

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4期 总第64期 2022年4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..... 3

临床动态

- 1、Nature 子刊：早用 CAR-T 或改善癌症治疗结局..... 11
- 2、Nature 子刊：中科院杨巍维团队等发现肿瘤免疫逃逸新机制..... 12
- 3、Science Advances：我国科学家研发出新型口服胰岛素纳米递送系统..... 14
- 4、Hypertension：揭示防治高血压脑血管重构新靶点..... 15
- 5、非酒精性脂肪肝..... 16
- 6、前列腺癌创新疗法！诺华 PSMA 靶向放射配体疗法 Pluvicto 在美国获批：显著延长患者生存!..... 22
- 7、呼吸道合包病毒(RSV)疫苗！美国 FDA 授予辉瑞 RSVpreF 突破性疗法：保护≥60岁老年人群!..... 26
- 8、溃疡性结肠炎(UC)新药！辉瑞 S1P 受体调节剂 etrasimod 3 期临床成功，云顶新耀拥有中国权利!..... 28
- 9、子宫内膜癌免疫治疗！默沙东 Keytruda(可瑞达)单药方案在美国获批：治疗 MSI-H/dMMR 晚期子宫内膜癌!..... 30
- 10、糖尿病肾病创新药！拜耳 Kerendia(finerenone)在欧盟申请扩大适用人群：治疗早期 CKD 患者!..... 32
- 11、重磅综述！靶向 RNA m6A 修饰用于肿瘤免疫治疗..... 35
- 12、Molecular Cancer: LncRNA MIR100HG 与 hnRNPA2B1 相互作用促进结直肠癌进

展.....	37
13、“双靶组合”新适应症在我国获批,「达拉非尼」联合「曲美替尼」为 BRAF V600 突变型非小细胞肺癌患者带来新选择.....	39
14、免疫疗法+mRNA 技术, 治疗三阴性乳腺癌并防止复发.....	42
15、四川大学【重磅综述】心肌梗死的信号通路和靶向治疗研究进展.....	44
16、中南大学: 结直肠癌肝转移的分子机制及介入治疗.....	47
17、JNCI: 新型药物组合策略或有望增强肝癌患者机体的抗肿瘤免疫反应.....	49
科研动态	
信息检索的步骤.....	52

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4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	慢性阻塞性肺疾病临床诊治实施规范	国际呼吸杂志	2022.42(6):40
2	罕见病病例报告写作规范专家共识	临床儿科杂志	2022.40(3): 229
3	人工肝血液净化技术临床应用专家共识(2022年版)	临床肝胆病杂志	2022.38(3):网络首发
4	重症肝病合并侵袭性真菌感染诊治专家共识	临床肝胆病杂志	2022.38(3):网络首发
5	《子宫颈癌前哨淋巴结活检术临床应用中国专家共识》解读	实用妇产科杂志	2022.38(3): 188
6	经脐单孔腹腔镜手术脐部切口管理专家共识(2022年版)	实用妇产科杂志	2022.38(3): 192
7	抗CD20单克隆抗体治疗神经免疫相关疾病期间感染管理上海专家建议(2022)	中国临床神经科学	2022.30(1): 1
8	老年睡眠呼吸暂停综合征诊断评估专家共识	中国全科医学	2022.25(11):1283
9	2022年GOLD慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗、管理及预防全球策略更新要点解读	中国全科医学	2022.25(11):1294

10	基层医疗机构二肽基肽酶4抑制剂临床应用常见问题专家指导建议	中国糖尿病	2022.30(2): 81
11	早期妊娠相关子宫动静脉瘘诊治的中国专家共识(2022年版)	中国实用妇科与产科杂志	2022.38(3):284
12	输卵管间质部妊娠诊治的中国专家共识(2022年版)	中国实用妇科与产科杂志	2022.38(3):290
13	《FIGO 2021 妇癌报告》——卵巢癌、输卵管癌、腹膜癌诊治指南解读	中国实用妇科与产科杂志	2022.38(3):301
14	《2022 NCCN 卵巢癌包括输卵管癌及原发性腹膜癌临床实践指南(第1版)》解读	中国实用妇科与产科杂志	2022.38(2):310
15	《中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021版)》解读——肺动脉高压中心的建设	中国实用内科杂志	2022.42(3):202
16	《中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021版)》解读——儿童肺动脉高压	中国实用内科杂志	2022.42(3): 206
17	《中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021版)》解读——动脉性肺动脉高压的治疗	中国实用内科杂志	2022.42(3): 210
18	门静脉高压合并肝细胞癌临床诊断与治疗中国专家共识(2022版)	中国实用外科杂志	2022.42(4):361
19	Stanford B型主动脉夹层诊断和治疗中国专家共识(2022版)	中国实用外科杂志	2022.42(4):370
20	腹主动脉瘤诊断和治疗中国专家共识(2022版)	中国实用外科杂志	2022.42(4):380
21	体外心脏震波治疗冠心病中国专家共识(2022版)	中国心血管杂志	2022.27(1): 1
22	糖尿病分型诊断中国专家共识	中国医师杂志	2022.24(2):161

23	2020 版肺癌多学科团队诊疗中国专家共识解读	中国肿瘤临床	2022.49(4):163
24	儿童侵袭性肺部真菌感染临床实践专家共识（2022 版）	中华儿科杂志	2022.60(4):274
25	儿童呼吸系统疾病雾化治疗合理应用专家共识	中华儿科杂志	2022.60(4):283
26	中国听神经病临床实践指南（2022 版）	中华耳鼻咽喉头颈外科杂志	2022.57(3):241
27	药物洗脱微球治疗不可切除原发性肝癌的临床应用共识	中华放射学杂志	2022.56(4):349
28	2021 美国风湿病学会指南：巨细胞动脉炎和多发性大动脉炎处理	中华风湿病学杂志	2022.26(3):213
29	美国胃肠病学会《慢加急性肝衰竭临床指南》解读	中华肝脏病杂志	2022.30(2):204
30	美国胃肠病学会《慢加急性肝衰竭临床指南》摘译	中华肝脏病杂志	2022.30(2):199
31	美国《慢性乙型肝炎病毒感染管理治疗流程：2021 年修订》简介	中华肝脏病杂志	2022.30(2):190
32	亚太肝病学会《原发性胆汁性胆管炎临床诊疗指南》推荐意见	中华肝脏病杂志	2022.30(2):196
33	扩大慢性乙型肝炎抗病毒治疗的专家意见	中华肝脏病杂志	2022.30(2):131
34	肝内胆汁淤积症诊治专家共识（2021 年版）	中华肝脏病杂志	2022.30(2):137
35	终末期肝病合并感染诊治专家共识（2021 年版）	中华肝脏病杂志	2022.30(2):147

36	重症肝病合并侵袭性真菌感染诊治专家共识	中华肝脏病杂志	2022.30(2):159
37	原发性硬化性胆管炎诊断及治疗指南（2021）	中华肝脏病杂志	2022.30(2):169
38	无刑事责任能力精神障碍者强制医疗暴力危险性评估的专家共识	中华精神科杂志	2022.55(2):90
39	更新版国内外肺量计检查指南的异同及重点解读	中华结核和呼吸杂志	2022.45(3):250
40	奥马珠单抗治疗过敏性哮喘的中国专家共识（2021 版）	中华结核和呼吸杂志	2022.45(4):341
41	上颌第一恒磨牙异位萌出临床诊疗专家共识	中华口腔医学杂志	2022.57(3):213
42	衰弱识别和管理国际临床实践指南解读	中华老年医学杂志	2022.41(3):245
43	不断完善以患者为中心的 2 型糖尿病管理策略——解析 2022 年美国糖尿病诊疗标准	中华内科杂志	2022.61(4):363
44	成人斯蒂尔病诊疗规范	中华内科杂志	2022.61(4):370
45	比较 3 种不同指南/共识评价极高风险或超高危动脉粥样硬化性心血管疾病危险分层和血脂达标率差异	中华内科杂志	2022.61(4):377
46	脓疱型银屑病诊疗中国专家共识（2022 版）	中华皮肤科杂志	2022.55(3):187
47	运用 Delphi 法对多发性硬化进展评估及诊治综合调研的中国专家共识	中华神经科杂志	2022.55(4):300
48	多发性硬化与视神经脊髓炎谱系疾病患者新型冠状病毒疫苗接种中国专家共识	中华神经科杂志	2022.55(4):289

49	临床孤立综合征的诊断与治疗中国专家共识（2021 版）	中华神经科杂志	2022.55(4):280
50	碘对比剂诱导的急性肾损伤防治的专家共识	中华肾脏病杂志	2022.38(3):265
51	儿童肺结核诊断专家共识	中华实用儿科临床杂志	2022.37(7):490
52	儿童结核性脑膜炎诊断专家共识	中华实用儿科临床杂志	2022.37(7):497
53	《改善脑性瘫痪儿童和青少年身体功能的干预措施国际临床实践指南》中国专家解读	中华实用儿科临床杂志	2022.37(7):502
54	脊髓性肌萎缩症呼吸管理专家共识(2022 版)	中华实用儿科临床杂志	2022.37(6):401
55	儿童呼吸道感染病原体核酸检测专家共识	中华实用儿科临床杂志	2022.37(5):321
56	儿童脑性瘫痪经颅磁刺激治疗专家共识	中华实用儿科临床杂志	2022.37(5):333
57	世界卫生组织 2016 分型标准对儿童急性红白血病再评价	中华实用儿科临床杂志	2022.37(5):338
58	中国婴儿轻中度非 IgE 介导的牛奶蛋白过敏诊断和营养干预指南	中华实用儿科临床杂志	2022.37(4):241
59	原发性肝癌诊疗指南（2022 年版）	中华外科杂志	2022.60(4):273
60	门静脉高压合并肝癌的临床诊疗专家共识（2022 版）	中华外科杂志	2022.60(4):310
61	肠外营养多腔袋临床应用专家共识（2022）	中华外科杂志	2022.60(4):321

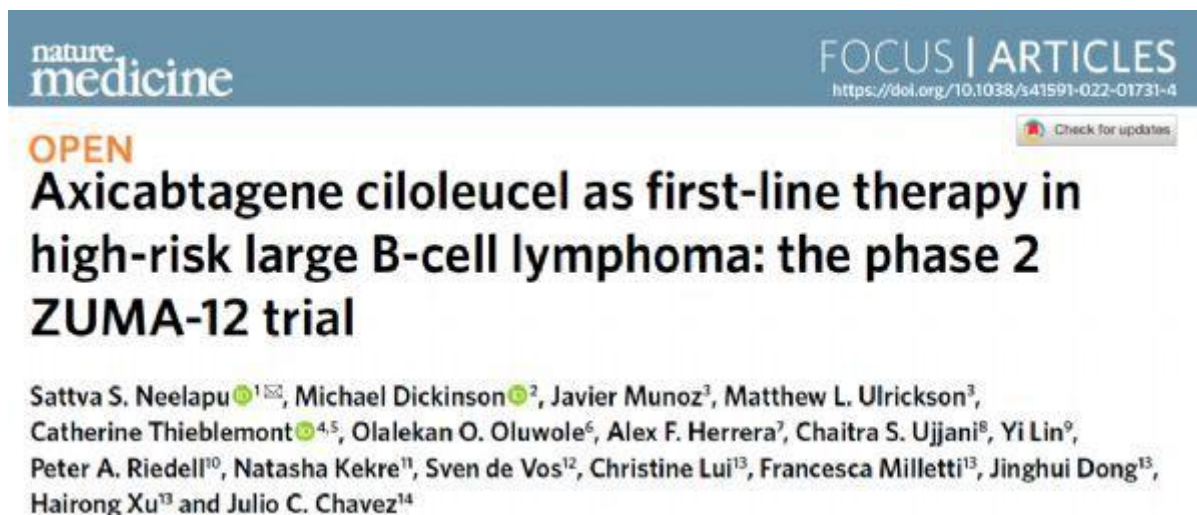
62	中国巴德-吉亚利综合征多学科协作诊治专家共识（2021 版）	中华外科杂志	2022.60(4):329
63	《胆囊良性疾病外科治疗的专家共识（2021 版）》解读	中华外科杂志	2022.60(4):337
64	世界卫生组织关于抗血小板药物预防子痫前期的推荐建议	中华围产医学杂志	2022.25(3):230
65	中国胰腺癌高危人群早期筛查和监测共识意见(2021 年，南京)	中华消化杂志	2022.42(3):145
66	嵌合抗原受体 T 细胞治疗成人急性 B 淋巴细胞白血病中国专家共识（2022 年版）	中华血液学杂志	2022.43(2):89
67	嵌合抗原受体 T 细胞治疗相关神经系统毒副反应管理中国专家共识（2022 年版）	中华血液学杂志	2022.43(2):96
68	中国移植器官保护专家共识（2022 版）	中华消化外科杂志	2022.21(2):169-
69	日间手术肝胆疾病标准化流程中国专家共识（2022 版）	中华消化外科杂志	2022.21(2):185
70	肥胖代谢外科个案管理中国专家共识（2022 版）	中华消化外科杂志	2022.21(2):191
71	《心脏瓣膜病外科治疗中国专家共识》序言	中华胸心血管外科杂志	2022.38(3):129
72	风湿性二尖瓣病变外科治疗指征中国专家共识	中华胸心血管外科杂志	2022.38(3):132
73	心脏瓣膜外科人工瓣膜选择中国专家共识	中华胸心血管外科杂志	2022.38(3):138
74	功能性二尖瓣关闭不全外科治疗中国专家共识	中华胸心血管外科杂志	2022.38(3):156

75	心脏瓣膜外科抗凝治疗中国专家共识	中华胸心血管外科杂志	2022.38(3):164
76	感染性心内膜炎外科治疗中国专家共识	中华胸心血管外科杂志	2022.38(3):146
77	心房颤动：目前的认识和治疗建议(2021)	中华心律失常学杂志	2022.26(1):15
78	ST 段抬高型心肌梗死患者急诊 PCI 微循环保护策略中国专家共识	中华心血管病杂志	2022.50(3):221
79	急性心肌梗死合并心源性休克诊断和治疗中国专家共识（2021）	中华心血管病杂志	2022.50(3):231
80	中国婴幼儿全身麻醉下眼病检查专家共识（2022 年）	中华眼科杂志	2022.58(3):169
81	中国新型冠状病毒眼病防控专家共识（2022 年）	中华眼科杂志	2022.58(3):176
82	修复皮肤屏障功能的专家共识	中华医学美学美容杂志	2022.28(1) : 1
83	腰椎后路经皮质骨轨迹螺钉内固定技术应用中国专家共识	中华医学杂志	2022.102(13):908
84	世界卫生组织《医疗卫生中人工智能的伦理治理》指南及对中国的启示	中华医学杂志	2022.102(12):833
85	我国老年人健康防护倡议	中华医学杂志	2022.102(12):838
86	心源性卒中治疗中国专家共识（2022）	中华医学杂志	2022.102(11):760
87	中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则（2022 版）	中华医学杂志	2022.102(10):697

88	肾移植人类白细胞抗原分型和抗体检测专家共识	中华医学杂志	2022.102(10):704
89	高血压合并冠心病患者血压管理中国专家共识	中华医学杂志	2022.102(10):717
90	中国乳腺癌规范诊疗质量控制指标(2022版)	中华肿瘤杂志	2022.44(3):203
91	中国膀胱癌保膀胱治疗多学科诊治协作共识	中华肿瘤杂志	2022.44(3):209

临床动态

1、Nature 子刊：早用 CAR-T 或改善癌症治疗结局



大 B 细胞淋巴瘤（LBCL）是一种血液类癌症，占非霍奇金淋巴瘤新发病例的 40%，也是其最主要亚型，其特点是特定基因发生突变和/或一系列不同的临床特征。高危 LBCL 患者一般对按标准开展的最初几轮化学免疫疗法应答较差。

axicabtagene ciloleucel（axi-cel），是由 Kite 制药（于 2017 年被吉利德收购）开发的一类 CAR-T 细胞疗法，该疗法是将癌症患者自身的 T 细胞提取后在实验室中进行基因工程改造，使其能够靶向发生癌变的 B 细胞表面的 CD19 蛋白。该疗法已经获批用于治疗处于后期的 B 细胞淋巴瘤患者。但其在高危 LBCL 患者中作为初始治疗的潜力一直有待研究。

美国 MD 安德森癌症中心领衔的多家癌症研究机构和 Kite 制药合作，在国际顶尖医学期刊 Nature Medicine 发表了题为：Axicabtagene ciloleucel as first-line therapy in high-risk large B-cell lymphoma: the phase 2 ZUMA-12 trial 的 2 期临床试验论文。

这项 2 期临床试验对 40 名高危大 B 细胞淋巴瘤（LBCL）患者进行一线治疗，其中 37 人疗效可评估，试验结果显示，这 37 名患者，完全缓解率达 78%，客观缓解率达 89%。截至 2021 年 5 月 17 日（中位随访时间 15.9 个月），73% 的患者保持客观缓解。

这些数据表明，axi-cel 显示出较好的安全性，更早的用于一线治疗或比一般用法更具临床效益。

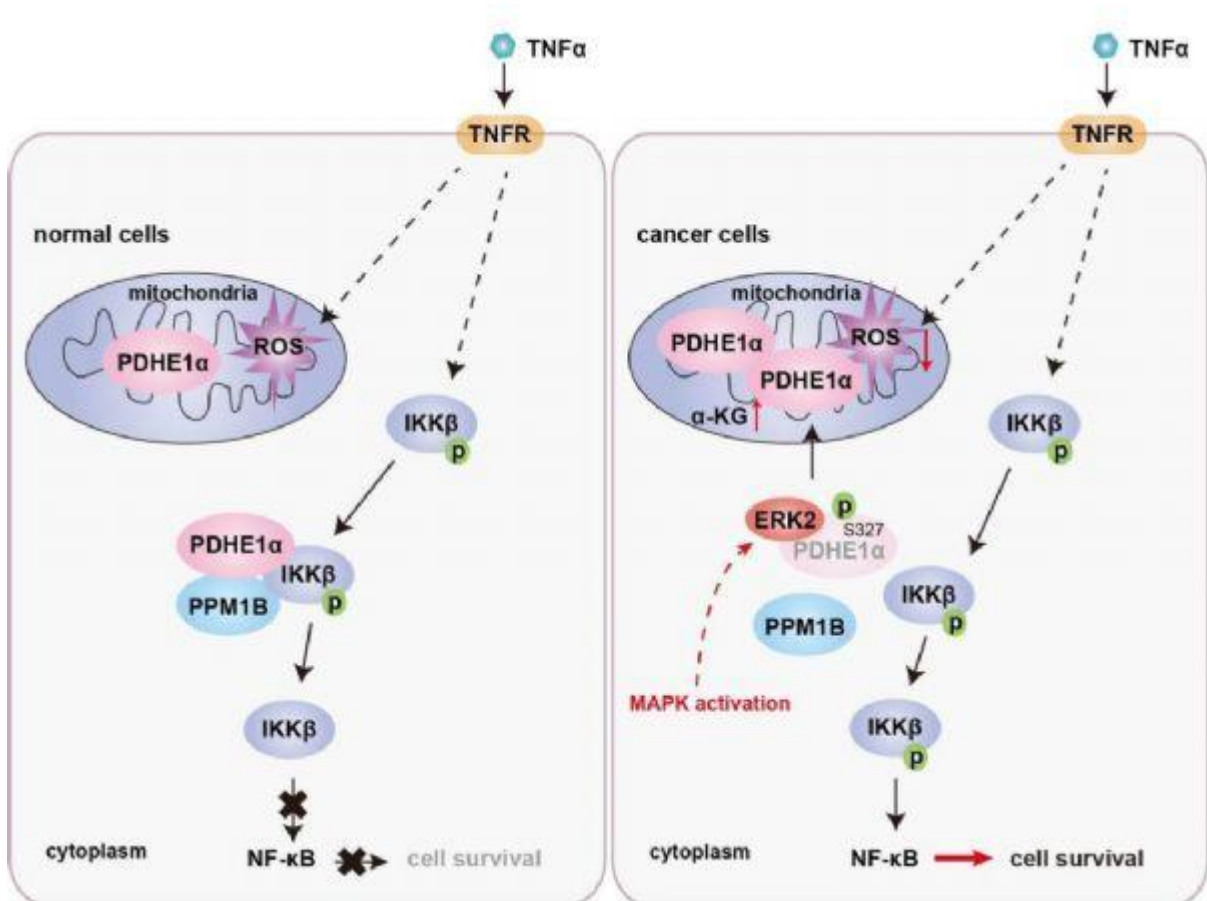
在这项 2 期临床试验中，研究团队将 axi-cel 作为 40 名高危 LBCL 成人患者（中位年龄 61 岁；68% 为男性）的初始治疗。这是一次单臂临床试验，即所有研究对象都接受了治疗。在纳入效力分析的 37 名患者中，78% 的患者实现了完全应答——这也是该试验的主要

结局，客观缓解率达 89%。截取数据时（2021 年 5 月 17 日），中位随访时间为 15.9 个月，有 73% 的患者保持了客观缓解率。应答时长、无进展生存期、无事件生存期的中位数都还没到。

不良安全事件与之前关于 axi-cel 疗法的报道一致，3 名患者（8%）出现了 ≥ 3 级细胞因子风暴，9 名患者（23%）出现了 ≥ 3 级神经系统事件，没有患者出现与治疗相关的 5 级事件。

这些结果支持研究人员进一步测试靶向 CD19 的 CAR-T 细胞在疾病治疗早期的作用。但接下来仍需开展大规模随机试验，与标准的化学免疫疗法进行直接比较。

2、Nature 子刊：中科院杨巍维团队等发现肿瘤免疫逃逸新机制



肺癌是全球癌症相关死亡的最常见原因，肺癌的治疗仍然是一个巨大的挑战。尽管针对免疫检查点的靶向治疗（抗 PD-1 治疗、抗 PD-L1 治疗等）在许多恶性肿瘤的治疗中展现出显著的成效，并且已经在晚期肺癌的治疗中发挥了重

要作用，但并非所有 PD-1 阳性的肺癌患者都能从抗 PD-1 治疗中获益。解决肿瘤细胞对抗 PD-1 治疗的耐药性将具有重要的临床意义。

三羧酸循环（TCA 循环）是细胞中重要的代谢中枢，对于 ATP 的产生和许多生物合成途径中的前体的供应是必不可少的。尽管早期的研究认为癌细胞绕过 TCA 循环，主要利用有氧糖酵解；但新出现的证据表明，某些癌细胞，特别是那些原癌基因和抑癌基因表达不受控制的细胞，严重依赖 TCA 循环来生产能量和合成生物大分子。然而，TCA 循环是否以及如何参与肿瘤免疫逃逸及抗 PD-1 治疗的耐药性仍不清楚。

中科院分子细胞科学卓越创新中心杨巍维课题组联合赵允研究员和上海交通大学附属胸科医院姚烽副主任医师，在 *Nature Metabolism* 期刊发表了题为：MAPK signalling-induced phosphorylation and subcellular translocation of PDHE1 α promotes tumour immune evasion 的研究论文。

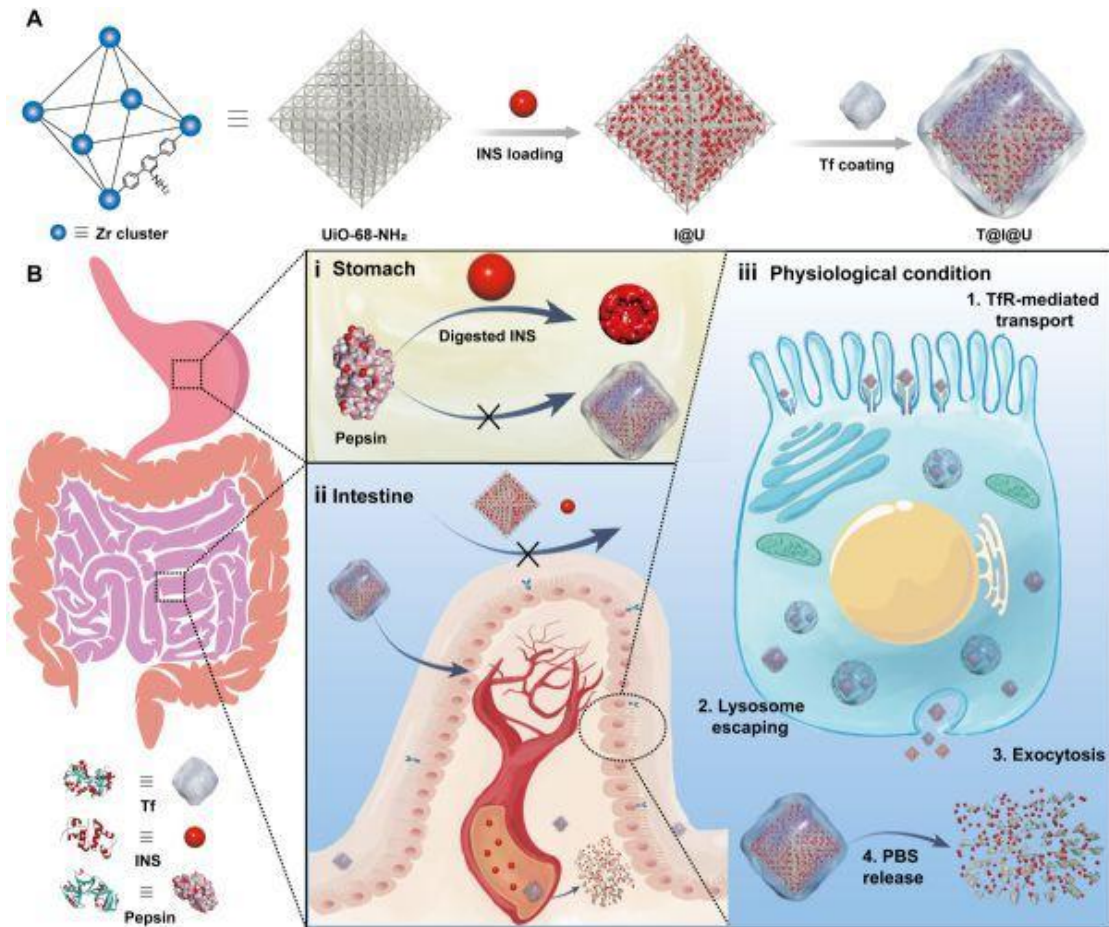
该研究发现，MAPK 等致癌信号通过调控丙酮酸脱氢酶 PDHE1 α 的亚细胞转位促进肿瘤免疫逃逸。

在这项研究中，研究人员对肺癌患者的肿瘤组织进行了免疫荧光染色实验。意外的是，他们发现原本定位于线粒体基质、连接糖酵解和 TCA 循环的代谢酶，丙酮酸脱氢酶复合物 E1 组分 α 亚基（PDHE1 α ），存在丰富的胞质定位；胞质 PDHE1 α 水平与病人的预后呈正相关。进一步的研究发现，胞质 PDHE1 α 通过促进磷脂酶 PPM1B 对 IKK β S177/181（IKK β 激活的关键磷酸化位点）的去磷酸化削弱了 NF- κ B 信号通路的激活，增强了炎症因子及细胞毒性 T 淋巴细胞（CTLs）诱导的肿瘤细胞死亡。

然而，MAPK 等致癌信号（oncogenic signaling）的激活，导致胞质 PDHE1 α S327 位点被 ERK2 磷酸化并转位到线粒体；胞质 PDHE1 α 水平的下降恢复了 NF- κ B 信号通路的活化；同时，线粒体 PDHE1 α 的增多提升了 α -酮戊二酸的含量，并促进炎症因子刺激下肿瘤细胞的 ROS 解毒。NF- κ B 的活化和 ROS 的清除共同促进了肿瘤细胞在炎症因子刺激下的存活，增强了肿瘤细胞对 CTLs 的耐受性，最终促进了肿瘤的免疫逃逸和抗 PD-1 治疗的耐药性。

此外，肺癌患者肿瘤组织中 PDHE1 α S327 磷酸化水平与胞质 PDHE1 α 水平、ERK2 活性和 NF- κ B 激活相关；胞质 PDHE1 α 水平或 PDHE1 α S327 磷酸化水平与肺癌患者的恶性程度和预后相关。

3、Science Advances: 我国科学家研发出新型口服胰岛素纳米递送系统

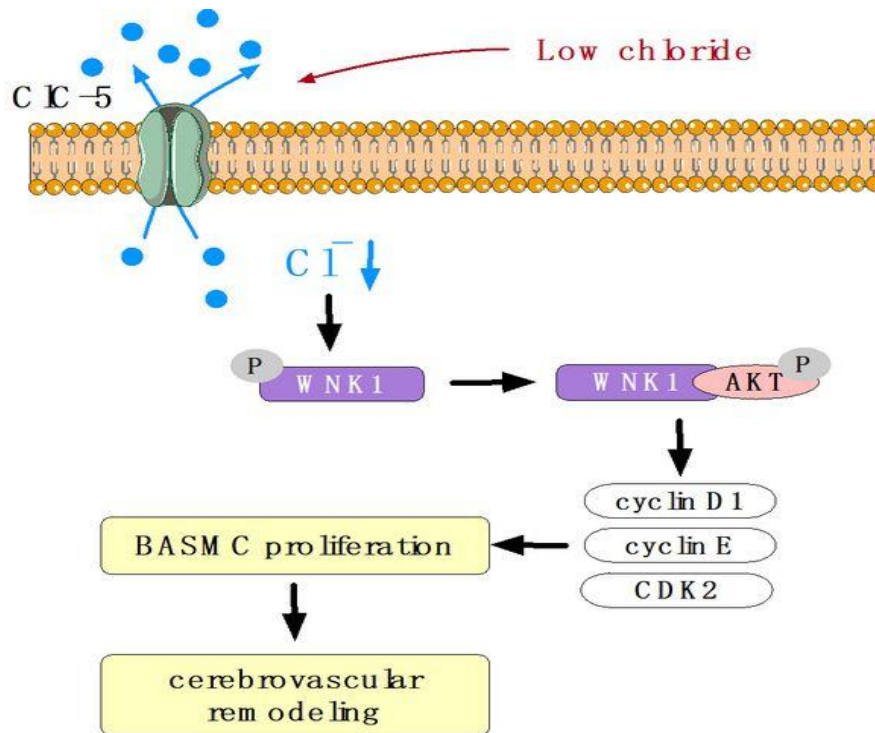


糖尿病因其高患病率、高致残率和高死亡率，已经成为世界性严重公共卫生问题。口服给药因其无痛、方便而被广泛应用，然而由于胃肠道内酶的降解作用以及肠道黏膜的低通透性，蛋白类药物口服生物利用度极低。近期，我国科学家在胰岛素的口服递送研究方面取得进展，克服了胰岛素口服吸收的多重障碍，研究成果发表在《Science Advances》期刊，标题为“Efficient oral insulin delivery enabled by transferrin-coated acid-resistant metal-organic framework nanoparticles”。

科研人员将胰岛素封装入多孔、耐酸性金属有机骨架纳米材料中，并用靶向蛋白修饰纳米材料外表面，从而构建了具有胰岛素保护和肠道转运功能的纳米系统。耐酸性金属有机骨架能够实现胰岛素高负载，并与胃蛋白酶形成空间位阻效应，从而保护胰岛素在胃肠道中不被水解；同时，耐酸性金属有机骨架还表现出可控释放的特性。此外，靶向蛋白能与肠上皮细胞广泛表达的转铁蛋白受体相结合，通过受体介导的跨细胞途径实现了胰岛素的高效递送。

这项研究开发的纳米系统可以方便地将目标治疗性蛋白与靶向蛋白整合在一起，从而创建多种功能的纳米系统，为未来广泛的生物医学应用提供了可能性。

4、Hypertension: 揭示防治高血压脑血管重构新靶点



高血压是我国最常见的慢性病，高血压血管重构是诱导脑卒中等并发症重要影响因素。血清低氯环境与心血管疾病预后具有密切相关性，可以作为预测心血管疾病病死率的特殊的独立预测因素。但血清低氯环境与高血压脑血管重构之间关系及机制尚不明确。

近日，中山大学中山医学院关永源、王冠蕾教授团队关于高血压脑血管重构的研究取得新进展，研究结果于2022年2月11日以研究长文（Article）形式发表于心血管领域权威期刊 *Hypertension*，题为“Low Chloride-Regulated CIC-5 Contributes to Arterial Smooth Muscle Cell Proliferation and Cerebrovascular Remodeling”，揭示了血管平滑肌细胞 Cl⁻通道/转运体 CIC-5 是连接低氯环境与脑血管重构病理变化的枢纽，CIC-5 通过感受低氯刺激、介导 Cl⁻外流，从而促进脑血管重构的发生。

在这项研究工作中，研究团队首先发现低氯刺激可诱发外向整流性 Cl⁻电流，其电流特性与 CIC-5 介导的电流特性类似。研究者继而在高血压动物脑基底动脉中发现 CIC-5 的表达及通道活性均与血压增高成正相关性。CIC-5 基因敲除的高血压小鼠表现为脑血管重构程度明显减轻，此过程与影响血管平滑肌细胞增殖相关。机制上，低氯环境促进了血管平滑肌细胞 CIC-5 开放及胞内 Cl⁻外流过程，随着胞内 Cl⁻浓度降低，Cl⁻敏感激酶 WNK1 激活并诱导 AKT 磷酸化，最终诱导细胞周期信号转导及细胞增殖。

本研究首次证实 CIC-5 是低氯环境作用于心血管疾病病理过程的重要靶点分子，表明血管平滑肌 CIC-5 是防治高血压血管重构的新靶点。目前抗高血压药物仅能部分降低脑卒

中发病率，但不能完全逆转脑血管重构的发生，本研究结果显示 CIC-5 小分子抑制剂或单克隆抗体的研发可能成为防治高血压脑血管重构的新策略。

5、非酒精性脂肪肝

NEJM GLP-1RA 索马鲁肽治疗脂肪肝

Diabetes Care 血小板反应蛋白-2 作为 NAFLD 肝纤维化的标志物

Science 子刊 吡非尼酮通过靶向肝星状细胞抑制肝纤维化

Journal Club 临床实践

非酒精性脂肪肝

非酒精性脂肪肝（non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD）是一系列具有不同组织学表现的疾病，轻者表现为无显著炎症或纤维化的单纯性肝脂肪变，重者有不同程度炎症及纤维化的非酒精性脂肪肝病（non-alcoholic steatohepatitis, NASH）。胰岛素抵抗是大部分患者的初始病理生理学原因，胰岛素抵抗引起脂肪分解增加、甘油三酯合成增加、肝脏摄取游离脂肪酸增加、以及肝脏甘油三酯蓄积。其中脂肪组织来源的激素，脂联素、瘦素、抵抗素，也是肝脏胰岛素敏感性的重要调节物。哪些因素决定了炎症、坏死、纤维化的严重程度尚无定论。NAFLD 可能进展为肝硬化，这是隐源性肝硬化的一个重要原因。

相关内容：非酒精性脂肪肝 - 临床特点，详见《[第 63 期 消化肝胆星期三](#)》和非酒精性脂肪肝引起的肝硬化，详见《[第 123 期 消化肝胆星期三](#)》。

NAFLD 合并 F3/F4 纤维化的患者死亡风险增加

《NAFLD DB2 研究：非酒精性脂肪肝的预后》New England Journal of Medicine, 2021 年 10 月 (1)

文章讨论了非酒精性脂肪性肝病的死亡率、肝脏预后和非肝脏预后。这项前瞻性的、多中心、NAFLD DB2 研究，共有 1773 名非酒精性脂肪肝患者接受了中位 4 年的随访。

全因死亡风险随着纤维化分期的增加而增加（F0~F2 期全因死亡率 0.32 例/100 人年；F3 期 0.89 例/100 人年；F4 期 1.76 例/100 人年）。肝脏相关并发症的发生风险也随着纤维化分期而增加，包括：静脉曲张出血、腹水、肝性脑病和肝癌。与 F0~F2 期肝纤维化的患者相比，F4 期肝纤维化患者的 2 型糖尿病的发病率也显著升高、肾功能恶化的风险增加。心脏事件和非肝癌性恶性肿瘤的发病率在不同纤维化阶段相

似。在调整年龄、性别、种族、糖尿病状况和基线组织学严重程度后，肝失代偿事件（静脉曲张出血、腹水或肝性脑病）的发生率与全因死亡率增加相关（风险比 6.8）。

结论：非酒精性脂肪肝合并 F3 和 F4 期纤维化的患者，肝脏相关并发症和死亡风险显著增加。

NAFLD 死于肝癌/肝硬化风险增加

《全国性队列研究：活检证实的非酒精性脂肪肝患者的死亡原因调查》Gut, 2021 年 7 月 (2)

这项来自瑞典的、全国性的匹配队列研究，讨论纳入了 20 年间、瑞典所有活检证实的、非酒精性脂肪肝患者共 568 例，对这部分患者的死亡原因进行了调查。根据病理学可将患者分为 4 类：单纯性脂肪变性、非纤维化性脂肪性肝炎、非肝硬化性肝纤维化、肝硬化。

中位 14.2 年，记录到 4338 名脂肪肝患者死亡。与对照组相比，脂肪肝患者的总死亡率更高（16.9/1000 人年 vs 28.6/1000 人年），死亡风险升高 1.9 倍。而且，与对照组相比，单纯性脂肪变性（风险比 1.71）、非纤维化性脂肪肝（风险比 2.14）、非肝硬化性肝纤维化（风险比 2.44）和肝硬化（风险比 3.79）的全因死亡风险均升高。脂肪肝相关的死亡原因主要是肝细胞癌（风险比 11.12）、肝硬化（18.15）、心血管疾病（风险比 1.35），其中死于心血管疾病的几率较小。

结论：不论组织学分期，脂肪肝均与总死亡率显著增加相关，且该风险随着组织学恶化而增加。大部分患者死于肝癌和肝硬化，死于心血管疾病的几率较小。

血小板反应蛋白-2 作为 NAFLD 肝纤维化的标志物

《横断面研究：血小板反应蛋白-2 作为 2 型糖尿病/非酒精性脂肪肝的肝纤维化的生物标志物》Diabetes Care, 2021 年 9 月 (3)

临床前研究提示血小板反应蛋白 2（thrombospondin-2, TSP2）与肝纤维化有关，但其与非酒精性脂肪性肝病的关联性尚不明确。这项横断面研究讨论了循环血小板反应蛋白 2 水平与脂肪肝、≥F3 期肝纤维化的关联性。研究纳入了 820 例、2 型糖尿病合并脂肪肝的患者。

基线血清血小板反应蛋白 2 水平与 ≥F3 期肝纤维化独立相关（风险比 5.13； $P < 0.001$ ）。中位 1.5 年的随访后，8.8% 的患者发生了 ≥F3 期肝纤维化。基线血清血小板反应蛋白 2 水平与 ≥F3 期肝纤维化事件显著相关（风险比 2.82），而且这种相关性与 BMI、血小板计数等因素无关。

结论：循环血小板反应蛋白 2 水平与晚期纤维化的存在和发展相关，可能是 2 型糖尿病和脂肪肝患者肝纤维化发展和进展的生物标志物。

NAFLD 严重程度影响 2 型糖尿病发病风险

《5 万例患者的荟萃分析：非酒精性脂肪性肝病和糖尿病发病风险》Gut, 2021 年 5 月 (4)

流行病学研究提示非酒精性脂肪肝与糖尿病发生风险增加相关，但尚不确定这种风险是否随着脂肪肝的严重程度而增加。文章纳入 33 项研究、5 万例参与者的数据，非酒精性脂肪肝占 30.8%。

中位随访超过 5 年，共记录到 27953 例糖尿病，其中脂肪肝患者的糖尿病发生风险升高 2.2 倍(风险比 2.19)。而且，脂肪肝越严重，糖尿病发生风险越高(风险比 2.69)，伴有肝纤维化的患者糖尿病风险升高 3.4 倍(风险比 3.42)。这种风险增加与年龄、性别、肥胖和其他常见的代谢危险因素无关。

结论：脂肪肝的患者糖尿病发病风险增加 2.2 倍，而且这种风险随着严重程度增加而增加。

多基因风险评分用于预测 NAFLD 患者肝癌风险

《2 个队列研究的汇总分析：多基因风险评分对非酒精性脂肪性肝病患者肝细胞癌风险进行分层》Journal of Hepatology, 2021 年 4 月 (5)

遗传易感性可导致非酒精性脂肪性肝病，评价肝细胞癌的发生风险十分重要。文章讨论了利用多基因风险评分 (polygenic risk scores, PRS) 来了解脂肪肝和肝细胞癌之间的因果关系的意义，以及这种评分是否可以改善肝细胞癌风险分层。作者分析了 2566 例患者的脂肪肝患者队列、以及 UK Biobank 普通人群队列。

在脂肪肝患者队列中，遗传风险变异对肝细胞癌的调整影响与脂肪肝易感性成正比 ($P=0.002$)。多基因风险评分比单因素更能准确预测肝细胞癌；多基因风险评分与肝细胞癌的相关性主要通过严重肝纤维化介导的。在 UK Biobank 普通人群队列中，多基因风险评分预测肝细胞癌的准确性，与经典危险因素及肝硬化无关。

结论：多基因风险评分可以提高肝细胞癌预测的准确性，包括那些没有严重肝纤维化的人群。这可以用于识别肥胖代谢并发症个体的、患肝癌的风险。

NAFLD 与心血管疾病风险升高有关

《系统综述和荟萃分析：非酒精性脂肪性肝病与心血管事件风险的关系》LANCET Gastroenterology and Hepatology, 2021 年 11 月 (6)

非酒精性脂肪性肝病与心血管疾病发生风险增加有关，但是风险的大小以及该风险是否随脂肪肝严重程度增加而增加尚不清楚。这篇荟萃分析包括了 36 项纵向研究、580 万例患者的数据，患者平均年龄 53 岁。平均随访 6.5 年，记录到 10 万例致命和非致命心血管疾病事件。

脂肪肝与致死性或非致死性心血管疾病事件风险中度增加相关（风险比 1.45）。随着脂肪肝的严重程度，特别合并肝纤维化时风险增加 2.50 倍。这些相关性都与年龄、性别、肥胖程度、糖尿病和其他常见的心脏代谢危险因素无关。

结论：非酒精性脂肪肝与致命或非致命性心血管事件的长期风险增加相关。随着肝脏疾病的进展，尤其是纤维化程度进展，心血管疾病的风险越高。

脂肪肝的治疗

治疗原则包括：限制饮酒或戒酒；没有病毒性肝炎的患者给予预防接种；存在高脂血症的患者进行降脂治疗；存在糖尿病的患者优化血糖控制；肥胖/超重患者减重至少 5-7%；符合适应症的患者进行减重手术；肝脏靶向的药物疗法十分有限，维生素 E、比格列酮、利拉鲁肽、 ω -3 脂肪酸、阿托伐他汀、阿司匹林等药物可能有效。非酒精性脂肪胺所致的肝硬化的处理，与其他原因所导致的肝硬化的处理原则相似，包括门静脉高压、筛查肝细胞癌，以及评估肝移植手术指征。

索马鲁肽治疗 NASH

《2 期临床研究：索马鲁肽 ip 治疗非酒精性脂肪性肝炎的有效性和安全性》New England Journal of medicine, 2020 年 11 月 (7)

该研究的目的是评价胰高血糖素样肽-1 受体激动剂（GLP-1RA）索马鲁肽对非酒精性脂肪性肝炎（NASH）患者的疗效和安全性，研究对象是活检确诊 NASH、合并 F1、F2 或 F3 期肝纤维化的患者共 320 人。入组后随机接受 0.1mg、0.2mg 或 0.4mg 索马鲁肽或相应安慰剂 ip qd，持续 72 周。

在索马鲁肽 0.1mg 组、0.2mg 组、0.4mg 组和安慰剂组中，NASH 消退且纤维化没有恶化的患者百分比分别为 40%、36%、59%和 17%（索马鲁肽 0.4 mg vs.安慰剂的 $P < 0.001$ ）。索马鲁肽 0.4mg 组和安慰剂组中，分别有 43%和 33%患者的纤维化分期改善，差异没有统计学意义；平均体重减轻百分比分别为 13%和 1%。在索马鲁肽 0.4mg 组中，恶心、便秘和呕吐的发生率高于安慰剂组；有 3 例患者发生了恶性肿瘤。

结论：与安慰剂相比，索马鲁肽 0.4mg 组更多患者达到 NASH 消退。然而，在纤维化分期没有显著改善。

绿色地中海饮食显著降低肝内脂肪比例

《DIRECT PLUS 研究:绿色地中海饮食对肝内脂肪的影响》Gut, 2021 年 12 月 (8)

该研究讨论了进一步限制红肉/加工肉类的摄入、增加绿色蔬菜和多酚类物质的摄入的“绿色地中海饮食”治疗非酒精性脂肪肝的有效性。这项为期 18 个月的、DIRECT-PLUS 研究中,招募了 294 名腹型肥胖、血脂异常患者,随机分为指南推荐饮食组、地中海饮食组和绿色地中海饮食组。入组患者平均年龄 51 岁,男性占 88%,BMI 31.3kg/m²。两种地中海饮食提供的能量相等,均包括每天 28g 核桃(包括 1240mg 多酚);绿色地中海饮食额外加入每天 3~4 杯绿茶,一种高蛋白水生植物 mankai 每天 100g(包括 1240mg 多酚)

指南推荐饮食组、地中海饮食组和绿色地中海饮食组中,脂肪肝的患病率分别下降到 54.8%、47.9%和 31.5%。尽管两个地中海饮食组的体重减轻程度相似,但是绿色地中海饮食组肝内脂肪比例降低幅度几乎是地中海饮食组的 2 倍(-38.9% vs -19.6%),而指南推荐饮食组仅为-12.2%。18 个月后,地中海饮食组与指南推荐饮食组相比,血浆多酚水平均显著升高,绿色地中海饮食组中柚皮素和 2-5-二羟基苯甲酸的检出率更高。肝内脂肪比例的变化与以下因素独立相关: Mankai 和核桃摄入量、红肉/加工肉类摄入量、血清叶酸、脂肪因子/脂类生物标志物比值、微生物组成和特定细菌的变化。

结论:绿色地中海饮食,辅以绿色植物蛋白/多酚,并限制红肉/加工肉类摄入,可显著降低肝内脂肪比例,使脂肪肝减少一半。

吡格列酮和减肥手术治疗 NADFL 最有效

《网络荟萃分析:吡格列酮和减肥手术治疗非酒精性脂肪性肝炎最有效》Diabetes Obesity & Metabolism, 2021 年 4 月 (9)

文章比较了非酒精性脂肪性肝炎的不同治疗方法,并确定其有效性的等级。这篇网络荟萃综述包括了 48 项研究、2356 名患者的数据。

最有效的治疗是吡格列酮和 Roux-en-Y 胃旁路手术。其中,吡格列酮也是减少脂肪变性和小叶炎症的最佳治疗方法,胃旁路手术是减少肝细胞肿胀的最佳治疗方法,抗氧化剂似乎可以改善肝脏纤维化。总得来说,BMI 每降低 1%,脂肪肝 NAS 疾病活动指数可降低 1.3%;但胰岛素敏感性 HOMA-IR 指数下降 1%,脂肪肝 NAS 疾病活动指数仅下降 0.3%。但是,被认为有望治疗脂肪肝的药物,如在研的新药 PPAR α/δ 的双重激动剂 elafibranor、在研的靶向 LOXL2 的单抗 simtuzumab、ASK1 抑制剂

selonsertib、CCR2/5 双重拮抗剂 *cenicriviroc*、奥贝胆酸和利拉鲁肽，并没有显著减少肝硬化或肝纤维化。

结论：吡格列酮和胃旁路手术是治疗 NASH 最有效的手段。抗氧化剂可能能够减少肝纤维化。

吡非尼酮通过靶向肝星状细胞抑制肝纤维化

《基础研究：抗纤维化药物吡非尼酮抑制肝纤维化》*Science Advances*, 2021 年 9 月 (10)

吡非尼酮 (Pirfenidone) 目前被批准用于治疗肺纤维化。肝星状细胞的活化是肝纤维化的一个关键致病因素。目前发现该药物可能通过靶向谷氧还蛋白-1 (glutaredoxin-1, GLRX) 和减少 Smad3 谷胱甘肽化, 抑制肝星状细胞激活和肝纤维化。

在小鼠模型中, 谷氧还蛋白缺失加重了肝纤维化; 而过表达谷氧还蛋白则抑制蛋白结合型谷胱甘肽和肝纤维化。从机制上讲, 谷氧还蛋白抑制肝星状细胞的激活可能与 Smad3 的脱谷胱甘肽化有关, 它抑制 Smad3 的磷酸化, 导致纤维化基因表达的抑制。

结论: 抗肺纤维化药物吡非尼酮以谷氧还蛋白依赖的方式抑制肝星型细胞的激活和肝纤维化, 这同时揭示了蛋白结合谷胱甘肽在肝纤维化中的重要作用。

原文出处:

1). Sanyal AJ, Van Natta ML, Clark J, Neuschwander-Tetri BA, Diehl A, Dasarathy S, et al. Prospective Study of Outcomes in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med*. 2021;385(17):1559-69.

2). Simon TG, Roelstraete B, Khalili H, Hagstrom H, Ludvigsson JF. Mortality in biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: results from a nationwide cohort. *Gut*. 2021;70(7):1375-82.

3). Lee CH, Seto WK, Lui DT, Fong CH, Wan HY, Cheung CY, et al. Circulating Thrombospondin-2 as a Novel Fibrosis Biomarker of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2021;44(9):2089-97.

4). Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Tilg H, Byrne CD, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 501 022 adult individuals. *Gut*. 2021;70(5):962-9.

5). Bianco C, Jamialahmadi O, Pelusi S, Baselli G, Dongiovanni P, Zanoni I, et al. Non-invasive stratification of hepatocellular carcinoma risk in non-alcoholic fatty liver using polygenic risk scores. *J Hepatol.* 2021;74(4):775-82.

6). Mantovani A, Csermely A, Petracca G, Beatrice G, Corey KE, Simon TG, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of fatal and non-fatal cardiovascular events: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(11):903-13.

7). Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2020.

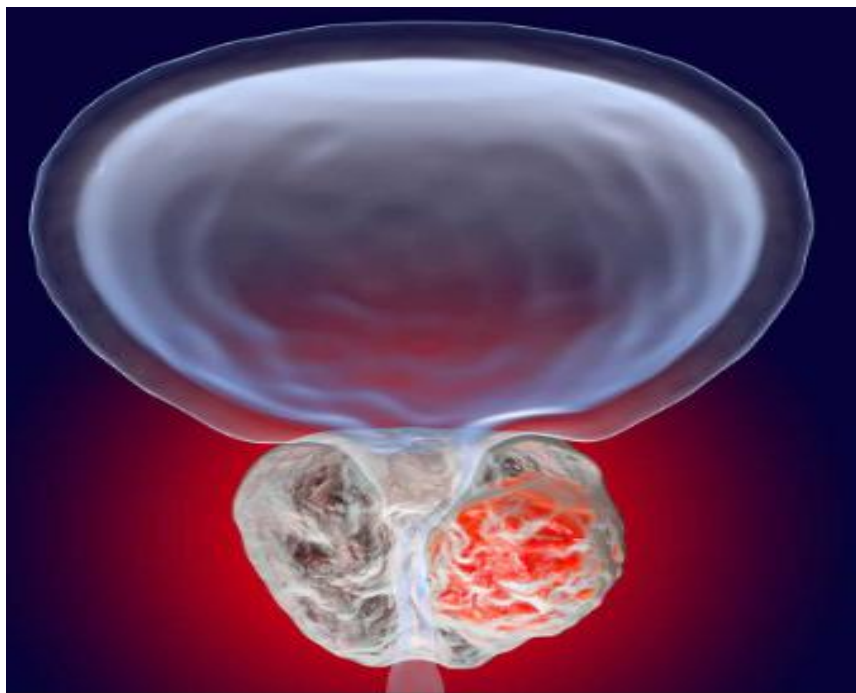
8). Yaskolka Meir A, Rinott E, Tsaban G, Zelicha H, Kaplan A, Rosen P, et al. Effect of green-Mediterranean diet on intrahepatic fat: the DIRECT PLUS randomised controlled trial. *Gut.* 2021;70(11):2085-95.

9). Panunzi S, Maltese S, Verrastro O, Labbate L, De Gaetano A, Pompili M, et al. Pioglitazone and bariatric surgery are the most effective treatments for non-alcoholic steatohepatitis: A hierarchical network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(4):980-90.

10). Xi Y, Li Y, Xu P, Li S, Liu Z, Tung H-c, et al. The anti-fibrotic drug pirfenidone inhibits liver fibrosis by targeting the small oxidoreductase glutaredoxin-1. *Science Advances.* 2021;7(36):eabg9241.

6、前列腺癌创新疗法！诺华 PSMA 靶向放射配体疗法 **Pluvicto** 在美国获批：显著延长患者生存！

Pluvicto 能够将辐射精准地递送至 PSMA 阳性前列腺癌细胞，不损害周围健康组织



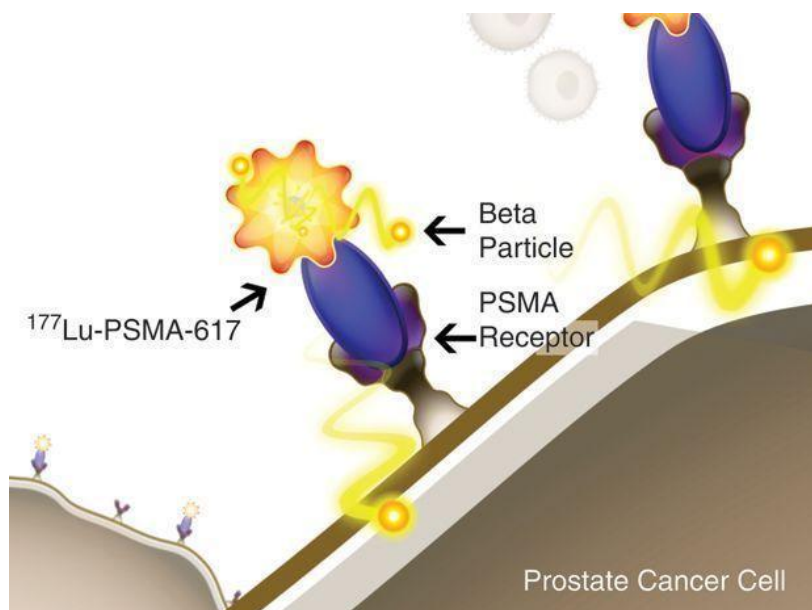
诺华 (Novartis) 近日宣布, 美国食品和药物管理局 ([FDA](#)) 已批准靶向放射配体疗法 Pluvicto (lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan, 前称 177Lu-PSMA-617), 用于治疗特定类型的晚期前列腺癌患者, 具体为: 已经接受过其他抗癌治疗 (雄激素受体通路抑制剂和基于紫杉烷的化疗)、疾病已发生转移、前列腺特异性抗原阳性、转移性去势抵抗性前列腺癌 (PSMA+mCRPC) 成人患者。

值得一提的是, **Pluvicto** 是美国 [FDA](#) 批准的第一个用于治疗进行性 **PSMA** 阳性 **mCRPC** 的靶向放射配体疗法 (**radioligand therapy, RLT**)。之前, 美国 [FDA](#) 已授予 radioligand therapy, 治疗转移性去势抵抗性前列腺癌 (mCRPC) 的突破性药物资格 (BTD)。转移性前列腺癌的预后很差, 5 年生存率约为 30%。

Pluvicto 是一种放射配体疗法 (**RLT**), 这类疗法结合了一种靶向化合物 (配体, 可与肿瘤表达的标志物结合) 和一种治疗性放射性同位素 (放射性粒子), 可导致肿瘤细胞 **DNA** 损伤, 抑制肿瘤生长和复制。这种治疗方法能够精确地向肿瘤细胞靶向递送辐射, 同时限制对周围正常组织的损害。

在批准 **Pluvicto** 的同时, [FDA](#) 还批准了补充性诊断显像剂 **Locametz** (用于制备镓-68[68Ga] gozetotide 注射剂的试剂盒), 在用镓-68 进行放射学标记后, 用于识别 **PSMA** 阳性病变。经放射标记后, 该显像剂可用于通过正电子发射断层扫描 (**PET**) 识别 **mCRPC** 成人患者的 **PSMA** 阳性病变。镓-68 标记的 **Locametz** 可以识别表达 **PSMA** 生物标记物的肿瘤病变, 并定位肿瘤在体内可能扩散的部位 (例如, 在软组织、淋巴结或骨中), 识别符合

Pluvicto 靶向治疗资格的患者。PSMA 在 80% 以上的前列腺癌患者中高度表达，使其成为评估转移性前列腺癌进展的重要表型生物标志物。



177Lu-PSMA-617 (图片来源: embs.org)

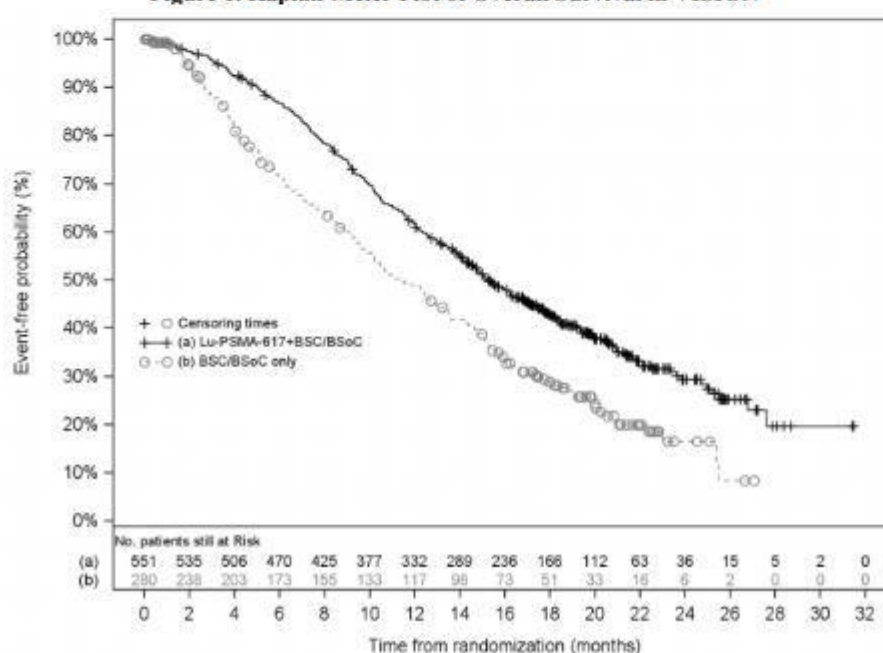
FDA 对 Pluvicto 的批准，基于关键 3 期 VISION 研究的结果。这是一项国际性、前瞻性、随机、开放标签、多中心研究，在先前接受过雄激素受体（AR）通路抑制剂和紫杉烷化疗后病情进展、PSMA-PET 扫描阳性的 mCRPC 患者中开展，评估了 Pluvicto（每 6 周一次静脉输注 7.4 GBq，最多 6 个周期）联合最佳标准护理（SOC）的疗效和安全性，并与单用 SOC 进行了比较。

结果显示，与 SOC 相比，接受 Pluvicto+SOC 治疗的患者，总生存期（OS）显著延长（中位 OS: 15.3 个月 vs 11.3 个月），死亡风险显著降低 38%（HR=0.62, $p<0.001$ ），放射学疾病进展或死亡（rPFS）风险在统计学上显著降低。由于对照组早期退出的比例很高，因此对 rPFS 益处大小的解释受到限制。

此外，在基线检查时有可评估疾病的患者中，大约三分之一（30%）接受 Pluvicto+SOC 治疗后表现出总体缓解（根据 RECIST 1.1 版），而接受 SOC 治疗的患者中仅为 2%。在该研究的 Pluvicto+SOC 组中，最常见的不良事件（所有级别）是疲劳（43%）、口干（39%）、恶心（35%）、贫血（低红细胞计数）（32%）、食欲下降（21%）和便秘（20%）。

Table 7: Efficacy Results in VISION

	PLUVICTO Plus BSoC	BSoC
Overall Survival (OS)	N = 551	N = 280
Deaths, n (%)	343 (62%)	187 (67%)
Median, months (95% CI) ^a	15.3 (14.2, 16.9)	11.3 (9.8, 13.5)
Hazard ratio (95% CI) ^b	0.62 (0.52, 0.74)	
P-value ^c	< 0.001	
Overall Response Rate (ORR)		
Patients with evaluable disease at baseline	N = 319	N = 120
ORR (CR + PR), n (%) (95% CI)	95 (30%) (25%, 35%)	2 (2%) (0%, 6%)
Complete response (CR), n (%)	18 (6%)	0 (0%)
Partial response (PR), n (%)	77 (24%)	2 (2%)
P-value ^d	< 0.001	

^aBased on Kaplan-Meier estimate.^bHazard ratio based on the stratified Cox PH model.^cStratified log-rank test two-sided p-value.^dStratified Wald's Chi-square test two-sided p-value.**Figure 1. Kaplan-Meier Plot of Overall Survival in VISION**

VISION 研究结果（图片来源于：NEJM）

前列腺癌是一种发生在前列腺中的癌症，前列腺是男性骨盆中一种小的核桃形腺体。在去势抵抗性前列腺癌（CRPC）中，尽管使用了降低睾丸酮的激素治疗，肿瘤仍有生长迹象，如前列腺特异性抗原（PSA）水平升高。在转移性 CRPC（mCRPC）中，肿瘤扩散到身体的其他部位，如邻近器官或骨骼，对激素治疗仍无反应。mCRPC 患者的 5 年生存率约为 15%。

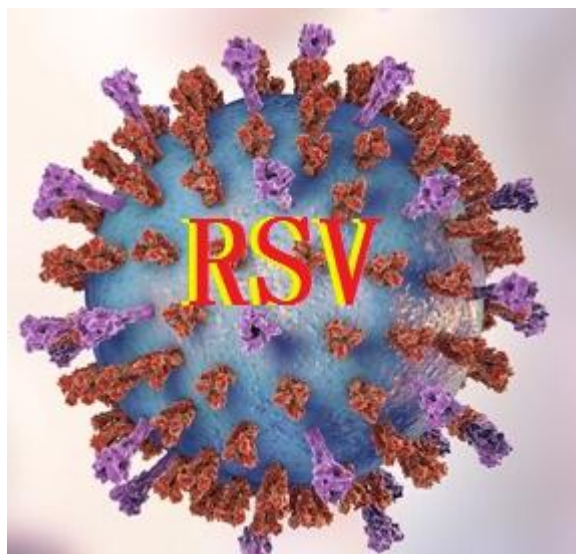
尽管在前列腺癌治疗方面取得了进展，但对于 mCRPC 患者来说，对新的靶向治疗方案仍存在着非常高的未满足医疗需求。超过 80% 的前列腺癌肿瘤高度表达一种称为前列腺特异性膜抗原（PSMA）的表型生物标记物，这使其成为一种有前途的诊断靶点（通过正电子发射断层扫描[PET]扫描成像）和放射配体疗法的治疗靶点。

Pluvicto (177Lu-PSMA-617) 是一款 PSMA 靶向性放射配体疗法, 开发用于治疗转移性去势抵抗性前列腺癌 (mCRPC)。该药是一种结合了靶向性化合物 (配体) 和治疗性放射性同位素 (放射性粒子) 的精准癌症治疗方法。在注入血液后, 177Lu-PSMA-617 与表达 PSMA (一种跨膜蛋白) 的前列腺癌细胞结合, 因此肿瘤与正常组织相比对药物的摄取率高。一旦结合, 来自放射性同位素的辐射 (β 粒子) 就会损伤肿瘤细胞, 破坏它们的复制能力和/或触发细胞死亡。放射性同位素的辐射仅在很短的距离内发挥作用, 以限制对周围细胞的损害。

目前, 诺华也正在开展另外 2 项临床研究, 评估 Pluvicto 用于转移性前列腺癌的早期治疗, 包括用于紫杉烷治疗前 mCRPC (PSMAfore) 和转移性激素敏感性 mCRPC (PSMAddition)。此外, 诺华也正在评估 Pluvicto 用于前列腺癌早期治疗的机会。

原文出处: Novartis Pluvicto™ approved by FDA as first targeted radioligand therapy for treatment of progressive, PSMA positive metastatic castration-resistant prostate cancer

7、呼吸道合胞病毒(RSV)疫苗! 美国 FDA 授予辉瑞 RSVpreF 突破性疗法: 保护≥60 岁老年人群!



2022 年 03 月 24 日讯 /生物谷 BIOON/ --辉瑞 (Pfizer) 近日宣布, 美国食品和药物管理局 (FDA) 已授予呼吸道合胞病毒 (RSV) 二价预融合 F 亚单位疫苗 RSVpreF (PF-06928316) 突破性疗法认定 (BTD): 用于 60 岁及以上老年人群, 进行主动免疫接种, 预防由 RSV 引起的下呼吸道疾病 (LRTI)。

本月早些时候，FDA 授予 RSVpreF BTD：用于孕妇，进行主动免疫接种，以预防从出生至 6 个月大的婴儿发生与 RSV 相关的 LRTI。2018 年 11 月，FDA 授予 RSVpreF 快速通道资格（FTD）：通过孕妇主动免疫预防婴儿 RSV 相关 LRTI。

BTD 是 FDA 的一个新药评审通道，旨在加快开发及审查用于治疗严重或危及生命的疾病、并且有初步临床证据表明与现有治疗药物相比能够实质性改善病情的新药。获得 BTD 的药物，在研发时能得到包括 FDA 高层官员在内的更加密切的指导，在审查时有资格进行滚动审查和潜在优先审查，以保障在最短时间内为患者提供新的治疗选择。

此次 FDA 授予 RSVpreF BTD，主要依据一项 2a 期概念验证研究的阳性结果。该研究在 18-50 岁健康成年人中开展，评估了单剂量 120 μ g RSVpreF 在人类病毒挑战模型的安全性、免疫原性和有效性。2021 年 9 月，辉瑞宣布启动 RENOIR 研究，这是一项 3 期临床试验（NCT05035212），正在评估单剂量 RsVPRF 在 60 岁及以上老年人群中的有效性、免疫原性和安全性。目前，这项研究仍在进行中。

辉瑞高级副总裁兼疫苗研发负责人 Kathrin U.Jansen 博士表示：“FDA 今天的决定是我们努力保护弱势群体，尤其是老年人群，免受某些潜在严重呼吸道疾病（包括 RSV）侵害的重要一步。RSV 的临床和经济负担是一个关键需求，我们期待着与美国 FDA 进行持续对话，以加快研发我们的 RSV 候选疫苗。”



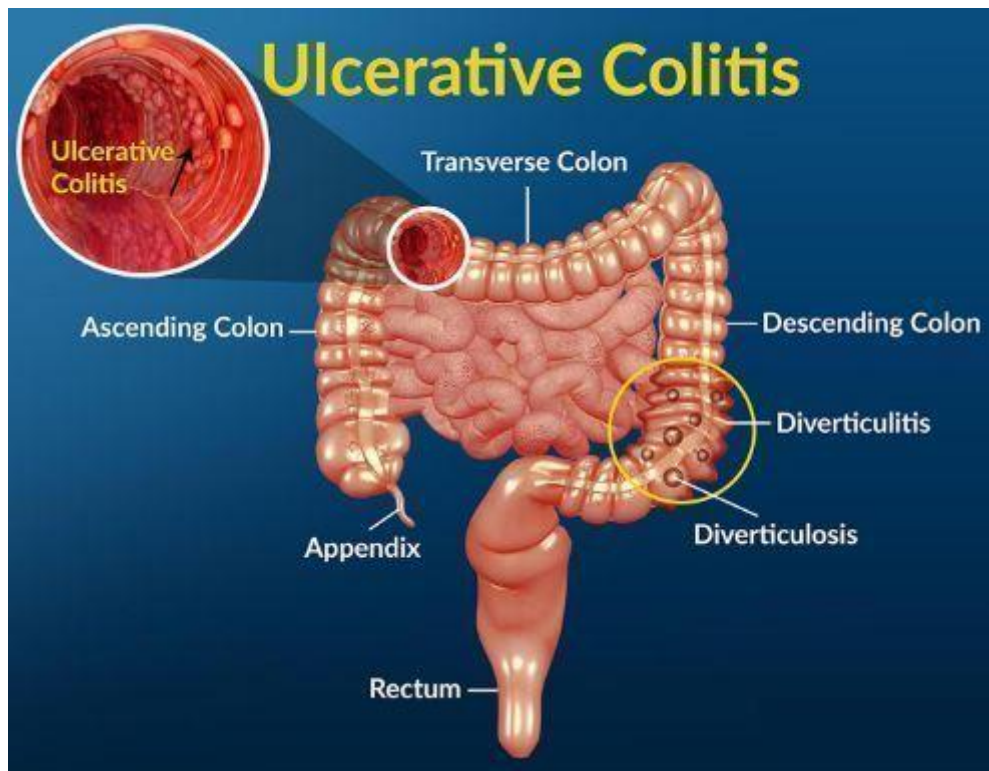
呼吸道合胞病毒（RSV）是急性呼吸道疾病的常见和普遍原因。该病毒具有高度传染性，影响肺部和呼吸道。RSV 感染发生在各个年龄段的人身上，对大多数年轻人来说像普通感冒一样，但对婴儿、免疫缺陷者和老年人来说，它可能会危及生命。

目前，尚无预防 RSV 的疫苗，医学界仅限于为患者提供支持性护理。RSVpreF 是辉瑞正在开发的一款 RSV 候选疫苗，该疫苗建立在基础科学发现的基础之上，包括美国国立卫生研究院（NIH）的发现，该发现详细描述了 RSV 用于攻击人类细胞的一种病毒蛋白质的关键形式的晶体结构。

NIH 的研究表明，保护人类免受 RSV 感染的抗体靶向的就是这种病毒蛋白的一种形式。应用这项重要工作的见解，辉瑞开发并测试了许多候选疫苗，并在临床前评估中确定了可激发强烈抗病毒免疫反应的候选疫苗，从而获得了辉瑞正在人体试验中评估的这款候选疫苗 RSVpreF。RSVpreF 由 2 种 preF 蛋白组成，旨在优化对 RSV A 型和 B 型的保护，目前正在进行 3 期人体临床试验。

原文出处：Pfizer Granted FDA Breakthrough Therapy Designation for Respiratory Syncytial Virus Vaccine Candidate for the Prevention of RSV in Older Adults

8、溃疡性结肠炎(UC)新药！辉瑞 S1P 受体调节剂 etrasimod 3 期临床成功，云顶新耀拥有中国权利！



溃疡性结肠炎（UC，图片来源：healthjade.com）

辉瑞（Pfizer）近日公布了 etrasimod 一项 3 期研究 ELEVATE 12（NCT03996369）的阳性顶线结果。etrasimod 是一款在研的口服、每日一次、选择性鞘氨醇 1-磷酸(S1P) 受体调节剂，正被开发用于治疗中度至重度活动性

溃疡性结肠炎（UC）。

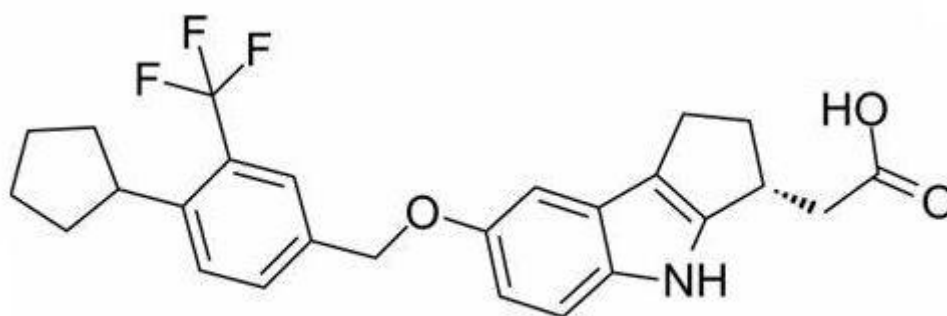
ELEVATE 12 是一项全球性、多中心、随机、双盲、安慰剂对照 3 期研究，共入组了 354 例先前至少接受过一种常规、生物或 JAK 疗法但治疗失败或不耐受的中度至重度活动性 UC 患者。研究中，这些患者被随机分配，接受每日一次口服 2mg 剂量 etrasimod 或安慰剂作为诱导疗法治疗 12 周。

数据显示，该研究达到了主要终点：与安慰剂组相比，**etrasimod** 组患者在第 12 周临床缓解率方面有统计学意义的显著改善。此外，全部关键次要终点也具有统计学意义的显著改善。该研究中的安全性概况与之前的 2 期研究一致。

该研究的结果将在未来的科学出版物上公布。这些数据以及另一项 52 周 3 期研究 ELEVATE 52（NCT03945188）的结果预计将构成未来计划监管备案的基础。后一项研究的结果将在第一季度末公布。

辉瑞全球产品开发部炎症与免疫学首席开发官 Michael Corbo 表示：“这些阳性结果表明，如果获得批准，**etrasimod** 对于接受当前疗法病情无法改善的溃疡性结肠炎患者而言可能是一个潜在突破性选择。我们继续致力于开发新的疗法来治疗免疫炎症性疾病，并解决 UC 患者对常规或先进疗法应答不足、失应答或不耐受的口服治疗需求。”

溃疡性结肠炎（UC）是一种影响大肠的慢性疾病。大肠黏膜的慢性炎症和表面溃疡造成排便频繁、腹泻和大便带血等症状。炎症通常发生在直肠，或可累及全部或部分结肠。现有治疗方案在副作用、耐受性、疗效和给药途径方面具有局限性。



etrasimod 化学结构式（图片来源：medchemexpress.com）

etrasimod 是一种新一代、口服、高选择性鞘氨醇 1-磷酸（S1P）受体调节剂，具有同类更优的潜力。基于现有的研究数据及其选择性地与 S1P 受体 1、4 和 5 结合的特点，与现有同类药物相比，**etrasimod** 可能具有更好的安全性与有效性。

etrasimod 由 Arena 制药公司开发，该公司最近被辉瑞收购。2017 年 12 月，云顶新耀（Everest Medicines）与 Arena 达成合作伙伴关系，获得了 etrasimod 在大中华区和韩国的商业化权益。

在 Arena 针对中度至重度 UC 患者开展的随机、双盲 2 期 OASIS 临床试验中，etrasimod 达到预定的疗效终点，并且耐受性良好。云顶新耀目前正在开展针对 UC 的 3 期临床试验，以期该药物能够在其业务领域内获得治疗中度至重度 UC 患者的上市批准。etrasimod 也具有治疗其他自身免疫性适应症的潜力，包括克罗恩病（CD）与特应性皮炎（AD）等。

原文出处：Pfizer Announces Positive Top-Line Results for Phase 3 Trial of Etrasimod in Ulcerative Colitis Patients

9、子宫内膜癌免疫治疗！默沙东 Keytruda(可瑞达)单药方案在美国获批：治疗 MSI-H/dMMR 晚期子宫内膜癌！



子宫内膜癌（图片来源：womenworking.com）

默沙东（Merck & Co）近日宣布，美国食品和药物管理局（FDA）已批准抗 PD-1 疗法 Keytruda（可瑞达，通用名：pembrolizumab，帕博利珠单抗）：作为一种单药疗法，用于治疗在任何情况下经先前系统治疗后疾病进展、且不适合进行根治性手术或放疗的微卫星高不稳定性（MSI-H）或错配修复缺陷（dMMR）晚期子宫内膜癌患者。

该批准标志着 Keytruda 的第 4 个妇科癌症适应症、治疗子宫内膜癌的第 2 个适应症。此前，Keytruda 于 2019 年 9 月获得 FDA 加速批准，并于 2021 年 7 月获得 FDA 完全批准，与卫材口服多受体酪氨酸激酶抑制剂 Lenvima（乐卫玛，通用名：lenvatinib，仑伐替尼）

联合用于治疗先前在任何情况下接受系统治疗后疾病进展、不适合根治性手术或放疗的非 MSI-H 或非 dMMR 晚期子宫内膜癌患者。

子宫内膜癌始于子宫内膜，是子宫内最常见的癌症类型。在美国，预计 2022 年将有 65000 多例子宫癌新病例，12500 多人死于该疾病。据估计，大约 30% 的子宫内膜癌为 MSI-H 或 dMMR。



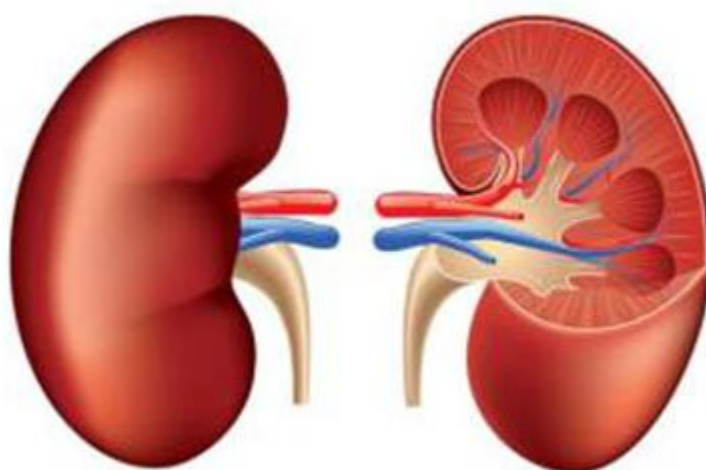
此次批准基于 2 期 KEYNOTE-158 试验（NCT02628067）队列 D 和队列 K 的新数据。KEYNOTE-158 是一项正在进行的全球性、开放标签、非随机、多队列、多中心、2 期研究，正在评估 Keytruda 对多种类型晚期实体瘤（包括子宫内膜癌）患者的疗效，这些患者在接受标准护理治疗后疾病进展。

队列 K 入组了 79 例 MSI-H 子宫内膜癌患者，队列 D 入组了 11 例 MSI-H 子宫内膜癌患者，2 个队列共入组 90 例患者，接受 Keytruda 单药治疗（每 3 周一次 200mg 固定剂量）。主要终点是采用实体瘤疗效评价标准 1.1 版（RECIST v1.1）由独立中心审查评估的客观缓解率（ORR），次要终点是无进展生存期（PFS）、总生存期（OS）、缓解持续时间（DOR）和安全性。

结果显示，中位随访 16.0 个月（范围 0.5-62.1 个月），接受 Keytruda 治疗的患者中，ORR 为 46%（95%CI:35-65），其中完全缓解率（CR）为 12%、部分缓解率（PR）为 33%。在实现缓解的患者中（n=41），68% 的患者缓解持续时间≥12 个月，44% 的患者缓解持续时间≥24 个月。中位缓解持续时间（DOR）尚未达到（范围：2.9 个月至 55.7 个月以上）。

原文出处：FDA Approves Merck's KEYTRUDA (pembrolizumab) for Patients With MSI-H/dMMR Advanced Endometrial Carcinoma, Who Have Disease Progression Following Prior Systemic Therapy in Any Setting and Are Not Candidates for Curative Surgery or Radiation

10、糖尿病肾病创新药！拜耳 Kerendia(finerenone)在欧盟申请扩大适用人群：治疗早期 CKD 患者！



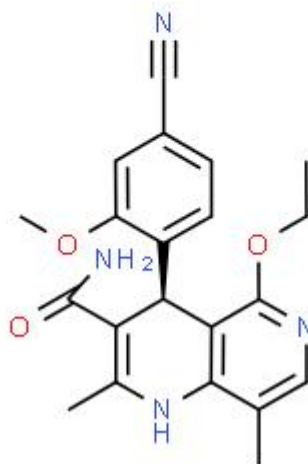
肾脏（图片来源：parashospitals.com）

拜耳（Bayer）近日宣布，已向欧洲药品管理局（EMA）提交了一份 II 类变更申请，扩大 Kerendia (finerenone, 非奈利酮, 10mg 或 20mg) 的营销授权，纳入：与 2 型糖尿病 (T2D) 相关的早期慢性肾脏病 (CKD)。

Kerendia (finerenone, 非奈利酮) 是一款首创的、非甾体类、选择性盐皮质激素受体拮抗剂 (MRA)，可减少盐皮质激素受体 (MR) 过度激活的有害影响。MR 过度激活可导致炎症和纤维化，这是 CKD 进展和心脏损害的关键驱动因素。

Kerendia 是第一个在 CKD 合并 T2D 的患者中显示出积极的肾脏和心血管结局的非甾体类选择性 MRA。尽管有指南指导的治疗方法，但很多 CKD 合并 T2D 的患者，仍会发展到肾功能丧失、并有发生心血管事件的高风险。Kerendia 的作用机制与现有的疗法不同，通过阻断 MR 过度激活，该药可直接靶向炎症和纤维化来延缓疾病的进展。

据估计，CKD 影响全球超过 1.6 亿 T2D 患者。尽管目前有可用的治疗方案，但许多与 T2D 相关的 CKD 患者会进展为肾衰竭或过早死亡，这些患者迫切需要能够延缓肾病进展并降低心血管事件风险的治疗方案。作为首个非甾体 MR 拮抗剂，Kerendia 将为患有 T2D 相关 CKD 的成人患者提供一种新的治疗方法，帮助改善肾脏预后。



finerenone 化学结构式（图片来源：newdrugapprovals.org）

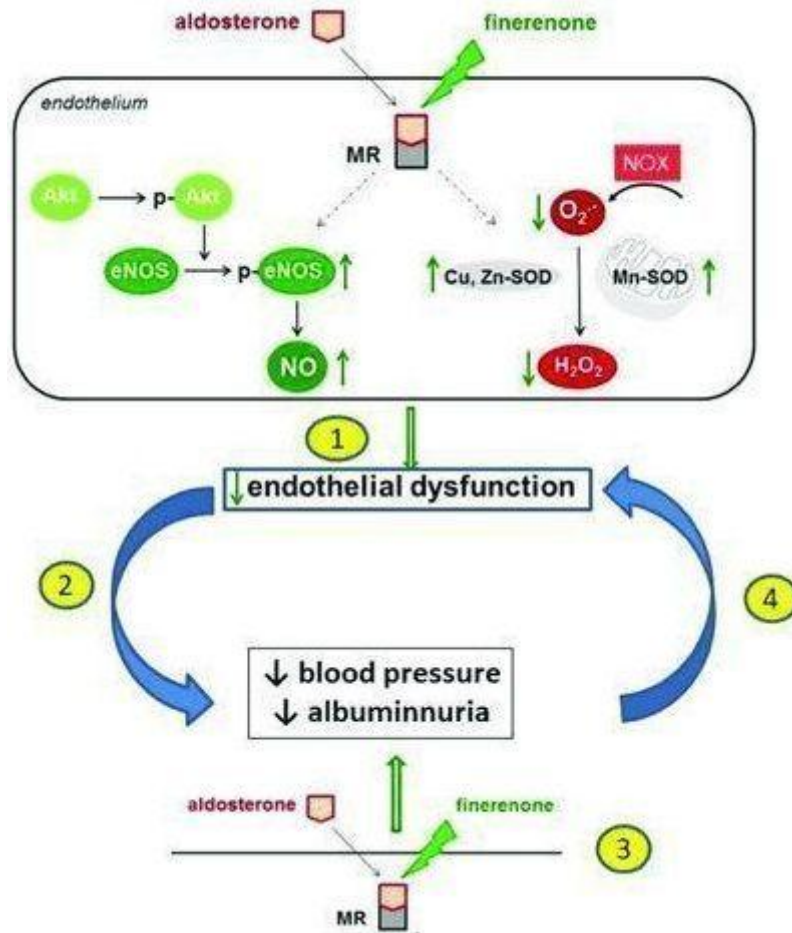
此次申请，基于关键 3 期 FIGARO-DKD 研究的积极结果。FIGARO-DKD 研究纳入了各种疾病严重程度的患者，包括与 T2D 相关的 1-4 期 CKD。相关结果已在 2021 年欧洲心脏病学会（ESC）大会上公布，同时发表于国际医学期刊《新英格兰医学杂志》（NEJM），详见：[Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes](#)。

数据显示：在 1-4 期 CKD 合并 T2D 的广泛患者群体中，当联合标准护理时，与安慰剂相比，**Kerendia 降低了心血管（CV）事件风险**。该研究中，2 组患者均接受标准护理，包括降糖治疗和最大耐受剂量的肾素-血管紧张素系统（RAS）阻断治疗，如血管紧张素转换酶（ACE）抑制剂或血管紧张素 II 受体阻滞剂（ARB）。

具体而言：当联合最大耐受剂量的指南指导治疗时，中位随访 3.4 年期间，与安慰剂相比，**Kerendia 将复合主要终点（发生首次 CV 死亡、非致死性心肌梗塞、非致死性卒中、心衰住院的时间）的风险显著降低了 13%（相对风险降低，HR=0.87[95%CI:0.76-0.98]；p=0.0264）**。此外，在预先指定的亚组中，finerenone 对主要结果的影响基本一致，包括基线估计的肾小球滤过率（eGFR）和尿白蛋白与肌酐比率（UACR）类别。该研究中，finerenone 的耐受性良好，与先前研究中的安全性特征一致。

在关键 3 期 FIDELIO-DKD 研究的基础上，FIGARO-DKD 研究增加了 finerenone 在更广泛患者群体中 CV 益处的重要证据。FIDELIO-DKD 研究证明，在 3-4 期 CKD 和蛋白尿严重升高的患者中，finerenone 改善了主要复合肾脏终点和关键次要复合 CV 终点。

根据 FIDELIO-DKD 研究的结果，2022 年 2 月，欧盟批准 **Kerendia (10mg 或 20mg)**：用于成人患者，治疗与 **2 型糖尿病 (T2D)** 相关的慢性肾脏病 (CKD，3 期和 4 期伴蛋白尿)。2021 年 7 月，美国 **FDA** 批准 **Kerendia**，用于治疗 CKD 合并 T2D 的成人患者，降低持续的估算肾小球滤过率 (eGFR) 下降、终末期肾病 (ESKD)、心血管死亡、非致死性心肌梗塞、心衰住院的风险。目前，该药也正在接受中国以及其他一些国家的监管审查。



finerenone 作用机制 (图片来源: researchgate.net)

慢性肾脏病 (CKD) 是 **糖尿病** 最常见的并发症之一，也是心血管疾病的一个独立危险因素。在所有 **2 型糖尿病** 患者中，大约 40% 的患者会发展为 CKD。CKD 是终末期肾病和肾功能衰竭的主要原因，在晚期，患者可能需要透析或肾移植以维持生存。

在 10 年时间里，伴有 CKD 的 2 型糖尿病患者死于心血管相关疾病的可能性是单纯 2 型糖尿病患者的 3 倍。众所周知，在患有 CKD 的 2 型糖尿病的患者中，盐皮质激素受体过度激活会在肾脏和心脏中引发有害的过程 (例如，炎症和纤维化)。在全球范围内，2 型糖尿病患者中的 CKD 是肾功能衰竭的最常见原因。

目前, finerenone III 期临床项目包括 5 项 3 期研究 (FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD, FINEARTS-HF, FIND-CKD, FIONA)。在治疗 CKD 合并 T2D 患者方面, 已完成 2 项 3 期研究 (FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD), 共入组了全球各地 1.3 万例伴有广泛严重程度 CKD 疾病的 T2D 患者, 包括早期肾损害和更晚期肾病的患者, 评估了 finerenone 与安慰剂分别联合标准护理对肾脏和心血管 (CV) 预后的影响。

原文出处: Bayer submits application in the EU for an extension of the indication of finerenone to include early stages of chronic kidney disease associated with type 2 diabetes

11、重磅综述! 靶向 RNA m6A 修饰用于肿瘤免疫治疗

N6-甲基腺苷(m6A)是 RNA 最丰富的表观遗传修饰, 它的失调驱动异常的转录和翻译程序, 促进癌症的发生和发展。虽然 m6A 引起的基因调控缺陷经常影响致癌和肿瘤抑制网络, 但 m6A 也可以调节肿瘤的免疫原性和参与抗肿瘤反应的免疫细胞。

在这里, 研究者提供了一个最新的和全面的概述, m6A 修饰如何内在地影响免疫细胞, 以及肿瘤细胞 m6A 修饰如何外在地影响肿瘤微环境(TME)中的免疫细胞反应。本综述还回顾了调节内源性抗肿瘤免疫的策略, 并讨论了重塑 TME 的挑战。

Li et al. *Molecular Cancer* (2022) 21:76
<https://doi.org/10.1186/s12943-022-01558-0>

Molecular Cancer

REVIEW

Open Access

Targeting the RNA m⁶A modification for cancer immunotherapy



Xinxin Li^{1†}, Shoubao Ma^{2†}, Youcai Deng³, Ping Yi^{4*} and Jianhua Yu^{2,5,6*}

图片来源: <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01558-0>

近日, 西北工业大学的研究者在 *Molecular Cancer* 杂志上发表了题为“Targeting the RNA m6A modification for cancer immunotherapy”的综述性文章, 本综述的目的是帮助该领域了解 m6A 修饰如何内在和外在影响 TME 的免疫反应, 以便设计和开发更好的癌症免疫疗法。

mRNA 生命周期中的 m6A 修饰概述

1). M6A 甲基化复合体由核心甲基转移酶样蛋白 3(METTL3)及其接头(Writer)组成, 将 m6A 添加到细胞核中的靶 RNA 上。

2). 两种主要的去甲基酶(ERASER), 脂肪质量和肥胖相关蛋白(FTO)和 ALKBH5 去甲基酶(ALKBH5), 消除了细胞核中的甲基化修饰。

3). m6A 被不同的阅读器识别, 如 YTHDC1, HNRNPC/G 和 hnRNPA2B1, 它们介导了各种转录后过程, 包括 RNA 剪接和细胞核中的 miRNA 加工。

4). 在细胞质中, m6A 与不同的特异性阅读器蛋白结合, 如 IGF2BPs、PRRC2A、YTHDF1/2/3 和 YTHDC2, 这些蛋白介导了 mRNA 的稳定、翻译和衰退。

免疫细胞中调节 m6A 修饰的机制

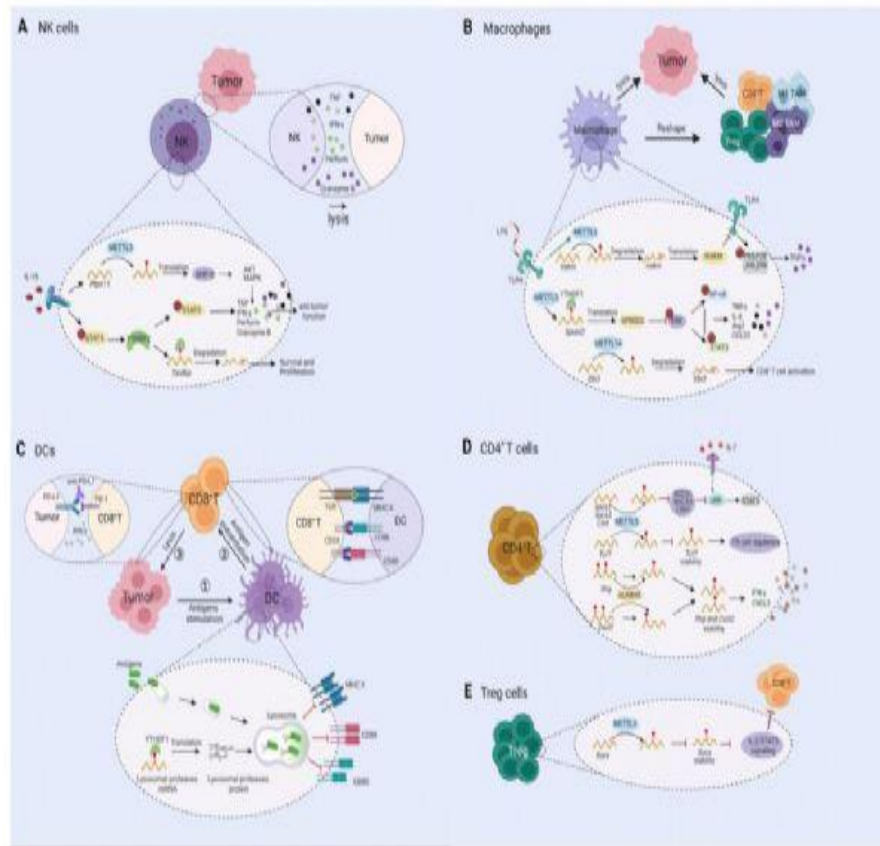
1). METTL3 和 YTHDF2 分别针对 Ptpn11、STAT5 或 TARDBP, 积极调节 NK 细胞的存活和抗肿瘤免疫。

2). 巨噬细胞中的 METTL3 通过靶向 IRAKM(TLR4 的抑制因子)或 Spred2(ERK 途径的抑制因子), 促进促炎细胞因子的产生, 如肿瘤坏死因子- α 和 IL-6, 从而重塑 TME 并抑制肿瘤的进展。METTL14 介导的 m6A 甲基化促进巨噬细胞中 Ebi3 的降解, 促进 CD8+T 细胞活化, 抑制肿瘤生长。

3). 树突状细胞(DC)中的 YTHDF1 可增强编码蛋白酶的 mRNAs 的翻译, 该酶可降解溶酶体内的抗原。没有 YTHDF1, 溶酶体蛋白水解酶的翻译减弱, 有利于抗原交叉呈递, 并促进更多 CD8+T 细胞对肿瘤的反应。

4). 在 CD4+T 细胞中, METTL3 抑制 SOCS 家族蛋白(SOCS1、SOCS3 和 CISH)的表达, 从而抑制 JAK, 从而增强 IL-7 介导的 JAK/STAT5 的激活, 最终促进 CD4+T 细胞的动态平衡和分化。

5). 调节性 T(Treg)细胞中的 METTL3 通过 m6A 修饰降低 SOCS mRNA 的稳定性。这激活了 IL-2/STAT5 信号, 抑制了 T 细胞效应细胞因子的分泌, 降低了 TME 中效应 T 细胞(如 CD8+T 细胞)的抗肿瘤反应。



调节免疫细胞中 m6A 修饰的机制

图片来源: <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01558-0>

总体而言，m6A 的修饰是动态和可逆的，其许多调节因子尚未被发现。靶向 m6A 修饰用于癌症免疫治疗是具有挑战性的，因为预期的“靶上、肿瘤外”活性可能会导致显著的毒性。因此，更好地理解这一过程并准确控制它的能力仍然是值得进一步研究的重大挑战。

原文出处: Xinxin Li et al. Targeting the RNA m6A modification for cancer immunotherapy. *Mol Cancer*. 2022 Mar 16;21(1):76. doi: 10.1186/s12943-022-01558-0.

12、Molecular Cancer: LncRNA MIR100HG 与 hnRNPA2B1 相互作用促进结直肠癌进展

上皮向间充质转化(EMT)是一个与肿瘤转移和耐药相关的过程，其中非编码 RNA(ncRNAs)起着关键作用。研究者先前的研究表明，miR-100 和 miR-125b 嵌入 ncRNA 宿主基因 MIR100HG 的第三内含子，在结直肠癌(CRC)中对抗表皮生长因子受体(EGFR)单抗西妥昔单抗具有耐药性。然而，MIR100HG 转录本本身是否在西妥昔单抗耐药或 EMT 中起作用尚不清楚。

RESEARCH

Open Access



Interaction of lncRNA MIR100HG with hnRNPA2B1 facilitates m⁶A-dependent stabilization of TCF7L2 mRNA and colorectal cancer progression

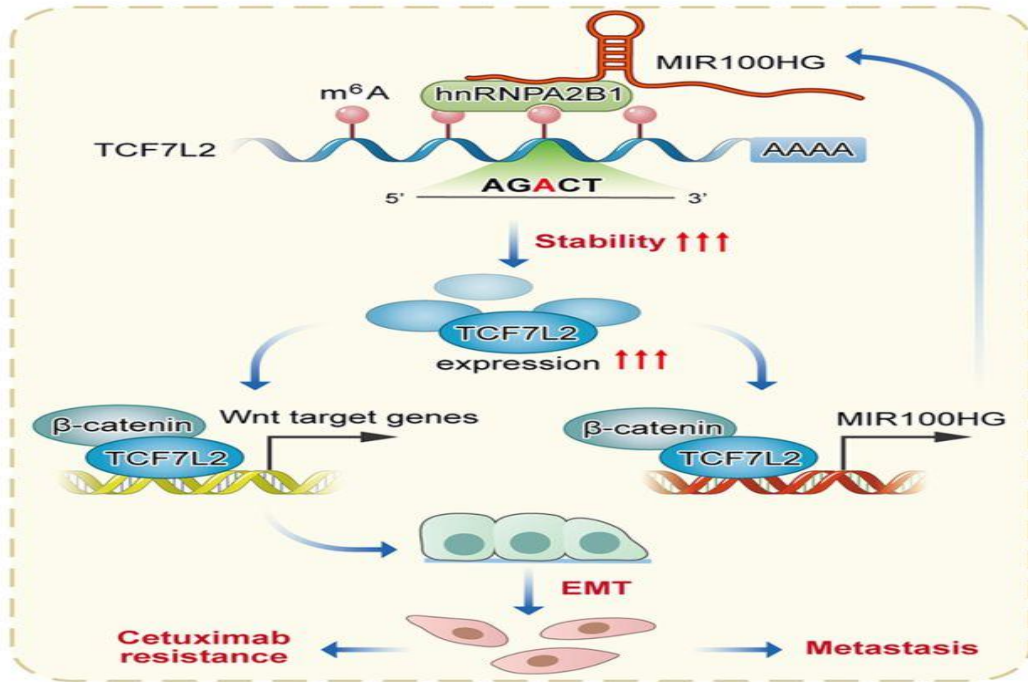
图片来源: <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01555-3>

近日,第四军医大学的研究者在 *Molecular Cancer* 杂志上发表了题为“Interaction of lncRNA MIR100HG with hnRNPA2B1 facilitates m⁶A-dependent stabilization of TCF7L2 mRNA and colorectal cancer progression”的文章,该研究证实了 MIR100HG 和 hnRNPA2B1 相互作用,通过调节 TCF7L2 mRNA 的稳定性来控制 Wnt 信号在结直肠癌中的转录活性。该研究提示 MIR100HG 是结直肠癌中一种有效的 EMT 诱导剂,可能通过激活 MIR100HG/hnRNPA2B1/TCF7L2 反馈环而导致西妥昔单抗耐药和转移。

研究者首先通过建立公共 CRC 数据库,分析了 MIR100HG 与 EMT 的相关性。体外和体内研究 MIR100HG 在结直肠癌 EMT、转移和西妥昔单抗耐药中的生物学作用。应用 RNAScope 和免疫组织化学染色方法分析 MIR100HG、hnRNPA2B1 和 TCF7L2 在西妥昔单抗治疗和转移癌组织中的表达情况。

研究者证实了 MIR100HG 的表达与 EMT 标志物密切相关,是 EMT 的正向调节因子。MIR100HG 在体内外对西妥昔单抗耐药,并促进肿瘤细胞的侵袭和转移。HnRNPA2B1 被鉴定为 MIR100HG 的结合伙伴。在机制上, MIR100HG 通过与 hnRNPA2B1 相互作用,维持 Wnt/ β -catenin 信号的主要转录共激活因子 TCF7L2mRNA 的稳定性。

在 MIR100HG 存在下, hnRNPA2B1 识别 TCF7L2mRNA 的 N6-甲基腺苷(M6A)位点。TCF7L2 进而激活 MIR100HG 转录,形成前馈调控环。MIR100HG/hnRNPA2B1/TCF7L2 轴在出现局部或远处转移或与西妥昔单抗耐药相关的疾病进展的 CRC 患者中得到增强。



本研究机制图总结

图片来源: <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01555-3>

总之, 该研究结果揭示了 MIR100HG 通过形成涉及 hnRNPA2B1 和 TCF7L2 的调节通路, 在调节 EMT 相关的西妥昔单抗耐药和结直肠癌转移中发挥了先前未知的作用。MIR100HG 与 hnRNPA2B1 相互作用, 以 m6a 依赖的方式介导 TCF7L2 mRNA 的稳定。TCF7L2 反过来调节 MIR100HG 转录, 关闭导致 Wnt 信号增强激活的前馈调控环。

原文出处: Hao Liu et al. Interaction of lncRNA MIR100HG with hnRNPA2B1 facilitates m6A-dependent stabilization of TCF7L2 mRNA and colorectal cancer progression. *Mol Cancer*. 2022 Mar 12;21(1):74. doi: 10.1186/s12943-022-01555-3.

13、“双靶组合”新适应症在我国获批,「达拉非尼」联合「曲美替尼」为 BRAF V600 突变型非小细胞肺癌患者带来新选择

2022 年 3 月 25 日, 诺华(中国)双靶向联合治疗药物泰菲乐®(甲磺酸达拉非尼胶囊)和迈吉宁®(曲美替尼片), 于日前获国家药品监督管理局批准新增适应症, 用于治疗 BRAF V600 突变阳性转移性非小细胞肺癌。这不仅是泰菲乐®联合迈吉宁®获批的第三个适应症, 也是目前中国首个批准针对 BRAF V600 突变阳性转移性非小细胞肺癌的双靶向联合治疗药物。

此前, 泰菲乐®和迈吉宁®已获批用于治疗 BRAF V600 突变阳性的不可切除或转移性黑色素瘤及 BRAF V600 突变阳性的 III 期黑色素瘤患者完全切除后的辅助治疗。这也就意味

着中国肺癌少见突变的患者带来新的治疗选择，是肺癌靶向治疗领域又一重要的里程碑。

诺华肿瘤（中国）总经理方爱莎（Isabel Afonso）女士表示：“诺华始终将患者的健康置于首位。为满足多样化的临床需求，诺华持续将多款肺癌治疗药物陆续引入中国，为包括少见靶点在内的众多肺癌患者带来更为丰富的创新疗法及解决方案，与中国医生一道，为患者缔造健康福祉。”

BRAF V600 突变，患者临床获益有限

肺癌是中国发病率和死亡率均排在第一位的恶性肿瘤，其中非小细胞肺癌（NSCLC）约占肺癌的 85%。在 NSCLC 中，BRAF 基因突变率为 1.5%-3.5%；BRAF V600 约占所有 BRAF 突变的 50%，其中最常见类型为 V600E 突变。国内外研究显示，NSCLC 中的 BRAF 突变在男女比例和吸烟状态等方面的差异并不一致，而在病理学类型上，BRAF 突变（尤其是 BRAF V600E 突变）的 NSCLC 患者均以腺癌为主。

BRAF 驱动基因是丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）通路的关键分子，BRAF 突变可导致 MAPK 下游细胞信号转导通路的持续激活，促使细胞生长、增殖，介导肿瘤发生。根据对 RAS 激酶的依赖性和 RAF 的二聚化特征，BRAF 突变可分为 I、II、III 类。其中，I 类突变为 RAS 激酶非依赖性，具有高激酶活性单体，以 BRAF V600 突变为代表；II 类突变为 RAS 激酶非依赖性，具有激酶活性的二聚体，如 G464 和 G469 突变；III 类突变为 RAS 激酶依赖性，无激酶活性的异源二聚体，包括 D594 和 G466 突变。中国研究显示，在 BRAF 突变 NSCLC 患者中，I、II 和 III 类 BRAF 突变比例分别为 32%、21% 和 13%。

目前，针对 BRAF V600 突变患者的化疗和免疫治疗的临床获益并不理想，预后差，总生存期较短。研究显示，化疗的无进展生存期（PFS）仅为 1.5~4.2 个月，免疫检查点抑制剂治疗 BRAF 突变 NSCLC 患者的 PFS 也只有 2.5~5.3 个月。而近年来随着“精准医疗”的兴起，肺癌分子靶向药物逐渐成为主要治疗手段之一，为肺癌 BRAF 突变患者带来了新的希望。

破解 BRAF V600 突变，开启 NSCLC 靶向治疗新里程

在 BRAF V600E 突变 NSCLC 患者中，小分子靶向药展现出了良好的治疗前景。临床研究表明，BRAF 抑制剂达拉非尼联合 MEK 抑制剂曲美替尼的治疗方案能够显著延长此类患者的生存期，且安全性可控。据悉，该方案已被 NCCN、ESMO 和 CSCO 等国内外多个指南推荐作为 BRAF V600E/V600 突变 NSCLC 的一线治疗选择。

达拉非尼联合曲美替尼双靶组合采用全面抑制 MAPK 的上下游通路的创新机制。达拉非尼是一种选择性 BRAF 激酶活性抑制剂；曲美替尼是一种可逆的、高选择性 MEK1 和

MEK2 激酶活性的变构抑制剂，两者联合应用可以同时抑制 BRAF 和 MEK 两个靶点，使病灶得到快速且显著的缓解。

全球多中心、开放标签的 II 期试验 CDRB436E2201，分别证明达拉非尼作为单药治疗经治患者（队列 A）、联合曲美替尼治疗经治患者（队列 B）以及联合曲美替尼治疗初治患者（队列 C）均具有显著疗效，客观缓解率（ORR）分别为 33.0%、63.2%和 64.0%，PFS 分别为 5.5、9.7 和 14.6 个月。根据这个研究美国 FDA 批准了达拉非尼联合曲美替尼治疗 BRAF 突变肺癌的适应症。近期，该研究的 5 年长期生存随访数据还报告了经治和初治患者的 5 年 OS 率分别为 19%和 22%，作为 BRAF V600E 突变 NSCLC 第一个长期随访数据，进一步验证了达拉非尼联合曲美替尼对于 BRAF V600 突变的晚期 NSCLC 的疗效。真实世界研究 GFPC 01-2019 则在前瞻性临床试验基础上进一步证实，对于 BRAF V600E 突变的晚期 NSCLC 患者，达拉非尼联合曲美替尼是一种有效治疗方式。

本次中国适应症获批是基于达拉非尼联合曲美替尼治疗中国人群 BRAF 突变阳性转移性 NSCLC 的注册临床研究。该研究是由中山大学肿瘤防治中心张力教授牵头的全国多中心 II 期临床试验，研究证实了达拉非尼联合曲美替尼对于 BRAF V600E 突变的转移性 NSCLC 具有优异的疗效，研究结果将于近期国际大会报道发布。

“达拉非尼联合曲美替尼治疗 BRAF 突变肺癌方案在国内获批是一件振奋人心的事情，使得 BRAF V600 成为继 EGFR、ALK、ROS1 之后，成为晚期 NSCLC 又一个可靶向基因突变，这是肺癌靶向治疗领域又一重要的里程碑。”中山大学肿瘤防治中心肿瘤内科主任、肺癌首席专家张力教授表示，“BRAF V600 突变是晚期 NSCLC 的少见驱动基因，既往缺乏有效的治疗方案，患者预后较差。达拉非尼联合曲美替尼中国肺癌注册研究和全球 CDRB436E2201 系列研究表明，无论作为一线治疗还是后线治疗，达拉非尼联合曲美替尼治疗 BRAF V600 突变 NSCLC 患者均具有良好的疗效，对比单靶、化疗和免疫治疗，达拉非尼联合曲美替尼显示出疗效优势。同时，相较于全球 CDRB436E2201 研究，结合数据分析发现中国肺癌患者对于达拉非尼联合曲美替尼的有效性与全球一致。此前，达拉非尼联合曲美替尼在晚期黑色素瘤和黑色素瘤辅助治疗中已展现出显著的疗效，本次获批让我们对于 BRAF 突变肺癌又多了一种有效的治疗手段，也为靶向治疗在 NSCLC 患者辅助治疗开启了新的方向。此外，口服给药的方式也让患者更加便捷、依从性更高。”该方案已被美国国家综合癌症网络 NCCN、欧洲肿瘤内科学会 ESMO 和中国临床肿瘤学会 CSCO 等国内外多个指南推荐作为 BRAF V600E/V600 突变 NSCLC 的一线治疗选择。

诺华全球药品开发（中国）负责人王兴利医学博士表示：“‘以患者为中心’贯穿于诺华

整个研发环节。针对此次达拉非尼联合曲美替尼的新适应症，从研究设计开始，我们就在努力寻找合理且高效的路径，力求尽快把新药带给患者。未来，我们还将继续加速更多中国高发肿瘤新药的全球同步研发及上市。”

作为全球领先的跨国药企，诺华目前已经有多款肺癌治疗药物获批，在肿瘤领域更拥有覆盖乳腺癌、肺癌、黑色素瘤、肾癌以及血液疾病等广泛的产品组合和丰富的产品线。诺华致力于提升创新药品的可及性，让更多中国患者尽快获益于创新成果，为他们带来健康和希望。

原文出处：

1). Planchard D, Smit EF, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Oct;18(10):1307-1316. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30679-4.

2). Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jul;17(7):984-993. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30146-2.

3). Odogwu L, Mathieu L, Blumenthal G, et al. FDA Approval Summary: Dabrafenib and Trametinib for the Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancers Harboring BRAF V600E Mutations. *Oncologist.* 2018 Jun;23(6):740-745. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0642.

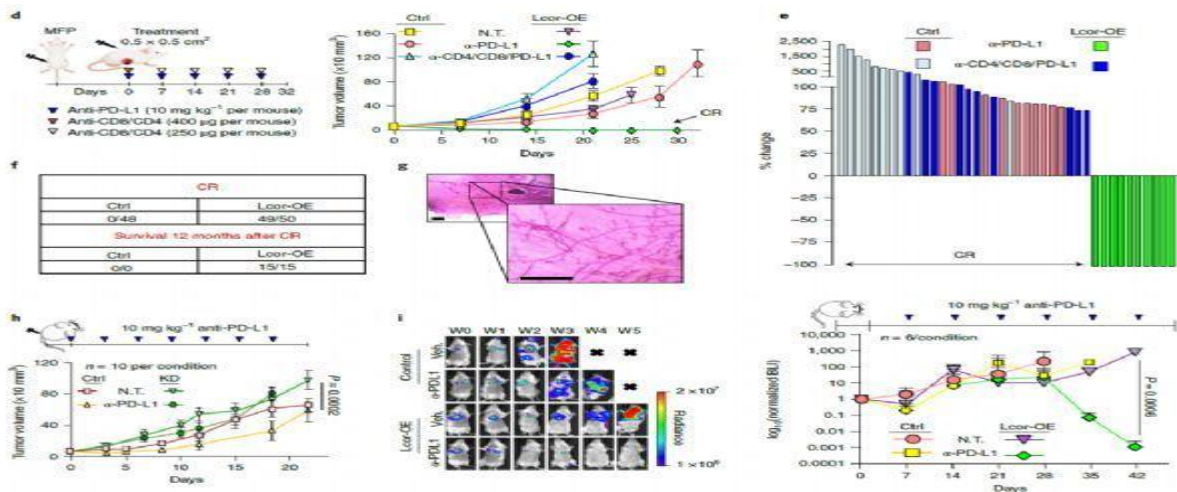
4). AULIAC J B, BAYLE S, DO P, et al. Efficacy of dabrafenib plus trametinib combination in patients with BRAF V600E-mutant NSCLC in real-world setting: GFPC 01-2019 [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(12): E3608.

5). AULIAC J B, BAYLE S, DO P, et al. Efficacy of dabrafenib plus trametinib combination in patients with BRAF V600E-mutant NSCLC in real-world setting: GFPC 01-2019 [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(12): E3608.

6). 中国临床肿瘤学会. 非小细胞肺癌诊疗指南 (2021) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021. Chinese Society of Clinical Oncology. Guidelines for diagnosis and treatment of non-small cell lung cancer (version 2021) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2021.

7). 赵媛媛, 周建英, 范云, et al. BRAF V600 突变型非小细胞肺癌的治疗进展[J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(12):8.

14、免疫疗法+mRNA 技术，治疗三阴性乳腺癌并防止复发



乳腺癌，是女性中最常见的癌症，而在 2020 年，乳腺癌取代肺癌，已成为全球第一大癌症，WHO 国际癌症研究署（IARC）发布的 2020 年全球最新癌症负担数据显示，2020 年全球乳腺癌新发病例高达 226 万例，死亡 68 万例。在我国，乳腺癌的发病率也在逐年提升，据 WHO 预测，2020 年中国新增乳腺癌病例高达 41 万。

乳腺癌大多预后良好，但是大约 15%的乳腺癌为三阴性乳腺癌（TNBC），这类乳腺癌由于雌激素受体（ER）、孕激素受体（PR）、人表皮生长因子受体-2（HER-2）缺乏而得名，三阴性乳腺癌是最具侵袭性乳腺癌，更容易扩散转移，易复发，而且由于缺少治疗靶点，治疗药物有限，一直是乳腺癌治疗的难点，也被称为“最凶乳腺癌”。

近日，西班牙德尔玛医学研究院的研究人员在 Nature 子刊 Nature Cancer 发表了题为：LCOR mediates interferon-independent tumor immunogenicity and responsiveness to immune-checkpoint blockade in triple-negative breast cancer 的研究论文。

该研究发现，三阴性乳腺肿瘤中的癌症干细胞低表达配体依赖性辅助抑制因子（LCOR），这导致了其对免疫治疗的逃逸。在此基础上，研究团队将 LCOR mRNA 与 PD-L1 抑制剂联合使用，在小鼠模型中完全清除了三阴性乳腺癌细胞，且能够阻止癌症的复发，实现了彻底治愈。

三阴性乳腺癌虽然仅占全部乳腺的 15%，但却是进展最快的乳腺癌亚型，而且对年轻患者影响很大。

癌症干细胞（Cancer Stem Cells）是肿瘤中具有自我更新能力并能产生异质性肿瘤细胞的细胞，对癌细胞的存活、增殖、转移及复发有着重要作用。

在使用免疫检查点抑制剂等免疫治疗时，癌症干细胞能够逃避免疫治疗，从而导致对免疫疗法的逃逸和耐药性。这背后的机制是什么呢？

在这项研究中，研究团队发现，三阴性乳腺癌中的癌症干细胞低表达配体依赖性辅助抑制因子（LCOR），导致免疫系统对其“不可见”，也导致临床治疗中，免疫治疗对三阴性乳腺癌效果较差。

研究团队进一步发现，在小鼠模型中激活 LCOR 基因的表达，能够逆转癌症干细胞的免疫逃逸，让其重新对免疫疗法敏感。

研究团队在三阴性乳腺癌患者的临床样本中进行了验证，发现对免疫检查点抑制剂有应答的患者的 LCOR 基因表达水平更高。

受到新冠 mRNA 疫苗的启发，研究团队想通过类似的方式将 LCOR 基因的 mRNA 递送到肿瘤细胞中，从而让免疫系统重新识别。

研究团队使用细胞外囊泡递送的 LCOR mRNA 与 PD-L1 抑制剂联合使用，治疗三阴性乳腺癌小鼠模型，结果显示，50 只被治疗的小鼠中，有 49 只小鼠的癌症得到了完全缓解，唯一一个没有反应的是因为 LCOR 的异位表达丢失。在停药后 2 个月，所有 49 只完全缓解的小鼠均没有复发肿瘤。

研究团队进一步对其中 15 只小鼠进行了长达 1 年的随访，没有 1 只小鼠出现肿瘤复发，而实验室小鼠的寿命只有 1-3 年，这说明这种联合疗法能够根除并彻底治愈了这些小鼠体内的肿瘤。

总的来说，该研究发现并证明了 LCOR 基因在调控肿瘤免疫原性和癌细胞对肿瘤免疫疗法反应的重要作用。在三阴性乳腺癌中，癌症干细胞中 LCOR 的表达水平与免疫检查点抑制剂的临床治疗效果有关。该研究进一步表明，通过细胞外囊泡（EV）递送 LCOR mRNA 联合 PD-L1 抑制剂，能够在临床前模型中克服三阴性乳腺癌的耐药性并根除癌细胞、防止癌症复发。这些研究数据支持了 LCOR 基因作为增强三阴性乳腺癌的免疫检查点阻断疗法的有希望的靶点。

15、四川大学【重磅综述】心肌梗死的信号通路和靶向治疗研究进展

虽然心肌梗死(MI)的治疗有了很大的进步，但它仍然是一种发病率和死亡率都很高的世界性疾病。虽然要找到理想的治疗方法还有很长的路要走，但致力于心脏保护和心脏缺血后心脏修复的治疗策略正在出现。

心肌梗死病理特征的证据表明，参与心肌细胞、内皮细胞、成纤维细胞、单核细胞和干细胞的存活、增殖、凋亡、自噬的细胞信号通路。这些信号通路包括参与炎症反应的关键分子，如 NLRP3/Caspase-1 和 TLR4/MyD88/NF- κ B；参与氧化应激和细胞凋亡的关键介

质，如 Notch、Hippo/YAP、RhoA/ROCK、Nrf2/HO-1 和 Sonic hedgehog；心肌纤维化的控制者，如转化生长因子- β /Smads 和 Wnt/ β -catenin；以及血管生成的主要调节因子，PI3K/Akt、MAPK、JAK/STAT、Sonic Hedgehog 等。

由于信号通路在心肌梗死的调控过程中起着重要作用，针对这些异常的信号通路，改善心肌梗死的病理表现是不可或缺的，也是很有前途的。因此，药物治疗、基因治疗、蛋白质治疗、细胞治疗和外泌体治疗应运而生，被称为新的治疗方法。

Signal Transduction and Targeted Therapy

www.nature.com/sigtrans



REVIEW ARTICLE

OPEN

Signaling pathways and targeted therapy for myocardial infarction

Qing Zhang^{1,2}, Lu Wang^{1,2}, Shiqi Wang^{1,2}, Hongxin Cheng^{1,2}, Lin Xu^{1,2}, Gaiqin Pei^{1,2}, Yang Wang^{1,2}, Chenying Fu^{3,4,5,6}, Yangfu Jiang⁵, Chengqi He^{1,2} and Quan Wei^{1,2,6,7}

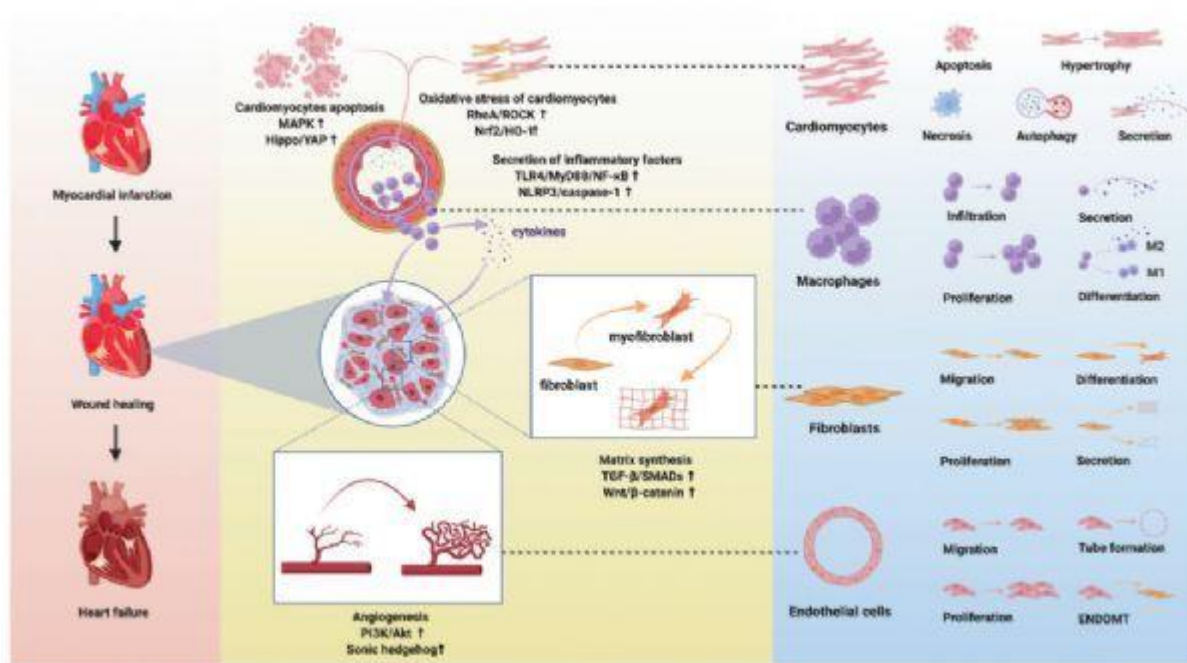
图片来源: <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00925-z>

近日，四川大学的研究者在 Signal Transduction and Targeted Therapy 杂志上发表了题为“Signaling pathways and targeted therapy for myocardial infarction”的综述性文章。本文就心肌梗死相关途径的调控、抑制心肌细胞死亡、减轻炎症、促进血管生成等方面的治疗策略作一综述，以期对受损心脏的修复和再功能起到促进作用。

心肌梗死不同细胞表型和代表性通路

心肌梗死后，各种细胞信号通路被激活。氧化应激和组织的死亡，特别是心肌细胞的凋亡和坏死，触发了炎症反应。免疫细胞渗入梗死区，释放炎症因子。同时，心脏成纤维细胞转化为心肌成纤维细胞，分泌细胞外基质，内皮细胞迁移、增殖，形成血管网络，促进心脏修复。然而，炎症影响下的心肌病理性肥大，再加上反应性纤维化，最终会导致心脏重构和心力衰竭。

通路如下：MAPK，丝裂原活化蛋白激酶；HIPPO/YAP，HIPPO/YES 相关蛋白；RhoA/ROCK，Ras 同源家族成员 A/RHO 相关卷曲含有蛋白激酶；NRF2/HO-1，核因子红系衍生 2 相关因子 2/血红素加氧酶-1；TLR4/MyD88/NF- κ B Toll 样受体 4/MyD88/核因子- κ B；NLRP3/Caspase-1，核苷酸结合域，亮氨酸重复序列家族，含吡咯结构域 3/Caspase-1；转化生长因子 β /Smads，转化生长因子 β /Smads；Wnt/ β -连环蛋白、无翼/ β -连环蛋白、PI3K/AKT、磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B；内皮细胞向间充质细胞转化。

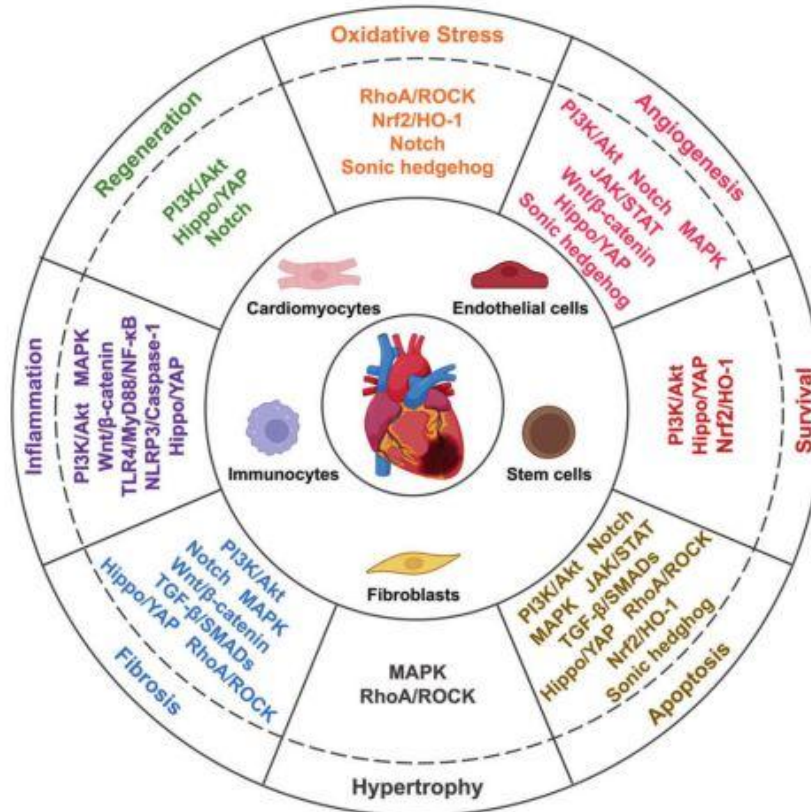


心肌梗死不同细胞表型和代表性通路的病理生理学示意图

图片来源: <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00925-z>

参与心肌梗死后病理过程和表型调控的细胞信号通路

通路包含 PI3K/Akt 磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B, 转化生长因子-β/SMADs, WNT/β-连环蛋白/无翼β-连环蛋白, NLRP3/Caspase-1 核苷酸结合域, 亮氨酸重复序列家族, 含有吡咯域的 3/半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1, TLR4/MYD88/NF-κB 和 L 样受体 4/MYD88/核因子-κB, NRF2/HO-1 核因子红系衍生相关因子 2/血红素加氧酶-1, MAPK 丝裂原蛋白激酶, JAK/JANUS 信号转导和转录激活子, 河马/Yap 河马/Yes 相关蛋白等



参与心肌梗死后病理过程和表型调控的细胞信号通路

图片来源: <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00925-z>

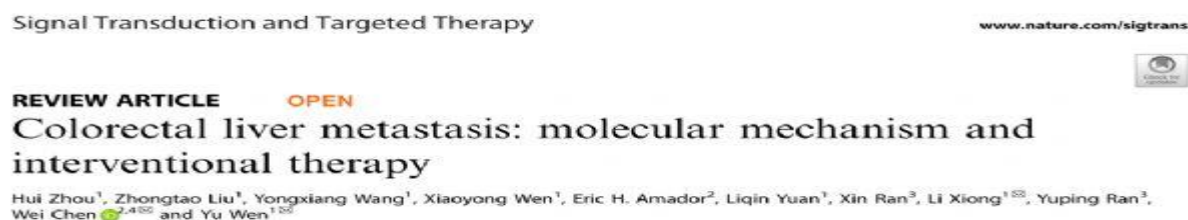
总之, 针对细胞信号分子表达的治疗策略的重要性正在显现, 研究者们不能忽视, 因为它为 MI 的治疗提供了新的进化解决方案, 在临床前研究和临床试验中显示出潜在的疗效。此外, 心肌梗死发展过程中信号通路转导和调节的特征对于确定靶向治疗方案至关重要。研究者已经全面梳理了心肌梗死的病理发展和治疗过程中信号通路的作用, 以及今后心肌梗死治疗的研究方向, 这些信息将有助于探索和应用新的心肌梗死治疗策略。

原文出处: Qing Zhang et al. Signaling pathways and targeted therapy for myocardial infarction. *Signal Transduct Target Ther.* 2022 Mar 10;7(1):78. doi: 10.1038/s41392-022-00925-z.

16、中南大学: 结直肠癌肝转移的分子机制及介入治疗

结直肠癌(CRC)是全球最常见的三种癌症之一, 也是导致癌症死亡的第四大常见原因。2020年新诊断结直肠癌 190 万例, 既往结直肠癌 93.5 万例。全球 CRC 发病率一直在上升, 年增长率为 3.2%, 从 1999 年的 783,000 例开始, 到 2020 年增加到 180 万例; 这一趋势可能会继续下去。

因此,全球结直肠癌的负担正在增加,主要是由于人类发展指数的增长--发展中国家的发病率是发达国家的四分之一。尽管诊断和治疗技术有了很大的进步,但结直肠癌肝转移(CRLM)患者的生存率仍然很低。CRLM 作为一个涉及多因素、多步骤的复杂的级联反应过程,具有复杂多样的分子机理。



图片来源: <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00922-2>

近日,中南大学的研究者在 Signal Transduction and Targeted Therapy 杂志上发表了题为“Colorectal liver metastasis: molecular mechanism and interventional therapy”的综述性文章。本文就 CRLM 的发病机制、病理生理、诊断、治疗作一综述。研究者还重点综述了了解 CRLM 分子基础的最新进展,特别强调了肿瘤微环境和 CRLM 新的靶向治疗的前景,进一步改善了 CRLM 患者的预后。

病理机制

1889 年, Paget 提出了肿瘤转移的种子(肿瘤细胞)和土壤(特定器官)的概念。结直肠癌的肝转移级联是一个复杂的多因素、多步骤的生物学过程,其中一小部分结直肠癌细胞获得逃避原发结直肠癌的能力,部分是通过形态变化,如 EMT、通过 ECM 的迁移、侵袭邻近组织、血管内、在循环中存活、外渗,最后定植到远处肝脏形成更具侵袭性的继发性 CRLM。

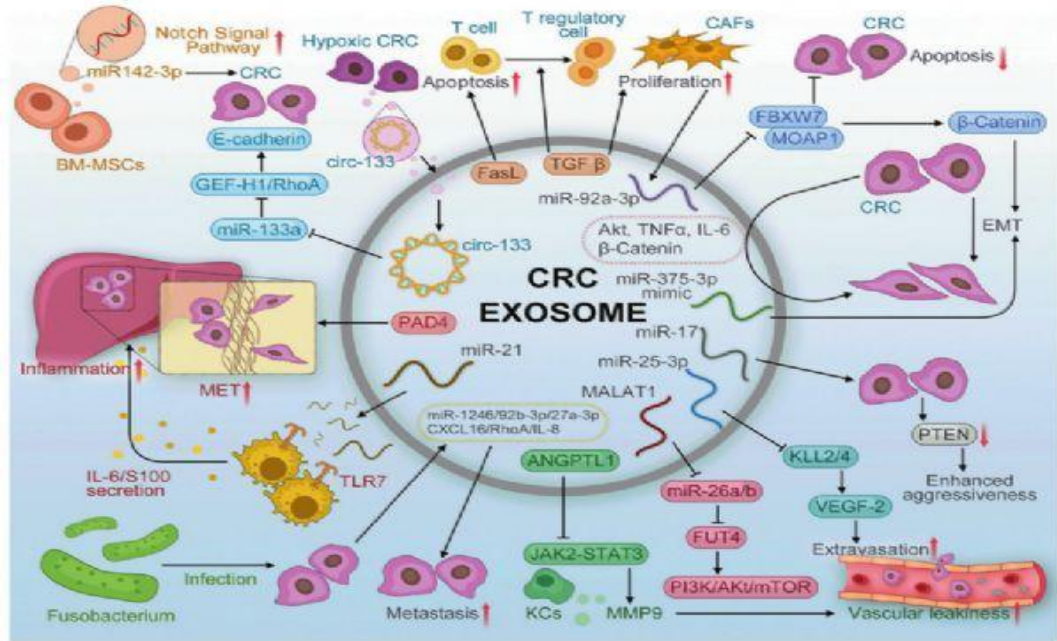
一方面,这一过程与肿瘤细胞自身的基因组异常有关,包括原癌基因的激活和抑癌基因的失活。CRLM 的发生发展特别复杂,涉及多种分子机制,包括非编码 β 、Notch 通路、转化生长因子 RNAs 信号、酪氨酸激酶 c-Met 信号、再生肝磷酸酶、肿瘤相关钙信号转导蛋白 2、L1 细胞黏附分子、S100 家族蛋白 S100A4 和 S100A8 等。

它还与肿瘤微环境密切相关,主要涉及多种免疫细胞(巨噬细胞、T 细胞、B 细胞等)、细胞因子、趋化因子和外显体。内部环境和外部环境的相互作用共同引发和推动了 CRLM 的发生。

外泌体在 CRLM 中的新作用

像趋化因子一样，外泌体也在不同的细胞之间建立了串扰。外泌体是直径为 30-100 nm 的脂双层囊泡。外泌体分布广泛，几乎存在于所有体液中。癌症患者比非癌症患者有更多的循环外泌体。

外泌体还可以介导结肠上皮-间质之间的相互作用，参与调节肿瘤生长和转移侵袭。外泌体在建立支持转移器官的微环境中起着关键作用，即转移前微环境(PMN)，它包括血管渗漏、炎症和免疫抑制。



CRLM 的 CRC 衍生外泌体含量及其作用机制

图片来源: <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00922-2>

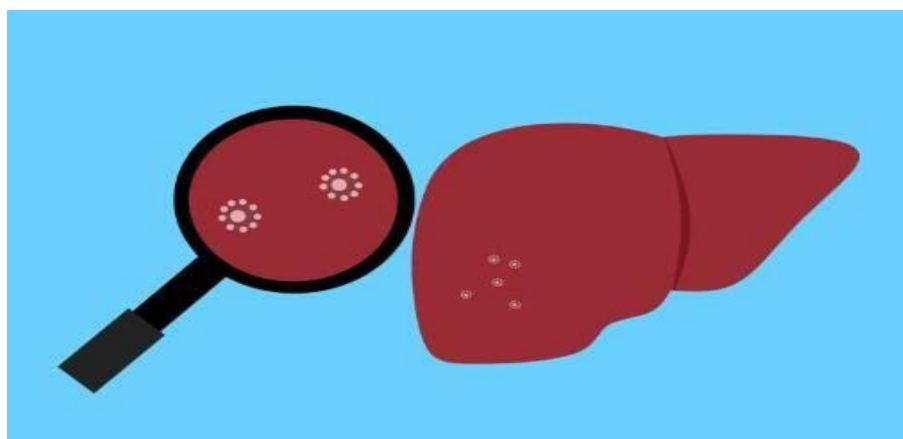
结直肠癌仍然是一种常见的癌症，肝转移是结直肠癌患者死亡的主要原因。晚期 CRLM 的治疗仍然是一个重大挑战。以往的研究已经确定了转移过程的主要步骤。TME 的作用、ncRNAs 的失调以及多种信号通路的激活与肝转移密切相关。然而，由于缺乏足够的实验模型来全面、连续地检测这一复杂的过程，参与 CRLM 形成的分子机制仍有很大的探索空间。

原文出处: Hui Zhou et al. Colorectal liver metastasis: molecular mechanism and interventional therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2022 Mar 4;7(1):70. doi: 10.1038/s41392-022-00922-2.

17、JNCI: 新型药物组合策略或有望增强肝癌患者机体的抗肿瘤免疫反应

免疫检查点阻断能联合抗血管生成疗法或能诱导血管正常化和机体的抗肿瘤免疫力，对于治疗肝细胞癌有一定的疗效；但最初的免疫疗法是否以及如何影响随后抗血管生成疗法的效率，目前研究人员并不清楚。近日，一篇发表在国际杂志 *Journal of the National*

Cancer Institute 上题为“Increased CD8+ T-Cell Infiltration and Efficacy for Multikinase Inhibitors after PD-1 Blockade in Hepatocellular Carcinoma”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治疗肝细胞癌的新型疗法策略，其或能在使用多激酶抑制剂药物之前，首先利用免疫检查点抑制剂来处理肿瘤，从而有望帮助治疗患这种致命性疾病的患者；研究者指出，这种新型顺序方法（sequencing approach）或能增强双重药物治疗法的治疗效率，并有可能降低长期使用药物的程度，从而减少患者毒性药物的暴露。



图片来源：Pixabay/CC0 Public Domain

研究者 Dan G. Duda 说道，单独或联合使用多激酶抑制剂，随后再使用免疫检查点阻断剂，这种策略历来能够检测治疗肝细胞癌患者的疗法，然而目前没有人知道逆转这些疗法的治疗顺序可能会产生什么样的影响，于是研究者 Duda 决定在那些反向非标准顺序疗法下接受治疗的患者进行回顾性的分析来找出答案，当了解到在 25 名肝细胞癌患者队列中产生了良好的研究结果后，研究者将其研究扩展到了肝细胞癌小鼠的临床前模型中，结果发现，首先使用免疫检查点阻断疗法或能放大宿主机体的免疫反应，这或许会增强药物索拉非尼（sorafenib）的有效性并产生优越的治疗结果，索拉非尼是一种具有抗 VEGFR（血管内皮生长因子受体）活性的标准多激酶抑制剂药物。

肝细胞癌是人类所面临的第二大致命性的癌症类型，其每年在全球会造成大约 70 多万人死亡，同时也是肝癌最常见的形式；早在 15 年前，药物索拉非尼就已经成为了治疗肝癌的系统性疗法，作为一种抗 VEGFR 抑制剂，其能通过靶向作用滋养肿瘤病促进其进展的血管来控制肿瘤的癌变；就其本身而言，免疫检查点抑制剂就好像程序性细胞死亡 1 (PD1) 抗体，其能恢复宿主机体免疫系统激活并杀灭癌细胞的能力，在去年一项重大研究发现中，研究者指出，免疫检查点阻断或能帮助重编程肿瘤血管中的微环境，当与多激酶抑制剂联合使用时或许就能导致肝细胞癌中更多的 T 细胞浸润和激活，正是这一研究发现或许就能

改变免疫检查点抑制剂和多激酶抑制剂的使用顺序，从而就能帮助研究人员在临床前模型中观察到会发生什么改变。



图片来源: <https://academic.oup.com/jnci/advance-article-abstract/doi/10.1093/jnci/djac051/6547055?redirectedFrom=fulltext>

研究者确定，当依次给予疗法时（即当进行了抗 PD-1 疗法后），增加 CD8+ T 细胞的浸润或能介导索拉非尼疗法的治疗效率，随后研究人员发现，通过在模型中剔除 CD8+T 细胞或许就能擦除索拉非尼的效益，这或许就验证了这种方法的可行性。Duda 认为，这种新型疗法策略或许还适用于其它形式肝癌的治疗，尤其是转移性结直肠癌，来自日本的研究人员此前通过研究揭示了将免疫疗法与瑞戈非尼（regorafenib，另外一种多激酶抑制剂）联合后的治疗效率，与化疗不同的是（化疗的目的是使用患者机体最大的耐受剂量），研究者采用了“少即是多”的策略，其能利用机体的免疫系统来重编程肿瘤环境，这或许能揭示减少治疗所需剂量的巨大前景，以及长期使用这些药物的毒性作用。

综上，本文研究结果表明，这种利用免疫疗法的新型治疗性策略或能为有效治疗肝细胞癌提供了一种即刻转化的策略，同时还能减少药物的暴露剂量。

原文出处: Hiroto Kikuchi, MD, PhD, Aya Matsui, PhD, Satoru Morita, MD, PhD, et al. **Increased CD8+ T-Cell Infiltration and Efficacy for Multikinase Inhibitors after PD-1 Blockade in Hepatocellular Carcinoma**, *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* (2022). DOI:10.1093/jnci/djac051

科研动态

信息检索的步骤

科研离不开查找文献，提高信息检索方法是提升科研的有效途径，图书馆老师总结出一下步骤，供老师们参考借鉴。

一、分析研究课题，明确检索要求

- (1) 分析课题的主要内容
- (2) 确定课题的文献类型（基础理论、尖端科技、发明创造等）
- (3) 确定检索的时间范围（研究的起始年代和高峰期）
- (4) 确定所需要的检索要求（查新、查全或是查准）

二、选择信息检索系统，了解检索系统

- (1) 掌握数字化资源所覆盖的学科范围
- (2) 掌握各种数据库收录文献的类型

选择信息检索系统的原则：

- (1) 收录的文献信息需涵盖检索课题的主题内容；
- (2) 尽可能选择质量较高、收录文献信息量大、更新及时、索引齐全、使用方便的系统；
- (3) 记录来源，文献类型，文种尽量满足检索课题的要求；
- (4) 根据对检索信息熟悉的程度选择；

三、确定检索系统，选择检索途径及方法

分类途径：分类途径是按照文献资源所属学科（专业）类别进行检索的途径，它所依据的是检索工具中的分类索引。

主题途径：通过对文献资料的内容主题进行检索的途径，它依据的是各种主题索引或关键词索引，检索者只要根据项目确定检索词（主题词或关键词），便可以实施检索。

著者途径：根据已知文献，著者来查找文献的途径。

检索方法：

- (1) 顺差法：时间上，远至近，查全率高
- (2) 倒查法：时间上，近至远，查准率高，目的是获近期发表发表的最新文献信息。
- (3) 抽查法：针对某一学科内的课题，重点对某一时间段进行检索，这种方法多用于检索专题或调查报告。

(4) 追溯法：利用已掌握的文献参考文献或引用文献追踪查找相关文献的方法。

四、实施检索策略，浏览初步结果

检索词：是构成检索提问式最基本的单元检索概念。

确定检索词的基本方法：选择规范化的检索词；使用各学科在国际上通用的、文献中出现过的术语作检索词；找出课题涉及的隐性主题概念作检索词；选择课题核心概念作检索词；注意检索词的缩写词、词形变化以及英美的不同拼法。

检索式：检索策略的表述。

选取检索词，制定检索式

(1) 制定检索策略的前提条件是要了解信息检索系统的基本性能，基础是要明确检索课题的内容要求和检索目的，关键是要正确选择检索词和合理使用逻辑组配。

(2) 产生误检的原因可能有：一词多义的检索词的使用；检索词与英美人的姓名、地址名称；不严格位置算符的运用；截词运算不恰当；逻辑运算符号前后未空格；括号使用不正确；检索式中检索概念太少。

(3) 产生漏检的原因或检索结果为零的原因可能有：没有使用足够的同义词和近义词或隐含概念；位置算符用得过于严、过多；逻辑“与”用得太多；检索工具选择不恰当；截词运算不恰当；单词拼写错误、括号不匹配等。

(4) 提高查准率的方法有：使用下位概念检索；将检索词的检索范围限在篇名、叙词和文摘字段；使用逻辑“与”或逻辑“非”；运用限制选择功能或高级检索。

(5) 提高查全率的方法有：选择全文字段进行检索；减少对文献外表特征的限定；使用逻辑“或”；利用截词检索；使用检索词的上位概念进行检索

五、处理检索结果

将所获得的检索结果加以系统整理，筛选出符合课题要求的相关文献信息，选择检索结果的著录格式，辨认文献类型、文种、著者、篇名、内容、出处等项记录内容，输出检索结果。