

# 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9期 总第57期 2021年9月22日

主审：刘昌 主编：黄燕萍 副主编：李雁，刘华胜，张甦源 编辑：徐静，喻爽

## 本期目录

图书馆动态.....	2
最新国内外诊疗标准、规范、指南、共识信息发布（2021年9月版）.....	2
临床动态.....	6
1、CAR-T 细胞疗法最新研究进展.....	6
2、肠道微生物组最新研究进展.....	20
3、Clin Cancer Res: 利用乳腺癌患者机体的激素谱或有望帮助改善患者的生存率.....	29
4、The Lancet: 新型组合性疗法或能将人群心脏病发作和中风风险降低一半！.....	31
5、Sci Signal: 一种“变节”蛋白质或会促进病毒在肝脏中横行霸道 有望成为开发肝癌疗法的新型靶点！.....	33
6、Cancer Res: 识别出诱发非整倍体粘液性结直肠腺癌的分子机制和原因.....	35
7、Mol Cell: 重磅！科学家首次揭示了 RNA 标签在阿尔兹海默病发病过程中扮演的关键角色！.....	37
8、eLife: 如何通过靶向作用前列腺癌的代谢来开发新型靶向性疗法？.....	39
9、NEJM 发表中国研究：代盐显著降低高危人群卒中和死亡率 高润霖点评.....	41
科研动态.....	43
如何快速打动自然科学基金评审专家的心扉，一击必中？.....	43

**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9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	血管导管相关感染预防与控制指南(2021版)	传染病信息	2021.34(4):289
2	人感染猴痘 $\alpha$ 疱疹病毒 1 型疫情处置与应对专家共识	国际病毒学杂志	2021.28(4):273
3	小儿肠外营养指南：维生素	临床儿科杂志	2021.39(8):605
4	肝病超声诊断指南	临床肝胆病杂志	2021.37(8):1770
5	《2021年瑞典国家指南：慢性胰腺炎》摘译	临床肝胆病杂志	2021.37(8):1786
6	子宫内膜癌保留生育功能——指南解析	实用妇产科杂志	2021.37(7):505
7	乳腺癌内分泌辅助治疗相关子宫内膜病变管理指南（2021年版）	中国实用妇科与产科杂志	2021.37(8):815
8	良性子宫疾病子宫切除术手术路径的中国专家共识（2021年版）	中国实用妇科与产科杂志	2021.37(8):821
9	预防性输卵管切除术的中国专家共识（2021年版）	中国实用妇科与产科杂志	2021.37(8):826
10	慢性肾脏病继发甲状旁腺功能亢进外科临床实践中国专家共识（2021版）	中国实用外科杂志	2021.41(8):841
11	《中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南（2018年版）》解读	中国医刊	2021.56(9):951

12	《肾综合征出血热防治专家共识》要点解读	中华传染病杂志	2021.39(8):461
13	多脏器囊肿硬化治疗中国专家共识(2021 版)	中华超声影像学杂志	2021.30(8):645
14	中国儿童咳嗽诊断与治疗临床实践指南(2021 版)	中华儿科杂志	2021.59(9):720
15	围产期抑郁症筛查与诊治专家共识	中华妇产科杂志	2021.56(8):521
16	第 5 版 WHO 女性生殖器官肿瘤分类的更新及解读	中华妇产科杂志	2021.56(8):588
17	《放射工作人员健康要求及监护规范》标准解读	中华放射与防护杂志	2021.41(8):631
18	异体静脉置换技术在胰腺癌合并门静脉系统受侵中应用的专家推荐	中华肝胆外科杂志	2021.27(8):561
19	基于免疫节点抑制剂的肝细胞癌免疫联合治疗多学科中国专家共识(2021 版)	中华肝脏病杂志	2021.29(7):636
20	血管加压药物在急诊休克中的应用专家共识	中华急诊医学杂志	2021.30(8):929
21	高甘油三酯血症性急性胰腺炎诊治急诊专家共识	中华急诊医学杂志	2021.30(8):937
22	流式细胞术检测脑脊液肿瘤细胞的专家共识	中华检验医学杂志	2021.44(8):679
23	活化部分凝血活酶时间延长混合血浆纠正试验操作流程及结果解读中国专家共识	中华检验医学杂志	2021.44(8):690
24	新型冠状病毒核酸快速检测临床规范化应用专家共识	中华检验医学杂志	2021.44(8):698
25	非痴呆人群淀粉样蛋白正电子发射断层显像扫描临床研究结果披露过程的中国专家共识	中华老年医学杂志	2021.40(7):631
26	狼疮肾炎诊疗规范	中华内科杂志	2021.60(9):791
27	成人局灶节段性肾小球硬化诊治专家共识	中华内科杂志	2021.60(9):784

28	中国胰岛素泵治疗指南(2021 年版)	中华内分泌代谢杂志	2021.37(8):679
29	皮肤鳞状细胞癌诊疗专家共识 (2021)	中华皮肤科杂志	2021.54(8):653
30	中国机器人胃癌手术指南	中华普通外科杂志	2021.36(8):635
31	帕金森病痴呆的诊断标准与治疗指南 (第二版)	中华神经科杂志	2021.54(8):762
32	转甲状腺素蛋白淀粉样变性多发性神经病的诊治共识	中华神经科杂志	2021.54(8):772
33	2 型神经纤维瘤病神经系统肿瘤多学科协作诊疗策略中国专家共识	中华神经外科杂志	2021.37(7):663
34	出凝血功能障碍相关性脑出血中国多学科诊治指南	中华神经外科杂志	2021.37(7):649
35	中国围透析期慢性肾脏病管理规范	中华肾脏病杂志	2021.37(8):690
36	中国糖尿病肾脏病防治指南 (2021 年版)	中华糖尿病杂志	2021.13(8):762
37	母亲常见感染与母乳喂养指导的专家共识	中华围产医学杂志	2021.24(7):481
38	机器人胃癌切除术后完全腔内消化道重建中国专家共识 (2021 版)	中华胃肠外科杂志	2021.24(8):647
40	中国胃肠间质瘤内镜下诊治专家共识(2020, 北京)	中华消化内镜杂志	2021.38(7):505
41	中国小肠胶囊内镜临床应用指南(精简版, 2021 年, 上海)	中华消化杂志	2021.41(8):509
42	中国胰腺癌诊治指南 (2021)	中华消化外科杂志	2021.20(7):713
43	中国急性胰腺炎诊治指南 (2021)	中华消化外科杂志	2021.20(7):730
44	基于免疫节点抑制剂的肝细胞癌免疫联合治疗多学科中国专家共识 (2021 版)	中华消化外科杂志	2021.20(7):740

45	肝动脉灌注化疗治疗肝细胞癌中国专家共识(2021版)	中华消化外科杂志	2021.20(7):754
46	先天性肺气道畸形诊疗中国专家共识(2021版)	中华小儿外科杂志	2021.42(8):679
47	2020年NICE《新生儿肠外营养》指南解读及国内外指南对比与推荐	中华新生儿科杂志	2021.36(4):1
48	植入型心律转复除颤器临床应用中国专家共识(2021)	中华心律失常学杂志	2021.25(4):280
49	中国Castleman病诊断与治疗专家共识(2021年版)	中华血液学杂志	2021.42(7):529
50	创新医防协同机制专家建议	中华医学杂志	2021.101(32):2505
51	儿童加速康复外科麻醉中国专家共识	中华医学杂志	2021.101(31):2425
52	腹部皮瓣:乳腺癌术后乳房再造的金标准	中华整形外科杂志	2021.37(7):709

## 临床动态

### 1、CAR-T 细胞疗法最新研究进展

CAR-T(Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy), 即嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法。该疗法是一种出现了很多年但近几年才被改良使用到临床中的新型细胞疗法。在急性白血病和非霍奇金淋巴瘤的治疗上有着显著的疗效, 被认为是最有前景的肿瘤治疗方式之一。正如所有的技术一样, CAR-T 技术也经历一个漫长的演化过程, 正是在这一系列的演化过程中, CAR-T 技术逐渐走向成熟。

这种新的治疗策略的关键之处在于识别靶细胞的被称作嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)的人工受体, 而且在经过基因修饰后, 病人 T 细胞能够表达这种 CAR。在人体临床试验中, 科学家们通过一种类似透析的过程提取出病人体内的一些 T 细胞, 然后在实验室对它们进行基因修饰, 将编码这种 CAR 的基因导入, 这样这些 T 细胞就能够表达这种新的受体。这些经过基因修饰的 T 细胞在实验室进行增殖, 随后将它们灌注回病人体内。这些 T 细胞利用它们表达的 CAR 受体结合到靶细胞表面上的分子, 而这种结合触发一种内部信号产生, 接着这种内部信号如此强效地激活这些 T 细胞以至于它们快速地摧毁靶细胞。

近年来, CAR-T 免疫疗法除了被用来治疗急性白血病和非霍奇金淋巴瘤之外, 经改进后, 也被用来治疗实体瘤、自身免疫疾病、HIV 感染和心脏病等疾病, 具有更广阔的应用空间。基于此, 针对 CAR-T 细胞疗法取得的最新进展, 小编进行一番盘点, 以飨读者。

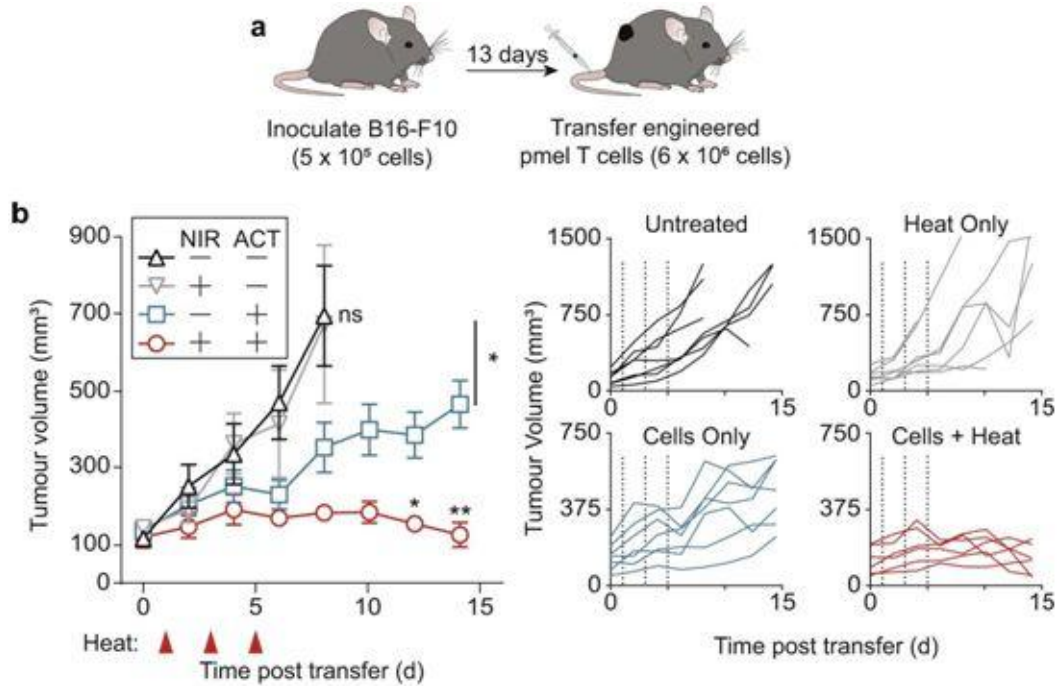
#### 1) Nature 子刊: 热量可控的 CAR-T 细胞可破坏实体瘤并阻止癌症复发

**doi:10.1038/s41551-021-00781-2**

一种称为 CAR-T 细胞疗法的革命性免疫疗法已在引发肿瘤治疗变革。科学家们正在不断扩大 CAR-T 细胞疗法的精确度和能力。CAR-T 细胞疗法已被患者、临床研究人员、投资者和媒体誉为治疗某些癌症的可行方法。这是一个新的、蓬勃发展的免疫疗法领域, 目前全世界有 500 多项临床试验正在分析 CAR-T 细胞的癌症治疗。CAR-T 细胞疗法涉及在实验室里对从患者体内提取的 T 细胞进行基因改造, 使之表达特异性识别癌细胞的嵌合抗原受体(CAR), 然后将这些定制的 CAR-T 细胞输注回相同患者体内, 在那里它们寻找并摧毁癌细胞。这就是它的作用机制。

在一项新的研究中, Kwong 和他的合作者改变肿瘤微环境, 并对他们自己的细胞进行一些修改, 以加强 CAR-T 细胞对抗癌症的方式。他们在 CAR-T 细胞中加入了一个基因开

关，并开发了一个遥控系统，将这些经过基因改造的 T 细胞精确地送入肿瘤微环境中，在那里它们杀死肿瘤并防止复发。相关研究结果于 2021 年 8 月 12 日在线发表在 Nature Biomedical Engineering 期刊上，论文标题为“Enhanced intratumoural activity of CAR T cells engineered to produce immunomodulators under photothermal control”。



经过基因改造的 Pmel-1 T 细胞在高肿瘤负荷环境下增强过继性细胞治疗

图片来自 Nature Biomedical Engineering, 2021, doi:10.1038/s41551-021-00781-2

在早期的研究中，这些作者没有对肿瘤进行临床治疗，但是他们如今正在通过这项新的研究针对这一点进行研究。为了在小鼠的肿瘤中产生热量，他们从这些动物的身体外将激光脉冲照射到肿瘤所在的位置。递送到肿瘤上的金纳米棒将光波转化为局部的温和热量，将温度提高到 40~42 摄氏度（104~107.6 华氏度），刚好足以激活 CAR-T 细胞的这个基因开关，但不会热到损害健康组织和这些经过基因改造的 T 细胞。一旦开启，CAR-T 细胞就开始工作，增加抗癌蛋白质的表达。

Kwong 说，真正的创新之处在于对临床级别的 CAR-T 细胞进行基因改造，这也是该团队在过去三年里所做的事情。如今，除了对热量作出反应的开关外，他们还对 CAR-T 细胞进行了一些升级，将它们重新连接起来，以产生刺激免疫系统的分子。这些强效的、经过设计的蛋白分子（细胞因子和双特异性 T 细胞衔接蛋白）的局部产生必须得到精确控制。

这项新的研究显示，该系统治愈了小鼠所患的癌症，而且该团队的方法不仅缩小了肿瘤，而且防止了复发，这对长期生存至关重要。进一步的研究将深入研究对 T 细胞的额外

定制，以及如何将热量沉积在肿瘤部位。温和的激光被用来加热肿瘤部位。当该技术进入人体研究时，情况就不会是这样了。

## **2) J Immunother Cancer: VEGFR-2 重定向的 CAR-T 细胞会因可溶性 VEGF-A 受体结合竞争而功能受损 doi:10.1136/jitc-2020-002151**

一些晚期治疗难治性血液系统恶性肿瘤对 CD19 靶向嵌合抗原受体(CAR)-T 细胞的前所未有的反应导致监管部门迅速批准并加速了 T 细胞工程领域的癌症免疫治疗努力。然而，迄今为止，CAR-T 细胞治疗上皮衍生实体瘤的临床获益有限，一个主要的挑战是鉴定在肿瘤上广泛表达的实体肿瘤抗原(TA)，这些抗原不会冒着靶内毒性和肿瘤外毒性的风险。事实上，虽然 CD19 主要是 B 细胞受限，但在健康组织中也有少量固体 TAs 没有被发现。受限的 T 细胞归巢是另一个障碍，以及 T 细胞跨血管进入肿瘤床的内皮迁移障碍，此外，一系列免疫抑制因子，如程序性细胞死亡配体-1 (PD-L1)可以在肿瘤微环境(TME)中上调，合理设计的组合疗法和协同工程策略提供了通过 TME 重编程或/和直接增强 T 细胞功能来支持实体瘤 CAR 治疗的潜力。

由肿瘤血管内皮细胞表达的 TA 对 CAR 治疗具有临床意义，因为它们基因组稳定性和循环 T 细胞的可及性，以及它们在多种肿瘤类型中的表达，在这项研究中，研究者试图探索第二代(2G)鼠 CAR-T 细胞对血管内皮生长因子受体-2 (VEGFR-2)的疗效的局限性，其中包含充分表征的单链可变片段 DC101。

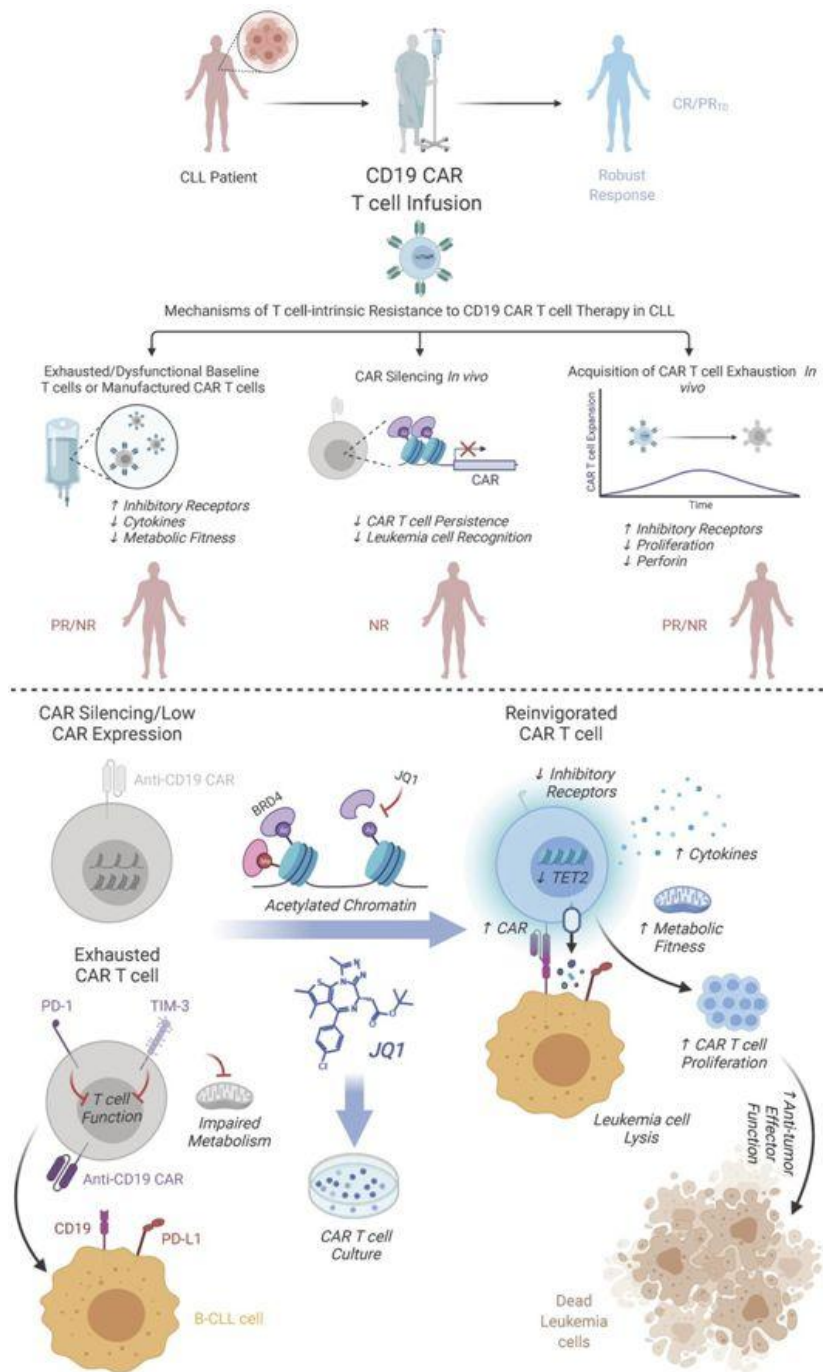
该研究未涉及通过抗 VEGF-A 抗体阻断肿瘤促进过程的相对贡献，然而，开发靶向 VEGFR-2 其他不受可溶性配体损害的结构域的 scFv 有必要进一步探索针对肿瘤血管系统的 CAR 疗法。这项研究是第一个因与可溶性配体竞争而导致 CAR 功能受损的例子，研究者通过使用促进 CAR-T 细胞粘附和重新编程 TME 以增强 CAR-T 细胞适应性和肿瘤控制的组合疗法提供了理论依据。

## **3) JCI: 揭示抑制 BET 蛋白可让功能衰竭的 CAR-T 细胞重新活化，有望更好治疗慢性淋巴细胞白血病 doi:10.1172/JCI145459**

晚期慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 患者在接受积极的化疗方案后留下了太多“衰竭”的 T 细胞，使嵌合抗原受体 (CAR) T 细胞 (CAR-T) 疗法更难发挥其作用。如今，在一项新的研究中，来自美国宾夕法尼亚大学的研究人员展示了如何克服这种类型的抗性，并用一种实验性的小分子抑制剂重新激活这些 T 细胞。相关研究结果于 2021 年 8 月 16 日在线发表在 Journal of Clinical Investigation 期刊上，论文标题为“BET bromodomain protein inhi



hibition reverses chimeric antigen receptor extinction and reinvigorates exhausted T cells in chronic lymphocytic leukemia”。



图片来自 Journal of Clinical Investigation, 2021, doi:10.1172/JCI145459

具体而言，这些作者揭示这种称为 JQ1 的实验性药物通过抑制所谓的 BET (bromodomain and extra terminal) 蛋白来改善 CAR-T 细胞的功能。他们证实，BET 可以破坏 CLL 患者中 T 细胞的 CAR 表达和关键的乙酰化组蛋白功能。

这些作者利用小分子抑制剂和来自多名先前接受治疗的患者的 T 细胞和靶向 CD19 的

CAR-T 细胞（下称 CD19 CAR-T 细胞），证明了 BET 蛋白在下调 CAR 表达方面的作用，如果对 BET 蛋白进行阻断，就可以减弱 CAR-T 细胞衰竭，表现为抑制性受体的减少、代谢能力的增强和增殖能力的提高，淋巴细胞不良的 CLL 患者中重新激活的 CAR-T 细胞产生增加。BET 蛋白抑制也会降低了 TET2 甲基胞嘧啶二氧酶的水平，TET2 催化结构域的强制表达消除了 BET 蛋白靶向在 CAR-T 细胞中的效力增强作用，因而提供了一种将 BET 蛋白和 T 细胞功能障碍相关联在一起的机制。基于此，调控 BET 蛋白可能会提高 CAR-T 细胞的疗效。

#### 4) J Immunother Cancer:嵌合非抗原受体在基于 T 细胞癌症治疗中的应用

doi:10.1136/jitc-2021-002628

T 细胞生物工程在癌症免疫治疗中的首要目标是将所需的 T 细胞促炎和细胞毒性作用导向肿瘤细胞，同时防止不必要的脱靶效应或误导性炎症，基于这些目标，嵌合非抗原受体被设计成为 CAR 或 T 细胞受体(TCR)抗肿瘤 T 细胞反应提供支持性共信号传递。天然免疫受体的结构域、较小的基序甚至关键残基是每个受体的基本功能亚基，只要保持其结构背景，许多域和基序就表现出高功能保真度，使它们可以作为功能模块移植到嵌合蛋白中。本文介绍了与调节 T 细胞抗肿瘤反应相关的天然免疫受体的各种亚基的功能，以及根据功能和配体类型，将这些受体分为三类：结合天然配体的“抑制到刺激”转换受体、与生物配体相互作用的增强刺激受体和合成受体-配体对。

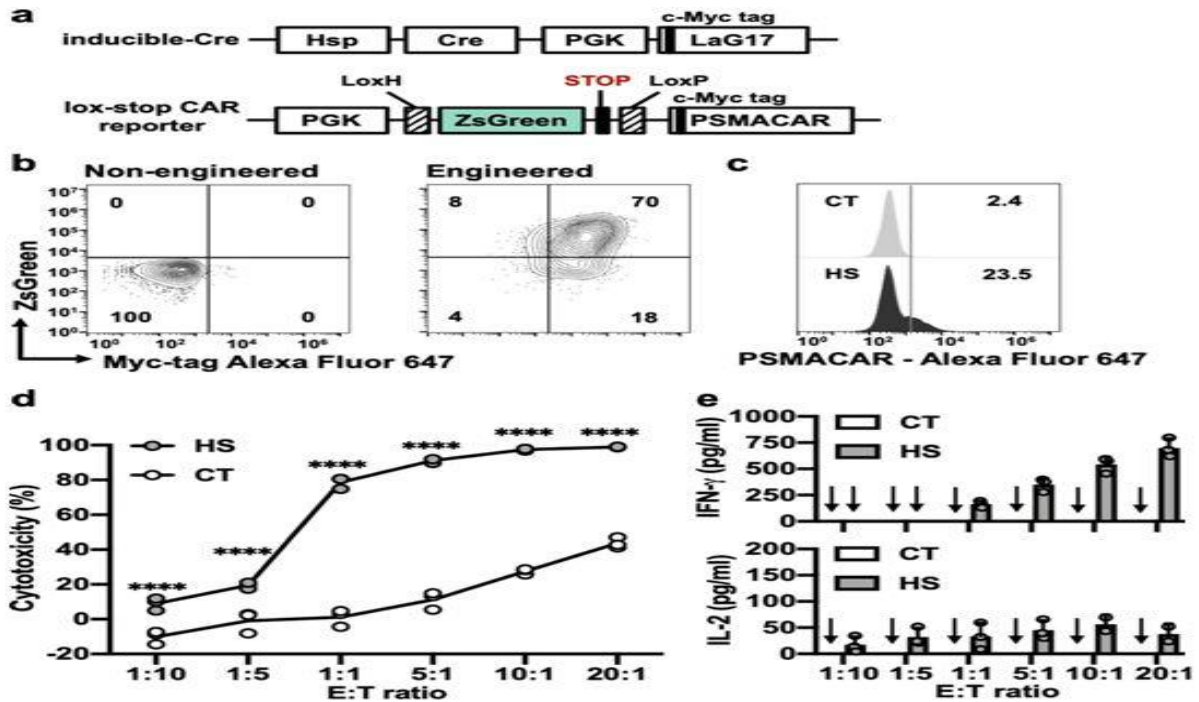
四种主要的细胞外结构域原型通常被整合到 T 细胞上的天然受体中。首先，免疫球蛋白(Ig)样结构域在配体识别的免疫受体之间广泛共享，包括 TCR 亚基、共受体(如 CD4 和 CD8)、CD28 受体家族(如 CD28、ICOS、CTLA-4 和 PD1)、CD2 受体家族(如 CD2 和 CD150)和白细胞介素 1 (IL-1) 细胞因子受体。其次，纤连蛋白 III 型(FNIII)域在拓扑上类似于 Ig 样域，FNIII 结构域存在于常见 $\gamma$ 链受体家族(如 IL-2、IL-7、IL-15 和 IL-21)的细胞外部分。第三种高度共享的胞外域是肿瘤坏死因子受体(TNFR)超家族的富含半胱氨酸的域，其中包括 CD27、CD30、CD40、OX40 和 4-1BB 等共刺激受体以及肿瘤坏死因子(TNF)细胞因子受体。TNFR 胞外域可与胞内 TNF 受体相关因子(TRAF)偶联以介导各种促炎或增殖信号(如 CD40 和 TNFR2)、死亡域(DD)以介导细胞死亡(如 Fas 或 TNFR1)，或可以是非膜结合的和独立地作为可溶性或诱饵受体发挥作用。最后，在适应性免疫细胞中，C 型凝集素受体(CLR)结构域不如前三种细胞外结构域类型常见，但被认为可能是嵌合受体的重要组成部分。一种 CLR 家族 NKG2 在自然杀伤(NK)和 T 细胞上表达，并调节促炎和抗炎作用以响应自身细胞（包括癌细胞）上的应激诱导分子。在 T 细胞上自然表达的受体中存在两大跨膜类

别：单通道（双位）或多通道（多位）。双位跨膜结构域非常常见，包含不同数量的疏水残基，允许插入疏水脂质膜；然而选择的亲水或带电残基与膜近端二硫键和细胞外结构域相互作用共同促进聚合，如 TCR 复合物本身与六个单独的 CD3 分子、两个 TCR 分子和 CD4 或 CD8，所有这些都具有单独的单程跨膜结构域。多位受体，如突出的 G 蛋白偶联受体 (GPCR) 家族在免疫细胞中也很常见，包括 CXCR1-6 和 CCR1-11 在内的 GPCR 趋化因子受体家族，定义为由七个 $\alpha$ 螺旋穿过膜形成桶状。

免疫受体中使用了多种细胞内结构域来介导多种激活和抑制功能，在某些情况下，整个域被认为是激活或抑制的，如在 TNFR 家族成员使用的 TRAF 和 DD 中，并且特定的氨基酸序列或基序能够执行特定的功能。两种常见的对立基序是基于免疫受体酪氨酸的激活和抑制基序(分别为 ITAM 和 ITIM)。一些细胞内结构域的更多特征具有明确定义的作用，如，TIM-3 没有已知的抑制基序，它在 T 细胞调节中的作用取决于关键酪氨酸残基 265 和 272 位的磷酸化，以及随后与人白细胞抗原(HLA-B)相关转录因子 3 的相互作用。而一些分子使用基序组合来微调激活和抑制之间的平衡，CD150 有两个基于免疫受体酪氨酸的开关基序 (ITSM)，它们通过 SLAM 相关蛋白发挥作用，为 T 细胞增殖和干扰素- $\gamma$ 产生提供激活信号。 该研究根据功能和配体类型，将这些受体分为三类：(1)结合天然配体的“抑制到刺激”转换受体，(2)与生物配体相互作用的增强刺激受体，(3)合成受体-配体对。

#### 5) Nature 子刊：利用聚焦超声波控制 CAR-T 细胞在实体瘤中的活性，可降低脱靶效应 doi:10.1038/s41551-021-00779-w

在一项新的研究中，来自美国加州大学圣地亚哥分校的研究人员开发出一种癌症免疫疗法，该疗法将超声波与癌症杀伤性免疫细胞相组合，在破坏恶性肿瘤的同时，保留正常组织。这种新的实验性疗法明显减缓了小鼠体内实体瘤肿瘤的生长。相关研究结果于 2021 年 8 月 12 日在线发表在 Nature Biomedical Engineering 期刊上，论文标题为“Control of the activity of CAR-T cells within tumours via focused ultrasound”。论文通讯作者为加州大学圣地亚哥分校生物工程教授 Yingxiao Wang 和生物工程荣誉教授 Shu Chien。论文第一作者、Wang 实验室项目科学家 Yiqian Wu 说，“CAR-T 细胞是如此强大，它们也可能攻击低水平表达靶抗原的正常组织。标准 CAR-T 细胞的问题是，它们总是处于活性状态---它们总是表达 CAR 蛋白，所以你无法控制它们的激活。”



FUS 系列超声波诱导的靶向前列腺特异性膜抗原 (PSMA) 的 CAR-T 细胞的体外功能

图片来自 Nature Biomedical Engineering, 2021, doi:10.1038/s41551-021-00779-w

为了解决这个问题，这些作者采用了标准的 CAR-T 细胞，并重新设计了它们，使它们只在施加超声波能量时表达 CAR 蛋白。这使得他们能够选择 CAR-T 细胞的基因在何处以及何时被开启。Wang 说，“我们利用超声波成功地在体内直接控制 CAR-T 细胞进行癌症免疫治疗。”Wang 指出，使用超声波令人振奋的是，它可以穿透皮下几十厘米，因此这种类型的疗法有可能非侵入性地治疗深埋在体内的肿瘤。

这些作者开发的这种癌症免疫疗法包括将重新设计的 CAR-T 细胞注射到小鼠的肿瘤中，然后将一种小型超声波换能器放在肿瘤上方的皮肤区域，以激活 CAR-T 细胞。这种超声波换能器使用所谓的聚焦超声波束，将短脉冲的超声波能量聚焦或集中到肿瘤上。这导致肿瘤适度升温--在这种情况下，温度达到 43 摄氏度（109 华氏度）---而不影响周围组织。这项研究中的 CAR-T 细胞配备了一种只有在受热时才表达 CAR 蛋白的基因。因此，CAR-T 细胞只在施加超声波的地方表达 CAR 蛋白。

这些作者将他们的 CAR-T 细胞与标准 CAR-T 细胞进行了测试。在接受这种新型 CAR-T 细胞治疗的小鼠中，只有暴露在超声波下的肿瘤受到攻击，而身体的其他组织则不受影响。但在接受标准 CAR-T 细胞治疗的小鼠中，所有表达靶抗原的肿瘤和组织都受到了攻击。

**6) NEJM: 病例报告研究表明靶向 CD19 的 CAR-T 细胞有望治疗系统性红斑狼疮  
doi:10.1056/NEJMc2107725**

在一项新的研究中，来自德国埃朗根-纽伦堡大学的研究人员首次在一名患有严重系统

性红斑狼疮（SLE）的 20 岁女性身上测试了经过基因改造的 CAR-T 细胞疗法，发现这可使她所患的重症狼疮迅速得到缓解，在六周后没有明显的副作用。相关研究结果发表在 2021 年 8 月 5 日的 NEJM 期刊上，论文标题为“CD19-Targeted CAR T Cells in Refractory Systemic Lupus Erythematosus”。

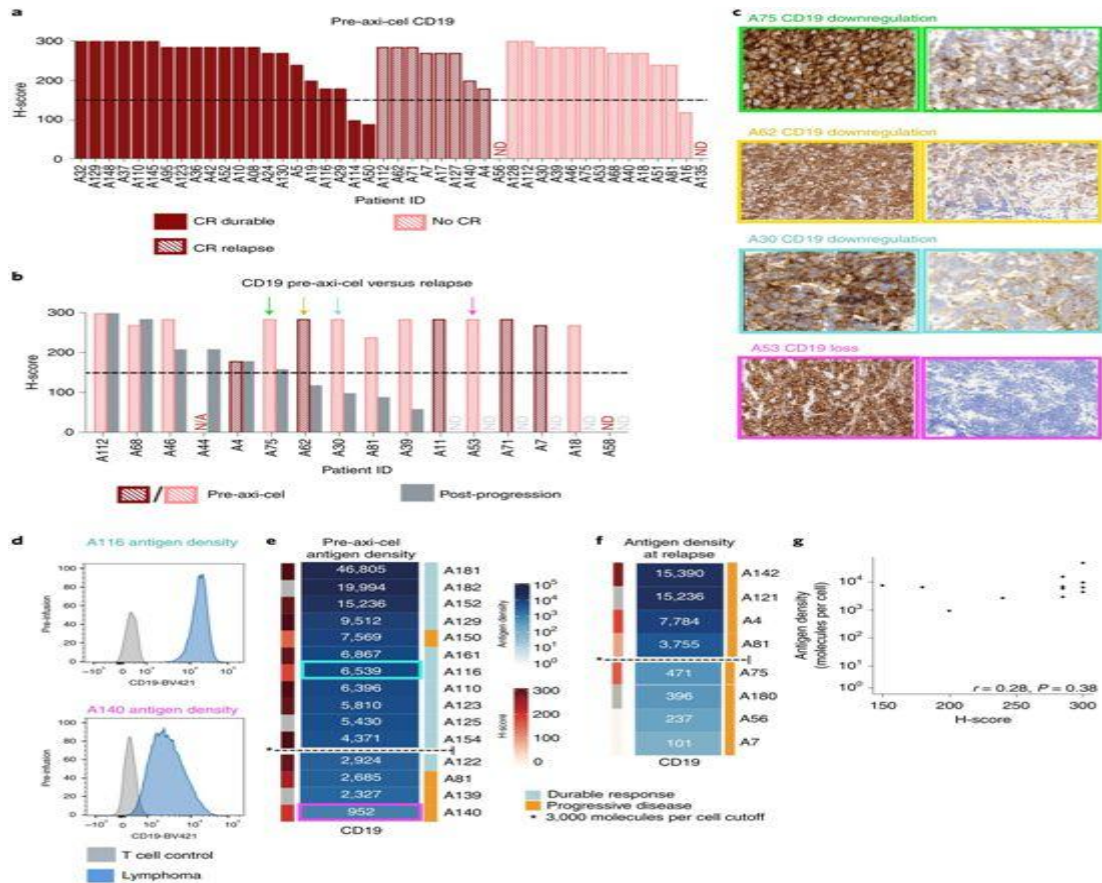
本病例报告中的这名 20 岁女性患者有关节炎、肾脏损伤以及肺部和心脏的炎症。所有治疗系统性红斑狼疮的标准药物对她都不起作用。某些现有的狼疮药物通过消耗 B 细胞而发挥作用，但它们也没有帮助这位女性患者。因此，Schett 和他的团队转向了 CAR-T 细胞。他们将患者的 T 细胞进行基因改造使之表达的 CAR 能够识别 CD19，其中 CD19 是 B 细胞上的一种蛋白质。正常情况下，这些 B 细胞产生抗体以帮助对抗感染；但在系统性红斑狼疮中，功能失调的 B 细胞会产生自身抗体。Schett 团队发现，在接受靶向 CD19 的 CAR-T 细胞治疗后的 44 天内，这名患者的自身抗体消失了，她的疾病得到了缓解。

系统性红斑狼疮是一种自身免疫性疾病，可导致全身器官损伤。论文通讯作者、埃朗根-纽伦堡大学的 Georg Schett 博士说，这名女性是世界上第一个用 CAR-T 细胞治疗的狼疮患者。这意味着在这种疗法广泛使用之前，还需要开展更多的研究。

#### **7) Nat Med: 新研究预测哪些血癌患者可能受益于 CAR-T 细胞疗法**

**doi:10.1038/s41591-021-01436-0**

在一项新的研究中，来自美国斯坦福大学医学院的研究人员指出许多人设想的改善某些血癌治疗的一举两得的方法，实施起来可能比之前预期的更具挑战性。相关研究结果于 2021 年 7 月 26 日在线发表在 Nature Medicine 期刊上，论文标题为“CAR T cells with dual targeting of CD19 and CD22 in adult patients with recurrent or refractory B cell malignancies: a phase 1 trial”。论文通讯作者为斯坦福大学医学院儿科教授 Crystal Mackall 博士和斯坦福大学医学院医学教授、骨髓移植与细胞治疗主任 David Miklos 博士。论文第一作者为斯坦福大学医学院血液学研究员 Jay Spiegel 博士、斯坦福大学癌症细胞治疗中心工艺开发与制造副主任 Shabnum Patel 博士和斯坦福大学医学院医学助理教授 Lori Muffly 博士。



图片来自 Nature Medicine, 2021, doi:10.1038/s41591-021-01436-0

对白血病患者研究已表明，癌细胞通过降低其表面的 CD19 密度而占了上风，使得经过基因改造的 T 细胞更难识别它们。虽然还不清楚淋巴瘤患者的情况是否也是如此，但许多科学家们推测，靶向两个或更多的癌症相关分子---比如 CD19 和 CD22 或 CD20，或所有这三种分子---可能会使癌细胞更难以逃避治疗。

Miklos、Mackall 和他们的同事们检查了已接受仅靶向 CD19 的标准 CAR-T 细胞治疗的 44 名大 B 细胞淋巴瘤患者。在这 44 人中，目前的标准临床测试判断 39 人（89%）在治疗前的癌细胞表面上表达了明显的 CD19 水平而被认为是 CD19 阳性。这些大 B 细胞淋巴瘤患者中约有一半在 CAR-T 细胞治疗后出现了疾病恶化。在这些复发的患者中，60%最初是 CD19 阳性的患者在复发时已转化为 CD19 阴性或 CD19 低水平，表明这些淋巴瘤细胞以白血病细胞的方式逃避治疗。

在进一步调查中，这些作者利用斯坦福大学开发的一种叫做流式细胞仪的技术对单个癌细胞表面上的 CD19 分子数量进行定量，发现后来复发的患者和治疗成功的患者之间存在明显的治疗前区别。他们发现，每个癌细胞表面上有超过约 3000 个 CD19 分子的患者更有可能对 CAR-T 细胞治疗作出良好反应，而那些 CD19 分子较少的患者在看似成功的治疗后更有可能复发。

## 8) *Nat Immunol*: 两种转录因子或能互相合作抑制肿瘤浸润性 CAR-T 细胞的耗竭有望改善多种癌症的治疗 doi:10.1038/s41590-021-00964-8

转录因子—活化 T 细胞核因子 (NFAT, nuclear factor of activated T cells) 和激活蛋白 1 (AP-1) 能互相合作来促进 T 细胞的效应功能, 但 NFAT 在 AP-1 缺失时会施加一种 T 细胞低反应性 (耗竭) 的负反馈程序。与肿瘤的斗争似乎是一场马拉松, 而不是短跑, 对于抗癌 T 细胞而言, 比赛的时间有时会很长以至于其会中途放弃比赛, 研究人员将这种现象称之为“T 细胞耗竭”。近日, 一篇发表在国际杂志 *Nature Immunology* 上题为“BATF and IRF4 cooperate to counter exhaustion in tumor-infiltrating CAR T cells”的研究报告中, 来自 La Jolla 免疫研究所等机构的科学家们通过研究发现, T 细胞或能被工程化修饰来清理肿瘤, 同时还不屈服 T 细胞耗竭过程。

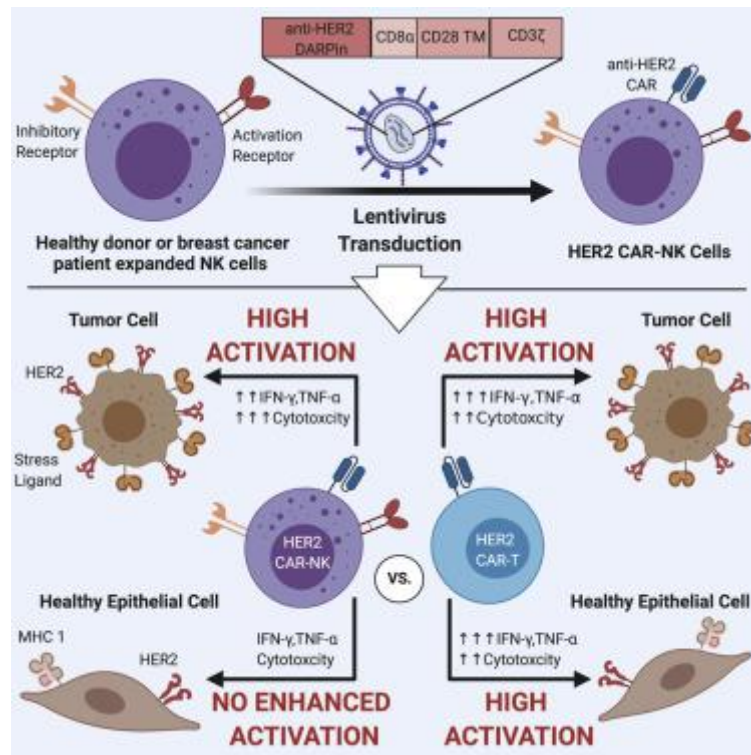
T 细胞耗竭在这两种疗法中都会出现, 许多科学家曾经尝试利用 CAR-T 细胞来杀灭实体瘤, 但这似乎是不太可能的, 因为 T 细胞会发生耗竭。而本文研究中, 研究人员通过赋予 T 细胞一种抵御耗竭的能力, 或许有望解决这一问题。文章中, 研究人员对 T 细胞进行筛选来发现哪些转录因子能增强 T 细胞的效应子程序, 该程序是准备 T 细胞杀灭癌细胞的关键步骤。这一筛选帮助研究人员发现了 BATF 转录因子, 其能与 IRF4 转录因子合作对抗 T 细胞耗竭程序。

在小鼠黑色素瘤和结直肠癌肿瘤模型中, 改变 CAR-T 细胞来过表达 BATF 或许就能清除肿瘤, 但并不会促进 T 细胞耗竭; 这样一来, CAR-T 细胞就能有效抵御实体瘤了。因此 BATF 能和 IRF4 很好地合作来使 T 细胞变得更好。进一步研究后, 研究者发现, 虽然 IRF4 非常重要, 但其并不应该过表达达到与 BATF 一样的程度, 为了达到最大的效果, BATF 的过表达量是正常细胞的 20 倍作用。

让研究人员非常振奋人心的是, 一些改变的 T 细胞也会坚持下来成为记忆 T 细胞, 这一点就非常重要了, 因为 T 细胞的耗竭通常会阻止 T 细胞对复发性癌症产生强烈的记忆反应; 研究者 Edahi Gonzalez-Avalos 表示, 我们不仅仅是增加 T 细胞抵御耗竭的能力, 而是增加细胞抵御肿瘤的能力, 我们认为, 过表达 BATF 或许能作为一种策略来改善 CAR-T 疗法的效率, 并能帮助解决一些难以治疗的癌症类型, 比如胰腺导管腺癌等; 这些类型的癌症被称为免疫学上的“冷肿瘤”, 因为其不会引发机体免疫系统出现强烈的抗癌反应, 即 T 细胞并不会与其进行斗争。

9) iScience: 相比于 CAR-T 细胞, CAR-NK 细胞有望更安全地治疗实体瘤  
doi:10.1016/j.isci.2021.102619

在一项新的研究中,来自加拿大麦克马斯特大学的研究人员开发出一种很有前途的新型癌症免疫疗法,它利用在体外经过基因改造的自然杀伤细胞(NK 细胞)来寻找和摧毁恶性肿瘤。这些经过基因改造的 NK 细胞能够区别癌细胞和健康细胞,虽然肿瘤内和肿瘤周围通常混杂着健康细胞,但是它们仅破坏癌细胞,即便在携带类似标志物的健康细胞存在下,也是如此。相关研究结果近期发表在 iScience 期刊上,论文标题为“Expanded human NK cells armed with CAR uncouple potent anti-tumor activity from off-tumor toxicity against solid tumors”。



图片来自 iScience, 2021, doi:10.1016/j.isci.2021.102619

这种实验性疗法是嵌合抗原受体(CAR) T 细胞疗法(CAR-T)的替代物,后者于2017年获得美国食品药品监督管理局(FDA)的批准。在 CAR-T 细胞疗法中,在体外经过基因改造的 T 细胞对一些血源性癌症非常有效,但不能有效区分癌细胞和非癌细胞,因此尽管它们提供了重要的好处,但它们并不适用于所有形式的癌症。在实体瘤患者中,这些 T 细胞可能导致破坏性的,甚至是致命的副作用。

在这项研究中,这些作者希望有一种具有与 CAR-T 同样力量但可以安全地用于治疗实体瘤的治疗方法。他们首先对从乳腺癌患者血液中提取的 NK 细胞进行增殖。NK 细胞的功



能与免疫系统中的 T 细胞相似。他们随后对 NK 细胞进行基因改造，使它们在细胞表面上表达识别肿瘤抗原 HER2 的特定 CAR 受体，从而获得表达 CAR 的 NK 细胞（下称 HER2 CAR-NK），并在实验室中针对来自乳腺癌患者的肿瘤细胞成功测试了 HER2 CAR-NK 细胞。

论文第一作者、麦克马斯特大学医学系博士生 Ana Portillo 说，“我们希望能够攻击这些对其他治疗方法具有极强抵抗力的恶性肿瘤。我们在实验室中观察到的 HER2 CAR-NK 细胞的疗效是非常有希望的，看到这项技术是可行的是非常重要的。如今，我们对实体瘤有了更好、更安全的选择。”

#### **10) Lancet: 开发出一种治疗多发性骨髓瘤的新型 CAR-T 细胞疗法!**

**doi:10.1016/S0140-6736(21)00933-8**

AR-T 细胞疗法，即嵌合抗原受体 T 细胞疗法，是近年来科学家们开发出的新型精准化靶向治疗肿瘤细胞的新技术。近日，一篇发表在国际杂志 The Lancet 上题为“Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study”的研究报告中，来自美国 Sarah Cannon 研究所等机构的科学家们通过研究开发出了一种针对治疗多发性骨髓瘤的新型 CAR-T 疗法。

医学博士 Yi Lin 说道，CAR-T 细胞疗法是一类特殊的免疫疗法，其主要涉及通过工程化宿主机体的 T 细胞来识别并破坏癌细胞，从而利用患者自身的免疫力来实现癌症的治疗。FDA 于今年 3 月批准了首个用于治疗多发性骨髓瘤的 CAR-T 细胞疗法—Abecma (idecabtagene vicleucel)，如今研究人员正在深入探索另一种治疗多发性骨髓瘤的 CAR-T 细胞疗法。

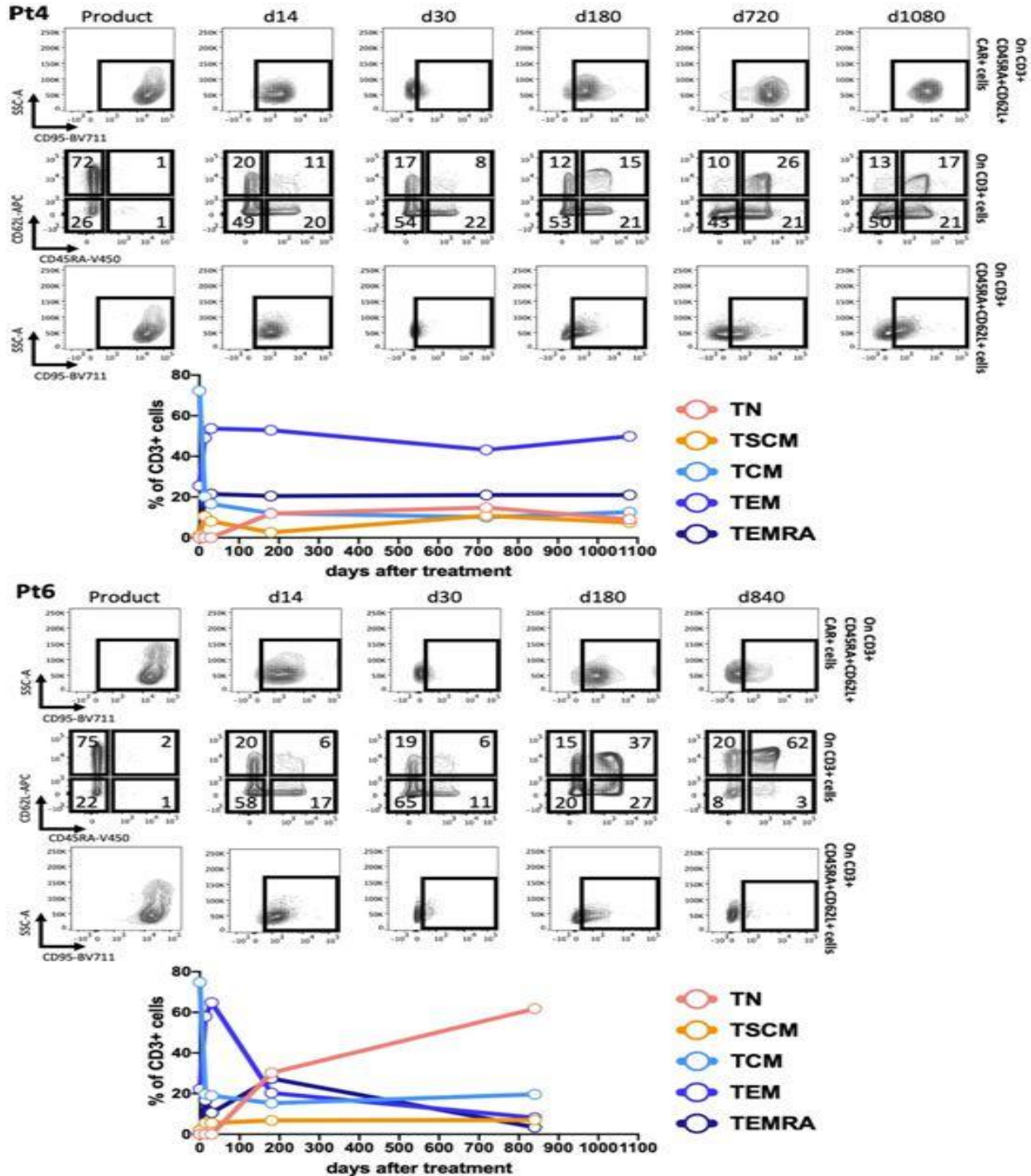
研究者表示，CARTITUDE-1 研究计划是一项注册阶段的 1B/II 临床试验，在试验中，研究人员测试了 B 细胞成熟抗原靶向性 CAR-T 细胞疗法 ciltacabtagene autoleucel(cilta-cel)，该疗法适用于此前接受过至少三次一线标准药物治疗的多发性骨髓瘤患者，包括蛋白酶体抑制剂、免疫调节性药物和 CD38 抗体等。Cilta-cel 是利用患者自身的 T 细胞所修饰的，这些 T 细胞经过遗传改造后以单一剂量输注到患者体内。研究者发现，该疗法的总体反应率为 97%，而完全反应率和无进展生存率则分别为 67%和 77%，总生存率为 89%。

#### **11) Nat Cancer: 新研究揭示 CAR-T 细胞疗法是否有效治疗儿童白血病**

**doi:10.1038/s43018-021-00207-7**

在一项新的研究中，来自英国伦敦大学学院的研究人员在研究利用 CAR-T 细胞疗法治疗儿童白血病患者的有效性时，发现一小部分称为干细胞记忆 T 细胞 (stem cell memory

T-cell) 的 T 细胞可能在这种治疗是否成功方面起着关键作用。他们指出干细胞记忆 T 细胞似乎对一开始就摧毁癌症和长期免疫监视都很关键, 利用这种特性可能改善 CAR-T 细胞疗法的设计和性能。相关研究结果近期发表在 Nature Cancer 期刊上, 论文标题为“Clonal expansion of T memory stem cells determines early anti-leukemic responses and long-term CAR T cell persistence in patients”。



对 Pt4 和 Pt6 中的 CD3+ 细胞进行免疫表型分析

图片来自 Nature Cancer, 2021, doi:10.1038/s43018-021-00207-7

这些作者评估了参与 CARPALL 一期研究的患者体内的 CAR-T 细胞，该一期研究使用了伦敦大学学院癌症研究所和伦敦大学学院大奥蒙德街儿童健康研究所开发的一种称为 CAT-19 的新 CAR 分子，用于治疗患有急性淋巴细胞白血病（ALL）的儿童。

这些作者比较了治疗两年多后血液中仍可检测到 CAR-T 细胞的患者与治疗 1 至 2 个月内失去 CAR-T 细胞的患者的 CAR-T 细胞。利用一种称为“插入位点条形码(insertion site barcoding)”的技术，他们能够研究不同类型的 CAR-T 细胞在患者体内的命运。

论文通讯作者、伦敦大学学院大奥蒙德街儿童健康研究所的 Persis Amrolia 教授说，“利用这种条形码技术，我们能够观察到干细胞记忆 T 细胞在早期抗白血病反应和后期免疫监视（身体识别并摧毁癌细胞）中发挥核心作用。这表明，这一小部分 T 细胞对 CAR-T 细胞治疗的长期成功至关重要。”

## **12) Clin Transl Immunol: 新型 EGFRvIII 特异性 CAR-T 细胞可有效清除人类胶质母细胞瘤      doi:10.1002/cti2.1283**

胶质母细胞瘤是一种侵袭性脑癌。每年有超过 1800 名澳大利亚人被诊断患有脑癌。脑癌是儿童和 40 岁以下成年人癌症死亡的主要原因。被诊断出患有胶质母细胞瘤的成年人的五年生存率仅为 5%。在一项新的研究中，来自澳大利亚沃尔特-伊莉莎霍尔医学研究所的研究人员通过使用专门设计的受体，能够在临床前模型中利用嵌合抗原受体（CAR）T 细胞（CAR-T）疗法完全清除脑癌。这种新的免疫疗法可能为开发治疗胶质母细胞瘤患者的新方法铺平道路。相关研究结果近期发表在 *Clinical & Translational Immunology* 期刊上，论文标题为“Novel high-affinity EGFRvIII-specific chimeric antigen receptor T cells effectively eliminate human glioblastoma”。

具体而言，她的团队使用人类保留展示（Retained Display, ReD）抗体平台（Myrio Therapeutics），鉴定出一种新型的可以识别表皮生长因子受体突变体 III（EGFRvIII）的单链可变区片段（scFv），他们称之为 GCT02，其中 EGFRvIII 是胶质母细胞瘤中常见的肿瘤特异性突变。他们使用体外功能测定和胶质母细胞瘤体内原位异种移植模型来研究这种称为 GCT02 的新型 CAR 的功能。

他们发现他们开发的 EGFRvIII 特异性 scFv 比报道的由单克隆抗体逆向设计的对比物具有更高的亲和力。尽管亲和力较高，GCT02 CAR-T 细胞的杀伤力与这种对比物相当，但分泌的细胞因子数量较少。此外，GCT02 CAR-T 细胞还能在体内介导肿瘤的快速和完全消除。

## 2、肠道微生物组最新研究进展

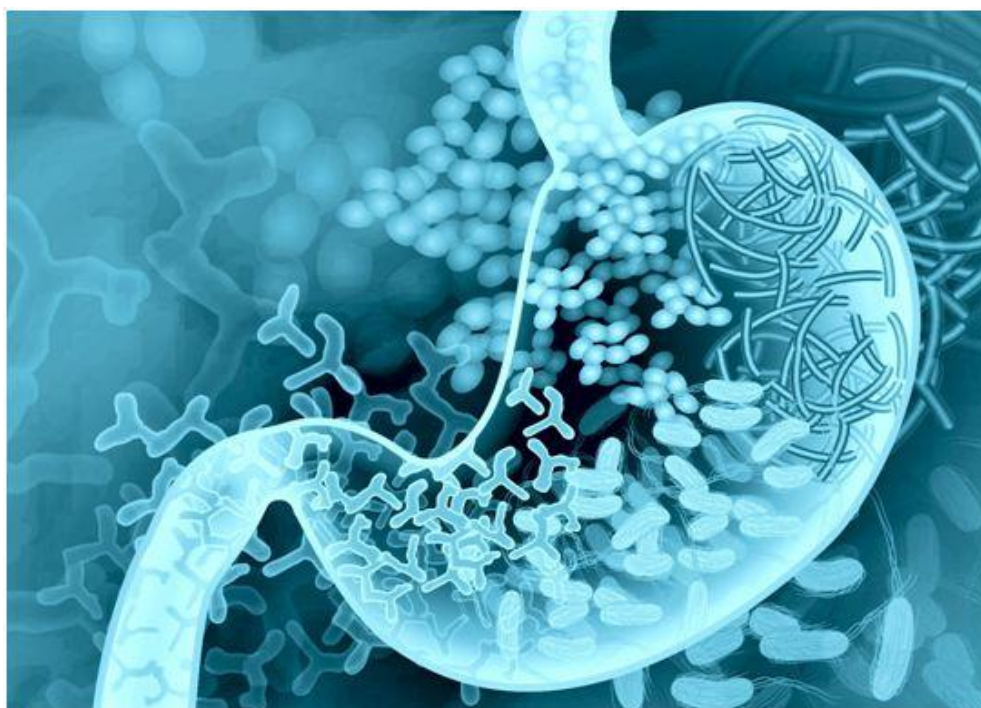
肠道是人体最大的消化和排毒器官，其回旋盘转的结构被形象地称为人体第二大脑。肠道中寄生着数以计亿的细菌，它们是人体内最重要的一种外环境，各种微生物按一定比例组合，相互制约，相互依存，在质和量上形成一种生态平衡。然而肠道菌群并不都是人类的朋友，按特性来讲，它们可分为3大类，即好菌、坏菌和中性菌。当人体肠道中好菌比例下降而坏菌数量上升时，人体免疫力下降，极易导致多种疾病的发生。

研究表明，肠道菌群紊乱与多种疾病的发生密切相关，如消化系统疾病、内分泌系统疾病、精神系统疾病、自身免疫性疾病以及一些感染性疾病。基于此，小编针对肠道微生物组最新研究进展，进行一番梳理，以飨读者。

### 1) Science: 揭示肠道微生物组中的肠球菌增强免疫检查点抑制剂的抗肿瘤反应机制

**doi:10.1126/science.abc9113; doi:10.1126/science.abl3656**

在一项新的研究中，来自美国洛克菲勒大学和斯克里普斯研究所等研究机构的研究人员发现在肠道微生物组中肠球菌属的成员能够改善小鼠肿瘤模型对免疫检查点抑制剂的反应。相关研究结果发表在2021年8月27日的Science期刊上，论文标题为“*Enterococcus p* eptidoglycan remodeling promotes checkpoint inhibitor cancer immunotherapy”。



与疾病相关的肠道微生物群因年龄而异

图片来自 eLife Science Digests

这些作者发现活跃的肠球菌表达和分泌 NlpC/p60 肽聚糖水解酶 SagA 的同源物，该酶可以分解细菌细胞壁的成分。这一过程导致了胞壁肽（muramyl peptide）片段的释放，而这些片段又作为刺激性分子，促进先天免疫感应蛋白 NOD2 的信号传递，从而改善免疫治疗反应。SagA 在非保护性粪肠球菌中的表达足以促进免疫治疗反应。值得注意的是，他们通过采用基因工程手段发现经过基因改造后表达 SagA 的益生菌也增强了抗 PD-L1 疗法的抗肿瘤疗效，此外体外合成的胞壁肽也实现同样的效果。

综上所述，这些数据表明，具有专门的肽聚糖重塑活性的肠道微生物物种和基于胞壁肽的治疗方法可以增强癌症免疫治疗，并可能作为下一代佐剂加以利用。

## **2) Theranostics: 益生菌通过组蛋白甲基化促进肥胖小鼠骨形成**

**doi:10.7150/thno.63749**

肠道微生物群的操作可以防止病理性骨丢失。然而，益生菌对高脂饮食(HFD)相关肥胖的线粒体表观遗传学重塑和骨骼动态平衡的影响仍有待探索。在这里，作者通过高脂饲料喂养的肥胖小鼠的组蛋白甲基化机制研究了益生菌补充对线粒体生物发生和骨稳态的影响。总之，这些结果表明，益生菌介导的肠道微生物群及其衍生代谢物 IPA 可能是一种通过肠道-骨轴调节骨合成代谢的新药物。

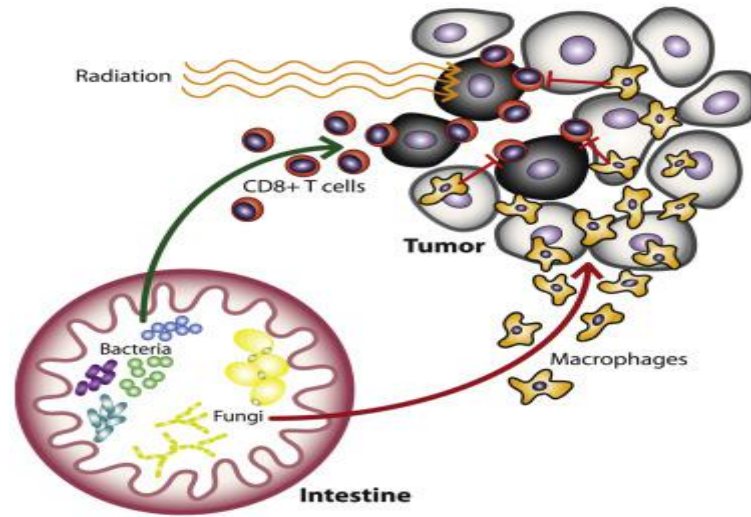
这项工作提出并验证的假设是，通过补充益生菌来恢复肠道菌群的健康组成，可能在维持肥胖小鼠骨骼内环境平衡方面发挥重要作用。在本研究中，作者旨在通过益生菌治疗(VSL#3)恢复肥胖小鼠健康的肠道微生物区系组成(或优生菌)，并减轻 HFD 引起的肠道微生物区系失调、通透性和血浆内毒素血症及其相关的骨骼丢失。这些数据表明，补充益生菌可以维持肠道中健康的微生物区系组成，保持肠道屏障的完整性，并改善骨环境中成骨细胞的矿化。从机制上讲，成骨细胞分化通过 Tfam 启动子上 H3K27me3 标记的高甲基化而表观遗传减弱。Tfam 的高甲基化抑制加剧了糖酵解率和线粒体生物能代谢，进而抑制了成骨和骨形成，从而导致肥胖性代谢性骨质疏松症。用 HFD 喂养的 TFAM 转基因(TG)小鼠基本上避免了 HFD 诱导的成骨减少。这些发现揭示了益生菌通过调节肠道-骨轴促进骨骼动态平衡的先前未明确的新作用。

## **3) Cancer Cell: 肠道真菌和肠道细菌对放疗的抗肿瘤作用产生不同的影响**

**doi:10.1016/j.ccell.2021.07.002**

近年来，科学家们已发现，肠道中的细菌对化疗和免疫疗法的强劲反应是必要的，但它们对放射治疗（即放疗）的影响仍然是未知的。如今，在一项新的研究中，来自美国西达赛奈医学中心的研究人员发现不仅肠道细菌对放疗的抗肿瘤能力至关重要，而且肠道真

菌是肠道微生物组中不太知名的成员，可能在抗肿瘤免疫反应中发挥额外的关键调节作用。这项研究代表了肠道真菌可能影响抗癌放疗的第一个证明。它是对该领域的重要贡献。相关研究结果近期发表在 *Cancer Cell* 期刊上，论文标题为“Commensal bacteria and fungi differentially regulate tumor responses to radiation therapy”。



图片来自 *Cancer Cell*, 2021, doi:10.1016/j.ccell.2021.07.002

肠道微生物组中的真菌最近被证明可以调节炎症反应。为了进一步了解它们在放疗期间的作用，Shiao 和他的团队使用了一种乳腺癌小鼠模型，让肿瘤生长，然后对其进行放疗。当携带肿瘤的小鼠接受抗生素时，与未接受抗生素的对照小鼠相比，肿瘤在放疗后更快地恢复生长，与未接受放疗的对照小鼠相比，肿瘤细胞的增殖没有减少，肿瘤细胞的死亡较少。对从小鼠粪便中获得的肠道微生物核糖体 DNA 进行的定量 PCR 显示，抗生素使肠道细菌减少了 2000 多倍，而肠道真菌的数量增加了 2000 多倍。给患有乳腺肿瘤或黑色素瘤的小鼠服用抗真菌药物，可以提高放疗后肿瘤细胞的死亡水平，从而延缓肿瘤生长，提高存活率。他们还培育出无肠道真菌的小鼠，并表明放疗在它们身上比在普通小鼠身上要有效得多。

为了准确确定肠道真菌如何降低放疗效果，这些作者检查了接受不同治疗的小鼠体内的肿瘤的免疫细胞组成。与单独接受放疗的小鼠相比，接受放疗加抗真菌治疗的小鼠的肿瘤杀伤性 CD8+T 细胞有所增加。在接受抗生素加放疗的小鼠中，他们观察到攻击这些肿瘤杀伤性 CD8+T 细胞的肿瘤相关巨噬细胞增加。当他们将它们这些肿瘤杀伤性 CD8+T 细胞或肿瘤相关巨噬细胞从小鼠体内移除时，抗真菌剂失去了减缓肿瘤和延长生命的作用。

#### 4) Cell 子刊: 肠道微生物群变化或可加剧认知能力下降

doi:10.1016/j.chom.2021.07.004

近期的研究已发现, 肠道微生物群---生活在肠道中的数万亿个细菌和其他微生物---的变化可以改变大脑和行为。如今, 在一项新的研究中, 来自美国加州大学洛杉矶分校和加州理工学院的研究人员阐明了这一现象是如何和为何发生的。相关研究结果近期发表在 *Cell Host & Microbe* 期刊上, 论文标题为“Alterations in the gut microbiota contribute to cognitive impairment induced by the ketogenic diet and hypoxia”。

在用小鼠进行的实验中, 这些作者发现, 肠道微生物可以加剧认知障碍的影响, 因为它们会影响大脑中对记忆和学习至关重要的海马体。他们发现, 在喂食生酮饮食---高脂肪、低碳水化合物的饮食---并间歇性缺氧的小鼠的肠道微生物群中, 一类叫做嗜胆菌 (*Bilophila*) 的细菌浓度急剧增加。他们还发现, 生酮饮食、缺氧和用一种叫做沃氏嗜胆菌 (*Bilophila wadsworthia*) 的嗜胆菌处理会损害海马体, 导致小鼠的认知能力下降。

#### 5) Hypertension: 机体肠道微生物组或能部分解释摄入富含黄酮类化合物的食物对机体血压所产生的有益效应 doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17441

我们都知道, 摄入诸如水果和蔬菜等多种食物都能改善机体血压, 近日, 一篇发表在国际杂志 *Hypertension* 上题为“Microbial Diversity and Abundance of Parabacteroides Mediate the Associations Between Higher Intake of Flavonoid-Rich Foods and Lower Blood Pressure”的研究报告中, 来自贝尔法斯特女王大学等机构的科学家们通过研究发现, 诸如浆果、苹果、梨和葡萄酒等富含黄酮类的食物似乎对机体血压水平有着积极的影响, 这种关联或许部分能通过肠道微生物组的特征来解释。

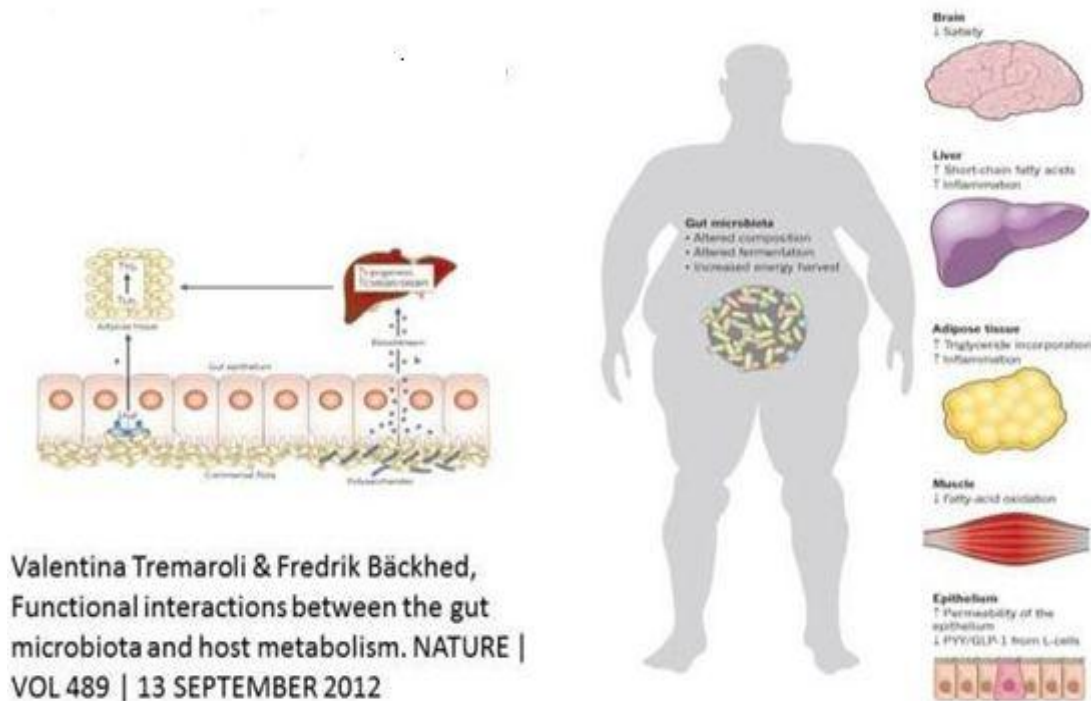
随着越来越多的研究表明黄酮类化合物或能降低机体心脏病的风险, 本文研究评估了肠道微生物组在这一过程中所扮演的关键角色, 研究人员分析了摄入富含黄酮类化合物的食物与机体血压和肠道微生物组多样性之间的关联, 此外他们还调查了肠道微生物组内到底有多少差异能够解释摄入富含黄酮类化合物的食物与机体血压之间的关联。文章中, 研究人员共招募了 904 名 25-82 岁之间的成年人进行研究, 其中 57% 为男性, 研究者在定期随访过程中评估了参与者的食物摄入量、肠道微生物组和其机体血压水平, 以及其它临床和分子表型数据。

本文研究中, 研究人员发现: 1) 摄入富含黄酮类化合物食物 (包括浆果、红酒、苹果和梨) 最多的参与者的收缩压水平较低, 而与摄入水平最低的参与者相比, 前者机体的肠道微生物组多样性水平较高; 2) 富含黄酮类化合物的食物和收缩压之间关联中有 15.2% 都

通过参与者机体肠道微生物组的多样性来解释；3）每天摄入 1.6 份浆果（一份相当于 80 克或 1 杯）与参与者机体收缩压平均降低 4.1 毫米汞柱有关，而大约 12% 的关联能由肠道微生物组因子来解释；4）每周喝 2.8 杯（每杯 125mL 红酒）红葡萄酒与收缩压水平降低 3.7 毫米汞柱有关，其中 15% 的关联能通过肠道维生素组来解释。

**6) Science: 高脂肪饮食扰乱肠道内壁及其微生物群落，最终增加心血管疾病风险  
doi:10.1126/science.aba3683**

在一项新的研究中，来自美国范德堡大学医学中心和加州大学戴维斯分校等研究机构的研究人员发现高脂肪饮食扰乱了肠道内壁及其微生物群落的生物学特性，并促进了一种可能导致心脏病的代谢物的产生。这些在饮食诱导肥胖的小鼠模型中取得的发现支持肠道和肠道微生物群在心血管疾病产生中起着关键作用。相关研究结果发表在 2021 年 8 月 13 日的 Science 期刊上，论文标题为“High-fat diet-induced colonocyte dysfunction escalates microbiota-derived trimethylamine N-oxide”。



肠道微生物群与宿主代谢之间的功能性相互作用

图片来自 Nature 期刊

这些作者发现在饮食诱导肥胖的小鼠模型中，高脂肪饮食会导致炎症，并损害肠道上皮细胞。Byndloss 解释说，高脂肪饮食损害了产生能量的线粒体的功能，导致肠道细胞产生更多氧气和硝酸盐。这些因子反过来刺激有害的肠杆菌科微生物（比如大肠杆菌）的生长，并促进细菌产生一种叫做三甲胺（trimethylamine, TMA）的代谢物。肝脏将 TMA 转化



为三甲胺-N-氧化物 (trimethylamine-N-oxide, TMAO), 而 TMAO 与促进动脉硬化和增加患者全因死亡的相对风险有关。

这些作者证实, 一种目前被批准用于治疗炎症性肠病的药物恢复了肠道上皮细胞的功能, 并减弱了这种小鼠模型中的 TMAO 增加。这种称为 5-氨基水杨酸(5-aminosalicylic acid) 的药物能激活肠道上皮细胞中的线粒体生物能量。

Byndloss 说, “这一证据表明, 阻止与高脂肪饮食相关的负面结果是可能的。”她补充说, 像 5-氨基水杨酸这样的药物可能与益生菌一起使用, 以恢复健康的肠道环境并提高有益微生物的水平。

### 7) Nature: 揭秘肠道细菌利用死亡细胞所释放的营养物质作为燃料来引发宿主体体感染的分子机制 doi:10.1038/s41586-021-03785-9

调节性细胞死亡是生命的一个组成部分, 其对有机体的发育和平衡有着非常广泛的影响; 包括死亡细胞的清除在内的调节性细胞死亡过程的功能失调会表现为包括胃肠道在内的多种组织的病理学症状。细胞死亡和胃肠道病变之间存在着一种长期被重视但却并未阐明的关系, 其中存在潜在的微生物成分, 但研究人员并不清楚死亡的哺乳动物细胞对细菌生长的直接影响效应。

近日, 一篇发表在国际杂志 Nature 上题为“Microbes exploit death-induced nutrient release by gut epithelial cells”的研究报告中, 来自根特大学等机构的科学家们通过研究揭示了肠道细菌如何利用死亡细胞所释放的营养物质作为燃料来建立肠道感染。长期以来, 研究人员一直在研究看似两个不同的研究领域, 即特定细菌在人类机体肠道定植的机制, 以及人类机体细胞死亡的机制。那么这两种过程之间存在着怎样的神秘关联呢?

研究者 Kodi Ravichandran 表示, 几十年来我们一直知道, 细胞死亡过程自身能通过改变机体的免疫反应从而间接影响细菌的感染; 与此同时, 研究人员还研究分析了死亡的细胞如何与其“邻居”之间进行交流沟通。如果这些死亡的细胞能够分泌特殊因子来被附近健康的细胞所识别并感知, 那么到底有什么样的机制能阻断像肠道菌群一样的其它有机体来识别相同的分子呢?

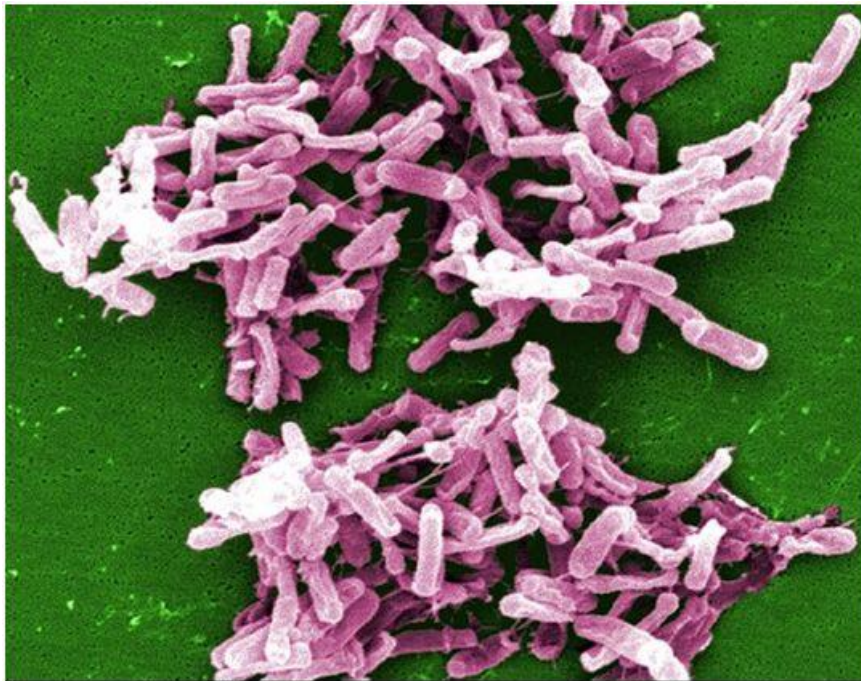
利用细胞凋亡无和健康的小鼠组织系统, 研究人员发现, 当肠道上皮细胞开始死亡时, 某些分子就会被主动产生并脱落; 有意思的是, 这些分子能被诸如沙门氏菌和大肠杆菌等肠道菌群直接感知和利用。研究人员表示, 死亡细胞和肠道细菌之间的关联 (研究者将其称之为死亡诱导的营养物质释放, DINNR), 会发生在多个疾病背景下。肠道细菌能利用细胞死亡相关的分子来在多种情况下帮其定植, 比如食物中毒、炎症疾病和化疗诱导的粘

膜炎症；胃肠道毒性就是接受化疗的癌症患者所出现的一种主要的副作用，其或许需要改变剂量来降低疗效；此外，接受化疗的癌症患者发生后续感染的风险会明显增加。

### 8) Nature: 百岁老人的独特肠道微生物组可能有助于长寿

doi:10.1038/s41586-021-03832-5

百岁老人不太容易受到与年龄有关的慢性疾病的影响，更有可能在传染病中存活下来。如今，一项新的研究显示，活到 100 岁或以上的人有一种独特的肠道微生物组，这种肠道微生物组可能会保护他们免受某些细菌感染，包括那些由耐多药细菌引起的感染。这些研究结果可能帮助人们开发治疗慢性炎症和细菌性疾病的新方法。相关研究结果于 2021 年 7 月 29 日在线发表在 Nature 期刊上，论文标题为“Novel bile acid biosynthetic pathways are enriched in the microbiome of centenarians”。论文通讯作者为日本庆应义塾大学医学院的 Kenya Honda 博士和美国布罗德研究所的 Ramnik Xavier 博士。



研究人员发现一种由百岁老人肠道微生物合成的化合物强烈抑制艰难梭菌（彩色）的生长，其中艰难梭菌可导致严重腹泻和肠道炎症。图片来自 Janice Carr/CDC。

这些作者研究了从 160 名平均年龄为 107 岁的日本百岁老人的粪便样本中发现的微生物。他们发现，与 85 至 89 岁的人和 21 至 55 岁的人相比，百岁老人的几种细菌含量更高，这些细菌产生称为次级胆汁酸的分子。次级胆汁酸是由结肠中的微生物产生的，并被认为是有助于保护肠道免受病原体的侵害和调节身体的免疫反应。

这些作者接下来在实验室里用百岁老人体内升高的次级胆汁酸来处理常见的致病细菌。其中的一种称为 isoalloLCA 的次级胆汁酸分子，强烈抑制了艰难梭菌的生长，其中艰难梭

菌是一种抗生素耐药菌，会导致严重的腹泻和肠道炎症。给感染了艰难梭菌的小鼠喂食补充了 IsoalloLCA 的食物，同样抑制了这种病原菌的水平。他们还发现，IsoalloLCA 有力地抑制了许多其他革兰氏阳性病原菌的生长或将其杀死，这表明 IsoalloLCA 可能有助于身体保持健康肠道中微生物群落的微妙平衡。

**9) Hypertension: 揭秘原发性高血压发病新机制！或与机体肠道微生物代谢通路的改变密切相关！**      **doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17288**

最近有研究证据表明，肠道微生物在高血压发病过程中扮演着关键角色，但动态血压（ambulatory blood pressure）是否与肠道微生物及其代谢产物有关，目前研究人员尚不清楚；近日，一篇发表在国际杂志 Hypertension 上题为“Essential Hypertension Is Associated With Changes in Gut Microbial Metabolic Pathways”的研究报告中，来自莫纳什大学等机构的科学家们通过研究发现，高血压患者机体的微生物遗传通路或许是有别于正常人群的。

此外，研究人员还发现，这些高血压患者机体肠道微生物中还缺失一种新识别出的靶向性基因，该基因能感知肠道微生物所衍生的代谢产物，从而帮助降低机体血压。如果不加以治疗的话，高血压就会导致中风和心肌梗塞，而这是诱发全球人群死亡的主要原因；长期以来我们都知道，高血压会引发动脉和心脏肌肉僵化，从而导致心力衰竭。这一点很重要，因为研究人员发现，心力衰竭患者机体往往拥有一种非常不同的肠道微生物组组成，而高血压是诱发心力衰竭的主要风险因子。

研究者 Marques 教授指出，高血压是引发心血管疾病的最常见的风险因素，文章中，我们在高血压水平和心力衰竭状况下评估了患者机体的肠道微生物，旨在更好地理解这些疾病发生的复杂性；肠道卫生组的改变尤其与已知的产生短链脂肪酸的细菌有关，此前研究人员已经证明了短链脂肪酸能改善小鼠机体的血压和心脏疾病。

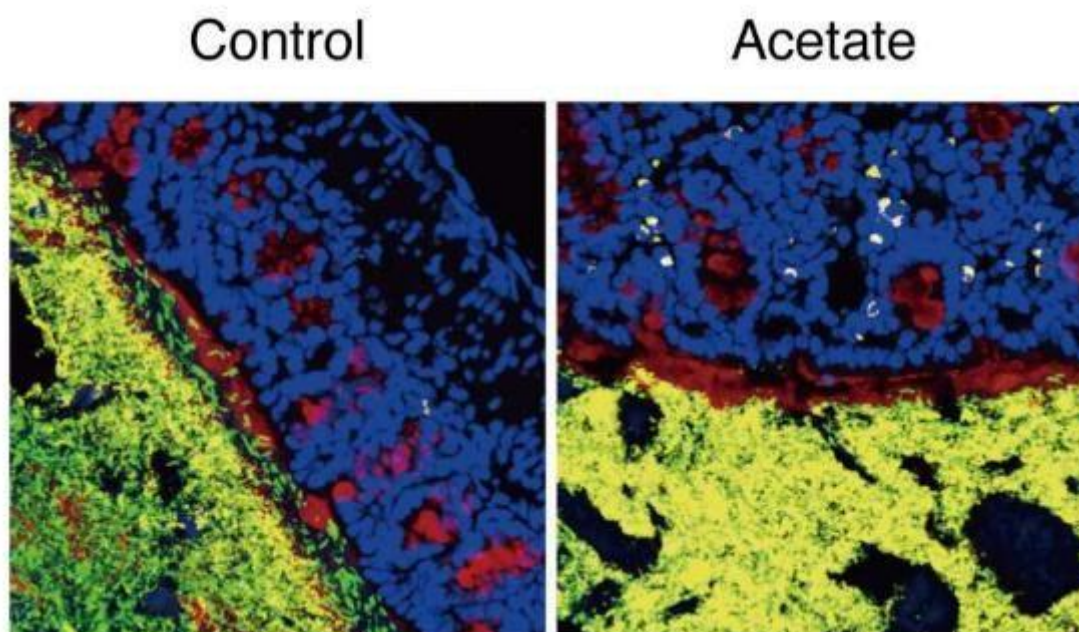
**10) Nature: 代谢产物乙酸盐或能帮助控制机体复杂的肠道菌群平衡**

**doi:10.1038/s41586-021-03727-5**

细菌在肠道中的定植和抑制之间的平衡对于人类和细菌之间的共生关系必不可少；维持粘膜表面平衡的一个重要组分就是免疫球蛋白 A（IgA），其是哺乳动物机体中最丰富的免疫球蛋白；多项研究揭示了多反应性 IgA 的重要特征，其是在没有共生细菌的情况下自然产生的，然而，考虑到肠道环境中的动态变化，目前研究人员仍然不能确定共生反应性 IgA 是如何形成的，以及这种 IgA 如何影响机体的微生物群落。

近日，一篇发表在国际杂志 Nature 上题为“Acetate differentially regulates IgA reactivity to commensal bacteria”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

究发现，某些肠道菌群所产生的主要代谢产物—乙酸盐或参与到了调节其它肠道菌群的过程中；尤其是，实验结果显示，乙酸盐或能诱发机体抵御有害细菌的免疫反应，相关研究结果或能帮助开发新型疗法来调节机体肠道菌群的平衡。



乙酸盐会增加 IgA 的产生，详见图中黄体表示

图片来源：RIKEN

肠道菌群能帮助将我们所摄入的食物分解为更小的碎片，即代谢产物，最近有研究表明，这些代谢产物会对肠道中的免疫功能产生明显的影响；尤其是，肠道菌群中的主要代谢产物—短链脂肪酸（SCFAs, short-chain fatty acids）或能产生并调节机体免疫细胞的功能，其被认为会增加 IgA 的产生，但截至目前为止，并没有人知道到底是什么会触发这种行为。这篇研究报告中，研究人员给予小鼠喂食一种能特异性增加其局部大肠区域的 SCFAs 的食物，随后对小鼠进行研究发现，一类名为乙酸盐的 SCFAs 能增加产生 IgA 的细胞和 IgA 的数量，并能调节 IgA 与每一种肠道菌群的结合程度。

研究者指出，包括乙酸盐在内的 SCFAs 都能很容易被胃部和近端小肠组织吸收；因此这就很难研究口服 SCFAs 在远端肠道（比如结肠组织）中的影响了，因为在结肠等远端组织中 SCFAs 的水平较高。此外，研究人员还开发了一种方法来将代谢产物有效运输至远端肠道，这或许就能帮助他们分析 SCFAs 对机体免疫系统的影响效应，而诸如丙酸或丁酸等其它 SCFAs 则并不会影响 IgA。

### 3、Clin Cancer Res: 利用乳腺癌患者机体的激素谱或有望帮助改善患者的生存率

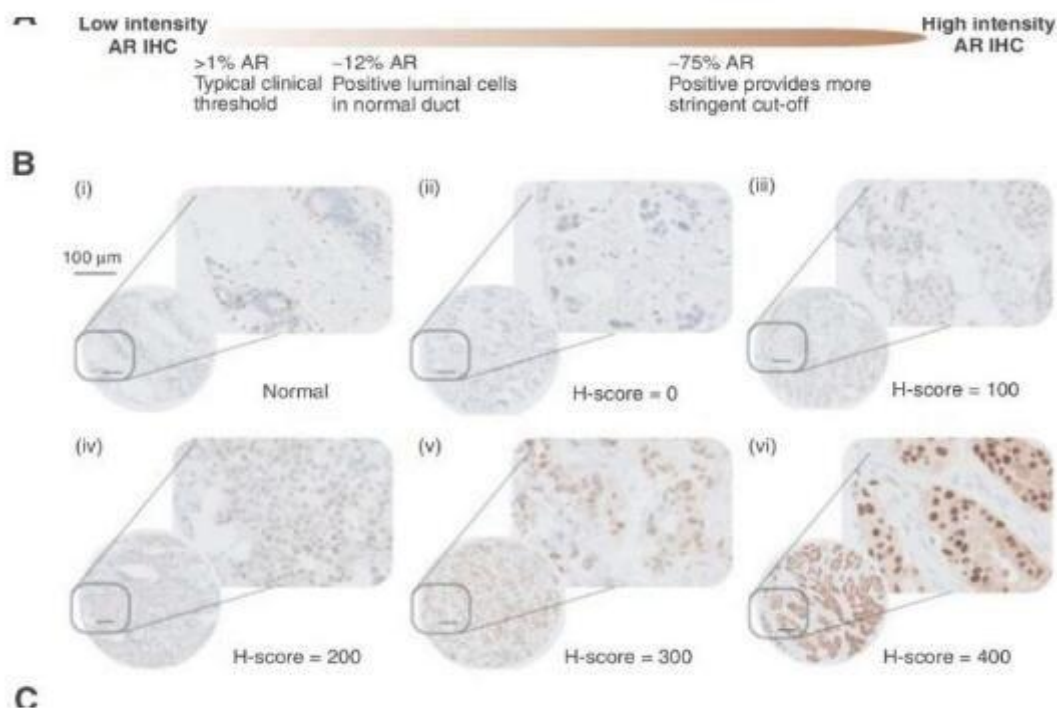
目前有强有力的流行病学证据表明，雌激素或许不是乳腺癌的唯一类固醇驱动因素；近日，一篇发表在国际杂志 *Clinical Cancer Research* 上题为“Steroid Ligands, the Forgotten Triggers of Nuclear Receptor Action; Implications for Acquired Resistance to Endocrine Therapy”的研究报告中，来自爱尔兰皇家外科医学院等机构的科学家们通过研究揭示了激素在乳腺癌发生过程中所扮演的关键角色，相关研究结果或有望帮助增强乳腺癌的治疗，并能协助临床医生来优化患者的个人护理以及提高患者的总体生存率。



图片来源：<https://clincancerres.aacrjournals.org/content/27/14/3980>

如今研究人员发现，雌激素对于乳腺癌的发生具有一定的影响，而且大量证据表明，诸如雄激素等其它激素或许在乳腺癌发生过程中也发挥着重要作用；据世界卫生组织数据显示，2020 年全球有 230 万名女性被诊断为乳腺癌；除了皮肤癌意外，乳腺癌是爱尔兰女性最常见的癌症类型；爱尔兰每年有 3600 名女性会被诊断为乳腺癌，其中大多数患者都选择接受激素疗法治疗。

患者对激素疗法的反应可能会表现不同，有些人的反应或许要比其他人更加积极一些；这篇研究报告中，研究人员分析了患者机体的激素谱和激素特征，从而就能帮助他们深入理解乳腺癌细胞如何被不同的激素所影响，以及为何乳腺癌患者会对激素疗法产生不同的反应。研究结果表明，在患者治疗前后，其机体的激素谱对于其成功治疗与否非常关键；同时本文研究也为科学家们在更大的患者队列中进一步研究来改善与乳腺癌疗法相关的成功率打开了一扇大门。



对雄激素受体进行免疫组化染色的原发性乳腺癌的组织芯片的患者生存分析。

图片来源: Rachel Bleach, et al. *Clinical Cancer Research* (2021).

DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4135

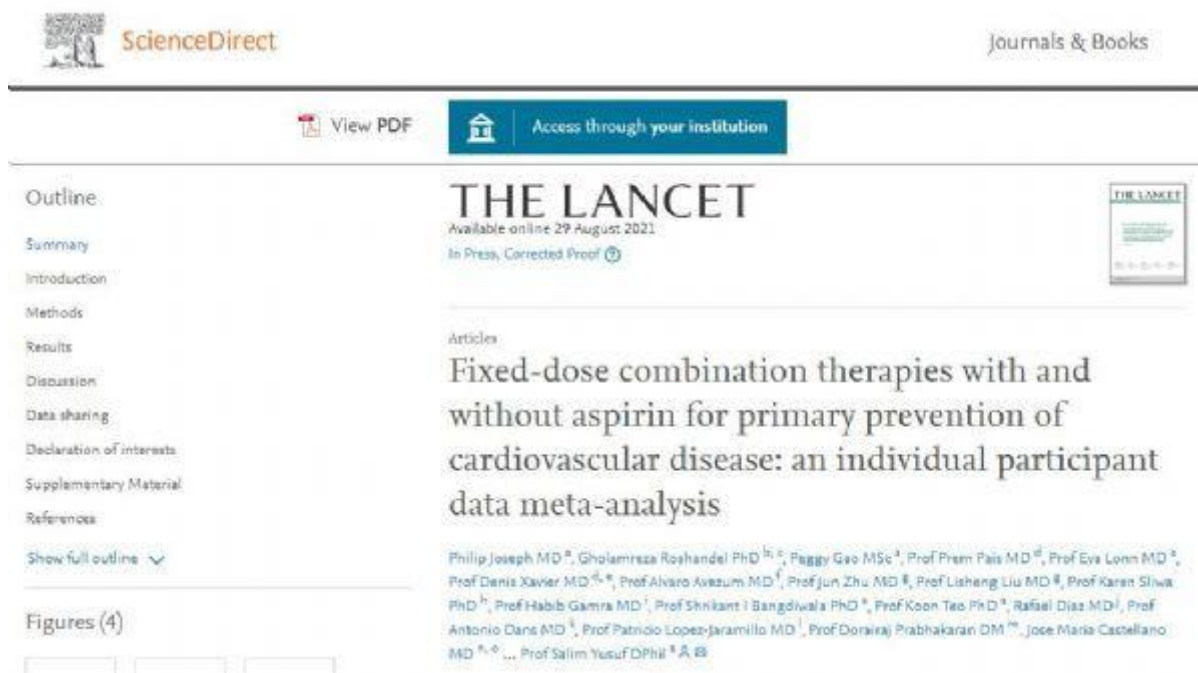
研究者 Marie McIlroy 博士说道, 激素是一种非常强大的信号分子, 其在帮助机体正常运作及对机体周围的世界做出反应方面发挥着重要作用。100 多年以来, 科学家们已经知道, 雌激素在促进乳腺癌生长上扮演着重要角色, 许多治疗乳腺癌的常用药物都是为了减少这些激素的水平或阻断其发挥正常功能, 但不幸的是, 并非所有患者都会对这些药物产生反应, 因此研究人员就需要一种更好的方法来确定患者对这类疗法所产生的反应。

通过观察每个人机体肿瘤的激素水平, 研究人员或许就能更好地理解对激素疗法反应良好的人群以及那些没有反应的人群之间的差异; 从而就有可能帮助研究人员制定出更好的策略来对乳腺癌患者进行治疗。综上, 本文研究强调了使用指示性基因表达特征来研究分析类固醇微环境和可显示受体激活对患者治疗结局的重要性。

原文出处: Rachel Bleach, Stephen F. Madden, James Hawley, et al. Steroid Ligands, the Forgotten Triggers of Nuclear Receptor Action; Implications for Acquired Resistance to Endocrine Therapy, *Clinical Cancer Research* (2021). DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4135

#### 4、The Lancet: 新型组合性疗法或能将人群心脏病发作和中风风险降低一半！

日前，一篇发表在国际杂志 *The Lancet* 上题为“Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis”的研究报告中，来自麦克马斯特大学等机构的科学家们通过研究表明，以固定剂量给予阿司匹林、他汀类药物和至少两种血压药物的联合疗法或能将致命性心血管疾病的风险减少一半以上。



图片来源：<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673621018274>

在对三个大型临床试验中的 1.8 万多名无心血管疾病人群进行的综合分析中，研究人员对有无阿司匹林的固定剂量组合（FDC, fixed-dose combination）疗法与对照组参与者均进行了研究，包括阿司匹林的 FDCs 能将人群的心脏病风险降低 53%，将中风风险降低 51%，以及心血管原因导致的死亡风险降低了 49%。

全球每年大约有 1900 万人死于心血管疾病，每年有两倍数量的人群会经历心脏病发作或中风；本文研究表明，大约 80% 的心血管疾病事件发生在没有此类疾病史的人群身上，这意味着，如果要预防世界上大多数的心脏病发作、中风和相关死亡，对未患心血管疾病的人群进行包括药物在内的有效预防性策略或许是非常有必要的。研究者 Philip Joseph 教授说道，无论是单独给药还是组合成为多药丸，这种组合性疗法都能大幅度减少致命性和非致命性的心血管疾病事件，最大的治疗效果体现在包括降压药、他汀类药物和阿司匹林一起的治疗上，这或许就能使得致命性和非致命性的心血管疾病事件减少一半以上。

在不同的血压水平、胆固醇水平以及有无糖尿病的情况下，这些好处似乎是一致的，但是更大的好处可能会发生在老年人身上。本文研究包括来自 13 个国家的调查者，参与者来自于 26 个国家以及世界上每个有人居住的大陆。研究人员所试行的 FDC 疗法此前被认为能显著降低人群心血管疾病事件，而且在单片药物配方中使用时被成为“复方丸”，但直到最近两年才有证据证明其益处。

组合药片的概念最早是在 20 年前提出的，其作为一种策略能大幅降低人群中心血管疾病事件，也能够减少那些已经有过心脏病发作或中风人群疾病再次发作的风险。早期试验结果表明，与食用单一药物、常规护理和安慰剂相比，食用复合药丸或能提高病人对治疗方案的依从性，并能更好地控制危险性因素；这些研究结果具有非常重要的意义，其广泛使用能避免 500 万至 1000 万人每年经历中风、心脏病发作或死于这些疾病。



图片来源：CC0 Public Domain

随着未来更强大的多药丸的发展，研究人员将能看到全球人群心血管疾病风险会降低 65%-70%，并有可能带来更大的好处；鉴于多药丸的所有成分都是通用的或低成本的，这些药丸或许能以适度的成本提供给人群，并且可能是非常具有成本效益的。研究者指出，使用固定剂量组合的低成本策略将人群心血管疾病的发病率减少大约 50% 具有非同寻常的意义，其代表了在全球范围内解决这一问题的一个巨大的机会，对于未来人们的生活具有重大的潜在影响。如今研究人员获得了强有力的研究证据表明，多药丸或涉及降血压、他汀类药物和阿司匹林的固定剂量组合或能大幅减少人群心血管疾病事件和发病率。



综上，在初级心血管疾病预防过程中，固定剂量组合性治疗策略或能大幅降低人群心血管疾病、心肌梗死、中风、血管再造和心血管疾病的死亡风险，而且这些好处似乎是一致的，无论是否存在心脏代谢的风险因素。

原文出处: Philip Joseph MD, Gholamreza Roshandel PhD, Peggy Gao MSc, et al. Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis, *The Lancet* (2021). DOI:10.1016/S0140-6736(21)01827-4

## 5、Sci Signal: 一种“变节”蛋白质或会促进病毒在肝脏中横行霸道 有望成为开发肝癌疗法的新靶点!

肝脏的慢性病毒感染可能会导致器官功能障碍最终发展为肝脏肿瘤，其特点是病毒不受免疫系统的限制而发生增殖；尽管几十年来科学家们已经知道，肝脏的慢性病毒感染会导致癌症发生，但直到最近他们才充分认识到分子信号的中断是如何为病毒诱导的肝癌创造条件的。近日，一篇发表在国际杂志 *Science Signaling* 上题为“The transmembrane serine protease hepsin suppresses type I interferon induction by cleaving STING”的研究报告中，来自国立台湾大学等机构的科学家们通过研究发现了一种特殊的跨膜酶或在损伤肝脏细胞上发挥着强大的作用，跨膜酶，即一种嵌入到细胞上的蛋白质，其活性部分在细胞表面以下和表面以上。



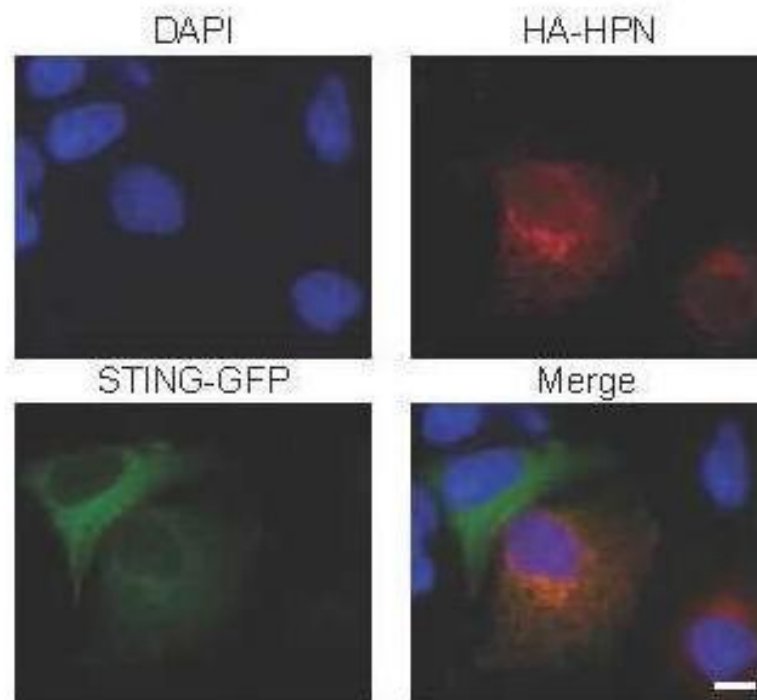
图片来源: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34131022/>

这种名为 hepsin 的酶类是由宿主自身产生的，其能增加机体对肝癌的易感性，因为其是一种所谓的“生物学叛徒”，其在病毒感染的环境中尤其活跃；当研究人员在实验室中研究仙台病毒和疱疹病毒这两种病毒时，他们在实验室中观察到了这种破坏性的活动，但涉及到肝脏感染和癌症的主要健康危机全部集中在乙肝和丙肝上。事实证明，hepsin 并不会

扰乱病毒本身在肝脏中所造成的破坏,其还会不可逆地损伤一种名为STING的保护性蛋白,一旦STING被破坏,病毒就能自由地在肝脏中横行霸道。

研究者 Fu Hsin 说道, 本文研究为我们提供了新的见解, 肝脏的慢性病毒感染会导致器官的功能异常和肝细胞癌的发生。这种跨膜丝氨酸蛋白酶 hepsin 能通过裂解 STING 来抑制 I 型干扰素的诱导。研究者认为, hepsin 能抑制机体自身由 STING 所发起的自然抗病毒反应, STING 代表了干扰素基因的刺激者 (Stimulator of Interferon Genes), 当其完好无损时, 其信号活性会参与到释放大量的抗病毒干扰素的过程中。

STING 的激活会刺激编码 I 型干扰素的基因的表达, 这就会作为抗病毒反应的一部分; I 型干扰素包括一个大的蛋白质亚群, 其会帮助调节免疫系统的活性; 除了在激活控制病毒活性的干扰素中所扮演的角色外, STING 的激活还在机体的抗肿瘤免疫力中发挥主要作用, 从而就能使其在整个先天性免疫反应中发挥重要作用。就时间而言, STING 应该在先天性免疫反应的早期阶段被激活, 这时病毒会被察觉到, 且需要刺激免疫系统的一系列分子来攻击, 从而发起全面攻击; 但实际上, hepsin 会将 STING 切碎, 从而使得先天性免疫反应失效; 而被 hepsin 所破坏的免疫系统组分就是 I 型干扰素, 这些蛋白质不仅能杀灭病毒, 而且对于调动免疫系统其它成分的信号活性也至关重要。



图中显示标记的 STING 和 HA-HPN 蛋白在肝脏细胞中的分布。

图片来源: Fu Hsin, et al. *Science Signaling* (2021). DOI:10.1126/scisignal.abb4752

研究者指出，主要存在于肝脏细胞中的 Hepsin 在病毒感染期间会抑制 I 型干扰素的诱导，如果没有 I 型干扰素，病毒感染可以在很大程度上不受控制地发展；文章中研究人员在实验室中观察到了 hepsin 是如何攻击 STING 的，他们在受感染的小鼠胚胎成纤维细胞和人类肝脏细胞中观察到了这一损伤，研究者断言，hepsin 与 STING 会共同定位到内质网中，并对其分解。免疫系统的一个主要角色就是防止病毒侵袭细胞，但当 hepsin 裂解 STING 时，就会在持续的肝脏感染过程中为肝癌的发生创造条件；本文研究不仅解析了一种信号分子被损伤的分子机制，还阐明了一种微不足道的跨膜酶如何在诱发这种破坏上扮演着关键角色。

研究者认为，首先掌握癌症发生的基本分子机制才有可能为开发预防肝癌的新方法提供新的思路，比如开发阻断 hepsin 的药物策略等；干扰素的释放在肝脏感染期间至关重要，原因不止一个，这不仅仅是干扰素平息病毒感染的问题，这些抗感染蛋白质还会刺激附近细胞的抗病毒途径，而 hepsin 不仅能通过阻断干扰素的释放来使肝脏感染恶化，异常的 hepsin 活性还会参与到非感染性疾病的发病过程中，从而让疾病恶化。

Hepsin 会让肝脏细胞对病毒感染易感，并可能会导致前列腺癌细胞对依赖于 STING 激活的免疫疗法反应不佳；综上，本文研究结果揭示了 hepsin 在抑制 STING 介导的 I 型干扰素诱导过程中所扮演的角色，这或许会促进肝脏细胞对慢性病毒感染的易感性。

原文出处：Fu Hsin, Yu-Chen Hsu, Yu-Fei Tsai, et al. The transmembrane serine protease hepsin suppresses type I interferon induction by cleaving STING, *Science Signaling* (2021). DOI:10.1126/scisignal.abb4752

## 6、Cancer Res: 识别出诱发非整倍体粘液性结直肠腺癌分子机制和原因

非整倍体粘液性结直肠腺癌 (MAC, mucinous colorectal adenocarcinoma) 是一种恶性且预后较差的结直肠癌亚型，非整倍性 MAC 的致癌机制目前研究人员并不清楚。近日，一篇发表在国际杂志 *Cancer Research* 上题为“FILIP1L loss is a driver of aggressive mucinous colorectal adenocarcinoma and mediates cytokinesis defects through PFDN1”的研究报告中，来自新泽西罗格斯癌症研究所等机构的科学家们通过研究发现了一种机制或能解释驱动 MAC 形成的原因，此外研究人员还识别出了一种能调节这种机制的关键基因。

# CANCER RESEARCH

Home About Articles For Authors Alerts News COVID-19 Webinars Search Q

Research Article

## FILIP1L loss is a driver of aggressive mucinous colorectal adenocarcinoma and mediates cytokinesis defects through PFDN1

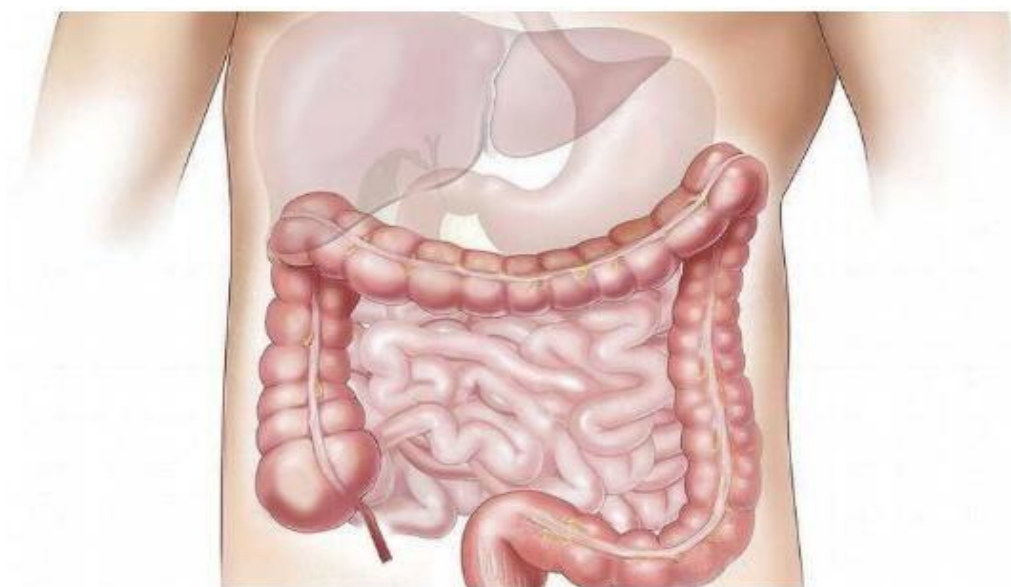
Mijung Kwon, Genesaret Rubio, Nicholas Nolan, Peter Auteri, Jean Arly Vidmar, Asha Adem, Parisa Javidian, Zhongren Zhou, Michael P Verzi, Sharon R. Pine, and Steven K Libutti

DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-21-0897 [Check for updates](#)

图片来源: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/early/2021/08/25/0008-5472.CAN-21-0897>

据美国癌症协会数据显示, 结肠直肠癌 (CRC) 是美国男性和女性癌症相关死亡的第三大原因, MAC 是 CRC 的一种独特和积极性的形式, 在患者中占比大约为 10%-15% 的比例 (Nat Rev Clin Oncol, June 2016), 这类结肠直肠癌的特征是过量分泌名为粘液的蛋白, 且相比经典 CRC 而言拥有一种完全不同的分子特征或生物学行为, 但目前研究人员尚不清楚 MAC 肿瘤形成的驱动机制。

本文研究中, 研究人员利用小鼠模型进行研究, 结果表明, 名为 FILIP1L 的肿瘤抑制蛋白的缺失会诱发结肠上皮增生以及粘液的分泌; 此外, FILIP1L 还能刺激名为 PFDN1 的分子伴侣蛋白的降解, 这种分解会导致 PFDN1 的异常稳定从而就会增加粘液的分泌量以及结肠癌细胞分裂的缺陷, 这些缺陷反映了研究者在恶性 MAC 形式中观察到的相同特征, 研究者还指出, 这些研究发现强烈暗示了 FILIP1L 或能作为 MAC 肿瘤发生的必要调节子。



图片来源: CC0 Public Domain

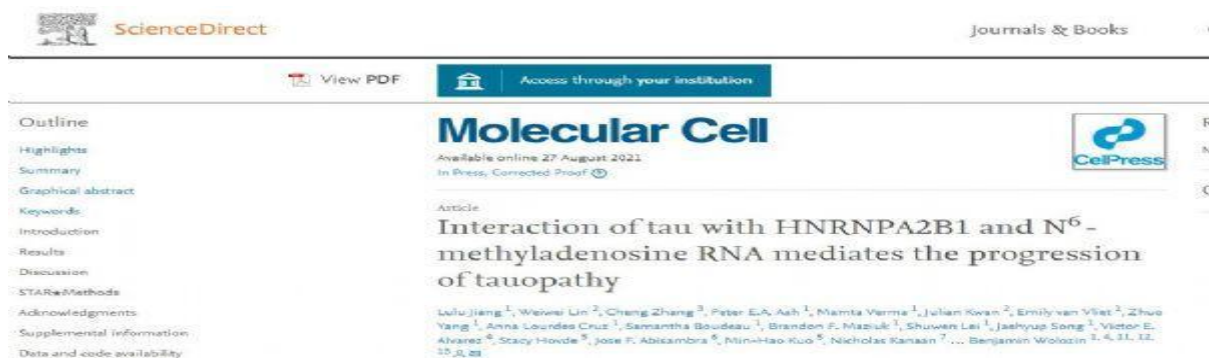
研究者 Mijung Kwon 博士说道，FILIP1L 产生量的下降与卵巢癌和结肠癌对化疗的耐受性和预后较差直接相关，而阐明粘液性结肠腺癌发生背后的机制或能帮助研究人员开发靶向作用这一机制的新方法，并开发多种治疗特定患者群体的治疗性策略。此前研究人员发表了多篇研究报告（PMID: 18794120, 21693594, 24327474, 24340050, 25200207 和 27776341），这些研究结果指出，FILIP1L 在多种癌症类型中扮演着关键角色，比如胰腺癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌和前列腺癌等；而识别出 FILIP1L 和粘液性结直肠腺癌之间的关联或许会进一步增强科学家们理解这种新型肿瘤抑制子在这些癌症发生过程中所扮演的角色。

目前科学家们正在继续研究在人类肿瘤样本和不断发展的小鼠模型中探索这一机制，他们希望本文研究结果或能帮助他们后期开发治疗 MAC 的新型疗法和诊断策略，综上，本文研究结果表明，FILIP1L 的下调和 PFDN1 随后的上调或许能作为恶性非整倍性 MAC 独特肿瘤特征的驱动因素。

原文出处: Mijung Kwon, Genesaret Rubio, Nicholas Nolan, et al. FILIP1L loss is a driver of aggressive mucinous colorectal adenocarcinoma and mediates cytokinesis defects through PFDN1, *Cancer Research* (2021). DOI:10.1158/0008-5472.CAN-21-0897

## 7、Mol Cell: 重磅！科学家首次揭示了 RNA 标签在阿尔兹海默病发病过程中扮演的关键角色！

微管相关蛋白 tau 会发生寡聚化，但寡聚化 tau (oTau) 的作用机制，研究人员并不清楚；理解 tau 蛋白在阿尔兹海默病发病过程中的关键角色或有望帮助开发新型诊断策略，并能开发出在临床中用于治疗该病的新型疗法。微管相关蛋白 tau 的错误折叠和聚集 (MAPT) 是阿尔兹海默病的核心特征，随着神经元病变，其就能够展现出特征性改变，比如神经原纤维的积累，其是由错误折叠的 tau 蛋白组成；而 tau 蛋白的积累与阿尔兹海默病患者的认知功能下降密切相关。

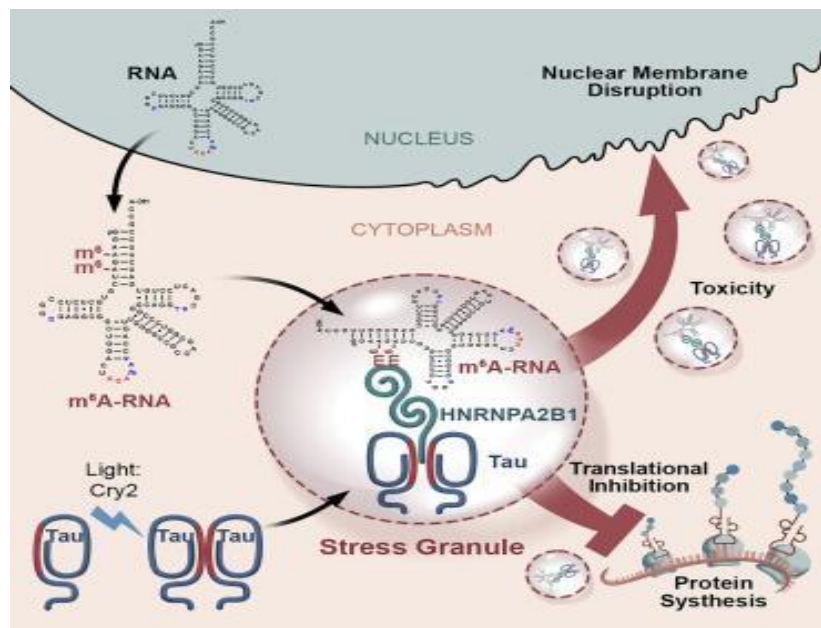


图片来源: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1097276521006225?via%3Dihub>

然而，神经原纤维的缠结只是阿尔兹海默病病理学表现的一个部分，科学家们一直在尝试理解神经细胞的损伤如何产生神经原纤维缠结，这对于开发治疗阿尔兹海默病的最佳药物和诊断技术至关重要；近日，一篇发表在国际杂志 *Molecular Cell* 上题为“Interaction of tau with HNRNPA2B1 and N6-methyladenosine RNA mediates the progression of tauopathy”的研究报告中，来自波士顿大学医学院等机构的科学家们通过研究发现了一种在阿尔兹海默病患者神经细胞中积累的新型分子病理学机制。

医学博士 Benjamin Wolozin 说道，我们发现，随着受伤的神经细胞不断积累错误折叠的 tau 蛋白，其就会在细胞中 RNA 上贴上标签，而 RNA 是编码蛋白质的遗传物质；被称之为 N6-甲基腺苷 (m<sup>6</sup>A) 的 RNA 标签的水平在疾病进展过程中大约会增加 4 倍。进一步研究后，研究人员发现，抑制 RNA 标签途径或能保护宿主机体抵御神经细胞损伤（神经变性过程）相关的错误折叠的 tau 蛋白的积累；这一重要的研究结果也提出了一种可能性，即阻断 RNA 标签途径或有望帮助开发治疗阿尔兹海默病的新型疗法。

研究者 Wolozin 及其同事随后调查了为何这些 RNA 标签会随着疾病进展不断积累，他们利用了光遗传学技术（表达光敏感蛋白的基因会被引入到特定类型的脑细胞中从而利用光信号监测和控制脑细胞的活性）结合蛋白质分析技术发现，错误折叠的 tau 蛋白会特异性地与携带标签的 RNA 结合，并在另一种 RNA 结合蛋白的帮助下来这样做，这种 RNA 结合蛋白称之为 HNRNPA2B1，其与肌萎缩性侧所硬化症患者大脑退化直接相关。



首次揭示了 RNA 标签在阿尔兹海默病发病过程中扮演的关键角色。

图片来源：Lulu Jiang, et al. *Molecular Cell* (2021). DOI:10.1016/j.molcel.2021.07.038

研究者指出，错误折叠的 tau 蛋白或 HNRNPA2B1 的结合对于整个复合物发挥生物学作用非常必要；通过遗传性地降低任何一种物种都会阻断神经变性过程并减少积累的 RNA 标签的水平；研究小组假设，这种复合物能被设计地对损伤做出反应，但在阿尔兹海默病中，这种反应会变得过度活跃且持续不断，因此其是有害的。本文研究或许为研究人员深入揭示阿尔兹海默病的发病过程和机制提供了新的途径，未来或有望帮助开发新型阿尔兹海默病靶向性疗法。

综上，本文研究结果揭示了一种包含 oTau，HNRNPA2B1，和 m6A 的复合体，其或有助于 oTau 的综合性压力反应的发生。

原文出处: Lulu Jiang, Weiwei Lin, Cheng Zhang, et al. Interaction of tau with HNRNPA2B1 and N6-methyladenosine RNA mediates the progression of tauopathy, *Molecular Cell* (2021). DOI:10.1016/j.molcel.2021.07.038

## 8、eLife: 如何通过靶向作用前列腺癌的代谢来开发新型靶向性疗法?

雄激素受体 (AR) 信号轴和细胞代谢的改变是前列腺癌发生的特征，此前有研究人员通过研究识别出了前列腺癌细胞会利用一种新方法来生长和生存，而这也给科学家们提供了一定的线索来开发摧毁前列腺癌细胞的疗法。近日，一篇发表在国际杂志 *eLife* 上题为“A feedback loop between the androgen receptor and 6-phosphogluconate dehydrogenase (6PGD) drives prostate cancer growth”的研究报告中，来自阿德莱德大学等机构的科学家们通过研究利用一种先进的技术分析了前列腺癌的代谢通路，同时在此过程中阐明了该代谢通路或能作为一种前列腺肿瘤的弱点，帮助开发新型癌症疗法。

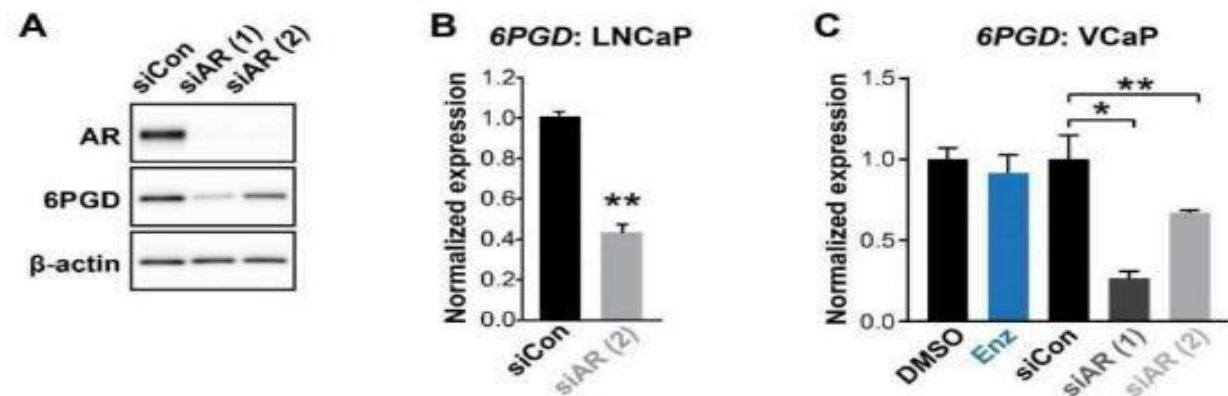


图片来源: <https://elifesciences.org/articles/62592>

研究者 Luke Selth 教授表示，本文研究或能提供重要的见解来解析前列腺肿瘤如何改变其代谢从而促进癌症的快速生长及对疗法的耐受性。前列腺癌细胞在很多方面都与正常

前列腺细胞不同，但其中一个最显著的差异就是肿瘤会利用糖类和脂肪来产生能量并快速生长；这篇研究报告中，研究人员发现，当前列腺癌细胞受到目前临床上使用的一种激素疗法的挑战时，一种名为 6PGD 的特殊蛋白能够支持前列腺癌细胞的生存。

此外，研究者还发现，开启 6PGD 蛋白的表达或能促进癌细胞利用葡萄糖生成抗氧化剂并制造用于生长的基本组件。研究者认为，这是一项重要的发现，因为其可能代表了一种前列腺癌细胞对激素疗法产生耐受性的一种机制，而激素疗法是治疗晚期和转移性前列腺癌的标准疗法。本文研究结果还有望帮助理解前列腺癌肿瘤的特殊代谢机制和过程。



科学家有望通过靶向作用前列腺癌细胞的代谢来开发新型靶向性疗法。

图片来源: Joanna L Gillis, et al. *eLife* (2021). DOI:10.7554/eLife.62592

研究者 Butler 指出，利用最新的技术，我们清楚地阐明了 6PGD 影响前列腺癌代谢的分子机制，更重要的是，本文研究已经确定了一些临床制剂，其或能关闭上述通路；因此本文研究发现有望最终帮助科学家们开发治疗诸如前列腺癌等癌症的新型靶向性疗法。实际上，本文研究结果表明，6PGD 抑制剂能够杀灭培养皿中的癌细胞，甚至还能杀灭从癌症患者机体中提取的真实肿瘤细胞，而且这些抑制剂当与激素疗法联合使用时会更加有效。

综上，本文研究为揭示前列腺癌的异常代谢机制提供了新的线索，并为进一步研究靶向作用雄激素受体和磷酸戊糖途径来开发新型治疗策略提供了新的思路和希望。

原文出处: Joanna L Gillis, Josephine A Hinneh, Natalie K Ryan, et al. A feedback loop between the androgen receptor and 6-phosphogluconate dehydrogenase (6PGD) drives prostate cancer growth, *eLife* (2021). DOI:10.7554/eLife.62592



## 9、NEJM 发表中国研究：代盐显著降低高危人群卒中和死亡率|高润霖点评

钠摄入过量是引发高血压的重要病因。然而由于饮食习惯，世界上大多数人口钠摄入远超生理需要量。含钾代用盐可能降低钠摄入，从而降低高血压相关的卒中、心血管事件和死亡，但其有效性尚缺乏大型临床试验的支持。

北京时间 8 月 30 日凌晨，北京大学医学部临床研究所武阳丰教授团队在欧洲心脏病学会年会（ESC 2021）报告了其领导的代盐和卒中研究（SSaSS）结果。这项随机对照试验入组来自中国 600 个村庄的 2 万余有卒中史或高血压的高危人群，其结果表明服用含钾代盐显著降低卒中、主要心血管事件和全因死亡率。

这一结果同步发表于《新英格兰医学杂志》（NEJM）。这是中国学者 2021 年在 NEJM 发表的第一篇论著，武阳丰教授是论文的共同第一和通讯作者。《NEJM 医学前沿》在此邀请中国医学科学院阜外医院高润霖教授对此项研究深入解读。

高润霖中国医学科学院阜外医院心内科

2021 年 8 月 30 日，《新英格兰医学杂志》（NEJM）发表了由北京大学临床研究所武阳丰教授团队联合国内多家研究机构并与澳大利亚、美国、英国等国际学者合作的 SSaSS 研究。这项在我国北方 5 省 10 县 600 个村庄开展的超大型整群随机对照试验评价了长期食用含钾代用盐（俗称“低钠盐”）减少卒中、主要心血管病事件和降低全因死亡的效果和安全性。

研究纳入了 20995 名心血管病高危人群。其中 73% 有卒中病史，其余则为 60 岁以上伴有未控制的高血压或收缩压 $\geq 160$  mmHg 者。男女各半，平均年龄 65 岁，基线平均血压 154/89 mmHg，近 80% 正在使用降压药物。

在平均 4.7 年的随访期间，发生全因死亡 4172 例。与使用普通食盐组相比，使用代用盐组致死和非致死卒中减少 14%（相对风险[RR]，0.86；95% CI，0.77~0.96；P=0.006）。主要心血管病事件减少 13%（RR，0.87；95% CI，0.80~0.94；P<0.001），全因死亡减少 12%（RR，0.88；95% CI，0.82~0.95；P<0.001）。此外，代用盐组心血管病死亡和非致死性急性冠脉综合征也显著减少。研究期间，累计监测到可疑高钾血症 313 例，但两组间比较无差异（RR，1.04；95% CI，0.80~1.37；P=0.76）。

钠摄入过多是引发高血压的一个重要病因，早已被大量研究证实。减盐（减少钠摄入）也早已被世界卫生组织列为三个预防慢性病的最佳措施之一。然而，在现实生活中，由于饮食习惯，世界上大多数人口摄入的钠都远超生理需要量。这也是高血压及其相关疾病在

全世界流行不衰、难以控制的一个重要原因。代用盐的原理在于在普通食盐中混入一定比例、同样具有咸味的氯化钾，从而减少氯化钠（普通食盐）的摄入。

含钾代用盐的降压作用也早已被国内外众多严格的随机对照干预试验所证实，但其能否长期使用？安全性如何？能否带来减少主要心脑血管病事件的临床获益？特别是其含有一定比例的氯化钾，是否会增加高钾血症？这些问题一直没有令人信服的证据，也极大地限制了代用盐的推广。SSaSS 研究的结果终于使大家心中一块石头落了地！

该研究设计严格，样本量充足，观察时间长，事件数目多，有独立的终点评价委员会和数据安全监查委员会把关，结果可靠。唯一的遗憾是没有能够抽血检测每个研究对象的血钾，仅从新农合就诊或随访问询获得高钾血症数据。因此，低钠盐是否增加高钾血症风险仍有待进一步研究。但全因死亡率显著下降，且下降幅度与心脑血管病事件接近，说明即使有高钾血症发生，低钠盐的总体安全性仍然是好的，获益大于风险。

总之，SSaSS 研究证明了代用盐可以显著减少心血管病高危人群的卒中等主要心脑血管病事件和全因死亡，且未发现严重不良事件，应大力推广。

## 科研动态

### 如何快速打动自然科学基金评审专家的心扉，一击必中？

先简单说一下个人申请国家自然科学基金（简称：国基）的经历吧，18年初次申请青年，21年初次尝试面上。很幸运的是，两次都是一击而中。当然，这其中或许伴随着一定的运气成分，但两次成功申请经历，或多或少有些感悟，希望能和大家分享，若能对各位看官有所启发就更欣慰啦！首先，打个可能不太恰当的比方吧。申请国基其实就好比科研届的大型相亲节目，申请书（也称“本子”）就像男嘉宾的自我展示，而各位匿名评审人就像挑剔的女嘉宾，会对男嘉宾各方面进行综合评价。这个过程中呢，女嘉宾会可能同时接触到十多个男嘉宾，而晋级的关键就是，如何能在短时间内打动女嘉宾（评审专家）的心扉，从而在众多男嘉宾（竞争对手）里脱颖而出？

基于上述类比考虑，若想快速打动评审专家的心扉，个人以为，要从以下几个方面着手（PS：说明一下，本人并没有参加相亲节目的经历哦）。

（1）“颜值先行”常言说得好：“欣赏一个人，始于颜值，敬于才华，合于性格，久于善良，终于人品。”相亲节目中，女嘉宾对男嘉宾的好感中，第一印象占据了很重要的位置。同理，想要打动评审专家的心扉，必须要打磨本子的“颜值”。这不是简简单单的表面工作，而是代表了你对申请国家自然科学基金的重视程度。试想，项目还没立项，你就一副漫不经心的样子，立项后你又如何能保持兢兢业业、恪尽职守呢？所以，本子的“颜值”代表的是你的态度，是首先需要保证的。这里面涉及的细节就比较多了，比如：“有没有错别字？”、“有没有病句？”、“行间距是否合适？”、“重点有没有突出？是加粗强调，还是颜色凸显？”、“流程图好不好看，内容表达得清不清楚”等等。当然，什么是“高颜值”，可能仁者见仁，智者见智，但必须保证一眼看上去，本子很悦目、很清爽。

（2）“腹有诗书”“好看的皮囊千篇一律，有趣的灵魂却万里挑一”。在保证本子“颜值”的基础上，需要有“有趣的灵魂”。所谓“有趣的灵魂”，就是说你打算申报的课题要有新颖性和创造性。这个说起来容易，但实践起来其实很难。保证本子 Idea 的新颖性和创造性，首先需要申请者对国内外相关研究领域有着清晰的认识，这就需要申请人阅读大量的文献，做到“腹有诗书”。对于文献总结，切忌简单罗列张三、李四等等的工作，而是要对研究现状进行高度总结，提取诸多学

者研究的共性、异性特征，并进一步从中提炼出每部分研究尚存在的问题（这就是课题后续要攻关的问题了）。同时，所提炼的若干问题不能是相互独立的，而是相互关联，共同构成申请课题的研究内容。这个过程一般是比较煎熬的，**是要反复推敲的，保证文献阅读量的同时，要保证提炼科学问题的准确性。**个人以为，这部分其实是最难写的，是保证你申报课题合理与否、科学与否的关键。对研究现状的梳理是所谓的“立论”部分，务必挖掘出合适的“科学问题”。否则后面的内容就是无源之水，无本之木。不要王婆卖瓜、自吹自擂，评审专家不是那么好忽悠的。

(3) **“思路清晰，娓娓而谈”**打动女嘉宾的不止有颜值和文化，口才也很重要。类似的，本子撰写中，一定要做到“思路清晰，娓娓而谈”。立论部分（即：国内外研究分析）主要是通过现状的剖析，推理出待解决的“科学问题”。发现了问题，下一步就是解决问题的方案（即设置研究内容）。对于研究内容的表述，实际就是要解释，“为什么要怎么做，大概是什么思路”。申请人需要清晰的思路，抽丝剥茧般把待研究问题细分为3-4个小的研究内容。需要注意的是，**研究内容要兼具科学性和通俗性，最好不要使劲堆砌一些看似高大上的“词汇”，看似“科学性”十足，实质上是莫名其妙。**最好用通俗易懂的话来阐述，声不在高，有理则行。

(4) **“脚踏实地”**相亲过程中，如果男嘉宾有目标、有追求、有行动计划，就会给女嘉宾“靠谱”的感觉，从而大幅提升女嘉宾好感。同理，本子需要有合适的研究目标、可行的研究路线和扎实的研究基础。所谓“合适的研究目标”，就是要设置与你申请项目类型相匹配的目标。目标太大，反而不可实现，让专家觉得你在“吹牛”。所谓“可行的研究路线”，就是要筛选关键理论、技术、方法，匹配课题设计的研究内容，**切忌罗列一堆看似相关、实则无用的技术方法。**

最后一点尤为重要，“**扎实的研究基础**”，这就需要申请人在前期开展一定的基础性研究，**最好不要两手空空去申请项目（尤其是面上等较大体量的项目）。**这也就要求申请人要提前谋划，提前准备，打有准备的仗。

最后，再简单总结一下。由于学科分类的差异，在此不方便针对申请书中具体技术方法进行举例说明。

上面说的都是个人的一些心得体会，多停留在理论原则层面，但还是希望可以帮助有缘人少走一点弯路、避免一些“大坑”。

诚心祝福各位同仁，早日拿到心仪基金，登上人生巅峰！