

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9期 总第21期 2018年9月22日

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

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

本期目录

图书馆动态

最新国内外诊疗标准、规范、指南信息发布 2

学科动态

- 1、Lancet Oncol: 突破! 科学家首次证实, 基于 CT 影像的人工智能算法可以判断癌症患者能否从免疫治疗中获益 3
- 2、干细胞治疗青光眼或将实现 6
- 3、Cell: 科学家阐明大脑中神经元新型作用机制 有望开发罕见免疫性疾病的新疗法 8
- 4、Cell Metabol: 一种特殊的膳食补充剂有望治疗 HER2 阳性乳腺癌 9
- 5、IJC: 新型遗传标志物或有望帮助诊断恶性前列腺癌 10
- 6、Plos One: 干细胞疗法可以治疗儿童脑癌 11
- 7、PNAS 重磅: 100%的黑色素瘤完全消失! 只需这两种药物联合使用! 12
- 8、JNeuro: 科学家找到修复髓鞘的新方法 14
- 9、Arch Toxicol: 干细胞+3D 打印, 可用于肝脏移植 15
- 10、Cancer Discovery: 组合疗法可用于治疗恶性黑色素瘤 16
- 11、Nat Commun: HIV RNA 表达抑制剂可能恢复 HIV 感染者的免疫功能 17

科研动态

简单 6 步, 助你写好论文摘要 19

图书馆动态

最新国内外诊疗标准、规范、指南信息发布

各位老师：

图书馆从近期到馆的期刊中筛选出了最新国内外标准、规范、指南、共识，供各位老师参考使用。

1	中药药源性肝损伤临床评价技术指导原则	临床肝胆病杂志	2018.34(7):1403-1409
2	《2018年欧洲肝病学会HEV感染临床实践指南》摘译	临床肝胆病杂志	2018.34(7):1410-1414
3	《2018年欧洲肝病学会HEV感染临床实践指南：酒精性肝病管理》摘译	临床肝胆病杂志	2018.34(7):1415-1419
4	中国骨巨细胞瘤临床诊疗指南	中华骨科杂志	2018.38(14):833-840
5	中国肝癌一级预防专家共识（2018）	中华肿瘤杂志	2018.40(7):550-557
6	成人腹股沟疝诊断和治疗指南（2018年版）	中国实用外科杂志	2018.38(07):704-706
7	中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南（2018版）	中国实用外科杂志	2018.38(07):707-718
8	单纯型甲基丙二酸尿症饮食治疗与营养管理专家共识	中国实用儿科杂志	2018.33(7):481-486
9	儿童慢性肾脏病贫血诊断与治疗专家共识	中国实用儿科杂志	2018.33(7):493-497
10	卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南	中国实用妇科与产科杂志	2018.34(7):739-749
11	2017年美国放射学会多胎妊娠超声检查指南解读	中国实用妇科与产科杂志	2018.34(7):750-754
12	2018年欧洲肿瘤内科学会《非上皮性卵巢癌诊断、治疗和随访临床实践指南》解读	中国实用妇科与产科杂志	2018.34(7):755-757
13	妊娠期高血压疾病：国际妊娠期高血压研究学会分类、诊断和管理指南（2018）解读	中国实用妇科与产科杂志	2018.34(7):758-763
14	2018年中国结缔组织病相关间质性肺病诊断和治疗专家共识	中华内科杂志	2018.57(8):558-565

学科动态

1、Lancet Oncol: 突破！科学家首次证实，基于 CT 影像的人工智能算法可以判断癌症患者能否从免疫治疗中获益

免疫治疗在癌症统治的世界里不断攻城略地。

癌症患者看到了生的希望，但遗憾的是患者很难知道自己究竟是不是免疫治疗泽被的那些人。

目前的临床统计显示，PD-1 抑制剂只能在 20%-50% 的晚期实体瘤病人中发挥作用。受益的患者究竟是谁？目前找到这些患者的手段有限。

因此，找到一种可靠的生物标志来指导免疫治疗迫在眉睫！

近日，来自法国的 Eric Deutsch 博士团队借助人工智能之力，给我们带来了新的希望。他们用癌症患者的 CT 图像训练人工智能，得到一个可以通过患者的 CT 影像准确预测 PD-1 抑制剂治疗效果的人工智能平台。



左一为 Eric Deutsch 博

这个人工智能平台可以区分患者对免疫治疗响应的程度，那些被认为有效的患者的中位生存期（24.3 个月），比预测无效患者的中位生存期（11.5 个月），提高了一倍以上（延长了 1 年多），效果相当明显！这项成果发表在最新一期的《柳叶刀-肿瘤学》上。

你可能会疑惑，免疫治疗不是分子层面的吗？而 CT 成像可是肉眼可见的宏观层面，这两者是如何结合在一起的呢？

这就是人工智能的魅力所在了，让我为你慢慢道来。

首先，我们来看看到底免疫治疗会对什么样的肿瘤起作用。



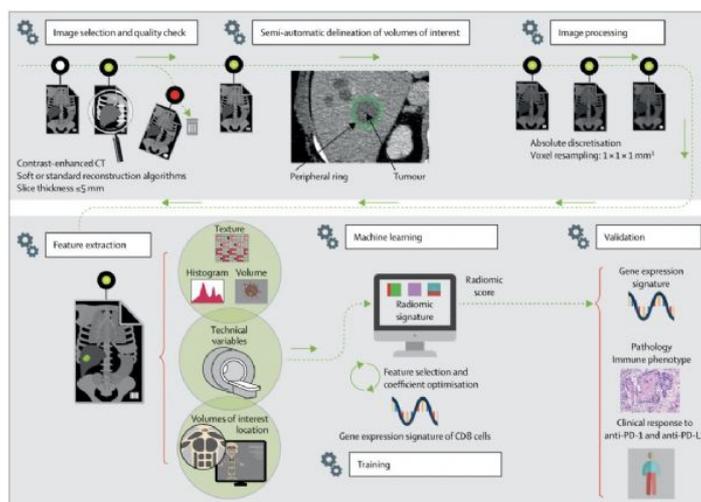
他们选取了一个叫 MOSCATO 的队列，这个队列的 135 名患者都患有晚期实体瘤，并且他们的 CT 图像以及肿瘤组织的转录组测序数据都有保存。其中，这些转录组测序数据可以用来计算肿瘤中 CD8 细胞的数量。

别看只有 135 个患者的数据影像和转录组数据，这些数据里面蕴藏的信息那真是海量，人力完全没办法分析。

所以，研究人员就一股脑将这些数据交给了机器学习平台，让机器自己去寻找规律。没有让研究人员失望，机器学习帮助他们找到了规律，开发出了一个可以预测肿瘤组织中免疫细胞数量的算法。

说起免疫治疗，我们都知道是借助我们自身的免疫系统攻击肿瘤。那肿瘤里面或者附近必须得有充足的免疫细胞，对吧。

之前有报道，免疫治疗的效果和肿瘤是否被免疫细胞浸润有关。如果肿瘤组织中有丰富的 CD8 细胞（又叫细胞毒性 T 细胞），而且肿瘤细胞还大量表达 PD-L1 等检查点标志物，还有大量的基因突变的话，这些肿瘤往往对免疫疗法有反应。



人工智能训练流程

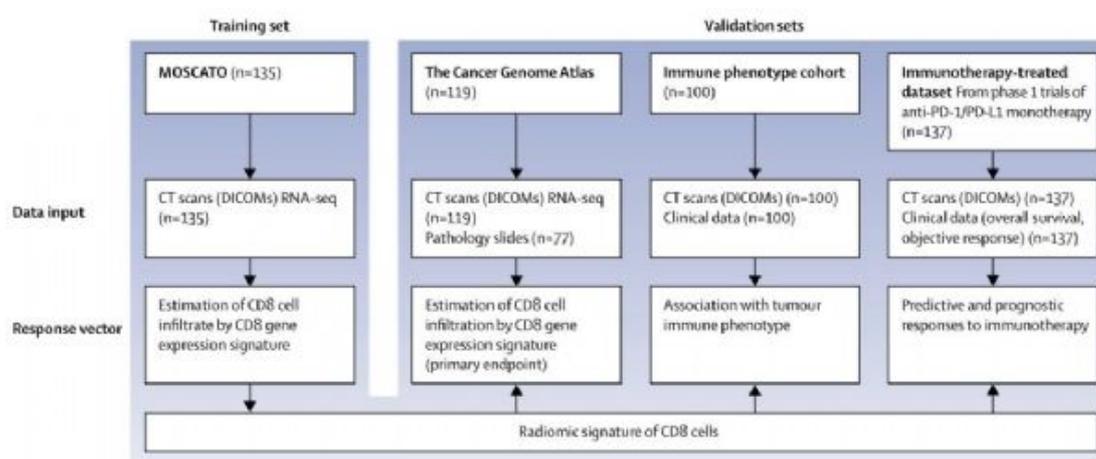
但这个算法是不是靠谱还需要进一步验证。

研究者们又用了—个叫 TCGA 队列，包括 119 名患者，这些患者也都有 CT 图像和转录组测序数据。用算法计算这队列的 CD8 细胞数量，与对应转录组数据计算的数量—致，表明算法是可靠的。

不过，这只能说明这个算法从 CT 图像上读取的免疫细胞信息，能和肿瘤组织转录组反应的肿瘤细胞信息—致。

到底准不准，还得靠实践来检验。

于是，研究人员又找到了第三个队列。这个队列共有 100 名患者，这个队列的独特之处在于，所有患者的肿瘤组织都被准确的分型了。意思就是，这些患者肿瘤组织的免疫细胞情况是已知的。



1 个队列训练算法，3 个队列验

这 100 名患者的肿瘤组织被分成了 3 种类型：免疫浸润型，免疫排斥型，和免疫荒漠型。免疫浸润型的肿瘤被免疫细胞大量渗透；免疫排斥型则会阻止 T 细胞浸润；而免疫荒漠型的肿瘤几乎没有 T 细胞浸润。

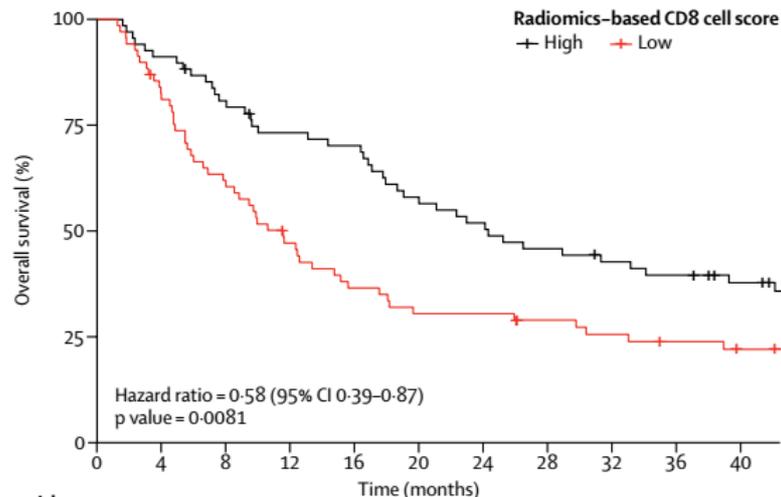
分析结果表明，通过算法给图像评分，评分预测的免疫表型可以很好地与已知结果对应上。这一关也过了。

既然能判断免疫表型，那这个表型能预测免疫治疗的效果吗？算法还要经历最终极的考验。

最后的检验队列包括 137 名患者，都接受过免疫治疗，治疗后经过了随访，随访的中位值是 16.5 个月。

利用久经检验的人工智能平台对随访记录进行分析研究发现，在治疗的头三个月，评分高的患者 (23%) 对治疗有反应，而评分低的患者 (77%) 没有反应，不过差距并不显著。但是在第六个月，这个差距变得非常明显。

更重要的是，评分高的患者的中位生存期 (24.3 个月) 明显高于评分低的患者 (11.5 个月)，中位生存期提升 1 年以上，效果非常明显，终极考验通过！



患者经免疫治疗后的中位生存期

至此，我们可以说，这个利用人工智能得到的影像信号，能出色地预测免疫治疗的效果！

当然，要真正走向实际应用，在这项回顾性试验的基础上，还需进行临床试验。事实上，这一天也不会等很久，到目前，已经有 27 个利用影像数据指导临床肿瘤治疗的试验已经登记（ClinicalTrials.gov）。

而且，这个项研究还存在一些局限性，比如肿瘤还存在更多的免疫亚型，影像信号还需要做到更加精细的区分，以便于对免疫疗法做出更准确的指导。

尽管如此，我们仍对人工智能加持的影像组学充满期待。相比组织活检，CT 扫描是无创的，对身体没有伤害，对于那些不适合或者不愿意做组织活检患者而言，这无疑是个更好的选择。此外，相对于测序，影像检查也更加廉价，也是一个不小的优势。

人工智能在疾病治疗中的应用越来越多，相信未来会有更多的疑难杂症会被克服。而现在，癌症免疫治疗检测的新时代要来临了！

原文出处：Roger Sun, Elaine Johanna Limkin, Maria Vakalopoulou, et al. A radiomics approach to assess tumour-infiltrating CD8 cells and response to anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: an imaging biomarker, retrospective multicohort study. *Lancet Oncol.* August 14, 2018

2、干细胞治疗青光眼或将实现

青光眼是一种世界范围内的严重得不可逆性致盲性眼病，是仅次于白内障得导致视力丧失得主要病因，目前青光眼在全球发病已经超过一亿人。

视网膜神经节细胞（RGC）变性是青光眼和视神经病变的常见病因，这是不可逆失明和视力损害的主要原因。降低眼压可以减缓一部分患者的青光眼进展，但目前对于视神经病仍然没有有效的治疗方法。此外，青光眼中的退化视网膜神经节细胞无法修复，人视网

膜的再生潜能有限。细胞替代和神经保护是青光眼和视神经病变治疗的主要策略。通过干细胞衍生的视网膜神经节细胞替换病变或退化的细胞可以提供有效的治疗。目前，人类成体干细胞有 9 项针对青光眼和视神经疾病的临床试验。人类成人干细胞治疗青光眼和视神经病变治疗在不远的将来或可实现。

成体干细胞是在完全发育的组织中发现的静止未分化细胞，具有自我更新和分化成熟细胞的能力。成体干细胞可以方便地从可及的组织中分离，包括骨髓，外周血，脂肪组织和牙齿。可以根据其谱系鉴定不同类型的成体干细胞，例如造血干细胞（HSC），间充质干细胞（MSC）和神经干细胞。尽管成体干细胞通过细胞替代和组织再生来维持成体组织的稳态，但它们也可以调节宿主组织中的微环境并保护 RGC 免于变性。

成人干细胞对 RGC 变性的神经保护作用主要在间充质干细胞 MSCs 中进行研究。不同来源的 MSCs，包括大鼠和小鼠骨髓，脂肪组织，人绒毛膜板和大鼠牙髓，已被证明可以增强视神经损伤后的 RGC 存活率。MSC 神经保护的机制可以调节受损宿主组织的可塑性，分泌神经营养和促进生存的生长因子，恢复突触传递释放，整合到现有的神经和突触网络，并重建功能性传入和传出连接。该研究发现，玻璃体内移植后的人牙周膜干细胞（PDLSCs）可以存活并迁移到 RGC 层甚至视神经。细胞 - 细胞相互作用是保护 RGC 免于变性的关键条件，因为 RGC 存活以人 PDLSC-视网膜外植体共培养的接触方式增加。此外，人 PDLSC 高度表达一些神经营养因子如 BDNF，CNTF，GDNF 和 NT-3，它们是增强 RGC 存活和轴突再生的必需神经营养因子。我们的人类 PDLSCs 研究和其他报道的研究结果表明，未来 MSCs 可用于治疗青光眼和视神经病变。

用于 RGC 再生的人成体干细胞：细胞替代疗法的基础是可以从干细胞再生新的 RGC 以在青光眼或视神经病中替代受损的 RGC。已经研究了多能干细胞，包括胚胎干细胞（ESCs）和诱导多能干细胞（iPSC），因为它们可分化为视网膜谱系。虽然成人干细胞被认为是组织特异性的并且仅具有有限的分化能力，但越来越多的研究报道成体干细胞能够使细胞产生完全不同的谱系。

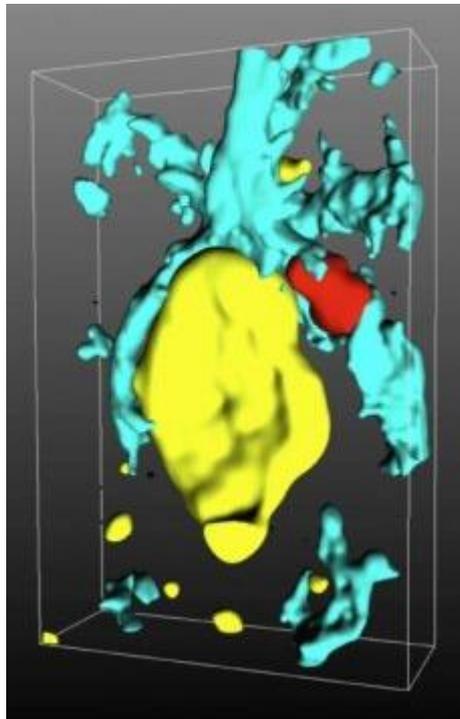
值得注意的是，多能亚群可以在人 PDLSC 中发现。这些多能成体干细胞是存在于神经嵴衍生的成体组织中的神经嵴干细胞。它们可以在免疫缺陷小鼠中与来自三个胚胎胚层（内胚层，中胚层和外胚层）的组织形成畸胎瘤，并且可以被诱导成神经元谱系，这意味着多能成体干细胞可以从人成体组织中分离和富集而不需要重编程的必要性。使用多能成体干细胞可以提高 RGC 产生的效率。除了 ESC 和 iPSC 之外，成体干细胞也可用于产生用于青光眼和视神经病变治疗的 RGC。视网膜干细胞的内源性再生是 RGC 替代 RGC 退行性疾病的最佳方案。然而，由于其可用性有限，基于干细胞的治疗依赖于外源性干细胞来源。在不同类型的干细胞中，MSC 具有很好的移植性，因为它们具有强免疫抑制特性并抑制促炎细胞因子的释放，允许自体 and 同种异体移植而不需要药理学免疫抑制。此外，MSCs 可以直接移植而无需遗传修饰或预处理，并且能够迁移到组织损伤部位而不会在移

植后形成畸胎瘤，且不涉及道德上的异议或道德争议。重要的是，MSCs 可以直接用于神经保护，也可以诱导神经细胞进行替代治疗。这些生物学特性和 MSC 的扩增潜力使得 MSC 治疗不同人类疾病，特别是 RGC 退行性疾病的治疗应用。

原文出处: Stem cell therapy for retinal ganglion cell degeneration. *Neural Regen Res.* 2018 Aug; 13(8): 1352-1353. doi: 10.4103/1673-5374.235237.

3、Cell: 科学家阐明大脑中神经元新型作用机制 有望开发罕见免疫性疾病的新疗法

拉斯穆森脑炎 (Rasmussen's encephalitis) 是一种罕见的自身免疫疾病，该病主要影响儿童，最终会导致癫痫症发作，由于这种疾病对药物疗法具有耐受性，因此患者需要经常进行外科手术来移除或切断受影响的大脑组织。



图片来源: Doron Merkler/UNIGE

近日，一项刊登在国际杂志 *Cell* 上的研究报告中，来自日内瓦大学等机构的科学家们通过研究成功描述了小鼠机体大脑中神经元的作用机制，或为治疗拉斯穆森脑炎提供了新的希望，此前研究人员认为，神经元是攻击突触的免疫细胞的靶点（突触是神经元之间的连接），但研究人员却发现，神经元自身或许在诱发该过程中扮演着关键的角色。

在拉斯穆森脑炎中，受影响的神经元中抗原的出现会诱发一种免疫反应，导致突触发生改变，本文中研究人员通过研究发现，神经元或许并不是这种攻击的被动受害者，其在诱发防御机制最终导致自身损伤的过程中发挥着重要的作用，在 CD8+ T 淋巴细胞攻击后，神经元就会产生一种特殊的化学信号传递至吞噬细胞，随后诱发对突触的攻击。

对突触的双重攻击

由神经元的抗原触发后，CD8+ T 淋巴细胞就会释放蛋白质 IFN- γ ，该蛋白质会被相应的神经元受体捕获，随后神经元会激活 SATA1 信号通路，诱发 CCL2 分子的产生，该分子能弥散到神经元环境中，激活其它类型免疫细胞的活性，比如吞噬细胞，这些细胞是存在于大脑中的小胶质细胞和来自血液循环中的巨噬细胞，这两类细胞最终就会攻击突触。

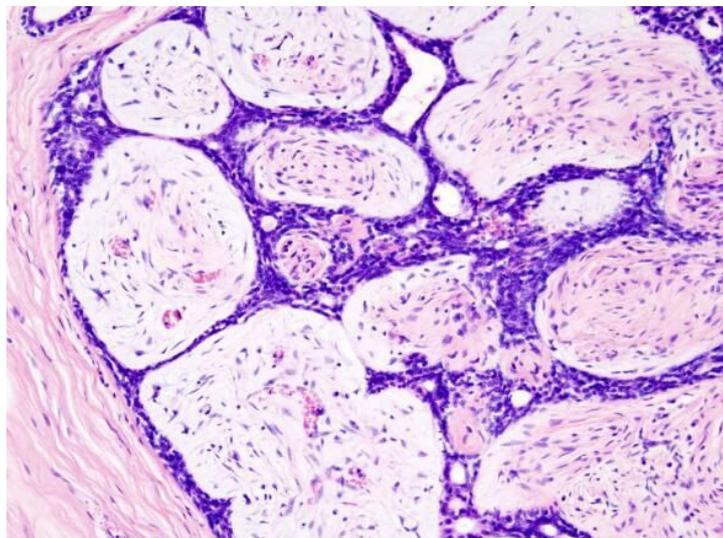
研究者 Giovanni Di Liberto 说道，如果我们能够设法切断神经元释放的信号，这一连串的信号反应或许就会被阻断；研究人员对来自 20 多名拉斯穆森脑炎患者的活组织样本进行研究发现了类似的信号特性，研究者认为这可能与其它形式的脑炎相同；在小鼠实验中，研究人员能够在不同水平下成功阻断相应的机制，即阻断 SATA1 和 CCL2 分子信号通路，同时通过药物介入和遗传修饰的方式还能阻断吞噬细胞的迁移和激活，从而避免突触的退化，并能对疾病进行更加有效地控制。

目前研究人员希望能够同其他研究人员合作来开发治疗拉斯穆森脑炎的疗法，同时研究人员还希望能够进行必要的临床试验来阐明诱发这种疾病的分子机制；研究者描述的机制或许在其它诱发强烈免疫反应的疾病中也会发挥作用，甚至可能在多发性硬化症中都扮演着关键角色。

原文出处：Giovanni Di Liberto, Stanislav Pantelyushin, Mario Kreutzfeldt, et al. Neurons under T Cell Attack Coordinate Phagocyte-Mediated Synaptic Stripping. *Cell*, 2018; DOI:10.1016/j.cell.2018.07.049

4、Cell Metabol: 一种特殊的膳食补充剂有望治疗 HER2 阳性乳腺癌

近日，一项刊登在国际杂志 *Cell Metabolism* 上的研究报告中，来自梅奥诊所的研究人员通过研究鉴别出了 HER2 阳性乳腺癌生长的一种重要新型通路，同时他们还发现，一种名为 cyclocreatine 的膳食补充剂或能有效阻断这类乳腺癌的生长。



图片来源: en.wikipedia.org

研究者 Taro Hitosugi 博士表示，HER2 受体酪氨酸激酶是乳腺癌的关键驱动子，其是细胞功能的主要开关，在几乎四分之一的乳腺癌中都处于过表达状态，诸如曲妥珠单抗等药物能够有效改善 HER2 阳性乳腺癌患者的预后，但有些患者却会对疗法产生一定的耐受性。因此，本文中研究人员决定通过研究深入寻找能够解决当前临床需求的手段，他们想开发一种能够靶向作用肿瘤细胞线粒体能量代谢的新型疗法，即在细胞代谢过程中癌细胞能用来控制能量从而得以生长。

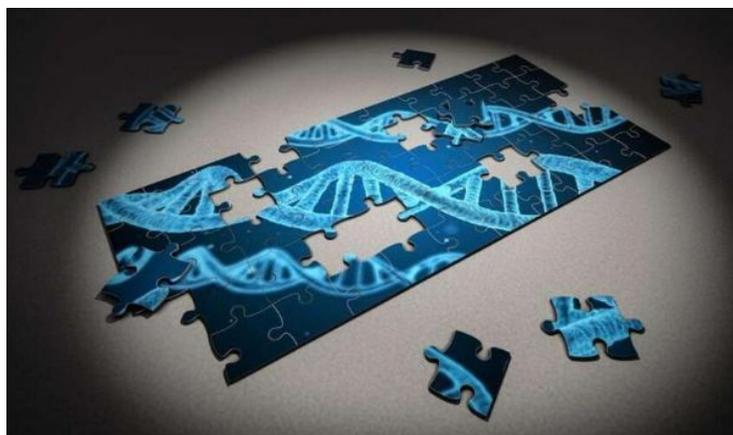
但研究人员所面临的挑战是确定哪些线粒体酶类能被 HER2 癌细胞所激活，文章中，研究者利用了代谢组学和蛋白质组学的方法阐明了 HER2 依赖性的代谢事件，同时发现，HER2 信号能够激活线粒体肌酸激酶 1。此外，研究者还发现，一种在运动饮料中经常使用的膳食添加剂—cyclocreatine 能够有效靶向作用线粒体肌酸激酶 1，并且降低癌细胞的生长速率，研究者在小鼠模型中对此结果进行了阐明证实，即将来自患者机体中对曲妥珠单抗产生耐受性的 HER2 阳性肿瘤移植到小鼠机体中形成小鼠肿瘤模型。

最后研究者 Matthew Goetz 说道，线粒体肌酸激酶 1（mitochondrial creatine kinase 1）未来有望作为一种新型的药物靶点来帮助研究人员开发治疗 HER2 阳性乳腺癌的新型疗法；后期研究人员还希望能够进行临床试验来确定这种新型药物治疗对当前疗法耐受性的 HER2 阳性乳腺癌。

原文出处：Kiran Kurmi, Sadae Hitosugi, Jia Yu, et al. Tyrosine Phosphorylation of Mitochondrial Creatine Kinase 1 Enhances a Druggable Tumor Energy Shuttle Pathway. *Cell Metabolism* (2018) doi:10.1016/j.cmet.2018.08.008

5、IJC：新型遗传标志物或有望帮助诊断恶性前列腺癌

近日，刊登在国际杂志 *International Journal of Cancer* 上的一篇研究报告中，来自图尔库大学的研究人员通过研究发现了特定基因突变、恶性乳腺癌、患病风险以及患者较差生存率之间关联，文章中，研究者发现了一种名为 ANO7 的基因在改善前列腺癌患者的诊断上扮演着关键角色。



图片来源：CC0 Public Domain

每年英国都有超过 5 万人被诊断为前列腺癌，而且有 1.1 万人因这种疾病死亡，目前并没有可靠的方法能够在早期阶段对前列腺癌进行诊断，本文中研究者所阐明的基因突变或许有望帮助研究者后期开发准确的诊断手段来改善前列腺癌患者的诊疗。这项研究中，研究人员对 1700 名前列腺癌患者及大量寻找与该病相关的基因突变的健康男性机体的 DNA 样本进行分析，研究者非常感兴趣对于 ANO7 基因相关的突变进行研究，因为此前研究中他们发现该基因或与前列腺癌的发病直接相关。

研究者 Johanna Schleutker 说道，我们发现，基因 ANO7 发生较小的遗传改变都会增加个体患恶性前列腺癌的风险，目前前列腺癌治疗中最大的需求之一就是研究者希望能在早期诊断侵袭性的前列腺癌，而对 ANO7 进行遗传监测就能够帮助发现一些风险患者，同时尽可能早地对前列腺癌风险患者进行治疗。

此外，研究人员还发现了一个特殊的遗传突变与前列腺癌风险增加及疾病严重程度直接相关，同时他们还发现了另外一个基因突变与患者较短的生存期存在一定关联。对前列腺癌肿瘤进行组织分析后，研究者表示，基因 ANO7 的突变与基因变得更加有活性相关，这也就是说，ANO7 的生物学功能在确定癌症是否更具侵袭性上扮演着关键角色，目前研究人员并未完全阐明 ANO7 的功能，后期他们希望能够通过深入研究来解决这一问题。

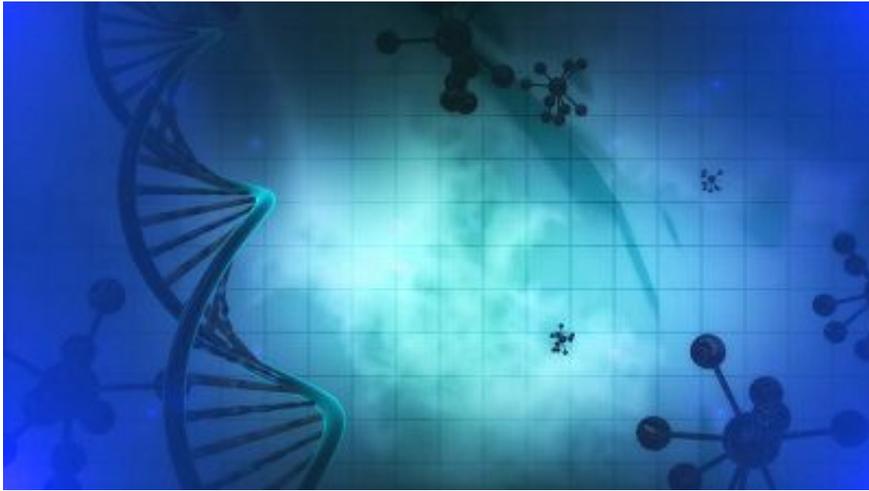
最后研究者表示，尽管这项研究涉及到了大量人口，但研究对象主要来自北欧高加索人使得这一研究也存在一定的局限性，后期他们还将通过更为深入的研究来寻找其他人群进一步研究来证实本文的研究结果。

原文出处: Elina Kaikkonen MSc, Tommi Rantapero MSc, Qin Zhang MSc, et al. ANO7 is associated with aggressive prostate cancer. *International Journal of Cancer* (2018). DOI: 10.1002/ijc.31746

6、Plos One: 干细胞疗法可以治疗儿童脑癌

最近一系列突破性的进展可能会为治疗常见儿童脑癌更有效的方法。来自北卡罗来纳大学 Lineberger 综合癌症中心和 UNC Eshelman 药学院的科学家们对此报告了早期研究的结果，这些研究表明，从皮肤细胞诱导而来的干细胞可以追踪并释放药物破坏手术后隐藏的成神经管细胞瘤细胞。

此前，来自 UNC 的 Shawn Hingtgen 博士等人的临床前研究表明，他们可以将皮肤细胞转化为干细胞，而这种干细胞可以释放药物杀伤恶性脑肿瘤胶质母细胞瘤。在他们发表于《Plos One》杂志上的新研究中，这一方法又被证明对于杀伤成神经管细胞瘤并延长寿命具有显著效果。该研究是开展临床试验的必要步骤，并将确定该方法是否适用于儿童相关癌症的治疗。Hingtgen 说，这种方法在帮助更多儿童成神经管细胞瘤患者的同时有望降低治疗的副作用。



图片来源: www.pixabay.com

“成神经管细胞瘤患儿接受化疗和放疗后会对正在发育中的大脑产生很大毒性，”UNC Eshelman 药学院副教授，UNC 医学院神经外科助理教授 Hingtgen 说道：“如果我们能够使用这种策略来消除或减少患者接受的化学疗法或放射治疗的剂量，那么可能会为提高生活质量带来好处。”

在这项研究中，研究人员将皮肤细胞重新编程为干细胞，然后对它们进行基因改造。当改造后的细胞暴露于另一种被称为“前药”的药物时，会对其他细胞产生毒性。实验结果表明，将携带药物的干细胞植入术后大脑中，能够使肿瘤的大小减少 15 倍，并使小鼠的中位生存期延长了 133%。

原文出处: Onyinyechukwu Okolie, David M. Irvin, Juli R. Bago, Kevin Sheets, Andrew Satterlee, Abigail G. Carey-Ewend, Vivien Lettry, Raluca Dumitru, Scott Elton, Matthew G. Ewend, C. Ryan Miller, Shawn D. Hingtgen. Intra-cavity stem cell therapy inhibits tumor progression in a novel murine model of medulloblastoma surgical resection. PLOS ONE, 2018; 13 (7): e0198596 DOI: 10.1371/journal.pone.0198596

7、PNAS 重磅：100%的黑色素瘤完全消失！只需这两种药物联合使用！

成功的癌症免疫疗法需要激活先天免疫受体以促进树突细胞（DC）成熟，抗原呈递，共刺激分子的上调和细胞因子分泌，最终诱导肿瘤抗原特异性细胞毒性 T 淋巴细胞（CTL）的活化，达到杀灭肿瘤的效果。一次偶然的化学合成产生了一种名为 Diprovocim 化合物，由于其特殊的药理效应引起了德克萨斯大学西南医学中心 Bruce Beutler 研究团队的注意，接下来的研究发现这种药物作为 Toll 样受体（TLR）1 / TLR2 激动剂可有效增强 PD-1 免疫疗法的治疗效果。该研究的最新成果发表于最新的《PNAS》杂志。

偶然合成的免疫增强剂——Diprovocim

德克萨斯大学西南医学中心 Bruce Beutler 研究团队通过筛选合成化合物库，鉴定出一种名为 Diprovocim 的化合物，在发现其高度对称的化学分子结构后研究者对其药理作用也

进行了一系列的研究。

结果发现 Diprovocim 可以有效地激活人和小鼠的 Toll 受体，因此具备 Toll 样受体（TLR）1 / TLR2 激动剂的作用，但其与现存的 TLR 激动剂的结构又不存在结构相似性。其特殊的结构和有效的药理作用引起了研究团队极大的兴趣。

需要导弹携带的核弹头——OVA+Diprovocim

想利用自身免疫效应这把“利剑”杀灭肿瘤细胞，我们需要逐步打开机体几个“开关”才能启动最后的核炸弹，最终准确炸毁肿瘤细胞。首先需要“打开”树突状细胞（DC）或者抗原呈递细胞（APC）把识别的“敌人信息”传递给 T 细胞，收到“敌军信息”的 T 细胞才能启动导弹发射程序——细胞毒性 T 淋巴细胞摧毁敌方肿瘤。

然而，这一过程最初几个步骤十分难以启动，因此科学家都在寻找打开第一道“开关”的方式。最近几年的研究发现，抗原呈递细胞（APC）表面的 Toll 样受体可以当作促进这一过程的“开关”。

令人意外的是，刚刚发现的 Diprovocim 作为 Toll 样受体（TLR）1 / TLR2 激动剂可以有效激活 Toll 样受体，进而起到打开核弹发射程序“开关”的作用。

但在接下来的研究发现，单独使用 Diprovocim 药物并不能启动这一“肿瘤摧毁程序”，它必须在卵清蛋白（OVA）的携带下才能发挥其激动 Toll 样受体的作用。

联合抗敌——TLR1/TLR2 激动剂与抗 PD-L1 疗法

刚刚所讲的 Diprovocim 药物抗肿瘤相当与一种主动抗癌疗法，而肿瘤本身可利用 PD-1 与 PD-L1 的相互作用消减这种免疫抗肿瘤疗法的疗效。因此，研究人员将 Diprovocim 当作 TLR1/TLR2 激动剂再联合抗 PD-L1 免疫疗法共同抗击肿瘤的进展。

研究者将黑色素瘤小鼠分为 OVA、OVA + Diprovocim、OVA + PD-L1 和 OVA+Diprovocim+PD-L1 四个实验组，其最终的结果发现 OVA、OVA+Diprovocim 两组小鼠的肿瘤不再增长，但其生存时间并没有得到延长。

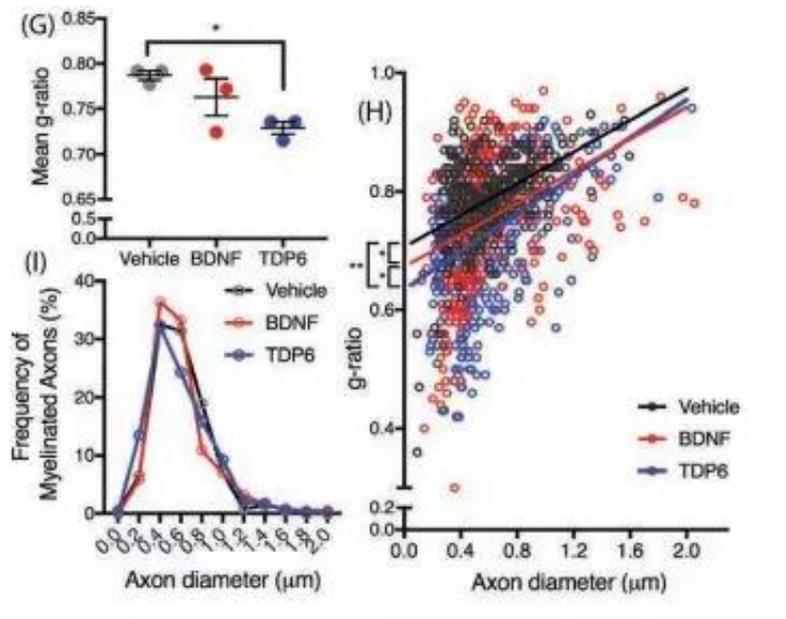
OVA+Diprovocim+PD-L1 组的小鼠肿瘤组织竟然完全消失了！小鼠的存活时间也得到显著的延长，不仅如此，经过这一组合的治疗，肿瘤竟然不会产生复发现象！

令人惊喜的是 Diprovocim 这种药物不仅其抗癌疗效显著，同时其作为药物本身合成工艺简单，相信在经过几年的临床实验后，该药物便会进入临床使用，造福于肿瘤患者。

原文出处: Hong Zhang, Dale L. Boger, and Bruce Beutler. Adjuvant effect of the novel TLR1/TLR2 agonist Diprovocim synergizes with anti - PD-L1 to eliminate melanoma in mice. PNAS published ahead of print August 27, 2018.

8、JNeuro: 科学家找到修复髓鞘的新方法

找到方法修复髓鞘被认为与预防多发性硬化（MS）病人残疾进展同等重要。而近日来自墨尔本大学的研究人员已经找到了一种重建由于 MS 受损的神经覆盖物（髓鞘）的方法，该研究由 Jessica Fletcher 领导的研究团队完成，相关研究成果与近日发表在《Journal of Neuroscience》。



图片来源：The Journal of Neuroscience

“你的大脑通过电信号运行。因此和电线一样，你的神经系统需要绝缘层，这些神经元由一层叫做髓鞘的绝缘层包裹，因此髓鞘对于我们的神经系统发挥正常功能必不可少。” Fletcher 博士说道。“但是对于那些患有 MS 等疾病的病人而言，这层绝缘的髓鞘被免疫系统破坏，这就导致了严重的神经元功能异常，同时导致了大脑和机体其他部位的神经传导延缓或者被抑制。”

Fletcher 博士表示他们的研究团队成功地使用一种合成化合物刺激大脑中一个促进髓鞘再生的受体信号通路。“目前没有任何方法可以帮助修复受损的髓鞘。我们完成的工作的绝妙之处就在于我们利用了健康细胞中发生的过程，并用这个过程去操纵受损细胞产生相似的反应。”她说道。“而解释这种想法可行是非常基础的研究。” Fletcher 博士表示这还仅仅是最早期的研究，距离真正的临床医学应用还有很长的距离要走。

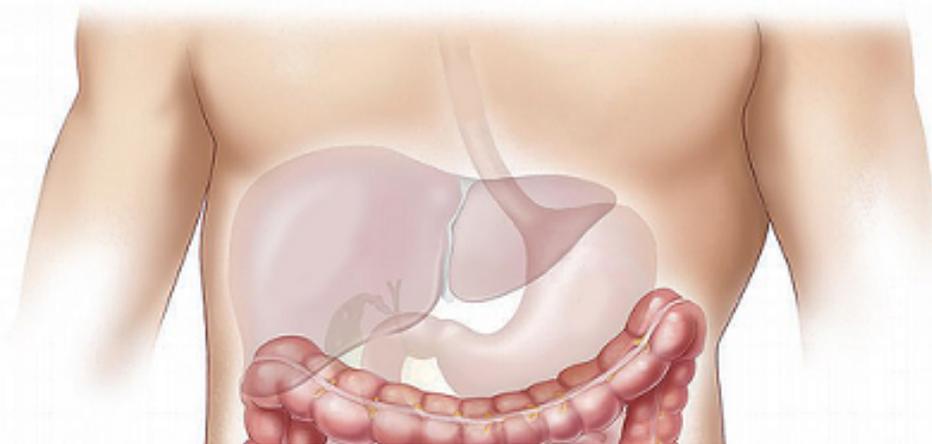
原文出处：Jessica L. Fletcher et al. Targeting TrkB with a Brain-Derived Neurotrophic Factor Mimetic Promotes Myelin Repair in the Brain, *The Journal of Neuroscience* (2018). DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0487-18.2018.

9、Arch Toxicol: 干细胞+3D 打印，可用于肝脏移植

来自爱丁堡大学医学研究委员会 (MRC) 再生医学中心的科学家结合干细胞技术与 3D 打印技术，成功培育出了人源 3D 肝脏组织，并且在小鼠水平显示出治疗的潜力。

科学家表示，除了为开发人体肝脏组织植入物方面进行早期的探索，这一研究还可以通过搭建平台来研究人类肝脏疾病以及实验室中的测试药物的药效，从而减少对动物研究的需求。

在这项发表在《Archives of Toxicology》杂志上的研究中，科学家们采集了人类胚胎干细胞并诱导形成多能干细胞（已被诱导转变为干细胞的成体细胞），通过定向诱导形成为肝细胞。



图片来源：www.pixabay.com

负责这项研究的爱丁堡大学 MRC 再生医学中心的 David Hay 教授说：“这是有史以来第一次有人在实验室中将干细胞来源的肝组织体外培育一年多的时间。细胞长时间存活和稳定是非常困难的，但对于在人体中使用则至关重要。”

然后，科学家们与材料化学家和工程师合作，确定了已经批准用于人体的合适聚合物，以便将它们发展成 3-D 支架。最好的材料是可生物降解的聚酯聚己内酯，它被制作成微观纤维，纤维网形成一厘米见方，毫米厚的支架。之后，将源自胚胎干细胞的肝细胞（其已在培养物中生长 20 天）加载到支架上并植入小鼠皮下。研究结果显示，血管能够在支架上成功生长。此外，作者并且发现小鼠的血液中含有人肝蛋白，表明组织已成功地与循环系统整合，支架未被动物的免疫系统拒绝。

进一步，作者在患有酪氨酸血症的小鼠中测试肝组织支架的效果。酪氨酸血症是一种潜在致命的遗传疾病，其中肝脏中分解氨基酸酪氨酸的酶是有缺陷的，导致有毒代谢产物的积累。

研究表明，植入的肝组织能够帮助酪氨酸血症的小鼠分解酪氨酸。与接受空支架的对照组中的小鼠相比，移植有 3D 打印肝脏组织的小鼠体重减轻，血液中毒素积累较少，并且肝损伤迹象较少。

Hay 教授说：“希望有朝一日这样的植入物可能有一天能够帮助肝脏衰竭的人。将支架

置于皮肤下具有比将组织移植物插入腹部更具侵入性和潜在安全性的巨大优势”。

原文出处: Hassan Rashidi et al, 3D human liver tissue from pluripotent stem cells displays stable phenotype in vitro and supports compromised liver function in vivo, Archives of Toxicology (2018). DOI: 10.1007/s00204-018-2280-2

10、Cancer Discovery: 组合疗法可用于治疗恶性黑色素瘤

加州大学洛杉矶分校领导的一项研究发现, 使用细菌样药物和免疫治疗药物的治疗可以帮助一些患有晚期黑色素瘤的人活得更久。该研究表明, 使用免疫治疗药物 pembrolizumab 和实验药物 SD-101 (模拟细菌感染的核酸序列) 改变了肿瘤周围的微环境, 使免疫系统能够更有效地攻击癌症。该研究是一项早期研究, 旨在测试潜在的联合治疗的副作用和最佳剂量, 该研究结果发表在《Cancer Discovery》期刊上。



图片来源: www.pixabay.com

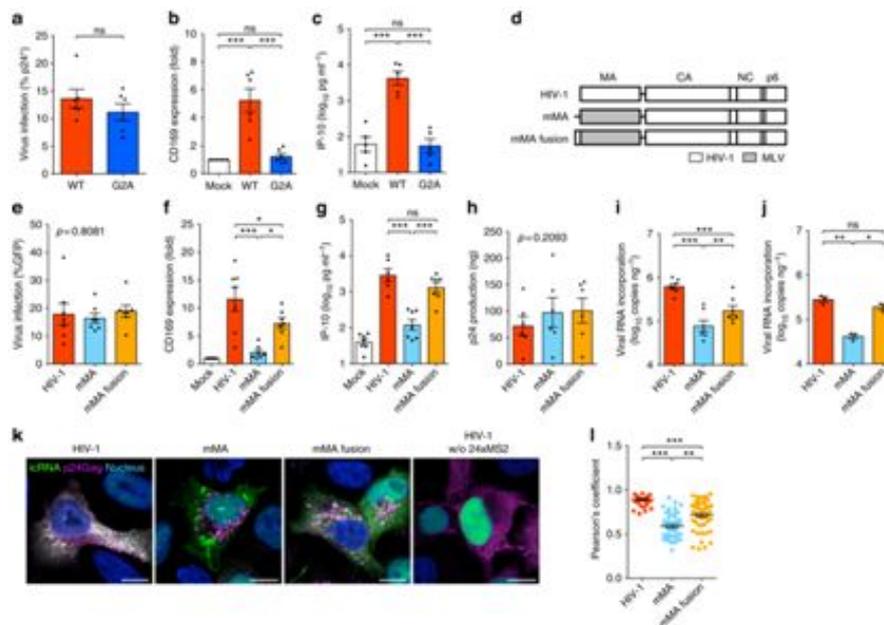
商品名为 Keytruda 的 Pembrolizumab 通过阻断免疫细胞表面的 PD-1 蛋白起作用。用 pembrolizumab 阻断 PD-1 可使免疫系统细胞更好地攻击癌症。虽然 pembrolizumab 已成为治疗患有各种晚期或转移性癌症的人的显着进步, 但大多数转移性黑色素瘤肿瘤仍然对该药物具有抗性。“我们发现患有转移性黑色素瘤的患者对 PD-1 的免疫治疗没有反应的原因是他们的免疫系统还没有准备好,” 该研究的主要作者, 医学教授安东尼·里巴斯博士说到: “所以我们想, 如果我们通过将治疗药物注入转移性病变部位并改变癌症的微环境会怎样呢?” 研究人员发现 SD-101 不仅指导 T 细胞进入癌细胞, 而且还使微环境更适合 T 细胞, 因此它们可以更好地杀死癌细胞。该研究中的所有 22 名患者都处于不能手术的转移性黑色素瘤的晚期阶段。作为研究的一部分, 9 名患者首次接受免疫治疗。这 9 个中有 7 个对药物组合有积极反应, 其中 2 个肿瘤完全消失。研究中的其他 13 人之前曾接受过一种免疫治疗。其中两人有部分反应, 意味着部分肿瘤缩小, 但肿瘤并没有完全消失。另外五个显示肿瘤减少, 但其他参与者确实对治疗有反应。

该研究的结果表明，pembrolizumab 和 SD-101 的组合可以为黑色素瘤患者提供替代治疗，尤其是那些不太可能对其他疗法有反应的患者群体。

原文出处：Cancer Discovery (2018). [cancerdiscovery.aacrjournals.org/2159-8290.CD-18-0280](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-0280)

11、Nat Commun: HIV RNA 表达抑制剂可能恢复 HIV 感染者的免疫功能

在大多数接受治疗的 HIV 感染者中，免疫激活和炎症持续存在，并且与过高的死亡率和发病率风险相关联。在一项新的研究中，来自美国波士顿大学医学院的研究人员发现利用 HIV RNA 表达抑制剂作为辅助治疗可能会减少非典型炎症，并且在接受联合抗逆转录病毒疗法（cART）治疗的 HIV 感染者中恢复免疫功能。相关研究结果于 2018 年 8 月 27 日在线发表在 Nature Communications 期刊上，论文标题为“HIV-1 intron-containing RNA expression induces innate immune activation and T cell dysfunction”。论文通信作者为波士顿大学医学院的 Rahm Gummuluru 和 Hisashi Akiyama。



图片来自 Nature Communications, doi:10.1038/s41467-018-05899-7。

HIV-1 感染者有过高风险出现非艾滋病并发症（non-AIDS complication），如心血管动脉粥样硬化、神经认知功能障碍、非艾滋病癌症（non-AIDS cancer）、骨质疏松症和肾脏疾病。人们已提出全身性慢性免疫激活导致这些非 AIDS 并发症。

尽管 cART 能够实现长期的病毒抑制，但是人们仍不清楚慢性炎症在 HIV 感染者中是如何形成的。在这项研究中，这些研究人员鉴定出 HIV-1 诱导的慢性免疫激活和 T 细胞功能障碍的机制。在对原代人巨噬细胞和 T 细胞进行的研究中，他们发现即使在没有感染性病毒产生的情况下，HIV-1 持续感染巨噬细胞，而且含有内含子的 HIV-1 RNA 的表达就足

以诱导共培养的 T 细胞产生 I 型干扰素依赖性促炎反应和遭受免疫衰竭。他们认为这些发现可能为在接受 cART 治疗的 HIV 感染者中观察到的慢性炎症相关疾病提供了解释。

Gummuluru 说，“我们希望我们的研究能够拓宽宿主与 HIV 相互作用的知识，并且可能有助于减少由慢性病毒感染引起的炎症相关疾病。”

原文出处：Hisashi Akiyama, Caitlin M. Miller, Chelsea R. Ettinger et al. HIV-1 intron-containing RNA expression induces innate immune activation and T cell dysfunction. *Nature Communications*, Published Online: 27 July 2018, doi:10.1038/s41467-018-05899-7.

科研动态

简单 6 步，助你写好论文摘要

摘要 (Abstract) 的第一个句子应该清楚地介绍论文的主题，以便读者能把它与他们所熟悉的其他工作联系起来。然而，从对各个领域的论文摘要的分析表明，很少有人遵循这个建议，而且他们也没有机会在第二句话中总结以前的工作。撰写论文摘要中的一个核心问题是，作者们缺乏一个标准化摘要写作结构的认知，所以大多数作者也不会意识到第三句话应该去指出目前的研究有哪些不足之处。

为了解决这个问题，本文描述了一种技巧，它通过一组含有六个句子的结构来组成整个摘要，每一个句子都扮演着一个特定的角色，所以在写完前四个句子时，你已经充分地介绍了你的想法。这个结构允许你使用第五个句子来详细说明研究，解释它是如何工作的，并讨论你应用它的各种方法。这项技巧很有帮助，因为它能让你更清楚自己的想法，并引出最后一句话，总结出为什么你的研究很重要。

关键的技巧是用六句话来规划你的论点，然后用它们来构建整个论文。接下去我们会分别讨论这六个句子。

1、引入。要写第一句话，先思考文章的主题是什么？用一种读者能理解的方式来表达。如果你正在写博士论文，你的读者是评审官——假设他们熟悉普遍的研究领域，所以你需要明确地告诉他们你的论文主题是什么。同样的建议也适用于科学论文——读者一开始是同行评审者，而最终是要让你所在领域的其他人对你的研究感兴趣，所以他们当然也知道研究背景，但更想知道你的论文主题的亮点是什么。

2、陈述你研究的问题。关键的研究问题是什么？同样，用一个句子表达。记住，你的第一句话介绍了整个主题，所以现在你可以在这个问题上继续讨论，集中在那个主题中的一个关键问题上。如果你不能在一个关键问题上总结你的论文，那么你还不明白你想写什么。在这个步骤中继续思考，直到你可以总结出一个单一的、简明的、并且可以被理解的关键性问题。

3、用一句话总结为什么至今还没有人能充分的回答/解决你研究的问题。对于一篇博士论文，你将会用一整章来综述之前文献中所做的大量工作。但在科技论文中，你要把它浓缩成一句话。但要记住，关键是不要列举人们尝试失败的各种方式，重点是要去说明有一种方法是其他人没有尝试过的，而这正是你的研究所做的事情。然而，在这里你需要用一种清晰、直观的方式来表达出这个问题是过往的文献中的一个空白点。所以，考虑用“**previous work has failed to address...**”这样的短语。

4、用一句话来解释你是如何解决这个研究问题的。你在你的研究中采用了什么创新的方法？

5、通过一句话说明，你是如何来根据你的想法来实施并完成这项研究的。你是通过科学的实验吗？还是构建了一个软件？或是进行案例研究？这句可能是整个摘要最长的句子，特别是如果是博士论文的话——毕竟，你可能要花费好几年的时间研究。但切忌不要过于冗长——你需要寻找的是一个可以大声朗读但却不用停下来喘口气的句子。记住，“摘要”这个词是指对主要思想的提炼和总结，显然绝大部分的细节都应当被忽略掉。所以请随意忽略细节！

6、作为最后一个单独的句子，重点应当放在你的研究的主要影响是什么？这里我们不是在试图寻找一个实验的结果，我们正在寻找对其产生的影响的总结。你所有的研究结果归根结底究竟意味着什么？为什么其他人要关心你的研究呢？他们能做什么来进一步研究你的研究。

下面是一个非常简单的例子，便于读者理解我们刚才讨论的写作结构：

ABSTRACT

(1) In widgetology, **it's long been understood that** you have to glomp the widgets before you can squiffle them. (2) **But there is still no known general method to** determine when they've been sufficiently glomped. (3) **The literature describes** several specialist techniques that measure how wizzled or how whomped the widgets have become during glomping, but all of these involve slowing down the glomping, and thus risking a fracturing of the widgets. (4) **In this thesis, we introduce a new glomping technique**, which we call googa-glomping, that allows direct measurement of whiffalization, a superior metric for assessing squiffle-readiness. (5) **We describe a series of experiments on** each of the five major types of widget, and show that in each case, googa-glomping runs faster than competing techniques, and produces glomped widgets that are perfect for squiffing. (6) **We expect this new approach to** dramatically reduce the cost of squiffled widgets without any loss of quality, and hence make mass production viable.

原文出处：

<http://www.easterbrook.ca/steve/2010/01/how-to-write-a-scientific-abstract-in-six-easy-steps>