

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11期 总第59期 2021年11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、发病率越来越年轻化！近期结直肠癌研究进展一览！..... 10
- 2、近期科学家们在癌症复发研究领域取得的新进展！..... 19
- 3、10月 Nature 杂志不得不看的重磅级亮点研究.....28
- 4、10月必看的重磅级研究 Top10.....37
- 5、PNAS：临床前研究表明阻断蛋白 Bach1 可延缓帕金森病中的脑细胞退化.....46

科研动态

如何有效地与期刊编辑进行沟通?.....49

临床药物

- 1、白癜风首个药物疗法！Opzelura 乳膏剂欧盟进入审查：首个外用 JAK 抑制剂，显著改善面部&全身皮损复色!..... 51
- 2、晚期帕金森病(PD)新药！艾伯维 ABBV-951 头对头 3 期研究成功：疗效显著优于口服左旋多巴/卡比多巴!.....55

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11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	人感染动物源性流感预防控制技术指南(试行)	传染病信息	2021.34(5):385
2	奥妥珠单抗临床用药指导原则中国专家共识(2021年版)	白血病、淋巴瘤	2021.30(10):581
3	日本肝胆胰外科协会胆道恶性肿瘤临床管理实践指南 2019 版	肝胆外科杂志	2021.29(4):318
4	NCCN 肝胆肿瘤临床实践指南(2021.V1)胆管肿瘤诊治的解读	肝胆胰外科杂志	2021.33(9):513
5	慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)的重要更新解读及展望	国际呼吸杂志	2021.41(19):1457
6	《改善围手术期脑健康:围手术期管理团队关键行动的专家共识》解读	国际麻醉学与复苏学杂志	2021.42(9):897
7	中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)	国际内分泌代谢杂志	2021.41(5):482

8	CSCO 黑色素瘤诊疗指南解读——前哨淋巴结活检的意义、操作及治疗专家共识	临床肿瘤学杂志	2021.26(9):827
9	英国皇家妇产科医师学会《阴道助产(2020)》指南要点解读	实用妇产科杂志	2021.37(9):660
10	中国癌症相关性疲乏临床实践诊疗指南(2021年版)	中国癌症	2021.31(9):852
11	居家学习儿童超重和肥胖预防管理的专家建议	中国实用儿科杂志	2021.36(9):641
12	美国疾病控制和预防中心《子宫颈炎诊治指南(2021版)》解读	中国实用妇科与产科杂志	2021.37(10):1032
13	美国妇产科医师学会《多胎妊娠指南(2021版)》要点解读	中国实用妇科与产科杂志	2021.37(10):1027
14	绝经后卵巢肿物诊治的中国专家共识(2021年版)	中国实用妇科与产科杂志	2021.37(10):1021
15	中低位直肠癌手术消化道重建中国专家共识(2021版)	中国实用外科杂志	2021.41(10):1081
16	结直肠癌手术能量器械应用中国专家共识(2021版)	中国实用外科杂志	2021.41(10):1090
17	吲哚菁绿近红外光成像在腹腔镜结直肠癌手术中应用中国专家共识(2021版)	中国实用外科杂志	2021.41(10):1098
18	结直肠癌病人影像学检查临床适用性评价指南(2021版)	中国实用外科杂志	2021.41(10):1104
19	胃肠外科病人围手术期全程营养管理中国专家共识(2021版)	中国实用外科杂志	2021.41(10):1111

20	第6版日本《胃癌治疗指南》拔萃	中国实用外科杂志	2021.41(10):1130
21	神经外科手术机器人辅助脑深部电刺激手术的中国专家共识	中国微侵袭神经外科杂志	2021.26(7):291
22	复方利血平氨苯蝶啶片(O号®)临床应用中国专家共识2021版	中国心血管杂志	2021.26(5):428
23	中国手汗症微创治疗临床指南(2021年版)	中国胸心血管外科临床杂志	2021.28(10):1133
24	《心力衰竭的通用定义和分类》解读	中国胸心血管外科临床杂志	2021.28(10):1140
25	中国放射治疗相关的器官运动管理指南	中国肿瘤	2021.30(10):726
26	儿童横纹肌肉瘤病理诊断规范化专家共识	中华病理学杂志	2021.50(10):1110
27	乳腺及引流区域淋巴结介入超声若干临床常见问题中国专家共识(2021版)	中华超声影像学杂志	2021.30(9):737
28	《特殊人群(慢性肝病、结核病和风湿免疫病患者)新型冠状病毒疫苗接种专家建议》解读	中华传染病杂志	2021.39(10):588
29	骨科康复一体化模式下骨盆骨折围手术期康复治疗技术规范专家共识	中华创伤骨科杂志	2021.23(10):829
30	儿童EB病毒感染相关疾病的诊断和治疗原则专家共识	中华儿科杂志	2021.59(11):905
31	美国发育行为儿科学会儿童及青少年复杂注意缺陷多动障碍评估和治疗的临床实践指南解读	中华儿科杂志	2021.59(11):912

32	儿童咽喉疾病低温等离子手术临床技术规范专家共识（2021）	中华耳鼻咽喉头颈外科杂志	2021.56(10):1028
33	直肠癌 MR 扫描及结构式报告规范专家共识	中华放射学杂志	2021.55(11):1121
34	眼眶肿瘤和肿瘤样病变 3.0 T MR 检查与诊断专家共识	中华放射学杂志	2021.55(10):1008
35	中国胃癌放疗指南(2020 版)	中华放射肿瘤学杂志	2021.30(10):989
36	妊娠期药物致畸风险咨询技术规范	中华妇幼临床医学杂志	2021.17(4):393
37	常用血栓与止血项目检测试剂批次变更验证程序操作指南	中华检验医学杂志	2021.44(10):908
38	口腔正畸无托槽隐形矫治技术指南（2021 版）	中华口腔医学杂志	2021.56(10):983
40	口腔正畸无托槽隐形矫治技术指南（2021 版）解读	中华口腔医学杂志	2021.56(10):989
41	中国流感疫苗预防接种技术指南（2021-2022）	中华流行病学杂志	2021.42(10):1722
42	改善心肌代谢药物临床应用中国专家共识(2021)	中华老年医学杂志	2021.40(9):1081
43	风湿性疾病患者围妊娠期药物使用规范	中华内科杂志	2021.60(11):946
44	《中国老年糖尿病诊疗指南(2021 年版)》解读	中华内科杂志	2021.60(11):954

45	骨转换生化标志物临床应用指南	中华内分泌代谢杂志	2021.37(10):863
46	带状疱疹相关性疼痛全程管理专家共识	中华皮肤科杂志	2021.54(10):841
47	特发性震颤基层诊疗指南（2021年）	中华全科医师杂志	2021.20(10):1030
48	成人晚发型糖原累积病II型（蓬佩病）诊疗中国专家共识	中华神经科杂志	2021.54(10):994
49	复发性流产合并血栓前状态诊治中国专家共识	中华生殖与避孕杂志	2021.41(10):861
50	2019年欧洲抗风湿病联盟/美国风湿病学会系统性红斑狼疮分类标准的临床应用分析	中华肾脏病杂志	2021.37(10):789
51	儿童常用哮喘药物不良反应识别及预防专家共识	中华实用儿科临床杂志	2021.36(20):1521
52	《儿童微量营养素肠外给药：国际专家共识》解读	中华实用儿科临床杂志	2021.36(20):1529
53	国际抗癫痫联盟新生儿癫痫发作分类特别工作组专家建议解读	中华实用儿科临床杂志	2021.36(20):1534
54	儿童新型冠状病毒疫苗接种专家共识	中华实用儿科临床杂志	2021.36(18):1361
55	肾上腺素自动注射器应用指南解读	中华实用儿科临床杂志	2021.36(18):1373
56	中国脑性瘫痪儿童登记管理专家共识	中华实用儿科临床杂志	2021.36(19):1441

57	2021 年 JAMA Pediatrics《0~2 岁脑性瘫痪及其高危儿的早期干预：基于系统评价的国际临床实践指南》中国专家解读	中华实用儿科临床杂志	2021.36(19):1446
58	2021 年美国心脏协会《儿童心肌炎的诊断和治疗科学声明》解读	中华实用儿科临床杂志	2021.36(19):1452
59	中国血糖监测临床应用指南（2021 年版）	中华糖尿病杂志	2021.13(10):936
60	短期胰岛素强化治疗逆转 2 型糖尿病专家共识	中华糖尿病杂志	2021.13(10):949
61	欧洲帕金森病康复指南介绍	中华物理医学与康复杂志	2021.43(10):936
62	胃肠胰神经内分泌肿瘤诊治最新国际指南解读	中华胃肠外科杂志	2021.24(10):843
63	中国消化内镜内痔诊疗指南及操作共识 (2021)	中华消化内镜杂志	2021.38(9):676
64	中国儿童睾丸肿瘤诊疗专家共识	中华小儿外科杂志	2021.42(10):865
65	心血管植入型电子器械术后随访的中国专家共识解读	中华心律失常学杂志	2021.25(5):374
66	成人四肢血压测量的中国专家共识	中华心血管病杂志	2021.49(10):963
67	经动脉心血管介入诊治中含碘对比剂相关不良反应防治的中国专家共识（2021）	中华心血管病杂志	2021.49(10):972
68	主动脉术式中国专家共识——升主动脉包裹术	中华胸心血管外科杂志	2021.37(10):577

69	炎症性肠病多学科团队诊疗模式的共识意见	中华炎症肠病杂志	2021.5(4):276
70	《中国脱髓鞘性视神经炎诊断和治疗循证指南（2021年）》解读	中华眼底病杂志	2021.37(10):753
71	中国人工角膜移植手术专家共识（2021年）	中华眼科杂志	2021.57(10):727
72	中国干眼专家共识：药物相关性干眼（2021年）	中华眼科杂志	2021.57(10):734
73	中国眼眶异物诊断和治疗专家共识（2021年）	中华眼科杂志	2021.57(10):743
74	常见先天性心脏病经皮介入治疗指南（2021版）	中华医学杂志	2021.101(38):3054
75	成人隐匿性自身免疫糖尿病诊疗中国专家共识（2021版）	中华医学杂志	2021.101(38):3077
76	呼出气一氧化氮检测及其在气道疾病诊治中应用的中国专家共识	中华医学杂志	2021.101(38):3092
77	慢性踝关节外侧不稳手术治疗专家共识	中华医学杂志	2021.101(37):2940
78	心肌肌钙蛋白实验室检测与临床应用中国专家共识	中华医学杂志	2021.101(37):2947
79	获得性免疫缺陷综合征相关肺结核影像诊断标准专家共识	中华医学杂志	2021.101(37):2962
80	卫生行业标准《临床体液检验技术要求》解读	中华医学杂志	2021.101(37):3033

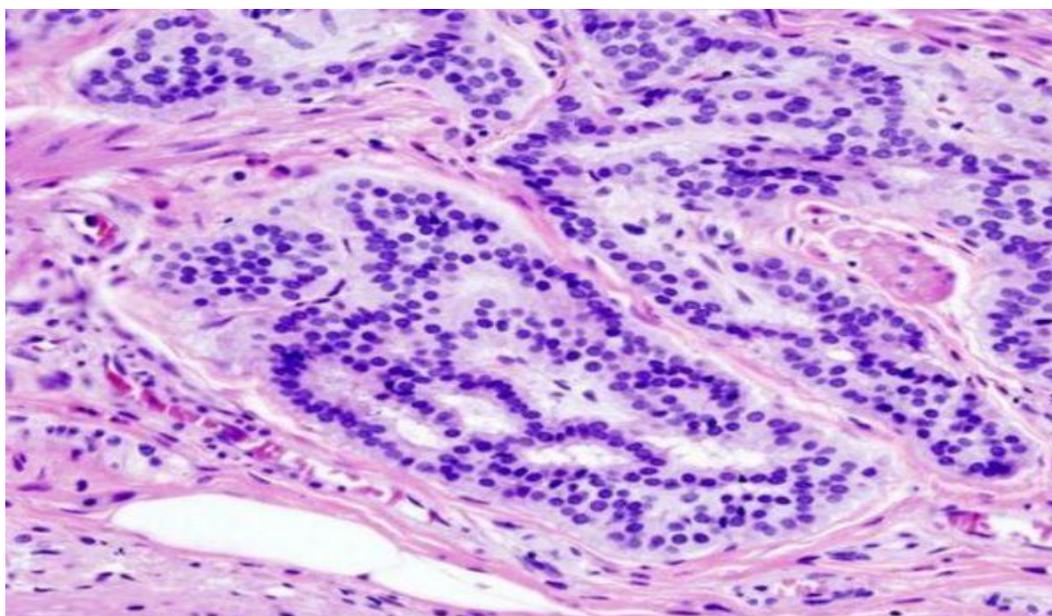
81	子宫颈癌前哨淋巴结活检临床应用中国专家共识	中华肿瘤杂志	2021.43(10):981
82	中国肺和胸腺神经内分泌肿瘤专家共识	中华肿瘤杂志	2021.43(10):989
83	中国尿路上皮癌人表皮生长因子受体 2 检测临床病理专家共识	中华肿瘤杂志	2021.43(10):1001
84	肾癌骨转移临床诊疗专家共识(2021 版)	中华肿瘤杂志	2021.43(10):1007
85	前列腺癌骨转移和骨相关疾病临床诊疗专家共识(2021 版)	中华肿瘤杂志	2021.43(10):1016
86	非肌层浸润性膀胱癌膀胱灌注治疗专家共识(2021 版)	中华肿瘤杂志	2021.43(10):1027
87	骶前囊肿规范化诊疗中国专家共识	中华肿瘤杂志	2021.43(10):1034
88	恶性肿瘤患者血脂管理中国专家共识	中华肿瘤杂志	2021.43(10):1043

临床动态

1、发病率越来越年轻化！近期结直肠癌研究进展一览！

结直肠癌是一种最常见恶性肿瘤，目前占恶性肿瘤的第三位，而且近年来结直肠癌发病趋于年轻化。有科学家们推测，不久的将来结直肠癌的发病率可能超过肺癌及胃癌，成为癌症榜首。结直肠癌年轻化的原因除了遗传因素外，城市化加剧和人群饮食结构改变也是重要原因，处在高强度工作压力下的都市白领尤其值得关注。

本文中，小编整理了近期科学家们发表的相关重要研究成果，共同聚焦他们在结直肠癌研究领域取得的新进展。分享给大家！



结肠类癌病理图。 图片来源：Wikipedia/CC BY-SA 3.0。

(1) PNAS: 揭示一种克服结直肠癌免疫治疗抵抗性的策略

doi: 10.1073/pnas.2105323118

免疫检查点抑制剂激活了针对肿瘤细胞的免疫反应，使癌症治疗发生了革命性的变化；然而，这些药物对大量的患者---包括结直肠癌患者---并不那么有效。在一项新的研究中，来自美国麻省总医院和瑞士日内瓦大学的研究人员对某些类型的结直肠癌为什么对免疫检查点抑制剂没有反应提供了新见解，并开发出一种克服其抵抗性的策略。相关研究结果近期发表在 PNAS 期刊上，论文标题为“Dendritic cell paucity in mismatch repair-proficient colorectal cancer liver metastases limits immune checkpoint blockade efficacy”。研究者 Rak

esh K. Jain 博士说，“结直肠癌是美国和全世界癌症相关死亡的第二大原因。结直肠癌患者死亡的一个主要原因是出现肝转移，即癌症扩散到肝脏。”

Jain 解释说，大多数扩散到肝脏的结直肠癌对免疫检查点抑制剂没有反应。当这些作者将这些结直肠癌细胞注射到小鼠后腹的皮下时（在这些动物中研究癌症最常用的方法），这些癌细胞对免疫检查点抑制剂反应良好，与结直肠癌患者的情况不同。为了解决这一差异，他们决定采取一种称为原位移植的方法，将这些结直肠癌细胞注射到相关的解剖部位，例如原发性结直肠癌细胞生长的结肠，以及这些细胞转移的肝脏。论文共同通讯作者、哈佛医学院放射肿瘤学副教授 Dai Fukumura 博士说，“我们发现这些结直肠癌小鼠模型对免疫检查点抑制剂有很强的抵抗力，与患者的情况类似。我们的结果强调了癌细胞的生长环境如何影响免疫疗法的有效性。另外，最重要的是，它们表明这些原位移植的癌症模型应该被用来研究对免疫检查点阻断的抵抗力，就像在结直肠癌患者身上观察到的那样。”

(2) Science 子刊：小分子 GX-202 有望阻止结直肠癌转移

doi: 10.1126/sciadv.abi7511

预计仅在今年，美国就有 5.3 万人死于结直肠癌，而且与大多数癌症一样，这种疾病在发生转移时最为致命。因此，控制这种疾病的最有效方法是一种靶向这种转移本身的药物——防止癌细胞脱离原发性肿瘤，或者说在癌细胞扩散到整个身体和产生继发性肿瘤之前将它们控制住。如今，在一项新的研究中，来自美国洛克菲勒大学等研究机构的研究人员确定了一种称为 RGX-202 的小分子化合物，它在未来可能与标准化疗组合使用以阻止结直肠癌转移。他们展示了这种化合物如何阻断癌细胞储存能量的一种关键途径，从而杀死它们并缩小小鼠体内的肿瘤。这些发现已导致在人体上进行了一项临床试验，并可能最终产生一种新的疗法来自提高多种胃肠道癌症的存活率。相关研究结果发表在 2021 年 10 月 6 日的 *Science Advances* 期刊上，论文标题为“Therapeutic targeting of SLC6A8 creatine transporter suppresses colon cancer progression and modulates human creatine levels”。

论文共同通讯作者、洛克菲勒大学系统癌症生物学实验室负责人 Sohail Tavazoie 说，“结直肠癌是癌症相关死亡的首要原因之一。我们发现了一种促进结直肠癌转移的关键途径，以及一种似乎可以抑制它的新型疗法。”早在 2016 年，Tavazoie 实验室的研究人员就注意到，结直肠癌细胞产生了一种巧妙的策略，在缺氧条件下生存。这些肿瘤在其细胞内大量生产一种独特的酶，并且只是将这种酶泵出到细胞外空间。在那里，该酶将把代谢物肌酸（在细胞外很丰富）转化为磷酸肌酸，最后癌细胞将让磷酸肌酸通过它们的膜进入它们的内部。这意味着这些癌细胞在制造和储存磷酸肌酸。

(3) Sci Rep: 通过微生物组的组成分析准确识别出结直肠癌患者

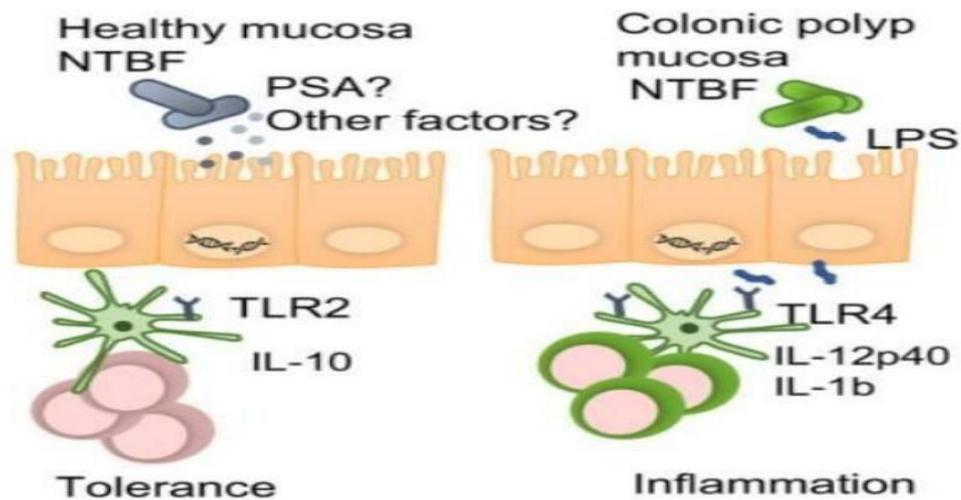
doi: 10.1038/s41598-021-99046-w

结直肠癌（CRC）是全球人群所面临的一个具有挑战性的公共卫生问题，成功的治疗取决于患者确诊时所处的疾病阶段；最近有研究人员提出将结直肠癌特定的微生物组特征作为指示结直肠癌的标志，由于许多国家都启动了结直肠癌的筛查程序，因此分析在粪便免疫化学试验（FIT）管中的粪便隐血样本中的微生物组或许是非常有用的。为了更加有效地研究结直肠癌，日前，一篇发表在国际杂志 *Scientific Reports* 上题为“Using fecal immunochemical tubes for the analysis of the gut microbiome has the potential to improve colorectal cancer screening”的研究报告中，来自塔尔图大学等机构的科学家们通过研究成功分析了在结直肠癌筛查过程中用于检测粪便隐血的样本中微生物组特征。

流行病学数据表明，由于人口老龄化以及西方饮食和生活方式的日益普及，预计到 2030 年，结直肠癌患者的发病率将会增加到 60%。很多国家都开始邀请个人参与到基于人口的结直肠癌筛查计划中，通过粪便免疫化学试验（FIT）来分析粪便隐血，随后进行结肠镜检查，从而增加人群早期癌症的发现。

研究者 Kertu Liis Krigul 说道，然而，当前的筛查项目会面对多项挑战，包括参与率低、对癌前或癌症早期的敏感性低，以及假阳性和假阴性结果等等；因此，研究人员目前迫切需要开发高特异性、低廉且敏感的无创筛查测试，从而来改善对癌前病变和癌症的检测，并降低疾病的发生率和死亡率。如今越来越多的研究证据表明，微生物组在很大程度上会导致结直肠癌的发生，因此，利用肠道菌群分析来补充粪便隐血试验或能有效改善结直肠癌的检测。

这篇研究报告中，研究人员在志愿者机体中测试了国家结直肠癌筛查计划中使用的 FIT 管，结果发现，这种测试或许适合微生物组的分析；然而，利用收集的方法来检测癌症特异性细菌特征的实际能力或会在患结直肠癌或未患结直肠癌的人群机体中进行研究；研究者 Krigul 表示，利用额外的基于微生物组的生物标志物来检测结直肠癌可能会潜在使得结直肠癌的诊断更加敏感且具有成本效益。来自结直肠癌筛查计划中的粪便样本或许是科学家们进行生物标志物研究发现的极好资源，这或许也会导致他们更早地发现癌症或在其发病之前发现病灶。



肠道菌群或是结直肠癌发病风险的有效“指示器”。

(4) Cell Host & Microbe: 肠道菌群或是结直肠癌发病风险的有效“指示器”

doi: 10.1016/j.chom.2021.08.013

结直肠癌是世界范围内人类面对的一个主要健康问题，如今越来越多的研究证据表明，肠道微生物在结直肠癌的发病过程中扮演着非常关键的角色，同时这也引起了科学家们对肠道菌群研究的极大兴趣，然而目前科学家们对与癌变前息肉相关的微生物群落的组成及其所扮演的关键角色知之甚少。近日，一篇发表在国际杂志 *Cell Host & Microbe* 上题为“Genomic and functional characterization of a mucosal symbiont involved in early-stage colorectal cancer”的研究报告中，来自华盛顿大学等机构的科学家们通过研究发现，肠道生物群中特定菌群水平的增加表明机体结肠息肉发生癌变的可能性或许更大。

文章中，研究者 William DePaolo 等人追踪了 40 名接受常规结肠镜检查并在息肉附近进行活组织检查的患者，旨在确定与没有息肉的患者相比，存在息肉的患者机体存在的细菌水平是否相对较高，所有患者的年龄均在 50-75 岁之间，其中 60% 都是女性。一种名为非产肠毒素的脆弱拟杆菌 (*Bacteroides fragilis*) 的常见细菌的水平在有息肉的患者的粘膜活检组织中明显上升了。此外，研究人员还发现了区分携带息肉和不携带息肉的患者之间的不同微生物特征，并确定了样本中脆弱拟杆菌的水平与小息肉的炎症水平之间的关联。

经过仔细检查后，研究者发现，相比无息肉的患者而言，有息肉的患者机体的脆弱拟杆菌在诱发炎症的能力上会表现出不同；研究者的整体想法是，很多人在分析晚期结直肠癌时才会想起微生物组，但很难确定是否机体的微生物组会发生改变以及何时会发生变化；因此，研究人员就需要尽可能早地分析疾病的成因，并阐明是否微生物组会将息肉推向癌症发展的方向。

(5) PNAS: 揭示 Tspan6 是结直肠癌癌变的调节因子

doi: 10.1073/pnas.2011411118

大肠癌也称为结直肠癌，影响由结肠和直肠组成的大肠。它是英国第四大最常见的癌症，英国每年有超过 42000 人被诊断出患有大肠癌。它也是第二大癌症杀手，英国每年有 16000 名大肠癌患者死亡。在一项新的研究中，来自英国伯明翰大学、埃及艾斯尤特大学和匈牙利泽梅尔魏斯大学的研究人员发现了一个以前未知的通路，它能阻止特定药物在大肠癌患者身上发挥作用。这一发现为增加能够成功治疗的大肠癌患者的数量铺平了道路。相关研究结构发表在 2021 年 9 月 28 日的 PNAS 期刊上，论文标题为“Tetraspanin 6 is a regulator of carcinogenesis in colorectal cancer”。

这项研究涉及对参与 COIN 临床试验的大肠癌患者的 184 份肿瘤样本和医疗记录进行了调查，以及在小鼠、细胞培养物和恶性前结直肠癌的实验室模型中进行了调查。论文共同通讯作者、伯明翰大学癌症遗传学与外科教授 Andrew Beggs 解释说，“大约 60% 的大肠癌对称为抗 EGFR 抑制剂的药物敏感，这些药物通过阻断这些癌症中的一个关键通路发挥作用。然而，尽管如此，在应该对这些药物敏感的癌症中，这些药物在患者身上只有大约 50% 的时间起作用。”

论文共同通讯作者、伯明翰大学的 Fedor Berditchevski 博士补充说，“科学家们以前已发现，如果大肠癌患者存在 RAS 基因突变，抗 EGFR 抑制剂就不会起作用。然而，我们的研究如今发现了一个新的通路，该通路涉及一种叫做 Tspan6 的四次跨膜蛋白，这种蛋白在大肠癌患者中经常不活跃，这与生存率低有关，与此同时，这也使得这些药物的效力降低。至关重要的是，我们的研究还表明，如果这一通路在患者的癌症中是活跃的，那么无论他们是否存在 RAS 基因突变，这些药物都会起作用。”

(6) Cell: 特殊免疫细胞 ILC3s 或能维持免疫系统和肠道微生物之间的“健康对话”从而保护机体抵御结直肠癌发生 doi: 10.1016/j.cell.2021.07.029

结直肠癌是美国第四大最常见的癌症类型，每年大约有 15 万人被确诊，而且约有 5 万人会死于该病。尽管结肠镜筛查早期发现这些癌症或癌前息肉非常有效，但晚期结直肠癌因治疗方法非常有限，对于患者和临床医生而言仍然是一大挑战；肿瘤学家非常关注这些肿瘤对免疫疗法产生的相对耐受性，这些疗法能通过增强宿主机体的免疫系统功能来攻击恶性细胞，从而就有望抵御其它癌症。

第三组先天性淋巴细胞 (ILC3s, Group 3 innate lymphoid cells) 能调节机体的免疫力和炎症，然而其在癌症发生过程中所扮演的关键角色研究人员却并不清楚；近日，一篇发

表在国际杂志 Cell 上题为“Dysregulation of ILC3s unleashes progression and immunotherapy resistance in colon cancer”的研究报告中，来自康奈尔大学等机构的科学家们通过研究发现，ILC3s 或能保护宿主机体抵御结直肠癌，其中部分原因是 ILC3s 能帮助维持机体免疫系统和肠道微生物之间的“健康对话”。

这篇研究结果表明，ILC3s 在结直肠癌患者中往往会急剧减少并发生功能性改变，此外，通过实验性地破坏小鼠机体中 ILC3s 的功能或会导致侵袭性结肠癌的发生，并能明显降低癌症免疫疗法的效率。研究者 Gregory Sonnenberg 说道，本文研究为结直肠癌的临床治疗提出了新的可能性，也有助于帮助解释为何这类癌症往往不会对免疫疗法产生反应。

影响免疫疗法耐受性的一个因素可能是肠道微生物组，即生活在肠道中的细菌和其它微生物群落，其在正常情况下能帮助机体消化、支持多种代谢功能并在调节机体免疫系统功能上扮演关键角色。结直肠癌与慢性肠道炎症和正常微生物组的主要干扰直接相关，此外，最近研究还表明，患者机体的微生物组还在控制癌症免疫疗法的治疗结局上扮演着关键角色，其或能帮助解释为何有些患者对疗法有反应，而有些患者则没有反应。这篇研究报告中，研究人员分析了 ILC3s 的角色，其位于肠道中，能帮助调节机体免疫系统和肠道微生物之间的关联。

(7) Gastroenterology: 维生素 D 的摄入或能帮助抵御人群年轻早发结直肠癌的发生

doi: 10.1053/j.gastro.2021.07.002

维生素 D 与结直肠癌的发病机制有关，但研究人员并不清楚维生素 D 的总摄入量是否与 50 岁前诊断的早发性结直肠癌和疾病前兆有关。近日，一篇发表在国际杂志 Gastroenterology 上题为“Total Vitamin D Intake and Risks of Early-Onset Colorectal Cancer and Precursors”的研究报告中，来自哈佛大学陈曾熙公共卫生学院等机构的科学家们通过研究发现，摄入大量维生素 D（主要来自于饮食）或能帮助抵御年轻发病的结直肠癌和癌变前结肠息肉。相关研究结果有望帮助提出增加维生素 D 摄入量的建议，并将其作为筛查测试的补充条件，且能作为有效预防 50 岁以上成年人结直肠癌的策略。

尽管近些年来结直肠癌患者的总体发病率一直在下降，但年轻人群的病例却一直在增加，这或许是一个让研究人员非常担心的趋势，目前并没有得到有效的解释；本文中，研究人员指出，诸如鱼类、蘑菇、鸡蛋和牛奶等食物来源中维生素 D 的摄入在过去几十年里已经下降了，而且越来越多的研究证据表明维生素 D 的摄入和人群结直肠癌死亡风险之间存在密切关联，在当前的研究之前，尚没有研究分析过是否维生素 D 的总摄入量与年轻时结直肠癌的发病率有关。

研究者 Ng 说道，在实验室研究中，维生素 D 已知对抵御结直肠癌有效，因为在过去几年里，人群机体中维生素 D 的缺乏一直稳步增加，于是研究人员就想知道是否这会导致年轻人群结直肠癌发病率的上升；研究者发现，每天摄入 300IU 或更多的维生素 D（大致相当于 3 杯 8 盎司的牛奶）与年轻人群结直肠癌发病率下降约 50% 直接相关。本文研究结果中，研究人员通过对护士健康研究计划 II（NHS II）中 94205 名女性参与者的维生素 D 总摄入量（包括膳食来源和补充剂）进行分析，NHS II 是一项对 25-42 岁护士进行的前瞻性队列研究，始于 1989 年；研究人员每两年对参与者进行一次跟踪调查，调查内容包括人口统计学、饮食和生活方式等因素，以及医疗和其它健康相关的信息。研究人员重点关注一个主要的终点，即年轻时的结直肠癌发生风险（50 岁之前确诊），同时他们还在随访调查问卷中分析了参与者是否做过结肠镜或乙状结肠检查，在分析这些信息时研究人员发现了参与者的结直肠息肉相关信息。



图片来源：<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2782836>

(8) JAMA Network Open: 免疫疗法或能有效治疗微卫星稳定性的转移性结直肠癌患者亚群 doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.18416

据美国 CDC 数据显示，结直肠癌是美国人群第三大最常见的癌症类型，也是癌症患者死亡的主要原因；微卫星稳定性（MSS, Microsatellite stable）转移性结直肠癌历来被认为对免疫疗法有一定的抗性；而且最近研究也表明，PD-1/PD-L1 靶向性治疗 MSS 转移性结直肠癌的临床活性非常有限，但肝脏中转移性疾病与患者治疗反应的关系，目前研究人员并未充分研究和阐明。

近日，一篇发表在国际杂志 JAMA Network Open 上题为“Clinical Response to Immunotherapy Targeting Programmed Cell Death Receptor 1/Programmed Cell Death Ligand 1 in Patients With Treatment-Resistant Microsatellite Stable Colorectal Cancer With and Without Liver Metastases”的研究报告中，来自美国希望之城综合癌症中心等机构的科学家们通过研究分析了最常见的转移性结直肠癌，结果发现，如果肿瘤并未扩散到肝脏中的话，这些患者就会对检查点阻断免疫疗法产生更强的反应，这种创新性疗法能帮助患者机体的免疫系统识别并攻击癌细胞。本文研究结果比较重要，因为从传统上来讲，免疫疗法被认为并不能有效治疗 MSS 结直肠癌，这类癌症代表了 95% 的结直肠癌病例类型，这些患者一旦对化疗产生耐受性，几乎就没有什么治疗选择了。

在这项回顾性研究中，研究人员招募了 95 名 MSS 转移性结直肠癌患者，一旦患者对化疗产生耐受性后期就接受了免疫检查点抑制剂 PD-1/PD-L1 靶向性疗法；没有发生肝脏转移的患者的疾病进展中位时间为 4 个月，而癌症扩散到肝脏的患者的疾病进展中位数则仅为 1.5 个月。

(9) Cancer Discov: 红肉摄入或会促进结直肠癌患者机体发生 DNA 损伤相关的遗传突变 doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-1656

如今研究人员发现多种风险因素与结直肠癌（CRC）发生有关，然而其在患者肿瘤发生中的直接诱变效应却并未阐明。近日，一篇发表在国际杂志 Cancer Discovery 上题为“Discovery and features of an alkylating signature in colorectal cancer”的研究报告中，来自达纳法伯癌症研究所等机构的科学家们通过研究发现，指示 DNA 损伤的基因突变或与高水平的红肉摄入以及结直肠癌患者较高的癌症相关死亡率直接相关。

研究者表示，如今我们已经知道，摄入加工肉类和红肉是结直肠癌发生的一种风险因素，2015 年国际癌症研究机构宣布，加工肉类具有致癌作用，而且红肉可能会对人类致癌。临床前实验结果表明，红肉的摄入或会促进结肠中致癌化合物的形成，但却并未发现其与结直肠癌的发生存在直接分子关联性。目前缺少的证据是证明患者机体的结直肠癌存在特定的突变模式，而且这还归因于红肉的摄入。因此，识别出结肠细胞中促进癌症发生的分子改变不仅能够支持红肉在结直肠癌发生过程中所扮演的角色，而且还能提供证据来助力癌症的预防和治疗。

为了识别出与红肉摄入相关的遗传改变，研究人员对参与到三项全国性的前瞻性队列研究之一的 900 名结直肠癌患者进行研究，对来自其机体中匹配的正常和结直肠肿瘤组织进行了 DNA 测序分析，所有患者在诊断结直肠癌之前均提供了干预其饮食、生活方式和其

它风险因素的相关信息。对 DNA 测序数据进行分析后，研究者在正常和癌变结肠组织中发现了多个突变特征，包括一种指示烷基化的特征，烷基化是一种 DNA 损伤形式，这种烷基化特征与患者诊断前加工和未加工红肉的摄入存在明显的关联；但与诊断前家禽或鱼类或其它生活方式因素之间却并无关联。红肉的摄入与本研究中识别出的任何其它突变特征并无关联。与此前将红肉摄入与远端结肠癌症发生率的研究结果一致的是，本文研究中，研究人员发现，远端结肠的正常和癌变组织相比来源于近端结肠的组织而言存在明显较高水平的烷基化损伤。

(10) AJCN: 生活方式的改变或能让高风险结直肠癌的个体获益

doi: 10.1093/ajcn/nqaa404

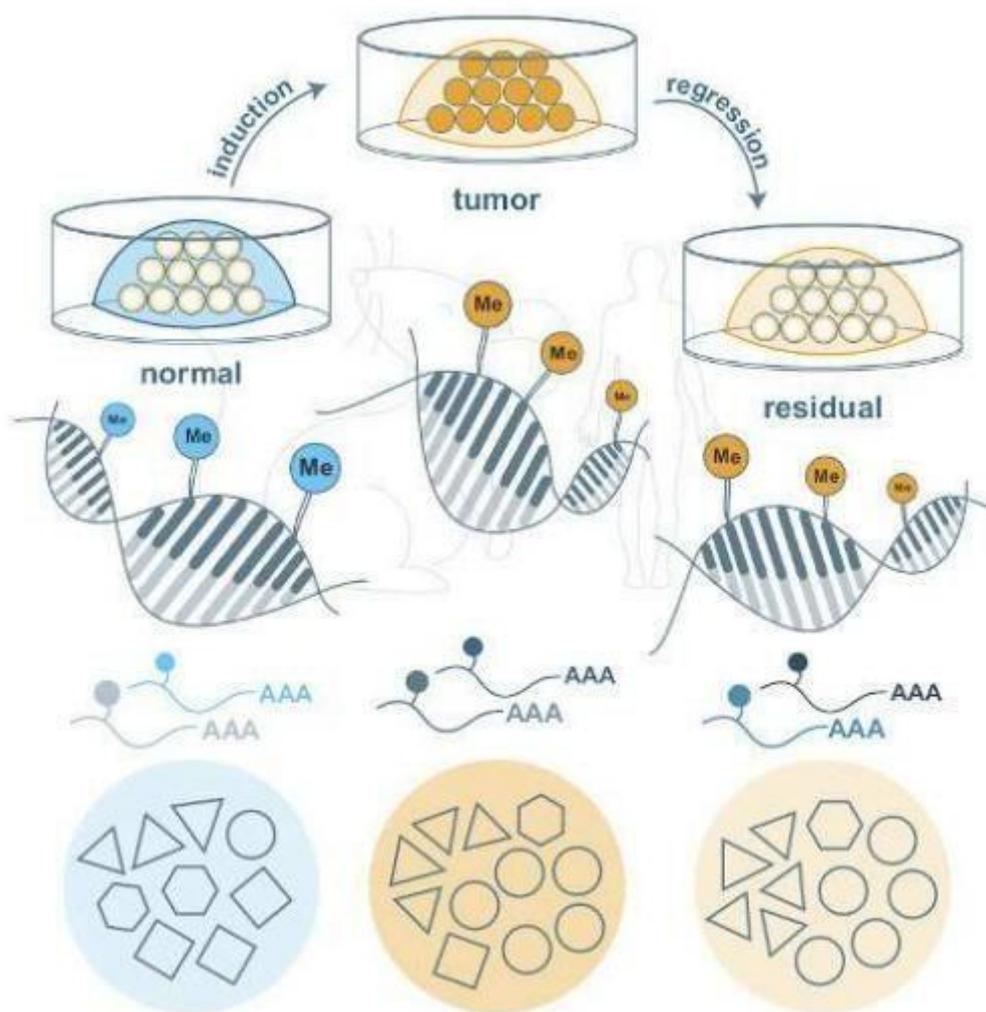
遗传和生活方式因素在结直肠癌（CRC, colorectal cancer）发生过程中扮演着病因学的角色，日前，一篇发表在国际杂志 *The American Journal of Clinical Nutrition* 上题为“Healthy lifestyles, genetic modifiers, and colorectal cancer risk: a prospective cohort study in the UK Biobank”的研究报告中，来自范德堡大学医学中心等机构的科学家们通过研究发现，结直肠癌高多基因风险评分的个体通过健康的生活方式来预防结直肠癌，或许要比较低遗传风险的人群获益更大。

文章中，研究人员对来自英国生物样本库的参与者的数据进行分析，结果发现，在那些具有较高遗传风险患结直肠癌的人群中，保持健康的生活方式或与结直肠癌风险下降近 40% 有关；而在较低遗传风险的人群中，这一比例则会下降到大约 25% 左右；相比较低患病遗传风险且保持健康生活方式的人群而言，较高遗传风险且拥有不健康生活方式的人群被诊断为结直肠癌的可能性是前者的三倍以上。

医学博士 Wei Zheng 说道，本文研究结果或许有助于帮助设计针对预防结直肠癌的个体化预防性策略。在我们的分析中，我们根据参与者的腰臀比、体力活动、久坐时间、加工肉类和红肉的摄入量、蔬菜和水果的摄入量、饮酒情况和吸烟情况确定了不健康、中等和健康的生活方式分数；多基因风险评分能被用来测定个体对结直肠癌的遗传易感性，文章中，研究人员利用在最近包括超过 12 万名研究参与者的大规模遗传研究中所识别的与结直肠癌风险相关的遗传突变来构建多基因风险评分，此前研究中，研究人员还针对其它多种癌症类型构建了相应的多基因风险分数。

2、近期科学家们在癌症复发研究领域取得的新进展！

复发一直是科学家们在癌症研究领域所面临的巨大挑战，近年来科学家们投入了大量精力来阐明多种癌症复发背后的机制，本文中，小编整理了近期科学家们在癌症复发研究领域取得的新进展，与大家一起学习！



代谢记忆或在乳腺癌复发过程中扮演着关键角色

图片来源：DOI:10.15252/msb.202010141

(1) MSB: 代谢记忆或在乳腺癌复发过程中扮演着关键角色

doi: 10.15252/msb.202010141

大多数与乳腺癌相关的死亡都是由对疗法耐受细胞（最小的残留性疾病，MRD）引起的肿瘤复发所导致的，然而，定义其恶性程度的分子特征在很大程度上研究人员并不清楚。近日，一篇发表在国际杂志 *Molecular Systems Biology* 上题为“Metabolic memory underlying minimal residual disease in breast cancer”的研究报告中，来自欧洲分子生物学实验室等

机构的科学家们通过分析对原有疗法耐受的肿瘤细胞，识别出了能有效预防乳腺癌复发的疗法的分子靶点。

最近在早期检测和靶向性疗法开发上的研究进展使得科学家们成功治疗乳腺癌的机会越来越多，中通常是通过沉默驱动肿瘤的爱因并引发肿瘤消退来实现的；然而，在初次治疗后有一小部分的肿瘤细胞会存活下来，这或许会让研究人员面临着巨大挑战，因为这类细胞会导致 20%-40% 的患者在几年甚至几十年后出现疾病复发，而且会非常难以治疗。这篇研究报告中，研究人员所得到的研究结果或有望帮助开发出有效预防乳腺癌复发并改善患者生活质量的新型疗法。

癌基因表达水平的生长与多种癌症发生直接相关，这是由其突变或对其表达的控制过程发生改变所致；在肿瘤发生过程中参与癌基因表达水平升高的主要过程之一就是 DNA 甲基化水平的改变，即甲基基团附着到 DNA 上会导致基础基因表达发生改变；研究人员对在初始疗法中存活的一小部分细胞（MRD）进行甲基化的改变分析，MRD 能在相当长的休眠期后进行增殖，并引发癌症发生不可治愈的复发。通过在乳腺癌小鼠模型中应用先进的数据集中化技术并整合不同水平的细胞行为，研究人员就能将 MRD 细胞的代谢和甲基化水平与原始肿瘤细胞和正常健康细胞的相同过程进行对比。

(2) Cancer Cell: 通过检测样本中的游离 DNA 来指示小儿髓母细胞瘤复发的迹象

doi: 10.1016/j.ccell.2021.09.012

髓母细胞瘤（成神经管细胞瘤，medulloblastoma）是小脑发生的一种恶性胚胎性肿瘤，近三分之一的患儿都会死于这种癌症；通过成像和脑脊液对患者进行常规反应的监测目前对于科学家们而言仍然具有一定的挑战性，而且还缺乏可测量残余疾病（MRD, measurable residual disease）的标志物。近日，一篇发表在国际杂志 Cancer Cell 上题为“Serial assessment of measurable residual disease in medulloblastoma liquid biopsies”的研究报告中，来自圣犹大儿童研究医院等机构的科学家们通过研究表明，来自脑脊液中的游离 DNA 或能被用来检测接受髓母细胞瘤患儿机体中的可测量的残留物疾病。研究人员开发出了一种针对 MRD 的检测技术，其或能检测患儿疾病复发的风险，这要比利用传统成像扫描来确定复发时间更早一些。

针对髓母细胞瘤患者，疗法结束时的成像结果有助于帮助评估其是否存在疾病复发的可能性，然而截至目前为止，并没有一种确定的检测技术能判断患儿并未患此种疾病；因此，临床医生并不知道哪些患者已经被治愈以及哪些患者会复发，但他们知道有高达三分之一的患者可能会出现疾病复发。

MDR 指的是在患者进行癌症疗法期间以及之后机体中所存在的肿瘤细胞，检测这些肿瘤细胞或标志物（比如游离 DNA）对于确定患者疾病复发的早期风险以及在患者疾病复发之间将其消灭都至关重要。研究者 Giles Robinson 说道，我们在病人停止治疗的前几年经常会对其进行疾病扫描，但很不幸的是，当我们在扫描过程中发现疾病复发时，患者已经有很多疾病了；复发的髓母细胞瘤患者预后极差，对于许多患者而言这时候治疗已经太晚了；因此研究人员就想通过研究寻找到一种方法来确定是否患儿在停止接受治疗时其机体中真正已经清除了疾病。

有了这种新型检测技术，研究者就知道了，如果在治疗结束时患儿的脑脊液中存在髓母细胞瘤的游离 DNA 的话，那么这名患者可能就会出现疾病复发的情况，这或许就能及时让研究人员采取措施，在癌症有机会复发或重现时就对其进行清除；作为髓母细胞瘤标准疗法的一部分，患儿需要接受连续的脊髓穿刺来检测疾病，这是治疗小儿脑瘤的特有手段，而小儿脑瘤更有可能会通过脑脊液来发生扩散。游离 DNA 并不会受到细胞膜的束缚，而是会漂浮在血浆或脑脊液中；这样一来，研究人员就能在 SJMB03 研究中利用来自髓母细胞瘤患者的脑脊液样本来寻找是否有游离 DNA 的存在，进而来指示 MRD 的存在，而这些试验样本能作为对患者必要护理的一部分来进行收集。

(3) 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。

美国佐治亚理工学院生物医学工程系副教授 Gabe Kwong 说，“这类免疫疗法已被证明对液体肿瘤---即在血液中循环的肿瘤，如白血病---的患者非常有效。不幸的是，对于实体瘤---肉瘤、癌瘤---它们的效果并不理想。有许多不同的原因。一个巨大的问题是，CAR-T 细胞受到肿瘤微环境的免疫抑制。”

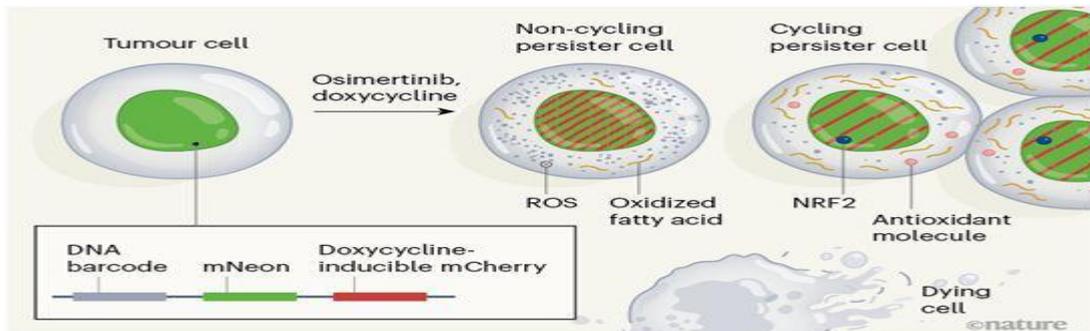
在一项新的研究中，Kwong 和他的合作者改变肿瘤微环境，并对他们自己的细胞进行一些修改，以加强 CAR-T 细胞对抗癌症的方式。他们在 CAR-T 细胞中加入了一个基因开

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”。

这项新的研究建立在 Kwong 实验室探索远程控制细胞疗法的工作基础上，在之前的这些工作中，他们通过局部的热量沉积可以精确地靶向肿瘤，无论它们在身体的什么地方。Kwong 说，“这种热量基本上激活了肿瘤内的 CAR-T 细胞，克服了免疫抑制的问题。”

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。



一种分析肿瘤中持久性细胞的方法

图片来源: *Nature*, 2021, doi:10.1038/d41586-021-02117-1

(4) *Nature*: 重大进展! 揭示循环持久性细胞促进癌症复发机制

doi: 10.1038/s41586-021-03796-6

大多数癌症相关死亡不是发生在患者第一次患肿瘤时，而是发生在治疗几个月或几年后癌症复发时。科学家们认为，一组罕见的癌细胞，即持久性细胞（persister cell），可能促成了这种复发。持久性细胞只占癌细胞的一小部分；正如它们的名字所暗示的那样，尽

管有药物治疗，它们仍然存在，可以在体内生存足够长的时间，获得新的突变，使它们能够逃避药物，并最终推动肿瘤的复发生长。

如今，在一项新的研究中，来自美国哈佛医学院和布罗德研究所的研究人员发现一小部分持久性细胞，即循环持久性细胞（cycling persister cell），不仅在暴露于癌症药物时能够存活，而且即使在不断的药物治疗下也能保持生长和增殖的能力。在这项新的研究中，他们开发了一种新的系统来追踪这些细胞，并用单细胞基因组学对它们进行分析。该分析确定了可能使这些细胞对治疗产生抗性的关键特征以及它们用来生长的生化途径。相关研究结果于 2021 年 8 月 11 日在线发表在 Nature 期刊上，论文标题为“Cycling cancer persister cells arise from lineages with distinct programs”。

这些研究结果可能有助于解释为什么这么多在实验室里显示有希望的癌症治疗方法在临床试验中遭遇失败。这些作者指出，靶向这些持久性细胞的新疗法可能可以延迟或最终阻止疾病复发。

论文共同通讯作者、哈佛医学院细胞生物学教授 Joan Brugge 说，“这项研究让我们对药物治疗后细胞状态的动态变化有了前所未有的了解。这种信息对于制定预防治疗抗性的策略至关重要，毕竟治疗抗性严重限制了当今大多数靶向治疗的有效性。”

论文第一作者、布罗德研究所博士后研究员 Yaara Oren 说，“我们希望我们的研究将提供一个垫脚石，帮助科学家们开始确定针对复发患者的治疗方法。”

(5) Nat Cancer: 中德美科学家揭示化疗诱导的突变导致 ALL 白血病复发

doi: 10.1038/s43018-021-00230-8

化疗有助于使急性淋巴细胞白血病（ALL）成为最容易存活的儿童癌症之一。如今，来自中国上海交通大学医学院、美国圣犹大儿童研究医院和德国柏林夏里特医学院的研究人员展示了称为硫嘌呤的化疗药物如何导致突变，从而使患者复发。这项研究为儿童癌症提供了第一个直接的基因组学和实验证据，表明耐药性突变可以由化疗诱发，而且在确诊时并不总是存在。相关研究结果于 2021 年 7 月 22 日在线发表在 Nature Cancer 期刊上，论文标题为“Chemotherapy and mismatch repair deficiency cooperate to fuel TP53 mutagenesis and ALL relapse”。

Zhang 说，“这些发现为理解耐药性如何产生提供了观念上的根本变化。这些结果还为复发的 ALL 患者提出了可能的治疗策略，包括筛选出那些应该避免额外硫嘌呤治疗的患者。”虽然在圣犹大儿童研究医院，94%的 ALL 患者存活了 5 年，但复发仍然是全世界 ALL 儿童和青少年患者死亡的主要原因。

这项研究涉及从美国、中国和德国的复发儿童 ALL 患者中收集 ALL 样本。这些作者分析了在治疗的不同时期从患者身上收集的 1000 多份样本，包括在确诊、缓解和复发时收集的 181 名患者的样本。论文共同第一作者、圣犹大儿童研究医院计算生物学系的 Samuel Brady 博士确定了有助于破译这一过程的突变特征（mutational signature），其中突变特征反映了细胞中基因变化的历史。

这些作者将硫嘌呤诱导的突变增加与白血病中发生突变的基因（比如 MSH2）联系起来。这些突变使一种叫做错配修复的 DNA 修复过程失活，并使 ALL 对硫嘌呤产生耐药性。这让 ALL 的突变增加了 10 倍，包括肿瘤抑制基因 TP53 的改变。一种称为 TP53 R248Q 的突变促进了对多种化疗药物的耐药性，包括长春新碱（vincristine）、柔红霉素（daunorubicin）和阿糖胞苷（cytarabine）。

（6）Cell：揭示一种罕见的以前未知的巨噬细胞与治疗后的肾癌复发有关

doi: 10.1016/j.cell.2021.04.038

与其他癌症相比，肾癌的免疫特性非常突出：与大多数其他实体瘤相比，有更多的免疫细胞浸润肾癌，而且肾癌是对当今免疫治疗方案反应最强烈的恶性肿瘤之一。然而，尽管进行了治疗，许多肾透明细胞癌（clear cell renal carcinoma，最常见的肾癌类型）患者最终还是会上复发，并出现无法治愈的转移性疾病。在一项新的研究中，美国研究人员发现肾脏肿瘤中存在一种罕见的、以前未知的免疫细胞类型，可以预测哪些患者在手术后可能会出现癌症复发。这些细胞甚至可能驱动侵袭性疾病。这些结果表明这些细胞的存在可能用来识别手术后疾病复发的高风险患者，这些患者可能是更积极的治疗的候选对象。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“Single-cell protein activity analysis identifies recurrence-associated renal tumor macrophages”。

虽然肾脏肿瘤被免疫细胞密集浸润，但免疫细胞亚型及其与术后预后的关系在很大程度上仍是未知数。为了揭示浸润肾癌的免疫细胞的精细细节，这些作者结合了癌症研究中的两种最新技术。

第一种技术，称为单细胞 RNA 测序，捕获了肿瘤内单个细胞的基因活性快照。这种高通量技术使得人们能够在一次实验中从一种肿瘤的数十万个细胞中获得这种快照，从而深入了解各种细胞类型的身份和行为。

这种强大的技术可以识别新的细胞类型，但也有一个缺点。因为单细胞测序是通过检测每个细胞内的少量 mRNA 分子来工作的，它往往不能检测到表达水平低的基因的 mRNA，

包括关键信号基因和药物靶点，如免疫疗法检查点。在许多实验中，单细胞 RNA 测序会遗漏高达 90% 的基因活性，这种现象被称为基因丢弃（gene dropout）。

这些作者通过开发一种预测算法来解决基因丢弃问题，该算法可以通过查看其他相关基因的表达来推断哪些基因是活跃的。即使由于基因丢弃导致很多数据丢失，他们仍然有足够的线索来推断上游调节基因的活性。

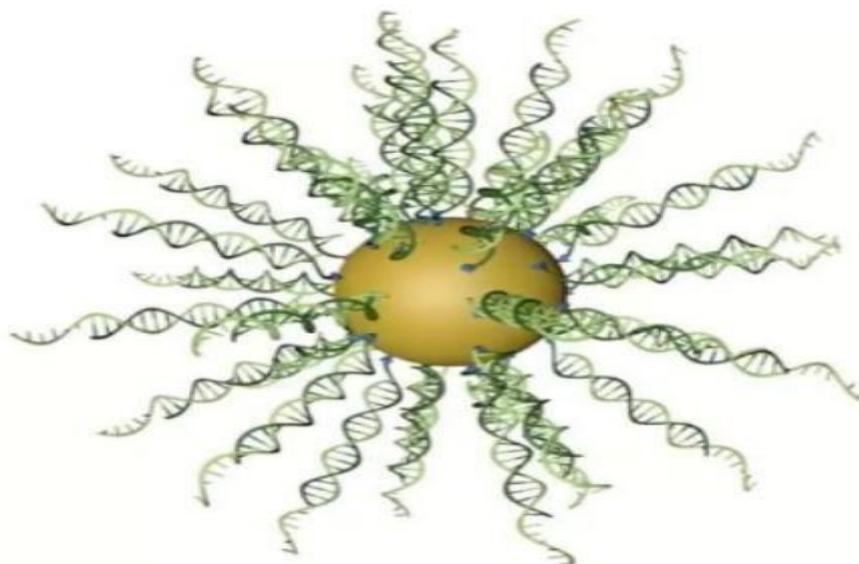
该算法被称为 meta-VIPER，建立在哥伦比亚大学瓦格洛斯内外科学院的 Andrea Califano 实验室开发的 VIPER 算法的基础上。随着 metaVIPER 的加入，这些作者估计他们可以准确地检测出每个细胞中 70% 至 80% 的调节基因的活性，消除了细胞中的基因丢弃现象。

(7) JCO: CD19-CAR-T 细胞治疗后的异基因造血干细胞移植可阻止相当一部分 B-ALL 患者出现疾病复发 doi: 10.1200/JCO.20.02262

嵌合抗原受体 (CAR) T 细胞 (CAR-T) 免疫疗法将患者自身的 T 细胞进行基因改造，使之更有效地杀死癌症。靶向 CD19 的 CAR-T 细胞 (下称 CD19-CAR-T) 在儿童和青少年 (children and young adult, CAYA) B 细胞急性淋巴细胞白血病 (B-ALL) 患者 (下称 CAYA B-ALL 患者) 中给送 28 天后，其缓解率高达 100%。但是，有限的证据表明，复发的人数相当多。之前的一项研究发现，超过 40% 的人在 13.1 个月后复发。CD19-CAR-T 细胞治疗后的异基因造血干细胞移植 (alloHSCT) 在改善 B-ALL CAYA 患者的长期临床结果中的作用尚未被研究。

在一项新的研究中，来自美国国家癌症研究所和弗吉尼亚大学等研究机构的研究人员在复发性或难治性 CAYA B-ALL 患者中进行了自体 CD19.28 ζ -CAR-T 细胞的 I 期临床试验。他们评估了与疾病和治疗变量相关的反应和长期临床结果。相关研究结果近期发表在 *Journal of Clinical Oncology* 期刊上，论文标题为“Long-Term Follow-Up of CD19-CAR T-Cell Therapy in Children and Young Adults With B-ALL”。

在这项临床试验中，50 名 B-ALL CAYA 患者 (中位年龄，13.5 岁；范围，4.3-30.4) 接受了 CD19.28 ζ -CAR-T 细胞治疗。在这 50 名患者中，31 人 (62.0%) 实现完全缓解，其中的 28 人 (90.3%) 经流式细胞仪检查为微小残留病 (minimal residual disease) 阴性。与基于非氟达拉滨 (fludarabine) /环磷酰胺 (cyclophosphamide) 的淋巴细胞清除 (2/8, 25%; P=0.041) 相比，基于氟达拉滨/环磷酰胺的淋巴细胞清除与疾病缓解率的提高相关 (29/42, 69%)。



图片来源: *Science Translational Medicine*, 2021, doi:10.1126/scitranslmed.abb3945

(8) Science 子刊: 新型球形核酸高效穿过血脑屏障, 有望治疗复发性胶质母细胞瘤
doi: 10.1126/scitranslmed.abb3945

胶质母细胞瘤 (GBM) 是最难有效治疗的癌症之一, 部分原因是缺乏精准疗法, 而且由于血脑屏障和血肿瘤屏障的存在, 进入颅内肿瘤部位的治疗途径有限。在一项新的研究中, 来自美国西北大学的研究人员开发出一种用于 GBM 治疗的精准疗法, 该疗法涉及使用基于脑渗透 RNA 干扰的球形核酸 (spherical nucleic acid, SNA), SNA 由与呈放射状排列并密集排列的小干扰 RNA (siRNA) 寡核苷酸共价偶联的金纳米颗粒核组成。相关研究结果发表在 2021 年 3 月 10 日的 *Science Translational Medicine* 期刊上, 论文标题为“A first-in-human phase 0 clinical study of RNA interference-based spherical nucleic acids in patients with recurrent glioblastoma”。

在以往临床前评价的基础上, 这些作者在称为食蟹猴的非人灵长类动物中进行了毒理学和毒代动力学研究, 并进行了单臂、开放标签的首次人体临床试验 (NCT03020017), 以确定系统性给送携带 GBM 癌基因 Bcl2Like12 (Bcl2L12) 特异性 siRNA 的 SNA 的安全性、药代动力学、瘤内积累和基因抑制活性。

8 名复发性 GBM 患者接受静脉注射 siBcl2L12-SNA (药物代号: NU-0129) 治疗, 剂量相当于未观察到不良反应水平的 1/50, 然后进行肿瘤切除。安全性评估显示没有 4 级或 5 级治疗相关毒副作用。对切除的 GBM 组织的电感耦合等离子体质谱分析、X 射线荧光显微镜观察和银染色表明, 静脉给送的 SNA 到达患者肿瘤, 并且在肿瘤相关的内皮细胞、巨噬细胞和肿瘤细胞中观察到金的富集。

(9) Sci Transl Med: 新发现! 机体的压力激素或会促进休眠的癌细胞苏醒引起癌症复发! doi: 10.1126/scitranslmed.abb5817

近日,一篇发表在国际杂志 *Science Translational Medicine* 上的研究报告中,来自美国、德国等国家的科学家们通过联合研究发现,天然的压力激素或会再度激活小鼠机体中休眠的癌细胞,相关研究结果或有望帮助开发治疗癌症的新型疗法。

如今医学科学家们已经通过很多年的研究尝试理解为何癌变肿瘤有时仍然会在最初成功治疗后的多年发生复发,这项研究中,研究人员就发现证据表明,当休眠的癌细胞被患者机体的压力激素唤醒时,癌症复发就会发生。此前研究结果表明,当癌变肿瘤开始生长时,某些细胞就会移动到其它附近的位点并进入一种休眠的状态,由于这些细胞位置较远且处于休眠状态,其似乎并不太可能会被外科手术或化疗杀灭或移除。

此前研究结果表明,诸如此类休眠的细胞会突然苏醒并开始生长形成新的肿瘤,有时甚至会发生患者治疗后的数年后;文章中,研究人员阐明了休眠癌细胞发生再度复苏的分子机制,其罪魁祸首就是机体的压力激素,比如去甲肾上腺素等。通过将这类激素注射到携带休眠癌细胞的小鼠体内并观察这些细胞的苏醒以及其如何开始增殖,研究者还发现,如果给予 β 阻滞剂(减弱激素所表达的蛋白水平),被检测的小鼠就不太可能会从苏醒的癌细胞中形成新的肿瘤了。

(10) Nat Med: I 期临床试验表明双特异性 CD19/CD20 CAR-T 细胞有望治疗复发性 B 细胞恶性肿瘤 doi: 10.1126/scitranslmed.abf2636

嵌合抗原受体(CAR) T 细胞(CAR-T)疗法被认为是治疗多种类型肿瘤的突破性技术。非霍奇金淋巴瘤(Non-Hodgkin lymphoma, NHL)和慢性淋巴细胞白血病(CLL)是两种 CD19 阳性的 B 细胞癌症,已经用识别 CD19 的 CAR-T 细胞进行治疗。虽然 CD19 是位于 B 细胞表面上的经典分子,但是仅靶向 CD19 会导致它的表达下调的方法经常遭遇治疗失败。

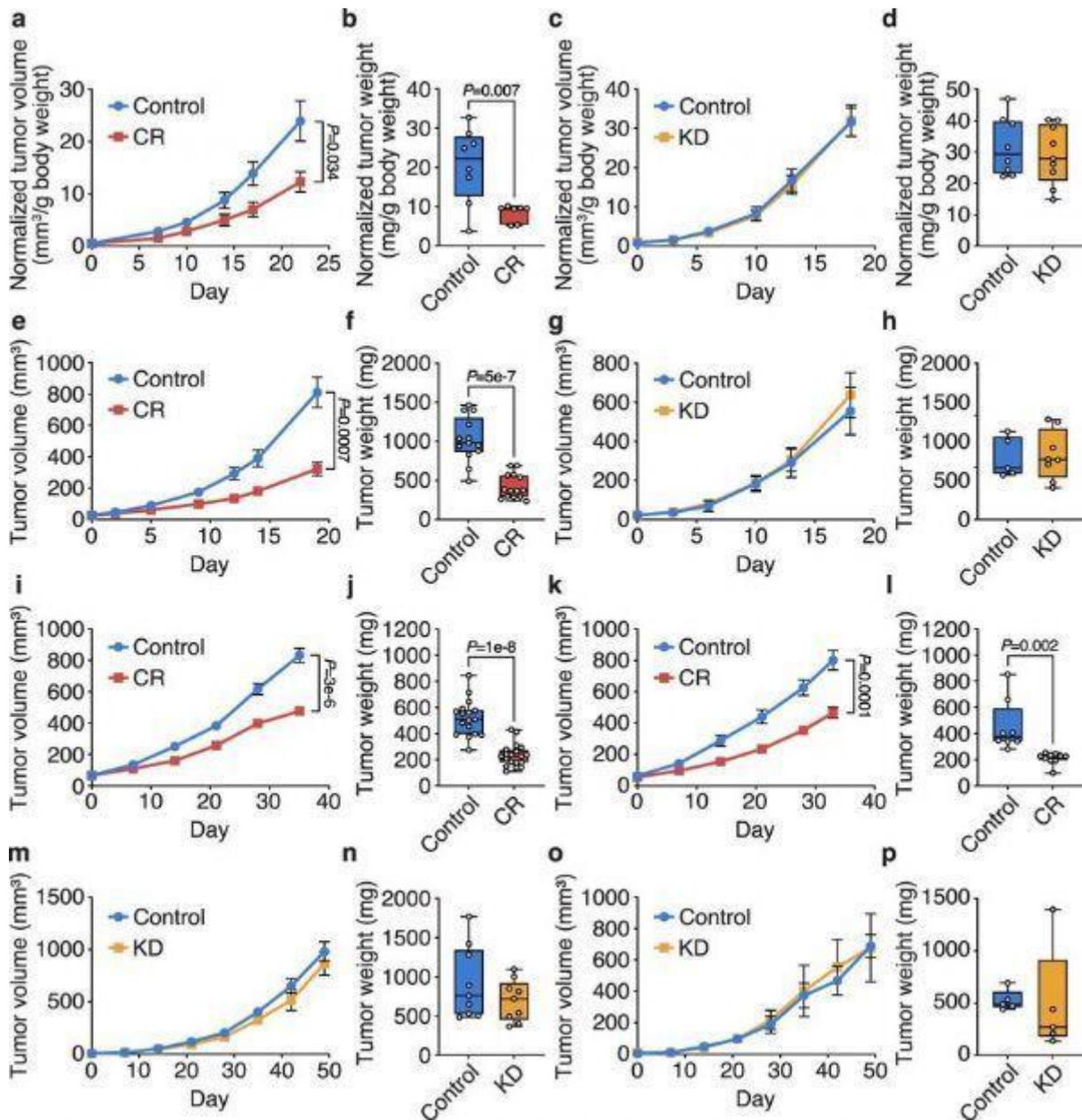
为了克服这一局限性,Shah 等人一项新的研究中利用一种自动化细胞处理平台开发出双特异性靶向 CD19 和 CD20 的 CAR-T 细胞(下称 CD19/CD20 CAR-T 细胞)疗法。这项研究是一项 1 期剂量递增和扩大临床试验。在这项临床试验中,利用这些双特异性 CAR-T 细胞治疗 NHL 或 CLL 患者。基于此,本临床研究中纳入了 26 名此前经历多次抗 B 细胞治疗而遭遇失败的患者。

总的来说,这种双特异性 CAR-T 细胞疗法被认为在治疗上是安全的。分别有 64%和 32%的患者出现细胞因子释放综合征和神经毒性。总体反应率为 82%,12 名接受高剂量、新

鲜制备的 CD19/CD20 CAR-T 细胞的患者均有反应。相反，43%接受低温保存 CD19/CD20 CAR-T 细胞的患者遭遇治疗失败。这表明，使用新鲜制备的 CD19/CD20 CAR-T 细胞可能是治疗成功的关键。最后，3 名患者对这种治疗没有反应。所有无应答者均表现出高水平的循环 CAR-T 细胞，这提示着存在抗原刺激，但是这些 CAR-T 细胞的杀伤活性明显下降。

3、10 月 Nature 杂志不得不看的重磅级亮点研究

时间匆匆易逝，转眼间 10 月份即将结束，在即将过去的 10 月里，Nature 杂志又有哪
些亮点研究值得学习呢？小编对相关文章进行了整理，与大家一起学习！



热量限制（并非生酮饮食）或会损伤肿瘤同种异质体的生长

图片来源：Lien, E.C., et al. *Nature* (2021). doi: 10.1038/s41586-021-04049-2

(1) Nature: 重磅! 切断细胞的脂质供应或有望减缓肿瘤的生长!

doi: 10.1038/s41586-021-04049-2

近年来有多项研究证据表明, 膳食干预或能帮助减缓机体肿瘤的生长; 近日, 一篇发表在国际杂志 Nature 上题为“Low glycaemic diets alter lipid metabolism to influence tumor growth”的研究报告中, 来自麻省理工学院等机构的科学家们通过分析摄入两种不同饮食的小鼠揭示了饮食影响癌细胞的分子机制, 同时研究者还解释了为何限制卡路里会减缓机体肿瘤的生长。

文章中, 研究人员对携带胰腺肿瘤的小鼠进行研究, 分析了热量限制饮食和生酮饮食对其所产生的影响, 这两种饮食都会减少肿瘤获得糖分的水平, 研究者发现, 仅热量限制的饮食模式会减少肿瘤细胞对脂肪酸的可用性, 而这与肿瘤生长减缓直接相关。这些研究发现并不能表明癌症患者应该尝试上述两种饮食中的一种; 相反, 这些研究发现或许还值得进一步研究, 来确定膳食干预是否能结合当前或新出现的药物来帮助癌症患者进行治疗。研究者 Matthew Vander Heiden 教授表示, 目前有大量研究证据表明, 饮食或会影响癌症进展的速度, 但这并非是一种治疗策略。患者剔除的很多问题都重点集中在热量限制饮食或生酮饮食上, 前者能减少 25%-50% 的热量消耗; 而后者则以低碳水化合物、高脂肪和高蛋白著称。

此前研究结果表明, 热量限制饮食或会在某些情况下减缓肿瘤的生长, 而且这种饮食方式已经被证明能延长小鼠和其它动物的寿命; 目前探讨生酮饮食对癌症影响的研究相对较少, 而且其往往会产生很多不确定的结果。研究者 Lien 指出, 很多建议和文化时尚并不一定是基于非常好的科学数据, 而这似乎存在一种机会, 尤其是我们对癌症代谢的理解在过去 10 年里取得了突飞猛进的进展时, 如今我们就能利用我们所学的生化原理, 并将这些概念应用到理解复杂问题上。

(2) Nature: 间歇性禁食延长动物寿命的新机制

doi: 10.1038/s41586-021-03934-0

无论间歇性禁食被称为 5: 2 饮食法还是 16/8 饮食法, 名人都发誓这些饮食方案是减肥的好方法。禁食现在是一种时尚, 但真正的科学支持了每周禁食两天或将饮食限制在每天 8 小时内可以减肥的说法。科学家们已发现间歇性禁食有更多与体重无关的健康益处: 对小鼠和其他动物的研究表明, 间歇性禁食还能延长寿命。但是对于那些想采用间歇性禁食来减缓衰老过程的人来说, 有一个问题。在现代社会, 人们习惯于一日三餐, 而间歇性禁食是很难的。

在一项新的研究中，来自美国哥伦比亚大学的研究人员以禁食的果蝇为研究对象，揭示了间歇性禁食如何在细胞内发挥作用，以减缓衰老过程（至少对果蝇来说是这样），并指出了在不产生饥饿感的情况下获得禁食带来的健康益处的潜在方法。相关研究结果于 2021 年 9 月 29 日在线发表在 Nature 期刊上，论文标题为“Circadian autophagy drives iTRF-mediated longevity”。

一般来说，间歇性禁食（intermittent fasting）和时间限制性进食（time-restricted feeding）将食物而不是整体热量摄入，限制在一天的特定时间内。（饮食限制，已被证明可以增加寿命，减少热量摄入。）

论文通讯作者、哥伦比亚大学瓦格洛斯内外科学院遗传学与发育学副教授、昼夜节律专家 Mimi Shirasu-Hiza 博士说，“由于间歇性禁食限制了进食的时间，有人假设自然生物钟发挥了作用。”Shirasu-Hiza 和她实验室的助理研究员 Matt Ulgherait 博士转向果蝇进行研究。果蝇具有与人类相似的生物钟，在白天保持活跃，在晚上睡觉，同时还共享大约 70% 的人类疾病相关基因。Shirasu-Hiza 说，果蝇是一种很好的用于研究衰老的模型，因为果蝇和人类的衰老方式相似，但由于果蝇只活两个月，衰老实验在技术上更可行。这些作者为果蝇分配四种不同的饮食方案中的一个：24 小时不受限制地获取食物；白天 12 小时获取食物；24 小时禁食，然后是 24 小时不受限制地进食；20 小时禁食，然后无限制恢复喂养一天，他们将这一饮食方案称为间歇性时间限制禁食（intermittent time-restricted fasting, iTRF）。

(3) Nature: 肠道胶质细胞或对于维持健康的肠道免疫力至关重要

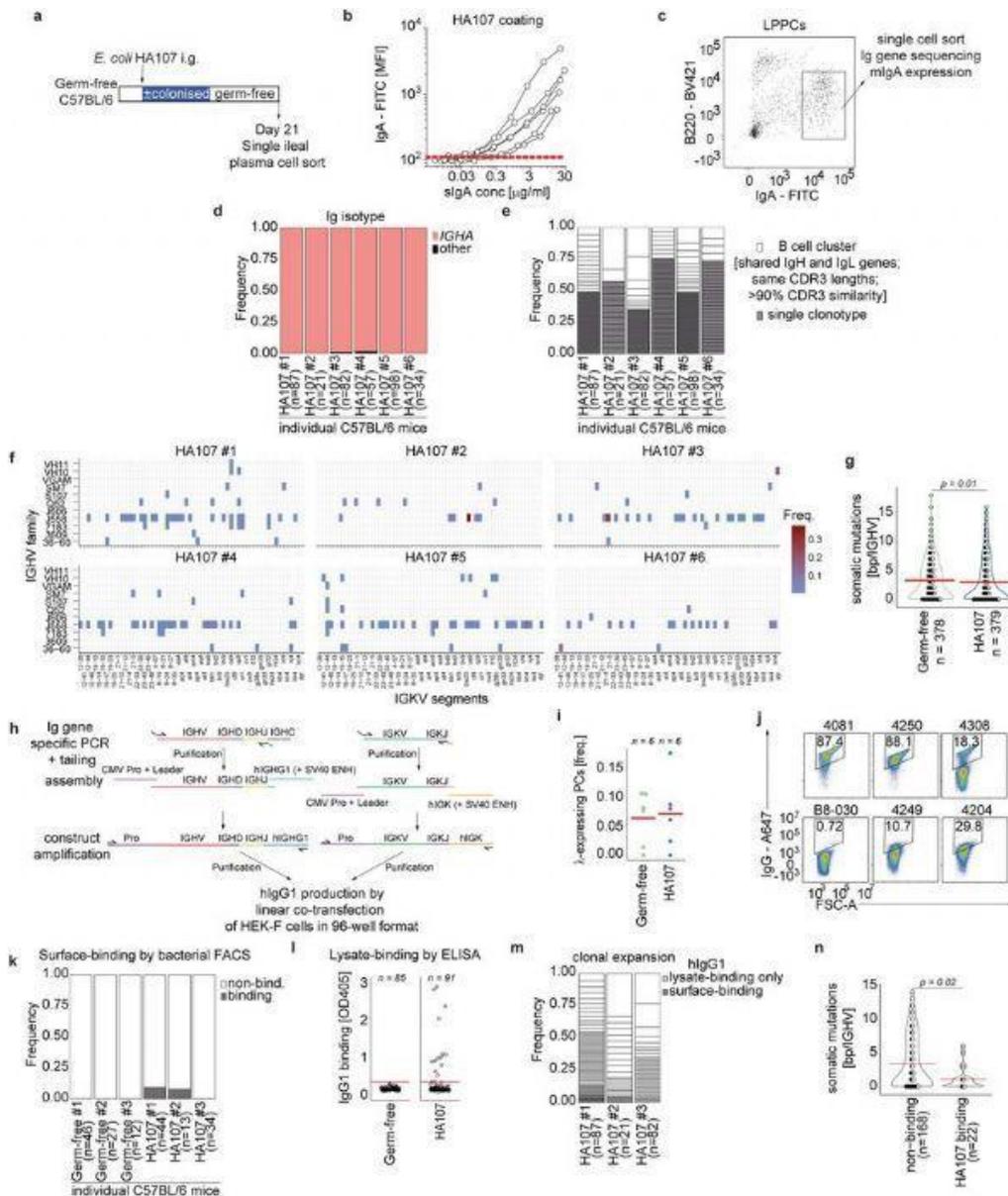
doi: 10.1038/s41586-021-04006-z

组织的维护和修复依赖于多种细胞类型的综合性活动，尽管目前研究人员已经充分理解了上皮细胞、免疫细胞核基质细胞在肠道组织完整性上的贡献，但其在内在的神经胶质网络中发挥的作用却知之甚少。近日，一篇发表在国际杂志 Nature 上题为“Regulation of intestinal immunity and tissue repair by enteric glia”的研究报告中，来自 Francis Crick 研究所等机构的科学家们通过研究揭开了肠道神经系统中的胶质细胞在维持健康肠道上所发挥的基本作用，在病原体入侵后，这些胶质细胞能协调肠道的免疫反应，同时在开发治疗炎性肠病等疾病时，其也能作为非常关键的靶点。

维持健康的肠道组织并在感染或其它类型的损伤后修复组织是一个非常复杂的过程，一旦发生错误就会导致炎性肠病的发生，比如克罗恩病和溃疡性结肠炎；此前在该领域的

其它研究重点关注了不同免疫细胞的活性，但关于这些疾病背后的机制仍然有很多谜团并没有确切的答案，这或许就表明其它细胞在其中仍然扮演着关键角色。

这篇研究报告中，研究人员分析了肠道胶质细胞在应对组织损伤时所扮演的关键角色，这些细胞位于肠壁内，并且能形成肠道神经系统的一部分，从而控制肠道肌肉的收缩和消化功能的其它方面。研究人员利用肠道寄生线虫来感染小鼠，结果发现，当这种寄生虫入侵肠壁时，一种名为干扰素 γ 的蛋白能被免疫细胞快速释放。尽管迄今为止这种蛋白被认为能靶向作用免疫系统中的特殊细胞，但本文研究中研究者发现，其中一个靶点或许就是附近的胶质细胞，该蛋白能激活这些细胞，随后释放特殊信号并吸引其它免疫细胞到损伤位点来抵御感染。



来自无菌和 HA107 短暂定植小鼠机体中肠道浆细胞衍生的单克隆抗体的 Ig 基因和抗体结合特性。

图片来源: Rollenske, T., et al. *Nature* (2021). doi: 10.1038/s41586-021-03973-7

(4) Nature: 揭示 IgA 抗体调节人类机体免疫系统和肠道菌群之间平衡的分子机制

doi: 10.1038/s41586-021-03973-7

生活在肠道中的细菌大约包括 500-1000 种，其组成了所谓的肠道菌群，且在机体消化和预防感染上发挥着重要作用；与机体外部入侵的病原体不同，肠道菌群是无害的，且能被宿主机体的免疫系统所“容忍”，人类免疫系统如何在肠道中维持这种微妙的平衡，目前研究人员并不清楚。众所周知，称之为 IgA 抗体的 A 型免疫球蛋白就扮演着重要的角色，这些天然的防御性物质是机体免疫系统的一部分，而且能根据锁钥原理来非常具体地识别外源性的病原体。

近日，一篇发表在国际杂志 Nature 上题为“Parallelism of intestinal secretory IgA shapes functional microbial fitness”的研究报告中，来自伯尔尼大学等机构的科学家们通过对小鼠模型进行研究后发现，IgA 抗体能在多个层面上特异性地限制良性细菌的适应度，这或许会促进免疫系统能够更好地微调肠道中的微生物平衡，如今研究人员成功阐明，免疫系统能识别并特异性地限制这些细菌的生长。

IgA 是人类机体免疫系统中最常见的抗体类型，其由粘膜上专门的细胞所分泌，占据了人类免疫球蛋白三分之二的比例，令人惊讶的是，机体所产生的 IgA 抗体能针对肠道菌群中的良性细菌。如果没有这种免疫保护，这些微生物或许就会对机体健康产生有害影响，并会导致肠道疾病发生，然而，IgA 抗体调节肠道中共存的方式之谜，目前科学家们尚未解开。截止到现在，在动物模型中研究天然形式的 IgA 抗体是不可能的，然而，这篇研究报告中，研究人员就克服了这一障碍，他们成功开发了足量的 IgA 抗体来专门针对一种名为大肠杆菌的肠道菌群，该抗体能识别并结合微生物膜上的基本元件。

(5) Nature: 新研究有望开发出更安全的阿片类药物

doi: 10.1038/s41586-021-04013-0

在一项新的研究中，来自美国华盛顿大学的研究人员探究了阿片类药物是如何变得如此广泛滥用的。他们可能发现了如何制造更安全的阿片类药物的新答案。设计一种新的阿片类药物，绕过大脑中感受快乐的部分，但保留止痛特性，这将使得新设计的阿片类药物成为最有效的止痛药之一。相关研究结果于 2021 年 10 月 13 日在线发表在 Nature 期刊上，论文标题为“An endogenous opioid circuit determines state-dependent reward consumption”。

论文共同通讯作者、华盛顿大学麻醉学与疼痛医学系代理讲师 Daniel Castro 说，“我们确定了 μ 阿片类药物 (mu-opioids) 如何介导奖励的主要来源。我们提供了该系统如何发挥作用的蓝图。”

他们研究了大脑中的一个称为伏隔核（*nucleus accumbens*）的区域，这是大脑奖励回路中的一个关键区域。当人们做任何被认为是奖励的事情时，多巴胺能神经元投射到大脑的这一区域，使人们感觉良好并想要更多。

论文共同通讯作者、华盛顿大学医学院麻醉学与疼痛医学系教授 Michael Bruchas 说，“像吗啡这样的 μ 阿片类药物作用于大脑中的特定受体，就像锁上的钥匙。我们分离出一种新的大脑通路，在那里，这些受体发挥强大的作用，促进奖励性的摄入行为。”

他们发现，阿片肽受体（*opioid peptide receptor*）位于大脑中一个称为中缝背核（*dorsal raphe nucleus*）的区域，该区域位于脑干的后部。它们的作用是改变中缝背核和位于大脑前部的伏隔核之间的交流。Castro 说，“这一发现相当出人意料。”

(6) Nature: 科学家成功绘制出小鼠大脑中数百万个细胞的完整图谱!

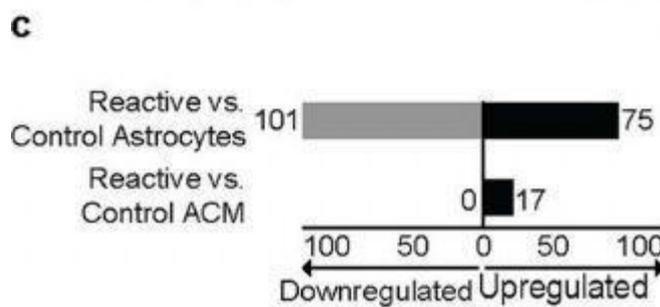
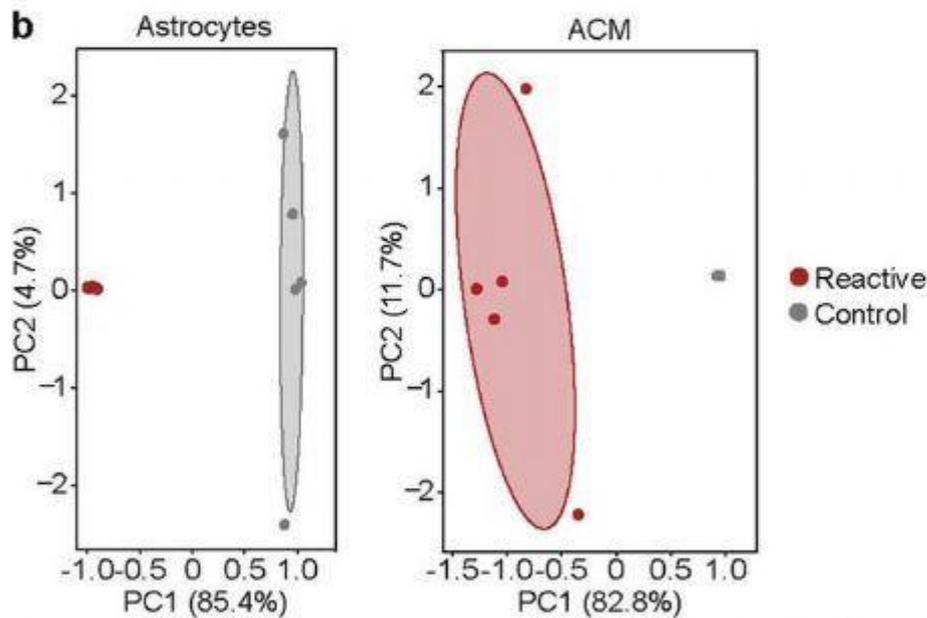
doi: 10.1038/s41586-021-03969-3

全长的 SMART-seq 单细胞 RNA 测序能用于测定基因在同源异构体分辨率下的表达，从而就为识别出不同细胞类型的特定同位素标记成为可能，与空间 RNA 捕获和基因标记方法结合使用就能使得对不同细胞类型的空间解析同源异构体表达的推断成为可能。构建复杂的人类大脑以及大约 1000 亿个单独的神经元图谱并不是一件容易的事情；作为应对这一巨大挑战的“前奏”，研究人员已经从对小鼠大脑的研究来理解大脑中不同的细胞类型以及其之间的关联，并能通过完善技术方法来实现这一目标。

近日，一篇发表在国际杂志 Nature 上题为“*Isoform cell-type specificity in the mouse primary motor cortex*”的研究报告中，来自加州理工学院等机构的科学家们通过研究以一种前所未有的分辨率描述了小鼠大脑中的微小基因组细节，以及如何结合多种类型的基因组学技术来实现这一分析。

该研究是一项名为“通过推进创新性神经技术从而进行大脑研究”倡议计划（**BRAIN** 计划）的一部分，该计划由美国 NIH 提供资助。这篇研究报告中，研究人员重点对小鼠的大脑初级运动皮层进行研究，其是控制小鼠机体运动的关键区域。研究者 Boeshaghi 等人分析了所收集的来自大脑细胞的基因组相互数据，并通过结合三种不同的实验性技术（每种技术都有自己的优势和劣势），研究人员就能详细分析小鼠大脑皮层中脑细胞中的基因表达情况，这些技术的组合能以一种超越其各部分之和的方式发挥了单个技术的优势。

	Astrocytes		ACM	
	Number of significant proteins	Variation in data shown by PCA plots	Number of significant proteins	Variation in data shown by PCA plots
1x	1010	41.8%	112	Plot not generated
2x	409	67.2%	51	82.5%
4x	176	90.1%	17	94.5%
6x	6	99.4%	1	Plot not generated
8x	7	97.5%	0	Plot not generated
10x	707	76.0%	12	89.1%



	Protein	Log ₂ FC	Protein	Log ₂ FC	
Upregulated	C3	33.26	Downregulated	Nupl1	-28.76
	Ass1	32.32		Sc138a3	-28.80
	Nfkb2	32.03		Slc6a1	-28.81
	Gda	31.59		Man2b1	-28.86
	Mpa2l	31.48		Cadm3	-28.98
	Tnfaip2	31.27		Flt1	-29.02
	Steap4	31.20		Enpp5	-29.66
	Icam1	30.43		Osbpl1a	-29.79
	Serping1	30.35		Bcan	-29.85
	Chi311	30.23		Coq6	-29.97

蛋白质质谱数据的主成分分析

图片来源: Guttenplan, K.A., et al. *Nature* (2021). doi: 10.1038/s41586-021-03960-y

(7) Nature: 毒性脂肪酸或是损伤后诱发机体大脑神经元死亡的“罪魁祸首”

doi: 10.1038/s41586-021-03960-y

星形胶质细胞能调节机体中枢神经系统对疾病和损伤的反应，研究人员推测，其还能在神经变性疾病发生过程中主动杀死神经元细胞；近日，一篇发表在国际杂志 Nature 上题为“Neurotoxic reactive astrocytes induce cell death via saturated lipids”的研究报告中，来自斯坦福大学等机构的科学家们通过对啮齿类动物进行研究发现，通常情况下能滋养大脑神经元的细胞在神经元损伤后会释放毒性脂肪酸，这种现象或许是大多数驱动影响大脑功能的疾病背后的关键因素，同时也是衰老过程中大脑细胞自然破碎的原因。

此前研究中，研究者发现，中枢神经系统中的星形胶质细胞或许是帕金森疾病和痴呆症及其它多种神经变性疾病发生过程中细胞死亡背后的罪魁祸首；尽管很多专家认为，这些细胞会释放一种杀死神经元的分子来帮助清理损伤的脑细胞，但关于所释放毒素的身份目前仍然是个谜。这篇研究报告中，研究人员通过研究首次发现，组织损伤会促使星形胶质细胞产生两类脂肪酸，即长链饱和和游离脂肪酸和磷脂酰胆碱，随后这些脂肪酸就会诱发损伤神经元发生细胞死亡，而神经元则是整个神经组织中传递信息的电活性细胞。

研究者指出，当阻断小鼠机体中脂肪酸形成时，75%的神经元就会得以存活，而当脂肪酸被允许形成时，仅有10%的神经元能够存活；早期研究结果表明，当屏蔽星形胶质细胞的攻击时，大脑细胞会继续发挥功能。研究者 Shane Liddelow 博士表示，我们的研究结果表明，星形胶质细胞所产生的毒性脂肪酸或在大脑细胞死亡过程中扮演着关键角色，其或能提供一种新型靶点来帮助开发治疗或预防多种神经变性疾病的新型疗法。

(8) Nature: 追踪毛囊干细胞的起源 doi: 10.1038/s41586-021-03638-5

在一项新的研究中，来自日本理化学研究所的研究人员通过提供一种动态的四维图谱，解释了包括成体毛囊干细胞 (hair follicle stem cell) 在内的各种毛囊细胞的起源和发育，从而解开了毛囊发育的过程。相关研究结果近期发表在 Nature 期刊上，论文标题为“Tracing the origin of hair follicle stem cells”。

像我们身体的其他成体组织一样，毛囊是由成体组织干细胞 (即毛囊干细胞) 再生的。但毛囊干细胞的发育起源在很大程度上没有得到探索，因为缺乏识别和跟踪每个细胞谱系的标志物。

在这项新的研究中，Fujiwara 及其研究团队克服了这个问题。该团队让从小鼠胚胎中提取的皮肤样本在体外进行培养，制作了数天内毛囊发育的延时视频。逆向播放这些视频使他们能够追溯到已发育的毛囊中的细胞命运，并追溯到它们的最早起源。

Fujiwara 团队看到了类似于圆靶（dartboard）的东西。称为基板（placode）的原始毛囊上皮中的细胞根据其未来的命运以同心的方式排列。位于圆靶中心的细胞形成了毛囊的底部，而外边缘的细胞则停留在皮肤表面。

他们还在毛囊发育的不同时间点进行了单细胞基因表达分析，并重建了细胞谱系信息。该分析与成像数据一致，加强了毛囊干细胞起源于早期基板外环的一个特定区域的观点。

多种细胞的增殖导致基板上的二维同心圆环转变为一系列圆柱形隔间，这些隔间的排列就像可伸缩望远镜的组件，这使得这些作者将这种发育过程称为望远镜模型（telescope model）。

(9) Nature: 重大进展！强效化合物 JNJ-A07 可有效抑制登革热病毒复制

doi: 10.1038/s41586-021-03990-6

登革热病毒是一种蚊子传播的病毒，属于一组被称为黄病毒的病毒中的一员，没有有效的药物或疫苗。它所产生的严重症状为其赢得了“断骨热（breakbone fever）”的称号。

在一项新的研究中，来自比利时鲁汶大学、杨森制药公司（Janssen Pharmaceutica）、德国海德堡大学和法国马赛大学的研究人员可能发现了有史以来第一种治疗登革热病毒感染的方法。他们在细胞培养物和小鼠身上的测试表明，一种新发现的强效登革热病毒抑制剂能够有效地解除这种病毒，阻止它的复制并预防疾病。无论是在感染前作为保护措施加以使用还是在感染登革热病毒后作为治疗措施加以使用，这种称为 JNJ-A07 的登革热病毒抑制剂似乎都很有效地抑制这种病毒。相关研究结果于 2021 年 10 月 6 日在线发表在 Nature 期刊上，论文标题为“A pan-serotype dengue virus inhibitor targeting the NS3-NS4B interaction”。

毫不起眼的 JNJ-A07 是通过筛选成千上万种潜在候选化合物而发现的，论文共同通讯作者 Johan Neyts 将这一过程描述为“大海捞针”。事实证明，这种努力是值得的。Neyts 说，它对受感染动物的疗效是史无前例的，即使在病毒复制的高峰期开始治疗，它也具有重要的抗病毒活性。

JNJ-A07 通过靶向登革热病毒中对其复制至关重要的两种蛋白--- NS3 和 NS4B---之间的相互作用而发挥作用。在包括蚊子和人类在内的细胞中进行的测试发现，它对所有四种登革热病毒毒株都有效。

鉴于登革热病毒可以快速进化，这些作者还研究了 JNJ-A07 在这种病毒发生突变时将如何发挥作用。Neyts 说，“在实验室里，在被感染的细胞里，这种病毒花了将近半年的时

间，才获得了对这种化合物治疗的重要的耐药性。鉴于耐药性的障碍如此之高，这在临床上不太可能成为一个问题。”

(10) Nature: 基于 tau 蛋白细丝折叠对人类 tau 蛋白病进行分类

doi: 10.1038/s41586-021-03911-7

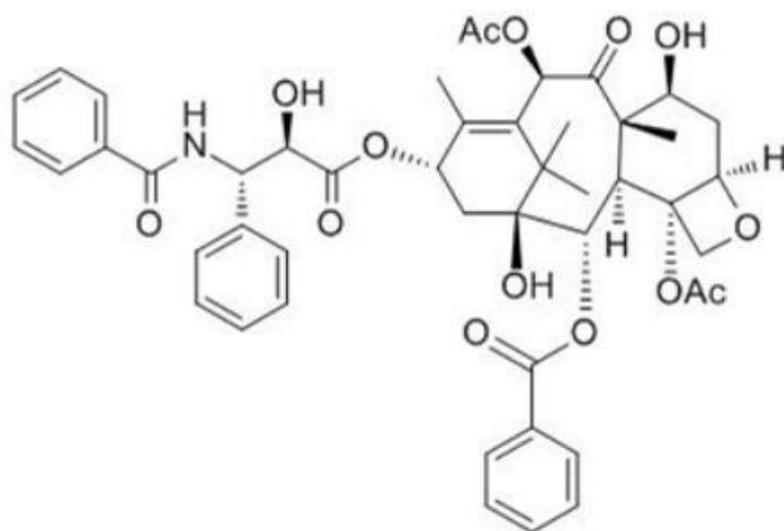
错误折叠的 tau 蛋白在细丝中的异常积累是许多神经退行性疾病的特征---正是因为这个原因，这些神经退行性疾病被统称为 tau 蛋白病 (tauopathy)。英国剑桥医学研究委员会分子生物学实验室的 Michel Goedert 团队和 Sjors Scheres 团队在彼此之间的长期合作中见证了利用低温电镜 (cryo-EM) 解析出阿尔茨海默病、原发性年龄相关性 tau 蛋白病 (primary age-related tauopathy, PART)、慢性创伤性脑病 (chronic traumatic encephalopathy, CTE)、皮克病 (Pick's disease) 和皮质基底节变性 (corticobasal degeneration, CBD) 等 tau 蛋白病中的 tau 蛋白细丝 (tau filament) 结构。

如今，在一项新的研究中，Goedert 团队和 Scheres 团队与来自美国印第安纳大学医学院的长期合作者 Bernardino Ghetti 和来自日本东京都医学科学研究所的 Masato Hasegawa 再次合作，解析出另外八种 tau 蛋白病中的 tau 蛋白细丝结构。他们的研究结果提出了 tau 蛋白病的分层分类，这对未来的诊断和治疗方法有重要的意义。相关研究结果于 2021 年 9 月 29 日在线发表在 Nature 期刊上，论文标题为“Structure-based classification of tauopathies”。

与之前的 tau 蛋白病一样，这些作者使用了神经病理学上证实的人类疾病病例的脑组织，提取出 tau 蛋白细丝，并使用低温电镜解析出它们的结构。在之前研究的疾病基础上，他们如今解析出进行性核上性麻痹 (progressive supranuclear palsy, PSP)、球状胶质 tau 蛋白病 (globular glial tauopathy, GGT)、嗜银颗粒痴呆 (argyrophilic grain disease, AGD)、衰老相关性 tau 星形胶质细胞病 (aging-related tau astrogliopathy, ARTAG)、家族性英国型痴呆 (familial British dementia, FBD)、家族性丹麦型痴呆 (familial Danish dementia, FDD) 以及携带微管相关蛋白 tau 基因 (microtubule-associated protein tau, MAPT) 内含子+3 和+16 突变的遗传性病例中的 tau 蛋白细丝的结构。

4、10 月必看的重磅级研究 Top10

转眼间 10 月份已经接近尾声了，这个月又有哪些亮点研究值得我们深入学习一下呢？小编根据本月新闻的类型、热度和研究领域筛选出了本月的重磅级研究 Top10，与大家一起学习！



紫杉醇化学结构式

(1) Science 子刊：揭示紫杉醇抗癌新机制！染色体不稳定性的乳腺癌对紫杉醇敏感
doi: 10.1126/scitranslmed.abd4811

紫杉醇 (Paclitaxel) 是肿瘤学家常用的一种老的备用药物。然而，在使用该药物治疗的乳腺癌患者中，只有大约一半的患者看到他们的肿瘤缩小或消失，科学家们没有办法知道哪些患者会受益。不过，这种情形可能很快就会改变。在一项新的研究中，美国威斯康星大学麦迪逊分校细胞与再生生物学教授 Beth Weaver 领导的一个研究团队通过对患者样本的分析，发现了乳腺癌的一个关键特征使乳腺癌对紫杉醇治疗变得敏感或抗性，而且这可能被用来帮助识别哪些患者最有可能取得治疗成功。相关研究结果近期发表在 *Science Translational Medicine* 期刊上，论文标题为“Chromosomal instability sensitizes patient breast tumors to multipolar divisions induced by paclitaxel”。

Weaver 说，“这是一个巨大的问题。近一半接受这种药物治疗的患者可能会出现一些相当大的副作用而没有任何治疗效果。”这一发现的关键是在大约一半的乳腺癌中发现的由细胞不正常分裂时发生错误造成的染色体不稳定性。

身体中几乎所有的细胞都会分裂。这是有机体生长和适应的方式。在有丝分裂过程中，初始细胞的遗传物质以染色体的形式在两个相同的子细胞之间平均分配或“分离”。当它不能顺利进行时，染色体分布变得不平衡或“错误分离”，每个子细胞含有不正确数量的遗传物质。这是癌症的一种特征。较低的错误分离率（染色体不稳定性）可以促使细胞开始不受控制地分裂，并导致肿瘤。然而，如果这种错误分离是极端的，它会导致细胞死亡。

这些作者发现表现出高水平染色体不稳定性的乳腺癌患者对紫杉醇更敏感，肿瘤抑制效果更好，这意味着它可能是紫杉醇治疗取得成功的难以捉摸的预测因素。

(2) Nat Med: 科学家阐明肥胖和 2 型糖尿病的神秘关联!

doi: 10.1038/s41591-021-01501-8

众所周知，肥胖会影响机体胰岛素的产生，而且随着时间推移还会增加机体患 2 型糖尿病和多种其它代谢性疾病的风险；近日，一篇发表在国际杂志 Nature Medicine 上题为“Obesity and hyperinsulinemia drive adipocytes to activate a cell cycle program and senescence”的研究报告中，来自瑞典卡罗琳学院等机构的科学家们通过研究揭示了脂肪细胞诱发机体代谢性疾病的原因和分子机制，相关研究结果或会影响科学家们利用当前药物来治疗肥胖合并症的观点。

如今，肥胖症成为了一个迅速增长的全球公共卫生问题，尤其是在儿童和年轻人群中，包括 2 型糖尿病在内的多种代谢性疾病与机体肥胖发生明显相关；为了能够逆转这一趋势，科学家们就需要进行更为深入的研究来揭示脂肪细胞如何在组织和器官中诱发多种有害的影响。当脂肪细胞增大时，其就会开始分泌特殊因子促进脂肪组织产生炎症表现，脂肪细胞的增大与胰岛素耐受性直接相关，而且机体中的细胞对胰岛素并没有产生应有的反应，胰岛素的重要任务时调节机体能量，即葡萄糖，当这一功能受到干扰时（比如胰岛素耐受性），机体发生 2 型糖尿病的风险就会增加。

尽管这种关系已经被建立，但对于脂肪细胞的增大（脂肪细胞肥大）以及促炎性物质的分泌背后的机制，研究人员尚不清楚。如今，本文中，研究人员通过研究发现，在肥胖和胰岛素耐受性背景下，脂肪细胞的细胞活性会发生改变，随着脂肪细胞增加其细胞尺寸，其细胞核的尺寸和细胞核中的 DNA 内容物都会增加。研究者 Qian Li 说道，细胞不分裂但其中 DNA 内容物和细胞尺寸增加（内复制）的过程却在植物和动物中都非常常见，相比之下，这一过程并未在人类脂肪细胞中被描述，而脂肪细胞在其生命周期中的尺寸会增加 200 倍以上。

(3) Sci Rep: 新发现！克罗恩病实际上或是一种脂肪性肠道疾病！

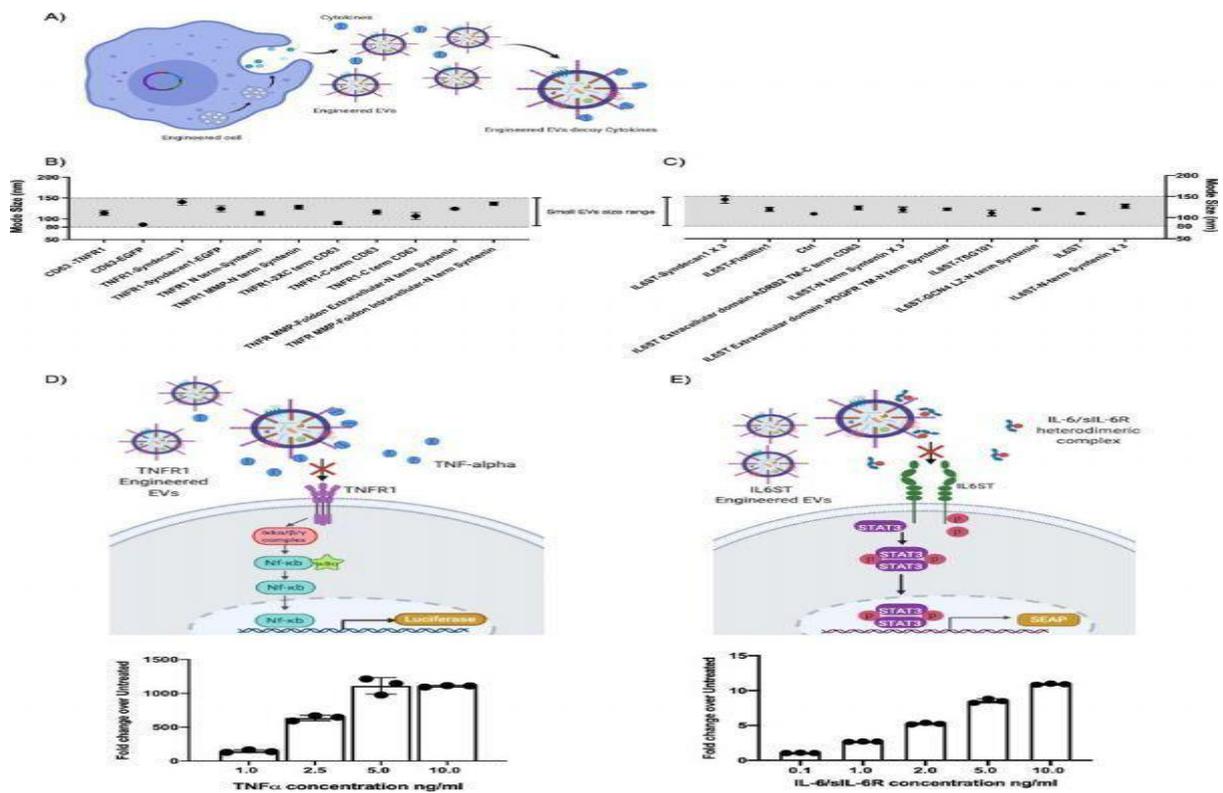
doi: 10.1038/s41598-021-98798-9

克罗恩病（CD）是一种病因不明的衰弱性炎性肠病，近年来其在全球的发病率越来越高，大规模的研究已经确定了女性肥胖或低 BMI 分别与所有年龄段或 8-40 岁人群患克罗恩病的风险有关；对于男性而言，进入成年期后其机体较低的 BMI 与 40 年后克罗恩病发

病风险或溃疡性结肠炎的风险增加有关；机体成分分析结果表明，机体无脂肪组织和高内脏脂肪的组合或能预测不良的克罗恩病患者预后。

近日，一篇发表在国际杂志 *Scientific Reports* 上题为“Adults with Crohn’s disease exhibit elevated gynoid fat and reduced android fat irrespective of disease relapse or remission”的研究报告中，来自利默里克大学等机构的科学家们通过研究揭示了机体脂肪组织和克罗恩病发病之间的直接关联；研究人员首次发现，克罗恩病实际上可能是一种脂肪性肠道疾病。

研究者 Colum Dunne 表示，克罗恩病患者将脂肪整合入机体的方式或与未患克罗恩病的人群不同，其似乎更喜欢将脂肪堆积到机体的下部而非腹部。这篇研究报告中，研究者发现，在肠道组织所处的腹部区域，克罗恩病相关的溃疡或病变以及炎症都与较高的脂肪沉积有关；更简单地说，在机体整体脂肪相对较少的部分，疾病的显示或与肠道周围的脂肪组织有关。



细胞因子诱骗受体对 EV 表面的功能化作用

图片来源: Gupta, D., et al. *Nat Biomed Eng* 5, 1084–1098 (2021). doi: 10.1038/s41551-021-00792-z

(4) Nat Biomed Eng: 利用胞外囊泡或有望帮助治疗人类炎症

doi: 10.1038/s41551-021-00792-z

胞外囊泡 (EVs, Extracellular vesicles) 能够被功能化在细胞表面展示出特定的蛋白质受体, 然而, 表面展示技术通常只会标记一小部分的 EV 群体。科学家们希望能利用这些胞外囊泡来在机体内运输药物; 近日, 一篇发表在国际杂志 Nature Biomedical Engineering 上题为“Amelioration of systemic inflammation via the display of two different decoy protein receptors on extracellular vesicles”的研究报告中, 来自瑞典卡罗琳学院等机构的科学家们通过研究发现, 这些胞外囊泡 (纳米小泡) 能在体内帮助运输蛋白质药物, 从而降低不同疾病所诱发的炎症, 这种技术或在动物模型中展现出了非常有希望的结果。

作为生物信号的运输载体, 胞外囊泡在细胞间的交流过程中非常重要, 其是由细胞所排出的纳米尺寸大小的膜包被的“包裹”, 能将脂肪酸、蛋白质和遗传物质运输到不同的组织中去; 这些微小的小泡结构在体液中自然存在, 其能通过生物屏障 (比如血脑屏障), 并被用作治疗性物质的天然载体, 因此, 胞外囊泡作为潜在的药物如今获得了越来越多的关注。

文章中, 研究人员利用生物分子技术, 在胞外囊泡的膜上涂抹了治疗性的蛋白, 更确切地说, 是能结合炎性物质 TNF- α 和白介素-6 (IL 6) 的受体; TNF- α 和白介素-6 是在诸如多发性硬化症和炎性肠病等炎性状况下在机体中形成的, 其在炎症和随后的组织损伤过程中扮演着关键作用, 这或许就能帮助研究人员开发新型的生物性药物来他通过抑制 TNF- α 和白介素-6 的功能从而减缓机体的炎性反应。

(5) Cell: 被发现近 70 年终于派上用场! 来自土壤中的化合物潮霉素 A 或能有效治疗慢性莱姆病!

doi: 10.1016/j.cell.2021.09.011

多年来, 慢性莱姆病 (Lyme disease) 让临床医生和患者都感到非常沮丧, 其所带来的严重的疾病症状包括慢性疲劳、肌肉和关节疼痛、关节炎或认知困难等, 这种疾病会严重扰乱患者的生活, 而且目前尚无有效的治疗方法。那么到底是否有一种方法能防止急性莱姆病进展为慢性莱姆病呢? 近日, 一篇发表在国际杂志 Cell 上题为“A selective antibiotic for Lyme disease”的研究报告中, 来自美国东北大学等机构的科学家们通过研究发现了一种治疗急性莱姆病的靶向性疗法。

研究者 Kim Lewis 说道, 这种新方法后能有效预防莱姆病的发生和进展; 当患者被诊断为急性莱姆病后, 医生通常会为其开具广谱抗生素予以治疗, 对于大部分患者而言, 抗生素能帮助消灭诱发莱姆病的细菌, 但其并不总是会让患者恢复健康。这或许是因为广谱

抗生素会杀灭患者机体所有的细菌，而并不是诱发莱姆病的细菌。莱姆病是由一种名为伯氏疏螺旋体的细菌所引起，细菌会通过蜱虫叮咬的方式进入人体，肠道中生活着对机体健康有益的肠道菌群，如果其中一部分细菌被清除掉，就会影响患者机体的健康。

此前研究中，研究人员发现，有长期莱姆病症状的患者往往趋向于拥有一种不同于健康人群机体的肠道微生物组；因此，研究者认为，诸如多西环素或阿莫西林等广谱抗生素或许为慢性莱姆病或“疗法后莱姆病”的发生奠定了坚实的基础。于是研究人员开始寻找一种能靶向作用伯氏疏螺旋体的化合物，最终他们发现了一种特定的化合物—潮霉素 A(Hygromycin A)，其是土壤中存在的一种抗菌化合物，最早于 1953 年被科学家们发现，当时科学家们认为该化合物并没有任何效用。

(6) Science: 揭示细胞毒性 T 细胞如何重新装上武器，进行一次又一次的杀戮

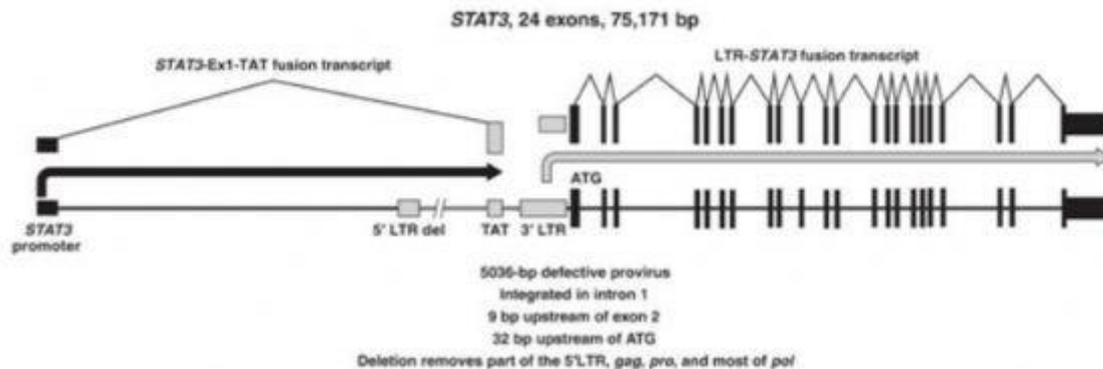
doi: 10.1126/science.abe9977

细胞毒性 T 细胞 (CTL) 是免疫系统中的重要细胞，能够识别并摧毁癌细胞和受到病毒感染细胞。这种杀伤性是由专门的溶细胞蛋白---包括穿孔蛋白和颗粒酶 B---的释放所介导的，这些溶细胞蛋白来自储存的分泌颗粒。使 CTL 成为特别有效的杀手的一个特点是它们能够进行持续的、连续的杀伤，单个 CTL 攻击多个目标，一个接一个地攻击。尽管线粒体质量与 CTL 抗肿瘤活性相关，但 CTL 表现出对糖酵解的依赖性增加，这表明对线粒体呼吸的依赖性降低。在 CTL 寻找、识别和杀伤它们的目标时，线粒体是否、如何或为何做出贡献，目前还不是很清楚。

USP30 (ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 30, 泛素羧基末端水解酶 30) 是一种已知可抑制线粒体自噬的去泛素酶，在对单基因缺失小鼠的大规模筛选中被确定为 CTL 杀伤性的调节因子。这些结果表明线粒体可能在 CTL 生物学特性中发挥了一种以前未被重视的作用。因此，在一项新的研究中，来自英国剑桥大学和邓迪大学的研究人员获得了来自 USP30 缺陷小鼠的 CTL，以研究这种缺陷的性质，并了解它如何影响 CTL 的杀伤性。相关研究结果发表在 2021 年 10 月 15 日的 Science 期刊上，论文标题为“Mitochondrial translation is required for sustained killing by cytotoxic T cells”。

USP30 缺陷小鼠的 T 细胞发育不受影响。然而，一旦遭受激活，CD8+T 细胞产生的 CTL 具有急性线粒体损失和杀伤力受损。USP30 缺陷的 CTL 的细胞毒性随着时间的推移而减弱，表明其持续杀伤力有缺陷。尽管 Usp30^{-/-} CTL 失去了线粒体并降低了氧化磷酸化，但是它们的迁移能力、信号传递和分泌---这些都是 CTL 杀伤性所需的---都是完整的。然而，这些作者发现 Usp30^{-/-} CTL 的分泌颗粒大小减少，新合成的关键溶细胞蛋白---穿孔蛋白和

颗粒酶 B---的中间产物也减少。这表明在蛋白从头合成过程中存在内在的缺陷，而这种蛋白从头合成正是持续杀伤所必需的。



两种融合 mRNA---STAT3-Tat 和 3'LTR-STAT3---的表达

图片来源: *Science Advances*, 2021, doi:10.1126/sciadv.abi8795

(7) Science 子刊: 破解 HIV 直接导致一种罕见癌症之谜

doi: 10.1126/sciadv.abi8795

近十年来,科学家们已经知道 HIV 将自己整合到有可能导致癌症的细胞的基因组中。当这种情况发生在感染其他逆转录病毒的动物身上时,这些动物往往会患上癌症。但是,令人费解和幸运的是,这并不经常发生在 HIV 感染者身上。

在一项新的研究中,来自美国国家癌症研究所和匹兹堡大学医学院的研究人员指出,他们发现了为何医生没有在 HIV 感染者中观察到较高的 T 细胞淋巴瘤发病率。相关研究结果发表在 2021 年 10 月 13 日的 *Science Advances* 期刊上,论文标题为“Insertional activation of STAT3 and LCK by HIV-1 proviruses in T cell lymphomas”。

论文共同第一作者、匹兹堡大学的 John Mellors 博士说,“我们似乎解释了为什么 HIV 很少成为癌症的直接原因的一些谜团。我们的研究显示, HIV 感染者需要一系列非常不寻常的事件,包括 HIV 变化和人类基因的额外突变,才能患上淋巴瘤。临床医生应该始终对他们的患者进行癌症筛查,作为常规保健的一部分,但 HIV 感染者不需要担心他们将不可避免地患上淋巴瘤。”

当 HIV 进入人体时,它寻找 T 细胞并将它的基因序列插入细胞的 DNA 中。这有效地劫持了通常在体内巡逻以寻找外来病原体的 T 细胞,从而指示它们产生更多的 HIV。

以前的研究已发现, HIV 可以将它自己插入到 T 细胞的遗传密码中,促使这些受感染的细胞成长为大型的、非癌症的克隆,在某些情况下,这些克隆可以携带完整的、具有传染性的 HIV 前病毒 (provirus, 即病毒基因组整合进宿主细胞 DNA 的 HIV)。这类克隆被

称为“复制性克隆（repliclone）”，因为它们携带有复制能力的 HIV 前病毒。诱导复制性克隆的生长并不一定是这种病毒的目标；这只是 HIV 前病毒碰巧插入 T 细胞遗传密码的结果。

（8）BMJ：大量摄入坚果、种子和植物油或能降低机体全因死亡风险、心血管疾病和冠心病风险 doi: 10.1136/bmj.n2213

此前，研究人员并不清楚饮食中的 α -亚麻酸（ALA）的摄入量和组织生物标志物与全因死亡率、心血管疾病（CVD）和癌症死亡风险之间的关联；近日，一篇发表在国际杂志 BMJ 上题为“Dietary intake and biomarkers of alpha linolenic acid and risk of all cause, cardiovascular, and cancer mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies”的研究报告中，来自德黑兰医科大学等机构的科学家们通过研究发现，大量摄入 α -亚麻酸（主要存在于坚果、种子和植物油中）或与人群全因死亡风险降低有关，尤其是心脏病和心血管疾病。

较高的 ALA 摄入与癌症死亡风险轻微增加有关，但研究人员认为后期还需要进一步研究才能证实这一点；ALA 是一类存在于植物中的 Ω -3 多不饱和脂肪酸，比如大豆、坚果、菜籽油和亚麻籽等。此前研究结果表明，大量摄入 ALA 或与人群患致死性冠心病风险降低有关，但其它针对 ALA 与死亡风险之间关联的研究所得到的结果并不确定。

为了解决这种不确定性，这篇研究报告中，研究人员汇总并分析了在 1991 年至 2021 年间发表的 41 篇研究报告，这些研究报告分析了 ALA 与人群全因死亡率、心血管疾病和癌症风险之间的关联；这些研究共纳入了 18-98 岁之间的 12 万名参与者，其均接受了 2-32 年的跟踪监测，研究人员还考虑了参与者的年龄、体重、吸烟状况、饮酒和体育锻炼情况等。在彻底评估了每项研究的偏见之后，研究人员发现，大量摄入 ALA 与参与者全因死亡风险、心血管疾病和冠心病风险降低 10%、8%和 11%分别有关。

这相当于每 1 万人每年因各种原因死亡的人数减少 113 人，心血管疾病死亡的人数减少 33 人以及冠心病死亡的人数减少 23 人。然而，大量摄入 ALA 与癌症死亡风险稍微增加有关，最高水平摄入 ALA 与最低水平摄入 ALA 相比，多了 63 例癌症死亡病例。研究者表示，饮食中 ALA 的摄入与人群心血管疾病死亡率之间存在剂量反应关系，比如，每天每增加 1g ALA 的摄入（相当于 1 汤匙菜籽油或 0.5 盎司的核桃油）或与机体心血管疾病死亡风险降低 5%相关。

(9) 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。

这项研究是在六个月前进行的，当时 SARS-CoV-2 的 Beta 变体是一个主要问题。这些作者把重点放在 Beta 变体上，因为根据这些作者的说法，它一直显示出最大的抗中和抗体能力，这可能是通过降低疫苗的有效性来实现的。这些作者指出，虽然 SARS-CoV-2 的 Delta 变体已经成为美国的主要病毒变体，但由于它的高传播性，它只有中等的抗中和能力。

(10) mBio: 重磅！科学家们开发出了一种新型全寄生虫疫苗 或有望提供广谱的抗疟效果！ doi: 10.1128/mBio.02657-21

疟原虫的感染如今仍然是一个全球公众所面临的主要健康问题，尽管当前的控制措施在国区 0 年里让疟疾的发病率和死亡率大幅下降，但如果要朝着消除疟疾的方向努力，研究人员或许还需要额外的工具。疟疾疫苗的研究重点关注的是亚单位疫苗，然而，最近研究人员对全寄生虫疫苗（whole-parasite vaccines）研究的兴趣非常浓厚，全寄生虫疫苗能为机体免疫系统提供广泛的抗原谱，并能限制抗原多态性和免疫反应遗传限制的影响。

近日，一篇发表在国际杂志 mBio 上题为“Development and Evaluation of a Cryopreserved Whole-Parasite Vaccine in a Rodent Model of Blood-Stage Malaria”的研究报告中，来自格里菲斯大学等机构的科学家们通过研究在开发抗击疟疾的新型疫苗研究上又迈出了重大一步，文章中，研究人员开发出了一种能够冻干的广谱疟疾疫苗，其非常适合于在疟疾流行的国家中使用。

研究者表示，他们开发出了一种能针对血液中各阶段疟原虫的全寄生虫疫苗；这种优化后的疫苗结合了杀灭的血液阶段的疟原虫、脂质和额外的合成性化合物，其能增强疫苗所引起的机体免疫反应。在临床前研究中，研究者发现，这种新型疫苗能通过刺激机体免疫系统的细胞军团（T 细胞和炎性细胞因子）来杀灭疟原虫，从而诱导机体产生抵御疟原虫的强大保护力。这或许是整个寄生虫疫苗研究的重大进展，而且这种新型疫苗还能被冻成干粉而不失活性。

研究者表示，这在此前开发的任何全寄生虫疫苗中都没有实现过，而且还是通过利用一种合成性的基于脂质的膜来取代通常会包围寄生虫的红细胞膜来实现的；尽管不可能实现冻干并仍然保持人类红细胞，但却有可能在这些合成膜中冻干寄生虫，试想一下，我们只需要加入生理盐水溶解冻干粉，然后再注射到人体内就能帮助抵御疟原虫的入侵，这或许会极大地促进这一新型疫苗在疟疾流行地区的应用。

5、PNAS：临床前研究表明阻断蛋白 **Bach1** 可延缓帕金森病中的脑细胞退化

帕金森病（PD）是最常见的神经退行性运动障碍，困扰着全世界 1000 多万人和美国 100 多万人。虽然帕金森病没有治愈方法，但是目前的疗法侧重于治疗运动症状，未能扭转甚至解决潜在的神经损伤。在一项新的研究中，来自美国南卡罗来纳医科大学的研究人员发现了调节蛋白 **Bach1** 在 PD 中的新作用。他们发现 **Bach1** 的水平在死后受 PD 影响的大脑中有所增加，而且缺乏 **Bach1** 的脑细胞免受 PD 中积累的神经损伤。他们与 vTv 治疗公司（vTv Therapeutics，下称 vTv 公司）合作，发现了一种名为 HPPE 的强效 **Bach1** 抑制剂，在疾病症状出现之前或之后给送这种抑制剂可保护脑细胞免受炎症和有毒氧化应激的积累。相关研究结果于 2021 年 10 月 25 日发表在 PNAS 期刊上，论文标题为“**Bach1 derepression is neuroprotective in a mouse model of Parkinson's disease**”。

南卡罗来纳医科大学医学院儿科教授 Bobby Thomas 博士说，“这是第一个证据表明 **Bach1** 在 PD 中失调。”

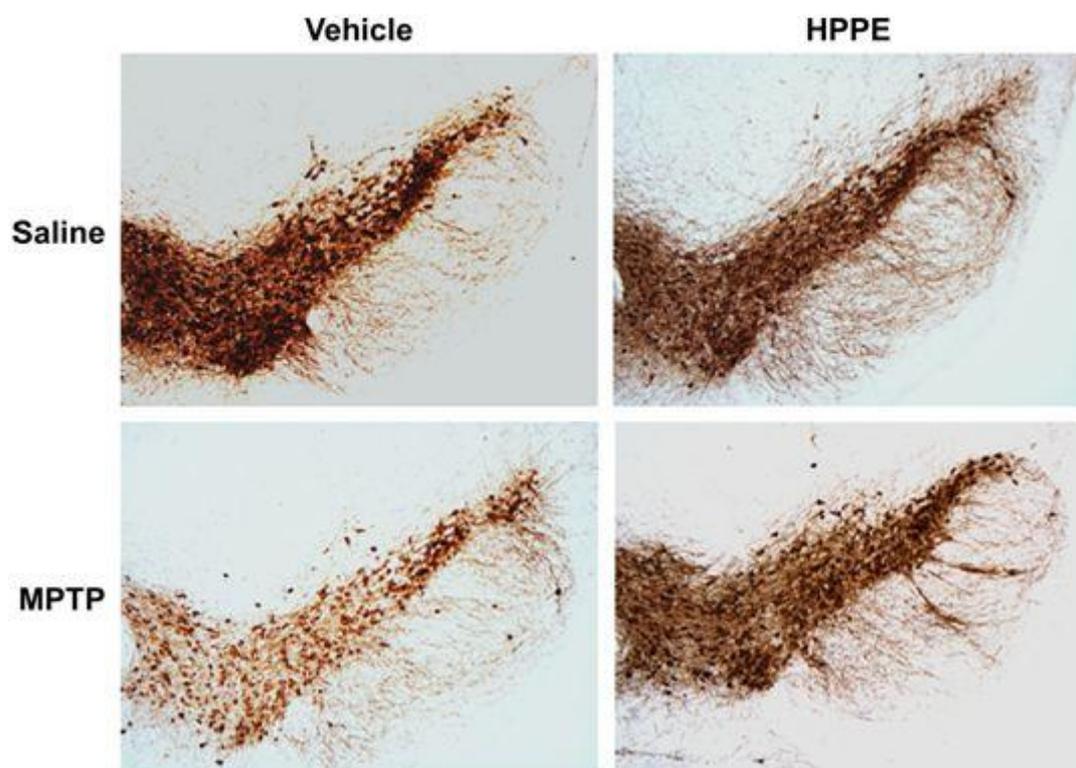
在 PD 中，随着这种疾病的进展，产生化学信使多巴胺的脑细胞开始死亡，导致震颤和其他运动功能的破坏。此外，随着我们的年龄增长，神经元通过炎症和有毒氧化应激的积累而受损。

有许多基因可以对抗这些破坏性的途径，其中的许多是由两个关键蛋白---Nrf2 和 **Bach1**---控制的。Nrf2 的功能是开启 250 多个基因的表达，这些基因参与保护脑细胞免受这些应激源（stressors）的影响。相反，**Bach1** 阻止这些基因被激活。

Thomas 实验室发现，Bach1 的水平在 PD 患者的尸检大脑中以及基于毒素的临床前 PD 模型中有所增加，这表明高水平的 Bach1 可能有助于 PD 病理生理学。为了证实这一点，这些作者在一种 PD 小鼠模型中剔除了 Bach1，并显示产生多巴胺的神经元受到保护，免受一些破坏性应激途径的影响。

为了确定 Bach1 的缺失如何保护神经元免受累积应激的影响，他们分析了 Bach1 剔除的小鼠大脑的整个基因组，并查看了哪些基因被激活。

Thomas 说，“我们发现 Bach1 不仅抑制受 Nrf2 控制的保护性基因的表达，而且它还调节许多不受 Nrf2 直接调节的其他基因的表达。因此，除了激活 Nrf2 之外，抑制 Bach1 还有其他好处。理想情况下，你会想要一种抑制 Bach1 并同时激活 Nrf2 的药物。”



在基于神经毒素的 PD 模型中，产生多巴胺的脑细胞（染色成棕色）受到 HPPE 保护

图片来自 PNAS, 2021, doi:10.1073/pnas.2111643118

为此，Thomas 与位于北卡罗来纳州的 vTv 公司合作，开发 Bach1 抑制剂。利用其专有的 TTP 转化技术平台，vTv 公司发现了几种潜在的候选药物，并由 Thomas 进行了验证。在体外模型中，热门的候选药物 HPPE 作为一种卓越的 Bach1 抑制剂发挥作用。重要的是，HPPE 也是 Nrf2 的强效激活剂。

因此，使用 HPPE 的药物干预提供了让 Nrf2 保持稳定和抑制 Bach1 的双重好处。但是，HPPE 在临床前 PD 小鼠模型中如何发挥作用？

在基于神经毒素的 PD 小鼠模型中测试了 HPPE 的有效性。在疾病诱发前或疾病症状出现后给予 HPPE，可以减轻毒素诱发的 PD 症状。进一步的分析表明，HPPE 通过开启抗氧化基因和关闭促炎基因来保护神经元免受破坏性途径的影响。

有趣的是，HPPE 在保护神经元方面比目前美国食品药品监督管理局（FDA）批准的诸如 T ecfidera（富马酸二甲酯）之类的 Nrf2 激活剂的效果更好。目前的激活剂具有亲电功能---它们永久地与蛋白结合并对其进行修饰，这可导致细胞毒性或激活免疫系统，并且有许多副作用。

Thomas 说，“这项研究最有趣的方面是，Bach1 抑制剂是一种非亲电物，所以它不像 FDA 批准的 Nrf2 激活剂那样发挥作用。由于这种差异，希望 HPPE 不会表现出那么多的副作用。”

破坏 Bach1 和同时激活 Nrf2 显然为使用 HPPE 作为 PD 的潜在治疗方法提供了坚实的基础。但有几个问题仍未得到解答。虽然在 PD 小鼠模型中使用 HPPE 的急性治疗没有观察到副作用，但向前推进的一个关键目标是确定长期使用 HPPE 会产生什么影响（如果有的话）。另一个关键问题是，在更多的慢性 PD 模型、大脑中的其他细胞类型和潜在的其他痴呆症中，调控这一途径的好处。

Thomas 说，“只要抗炎途径或线粒体功能障碍受到损伤，这一途径就可能是有益的。我认为任何具有这类病因的疾病都会从调控这一途径中受益。”

原文出处：Bach1 derepression is neuroprotective in a mouse model of Parkinson's disease. PNAS, 2021, doi:10.1073/pnas.2111643118.

科研动态

如何有效地与期刊编辑进行沟通?

可能有许多原因使您需要与期刊编辑通信，但是，期刊编辑通常是业内知名人士，可以想象他们有多忙，与他们通信似乎有点让人望而生畏。

然而，实际上，沟通，包括与作者的通信，对任何编辑而言都是日常工作。只要遵循一些基本的通信规则，就没有什么好害怕的。

(1) 什么时候可以给期刊编辑写信?

- 提交的稿件有改动（包括作者信息的变更）。
- 论文似乎被系统“卡住”了。具体情况取决于期刊，但如果您提交的论文一直处于编辑部审稿过程的某个阶段，如“等待编辑决定”，达到两周或两周以上，那么这时联系编辑一般被认为是合情合理的。

- 论文进入同行评议阶段超过六周。这个时间也是因期刊而异，但根据行业标准，论文从提交到出版通常是 90 天左右。可以先查询一下投稿期刊的出版周期，并相应地调整咨询的时间。

- 希望反驳编辑对论文的决定或者提出上诉。
- 对同行评审过程有疑问或担忧。

(2) 应该如何与编辑通信?

如果确定联系期刊编辑的时机已经成熟，那么下一步就是写信，绝大多数的沟通都是以书面形式进行的。要像称呼任何其他专业人士一样称呼编辑，同时，保持礼貌和直截了当很重要。和您一样，期刊编辑很忙，所以要尊重他们的时间。

为了提高得到理想答案的可能性，可以考虑在提出问题的同时，附带一些资源信息。例如，如果您的论文被系统卡住了，或者同行评审经过了相当长的时间，那么在提出疑问的同时可以建议几位审稿人。这样不仅可以避免显得过于草率，而且如果确实存在问题，您也提供了一个潜在的解决方案。

如果您的问题比较复杂，比如是对编辑的决定提出异议，就应该花点时间坐下来起草一封反驳信。您可以不同意同行审稿人或编辑的意见，但必须以专业、有礼貌的方式表达出来。

无论通信原因是什么，记得保持正式、专业和尊重的态度。清晰、简洁的信件能加快

双方的沟通进程。查看作者指南，确保您是遵循期刊指南进行沟通，并且，如果需要，向同事、导师或同行寻求建议。

临床药物

1、白癜风首个药物疗法！Opzelura 乳膏剂欧盟进入审查：首个外用 JAK 抑制剂，显著改善面部&全身皮损复色！

Opzelura(ruxolitinib, 芦可替尼)乳膏剂)将成为第一个治疗白癜风进行皮损复色的药物。

2021 年 10 月 28 日讯 /生物谷 BIOON/ --Incyte 公司近日宣布，欧洲药品管理局(EMA)已受理 ruxolitinib (芦可替尼) 乳膏剂，这是一款非甾体、抗炎、外用 JAK 抑制剂，用于成人和青少年（年龄>12 岁）患者，治疗面部受累的非节段型白癜风（vitiligo）。EMA 即将启动 MAA 的正式审查程序。如果获得批准，ruxolitinib 乳膏剂将成为第一个也是唯一一个用于治疗白癜风进行皮损复色（repigmentation）的药物。

ruxolitinib 乳膏剂是 Incyte 公司选择性 Janus 激酶 1 和 Janus 激酶 2 (JAK1/JAK2) 抑制剂 ruxolitinib 的专利配方制剂，专为局部应用而设计。Incyte 拥有开发和商业化 ruxolitinib 乳膏剂的全球权利。目前，ruxolitinib 乳膏剂正处于 3 期临床开发：（1）用于治疗轻度至中度特应性皮炎（TRuE-AD 项目）；（2）用于治疗青少年和成人白癜风（TRuE-V 项目）。

2021 年 9 月，美国 FDA 批准 Opzelura（ruxolitinib 乳膏剂），用于短期和非持续性慢性治疗接受外用处方疗法未能充分控制病情或当这些疗法不可取、非免疫功能低下的轻度至中度特应性皮炎（AD）青少年（年龄≥12 岁）和成人患者。

值得一提的是，Opzelura 是美国 FDA 批准的第一个也是唯一一个外用 JAK 抑制剂。研究表明，JAK-STAT 通路的失调导致了 AD 的关键特征，如瘙痒、炎症、皮肤屏障功能障碍。在 3 期临床研究中，Opzelura 治疗显著减少了与 AD 相关的皮肤炎症和瘙痒。而减少瘙痒可潜在地改善 AD 患者的关键疾病相关和生活质量结果。

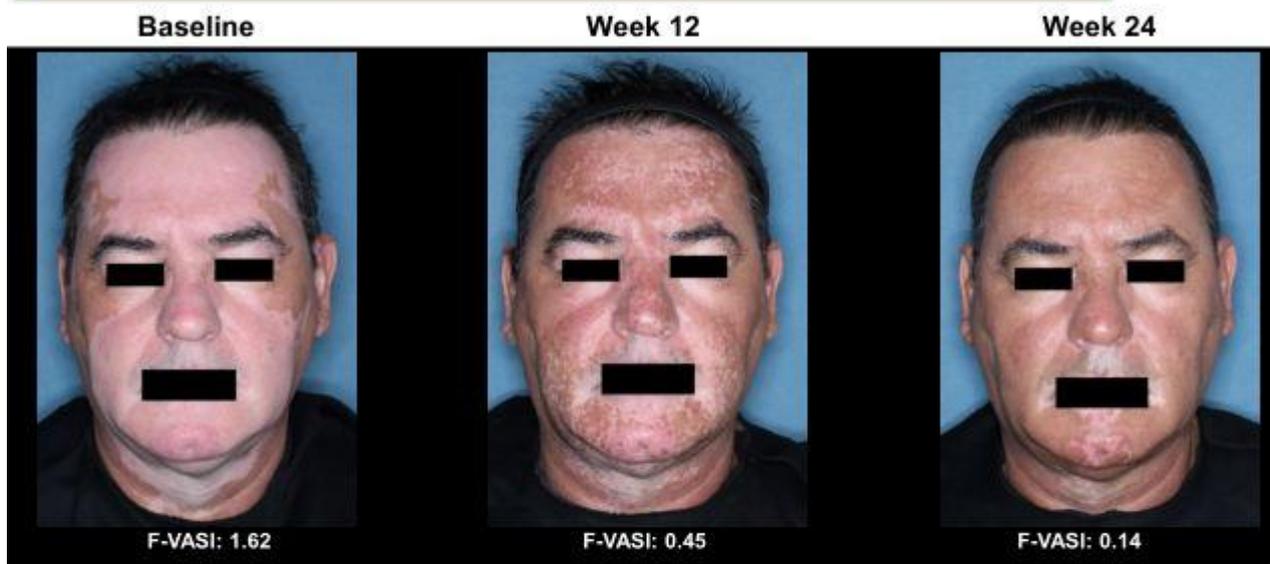


白癜风是一种慢性自身免疫性疾病，其特征是皮肤色素脱失，这是由产色素细胞——黑素细胞（melanocyte）丢失引起的一种皮肤病，常影响美容美观。白癜风影响全球约0.5%-2.0%的人口，目前还没有美国 FDA 或欧盟 EMA 批准治疗白癜风的药物治疗。该病可发生在任何年龄，虽然许多白癜风患者会在 20 岁之前经历初步症状。

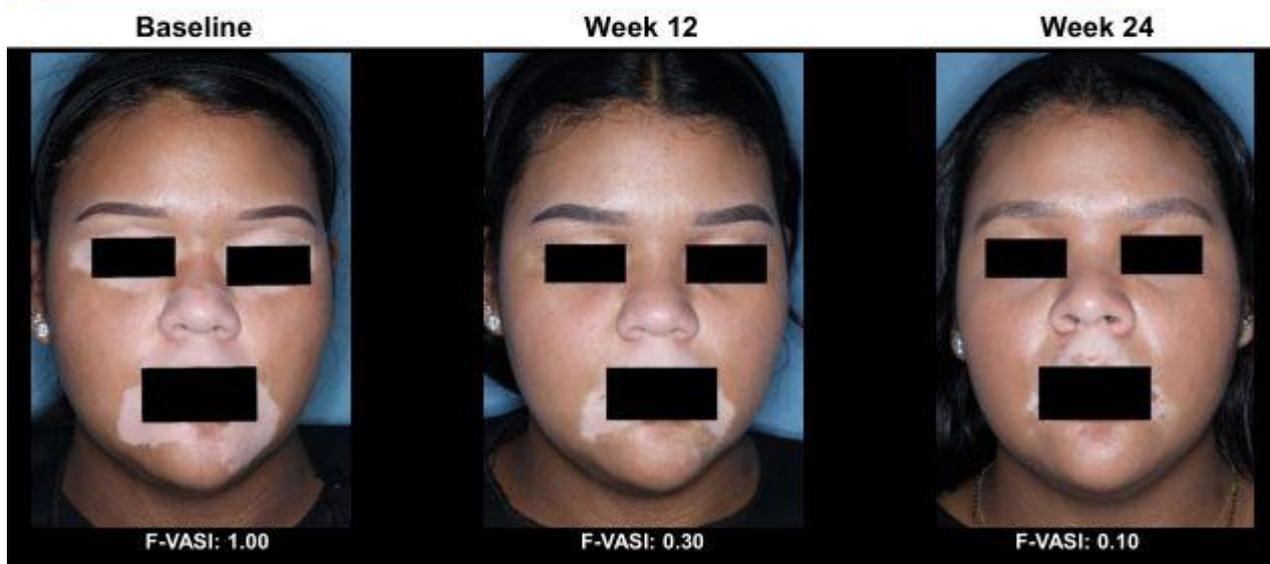
ruxolitinib 乳膏剂治疗白癜风的 MAA，基于关键 3 期 TRuE-V 临床试验项目的结果。数据显示，该项目中 2 项 3 期临床研究均达到主要终点和关键次要终点：治疗 24 周后，与赋形剂乳膏剂治疗组相比，ruxolitinib 乳膏剂治疗组患者面部和全身皮损复色有显著改善。该项目中，ruxolitinib 乳膏剂用药 24 周没有报告临床上显著的用药部位反应，总体安全性良好。（具体结果详见：EADV 2021: Incyte Presentations）

Incyte 执行副总裁、欧洲总经理 Jonathan Dickinson 表示：“EMA 对 ruxolitinib 乳膏剂 MAA 的受理，标志着白癜风患者群体的一个重要里程碑，对他们来说，日常生活通常会受到重大影响，目前治疗选择很有限。我们致力于倾听患者群体的意见，以了解我们如何帮助满足未满足的需求，并支持医疗保健提供者更好地管理这一具有挑战性的疾病。我们期待着与监管机构合作，以期尽快将这一新的潜在疗法带给符合资格的患者。”

Clinical Images Showing F-VASI Response 1.5% Ruxolitinib Cream BID



Clinical Images Showing F-VASI Response 1.5% Ruxolitinib Cream BID



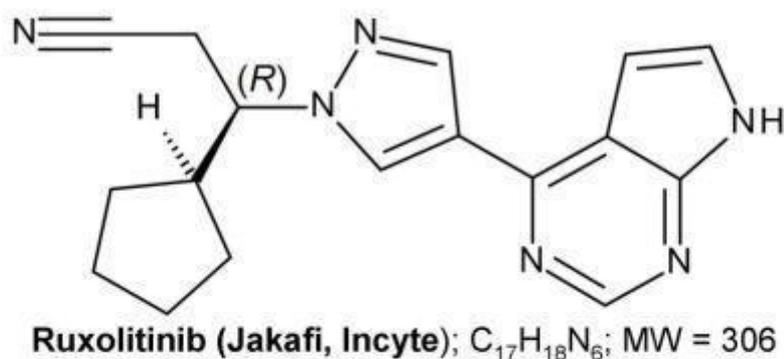
Opzelura (ruxolitinib 乳膏剂) 治疗 24 周效果

TRuE-V 项目包括 2 项 3 期研究 TRuE-V1(NCT04052425)和 TRuE-V2(NCT04057573), 在青少年和成人 (≥ 12 岁) 白癜风患者中开展, 每项研究入组了大约 300 例诊断为非节段型白癜风 (non-segmental vitiligo, NSV) 且有色素脱失区域的患者, 目的是评估 ruxolitinib 乳膏剂作为单药疗法的疗效和安全性。研究中, 患者被随机分为 2 组, 接受 1.5% ruxolitinib 乳膏剂每日 2 次 (BID) 或赋形剂对照乳膏剂 BID, 进行为期 24 周的双盲期治疗。成功完

成基线检查和第 24 周评估的患者，包括在双盲期接受赋形剂对照乳膏剂的患者，进入扩展期，给予 1.5% ruxolitinib 乳膏剂 BID 治疗 28 周。

结果显示，TRuE-V1 和 TRuE-V2 均达到了主要终点（2 项研究均 $p < 0.0001$ ）：数据显示，在治疗第 24 周，与赋形剂对照乳膏剂 BID 治疗组相比，1.5% ruxolitinib 乳膏剂 BID 治疗组有显著更高比例的患者实现面部白癜风区域评分指数（F-VASI）较基线改善 $\geq 75\%$ （F-VASI75）。

此外，这 2 项研究也达到了关键次要终点，包括：第 24 周 F-VASI 较基线改善的百分比，第 24 周达到 F-VASI50（较基线改善 $\geq 50\%$ ）、F-VASI90（较基线改善 $\geq 90\%$ ）、全身白癜风区域评分指数（T-VASI）较基线改善 $\geq 50\%$ （T-VASI50）的患者比例，第 24 周达到白癜风显著性量表（VNS）得分为 4 分（不那么引人注目）或 5 分（不再引人注目）的患者比例，患者报告结果。ruxolitinib 乳膏剂的总体疗效和安全性与之前报道的 2 期研究数据一致，没有观察到新的安全信号。2 项研究的长期疗效和安全性部分将按计划继续进行。



ruxolitinib 是 Incyte 公司口服药物 Jakafi 的活性药物成分，该药在美国已批准 3 个适应症：（1）治疗对巯基尿应答不足或不耐受的的红细胞增多症（PV）成人患者；（2）治疗中高危骨髓纤维化（MF）成人患者，包括原发性 MF、PV 后 MF、原发性血小板增多症后 MF；（3）治疗类固醇难治性急性移植物抗宿主病（GVHD）患者。其中，第三个适应症

于 2019 年 5 月获 FDA 批准,是首个获批治疗个适应症的药物。Jakafi 由 Incyte 在美国销售,诺华在美国以外市场以 Jakavi 品牌名销售。

目前, Concert 公司也正在开发采用氙化学技术修饰的 ruxolitinib 分子——CTP-543,在 II 期临床研究中,治疗斑秃展现出强劲疗效。斑秃是一种自身免疫性疾病,导致局部或完全脱发。ruxolitinib 的氙化学修饰可以改变其人体药代动力学,从而增强其作为斑秃治疗的用途。在美国, FDA 已授予 CTP-543 治疗斑秃的快速通道地位。(生物谷 Bion.com)

原文出处: Incyte Announces the Validation of the European Marketing Authorization Application for Ruxolitinib Cream in Vitiligo

2、晚期帕金森病(PD)新药!艾伯维 ABBV-951 头对头 3 期研究成功:疗效显著优于口服左旋多巴/卡比多巴!



艾伯维 (AbbVie) 近日公布了头对头优势比较 3 期 M15-736 研究 (NCT04380142) 的阳性数据。这是一项随机、双盲、双模拟、阳性药物对照研究,在晚期帕金森病 (PD) 患者中开展,这些患者被随机分为 2 组,一组接受连续 24 小时/天皮下输注 ABBV-951 (foslevodopa/foscarbidopa),另一组接受口服 levodopa/carbidopa (左旋多巴/卡比多巴, LD/CD),治疗 12 周。研究的主要终点:根据帕金森病日记 (PD Diary) 评估的运动状态,治疗 12 周后,无令人烦恼的运动障碍 (不自主运动) 的“ON”时间 (小时) 相对基线的增加。

ABBV-951 是一种左旋多巴前药 (foslevodopa) 和卡比多巴前药 (foscarbidopa) 的持续皮下输注溶液,正被研究用于治疗运动症状不受口服药物控制的晚期 PD 患者。

结果显示,该研究达到了主要终点: ABBV-951 在减少晚期 PD 患者运动波动方面在统计学上优于口服 LD/CD。具体数据为:在治疗 12 周, ABBV-951 治疗组“ON”时间增加 2.72

小时，而口服 LD/CD 治疗组增加 0.97 小时 ($p=0.0083$)。ABBV-951 治疗组早在第一周就观察到“ON”时间的改善，并持续至第 12 周。

此外，还观察到平均每日标准化“OFF”时间从基线有相似模式的改善。与口服 LD/CD 治疗组相比，ABBV-951 治疗组早在第一周就观察到“OFF”时间的改善，并持续至第 12 周。具体数据为：治疗 12 周后，ABBV-951 治疗组“OFF”时间减少了 2.75 小时，而口服 LD/CD 治疗组减少 0.96 小时 ($p=0.0054$)。

该研究中，ABBV-951 组报告的大多数不良事件 (AE) 为非严重和轻中度。严重不良事件的发生率，在 ABBV-951 组和口服 LD/CD 组分别为 8%和 6%。口服 LD/CD 组有一名患者因治疗期不良事件 (TEAE) 导致死亡，而 ABBV-951 组没有发生死亡。ABBV-951 组报告的最常见不良事件 ($\geq 5\%$) 为输液部位不良事件 (红斑、疼痛、蜂窝织炎、水肿、瘀伤、出血、结节、硬结、感染和瘙痒)、运动障碍、“ON”和“OFF”现象、跌倒、幻觉 (包括视觉幻觉)、平衡紊乱、便秘、外周肿胀。ABBV-951 组输液部位不良事件的发生率高于口服 LD/CD 组，且大多数为非严重、轻度至中度，经治疗或未经治疗均已缓解，无一导致系统性并发症。ABBV-951 组的幻觉和精神病不良事件发生率高于口服 LD/CD 组。这些不良事件的严重程度为轻度至中度。与口服 LD/CD 组相比，ABBV-951 组的跌倒和相关伤害发生率较低。不良事件导致 ABBV-951 组 21.6%的患者、口服 LD/CD 组 1.5%的患者停止研究治疗。

该研究的结果，将构成 ABBV-951 全球监管申请的关键组成部分。详细数据将在未来召开的医学会议上公布，或提交同行评审的期刊上发表。艾伯维副主席兼总裁 Michael Severino 表示：“帕金森病是一种进行性的、不可逆的神经系统疾病，具有使人衰弱的症状，可使日常生活充满挑战。我们致力于满足患者的持续需求，这些结果突出了 ABBV-951 有潜力为晚期帕金森病患者提供一种替代治疗选择，我们对此感到鼓舞。”

原文出处：AbbVie Announces ABBV-951 (Foslevodopa/Foscarbidopa) Showed Improvement in Controlling Motor Fluctuations Compared to Oral Levodopa/Carbidopa Medication in Pivotal Phase 3 Trial in Patients with Advanced Parkinson's Disease