

医学信息报



西安交通大学第一附属医院图书馆主办 第6卷 第1期 总第61期 2022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、 bioRxiv: 首次在全球对奥密克戎突变毒株的刺突蛋白进行分子水平分析..... 10
- 2、 Nature: 新冠病毒变体 Omicron 对大多数单克隆抗体有抗性，但新冠加强疫苗可中和这种变体..... 12
- 3、 Cell 子刊: 普通感冒冠状病毒会阻碍对 SARS-CoV-2 感染的抗体免疫反应..... 14
- 4、 Cell Stem Cell: 新冠病毒可感染肾脏并导致组织疤痕形成..... 16
- 5、 Mol Cell: 科学家揭示治疗遗传性肝脏疾病的潜在治疗性靶点..... 17
- 6、 Cell: 基于“免疫原型”对癌症进行分类或有望帮助开发新型精准个体化癌症免疫疗法..... 20
- 7、 Nat Commun: 酶类 MAPK4 或能作为人类三阴性乳腺癌的一种新型治疗性靶点! 22
- 8、 NEJM: 瑞拉利单抗和纳武单抗联合疗法或能改善转移性黑色素瘤患者的无进展生存期..... 25
- 9、 Cell 子刊: 糖尿病治疗新突破! 科学家发现了独立于胰岛素之外的新降糖途径..... 27
- 10、体内 CAR-T 来了! Science 封面报道: 注射 mRNA 直接生成 CAR-T, 有效修复心脏功能..... 32
- 11、 Science: 重大突破! 注射脂质纳米颗粒封装的 mRNA 在体内产生 CAR-T 细胞, 可显著逆转心脏纤维化..... 34
- 12、 Molecular Therapy Nucleic Acids: 非编码 RNA 在胃肠道肿瘤化疗中的作用..... 36

科研动态

- 1、文献检索如何查全、查准..... 40
- 2、SCI 文章写作基本功夫与步骤..... 41

图书馆动态

最新国内外诊疗标准、规范、指南、共识信息发布 (2022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，供各位临床老师参考使用。

序号	篇 名	杂 志 名 称	年.卷(期):页码
1	维奈克拉治疗恶性血液病临床应用指导原则（2021年版）	白血病.淋巴瘤	2021.30(12):710
2	以标准和循证支持精准抗击结核——世界卫生组织 2021 年结核病新规新政解读	国际流行病学传染病学杂志	2021.48(6):419
3	术后胃肠功能障碍防治专家共识	国际麻醉学杂志	2021.42(11):1133
4	国际糖尿病足工作组糖尿病足溃疡预防及创面干预(2019年版)指南解读	国际内分泌代谢杂志	2021.41(6):661
5	《2021年亚太肝病学会临床实践指南:与免疫抑制治疗相关的 HBV 再激活》摘译	临床肝胆病杂志	2021.37(12):2782
6	《2021年美国肝病学会实践指导:肝硬化患者营养不良、衰弱和肌肉减少症》摘译	临床肝胆病杂志	2021.37(12):2787
7	《2021年美国胃肠病学会临床实践指南:肝硬化患者凝血功能障碍的管理》摘译	临床肝胆病杂志	2021.37(12):2790
8	《肾综合征出血热防治专家共识》解读	临床内科杂志	2021.38(12):862

9	抗肿瘤药物引起骨髓抑制中西医结合诊治专家共识	临床肿瘤学杂志	2021.26(11):1020
10	2019 年美国阴道镜和子宫颈病理学会子宫颈癌筛查和管理指南在中国的参考意义和启示	实用妇产科杂志	2021.37(12):904
11	2021 年美国妇产科医师协会胎儿生长受限指南解读	实用妇产科杂志	2021.37(12):907
12	子宫颈原位腺癌诊断与管理的中国专家共识（2021 年版）	中国实用妇科与产科杂志	2021.37(12):1209
13	盆腔脓肿介入治疗专家共识（2021 年版）	中国实用妇科与产科杂志	2021.37(12):1214
14	《2022 NCCN 子宫颈癌临床实践指南(第 1 版)》解读	中国实用妇科与产科杂志	2021.37(12):1220
15	《2022 NCCN 子宫肿瘤临床实践指南(第 1 版)》解读	中国实用妇科与产科杂志	2021.37(12):1227
16	BRCA1/2 基因检测报告模板专家指导意见（2021 年版）	中国实用妇科与产科杂志	2021.37(12):1234
17	《2021 ESC/EACTS 心脏瓣膜病管理指南》解读：经导管瓣膜治疗策略的更新	中国胸心血管外科临床杂志	2021.28(12):1400
18	下肢孤立性远端深静脉血栓超声检查实践：上海专家建议	中华超声影像学杂志	2021.30(12):1013
19	中国艾滋病诊疗指南(2021 年版)	中华传染病学杂志	2021.39(12):715
20	川崎病诊断和急性期治疗专家共识	中华儿科杂志	2022.60(1):6

21	便携式睡眠监测在阻塞性睡眠呼吸暂停诊疗中的临床应用专家共识（2021）	中华耳鼻咽喉头颈外科杂志	2021.56(12):1238
22	子宫内膜异位症诊治指南（第三版）	中华妇产科杂志	2021.55(12):812
23	卵巢恶性肿瘤多学科团队协作诊治的中国专家共识	中华妇产科杂志	2021.55(12):825
24	肝血管瘤热消融治疗专家共识(2021 版)	中华肝胆外科杂志	2021.27(12):881
25	核医学科建设与管理指导意见(2021 版)	中华核医学与分子影像杂志	2021.41(12):748
26	成人急性呼吸道病毒感染急诊诊疗专家共识	中华急诊医学杂志	2021.30(12):1414
27	中国县域医共体急诊急救大平台建设规范专家共识	中华急诊医学杂志	2021.30(12):1429
28	流式细胞分析的规范化和标准化	中华检验医学杂志	2021.44(12):1105
29	急性白血病系别判断的流式细胞免疫分型专家共识	中华检验医学杂志	2021.44(12):1113
30	支气管镜操作围手术期雾化治疗专家共识	中华结核和呼吸杂志	2021.44(12):1045
31	慢性阻塞性肺疾病糖皮质激素规范管理专家共识（2021 版）	中华结核和呼吸杂志	2021.44(12):1054
32	口腔美学修复中瓷贴面技术专家共识	中华口腔医学杂志	2021.56(12):1185

33	牙齿漂白治疗技术指南	中华口腔医学杂志	2021.56(12):1191
34	围术期心搏骤停管理的临床实践推荐:国际专家组联盟报告的解读	中华麻醉学杂志	2021.41(10):1153
35	穴位刺激辅助治疗术后疼痛临床实践指南(2021)	中华麻醉学杂志	2021.41(10):1159
36	中国老年2型糖尿病防治临床指南(2022年版)	中华内科杂志	2022.61(1):12
37	类风湿关节炎诊疗规范	中华内科杂志	2022.61(1):51
38	情理之中,亦有意料之外——2021版欧洲格雷夫斯眼眶病协作组临床实践指南中的主要更新点	中华内科杂志	2022.61(1):8
39	无充气腋窝入路腔镜甲状腺手术专家共识(2022版)	中华内分泌外科杂志	2021.15(6):557
40	广泛性焦虑障碍基层诊疗指南(2021年)	中华全科医师杂志	2021.20(12):1232
41	广泛性焦虑障碍基层诊疗指南(实践版·2021)	中华全科医师杂志	2021.20(12):1242
42	抑郁症基层诊疗指南(2021年)	中华全科医师杂志	2021.20(12):1249
43	抑郁症基层诊疗指南(实践版·2021)	中华全科医师杂志	2021.20(12):1261
44	原发性震颤脑深部电刺激术治疗中国专家共识	中华神经科杂志	2021.54(12):1225

45	中枢神经系统感染性疾病的脑脊液宏基因组学第二代测序应用专家共识	中华神经科杂志	2021.54(12):1234
46	胶质母细胞瘤的肿瘤电场治疗专家共识	中华神经外科杂志	2021.37(11):1081
47	《世界卫生组织推荐用于呼吸道合胞病毒感染被动免疫理想的单克隆抗体的产品特性》文件介绍与解读	中华实用儿科临床杂志	2021.36(24):1844
48	儿童哮喘小气道功能障碍评估及治疗专家共识	中华实用儿科临床杂志	2021.36(23):1761
49	胰岛素注射相关皮下脂肪增生防治中国专家共识	中华糖尿病杂志	2021.13(12):1115
50	慢性便秘围手术期处理中国专家共识(2021版)	中华胃肠外科杂志	2021.24(12):1035
51	肛裂临床诊治中国专家共识(2021版)	中华胃肠外科杂志	2021.24(12):1041
52	美国妇产科医师学会临床实践指南和临床共识的制订方法对我国制订妇产科领域指南的启示	中华围产医学杂志	2021.24(12):881
53	加速康复外科指导下的儿童围手术期处理专家共识	中华小儿外科杂志	2021.42(12):1057
54	胃肠道黏膜保护临床专家共识(2021年,福州)	中华消化杂志	2021.41(12):798
55	肝癌免疫检查点抑制剂相关不良反应管理中国专家共识(2021版)	中华消化外科杂志	2021.20(12):1241
56	欧洲临床营养与代谢协会肿瘤病人营养治疗实践指南解读	中华消化外科杂志	2021.20(12):1159

57	心脏再同步治疗慢性心力衰竭的中国专家共识（2021年修订版）	中华心律失常杂志	2021.25(6):465
58	2020 心动过缓和传导异常患者的评估与管理中国专家共识解读	中华心律失常杂志	2021.25(6):479
59	严格管控危险因素，提高心血管病防治水平：解读 2021 版 ESC 心血管病预防临床实践指南	中华心血管病杂志	2021.49(12):1244
60	循证为先，精准实用：ESC 2021 心脏起搏及心脏再同步化治疗指南解读	中华心血管病杂志	2021.49(12):1247
61	2021 年 ESC 急慢性心力衰竭诊断与治疗指南解读	中华心血管病杂志	2021.49(12):1252
62	2021 ESC/EACTS 心脏瓣膜病管理指南解读	中华心血管病杂志	2021.49(12):1256
63	早产儿视网膜病变国际分类（第 3 版）国际指南解读	中华眼底病杂志	2021.37(12):915
64	中国葡萄膜黑色素瘤诊疗专家共识（2021 年）	中华眼科杂志	2021.57(12):886
65	中国干眼专家共识：免疫性疾病相关性干眼（2021 年）	中华眼科杂志	2021.57(12):898
66	肝细胞癌免疫治疗中国专家共识（2021 版）	中华医学杂志	2021.101(48):3921
67	加拿大临床化学家协会关于新型冠状病毒即时检测、选择和质量管理的指南	中华医学杂志	2021.101(48):3965
68	“2021 年传染病防控与生物安全新思维研讨会”专家共识	中华医学杂志	2021.101(46):3779

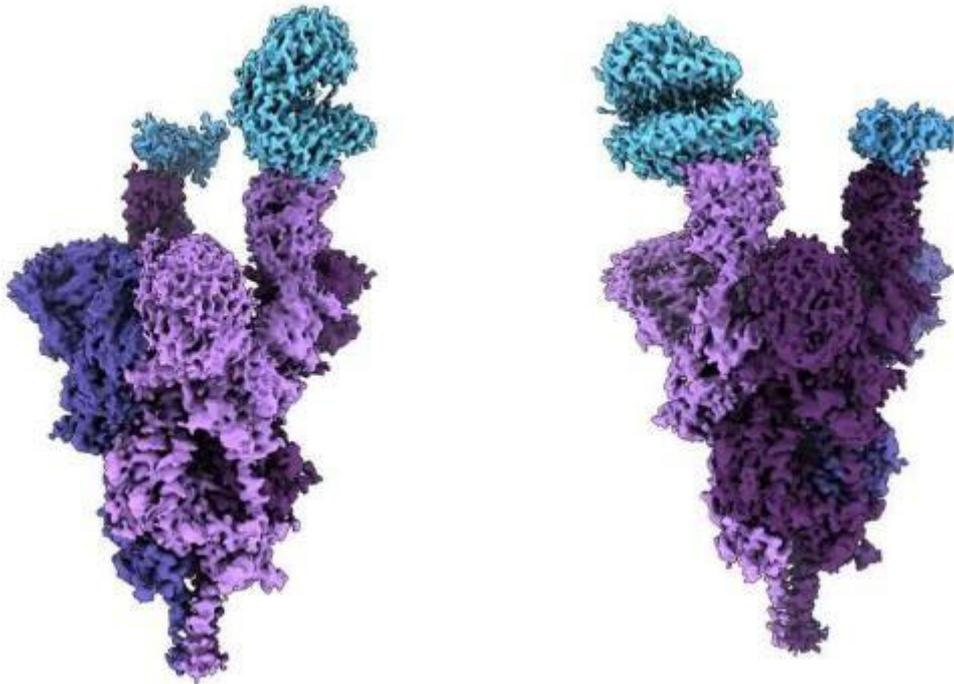
69	嗜酸粒细胞增多相关性肺疾病诊疗中国专家共识	中华医学杂志	2022.102(1):21
70	《人类细胞基因组学国际命名体系 (ISCN2020)》更新内容的介绍	中华医学遗传学杂志	2021.38(12):1165
71	全谷物与健康的科学共识 (2021)	中华预防医学杂志	2021.55(12):1383
72	基层医学实验室血液分析系统应用专家共识	中华预防医学杂志	2021.55(12):1387
73	下腔静脉滤器置入术及取出术护理规范专家共识	中华现代护理杂志	2021.27(35):4761
74	2020 版 ICFSR 老年衰弱指南解读	中华现代护理杂志	2021.27(35):4770
75	前列腺癌局部复发影像报告系统指南解读	中华放射学杂志	2022.56(1):12
76	女性盆底功能障碍性疾病的 MRI 技术与报告规范	中华放射学杂志	2022.56(1):16
77	中国发作性运动诱发性运动障碍诊治指南	中华神经科杂志	2022.55(1):9
78	癫痫及偏头痛相关诊断标准解读	中华神经科杂志	2022.55(1):84
79	咳嗽的诊断与治疗指南 (2021)	中华结核和呼吸杂志	2022.45(1):13
80	原发性震颤脑深部电刺激术治疗中国专家共识	中华神经外科杂志	2021.37(12):1192

81	儿童颅脑创伤诊治中国专家共识	中华神经外科杂志	2021.37(12):1200
82	《新生儿脐静脉置管相关并发症防控指南》解读	中华新生儿科杂志	2022.37(1):7
83	中国银屑病生物制剂治疗指南（2021）	中华皮肤科杂志	2021.54(12):1033
84	中国光线性角化病临床诊疗专家共识（2021）	中华皮肤科杂志	2021.54(12):1048
85	抗 IgE 疗法——奥马珠单抗治疗慢性荨麻疹专家共识	中华皮肤科杂志	2021,54(12):1057
86	中国吞咽障碍康复专科培训基地管理细则	中华物理医学与康复杂志	2021.43(12):1128
87	胆囊良性疾病外科治疗的专家共识（2021版）	中华外科杂志	2022.60(1):4

临床动态

1、bioRxiv: 首次在全球对奥密克戎突变毒株的刺突蛋白进行分子水平分析

最新报告的新冠病毒奥密克戎变异毒株或将取代德尔塔变异毒株，成为在全球传播速度最快的 SARS-CoV-2 突变毒株。近日，一篇发表在预印版网站 *bioRxiv* 上题为“SARS-CoV-2 Omicron Variant: ACE2 Binding, Cryo-EM Structure of Spike Protein-ACE2 Complex and Antibody Evasion”的研究报告中，来自英属哥伦比亚大学等机构的科学家们通过研究在全球首次对奥密克戎突变毒株的刺突蛋白进行了分子水平上的结构学分析。



与人类 ACE2 受体(蓝色)结合的 Omicron 变异毒株的刺突蛋白(紫色)的原子结构。

图片来源: Dr. Sriram Subramaniam

文章中，研究人员利用低温电镜技术以接近原子分辨率的水平揭示了这种严重的变异毒株是如何感染人类细胞并能高度躲避宿主机体的免疫力，相关研究结果或能帮助解释为何奥密克戎变异毒株具有较高的传播性，同时还有望帮助研究人员开发更为有效的治疗性策略。研究者表示，奥密克戎变异毒株拥有 37 个刺突蛋白，这一数量或许是前所未有的，而且要比研究人员看到的其它突变毒株多 3-5 倍。

这一点就非常重要，首先因为刺突蛋白是病毒吸附并感染人类细胞的方式，其次，抗体会吸附到刺突蛋白上来中和病毒。因此，刺突蛋白上的小突变往往会对病毒的传播方式、

机体如何去抵御突变毒株以及疗法的有效性产生重大的影响。研究人员利用低温电镜和其它手段揭示了突变如何在分子水平下影响奥秘克隆突变毒株的行为。研究者表示，我们看到，包括 R493， S496 和 R498 在内的多个突变会在刺突蛋白和人类细胞受体 ACE2 之间产生新的盐桥和氢键，这似乎就会增加病毒的亲和力（病毒吸附到人类细胞上的强度），而其它突变（K417N）则会降低这种结合的程度。

总体而言，研究结果表明，相比原始的 SARS-CoV-2 病毒而言，奥密克戎突变毒株有着更强的亲和力，其水平与我们所看到的德尔塔突变毒株相似；但重要的是，尽管发生了如此广泛的变异，但奥密克戎突变毒株仍能保持与人类细胞有效结合的能力。本文研究证实了科学家们在现实世界中看到的情况，即奥密克戎突变毒株在躲避通常用作治疗的单克隆抗体以及躲避疫苗和自然感染所产生的免疫力上或许远远优于其它突变毒株。



图片来源：<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.12.19.473380v1>

值得注意的是，相比未接种疫苗的 COVID-19 患者的自然感染所产生的免疫力相比，奥密克戎对疫苗所产生的免疫力的躲避水平较低，这就表明，接种疫苗依然是有效抵御奥密克戎突变毒株的最佳防御性手段。研究人员所观察到的刺突蛋白突变（能与人体细胞强烈结合并增加抗体的逃避）的两个特征都可能会导致奥密克戎突变毒株传播性增加的因素，这些或许都是促进突变体快速扩散的基本截至，这也就是为何奥密克戎为何能很快成为 SARS-CoV-2 的主要突变体了。

好消息是，揭示奥密克戎突变毒株刺突蛋白的分子结构或能帮助研究者开发抵御奥密克戎即其相关突变体的新型有效性疗法，理解病毒吸附并感染人类细胞的机制意味着我们

需要开发出能干扰这一过程并中和病毒的治疗性手段。目前研究人员的重点就是更好地理解中和性抗体的结合，以及在整个突变体范围内有效的治疗方法，同时研究人员还有望用来帮助开发抵御突变体的新型疗法。

综上，本文研究结果表明，ACE2 层面上相互作用的保留以及抗体规避的增加或许是导致奥密克戎突变毒株传播性增加的分子因素。

原文出处：Dhiraj Mannar, James W. Saville, Xing Zhu, et al. SARS-CoV-2 Omicron Variant: ACE2 Binding, Cryo-EM Structure of Spike Protein-ACE2 Complex and Antibody Evasion, *bioRxiv* (2021). DOI:10.1101/2021.12.19.473380

2、Nature: 新冠病毒变体 Omicron 对大多数单克隆抗体有抗性，但新冠加强疫苗可中和这种变体

SARS-CoV-2 的 Omicron 变体于 2021 年 11 月在南非首次被检测到，此后扩散到许多国家。预计它将在几周或几个月内成为主导毒株。初步流行病学研究已表明 Omicron 变体比目前的主导毒株（Delta 变体）更具传播性。它能够传播给已经接种过两剂疫苗的人和以前被感染的人。

在一项新的研究中，来自法国国家健康与医学研究院（INSERM）、法国国家科学研究中心（CNRS）、巴斯德研究所、奥尔良地区医院、巴黎蓬皮杜医院（AP-HP）和比利时鲁汶大学等研究机构的研究人员研究了 Omicron 变体对临床实践中用于预防高危人群患上严重疾病的单克隆抗体的敏感性，以及对以前感染过 SARS-CoV-2 或接种过疫苗的人血液中的抗体的敏感性。他们将 Omicron 变体的敏感性与 Delta 变体的敏感性进行了比较。他们证实 Omicron 变体对中和抗体的敏感性比 Delta 变体低得多。相关研究结果近期发表在 *Nature* 期刊上，论文标题为“Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization”。

这些作者随后分析了接受过两剂辉瑞或阿斯利康新冠疫苗的人的血液。在疫苗接种五个月后，血液中的抗体不再能够中和 Omicron 变体。在过去 12 个月内感染过 SARS-CoV-2 的人中也观察到这种效力的丧失。给以前感染过的人加强注射辉瑞新冠疫苗或注射单剂疫苗剂会导致抗体水平的显著增加，足以中和 Omicron 变体。因此，Omicron 变体对目前在临床实践中使用的或在接种两剂疫苗后获得的抗 SARS-CoV-2 抗体的敏感性要低得多。

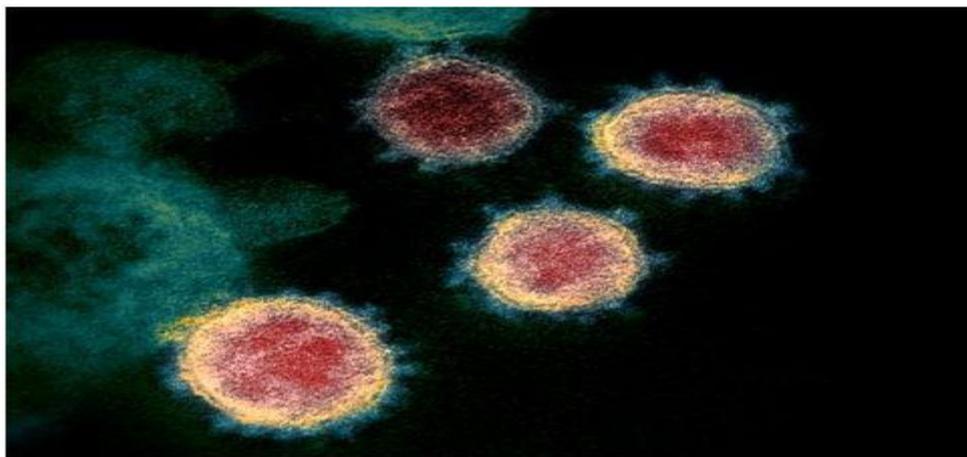
初步流行病学研究表明，Omicron 变体比 Delta 变体更具传播性。Omicron 变体的生物学特征仍然相对未知。与原始的 SARS-CoV-2 毒株相比，它的刺突蛋白有 32 个以上的突变，并于 2021 年 11 月 26 日被世卫组织列为令人担忧的变体。

在南非，Omicron 变体在几周内取代了其他毒株，并导致诊断出的病例数量急剧增加。各国的分析表明，病例的倍增时间约为 2 至 4 天。Omicron 变体已经在包括法国在内的数十个国家被发现，并在 2021 年底成为主导毒株。

在这项新的研究中，这些作者研究了 Omicron 变体与目前占主导地位的 Delta 变体相比对抗体的敏感性。该研究的目的是描述治疗性抗体以及由以前感染过 SARS-CoV-2 或接种过疫苗的人产生的抗体在中和这种新变体方面的功效。

来自鲁汶大学的科学家们从一名 32 岁女性的鼻腔样本中分离出 SARS-CoV-2 的 Omicron 变体，该女性在从埃及回来几天后患上了中度 COVID-19。分离出的病毒立即被送到巴斯德研究所的科学家那里，在那里，治疗性单克隆抗体和来自接种过疫苗或以前接触过 SARS-CoV-2 的人的血清样本被用来研究 Omicron 变体的敏感性。他们在分离的 Omicron 病毒样本上使用了巴斯德研究所病毒与免疫组开发的快速中和测定法。

这些作者首先测试了在临床实践中使用的或目前正在进行临床前开发的九种单克隆抗体。其中的六种抗体失去了所有的抗病毒活性，另外三种对 Omicron 变体的效果比对 Delta 变体的效果低 3 到 80 倍。抗体 Bamlanivimab/Etesevimab（由礼来公司开发的抗体组合）、Casirivimab/Imdevimab（由罗氏公司开发的抗体组合，被称为 Ronapreve）和 Regdanvimab（由 Celtrion 公司开发）对 Omicron 变体不再有任何抗病毒效果。Tixagevimab/Cilgavimab 组合（由阿斯利康开发，名为 Evusheld）对 Omicron 变体的效果比对 Delta 变体的效果低 80 倍。



SARS-CoV-2（之前称为 2019-nCoV）的透射电镜图，图片来自 NIAID RML。

论文共同通讯作者、巴斯德研究所病毒与免疫组主任 Olivier Schwartz 评论说，“我们证明了这种高度传播的变体已经获得了对抗体的显著抗性。目前针对 SARS-CoV-2 的大多数治疗性单克隆抗体都对它没有活性。”

这些作者观察到，以前感染过 COVID-19 的患者的血液（在出现症状后 12 个月内收集）以及接受过两剂辉瑞或阿斯利康新冠疫苗的人的血液（在接种疫苗后 5 个月内收集）几乎不能中和 Omicron 变体。但在接受辉瑞疫苗加强接种一个月后的人的血清对 Omicron 变体仍然有效。然而，在细胞培养测定法中，与 Delta 变体相比，中和 Omicron 变体需要 5 到 31 倍的抗体。这些结果有助于阐明疫苗在保护人们免受严重疾病的影响方面的持续效力。

Schwartz 所，“我们如今需要研究接种加强疫苗的保护时间。疫苗在预防感染病毒方面很可能变得不那么有效，但它们应该继续保护人们免受严重疾病的伤害。”

论文共同通讯作者、鲁汶大学医学教授 Emmanuel André 评论说，“这项研究表明，Omicron 变体阻碍了疫苗和单克隆抗体的有效性，但它也显示了欧洲科学家共同合作以确定所面临的挑战和提供潜在解决方案的能力。虽然鲁汶大学能够利用比利时基因组监测系统描述欧洲第一例 Omicron 变体感染病例，但我们与巴黎巴斯德研究所的合作使我们能够在创纪录的时间内开展这项研究。仍然有大量的研究工作要做，但由于欧盟卫生应急准备与响应管理局（Health Emergency Preparedness and Response Authority, HERA）的支持，我们现在显然已经达到了这样一个阶段，来自最好中心的科学家们可以协同工作，朝着更好地了解 and 更有效地管理 COVID-19 大流行的方向前进。”

这些作者得出结论，Omicron 变体的刺突蛋白的许多突变使它能够很大程度上逃避免疫反应。他们目前正在开展研究，以确定为什么这种变体更容易从一个人传播给另一个人，并分析加强疫苗接种的长期有效性。

原文出处：Delphine Planas et al. Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization. *Nature*, 2021, doi:10.1038/s41586-021-04389-z.

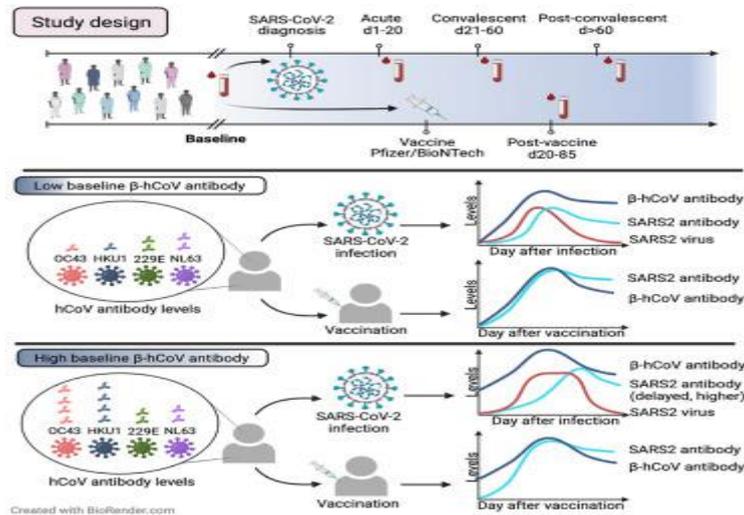
3、Cell 子刊：普通感冒冠状病毒会阻碍对 SARS-CoV-2 感染的抗体免疫反应

在一项新的研究中，来自美国圣犹大儿童研究医院的研究人员发现之前感染导致普通感冒的冠状病毒（下称普通感冒冠状病毒）会阻碍对 SARS-CoV-2（造成 COVID-19 的冠状病毒）的抗体免疫反应。相关研究结果发表在 2022 年 1 月 12 日的 *Cell Host & Microbe* 期刊上，论文标题为“Pre-existing humoral immunity to human common cold coronaviruses negatively impacts the protective SARS-CoV-2 antibody response”。

论文通讯作者、圣犹大儿童研究医院免疫学系的 Maureen McGargill 博士说，“这些发现突出了导致 COVID-19 的不同症状及其严重性的一个额外因素。这些结果也支持 COVID-19 疫苗接种。”

类似的病毒，不同的抗体

导致 COVID-19 和普通感冒的冠状病毒属于同一个大的冠状病毒家族。在生命早期，世界上大多数人已经感染了所有四种普通感冒冠状病毒（OC43、HKU1、229E 和 NL63），其中的两种冠状病毒（HKU1 和 OC43）在特征和结构上与 SARS-CoV-2 有明显的相似性，它们与 SARS-CoV-2 都属于β冠状病毒。



图片来自 Cell Host & Microbe, 20212, doi:10.1016/j.chom.2021.12.005。

McGargill 说，“在这项研究之前，关于预先存在的对普通感冒冠状病毒的免疫力如何影响对 SARS-CoV-2 易感性的不同报告相互矛盾。”

为了说明抗普通感冒冠状病毒抗体水平的个体差异，这些作者在 SARS-CoV-2 感染和接种疫苗前后测量了相同个体的抗体水平。

他们的结果显示，鉴于这些病毒足够相似，SARS-CoV-2 感染提高了抗普通感冒冠状病毒抗体的水平，但是这些抗体并没有中和或阻止 SARS-CoV-2 感染。

这些作者发现预先存在的高水平抗普通感冒冠状病毒抗体与感染后更高水平的 SARS-CoV-2 抗体相关，这是疾病严重性的一个指标。

其他发现

(1) 预先存在的抗普通感冒冠状病毒抗体水平因人而异，差异很大。感染 SARS-CoV-2 或接种疫苗后也是如此。

(2) 较高的抗β冠状病毒抗体基线水平，或在 SARS-CoV-2 感染后这些抗体增加较多，都与抗 SARS-CoV-2 抗体的增加有关。按抗体水平衡量，抗 SARS-CoV-2 抗体水平的升高与更严重的疾病有关。

(3) 这些作者没有发现基线抗普通感冒冠状病毒抗体水平与接种 COVID-19 疫苗后的 SARS-CoV2 抗体水平之间有类似的联系。这表明疫苗可能会诱发足够强的免疫反应，从而推翻抗普通感冒冠状病毒抗体的产生优势。

(4) 这些作者报告说在先前对普通感冒冠状病毒进行过免疫后进行 SARS-CoV-2 疫苗接种的小鼠中，SARS-CoV-2 中和抗体的产生受到了抑制。

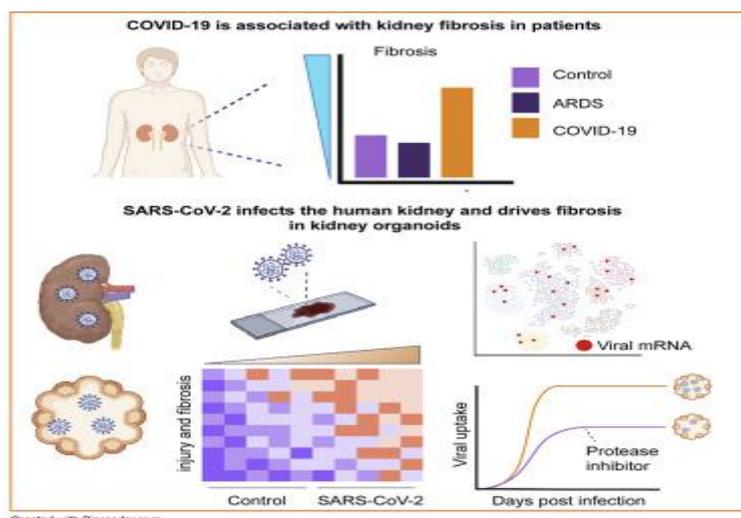
原文出处: Chun-Yang Lin et al. Pre-existing humoral immunity to human common cold coronaviruses negatively impacts the protective SARS-CoV-2 antibody response. *Cell Host & Microbe*, 20212, doi:10.1016/j.chom.2021.12.005.

4、Cell Stem Cell: 新冠病毒可感染肾脏并导致组织疤痕形成

在一项新的研究中，来自德国亚琛工业大学和荷兰拉德堡德健康科学研究所的研究人员发现冠状病毒 SARS-CoV-2 感染肾脏并导致组织疤痕形成。在受感染的肾脏中，疤痕组织的产生可能表明对肾脏预后存在长期影响。相关研究结果于 2021 年 12 月 25 日在线发表在 *Cell Stem Cell* 期刊上，论文标题为“SARS-CoV-2 infects the human kidney and drives fibrosis in kidney organoids”。

众所周知，这种冠状病毒会导致人体的严重损害，而且肾脏也会受到感染。但直到现在，感染后在肾脏中究竟会发生什么仍然是难以捉摸的。在这项新的研究中，这些作者研究了被送入重症监护室（ICU）的 COVID-19 患者的肾脏组织。他们发现，与非 COVID-19 肺部感染的 ICU 患者和对照组相比，COVID-19 患者的肾脏出现了疤痕。

接下来，这些作者质疑肾脏损伤的确切原因是什么。这可能是这种冠状病毒的直接影响，与系统性炎症无关？为了研究这个问题，他们在实验室里培养了微型肾脏，即肾脏类器官。肾脏类器官是由干细胞发展而来，含有除免疫细胞外的许多不同的肾细胞。在肾脏类器官感染了 SARS-CoV-2 后，他们探究了这种冠状病毒对肾细胞的直接影响，而不考虑免疫细胞或其他系统性影响造成的潜在次级效应。他们发现，与 COVID-19 患者的组织一致，肾脏类器官出现了疤痕，并伴随着有助于疤痕形成的信号出现。



图片来自 Cell Stem Cell, 2021, doi:10.1016/j.stem.2021.12.010。

这些研究结果表明近期另一项以美国为基地的大型队列研究报告的超过 90000 名 COVID-19 幸存者的肾脏功能下降 (JASN, 2021, doi:10.1681/ASN.2021060734) 可能是由于 SARS-CoV2 病毒对肾脏的直接影响导致疤痕形成。

拉德堡德健康科学研究所研究员 Jitske Jansen 说,“在我们的研究中,我们彻底调查了这种冠状病毒对肾脏的破坏作用。被感染的肾脏类器官显示 SARS-CoV-2 直接导致肾细胞损伤,与免疫系统无关。通过这项研究,我们找到了显示这种冠状病毒对人体有害影响的线索。”

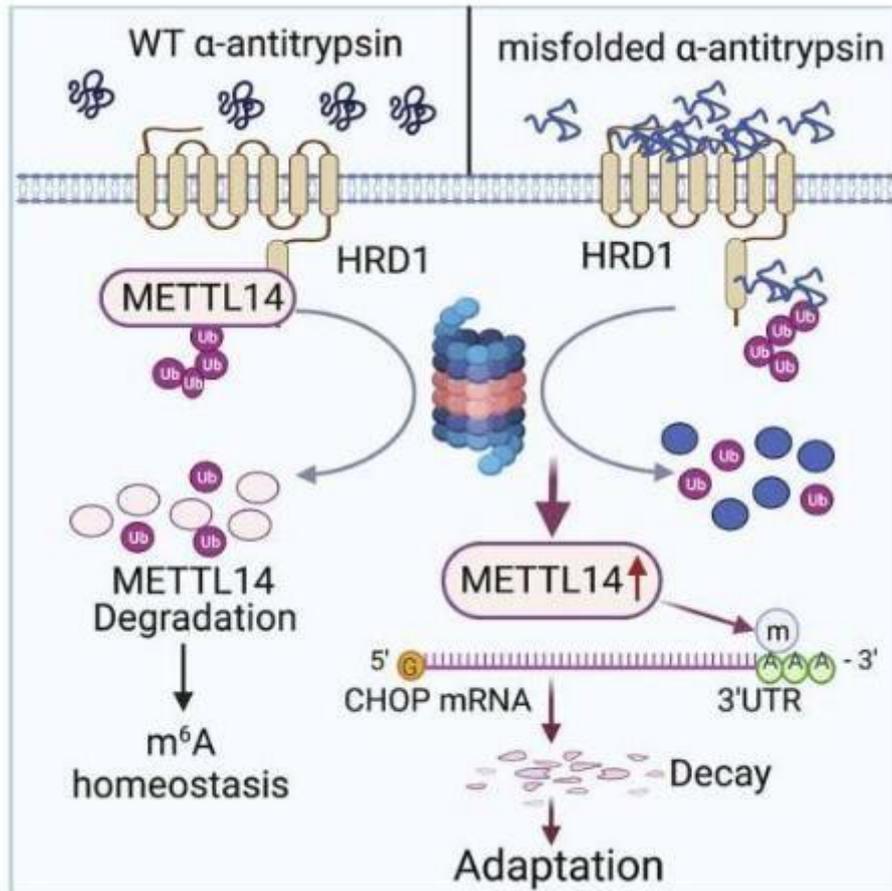
亚琛工业大学研究员 Katharina Reimer 指出,“肾脏纤维化或疤痕形成是一种严重的长期后果,几乎在任何肾脏损伤后都可能发生,与肾脏功能相关。我们的研究显示了 COVID-19 患者的肾脏疤痕形成,这就解释了为何这种冠状病毒可能导致肾脏功能下降,正如其他研究中所证明的那样。长期随访研究将为 SARS-CoV-2 引起的肾脏相关病变提供进一步的见解。”

原文出处: Jitske Jansen et al. SARS-CoV-2 infects the human kidney and drives fibrosis in kidney organoids. Cell Stem Cell, 2021, doi:10.1016/j.stem.2021.12.010.

5、Mol Cell: 科学家揭示治疗遗传性肝脏疾病的潜在治疗性靶点

内质网腔内未折叠或错误折叠的蛋白质的积累或会诱发未折叠蛋白反应 (UPR, unfolded protein response) 来适应压力,如果该过程失败的话就会诱发细胞凋亡和组织/器官的损伤,目前研究人员并不清楚 UPR 如何选择压力适应而不是细胞凋亡背后的分子开关。近日,一篇发表在国际杂志 *Molecular Cell* 上题为“HRD1-mediated METTL14 degradation regulates m6A mRNA modification to suppress ER proteotoxic liver disease”的研究报告中,

来自美国西北大学 Feinberg 医学院等机构的科学家们通过研究发现了能增加机体严重肝脏几块冰风险的罕见遗传突变背后的分子机制，相关研究结果或有望帮助开发治疗肝脏疾病的新疗法。



图解摘要

图片来源: DOI:10.1016/j.molcel.2021.10.028

α -1 抗胰蛋白酶 (AAT, Alpha-1 antitrypsin) 缺乏是一种罕见的遗传突变，其会增加机体患多种疾病的风险，包括严重肝脏疾病，在美国大约 3500 人中就有 1 人会被诊断为患有这种遗传性疾病；AAT 蛋白是由肝脏制造并能进入血液中来保护肝脏和其它器官免于感染；然而 AAT 缺乏却会导致血液中较低水平的 AAT，以及其在肝脏中的积累，从而就会危及个体生命。

AAT 的缺乏往往是由丝氨酸蛋白酶抑制剂 1A 基因 (SERPINA1) 的突变所引起，该基因能产生 AAT；在分子层面上，该基因的突变会导致毒性未折叠蛋白在肝细胞的内质网中积累，并会触发一种用于压力反应适应的未折叠蛋白反应。这些未折叠的蛋白反应对于通过停止蛋白质的翻译来恢复细胞的正常功能、降解错误折叠的蛋白质以及激活有益的细胞信号通路非常必要；然而未折叠蛋白反应的失败却会诱发细胞凋亡，并会损伤周围的器官

活组织，比如肝脏等。

决定这种未折叠蛋白反应如何选择压力适应而并不是细胞凋亡的分子机制，目前研究人员尚不清楚；在当前研究中，研究者 Fang 及其同事利用免疫荧光法来研究 AAT 诱导的肝脏疾病的小鼠模型机体中的肝脏细胞系。结果发现，在小鼠模型中，未折叠的蛋白质的积累会上调代谢酶类 METTL14（代谢酶 N6-腺苷甲基转移酶-14，N6-adenosine-methyltransferase-14）的表达，METTL14 还会抑制 C/EBP-同源（CHOP）蛋白质诱导的内质网压力适应的细胞凋亡。



图片来源：[https://www.cell.com/molecular-cell/fulltext/S1097-2765\(21\)00948-5?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1097276521009485%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/molecular-cell/fulltext/S1097-2765(21)00948-5?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1097276521009485%3Fshowall%3Dtrue)

研究者 Fang 说道，肝脏中 METTL14 被特异性剔除的小鼠往往对急性药理学和 AAT 缺失诱导的内质网蛋白毒性压力和肝脏损伤非常易感；随后研究人员将敲除了 METTL14 的小鼠模型与 AAT 诱导的肝脏疾病小鼠模型进行杂交，结果发现，基因敲除的小鼠模型仅能存活 14 周，这就表明，CHOP 蛋白的剔除或能保护 METTL14 敲除的小鼠免于蛋白毒性肝脏损伤。

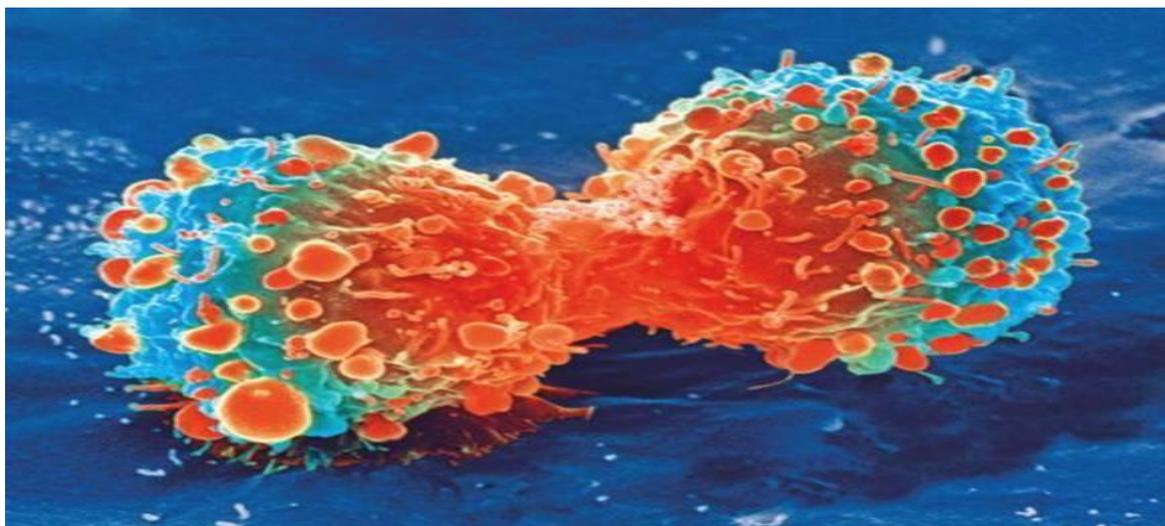
综上，本文研究结果揭示了内质网压力和 mRNA m6A 修饰通路（ERm6A 通路）之间的串扰，这或许用于针对蛋白毒性的内质网压力适应机制。

原文出处：Juncheng Wei, Bryan T. Harada, Dan Lu, et al. HRD1-mediated METTL14 degradation regulates m6A mRNA modification to suppress ER proteotoxic liver disease, *Molecular Cell* (2021). DOI:10.1016/j.molcel.2021.10.028

6、Cell：基于“免疫原型”对癌症进行分类或有望帮助开发新型精准个体化癌症免疫疗法

来自加利福尼亚大学等机构的科学家们利用来自 300 多名患者机体肿瘤的数据描述了 12 类“免疫原型”（immune archetypes）来对癌症肿瘤进行分类，相关研究结果表明，来自机体不同部位的癌症或许在免疫学上是彼此相似的，这些分类或能为研究人员提供特殊的策略来增强每名患者对癌症免疫疗法的选择。

癌症在组织起源、驱动突变和周围组织其它特征方面能够表现出明显的异质性；近日，一篇发表在国际杂志 *Cell* 上题为“Discovering dominant tumor immune archetypes in a pan-cancer census”的研究报告中，来自加利福尼亚大学等机构的科学家们利用来自 300 多名患者机体肿瘤的数据描述了 12 类“免疫原型”（immune archetypes）来对癌症肿瘤进行分类，相关研究结果表明，来自机体不同部位的癌症或许在免疫学上是彼此相似的，这些分类或能为研究人员提供特殊的策略来增强每名患者对癌症免疫疗法的选择。



细胞分裂期间的癌细胞。

图片来源：National Institutes of Health

文章中，研究人员从 78 名临床医生那里获得了肿瘤样本，并调查了来自患者的 364 份肿瘤活检组织，同时根据其免疫微环境将其归为一组，相关研究发现或能为科学家们分析癌症免疫疗法提供一种新方法，即与肿瘤周围的免疫环境相匹配，并未开发个体化免疫疗法指明了新的方向。研究者 Combes 说道，这是一种能分析癌症患者的新框架，本文研究也为临床医生找到了正确的生物学目标，从而避免靶向作用肿瘤中并不存在的细胞。

癌症免疫疗法能利用机体的免疫系统来抵御癌症，自从其被开发用作治疗多种类型癌症的生物学疗法以来，这类疗法一直拥有巨大的前景，尽管其被证明在某些患者机体中是成功的，但免疫疗法并不是对所有患者都有效。研究者被这一问题所“驱动”，即为何免疫

疗法仅会对部分患者有效，这要比应答者和无应答者更为复杂，研究者的目标是分析机体会对这些靶向性疗法有多少反应。肿瘤不仅仅是失去控制的细胞，其还充满了免疫细胞，这些免疫细胞本应该能杀死癌细胞，但在癌症中，恶性细胞能够克服机体的免疫反应并继续进行繁殖。

研究人员发现，多种类型的癌症都有规定的形式，每一种都代表着对机体免疫防御的独特颠覆，而研究人员描述了肿瘤中不同的微环境，并观察哪些免疫细胞会存在以及哪些基因能被开启表达。如今研究者能观察到，肿瘤和其环境之间是相互作用的。文章中，研究人员能将肿瘤分为 12 组，他们将其称之为原型，而让研究人员惊讶的是，这些肿瘤含有非常广泛的免疫细胞，比如巨噬细胞、NK 细胞和 B 细胞等，其超越了目前免疫疗法的重点—T 细胞。



图片来源：[https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(21\)01426-4?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867421014264%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(21)01426-4?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867421014264%3Fshowall%3Dtrue)

研究者指出，肿瘤的免疫原性并不一定与癌症类型有关，一些原型主要来自于少数几种癌症，其它的原型则来自于很多癌症，这意味着，一些黑色素瘤与一些肺部肿瘤相当相似，但与其它黑色素瘤相比在生物学上就存在更多的不同了；对包括基因组测序、细胞表面标志物、成像和患者临床数据在内的多种数据来源进行无偏见的询问，或能为研究人员提供识别和描述这些免疫原型奠定了一定的基础。这种分类策略不仅能识别出哪些肿瘤对当前的免疫疗法易感，而且还有助于识别出哪些患者在哪项临床试验中的反应最强烈。同时这种框架也能帮助研究者消除一堆噪音，这时候研究人员可能已经瞄准了甚至不在肿瘤中存在的细胞。

文章中，研究人员通过联合研究提供了跨学科的专业知识，这或许只是研究的开始，研究者相信下一步他们将能开发出新型的个体化抗癌疗法。综上，本文研究结果或能帮助研究人员更好地将癌症免疫力理解为免疫组织主导模式的集合，并提供了一种合理的途径来学习如何调节这些模式从而改善癌症患者的治疗。

原文出处：Alexis J. Combes, Bushra Samad, Jessica Tsui, et al. Discovering dominant tumor immune archetypes in a pan-cancer census, *Cell* (2021). DOI: 10.1016/j.cell.2021.12.004

7、Nat Commun: 酶类 MAPK4 或能作为人类三阴性乳腺癌的一种新型治疗性靶点!

如今越来越多的研究证据表明，酶类 MAPK4 或参与到了癌症的生长以及对特定疗法的耐受过程中，近日，一篇发表在国际杂志 *Nature Communications* 上题为“MAPK4 promotes triple negative breast cancer growth and reduces tumor sensitivity to PI3K blockade”的研究报告中，来自贝勒医学院等机构的科学家们通过研究发现，MAPK4 似乎在三阴性乳腺癌发生过程中也扮演着重要角色，其是一种治疗手段非常有限的毁灭性癌症。



图片来源：CC0 Public Domain

通过分析公共基因组数据库，研究人员发现，大量的三阴性乳腺癌患者都会表达高水平的 MAPK4，而消除 MAPK4 则能减少动物模型中人类三阴性乳腺癌细胞的生长，并让癌细胞对阻断 PI3K 的疗法变得敏感，PI3K 是一种促进癌症生长的信号通路，相关研究结果

支持科学家们进一步研究来调查是否能够通过靶向作用三阴性乳腺癌中的 MAPK4 来改善癌症疗法。

研究者 Feng Yang 说道，这项研究中，我们结合了实验室两个长期感兴趣的研究点，即研究 MAPK4 在人类癌症中扮演的关键角色，以及更好地理解乳腺癌（全球最常被诊断出的癌症类型），尤其是，本文研究重点对三阴性乳腺癌进行研究，其是一种最难治疗的乳腺癌亚型；首先研究人员分析了来自癌症基因组图谱数据库中的 817 份人类乳腺癌样本中的基因表达谱，包括多种乳腺癌亚型，结果发现，MAPK4 的表达量会在 30% 及以上的基底样乳腺癌亚型（其中 70%-80% 为三阴性乳腺癌）中升高。

此外，研究人员还分析了收集自贝勒癌症研究中心的乳腺癌患者衍生的异种移植（PDX）集合中 MAPK4 的表达，其中大部分为三阴性乳腺癌，PDX 指的是一种人类癌症的动物模型，其能密切再现人类机体的癌症状况，在三阴性乳腺癌的 PDX 肿瘤大型子集中，研究人员还发现其中 MAPK4 的表达量会升高。此前研究结果表明，MAPK4 在诸如前列腺癌等其它癌症类型中扮演着促进癌症发生的角色，而发现 MAPK4 的水平会在三阴性乳腺癌的一个重要亚型中升高或许就会促使研究人员调查是否 MAPK4 也能促进三阴性乳腺癌的发生。

在七种不同的人类三阴性乳腺癌细胞系中，其中一些会高表达 MAPK4，一些则会低表达 MAPK4，随后研究人员操控了 MAPK4 的基因表达水平，当通过敲低或敲除方法消除 MAPK4 后，研究者发现，癌细胞的生长明显减缓了，这就表明，MAPK4 在三阴性乳腺癌发生过程中扮演着重要角色。同时研究人员还增加了低表达的三阴性乳腺癌中 MAPK4 的水平，从而就会促进癌细胞生长，这些研究发现支持了 MAPK4 在三阴性乳腺癌生长过程中所扮演的关键角色。

nature communications

[Explore content](#) ▾ [About the journal](#) ▾ [Publish with us](#) ▾

[nature](#) > [nature communications](#) > [articles](#) > [article](#)

Article | [Open Access](#) | [Published: 11 January 2022](#)

MAPK4 promotes triple negative breast cancer growth and reduces tumor sensitivity to PI3K blockade

[Wei Wang](#), [Dong Han](#), [Qinbo Cai](#), [Tao Shen](#), [Bingning Dong](#), [Michael T. Lewis](#), [Runsheng Wang](#), [Yanling Meng](#), [Wolong Zhou](#), [Ping Yi](#), [Chad J. Creighton](#), [David D. Moore](#) & [Feng Yang](#) 

[Nature Communications](#) **13**, Article number: 245 (2022) | [Cite this article](#)

[449](#) Accesses | [49](#) Altmetric | [Metrics](#)

图片来源: <https://www.nature.com/articles/s41467-021-27921-1>

随后研究者 Yang 及其同事深入研究了三阴性乳腺癌中 MAPK4 促进癌症发生背后的分子机制, 此前研究者发现, MAPK4 或能通过激活细胞中名为 AKT 的促癌信号通路的方式, 从而促进其它癌症类型的生长, 本文中研究者发现, 这或许在三阴性乳腺癌中也是这种情况。三阴性乳腺癌能通过两种独立的机制来激活 AKT, 一种是由 MAPK4 所介导的, 另外一种则是由一种称之为 PI3K 的酶类来介导。研究者 Yang 说道, 我们都知道, PI3K 通路的改变在三阴性乳腺癌中非常常见, 但 PI3K 抑制剂的治疗效益却非常有限, 本文中, 我们提出了一种新机制, 其或能帮助解释抑制剂为何会缺乏相应的疗效。

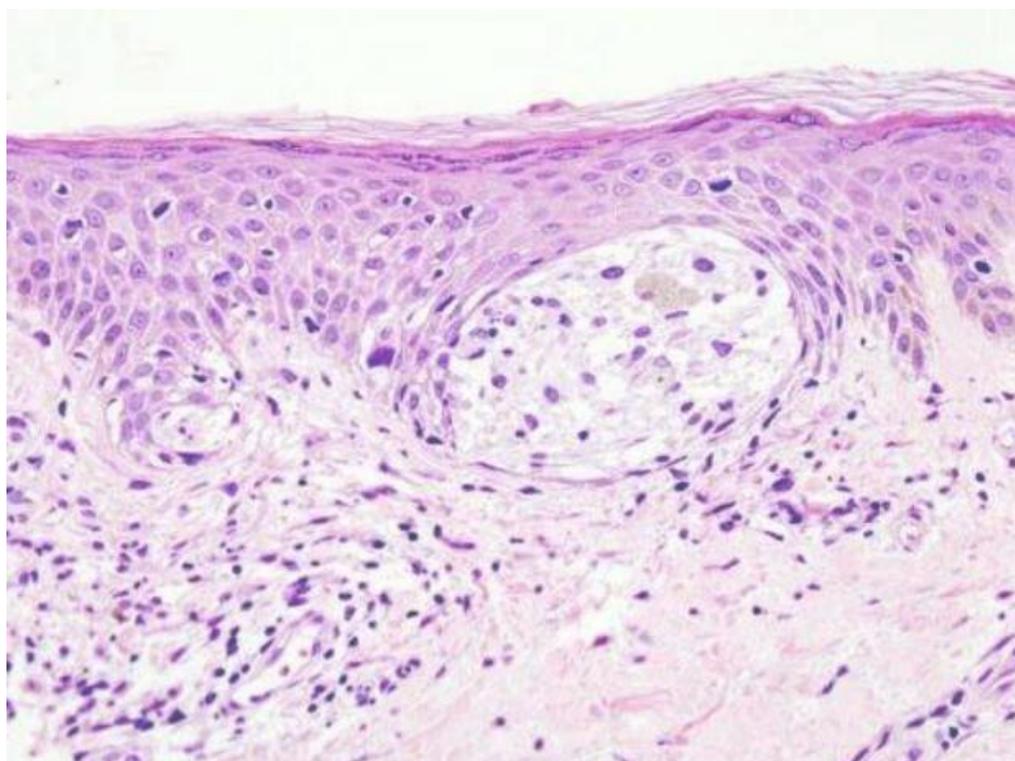
研究人员指出, 抑制 PI3K 或能让细胞可能通过 MAPK4 来激活 AKT, 从而使得细胞继续生长; 为了证实这一观点, 研究人员发现, 敲除 MAPK4 或会导致细胞对 PI3K 抑制剂变得敏感, 并能降低癌症生长; 此外, 在低表达的三阴性乳腺癌中过度表达 MAPK4 或能使得细胞抵抗 PI3K 抑制剂所产生的效应并继续促进其生长。研究者表示, 本文研究或提供了一种基于 MAPK4 表达的三阴性乳腺癌的新型治疗性机会, 其或许会包括一种新型的抑制剂组合来帮助控制癌症的生长, 当然这或许还需要后期进一步研究来证实这一观点。

综上, 本文研究结果表明, MAPK4 的高表达或许定义了对 MAPK4 阻滞会产生反应的一个大的三阴性乳腺癌子集或亚型, 而在三阴性乳腺癌子集/亚型中靶向作用 MAPK4 或许不仅会抑制癌症的生长, 还会让肿瘤对 PI3K 的阻滞变得更加敏感。

原文出处: Wang, W., Han, D., Cai, Q. et al. MAPK4 promotes triple negative breast cancer growth and reduces tumor sensitivity to PI3K blockade. *Nat Commun* 13, 245 (2022). doi: 10.1038/s41467-021-27921-1

8、NEJM: 瑞拉利单抗和纳武单抗联合疗法或能改善转移性黑色素瘤患者的无进展生存期

近日,一篇发表在国际杂志 *New England Journal of Medicine* 上题为“Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma”的研究报告中,来自德克萨斯大学 MD 安德森癌症研究中心等机构的科学家们发布了其进行 II/III 期 RELATIVITY-047 临床试验的结果,他们发现,在未经治疗的晚期黑色素瘤患者中,免疫检查点抑制剂瑞拉利单抗 (relatlimab) 和纳武单抗 (nivolumab) 的联合治疗要比纳武单抗单药治疗让患者的无进展生存期受益增加一倍,且安全状况可控。



图片来源: H&E 染色下皮肤活检组织中的黑色素瘤细胞。

图片来源: Wikipedia/CC BY-SA 3.0

研究者表示,联合治疗组患者的中位无进展生存期为 10.1 个月,而单药治疗组患者则为 4.6 个月,当经过了 12 个月的追踪随访后,联合治疗组患者的无进展生存率为 47.7%,而单药治疗组患者则为 36%,联合治疗组患者的疾病进展或死亡风险降低了 25%。此外研究人员在预先制定的患者亚群中都观察到了组合性疗法的益处,而基于本文研究结果,FDA 于 2021 年 9 月对上述药物组合疗法给予了优先审查。

研究者 Hussein Tawbi 教授说道，这项全球努力的研究结果通过 LAG-3 途径建立了第三类免疫检查点抑制剂，从而推动了免疫学疗法领域的研究进展，并由可能会改变临床医学实践。在过去 10 年里，研究人员看到了黑色素瘤疗法所发生的历史性变革，即 PD-1 和 CTLA-4 抑制剂疗法的组合，该组合性疗法能给患者带来良好的疗效，但也会产生一定的毒性作用；这项研究或许就为患者提供了一种有效且安全的治疗性选择。

瑞拉利单抗是一种新型抗体，其能阻断淋巴细胞激活基因 3 (LAG-3) 的表达，其是 T 细胞表面上的一种免疫检查点，LAG-3 在黑色素瘤中通常会被上调，正如被纳武单抗抑制的免疫检查点 PD-1 一样；这些研究数据代表了第三代检查点抑制剂的首个 II/III 期临床试验的研究结果，也是首个旨在比较检查点抑制剂疗法与纳武单抗单药疗法在治疗黑色素瘤差异上的临床试验。目前 PD-1 和 CTLA-4 抑制剂单药疗法和联合疗法都被批准作为转移性黑色素瘤的一线治疗方案，与单药疗法相比，这种组合性疗法能让更多患者获益，但也会大大影响患者的生活治疗，其给患者带来的毒性效应率高达 50% 以上。

在这项研究中，研究者发现，联合治疗组中有 18.9% 的患者会发生 3 或 4 级治疗相关的不良事件，而单药治疗组患者则为 9.7%，最常见的 3 或 4 级治疗相关的不良事件包括胰腺和肝脏酶类水平的增加、疲惫等；研究人员指出，联合治疗组中有 3 例死亡病例且单药治疗组中有 2 例死亡病例都与患者的治疗有关，机体免疫所介导的不良事件包括甲状腺功能减退/甲状腺炎、皮疹和结肠炎。研究者并未发现新的安全信号，患者对两个治疗组的健康相关的生活质量的评价相似。



图片来源：<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2109970>

该试验在 2018 年 5 月至 2020 年 12 月期间在 111 个国际站点招募了 714 名未经治疗、且不可切除的 III 期或 IV 期黑色素瘤患者，患者被随机分配接受瑞拉利单抗和纳武单抗联合治疗或纳武单抗单药治疗，每四周进行一次治疗。有 60 名 (8.4%) 患者在疾病复发前至少 6 个月接受过靶向性治疗或免疫疗法作为辅助疗法，或在被随机分配到研究组之前 6

周接受过干扰素疗法；参与者的中位年龄为 63 岁，其中 41.7% 的参与者为女性，96% 的人群为白人。

在数据截止时（2021 年 3 月 9 日），研究人员对参与组合的中位随访时间为 13.2 个月，有 470 名（65.8%）参与者停止了治疗，其终止治疗的首要原因是疾病的进展，即联合治疗组患者未 36.3%，而单药治疗组则为 46%。研究者表示，本文研究达到了盲法独立中央审查评估的无进展生存期的主要终点，疾病的进展被定义为患者因肿瘤生长或任何原因所导致的死亡；这种益处预先定义的亚群中是持续的，包括 BRAF 的状态、肿瘤分级、乳酸脱氢酶的水平、LAG-3 和 PD-1 的表达等。

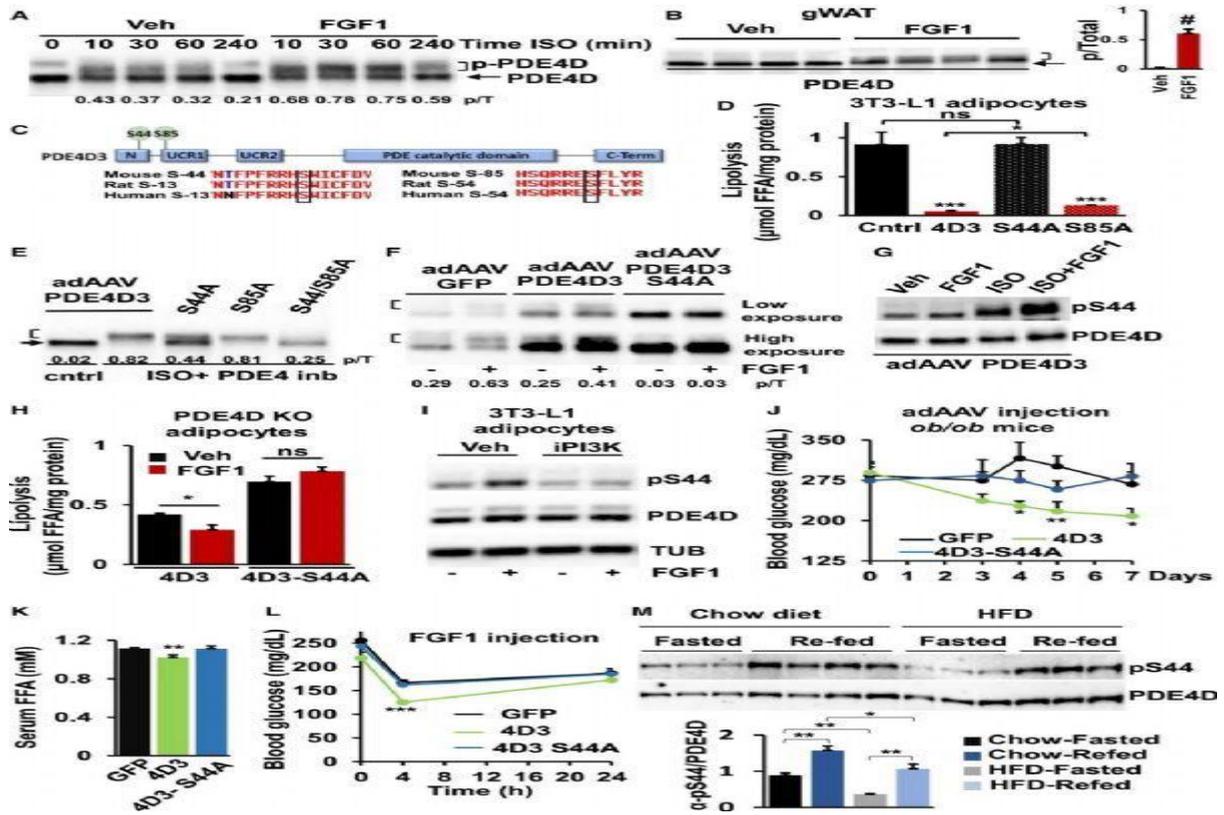
研究者 Tawbi 博士表示，如今我们获得了相关证据表明，与单一药物 PD-1 抑制剂相比，联合疗法或许能给患者带来明显的好处，我们期待能看到患者的反应和总体生存数据；目前研究人员也正在考虑被排除在试验之外的人群，包括那些未治疗的脑转移和葡萄膜黑色素瘤患者等，以便所有患者都有机会利用研究者在对抗黑色素瘤方面所取得的重要成果。

综上，本文研究结果表明，相比单独抑制 PD-1 而言，抑制 LAG-3 和 PD-1 两个免疫检查点或能在无进展生存期方面，给此前未治疗的转移性或不可切除的黑色素瘤患者提供更大的好处，而且瑞拉利单抗和纳武单抗联合疗法并没有显示出新的安全信号。

原文出处: Hussein A. Tawbi, M.D., Ph.D., Dirk Schadendorf, M.D., Evan J. Lipson, M.D., et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma, *New England Journal of Medicine* (2022). DOI:10.1056/NEJMoa2109970

9、Cell 子刊：糖尿病治疗新突破！科学家发现了独立于胰岛素之外的新降糖途径

近日来自美国的索尔克生物研究所、荷兰的格罗宁根大学等研究机构的专家惊奇地发现了第二种降糖分子，它产生于脂肪组织中，与胰岛素一样，也能有效而快速地调节血糖。他们的发现可能导致治疗糖尿病的新疗法的开发，也为代谢研究中有前途的新途径奠定了基础。该研究发表在国际知名期刊 *Cell Metabolism* 上，研究表明一种名为 FGF1 的激素通过抑制脂



近日来自美国的索尔克生物研究所、荷兰的格罗宁根大学等研究机构的专家惊奇地发现了第二种降糖分子，它产生于脂肪组织中，与胰岛素一样，也能有效而快速地调节血糖。他们的发现可能导致治疗糖尿病的新疗法的开发，也为代谢研究中有前途的新途径奠定了基础。

该研究发表在国际知名期刊 *Cell Metabolism* 上，研究表明一种名为 FGF1 的激素通过抑制脂肪分解来调节血糖。和胰岛素一样，FGF1 通过抑制脂肪分解来控制血糖，但这两种激素的作用方式不同。更重要的是，这种独特的差异可以使 FGF1 能够安全和成功地降低胰岛素抵抗患者的血糖。

在此之前，该团队研究人员发现外周给药 FGF1 可通过脂肪 FGF 受体 1 的介导迅速降低糖尿病小鼠模型的血糖水平，但其作用机制尚不清楚。在这篇文章中，他们进一步探究了这些现象背后的机制以及它们之间的联系。

首先，研究人员为了验证 FGF1 诱导的葡萄糖降低依赖于脂肪组织中 FGFR1 的表达，FGFR1 在成熟脂肪细胞中被选择性敲除(adR1KO 小鼠)。研究结果显示，FGF1 迅速降低饮食诱导肥胖(DIO) 野生型(WT)小鼠的血糖水平，但未能影响 adR1KO 小鼠的血糖，这进一步验证了他们之前的研究结果。

鉴于 adR1KO 小鼠中胰岛素水平的增加，以及肝葡萄糖生成(HGP)和脂肪分解之间的联系，研究人员假设 FGF1 可能影响脂肪分解。为了探索这一概念，研究人员起初要确定

是否 FGF1 基因敲除(F1KO)小鼠的脂解作用受到干扰。体外脂肪分解实验显示, F1KO 小鼠的性腺脂肪组织(gWAT)的脂肪分解显著增加。

此外, FGF1 显著抑制基础和异丙肾上腺素(ISO)诱导的小鼠和源于脂肪细胞的人基质血管成分(SVF)的脂解反应, 与脂肪细胞的内在效应一致。类似地, FGF1 以剂量依赖性方式抑制 3T3-L1 脂肪细胞中 ISO 诱导的脂解作用, 这种作用被 FGFR1 抑制阻断。

为了确定外源性 FGF1 是否可以类似地影响体内脂肪分解, 研究人员将 DIO adR1WT 和 adR1KO 小鼠在注射 FGF1 之前禁食一夜, 以尽量减少胰岛素的代偿性变化。研究结果显示, FGF1 将 adR1WT 小鼠的血清游离脂肪酸水平降低了约 30%, 但未能影响 adR1KO 小鼠。此外, FGF1 以脂肪 FGFR1 依赖性方式抑制体外脂肪分解。作为体内脂肪分解的衡量标准, 研究人员将 FGF1 预处理的 adR1WT 和 adR1KO 小鼠都注射了放射性标记的油酸。在 FGF1 处理的 adR1WT 小鼠中, 油酸的部分转换率降低, 表明基础脂肪分解较低。相比之下, adR1KO 小鼠的油酸转换不受 FGF1 预处理的影响。上述研究数据表明, FGF1-FGFR1 信号传导是一种调节脂肪分解的新途径。

为了确定 FGF1 对脂解作用的抑制是否会显著降低 HGP, 研究人员探究了 FGF1 影响糖异生的能力。研究结果显示, 用 FGF1 预处理的 ob / ob 小鼠从丙酮酸合成葡萄糖的能力显著降低(丙酮酸耐受性测试, PTT), 而当甘油是外源性底物时(甘油耐受性测试, 甘油 TT), 则没有发现差异。此外, FGF1 抑制丙酮酸利用的能力取决于脂肪细胞 FGFR1 的表达。

鉴于以上对丙酮酸和甘油利用的不同差异, 使研究人员将目光聚焦到丙酮酸的下游。研究人员通过质谱法测量 ob / ob 小鼠肝脏中的糖异生中间体水平。丙酮酸下游的中间体, 包括葡萄糖 6-磷酸(G6P)、果糖 6-磷酸 (F6P)、磷酸甘油酸 (PG)、磷酸烯醇丙酮酸(PEP) 和草酰乙酸(OAA)在注射 FGF1 的小鼠中减少, 而参与三羧酸的代谢物酸循环(TCA) 循环不受影响。此外, 丙酮酸羧化酶变构激活剂乙酰辅酶 A 的水平降低。这些糖异生底物的减少主要在 adR1WT 小鼠中重现, 而 adR1KO 小鼠对 FGF1 的处理不敏感。另外, 乙酰辅酶 A 的脂肪 FGFR1 依赖性降低伴随着丙酮酸羧化酶活性降低约 50%。

研究人员为了探究这些发现与葡萄糖稳态的相关性, 在短期连续 FGF1 给药(0.5 毫克/千克, 每隔一天, 一周)后, 对 ob/ob 小鼠进行了高胰岛素钳夹实验。研究结果显示, 内源性葡萄糖产生 (EGP) 减少了约 25%。在钳夹条件下, 用 FGF1 处理的小鼠需要更高的外源性葡萄糖输注率(GIR)来维持葡萄糖设定点, 这种影响主要归因于 EGP 的减少, 因为葡萄糖代谢清除率(GDR) 未改变。上述研究数据表明, FGF1 以脂肪 FGFR1 依赖性方式抑制 HGP。

胰岛素通过 PDE3B 的 PI3K 依赖性激活抑制脂肪分解。由于 FGFR1 激活也可以通过 PI3K 途径发出信号,因此研究人员探究了 FGF1 的抗脂解作用是否受到 PI3K 抑制剂 wortmannin 的影响。研究结果显示,与胰岛素信号通路相平行,抑制剂 wortmannin 消除了 FGF1 诱导的 3T3-L1 脂肪细胞中 FFA 释放的减少。此外,在基于 CRE 荧光素酶的报告基因实验显示,FGF1 减弱了 ISO 诱导的 cAMP 和 cAMP/PKA 信号传导的增加,暗示可能对磷酸二酯酶活性产生影响。有趣的是,PDE3B 的抑制并未损害 FGF1 诱导的脂解抑制。相比之下,FGF1 的抗脂解活性被 3T3-L1 脂肪细胞以及小鼠和人类 SVF 衍生的脂肪细胞中的 PDE4 选择性抑制剂阻断。研究人员为了进一步确定 FGF1 诱导的体内脂解抑制是否需要 PDE4 活性,在 FGF1 注射前 1 小时,给 DIO 小鼠灌胃 PDE4 抑制剂。研究结果显示,PDE4 抑制阻断 FGF1 的抑制脂肪分解的能力。

鉴于上述发现,研究人员推测 FGF1-PDE4 信号调节激素敏感性脂肪酶(HSL)磷酸化。研究结果显示,在基础细胞和 ISO 刺激的细胞中,FGF1 抑制 HSL 磷酸化的能力在 PDE4 抑制剂罗氟司特的存在下丧失了。

为了进一步监测 FGF1 在活细胞中影响 pHSL-perilipin 相互作用的能力,研究人员使用结合人脂联素启动子/增强子的腺相关病毒(AAV)载体来表达 GFP 标记的 perilipin (perilipin-GFP)和 3T3-L1 脂肪细胞中带有 mCherry 标记的 HSL(HSL-mCherry)。研究结果显示,FGF1 减少了 ISO 诱导的 perilipin-GFP 和 HSL-mCherry 的共定位,如荧光重叠的时间监测。在没有 HSL 融合的情况下,表达 perilipin-GFP 和 mCherry 的细胞中没有看到任何影响。此外,虽然选择性抑制 PDE4 或 PDE3 增加了周脂素-HSL 共定位,与增加的 cAMP 水平和 PKA 激活一致,但只有 PDE4 抑制消除了 FGF1 效应。

基于之前将 PDE4D 与脂肪分解联系起来的研究,接下来研究人员探索了 PDE4D 的过度表达是否足以概括 FGF1 抑制脂肪分解的能力。研究结果显示,3 种 PDE4D 同种型的过度表达以剂量依赖性方式抑制了 3T3-L1 脂肪细胞的脂解作用,其中 PDE4D3 同种型显示出最高的功效。为了继续加深对这一发现的理解,研究人员构建了限制 PDE4D3 在成熟脂肪细胞中表达的 adAAV 载体。研究结果显示,adAAV-PDE4D3 驱动的表达有力地抑制了 ISO 诱导的 3T3-L1 脂肪细胞中脂解、cAMP 和 perilipin-GFP / HSL-mCherry 共定位的增加。上述研究数据表明,FGF1 通过激活 PDE4 抑制 cAMP-PKA 通路。

FGF1 诱导的脂解抑制依赖于 PDE4 的发现增加了这一途径有助于胰岛素抵抗小鼠的葡萄糖稳态的可能性。为了探索这一可能性,研究人员用 PDE4 抑制剂罗氟司特治疗随机喂养的 DIO 小鼠。研究结果显示,抑制 PDE4 会瞬时增加血糖、血清 FFA 和胰岛素水平。值

得注意的是，罗氟司特预处理 *ad lib* 喂养的小鼠后，FGF1 降低血糖水平的能力丧失了。相比之下，PDE3 的抑制未能影响 FGF1 调节葡萄糖水平的能力。

鉴于 PDE4D 在体内调节脂解的能力，研究人员进一步探索了该 PDE 家族在 FGF1 代谢活动中的作用。研究结果显示，来自 PDE4DKO 小鼠的脂肪外植体显示出更高的基础和 ISO 刺激的脂解作用，而 PDE4DKO SVF 来源的脂肪细胞对 FGF1 处理不敏感。更重要的是，FGF1 未能降低这些喂食 HFD 的 PDE4DKO 小鼠的血糖，而这一缺陷通过脂肪组织中由 adAAV 驱动的 PDE4D3 表达得以恢复。上述研究数据表明，FGF1 诱导的脂解和血糖抑制依赖于体内 PDE4D。

接下来，研究人员又通过一系列实验证明了 FGF1/PDE4D 通路的抗脂解活性需要 PDE4D 在 S44 处的特异性磷酸化，从而发挥作用。为了证实这一发现的体内相关性，研究人员向 *ob/ob* 小鼠注射了 adAAV-GFP、adAAV-PDE4D3 或 adAAV-PDE4D3 S44A。研究结果显示，PDE4D3 的过表达导致了较低的即兴喂食和过夜禁食血糖和血清 FFA 水平，以及在进食状态向低胰岛素水平的趋势。相比之下，S44A 突变体的过度表达未能影响这些代谢参数。重要的是，FGF1 在过度表达 PDE4D3 的小鼠中诱导了更大的葡萄糖水平降低，而表达 S44A 突变体的小鼠的反应与对照小鼠的反应没有区别。

研究人员为了将内源性 FGF1 信号与 S44 磷酸化联系起来，在隔夜禁食和再喂养条件下从食物和 HFD 喂养的小鼠中收集 gWAT 库。研究结果显示，重新喂养的小鼠的 pS44 水平几乎翻了一倍。有趣的是，HFD 显著降低了禁食和进食状态下的 S44 磷酸化，表明 PDE4D 在胰岛素抵抗高脂血症中的作用。上述研究数据支持外源性 FGF1 通过以 PDE4D3 依赖的方式抑制脂肪分解来降低血糖水平的机制，并且这种机制与摄食的生理反应有关。

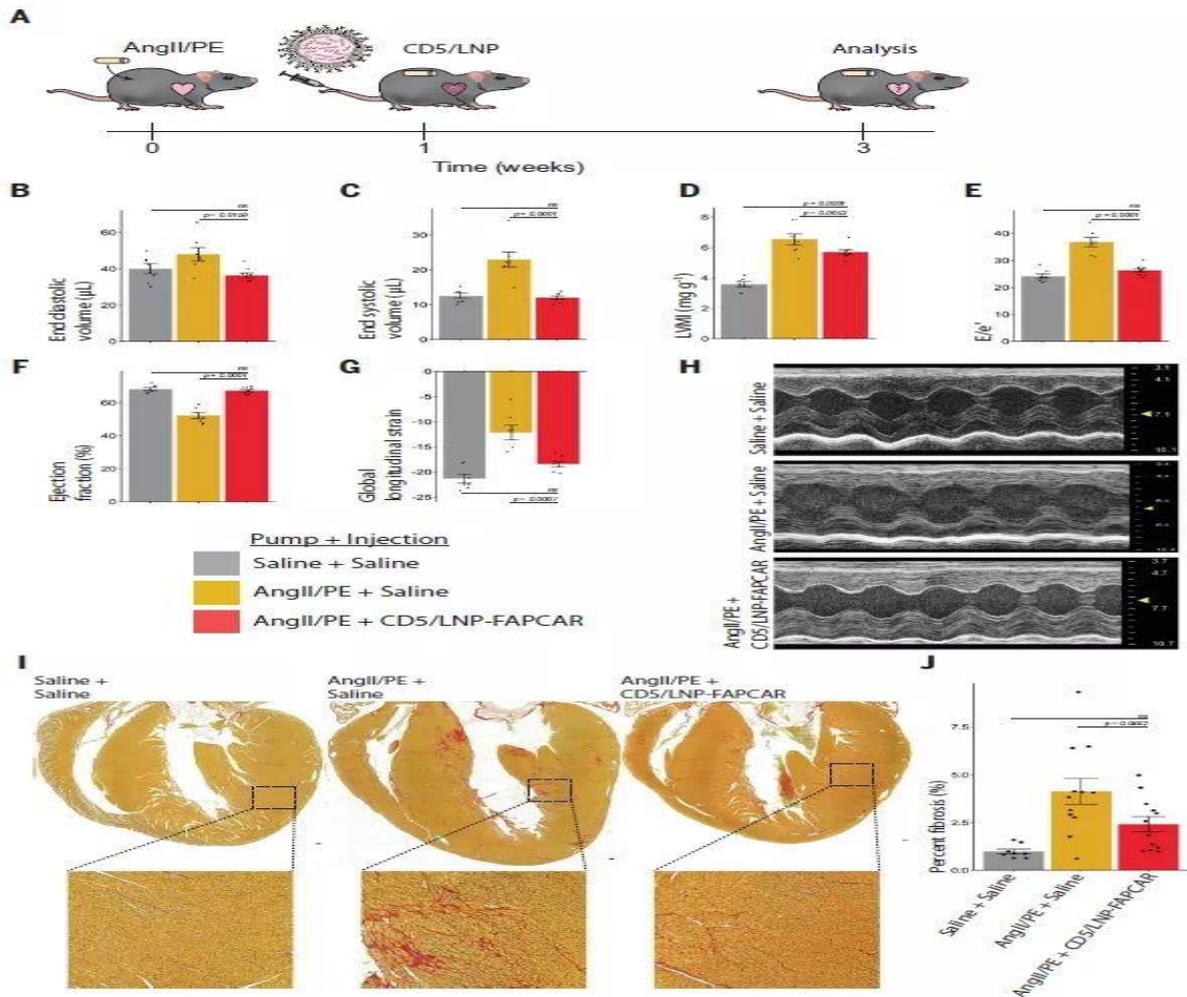
总之，研究人员报告了 FGF1 通过抑制脂肪脂解而显著降低 HGP。胰岛素通过脂肪 PDE3B 抑制脂解，而 FGF1 依赖 PDE4D，使 FGF1/PDE4D 通路在胰岛素抵抗下保持功能。最后他们进一步确定了 Ser44 是 FGF1 诱导 PDE4D 磷酸化的调节位点，受饱食-空腹循环的调节。

文章作者 Gencer Sancar 表示，这种机制基本上是第二个循环，具有平行胰岛素途径的所有优点。在胰岛素抵抗中胰岛素信号会受损，然而如果有不同的信号级联，假如其中一个不起作用，则另一个还可以。这样你仍然可以控制脂肪分解和血糖调节。

该研究的联合资深作者 Michael Downes 说：“FGF1 在胰岛素抵抗糖尿病小鼠中诱导持续降低血糖的独特能力是糖尿病患者的一种有前途的治疗途径。我们希望了解这一途径将为糖尿病患者带来更好的治疗。”

10、体内 CAR-T 来了！Science 封面报道：注射 mRNA 直接生成 CAR-T，有效修复心脏功能

宾夕法尼亚大学 Perelman 医学院的科学家们在 Science 杂志以封面论文的形式发布了 CAR-T 治疗心脏损伤的突破成果。研究显示，通过注射包含 mRNA 的 CD5 靶向脂质纳米颗粒（LNP），能够在体内完整地产生治疗性 CAR-T 细胞。对心脏疾病小鼠模型的分析表明，这种创新的治疗方法能够成功减少纤维化以及恢复心脏功能。这项成果不仅代表了 CA



宾夕法尼亚大学 Perelman 医学院的科学家们在 Science 杂志以封面论文的形式发布了 CAR-T 治疗心脏损伤的突破成果。研究显示，通过注射包含 mRNA 的 CD5 靶向脂质纳米颗粒（LNP），能够在体内完整地产生治疗性 CAR-T 细胞。对心脏疾病小鼠模型的分析表明，这种创新的治疗方法能够成功减少纤维化以及恢复心脏功能。

这项成果不仅代表了 CAR-T 适应证拓展方面的重要突破，更是体内 CAR-T 疗法领域的一项里程碑进展。研究者们认为，利用修饰的 mRNA 在体内直接产生 CAR-T 细胞可能有广泛的治疗应用。

心力衰竭在一定程度上由活化的心脏成纤维细胞引起，这类细胞通过长期过量产生使心脏肌肉变硬，损害心脏功能的纤维物质（这一过程即心脏纤维化），来响应心脏损伤和炎症。因此，科学家们设想，能否设计一种 CAR-T 细胞来攻击活化的心脏成纤维细胞。

目前上市以及在研的 CAR-T 疗法大多数是指从患者体内分离出 T 细胞，然后在体外对 T 细胞进行改造，使其表达能够识别癌细胞表面抗原（如 CD19、BCMA）的嵌合抗原受体（CAR），接着再将 CAR-T 细胞进行扩增，最后回输到患者体内，发挥消灭癌细胞的作用。

然而，与抗癌相比，利用这种传统的 CAR-T 细胞疗法来治疗人类心脏衰竭或其他纤维化疾病面临着独特的挑战。因为，成纤维细胞本身在体内也具有正常而重要的功能，特别是在伤口愈合方面。由于传统 CAR-T 细胞输注到患者体内后可以存活数月甚至数年，因此会持续抑制成纤维细胞的数量，损害伤口愈合（在癌症治疗中，CAR-T 长期存在是一种优势，因为它们提供了持久的疗效）。也就是说，如果患者在接受传统 CAR-T 治疗后受伤，CAR-T 细胞的长期存在可能会带来安全风险。LNP 携带编码 FAP 靶向 CAR 的 mRNA，被注射到小鼠中后将 mRNA 递送到 T 细胞中，导致瞬时 FAP 靶向 CAR 表达。研究证实，FAP 靶向 CAR-T 细胞能够清除激活的成纤维细胞，改善高血压心脏损伤小鼠模型心脏纤维化。

为了解决这一问题，在这项新研究中，科学家们设计了一种更暂时、更可控、程序更简单的 CAR-T 细胞治疗技术。具体来说，他们设计了一款 mRNA，该 mRNA 编码可与表达在成纤维细胞表面的成纤维细胞活化蛋白（FAP）结合的 CAR；之后，他们将 mRNA 封装在微小的气泡样脂质纳米颗粒(LNP)中，而 LNP 的表面又覆盖着可以靶向 T 细胞的分子——靶向 CD5 的抗体（CD5 天然地由 T 细胞和一小部分 B 细胞表达，并不是 T 细胞效应功能所必需的）。

将封装后的 mRNA 分子注射到小鼠体内后，mRNA 分子被 T 细胞吸收，并作为成纤维细胞靶向受体的模板，有效地重编程了 T 细胞（产生了靶向 FAP 的 CAR-T 细胞），使其能够攻击激活的成纤维细胞。这种技术的一个关键进步是，mRNA 不能整合到 T 细胞 DNA 中，只能在 T 细胞内存活几天，之后 T 细胞恢复正常，不再攻击成纤维细胞。

更重要的是，科学家们发现，尽管 mRNA 存在时间很短，但在模拟心力衰竭的小鼠中注射这种 mRNA 成功地重编程了大量的 T 细胞，使得小鼠心脏纤维化显著减少，大部分心脏功能恢复。此外，治疗一周后，没有证据表明小鼠体内仍有抗成纤维细胞（anti-fibroblast）T 细胞活性（LNP 注射 24 小时后，小鼠体内检测到抗 FAP CAR-T；注射后 7 天内，这些 CAR-T 下降到无法检测的水平）。

据悉，研究人员正在继续测试这种基于 mRNA 的瞬时 CAR-T 细胞技术，希望最终能开始临床试验。“我们的这项研究最显著的进步是，无需从患者体内分离出 T 细胞，直接在体内就能产生 CAR-T 细胞，这可能会带来患者负担得起的新型治疗策略。同时，由于纤维化是许多严重疾病的基础，包括心力衰竭、肝脏疾病和肾衰竭，因此，这种体内 CAR-T 疗法可能具有可扩展的疾病治疗用途。”共同领导该研究的 Jonathan A. Epstein 博士说道。

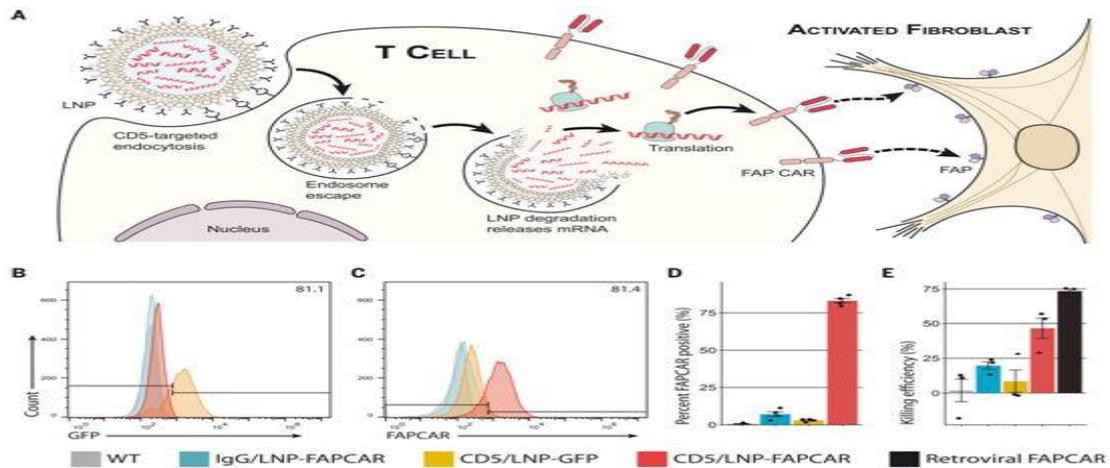
研究者们还表示，瞬时表达 CAR 的能力显着提高了治疗的安全性。Science 杂志针对该成果配发的一篇观点文章称，这项工作代表了将个性化免疫疗法转化为易获取、可负担得起的“现货型”免疫疗法的令人兴奋的一步。

11、Science：重大突破！注射脂质纳米颗粒封装的 mRNA 在体内产生 CAR-T 细胞，可显著逆转心脏纤维化

在一项新的研究中，来自美国宾夕法尼亚大学佩雷尔曼医学院的研究人员发现类似于基于信使 RNA (mRNA) 的 COVID-19 疫苗，一种实验性免疫疗法只需注射一次 mRNA 就能暂时重编程患者的免疫细胞以攻击特定靶标。相关研究结果发表在 2022 年 1 月 7 日的 Science 期刊上，论文标题为“CAR T cells produced in vivo to treat cardiac injury”。

这些作者证实这种新方法利用 mRNA 制剂重编程这种强大的称为 T 细胞的免疫细胞，经过重编程的 T 细胞可以攻击心脏成纤维细胞。心力衰竭通常部分上是由这些成纤维细胞驱动的，它们对心脏损伤和炎症作出的反应是长期过度地产生纤维物质，使心肌变硬，从而损害心脏功能---这种情况称为纤维化 (fibrosis)。在模拟心力衰竭的小鼠实验中，这些经过重编程的 T 细胞引起的心脏成纤维细胞的减少导致了心脏纤维化的显著逆转。

论文共同通讯作者、宾夕法尼亚大学佩雷尔曼医学院心血管研究教授 Jonathan A. Epstein 博士说，“纤维化是许多严重疾病的基础，包括心力衰竭、肝病和肾功能衰竭，这种技术可能成为解决巨大医疗负担的一种可扩展和可负担的方式。不过，最值得注意的进展是在不用从患者体内提取出 T 细胞的情形下能够针对特定的临床应用对它们进行基因改造 (即重编程)。”



靶向 CD5 的脂质纳米颗粒在体外产生功能性的、基于 mRNA 的 FAPCAR T 细胞

图片来自 Science, 2022, doi:10.1126/science.abm0594

这种新技术以嵌合抗原受体（CAR）T 细胞（CAR-T）技术为基础。到目前为止，CAR-T 细胞需要收集患者的 T 细胞，并在实验室中对它们进行基因重编程，以识别体内特定细胞类型的表面标志物。然后，这些经过特异性基因改造的 T 细胞在体内用细胞培养技术进行增殖，并重新输注到相同患者的体内，以攻击特定的细胞类型。第一个 CAR-T 细胞疗法是由宾夕法尼亚大学和费城儿童医院的科学家们开发的，并在 2017 年被美国食品药品监督管理局（FDA）批准用于治疗某些白血病---后来被批准用于治疗淋巴瘤---这些白血病是由称为 B 细胞的免疫细胞发生癌变产生的。

虽然 CAR-T 细胞技术目前主要用于治疗癌症，在许多原本无望的病例中取得了戏剧性的结果，但是它的开发者早就设想将这种方法用于其他疾病。事实上，Epstein 及其同事们在 2019 年的一项研究中显示，标准的 CAR-T 细胞方法可用于攻击过度活跃的心脏成纤维细胞，并在心力衰竭的小鼠模型中恢复心脏功能（Nature, 2019, doi:10.1038/s41586-019-1546-z, 详情参见生物谷新闻报道：**Nature: 重大进展！除了治疗癌症之外，CAR-T 细胞还有望用于治疗心脏病**）。

然而，这种标准的 CAR-T 细胞策略在靶向人类的心力衰竭或其他纤维化疾病时可能会出现。成纤维细胞在体内有正常和重要的功能，特别是在伤口愈合方面。经过基因重编程后攻击成纤维细胞的 CAR-T 细胞可能在体内存活数月甚至数年，从而抑制成纤维细胞群体并在这些时间内损害伤口愈合。

因此，在这项新的研究中，Epstein 及其同事们设计了一种技术，用于开发短暂起作用的、可控的、程序上更简单的 CAR-T 细胞疗法。他们设计了编码靶向活化成纤维细胞的 T 细胞受体的 mRNA，并将这种 mRNA 封装在微小的、类似气泡的脂质纳米颗粒（LNP）中，

而这些脂质纳米颗粒本身覆盖着靶向 T 细胞表面上的分子。这种 mRNA 技术对于目前在全球范围内使用的 mRNA COVID-19 疫苗也至关重要。

论文共同通讯作者、宾夕法尼亚大学佩雷尔曼医学院疫苗研究教授 Drew Weissman 博士说，“标准的 CAR-T 细胞技术涉及在体外对患者的 T 细胞进行基因修饰，这对于常见疾病或在不太富裕的国家使用来说是昂贵的，而且难以推广。在体内制造功能性 CAR-T 细胞极大地扩展了 mRNA/LNP 平台的前景。”

当注射到小鼠体内时，用脂质纳米颗粒封装的 mRNA 分子被 T 细胞摄取，并作为产生靶向成纤维细胞的 T 细胞受体的模板，从而有效地重编程 T 细胞以攻击活化的成纤维细胞。然而，这种重编程是非常短暂的。mRNA 没有被整合到 T 细胞的 DNA 中，在 T 细胞内只存活了几天，之后 T 细胞恢复正常，不再靶向成纤维细胞。

这些作者发现，尽管发挥作用的时间短暂，但在心力衰竭模型的小鼠中注射 mRNA，成功地重编程了大量的小鼠 T 细胞，使它们的心脏纤维化大大减少，并恢复了大部分正常的心脏大小和功能，而且治疗一周后没有证据表明它们的 T 细胞继续有抗纤维化的活性。

这些作者正在继续测试这种基于 mRNA 的瞬时 CAR-T 细胞技术，并希望最终开始临床试验。

原文出处：

(1) Joel Rurik et al. CAR T cells produced in vivo to treat cardiac injury. *Science*, 2022, doi:10.1126/science.abm0594.

(2) Torahito A. Gao et al. T cells to fix a broken heart. *Science*, 2022, doi:10.1126/science.abn0851.

12、Molecular Therapy Nucleic Acids: 非编码 RNA 在胃肠道肿瘤化疗中的作用

胃肠道(GI)癌症，包括结直肠癌、胃癌、肝癌、食道癌和胰腺癌，在世界各地造成了大量的死亡。化疗是治疗晚期胃肠道癌症最常用的方法。然而，化疗耐药已成为阻碍肿瘤成功清除、导致转移和复发的关键挑战。

胃肠道(GI)癌症，包括结直肠癌、胃癌、肝癌、食道癌和胰腺癌，在世界各地造成了大量的死亡。化疗是治疗晚期胃肠道癌症最常用的方法。然而，化疗耐药已成为阻碍肿瘤成功清除、导致转移和复发的关键挑战。耐药机制复杂，涉及的因素和途径很多。在这些因素中，非编码 RNA(NcRNAs)是胃肠道肿瘤发生的关键调节因子，因此可以诱导化疗耐药。

这是因为 ncRNAs 可以靶向多条信号通路，影响下游基因，并调节增殖、凋亡、肿瘤细胞迁移和自噬。NcRNAs 还可以诱导肿瘤干细胞特征，影响上皮-间充质转化。因此，ncRNAs 可能成为联合化疗治疗胃肠道肿瘤和预测治疗反应的新靶点。

Molecular Therapy
Nucleic Acids
Review



The role of non-coding RNAs in chemotherapy for gastrointestinal cancers

Fatemeh Dashti,^{1,2,10} Seyed Mohammad Ali Mirazimi,^{1,2,10} Nikta Rabiei,³ Reza Fathazam,³ Negin Rabiei,³ Haleh Piroozmand,⁴ Massoud Vosough,⁵ Neda Rahimian,⁶ Michael R. Hamblin,^{7,8} and Hamed Mirzaei⁹

图片来源: <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2021.10.004>

MiRNAs 与结直肠癌化疗反应

Mir-135b 参与大肠癌的多项癌细胞过程，如增殖、凋亡和侵袭等。此外，miR-135B 已被证明可以抑制大肠癌中的磷酸酶和紧张素同源蛋白(PTEN)信号。MIR-182 可促进多种恶性肿瘤的耐药性、细胞增殖和转移。MiR-182 基因敲除可抑制三阴性乳腺癌细胞增殖。28 部分 miRNAs 在 5-氟尿嘧啶(5-FU)耐药的大肠癌细胞株和肿瘤组织中过表达。

lncRNAs 与胃癌对化疗的反应

一些 lncRNAs 与肿瘤发生密切相关，并参与多种化疗耐药机制，如药物靶点突变、药物外排增加、细胞凋亡抑制和 DNA 损伤修复等。此外，lncRNA 通常会增加化疗耐药性，但它们几乎不会产生相反的效果。

LncRNA UCA1 促进了胃癌的转移和肿瘤生长。据报道，UCA1 可以增加卵巢癌、非小细胞肺癌、口腔鳞癌、膀胱癌和胃癌对顺铂的耐药性。据报道，UCA1 基因敲除通过调节 bax 和切割的 caspase-3/9 的表达来增加细胞凋亡。激活的 Bax 蛋白导致促凋亡因子从线粒体释放到细胞质中，从而增加细胞凋亡。

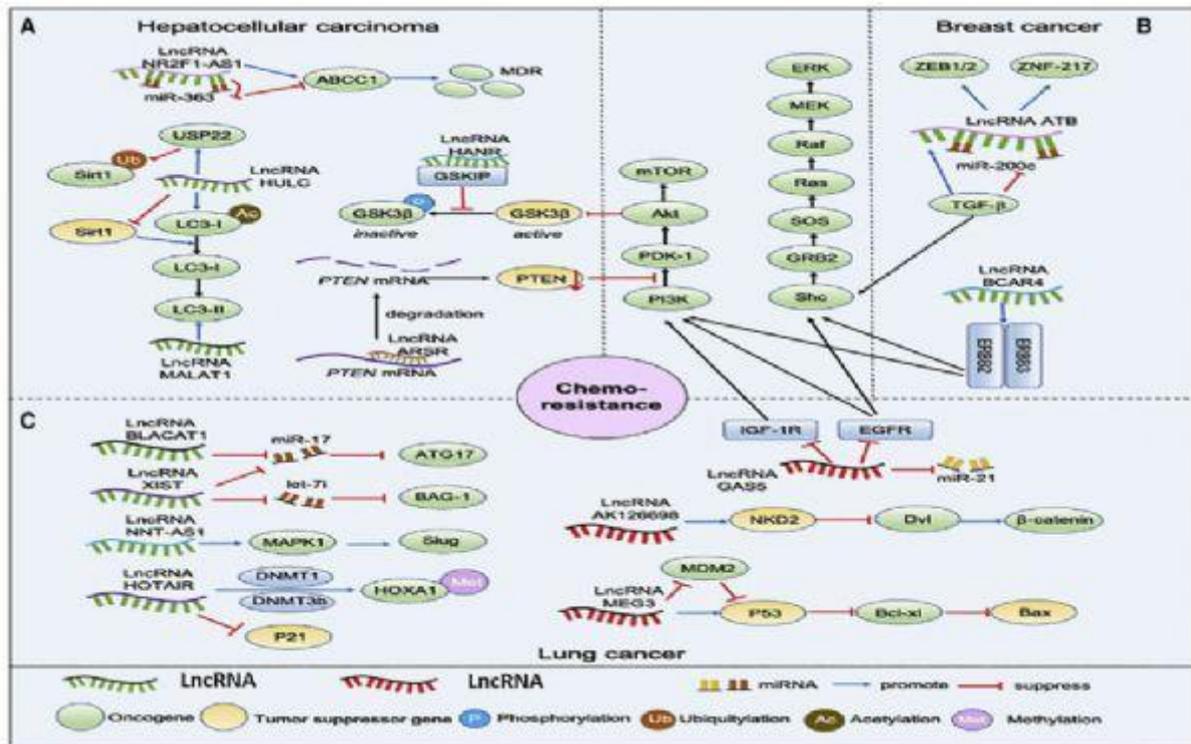
PC 中的 lncRNAs 与化疗反应

LncRNA LINC00346 在非小细胞肺癌和膀胱癌中表达上调，被认为是这两种癌症的促癌物。新的研究表明 LINC00346 在 PC 中过表达，这可能是一个预后标志。LINC00346 过表达与 PC 患者总生存期缩短相关。

lncRNAs 与肝癌的化疗反应

LncRNA Gas5(生长停滞特异性 5)首次被鉴定与细胞生长停滞有关。最近的研究表明, Gas5 在多种人类肿瘤中异常表达。研究人员已经表明, 在几种癌症类型中, Gas5 的表达下调, 如肝癌、乳腺癌、膀胱癌和前列腺癌。

与匹配的组织样本相比, 在肝癌细胞系和组织中检测到 Gas5 的表达水平降低。Gas5 的低表达与肝癌患者较短的生存率和淋巴结转移有关。Gas5 的过表达抑制了细胞周期进程, 而在肺癌、胃癌和乳腺癌等几种癌细胞中, Gas5 的过表达促进了细胞的增殖和细胞活力。



LncRNAs 在化疗耐药中作用的研究进展

图片来源: <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2021.10.004>

外科手术被认为是大多数胃肠道癌症的主要治疗方法, 但许多癌症是在晚期被诊断出来的, 那时他们被认为是不能手术的。虽然那时化疗和放疗是可行的, 但这些方法很少能完全治愈。因此, GI 治疗中化疗方案的重大改进迫在眉睫。大多数胃肠道肿瘤对化疗的不良反应可以归因于多种机制。

化疗耐药的原因很多, 如药物摄取减少、药物外排增加、前药激活程度降低、分子靶点改变、DNA 修复机制改善、促凋亡机制破坏或抗凋亡基因过度表达等。许多源于生物技术和分子生物学的新技术, 如生物信息学分析、基因组修饰、高通量测序、药物化学和小鼠模型, 已经被用来揭示一系列 ncRNA 在各种癌症的启动、生物学、进展和治疗反应中的广泛参与。

原文出处: Fatemeh Dashti et al. The role of non-coding RNAs in chemotherapy for gastrointestinal cancers. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2021 Oct 8; 26:892-926. doi: 10.1016/j.omtn.2021.10.004.

科研动态

1、文献检索如何查全、查准

文献检索是学习和工作的需要获得文件的过程，也是科研的基本功，阅读文献是科研人员获取科研信息的重要途径。随着现代网络技术的发展，文件检索更多是经过计算机技术来达成。文献检索质量的两个最重要的指标是查全率和查准率。

（一）. 什么是查全率、查准率？

查全率:指的是检出的相关文献量与系统文献库中相关文献总量的比率，它反映在该系统文献库中所有相关文献被检数量。如果查全率低，所检索和阅读获取的文献就是局限的，意味着对某个领域的知识了解不全面，容易导致错误选题。

查准率:是指检出的相关文献量与检出文献总量的比率，查准率反映了检索结果的相关性，查准率越高，文献内容相关性越大，信息越有借鉴意义。

查全率与查准率在一定程度上成反比关系的，为了提高查全率，减少检索约束，检索结果数量上增加，这样增加了后续阅读筛查文献相关性的工作量，就要以牺牲部分查准率为代。为了提高查准率，增加检索限定，检索结果少，相关性高，但是容易导致查到的文献不全面，漏掉一些重要的相关文献。

（二）. 如何提高查全率和查准率的方法？

1)、提高查全率的主要方法

- (1) 增加检索词，采用上位词或相关词补充到检索式中；
- (2) 检索范围扩大，如删除某些不重要的关键词；
- (3) 运用近义词或相关词用 OR 连接在检索表达式中；
- (4) 运用截词检索，可运用左截词、右截词、中间截词；
- (5) 扩大检索途径，如某一领域的领军人物团队相关成果，或关注相关学术网站、微信公众号等。

提高查准率的主要方法

- (1) 精确检索词，增加或换用下位词和精确性强的自由词；
- (2) 增加相关概念主题词，用 AND 连接在检索表达式中；
- (3) 限制检索词出现的可检字段，如限定在篇名和叙词字段中检索；
- (4) 用逻辑“非” NOT 来排除一些无关的检索项；

2)、概念介绍:

(1) .什么是上位词?

上位词：即指代范围更广的词。有些检索系统有主题词途径，则可以选用上位主题词。例如肺炎就是新冠肺炎的上位词。

(2) .什么是检索词的转换?

常见的转换是同义词、近义词、相关词。每一个检索词都有多种表达形式，如果是由英文翻译过来的还有可能有多种翻译方法，所以应该尽可能找全检索词的所有同义词、近义词。

相关词。

(三) .什么是截词检索?

在检索中常常会碰到相同意思的词，英美拼法不一致；词干加上不一样性质的前缀和后缀就能够派生出很多意义周边的词等。这是就要用到截词检索。截词检索是预防漏检提高查全率的一种常用检索技术，截词是指在检索词的合适位置进行截断，然后使用截词符进行处理，这样既可节省输入的字符数目，又可达到较高的查全率。尤其在西文检索系统中，使用截词符处理自由词，对提高查全率的效果非常显著。

(四) .如何使用截词符?

所有的同义词和近义词可以扩大检索结果。这时可以利用截词符来帮忙。一般用的截词符是“?”和“*”，常见的意思是“?”表示0-1个字符，而“*”表示多个字符。

2、SCI 文章写作基本功夫与步骤

(一) .写 SCI 文章要练扎实“三招功夫”

(1).专业扎实：专业书本(textbook)一般是讲广泛接受的、陈旧的知识。这个知识一定要懂，而且对一些数据、公式或专业常识能做到非常熟练。杂志文章也要常看、多看。我对于自己专业的一些好杂志，每出版一期，都会及时翻翻。一般先浏览文章的题目；如果感兴趣，就看摘要和图表；如果进一步感兴趣，才全篇看。对与自己研究内容相近、有参考意义的文章，要精读。这里，精读对每个人不一样，甚至对一个人不同阶段也具有不同的含义。比如我，初写文章，就是把它作为范文。那个时候，我斟酌该文章的文字如何描述一张图、一副表，句子是如何展开的。对每个数据的表达都会认真研读，甚至，我还按照作者的方法重新算一遍，用自己的数据按照图表作一遍。分析作者在导论(Introduction)部分中如何引入本文的假设和目的，在讨论中是如何结合结果与前人的工作的，在结论中是如何提炼结果的。日积月累，对本学科 SCI 文章就有一些轮廓了。

(2).英语扎实：平常看文献的时候，多注意作者（最好其母语是英语）的用词、句子的

展开、段落的承启。英语比中文要丰富，用法更加灵活。比如可以用很多动词描写：Figure 1 shows/presents/displays/indicates/illustrates/manifests/denotes/demonstrates /illuminates/exhibits /points out...，还可以用被动式。

目前很多朋友喜欢用英汉字典，或者金山词霸，我比较喜欢用英英字典，那样对准确地理解英文单词有益。或者，看了金山词霸的中文翻译，还要看其英文注解，以后者为主。我的金山词霸 2005，很多单词没有英文注解，甚至发现中文注解不能理解其意义。当然，坐在电脑前工作，我不喜欢翻 Oxford Advanced Dictionary。

这里，我向大家推荐一个我喜欢的网址 <http://dictionary.cambridge.org>。如果某个单词用法不是很清楚，我就去上这个网址查查。我还向大家推荐一本书：Practical English Usage(Editor: Michael Swan)。我没有特别安排时间看这本书，休闲的时候翻翻。在我经常帮师弟师妹修改文章或者评审国内稿子地过程中发现一个常见的问题，就是文章在描叙数据的时候，常重复相同的句子结构。这样的句子很乏味，提不起读者的兴趣，降低了文章的分值。这个问题，初写者需要注意，写的时候要有意识的避免。当然，写一篇生动的文章，需要大量的英语词汇和较好的文法功底。自己写好的文章，在投稿之前，多给几个同行看看，发文章给他们的同时，你可以先邀请他们作为合作者。总之，看评审人的修改意见就是最好的最直接的提高自己写作水平。建议大家多写，多改，肯定不错。

(3).科研工具扎实：包括室内野外（如果需要）实验技能、写文章过程中需要的主要软件工具。关于实验方面的，不同专业要求不一样。在这儿我想说的是，从原始数据到文章成稿的过程中，你可能用到的软件工具：文字的（e.g. Word）、图形的(e.g. Origin, sigmaPlot...）、数据分析统计的(e.g. Excel, SPSS or SAS...）、数据模拟的(e.g. MathCad, Matlab...）、文献管理的(e.g. Endnote...）及其专业软件。你如果熟练掌握以上软件，不但写文章的效率高，而且文章具有一定的深度。我一般拿到一批实验数据，先在 Excel 分析作简单的图表，得出大概的构思和一些想法，然后用上面所说的软件进一步分析、统计或模拟。我发现很多文章，图表作得很粗糙。我估计是用 excel 作的。Excel 作的图一般线条粗，不好看。好文章，应该要配上漂亮的图表。

建议大家用上面的软件（我用的是 Origin，对 SigmaPlot 不熟悉）绘制，一定会给你的文章增色不少。我专业的文章，表一般是三线的。我喜欢在 Excel 作好后，复制到文档中。个人认为，掌握好科研工具是这三招中最容易的。

(二). 如何写 SCI 文章

写文章之前，你先要考虑该文章值得写吗？衡量的标准一般是 a) 科学性和 b) 新颖性。

科学性即实验设计是否符合科学规范，得到的结论是否经得起检验。新颖性即是你讲得故事是否新的。如果是重复前人的结果，即使有科学性，那也没有发表的意义。这两点是非常重要的，评审人一般根据这两点判断最终接受还是拒绝。如何符合这两点，就赶快写。

我专业的文章一般包括以下部分：1) Title, running title, 2) Authors + affiliation, 3) Abstract, 4) Keywords, 5) Abbreviations, 6) Introduction, 7) Materials and methods, 8) Results (or Results and discussion), 9) Discussion, 10) Conclusions, 11) Acknowledgments, 12) References, 13) Tables, 14) Figure captions, 15) Figures。以上 15 个部分，不同杂志可能有一点点变动，但是大部分是相同的。

在分析数据和作图表的过程中，你已经完成了 13-15。在修改图表过程中，你也许有初步的想法。这篇文章讲一个什么故事？听众是谁？这个决定你投哪个杂志。这样，你就可以按照该杂志的格式，准备文章。上面提到的 2、4、5 和 11 是很容易的，可以把它们放在定稿后。剩下的几个部分，我一般是按照这个顺序写的：7-8-9-6-3-10。1 和 12 在写文章中会不停地修改。在写正文前，你可以初步拟一个题目。7-8-9-6-10-3 部分显然是文章的主体。写文章难度可能主要体现在这部分中。现在，我一一地介绍：

1) **Materials and methods:** 是这部分中最好写的。实事求是地描述自己的实验材料，实验设计、实验过程、测定方法，数据的采集，分析、计算及其统计方法等。当然，你也不要一字不漏地描写你的材料与实验过程。过细，容易使后面的结果与讨论部分显得单薄，文章整体看上去就会头大身子小，不协调。过粗，读者看不明白，甚至怀疑你的结果。因此，这个部分需要有分寸。原则是主要结果的材料与方法可以偏细，而基本状况等次要的部分一笔带过。

2) **Results:** 在写之前，先列几个 subsections，把相对应的图表放进去。描写一张表或者一副图，第一句应该是交代这个表或者图所表达的主题，然后依次述说。可以从大到小，可以由特征 A 到特征 B……。这里需要注意的是条理清楚，重点突出。一般在 Results 中，我不喜欢讨论。如果有必要，适当可以加一些点龙画睛的话语，但是不可过多，以免影响或者重复后面的 Discussion 部分。掌握的原则是一集中二避免：集中你想突出主题、描写有价值的、后面将讨论的数据；避免巨细无遗地描写你的数据；避免直接描写表中显示的数据。例如：表中列出 A: 20, B: 25。文中避免说 A is 20 and 25 is for B。如果你想比较这两项，你可以说 B is 25% greater than A。如果你想表达 A 到 B 的发展过程，你可以说 25% increases from A to B。总之，根据你的意图去描写图表中的数据，做到有的放矢，避免让读者感到乏味。

3)**Discussion:** 毫无疑问这是最难写的部分。讨论是你对该工作认识的升华,也是提炼你的结果。如果你的知识面不广,认识不够,讨论部分就会很难写,而且讨论深度不够。这往往是投稿被拒的主要原因。在写之前,像 **Results** 一样,先列几个 **subsections**,表达你想讨论的主题,然后深入展开。在各个 **subsections**,不外乎三部分:你的结果,前人结果,支持理由。当然,为了文章的生动,你可能会用不同途径组织这三部分进行讨论。第一,先概括(注意,不是重复)某个方面的结果,然后比较前人在这方面的结果一致或不一致,最后解释你的发现,甚至在讨论小结时,进一步阐明这项工作的理论和实际方面的意义。这种方法很多人在用。第二,先突出你的结果,然后给出合适的理由,最后陈述已发表的相关结果支持自己的数据。第三,你也可以先陈述广泛接受的结果或者理论,然后突出你这个方面的数据或者结果,比较他人结果,最后解释与他人之间差异或者一致之处。后两者其实跟第一个差不多。我认为讨论部分没有固定的模式,但要有逻辑,要有支撑依据,不要仅比较底的层次上展开,要解释 **why** 和 **how**。

4)**Introduction:** 写完 **Results** 和 **Discussion**,你会对这篇文章内容有着更深入的理解。这个时候,才回过头写 **Introduction**。这样做的目的是便于你在 **Introduction** 部分提出的一些假设或者预设的问题与 **Discussion** 的主要讨论问题前后呼应。**Introduction** 本身的目的是让读者理解和评价你这个工作的重要性。所以,开唱白,先要笼统地介绍这方面研究的意义(1段)。然后综述前人的工作,并指出目前的不足,或相关的信息(需要1-2段),从而提出该工作的动机。这一部分是 **Introduction** 的重点,语句要精炼简洁、逻辑很强,引用文章要中肯。接着,根据某些原理,或者前人的工作,提出在这个方面的假设(其实是暗示这项工作的主要内容)。这个可以在综述完后提出,不必另外起段。

最后,简单地介绍该工作开展思路、方法与目标,可能得到结论(1段)。**Introduction** 不要太长。过长,喧宾夺主,抢了文章中重头戏(结果与讨论)的风头。过短也不行,读者不能了解这方面的研究进展。过短一般是我们的毛病。一般中文文章的前言很简洁,一段话完事。而英文一般需要3段以上。如果根据上面的建议写,一般要4段才能完成。当然,**Introduction** 也要根据后面结果与讨论的需要,或长或短,个人认为不能超过结果与讨论的部分。

5)**Conclusions:** 当你写完 **Results** 和 **Discussion** 后,把主要的结果和该工作延伸的科学以及实际意义放在这个部分里面就行了。但是也不要直接从前面复制过来,把主要结果串联起来,重新组织一段话。如果主要结果不要做到连贯,也可以依次列上。**Conclusions** 一般一段就够了。

6) **Abstract:** Abstract 其实就是文章的浓缩版 (mini-version)，也是排在 Title 后面受到读者阅览最多的部分。在这个里面，第一句一般是这方面工作的意义，然后是研究目标、材料与方法，主要的结果，最后是结论，甚至还要加上一句有关这项工作的科学和实际意义或者提出在此工作基础上的下一步设想。这部分是麻雀虽小，但五脏俱全。Abstract 字数一般有关要求，比如不要超过 250 words。所以大家要在文字提炼上下功夫！

7) **Title:** 当把上面几个部分写完后，对自己文章会有更加清楚的了解。这个时候，可以对前面取的 Title 作进一步的修饰，尽可能贴近文章的主要内容。Title 可以朝吸引读者关注的方向发展，达到让他们看 Abstract 或者全文的目的，但是也不要哗众取宠，脱离文章的核心。

总之，写 SCI 文章（科技文章）不能像写散文诗歌一样发表自己的感想，不要过多的臆测。做到准确(Accurate)，简要(Brief)，清楚(Clear)。所以，写 SCI 文章（也包括科技文章）也要 ABC。