

医学信息报



西安交通大学第一附属医院图书馆主办 第4卷 第11期 总第47期 2020年11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、Science：大多数人对 SARS-CoV-2 产生强劲的抗体反应，而且这种抗体反应至少在 5 个月内保持相对稳定..... 6
- 2、Science：重大突破！蛋白 Neuropilin-1 促进新冠病毒进入和感染人体细胞..... 7
- 3、Science：重大突破！蛋白 Neuropilin-1 是 SARS-CoV-2 感染的宿主因子..... 8
- 4、Cell：重大进展！包括新冠病毒在内的 β 冠状病毒利用溶酶体劫持和离开受感染细胞..... 9
- 5、十二部最新心血管指南和共识一览！..... 11
- 6、2020 年 10 月 Cell 期刊不得不看的亮点研究..... 14
- 7、重磅！两篇 Nature 论文首次提出癌症环境免疫疗法，应用前景广阔..... 17
- 8、JCI：科学家发现了一种有望治疗自身免疫性疾病的新潜在靶点！..... 20
- 9、近期研究进展助力卵巢癌的防治：本期为大家带来的是卵巢癌领域的研究进展。..... 22
- 10、近期肺癌相关研究进展一览..... 32

科研动态

巧用 DOI 号获取路径，帮助查找全文..... 44

临床药物

Lancet Diabetes Endocrinol：降糖药有助于保护 I 型糖尿病患者肾脏健康..... 46

图书馆动态

最新国内外诊疗标准、规范、指南、共识信息发布 (2020年11月版)

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、共识》信息供各位老师作为临床参考。

序号	篇名	杂志名称	年.卷(期):页码
1	肺癌多学科团队诊疗中国专家共识	中华肿瘤杂志	2020.42(10):817
2	2019年《德国呼吸学会成人急性、亚急性和慢性咳嗽诊断和治疗指南》要点介绍与专家点评	国际呼吸杂志	2020.40(20):1524
3	晚期胰腺癌介入治疗临床操作指南(试行)(第四版)	临床肝胆病杂志	2020.36(10):2188
4	《2020年COVID-19流行期间肝功能紊乱患者的管理:亚太地区立场声明》摘译	临床肝胆病杂志	2020.36(10):2197
5	中国儿童内科胸腔镜术专家共识	中国实用儿科杂志	2020.35(10):745
6	双胎早产诊治及保健指南(2020年版)	中国实用妇科与产科杂志	2020.36(10):949
7	子宫外高级别浆液性癌原发部位判定的快速指南(2020年版)	中国实用妇科与产科杂志	2020.36(10):957
8	妇科恶性肿瘤盆腔淋巴结切除术后淋巴囊肿诊治专家共识(2020年版)	中国实用妇科与产科杂志	2020.36(10):959
9	阴道松弛症诊断与治疗专家共识(2020年版)	中国实用妇科与产科杂志	2020.36(10):965

10	小阴唇整形术专家共识(2020年版)	中国实用妇科与 产科杂志	2020.36(10):968
11	美国妇产科医师学会“死胎管理专家共识 2020版”要点解读	中国实用妇科与 产科杂志	2020.36(10):1025
12	下消化道出血诊治指南(2020)	中国实用内科杂 志	2020.40(10):818
13	胃肠间质瘤全程化管理中国专家共识(2020 版)	中国实用外科杂 志	2020.40(10):1109
14	日本胰腺学会《胰腺癌临床实践指南(2019 年版)》评介	中国实用外科杂 志	2020.40(10):1120
15	《中国心血管健康与疾病报告2019》要点解 读	中国心血管病杂 志	2020.25(05):401
16	《女性抗栓治疗的中国专家建议》解读	中国心血管病杂 志	2020.25(05):411
17	膀胱浸润性尿路上皮癌PD-L1(SP263)免疫 组织化学检测病理专家共识	中华病理学杂志	2020.49(11):1102
18	中国宏基因组学第二代测序技术检测感染病 原体的临床应用专家共识	中华传染病杂志	2020.38(11):681
19	儿童抗肌萎缩蛋白病康复评定和治疗专家共 识	中华儿科杂志	2020.58(11):875
20	冠状动脉CT血管成像的适用标准及诊断报 告书写规范	中华放射学杂志	2020.54(11):1044
21	妊娠并发症和合并症终止妊娠时机的专家共 识	中华妇产科杂志	2020.55(10):649
22	绝经生殖泌尿综合征临床诊疗专家共识	中华妇产科杂志	2020.55(10):659
23	儿童过敏原皮肤点刺试验护理实践专家共识	中华护理杂志	2020.55(10):1520

24	抑郁症认知症状评估与干预专家共识	中华精神科杂志	2020. 53 (05) :369
25	不合格静脉血标本管理中国专家共识	中华检验医学杂志	2020. 43 (10) :956
26	多黏菌素类与替加环素及头孢他啶/阿维巴坦药敏方法和报告专家共识	中华检验医学杂志	2020. 43 (10) :964
27	非结核分枝杆菌病诊断与治疗指南（2020年版）	中华结核和呼吸杂志	2020. 43 (11) :918
28	男性骨质疏松症诊疗指南	中华内分泌代谢杂志	2020. 36 (10) :817
29	胰高糖素样肽-1（GLP-1）受体激动剂用于治疗2型糖尿病的临床专家共识	中华内科杂志	2020. 59 (11) :836
30	特殊血液净化技术应用于重症新型冠状病毒肺炎的专家共识	中华内科杂志	2020. 59 (11) :847
35	急慢性创面的光照治疗全国专家共识(2020版)	中华烧伤杂志	2020. 36 (10) :887
36	天然真皮基质应用于创面修复的全国专家共识(2020版)	中华烧伤杂志	2020. 36 (10) :895
37	多学科合作下糖尿病足防治专家共识(2020版)	中华烧伤杂志	2020. 36 (10) :986
38	肌张力障碍治疗中国专家共识	中华神经科杂志	2020. 53 (11) :868
39	脑脊液细胞学临床规范应用专家共识	中华神经科杂志	2020. 53 (11) :875
40	中国神经外科术后加速康复外科(ERAS)专家共识	中华神经外科杂志	2020. 36 (10) :973
41	中国三叉神经痛伽玛刀放射外科治疗专家共识(2020版)	中华神经外科杂志	2020. 36 (10) :984

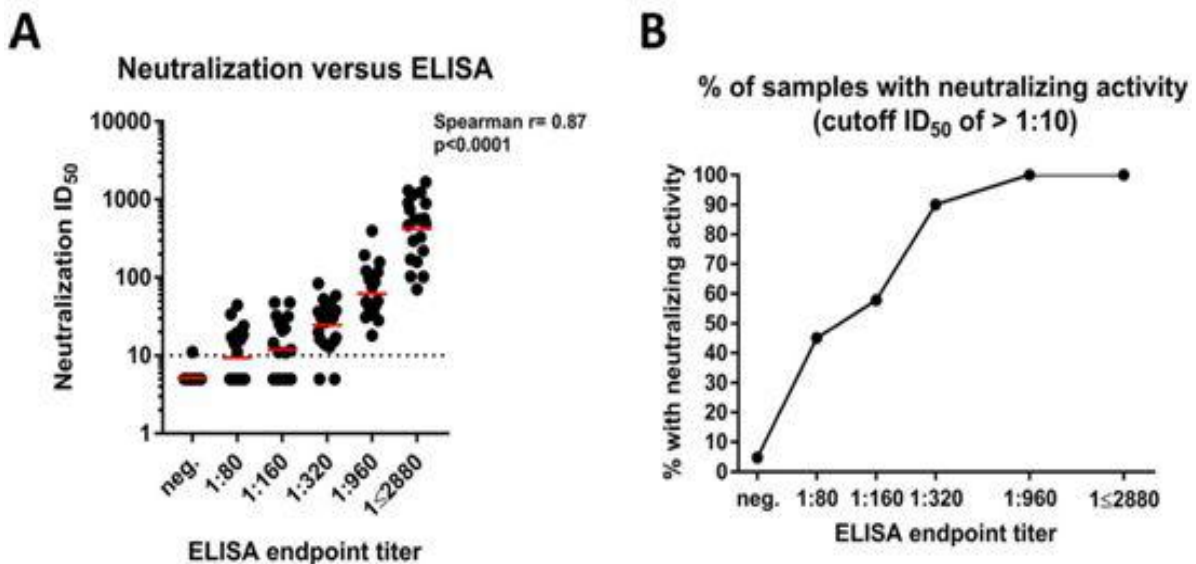
42	中国慢性肾脏病患者血钾管理实践专家共识	中华肾脏病杂志	2020. 36 (10) :781
43	抗病毒药物在儿童病毒感染性呼吸道疾病中的合理应用指南	中华实用儿科临床杂志	2020. 35 (19) :1441
44	2020 年欧洲加速康复外科协会《新生儿肠道手术围术期监护共识指南》解读免费	中华实用儿科临床杂志	2020. 35 (19) :1451
45	腹壁下动脉穿支皮瓣专家共识	中华显微外科杂志	2020. 43 (05) :417
46	2020 年中国胃食管反流病专家共识	中华消化杂志	2020. 40 (10) :649
47	胰腺炎相关内脏静脉血栓诊治专家指导意见 (2020 年, 沈阳)	中华消化杂志	2020. 40 (10) :664
48	中国机械性眼外伤无光感眼救治专家共识 (2020 年)	中华眼科杂志	2020. 56 (11) :815
49	中国内镜泪囊鼻腔吻合术治疗慢性泪囊炎专家共识 (2020 年)	中华眼科杂志	2020. 56 (11) :820
50	脊髓性肌萎缩症遗传学诊断专家共识	中华医学杂志	2020. 100 (40) :3130
51	脑血管病相关性正常颅压脑积水中国专家共识	中华医学杂志	2020. 100 (39) :3049
52	抗血栓药物围手术期管理多学科专家共识	中华医学杂志	2020. 100 (39) :3058
53	中国晚期乳腺癌规范诊疗指南 (2020 版)	中华肿瘤杂志	2020. 42 (10) :781
54	乳腺癌靶向人表皮生长因子受体 2 酪氨酸激酶抑制剂不良反应管理共识	中华肿瘤杂志	2020. 42 (10) :798
55	盐酸安罗替尼治疗晚期肺癌中国专家共识 (2020 版)	中华肿瘤杂志	2020. 42 (10) :807

临床动态

1、Science：大多数人对 SARS-CoV-2 产生强劲的抗体反应，而且这种抗体反应至少在 5 个月内保持相对稳定

doi:10.1126/science.abd7728

在一项新的研究中，来自美国西奈山伊坎医学院的研究人员发现绝大多数感染轻度到中度 COVID-19 的人都会产生强大的抗体反应，这种抗体反应至少在 5 个月内保持相对稳定。此外，他们还发现这种抗体反应与人体中和(或者说杀灭)SARS-CoV-2(导致 COVID-19 疾病的冠状病毒)的能力相关。相关研究结果于 2020 年 10 月 28 日在线发表在 Science 期刊上，论文标题为“Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months”。



血清样品中和活性与 ELISA 滴度有关

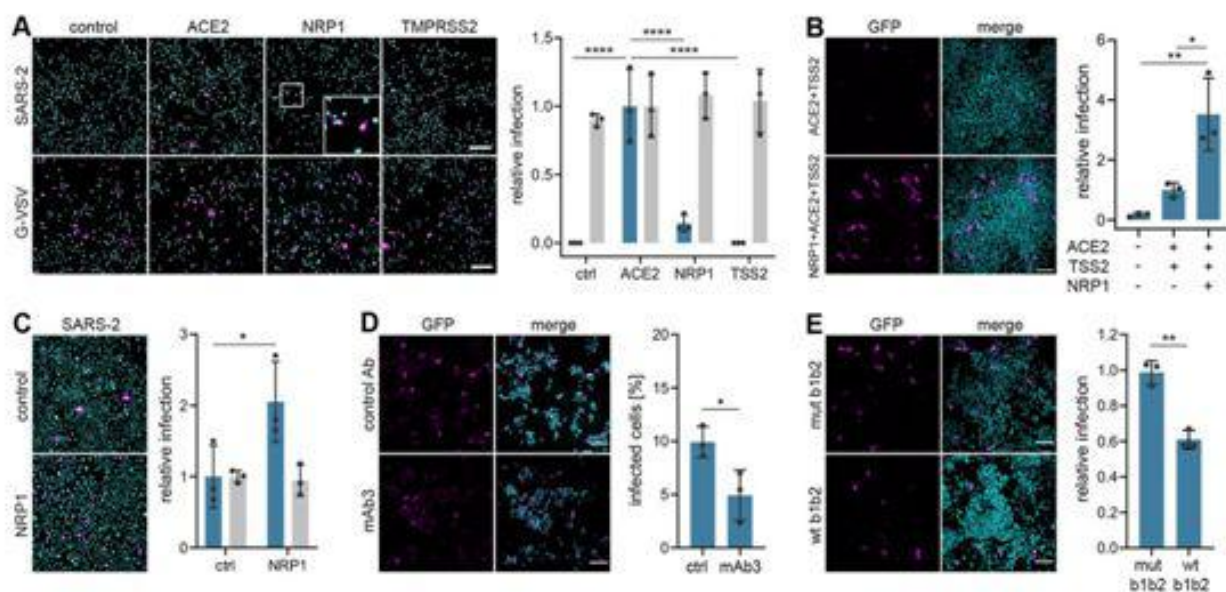
图片来自 Science, 2020, doi:10.1126/science.abd7728

论文共同通讯作者、西奈山伊坎医学院疫苗学教授 Florian Krammer 博士说，“虽然有些报告说针对这种病毒的抗体很快就会消失，但是我们发现恰恰相反：90%以上轻度或中度患病的人都会产生足以中和这种病毒的抗体反应，而且这种抗体反应会维持多个月。发现针对 SARS-CoV-2 的抗体反应的稳健性，包括它的持久性和中和作用，对于让我们能够有效地监测社区的血清阳性率并确定保护我们免受再感染的抗体的持续时间和水平至关重要。这对有效的疫苗开发至关重要。”

2、Science：重大突破！蛋白 Neuropilin-1 促进新冠病毒进入和感染人体细胞

doi:10.1126/science.abd2985

新型冠状病毒 SARS-CoV-2 导致 2019 年冠状病毒病（COVID-19），如今正在全球肆虐。众所周知，SARS-CoV-2 是通过受体 ACE2 感染宿主细胞的。在一项新的研究中，来自德国神经退行性疾病研究中心、慕尼黑工业大学、哥廷根大学医学中心和芬兰赫尔辛基大学等研究机构的研究人员发现神经纤毛蛋白 1（neuropilin-1, NRP1）是一种可以促进 SARS-CoV-2 进入细胞内部的因子。NRP1 定位于呼吸道和嗅觉上皮，这可能是一个重要的战略定位，但却有助于 SARS-CoV-2 的感染和传播。相关研究结果于 2020 年 10 月 20 日在线发表在 Science 期刊上，论文标题为“Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity”。论文通讯作者为慕尼黑工业大学的 Mikael Simons 和赫尔辛基大学的 Giuseppe Balistreri。



NRP1 促进 SARS-CoV-2 病毒假颗粒进入细胞

图片来自 Science, 2020, doi:10.1126/science.abd2985

利用实验室培养的细胞、模拟 SARS-CoV-2 的人工病毒以及天然存在的病毒进行的实验表明，在 ACE2 存在的情况下，NRP1 能够促进病毒感染。通过用抗体特异性阻断 NRP1，这种病毒感染可被抑制。Simons 解释说，“如果你把 ACE2 看作是进入细胞的一扇门，那么 NRP1 可能是引导这种病毒进入这扇门的一个因素。ACE2 在大多数细胞中的表达水平很低。因此，这种病毒不容易找到进入细胞的门。诸如 NRP1 之类的其他因素可能是帮助这

种病毒进入细胞的必要因素。”

3、Science：重大突破！蛋白 Neuropilin-1 是 SARS-CoV-2 感染的宿主因子

doi:10.1126/science.abd3072

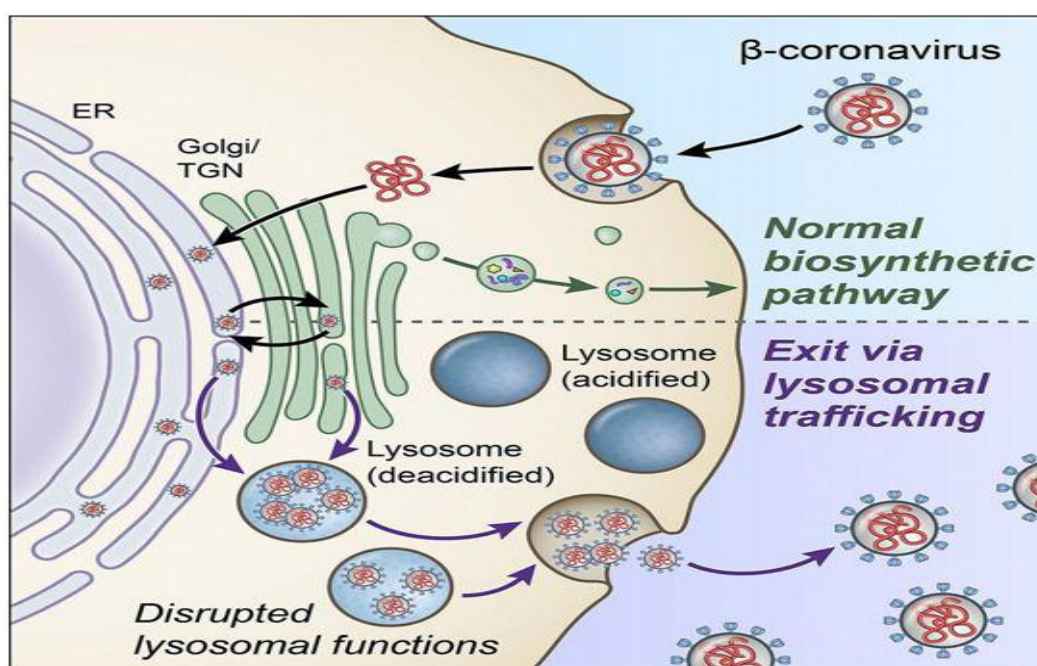
在一项新的研究中，来自英国布里斯托大学和澳大利亚昆士兰大学等研究机构的研究人员取得一项重大突破：他们可能发现了 SARS-CoV-2 冠状病毒具有高度传染性并能在人体细胞中迅速传播的原因。这些发现描述了 SARS-CoV-2 感染人体细胞的能力是如何通过抑制剂阻断一种新发现的病毒与宿主相互作用来降低的，这有助人们开发出一种潜在的抗病毒治疗方法。相关研究结果于 2020 年 10 月 20 日在线发表在 Science 期刊上，论文标题为“Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection”。与可引起普通感冒和轻度呼吸道症状的其他冠状病毒不同的是，作为导致 COVID-19 疾病的病原体，SARS-CoV-2 具有很强的传染性和传播性。在此之前，关于 SARS-CoV-2 为什么容易感染呼吸系统以外的大脑和心脏等器官的主要问题仍未得到解答。

在这项突破性的研究中，布里斯托大学生命科学学院的 Peter Cullen 教授、Yohei Yamauchi 博士、Boris Simonetti 博士和 James Daly 博士及其合作者们利用多种方法发现 SARS-CoV-2 能识别人体细胞表面上的一种名为神经纤毛蛋白 1 (neuropilin-1, NRP1) 的蛋白，以促进病毒感染。

Yamauchi、Simonetti 和 Cullen 解释道，“在研究 SARS-CoV-2 刺突蛋白的序列时，我们被一个小的氨基酸序列所震惊，这个序列似乎模仿了在人类蛋白中发现的与 NRP1 相互作用的蛋白序列。这使得使我们提出了一个简单的假设：SARS-CoV-2 的刺突蛋白是否能与 NRP1 结合以帮助这种病毒感染人类细胞？令人兴奋的是，在应用一系列结构和生化方法时，我们能够确定 SARS-CoV-2 的刺突蛋白确实与 NRP1 结合。一旦我们确定这种刺突蛋白与 NRP1 结合，我们就能够证实这种相互作用可增强 SARS-CoV-2 对体外培养的人体细胞的入侵。重要的是，通过使用单克隆抗体（简称单抗）——实验室构建的类似于天然抗体的蛋白——或一种阻断这种相互作用的选择性药物，我们能够降低 SARS-CoV-2 感染人体细胞的能力。这凸显我们的发现在对抗 COVID-19 方面的潜在治疗价值。”

4、Cell：重大进展！包括新冠病毒在内的β冠状病毒利用溶酶体劫持和离开受感染细胞

在一项新的研究中，来自美国国家卫生研究院（NIH）的研究人员发现了一种生物途径，当包括 SARS-CoV-2 在内的β冠状病毒在体内传播时，它们似乎可以利用这种生物途径劫持和离开细胞。更好地了解这一重要途径可能会在阻止这种导致 COVID-19 疾病的 SARS-CoV-2 冠状病毒的传播方面提供了重要的新见解。相关研究结果于 2020 年 10 月 27 日在线发表在 Cell 期刊上，论文标题为“β-Coronaviruses use lysosomes for egress instead of the biosynthetic secretory pathway”。



图片来自 Cell, 2020, doi:10.1016/j.cell.2020.10.039

在细胞研究中，这些作者首次发现，β冠状病毒可以通过溶酶体——一种称为细胞“垃圾粉碎机（trash compactor）”的细胞器——离开受感染的细胞。通常情况下，溶酶体会在病毒和其他病原体离开细胞之前将它们摧毁。然而，这些作者发现，β冠状病毒会使得溶酶体的抗病机制失活，从而允许它在体内自由传播。

靶向这种溶酶体途径有可能导致人们开发新的、更有效的抗病毒疗法来对抗 COVID-19。在这项研究的结果发表时，正值全球新的 COVID-19 病例激增，相关的美国死亡人数接近 22.5 万人。

一段时间以来，科学家们已经知道了病毒会进入并感染细胞，然后利用细胞的蛋白质制造机器（即核糖体）进行多次自我复制，然后逃离受感染的细胞。然而，人们对病毒究竟

是如何离开细胞的了解有限。

长期以来，传统的观点认为，大多数病毒——包括流感病毒、丙型肝炎病毒（HCV）和西尼罗河病毒——都是通过所谓的生物合成分泌途径离开受感染细胞的。这是细胞用来将激素、生长因子和其他物质运输到周围环境的一条核心途径。科学家们一直以为β冠状病毒也使用这个途径。

但是，在一项关键性的实验中，美国国家卫生研究院国家心肺血液研究所（NHLBI）宿主-病原体动力学实验室主任 Nihal Altan-Bonnet 博士和她的博士后研究员 Sourish Ghosh 博士，发现了一些不同的东西。她和她的团队将β冠状病毒（特别是小鼠肝炎病毒）感染的细胞暴露在某些已知阻断生物合成途径的化学抑制剂中。Altan-Bonnet 说，“令我们震惊的是，这些β冠状病毒竟然从细胞中逃出来了。这是第一个线索表明β冠状病毒也许使用另一条途径。”

为了寻找这种途径，这些作者设计了额外的实验，使用了涉及人类细胞的显微成像和病毒特异性标志物。他们发现β冠状病毒以某种方式靶向高度酸性的溶酶体，并在那里聚集。

这一发现给 Altan-Bonnet 团队提出了另一个问题：如果β冠状病毒积聚在溶酶体中而溶酶体又是酸性的，那么为什么它们在离开受感染细胞前没有被破坏？

在一系列先进的实验中，这些作者证实在β冠状病毒感染的细胞中，溶酶体会被去酸化，大大削弱了它们的破坏性酶的活性。因此，这些冠状病毒仍然完好无损，并在离开受感染细胞时准备好感染其他细胞。

Altan-Bonnet 说，“这些冠状病毒非常狡猾。它们利用这些溶酶体逃出受感染细胞，但它们也在破坏溶酶体，所以这种细胞器无法完成它的工作或功能。”

这些作者还发现，破坏正常的溶酶体功能似乎会损害受感染细胞的免疫机制。Altan-Bonnet 说，“我们认为这个非常基本的细胞生物学发现可能有助于解释人们在临床上看到的一些关于 COVID-19 患者免疫系统异常的现象”。这包括细胞因子风暴，即 COVID-19 患者血液中过量的某些促炎蛋白会使得免疫系统不堪重负而导致较高的死亡率。

鉴于这一机制已经被确定，科学家们或许可以找到破坏这一途径的方法来阻止溶酶体将病毒输送到细胞外；或者重新酸化溶酶体，以恢复它们在受到冠状病毒感染的细胞中的正常功能，从而使得这些细胞能够对抗 COVID-19。这些作者已经发现了一种实验性的酶抑制剂，它可以有效地阻止冠状病毒离开细胞。

她说，“这种溶酶体途径为靶向治疗提供了一种完全不同的思路。”她补充说，还需要

开展进一步的研究来确定这种干预措施是否有效，以及现有的药物是否能帮助阻断这种途径。她指出，这些发现可能会对阻止未来可能出现的其他冠状病毒引起的大流行有很大帮助。

原文出处：

1) . Sourish Ghosh et al. β -Coronaviruses use lysosomes for egress instead of the biosynthetic secretory pathway. Cell, 2020, doi:10.1016/j.cell.2020.10.039

2) . Scientists discover key pathway in lysosomes that coronaviruses use to exit cells
<https://phys.org/news/2020-10-scientists-key-pathway-lysosomes-coronaviruses.html>

5、十二部最新心血管指南和共识一览！

本篇汇总了 2020 年 9 月发布的国内外心血管疾病相关指南及共识，供大家参考使用。

（1）中国高血压急症诊治规范

高血压急症病因复杂，病理生理变化多端，病死率、致残率很高，应进行早期快速、合理、安全、控制性降压。所有的高血压急症都应当选择起效快、可控性强的静脉降压药物，根据不同疾病的机制选择药物，单独或者联合使用从而最终达到目标血压。当病情稳定后，尽早过渡到口服降压药物，出院后也要进行血压管理，避免血压控制不良再次发生高血压急症。

链接：<http://guide.medlive.cn/guideline/21550>

推荐文章：高血压急症如何处理？我国发布最新版诊治规范

（2）急性心肌梗死后心室重构防治专家共识

急性心肌梗死（AMI）后患者中出现无症状左心室收缩功能障碍（LVSD）的比率高达 30%~60%。AMI 后心室重构与心力衰竭（HF）发生以及疾病预后密切相关。近日，我国发布《急性心肌梗死后心室重构防治专家共识》，介绍了 AMI 后心室重构的定义、流行病学与发病机制、评估指标与诊断工具、诊断与治疗及随访管理等，成为我国首部专门针对急性心肌梗死后心室重构防治的指导文件。

链接：<http://guide.medlive.cn/guideline/21646>

推荐文章：国内首部，急性心肌梗死后心室重构防治专家共识发布

（3）2020 AHA 药物性心律失常科学声明

很多药物可能会诱发或者加剧心律失常，例如抗心律失常药物、抗微生物药物、抗精神病药物以及抗癌药物等。药物相关的心律失常类型包括心动过缓、房颤/房扑（AF/AFL）、室性心动过速（VT）、房性心动过速（AT）、房室结折返性心动过速（AVNRT）以及 Brugada 综合征等，一些药物会引起 QT 间期延长或尖端扭转型室速（TdP），有些会导致患者猝死。近日，美国心脏协会（AHA）针对药物诱发的心律失常发布了一项声明，讨论了相关的危险因素、监测策略、预防和治疗等内容，强调了危险因素控制和心电图监测。

链接：<http://guide.medlive.cn/guideline/21579>

推荐文章：[药物相关的心律失常，如何预防和管理？AHA 发布声明](#)

（4）慢性肺源性心脏病基层合理用药指南

肺源性心脏病简称肺心病，是由于呼吸系统疾病导致右心室结构和/或功能改变的疾病，肺血管阻力增加和肺动脉高压是其中的关键环节。主要临床症状是除原有支气管、肺和胸廓疾病的各种症状和体征外，逐步出现肺、心功能障碍以及其他脏器功能损害等的表现。此类患者该如何用药？近日发表的《慢性肺源性心脏病基层合理用药指南》给出了推荐。

链接：<http://guide.medlive.cn/guideline/21679>

推荐文章：[慢性肺源性心脏病的诊断及用药，最新基层指南支招！](#)

（5）2020 AHA 科学声明：新型降糖药物对糖尿病和慢性肾病患者的心肾保护作用

慢性肾脏病（CKD）合并 2 型糖尿病（T2DM）是一个重大的公众卫生健康问题，可导致严重的心血管和肾脏不良结局。2020 年 9 月，AHA 发布了新型降糖药物对糖尿病和慢性肾病患者的心肾保护作用的共识声明，主要总结了当前 SGLT2 抑制剂以及 GLP-1 受体激动剂在 CKD 合并 T2DM 患者中的心肾保护作用。

链接：<http://guide.medlive.cn/guideline/21690>

（6）2020 ESC 心衰患者的自我管理实践建议

慢性心力衰竭在长期治疗过程中，患者自我管理是必不可少的。2020 年 9 月，欧洲心脏病学会（ESC）心衰协会发布了心衰患者的自我管理实践建议。

链接：<http://guide.medlive.cn/guideline/21602>

（7）经导管主动脉瓣置换术治疗二叶式主动脉瓣狭窄的中国专家建议

经导管主动脉瓣置换术（TAVR）现已成为治疗症状性重度主动脉瓣狭窄的重要手段。TAVR 技术在我国起步较晚，但发展迅速。我国患者具有年龄较轻、解剖结构更为复杂等特点，这增加了 TAVR 的难度，二叶式主动脉瓣狭窄更是一大难点。这一挑战性解剖特点对术前规划、术中操作及瓣膜器械的设计都提出了更高的要求。目前我国使用的 TAVR 瓣膜绝大多数仍是第 1 代瓣膜，临床上 TAVR 治疗二叶式主动脉瓣狭窄亟须规范，为此中华医学会心血管病学分会结构性心脏病学组特编写该建议。

链接：<http://guide.medlive.cn/guideline/21558>

（8）2020 ESH 原发性醛固酮增多症的遗传学、流行、筛查和确认共识声明

约有 5%-10% 的高血压患者为自发性醛固酮分泌过多，原发性醛固酮增多症的诊断主要基于激素水平测试。2020 年 9 月，欧洲高血压学会（ESH）发布了原发性醛固酮增多症的遗传学、流行、筛查和确认共识声明，主要针对原发性醛固酮增多症的流行病学、诊断治疗以及并发症的相关内容进行了总结。

链接：<http://guide.medlive.cn/guideline/21496>

（9）川崎病冠状动脉病变的临床处理建议（2020 年修订版）

川崎病冠状动脉病变已成为发达国家及我国许多地区儿童时期较常见的获得性心血管疾病之一。2012 年“川崎病冠状动脉病变的临床处理建议”的发表对我国川崎病患者冠状动脉病变的诊断、治疗和长期管理起到了规范作用。2020 年修订版总结了近年来国内外进展，旨在更好地指导临床实践，提高我国川崎病冠状动脉病变的临床诊治水平，改善患儿预后。

链接：<http://guide.medlive.cn/guideline/21746>

（10）2020 VA/DoD 降低心血管疾病风险的血脂异常管理临床实践指南

2020 年 9 月，退伍军人卫生署和美国国防部（VA/DoD）更新发布了降低心血管疾病风险的血脂异常管理指南，共涉及 7 个方面：靶向他汀类药物剂量，风险预测的附加测试，一级和二级预防，实验室检测，体力活动，营养。

链接：<http://guide.medlive.cn/guideline/21614>

（11）2020 JCS/JSCS/JATS/JSVS 心脏瓣膜病的管理指南

2020 年 9 月，日本循环学会（JCS）联合多家学会组织共同发布了心脏瓣膜病的管理指南，共包括 14 部分内容，涉及心脏瓣膜病的检查以及治疗的相关内容。

链接：<http://guide.medlive.cn/guideline/21571>

（12）2020 KSMI 专家共识：急性心肌梗死的药物治疗

2020年9月，韩国心肌梗死学会（KSMI）发布了急性心肌梗死的药物治疗专家共识，针对急性心肌梗死的药物治疗的相关内容提供指导。

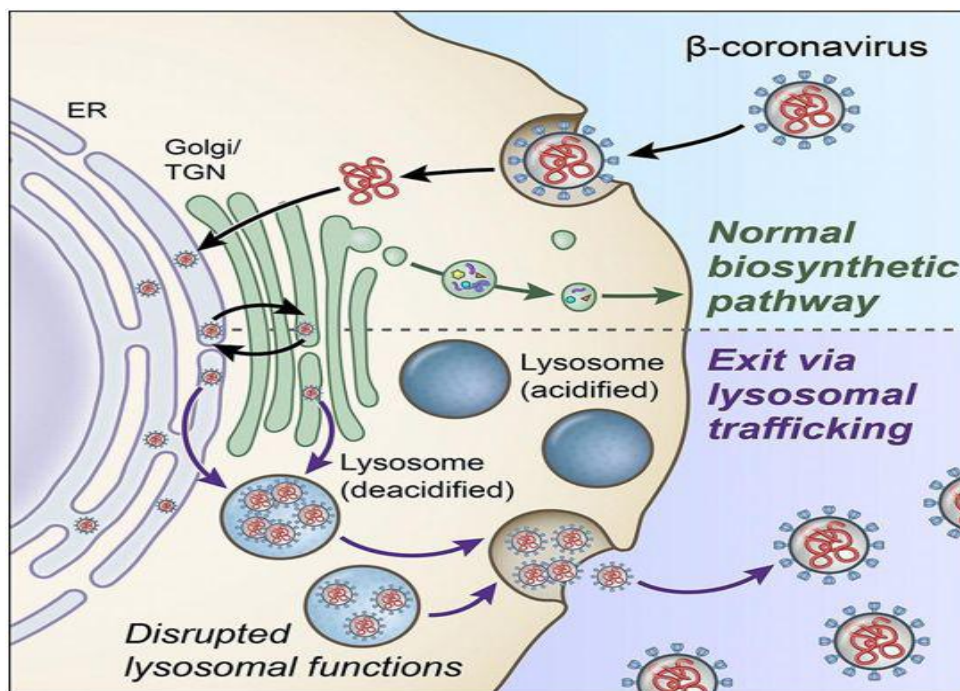
链接：<http://guide.medlive.cn/guideline/21650>

6、2020年10月Cell期刊不得不看的亮点研究

(1) Cell: 重大进展！包括新冠病毒在内的β冠状病毒利用溶酶体劫持和离开受感染细胞

doi:10.1016/j.cell.2020.10.039

在一项新的研究中，来自美国国家卫生研究院（NIH）的研究人员发现了一种生物途径，当包括 SARS-CoV-2 在内的β冠状病毒在体内传播时，它们似乎可以利用这种生物途径劫持和离开细胞。更好地了解这一重要途径可能会在阻止这种导致 COVID-19 疾病的 SARS-CoV-2 冠状病毒的传播方面提供了重要的新见解。相关研究结果于2020年10月27日在线发表在Cell期刊上，论文标题为“β-Coronaviruses use lysosomes for egress instead of the biosynthetic secretory pathway”。



图片来自 Cell, 2020, doi:10.1016/j.cell.2020.10.039

在细胞研究中，这些作者首次发现，β冠状病毒可以通过溶酶体——一种称为细胞“垃圾粉碎机（trash compactor）”的细胞器——离开受感染的细胞。通常情况下，溶酶体会在病毒和其他病原体离开细胞之前将它们摧毁。然而，这些作者发现，β冠状病毒会使得溶酶

体的抗病机制失活，从而允许它在体内自由传播。靶向这种溶酶体途径有可能导致人们开发新的、更有效的抗病毒疗法来对抗 COVID-19。

(2) Cell: 通过 CRISPR 筛选鉴定出抵抗新冠病毒感染的基因和药物靶标

doi:10.1016/j.cell.2020.10.030

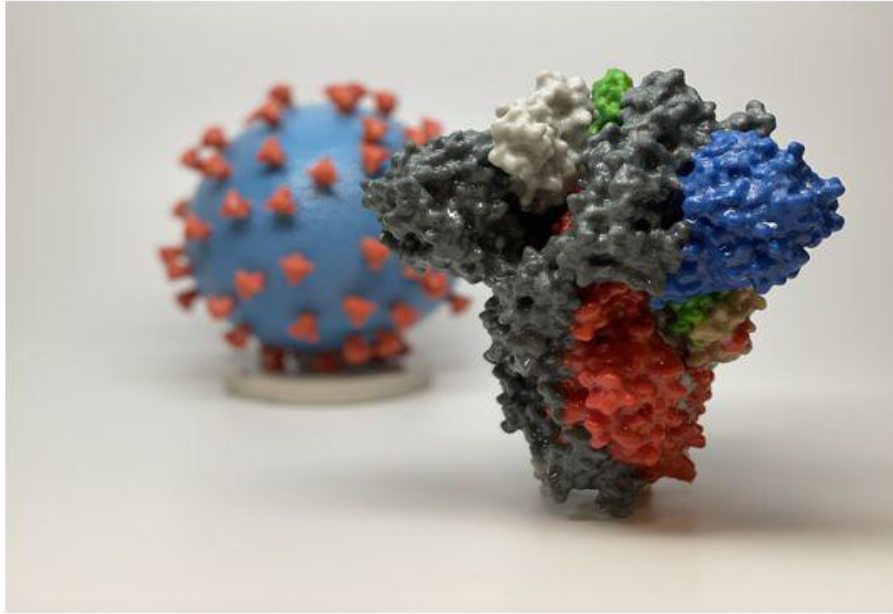
在一项新的研究中，为了确定 SARS-CoV-2 的新的潜在治疗靶点，来自美国纽约大学、纽约基因组中心和西奈山伊坎医学院等研究机构的研究人员进行了全基因组范围内的功能缺失 CRISPR 筛选，以便系统地敲除人类基因组中的基因。他们研究了哪些基因修饰使得人肺细胞对 SARS-CoV-2 感染更具抵抗力。他们的研究结果揭示了人类基因组中的哪些基因和基因调控网络是 SARS-CoV-2 感染所需的，抑制这些基因赋予了对这种冠状病毒感染的抵抗力。他们描述了一系列以前没有被认为是 SARS-CoV-2 治疗靶点的基因。相关研究结果近期发表在 Cell 期刊上，论文标题为“Identification of required host factors for SARS-CoV-2 infection in human cells”。

为了更好地理解宿主和病毒遗传依赖性之间的复杂关系，这些作者使用了一系列分析和实验方法来验证他们的结果。这种综合方法包括基因组编辑、单细胞测序、共聚焦成像以及基因表达和蛋白质组数据集的计算分析。他们发现，这些新的基因靶点在使用小分子（药物）加以抑制后，可显著降低病毒载量，其中的有些药物降低病毒载量高达 1000 倍。他们的研究结果为可能开发有效治疗 COVID-19 的新型药物提供了重要见解，并揭示它们的分子靶点。

(3) Cell: 全基因组 CRISPR 筛选鉴定出对新冠病毒感染至关重要的宿主因子

doi:10.1016/j.cell.2020.10.028

在一项新的研究中，来自美国耶鲁大学和布罗德研究所等研究机构的研究人员对暴露于 SARS-CoV-2 和 MERS-CoV 冠状病毒的数亿个细胞进行了筛选，鉴定出几十个能使这两种病毒在细胞中复制的基因，也鉴定出一些似乎抑制这些病毒的基因。他们表示，这些基因的促病毒作用和抗病毒作用将有助于指导科学家们开发新的疗法来对抗 COVID-19。相关研究结果近期发表在 Cell 期刊上，论文标题为“Genome-wide CRISPR screens reveal host factors critical for SARS-CoV-2 infection”。



图片来自 NIH

在这项新的研究中，这些研究人员对绿猴细胞进行了全基因组 CRISPR 筛选，其中与常用的人类细胞系相比，绿猴细胞在暴露于 SARS-CoV-2 后更容易死亡。这种筛选首次允许他们同时跟踪病毒和细胞之间的相互作用。这种筛选证实了早先的发现，即编码细胞表面受体的 ACE-2 基因能促进 SARS-CoV-2 感染宿主细胞。

然而，这种筛选还发现了两种新的促病毒蛋白复合物和第三种似乎有助于阻止感染的蛋白复合物。他们发现，能开启和关闭基因的 SWI/SNF 复合物和具有包括调节炎症在内的许多功能的 HMGB1 与感染后细胞死亡增加有关。

这些研究人员随后加入了抑制已发现的这两种基因产物功能的小分子药物，并发现它们可以增加培养皿中的细胞在感染后的存活率。相比之下，有助于调节细胞核内基因表达的组蛋白 H3 复合物似乎提供了一种保护作用，这会抑制 SARS-CoV-2 感染和杀死细胞的能力。

(4) Cell: “国际肿瘤新抗原选择联盟” 解锁新型个体化癌症疗法 通过改善肿瘤新抗原的预测揭示肿瘤表位免疫原性的关键参数

doi:10.1016/j.cell.2020.09.015

新抗原 (neoantigens, 肿瘤抗原)，一种源于癌症突变的微小标志物，其能标志细胞癌变的开始，或有望成为科学家们开发新一代免疫疗法的关键；在癌症疫苗和细胞疗法的开发过程中，靶向作用“正确”的新抗原或有望以最小的副作用消除患者机体的癌症，但在肿瘤中存在数百种突变，而且仅有少数会产生诱发机体抵御癌症的免疫反应的新抗原，那

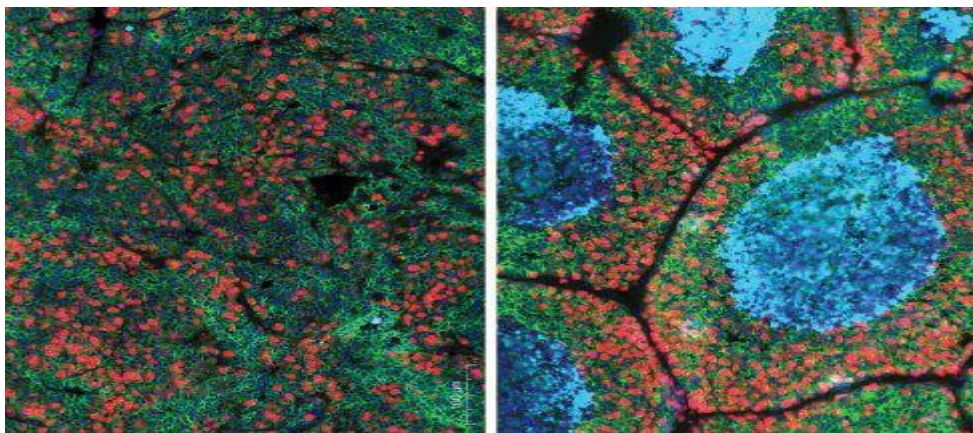
么到底是哪些癌症突变会产生这些新抗原呢？

近日，一项刊登在国际杂志 *Cell* 上的研究报告中，来自帕克癌症免疫治疗研究所等机构的科学家们通过研究发现了一些特殊的参数，其或能帮助预测哪些新抗原能够更好地刺激机体的抗癌效果，相关研究结果或有望帮助开发新一代高效的个体性化癌症免疫疗法。通过进行先进的计算机分析，研究人员发现了 5 个特征或许能强烈指示哪些癌症标志物最有可能刺激机体产生免疫反应，其主要分为两类，即新抗原在癌细胞表面呈现的方式以及这些新抗原如何被免疫系统所识别。

当研究人员将强调这 5 个特征的数据模型与另一组癌症样本进行对比测试时，他们发现，这些特征能够准确预测 75% 的有效新抗原靶点，并能过滤 98% 的无效靶标；研究者 Daniel Wells 说道，我们的目标是当开发一种基于新抗原的疗法时，使得来自肿瘤新抗原选择联盟（TESLA, Tumor Neoantigen Selection Alliance）的数据成为参考标准，如果每一种方法（无论新旧）都使用这些数据来作为其进行预测的基准，那么整个研究领域的研究人员就能够进行合作并开发出更多新方法。

7、重磅！两篇 *Nature* 论文首次提出癌症环境免疫疗法，应用前景广阔

尽管基于免疫的癌症治疗取得了显著的成功，但是并不是每个人都对这些方法有反应，而且癌症复发也会发生。世界各地的科学家们都在竞相寻找方法来改善免疫疗法在人体中的治疗效果。然而，在两项新的研究中，来自美国纪念斯隆-凯特琳癌症中心和康奈尔大学等研究机构的研究人员指出这可能过于狭隘地关注这个问题。相关研究结果近期发表在 *Nature* 期刊上，论文标题分别为“TGF- β suppresses type 2 immunity to cancer”和“Cancer immunotherapy via targeted TGF- β signalling blockade in TH cells”。



阻断免疫细胞（右边）中的 TGF- β 可触发小鼠肿瘤中的细胞死亡（蓝色），

图片来自 *Nature*, 2020, doi:10.1038/s41586-020-2836-1

根据这两篇论文的通讯作者、纪念斯隆-凯特琳癌症中心免疫学家 Ming Li 博士的说法，大多数现有的免疫疗法，包括免疫检查点阻断和 CAR-T 细胞疗法，旨在促使免疫系统找到并杀死癌细胞——这是对疾病的正面攻击。

但是，肿瘤也需要支持性的环境——安全的港湾，以便在那里茁壮生长。Li 博士说，“它们需要血管为它们提供营养。”

摧毁这些安全港口是否可以间接地对付这一内敌？Li 博士认为答案是肯定的，而且他在这两篇论文中支持这一概念。

他说，“我们知道，免疫系统非常善于识别有害的入侵者，并精确地攻击它们。但这不是我们的免疫系统保护我们免受威胁的唯一方式。它还能促进受损组织的愈合，使得病原体无法在体内扎根。我们如今发现，这后一种作用也可以被征召到抗击癌症的斗争中来。” Li 博士和他的同事们发现，他们可以通过促使免疫细胞开启肿瘤周围的伤口修复过程，来抑制小鼠体内的癌症。在这个过程中，滋养癌症的血管被去除，这样癌细胞就会饿死。这是一种被 Li 博士称为“癌症环境免疫疗法 (cancer environment immunotherapy)”的方法。

伤口与癌症

要了解伤口愈合如何有助于遏制癌症，请考虑当一个人受伤时发生的情况，比如说被刀割伤。在早期阶段，伤口会发炎——变红、发热、肿胀。在伤口愈合的这一阶段，血管扩张，免疫细胞冲进去对抗可能引起感染的敌人并清理碎片。但是，在此之后，伤口会被新的组织填满，炎症也会消失。

伤口愈合过程中的一个重要角色是一种叫做 TGF- β 的分子，它的存在随着炎症周期的变化而变化。在癌症“伤口”存在的情况下，TGF- β 会持续存在，并使癌症生长恶化。相反，阻断它的作用就会抑制肿瘤产生。此前的研究已表明，这种抑制作用依赖于称为 T 细胞的免疫细胞。

Li 博士和他的团队想更多地了解当 TGF- β 受到阻断时，哪些 T 细胞参与抑制癌症生长。他们最初猜测，一种称为 CD8 T 细胞的 T 细胞亚群，即“杀伤性”T 细胞，负责抑制肿瘤产生。但是，当他们通过遗传手段去除小鼠 CD8 细胞中的 TGF- β 受体时，这对癌症生长没有影响。

接下来，他们想了解一种不同的 T 细胞亚群，即所谓的 CD4 T 细胞，也就是“辅助性”T 细胞，是否可以解释这种癌症抑制现象。事实上，通过遗传手段去除 CD4 T 细胞中的 TGF- β 受体，可以显著降低小鼠体内的癌症生长。

在这种情况下，CD4 T 细胞是如何促进癌症控制的呢？Li 博士和他的同事们发现，这

些细胞能促进肿瘤周围的伤口愈合。作为这一过程的一部分，为肿瘤提供营养的血管被显著地重塑，在肿瘤周围形成了一种保护墙，剥夺了供应给肿瘤的营养。

这些发表在第一篇论文中的研究结果表明阻断 CD4 T 细胞中的 TGF- β 信号，可以激活强大的伤口愈合反应，从而直接阻止癌症产生。

但是对那些已经生长的肿瘤，又该如何呢？阻断 TGF- β 能抑制它们吗？在第二篇论文中，Li 博士和他的团队在第二组实验中探讨了这个问题。

他们设计了一种基于抗体的药物，该药物可以同时与 TGF- β 和辅助性 T 细胞（Th 细胞）结合。他们发现，这种被他们称为 4T-Trap 的药物可以显著减少小鼠体内的癌症。

之前试图阻断 TGF- β 来治疗癌症的方法并不成功，这可能是因为这种蛋白在体内有很多作用，因此完全阻断它可能会引起严重的副作用，比如心脏问题，甚至出现新的癌症。但 4T-Trap 将 TGF- β 阻断分子直接靶向 CD4 T 细胞，所以副作用会减少。换句话说，这是一种更具针对性的方法。

“激动人心的回归”

事实上，CD4 辅助性 T 细胞而不是 CD8 杀伤性 T 细胞发挥关键作用的事实让这些研究人员感到有些意外。Li 博士说，“如今，识别癌细胞的 CD8 细胞毒性 T 细胞成了焦点。如果是 T 细胞介导的，那么一定是 CD8 T 细胞，这几乎成了教条。这也是我们最初的假设。但事实证明并非如此。”

然而这些发现并非完全没有先例。事实上，促进伤口愈合可以极大地遏制癌症进展的发现与之前的研究工作很好地结合起来。20 世纪 80 年代中期，癌症研究者 Harold Dvorak 在 *New England Journal of Medicine* 期刊上发表了一篇如今很闻名的标题为“Tumors: Wounds That Do Not Heal”的文章，在该文章中，他认为肿瘤本质上是“不愈合的伤口”。肿瘤征用正常的伤口愈合来帮助自己生长。它们通过征用针对组织损伤的早期免疫反应——例如，新血管的生长——来茁壮成长，但是当这些血管被移除时，它们就永远无法进入伤口愈合的后期阶段。

Li 博士说，“通过阻断辅助性 T 细胞中的 TGF- β ，我们让伤口愈合运行到完成。我们治愈了癌症的伤口。”

在回顾了他的研究结果与这些早期发现相呼应之后，Li 博士说，“这是一个令人兴奋的回归。”

他提出，此类的“癌症环境免疫疗法”可能成为当前基于免疫的癌症治疗方法的有力补充。他的实验室目前正在与纪念斯隆-凯特琳癌症中心的医生研究人员合作，以便将这些

新发现转化为临床实践。

原文出处：

1) .Ming Liu et al. TGF- β suppresses type 2 immunity to cancer. Nature, 2020, doi:10.1038/s41586-020-2836-1

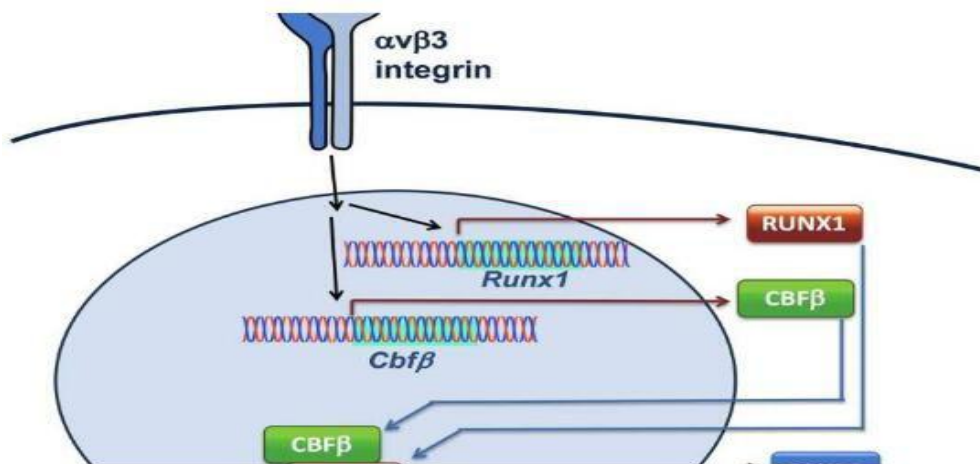
2) .Shun Li et al. Cancer immunotherapy via targeted TGF- β signalling blockade in TH cells. Nature, 2020, doi:10.1038/s41586-020-2850-3.

3) .Harold F. Dvorak. Tumors: Wounds That Do Not Heal. NEJM, 1986, doi:10.1056/NEJM198612253152606

4) .New studies support the concept of 'cancer environment immunotherapy'
<https://medicalxpress.com/news/2020-10-concept-cancer-environment-immunotherapy.htm>
1

8、JCI: 科学家发现了一种有望治疗自身免疫性疾病的新靶点！

机体的免疫反应是一种平衡的行为，其过量会导致炎症或自身免疫性疾病的发生，过少则会导致机体严重感染的出现，调节性 T 细胞，或 Tregs 细胞就是维持这种平衡的重要角色，其在机体免疫反应过程中扮演着“制动器”的角色以免出现过量的免疫反应。因此，控制 Tregs 的数量和活性对于维持机体健康尤为重要；近日，一项刊登在国际杂志 Journal of Clinical Investigation 上的研究报告中，来自宾夕法尼亚大学等机构的科学家们研究发现，通过靶向作用名为 DEL-1 的分子或能作为一种有效的方法来帮助治疗炎症或抑制自身免疫性反应，DEL-1 分子能促进 Tregs 及其免疫抑制活性的产生。



图片来源: Hajishengallis laboratory

研究者 Hajishengallis 说道，在早期研究中我们发现了一种关联，即在炎症消退期间，

Tregs 的水平会上升, DEL-1 分子的水平也会上升, 于是我们就想知道其二者是如何发生关联的。随后研究人员利用牙周炎小鼠模型进行研究, 结果发现, DEL-1 分子能促进机体炎症的消退, 换句话说, 其能帮助机体回归到一个正常状态; 在这项研究中, 研究者依赖这种模型进行研究探究了 DEL-1 分子与 Tregs 细胞之间的关联, Tregs 细胞与 DEL-1 分子一样, 其在炎症消退过程中水平会升高。

研究者表示, 相比携带 DEL-1 分子的小鼠而言, 出生时就缺失该分子的小鼠机体中 Tregs 的水平会发生下降, 而与炎症相关的 T 细胞—Th17 的水平则会上升, 通过注射 DEL-1 就能恢复缺失该分子的小鼠机体中 Tregs 的水平。这种关联或许能提供 DEL-1 和 Tregs 之间直接关联性的线索 (并非证据), 而 Tregs 和 Th17 细胞之间存在一种特殊的互惠性, 因此研究者并不清楚是否 DEL-1 分子会对 Tregs 或 Th17 细胞产生反应。

为了证实这种关联, 研究人员利用培养中的小鼠细胞进行实验来观察, 是否 DEL-1 分子会影响 T 细胞发育为成熟 Th17 细胞或 Tregs 细胞, 由于 DEL-1 分子似乎并不会直接影响 Th17 细胞的产生, 而其对 Tregs 的影响让研究人员非常吃惊, 当研究者对人类细胞进行研究后也发现, 在 DEL-1 存在的情况下 Tregs 的产生会不断增强。此外研究者还发现, 当 DEL-1 存在时 T 细胞的免疫抑制功能 (该特性能被 Tregs 细胞所支持) 就会被增强。

研究者认为, DEL-1 能够支持 Tregs 的活性, 随后他们进行了一系列实验来揭示 DEL-1 发挥作用的信号通路的更多细节信息, 结果发现, DEL-1 能与 T 细胞表面的一种特殊分子相互作用, 该分子能诱导转录因子 RUNX1 从而促进 Tregs 细胞主要调节子 FOXP3 的表达和稳定, 如果没有 FOXP3, 机体就不会存在 Tregs; 因此, DEL-1 分子就能通过移除位于基因区域的甲基化基团 (小分子标签) 来发挥表观遗传化作用从而稳定 FOXP3 分子。

FOXP3 的缺失的确与人类患严重疾病之间存在关联, 比如 IPEX 综合征, 其就是由于 FOXP3 突变所引发的一种 X 染色体关联性疾病, 其会让患者机体中 Tregs 的水平变得较低, 而且患者也会频繁发生多种自身免疫性疾病。尽管研究人员最开始对牙周病小鼠模型进行研究, 但他们认为, DEL-1 与 Tregs 之间的关联或许更为普遍, 因此通过在急性肺部炎症的小鼠模型机体中来调查这种关联, 研究者也发现相同的模式, 即 DEL-1 的缺失与 Tregs 数量的严重减少以及炎症无法得到有效解决直接相关。

后期研究人员希望更深入地研究这一机制来检测是否 DEL-1 的来源会对调节 Tregs 会产生影响, 此外其他研究人员也想将这些研究发现应用到对自身免疫性疾病模型的研究中去, 而自身免疫性疾病能通过向免疫抑制的平衡转变而得到有效控制。最后研究者 Hajishengallis 说道, 我认为, DEL-1 并不仅仅能用于牙周炎和炎性疾病的研究, 还能作为

治疗自身免疫性疾病的一种潜在新型靶点。

原文出处: Xiaofei Li et al, The DEL-1/ β 3 integrin axis promotes regulatory T cell responses during inflammation resolution, *Journal of Clinical Investigation* (2020). DOI: 10.1172/JCI137530

9、近期研究进展助力卵巢癌的防治：本期为大家带来的是卵巢癌领域的研究进展。

(1) Sci Adv: 实验室培育的新型 3D 肿瘤模型或有望帮助改善卵巢癌的疗法

doi: 10.1126/sciadv.abb3298

2020年10月12日 讯 /生物谷 BIOON/ --近日,一项刊登在国际杂志 *Science Advances* 上的研究报告中,来自诺丁汉大学等机构的科学家们通过研究在实验室中开发出了一种用于研究卵巢癌的 3D 肿瘤模型,相关研究结果或能帮助理解卵巢癌的发病机制并开发新型的靶向性疗法。研究者所创建的这种多细胞 3D 微环境能够重现卵巢癌中肿瘤细胞生长的模式以及其如何对化疗药物产生反应。

目前研究人员需要改良版的 3D 癌症模型来研究卵巢癌患者机体中肿瘤的生长、进展以及对新型疗法的反应情况,在临床前试验中测试的 90% 的成功癌症疗法都在早期临床试验中失败了,仅有不到 5% 的肿瘤药物能在临床试验中成功使用,而临床前试验主要依赖于 2D 实验室培养的细胞培养物以及动物模型来预测患者对疗法的反应。然而,传统的 2D 细胞培养并不能模拟肿瘤组织的关键特征,物种间的差异也可能会导致很多在动物宿主中进行的成功疗法在人类临床试验中变得无效,因此研究人员就需要开发新型的实验性 3D 癌症模型来更好地重建人类机体的肿瘤微环境,并同时考虑患者间的具体差异。

这种新型的水凝胶生物材料由一种肽类和在卵巢癌中发现的特殊蛋白组装而成,其形成的机制能促进这种肽类将这些蛋白组装到分子环境中,从而就能模拟其在患者机体肿瘤中的呈现方式。研究者 Alvaro Mata 教授说道,生物工程自组装的模型能够扩展研究者的实验库,同时还能以一种生物学相关可控的方式帮助研究肿瘤的生长和进展,这项研究中,研究人员能将肽类双亲分子与细胞外基质蛋白共同组装成为肿瘤微环境中可调节的 3D 模型;这种肽类蛋白质复合模型能尝试模拟患者机体中肿瘤的物理、生物分子和细胞特征,随后研究者利用化疗药物来测试实验室培养的肿瘤所出现的反应,从而来证实多细胞结构的功能,结果他们观察到了肿瘤开始发生了萎缩,这就表明,这种新型的肽类蛋白质生物材料或能帮助更加有效地进行卵巢癌新型药物和疗法的测试。

自组装是将多个组分组装成为更强大结构的而过程，生物系统依赖于这一过程来控制分子和细胞组装成为复杂的功能性组织，这些组织具有研究者所知道的非凡特性，比如生长、复制和执行强大功能的能力。最后研究者 Daniela Loessner 说道，3D 癌症模型的金标准是目前已经上市使用的 Matrigel™，其是一种从小鼠肉瘤中提取出的可溶解的基底膜结构，Matrigel 流行的一个主要原因是其能促进细胞与基质之间的相互作用，促进癌症和机制细胞生长成为称之为球状体的聚集物。然而，由于批量变异、成分不明确以及动物来源等原因，这种 3D 癌症模型在模拟肿瘤环境方面仍然缺乏控制，这些特征对于科学家们有效筛选并开发新型癌症疗法带来了非常大的局限性，本文研究结果证明了科学家们工程化制造 3D 模型的能力，这些模型或许就能作为一种复杂、可控且可替换的重要生物材料。

(2) NEJM: III 期临床试验表明用于治疗乳腺癌和卵巢癌的奥拉帕尼将引发晚期前列腺癌治疗变革

doi:10.1056/NEJMoa2022485.

一项将改变临床实践的 III 期临床试验得出结论，一种用于治疗乳腺癌和卵巢癌的药物可以延长一些患有前列腺癌的男性患者的生命，并应当成为这种疾病的新标准治疗方法。这项临床试验的最终结果显示，奥拉帕尼 (olaparib) ——一种称为 PARP 抑制剂的开创性药物，也是有史以来第一个靶向遗传性基因缺陷的抗癌药物——可以成功用于治疗修复受损 DNA 的能力较弱的前列腺癌。相关研究结果近期发表在 NEJM 期刊上，论文标题为“Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer”。

这种创新药物在减缓晚期前列腺癌的生长和扩散方面比现代激素药物阿比特龙 (abiraterone) 和恩杂鲁胺 (enzalutamide) 更有效。

今年早些时候公布的这项称为 PROfound 的临床试验的先前结果导致奥拉帕尼获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 的批准，这就使得它成为首批可用于治疗前列腺癌的基因靶向药物之一。

这项临床试验已经报告了这种肿瘤中存在 DNA 修复缺陷的男性患者在疾病发展和结果方面的改善——不过在这个阶段公布的最终结果提供了更长的随访时间，并最终证实给予奥拉帕尼可改善男性患者的生存率。

这项 PROfound 临床试验研究了 387 名在 15 个 DNA 修复基因中的一个或多个存在缺陷的晚期前列腺癌男性患者。

来自英国癌症研究所的研究人员首先发现了奥拉帕尼如何靶向 DNA 修复能力存在缺陷的肿瘤。他们如今期待着 PROfound 临床试验的结果为利用奥拉帕尼治疗前列腺癌获取

欧洲和英国监管机构的批准铺平道路。

肿瘤有遗传变化的男性患者被分配到两组：一组为 BRCA1、BRCA2 或 ATM 基因发生变化的男性，另一组为任何其他被研究的 DNA 修复基因发生变化的男性。然后，这些男性患者经随机分配接受奥拉帕尼或标准激素治疗。

DNA 损伤是癌症的基本原因——但是它也是癌症的一个可以加以利用的关键弱点，这是因为癌细胞也需要能够修复自己的 DNA。

在对 PROfound 临床试验数据的最终分析中，这些研究人员发现，在 DNA 修复基因存在问题的男性患者中，奥拉帕尼比现代靶向激素药物阿比特龙和恩杂鲁胺更有效地阻止了前列腺癌的生长。

DNA 修复基因 BRCA1、BRCA2 或 ATM 发生遗传改变的患者接受奥拉帕尼治疗后，中位总生存期为 19.1 个月，而接受靶向激素治疗的患者则为 14.7 个月。同时，研究的任何其他 DNA 修复基因发生遗传改变的患者接受奥拉帕尼治疗后的总体生存期为 14.1 个月，相比之下，接受靶向激素药物治疗的患者的总体生存期为 11.5 个月。

在这项临床试验过程中，患者被允许“交叉（cross over）”——这意味着，一旦他们的疾病出现进展，他们能够切换治疗，并开始服用实验性治疗药物奥拉帕尼。总的来说，接受靶向激素治疗的 131 名男性中，有 66% 的人（86 人）交叉接受了奥拉帕尼治疗。这些研究人员分析了从靶向激素治疗交叉接受奥拉帕尼治疗对生存率的影响，发现交叉接受奥拉帕尼治疗的人更不容易早死。

由于这项临床试验的结果，这些研究人员如今希望一旦奥拉帕尼获得欧洲药品管理局（European Medicines Agency, EMA）和英国国家卫生与临床优化研究所（National Institute of Health and Clinical Excellence, NICE）的批准，这样它就能够让之前接受了阿比特龙或恩杂鲁胺等现代靶向激素治疗的 BRCA1、BRCA2 或 ATM 基因存在缺陷的晚期前列腺癌男性患者受益。

在除 BRCA 或 ATM 之外的 DNA 修复基因存在缺陷的男性患者中，有倾向于使用奥拉帕尼治疗的趋势，但数据并不确定。下一步，这些研究人员将研究新的药物组合，使得奥拉帕尼更有效，以便帮助患有前列腺癌和 DNA 修复基因存在缺陷的男性患者活得更久。

研究共同负责人、英国癌症研究所实验癌症医学教授 Johann de Bono 说，“我相信我们的结果将改变前列腺癌的治疗——希望很快就会改变。我们证实作为一种已经被批准用于乳腺癌和卵巢癌的药物，奥拉帕尼可以延长那些已经接受了恩杂鲁胺或阿比特龙治疗的在 BRCA1、BRCA2 或 ATM 基因中存在缺陷的晚期前列腺癌男性患者的生命。FDA 已经在美

国批准了奥拉帕尼治疗前列腺癌，我希望我们临床试验的最终结果能让这种创新药物尽快在欧洲和英国获得授权。这将使得更多的男性患者能够利用这种针对性的治疗方法，这样他们能够有更多宝贵的时间与亲人在一起。”

英国癌症研究所首席执行官 Paul Workman 教授说，“观察到基因靶向药物奥拉帕尼对前列腺癌男性患者产生如此大的影响，我真的很兴奋。这种创新药物的好处之一是，它的副作用比化疗要少得多，这是因为它可以靶向前列腺癌的致命弱点，而不会攻击体内的健康细胞。奥拉帕尼是为患者提供更智能、更友善的个性化治疗的完美典范——它在英国取得了进步，包括开拓性的改变英国癌症研究所科学和实践的临床试验。我们的研究人员的下一步是研究新的治疗组合，这些组合可以让我们更进一步，帮助我们预防或克服耐药性——这是我们新的癌症药物发现中心的中心目标。”

(3) Clin Cancer Res: 新研究有助于提高卵巢癌的治疗效果

doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1762

经过近四年的工作，科罗拉多大学（CU）的一组研究人员和临床医生本周在《Clinical Cancer Research》杂志上发表了一篇论文，该论文探讨了卵巢癌在化疗过程中如何变化以及其治疗反应。

尽管对卵巢癌患者的包括外科手术和化学疗法在内的护理标准通常是有效的，但疾病复发和耐药性却很常见。据美国癌症协会称，卵巢癌在女性癌症死亡中排名第五，其死亡人数比女性生殖系统的任何其他癌症都要多。到 2020 年，估计将有 13,940 名妇女死于卵巢癌。目前，尚无可预测的临床需求来预测患者对化学疗法的反应。

“几乎所有患者最初都会做出反应，但是，几乎所有患者都会复发，” CU 癌症中心成员，通讯作者 Benjamin Bitler 博士说。“另一方面，有一小部分患者在五年后永远不会复发或保持缓解。我们正在努力更好地预测患者对化学疗法的反应。”

这组研究人员和临床医生于 2016 年 11 月着手确定潜在的生物标志物或途径，以更好地预测患者的肿瘤对治疗的反应。此信息可能会更改维护和监视，并将朝着为每位患者提供精确医疗方法迈出一步。

“我们的最终目标是，被诊断出患有卵巢癌的人能够进入，我们将能够治疗原发性肿瘤并使用研究中描述的两种主要技术，即使用纳米串的转录组学和多光谱免疫组织化学技术（IHC），以了解表达的内容以及肿瘤微环境的样子。” Bitler 说。

多光谱 IHC 是表征肿瘤成分的一种方法。肿瘤并非仅由肿瘤细胞组成；它们还包括血管，基质和免疫细胞等。导致这一结果的其他研究表明，肿瘤的成分与患者的预后相关，

提示肿瘤的成分可能为治疗反应提供了线索。多光谱 IHC 的主要优势在于，不同细胞类型的位置保持不变，从而允许增加数据量，这是每种细胞类型的物理位置。

“但是，多光谱 IHC 的局限性在于，目前我们只能识别 9 种不同的标志物。当肿瘤内可能有 9 种以上的细胞亚群时就会出现这个问题。因此，为了提高我们对肿瘤成分的分辨率，我们同时使用了转录组分析，以进一步推断出肿瘤成分。”

在这两种技术之间，研究小组可以确定可能参与促进肿瘤进展或对治疗的反应的重要参与者。在本研究中，研究小组检查了化疗前后的卵巢癌肿瘤，目的是描述化疗如何重塑肿瘤成分。在这项研究的基础上，卵巢癌研究小组的长期目标是利用我们对化学疗法对肿瘤作用的了解来预测反应和疾病复发。

(4) Genes & Development: 卵巢癌关键突变对小鼠发育的影响

doi: 10.1101/gad.339424.120

麦吉尔大学古德曼癌症研究中心 (GCRC) 的一项新研究表明，表达活化、突变形式的雌激素受体 α (ER α) 的小鼠体内发生了重大的生物学变化，为这一重要基因在发育和癌症中的作用提供了新的线索。在约 70% 的乳腺癌病例中存在雌激素受体过表达的情况，而当雌激素受体发生突变时，通常伴随着乳腺癌的治疗抗性增加，并且因此可能导致患者预后不良。为了了解 ER α 突变的生物学效应如何导致癌症，GCRC 的研究人员构建了第一个表达这些突变之一的小鼠模型，从而为它对性器官发育的影响提供了新的见解。

由 GCRC 的 William Muller 博士领导并发表在《Gene & Development》上的这项研究揭示了在雌激素受体中表达突变的小鼠的生殖器官，乳腺和骨骼发育异常现象。这种突变不仅导致雌性和雄性小鼠发育迟缓和性发育异常，还引发了雄性小鼠的生理和遗传变化，使它们在表型上与雌性小鼠更加相似。

Muller 教授指出：“我们观察到的雄性小鼠雌性化的现象与此前长期存在的观念相一致，即雌激素信号通路对于男女生殖道的性别分化至关重要。了解这种突变对乳腺癌的生物学影响，有望使我们将来为癌症患者开发更好的治疗方法。”

GCRC 的这些新发现表明，ER α 基因突变的雄性小鼠存在关键的发育和行为变化。病理学角度来说，雄性小鼠的睾丸和精囊明显萎缩，而无包膜腺。在这些小鼠中看到的发育变化很可能与癌症有关。总之，发育生物学在癌症研究中很重要，了解基因如何影响某些器官的发育可以告诉我们很多有关这些基因如何引起或促成癌症的信息。

(5) Communications Biology: 新研究开发出卵巢癌的快速检测手段

doi: 10.1038/s42003-020-01191-x

CA125 抗原是一种在女性生殖道组织中发现的跨膜糖蛋白，通常用于检测卵巢癌，但在识别早期癌症方面效果不佳。当 CA125 检测与靶向肿瘤中异常糖结构的组合时，癌症识别特异性可以得到显著改善。

由芬兰图尔库大学的 Kim Pettersson 教授领导的研究小组致力于开发新颖的检测方法，该方法可用于检测癌组织中修饰的糖结构。最近发表的文章描述了该研究小组如何开发这种快速灵敏的即时诊断服务，可以从患者的血液样本中检测出卵巢癌。

基于该研究开发的快速测试手段，可以在 30 分钟内从血液样本中更准确地检测出卵巢癌。该研究的第一作者 Sherif Bayoumy 博士说：“与常规的 CA125 诊断相比，该新方法在检测卵巢癌中的敏感性要高出 4.5 倍。”

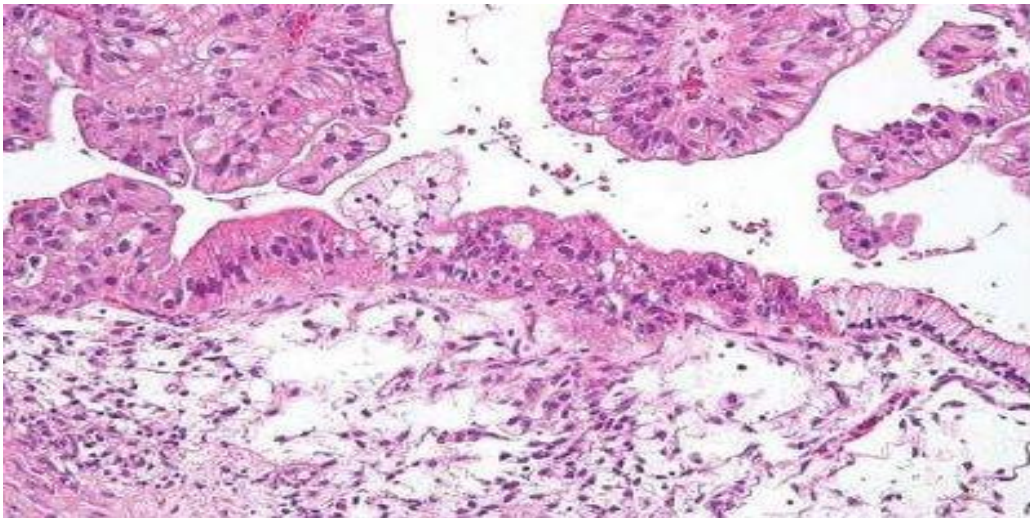
下一步，作者希望进一步扩大这些结果，以覆盖更大的患者范围和其它类型的癌症。最终目标是为临床使用开发快速测试，以促进进行进一步的检查和治疗选择。

Kim Pettersson 教授说：“我们的结果对于早期癌症诊断非常有希望。我们目前正在研究其他癌症中类似方法的功能”。

(6) Blood Adv: 利用一种新型人体器官芯片揭示卵巢癌借助血小板的力量发生癌症转移的分子机制

doi:10.1182/bloodadvances.2020001632

近日，一篇发表在国际杂志 Blood Advances 上的研究报告中，来自德州农工大学等机构的科学家们通过研究揭示了卵巢癌肿瘤、血管和血小板之间的相互作用，他们发现，卵巢癌或会打破血管屏障以便其能与诸如血小板等血细胞进行交流沟通，当这些肿瘤与血小板沟通时，其就会开始发生癌症转移或者扩散到机体其它位点上去。



目前，研究人员认为血小板或是卵巢癌转移的诱发剂，但他们并不清楚到底是什么样

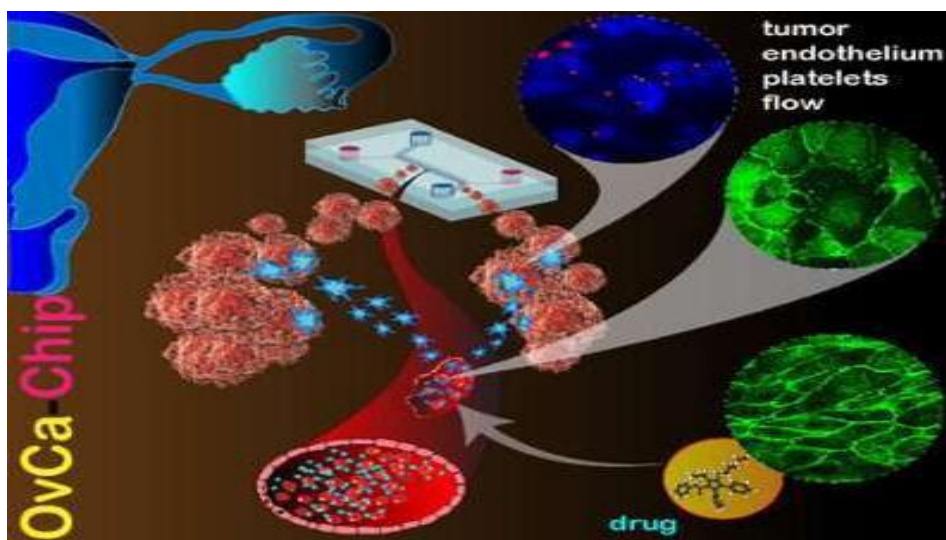
的机制能将血小板引入到肿瘤细胞中，相比在动物模型中非常艰难地研究其中的奥秘，这项研究中，研究人员提出了一种新型解决方案，即人体器官芯片（organs-on-a-chip）研究。人体器官芯片是一种 USB 驱动器大小的微粒体医学设备，研究人员在 OvCa 芯片上进行了设计，从而就能使其更加容易地观察肿瘤和血小板之间的相互作用过程。

研究者 Jain 解释道，一种特殊的微环境能促进卵巢肿瘤细胞与血管在一起进行共培养，随后肿瘤就能与血细胞之间发生相互作用，随后研究人员就能进一步研究药物是如何影响二者之间相互作用的。在 OvCa 芯片上观察肿瘤与血管之间的相互作用就能让研究人员获得意想不到的结果，他们指出，肿瘤细胞会系统性地分解内皮细胞，内皮细胞是排列在血管内壁阻断外部环境与血细胞之间相互作用的天然屏障，一旦该屏障被打破，诸如血小板等血细胞就会进入到肿瘤微环境中并被癌细胞招募来促进癌症的转移。

利用相关的研究结果或许就有望帮助临床医生开发治疗卵巢癌的新型疗法，同时研究者指出，一些抗血管的药物或许也能与抗癌疗法联合使用，人体器官芯片的好处就在于，其能对这些新型药物疗法和药物组合进行监测和检测，该芯片的其它用处就是进行疾病的诊断，研究者 Jain 表示，我们必须清楚，这些芯片是活体芯片，其含有活细胞，而其优势在于其或许就是真正的人类样本，所以未来这项新技术或能帮助我们开发新型个体化疗法，这样我们就能从患者身上提取干细胞和其它细胞，并利用这些细胞为单一患者制造出完整的芯片用于深入研究患者的疾病进展情况。

(7) Cancer Res: 揭示卵巢癌在体内生长和进化的分子机制

doi: 10.1158/0008-5472.CAN-20-0521



近日，一项刊登在国际杂志 Cancer Research 上的研究报告中，来自纽约市立大学等机构的科学家们通过研究揭示了卵巢癌在人体内生长和进化的分子机制。这篇题为

“Multi-omic analysis of subtype evolution and heterogeneity in high-grade serous ovarian carcinoma” 的研究报告具有一定的基础科学意义，文章中研究人员提出了自己长达数十年的肿瘤发生过程的见解，以及这些思路对开发癌症亚型靶向性疗法的实际意义。

每年美国有超过 2 万名女性会被诊断为卵巢癌，而且会有大约 1.4 万名患者发生死亡；研究者 Waldron 表示，在疾病诊断之前理解异质性肿瘤进化的机制非常困难，因为我们无法直接观察到肿瘤的进化，但是通过观察在进化的不同阶段所发现的肿瘤，并对肿瘤的基因组特性和异质性进行详细研究，研究人员或许就能捕获一些新的东西；如今研究人员想知道是否肿瘤的发生会以某种特定的亚型开始并能持续保持这种状态，还是会随着时间延续不断进化、改变甚至繁殖；如果一种肿瘤亚型能在肿瘤中发生进化并繁殖，那么针对肿瘤亚型的特殊疗法似乎就不太可能会带来帮助。

为了回答这个问题，这项研究中，研究人员开发了一种新方法从基因组数据的互补类型中推断异质性肿瘤亚型的存在，他们能利用互补但完整的不同方法来解决相同的问题，其中一种能利用传统方法的手段对大量肿瘤组织进行 DNA 和 RNA 测序，另外一种方法则能对一部分肿瘤进行新型的单细胞测序分析；两种方法均能得到一致的图像，这或许就会增强科学家们对两种新方法所得到结果的信心。

一个让研究人员觉得非常惊讶的结果是否定了这种癌症离散转录组亚型的想法，取而代之的是连续发生的肿瘤模型，包括亚克隆的混合物、突变的积累、免疫细胞和基质细胞浸润（其比例与肿瘤阶段和起源组织有关），以及此前与离散亚型相关的特性之间的进化特性；最后研究者 Waldron 说道，不幸的是，此前研究人员关于离散亚型的观点过于简单，其或许不太可能会帮助我们理解疾病的发病机制、预防以及疾病的治疗等；幸运的是，随着科学家们对肿瘤异质性进行了更为清晰的认识，以及理解肿瘤异质性技术的快速发展，未来研究人员或更加有希望解析肿瘤异质性发生的原因，并开发针对性的抗癌疗法。

(8) The Lancet Oncol: 阻断癌细胞 DNA 修复的特殊药物在首个卵巢癌临床试验中表现出巨大作用潜力 doi:10.1016/S1470-2045(20)30180-7

日前，一项刊登在国际杂志 The Lancet Oncology 上的研究报告中，来自美国达纳-法伯癌症研究所等机构的研究人员在一项随机临床试验中发现，一种靶向作用特殊蛋白（癌细胞需要这种蛋白来维持其生长和分裂）的药物当与化疗联合使用在治疗常见卵巢癌上或能表现出一定的治疗前景。

文章中，研究者表示，在病情开始恶化前，相比仅利用化疗手段治疗的重度浆液性卵巢癌（HGSOC, high-grade serous ovarian cancer）患者而言，利用药物 berzosertib（ATR

蛋白抑制剂) 结合化疗治疗的卵巢癌患者的寿命能被大大延长, 相关研究发现或为检测药物 berzosertib 在一系列癌症中的应用奠定了坚实的基础。

研究者 Panagiotis Konstantinopoulos 说道, 我们进行 2 期临床试验结果表明, 当将 ATR 抑制剂与化疗结合使用或能给对化疗耐受的 HGSOc 患者和其它类型肿瘤患者 (ATR 在患者机体中扮演关键角色) 带来潜在的治疗效益; 药物 berzosertib 能利用某些癌细胞的弱点来发挥杀灭癌细胞的作用, 这就好像拖拉机不停开动一样, 受到持续增殖驱动的肿瘤细胞往往需要频繁地进行修复, 而肿瘤细胞往往会不断修复破碎的 DNA 链。

HGSOc 与其它类型的癌症一样, 其在很大程度上会依赖于 ATR 蛋白来制造癌细胞生长所需的蛋白质, 当利用化疗来治疗癌症时, 这种依赖性表现得尤为明显, 化疗会干扰癌细胞复制 DNA 的能力。研究者表示, 癌细胞的无限生长会给 DNA 的复制过程带来巨大的压力, ATR 蛋白则能帮助癌细胞在压力状况下存活, 其工作是协调细胞周期的停止, 从而检查 DNA 是否完整或需要进行修复, 抑制 ATR 的药物能够剥夺肿瘤细胞进行修复的能力, 同时在治疗某些癌症上也非常有效。

这项研究中, 研究人员招募了 70 名对基于铂的化疗手段耐药的 HGSOc 患者进行研究, 其中一半参与者被随机指定仅接受标准的化疗制剂吉西他滨进行治疗, 另外一半参与者则接受吉西他滨联合药物 berzosertib 进行联合治疗。研究者表示, 仅接受吉西他滨治疗的患者的中位无进展生存期大约为 14.7 周, 而对于吉西他滨联合 berzosertib 治疗的患者而言, 其中位无进展生存期则为 22.9 周, 在对基于铂的化疗手段耐受的患者中 (比如 3 个月内接受基于铂的化疗手段后疾病出现恶化的患者) 这些差异就表现得较为明显, 即吉西他滨组患者的中位无进展生存期为 9 周, 而联合疗法的患者则为 27.7 周。

最后研究者表示, 两组参与者所出现的副作用相似, 然而接受联合疗法的患者机体会表现为高比率的血小板减少症, 或机体表现为较低的血小板水平。

(9) 压力疗法新突破! Nature 子刊指出压力疗法有效治疗卵巢癌!

doi: 10.1038/s41467-020-16393-4

高级别浆液性卵巢癌 (HGSOc) 是最常见的卵巢癌, 占卵巢癌死亡人数的 70-80%。虽然一些新的治疗方法已经被批准用于卵巢癌的治疗, 但是总体生存率在过去的几十年里并没有提高。

在一项近日发表在 Nature Communications 杂志上的新研究中, 来自彼得·麦卡伦癌症中心 (Peter Mac) 的研究人员报告说, HGSOc 细胞对一类新的治疗比较敏感, 这类治疗导致肿瘤细胞停止生长, 在某些情况下死亡, 并能减缓老鼠卵巢癌的生长。

这种新方法也适用于对目前使用的药物产生耐药性的癌症，为那些对目前的化疗标准产生耐药性的 HGSOC 患者提供了可能改善预后的希望。

新的治疗方法是基于以下发现开发的：癌细胞是沉溺于制造核糖体——这是细胞制造生长和生存需要的蛋白质的细胞工厂。

阻断核糖体生成通路的关键部分会导致癌细胞内部的压力水平飙升，导致 DNA 复制停滞，并导致生长停滞和癌细胞死亡。该研究通讯作者、Peter Mac 的 Rick Pearson 教授表示：“我们的早期研究显示，癌细胞非常依赖制造核糖体的能力，这种依赖可以被用来选择性地杀死它们。”

“这是一个突破性的发现，确定了一种治疗癌症的全新方法，并导致了针对核糖体的一类新的抗癌药物的开发。”

这种新的核糖体靶向药物被称为 CX-5461，目前正处于早期临床试验阶段，用于治疗一些血癌，结果很有希望，研究人员希望将其扩展到包括 HGSOC 在内的实体癌症的治疗。

“我们特别感兴趣的是 CX-5461 是否对卵巢癌有效，因为我们预测它对 DNA 修复能力有缺陷的癌症最有效，这包括许多妇科癌症，”该研究的联合领导者、Peter Mac 的 Elaine Sanij 博士说。

在与沃尔特和伊莱扎霍尔研究所的 Clare Scott 教授的合作下，彼得·麦克(Peter Mac)的研究小组用 CX-5461 治疗了在小鼠体内生长为肿瘤的人类卵巢癌，并发现它们可以显著减缓肿瘤的生长。

如果与最近被 FDA 批准用于卵巢癌治疗的 PARP 抑制剂(PARPi)联合使用，它们可以显著缩小肿瘤，导致持久的肿瘤消退和延长生存期。

重要的是，CX-5461 甚至在“无法治愈”的 HGSOC 中也有效，而这种 HGSOC 之前已经对常规化疗和 PARPi 产生了耐药性。

“我们非常兴奋地发现，这种新的治疗方法在某些卵巢癌中显示出了疗效，而其他任何治疗方法都不会产生任何反应，” Sanij 博士说道。

下一步将是测试 CX-5461 是否对患有 HGSOC 的女性有效，特别是对已出现耐药性疾病的患者有效。

Pearson 教授说：“我们相信这种方法有很大的前景，我们对 CX-5461 在耐药血癌患者身上的早期临床试验尤其令人鼓舞。试验显示，这种疗法具有良好的耐受性，并显示出抗肿瘤活性。”

10、近期肺癌相关研究进展一览

本期为大家带来的是肺癌领域的最新研究进展，希望读者朋友们能够喜欢。

(1) Nat Commun: 科学家成功开发出一种深度学习模型工具或有望更好地预测肺癌患者的治疗疗效

doi: 10.1038/s41467-020-19116-x

在过去 20 年里，肺癌患者的个体化疗法的发展和选择已经取得了长足的进展，非小细胞肺癌依然是肺癌的主要类型，而且也是诱发全球癌症相关死亡的主要原因，对于这类肺癌而言目前有两种治疗性策略，即酪氨酸激酶抑制剂和免疫检查点抑制剂疗法，然而，为每一位非小细胞肺癌患者选择最正确的疗法或许并不是一件容易的事情，因为在其治疗过程中患者机体的生物标志物会发生变化从而导致疗法失效，为此，来自 Moffitt 癌症研究中心的科学家们就通过研究开发出了一种无创且准确的方法来分析患者机体中肿瘤的突变和生物标志物，从而就能帮助确定针对患者最佳的治疗手段。



相关研究结果发表在了国际杂志 Nature Communications 上，文章中，研究者阐明了如何利用深度学习模型，在正电子成像术/电脑断层摄影放射组学技术（PET/CT）的帮助下识别出哪些非小细胞肺癌患者对酪氨酸激酶疗法敏感，以及哪些患者能因免疫检查点抑制剂疗法的治疗而获益；该模型能利用放射性示踪元素 18F-氟脱氧葡萄糖（18F-Fluorodeoxyglucose，一类糖分子）来进行 PET/CT 成像，利用 18F-FDG PET/CT 成像就能解释异常的葡萄糖代谢位点并帮助准确对患者机体的肿瘤进行特性分析。

研究者 Matthew Schabath 博士表示，这类名为 18F-FDG PET/CT 的成像技术被广泛用来确定非小细胞肺癌患者的疾病阶段，葡萄糖放射性示踪元素的使用常常会受到 EGFR

激活和患者机体炎症的影响，EGFR（表皮生长因子受体）是非小细胞肺癌患者机体最常见的突变，EGFR 的突变状态被认为是患者疗法的预测子，携带活性 EGFR 突变的患者往往会对酪氨酸激酶疗法表现出较好的反应。

这项研究中，研究人员利用来自中国两家机构的非小细胞肺癌患者的回顾性数据，开发出了一种基于 18F-FDG PET/CT 的深度学习模型，这两家机构分别是上海肺科医院和河北医科大学附属第四医院，该模型能通过针对每一位患者产生 EGFR 深度学习得分来对患者机体的 EGFR 突变状态进行分类，一旦创建后，研究者就能利用另外两家机构患者的数据对该模型进行证实，另外这两家机构是哈尔滨医科大学附属第四医院和 Moffitt 癌症研究中心。

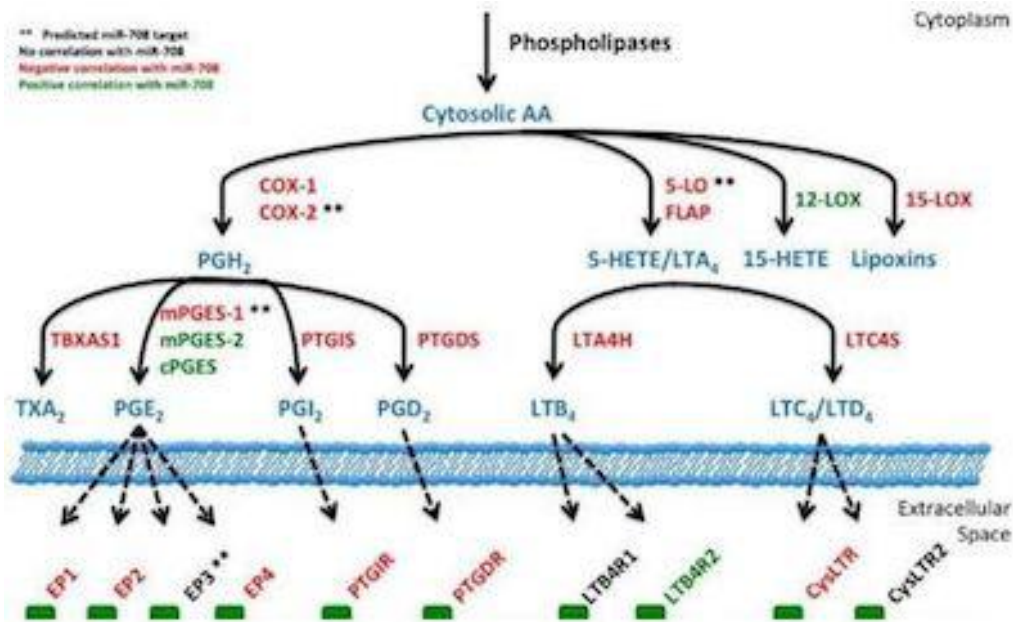
研究者 Wei Mu 说道，此前研究利用放射组学来作为非侵入性的手段预测患者机体的 EGFR 的突变状况，然而相比其它研究而言，我们的分析能够更加准确地预测患者机体 EGFR 的突变状况，同时还能产生很多优势，包括训练、证实以及对来自上述四家机构的多队列数据进行深度学习评分的检测，这或许就会增加该模型的通用性。

研究者发现，深度学习评分往往与酪氨酸激酶治疗患者较长的无进展生存率存在正相关关系，而与接受免疫检查点抑制剂免疫疗法患者的持久临床效益和较长的无进展生存期之间存在负相关关系，后期研究人员还希望进行更为深入的研究来证实这种新型模型的确能作为一种评估不同疗法的临床决策支持工具。

(2)Oncotarget: 新型 microRNA 或能靶向作用肺癌细胞中前列腺素 E2 的产生 有望帮助治疗肺癌!

doi:10.18632/oncotarget.27614

近日，一项刊登在国际杂志 Oncotarget 上的研究报告中，来自罗格斯生物医学与健康科学研究所等机构的科学家们通过研究发现，高水平 miR-708 的表达与肺鳞状细胞癌患者的生存率直接相关，miR-708 能通过抑制肺癌细胞中 COX-2 和 mPGES-1 的表达来抑制 PGE2 的产生。



此外，研究人员还发现，miR-708 能降低肺癌细胞的增殖、生存和迁移，这部分归因于 miR-708 对 PGE2 信号的抑制作用；文章中，研究者还预测了新型的 miR-708 靶点以及肺癌中调节 miR-708 表达的调节子，相关研究结果表明，miR-708 表达的失调或会促进 PGE2 的加速产生，从而就会增强肺癌细胞簇肿瘤表型的产生。

研究者 Carol S. Lutz 说道，肺癌是一种最常见的癌症类型，2018 年全球有超过 209 万肺癌患者，更重要的是，肺癌也是全球人群中最具致死性的一种癌症类型，2018 年大约有超过 179 万名肺癌相关的死亡病例。肺癌是多种不同亚型癌症的集合，其中非小细胞肺癌在所有肺部肿瘤中占到了 85% 的比例，miR-708 还间接调节了参与 PI3K 信号、细胞周期进展、上皮-间充质转化和癌细胞干性表达等过程的基因的表达。

这项研究中，研究人员旨在解析新型的 miR-708 靶点，同时他们还想解决在肺癌中 miR-708 是否能作为致癌或肿瘤异质性的 mi-RNA 分子。后期研究者还将深入研究 miR-708 在肺癌发生中扮演的关键角色，其与此前的研究数据共同强调了 miR-708 在肺癌诊断中的潜在价值，以及潜在的治疗干预意义，尤其是针对肺鳞状细胞癌等。

研究者表示，本文研究揭示了 miR-708 通过靶向作用 COX-2 和 mPGES-1 的表达来抑制致癌 PGE2 产生的新型肿瘤抑制功能，相关研究结果对于识别新型的 miR-708 靶点、调节 miR-708 表达的调节子具有非常重要的意义；此外本文研究还指出，后期科学家们还需要深入理解肺癌的生物学特性，从而帮助改善肺癌的诊断和治疗，最终增加肺癌患者的生活质量和治疗预后。

(3) Nat Commun: 潜在药物可治疗特定肺癌

doi: 10.1038/s41467-020-18442-4

癌细胞异质性常常阻碍了癌症治疗的有效性。EGFR 突变的肺癌就是这种情况：基于一种称为酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 的药物已用于治疗该疾病，但治疗效果千差万别。有时，肿瘤细胞对这种药物具有简单的抗性。现在，金泽大学的 Seiji Yano 及其同事研究了 TKI 药物奥西替尼治疗 EGFR 突变的肺癌的功效，以及其与肿瘤细胞中一种称为 AXL 的蛋白质表达的关系。他们发现，高表达和低表达 AXL 的肿瘤细胞均显示出对奥西替尼的耐受性（获得性耐药性），但在两种情况下涉及的机制不同。此外，研究人员提出了一种方法，可以提高 AXL 低表达量癌细胞在使用的奥西替尼治疗时的成功率。



首先，科学家在体外实验中比较了 AXL 高表达和低表达的肿瘤细胞对奥西替尼的敏感性。他们观察到，在两种情况下，奥西替尼均抑制癌细胞的生存能力，但对于 AXL 低表达的 EGFR 突变的肺癌细胞，对药物的敏感性更高。他们还注意到该过程中少量肿瘤细胞幸存下来，表明其具有奥西替尼耐受型。这些发现与较早对 29 名 EGFR 突变的非小细胞肺癌患者进行的药物临床研究结果一致。

通过旨在了解奥西替尼耐受性背后机制的实验，Yano 和同事发现，在低表达 AXL 的肿瘤细胞系中，IGF-1R 的磷酸化增加，而在高表达 AXL 的肿瘤中却没有。IGF-1R 即胰岛素样生长因子 1 受体；它是一种位于人体细胞表面的蛋白质。然后，研究人员发现磷酸化的 IGF-1R 促进了奥 AXL 低表达肿瘤在治疗后的存活。

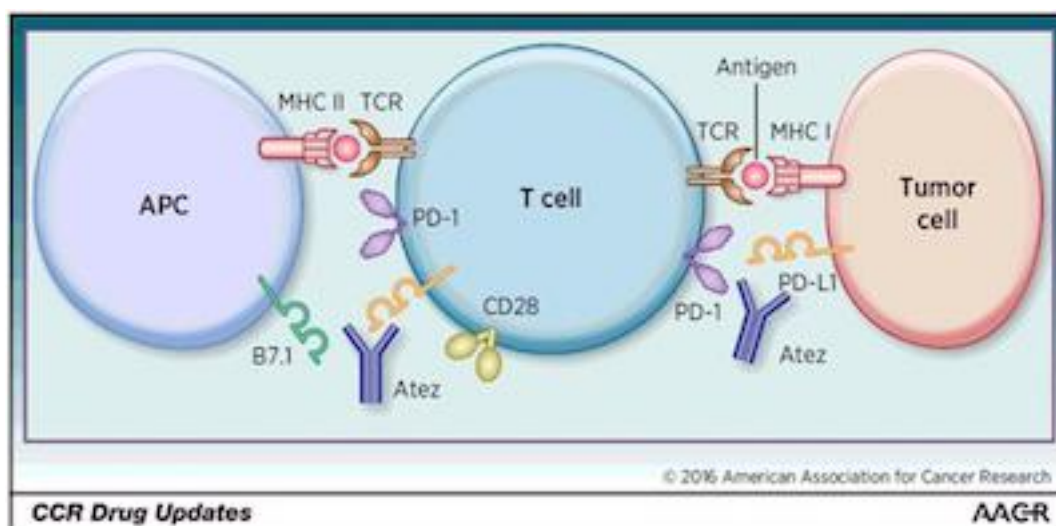
然后，科学家测试了观察到的奥西替尼耐药性是否可以通过服用林西替尼来解决。林西替尼是一种已知能够抑制 IGF-1R 磷酸化的物质。在取得积极成果的鼓舞下，Yano 和同

事们评估了奥西替尼和林西替尼的组合。他们的结论是，林西替尼与持续奥西替尼的瞬时治疗可以治愈或至少显著延迟 AXL 低表达 EGFR 突变的肺癌的肿瘤复发。不过，还需要做更多的调查。”

(4)NEJM: III 期临床试验表明阿特朱单抗可显著延长表达 PD-L1 的非小细胞肺癌患者的生存期

doi:10.1056/NEJMoa1917346.

根据一项新的临床试验，对表达 PD-L1 的非小细胞肺癌（NSCLC）患者而言，阿特朱单抗（atezolizumab）治疗可导致比化疗更长的总生存期。相关研究结果发表在 2020 年 10 月 1 日的 NEJM 期刊上，论文标题为“Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1 - Selected Patients with NSCLC”。



美国耶鲁大学医学院的 Roy S. Herbst 博士及其同事们进行一项开放标签的 III 期随机临床试验，涉及 572 名未接受化疗且有 PD-L1 表达的转移性非鳞状或鳞状 NSCLC 患者。患者以 1:1 的比例被随机分配接受阿特朱单抗治疗（下称阿特朱单抗治疗组）或化疗（下称化疗组）。

这些研究人员发现，在 205 名 PD-L1 表达量最高的 EGFR 和 ALK 野生型肿瘤患者中，阿特朱单抗治疗组的中位总生存期比化疗组长（前者为 20.2 个月，后者为 13.1 个月；死亡危险比为 0.59）。在所有可以评估安全性的患者中，阿特朱单抗治疗组和化疗组分别有 90.2% 和 94.7% 的患者发生不良事件；3 级和 4 级不良事件分别在 30.1% 和 52.5% 的患者中发生。在血型肿瘤突变负担较高的患者亚群中，阿特朱单抗治疗组的总生存期和无进展生存期均优于化疗组。

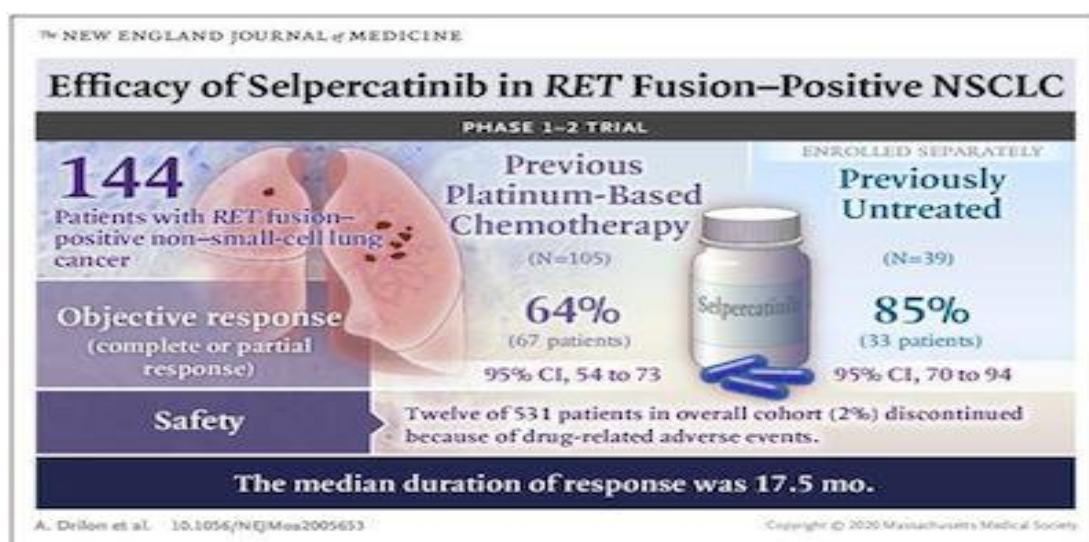
这些研究人员写道，“我们发现，在之前未经治疗的高表达 PD-L1 的转移性 NSCLC 患

者中，阿特朱单抗单药治疗的总生存期比铂类联合化疗更长。”

这项临床研究由阿特朱单抗的制造商罗氏公司/基因泰克公司资助。

(5). NEJM: 临床试验表明药物 selpercatinib 有望治疗 RET 融合阳性非小细胞肺癌
doi:10.1056/NEJMe2024831.

在一项新的 1-2 期临床研究中，一个国际研究团队发现，作为一种精确靶向由 RET 基因突变或改变驱动的癌症的药物，selpercatinib（又名 LOXO-292）能有效缩小非小细胞肺癌（NSCLC）患者的肿瘤，大部分患者生活一年以上而没有疾病进展。在甲状腺癌中也观察到这种药物的抗癌活性。相关研究结果近期发表在 NEJM 期刊上，论文标题为“Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion - Positive Non - Small-Cell Lung Cancer”。



非小细胞肺癌占有所有肺癌的 80%以上。从未吸烟的人所患的肺癌通常是非小细胞肺癌。这种疾病对女性的影响比男性更大。非小细胞肺癌的标准治疗是手术、化疗和放疗的综合治疗，没有靶向治疗方案。晚期非小细胞肺癌患者预后差，中位总生存率为 12 个月。

药物 selpercatinib 对既往未接受过抗癌药物治疗的患者和接受其他药物治疗后出现疾病进展的患者均有效。这项 1-2 期临床试验结果促使美国食品药品监督管理局（FDA）于 2020 年 5 月批准 selpercatinib 用于治疗：a) RET 驱动的转移性非小细胞肺癌成年患者；b) 12 岁及以上的成人和儿童，患有需要系统治疗的晚期或转移性 RET 突变型甲状腺髓样癌；c) 12 岁及以上对放射性碘耐药的晚期或转移性 RET 融合阳性甲状腺癌患者。药物 selpercatinib 是首个获批的专门靶向由 RET 基因突变或改变驱动的癌症的药物。

RET 相关癌症患者通常使用靶向在许多不同癌症类型中常见的 RET 和其他多种酶的药物进行治疗。然而，目前被批准用于治疗的多激酶抑制剂有副作用，这限制了它们在 RET 驱动的癌症患者中的使用。selpercatinib 治疗的最常见副作用是高血压、肝酶水平升高、钠

水平下降和白细胞计数低，这些副作用都是可以控制的。在 531 名参加这项临床试验的患者中，只有 12 名患者因为副作用而不得不停止治疗。

论文共同第一作者、新加坡国立癌症中心临床试验与流行病学部副主任 Daniel Tan 临床副教授说，“这项临床试验显示，这种靶向药物具有良好的疗效，反应强烈、持续，副作用少。这也证明了分子表达谱（molecular profiling）的重要性，新加坡国立癌症中心已经对所有肺癌患者实施了 RET 基因的常规检测，从而使得这部分患者能够从这种靶向治疗中获益。”

在这项临床试验中，64%之前接受过治疗的患者获得了客观反应，63%的患者在 1 年后仍有反应。85%之前未接受治疗的患者实现了客观反应，反应期中位数为 17.5 个月。

新加坡国立癌症中心医疗总监 William Hwang 教授说，“这种靶向治疗将为非小细胞肺癌患者提供显著改善的健康结果。新加坡国立癌症中心很高兴能参与这项临床试验，为患者找到精准的肿瘤治疗方案。这凸显了新加坡国立癌症中心的实验性癌症治疗部（Experimental Cancer Therapeutics Unit, ECRU）在运行具有影响力的可以确定新治疗标准的早期临床试验中发挥着重要作用。”

这项临床试验有来自美国、加拿大、法国、瑞士、德国、西班牙、澳大利亚和新加坡等 12 个国家的 65 家全球领先的癌症中心参与。该临床试验得到了礼来公司的全资子公司 Loxo Oncology 的支持。

在新加坡，这项临床试验由新加坡国立癌症中心的实验性癌症治疗部领导，该实验性癌症治疗部支持从 0 期到 2 期的早期临床试验。这个跨学科团队从事针对所有实体瘤和淋巴瘤的抗癌新药的临床前和临床开发，以便给患者提供新的治疗选择，并在新加坡国立癌症中心率先开展了精准肿瘤学项目 IMPACT (Individualised Molecular Profiling for Allocation to Clinical Trials)，至今已招募了 1500 多名患者。

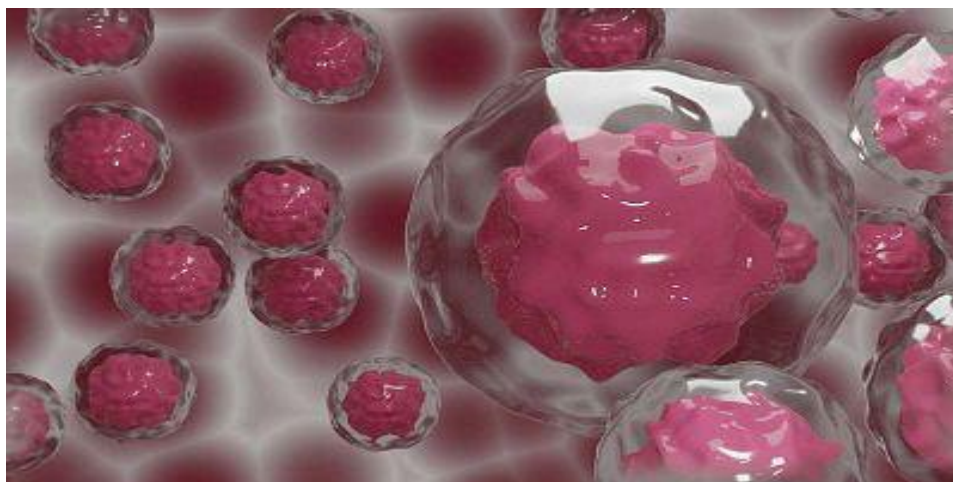
(6) Cancer Res: 抑制 SHP2 信号可克服肺癌细胞耐药性

doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-1944

来自德克萨斯大学 MD 安德森癌症中心和 BridgeBio Pharma, Inc. 附属公司 Navire Pharma, Inc. 的新的临床前研究发现，新型 SHP2 抑制剂 IACS-13909 能够克服非小细胞肺癌的多种治疗耐药机制（NSCLC），这表明一种可能的新方法可用于治疗已对靶向 EGFR 抑制剂奥西替尼产生抗药性的癌症。

该数据今天发表在美国癌症研究协会期刊《Cancer Research》上。IACS-13909 是由 Navire 和 MD Anderson 的 Therapeutics Discovery 部门合作开发的有效且选择性的变构 SHP2

（含 Src 同源 2 域的磷酸酶）抑制剂。基于这些数据，Navire 计划在 2020 年底之前在包括 MD Anderson 在内的多个美国地点开展 SHP2 抑制剂的临床研究。



IACS-13909 最初是由 MD 安德森应用癌症科学研究所（IACS）和转化研究促进肿瘤治疗和创新平台（TRACTION）平台上的科学家团队发现的。

该研究的资深作者，Nancy Kohl 博士说：“酪氨酸激酶抑制剂（如奥西替尼）起初似乎可以有效地抑制肿瘤的生长，但是当患者仍在接受治疗时，会产生多种耐药机制。这项研究表明，IACS-13909 抑制多种信号通路下游蛋白的能力是克服这些常见的肿瘤耐药机制的有前途的方法。”

Osimertinib 是一种靶向 EGFR 抑制剂，被用作治疗具有特定 EGFR 突变的 NSCLC 患者的一线选择。但是，NSCLC 经常会随着时间的推移而发展出奥西替尼耐药性，这可能是通过阻止药物活性的 EGFR 突变引起的，或者是通过激活了补偿性信号通路。

SHP2 是一种在这些途径下游发挥作用的蛋白质，它是 MAPK 信号传导途径的完全激活所必需的，众所周知，MAPK 信号传导途径可促进肿瘤的生长，增殖和存活。

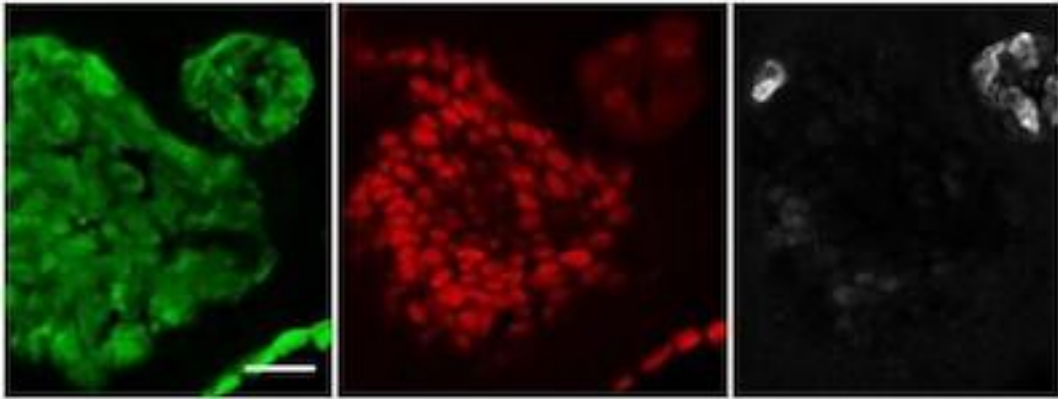
首席作者 Yuting Sun 博士说：“我们的发现表明，对于携带多种活化激酶作为致癌驱动因子的肺癌，IACS-13909 能够在体外抑制肿瘤细胞增殖并在体内引起肿瘤消退。这些数据表明，靶向 SHP2 可以为克服通过多种机制发生的奥西替尼耐药性提供可行的策略。”

当 IACS-13909 用作单一药物并与 osimertinib 体内联合使用时，这些结果是一致的。体外联合治疗在对奥西替尼敏感的肿瘤中导致延长的，更持久的反应，并在奥西替尼耐药模型中刺激肿瘤消退。

(7) Cell Stem Cell: 新型类器官平台或能加速早期肺癌的研究 有望帮助开发新型潜在的靶向性疗法

doi: 10.1016/j.stem.2020.07.022

近日，一项刊登在国际杂志 *Cell Stem Cell* 上的研究报告中，来自哈佛医学院等机构的科学家们通过研究开发了一种新型加速平台，其或用来研究早期阶段的肺癌并能识别和检测潜在的新型疗法，即利用衍生自肺部细胞的类器官来深入开展研究。研究者指出，类器官能帮助他们追踪一种常见且难以研究的肺部肿瘤—肺腺癌（adenocarcinoma），其是由 *KRAS* 基因突变所驱动的，同时研究人员还能捕捉到肿瘤进展过程中所发生的分子改变。



肺癌是引发美国人群死亡的主要原因，在早期阶段人们常常会忽略该疾病，尽管近年来的成像技术使得对肺癌的早期诊断成为了可能，但对于早期肺癌而言，目前研究人员仍然没有针对性的疗法。这项研究中，研究人员利用了四种早期肺癌的平行模型进行研究，即来自于 1A 阶段肺癌患者的肿瘤样本、遗传修饰的小鼠模型、衍生自小鼠肺部干细胞或来自人类诱导多能干细胞所产生的肺部细胞的肺部类器官。

研究者 Kim 说道，我们对将正常肺部上皮细胞转化为癌细胞的早期事件知之甚少，文章中，我们利用来自肺癌患者机体的早期阶段样本进行研究发现，类器官能真正模拟早期疾病阶段患者机体所发生的事件，同时在 7 天内研究者就能从类器官中观察到这些改变，而这在小鼠或人类患者机体中往往需要数月甚至更长时间。

随后研究人员将诱发癌症的 *KRAS* 突变引入到肺部类器官的肺泡祖细胞中，并利用单细胞 RNA 测序技术来观察哪些基因能够开启表达；相关研究结果表明，作为成熟肺泡上皮细胞标志物的基因的表达水平下降了，而参与早期肺部发育的基因的表达水平却增强了（这些基因被认为是癌症进展的标志物）；对小鼠和患者肿瘤样本的研究或许就印证了在类器官中的发现。

KRAS 突变的肿瘤通常会对疗法产生一定耐药性，本文研究或为研究人员提供了一种新思路来寻找有效治疗耐药性癌症的新疗法；尽管本文研究重点观察了 *KRAS* 驱动的肺癌类型，但研究者认为，这种类器官的策略或能促进对多种类型癌症的研究，包括对候选药物的检测等。最后研究者表示，后期他们希望能对早期肺癌形成的新型人类和肺部类器官

模型进行研究来助力强大的药物研发平台帮助开发新型肺癌治疗药物。

(8) PNAS: 治疗 KRAS 突变型肺癌的新疗法

doi: 10.1073/pnas.2002520117

KRAS 是一类常见的致癌基因，至少参与了所有人类癌症的五分之一。KRAS 突变导致 32% 的肺肿瘤和 96% 的胰腺肿瘤。然而，经过三十多年的研究，至今仍没有针对这种癌基因的有效治疗策略。由于这个原因，进行的许多研究都试图鉴定出沿 KRAS 信号通路显示出治疗活性的其他分子。面对这一挑战，西班牙国家癌症研究中心（CNIO）实验肿瘤小组的研究人员发现：CDK4 和 RAF1 基因的失活会导致该 KRAS 基因突变小鼠中诱发的 25% 的肺肿瘤完全缓解。这一发现已最近发表在《PNAS》杂志上。



该研究中，CNIO 团队探索了一种方法，该方法包括灭活 KRAS 信号通路中的两个基因：CDK4 和 RAF1。即便如此，正如在临床实践中经常发现的那样，一定比例的肿瘤在没有 CDK4 和 RAF1 的情况下仍能够存活。但是，研究人员进一步确定了引发这种抗药性并阻止肿瘤缓解的分子机制——PI3K 途径的激活，以及通过甲基化使几种抑癌基因沉默。主要作者 Laura de Esteban 解释说：“两种机制都可以在治疗上中和：一方面使用 PI3K 抑制剂，另一方面通过肿瘤抑制基因的选择性去甲基化来重新激活其功能。”。

为了进行这项研究，CNIO 小组使用了一种小鼠模型，该模型可以准确地重现人类疾病，并通过激活 KRAS 癌基因和失活 p53 抑癌基因来诱导侵袭性肺肿瘤。

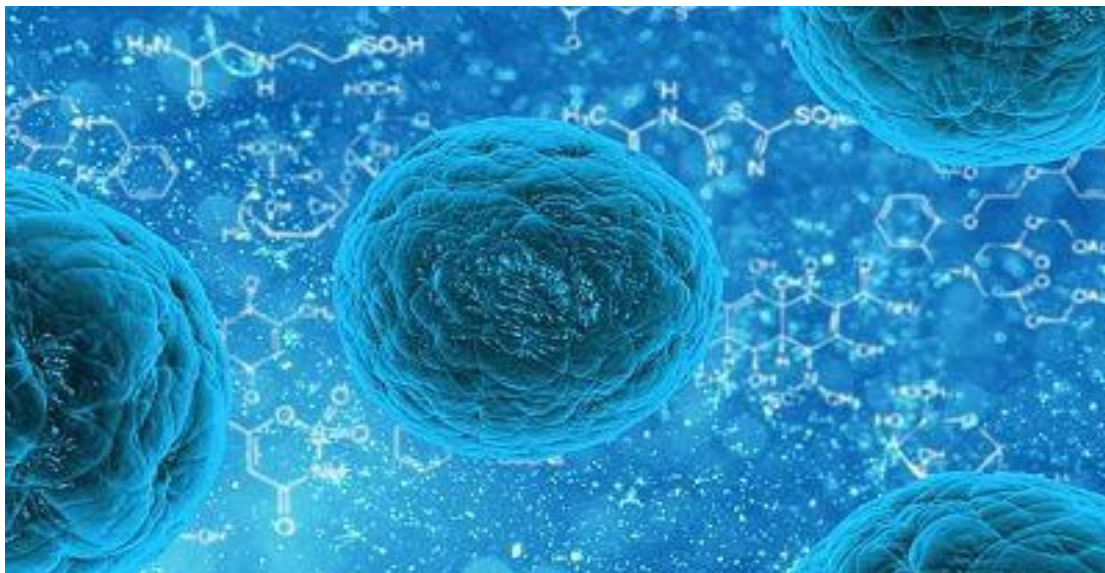
这些发现为开发具有 KRAS 突变的肿瘤的新疗法提供了启示，并表明开发专门针对 RAF1 的抑制剂的重要性。此外，作者还指出，未来将要进行的另一研究领域是对灭活治疗靶标后可能出现的多种耐药途径的研究。

(9) J Thorac Oncol: 研究揭示杀伤肺癌细胞的关键免疫细胞

doi: 10.1016/j.jtho.2020.05.008

在最近一项研究中，澳大利亚 Walter and Eliza Hall Institute 研究人员揭示了 NK 细胞抵抗肺癌的分子机制。

在研究小细胞肺癌（SCLC）的临床前和患者样本后发现，NK 细胞（而非 T 细胞）对于减缓癌症的侵袭性扩散至关重要。NK 细胞的“增压”进一步增强了它们的抗癌能力。这一发现为 SCLC 患者提供了更好的治疗方法的希望。



这项研究由 Walter 和 Eliza Hall 研究所的研究人员 Sarah Best 博士，Jonas Hess 先生和 Kate Sutherland 博士与 Melissa Davis 副教授和 Nick Huntington 教授（现为 Monash Biomedicine）合作完成。

NK 和 T 细胞是可以抵抗癌症的免疫细胞，研究人员表明 NK 和 T 细胞可浸润某些 SCLC（一种侵袭性肺癌）患者的肿瘤。临床前模型显示，NK 细胞（而非 T 细胞）对于限制 SCLC 扩散至关重要，并且“增压”NK 细胞可增强其有效性。这些发现表明，利用 NK 细胞的免疫疗法可能是 SCLC 的有效疗法。

SCLC 是最具侵略性的肺癌类型，通常在疾病开始扩散或转移后才被发现。Best 博士说，尽管 SCLC 患者最初将从化疗中受益，但这些癌症会迅速产生耐药性，平均患者生存期仅为数月。“细胞不是唯一的抗癌免疫细胞，NK 细胞也可以攻击肿瘤细胞。因此，我们决定研究哪种免疫疗法对 SCLC 患者最有希望。”

该团队首先研究了患者 SCLC 样品中的抗癌免疫标志物。“分析表明，患者体内肿瘤内 NK 和 T 细胞相对含量的差异很大。肿瘤中这些细胞的存在表明正在进行抗癌反应。”

为了了解 NK 或 T 细胞是否能减缓 SCLC 的扩散，研究小组研究了缺乏 NK 或 T 细胞的疾病的实验模型。“我们发现 NK 细胞的缺失使 SCLC 肿瘤扩散得更多，而 T 细胞的缺失

并没有影响疾病的扩散。这表明 NK 细胞而非 T 细胞对限制 SCLC 的转移很重要。如果我们通过添加细胞因子 IL-15 激活 NK 细胞，它们在限制 SCLC 扩散方面的能力甚至会更好。激活 T 细胞和 NK 细胞进一步减少了 SCLC 的扩散，表明这两种细胞可以协同工作。”

“我们的研究表明，利用 NK 细胞的抗肿瘤能力的免疫疗法可能对 SCLC 更有效。我们认为基于 NK 细胞的免疫疗法可能是化疗的有效补充，可以减缓疾病的传播并延长 SCLC 患者的生存期。”

科研动态

巧用 DOI 号获取路径，帮助查找全文

数字对象识别号（Digital Object Identifier，简称 DOI），是指数字对象唯一标识符，包括的对象有视频、报告或书籍等，可以理解为数字资源唯一的“身份证号码”，大部分学术文献（主要为 2000 年之后的文献）基本都有专属的 DOI，只要知道了一篇文献的 DOI，就能够查询到该文献的作者、标题、期刊、官方链接等信息。DOI 号由前缀和后缀两部分组成，中间用“/”分隔，DOI 号必须在 DOI 系统中注册后才能生效，有效的 DOI 号才能有链接作用，如果想知道某篇文章是否注册了 DOI，或者想查到这篇文章的 DOI 号，最简单的办法就是通过搜索引擎查找文献标题来获取文献 DOI，建议使用：

百度学术：<https://xueshu.baidu.com/>

必应学术：<https://cn.bing.com/academic>

谷歌学术：<https://scholar.google.com/>

国内三大主流全文数据库：知网、维普、万方

以下是梳理的 DOI 号的主要获取路径，供参考：

序号	DOI号主要获取路径	网址	备注
1	全球最大的DOI注册机构	http://dx.doi.org	
2	SCI-Hub	https://sci-hub.se/ https://sci-hub.st/ https://sci-hub.do/	该网址经常变化，注意网上搜索实时更新情况
3	Pubmed	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/	

7	CrossRef	http://www.crossref.org	需要注册
8	China DOI	http://www.chinadoi.cn	
9	华艺数字 (台湾)	http://doi.airiti.com/	
4	Library Genesis: Scientific Articles	http://gen.lib.rus.ec/	选择 ScientificArticles , 点击Search
5	OA图书馆	http://dir.scmor.com/	最好用谷歌浏览器 打开
6	SSRN	https://papers.ssrn.com/ sol3/DisplayAbstractSear ch.cfm	需要注册

10	DataCite (德国)	https://www.datacite.org/	
11	Entertainment Identifier Registry EIDR (美国)	http://eidr.org/	
12	OPOCE (Office des publications EU) (欧盟)	http://publications.europa.eu/	
13	R.R. Bowker (美国)	http://www.bowker.com /index.php/component/ content/article/1/5	
14	Japan Link Center (日本)	https://japanlinkcenter.o rg/top/english.html	

临床药物

Lancet Diabetes Endocrinol: 降糖药有助于保护 I 型糖尿病患者肾脏健康

根据《柳叶刀》杂志发表的一项新研究结果，2 型糖尿病患者常用的降糖药可以保护 1 型糖尿病患者的肾脏。

2 型糖尿病患者常用的降糖药可以保护 1 型糖尿病患者的肾脏。根据《柳叶刀》杂志发表的一项新研究结果。



厄勒布鲁大学教授 Johan Jendle 说：“这可能是巨大的，并导致许多人改变治疗方法。肾脏衰竭是一个主要问题，既造成患者的痛苦，又带来高昂的费用。但是，需要进一步的研究来证实这些发现。”

Dapagliflozin 已显示出可保护 2 型糖尿病患者的肾脏，研究人员希望了解它对 1 型糖尿病患者是否具有相同的作用。这项新研究包括 251 名 1 型糖尿病患者，尿液中蛋白质含量增加。参与的患者分为三组：一组接受安慰剂，另一组接受低剂量的 dapagliflozin 5 mg，第三组接受稍高的剂量 10 mg。研究人员然后比较了参与者尿液中的蛋白质水平。

“我们检查了肾脏的功能。高血糖和高血压使肾脏脆弱且无法应付。我通常将咖啡过滤器破裂，然后将其磨碎，然后进入咖啡中。我们不希望蛋白质通过进入尿液。”约翰·詹德尔解释说。

在较低剂量组中，尿液中的蛋白质水平下降了 13%，而在较高剂量组中，尿液中的蛋白质水平下降了 31%。

Johan Jendle 说：“此外，次要影响很小。”

dapagliflozin 所属药物类别的严重副作用是血液中酮体增加的风险增加。酮是急性胰岛素不足的征兆，可导致酮症酸中毒。安慰剂组的患者均未出现这种情况。低剂量 dapagliflozin 的患者中，有 1% 的患者血液中有酮，而接受高剂量的患者中有 4%。

在这项研究中，安慰剂组有 3% 的人接受低剂量或高剂量的 dapagliflozin，分别有 5% 和 6% 发生了常见的生殖器感染。研究人员还发现服用该药的患者尿路感染增加。

“这些副作用与先前在 2 型糖尿病患者中所报道的相符。即使数量很少，我们的目标是使用尽可能低的剂量以避免可能的副作用。这是我们第一次一项研究表明，胰岛素的辅助治疗可降低肾脏并发症的发生率。” Johan Jendle 说。

由于肾脏保护不是研究中预先指定的终点，而是基于先前收集的数据，因此下一步是进行所谓的前瞻性随机临床试验以确认结果。

原文出处：Per-Henrik Groop et al. Effect of dapagliflozin as an adjunct to insulin over 52 weeks in individuals with type 1 diabetes: post-hoc renal analysis of the DEPICT randomised controlled trials, *The Lancet Diabetes & Endocrinology* (2020). DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30280-1