医学信息报

西安交通大学第一附属医院图书馆主办　第 5 卷　第 7 期　总第 55 期　2021 年 7 月 22 日

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

本期目录

图书馆动态

最新国内外诊疗标准、规范、指南、共识信息发布 2

临床动态

1、Science 子刊：为肿瘤免疫疗法“保驾护航”，中美科学家发布最新癌症阻断联合疗法 6

2、《Nature》子刊：威胁人类健康的两大“杀手”病毒和癌细胞，两强相遇谁会阵亡？ 8

3、加拿大研究人员开发出治疗糖尿病视网膜病变的药物 9

4、科学家发现乳房 X 线微钙化灶是乳腺癌的危险因素 10

5、Biomaterials：骨肉瘤术后治疗及骨修复再生研究获进展 10

6、前列腺癌创新疗法！PSMA 靶向放射配体疗法 177Lu-PSMA-617：显著延长总生存期和放射学无进展生存期! 12

7、Cell Rep：识别出一种有望帮助治疗 2 型糖尿病的新通路！ 15

8、Cell：揭示中性粒细胞弹性蛋白酶选择性杀死癌细胞，有望开发出全新的抗癌疗法 17

9、Nat Cancer：一种新型组合性疗法或有望帮助治疗急性髓性白血病 19

10、npj Precis Oncol：科学家识别出一种用于进行胰腺癌早期诊断的潜在生物标志物 21

科研动态

最新 JCR 报告出炉！抢先知道中国 SCI 期刊变化 25

临床药物

1、疫苗接种 6 个月的真实世界数据 |《自然》长文 28

2、罕见病 RNAi 疗法！vutrisiran 在美国进入审查：3 个月皮下注射一次，治疗 hATTR 淀粉样变性伴多发性神经病! 35

图书馆动态

最新国内外诊疗标准、规范、指南、共识信息发布

（2021 年 7 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	间充质干细胞治疗新型冠状病毒肺炎专家共识（2021 年，北京）	传染病信息	2021.34(2):99
2	普通感冒物联网医学分级诊疗中国专家共识	国际呼吸杂志	2021.41(12):881
3	中国胆道结石双频双脉冲激光碎石专家建议	临床肝胆病杂志	2021.37(6):1288
4	《2021 年亚太肝病学会共识指南:药物性肝损伤》摘译	临床肝胆病杂志	2021.37(6):1291
5	江苏省老年记忆障碍门诊规范化建设专家共识	实用老年医学	2021.26(3):652
6	2020 年《欧洲呼吸学会慢性血栓栓塞性肺动脉高压的专家共识》解读	实用老年医学	2021.26(3):660
7	女性生育力保存 ESHRE 2020 年指南解读	实用妇产科杂志	2021.37(6):420
8	《新型冠状病毒感染合并急性肾损伤诊治专家共识》解读	中国临床医生杂志	2021.49(7):765
9	中国卵巢上皮性癌维持治疗指南（2021 年版）	中国实用妇科与产科杂志	2021.37(6):640
10	子宫颈锥切术后高危型人乳头瘤病毒阳性者规范化管理的专家共识	中国实用妇科与产科杂志	2021.37(6):650
11	早中期妊娠合并卵巢肿瘤终止妊娠的中国专家共识	中国实用妇科与产科杂志	2021.37(6):654
12	ASCCP《基于风险的子宫颈癌筛查结果异常和癌前病变管理指南（2019 年	中国实用妇科与产科杂志	2021.37(6):660

13	中国胰腺神经内分泌肿瘤诊疗指南（2020）	中国实用外科杂志	2021.41(6):601
13	肝癌转化治疗中国专家共识（2021 版）	中国实用外科杂志	2021.41(6):618
14	腹腔镜胃袖状切除术后胃漏诊断、预防及处理中国专家共识（2021 版）	中国实用外科杂志	2021.41(6):633
15	抗栓治疗病人接受非心脏手术围手术期管理上海专家共识（2021 版）	中国实用外科杂志	2021.41(6):639
16	克罗恩病围手术期营养支持指南（2021 版）	中国实用外科杂志	2021.41(6):646
17	《中国胰腺神经内分泌肿瘤诊疗指南（2020）》解读	中国实用外科杂志	2021.41(6):653
18	《中国心血管健康与疾病报告 2020》要点解读	中国心血管病	2021.26(3):209
19	基因工程 T 细胞临床研究专家指导意见（2021）	中国肿瘤生物治疗杂志	2021.28(5):431
20	实体肿瘤 PD-L1 免疫组织化学检测专家共识（2021 版）	中华病理学杂志	2021.50(7):710
21	肺肉芽肿性疾病病理诊断原则及流程专家建议	中华病理学杂志	2021.50(7):719
22	《阻断乙型肝炎病毒母婴传播临床管理流程(2021 年)》更新要点解读免费	中华传染病杂志	2021.39(6):325
23	软骨发育不全诊断及治疗专家共识	中华儿科杂志	2021.59(7):545
24	中国肝癌早筛策略专家共识	中华肝脏病杂志	2021.29(6):515
25	慢性肝病、肝脏恶性肿瘤及肝移植患者新型冠状病毒疫苗接种快速指南	中华肝脏病杂志	2021.29(6):523
26	抗精神病药所致高泌乳素血症干预对策的专家共识	中华精神科杂志	2021.54(3):163
27	光学比浊法检测血小板聚集标准化专家共识	中华检验医学杂志	2021.44(6):472
28	中国老年人甲状腺疾病诊疗专家共识(2021)	中华老年医学杂志	2021.40(5):529

29	老年人慢性心力衰竭诊治中国专家共识(2021)	中华老年医学杂志	2021.40(5):550
30	中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞（TACE）治疗临床实践指南（2021 年版）	中华内科杂志	2021.60(7):599
31	自身免疫性肝病相关自身抗体检测的临床应用专家共识	中华内科杂志	2021.60(7):619
32	糖尿病神经病变诊治专家共识(2021 年版)	中华内分泌代谢杂志	2021.37(6):499
33	基层 2 型糖尿病胰岛素应用专家共识	中华全科医师杂志	2021.20(7):726
34	磨痂术在烧伤创面中的临床应用全国专家共识（2021 版）	中华烧伤杂志	2021.37(6):501
35	负压伤口疗法在糖尿病足创面治疗中的应用全国专家共识（2021 版）	中华烧伤杂志	2021.37(6):508
36	听神经瘤围手术期面瘫防治中国专家共识	中华神经外科杂志	2021.37(5):433
37	中国百日咳行动计划专家共识	中华实用儿科临床杂志	2021.36(11):801
38	糖尿病神经病变诊治专家共识（2021 年版）	中华糖尿病杂志	2021.13(06):540
39	肝移植围手术期血管并发症诊治专家共识（2021 版）	中华外科杂志	网络优先发表
40	中国胰腺癌诊治指南（2021）	中华外科杂志	2021.59(7):561
41	中国急性胰腺炎诊治指南（2021）	中华外科杂志	2021.59(7):578
42	新生儿脐动脉血气分析临床应用专家共识（2021）	中华围产医学杂志	2021.29(6):401
43	保留邓氏筋膜全直肠系膜切除术（iTME）中国专家共识（2021 版）	中华胃肠外科杂志	2021.24(6):321
44	结直肠癌改良三药 cmFOLFOXIRI 方案临床应用中国专家共识	中华胃肠外科杂志	2021.24(6):321
45	中国消化内镜诊疗中心安全运行指南(2021)	中华消化内镜杂志	2021.38(6):421

46	生物制剂治疗炎症性肠病专家建议意见	中华消化杂志	2021.41(6):366
47	儿童肾输尿管重复畸形诊治专家共识	中华小儿外科杂志	2021.42(6):485
48	心动过缓和传导异常患者的评估与管理中国专家共识 2020	中华心律失常学杂志	2021.25(3):185
49	中国高血压患者血压血脂综合管理的专家共识	中华心血管病杂志	2021.49(6):554
50	中国多发性骨髓瘤自体造血干细胞移植指南（2021 年版）	中华血液学杂志	2021.42(5):353
51	ASH ISTH NHF WFH 2021 血管性血友病诊断指南解读	中华血液学杂志	2021.42(5):358
52	中国淋巴瘤患者全程管理模式专家共识（2021 年版）	中华血液学杂志	2021.42(5):364
53	中国眼科日间手术管理专家共识（2021 年）	中华眼科杂志	2021.57(6):406
54	美国二代测序技术临床应用的共识声明、实践资源、技术标准和指南的概述	中华医学遗传学杂志	2021.38(6):513
55	远隔缺血适应防治缺血性脑血管病中国专家共识	中华医学杂志	2021.101(25):1953
56	2020 中华医学会系列杂志发表指南评价报告	中华医学杂志	2021.101(24):1839
57	中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞（TACE）治疗临床实践指南（2021 年版）	中华医学杂志	2021.101(24):1848
58	中华医学会肿瘤学分会肺癌临床诊疗指南（2021 版）	中华医学杂志	2021.101(23):1725
59	《脑死亡判定实施与管理：专家指导意见（2021）》	中华医学杂志	2021.101(23):1766
60	系统性轻链型淀粉样变性诊断和治疗指南（2021 年修订）	中华医学杂志	2021.101(22):1646
61	成人阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征远程医疗临床实践专家共识	中华医学杂志	2021.101(22):1657

临床动态

1、Science 子刊：为肿瘤免疫疗法“保驾护航”，中美科学家发布最新癌症阻断联合疗法

如今，肿瘤免疫疗法已进入研究爆发期，自从 ipilimumab 成为美国 FDA 批准的第一款免疫检查点疗法（immune check-point blockade therapy，ICB therapy）用药后，肿瘤免疫疗法的一大重要分支 ICB 疗法便进入了发展黄金期，针对 PD-1、PD-L1、CTLA-4 等免疫检查点的抑制剂迅速走入人们的视野，在治疗黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾癌等方面得到了长足的进步，也为癌症患者们带来了新的希望。

不过，值得注意的是，目前研究显示，在患有黑色素瘤、非小细胞肺癌以及肾癌的患者中，仅有不到 30%的人群能够通过这些抑制剂得到良好的治疗，而患有其他癌症的患者们则对 ICB 疗法无法产生有效应答。科学家们必须开拓新的思路解决这一问题，才能在攻克癌症难题上更上一层楼。

近日，来自中国科学院、中山大学、哈佛医学院、塔夫茨大学、马里兰大学等高校的中美科学家们，在 Science Tranlational Medicine 上联合发表题目为“Reactivation of the tumor suppressor PTEN by mRNAnanoparticles enhances antitumor immunity in preclinical models”的研究文章，研究提出了为肿瘤免疫疗法保驾护航的新方向——通过脂质聚合纳米颗粒将 PTEN mRNA 递送进肿瘤细胞内，可以有效诱导肿瘤细胞自噬，并通过释放损伤相关模式分子（damage-associated molecular patterns，DAMPs）来触发细胞死亡相关免疫的激活，从而提升 ICB 疗法的疗效。

研究指出，PTEN 基因是一种目前被广泛研究的肿瘤抑制基因，它能够直接参与抗肿瘤免疫系统的调节。很多临床数据已经表明，PTEN 的缺失与肿瘤部位 T 细胞浸润减少以及 PD-1 阻断治疗的不良反应或耐药性显着相关。为探究其中的关系，研究人员以 PTEN 缺失的前列腺癌细胞和 PTEN 变异的黑色素瘤细胞为研究对象，采用目前火热的 mRNA 技术和脂质聚合纳米颗粒递送方式进行了系统研究。

研究人员首先开发了一种脂质-聚合杂化纳米颗粒（NP）平台，并对脂质纳米颗粒在 PTEN mRNA 封装以及维持递送稳定性等多方面进行了严格的验证，被封装好的 PTEN mRNA 被命名为 mPTEN@NPs。

接下来便是试验阶段，研究人员首先进行了体外试验，将样本分为 4 组，分别为控制组、未封装的 PTEN mRNA、无 PTEN mRNA 的脂质纳米颗粒以及 mPTEN@NPs，接着，采用蛋白质印迹法（Western-blot）来确认 PTEN 的激活是否能够诱导肿瘤细胞的自噬。结

果显示，mPTEN@NPs 疗法的使用导致了自噬标志物 LC3-II 以及 p62 蛋白的增加，这表明，mPTEN@NPs 能够诱导自噬体的形成，并可导致其在细胞内的积聚。同时，试验验证了研究人员关于 PTEN 能够诱发 DAMPs 释放的猜想，其结果表明，自噬体的积聚也导致了 DAMPs 以及肿瘤抗原的释放与增加，从而引起了肿瘤细胞的免疫原性细胞死亡（immunogenic cell death，ICD）。

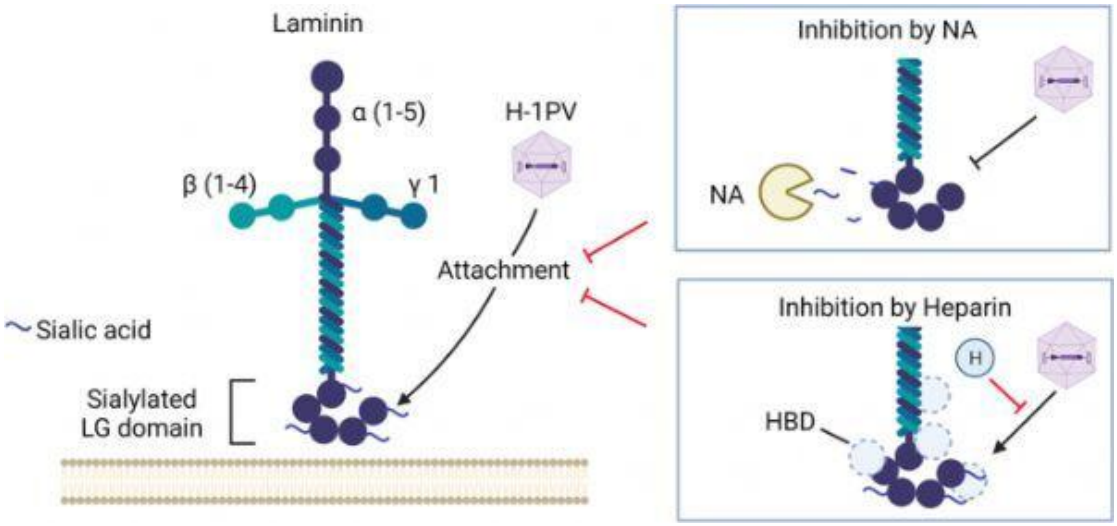
荧光免疫检验法下的 PTEN 表达，从左至右分别为未进行治疗的控制组、未进行封装的 PTEN mRNA、无 PTEN mRNA 的脂质纳米颗粒、mPTEN@NPs 在体外试验取得了可喜进展后，研究人员又进行了小鼠体内试验。当小鼠体内的肿瘤细胞长到一定规模时，研究人员将其分为 3 组，分别采用生理盐水、无 PTEN mRNA 的脂质纳米颗粒以及 mPTEN@NPs 进行注射治疗，结果显示，与其他两组对照组相比，在采用了 mPTEN@NPs 进行治疗的小鼠体内，其肿瘤内的 CD3+CD8+ T 细胞显着增加，同时，在肿瘤免疫系统中扮演重要角色的 Treg 和 MDSCs 细胞数量也呈现上升趋势，而它们的增加，促进了免疫抑制肿瘤微环境的产生，这些实验现象都证明，mPTEN@NPs 能够触发抗肿瘤免疫的激活，并逆转免疫抑制肿瘤微环境，从而诱发肿瘤细胞的死亡。

由于以往的研究已经证实，PTEN 的缺失会导致抗 PD-1 靶向疗法的不良反应，因此，研究人员在患有 PTEN 变异的黑色素瘤小鼠体内进行试验，以探求 PTEN 的修复是否能够促进抗肿瘤免疫系统的激活。患有肿瘤的小鼠分别在第 4 天、第 7 天以及第 10 天采用生理盐水、无 PTEN mRNA 的脂质纳米颗粒以及 mPTEN@NPs 进行注射治疗，同时，进行 mPTEN@NPs 治疗的小鼠也将在第 5 天、第 8 天和第 11 天同时接受抗 PD-1 治疗。

在经过 3 轮治疗后，mPTEN@NPs+anti-PD-1 的联合疗法实现了更好的抗肿瘤疗效，这一疗法促进了抗肿瘤免疫应答的增加以及免疫抑制肿瘤微环境的改善，同时也增强了 CD8 T 细胞在肿瘤组织内的渗透作用，而这些试验结论同样在 PTEN 缺失的前列腺癌小鼠模型中得到了证实。

以抗 CTLA-4 和抗 PD-1/PD-L1 作为一线疗法来治疗非小细胞肺癌以及黑色素瘤，已经被证实为一种非常有力的癌症治疗方法，即使会出现疗效受限的情况，目前医药界也会使用 ICB 疗法与传统化疗相结合的联合疗法来提升免疫应答，但是，传统化疗的极大副作用是我们无法避免的，因此，通过 mRNA 纳米药物修复肿瘤抑制因子以提高 ICB 疗法的敏感性，或许将为治疗多种恶性肿瘤提供更加有效的联合疗法。

2、《Nature》子刊：威胁人类健康的两大“杀手”病毒和癌细胞，两强相遇谁会阵亡？



溶瘤病毒是一类具有复制能力的肿瘤杀伤性病毒，由于其能够刺激机体产生抗癌的免疫反应而不会伤害正常的健康组织，逐渐成为抗肿瘤治疗领域的新星。

20 世纪初，《The Lancet》杂志报道了一位患有慢性白血病的妇女在一次流感病毒感染后，出现了病变白细胞数减少、病情好转的迹象，因此吸引了科学界的目光。1991 年，《Science》杂志的一篇文章正式拉开了溶瘤病毒进军抗癌圈的序幕，人类首次对溶瘤病毒进行基因改造，将其用于恶性神经胶质瘤。

然而这把“抗肿瘤利剑”的诞生之路并非一帆风顺，2005 年，世界第一款抗癌溶瘤病毒“H101（安柯瑞）”在中国上市，但治癌效果却差强人意，随后便逐渐“隐退江湖”，直到 2015 年 FDA 批准美国首个治疗黑色素瘤的溶瘤病毒疗法的诞生，才正式开启了溶瘤病毒的抗癌之路。

但溶瘤病毒疗法也存在缺陷，当该疗法独立使用时并不能使肿瘤完全消退，究其根本，主要是由于每个癌症患者对溶瘤病毒的敏感性和反应程度不同，因此，为了能让癌症患者在该疗法中受益，有效的识别出易受病毒感染宿主的遗传特征成为目前研究的重中之重。

近日，德国癌症研究中心与溶瘤病毒免疫治疗实验室的科研人员联合在《Nature Communications》杂志发表了一篇题为 Oncolytic H-1 parvovirus binds to sialic acid on laminins for cell attachment and entry 的文章，该研究找到了病毒进入癌细胞的大门“层粘连蛋白”，并阐明了 H-1 细小病毒（H-1PV）是如何附着并偷袭癌细胞使肿瘤裂解和死亡的。

为了更有效的利用溶瘤病毒，找到有助于识别 H-1PV 易感性的生物标志物，研究团队分析了位于癌细胞表面的蛋白质基因，以表征它们在与病毒对接过程的作用。

一种在介导细胞附着和渗透中起关键作用的调节剂“层粘连蛋白 γ 1” (LAMC1)被锁

定，从本质上讲，当病毒与癌细胞的特定部分相互作用时，癌细胞表面的层粘连蛋白就像一扇“门”，它有能够帮助病毒追踪、附着并瓦解癌细胞。研究发现，当 LAMC1 在神经胶质瘤、宫颈癌、胰腺癌、结直肠癌和肺癌等环境下失活时，病毒对癌细胞的攻击性会减弱。

在进一步的研究中，科研人员评估了这项新发现的临床意义。研究人员指出，层粘连蛋白会在不同的肿瘤微环境中差异表达，例如与健康组织相比，它会在胰腺癌和胶质母细胞瘤 (GBM)中过度表达。

此外，在脑肿瘤中，它的表达量会随肿瘤级别的增加而增加，晚期 GBM 患者肿瘤中的层粘连蛋白水平要更高一些。不仅如此，110 份原发性和复发性 GBM 的活检分析报告显示，与原发性肿瘤相比，复发性 GBM 中层粘连蛋白的水平明显更高。

然而令人欣慰的是，尽管层粘连蛋白表达量的升高与多种肿瘤患者预后和生存不良相关，但却能使肿瘤更容易被感染和破坏，也就是说，层粘连蛋白表达量高的癌症患者更有可能对溶瘤病毒疗法产生反应。

因此，未来我们可以将层粘连蛋白作为一种生物标志物，依据其表达水平对癌症患者进行分类，以便于预测不同类型的癌症对基于 H-1PV 的抗癌疗法的敏感性和反应性。

3、加拿大研究人员开发出治疗糖尿病视网膜病变的药物

多伦多大学 Stéphane Angers 教授领导的团队，开发了一种合成抗体可治疗糖尿病视网膜病变，或可逆转常见的糖尿病并发症，为治疗糖尿病视网膜病变等眼病带来了新希望。

糖尿病视网膜病变是一种会导致失明的病变，影响约 30％的糖尿病患者，其原因主要是 Wnt 通路被破坏。Wnt 通路是一种阻止分子进入视网膜的生理屏障，对于血-视网膜屏障的形成和维持至关重要。当信号通路被破坏或组织氧含量低时，血管可能会渗漏，导致眼睛受损。该团队设计的抗体，是激活 Frizzled4-LRP5 受体复合物，成功刺激血-视网膜屏障中的 Wnt 信号并有效恢复屏障功能。该团队在细胞培养物中测试了抗体，并在不同的小鼠模型中测试了这种抗体，该抗体恢复了小鼠的屏障功能并纠正了视网膜血管的形成。

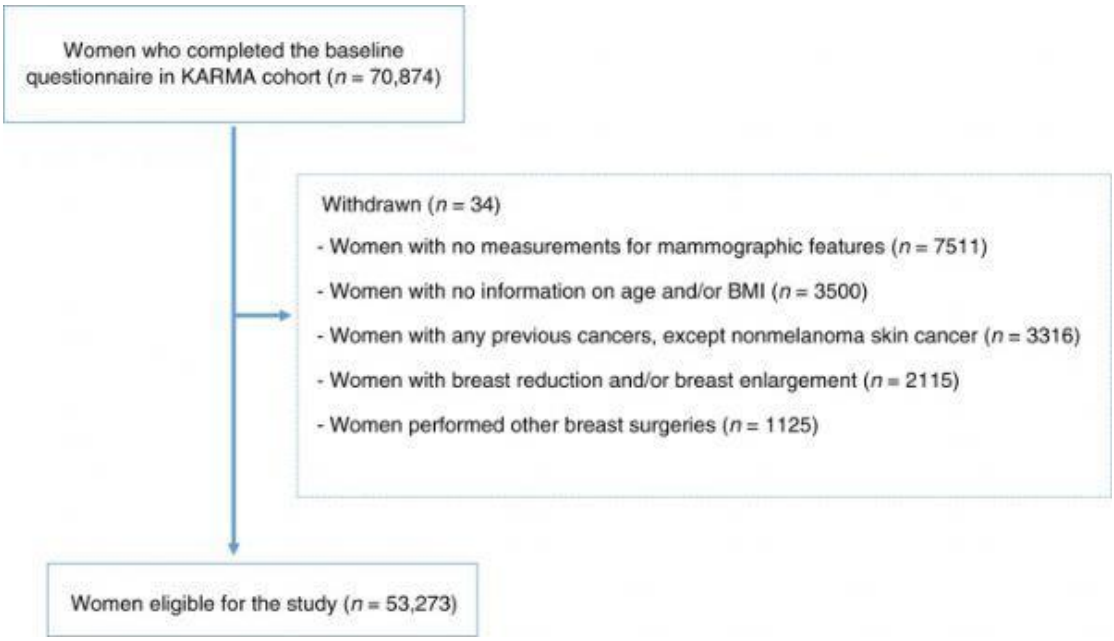
该研究得到了加拿大卫生研究院（CIHR）和安大略省政府等机构的支持，并发表在

《EMBO 分子医学杂志》（EMBO Molecular Medicine）上。

4、科学家发现乳房 X 线微钙化灶是乳腺癌的危险因素

近日，发表在肿瘤学领域权威杂志《BRITISH JOURNAL OF CANCER》的一项新研究中，提出了乳腺癌患病风险与乳房 X 线微钙化灶相关，微钙化灶群是乳腺癌的独立危险因素，且绝经前妇女的估计风险更高。在绝经后女性中，微钙化灶群与乳腺癌之间的关联与基线乳房 X 线检查结果病灶的密度类似。乳房 X 线微钙化被认为是乳腺癌的早期迹象。

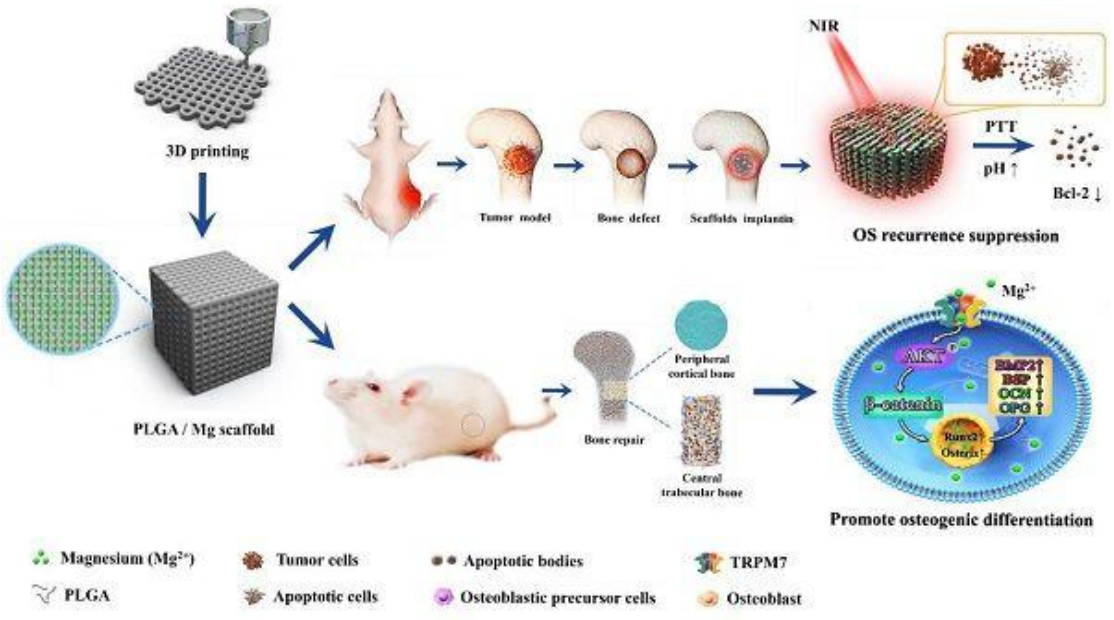
此项研究通过建立 53273 名瑞典女性前瞻性队列，经过调查随访，评估微钙化灶群与整体和亚型特异性乳腺癌风险之间的关联，分析了乳房 X 线检查结果中病灶密度影响微钙化灶与乳腺癌风险之间的关联。研究人员分别采用计算机辅助检测系统测量评估了微钙化灶的总数和乳腺癌发病之间风险关系。结果显示，与没有微钙化灶的女性相比，具有 3 个以上微钙化灶的女性风险比为 2.17。绝经前妇女的估计风险更为明显，为 2.93。



因此，微钙化灶群是乳腺癌的独立危险因素，绝经前妇女的估计风险更高。

5、Biomaterials：骨肉瘤术后治疗及骨修复再生研究获进展

近日，中国科学院深圳先进技术研究院生物医学与健康工程研究所转化医学研究与发展中心研究员赖毓霄团队，围绕骨肉瘤治疗的临床难题，探讨了金属镁抗肿瘤、光热、促成骨的多重功能，采用低温沉积 3D 打印技术研发出一种含镁可降解高分子多功能多孔仿生支架，赋予其近红外光热效应抑制肿瘤复发，并序贯释放镁离子有效促进骨缺损修复。相关研究成果以 Multifunctional magnesium incorporated scaffolds by 3D-Printing for comprehensive postsurgical management of osteosarcoma 为题，发表在 Biomaterials 上。

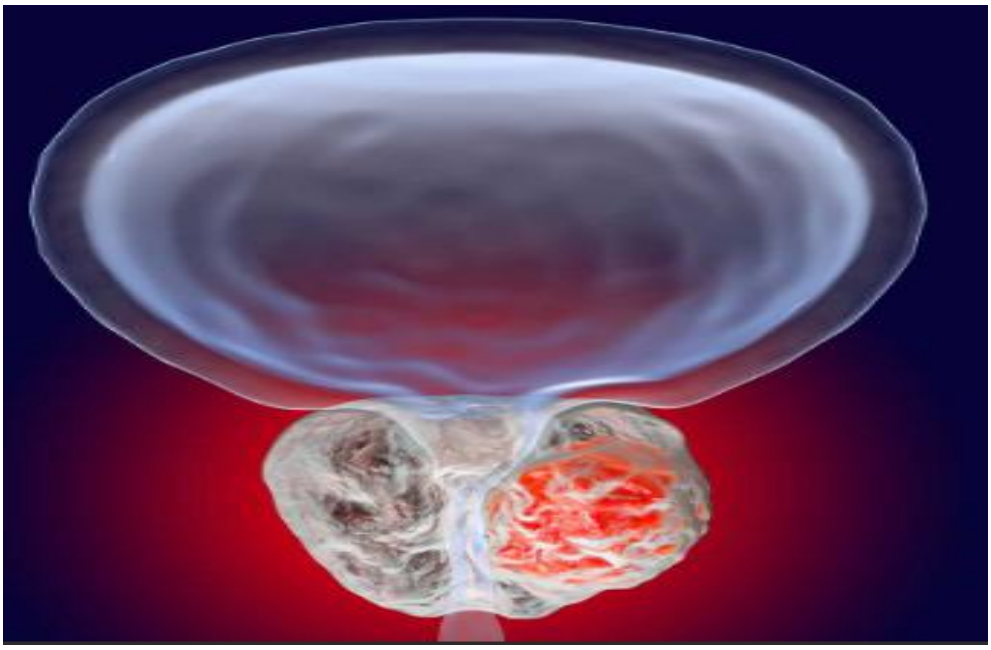


骨肉瘤（OS）是恶性原发性骨肿瘤，易发生肺部转移、恶性程度高、预后差。现有治疗骨肿瘤手段如外科保肢手术治疗、新辅助化疗(术前化疗+外科治疗+术后化疗)等，无法平衡治疗与修复之间的矛盾，如手术切除后的大面积骨缺损若无法修复，致残致畸率较高，影响病患的术后生活质量。因此，如何早期干预骨肿瘤并有效防止术后复发，减少放/化疗的严重毒副作用及骨肿瘤组织切除术后残留肿瘤细胞的消融和术后大面积骨缺损的修复及再生，是提高骨肿瘤术后生存率的有效办法，也是当前恶性骨肿瘤临床治疗中富有挑战性的重要问题，需要寻找新型的治疗策略是解决骨肿瘤临床问题的关键。赖毓霄团队创新性的构建了一种骨肿瘤治疗-骨缺损修复一体化活性生物材料，在金属镁颗粒与 PLGA 聚合物的复合材料体系基础上，构建出具有“抑制肿瘤+促进成骨+力学适配”一体化活性支架。研究以 3D 打印技术为桥梁，实现宏观/微观多重结构仿生、力学适配及组成可控的复合多孔支架的精准制造，通过材料学、影像学、组织学、分子生物学等手段，探讨了镁复合多功能支架的组成结构与其降解性能、光热性能、体内降解的产物与抑制肿瘤及促进成骨之间的生物学机制。

镁复合多功能支架具有良好的生物相容性和降解可控性，通过一系列的光热实验证明了在近红外激光照射下，金属镁颗粒具有良好的近红外光热效果，镁复合多功能支架能在近红外光响应条件下快速实现残余肿瘤的消融，有效抑制了肿瘤复发，且释放的镁离子能够促进后期的骨再生，进而赋予支架抑制肿瘤复发和缺损骨修复的双功能。研究发现，镁复合多功能支架可激活成骨细胞的 AKT 和 β -catenin 通路，上调成骨细胞相关转录因子 Runx2、Osterix 的表达和晚期 OPN、OPG、OCN 蛋白的表达，为研发多功能活性生物材料

用于骨肉瘤术后防复发治疗及骨修复再生提供新思路与新方法，颇具有临床应用前景。

6、前列腺癌创新疗法！PSMA 靶向放射配体疗法 177Lu-PSMA-617：显著延长总生存期和放射学无进展生存期!



前列腺癌（图片来源：hopkinsmedicine.org）

诺华（Novartis）近日宣布，评估靶向放射配体疗法 177Lu-PSMA-617 治疗前列腺癌关键 3 期 VISION 研究的结果已发表于《新英格兰医学杂志》（NEJM）。结果显示，在进展性 PSMA 阳性转移性去势抵抗性前列腺癌（mCRPC）患者中，与标准护理（SOC）相比，177Lu-PSMA-617 联合 SOC 显著改善了总生存期（OS）和放射学无进展生存期（rPFS）。详见 NEJM 文章：Lutetium-177 – PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer。

177Lu-PSMA-617 是一种放射配体疗法（radioligand therapy，RLT），这类疗法结合了一种可与肿瘤表达的标志物结合的靶向性化合物和一种放射性同位素，可导致 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。

之前，美国 FDA 已授予 177Lu-PSMA-617 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%。

诺华肿瘤开发全球负责人 Jeff Legos 表示：“我们对这些数据感到自豪，在先前接受了多种方案且目前治疗方案有限的前列腺癌患者中，177Lu-PSMA-617 可以显著缩小肿瘤，延长前列腺癌患者的生命。我们认为，作为一款放射配体疗法，177Lu-PSMA-617 有巨大的潜力可改善晚期前列腺癌预后。目前，我们已经启动 2 项新的 3 期研究，用于更早期治

疗。”

VISION 是一项国际性、前瞻性、随机、开放标签、多中心研究，在 831 例先前接受紫杉烷和雄激素受体导向疗法（ARDT）治疗后病情进展、PSMA-PET 扫描阳性的 mCRPC 患者中开展。该研究评估了 177Lu-PSMA-617（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。

> N Engl J Med. 2021 Jun 23. doi: 10.1056/NEJMoa2107322. Online ahead of print.

Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer

Oliver Sartor [1], Johann de Bono [1], Kim N Chi [1], Karim Fizazi [1], Ken Herrmann [1], Kambiz Rahbar [1], Scott T Tagawa [1], Luke T Nordquist [1], Nitin Vaishampayan [1], Ghassan El-Haddad [1], Chandler H Park [1], Tomasz M Beer [1], Alison Armour [1], Wendy J Pérez-Contreras [1], Michelle DeSilvio [1], Euloge Kpamegan [1], Germo Gericke [1], Richard A Messmann [1], Michael J Morris [1], Bernd J Krause [1], VISION Investigators

Affiliations + expand

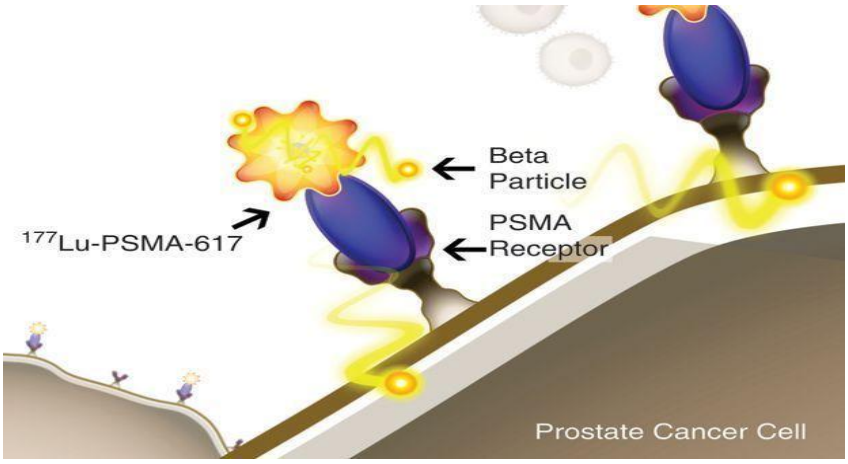
PMID: 34161051 DOI: 10.1056/NEJMoa2107322

结果显示，该研究达到了 2 个主要终点，与 SOC 治疗组相比，177Lu-PSMA-617+SOC 治疗组：（1）总生存期显著延长（中位 OS：15.3 个月 vs 11.3 个月；p＜0.001）、死亡风险降低 38%（HR=0.62；95%CI:0.52-0.74）；（2）放射学无进展生存期显著延长（中位 rPFS：8.7 个月 vs 3.4 个月；p＜0.001）、放射学进展或死亡风险降低 60%（HR=0.40；99.2%CI:0.29-0.57）。

此外，与 SOC 治疗组相比，177Lu-PSMA-617+SOC 治疗组：（1）首次有症状骨骼事件（SSE）或死亡的发生时间显著推迟（中位时间：11.5 个月 vs 6.8 个月；p＜0.001；α=0.05; HR=0.50[95%CI:0.40，0.62]）；（2）总缓解率显著更高（ORR：29.8% vs 1.7%；p＜0.001）。

安全性方面，177Lu-PSMA-617+SOC 治疗组有 9.3%的患者发生严重药物相关治疗期不良事件，SOC 治疗组为 2.4%。

上述数据证实了 177Lu-PSMA-617 改善 PSMA 阳性 mCRPC 患者临床结局的潜力。基于该研究结果，诺华计划在 2021 年下半年在美国和欧盟提交 177Lu-PSMA-617 的上市申请。



177Lu-PSMA-617（图片来源：embs.org）

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。

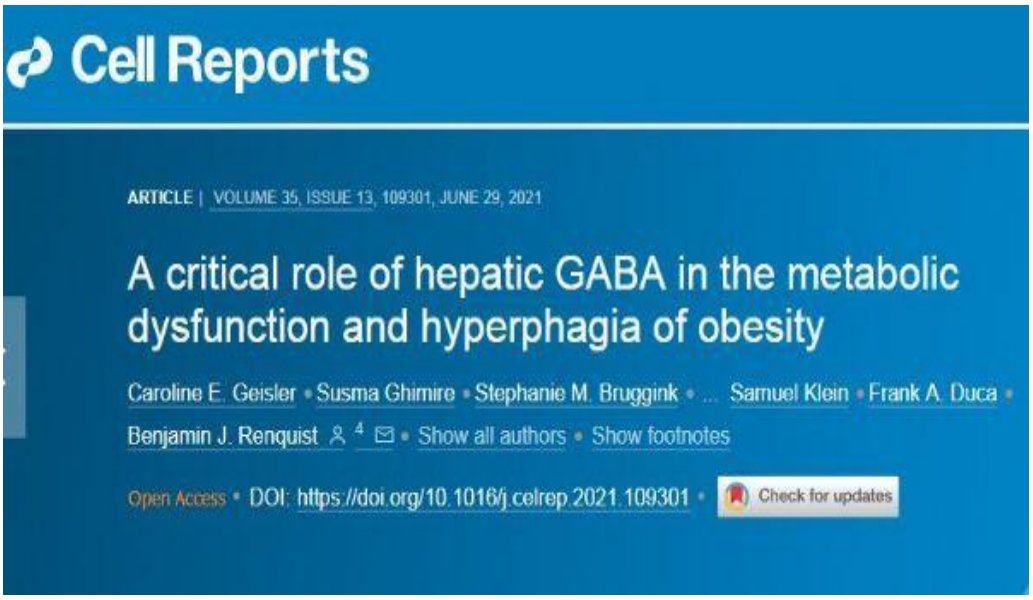
177Lu-PSMA-617 是一款 PSMA 靶向性放射配体疗法，开发用于治疗转移性去势抵抗性前列腺癌（mCRPC）。该药是一种结合了靶向性化合物（配体）和治疗性放射性同位素（放射性粒子）的精准癌症治疗方法。在注入血液后，177Lu-PSMA-617 与表达 PSMA（一种跨膜蛋白）的前列腺癌细胞结合，因此肿瘤与正常组织相比对药物的摄取率高。一旦结合，来自放射性同位素的辐射（β粒子）就会损伤肿瘤细胞，破坏它们的复制能力和/或触发细胞死亡。放射性同位素的辐射仅在很短的距离内发挥作用，以限制对周围细胞的损害。

目前，诺华也正在开展另外 2 项临床研究，评估 177Lu-PSMA-617 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 177Lu-PSMA-617 用于前列腺癌早期治疗的机会。

原文出处：Positive survival data for Novartis investigational radioligand therapy 177Lu-PSMA-617 published in The New England Journal of Medicine

7、Cell Rep：识别出一种有望帮助治疗 2 型糖尿病的新通路！

肝脏脂肪堆积是与高胰岛素血症、胰岛素抵抗和高食欲相关的 2 型糖尿病发病的标志，在肥胖小鼠机体中，由 GABA-转氨酶（GABA-T）所催化的肝脏中 GABA 的合成或许会被上调。如今 2 型糖尿病的发病率是 1 型糖尿病的 24 倍，而且肥胖率的上升与 2 型糖尿病的发病率有关，近日，一篇发表在国际杂志 *Cell Reports* 上题为“A critical role of hepatic GABA in the metabolic dysfunction and hyperphagia of obesity”的研究报告中，来自亚利桑那大学等机构的科学家们通过研究揭开了一种有望帮助开发 2 型糖尿病新型疗法的新型靶点。



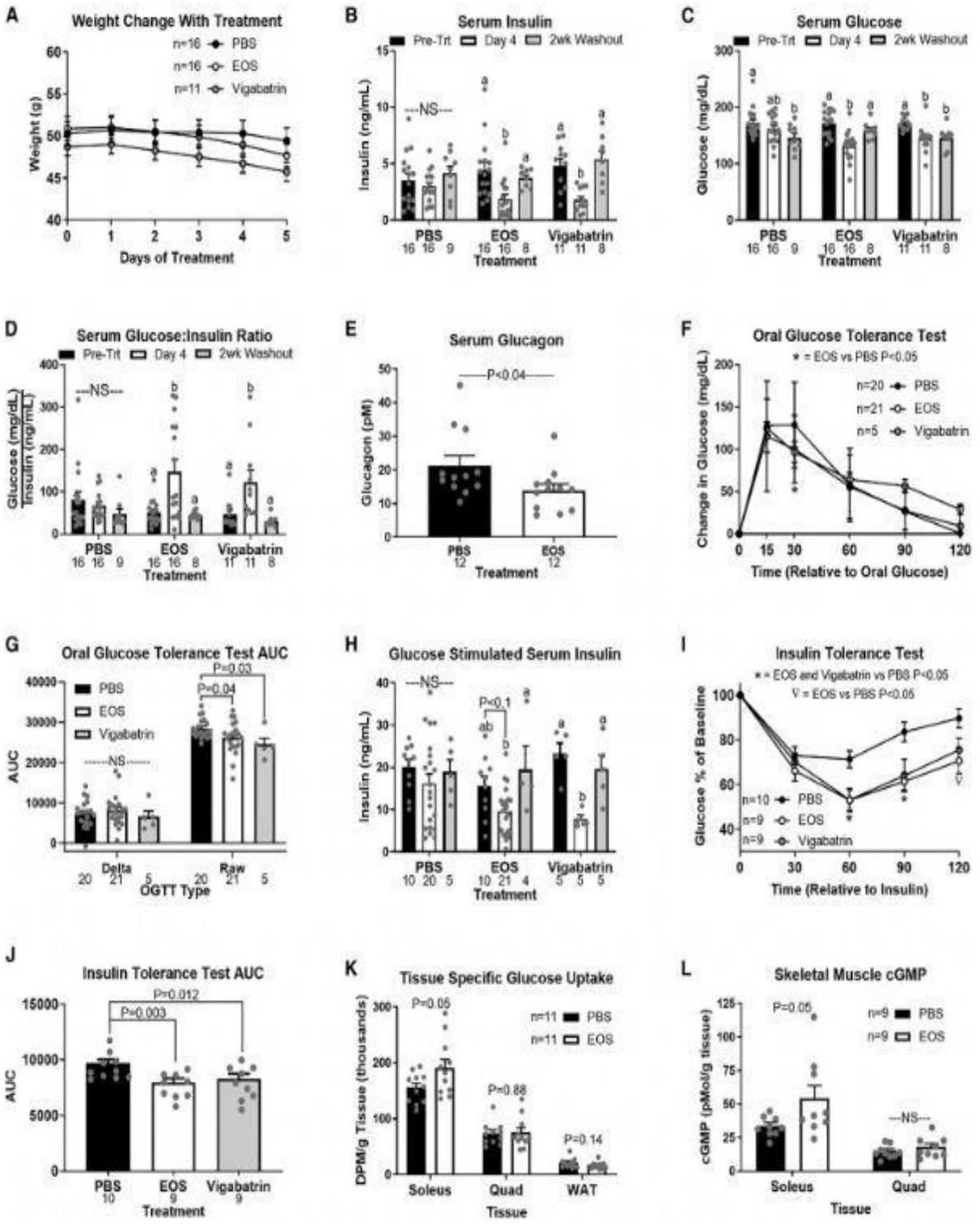
图片来源：

https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247(21)00677-X?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS221112472100677X%3Fshowall%3Dtrue#%20

研究者 Renquist 的实验室一直在开展与肥胖相关疾病的研究，在过去 9 年里他们一直在深入研究理解肥胖、脂肪肝和糖尿病之间的关联，尤其是机体肝脏如何影响胰岛素的敏感性。众所周知，肥胖是 2 型糖尿病发生的主要原因，而且长期以来，我们都知道，肝脏中的脂肪水平会随着肥胖发生而不断增加，随着肝脏中脂肪水平的增加，患者的糖尿病发病率也会不断增加。这就表明，肝脏中的脂肪或许可能会引发 2 型糖尿病，但肝脏中的脂肪是如何促进机体对胰岛素产生耐受性，或者导致胰腺过度分泌胰岛素，仍然是一个谜。

这篇研究报告中，研究人员重点对脂肪肝进行研究，他们测定了肥胖动物模型机体肝脏中所释放出的神经递质，以便更好地理解肝脏如何与大脑相互交流来影响肥胖和糖尿病患者机体中所出现的代谢改变。研究者 Renquist 说道，我们发现，肝脏中的脂肪增加了抑

制性神经递质γ-氨基丁酸（GABA）的释放，随后我们确定了 GABA 合成的途径以及负责肝脏中 GABA 产生的关键酶类—GABA 转氨酶。



GABA 转氨酶的抑制或能改善肥胖患者机体的葡萄糖稳态。

图片来源：Caroline E. Geisler，et al. *Cell Reports* (2021). DOI:10.1016/j.celrep.2021.109301

作为一种天然存在的氨基酸，GABA 是中枢神经系统的主要抑制性神经递质，这意味着其会降低机体的神经活性；当肝脏产生 GABA 时，其就会降低那些从肝脏到大脑的神经活性，因此通过产生 GABA，脂肪肝就会减少对大脑的发射活动；这种发射活动的减少就会被中枢神经系统感觉到，从而就会改变影响葡萄糖平衡的信号。为了确定是否增加肝脏中 GABA 的合成会引发胰岛素耐受性，研究人员对 2 型糖尿病动物模型进行研究，对肝脏中 GABA 转氨酶进行了药理性的抑制；抑制过量肝脏 GABA 的产生会在几天内恢复胰岛素的敏感性，而长期抑制 GABA 转氨酶则会导致食物摄入量的减少和体重减轻。

于是研究人员就想确定这些研究发现是否能转化为人类，他们发现 GABA 转氨酶附近的基因组变异与 2 型糖尿病发生有关；而且在胰岛素耐受的患者中，肝脏中高度表达的基因会参与 GABA 的产生和释放。此外研究人员还将调查一种市售的 FDA 批准的 GABA 转氨酶抑制剂是否能帮助改善肥胖人群的胰岛素敏感性。综上，本文研究结果及时了肝细胞中 GABA 的产生在与肥胖相关的葡萄糖调节功能障碍和进食行为中所扮演的关键角色。

原文出处：Caroline E. Geisler，Susma Ghimire，Stephanie M. Bruggink, et al. A critical role of hepatic GABA in the metabolic dysfunction and hyperphagiaofobesity, *CellReports* (2021). DOI:10.1016/j.celrep.2021.109301

8、Cell：揭示中性粒细胞弹性蛋白酶选择性杀死癌细胞，有望开发出全新的抗癌疗法

在一项新的研究中，来自美国芝加哥大学的研究人员描述了一种非凡的新机制：利用该机制，人体自身的免疫系统可以在不损害宿主细胞的情况下消灭癌细胞。这一发现有可能开发出对癌细胞有选择性、对正常细胞和组织无毒的药物。如果成功，这一发现可能会通过确保在正确的时间以正确的剂量递送正确的药物来改善精准医疗的实践。这样的发现可能揭示癌症的弱点，并有可能开发出新的、更有效和副作用更少的治疗方法。相关研究结果近期发表在 Cell 期刊上，论文标题为“Neutrophil elastase selectively kills cancer cells and attenuates tumorigenesis”。

我们的免疫系统在我们抵抗疾病和保持我们的健康的能力中发挥着关键作用。例如，免疫系统有能力识别和攻击一系列传染性病原体，包括细菌、真菌和原生动物。这些作者有兴趣了解免疫系统是否以及如何对癌症作出类似反应。

作为一种白细胞类型，多形核中性粒细胞（polymorphonuclear neutrophil, PMN）提供了一个强有力的线索。PMN 对免疫系统发出的化学信号作出反应，并迁移到身体中需要它们的不同部位。然而，它们导致癌细胞死亡的确切机制并不完全清楚。通过这项新的研究，这些作者确定了中性粒细胞弹性蛋白酶（ELANE）是人类中性粒细胞释放的一种主要的抗

癌蛋白，它特异性地激活了癌细胞中的细胞死亡途径。ELANE 使肿瘤和它们扩散的远处部位中的癌细胞死亡，同时放过附近的健康细胞。

38.633 1区 > Cell. 2021 Jun 10;184(12):3163-3177.e21. doi: 10.1016/j.cell.2021.04.016.
Epub 2021 May 7.

Neutrophil elastase selectively kills cancer cells and attenuates tumorigenesis

Chang Cui [1], Kasturi Chakraborty [2], Xu Anna Tang [2], Guolin Zhou [2], Kelly Q Schoenfelt [2], Kristen M Becker [2], Alexandria Hoffman [3], Ya-Fang Chang [2], Ariane Blank [2], Catherine A Reardon [2], Hilary A Kenny [4], Tomas Vaisar [5], Ernst Lengyel [6], Geoffrey Greene [7], Lev Becker [8]

Affiliations + expand

PMID: 33964209 DOI: 10.1016/j.cell.2021.04.016

论文通讯作者、芝加哥大学本-梅癌症研究系副教授Lev Becker博士说，“退一步讲，我认为我们偶然发现的是我们的身体对突变细胞的第一反应。细胞在不断变化，突变不断积累。有些人患上了癌症，有些人则没有。我们发现的途径可能有助于解释我们的免疫系统消除这些突变细胞的原始机制。”

Becker 及其同事们利用人类和小鼠模型观察到，ELANE 启动了一个复杂的癌症杀伤程序，该程序抑制细胞生存途径，诱导 DNA 损伤，增加线粒体活性氧的产生，并最终激活程序性细胞死亡，即所谓的细胞凋亡。

这一系列事件是由分泌弹性蛋白酶的 PMN 引发的，该蛋白酶将蛋白质分解成更小的分子。结果就是这个过程释放了 CD95 死亡结构域，该结构域负责通过控制哪些细胞发生凋亡来保持免疫系统的平衡。这种受到激活的 CD95 死亡结构域然后与组蛋白 H1 相互作用，组蛋白 H1 在癌细胞中升高以维持其基因组稳定性。

ELANE 在许多类型的癌症细胞系中持续激活这一程序，但在测试的任何非癌症细胞中都没有。根据这些作者的说法，ELANE 对癌细胞与非癌细胞的特异性可能限制了潜在的毒性，在注射 ELANE 的无瘤小鼠身上观察到的无副作用加强了这种可能性。这种选择性杀伤也保留了免疫细胞，使它们能够利用释放的抗原，产生一种增强的免疫反应以延伸到癌症扩散的部位。

鉴于它能杀死一系列癌细胞，因此无论癌症的遗传构成如何，这种治疗方法可能都能发挥作用。这些作者证明了 ELANE 对 9 种不同癌症---包括难以治疗的癌症，如三阴性乳腺癌、黑色素瘤和肺癌的疗效。

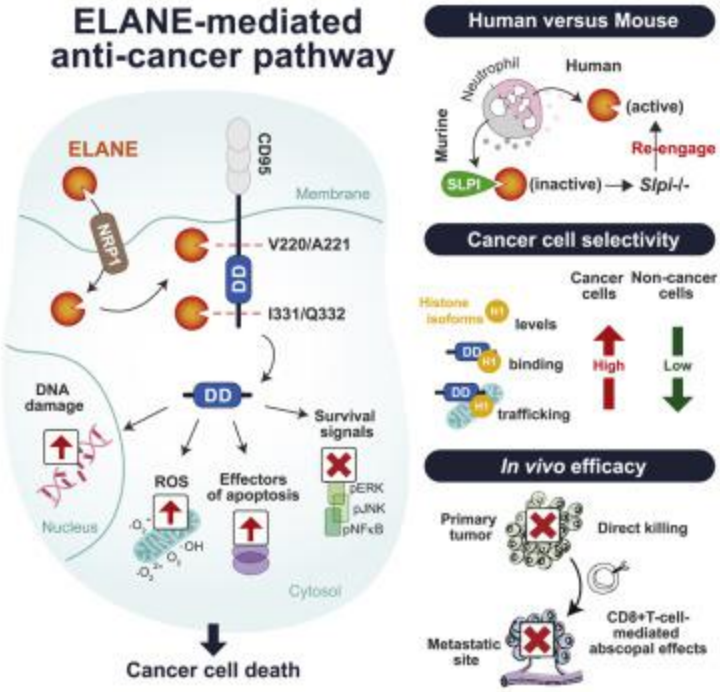
除了上述发现外，这些作者报告说，他们发现了人类和小鼠中性粒细胞在释放活性的 ELANE 方面的差异，并发现猪胰腺弹性蛋白酶（porcine pancreatic elastase, PPE），即一种与 ELANE 相似但对肿瘤抑制剂不太敏感的蛋白质，能诱发更好的治疗反应。

这些作者表示，未来的研究需要了解如何使 ELANE/PPE 的治疗效果最大化，无论是作为单一疗法还是与其他癌症治疗相结合。Becker 说，“我们的发现之一是如果我们从小鼠身上采用传统的方法，我们将永远不会发现它。在这种情形下，我们从针对患者的观察开始，然后回到实验室在小鼠身上开展进一步研究，我们希望我们能够把它作为一种新的癌症治疗方法带到人类。”

原文出处：Chang Cui et al. Neutrophil elastase selectively kills cancer cells and attenuates tumorigenesis. Cell, 2021, doi:10.1016/j.cell.2021.04.016.

9、Nat Cancer：一种新型组合性疗法或有望帮助治疗急性髓性白血病

侵袭性对疗法耐药的难治性急性髓性白血病（AML）患者的预后结果往往较差。近日，一篇发表在国际杂志 *Nature Cancer* 上题为“Combined inhibition of XIAP and BCL2 drives maximal therapeutic efficacy in genetically diverse aggressive acute myeloid leukemia”的研究报告中，来自日本理化学研究所等机构的科学家们通过研究对白血病细胞进行详细的分析开发出了一种新型药物组合或能帮助潜在治疗急性髓性白血病。



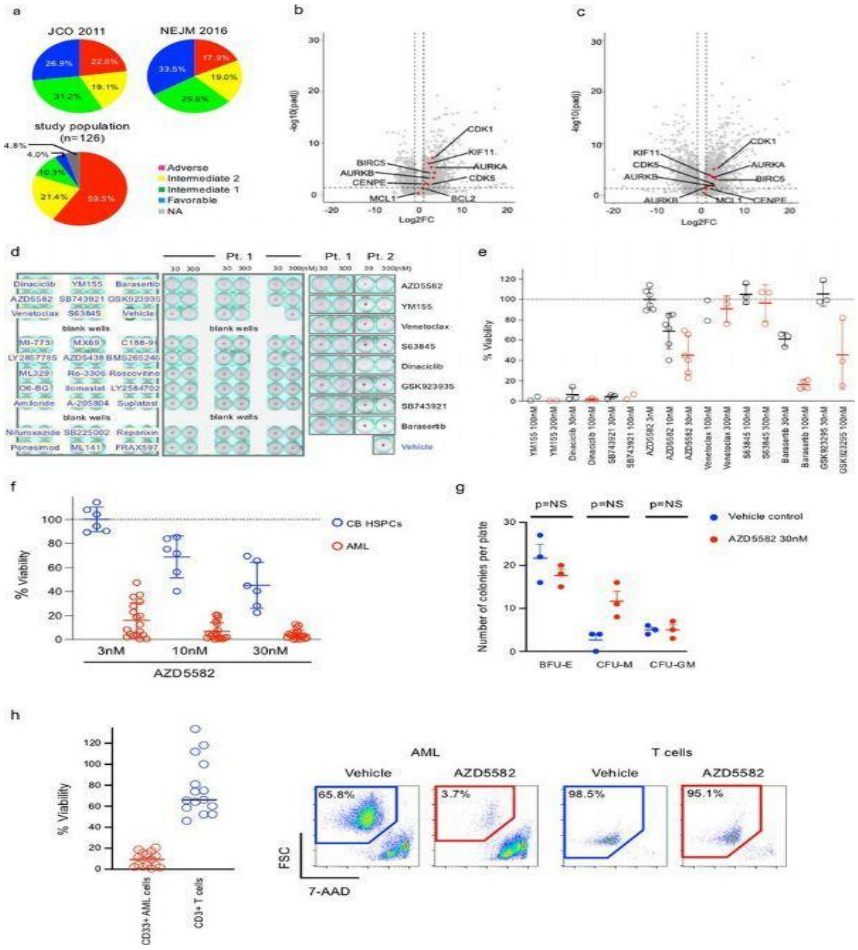
图片来源：https://www.nature.com/articles/s43018-021-00177-w

急性髓性白血病是一种骨髓和血液的癌症，如果不进行治疗的话患者的病情就会快速发展并在数周或数月内导致患者死亡；尽管治疗该疾病有多种疗法，但目前针对这种侵袭性且对疗法耐受性的急性髓性白血病的临床效果仍然不佳。为了寻找攻击这种疾病的新方

法，本文中，研究人员将正常血液干细胞中的基因表达特征与急性髓性白血病患者机体的白血病起始细胞中的基因表达情况进行了对比，研究者 Ishikawa 解释道，通过检查个别患者机体中所存在的突变，我们或许能为临床医生提供相关信息来告知其哪些分子能被靶向作用来消除白血病细胞。

随后研究人员分析了 126 名患者的样本，这些患者均来自预后不佳的病例，结果他们发现了多种参与细胞存活和增殖的通路，相比非癌变对照组而言，这些通路在急性髓性白血病患者体内细胞中的基因表现较为活跃，这就表明，在大多数急性髓性白血病患者中，常见的信号通路和调节性网络或能被治疗性靶向作用，即使该疾病的特定遗传基础在不同患者中并不相同。

研究者 Ishikawa 测试了能够阻断这些通路的小分子药物，随后在急性髓性白血病人源化小鼠模型中检测了这些小分子药物的作用效果，结果发现，尽管存在一定的遗传学差异，但来自不同背景的急性髓性白血病患者依然对四种关键蛋白的抑制非常易感，其中三种参与到了预防细胞死亡的过程中，而另外一种则参与到了促进细胞分裂的过程中。



靶向识别和化学筛选来发现 AML 不良预后患者机体的易感特性。

图片来源：Hashimoto, M., et al. *Nat Cancer* 2, 340 – 356 (2021). doi：10.1038/s43018-021-00177-w

研究者表示，这两种药物组合中的每一种都能针对正常情况下抵御细胞死亡的不同蛋白质，该药物组合被证明能最有效地消除移植了患者机体衍生的白血病的细胞小鼠机体中的急性髓性白血病；其中一种名为维奈托克(venetoclax)的药物目前获批用于治疗急性髓性白血病，而另一种名为 AZD5582 的药物则已经在患者机体中进行了评估，结果表明其在其它临床前研究中拥有抗白血病的潜能。这些研究发现强调了开发 AZD5582 作为一种新型疗法联合维奈托克治疗高度侵袭性急性髓性白血病的价值。

研究人员开发的精准医学策略或能为更广泛的药物发现提供一张蓝图，目前他们希望应用这种跨学科的方法治疗难以治疗的人类疾病。综上，通过整合基因组分析和药物敏感性测试技术，本文研究提供了一种用于开发精准医学方法的平台，来治疗高度未满足需求的侵袭性急性髓性白血病。

原文出处：Hashimoto, M., Saito, Y., Nakagawa, R. et al. Combined inhibition of XIAP and BCL2 drives maximal therapeutic efficacy in genetically diverse aggressive acute myeloid leukemia. *Nat Cancer* 2, 340–356 (2021). doi：10.1038/s43018-021-00177-w

10、npj Precis Oncol：科学家识别出一种用于进行胰腺癌早期诊断的潜在生物标志物

胰腺导管腺癌（PDAC）的特点是胰腺星状细胞（PSC）会形成致密的间质，目前科学家们并没有可靠的诊断生物标志物来及时对该病进行诊断。近日，一篇发表在国际杂志 npj Precision Oncology 上题为“Pentraxin 3 is a stromally-derived biomarker for detection of pancreatic ductal adenocarcinoma”的研究报告中，来自英国伦敦大学玛丽皇后学院等机构的科学家们通过研究识别出了一种特殊蛋白或能用于帮助诊断胰腺癌。这种名为穿透素 3（PTX3，pentraxin 3）的蛋白或许能作为一种针对胰腺癌的特殊诊断生物标志物，从而帮助区分胰腺癌和其它胰腺的非癌变疾病。

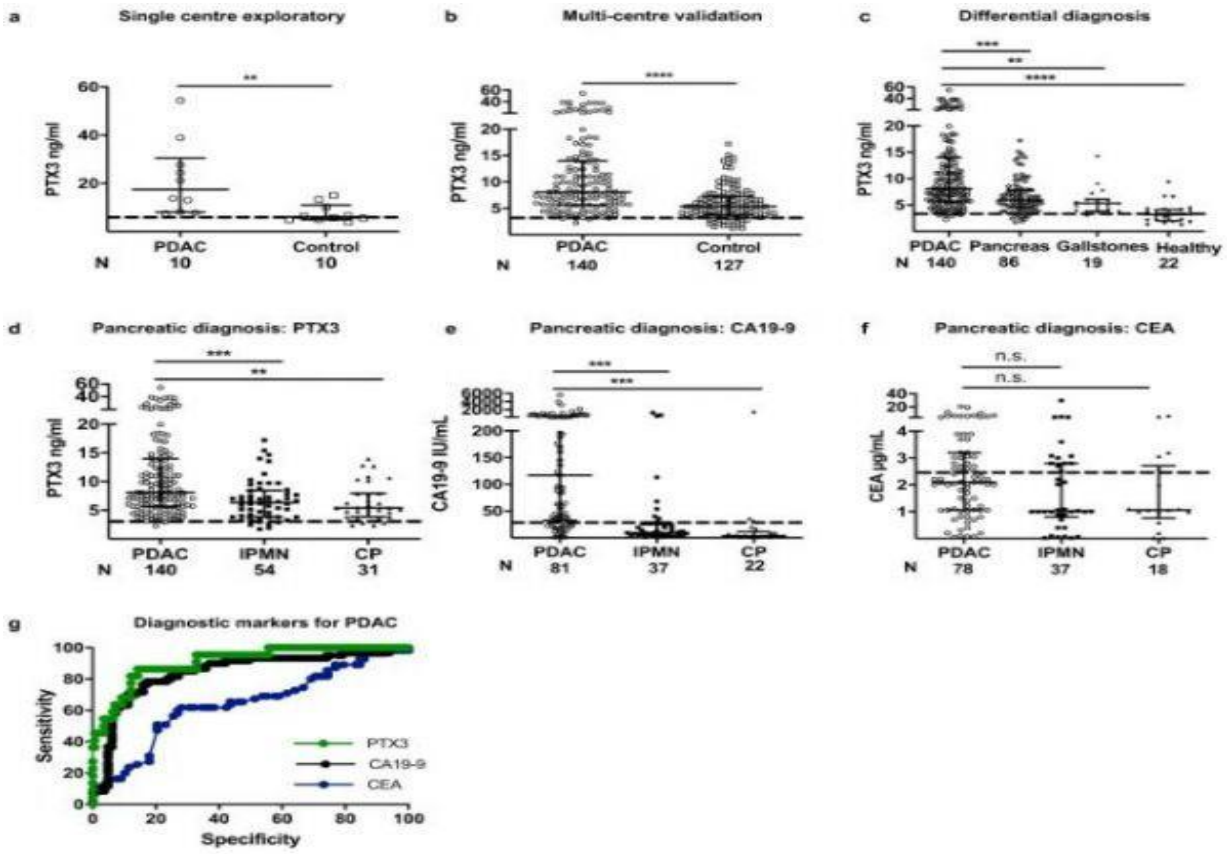
图片来源：https://www.nature.com/articles/s41698-021-00192-1

文章中，研究人员对胰腺导管腺癌（PDAC）患者、健康志愿者以及其它胰腺非癌变疾病患者进行研究，测定了其血液样本中 PTX3 的水平，结果发现，PDAC 患者血液中 PTX3 的水平明显更高。而且 PDAC 患者机体血清中 PTX3 的水平明显高于导管内乳头状粘液瘤或慢性胰腺炎患者，这两种非癌变疾病往往会表现出与 PDAC 相类似的症状，这就会使得 PDAC 的诊断变得尤为困难。

研究者 Hemant Kocher 教授说道，在临床中，计算机断层扫描（CT 扫描）技术通常用于诊断胰腺癌，尽管 CT 能够检测到胰腺肿块的存在，但其仍然难以将胰腺癌与其它非癌变的胰腺疾病进行区分，这就会给临床实践带来一定的诊断难题，而且目前并没有临床适用的生物标志物来用于 PDAC 的早期诊断。本文研究结果表明，PTX3 或能作为一种特殊的生物标志物来改善 PDAC 的诊断，但研究人员需要进一步测试来确定是否其在临床中能用于进行 PDAC 的早期诊断。

文章中，研究人员共对 267 名捐赠者的血液样本进行分析，包括 140 份来自 PDAC 患者的样本，研究者表示，临床实践中所使用的大多数癌症生物标志物都是癌细胞自身释放的蛋白质，而 PDAC 的决定性特征之一就是很少会有癌细胞，而且胰腺癌竟然都主要是由非癌细胞所组成，这些非癌细胞通常会被癌症联合起来，在癌症周围建立大量的疤痕组织或基质组织，为癌细胞提供强有力的防御机制。而 PTX3 的独特之处在于，这种生物标志物是由诸如围绕在胰腺肿瘤周围的星状细胞等非癌细胞所释放的，研究人员对人类 PDAC

样本、胰腺癌细胞系河胰腺癌小鼠模型进一步分析后发现，PTX3 确实主要是从胰腺星状细胞中释放的，即当其被激活以响应来自癌细胞的信号时会被释放。



血清中的 PTX3 或是 PDAC 的早期诊断蛋白。

图片来源：Goulart, M.R., et al. npj Precis. Onc. 5, 61 (2021). doi：10.1038/s41698-021-00192-1

通过对临床试验数据进行分析，研究者发现，当单独靶向作用胰腺癌时，PTX3 似乎不会在化疗时发生改变；然而，当同时将靶向癌症和基质的疗法使用时，PTX3 的水平就会发生改变，因此，PTX3 的这种改变就会很容易地在血液中测定来监测药物是否能发挥作用，因此，PTX3 就能帮助监测疗法的疗效，这要比扫描能够显示疗法反应早得多。星状细胞在正常组织的形成中扮演着重要角色，而且正常的星状细胞似乎并不会释放 PTX3，当星状细胞被激活时就会释放 PTX3，这可能会发生在癌症或对其他情况的反应中。因此，科学家们非常有必要进一步研究来确定是否在本研究中检测到的 PTX3 的水平对于 PDAC 中星状细胞的激活具有一定的特异性。

本文研究结果表明，PTX3 或许能作为一种敏感且特异性的生物标志物来帮助区分胰腺癌和胰腺中的非癌变疾病；研究者希望相关研究结果或能为未来进行前瞻性的临床试验提供方向，从而确定是否 PTX3 能在临床中有效地作为生物标志物来对胰腺癌进行早期诊断，或联合其它生物标志物来监测对胰腺癌疗法所产生的反应。研究者 Maggie Blanks 表示，对

于本文研究结果我们表示非常高兴，基于本文研究，我们发现了一种新型潜在生物标志物或能用于胰腺癌的早期诊断，同时还能对胰腺癌疗法进行监测。

综上，本文研究结果表明，PTX3 或能作为一种假定的基质衍生的特殊生物标志物来进行 PDAC 的早期诊断，但后期研究者还需要进行前瞻性且更大规模的多中心队列研究，并在临床试验中进一步测试该潜在生物标志物的可用性。

原文出处：Goulart, M.R., Watt, J., Siddiqui, I. et al. Pentraxin 3 is a stromally-derived biomarker for detection of pancreatic ductal adenocarcinoma. npj Precis. Onc. 5, 61 (2021). doi：10.1038/s41698-021-00192-1

科研动态

最新 JCR 报告出炉！抢先知道中国 SCI 期刊变化

今年科睿维安（Clarivate Analytics）在美国时间 2021 年 6 月 30 日发布了 2021 年 Journal Citation Reports (JCR，期刊引证报告)。随着国家对中国本土期刊发展的重视以及中国科技期刊卓越行动计划的实施，在新的 JCR 发布之际，我们对国内 SCIE（以下简称 SCI）期刊收录情况和影响因子的变化进行分析。

一、总体分析

相比 2020 年 241 份中国 SCI 期刊（可关注美捷登公众号下载），今年的中国 SCI 期刊有 252 份（可关注美捷登公众号下载）。其中 10 分以上的有 20 份，相比去年的 9 份，增加了 11 份。5 分以上有 68 份，相比去年的 29 份，增加了 39 份。

二、排名前 10 的中国 SCI 期刊

相较 2020 年，排名前 10 的**中国 SCI 期刊**还是发生了一些变化（表 1）。其中，Electrochemical Energy Reviews 今年获得第一个影响因子 28.905，占据排行榜第一。

2020 年排名第一的 Cell Research 影响因子虽然涨至 25.617，但是未能打败 Electrochemical Energy Reviews 这匹黑马。

InfoMat 也是今年获得第一个影响因子 25.405，仅次于 Cell Research。

Fungal Diversity 的影响因子也超过 20，但排名从 2020 年的第三降至第四。

Signal Transduction and Targeted Therapy 今年的影响因子涨至 18.187，排名仍然是第 5 位。

Light-Science & Applications 的影响因子虽然涨至 17.782，但是排名从去年的第四降至今年的第六。

National Science Review 的影响因子略有增长，但是排名从去年的第二降至今年的第七。

Nano-Micro Letters 的影响因子从去年的 12.264 涨至 16.619，但是排名仍然降低至第八。

Energy & Environmental Materials 也是今年第一次获得影响因子就进入前十。

排名第十的 Protein & Cell 今年的影响因子从去年的 10.164 涨至今年的 14.870。

去年排名前十的 Molecular Plant，Bone Research，以及 Science Bulletin 今年的影响因子均上涨，但未能进入前十。

表 1. 中国 Top10 的 SCI 期刊

Rank	Journal name	ISSN/eISSN	Total Citations	2020 Journal Impact Factor	Citable Items
1	*Electrochemical Energy Reviews*	2520-8489	1,341	28.905	30
2	*Cell Research*	1001-0602	24,108	25.617	93
3	*InfoMat*	2567-3165	1,460	25.405	87
4	*Fungal Diversity*	1560-2745	5,535	20.372	22
5	*Signal Transduction and Targeted Therapy*	2095-9907	3,848	18.187	143
6	*Light-Science & Applications*	2047-7538	11,228	17.782	182
7	*National Science Review*	2095-5138	5,889	17.275	145
8	*Nano-Micro Letters*	2311-6706	5,972	16.419	208
9	*Energy & Environmental Materials*	2575-0356	729	15.122	83
10	*Protein & Cell*	1674-800X	5,352	14.870	80

三、新增的中国 SCI 期刊

新增的中国 SCI 期刊一共有 19 份，如表 2。

表 2 新收录的中国 SCI 期刊

Rank	Journal name	ISSN/eISSN	Total Citations	2020 Journal Impact Factor	Citable Items
1	*Electrochemical Energy Reviews*	2520-8489	1341	28.905	30
3	*InfoMat*	2567-3165	1460	25.405	87
9	*Energy & Environmental Materials*	2575-0356	729	15.122	83
14	*npj Flexible Electronics*	2397-4621	810	12.74	33
19	*Cancer Communications*	2523-3548	1307	10.392	48
22	*Opto-Electronic Advances*	2096-4579	475	9.636	36
30	*Translational Neurodegeneration*	2047-9158	1759	8.014	41
53	*Acta Pharmacologica Sinica*	1671-4083	12410	6.150	292
57	*npj Materials Degradation*	2397-2106	714	5.900	41
67	*npj Science of Food*	2396-8370	297	5.070	17
71	*Synthetic and Systems Biotechnology*	2405-805X	725	4.708	35

四、不再被纳入中国 SCI 期刊

相比 2020 年，共有 8 份期刊今年不再被纳入中国 SCI 期刊。其中 5 份期刊仍然被 SCI 收录，只是地区发生变化。另外 3 份则没有 2020 年影响因子（表 3）。

表 3 不再被纳入中国 SCI 期刊

76	*Journal of Sustainable Cement-Based Materials*	2165-0373	632	4.429	37
83	*Geo-Spatial Information Science*	1009-5020	905	4.288	45
104	*Propulsion and Power Research*	2212-540X	651	3.738	32
117	*Journal of Translational Internal Medicine*	2450-131X	457	3.451	33
118	*Journal of Ocean Engineering and Science*	2468-0133	519	3.408	32
131	*Food Quality and Safety*	2399-1399	419	3.102	28
148	*Underground Space*	2096-2754	375	2.824	28
187	*International Journal of Biomathematics*	1793-5245	1159	2.053	78

以上是对今年中国 SCI 期刊的简要梳理和分析，完整的 2020 和 2021 年中国 SCI 期刊影响因子数据可以关注美捷登官方网（www.medjaden.com）下载.

临床药物

1、**疫苗接种 6 个月的真实世界数据 |《自然》长文**

在病毒变异株蔓延，各国全力接种疫苗的紧要关头，《自然》回答了关于疫苗的几个关键问题。

2020 年 12 月 8 日早 6 点半，90 岁的英国妇女 Margaret Keenan 成为了第一个接种新冠疫苗的人，由此揭开了全球接种行动的大幕。过去 6 个月里，全球亿万民众紧随其后。新冠疫苗是在超短时间里辛苦研发的成果，已在全球接种超过 17 亿剂次（见“全球剂量”）。眼下，研究人员正在仔细分析数据，试图回答很多人心中的疑问：**疫苗效果如何？会怎样影响已导致 350 万人丧生的疫情？**

今年 5 月，刚果民主共和国戈马市开始接种新冠疫苗。

“这一切能在如此短的时间里发生太让人震惊了，对我来说，其难度不亚于把人类送上了月球，”塔夫茨大学医学院和塔夫茨儿童医院儿科传染病专家 Cody Meissner 说，**“这将永远改变疫苗学。”**

《自然》总结了疫苗接种前 6 个月的经验教训以及仍然存在的问题。总体上看，**疫苗结果非常理想**，甚至比许多人希望的还要好，但研究人员也**担心新出现的变异株，害怕机体的免疫应答会减弱。**

疫苗在真实世界的效果如何？

2 月，丹麦流行病学家 Ida Moustsen-Helms 首次看到辉瑞－BioNTech 疫苗在医护人员和长期护理机构的长者（丹麦第一批接种该疫苗的人群）中起效时，她的心情无比激动。超过 4 万人参与的一项临床试验[1]已经发现该疫苗抵御有症状感染的有效性为 95%——但临床试验中可能不包括病人或是因服药导致免疫应答受抑制的人（参见：有效性超 90%？关于辉瑞新冠疫苗，科学家怎么看？）。在哥本哈根国家血清研究所工作的 Moustsen-Helms 和同事是最早在临床试验之外检验该疫苗有效性的研究人员。

他们的结果显示[2]，辉瑞疫苗在中位年龄 84 岁的长期护理长者中的有效性为 **64%**，在医护人员中的有效性为 **90%**。鉴于老年人的免疫应答一般会减弱，这个结果对 Moustsen-Helms 来说并不算差。但是，丹麦政府的一些官员对疫苗有效性在老年群体中偏低感到不满。她说：“大家都在抱怨‘怎么会这样呢？’但他们可能忘了，**试验对象与真实世界人群有很大不同。”**

之后，多个国家陆续公布了真实世界数据（见“接种差异”），**许多报道肯定了疫苗在普通人群中的效果。**以色列的全民接种计划发现，美国辉瑞公司和德国BioNTech公司联合研发的辉瑞－BioNTech疫苗在打完第二针后7天或更长时间内，对新冠病毒感染的保护力为**95%**[3]。莫斯科加马列亚流行病与微生物学国家研究中心以及俄罗斯直接投资基金宣布，他们的卫星5号（Sputnik V）疫苗在近400万俄罗斯人中的有效性为**97%**。上个月，英国公共卫生部表示，辉瑞－BioNTech和牛津－阿斯利康疫苗打完两剂后预防有症状感染的有效性为**85%－90%**[4]。但公共卫生部提醒称，牛津－阿斯利康疫苗结果的统计置信度较低——这是一款英国牛津大学和英国剑桥的阿斯利康公司联合研发的疫苗。

在接种辉瑞－BioNTech疫苗的老年人中，以色列85岁以上人群接种后对新冠感染的保护力达到**94%**[3]。对这个年龄段而言，94%的有效性可谓非常高，远高于Moustsen-Helms在研究中得到的**64%**，这在一定程度上可能是因为接受长期护理的长者往往健康状况不佳。同样，英国的一项研究发现，辉瑞－BioNTech和牛津－阿斯利康疫苗预防70岁或以上人群因感染而住院的有效性均为**80%**[5]。一些研究正在检验是否可以通过混合和匹配不同疫苗来提高疫苗的效果，而早期结果十分可观。（参见：混合接种新冠疫苗能增强免疫反应吗？）但Meissner说，虽然研发时间很紧（但开展了验证安全性的超大规模临床试验）、使用的技术很新，但这些疫苗的表现超出了预期。有些疫苗的研发动辄好几年，还可能达不到这么高的保护力。Meissner说：“这些疫苗的有效性绝对算很高的。”

在年轻人当中，辉瑞－BioNTech和美国的Moderna刚刚结束了在青少年群体中的临床试验，结果显示**疫苗在12－15岁**[6]**和12-17岁人群中的有效性分别为100%和93%。**目前还没有真实世界数据。Meissner是美国食品药品管理局的外部疫苗顾问，他想知道12岁以下儿童是否有必要在疫苗获得紧急使用许可阶段就接种，还是最好等到疫苗被完全批准以后再接种。

疫苗对变异株的效果如何？

距离Keenan打完第一针没多久，全世界又有了新的担忧。英国发现的一种变异株似乎传播速度很快；最早在南非发现的另一种变异株的刺突蛋白上携带了值得警惕的突变，而刺突蛋白正是目前大多数新冠疫苗的作用对象（参见：新冠病毒变异会让疫苗效力下降吗？）。

在那之后，**“值得警惕的变异株”轮番登场，携带着可能会加剧病毒传播或削弱疫苗效力的突变。**首尔国际疫苗研究所所长 Jerome Kim 说：“不受遏制的疫情会催生新的突变”。

实验室的初步检测结果表明，辉瑞－BioNTech 疫苗诱导的抗体对南非发现的 B.1.351 变异株（也称 Beta 变异株）的效果较差，但尚不清楚这将如何影响其预防发病的效果。5 月，卡塔尔研究人员公布了可靠数据，**显示接种两剂辉瑞－BioNTech 疫苗的人因感染 B.1.351 变异株患上 COVID-19 的概率降低了 75%，而且几乎能完全预防重症**[7]。“目前最大的问题是，其他变异株的传入是否会让形势恶化，”威尔康奈尔医学院（卡塔尔）传染病流行病学家、该研究作者 Laith Jamal Abu-Raddad 说，“我们每天都在关注事态发展，但我们乐观地认为，**最糟糕的可能已经过去了。**”

涨潮期间，巴西一名卫生工作者在亚马孙河边替人接种牛津－阿斯利康疫苗。

牛津－阿斯利康疫苗在其他试验中的表现略差一些：南非一项小型临床试验发现该疫苗抵御 B.1.351 变异株感染的作用不大，而且当时 B.1.351 已经成为了南非的主要流行株[8]。为此，南非政府决定出售该疫苗，等待另一种疫苗。南非如今使用的是美国强生公司的疫苗——临床试验显示，在受试者感染 B.1.351 变异株比例超过 94% 的情况下，**强生疫苗预防中重度感染的有效性为 64%**[9]。美国 Novavax 公司生产的另一款疫苗（尚未获准紧急使用）在南非未感染 HIV 的受试者中预防有症状感染的有效性为 **51%**[10]。

但是，南非威特沃特斯兰德大学免疫学家、该疫苗在南非临床试验的首席研究员 Shabir Madhi 不赞同政府停用牛津－阿斯利康疫苗的决定。他说，此疫苗在防护重症和死亡方面仍存有希望，但试验中没有检测这种可能性，因为该试验的主要入组人员都是重症风险较低的年轻人。Madhi 指出，后来有一项仓鼠研究发现牛津－阿斯利康疫苗能预防 B.1.351 引起的临床疾病[11]。

事实证明，**新冠病毒比研究人员最初认为的更容易突变，而且新的变异株一直在出现。**其中一个变异株叫作 B.1.617.2（也称 Delta 变异株），最初在印度被发现，目前正在英国迅速传播，引发人们对其具有超强传染性的担忧。英国公共卫生部已经证实，辉瑞－BioNTech 和牛津－阿斯利康两剂疫苗预防该变异株引起有症状感染的有效性分别为 **88%**和 **60%**[12]。

疫苗预防疾病的作用能维持多久？

6 个月里收集的数据还不足以说明疫苗诱导的免疫应答能持续多久，但我们很快就能从去年 7 月接种第一剂疫苗的临床受试者那里得到一批数据。

与此同时，一些研究人员正在以自然免疫作为参考。一项针对英国 2.5 万多名医护人员的研究发现，**感染一次新冠病毒能将再次感染的风险降低 84%，维持时间至少 7 个月**[13]。Abu-Raddad 说，卡塔尔一项尚未发表的研究发现，感染一次新冠病毒最多能让一年内的再感染风险降低 90%左右。“这似乎表明，针对新冠病毒的免疫力真的很强，”他说，“**我相信疫苗调动的免疫力能维持几个月，甚至一年以上**，但愿如此。”

但埃默里大学的病毒免疫学家 Mehul Suthar 担心疫苗诱导的免疫力不如自然感染获得免疫力那般持久。Suthar 说，他和合作者发现，**Moderna 疫苗接种者的抗体水平比实际感染者的抗体水平下降得更快。**他说，虽然抗体不是确定免疫力的唯一因素，但这一结果令他担忧。“我有点担心疫苗在产生持久的抗体反应方面没那么强，”Suthar 说，“如果考虑到变异株，很显然我们还要打加强针。”

何时需要打加强针还要看抗体水平的下降速度——它们可能急剧下降或保持在低水平。一项建模研究[14]估计，低水平抗体足以提供针对重症的强力保护。但是，辉瑞首席执行官 Albert Bourla 说，他预计**打完辉瑞－BioNTech 第二针后的 8-12 个月就需要打加强针。**

5 月 19 日，英国政府宣布已资助一项研究，研究对象在接种完第一种疫苗两剂后至少 10-12 周时，**再接种 7 种不同的新冠疫苗之一作为加强针。**初步结果预计在 9 月份公布，正好能赶在英国冬季前对最易感人群开展加强针接种计划。美国国立卫生研究院也对一些受试者进行了加强针研究，这些人已经在 2020 年 3 月就启动的一项早期临床试验中接种了第一针。

疫苗研发机构还在研究针对特定变异株的加强针。Moderna 发布的初步结果表明，**使用来自 B.1.351 变异株刺突蛋白序列的加强针能提高中和新冠病毒的抗体滴度**，对 B.1.351 变异株的效果尤其好[15]。

即使免疫力开始减弱的时间确实比他希望的要早，但 Abu-Raddad 乐观地认为免疫力不会完全消失。他说：“如果让我现在就打赌，我会说**即使预防感染的免疫力消失了，对重症的免疫力依然在。**”

疫苗阻断传播的作用有多大？

对已获授权疫苗开展的主要临床试验明确了疫苗是否能够安全预防有症状感染。但**阻断病毒传播对于结束疫情也至关重要，**况且大多数这类临床试验并未统计会促进病毒传播的无症状感染。

研究人员一直在填补这一空白，目前得到的数据看起来很不错。强生公司公布的临床试验结果表明，其疫苗预防无症状感染的有效性为 74%。研究辉瑞－BioNTech 疫苗在以色列使用情况的研究人员发现，**接种疫苗可让感染者体内的病毒数量最多减少 4.5 倍**，意味着他们将病毒扩散到环境中、传染他人的可能性更低[16]。

英国公共卫生部的一项研究[17]发现，即使只接种一剂辉瑞－BioNTech 或牛津－阿斯利康疫苗，也能将感染者传染家庭成员的概率最多减少 **50%**。“所有疫苗可能有些相似的效果，”剑桥大学病毒免疫学家 Michael Weekes 说，“总之，结果是相当乐观的。”

但是，由于数据并不完整，这些研究通常需要依靠推断来得出结论——例如，要假设病毒载量较低意味着传播也会减少，加州大学圣迭戈分校传染病专家 Susan Little 说。Little 在美国 30 多所高校开展了一项大型试验，旨在确定疫苗接种者感染他人的频率。该试验将学生随机分组，有些学生接种 Moderna 疫苗，有些学生推迟四个月再打疫苗。研究人员将每天检测参与者的感染情况，并对他们的密切接触者进行每周两次的冠状病毒检测。

Little 和她的同事想用高质量数据为今后的重要决策提供支持。“随着人们重返工作岗位，从政策层面看，学校、用人单位、公共交通是否应该强制要求接种？”她问道，“打了疫苗的人还要戴口罩或保持社交距离吗？”就在 5 月 13 日，美国疾控中心修订了关于戴口罩的指南，称**完全接种疫苗的人在某些公共场所可以不戴口罩。**（参见：是时候摘口罩了吗？|《自然》长文）

但 Little 也表示，美国的大量疫苗供应使这项研究难以招到参与者。Kim 说，变异株的传播可能会使情况更加复杂。他警告说，如果疫苗降低变异株感染者病毒载量的能力减弱了，疫苗阻断传播的能力也会相应下降。“病毒传播的确是一个难题，”他说，“一个未知变量是变异株将如何影响传播。”

科学家如何看待疫苗安全性？

各国接种新冠疫苗的速度是空前的，建立疫苗安全监测系统的速度也毫不逊色。

一些疫苗的临床试验涉及4万多名参与者，除了接种后常见的少数不良反应外（如注射部位疼痛、发热、恶心）几乎没发现什么副作用。“我们总说没有疫苗是百分百安全的，” Meissner 说，“但这些疫苗的安全性非常好。”

在辉瑞－BioNTech 疫苗开打后不久，一些地区报告了被称为过敏症（anaphylaxis）的严重过敏反应。但 Meissner 说，进一步研究表明，Moderna 和辉瑞－BioNTech 疫苗出现过敏症的风险并不比其他疫苗高多少，而且这些反应可以在接种中心得到救治。**辉瑞－BioNTech 疫苗引起过敏症的概率约为每百万剂 4.7 例**[18]**，而任何疫苗的这一概率估计在百万分之 1.3。**

更令人担忧的是，牛津－阿斯利康和强生疫苗的接种者出现了非常罕见的血栓综合征。这种综合征首次在欧洲报告，并与接种牛津－阿斯利康疫苗有关，症状包括非常见部位（尤其是大脑和腹部）出现血栓以及血小板减少——血小板是促进血栓形成的细胞碎片。这种症状有时候会致命，但监管机构已反复证实，对许多人而言，**感染 COVID-19 的风险比出现血栓综合征的风险更大。**欧洲药品管理局的结论是，**每 10 万名疫苗接种者中可能会有 1 人会发生这种情况。**

研究人员仍在奋力寻找疫苗导致这种综合征的原因（参见：新冠疫苗和血栓确定相关吗？五问五答）。但随后美国在强生疫苗受种者中也发现了类似病例，但发生频率仅为每百万人中约 3.5 例。为此，研究人员猜测**该综合征可能与疫苗所使用的将新冠病毒刺突蛋白基因送入细胞的灭活腺病毒有关。**

自从发现该综合征以来，英国建议 40 岁以下人群接种另一种疫苗，因为他们感染后出现并发症的风险非常低；美国也一度暂停了强生疫苗的接种，如今已重新恢复。但在丹麦，牛津－阿斯利康疫苗已于 4 月停产，政府建议已经接种过一剂的人去接种辉瑞－BioNTech 或 Moderna 的 mRNA 疫苗作为第二剂。

还有调查显示，光是围绕这些疫苗安全性的争论就足以打击公众信心了。“对疫苗安全性的定义是什么？” Meissner 说，“十万分之一或许听起来很安全，但有人可能会说‘百万分之一？如果那个人正好是我呢？’”

以色列卫生部正在研究辉瑞－BioNTech 疫苗与心肌炎的可能联系。目前为止，大多数心肌炎病例的症状都很轻，主要发生在 16 至 19 岁的男性中。

疫苗对疫情进程有何影响？

在多个疫苗接种率很高的国家（包括以色列和英国），**新冠死亡人数和住院人数出现了急剧下降。**经英国公共卫生部门统计，疫苗已经挽救了 1.3 万名 60 岁以上老年人的生命[4]。**英国超过 1/3 的人口已经完全接种了疫苗。**

但是，这些国家在接种疫苗的同时也严格保持着社交距离。相比之下，智利今年初展开了浩浩荡荡的疫苗接种行动，因此**取消了保持社交距离的要求。**截至 4 月，尽管该国是世界上疫苗接种率最高的国家之一，但其重症监护病房仍挤满了新冠患者。

一旦接种人群达到一定规模，放松封锁和社交距离限制或许是可以考虑的。例如，以色列在约一半成年人口完成接种后逐渐放宽了大部分限制，其感染率也一直维持在低位。美国的感染率也在下降，其完全接种的成年人超过了 40%（见“保护不均”）。

塞舌尔（总人口不到 10 万）在 5 月初就有 **60%**以上的成年人接种了疫苗，是世界上疫苗接种率最高的国家，但即使是这样，塞舌尔的感染人数还是出现了激增，只不过死亡人数相对较少。

Kim 说，目前尚不清楚此次暴发的原因以及新冠变异株是否为罪魁祸首。但他说，**即使一个国家已经达到了很高的接种率，慢慢放宽限制也是有用的。**“也许我们应该记住，每次我们看到数字下降就会松懈，放宽限制后，感染人数又会回升，”Kim 说，“这是所有事件带给我们的教训。”

对于世界大部分地区（尤其是中低收入国家）而言，**供应不足意味着疫苗可能对今年的疫情没有影响。**Madhi 说，他不认为正在南非推进的接种计划是防止第三波疫情的主要“功臣”。他预计到 6 月底，当所有 60 岁以上人群都打好第一针时，社交距离和其他措施可能已经遏制住了国内迅速增长的感染人数。而在印度，接种率低、强力变异株、大规模社会流动这些因素被认为共同导致了可怕而不幸的病毒暴发（参见：单日新增超 30 万例，变异病毒横行：印度的新冠疫情怎么了？）。

虽然一些富裕国家能够预订大量疫苗，**但许多中低收入国家不得不凑合着使用。**世界卫生组织的目标是到今年底为这些国家 20%的人口接种疫苗。“这不会成为他们今年主要的退出策略，”伦敦卫生与热带医学院传染病建模师 Mark Jit 说，“他们也许这要等到 2022 年，等到疫苗供应不再吃紧时。”也就是说，**这些国家可能需要大量依赖社交距离、戴口罩和检测追踪的手段。**

Kim 说，即使是在疫苗接种率很高的国家，曾经对群体免疫的渴望（人群中建立了足够的免疫屏障防止新冠传播）也已经消散了。“现在，随着变异株的大量出现和

疫情继续不受控地暴发，**群体免疫看起来更不可能了，**” 他说，“除非低收入国家能和高收入国家一样完成接种，否则疫情对我们的冲击还将持续。”

原文出处：

1. Polack, F. P. et al. N. Engl. J. Med. **383**, 2603 – 2615 (2020).

2. Moustsen-Helms, I. R. et al. Preprint at medRxiv https://doi.org/ 10.1101/2021.03.08.21252200 (2021).

3. Haas, E. J. et al. Lancet **397**, 1819 – 1829 (2021).

4. Public Health England. COVID-19 Vaccine Surveillance Report Week 20 (PHE, 2021).

5. Bernal, J. L. et al. Br. Med. J. **373**, n1088 (2021).

6. Frenck, R. W. et al. N. Engl. J. Med. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107456 (2021).

7. Abu-Raddad, L. J., Chemaitelly, H. & Butt, A. A. N. Engl. J. Med.https://doi.org/10.1056/NEJMc2104974 (2021).

8. Madhi, S. A. et al. N. Engl. J. Med. **384**, 1885 – 1898 (2021).

9. Sadoff, J. et al. N. Engl. J. Med. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101544 (2021).

10. Shinde, V. et al. N. Engl. J. Med. **384**, 1899 – 1909 (2021).

11. Fischer, R. J. et al. Preprint at bioRxiv https://doi.org/10.1101/2021.03.11.435000 (2021).

12. Bernal, J. L. et al. Preprint at https://go.nature.com/34rjcty (2021).

13. Hall, V. J. et al. Lancet **397**, 1459 – 1469 (2021).

14. Khoury, D. S. et al. Nature Med. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01377-8 (2021).

15. Wu, K. et al. Preprint at medRxiv https://doi.org/10.1101/2021.05.05.21256716 (2021).

16. Levine-Tiefenbrun, M. et al. Nature Med. **27**, 790 – 792 (2021).

17. Harris, R. J. et al. Preprint at https://go.nature.com/3yyxtm3 (2021).

18. Shimabukuro, T. T., Cole, M. & Su, J. R. J. Am. Med. Assoc. **325**, 1101 – 1102 (2021).

原文出处：Six months of COVID vaccines: what 1.7 billion doses have taught scientists 标题发表在 2021 年 6 月 4 日的《自然》的新闻特写版块上

2、罕见病 RNAi 疗法！vutrisiran 在美国进入审查：3 个月皮下注射一次，治疗 hATTR 淀粉样变性伴多发性神经病!

行业领先的 RNAi 治疗公司 Alnylam 近日宣布，美国食品和药物管理局（FDA）已受理 vutrisiran 的新药申请（NDA），这是一种在研 RNAi 疗法，每 3 个月皮下注射一次，用于治疗成人遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性多发性神经病（hATTR-PN）。FDA 已指定

《处方药用户收费法》（PDUFA）目标日期为 2022 年 4 月 14 日。FDA 表示，目前没有计划召开咨询委员会会议，这是作为 NDA 审查的
一部分。

vutrisiran 在美国和欧盟已被授予治疗 ATTR 淀粉样变性的孤儿药资格（ODD），在美国还被授予了治疗 hATTR-PN 的快速通道资格（FTD）。根据 HELIOS-A 研究的结果，Alnylam 公司还计划在 2021 年向欧盟、巴西、日本提交了 vutrisiran 的监管申请文件。

Alnylam 公司副总裁兼 TTR 特许经营负责人 Rena Denoncourt 表示："我们很高兴 FDA 已经受理了 vutrisiran 的 NDA，这是基于 HELIOS-A 研究 9 个月的结果。如果获得批准，作为一款每 3 个月皮下注射一次的新疗法，vutrisiran 有潜力逆转疾病的多发性神经病表现。"

全球首个 RNAi 药物

vutrisiran 是一种在研的皮下注射 RNAi 疗法，用于治疗 ATTR 淀粉样变性，包括遗传性（hATTR）和野生型（wtATTR）淀粉样变性。vutrisiran 能够靶向并沉默特定的信使 RNA，在野生型和突变型转甲状腺素（TTR）蛋白制造出来之前进行阻断。vutrisiran 每季度（3 个月）皮下注射一次，可帮助减少 TTR 淀粉样蛋白在组织中的沉积，促进组织中沉积的 TTR 淀粉样蛋白的清除，并潜在地恢复这些组织的功能。vutrisiran 利用了 Alnylam 公司的增强稳定化学(ESC)-GalNAc 共轭递送平台，旨在提高效力和高代谢稳定性，可允许不那么频繁（infrequent）的皮下注射。

遗传性转甲状腺素（hATTR）淀粉样变性是一种可遗传的退行性致命性疾病，由 TTR 基因突变导致。TTR 蛋白主要在肝脏中产生，正常情况下是维生素 A 的载体，。TTR 基因突变可导致异常的淀粉样蛋白积聚并损害身体器官和组织，如周围神经和心脏，导致难以治疗的周围感觉运动神经病变、自主神经病变和/或心肌病以及其他疾病表现。hATTR 淀粉样变性代表了一个关键的未满足医疗需求，具有很高的发病率和死亡率，全球约有 5 万名患者。确诊后的中位生存期为 4.7 年，伴有心肌病的患者具有更短的生存期（中位数为 3.4 年）。

Alnylam 公司已推出了一款治疗 hATTR-PN 的药物 Onpattro（patisiran），该药于 2018 年 8 月获美国 FDA 批准，成为 RNAi 现象被发现整整 20 年以来获准上市的首款 RNAi 药物，适用于治疗 hATTR-PN 成人患者。

Onpattro 是一款通过静脉注射的 RNAi 药物，每 3 周给药一次。该药旨在靶向并沉默特异的信使 RNA（mRNA），阻断 TTR 蛋白的生成，这可能有助于减少沉积并促进 TTR 淀粉样蛋白在外周组织中的清除，并恢复这些组织的功能。

原文出处：Alnylam Announces U.S. Food and Drug Administration Acceptance of New Drug Application for Investigational Vutrisiran for the Treatment of the Polyneuropathy of Hereditary ATTR Amyloidosis