

# 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5期 总第65期 2022年5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：新型 ACE2 诱饵可有效中和新冠病毒变体奥密克戎 ..... 11
- 2、核靶向 AIE 光敏剂通过光动力及双酶抑制用于癌症治疗 ..... 12
- 3、CD：中国科学家打破肝癌免疫治疗耐药困境！复旦大学樊嘉院士/朱棣/徐泱团队揭示 IFN- $\alpha$  增强抗 PD-1 治疗机制 ..... 14
- 4、Nature 子刊：季红斌团队发现他汀类药物有望解决小细胞肺癌化疗耐药难题 ..... 22
- 5、Nat Med:接受基因治疗 2-4 年后 A 型血友病患者 mRNA 和蛋白表达会发生什么改变呢？ ..... 24
- 6、多篇重要成果解读中和性抗体疗法研究新进展！ ..... 26
- 7、Cancer Cell：重磅！CAR 有望治疗急性髓系白血病！ ..... 34

### 科研动态

论文写作前，如何进行构思呢？ ..... 38

## 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5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	《性发育异常的儿科内分泌诊断与治疗共识》解读	重庆医科大学学报	2022.47(3):259
2	《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)》重点修订内容深入解读	肝脏	2022.27(3):257
3	新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)	国际流行病学传染病学杂志	2022.49(2):73
4	《中国艾滋病诊疗指南(2021年版)》解读	国际流行病学传染病学杂志	2022.49(2):81
5	2021年美国甲状腺学会关于甲状腺未分化癌管理指南解读:实践精准医学	国际内分泌代谢杂志	2022.42(2):161
6	妊娠期急性脂肪肝临床管理指南(2022)	临床肝胆病杂志	2022.38(4):776
7	《2022年美国肝病学会实践指南:肝硬化失代偿期的症状管理和姑息性治疗》摘译	临床肝胆病杂志	2022.38(4):784
8	晚期肾透明细胞癌一线靶向治疗的优化选择中国专家共识(2022)	临床泌尿外科杂志	2022.37(5):329

9	《CO 中毒迟发性脑病诊断与治疗中国专家共识》(2021 年)解读	临床内科杂志	2022.39(4):280
10	早期(非黏液型附壁生长方式)肺腺癌冰冻切片病理诊断注意事项及标准化流程推广	同济大学学报医学版	2022.43(1):10
11	《欧洲变态反应与临床免疫学会严重过敏反应指南 2021 版》解读	中国小儿急救医学	2022.29(4):260
12	基层口服降糖药物联合及起始胰岛素治疗 2 型糖尿病中国专家共识	中国糖尿病	2022.30(5):321
13	儿童反复呼吸道感染临床诊疗路径(2022 版)	中国实用儿科杂志	2022.37(3):161
14	2021 年 Developmental Medicine & Child Neurology 《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	中国实用儿科杂志	2022.37(3):169
15	特纳综合征中国专家共识(2022 年版)	中国实用妇科与产科杂志	2022.38(4):424
16	子宫颈癌手术治疗质量控制标准中国专家共识之 QM-C1 型广泛性子宫切除篇	中国实用妇科与产科杂志	2022.38(4):434
17	《FIGO 2021 癌症报告》——阴道癌诊治指南解读	中国实用妇科与产科杂志	2022.38(4):443
18	《中国肿瘤临床》文章推荐:中国人群肺癌血清标志物临床应用及参考区间建立规范化流程专家共识	中国肿瘤临床	2022.49(5):253
19	《铂类药物晚期乳腺癌应用专家共识(2020 版)》解读	中国肿瘤临床	2022.49(6):271
20	2021 版 CSCO 胃癌诊疗指南转移性胃癌更新解读	中国肿瘤临床	2022.49(7):325

21	第5版 WHO 胸部肿瘤分类中胸膜及心包肿瘤部分解读	中华病理学杂志	2022.51(5):393
22	盆底超声检查中国专家共识(2022 版)	中华超声影像学杂志	2022.31(3):185
23	胎儿法洛四联症和右室双出口超声检查中国专家共识(2022 版)	中华超声影像学杂志	2022.31(3):192
24	胎儿完全型大动脉转位中孕期超声检查中国专家共识(2022 版)	中华超声影像学杂志	2022.31(3):197
25	胎儿主动脉缩窄超声检查中国专家共识(2022 版)	中华超声影像学杂志	2022.31(3):203
26	《症状性陈旧性胸腰椎骨质疏松性骨折手术治疗临床指南》要点解读	中华创伤杂志	2022.38(4):297
27	中国儿童维生素 D 营养相关临床问题实践指南	中华儿科杂志	2022.60(5):387
28	中国低龄孤独症谱系障碍患儿家庭干预专家共识	中华儿科杂志	2022.60(5):395
29	中国儿童消化道异物诊断、管理和内镜处理专家共识	中华儿科杂志	2022.60(5):401
30	中国儿童维生素 D 营养相关临床问题实践指南解读	中华儿科杂志	2022.60(5):408
31	儿童变应性鼻炎诊断和治疗指南（2022 年，修订版）	中华耳鼻咽喉头颈外科杂志	2022.57(4):392
32	颈深部脓肿诊断与治疗专家共识（2022）	中华耳鼻咽喉头颈外科杂志	2022.57(4):405

33	变应性鼻炎指南修订促进临床规范化诊疗	中华耳鼻咽喉头颈外科杂志	2022.57(4):413
34	能量 CT 临床应用中国专家共识	中华放射学杂志	2022.56(5):476
35	胆汁淤积性肝病管理指南（2021）	中华肝脏病杂志	2022.30(3):253
36	原发性胆汁性胆管炎的诊断和治疗指南（2021）	中华肝脏病杂志	2022.30(3):264
37	《肝豆状核变性诊疗指南（2022 年版）》解读	中华肝脏病杂志	2022.30(3):276
38	淋巴瘤 18F-FDG PET/CT 及 PET/MR 显像临床应用指南(2021 版)解读与展望	中华核医学与分子影像杂志	2022.42(4):193
39	急诊创伤疼痛管理专家共识	中华急诊医学杂志	2022.31(4):436
40	中心静脉导管冲管及封管专家共识	中华急诊医学杂志	2022.31(4):442
41	急诊胸痛心血管标志物检测专家共识	中华急诊医学杂志	2022.31(4):448
42	企业应对工作场所心脏骤停专家共识	中华急诊医学杂志	2022.31(4):459
43	综合医院结核分枝杆菌感染实验室检查共识	中华检验医学杂志	2022.45(4):343
44	医学实验室真空采血管性能评估专家共识	中华检验医学杂志	2022.45(4):354

45	口腔门诊笑气-氧气吸入镇静技术操作指南	中华口腔医学杂志	2022.57(4):319
46	恒牙外伤牙固定术技术专家共识	中华口腔医学杂志	2022.57(4):326
47	儿童阴茎修复手术后疼痛管理专家共识(2022 版)	中华泌尿外科杂志	2022.43(4):241
48	《中国多发性骨髓瘤诊治指南》2022 年修订诊断部分解读	中华内科杂志	2022.61(5):463
49	《中国多发性骨髓瘤诊治指南》2022 年修订新诊断患者治疗部分解读	中华内科杂志	2022.61(5):465
50	复发难治性多发性骨髓瘤治疗解读	中华内科杂志	2022.61(5):469
51	中国多发性骨髓瘤诊治指南(2022 年修订)	中华内科杂志	2022.61(5):480
52	经皮胆管腔内射频消融治疗恶性胆管梗阻中国专家共识(2022 年版)	中华内科杂志	2022.61(5):488
53	门静脉高压出血急救流程专家共识(2022)	中华内科杂志	2022.61(5):496
54	原发性甲状腺功能亢进症热消融治疗专家共识及操作规范(2022 年版)	中华内科杂志	2022.61(5):507
55	大动脉炎诊疗规范	中华内科杂志	2022.61(5):517
56	复发性多软骨炎诊疗规范	中华内科杂志	2022.61(5):525

57	中国低血磷性佝偻病/骨软化症诊疗指南	中华内分泌代谢杂志	2022.38(4):267
58	特应性皮炎外用制剂合理应用及患者指导专家共识	中华皮肤科杂志	2022.55(4):281
59	特应性皮炎湿包疗法临床应用专家共识	中华皮肤科杂志	2022.55(4):289
60	中国发作性睡病诊断与治疗指南（2022版）	中华神经科杂志	2022.55(5):406
61	阿尔茨海默病源性轻度认知障碍诊疗中国专家共识 2021	中华神经科杂志	2022.55(5):421
62	中国帕金森病睡眠障碍管理专家共识	中华神经科杂志	2022.55(5):441
63	内镜经鼻颅底外科手术中中枢神经系统感染诊治中国专家共识	中华神经外科杂志	2022.38(3):220
64	儿童系统性红斑狼疮临床诊断与治疗专家共识(2022版)	中华实用儿科临床杂志	2022.37(9):641
65	解热镇痛药在儿童发热对症治疗中处方审核建议	中华实用儿科临床杂志	2022.37(9):653
66	日本食物过敏指南(2020)解读	中华实用儿科临床杂志	2022.37(9):660
67	中国哮喘儿童运动处方专家共识	中华实用儿科临床杂志	2022.37(8):563
68	中国儿童食物过敏循证指南	中华实用儿科临床杂志	2022.37(8):572

69	Tourette 综合征及其他抽动障碍心理干预的欧洲临床指南(2021 版)解读	中华实用儿科临床杂志	2022.37(8):596
70	葡萄糖激酶基因突变导致的单基因糖尿病诊治专家共识	中华糖尿病杂志	2022.14(4):298
71	基层医疗机构成人 2 型糖尿病患者自我管理教育与支持专家共识	中华糖尿病杂志	2022.14(4):307
72	腰椎间盘突出症诊治与康复管理指南	中华外科杂志	2022.60(5):401
73	中国移植器官保护专家共识(2022 中文版)	中华外科杂志	2022.60(5):409
74	开腹贲门周围血管离断术中国专家共识(2021 版)	中华外科杂志	2022.60(5):424
75	美国糖尿病学会 2022 年“妊娠合并糖尿病诊治指南”介绍	中华围产医学杂志	2022.25(4):313
76	局部进展期胃癌规范化淋巴结清扫范围中国专家共识(2022 版)	中华胃肠外科杂志	2022.25(4):277
77	造血干细胞移植后肝窦隙阻塞综合征诊断与治疗中国专家共识(2022 年版)	中华血液学杂志	2022.43(3):177
78	造血干细胞移植后静脉血栓栓塞症诊断与防治中国专家共识(2022 年版)	中华血液学杂志	2022.43(3):184
79	重症患者中心静脉导管管理中国专家共识(2022 版)	中华消化外科杂志	2022.21(3):313
80	《2021 年欧洲胃肠内镜学会非静脉曲张性上消化道出血的内镜诊断和管理指南》解读	中华消化内镜杂志	2022.39(3):174

81	室性心律失常中国专家共识基层版	中华心律失常学杂志	2022.26(2):106
82	中国冠状动脉左主干分叉病变介入治疗指南	中华心血管病杂志	2022.50(4):349
83	中美欧心力衰竭相关指南和共识中患者自我管理的推荐意见及其比较	中华心血管病杂志	2022.50(4):420
84	中国儿童白内障围手术期管理专家共识（2022年）	中华眼科杂志	2022.58(5):326
85	高龄脊柱手术患者围手术期多学科评估中国专家共识	中华医学杂志	2022.102(17):1245
86	高渗盐水治疗脑水肿及颅内高压的专家共识	中华医学杂志	2022.102(17):1258
87	CT引导下茎乳孔面神经射频治疗面肌痉挛技术规范中国专家共识	中华医学杂志	2022.102(17):1267
88	白塞葡萄膜炎的诊治建议	中华医学杂志	2022.102(17):1272
89	2021年《成人1型糖尿病管理：ADA/EASD联合共识》解读	中华医学杂志	2022.102(16):1139
90	脊柱脊髓海绵状血管畸形诊疗专家共识	中华医学杂志	2022.102(16):1159
91	中华医学会胃癌临床诊疗指南（2021版）	中华医学杂志	2022.102(16):1169
92	脑脊液漏规范化管理中国专家共识	中华医学杂志	2022.102(15):1057

93	原发性脑干出血诊治中国神经外科专家共识	中华医学杂志	2022.102(15):1068
94	类风湿关节炎超药品说明书用药中国专家共识（2022版）	中华医学杂志	2022.102(15):1076
95	非传统血脂指标与动脉粥样硬化性心血管疾病风险管理中国专家共识	中华预防医学杂志	2022.56(4):405
96	恩沙替尼治疗间变性淋巴瘤激酶阳性非小细胞肺癌专家共识	中华肿瘤杂志	2022.44(4):297
97	中国恶性肿瘤日间诊疗专家共识(2022版)	中华肿瘤杂志	2022.44(4):307
98	新型冠状病毒肺炎患者血栓防治相关国内外指南概览	药物不良反应杂志	2022.24(4):197

## 临床动态

### 1、Science 子刊：新型 ACE2 诱饵可有效中和新冠病毒变体奥密克戎

俗话说，最好的防御就是好的进攻。如今，在一项新的研究中，来自日本大阪大学和京都府立医科大学的研究人员发现，对冠状病毒 SARS-CoV-2 感染的最好防御可能是一个好的诱饵。他们指出一种特别设计的“诱饵”病毒受体在细胞和实验动物模型中降低了 SARS-CoV-2 的 Omicron（奥密克戎）变体的感染性。相关研究结果发表在 2022 年 4 月 26 日的期刊上，论文标题为“An engineered ACE2 decoy neutralizes the SARS-CoV-2 Omicron variant and confers protection against infection in vivo。”

## An engineered ACE2 decoy neutralizes the SARS-CoV-2 Omicron variant and confers protection against infection in vivo

NARIKO IKEMURA , SHUNTA TAMINISHI , TOHRU INABA , TAKAO ARIMORI , DAISUKE MOTOOKA , KAZUTAKA KATOH ,  
YUHEI KIRITA , YUSUKE HIGUCHI, SONGLING LI , TATSUYA SUZUKI, YUMI ITOH, YUKI OZAKI , SHOTA NAKAMURA , SATOAKI MATOBA  
, DARON M STANDLEY , TORU OKAMOTO , JUNICHI TAKAGI , AND ATSUSHI HOSHINO 

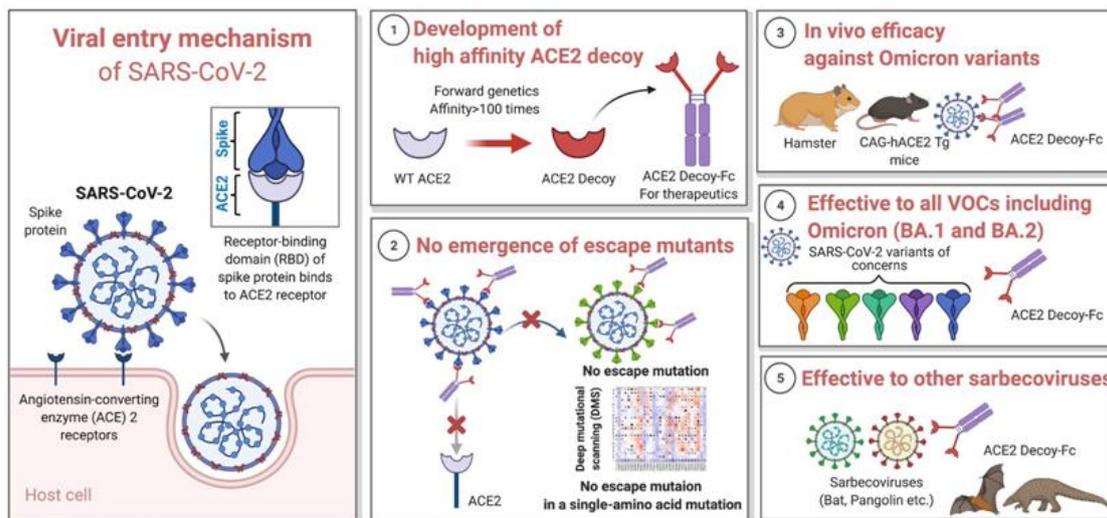
fewer

[Authors Info & Affiliations](#)

SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE • 26 Apr 2022 • First Release • DOI: 10.1126/scitranslmed.abn7737

目前对 SARS-CoV-2 感染的大多数治疗方法涉及经设计后用来中和这种病毒的抗体。然而，这些抗体的有效性因 SARS-CoV-2 变体的不同而不同，而且这种病毒可以迅速产生突变，帮助它“逃脱”中和。另一种策略是使用模拟 SARS-CoV-2 受体--ACE2---的诱饵。通过这种方法，SARS-CoV-2 与 ACE2 诱饵结合，而不是与表达 ACE2 蛋白的宿主细胞结合，因此这种病毒从未接触或进入这些细胞。

论文共同通讯作者 Atsushi Hoshino 说，“通过基因改造在 ACE2 中引入小的突变，我们能够提高它对 SARS-CoV-2 刺突蛋白的亲合力，以至于它能够像治疗性抗体一样中和这种病毒。然而，SARS-CoV-2 的 Omicron 变体在刺突蛋白中存在许多新的突变，因此我们想知道我们的工程化 ACE2 诱饵是否也能有效地预防这种变体的感染。”为了做到这一点，这些作者用 SARS-CoV-2 的不同变体感染细胞，并用工程化的 ACE2 诱饵处理它们。



研发和评价高亲和力 ACE2 诱饵

图片来自 Science Translational Medicine, 2022, doi:10.1126/scitranslmed.abn7737

Hoshino 解释说，“这些结果是非常清楚的。这种工程化 ACE2 诱饵有效地中和了 SARS-CoV-2 的 Omicron 变体，达到了与原始的 SARS-CoV-2 毒株相媲美的水平。”

此外，用这种工程化 ACE2 诱饵治疗仓鼠或小鼠，可以保护它们免受 Omicron 的影响，从而减少严重的感染并提高生存机会。

Hoshino 解释说，“我们的研究结果表明 ACE2 诱饵是治疗包括 Omicron 在内的多种 SARS-CoV-2 变体的一个有用的治疗方案。”

此外，详细分析发现 Omicron 变体极不可能“逃脱”ACE2 诱饵的中和作用，这与 Omicron 通过突变迅速逃避基于抗体治疗的中和作用的趋势不同。鉴于这种工程化 ACE2 诱饵也能够中和通常感染动物的与 SARS-CoV-2 相关的其他病毒，这种策略有可能也有利于控制未来的疫情爆发。

原文出处：

1) . Nariko Ikemura et al. An engineered ACE2 decoy neutralizes the SARS-CoV-2 Omicron variant and confers protection against infection in vivo. Science Translational Medicine, 2022, doi:10.1126/scitranslmed.abn7737.

2) . Decoy receptor protects against omicron infection

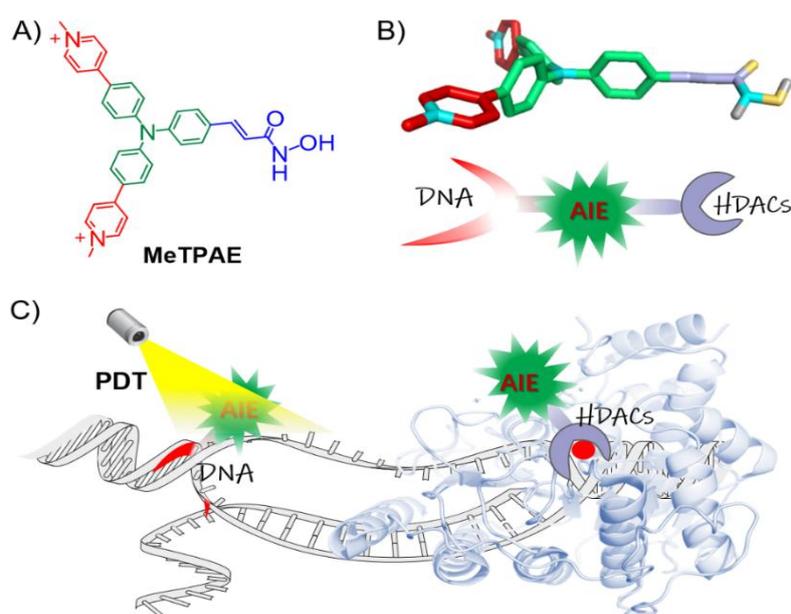
<https://medicalxpress.com/news/2022-04-decoy-receptor-omicron-infection.html>

## 2、核靶向 AIE 光敏剂通过光动力及双酶抑制用于癌症治疗

三苯胺结构具有双光子特性，经过功能性修饰或金属配位可实现亚细胞器或生物分子靶向，在生物医药，分子探针等领域具有广阔的应用前景。中山大学化学学院毛宗万教授

课题组从多维度对三苯胺骨架进行结构单元功能化，取得系统性研究成果。例如：开发了二价铂配位的三脚架型人端粒 G-四链体 DNA 稳定剂，实现了端粒酶的高效抑制 (*Nat. Commun.*, 2018, 9, 1-11); 设计了对 G-四链体 DNA 荧光寿命选择性响应的三脚架阳离子探针，通过荧光寿命成像首次实现了正常细胞和癌细胞的可视化区分 (*Angew. Chem. Int. Ed.* 2020, 132, 9806-9813); 采用线粒体膜和 mtDNA 双色响应的三苯胺骨架探针，通过超分辨成像技术首次追踪并定义了细胞胀亡的精细过程 (*Adv. Sci.* 2021, 202004566)等。

在此基础上，近日，毛宗万教授课题组联合新加坡国立大学刘斌教授共同开发了一种基于三苯胺结构的核靶向光敏剂 (MeTPAE)，MeTPAE 不仅具有高效 ROS 产率，其优异的双光子吸收性质也为其双光子光动力治疗提供了便利。一方面，MeTPAE 可以抑制核内组蛋白去乙酰化酶 (HDACs) 的活性。另一方面由于其 AIE 特性，MeTPAE 与核酸结合可以产生强荧光，以及稳定的端粒 G4DNA 结合力。得益于其优异的 ROS 生成效率，MeTPAE 可以有效地破坏核酸并抑制端粒酶活性。



图注：A: MeTPAE 的化学结构。B 和 C: MeTPAE 对核酸和组蛋白去乙酰化酶 (HDACs) 的双重作用示意图。MeTPAE 进入细胞核后，不仅可以与 HDACs 相互作用抑制细胞增殖，还可以通过 PDT 精确地破坏端粒和核酸。

实验发现，MeTPAE 可以对 DNA，尤其是端粒 G4DNA 表现出敏感的荧光响应。MeTPAE 不仅是一种有效的光激活端粒酶抑制剂 (有效抑制率 EC50 为  $2.41 \pm 0.10 \mu\text{M}$ ); MeTPAE 在光照条件下也具有有效的 DNA 切割活性。使用商业化检测试剂盒对分子的 HDA

Cs 的抑制活性进行评价，结果发现 MeTPAE 具有与 FDA 批准的抑制剂（SAHA, romidepsin 和 panobinostat）相似的 HDACs 抑制活性，这为 MeTPAE 的抗肿瘤能力提供了基础。通过共聚焦成像的单/双光子通道可以同时检测到 MeTPAE 不断富集于细胞核，并可用于追踪细胞的有丝分裂过程。在黑暗条件下，相比于 HeLa 细胞，人的原代正常成纤维细胞具有更高的存活率；在光照条件下，MeTPAE 可以通过光动力方式更显著地杀伤肿瘤细胞。该工作通过开发能够细胞核靶向的药物分子，并将分子单元官能化实现了单分子多途径（肿瘤细胞端粒酶抑制，组蛋白去乙酰化抑制剂以及双光子光动力(PDT) )的癌症治疗，为恶性肿瘤的高效治疗提供了新途径。

相关研究成果以“A Nuclear - Targeted AIE Photosensitizer for Enzyme Inhibition and Photosensitization in Cancer Cell Ablation”为题发表在 *Angewandte Chemie International Edition*，并被选作 Hot Paper 文章。毛宗万教授和新加坡国立大学刘斌教授为共同通讯作者，化学学院的博士毕业生王康男为第一作者，中山大学化学学院为本成果的第一通讯单位。该工作得到国家自然科学基金、中央高校基本科研业务费，生物无机与合成化学教育部重点实验室的大力支持。

来源：中山大学 2022-04-30 08:51

### 3、CD：中国科学家打破肝癌免疫治疗耐药困境！复旦大学樊嘉院士/朱棣/徐泱团队揭示 I FN- $\alpha$ 增强抗 PD-1 治疗机制

在全球范围内，肝脏肿瘤（肝细胞癌，HCC）发生率持续增加，成为危害公共健康的重要因素[1]。有预测显示，在 2025 年以前，每年将有超过一百万新增 HCC 患者[2]。世界卫生组织国际癌症研究机构发布的数据显示，2020 年我国 HCC 发生率高居世界第八位，而在我国所有癌症中，HCC 发病率位居第五位，死亡率位居第二位，HCC 的防控及治疗刻不容缓！

在过去的五年中，免疫检查点抑制剂（ICI）为 HCC 治疗带来了巨大的变革。相较于传统的 HCC 一线治疗药物索拉非尼，多种联合治疗方案，如阿替利珠单抗（PD-L1）和贝伐珠单抗（VEGF-A）的联合治疗、度伐利尤单抗（PD-L1）和 Tremelimumab（CTLA-4）的联合治疗、阿替利珠单抗和 Cabozantinib（多靶点酪氨酸酶抑制剂）的联合治疗等等，均取得了更好的治疗效果。除此之外，纳武利尤单抗（PD-1）和伊匹木单抗（CTLA-4）的联合治疗方案、帕博利珠单抗（PD-1）的单一治疗方案更是因其出色的早期临床数据，进入美国食品药品监督管理局（FDA）的快速审批通道[3]。

然而，亚洲的 HCC 患者对 ICI 治疗方案的客观响应率（ORR）并不理想[4]，因此，了解 HCC 免疫抑制微环境具有极其重要的意义，如何打破免疫治疗耐受，并开发新型免疫治疗方案成为重中之重。

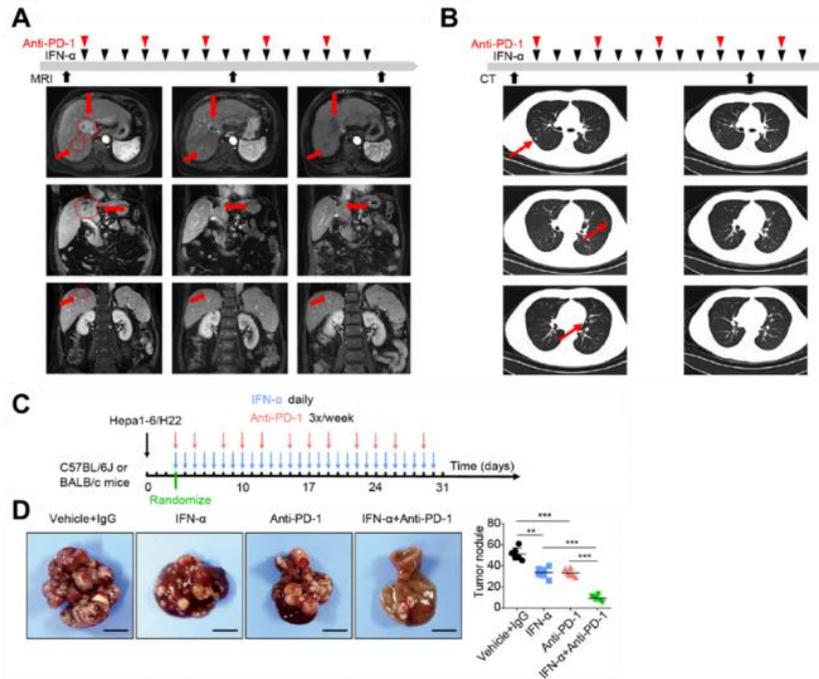
近日，复旦大学附属中山医院樊嘉院士、复旦大学基础医学院药理学系朱棣，以及复旦大学附属中山医院徐泱团队合作，在著名期刊 *Cancer Discovery* 发表重要研究成果。



他们利用 HCC 患者的临床研究和小鼠 HCC 模型，发现干扰素（IFN）- $\alpha$ 通过调控 HCC 细胞中 FosB 的转录活动，抑制缺氧诱导因子 HIF1 $\alpha$ ，从而抑制 HCC 细胞糖酵解，降低对葡萄糖的摄取，重塑并形成富含葡萄糖的肿瘤微环境（TME）；高葡萄糖的 TME 促进 T 细胞 mTOR-FOXO1 信号通路活化，使肿瘤浸润 CD8<sup>+</sup>T 细胞高表达共刺激分子 CD27，增强其杀伤功能，放大 PD-1 阻断对 HCC 的治疗效果[5]。更重要的是，IFN- $\alpha$ +PD-1 阻断联合治疗方案在 HCC 患者中具有较高的响应率，并显著抑制 HCC 的疾病进展。

他们的研究成果为开辟 HCC 新型免疫治疗方案提供了坚实可靠的理论基础，其取得的前期临床试验成果令人兴奋不已！复旦大学附属中山医院胡博主治医师、中山医院喻敏成博士研究生、中山医院马晓路博士、中山医院孙嘉磊博士研究生、药学院刘成龙博士研究生为该文共同第一作者。

接下来咱们就一起看看，樊嘉院士/朱棣/徐泱团队是如何探索 IFN- $\alpha$ +PD-1 阻断对 HCC 的治疗效果及其背后的免疫学机制。

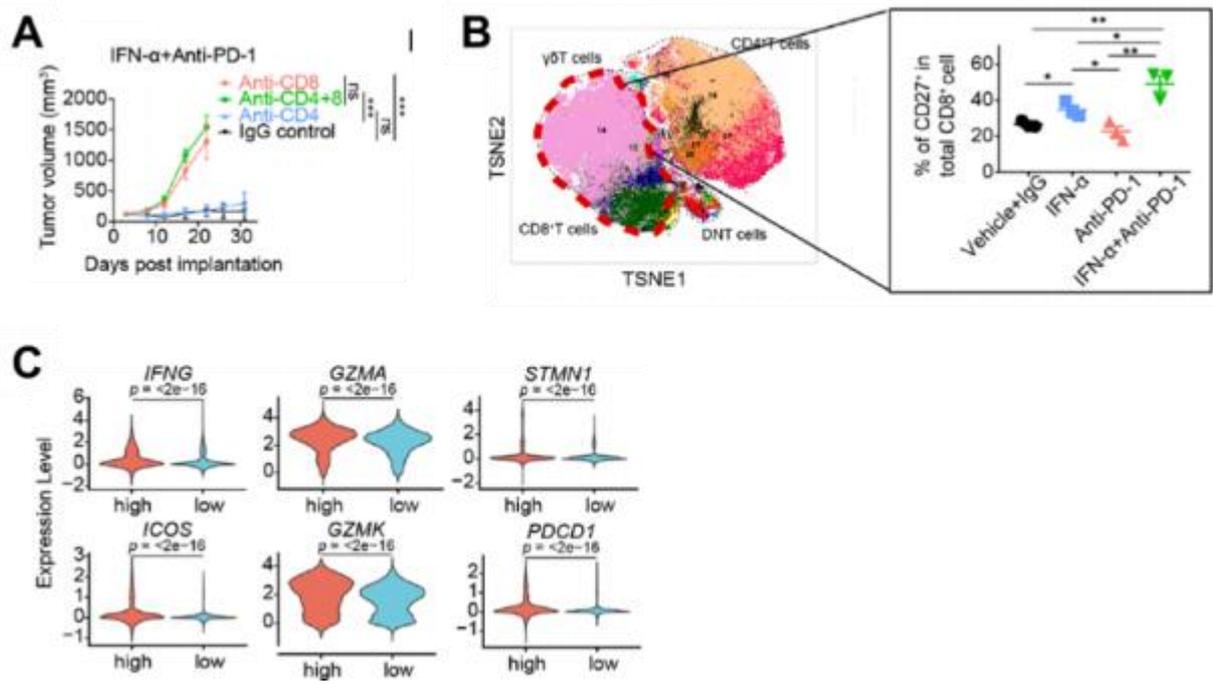


IFN- $\alpha$ +PD-1 阻断联合治疗显著抑制肿瘤发生发展

为了观察 IFN- $\alpha$ +PD-1 阻断的联合治疗效果，研究人员观察了 15 例无法进行手术切除的肝癌患者，并给予 IFN- $\alpha$ +PD-1 阻断联合治疗。令人惊讶的是，联合治疗后 ORR 为 40.0%，疾病控制率（DCR）高达 80.0%，同时没有出现因治疗导致的死亡病例。

其中 1 号患者是一名 67 岁的女性，曾做过动脉插管化疗栓塞术（TACE），并随后接受 PD-1 阻断治疗，但是临床反应较小，最终导致疾病持续加重。该患者肝脏中最大的肿瘤（2.3×4.1 厘米）位于 VIII 节段，靠近肝门静脉分支。然而，经过 7 周的 IFN- $\alpha$ +PD-1 阻断联合治疗后，该患者的肿瘤出现坏死，其体积显著变小。在后期的随访观察中，该患者的肿瘤大小也未增加，同时也没有出现副作用。

2 号患者是一名 34 岁的男性，其肝癌十分巨大。该患者经过多次 TACE 治疗和两次肝切除，随后也接受 PD-1 阻断治疗。在治疗后的一年内，该患者并未出现明显的肝癌复发迹象。但两年后，该患者出现呼吸困难的症状，经 CT 检测发现，肺脏出现 10 个以上的肿瘤转移灶。值得庆幸的是，经过两个月的 IFN- $\alpha$ +PD-1 阻断联合治疗后，CT 检测发现该患者肺脏中的多个肿瘤转移灶被完全清除，同时最大的肿瘤结节（1.4 厘米）显著缩小，也没有出现新的转移灶。



IFN- $\alpha$ +PD-1 阻断联合治疗促进 CD27+CD8+T 细胞比例

为了探究 IFN- $\alpha$ +PD-1 阻断联合治疗方案的免疫学机制，研究人员利用肝癌细胞系 Hepa1-6 细胞和 H22 细胞构建原位同基因小鼠肝癌模型。结果发现，相较于 IFN- $\alpha$ 或 PD-1 阻断等单一治疗，IFN- $\alpha$ +PD-1 阻断联合治疗能够显著抑制肿瘤的发生发展，同时，荷瘤小鼠生存期明显延长。更重要的是，IFN- $\alpha$ +PD-1 阻断联合治疗能够诱导肿瘤坏死，进而完全清除肺脏中的转移灶。进一步分析发现 IFN- $\alpha$ +PD-1 阻断联合治疗依赖健全的免疫系统，同时 IFN- $\alpha$ 直接作用于表达其受体（IFNAR1）的 HCC 细胞。

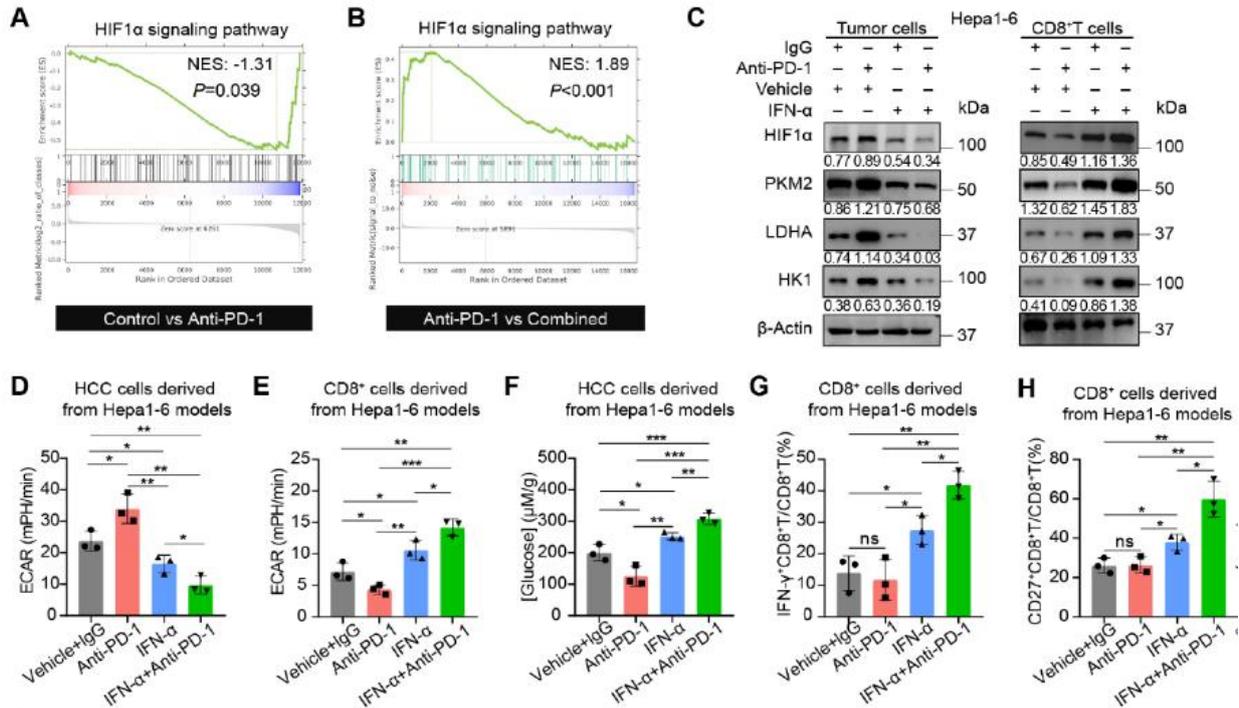
为了解 IFN- $\alpha$ +PD-1 阻断联合治疗对 TME 中浸润的免疫细胞的影响，研究人员分离肿瘤组织中的 CD45+免疫细胞，并使用质谱流式（CyTOF），检测了 42 种细胞表面或胞内的免疫指标。结果发现，IFN- $\alpha$ +PD-1 阻断联合治疗能够显著降低耗竭 CD8+T 细胞前体的数量。

接下来，研究人员对 Hepa1-6 荷瘤小鼠进行了 CD4+T 细胞和 CD8+T 细胞的清除实验。结果发现 CD8+T 细胞在其中发挥了重要作用。结合 CyTOF 和多色免疫荧光的检测结果，研究人员观察到经过 IFN- $\alpha$ +PD-1 阻断联合治疗后，肿瘤组织中 CD27+CD8+T 细胞亚群的数量显著增加。除此之外，研究人员将 HCC 患者培育的类器官（PDO）与自体的肿瘤浸润免疫细胞共培养，也观察到了类似的现象，即 IFN- $\alpha$ +PD-1 阻断联合处理能够在最大程度上增加 CD8+T 细胞上 CD27 的表达。

那么，CD27 表达是否能够促进 CD8+T 细胞的抗肿瘤功能呢？为此，研究人员利用 Cd27 特异性的 siRNA，敲低肿瘤浸润 CD8+T 细胞上 CD27 的表达。与预期的一致，CD27

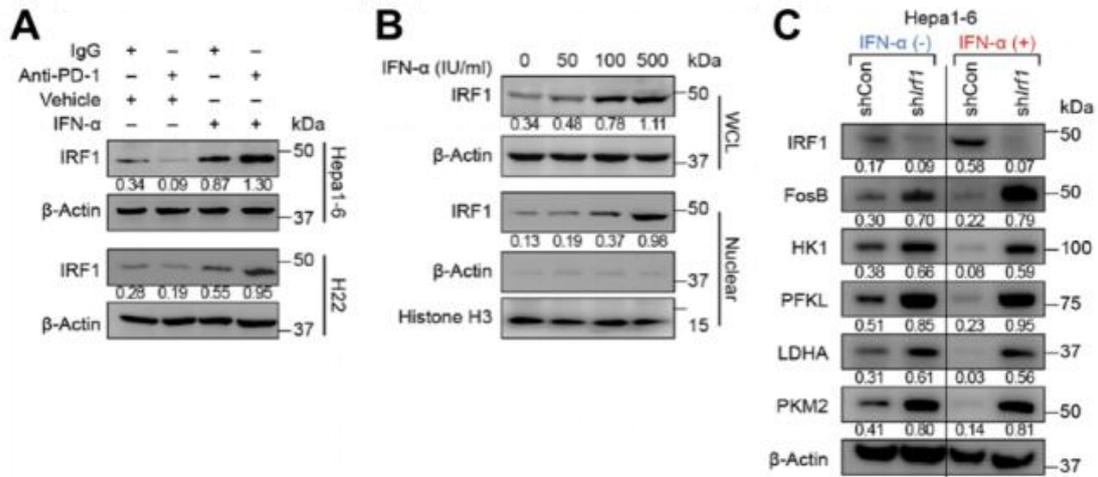
下降后，CD8<sup>+</sup>T 细胞分泌炎性细胞因子和细胞毒性颗粒的能力显著降低。同时，HCC 患者肿瘤组织的单细胞测序结果也证实，CD27<sup>high</sup>CD8<sup>+</sup>T 细胞上细胞毒性和增殖相关的基因表达水平也明显增加。有趣的是，HCC 患者肿瘤组织中的 CD27<sup>high</sup>CD8<sup>+</sup>T 细胞上 PD-1 的表达亦高于 CD27<sup>low</sup>CD8<sup>+</sup>T 细胞。

以上结果暗示 CD27<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T 细胞亚群可能在 IFN- $\alpha$ +PD-1 阻断联合治疗的过程扮演了重要角色。



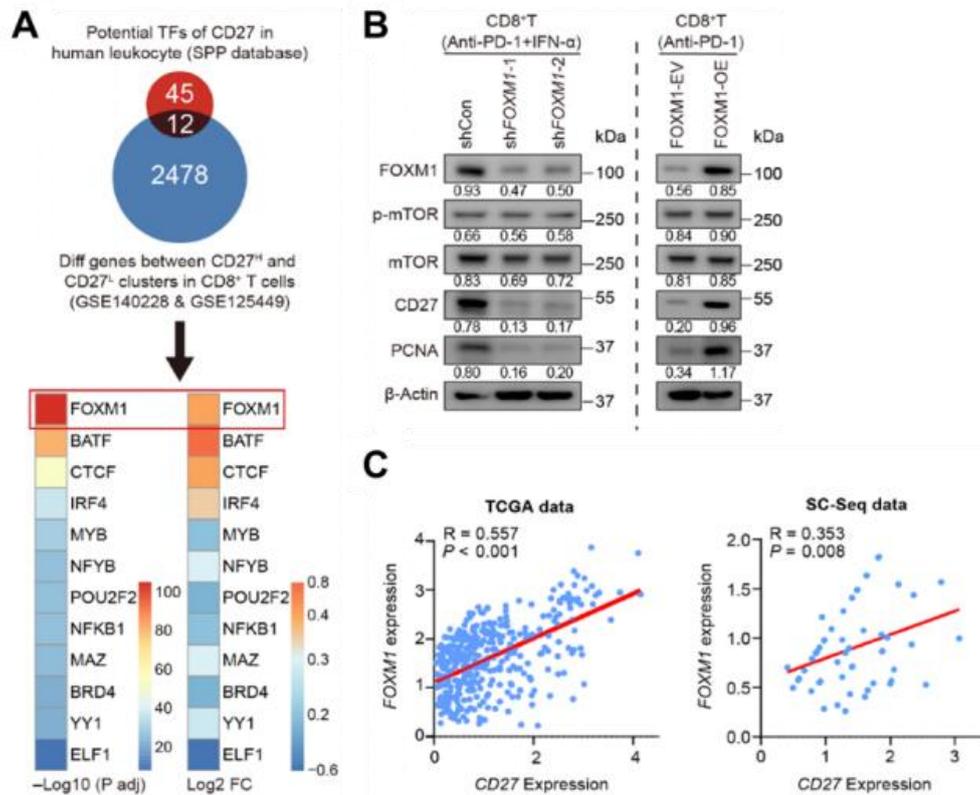
IFN- $\alpha$ +PD-1 阻断联合治疗抑制肿瘤细胞糖酵解

基因集富集分析（GSEA）和免疫印迹实验均证实，阻断 PD-1 会促进肿瘤细胞中的 HIF1 $\alpha$  信号通路，然而，联合治疗则显著抑制 HIF1 $\alpha$  信号通路。与肿瘤细胞相反的是，肿瘤浸润 CD8<sup>+</sup>T 细胞在经过 PD-1 阻断后，HIF1 $\alpha$  及其下游分子的表达有所下降，而 IFN- $\alpha$ +PD-1 阻断联合处理则会起到相反的结果，导致 CD8<sup>+</sup>T 细胞摄取葡萄糖的能力增强，从而促进其增殖和活化。



IFN-α通过 IRF1-FosB 信号轴负调 HIF1α

HIF1α在糖酵解过程中发挥了重要作用，因此研究人员进行了细胞外酸化率（ECAR）实验。与 HIF1α信号通路的变化一致，阻断 PD-1 能够促进肿瘤细胞糖酵解，而 IFN-α+PD-1 阻断联合处理会显著抑制肿瘤细胞糖酵解。在 CD8<sup>+</sup>T 细胞中得到了截然相反的结果。并且，阻断 PD-1 后，TME 中葡萄糖含量明显降低，而 IFN-α处理则会逆转这一变化。



IFN-α+PD-1 阻断联合治疗活化 mTOR-FOXM1 信号通路

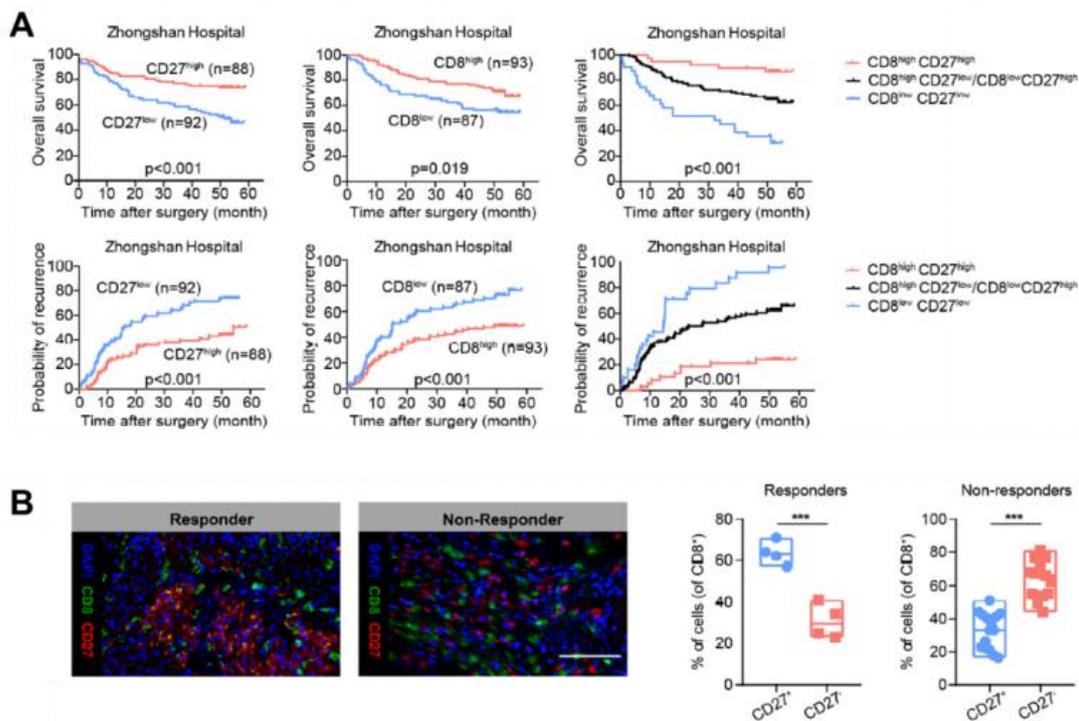
深入研究发现 IFN-α处理会促进肿瘤细胞中转录因子 IRF1 的表达，并使其向核内聚集，继而抑制促癌基因 FosB 的表达，而 FosB 会与 HIF1α结合，导致 HIF1α无法继续促进糖酵

解相关基因的表达，如 Pfk1, Hk1, Pkm2 和 Ldha 等等，最后造成肿瘤细胞糖酵解能力下降，形成葡萄糖含量变高的 TME。

TME 中葡萄糖含量越高，CD8+T 细胞中 p-mTOR、HIF1 $\alpha$ 、PKM2、LDHA 和 CD27 等分子的蛋白水平越高，并且，这一过程依赖 mTOR 信号通路。为了研究 mTOR 对 CD27 的调控作用，研究人员利用信号通路计划 (SPP) 数据库，预测人白细胞中调控 CD27 的转录因子，并与单细胞数据进行整合分析。发现 CD27<sup>high</sup>CD8+T 细胞高表达 FOXM1。虽然在稳态下，CD8+T 细胞过表达 Foxm1，不能增加 CD27+CD8+T 细胞的比例，但会显著促进 CD8+T 细胞分泌 IFN- $\gamma$ 和 IL-2。

有意思的是，CD8+T 细胞中 FOXM1 的表达在 IFN- $\alpha$ 处理后会明显增加，而 IFN- $\alpha$ +PD-1 阻断联合处理则会进一步放大这一现象。除此之外，高葡萄糖培养基也会促进 FOXM1 表达。相反的是，mTOR 抑制剂或 HIF1 $\alpha$ 抑制剂则会逆转 FOXM1 的表达。

随后，研究人员用 IFN- $\alpha$ +PD-1 阻断联合治疗荷瘤小鼠，并分离肿瘤浸润的 CD8+T 细胞，过表达和敲低实验均证实 FOXM1 能够促进 CD8+T 细胞表达 CD27。除此之外，研究人员在 HCC 的 TCGA 数据库和单细胞测序数据中也看到了类似的现象，即 CD27 和 FOXM1 表达水平呈明显正相关。

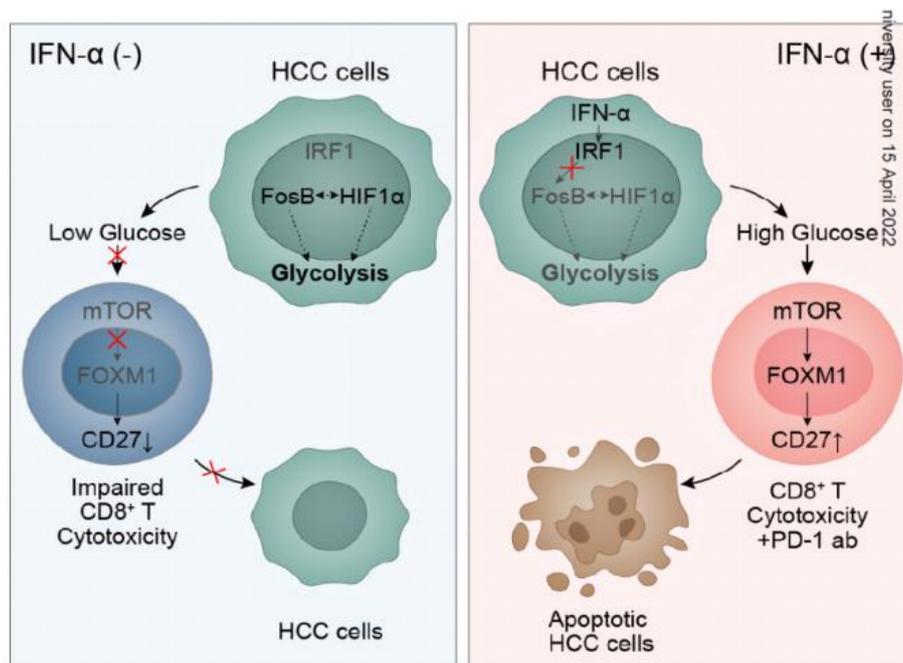


CD27 和 CD8 是 HCC 患者良好预后的重要指标

以上结果证实 IFN- $\alpha$ +PD-1 阻断联合治疗会重塑 TME，使得微环境中葡萄糖含量增加，激活 CD8+T 细胞中的 mTOR 信号通路，提高 FOXM1 表达水平，从而增强 Cd27 转录。

最后研究人员对 HCC 患者进行生存期预后分析，发现 CD27<sup>high</sup>CD8<sup>high</sup> 的细胞越多，患者的无进展生存期和总生存期越长，预后也越好。不仅如此，HCC 患者经过 PD-1 阻断治疗后，有响应的患者往往存在更多的肿瘤浸润 CD27+CD8+淋巴细胞。

总的来说，樊嘉院士/朱棣/徐泱的研究团队发现，IFN- $\alpha$ +PD-1 阻断联合治疗能够显著抑制肝癌小鼠或 HCC 病人中的肿瘤生长。深入研究证实，IFN- $\alpha$ 会诱导 HCC 细胞中 IRF1 表达，继而抑制 FosB 转录，导致 HIF1 $\alpha$ 的转录活动被抑制，使得 HCC 细胞糖酵解能力下降，重塑 TME。富含葡萄糖的 TME 又会活化 CD8+T 细胞的 mTOR-FOXM1 信号通路，导致共刺激分子 CD27 表达增加，促进 CD8+T 细胞的肿瘤免疫监视功能。



文章内容总结图

樊嘉院士及其团队任重而道远，他们设计的 IFN- $\alpha$ +PD-1 阻断联合治疗方案仍不成熟，比如，应扩大 HCC 临床患者群体，以检验 IFN- $\alpha$ +PD-1 阻断联合治疗的临床价值；需要系统性评估该治疗方案的不良反应；同时，还应探索 IFN- $\alpha$ +PD-1 阻断联合治疗对其它类型肿瘤的治疗效果。

但是，毫无疑问，樊嘉院士/朱棣/徐泱团队推出的 IFN- $\alpha$ +PD-1 阻断联合治疗方案振奋人心、令人激动！他们的初期临床试验和小鼠动物模型得到的效果也十分显著、意义重大！希望后续的相关临床试验也同样出色，为肿瘤的免疫学治疗做出里程碑式的贡献，也为广大肿瘤患者带来真正的希望！

#### 4、Nature 子刊：季红斌团队发现他汀类药物有望解决小细胞肺癌化疗耐药难题

小细胞肺癌约占肺癌的 15%，是所有肺癌亚型中恶性程度最高、预后最差的亚型，其 5 年生存率只有 5%。高转移、易耐药是小细胞肺癌最为显著的两个特征。由于小细胞肺癌的高转移性，大多数患者在确诊时已经发生远端转移，失去手术治疗的机会。

幸运的是，小细胞肺癌对化疗非常敏感，绝大多数患者在接受化疗后其体内肿瘤会发生显著消退。因此，与绝大多数实体瘤不同，小细胞肺癌的首选治疗方案不是手术而是化疗，而这直接造成了小细胞肺癌样本的获取非常困难，对小细胞肺癌发病机制的研究造成巨大的障碍。更令人头疼的是，虽然小细胞肺癌一开始对化疗高度敏感，其耐药性很快就会出现从而导致肿瘤复发。

由于没有后续有效的治疗药物，复发患者在医学伦理的限制下很少能够接受活检，而这些耐药样本的匮乏进一步造成目前对小细胞肺癌化疗耐药机制的理解严重不足；机制认知的不足又对开发后续新的治疗手段造成障碍，最终导致小细胞肺癌研究领域陷入了“临床样本难获取-耐药机制不清-缺乏有效后续治疗手段-临床样本难获取”的死循环。显然，打开这个死循环的关键还是在于临床样本的获取。

为达到这一目的，研究者必须在深入研究小细胞肺癌化疗耐药机制的基础上找到能够有效克服其耐药性的临床用药，才有可能在医学伦理的框架下进行耐药样本的获取并进行细致的分析。为了实现这一点，国际上一直努力尝试在患者体外建立能够真实模拟临床小细胞肺癌耐药过程的小鼠模型，比如建立患者来源肿瘤的小鼠移植瘤模型（PDX）并通过持续给药来模拟临床小细胞肺癌化疗耐药的过程，希望以此为突破口来深入理解小细胞肺癌化疗耐药的分子机制，并提出潜在的治疗策略。

尽管近年来国际上在小细胞肺癌化疗耐药研究领域已经取得了一些可喜的进展，但迄今为止尚未见到能够用于克服小细胞肺癌化疗耐药的临床用药报道。

中国科学院分子细胞科学卓越创新中心（生物化学与细胞生物学研究所）季红斌研究组在 Nature Cancer 期刊在线发表了中题为：Therapeutic targeting of the mevalonate-geranylgeranyl diphosphate pathway with statins overcomes chemotherapy resistance in small cell lung cancer 的研究论文。

该研究揭示了甲羟戊酸（MVA）- 香叶基香叶基二磷酸（GGPP）代谢途径在小细胞肺癌化疗耐药中的功能及其机制，并提出可以利用他汀类药物靶向 MVA-GGPP 代谢途径作为克服小细胞肺癌化疗耐药的策略用于临床后线治疗。



# Therapeutic targeting of the mevalonate-geranylgeranyl diphosphate pathway with statins overcomes chemotherapy resistance in small cell lung cancer

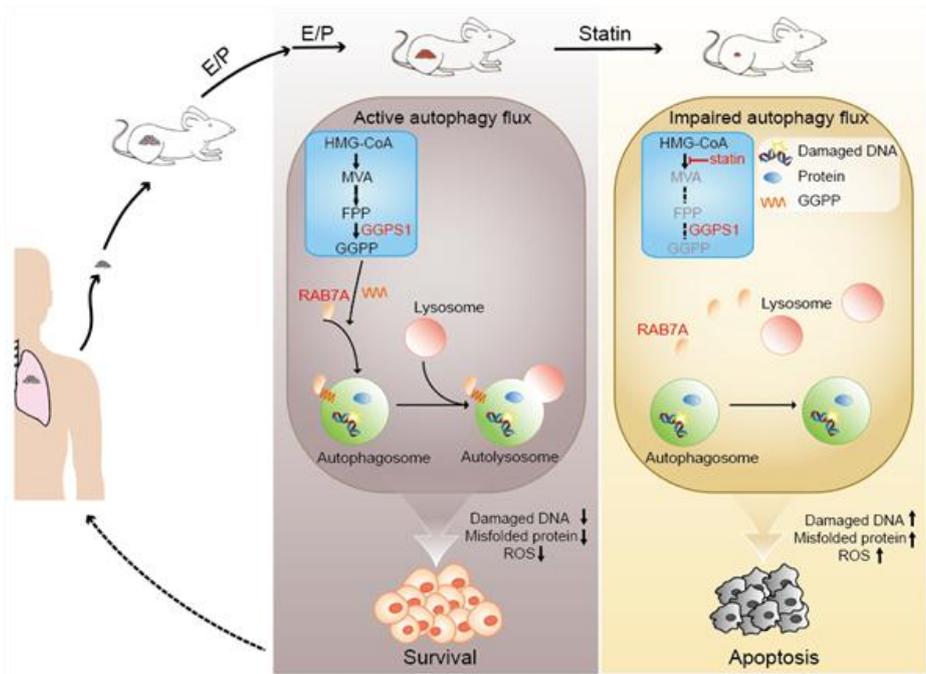
Chenchen Guo<sup>1,2,12</sup>, Ruijie Wan<sup>1,2,12</sup>, Yayi He<sup>3,12</sup>, Shu-Hai Lin<sup>4</sup>, Jiayu Cao<sup>1,2</sup>, Ying Qiu<sup>1,2</sup>, Tengfei Zhang<sup>1,2</sup>, Qiqi Zhao<sup>1,2,5</sup>, Yujia Niu<sup>4</sup>, Yujuan Jin<sup>1</sup>, Hsin-Yi Huang<sup>1</sup>, Xue Wang<sup>1</sup>, Li Tan<sup>6</sup>, Roman K. Thomas<sup>7,8,9</sup>, Hua Zhang<sup>10</sup>, Luonan Chen<sup>1,2,5</sup>, Kwok-Kin Wong<sup>10</sup>, Liang Hu<sup>1</sup> and Hongbin Ji<sup>1,2,5,11</sup>

该研究通过建立小细胞肺癌患者样本来源的异种移植瘤（PDX）和人小细胞肺癌细胞系来源的移植瘤小鼠模型，模拟临床给药方案对这些小鼠模型进行了长达一年半的化疗药物处理，最终建成了多个小细胞肺癌化疗耐药的小鼠模型。

在此基础上，研究人员专门利用一个含有 1971 个美国 FDA 认证的药物库来筛选能够特异性抑制化疗耐药细胞存活的潜在药物。有意思的是，他们发现抑制甲羟戊酸代谢途径的他汀类药物能够显著地抑制化疗耐药细胞的存活。利用另外一个含 256 个美国 FDA 认证的代谢类药物库进行筛选验证，他们同样发现多种他汀类药物可以特异性抑制化疗耐药细胞的存活。

研究人员由此猜测，化疗耐药的小细胞肺癌可能发生代谢重编程并依赖甲羟戊酸代谢途径来维持细胞存活。进一步的机制研究发现，他汀类药物主要是通过抑制甲羟戊酸代谢途径中香叶基香叶基二磷酸的生成，阻滞小 G 蛋白 RAB7A 的香叶基香叶基化修饰过程，使后者无法上膜发挥正常功能，进而抑制自噬体与溶酶体的融合，引发自噬流障碍，促使耐药细胞中 ROS 过度累积而发生细胞凋亡。

利用一系列获得性耐药和原发性耐药的 PDX 模型，研究人员进一步寻找对他汀类药物治疗响应较好的肿瘤标志物。他们发现，香叶基香叶基二磷酸合成酶 GGPS1 高表达的耐药肿瘤对他汀类药物非常敏感，而且化疗联合他汀类药物可以非常显著地克服小细胞肺癌化疗耐药。临床样本分析显示，高表达 GGPS1 的小细胞肺癌患者预后往往更差。令研究者备受鼓舞的是，他们发现三例化疗耐药的小细胞肺癌患者在接受化疗联合辛伐他汀治疗后病情都得到不同程度的缓解。



他汀类药物通过靶向 MVA-GGPP 代谢途径克服小细胞肺癌化疗耐药的模式图

综上所述，该研究通过建立并研究小细胞肺癌化疗耐药的小鼠模型，揭示了甲羟戊酸代谢在小细胞肺癌化疗耐药中的重要作用，并提出可以利用他汀类药物靶向 MVA-GGPP 代谢途径作为克服小细胞肺癌化疗耐药的策略用于临床后线治疗。此外，研究者合作发起了两项二期临床研究，以期深入评估他汀类药物联合化疗在化疗耐药小细胞肺癌患者中的疗效。一旦他汀类药物联合化疗被证明有效，这将打开“临床样本难获取-耐药机制不清-缺乏有效后续治疗手段-临床样本难获取”的死循环，为将来全面深入地揭示小细胞肺癌化疗耐药的分子机制奠定基石，有望为小细胞肺癌化疗耐药患者的精准治疗打开一扇窗，最终改善小细胞肺癌患者的临床治疗。

## 5、Nat Med:接受基因治疗 2-4 年后 A 型血友病患者 mRNA 和蛋白表达会发生什么改变呢？

A 型血友病是一种 X 连锁出血性疾病，由第八因子（FVIII）凝血蛋白活性不足引起。A 型血友病患者容易发生自发和创伤引起的软组织和关节出血，导致疼痛、致残的关节病，生活质量受损。迄今已有研究表明单次静脉注射 valoctocogene roxaparvovec（AAV5-hFVIII-SQ）进行因子 VIII 基因转移，在严重血友病 A 患者中显示出持续 5 年的临床效益。



在本研究中，研究人员使用了来自参加 valoctogene roxaparvovec 基因转移临床试验的严重 A 型血友病患者的肝脏活检样本，以描述载体基因组分布、外显体形式和基因转移后持续多年的载体 DNA 表达。这些发现提供了对使用 AAV 基因治疗平台成功进行人体肝脏体内转导背后的复杂分子机制的深入了解。

53.440 > Nat Med. 2022 Apr;28(4):789-797. doi: 10.1038/s41591-022-01751-0. Epub 2022 Apr 11.

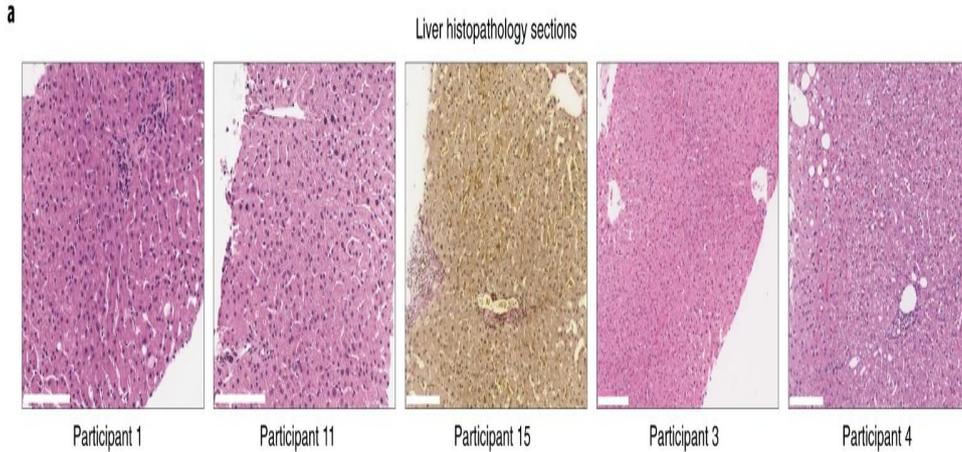
## Interindividual variability in transgene mRNA and protein production following adeno-associated virus gene therapy for hemophilia A

Sylvia Fong<sup>1</sup>, Bridget Yates<sup>2</sup>, Choong-Ryoul Sihm<sup>2</sup>, Aras N Mattis<sup>3,4</sup>, Nina Mitchell<sup>2</sup>, Su Liu<sup>2</sup>, Chris B Russell<sup>2</sup>, Benjamin Kim<sup>2</sup>, Adebayo Lawal<sup>2</sup>, Savita Rangarajan<sup>5</sup>, Will Lester<sup>6</sup>, Stuart Bunting<sup>2</sup>, Glenn F Pierce<sup>7</sup>, K John Pasi<sup>8</sup>, Wing Yen Wong<sup>2</sup>

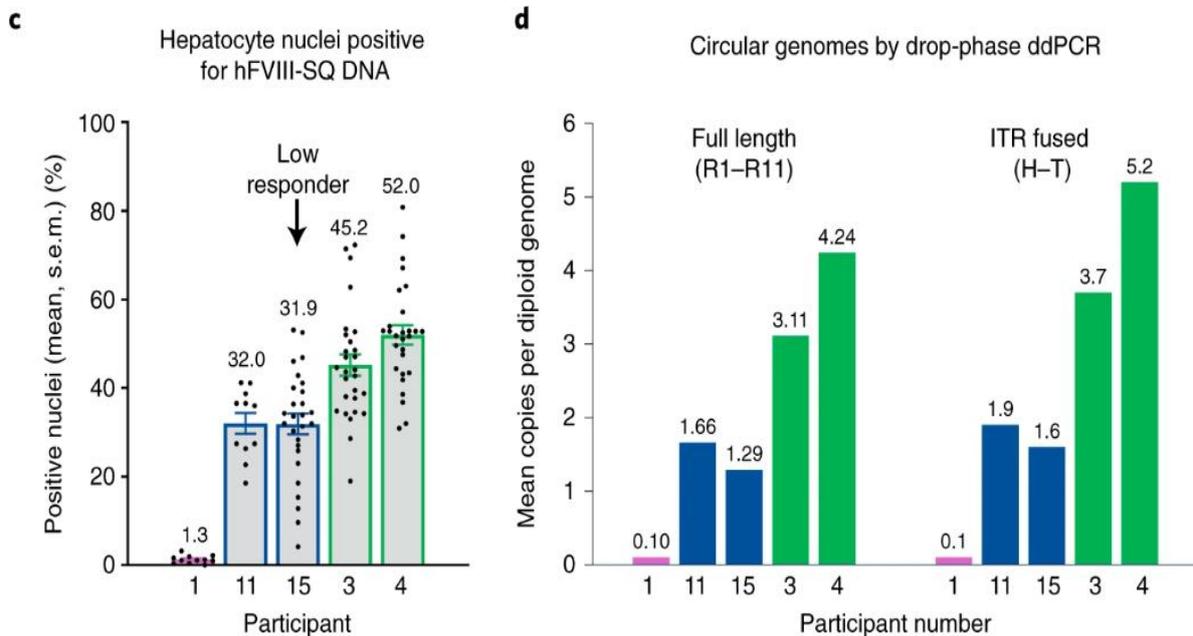
Affiliations + expand

PMID: 35411075 DOI: 10.1038/s41591-022-01751-0

组织病理学显示，表达 hFVIII-SQ 蛋白的肝细胞没有发育不良、结构扭曲、纤维化或慢性炎症，也没有检测到内质网压力。肝细胞对载体基因组染色呈阳性，显示出剂量越大，转导的细胞越多的趋势。分子分析表明存在全长的、倒置末端重复融合的、圆形的外显体基因组，这与长期表达有关。尽管成功转导的情况相似，但注意到转基因表达的个体间差异，这可能是受载体转录、hFVIII-SQ 蛋白翻译和分泌的宿主介导的转导后机制的影响。总的来说，这些结果证明了 AAV5-hFVIII-SQ 给药后持续的外显体载体结构，并揭示了介导个体间差异的潜在机制。总之，这些数据表明，AAV5-hFVIII-SQ 转导后，FVIII 的长期表达与肝脏中圆形外显体的形成有关。然而，整合的全长基因组也有可能介导 FVIII 的长期表达。



用 H&E 或苏木精和 Van Gieson 染色的代表性肝脏组织病理学切片



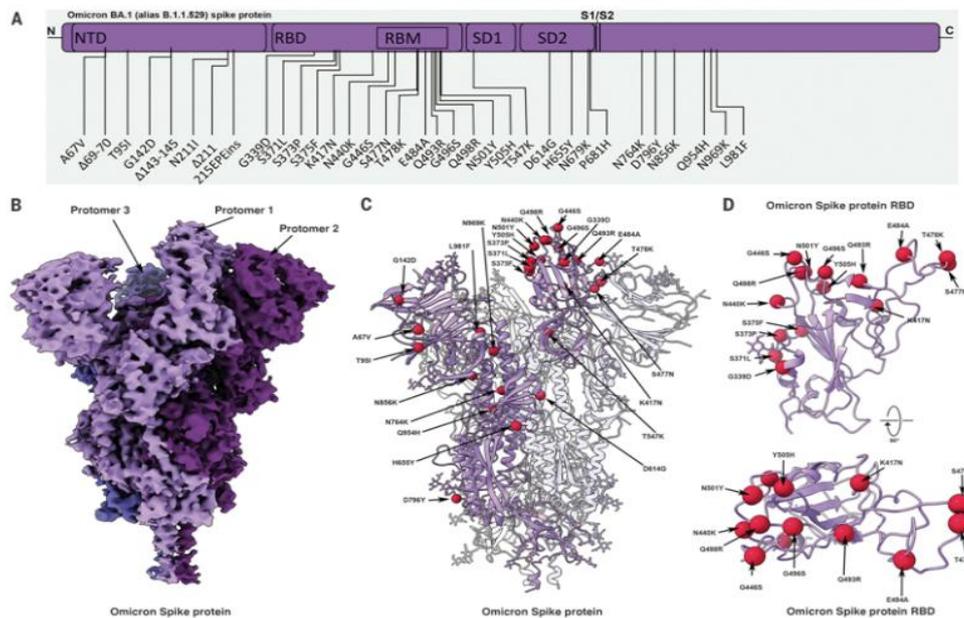
5 名参与者的肝活检样本的组织病理学和 hFVIII-SQ DNA 转导效率

在这项研究中，单次输注 valoctocogene roxaparvovec (AAV5-hFVIII-SQ) 后，hFVIII 的长期表达与循环全长基因的存在有关，在含有载体基因的肝细胞数量、循环全长/ITR 融合的载体基因的数量和肝脏中 hFVIII-SQ 基因的表达方面有可观察的剂量依赖趋势。有效载体基因组转导后转基因表达的个体间差异可能是由于参与转录和蛋白质折叠/分泌的调控分子表达的差异，对这些复杂机制的进一步调查是有必要的。

原文出处: Fong S, Yates B, et al. Interindividual variability in transgene mRNA and protein production following adeno-associated virus gene therapy for hemophilia A. *Nat Med.* 2022 Apr;28(4):789-797. doi: 10.1038/s41591-022-01751-0. Epub 2022 Apr 11. PMID: 35411075.

## 6、多篇重要成果解读中和性抗体疗法研究新进展！

本文中，小编整理了近期科学家们发表的多篇重要研究成果，共同解读中和性抗体疗法研究新进展，分享给大家！



图片来源: *Science*, 2022, doi:10.1126/science.abn7760。

**【1】Science: 揭示一些中和抗体仍可有效中和包括奥密克戎在内的新冠病毒变体**  
**doi: 10.1126/science.abn8897**

作为令人关注的 SARS-CoV-2 变体，B.1.1.529（Omicron，奥密克戎）的出现和快速传播引起了人们的警惕。特别麻烦的是 Omicron 受体结合结构域（RBD）中的 15 个氨基酸替换，因为靶向 RBD 的抗体（即 RBD 靶向抗体）是唯一被发现对其他变体保持足够效力的抗体。为了确定能有效中和 Omicron 的抗体，来自美国国家过敏与传染病研究所的研究人员在一项新的研究中评估了 RBD 靶向抗体结合和中和 Omicron 的能力，并利用功能试验和低温电镜（cryo-EM）结构确定了它们的识别模式。相关研究结果发表在 2022 年 4 月 22 日的 *Science* 期刊上，论文标题为“Structural basis for potent antibody neutralization of SARS-CoV-2 variants including B.1.1.529”。

令人关注的 Omicron 变体对大多数单克隆抗体以及疫苗接种者和康复者血清的中和有很大的抵抗力。识别对这种变体保持中和效力的单克隆抗体，并了解它们识别的结构机制，应有助于开发保持有效性的疫苗和抗体治疗剂。

Omicron 刺突蛋白位于它的融合前构象下的低温电镜结构显示了单个 RBD 向上构象，RBD 替换突变定位在刺突蛋白的外表面。尽管有这种定位，但 RBD 替换突变直接位于或相邻于所有先前确定的 RBD 靶向中和抗体的表位。这项新的研究显示，抗体 A23-58.1、B 1-182.1、COV2-2196、S2E12、A19-46.1、S309 和 LY-CoV1404 仍然对这种新出现的变体

保持了大量的中和作用。为了提供结构和功能上的解释，这些作者确定了抗体-刺突蛋白复合物的低温电镜结构，并使用代表 15 个 RBD 氨基酸替换中每个的病毒颗粒来描述其功能影响。

**【2】Science 子刊：发现广泛中和汉坦病毒的人类单克隆抗体**

**doi: 10.1126/scitranslmed.abl5399**

在一项新的研究中，来自美国、芬兰、瑞典、德国和法国的研究人员发现首个能在动物模型中有效中和两种汉坦病毒（hantavirus）的人类抗体。根据他们的初步结果，这种抗体似乎是开发“泛汉坦病毒（pan-hantavirus）”疗法的一个有希望的候选者，以防止由多种已知或新出现的汉坦病毒引起的疫情爆发。相关研究结果发表在 2022 年 3 月 16 日的 *Science Translational Medicine* 期刊上，论文标题为“Human antibody recognizing a quaternary epitope in the Puumala virus glycoprotein provides broad protection against orthohantaviruses”。

汉坦病毒每年在全球范围内共造成约 50000 例严重且往往是致命的感染。虽然人类通常是通过与啮齿动物的接触而感染，但是这些病毒也可以通过人与人的直接接触来传播。目前还没有批准的治疗汉坦病毒感染的疗法。啮齿动物传播的汉坦病毒分为两个不同的病毒家族，通常称为“旧世界”和“新世界”汉坦病毒，并引起两种类型的疾病。肾综合征出血热（hemorrhagic fever with renal syndrome, HFRS）是由主要在欧洲和亚洲发现的旧世界汉坦病毒引起的，而新世界汉坦病毒引起汉坦病毒心肺综合征（hantavirus cardiopulmonary syndrome, HCPS），通常在北美洲和南美洲发现。

在这篇论文中，这些作者描述了从瑞典一名感染了普马拉病毒（Puumala virus）的患者身上分离出的几种人类单克隆抗体（mAb）。作为一种旧世界汉坦病毒，普马拉病毒在人类中引起 HFRS。通过在体外培养的细胞中进行初步筛选，他们确定了几种能有效中和旧世界和新世界汉坦病毒的 mAb。

**【3】Nat Med: 1 期临床试验表明广泛中和抗体 PGT121 可长期抑制患者体内的 HIV 感染**

**doi: 10.1038/s41591-021-01509-0**

自首次公布关于获得性免疫缺乏综合征（AIDS，俗称艾滋病）的报告以来的 40 年中，超过 3200 万人死于导致艾滋病的病毒---人类免疫缺陷病毒（HIV）。如今，鉴于全世界有超过 3500 万 HIV 感染者，每年有近 200 万新病例，HIV 仍然是一种主要的全球流行病。

广泛中和抗体 (bNAB) 靶向这种病毒外部的特定蛋白。在一项 1 期临床试验中, 来自美国贝斯以色列女执事医疗中心 (BIDMC) 等研究机构的研究人员评估了一种称为 PGT121 的广泛中和抗体治疗和预防 HIV-1 感染的的能力。他们发现, 该抗体是安全的, 试验参与者耐受性良好, 并且它在感染 HIV 的成年人中也表现出抗病毒活性。相关研究结果发表在 2021 年 10 月的 Nature Medicine 期刊上, 论文标题为“Safety, pharmacokinetics and antiviral activity of PGT121, a broadly neutralizing monoclonal antibody against HIV-1: a randomized, placebo-controlled, phase 1 clinical trial”。

在这项纳入感染和未感染 HIV 的成年人以及正在接受抗逆转录病毒疗法 (ART) 以抑制 HIV 感染的成年人的安慰剂对照临床试验中确定了该抗体的安全性和耐受性之后, 这些作者接下来在未接受 ART 治疗因而携带可检测的病毒载量的 HIV 成年人中评估了该抗体。在参与这项临床试验这一部分的 13 名参与者中, 有 9 人被发现在基线时具有高病毒载量 (每毫升血液超过 2000 个病毒拷贝), 4 人被发现在基线时具有低病毒载量 (每毫升血液少于 2000 个拷贝)。

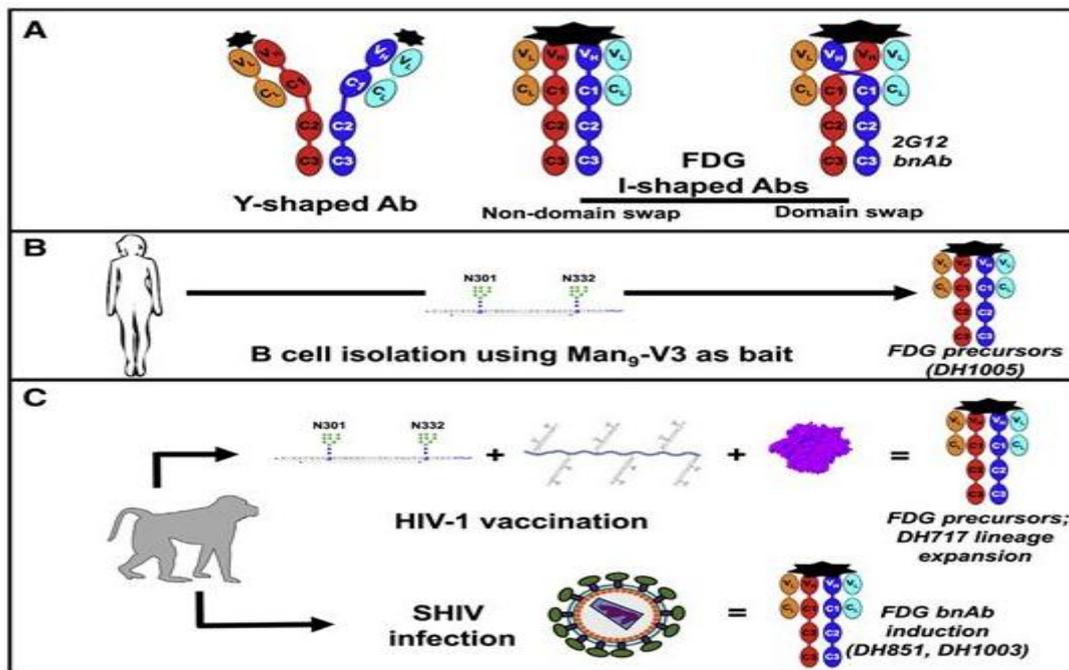
**【4】 Science: 揭示茎螺旋特异性人类抗体可广泛中和多种β冠状病毒, 从而有可能开发广泛冠状病毒疫苗      doi: 10.1126/science.abj3321**

在过去的 20 年里, 三种流行性 or 大流行性冠状病毒---SARS-CoV、MERS-CoV 和 SARS-CoV-2---已经从动物身上溢出, 导致人类的致命疾病。研究病毒的科学家们决心发现一种方法来广泛保护人们免受新出现的冠状病毒的持续威胁。创造这种全面对策的线索可能来自于一类罕见的人类抗体, 它可以中和几种不同的冠状病毒。这些抗体已经在一些从 COVID-19 中康复的人身上检测出来。在一项新的研究中, 来自瑞士、美国、比利时、澳大利亚和意大利的研究人员描述了对五种这样的人类单克隆抗体的研究, 这些抗体可以与多种β冠状病毒发生交叉反应。这些抗体靶向结合这些β冠状病毒的刺突蛋白中的一种称为茎螺旋 (stem helix) 的结构。刺突蛋白对于β冠状病毒攻克宿主细胞的防御能力至关重要。相关研究结果于 2021 年 8 月 3 日在线发表在 Science 期刊上, 论文标题为“Broad beta coronavirus neutralization by a stem helix-specific human antibody”。

在某些冠状病毒的进化过程中, 刺突蛋白中的茎螺旋一直保持保守。这意味着它更不容易发生遗传变化, 而且在各种冠状病毒中都是相似的。这些冠状病毒包括那些起源于蝙蝠并已成为人体内危险病原体的冠状病毒, 以及另一个引起由单峰骆驼传播的严重人类肺部疾病的冠状病毒亚属, 以及其他一些引起普通感冒症状的冠状病毒亚属。

这些作者在他们的论文中解释说，他们对探索靶向使冠状病毒与宿主细胞膜融合的刺突蛋白的高度保守区域的抗体感兴趣。刺突蛋白的其他部分与宿主细胞的受体初步接触，并且在身体抗体反应的选择压力下迅速变异和形成变体的趋势。抗体与刺突蛋白中变异性较小的融合区域结合的能力是使其能够中和亲缘关系较远的冠状病毒的原因。

为了找到这类抗体，这些作者检查了 COVID-19 康复期捐赠者的某些记忆 B 细胞。记忆 B 细胞是一种白细胞，能识别并应对在以前的遭遇中试图攻击身体的病原体。在他们分离出的五种有希望的抗体中，他们决定集中研究一种名为 S2P6 的抗体。分子结构分析和功能研究显示，这种人类单克隆抗体具有令人印象深刻的中和广度：它能够中和β冠状病毒的三种不同亚属。他们观察到，它是通过抑制β冠状病毒与细胞膜融合的能力来做到这一点。



图片来源：Cell, 2021, doi:10.1016/j.cell.2021.04.042。

**【5】Cell: 发现一组抗聚糖抗体可有效地中和 HIV 病毒 doi: 10.1016/j.cell.2021.04.042**

天然抗体可以靶向病原体表面上的宿主聚糖。在一项新的研究中，来自美国杜克大学人类疫苗研究所的研究人员报告，一组新发现的与 HIV 病毒外壳上的聚糖结合的抗体能够有效地中和这种病毒，并指出一种新的疫苗方法也可潜在地用于对抗 SARS-CoV-2 和真菌病原体。相关研究结果于 2021 年 5 月 20 日在线发表在 Cell 期刊上，论文标题为“Fab-dimerized glycan-reactive antibodies are a structural category of natural antibodies”。

这些作者描述了在猴子和人类中发现的一类免疫细胞，它们产生一种独特的抗聚糖抗体（anti-glycan antibody）。这种新描述的抗体有能力附着在 HIV 外层的聚糖斑（a patch of glycans）上。这些聚糖斑是链状糖结构，类似于存在于宿主细胞表面上的聚糖。这代表

了一种新的宿主防御形式。这些新发现的抗体具有一种特殊的形状，可能对各种病原体有效。这些作者是在一系列探索是否存在靶向覆盖 HIV 外表面的聚糖的免疫反应中发现了这种抗体。

HIV 的外层有 50%以上是由聚糖组成的。长期以来，释放抗聚糖抗体来分解这些糖结构，触发 B 细胞产生中和这种病毒的抗体，一直是一种诱人的方法。相反，HIV 被披上了看起来像宿主聚糖的糖衣，形成了一种盾牌，使这种病毒看起来是宿主的一部分，而不是一个致命的病原体。

#### 【6】[Nature: 科学家发现抗 HIV-1 抗体治疗可抑制病毒感染](#)

**doi: 10.1038/s41586-022-04597-1**

HIV-1 感染仍然是一个无法治愈的公共卫生问题。抗逆转录病毒疗法（ART）在抑制病毒复制和预防疾病进展方面非常有效，但由于潜伏前病毒库稳定地整合到 CD4 T 细胞基因组中，因此需要终身药物管理。在没有抗逆转录病毒治疗的情况下，向人类施用抗 HIV-1 广泛中和抗体（bNAbs）是安全的，并且能够有效地预防感染，降低病毒血症和维持抗体敏感病毒的病毒抑制。有人提出，广泛中和抗体可以作为 ART 的辅助药物，或作为旨在诱导长期无 HIV-1 缓解的独立维持治疗。近日，洛克菲勒大学的研究学者们在 Nature 上发表了一篇题为“Prolonged viral suppression with anti-HIV-1 antibody therapy”的学术论文，评估了重复 bNAbs 联合治疗维持长期病毒抑制的有效性及其对 HIV 感染者潜伏病毒库的大小和组成的影响。

在本研究中，研究人员进行了一项临床研究，其中 HIV 感染者在存在或不存在 ART 的情况下，在 20 周内接受了七剂两种广泛中和抗体 3BNC117 和 10-1074 的组合，对其安全性、耐受性和抗病毒活性进行了研究。

研究发现，3BNC117 和 10-1074 的药代动力学特征在病毒抑制期间与同时存在的抗逆转录病毒药物无关，并且在 20 周内多次给药后不会改变。在没有预先筛查抗体敏感性的情况下，17 名（76%）可评估的 1 组受试者中有 13 名在 ART 停用后至少 20 周内保持病毒抑制。在第 20 周后仍然受到抑制的个体中，反弹时 3BNC117 和 10-1074 的平均血清浓度分别为 3.5 和 28.3 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ 。为了检查病毒单克隆抗体敏感性测试对病毒反弹时间的潜在影响，研究人员对储库和血浆反弹病毒进行了事后分析。研究发现，事后敏感性分析并不能预测病毒反弹的时间。在病毒被抑制 20 周以上的个体中，当其中一种抗体的血清浓度达到 10 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  以下时，会出现反弹的病毒血症。在接受所有七个抗体剂量的人中，有两个人在一年后

保持了抑制。抗体治疗 6 个月后进行进行的储库分析显示完整的前病毒储库的大小和组成发生了变化。相比之下，这些人的缺陷库没有明显的减少。

**【7】Nat Commun: 广泛中和抗 HIV 抗体将病毒颗粒固定在受感染细胞的表面**

**doi: 10.1038/s41467-022-28307-7**

在一项新的研究中，来自法国国家科学研究中心（CNRS）、巴斯德研究所、疫苗研究所（VRI）和巴黎大学的研究人员通过将前沿显微镜技术应用于体外病毒培养，发现了抗 HIV-1 抗体的新功能。他们发现，某些已知能有效靶向 HIV-1 包膜（Env）蛋白的抗体可以阻止受感染的细胞释放病毒颗粒，从而阻止病毒传播。这些抗体呈 Y 形，使它们能够将自身附着在受感染细胞和病毒颗粒之间或直接附着在病毒颗粒之间。这条由抗体和病毒颗粒组成的链可以阻止病毒传播。这些发现表明这些强大的抗体除了中和作用外还表现出不同的抗病毒活性。相关研究结果于 2022 年 2 月 2 日发表在 Nature Communications 期刊上，论文标题为“Broadly neutralizing anti-HIV-1 antibodies tether viral particles at the surface of infected cells”。

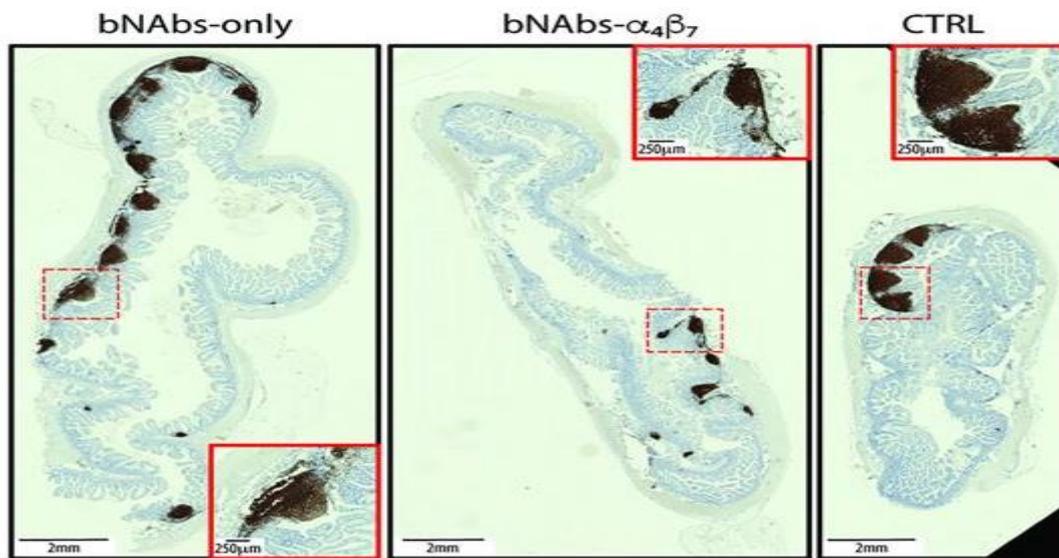
针对 HIV Env 蛋白的广泛中和抗体（bNAbs）具有治疗 HIV-1 的巨大潜力。它们最初是在血清能够抑制多种 HIV 毒株的罕见患者中发现的。这些抗体表现出多种抗病毒活性。除了中和这种病毒，即阻止它感染新细胞外，它们还杀死受感染的细胞。因此，它们被称为多功能分子。有必要充分了解这些抗病毒活性的范围，以便更有效地使用现有抗体或优化新抗体的选择标准。此外，进一步研究抗 HIV-1 抗体的多功能性有助于我们更好地理解抗体所起的作用，从而应对其他病毒感染。

**【8】Science: 新研究表明 mRNA-1273 疫苗加强注射会增加猴子的中和抗体反应和保护作用**  
**doi: 10.1126/science.abl8912**

在一项新的研究中，来自美国国家卫生研究院等研究机构的研究人员在恒河猴接种初始疫苗系列（primary vaccine series）大约六个月后，给它们加强注射 mRNA-1273 COVID-19 疫苗，可显著提高针对所有已知 SARS-CoV-2 变体的中和抗体水平。相关研究结果于 2021 年 10 月 21 日在线发表在 Science 期刊上，论文标题为“Protection against SARS-CoV-2 beta variant in mRNA-1273 vaccine-boosted nonhuman primates”。

这项研究还表明，增加的中和抗体反应在加强疫苗注射后至少持续了 8 周，明显高于接种初始疫苗系列之后，并产生了高水平的保护---这意味着能够显著限制 SARS-CoV-2 在肺部和鼻子中的复制。这些数据表明，加强疫苗注射会引发强烈的免疫记忆反应，并有可能产生更持久的免疫力。

这些作者还确定，为针对原始 SARS-CoV-2 病毒而开发的 mRNA-1273 疫苗和针对这种病毒的 Beta 变体的稍加修改的疫苗在提高抗体反应和保护的能力方面是相当的。



广泛中和抗体(bNAbs)和抗整合素 $\alpha 4\beta 7$ 抗体的组合使用比单独的 bNAbs 更能减少 B 细胞滤泡聚集 (棕色斑点)

图片来源: *Science Translational Medicine*, 2021, doi:10.1126/scitranslmed.abf7201。

**【9】Science 子刊:  $\alpha 4\beta 7$  整合素阻断有望延长广泛中和抗体对 HIV 的病毒学控制  
doi: 10.1126/scitranslmed.abf7201**

40 多年来，一种经常被证明是难以实现的目标是通过药物战胜人类免疫缺陷病毒 (HIV)。近年来的重点是强调将更新、更隐蔽的武器带入这场战斗。虽然科学家们不断地接近于给这种病毒以击倒性的一击，但他们仍然不够接近于将 HIV 击倒在地。突破性的疫苗技术---mRNA 免疫---在创纪录的时间内被开发出来，以对抗在全球蔓延的 COVID-19 大流行病。但是，针对 HIV 的 mRNA 免疫接种现在才刚刚开始研究。美国生物技术公司 Moderna 公司生产了一种解决 SARS-CoV-2 的 mRNA 疫苗，该公司正在进行预防 HIV 感染的 mRNA 疫苗的早期研究。

但是，还有其他一些方法也在酝酿之中，一些科学家说，这些方法可能会给一种自 20 世纪 80 年代初以来一直处于全球大流行病中心的 HIV 病毒以致命一击。

在一项新的研究中，来自美国多家研究机构的研究人员启动了一系列动物研究，通过使用多方面的抗体军队来处理 HIV 感染。其中的一些抗体是中和抗体，作为单克隆抗体给试验动物使用。另一种被设计成具有不同任务的单克隆抗体发挥阻断的作用，阻止 HIV 感染过程中的一种关键因子继续发挥它的促进病毒复制的作用。相关研究结果近期发表在 *Science Translational Medicine* 期刊上，论文标题为“Blocking  $\alpha 4\beta 7$  integrin delays viral rebo

und in SHIVSF162P3-infected macaques treated with anti-HIV broadly neutralizing antibodies”。

洛克菲勒大学人口理事会生物医学研究中心的 Ines Frank 博士是这项探究这种单克隆抗体方法的研究的第一作者。Frank 及其同事们开发的这种治疗方法在一种大型动物模型中延迟了 HIV 样病毒 (HIV-like virus) ---猿-人类免疫缺陷病毒 (simian-human immunodeficiency virus, SHIV) ---的反弹。他们研究了这些抗体对 SHIV 的影响。

通过使广泛中和抗体 (bNAbs) 以及另一种针对某些细胞受体的抗体类型, 这些作者发现有可能将 SHIV 在受感染动物体内的反弹时间推迟数周。对于一些试验动物来说, 这种抗体组合所带来的一击, 可以无限期地击退 SHIV, 这一发现为治愈 HIV 感染奠定了基础。

#### **【10】Cell: SARS-CoV-2 突变株的潜在威胁以及广谱中和抗体的开发策略**

**doi: 10.1016/j.cell.2021.03.055**

要想尽快结束新冠疫情, 全球范围内的疫苗接种, 似乎是不可避免的手段。目前的 COVID-19 疫苗通过诱导机体产生靶向 SARS-CoV-2 刺突蛋白的中和抗体, 从而起到保护作用。然而, 由于新毒株的出现 (例如起源于英国的 B.1.1.7, 巴西的 P.1 以及南非的 B.1.351 毒株) 以及其刺突蛋白的变异, 现有疫苗的有效性可能会受到影响。在最近发表于 Cell 杂志的一项研究中, 来自英国牛津大学的 Gavin Screaton 教授团队针对上述突变株以及中和抗体的亲和活性进行了详尽的分析, 试图寻找更为有效的, 针对上述突变毒株的中和抗体克隆, 从而助力疫情的稳定与消除。

此前研究表明, B.1.1.7 毒株, P.1 毒株以及 B.1.351 毒株其刺突蛋白均存在不同程度的突变, 其中 P.1 具有三个突变位点: K417T, E484K 以及 N501Y, B.1.351 具有三个突变位点: K417N, E484K 以及 N501Y, B.1.1.7 具有一个单独的突变位点: N501Y。上述突变均能够影响其与 ACE2 受体的亲和能力以及进而影响病毒的传播速率。此外, 上述突变还会影响自然产生或疫苗接种后诱导产生的抗体对变异毒株的中和能力。

在前期研究中, 作者首先通过咽拭子的手段从巴西境内的一名患者中采集到了 P.1 毒株, 并且将其与已有的 B.1.1.7, B.1.351 毒株与血清的中和效果进行了比较。上述血清分别来自于早期 SARS-CoV-2 感染后患者以及经接种牛津-阿斯利康疫苗或辉瑞疫苗后的受体。结果显示, 血清对 P.1 以及 B.1.1.7 毒株的中和能力均有一定程度下降, 但并不明显; 然而, 血清对 B.1.351 毒株的中和能力则出现的大幅下降。此前研究同时表明, P.1 毒株的刺突蛋白 RBD 与宿主 ACE2 的亲和能力相比早期毒株有明显提升。

#### **7、Cancer Cell: 重磅! CAR 有望治疗急性髓系白血病!**

急性骨髓性白血病（AML）是成人中最常见的急性白血病。尽管在半个世纪前，急性髓细胞白血病都是致命的，但强化诱导细胞毒化疗的出现，使 40% 的患者得以治愈。CAR-T 细胞疗法迅速彻底改变了淋巴恶性肿瘤的治疗，自 2017 年以来已获得六项 FDA 批准。然而，开发 CAR-T 细胞疗法来治疗急性髓系白血病更加困难，而且肿瘤外的影响也更加严重。CD70 是一种肿瘤坏死因子（TNF）超家族成员，最近被认为是 AML 的潜在靶标。一种靶向 CD70 的抗体 ARGX-110（cusatuzumab）在一项新诊断的不适合传统强化诱导化疗的 AML 患者的 I 期试验中产生的反应率令人印象深刻。靶向 CD70 的 CAR-T 细胞可能是一个有吸引力的选择，因为 CAR-T 细胞可以比靶向相同抗原的传统基于抗体的疗法具有更高的效力。

近日，来自麻省综合医院的学者在 Cancer Cell 上发表的一篇题为“Non-cleavable hinge enhances avidity and expansion of CAR-T cells for acute myeloid leukemia”的研究论文，优化了可用于治疗 AML 的 CD70 靶向 CAR-T 细胞。

**Cancer Cell**

Available online 21 April 2022  
In Press, Corrected Proof



Article

## Non-cleavable hinge enhances avidity and expansion of CAR-T cells for acute myeloid leukemia

Mark B. Leick<sup>1,2,3</sup>, Harrison Silva<sup>1</sup>, Irene Scarfò<sup>1,2</sup>, Rebecca Larson<sup>1,2</sup>, Bryan D. Choi<sup>1,2,4</sup>, Amanda A. Bouffard<sup>1</sup>, Kathleen Gallagher<sup>1,5</sup>, Andrea Schmidts<sup>1,2</sup>, Stefanie R. Bailey<sup>1,2</sup>, Michael C. Kann<sup>1</sup>, Max Jan<sup>1,2,5</sup>, Marc Wehrli<sup>1</sup>, Korneel Grauwet<sup>1</sup>, Nora Horick<sup>6</sup>, Matthew J. Frigault<sup>1,2,3</sup>, Marcela V. Maus<sup>1,2,3,7</sup>✉

在本研究中，研究人员利用 cBioPortal 分析了 Dana-Farber 癌症研究所患者衍生模型中心（CPDM）数据库中 50 名 AML 患者 CD70 的 mRNA 表达值，发现在某些情况下，即使 CD33 和 CD123 等其他规范性骨髓标志物减少，患者疾病的一个子集也会过度表达 CD70。他们生成了第二代 trCD27-41BB $\zeta$ （原生）CAR 构建体，并在体外对 AML 系的细胞毒性、抗原特异性激活和细胞因子产生进行功能测试，并证实了它在 AML 动物模型中的活性，发现第二代 CD70 CAR-T 细胞对 AML 有效。

接下来，研究人员试图通过靶细胞的遗传扰动来探索系统中抗原密度的影响，发现较高的肿瘤抗原密度可增加 CD70 CAR 活性。阿扎胞苷（AZA）是一种常规用于治疗 AML 的药物，已被证明可以通过降低 CD70 启动子的甲基化来增加 CD70 表达。研究人员发现，在 AML 中使用阿扎胞苷可在药理学上增加 CD70 抗原密度。为了实现 CAR 与 CD70 的稳定结合，他们设计了一组铰链修饰区域，以减轻 CD27 细胞外部分的裂解。他们设计的 C

D8 铰链和跨膜修饰的 CD70 CAR-T 细胞不易发生裂解，具有增强的结合亲和力，并增加扩增，导致更有效的体内活性。

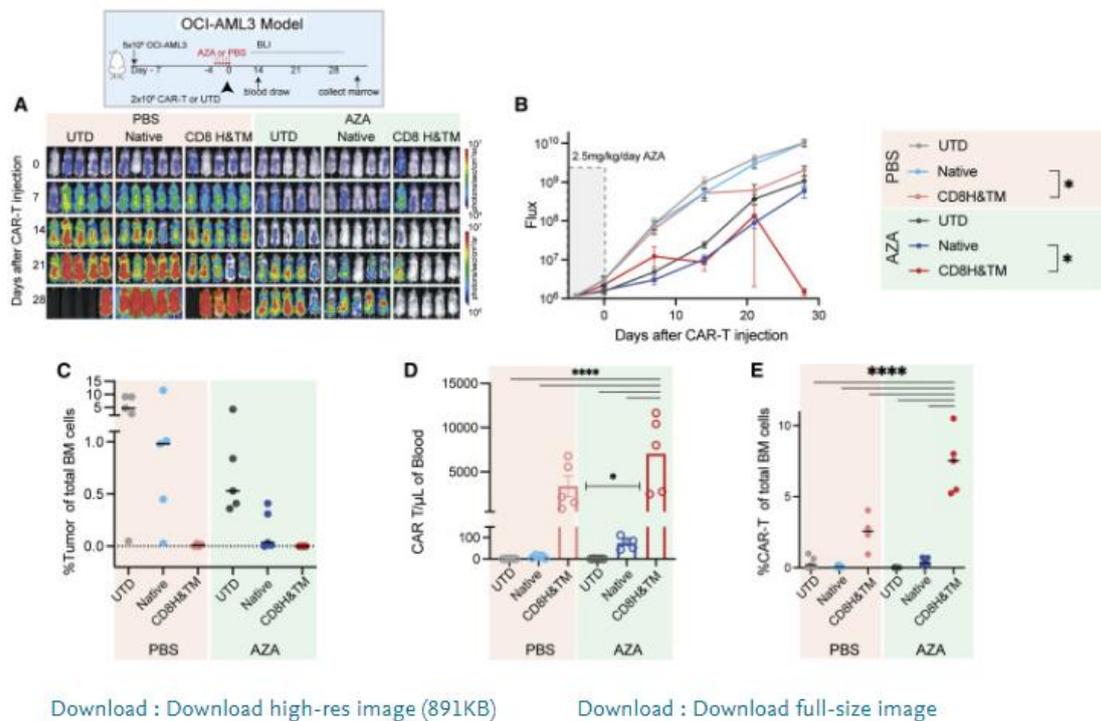
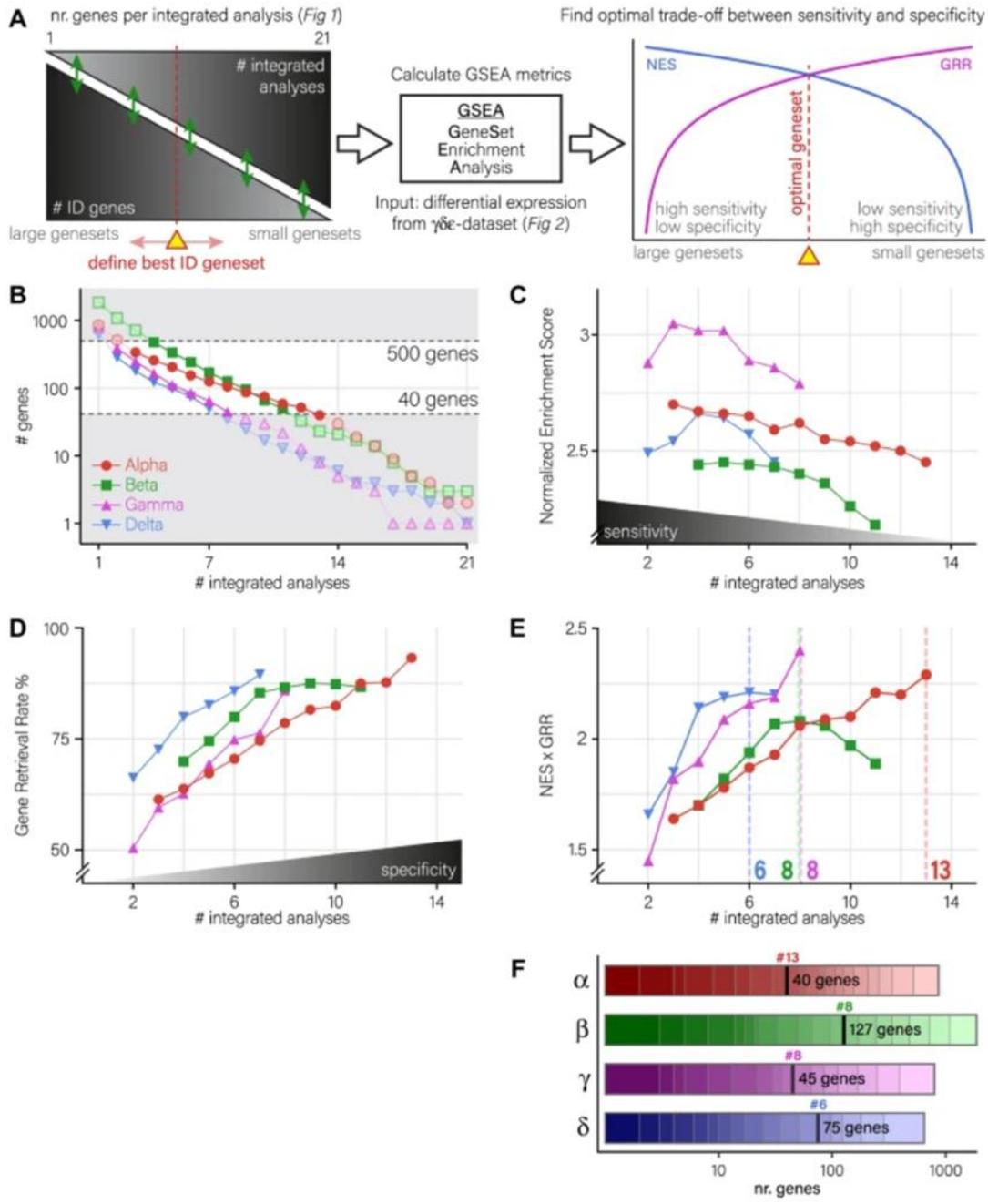


图 活性增强的 CD8H&TM CARs 在与 AZA 联合使用时表现优于原生 CD70 CARs 并能根除肿瘤  
 总之，该研究认为，这种增强型 CD70 靶向 CAR 可进一步临床开发。

原文出处: Mark B. Leick, Harrison Silva, Irene Scarfò, Rebecca Larson, Bryan D. Chai, Amanda A. Bouffard, Kathleen Gallagher, Andrea Schmidts, Stefanie R. Bailey, Michael C. Kann, Max Jan, Marc Wehrli, Korneel Grauwet, Nora Horick, Matthew J. Frigault, Marcela V. Maus, Non-cleavable hinge enhances avidity and expansion of CAR-T cells for acute myeloid leukemia, *Cancer Cell*, 2022, <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.04.001>.



### 论文写作前，如何进行构思呢？

优秀论文 从构思起

凡事预则立不预则废  
一篇优秀的学术论文  
源自于好的构思  
今天跟着小科一起  
了解论文写作构思那些事儿……

#### 一、何为构思

所谓构思，是指在作者想像中形成的、由一定的思想贯穿着的关于未来作品的内容和形式的总观念。而论文的写作构思就是把论文整体的思路预先想好，然后根据所罗列的一点一点展开来。简言之，即先把论文的整体架构捋清楚，再为论文添砖加瓦。

#### 二、构思思路

##### 1) .构思要围绕主题展开

若要使论文写得条理清晰、脉络分明，必须要使全文有一条贯穿线，这就是论文的主题。主题是一篇学术论文的精髓，它是体现作者的学术观点学术见解的。论文影响读者主要就是靠其主题来实现的。因此，下笔写论文前，谋篇构思就要围绕主题，构思要为主题服务。正如法国的画家米勒（ Millet ）所说：“所谓构思，是指把一个人的思想传递给别人的艺术”。可见这一条十分重要。

##### 2) .构思论文布局，力求结构完整统一

在对一篇论文构思时，有时会发现需要按时间顺序编写，有时又会需要按地域位置（空间）顺序编写，但更多的还是需要按逻辑关系编写，即要求符合客观事物的内在联系和规律，符合科学研究和认识事物的逻辑。但不管属于何种情形，都应保持合乎情理、连贯完整。有时，构思出现几种写作方案，这就需要进行比较，在比较中，随着思考的不断深化，写作思路又会经历一个由庞杂到单纯，由千头万绪到形成一条明确线索的过程，此时，应适时抓住顿悟之机，按照古人之去“应机立断，须定一途”的精神，确定一种较好方案。

### 3) .要作读者分析

撰写并发表任何一篇科技文章，其最终目的是让别人读的，因此，构思时要要求做"心中装着读者"，多作读者分析。有了清晰的读者对象，才能有效地展开构思，也才能顺利地确定立意、选材以及表达的角度。一般说来，读者可分为专业读者、非专业读者、主管领导或科技工作主管机构负责人等，人们对科技文章的要求与评估标准各异。对于学术论文来说，其读者对象为同行专业读者，因此，构思要从满足专业需要与发展的角度去思考，确定取舍材料与表达深度与广度，明确论文的重点。如果一篇论文包含有重要性不同的几个论题，作者应分清主次，考虑如何由次要论题向主要论题的过渡，以能引起专业读者的兴趣。

### 三、提高构思能力

很难想象，一个思维不清晰的作者会写出条理清晰、脉络分明的论文来。因此，重要的问题在于通过写作实践训练思维能力，思维能力提高了，构思论文的能力将随之提高。在正式撰写学术论文之前，先拟制定作提纲，可以极大地帮助作者锻炼思想，提高构思能力，这一办法是被长期实践证明了是有效的办法之一。据资料报导，世界上先拟制定作提纲，然后按提纲进行写作的科技人员，约占总数的 95% 。

#### 写作提纲的作用有以下几点：

1) .写作提纲，类似一张建设蓝图，可以帮助作者自己勾划出全篇论文的框架或轮廓，体现自己经过对材料的消化与进行逻辑思维后形成的初步设想，可计划先写什么、后写什么，前后如何表述一致，重点又放在哪里，哪里需要进行一些注释或解说。按此计划写作，可使论文层次清晰，前后照应，内容连贯，表达严密。

2) .拟制写作提纲，只需要运用一些简单的句子甚至是词与词组加以提示，把材料单元与相应的论点有机组织编成顺序号，工作量并不大，也容易办到。当提纲写成后，再从总体上来。这很像转动万花筒，只要稍稍转动一个角度，便会出现新的图案。提纲的调整也是如此。应该说，高速提纲要比无提纲写好人文后再调整要轻松得多。

提纲中用以提示写作的句子，有时即可用来做论文段落的标题。由此可见，通过写作提纲的拟制，可以确定论文的结构，使论文全篇形成一个统一完整的理论体系。

3). 提纲的拟制，有助于繁忙的作者与进行合作撰写的多作者。前者，由于工作忙，时而中断写作过程，可藉提纲提示，帮助你在重新写作时立即恢复原来的思路；后者，可帮助合作撰稿人按照提纲进行分工与协调，避免由于各写各引起的重复与疏漏。