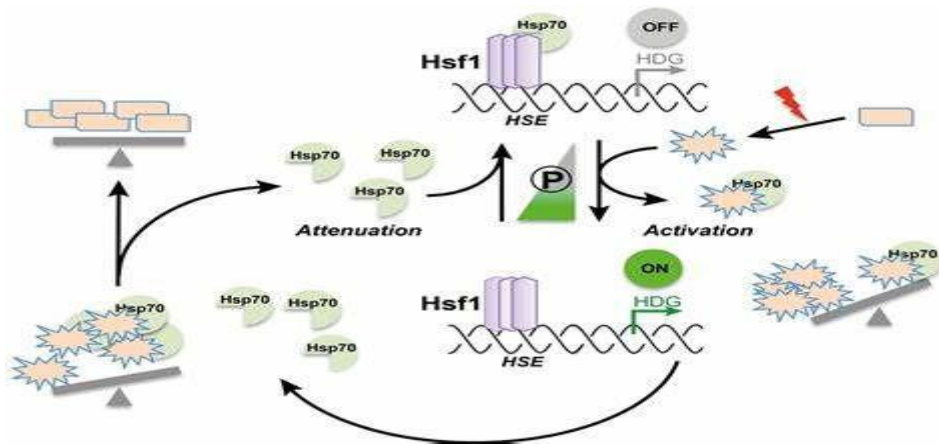
复旦大学附属中山医院与华大基因共建的“中·华精准医学中心”成立 5 年多来，在多组学基础科研、临床检测应用以及学术交流、人才培养等方面取得显著成效，尤其在肝癌精准医学研究领域，双方合作在国际权威杂志发表多项重要成果。未来，双方将充分发挥中山医院在肝胆肿瘤临床诊治的特色和华大高通量多组学前沿研究技术的优势，进一步围绕肿瘤精准医学的关键科学和临床问题开展系统的合作研究。

原文出处：复旦大学 2021-01-03

10、Science 子刊：直接抑制 HSF1 蛋白有望对抗治疗抵抗性的前列腺癌

热休克因子 1 (Heat shock factor 1, HSF1) 是一种抵抗细胞应激的转录因子，被多种癌症用来驱动增殖、生存、入侵和转移。细胞核中的 HSF1 丰度是癌症严重程度、治疗耐药性和缩短患者生存期的预后指标。

HSF1 基因发生扩增，细胞核 HSF1 丰度在前列腺癌，特别是在神经内分泌前列腺癌 (neuroendocrine prostate cancer, NEPC) 中明显增加，目前尚无治疗方案。尽管 HSF1 作为一系列癌症的治疗靶点得到了遗传学上的验证，但一种直接的、选择性的小分子 HSF1 抑制剂尚未得到验证或开发用于临床。



图片来自 eLife, 2016, doi:10.7554/eLife.22850。

在—项新的研究中，来自美国杜克大学医学院的研究人员鉴定出—种直接的 HSF1 抑制剂，即直接靶向 HSF1 抑制剂（Direct Targeted HSF1 InhiBitor, DTHIB）。相关研究结果近期发表在 Science Translational Medicine 期刊上，论文标题为“Targeting therapy-resistant prostate cancer via a direct inhibitor of the human heat shock transcription factor 1”。

DTHIB 能在物理上结合 HSF1 并选择性地刺激细胞核 HSF1 的降解。DTHIB 能强效抑制 HSF1 癌症基因特征和前列腺癌细胞增殖。

此外，DTHIB 在包括 NEPC 模型包括在内的 4 种治疗抵抗性的前列腺癌动物模型中强效地减弱了肿瘤进展。在 NEPC 模型中，它引起了深刻的肿瘤消退。

综上所述，这项研究鉴定和验证了—种直接的 HSF1 抑制剂，这就为开发治疗前列腺癌和其他治疗抵抗性癌症的小分子 HSF1 靶向药物开辟了—条新道路。

原文出处：Bushu Dong et al. Targeting therapy-resistant prostate cancer via a direct inhibitor of the human heat shock transcription factor 1. Science Translational Medicine, 2020, doi:10.1126/scitranslmed.abb5647.

临床药物

1、阿尔茨海默(AD)激越突破性药物! AXS-05(右美沙芬/安非他酮调释剂)进入 3 期临床!

Axsome Therapeutics 是一家致力于开发创新疗法治疗中枢神经系统 (CNS) 疾病的生物制药公司。近日, 该公司宣布启动 ACCORD (评估阿尔茨海默氏症激越临床结局) 研究, 这是一项随机、双盲、安慰剂对照 3 期研究, 将评估 AXS-05 (右美沙芬/安非他酮调释剂) 治疗阿尔茨海默氏症 (AD) 激越 (agitation) 的疗效和安全性。

The logo for Axsome Therapeutics features the word "AXSOME" in a large, bold, dark grey sans-serif font. Below it, the word "THERAPEUTICS" is written in a smaller, blue sans-serif font.

目前, 尚无药物被批准用于治疗 AD 激越。AXS-05 是一种具有多模式活性的新型口服 NMDA 受体拮抗剂。来自 II/III 期 ADVANCE-1 研究的数据显示, 与安慰剂相比,

AXS-05 可快速、实质性、显著改善 AD 患者的激越。

今年 6 月, 美国 FDA 授予了 AXS-05 治疗 AD 激越的突破性药物资格 (BTD)。这也是 AXS-05 被美国 FDA 第二次授予 BTD。此前, FDA 已授予 AXS-05 治疗重度抑郁症 (MDD) 的 BTD, 以及治疗难治性抑郁症 (TRD) 和 AD 激越的快速通道资格 (FTD)。

Axsome 首席执行官 Herriot Tabuteau 医学博士表示: “阿尔茨海默氏症激越 3 期 ACCORD 试验的启动, 继续加速了 AXS-05 治疗这种严重疾病的临床开发。AXS-05 具有独特的药理学特征, 在这一适应症中的潜力得到了我们已完成的关键 ADVANCE 试验积极结果的支持。阿尔茨海默氏症激越是一种普遍和致衰性的疾病, 与早期安置养老院, 加速发展为严重痴呆症、增加的死亡风险相关。目前还没有药物获批用于治疗阿尔茨海默氏症激越。如果研制成功, AXS-05 有潜力解决这一高度未满足的需求, 并显著改善患者及其护理者的生活。”

阿尔茨海默氏症 (AD) 是最常见的痴呆症类型, 其特点是认知能力下降, 行为和心理症状包括躁动。在 70% 的 AD 患者中可观察到激越, 这与认知能力的加速下降、养老院的早期安置和死亡率的增加有关。

AXS-05 是一种新型、口服、专有的 NMDA 受体拮抗剂, 具有多模式活性, 目前正处于临床开发, 用于治疗抑郁症和其他中枢神经系统 (CNS) 疾病。AXS-05 由右美沙芬 (dextromethorphan) 和安非他酮 (bupropion) 的专有配方和剂量组成, 并采用了 Axsome

公司的代谢抑制技术。

AXS-05 的右美沙芬组分是一种非竞争性 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体拮抗剂, 也被称为谷氨酸受体调节剂, 这是一种新的作用机制, 这意味着它的作用与目前可用的大多数抑郁症药物不同。AXS-05 的右美沙芬组分也是一种 sigma-1 受体激动剂、烟碱乙酰胆碱受体拮抗剂、血清素和去甲肾上腺素转运体抑制剂。AXS-05 的安非他酮成分可提高右美沙芬的生物利用度, 是一种去甲肾上腺素和多巴胺再摄取抑制剂和一种烟碱乙酰胆碱受体拮抗剂。AXS-05 拥有 40 多项美国和国际专利, 保护期直至 2034 年。

目前, AXS-05 已在阿尔茨海默激越、抑郁症、戒烟试验中证明了其有效性。此外, AXS-05 在阿尔茨海默激越和抑郁症中与阳性药物和安慰剂对照组相比均显示出快速起效。

Mechanism of Action	Pharmacodynamic Synergy			Relevant Indications ¹							Related Agents ²	
	DM	BUP	AXS-05 DM+BUP	ADHD	Anxiety	Alzheimer's	Depression	Fibromyalgia	OCD	Pain		Smoking cessation
NMDA Receptor Antagonist	✓		✓									<ul style="list-style-type: none"> • Ketamine • Memantine (Namenda®)
Sigma-1R Agonist	✓		✓									<ul style="list-style-type: none"> • Fluvoxamine (Luvox®) • Donepezil (Aricept®)
Norepinephrine Reuptake inhibitor	✓	✓	✓									<ul style="list-style-type: none"> • Duloxetine (Cymbalta®) • Venlafaxine (Effexor®)
Serotonin Reuptake Inhibitor	✓		✓									<ul style="list-style-type: none"> • Escitalopram (Lexapro®) • Fluoxetine (Prozac®) • Sertraline (Zoloft®)
Dopamine Reuptake Inhibitor		✓	✓									<ul style="list-style-type: none"> • Bupropion (Wellbutrin®)
Nicotinic ACh Receptor Antagonist	✓	✓	✓									<ul style="list-style-type: none"> • Bupropion (Wellbutrin®)

DM = Dextromethorphan; BUP = Bupropion. ✓ Present

■ Relevant

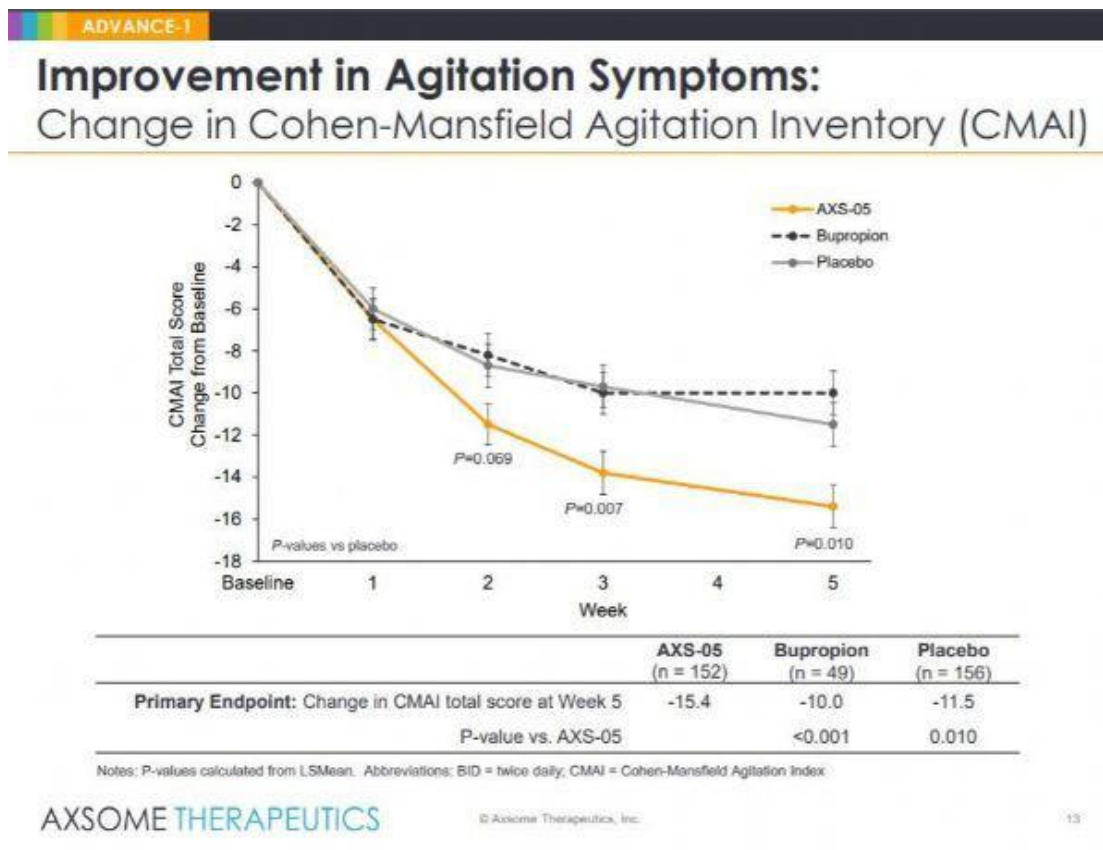
1. Indications listed are associated with the mechanism of action and are not related to either DM or BUP, unless specifically noted.
2. Agents do not contain DM or BUP, unless specifically noted.

FDA 授予 AXS-05 治疗阿尔茨海默氏症激越的突破性药物资格 (BTD), 基于 II/III 期 ADVANCE-1 研究的数据。这是一项随机、双盲、对照、多中心、美国试验, 旨在评估 AXS-05 治疗 AD 激越的疗效和安全性。该研究中, 有 366 例患者随机接受 AXS-05 (剂量递增至 45mg/105mg, 每天 2 次)、安非他酮 (剂量递增至 105mg, 每日 2 次)、安慰剂, 持续治疗 5 周。主要疗效指标是柯恩-曼斯菲尔德激越情绪行为量表 (CMAI, 简称柯氏量表)。CMAI 是一个由 29 项照顾者评定的量表, 用于评估痴呆患者与激越相关的行为的频率, 包括过度的运动活动 (如踱步不安)、言语攻击 (如尖叫和喊叫) 和身体攻击 (如抓、推和打)。

今年 4 月底, Axsome 公司宣布, ADVANCE-1 试验达到了主要终点。数据显示, 在第 5 周, 与安慰剂组相比, AXS-05 组患者 CMAI 总分在统计学上显著降低: AXS-05 组从基线平均降低 15.4 分、安慰剂组平均降低 11.5 分 (p=0.010)。这些结果代表着, AXS-05

组的平均百分比从基线水平降低为 48%，而安慰剂组的平均百分比降低为 38%。AXS-05 在 CMAI 总分上也优于安非他酮 ($p < 0.001$)，证实了药物中的右美沙芬成分的贡献。

AXS-05 能迅速改善激越症状。从第 2 周开始 AXS-05 对 CMAI 总分的改善在数值上优于安慰剂，仅在使用 AXS-05 完整剂量后一周即第 3 周达到统计学显著性 ($p = 0.007$)。



与安慰剂组相比，AXS-05 组患者在 CMAI 方面获得临床应答的比例 (73% vs 57%， $p = 0.005$) 在统计学上显著增加，临床应答定义为较基线水平提高 30% 或更高。这些结果与临床医生使用改良的阿尔茨海默病协作研究-临床改变总体印象量表 (mADCS-CGIC) 测量的整体评估变化一致。与安慰剂相比，AXS-05 显示出在统计学上显著改善激越 ($p = 0.036$)。

该试验中，AXS-05 的耐受性良好。AXS-05 组最常见的不良反应为嗜睡 (AXS-05 组为 8.2%，安非他酮组为 4.1%，安慰剂组为 3.2%)、头晕 (分别为 6.3%，10.2%，3.2%) 和腹泻 (分别为 4.4%，6.1%，4.4%)。在 AXS-05、安非他酮和安慰剂组中，因不良事件而停药的比例分别为 1.3%、2.0% 和 1.3%。在接受 AXS-05 治疗的患者中，3.1% 的患者出现严重不良事件，而安非他酮和安慰剂治疗的患者分别为 8.2% 和 5.7%。任何治疗组均未发现与研究药物相关的严重不良事件。安慰剂组有 1 例死亡，安非他酮组有 1 例死亡，AXS-05 组无 1 例死亡。小型精神状态检查 (MMSE) 是一种广泛应用的一般认知功能测量方法，没有证据显示接受 AXS-05 治疗的患者认知能力下降。AXS-05 治疗与镇静无关。

原文出处: Axsome Therapeutics Initiates ACCORD Phase 3 Trial of AXS-05 in Alzheimer's Disease Agitation

2、Lancet oncology | 广泛期小细胞肺癌一线 Durvalumab 联合治疗的效果比较

在 2020 年世界卫生组织下属国际癌症研究机构 (IARC) 发布的全球最新癌症负担报告中, 乳腺癌首次超过肺癌, 成为全球最常见癌症, 约占新发癌症病例的 11.7%。然而, 作为癌症致死的首要原因, 肺癌导致的死亡占有所有癌症死亡人数的 18%。

其中, 广泛期小细胞肺癌 (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC) 约占小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 的 2/3, 是一种高度侵袭性、快速恶化的肺癌形式。ES-SCLC 治疗通常以化疗为主, 辅助放疗等综合治疗。尽管 ES-SCLC 对化学疗法有最初反应, 但通常会复发, 这突出表明了对新型治疗方法的迫切需求。



去年 9 月, 阿斯利康 (AstraZeneca) 的 Imfinzi (durvalumab) 已获欧盟批准, durvalumab 可与多种化疗药物一线治疗患有 ES-SCLC 的成人患者。在 CASPIAN III 期临床试验中, 相比于单独化疗, Imfinzi 联合化疗一线治疗显示出显著的总体生存期 (OS) 获益 (13.0 个月 vs. 10.3

个月) 以及客观缓解率的提高 (68% vs. 58%)。

近日, 国际 CASPIAN 研究组报告了 durvalumab 联合治疗 ES-SCLC 的最新进展。相关结果发表在 Lancet Oncology 上。CASPIAN 是一项正在进行的、开放标签、随机对照的 3 期试验, 在全球 23 个国家的 209 个癌症治疗中心进行。纳入的受试者标准为 18 岁以上、未经治疗、组织学检测为 ES-SCLC、WHO 分级为 0 或 1 级。

使用交互式语音应答或网络应答系统根据铂类使用将患者随机分配 (1:1:1) 为 6 个亚组, 分别进行静脉注射 durvalumab 加 tremelimumab 加铂类-依托泊苷、durvalumab 加铂类-依托泊苷或单用铂类-依托泊苷治疗。



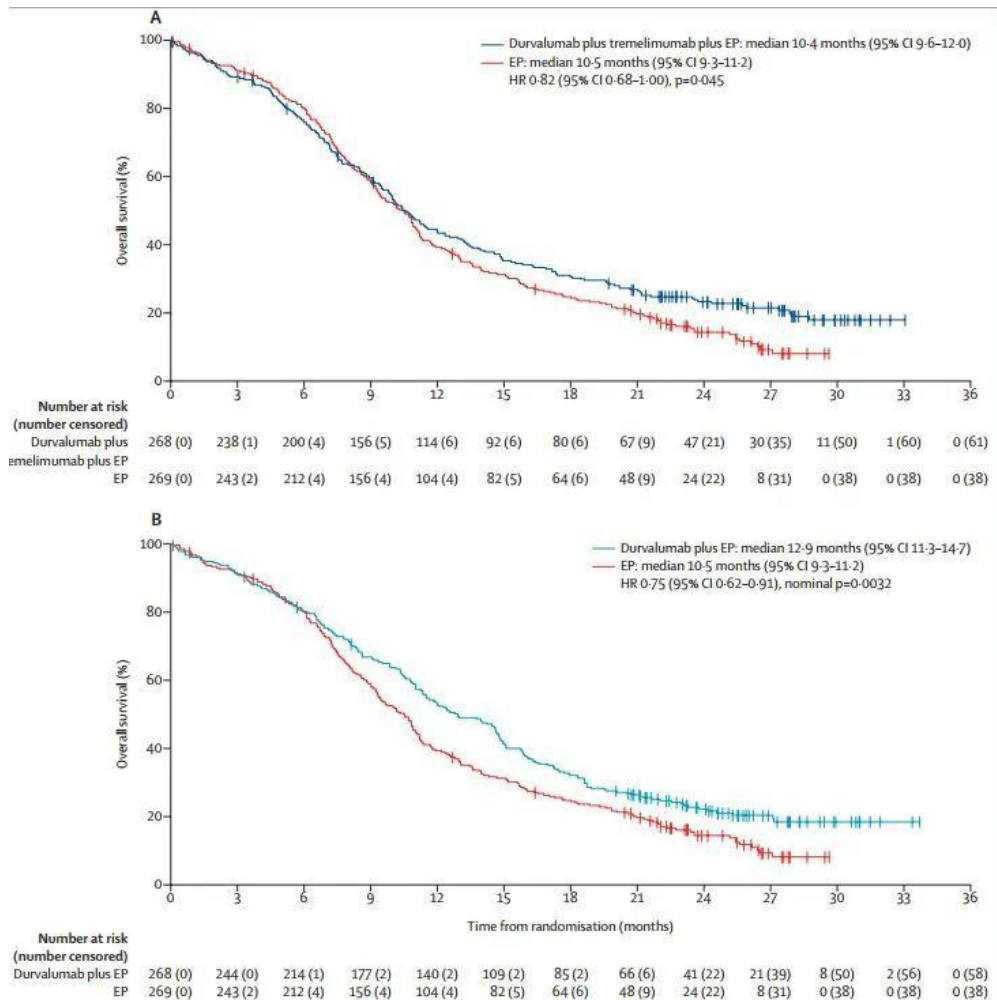
所有组别中的患者每个周期的第 1–3 天接受依托泊苷 80–100mg/m² 治疗。铂–依托泊苷组患者每 3 周接受最多 6 个周期的铂–依托泊苷治疗，并可选择预防性开颅放疗（研究者自行决定）。免疫治疗组患者接受 4 个周期的铂–依托泊苷加 durvalumab 1500 mg 加或不加 tremelimumab 75 mg，每 3 周一次，然后每 4 周一次 durvalumab 1500 mg 维持治疗。

两个主要终点是意向治疗人群中三种治疗方法患者的总生存期（OS）。在所有接受至少一次治疗的患者中评估了安全性。

2017. 03. 27–2018. 05. 29 期间，972 名患者被筛选，805 名患者被随机分配（268 名患者接受 durvalumab 加 tremelimumab 加铂–依托泊苷，268 名患者接受 durvalumab 加铂–依托泊苷，269 名患者接受铂–依托泊苷）。截至 2020. 01. 27，中位随访时间为 25. 1 个月。

Durvalumab 加 tremelimumab 加铂–依托泊苷与铂–依托泊苷相比，OS 没有显著改善，中位 OS 为 10. 4 个月与 10. 5 个月。Durvalumab 加铂–依托泊苷与铂–依托泊苷相比，OS 持续改善（HR =0. 75），中位总生存期分别为 12. 9 与 10. 5 个月。

其中，最常见的不良事件是中性粒细胞减少（三组分别为 85 例[32%]、64 例[24%]、88 例[33%]）和贫血（34 例[13%]、24 例[9%]和 48 例[18%]）。三组重不良事件分别为 121 例（45%）、85 例（32%）与 97 例（36%）。



此外，三组治疗相关死亡分别有 12 例（5%）（死亡、发热性中性粒细胞减少症和肺栓塞各=2；肠炎、一般身体健康恶化和多器官功能障碍综合征、肺炎、肺炎和肝炎、呼吸衰竭和猝死各=1），6 例（2%）（心脏骤停、脱水、肝毒性、间质性肺病、泛血细胞减少症和败血症各=1）与 2 例（1%）（泛血细胞减少症和血小板减少症[n=1]）。

综上，一线 durvalumab 加铂-依托泊苷与铂-依托泊苷相比，总体生存率持续改善，但在 durvalumab 加铂-依托泊苷的基础上加用 tremelimumab 与铂-依托泊苷相比，并没有显著改善结果。这些结果支持使用 durvalumab 加铂类-依托泊苷作为 ES-SCLC 一线治疗的新标准。

原文出处：Goldman JW, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020 Dec 4;S1470-2045 (20) 30539-8.

3、PLoS ONE：阿片类药物的使用或与个体胰腺癌风险增加直接相关

近日，一项刊登在国际杂志 PLoS ONE 上的研究报告中，来自拉什大学医学中心等机构的科学家们通过研究发现，阿片类药物的使用或会增加个体患胰腺癌的风险。这项研究是研究人员首次发现证据表明，阿片类药物的使用或许是促进胰腺癌发生率增加的未识别的风险因素。

实际上，阿片类药物的滥用和过量使用如今已经进展成了人类所面临的一场公共健康危机，据报道，2017 年就有大约 7 万个药物过量死亡的病例，其中 68% 的死亡病例与阿片类药物的服用有关；用于治疗慢性疼痛的处方阿片类药物的使用量如今显著增加，仅美国在 2017 年就向患者开出了超过 1.91 亿张阿片类药物的处方。不错所料的是，使用阿片类药物来治疗慢性疼痛的患者对该药物的成瘾率也有所上升，其中 29% 的患者会滥用阿片类药物，12% 的患者会出现阿片类药物使用障碍。

近年来，美国人群的胰腺癌发病率也在上升，阿片类药物已经被证明对多种类型的癌症有着有害的效应，而最近研究数据表明，使用可能是中亚西部地区人群胰腺癌发生的一个危险因素；基于对人群的研究结果表明，鸦片的使用或会以一种剂量依赖的方式来增加胰腺癌的风险，尽管吸食鸦片在美国并非一种常见的娱乐方式，但阿片类药物的使用在过去 10 年里发生了显著的上升。

医学博士 Faraz Bishehsari 说道，我们旨在分析在 1999-2016 年间人群阿片类药物的使用模式与其胰腺癌发病率的改变之间的可能性关联；利用来自美国 CDC Wonder 在线数据（来自生命统计合作项目），研究人员提取了阿片类药物死亡率作为处方和非法阿片类药物使用的替代品，胰腺癌的发病率则从美国 CDC 在线数据库中提取，研究人员还提取了参与者的生活方式和行为因素模式，随着时间延续，这些因素可能会影响人群患胰腺癌的风险。

利用全国的数据集，研究人员评估了阿片类药物的使用趋势是否能够解释，在校正了潜在的混杂因素后，随着时间推移在美国国家和州的水平上人群胰腺癌的诊断率会发生增加；结果发现，在国家和州的水平下，人群胰腺癌的发生率与服用阿片类药物的死亡率都会上升，此前一个州的阿片类药物死亡率或能显著预测多年后人群胰腺癌的发病趋势，同时还会对胰腺癌发病率的每年变化产生显著的影响。

研究人员收集证据表明，阿片类药物的消耗与胰腺癌发生之间存在一定关联，下一步研究者将会直接确定阿片类药物作为胰腺癌新型风险因素的作用，同时研究者还将开展大规模的基于惹怒群的研究或可靠地能够记录阿片类药物使用者长期健康结果的纵向研究；当前研究结果表明，一旦通过阿片类药物摄入和胰腺癌风险的个体水平数据证实，或许就

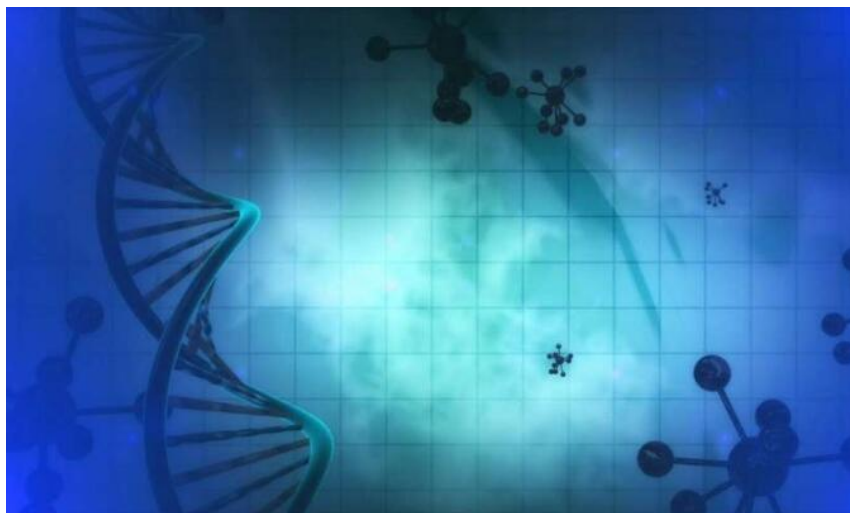
能考虑在这些患者中采取非麻醉的疼痛控制疗法，从而就会产生直接的临床相关性。

研究人员还建议调查将阿片类药物使用与胰腺癌发生及进展相关联的可能性机制，与当前研究结果一致的是，最近一项针对晚期癌症（包括胰腺癌）患者的随机对照试验结果显示，与安慰剂相比，经常使用阿片类拮抗剂治疗的患者总体生存期会限制改善，而相关的机制研究或许也能帮助研究人员进一步了解阿片类药物潜在影响癌症进展的原因。最后研究者表示，本文的机制研究还能帮助科学家们后期进一步阐明阿片类药物到底是通过什么样的通路来影响癌症进展的。

原文出处：Usman Barlass, Ameya Deshmukh, Todd Beck, et al. Opioid use as a potential risk factor for pancreatic cancer in the United States: An analysis of state and national level databases, PLOS ONE (2021). DOI:10.1371/journal.pone.0244285

4、JAHA：队列研究表明他汀类药物可能保护女性的心脏免受早期乳腺癌化疗期间造成的损伤

根据一项新的研究，作为常见的降胆固醇药物，他汀类药物可能保护女性的心脏免受早期乳腺癌化疗期间造成的损伤。相关研究结果于 2021 年 1 月 6 日在线发表在 JAHA 期刊上，论文标题为“Statin Exposure and Risk of Heart Failure After Anthracycline - or Trastuzumab - Based Chemotherapy for Early Breast Cancer: A Propensity Score-Matched Cohort Study”。



论文通讯作者、加拿大卫生政策、管理和评估研究所医学助理教授 Husam Abdel-Qadir 博士说，“蒽环类药物和曲妥珠单抗这两种癌症药物对许多患有乳腺癌的女性来说是有效的治疗方法，然而，心肌损伤的风险限制了它们的使用，特别是对那些因年龄或其他医疗问题而面临较高心脏问题风险的女性来说。”

他说，“这些药物的作用机制对杀死乳腺癌细胞至关重要，然而，这些过程也会损害心肌细胞，导致心脏衰弱。”

之前的小规模研究已提示着，服用他汀类药物的女性可能会减少这类化疗药物对心肌的损伤。他汀类药物如何保护心肌细胞免受损伤的确切机制仍不清楚。据认为，他汀类药物具有抗氧化和抗炎作用。

在这项新的研究中，Abdel-Qadir 及其同事们利用加拿大安大略省的几个行政健康数据库，回顾了 2007 年至 2017 年期间 66 岁及以上接受蒽环类药物或曲妥珠单抗治疗新诊断的早期乳腺癌的女性的心力衰竭发生情况。每位已经服用他汀类药物的女性都与没有服用他汀类药物的同龄人以及各种医疗和社会背景因素相匹配。对这两组进行比较，了解化疗后五年内有多少人因心力衰竭而需要住院或急诊。此前这两组均未被诊断为心力衰竭。

这些研究人员发现在 666 对接受蒽环类药物治疗的女性（中位年龄 69 岁）中，服用他汀类药物的女性因心力衰竭而到医院治疗的可能性降低了 55%（1.2% vs. 2.9%）。在 390 对接受曲妥珠单抗治疗的女性（中位年龄 71 岁）中，服用他汀类药物的女性因心力衰竭而在医院接受治疗的可能性降低了 54%（2.7% vs 3.7%），这一趋势没有达到统计学意义。Abdel-Qadir 说，“我们的研究结果支持这样的观点，即他汀类药物可能是一种潜在的干预措施，用于预防接受蒽环类药物和潜在的曲妥珠单抗治疗的患者出现心力衰竭。”

这项观察性研究发现了这两者之间存在关联，但不能断定服用他汀类药物与降低心力衰竭风险之间存在因果关系。

Abdel-Qadir 说，“这项研究并未最终证实他汀类药物具有保护作用。然而，这项研究建立在大量证据的基础上，表明它们可能有好处。对于符合既定适应症的乳腺癌患者，她们应该在化疗过程中继续服用他汀类药物。没有他汀类药物适应症的妇女应询问她们的医疗团队是否可以参加研究他汀类药物在化疗期间保护心肌免受损伤的好处的临床试验。否则，她们应该关注化疗前、化疗期间和化疗后优化心血管健康的干预措施。”

这项在老年女性中获得的研究结果可能无法推广到年轻女性或不符合当前他汀类药物适应症的低心血管风险人群。鉴于人群在人口统计学方面是相似的，来自加拿大的这些结果很可能也适用于美国的女性。其他的局限性包括，这项研究是一项依赖行政数据的回顾性分析，这些研究人员无法解释那些无法得到的潜在重要因素，包括心脏的泵血能力和心脏生物标志物。

原文出处：

1) Husam Abdel - Qadir et al. Statin Exposure and Risk of Heart Failure After Anthracycline

- or Trastuzumab - Based Chemotherapy for Early Breast Cancer: A Propensity Score-Matched Cohort Study. JAHA, 2021, doi:10.1161/JAHA.119.018393.

2) Statins may protect the heart from chemotherapy treatment of early breast cancer

https://www.eurekalert.org/pub_releases/2021-01/aha-smp010421.php

3) Common drug may protect hearts from damage caused by breast cancer chemotherapy

https://www.eurekalert.org/pub_releases/2021-01/uhn-cdm010521.php